文献研究 DOI:10.13406/j.cnki.cyxb.001295

25-羟维生素 D 及甲状旁腺素与高血压发病关系：剂量反应 Meta 分析

黄艳红[1]，周 亮[2]，陈虹汝[1]，易大莉[1]，张彦琦[1]，伍亚舟[1]，刘 岭[1]，易 东[1]
（1. 第三军医大学军事预防医学院卫生统计学教研室，重庆 400038；
2. 第三军医大学大坪医院野战外科研究所，重庆 400042）

【摘 要】**目的**：采用剂量反应 Meta 分析分别对 25-羟维生素 D[25-hydroxyvitamin D，25(OH)D]水平、甲状旁腺素（parathyroid hormone，PTH）水平与高血压发病风险进行综合评价。**方法**：全面检索 PubMed、Embase、CBM、CNKI 和 VIP 数据库，纳入 25(OH)D、PTH 与高血压发病风险的前瞻性研究，检索时限均为建库至 2016 年 8 月。采用剂量反应模型对 25(OH)D、PTH 与高血压发病风险进行拟合，采用 Stata13.0 进行 Meta 分析。**结果**：共纳入 9 项前瞻性研究，研究对象为西方人群，样本含量 25 658 人。线性剂量反应 Meta 分析结果显示，25(OH)D 每增加 25 nmol/L，高血压的发病风险下降 7%（*RR*=0.93，95%*CI*=0.89~0.97，*P*=0.000）；而 PTH 每增加 15 pg/mL，高血压的发病风险增加 6%（*RR*=1.06，95%*CI*=1.02~1.10，*P*=0.001）。**结论**：针对西方人群，随着 25(OH)D 水平的降低或 PTH 水平的升高，可能导致高血压发病风险的增加。这给亚洲人群高血压的预防提供了重要线索。

【关键词】25-羟维生素 D；甲状旁腺素；高血压；剂量反应；Meta 分析
【中图分类号】R544.1 【文献标志码】A 【收稿日期】2016-11-09

Blood 25-hydroxyvitamin D concentration, parathyroid hormone concentration, and risk of incident hypertension: a dose response Meta-analysis

Huang Yanhong[1], Zhou Liang[2], Chen Hongru[1], Yi Dali[1], Zhang Yanqi[1], Wu Yazhou[1], Liu Ling[1], Yi Dong[1]
(1. Teaching and Research Section of Health Statistics, College of Preventive Medicine, Third Military Medical University; 2. Research Institute of Field Surgery, Third Military Medical University)

【Abstract】***Objective***: To evaluate the relationship between the levels of 25-hydroxyvitamin D[25(OH)D], parathyroid hormone(PTH) and incidence of hypertension by dose response Meta-analysis, respectively. ***Methods***: Databases including PubMed, Embase, CBM, CNKI and VIP were searched for prospective studies on the relationship between the levels of 25(OH)D, PTH and incidence of hypertension up to August 2016. The relationship between the levels of 25(OH)D, PTH and incidence of hypertension was assessed by dose response model, and a general analysis was conducted by using Stata 13.0 software. ***Results***: Eight studies involving 25 658 participation which are from western countries were included. Linear dose response Meta-analysis indicated that by 25 nmol/L 25(OH)D and 15 pg/mL PTH elevation, the risk of hypertension incidence would decrease 7%(*RR*=0.93, 95%*CI*=0.89 to 0.97, *P*=0.000) and increase 6%(*RR*=1.06, 95%*CI*=1.02 to 1.10, *P*=0.001), respectively. ***Conclusion***: The risk of hypertension showed a rising trend with the decrease in 25(OH)D concentrations and increase in PTH concentrations among the westerners, respectively. This provides information for the prevention of hypertension among the Asians.

【Key words】25-hydroxyvitamin D; parathyroid hormone; hypertension; dose response; Meta-analysis

作者介绍：黄艳红，Email：821213378@qq.com，
研究方向：人群健康风险模型的建立及循证医学。
通信作者：易 东，Email：yd_house@hotmail.com。
基金项目：国家自然科学基金面上资助项目（编号：81473068）；国家社会科学基金资助项目（编号：14BTJ019）。
优先出版：http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.r.20170608.1137.010.html（2017-06-08）

维生素 D 是一种脂溶性维生素，其在人体内代谢时，首先在肝脏中形成 25-羟维生素 D[25-hydroxyvitamin D,25(OH)D]，然后在肾脏中形成 1,25-二羟维生素 D3[1,25-dihydroxyvitamin D,1,25(OH)2D][1]。目前，临床上采用血清 25(OH)D 水平，反应机体维生素 D 的营养状况[2]。近年来，大量的前瞻性随访研究[3-6]和横断面研究[7-10]均表明，血清 25(OH)D 水平较高者，高血压的发病风险较低。也有研究表明，25(OH)D 的水平对高血压的发病没有影响[11-13]。

PTH 的主要功能是调节体内钙和磷的代谢[14]。PTH 与降钙素、维生素 D3 是共同调节机体钙与磷稳态的三种基础激素。大量研究表明，血清 PTH 水平较高者，高血压发病率较高[15-17]。也有研究表明 PTH 水平对高血压的发病没有影响[18]。

目前，血清 25(OH)D、PTH 水平与高血压发病的关系并不明确，因此，本文制作了一个针对前瞻性随访研究的剂量反应 Meta 分析，定量分析血清 25(OH)D、PTH 与高血压发病风险的关系。

1 资料与方法

1.1 检索策略

全面检索 PubMed、Embase、CBM、CNKI 和 VIP 数据库，纳入国内外发表的关于 25(OH)D、PTH 与高血压发病风险的前瞻性研究，检索范围包括期刊全文、硕士博士学位论文、会议论文等，检索时限均为从建库起至 2016 年 8 月。同时手工检索第三军医大学图书馆中相关会议资料。英文检索词包括：vitamin d、25(OH)D、25-hydroxyvitamin d、1,25-dihydroxyvitamin d、cholecalciferol、ergocalciferol、parathyroid hormone、hypertension、hypertensive disorder、high blood pressure；中文检索词包括：维生素 D、骨化醇类、骨化三醇、胆骨化醇、骨化二醇、甲状旁腺素、高血压。

1.2 纳入排除标准

纳入标准：①研究类型：前瞻性随访研究；②研究对象：年龄为 18 岁以上的健康人群，性别不限，平均随访时间 4 年以上，排除基线时已患高血压的对象；③暴露因素：血清中的 25(OH)D 或 PTH 的水平；④结局指标：25(OH)D、PTH 的血清水平与高血压发生的风险值（*RR/HR* 及 *95%CI*）。

排除标准：重复报告的文献或数据不全的文献。

1.3 质量评价与资料提取

由 2 位研究员按盲法的形式对纳入研究进行质量评价与资料提取，如遇分歧讨论解决或通过第 3 名研究员进行仲裁，直至意见最终达成一致。

质量评价：采用纽卡斯尔-渥太华量表（the Newcastle-Ottawa Scale，NOS）[19]进行评价。总分为 9 分，评价内容包括研究对象的选择（4 分）、组间可比性（2 分）和结局评价（3 分）三部分。

资料提取：①纳入研究的基线资料：第一作者、发表年份、研究时间、研究地点、性别、年龄、研究设计类型、随访时间、病例数、样本量、暴露因素测量方法、最高及最低剂量组水平、高血压确诊方法和调整因素等；②结局指标：25(OH)D、PTH 的血清水平（暴露剂量）、发病人数、人年数/总人数和调整后的 *RR/HR* 值及其 *95%CI* 等。

1.4 统计分析

采用 Q 检验和 I^2 对 Meta 分析中研究间异质性进行检验，检验水平为 α=0.1，当 P>0.1 且 I^2<50%，采用固定效应模型进行 Meta 分析；反之，采用随机效应模型进行 Meta 分析[20]。

提取纳入研究中最高剂量组与最低剂量组的数据进行高-低剂量 Meta 分析，比较其差异性，检验水平为 α=0.05，即当 P<0.05 时，该项因素[25(OH)D 和 PTH]的最高剂量组与最低剂量组间的高血压发病风险值是有统计学差异的，这也是后面进行剂量反应 Meta 分析的前提条件。

当纳入研究数据满足以上条件时，采用“两步法”进行剂量反应 Meta 分析[21]。先把最低剂量组设为参照组，若原始研究未将最低剂量组设为参照组，根据 Greenland 等提出的方法进行参照组转换[22-23]；当纳入研究未报道血清 25(OH)D、PTH 的均数或中位数时，提取每个剂量的中间点作为该因素的平均暴露剂量；当最低剂量组和最高剂量组为开区间时，定义其暴露剂量的区间长度与相邻组别一致，提取此区间的中间点作为平均暴露剂量；再将所有研究中的 25(OH)D、PTH 的暴露剂量单位分别转换成 nmol/L(1 ng/mL=2.5 nmol/L) 和 pg/mL(1 pmol/L=9.4 pg/mL)后，再进行数据拟合[3,11]。先用相应回归模型计算出每个研究对象每单位 25(OH)D 或 PTH 增加与高血压发病风险的关系，再结合拟合优度检验结果选择相应合并模型合并上一步计算出的每项研究的发病风险，再采用回归参数检验判断是否存在线性关系，当 P>0.05 时，呈线性关系，反之亦然，并拟合图形[21]。

通过逐一剔除每一个研究后，分别进行新的 Meta 分析，得到的合并效应量与总的效应量相比较，进而比较排除的研究对总的效应量的影响程度，结果是否稳定，来进行敏感性分析。当纳入文献数量足够（≥10）时，采用 Begg's 检验和 Egger's 检验判断是否存在发表偏倚。使用 Stata 13.0 软件进行统计分析。

2 结 果

2.1 文献筛选结果

初检出文献 2 305 篇，通过其他途径获得 6 篇文献。阅读文题和摘要进行初筛，排除 1 321 篇文献，对剩余的 48 篇文献进一步阅读全文，最终纳入 8 篇文献（共 9 个随访队列）[3-6,11-13,18]，均为英文文献。文献纳入排除流程如图 1 所示。

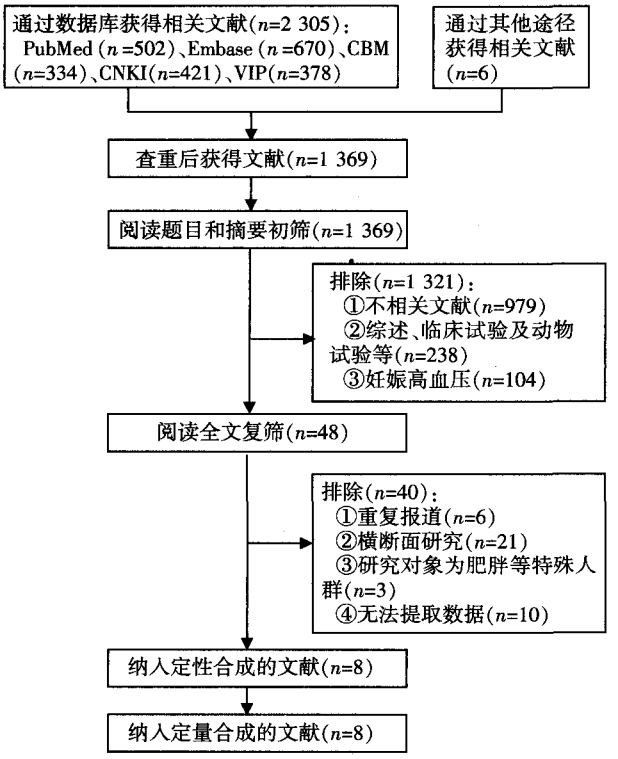


图 1 文献纳入排除流程图

Fig.1 Flow diagram of literature search and study selection

2.2 纳入研究的基本特征及方法学质量评价

本次研究纳入 8 篇文献[3-6,11-13,18]，共纳入 25 658 人，随访一段时间后，出现 6 782 例高血压新发病例。研究对象为 25 岁以上的西方人群。所有的原始研究均调整年龄和性别等可能的混杂因素。纳入研究的基本特征见表 1。质量评价结果显示，8 分文献有 2 篇，7 分文献有 2 篇，6 分文献有 3 篇，5 分文献有 1 篇，总体来说质量比较高，见表 1。

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 25(OH)D 与高血压发病风险 纳入 8 个有关 25(OH)D 与高血压发病风险的随访队列[3-6,11-13]进行高剂量与低剂量的 Meta 分析。异质性检验结果为 I^2=29.9%，P=0.189，即采用固定效应模型进行合并；结果显示，高剂量血清 25(OH)D 与低剂量 25(OH)D 相比，高血压的发病风险有统计学差异（RR=0.84，95%CI=0.76~0.94，P=0.001），如图 2 所示。

25(OH)D 的最高剂量组与最低剂量组间的高血压发病风险值有统计学差异，因此进一步对上述 8 个随访队列[3-6,11-13]进行剂量反应 Meta 分析。线性剂量反应关系模型的拟合优度检验（P=0.594）显示不用考虑不同研究间的异质性，即采用固定效应模型进行合并；结果显示，25(OH)D 每增加 25 nmol/L（大约一个标准差），高血压的发病风险下降 7%（RR=

表 1 纳入研究的基线资料

Tab.1 Characteristics of included studies

作者	发表年份	调查地点	队列来源	性别	年龄（岁）	随访时间（年）	病例数	纳入研究例数	最高剂量 vs 最低剂量	高血压确诊方法	调整因素	NOS 评分
Yao[18]	2016	美国	ARIC	男/女	45~64	6	1 996	7 504	PTH：24.9 pg/mL vs. 58.1 pg/mL	SBP ≥140 mmHg 或 DBP≥90 mmHg 或自诉服用抗高血压药物	年龄、性别、种族、季节、文化水平、体力活动水平、吸烟、饮酒和 BMI	6
Ballegooijen[3]	2015	荷兰	PREVEND	男/女	28~75	6.4	1 036	5 066	PTH：0.45~2.83 pmol/L vs. 4.31~20.9 pmol/L；25(OH)D：6.7~40.7 nmol/L vs. 73.7~181.3 nmol/L	SBP ≥140 mmHg 或 DBP≥90 mmHg 或自诉服用抗高血压药物	年龄、性别、血样采集季节、BMI、吸烟、文化水平、父母的高血压史饮酒、eGFR 和 24 h 尿蛋白	7
Ballegooijen[11]	2014	2014	MESA	男/女	45~84	9	1 229	3 002	PTH：<33 pg/mL vs. >65pg/mL；25(OH)D：<20 ng/mL vs. >30 ng/mL	SBP ≥140 mmHg 或 DBP≥90 mmHg 或自诉服用抗高血压药物	年龄、性别、种族、吸烟、文化水平、收入水平、糖尿病、BMI、低密度脂蛋白、非甾醇药物及环氧酶 2 抑制剂的使用情况，体力活动水平，白蛋白与肌酐比值和 eGFR	8
Wang[4]	2013	美国	PHS	男	40~84	15.2	367	660	25(OH)D：<50 nmol/L vs. ≥100 nmol/L	SBP ≥140 mmHg 或 DBP≥90 mmHg 或自诉服用抗高血压药物	年龄、种族、吸烟、饮酒、锻炼、复合维生素的使用、BMI、糖尿病史、高脂血症史和血样采集季节	6
Margolis[12]	2012	美国	WHIRT	女	50~79	7	891	4 863	25(OH)D：26.2 nmol/L vs. 77.6 nmol/L	测量血压；服用抗高血压药物	年龄、种族、临床中心、血样采集月份，分配 Ca/VDs 试验情况、文化水平、饮酒、吸烟、BMI、体力活动水平、进入研究时血压值、心血管疾病史、糖尿病史和膳食/补充剂 VD 的摄入	8
Jorde[13]	2010	挪威	The Tromsø Study	男/女	25~84	14	331	1 268	25(OH)D：<41.4 nmol/L vs. >62.6 nmol/L	SBP ≥160 mmHg 或 DBP≥95 mmHg 或自诉服用抗高血压药物	年龄、性别、BMI 和体力活动评分	7
Forman[5]	2008	美国	NHS Ⅱ	女	32~52	7	742	1 484	25(OH)D：16.7 ng/mL vs. 37.9 ng/mL	自诉服用抗高血压药物或自我报告	年龄、种族、血样采集月份、月经周期、采血小时数、BMI、体力活动水平、高血压家族史、口服避孕药的使用、肌酐、PTH 钙、磷和尿酸	6
Forman[6]	2007	美国	HPFS	男	40~75	4	61	613	25(OH)D：<15 ng/mL vs. ≥30 ng/mL	医学检查或自我报告	年龄、BMI、体力活动水平和种族	5
			NHS Ⅰ	女	30~55		129	1 198			年龄、BMI、体力活动水平、种族和绝经状态	

注：ARIC，社区动脉粥样硬化风险研究；PREVEND：终末期肾脏及血管疾病预防研究；MESA：动脉粥样硬化的多民族研究；PHS：医师健康研究；WHIRT：妇女健康计划的随机试验；NHS Ⅱ：护士健康研究Ⅱ；HPFS：健康专家随访研究；NHS Ⅰ：护士健康研究Ⅰ

0.93,95%*CI*=0.89~0.97,*P*=0.000)。进一步建立 25(OH)D 与高血压发病风险的非线性剂量反应 Meta 分析模型，以 18.75 nmol/L(最低剂量组的平均水平)作为参照组，当 25(OH)D 水平为 67.45 nmol/L 时高血压的发病风险降低 17%(*RR*=0.83,95%*CI*=0.69~1.00)，当 25(OH)D<67.45 nmol/L，差异没有统计学意义；当 25(OH)D≥67.45 nmol/L，差异有统计学意义，且随着 25(OH)D 水平的增加，高血压的发病风险呈下降的趋势，如图 3 所示。

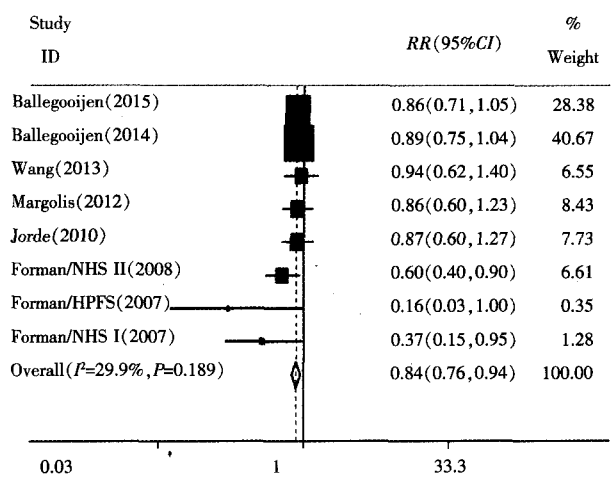


图 2　25(OH)D 高低剂量组与高血压发病风险的 Meta 合并

Fig.2　Meta-analysis of high versus low dose of 25(OH)D and risk of hypertension

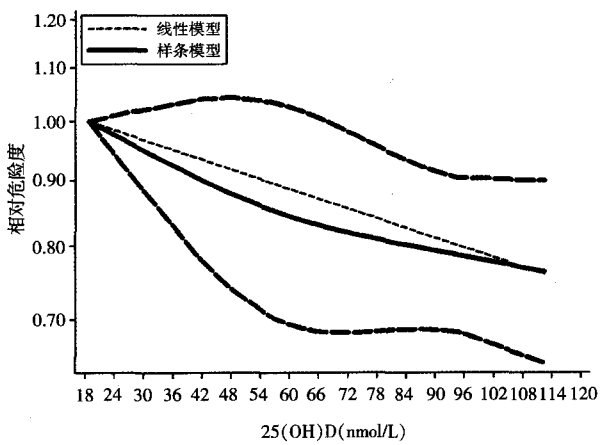


图 3　25(OH)D 与高血压发病风险的非线性剂量反应 Meta 分析

Fig.3　Dose response Meta-analysis of 25(OH)D and risk of hypertension

2.3.2　PTH 与高血压发病风险　纳入 3 个有关 PTH 与高血压发病风险的随访研究[3,11,18]进行高剂量与低剂量的 Meta 合并。异质性检验结果为 I^2=0.0%，*P*=0.583，即采用固定效应模型进行合并；结果显示，高剂量血清 PTH 与低剂量 PTH 相比，高血压的发病风险有统计学差异(*RR*=1.14,95%*CI*=1.03~1.26,*P*=0.011)，如图 4 所示。

同理，进一步对上述 3 个随访研究[3,11,18]进行 PTH 与高血压发病风险的剂量反应 Meta 分析。线性剂量反应关系模型的拟合优度检验(*P*=0.870)显示不用考虑不同研究间的异质性，即采用固定效应模型进行合并；结果显示，PTH 每增加 15 pg/mL(大约一个标准差)，高血压的发病风险增加 6%(*RR*=1.06,95%*CI*=1.02~1.10,*P*=0.001)。进一步建立 PTH 与高血压发病风险的非线性剂量反应 Meta 分析模型，以血清 PTH 为 15.4 pg/mL(最低剂量组的平均水平)作为参照组，PTH 水平为 51.2 pg/mL 时高血压的发病风险升高 13%(*RR*=1.13,95%*CI*=1.00~1.28)，当 PTH<51.2 pg/mL，差异没有统计学意义；当 PTH≥51.2 pg/mL，差异有统计学意义，且随着PTH 水平的增加，高血压的发病风险呈上升的趋势，如图 5 所示。

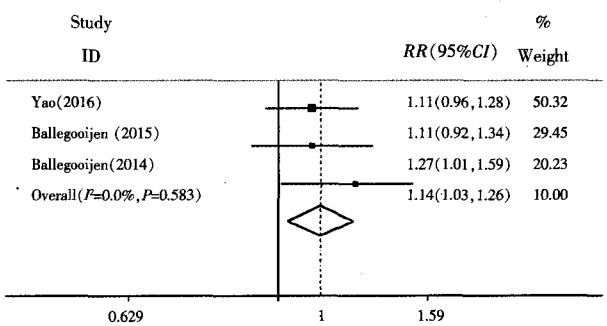


图 4　PTH 高低剂量组与高血压发病风险的 Meta 合并

Fig.4　Meta-analysis of high versus low dose of PTH and risk of hypertension

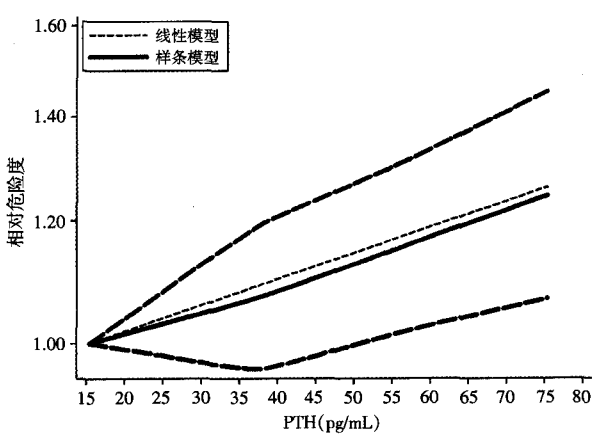


图 5　PTH 与高血压发病风险的非线性剂量反应 Meta 分析

Fig.5　Dose response Meta-analysis of PTH and risk of hypertension

2.4　敏感性分析

按年份顺序逐一剔除每一个 25(OH)D 与高血压发病风险研究并进行新的合并，未发现不稳定的结果(图 6)。由于本研究纳入文献[3-6,11-13,18]仅有 8 篇(<10)，因此未采用 Begg's 检验和 Egger's 检验评估发表偏倚。

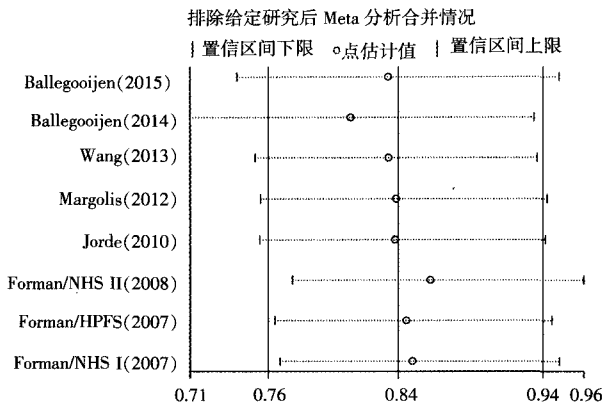


图 6 25(OH)D 与高血压发病风险的敏感性分析

Fig.6 Sensitivity analysis of 25(OH)D and risk of hypertension

3 讨 论

本次研究通过纳入大样本、前瞻性研究，对 25(OH)D、PTH 与高血压的发病分析进行了剂量反应的 Meta 分析，同时对 25(OH)D、PTH 与高血压的发病风险进行了综合评价。

3.1 25(OH)D

本研究发现，25(OH)D 每增加 25 nmol/L，高血压的发病风险下降 7%；而非线性剂量反应 Meta 分析显示，随着 25(OH)D 水平的增加，高血压的发病风险呈下降的趋势，但当 25(OH)D<67.45 nmol/L，目前证据尚不能说明 25(OH)D 的变化与高血压的发病风险之间具有关联，当 25(OH)D≥67.45 nmol/L，差异有统计学意义。

纳入 25(OH)D 与高血压发病风险有关的原始研究结论不尽相同。有 3 个研究[11-13]发现 25(OH)D 对高血压的发病没有影响。另外 4 个研究[3-6]发现，25(OH)D 与高血压发病有关。其中，Ballegooijen 等[3]的研究结果显示，25(OH)D 水平下降 23.8 nmol/L，高血压的发病风险增加 8%；另外，Wang 等[4]的研究发现 VDR Bsm I 和 Fok I 基因多态性与高血压发病风险有关联。纳入的 8 个研究[3-6,11-13]在基线时均剔除了已患高血压的对象，并调整了主要的混杂因素，可比性较好。其中有 3 个研究[3,11,12]纳入的研究对象均超过 3 000 例，样本量较大，检验效能高。且大部分研究[4-5,11-13]的随访年限较长。因此，本研究所得结果具有较高的可信度。

本文对以上原始研究进行 Meta 分析，所得结果认为，血清高水平 25(OH)D 较低水平高血压发病风险降低，这与先前的系统评价[24-27]结果基本一致。例如在 Ke 等[24]的研究中，纳入前瞻性研究、病例对照研究和横断面研究进行 Meta 分析，其结果认为 25(OH)D 与高血压发病风险存在相关性，但研究中并未描述不同剂量下的 25(OH)D 与高血压发病风险的关系。另外，Kunutsor 等[25]分别对血清 25(OH)D、膳食维生素 D 与高血压发病风险的前瞻性研究进行系统评价，其结果认为基线 25(OH)D 水平与高血压发病风险存在显著相关性，25(OH)D 水平每增加 10 ng/mL，患高血压的风险下降 12%。此外，在刘奕婷等[26]的研究中，只纳入了横断面研究和一项病例对照研究进行 Meta 分析，其结果仍然发现 25(OH)D 与高血压的发病之间存在联系。此外还有 Burgaz 等[27]在同时纳入队列研究和横断面研究的情况下，进行 Meta 分析结果依然认为 25(OH)D 与高血压发病风险存在相关性。

目前报道血清低水平 25(OH)D 是高血压危险因素的可能机制主要包括以下两个方面：①低维生素 D 水平激活肾素-血管紧张素-醛固酮系统，而肾素-血管紧张素-醛固酮系统过度激活是高血压发病的主要机制之一[28-29]。②低维生素 D 水平可通过影响血管内皮生长因子的产生、增加血管的氧化应激压力和上调 AT1 受体，促进血管炎性反应，导致血管的顺应性下降，血压升高[30]。

不仅有大量的实验室研究表明低水平 25(OH)D 是高血压危险因素。Vimaleswaran 等[31]通过孟德尔随机化方法分析，也得到了同样的结论，他们发现血清 25(OH)D 水平每增加 10%，可引起高血压的发病风险下降 8%。

3.2 PTH

本研究发现，PTH 每增加 15 pg/mL，高血压的发病风险增加 6%。非线性剂量反应 Meta 分析显示，随着 PTH 水平的增加，高血压的发病风险呈上升的趋势。但当 PTH 水平低于 51.2 pg/mL 时，目前证据尚不能说明 PTH 的变化与高血压的发病风险之间具有关联，当 PTH 水平高于 51.2 pg/mL 时，差异有统计学意义。

纳入 PTH 与高血压发病风险有关的原始研究结论也不一致。例如，Yao 等[18]发现，PTH 水平不是高血压的独立危险因素，但在黑种人人群中，PTH水平

可能与高血压的发病有关联。而 van Ballegooijen 等[3]得出 PTH 每增加 1.34 pmol/L，高血压的发病风险升高 8%。这和 Ballegooijen 等[11]指出 PTH 水平可能与高血压有关联的结论相似。上述研究结果与本研究结果类似。纳入的 3 个原始研究[3,11,18]均为前瞻性队列研究，均排除基线时已患高血压的人群，暴露因素血清 PTH 水平的测定方法一致，具有统一的高血压诊断标准，并且纳入的样本量均超过 3 000 例，具有较好的同质性。

PTH 是调节体内钙、磷的一种重要激素[14]。近年来很多证据显示 PTH 受体在甲状旁腺以外的器官和组织中也有表达，如心肌组织和血管内皮细胞。而各种慢性低钙血症、高磷血症及低 25(OH)D 血症，均可刺激甲状旁腺代偿性增生，PTH 分泌增多。有流行病学研究表明，高血压患者的血清 PTH 水平明显高于正常人，且随着 PTH 水平的增加，高血压的患病率也随之增加[16]。实验室研究指出 PTH 可能通过以下几种途径影响高血压发病：①过高的 PTH 会提高 Ca^{2+} 水平，导致 Ca^{2+} 内流增加，引起血管收缩异常；②PTH 刺激内皮细胞使其表达一些会引起内皮功能紊乱的细胞因子，如内皮素-1 和白介素-6[32-33]，使得血管的顺应性下降，从而导致血压升高；③高水平 PTH 会激活肾素-血管紧张素-醛固酮系统，从而引发高血压[34]。过低的 25(OH)D 水平可刺激 PTH 分泌，若 PTH 长时间处于较高状态，则可能扰乱体内钙磷平衡，引起钙、磷在血管壁的沉积，降低血管壁的顺应性，而增加高血压的发病风险[35]。此外，PTH 可促进血液中的 25(OH)D 在肾脏中羟化形成 1,25(OH)2D。而现有研究结果显示，1,25(OH)2D 是高血压发病的可能危险因素。但两者的具体关系尚需进一步的实验研究以及临床试验加以进一步验证。

3.3 局限性

首先，纳入原始文献的研究对象均为西方人群，人种相对单一。这部分人群的文化差异相对较小，饮食结构及习惯比较接近，可以减少相关混杂因素对研究结果的影响，但未纳入亚洲人群，使研究结果仅能为亚洲人群提供线索。其次，25(OH)D 的测量方式不一致，纳入文献中主要采用了高效液相色谱法（金标准）、放射免疫测定法和其他类型的免疫测定方法。不同方法的检测能力有一定差异。这些由于测量方法所带来的差异可能给本研究带来一定的测量偏倚。

综上所述，本研究发现随着血清 25(OH)D 的增加，高血压的发病风险呈现逐渐降低的趋势；而较高水平血清 PTH 对高血压的发病风险有升高作用，随着血清 PTH 水平的增加，高血压的发病风险呈现逐渐升高的趋势。虽然纳入的研究对象为西方人群，但此结果也为亚洲人群高血压的预防提供了重要线索。

参 考 文 献

[1] Henry HL.Vitamin D[M]. 2nd ed. Burlington:Elsevier Academic Press,2005:69-83.

[2] DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D[J]. Am J Clin Nutr,2004,80(6S):1689-1696.

[3] van Ballegooijen AJ,Gansevoort RT,Lambers-Heerspink HJ,et al. Plasma 1,25-dihydroxyvitamin d and the risk of developing hypertension:the prevention of renal and vascular end-stage disease study[J]. Hypertension,2015,66(3):563-570.

[4] Wang L,Ma J,Manson JE,et al. A prospective study of plasma vitamin D metabolites,vitamin D receptor gene polymorphisms,and risk of hypertension in men[J]. Eur J Nutr,2013,52(7):1771-1779.

[5] Forman JP,Curhan GC,Taylor EN. Plasma 25-hydroxyvitamin D levels and risk of incident hypertension among young women[J]. Hypertension,2008,52(5):828-832.

[6] Forman JP,Giovannucci E,Holmes MD,et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D levels and risk of incident hypertension[J]. Hypertension,2007,49(5):1063-1069.

[7] Kim MK,Il Kang M,Won Oh K,et al. The association of serum vitamin D level with presence of metabolic syndrome and hypertension in middle-aged Korean subjects[J]. Clin Endocrinol(Oxf),2010,73(3):330-338.

[8] Kim D,Kim J. Age and sex differences in the relationship between serum 25-hydroxyvitamin D and hypertension in the general Korean population[J]. Eur J Clin Nutr,2016,70(3):326-332.

[9] Kim H,Chung YE,Jung SC,et al. Independent associations of circulating 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone concentrations with blood pressure among Koreans:the Korea National Health and Nutrition Examination Survey(KNHANES),2009-2010[J]. Calcif Tissue Int,2013,93(6):549-555.

[10] Shin JH,Lee HT,Lim YH,et al. Defining vitamin D deficiency and its relationship to hypertension in postmenopausal Korean women [J]. J Womens Health(Larchmt),2015,24(12):1021-1029.

[11] van Ballegooijen AJ,Kestenbaum B,Sachs MC,et al. Association of 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone with incident hypertension:MESA(Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis)[J]. J Am Coll

Cardiol,2014,63(12):1214-1222.

[12] Margolis KL,Martin LW,Ray RM,et al. A prospective study of serum 25-hydroxyvitamin D levels,blood pressure,and incident hypertension in postmenopausal women[J]. Am J Epidemiol,2012,175(1):22-32.

[13] Jorde R,Figenschau Y,Emaus N,et al. Serum 25-hydroxyvitamin D levels are strongly related to systolic blood pressure but do not predict future hypertension[J]. Hypertension,2010,55(3):792-798.

[14] Jubiz W,Canterbury JM,Reiss E,et al. Circadian rhythm in serum parathyroid hormone concentration in human subjects:correlation with serum calcium,phosphate,albumin,and growth hormone levels [J]. J Clin Invest,1972,51(8):2040-2046.

[15] Li LH,Cheng YB,Zhang L,et al. Associations of serum 25-hydroxyvitamin d and parathyroid hormone with ambulatory hypertension and their interactions with serum aldosterone and salt intake[J]. J Hypertens,2015,33(S1):e340.

[16] Kim D,Kim J. Association of serum 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone with hypertension in middle-aged and older Korean adults[J]. Am J Hypertens,2016,29(1):96-103.

[17] Taylor EN,Curhan GC,Forman JP. Parathyroid hormone and the risk of incident hypertension[J]. J Hypertens,2008,26(7):1390-1394.

[18] Yao L,Folsom AR,Pankow JS,et al. Parathyroid hormone and the risk of incident hypertension:the atherosclerosis risk in communities study[J]. J Hypertens,2016,34(2):196-203.

[19] Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in Meta-analyses[J]. Eur J Epidemiol,2010,25(9):603-605.

[20] Higgins JP,Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a Meta-analysis[J]. Stat Med,2002,21(11):1539-1558.

[21] Orsini N,Bellocco R,Greenland S. Generalized least squares for trend estimation of summarized dose-response data[J]. Stata Journal,2006,6(1):40-57.

[22] Greenland S,Longnecker MP. Methods for trend estimation from summarized dose-response data,with applications to Meta-analysis[J]. Am J Epidemiol,1992,135(11):1301-1309.

[23] Hamling J,Lee P,Weitkunat R,et al. Facilitating Meta-analyses by deriving relative effect and precision estimates for alternative comparisons from a set of estimates presented by exposure level or disease category[J]. Stat Med,2008,27(7):954-970.

[24] Ke L,Mason RS,Kariuki M,et al. Vitamin D status and hypertension:a review[J]. Integr Blood Press Control,2015,8:13-35.

[25] Kunutsor SK,Apekey TA,Steur M. Vitamin D and risk of future hypertension:Meta-analysis of 283 537 participants[J]. Eur J Epidemiol,2013,28(3):205-221.

[26] 刘奕婷,蔡云飞,时景璞. 25 羟维生素 D 与高血压关系的荟萃分析[J]. 中华医学杂志,2012,92(18):1268-1271.

[27] Burgaz A,Orsini N,Larsson SC,et al. Blood 25-hydroxyvitamin D concentration and hypertension:a Meta-analysis[J]. J Hypertens,2011,29(4):636-645.

[28] Luchi W,Crajoinas R,Seguro A,et al. High blood pressure induced by vitamin D deficiency(VDD) is associated with upregulation of NKCC2 and intrarenal RAS activation[J]. FASEB Journal,2015,29(S1):960.

[29] Canale D,de Braganca AC,Goncalves JG,et al. Vitamin D deficiency aggravates nephrotoxicity,hypertension and dyslipidemia caused by tenofovir:role of oxidative stress and renin-angiotensin system[J]. PLoS One,2014,9(7):e103055.

[30] Chou CL,Pang CY,Lee TJ,et al. Beneficial effects of calcitriol on hypertension,glucose intolerance,impairment of endothelium-dependent vascular relaxation,and visceral adiposity in fructose-fed hypertensive rats[J]. PLoS One,2015,10(3):e0119843.

[31] Vimaleswaran KS,Cavadino A,Berry DJ,et al. Association of vitamin D status with arterial blood pressure and hypertension risk:a mendelian randomisation study[J]. Lancet Diabetes Endocrinol,2014,2(9):719-729.

[32] Rashid G,Bernheim J,Green J,et al. Parathyroid hormone stimulates endothelial expression of atherosclerotic parameters through protein kinase pathways[J]. Am J Physiol Renal Physiol,2007,292(4):F1215-1218.

[33] Rubanyi GM,Polokoff MA. Endothelins:molecular biology,biochemistry,pharmacology,physiology,and pathophysiology[J]. Pharmacol Rev,1994,46(3):325-415.

[34] Grant FD,Mandel SJ,Brown EM,et al. Interrelationships between the renin-angiotensin-aldosterone and calcium homeostatic systems[J]. J Clin Endocrinol Metab,1992,75(4):988-992.

[35] Mann JF,Wieçek A,Bommer J,et al. Effects of parathyroidectomy on blood pressure in spontaneously hypertensive rats[J]. Nephron,1987,45(1):46-52.

（责任编辑：冉明会）