

阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患者血清 25-羟维生素 D 浓度与左心室肥厚的关系

李帅兵, 杨帆, 荆莉, 马娟, 贾亚丹, 董少英, 郑卫峰, 赵洛沙

(郑州大学第一附属医院心内科, 河南省郑州市 450052)

[关键词] 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征; 25-羟维生素 D; 左心室肥厚

[摘要] 目的 探讨在阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患者中 25-羟维生素 D 浓度与心脏结构异常的关系。方法 选择 2010 年 8 月至 2012 年 4 月住院的 337 例阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患者, 采用酶联免疫法测定血清 25-羟维生素 D 浓度, 超声心动图测量并计算左心室质量指数, 定义左心室质量指数 $\geq 125 \text{ g/m}^2$ (男)、 $\geq 120 \text{ g/m}^2$ (女) 为左心室肥厚。结果 (1) 与轻至中度阻塞性睡眠呼吸暂停综合征(5 次/小时 \leq 睡眠呼吸暂停低通气指数 < 30 次/小时, $n=111$) 组相比, 重度阻塞性睡眠呼吸暂停综合征组($n=226$) 的左心室质量指数、左心室肥厚的发生率、体质指数显著增加($P<0.01$), 血清 25-羟维生素 D 浓度明显降低。(2) 多元回归分析显示四分位数 25-羟维生素 D 浓度与左心室肥厚发生具有独立相关性(校正 OR = 4.11, 95% CI: 1.15 ~ 12.70, $P<0.01$), 在校正肥胖及其他危险因素后, 仍有相关性。另外, 血清 25-羟维生素 D 浓度与体质指数呈负相关。结论 血清 25-羟维生素 D 浓度降低提示重度阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患者发生左心室肥厚的可能性增加。

[中图分类号] R541

[文献标识码] A

Serum 25-Hydroxy Vitamin D Concentration is Positively Related to Left Ventricular Hypertrophy in Obstructive Sleep Apnea-hypopnea Syndrome Patients

LI Shuai-Bing, YANG Fan, JING Li, MA Juan, JIA Ya-Dan, DONG Shao-Ying, ZHENG Wei-Feng, and ZHAO Luo-Sha
(Department of Cardiology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan 450052, China)

[KEY WORDS] Obstructive Sleep Apnea-hypopnea Syndromes; 25-Hydroxy Vitamin D; Left Ventricular Hypertrophy

[ABSTRACT] **Aim** To investigate whether increased plasma levels of serum 25-hydroxy vitamin D [25(OH)VD] are associated with cardiac structural and functional abnormalities in obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome (OSAHS) patients. **Methods** We documented 337 consecutive patients with OSAHS. Left ventricular hypertrophy (LVH) [left ventricular mass index (LVMI) $\geq 125 \text{ g/m}^2$ in male, and LVMI $\geq 120 \text{ g/m}^2$ in female] was determined by echocardiography.

The serum 25-hydroxy vitamin D concentration was measured by using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) method. **Results** The LVMI, prevalence rate of LVH and body mass index (BMI) were higher in the subjects with severe OSAHS (apnoea-hypopnoea index $\geq 30/\text{h}$, LVH 75%, $n=226$) than in those with mild to moderate OSAHS (LVH 40%, $n=111$) ($P<0.01$), and serum 25(OH)VD levels were lower in the severe OSAHS groups. Although the serum 25(OH)VD level showed a negative correlation with BMI, the results of binary logistic regression analysis demonstrated that the quartile value of 25(OH)VD was an independent significant variable for the identification of LVH (adjusted OR in quartile = 4.11, 95% CI: 1.15-12.70, $P<0.01$), even after adjusting for obesity and other risk factors. **Conclusion** Decreased serum levels of 25(OH)VD do seem to reflect an increased likelihood of LVH in patients with severe OSAHS.

近年来试验表明, 25-羟维生素 D 除了影响骨骼外, 与心血管疾病也有关^[1]。实验研究证明, 在平滑肌、内皮细胞甚至心肌组织都存在维生素 D 受

体^[2,3]。另外一些观察研究、临床试验及 Meta 分析都表明, 补充 25-羟维生素 D [25-hydroxy vitamin D, 25(OH)VD] 可以减少心血管事件的发生^[4-6], 这一

[收稿日期] 2012-09-24

[作者简介] 李帅兵, 硕士研究生, 研究方向为冠心病与心力衰竭的诊断与治疗, E-mail 为 leeshuaiying@sina.cn。杨帆, 博士, 主治医师, 研究方向为心力衰竭的诊断与治疗。通讯作者赵洛沙, 主任医师, 教授, 博士研究生导师, 研究方向为冠心病、高血压与心力衰竭的诊断与治疗, E-mail 为 zls319@zzu.edu.cn。

定程度上说明,血清 25-羟维生素 D 有助于心脏结构与功能异常的发生。一些研究证明,阻塞性睡眠呼吸暂停综合征 (obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome, OSAHS) 的严重程度与左心室肥厚 (left ventricular hypertrophy, LVH) 或舒张功能不全有关^[7]; 另一方面,OSAHS 的严重程度会增加肥胖的发生率^[8],肥胖会减少维生素 D 的水平。但是,在 OSAHS 患者中,血清 25-羟维生素 D 水平与心脏结构及功能异常的关系还不清楚。本文初步探讨了血清 25-羟维生素 D 水平与 OSAHS 患者发生左心室肥厚的关系。

1 对象与方法

1.1 研究对象

收集郑州大学附属第一医院 2010 年 8 月至 2012 年 4 月住院的 337 例 OSAHS 患者,男性 188 例,女性 149 例,平均年龄 42 ± 12 岁,排除近期内有急性疾病、活动性慢性肝病、肾病、服用影响维生素 D 代谢的药物,以及以前被诊断或正治疗的心血管疾病,包括:缺血性心脏病、心脏瓣膜病、心肌病、心房颤动、左心室射血分数 $< 50\%$ 、脑血管疾病及肾功能不全等。所有入选患者均符合 OSAHS 诊断标准。

1.2 睡眠呼吸暂停的诊断

所有患者均行夜间多导睡眠监测,诊断标准^[9]:呼吸暂停低通气指数 (apnea-hypopnea index, AHI) > 5 次/小时且伴有临床症状定义为有睡眠呼吸暂停。根据美国睡眠医学学会分类标准^[10]进行严重程度分级。

1.3 心脏超声检查及左心室质量指数的测算

采用荷兰 Philip IE 33 型彩色多普勒超声心动图仪,探头频率为 3.5 MHz。患者左侧卧位,由我院心脏彩色超声室经验丰富的同一位医生在左心室长轴切面分别测量左心室舒张期末内径 (left ventricular end-diastolic diameter, LVEDd)、室间隔厚度 (interventricular septum thickness, IVST)、左心室后壁厚度 (left ventricular posterior wall thickness, LVPWT)。所有指标测 3 个心动周期,取平均值,按以下公式计算左心室质量 (LVM) 和左心室质量指数 (left ventricular mass index, LVMI)。 $LVM = 0.8 \times [1.04 \times (LVEDd + IVST + LVPWT)^3 - LVEDd^3] + 0.6$, $LVMI(g/m^2) = LVM / \text{体表面积}$ 。采用 2010 年中国高血压防治指南诊断标准: $LVMI \geq 125 g/m^2$ (男)、 $\geq 120 g/m^2$ (女) 来评价左心室肥厚。

1.4 标本收集以及 25-羟维生素 D 测定

清晨空腹取静脉血,采用酶联免疫吸附试验

(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA),试剂盒由英国 Immunodiagnostic Systems 公司提供,正常健康成人参考范围为 $30 \sim 60 \mu g/L$ 。其他生物化学指标由清晨空腹血标本统一送医院临床实验中心经全自动生物化学仪测定。

1.5 统计学分析

采用 SPSS 17.0 软件进行分析。结果采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,连续变量采用 Welch's t-test 检验,分类变量采用 χ^2 检验,二分类 Logistic 回归分析方法分析 25-羟维生素 D 与左心室肥厚的相关性。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 轻至中度 OSAHS 组与重度 OSAHS 组一般资料比较

根据 OSAHS 严重程度分为轻至中度 OSAHS 组 [$5 \text{ 次/小时} \leq AHI < 30 \text{ 次/小时}$ ($n = 111$)] 和重度 OSAHS 组 [$AHI \geq 30 \text{ 次/小时}$ ($n = 226$)]。与轻至中度 OSAHS 组相比,重度 OSAHS 组的血清 25-羟维生素 D 浓度明显降低;而 LVMI、左心室肥厚的发生率、体质指数 (body mass index, BMI) 显著增加;另外,高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein cholesterol, HDLC)、空腹血糖 (fasting plasma glucose, FPG) 也明显升高 (表 1)。

表 1. 轻至中度 OSAHS 组与重度 OSAHS 组基线资料的比较
Table 1. Baseline characters of mild to moderate OSAHS group and severe OSAHS group

项 目	轻至中度 OSAHS 组 ($n = 111$)	重度 OSAHS 组 ($n = 226$)	P 值
年龄 (岁)	41 ± 15	45 ± 12	0.15
男/女 (例)	85/26	176/50	0.36
未吸烟比例	60%	58%	0.37
BMI (kg/m^2)	25.6 ± 4.0	28.3 ± 5.0	< 0.01
AHI	19.3 ± 7.1	56.5 ± 22.0	< 0.01
收缩压 (mmHg)	126 ± 16	129 ± 16	0.07
舒张压 (mmHg)	75 ± 12	76 ± 10	0.29
总胆固醇 (mmol/L)	5.2 ± 0.9	5.3 ± 0.9	0.62
甘油三酯 (mmol/L)	1.6 ± 0.8	2.0 ± 1.3	0.13
HDLC (mmol/L)	3.2 ± 0.7	3.2 ± 0.7	0.76
LDLC (mmol/L)	2.70 ± 0.54	2.97 ± 0.87	0.03
FPG (mmol/L)	5.0 ± 1.0	5.4 ± 1.4	0.02
肌酐 ($\mu mol/L$)	61 ± 12	61 ± 12	0.88
25 (OH) VD ($\mu g/L$)	39.7 ± 19.8	36.6 ± 15.8	0.014
LVMI (g/m^2)	111.20 ± 11.27	131.17 ± 11.43	< 0.01
LVH 比例	43%	53%	0.01
服用降压药比例	27%	34%	0.15
服用降糖药比例	9%	12%	0.23
服用调脂药比例	2%	4%	0.39

2.2 Pearson 相关分析

AHI 与 LVMI($r = 0.14, P = 0.03$) 及 BMI($r = 0.49, P < 0.01$) 呈显著正相关, 而与血清 25-羟维生素 D 浓度($r = -0.05, P = 0.04$) 呈负相关(图 1)。血清 25-羟维生素 D 浓度与 LVMI($r = -0.23, P < 0.01$) 及 BMI($r = -0.22, P < 0.01$) 呈负相关(图 2)。另我们还发现, 与左心室非肥厚组相比, 左心室肥厚组患者血清 25-羟维生素 D 浓度明显降低, 校正年龄、性别、吸烟情况、AHI、BMI、甘油三酯、HDLc、低密度脂蛋白胆固醇(LDLC)、空腹血糖、血肌酐、用药情况后, 仍显著降低。

2.3 多因素分析

根据血清 25-羟维生素 D 浓度的四分位数分为

4 组: Q1 组(< 26.17 nmol/L, 85 例)、Q2 组($26.17 \sim 32.75$ nmol/L, 84 例)、Q3 组($32.75 \sim 42.93$ nmol/L, 87 例)、Q4 组(> 42.93 nmol/L, 81 例)(表 2), 以左心室肥厚的发生率为因变量, 模型 1 校正 BMI, 模型 2 校正年龄, 模型 3 校正年龄、性别、吸烟情况、AHI、总胆固醇、甘油三酯、HDLc、LDLC、空腹血糖、血肌酐、用药情况, 模型 4 校正 BMI 以及模型 3 中的影响因素, 分别进行多因素 Logistic 回归分析, 结果显示血清 25-羟维生素 D 浓度与左心室肥厚发生具有独立相关性(校正 OR = 4.11, 95% CI: 1.15 ~ 12.70, $P < 0.01$), 在校正肥胖及其他危险因素后, 仍有相关性。

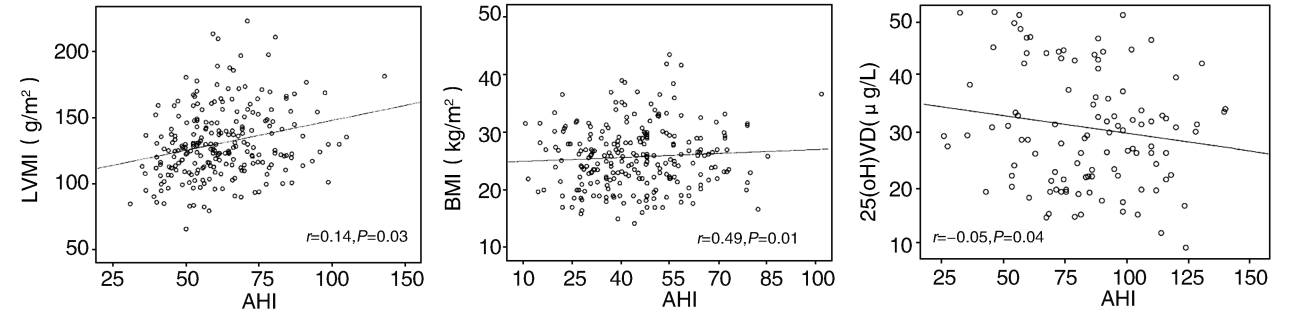


图 1. AHI 与 LVMI、BMI、血清 25 (OH) VD 浓度相关性分析
Figure 1. Correlationship between AHI and LVMI, BMI, serum 25 (OH) VD level

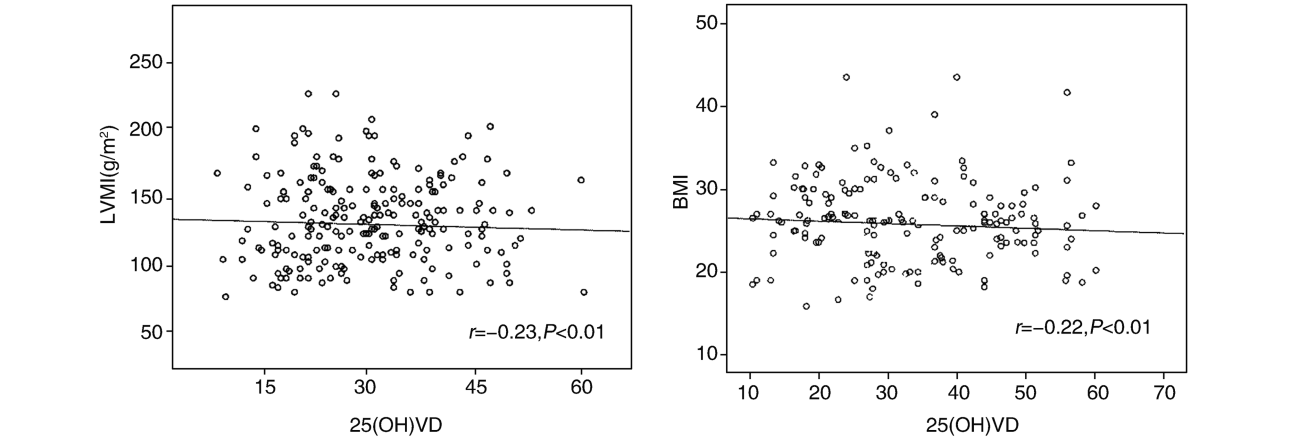


图 2. 25 (OH) VD 与 LVMI、BMI 相关性分析
Figure 2. Correlationship between serum 25 (OH) VD level and LVMI, BMI

表 2. 血清 25 (OH) VD 浓度与左心室肥厚发生率的 Logistic 回归分析

分 组	未校正 OR (95% CI)	模型 1 校正 OR (95% CI)	模型 2 校正 OR (95% CI)	模型 3 校正 OR (95% CI)	模型 4 校正 OR (95% CI)
Q4	—	—	—	—	—
Q3	1.26 (0.53 ~ 3.00)	1.54 (0.62 ~ 3.80)	1.01 (0.41 ~ 2.74)	1.08 (0.37 ~ 3.11)	1.12 (0.38 ~ 3.28)
Q2	2.26 (0.97 ~ 5.27)	3.07 (1.25 ~ 7.55)	1.31 (0.52 ~ 3.33)	1.56 (0.53 ~ 4.57)	1.59 (0.54 ~ 4.67)
Q1	2.67 (1.15 ~ 6.17)	3.37 (1.40 ~ 8.12)	1.91 (0.79 ~ 4.61)	1.58 (0.52 ~ 4.82)	1.66 (0.54 ~ 5.16)

3 讨论

本研究结果提示,血清 25-羟维生素 D 浓度与 OSAHS 患者左心室肥厚发生具有独立负相关,表明 25-羟维生素 D 的缺乏会增加左心室肥厚的发生,即使在校正肥胖及其他危险因素后,仍有相关性。

有大量证据表明,血清 25-羟维生素 D 在心血管疾病的发生中起着重要作用。在 1 739 人参加的 Framingham Offspring Study 研究证明,在校正多种影响因素后,发生心血管疾病的危险增加 62%。心肌细胞存在 25-羟维生素 D 受体^[2,3]。多个实验室研究结果也显示活性维生素 D 可抑制心肌细胞肥大和增生^[11,12]。活性维生素 D 复合物帕立骨化醇可以扩大动物心室的舒张期松弛,减少舒张期末压力及心肌 mRNA 和心房钠尿肽水平,同时可削弱盐敏感 Dahl 鼠的左心室肥厚的发生^[13-16]。维生素 D 已成为肾素-血管紧张素系统的调节剂^[17]。另外,几个小型研究结果显示,补充多种形式的维生素 D 可以改善维生素 D 缺乏^[18]和心力衰竭^[19]患者的细胞因子水平。

在本研究中,简单相关分析表明,血清 25-羟维生素 D 浓度与 LVMI ($r = -0.23, P < 0.01$) 及 BMI ($r = -0.22, P < 0.01$) 呈负相关。然而,与轻至中度 OSAHS 组相比,重度 OSAHS 组的 LVMI、左心室肥厚的发生率显著升高。多因素 Logistic 回归分析结果显示,血清 25-羟维生素 D 浓度与左心室肥厚发生具有显著相关性,在校正肥胖及其他危险因素后,相关性仍然存在。在校正 BMI 的模型 1 中,与未校正任何影响因素时相比,血清 25-羟维生素 D 浓度降低使左心室肥厚发生的危险显著增加。因此,即使 OSAHS 的严重程度会增加肥胖的发生率^[8],进而肥胖会降低血清 25-羟维生素 D 浓度,但是,血清 25-羟维生素 D 浓度降低仍然可以反映重度 OSAHS 患者发生左心室肥厚的可能性。

综上所述,随着 OSAHS 患者病情程度的增加,左心室肥厚发生的可能性也显著增加,同时 BMI 增加,而 BMI 增加可降低血清 25-羟维生素 D 浓度。但是即使存在肥胖这个混杂因素,血清 25-羟维生素 D 浓度仍然可以反映重度 OSAHS 患者发生左心室肥厚的可能性。适当补充维生素 D 可以在一定程度上预防心室肥厚的发生。血清 25-羟维生素 D 浓度是否可以作为预测未来发生心血管事件的生物标志物,还需要大规模多中心随机的前瞻性对照研究证明。

[参考文献]

- [1] 朱学创, 李利华, 尹雪艳. 维生素 D 和高血压发病的研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2010, 18(12): 1 001-003.
- [2] Holick MF. Vitamin D deficiency[J]. N Engl J Med, 2007, 357(3): 266-281.
- [3] Levin A, Djurdjev O, Thompson C, et al. Canadian randomized trial of hemoglobin aintenance to prevent or delay left ventricular mass growth in patients with CKD[J]. Am J Kidney Dis, 2005, 46(5): 799-811.
- [4] Autier P, Gandini S. Vitamin D supplementation and total mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Arch Intern Med, 2007, 167(16): 1 730-737.
- [5] Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease[J]. Circulation, 2008, 117(4): 503-511.
- [6] 周春蕾, 陆凤翔, 苗登顺. 1,25 二羟维生素 D3 的心血管系统保护作用研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2007, 15(3): 236-238.
- [7] Arias MA, Garcia-Rio F, Alonso-Fernandez A, et al. Obstructive sleep apnea syndrome affects left ventricular diastolic function: effects of nasal continuous positive airway pressure in men[J]. Circulation, 2005, 112(3): 375-383.
- [8] Alam I, Lewis K, Stephens JW, et al. Obesity, metabolic syndrome and sleep apnoea: all pro-inflammatory states[J]. Obes Rev, 2007, 8(2): 119-127.
- [9] Tsara V, Amfilochiou A, Papagrigorakis MJ, et al. Guidelines for diagnosis and treatment of sleep-related breathing disorders in adults and children[J]. Hippokratia, 2009, 13(4): 187-191.
- [10] Morgenthaler TI, Lee-Chiong T, Alessi C, et al. Practice parameters for the clinical evaluation and treatment of circadian rhythm sleep disorders: an american academy of sleep medicine report[J]. Sleep, 2007, 30(11): 1 445-459.
- [11] Kong J, Kim GH, Wei M, et al. Therapeutic effects of vitamin D analogs on cardiac hypertrophy in spontaneously hypertensive rats[J]. Am J Pathol, 2010, 177(2): 622-631.
- [12] Xiang W, Kong J, Chen S, et al. Cardiac hypertrophy in vitamin D receptor knockout mice: role of the systemic and cardiac renin-angiotensin systems[J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2005, 288(1): 125-132.
- [13] Bodyak N, Ayus JC, Achinger S, et al. Activated vitamin D attenuates left ventricular abnormalities induced by dietary sodium in Dahl salt-sensitive animals[J]. Proc Natl Acad Sci, 2007, 104(43): 16 810-815.

(下转第 181 页)

(上接第 172 页)

- [14] Bae S, Yalamarti B, Ke Q, et al. Preventing progression of cardiac hypertrophy and development of heart failure by paricalcitol therapy in rats[J]. Cardiovasc Res, 2011, 91(4): 632-639.
- [15] Przybylski R, McCune S, Hollis B, et al. Vitamin D deficiency in the spontaneously hypertensive heart failure (SHHF) prone rat [J]. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2010, 20(9): 641-646.
- [16] Tishkoff DX, Nibbelink KA, Holmberg KH, et al. Functional vitamin D receptor (VDR) in the t-tubules of cardiac myocytes: VDR knockout cardiomyocyte contractility [J]. Endocrinology, 2008, 149(2): 558-564.
- [17] Li YC, Kong J, Wei M, et al. 1,25-Dihydroxy vitamin D

(3) is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system [J]. J Clin Invest, 2002, 110(2): 229-238.

- [18] Timms PM, Mannan N, Hitman GA, et al. Circulating MMP-9, vitamin D and variation in the TIMP-1 response with VDR genotype: mechanisms for inflammatory damage in chronic disorders[J]. Qjm, 2002, 95(12): 787-796.
- [19] 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.

(此文编辑 曾学清)