

## 维生素 D 在慢性肾脏病血管钙化中的作用

秦晓华 综述,涂卫平<sup>△</sup> 审校

(南昌大学第二附属医院肾内科,南昌 330006)

**[摘要]** 血管钙化(VC)是体内矿物质代谢失衡的表现之一,其与衰老、糖尿病及肾功能紊乱等有关。由于对 VC 病理发生机制研究的缺乏,目前临床较难提供一种有效的方法来预防及治疗 VC。随着体内钙盐、磷酸盐及维生素 D 稳态改变在 VC 发病机制中的作用被发现,机体矿物质平衡、血管重塑及内分泌反应等被认为是导致 VC 进展的主要原因。值得注意的是,维生素 D 代谢紊乱,饮食中钙盐摄入及肾脏矿物质代谢失衡是导致系统性钙盐、磷酸盐及内皮细胞功能紊乱的主要原因,进而可促进组织钙化,这被认为是导致 VC 进展的独立危险因素。本篇综述将重点阐述维生素 D 在 VC 病理生理机制中的作用,以期能为 VC 的治疗提供新的见解。

**[关键词]** 血管钙化;维生素 D;成骨细胞分化;钙盐;磷酸盐

**[中图法分类号]** R322.6+1

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1671-8348(2019)14-2464-03

### Role of vitamin D in vascular calcification of chronic kidney disease

QIN Xiaohua, TU Weiping<sup>△</sup>

(Department of Nephrology, the Second Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang, Jiangxi 330006, China)

**[Abstract]** Vascular calcification (VC) as a manifestation of perturbed mineral balance, is associated with aging, diabetes and kidney dysfunction. Due to the current limited understanding of the pathophysiology of VC, the development of effective preventative and therapeutic strategies remains a significant clinical challenge. With the effects of calcium, phosphate and vitamin D homeostasis in the pathogenesis of VC are discovered, the mineral balance, vascular remodeling and endocrine reactions are thought to be the main causes of VC progression. Notably, deregulation of vitamin D metabolism, dietary calcium intake and renal mineral handling are associated with imbalances in systemic calcium and phosphate levels and endothelial cell dysfunction, they can modulate tissue calcification, which is considered to be an independent risk factor for VC progression. This review will focus on the role of vitamin D in the pathophysiological mechanisms of VC, in order to provide new insights for the treatment of VC.

**[Key words]** vascular calcification; vitamin D; osteogenic differentiation; calcium; phosphate

血管钙化(vascular calcification, VC)是导致人体大血管及小血管功能紊乱的常见原因之一,其主要特点是钙盐沿着血管壁沉积<sup>[1]</sup>。这种沉积是由钙盐和磷酸盐以羟基磷灰石晶体的形式构成,而羟基磷灰石晶体正是机体骨组织的主要成分<sup>[1]</sup>。钙盐及磷酸盐的此种钙化作用是人体骨组织生长发育所必需的,当骨组织以外的组织发生此种钙化作用时往往被认为是病理性的<sup>[2]</sup>。慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)患者常合并 VC 形成<sup>[3]</sup>。在早期肾功能不全患者中,VC 发生率是正常人 3~4 倍,且随着 CKD 进展,VC 发生率越高<sup>[4]</sup>。不仅如此,在 CKD 患者中,VC 还与心血管事件,如心肌肥厚、心肌梗死、心律失常及卒中等显著相关<sup>[5-6]</sup>。在 CKD 患者中,补充维生素 D 不仅可显著缓解肾小球滤过率下降,还可保护血管内皮细胞<sup>[7]</sup>。然而,部分研究认为,高维生素 D 血症与 VC 形成呈正相关<sup>[8]</sup>。因此,阐明维生素 D 在 VC 发生机制中的作用对于预防 CKD 患者心血管事

件发生,降低 CKD 患者病死率可能起着重要作用。

#### 1 维生素 D 的代谢

维生素 D 是机体最重要的类固醇激素之一,其最重要的作用是通过钙磷代谢参与矿物质稳态调节及骨骼形成。正因如此,维生素 D 的缺乏常与骨-矿物质代谢紊乱有关<sup>[9]</sup>。

人体维生素 D 主要通过紫外线的作用内源性产生,小部分从食物中获取<sup>[10]</sup>。其非活性前体,维生素 D<sub>3</sub>,是由肝脏中细胞色素 P450 经过 25-羟基化作用生成骨化二醇[25(OH)D]而来。骨化二醇与循环中的维生素 D 结合蛋白(vitamin D binding protein, DBP) 绑定后经过另外一种细胞色素 P450 酶及肾脏中的 1 $\alpha$ -羟化酶的催化形成有活性的维生素 D 代谢物骨化三醇[1,25-2 羟基维生素 D<sub>3</sub>, 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>]。最终骨化三醇通过维生素 D 受体发挥作用<sup>[10]</sup>。

肾脏中活性维生素 D 的产生主要受 1 $\alpha$ -羟化酶活性,如甲状旁腺激素(PTH)及成纤维细胞生长因子 3

的调节<sup>[11]</sup>。25(OH)D 主要是在 1- $\alpha$  羟化酶作用下转化成 1,25(OH) $2D^{[10]}$ 。其中小部分在  $\alpha$ -羟化酶的作用下转化成水溶性的非活性代谢物 24,25-二羟 D [24,25(OH) $2D$ ]，被排泄到胆汁中。最后一步主要是在甲状旁腺激素的作用下完成的，血清中的磷酸盐及 1,25(OH) $2D$  可抑制此过程<sup>[11]</sup>。

## 2 维生素 D 参与 CKD 患者 VC 形成的可能机制

维生素 D 在 CKD 患者 VC 形成中的作用仍未被完全阐明。研究报道，循环中维生素 D 过高与广泛的组织钙化呈正相关<sup>[8]</sup>。然而，另有文献报道，长期补充维生素 D 可防止 VC 的产生<sup>[12]</sup>。因此，循环系统中维生素 D 水平过高或过低可能均会导致 VC 的进一步加重。

## 3 高维生素 D 血症与 VC

循环系统中维生素 D 水平过高与 VC 呈正相关<sup>[8]</sup>。在动物性实验中观察到维生素 D 导致的 VC 常伴随有血清钙盐、磷酸盐及钙磷水平的上升，这意味着生理剂量的维生素 D 可通过促进游离钙盐及磷酸盐水平提高而促进血管骨生成及矿物质化，进而导致 VC 形成<sup>[13]</sup>。此外，骨化三醇作为维生素 D 的活性形式，可通过维生素 D 受体 (vitamin D receptor, VDR) 以剂量依赖性方式直接介导血管内皮细胞矿物质化<sup>[14]</sup>。这种 VDR 介导矿物质化的机制可能与碱性磷酸酶活性及 NF- $\kappa$ B 受体激活增加，以及 PTH 相关肽表达水平下降有关<sup>[14]</sup>。金属蛋白酶 (metalloproteinases, MMPs) 是血管钙化的启动蛋白<sup>[15]</sup>。实验报道，在用骨化三醇饲养的小鼠胫骨软骨-成骨细胞连接处检测到 MMPs 表达升高，因此维生素 D 可通过促进 MMPs 表达介导 VC 形成<sup>[15]</sup>。值得注意的是，目前在动物实验中研究高维生素 D 血症导致 VC 形成的机制主要与血清钙盐及磷酸盐有关，因此仍需探索高维生素 D 血症介导 VC 形成的其他分子机制<sup>[16-17]</sup>。

## 4 低维生素 D 血症与 VC

大量研究显示，维生素 D 缺乏或低维生素 D 血症是真正导致血管钙化加重的主要原因<sup>[12,18]</sup>。在尿毒症大鼠模型中，尽管血清钙盐及骨化三醇较低，但仍检测到了主动脉及软组织的钙化，且血清钙盐及骨化三醇水平与血清 PTH 及无机磷酸盐水平无关<sup>[18]</sup>。不仅如此，在野生型及低密度脂蛋白受体敲除的小鼠中，维生素 D 摄入不足可增强主动脉钙化<sup>[19-20]</sup>。因此，维生素 D 在 VC 中起血管保护作用，其机制可能与炎症依赖性钙化有关<sup>[21]</sup>。

临床数据及动物实验均报道动脉钙化与促炎症因子，如肿瘤坏死因子  $\alpha$  (tumour necrosis factor  $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、白细胞介素 (IL)-1 $\beta$ 、IL-6 等有关<sup>[21-22]</sup>。在人类血管平滑肌细胞中，高浓度磷酸盐可通过诱导 TNF- $\alpha$  表达升高导致 VC<sup>[23]</sup>。不仅如此，已有文献报道炎症可通过促进矿物质吸收及成骨细胞活性介导血管细胞矿物质化<sup>[24]</sup>。生理剂量的维生素 D 可通过调节炎症抑制钙化，而维生素 D 缺乏则会导致促炎症因子活性增强，随后介导钙化<sup>[25]</sup>。在低密度脂蛋白受

体敲除的小鼠中，当维生素 D 摄入不足时，TNF- $\alpha$  表达水平显著升高，同时伴有成骨因子表达水平的上调，以及动脉钙化<sup>[19]</sup>。不仅如此，补充骨化三醇或维生素 D 类似物马沙骨化醇后，小鼠血管平滑肌细胞中 TNF- $\alpha$  水平表达下降，同时抑制了血管平滑肌细胞的矿物质化<sup>[20]</sup>。维生素 D 缺乏导致的炎症诱导性血管钙化的机制可能与炎症因子介导内皮细胞应激及功能紊乱有关，此过程可能是 VC 发生的主要原因<sup>[7]</sup>。维生素 D 在维持内皮组织完整性中起着重要作用，其缺乏会导致炎症因子表达上调，氧化应激的激活及细胞黏附性的增加，从而导致 VC<sup>[26]</sup>。

在血管内皮细胞中，RUNX2 信号途径是直接促进成骨细胞分化的主要信号转导途径之一<sup>[27]</sup>。维生素 D 导致 VC 形成的机制除了与炎症介导血管内皮细胞功能紊乱有关外，还与其可抑制 RUNX2 信号途径有关<sup>[27]</sup>。此外，骨化三醇及维生素 D 类似物还可通过减少促钙化因子，如基质金属蛋白酶 (MMP)-2、MMP-9 及血管内皮生长因子表达抑制 VC 形成<sup>[28-29]</sup>。

## 5 结 论

VC 是一种退行性血管疾病，其主要影响大动脉的主要分支，并导致严重的心血管疾病及增加病死率。CKD 患者组织钙化的主要特点不仅仅是矿物质的沉积，也有骨组织成分的参与，这意味着在 VC 形成过程中同时有成骨细胞激活的病理过程<sup>[2]</sup>。目前，关于维生素 D 在 CKD 患者 VC 形成中的作用仍未知。导致 VC 形成的机制主要与钙盐及维生素 D 调节障碍有关，维生素 D 可通过促进血管平滑肌细胞钙盐沉积、炎症因子产生、成骨细胞分化及矿物质化介导 CKD 患者 VC 形成。目前认为，高维生素 D 血症及低维生素 D 血症均会通过复杂的机制导致 CKD 患者 VC 形成，这意味着维生素 D 在 VC 形成中起着双重作用。尽管关于维生素 D 在 CKD 患者 VC 形成中的具体分子机制还未被阐明，了解维生素 D 水平变化是如何影响 CKD 患者 VC 发生、发展可为治疗 VC 提供新的策略。然而，仍需更多临床及实验性研究来阐明维生素 D 在促进 CKD 患者 VC 形成中的具体机制。

## 参考文献

- [1] NEW S E, AIKAWA E. Molecular imaging insights into early inflammatory stages of arterial and aortic valve calcification[J]. *Circ Res*, 2011, 108(11): 1381-1391.
- [2] FLOEGE J. When man turns to stone. Extrasosseous calcification in uremic patients[J]. *Kidney Int*, 2004, 65(6): 2447-2462.
- [3] KAGI L, BETTONI C, PASTOR-ARROYO E M, et al. Regulation of vitamin D metabolizing enzymes in murine renal and extrarenal tissues by dietary phosphate, FGF23, and 1, 25 (OH)  $2D_3$  [J]. *PLoS One*, 2018, 13(5): e0195427.
- [4] SHARAF E I, DIN U A, SALEM M M, et al. Vascular

- calcification; When should we interfere in chronic kidney disease patients and how[J]. *World J Nephrol*, 2016, 5(5):398-417.
- [5] LIM K, HAMANO T, THADHANI R. Vitamin D and calcimimetics in cardiovascular disease[J]. *Semin Nephrol*, 2018, 38(3):251-266.
- [6] DE VRIESE A S, CALUWE R, RAGGI P. The atrial fibrillation conundrum in dialysis patients[J]. *Am Heart J*, 2016, 174(1):111-119.
- [7] SOARES A E, MAES M, GODENY P, et al. Addition of vitamin D reverses the decline in GFR following treatment with ACE inhibitors/angiotensin receptor blockers in patients with chronic kidney disease[J]. *Life Sci*, 2017, 191(1):175-179.
- [8] ZITTERMANN A, SCHLEITHOFF SS AND KOERFER R. Vitamin D and vascular calcification[J]. *Curr Opin Lipidol*, 2007, 18(10):41-46.
- [9] TAHAR A, ZERDOUMI F, SAIDANI M, et al. Effects of oral vitamin D3 supplementation in stage 3 chronic kidney disease subjects; insulin resistance syndrome and hormonal disturb interactions[J]. *Ann Biol Clin(Paris)*, 2018, 76(3):313-325.
- [10] WANG J, ZHOU J J, ROBERTSON G R, et al. Vitamin D in vascular calcification; a double-edged sword[J]. *Nutrients*, 2018, 10(5):652.
- [11] PASTOR-ARROYO E M, GEHRING N, KRUEDEWIG C, et al. The elevation of circulating fibroblast growth factor 23 without kidney disease does not increase cardiovascular disease risk[J]. *Kidney Int*, 2018, 94(1):49-59.
- [12] ELLAM T, HAMEED A, UL HAQUE R, et al. Vitamin D deficiency and exogenous vitamin D excess similarly increase diffuse atherosclerotic calcification in apolipoprotein E knockout mice[J]. *PLoS One*, 2014, 9(2):e88767.
- [13] DEMER L L, HSU J J, TINTUT Y. Steroid hormone vitamin D; implications for cardiovascular disease[J]. *Circ Res*, 2018, 122(11):1576-1585.
- [14] JONO S, NISHIZAWA Y, SHIOI A, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 increases in vitro vascular calcification by modulating secretion of endogenous parathyroid hormone-related peptide[J]. *Circulation*, 1998, 98(13):1302-1306.
- [15] LIN R I, AMIZUKA N, SASAKI T, et al. 1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D3 promotes vascularization of the chondro-osseous junction by stimulating expression of vascular endothelial growth factor and matrix metalloproteinase 9[J]. *J Bone Miner Res*, 2002, 17(9):1604-1612.
- [16] ZHAO Y, GUO Y, JIANG Y, et al. Vitamin D suppresses macrophage infiltration by down-regulation of TREM-1 in diabetic nephropathy rats[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2018, 473(1):44-52.
- [17] ZELNICK L R, DE BOER I H, KESTENBAUM B R, et al. Comparative effects of cholecalciferol and calcitriol on circulating markers of CKD mineral bone disorder: A Randomized Clinical Trial[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2018, 13(6):927-928.
- [18] TAMAGAKI K, YUAN Q, OHKAWA H, et al. Severe hyperparathyroidism with bone abnormalities and metastatic calcification in rats with adenine-induced uraemia[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2006, 21(3):651-659.
- [19] SCHMIDT N, BRANDSCH C, SCHUTKOWSKI A, et al. Dietary vitamin D inadequacy accelerates calcification and osteoblast-like cell formation in the vascular system of LDL receptor knockout and wild-type mice[J]. *J Nutr*, 2014, 144(5):638-646.
- [20] SCHMIDT N, BRANDSCH C, KHNE H, et al. Vitamin D receptor deficiency and low vitamin D diet stimulate aortic calcification and osteogenic key factor expression in mice[J]. *PLoS One*, 2012, 7(4):e35316.
- [21] STENVINKEL P, KETTELER M, JOHNSON R J, et al. IL-10, IL-6, and TNF- $\alpha$ . Central factors in the altered cytokine network of uremia--the good, the bad, and the ugly[J]. *Kidney Int*, 2005, 67(4):1216-1233.
- [22] AL-ALY Z, SHAO J S, LAI C F, et al. Aortic Mx2-Wnt calcification cascade is regulated by TNF- $\alpha$ -dependent signals in diabetic ldlr $^{-/-}$  mice[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2007, 27(12):2589-2596.
- [23] AOSHIMA Y, MIZOBUCHI M, OGATA H, et al. Vitamin D receptor activators inhibit vascular smooth muscle cell mineralization induced by phosphate and TNF- $\alpha$ [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2012, 27(5):1800-1806.
- [24] JOHNSON R C, LEOPOLD J A, LOSCALZO J. Vascular calcification; pathobiological mechanisms and clinical implications[J]. *Circ Res*, 2006, 99(10):1044-1059.
- [25] CHUNG S, KIM M, KOH E S, et al. Serum 1,25-dihydroxyvitamin D better reflects renal parameters than 25-hydroxyvitamin D in patients with glomerular diseases[J]. *Int J Med Sci*, 2017, 14(11):1080-1087.
- [26] NITTA K, YAJIMA A, TSUCHIYA K. Management of osteoporosis in chronic kidney disease[J]. *Intern Med*, 2017, 56(24):3271-3276.
- [27] DRISSI H, POULIOT A, KOOLLOOS C, et al. 1,25-(OH) $_2$ -vitamin D3 suppresses the bone-related Runx2/Cbfa1 gene promoter[J]. *Exp Cell Res*, 2002, 274(2):323-333.
- [28] NAKAGAWA K, SASAKI Y, KATO S, et al. 22-Oxalaldehyde, 25-dihydroxyvitamin D3 inhibits metastasis and angiogenesis in lung cancer[J]. *Carcinogenesis*, 2005, 26(6):1044-1054.
- [29] BAO B Y, YE H S D, LEE Y F. 1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D3 inhibits prostate cancer cell invasion via modulation of selective proteases[J]. *Carcinogenesis*, 2006, 27(1):32-42.