

维生素 D 与儿童体质指数相关性的研究进展

Progress in the correlation between vitamin D and physical mass index in children

王晓^{1,2*}

Xiao Wang

(1.内蒙古医科大学 内蒙古呼和浩特 010000 2.内蒙古自治区妇幼保健院 内蒙古呼和浩特 010000)

(1. Inner Mongolia Medical University, Inner Mongolia Hohhot 010000; 2. Inner Mongolia Maternal and Child Health Hospital, Inner Mongolia Hohhot 010000)

摘要: 维生素 D 是人体一种重要的营养剂, 因其紧密联系于儿童的生长发育, 与患儿健康相关, 体质指数反映人体的胖瘦程度, 近年来受到越来越多专家及学者的关注, 因此, 对于维生素 D 的研究变得尤为重要。本文旨在通过对维生素 D 与儿童体质指数相关性研究的阐述, 为儿童体质指数的控制及维生素 D 水平的监测提供预防性指导意见。

Abstract: Vitamin D is an important nutrient in the human body, because it is closely related to the growth and development of children, and related to the health of children, the physical index reflects the degree of fat and thin of the human body, in recent years, more and more experts and scholars of attention, therefore, the study of vitamin D has become particularly important. This paper aims to provide preventive guidance for the control of children's constitution index and the monitoring of vitamin D level through the elaboration of the correlation study between vitamin D and children's constitution index.

关键词: 维生素 D; 儿童; 体质指数

Key words: vitamin D; children; physical fitness index

中国分类号: R122

维生素 D(vitamin D, VD)作为机体重要的脂溶性维生素, 外源性通过膳食获得, 内源性需要日光或紫外线照射在皮肤生成。因内源性为主要来源, 因此被称为“阳光维生素”。VD 被大众所熟知的最主要功能之一是能够调节人体钙、磷代谢, 对于维持机体钙磷代谢的平衡以及骨骼发育具有重要作用。近些年研究表明其对细胞增殖、分化有着至关重要的意义, 影响人体免疫、内分泌、肾脏等多个系统的功能^[1]。儿童的超重、肥胖已经成为影响儿童健康生长发育的一个重要问题, 因此, VD 与儿童超重、肥胖的相关性研究得到重视。近年来, 儿童肥胖与 VD 的相关性已被众多学者证实。体质指数 (Body Mass Index, BMI) 在国际上是被用来衡量人体胖瘦的指标, 为深入了解 VD 水平和 BMI 的相关性, 笔者在多个数据库进行检索, 关键词 (模糊检索): 维生素 D (vitamin D*); 儿童 (child*); 体质指数 (Body Mass Index), 本研究查阅了近年来有关 BMI 与 VD 相关的文献并进行综述, 以期对儿童体质指数的控制及维生素 D 水平的监测提供预防性指导意见。

1 维生素 D

维生素 D 是一种人类不可或缺的营养素, 其化学本质是脂类物质。最新的临床“实践指南”告诉我们机体所需的 90%VD 主要通过光照生成^[2]。在动物及人体内通常需要经过 2 次羟化后才具备生物活性, 然后进入血液循环中与特异性 VD 结合的 α -球蛋白结合随后进入肝脏, 形成 25-羟基化维生素 D₃[25(OH) VitD₃]需要在 25-羟化酶催化下完成, 作为维生素 D 的主要形态参加循环; 第二次羟化在肾脏中完成, 这就需要借助 1- α -羟化酶来催化, 以此生成 1, 25 二羟基维生素 D₃[1, 25(OH)₂ VitD₃], 我们俗称其为骨化三醇; 该物质进入循环后与维生素 D 结合蛋白 (Vitamin D Binding Protein, VDBP) 发生结合, 之后到达靶组织中, 再与维生素 D 受体 (Vitamin D Receptor, VDR) 相结合, 产生作用^[3]; 实验发现人体中 40 多个组织中均存在 VDR, 如胰岛 β 细胞、平滑肌细胞、单核细胞、脂肪细胞。临床实验中因 25(OH) VitD₃ 稳定的结构及较长的半衰期, 血清中含量最高, 是维生素 D 在体内的主要储存形式之一, 通常用以体内反映 VD 的总体水平, 临床上将维生素 D 营养状况分为 4 个等级, 分别为维生素 D 缺乏 [25(OH) VitD₃ < 30 nmol/L]、维生素

D 不足 [25(OH) VitD₃ 30~50 nmol/L]、维生素 D 充足 [25(OH) VitD₃ > 50~250 nmol/L] 和维生素 D 中毒 [25(OH) VitD₃ > 250 nmol/L]。

众所周知 VD 有促进钙磷吸收, 以防治儿童时期的佝偻病及成人的软骨症的作用, 同时维生素 D 也能通过负性调节使细胞避免过度增殖从而达到预防癌症的效果, 此外可降低胰岛素耐受性从而减少心脏病的发生, 亦可通过免疫抑制来降低糖尿病的发生率。

2 维生素 D 与 BMI 的联系

2.1 低维生素 D 导致肥胖

2.1.1 VD 直接调节脂肪代谢

VD 不足可以促进脂肪组织的扩张、免疫细胞的浸润和炎症状态的持续, 研究表明 VD 在脂肪细胞的新陈代谢和肥胖进展中起正向作用。也有研究发现 VD 缺乏者皮下脂肪组织较厚, 与 BMI、局部皮下脂肪组织增加有关。维生素 D 具有抗脂肪及帮助减重的效果, 机理为: 血清 VD 通过影响棕色脂肪组织的产热作用, 进而对机体体温的调节及能量平衡发挥作用。线粒体主要作用是能量的供应, 通过参与细胞的氧化还原、凋亡等进程, 从而维持细胞正常生理功能。脂肪组织线粒体膜是解耦联蛋白 1 (Uncoupling protein1, UCP1) 主要存在部位, 通过参与能量代谢, 增加脂肪组织的能量供给。低 VD 水平情况下, 活化的 VDR 在细胞核中通过调节 mRNA 表达以调控线粒体呼吸链的活性以及解耦联蛋白的表达, 参与机体内能量代谢的调节, 使机体耗能减少, 脂肪蓄积; 当 VD 不足时, UCP1 功能减弱, 致使肌肉作用的产热减少, 脂肪组织增多, 使得能量失衡, 脂肪组织能量消耗减少, 在体内堆积。

肥胖被认为是由于脂肪组织巨噬细胞浸润和促炎脂肪因子的产生而导致的慢性低度全身炎症状态。李玲莉研究指出, 25(OH)D₃ 可通过巨噬细胞、T 淋巴细胞等调节细胞增殖成熟和细胞因子表达, 直接导致结果是白细胞介素 (Interleukin, IL) 和肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF) 生成增多; 此外自然杀伤细胞和中性粒细胞中均存在 VDR, 1, 25(OH)₂ VitD₃ 可以通过 VDR 抑制嗜中性粒细胞。此外, 与 VD 含量具有显著相关性的物质还包括抗菌素 LL-37, 作为 VD 的下游因子, 当 VD 缺乏时, LL-37 生成障碍, 机体免疫调节功能减低。在人体固有免疫的作用过程中, 抗菌肽 LL-37 占据重要位置, 其主要作用是抗微生物、抗毒素活性和机体免疫调节,

能够激活趋化性,将先天免疫和获得性免疫连接起来。VD 对于单核细胞释放炎症细胞因子,如 IL-1、TNF 等的作用都是负性调节。通过以上机制描述,我们可以这样认为 VD 缺乏时可通过免疫细胞及其相关因子促使儿童肥胖。

在脂肪细胞中,血管紧张素 II (Angiotension II, Ang II) 可增加炎症过程,增加脂肪量,改变脂肪的生成和脂肪的分解,降低胰岛素敏感性并增加葡萄糖的摄取。VD 可以抑制肾素发挥作用,维生素 D 通过对肾素表达的调节,调控 RAS 系统的作用,脂肪细胞炎症反应因此产生。因此,当 VD 水平低下时,抗炎作用减弱,脂肪组织巨噬细胞浸润和促炎脂肪因子的产生,最终导致肥胖的发生。

Chang E 等的一项研究发现通过不同饮食方式饲养的小鼠:VD 不足可通过调节组蛋白去乙酰化酶和腺苷酸活化蛋白激酶活性 (Adenosine 5'-monophosphate-activated protein kinase, AMPK) 显著降低 β 氧化相关基因例如 UCP1 的信使核糖核酸 (Messenger Ribonucleic Acid, mRNA) 水平;而他的另外一项研究通过不同饮食方式饲养小鼠发现补充 VD 显著增加肥胖小鼠的 AMPK 活性,降低脂肪组织中高脂肪饮食增加的核因子 κ B (nuclear factor kappa-B, NF- κ B) 磷酸化,因此可证实 VD 补充对脂肪组织扩张、巨噬细胞招募和炎症的有益影响可能与 AMPK/NF- κ B 信号通路有关。

2.1.2 VD 调节胰岛素

胰岛素信号转导途径是胰岛素与相应的胰岛素受体 (insulin receptor, IR) 结合,之后通过一系列磷酸化同时提供特异性的连接位点,激活磷脂酰肌醇 3 激酶-丝氨酸苏氨酸激酶信号级联反应。VD 缺乏对胰岛素受体底物-2 (insulin receptor substrate-2, IRS-2) 以及蛋白激酶 B 磷酸化起抑制作用,通过此作用对脂肪代谢起到调节效果,进而加重肥胖、引起胰岛素抵抗,而 VD 减轻胰岛素抵抗的原理也是通过上述途径完成的^[4]。VD 缺乏对 IR 基因的表达起负性作用,通过降低胰岛素的敏感性,致葡萄糖的产生、摄取以及利用均发生障碍,最终导致胰岛素抵抗及肥胖的发生^[5]。在胰岛 β 细胞中,VD 可以调节 VDR 数量或 VD 依赖的 DBP 水平,进而改善胰岛素水平;所以认为 VD 通过增强胰岛 β 细胞分泌胰岛素及调节胰岛素信号转导通路,进而提高胰岛素降糖效率,减缓胰岛素抵抗,进而减少肥胖。当 VD 水平降低,体内脂肪合成增加分解减少,胰岛素分泌不足且敏感性降低,从而导致脂肪组织堆积,表现为儿童超重甚至肥胖,从而导致维生素 D 水平更加降低。

脂联素 (adiponectin, APN) 是一种内源性生物活性物质,可以增加胰岛素的敏感性,在抑制糖原生同时抑制肝糖原合成。有外国学者发现通过二维凝胶的免疫印迹分析显示 VD 缺乏的受试者脂联素显著降低,当补充 VD 后脂联素有所改善,高分子量脂联素是胰岛素敏感性的替代指标,在体外,1, 25 (OH)₂ VitD₃ 对脂肪细胞脂联素合成的直接作用被证实,即使在低药理剂量的 1, 25 (OH)₂ VitD₃ 下,脂联素及其多聚形式也会上调;这种上调与脂联素相互作用蛋白相平行,表明脂联素的 VD 可调控涉及转录后事件。利用蛋白质组学方法,多聚脂联素已被确定为 VD 缺乏与儿童肥胖有关的关键血浆蛋白,而且儿童 VD 与脂肪细胞因子以及脂联素含量呈正向关系。瘦素 (Leptin) 是一种激素,VD 还可以调节机体对瘦素的利用,当 VD 水平降低时,脂肪细胞分泌的脂联素及瘦素减低,激发觅食行为,促进脂肪细胞的合成,导致儿童肥胖。

2.1.3 VD 调节甲状腺功能

国外的一项研究表明:一方面,脂肪组织分解,溶解与其中的 VD 被释放,导致血中 VD 水平的增加;另一方面 VD 还通过调节体内钙代谢的同时抑制甲状旁腺素分泌、使细胞钙内流减少,抑制脂肪细胞的生成,以此达到抑制肥胖的效果,通过上述机制,25 (OH) VitD₃ 水平升高、BMI 下降。低水平 VD 会刺激脂肪组织中甲状旁腺激素和钙的生成,从而促进脂肪生成增加,使脂肪分解减少,最终导致肥胖的发生。

2.2 肥胖患儿 VD 缺乏

在小鼠和人类的研究中发现,肥胖可抑制肝内及肝外组织中 25-羟化酶的表达,这就使得血浆 25 (OH) VitD₃ 生成减少;超重肥胖患儿,血脂较高,且在很大程度上存在胰岛素抵抗,在此情况下,肝细胞内的 VDR 可被胆汁酸和非实质细胞产生的内源性 1, 25 (OH)₂ VitD₃ 等物质激活,从而导致脂质在肝脏异常堆积;当脂质在肝内异常堆积达到一定程度,出现肝脏脂肪变,导致 VD 生成减少;此外,VD 为脂溶性,易溶解于脂肪中,导致利用减少。VD 主要储存在脂肪组织中,这基于脂肪组织能够表达 VDR 及部分羟化酶,并且可以将局部维生素 D 活化,超重肥胖患儿脂肪组织较正常儿童多,因此我们可以推测,当两者摄入相同量维生素 D,因溶解于脂肪组织中的 VD 含量较正常体重儿童需求多,致使血中测得的 25 (OH) VitD₃ 含量较低。有研究指出:肥胖患儿由于其脂肪体积大,当相同量的 VD 进入体内时,被更多的分解,导致血清 VD 浓度更低。

临床数据表明: BMI 与 VD 含量呈负性关系,对肥胖儿童施加干预,包括饮食及行为,随着 BMI 的降低,测得的血清 VD 水平较前升高。秦振英等人的研究结果显示:通过将 BMI 指数划分为三级,当 BMI 的升高,VD 含量随之增加,但当 BMI 评级为肥胖时,可以看到血清 VD 水平明显减低;而随着肥胖程度的增加,肥胖儿童血清 25 (OH) VitD₃ 水平逐渐降低,对肥胖或超重儿童补充 VitD 具有一定改善体质量的效果,我们可以考虑补充合适剂量的 VitD,以达到预防儿童营养不良或是肥胖的目的。

3 总结与展望

本综述结果发现 VD 水平与 BMI 存在着密切的关联,其机制众多,目前的研究表明通过调控其 VD 水平可以控制儿童的 BMI,且众多的机制亦阐明 VD 缺乏会导致肥胖的发生,对于是否可以通过补充维生素来调节儿童的体质指数,未来还需更大更全面的临床研究来明确。

参考文献:

- [1] 黄金华,鲁翠红.健康体检人群血清 25-羟维生素 D 水平与非酒精性脂肪肝的关系[J].海南医学,2019,30(02):179-182.
- [2] 中华医学会儿科学分会儿童保健学组,中华儿科杂志编辑委员会.中国儿童维生素 D 营养相关临床问题实践指南[J].中华儿科杂志,2022,60(5):387-394.
- [3] 邵伟华,王娜,姚丽霞,等.补充不同剂量维生素 D 对高龄老年原发性高血压晨峰血压的影响及其机制[J].广东医学,2018,39(12):1877-1880.
- [4] 孙莹,梁晓春.维生素 D 缺乏在胰岛素抵抗中的作用及其中药研究价值[J].世界中西医结合杂志,2017,12(1):138-141.
- [5] 冯佳宾,李娜.肥胖儿童维生素 D 水平与胰岛素抵抗相关性研究进展[J].新乡医学院学报,2022,39(1):96-100.