

专家笔谈

维生素 D 抵抗与代谢性骨病^{*}董坤 余学锋^{*}, 湖北武汉 430030

华中科技大学同济医学院附属同济医院内分泌科 国家代谢性疾病临床医学研究中心分中心

关键词 维生素 D 抵抗; 骨代谢

中图分类号 R589.5 文献标识码 A DOI 10.11768/nkjwzzzz20210401

维生素 D 是维持机体内钙、磷代谢稳态以及骨矿化的重要类固醇衍生物。生理剂量的维生素 D 或大剂量的维生素 D 的治疗达不到有效生理学效应的现象被称为维生素 D 抵抗。按病因可分为维生素 D 活化障碍和维生素 D 受体功能缺陷, 本文所描述的维生素 D 抵抗主要是指由于维生素 D 受体 (vitamin D receptor, VDR) 发生突变所致, 又称为“遗传性维生素 D 抵抗性佝偻病 (hereditary vitamin D resistant rickets, HVDRR)”。

HVDRR 是一种罕见的常染色体隐性遗传疾病, 迄今为止仅发现不到 200 例患者, 其中大部分的病例来自于中东和西亚^[1~3], 我国仅有 2 例被报道^[4,5]。活性维生素 D 不能有效地与 VDR 相结合, 因此导致靶组织出现广泛的抵抗现象, 其中尤为突出的是骨代谢障碍, 表现为低磷血症、低钙血症、碱性磷酸酶升高、继发性甲状腺功能亢进以及 1, 25-二羟维生素 D₃ [1, 25(OH)₂D] 水平升高^[6], 后通过基因检测发现该病由 VDR 的致病突变所致。VDR 最常见的突变区域包括: DNA 结合域突变和 VDR 配体结合域突变^[7], 目前在 VDR 12q13-14 区域中已经鉴定出约 50 余种突变位点。上述突变引起 VDR 完全无功能或 VDR 的亲和力下降, 进而导致完全性维生素 D 抵抗或造成维生素 D 的低反应性^[7]。

维生素 D 受体与骨代谢

VDR 属于该维生素受体超家族, 除存在于肾脏、肠道和骨骼以外, 还广泛存在于其他组织^[8]。维生素 D 的绝大部分生物学功能均由维生素 D 受体介导, 两者结合后通过调控转录因子的表达进而发挥生物学效应。1, 25(OH)₂D 与 VDR 结合后调节肠上皮的主要钙通道蛋白 (TRPV6) 和肾脏的钙

通道蛋白 (TRPV5), 促进钙在肠道和肾脏的吸收^[9]。VDR 基因敲除小鼠表现出钙吸收减少, 因此完整的 VDR 对肠道钙吸收至关重要^[10]; 此外通过挽救试验再过表达 VDR 后, 可显著改善低钙血症和骨软化症表型^[11]。尽管肠道钙吸收可由非依赖 VDR 机制介导, 例如 TRPV6/Calbindin-D9K 双敲小鼠并没有表现出肠道钙吸收障碍^[12], 但维生素 D 受体仍认为在肠道钙吸收过程中起主要的作用, 通过调节小肠黏膜刷状缘对钙和磷的吸收、肾小管对钙和磷的重吸收, 促进钙沉积于新骨形成部位以及骨细胞成熟。

人类的 VDR 基因位于 12q13, 共由 11 个外显子组成, VDR 分子主要由 6 个功能区域组成, 其中位于 N 端的 DNA 结合区 (DNA-binding domain, DBD) 和 C 端的配体结合区 (ligand binding domain, LBD) 为主要的功能区域, DBD 的主要功能是与特定的 DNA 序列结合以及视黄醇类 X 受体 (retinoid X receptor, RXR) 形成异二聚体; LBD 可与配体结合以及与 RXR 形成二聚体。常见的突变位点常位于 DBD 和 LBD 区域, 当突变位点位于 DBD 区域时, VDR 仍可与活性维生素 D 相结合 (但可表现为亲和力下降), 但由于 VDR 的 DBD 区域不能与 DNA 相结合, 因此不能有效启动后续的转录和发挥生物学效应; 当突变位点位于 LBD 区域时, 活性维生素 D 则不能与 VDR 相结合。因此, 上述两种情况均可导致维生素 D 抵抗。此外, 位于 D 功能区域的铰链区突变亦可导致 VDR 与活性维生素 D 的亲和力降低, 还有一些少见的移码突变、剪接位点突变等同样可引起维生素 D 抵抗^[13,14]。

维生素 D 抵抗导致小肠和肾脏对钙磷吸收降低而引起低血钙, 甲状旁腺激素 (parathyroid hormone,

^{*} 基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金 (No: 81600661)^{*} 通信作者: 余学锋, E-mail: xfyu188@163.com, 武汉市硚口区解放大道 1095 号

PTH)代偿性升高维持血钙水平的同时却减少肾脏重吸收进一步加重了低血磷,更为严重的是升高的PTH还促使破骨细胞作用增强以及骨吸收增加,最终导致骨矿化异常。由于PTH在病程中的重要作用,因此HVDRR被认为是PTH依赖性骨软化病。

临床表现及诊断

低血钙和佝偻病是该病的主要临床表现。HVDRR典型的临床表现常在出生后几个月内出现。患儿常常有骨痛、骨骼畸形、肌无力、肌张力减退以及生长发育的停滞,可因低血钙伴有抽搐,并可伴有龋齿和牙齿发育障碍。此外,患儿会出现毛发稀少,脱发和体毛消失,且该病所导致的骨发育异常的严重程度与脱发相关,因此在有家族史的患者中,脱发可以作为早期诊断的线索。婴儿可能会由于严重的佝偻病导致胸廓畸形而发生呼吸运动障碍出现肺炎而死亡^[7]。此外,可能因VDR与胰岛素合成分泌相关,极少数的患者还合并1型糖尿病^[15]。

值得注意的是,钙代谢紊乱可在青春期结束后恢复正常,患者通常不需要进一步的补钙治疗。青春期后HVDRR患者肠道钙吸收显著增加,并表现出正常的血清钙水平、骨密度和骨结构。这可能是因为HVDRR患者具备独特的肠道钙吸收机制以及其他激素的参与,例如在怀孕和哺乳期,高泌乳素可通过非依赖于VDR途径刺激肠道钙吸收,其机制可能与泌乳素促进肠道TRPV6 mRNA的表达相关^[16,17]。在青春期结束后,血清性激素水平达到顶峰,尤其是雌激素已经在VDR敲除小鼠、大鼠和人类中被证实可通过非维生素D依赖的方式促进肠道钙吸收^[18~20];而在雄性模型中,则有可能是胃肠道内部分雄激素向雌激素转化^[21]。

该病的诊断主要是基于:①典型的临床表现;②实验室检查:低血钙、低血磷、高碱性磷酸酶水平、高PTH以及升高的1,25-(OH)₂D;③维生素D治疗抵抗;④影像学检查(典型佝偻病及骨软化征象);⑤基因检测:VDR基因突变。此外在诊疗过程中需要与维生素D依赖性佝偻病I型、营养缺乏性佝偻病、X-连锁低磷佝偻病、常染色体显性低磷性佝偻病、常染色体隐性低磷性佝偻病、低血磷伴有高尿钙等疾病相鉴别。

治疗

HVDRR的治疗主要在于:①尽早干预,HVDRR主要在出生后数月发病,且临床症状较重;②纠正

低钙血症、低磷血症以及改善甲状旁腺功能亢进和骨代谢紊乱。因此补充维生素D和钙剂为主要的治疗手段。

患者常需要补充大剂量的维生素D或活性维生素D,临床中常用剂量如下:普通维生素D滴剂(5000~40,000 IU/d)或骨化三醇[1,25-(OH)₂D, 17~20 g/d],通常2~3次/d,宜餐后服用。部分患者采用1,25-(OH)₂D治疗后,血中1,25-(OH)₂D浓度达到了正常水平的100倍,低血钙的改善不明显,但是PTH的水平降低以及佝偻病得到有效缓解。脱发的患者对维生素D治疗的反应性较差,只有小部分患者采用维生素D治疗有效。然而1,25-(OH)₂D和VDR是直接影响骨的发育、矿化以及结构,还是通过调节肠道的钙磷吸收为骨形成提供原料而间接作用仍存在争议。在骨细胞和软骨细胞中发现VDR以及具备活性的25-羟维生素D3-1-羟化酶,因此推测1,25-(OH)₂D和VDR可直接调控骨形成和骨代谢稳态^[22]。然而更多的研究认为1,25-(OH)₂D和VDR是间接调控骨代谢,因为HVDRR在青春后期表现出正常骨密度和骨结构;且通过静脉钙治疗后的HVDRR患儿,其佝偻病可完全愈合,骨发育正常^[23~25]。

纠正低钙血症是另一重要手段。钙剂在肠道中可通过维生素D依赖以及维生素D非依赖等方式被吸收,前者受维生素D以及VDR调控,后者属于浓度依赖性,因此维生素D非依赖性的肠道钙吸收在HVDRR患者中非常重要。患者常予以高剂量的钙剂补充治疗,使肠道中的钙浓度增加,通过被动扩散入血改善低钙血症。每天给予3~4 g钙(碳酸钙D₃片:5~6片/d),可显著改善部分临床症状,但脱发往往难以纠正。口服补充钙剂效果不佳的患者可选择每周3~5次间断静脉补钙治疗,常选用10%葡萄糖酸钙(按照1~2 mL/kg的剂量,溶于100 mL生理盐水中,缓慢泵入维持2~3 h),这是因为静脉补充钙剂可避免因VDR缺陷而导致的肠道钙吸收缺陷。在静脉治疗间期仍予以口服补充钙剂的方式。静脉注射钙剂被认为能有效、快速改善骨矿化异常,研究发现在1周内即可观察到疗效,并认为停用静脉治疗后,其改善功效仍可持续数周。但通过中心导管补充钙剂的方式会增加麻醉、置管以及感染等并发症的风险,大多患者仍考虑口服补充钙剂。经外周静脉间断治疗方案与中心导管补充钙剂具备同样的功效,且所有患者在几个月内均表现出改善的临床表型和生化指标,且无严重并发症^[26]。

继发性甲状旁腺功能亢进是造成 HVDRR 出现代谢性骨病重要病因,西那卡塞 是一种钙敏感受体激动剂,能促进甲状旁腺细胞对钙的吸收,以及抑制 PTH 的合成。至今有数例 DBD 突变 HVDRR 患者在钙剂或维生素 D 治疗效果不佳后同时接受西那卡塞治疗,通常每日口服 1~2 次,总剂量为 0.25~0.5 mg/kg,数月后患儿的生长速度、骨畸形以及骨组织形态均得到了显著改善^[27]。西那卡塞在现有治疗病例中表现出良好临床反应,无严重副作用;但治疗过程中需要警惕一过性的低钙血症。西那卡塞对秃发、治疗效果不佳的 DBD 突变患者有一定疗效。然而现阶段缺乏西那卡塞对骨组织钙敏感受体影响的认识,应避免长期使用西那卡塞。此外,在西那卡塞使用时机方面仍缺乏经验,仍需大量的基础和临床研究去探索。

总 结

维生素 D 和维生素 D 受体与骨代谢、免疫、炎症、代谢性疾病、肿瘤等疾病密切相关,以维生素 D 抵抗为特征的 HVDRR 患者主要临床表现仍集中在骨代谢障碍。对疑似 HVDRR 的患者应积极地行基因检测,对确诊的患者根据临床表现和基因分型应选择合适的方案早期干预。

参 考 文 献

- 1 Tiosano D, Abrams SA, Weisman Y. Lessons Learned from Hereditary 1,25-Dihydroxyvitamin D-Resistant Rickets Patients on Vitamin D Functions[J]. J Nutr, 2021; 151(3): 473-481.
- 2 Tiosano D, Weisman Y, Hochberg Z. The role of the vitamin D receptor in regulating vitamin D metabolism: a study of vitamin D-dependent rickets, type II[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2001, 86(5): 1908-12.
- 3 Acar S, Demir K, Shi Y. Genetic Causes of Rickets. J Clin Res Pediatr Endocrinol, 2017, 9(Suppl 2): 88-105.
- 4 Pang Q, Qi X, Jiang Y, et al. Clinical and genetic findings in a Chinese family with VDR-associated hereditary vitamin D-resistant rickets [J]. Bone Res, 2016, 21(4): 16018.
- 5 Lim LM, Zhao X, Chao MC, et al. Novel vitamin D receptor mutations in hereditary vitamin D resistant rickets in Chinese [J]. PloS one, 2015, 10(9): e0138152.
- 6 Brooks MH, Bell NH, Love L, et al. Vitamin-D-dependent rickets type II. Resistance of target organs to 1,25-dihydroxyvitamin D[J]. N Engl J Med, 1978, 298(18): 996-999.
- 7 Malloy PJ, Pike JW, Feldman D. The vitamin D receptor and the syndrome of hereditary 1,25-dihydroxyvitamin D-resistant rickets [J]. Endocr Rev, 1999, 20(2): 156-188.
- 8 Yamada S, Shimizu M, Yamamoto K. Vitamin D receptor [J]. Endoc Deve, 2003, 6: 50-68.
- 9 Haussler MR, Whitfield GK, Kaneko I, et al. Molecular mechanisms of vitamin D action [J]. Calci Tissue Int, 2013, 92(2): 77-98.
- 10 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, 16(4): 391-396.

- 11 Xue Y, Fleet JC. Intestinal vitamin D receptor is required for normal calcium and bone metabolism in mice [J]. Gastroenterology, 2009, 136(4): 1317-1327.
- 12 Benn BS, Ajibade D, Porta A, et al. Active intestinal calcium transport in the absence of transient receptor potential vanilloid type 6 and calbindin-D9k [J]. Endocrinology 2008; 149(6): 3196-3205.
- 13 Christakos S, Dhawan P, Verstuyf A, et al. Vitamin D: metabolism molecular mechanism of action and pleiotropic effects [J]. Physiol Rev, 2016, 96(1): 365-408.
- 14 Hendy GN, Hruska KA, Mathew S, et al. New insights into mineral and skeletal regulation by active forms of vitamin D [J]. Kidney Int, 2006, 69(2): 218-223
- 15 Nguyen M, d'Alesio A, Pascucci JM, et al. Vitamin D-resistant rickets and type 1 diabetes in a child with compound heterozygous mutations of the vitamin D receptor (L263R and R391S): dissociated responses of the CYP-24 and rel-B promoters to 1,25-dihydroxyvitamin D3 [J]. J Bone Miner Res, 2006, 21(6): 886-894.
- 16 Pahuja DN, DeLuca HF. Stimulation of intestinal calcium transport and bone calcium mobilization by prolactin in vitamin D-deficient rats [J]. Science, 1981, 214(4524): 1038-1039.
- 17 Ajibade DV, Dhawan P, Fechner AJ, et al. Evidence for a role of prolactin in calcium homeostasis: regulation of intestinal transient receptor potential vanilloid type 6, intestinal calcium absorption, and the 25-hydroxyvitamin D(3) 1alpha hydroxylase gene by prolactin [J]. Endocrinology, 2010, 151(7): 2974-2984.
- 18 Van Cromphaut SJ, Rummens K, Stockmans I, et al. Intestinal calcium transporter genes are upregulated by estrogens and the reproductive cycle through vitamin D receptor-independent mechanisms [J]. J Bone Mine Res, 2003, 18(10): 1725-1736.
- 19 Colin EM, Van Den Bemd GJ, Van Aken M, et al. Evidence for involvement of 17beta-estradiol in intestinal calcium absorption independent of 1,25-dihydroxyvitamin D3 level in the Rat [J]. J Bone Miner Res, 1999, 14(1): 57-64.
- 20 Mauras N, Vieira NE, Yergely AL. Estrogen therapy enhances calcium absorption and retention and diminishes bone turnover in young girls with Turner's syndrome: a calcium kinetic study [J]. Metabolism, 1997, 46(8): 908-913.
- 21 Ueyama T, Shirasawa N, Numazawa M, et al. Gastric parietal cells: potent endocrine role in secreting estrogen as a possible regulator of gastro-hepatic axis [J]. Endocrinology, 2002, 143(8): 3162-3170.
- 22 Atkins GJ, Anderson PH, Findlay DM, et al. Metabolism of vitamin D3 in human osteoblasts: evidence for autocrine and paracrine activities of 1 alpha, 25-dihydroxyvitamin D3 [J]. Bone, 2007; 40(6): 1517-1528.
- 23 Underwood JL, DeLuca HF. Vitamin D is not directly necessary for bone growth and mineralization [J]. Am J Physiol, 1984, 246(6 Pt 1): E493-498.
- 24 Li YC, Amling M, Pirro AE, et al. Normalization of mineral ion homeostasis by dietary means prevents hyperparathyroidism, rickets, and osteomalacia, but not alopecia in vitamin D receptor-ablated mice [J]. Endocrinology, 1998, 139(10): 4391-4396.
- 25 Tiosano D, Hadad S, Chen Z, et al. Calcium absorption, kinetics, bone density, and bone structure in patients with hereditary vitamin D-resistant rickets [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2011, 96(12): 3701-3709.
- 26 Aball S, Tamura M, Turan S, et al. Hereditary vitamin D-resistant rickets: a report of four cases with two novel variants in the VDR gene and successful use of intermittent intravenous calcium via a peripheral route [J]. J Pediatr Endocrinol Metab, 2020; 33(4): 557-562.
- 27 Lucas J, Badia JL, Lucas E, et al. Cinacalcet treatment experience in hereditary vitamin D resistant rickets [J]. J Pediatr Endocrinol Metab, 2020, 33(2): 313-318.