

· 临床研究 ·

高龄高血压患者血清维生素 D3 与外周动脉硬化的相关性分析

邢云利, 孙颖, 黄蔚, 张侃, 章岱, 王欢*

(首都医科大学附属北京友谊医院老年科, 北京 100050)

【摘要】目的 探讨高龄高血压患者血清维生素 D3 水平与外周动脉硬化的相关性。**方法** 入选 2011 年 9 月至 2012 年 11 月在北京友谊医院老年科住院的高龄老年高血压患者 166 例, 年龄 $75 \sim 99(85.5 \pm 4.9)$ 岁。以血清 25-羟基维生素 D3 [25(OH)D3] < 20 ng/ml 作为维生素 D3 缺乏的诊断标准, 将患者分为维生素 D3 缺乏组 ($n = 118$) 和维生素 D3 正常组 ($n = 48$)。动态血压及下肢动脉超声结果反映外周动脉硬化程度, 分析维生素 D3 缺乏和外周动脉硬化的相关性。采用 SPSS 16.0 软件对数据进行统计分析。计量资料用均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 两组比较采用 t 检验。计数资料用百分率表示, 组间比较用 χ^2 检验。Logistic 回归分析下肢动脉狭窄的相关危险因素。**结果** 相比维生素 D3 水平正常组, 维生素 D3 缺乏组患者的 LDL-C 水平高, 舒张压更低, 脉压更大, 高脂血症和外周动脉硬化发病率高, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。Logistic 回归分析结果表明下肢动脉狭窄与维生素 D3 水平 ($OR = 0.780, 95\% CI 0.670 \sim 0.890; P = 0.039$)、舒张压水平负相关 ($OR = 1.030, 95\% CI 0.929 \sim 0.983; P = 0.040$), 而与 LDL-C 水平正相关 ($OR = 2.446, 95\% CI 1.138 \sim 1.312; P = 0.043$)。**结论** 高龄高血压患者血清维生素 D3 缺乏与外周动脉硬化有明显相关性。

【关键词】 高血压; 25-羟基维生素 D3; 外周动脉硬化

【中图分类号】 R544.1; R543.5

【文献标志码】 A

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2017.08.132

Correlation of serum vitamin D3 level with peripheral arterial sclerosis in very old patients with hypertension

XING Yun-Li, SUN Ying, HUANG Wei, ZHANG Kan, ZHANG Dai, WANG Huan*

(Department of Geriatrics, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China)

【Abstract】Objective To analyze the correlation of serum vitamin D3 level with peripheral arterial sclerosis (PAS) in the very old patients with hypertension. **Methods** A total of 166 very old patients with primary hypertension (85.5 ± 4.9 years old, $75 \sim 99$) admitted in our department from September 2011 to November 2012 were enrolled in this study. With serum 25(OH)D3 level lower than 20 ng/ml as diagnostic criteria for vitamin D3 deficiency, these patients were divided into low level group ($n = 118$) and normal group ($n = 48$). Ambulatory 24-hour blood pressure monitoring and lower extremity arteries ultrasonography were performed to evaluate the severity of PAS. The correlation between serum vitamin D3 level and PAS severity was analyzed. SPSS statistics 16.0 was employed for data analysis. The measurement data were expressed as mean $\pm$ standard deviation ($\bar{x} \pm s$), and Student's t test was employed for the comparison between groups. Enumeration data were expressed as percentage, and inter-group comparison was carried out with Chi-square test. Related risk factors of lower extremity arterial stenosis were analyzed by logistic regression analysis. **Results** Compared with the normal group, the low level group had higher level of low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), lower diastolic blood pressure (DBP), higher pulse pressure, and higher incidences of PSA and hyperlipidemia ($P < 0.05$). The results of logistic regression analysis showed that PAS was negatively correlated with serum 25(OH)D3 ($OR = 0.780, 95\% CI 0.670 \sim 0.890; P = 0.039$) and DBP ($OR = 1.030, 95\% CI 0.929 \sim 0.983; P = 0.040$), but positively correlated with LDL-C ($OR = 2.446, 95\% CI 1.138 \sim 1.312; P = 0.043$). **Conclusion** Serum vitamin D3 level is in obvious correlation with PAS in the very old patients with hypertension.

【Key words】 hypertension; 25-hydroxy vitamin D3; peripheral arterial sclerosis

This work was supported by the Project of Basic and Clinical Cooperation Research of Capital Medical University (13JL57) and the Project of Beijing Health Care Research (J 09-02).

Corresponding author: WANG Huan, E-mail: myamy78@sina.com

收稿日期: 2017-03-08; 修回日期: 2017-03-22

基金项目: 首都医科大学基础临床合作课题(13JL57); 北京市保健课题(J 09-02)

通信作者: 王欢, E-mail: myamy78@sina.com

高血压是最常见的慢性病,其发病率高,控制率低,心脑血管并发症致死率高,严重影响患者的生活质量。研究表明,缺乏维生素 D3 可能会影响肾素-血管紧张素系统的调节功能,对血压的控制造成不利影响^[1]。另外,维生素 D3 缺乏与冠心病、糖尿病、胰岛素抵抗、颈动脉狭窄等也相关^[2]。高龄高血压患者是动脉粥样硬化狭窄的高发人群,而下肢动脉是发生动脉硬化的常见部位。目前有关维生素 D3 缺乏和下肢动脉硬化研究并不多,为此,本研究探讨了两者的相关性。

1 对象与方法

1.1 研究对象

回顾分析 2011 年 9 月至 2012 年 11 月在北京友谊医院老年科住院的高龄老年高血压患者 166 例的临床资料,年龄 75 ~ 99 (85.5 ± 4.9) 岁。血清 25-羟基维生素 D3 [25(OH)D3] < 20 ng/ml 作为维生素 D3 缺乏的诊断标准,将患者分为维生素 D3 缺乏组和维生素 D3 正常组。其中维生素 D3 缺乏组 118 例,男性 87 例,女性 31 例,年龄 (85.4 ± 4.9) 岁;维生素 D3 正常组 48 例,男性 30 例,女性 18 例,年龄 (85.9 ± 5.0) 岁。

高血压诊断参照 2004 年《中国高血压防治指南》^[3]。排除标准:患严重器质性疾病、继发性高血压、急性脑血管病、心功能不全、严重肝肾功能不全、心脏瓣膜病、糖尿病、高钙血症等,曾服用维生素 D 类药物或长期服用激素、免疫抑制剂等。研究期间不停用降压药。

1.2 方法

1.2.1 测定血清 25(OH)D3 水平 所有患者清晨空腹抽取外周静脉血,血标本被送至医院同位素室进行检测,通过化学发光法测定血清 25(OH)D3 水平。

1.2.2 外周动脉硬化指标 (1) 动态血压的监测。采用美国美林 24 h 动态血压监测系统监测。白天每 30 min 测量 1 次,夜间每 60 min 测量 1 次。测量时间为上午 8:00 ~ 9:00 至次日 8:00 ~ 9:00,有效数据 > 85%。夜间收缩压 (systolic blood pressure, SBP) 下降百分率: $\Delta SBP = (dSBP - nSBP) / dSBP \times 100\%$; 夜间舒张压 (diastolic blood pressure, DBP) 下降百分率: $\Delta DBP = (dDBP - nDBP) / dDBP \times 100\%$ 。(2) 彩色多普勒超声诊断下肢动脉狭窄。采用荷兰飞利浦 IU22 彩色多普勒超声诊断仪。患者取仰卧位,大腿外展,外旋,膝关节微屈,线阵式高频探头 (> 5 MHz) 从腹股沟区开始检测,扫查股浅动脉和股深动脉,从大腿下内侧到膝部。腘动脉检测取俯

卧位,检查胫前动脉、胫后动脉及足背动脉时取坐位。双侧对比,由近心段依次向远段检查。

下肢动脉狭窄诊断标准:狭窄段动脉内血流充盈缺损,呈镶嵌样,狭窄段收缩期最大血流速度增高,舒张早期反向血流消失 (狭窄);阻塞部位动脉腔内无血流信号,远端动脉内可检出收缩期血流流速降低的单相波形 (闭塞)。

1.2.3 检测血生化指标 总胆固醇 (total cholesterol, TC)、低密度脂蛋白胆固醇 (low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、血肌酐 (serum creatinine, SCr)、糖化血红蛋白 (glycosylated hemoglobin A1c, HbA1c) 等均由自动生化分析仪测定。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 16.0 软件对数据进行统计分析。计量资料用均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,两组比较采用 *t* 检验。计数资料用百分率表示,组间比较用 χ^2 检验。logistic 回归分析下肢动脉狭窄的相关危险因素。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者一般资料比较

两组患者性别、年龄、SCr、TC、HbA1c 等差异无统计学意义 (*P* > 0.05)。相比维生素 D3 水平正常组,维生素 D3 缺乏组患者的 LDL-C 水平高,高脂血症和外周动脉硬化发病率高,差异具有统计学意义 (*P* < 0.05; 表 1)。

2.2 两组患者动态血压比较

两组患者的 SBP、 ΔSBP 和 ΔDBP 差异无统计学意义 (*P* > 0.05)。相比维生素 D3 水平正常组,维生素 D3 缺乏组患者 DBP 更低,脉压更大,差异具有统计学意义 (*P* < 0.05; 表 2)。

2.3 下肢动脉狭窄危险因素的 logistic 回归分析

以有无下肢动脉狭窄为自变量,进行 logistic 回归分析,回归方程为:下肢动脉狭窄 = $-5.502 + 0.33 \times$ 舒张压 + $0.895 \times$ LDL-C - $0.069 \times$ 25(OH)D3,结果表明下肢动脉狭窄与 25(OH)D3 和 DBP 水平负相关,而与 LDL-C 水平正相关。

3 讨论

动脉硬化是动脉的一种非炎症性病变,可使动脉管壁增厚、变硬、失去弹性、管腔狭窄。动脉硬化随着年龄增长而出现,高血压、高脂血症、抽烟、肥胖、糖尿病、紧张状态、高龄等是其重要的危险因素^[4]。近年研究表明维生素 D 缺乏与其也密切相关。

表 1 两组患者一般资料比较
Table 1 Comparison of baseline data between two groups

Item	Normal group(<i>n</i> = 48)	Low level group(<i>n</i> = 118)	<i>t</i> / χ^2	<i>P</i> value
Age(years, $\bar{x} \pm s$)	85.9 $\pm$ 5.0	85.4 $\pm$ 4.9	0.568	0.570
Gender(male/female)	30/18	87/31	2.068	0.150
DM[<i>n</i> (%)]	24(50.0)	59(50.0)	0.000	1.000
Hyperlipemia[<i>n</i> (%)]	21(43.8)	74(62.7)	3.972	0.046
CHD[<i>n</i> (%)]	18(37.5)	37(31.4)	0.581	0.446
CVD[<i>n</i> (%)]	6(12.5)	27(22.9)	2.309	0.129
HbA1c(% , $\bar{x} \pm s$)	5.92 $\pm$ 0.80	6.03 $\pm$ 0.91	0.710	0.479
SCr(μ mol/L, $\bar{x} \pm s$)	85.21 $\pm$ 22.06	87.37 $\pm$ 19.45	1.250	0.330
TC(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	4.04 $\pm$ 0.96	4.21 $\pm$ 0.84	1.239	0.267
LDL-C(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	2.19 $\pm$ 0.75	2.51 $\pm$ 0.63	1.810	0.048
LVEF(% , $\bar{x} \pm s$)	65.49 $\pm$ 5.76	63.59 $\pm$ 7.43	1.238	0.267
PAS[<i>n</i> (%)]	20(41.7)	66(55.9)	1.604	0.044

DM: diabetes mellitus; CHD: coronary heart disease; CVD: cerebrovascular disease; HbA1c: glycosylated hemoglobin A1c; SCr: serum creatinine; TC: total cholesterol; LDL-C: low-density lipoprotein cholesterol; LVEF: left ventricular ejection fraction; PAS: peripheral arterial sclerosis

表 2 两组患者动态血压比较
Table 2 Comparison of ambulatory blood pressure between two groups ($\bar{x} \pm s$)

Item	Normal group(<i>n</i> = 48)	Low level group(<i>n</i> = 118)	<i>t</i> / χ^2	<i>P</i> value
SBP(mmHg)	127.37 $\pm$ 14.21	131.24 $\pm$ 10.64	1.31	0.130
DBP(mmHg)	66.30 $\pm$ 8.52	63.20 $\pm$ 8.31	1.93	0.049
Pulse pressure(mmHg)	60.44 $\pm$ 10.02	67.81 $\pm$ 9.68	2.26	0.040
Δ SBP(%)	1.62 $\pm$ 9.26	1.96 $\pm$ 14.39	0.15	0.880
Δ DBP(%)	5.01 $\pm$ 10.54	3.80 $\pm$ 11.19	0.63	0.530

SBP: systolic blood pressure; DBP: diastolic blood pressure. 1 mmHg = 0.133 kPa

表 3 Logistic 回归分析下肢动脉狭窄的危险因素
Table 3 Logistic regression analysis of risk factors of lower extremity arterial stenosis

Risk factor	Wald	OR	95% CI	<i>P</i> value
DBP	0.321	1.030	0.929 – 0.983	0.040
LDL-C	2.140	2.446	1.138 – 1.312	0.043
25(OH) D3	0.013	0.780	0.670 – 0.890	0.039

DBP: diastolic blood pressure; LDL-C: low-density lipoprotein cholesterol

维生素 D 主要来自阳光照射皮肤及饮食摄入,经两次羟化后形成 1 α ,25 – 二羟基维生素 D3,从而在体内发挥作用。老年人由于摄食量和户外活动减少,易缺乏维生素 D3。维生素 D3 缺乏不仅会导致骨质疏松,研究表明它还与高血压以及心脑血管疾病的发生密切相关^[5]。早在 1986 年,Young 等^[6]就报道了自发性高血压大鼠存在维生素 D 代谢障碍,血浆 1 α ,25 – 二羟基维生素 D3 水平显著降低。我国薛晶晶等^[7]也发现原发性高血压患者 1,25 – 二羟基维生素 D3 水平明显低于健康人群,是高血压的独立预测因素。

本研究结果表明,相比维生素 D3 水平正常患者,维生素 D3 缺乏患者高脂血症的发生率较高,LDL-C 水平更高,提示维生素 D 可能参与血脂代谢过程。一项以我国新疆哈萨克族人群为对象的研究

表明^[8],维生素 D3 缺乏的发病率高,可达 72.4%,女性则更加严重,多因素分析结果表明,性别、LDL-C 水平和臀围与血清 25(OH) D3 浓度呈明显相关性,LDL-C 水平每增加 1 mg/dl,血清 25(OH) D3 浓度就降低 1.0 ng/ml。一项西班牙研究表明,25(OH) D3 高水平与年龄小、户外活动时长超过 1 h 和他汀类药物治疗呈正相关;与总胆固醇和 LDL-C 水平呈负相关^[9]。

本研究从患者动态血压特点及下肢动脉狭窄两个角度研究维生素 D3 与外周动脉硬化的相关性。结果表明维生素 D3 水平与 DBP 降低及脉压增大有关,提示维生素 D3 可能参与高龄老年高血压患者的动脉硬化过程。叶静等^[10]发现血清 25(OH) D3 水平与动脉僵硬度和左室壁厚相关。一项针对我国中老年男性高血压患者的研究表明,血清 25(OH) D3 水

平与颈动脉斑块独立相关 ($OR = 0.972$; $95\% CI: 0.946 \sim 0.998$; $P = 0.032$), 且不论有无斑块, 血清 25(OH)D3 都是颈动脉内膜厚度 (intima-media thickness, IMT) 的独立保护因素^[11]。其机制可能是维生素 D 通过降低血压间接改善内皮功能, 并且抑制肾素-血管紧张素系统和 (或) 降低血管阻力以进一步改善内皮功能^[9,10]。补充维生素 D3 可使分化的间质多能干细胞变为促纤维化信号, 从而增加基质金属蛋白酶, 减少胶原沉积, 控制血管壁的重建^[12-14]。

下肢动脉狭窄是全身血管动脉硬化的表现之一, 可导致间歇跛行或下肢动脉缺血坏死。本研究结果表明, 下肢动脉狭窄与维生素 D3 水平和 DBP 水平呈负相关; 而与 LDL-C 水平呈正相关。这也提示维生素 D3 参与动脉硬化过程。本研究只是观察性研究, 在以后的工作中我们会进一步观察不伴有高血压的高龄患者维生素 D3 水平对血管的影响, 并研究维生素 D3 参与动脉硬化的可能机制。

综上所述, 高龄高血压患者血清维生素 D3 缺乏发生率高, 与下肢动脉狭窄有明显相关性, 可能是全身动脉粥样硬化的重要预测指标之一, 应结合其他危险因素进行干预。

【参考文献】

- [1] Forman JP, Curhan GC, Taylor EN. Plasma 25-hydroxy vitamin D levels and risk of incident hypertension among young women[J]. Hypertension, 2008, 52(5): 828-832. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.117630.
- [2] 朱瑶, 费锦萍. 老年高血压病患者颈动脉粥样硬化程度与血 25-羟维生素 D 水平的相关性[J]. 中国动脉硬化杂志, 2013, 21(12): 1139-1141.
Zhu Y, Fei JP. The correlation between carotid atherosclerosis and serum 25-hydroxyvitamin D levels in the elderly hypertensive patients[J]. Chin J Arterioscler, 2013, 21(12): 1139-1141.
- [3] 孙宁玲. 2004 年中国高血压防治指南修订版的解读[J]. 高血压杂志, 2005, 13(6): 378-379.
Sun NL. Interpretation of revised guidelines for hypertension control in China in 2004[J]. Chin J Hypertens, 2005, 13(6): 378-379.
- [4] 林铮, 谢燕玉, 吴晓鸿. 老年 2 型糖尿病患者外周动脉硬化与踝臂指数、趾臂指数的相关性[J]. 中国老年学杂志, 2016, 21(16): 5314-5315. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2016.21.044.
Lin Z, Xie YY, Wu XH. Correlation between peripheral arteriosclerosis and ankle brachial index and toe arm index in elderly patients with type 2 diabetes mellitus[J]. Chin J Gerontol, 2016, 21(16): 5314-5315. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2016.21.044.
- [5] 张丽侠, 辛莹, 吴雪, 等. 老年糖尿病患者骨密度变化和骨代谢指标与胰岛素抵抗关系的初步探讨[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2014, 13(7): 494-497. DOI: 10.3724/SP.J.1264.2014.000114.
Zhang LX, Xin Y, Wu X, et al. Correlation of bone density and metabolism with insulin resistance in aged diabetic patients[J]. Chin J Mult Organ Dis Elderly, 2014, 13(7): 494-497. DOI: 10.3724/SP.J.1264.2014.000114.
- [6] Young EW, Patel SR, Hsu CH. Plasma 1,25(OH)2D3 response to parathyroid hormone, cyclic asenosine monophosphate, and phosphorus depletion in the spontaneously hypertensive rat[J]. J Lab Clin Med, 1986, 108(6): 562-566.
- [7] 薛晶晶, 闫文凤, 杨志明. 原发性高血压患者血清活性维生素 D 和炎症因子水平及其相关性[J]. 中国基层医药, 2016, 23(5): 705-707. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1008-6706.2016.05.017.
Xue JJ, Yan WF, Yang ZM. The relationship of serum vitamin D3 level and inflammatory factor in primary hypertensive patients[J]. Chin J Primary Med Pharm, 2016, 23(5): 705-707. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1008-6706.2016.05.017.
- [8] Zhang MC, Li HX, Liu HM, et al. Serum vitamin D is low and inversely associated with LDL cholesterol in the Kazak ethnic population; a cross-sectional study[J]. Med Sci Monit, 2014, 20: 1274-1283. DOI: 10.12659/MSM.890930.
- [9] Cutillas-Marco E, Prosper AF, Grant WB, et al. Vitamin D status and hypercholesterolemia in Spanish general population[J]. Dermato-Endocrinology, 2013, 5(3): 358-362. DOI: 10.4161/derm.27497.
- [10] 叶静, 赵丽娜, 常晶, 等. 老年高血压患者 25 羟维生素 D 水平与动脉僵硬度和左心室肥厚的关系[J]. 中华老年医学杂志, 2014, 33(6): 588-590. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-9026.2014.06.005.
Ye J, Zhao LN, Chang J, et al. Association of serum 25-hydroxyvitamin D levels with arterial stiffness and left ventricular hypertrophy in elderly hypertension patients[J]. Chin J Geriatr, 2014, 33(6): 588-590. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-9026.2014.06.005.
- [11] Hao Y, Ma X, Luo Y, et al. Additional role of serum 25-hydroxyvitamin D3 levels in atherosclerosis in Chinese middle-aged and elderly men[J]. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2014, 41(3): 174-179. DOI: 10.1111/1440-1681.12200.
- [12] Pilz S, Tomaschitz A, Drechsler C, et al. Parathyroid hormone level is associated with mortality and cardiovascular events in patients undergoing coronary angiography[J]. Eur Heart J, 2010, 31(13): 1591-1598. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq109.
- [13] Artaza JN, Norris KC. Vitamin D reduces the expression of collagen and key profibrotic factors by inducing an antifibrotic phenotype in mesenchymal multipotent cells[J]. J Endocrinol, 2009, 200(2): 207-221. DOI: 10.1677/JOE-08-0241.
- [14] 秦建华, 王莉. 维生素 D 缺乏和心血管疾病危险因素关系的研究进展[J]. 中华临床医师杂志 (电子版), 2016, 10(2): 279-283. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2016.02.028.
Qin JH, Wang L. Research progress on the relationship of vitamin D deficiency and risk factors of cardiovascular diseases[J]. Chin J Clinicians (Electron Ed), 2016, 10(2): 279-283. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2016.02.028.

(编辑: 王彩霞)