



(OSID 码)

· 论著 ·

射血分数保留的心力衰竭患者维生素 D 与 N 末端脑钠肽前体、同型半胱氨酸关系及三者与预后的关系研究

余长升, 马艳红, 辛晓婷

【摘要】 背景 全世界有 10 亿人存在维生素 D 缺乏或不足, 其中 40%~80% 是老年人, 而射血分数保留的心力衰竭 (HFpEF) 患者维生素 D 缺乏或不足发生率更高。N 末端脑钠肽前体 (NT-proBNP) 与同型半胱氨酸 (Hcy) 是预测 HFpEF 患者预后强有力指标。但 HFpEF 患者维生素 D 与 NT-proBNP、Hcy 之间的关系尚不明确, 且三者与患者预后的关系更知之甚少。**目的** 分析 HFpEF 患者维生素 D 与 NT-proBNP、Hcy 的关系及三者与患者预后的关系。**方法** 选取青海省第五人民医院 2016 年 1 月—2018 年 1 月收治的 HFpEF 患者 103 例为研究对象。收集患者临床资料, 包括年龄、性别、体质指数 (BMI)、收缩压 (SBP)、舒张压 (DBP)、6 min 步行距离 (6MWD)、纽约心脏病协会 (NYHA) 分级、基础疾病〔冠状动脉疾病 (CAD)、高血压、高脂血症、糖尿病、慢性阻塞性肺疾病 (COPD)〕及药物〔包括血管紧张素转换酶抑制剂 (ACEI) 或血管紧张素 II 受体阻滞剂 (ARB)、 β -受体阻滞剂、利尿剂、他汀类药物〕治疗情况。同时收集患者血液指标〔包括 NT-proBNP、Hcy、总胆固醇 (TC)、三酰甘油 (TG)、低密度脂蛋白 (LDL)、高密度脂蛋白 (HDL)、血红蛋白 (Hb)、空腹血糖 (FBG)、肌酐 (Cr)、估算肾小球滤过率 (eGFR)、尿酸 (UA)、维生素 D〕及心功能指标〔包括左心室射血分数 (LVEF)、左心室舒张末期内径 (LVEDD)、左心室重量指数 (LVMI)、左心房容积指数 (LAVI)、左房室瓣舒张早期血流速度峰值与左房室瓣环舒张早期运动速度峰值的比值 (E/E')〕。维生素 D $\geq 30 \mu\text{g/L}$ 为正常, $20 \sim 30 \mu\text{g/L}$ 为不足, $<20 \mu\text{g/L}$ 为缺乏。所有患者随访 2 年或随访至患者发生不良事件 (全因死亡、行心脏移植和/或植入左心室辅助装置)。**结果** 103 例患者中, 维生素 D 正常 15 例 (14.6%), 不足 57 例 (55.3%), 缺乏 31 例 (30.1%)。维生素 D 不足患者 NT-proBNP、Hcy 高于维生素 D 正常患者, eGFR 低于维生素 D 正常患者 ($P<0.05$); 维生素 D 缺乏患者 6MWD 短于维生素 D 正常患者, CAD 发生率、高血压发生率、糖尿病发生率、LAVI、NT-proBNP、Hcy、UA 高于维生素 D 正常患者, eGFR、LVEF 低于维生素 D 正常患者 ($P<0.05$); 维生素 D 缺乏患者 NT-proBNP、Hcy、UA 高于维生素 D 不足患者 ($P<0.05$)。维生素 D 与 NT-proBNP、Hcy 均呈负相关 (r 值分别为 -0.653 、 -0.635 , P 值均 <0.001)。103 例患者中, 共 28 例 (27.2%) 发生不良事件, 其中 10 例患者全因死亡、3 例患者行心脏移植、15 例患者植入左心室辅助装置。维生素 D 不足患者累积不良事件发生率高于维生素 D 正常、缺乏患者 ($P<0.05$); 维生素 D 缺乏患者累积不良事件发生率高于维生素 D 正常患者 ($P<0.05$)。根据 NT-proBNP 四分位数, 103 例患者中, NT-proBNP $\leq 98.2 \text{ ng/L}$ 25 例, $>98.2 \sim 212.0 \text{ ng/L}$ 26 例, $212.0 \sim 564.8 \text{ ng/L}$ 26 例, $\geq 564.8 \text{ ng/L}$ 26 例。NT-proBNP $\geq 564.8 \text{ ng/L}$ 患者累积不良事件发生率高于 NT-proBNP $\leq 98.2 \text{ ng/L}$ 患者、NT-proBNP 为 $>98.2 \sim 212.0 \text{ ng/L}$ 患者、NT-proBNP 为 $212.0 \sim 564.8 \text{ ng/L}$ 患者 ($P<0.05$); NT-proBNP 为 $212.0 \sim 564.8 \text{ ng/L}$ 患者累积不良事件发生率高于 NT-proBNP $\leq 98.2 \text{ ng/L}$ 患者、NT-proBNP 为 $>98.2 \sim 212.0 \text{ ng/L}$ 患者 ($P<0.05$)。根据 Hcy 四分位数, 103 例患者中, Hcy $\leq 10.2 \mu\text{mol/L}$ 25 例, $>10.2 \sim 15.6 \mu\text{mol/L}$ 26 例, $15.6 \sim 23.2 \mu\text{mol/L}$ 26 例, $\geq 23.2 \mu\text{mol/L}$ 26 例。Hcy $\geq 23.2 \mu\text{mol/L}$ 患者累积不良事件发生率高于 Hcy $\leq 10.2 \mu\text{mol/L}$ 患者、Hcy 为 $>10.2 \sim 15.6 \mu\text{mol/L}$ 患者 ($P<0.05$); Hcy 为 $15.6 \sim 23.2 \mu\text{mol/L}$ 患者累积不良事件发生率高于 Hcy $\leq 10.2 \mu\text{mol/L}$ 患者、Hcy 为 $>10.2 \sim 15.6 \mu\text{mol/L}$ 患者 ($P<0.05$)。多因素 Cox 比例风险回归分析结果显示: 年龄、6MWD、NYHA 分级、糖尿病、NT-proBNP、Hcy、UA、维生素 D、LVEF、LAVI 是 HFpEF 患者发生不良事件的独立影响因素 ($P<0.05$)。**结论** HFpEF 患者维生素 D 不足或缺乏发生率较高。HFpEF 患者维生素 D 与 NT-proBNP 和 Hcy 呈负相关, 且三者均是患者预后的影响因素。

【关键词】 心力衰竭; 射血分数保留的心力衰竭; 维生素 D; N 末端脑钠肽前体; 同型半胱氨酸; 预后

【中图分类号】 R 541.62 **【文献标识码】** A DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2020.08.006

余长升, 马艳红, 辛晓婷. 射血分数保留的心力衰竭患者维生素 D 与 N 末端脑钠肽前体、同型半胱氨酸关系及三者与预后的关系研究 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2020, 28 (8): 30-37. [www.syxnf.net]

YU C S, MA Y H, XIN X T. Relationship between vitamin D and NT-proBNP and Hcy in patients with heart failure with preserved ejection fraction and the relationship between the three and prognosis [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2020, 28 (8): 30-37.

810000 青海省西宁市, 青海省第五人民医院重症监护室

通信作者: 余长升, E-mail: 380655092@qq.com

Relationship between Vitamin D and NT-proBNP and Hcy in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and the Relationship between the Three and Prognosis

YU Changsheng, MA Yanhong, XIN Xiaoting
Intensive Care Unit, the Fifth People's Hospital of Qinghai Province, Xining 810000, China

Corresponding author: YU Changsheng, E-mail: 380655092@qq.com

【Abstract】 Background One billion people worldwide have vitamin D deficiency or insufficiency, and 40% to 80% of them are elderly, and patients with heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) have a higher incidence of vitamin D deficiency or insufficiency. N-terminal brain natriuretic peptide precursor (NT-proBNP) and homocysteine (Hcy) are powerful predictors of the prognosis of HFpEF patients. However, the relationship between vitamin D and NT-proBNP and Hcy in HFpEF patients is still unclear, and the relationship between the three factors and the prognosis of patients is still poorly understood. **Objective** To analyze the relationship between vitamin D and NT-proBNP and Hcy in patients with HFpEF and the relationship between the three and prognosis. **Methods** 103 cases of HFpEF patients admitted to the Fifth People's Hospital of Qinghai Province from January 2016 to January 2018 were selected as the study objects. The clinical data of the patients were collected, including age, gender, body mass index (BMI), systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP), 6-min walking distance (6MWD), NYHA grading, basic diseases [coronary artery disease (CAD), hypertension, hyperlipidemia, diabetes, chronic obstructive pulmonary disease (COPD)] and drug treatment [including angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEI) or angiotensin II receptor blockers (ARB), beta blockers, diuretics, statins]. Meanwhile, the blood indicators [including NT-proBNP, Hcy, total cholesterol (TC), triglyceride (TG), low density lipoprotein (LDL), high density lipoprotein (HDL), hemoglobin (Hb), fasting blood glucose (FBG), creatinine (Cr), estimated glomerular filtration rate (eGFR), uric acid (UA), vitamin D] and cardiac function indexes [including left ventricular ejection fraction (LVEF), left ventricular end-diastolic diameter (LVEDD), left ventricular mass index (LVMI), left atrial volume index (LAVI), the ratio of early mitral diastolic peak blood flow velocity to early mitral ring diastolic peak motor velocity (E/E')] of the patients were also collected. Vitamin D $\geq 30 \mu\text{g/L}$ was normal, $20 \sim 30 \mu\text{g/L}$ was insufficient, and $< 20 \mu\text{g/L}$ was deficient. All patients were followed for 2 years or until adverse events (all-cause death, heart transplantation and/or implantation of left ventricular assist devices) occurred. **Results** In 103 patients, vitamin D was normal in 15 cases (14.6%), insufficient in 57 cases (55.3%), and deficient in 31 cases (30.1%). NT-proBNP and Hcy in patients with vitamin D insufficiency were higher than those in patients with normal vitamin D, and eGFR was lower than those in patients with normal vitamin D ($P < 0.05$). 6MWD in patients with vitamin D deficiency were shorter than those in patients with normal vitamin D, the incidence of CAD, hypertension, diabetes, LAVI, NT-proBNP, Hcy and UA were higher than those in patients with normal vitamin D, and eGFR and LVEF were lower than those in patients with normal vitamin D ($P < 0.05$). NT-proBNP, Hcy and UA in patients with vitamin D deficiency were higher than those in patients with vitamin D insufficiency ($P < 0.05$). Vitamin D was negatively correlated with NT-proBNP and Hcy ($r = -0.653$, $P < 0.001$; $r = -0.635$, $P < 0.001$). Among the 103 patients, 28 cases (27.2%) had adverse events, of which 10 cases were all dead, 3 cases underwent heart transplantation, and 15 cases underwent left ventricular assist device implantation. The cumulative incidence of adverse events in patients with vitamin D insufficiency was higher than that in patients with normal and deficient vitamin D ($P < 0.05$); the cumulative incidence of adverse events in patients with vitamin D deficiency was higher than that in patients with normal vitamin D ($P < 0.05$). According to the NT-proBNP quartile, 25 patients had NT-proBNP $\leq 98.2 \text{ ng/L}$, 26 patients had NT-proBNP $> 98.2 \sim 212.0 \text{ ng/L}$, 26 patients had NT-proBNP $> 564.8 \text{ ng/L}$, 26 patients had NT-proBNP $\geq 564.8 \text{ ng/L}$. The cumulative incidence of adverse events in patients with NT-proBNP $\geq 564.8 \text{ ng/L}$ was higher than that in patients with NT-proBNP $\leq 98.2 \text{ ng/L}$, patients with NT-proBNP $> 98.2 \sim 212.0 \text{ ng/L}$, patients with NT-proBNP $> 212.0 \sim 564.8 \text{ ng/L}$ ($P < 0.05$); the cumulative incidence of adverse events in patients with NT-proBNP $\geq 212.0 \sim 564.8 \text{ ng/L}$ was higher than that in patients with NT-proBNP $\leq 98.2 \text{ ng/L}$, patients with NT-proBNP $> 98.2 \sim 212.0 \text{ ng/L}$ ($P < 0.05$). According to the Hcy quartile, 25 patients had Hcy $\leq 10.2 \mu\text{mol/L}$, 26 patients had Hcy $> 10.2 \sim 15.6 \mu\text{mol/L}$, 26 patients had Hcy $15.6 \sim 23.2 \mu\text{mol/L}$, 26 patients had Hcy $\geq 23.2 \mu\text{mol/L}$. The cumulative incidence of adverse events in patients with Hcy $\geq 23.2 \mu\text{mol/L}$ was higher than that in patients with Hcy $\leq 10.2 \mu\text{mol/L}$, patients with Hcy $> 10.2 \sim 15.6 \mu\text{mol/L}$ ($P < 0.05$); the cumulative incidence of adverse events in patients with Hcy $15.6 \sim 23.2 \mu\text{mol/L}$ was higher than that in patients with Hcy $\leq 10.2 \mu\text{mol/L}$, patients with Hcy $> 10.2 \sim 15.6 \mu\text{mol/L}$ ($P < 0.05$). Multivariate Cox proportional regression analysis showed that age, 6MWD, NYHA grading, diabetes, NT-proBNP, Hcy, UA, vitamin D, LVEF and LAVI were the independent influencing factors of adverse events in HFpEF patients ($P < 0.05$). **Conclusion** The incidence of vitamin D deficiency or insufficiency in HFpEF patients is high. Vitamin D in HFpEF patients is negatively correlated with NT-proBNP and Hcy, and all of them are the influencing factors for prognosis of patients.

【Key words】 Heart failure; Heart failure with preserved ejection fraction; Vitamin D; NT-proBNP; Hcy; Prognosis

射血分数保留的心力衰竭 (HFpEF) 是导致老年人住院的最常见原因^[1], 患者多表现为运动耐受性下降、呼吸困难和劳力性疲劳。在所有心力衰竭 (HF) 患者中, HFpEF 患病率由 38% 上升到 54%^[1]。据报道 HFpEF 患者 5 年病死率为 20%~30%^[2]。目前, HFpEF 的病理机制及有效治疗策略尚不清楚^[3]。维生素 D 缺乏症在 HF 患者中的患病率高达 73%^[4]。而 HFpEF 患者中高达 93% 的患者存在维生素 D 不足或缺乏^[5]。N 末端脑钠肽前体 (NT-proBNP) 在心肌细胞内产生, 当心室和心房压力升高时被释放到血液循环中^[6]。同型半胱氨酸 (Hcy) 作为一种具有高活性的含硫氨基酸, 是人体必需氨基酸蛋氨酸代谢过程中的副产物, 对血管及神经具有毒性作用^[7]。作为急性心肌梗死 (AMI) 患者预后的独立预测因子, NT-proBNP 与 Hcy 亦可预测 HFpEF 患者预后^[8-11]。迄今为止, HFpEF 患者维生素 D 与 NT-proBNP、Hcy 之间的关系尚不明确, 三者与患者预后的关系更知之甚少。为此, 本研究旨在分析 HFpEF 患者维生素 D 与 NT-proBNP、Hcy 的关系及三者与患者预后的关系, 以期明确维生素 D 对 HFpEF 患者的临床价值。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取青海省第五人民医院 2016 年 1 月—2018 年 1 月收治的 HFpEF 患者 103 例为研究对象。纳入标准: (1) 符合 2019 年欧洲心脏病学会 (European Society of Cardiology, ESC) 制定的 HFpEF 诊断标准^[12], 左心室射血分数 (left ventricular ejection fraction, LVEF) >50%; (2) 纽约心脏病协会 (New York Heart Association, NYHA) 分级 < IV 级; (3) 自愿参加本研究患者。排除标准: (1) 正在使用维生素 D 添加剂患者; (2) 既往有心脏手术史, 患有心房颤动、AMI、肥厚型心肌病、心肌炎、慢性炎症性心肌病、自身免疫性疾病、原发或继发性心肌纤维化及遗传性疾病等患者; (3) 患有脑卒中、肾功能不全者, 妊娠期妇女; (4) 存在可能限制 HFpEF 患者活动或生存的疾病 (如恶性肿瘤、骨折等)。本研究已得到青海省第五人民医院医学伦理委员会批准通过, 纳入的 HFpEF 患者均签署知情同意书。

1.2 资料收集 收集患者临床资料, 包括年龄、性别、体质指数 (body mass index, BMI)、收缩压 (systolic blood pressure, SBP)、舒张压 (diastolic blood pressure, DBP)、6 min 步行距离 (6 minutes walk distance, 6MWD)、NYHA 分级、基础疾病 [冠状动脉疾病 (coronary artery disease, CAD)、高血压、高脂血症、糖尿病、慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD)] 及药物 [包括血管紧张素转换酶抑制剂 (ACEI) 或血管紧张素 II 受体阻滞剂 (ARB)、 β -受体阻滞剂、利尿剂、他汀类

本研究价值:

维生素 D 缺乏在射血分数保留的心力衰竭 (HFpEF) 患者中的比例较高, 但维生素 D 对该类患者的临床价值目前尚不完全清楚。本研究发现 HFpEF 患者维生素 D 与 N 末端脑钠肽前体 (NT-proBNP)、同型半胱氨酸 (Hcy) 呈负相关, 且三者均与患者 2 年后发生不良事件有关。这提示维生素 D 可能是通过 NT-proBNP、Hcy 或者直接影响 HFpEF 患者预后, 故监测 HFpEF 患者维生素 D 水平非常重要且及时补充维生素 D 可能会改善患者预后。

药物] 治疗情况。同时收集患者血液指标 [包括 NT-proBNP、Hcy、总胆固醇 (total cholesterol, TC)、三酰甘油 (triglycerides, TG)、低密度脂蛋白 (low density lipoprotein, LDL)、高密度脂蛋白 (high density lipoprotein, HDL)、血红蛋白 (hemoglobin, Hb)、空腹血糖 (fasting blood glucose, FBG)、肌酐 (creatinine, Cr)、估算肾小球滤过率 (estimated glomerular filtration rate, eGFR)、尿酸 (uric acid, UA)、维生素 D] 及心功能指标 [包括 LVEF、左心室舒张末期内径 (left ventricular end diastolic diameter, LVEDD)、左心室重量指数 (left ventricle mass index, LVMI)、左心房容积指数 (left atrium volume index, LAVI)、左房室瓣舒张早期血流速度峰值与左房室瓣环舒张早期运动速度峰值的比值 (E/E')]。其中维生素 D 检测方法如下: 收集患者空腹静脉血 10 ml 并立即冷冻和离心 (转速 2 500 r/min 离心 10 min, 离心半径 8 cm), 储存在 -80 ℃ 液氮中; 采用竞争性蛋白质结合分析法测定 25 羟维生素 D [25-(OH)D] 即维生素 D, 测定变异系数为 10%~15%。维生素 D $\geq 30 \mu\text{g/L}$ 为正常, 20~<30 $\mu\text{g/L}$ 为不足, <20 $\mu\text{g/L}$ 为缺乏。

1.3 随访 患者出院后对其进行随访, 第 1 年每个月随访 1 次, 第 2 年每 3 个月随访 1 次。随访方式以电话随访为主, 门诊随访为辅。电话随访内容主要咨询患者临床症状及体征, 门诊复查以超声心动图检查为主。所有患者随访 2 年或随访至患者发生不良事件。本研究不良事件定义为全因死亡、行心脏移植和 / 或植入左心室辅助装置。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 21.0 统计学软件进行数据处理。正态分布的计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 多组间比较采用单因素方差分析, 组间两两比较采用 SNK- q 检验; 计数资料以相对数表示, 组间比较采用 χ^2 检验, 等级资料比较采用秩和检验; HFpEF 患者维生素 D 与 NT-proBNP、Hcy 的相关性分析采用 Pearson 相关分析; 绘制不同维生素 D、NT-proBNP、Hcy 水平患者累积不良事件发生率的生存曲线, 并进行 Log-rank 检验; HFpEF 患者发生不良事件的影响因素分析采用单因素及多因素 Cox 比例风险回归分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同维生素 D 水平患者临床资料、血液指标、心功能指标比较 103 例患者中, 维生素 D 正常 15 例 (14.6%), 不足 57 例 (55.3%), 缺乏 31 例 (30.1%)。不同维生素 D 水平患者年龄、性别、BMI、SBP、DBP、高脂血症发生率、COPD 发生率、药物治疗情况、TC、TG、LDL、HDL、Hb、FBG、Cr、LVEDD、LVMI、E/E' 比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$); 不同维生素 D 水平患者 6MWD、NYHA 分级、CAD 发生率、高血压发生率、糖尿病发生率、NT-proBNP、Hcy、eGFR、UA、LVEF、LAVI 比较, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。维生素 D 不足患者 NT-proBNP、Hcy 高于维生素 D 正常患者, eGFR 低于维生素 D 正常患者, 差异有统计学意义 ($P<0.05$); 维生素 D 缺乏患者 6MWD 短于维生素 D 正常患者, CAD 发生率、高血压发生率、糖尿病发生率、LAVI、NT-proBNP、Hcy、UA 高于维生素 D 正常患者, eGFR、LVEF 低于维生素 D 正常患者, 差异有统计学意义 ($P<0.05$); 维生素 D 缺乏患者 NT-proBNP、Hcy、UA 高于维生素 D 不足患者, 差异有统计学意义 ($P<0.05$, 见表 1)。

2.2 HFpEF 患者维生素 D 与 NT-proBNP、Hcy 相关性分析 HFpEF 患者维生素 D 与 NT-proBNP、Hcy 均呈负相关 (r 值分别为 -0.653 、 -0.635 , P 值均 <0.001 , 见图 1~2)。

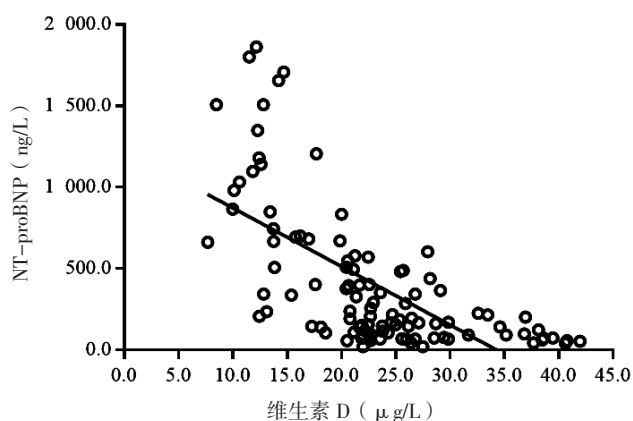
2.3 不同维生素 D、NT-proBNP、Hcy 水平患者不良事件发生率比较 103 例患者中, 共 28 例 (27.2%) 发生不良事件, 其中 10 例患者全因死亡、3 例患者行心脏移植、15 例患者植入左心室辅助装置。

不同维生素 D 水平患者累积不良事件发生率比较, 差异有统计学意义 ($\chi^2=8.911$, $P=0.001$)。维生素 D 不足患者累积不良事件发生率高于维生素 D 正常、缺

表 1 不同维生素 D 水平患者临床资料、血液指标、心功能指标比较
Table 1 Comparison of clinical data, blood indexes and cardiac function indexes in patients with different vitamin D levels

项目	维生素 D 正常 (n=15)	维生素 D 不足 (n=57)	维生素 D 缺乏 (n=31)	检验统计量值	P 值
年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	64.6 $\pm$ 7.7	66.5 $\pm$ 7.5	68.6 $\pm$ 7.8	1.467	0.236
性别 (男/女)	8/7	30/27	18/13	0.246 ^a	0.884
BMI ($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	26.9 $\pm$ 4.9	27.2 $\pm$ 5.0	27.2 $\pm$ 5.3	0.025	0.975
SBP ($\bar{x} \pm s$, mm Hg)	143 $\pm$ 20	145 $\pm$ 21	148 $\pm$ 22	0.290	0.749
DBP ($\bar{x} \pm s$, mm Hg)	81 $\pm$ 14	85 $\pm$ 13	83 $\pm$ 24	0.345	0.709
6MWD ($\bar{x} \pm s$, m)	528.6 $\pm$ 66.6	510.4 $\pm$ 72.7	462.6 $\pm$ 86.5 ^c	5.283	0.007
NYHA 分级 (n (%))				18.847 ^b	0.001
I 级	11/15	34 (59.6)	7 (22.6)		
II 级	4/15	18 (31.6)	14 (45.2)		
III 级	0	5 (8.8)	10 (32.2)		
基础疾病 (n (%))					
CAD	3/15	16 (28.1)	17 (54.8) ^c	8.055 ^a	0.018
高血压	6/15	33 (57.9)	25 (80.6) ^c	8.074 ^a	0.018
高脂血症	6/15	25 (43.9)	14 (45.2)	0.111 ^a	0.946
糖尿病	3/15	14 (24.6)	16 (51.6) ^c	7.917 ^a	0.019
COPD	1/15	4 (7.0)	4 (12.9)	0.967 ^a	0.617
药物治疗情况 (n (%))					
ACEI 或 ARB	11/15	36 (63.2)	24 (77.4)	2.066 ^a	0.356
β -受体阻滞剂	8/15	30 (52.6)	16 (51.6)	0.014 ^a	0.993
利尿剂	9/15	32 (56.1)	18 (58.1)	0.083 ^a	0.959
他汀类药物	6/15	28 (49.1)	16 (51.6)	0.563 ^a	0.755
NT-proBNP ($\bar{x} \pm s$, ng/L)	106.6 $\pm$ 58.6	239.4 $\pm$ 79.4 ^c	870.8 $\pm$ 91.5 ^{cd}	736.925	<0.001
Hcy ($\bar{x} \pm s$, μ mol/L)	10.0 $\pm$ 6.5	15.0 $\pm$ 10.9 ^c	22.1 $\pm$ 11.7 ^{cd}	7.686	<0.001
TC ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	5.44 $\pm$ 1.14	5.48 $\pm$ 1.24	5.44 $\pm$ 1.16	0.014	0.986
TG ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	1.44 $\pm$ 0.94	1.46 $\pm$ 0.89	1.51 $\pm$ 1.01	0.039	0.962
LDL ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	3.24 $\pm$ 1.08	3.37 $\pm$ 1.13	3.62 $\pm$ 1.25	0.692	0.503
HDL ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	1.61 $\pm$ 0.37	1.46 $\pm$ 0.39	1.38 $\pm$ 0.32	1.982	0.143
Hb ($\bar{x} \pm s$, g/L)	147.7 $\pm$ 10.8	147.6 $\pm$ 13.8	149.4 $\pm$ 14.2	0.198	0.821
FBG ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	5.8 $\pm$ 1.1	6.2 $\pm$ 1.3	6.5 $\pm$ 1.3	1.238	0.294
Cr ($\bar{x} \pm s$, μ mol/L)	76.0 $\pm$ 13.9	79.7 $\pm$ 15.2	85.5 $\pm$ 18.2	2.174	0.119
eGFR ($\bar{x} \pm s$, ml $\cdot$ min ⁻¹ $\cdot$ (1.73 m ²) ⁻¹)	84.7 $\pm$ 10.9	74.2 $\pm$ 16.5 ^c	70.5 $\pm$ 18.6 ^c	3.748	0.027
UA ($\bar{x} \pm s$, μ mol/L)	345.1 $\pm$ 56.9	369.0 $\pm$ 65.9	416.5 $\pm$ 79.4 ^{cd}	6.974	0.001
LVEF ($\bar{x} \pm s$, %)	61.3 $\pm$ 7.4	58.2 $\pm$ 7.2	55.5 $\pm$ 7.0 ^c	3.461	0.035
LVEDD ($\bar{x} \pm s$, mm)	48.3 $\pm$ 6.0	48.2 $\pm$ 6.4	50.6 $\pm$ 5.8	1.638	0.199
LVMI ($\bar{x} \pm s$)	122.4 $\pm$ 29.7	123.8 $\pm$ 33.4	123.0 $\pm$ 32.1	0.015	0.985
LAVI ($\bar{x} \pm s$, ml/m ²)	23.7 $\pm$ 5.0	24.7 $\pm$ 5.9	27.6 $\pm$ 5.1 ^c	3.522	0.033
E/E' ($\bar{x} \pm s$)	13.3 $\pm$ 3.7	13.5 $\pm$ 3.8	13.2 $\pm$ 4.1	0.053	0.948

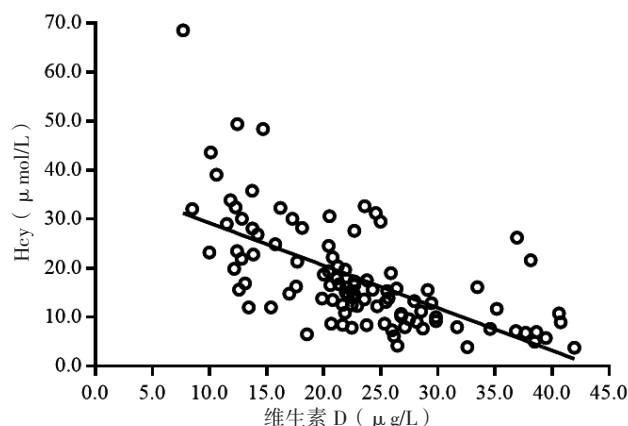
注: ^a 为 χ^2 值, ^b 为 Z 值, 余为 F 值; 与维生素 D 正常比较, ^c $P<0.05$; 与维生素 D 缺乏比较, ^d $P<0.05$; BMI= 体质指数, SBP= 收缩压, DBP= 舒张压, 6MWD=6 min 步行距离, NYHA= 纽约心脏病协会, CAD= 冠状动脉疾病, COPD= 慢性阻塞性肺疾病, ACEI= 血管紧张素转换酶抑制剂, ARB= 血管紧张素 II 受体阻滞剂, NT-proBNP=N 末端脑钠肽前体, Hcy= 同型半胱氨酸, TC= 总胆固醇, TG= 三酰甘油, LDL= 低密度脂蛋白, HDL= 高密度脂蛋白, Hb= 血红蛋白, FBG= 空腹血糖, Cr= 肌酐, eGFR= 估算肾小球滤过率, UA= 尿酸, LVEF= 左心室射血分数, LVEDD= 左心室舒张末期径, LVMI= 左心室重量指数, LAVI= 左心房容积指数, E/E' = 左房室瓣舒张早期血流速度峰值与左房室瓣舒张早期运动速度峰值的比值



注: NT-proBNP=N 末端脑钠肽前体

图 1 HFpEF 患者维生素 D 与 NT-proBNP 关系散点图

Figure 1 Scatter plot of the relationship between vitamin D and NT-proBNP of HFpEF patients



注: Hcy= 同型半胱氨酸

图2 HFpEF患者维生素D与Hcy关系散点图

Figure 2 Scatter plot of the relationship between vitamin D and Hcy of HFpEF patients

乏患者, 差异有统计学意义 ($\chi^2=4.739$, $P=0.029$; $\chi^2=6.225$, $P=0.013$); 维生素D缺乏患者累积不良事件发生率高于维生素D正常患者, 差异有统计学意义 ($\chi^2=4.097$, $P=0.037$, 见图3)。

根据NT-proBNP四分位数, 103例患者中, NT-proBNP ≤ 98.2 ng/L 25例, $>98.2 \sim <212.0$ ng/L 26例, $212.0 \sim <564.8$ ng/L 26例, ≥ 564.8 ng/L 26例。不同NT-proBNP水平患者累积不良事件发生率比较, 差异有统计学意义 ($\chi^2=21.656$, $P<0.001$)。NT-proBNP ≥ 564.8 ng/L患者累积不良事件发生率高于NT-proBNP ≤ 98.2 ng/L患者、NT-proBNP为 $>98.2 \sim <212.0$ ng/L患者、NT-proBNP为 $212.0 \sim <564.8$ ng/L患者, 差异有统计学意义 ($\chi^2=13.643$, $P<0.001$; $\chi^2=11.777$, $P<0.001$; $\chi^2=4.231$, $P=0.039$); NT-proBNP为 $212.0 \sim <564.8$ ng/L患者累积不良事件发生率高于NT-proBNP ≤ 98.2 ng/L患者、NT-proBNP为 $>98.2 \sim <212.0$ ng/L患者, 差异有统计学意义 ($\chi^2=5.841$, $P=0.016$; $\chi^2=4.454$, $P=0.035$; 见图4)。

根据Hcy四分位数, 103例患者中, Hcy ≤ 10.2 $\mu\text{mol/L}$ 25例, $>10.2 \sim <15.6$ $\mu\text{mol/L}$ 26例, $15.6 \sim <23.2$ $\mu\text{mol/L}$ 26例, ≥ 23.2 $\mu\text{mol/L}$ 26例。不同Hcy水平患者累积不良事件发生率比较, 差异有统计学意义 ($\chi^2=12.546$, $P<0.001$)。Hcy ≥ 23.2 $\mu\text{mol/L}$ 患者累积不良事件发生率高于Hcy ≤ 10.2 $\mu\text{mol/L}$ 患者、Hcy为 $>10.2 \sim <15.6$ $\mu\text{mol/L}$ 患者, 差异有统计学意义 ($\chi^2=10.012$, $P<0.001$; $\chi^2=4.997$, $P=0.001$); Hcy为 $15.6 \sim <23.2$ $\mu\text{mol/L}$ 患者累积不良事件发生率高于Hcy ≤ 10.2 $\mu\text{mol/L}$ 患者、Hcy为 $>10.2 \sim <15.6$ $\mu\text{mol/L}$ 患者, 差异有统计学意义 ($\chi^2=5.716$, $P=0.015$; $\chi^2=4.112$, $P=0.041$; 见图5)。

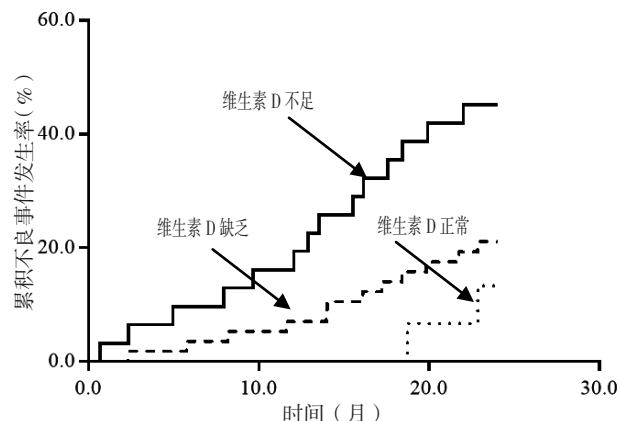


图3 不同维生素D水平患者累积不良事件发生率的生存曲线

Figure 3 Survival curves of the cumulative incidence of adverse events in patients with different vitamin D levels

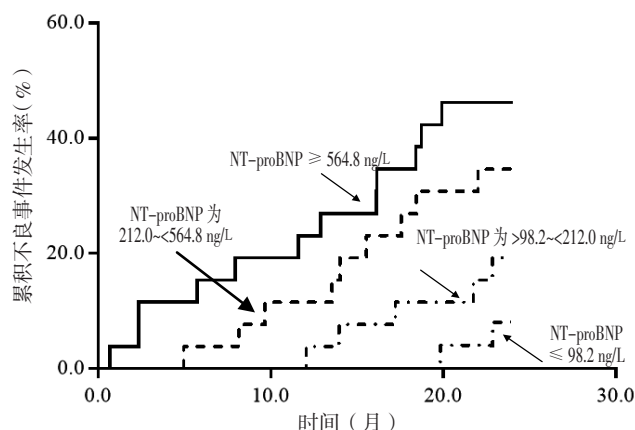


图4 不同NT-proBNP水平患者累积不良事件发生率的生存曲线

Figure 4 Survival curves of the cumulative incidence of adverse events in patients with different NT-proBNP levels

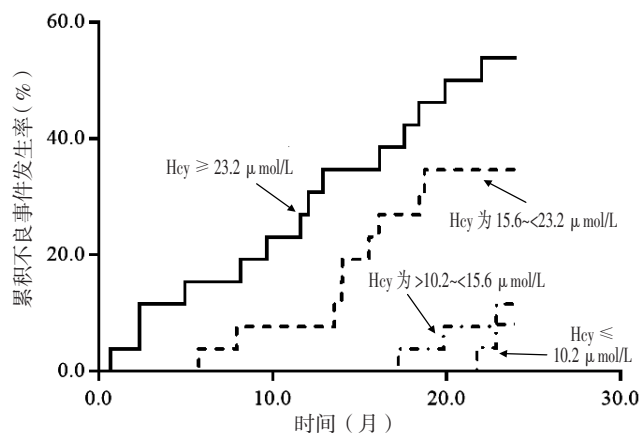


图5 不同Hcy水平患者累积不良事件发生率的生存曲线

Figure 5 Survival curves of the cumulative incidence of adverse events in patients with different levels of Hcy

2.4 HFpEF患者发生不良事件的影响因素分析

2.4.1 HFpEF患者发生不良事件影响因素的单因素Cox比例风险回归分析 以HFpEF患者是否发生不良事件

为因变量(赋值:未发生=1,发生=2),临床资料、血液指标、心功能指标为自变量(赋值见表2),进行单因素Cox风险回归分析,结果显示:年龄、BMI、6MWD、NYHA分级、CAD、糖尿病、NT-proBNP、Hcy、LDL、Hb、eGFR、UA、维生素D、LVEF、LAVI是HFpEF患者发生不良事件的影响因素($P<0.05$,见表2)。

2.4.2 HFpEF患者发生不良事件影响因素的多因素Cox比例风险回归分析 以HFpEF患者是否发生不良事件为因变量(赋值:未发生=1,发生=2),单因素Cox比例风险回归分析中有差异的指标为自变量(赋值同表2),进行多因素Cox比例风险回归分析(采用逐步回归法),结果显示:年龄、6MWD、NYHA分级、糖尿病、NT-proBNP、Hcy、UA、维生素D、LVEF、LAVI是HFpEF患者发生不良事件的独立影响因素($P<0.05$,见表3)。

3 讨论

据估计,全世界有10亿人存在维生素D缺乏或不足,其中40%~80%是老年人^[13],而HFpEF患者维生素D缺乏或不足的发生率更高^[5]。本研究首次阐明HFpEF患者维生素D与NT-proBNP、Hcy的关系及三者与患者预后的关系。本研究结果显示,103例患者中,维生素D正常15例(14.6%),不足57例(55.3%),

表3 HFpEF患者发生不良事件影响因素的多因素Cox比例风险回归分析

Table 3 Multivariate Cox proportional risk regression analysis of influencing factors of adverse events in HFpEF patients

变量	B	SE	Wald χ^2 值	P 值	HR (95%CI)
年龄	0.289	0.124	5.432	0.002	1.335 (1.102, 1.793)
BMI	0.022	0.035	0.395	0.241	1.022 (0.844, 1.245)
6MWD	-0.311	0.114	7.442	<0.001	0.733 (0.611, 0.858)
NYHA 分级					
Ⅱ级	0.112	0.245	0.209	0.252	1.119 (0.911, 1.929)
Ⅲ级	0.353	0.124	8.104	<0.001	1.424 (1.124, 1.787)
基础疾病					
CAD	0.097	0.068	2.035	0.082	1.102 (0.922, 1.521)
糖尿病	0.417	0.135	9.541	<0.001	1.517 (1.234, 2.154)
NT-proBNP	0.581	0.214	7.371	<0.001	1.787 (1.316, 2.222)
Hcy	0.538	0.203	7.024	<0.001	1.712 (1.367, 2.540)
LDL	0.099	0.087	1.295	0.617	1.104 (0.795, 1.623)
Hb	0.079	0.125	0.399	0.551	1.082 (0.786, 1.499)
eGFR	-0.823	0.734	1.257	0.445	0.921 (0.878, 1.511)
UA	0.510	0.184	7.683	<0.001	1.665 (1.315, 2.242)
维生素D	0.652	0.177	13.569	<0.001	1.919 (1.514, 2.991)
LVEF	-0.555	0.204	7.402	0.001	0.574 (0.223, 0.827)
LAVI	0.112	0.051	4.823	0.038	1.119 (1.005, 1.357)

注: - 为无此项数据

表2 HFpEF患者发生不良事件影响因素的单因素Cox比例风险回归分析

Table 2 Univariate Cox proportional risk regression analysis of influencing factors of adverse events in HFpEF patients

变量	赋值	B	SE	Wald χ^2 值	P 值	HR (95%CI)
年龄	实测值	0.422	0.112	14.197	0.001	1.525 (1.115, 1.998)
性别	女=1, 男=2	0.025	0.021	1.417	0.241	1.025 (0.847, 1.685)
BMI	实测值	0.236	0.067	12.407	<0.001	1.265 (1.106, 1.148)
SBP	实测值	0.103	0.214	0.232	0.079	1.109 (0.947, 1.324)
DBP	实测值	-0.460	0.356	1.670	0.347	0.995 (0.758, 1.315)
6MWD	实测值	-0.419	0.157	7.122	0.005	0.658 (0.517, 0.958)
NYHA 分级	Ⅰ级=1, Ⅱ级=2, Ⅲ级=3					
Ⅱ级		0.005	0.002	6.250	0.005	1.054 (1.011, 1.374)
Ⅲ级		0.194	0.057	11.584	<0.001	1.214 (1.189, 1.465)
基础疾病						
CAD	无=1, 有=2	0.327	0.102	10.278	<0.001	1.387 (1.226, 1.439)
高血压	无=1, 有=2	0.221	0.258	0.734	0.497	1.247 (0.754, 3.014)
高脂血症	无=1, 有=2	0.004	0.003	1.778	0.284	1.004 (0.758, 1.320)
糖尿病	无=1, 有=2	0.246	0.084	8.577	0.001	1.279 (1.107, 1.493)
COPD	无=1, 有=2	0.286	0.225	1.616	0.342	1.331 (0.822, 1.637)
药物治疗情况						
ACEI 或 ARB	否=1, 是=2	-0.108	0.068	2.522	0.081	0.898 (0.577, 1.058)
β -受体阻滞剂	否=1, 是=2	-0.317	0.256	1.533	0.318	0.728 (0.521, 1.024)
利尿剂	否=1, 是=2	-0.196	0.121	2.624	0.447	0.822 (0.628, 1.244)
他汀类药物	否=1, 是=2	0.260	0.128	4.126	0.059	0.771 (0.447, 1.001)
NT-proBNP	实测值	0.692	0.214	10.456	<0.001	1.998 (1.628, 2.747)
Hcy	实测值	0.360	0.111	10.519	<0.001	1.435 (1.164, 2.001)
TC	实测值	0.161	0.114	1.995	0.714	1.175 (0.527, 2.557)
TG	实测值	0.184	0.134	1.885	0.354	1.202 (0.899, 1.817)
LDL	实测值	0.096	0.031	9.590	<0.001	1.101 (1.001, 1.214)
HDL	实测值	-0.471	0.347	1.842	0.252	0.624 (0.337, 1.254)
Hb	实测值	0.194	0.066	8.640	<0.001	1.214 (1.034, 1.831)
FBG	实测值	0.419	0.424	0.977	0.125	1.520 (0.901, 2.124)
Cr	实测值	0.105	0.100	1.103	0.443	1.111 (0.636, 1.767)
eGFR	实测值	-0.456	0.128	12.691	<0.001	0.634 (0.514, 0.793)
UA	实测值	0.558	0.157	12.632	<0.001	1.747 (1.427, 2.044)
维生素D	实测值	1.006	0.274	13.480	<0.001	2.735 (1.638, 3.891)
LVEF	实测值	-0.395	0.174	5.153	0.015	0.674 (0.421, 0.811)
LVEDD	实测值	0.337	0.175	3.708	0.052	1.401 (1.000, 1.960)
LVMI	实测值	0.233	0.214	1.185	0.186	1.263 (0.895, 1.794)
LAVI	实测值	0.312	0.139	5.038	0.023	1.366 (1.001, 1.932)
E/E'	实测值	0.194	0.127	2.333	0.296	1.214 (0.851, 1.745)

注: - 为无此项数据

缺乏 31 例 (30.1%)，提示 HFpEF 患者维生素 D 下降情况非常普遍。

维生素 D 是一种重要的微量营养素，在细胞自分泌、旁分泌功能的调节以及包括心脏在内的多个器官生长和分化中起重要作用。LIU 等^[14]观察到 548 例射血分数下降的心力衰竭 (HF_rEF) 患者 25-(OH)D 水平与 18 个月内死亡率有关。维生素 D 与 HF 患者心血管死亡独立相关且独立于 eGFR、LVEF、NT-proBNP 和年龄^[15]。相似的研究结果也被 SAPONARO 等^[16]报道。在 HF 患者 12 个月中位随访期内，维生素 D ≤ 20.05 ng/ml 是患者住院率和总死亡率的独立预测因子^[17]。事实上，维生素 D 下降不仅与 HF 患者预后相关，也与高血压、AMI、HF 和脑卒中的发病率增加有关^[18]。但是，上述几项研究纳入对象均未区分 HFpEF。本研究结果显示，HFpEF 患者发生不良事件与维生素 D 有关且独立于传统的危险因素 (年龄、6MWD、NYHA 分级、糖尿病、NT-proBNP、Hcy、UA、LVEF、LVMI)。既往有研究总结维生素 D 缺乏在 HF 中的作用机制^[19]：(1) 激活肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (RAAS)；(2) 上调机体炎症因子的表达；(3) 钙化血管；(4) 改变心肌细胞内外钙离子浓度。这些机体的改变最终导致高血压、左心室重构、HF 及 CAD。维生素 D 可通过调节细胞外基质、钙磷代谢而影响心肌细胞分化和增殖，改善心肌功能^[20-21]。此外，维生素 D 还可通过提高甲状旁腺素来影响心血管系统^[22]。

本研究结果显示，HFpEF 患者维生素 D 与 NT-proBNP、Hcy 均呈负相关，且 NT-proBNP、Hcy、维生素 D 下降是 HFpEF 患者 2 年内发生不良事件的独立危险因素，表明在 HFpEF 患者中及时、动态评估维生素 D 水平并及时补充维生素 D 对于改善 HFpEF 患者心功能、降低不良事件发生率具有积极作用，笔者推测维生素 D 可能是通过 NT-proBNP、Hcy 来影响 HFpEF 患者预后。研究显示，HFpEF 患者维生素 D 与 NT-proBNP 独立相关^[23]。在其他疾病如地中海贫血^[24]、呼吸机相关性肺炎^[25]患者中均发现维生素 D 与 NT-proBNP 之间存在相关性。但有研究显示，25(OH)D 和 NT-proBNP 均与 CAD 和 HF 的发生有关，但二者之间无相关性^[26]。NT-proBNP 受急性缺血的影响，AMI 的急性效应可能会掩盖 25(OH)D 与 NT-proBNP 的关系，而这种关系可能在更稳定的情况下被发现。PHAM 等^[27]在 CAD 患者中发现，维生素 D 与 Hcy 存在相关性，本研究结果与其一致。类似的结果也在高脂血症患者中被报道^[28]。一项临床对照试验结果显示，补充维生素 D 可以降低老年妇女血清 Hcy 水平^[29]。

目前维生素 D 可降低 NT-proBNP 和 Hcy 的作用机制尚未被阐明，尚不清楚维生素 D 是直接降低 NT-

proBNP、Hcy，还是通过促进其他辅助性因素如维生素 B₁₂、维生素 B₆ 和其他涉及 NT-proBNP 和 Hcy 的代谢酶来降低 NT-proBNP、Hcy。迄今为止，补充维生素 D 对 HFpEF 的治疗效果尚不清楚。鉴于维生素 D 容易获得，价格低廉且具有良好的安全性，未来的研究应该集中在补充维生素 D 是否可能改善 HFpEF 患者预后，而不是考虑维生素 D 与传统已知 AMI 风险因素之间联系的研究。

本研究尚存在一定的局限性。首先，本研究纳入患者的例数较少，可能对结果产生一定偏倚；其次，维生素 D 水平受到较多因素影响，如季节变化、日晒时间、性别及饮食习惯等，可能会影响 HFpEF 患者维生素 D 的真实水平；最后，本研究没有动态观察 HFpEF 患者维生素 D 水平变化，这可能有助于强化本研究所得结果。

综上所述，HFpEF 患者维生素 D 不足或缺乏发生率较高。HFpEF 患者维生素 D 与 NT-proBNP 和 Hcy 呈负相关，且三者均是患者预后的影响因素。

作者贡献：余长升进行文章的构思与设计、研究的实施与可行性分析，负责文章的质量控制及审校，对文章整体负责、监督管理；马艳红进行数据收集、整理；辛晓婷进行统计学处理、结果的分析与解释、论文的修订、英文的修订；余长升、马艳红撰写论文。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] SINGH A, MEHTA Y. Heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF): implications for the anesthesiologists [J]. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*, 2018, 34 (2): 161-165. DOI: 10.4103/joacp.JOACP_352_16.
- [2] BORALKAR K A, KOBAYASHI Y, MONEGHETTI K J, et al. Improving risk stratification in heart failure with preserved ejection fraction by combining two validated risk scores [J]. *Open Heart*, 2019, 6 (1): e000961. DOI: 10.1136/openhrt-2018-000961.
- [3] UPADHYA B, PISANI B, KITZMAN D W. Evolution of a geriatric syndrome: pathophysiology and treatment of heart failure with preserved ejection fraction [J]. *J Am Geriatr Soc*, 2017, 65 (11): 2431-2440. DOI: 10.1111/jgs.15141.
- [4] CUBBON R M, LOWRY J E, DROZD M, et al. Vitamin D deficiency is an independent predictor of mortality in patients with chronic heart failure [J]. *Eur J Nutr*, 2019, 58 (6): 2535-2543. DOI: 10.1007/s00394-018-1806-y.
- [5] PANDEY A, KITZMAN D W, HOUSTON D K, et al. Vitamin D status and exercise capacity in older patients with heart failure with preserved ejection fraction [J]. *Am J Med*, 2018, 131 (12): 1515.e11-1515.e19. DOI: 10.1016/j.amjmed.2018.07.009.
- [6] YU J, OH P C, KIM M, et al. Improved early risk stratification of patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention using a combination of serum soluble ST2 and NT-proBNP [J]. *PLoS One*, 2017, 12 (8):

- e0182829.DOI: 10.1371/journal.pone.0182829.
- [7] SAHA T, CHATTERJEE M, SINHA S, et al. Components of the folate metabolic pathway and ADHD core traits: an exploration in eastern Indian probands [J]. *J Hum Genet*, 2017, 62 (7): 687–695. DOI: 10.1038/jhg.2017.23.
- [8] WETMORE J B, GADI R, LEE J H, et al. Association of 25-hydroxyvitamin D deficiency with NT-proBNP levels in patients with acute myocardial infarction: a cross-sectional analysis [J]. *BMC Res Notes*, 2011, 4: 542. DOI: 10.1186/1756-0500-4-542.
- [9] BOROWCZYK K, PIECHOCKA J, GLOWACKI R, et al. Urinary excretion of homocysteine thiolactone and the risk of acute myocardial infarction in coronary artery disease patients: the WENBIT trial [J]. *J Intern Med*, 2019, 285 (2): 232–244. DOI: 10.1111/joim.12834.
- [10] OKUYAN E, USLU A, CAKAR M A, et al. Homocysteine levels in patients with heart failure with preserved ejection fraction [J]. *Cardiology*, 2010, 117 (1): 21–27. DOI: 10.1159/000320106.
- [11] NAH E H, KIM S Y, CHO S, et al. Plasma NT-proBNP levels associated with cardiac structural abnormalities in asymptomatic health examinees with preserved ejection fraction: a retrospective cross-sectional study [J]. *BMJ Open*, 2019, 9 (4): e026030. DOI: 10.1136/bmjopen-2018-026030.
- [12] PIESKE B, TSCHÖPE C, DE BOER R A, et al. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC) [J]. *Eur Heart J*, 2019, 40 (40): 3297–3317. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz641.
- [13] GUILLOT X, SEMERANO L, SAIDENBERG-KERMANAC' H N, et al. Vitamin D and inflammation [J]. *Jo Bone Spine*, 2010, 77 (6): 552–557. DOI: 10.1016/j.jbspin.2010.09.018.
- [14] LIU L C, VOORS A A, VAN VELDHUISEN D J, et al. Vitamin D status and outcomes in heart failure patients [J]. *Eur J Heart Fail*, 2011, 13 (6): 619–625. DOI: 10.1093/eurjhf/hfr032.
- [15] SCHIERBECK L L, JENSEN T S, BANG U, et al. Parathyroid hormone and vitamin D—markers for cardiovascular and all cause mortality in heart failure [J]. *Eur J Heart Fail*, 2011, 13 (6): 626–632. DOI: 10.1093/eurjhf/hfr016.
- [16] SAPONARO F, SABA A, FRASCARELLI S, et al. Vitamin D measurement and effect on outcome in a cohort of patients with heart failure [J]. *Endocr Connect*, 2018, 7 (9): 957–964. DOI: 10.1530/EC-18-0207.
- [17] BELEN E, SUNGUR A, SUNGUR M A. Vitamin D levels predict hospitalization and mortality in patients with heart failure [J]. *Scand Cardiovasc J*, 2016, 50 (1): 17–22. DOI: 10.3109/14017431.2015.1098725.
- [18] 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 healthcare population [J]. *Am J Cardiol*, 2010, 106 (7): 963–968. DOI: 10.1016/j.amjcard.2010.05.027.
- [19] D'AMORE C, MARSICO F, PARENTE A, et al. Vitamin D deficiency and clinical outcome in patients with chronic heart failure: a review [J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2017, 27 (10): 837–849. DOI: 10.1016/j.numecd.2017.07.009.
- [20] PILZ S, TOMASCHITZ A, DRECHSLER C, et al. Vitamin D deficiency and myocardial diseases [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2010, 54 (8): 1103–1113. DOI: 10.1002/mnfr.200900474.
- [21] SAPONARO F, SABA A, FRASCARELLI S, et al. Vitamin D measurement and effect on outcome in a cohort of patients with heart failure [J]. *Endocr Connect*, 2018, 7 (9): 957–964. DOI: 10.1530/EC-18-0207.
- [22] ZITTERMANN A, ERNST J B. Calcitropic and phosphaturic hormones in heart failure [J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2016, 26 (11): 971–979. DOI: 10.1016/j.numecd.2016.06.007.
- [23] NOLTE K, HERRMANN-LINGEN C, PLATSCHEK L, et al. Vitamin D deficiency in patients with diastolic dysfunction or heart failure with preserved ejection fraction [J]. *ESC Heart Fail*, 2019, 6 (2): 262–270. DOI: 10.1002/ehf2.12413.
- [24] AMBARWATI L, RAHAYUNINGSIH S E, SETIABUDI AWAN B. Association between vitamin D levels and left ventricular function and NT-proBNP levels among thalassemia major children with iron overload [J]. *Ann Pediatr Cardiol*, 2016, 9 (2): 126–131. DOI: 10.4103/0974-2069.181495.
- [25] HALILOGLU M, BILGILI B, HALILOGLU O, et al. Vitamin D level is associated with mortality predictors in ventilator-associated pneumonia caused by *Acinetobacter baumannii* [J]. *J Infect Dev Ctries*, 2016, 10 (6): 567–574. DOI: 10.3855/jide.8206.
- [26] WETMORE J B, GADI R, LEE J H, et al. Association of 25-hydroxyvitamin D deficiency with NT-proBNP levels in patients with acute myocardial infarction: a cross-sectional analysis [J]. *BMC Res Notes*, 2011, 4: 542. DOI: 10.1186/1756-0500-4-542.
- [27] PHAM T M, EKWARU J P, MASTROENI S S, et al. The effect of serum 25-hydroxyvitamin D on elevated homocysteine concentrations in participants of a preventive health program [J]. *PLoS One*, 2016, 11 (8): e0161368. DOI: 10.1371/journal.pone.0161368.
- [28] GLUECK C J, JETTY V, ROTHSCILD M, et al. Associations between serum 25-hydroxyvitamin D and lipids, lipoprotein cholesterol, and homocysteine [J]. *N Am J Med Sci*, 2016, 8 (7): 284–290. DOI: 10.4103/1947-2714.187137.
- [29] WALENTUKIEWICZ A, LYSAK-RADOMSKA A, JAWORSKA J, et al. Vitamin D supplementation and Nordic walking training decreases serum homocysteine and ferritin in elderly women [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2018, 15 (10): E2064. DOI: 10.3390/ijerph15102064.

(收稿日期: 2020-03-25; 修回日期: 2020-07-19)

(本文编辑: 崔丽红)