

维生素 D 补充联合规范化二级防治方案对冠心病患者的临床价值

李孝辉, 王 云[△], 霍 青

(徐州医科大学第二附属医院检验科, 江苏徐州 221006)

摘要:目的 分析维生素 D 补充联合规范化二级防治方案对冠心病患者的临床价值。方法 将 120 例冠心病患者分为对照组与观察组, 各 60 例, 两组均予规范化二级防治方案, 观察组在此基础上加用维生素 D 补充治疗, 比较两组治疗前后糖脂代谢、颈动脉斑块的变化情况, 并统计两组再次入院事件的发生情况。结果 治疗 6、12 个月, 观察组空腹血糖(FPG)、餐后 2 h 血糖(2 h PG)、颈动脉内膜-中膜厚度(IMT)、冠脉斑块积分、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)水平均低于对照组, 糖化血红蛋白(HbA1c)、血钙、25 羟维生素 D₃[25(OH)D₃]均高于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$); 两组不良心血管事件及再入院率比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 在冠心病患者的临床治疗中, 采用维生素 D 补充联合规范化二级防治方案, 可调节患者糖脂代谢, 延缓颈动脉粥样硬化进展, 减少不良心血管事件的发生率。

关键词:冠心病; 二级预防; 维生素 D; 颈动脉斑块

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2018.07.022

中图法分类号:R453.3/R541.4

文章编号:1673-4130(2018)07-0839-04

文献标识码:A

Effect of vitamin D supplementation combined with standard secondary prevention and treatment in patients with coronary heart disease

LI Xiaohui, WANG Yun[△], HUO Qing

(Department of Clinical Laboratory, the Second Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou, Jiangsu 221006, China)

Abstract: Objective To analyze the clinical value of vitamin D supplementation combined with standard secondary prevention and treatment in patients with coronary heart disease (CHD). **Methods** 120 patients with CHD were divided into the control group and the observation group, 60 cases in each group. Both groups were given the standard secondary prevention and treatment and the observation group were additionally given vitamin D supplementation. The changes of glucose and lipid metabolism and carotid plaque before and after treatment were compared between the two groups, and the incidence of readmission in the two groups was statistically analyzed. **Results** After 6 and 12 months of treatment, the fasting blood glucose (FPG), 2 h post-prandial blood glucose (2 h PG), carotid intima-media thickness (IMT), coronary plaque integral and high-sensitivity C reactive protein (hs-CRP) in the observation group were lower than those in the control group, while glycosylated hemoglobin (HbA1c), serum calcium and 25(OH)D₃ were higher than those in the control group ($P < 0.05$); There were no significant differences between the two groups in the incidence rates of adverse cardiovascular events and readmission ($P > 0.05$). **Conclusion** In the treatment of patients with CHD, vitamin D supplementation combined with standard secondary prevention and treatment can regulate glucose and lipid metabolism, delay the progression of carotid atherosclerosis and reduce the incidence of adverse cardiovascular events.

Key words: coronary heart disease; secondary prevention; vitamin D; carotid plaque

冠心病系临床较为常见的心血管类疾病, 多由冠脉血管粥样硬化病变所引起血管腔堵塞或狭窄所致心肌缺氧、缺血性坏死引起, 中老年群体发病率较高^[1], 且流行病学调查发现, 近年来冠心病发病率明显上升, 同时糖代谢异常、血脂紊乱、高血压等均为冠

心病发病的危险因素^[2]。同时冠心病属慢性疾病, 需终身控制其危险因素, 以降低其病死率, 延缓动脉粥样硬化进程。二级预防为指南推荐的冠心病继发性预防方案, 其主要通过积极干预所有危险因素, 对患者进行治疗性生活方式变化, 包括健康教育、饮食干

作者简介:李孝辉,男,主管技师,主要从事临床生化与免疫学检验研究。△ 通信作者, E-mail:hlh315029555@163.com。

本文引用格式:李孝辉,王云,霍青. 维生素 D 补充联合规范化二级防治方案对冠心病患者的临床价值[J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(7): 839-842.

预、控制血压、予糖尿病基础治疗、降血脂、应用血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)及β-肾上腺素能受体阻滞剂等^[3]。但近年来,也有研究者发现,维生素D失衡与冠心病发病存在密切关联,可能引起冠脉血管炎症,导致机体钙磷调节紊乱,引起血管钙化,导致心肌肥厚,促进血管平滑肌细胞增殖^[4]。基于此,为探讨维生素D补充联合规范化二级防治在冠心病治疗中的应用效果,现对本院收治的120例冠心病患者展开研究,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2014年4月至2016年3月本院收治的120例冠心病患者作为研究对象。纳入标准:年龄>18岁;符合冠心病诊断标准^[5],且经冠脉造影证实存在1处或多处冠脉狭窄超过50%;患者低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)>2.07 mmol/L或总胆固醇(TC)>3.11 mmol/L;病情稳定;知情研究内容,自愿签署研究同意书。排除标准:合并严重肝肾功能障碍者;合并消化系统疾病者;合并全身免疫系统疾病者;难以控制高血糖或高血压者;过敏体质;有药物滥用史者;依从性差,不能配合治疗者。按随机数字表法将所有患者分为对照组与观察组,各60例。对照组中男36例,女24例;年龄42~78岁,平均(63.3±5.4)岁;合并高血压25例,糖尿病13例;冠脉狭窄程度(75.5±8.5)%;病程1~7年,平均(3.4±0.7)年。观察组中男37例,女23例;年龄41~79岁,平均(64.1±5.6)岁;合并高血压26例,糖尿病12例;冠脉狭窄程度(75.9±8.3)%;病程1~6年,平均(3.6±0.5)年。两组患者基线资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,且该研究经医院伦理委员会审批通过。

1.2 方法 两组均参照冠心病康复与二级预防中国专家共识^[6]给予冠心病规范化二级防治处理。合并高血压、糖尿病、高血脂者积极控制血压、血糖、血脂,予以生活方式指导,督促患者养成科学、健康的饮食习惯,合理饮食,戒烟戒酒,科学运动,配合睡眠管理,根据患者基本情况予个体化药物治疗,包括口服阿司匹林(100 mg/d),口服降血脂药物氯贝丁酯(30 mg/d),口服降压药物硝苯地平(30 mg/d),口服β受体阻滞剂美托洛尔(20 mg/d),并根据患者症状改善情况酌情增量或减量。观察组在此基础上加用维生素D补充治疗,应用阿法骨化醇胶囊(昆明贝克诺顿制药有限公司生产,批号H20010320),0.25 μg/d,两组均连续治疗12个月。

1.3 观察指标 (1)血脂水平:治疗前、治疗6个月、治疗12个月均抽取空腹静脉血,采用全自动生化分析仪测定TC、三酰甘油(TG)、LDL-C、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平。(2)血糖水平:治疗前、治疗6个月、治疗12个月均测定患者空腹血糖(FPG)、餐后2h血糖(2hPG)及糖化血红蛋白(HbA1c)水平,

FPG、2hPG采用葡萄糖氧化酶法测定,HbA1c采用胶乳免疫凝集抑制法测定。(3)血钙及炎症因子水平测定:治疗前、治疗6个月、治疗12个月均测定患者血钙、25羟维生素D₃[25(OH)D₃]、超敏C反应蛋白(hs-CRP)水平。hs-CRP应用免疫比浊法测定,血钙采用全自动生化分析仪测定,25(OH)D₃采用酶联免疫吸附法测定,试剂盒购自武汉博士德生物工程有限公司。(4)颈动脉斑块观察:治疗前、治疗6个月、治疗12个月均进行颈动脉超声检查,测定颈动脉内膜-中膜厚度(IMT),计算粥样斑块积分(各斑块厚度值之和)。(5)不良事件发生情况:统计两组治疗12个月心肌梗死、心绞痛、心律失常等不良心血管事件发生情况,统计再入院率。

1.4 统计学处理 所有研究数据均录入SPSS20.0统计学软件,符合正态分布的计量资料,数据均采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 t 检验,计数资料采用百分比(%)表示,采用 χ^2 检验,重复测量数据均采用单因素方差分析,组内行LSD- t 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗前后血脂水平比较 治疗前,两组TC、TG、LDL-C、HDL-C水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$),治疗6、12个月,两组TC、TG、LDL-C均降低,且差异具有统计学意义($P<0.05$),但两组组间比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表1。

表1 两组治疗前后血脂水平比较($\bar{x}\pm s$,mmol/L)

组别	TC	TG	LDL-C	HDL-C
观察组($n=60$)				
治疗前	4.91±0.96	1.73±1.15	3.14±0.72	1.12±0.33
治疗6个月	3.61±0.77*	1.48±1.22*	2.17±0.45*	1.08±0.36
治疗12个月	3.22±0.12*	1.23±0.71*	1.81±0.42*	1.05±0.24
对照组($n=60$)				
治疗前	4.92±0.98	1.75±1.13	3.13±0.74	1.13±0.34
治疗6个月	3.71±0.81*	1.53±1.19*	2.22±0.35*	1.09±0.38
治疗12个月	3.31±0.16*	1.32±0.83*	1.92±0.21*	1.07±0.26

注:与治疗前比较,* $P<0.05$

2.2 两组治疗前后血糖水平比较 治疗前,两组血糖指标比较,差异无统计学意义($P>0.05$),治疗6、12个月,两组FPG、2hPG均降低,HbA1c上升,差异均具有统计学意义($P<0.05$),观察组治疗6、12个月FPG、2hPG低于对照组,HbA1c高于对照组,差异均具有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

2.3 两组治疗前后血钙及炎症因子水平比较 治疗前,两组血钙、25(OH)D₃、hs-CRP比较,差异无统计学意义($P>0.05$),治疗6、12个月,观察组血钙、25(OH)D₃水平上升,hs-CRP水平降低,与对照组比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表3。

2.4 两组治疗前后颈动脉斑块变化比较 治疗前,两组IMT、冠脉斑块积分比较差异无统计学意义($P>0.05$),治疗6、12个月,两组IMT、冠脉斑块积

分均降低,差异具有统计学意义($P < 0.05$),观察组治疗后不同时间上述指标均低于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。见表 4。

表 2 两组治疗前后血糖水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	FPG(mmol/L)	2 h PG(mmol/L)	HbA1c(%)
观察组($n=60$)			
治疗前	5.41±0.68	12.61±0.79	5.42±0.59
治疗 6 个月	4.22±0.46*#	10.21±0.69*#	7.12±0.74*#
治疗 12 个月	4.11±0.35*#	9.69±0.76*#	8.44±0.62*#
对照组($n=60$)			
治疗前	5.42±0.71	12.62±0.83	5.43±0.61
治疗 6 个月	4.91±0.36*	11.12±0.68*	6.22±0.36*
治疗 12 个月	4.43±0.36*	10.46±0.41*	7.36±0.41*

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组比较,# $P < 0.05$

表 3 两组治疗前后血钙及炎症因子水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	血钙(mmol/L)	25(OH)D ₃ (nmol/L)	hs-CRP(mg/L)
观察组($n=60$)			
治疗前	2.26±0.15	47.31±9.51	4.62±2.15
治疗 6 个月	2.67±0.17*#	55.71±4.66*#	2.46±1.23*#
治疗 12 个月	2.98±0.26*#	62.21±5.41*#	1.22±0.41*#
对照组($n=60$)			
治疗前	2.28±0.18	46.81±9.15	4.63±2.16
治疗 6 个月	2.26±0.19	47.15±10.55	3.21±0.96*
治疗 12 个月	2.27±0.32	48.23±13.44	2.41±0.36*

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组比较,# $P < 0.05$

表 4 两组治疗前后颈动脉斑块变化比较($\bar{x} \pm s$)

组别	IMT(mm)	冠脉斑块积分(分)
观察组($n=60$)		
治疗前	1.41±0.34	4.21±1.26
治疗 6 个月	1.21±0.16*#	3.21±1.23*#
治疗 12 个月	1.02±0.11*#	2.97±0.69*#
对照组($n=60$)		
治疗前	1.42±0.35	4.22±1.24
治疗 6 个月	1.32±0.12*	3.81±0.76*
治疗 12 个月	1.14±0.06*	3.11±0.45*

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组比较,# $P < 0.05$

2.5 两组治疗不良事件发生率比较 观察组心血管不良事件发生率及再入院率均略低于对照组,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 5。

表 5 两组治疗不良事件发生率比较[n (%)]

组别	n	心力衰竭	心绞痛	心肌梗死	心律失常	再入院
观察组	60	1(1.67)	3(5.00)	2(3.33)	3(5.00)	5(8.33)
对照组	60	3(5.00)	6(10.00)	3(1.67)	6(10.00)	10(16.67)

3 讨 论

维生素 D 是维持机体钙磷代谢的主要有机物质,在机体内胆固醇可转化为 7-脱氢胆固醇存储于皮下

组织,在紫外线作用下转变为胆钙化醇,经皮肤转化或肠道吸收后进入血液系统,与特异性载体维生素 D 结合蛋白结合,输送至肝脏内,与 25-羟化酶作用转化为 25(OH)D₃,最终与肾小管线粒体 1 α -羟化酶作用转化为以维生素 D 活性形成存在的 25(OH)D₃[7]。研究发现,人体较多细胞均可见维生素 D 受体广泛表达,同时有 3%左右的人类基因均受维生素 D 内分泌系统调节,在胰岛 β 细胞分泌胰岛素、小肠对钙离子吸收、破骨细胞钙离子通道开放、内皮细胞迁移等过程中均有其作用[8]。近年来,也有研究者指出,机体维生素 D 表达失衡与冠心病发病有关,可能是引起冠心病发病的危险因素[9]。

目前,认为冠心病各类危险因子均可引起冠脉内膜受损,加重局部炎症反应,同时促进冠脉粥样硬化进展。而在冠脉粥样硬化的初始部位,白细胞黏附于内皮细胞,穿透内膜,导致 T 细胞释放淋巴细胞毒素、 γ 干扰素,促进平滑肌细胞增殖,促进动脉粥样硬化斑块形成[10]。而维生素 D 可促进细胞因子表达,同时可与免疫细胞维生素 D 受体结合,导致巨噬细胞活性丧失,延缓动脉钙化及动脉粥样硬化进展[11]。也有动物试验发现,维生素 D 受体信号降低可加速泡沫细胞形成,加速糖尿病进展,增加其心血管疾病发生风险[12]。既往认为心血管钙化是代谢紊乱所致钙盐沉积的结果[13]。近年来,较多研究均发现,血管平滑肌细胞骨样变化与血管钙化存在紧密关联,在动脉硬化粥样斑块形成过程中,巨噬细胞活性增加,参与血管平滑肌细胞调节,引起平滑肌细胞产生骨样改变,获得成骨细胞样特点,促进动脉粥样硬化进展[14-15]。此外,维生素 D 水平与冠心病患者发生心肌肥厚存在一定的关联,维生素 D 缺乏或超负荷均可能刺激血管平滑肌细胞增殖,影响血管内皮细胞功能。本组大部分冠心病患者均合并一定程度的脂代谢、糖代谢紊乱,同时治疗前,均伴不同程度的血钙、25(OH)D₃ 水平降低,见炎症因子明显上调。而所有患者均予以冠心病二级防治处理,观察组加用维生素 D 补充治疗,结果发现,两组治疗不同时间,血脂、血糖水平均得到有效控制,但观察组 FPG、2 h PG、HbA1c 改善幅度优于对照组,主要可能与维生素 D 补充治疗可促进冠心病患者维生素 D 受体表达,上调 LDL-C 水平,抑制泡沫细胞形成有关。

同时本研究还发现,观察组治疗不同时间血钙、25(OH)D₃ 明显高于对照组,hs-CRP 显著低于对照组,主要可能与加用维生素 D 补充治疗,可降低巨噬细胞活性,减少冠脉炎症反应程度有关。而观察组患者血钙水平的上升则主要与加用维生素 D 有关。同时观察组患者治疗不同时间 IMT 及冠脉粥样斑块积分均低于对照组,主要与合理补充维生素 D 可下调冠脉炎症反应,延缓冠脉钙化,抑制血管平滑肌细胞增殖有关。另外,观察组治疗不良心血管事件及再入院率

均低于对照组,但差异无统计学意义($P>0.05$),可能与本组纳入样本数量较少及随访时间较短有关,需进一步扩充样本量并进行深入研究。

综上所述,采用维生素 D 补充联合规范化二级预防治疗冠心病可有效调节患者糖脂代谢,减少冠脉炎性反应,减轻颈动脉粥样硬化,降低患者再入院率。

参考文献

- [1] 李进,张卫,邓静媛,等.叶酸、维生素 B6、维生素 B12 对冠心病的二级预防作用[J].中国老年学杂志,2012,32(1):26-28.
- [2] 冒益芳,曲美他嗪联合阿托伐他汀治疗冠心病的疗效及对患者血脂和血液流变学的影响[J].中国基层医药,2014,21(2):195-197.
- [3] 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.
- [4] 楚铁,卢少平,程锦,等.胺碘酮联合美托洛尔治疗冠心病合并心律失常临床研究[J].湖南师范大学学报(医学版),2016,13(5):20-21.
- [5] 卜军.2002 年 ACC/AHA 慢性稳定型心绞痛诊疗指南修订纲要 2、难治性的慢性心绞痛治疗及对明确或可疑无症状冠心病患者的诊断与治疗[J].临床心血管病杂志,2003,19(5):317-319.
- [6] 中华医学会心血管病学分会,中国康复医学会心血管病专业委员会,中国老年学学会心脑血管病专业委员会,等.冠心病康复与二级预防中国专家共识[J].中华心血管病杂志,2013,41(4):267-275.
- [7] 王平善.不同剂量阿托伐他汀对冠心病冠状动脉搭桥术

患者术后血脂和心功能的影响[J].蚌埠医学院学报,2015,40(6):746-748.

- [8] 李翠兰,戴爱明.辛伐他汀对不同类型冠心病患者左心功能及脂联素、超敏 C 反应蛋白的影响[J].医学临床研究,2014,31(12):2433-2435.
- [9] 宋文信,黄国鹏,刘代菊,等.冠状动脉粥样硬化性心脏病患者体内维生素 D 水平变化的研究[J].重庆医学,2016,45(16):2250-2251.
- [10] 潘楠楠,孟佳,迟啸威,等.维生素 D 受体基因多态性与冠心病的相关性[J].中国骨质疏松杂志,2015,21(12):1526-1528.
- [11] 周广朋,张景岚,李刚,等.2 型糖尿病合并冠心病患者维生素 D、脂联素的表达水平及临床意义[J].贵州医药,2016,40(9):922-923.
- [12] 闫伟,王有恒,任骞,等.冠心病患者维生素 D 浓度与颈动脉内中膜厚度相关性研究[J].陕西医学杂志,2015,44(3):321-323.
- [13] 胡战,方颖.维生素 D 与冠状动脉粥样硬化及其危险因素的相关性研究[J].贵阳医学院学报,2015,40(12):1398-1401.
- [14] 王高频,刘国銮,杨雪佳,等.冠心病患者二级预防规范化治疗效果随访研究[J].中国全科医学,2012,15(8):831-833.
- [15] 丁军侠,张宇梅,郑立春.规范化二级预防对冠心病患者预后结局的影响[J].心血管康复医学杂志,2015,24(4):362-365.

(收稿日期:2017-09-13 修回日期:2017-11-03)

(上接第 839 页)

- [4] KAPIL N, DATTA Y H, ALAKBAROVA N, et al. Antiplatelet and anticoagulant therapies for prevention of ischemic stroke[J]. Clin Appl Thromb Hemost, 2017, 23(4):301-318.
- [5] SIVENIUS J, CUNHA L, DIENER H C, et al. Second European stroke prevention study: antiplatelet therapy is effective regardless of age[J]. Acta Neurol Scand, 1999, 99(1):54-60.
- [6] JOHNSTON S C, MENDIS S, MATHERS C D. Global variation in stroke burden and mortality: estimates from monitoring, surveillance, and modelling[J]. Lancet Neurol, 2009, 8(4):345-354.
- [7] WU L H, CHANG S C, FU T C, et al. High-intensity interval training improves mitochondrial function and suppresses thrombin generation in platelets undergoing hypoxic stress[J]. Sci Rep, 2017, 7(1):4191.
- [8] 姚兴海,李少波,庞永政,等.运动对大鼠血小板 L-精氨酸转运的影响[J].中国应用生理学杂志,1998,14(2):121-124.
- [9] 林松柏,金兰,许澍淮.冠心病患者纤溶活性、血小板功能及内皮素在运动前后的变化及其临床意义[J].中华心血管病杂志,1998,26(5):48-50.
- [10] 沈志祥,周士枋,励建安,等.康复训练对脑血栓形成患者

血浆组织型纤溶酶原激活物及抑制物活性的影响[J].中国康复医学杂志,1996,11(6):251-253.

- [11] PATELIS N, KARAOLANIS G, KOUVELOU G N, et al. The effect of exercise on coagulation and fibrinolysis factors in patients with peripheral arterial disease[J]. Exp Biol Med(Maywood), 2016, 241(15):1699-1707.
- [12] AMINI A, SOBHANI V, MOHAMMADI M T, et al. Acute effects of aerobic, resistance and concurrent exercises, and maximal shuttle run test on coagulation and fibrinolytic activity in healthy young non-athletes[J]. J Sports Med Phys Fitness, 2017, 57(5):633-642.
- [13] IVEY F M, WOMACK C J, KULAPUTANA O, et al. A single bout of walking exercise enhances endogenous fibrinolysis in stroke patients[J]. Med Sci Sports Exerc, 2003, 35(2):193-198.
- [14] SKRYPNIK D, BOGDANSKI P, MADRY E, et al. Effect of physical exercise on endothelial function, indicators of inflammation and oxidative stress[J]. Pol Merkur Lekarski, 2014, 36(212):117-121.
- [15] 张松江,史绍蓉,邬力祥.凝血纤溶系统与动脉粥样硬化血栓形成的关系及运动对其的影响[J].现代预防医学,2006,33(12):2316-2319.

(收稿日期:2017-09-29 修回日期:2017-11-08)