·临床研究·

慢性心力衰竭患者血清25-羟维生素D3水平检测及其意义

熊伟平[1],黄高忠[2*]
([1]上海交通大学医学院附属同仁医院心血管内科,上海 200051;[2]上海交通大学附属第六人民医院特需医疗科,上海 200233)

【摘 要】 **目的** 探讨血清25-羟维生素D3[25(OH)D3]与慢性心力衰竭严重程度的相关性,评估其对心力衰竭患者的临床意义。**方法** 选取2015年12月至2016年5月期间上海交通大学医学院附属同仁医院心血管内科收治的符合《2014中国心力衰竭诊断和治疗指南》诊断标准的患者152例,其中男性78例,女性74例,年龄(72.7±12.7)岁。根据美国纽约心脏病协会(NYHY)心功能分级分为NYHAⅠ级组(A组)44例、NYHAⅡ级组(B组)51例和NYHAⅢ~Ⅳ级组(C组)57例。通过检测患者血清25(OH)D3和其他生化指标水平,分析三组患者之间的差异以及25(OH)D3和慢性心力衰竭严重程度的相关性。根据数据类型分别采用t检验、方差分析、LSD法或χ^2检验比较组间差异。线性回归分析25(OH)D3和心力衰竭相关因素的关系。**结果** 三组患者脑钠肽(BNP)、左室射血分数(LVEF)、血红蛋白(Hb)水平差异有统计学意义($P<0.05$)。A,B,C组患者25(OH)D3水平分别为(22.53±8.17),(18.13±6.69),(14.55±6.09)ng/ml,差异有统计学意义($P<0.05$)。LSD法结果表明,A组患者25(OH)D3水平显著高于B组和C组患者,差异有统计学意义($P<0.05$)。线性相关分析结果提示,25(OH)D3水平与BNP、年龄呈负相关($P=0.000$,$P=0.002$),与LVEF呈正相关($P=0.000$)。**结论** 血清25(OH)D3水平与慢性心力衰竭严重程度负相关,补充维生素D是否有助于改善症状和预后则需大规模的研究进一步证实。

【关键词】 25-羟维生素D3;心力衰竭;左室射血分数;脑钠肽
【中图分类号】 R541 【文献标志码】 A 【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2017.11.193

Detection of serum 25-hydroxy vitamin D3 level in patients with chronic heart failure and its significance

XIONG Wei-Ping[1], HUANG Gao-Zhong[2*]
([1]Department of Cardiology, Tongren Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200051, China; [2]Department of VIP Service, the Sixth People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200233, China)

【**Abstract**】 **Objective** To investigate the correlation of serum level of 25-hydroxy vitamin D3 (25(OH)D3) with the severity of heart failure, and evaluate its clinical value. **Methods** A total of 152 patients who met the diagnostic criteria of 2014 Chinese Heart Failure Diagnosis and Treatment Guidelines were recruited in this study. They were 78 males and 74 females, at an age of (72.7±12.7) years, and according to the results of the New York Heart Association (NYHA) Functional Classification, they were assigned into NYHA-Ⅰ group (group A, $n=44$), NYHA-Ⅱ group (group B, $n=51$) and NYHA-Ⅲ-Ⅳ group (group C, $n=57$). After serum 25(OH)D3 level and other biochemical indices were detected, the differences in the 3 groups and the correlations of the serum 25(OH)D3 level with the severity of chronic heart failure were analyzed. All the data were analyzed by SPSS statistics 19.0, and Student's t test, analysis of variance, least significant difference (LSD) test and Chi-square test were adopted for intergroup comparison. Linear regression analysis was employed to analyze the correlation of the 25(OH)D3 level with heart failure. **Results** There were significant differences in brain natriuretic peptide (BNP), left ventricular ejection fraction (LVEF) and hemoglobin (Hb) in the 3 groups ($P<0.05$). The 25(OH)D3 level was (22.53±8.17), (18.13±6.69) and (14.55±6.09) ng/ml respectively in the groups A, B and C, and significant difference was seen among them ($P<0.05$). The results of LSD test showed that the level of 25(OH)D3 was significantly higher in group A than in group B and group C ($P<0.05$). The linear regression correlation analysis indicated that the level was negatively correlated with BNP and age ($P=0.000$, $P=0.002$), but positively with LVEF ($P=0.000$). **Conclusion** 25(OH)D3 level is negatively correlated with the severity of chronic heart failure. But whether vitamin D supplementation is beneficial to alleviating symptoms and improving prognosis needs further large-scale study.

【**Key words**】 25-hydroxyvitamin D3; heart failure; left ventricular ejection fraction; brain natriuretic peptide

Corresponding author: *Huang Gao-Zhong*, *E-mail*: *huanggaozhong@medmail.com.cn*

收稿日期:2017-06-12;**修回日期**:2017-07-14
通信作者:黄高忠,E-mail:huanggaozhong@medmail.com.cn

随着国家整体生活水平和医疗服务质量的改善,中国人群的平均寿命在逐渐增高,老龄人口比例上升使得心血管病患病率持续上升。《2015中国心血管病报告》中指出目前心力衰竭是重要的心血管病,患者平均年龄66岁,男性占54.5%[1]。慢性心力衰竭不是单纯的血流动力学功能降低,而是自行进展、不断恶化的疾病。在疾病进展过程中,心肌病理性重构和神经内分泌系统过度激活发挥主要作用。动物研究结果表明,敲除实验小鼠维生素D受体基因,小鼠血浆血管紧张素Ⅱ水平高出普通小鼠2.5倍,同时野生型小鼠补充维生素D则肾素分泌减少[2]。血清25-羟维生素D3[25-hydroxy vitamin D3,25(OH)D3]是维生素D在血液循环中存在的主要形式,其浓度稳定,目前被认为是一种反映体内维生素D水平的理想和有效指标,本研究探讨了慢性心力衰竭患者血清25(OH)D3水平及其检测意义。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取2015年12月至2016年5月期间上海交通大学医学院附属同仁医院心血管内科收治的符合《2014中国心力衰竭诊断和治疗指南》诊断标准的患者152例,其中男性78例,女性74例,年龄(72.7±12.7)岁。患者器质性心脏病史5~30年,心力衰竭病史6个月~10年。根据美国纽约心脏病协会(New York Heart Association,NYHY)心功能分级分为NYHAⅠ级组(A组)44例、NYHAⅡ级组(B组)51例和NYHAⅢ~Ⅳ级组(C组)57例。排除标准如下。(1)服用普通维生素D每日超过400 IU,近3个月服用过可能影响血清维生素D水平药物者。(2)低体温、休克者。(3)病史、实验室检查、超声心动图提示:①代谢功能障碍者(包括甲状腺功能亢进、甲状腺功能减退、甲状旁腺疾病、痛风等);②严重脑血管病者(出血性及缺血性);③肝功能异常者:实验室检查提示丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase,ALT)和(或)门冬氨酸氨基转移酶≥正常上限的2倍,碱性磷酸酶≥正常上限的2倍,肝硬化等;④肾功能异常者:实验室检查提示血肌酐(serum creatinine,SCr)≥150 μmol/L或1.7 mg/dl,尿常规中尿蛋白>2(+),镜下和(或)肉眼血尿(尿中红细胞>3个/HP),慢性肾小球肾炎,急慢性肾功能衰竭;⑤近期急性损伤、感染、结核及风湿性炎症者;⑥妊娠期妇女;⑦恶性肿瘤:包括呼吸系统、消化系统、神经系统、血液系统、骨骼系统、结缔组织等恶性肿瘤。⑧骨质疏松症患者。本研究已经医院伦理委员会批准(G2015-003-01)。

1.2 25(OH)D3的测定

入院后嘱患者空腹12 h,于次日清晨6:00时留取静脉血液标本3 ml,置于含有0.2 ml肝素钠的抗凝管中,标本用罗氏分析系统测定,25(OH)D3检测试剂盒(Roche Diagnostics Gmb H,德国)最低检测浓度为4 ng/ml。血清25(OH)D3水平划分根据《维生素D与成年人骨骼健康应用指南(2014年标准版)》标准:≤20 ng/ml为缺乏;21~29 ng/ml为不足;≥30 ng/ml为充足[3]。

1.3 其他测量指标

所有入选对象均登记年龄、性别、身高、体质量、病史、入院时间、吸烟和饮酒史。空腹12 h后采静脉血,当天采集当天化验,包括ALT、SCr、空腹血糖(fasting blood glucose, FBG)、甘油三酯(triglycerides,TG)、总胆固醇(total cholesterol,TC)、高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol,HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol,LDL-C)、糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin,HbA1c)、血红蛋白(hemoglobin,Hb)、脑钠肽(brain natriuretic peptide,BNP)。单平面法计算左室射血分数(left ventricular ejection fraction,LVEF)。

1.4 统计学处理

采用SPSS 19.0统计软件对数据进行分析。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,多组比较采用方差分析(组间两两比较采用LSD法)。计数资料用百分率表示,组间比较用χ^2检验。血清25(OH)D3与心力衰竭相关因素的关系采用线性回归分析。$P<0.05$为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 患者基线资料比较

三组患者BNP、LVEF、Hb水平差异有统计学意义($P<0.05$)。年龄、ALT、SCr、HbA1c、TG、TC、HDL-C、LDL-C、体质量(符合正态分布)、高血压、糖尿病、冠心病史等方面差异无统计学意义($P>0.05$;表1)。

2.2 三组患者25(OH)D3水平比较

A,B,C三组患者25(OH)D3水平分别为(22.53±8.17),(18.13±6.69),(14.55±6.09)ng/ml,差异有统计学意义($P<0.05$)。进一步用LSD法进行两两比较,结果表明,A组患者25(OH)D3水平

显著高于 B 组和 C 组患者，差异有统计学意义（表 2）。

2.3 25(OH)D3 水平与心力衰竭相关因素的相关分析

以 25(OH)D3 水平为因变量，以年龄、体质量、LVEF、ALT、SCr、HbA1c、TG、TC、HDL-C、LDL-C、BNP 等为自变量，进行线性相关分析，结果提示 25(OH)D3水平与 BNP、年龄呈负相关（$P=0.000$，$P=0.002$），与 LVEF 呈正相关（$P=0.000$），具体结果见图 1。

3 讨 论

越来越多的研究显示维生素 D 受体在人体内广泛分布，除脑、肝脏、肾脏、骨、甲状旁腺以及各种

表 1 三组患者基线资料比较

Table 1 Comparison of baseline data among three groups

Item	Group A($n=44$)	Group B($n=51$)	Group C($n=57$)	t/χ^2	P value
Age(years,$\bar{x}\pm s$)	62.8 ± 10.4	74.3 ± 11.4	78.9 ± 10.7	28.026	0.454
ALT(U/L,$\bar{x}\pm s$)	31.55 ± 19.42	27.43 ± 15.55	31.65 ± 29.56	0.569	0.195
SCr (μmol/L,$\bar{x}\pm s$)	66.86 ± 22.32	87.32 ± 40.16	86.22 ± 50.72	3.748	0.168
BNP(pg/ml,$\bar{x}\pm s$)	73.49 ± 93.47	157.65 ± 150.33	417.57 ± 419.95	22.389	0.000
HbA1c(%,$\bar{x}\pm s$)	4.86 ± 2.82	5.75 ± 2.42	5.34 ± 2.92	1.271	0.125
TC(mmol/L,$\bar{x}\pm s$)	1.55 ± 1.01	1.51 ± 1.05	1.06 ± 0.74	4.437	0.289
TG(mmol/L,$\bar{x}\pm s$)	4.17 ± 1.54	3.32 ± 1.32	3.13 ± 1.64	6.731	0.316
LDL-C(mmol/L,$\bar{x}\pm s$)	2.80 ± 1.07	1.97 ± 1.01	1.88 ± 1.23	9.761	0.401
HDL-C(mmol/L,$\bar{x}\pm s$)	1.19 ± 0.35	1.06 ± 0.40	0.93 ± 0.48	4.926	0.173
Hypertension[n(%)]	25(56.8)	37(72.5)	37(64.9)	1.284	0.052
Diabetes mellitus[n(%)]	14(31.8)	17(33.3)	21(36.8)	3.492	0.128
Body mass(kg,$\bar{x}\pm s$)	67.64 ± 6.97	64.86 ± 6.36	64.12 ± 7.05	3.544	0.842
Coronary heart disease[n(%)]	21(47.7)	29(56.9)	32(56.1)	2.346	0.390
LVEF(%,$\bar{x}\pm s$)	61.11 ± 4.17	62.06 ± 4.89	41.13 ± 8.18	177.930	0.002
Hb(g/L,$\bar{x}\pm s$)	120.16 ± 35.39	121.04 ± 15.62	106.23 ± 36.76	2.775	0.015

ALT: alanine aminotransferase; SCr: serum creatinine; BNP: brain natriuretic peptide; HbA1c: glycosylated hemoglobin; TC: total cholesterol; TG: triglycerides; LDL-C: low-density lipoprotein cholesterol; HDL-C: high-density lipoprotein cholesterol; LVEF: left ventricular ejection fraction; Hb: hemoglobin

表 2 三组患者 25(OH)D3 水平比较

Table 2 Comparison of 25(OH)D3 levels among three groups

Group	Group	Mean difference	Sig.	95% *CI*
A	B	4.40 416	0.002	1.5810 – 7.2273
	C	7.98 301	0.000	5.2296 – 10.7364
B	A	–4.40 416	0.002	–7.2273 – –1.5810
	C	3.57 884	0.008	0.9342 – 6.2235
C	A	–7.98 301	0.000	–10.7364 – –5.2296
	B	–3.57 884	0.008	–6.2235 – –0.9342

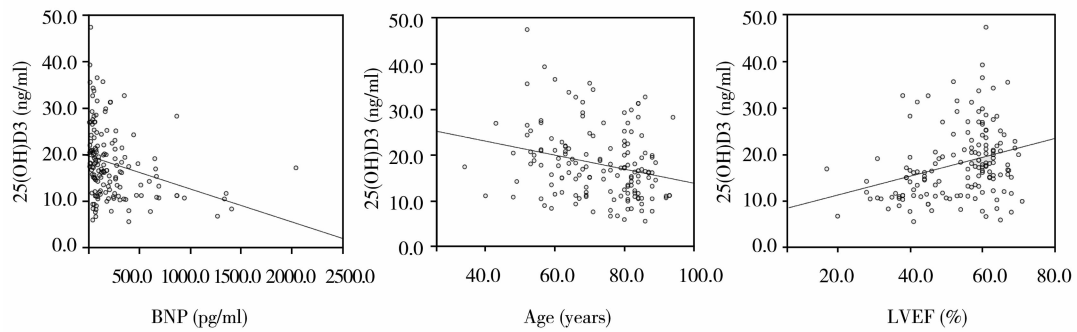


图 1 25(OH)D3 与 BNP、年龄和 LVEF 的关系

Figure 1 Relationship of 25(OH)D3 with BNP, age and LVEF

BNP: brain natriuretic peptide; LVEF: left ventricular ejection fraction

免疫细胞外,在心脏也广泛存在,包括心脏血管平滑肌、内皮细胞和心肌细胞。1,25-羟维生素D3在靶细胞与维生素D受体结合后形成激素-受体复合物,该复合物可作用于靶基因的特定DNA序列,从而调节结构基因的表达。研究显示,敲除实验大鼠体内维生素D受体基因,大鼠心肌的收缩和舒张速率增快,给野生型大鼠喂食骨化三醇后,细胞膜维生素D受体介导的快速非基因效应可使肌丝收缩减慢、舒张增快[4]。

研究表明心血管病患者维生素D缺乏很普遍[5]。维生素D通过肾素-血管紧张素(renin-angiotensin system,RAS)系统影响甲状旁腺、以及血管平滑肌细胞的钙盐沉积等参与心血管病的发展[6,7]。低水平25(OH)D3可通过两个主要途径导致心肌重塑不良。首先,维生素D缺乏可干扰细胞内钙离子转运,导致细胞内钙超载而导致心肌细胞功能障碍。此外,维生素D缺乏还可导致心肌肥大、间质炎症和纤维化。因此,维生素D缺乏可能通过加速心肌重塑进程而导致心肌损伤迅速进展为心力衰竭[8]。

血液中25(OH)D3水平高也与白细胞介素-10(interleukin 10,IL-10)浓度高相关[9],研究证实每天补充50 μg维生素D连续9个月能提高IL-10浓度,并抑制肿瘤坏死因子α在心力衰竭患者中的表达[10]。动物实验中维生素D可抑制肾素基因转录,负性调节RAS系统。敲除维生素D受体基因的小鼠,肾素mRNA表达水平比野生型小鼠高3倍,血管紧张素Ⅱ水平高2.5倍。给予野生型小鼠1,25-羟维生素D3合成抑制物后肾素表达水平上调,而给予1,25-羟维生素D3则肾素表达水平降低[2]。给予小鼠骨化三醇后肾素、血管紧张素原mRNA的表达可降低[11]。缺血性心肌病导致的心力衰竭患者口服维生素D3后,血清25(OH)D3水平显著增高,BNP水平明显下降,心脏射血功能大幅提高,3个月内再入院率明显降低[12]。维生素D可通过降低血压间接改善内皮功能,并抑制RAS系统和(或)降低血管阻力。此外,补充维生素D3还可使分化的间质多能干细胞转变为促纤维化信号,从而增加基质金属蛋白酶的产生,减少胶原沉积,控制心肌重构[13]。老年慢性心力衰竭患者连续6个月补充维生素D可显著改善患者的LVEF[14,15]。

本研究从患者LVEF及BNP两个角度研究维生素D与慢性心力衰竭的相关性。研究结果表明,随着NYHA级别增高,患者血清25(OH)D3水平呈下降趋势,并具有显著性,提示血清25(OH)D3水平与慢性心力衰竭严重程度负相关。此研究中NYHA Ⅲ~Ⅳ级患者维生素D缺乏显著,此类患者常规补充维生素D是否有助于改善症状和预后则需大规模的研究进一步证实。本研究不足之处是入组病例数相对较少,且时间跨度较长,因季节的光照因素,同一患者体内维生素D水平在不同季节可能有差异,因此不同季节入组的研究对象可能使研究结果有偏移。

本研究只是观察性研究,并未有补充维生素D对于慢性心力衰竭进展的影像学资料。在以后的工作中我们会进一步观察慢性心力衰竭患者补充维生素D后对慢性心力衰竭进展的影响,并研究维生素D3参与慢性心力衰竭进展的可能机制。

【参考文献】

[1] 陈伟伟. 中国心血管病报告2015[J]. 中华医学信息导报, 2016, 31(12):11.
Chen WW. Chinese cardiovascular disease report 2015[J]. Chin Med News, 2016, 31(12):11.

[2] Pan L, Xie Y, Black TA, *et al*. An Abd-B class HOX. PBX recognition sequence is required for expression from the mouse Ren-1c gene[J]. J Biol Chem, 2001, 276(35): 32489-32494. DOI:10.1074/jbc.M011541200.

[3] 廖祥鹏, 张增利, 张红红, 等. 维生素D与成年人骨骼健康应用指南(2014年简化版)[J]. 中国骨质疏松杂志, 2014, 20(6): 718-722. DOI: 10.3969/j.issn.1006-7108.2014.09.002.
Liao XP, Zhang ZL, Zhang HH, *et al*. Application guideline for vitamin D and bone health in adult Chinese (2014 Starter Ed)[J]. Chin J Osteoporos, 2014, 20(6): 718-722. DOI: 10.3969/j.issn.1006-7108.2014.09.002.

[4] Shane E, Mancini D, Aaronson K, *et al*. Bone mass, vitamin D deficiency, and hyperparathyroidism in congestive heart failure[J]. Am J Med, 1997, 103(3):197-207.

[5] Brannon PM, Yetley EA, Bailey RL, *et al*. Summary of round-table discussion on vitamin D research needs[J]. Am J Clin Nutr, 2008, 88(2): S587-S592.

[6] Gupta GK, Agrawal T, DelCore MG, *et al*. Vitamin D deficiency induces cardiac hypertrophy and inflammation in epicardial adipose tissue in hypercholesterolemic swine[J]. Exp Mol Pathol, 2012, 93(1): 82-90. DOI: 10.1016/j.yexmp.2012.04.006.

[7] Zittermann A, Gummert JF, Brgermann J. The role of vitamin D in dyslipidemia and cardiovascular disease[J]. Curr Pharm Des, 2011, 17(9): 933-942.

[8] Witte KK, Rowena B, Gierula J, *et al*. Effects of vitamin D on cardiac function in patients with chronic HF: The VINDICATE Study[J]. J Am Coll Cardiol, 2016, 67(22): 2593-2603. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.03.508.

[9] Zittermann A, Dembinski J, Stehle P. Low vitamin D status is associated with low cord blood levels of the immunosuppressive cytokine interleukin-10 [J]. Pediatr Allergy Immunol, 2004, 15(3): 242-246. DOI: 10.1111/j.1399-3038.2004.00140.x.

[10] Schleithoff SS, Zittermann A, Tenderich G, *et al*. Vitamin D supplementation improves cytokine profiles in patients with congestive heart failure: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial[J]. Am J Clin Nutr, 2006, 83(4): 754 – 759.

[11] Panda DK, Miao D, Tremblay ML, *et al*. Targeted ablation of the 25-hydroxy vitamin D 1 alpha-hydroxylase enzyme: evidence for skeletal, reproductive, and immune dysfunction[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2001, 98(13): 7498 – 7503. DOI: 10.1073/pnas.131029498.

[12] 曲军, 王真, 宋洪波, 等. 补充维生素 D3 对缺血性心力衰竭患者心功能的临床作用[J]. 中外医学研究, 2015, 13(12): 3 – 5. DOI: 10.14033/j.cnki.cfmr.2015.12.002.
Qu J, Wang Z, Song HB, *et al*. The clinical effect of vitamin D3 supplementation on cardiac function in patients with ischemic heart failure[J]. Chin Foreign Med Res, 2015, 13(12): 3 – 5. DOI: 10.14033/j.cnki.cfmr.2015.12.002.

[13] 邢云利, 孙颖, 黄蔚, 等. 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[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2017, 16(8): 561 – 564. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2017.08.132.
Xing YL, Sun Y, Huang W, *et al*. Correlation analysis of serum vitamin D3 and peripheral arteriosclerosis in elderly patients with hypertension[J]. Chin J Mul Organ Dis Elderly, 2017, 16(8): 561 – 564. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2017.08.132.

[14] Dalbeni A, Scaturro G, Degan M, *et al*. Effects of six months of vitamin D supplementation in patients with heart failure: a randomized double-blind controlled trial[J]. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2014, 24(8): 861 – 868. DOI: 10.1016/j.numecd.2014.02.015.

[15] Kraus MS, Rassnick KM, Wakshlag JJ, *et al*. Relation of vitamin D status to congestive heart failure and cardiovascular events in dogs[J]. J Vet Intern Med, 2014, 28(1): 109 – 115. DOI: 10.1111/jvim.12239.

（编辑：王彩霞）

·消　息·

《中华老年多器官疾病杂志》调整文末参考文献著录格式

自 2017 年 1 月起，我刊调整录用稿件的文末参考文献著录格式：(1)中文参考文献采用中英文双语著录，中文在前，英文在后；(2)参考文献如有“数字对象唯一标识符(DOI)”编码，应著录，列于末尾。

示例：

[1] Williamson JD, Supiano MA, Applegate WB, *et al*. Intensive *vs* standard blood pressure control and cardiovascular disease outcomes in adults aged ≥75 years: a randomized clinical trial[J]. JAMA, 2016, 315(24): 2673 – 2682. DOI: 10.1001/jama.2016.7050.

[2] 李葳, 邓雅丽, 卓琳, 等. 阿司匹林对于心血管疾病一级预防的效果及安全性的系统综述及 meta 分析[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2016, 15(12): 896 – 901. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2016.12.215.
Li W, Deng YL, Zhuo L, *et al*. Effect and safety of aspirin for primary prevention of cardiovascular diseases: a systematic review and meta analysis[J]. Chin J Mult Organ Dis Elderly, 2016, 15(12): 896 – 901. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2016.12.215.

地址：100853　北京市复兴路 28 号，《中华老年多器官疾病杂志》编辑部
电话：010 – 66936756
网址：www.mode301.cn
E-mail：zhlndqg@mode301.cn