

维生素 D 代谢与胆固醇致心血管疾病的关系*

周小丁¹ 关佳欣¹ 范鹰¹

[摘要] 维生素 D 在调节骨骼代谢、延缓脑小血管病进展等领域发挥重要作用。过高血清胆固醇水平能促进动脉粥样硬化斑块形成,促进血管内皮损伤部位的炎症进展。维生素 D 能负反馈调节胆固醇代谢及平滑肌细胞增殖,最终抑制动脉粥样硬化。维生素 D 与他汀类药物在降低血清胆固醇过程中发挥协同作用,并能减轻他汀类药物的相关副作用。本文对维生素 D 与胆固醇代谢在动脉粥样硬化等心血管疾病中的作用及关系进行综述,为后续研制有利于心血管健康的治疗药物提供新思路。

[关键词] 维生素 D;胆固醇代谢;动脉粥样硬化;心血管疾病

DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2024.12.004

[中图分类号] R541.4 **[文献标志码]** A

Relationship between vitamin D metabolism and cholesterol-induced cardiovascular disease

ZHOU Xiaoding GUAN Jiaxin FAN Ying

(Department of Geriatrics, The Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin, 150081, China)

Corresponding author: FAN Ying, E-mail: fanyingyan@163.com

Abstract Vitamin D plays a beneficial role in regulating human bone metabolism and slowing the progression of cerebral small vessel disease. High serum cholesterol levels have been shown to drive atherosclerotic plaque formation and promote inflammatory progression at sites of vascular endothelial injury. Vitamin D has been found to negatively regulate cholesterol metabolism and smooth muscle cell proliferation, ultimately inhibiting atherosclerosis. Vitamin D also plays a synergistic role in the process of serum cholesterol reduction by statins, and can reduce the side effects associated with lipid-lowering drugs. In this paper, we review the role and relationship between Vitamin D and cholesterol metabolism in cardiovascular diseases such as atherosclerosis, and provide new ideas for the latest researches of therapeutic drugs that are beneficial to cardiovascular health.

Key words vitamin D; cholesterol metabolism; atherosclerosis; cardiovascular disease

*基金项目:黑龙江省自然科学基金联合引导项目(No:LH2020H051);黑龙江省重点研发计划项目(No:2023ZX06C03)

¹哈尔滨医科大学附属第二医院老年医学科(哈尔滨,150081)

通信作者:范鹰,E-mail:fanyingyan@163.com

引用本文:周小丁,关佳欣,范鹰.维生素 D 代谢与胆固醇致心血管疾病的关系[J].临床心血管病杂志,2024,40(12):963-966. DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2024.12.004.

- [26] Corban MT, Hung OY, Eshtehardi P, et al. Myocardial bridging contemporary understanding of pathophysiology with implications for diagnostic and therapeutic strategies[J]. J Am Coll Cardiol, 2014, 63(22):2346-2355.
- [27] Tarantini G, Migliore F, Cademartiri F, et al. Left anterior descending artery myocardial bridging A clinical approach[J]. J Am Coll Cardiol, 2016, 68(25):2887-2899.
- [28] Kikuchi S, Okada K, Hibi K, et al. Myocardial infarction caused by accelerated plaque formation related to myocardial bridge in a young man[J]. Can J Cardiol, 2018, 34(12):1687. e13-1687. e15.
- [29] Schwarz ER, Klues HG, vom Dahl J, et al. Functional, angiographic and intracoronary Doppler flow characteristics in symptomatic patients with myocardial bridging: effect of short-term intravenous beta-blocker medication[J]. J Am Coll Cardiol, 1996, 27(7):1637-1645.
- [30] Tarantini G, Barioli A, Nai Fovino L, et al. Unmasking myocardial bridge-related ischemia by intracoronary functional evaluation [J]. Circ Cardiovasc Interv, 2018, 11(6):e006247.
- [31] Katznelson Y, Petchenko P, Knobel B, et al. Myocardial bridging: surgical technique and operative results [J]. Mil Med, 1996, 161(4):248-250.
- [32] Hemmati P, Schaff HV, Dearani JA, et al. Clinical outcomes of surgical unroofing of myocardial bridging in symptomatic patients[J]. Ann Thorac Surg, 2020, 109(2):452-457.
- [33] Ji Q, Shen JQ, Xia LM, et al. Surgical treatment of symptomatic left anterior descending myocardial bridges: myotomy vs. bypass surgery[J]. Surg Today, 2020, 50(7):685-692.

(收稿日期:2024-06-26)

近些年国内外多项观察性研究一致支持,维生素 D 与动脉粥样硬化性心血管疾病之间存在相关性,并认为这种关系与胆固醇生物合成有高度相关性。本文着重剖析维生素 D 与胆固醇代谢在动脉粥样硬化发病机制中的作用及关系。

1 胆固醇与动脉粥样硬化的发病机制

胆固醇在动脉粥样硬化的发病机制中起关键作用,增加心血管风险。胆固醇是一种亲脂分子,参与细胞膜的构成,也是合成维生素 D、类固醇类激素(如皮质醇、醛固酮、雄激素)和性激素(如睾酮、雌激素和孕酮)的前体分子。胆固醇也是胆汁盐的组成部分,促进消化和吸收脂溶性维生素 A、D、E 和 K,对生命至关重要^[1]。

胆固醇可以经由膳食脂肪消化形成乳糜微粒直接进入血液,也可在体内经甲羟戊酸途径、Bloch 途径和 Kandutsch-Russell 途径从乙酰辅酶 A 起点合成,其中肝脏负责 80% 的胆固醇合成^[2]。胆固醇的亲脂性使其不溶于血液,需要被包装在含磷脂和载脂蛋白的脂蛋白颗粒中运输。血液中有多种不同作用的脂蛋白,如乳糜颗粒、高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)、中密度脂蛋白(intermediate density lipoprotein, LDL)、低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)和极低密度脂蛋白(very low density lipoprotein, VLDL)。

LDL 是胆固醇的主要转运体。至少 2/3 的循环胆固醇存在于外周组织的 LDL 中,被细胞膜上 LDL 受体识别内吞进入肝脏,这是机体降低胆固醇水平的主要方式,故 LDL 受体功能的降低会增加血液中 LDL 浓度。血液中胆固醇浓度过高诱导形成氧化低密度脂蛋白胆固醇(oxidized low-density lipoprotein cholesterol, oxLDL-C)颗粒,后者被巨噬细胞摄取后转变为泡沫细胞,可造成血管内脂质沉积,推动动脉粥样硬化斑块的形成和内皮损伤部位的慢性炎症,最终损害心、脑血管^[3-4],包括但不限于冠状动脉(冠脉)疾病、下肢动脉硬化闭塞症、主动脉瘤和卒中。相反, HDL 通过逆向运输机制将外周组织胆固醇运送到肝脏,经肝胆排泄,以清除任何多余的胆固醇,抑制泡沫细胞的形成和动脉粥样硬化的发展。

遗传、饮食(饱和脂肪和反式脂肪超过 7% 至 10%、纤维不足、总热量过高)、压力、久坐的生活方式、药物和其他疾病,如肾病综合征和甲状腺功能减退症等因素会导致 LDL 升高。而中等强度的长期运动(至少两周)比低强度训练更能促进肝排泄胆固醇来影响 HDL 水平,从而增加胆固醇逆向转运^[4-5]。脂质代谢紊乱是冠脉粥样硬化演变过程中重要的致病因素,积极控制各项血脂水平被公认为是冠心病防治的重要手段^[6]。

2 维生素 D 代谢和胆固醇代谢负反馈调节

脂溶性维生素——维生素 D 合成与胆固醇生物合成的途径显著重叠,包括甲羟戊酸途径和 Kandutsch-Russell 分支。胆固醇代谢中产生的 7-脱氢胆固醇在皮肤(主要是表皮)中经紫外线辐射催化生成骨化二醇或饮食中的维生素 D₃(胆钙化醇),它们在肝脏中被羟基化形成 25-(OH)D(血清中主要形式),随之在肾脏中被 1- α 羟化酶进一步羟基化为 1,25-(OH)₂D(骨化三醇,维生素 D 活性形式)。1,25-(OH)₂D 与维生素 D 结合蛋白结合后进入循环,并在组织中解离,最终 1,25-(OH)₂D 与核受体转录因子维生素 D 受体结合发挥作用,有助于从骨骼中调动钙,刺激钙在肠道和肾脏中的再吸收,从而维持钙稳态。

研究显示,夏季血清骨化二醇较高,与血清 LDL-C 降低之间存在相关性^[7],而骨化二醇缺乏则与升高的总胆固醇、LDL-C、甘油三酯及较低的 HDL-C 水平有关^[8]。但也有一项基于美国健康和营养检查调查(NHANES)的横断面评估显示,较高的膳食维生素 D(D₃+D₂)摄入量与较低的总胆固醇、LDL-C 和超敏 C 反应蛋白水平有关,但未检测到与甘油三酯或 HDL-C 之间的关系^[9]。研究发现^[10-12],补充维生素 D 可以降低高脂血症患者总胆固醇、LDL-C 和甘油三酯水平。有体外实验表明 1,25-(OH)₂D 和总胆固醇之间存在剂量反应抑制,一项体内实验也发现 1,25-(OH)₂D 含量与总胆固醇含量呈反比,且该反比关系在肝脏细胞中比在血清中更强烈^[11]。一项纳入了 25 项 meta 分析的大型研究支持:补充维生素 D 是控制血脂水平的有益辅助疗法,尤其是在维生素 D 缺乏症患者中^[13]。另外一项研究将生长中的猪(16 例)暴露于人造紫外线下持续 9 周,发现猪血清骨化二醇水平显著高于对照组,肝脏中维生素 D 合成(CYP2R1)分子途径优先于胆固醇合成(dHCR7)途径,且降低胆固醇/类固醇合成的基因出现了富集现象,这说明紫外线充足情况下肝脏启动维生素 D 合成优先于胆固醇合成,维生素 D 代谢对胆固醇代谢具有负反馈作用^[9]。

3 维生素 D 参与抑制动脉粥样斑块的形成

动脉粥样硬化斑块形成过程始于内皮损伤,导致渗透进入血管壁的 LDL 颗粒数量增加。血管壁内积聚的 LDL 被氧化修饰并通过巨噬细胞上的清道夫受体被吸收,导致泡沫细胞的形成。随后平滑肌细胞向病变处迁移,包裹新形成的斑块,形成纤维斑块,保护病变,防止脂质核心暴露在血管腔内。动脉粥样硬化斑块可导致血管闭塞,更常见的是由于易损斑块的破裂从而诱导形成血栓,导致血液流动的完全阻断,引发急性心肌梗死。研究发现 1,25-(OH)₂D 可以由骨化二醇在心肌细胞、心室肌

细胞和成纤维细胞的肾外部位合成,参与心脏重塑及负反馈调节动脉粥样硬化中的炎症过程,包括平滑肌细胞增殖,从而起到稳定斑块的作用^[14]。1, 25-(OH)₂D 也能阻碍巨噬细胞摄取胆固醇并促进胆固醇流出,并抑制泡沫细胞的形成^[14]。

临床中发现,在银屑病患者中血清骨化三醇水平与冠脉斑块负荷呈负相关^[15]。另一项研究表明,在接受初次血运重建的 ST 段抬高型心肌梗死 (STEMI) 患者中,较低的维生素 D 水平与更严重的动脉粥样硬化血脂特征独立相关^[16]。还有一项针对阿拉伯地区成年人的研究显示^[17],在纠正人群维生素 D 状态后,血清 HDL 水平明显升高,10 年动脉粥样硬化性心血管疾病风险评分呈现显著改善,且男性比女性更为明显。

4 补充维生素 D 对心血管疾病的影响

补充维生素 D 是否有益于心血管健康,仍然存在争议。多项观察性研究指出,与维生素 D 水平尚可的人相比,低血清维生素 D 水平与高血压和心血管事件(包括心肌梗死、心绞痛、急性心力衰竭、动脉夹层等)风险增加相关^[18]。

有荟萃分析表明,补充维生素 D 似乎可以降低总死亡风险,这在中高质量的随机对照试验中尤其令人信服,但研究也显示补充维生素 D 并未降低特定的心血管疾病发病率和死亡风险^[19]。另外一项研究则指出,阳光照射与心血管风险降低有关,补充维生素 D 不仅可以改善 LDL-C、高血压^[20]等心血管疾病的重要危险因素,还可以降低心血管相关疾病的死亡率,这可能也与改变饮食、生活方式等多种因素有关^[18]。除此之外,关于维生素 D 缺乏是否与高血压和心血管事件风险增加有关也存在不同的看法。一项收集了 4 项大型队列研究里共 386 406 例欧洲血统中年人的相关数据的孟德尔研究表明,无论维生素 D 是否缺乏,血清 25(OH)D 水平与冠心病、卒中和全因死亡率之间都缺乏因果关系,且在按照 25(OH)D 水平分层后仍然缺乏关联^[21]。但该研究中涉及的 4 项实验大同小异,且不属于大型随机对照试验,因而此前观察性分析结果依旧成立:维生素 D 缺乏与心血管疾病发生率增加有相关性^[21]。埃及一项前瞻性研究发现^[22],冠脉病变患者的中位维生素 D 水平相较对照组显著降低,维生素 D 与病变冠脉数量及血脂水平(总胆固醇、LDL-C、HDL-C 和甘油三酯)相关。在这项前瞻性研究中,低维生素 D 水平被视为个体心血管疾病的非传统危险因素,维生素 D 为心血管疾病、冠脉病变数量的独立预测因子,其最佳临界值为 30 ng/mL^[22]。

维生素 D 能调节细胞与血清之间的胆固醇平衡。1,25-(OH)₂D 与总胆固醇含量之间存在反比关系,但血清中这种反比关系不如肝脏中明显^[11]。

补充 1,25-(OH)₂D 可以显著上调负责外排细胞胆固醇的蛋白质,促进细胞胆固醇排出、抑制细胞摄取胆固醇,使细胞内胆固醇含量降低^[23],这些有助于降低心血管风险,但可能不利于血清胆固醇的降低。还有研究发现,维生素 D 缺乏与心脑血管疾病不良预后及出院后致残概率升高相关,即使在调整了常规危险因素后也是如此^[20]。因此,必须提高人们对维生素 D 缺乏症的认识,并通过鼓励改变生活方式、提高维生素 D 前体的摄入和补充维生素 D 来减轻其缺乏对心脑血管的损害。

5 维生素 D 与他汀类降胆固醇药物具有协同作用

他汀类药物是心血管疾病预防和治疗的基础,其能竞争性抑制胆固醇合成的限速酶 HMG-CoA 还原酶,增加细胞上 LDL 受体的水平来促进去除过量的 LDL,降低胆固醇合成的速率。当血清胆固醇水平过高时,他汀类药物可用于中止肝脏新合成胆固醇。

一项研究发现,维生素 D 缺乏时阿托伐他汀的作用较正常时减弱,而接受阿托伐他汀治疗的患者补充维生素 D 后血清总胆固醇和 LDL-C 进一步降低^[3],且在治疗过程中他汀类药物基本不影响维生素 D 水平。研究表明接受他汀类药物治疗的患者中有 7%~29% 主诉他汀类药物相关肌肉症状:肌肉疲劳、痉挛和(或)疼痛^[24]。而一项为期 6 个月的维生素 D 替代治疗研究发现,补充维生素 D 能直接减少他汀类药物所引起的副作用,如肌肉疼痛、关节疼痛等症状,还能降低心血管疾病相关的生物标志物水平^[25]。同时,骨化三醇可通过诱导肝脏 CYP3A4 酶(代谢辛伐他汀、阿托伐他汀、洛伐他汀)和 CYP2C9 酶(代谢氟伐他汀、匹伐他汀)作用,加速他汀降解,削弱他汀的副作用^[26]。以上提示维生素 D 疗法和他汀类药物在降血脂过程中可能存在协同作用,且还能减轻肌肉症状这类药物副作用,这为降血脂治疗提供了新思路。

6 小结

维生素 D 作为一种重要的、具有多种生物学功能的脂溶性维生素,其在心血管疾病中的研究越来越受到关注,低维生素 D 浓度与心血管疾病风险增加相关,同时补充维生素 D 似乎能降低总死亡风险。维生素 D 与胆固醇代谢具有复杂的双向关系和丰富的相互作用。根据维生素 D 影响细胞和血清之间胆固醇平衡的结果,或可研制出有利于心血管健康的新治疗方法。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Huff T, Boyd B, Jialal I. Physiology, Cholesterol[M]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Mar 6.
- [2] Craig M, Yarrarapu SNS, Dimri M. Biochemistry,

- Cholesterol [M]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing;2023 Aug 8.
- [3] Warren T, McAllister R, Morgan A, et al. The interdependency and co-regulation of the vitamin D and cholesterol metabolism[J]. Cells, 2021, 10(8):2007.
- [4] Rahmati-Ahmadabad S, Broom DR, Ghanbari-Niaki A, et al. Effects of exercise on reverse cholesterol transport: a systemized narrative review of animal studies[J]. Life Sci, 2019, 224:139-148.
- [5] Michos ED, Khan SS. Further understanding of ideal cardiovascular health score metrics and cardiovascular disease[J]. Expert Rev Cardiovasc Ther, 2021, 19(7):607-617.
- [6] 邓毅凡, 朱米雪, 刘娟, 等. 载脂蛋白-胆固醇与早发冠心病及冠状动脉病变程度的相关性[J]. 临床心血管病杂志, 2022, 38(7):536-540.
- [7] Nikooyeh B, Abdollahi Z, Hajifaraji M, et al. Healthy changes in some cardiometabolic risk factors accompany the higher summertime serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in Iranian children: national food and nutrition surveillance [J]. Public Health Nutr, 2018, 21(11):2013-2021.
- [8] Lupton JR, Faridi KF, Martin SS, et al. Deficient serum 25-hydroxyvitamin D is associated with an atherogenic lipid profile: the very large database of lipids (VLDL-3) study[J]. J Clin Lipidol, 2016, 10(1):72-81.
- [9] Hasan M, Reyer H, Oster M, et al. Exposure to artificial ultraviolet-B light mediates alterations on the hepatic transcriptome and vitamin D metabolism in pigs [J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 2024, 236:106428.
- [10] Dibaba DT. Effect of vitamin D supplementation on serum lipid profiles: a systematic review and meta-analysis[J]. Nutr Rev, 2019, 77(12):890-902.
- [11] Quach HP, Dzekic T, Bukuroshi P, et al. Potencies of vitamin D analogs, 1α -hydroxyvitamin D_3 , 1α -hydroxyvitamin D_2 and 25-hydroxyvitamin D_3 , in lowering cholesterol in hypercholesterolemic mice *in vivo* [J]. Biopharm Drug Dispos, 2018, 39(4):196-204.
- [12] Cheng YL, Lee TI, Chien YM, et al. Vitamin D level regulates serum lipids discrepantly in adults with and without dyslipidemia [J]. Endocr Connect, 2023, 12(9):e230013.
- [13] Radkhah N, Zarezaadeh M, Jamilian P, et al. The effect of vitamin D supplementation on lipid profiles: an umbrella review of meta-analyses[J]. Adv Nutr, 2023, 14(6):1479-1498.
- [14] Norman PE, Powell JT. Vitamin D and cardiovascular disease[J]. Circ Res, 2014, 114(2):379-393.
- [15] Playford MP, Dey AK, Zierold C, et al. Serum active $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, but not inactive $25(\text{OH})\text{D}$ vitamin D levels are associated with cardiometabolic and cardiovascular disease risk in psoriasis[J]. Atherosclerosis, 2019, 289:44-50.
- [16] Verdoia M, Vigiore F, Boggio A, et al. Relationship between vitamin D and cholesterol levels in STEMI patients undergoing primary percutaneous coronary intervention[J]. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2022, 32(4):957-964.
- [17] Sabico S, Wani K, Grant WB, et al. Improved HDL cholesterol through vitamin D status correction substantially lowers 10-year atherosclerotic cardiovascular disease risk score in vitamin D-deficient Arab adults[J]. Nutrients, 2023, 15(3):551.
- [18] Zittermann A, Trummer C, Theiler-Schwetz V, et al. Vitamin D and cardiovascular disease: an updated narrative review[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(6):2896.
- [19] Ruiz-García A, Pallarés-Carratalá V, Turégano-Yedro M, et al. Vitamin D supplementation and its impact on mortality and cardiovascular outcomes: systematic review and meta-analysis of 80 randomized clinical trials [J]. Nutrients, 2023, 15(8):1810.
- [20] Patel U, Yousuf S, Lakhani K, et al. Prevalence and outcomes associated with vitamin D deficiency among indexed hospitalizations with cardiovascular disease and cerebrovascular disorder—a nationwide study[J]. Medicines, 2020, 7(11):72.
- [21] The Editors of The Lancet Diabetes & Endocrinology. Retraction and republication—estimating dose-response relationships for vitamin D with coronary heart disease, stroke, and all-cause mortality: observational and Mendelian randomisation analyses[J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2024, 12(1):8.
- [22] Algowhary M, Farouk A, El-Deek HEM, et al. Relationship between vitamin D and coronary artery disease in Egyptian patients[J]. Egypt Heart J, 2023, 75(1):92.
- [23] Munir MT, Ponce C, Santos JM, et al. VD3 and LXR agonist (T0901317) combination demonstrated greater potency in inhibiting cholesterol accumulation and inducing apoptosis *via* ABCA1-CHOP-BCL-2 cascade in MCF-7 breast cancer cells[J]. Mol Biol Rep, 2020, 47(10):7771-7782.
- [24] Pinal-Fernandez I, Casal-Dominguez M, Mammen AL. Statins: pros and cons[J]. Med Clin (Barc), 2018, 150(10):398-402.
- [25] Nikolic D, Banach M, Chianetta R, et al. An overview of statin-induced myopathy and perspectives for the future[J]. Expert Opin Drug Saf, 2020, 19(5):601-615.
- [26] Jones G. Metabolism and biomarkers of vitamin D [J]. Scand J Clin Lab Invest Suppl, 2012, 243:7-13.

(收稿日期:2024-05-20)