

维生素 D 对子痫前期的影响及作用机制的研究进展

邓娜, 范翠芳

(武汉大学人民医院产科, 湖北 武汉 430000)

摘要:子痫前期是一种妊娠期特有的高血压性疾病,可导致母体、胎儿严重并发症。其发病机制尚未阐明。有大量研究显示维生素 D 缺乏与子痫前期的发生密切相关,但观点尚未统一。笔者就目前关于维生素 D 与子痫前期的发生及作用机制进行综述。拟通过对不同观点的归纳整理,对维生素 D 在子痫前期发生发展中的作用有一个更加全面的认识,有助于理解子痫前期发病机制。

关键词:子痫前期; 维生素 D; 钙代谢

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2018.08.003

Study progress of the effect of vitamin D in preeclampsia and its pathogenesis

DENG Na, FAN Cuifang

(Department of Obstetrics, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan, Hubei 430000, China)

Abstract: Preeclampsia is a pregnancy specific hypertensive disorder that can cause severe maternal and neonatal complications. The exact etiology and pathogenesis are not fully understood. At present, there are a lot of studies have shown that vitamin D deficiency is closely related to the incidence of preeclampsia, however, the view is not uniform. In this paper, we reviewed the relationship between vitamin D and preeclampsia. In order to find the new break through points in the study of preeclampsia and the pathogenesis, it is meaningful to illustrate and understand the research status in this field by integrating the related study.

Key words: Preeclampsia; Vitamin D; Calcium metabolism

子痫前期(Preeclampsia, PE)是一种在妊娠 20 周以后出现高血压,伴或不伴有蛋白尿的多系统临床表现综合征。其发病率因种族、地域、生活水平而异,世界平均发病率约为 7.5%^[1]。PE 发病机制还未研究清楚,但是 PE 的临床表征常伴随胎盘的娩出而消失,胎盘是 PE 发病的中心环节。PE 可导致多种严重母婴并发症,是母婴发病和死亡的主要原因之一^[2]。目前,关于 PE 的发病机制有多种假说,均只能解释该疾病的某些方面,尚无一种假说能对 PE 所有的病理、临床表现加以解释,因此,一直是产科研究的热点。

两阶段假说较完整的解释了子痫前期的发生发展过程:分为临床前期和临床期。临床前期由于遗传或环境等因素导致胎盘浅着床。此期为 PE 的病理改变期,患者暂时还未出现任何临床表现。第二阶段:由于胎盘血流灌注量减少,胎盘缺血缺氧,导致大量的胎盘因子释放进入母体血液循环,引发全身的炎症反应、内皮损伤,进而出现子痫前期的多系统的临床症状^[3]。PE 的发生根源于妊娠早期,而 PE 的临床表现出现在孕 20 周以后;对 PE 发病机制

研究的取材受伦理限制均只能在分娩时获取,而非 PE 形成的妊娠早期,因而限制了对 PE 早期病理改变的研究。PE 的可能病因有:免疫炎症过度激活、滋养细胞侵袭能力不足、胎盘浅着床、血管内皮损伤、氧化应激等。此外,有研究显示血清维生素 D (VitD)水平与 PE 的发生密切相关,且 VitD 参与 PE 发生机制可能涉及上述多个过程^[4-5]。笔者对 VitD 与 PE 的相关研究进行归纳整理,探讨二者之间的相互关系及作用机制。

1 VitD 及其生理功能

VitD 是一种脂溶性维生素,以 VitD₂、VitD₃ 两种生理形式存在。VitD₃ 主要是由皮肤中 7-脱氢胆固醇经紫外线照射下转化而来,此外也可从食物中获取。VitD₃ 无生物活性,要经过两次羟基化反应生成活化形式的 1,25-(OH)₂-VitD₃。第一次羟基化反应在肝脏中进行,催化生成 25-(OH)-VitD₃,血清中 25-(OH)-VitD₃ 水平被认为是衡量循环系统中 VitD₃ 水平最稳定的指标。之后在肾脏进行第二次羟基化反应生成 1,25-(OH)₂-VitD₃^[6]。VitD 参与体内多种生物过程:调节钙磷代谢、骨质矿化是其最经典的作用;此外 VitD 还参与免疫调控、细胞增殖、抑制肿瘤等非经典作用。

2 VitD 对 PE 的影响

VitD 缺乏症是一个影响各年龄组人体健康的

基金项目:湖北省自然科学基金面上项目(2014CFB422)

通信作者:范翠芳,女,主任医师,硕士生导师,研究方向为产前诊断、高危妊娠的诊断和治疗,E-mail: 359568292@qq.com

问题,已在世界范围内流行。日晒不足导致体内 VitD 生物合成减少是 VitD 缺乏的最主要原因;此外,肤色、年龄、经纬度等也会影响 VitD 的生物合成;一些病理状态也会影响体内 VitD 吸收或生物合成。VitD 缺乏导致骨密度下降,儿童易患佝偻病,成人易发展为骨质疏松症^[7]。

妊娠期间,胎儿骨骼发育对钙需求量增加,母体内发生一系列的代偿性生理改变。此期, VitD 通过 VitD 受体依赖途径促进食物中钙离子的吸收并向胎盘转运。而 $1,25-(\text{OH})_2\text{-VitD}_3$ 则在胎盘生理功能上发挥重要作用:刺激子宫内膜发生蜕膜化、调节胎盘激素的产生。VitD 缺乏与多种不良妊娠结局相关,包括 PE、胎儿生长受限等^[8]。关于 VitD 缺乏与 PE 之间关系的研究很多,但结论不尽相同。Bodnar 等^[9]进行的一个巢式病例对照研究表明:妊娠早期, PE 孕妇血清 $25-(\text{OH})\text{-VitD}_3$ 水平与正常对照组相比明显减少,推测孕妇 VitD 缺乏可能是 PE 发生的一个独立危险因素,妊娠早期补充 VitD 可能预防 PE 的发生。近期文献中,也有 meta 分析和观察性研究也证实 VitD 缺乏与 PE 的发生相关^[10-11]。然而,也有不少研究结果与上述主流结果相背离。Van Weert 等^[12]的研究表明控制各种混杂因素后,初孕妇女 PE 的发生与体内 VitD 水平的相关性差异无统计学意义。Yu 等^[13]的研究结果表明 PE 患者与正常对照组在孕早期血清 VitD 水平的差异无统计学意义。分析上述研究发现,不同研究对 VitD 缺乏判定的标准不尽相同,且纳入研究人群间有差异。

近期的研究结果可以对以上冲突加以解释。研究发现早发型或者重度 PE 的发生与孕妇体内 VitD 水平相关,而 PE 的整体发生率与 VitD 水平无显著相关性。Bodnar 等^[4]一个大样本的病例-队列研究表明在妊娠 26 周以前,孕妇体内 VitD 充足者重度 PE 发生的风险显著降低,控制孕妇体质指数、种族、运动量、鱼类摄入量等混杂因素后,结论仍然成立。Baca 等^[14]研究得出一致结论。这提示将 PE 按照病情严重程度、孕妇年龄、复发以及不同的标志物分成不同的亚组进行分析有助于我们对 PE 病因的研究。

3 VitD 参与 PE 发生的分子机制

3.1 参与胎盘形成并且影响胎盘功能 VitD 发挥生物学功能依赖于 VitD 受体(VDR)和 $1\alpha\text{-羟化酶}$ 的表达,而 VDR 和 $1\alpha\text{-羟化酶}$ 广泛存在于许多非经典组织中,提示 VitD 除经典的内分泌效应外,还存在潜在的局部自分泌或旁分泌效应。二者在女性生殖系统中广泛表达,包括蜕膜、胎盘、卵巢颗粒细胞、输卵管上皮细胞等,提示 VitD 在女性生殖系统

的生理过程、胎盘发育等过程中发挥重要作用。在胎盘中, $1,25-(\text{OH})_2\text{-VitD}_3$ 可促进人胎盘催乳素的产生、调节滋养细胞与子宫蜕膜间钙离子的转运,参与妊娠维持。Kim 等^[15]研究表明 VitD 可通过激活 Erk 信号通路,促进滋养细胞发生上皮间质转化,增强滋养细胞侵袭能力。有利于滋养细胞完成对子宫螺旋动脉的血管重铸过程。在子宫内膜的基质细胞中, VitD 可上调 HOX10 基因的表达,而 HOX10 在胚胎的植入过程中发挥重要作用^[16]。此外,有动物实验证实敲除 VDR 和 $1\alpha\text{-羟化酶}$ 基因的两种基因敲除鼠均发生不育现象^[17]。Chan 等^[18]一个体外实验表明:给予外源性 $1,25-(\text{OH})_2\text{-VitD}_3$ 补充的绒毛外滋养细胞系较对照组发生明显上皮间质转化,细胞侵袭能力增强。即 VitD 通过维生素受体依赖途径,参与调节胎盘形成和功能相关基因的表达。

3.2 参与炎症免疫调节 母体全身过度的炎症反应是 PE 病理特点之一,涉及各种细胞因子、趋化因子的复杂网络。VitD 的合成和代谢在妊娠期间明显增加,提示 VitD 在妊娠维持中发挥重要作用。VitD 一方面可以启动机体的免疫防御反应并增加机体对细菌的杀伤能力,另一方面也能调节机体免疫过程防止机体产生过度的炎症反应。VitD 的这种特性对母体对胎儿产生适当的免疫应答,维持妊娠具有重要作用^[19]。VitD 参与各种炎症因子间动态平衡的调节^[20]。Gysler 等^[21]研究证明 $1,25-(\text{OH})_2\text{-VitD}_3$ 可参与多种胎盘激素的调节并且抑制多种促炎因子的释放,如干扰素(IFN)- γ 、白细胞介素(IL)-6、肿瘤坏死因子(TNF)- α 等。作为一种免疫调节剂, VitD 介导母体对胎盘产生适当的免疫应答,防止大量抗血管生成因子释放入血。VDR 广泛存在于各种免疫细胞中,提示 VitD 在免疫系统的功能中起关键作用^[22]。

3.3 参与血压调控 有研究表明 VitD 可能是通过调节肾素-血管紧张素系统(RAS)的活性,参与 PE 的发生^[23]。其具体分子机制是 VitD 通过 VDR 依赖途径抑制肾素、血管紧张素 II 受体抗体的表达^[24]。VitD 缺乏可导致体内肾素表达量增加,血管紧张素 II、醛固酮含量异常增多。血管紧张素 II 可引起血管收缩,血压升高。此外,醛固酮还可减少一氧化氮的释放,引起内皮功能障碍,参与 PE 的发生。动物实验提示,在 VDR 敲除的小鼠中,血压、肾素、血管紧张素 II 均较野生型小鼠明显升高^[25]。

3.4 参与调节血清钙离子浓度 Reslan 和 Khalil^[26]强调 VitD 缺乏导致的钙离子吸收减少参与 PE 的发生。VitD 是钙离子吸收的最主要的辅助因子,妊娠期发生一系列涉及钙代谢的生理过程,增

加钙离子经尿排出体外,母体内钙离子向胎儿转运。这些生理机制均导致母体血清钙离子含量降低^[27]。

目前,有大量研究表明低钙血症可能与 PE 的形成有关,妊娠期补钙可起到一定预防 PE 发生的作用。Udenze 等^[28-29]研究表明孕妇血清钙离子及甲状旁腺激素(PTH)与妊娠高血压疾病相关。伴随孕妇体内发生的一系列生理改变导致血清钙离子浓度降低,此时机体发生相应的代偿机制来维持血清钙离子的平衡,主要是通过增加甲状旁腺激素的活性以及含量。在早孕期间,由于 PTH 的活性增加,PTH 含量可能会减少,然而,在妊娠中晚期,只有通过增加 PTH 含量来维持血钙浓度^[27]。Hofmeyr 等^[30]研究表明低钙血症可导致 PTH 和肾素含量的增加,而增加的 PTH 又导致血管平滑肌细胞内钙离子浓度增加,血管平滑肌细胞内钙离子浓度增加会导致血管收缩并且增加血管抵抗性,导致血压升高。VitD 缺乏的孕妇,则可能因为钙离子吸收减少,通过低钙血症的途径参与 PE 的发生。

4 讨论

综上所述,Bodnar 等^[4]研究显示早发型或者重度 PE 的发生与孕妇体内 VitD 水平相关,而 PE 的整体发生率与 VitD 水平无显著相关性。将 PE 按照病情严重程度、孕妇年龄、复发以及不同的标志物分成不同的亚组进行分析有助于我们对 PE 病因的研究。VitD 不足导致 PE 的机制涉及了胎盘形成及其功能、免疫炎症调节、血管内皮损伤、钙代谢等过程。VitD 的活化形式 $1,25-(\text{OH})_2\text{-VitD}_3$ 可通过与细胞核内 VDR 结合调节细胞的转录活性,参与胎盘形成相关的基因、细胞因子等的表达量的调节,影响胎盘形成及胎盘的功能;VitD 还可以促进血管生成过程、调节 RAS 系统;作为一种免疫调节剂,VitD 可调控多种免疫细胞。这一系列级联反应进一步加重血管内皮的损伤,导致 PE 多系统临床症状的出现。而在孕中晚期 VitD 不足将大大减少从小肠、肾小管重吸收的钙离子,进一步降低血清钙离子水平。为了维持血清钙离子浓度,机体代偿性的增加 PTH 的活性和含量,然而增加的 PTH 又导致细胞内钙离子浓度增加,血管平滑肌细胞内钙离子浓度增加会导致血管收缩和增加血管的抵抗性,因此导致血压升高,PE 发生的风险增加。此外,在妊娠期补充适量 VitD 能有效降低 PE 的发生率,也提示 VitD 在 PE 发生中的重要作用,为预防 PE 提供依据。

然而,目前关于 VitD 与 PE 的研究多为回顾性研究,提示 VitD 不足与早发型或重度 PE 有关。但是,前述的研究大多是检测妊娠中晚期的 VitD 水平,而 PE 的发生源于妊娠早期,此时患者体内可能

已发生 PE 相关的病理改变,因此不能排除 VitD 不足是 PE 发生病理改变后导致的不良结果。故 VitD 与 PE 间的相互作用仍需要进一步的研究加以证实。

参考文献

- [1] SMITH TA, KIRKPATRICK DR, KOVILAM O, et al. Immunomodulatory role of vitamin D in the pathogenesis of preeclampsia[J]. Expert Rev Clin Immunol, 2015, 11(9): 1055-1063.
- [2] PHIPPS E, PRASANNA D, BRIMA W, et al. Preeclampsia: Updates in Pathogenesis, Definitions, and Guidelines[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2016, 11(6): 1102-1113.
- [3] CHAIWORAPONGSA T, CHAEMSAITHONG P, YEO L, et al. Pre-eclampsia part 1: current understanding of its pathophysiology[J]. Nat Rev Nephrol, 2014, 10(8): 466-480.
- [4] BODNAR LM, SIMHAN HN, CATOV JM, et al. Maternal vitamin D status and the risk of mild and severe preeclampsia[J]. Epidemiology, 2014, 25(2): 207-214.
- [5] SHI DD, WANG Y, GUO JJ, et al. Vitamin D Enhances efficacy of oral nifedipine in treating preeclampsia with severe features: a double blinded, placebo-controlled and randomized clinical trial[J]. Front Pharmacol, 2017, 8: 865.
- [6] HOLICK MF. Vitamin D deficiency[J]. N Engl J Med, 2007, 357(3): 266-281.
- [7] DUSILOVA-SULKOVA S. Vitamin D metabolism and vitamin D traditional and nontraditional, target organs: implications for kidney patients[J]. J Ren Care, 2009, 35(Suppl 1): 39-44.
- [8] KARRAS SN, WAGNER CL, CASTRACANE VD. Understanding vitamin D metabolism in pregnancy: From physiology to pathophysiology and clinical outcomes[J]. Metabolism, 2017.
- [9] BODNAR LM, CATOV JM, SIMHAN HN, et al. Maternal vitamin D deficiency increases the risk of preeclampsia[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2007, 92(9): 3517-3522.
- [10] HYPONEN E, CAVADINO A, WILLIAMS D, et al. Vitamin D and pre-eclampsia: original data, systematic review and meta-analysis[J]. Ann Nutr Metab, 2013, 63(4): 331-340.
- [11] TABESH M, SALEHI-ABARGOUEI A, TABESH M, et al. Maternal vitamin D status and risk of pre-eclampsia: a systematic review and meta-analysis[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2013, 98(8): 3165-3173.
- [12] VAN WEERT B, VAN DEN BERG D, HRUDEY EJ, et al. Is first trimester vitamin D status in nulliparous women associated with pregnancy related hypertensive disorders? [J]. Midwifery, 2016, 34: 117-122.
- [13] YU CK, ERTL R, SKYFTA E, et al. Maternal serum vitamin D levels at 11 ~ 13 weeks of gestation in preeclampsia[J]. J Hum Hypertens, 2013, 27(2): 115-118.
- [14] BACA K M, SIMHAN HN, PLATT RW, et al. Low maternal 25-hydroxyvitamin D concentration increases the risk of severe and mild preeclampsia[J]. Ann Epidemiol, 2016, 26(12): 853-857.
- [15] KIM RH, RYU BJ, LEE KM, et al. Vitamin D facilitates trophoblast invasion through induction of epithelial-mesenchymal transition[J]. Am J Reprod Immunol, 2018, 79(2).
- [16] DU H, DAFTARY GS, LALWANI SI, et al. Direct regulation of HOXA10 by $1,25-(\text{OH})_2\text{D}_3$ in human myelomonocytic cells and human endometrial stromal cells[J]. Mol Endocrinol, 2005, 19(9): 2222-2233.
- [17] YOSHIZAWA T, HANDA Y, UEMATSU Y, et al. Mice lacking the vitamin D receptor exhibit impaired bone formation, uterine hypoplasia and growth retardation after weaning[J]. Nat Genet, 1997,