

维生素 D 与心房颤动发病机制的研究进展

张家豪¹ 林蓉香² (通讯作者) 张嘉璇¹

1.青海大学 青海 西宁 810000

2.青海省人民医院 青海 西宁 810000

【摘要】：维生素 D 是机体不可或缺的维生素，在各个生理过程中都起着重要作用，参与调节体内钙磷代谢的同时，还可影响人体自身免疫、凝血、组织炎症和细胞活性。它分布广泛，在人类有核细胞中普遍表达，其水平受着年龄、性别、光照、激素等多种因素的影响。心房颤动（AF），心律失常中最常见的类型之一，其所带来的主要危害之一是血栓形成脱落导致的卒中风险，各种研究表示促进房颤产生的机制很多，但是到目前为止房颤的形成机制仍不明确，近年研究发现，维生素 D 与心力衰竭、高血压、冠心病、心肌病、心律失常等多种心血管疾病的发生、发展密切相关。本文主要就维生素 D 及其水平在房颤发病机制中的作用的最新研究进展做一综述。

【关键词】：维生素 D；房颤；RAAS；炎症因子；肥胖

DOI:10.12417/2705-098X.25.22.085

1 心房颤动的流行病学特征及病理基础

心房颤动（房颤）作为临床最常见的心律失常类型，全球患病率已达 1.5%-2%，现存病例约 6000 万例，每年新增患者超过 500 万^[1-3]。其发病率随年龄增长显著上升，已成为导致脑卒中、心力衰竭及死亡的重要危险因素，构成全球公共卫生的重大负担^[4]。研究表明，房颤的发生发展与肾素-血管紧张素系统（RAS）激活、儿茶酚胺过量、氧化应激及炎症反应等多重病理机制密切相关^[5]。近年来，维生素 D 因其对心血管系统的抗氧化、抗炎及 RAS 调控作用，逐渐成为房颤机制研究的新焦点^[6]。

2 维生素 D 的代谢特征与心血管保护作用

2.1 代谢途径与生理功能

维生素 D 主要包括 D2（麦角钙化醇）和 D3（胆骨化醇）两种形式，其中 D3 的生物活性更为显著^[7]。其合成始于皮肤中 7-脱氢胆固醇经紫外线 B（UVB）辐射转化为前体，随后在肝脏经 CYP2R1 催化生成 25-羟基维生素（25（OH）D），最终在肾脏形成具有完全生物活性的 1,25-二羟维生素 D3（骨化三醇），尽管 25（OH）D 的生物活性仅为活性形式的 1%，但其长达 2-3 周的血浆半衰期使其成为评估维生素 D 营养状态的金标准^[8-9]。值得注意的是，维生素 D 受体（VDR）广泛分布于心肌细胞、血管内皮细胞等心血管组织，通过抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统（RAAS）过度激活、调控 NF-κB 炎症信号通路、减轻氧化应激损伤及抑制心肌纤维化等机制发挥心血管保护作用^[10-13]。

2.2 维生素 D 缺乏的全球现状与房颤关联

全球范围内维生素 D 缺乏（血清 25（OH）D < 20 ng/mL）现象普遍存在^[8-9]。多项横断面研究显示，房颤患者平均 25（OH）D 水平显著低于健康对照^[11-12]。Aacharya 等对 39,845 例患者的分析发现，维生素 D 缺乏组房颤风险增加 1.8 倍，随

机对照试验显示，25（OH）D < 20 ng/mL 可使房颤发病风险倍增^[15]，且新发房颤的维生素 D 阈值可能上移至 22.5 ng/mL^[16]。这种相关性在合并肥胖、冠心病等代谢性疾病患者中尤为显著，但长期补充（>5 年）的预防作用尚未证实，提示需考虑基线水平及剂量因素^[17]。

3 维生素 D 参与房颤发病的分子机制

3.1 RAAS 轴调控失衡

RAAS 过度激活通过促进心肌纤维化及离子通道功能异常诱发电重构，导致形成折返或局灶性搏动，并诱导房颤的产生^[18]。维生素 D 作为 RAAS 内源性抑制剂，通过直接抑制肾素基因转录、上调 ACE2 表达及增强 RAAS 抑制剂疗效，发挥保护作用^[19]。

3.2 炎症-纤维化级联反应

房颤存在“炎症-纤维化-房颤”恶性循环：促炎因子诱导房颤主要通过心脏重塑和间质纤维化，而房颤又可驱动促炎细胞因子的合成，而进一步诱发房颤^[20]。维生素 D 通过抑制 NF-κB 核转位、诱导 IL-10 合成及阻断 TGF-β1 介导的成纤维细胞活化，打破这一循环^[21]。临床数据显示，维生素 D 缺乏合并 CRP 升高者心血管风险增加 2.69 倍^[22]。

3.3 肥胖相关代谢紊乱的协同作用

肥胖通过脂肪内分泌失调（如 Activin A 分泌）、游离脂肪酸毒性及代谢性炎症促进房颤^[23-28]。流行病学显示，BMI 每增加 1 kg/m²，房颤风险上升 4.7%，而肥胖者维生素 D 水平较正常体重者低 5.2 ng/mL（p < 0.001），提示二者可能存在协同致病效应^[29]。

4 研究争议与未来挑战

当前研究仍存在以下核心局限：首先，混杂因素的干扰效应需重点关注，包括维生素 D 缺乏引发的继发性甲状旁腺功能

亢进 (PTH 升高使房颤风险增至 20.3/1000 人)、25-羟基维生素 D 的季节性波动 (冬季水平较夏季下降 30%-40%), 以及不同检测方法对 25 (OH) D₂/D₃ 敏感性的差异, 这些因素均需通过建立多变量模型进行系统校正^[30-32]; 其次, 现有证据多基于横断面研究设计, 难以明确维生素 D 与房颤之间的因果关系, 需前瞻性队列研究验证; 最后, 分子机制研究尚未突破性进展, 特别是维生素 D 受体 (VDR) 信号通路在心肌电重构中的特异性调控网络仍有待解析, 需结合单细胞测序等新技术深入探索。这些局限性提示未来研究需在方法学严谨性、因果推

断深度及分子机制特异性层面实现突破。

5 结论与展望

现有证据表明, 维生素 D 缺乏可能通过 RAAS 失衡、炎症反应及代谢紊乱等多途径增加房颤易感性。尽管受各种因素影响, 但血清 25- (OH) D 水平仍可作为房颤风险评估的重要生物标志物。未来需开展大规模前瞻性队列研究, 结合基因组学与蛋白质组学技术, 揭示维生素 D-VDR 信号在房颤电重构中的特异性机制, 为开发个体化防治策略提供理论依据。

参考文献:

- [1] Schnabel,R.B.,et al.,Searching for Atrial Fibrillation Poststroke:A White Paper of the AF-SCREEN International Collaboration.Circulation,2019.140(22):p.1834-1850.
- [2] Chung,M.K.,et al.,Lifestyle and Risk Factor Modification for Reduction of Atrial Fibrillation:A Scientific Statement From the American Heart Association.Circulation,2020.141(16):p.e750-e772.
- [3] Elliott,A.D.,et al.,Epidemiology and modifiable risk factors for atrial fibrillation.Nat Rev Cardiol,2023.20(6):p.404-417.
- [4] 牛思泉 and 赵育洁,维生素 D 缺乏与非瓣膜性心房颤动的相关性%J 宁夏医科大学学报.2021.43(08):p.836-840.
- [5] Taşolar,H.,et al.,Is the level of resistin appropriate for predicting atrial fibrillation?J Cardiol,2014.64(5):p.419.
- [6] Norman,P.E.and J.T.Powell,Vitamin D and cardiovascular disease.Circ Res,2014.114(2):p.379-93.
- [7] 郭蕊 and 叶伟,维生素 D 在心血管疾病中的作用及研究进展%J 心血管康复医学杂志.2023.32(02):p.176-179.
- [8] Saponaro,F.,A.Saba,and R.Zucchi,An Update on Vitamin D Metabolism.Int J Mol Sci,2020.21(18).
- [9] Christakos,S.,et al.,Vitamin D:metabolism.Endocrinol Metab Clin North Am,2010.39(2):p.243-53,table of contents.
- [10] Mogire,R.M.,et al.,Prevalence of vitamin D deficiency in Africa:a systematic review and meta-analysis.Lancet Glob Health,2020.8(1):p.e134-e142.
- [11] Siddiquee,M.H.,et al.,High prevalence of vitamin D deficiency among the South Asian adults:a systematic review and meta-analysis.BMC Public Health,2021.21(1):p.1823.
- [12] Duarte,C.,et al.,Prevalence of vitamin D deficiency and its predictors in the Portuguese population:a nationwide population-based study.Arch Osteoporos,2020.15(1):p.36.
- [13] Cashman,K.D.,Vitamin D Deficiency:Defining,Prevalence,Causes,and Strategies of Addressing.Calcif Tissue Int,2020.106(1):p.14-29.
- [14] Acharya,P.,et al.,Effects of Vitamin D Supplementation and 25-Hydroxyvitamin D Levels on the Risk of Atrial Fibrillation.Am J Cardiol,2022.173:p.56-63.
- [15] Chen,W.R.,et al.,Relation of low vitamin D to nonvalvular persistent atrial fibrillation in Chinese patients.Ann Noninvasive Electrocardiol,2014.19(2):p.166-73.
- [16] Belen,E.,et al.,Low-Level Vitamin D Is Associated with Atrial Fibrillation in Patients with Chronic Heart Failure.Adv Clin Exp Med,2016.25(1):p.51-7.
- [17] Albert,C.M.,et al.,Effect of Marine Omega-3 Fatty Acid and Vitamin D Supplementation on Incident Atrial Fibrillation:A Randomized Clinical Trial.Jama,2021.325(11):p.1061-1073.
- [18] Everett,T.H.t.and J.E.Olgin,Atrial fibrosis and the mechanisms of atrial fibrillation.Heart Rhythm,2007.4(3 Suppl):p.S24-7.
- [19] Motiwala,S.R.and T.J.Wang,Vitamin D and cardiovascular risk.Curr Hypertens Rep,2012.14(3):p.209-18.
- [20] Hu,Y.F.,et al.,Inflammation and the pathogenesis of atrial fibrillation.Nat Rev Cardiol,2015.12(4):p.230-43.

- [21] Canning,M.O.,et al.,1-alpha,25-Dihydroxyvitamin D₃(1,25(OH)₂D₃)hampers the maturation of fully active immature dendritic cells from monocytes.Eur J Endocrinol,2001.145(3):p.351-7.
- [22] Li,Q.,et al.,Association of C-reactive protein and vitamin D deficiency with cardiovascular disease:A nationwide cross-sectional study from National Health and Nutrition Examination Survey 2007 to 2008.Clin Cardiol,2019.42(7):p.663-669.
- [23] Alpert,M.A.,J.Omran,and B.P.Bostick,Effects of Obesity on Cardiovascular Hemodynamics,Cardiac Morphology,and Ventricular Function.Curr Obes Rep,2016.5(4):p.424-434.
- [24] Haemers,P.,et al.,Atrial fibrillation is associated with the fibrotic remodelling of adipose tissue in the subepicardium of human and sheep atria.Eur Heart J,2017.38(1):p.53-61.
- [25] Mahajan,R.,et al.,Electrophysiological,Electroanatomical,and Structural Remodeling of the Atria as Consequences of Sustained Obesity.J Am Coll Cardiol,2015.66(1):p.1-11.
- [26] Golaszewska,K.,et al.,Serum fatty acid binding proteins as a potential biomarker in atrial fibrillation.J Physiol Pharmacol,2019.70(1).
- [27] Iacobellis,G.and A.C.Bianco,Epicardial adipose tissue:emerging physiological,pathophysiological and clinical features.Trends Endocrinol Metab,2011.22(11):p.450-7.
- [28] Venteclef,N.,et al.,Human epicardial adipose tissue induces fibrosis of the atrial myocardium through the secretion of adipokines.Eur Heart J,2015.36(13):p.795-805a.
- [29] Tedrow,U.B.,et al.,The long-and short-term impact of elevated body mass index on the risk of new atrial fibrillation the WHS(women's health study).J Am Coll Cardiol,2010.55(21):p.2319-27.
- [30] Bhattarai,H.K.,et al.,Vitamin D,Calcium,Parathyroid Hormone,and Sex Steroids in Bone Health and Effects of Aging.J Osteoporos, 2020.2020:p.9324505.
- [31] Özsın,K.K.,et al.,Effect of Plasma Level of Vitamin D on Postoperative Atrial Fibrillation in Patients Undergoing Isolated Coronary Artery Bypass Grafting.Braz J Cardiovasc Surg,2018.33(3):p.217-223.
- [32] Ding,F.,et al.,Data mining:Biological and temporal factors associated with blood parathyroid hormone,vitamin D,and calcium concentrations in the Southwestern Chinese population.Clin Biochem,2021.90:p.50-57.