

血清总 25-(OH)D 对急性心肌梗死患者近期预后的影响

陈洁, 杨天贵, 付鹏

(中国医科大学附属盛京医院第四心血管内科, 辽宁省沈阳市 110020)

[关键词] 总 25 羟基维生素 D; 急性心肌梗死; 经皮冠状动脉介入; 预后

[摘要] 目的 探讨血清总 25 羟基维生素 D[25-(OH)D]对急性心肌梗死患者近期预后的影响。方法 选取急性心肌梗死且行急诊经皮冠状动脉介入治疗(PCI)的患者共 1 324 例,收集其临床资料并检测血清总 25-(OH)D 水平,随访 1 年记录主要不良事件。根据是否发生主要不良事件分为事件组及对照组,回顾性分析两组患者临床特点。根据血清总 25-(OH)D 水平将患者分为维生素 D 缺乏组、不足组及正常组,分析三组患者的临床特点及预后差异。结果 发生不良事件组 217 人,对照组 1 107 人。事件组 25-(OH)D 水平低于对照组($P=0.007$)。维生素 D 缺乏组与不足组患者非致死性心肌梗死、非计划血运重建发生率及高血压、糖尿病患病率均高于维生素 D 正常组。单因素 COX 分析结果提示维生素 D 缺乏及不足与 PCI 术后 1 年内发生不良事件相关(维生素 D 缺乏 OR=2.621,95% CI 1.048~6.553, $P=0.039$;维生素 D 不足 OR=2.750,95% CI 1.076~7.031, $P=0.035$)。ROC 曲线分析 25-(OH)D 预测 1 年内未发生不良反应的灵敏度和特异性分别为 56.5%、59.0%。结论 低水平血清 25-(OH)D 是急性心肌梗死患者 PCI 术后发生主要不良事件的危险因素。

[中图分类号] R541.4

[文献标识码] A

Effect of serum total 25-hydroxyvitamin D on short-term prognosis of acute myocardial infarction

CHEN Jie, YANG Tiangui, FU Peng

(Fourth Department of Cardiology, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang, Liaoning 110020, China)

[KEY WORDS] total 25-hydroxyvitamin D; acute myocardial infarction; percutaneous coronary intervention; prognosis

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the effect of serum total 25-hydroxyvitamin D on short-term prognosis of acute myocardial infarction. **Methods** 1324 patients with acute myocardial infarction who underwent emergency percutaneous coronary intervention (PCI) were selected. The clinical data were collected, the total 25-hydroxyvitamin D were tested. Major adverse events were recorded during 1 year follow-up. According to the occurrence of major adverse events, the patients were divided into event group and control group. The clinical characteristics of the two groups were analyzed retrospectively. The patients were divided into three groups according to the serum total 25-hydroxyvitamin D level: vitamin D deficiency, insufficient and normal group. The clinical characteristics and prognosis of the three groups were analyzed. **Results** There were 217 patients in the adverse event group and 1107 in the control group. The total 25-hydroxyvitamin D level in the event group was lower than that in the control group($P=0.007$). The incidence of non-fatal myocardial infarction, unplanned revascularization and the proportion of hypertension and diabetes in vitamin D deficiency group and insufficient group were higher than that in vitamin D normal group. Univariate COX analysis showed that vitamin D deficiency and insufficient were associated with adverse events within 1 year after PCI (vitamin D deficiency OR=2.621, 95% CI 1.048-6.553, $P=0.039$; vitamin D insufficient OR=2.750, 95% CI 1.076-7.031, $P=0.035$). The sensitivity and specificity of ROC curve analysis of 25-hydroxyvitamin D for predicting non-adverse reactions within one year were 56.5% and 59.0% respectively. **Conclusion** Low level of serum total 25-hydroxyvitamin D was a risk factor for major adverse events after PCI in patients with acute myocardial infarction.

[收稿日期] 2018-12-06

[修回日期] 2019-03-24

[作者简介] 陈洁, 硕士, 研究方向为冠心病及其介入治疗, E-mail 为 justcindy@163.com。通信作者付鹏, 博士, 副主任医师, 副教授, 研究方向为顽固性高血压、冠心病、难治性心衰、肺栓塞的诊治, E-mail 为 fup@sj-hospital.org。

急性心肌梗死 (acute myocardial infarction, AMI) 是心血管内科的常见病及危重病之一, 因其发病急、致死率高而严重危害着人们的健康, 经皮冠状动脉介入治疗 (percutaneous coronary intervention, PCI) 迅速发展并成为治疗 AMI 的主要方法, 能显著改善患者的预后。但是, 部分 PCI 术后的 AMI 患者仍有不良事件的发生, 因此如何评估其预后对临床工作意义重大。维生素 D 是近年来国内外研究的热点, 研究发现 95.7% 急性心肌梗死患者存在低水平 25 羟基维生素 D [25-(OH)D]^[1], 同时维生素 D 缺乏可增加心血管事件的发生率和死亡率^[2]。但是, 维生素 D 水平与 AMI 患者预后的关系尚不明确, 因此本研究旨在探讨血清总 25 羟基维生素 D 对急性心肌梗死患者近期预后的影响。

1 资料和方法

1.1 研究对象

选取 2013 年 1 月至 2017 年 6 月就诊于本院诊断为急性心肌梗死并急诊行 PCI 治疗的患者。纳入标准: ①持续性胸痛胸闷症状 ≥ 30 min, 血清心肌酶学标志物超过正常上限的第 99 百分位数并具有动态演变过程; ②急诊 PCI 定义为, 从出现胸闷、胸痛等症状开始, 24 h 内给予血运重建措施并开通罪犯血管; ③PCI 手术结果满意, 患者术后遵医嘱规范口服双联抗血小板聚集、降脂稳定斑块等药物治疗; ④PCI 术后 1 年内进行复查随访, 包括电话访问、门诊及住院随访, 随访截止日期为 2018 年 6 月 30 日。

排除标准: ①排除既往行冠状动脉旁路移植患者、严重肝肾功不全、肿瘤、急性感染、有出血倾向及患风湿免疫系统疾病的病人; ②排除未遵医嘱规范口服抗血小板聚集、降脂稳定斑块药物治疗的患者; ③排除使用金属裸支架、支架释放不充分、有严重手术并发症的患者; ④排除近期口服维生素 D 或钙剂的病人; ⑤排除主要临床指标血清总 25-(OH)D 缺失的患者。

1.2 临床资料收集和分析

本研究是回顾性队列研究, 连续入选符合上述标准的患者共 1 324 例。收集患者的临床资料包括性别、年龄、吸烟史、相关家族史等; 急诊 PCI 术后第 1 天于清晨 6 时抽取患者空腹肘静脉血液进行空腹血糖、糖化血红蛋白、血脂系列、总 25-(OH)D 等相关化验检查。对出院患者每 3 个月进行 1 次门诊或住院随访, 随访内容包括记录不良事件及指导患者规范口服药物及改善生活方式, 若患者未及时门诊

或住院随访, 则进行电话访问, 并督促其尽快完成门诊或住院随访。记录主要不良事件包括: 全因死亡、心源性死亡、充血性心力衰竭、恶性心律失常、非致死性心肌梗死、非计划再次血运重建。记录有无不良事件及发生时间, 将发生不良事件者定义为不良事件组, 未发生不良事件者定义为对照组。

1.3 总 25 羟基维生素 D 检测

采用电化学发光免疫分析法检测血清总 25-(OH)D, 根据 2018 年《维生素 D 及其类似物的临床应用共识》^[3] 中 25-(OH)D 分级标准: 血清 25-(OH)D $> 30 \mu\text{g/L}$ (75 nmol/L) 为充足, $20 \sim 30 \mu\text{g/L}$ ($50 \sim 75 \text{ nmol/L}$) 为不足, $25-(OH)D < 20 \mu\text{g/L}$ (50 nmol/L) 为缺乏。根据血清总 25-(OH)D 水平进行分组, 比较分析维生素 D 缺乏组、维生素 D 不足组、维生素 D 充足组之间不良事件的发生率。

1.4 统计学处理

采用 SPSS22.0 软件进行统计分析, 应用 K-S 正态检验对计量资料进行正态性分布检验, 正态分布计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用 *t* 检验; 计数资料以百分比 (%) 表示, 组间比较采用卡方检验, 两两比较。采用单因素 COX 回归分析血清总 25-(OH)D 水平与发生不良事件的关系。绘制 ROC 曲线分析血清总 25-(OH)D 预测急性心肌梗死患者 1 年内未发生不良事件的灵敏度和特异性。以 $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床资料比较

不良事件组患者血清总 25-(OH)D 平均水平较对照组降低; 不良事件组糖尿病患者比例、吸烟史患者比例及血肌酐、空腹血糖和糖化血红蛋白水平较对照组升高; 不良事件组高密度胆固醇水平、左心室射血分数较对照组下降; 以上差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。两组患者间性别、年龄、高血压病史、心梗家族史、甲状旁腺素、血钙、总胆固醇、低密度胆固醇、口服药物种类等比较差异均无统计学意义 (表 1)。

2.2 不同水平维生素 D 组间不良事件发生率的比较

根据血清总 25-(OH)D 水平将入选患者分为三组, 维生素 D 缺乏组 957 例, 维生素 D 不足组 305 例, 维生素 D 正常组 62 例。维生素 D 缺乏组和不足组非致死性心肌梗死发生率和非计划血运重建发生率均高于维生素 D 正常组; 维生素 D 缺乏组和

表 1. 两组患者临床资料比较

Table 1. Clinical data of the two groups were compared

项目	不良事件组 (n=217)	对照组 (n=1 107)	P 值
性别(男/女)	120/97	579/528	0.181
年龄(岁)	63.25±9.86	62.11±10.78	0.239
高血压病史[例(%)]	75(34.6)	404(36.5)	0.230
糖尿病病史[例(%)]	57(26.3)	184(16.6)	0.010
吸烟史[例(%)]	69(31.8)	197(17.8)	0.033
心梗家族史[例(%)]	10(4.6)	39(3.5)	0.844
25-(OH)D(μg/L)	14.77±7.01	16.37±7.88	0.007
肌酐(μmol/L)	71.86±25.71	67.98±22.45	0.037
甲状旁腺素(ng/L)	55.09±43.24	52.63±32.99	0.439
血钙(μmol/L)	2.14±0.22	2.17±0.16	0.053
空腹血糖(mmol/L)	6.92±2.35	6.52±1.92	0.029
糖化血红蛋白(%)	6.27±1.30	6.02±1.12	0.042
总胆固醇(mmol/L)	4.50±1.04	4.42±1.37	0.504
低密度胆固醇(mmol/L)	3.13±1.35	3.08±1.29	0.718
高密度胆固醇(mmol/L)	1.00±0.31	1.07±0.38	0.013
氯吡格雷[例(%)]	115(53.0)	618(55.8)	0.232
替格瑞洛[例(%)]	102(47.0)	489(44.2)	0.310
β受体拮抗剂[例(%)]	137(63.1)	681(61.5)	0.452
ACEI/ARB[例(%)]	95(43.8)	521(47.1)	0.336
左心室射血分数(%)	51.01±22.25	55.91±15.85	0.004

ACEI/ARB:血管紧张素转换酶抑制剂/血管紧张素 II 受体拮抗剂

不足组患者高血压及糖尿病比例高于维生素 D 正常组,以上差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。三组间全因死亡、心源性死亡、充血性心力衰竭、恶性心律失常发生率差异无统计学意义(表 2)。

2.3 单因素 COX 回归分析

经单因素 COX 回归分析发现,血清总 25-(OH)D 不足、血清总 25-(OH)D 缺乏、吸烟及左心室射血分数为影响急性心肌梗死患者预后不良事件的因素(表 3)。

2.4 ROC 曲线分析

将符合入选标准的 1 324 例患者血清总 25-(OH)D 水平和急性心肌梗死患者 1 年内未发生不良事件的关系进行 ROC 曲线分析,曲线下面积为 0.598,取截断值为 15.52 时,灵敏度和特异性分别为 56.5%、59.0%(图 1)。

3 讨论

维生素 D 是人体必需的营养物质之一,主要通

表 2. 不同水平维生素 D 组间不良事件发生率的比较

Table 2. Comparison of the incidence of adverse events between groups with different levels of vitamin D

项目	维生素 D 正常组	维生素 D 不足组	维生素 D 缺乏组
n	62	305	957
总不良事件[例(%)]	4(6.5)	51(16.7) ^a	162(16.9) ^a
全因死亡[例(%)]	1(1.6)	7(2.3)	25(2.6)
心源性死亡[例(%)]	0(0.0)	5(1.6)	19(2.0)
充血性心力衰竭 [例(%)]	1(1.6)	8(2.6)	28(2.9)
恶性心律失常 [例(%)]	0(0.0)	2(0.7)	7(0.7)
非致死性心肌梗死 [例(%)]	1(1.6)	28(9.2) ^a	93(9.7) ^a
非计划再次血运重建 [例(%)]	3(4.8)	42(13.8) ^a	141(14.7) ^a
性别(男/女)	38/24	159/146	502/455
年龄(岁)	63.38±7.47	61.51±8.57	62.72±11.78
高血压病史[例(%)]	12(19.4)	113(37.0) ^a	356(37.2) ^a
糖尿病病史[例(%)]	4(6.5)	53(17.4) ^a	184(19.2) ^a
吸烟史[例(%)]	14(22.6)	78(25.6)	174(18.2)
左心室射血分数(%)	55.20±17.12	52.68±20.29	53.51±19.49
空腹血糖(mmol/L)	6.58±1.94	6.62±2.30	6.95±1.91
糖化血红蛋白(%)	6.06±1.11	6.09±1.21	6.24±1.47
总胆固醇(mmol/L)	4.32±0.84	4.49±1.01	4.49±1.23
肌酐(μmol/L)	68.91±17.83	70.18±14.90	71.86±17.32

a 为 $P < 0.05$,与维生素 D 正常组比较。

表 3. 单因素 COX 回归分析

Table 3. Univariate Cox regression analysis

变量	B	SE	Wald	OR(95% CI)	P 值
25-(OH)D 充足	-12	-	-	-	-
25-(OH)D 不足	1.012	0.479	4.464	2.750(1.076, 7.031)	0.035
25-(OH)D 缺乏	0.964	0.468	4.248	2.621(1.048, 6.553)	0.039
吸烟史	0.687	0.191	12.967	1.988(1.368, 2.890)	<0.001
高血压病	0.206	0.190	1.167	1.228(0.846, 1.784)	0.280
糖尿病	-0.026	0.295	0.008	0.975(0.546, 1.739)	0.931
肌酐	0.003	0.002	4.852	1.003(1.000, 1.006)	0.028
空腹血糖	0.025	0.064	0.151	1.025(0.905, 1.161)	0.697
糖化血红蛋白	0.087	0.121	0.514	1.091(0.860, 1.384)	0.473
HDL	0.067	0.095	0.505	1.070(0.888, 1.289)	0.477
EF	-0.017	0.004	18.619	0.983(0.975, 0.991)	<0.001

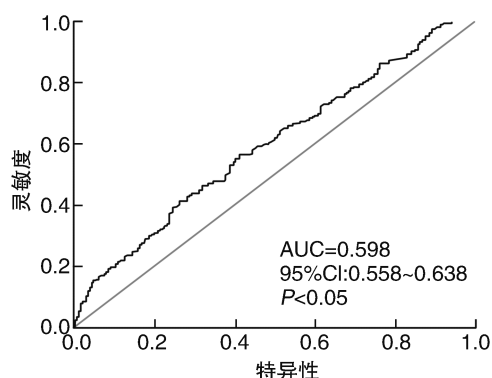


图 1. 血清总 25-(OH)D 预测未发生不良事件的 ROC 曲线
Figure 1. ROC curve analysis of total 25-hydroxyvitamin D and non-adverse events occurrence

过皮肤经紫外线照射转变以及饮食摄取而来。目前多采用测定血清 25-(OH)D 作为评价人体内维生素 D 水平的指标^[4]。维生素 D 与其受体的结合可在心肌、血管平滑肌细胞及内皮细胞中发挥重要的作用,因此维生素 D 除了参与调节钙磷代谢及骨的形成以外还具有其他广泛的生物学作用。

既往研究显示维生素 D 缺乏与糖尿病、高血压病、高脂血症、外周血管病及造影剂肾病等密切相关^[5-7]。而糖尿病、高血压病及高脂血症都是冠心病的危险因素。李南阳等^[8]发现血清 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。进一步研究发现维生素 D 不足或缺乏不仅与心血管疾病的发病密切相关,同时与疾病的转归亦相关^[9-11]。

本研究纳入的急性心肌梗死患者血清总 25-(OH)D 平均水平明显低于正常值,这与胡文兰等^[12]研究结果相似,其研究发现绝大部分急性冠状动脉综合征患者存在不同程度维生素 D 缺乏,且 25-(OH)D<20 μg/L 与急性冠状动脉综合征的发生风险独立相关。一项前瞻性研究发现,体内维生素 D 水平较低的患者发生心肌梗死的几率比维生素水平正常的对照组增加了近 1 倍^[13]。维生素 D 不足或缺乏与基质金属蛋白酶 9(MMP-9)水平的增高密切相关^[14-15],而 MMP-9 在血管壁及和心脏重塑以及斑块破裂中发挥重要作用^[16],这可能是维生素 D 缺乏患者急性心肌梗死发生率升高的原因之一。

血清总 25-(OH)D 影响急性心肌梗死患者近期预后的机制可能为:①损害内皮功能、促进炎症反应。张滨梅等^[17]研究发现维生素 D 不足或缺乏可促进血管内皮细胞出现氧化应激,激活血管内皮细胞的凋亡机制,从而损害血管内皮细胞功能;

Equils 等^[18]对体外培养的血管内皮细胞进行实验发现维生素 D 可抑制炎症因子的释放,因此维生素 D 减少可以促进炎症反应,而炎症反应可以促进动脉粥样硬化的发生发展。②脂质代谢异常。维生素 D 不足或缺乏可能通过影响钙离子内流及甲状旁腺素分泌等方式参与脂质代谢过程,造成脂质代谢异常并沉积于损伤的内皮细胞,导致动脉粥样硬化的发生发展^[19-20];维生素 D 还可能通过改变周围组织对胰岛素的敏感性而影响血脂谱^[21]。③抑制胰岛素分泌、加重胰岛素抵抗。维生素 D 不足或缺乏可以抑制胰岛素分泌、加重胰岛素抵抗,胰岛素抵抗通过影响血糖成为冠状动脉粥样硬化的潜在危险因素,同时胰岛素抵抗可通过加速血小板聚集激活生长因子,从而促进平滑肌细胞增殖导致内皮功能不全。④促进冠状动脉钙化。维生素 D 不足或缺乏导致钙代谢异常致使冠状动脉血管钙化, Watson 等^[22]对冠心病高风险人群的研究发现,血液 1,25-(OH)D₃ 水平与血管钙化呈负相关,证实了维生素 D 在血管钙化过程中的调节作用,但具体的调节机制尚不清楚。

维生素 D 不足及缺乏可能通过数种机制影响动脉粥样硬化的发生以及发展,它可独立于传统危险因素而增加冠状动脉病变的发生率,但是补充维生素 D 对心血管预后是否有有益的影响,目前结果尚不明确。

本研究尚存在不足,本研究为单中心研究,样本量有限,可能造成一定的偏移;对于血清总 25 羟基维生素 D 的测定时间及样本储存目前仍没有统一的技术标准;人体内维生素 D 的水平可能会随季节的差异、地理的差异而改变,可能会造成一定的干扰。因此今后还需要更多前瞻性及更深入的研究来进一步阐明。

[参考文献]

- [1] Lee JH, Gadi R, Spertus JA, et al. Prevalence of vitamin D deficiency in patients with acute myocardial infarction [J]. *Am J Cardiol*, 2011, 107(11): 1636-1638.
- [2] Wang L, Manson JE, Song YQ, et al. Systematic review: vitamin D and calcium supplemental in prevention of cardiovascular events [J]. *Ann Intern Med*, 2010, 152(5): 315-323.
- [3] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会. 维生素 D 及其类似物临床应用共识 [J]. *中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志*, 2018, 11(1): 1-19.
- [4] Hossein-nezhad A, Holick MF. Vitamin D for health: a global perspective [J]. *Mayo Clin Proc*, 2013, 88(7):

- 720-755.
- [5] Anderson JL, May HT, Horne BD, et al. Relation of vitamin D deficiency to cardiovascular risk factors, disease status, and incident events in a general healthcare population [J]. *Am J Cardiol*, 2010, 106(7): 963-968.
- [6] 付鹏, 张琳, 杨博逸, 等. 25 羟维生素 D 及甲状旁腺激素与高血压的关系[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2018, 26(1): 73-76.
- [7] 王玉慧, 董铁铸, 宋静莹, 等. 老年糖尿病合并急性冠状动脉综合征患者介入治疗后造影剂肾病发生的危险因素分析[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2018, 26(4): 389-393.
- [8] 李南阳, 孙世坤, 李勋. 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[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2016, 24(1): 77-80.
- [9] Cagirci G, Kucukseymen S, Yuksel IO, et al. The relationship between vitamin D and coronary artery ectasia in subjects with a normal c-reactive protein level[J]. *Korean Circ J*, 2017, 47(2): 231-237.
- [10] Baktir AO, Dogan Y, Sarli B, et al. Relationship between serum 25-hydroxyvitamin D levels and the SYNTAX score in patients with acute coronary syndrome[J]. *Anatol J Cardiol*, 2017, 17(4): 293-297.
- [11] Lee S, Ahuja V, Masaki K, et al. A significant positive association of vitamin D deficiency with coronary artery calcification among middle-aged men: for the ERA JUMP Study[J]. *J Am Coll Nutr*, 2016, 35(7): 614-620.
- [12] 胡文兰, 陈游洲, 王继红, 等. 维生素 D 缺乏与急性冠状动脉综合征发生风险的相关性研究[J]. *中国心血管杂志*, 2018, 23(3): 237-241.
- [13] 陈彦芳, 安伟华, 李彩英, 等. 冠心病患者 Hcy、hs-CRP 及 cIMT 检测的临床意义[J]. *临床和实验医学杂志*, 2016, 15(1): 31-34.
- [14] Giovannucci E, Liu Y, Hollis BW, et al. 25-hydroxyvitamin D and risk of myocardial infarction in men: a prospective study[J]. *Arch Intern Med*, 2008, 168(11): 1174-1180.
- [15] Khalili H, Talasaz AH, Salarifar M. Serum vitamin D concentration status and its correlation with early biomarkers of remodeling following acute myocardial infarction [J]. *Clin Res Cardiol*, 2012, 101(5): 321-327.
- [16] Morancho A, Ma F, Barceló V, et al. Impaired vascular remodeling after endothelial progenitor cell transplantation in MMP9-deficient mice suffering cortical cerebral ischemia [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2015, 35(10): 1547-1551.
- [17] 张滨梅, 陈延军. 维生素 D 与心血管疾病相关性的研究进展[J]. *心肺血管病杂志*, 2016, 35(12): 996-998.
- [18] Equils O, Naiki Y, Shapiro AM, et al. 1, 25-Dihydroxyvitamin D inhibits lipopolysaccharide-induced immune activation in human endothelial cells[J]. *Clin Exp Immunol*, 2010, 143(1): 58-64.
- [19] Suzuki Y, Ichiyama T, Ohsaki A, et al. Anti-inflammatory effect of 1 α , 25-dihydroxyvitamin D(3) in human coronary arterial endothelial cells: implication for the treatment of Kawasaki disease[J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2009, 113(1-2): 134-138.
- [20] Hjelmseth J, Hofsø D, Aasheim ET, et al. Parathyroid hormone, but not vitamin D, is associated with the metabolic syndrome in morbidly obese women and men: a cross-sectional study[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2009, 8(1): 7.
- [21] Anglin RE, Samaan Z, Walter SD, et al. Vitamin D deficiency and depression in adults: systematic review and meta-analysis[J]. *Br J Psychiatry*, 2013, 202(2): 100-107.
- [22] Watson KE, Abrolat ML, Malone LL, et al. Active serum vitamin D levels are inversely correlated with coronary calcification[J]. *Circulation*, 1997, 96(6): 1755-1760.
- (此文编辑 朱雯霞)