

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2022.05.010

❖ 临床研究 ❖

心力衰竭患者 25-羟基维生素 D3 缺乏与血管内皮功能异常及动脉粥样硬化程度的相关性分析

黄文霞, 李海涛, 黄玉冰, 廖旺

(海南省人民医院·海南医学院附属海南医院心血管内科, 海南 海口 570311)

【摘要】目的: 分析心力衰竭患者 25-羟基维生素 D3 [25(OH)D3] 缺乏与血管内皮功能异常及动脉粥样硬化程度的相关性。**方法:** 根据入院时 25(OH)D3 水平将 80 例心力衰竭患者分为 25(OH)D3 缺乏组 ($n=48$) 和非 25(OH)D3 缺乏组 ($n=32$)。以反应性充血指数 (RHI) 作为血管内皮功能评估指标, 取颈动脉内膜中膜厚度 (IMT) 作为动脉粥样硬化程度的评估指标。对比两组 RHI、IMT 水平, 采用 Pearson 分析 25(OH)D3 与 RHI、IMT 的相关性。采用多元逐步回归分析模型研究影响心力衰竭患者 RHI、IMT 值的危险因素。**结果:** 25(OH)D3 缺乏组 RHI 低于非 25(OH)D3 缺乏组, IMT 高于非 25(OH)D3 缺乏组 ($P<0.05$)。25(OH)D3 与 RHI 呈正相关关系 ($r=0.595, P<0.001$), 与 IMT 呈负相关关系 ($r=-0.423, P<0.001$)。总胆固醇 (TC) 及 25(OH)D3 是心力衰竭患者 RHI 的影响因素; 高密度脂蛋白 (HDL-C) 及 25(OH)D3 是心力衰竭患者 IMT 的影响因素。**结论:** 25(OH)D3 缺乏是血管内皮功能异常及动脉粥样硬化程度的独立危险因素, 及时监测心力衰竭患者 25(OH)D3 水平有利于改善其临床预后转归。

【关键词】 心力衰竭; 25-羟基维生素 D3; 血管内皮功能异常; 动脉粥样硬化程度; 反应性充血指数; 颈动脉内膜中膜厚度

【中图分类号】 R720.597 **【文献标志码】** A

Correlation analysis of 25-hydroxyvitamin D3 deficiency with vascular endothelial dysfunction and atherosclerosis degree in patients with heart failure

HUANG Wen-xia, LI Hai-tao, HUANG Yu-bing, LIAO Wang

(Department of Cardiovascular Medicine, Hainan People's Hospital, Hainan Hospital Affiliated to Hainan Medical College, Haikou 570311, Hainan, China)

【Abstract】Objective: To analyze the correlation between 25-hydroxyvitamin D3 [25(OH)D3] deficiency and vascular endothelial dysfunction and atherosclerosis degree in patients with heart failure. **Methods:** A total of 80 patients with heart failure were divided into 25(OH)D3 deficient group ($n=48$) and non-25(OH)D3 deficient group ($n=32$) according to the level of 25(OH)D3 at admission. Reactivity hyperemia index (RHI) was used as the evaluation index of vascular endothelial function, and carotid intima-media thickness (IMT) was used as the evaluation index of atherosclerosis. The levels of RHI and IMT were compared between the two groups, and the correlation between 25(OH)D3 and RHI and IMT was analyzed by Pearson. Multiple step-up regression analysis model was used to study the risk factors affecting RHI and IMT values in patients with heart failure. **Results:** RHI of 25(OH)D3 deficiency group was lower than that of non-25(OH)D3 deficiency group, IMT was higher than that of non-25(OH)D3 deficiency group ($P<0.05$). 25(OH)D3 was positively correlated with RHI ($r=0.595, P<0.001$) and negatively correlated with IMT ($r=-0.423, P<0.001$). TC and 25(OH)D3 were the influencing factors of RHI in patients with heart failure. Hdl-c and 25(OH)D3 were influencing factors of IMT in patients with heart failure. **Conclusion:** 25(OH)D3 deficiency in patients is an independent risk factor for vascular endothelial dysfunction and atherosclerosis, and timely monitoring of 25(OH)D3 level in patients with heart failure can improve their clinical prognosis.

【Key words】 Heart failure; 25-hydroxyvitamin D3 [25(OH)D3]; Vascular endothelial dysfunction; Atherosclerosis degree; Reactivity hyperemia index (RHI); intima-media thickness (IMT)

心力衰竭是指由于心脏的收缩功能和(或)舒张功能发生障碍, 导致静脉系统血液淤积, 动脉系统

基金项目: 海南省自然科学基金项目(814319)

作者简介: 黄文霞 (1985-), 女, 硕士, 主治医师。E-mail: xiamihuangwenxia@126.com

通讯作者: 廖旺, 博士。E-mail: xiamihuangwenxia@126.com

血液灌注不足,从而引起的心脏循环障碍症候群,是心脏疾病的终末阶段^[1]。动脉粥样硬化是由于脂肪、血栓、结缔组织和碳酸钙等在血管内沉积所造成的一种血管异常状态,可导致动脉壁增厚变硬、血管腔狭窄,是冠心病的重要病理基础^[2]。而血管内皮功能异常也是动脉硬化发展为多种心血管事件的关键原因^[3]。随着心力衰竭发病机制和临床诊治相关研究的不断深入,心力衰竭与血管内皮功能异常及动脉粥样硬化的密切相关性已得到证实。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,参与多种心血管疾病的发生发展^[4],其中以高血压^[5]、慢性阻塞性肺疾病^[6]和冠心病^[7]等报道较多,但其与心力衰竭病理过程和预后转归的关系仍未明确。25(OH)D₃ 还影响肾素血管紧张素醛固酮系统活性,可调节内皮功能^[8]。本研究拟探讨 25(OH)D₃ 与血管内皮功能异常及动脉粥样硬化程度的相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2017 年 2 月至 2020 年 2 月海南省人民医院收治的 80 例心力衰竭患者作为研究对象。所有患者中,男性 46 例,女性 34 例;年龄 34~72 岁,平均(56.46±8.76)岁;美国纽约心脏病协会(New York Heart Association, NYHA)心功能分级^[9]: I 级 23 例, II 级 19 例, III 级 24 例, IV 级 14 例。根据入院时 25(OH)D₃ 水平分为 25(OH)D₃ 缺乏组 [25(OH)D₃ < 15 ng/mL, n = 48] 和非 25(OH)D₃ 缺乏组 [25(OH)D₃ ≥ 15 ng/mL, n = 32]。25(OH)D₃ 缺乏组中,男性 25 例,女性 23 例;年龄 35~70 岁,平均(56.71±8.45)岁;NYHA 心功能分级: I 级 15 例, II 级 11 例, III 级 14 例, IV 级 8 例。非 25(OH)D₃ 缺乏组中,男性 15 例,女性 17 例;年龄 36~72 岁,平均(56.84±8.43)岁;NYHA 心功能分级: I 级 8 例, II 级 8 例, III 级 10 例, IV 级 6 例。两组一般资料比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。纳入标准:(1)符合心力衰竭的诊疗标准^[10]; (2)临床资料完整且自愿签署知情同意书;排除标准:(1)合并恶性肿瘤者;(2)合并精神疾病、痴呆和意识障碍等无法配合研究者;(3)合并代谢功能障碍,包括甲状腺功能异常、甲状旁腺疾病、通风等;(4)合并严重脑血管疾病者;(5)合并肝、肾功能异常者;(6)合并急性损伤、急慢性感染性疾病者。

1.2 检测方法

(1)25(OH)D₃ 检测:入选对象于住院次日空

腹抽取肘静脉血 5 mL,静置 30 min 后离心 (3 000 rpm, 15 min) 取上清液。酶联免疫吸附测定 (ELISA) 法检测 25(OH)D₃ 水平,试剂盒购自南京森贝伽生物科技有限公司。检测步骤:样本混入标准液中,37℃温箱孵育 2 h;反复 3 次洗涤液冲洗;加一抗工作液 100 μL,37℃温箱孵育 1 h;反复冲洗 3 次,拍干。加入辣根过氧化物酶标记链霉亲和素工作液 100 μL;37℃温箱孵育 0.5 h,洗涤液冲洗 3 次,拍干;每孔加底物工作液 100 μL,避光 37℃温箱孵育 15 min;加终止液 100 μL;测定光密度 (optical density, OD) 值,以 OD 值为纵坐标,标准品为横坐标绘制标准线,计算血清 25(OH)D₃ 水平。将 25(OH)D₃ < 15 ng/mL 定义为缺乏^[11]。(2)血管内皮功能检测:嘱患者检查前 24 h 停止使用血管活性药物、他汀类药物、阿司匹林等,静卧 20 min 后开始检查。检测仪器为以色列 Itamar Medical 公司生产的 Endo-PAT2000 内皮功能检测仪。患者取仰卧位,固定 PAT 探头后,嘱患者手指插入探头内,充气。随后将手指拿出,使探针悬空,在手指根部放置定位环。将袖带束于另一侧肘上 2 cm 处, PAT 基线稳定 5 min 后开始充气。检测袖臂带充气前与放气后的 PAT 信号比率,即可得出反应性充血指数 (reactive hyperemia index, RHI)。正常情况下 RHI > 1.67,内皮功能障碍时 RHI ≤ 1.67^[12]。RHI 值越高,血管内皮功能越好。

1.3 观察指标

(1)动脉粥样硬化程度:颈动脉超声检测采用美国 Philips 公司生产的 HP5500 型超声心动图仪,配备 7~13 MHz 的探头。患者取仰卧位,暴露检查部位。分别从双侧颈总动脉、颈动脉分叉处及颈内动脉起始部及颈内动脉的近侧壁和远侧壁进行纵向和横向扫描、图像采集及处理。检测内容包括颈动脉内膜中膜厚度 (intima-media thickness, IMT) 的测定及对粥样斑块的探测。动脉粥样硬化诊断标准^[13]: IMT ≥ 1 mm 或存在动脉斑块 (超声表现为局部隆起、增厚并向腔内突出,一般厚度在 1.2 mm 以上,回声均匀并显著增强,回声后方伴有声影;软斑表现为回声与内中膜相近,后方并无声影;混合性斑块表现为以上两种回声均存在)。颈动脉粥样硬化程度判别标准:取左右两侧颈总动脉内中膜厚度的平均值作为研究对象最终的 IMT 值,并将其作为评价动脉粥样硬化的指标, IMT ≥ 1.2 mm 为粥样硬化斑块。(2)危险因素的纳入:本研究纳入的危险因素包括年龄、性别、NYHA、身体质量指数 (BMI)。同时记录患者实验室检查结果,包括总胆固醇 (TC)、甘油三酯 (TG)、高密度脂蛋白 (HDL-C)、低

密度脂蛋白(LDL-C)/载脂蛋白 B(ApoB)、空腹血糖、24 h 尿蛋白定量、血肌酐(Scr)等。

1.4 统计学分析

采用 SPSS22.0 软件进行统计分析。计数资料以 $[n(\%)]$ 表示,组间比较采用 χ^2 检验;计量资料采用 $(\bar{x} \pm s)$ 描述,组间比较行 t 检验;采用多元逐步回归分析模型研究影响心力衰竭患者 RHI、IMT 值的危险因素;采用 Pearson 相关性分析,并绘制散点图。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组 RHI、IMT 对比

25(OH)D3 缺乏组 RHI 低于非 25(OH)D3 缺乏组,IMT 则高于非 25(OH)D3 缺乏组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组 RHI 和 IMT 对比($\bar{x} \pm s$)

组别	RHI(%)	IMT(mm)
25(OH)D3 缺乏组($n=48$)	1.36 \pm 0.32	1.18 \pm 0.43
非 25(OH)D3 缺乏组($n=32$)	1.89 \pm 0.41	0.97 \pm 0.28
t 值	6.478	2.437
P 值	<0.001	0.017

2.2 25(OH)D3 与 RHI 相关性分析

25(OH)D3 与 RHI 呈正相关关系($r = 0.595$, $P < 0.001$),与 IMT 呈负相关关系($r = -0.423$, $P < 0.001$)。见图 1。

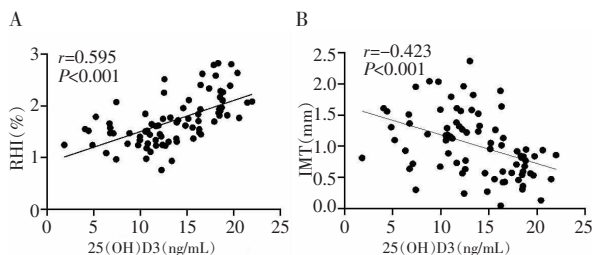


图 1 25(OH)D3 与 RHI 和 IMT 的相关性分析

A. 25(OH)D3 与 RHI 相关性分析散点; B. 25(OH)D3 与 IMT 相关性分析散点图。

2.3 单因素分析心力衰竭患者内皮功能障碍及动脉粥样硬化的影响因素

年龄、性别、TG、空腹血糖、24 h 尿蛋白定量、Scr 与心力衰竭患者内皮功能障碍无关($P > 0.05$), NYHY、TC、HDL-C、LDL-C/ApoB、25(OH)D3 可能是影响心力衰竭患者内皮功能障碍的因素($P < 0.05$)。年龄、性别、NYHY、TG、LDL-C/ApoB、24h 尿蛋白定量与心力衰竭患者动脉粥样硬化无关($P > 0.05$), TC、HDL-C、空腹血糖、Scr、25(OH)D3 是影响心力衰竭患者动脉粥样硬化的单因素($P <$

0.05)。见表 2 及表 3。

表 2 影响心力衰竭患者内皮功能的单因素分析 $[\bar{x} \pm s, n(\%)]$

因素	内皮功能障碍($n=42$)	无内皮功能障碍($n=38$)	χ^2/t 值	P 值
性别			0.148	0.700
男	25 (59.52)	21 (55.26)		
女	17 (40.48)	17 (44.74)		
年龄(岁)	59.79 \pm 8.49	58.34 \pm 8.21	0.775	0.441
NYHY			15.811	0.001
I 级	5 (11.90)	18 (47.37)		
II 级	9 (21.43)	10 (26.32)		
III 级	18 (42.86)	6 (15.79)		
IV 级	10 (23.81)	4 (10.53)		
BMI(kg/m^2)	24.76 \pm 5.16	24.02 \pm 5.23	0.636	0.526
TC(mmol/L)	6.17 \pm 1.43	4.85 \pm 1.36	4.220	<0.001
TG(mmol/L)	1.76 \pm 0.21	1.68 \pm 0.24	1.59	0.116
HDL-C(mmol/L)	1.75 \pm 0.49	1.46 \pm 0.58	2.423	0.018
LDL-C/ApoB	2.96 \pm 0.73	1.06 \pm 0.41	14.147	<0.001
空腹血糖(mmol/L)	5.21 \pm 0.36	5.38 \pm 0.44	1.899	0.061
24 h 尿蛋白定量(mg/24 h)	120.47 \pm 17.68	121.86 \pm 17.57	0.378	0.707
Scr($\mu\text{mol}/\text{L}$)	123.56 \pm 15.32	125.68 \pm 15.74	0.610	0.544
25(OH)D3(ng/mL)	13.47 \pm 1.85	17.26 \pm 1.79	9.292	<0.001

表 3 影响心力衰竭患者动脉粥样硬化的单因素分析 $[\bar{x} \pm s, n(\%)]$

因素	动脉粥样硬化($n=49$)	无动脉粥样硬化($n=31$)	χ^2/t 值	P 值
性别			1.020	0.313
男	26 (53.06)	20 (64.52)		
女	23 (46.94)	11 (35.48)		
年龄(岁)	58.47 \pm 8.58	58.63 \pm 8.51	0.082	0.935
NYHY			6.988	0.072
I 级	15 (30.61)	8 (25.81)		
II 级	7 (14.29)	12 (38.71)		
III 级	16 (32.65)	8 (25.81)		
IV 级	11 (22.45)	3 (9.68)		
BMI(kg/m^2)	24.59 \pm 5.63	24.78 \pm 5.74	0.146	0.884
TC(mmol/L)	6.95 \pm 1.51	4.71 \pm 1.17	7.027	<0.001
TG(mmol/L)	1.61 \pm 0.32	1.69 \pm 0.34	1.063	0.291
HDL-C(mmol/L)	1.94 \pm 0.31	1.55 \pm 0.29	5.619	<0.001
LDL-C/ApoB	2.15 \pm 0.67	2.32 \pm 0.74	1.062	0.292
空腹血糖(mmol/L)	6.79 \pm 0.21	6.05 \pm 0.34	12.051	<0.001
24 h 尿蛋白定量(mg/24 h)	121.59 \pm 16.87	121.74 \pm 16.47	0.039	0.969
Scr($\mu\text{mol}/\text{L}$)	128.39 \pm 14.75	119.36 \pm 13.51	2.550	0.013
25(OH)D3(ng/mL)	13.15 \pm 1.94	17.58 \pm 1.63	10.566	<0.001

2.4 多因素分析心力衰竭患者内皮功能的影响因素及心力衰竭患者内皮功能的影响因素

TC 及 25(OH)D3 是心力衰竭患者 RHI 的影响因素($P < 0.05$)。HDL-C 及 25(OH)D3 是心力衰竭患者 IMT 的影响因素($P < 0.05$)。见表 4 及表 5。

表 4 心力衰竭患者 RHI 的影响因素多元线性逐步回归分析

因素	β 值	SE 值	Wald χ^2 值	P 值	OR 值	95% CI
NYHY	1.489	0.898	0.951	0.874	6.091	0.926 ~ 2.174
TC	1.069	0.041	12.985	0.017	9.508	9.714 ~ 16.698
HDL-C	1.625	0.716	1.811	0.641	16.276	0.352 ~ 6.184
LDL-C/ApoB	1.474	0.997	0.862	0.498	13.255	0.748 ~ 8.465
25(OH)D3	0.741	0.056	10.691	0.026	13.075	4.187 ~ 18.475
常数	-1.694	0.876	13.617	0.000	0.523	-

表 5 心力衰竭患者 IMT 的影响因素多元线性逐步回归分析

因素	β 值	SE 值	Wald χ^2 值	P 值	OR 值	95% CI
TC	1.594	0.729	3.461	0.461	6.495	0.416 ~ 19.546
HDL-C	0.257	0.034	15.597	0.001	0.859	3.348 ~ 9.644
空腹血糖	1.346	0.996	2.594	0.337	0.978	0.315 ~ 15.915
SCr	1.284	0.345	1.261	0.328	0.764	0.439 ~ 16.351
25(OH)D3	0.431	0.016	11.295	<0.001	0.778	4.243 ~ 10.365
常数	-0.489	0.032	16.519	<0.001	9.375	-

3 讨论

维生素 D 类固醇衍生物属脂溶性维生素,为环戊烷多氢菲类化合物。动脉粥样硬化是心力衰竭发生的关键原因,而血管内皮功能损伤是动脉粥样硬化的首要临床表征。25(OH)D3 是维生素 D 在人体内主要的表现形式,具有广泛的生理作用,25(OH)D3 缺乏在心血管疾病患者中普遍存在^[14]。因此,揭示 25(OH)D3 缺乏与血管内皮功能异常及动脉粥样硬化病变程度的相关性及其潜在的机制可为心力衰竭的临床诊治提供新的靶点。

本研究通过 Pearson 分析显示,25(OH)D3 水平与 RHI 呈正相关,与 IMT 呈负相关($P < 0.05$)。脂质浸润、内膜损伤、炎症反应、氧化应激、细胞外基质降解及血管壁重构等,均与内皮功能损伤密切相关。25(OH)D3 可能通过以下几个方面影响内皮功能:(1)25(OH)D3 在靶细胞与维生素受体结合后,可产生对靶基因的特定 DNA 序列发挥作用的特定复合物,进而调节结构基因的表达^[15]。(2)25(OH)D3 可抑制平滑肌增殖,进而影响内皮细胞和平滑肌细胞功能。25(OH)D3 缺乏则可刺激血管平滑肌细胞增殖,并促进其向内膜迁移,降低血管张力的调节功能^[16]。(3)血管病变患者体内往往存在炎症介质与细胞因子动态平衡的失调,而 25(OH)D3 可通过调节 CD3⁺/CD4⁺T 细胞、淋巴细胞和单核细胞/巨噬细胞分化,释放炎症细胞因子来介导血管炎症,进而改善内皮功能^[17]。当 25(OH)D3 不足时,机体对炎症反应抑制效率降低,内皮功能损伤将更为显

著。(4)维生素 D 可影响血管内皮功能及血管平滑肌细胞的迁移、增殖、钙化等,进而可调节血管弹性,影响血管内皮功能^[18]。

而在本研究多因素分析中,25(OH)D3 均是影响血管内皮功能异常及动脉粥样硬化程度的独立危险因素($P < 0.05$),提示 25(OH)D3 可通过调节内皮功能,影响动脉粥样硬化进展,参与心力衰竭病程。成乐等^[19]认为,维生素 D 能通过维生素受体明显诱导内皮细胞一氧化氮(nitric oxide, NO)生成,25(OH)D3 参与动脉粥样硬化进程主要依赖其对 NO 水平的关系。因此,25(OH)D3 缺乏时可导致 NO 加速平滑肌增生和激活巨噬细胞与内皮细胞黏附,诱导泡沫细胞生成,促进血小板黏附与聚集,最终导致粥样硬化病变。吴丽美等^[20]发现血维生素 D 水平与颈动脉粥样硬化有关。而李太勇等^[21]通过 logistics 回归分析发现,在脑梗死患者中,低水平 25-(OH)D 水平是颈动脉粥样硬化斑块的独立危险因素。类似的,陈燕等^[22]发现血清 25-(OH)D3 水平在老年慢性心力衰竭患者中显著降低,认为其水平与患者病情严重程度以及近期发生心血管事件的发生存在紧密联系。

综上所述,心力衰竭患者 25(OH)D3 水平与 RHI 呈正相关关系,与 IMT 呈负相关。25(OH)D3 缺乏是影响血管内皮功能异常及动脉粥样硬化程度的独立危险因素,及时监测心力衰竭患者 25(OH)D3 水平有利于改善其临床预后转归。

参考文献

- [1] 张贤,齐祥,董忻悦,等.小肠细菌过度生长与慢性心力衰竭患者心功能的关系[J].江苏大学学报(医学版),2021,31(3):251-256,276.
- [2] Guo J, Lovegrove JA, Givens DI. 25(OH)D3-enriched or fortified foods are more efficient at tackling inadequate vitamin D status than vitamin D3[J]. Proc Nutr Soc, 2018, 77(3):282-291.
- [3] Rafique A, Rejnmark L, Heickendorff L, et al. 25(OH)D3 and 1,25(OH)2D3 inhibits TNF- α expression in human monocyte derived macrophages[J]. PLoS One, 2019, 14(4):215383.
- [4] Doruk AP, Kaya E. The Effect of Serum 25(OH)D3 Level on Breast Cancer-Related Lymphedema[J]. Lymphat Res Biol, 2020, 18(1):22-26.
- [5] 周茜,白洁.老年女性高血压患者血清 GPER,1-25(OH)2D3 水平与高血压的相关性研究[J].河北医科大学学报,2019,40(12):1469-1471.
- [6] 江雁琼,张艳玲,贺端明,等.肝素结合蛋白与 1,25-(OH)2D3 在慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者血清中的表达水平及临床意义[J].广州医学院学报,2016,44(2):18-21.

(下转第 629 页)