

男性维生素 D 水平与血浆致动脉硬化指数关系的研究

王莹^{1,2}, 贾海英³, 司少艳², 刘俊丽², 孙丽丽³, 宋淑军^{1,2}

(1. 安徽医科大学解放军第 306 临床学院, 2. 解放军第 306 医院特种医学实验研究中心,

3. 解放军第 306 医院体检中心, 北京市 100101)

[关键词] 男性; 维生素 D 缺乏; 25-羟维生素 D; 血浆致动脉硬化指数; 动脉粥样硬化

[摘要] **目的** 探讨男性维生素 D 水平与血浆致动脉硬化指数之间的关系。**方法** 选取 2013 年 1 月至 2013 年 12 月期间在解放军第 306 医院体检中心体检的男性 934 例, 留取空腹静脉血, 测定血清 25-羟维生素 D 的水平; 检测血清甘油三酯及高密度脂蛋白胆固醇, 计算血浆致动脉硬化指数。分析 25-羟维生素 D 水平与血浆致动脉硬化指数之间的关系。**结果** 受试者 25-羟维生素 D 水平为 53.23 ± 21.59 nmol/L, 血浆致动脉硬化指数水平为 0.10 ± 0.30 , 两者呈明显的负相关 ($r = -0.10, P < 0.01$)。维生素 D 缺乏组的血浆致动脉硬化指数明显高于维生素 D 正常组 (0.13 ± 0.30 比 $0.08 \pm 0.29, P < 0.05$)。血浆致动脉硬化指数异常组 25-羟维生素 D 水平较血浆致动脉硬化指数正常组明显降低 (51.35 ± 21.06 nmol/L 比 54.66 ± 21.90 nmol/L, $P < 0.05$)。**结论** 男性维生素 D 水平与血浆致动脉硬化指数关系密切。因此, 维持人体正常维生素 D 水平可能对预防动脉粥样硬化及相关疾病具有一定意义。

[中图分类号] R591.4

[文献标识码] A

The Connection Between Vitamin D Level and Atherogenic Index of Plasma in Male

WANG Ying^{1,2}, JIA Hai-Ying³, SI Shao-Yan², LIU Jun-Li², SUN Li-Li³, and SONG Shu-Jun^{1,2}

(1. The 306th Clinical College of PLA, Anhui Medical University, 2. Center for Special Medicine and Experimental Research, 306th Hospital of PLA, 3. Center for Physical Examination, 306th Hospital of PLA, Beijing 100101, China)

[KEY WORDS] Male; Vitamin D Deficiency; 25-Hydroxy Vitamin D; Atherogenic Index of Plasma; Atherosclerosis

[ABSTRACT] **Aim** The aim of this study is to explore the correlation between serum vitamin D level and atherogenic index of plasma (AIP) in male. **Methods** From January to December in 2013, male 934 cases were selected in physical examination center of the 306th hospital of PLA. Fasting venous blood was collected from cases. Serum 25-hydroxy vitamin D [25(OH)D] level was determined. Serum triglyceride and high density lipoprotein cholesterol were detected, and AIP was calculated. The relationship between 25(OH)D and AIP was analyzed. **Results** The average level of 25(OH)D and AIP in entire subjects were 52.23 ± 21.59 nmol/L and 0.10 ± 0.30 respectively. There was a negative correlation between the level of 25(OH)D and AIP ($r = -0.10, P < 0.01$). The value of AIP was significantly higher in vitamin D deficient group than that in vitamin D normal group (0.13 ± 0.30 vs $0.08 \pm 0.29, P < 0.05$). The serum 25(OH)D concentration in the AIP abnormal group was significantly lower than that in the AIP normal group (51.35 ± 21.06 nmol/L vs 54.66 ± 21.90 nmol/L, $P < 0.05$). **Conclusions** The serum vitamin D level is closely related to the AIP in male. Thereby, maintaining the body's normal level of vitamin D may have benefits on the prevention of the atherosclerosis and atherosclerosis related diseases.

维生素 D 是一种体内不可或缺的脂溶性维生素, 它的来源主要是通过皮肤合成、食物吸收及药物补充等。它的经典作用是调节钙磷代谢, 促进骨的发育。此外, 近年来大量研究发现维生素 D 还与

肿瘤、糖尿病、胰岛素抵抗、高血压、代谢综合征、动脉粥样硬化等有密切的关系^[1]。血浆致动脉硬化指数 (atherogenic index of plasma, AIP) 是甘油三酯 (triglyceride, TG) 和高密度脂蛋白胆固醇 (high den-

[收稿日期] 2015-01-04

[修回日期] 2015-03-19

[作者简介] 王莹, 硕士研究生, 研究方向为维生素 D 缺乏与临床疾病, E-mail 为 807167441@qq.com。贾海英, 硕士, 主治医师, 研究方向为心脑血管疾病预防, E-mail 为 1270802646@qq.com。通讯作者宋淑军, 博士, 主任医师, 研究方向为老年性疾病防治, E-mail 为 shuj80@126.com。

sity lipoprotein cholesterol, HDLC) 比值的对数转换 ($\log[\text{TG}/\text{HDLC}]$) 值, AIP 能够在一定程度上反映人体动脉硬化及相关性疾病。然而, 目前国内外关于维生素 D 与 AIP 之间相关性的报道甚少, 因此本研究通过分析男性维生素 D 水平与 AIP 相关性及其不同 25-羟维生素 D [25-hydroxy vitamin D, 25(OH)D] 水平 AIP 值的变化, 以期了解维生素 D 水平与动脉粥样硬化及相关疾病的关系。

1 资料和方法

1.1 研究对象

选取 2013 年 1 月至 2013 年 12 月期间在解放军第 306 医院体检中心体检的男性, 共 934 例, 年龄 19~80 岁, 平均 41.28 ± 0.40 岁。排除恶性肿瘤、严重肝肾疾病及接受维生素 D 治疗的患者。

1.2 AIP 值的计算

收集晨起空腹的静脉血 4 mL, 分离血清, 采用 Olympos Au640 型全自动生物化学分析仪检测 TG 和 HDLC, 并计算 AIP 值: $\text{AIP} = \log[\text{TG}/\text{HDLC}]$, 负值到 0.15 为其安全范围。因此本研究将 $\text{AIP} \leq 0.15$ 设定为 AIP 正常组, $\text{AIP} > 0.15$ 设定为 AIP 异常组。

1.3 25(OH)D 的检测

收集清晨空腹静脉血 4 mL, 分离血清, 采用英国 IDS 公司生产的酶联免疫试剂盒进行检测。美国医学研究院 (Institute of Medicine, IOM) 医学研究会认为血清 25(OH)D 浓度 $> 50 \text{ nmol/L}$ 时不会对人体的健康产生影响^[2]。本研究将 $25(\text{OH})\text{D} \leq 50 \text{ nmol/L}$ 设为维生素 D 缺乏组, $25(\text{OH})\text{D} > 50 \text{ nmol/L}$ 设为维生素 D 正常组。

1.4 统计学处理

统计分析采用 SPSS 16.0 软件, 所有计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示。经正态性检验 AIP 值为正态分布资料, 血清 25(OH)D 水平为非正态分布资料。维生素 D 与 AIP 之间的相关分析采用 Spearman 相关分析统计; 呈正态分布的两组资料均数比较采用 t 检验, 非正态分布的两组均数比较采用秩和检验; 两组率的比较采用卡方检验。 $P < 0.05$ 被认为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 血清 25(OH)D 与 AIP 值的关系

总的血清 25(OH)D 水平与 AIP 值呈显著负相关。维生素 D 分组后与 AIP 相关分析, 发现维生素

D 缺乏组血清 25(OH)D 水平与 AIP 值呈明显的负相关, 而维生素 D 正常组 25(OH)D 水平与 AIP 值则没有明显的相关性(表 1)。

表 1. 维生素 D 跟 AIP 的相关性

Table 1. The correlation of 25(OH)D and AIP

项目	r 值	P 值
总相关性	-0.10	0.002
维生素 D 缺乏组	-1.33	0.002
维生素 D 正常组	0.05	0.330

2.2 不同 25(OH)D 水平 AIP 值分析

所有研究对象 AIP 的平均值为 0.10 ± 0.30 , 其中 43.15% 男性 AIP 值高于安全范围。不同维生素 D 水平组的 AIP 均值差异明显, 维生素 D 缺乏组的 AIP 值明显高于维生素 D 正常组 ($P = 0.03$); 并且维生素 D 缺乏组 AIP 值异常率 (46.50%) 较维生素 D 正常组 (39.04%) 明显增高 ($P = 0.02$; 表 2)。

表 2. 维生素 D 水平对 AIP 值的影响

Table 2. The effect of vitamin D level on AIP value

项目	维生素 D 正常组	维生素 D 缺乏组
例数	420	514
AIP 值	0.08 ± 0.29	0.13 ± 0.30^a
AIP 异常(例)	164 (39.04%)	239 (46.50%) ^a

a 为 $P < 0.05$, 与维生素 D 正常组相比。

2.3 不同 AIP 值血清 25(OH)D 水平分析

所有研究对象 25(OH)D 的平均水平为 $53.23 \pm 21.59 \text{ nmol/L}$, 维生素 D 缺乏率为 52.5%。AIP 异常组的 25(OH)D 水平明显低于 AIP 正常组 ($51.35 \pm 21.06 \text{ nmol/L}$ 比 $54.66 \pm 21.90 \text{ nmol/L}$, $P = 0.03$), 差异具有统计学意义。AIP 异常组、AIP 正常组维生素 D 缺乏率分别为 59.3%、51.8%, AIP 异常组维生素 D 缺乏率明显高于 AIP 正常组 ($P = 0.02$)。

3 讨论

体内维生素 D 主要来源是通过皮肤内的 7-脱氢胆固醇经过紫外线照射, 在肝肾中一系列羟化酶作用下转化为有活性形式的 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 。在光照时间较少的城市中维生素 D 缺乏的现象普遍存在,

并且维生素 D 缺乏率在不同种族、不同年龄段、不同季节之间不同。国外调查研究显示,美国及欧洲老年人维生素 D 的缺乏率为 40%~100%。印度、马来西亚 18~40 岁女性维生素 D 的缺乏率为 60%。中国南方如上海地区男性和女性维生素 D 缺乏率分别为 30% 和 46%。北方如沈阳地区春季维生素 D 缺乏率最高,为 46.8%,维生素 D 不足者达 45.2%;其次为秋季,维生素 D 缺乏及不足者为 71.7%。本研究结果显示男性维生素 D 缺乏率为 52.5%,相对较高,可能与北方地区日照时间相对较少及大气污染有关。

近年来发现维生素 D 缺乏与多种疾病发生有关,国内外研究均显示维生素 D 缺乏跟代谢综合征呈负相关,其中包括肥胖、糖耐量受损/糖尿病、高血压、脂代谢紊乱等,代谢综合征又可以增加多种疾病的发生如冠心病、脑卒中等^[3]。维生素 D 缺乏率也是冠心病发生的独立危险因素之一,它可以增加心肌梗死发生的危险性^[4]。有文献报道维生素 D 与颈动脉内斑块厚度及内膜中膜厚度呈明显的负相关,维生素 D 缺乏是颈动脉粥样硬化发生的独立危险因素^[5]。除此之外,Hurskainen 等^[6]的一项横向研究显示维生素 D 与 2 型糖尿病患病率呈明显的负相关;而短期补充维生素 D 可以改善胰岛素功能,升高糖化血红蛋白的水平^[7]。近年的研究发现 AIP 值增高可以增加高血压并发冠心病的危险,而且 AIP 值与血栓发生、脑梗死、脑卒中、糖尿病等关系密切。AIP 与其他单项血脂指标相比,对血脂测定及心血管疾病的预测具有更重要的意义。本研究发现维生素 D 水平与 AIP 值呈明显的负相关,维生素 D 缺乏组 AIP 值明显高于维生素 D 正常组,并且维生素 D 缺乏组 AIP 值异常的发生率也随之升高;AIP 异常组维生素 D 的平均水平明显低于 AIP 正常组,这些结果均表明维生素 D 缺乏与 AIP 值异常升高密切相关。

Dobiášová 等^[8]指出 AIP 可以间接反应小而密低密度脂蛋白(small and dense low density lipoprotein, sdLDL)颗粒直径的大小,即 AIP 值越高, sdLDL 颗粒直径越小。sdLDL 与动脉粥样硬化的发生关系密切,其更容易沉积于动脉内膜,结合动脉壁上的糖蛋白后造成胆固醇的沉积,同时 sdLDL 可以与 LDL 受体结合使得 LDL 清除率降低,并且 sdLDL 容易被氧化成为氧化型的低密度脂蛋白,这种转化后的低密度脂蛋白容易被巨噬细胞吞噬形成泡沫细胞,这也是造成动脉硬化重要的诱导因素之一^[9]。

然而 sdLDL 在临床上检测困难、价格昂贵, AIP 可以作为较好的反映 sdLDL 的指标。因此,维生素 D 缺乏所致的 AIP 异常率增高可能间接反映 sdLDL 增加,这可能是维生素 D 缺乏患者心脑血管疾病增加的原因之一。

AIP 升高的直接原因是血清中 TG 升高和/或 HDLC 降低,高甘油三酯血症、低高密度脂蛋白血症是血脂异常的一种特殊类型,也是动脉粥样硬化、冠心病等常见危险因素之一,高甘油三酯血症可以影响血管内皮功能,导致血管内皮舒张功能障碍,而内皮细胞的损伤不仅是动脉粥样硬化进展关键的影响因素,也是动脉粥样硬化最早出现的病理改变^[10]。高甘油三酯血症、低高密度脂蛋白血症也是糖尿病患者中典型的脂代谢紊乱的类型,它可能增加胰岛素抵抗,增加糖尿病的患病风险,并且高甘油三酯血症还可能增加肾皮质血管内皮生长因子和细胞黏附分子的表达,加重糖尿病患者肾损害。Kayaniyil 等^[11]研究了欧洲 654 名健康人群血清 25(OH)D 水平与代谢综合征的关系,发现血清 25(OH)D 水平与 TG 呈明显的负相关,与 HDLC 呈明显的正相关。有文献报道维生素 D 缺乏与高甘油三酯血症的负相关性最为明显。Jorde 等^[12]对 1762 名调查对象做了一个 14 年的追踪研究,发现整体血清维生素 D 水平升高后, TG 的平均水平则随之下降。综上所述,维生素 D 水平降低可能通过升高血清 TG 和/或降低 HDLC 的含量而影响 AIP 值水平的变化。

维生素 D 也可以通过以下方式调节血脂水平,从而影响 AIP 值的改变:维生素 D 可能通过激活维生素 D 受体,抑制脂肪的储脂作用,降低血脂;维生素 D 还可以促进肠道钙的吸收,体内脂肪酸与钙离子结合形成脂肪酸钙后降低血脂的水平^[13];维生素 D 增加肠钙吸收也可以抑制肝脏中 TG 的形成和分泌^[14];维生素 D 还可以调节胰岛素的分泌及降低胰岛素的抵抗性^[15],而胰岛素水平的增加对血脂的调节有重要意义。但维生素 D 与 AIP 之间直接相关的机制尚不清楚,有待于进一步研究。

本文结果提示,维持正常的维生素 D 水平可能降低 AIP 值,从而降低动脉粥样硬化及其相关性疾病发生的危险性。因此,提高人体维生素 D 水平可能对预防动脉粥样硬化及动脉硬化相关疾病具有一定的意义。建议人们提高对维生素 D 缺乏的认识,适量增加户外活动,多食富含维生素 D 食物(鲑鱼、鲭鱼等多脂鱼类),以提高体内维生素 D 水平,从而减少维生素 D 缺乏对人体健康的影响。

[参考文献]

- [1] Hossein-Nezhad A, Holick MF. Vitamin D for health: a global perspective [J]. *Mayo Clin Proc*, 2013, 88(7): 720-755.
- [2] Ross AC, Manson JE, Abrams SA, et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the institute of medicine: what clinicians need to know [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96(1): 53-58.
- [3] 肖海英, 卢艳慧, 李春霖, 等. 老年男性血清 25-羟维生素 D 及甲状旁腺激素水平与代谢综合征的关系 [J]. *中华医学杂志*, 2014, 94(36): 2 828-832.
- [4] Deleskog A1, Pikasova O, Silveira A, et al. Serum 25-hydroxy vitamin D concentration, established and emerging cardiovascular risk factors and risk of myocardial infarction before the age of 60 years [J]. *Atherosclerosis*, 2012, 223(1): 223-229.
- [5] Carrelli AL, Walker MD, Lowe H, et al. Vitamin deficiency is associated with subclinical carotid atherosclerosis: the Northern Manhattan study [J]. *Stroke*, 2011, 42(8): 2 240-245.
- [6] Hurskainen AR, Virtanen JK, Tuomainen TP, et al. Association of serum 25-hydroxy vitamin D with type 2 diabetes and markers of insulin resistance in a general older population in Finland [J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2012, 28(5): 418-423.
- [7] Mitri J, Dawson-Hughes B, Hu FB, et al. Effects of vitamin D and calcium supplementation on pancreatic β cell function, insulin sensitivity, and glycemia in adults at high risk of diabetes: the calcium and vitamin D for diabetes mellitus (CaDDM) randomized controlled trial [J]. *Am J Clin Nutr*, 2011, 94(2): 486-494.
- [8] Dobiášová M. Atherogenic index of plasma [log(triglyceride/HDL cholesterol)]: theoretical and practical implications [J]. *Clin Chem*, 2004, 50(7): 1 113-115.
- [9] Miller BD, Alderman EL, Haskell WL, et al. Predominance of dense low density lipoprotein particles predicts angiographic benefit of therapy in the Stanford Coronary Risk Intervention Project [J]. *Circulation*, 1996, 94(9): 2 146-153.
- [10] Talayero BG, Sacks FM. The role of triglycerides in atherosclerosis [J]. *Curr Cardiol Rep*, 2011, 13(6): 544-552.
- [11] Kayaniyil S, Vieth R, Harris SB, et al. Association of 25(OH)D and PTH with metabolic syndrome and its traditional and nontraditional components [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96(1): 168-175.
- [12] Jorde R, Figenschau Y, Moira Hutchinson M, et al. High serum 25-hydroxy vitamin D concentrations are associated with a favourable serum lipid profile [J]. *Eur J Clin Nutr*, 2010, 64(12): 1 457-464.
- [13] Boon N, Hul GB, Stegen JH, et al. An intervention study of the effects of calcium intake on faecal fat excretion, energy metabolism and adipose tissue mRNA expression of lipid-metabolism related proteins [J]. *Int J Obes*, 2007, 31(11): 1 704-712.
- [14] Zittermann A, Frisch S, Berthold HK, et al. Vitamin D supplementation enhances the beneficial effects of weight loss on cardiovascular disease risk markers [J]. *Am J Clin Nutr*, 2009, 89(5): 1 321-327.
- [15] 李元宾, 刘师伟, 苏丽清, 等. 血清 25(OH)D₃ 与胰岛素抵抗及尿微量白蛋白的相关性研究 [J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2014, 15(4): 325-328.
- [此文编辑 陈如意(实习)/曾学清]