

·综述·

血清维生素D与脑小血管病关系的研究进展

吕灿灿,方力群

作者单位
哈尔滨医科大学附
属第四医院神经内
科
哈尔滨 150000
收稿日期
2022-08-10
通讯作者
方力群
lcc2056745104@
163.com

摘要 近年来,血清维生素D除了经典的调节钙磷代谢外,其对中枢神经系统的保护作用也日益受到关注。研究发现血清维生素D缺乏与脑小血管病的发生及其脑小血管病相关认知功能障碍的发生发展密切相关。本综述将从危险因素、影像学表现、临床症状3个方面,阐述血清维生素D对脑小血管病的影响,为脑小血管病的早期预防和早期干预提供依据。

关键词 维生素D;脑小血管病;影像学;认知障碍

中图分类号 R741;R741.02;R743 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgnj.20210748

本文引用格式: 吕灿灿,方力群. 血清维生素D与脑小血管病关系的研究进展[J]. 神经损伤与功能重建, 2023, 18(8): 478-479, 487.

Research Progress on the Relationship between Serum Vitamin D and Cerebral Small Vessel Disease LV Can-can, FANG Li-qun. Department of Neurology, the Fourth Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150000, China

Abstract In recent years, in addition to the effect of regulation of calcium and phosphorus metabolism, the protective effect of serum vitamin D on the central nervous system has also attracted increasing attention. It is found that serum vitamin D deficiency is closely related to the occurrence of cerebral small vessel disease (CSVD) and the occurrence and development of cognitive dysfunction related to CSVD. This review will discuss the influence of serum vitamin D on CSVD from three aspects: risk factors, imaging findings and clinical symptoms, and provide basis for early prevention and intervention of CSVD.

Keywords vitamin D; cerebral small vessel disease; imageology; cognitive deficit

1 维生素D的合成代谢与生理作用

维生素D是一组具有生物活性的脂溶性类固醇衍生物,主要包括维生素D2和维生素D3。人体内的维生素D主要有两种来源,其中大部分在紫外线作用下由皮肤中的7-脱氢胆固醇转变而来;还有极少一部分来源于某些食物,经乳糜微粒或维生素D结合蛋白到达肝脏后,在肝脏25-羟化酶的催化下生成25-(OH)-D,在肾脏1 α -羟化酶的作用下,生成具有活性的1,25-二羟基维生素D3,继而与靶细胞中的维生素D受体结合形成复合物,发挥其生物学作用。1,25-二羟基维生素D3的降解由24-羟化酶引发,经过多次羟基化和氧化步骤后,最终转变为水溶性产物,通过胆汁和尿液排出体外。

维生素D除了经典的调节钙磷吸收、促进骨骼生长、抑制氨基酸的代谢等生理作用外,维生素D还有保护血管内皮完整性、调节炎症反应、抗氧化应激等作用^[1]。

2 脑小血管病

脑小血管病(cerebral small vessel disease, CSVD)是指直径为40~200 μ m的小动脉、穿支动脉、毛细血管及小静脉等小血管的各种结构或功能性的病变所导致的临床、认知、影像学及病理表现的综合征。其公认的危险因素包括高血压病、糖尿病等。CSVD的发病机制尚不清楚,可能与血管内皮细胞的损害、血脑屏障功能障碍、氧化应激、血管

的炎症反应及遗传因素有关^[2]。其影像结构标记物分别为脑白质高信号(white matter hyperintensity, WMH)、腔隙性脑梗死、脑微出血(cerebral microbleeds, CMBs)、扩大的血管周围间隙(enlarged perivascular spaces, EPVS)以及脑萎缩,其中WMH是其最主要标志之一,临床常表现为认知功能减退、痴呆、步态异常及小便失禁。

3 维生素D与CSVD危险因素的关系

3.1 维生素D与高血压病

Liang Ke等^[3]进行Meta分析发现,血清维生素D水平低下的受试者更容易发生高血压。最近有研究证实维生素D缺乏与顽固性高血压相关^[4]。血清维生素D缺乏,一方面会直接上调肾素-血管紧张素-醛固酮系统;另一方面间接通过甲状旁腺激素分泌增加激活肾素血管紧张素系统引起血压升高^[5]。血清维生素D缺乏还可以通过降低血液中的胰岛素水平刺激细胞H⁺-Na⁺交换活性,使细胞内Ca²⁺离子增加,从而增强血管平滑肌收缩敏感性,促使血压升高。

3.2 维生素D与糖尿病

现有研究显示血清维生素D能够促进胰岛 β 细胞分泌合成胰岛素、改善胰岛素抵抗;能够通过激活巨噬细胞而降低炎症因子来提高胰岛素的敏感性;还可以作用于脂肪因子抑制前脂肪细胞分化为成熟的脂肪细胞、减少外周组织的胰岛素抵抗从而

抑制糖尿病的发生^[7,8]。最新研究显示血清维生素D可通过下丘脑室旁核维生素D受体发挥减少摄食和增加胰岛素敏感性的作用^[9]。综上所述,血清维生素D有助于抑制糖尿病的发生。

4 维生素D与CSVD影像学表现的关系

最近的一项前瞻性研究显示,血清维生素D水平降低与CSVD的影像学标记物WMH、深部CMBs和腔梗具有相关性^[10],或与CSVD患者磁共振总负荷成负相关^[11]。

4.1 维生素D缺乏与脑白质高信号(WMH)

WMH又称脑白质疏松,是CSVD的影像学主要标志之一,在CT上呈脑室周围低密度影,MRI T₂加权像和液体衰减反转恢复(FLAIR)序列上均呈高信号,MRI T₁加权成像序列为等信号或稍低信号。根据病灶部位可分为:脑室周围WMH和深部WMH。Sara Schramm等^[12]10年的随访发现血清维生素D水平与WMH体积呈负相关,并且WMH大多出现在脑室周围、顶叶和额叶。维生素D可以通过调节内皮一氧化氮合酶的活性、增加一氧化氮的合成,改善血管收缩功能从而保护内皮细胞;可以通过提高抗氧化酶(如超氧化物歧化酶)的活性来增强抗氧化能力;可以通过抑制NF- κ B信号传导和促炎细胞因子的产生来抑制中枢神经系统的炎症反应;还可通过NR3A-MEK/ERK-CREB通路,保护大脑免受缺血再灌注损伤^[13,14];Sayeed等^[15]研究发现维生素D缺乏会损害血脑屏障,加重卒中的发展。综上所述,维生素D缺乏通过损伤内皮细胞、增加氧化应激及炎症反应、破坏血脑屏障、增加再灌注损伤机制引起WMH。

4.2 维生素D缺乏与脑萎缩

早期研究发现,维生素D缺乏的母鼠所生的子代大鼠出生时脑组织就已经发生了明显变化:大脑皮质变的长而薄,侧脑室增大^[16]。另一项研究发现,女性血清维生素D水平与总颅内容积、总皮质灰质和脑白质容积呈显著负相关^[17],但一项对217名65岁以上荷兰社区老人的调查却得出相反结论,即血清维生素D水平和灰质体积正相关,而与白质体积或总脑容量无关^[18]。综上所述,血清维生素D缺乏可能引起脑灰质体积的减少,但对脑白质的体积及总体脑容量的影响尚存在争议。

4.3 维生素D缺乏与脑微出血(CMBs)

Pil-Wook Chung等^[10]发现血清维生素D水平降低与深层CMBs具有相关性,而且这种相关性可能与高血压性脑损伤有关。研究发现低1,25-二羟基维生素D通过下调低密度脂蛋白受体相关蛋白-1的表达,在CMBs的发生中起到重要作用,而且CMBs患者血浆低密度脂蛋白受体相关蛋白-1水平与脑皮质CMBs病灶数量呈负相关,而与脑深部CMBs病灶数量无明显相关^[19]。

4.4 维生素D缺乏与扩大的血管周围间隙(EPVS)

国内学者通过对258例急性腔隙性脑梗死患者血清维生素D水平与EPVS的相关性的研究发现,低水平维生素D与半卵圆中心和基底节区EPVS独立相关^[20],低水平的维生素D对血管内皮功能的损伤和血脑屏障的破坏,可能是引起血管周围间隙扩大的原因^[21]。

5 维生素D缺乏与CSVD相关认知功能障碍

研究发现,30%~64%的CSVD患者会有不同程度的认知损害,它是血管性认知功能障碍的常见病因。而且越来越多的神经心理学研究表明,维生素D缺乏的成年人在执行功能方面,尤其是在思维转换和信息更新方面存在缺陷^[22]。

一项研究发现维生素D缺乏引起扣带皮质变薄,为维生素D不足引起CSVD相关性认知功能障碍提供了依据。另一项研究发现海马-丘脑连接中断可能会导致缺乏维生素D的小鼠空间学习和记忆形成受损,还有学者发现维生素D缺乏会导致右侧海马中央结构的连接中断而引起认知障碍^[23,24]。海马结构连接中断可能与维生素D缺乏对海马的直接和间接影响有关:有证据证明维生素D缺乏会增加海马体内白细胞介素-6的水平从而影响免疫系统,也可引起海马突触和突触蛋白的缺失而引起海马结构连接中断^[25];此外,维生素D缺乏还可以直接损害海马体内的轴突连接,导致巩固记忆的网络活动减少^[26]。

EPVS与认知功能下降密切相关,特别是在基底节区和半卵圆中心高负荷的EPVS,可能会损害皮质胆碱能通路而导致认知功能下降^[27]。也有研究发现较高的CMBs数量和脑叶或深部、幕下的CMBs对认知功能具有负面影响,严重影响老年人的生活质量^[28]。

目前,国内外关于血清维生素D如何影响CSVD患者的认知功能,其机制尚不明确。推测可能的机制有:维生素D缺乏导致脑皮质萎缩以及海马结构连接中断。另外国内外学者还发现维生素D通过改善突触的可塑性^[29],上调海马基因和脑源性神经营养因子的表达,下调核因子- κ B的表达^[25]等作用来延缓大脑衰老,改善记忆。

综上所述,血清维生素D缺乏能够增加CSVD的患病风险、改变其影像学结构,并促进其相关认知障碍的发生。然而血清维生素D能否成为CSVD血清学标记物还有待证实。此外,针对维生素D缺乏的CSVD患者进行干预,能够延缓CSVD的发生发展的观点,今后还需要大量的纵向研究加以证实。

参考文献

- [1] Berghout BP, Fani L, Heshmatollah A, et al. Vitamin D Status and Risk of Stroke: The Rotterdam Study[J]. *Stroke*, 2019, 50(9): 2293-2298.
- [2] Chen X, Wang J, Shan Y, et al. Cerebral small vessel disease: neuroimaging markers and clinical implication[J]. *J Neurol*, 2019, 266(10): 2347-2362.
- [3] Ke L, Mason R S, Kariuki M, et al. Vitamin D status and hypertension: a review[J]. *Integr Blood Press Control*, 2015, 8: 13-35.
- [4] Del Pinto R, Wright JT, Monaco A, et al. Vitamin D and blood pressure control among hypertensive adults: results from NHANES 2001-2014[J]. *J Hypertens*, 2020, 38(1): 150-158.
- [5] Chen S, Sun Y, Agrawal DK. Vitamin D deficiency and essential hypertension[J]. *J Am Soc Hypertens*, 2015, 9(11): 885-901.
- [6] Wang F, Han L, Hu D. Fasting insulin, insulin resistance and risk of hypertension in the general population: A meta-analysis[J]. *Clin Chim Acta*, 2017, 464: 57-63.
- [7] Berridge MJ. Vitamin D deficiency and diabetes[J]. *Biochem J*, 2017, 474(8): 1321-1332.
- [8] Wood R J. Vitamin D and adipogenesis: new molecular insights[J]. *Nutr Rev*, 2008, 66(1): 40-46.
- [9] Sisley SR, Arble DM, Chambers AP, et al. Hypothalamic Vitamin D

- [35] Baruch K, Rosenzweig N, Kertser A, et al. Breaking immune tolerance by targeting Foxp3⁺ regulatory T cells mitigates Alzheimer's disease pathology[J]. *Nat Commun*, 2015, 6(1): 7967.
- [36] Yang Y, He Z, Xing Z, et al. Influenza vaccination in early Alzheimer's disease rescues amyloidosis and ameliorates cognitive deficits in APP/PS1 mice by inhibiting regulatory T cells[J]. *J Neuroinflammation*, 2020, 17(1): 65.
- [37] Breijyeh Z, Karaman R. Comprehensive Review on Alzheimer's Disease: Causes and Treatment[J]. *Molecules*, 2020, 25(24): 5789.
- [38] Liu J, Chang L, Song Y, et al. The Role of NMDA Receptors in Alzheimer's Disease[J]. *Front Neurosci*, 2019, 13: 43.
- [39] Kubick N, Flournoy PCH, Enciu AM, et al. Drugs Modulating CD4⁺T Cells Blood-Brain Barrier Interaction in Alzheimer's Disease[J]. *Pharmaceutics*, 2020, 12(9): 880.
- [40] Wang X, Sun G, Feng T, et al. Sodium oligomannate therapeutically remodels gut microbiota and suppresses gut bacterial amino acids-shaped neuroinflammation to inhibit Alzheimer's disease progression[J]. *Cell Res*, 2019, 29(10): 787-803.
- [41] van Bokhoven P, de Wilde A, Vermunt L, et al. The Alzheimer's disease drug development landscape[J]. *Alzheimers Res Ther*, 2021, 13(1): 186.

(本文编辑:唐颖馨)

(上接第479页)

- Improves Glucose Homeostasis and Reduces Weight[J]. *Diabetes*, 2016, 65(9): 2732-2741.
- [10] Chung PW, Park KY, Kim JM, et al. 25-hydroxyvitamin D status is associated with chronic cerebral small vessel disease[J]. *Stroke*, 2015, 46(1): 248-251.
- [11] Feng C, Tang N, Huang H, et al. 25-Hydroxy vitamin D level is associated with total MRI burden of cerebral small vessel disease in ischemic stroke patients[J]. *Int J Neurosci*, 2019, 129(1): 49-54.
- [12] Schramm S, Schliephake L, Himpfen H, et al. Vitamin D and white matter hyperintensities: results of the population-based Heinz Nixdorf Recall Study and 1000BRAINS[J]. *Eur J Neurol*, 2021, 28(6): 1849-1858.
- [13] 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.
- [14] Kim DH, Meza CA, Clarke H, et al. Vitamin D and Endothelial Function[J]. *Nutrients*, 2020, 12(2): 575.
- [15] Sayeed I, Turan N, Stein DG, et al. Vitamin D deficiency increases blood-brain barrier dysfunction after ischemic stroke in male rats[J]. *Exp Neurol*, 2019, 312: 63-71.
- [16] Eyles D, Brown J, Mackay-Sim A, et al. Vitamin D3 and brain development[J]. *Neuroscience*, 2003, 118(3): 641-653.
- [17] Plózer E, Altbäcker A, Darnai G, et al. Intracranial volume inversely correlates with serum 25(OH)D level in healthy young women[J]. *Nutr Neurosci*, 2015, 18(1): 37-40.
- [18] Brouwer-Brolsma EM, Van Der Zwaluw NL, Van Wijngaarden JP, et al. Higher Serum 25-Hydroxyvitamin D and Lower Plasma Glucose Are Associated with Larger Gray Matter Volume but Not with White Matter or Total Brain Volume in Dutch Community-Dwelling Older Adults[J]. *J Nutr*, 2015, 145(8): 1817-1823.
- [19] 刘玥, 唐鹏, 侯辰, 等. 脑微出血患者血浆 1,25-(OH)₂D₃sLRP1 水平与头颅 SWI 影像学特征的相关性[J]. *现代检验医学杂志*, 2019, 34(5): 19-22.
- [20] 吕杰, 黄红伟, 吴丽娟, 等. 血清 25-羟维生素 D 水平和腔隙性梗死患者血管周围间隙扩大的相关性[J]. *国际脑血管病杂志*, 2018, 26(2): 124-130.
- [21] Wuerfel J, Haertle M, Waiczies H, et al. Perivascular spaces--MRI marker of inflammatory activity in the brain[J]? *Brain*, 2008, 131(Pt 9): 2332-2240.
- [22] Vicente P, Herr M, Mahieux F, et al. [Vitamin D and neuropsychological assessment of cognitive functions: a study of their relationships in a sample of 244 patients attending a memory clinic] [J]. *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil*, 2015, 13(4): 452-461.
- [23] Al-Amin M, Bradford D, Sullivan RKP, et al. Vitamin D deficiency is associated with reduced hippocampal volume and disrupted structural connectivity in patients with mild cognitive impairment[J]. *Hum Brain Mapp*, 2019, 40(2): 394-406.
- [24] Foucault G, Duval GT, Simon R, et al. Serum Vitamin D and Cingulate Cortex Thickness in Older Adults: Quantitative MRI of the Brain [J]. *Curr Alzheimer Res*, 2019, 16(11): 1063-1071.
- [25] Latimer CS, Brewer LD, Searcy JL, et al. Vitamin D prevents cognitive decline and enhances hippocampal synaptic function in aging rats [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2014, 111(41): E4359-4366.
- [26] Ognjanovski N, Maruyama D, Lashner N, et al. CA1 hippocampal network activity changes during sleep-dependent memory consolidation [J]. *Front Syst Neurosci*, 2014, 8: 61.
- [27] Lim JS, Kim N, Jang MU, et al. Cortical hubs and subcortical cholinergic pathways as neural substrates of poststroke dementia[J]. *Stroke*, 2014, 45(4): 1069-1076.
- [28] 许康, 杜远敏, 李清. 脑微出血数量及分布对认知的影响[J]. *神经损伤与功能重建*, 2021, 16(6): 347-349, 358.
- [29] Taghizadeh M, Talaei SA, Djazayeri A, et al. Vitamin D supplementation restores suppressed synaptic plasticity in Alzheimer's disease[J]. *Nutr Neurosci*, 2014, 17(4): 172-177.

(本文编辑:唐颖馨)