

• 综 述 • DOI:10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2022. 22. 033

维生素 D 与卒中相关性研究进展*

乔金玲¹, 马慧芝¹, 陈美蓉¹, 白 洁¹综述, 黄东雅^{2△}审校

1. 上海市虹口区江湾医院神经内科/重症康复科, 上海 200084;

2. 同济大学附属东方医院神经内科, 上海 200120

关键词: 维生素 D; 维生素 D 缺乏; 卒中

中图法分类号: R591. 44 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2022)22-3150-04

卒中是世界范围内导致残疾和死亡的主要原因之一,其发病率较高,且 70%~80% 的患者卒中后不能独立生活^[1]。维生素 D 是自然存在的脂溶性维生素,属类固醇激素。维生素 D 除了维护钙稳态和骨健康之外,还被发现具有骨以外的生理活性,如参与抗炎,抗氧化,免疫调节,细胞生长、分化、凋亡等生理和病理学过程。成人维生素 D 相关慢性疾病中,除了骨质疏松外,近年来备受关注的的是维生素 D 对心脑血管疾病作用的研究。本综述回顾了维生素 D 生理特性,更新了维生素 D 缺乏与卒中风险、严重程度和预后等方面的研究进展,分析了维生素 D 可能的神经保护作用机制。

1 维生素 D 代谢、生物活性

维生素 D 是自然存在的脂溶性维生素,属类固醇激素^[2]。维生素 D 存在两种形式,维生素 D₂(麦角钙化醇)和维生素 D₃(胆钙化醇)。维生素 D 可以由人体在皮肤中合成或由食物提供,前者是获取维生素 D 的主要途径,占维生素 D 补充的 90%。在阳光照射期间,通过紫外线 B 的作用,皮肤表皮细胞中的类胆固醇前体(7-脱氢胆固醇)可转化为维生素 D 前体,维生素 D 前体也可异构化为维生素 D₃^[3]。维生素 D₃被双羟基化激活,首先发生在肝脏中,通过 25-羟化酶,变成 25 羟维生素 D[25(OH)D],然后在肾脏中,通过 1- α -羟化酶的作用产生维生素 D 的活性形式,即 1,25-二羟基维生素 D[1,25(OH)₂D]^[4]。

维生素 D 对骨骼健康的作用已被广泛知晓,其最重要的生理活性是促进肠细胞分化和肠道钙吸收,促进钙稳态,但维生素 D 的作用也不单是对骨健康的维护,其还在非骨骼疾病中起着潜在的作用,如自体免疫疾病、癌症、心理健康问题和心脑血管疾病等^[5]。维生素 D 的生理活性与细胞内核受体维生素 D 受体(VDR)密切相关,其可以通过 VDR 介导的基因调控或非基因调控途径来实现。VDR 广泛分布在众多组织器官中,激活的 VDR 可影响细胞凋亡、钙代谢、氧

化应激、免疫调节、炎症和解毒等多个过程。而且,许多组织器官除了存在 VDR,还存在 1 α 羟化酶表达,如肺泡巨噬细胞、成骨细胞、淋巴结、胎盘、结肠、乳房和角化细胞、脑组织,提示 1,25(OH)₂D 还有自分泌或旁分泌作用^[6-7]。

维生素 D 水平的测定主要参考血清 25(OH)D 水平。在我国,以骨健康与否来定义维生素 D 是否充足,目标是为巩固强化维生素 D 日常摄入达标。标准认定血清 25(OH)D 水平 ≥ 20 ng/mL 时满足绝大多数健康人群维生素 D 参与骨代谢的生理需求,25(OH)D 水平在 12~<19.96 ng/mL 被认为是维生素 D 不足,25(OH)D 水平<12 ng/mL 被称之为维生素 D 缺乏^[8]。但对于骨外健康风险评估相关的 25(OH)D 阈值尚未确定。

2 维生素 D 缺乏增加卒中患病风险及不良预后的临床研究

维生素 D 缺乏与血管疾病的促成因素有关。维生素 D 缺乏已成为所有年龄组均受累的一个主要全球公共卫生问题。据统计,全世界有 10 亿人存在维生素 D 缺乏或不足^[9]。老年人、肥胖患者、疗养院居民和住院患者中维生素 D 缺乏症的患病率最高。无论纬度和年龄如何,肥胖者的维生素 D 缺乏症患病率都高达 35%,70 岁以上老人由皮肤合成的维生素 D 减少 85%^[9-10]。在糖尿病、动脉粥样硬化性心脏病、高血压及肿瘤、自身免疫疾病等人群中维生素 D 水平也显著降低,即低维生素 D 水平更容易在这些人群中被检出^[5]。

维生素 D 缺乏会增加健康个体发生卒中的风险。一项荟萃分析包括 47 809 例参与者(健康人群和既往有高心血管事件风险的人群)和 926 例脑血管事件的 7 项观察性研究表明,低水平的血清 25(OH)D 人群更容易罹患卒中,在调整心血管危险因素后,25(OH)D 水平高的个体发生脑血管事件的风险显著降低^[11]。另一项包括 7 935 例日裔美国男性的研究

* 基金项目:上海市虹口区临床重点扶持专科建设项目(HKZK2020A10)。

△ 通信作者,E-mail:dongyahuang77@hotmail.com。

表明,饮食中维生素 D 摄入量低的患者卒中风险较高,并且是 34 年随访中卒中的独立预测因素,在此期间记录了 960 次卒中事件^[12]。SCHNEIDER 等^[13]报道了一项大型前瞻性队列研究的数据,包括 12 158 例成人(基线年龄 45~65 岁),在平均 20 年的随访中,有 804 例卒中。在对人口统计学因素进行调整后,25(OH)D 水平最低的 1/5(<17.2 ng/mL)受试者卒中风险显著高于 25(OH)D 水平最高的 1/5 受试者[风险比(HR)=1.49(1.18~1.89)]。在对生活方式因素进行额外调整后,两组比较差异仍有统计学意义[HR=1.34(1.06~1.71)]。

几项前瞻性观察研究也表明,维生素 D 缺乏是卒中的重要独立危险因素。路德维希港风险和心血管健康(LURIC)研究包括 1997—2000 年转诊进行冠状动脉造影的 3 316 例患者,在 3 299 例和 3 315 例患者中测量了 25(OH)D 和 1,25(OH)₂D 水平,在对几个可能的混杂因素进行调整后,25(OH)D 对发生致命性卒中的比值比(OR)为 0.67(95%CI:0.46~0.97, $P=0.032$),1,25(OH)₂D 的 OR 为 0.72(95%CI:0.52~0.99, $P=0.047$)。这项研究发现,低水平的 25(OH)D 和 1,25(OH)₂D 是致命性卒中的独立预测因素^[14]。另一项研究分析了血清维生素 D 水平与缺血性卒中风险之间的因果关系,研究结果表明,血清维生素 D 是缺血性卒中的致病因素之一,并且这种关系不能排除缺血性卒中与维生素 D 之间的关系^[15-16]。

卒中合并维生素 D 缺乏的患者往往具有更严重的临床症状,并且其包括死亡在内的不良预后风险更高^[17]。一项前瞻性队列研究显示,25(OH)D 水平随着卒中严重程度的增加而降低。根据美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分定义卒中严重程度,入院时低 25(OH)D 基线水平是 NIHSS ≥ 6 分(定义为中度至重度卒中)的预测因素(OR=1.67,95%CI=1.05~2.68, $P<0.05$)^[18]。另一项纳入了 982 例卒中患者的前瞻性研究也证实了 NIHSS 评分较高的卒中患者中维生素 D 水平更低^[19]。25(OH)D 水平还与卒中的预后密切相关。研究显示,预后良好的卒中患者血清 25(OH)D 水平明显高于预后不良的患者[15.8(13.7~21.1) ng/mL vs. 10.2(8.2~12.9) ng/mL, $P<0.001$]。在对所有其他显著预后预测因素进行调整后,25(OH)D 仍然是卒中预后的独立预测因素,调整后 OR 为 0.79(95%CI:0.73~0.85, $P=0.005$)^[18]。另有研究显示,卒中发病时维生素 D 不足(定义为<10 ng/mL)与老年患者 1 年的高病死率相关。按年龄分组进行的分层分析显示,25(OH)D 水平与 75 岁患者 1 年病死率呈负相关[HR=0.38, 95%CI:0.17~0.83, $P=0.015$]^[20]。

给予维生素 D 干预的卒中患者预后优于未给予

干预的卒中患者。研究显示在已发生卒中的患者中给予补充维生素 D 对预防卒中后复发有帮助作用,同时可以减少神经和肌肉骨骼疾病的发生,降低发病率、病死率,以及改善卒中后的功能^[21]。DAUBAIL 等^[22]的研究表明,卒中后最初几天每天服用 50 000 IU 维生素 D 是安全的,并且能够改善功能结果。此外,一些研究检查了高剂量维生素 D 对缺血性卒中患者卒中严重程度和功能结果量表的影响。NARASIMHAN 等^[23]和 SARI 等^[24]的研究表明,单剂量肌肉注射 300 000~600 000 IU 维生素 D 可以改善缺血性卒中患者的功能结局,包括斯堪的纳维亚卒中量表、改良 Rankin 量表、NIHSS 和 Barthel 指数评定量表分数均有改善。

不是所有临床研究结果均支持维生素 D 与卒中发生或预后相关的结论。一项结合 3 项基于人群的研究数据的研究报告称,维生素 D 状态与高血压和卒中的发病率之间没有显著关联^[25]。FORD 等^[26]发现,补充维生素 D 对预防卒中或心脏病发作没有保护作用,同样的结果也在美国一项关于维生素 D 和 Omega-3 脂肪酸补充剂的大型随机对照试验中被证实^[23]。另有研究也显示,只有严重的维生素 D 缺乏与卒中事件相关,轻微的低维生素 D 水平不会导致更高的卒中风险^[27]。日本的一项随机对照试验研究了维生素 D 补充剂对急性中风患者治疗后康复的影响,维生素 D3 组的平均 Barthel 指数效率与安慰剂组比较,差异无统计学意义($P=0.46$)^[28]。REZAEI 等^[29]研究结果显示,单剂量 300 000 IU 肌肉注射维生素 D 对 NIHSS 评分无明显影响。最近的一项荟萃分析表明,补充维生素 D 与降低卒中或全因病死率无关^[30]。

总体而言,大多数研究表明,维生素 D 水平与卒中发生、发展相关^[12-20],而对于维生素 D 补充剂干预卒中患者结局的不一致结果,提示应该更有针对性地选择可能从补充维生素 D 获益的卒中人群,探讨更需要补充 25(OH)D 的卒中类型或亚组人群,进而精准指导卒中治疗。

3 维生素 D 参与卒中病理生理过程

维生素 D 代谢途径受损参与动脉粥样硬化的病理生理过程。研究显示,血管内皮细胞上的 VDR 调节血管内皮生长因子的产生和钙流入细胞^[31]。此外,1,25-(OH)₂D 是肾素基因的负性内分泌调节剂^[32]。维生素 D 代谢受损可能促进了动脉高血压、钙化和动脉粥样硬化等病程。维生素 D 轴还发挥重要的抗炎作用,减少炎症细胞因子风暴,影响单核细胞或巨噬细胞分化,并通过抑制 T 辅助细胞 1 型反应和刺激 T 细胞诱导来调节适应性免疫^[33]。因此,维生素 D 缺乏可能有利于血管壁中的单核细胞浸润和胆固醇滞留,进一步加剧血管动脉粥样硬化。

动物研究发现,颞叶、丘脑、海马、小脑等区域也检测到 VDR 表达,人脑神经元和胶质细胞中也存在编码 $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 代谢的催化酶基因。在大脑中动脉闭塞诱导的脑缺血动物模型中,骨化三醇预处理 8 d 可显著降低缺血脑梗死的面积。在同一项研究中,骨化三醇可以增加脑胶质细胞源性神经营养因子(GDNF)的水平。GDNF 和其他维生素 D 调节的神经元因子可以减少缺血性脑损伤^[34]。FU 等^[35]研究表明,腹腔注射骨化三醇可减少再灌注后 7 d 的梗死体积,这些结果与海马神经元中 NMDA 受体亚基 $\text{GluN3A}(\text{NR3A})$ 和磷酸-cAMP 反应元件结合蛋白(p-CREB)活性的增加有关。因此,骨化三醇可通过 NR3A-MEK/ERKCREB 通路减轻缺血细胞凋亡发生,保护脑缺血再灌注损伤。另外,骨化三醇可增加耐受性树突状细胞的产生,并可阻止小胶质细胞和单核细胞分泌炎性细胞因子^[28]。EVANS 等^[36]研究了补充维生素 D 对小鼠缺血性脑卒中的影响,报道骨化三醇可以降低促炎细胞因子的表达和卒中后的脑损伤。它还能调节 T 细胞表型,促进受损大脑中 M2 巨噬细胞/小胶质细胞的数量。

4 小 结

维生素 D 缺乏是一个广泛存在却没有被临床医师足够重视的疾病,尚没有足够的证据证明维生素 D 缺乏是卒中的独立危险因素,但维生素 D 缺乏的人群未来罹患卒中的风险更高,卒中时症状更重,不良预后风险更高等现象仍需引起临床医生的关注,临床工作中应重视对高危人群及卒中患者进行维生素 D 水平的监测,并及时干预,以便多途径有效地防控卒中,这对卒中慢性疾病防控存在长远意义。

参考文献

- [1] AVAN A, DIGALEH H, NAPOLI M D. Socioeconomic status and stroke incidence, prevalence, mortality, and worldwide burden; an ecological analysis from the global burden of disease study 2017[J]. BMC Med, 2019, 17: 191.
- [2] MORETTI R, MORELLI M E, CARUSO P. Vitamin D in neurological diseases: a rationale for a pathogenic impact[J]. Int Mol Sci, 2018, 19(8): 2245.
- [3] HEWISON M, BOUILLON R, GIOVANNUCCI E, et al. Vitamin D[M]. 4th ed. Cambridge, MA, USA: Academic Press, 2018: 45-55.
- [4] SAPONARO F, SABA A, ZUCCHI R. An update on vitamin D metabolism[J]. Int Mol Sci, 2020, 21(18): 6573.
- [5] BOUILLON R, MARCOCCI C, CARMELIET G, et al. Skeletal and extraskeletal actions of vitamin D: current evidence and outstanding questions [J]. Endocr Rev, 2019, 40(4): 1109-1151.
- [6] CARLBERG C. Vitamin D: a micronutrient regulating genes

- [J]. Curr Pharm Des, 2019, 25(15): 1740-1746.
- [7] CARLBERG C. Nutrigenomics of vitamin D[J]. Nutrients, 2019, 11(3): 676.
- [8] 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, 20(9): 1011-1030.
- [9] HOLICK M F. The vitamin D deficiency pandemic; approaches for diagnosis, treatment and prevention[J]. Rev Endocr Metab Disord, 2017, 18: 153-165.
- [10] BARREA L, EVELYN FRIAS-TORAL E, PUGLIESE G, et al. Vitamin D in obesity and obesity-related diseases: an overview[J]. Minerva Endocrinol (Torino), 2021, 46(2): 177-192.
- [11] CHOWDHURY R, STEVENS S, WARD S, et al. Circulating vitamin D, calcium and risk of cerebrovascular disease: a systematic review and meta-analysis[J]. Eur J Epidemiol, 2012, 27: 581-591.
- [12] KOJIMA G, BELL C, ABBOTT R D, et al. Low dietary vitamin D predicts 34-year incident stroke: the honolulu heart program[J]. Stroke, 2012, 43(2): 2163-2167.
- [13] SCHNEIDER A L, LUTSEY P L, SELVIN E, et al. Vitamin D, vitamin D binding protein gene polymorphisms, race and risk of incident stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study[J]. Eur J Neurol, 2015, 22(8): 1220-1227.
- [14] THOMAS G N, Ó HARTAIGH B, BOSCH J A, et al. Vitamin D levels predict all-cause and cardiovascular disease mortality in subjects with the metabolic syndrome: the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health (LURIC) study[J]. Diabetes Care, 2012, 35(5): 1158-1164.
- [15] WU L, SUN D. Effects of calcium plus vitamin D supplementation on blood pressure: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. J Hum Hypertens, 2017, 31(9): 547-554.
- [16] ZHOU R, WANG M, HUANG H, et al. Lower vitamin D status is associated with an increased risk of ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis[J]. Nutrients, 2018, 10(3): 277.
- [17] JI W, ZHOU H, WANG S, et al. Low serum levels of 25-hydroxyvitamin D are associated with stroke recurrence and poor functional outcomes in patients with ischemic stroke[J]. J Nutr Health Aging, 2017, 21: 892-896.
- [18] TU W J, ZHAO S J, XU D J, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D predicts the short-term outcomes of Chinese patients with acute ischaemic stroke[J]. Clin Sci, 2014, 126: 339-346.
- [19] MIAO H P, ZHU H Y, LUAN X Q, et al. Risk factors of vitamin D deficiency in Chinese ischemic stroke patients: a cross-sectional study[J]. Front Aging Neurosci, 2021, 12: 613498.
- [20] ROTH D E, ABRAMS S A, ALOIA J, et al. Global prevalence and disease burden of vitamin D deficiency: a road-

- map for action in low- and middle-income countries[J]. Ann NY Acad Sci, 2018, 1430: 44-79.
- [21] ALFIERI D F, LEHMANN M F, OLIVEIRA S R, et al. Vitamin D deficiency is associated with acute ischemic stroke, C-reactive protein, and short-term outcome[J]. Metab Brain Dis, 2017, 32: 493-502.
- [22] DAUBAIL B, JACQUIN A, GUILLAND G C, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D predicts severity and prognosis in stroke patients[J]. Eur J Neurol, 2013, 20: 57-61.
- [23] NARASIMHAN S, BALASUBRAMANIAN P. Role of vitamin D in the outcome of ischemic stroke- a randomized controlled trial[J]. Clin Diagn Res, 2017, 11(2): 6-10.
- [24] SARI A, DURMUS B, KARAMAN C A, et al. A randomized, double-blind study to assess if vitamin D treatment affects the outcomes of rehabilitation and balance in hemiplegic patients[J]. Phys Ther Sci, 2018, 30(6): 874-878.
- [25] SKAABY T. The relationship of vitamin D status to risk of cardiovascular disease and mortality[J]. Dan Med J, 2015, 62(2): 5008.
- [26] FORD J A, MACLENNAN G S, AVENELL A, et al. Cardiovascular disease and vitamin D supplementation: trial analysis, systematic review, and meta-analysis[J]. Am J Clin Nutr, 2014, 100(3): 746-755.
- [27] BERGHOUT B P, FANI L, HESHMATOLLAH A, et al. Vitamin D status and risk of stroke: the rotterdam study[J]. Stroke, 2019, 50(9): 2293-2298.
- [28] MOMOSAKI R, ABO M, URASHIMA M. Vitamin D supplementation and post-stroke rehabilitation: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. Nutrients, 2019, 11(6): 1295.
- [29] REZAEI O, RAMEZANI M, ROOZBEH M, et al. Does vitamin D administration play a role in outcome of patients with acute ischemic stroke? A randomized controlled trial[J]. Curr J Neurol, 2021, 20: 8-14.
- [30] BARBARAWI M, KHEIRI B, ZAYED Y, et al. Vitamin D supplementation and cardiovascular disease risks in more than 83 000 individuals in 21 randomized clinical trials: a meta-analysis[J]. JAMA Cardiol, 2019, 4(8): 765-776.
- [31] AL MHEID I, QUYYUMI A A. Vitamin D and cardiovascular disease: controversy unresolved[J]. J Am Coll Cardiol, 2017, 70(1): 89-100.
- [32] DELUQUE A L, ALMEIDA L F, FRANCESCATO H D C, et al. Effect of calcitriol on the renal microvasculature differentiation disturbances induced by at 1 blockade during nephrogenesis in rats[J]. Front Med (Lausanne), 2020, 7: 23.
- [33] ALI N. Role of vitamin D in preventing of COVID-19 infection, progression and severity [J]. J Infect Public Health, 2020, 13(10): 1373-1380.
- [34] MANSON J E, COOK N R, LEE I M. Vitamin D supplements and prevention of cancer and cardiovascular disease [J] N Engl J Med, 2019, 380(1): 33-44.
- [35] FU J, XUE R, GU J, et al. Neuroprotective effect of calcitriol on ischemic/reperfusion injury through the NR3A/CREB pathways in the rat hippocampus[J]. Mol Med Rep, 2013, 8(6): 1708-1714.
- [36] EVANS M A, KIM H A, LING Y H, et al. Vitamin D3 supplementation reduces subsequent brain injury and inflammation associated with ischemic stroke[J]. Neuro-molecular Med, 2018, 20(1): 147-159.

(收稿日期: 2021-11-10 修回日期: 2022-05-08)

• 综 述 • DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2022. 22. 034

外周血胆红素水平与神经系统疾病、心血管疾病、糖尿病等多种疾病的相关性研究进展^{*}

王诗韵 综述, 曹文俊[△] 审校

复旦大学附属眼耳鼻喉科医院检验科, 上海 200031

关键词: 胆红素; 抗氧化

中图法分类号: R-1

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2022)22-3153-05

外周血胆红素作为内源性抗氧化剂参与多种疾病的病变, 在疾病的发展过程中发挥重要作用, 本文就胆红素在中枢和外周神经系统疾病、心血管疾病、糖尿病(DM)和眼科疾病中的抗氧化作用及其与疾病

发生和发展相关性的临床研究进展进行综述。

1 胆红素的代谢及抗氧化作用

胆红素是铁卟啉类化合物的代谢终产物, 主要来源于衰老红细胞的血红蛋白降解。血红素加氧酶将

^{*} 基金项目: 上海市科学技术委员会科研计划项目(19411964600); “优秀医师-优秀临床研究者”计划(SYA202004)。

[△] 通信作者, E-mail: wgkjk@aliyun.com。

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1167.R.20221102.1504.006.html\(2022-11-03\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1167.R.20221102.1504.006.html(2022-11-03))