

Advance in Research on Vitamin D of Neurological Disease

Yingxian Zhang¹, Hongqin Zhao²

¹Qingdao University Medical College, Qingdao Shandong

²Department of Neurology, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

Email: zyingxian@qq.com

Received: Mar. 19th, 2018; accepted: Apr. 11th, 2018; published: Apr. 18th, 2018

Abstract

Vitamin D is a steroid hormone. Besides the traditional regulation of calcium and phosphorus metabolism, it plays a significant role in immunoregulation, cell differentiation and proliferation, neuroprotection, etc. Recent studies have found that vitamin D deficiency is associated with the development of various neurological diseases. This paper is to review the research progress of Vitamin D in the neurological diseases, which include ischemic stroke, Alzheimer's disease, vascular dementia, multiple sclerosis, and Parkinson's disease.

Keywords

Vitamin D, Neurological Disease

维生素D在神经系统疾病中的研究进展

张颖娴¹, 赵洪芹²

¹青岛大学医学院, 山东 青岛

²青岛大学附属医院神经内科, 山东 青岛

Email: zyingxian@qq.com

收稿日期: 2018年3月19日; 录用日期: 2018年4月11日; 发布日期: 2018年4月18日

摘要

维生素D是一种类固醇激素,除了传统的调节钙磷代谢作用外,还在人体免疫调控、细胞分化与增殖、神经保护等方面发挥显著作用。近年来研究发现,维生素D缺乏与多种神经系统疾病的发生发展相关。本文主要阐述维生素D在神经系统疾病如缺血性脑卒中、阿尔兹海默病、血管性痴呆、多发性硬化、帕

金森病中的研究进展。

关键词

维生素D, 神经系统疾病

Copyright © 2018 by authors and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

维生素 D 缺乏是一个全球性问题, 据估计, 全球约有 10 亿人存在维生素 D 缺乏或不足, 这种问题在老年人群中更突出[1]。维生素 D 是一种类固醇激素, 主要由 7-脱氢胆固醇在皮肤内经日光 B 型紫外线照射转变而来[2], 其余少量来源于食物摄取。维生素 D 在肝脏中 25-羟化酶的作用下羟基化, 生成 25(OH)D。25(OH)D 在肾脏中被 1-羟化酶水解成为 1.25(OH)₂D。维生素 D 在体内的主要的储存形式为 25(OH)D。1.25(OH)₂D₃ 是其在体内的唯一活性代谢产物[1]。通常认为人体内的 25(OH)D 水平在 30 nmol/l~50 nmol/l 为正常; 20~30 nmol/l 为维生素 D 不足; <20 nmol/l 为维生素 D 缺乏。越来越多的证据表明, 维生素 D 作为传统的调节钙磷代谢物质, 除有促进生长和骨骼钙化作用外, 还在人体免疫调控、细胞分化与增殖、神经保护等方面发挥显著作用。大量研究表明维生素 D 与神经系统相关疾病密切相关。本文就维生素 D 在缺血性脑卒中、阿尔兹海默病、血管性痴呆、多发性硬化、帕金森氏病等方面的研究进展进行综述。

2. 维生素 D 与神经系统疾病

2.1. 维生素 D 与缺血性脑卒中的作用

缺血性脑卒中具有高发病率、高致残率及高病死率特点, 是威胁人类健康的主要疾病之一[3]。大量研究发现 25(OH)D 浓度与缺血性卒中的风险增加直接相关[4]。低水平血浆 25(OH)D 与一些目前已确定的缺血性卒中危险因素有关, 如高血压、血栓形成、动脉粥样硬化和炎症等[5]。维生素 D 与缺血性卒中相关的机制包括以下几个方面: 1) 25(OH)D 通过影响缺血性卒中的传统危险因素, 从而影响缺血性卒中的发病风险。除年龄外, 高血压是缺血性卒中最重要的危险因素[6]。研究表明低水平 25(OH)D 可导致肾素转录基因水平升高, 从而导致高血压, 诱发缺血性脑卒中[7]。同时导致动脉粥样硬化和心房颤动, 从而促进脑栓塞发生。2) 血栓形成: 在维生素 D 受体敲除的小鼠中发现血栓调节蛋白上调及组织因子表达下调, 从而增加血栓形成[8] [9]。3) 动脉粥样硬化: 有研究表明血清 25(OH)D 水平下降与血管内皮功能紊乱、血脂代谢异常、血管氧化应激等相关, 从而导致颈内动脉内膜-中膜厚度增加、管腔狭窄[10]。4) 炎症: 从血栓形成的起始、进展再到最终形成, 炎症反应在动脉粥样硬化的各个阶段都起着重要作用。血浆 25(OH)D 浓度降低与炎症反应增加有关[11]。另外流行病学研究发现, 维生素 D 浓度与心血管疾病发生呈 U 型相关, 较低或较高的血浆维生素 D 浓度个体心血管疾病的发生风险均增加。

2.2. 维生素 D 与认知障碍的作用

2.2.1. 阿尔兹海默病

阿尔兹海默病是一种以进行性认知功能下降为主要表现的慢性进行性神经系统变性疾病, 是老年人

痴呆的最常见原因[12]。它由多种病理生理机制共同作用引起, 包括蛋白质(包括淀粉样蛋白和 tau 蛋白衍生物)沉积、神经纤维缠绕、谷氨酸神经毒性、氧化应激和引起神经、突触退行性变的免疫炎症反应等[13]。研究表明, 随着血浆 25(OH)D 水平降低, 阿尔兹海默病的发生风险增加[14], 补充维生素 D 可降低 AD 的发病风险[15]。Matthew R. Durk 等人[16]发现在阿尔兹海默病型小鼠模型中, 维生素 D 可以减少脑 β 淀粉样蛋白沉积, 从而提高小鼠认知能力, 延缓神经元细胞死亡。研究表明, 维生素 D 通过控制细胞内氧和一氧化氮反应产生自由基、抑制诱导型一氧化氮合酶的合成, 同时调节谷胱甘肽抗氧化代谢的关键酶-g-谷氨酰转肽酶的活性, 从而稳定线粒体, 减少细胞的氧化损伤[17]。另外维生素 D 还通过增加钙蛋白或血浆 Ca^{2+} ATP 酶或通过下调 L 型电压敏感型钙通道, 从而调节内源性钙稳态, 减少细胞凋亡[18]。此外, 维生素 D 还能调节海马区炎症反应[19]及神经营养因子的遗传表达[20], 增强阿尔兹海默病患者的神经保护作用。

2.2.2. 血管性痴呆

血管性痴呆是痴呆的另一种常见类型。脑卒中是引起血管性痴呆的主要原因。临床研究表明, 维生素 D 缺乏可增加脑卒中风险, 与血管性痴呆患者脑白质高信号有关[14], 而高水平血浆 25(OH)D 可能会减小梗死面积[21]。高血压、糖尿病、高脂血症是缺血性卒中的主要危险因素, 维生素 D 缺乏可增加高血压、糖尿病、高脂血症的风险性, 从而增加血管性痴呆的患病风险[14]。

2.3. 与多发性硬化

多发性硬化症(multiple sclerosis, MS)是一种中枢神经系统脱髓鞘性自身免疫性疾病, 主要影响中枢神经系统白质, 以视力障碍、中枢性瘫痪、感觉障碍、共济失调、认知障碍、疲劳和睡眠障碍为主要表现[22]。多见于青中年, 其中女性发病率是男性的两倍, 具有较高的致残率。国内外研究结果显示, 与对照组相比, MS 组维生素 D 水平较低; 复发期 MS 患者维生素 D 水平较缓解期低; 维生素 D 水平降低与核磁新发 T2 病灶增多有关[23]。维生素 D 通过与维生素 D 受体(VDR)结合, 与类视黄醇 X 受体形成异源二聚体, 参与调控基因转录, 从而降低 Th1 型细胞活性, 减少 IFN- γ 的分泌; 升高 Th2 型细胞活性, 增加 IL-4, IL-10 的分泌[24]。同时 1.25(OH)D 能抑制 CD4 + T 细胞向 Th17 细胞的分化, 控制 Th17 细胞向中枢神经系统迁移[25], 抑制 Th17 细胞分泌 IL-17 [26], 从而发挥抗炎及自身免疫调节作用, 延缓 MS 的进展。此外维生素 D 还可与中枢神经系统内神经元、星形胶质细胞、少突胶质细胞及小胶质细胞中与其 VDR 结合, 从而发挥神经保护、神经营养、再髓鞘化等作用。

2.4. 维生素 D 与帕金森病 (PD)的作用

帕金森病 (PD)是一种以黑质纹状体多巴胺能神经元变性为主要原因的中枢神经系统退行性病变, 临床表现主要为静止性震颤、肌僵直、运动迟缓、姿势和步态异常。主要生物化学特征为脑内多巴胺减少。维生素 D 能增加黑质和纹状体产生神经营养因子 GDNF 的速度, 保护多巴胺能神经元免受细胞毒性物质损伤。Niu *et al.* [27]等人发现维生素 D 受体(VDR) FokI 基因位点 CC 基因型与 PD 存在相关性。Török *et al.* [28]在匈牙利人群中选取了 100 例 PD 患者及 109 例健康对照者, 探讨 VDR 五个基因多态性和 PD 的关系, 结果表明 FokI 位点等位基因 C 与 PD 有相关性。然而目前关于维生素 D 与 PD 相关性的研究结果并不一致。

2.5. 维生素 D 与神经系统其他疾病

此外, 研究表明维生素 D 还在癫痫、视神经脊髓炎、肌萎缩侧索硬化、亨廷顿氏病、周围神经病变的发生、发展中起重要作用, 其机制可能与维生素 D 调节白细胞介素、促进胶质细胞产生神经营养因子

及对神经元的神经保护作用有关。

3. 小结

维生素 D 缺乏在神经系统疾病如缺血性脑卒中、阿尔兹海默病、血管性痴呆、多发性硬化、帕金森氏病等的发生发展中的多个环节发挥重要作用。但目前维生素 D 在生理病理条件下对神经系统的调节机制研究并不十分透彻, 且补充维生素 D 后对上述疾病的影响作用结论并不一致, 因此仍有待开展更多神经系统疾病模型补充维生素 D 的研究, 为维生素 D 预防和治疗神经系统疾病提供更多的理论依据。

参考文献

- [1] Sahota, O. (2014) Understanding Vitamin D Deficiency. *Age and Ageing*, **43**, 589-591. <https://doi.org/10.1093/ageing/afu104>
- [2] McGrath, J.J., et al. (2010) A Systematic Review of the Association between Common Single Nucleotide Polymorphisms and 25-Hydroxyvitamin D Concentrations. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, **121**, 471-477. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2010.03.073>
- [3] Go, A.S., et al. (2014) Heart Disease and Stroke Statistics—2014 Update: A Report from the American Heart Association. *Circulation*, **129**, e28-e292. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000441139.02102.80>
- [4] Brondum-Jacobsen, P., et al. (2013) 25-Hydroxyvitamin D and Symptomatic Ischemic Stroke: An Original Study and Meta-Analysis. *Annals of Neurology*, **73**, 38-47. <https://doi.org/10.1002/ana.23738>
- [5] Pilz, S., et al. (2011) Vitamin D Supplementation: A Promising Approach for the Prevention and Treatment of Strokes. *Current Drug Targets*, **12**, 88-96. <https://doi.org/10.2174/138945011793591563>
- [6] Sierra, C., Coca, A. and Schiffrin, E.L. (2011) Vascular Mechanisms in the Pathogenesis of Stroke. *Current Hypertension Reports*, **13**, 200-207. <https://doi.org/10.1007/s11906-011-0195-x>
- [7] Li, Y.C., et al. (2004) Vitamin D: A Negative Endocrine Regulator of the Renin-Angiotensin System and Blood Pressure. *Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology*, **89-90**, 387-392. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2004.03.004>
- [8] Ohsawa, M., et al. (2000) 1 α ,25-Dihydroxyvitamin D(3) and Its Potent Synthetic Analogs Downregulate Tissue Factor and Upregulate Thrombomodulin Expression in Monocytic Cells, Counteracting the Effects of Tumor Necrosis Factor and Oxidized LDL. *Circulation*, **102**, 2867-2872. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.102.23.2867>
- [9] Aihara, K., et al. (2004) Disruption of Nuclear Vitamin D Receptor Gene Causes Enhanced Thrombogenicity in Mice. *The Journal of Biological Chemistry*, **279**, 35798-35802. <https://doi.org/10.1074/jbc.M404865200>
- [10] Strawbridge, R.J., et al. (2014) A Serum 25-Hydroxyvitamin D Concentration-Associated Genetic Variant in DHCR7 Interacts with Type 2 Diabetes Status to Influence Subclinical Atherosclerosis (Measured by Carotid Intima-Media Thickness). *Diabetologia*, **57**, 1159-1172.
- [11] Bobryshev, Y.V. (2010) Vitamin D₃ Suppresses Immune Reactions in Atherosclerosis, Affecting Regulatory T Cells and Dendritic Cell Function. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, **30**, 2317-2319. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.110.217141>
- [12] Montine, T.J., et al. (2014) Recommendations of the Alzheimer's Disease-Related Dementias Conference. *Neurology*, **83**, 851-860. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000733>
- [13] Querfurth, H.W. and LaFerla, F.M. (2010) Alzheimer's Disease. *The New England Journal of Medicine*, **362**, 329-344. <https://doi.org/10.1056/NEJMr0909142>
- [14] Afzal, S., Bojesen, S.E. and Nordestgaard, B.G. (2014) Reduced 25-Hydroxyvitamin D and Risk of Alzheimer's Disease and Vascular Dementia. *Alzheimer's & Dementia*, **10**, 296-302. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2013.05.1765>
- [15] Annweiler, C., et al. (2012) Higher Vitamin D Dietary Intake Is Associated with Lower Risk of Alzheimer's Disease: A 7-Year Follow-Up. *Journals of Gerontology: Series A-Biological Sciences and Medical Sciences*, **67**, 1205-1211. <https://doi.org/10.1093/gerona/gls107>
- [16] Durk, M.R., et al. (2014) 1 α ,25-Dihydroxyvitamin D₃ Reduces Cerebral Amyloid-Beta Accumulation and Improves Cognition in Mouse Models of Alzheimer's Disease. *Journal of Neuroscience*, **34**, 7091-7101. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2711-13.2014>
- [17] Lemire, P., et al. (2018) Cognitive Changes under Memantine According to Vitamin D Status in Alzheimer Patients: An Exposed/Unexposed Cohort Pilot Study. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, **175**, 151-156. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2016.12.019>

- [18] Luong, K.V.O. and Nguyễn, L.T.H. (2013) The Role of vitamin D in Alzheimer's Disease: Possible Genetic and Cell Signaling Mechanisms. *American Journal of Alzheimer's Disease & Other Dementias*, **28**, 126-136. <https://doi.org/10.1177/1533317512473196>
- [19] Moore, M.E., et al. (2005) Evidence That Vitamin D3 Reverses Age-Related Inflammatory Changes in the Rat Hippocampus. *Biochemical Society Transactions*, **33**, 573-577. <https://doi.org/10.1042/BST0330573>
- [20] Brown, J., et al. (2003) 1,25-Dihydroxyvitamin D3 Induces Nerve Growth Factor, Promotes Neurite Outgrowth and Inhibits Mitosis in Embryonic rat Hippocampal Neurons. *Neuroscience Letters*, **343**, 139-143. [https://doi.org/10.1016/S0304-3940\(03\)00303-3](https://doi.org/10.1016/S0304-3940(03)00303-3)
- [21] Wang, Y., et al. (2000) Vitamin D(3) Attenuates Cortical Infarction Induced by Middle Cerebral Arterial Ligation in Rats. *Neuropharmacology*, **39**, 873-880. [https://doi.org/10.1016/S0028-3908\(99\)00255-5](https://doi.org/10.1016/S0028-3908(99)00255-5)
- [22] Compston, A. and Coles, A. (2008) Multiple Sclerosis. *The Lancet*, **372**, 1502-1517. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)61620-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61620-7)
- [23] 侯凡芳, 李豪杰. 血清中维生素 D 水平与多发性硬化关系的系统评价[J]. *中国药物与临床*, 2015, 15(3): 312-315.
- [24] Yang, C.Y., et al. (2013) The Implication of Vitamin D and Autoimmunity: A Comprehensive Review. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, **45**, 217-226. <https://doi.org/10.1007/s12016-013-8361-3>
- [25] Chang, J.H., et al. (2010) 1,25-Dihydroxyvitamin D3 Inhibits the Differentiation and Migration of T(H)17 Cells to Protect against Experimental Autoimmune Encephalomyelitis. *PLoS ONE*, **5**, e12925. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0012925>
- [26] Joshi, S., et al. (2011) 1,25-Dihydroxyvitamin D(3) Ameliorates Th17 Autoimmunity via Transcriptional Modulation of Interleukin-17A. *Molecular and Cellular Biology*, **31**, 3653-3669. <https://doi.org/10.1128/MCB.05020-11>
- [27] Li, C., et al. (2015) Vitamin D Receptor Gene Polymorphisms and the Risk of Parkinson's Disease. *Neurological Sciences*, **36**, 247-255. <https://doi.org/10.1007/s10072-014-1928-9>
- [28] Török, R., et al. (2013) Association of Vitamin D Receptor Gene Polymorphisms and Parkinson's Disease in Hungarians. *Neuroscience Letters*, **551**, 70-74. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2013.07.014>

知网检索的两种方式:

1. 打开知网页面 <http://kns.cnki.net/kns/brief/result.aspx?dbPrefix=WWJD>
下拉列表框选择: [ISSN], 输入期刊 ISSN: 2161-8712, 即可查询
2. 打开知网首页 <http://cnki.net/>
左侧“国际文献总库”进入, 输入文章标题, 即可查询

投稿请点击: <http://www.hanspub.org/Submission.aspx>

期刊邮箱: acm@hanspub.org