

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2019.13.016

文章编号: 1005-8982(2019)13-0084-04

25-羟维生素 D 及骨保护素与慢性心力衰竭的相关性研究

贾圣英¹, 曹昆²

(1. 大连大学附属中山医院 循环内科, 辽宁 大连 116001; 2. 大连市第三人民医院 重症医学科, 辽宁 大连 116013)

摘要: 目的 检测慢性心力衰竭患者 25-羟维生素 D 25(OH)D 及骨保护素(OPG)水平, 分析两者与慢性心力衰竭的相关性。**方法** 148 例慢性心力衰竭患者依据心功能不同分为心功能 II、III 及 IV 级组, 选取同期入院但无心力衰竭的患者 42 例为对照组, 检测所有研究对象肝肾功能、血脂、血糖、碱性磷酸酶(ALP)、25(OH)D、OPG 等, 心脏超声检查左室舒张末期容积(LVDD)及左室射血分数(LVEF), 分析 25(OH)D 及 OPG 与其他指标的相关性。**结果** 心力衰竭患者 25(OH)D 水平降低, ALP 及 OPG 水平较对照组升高, 心功能 IV 级患者 25(OH)D 水平最低, 与心功能 II 级及对照组比较, 心功能 III、IV 级患者 OPG 水平升高, LVDD 增大, LVEF 降低, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。相关性分析发现 25(OH)D 与 NT-proBNP 呈负相关; OPG 与 LVEF 呈负相关, 与 NT-proBNP 及 ALP 呈正相关($P < 0.05$)。**结论** 慢性心力衰竭患者 OPG 高表达, 25(OH)D 低表达, 两者与心力衰竭有一定相关性。

关键词: 心力衰竭; 25-羟维生素 D; 骨保护素; 碱性磷酸酶; 利钠肽, 脑

中图分类号: R541

文献标识码: A

Association study of serum 25-hydroxyvitamin D and osteoprotegerin with chronic heart failure

Sheng-ying Jia¹, Kun Cao²

(1. Department of Cardiology, Affiliated Zhongshan Hospital of Dalian University, Dalian, Liaoning 116001, China; 2. Intensive Care Unit, the Third People's Hospital of Dalian, Dalian, Liaoning 116013, China)

Abstract: Objective To analyze the association of 25 hydroxyvitamin D and osteoprotegerin with chronic heart failure. **Methods** Totally 148 patients with chronic heart failure were divided into group II, grade III and grade IV according to cardiac function. 42 cases of patients without heart failure were selected as control group. The liver and kidney function, blood lipid, blood glucose, alkaline phosphatase, levels of 25-hydroxyvitamin D and osteoprotegerin were recorded in all subjects. The left ventricular end diastolic volume and left ventricular ejection fraction were obtained by heart ultrasonography. **Results** A total of 25 hydroxyvitamin D was significantly lowered while alkaline phosphatase and osteoprotegerin levels were highered in patients with heart failure than those in patients without heart failure. The level of 25 hydroxyvitamin D was the lowest in patients with grade IV cardiac function ($P < 0.05$). Left ventricular end diastolic diameter and osteoprotegerin were increased while left ventricular ejection fraction was decreased significantly in patients with chronic cardiac failure when compared with those in patients without heart failure or healthy controls ($P < 0.05$). The correlation analysis showed that 25 hydroxyvitamin

D was negatively correlated with uric acid and NT-proBNP. We found the osteoprotegerin was negatively correlated with the left ventricular ejection fraction while positively correlated with NT-proBNP and alkaline phosphatase ($P < 0.05$). **Conclusions** High expression of osteoprotegerin and low expression of 25-hydroxyvitamin D in patients with chronic heart failure correlates with NT-proBNP, left ventricular ejection fraction and alkaline phosphatase.

Keywords: heart failure; 25-hydroxyvitamin D; osteoprotegerin; alkaline phosphatase; natriuretic peptide, brain

慢性心力衰竭是大多数心血管疾病进行性发展的最终归宿。研究发现大量炎症介质级联释放直接参与心力衰竭的发生、发展, 其中, 肿瘤坏死因子是炎症反应的诱导者和重要产物。骨保护素 (Osteoprotegerin, OPG) 作为肿瘤坏死因子受体超家族成员, 与心血管疾病的联系备受关注。有临床实验证实, OPG 水平与心力衰竭患者病情严重程度密切相关。25-羟维生素 D 25 (OH) D 水平是调节机体骨代谢的另一重要因素, 维持一定的维生素 D 水平亦具有良好的心血管保护效应。资料表明慢性心力衰竭患者 25 (OH) D 水平降低。本研究联合检测 OPG 及 25 (OH) D 水平, 旨在判断上述指标与慢性心力衰竭的相关性。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取 2017 年 1 月—2018 年 4 月大连大学附属中山医院循环四科、大连市第三人民医院重症医学科就诊的慢性心力衰竭患者为研究组, 共 148 例。同期入院无心力衰竭临床表现的患者 42 例作为对照组。排除以下对象: 急性心肌梗死、非心源性肝硬化、急性脑血管病、甲状腺疾病、自身免疫性疾病、严重肝肾功能不全、严重贫血、恶性肿瘤、精神疾病、妊娠及哺乳期。所有研究对象 3 个月内均未服用过维生素 D、钙剂及相关的补充剂。

1.2 临床资料的收集及分组

所有患者登记姓名、性别、年龄、血压、心率等基本资料, 并于入院 24 h 内采取空腹肘静脉血, 由检验科检测血常规、肝肾功能、血脂、N 端前脑钠肽 (NT-proBNP)、碱性磷酸酶 (alkaline phosphatase, ALP)、25 (OH) D 等, 酶联免疫吸附法检测 OPG 水平, 常规行心脏超声检查, 记录所有患者左室舒张末期内径 (left ventricular end diastolic diameter, LVDD) 及左室射血分数 (left ventricular ejection fraction, LVEF)。对心力衰竭患者依据心功能不同分为心功能 II 级 (72 例) 组、心功能 III 级 (44 例) 组及心功能 IV 级 (32 例) 组。收集所有研究对象上述资料进行回顾性分析。

1.3 统计学方法

数据分析采用 SPSS 19.0 统计软件, 计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 或中位数 (四分位数间距) $M (P_{25}, P_{75})$ 表示, 多组间比较采用方差分析或 H 检验, 两两比较用 LSD- t 检验或 χ^2 检验, 计数资料以构成比 (%) 表示, 比较采用 χ^2 检验, 相关分析用 Pearson 法, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 4 组患者一般资料

4 组患者年龄、性别、身高、体重、收缩压、心率等指标比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 4 组舒张压比较, 经方差分析, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 对照组较心功能 II 级及 III 级组患者舒张压降低, 其他组间舒张压比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

2.2 4 组患者生化指标、25 (OH) D 及 OPG 水平

4 组患者肝肾功能、血脂、血糖等指标比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。对照组与不同心功能分级组 NT-proBNP 比较, 随着心功能不全的加重 NT-proBNP 水平升高。对照组 ALP 及 OPG 较其他 3 组降低, 而 25 (OH) D 升高, 不同心功能分级组间 ALP 比较, 差异无统计学意义, 心功能 IV 级组 25 (OH) D 水平低于其他各组, 心功能 II 级组较心功能 III、IV 级组患者 OPG 降低, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 4 组患者心脏超声参数比较

4 组 LVDD 及 LVEF 比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 进一步行两两比较, 对照组及心功能 II 级组与心功能 III、IV 级组比较, LVDD 减小 ($P < 0.05$)。心功能 IV 级组较对照组及心功能 II 级组 LVEF 降低 ($P < 0.05$), 但与心功能 III 级组比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 3。

2.4 相关性分析

25 (OH) D 与 NT-proBNP 呈负相关 ($r = -0.409$, $P = 0.011$); OPG 与 LVEF 呈负相关 ($r = -0.253$, $P =$

表 1 4 组一般资料比较

组别	n	男性例 (%)	年龄 / (岁, $\bar{x} \pm s$)	身高 / (cm, $\bar{x} \pm s$)	体重 / (kg, $\bar{x} \pm s$)	心率 / (次 / min, $\bar{x} \pm s$)	收缩压 / (mmHg, $\bar{x} \pm s$)	舒张压 / (mmHg, $\bar{x} \pm s$)
对照组	42	28 (66.67)	57.09 ± 8.52	166.30 ± 0.06	65.95 ± 11.65	68.58 ± 9.06	140.83 ± 20.84	87.65 ± 12.14
心功能 II 组	72	52 (72.22)	54.60 ± 8.42	164.20 ± 0.09	69.42 ± 13.53	72.06 ± 11.39	143.60 ± 18.54	95.40 ± 12.64 [†]
心功能 III 组	44	27 (61.36)	54.53 ± 9.54	169.24 ± 0.87	66.76 ± 12.03	69.57 ± 6.80	151.29 ± 18.86	95.37 ± 15.75 [†]
心功能 IV 组	32	20 (62.50)	60.50 ± 7.32	166.63 ± 0.27	73.25 ± 8.62	63.67 ± 0.97	135.50 ± 11.44	92.25 ± 4.50
χ^2/F 值		0.939	2.591	0.821	1.336	0.899	5.792	5.795
P 值		0.408	0.459	0.844	0.721	0.826	0.122	0.041

注: † 与对照组比较, $P < 0.05$

表 2 各组生化指标、25(OH)D 及 OPG 水平比较

组别	n	NT-proBNP/[ng/ml, M (P ₂₅ , P ₇₅)]	ALP/(u/L, $\bar{x} \pm s$)	25(OH)D/(μ g/L, $\bar{x} \pm s$)	OPG/(pmol/L, $\bar{x} \pm s$)
对照组	42	308.2 (86.22, 512.9)	54.12 ± 12.27	21.30 ± 5.44	6.22 ± 1.17
心功能 II 级组	72	612.5 (86.32, 759.55)	66.61 ± 10.47 ¹⁾	16.41 ± 5.99 ¹⁾	7.17 ± 1.38 ¹⁾
心功能 III 级组	44	1500 (1160, 1837) ¹⁾	65.06 ± 23.34 ¹⁾	16.61 ± 7.1 ¹⁾	8.67 ± 1.21 ¹⁾²⁾
心功能 IV 级组	32	3130.1 (2173.0, 4863.5) ¹⁾²⁾³⁾	70.84 ± 17.27 ¹⁾	12.09 ± 3.17 ¹⁾²⁾³⁾	8.78 ± 1.02 ¹⁾²⁾
H/F 值		46.852	14.108	7.600	16.131
P 值		0.000	0.013	0.024	0.011

注: 1) 与对照组比较, $P < 0.05$; 2) 与心功能 II 级组比较, $P < 0.05$; 3) 与心功能 III 级组比较, $P < 0.05$

0.024), 与 NT-proBNP 及 ALP 均呈正相关 ($r = 0.697$ 和 0.283, $P = 0.000$ 和 0.030)。

表 3 各组患者心脏超声参数比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	LVDD/mm	LVEF
对照组	42	47.57 ± 3.83	0.60 ± 0.07
心功能 II 级组	72	47.60 ± 6.30	0.57 ± 0.07
心功能 III 级组	44	53.21 ± 5.67 ¹⁾²⁾	0.52 ± 0.09 ¹⁾
心功能 IV 级组	32	56.90 ± 9.64 ¹⁾²⁾	0.46 ± 0.11 ¹⁾²⁾
F 值		11.562	8.163
P 值		0.037	0.044

注: 1) 与对照组比较, $P < 0.05$, 2) 与心功能 II 级比较, $P < 0.05$

3 讨论

本研究发现随着心功能恶化, NT-proBNP 逐渐升高, 心功能 III、IV 级组患者左室舒张末期容积扩大, 射血分数降低, 符合心力衰竭的常见生化及超声改变。

已知心力衰竭是神经激素、炎症反应、心肌细胞及间质的生化改变等综合因素的结果。研究发现肿瘤坏死因子与心力衰竭的发生、发展密切相关。OPG

属于肿瘤坏死因子受体家族成员^[1], 早在 1997 年即被发现, 是一种可溶性分泌型糖蛋白, 又称破骨细胞形成抑制因子, 主要参与骨代谢调节。近年来发现 OPG 在人体骨组织以外的心、肝、肾、肺、骨髓等组织中广泛表达, 主要由平滑肌细胞及内皮细胞产生^[2]。UELAND 等^[3]研究发现, 在心力衰竭大鼠模型中, 心肌组织中 OPG 水平升高, OPG 可能与心室不良重构相关。KOYAMA 研究^[4]认为 OPG 水平升高与左室肥厚及重构相关, 应用血管紧张素转换酶抑制剂或血管紧张素 II 受体拮抗剂后, OPG 水平降低, OPG 可预测心肌梗死后心力衰竭患者的预后。国外一项前瞻性研究^[5]选取 338 例急性心力衰竭患者为研究对象, 发现该类患者无论射血分数保留或是低下, OPG 水平与 6 个月内因再发急性左心衰竭入院及死亡风险直接相关。本研究发现, \geq II 级心力衰竭患者较无心力衰竭患者 OPG 升高, 心功能 III、IV 级组较 II 级组更进一步升高, 提示心力衰竭患者 OPG 高表达, OPG 浓度可能预测心衰的严重程度。进一步行相关性分析发现, OPG 与 LVEF 呈负相关, 与 NT-proBNP 呈正相关, 提示 OPG 升高与心功能严重程度呈正相关。有研究发现^[6], 甚至对健康人群, 基线 OPG 水平与未来发生心

力衰竭的风险呈正相关。

维生素 D 是参与骨代谢的又一重要因素, 属于脂溶性维生素, 本身并无活性, 在肝脏及肾脏经羟化酶的作用形成 1, 25-二羟维生素 D₃, 后者与其受体相结合发挥生物学作用^[7], 但其半衰期短、影响因素多且不稳定, 而 25(OH)D 性质稳定, 能更好地反映机体维生素 D 代谢情况^[8]。维生素 D 的主要作用是调节机体钙磷代谢, 近年来越来越多的研究^[9]证实维持一定量维生素 D 代谢水平对心血管系统有保护作用。GUPTA 等^[10]对猪喂饲缺乏维生素 D 的高胆固醇饮食可以复制心力衰竭模型, 12 个月后处死动物, 对心肌和心外膜脂肪进行组织学、免疫组织化学等研究, 发现其心肌细胞肥大, 炎症标志物升高, 左心肥厚。曾雪等^[11]研究认为心力衰竭患者随着心功能恶化, 其 25(OH)D 水平降低, 主要心血管不良事件组 25(OH)D 水平低于无心血管不良事件组, 推测 25(OH)D 水平低下可能成为评估心力衰竭预后不良的指标。本研究发现心力衰竭患者 25(OH)D 水平降低, 心功能 IV 级患者该指标下降最为显著, 考虑可能与该类患者户外活动少, 接受阳光时间短, 心力衰竭致胃肠道淤血维生素 D 吸收差有关。笔者对所有研究对象进行相关分析发现, 25(OH)D 与 NT-proBNP 呈负相关, 提示维生素 D 缺乏与心功能不全相关, 维生素 D 缺乏参与心力衰竭的发生、发展机制尚未完全明了, 可能与增强肾素-血管紧张素-醛固酮系统活性、促进炎症反应、对心脏组织的直接影响等相关^[12]。

参 考 文 献:

- [1] JERMENDY G. Clinical consequences of cardiovascular autonomic neuropathy in diabetic patients[J]. Acta Diabetol, 2003, 40(12): 370-374.
- [2] SATTLER A M, SCHOPPET M, SCHAEFER J R, et al. Novel aspects on RANK ligand and osteoprotegerin in osteoporosis and vascular disease[J]. Calcif Tissue Int, 2004, 74(1): 103-106.
- [3] UELAND T, YNDESTAD A, OIE E, et al. Dysregulated osteoprotegerin/RANK ligand/RANK axis in clinical and experimental heart failure[J]. Circulation, 2005, 111(19): 2461-2468.
- [4] KOYAMA S, TSURUDA T, IDEGUCHI T, et al. Osteoprotegerin is secreted into the coronary circulation: a possible association with the renin-angiotensin system and cardiac hypertrophy[J]. Hormone and Metabolic Research, 2014, 46(8): 581-586.
- [5] FRIOS F, LASZCZYNSKA O, BERNARDO P, et al. Prognostic value of osteoprotegerin in acute heart failure[J]. Canadian Journal of Cardiology, 2015, 31(10): 1266-1271.
- [6] di GIUSEPPE R, BIEMANN R, WIRTH J, et al. Plasma osteoprotegerin, its correlates, and risk of heart failure: a prospective cohort study[J]. Eur J Epidemiol, 2017, 32(2): 113-123.
- [7] ZITTERMANN A. Vitamin D in preventive medicine: are we ignoring the evidence[J]. Br J Nutr, 2003, 89(5): 552-572.
- [8] HOLICK M F. Vitamin D status: measurement, interpretation, and clinical application[J]. Ann Epidemiol, 2009, 19(2): 73-78.
- [9] ANDERSON J L, MAY H T, HORNE B D, et al. Relation of vitamin D deficiency to cardiovascular risk factors, disease status, and incident events in a general health care population[J]. Am J Cardiol, 2010, 106(7): 963-968.
- [10] GUPTA G K, AGRAWAL T, DELCORE M G, 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.
- [11] 曾雪, 方小丽, 何扬利. 血清 25-(OH)D₃, hsCRP 及 NT-proBNP 与慢性心衰患者心衰程度及预后的关系[J]. 心血管康复医学杂志, 2016, 8(25): 394-398.
- [12] MILOVANOVIC M, PESIC G, NIKOLIC V, et al. Vitamin D deficiency is associated with increased IL-17 and TNF- α levels in patients with chronic heart failure[J]. Arq Bras Cardiol, 2012, 98(3): 259-265.

(王荣兵 编辑)