

· 论 著 ·

【编者按】 2016 年, 美国国家骨质疏松症基金会和美国预防心脏病协会指出, 饮食补钙和药物补钙均对心血管系统有益; 近年研究表明, 维生素 D 缺乏与骨质疏松、恶性肿瘤、代谢综合征、心血管疾病、多发性硬化、糖尿病、抑郁症及类风湿关节炎等有关。王伟等探讨了血清 25-羟维生素 D 水平与初诊原发性高血压患者动态动脉硬化指数的相关性, 具有一定参考价值, 敬请关注!

血清 25-羟维生素 D 水平与初诊原发性高血压患者动态动脉硬化指数的相关性研究

王伟, 田祥, 张同乐

【摘要】 目的 探讨血清 25-羟维生素 D 水平与初诊原发性高血压患者动态动脉硬化指数 (AASI) 的相关性。方法 选取 2015 年 1 月—2016 年 5 月在保定市第一中心医院就诊的初诊原发性高血压患者 158 例, 根据血清 25-羟维生素 D 水平分为维生素 D 缺乏组 98 例和非维生素 D 缺乏组 60 例。采用 24 h 动态血压监测仪监测两组患者动态血压, 并计算 AASI。比较两组患者一般资料、实验室检查指标及 AASI。血清 25-羟维生素 D 水平与初诊原发性高血压患者 AASI 的相关性分析采用 Pearson 相关性分析; AASI 的相关因素分析采用单因素线性回归分析及多因素线性回归分析。结果 两组患者性别、年龄、收缩压、舒张压、平均动脉压、血小板计数及血红蛋白、总胆固醇、三酰甘油、高密度脂蛋白胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇水平比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 维生素 D 缺乏组患者 AASI 高于非维生素 D 缺乏组 ($P < 0.05$)。Pearson 相关性分析结果显示, 血清 25-羟维生素 D 水平与初诊原发性高血压患者 AASI 呈负相关 ($r = -0.343, P < 0.01$)。多因素线性回归分析结果显示, 血清 25-羟维生素 D 水平与初诊原发性高血压患者 AASI 独立相关 ($\beta = -0.355, P < 0.05$)。结论 血清 25-羟维生素 D 水平与初诊原发性高血压患者 AASI 呈负相关, 血清 25-羟维生素 D 降低时 AASI 升高, 且二者独立相关。

【关键词】 高血压; 25-羟维生素 D; 血管硬化; 动态动脉硬化指数

【中图分类号】 R 544.1 【文献标识码】 A DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2017.03.003

王伟, 田祥, 张同乐. 血清 25-羟维生素 D 水平与初诊原发性高血压患者动态动脉硬化指数的相关性研究 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2017, 25 (3): 11-14. [www.syxnf.net]

WANG W, TIAN X, ZHANG T L. Correlation between serum 25-hydroxyvitamin D level and ambulatory arterial stiffness index in newly diagnosed patients with essential hypertension [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2017, 25 (3): 11-14.

Correlation between Serum 25-hydroxyvitamin D Level and Ambulatory Arterial Stiffness Index in Newly Diagnosed Patients with Essential Hypertension

WANG Wei, TIAN Xiang, ZHANG Tong-le

Department of Cardiology, the First Central Hospital of Baoding, Baoding 071000, China

Corresponding author: TIAN Xiang, E-mail: 13663399763@163.com

【Abstract】 **Objective** To explore the correlation between serum 25-hydroxyvitamin D level and ambulatory arterial stiffness index (AASI) in newly diagnosed patients with essential hypertension. **Methods** A total of 158 newly diagnosed patients with essential hypertension were selected in the First Central Hospital of Baoding from January 2015 to May 2016, and they were divided into A group (with vitamin D deficiency, $n = 98$) and B group (without vitamin D deficiency, $n = 60$) according to serum 25-hydroxyvitamin D level, meanwhile 24-hour ambulatory blood pressure monitor was used to monitor the pressure, and AASI was calculated. General information, laboratory examination results and AASI were compared between the two groups. Correlation between serum 25-hydroxyvitamin D level and AASI of newly diagnosed patients with essential hypertension was analyzed by Pearson correlation analysis, and related factors of AASI was analyzed by univariate linear regression analysis and multivariate linear regressions analysis. **Results** No statistically significant differences of gender, age, SBP, DBP, MAP, PLT, Hb, TC, TG, HDL-C or LDL-C was found between the two groups ($P > 0.05$), while AASI of A group was statistically significantly higher than that of B group ($P < 0.05$). Pearson correlation analysis results showed that,

serum 25-hydroxyvitamin D level was negatively correlated with AASI of newly diagnosed patients with essential hypertension ($r = -0.343, P < 0.01$). Multivariate linear regressions analysis results showed that, serum 25-hydroxyvitamin D level was independently correlated with AASI of newly diagnosed patients with essential hypertension ($\beta = -0.355, P < 0.05$).

Conclusion Serum 25-hydroxyvitamin D level is negatively correlated with AASI in newly diagnosed patients with essential hypertension, when the serum 25-hydroxyvitamin D level decreased, the AASI significantly elevated, meanwhile serum 25-hydroxyvitamin D level is independently correlated with AASI.

【Key words】 Hypertension; 25-hydroxy vitamin D; Vascular stiffness; Ambulatory arterial stiffness index

国内外研究表明,低水平维生素 D 与高血压、左心室肥大、心力衰竭、外周血管疾病、冠心病、心肌梗死等心血管疾病相关^[1],但有关血清 25-羟维生素 D 水平与动脉硬化关系的研究报道较少。动脉硬化是血管结构和功能发生不良改变的早期预测指标,并能预测高血压患者病死率^[2]。既往用于评价动脉硬化严重程度的指标较多,如脉搏波传导速度、踝臂指数等,但均需要专用设备和专业人员进行操作,而新的评价动脉硬化的指标——动态动脉硬化指数(AASI)基于 24 h 动态血压监测数据,门诊即可获得,具有简便易行、可重复操作性强等特点。本研究以初诊原发性高血压患者作为研究对象,旨在分析血清 25-羟维生素 D 水平与其 AASI 的相关性,为原发性高血压患者动脉硬化提供新的预测指标。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2015 年 1 月—2016 年 5 月在保定市第一中心医院就诊的初诊原发性高血压患者 158 例,根据血清 25-羟维生素 D 水平分为维生素 D 缺乏组 98 例和非维生素 D 缺乏组 60 例。维生素 D 缺乏定义为血清 25-羟维生素 D 水平 $< 20 \mu\text{g/L}$ ^[3]。排除标准:(1)继发性高血压;(2)有糖尿病病史及合并严重瓣膜性心脏病、冠心病、心力衰竭、恶性肿瘤、慢性疾病、风湿性疾病、急慢性感染或炎性疾病及血液系统疾病(如贫血)者;(3)合并肾、肝、肺等脏器功能不全者;(4)近期服用可能影响骨代谢的药物(如激素类药物)者。

1.2 研究方法

1.2.1 一般资料收集 收集患者的一般资料,包括性别、年龄及血压,其中血压包括收缩压、舒张压和平均动脉压。

1.2.2 实验室检查 晨起抽取患者空腹静脉血 3 份,分别为 2 ml、2 ml、5 ml。其中 1 份 2 ml 血液样本置于抗凝管中,立即检测血小板计数及血红蛋白;另 1 份 2 ml 血液样本置于非抗凝管中,采用全自动生化分析仪(日本东芝生产, TBA-120FR)检测总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)及低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C);1 份 5 ml 血液样本置于非抗凝管中,静置 1 h 后放入高速低温离心机中, $-4 \text{ }^\circ\text{C}$ 环境下 $2\ 500 \text{ r/min}$ 离心 15 min,分离血清,置于 $-80 \text{ }^\circ\text{C}$ 冰箱中冻存待测。采用化学发光免疫竞争法检测血清 25-羟维生素 D 水平,仪器为 MAGLUMI 4000 全自动化学发光免疫分析仪,试剂盒购自深圳市新产业生物医学工程股份有限公司。

1.2.3 AASI 测定方法 采用 24 h 动态血压监测仪监测患者动态血压,监测期间袖带缚于非优势臂,每 30 min

测定 1 次。将患者 24 h 血压监测数据输入 SPSS 17.0 统计软件进行处理,将每个人平均舒张压作为因变量,平均收缩压作为自变量进行线性回归分析,计算回归斜率。AASI = $1 - \text{回归斜率}$, AASI 参考范围为 $0 \sim 1$, AASI 越大表明动脉顺应性越小,动脉硬化程度越严重^[4]。

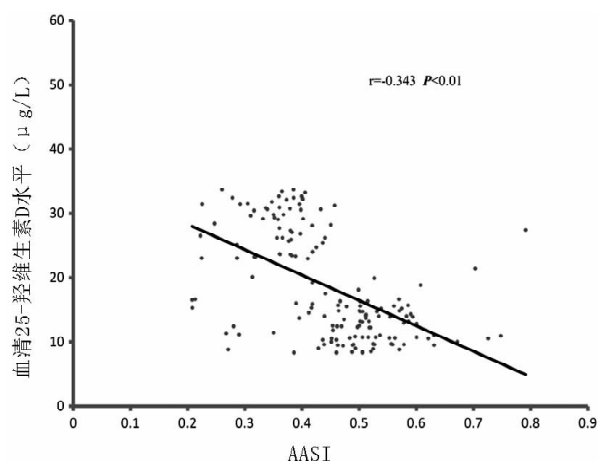
1.3 观察指标 比较两组患者一般资料、实验室检查指标及 AASI,并分析血清 25-羟维生素 D 水平与原发性高血压患者 AASI 的相关性。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 17.0 统计软件进行数据处理,计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,采用两独立样本 t 检验;计数资料采用 χ^2 检验;AASI 与血清 25-羟维生素 D 水平的相关性分析采用 Pearson 相关性分析;AASI 的相关因素分析采用单因素线性回归分析及多因素线性回归分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者一般资料、实验室检查指标及 AASI 比较 两组患者性别、年龄、收缩压、舒张压、平均动脉压、血小板计数及血红蛋白、TC、TG、HDL-C、LDL-C 水平比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$);维生素 D 缺乏组患者 AASI 高于非维生素 D 缺乏组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$, 见表 1)。

2.2 相关性分析 Pearson 相关性分析结果显示,血清 25-羟维生素 D 水平与初诊原发性高血压患者 AASI 呈负相关 ($r = -0.343, P < 0.01$, 见图 1)。



注: AASI = 动态动脉硬化指数

图 1 血清 25-羟维生素 D 水平与初诊原发性高血压患者 AASI 相关性的散点图

Figure 1 Scatter plot for correlation between serum 25-hydroxyvitamin D level and AASI in newly diagnosed patients with essential hypertension

表 1 两组患者一般资料、实验室检查指标及 AASI 比较

Table 1 Comparison of general information, laboratory examination results and AASI between the two groups

组别	例数	性别 (男/女)	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	收缩压 ($\bar{x} \pm s$, mm Hg)	舒张压 ($\bar{x} \pm s$, mm Hg)	平均动脉压 ($\bar{x} \pm s$, mm Hg)	血小板计数 ($\bar{x} \pm s$, $\times 10^3/\text{mm}^3$)	血红蛋白 ($\bar{x} \pm s$, g/L)	TC ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	TG ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	HDL-C ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	LDL-C ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	AASI ($\bar{x} \pm s$)
维生素 D 缺乏组	98	53/45	52.9 ± 6.2	137 ± 9	79 ± 8	99 ± 6	218 ± 80	141 ± 45	4.86 ± 0.49	1.48 ± 0.14	1.58 ± 0.13	2.68 ± 0.17	0.52 ± 0.20
非维生素 D 缺乏组	60	32/28	52.6 ± 9.3	136 ± 8	80 ± 5	99 ± 4	221 ± 41	138 ± 12	4.93 ± 0.50	1.46 ± 0.18	1.56 ± 0.08	2.68 ± 0.25	0.36 ± 0.17
$t(\chi^2)$ 值		0.008 ^a	0.294	0.701	-0.643	-0.205	-0.480	1.203	-0.831	0.649	0.833	-0.144	8.043
P 值		0.927	0.769	0.485	0.521	0.838	0.632	0.231	0.407	0.517	0.406	0.885	<0.001

注: TC = 总胆固醇, TG = 三酰甘油, HDL-C = 高密度脂蛋白胆固醇, LDL-C = 低密度脂蛋白胆固醇, AASI = 动态动脉硬化指数; ^a 为 χ^2 值; 1 mm Hg = 0.133 kPa

2.3 单因素及多因素线性回归分析 单因素线性回归分析结果显示, 年龄、舒张压、血红蛋白和血清 25-羟维生素 D 水平与初诊原发性高血压患者 AASI 有关 ($P < 0.05$, 见表 2); 将单因素线性回归分析中 $P < 0.10$ 的指标作为自变量, 将 AASI 作为因变量进行多因素线性回归分析, 得出回归方程: $Y = 0.523 - 0.355X_1$, 提示血清 25-羟维生素 D 水平与初诊原发性高血压患者 AASI 独立相关 ($P < 0.05$, 见表 3)。

表 2 初诊原发性高血压患者 AASI 相关因素的单因素线性回归分析

Table 2 Univariate linear regression analysis on related factors of AASI in newly diagnosed patients with essential hypertension

变量	β	S_b	b'	t 值	P 值
年龄	0.196	0.035	0.145	2.118	0.029
收缩压	0.139	0.043	0.094	1.632	0.112
舒张压	0.210	0.012	0.096	2.351	0.019
平均动脉压	0.090	0.051	0.322	0.887	0.258
血小板计数	-0.031	0.004	-0.027	-0.282	0.723
血红蛋白	0.225	0.076	0.162	2.539	0.016
TC	-0.035	0.008	-0.024	-0.239	0.798
TG	-0.078	0.033	-0.054	-0.830	0.328
HDL-C	-0.047	0.014	-0.054	-0.624	0.556
LDL-C	0.001	0.001	0.002	0.036	0.994
25-羟维生素 D	-0.343	0.221	-0.550	-8.864	<0.001

表 3 初诊原发性高血压患者 AASI 相关因素的多因素线性回归分析

Table 3 Multivariate linear regression analysis on related factors of AASI in newly diagnosed patients with essential hypertension

变量	β	S_b	b'	t 值	P 值
年龄	0.075	0.033	0.092	0.554	0.684
舒张压	0.129	0.091	0.110	0.723	0.388
血红蛋白	0.213	0.176	0.112	1.231	0.132
25-羟维生素 D	-0.355	0.225	-0.421	-2.552	0.011

3 讨论

近年来, 原发性高血压发病率逐年升高, 已成为影响心脑血管疾病患者生命安全的“无形杀手”, 多数患

者因无法科学评估血压及相关靶器官功能而错过最佳治疗时机, 进而导致临床疗效及预后欠佳。血压升高可破坏动脉弹力纤维而使血管壁纤维化, 导致动脉顺应性下降、动脉僵硬增加, 进而损伤靶器官; 而动脉顺应性下降是动脉收缩压持续升高的重要原因。因此, 高血压可导致并加重动脉硬化。动脉硬化程度加重是导致心力衰竭、脑卒中及冠心病等心脑血管事件的重要原因之一^[5]。近年来, AASI 被认为是评价血管僵硬度和预测心脑血管事件的新指标^[6]。AASI 越接近 1 表明动脉硬化程度越严重。近期有研究发现, AASI 不仅可以反映动脉硬化严重程度, 还可以反映血压变异情况^[7]。

AL MHEID 等^[8]研究发现, 维生素 D 缺乏可导致健康人血管内皮细胞功能障碍及动脉硬化程度加重, 而补充维生素 D 6 个月后受试者 25-羟维生素 D 水平恢复正常、平均动脉压下降、血管内皮功能得到改善。MAYER 等^[3]研究表明, 25-羟维生素 D 水平 $< 20 \mu\text{g/L}$ 者较 25-羟维生素 D 水平 $\geq 20 \mu\text{g/L}$ 者主动脉脉搏波传导速度加快。一项前瞻性研究结果显示, 在不考虑传统危险因素情况下, 老年人维生素 D 水平与动脉硬化严重程度呈反比^[9]。GEPNER 等^[10]比较了补充低剂量和高剂量维生素 D 对绝经后妇女主动脉压及动脉硬化的影响, 结果显示, 治疗 6 个月后采用高剂量维生素 D 治疗者动脉硬化程度低于采用低剂量维生素 D 治疗者; 但主动脉压未受维生素 D 补充剂量的影响。

临床研究显示, 维生素 D 除少量在肠道吸收外, 主要由皮肤合成。血液循环中的维生素 D 先在肝脏代谢成 25-羟维生素 D, 然后在肾脏 1α -羟化酶作用下代谢成其生物活性形式—— $1, 25$ -二羟维生素 D, 最后与维生素 D 受体 (VDR) 结合形成激素-受体复合物, 从而发挥其生物学作用。25-羟维生素 D 是维生素 D 的主要循环形式, 故依据血清 25-羟维生素 D 水平判定维生素 D 是否缺乏较可靠。维生素 D 是体内重要的类固醇激素, 可调节机体血钙和血磷代谢。近年研究表明, 维生素 D 缺乏不仅导致骨质疏松及变态反应性疾病, 且还与心血管疾病相关^[11-12]。有研究表明, 维生素 D 缺乏者高血压

的发生风险升高^[13]；维生素 D 可通过抑制血管平滑肌细胞增殖而影响内皮细胞和平滑肌细胞功能，从而参与血管壁重塑及心肌重构^[14]；再者，其还可以调节单核细胞、巨噬细胞和淋巴细胞的分化及释放，从而抑制炎症因子释放^[15]及血小板聚集^[16]；此外，维生素 D 还可通过调节肾素-血管紧张素-醛固酮系统而影响血压，且维生素 D 水平与血浆肾素活性和血管紧张素 II 水平呈负相关，即维生素 D 是肾素表达的负性调节因子，维生素 D 缺乏时血压升高^[17]；还有研究表明，维生素 D 能调节组织基质金属蛋白酶 9 (MMP-9) 的表达，而该酶是由炎症反应中激活的巨噬细胞分泌，在血管壁重塑和心肌重塑及粥样斑块破裂中起重要作用。低水平维生素 D 可增加血液循环中 MMP-9 水平，而补充维生素 D 1 年后可降低 MMP-9 水平^[18]。因此，维生素 D 缺乏最终可影响心血管损伤中炎症反应的多个环节，参与血管壁重构、血栓形成、血压升高、动脉粥样硬化形成等的发展^[19]。

本研究结果显示，血清 25-羟维生素 D 水平与初诊原发性高血压患者 AASI 呈负相关，且血清 25-羟维生素 D 水平与初诊原发性高血压患者 AASI 独立相关。提示维生素 D 不足可以促进初诊原发性高血压患者动脉硬化，增加心血管疾病的发生风险。但本研究结果结论存在一定局限性，如样本量小、未进行长期随访观察等，尚需大规模随机对照研究以进一步提供更有力的证据。

作者贡献：王伟进行试验设计与实施、资料收集整理、撰写论文、成文并对文章负责；张同乐进行试验实施、评估、资料收集；田祥进行质量控制及审核。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] DOGAN Y, SARLI B, BAKTIR A O, et al. 25-Hydroxy-vitamin D level may predict presence of coronary collaterals in patients with chronic coronary total occlusion [J]. *Postepy Kardiol Interwencyjne*, 2015, 11 (3): 191-196. DOI: 10. 5114/pwki. 2015. 54012.
- [2] LAURENT S, BOUTOUYRIE P, ASMAR R, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients [J]. *Hypertension*, 2001, 37 (5): 1236-1241.
- [3] MAYER O Jr, FILIPOVSKY J, SEIDLEROVA J, et al. The association between low 25-hydroxyvitamin D and increased aortic stiffness [J]. *J Hum Hypertens*, 2012, 26 (11): 650-655. DOI: 10. 1038/jhh. 2011. 94.
- [4] LI Y, WANG J G, DOLAN E, et al. Ambulatory arterial stiffness index derived from 24-hour ambulatory blood pressure monitoring [J]. *Hypertension*, 2006, 47 (3): 359-364.
- [5] SUTTON-TYRRELL K, NAJJAR S S, BOUDREAU R M, et al. Elevated aortic pulse wave velocity, a marker of arterial stiffness, predicts cardiovascular events in well-functioning older adults [J]. *Circulation*, 2005, 111 (25): 3384-3390.
- [6] 汪小燕, 杨大来, 朱雪梅, 等. 老年高血压患者动态血压指标与脉搏波传导速度的相关性 [J]. *中国老年学杂志*, 2014, 34 (8): 2061-2063. DOI: 10. 3969/j. issn. 1005-9202. 2014. 08. 018.
- [7] 张丁丁, 黄建凤. 动态动脉硬化指数研究进展 [J]. *心血管病学进展*, 2014, 35 (4): 432-435. DOI: 10. 3969/j. issn. 1004-3934. 2014. 04. 010.
- [8] AL MHEID I, PATEL R, MURROW J, et al. Vitamin D status is associated with arterial stiffness and vascular dysfunction in healthy humans [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 58 (2): 186-192.
- [9] GIALLAURIA F, MILANESCHI Y, TANAKA T, et al. Arterial stiffness and vitamin D levels: the Baltimore longitudinal study of aging [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97 (10): 3717-3723.
- [10] GEPNER A D, HALLER I V, KRUEGER D C, et al. A randomized controlled trial of the effects of vitamin D supplementation on arterial stiffness and aortic blood pressure in Native American women [J]. *Atherosclerosis*, 2015, 240 (2): 526-528.
- [11] WANG T J, PENCINA M J, BOOTH S L, et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease [J]. *Circulation*, 2008, 117 (4): 503-511.
- [12] ARTAZA J N, MEHROTRA R, NORRIS K C. Vitamin D and the cardiovascular system [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2009, 4 (9): 1515-1522.
- [13] 刘亦婷, 蔡云飞, 时景璞. 25-羟维生素 D 与高血压关系的荟萃分析 [J]. *中华医学杂志*, 2012, 92 (18): 1268-1271.
- [14] WU-WONG J R, NAKANE M, MA J, et al. Effects of vitamin D analogs on gene expression profiling in human coronary artery smooth muscle cells [J]. *Atherosclerosis*, 2006, 186 (1): 20-28.
- [15] ZEHNDER D, BLAND R, CHANA R S, et al. Synthesis of 1, 25-dihydroxyvitamin D (3) by human endothelial cells is regulated by inflammatory cytokines: a novel autocrine determinant of vascular cell adhesion [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2002, 13 (3): 621-629.
- [16] JABLONSKI K L, CHONCHOL M, PIERCE G L, et al. 25-hydroxyvitamin D deficiency is associated with inflammation-linked vascular endothelial dysfunction in middle-aged and older adults [J]. *Hypertension*, 2011, 57 (1): 63-69. DOI: 10. 1161/HYPERTENSIONAHA. 110. 160929.
- [17] LI Y C, KONG J, WEI M, et al. 1, 25-Dihydroxyvitamin D (3) is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system [J]. *J Clin Invest*, 2002, 110 (2): 229-238.
- [18] TIMMS P M, MANNAN N, HITMAN G A, et al. Circulating MMP9, 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] GIALLAURIA F, MILANESCHI Y, TANAKA T, et al. Arterial stiffness and vitamin D levels: the Baltimore longitudinal study of aging [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97 (10): 3717-3723. DOI: 10. 1210/jc. 2012-1584.

(收稿日期: 2016-12-15; 修回日期: 2017-03-02)

(本文编辑: 谢武英)