

维生素 D 受体基因多态性与冠心病的相关性

潘楠楠 孟佳 迟啸威 姜礼红*

哈尔滨医科大学附属第二医院, 哈尔滨 150001

中图分类号: R541.4 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2015) 12-1526-03

摘要: 近年来国内外研究均证实维生素 D 能够抑制炎症反应程度, 从而具有延缓冠状动脉粥样硬化的作用, 而维生素 D 的作用通过维生素 D 受体来实现, 现已知维生素 D 受体基因存在变异, 而这些变异可能影响维生素 D 的作用。本文拟就维生素 D 及其受体基因变异与动脉硬化相关心血管疾病的关系进行综述。

关键词: 维生素 D 受体; 基因多态性; 冠心病

Correlation between vitamin D receptor gene polymorphism and coronary heart disease

PAN Nannan, MENG Jia, CHI Xiaowei, JIANG Lihong*

The 2nd Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, China

Corresponding author: JIANG Lihong, Email: jianglihong2006@163.com

Abstract: In recent years, national and international studies have confirmed that vitamin D can inhibit inflammatory reaction, therefore has anti-atherosclerosis effect. The effect of vitamin D is through vitamin D receptors. It is known that the presence of the vitamin D receptor gene mutation may affect the role of vitamin D. This paper reviews the vitamin D receptor gene variant and its relation to atherosclerosis-related cardiovascular disease.

Key words: Vitamin D receptor; Gene polymorphisms; Coronary artery disease

1 维生素 D 及其对冠状动脉硬化的作用

维生素 D (Vitamin D, VitD) 是在 1922 年发现并命名, 是人体必需的一种维生素, 属于脂溶性维生素, 也是一种类固醇激素。维生素 D 除少量由肠道吸收外, 皮肤合成是其主要来源, 维生素 D 在肝脏和肾脏羟化酶作用下转化为活性形式 1,25 二羟维生素 D₃^[1]。1,25 二羟维生素 D₃ 与维生素 D 受体 (VDR) 结合形成激素—受体复合物, 再与细胞核维生素 D 反应元件相结合, 激活或抑制含有维生素 D 反应元件的基因从而发挥其生物学作用。维生素 D 能够调节体内钙磷代谢, 具有促进胃肠道钙质吸收和骨骼钙质沉积等作用, 长期以来一直用于骨质疏松症的治疗。除此之外, 近年来研究发现维生素 D 具有广泛的重要的生理功能, 还影响免疫、神经、生殖、内分泌等, 尤其是心肌细胞和血管内皮细胞均表达维生素 D 受体, 提示维生素 D 在心血管系统中也具有重要作用^[2]。

在临床实践中人们观察到, 以赤道为界, 随纬度的增高冠心病的发病率增加, 而这一趋势与这些地区居民体内维生素 D 水平的变化趋势一致, 说明维生素 D 对动脉粥样硬化的发生和发展可能具有抑制作用^[3]。体外研究也证实, 维生素 D 能够通过多种机制减少高血压、糖尿病的发生, 而这些疾病状态与冠状动脉粥样硬化密切相关。更为重要的是, 近期研究表明维生素 D 对炎症反应具有抑制作用, 维生素 D 使巨噬细胞 TNF- α 、IL-1、IL-6、IL-8 表达下调, 抑制 NF-KB 途径的激活并能减少单核细胞 Toll 样受体表达, 从而抑制炎症细胞的活化和聚集, 研究证实炎症是动脉壁内粥样斑块形成的关键病理机制^[4]。维生素 D 还能直接抑制巨噬细胞摄取过氧化脂质形成泡沫细胞的过程, 并抑制组织金属基质蛋白酶的表达, 以上研究证实维生素 D 通过对动脉壁内炎症过程的抑制具有抗动脉粥样硬化形成和稳定动脉硬化斑块等血管保护作用, 在预防冠心病减少急性心血管事件的发生方面可能发挥作用。体内维生素 D 水平较容易检测, 维生素 D 是骨质疏松症治疗的常规用药, 补充维生素 D 简便易行, 依从性

*通讯作者: 姜礼红, Email: jianglihong2006@163.com

好,明确维生素 D 对冠状动脉硬化的作用,有利于更充分地发挥维生素 D 的治疗作用,也为冠心病等心血管疾病的防治提供了新的治疗途径。

体外研究证实了维生素 D 通过抑制动脉壁内炎症反应而具有抑制动脉硬化发生的作用,那么通过提高体内维生素 D 水平能否使心血管事件发生减少呢?近年来进行了多项针对机体维生素 D 水平与心血管疾病发生相关性及补充维生素 D 对心血管疾病预防作用的临床研究,但这些研究并未取得预想的一致结果。部分研究证明机体维生素 D 的水平与冠心病的发生呈负相关,如 Giovannucci 等对 18225 名 40~75 岁男性随访 10 年,发现与维生素 D 水平正常者相比,维生素 D 水平降低是心血管性死亡和发生非致死性心肌梗死的独立危险因素;Dobnig 等对 3258 名平均年龄 62 岁的男性和女性的冠心病患者平均随访 7.7 年后,发现维生素 D 水平偏低者总死亡率和心血管性死亡率明显高于维生素 D 水平较高者,且在排除了其他心血管易患因素后这一趋势仍然存在;Cigolini 等对 459 名 2 型糖尿病患者的研究也证明维生素 D 水平较低者患各种血管疾病(包括心、脑和外周血管)者明显高于维生素 D 水平较高者,且在这些研究中均发现机体维生素 D 水平与 C 反应蛋白等炎症因子水平呈负相关,由此可见维生素 D 确实可能通过抑制炎症减少心血管事件的发生。但 WHI(Women's Health Initiative)研究通过对 36282 名绝经后女性进行 7 年前瞻性随机对照研究却得出结论称,补充钙剂和(或)维生素 D 既不能降低冠心病的发病风险,又没有使冠心病人的预后得以改善。这一研究结果公布后,对维生素 D 在心血管疾病预防中的作用产生了争议。对维生素 D 作用的体内研究为何得出了相互矛盾的结论?维生素 D 对冠状动脉粥样硬化的发生和进展有什么作用?寻找问题答案对明确维生素 D 是否可以用于冠心病的防治非常重要。

2 维生素 D 受体及其基因多态性

维生素 D 生物学作用的发挥涉及多个作用环节,其中维生素 D 受体最为重要。维生素 D 受体(vitamin D receptor, VDR)为亲核蛋白,由 427 个氨基酸残基组成,属于类固醇激素/甲状腺受体超家族的成员,它与 $1,25-(\text{OH})_2\text{D}_3$ 结合后,该复合物可与靶基因上游启动子区或调控区域上的特定 DNA 序列相结合,进而对靶基因的转录表达进行调控。VDR 从 N 端到 C 端共有 6 个功能区(A~E),每个

功能区分工不同但又相互协调,其中 A/B 区为 N 端短区,是不依赖于配体的具有组织细胞特异性的转录激活自主调节功能区。C 区为 DNA 结合区(DNA-binding domain, DBD),由 VDR 外显子 II、III 编码,通过两个锌指结构选择性地识别靶基因上的维生素 D 反应元件(vitamin D responsive element, VDRE),并以此改变局部 DNA 的构象,在其他协同转录激活/抑制因子和 AF1、AF2 两个亚区的共同参与下激活转录过程,进行基因表达和调控。D 区为绞合区(hinge region),该区具有很高的免疫原性,但其确切的结构和功能还不清楚,也许和核定位有关。E 区为配体结合区(ligand-binding domain, LBD),由 VDR 基因外显子 V-IX 编码,该区与 $1,25-(\text{OH})_2\text{D}_3$ 有较高的亲和力。另外,该区还介导与类视黄醇 X 受体(retinoid X receptor, RXR)形成异二聚体,增强其与 VDRE 的结合能力。

人类 VDR 基因位于常染色体 12q12-14,是甾体类受体超家族中的一员,由 14 个外显子和 13 个内含子组成,总长度约 75kb。5' 端非编码区包括外显子 1A、1B、1C、1D、1E、1F,另外 8 个外显子(外显子 2~9)编码基因的蛋白产物。现在已经知道,维生素 D 受体基因存在由点突变造成的酶切多态性,目前发现的与个体生长发育及人类疾病相关的基因多态性分别对应限制性内切酶 Taq I、Bsm I、Apa I、FokI 的酶切位点,依次位于第 8 内含子、第 8 内含子、第 9 外显子及第 2 外显子上。一般用 t、b、a、f 表示存在 4 种内切酶的多态性位点,用 T、B、A、F 表示缺乏这 4 种内切酶多态性位点。

3 维生素 D 受体基因变异在冠状动脉硬化发生中的作用

研究显示维生素 D 与冠状动脉硬化可能有关,维生素 D 的功能主要通过其受体介导的,并且维生素 D 受体基因在人群中存在差异,则维生素 D 受体基因型的多态性可能影响维生素 D 调节延缓冠状动脉硬化的进程的作用。部分体内研究发现维生素 D 受体基因多态性可能与动脉硬化的发生有关,并且也与 C-反应蛋白等与心血管事件相关的炎症反应标志物的水平存在关联,说明维生素 D 受体的多态性确实可能影响到维生素 D 的作用,从而与心血管疾病的发生有关。目前这方面的研究结论不一致甚至存在相互矛盾的情况,如 Arash Hossein-Nezhad 研究维生素 D 缺乏及维生素 D 受体基因型在冠心病侧支循环形成多少中的作用,得出结论 FokI 多态

性是冠状动脉侧支循环的形成的独立影响因素,并可以预知侧支循环形成的程度,FokI 多态性的这种作用是通过维生素 D 实现的^[5]。Ferrarezi 研究了法国白种人维生素 D 受体基因的 TaqI、BsmI 和 ApaI 的多态性是否会增加 2 型糖尿病患者患冠心病的风险,得出的结论是 BsmI 和 TaqI 的次要等位基因,以及 ApaI 的主要等位基因会增加 2 型糖尿病患者患冠心病的风险,而且它是不依赖于其他已知冠心病危险因素而单独存在的^[6]。Pascalle S Monraats 研究了维生素 D 受体基因多态性和冠心病患者冠状动脉介入术后临床再狭窄的关系,表明了基因多态性控制的炎症反应在冠状动脉介入术后临床再狭窄的发展中起关键性的作用^[7]。但 Abu el Maaty 研究了印度男人维生素 D 受体基因 TaqI 和 ApaI 的多态性与 25-羟维生素 D 水平及冠心病事件的相关性,研究结果显示 ApaI 的多态性可以预测 25-羟维生素 D 的水平,但是 TaqI 和 ApaI 的多态性与冠心病发展的病理过程无相关性^[8]。Shanker 研究了印度人维生素 D 水平和维生素 D 受体基因多态性与冠心病的关系,得出维生素 D 水平较低者会增加患冠心病的风险,维生素 D 受体的基因型与维生素 D 水平和冠心病没有相关性^[9]。Pan xin min 研究了中国人维生素 D 受体基因 BsmI 和 FokI 的多态性,得出的结论是 BsmI 和 FokI 的多态性与冠心病无关^[10]。

【参 考 文 献】

[1] Michael F, Holick MD. Vitamin D deficiency. N Engl J Med,

2007;357:266-281.

- [2] Giovannucci E, Liu Y, Hollis BW, et al. 25-hydroxyvitamin D and risk of myocardial infarction in men; a prospective study. Arch Intern Med, 2008, 168(11): 1174-1180.
- [3] Demir M, Demir C, Keçeoğlu S. The relationship between vitamin D deficiency and coronary artery ectasia. Postepy Kardiol Interwencyjne, 2014, 10(4): 238-241.
- [4] Tedgui A, Mallat Z. Cytokines in atherosclerosis: pathogenic and regulatory pathways. Physiol Rev, 2006, 86(2): 515-581.
- [5] Hossein-Nezhad A, Eshaghi SM, Maghbooli Z, et al. The role of vitamin D deficiency and vitamin d receptor genotypes on the degree of collateralization in patients with suspected coronary artery disease. Biomed Res Int, 2014, 2014: 304250.
- [6] Ferrarezi DA, Bellili-Muñoz N, Dubois-Laforgue D, et al. Allelic variations of the vitamin D receptor (VDR) gene are associated with increased risk of coronary artery disease in type 2 diabetics; the DIABHYCAR prospective study. Diabetes Metab, 2013, 39(3): 263-270.
- [7] Monraats PS, Fang Y, Pons D, et al. Vitamin D receptor: a new risk marker for clinical restenosis after percutaneous coronary intervention. Expert Opin Ther Targets, 2010, 14(3): 243-251.
- [8] Abu El Maaty MA, Hassanein SI, Sleem HM, et al. Vitamin D receptor gene polymorphisms (TaqI and ApaI) in relation to 25-hydroxyvitamin D levels and coronary artery disease incidence. J Recept Signal Transduct Res, 2015, 35(5): 391-395.
- [9] Shanker J, Maitra A, Arvind P, et al. Role of vitamin D levels and vitamin D receptor polymorphisms in relation to coronary artery disease; the Indian atherosclerosis research study. Coron Artery Dis, 2011, 22(5): 324-332.
- [10] Pan XM, Li DR, Yang L, et al. No association between vitamin D receptor polymorphisms and coronary artery disease in a Chinese population. DNA Cell Biol, 2009, 28(10): 521-525.

(收稿日期: 2015-05-27)

(上接第 1525 页)

- [23] Kim Y, Sato K, Asagiri M, et al. Contribution of nuclear factor of activated t cells c1 to the transcriptional control of immunoreceptor osteoclast-associated receptor but not triggering receptor expressed by myeloid cells-2 during osteoclastogenesis. J Biol Chem, 2005, 280(38): 32905-32913.
- [24] Lu SY, Li M, Lin YL. Mitf regulates osteoclastogenesis by modulating NFATc1 activity. Exp Cell Res, 2014, 328(1): 32-43.
- [25] Zhou J, Fujiwara T, Ye S, et al. Ubiquitin E3 Ligase LNX2 is Critical for Osteoclastogenesis In Vitro by Regulating M-CSF/RANKL Signaling and Notch2. Calcif Tissue Int, 2015, 96(5): 465-475.
- [26] Nishikawa K, Nakashima T, Hayashi M, et al. Blimp1-mediated repression of negative regulators is required for osteoclast differentiation. Proc Natl Acad Sci USA, 2010, 107(7): 3117-3122.
- [27] Koga T, Inui M, Inoue K, et al. Costimulatory signals mediated by the itam motif cooperate with rankl for bone homeostasis. Nature, 2004, 428(6984): 758-763.
- [28] Shinohara M, Koga T, Okamoto K, et al. Tyrosine kinases btk and tec regulate osteoclast differentiation by linking rank and itam signals. Cell, 2008, 132(5): 794-806.
- [29] Sato K, Suematsu A, Nakashima T, et al. Regulation of osteoclast differentiation and function by the camk-creb pathway. Nat Med, 2006, 12(12): 1410-1416.
- [30] Zhou Y, Lewis TL, Robinson LJ, et al. The role of calcium release activated calcium channels in osteoclast differentiation. Journal of Cellular Physiology, 2011, 226(4): 1082-1089.
- [31] Kim H, Kim T, Jeong BC, et al. Tmem64 modulates calcium signaling during RANKL-mediated osteoclast differentiation. Cell Metab, 2013, 17(2): 249-260.
- [32] Knowles HJ, Athanasou NA. Canonical and non-canonical pathways of osteoclast formation. Histo Histopathol, 2009, 24(3): 337-346.
- [33] Kim JH, Jin HM, Kim K, et al. The mechanism of osteoclast differentiation induced by IL-1. J Immunol, 2009, 183(3): 1862-1870.

(收稿日期: 2015-04-22)