

骨化三醇对冠心病患者血管内皮功能及踝臂指数的影响

许国华,卓裕丰,张鹏,冯燕玲,黄冰生,吴钰燕,林桂雄,李劲草,解强,程颖

(广东广州市何贤纪念医院内科,广州 511400)

[摘要] **目的** 探讨骨化三醇对冠心病患者血管内皮功能及踝臂指数(ABI)的影响。**方法** 选择100例确诊为冠心病患者按随机数字表分为骨化三醇治疗组($n=50$)及常规治疗组($n=50$)。常规治疗组给予规范的冠心病药物治疗及安慰剂治疗,骨化三醇治疗组给予规范的冠心病药物治疗+骨化三醇治疗。骨化三醇每日 $0.25\text{ }\mu\text{g}$ 。两组患者治疗后,根据病情加用其他药物。随访期1年,所有研究对象在研究初始及随访结束时两次行血清 Ca^{2+} 、肱动脉对反应性充血的内皮依赖血管扩张反应(FMD)及ABI水平检测,并记录两研究组患者心血管事件发生率及不良反应的发生率。**结果** 两组患者接受治疗前FMD、ABI、血清 Ca^{2+} 水平均差异无统计学意义。研究结束时,骨化三醇治疗组FMD、ABI分别是 (11.02 ± 2.08) 、 (0.86 ± 0.10) ,与常规治疗组[FMD = (9.68 ± 3.87) 、ABI = (0.80 ± 0.07)]比较均显著升高, $P < 0.05$;两组间血清 Ca^{2+} 水平差异无统计学意义, $P > 0.05$;骨化三醇治疗组心血管事件发生率6.4%,常规治疗组2.1%,两组差异无统计学意义。**结论** 骨化三醇可改善冠心病患者血管内皮功能及ABI水平。

[关键词] 冠心病;骨化三醇;血管内皮;踝臂指数

中图分类号:R541.4 文献标识码:A DOI:10.3969/J.issn.1672-6790.2017.05.009

Effect of Calcitriol on the function of arterial endothelium and ankle arm index in patients with coronary heart disease Xu Guohua, Zhuo Yufeng, Zhang Peng, Feng Yanling, Huang Bingsheng, Wu Yuyan, Lin Guixiong, Li Jingcao, Xie Qiang, Cheng Ying (Department of Cardiology, Hexian Memorial Hospital, Guangzhou 511400, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the effect of Calcitriol on the function of arterial endothelium and ankle arm index(ABI) in patients with coronary heart disease(CHD). **Methods** 100 patients with CHD were recruited to this study. Patients were randomly divided into two groups: general therapy group ($n=50$) in which patients were treated with standard CHD drugs combined with placebo and Calcitriol therapy group ($n=50$) in which patients were treated with standard CHD drugs combined with calcitriol dosed $0.25\text{ }\mu\text{g}$ daily. Supplement of other drugs might be considered according to patients condition. Both groups were followed up for 1 year. The levels of serum Ca^{2+} , endothelium-dependent vasodilation of arteria brachialis(FMD) and ABI were examined in both groups. The rates of cardiovascular events and adverse reactions in the two study groups were recorded. **Results** There was no significant difference between the two groups in the levels of FMD, ABI, serum Ca^{2+} before therapy. By the end of this study, the levels of FMD and ABI in calcitriol therapy group's [FMD = (9.68 ± 3.87) , ABI = (0.80 ± 0.07)] significantly increased compared with general therapy group [FMD = (9.68 ± 3.87) , ABI = (0.80 ± 0.07)] ($P < 0.05$). Two groups' levels of serum Ca^{2+} was no significant differences ($P > 0.05$). Calcitriol therapy group's incidence of cardiovascular events was 6.4%, general therapy group was 2.1%, there was no significant differences between the two groups. **Conclusions** Calcitriol can improve the arterial endothelium and ABI in patients with CHD.

[Key words] Coronary heart disease; Calcitriol; Arterial endothelium; Ankle arm index

冠心病和骨质疏松这两种疾病都是老年人的常见病,过去认为上述两种疾病无必然的联系,仅与年龄有关。但近几年的研究指出,这两种疾病的病理

生理机制极为相似。研究显示,心血管事件发生的危险性随着跟骨骨密度的下降,可增加1.31倍,骨质疏松与冠状动脉钙化密切相关,骨量减少或骨质

基金项目:广东省科技厅资助项目(2013137)

作者简介:许国华,副主任医师,Email:935101062@qq.com

疏松性脊椎骨折与冠心病死亡率存在相关性^[1];维生素 D 缺乏,将加剧血管钙化^[2],并与稳定性心绞痛患者外周血循环内皮祖细胞水平正相关^[3];但到目前为止,还没有证据表明,使用维生素 D 能预防或治疗冠心病^[4],以及能否改善冠心病患者血管内皮功能及动脉粥样硬化。

踝臂指数(ABI)是反映动脉粥样硬化的一项重要指标。本研究对近年来我院接收的 100 例冠心病患者的资料进行分析总结,探讨骨化三醇对冠心病患者血管内皮功能及 ABI 的影响。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选择 2012 年 9 月至 2015 年 10 月期间我院接收的确诊为冠心病的 100 例患者。其中男 67 例,女 33 例;年龄 42 ~ 76 岁,平均 (61.5 ± 6.6) 岁。按随机数字表方法将患者分为骨化三醇治疗组和常规治疗组。常规治疗组 50 例,男 35 例,女 15 例;年龄 42 ~ 75 岁,平均 (61.7 ± 6.7) 岁;骨化三醇治疗组 50 例,男 32 例,女 18 例,年龄 49 ~ 76 岁,平均 (61.4 ± 6.7) 岁。两组性别、血压、心率、血糖等资料比较,差异无统计学意义,具有可比性。

1.2 纳入和排除标准 冠心病诊断标准:存在心绞痛、心肌梗死等疾病,经检查证实前降支、右冠、回旋支有 ≥ 1 支血管狭窄不低于 50%。排除标准:冠心病合并结构性心脏病所致的充血性心力衰竭患者,结构性心脏病包括重度瓣膜反流、室间隔缺损等,维生素 D 相关代谢疾病患者,已诊断明确的慢性炎症、血管炎、肝病、肺部疾病、有其他部位感染、甲状腺疾病、脑卒中、自身免疫性疾病、肾衰竭、肿瘤或其他严重疾病,预期寿命 ≤ 1 年患者。

1.3 方法 常规治疗组给予规范的冠心病药物治疗及安慰剂治疗。骨化三醇治疗组给予规范的冠心病药物治疗和骨化三醇治疗(上海罗氏制药有限公司生产,批号:B4146//SH0234)每日 0.25 μg 。两组患者治疗后,根据病情加用其他药物。随访期 1 年,检测两组研究前后血压、心率及体质指数,每 3 月检测 1 次血清 Ca^{2+} 水平,记录两研究组患者高钙血症、消化道症状、神经系统症状的发生率。随访结束时,常规治疗组失访 3 例,骨化三醇治疗组失访 2 例,在随访期间,常规治疗组出现 1 例腔隙性脑梗死,2 例心绞痛,均再次入院治疗,骨化三醇组仅 1 例心绞痛发作,再次入院治疗。所有患者均签署知情同意书,该研究方案通过广州市番禺区何贤纪念

医院医学伦理委员会审批通过。

1.4 实验室检测 所有研究对象治疗前、后采用自动生化分析仪(HIACHI, 7170A, Automatic Analyzer)检测血清 Ca^{2+} 、血脂、尿酸、糖化血红蛋白水平。

1.5 观察指标测定 肱动脉内皮依赖血管舒张功能测定:在动脉弹性功能测定后嘱受试者休息 15 min,然后检测肱动脉对反应性充血的内皮依赖血管扩张反应(FMD)。受试者取仰卧位,测量血压和心率。采用 HPsonos2500 超声心动图仪,超声探头频率为 7.5 MHz,置于肘窝上方 3 ~ 7 cm 处,显示肱动脉长轴二维图像。在随后的检查过程中,仪器超声探头频率仍为 7.5 MHz。脉冲多普勒取样点置于血管腔中央,门距 1.5 mm;入射角保持 60°,探取最大层流频谱图像。记录肱动脉多普勒血流频谱及基础肱动脉二维图像,然后给袖带充气至 300 mm Hg,血流完全阻断 5 min 后立即放气,记录放气后 1 min 内肱动脉二维图像及即刻血流频谱。用百分率表示以血流介导的血管舒张功能,即:内皮依赖的舒张功能 = 充血后内径与基础内径之差值/基础内径的百分比。

应用全自动动脉硬化检测仪 VP21000(日本克林公司)对患者进行 ABI 测量。

1.6 统计学处理 采用 SPSS11.0 进行数据分析,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间数据比较采用 t 检验;计数资料用率(%)表示,组间数据比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 入院时两组间基本资料的比较 两组在随访期间使用药物方面比较见表 1。

2.2 患者药物不良反应发生情况及心血管事件发生情况 见表 2。

2.3 研究前后两组间血清 Ca^{2+} 、肱动脉内皮依赖血管舒张功能及踝臂指数水平的比较 研究结束时,与常规治疗组比较,骨化三醇治疗组 FMD 及 ABI 水平明显升高,差异有统计学意义($P < 0.05$);与研究开始时比较,骨化三醇治疗组研究结束时 FMD 及 ABI 水平无明显升高,差异无统计学意义($P > 0.05$);研究前后,两研究组间血清 Ca^{2+} 水平差异无统计学意义。见表 3。

3 讨论

冠心病患者的病理学特点是血管内皮的损伤及炎症性改变。FMD 可直接反映出血管内皮功能状况。血管内皮功能、ABI 与及动脉粥样硬化程度关

表1 两组间药物使用情况的比较[例(%)]

组别	例数	骨化三醇	阿司匹林	氯吡格雷	β受体阻滞剂	ACEI/ARB	Ca ²⁺ 拮抗剂	硝酸酯类药物	螺内酯	地高辛	利尿剂	曲美他嗪
常规治疗组	47	0 (0)	32 (68.1)	28 (59.6)	40 (85.1)	44 (93.6)	30 (63.8)	12 (25.5)	15 (31.9)	8 (17.0)	9 (19.2)	42 (89.4)
骨化三醇治疗组	48	48 (100)	35 (72.9)	30 (62.5)	42 (87.5)	47 (97.9)	25 (52.1)	9 (18.8)	10 (20.8)	7 (14.6)	10 (20.8)	45 (93.8)
Z 值			0.267	0.085	0.115	1.088	1.344	0.634	1.504	0.106	0.042	0.593
P 值			0.385	0.467	0.483	0.301	0.171	0.292	0.160	0.482	0.521	0.345

表2 两组间心血管事件及药物不良反应发生率的比较[例(%)]

组别	例数	心血管事件	高钙血症	消化道症状	神经系统症状
常规治疗组	47	3(6.4)	0(0)	3(6.4)	2(4.3)
骨化三醇治疗组	48	1(2.1)	0(0)	6(12.5)	4(8.3)
Z 值		1.088		1.036	0.667
P 值		0.297		0.309	0.414

系密切,ABI 是体现血管内皮功能受损及动脉病变程度的重要指标,ABI 异常也显示心血管事件或死亡的风险将明显的增高^[5-7]。研究^[8]显示,ABI <0.9 是心血管死亡率和全因死亡率的预测因子。本研究显示,与常规治疗组比较,骨化三醇治疗组 FMD 及 ABI 水平明显升高,差异有统计学意义;骨化三醇治疗组前后比较,在 FMD 及 ABI 水平方面,差异无统计学意义;提示对冠心病患者,骨化三醇可延缓冠心病患者病情进一步恶化,通过抑制动脉粥样硬化及血管内皮功能损伤,而达到治疗效果。其机制可能是骨化三醇促进肠道 Ca²⁺ 的吸收及增加骨密度,改善 Ca²⁺ 组织分布;本研究入选的冠心病患者平均年龄 61.54 岁,均不同程度存在骨质疏松,骨化三醇可能增加患者骨密度,同时减少 Ca²⁺ 继续向血管壁沉积。研究显示,骨质疏松与冠状动脉钙化密切相关,骨保护素能减少冠脉钙化程度^[9-10],骨化三醇还能抑制血管平滑肌的增殖^[11],提示骨化三醇可能延缓冠心病患者动脉粥

样硬化的发展。

本研究显示,两组患者在随访期间不良反应及血清 Ca²⁺ 浓度比较差异无统计学意义,提示与常规治疗比较,加用骨化三醇在延缓血管内皮功能降低及动脉硬化继续发展的同时,没有明显增加药物不良反应。本研究随访时间只有 1 年时间,两组间心血管事件发生率差异无统计学意义。

总之,在冠心病规范药物治疗基础上,加用骨化三醇可能延缓血管内皮功能及 ABI 水平降低。

参考文献

[1] ZITTERMANN A, SCHLEITHOFF SS, KOERFER R. Vitamin D and vascular calcification[J]. Curr Opin Lipidol, 2007,18(1):41-46.

[2] VATTIKUTI R, TOWLER DA. Osteogenic regulation of vascular calcification: an early perspective [J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2004,286(5):E686-696.

[3] 余华,肖方毅,张怀勤,等. 稳定型心绞痛患者的血维生素 D 浓度和循环内皮祖细胞的关系[J]. 医学研究杂志,2012,41(11):154-158.

[4] ZITTERMANN A, KOERFER R. Vitamin D in the prevention and treatment of coronary heart disease[J]. Curr Opin Clin Nutr Metab Care, 2008,11(6):752-757.

[5] ABOYANS V, LACROIX P, FERRIERS J, et al. Ankle-brachial index: an essential component for the screening, diagnosis and management of peripheral arterial disease [J]. Arch Mal Coeur Vaiss, 2004,97(2):132-138.

表3 两研究组间血清 Ca²⁺、FMD 及 ABI 比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	Ca ²⁺ (mmol/L)		FMD		ABI	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
常规治疗组	47	2.23 ± 0.28	2.20 ± 0.26	9.81 ± 3.07	9.68 ± 3.87	0.85 ± 0.10	0.80 ± 0.07
骨化三醇治疗组	48	2.21 ± 0.35	2.31 ± 0.29	10.00 ± 2.86	11.02 ± 2.08	0.86 ± 0.10	0.86 ± 0.10
t 值		0.39	-1.98	0.61	-3.24	0.431	-3.41
P 值		0.70	0.05	0.55	0.01	0.67	0.01

注: FMD 为肱动脉内皮依赖血管舒张功能, ABI 为踝臂指数