

维生素D与心血管疾病：机制、流行病学证据与临床疗法的综合评估

朱烜欣¹, 王叙正^{2*}

¹首都医科大学肿瘤医学院, 北京

²首都医科大学第一临床医学院, 北京

收稿日期: 2026年6月21日; 录用日期: 2026年7月15日; 发布日期: 2026年7月22日

摘要

心血管疾病(CVD)位居全球致死病因首位, 疾病负担日趋严峻。维生素D除调控钙磷代谢外, 可通过维生素D受体介导多通路参与心血管稳态调控。本文系统综述维生素D对CVD的保护机制、流行病学特征及临床研究进展。其心血管保护作用主要涉及: 抑制NF- κ B通路减轻血管炎症、提升内皮型一氧化氮合酶活性改善内皮功能、负向调控肾素-血管紧张素-醛固酮系统以稳定血压、优化糖脂代谢并促进胆固醇逆向转运延缓动脉粥样硬化、阻断Smad3通路抑制心肌纤维化与病理性重构。流行病学证据表明, 血清25-羟维生素D (25(OH)D)与CVD风险呈显著阈值依赖性关联: 25(OH)D < 50 nmol/L时CVD发病与死亡风险显著升高, 50~74 nmol/L为风险过渡区间, ≥ 75 nmol/L后保护效应趋于饱和, 且该关联在老年、2型糖尿病、慢性肾病及肥胖等高危人群中更为突出。临床研究证实, 常规补充维生素D无法降低普通人群的主要不良心血管事件风险, 仅对维生素D缺乏及特定高危亚群获益明确, 每日 ≤ 4000 IU剂量安全性良好。目前国内外指南不推荐大剂量维生素D用于CVD常规一级预防, 仅建议针对性纠正维生素D缺乏。现有研究结论存在异质性与争议, 主要受基线维生素D水平、干预方案及混杂因素影响。未来需针对重度维生素D缺乏、代谢异常等高危人群开展大样本、长期随机对照研究, 结合多组学技术完善机制与个体化干预证据, 推动维生素D在CVD精准防治中的规范化应用。

关键词

维生素D, 心血管疾病, 分子机制, 流行病学, 阈值效应, 临床干预

Vitamin D and Cardiovascular Disease: A Comprehensive Evaluation of Mechanisms, Epidemiological Evidence, and Clinical Therapies

*通讯作者。

文章引用: 朱烜欣, 王叙正. 维生素D与心血管疾病: 机制、流行病学证据与临床疗法的综合评估[J]. 临床医学进展, 2026, 16(7): 1803-1817. DOI: 10.12677/acm.2026.1672704

Daxin Zhu¹, Xuzheng Wang^{2*}

¹College of Oncology, Capital Medical University, Beijing

²The First Clinical Medical College, Capital Medical University, Beijing

Received: June 21, 2026; accepted: July 15, 2026; published: July 22, 2026

Abstract

Cardiovascular disease (CVD) remains the leading cause of global death with a growing disease burden. Beyond its classical role in calcium and phosphorus homeostasis, vitamin D exerts extensive regulatory effects on cardiovascular pathophysiology via vitamin D receptor-dependent signaling pathways. This review systematically summarizes the protective mechanisms, epidemiological characteristics, and clinical evidence of vitamin D in CVD. Vitamin D protects the cardiovascular system by inhibiting NF- κ B-mediated inflammation, improving endothelial function by upregulating endothelial nitric oxide synthase activity, stabilizing blood pressure through negative regulation of the renin-angiotensin-aldosterone system, delaying atherosclerosis via optimizing glycolipid metabolism and reverse cholesterol transport, and suppressing Smad3-dependent myocardial fibrosis and pathological remodeling. Epidemiological studies demonstrate a clear threshold effect of serum 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D) on CVD risk. Low 25(OH)D level (<50 nmol/L) significantly increases CVD incidence and mortality; 50~74 nmol/L represents a risk transition range; and the protective effect plateaus at ≥ 75 nmol/L without further benefits, especially in high-risk populations including the elderly, type 2 diabetes, chronic kidney disease, and obese patients. Clinical evidence indicates that routine vitamin D supplementation fails to reduce major adverse cardiovascular events in the general population, whereas targeted supplementation benefits vitamin D-deficient and high-risk subgroups with good safety at a daily dose ≤ 4000 IU. Current guidelines do not support high-dose vitamin D for routine CVD primary prevention and only recommend correcting established vitamin D deficiency. Heterogeneous study results are mainly attributed to baseline vitamin D status, variable intervention regimens, and confounding factors. Future large-scale, long-term randomized controlled trials focusing on precisely defined high-risk populations, together with multi-omics mechanistic exploration, are required to optimize individualized intervention strategies and standardize the precise application of vitamin D in CVD prevention and treatment.

Keywords

Vitamin D, Cardiovascular Disease, Molecular Mechanism, Epidemiology, Threshold Effect, Clinical Intervention

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

心血管疾病(Cardiovascular Disease, CVD)是全球首位致死性疾病。2023 年世界卫生组织(WHO)报告显示, CVD 死亡占全球总死亡人数的 31%, 年新增病例超 1.7 亿例[1]; 中国《中国心血管健康与疾病报告(2023)》相关数据表明, 国内冠心病、脑卒中及高血压患者总数已突破 3.3 亿, 疾病所致的残疾负担与社会经济负担呈持续加重态势[2]。在人口老龄化加剧、居民生活方式持续变迁的背景下, 有效降低 CVD

的发病率与死亡率, 已成为临床医学与公共卫生领域亟待解决的重要课题。

维生素 D 可通过维生素 D 受体(Vitamin D Receptor, VDR)介导基因转录调控, 除经典的钙磷代谢调节与骨骼发育稳态维持功能外, 还可参与机体免疫调控、炎症抑制、血管内皮功能调节及肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS)调控, 在多系统疾病的发生发展中发挥重要生物学作用[3]。

流行病学研究证实, 血清 25-羟维生素 D (25-(OH)-D)水平 $< 20 \text{ ng/mL}$ 的人群, 高血压、冠心病等 CVD 发病风险显著升高。近期一项纳入 13 万余名研究对象的系统评价与荟萃分析进一步证实, 维生素 D 缺乏与心血管不良事件风险呈正相关, 在慢性肾病等特定高危亚群中, 补充维生素 D 或可改善患者临床结局[4] [5]。上述研究初步提示, 维生素 D 可通过抗炎、抑制 RAAS 激活、修复血管内皮功能等途径干预心血管病理进程, 但目前仍缺乏大样本、长期随访的随机对照试验佐证其临床疗效。基于此, 本文系统整合近年基础机制、流行病学及临床干预相关研究, 全面综述维生素 D 在 CVD 预防与治疗中的应用价值及研究现状。

2. 维生素 D 的生物学基础

2.1. 维生素 D 的来源与代谢途径

人体维生素 D 的主要内源性来源为皮肤合成, 由紫外线 B (Ultraviolet B, UVB)介导胆固醇转化生成。皮肤真皮层中的 7-脱氢胆固醇经波长 295~315 nm 的 UVB 照射后转化为前维生素 D₃, 随后在肝脏 25-羟化酶家族[细胞色素 P450 2R1 (CYP2R1)、细胞色素 P450 27A1 (CYP27A1)]的催化作用下, 生成人体血清中维生素 D 的主要储备形式——25-羟基维生素 D₃ (25-hydroxyvitamin D₃, 25(OH)D₃) [6]。

维生素 D 的外源性膳食来源以鱼肝油、三文鱼等富含脂溶性维生素 D 的食物为主。对于老年人、高纬度居住者等维生素 D 缺乏高发人群, 临床常采用口服制剂补充, 主流剂型包括动物来源的维生素 D₃ (胆钙化醇)与植物来源或人工合成的维生素 D₂ (麦角钙化醇)。膳食摄入的维生素 D₂ 与维生素 D₃, 同样可在肝脏内羟化生成血清储备形式 25-羟基维生素 D (25-hydroxyvitamin D, 25(OH)D, 包含 25(OH)D₂、25(OH)D₃) [7]。

循环中的 25(OH)D 需经肾脏近端小管上皮细胞 1 α -羟化酶(CYP27B1)催化, 转化为具有生物活性的 1,25-二羟基维生素 D (1,25-dihydroxyvitamin D, 1,25-(OH)₂-D)。活性维生素 D 经维生素 D 结合蛋白(Vitamin D Binding Protein, VDBP)转运至全身各靶组织, 同时肾脏 24-羟化酶(CYP24A1)可特异性降解活性维生素 D, 维持体内维生素 D 代谢稳态, 该系列代谢过程被称为肝-肾羟化代谢通路[8]。

2.2. 维生素 D 受体及其信号转导

VDR 属于核受体超家族成员, 其与视黄醇受体(Retinoid X Receptor, RXR)结合形成异二聚体后, 可靶向结合基因启动子区的维生素 D 响应元件(Vitamin D Response Element, VDRE), 调控人类约 3%基因的转录过程。染色质免疫共沉淀测序(ChIP-Seq)及全基因组关联研究证实, VDR 广泛参与机体免疫、物质代谢等多条核心信号通路的调控。VDR 可通过招募 SRC-1、p300 等共激活因子或核受体共抑制因子(Nuclear Receptor Co-receptor, NCoR), 精准调控靶基因表达, 形成复杂的基因调控网络[9]。

除经典的核内基因组转录调控外, 1,25-(OH)₂D₃ 还可通过细胞膜表面 VDR 或蛋白质二硫键异构酶 A3 亚型(Protein Disulfide Isomerase Family A Member 3, PDIA3), 快速激活 MAPK、PI3K-AKT 等第二信使通路, 介导细胞功能的快速改变。该非基因组效应在血管平滑肌收缩、免疫细胞趋化等生理病理过程中发挥关键调控作用[10]。

2.3. 维生素 D 在血管、心肌与代谢组织中的表达分布

VDR 在血管内皮细胞、血管平滑肌细胞及心肌细胞中均有广泛表达。研究证实, 1,25-(OH)₂D₃ 可抑制肌萎缩相关泛素连接酶 1 (Muscle Atrophy F-box Protein 1, MAFbx/Atrogin-1)、肌肉环指蛋白 1 (Muscle RING Finger Protein 1, MuRF1) 的表达, 有效抑制血管壁重塑与心肌萎缩, 改善血管内皮功能, 有望降低心力衰竭发病风险[11]。

在肝脏组织中, VDR 可与 CYP27B1、CYP24A1 协同调控维生素 D 代谢, 同时通过抑制核因子 κ B (Nuclear Factor κ B, NF- κ B) 通路、激活 Nrf2 通路, 减轻脂肪肝的炎症反应与氧化应激损伤[12]; 在脂肪组织中, VDR 参与调控脂肪细胞生成及局部炎症反应, BsmI 限制性内切酶基因多态性与肥胖发病风险密切相关, 提示 VDR 基因变异可影响机体对维生素 D 的敏感性。此外, VDR 激活可上调 PI3K-AKT 信号通路活性, 促进胰岛 β 细胞胰岛素分泌, 改善机体葡萄糖耐受能力[13]。

3. 维生素 D 对心血管系统调控作用的分子机制

3.1. 炎症与免疫调节

维生素 D 对机体炎症与免疫反应具有双向调控作用, 其最终生物学效应取决于作用细胞类型及局部微环境。大规模队列研究显示, 血清 1,25-(OH)₂D₃ 水平与机体炎症标志物呈 U 型相关, 进一步印证了其双向免疫调节特性[14]。

在抗炎层面, 活化的 1,25-(OH)₂D₃ 与 VDR 结合形成复合物, 诱导 VDR 发生构象改变并暴露核定位信号; VDR-RXR 异二聚体入核后结合靶基因 VDRE 位点, 通过招募 SRC-1、p300 等共激活因子或 NCoR、SMRT 等共抑制因子, 精准调控靶基因转录[15]。同时, VDR C 端结构域可特异性结合抑制因子 κ B 激酶 β (Inhibitor of κ B Kinase β , IKK β), 抑制 IKK β 第 177 位丝氨酸磷酸化并使其失活, 减少抑制因子 κ B α (Inhibitor of κ B α , I κ B α) 的降解。稳定表达的 I κ B α 可与 NF- κ B (p65/p50) 二聚体结合, 阻断其核转位过程, 进而抑制 NF- κ B 信号通路活化[16] [17]。该调控通路可显著下调 IL-1 β 、IL-6 等促炎因子表达, 上调 IL-10 等抗炎因子水平[18] [19], 反之, 维生素 D 缺乏可上调血管内皮细胞 NF- κ B 表达, 促进炎症介质大量合成与释放[20]。

此外, 巨噬细胞中亦存在 VDR 表达。1,25-(OH)₂D₃ 可通过抑制 NF- κ B 与 MAPK 通路, 降低促炎因子基因转录, 减弱巨噬细胞 M1 型极化信号[21] [22]; 同时上调过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor γ , PPAR γ)、T 细胞免疫球蛋白黏蛋白域蛋白 3 (T-cell Immunoglobulin and Mucin Domain-containing Protein 3, Tim-3) 以及细胞色素 P450 家族 2 亚家族 J 成员 3 (Cytochrome P450 Family 2 Subfamily J Member 3, CYP2J3) 等蛋白的表达, 其中 PPAR γ 与 Tim-3 是调控巨噬细胞 M2 型极化的核心转录因子[22], 后者可催化生成环氧二十碳三烯酸 (Epoxyeicosatrienoic Acids, EETs) [23], 共同促进 M2 型巨噬细胞极化, 这将减少泡沫细胞形成并增加斑块纤维帽的胶原沉积, 从而增强斑块稳定性[16] [24]。此外, 维生素 D 还能上调 ATP 结合盒转运蛋白 A1 (ATP-Binding Cassette Subfamily A Member 1, ABCA1) 表达, 促进胆固醇逆向转运, 进一步抑制动脉粥样硬化进程[24]。

3.2. 内皮功能与血管舒张

维生素 D 缺乏可显著降低微血管内皮型一氧化氮合酶 (Endothelial Nitric Oxide Synthase, eNOS) 的蛋白表达及磷酸化水平, 减少一氧化氮 (NO) 合成与释放, 损伤内皮依赖性血管舒张功能[25] [26]。在维生素 D 缺乏糖尿病大鼠模型中, 小肠系膜动脉 eNOS 蛋白表达与磷酸化水平显著降低, NO 介导的血管舒张功能障碍, 同时伴随明显氧化应激损伤[27]; 相应地, VDR 敲除或突变小鼠模型亦可观察到血管壁 eNOS 表

达下调、NO 生物利用度下降、血管僵硬及内皮功能紊乱等表型[28]。体外细胞实验证实, 1,25-(OH)₂D₃ 可通过激活 Akt、AMPK、p38/ERK MAPK 等多条通路, 促进 eNOS 基因转录并提升其磷酸化水平, 进而激活 eNOS 活性[26], 据此推测, 补充 1,25-(OH)₂D₃ 可上调 eNOS 表达, 并通过 Akt 依赖的磷酸化促进其活性, 从而恢复 NO 合成、改善血管舒张功能。此外, 维生素 D 还可通过激活 Nrf2 转录因子上调抗氧化酶表达[29], 如超氧化物歧化酶(Superoxide Dismutase, SOD), 以减少活性氧(Reactive Oxygen Species, ROS)产生, 同时抑制 NADPH 氧化酶(NADPH oxidase, NOX)活性, 避免 eNOS 解偶联所致的超氧阴离子生成, 间接保护 eNOS 功能活性[24][30], 该抗氧化调控机制可维持血管壁氧化还原稳态, 有效缓解血管内皮功能障碍。

3.3. 血压调节

肾素作为 RAAS 系统的限速酶, 其在肾小球旁细胞(juxtaglomerular cell, JG cell)中的表达主要受 cAMP-PKA 信号通路调控。生理状态下, cAMP 可激活 cAMP 反应元件结合蛋白(cAMP Response Element Binding protein, CREB), 促进其磷酸化并招募转录共激活因子 CBP/p300, 形成 CRE-CREB-CBP 三元复合物, 结合于肾素基因(renin gene, REN; 小鼠同源基因为 Ren-1c)启动子的环磷腺苷反应元件(cAMP Response Element, CRE)位点, 启动肾素基因转录[31]。1,25-(OH)₂D₃ 可直接抑制肾素基因启动子中的 CRE 元件, 阻断环磷腺苷反应元件结合蛋白-环磷腺苷反应元件结合蛋白复合物(cAMP Response Element-Binding Protein-CREB-Binding Protein Complex, CREB-CBP)复合物的结合, 从而下调肾素转录[32][33]。动物实验发现, VDR 缺失小鼠可出现血压升高、血清血管紧张素 II (Angiotensin II, Ang II)蓄积等表型, 证实维生素 D 可通过负向调控 RAAS 系统参与血压稳态调节; 且该血压异常表型无法通过高钙饮食纠正, 提示维生素 D 可独立调控血管平滑肌细胞(Vascular Smooth Muscle Cell, VSMC)钙磷代谢, 影响血管张力。后续干预实验显示, 对模型小鼠补充维生素 D 可降低 VSMC 血管紧张素 II 1 型受体(Angiotensin II Type 1 Receptor, AT1R)表达, 减弱血管对 Ang II 的收缩应答, 发挥降压作用[34]。

3.4. 糖脂代谢与动脉粥样硬化

在糖代谢调控方面, 临床研究与动物实验均证实, 补充维生素 D 可优化胰岛素受体信号通路, 提升细胞葡萄糖摄取能力, 降低空腹血糖与胰岛素水平, 减轻胰岛素抵抗对血管的代谢性损伤[35][36]。其分子机制为维生素 D 通过 VDRE 促进胰岛素受体基因(insulin receptor gene, INSR)转录, 增加细胞膜表面胰岛素受体数量[35][37]; 且 VDR-RXR 可上调 PI3K-AKT 通路, 增强胰岛素受体下游信号级联, 促进 4 型葡萄糖转运蛋白(glucose transporter type 4, GLUT4)向细胞膜转位[38]。

在脂代谢调控方面, 维生素 D 可通过 VDRE 通路上调肝细胞低密度脂蛋白受体(Low-Density Lipoprotein Receptor, LDL-R)表达, 同时抑制前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 基因(proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 gene, PCSK9)转录, 减少 LDL-R 降解, 提升细胞膜 LDL-R 有效表达量, 促进低密度脂蛋白胆固醇(Low-Density Lipoprotein Cholesterol, LDL-C)清除[39][40]。动物实验进一步验证, 维生素 D 可上调肝细胞 LDL-R 的 mRNA 及蛋白水平, 显著降低血清 LDL-C 浓度[41]。同时, 维生素 D 可促进巨噬细胞胆固醇逆向转运, 降低血浆 LDL-C、升高高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平, 抑制动脉粥样硬化发生发展[24][36]。此外, 维生素 D 作为肝 X 受体(Liver X Receptor, LXR)配体激动剂, 激活肝 X 受体 α/β -视黄醇 X 受体-ATP 结合盒转运蛋白 A1 信号轴(LXR α/β -RXR-ABCA1, ABCA1, ATP-Binding Cassette Subfamily A Member 1), 促进巨噬细胞 ABCA1 表达[42]; LXR 与 RXR 形成异二聚体结合肝 X 受体反应元件(LXR response element, LXRE), 启动 ABCA1 转录[43][44], ABCA1 与 apoA 1 结合生成新生 HDL(nascent HDL), 介导胆固醇逆向转运, 抑制动脉粥样硬化进程[45][46], 该保护性通路在 2 型糖尿病大鼠

模型中亦得到验证, 可显著改善模型动物血脂紊乱[47]。

3.5. 心肌重构与纤维化

1,25(OH)₂D₃ 可通过 VDR 抑制 I κ B α 磷酸化, 阻断 NF- κ B 核转位(前文已述), 下调心肌细胞 TNF- α 、IL-6 等促炎因子表达, 减轻炎症介导的心肌细胞凋亡, 促进心肌存活细胞增殖, 延缓病理性心肌肥厚进程[48] [49]。体外原代心肌细胞实验证实, 1,25(OH)₂D₃ 可显著降低活化的 caspase 3、caspase 9 水平及 Bax/Bcl-2 比值, 使细胞凋亡率下降 30%~45%, 同时将 Ki-67 阳性增殖细胞比例提升 1.5~2 倍, 促进细胞周期由 G₀、G₁ 期向 S 期转换, 改善心肌细胞增殖活性[50]。

在抗心肌纤维化层面, 维生素 D 可结合 IkappaB 激酶 β (IkappaB Kinase β , IKK β), 阻止其磷酸化 Smad 家族成员 3 (SMAD Family Member 3, Smad3); 同时促进 Smad7 基因转录, 通过 Smad7 与 TGF- β I 受体竞争性结合, 进一步阻断 Smad3 磷酸化[51] [52]。此外, 1,25(OH)₂D₃ 还可下调叉头框蛋白 O1 (forkhead box protein O1, FoxO1)表达, 削弱其与磷酸化 Smad3 的结合能力, 抑制 Smad3 核转位, 进而减少 TGF- β 诱导的 COL I、COL III 基因转录及胶原合成, 有效减轻心肌间质纤维化[16] [53]。

4. 维生素 D 与心血管疾病的流行病学证据与争议

目前关于维生素 D 对 CVD 的防治价值, 学界仍存在一定争议。美国心脏协会(American Heart Association, AHA) 2023 版指南建议仅对确诊维生素 D 缺乏人群进行针对性纠正, 不推荐将维生素 D 补充用于 CVD 一级预防, 但尚未明确高危人群的个体化干预剂量标准; 欧洲心脏病学会(European Society of Cardiology, ESC) 2024 版指南将维生素 D 定义为心血管疾病“潜在协同保护因素”, 仅建议在血清 25(OH)D < 20 ng/mL 或合并高骨折风险人群中酌情补充, 暂无统一的剂量干预共识[54]。我国《老年患者家庭营养管理中国专家共识(2024 版)》仅认可纠正维生素 D 缺乏的骨骼保护价值, 针对心血管结局的干预证据尚不充分, 未作出明确推荐[55]。

4.1. 几项影响较大的维生素 D 与心血管病相关的 RCT

近年来, 许多研究机构针对维生素 D 对 CVD 的防治价值进行了一系列的 RCT 研究, 其中影响较大的有 VITAL, ViDA, D-Health, DO-HEALTH, FIND 等[56]-[60], 现对这些研究做对比分析, 见表 1。

4.2. 维生素 D 与心血管疾病关联机制的流行病学证据

在抗炎作用方面, 有 Meta 分析表明超高剂量组(每日 > 4000 IU)可降低 C 反应蛋白(CRP), 且优于低剂量组(每日 < 1000 IU)和中剂量组(每日 1000~2000 IU) [61]。有随机对照试验(Randomized Controlled Trail, RCT)将 1537 名血清 25(OH)D 浓度 < 75 nmol/L 的孕妇随机分组, 于孕 24~28 周起分别每日补充 1600 IU 维生素 D₃ (干预组)与 400 IU 维生素 D₃ (对照组), 2 个月的干预周期后, 干预组 HDL-C 水平显著高于对照组, 超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)水平显著低于对照组。亚组分析显示, 在妊娠期糖尿病或超重/肥胖孕妇中, 干预组的 HDL-C、总胆固醇、hs-CRP、E-选择素及收缩压均得到明显改善, 补充维生素 D 可显著降低干预 2 个月后的甘油三酯 - 葡萄糖指数均值; 而在非妊娠期糖尿病、非超重/肥胖孕妇中未观察到上述获益[62]。亦有二次分析研究探讨了超重/肥胖绝经后女性接受 6 个月减重干预(低热量饮食基础上, 分为钙 + 维生素 D 补充剂组、低脂乳制品组和安慰剂对照组三组)后心血管代谢危险因素的变化, 甘油三酯、总胆固醇/高密度脂蛋白胆固醇(TC/HDL-C)比值降幅在钙 + 维生素 D 补充剂组最为显著, 提示在低热量饮食基础上补充钙 + 维生素 D 可对心血管代谢健康产生有益作用[63]。此外, 有前瞻性队列研究证实了甲氨蝶呤治疗银屑病可降低心血管疾病危险因素; 在甲氨蝶呤基础上加用维生素 D 补充, 有助于维持血脂稳态[64]。

Table 1. Comparisons of several key Vitamin D RCTs related to CVD**表 1.** 几项影响较大的维生素 D 与 CVD 相关的 RCT 对比

研究名称	VITAL	ViDA	D-Health	DO-Health	FIND
发表年份	2019	2017	2021	2020	2022
样本量	25,871	5108	21,315	2157	2495
人群特征	美国公民(年龄: 男性 ≥ 50 岁, 女性 ≥ 55 岁)	新西兰奥克兰地区 50~84 岁健康居民	澳大利亚 60~84 岁公民	瑞士、法国、德国、奥地利、葡萄牙五国 70 岁以上健康居民	芬兰人(男性 ≥ 60 岁, 女性 ≥ 65 岁), 既往无心血管疾病或肿瘤
基线 25(OH)D 水平(ng/mL)	30.8 ± 10.0	24.4 ± 9.6	未测定	22.4 ± 8.4	29.9 ± 7.3
干预方案	试验组服用维生素 D3 每日 2000 IU, omega-3 每日 1 g; 对照组服用安慰剂, 干预持续 2.4 年, 平均随访 5.3 年	试验组首月服用 200,000 IU 维生素 D3, 此后每个月服用 100,000 IU 维生素 D3; 对照组服用安慰剂, 持续 4 年	试验组每月 6000 IU 维生素 D, 对照组服用安慰剂, 持续 5 年	受试者被随机分入 8 个组别中的任意一组, 开展为期 3 年的干预试验, 各组方案如下: 每日 2000 国际单位维生素 D3、每日 1 克 Omega-3 脂肪酸联合力量训练方案; 维生素 D3 联合 Omega-3 脂肪酸; 维生素 D3 联合运动干预; 仅补充维生素 D3; Omega-3 脂肪酸联合运动干预; 仅补充 Omega-3 脂肪酸; 仅开展运动干预; 安慰剂对照组	受试者被随机分为 3 组, 分别服用维生素 D3 每日 1600 IU, 维生素 D3 每日 3200 IU, 以及安慰剂, 持续 5 年
主要心血管终点	主要心血管不良事件(心肌梗死、卒中及心血管源性死亡)构成的复合终点	慢性缺血性心肌病、心肌炎、心脏骤停、心律失常等	首次严重心血管事件, 即心肌梗死、卒中或冠状动脉血运重建中的任意一种	3 年内收缩压与舒张压变化	新发重大心血管疾病(心肌梗死、卒中、心血管疾病死亡的总和)
结果	试验组血清 25(OH)D 水平升至 40 ng/mL 以上, 但主要心血管不良事件发生率和死亡率相比对照组无显著差异	试验组血清 25(OH)D 水平升至 50 ng/mL 以上, 主要心血管事件发生率无显著差异	试验组心血管病发病率低于对照组, 但差异无统计学意义	各组数值无显著差异	各组数值差异无统计学意义

在改善循环系统组织钙化方面, 纳入 60 例儿童血液透析患者的 RCT 发现相比于分别给予维生素 K2 (甲基萘醌-7, MK-7)和天然维生素 D, 维生素 K2 联合天然维生素 D 干预 4 个月可对儿童血液透析患者的钙化调节因子产生有益调控作用, 表现为血清去磷酸化未羧化基质 Gla 蛋白(dp-uc-MGP)和未羧化骨钙素(uc-OC)水平显著降低[65]。但是更多的研究并不支持这一结果。另一纳入 365 名主动脉瓣钙化积分 > 300 AU 的老年男性的 RCT 指出, 补充 MK-7 联合维生素 D 干预 2 年, 和安慰剂组相比, 主动脉瓣钙化积分、超声心动图检测的主动脉瓣瓣口面积、主动脉峰值射流流速无统计学意义的改变, 仅 dp-uc-MGP 水平显著下降, 提示干预无法延缓主动脉瓣钙化的进展[66]。另有纳入 48 名血清维生素 D < 75 nmol/L、已接受血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)或血管紧张素受体拮抗剂(ARB)治疗, 且左心室质量处于正常高值的维生素 D 缺乏与慢性肾脏病(CKD)患者的 RCT 表明, 6 次维生素 D₃ 给药(每次 100,000 IU), 随访 52 周时经心脏磁共振成像评估的左心室质量指数(LVMI)、左心室射血分数(LVEF)、左右心室容积及左右心

房面积的变化与安慰剂组无显著差异[67]。亦有 Meta 分析比较了提升维生素 D 水平与否对 CKD 患者血管标志物的作用, 结论为补充维生素 D 及维生素 D 受体激动剂可改善以血流介导的血管舒张功能(FMD)评估的血管内皮功能, 但无法改善以脉搏波传导速度(PWV)及增强指数(AIx)评估的动脉僵硬, 初步提示调控升高维生素 D 水平可能难以降低心血管疾病的发生风险[68]。

在改善胰岛素抵抗与代谢紊乱方面, 有 Meta 分析认为低证据等级下, 锌、维生素 D、 ω -3 脂肪酸、维生素 C、维生素 E 均可有效降低糖化血红蛋白, 并且补充维生素 D 的效果优于其他营养补充剂[69]。前述 Meta 分析同时也表明超高剂量维生素 D 摄入可显著降低稳态模型胰岛素抵抗指数(HOMA-IR) [61]。但同时也有 RCT 证实糖化血红蛋白与心血管疾病显著相关、新型胰岛素抵抗评分与冠心病显著相关, 而补充维生素 D 和/或 ω -3 脂肪酸并未改变上述生物标志物与研究终点的关联关系[70]。

4.3. 血清 25(OH)D 浓度阈值效应

多篇文献明确显示, 维生素 D 与 CVD 风险存在剂量依赖性关联[71]-[77], 见表 2。

Table 2. Dose-dependent association between vitamin D and CVD risk
表 2. 维生素 D 与 CVD 风险的剂量依赖性关联

血清 25(OH)D 浓度区间	对应 CVD 风险水平	关键发现
<50 nmol/L (缺乏)	风险显著升高	与 ≥ 75 nmol/L 者相比, CVD 发病风险增加
50~74 nmol/L (不足)	风险轻度升高	风险比正常者高 23%, 但仅在合并糖尿病/高血压人群中显著
≥ 75 nmol/L (正常)	风险稳定且最低	浓度超过 100 nmol/L 后, 风险无进一步降低

4.4. 维生素 D 与心血管疾病关联性的人群差异

在年龄方面, 对于 60 岁以上人群维生素 D 与心血管疾病关联显著, 补充维生素 D 可降低心血管疾病风险[58], 但同时也有研究显示无关联[75]-[78]; 对于 <40 岁人群, 文献支持关联, 如有研究支持 25(OH)D 可能是年轻人心血管疾病风险的有用预测因子[79]、有研究证实维生素 D 与青少年心血管代谢疾病发生相关因素暴露增加相关[80], 但整体风险降低幅度相对较低, 且仅在合并肥胖者中显著[61] [81] [82]。

维生素 D 对 CVD 的影响可能与基础疾病相关。(1) 2 型糖尿病(T2D): 有 Meta 分析指出维生素 D 缺乏和不足与 T2D 或糖尿病前期患者因全因死亡率和心血管死亡风险升高相关, 25(OH)D 为 60 nmol/L 时对全因及心血管死亡率风险最低[73]; 亦有 Meta 分析结果表明, 补充维生素 D 可以显著改善血糖控制, 并降低与 T2D 相关的并发症风险, 尤其是 CVD [83]; 有 RCT 证实维生素 D 支持性治疗可能通过抑制氧化应激和血小板介导的炎症, 有助于减少或预防 T2D 患者的疾病进展和心血管风险[84]; 但也有前述纳入 218 名 T2D 患者的 RCT 证实维生素 D 和 ω -3 脂肪酸均未改变胰岛素、C 肽、IRS 和 HbA1c 等生物标志物与心脏代谢结果之间的关联[70]。(2) 高血压: 有 RCT 中维生素 D 型减少纠正改善了胆石化醇治疗的高血压患者的心血管风险特征[85]; 但有多篇文章指出高血压患者中维生素 D 补充对骨骼代谢和心血管风险的各项指标无治疗效果[86]-[88]。(3) 慢性肾病(CKD): 一项纳入 128 项研究, 涉及 11,270 名参与者的 Meta 分析证实, 维生素 D 治疗降低了 CKD 患者血清副甲状腺激素和碱性磷酸酶, 但提高了血清钙, 并且对全因死亡无显著影响[89]; 但也有前述研究表明维生素 D 补充对 CKD 患者的左心室肥大无益[67]。

5. 讨论

本综述系统梳理了维生素 D 与 CVD 相关的基础机制、流行病学及临床干预研究, 明确二者并非简

单的线性关联, 而是存在显著的分层阈值效应与人群异质性。从分子机制层面, 维生素 D 可通过抑制炎症反应、保护血管内皮功能、调控血压稳态、优化糖脂代谢、抑制心肌纤维化及病理性重构五大核心通路, 从病理生理层面为心血管保护提供坚实的理论依据, 这也是观察性研究一致证实维生素 D 缺乏人群 CVD 风险显著升高的核心机制。从流行病学层面, 血清 25(OH)D 的阈值效应是目前最核心的循证结论, $<50 \text{ nmol/L}$ 为 CVD 风险急剧升高的临界值, 该阈值可作为临床维生素 D 缺乏筛查与精准干预的重要参考, 打破了既往“补充维生素 D 即可获益”的片面认知。从临床干预层面, 大样本 RCT 及 Meta 分析的阴性结果, 纠正了“维生素 D 可常规用于 CVD 一级预防”的误区, 明确其临床获益仅局限于维生素 D 缺乏及合并糖尿病、CKD、肥胖的特定高危亚群, 凸显了精准干预的临床价值。

当前学界关于维生素 D 对心血管疾病(CVD)的保护作用尚未形成统一结论, 大量观察性研究提示低维生素 D 水平与 CVD 发病风险升高密切相关, 但多项随机对照试验(RCT)却得出阴性干预结果, 二者结论的显著分歧并非意味着维生素 D 的心血管保护核心机制无效, 而是受多重研究层面、人群层面、干预层面的混杂因素共同干扰。

5.1. 维生素 D 与 CVD 相关研究结论异质性的深层原因剖析

现有研究结论相悖的问题具有复杂的底层诱因, 除既往公认的基线维生素 D 水平、人群基础疾病、干预方案、联合营养素干扰等因素外, 研究设计缺陷、人群选择偏倚、补充剂干预特征差异等核心问题, 进一步放大了研究结果的异质性, 可从四大维度系统辨析。

其一, 研究基线特征与人群异质性干扰。多数阴性结局的 RCT 研究以维生素 D 充足的普通健康人群为干预对象, 该人群体内维生素 D 已满足基础生理需求, 外源性补充无法产生额外的心血管保护获益; 而阳性研究多聚焦于维生素 D 重度缺乏、合并 2 型糖尿病、慢性肾病的心血管高危人群, 此类人群血管损伤明显、代谢紊乱突出, 维生素 D 的调控修复效应可充分显现。同时, 不同研究纳入人群的年龄、种族、基础心血管病理状态差异显著, 健康人群与高危人群的血管调节机制、炎症水平存在本质区别, 直接导致维生素 D 干预效果呈现两极分化。此外, RCT 研究普遍存在健康志愿者偏倚, 试验入组参与者的整体健康状况、生活作息、就医依从性优于普通社区人群, 使得研究样本无法完全代表真实大众群体, 一定程度上弱化了维生素 D 的实际干预价值。

其二, 研究设计与统计学效能局限。在研究终点选择上, 现有 RCT 多将新发重大 CVD、侵袭性肿瘤等复合终点作为主要结局指标, 随访周期内硬性终点事件发生率偏低, 难以精准捕捉维生素 D 对早期血管损伤、亚临床心血管病变的改善作用, 无法全面反映其心血管保护效应。在统计效能方面, 部分研究样本量不足、随访时长有限, 对于维生素 D 这种温和、长效的营养调控因素, 难以达到统计学有效检验效能, 极易出现假阴性结果, 无法真实判别干预措施与 CVD 风险的关联关系。

其三, 补充剂干预方案不规范、不统一。现有研究的维生素 D 干预剂量跨度极大, 涵盖日常生理补充剂量至超高冲击剂量, 且干预疗程长短不一。短期低剂量补充仅能小幅提升血清维生素 D 水平, 难以逆转人体长期累积的血管内皮损伤、慢性低度炎症等病理性改变; 而超高剂量的冲击性干预, 易诱发高钙血症、电解质紊乱等不良反应, 反而可能对心血管代谢稳态产生负面影响, 干扰真实干预结局的判定。同时, 不同研究采用的维生素 D 剂型、给药方式存在差异, 进一步加剧了研究结果的不可重复性。

其四, 联合干预因素的混杂掩盖效应。部分研究在补充维生素 D 的同时, 合并给予钙、维生素 K2、 ω -3 脂肪酸等多种营养素干预, 多种营养成分存在复杂的交互作用, 无法剥离其他营养素的心血管保护作用, 单独的维生素 D 干预效应被掩盖, 难以明确其独立的 CVD 防控价值。

综合来看, 观察性研究与 RCT 研究的结论分歧并非机制层面的矛盾, 而是各类研究条件、干预场景、样本特征差异导致的结果偏差。整体而言, 维生素 D 的心血管保护效应具有人群特异性、剂量依赖性、

条件限制性,在精准匹配人群、规范干预方案、控制混杂因素的前提下,其对 CVD 的防控价值可得到有效体现。

5.2. 未来研究展望与精准研究方向

基于现有研究的证据冲突与现存缺口,结合当前精准医学、循证医学的发展趋势,未来维生素 D 与 CVD 相关研究需摆脱宽泛的探索模式,聚焦精细化、机制化、因果化研究,重点开展以下三类针对性研究。

第一,开展特定高遗传风险人群的精准干预研究。既往研究多聚焦于临床表型高危人群,忽略了遗传基因型对维生素 D 干预效果的决定性影响。未来需重点启动维生素 D 受体(VDR)基因多态性等高遗传风险亚群的专项干预研究,针对携带 VDR 高风险基因型的人群,设计分层对照 RCT 试验,明确不同基因型人群的维生素 D 干预敏感度、最佳补充剂量与疗程,揭示遗传背景介导的个体化干预差异,为维生素 D 心血管精准防治提供遗传层面的理论依据。

第二,探索多营养素协同的联合干预策略。单一维生素 D 干预的临床获益存在局限性,且易受其他营养素水平调控。未来需重点探究维生素 D 与镁、维生素 K2 等关键心血管保护性营养素的协同作用机制,通过基础实验与临床队列研究相结合的方式,明确三者在血管钙化抑制、内皮功能修复、炎症调控中的交互作用,筛选最优的多营养素联合干预配比方案,建立针对心血管代谢疾病的复合营养干预体系,弥补单一营养素干预的不足。

第三,基于孟德尔随机化法开展生命早期因果机制研究。现有研究多集中于成年期人群的横断面或干预性研究,缺乏维生素 D 对 CVD 长期远期效应的因果证据。未来可依托孟德尔随机化研究设计,规避传统观察性研究的混杂偏倚与反向因果偏倚,以生命早期(胎儿期、婴幼儿期)维生素 D 暴露水平为核心变量,精准探究其对成年期 CVD 发病风险、心血管远期预后的长期因果效应,明确生命早期维生素 D 营养状况对心血管系统发育及终身心血管健康的调控价值,填补全生命周期干预证据的空白。

参考文献

- [1] 余振球, 申艳梅. 控制血压是防治心血管疾病的根本——世界卫生组织《全球高血压流行趋势综合分析报告》解读[J]. 中国乡村医药, 2023, 30(23): 1-3.
- [2] 中国心血管健康与疾病报告(2023) [EB/OL]. [https://www.nccd.org.cn/Sites/Uploaded/File/2024/12/%E4%B8%AD%E5%9B%BD%E5%BF%83%E8%A1%80%E7%AE%A1%E5%81%A5%E5%BA%B7%E4%B8%8E%E7%96%BE%E7%97%85%E6%8A%A5%E5%91%8A\(2023\)-%E6%9C%80%E5%90%8E%E7%89%88.pdf](https://www.nccd.org.cn/Sites/Uploaded/File/2024/12/%E4%B8%AD%E5%9B%BD%E5%BF%83%E8%A1%80%E7%AE%A1%E5%81%A5%E5%BA%B7%E4%B8%8E%E7%96%BE%E7%97%85%E6%8A%A5%E5%91%8A(2023)-%E6%9C%80%E5%90%8E%E7%89%88.pdf), 2026-07-20.
- [3] 张新华, 刘力生, 朱鼎良, 等. 实施世界卫生组织 HEARTS 工具包, 提高基层医疗机构防控心血管疾病的能力[J]. 中华高血压杂志(中英文), 2023, 31(10): 919-922.
- [4] Giamundo, D.M., Morello, M., Pastena, P., Bernardi, M., Spadafora, L., Cacciatore, S., *et al.* (2025) Vitamin D and Cardiovascular Disease: The “Good”, the “Bad”, and the “Unknown”. *Reviews in Cardiovascular Medicine*, **26**, Article 40001. <https://doi.org/10.31083/rcm40001>
- [5] Saleem, A., Padakanti, S.S., Hajjaj, M., Akram, M.S., Siddenth, S.M., Kumari, V., *et al.* (2025) Effects of Vitamin D Supplementation on Cardiovascular Outcomes in Chronic Kidney Disease Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cureus*, **17**, e87378. <https://doi.org/10.7759/cureus.87378>
- [6] Passeron, T., Bouillon, R., Callender, V., Cestari, T., Diepgen, T.L., Green, A.C., *et al.* (2019) Sunscreen Photoprotection and Vitamin D Status. *British Journal of Dermatology*, **181**, 916-931. <https://doi.org/10.1111/bjd.17992>
- [7] van den Heuvel, E.G., Lips, P., Schoonmade, L.J., Lanham-New, S.A. and van Schoor, N.M. (2024) Comparison of the Effect of Daily Vitamin D2 and Vitamin D3 Supplementation on Serum 25-Hydroxyvitamin D Concentration (Total 25(OH)D, 25(OH)D2, and 25(OH)D3) and Importance of Body Mass Index: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Advances in Nutrition*, **15**, Article 100133. <https://doi.org/10.1016/j.advnut.2023.09.016>
- [8] Artusa, P. and White, J.H. (2025) Vitamin D and Its Analogs in Immune System Regulation. *Pharmacological Reviews*,

- 77, Article 100032. <https://doi.org/10.1016/j.pharmr.2024.100032>
- [9] Alsufiani, H.M., AlGhamdi, S.A., AlShaibi, H.F., Khoja, S.O., Saif, S.F. and Carlberg, C. (2022) A Single Vitamin D3 Bolus Supplementation Improves Vitamin D Status and Reduces Proinflammatory Cytokines in Healthy Females. *Nutrients*, **14**, Article 3963. <https://doi.org/10.3390/nu14193963>
 - [10] Sartika, K.D. and Gayatri, A.A.A.Y. (2022) Signaling Pathway of Vitamin D, Vitamin D Receptor and Autophagy in Infection: A Systematic Review. *International Journal of Advances in Medicine*, **9**, 1046-1052. <https://doi.org/10.18203/2349-3933.ijam20222352>
 - [11] Sato, A., Cregor, M., Adhikari, B., Boerma, M. and Bellido, T. (2023) OR29-04 Vitamin D Signaling Prevents Glucocorticoid-Induced Musculoskeletal Tissue Loss and Cardiac Dysfunction by Targeting the AtroGene Pathway. *Journal of the Endocrine Society*, **7**, bvad114.569. <https://doi.org/10.1210/jendso/bvad114.569>
 - [12] Barchetta, I., Cimini, F.A. and Cavallo, M.G. (2020) Vitamin D and Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease (MAFLD): An Update. *Nutrients*, **12**, Article 3302. <https://doi.org/10.3390/nu12113302>
 - [13] Ozsoy, S., Yigit, S., Nursal, A.F., Ozsoy, Z., Dasiran, M.F., Daldal, E., *et al.* (2024) Genetic Association of the BsmI Variant of Vitamin D Receptor Gene with Risk of Morbid Obesity. *Revista da Associação Médica Brasileira*, **70**, e20231020. <https://doi.org/10.1590/1806-9282.20231020>
 - [14] Li, X., Liu, Y., Chen, X., Reichetzed, C., Elitok, S., Krämer, B.K., *et al.* (2024) Target Values for 25-Hydroxy and 1,25-Dihydroxy Vitamin D Based on Their Associations with Inflammation and Calcium-Phosphate Metabolism. *Nutrients*, **16**, Article 2679. <https://doi.org/10.3390/nu16162679>
 - [15] Wöbke, T.K., Sorg, B.L. and Steinhilber, D. (2014) Vitamin D in Inflammatory Diseases. *Frontiers in Physiology*, **5**, Article ID: 244. <https://doi.org/10.3389/fphys.2014.00244>
 - [16] Norman, P.E. and Powell, J.T. (2014) Vitamin D and Cardiovascular Disease. *Circulation Research*, **114**, 379-393. <https://doi.org/10.1161/circresaha.113.301241>
 - [17] Chen, Y., Zhang, J., Ge, X., Du, J., Deb, D.K. and Li, Y.C. (2013) Vitamin D Receptor Inhibits Nuclear Factor κ B Activation by Interacting with I κ B Kinase β Protein. *Journal of Biological Chemistry*, **288**, 19450-19458. <https://doi.org/10.1074/jbc.m113.467670>
 - [18] Izzo, M., Carrizzo, A., Izzo, C., Cappello, E., Cecere, D., Ciccarelli, M., *et al.* (2021) Vitamin D: Not Just Bone Metabolism but a Key Player in Cardiovascular Diseases. *Life*, **11**, Article 452. <https://doi.org/10.3390/life11050452>
 - [19] Artaza, J.N., Contreras, S., Garcia, L.A., Mehrotra, R., Gibbons, G., Shohet, R., *et al.* (2011) Vitamin D and Cardiovascular Disease: Potential Role in Health Disparities. *Journal of Health Care for the Poor and Underserved*, **22**, 23-38. <https://doi.org/10.1353/hpu.2011.0161>
 - [20] Janjusevic, M., Gagno, G., Fluca, A.L., Padoan, L., Beltrami, A.P., Sinagra, G., *et al.* (2022) The Peculiar Role of Vitamin D in the Pathophysiology of Cardiovascular and Neurodegenerative Diseases. *Life Sciences*, **289**, Article 120193. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2021.120193>
 - [21] Liang, S., Cai, J., Li, Y. and Yang, R. (2019) 1,25-Dihydroxy-Vitamin D3 Induces Macrophage Polarization to M2 by Upregulating T-Cell Ig-Mucin-3 Expression. *Molecular Medicine Reports*, **19**, 3707-3713. <https://doi.org/10.3892/mmr.2019.10047>
 - [22] Ding, C., Wilding, J.P.H. and Bing, C. (2013) 1,25-Dihydroxyvitamin D3 Protects against Macrophage-Induced Activation of NF κ B and MAPK Signalling and Chemokine Release in Human Adipocytes. *PLOS ONE*, **8**, e61707. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0061707>
 - [23] Liu, M., Song, X., Yang, L., Fang, Y., Lan, L., Cui, J., *et al.* (2025) 1,25-Dihydroxyvitamin D3 Improves Non-Alcoholic Steatohepatitis Phenotype in a Diet-Induced Rat Model. *Frontiers in Endocrinology*, **16**, Article ID: 1528768. <https://doi.org/10.3389/fendo.2025.1528768>
 - [24] Alissa, E.M. (2024) Vitamin D and Cardiovascular Diseases: A Narrative Review. *Journal of Family Medicine and Primary Care*, **13**, 1191-1199. https://doi.org/10.4103/jfmprc.jfmprc_1481_23
 - [25] Wee, C.L., Mokhtar, S.S., Banga Singh, K.K. and Rasool, A.H.G. (2021) Vitamin D Deficiency Attenuates Endothelial Function by Reducing Antioxidant Activity and Vascular Enos Expression in the Rat Microcirculation. *Microvascular Research*, **138**, Article 104227. <https://doi.org/10.1016/j.mvr.2021.104227>
 - [26] Pál, É., Ungvári, Z., Benyó, Z. and Várbiro, S. (2023) Role of Vitamin D Deficiency in the Pathogenesis of Cardiovascular and Cerebrovascular Diseases. *Nutrients*, **15**, Article 334. <https://doi.org/10.3390/nu15020334>
 - [27] Wee, C.L., Mokhtar, S.S., Singh, K.K.B., Yahaya, S., Leung, S.W.S. and Rasool, A.H.G. (2021) Calcitriol Supplementation Ameliorates Microvascular Endothelial Dysfunction in Vitamin D-Deficient Diabetic Rats by Upregulating the Vascular Enos Protein Expression and Reducing Oxidative Stress. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, **2021**, Article ID: 3109294. <https://doi.org/10.1155/2021/3109294>
 - [28] Andrukhova, O., Slavic, S., Zeitz, U., Riesen, S.C., Heppelmann, M.S., Ambrisko, T.D., *et al.* (2014) Vitamin D Is a

- Regulator of Endothelial Nitric Oxide Synthase and Arterial Stiffness in Mice. *Molecular Endocrinology*, **28**, 53-64. <https://doi.org/10.1210/me.2013-1252>
- [29] Kim, D., Meza, C.A., Clarke, H., Kim, J. and Hickner, R.C. (2020) Vitamin D and Endothelial Function. *Nutrients*, **12**, Article 575. <https://doi.org/10.3390/nu12020575>
- [30] Daiber, A., Xia, N., Steven, S., Oelze, M., Hanf, A., Kröller-Schön, S., *et al.* (2019) New Therapeutic Implications of Endothelial Nitric Oxide Synthase (Enos) Function/Dysfunction in Cardiovascular Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, **20**, Article 187. <https://doi.org/10.3390/ijms20010187>
- [31] Awasthi, R., Manger, P.T. and Khare, R.K. (2023) *Fok I* and *Bsm I* Gene Polymorphism of Vitamin D Receptor and Essential Hypertension: A Mechanistic Link. *Clinical Hypertension*, **29**, Article No. 5. <https://doi.org/10.1186/s40885-022-00229-y>
- [32] Yuan, W., Pan, W., Kong, J., Zheng, W., Szeto, F.L., Wong, K.E., *et al.* (2007) 1,25-Dihydroxyvitamin D3 Suppresses Renin Gene Transcription by Blocking the Activity of the Cyclic AMP Response Element in the Renin Gene Promoter. *Journal of Biological Chemistry*, **282**, 29821-29830. <https://doi.org/10.1074/jbc.m705495200>
- [33] Li, Y.C. (2011) Molecular Mechanism of Vitamin D in the Cardiovascular System. *Journal of Investigative Medicine*, **59**, 868-871. <https://doi.org/10.2310/jim.0b013e31820ee448>
- [34] Jia, J., Tao, X., Tian, Z., Liu, J., Ye, X. and Zhan, Y. (2022) Vitamin D Receptor Deficiency Increases Systolic Blood Pressure by Upregulating the Renin-Angiotensin System and Autophagy. *Experimental and Therapeutic Medicine*, **23**, Article No. 314. <https://doi.org/10.3892/etm.2022.11243>
- [35] Mohd Ghazali, N., Giribabu, N. and Salleh, N. (2022) Mechanisms Linking Vitamin D Deficiency to Impaired Metabolism: An Overview. *International Journal of Endocrinology*, **2022**, 1-16. <https://doi.org/10.1155/2022/6453882>
- [36] Emerging Risk Factors Collaboration/EPIC-CVD/Vitamin D Studies Collaboration (2021) Estimating Dose-Response Relationships for Vitamin D with Coronary Heart Disease, Stroke, and All-Cause Mortality: Observational and Mendelian Randomisation Analyses. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, **12**, E2-E11.
- [37] Zhao, W.H. (2023) Advances in the Study of Vitamin D Action in Relation to Diabetes Mellitus. *Bioprocess*, **13**, 135-141. <https://doi.org/10.12677/bp.2023.133019>
- [38] Fuentes-Barría, H., Aguilera-Eguía, R., Flores-Fernández, C., Angarita-Davila, L., Rojas-Gómez, D., Alarcón-Rivera, M., *et al.* (2025) Vitamin D and Type 2 Diabetes Mellitus: Molecular Mechanisms and Clinical Implications—A Narrative Review. *International Journal of Molecular Sciences*, **26**, Article 2153. <https://doi.org/10.3390/ijms26052153>
- [39] Zemleni, J.D. (2003) Protein Domains of the Vitamin D Receptor (VDR). In: Molecular Nutrition, J.D., Zemleni, H., Eds., *Molecular Nutrition*, CABI Publishing, p. 660.
- [40] Cao, Y., Shu, X.-B., Yao, Z., Ji, G. and Zhang, L. (2020) Is Vitamin D Receptor a Druggable Target for Non-Alcoholic Steatohepatitis? *World Journal of Gastroenterology*, **26**, 5812-5821. <https://doi.org/10.3748/wjg.v26.i38.5812>
- [41] Nasrullah, C., Tabsum, M. and Qureshi, H.J. (2021) Effect of Vitamin D Supplementation on Serum Lipid Levels in Male Albino Mice Taking High Fat Diet. *Pakistan Journal of Medical & Health Sciences*, **15**, 480-482.
- [42] Slominski, A.T., Kim, T., Qayyum, S., Song, Y., Janjetovic, Z., Oak, A.S.W., *et al.* (2021) Vitamin D and Lumisterol Derivatives Can Act on Liver X Receptors (LXRs). *Scientific Reports*, **11**, Article No. 8002. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-87061-w>
- [43] 丁发明, 张抒扬. 高密度脂蛋白与系统性红斑狼疮早发动脉粥样硬化[J]. 协和医学杂志, 2017, 8(1): 50-55.
- [44] 唐尚书, 唐朝克. ABCA1 调控与动脉粥样硬化[J]. 生理科学进展, 2022, 53(1): 7-13.
- [45] Buñay, J., Baron, S. and Lobaccaro, J.A. (2018) LXRs Are Finally Being Adequately Targeted in Atherosclerosis. *Annals of Translational Medicine*, **6**, S28-S28. <https://doi.org/10.21037/atm.2018.09.35>
- [46] 李涛, 向蕾. 肝 X 受体——胆固醇逆转运与炎症的共同平台[J]. 中国动脉硬化杂志, 2014, 22(4): 417-420.
- [47] Hoseini, Z., Behpour, N. and Hoseini, R. (2024) Aerobic Training with Moderate or High Doses of Vitamin D Improve Liver Enzymes, LXR α and PGC-1 α Levels in Rats with T2DM. *Scientific Reports*, **14**, Article No. 6409. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-57023-z>
- [48] 邓杰忠, 杨宇生, 何晋月, 等. 1,25(OH) $_2$ D $_3$ 通过抑制 I κ B/NF- κ B 信号通路抑制破骨细胞生成[J]. 第三军医大学学报, 2021, 43(14): 1339-1345.
- [49] Zhang, H., Dou, B., Sun, X. and Chen, X. (2025) Interaction Effects between Serum 25(OH)D and CRP Status on Cancer Related Mortality in Adult Cancer Survivors. *Scientific Reports*, **15**, Article No. 14798. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-95931-w>
- [50] Wang, Y. and Li, W.J. (2019) High Glucose and Palmitic Acid-Induced Inflammatory Response Is Attenuated by 1,25(OH) $_2$ D $_3$ through Suppressing the VDR/I κ Ba/NF- κ B Pathway. *The 14th China Nutrition Science Congress and the 11th Asia Pacific Conference on Clinical Nutrition*, Nanjing, September 20 2019.

- [51] Meredith, A., Boroomand, S., Carthy, J., Luo, Z. and McManus, B. (2015) 1,25 Dihydroxyvitamin D3 Inhibits TGF β 1-Mediated Primary Human Cardiac Myofibroblast Activation. *PLOS ONE*, **10**, e0128655. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0128655>
- [52] Zhang, T., Hu, J., Li, Z., Tian, T., Huang, R., Li, N., *et al.* (2025) 1,25-Dihydroxyvitamin D3 Attenuates Type 1 Diabetes-Related Myocardial Apoptosis and Fibrosis by Influencing the Interaction of Foxo1 and P-smad3. *International Immunopharmacology*, **162**, 115128. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2025.115128>
- [53] 何蕊. 1,25-二羟维生素 D3 对血管加压素介导的大鼠心脏成纤维细胞增殖及 TGF β -1 表达的影响[D]: [硕士学位论文]. 衡阳: 南华大学, 2014.
- [54] Grant, W.B., Wimalawansa, S.J., Pludowski, P. and Cheng, R.Z. (2025) Vitamin D: Evidence-Based Health Benefits and Recommendations for Population Guidelines. *Nutrients*, **17**, Article 277. <https://doi.org/10.3390/nu17020277>
- [55] 中国老年医学学会营养与食品安全分会, 中国医师协会营养医师专业委员会, 四川大学华西医院临床营养科, 等. 老年患者家庭营养管理中国专家共识(2024 版) [J]. 中国循证医学杂志, 2025, 25(1): 1-23.
- [56] Manson, J.E., Cook, N.R., Lee, I., Christen, W., Bassuk, S.S., Mora, S., *et al.* (2019) Vitamin D Supplements and Prevention of Cancer and Cardiovascular Disease. *New England Journal of Medicine*, **380**, 33-44. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1809944>
- [57] Scragg, R., Stewart, A.W., Waayer, D., Lawes, C.M.M., Toop, L., Sluyter, J., *et al.* (2017) Effect of Monthly High-Dose Vitamin D Supplementation on Cardiovascular Disease in the Vitamin D Assessment Study: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiology*, **2**, 608-616. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2017.0175>
- [58] Thompson, B., Waterhouse, M., English, D.R., McLeod, D.S., Armstrong, B.K., Baxter, C., *et al.* (2023) Vitamin D Supplementation and Major Cardiovascular Events: D-Health Randomised Controlled Trial. *BMJ*, **381**, e075230. <https://doi.org/10.1136/bmj-2023-075230>
- [59] Waterhouse, M., English, D.R., Armstrong, B.K., Baxter, C., Duarte Romero, B., Ebeling, P.R., *et al.* (2019) A Randomized Placebo-Controlled Trial of Vitamin D Supplementation for Reduction of Mortality and Cancer: Statistical Analysis Plan for the D-Health Trial. *Contemporary Clinical Trials Communications*, **14**, Article 100333. <https://doi.org/10.1016/j.conctc.2019.100333>
- [60] Pham, H., Waterhouse, M., Baxter, C., Duarte Romero, B., McLeod, D.S.A., Armstrong, B.K., *et al.* (2022) Vitamin D Supplementation and Antibiotic Use in Older Australian Adults: An Analysis of Data from the D-Health Trial. *The Journal of Infectious Diseases*, **226**, 949-957. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiac279>
- [61] Zhu, L., Li, S., Zhong, L., Xu, S. and Zhu, H. (2024) Optimal Vitamin D Supplement Dosage for Improving Insulin Resistance in Children and Adolescents with Overweight/Obesity: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *European Journal of Nutrition*, **63**, 763-775. <https://doi.org/10.1007/s00394-023-03301-x>
- [62] Yin, W., Wang, P., Ma, S., Tao, R., Hu, H., Jiang, X., *et al.* (2024) Vitamin D Supplementation for Cardiometabolic Risk Markers in Pregnant Women Based on the Gestational Diabetes Mellitus or Obesity Status: A Randomized Clinical Trial. *European Journal of Nutrition*, **63**, 2599-2609. <https://doi.org/10.1007/s00394-024-03443-6>
- [63] Ilich, J.Z., Liu, P., Shin, H., Kim, Y. and Chi, Y. (2022) Cardiometabolic Indices after Weight Loss with Calcium or Dairy Foods: Secondary Analyses from a Randomized Trial with Overweight/Obese Postmenopausal Women. *Nutrients*, **14**, Article 1082. <https://doi.org/10.3390/nu14051082>
- [64] El-Hanafy, G.M., EL-Komy, M.H.M., Nashaat, M.A., Rady, N.H., Abd El-Salam, H. and Said, E.R. (2022) The Impact of Methotrexate Therapy with Vitamin D Supplementation on the Cardiovascular Risk Factors among Patients with Psoriasis: a Prospective Randomized Comparative Study. *Journal of Dermatological Treatment*, **33**, 1617-1622. <https://doi.org/10.1080/09546634.2021.1871581>
- [65] El Borolossy, R. and El-Farsy, M.S. (2022) The Impact of Vitamin K2 and Native Vitamin D Supplementation on Vascular Calcification in Pediatric Patients on Regular Hemodialysis. a Randomized Controlled Trial. *European Journal of Clinical Nutrition*, **76**, 848-854. <https://doi.org/10.1038/s41430-021-01050-w>
- [66] Diederichsen, A.C.P., Lindholt, J.S., Möller, S., Øvrehus, K.A., Auscher, S., Lambrechtsen, J., *et al.* (2022) Vitamin K2 and D in Patients with Aortic Valve Calcification: A Randomized Double-Blinded Clinical Trial. *Circulation*, **145**, 1387-1397. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.121.057008>
- [67] Banerjee, D., Chitalia, N., Ster, I.C., Appelbaum, E., Thadhani, R., Kaski, J.C., *et al.* (2019) Impact of Vitamin D on Cardiac Structure and Function in Chronic Kidney Disease Patients with Hypovitaminosis D: A Randomized Controlled Trial and Meta-Analysis. *European Heart Journal-Cardiovascular Pharmacotherapy*, **7**, 302-311. <https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvz080>
- [68] Pan, S., Yang, K., Shang, Y., Yu, R., Liu, L., Jin, J., *et al.* (2024) Effect of Regulated Vitamin D Increase on Vascular Markers in Patients with Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, **34**, 33-44. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2023.09.015>

- [69] Kazemi, A., Ryul Shim, S., Jamali, N., Hassanzadeh-Rostami, Z., Soltani, S., Sasani, N., *et al.* (2022) Comparison of Nutritional Supplements for Glycemic Control in Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Trials. *Diabetes Research and Clinical Practice*, **191**, Article 110037. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2022.110037>
- [70] Qian, F., Guo, Y., Li, C., Liu, Y., Luttmann-Gibson, H., Gomelskaya, N., *et al.* (2024) Biomarkers of Glucose-Insulin Homeostasis and Incident Type 2 Diabetes and Cardiovascular Disease: Results from the Vitamin D and Omega-3 Trial. *Cardiovascular Diabetology*, **23**, Article No. 393. <https://doi.org/10.1186/s12933-024-02470-1>
- [71] Bontinis, A., Bontinis, V., Pitoulias, G.A., Kouskouras, K., Giannopoulos, A., Rafailidis, V., *et al.* (2025) The Association between Vitamin D and Peripheral Arterial Disease and Its Value as a Prognostic and Diagnostic Marker a Systematic Review and Meta-Analysis. *Current Atherosclerosis Reports*, **27**, Article No. 111. <https://doi.org/10.1007/s11883-025-01361-4>
- [72] Jani, R., Mhaskar, K., Tsiampalis, T., Kassaw, N.A., González, M.Á.M. and Panagiotakos, D.B. (2021) Circulating 25-Hydroxy-Vitamin D and the Risk of Cardiovascular Diseases. Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, **31**, 3282-3304. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2021.09.003>
- [73] Jayedi, A., Daneshvar, M., Jibril, A.T., Sluyter, J.D., Waterhouse, M., Romero, B.D., *et al.* (2023) Serum 25(OH)D Concentration, Vitamin D Supplementation, and Risk of Cardiovascular Disease and Mortality in Patients with Type 2 Diabetes or Prediabetes: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis. *The American Journal of Clinical Nutrition*, **118**, 697-707. <https://doi.org/10.1016/j.ajcnut.2023.07.012>
- [74] Kamboj, K., Pariki, A., Singhal, M., Lal, A., Naik, S., Kumar, V., *et al.* (2025) Effect of Cholecalciferol on Immune and Vascular Function in Non-Diabetic Chronic Kidney Disease. *Frontiers in Immunology*, **16**, Article ID: 1555304. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1555304>
- [75] Neale, R.E., Baxter, C., Romero, B.D., McLeod, D.S.A., English, D.R., Armstrong, B.K., *et al.* (2022) The D-Health Trial: A Randomised Controlled Trial of the Effect of Vitamin D on Mortality. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, **10**, 120-128. [https://doi.org/10.1016/s2213-8587\(21\)00345-4](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(21)00345-4)
- [76] Virtanen, J.K., Nurmi, T., Aro, A., Bertone-Johnson, E.R., Hyppönen, E., Kröger, H., *et al.* (2022) Vitamin D Supplementation and Prevention of Cardiovascular Disease and Cancer in the Finnish Vitamin D Trial: A Randomized Controlled Trial. *The American Journal of Clinical Nutrition*, **115**, 1300-1310. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqab419>
- [77] Xiao, Q., Cai, B., Yin, A., Huo, H., Lan, K., Zhou, G., *et al.* (2022) L-Shaped Association of Serum 25-Hydroxyvitamin D Concentrations with Cardiovascular and All-Cause Mortality in Individuals with Osteoarthritis: Results from the NHANES Database Prospective Cohort Study. *BMC Medicine*, **20**, Article No. 308. <https://doi.org/10.1186/s12916-022-02510-1>
- [78] Gaengler, S., Sadlon, A., De Godoi Rezende Costa Molino, C., Willett, W.C., Manson, J.E., Vellas, B., *et al.* (2024) Effects of Vitamin D, Omega-3 and a Simple Strength Exercise Programme in Cardiovascular Disease Prevention: The DO-HEALTH Randomized Controlled Trial. *The Journal of Nutrition, Health and Aging*, **28**, Article 100037. <https://doi.org/10.1016/j.jnha.2024.100037>
- [79] Amaro-Gahete, F.J., Vázquez-Lorente, H., Jurado-Fasoli, L., Dote-Montero, M., Kohler, I. and Ruiz, J.R. (2024) Low Vitamin D Levels Are Linked with Increased Cardiovascular Disease Risk in Young Adults: A Sub-Study and Secondary Analyses from the ACTIBATE Randomized Controlled Trial. *Journal of Endocrinological Investigation*, **47**, 1645-1656. <https://doi.org/10.1007/s40618-023-02272-4>
- [80] Daniel, J.B., de Farias Costa, P.R., Pereira, M. and Oliveira, A.M. (2022) Vitamin D Deficiency and Cardiometabolic Risk Factors in Adolescents: Systematic Review and Meta-Analysis. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, **23**, 995-1010. <https://doi.org/10.1007/s11554-022-09736-7>
- [81] Corsello, A., Macchi, M., D'Oria, V., Pigazzi, C., Alberti, I., Treglia, G., *et al.* (2023) Effects of Vitamin D Supplementation in Obese and Overweight Children and Adolescents: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pharmacological Research*, **192**, Article 106793. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2023.106793>
- [82] Morrissey, C., Amiot, M., Goncalves, A., Raverdy, C., Masson, D., Tardivel, C., *et al.* (2022) Vitamin D Supplementation on Carotid Remodeling and Stiffness in Obese Adolescents. *Nutrients*, **14**, Article 2296. <https://doi.org/10.3390/nu14112296>
- [83] Afraie, M., Bahrami, P., Kohnepoushi, P., Khateri, S., Majidi, L., Saed, L., *et al.* (2024) The Effect of Vitamin D Supplementation on Glycemic Control and Cardiovascular Risk Factors in Type 2 Diabetes: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Trials. *Journal of Diabetes Research*, **2024**, Article ID: 9960656. <https://doi.org/10.1155/2024/9960656>
- [84] Johny, E., Jala, A., Nath, B., Alam, M.J., Kuladhipati, I., Das, R., *et al.* (2022) Vitamin D Supplementation Modulates Platelet-Mediated Inflammation in Subjects with Type 2 Diabetes: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article ID: 869591. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.869591>

-
- [85] Rendina, D., D'Elia, L., Abate, V., Rebellato, A., Buondonno, I., Succoio, M., *et al.* (2022) Vitamin D Status, Cardiovascular Risk Profile, and Mirna-21 Levels in Hypertensive Patients: Results of the HYPODD Study. *Nutrients*, **14**, Article 2683. <https://doi.org/10.3390/nu14132683>
- [86] Zelzer, S., Meinitzer, A., Enko, D., Keppel, M.H., Herrmann, M., Theiler-Schwetz, V., *et al.* (2024) Classification of Vitamin D Status Based on Vitamin D Metabolism: A Randomized Controlled Trial in Hypertensive Patients. *Nutrients*, **16**, Article 839. <https://doi.org/10.3390/nu16060839>
- [87] Theiler-Schwetz, V., Trummer, C., Gröbler, M.R., Keppel, M.H., Zittermann, A., Tomaschitz, A., *et al.* (2022) Effects of Vitamin D Supplementation on 24-Hour Blood Pressure in Patients with Low 25-Hydroxyvitamin D Levels: A Randomized Controlled Trial. *Nutrients*, **14**, Article 1360. <https://doi.org/10.3390/nu14071360>
- [88] Miao, J., Bachmann, K.N., Huang, S., Su, Y.R., Dusek, J., Newton-Cheh, C., *et al.* (2021) Effects of Vitamin D Supplementation on Cardiovascular and Glycemic Biomarkers. *Journal of the American Heart Association*, **10**, e017727. <https://doi.org/10.1161/jaha.120.017727>
- [89] Yeung, W.G., Palmer, S.C., Strippoli, G.F.M., Talbot, B., Shah, N., Hawley, C.M., *et al.* (2023) Vitamin D Therapy in Adults with CKD: A Systematic Review and Meta-Analysis. *American Journal of Kidney Diseases*, **82**, 543-558. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2023.04.003>