

# 高血压、氧化应激及维生素 D 代谢相互间关系的研究进展

王 伟 综述 韩卫星 审校

**摘要** 高血压是常见的心血管疾病之一,其发病机制目前尚未明确,有研究已证实了高血压是由遗传、环境、神经、内分泌、血液动力学及炎症等共同作用的一个结果。近些年有实验研究指出,氧化应激是引起血管损伤的一个重要因素,可能是高血压发病机制之一。也有研究指出维生素 D 与血压调节及心血管活动有关,其缺乏会导致高血压的罹患风险增加,并且维生素 D 作为一种抗氧化剂能减少血管内皮的氧化应激反应。本文主要就高血压、氧化应激及维生素 D 三者的关系进行综述。

**关键词** 高血压;维生素 D;氧化应激

**中图分类号** R 544.1;R 977.24;R 349.11

**文献标志码** A 文章编号 1000-1492(2017)06-0938-03

doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2017.06.036

高血压是一种与遗传、环境有关的可引起心、脑、肾、周围血管及眼底等靶器官损害的最常见心血管疾病之一,研究<sup>[1-2]</sup>表明血压控制不佳会导致心血管疾病患病风险增加。近期有大量的证据<sup>[1]</sup>显示氧化应激反应参与到高血压的病理生理活动过程中。慢性的血管氧化应激会诱发动脉硬化和高血压<sup>[3]</sup>。有研究<sup>[4-5]</sup>表明维生素 D 与血压调节有一定相关性,维生素 D 缺乏可能会使高血压发病的危险性增加。维生素 D 作为一种抗氧化剂,保护细胞蛋白质和细胞膜免受氧化损伤,并且能减少血管内皮的氧化应激反应,增加其抗氧化能力<sup>[6]</sup>。该文主要就高血压、氧化应激及维生素 D 三者间关系的研究进展作一简要综述。

## 1 氧化应激的概念

氧化应激是指机体遇到有害刺激时,体内的氧化和抗氧化作用失去了平衡,发生氧自由基产生过多、清除减少,使得体内的活性氧类(reactive oxygen

species,ROS)增多,进而引起机体氧化损伤的一个病理过程。ROS 是一种具有氧化还原潜能的氧衍生物,其作用主要表现在影响血管内皮细胞的生长、迁移、增殖和激活等方面。它也是导致心脑血管疾病、糖尿病、老年痴呆等疾病的高危因素。人体内抗氧化防御系统是由抗氧化酶和抗氧化物质组成,其中包含超氧化物歧化酶、谷胱甘肽还原酶、过氧化氢酶以及谷胱甘肽过氧化物酶等,这些酶可协同清除自由基、ROS 进而减轻氧化损伤。氧化应激水平的升高可导致中性粒细胞炎性浸润、多种蛋白酶释放、ROS 生成增加以及其所引起的脂质过氧化作用等一系列反应均可导致血管内皮细胞的损伤。

## 2 维生素 D 的概念

维生素有很多种,大致可分为脂溶性和水溶性两大类,维生素 D 是属于脂溶性的,其主要有两种来源:一种是皮肤经阳光照射后合成的维生素 D,占 80%~90%,另一种是从饮食中摄入的维生素 D,占 10%~20%。无论是自身合成的还是从食物中摄取到的维生素 D<sub>3</sub>,首先都要在肝脏内经过 25-羟化酶作用形成 25-羟维生素 D<sub>3</sub>,然后被运输到肾脏及肾外组织或细胞,经 1 $\alpha$ -羟化酶进一步作用,形成维生素 D 的活性形式,即 1,25-二羟维生素 D<sub>3</sub> [1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>],其生物学效应可以通过激活维生素 D 受体(vitamin D receptor,VDR)介导。VDR 不仅存在于和钙磷调节相关的靶器官(骨、肠、肾及甲状旁腺)中,还广泛分布于全身各个器官,包括心脏、内皮细胞、血管平滑肌等。1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 作用较多,众所周知的是对骨和钙磷代谢有重要的调节作用,维持体内钙磷平衡,另外对循环系统也有重要作用,最近有研究<sup>[7-8]</sup>表明,1,25-二羟维生素 D<sub>3</sub> 在心血管系统的生理过程中起着重要作用,特别是与高血压的发病有着密切的相关性。

## 3 高血压与氧化应激

近年来随着医学的发展,大量研究<sup>[9]</sup>表明机体的氧化和抗氧化水平失衡与高血压的发病有很大的

2017-02-05 接收

基金项目:国家自然科学基金(编号:81070210)

作者单位:安徽医科大学第一附属医院心血管内科,合肥 230022

作者简介:王 伟,女,硕士研究生;

韩卫星,女,教授,主任医师,博士生导师,责任作者,E-

mail:ayhwx57@163.com

相关性,氧自由基过多会损伤血管内皮并引起血管收缩,进一步促进高血压的发展。通常机体内的氧化和抗氧化之间处于平衡状态。然而在病理状态下,有研究<sup>[9]</sup>表明高血压患者体内氧自由基的产生与抗氧化系统防御之间存在严重失衡。Wang et al<sup>[10]</sup>对高血压与氧化应激间关系进行了研究并提出了新的认识,他们认为血管损害是氧化应激导致高血压的相关靶点。高血压患者也存在如超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-Px)等抗氧化酶活性下降的情况。ROS水平升高会增加机体的氧化应激反应进而促使血压升高,而高血压又会通过较高水平的血管紧张素Ⅱ以NADH/NADPH为主的途径促进ROS生成和组织氧化损伤,在高血压的发病机制中起一个相对重要的作用。有流行病学及临床数据显示,饮用含抗氧化剂丰富的食物能降低血压和心血管疾病的风险,氧化应激可导致高血压的发生,但尚缺乏相关抗氧化应激在治疗高血压中所起作用的临床数据,以及缺乏一个敏感性、特异性的指标来评估高血压患者的氧化应激状态<sup>[11]</sup>。ROS在心血管疾病中具有重要作用,本研究可以针对ROS代谢调节,怎样减轻氧化应激反应及增加血管NO的生成,设计一系列相关的实验,深刻剖析高血压的发病机制以及氧化应激在其中所起的作用,这将为今后的靶向治疗奠定基础。氧化应激作为导致高血压的发病机制之一,可能为它的防治提供了相应的靶点。目前大量实验表明,氧化应激和高血压有紧密相关性,它们之间的相互作用意义深远,通过调节人体内的氧化应激水平可为临床高血压的防治提供新的探索路径。

#### 4 氧化应激与维生素D

最近有大量的证据表明氧化应激反应参与到高血压各种形式的病理生理活动过程中<sup>[1]</sup>。也有研究<sup>[4-5]</sup>显示维生素D与心血管方面的疾病及血压调节有一定相关性。有研究<sup>[13]</sup>指出,在维生素D缺乏的早期有可能会使动脉血压升高,增加血管的氧化应激反应,进而可导致心脏在基因表达方面有所改变。维生素D作为一种抗氧化剂,保护细胞蛋白质和细胞膜免受氧化损伤,增加细胞内的超氧化物歧化酶与过氧化氢酶的活性,并且1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>可通过对抗氧化应激、抑制肾素-血管紧张素系统(renin-angiotensin system, RAS)来发挥降压作用。Dong et al<sup>[14]</sup>发现钙三醇可以降低动脉内的ROS水

平,增加高血压患者肾动脉内皮的舒张反应,这和钙三醇上调超氧化物歧化酶-1(superoxide dismutase-1, SOD-1)的表达及下调AngⅡ受体AT1、NADPH氧化酶亚单位(NOX-2、NOX-4、p67phox)有关,研究结果显示钙三醇可通过调节AT1与ROS的形成和消除来改善血管内皮功能,进而发挥其降压作用。笔者设想今后可否通过控制维生素D水平来调节机体内的氧化应激反应,从而达到降低血压的目标,这需要进一步的实验研究来证实。

#### 5 高血压与维生素D

近期国内外多项研究<sup>[15-16]</sup>表明,维生素D的缺乏和心血管疾病,特别是与高血压有关。并且流行病学研究<sup>[17]</sup>显示,维生素D水平和血压呈负相关性。NHANES III研究指出,成人血清中的维生素D浓度小于21 ng/ml时,高血压与心血管疾病的死亡率会增加<sup>[18]</sup>。目前国内外维生素D缺乏均较普遍,全球约有1亿人存在着维生素D不足或缺乏,导致其缺乏的主要原因是由于皮肤的日光照射不足,进而引起体内维生素D合成减少。在我国的高血压普查及国外的大型研究<sup>[19]</sup>中均发现高血压的发病率呈现出一个北高南低的现象,且与距赤道的距离呈正相关性。说明了越靠北,纬度越高,皮肤得到的阳光照射越少,维生素D的合成越少,高血压的发病率越高,从另一方面反映了维生素D缺乏可能与高血压发病相关。现今认为维生素D缺乏引起高血压的机制有:①激活RAS系统<sup>[20]</sup>;②促使血管内皮的舒张功能下降<sup>[21]</sup>;③促进血管氧化应激反应<sup>[22]</sup>;④增加胰岛素抵抗<sup>[23]</sup>;⑤兴奋中枢神经系统<sup>[24]</sup>。究竟维生素D水平与高血压是否有直接的相关性目前尚无定论。近年来,有研究<sup>[25]</sup>显示,补充维生素D可能会对高血压的防治产生积极作用,但是能否将其应用于临床防治高血压仍有很大争议。需要注意的是维生素D的补充并不是越多越好,过量使用将会导致体内维生素D蓄积,进而出现中毒症状。曾有研究<sup>[26]</sup>表明正常或接近正常血液25(OH)D水平的适当高剂量的维生素D可以显著降低合并维生素D缺乏的高血压组的血压水平。具体补充维生素D的最佳剂量及哪些人群适合补充仍有待于今后的大型临床试验进一步研究,从而给出一个具有临床指导意义的方案,这将会为高血压的防治提供一个新的途径。

综上所述,高血压的发病机制错综复杂,氧化应激作为其发病机制之一,为它的防治提供了相应的

靶点。众多研究<sup>[27]</sup>表明高血压患者具有较高水平的氧化应激状态。近年来,抗氧化应激治疗高血压在临床应用中崭露头角,并且吸引了很多研究者的关注。维生素 D 缺乏可能是导致高血压的危险因素之一,其引起高血压发病的机制较多,其中之一可能是通过增加血管氧化应激反应,维生素 D 作为一种抗氧化剂能减少血管内皮的氧化应激反应,这为以后进一步研究打下基础。在既往众多研究中多关注维生素 D 与高血压,或者氧化应激与高血压之间的关系,对三者间相互关系的研究尚少,具体想要弄清三者间相互作用的机制,有待于后续的大量临床实验研究。目前维生素 D 水平与高血压是否有直接的相关性以及补充维生素 D 能否有效防治高血压尚无定论,有赖于在今后的前瞻性临床实验研究中加以完善,这将为高血压的防治提供新的途径。

### 参考文献

- [1] Kilic-Erkek O, Kilic-Toprak E, Caliskan S, et al. Detraining reverses exercise-induced improvement in blood pressure associated with decrements of oxidative stress in various tissues in spontaneously hypertensive rats [J]. *Mol Cell Biochem* 2016, 412(1-2): 209-19.
- [2] Zhou Y, Zhao L, Zhang Z, et al. Protective effect of enalapril against methionine-enriched diet-induced hypertension: role of endoplasmic reticulum and oxidative stress [J]. *Biomed Res Int*, 2015 2015(3): 1-7.
- [3] Allison S J. Hypertension: Oxidative stress and immune activation in hypertension [J]. *Nat Rev Nephrol* 2016, 12(1): 4.
- [4] 徐璐,高慧,邢光亮,等. 25-羟维生素 D3 与高血压病的研究进展 [J]. *医学研究生学报* 2014, 27(5): 527-30.
- [5] Anderson J L, May H T, Home B D, et al. Relation of vitamin D deficiency to cardiovascular risk factors, disease status, and incident events in a general healthcare population [J]. *Am J Cardiol*, 2010, 106(7): 963-8.
- [6] Deng X, Cheng J, Shen M. Vitamin D improves diabetic nephropathy in rats by inhibiting renin and relieving oxidative stress [J]. *J Endocrinol Invest* 2016, 39(6): 657-66.
- [7] Burgaz A, Orsini N, Larsson S C, et al. Blood 25-hydroxyvitamin D concentration and hypertension: a meta-analysis [J]. *J Hypertens*, 2011, 29(4): 636-45.
- [8] Kienreich K, Tomaschitz A, Verheyen N, et al. Vitamin D and cardiovascular disease [J]. *Nutrients* 2013, 5(8): 3005-21.
- [9] 刘力生. 中国高血压防治指南 2010 [J]. *中华高血压杂志*, 2011, 19(8): 701-43.
- [10] Wang D, Strandgaard S, Jversen J, et al. Asymmetric dimethylarginine, oxidative stress, and vascular nitric oxide synthase in essential hypertension [J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2009, 296(2): 195-200.
- [11] Kizhakekuttu T J, Widlansky M E. Natural antioxidants and hypertension: promise and challenges [J]. *Cardiovasc Ther*, 2010, 28(4): 20-32.
- [12] Lacy F, O'Connor D T, Schmid-Schönbein G W. Plasma hydrogen peroxide production in hypertensives and normotensive subjects at genetic risk of hypertension [J]. *J Hypertens*, 1998, 16(3): 291-303.
- [13] Argacha J F, Egrise D, Pochet S, et al. Vitamin D deficiency-induced hypertension is associated with vascular oxidative stress and altered heart gene expression [J]. *J Cardiovasc Pharmacol* 2011, 58(1): 65-71.
- [14] Dong J, Wong S L, Lau C W, et al. Calcitriol protects renovascular function in hypertension by down-regulating angiotensin II type 1 receptors and reducing oxidative stress [J]. *Eur Heart J* 2012, 33(23): 2980-90.
- [15] Burgaz A, Byberg L, Rautiainen S, et al. Confirmed hypertension and plasma 25(OH) D concentrations amongst elderly men [J]. *J Intern Med* 2011, 269(2): 211-8.
- [16] Zhao G, Ford E S, Li C, et al. Independent associations of serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone with blood pressure among US adults. [J]. *J Hypertens* 2010, 28(9): 1821-8.
- [17] Burgaz A, Orsini N, Larsson S C, et al. Blood 25-hydroxyvitamin D concentration and hypertension: a meta-analysis [J]. *J Hypertens*, 2011, 29(4): 636-45.
- [18] Martins D, Wolf M, Pan D, et al. Prevalence of cardiovascular risk factors and the serum levels of 25-hydroxyvitamin D in the united states: data from the third national health and nutrition examination survey [J]. *Arch Intern Med*, 2007, 167(11): 1159-65.
- [19] 杨丽,俞蔚,徐小玲. 从中国人高血压发病率“北高南低”说起: 维生素 D 缺乏可能是原因之一 [J]. *中华高血压杂志*, 2009, 17(10): 865-8.
- [20] Vaidya A, Williams J S. The relationship between vitamin D and the renin-angiotensin system in the pathophysiology of hypertension, kidney disease, and diabetes [J]. *Metabolism* 2012, 61(4): 450-8.
- [21] Norman P E, Powell J T. Vitamin D: shedding light on the development of disease in peripheral arteries [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005, 25(1): 39-46.
- [22] Argacha J F, Egrise D, Pochet S, et al. Vitamin D deficiency-induced hypertension is associated with vascular oxidative stress and altered heart gene expression [J]. *J Cardiovasc Pharmacol* 2011, 58(1): 65-71.
- [23] 张珍,刘春燕,邵加庆. 维生素 D 与胰岛素抵抗 [J]. *医学研究生学报* 2013, 26(5): 528-31.
- [24] Tsuda K. Renin-angiotensin system and sympathetic neurotransmitter release in the central nervous system of hypertension [J]. *Int J Hypertens* 2012, 2012: 474870.
- [25] 朱学创,李利华,尹雪艳. 维生素 D 和高血压发病的研究进展 [J]. *中国动脉硬化杂志* 2010, 18(12): 1001-3.
- [26] Chen S, Sun Y, Agrawal D K. Vitamin D deficiency and essential hypertension [J]. *J Am Soc Hypertens* 2015, 9(11): 885-901.
- [27] 刘小丽,袁洪,黄志军,等. 抗氧化应激在高血压治疗中的应用 [J]. *中国临床药理学与治疗学* 2013, 18(5): 580-5.