

应该高度关注维生素 D 在人体中的广泛生物学作用

邱明才 马中书

【提要】 维生素 D 是一种脂溶性维生素。其在人体内经过肝脏和肾脏羟化后成为一种重要的激素,即 1,25-二羟维生素 D₃。这种激素不仅促进肠道钙磷的吸收,维护骨骼的健康,还可刺激人体内的巨噬细胞分泌一种抗菌蛋白(cathelicidin),能有效吞噬包括病毒和细菌在内的多种微生物。适量补充维生素 D 对于维护人体健康十分重要。

【关键词】 维生素 D; 抗感染; 肠钙磷吸收

More attention should be paid to the comprehensive biological effects of vitamin D on human beings QIU Ming-cai, MA Zhong-shu. Department of Endocrinology, Tianjin Medical University General Hospital, Tianjin 300052, China

【Summary】 Vitamin D is one of the fat-soluble vitamins which, eventually through activation in the liver and kidneys within the human body, becomes an important hormone—1,25-dihydroxyvitamin D₃. Not only may 1,25-dihydroxyvitamin D₃ promote calcium and phosphate absorption by the intestine, but also stimulate the macrophages to secrete a protein(cathelicidin) which is able to digest the microbacterias, including viruses and bacteria, playing an anti-infective effects. Therefore, a proper supplementation of vitamin D would be beneficial for human health.

【Key words】 Vitamin D; Anti-infection; Intestinal absorption of calcium and phosphate

(Chin J Endocrinol Metab, 2013, 29: 825-826)

维生素 D 是一种脂溶性维生素,是由体内 7-脱氢胆固醇,在紫外线的照射下在皮肤合成的。在我国,从南到北,从东到西,维生素 D 的缺乏是普遍的。即使在日照充分的海南岛的海口市,维生素 D 的缺乏也普遍存在。而在我国的北方,包括西北地区、内蒙古自治区和东北地区,维生素 D 的缺乏则尤为严重。本刊此次刊登了广西和上海的研究工作,介绍了维生素 D 在骨代谢以外的领域中的重要作用。这说明,我国的医务工作者已对维生素 D 缺乏与疾病发病之间的关系已予以高度关注,值得肯定。

一般认为,维生素 D 与钙磷代谢关系密切,而对其他方面的作用则知之甚少。由于文化和生活习惯的差异,我国各族人民的的生活习惯与西方发达国家生活习惯之间存在巨大的差异。在欧洲和北美洲,当阳光明媚的时候,许多人,不分老少都会走出家门享受日光浴,这是维生素 D 大量合成的重要时机,而我国各族居民很少有日光浴的习俗,所以借助阳光合成维生素 D 的机会大为减少,尤在北方地区,冬天日照时间短,人体内维生素 D 缺乏十分普遍更不足为奇了。

维生素 D₃ 在体内需要进一步代谢才能产生重要的生理学作用。首先,维生素 D 可以储存在肝脏,在 25 羟化酶的作用下合成为 25-羟维生素 D₃ [25(OH)D₃]。这种新的化合物几乎没有任何生物学活性,但该化合物经过血液循环到达肾脏,在 1 α 羟化酶的作用下被进一步羟化,形成一种非常强的化合物,即 1,25-二羟维生素 D₃ [1,25(OH)₂D₃]。后者就不再是一种维生素,而成为一种非常重要的激素。现已知参与骨代谢有 3 种重要激素:即甲状旁腺激素(PTH)、降钙素和 1,25(OH)₂D₃。他们之间的有机结合维持人体钙磷代谢的平衡。1,25(OH)₂D₃ 的一项非常重要的作用是促进肠道、特别是十二指肠对钙磷的吸收,以钙离子的吸收为主,磷吸收为辅。在内分泌疾病中,特别是与免疫有关的内分泌疾病中,肾脏损害是非常普遍的,特别是肾小管的损害,但常被忽视。其中原因之一可能是因为肾活检开展的尚不够普遍,导致我们对疾病认识的深度现尚不能达到临床治疗的客观要求。

广西医科大学所做的重症监护病房(ICU)患者的死亡率与 25(OH)D₃ 的相关性分析表明,维生素 D 的充足与否关系到患者的生命,而起决定性作用的是 1,25(OH)₂D₃^[1]。文中所测指标为 25(OH)D₃,而非 1,25(OH)₂D₃,后者才是其活性成分。1,25(OH)₂D₃

是人体内非常重要的激素,不仅参与钙磷代谢的调节,而且还有许多生物学作用正在被人类不断发现。例如,1,25(OH)₂D₃可以诱导人体内的巨噬细胞分泌一种多肽,称为抗菌肽,即 cathelicidin,后者可以大量吞噬侵入体内的细菌和病毒^[2]。所以,ICU病房的3组患者均存在低钙血症,其实背后所反映的却是1,25(OH)₂D₃的不足。在一般情况下,这是绝对不足;但在一些特殊情况下,则是相对不足,特别是2型维生素D依赖型佝偻病的患者,因这些患者的1,25(OH)₂D₃受体存在缺陷。在一般情况下,若补充足量的维生素D,人体发生感染的机会大幅度降低。当感染发生后,补充活性维生素D可以非常有效地控制感染。在ICU病房中,患有肺部感染的患者比比皆是,若能应用活性维生素D就有可能减少抗菌素的用量,从而缩短患者的住院时间。一般而言,重症感染的患者常伴有低钙血症或血钙在正常参考范围的下限。此时的血钙水平是以融消骨组织为代价才得以维持的。遗憾的是,我们并不特别关注血钙的高低,这是对疾病理解的误区。其实,低钙血症的背后是1,25(OH)₂D₃的不足^[3]。除去肺部感染外,维生素D治疗对人体其他部位的感染也同样有效,如久治不愈的皮肤感染和外科手术后的伤口愈合。

在本期上海同仁的研究工作中,维生素D的代谢物为25(OH)D₃,虽没能测定1,25(OH)₂D₃,但这种研究方法也能从另外一个角度反映出维生素D与β细胞之间的相关性^[4]。众所周知,1型糖尿病与病毒感染有关,上海的工作也支持维生素D与1型糖尿病发病之间的关系;Graves病甲状腺功能亢进可能与肠道的耶尔森氏菌感染有关;急性肾小球肾炎与链球菌感染有关,风湿病的发生也与感染有关。在某种意义上讲,如果我们预防了感染,也就可以防止后续疾病的发生。有鉴于此,我们如何强调维生素D在预防感染方面的重要性都不为过。笔者(邱明才)一直对维生素D研究有浓厚的兴趣,系荣幸得益于我的导师朱宪彝教授应用大剂量维生素D治疗肾性骨病的经验。在上世纪70年代末,在没有活性维生素D的条件下,在他的指导下,我们曾隔日给患者注射1支维生素D治疗低磷抗维生素D佝偻病,还未见过维生素D中毒事件的发生。

维生素D结合蛋白基因rs2282679 A/C与维生素D缺乏之间的关系是肯定存在的^[5]。1,25(OH)₂D₃对高糖诱导肾小管上皮细胞UCP2表达及氧化应激的影响也是一种良性的作用。这些研究都从不同层面反映出,维生素D对生物体、特别是对人体的作用确实是

十分广泛的。

维生素D与细胞分化关系密切^[6]。动物实验证明,1,25(OH)₂D₃对乳腺癌、前列腺癌、结肠癌、白血病和肝细胞癌的细胞分化均有重要抑制作用。芬兰的一项流行病学研究也表明,维生素D缺乏与前列腺癌的发生之间相关。实验也证实,绝大多数肿瘤都存在维生素D受体。所以,应用维生素D对于抑制肿瘤细胞生长、血管的生成、肿瘤转移和1,25(OH)₂D₃诱导的甲状旁腺激素相关肽(PTHrP)的合成均有重要意义。此外,维生素D与其他抗肿瘤药物、激素或生长因子联合应用确也是一种不错的选择。

此外,维生素D的作用是非常广泛的,如皮肤的修饰、牛皮癣和其他皮肤病之间的关系、与糖尿病的关系、自身免疫和免疫抑制作用等,本刊本期亦刊登数篇相关文章^[1,4,5,7-9]。我们也应该关注维生素D的广泛作用,特别是其活性形式的1,25(OH)₂D₃的生理学作用和疾病治疗过程中的药理学作用,从而拓展我们的思路与视野,更好的应对复杂的疾病。我们认为,在全国范围内,提倡普遍适量补充维生素D对维护我国公民健康肯定会有很大益处,但要把此工作开展起来,目前尚有很大难度。

参 考 文 献

- [1] 胡杰好,陈朝彦,覃桦,等. 危重患者维生素D缺乏及其对预后的影响. 中华内分泌代谢杂志, 2013,29:827-831.
- [2] 何庆,郑宝忠,逢崇杰,等. SARS患者的低钙血症. 中华内分泌代谢杂志, 2004,20:11-12.
- [3] Jeng L, Yamshchikov AV, Judd SE, et al. Alterations in vitamin D status and anti-microbial peptide levels in patients in the intensive care unit with sepsis. J Transl Med, 2009,7:28.
- [4] 吴冕,陆俊茜,黄艳,等. 维生素D与1型糖尿病患者β细胞功能的相关性分析. 中华内分泌代谢杂志, 2013,29:832-835.
- [5] 张雷,李利华,潘绍义,等. 维生素D结合蛋白基因rs2282679 A/C多态性与维生素D缺乏的关系. 中华内分泌代谢杂志, 2013,29:846-848.
- [6] Johannes PTM, Van Leeuwen, Huibert AP. Cancer and differentiation. In: Feldman D, Pike JW, Glorieux FH, eds. VITAMIN D. 2nd ed. Amsterdam: ELSEVIER Academic Press, 2005:1571-1598.
- [7] 马笑莹,李志臻,秦贵军,等. 25-羟基维生素D₃、甲状旁腺激素与2型糖尿病动脉硬化相关性研究. 中华内分泌代谢杂志, 2013,29:836-839.
- [8] 林震东,高键,马慧,等. 中老年人25-羟基维生素D与代谢综合征关系的研究. 中华内分泌代谢杂志, 2013,29:840-845.
- [9] 郭汉城,兰姗,武俏颖. 1,25-二羟基维生素D₃对高糖诱导人肾小管上皮细胞解耦联蛋白2表达及氧化应激的影响. 中华内分泌代谢杂志, 2013,29:849-852.

(收稿日期:2013-08-12)

(本文编辑:陈名道、朱梅华)