

冠心病患者血清 25(OH)D 水平的改变及其与冠状动脉病变严重程度的相关性

李南阳, 孙世坤, 李 勋

(苏州大学附属第一医院心内科, 江苏省苏州市 215006)

[关键词] 血清 25(OH)D; 冠心病; 冠状动脉造影

[摘要] **目的** 探讨冠心病患者血清 25(OH)D 水平的改变并分析其与冠状动脉病变程度的相关性。**方法** 选择 150 例行冠状动脉造影患者, 记录所有入选患者的一般情况, 包括性别、年龄、高血压和糖尿病病史等情况。采用免疫透析比浊法测定生化指标, 包括空腹血糖、低密度脂蛋白胆固醇(LDLC)、血清钙。所有患者均通过高效液相色谱-串联质谱法测定血清 25(OH)D 水平。根据造影结果, 把患者分为正常对照组和冠状动脉病变组, 冠状动脉病变组根据 SYNTAX 评分分为轻度、中度和重度三个亚组。**结果** 冠心病患者血清 25(OH)D 水平($13.87 \pm 7.16 \mu\text{g/L}$)显著低于正常对照组($21.67 \pm 7.38 \mu\text{g/L}$, $P < 0.05$)。冠状动脉病变 SYNTAX 积分 ≥ 33 分组(重度组)、23~32 分组(中度组)和 ≤ 22 分组(轻度组)血清 25(OH)D 水平均明显低于正常对照组($P < 0.05$), 且随冠状动脉病变 SYNTAX 积分增加(病变程度加重)血清 25(OH)D 水平逐渐降低($P < 0.05$)。血清 25(OH)D 水平与冠状动脉病变严重程度呈显著负相关($r = -0.328$, $P = 0.019$)。所有患者 LDLC、血糖及血清钙水平分别为 $2.90 \pm 0.98 \text{ mmol/L}$ 、 $5.85 \pm 1.46 \text{ mmol/L}$ 、 $2.09 \pm 0.22 \text{ mmol/L}$ 。双变量相关性分析示 25(OH)D 水平与患者年龄、LDLC、血糖及血清钙无明显相关性。**结论** 血清 25(OH)D 水平在冠心病患者中显著降低, 且其水平与冠状动脉病变严重程度密切相关。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Serum 25(OH)D Levels and Its Correlation with the Severity of Coronary Artery Stenosis in Patients with Coronary Heart Disease

LI Nan-Yang, SUN Shi-Kun, and LI Xun

(Department of Cardiology, the First Affiliated Hospital of Suzhou University, Suzhou, Jiangsu 215006, China)

[KEY WORDS] Serum 25(OH)D; Coronary Heart Disease; Coronary Angiography

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the serum levels of 25(OH)D and analyse its correlation with the severity of coronary artery stenosis in patients with coronary heart disease. **Methods** 150 patients underwent coronary angiography, all selected objects in general were recorded, including gender, age, history of hypertension and diabetes and so on. Biochemical parameters were measured by immune nephelometry dialysis, including fasting glucose, low density lipoprotein cholesterol (LDLC), serum calcium (Ca^{2+}). The serum 25(OH)D levels were measured by high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry in all patients. They were divided into normal control group and coronary artery lesion group according to the angiography results. The coronary artery lesion group was divided into mild, moderate and severe subgroups according to SYNTAX score. **Results** The serum 25(OH)D levels was $13.87 \pm 7.16 \mu\text{g/L}$ in patients with coronary heart disease and $21.67 \pm 7.38 \mu\text{g/L}$ in normal control group. The serum 25(OH)D levels in patients with coronary artery lesion was lower than that of control group ($P < 0.05$), and gradually decreased as the severity of coronary artery lesions became more severe ($P < 0.05$). In SYNTAX scores ≥ 33 group, SYNTAX scores 23~32 group and SYNTAX scores ≤ 22 group the serum 25(OH)D levels was significantly lower than that of normal control group ($P < 0.05$). With the increase of SYNTAX scores, the serum 25(OH)D levels decreased obviously ($P < 0.05$). There

[收稿日期] 2015-01-04

[修回日期] 2015-06-02

[作者简介] 李南阳, 硕士研究生, 主要从事高血压及动脉硬化研究, E-mail 为 916072601@qq.com。孙世坤, 硕士研究生, 主要从事冠心病及介入研究, E-mail 为 790181383@qq.com。通讯作者李勋, 教授, 博士研究生导师, 主要从事高血压及动脉硬化研究, E-mail 为 xunli58@168.com。

was a negative correlation between the serum 25(OH)D levels and the coronary artery lesions($r = -0.328, P = 0.019$).

The levels of LDLC, blood sugar and serum calcium was 2.90 ± 0.98 mmol/L, 5.85 ± 1.46 mmol/L, 2.09 ± 0.22 mmol/L. Bivariate correlation analysis of 25(OH)D level with the age, LDLC, blood sugar and serum calcium revealed no obvious correlation. **Conclusion** The serum 25(OH)D levels decrease significantly in patients with coronary heart disease, and its level is closely related to the degree of coronary artery lesions.

冠状动脉粥样硬化性心脏病(coronary heart disease, CHD)是冠状动脉发生动脉粥样硬化(As)引起血管腔狭窄或阻塞,造成心肌缺血、缺氧或坏死而导致的心脏病。维生素D是类固醇的衍生物,进入人体后随血液与维生素D结合蛋白结合,经肝脏25-羟化酶作用生成25-羟维生素D[25(OH)D],在甲状旁腺激素影响下,经肾近端小管上皮细胞线粒体内 α 羟化酶系统的作用形成1,25-二羟维生素D[1,25(OH)2D],即活性维生素D。目前国际上对维生素D水平通常用血清25(OH)D水平评估,因其半衰期较长,且血液中浓度较高。近年有研究发现维生素D不仅对人体钙磷代谢和骨质钙化有重要作用,还与心血管疾病、糖尿病、肿瘤、自身免疫性疾病、感染性疾病等密切相关^[1]。越来越多的证据表明维生素D缺乏可以增加各种心血管疾病风险^[2],一些研究认为维生素D直接参与动脉粥样斑块形成和进展^[3,4]。但维生素D水平与冠状动脉病变复杂性之间的关系尚未明确。故本研究选择行冠状动脉造影的患者,测定血清25(OH)D水平并分析其与冠状动脉病变程度的关系。

1 对象与方法

1.1 病例选择

选择2014年5月至12月入住我科并行冠状动脉造影的患者共150例,男性115例,女性35例,年龄32~87岁,平均 64.58 ± 12.34 岁,根据造影结果分为正常对照组和冠状动脉病变组。冠状动脉病变组根据SYNTAX评分分为轻度组、中度组和重度组。SYNTAX评分0~22分的病变定义为轻度,评分23~32分的病变定义为中度,高于33分的病变定义为重度^[5]。排除标准:(1)心功能IV级、恶性肿瘤、肝肾功能不全、急慢性感染性疾病;(2)既往冠心病介入治疗(PCI)史;(3)4周内服用调脂药物史;(4)3个月内曾使用维生素D及相关制品。

1.2 方法

记录所有入选对象的一般情况,包括性别、年龄、高血压和糖尿病病史等情况。患者入院后次日

清晨空腹,静息状态下平卧位采肘静脉血5 mL,并立即测定血清25(OH)D及生化指标。25(OH)D检测采用液相色谱-质谱(LC-MS)法,应用罗氏Co-base601全自动电化学发光分析仪检测血清25(OH)D水平(德国罗氏诊断有限公司试剂盒),操作步骤按试剂盒说明书进行。生化指标测定采用免疫透析比浊法,仪器为日本奥林巴斯AU5400全自动生化测定仪。冠状动脉造影取用Judkin's法。成像设备采用美国GE Innova2100-IQ平板探测器血管造影系统,应用Seldinger穿刺技术,经桡动脉路径行左右冠状动脉造影。

1.3 统计学处理

应用SPSS17.0软件行统计学分析,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间计量资料呈正态分布、方差齐性,两组间比较采用 t 检验,多组间变量比较采用方差分析,两变量之间的相关性采用直线相关分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组临床、生化指标及25(OH)D比较

150例患者包括123例冠状动脉病变患者(轻度组74例,中度组37例,重度组12例)和27例冠状动脉正常的正常对照组。冠状动脉病变组与正常对照组间性别、年龄、病史、低密度脂蛋白胆固醇(LDLC)、血糖和血钙水平差异无显著性(表1)。

150例入选人群血清25(OH)D水平为 $4.65 \sim 35.99$ $\mu\text{g/L}$ 。男性平均水平为 20.41 ± 7.38 $\mu\text{g/L}$,女性平均水平为 21.98 ± 8.24 $\mu\text{g/L}$,血清25(OH)D水平没有性别差异($P = 0.583$)。正常对照组血清25(OH)D水平为 21.67 ± 7.38 $\mu\text{g/L}$,冠状动脉病变组为 13.87 ± 7.16 $\mu\text{g/L}$,两组间比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。冠状动脉病变组按SYNTAX评分分为轻度组、中度组和重度组,其血清25(OH)D水平均明显低于正常对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),三组间比较亦存在统计学差异($P < 0.05$;表1)。

表 1. 各组临床和生化指标比较

Table 1. Comparison of clinical and biochemical parameters in each group

| 分 组 | n | 男/女(例) | 年龄(岁) | 高血压史(例) | 糖尿病史(例) | LDLC(mmol/L) | 血钙(mmol/L) | 25(OH)D(μ g/L) | 血糖(mmol/L) |
|-------|----|--------|-------------------|-----------|-----------|-----------------|-----------------|---------------------|-----------------|
| 正常对照组 | 27 | 21/6 | 60.14 \pm 9.48 | 7(25.9%) | 4(14.8%) | 2.92 \pm 1.02 | 2.16 \pm 0.18 | 21.67 \pm 7.38 | 4.89 \pm 0.44 |
| 轻度病变组 | 74 | 57/17 | 61.05 \pm 8.27 | 21(28.4%) | 11(14.9%) | 2.85 \pm 0.92 | 2.22 \pm 0.23 | 15.06 \pm 8.18 | 5.97 \pm 1.39 |
| 中度病变组 | 37 | 28/9 | 60.72 \pm 11.31 | 9(24.3%) | 5(13.5%) | 3.13 \pm 1.27 | 2.14 \pm 0.20 | 11.72 \pm 4.88 | 5.57 \pm 1.68 |
| 重度病变组 | 12 | 9/3 | 60.06 \pm 12.27 | 3(25.0%) | 2(16.7%) | 3.01 \pm 1.05 | 2.18 \pm 0.19 | 6.08 \pm 5.29 | 5.20 \pm 1.01 |

2.2 冠状动脉病变组 25(OH)D 水平与 SYNTAX 评分之间的相关性分析

随着 SYNTAX 积分增加,冠状动脉病变组血清 25(OH)D 水平明显降低($P < 0.05$),且与 SYNTAX 评分之间存在显著负相关($r = -0.328, P = 0.019$; 图 1),SYNTAX 评分越高,25(OH)D 水平越低。

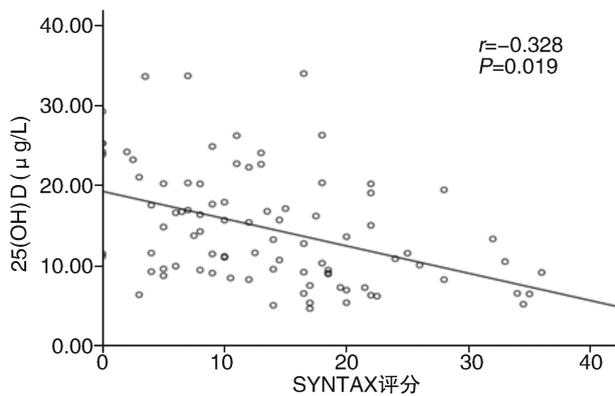


图 1. 血清 25(OH)D 水平与 SYNTAX 评分的相关性($n = 123$)

Figure 1. Correlation between serum 25(OH)D level and SYNTAX score($n = 123$)

2.3 25(OH)D 水平与年龄、LDLC、血糖、血清钙的相关性分析

所有患者的 LDLC、血糖及血清钙水平分别为 2.90 \pm 0.98 mmol/L、5.85 \pm 1.46 mmol/L、2.09 \pm 0.22 mmol/L,双变量相关性分析显示患者 25(OH)D 水平与年龄($P = 0.36$)、LDLC($P = 0.84$)、血糖($P = 0.65$)及血清钙($P = 0.75$)均无明显相关性。

3 讨论

近年来,许多研究发现机体内维生素 D 水平的失衡与冠心病密切相关。最近一项 Meta 分析对 24 项前瞻性研究统计结果表明血清 25(OH)D 水平在 20~60 nmol/L 范围内与心血管疾病的风险呈线性相关^[6]。本研究结果显示冠状动脉病变组血清 25

(OH)D 水平显著低于正常对照组,且冠状动脉病变组血清 25(OH)D 水平随 SYNTAX 积分增加呈下降趋势,冠状动脉病变三个亚组之间血清 25(OH)D 水平具有统计学差异,表明 25(OH)D 水平高低与冠状动脉粥样硬化程度有关。目前认为维生素 D 可能通过多种途径影响 As^[4]。As 涉及血管壁的粥样斑块形成,以炎症、脂质聚积、平滑肌细胞增殖、新生内膜增生、细胞死亡和纤维化为特征^[7]。激活的内皮细胞会增加趋化因子及炎症因子的表达,它们都会促进包括巨噬细胞、中性粒细胞等免疫细胞浸润,从而使内皮细胞功能紊乱和内皮细胞凋亡,促进 As 的发展^[8]。维生素 D 可以对内皮细胞功能具有一定程度的调节作用,维生素 D 在通过激活内皮细胞的内皮型一氧化氮合酶刺激一氧化氮生成,从而减少血管内皮细胞氧化应激^[9]。25(OH)D 缺乏还可以刺激血管平滑肌细胞的增殖,并促进其向内膜迁移,影响血管张力的调节功能。除此之外,维生素 D 对胰岛素抵抗、 β -细胞功能障碍^[10]和肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)^[11]等具有有益影响。

在本研究中血清 25(OH)D 水平与血清钙水平无明显相关性,可能因为血清钙水平亦受甲状旁腺激素及降钙素等激素的调节,这种多方式的调节使血清钙可稳定于一定的水平,对血清 25(OH)D 水平依赖性降低。因本研究未加入甲状旁腺激素及降钙素的测定,限制了综合评估个体内相关激素水平。在一项类似的研究中,研究者校正了甲状旁腺激素的影响后,冠心病患者血清钙与对照组无明显差异^[12]。

既往的相关研究已证实,低 25(OH)D 水平与冠心病发病密切相关^[3],但对评估冠心病患者病变程度有待进一步研究。一项对冠状动脉造影人群的研究表明,低 25(OH)D 水平与冠状动脉严重狭窄之间存在相互作用^[13]。以往对冠状动脉严重程度采用 Gensini 评分进行评估,但 Gensini 评分并不能完全反映冠状动脉病变的复杂性,因 Gensini 评分都没有考虑如分叉、钙化、病变长度和弯曲度相关的因素。SYNTAX 评分是一种新的根据冠状动脉病

变解剖特点进行危险分层的积分系统,根据病变位置、严重程度、分叉、钙化等解剖特点定量评价冠状动脉病变的复杂程度,以期作为手术方式选择及预测复发率和死亡率的判断手段。本研究对入选 123 例患者采用 SYNTAX 评分系统来评估患者冠状动脉病变程度,SYNTAX 评分越高,患者冠状动脉病变程度越重。相关性分析显示研究人群 25(OH)D 水平与其 SYNTAX 评分存在负相关,25(OH)D 水平越低,病变程度越重。提示 25(OH)D 在冠心病发生发展过程中起一定的作用。为评估血清 25(OH)D 水平与冠心病患者病变严重程度的关系,Seker 等^[12]比较 209 例冠心病患者及 102 例健康对照者,发现冠心病组的血清 25(OH)D 水平低于正常对照组($P < 0.001$),多因素回归分析表明,血清 25(OH)D 水平与 SYNTAX 评分($\beta = -0.396, P < 0.001$)、高血压($\beta = -0.183, P = 0.003$)和体质指数($\beta = -0.135, P = 0.023$)相关,表明 25(OH)D 水平与冠状动脉病变的严重程度有关,随着 25(OH)D 水平降低,冠状动脉病变程度加重,与本研究结果一致。而与其不同的是,本研究显示冠状动脉病变组 25(OH)D 水平与高血压无明显相关性。目前 25(OH)D 与血压之间的关系尚不明确,近来研究表明 25(OH)D 可能与 RAAS 系统密切相关。有研究表明,维生素 D 水平降低与收缩压升高相关,维生素 D 受体敲除的小鼠肾素、血管紧张素 II 水平可增加数倍,导致高血压及心肌肥大,用维生素 D 治疗后小鼠 RAAS 系统的活性有一定程度下调^[14]。已有实验证实,维生素 D 无效表达的小鼠肾素表达持续升高^[15]。在人群中维生素 D 缺乏症和肥胖都与 RAAS 活动的增强有关^[16]。且进一步研究表明这种高血压和高肾素水平与低钙血症无关,用血管紧张素受体拮抗剂或血管紧张素转化酶抑制剂处理维生素 D 受体基因敲除的小鼠,可纠正高血压、心肌肥厚等异常^[17]。但不同的是, Bernini 等^[18]通过研究维生素 D 受体活化后原发性高血压和对照组的 RAAS 系统,结果表明,维生素 D 受体的激活是无法影响全身的 RAAS 系统。

综上所述,冠心病患者 25(OH)D 水平较正常对照者显著降低,且 25(OH)D 水平与冠状动脉病变程度呈负相关,提示 25(OH)D 在冠心病发生发展过程中起一定的作用。

[参考文献]

[1] Basit S. Vitamin D in health and disease; a literature review [J]. *British J Biomed Sci*, 2013, 70(4): 161-172.

- [2] Lavie CJ, Dinicolantonio JJ, Milani RV, et al. Vitamin D and cardiovascular health [J]. *Circulation*, 2013, 128(22): 2404-406.
- [3] 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): 1139-141.
- [4] Kassi E, Adamopoulos C, Basdra EK, et al. Role of vitamin D in atherosclerosis [J]. *Circulation*, 2013, 128(23): 2517-531.
- [5] Tajik P, Oude Rengerink K, Mol BW, et al. SYNTAX score II [J]. *Lancet*, 2013, 381(9881): 1899-900.
- [6] Wang L, Song Y, Manson JE, et al. Circulating 25-hydroxy-vitamin D and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis of prospective studies [J]. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2012, 5(6): 819-829.
- [7] 贾乙, 周丽, 李晓辉. Nod 样受体蛋白 3 炎症小体与动脉粥样硬化关系的研究现状与进展[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2014, 22(1): 79-84.
- [8] Salisbury D, Bronas U. Inflammation and immune system contribution to the etiology of atherosclerosis: mechanisms and methods of assessment [J]. *Nurs Res*, 2014, 63(5): 375-385.
- [9] Hirata M, Serizawa K, Aizawa K, et al. 22-Oxalcalcitriol prevents progression of endothelial dysfunction through antioxidative effects in rats with type 2 diabetes and early-stage nephropathy [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2013, 28(5): 1166-174.
- [10] Kayaniyl S, Retnakaran R, Harris SB, et al. Prospective associations of vitamin D with β -cell function and glycemia: the PROspective Metabolism and ISlet cell Evaluation (PROMISE) cohort study [J]. *Diabetes*, 2011, 60(11): 2947-953.
- [11] 朱学创. 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): 1001-003.
- [12] Seker T, Gur M, Yuksel Kalkan G, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D level and extent and complexity of coronary artery disease [J]. *J Clin Lab Anal*, 2014, 28(1): 52-58.
- [13] Shor R, Tirosh A, Shemesh L, et al. 25 Hydroxyvitamin D levels in patients undergoing coronary artery catheterization [J]. *Eur J Intern Med*, 2012, 23: 470-473.
- [14] Porsti IH. Expanding targets of vitamin D receptor activation; downregulation of several RAS components in the kidney [J]. *Kidney Int*, 2008, 74: 1371-373.
- [15] Koroshi A, Idrizi A. Renoprotective effects of Vitamin D and renin-angiotensin system [J]. *Hippokratia*, 2011, 15(4): 308-311.
- [16] Kota SK, Kota SK, Jammula S, et al. Renin-angiotensin system activity in vitamin D deficient, obese individuals with hypertension: an urban Indian study [J]. *Ind J Endocrinol Metab*, 2011, 15 Suppl 4: S395-401.
- [17] Kaneko I, Segawa H, Furutani J, et al. Hypophosphatemia in vitamin D receptor null mice: effect of rescue diet on the developmental changes in renal Na⁺-dependent phosphate cotransporters [J]. *Eur J Physiol*, 2011, 461(1): 77-90.
- [18] Bernini G, Carrara D, Bacca A, et al. Effect of acute and chronic vitamin D administration on systemic renin angiotensin system in essential hypertensives and controls [J]. *J Endocrinol Invest*, 2013, 36(4): 216-220.

(此文编辑 许雪梅)