

网络出版时间:2016/1/28 14:23:11 网络出版地址: <http://www.cnki.net/kcms/detail/34.1065.R.20160128.1423.054.html>

张家口地区健康成人血清 25(OH)D 水平降低的危险因素分析及对胰岛素抵抗的影响

李明霞¹, 史丽¹, 左丽娟¹, 赵轶峰², 郝伟芳¹, 张明慧¹, 任卫东¹, 董运成¹

摘要 目的 探讨张家口地区健康成人的血清 25-羟维生素 D3[25(OH)D]水平降低的危险因素分析及对胰岛素抵抗(IR)的影响。方法 选取健康体检的 1 020 名健康张家口人为研究对象并分为 25(OH)D 降低组和正常组,比较两组的临床资料,对呈非正态分布的 25(OH)D、空腹胰岛素(FINS)、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)进行对数转换,通过 Pearson 相关分析、多重线性回归分析及多因素 Logistic 回归分析影响 25(OH)D 水平降低的因素。结果 640 例(62.7%)受试者的血清 25(OH)D 水平降低,多重线性回归结果表明 $\lg[25(OH)D]$ 与年龄、总三酰甘油(TG)及 $\lg(HOMA-IR)$ 呈负相关,与日光照射时间呈正相关($P < 0.05$),多因素 Logistic 回归分析结果表明年龄、TG 及

$\lg(HOMA-IR)$ 是 $\lg[25(OH)D]$ 降低的独立危险因素($P < 0.05$),日光照射时间是其独立保护因素($P < 0.05$)。结论

张家口地区的健康成人血清 25(OH)D 水平普遍降低,高龄、高 TG、日光照射时间过短可增加其降低风险,25(OH)D 水平降低可增加 IR 的发生风险。

关键词 25-羟维生素 D3;危险因素;胰岛素抵抗

中图分类号 R 346.53;R 59

文献标志码 A **文章编号** 1000-1492(2016)03-0431-04

2015-12-08 接收

基金项目:河北省卫计委医学科学研究重点课题计划(编号:20150055);张家口市科技局指令性计划(编号:1311055D)

作者单位:河北北方学院附属第一医院¹ 内分泌科、² 胃肠肿瘤外科,张家口 075000

作者简介:李明霞,女,主治医师;

任卫东,男,主任医师,硕士生导师,责任作者, E-mail: yfylvmx@163.com

维生素 D(vitamin D, VD)是维持机体正常发育的必需维生素,有多种生物活性,除了参与钙磷调节以外,还与糖尿病、高血压、冠心病等代谢综合征的发生发展有关^[1-4]。胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)是代谢综合征共有的病理生理学基础,贯穿于这些代谢紊乱性疾病的主线。VD 在发挥生物活性前需要在肝脏转化为 25-羟维生素 D[25(OH)D],而 25(OH)D 是临床上用来判断体内维生素 D 水平的理想指标。该研究旨在筛选出张家口地区健康成人血清 25(OH)D 降低的危险因素,并探讨其对 IR 的影响,现将结果报道如下。

factor- α (TNF- α), interleukin-6(IL-6), neuron-specific enolase(NSE), S100B protein(S100-b) before anesthesia induction(T_0), postoperative(T_1), 3 day post-operation(T_2), 7 day post-operation(T_3). The cognitive function of patients in three groups was evaluated respectively by mini-mental state examination(MMSE) and montreal cognitive assessment(MoCA) at 1 day pre-operation, T_2 and T_3 . **Results** Compared with T_0 , TNF- α , IL-6, S100-b value increased in the T_1 time points, NSE value increased in the T_{1-2} time points, CRP value increased in the T_{2-3} time points($P < 0.05$). Compared with the control group, TNF- α , IL-6, S100-b value of given DEX 0.3 $\mu\text{g/kg}$ or 0.6 $\mu\text{g/kg}$ group reduced in the T_1 time points, NSE value of given DEX 0.6 $\mu\text{g/kg}$ group reduced in the T_{1-2} time points, CRP value of given DEX 0.6 $\mu\text{g/kg}$ group reduced in the T_{2-3} time points($P < 0.05$). Compared with given DEX 0.3 $\mu\text{g/kg}$ group, TNF- α , IL-6, S100-b value of given DEX 0.6 $\mu\text{g/kg}$ group reduced in the T_1 time points, NSE value of given DEX 0.6 $\mu\text{g/kg}$ group reduced in the T_{1-2} time points, CRP value of given DEX 0.6 $\mu\text{g/kg}$ group reduced in the T_2 time points($P < 0.05$). Compared with 1 day pre-operation, score of patients in three groups reduced in the T_{2-3} time points by MMSE and MoCA($P < 0.05$). **Conclusion** DEX for patients with heart valve replacement surgery can improve the postoperative cognitive function, especially given DEX 0.6 $\mu\text{g/kg}$ group effectively. It is probably connected with nerve protective effect and inhibiting inflammatory reaction of DEX.

Key words cognitive dysfunction; dexmedetomidine; inflammatory reaction; heart valve replacement surgery

1 材料与方法

1.1 研究对象 选取2014年1月~10月来河北北方学院附属第一医院健康体检的1 020名健康人为研究对象,户籍均为张家口市,汉族。排除标准:①有糖尿病及家族史、空腹血糖受损、糖耐量减退等糖代谢疾病;②既往服用过维生素D类药物及钙剂等;③有甲状腺、甲状旁腺或肾上腺功能异常者;④骨质疏松、风湿或类风湿关节炎、非遗传性影响骨密度的神经肌肉疾病,应用类固醇激素或抗惊厥药物的时间>6个月或曾服用过其他影响骨代谢的药物;⑤绝经年龄<40岁;⑥所有恶性肿瘤;⑦因皮肤疾病无法接受阳光照射者。

1.2 方法 通过调查问卷的形式采集所有研究对象的一般信息,包括姓名、年龄、性别、民族、居住地、日光照射时间等,测定其身高、体重、血压,计算体重指数(body mass index, BMI) = 体重/身高²,并于清晨空腹抽取肘静脉血3 ml,血清经低温离心(3 000 r/min)分离后置于-80℃保存,采用瑞士罗氏公司提供的Cobase 411电化学发光分析仪及配套的试剂测定25(OH)D、空腹血糖(fasting blood-glucose, FPG)、血总三酰甘油(triglyceride, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC),采用东曹AIA-180仪器(荧光磁微粒酶免法)检测空腹胰岛素(fasting insulin, FINS)。以稳态模式评估法的公式评价IR程度,胰岛素抵抗指数(homa insulin-resistance, HOMA-IR) = [FPG (mmol/L) × FIN (mIU/L)]/22.5。根据美国国家骨质疏松基金会的建议^[5],将25(OH)D ≤ 30 nmol/L视为25(OH)D降低,据此将研究对象分为25(OH)D降低组和正常组。

1.3 统计学处理 采用SPSS 17.0统计软件进行处理,定性资料采用检验,定量资料若呈正态分布则以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验;若呈非正态分布则进行对数转换后进行分析,采用Pearson相关系数、多重线性回归及多因素Logistic回归分析探讨25(OH)D降低的危险因素及其与IR的关系。

2 结果

2.1 两组临床资料比较 1 020例受试者中25(OH)D ≤ 30 nmol/L者640例,占62.7%,归为25(OH)D降低组[(60.05 ± 10.30) nmol/L],其余380例归为25(OH)D正常组[(82.99 ± 16.43) nmol/L]。结果表明,两组在性别、年龄、日光照射时间、BMI、收缩压(systolic blood pressure, SBP)、Lg-

FINS、TG、Lg(HOMA-IR)比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),而两组舒张压(diastolic blood pressure, DBP)和FPG则无明显差异,见表1。

表1 临床资料比较($\bar{x} \pm s$)

因素	25(OH)D降低组 ($n=640$)	25(OH)D正常组 ($n=380$)	χ^2/t 值	P 值
性别(男/女, n)	310/330	270/110	4.971	0.026
年龄(岁)	47.04 ± 6.90	43.62 ± 7.78	2.307	0.023
日光照射时间(h/W)	2.53 ± 0.75	2.93 ± 0.86	2.465	0.015
BMI(kg/m ²)	25.34 ± 2.83	24.11 ± 3.20	2.076	0.046
SBP(kPa)	16.45 ± 0.89	15.99 ± 0.94	2.489	0.014
DBP(kPa)	9.91 ± 0.68	9.68 ± 0.74	1.651	0.102
FPG(mmol/L)	5.54 ± 0.47	5.37 ± 0.58	1.532	0.129
LgFINS(mIU/L)	1.18 ± 0.29	1.05 ± 0.27	2.287	0.024
TG(mmol/L)	2.08 ± 1.35	1.41 ± 1.47	2.344	0.021
Lg(HOMA-IR)	1.21 ± 0.31	1.04 ± 0.27	2.806	0.006

FINS、HOMA-IR呈非正态分布,取对数后进行分析

2.2 Lg[25(OH)D]与各因素的Pearson相关分析 由于25(OH)D呈非正态分布,故进行对数转换后与各因素进行Pearson相关分析,将男性=0,女性=1进行赋值,结果表明,Lg[25(OH)D]与年龄、SBP、LgFINS、Lg(HOMA-IR)呈负相关性,与日光照射时间呈正相关性($P < 0.05$)。见表2。

表2 Lg[25(OH)D]与各因素的Pearson相关分析

因素	r 值	P 值
年龄(岁)	-0.215	0.030
日光照射时间	0.237	0.016
BMI	-0.186	0.061
SBP	-0.228	0.021
DBP	-0.154	0.122
FPG	-0.160	0.108
LgFINS	-0.211	0.033
TG	-0.228	0.021
Lg	-0.311	0.001

2.3 Lg[25(OH)D]与各因素的多重线性回归

采用逐步回归法进行多重线性回归,结果表明,年龄、日光照射时间、TG及Lg(HOMA-IR)最终进入模型,与Lg[25(OH)D]有线性回归关系,其中Lg[25(OH)D]与年龄、TG及Lg(HOMA-IR)呈负相关性,与日光照射时间呈正相关性($P < 0.05$)。

2.4 Lg[25(OH)D]降低的多因素logistic回归分析 以Lg[25(OH)D]降低为因变量(60.05 ± 10.30 nmol/L),进行多因素的Logistic回归分析,结果表明,年龄、TG及Lg(HOMA-IR)是Lg[25(OH)D]降低的独立危险因素($P < 0.05$),日光照射时间

是其独立保护因素($P < 0.05$),分别校正年龄与 Lg[25(OH)D]变量仍有显著性,性别与 Lg[25(OH)D]变量无显著性差异。然而,校正其他变量的2个变量, TG 指标升高显著,表明 TG 对 Lg[25(OH)D]的贡献部分独立于其他变量是 Lg[25(OH)D]降低的独立危险因子。见表4。

表3 Lg[25(OH)D]与各因素的多重线性回归

因素	非标准化偏回归系数		标准化偏回归系数	95% CI	t 值	P 值
	B	SE	B			
年龄	-0.153	0.070	-0.350	1.675-5.402	2.186	0.035
日光照射时间	0.192	0.081	0.401	1.143-2.968	2.370	0.020
TG	-0.132	0.057	-0.368	0.385-1.195	2.316	0.023
Lg(HOMA-IR)	-0.215	0.077	-0.452	0.293-0.998	2.792	0.006

表4 Lg[25(OH)D]降低的多因素 logistic 回归分析结果

因素	回归系数	标准误	Wald χ^2	P 值	OR 值	95% CI
年龄	0.145	0.063	5.295	0.021	1.156	1.022-1.308
日光照射时间	-0.229	0.091	6.356	0.012	0.795	0.665-0.950
TG	0.268	0.101	7.027	0.008	1.307	1.072-1.593
Lg(HOMA-IR)	0.430	0.140	9.455	0.002	1.538	1.169-2.024

3 讨论

VD 在肝脏羟化为 25(OH)D,然后在肾脏进一步羟化为 1,25-二羟维生素 D₃[1,25-(OH)₂D],发挥其生理活性^[6]。本研究 62.7% 的受试者的 25(OH)D 水平降低,可见本市人群中 25(OH)D 水平降低者仍然较多,需要进行适当的补充,这可能与本市特殊的日照及饮食有关。本市位于北纬 39°~42°,地处华北平原和内蒙古高原的过渡带,冬季大量紫外线被吸收,居民主要以面食、大米、叶菜、瓜茄为主,海产品摄入较少,通过饮食摄入 VD 少。

本研究中年龄与 Lg[25(OH)D]呈负相关性,是 Lg[25(OH)D]降低的独立危险因素,与研究^[7]一致;可能是由于随着年龄的增加,人体皮肤合成 VD 的能力逐渐降低,外出接受紫外线照射的时间也较少。此外,皮肤增厚、色素沉着、胃肠道吸收功能降低、肝脏和肾脏的代谢转换功能降低也可能是导致 VD 自身合成及消化吸收减少的原因之一。本研究中日光照射时间与 Lg[25(OH)D]呈正相关,是 Lg[25(OH)D]降低的独立保护因素,故日光照射是 VD 降低的保护因素,日光照射缺乏是当前 VD 普遍缺乏的主要原因^[8]。这是因为人体内的 VD 来源主要是阳光照射皮肤产生的维生素 D₃,然后经血液运往肝脏、肾脏进行羟化生成有活性的 25(OH)

D、1,25-(OH)₂D,因此,对于 VD 缺乏者应建议其多进行户外运动,增加紫外线照射的时间。此外, TG 与 Lg[25(OH)D]呈负相关性,是 Lg[25(OH)D]降低的独立危险因素,这可能是 VD 是脂溶性维生素,在脂肪中溶解与储存也会影响其循环水平,故 TG 含量越高,血中 25(OH)D 的循环水平越低。因此,对于 VD 缺乏患者应该检测其血脂水平,在补充 VD 的同时适当进行降脂治疗。

IR 是 2 型糖尿病的主要发病机制之一,同时也是冠心病、高血压等代谢紊乱相关疾病的共同病理生理基础,近年来发现 VD 不仅参与钙磷代谢,还参与了糖脂代谢,与代谢综合征密切相关,是生理条件下胰岛素分泌及维持正常糖耐量的必要物质^[9],低水平的 VD 可影响胰岛 β 细胞的功能,引起 IR^[10-11]。本研究结果表明,25(OH)D 降低组的 Lg(HOMA-IR)明显高于正常组, Lg(HOMA-IR)与 Lg[25(OH)D]呈负相关性,是 Lg[25(OH)D]降低的独立危险因素,且标准化偏回归系数的绝对值最大。因此,IR 是 25(OH)D 水平降低的危险因素,与 VD 水平密切相关。目前具体机制尚未完全明了,可能与以下方面有关:① VD 可通过刺激胰岛素受体的表达而增强胰岛素的作用,故低水平的 25(OH)D 可降低胰岛素活性,引起 IR;② 血中低水平的 25(OH)D 可引起甲状旁腺激素(parathyroid hormone, PTH)的升高,而 PTH 可通过调节胰岛素靶器官细胞内的游离钙的水平来影响胰岛素的敏感性,PTH 的升高与胰岛素敏感性下降及血糖不耐受有关^[12];③ VD 可与胰腺上的受体结合,激活胰岛 β 细胞上的 L 型钙离子通道,促进胰岛素的分泌及其受体底物的酪氨酸磷酸化,提高了胰岛素的活性,故 25(OH)D 水平降低可阻碍胰岛素受体底物的磷酸化,从而减少胰岛素的合成与分泌量,促进 IR 的发生^[13];④ 此外,VD 同时也是一个抗炎因子,可降低包括 IL-2、IL-6、IL-8、细胞黏附分子 1 在内的多个炎症因子的水平^[14],故低 VD 水平可能促进体内的炎症反应,而后者是 IR 的一个重要因素^[15]。综上所述,血清 25(OH)D 水平与 IR 密切相关,VD 水平降低可能促进 IR 的发生。

参考文献

- [1] Ish-shaom M, Sack J, Vechoropoulos M, et al. Low-dose calcitriol decreases aortic renin, blood pressure, and atherosclerosis in apoe-null mice[J]. J Athero Thromb, 2012, 19(5):422-34.
- [2] Vacek J L, Vanga S R, Good M, et al. Vitamin D deficiency and supplementation and relation to cardiovascular health [J]. Am J

- Cardiol, 2012, 109(3):359-63.
- [3] 周洁, 陈海燕, 王哲, 等. 补充维生素 D 对 2 型糖尿病患者胰岛素抵抗的影响[J]. 中华医学杂志, 2014, 94(43):3407-11.
- [4] 区大刚, 张栋武, 陈立新. 维生素 D 及日照时间对女性原发性高血压影响的临床研究[J]. 重庆医学, 2014, 43(16):2049-51.
- [5] Watts N B, Lewiecki E M, Miller P D, et al. National osteoporosis foundation 2008 clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis and the world health organization fracture risk assessment tool (FRAX): what they mean to the bone densitometrist and bone technologist [J]. *J Clin Densitom*, 2008, 11(4):473-7.
- [6] Baz-Hecht M, Goldfine A B. The impact of vitamin D deficiency on diabetes and cardiovascular risk[J]. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 2012, 109(3):359-63.
- [7] 王玉婵, 邢学农. 维生素 D 与 Graves 病的研究进展[J]. 安徽医科大学学报[J]. 2014, 49(1):130-3.
- [8] 王春晓, 沈旭慧, 王珍. 维生素 D 与 2 型糖尿病的关系[J]. 生理科学进展, 2015, 46(2):121-5.
- [9] Tukaj S, Trzonkowski P, Tukaj C. Regulatory effects of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on vascular smooth muscle cells[J]. *Acta Biochimica Polonica*, 2012, 59(3):395-6.
- [10] 邱云霞, 王振青, 赵桂东, 等. 维生素 D 对新发 2 型糖尿病患者胰岛 β 细胞早相分泌功能及胰岛素抵抗的影响[J]. 中国老年学杂志, 2014, 34(4):886-7.
- [11] 杨宇红, 刘溯, 曹东华, 等. 维生素 D 水平与老年患者胰岛功能和胰岛素抵抗及颈动脉粥样硬化的相关性研究[J]. 中国全科医学, 2013, 16(12):1408-10.
- [12] Ross A C, Manson J E, Abrams S A, et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin-D from the institute of Medicine: what clinicians need to know [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96(1):53-8.
- [13] 陈蕊华, 蒋晓真, 顾哲, 等. 骨化三醇治疗对 2 型糖尿病亚 I 临床大血管病变的影响[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2015, 31(3):251-3.
- [14] Giulietti A, van Etten E, Overbergh L, et al. Monocytes from type 2 diabetic patients have a pro-inflammatory profile. 1, 25-Dihydroxyvitamin D(3) works as anti-inflammatory [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2007, 77(1):47-57.
- [15] Emanuela F, Grazia M, Marco de R, et al. Inflammation as a Link between Obesity and Metabolic Syndrome [J]. *J Nutr Metab*, 2012, 2012:1-7.

Analysis of risk factors and the effect on insulin resistance of decreased serum 25(OH)D levels for healthy adult in Zhangjiakou

Li Mingxia, Shi Li, Zuo Lijuan, et al

(Dept of Endocrinology, The First Affiliated Hospital of Hebei North University, Zhangjiakou 075000)

Abstract Objective To investigate the risk factors and the effect on insulin resistance (IR) of decreased serum 25-hydroxyl vitamin D3 [25(OH)D] levels for healthy adults in Zhangjiakou. **Methods** 1 020 healthy adults from Zhangjiakou who received healthy examination were selected for the study and divided into the 25(OH)D reduction group and normal group. Clinical data were compared between the two groups. 25(OH)D, fasting insulin (FINS), insulin resistance index (HOMA-IR) followed abnormal distribution and were analyzed by logarithmic transformation. Pearson correlation analysis, multiple linear regression analysis and multivariate logistic regression analysis were performed to investigate the related factors affecting the reduction of 25(OH)D level. **Results** The serum 25(OH)D level of 640 cases (62.7%) decreased. The result of multiple linear regression analysis showed that $\text{Lg}[25(\text{OH})\text{D}]$ was negatively correlated with age, total triglyceride (TG), and $\text{Lg}(\text{HOMA-IR})$, and positively correlated with solar irradiation time ($P < 0.05$). The result of multivariate logistic regression analysis showed that age, TG, $\text{Lg}(\text{HOMA-IR})$ were the independent risk factors affecting the reduction of 25(OH)D level while solar irradiation time was the independent protective factor. **Conclusion** The serum 25(OH)D level of healthy adults in Zhangjiakou generally decreases. Advanced age, high TG level, little solar irradiation time could increase the risk of reduction. The decreased 25(OH)D level could increase the risk of IR.

Key words 25-hydroxyl vitamin D3; risk factor; insulin resistance