

维生素 D 与妊娠期高血压疾病的相关性研究进展

张静 韩雪 孙敬霞

【摘要】 妊娠期高血压疾病 (hypertensive disorder complicating pregnancy, HDP) 是孕妇在妊娠期所患的一种特有疾病, 严重危害母婴的健康, 同时也是导致我国孕产妇和围生儿死亡的最重要原因之一。维生素 D、维生素 D 受体和 HDP 关系密切。流行病学资料表明, 妊娠期高血压、子痫前期患者妊娠晚期血清 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 水平下降, 胎盘维生素 D 受体低表达、与维生素 D 抵抗有关。本文总结了维生素 D、维生素 D 受体、维生素 D 抵抗及其与 HDP 相关性的研究进展。

【关键词】 妊娠期高血压疾病; 维生素 D; 维生素 D 受体; 维生素 D 抵抗

妊娠期高血压疾病 (hypertensive disorder complicating pregnancy, HDP) 是孕妇在妊娠期所患的一种特有疾病, 妊娠期间病情缓急不同, 可呈现进展性变化并可迅速恶化。从妊娠 20 周后首次出现的尿蛋白检测阴性的单纯高血压, 进而在高血压基础上发生了器官系统的累及和损害, 出现蛋白尿, 或不伴有蛋白尿的心、肺、肝、肾等重要器官系统的损伤, 血压和(或)尿蛋白水平持续升高, 发生母体器官功能受损或胎盘-胎儿并发症是子痫前期病情向重度发展的表现, 甚至发生子痫抽搐^[1]。HDP 包括妊娠期高血压、子痫前期、子痫及慢性高血压并发子痫前期和慢性高血压合并妊娠。HDP 严重危害母婴的健康, 同时也是导致我国孕产妇和围生儿死亡的最重要原因之一。维生素 D 是一种脂溶性维生素, 它不仅影响钙磷代谢, 还具有广泛的生理作用, 是维持人体健康、细胞生长和分化不可缺少的物质, 血清维生素 D 还参与妊娠期高血压疾病、妊娠期糖尿病、早产等妊娠并发症发生及发展。流行病学资料表明, 许多孕妇维生素 D 水平不足, 尤其是妊娠期高血压, 子痫前期患者妊娠晚期血清 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 水平下降, 胎盘维生素 D 受体低表达^[2]。维生素 D 抵抗对机体也有许多方面的影响, 正如维生素 D 依赖性佝偻病患者存在维生素 D 抵抗那样, 妊娠期高血压, 子痫前期患者也有可能存在维生素 D 抵抗^[3]。本文将对维生素 D、维生素 D 受体、维生素 D 抵抗及其与 HDP 相关性进行综述。

一、维生素 D 和维生素 D 受体

维生素 D 作为一种脂溶性类固醇激素, 有两种形式: 维生素 D₃ (胆钙化醇) 和维生素 D₂ (麦角钙化醇), 二者具有非常相似的结构。维生素 D₃ 提供了人体循环中 95% 的维生素 D 水平^[4]。膳食来源的维生素 D 占循环水平的 20%, 来自阳光的紫外线通过将 7-脱氢胆固醇生物转化成维生素 D₃ 前驱物, 从而在皮肤中引发维生素 D 的生物合成。在皮肤中合成或摄取的维生素 D (D₂ 或 D₃) 可以储存在脂肪细胞

中, 然后从脂肪细胞中释放出来。两种形式的维生素 D 若具有生物活性必须在肝脏内经过 25-羟化酶 (CYP2R1) 转化为骨化二醇 [$25(\text{OH})\text{D}$], 然后再与循环中的维生素 D 结合蛋白 (vitamin D-binding protein, DBP) 结合, 在肾脏内经过 1- α 羟化酶 (CYP27B1) 的再次羟基化成为骨化三醇 [$1,25(\text{OH})_2\text{D}$]^[5]。1- α 羟化酶主要在肾脏中表达, 但也可以在包括胎盘在内的不同组织中发现^[6]。 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 是维生素 D 的生物活性形式, 通过与维生素 D 受体 (vitamin D receptor, VDR) 结合发挥作用。 $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 和 $25(\text{OH})\text{D}$ 都被 CYP24A1 (24-羟化酶线粒体细胞色素 p450 酶) 灭活。该羟化酶将两种底物转化为无活性终产物, 包括 1,24,25-三羟基维生素 D 和 24,25-二羟基维生素 D^[7], 作为防止维生素 D 中毒的保护机制。由于 CYP24A1 转录由 $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ ^[8] 诱导, 所以 $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 在 $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 水平上提供负反馈调节 (见图 1)。

维生素 D 对大多数靶细胞的作用有限, 其生物活性通常与游离维生素 D 浓度相关。维生素 D 的生物活性通过两个途径发生, 一个是缓慢的基因组响应, 一个是快速的非基因组响应^[9]。两者都涉及 $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 与 VDR 的结合, VDR 是类固醇激素的核受体超家族的成员^[10]。在基因组响应途径中, 配体结合 VDR 然后结合配偶体受体 (通常为类视黄醇 X 受体 (retinoid X receptor, RXR)), 并且异二聚体通过以高亲和力结合维生素 D 靶基因启动子区域中的维生素 D 应答元件 (vitamin D responsive element, VDRE) 来调节维生素 D 靶基因的转录, 从而能够调节体内钙平衡、细胞分化和增值^[6,10]。VDR 含有两个球状结构域, DNA 结合结构域 (DNA-binding domain, DBD) 和配体结合结构域 (ligand-binding domain, LBD)^[11]。DBD 有两个锌指结构负责识别和绑定到 VDRE。LBD 以高亲和力结合 $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, 并参与二聚化和转录激活。活化剂和抑制因子也影响 VDR 分子作用^[12] (见图 2)。

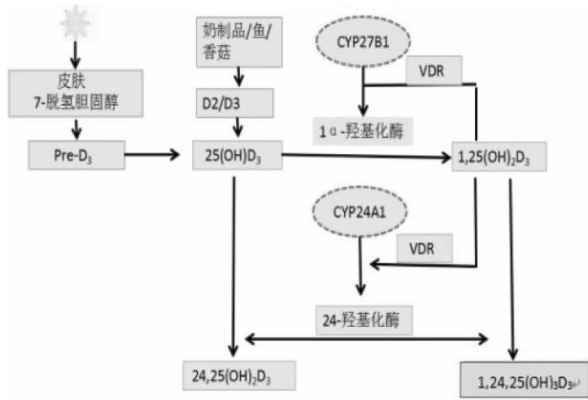


图 1 维生素 D 的合成与分解

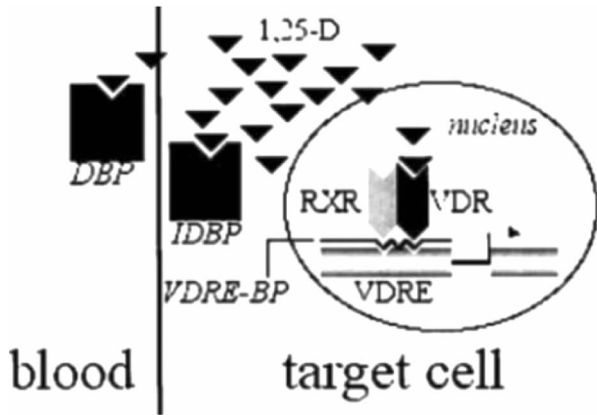


图 2 1,25(OH)₂D₃ 与 VDR 的结合

(显性负效维生素 D 反应元件结合蛋白 (VDRE - BP)；
细胞内维生素 D 结合蛋白 (IDBP))

二、维生素 D 抵抗

维生素 D 抵抗是指机体对正常甚至大剂量维生素 D 或 1,25(OH)₂D₃ 的低反应或无反应现象^[3]。有研究发现在没有同源核受体异常表达发生类固醇激素抵抗的灵长类动物体内, 同源核糖核蛋白 (hnRNP) 水平升高, 其作为激素反应元件结合蛋白并减弱靶基因反式激活^[13]。hnRNP 作为细胞内维生素 D 和雌激素作用的雌激素调控蛋白, 被称为“维生素 D 或雌激素反应元件结合蛋白”的蛋白质, 表现为强有力的顺行性、转化调控因子, 抑制类固醇受体与 DNA 反应元素的结合, 并负责维生素 D 和雌激素抵抗。hnRNP 是普遍表达的核 DNA 和 (hn) RNA 结合蛋白, 具有广泛的细胞功能^[14]。hnRNP 是含有 20 种蛋白质的家族, 它们在细胞核中大量存在, 并与蛋白质结合形成 hnRNP 颗粒。hnRNP 家族成员和大量伴随的同种型用于介导前体 mRNA 的加工和 mRNA 剪接, 包装, 出口和稳定。在脊椎动物中, hnRNPC 属于 hnRNP 的亚科, 作为 40S hnRNP 颗粒的主要成分, 编码至少两种不同种型 (C1 和 C2)。hnRNP 的组成型过度表达, 与正常功能的 VDR-类视黄醇 X 受体 (vitamin D receptor-retinoid X receptor, RXR) 二聚体竞争 VDRE 结合, 引起的激

素抵抗。过表达的 hnRNP 样显性负性作用激素反应元件结合蛋白 (REBiPs) 是导致对维生素 D 受体抵抗的形式。有研究证明了 REBiP 通过 CYP24A1 基因启动子中天然存在的 VDRE 对 1,25-二羟基维生素 D (1,25(OH)₂D₃) 诱导转录发挥显性负效应能力^[15]。

三、维生素 D 与妊娠期高血压疾病

1. 维生素 D 与妊娠

胎儿母体界面的人蜕膜细胞通过 1α-羟化酶 (CYP72B1) 合成活性 1,25(OH)₂D₃^[16], 1,25(OH)₂D₃ 诱导蜕膜化, 这是植入的关键。负责侵袭子宫壁胎儿植入的合体滋养层除了表达 VDR, DBP, 25-羟化酶和 24-羟化酶以外, 还能够表达活性 CYP27B1。已有研究证明这些蛋白质的代谢稳态在子痫前期的胎盘组织中有显著变化^[17]。低钙水平可能通过刺激甲状旁腺激素 (parathyroid hormone, PTH) 或肾素释放而导致高血压, 导致血管平滑肌中细胞内钙增加引起的血管收缩。钙吸收与妊娠晚期的血清 1,25(OH)₂D₃ 浓度成正相关^[18]。1,25(OH)₂D₃ 的高浓度抑制血清 PTH 的合成和分泌, 促进钙的活性肠吸收。有研究培养的原代人类合体滋养层和蜕膜细胞产生 1,25(OH)₂D₃, 并将活性形式分泌到培养基中^[19]。增加 1,25(OH)₂D₃ 水平可降低 CYP27B1 在原代人类滋养细胞和合体滋养层中的转录, 但 CYP24A1 的转录增加^[8]。

2. 孕期维生素 D 水平与妊娠期高血压疾病

在妊娠期间, 血清维生素 D 从妊娠前期开始上升, 妊娠前三个月与非妊娠妇女相比, 其浓度翻倍, 分娩后恢复正常水平^[2,6,20]。怀孕期间观察到的维生素 D 水平的这种生理性上升可能与生成增加而不是减少清除有关^[6]。匹兹堡研究协会的研究人员观察在孕早期, 子痫前期的发生风险与 25(OH)D₃ 水平之间是反相关关系: 25(OH)D₃ 水平每降低 50 nmol/L, 子痫前期的风险增加一倍以上^[21]。卫生组织证明了与血压正常的孕妇相比, 子痫前期孕妇 1,25(OH)₂D₃ 水平显著降低。纵向研究表明, 血压正常的孕妇和孕晚期发生子痫前期的孕妇观察到循环 1,25(OH)₂D₃ 水平没有明显差异, 然而, 那些早期出现子痫前期的孕妇存在维生素 D 的不足或缺乏^[22]。子痫前期患者维生素 D 水平降低的原因尚不清楚, 子痫前期妇女维生素 D 缺乏, 这可部分地通过显著降低的胎盘 CYP27B1 表达来解释, 因此相对于正常胎盘在子痫前期胎盘中维生素 D 的合成降低^[22]。此外 VDR 的拮抗剂可阻断在 CYP24A1 水平上的 1,25(OH)₂D₃ 诱导的增加^[23], 1,25(OH)₂D₃ 减少, 影响钙的吸收, 低钙水平可能通过刺激甲状旁腺激素 (PTH) 或肾素释放而导致妊娠期高血压疾病, 导致血管平滑肌中细胞内钙增加引起的血管收缩。维生素 D 抵抗时, hnRNP 过度表达, REBiP 通过 CYP24A1 基因启动子中天然存在的 VDRE 对 1,25(OH)₂D₃ 诱导转录发挥显性负效应。导致了与 1,25(OH)₂D₃ 不足相同的效果, 进而引起低钙, 血管痉挛, 血压升高。所以维生素 D 抵抗可能是妊娠期高血压, 子痫前期发生的原因之一。

妊娠期高血压疾病时由于子宫螺旋小动脉重铸不足导致胎盘灌注下降,加之伴有血管内皮损害及胎盘血管急性动脉粥样硬化,使胎盘功能下降,出现胎儿生长受限(fetal growth restriction, FGR)。研究证明胎盘维生素 D 含量以及胎盘 VDR 表达在人类 FGR 中降低,并且引起滋养层功能障碍^[24]。因此,胎盘 VDR 表达降低可能会降低或限制母体/胎盘中维生素 D 在胎盘生长调节中的有益作用^[25]。体外研究已经证明,胎盘维生素 D 及其受体 VDR 在维持正常细胞功能如增殖,迁移,分化和细胞凋亡中起关键作用。滋养细胞侵袭减少,子宫小动脉重塑不足,细胞滋养层增殖减少,细胞增殖细胞凋亡增加和融合^[6]与胎盘功能不全相关,胎盘功能不全是 FGR 的关键特征。维生素 D 及维生素 D 受体促使了妊娠期高血压并发症的发生发展。

总之,维生素 D 具有广泛的生理作用,对机体的影响也是多方面的。维生素 D、维生素 D 受体、维生素 D 抵抗和 HDP 关系密切。深入研究维生素 D 对妊娠期高血压疾病的影响,探讨抵抗的分子机制,进一步阐明维生素 D 抵抗与妊娠期高血压疾病的相关性,对妊娠期高血压疾病认识和治疗开辟新途径。

参 考 文 献

- 1 中华医学会妇产科学分会妊娠期高血压疾病学组. 妊娠期高血压疾病诊治指南(2015). 中华妇产科杂志, 2015, 50:721-728.
- 2 Lechtermann C, Hauffa BP, Herrmann R, et al. Maternal vitamin D status in preeclampsia; seasonal changes are not influenced by placental gene expression of vitamin D metabolizing enzymes. *PLoS One* 2014;9:e105558.
- 3 金萌萌, 巴建明. 维生素 D 抵抗与骨代谢. 药品评价, 2014, 11: 22-24, 44.
- 4 Holick MF. Vitamin D: A millenium perspective. *J Cell Biochem* 2003;88:296-307.
- 5 蒲元芳, 谢艳, 战玉峰, 等. 孕妇血清 25 羟基维生素 D 水平与妊娠合并症的关系. 生殖医学杂志, 2015, 24:79-83.
- 6 Olmos-Ortiz A, Avila E, Durand-Carbajal M, et al. Regulation of calcitriol biosynthesis and activity; focus on gestational vitamin D deficiency and adverse pregnancy outcomes. *Nutrients* 2015; 7: 443-480.
- 7 Omdahl JL, Morris H A, May B K. Hydroxylase enzymes of the vitamin D pathway: expression, function, and regulation. *Annu Rev Nutr* 2002;22:139-166.
- 8 Avila E, Díaz L, Barrera D, et al. Regulation of Vitamin D hydroxylases gene expression by 1, 25-dihydroxyvitamin D3 and cyclic AMP in cultured human syncytiotrophoblasts. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007;103:90-96.
- 9 Mizwicki MT, Norman AW. The vitamin D sterol-vitamin D receptor ensemble model offers unique insights into both genomic and rapid-response signaling. *Sci Signal* 2009;2:re4.
- 10 Luk J, Torrealday S, Neal PG, et al. Relevance of vitamin D in reproduction. *Hum Reprod* 2012;27:3015-3027.

- 11 Deeb KK, Trump DL, Johnson CS. Vitamin D signalling pathways in cancer: potential for anticancer therapeutics. *Nat Rev Cancer* 2007; 7:684-700.
- 12 Bikle D. Nonclassic actions of vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:26-34.
- 13 Chen H, Hewison M, Hu B, et al. Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein (hnRNP) binding to hormone response elements: a cause of vitamin D resistance. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2003, 100: 6109-6114.
- 14 Carpenter B, Mackay C, Alnabulsi A, et al. The roles of heterogeneous nuclear ribonucleoproteins in tumour development and progression. *Biochim Biophys Acta*, 2006, 1765:85-100.
- 15 Chen H, Hewison M, Adams JS. Functional characterization of heterogeneous nuclear ribonucleoprotein C1/C2 in vitamin D resistance: a novel response element-binding protein. *J Biol Chem*, 2006, 281:39114-39120.
- 16 Chan SY, Susarla R, Canovas D, et al. Vitamin D promotes human extravillous trophoblast invasion invitro. *Placenta*, 2015, 36: 403-409.
- 17 Rong M, Yang G, Shuang Z, et al. Expressions of vitamin D metabolic components VDBP, CYP2R1, CYP27B1, CYP24A1, and VDR in placentas from normal and preeclamptic pregnancies. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2012, 303:E928-935.
- 18 Kienreich K, Grübler M, Tomaschitz A, et al. Vitamin D, arterial hypertension & cerebrovascular disease. *Indian J Med Res*, 2013, 137:669-679.
- 19 Pospechova K, Rozehnal V, Stejskalova L, et al. Expression and activity of vitamin D receptor in the human placenta and in choriocarcinoma BeWo and JEG-3 cell lines. *Mol Cell Endocrinol*, 2009, 299:178-187.
- 20 Moller UK, Strey M, Mosekilde L, et al. Changes in calcitropic hormones, bone markers and insulin-like growth factor I (IGF-I) during pregnancy and postpartum; a controlled cohort study. *Osteoporos Int*, 2013, 24(4):1307-1320.
- 21 Bodnar LM, Catov J M, Simhan HN, et al. Maternal vitamin D deficiency increases the risk of preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007, 92:3517-3522.
- 22 Barrera D, Díaz L, Noyola-Martínez N, et al. Vitamin D and inflammatory cytokines in healthy and preeclamptic pregnancies. *Nutrients*, 2015, 7:6465-6490.
- 23 Shin JS, Choi MY, Longtine MS, et al. Vitamin D effects on pregnancy and the placenta. *Placenta*, 2010, 31:1027-1034.
- 24 Nguyen TP, Yong HE, Chollangi T, et al. Placental vitamin D receptor expression is decreased in human idiopathic fetal growth restriction. *J Mol Med (Berl)*, 2015, 93:795-805.
- 25 Murthi P, Yong HEJ, Ngyuen TPH, et al. Role of the Placental Vitamin D receptor in modulating fetoplacental growth in fetal growth restriction and preeclampsia-affected pregnancies. *Front Physiol*, 2016, 7:43.