

The Effect of Vitamin D on Dynamic Electrocardiogram in Elderly Patients with Fracture and Its Related Factors

Xuandi Wei*, Xia Li

Department of General Medicine, Sichuan Provincial Orthopedic Hospital, Chengdu Sichuan
Email: *290299473@qq.com

Received: Jul. 5th, 2017; accepted: Jul. 30th, 2017; published: Aug. 2nd, 2017

Abstract

Objective: to investigate the effect of vitamin D on dynamic electrocardiogram in elderly patients with fracture and its related factors. **Methods:** 164 elderly patients with bone fracture who were admitted by Sichuan Provincial Orthopedic Hospital from July 2016 to March 2017 and treated in department of orthopedics were randomly divided into experimental group (vitamin D) and control group (placebo). Subjects were given with 24 hour Holter monitoring by computer analysis on admission day, one month after treatment, and the end of the treatment. **Results:** myocardial ischemia and arrhythmia in the control group were significantly higher than those in the experimental group. **Conclusion:** vitamin D has a protective effect on the heart of elderly patients with fracture, and can effectively reduce the incidence of cardiovascular adverse events.

Keywords

Vitamin D, Bone Fracture, Cardiovascular Events, Dynamic Electrocardiogram

维生素D对老年骨折患者动态心电图影响及相关因素分析

魏翔娣*, 李霞

四川省骨科医院综合内科, 四川 成都
Email: *290299473@qq.com

收稿日期: 2017年7月5日; 录用日期: 2017年7月30日; 发布日期: 2017年8月2日

*通讯作者。

摘要

目的探讨维生素D对老年骨折患者动态心电图影响及相关因素分析。方法选取2016年7月至2017年3月在四川省骨科医院住院的老年骨折患者164例,均予骨科相应处理,采用随机双盲法分为实验组(使用维生素D)与对照组(使用安慰剂),两组在入院时、治疗1月、治疗结束后分别行12导联连续24小时动态心电图监测,由计算机分析统计处理。结果对照组发生心肌缺血、心律失常明显高于实验组。结论维生素D对老年骨折患者心脏有保护作用,可有效的减少心血管不良事件的发生。

关键词

维生素D, 骨折, 心血管事件, 动态心电图

Copyright © 2017 by authors and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

维生素D是人体必需的重要脂溶性维生素。研究发现,它不仅是人体必需的营养成分,也是重要的激素前体,参与多种细胞的增殖、分化和免疫功能调控,以及肥胖的调控过程;因此体内维生素D不足时,会增加发生糖尿病、心血管疾病、癌症、哮喘和自身免疫性甲状腺疾病等的风险[1][2]。流行病学研究支持维生素D缺乏可能与不良心血管事件增加有关[3]。全球成人维生素D缺乏或不足患病率极高[4],我国属于维生素D缺乏或不足患病率极高的地区[5]。

我国已步入老龄化社会,老年骨折病人逐日增加,骨折后疼痛、失血可以诱发心律失常,邢花妮等[6]研究发现,骨折所致应激在一定程度上可体现为心电图的改变,李霞等研究[7]发现老年人骨折后动态心电图的确发生很大的改变,包括在心律失常的发生率、ST-T的改变、传导阻滞的发生率都较正常老年人明显升高。

国内外已有关于维生素D与老年心血管疾病(高血压、冠心病及左心室肥厚等)的相关性研究,结果提示二者之间存在相关性,但也有学者指出这方面尚缺乏一些随机临床试验来进一步明确补充维生素D是否能够减轻心血管系统疾病的患病率和死亡率。为进一步探讨维生素D对老年骨折患者的作用,本研究通过对老年骨折患者进行维生素D治疗,通过动态心电图检查观察对心律、心肌供血等因素的影响。

2. 资料与方法

临床资料观察病例为2016年7月至2017年3月本院住院的老年患者。入组标准:年龄60岁以上,体检有明确体征:患处肿胀、疼痛、活动受限,或扪及骨擦音,X线片显示骨折,入院后动态心电图显示异常(心律失常、传导阻滞、ST-T改变等一项或一项以上者)。排除标准:高钙血症、维生素D增多症、高磷血症伴肾性佝偻病,入院时即有发热、昏迷、休克、消化道出血、DIC(弥散性血管内凝血)、多发伤、肺栓塞等严重并发症,心脏瓣膜疾病及安装起搏器患者及伤前明确心脏病有心电图改变者。分组方式:本研究为双盲随机对照研究,已通过伦理委员会批准,签署知情同意后,将满足入组标准的受试者以计算机编码随机分为两组,即实验组和对照组,研究者及受试者均不知晓分组结果。

治疗方法两组均根据骨折性质予以相应的骨科处理(保守治疗或手术治疗),同时口服碳酸钙 D3 片 600 mg/天,不能耐受者换用醋酸钙胶囊 600 mg/天。实验组另予以维生素 D2 注射液肌注,每次 10 mg,两周 1 次,连续使用 3 月。(维生素 D2 注射液:规格:1 ml:5 mg (20 万单位),生产厂家:江西赣南海欣药业股份有限公司),对照组注射等剂量生理盐水作为对照。两组在入院时、治疗 1 月、治疗结束后分别行 12 导联连续 24 小时动态心电图监测,由计算机分析统计处理。记录两组患者的一般资料,生活日志、临床特征,其他检查结果,治疗情况。仪器选用交大辰方长时间动态心电图记录分析系统 KF-2000 和北京世纪金科 12 导联动态心电图分析系统。心电图评价标准根据《临床心电图分析与诊断》(张新民主编,人民卫生出版社),动态心电图诊断心肌缺血的标准(参照 1984 年美国国立心肺研究院标准):1) ST 段水平或下斜性压低 ≥ 1 mV(原有压低者,在降低的基础上 ST 段呈水平型或下斜型再压低 ≥ 1 mV),测量点:J 点后 80 ms 为 L (HR > 120 bpm, L 点位于 J 点后 50 ms);2) 持续时间 ≥ 1 min;3) 两次压低时间间隔 ≥ 1 min。

统计学处理(数据应用 SPSS17.0 统计软件进行统计分析。研究数据均以均数 \pm 标准差($\bar{X} \pm s$)表示,对两组病例结果进行分析,根据各组分值进行统计学分析,据总体的差异性判断通过重复测量的方差分析进行统计学意义分析。选定 $P \leq 0.05$ 为有统计学意义, $P \leq 0.01$ 为有显著差异。)

3. 结果

实验组 82 例,男性 37 例,女性 45 例;年龄 60~95 岁,平均年龄(79.20 ± 8.42 岁)。对照组 82 例,男 39 例,女性 43 例;年龄 60~93 岁,平均年龄(81.30 ± 6.80 岁)。入组受试者基本资料见表 1,两组资料差异无统计学意义($P > 0.05$)。两组治疗前后 25(OH)D 结果比较见表 2。两组患者动态心电图变化比较见表 3。结果显示,对照组老年骨折患者心肌缺血 39 例(47.56%),其中有症状 3 例;实验组为 25 例(30.48%),有症状 1 例。对照组心律失常的发生率也较高,尤其是室上性、室性早搏。以上结果比较,两组均有统计学意义($P < 0.05$)。总体上患者心律以窦性为主,对照组房颤、左前分支传导阻滞、I 度房室传导阻滞的发生高于实验组,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。

Table 1. Characteristics of subjects

表1. 入组受试者基本资料(实验组n = 82, 对照组n = 82)

基本资料	实验组	对照组	P 值
年龄	79.20 \pm 8.42	81.30 \pm 6.80	0.632
性别(女/男)	45/37	43/39	0.795
吸烟(有/无)	39/43	40/42	0.68
糖尿病(有/无)	13/69	14/68	0.843
高血压(有/无)	19/63	21/61	0.835
总胆固醇(mg/dl)	211.0 \pm 88.6	224.0 \pm 75.1	0.232
骨质疏松*(有/无)	66/16	63/19	0.897

骨质疏松定义:发生脆性骨折或骨密度 $T \leq -2.5SD$

Table 2. The value of 25 (OH) D in two groups

表2. 实验组与对照组25 (OH) D比较(ng/ml)

	入院时	治疗 1 月	治疗 2 月	治疗 3 月
实验组	16.5 \pm 10.7	28.4 \pm 12.3	44.1 \pm 15.8	62.7 \pm 16.2
对照组	15.8 \pm 10.2	17.1 \pm 11.6	18.4 \pm 12.3	20.0 \pm 12.9

Table 3. Results of 24 hour Holter monitoring in two groups**表 3.** 两组患者动态心电图结果分析(n)

组别	n	心肌缺血	室上性早搏	短阵室上性心动过速	室性早搏	短阵室性心动过速	I度房室传导阻滞	左前分支传导阻滞	房颤	窦性心动过速
实验组	82	25Δ	23Δ	13Δ	15Δ	2Δ	4	6	3	11
对照组	82	39	53	30	37	9	6	7	5	14

与对照组比较, $\Delta P < 0.05$

安全性观察两组治疗期间, 一般情况的检查以及血、尿、便常规, 肝肾功能和心电图等实验室检查, 均未发现与试验药物有关的不良反应, 显示了较好的安全性。

4. 讨论

据李霞等研究[7], 不同年龄阶段老年骨折患者动态心电图显示出现心肌缺血发生率相当高, 心律失常的发生率也较高且有明显的年龄段差异, 尤其是室上性、室性早搏。究其原因, 可能与以下因素有关。

1) 老年患者对疼痛的耐受性差, 机体对骨折引起的剧烈疼痛产生应激引起交感神经兴奋, 肾素 - 血管紧张素 - 醛固酮系统活性上升, 导致血压增高等一系列心血管系统反应, 引起暂时性心律失常。2) 老年人应激能力差, 当机体收到骨折创伤后, 骨折本身所致应激反应使机体处于高度应激状态, 血儿茶酚胺浓度增加, 可直接损害心肌, 增加心肌自律性和异位起搏点活动, 心电图上即可出现窦性心动过速、房性早搏、室性早搏等。3) 在应激状态下交感神经兴奋细胞的钙内流增加, 因细胞内钙离子浓度升高可使心肌细胞膜电位值变小, 钠离子快通道失活。心肌去极化依赖于钙离子慢通道, 其结果快反应变成慢反应细胞, 不应期相应延长, 传导延缓, 产生兴奋折返。4) 大脑皮质收到影响, 兴奋延髓的血管中枢和缩血管中枢, 使交感 - 肾上腺能活动增强, 心输出量增多和外周阻力加大, 导致心律失常发生。5) 胸部外伤所致心脏损伤胸部外伤后引起的肋骨或胸骨骨折伴气胸, 影响呼吸系统及循环系统造成的气体交换严重不足, 心肌缺血发生心律失常; 当各种外力直接或间接波及心脏, 导致心肌挫伤。特别是胸部挤压伤, 更应密切注意伴有闭合性心脏创伤的可能。6) 骨折后期长期卧床后, 加之老年人心脏功能代偿减弱, 血管弹性较差, 血液流动缓慢, 脑缺血、缺氧严重, 引起支配心脏的中枢神经、自主神经功能障碍, 也可导致心脏传导和自律性改变。此外, 老年人本身患有冠心病、高血压等心血管病, 更容易引发心律失常。

人体维生素 D 主要来自阳光照射皮肤后合成的 D3(占 80%~90%)和饮食(鱼、蛋、强化奶制品等)摄入。维生素 D 首先在肝脏生成 25(OH)D, 再在遍布全身的不同细胞内羟化形成 1.25(OH)2D, 即活性维生素 D。维生素 D 最重要的功能是维持人体钙离子代谢的平衡。近些年来的研究发现维生素 D 受体广泛存在于人体的多种组织细胞中[4], 如心肌细胞、骨骼肌细胞、免疫细胞、血管内皮细胞、神经细胞等。造成维生素 D 不足的原因有许多, 根据其来源可知主要原因为皮肤接受日光照射不足, 其次为摄入含维生素 D 的食物减少。维生素 D 的缺乏或不足可影响世界范围内约 50%人口[4], 中科院团队研究发现, 我国中老年人维生素 D 缺乏和不足发生率分别为 69.2%和 24.4%, 而维生素 D 充足的个体仅占 6.4% [8]。

维生素 D 缺乏可能会引发高血压、糖尿病及代谢综合征、左心室肥大、充血性心力衰竭和慢性血管炎症等[4] [9], 并且流行病学研究也支持维生素 D 缺乏可能与不良心血管事件的增加有关[3]。美国进行的前两次全民健康与营养状况普查已显示维生素 D 状态与心血管发病风险之间存在相关性。Kendrick 等[10]报道, 在 NHANES I (1988~1994 年)中维生素 D 缺乏人群心绞痛、心肌梗死和心力衰竭的比例高于维生素 D 水平较高的人群(OR: 1.20, 95% CI 1.01~1.36); 在 NHANES II (2000~2004)中有类似发现, 维生素 D 缺乏人群的冠心病、心力衰竭和周围血管疾病的患病率显著增加[11]。最近的 NHANES III 研究发现,

维生素 D 水平与高血压、糖尿病、高三酰甘油血症和肥胖症等呈负相关[12]。在 Framingham 后现代研究 (Framingham Offspring Study) 中, 无心血管疾病史的严重维生素 D 缺乏症($25(\text{OH})\text{D} < 10 \text{ ug/L}$)患者与血浆 $25(\text{OH})\text{D}$ 水平略高($>15 \text{ ug/L}$)者随诊 5 年后发生严重心血管事件的危险比为 1.80 (95% CI 1.05~3.08) [3]。

目前已经了解某些机制可能解释维生素 D 对心血管的保护作用。1) 下调肾素 - 血管紧张素 - 醛固酮系统活性 Resnick 最先报道血浆肾素活性(PRA)与 $1.25(\text{OH})_2\text{D}$ 水平呈负相关($r = -0.65$) [13]。Sugden 等[14] 的研究表明服用维生素 D 比服用安慰剂循环中血管紧张素 II(Ang II)水平降低的趋势。这些研究表明维生素 D 可能也是人体 RAAS 活性的调节剂。2) 增加胰岛素的敏感性 Scragg 等[15]对 5677 例成人的研究、Chiu 等[16]对 126 例糖耐量异常者的研究分别发现糖耐量异常者 $25(\text{OH})\text{D}$ 水平较低、 $25(\text{OH})\text{D}$ 与胰岛素敏感性呈正相关。这些研究提示维生素 D 通过影响胰岛素敏感性在调节血糖方面发挥一定作用, 可能对心血管事件的发生产生间接影响。3) 抑制炎症反应维生素 D 可能通过影响机体的获得性免疫和自然免疫, 抑制炎症反应, 进而发挥保护血管的作用。在两项大样本的队列研究中, $25(\text{OH})\text{D}$ 水平与炎症标记物 C 反应蛋白和 IL-6 水平呈负相关[17] [18]。也有研究发现, 维生素 D 可抑制动脉粥样硬化中基质金属蛋白酶的 mRNA 的表达。4) 抗心肌肥大和增生 Weishaar 等[19]的动物实验及 Zittermann 等[20]对心衰患者进行的研究提示维生素 D 可预防和改善心肌肥厚、N-末端心房利钠肽前体浓度随血循环中 $25(\text{OH})\text{D}$ 减少而增高。

本研究结果提示使用维生素 D 的老年骨折患者出现心肌缺血、心律失常尤其是室上性、室性早搏的几率明显下降。目前机制仍不十分清楚, 分析可能与肾素 - 血管紧张素 - 醛固酮系统活性下调、血儿茶酚胺浓度降低等有关, 老年骨折患者使用维生素 D 可有效的减少心血管不良事件的发生。由于本研究样本相对较少, 随访时间较短, 缺乏更详细的心脏检查来评估, 需更多临床试验来补充。

参考文献 (References)

- [1] 申慧敏, 蒋玲, 闻赛, 等. 代谢综合征患者血清 25-羟维生素 D3 水平变化的研究[J]. 中华内科杂志, 2012, 51(5): 397-398.
- [2] Bikle, D.D. (2011) Vitamin D Regulation of Immune Function. *Vitamins and Hormones*, **86**, 1-21. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-386960-9.00001-0>
- [3] Wang, T.J., Pencina, M.J., Booth, S.L., et al. (2008) Vitamin D Deficiency and Risk of Cardiovascular Disease. *Circulation*, **117**, 503-511. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.706127>
- [4] Holick, M.F. (2007) Vitamin D Deficiency. *The New England Journal of Medicine: Research & Review*, **357**, 266-281.
- [5] 张川, 符诗聪. 人群中维生素 D 缺乏的研究[J]. 中国骨质疏松杂志, 2007, 13(7): 527-530.
- [6] 邢花妮, 宋文静, 王海燕, 等. 骨折者心电图改变分析[J]. 实用心电学杂志, 2006, 15(1): 8-9.
- [7] 李霞, 索钢, 岳建彪, 等. 不同年龄段老年骨折患者动态心电图分析[J]. 中国老年学杂志, 2011, 31(9): 3465-3466.
- [8] Lu, L., Yu, Z., Pan, A., et al. (2009) Plasma 25-Hydroxyvitamin D Concentration and Metabolic Syndrome among Middle-Aged and Elderly Chinese Individuals. *Diabetes Care*, **32**, 1272-1283.
- [9] Zittermann, A. (2006) Vitamin D and Disease Prevention with Special Reference to Cardiovascular Disease. *Progress in Biophysics & Molecular Biology*, **92**, 39-48. <https://doi.org/10.1016/j.pbiomolbio.2006.02.001>
- [10] Kendrick, J., Targher, G., Smits, G., et al. (2009) 25-Hydroxyvitamin D Deficiency Is Independently Associated with Cardiovascular Disease in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Atherosclerosis*, **205**, 255-260. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2008.10.033>
- [11] Kim, D.H., Sabour, S., Sagar, U.N., et al. (2008) Prevalence of Hypovitaminosis D in Cardiovascular Disease (from the National Health and Nutrition Examination Survey 2001 to 2004). *American Journal of Cardiology*, **102**, 1540-1544. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2008.06.067>
- [12] Martins, D., Wolf, M., Pan, D., et al. (2007) Prevalence of Cardiovascular Risk Factors and the Serum Levels of 25-Hydroxyvitamin D in the United States: Data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Archives of Internal Medicine*, **167**, 1159-1165.

- [13] Phillips, G.B., Jing, T.Y., Resnick, L.M., et al. (1993) Sex Hormones and Hemostatic Risk Factors for Coronary Heart Disease in Men with Hypertension. *Journal of Hypertension*, **11**, 699-702.
<https://doi.org/10.1097/00004872-199307000-00003>
- [14] Sugden, J.A., Davies, J.I., Witham, M.D., et al. (2008) Vitamin D Hormones and Hemostatic Function in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Low Vitamin D Levels. *Diabetic Medicine*, **25**, 320-325.
- [15] Scragg, R., Holdaway, I., Singh, V., et al. (1995) Serum 25-Hydroxyvitamin D3 Levels Decreased in Impaired Glucose Tolerance and Diabetes Mellitus. *Diabetes Research and Clinical Practice*, **27**, 181-188.
[https://doi.org/10.1016/0168-8227\(95\)01040-K](https://doi.org/10.1016/0168-8227(95)01040-K)
- [16] Chiu, K.C., Chu, A., Go, V.L., et al. (2004) Hypovitaminosis D is Associated with Insulin Resistance and Beta Cell Dysfunction. *The American Journal of Clinical Nutrition*, **79**, 820-825.
- [17] Dobnig, H., Pilz, S., Scharnagl, H., et al. (2008) Independent Association of Low Serum 25-Hydroxyvitamin D and 1, 25-Dihydroxyvitamin D Levels with All-Cause and Cardiovascular Mortality. *Archives of Internal Medicine*, **168**, 1340-1349. <https://doi.org/10.1001/archinte.168.12.1340>
- [18] Shea, M.K., Booth, S.L., Massaro, J.M., et al. (2008) Vitamin K and Vitamin D Status: Associations with Inflammatory Markers in the Framingham Offspring Study. *American Journal of Epidemiology*, **167**, 313-320.
- [19] Weishaar, R.E. and Simpson, R.U. (1989) The Involvement of the Endocrine System in Regulating Cardiovascular Function: Emphasis on Vitamin D3. *Nature Reviews Endocrinology*, **10**, 351-365.
- [20] Zittermann, A., Schleithoff, S.S., Tenderich, G., et al. (2003) Low Vitamin D Status: A Contributing Factor in the Pathogenesis of Congestive Heart Failure? *Journal of the American College of Cardiology*, **41**, 105-112.
[https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(02\)02624-4](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(02)02624-4)

期刊投稿者将享受如下服务:

1. 投稿前咨询服务 (QQ、微信、邮箱皆可)
2. 为您匹配最合适的期刊
3. 24 小时以内解答您的所有疑问
4. 友好的在线投稿界面
5. 专业的同行评审
6. 知网检索
7. 全网络覆盖式推广您的研究

投稿请点击: <http://www.hanspub.org/Submission.aspx>

期刊邮箱: acm@hanspub.org