

- els in autoimmune disease can be specified by measurement of procalcitonin[J]. *Infection*, 1998, 26(5):274-276.
- [19] MACHENS A, LORENZ K, DRALLE H. Utility of serum procalcitonin for screening and risk stratification of medullary thyroid cancer[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99(8):2986-2994.
- [20] PATOUT M, SALAUEN M, BRUNEL V, et al. Diagnostic and prognostic value of serum procalcitonin concentrations in primary lung cancers[J]. *Clin Biochem*, 2014, 47(18):263-267.
- [21] 陈先梦, 孙耕耘. Romo1 与肿瘤相关性的研究进展[J/CD]. *中华肺部疾病杂志(电子版)*, 2016, 9(2):196-198.
- [22] 徐永红, 闫领, 边城, 等. 降钙素原在急性胰腺炎中的病情判断价值[J]. *世界华人消化杂志*, 2015, 23(30):4898-4904.
- [23] STAUBLI S M, OERTLI D, NEBIKER C A. Laboratory markers predicting severity of acute pancreatitis[J]. *Crit Rev Clin Lab Sci*, 2015, 52(6):273-283.
- [24] 张晓凡, 李莉, 高艳霞, 等. 急性百草枯中毒患者血清降钙素原水平的动态变化及意义[J]. *临床急诊杂志*, 2014, 15(10):586-589.
- [25] MERLET A, DAUCHY F A, DUPON M. Hyperprocalcitonemia due to mushroom poisoning[J]. *Clin Infect Dis*, 2012, 54(2):307-308.
- [26] KOPYRA P, SEREMAK-MROZIKIEWICZ A, DREWS K. Usefulness of PCT, IL-6, CRP measurement in the prediction of intraamniotic infection and newborn status in pregnant women with premature rupture of membranes[J]. *Ginek Pol*, 2010, 81(5):336-341.
- [27] HAHN W H, SONG J H, PARK I S, et al. Reference intervals of serum procalcitonin are affected by postnatal age in very low birth weight infants during the first 60 Days after birth[J]. *Neonatology*, 2015, 108(1):60-64.

(收稿日期:2018-01-22 修回日期:2018-04-07)

• 综述 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2018.18.043

## 维生素 D 与急性心肌梗死的研究进展

杨 阳<sup>1</sup>, 吴 嘉<sup>2</sup>综述, 汪俊军<sup>2△</sup>审校

(1. 江苏省常州市金坛区人民医院检验科 213200; 2. 南京大学医学院附属金陵医院检验科 210002)

**关键词:** 维生素 D; 心肌梗死; 瘦素; 炎症反应; 血管内皮细胞; 动脉粥样硬化**中图分类号:** R446.1**文献标志码:** A**文章编号:** 1672-9455(2018)18-2824-03

维生素 D(VD)是一种脂溶性维生素,在钙和骨代谢中起着至关重要的作用。近年来,VD 的其他作用越来越引起人们的兴趣,严重缺乏 VD 是急性冠状动脉综合征患者住院期间发生心血管死亡事件的独立预测因子<sup>[1]</sup>。VD 受体存在于血管平滑肌和心肌细胞表面,VD 活性形式 1,25-二羟基维生素 D<sub>3</sub>[1,25(OH)<sub>2</sub>D]与 VD 受体的相互作用有多种潜在的心血管益处,包括减少肾素的产生,保持血管平滑肌细胞的松弛,减少形成动脉粥样硬化的泡沫细胞等。本综述介绍了 VD 与心肌梗死的作用机制,对于预防心肌梗死及改善心肌梗死患者预后具有一定意义。

### 1 VD 与心血管疾病的病理生理

VD 是一种脂溶性维生素,主要是经紫外线照射后在皮肤组织中合成,少量经摄取食物获得。VD 进入血液后,与 VD 结合蛋白结合并被转运至肝脏,在肝脏微粒体 25-羟化酶的作用下,羟化生成 VD 的主要形式 25-羟 VD(25-OH-D),然后在肾小管上皮细胞线粒体内的 1 $\alpha$ -羟化酶的催化作用下,转变成具有生物活性形式的 VD,即 1,25(OH)<sub>2</sub>D,最后 VD 与 VD 受体结合,可在全身组织细胞中发挥生物学效应,包括脑、心肌、血管平滑肌细胞、内皮细胞及巨噬细胞等。最近的研究表明,在心肌细胞和血管平滑肌细胞

中也发现了 1 $\alpha$ -羟化酶,并且 VD 受体在体内多种组织细胞广泛表达,包括脑、心肌、血管平滑肌细胞、内皮细胞及巨噬细胞等,VD 对于心血管疾病尤其是心肌梗死的影响引起人们较多的关注<sup>[2-3]</sup>。VD 可能通过影响动脉粥样硬化斑块、瘦素、炎症反应等机制来引发心肌梗死。

### 2 VD 和动脉粥样硬化斑块

心肌梗死作为一种严重的心血管疾病,是由于冠状动脉闭塞,使部分心肌因严重的持久性缺血而发生局部坏死的病理过程。动脉粥样硬化斑块破裂是引起冠状动脉闭塞的主要原因。基质金属蛋白酶(MMPs)是一组蛋白水解酶的家族,它们受到多种信号的调控,在动脉粥样硬化期间,这些信号介导细胞外基质(ECM)的变化。过度表达 MMPs 激活形式的细胞聚集,可促进动脉粥样硬化内细胞外基质的局部结构破坏,导致斑块不稳定和破裂。MMPs 可参与心肌梗死后的心脏重塑和心肌病的发展。在动脉粥样硬化斑块和泡沫细胞聚集区域发现不同类型的 MMPs,并与斑块重塑及斑块的稳定性和心肌重塑直接相关。因此,MMPs 可能是参与心肌梗死发病机制的一部分原因。有关报道表明,血浆 MMP-4 水平与糖尿病患者 5 年内并发急性心肌梗死有关,可作为

心血管不良事件的独立预测因子<sup>[4]</sup>。然而,VD 可抑制 MMPs 的表达,与心血管疾病的发生成负相关关系,已有研究证实,VD 的严重缺乏可作为心血管疾病的独立预测因子。在最近关于心肌梗死患者中的研究表明,急性心肌梗死患者,VD 缺乏或者不足的患者在入院时表现出较高的 MMP-2 活性<sup>[5-6]</sup>。

另一方面,动脉粥样硬化斑块与动脉钙化存在密不可分的关系。动脉粥样硬化病变主要在动脉内膜,随着脂质斑块的形成到纤维斑块的出血、破裂、进而形成不稳定斑块,整个过程与冠状动脉钙化存在某种关联。研究发现,VD 的水平与冠状动脉钙化评分呈负相关,提示了 VD 的不足可能促进了冠状动脉钙化的发生,而且呈进行性改变<sup>[7]</sup>。其机制可能如下:(1)高水平的 VD 不仅能够抑制巨噬细胞吞噬胆固醇,减少泡沫细胞的形成,而且能够抑制肾素血管紧张素系统,降低钙离子在平滑肌细胞中的积累,抑制血管钙化<sup>[8-9]</sup>。(2)高水平的 VD 能够降低糖尿病、高血压、高血脂等导致动脉硬化疾病的发生,从而间接降低心血管疾病的发生。有学者对 1 879 例内分泌疾病患者的研究发现,VD 缺乏和不足者超过 50%,得出 VD 与内分泌疾病,尤其是糖尿病、高血压密切相关的结论<sup>[10]</sup>。

### 3 VD 和瘦素

众所周知,肥胖是心血管疾病的一个独立危险因素。脂肪组织产生多种分子(如瘦素),与肥胖紧密相关。瘦素对肾上腺素的刺激会对心血管系统产生多种不良影响,肾上腺素是影响心肌细胞生长的重要因素之一。然而,越来越多的研究表明瘦素与急性心肌梗死密切相关。有研究发现,伴有代谢综合征的心肌梗死患者在心肌梗死急性期瘦素的水平较高,而经介入治疗后随访 1 年,不伴有代谢综合征的心肌梗死患者瘦素水平的增高与心脏射血分数改善 5% 以上相关,解释瘦素在没有代谢综合征的患者中具心肌重塑的预测功能<sup>[11]</sup>。大多数肥胖患者的心肌活检发现心肌细胞肥大,而且在左心室肥厚患者中也观察到高瘦素血症的存在,原因可能是瘦素会导致心肌氧化应激和炎症,上调活性氧增加心肌耗氧量,进而诱导肥大,但是肥胖或者代谢综合征患者体内血管内皮细胞是受损的,瘦素不能通过对内皮细胞的影响进而舒张血管,改善心肌功能。最近的研究显示,高水平的瘦素与男性心肌梗死患者的肥胖和舒张压密切相关<sup>[12]</sup>。此外,在日本的一项大型研究中,较低的瘦素水平患者在急性心肌梗死后心血管不良事件的发生率高<sup>[13]</sup>。

VD 缺乏在肥胖和心血管疾病中起着重要的作用,FERNANDEZ 等<sup>[6]</sup>认为 VD 水平与血清瘦素的关系呈负相关,解释了 39.5% 的血清瘦素变化,这些结果与 KHAN 等<sup>[14]</sup>在 4 000 例健康个体中所报告的结果一致,瘦素被认为是急性心肌梗死的预测因子。原因可能是 VD 通过非甾体核激素受体抑制人脂肪

组织中的瘦素分泌,瘦素是 VD 和不同心血管危险因素之间的中介。

### 4 VD 和炎症反应

炎症反应能促进动脉粥样硬化斑块的发生、发展,是心肌梗死发生的重要原因之一。VD 对免疫系统有着重要的影响,能调节免疫细胞的作用,延缓炎症反应的进程,其作用机制如下:(1)VD 与免疫细胞表面的维生素 D 受体(VDR)结合后,参与巨噬细胞、淋巴细胞等免疫细胞调节<sup>[15-16]</sup>。与 VD 受体结合后,炎症强的免疫细胞被抑制,如 Th1、Th17;炎症弱的免疫细胞增殖被加强,如 Th2、Treg,并且 CD4、CD8、CD4/CD8 也增加,从而抑制免疫功能和减轻细胞损伤。(2)细胞因子的产生也受到 VD 的调节。对于促进炎症反应的细胞因子如 IL-2、IL-6、IL-12、IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$  等的转录受到抑制;抑制免疫功能的细胞因子如 IL-4、IL-5、IL-10 等的转录被加强,从而减少血管壁的炎症损伤。(3)VD 能激活 Toll 受体,诱导 1 $\alpha$ -羟化酶的产生 1,25(OH)<sub>2</sub>D,参与免疫调节。(4)VD 能抑制巨噬细胞转化成泡沫细胞,还能促进泡沫细胞内胆固醇外流。CANNEL 等<sup>[17]</sup>研究发现,VD 与炎症标志物呈负相关,回顾分析 39 项 VD 和炎症标志物的随机对照试验项,发现其中 17 项试验表明 VD 能够显著减少炎症因子,7 项随机对照试验有 6 项试验表明在高度炎症的情况下,VD 显著降低。

### 5 VD 和血管内皮细胞

VD 可通过改变内皮细胞、血管平滑肌、细胞外基质等一系列途径来影响动脉粥样硬化的发展。VD 可防止内皮细胞的氧化应激,降低与细胞凋亡和自噬相关的基因的表达,也可调节乙酰化酶的表达,乙酰化酶是内皮细胞的氧化应激和动脉粥样硬化的调控蛋白。VD 通过细胞内钙离子通道和血管收缩性代谢产物花生四烯酸的释放来调节血管平滑肌细胞的收缩性和紧张性。用 VD 的代谢产物——骨化三醇预培养血管内皮细胞,血管内皮细胞表面的黏附分子的表达降低。同时,与预培养的内皮细胞直接接触的血小板,其表面的细胞黏附分子的表达也明显减少。血小板的黏附和聚集的关键因素为冠状动脉粥样硬化斑块的形成,它们的抑制导致了急性心肌梗死病死率的显著增高<sup>[1]</sup>。

### 6 结语和展望

综上所述,VD 缺乏与动脉粥样硬化斑块、瘦素、炎症反应等心肌梗死的发生原因有关,VD 的缺乏在心肌梗死的发生、发展中起重要作用。然而,VD 缺乏较易逆转,生理剂量的 VD 风险较低,心肌梗死可以以一种效率更高和更有效益的方式进行辅助治疗。研究证明在补充 VD 后,心绞痛发作有明显减少,心肌梗死患者的 SYNTAX 积分显著下降<sup>[18]</sup>。能否通过补充 VD 或者靶向作用于 VD 受体的药物作为心肌梗死的辅助治疗,有利于探寻治疗心肌梗死的新方

法,对心肌梗死采取更有效全面的预防。然而,VD 对心肌梗死的影响仍然存在着争议,需要更多的研究来证实。

参考文献

[1] CORREIA L C, SODRÉ F, GARCIA G, et al. Relation of severe deficiency of vitamin D to cardiovascular mortality during acute coronary syndromes[J]. *Am J Cardiol*, 2013, 111(3):324-327.

[2] EL-GOHARY O A. Effect of vitamin D on isoprenaline-induced myocardial infarction in rats: possible role of peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$ [J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2017, 95(6):641-646.

[3] HOSSEIN-NEZHAD A, ESHAGHI S M, MAGHBOOLI Z, et al. The role of vitamin D deficiency and vitamin d receptor genotypes on the degree of collateralization in patients with suspected coronary artery disease[J]. *Bio Med Res Int*, 2014(2014):304250.

[4] CAVUSOGLU E, KASSOTIS J T, MARMUR J D, et al. Usefulness of plasma tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-4 to predict death and myocardial infarction in patients with diabetes mellitus referred for coronary angiography[J]. *Am J Cardiol*, 2017, 120(1):1-7.

[5] ROY A, LAKSHMY R, TARIK M, et al. Independent association of severe vitamin D deficiency as a risk of acute myocardial infarction in Indians[J]. *Indian Heart J*, 2015, 67(1):27-32.

[6] FERNANDEZ M N, BARCHUK M, GAGLIARDI J, et al. Vitamin D is related to markers of vulnerable plaque in acute myocardial infarction[J]. *Curr Vasc Pharmacol*, 2018, 16(4):355-360.

[7] 冯勤颖, 左丽, 许健, 等. 1,25 二羟基维生素 D3 与冠状动脉钙化积分的相关性及临床诊断价值研究[J]. *重庆医学*, 2015, 44(26):3675-3677.

[8] KIM H I, AN W S. Comparison of fetuin-A, vitamin D, monounsaturated fatty acid, and vascular calcification on plain radiography between dialysis modalities[J]. *Iran J Kidney Dis*, 2013, 7(6):453-460.

[9] PILLAR R, MG G L, ROCHA L A, et al. Severe hypovitaminosis D in chronic kidney disease: association with

blood pressure and coronary artery calcification[J]. *Hypertens Res*, 2013, 36(5):428-432.

[10] 李锋, 师志云, 郭小龙, 等. 宁夏地区 1 879 例内分泌相关疾病患者血中维生素 D 水平分析[J]. *检验医学与临床*, 2017, 14(11):1556-1558.

[11] MICHALSKI B, SZYMCZYK E, PECZEK L, et al. The role of selected adipokines and ghrelin in the prognosis after myocardial infarction in a 12-month follow-up in the presence of metabolic syndrome[J]. *Arch Med Sci*, 2017, 13(4):785-794.

[12] EKMEN N, HELVACI A, GUNALDI M, et al. Leptin as an important link between obesity and cardiovascular risk factors in men with acute myocardial infarction[J]. *Indian Heart J*, 2016, 68(2):132-137.

[13] MORITA Y, MAEDA K, KONDO T, et al. Impact of adiponectin and leptin on long-term adverse events in Japanese patients with acute myocardial infarction. Results from the Nagoya Acute Myocardial Infarction Study (NAMIS)[J]. *Circ J*, 2013, 77(11):2778-2785.

[14] KHAN R J, GEBREAB S Y, RUESTRA P, et al. Associations between vitamin d and cardiovascular disease risk factors in african americans are partly explained by circulating adipokines and c-reactive protein: the jackson heart study[J]. *J Nutr*, 2016, 146(12):2537-2543.

[15] HEIDARI B, NARGESI A A, HAFEZI-NEJAD N, et al. Assessment of serum 25-hydroxy vitamin D improves coronary heart disease risk stratification in patients with type 2 diabetes[J]. *Am Heart J*, 2015, 170(3):573-579.

[16] YILMAZ S S, HIZLI D, YILMAZ E, et al. Effect of vitamin D on postoperative adhesion formation in a rat uterine horn adhesion model[J]. *J Reprod Med*, 2013, 58(11/12):511-516.

[17] CANNELL J J, GRANT W B, HOLICK M F. Vitamin D and infammation [J]. *Dermato Endocrin*, 2015, 6(1):e983401.

[18] SAGARAD S V, SUKHANI N, MACHANUR B, et al. Effect of vitamin D on anginal episodes in vitamin D deficient patients with chronic stable angina on medical management[J]. *J Clin Diagn Res*, 2016, 10(8):24-26.

(收稿日期:2018-01-12 修回日期:2018-03-29)

• 综述 • DOI:10.3969/j. issn. 1672-9455. 2018. 18. 044

## 诱导多能干细胞在遗传性血液病中的应用与前景

刘 益, 胡韦维 综述, 张鹏辉<sup>△</sup> 审校

(重庆医科大学附属儿童医院检验科 400014)

关键词:诱导多能干细胞; 遗传性血液病; 基因编辑

中图分类号:R318.5

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2018)18-2826-04

异基因造血干细胞移植(HSCT)是目前根治遗传性、恶性血液系统疾病的最重要的手段,然而配型成

<sup>△</sup> 通信作者, E-mail: Zhangph7203@sina. com。