

维生素 D 与胃肠道疾病

马卫宁 洪建国

摘要 维生素 D 在钙磷内稳态中起着关键的内分泌作用,而且维生素 D 还参与宿主防御、炎症、免疫调节和修复等一系列病理、生理过程。近年来研究发现维生素 D 缺乏与许多胃肠道疾病有关,如炎症性肠病、大肠癌、胃癌等。本文就维生素 D 与胃肠道疾病的相关研究进行综述。

关键词 维生素 D 炎症性肠病 大肠癌 胃癌 胃炎

[中图分类号] R725.7 [文献标识码] A

维生素 D 又称钙化醇,是一种脂溶性维生素,主要来自食物和日光紫外线照射。维生素 D 的许多生物学功能都是通过维生素 D 受体(VDR)介导调节靶基因转录实现的,而机体的每个细胞和组织均含有 VDR,包括脑、心脏、胰腺、皮肤和胃肠道等。因此维生素 D 缺乏与多种疾病的发生有关。

一、维生素 D 代谢及作用

大多数人的维生素 D 是源于皮肤照射紫外线,这可导致 7-脱氢胆固醇通过光化学作用转换为胆钙化醇(维生素 D₃)。随后胆钙化醇被肝脏中的 25-羟化酶转化为 25-OH 维生素 D,其为循环中主要的维生素 D 代谢物。基本上 25-OH 维生素 D 是无生物活性的,但其半衰期较长,使得它成为评估维生素 D 水平的最佳指标。最后,通过肾脏的 25-OH 维生素 D 1- α 羟化酶使 25-OH 维生素 D 转化为具有生物活性的维生素 D 代谢物,1,25-(OH)₂维生素 D₃。维生素 D 的生物效应由细胞内特异的 VDRs 介导,它是一种核受体超家族成员,广泛分布于呼吸道、骨骼、小肠等组织或器官中。首先,游离的 1,25-(OH)₂VD₃ 以弥散方式进入细胞后,可迅速转移至核内,与 VDRs 结合并引起 VDRs 构象变化和磷酸化,并与共激活因子如类视黄醇 X 受体结合形成异二聚体,再与靶基因启动子区域的维生素 D 反应元结合,促进靶基因的转录与翻译过程,进而实现其生物学功能。

除了维生素 D 在钙磷内稳态中起着关键的内分泌作用外,维生素 D 还参与宿主防御、炎症、免疫调节和修复等一系列病理生理过程。大量研究显示,维

生素 D 不足与炎症性肠病、腹泻等胃肠道疾病相关。此外,维生素 D 还可以抑制恶性肿瘤细胞系的增生、分化,促进肿瘤细胞凋亡,对胸部、结肠、前列腺癌的发生起到保护作用^[1]。有研究发现,补充维生素 D 和钙可以降低绝经后妇女的患癌风险^[2]。

二、维生素 D 与炎症性肠病

炎症性肠病(inflammatory bowel diseases, IBDs)是病因未明的免疫性、慢性、复发性肠道性疾病的总称,包括克罗恩病(Crohn's disease, CD)和溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)。遗传易感性和环境因素(包括吸烟、感染、服用非甾体类抗炎药、口服避孕药等^[3])以及微生物环境相互作用,共同引起 IBDs。其可能的致病因素包括肠黏膜 T 细胞介导的免疫应答失调,肠道黏膜屏障功能受损,核苷酸结合寡聚化结构域 2(nucleotide-binding oligomerization domain containing 2, NOD2)不足^[4]。最近一项研究发现,1,25 维生素 D 是 NOD2 表达的直接诱导物,这说明维生素 D 的不足或缺乏是 CD 发生的一个关键因素^[5]。

大量流行病学研究发现,IBDs 发生率与纬度相关,纬度越高的地方,发生率就越高,例如北美洲和北欧^[6,7]。另有报道称,季节变化可引发和加重 IBDs,如 UC 发病高峰在 12 月份,CD 复发高峰在秋季和冬季。这可能是由于日照时间短,导致生成的维生素 D 不足的缘故。El-Matary 等^[8]对 60 名新诊断的 IBDs 患儿(39 名 CD 患者,21 名 UC 患者)行 25-OH 维生素 D 检测,结果显示 CD 组患儿 66.7 $\pm$ 27.3 nmol/L、UC 组 56.9 $\pm$ 22 nmol/L、对照组 81.71 $\pm$ 15.4 nmol/L,CD 组、UC 组与健康对照组相比差异有统计学意义($P=0.04$),说明 IBDs 患者维生素 D 水平较健康人降低。Ulitsky 等^[9]对 504 名 IBD 患者(403 名 CD

作者单位:201620 上海交通大学附属第一人民医院儿科

通讯作者:洪建国,电子信箱:Hongjianguo@hotmail.com

和 101 名 UC) 进行回顾性队列研究,发现 49.8% 的 IBDs 患者维生素 D 缺乏,CD、UC 患者维生素 D 缺乏的比例分别为 45.6%、50.9%。Fu 等^[10]对 60 名 UC 患者和 50 名 CD 患者进行前瞻性研究显示,所有患者中 39% 发生维生素 D 缺乏,UC 和 CD 维生素 D 缺乏发生率分别为 36.7%、42.5%。不仅 IBDs 患者的维生素 D 水平低,而且还与患者的 IBDs 严重性相关。Ulitsky 等^[9]研究发现维生素 D 缺乏患者与 CD 活动性相关(回归系数 1.07,95% CI:0.43 ~ 1.71)。Fu 等^[10]研究结果显示 CD 严重程度与维生素 D 水平趋向于负相关。另有研究显示,补充维生素 D 对 IL-10 敲除(IL-10 Knock Out)动物模型合并维生素 D 缺乏引起的 IBDs 有治疗作用^[11,12]。

虽然维生素 D 缺乏已在 IBD 患者中有所描述,同时维生素 D 确实在 IBD 发病机制中起到一定作用,但是维生素 D 缺乏是 IBD 所引起亦或者是 IBD 发病的诱因至今未明。维生素 D 与 IBD 之间的关系仍需进一步研究。

三、维生素 D 与大肠癌

大肠癌(colorectal cancer, CRC)是常见的消化道恶性肿瘤,发生率仅次于胃癌和食道癌。全球每年新发大肠癌病人高达 120 万,每年大约有 60 万人死于大肠癌。据美国癌症协会统计,2012 年新发结肠癌 10.3 万人,新发直肠癌 4 万人^[13]。1980 年 Garland 等首次提出维生素 D 不足可能与大肠癌的高发生率相关的假设。

有大量研究显示维生素 D 的水平与大肠癌患病风险呈负相关。最近 Zgaga 等^[14]对 2645 人(1057 大肠癌患者和 1588 正常人)进行研究发现患病组维生素 D 水平低于对照组。2011 年一项包含 1822 名结肠癌和 868 名直肠癌患者的 Meta 分析显示,增加维生素 D 水平可以降低大肠癌发生率^[15]。Yin 等^[16]对 3556 名患者分析发现,提高维生素 D 20ng/ml,可以降低结肠癌风险 59%、直肠癌风险 22%。以上均说明维生素 D 水平不足与大肠癌发生率相关。而确立因果关系的金标准是双盲、安慰剂对照、随机干预实验。2006 年发表于《新英格兰杂志》的研究对 36282 名绝经后妇女每天给予 400IU 维生素 D + 1000mg 钙或安慰剂,7 年时间里发现两组之间大肠癌发生率无明显差异^[17]。同样在 Trivedi 等^[18]的随机试验中也发现治疗组和安慰剂组之间无明显差异。虽然随机试验是金标准,但它的一些局限性可能会影响实验结果,如样本量小、随访时间短、维生素 D 剂量小等。

大量的研究均证实维生素 D 与大肠癌发生风险之间的关系,但是仍需进行样本量大、随访时间长的双盲、安慰剂对照、随机干预实验加以佐证。

四、维生素 D 与胃癌

胃癌是第 4 大最常见的恶性肿瘤,尽管这些年其发生率和病死率有所下降,但仍高居癌症导致死亡的第 2 位因素,尤其是在东亚的一些国家,如日本和中国。日本、中国等每年新发病例高达 80 人/10 万人。胃癌 5 年生存率仅为 10% ~ 21%。许多因素可以引发胃癌,如高盐饮食、烤肉、幽门螺杆菌感染等。既往的研究显示,低水平的维生素 D 与胃癌的发生率增加相关;而高水平维生素 D 可以降低胃癌的发生率。

近期一些研究发现维生素 D 具有抗癌的作用。Baek 等^[19]研究发现与对照组相比,给予维生素 D 治疗组可以抑制 SNU1 和 SNU638 胃癌细胞的活性,并且给予 10 μ mol/L 维生素 D 可以抑制 80% 肿瘤细胞的活性。Park 等^[20]研究显示给予维生素 D 类似物可以增加细胞周期中 G₀/G₁ 期的细胞数,同时可以减少 S 期和 G₂/M 期的细胞数,这说明维生素 D 可以有效抑制细胞周期进程。Pan 等给予未分化 HGC-27 腺瘤细胞维生素 D 处理,发现早期腺瘤细胞凋亡率从 1.03% 升至 5.87%,后期凋亡率从 1.46% 升至 5.55%,证明维生素 D 可以引起胃癌细胞的凋亡。

此外,维生素 D 水平还可以评估胃癌患者预后。Ren 等对 197 例胃癌患者进行血清学维生素 D 水平和预后相关性研究显示高水平组 5 年生存率为 57.8%,而低水平组 5 年生存率为 43%;高水平组和低水平组的平均生存时间分别为 67.3 个月和 54 个月。结果提示高水平维生素 D 可以提高肿瘤患者生存时间。

五、维生素 D 与其他胃肠道疾病

胃炎是胃黏膜炎症的统称,是胃肠道常见病,可分为急性和慢性两类。按病因可分为自身免疫性胃炎、幽门螺杆菌胃炎等。Antico 等对 62 例自身免疫性胃炎、21 例幽门螺杆菌胃炎、54 例非特异性胃炎、212 例健康者和 36384 例门诊患者进行维生素 D 水平检测,结果发现自身免疫性胃炎及幽门螺杆菌胃炎患者维生素 D 水平低于非特异性胃炎患者、健康者及门诊患者。

胃肠炎通常因微生物感染引起,也可因化学毒物或药品导致。典型临床表现为腹泻、恶心、呕吐及腹痛。有研究发现维生素 D 缺乏者,胃肠炎发生率较高。Thornton 等^[21]对 3202 名 5 ~ 12 岁儿童进行跟踪

调查发现,维生素 D 缺乏 ($<50\text{nmol/L}$) 儿童的腹泻、呕吐发生率高于维生素 D 充足 ($\geq 75\text{nmol/L}$) 儿童,并且维生素 D 缺乏儿童的出现腹泻、呕吐的时间是维生素 D 充足儿童的两倍。可能是维生素 D 缺乏通过影响感染易感性来增加胃肠炎发生率。

六、展 望

大量研究显示,维生素 D 缺乏与许多胃肠道疾病有关。然而维生素 D 不足与胃肠道疾病的发病机制尚未阐明,而且维生素 D 的临床价值还有待进一步研究。但 $1,25-(\text{OH})_2$ 维生素 D 作为一种新发现的免疫调节剂,同时具有抑制恶性肿瘤细胞系的增殖、分化,促进凋亡的作用,既能达到预防和治疗疾病的目的,又不会产生全身性免疫抑制作用,所以有理由相信随着维生素 D 与胃肠道疾病相关性的深入研究,胃肠道疾病的发病机制进一步阐明,临床应用价值的进一步明确,以及维生素 D 新型类似物的研制开发,维生素 D 及其类似物有望应用于临床,为疾病的治疗和预防提供新的方法。

参考文献

- Nagpal S, Na S, Rathnachalam R. Noncalcemic actions of vitamin D receptor ligands[J]. *Endocr Rev*,2010,26(5): 662-687
- Lappe JM, Travers-Gustafson D, Davies KM, *et al.* Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: results of a randomized trial[J]. *Am J Clin Nutr*,2007,85(6): 1586-1591
- Nunes T FG, Danese S, Sans M. Familial aggregation in inflammatory bowel disease: is it genes or environment? [J]. *World J Gastroenterol*,2011,17(22): 2715-2722
- Maitreyi R, Andrew NM, Julian RF, *et al.* Vitamin D and gastrointestinal diseases: inflammatory bowel disease and colorectal cancer [J]. *Ther Adv Gastroenterol*,2011,4(1): 49-62
- Wang TT, Dabbas B, Laperriere D, *et al.* Direct and indirect induction by $1,25$ dihydroxyvitamin D₃ of the NOD2/CARD15-defect in beta2 innate immune pathway defective in Crohn disease[J]. *J Biol Chem*,2010,285(4): 2227-2231
- Cantorna MT. Vitamin D and its role in immunology: multiple sclerosis, and inflammatory bowel disease[J]. *Progress in Biophysics and Molecular Biology*,2006,92(1): 60-64
- Carrillo-Vico A, Guerrero JM, Lardone PJ, *et al.* A review of the multiple actions of melatonin on the immune system[J]. *Endocrine*, 2005,27(2): 189-200
- El-Matary W, Sikora S, Spady D. Bone mineral density, vitamin D, and disease activity in children newly diagnosed with inflammatory bowel disease[J]. *Dig Dis Sci*,2011,56:825-829
- Ulitsky A, Ananthakrishnan AN, Naik A, *et al.* Vitamin D deficiency in patients with inflammatory bowel disease: association with disease activity and quality of life[J]. *J Parenter Enteral Nutr*,2011, 35:308-316
- Fu YT, Chatur N, Cheong-Lee C, *et al.* Hypovitaminosis D in adults with inflammatory bowel disease: potential role of ethnicity[J]. *Dig Dis Sci* 2012,57:2144-2148
- Cantorna MT, Munsick C, Bemiss C, *et al.* $1,25$ -Dihydroxycholecalciferol prevents and ameliorates symptoms of experimental murine inflammatory bowel disease[J]. *J Nutr*,2000,130: 2648-2652
- Zhu Y, Mahon BD, Froicu M, *et al.* Calcium and $1,25$ -dihydroxyvitamin D₃ target the TNF- α pathway to suppress experimental inflammatory bowel disease[J]. *Eur J Immunol*,2005,35:217-224
- American Cancer Society. Cancer facts and figures 2012[J]. Atlanta: American Cancer Society, 2012
- Zgaga L, Agakov F, Theodoratou E, *et al.* Model selection approach suggests causal association between 25 -hydroxyvitamin D and colorectal cancer[J]. *PLoS One*,2013,8(5): e63475
- Lee JE, Li H, Chan AT, *et al.* Circulating levels of vitamin D and colon and rectal cancer: the Physicians' Health Study and a meta-analysis of prospective studies[J]. *Cancer Prev Res*,2011,4(5):735-743
- Yin L, Grandi N, Raum E, *et al.* Meta-analysis: longitudinal studies of serum vitamin D and colorectal cancer risk[J]. *Alim Pharmacol Ther*,2009,30: 113-125
- Wactawski-Wende J, Kotchen JM, Anderson GL, *et al.* Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of colorectal cancer[J]. *N Engl J Med*,2006,354(7):684-696
- Trivedi DP, Doll R, Khaw KT. Effect of four monthly oral vitamin D₃ (cholecalciferol) supplementation on fractures and mortality in men and women living in the community: randomised double blind controlled trial[J]. *BMJ*,2003,326(7387):469
- Baek S, Lee YS, Shim HE, *et al.* Vitamin D₃ regulates cell viability in gastric cancer and cholangiocarcinoma[J]. *Anat Cell Biol*,2011, 44(3):204-209
- Park MR, Lee JH, Park MS, *et al.* Suppressive effect of $1,25$ -dihydroxyvitamin D₂ on gastric cancer cells and peritoneal metastasis model[J]. *J Korean Med Sci*,2012,27(9):1037-1043
- Thornton KA, Marín C, Mora-Plazas M, *et al.* Vitamin D deficiency associated with increased incidence of gastrointestinal and ear infections in school-age children[J]. *Pediatr Infect Dis J*,2013,32(6): 585-593

(收稿日期:2014-03-31)

(修回日期:2014-04-16)