

维生素 D 临床应用研究新进展

李晓云, 王世玉 综述, 严汝庆 审校

(广西壮族自治区贺州市人民医院药学部 542899)

[摘要] 维生素 D(VitD) 是人体必需的营养素, 是钙平衡的最重要生物调节因子之一。流行病学调查表明: 人体 VitD 水平的不足已成为全球问题。VitD 不仅可以调节钙、磷的代谢, 还参与细胞增殖、分化和免疫系统的调节, 在许多疾病发生和发展过程中扮演着重要的角色。近年来研究发现: VitD 水平与免疫功能、糖尿病、神经系统疾病、心血管疾病、肿瘤、肝脏疾病、妇科疾病等密切相关, VitD 缺乏或不足, 可导致多种慢性疾病的发生和发展。

[关键词] 维生素 D; 慢性疾病; 临床研究

[中图分类号] R969.3

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2018)21-2844-02

维生素 D(Vitamin D, VitD) 是维持人体健康必需的脂溶性维生素, 是钙平衡的最重要生物调节因子之一。临床研究发现 VitD 不仅可以调节钙、磷的代谢, 还作用于其他很多器官, 如心脏、肌肉、大脑、造血和免疫器官, 参与细胞增殖、分化和免疫系统的调节, 并在很多疾病发生和发展过程中扮演着重要的角色, 如免疫系统疾病、糖尿病、神经系统疾病、心血管疾病、肿瘤、肝脏疾病、妇科疾病等。

1 VitD 的来源及 VitD 缺乏的判定标准

VitD 主要来源于皮肤转化和膳食摄入, 其中 90% 来源于皮肤吸收紫外线转化而成, 10% 来源于膳食吸收, 人类皮肤内含有 VitD₃ 的前体物质 7-脱氢胆固醇, 其经日光(或紫外线)照射后可转变 VitD₃ 供人体利用^[1]。VitD₃ 在体内经肝脏和肾脏羟化后形成其活性形式 1,25-二羟基维生素 [1,25(OH)₂D₃] 而发挥其生理功能。

血清 25-二羟基维生素 [25(OH)D₃] 是血液中的主要存在形式, 测定血清 25(OH)D₃ 是判定个体 VitD 营养状况最有价值的指标, 按血清 25(OH)D₃ 水平可将 VitD 水平标准分为 5 类^[2]: 严重缺乏 (<25 nmol/L)、缺乏 (<50 nmol/L)、不足 (52~72 nmol/L)、充足 (≥75 nmol/L, 其正常值上限为 100 nmol/L)、中毒 (>374 nmol/L)。

2 VitD 缺乏的原因与现状

经常晒太阳是人体廉价获得充足有效的 VitD₃ 最好的来源, 但研究发现: 生活在阳光充足的环境下仍有约 23%~44% 的人患有 VitD 缺乏症^[3]。VitD 不足不仅是由于缺少紫外线照射, 也可能与年龄、体质质量指数、血糖、甲状腺素、营养状况、种族及肤色等因素有关。

目前, VitD 水平的不足已成为全球问题。世界疾病控制和预防中心(CDC)报道^[4]: 全世界 32% 的儿童和成人血清 25(OH)D₃ 浓度不到 50 nmol/L, 墨西哥约有 1/4 的人群患有 VitD 缺乏症, 其中 8% 患有严重的 25(OH)D₃ 缺乏症。加拿大约有 51.5% 人口血清

中 25(OH)D₃ 不足, 16.75% 的人患有 25(OH)D₃ 缺乏症 [其中 35% 患有严重的 25(OH)D₃ 缺乏症], 仅 31.75% 的人群血清中 25(OH)D₃ 水平正常^[5]。而中国老年人 VitD 的平均水平仅为 35~40 nmol/L^[6]。

3 VitD 缺乏与疾病的关系

流行病学研究发现, 25(OH)D₃ 缺乏与常见的慢性疾病有密切联系。掌握 VitD 缺乏对人体健康的不良影响, 对可能存在 VitD 缺乏的人群进行干预和早期治疗, 可延缓多种慢性疾病的进展及改善其预后。

3.1 VitD 可降低促炎因子水平, 延缓慢性炎症性自身免疫性疾病的进展 近年来, VitD 对免疫功能的影响研究是当前研究的热点。VitD 与 T 细胞内的 VitD 受体(VDR)结合, 通过降低 Th1 细胞和 Th17 细胞的数量和活动, 从而可延缓慢性炎症性自身免疫性疾病的进展。此外, VitD 可以促进单核细胞内 VDR 表达的升高, 并降低白细胞介素(IL)-8、IL-6 和肿瘤坏死因子(TNF)的水平, 从而有助于控制感染^[7]。

LERMA 等^[8] 研究发现艾滋病患者中有 60%~95% 的患者长期处于 VitD 不足或缺乏状态。VitD 能够有效地抑制炎症和微生物的生长, 可通过上调 PI3K 和 Beclin-1 表达, 抑制 HIV 在体内的复制^[9]。

3.2 VitD 可改善胰岛 β 细胞的功能, 促进胰岛素分泌 VitD 不足与糖尿病患病有关, VIMALSWARAN 等^[10] 研究发现: 25(OH)D₃ 缺乏人群更易发生胰岛素抵抗和 2 型糖尿病(T2DM)。糖尿病的发生、胰岛 β 细胞功能损伤、胰岛素抵抗、肥胖和体质质量指数与 25(OH)D₃ 水平呈负相关; 相反, VitD 水平与胰岛素的敏感性呈正相关, 1,25(OH)₂D₃ 可以结合胰岛 β 细胞的 VDR, 增加胰岛素敏感性, 抑制炎症因子, 减轻胰腺慢性炎症过程, 改善胰岛 β 细胞的功能, 还具有抑制肾素-血管紧张素系统的作用, 促进胰岛素分泌。VitD 与胰岛细胞的 VDR 和钙结合蛋白结合, 促进细胞内的胰岛素 mRNA 的表达, 抑制巨噬细胞受体细胞因子的表达, 激活 β 细胞的钙通道, 促进酪氨酸磷酸化, 从而增加胰岛素的合成和分泌^[11]。

3.3 VitD 可能影响神经系统的发育和增强其抗损伤能力 VitD 可能通过上调神经生长因子来影响神经系统的发育,下调 TNF- α ,上调 IL-10,调节脑内的抗炎因子和炎症因子之间的动态平衡,从而影响神经系统的发育和增强其抗损伤能力^[12]。BERTONE-JOHNSON 等^[13]通过对 81 189 名 50~79 岁的美国妇女血清中 VitD 水平研究发现:血清中含有高水平 VitD 可以显著降低患抑郁症的风险,25(OH)D₃ 缺乏,可以引起神经功能障碍。很多类似的研究也发现 25(OH)D₃ 缺乏会增加患癫痫、阿尔茨海默病和神经认知衰退的风险,其机制可能与 1,25(OH)₂D₃ 增加 VDBP 表达,增加大脑中的血清素水平,刺激巨噬细胞吞噬和清除的作用有关^[14]。

3.4 VitD 可改善内皮细胞功能,调节心血管疾病相关基因的表达 VitD 缺乏可增加心血管疾病患病的风险。VitD 可以刺激内皮细胞产生一氧化氮(NO),防止氧化应激发生,防止内皮细胞凋亡,减少氧化应激和血小板凝聚,通过下调 NF- κ B 和 PTH 产生改善内皮细胞功能,抑制促炎因子、增加抗炎细胞因子分泌^[15]。VDR 广泛存在于整个心血管系统,包括炎症、血栓形成和肾素血管紧张素醛固酮系统等,调节很多心血管疾病相关基因的表达^[16]。高血压的发病率也可能与 25(OH)D₃ 水平缺乏有关,一项对年龄 \geq 20 岁人群的研究表明:VitD 水平低于 15 μ g/L 者高血压的患病率明显升高,在年龄 \geq 50 岁的人群中表现更为显著^[17]。

3.5 VitD 结合蛋白(VDBP)水平与多种恶性肿瘤有关 VDBP 作为 VitD 载体,可以结合 VitD 及其代谢物,并将其转运到起关键作用的细胞中,VDBP 不足会影响 VitD 的功能。研究表明,低水平的 VDBP 与多种恶性肿瘤有关,包括乳腺癌^[18]、前列腺癌^[19]和膀胱癌^[20]等;25(OH)D₃ 水平低于 50 nmol/L 时,可使癌症的发病风险增加 30%~50%,并提高此类癌症的病死率。

3.6 VitD 缺乏可促进肝脏疾病的发生和发展 研究发现,46%~92%慢性丙型肝炎病毒感染患者血清中 25(OH)D₃ 水平较低,其中 25%以上的患者有严重 25(OH)D₃ 缺乏^[21]。25(OH)D₃ 水平逐渐下降的过程可以促进肝纤维化的发展,导致肝硬化和肝癌^[22]。补充 25(OH)D₃ 能够降低肝脂肪变性的发展和组织学病变的严重程度^[23]。

3.7 VitD 水平对泌乳素瘤体大小和阴道炎治疗效果的影响 ABOELNAGA 等^[24]通过对 67 例女性泌乳素瘤患者跟踪研究,结果发现患有泌乳素瘤的女性血液中的 25(OH)D₃ 水平明显低于正常女性,其中瘤体越大其 25(OH)D₃ 水平越低;瘤体较小的女性与正常女性相比体内 25(OH)D₃ 水平差异越小。另一项研究表明,口服 VitD 能够有效促进乳酸杆菌阴道制剂联合维生素 C 治疗妊娠期细菌性阴道炎的治疗效果,减少复发率^[25]。

4 结 论

VitD 缺乏已成为全球公认的健康问题,研究证明

VitD 水平与免疫系统疾病、糖尿病、神经系统疾病、心血管疾病、肿瘤、肝脏疾病、妇科疾病等密切相关。虽然 VitD 对有些疾病的作用机制尚不十分明确,还需要大量的临床实践去分析研究,但维持人体正常的 VitD 水平,对延缓多种慢性疾病的进展,改善其预后具有重要的意义。

参考文献

- [1] 廖祥鹏,张增利,张红红,等. 维生素 D 与成年人骨骼健康应用指南(2014 年标准版)[J]. 中国骨质疏松杂志,2014(9):1011-1030.
- [2] 孙长颢. 营养与食品卫生学[M]. 7 版. 北京:人民卫生出版社,2012:114-115.
- [3] UNGER M D, CUPPARI L, TITAN S M, et al. Vitamin D status in a sunny country; where has the sun gone? [J]. Clin Nutr, 2010, 29(6):784-788.
- [4] LOOKER A C, JOHNSON C L, LACHER D A, et al. Vitamin D status; United States, 2001-2006[J]. NCHS Data Brief, 2011, 59(59):1-8.
- [5] GENUIS S J, SCHWALFENBERG G K, HILTZ M N, et al. Vitamin D status of clinical practice populations at higher latitudes: analysis and applications[J]. Int J Environ Res Public Health, 2009, 6(1):151-173.
- [6] CHEN W, ZHANG X, WANG H, et al. The epidemic investigation of serum 25-hydroxy vitamin D levels in the adults in Qujing area of Yunnan province in China[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2015, 8(8):9597-9601.
- [7] 皮海辰,董捷. 终末期肾脏病患者的维生素 D 缺乏,免疫功能缺陷及感染风险[J]. 中国血液净化, 2016, 15(11):616-619.
- [8] LERMA E, MOLAS M E, MONTERO M M, et al. Prevalence and factors associated with vitamin D deficiency and hyperparathyroidism in HIV-Infected patients treated in Barcelona[J]. ISRN AIDS, 2012:485307.
- [9] 席兴宇,王红亮. 维生素 D 与 HIV 病毒[J]. 生物学通报, 2015, 50(9):13-15.
- [10] VIMALESWARAN K S, BERRY D J, LU C, et al. Causal relationship between obesity and vitamin D status: bi-directional Mendelian randomization analysis of multiple cohorts[J]. PLoS Med, 2013, 10(2):e1001383.
- [11] 张洁,周亚茹. 维生素 D 与糖尿病[J]. 中华临床营养杂志, 2013, 21(6):367-372.
- [12] 黄文. 维生素 D 对神经系统发育及抗神经损伤的作用[J]. 当代医学, 2009, 15(24):26-27.
- [13] BERTONE-JOHNSON E R, POWERS S I, SPANGLER L, et al. Vitamin D intake from foods and supplements and depressive symptoms in a diverse population of older women[J]. Am J Clin Nutr, 2011, 94(4):1104-1112.
- [14] ANNWEILER C, LLEWELLYN D J, BEAUCHET O. Low serum vitamin D concentrations in Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis[J]. J Alzheimers Dis, 2013, 33(3):659-674.
- [15] UBERTI F, LATTUADA D, MORSANUTO V, et al. Vitamin D protects human endothelial cells from oxidative stress through the autophagic and survival pathways[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2014, 99(4):1367-1374. (下转第 2849 页)

- [19] TAO L, YANG J K, GU Y, et al. Weichang'an and 5-fluorouracil suppresses colorectal cancer in a mouse model [J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(4): 1125-1139.
- [20] SAIPRASAD G, CHITRA P, MANIKANDAN R A. Hesperidin alleviates oxidative stress and downregulates the expressions of proliferative and inflammatory markers in azoxymethane-induced experimental colon carcinogenesis in mice [J]. *Inflamm Res*, 2013, 62(4): 425-440.
- [21] HOSSEINIMEHR S J, JALAYER Z, NAGHSHVAR F, et al. Hesperidin inhibits Cyclophosphamide-Induced tumor growth delay in mice [J]. *Integr Cancer Ther*, 2012, 11(3): 251-256.
- [22] SEZER A, USTA U, KOCAK Z, et al. The effect of a flavonoid fractions diosmin + hesperidin on radiation-induced acute proctitis in a rat model [J]. *J Cancer Res Ther*, 2011, 7(2): 152-156.
- [23] BALAKRISHNAN A, MENON V P. Effect of hesperidin on matrix metalloproteinases and antioxidant status during nicotine-induced toxicity [J]. *Toxicology*, 2007, 238(2/3): 90-98.
- [24] KAMARAJ S, RAMAKRISHNAN G, ANANDAKUMAR P, et al. Antioxidant and anticancer efficacy of hesperidin in benzo(a)pyrene induced lung carcinogenesis in mice [J]. *Invest New Drugs*, 2009, 27(3): 214-222.
- [25] KAMARAJ S, ANANDAKUMAR P, JAGAN S, et al. Hesperidin attenuates mitochondrial dysfunction during benzo(a)pyrene-induced lung carcinogenesis in mice [J]. *Fundam Clin Pharmacol*, 2011, 25(1): 91-98.
- [26] BIRSU CINCIN Z, UNLU M, KIRAN B, et al. Anti-proliferative, apoptotic and signal transduction effects of hesperidin in non-small cell lung cancer cells [J]. *Cell Oncol (Dordr)*, 2015, 38(3): 195-204.
- [27] KAMARAJ S, ANANDAKUMAR P, JAGAN S, et al. Modulatory effect of hesperidin on benzo(a)pyrene induced experimental lung carcinogenesis with reference to COX-2, MMP-2 and MMP-9 [J]. *Eur J Pharmacol*, 2010, 649(1/3): 320-327.
- [28] GONZALEZ D M, MEDICI D. Signaling mechanisms of the epithelial-mesenchymal transition [J]. *Sci Signal*, 2014, 7(344): re8.
- [29] XIA R, SHENG X, XU X, et al. Hesperidin induces apoptosis and G0/G1 arrest in human non-small cell lung cancer A549 cells [J]. *Int J Mol Med*, 2018, 41(1): 464-472.
- [30] GHORBANI A, NAZARI M, JEDDI-TEHRANI M, et al. The citrus flavonoid hesperidin induces p53 and inhibits NF-kappa B activation in order to trigger apoptosis in NALM-6 cells; involvement of PPAR gamma-dependent mechanism [J]. *Eur J Nutr*, 2012, 51(1): 39-46.
- [31] WANG Y, YU H, ZHANG J, et al. Hesperidin inhibits HeLa cell proliferation through apoptosis mediated by endoplasmic reticulum stress pathways and cell cycle arrest [J]. *BMC Cancer*, 2015(15): 682-689.
- [32] KHEDR N F, KHALIL R M. Effect of hesperidin on mice bearing Ehrlich solid carcinoma maintained on doxorubicin [J]. *Tumour Biol*, 2015, 36(12): 9267-9275.
- [33] SIDDIQI A, HASAN S K, NAFEES S, et al. Chemopreventive efficacy of hesperidin against chemically induced nephrotoxicity and renal carcinogenesis via amelioration of oxidative stress and modulation of multiple molecular pathways [J]. *Exp Mol Pathol*, 2015, 99(3): 641-653.

(收稿日期: 2018-01-11 修回日期: 2018-03-16)

(上接第 2845 页)

- [16] FERDER M, INSERRA F, MANUCHA W, et al. The world pandemic of vitamin D deficiency could possibly be explained by cellular inflammatory response activity induced by the renin-angiotensin system [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2013, 304(11): C1027-C1039.
- [17] SCRAGG R, SOWERS M, BELL C. Serum 25-hydroxyvitamin D, ethnicity, and blood pressure in the Third National Health and Nutrition Examination Survey [J]. *Am J Hypertens*, 2007, 20(7): 713-719.
- [18] TRIVEDI T, ZHENG Y, FOURNIER P G J, et al. The vitamin D receptor is involved in the regulation of human breast cancer cell growth via a ligand-independent function in cytoplasm [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(16): 26687-26701.
- [19] WEINSTEIN S J, MONDUL A M, KOPP W, et al. Circulating 25-hydroxyvitamin D, vitamin D-binding protein and risk of prostate cancer [J]. *Int J Cancer*, 2013, 132(12): 2940-2947.
- [20] MONDUL A M, WEINSTEIN S J, VIRTAMO J, et al. Influence of vitamin D binding protein on the association between circulating vitamin D and risk of bladder cancer [J]. *Br J Cancer*, 2012, 107(9): 1589-1594.
- [21] PETTA S, CAMMA C, SCAZZONE C, et al. Low vitamin D serum level is related to severe fibrosis and low responsiveness to Interferon-Based therapy in genotype 1 chronic hepatitis C [J]. *Hepatology*, 2010, 51(4): 1158-1167.
- [22] HAMMAD L N, ABDELRAOUF S M, HASSANEIN F S, et al. Circulating IL-6, IL-17 and vitamin D in hepatocellular carcinoma: potential biomarkers for a more favorable prognosis? [J]. *J Immunotoxicol*, 2013, 10(4): 380-386.
- [23] TARGHER G, BERTOLINI L, SCALA L, et al. Associations between serum 25-hydroxyvitamin D-3 concentrations and liver histology in patients with non-alcoholic fatty liver disease [J]. *Nutr Meta Cardio Dis*, 2007, 17(7): 517-524.
- [24] ABOELNAGA M M, ABDALLAH N, EL S M. 25-hydroxyvitamin D Correlation with Prolactin Levels and Adenoma Size in Female Patients with Newly Diagnosed Prolactin Secreting Adenoma [J]. *Endocrine Metabolic & Immune Disorders Drug Targets*, 2017, 17(3): 219-225.
- [25] 李秀娟. 口服维生素 D 在妊娠期细菌性阴道病治疗中的疗效研究 [J]. *中国现代药物应用*, 2015(9): 145-146.

(收稿日期: 2017-11-25 修回日期: 2018-02-19)