doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2018.09.012

论著·临床研究

维生素 D 缺乏对学龄前期肥胖儿童心脏自主神经功能的影响

邱梅[1] 文红霞[1] 黄小力[2] 易兰芬[1] 曹晓晓[1] 王文娟[1]

（华中科技大学同济医学院附属武汉儿童医院 1. 心电图室；2. 内分泌科，湖北 武汉 430016）

［摘要］ **目的** 研究维生素 D 缺乏对学龄前期肥胖儿童心脏自主神经功能的影响。**方法** 242 例学龄前期单纯性肥胖儿童，根据血清 25- 羟基维生素 D（VitD）水平分为 VitD 缺乏组（76 例）、VitD 不足组（83 例）及 VitD 充足组（83 例），将 3 组间心率减速力（DC）、心率加速力（AC）及心率变异性（HRV）进行比较；并分别将 VitD 不足组和缺乏组的 VitD 水平与 DC、AC、HRV 进行相关性分析。**结果** DC、相邻 RR 间期差值的均方根（RMSSD）、低频功率（LF）以 VitD 缺乏组最低（$P<0.05$），AC 值以 VitD 缺乏组最高（$P<0.05$），其中 VitD 不足组的 DC、RMSSD 和 LF 低于充足组，AC 值高于充足组（$P<0.05$）；VitD 缺乏组的 RR 间期总体标准差（SDNN）、高频功率（HF）低于 VitD 充足组（$P<0.05$）。VitD 缺乏组的 VitD 水平与 DC、SDNN、SDANN、RMSSD、LF、HF 呈正相关（$P<0.05$），与 AC 呈负相关（$P<0.05$）；VitD 不足组的 VitD 水平与 AC 呈负相关（$r=-0.257$，$P<0.05$）。**结论** VitD 不足和缺乏的学龄前期肥胖儿童均存在心脏自主神经功能障碍，且 VitD 浓度越低，心脏迷走神经张力越弱。 ［中国当代儿科杂志，2018，20（9）：753-757］

［关键词］ 肥胖；维生素 D；自主神经功能；心率减速力；心率变异性；学龄前儿童

Effect of vitamin D deficiency on cardiac autonomic nerve function in obese pre-school children

QIU Mei, WEN Hong-Xia, HUANG Xiao-Li, YI Lan-Fen, CAO Xiao-Xiao, WANG Wen-Juan. Department of Electrocardiogram, Wuhan Children's Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430016,China (Wen H-X, Email: 380947312@qq.com)

Abstract: Objective To study the effect of vitamin D (VitD) deficiency on cardiac autonomic nerve function in obese pre-school children. **Methods** A total of 242 pre-school children with simple obesity were enrolled, and according to the serum 25-(OH) VitD level, they were divided into VitD deficiency group (76 children), VitD insufficiency group (83 children), and VitD sufficiency group (83 children). The three groups were compared in terms of deceleration capacity (DC) of heart rate, acceleration capacity (AC) of heart rate, and heart rate variability (HRV). The correlations of VitD level with DC, AC, and HRV were analyzed for the VitD insufficiency and VitD deficiency groups. **Results** The VitD deficiency group had the lowest DC, root mean square of successive differences between adjacent RR intervals (RMSSD), and low-frequency power (LF) and the highest AC ($P<0.05$). The VitD insufficiency group had significantly lower DC, RMSSD, and LF and significantly higher AC compared with the VitD sufficiency group ($P<0.05$). The VitD deficiency group had significantly lower standard deviation of normal-to-normal RR intervals (SDNN) and high-frequency power (HF) than the VitD sufficiency group ($P<0.05$). In the VitD deficiency group, VitD level was positively correlated with DC, SDNN, standard deviation of average normal-to-normal RR intervals, RMSSD , LF, and HF and was negatively correlated with AC ($P<0.05$). In the VitD insufficiency group, VitD level was negatively correlated with AC ($P<0.05$). **Conclusions** Obese pre-school children with VitD insufficiency or deficiency have cardiac autonomic dysfunction, and cardiac vagal tone decreases with the reduction in VitD level.

[Chin J Contemp Pediatr, 2018, 20(9): 753-757]

Key words: Obesity; Vitamin D; Autonomic nerve function; Deceleration capacity of heart rate; Heat rate variability; Pre-school child

［收稿日期］2018-05-10；［接受日期］2018-07-22

［作者简介］邱梅，女，学士，主治医师。
［通信作者］文红霞，女，主任医师。

随着经济发展及生活水平的改善，学龄前期儿童肥胖症的发病率逐年升高。我国儿童期单纯性肥胖研究协作组[1]发现，我国 0~6 岁儿童肥胖检出率高达 7.2%，已接近欧美国家水平。学龄期超重、肥胖儿童以及肥胖成人均存在心脏自主神经功能受损，发生心血管疾病的风险增高[2-4]。心率减速力（deceleration capacity of rate, DC）及心率变异性（heart rate variability, HRV）是反映心脏自主神经功能的常用指标。维生素 D（VitD）是人体不可缺少的脂溶性必需维生素，有研究[5]发现 34% 的肥胖儿童伴有 VitD 缺乏。VitD 缺乏与肥胖，心血管疾病，代谢性疾病，内分泌疾病及儿童肿瘤有着密切的联系[6-8]。学龄前期儿童处于脂肪重聚期且生长发育较为迅速，极易发生肥胖伴 VitD 缺乏。目前暂无 VitD 不足或缺乏与学龄前期肥胖儿童心脏自主神经功能关系的研究。本研究拟采用 DC 及 HRV 评估 VitD 缺乏和不足的学龄前期肥胖儿童的心脏自主神经功能状态，探讨 VitD 缺乏和不足对心脏自主神经功能的影响。

1 资料与方法

1.1 研究对象

将 2014 年 1 月至 2017 年 12 月武汉儿童医院就诊并进行了 25- 羟基维生素 D 测定的 242 例学龄前期（3~<6 岁）单纯性肥胖儿童作为研究对象。单纯性肥胖诊断参照文献[9]即体重指数（body mass index, BMI）超过中国 0~18 岁儿童肥胖筛查的 BMI 界值。排除标准：①神经内分泌疾病、遗传性疾病、肾脏肾上腺疾病、代谢性疾病等引起的继发性肥胖；②伴有先天性心脏病、心肌病、川崎病等器质性心脏疾病；③伴有血压、血脂、血糖等异常；④动态心电图异常，如期前收缩、传导阻滞、快速性心律失常等；⑤近期无用药史。

根据 VitD 水平分为 VitD 缺乏组、VitD 不足组及 VitD 充足组。VitD 充足组 83 例（男 39 例、女 44 例，平均年龄 4.9 ± 1.0 岁，BMI 21.1 ± 1.5 kg/m^2）；VitD 不足组 83 例（男 39 例、女 44 例，平均年龄 4.6 ± 1.1 岁，BMI 21.1 ± 1.6 kg/m^2）；VitD 缺乏组 76 例（男 35 例、女 41 例，平均年龄 4.1 ± 1.0 岁，BMI 21.2 ± 1.6 kg/m^2）。三组间年龄（F=2.73，P=0.067）、BMI（F=0.10，P=0.904）以及性别比例（χ^2=0.014，P=0.906）的差异无统计学意义。

1.2 BMI 测定

由专人测量患儿的身高及体重。身高精确到 0.01 m，体重精确到 0.1 kg。

BMI（kg/m^2）= 体重 / 身高^2。

1.3 25- 羟基维生素 D 测定

采用 Roch cobas8000 e602 仪器，用色谱法测定患儿血清 25- 羟基 VitD。VitD 是否充足参照文献[9-10]判定：10~19 ng/mL 为 VitD 缺乏，20~29 ng/mL 为 VitD 不足，30~100 ng/mL 为 VitD 充足。

1.4 HRV、DC 和 AC 的测定

所有患儿均采用美国 DMS 公司的 Version 12.5 十二导同步动态心电图仪进行动态心电图检查，检查时间不低于 24 h。使用动态心电图分析系统对心电图数据进行分析，自动计算出 DC、心率加速力（acceleration capacity of rate, AC）及 HRV 各指标数值。

HRV 是指窦性心率逐次心动周期的时间变异数，包含时域和频域指标。HRV 时域指标包括：RR 间期总体标准差（standard deviation of normal-to-normal R-R intervals, SDNN）、RR 间期平均值的标准差（standard deviation of the average normal-to-normal intervals, SDANN）、相邻 RR 间期差值的均方根（root mean square of successive differences, RMSSD）；HRV 频域指标包括低频功率（low-frequency power, LF）和高频功率（high-frequency power, HF）。

DC 值检测[11]：使用 500 HZ 数字化自动处理系统将动态心电图转化为以心动周期 RR 间期值为纵坐标的序列图。每个心动周期的 RR 值较前一个心动周期延长者称为减速周期（当实测的 RR 值比前一个心动周期值延长后缩短超过 5% 时，该周期则将被自动删除）。以每个减速点为心率段的中心点，依次将其双侧的 20 个心动周期组成一个心率段，对不同心率段进行有序排列。经位相整序后，计算对应周期的平均值 X（i），再将结果代入公式计算 DC 值。DC=[X（0）+X（1）−X（−1）−X（−2）]×1/4。X（0）为所有中心点 RR 间期的平均值，X（1）为中心点右侧紧邻的第 1 个心动周期的平均值，X（−1）为中心点左侧紧邻的第 1 个心动周期的平均值，X（−2）为中心点左侧第 2 个所有心动周期的平均值。计算结果为正值用 DC

表示，负值则用 AC 表示。

1.5 统计学分析

采用 SPSS 17.0 软件进行数据处理。计量资料以均数 ± 标准差（$\bar{x} \pm s$）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。相关性分析采用 Pearson 相关性检验。P<0.05 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 三组间 DC，AC，HRV 的比较

VitD 不足、缺乏组的 DC、RMSSD、LF 低于 VitD 充足组，以缺乏组最低，差异均具有统计学意义（P<0.05）；VitD 不足、缺乏组的 AC 值高于充足组，以缺乏组最高，差异均具有统计学意义（P<0.05）；VitD 缺乏组的 SDNN 和 HF 低于充足组（P<0.05），但不足组与充足组间的差异无统计学意义（P>0.05）。见表 1。

2.2 VitD 缺乏和不足组的 25- 羟基 VitD 与 DC，AC 及 HRV 的相关性

VitD 缺乏组的 VitD 水平与 DC 呈正相关（r=0.54），与 SDNN 呈正相关（r=0.307），与 SDANN 呈正相关（r=0.294），与 RMSSD 呈正相关（r=0.338），与 LF 呈正相关（r=0.332），与 HF 呈正相关（r=0.363），与 AC 呈负相关（r=−0.498），P<0.05；不足组的 VitD 水平与 AC 呈负相关（r=−0.257，P<0.05）。见图 1。

表 1 VitD 缺乏组、不足组及充足组间 DC、AC、HRV 的比较 （$\bar{x} \pm s$）

组别	例数	DC(ms)	AC(ms)	SDNN(ms)	SDANN(ms)	RMSSD(ms)	LF(ms^2)	HF(ms^2)
VitD 充足组	83	6.8 ± 1.4	−7.5 ± 1.2	127 ± 34	110 ± 33	42 ± 16	859 ± 462	647 ± 792
VitD 不足组	83	6.5 ± 1.2[a]	−6.9 ± 1.2[a]	120 ± 31	110 ± 32	42 ± 15[a]	662 ± 324[a]	512 ± 278
VitD 缺乏组	76	5.8 ± 2.0[a,b]	−6.0 ± 1.7[a,b]	109 ± 36[a]	100 ± 35	36 ± 16[a,b]	532 ± 358[a,b]	353 ± 306[a]
F 值		8.765	21.976	5.572	2.157	3.384	14.477	6.304
P 值		<0.001	<0.001	0.004	0.118	0.036	<0.001	0.002

注：a 示与 VitD 充足组比较，P<0.05；b 示与 VitD 不足组比较，P<0.05。[DC] 心率减速力；[AC] 心率加速力；[SDNN]RR 间期总体标准差；[SDANN]RR 间期平均值的标准差；[RMSSD] 相邻 RR 间期差值的均方根；[LF] 低频功率；[HF] 高频功率。

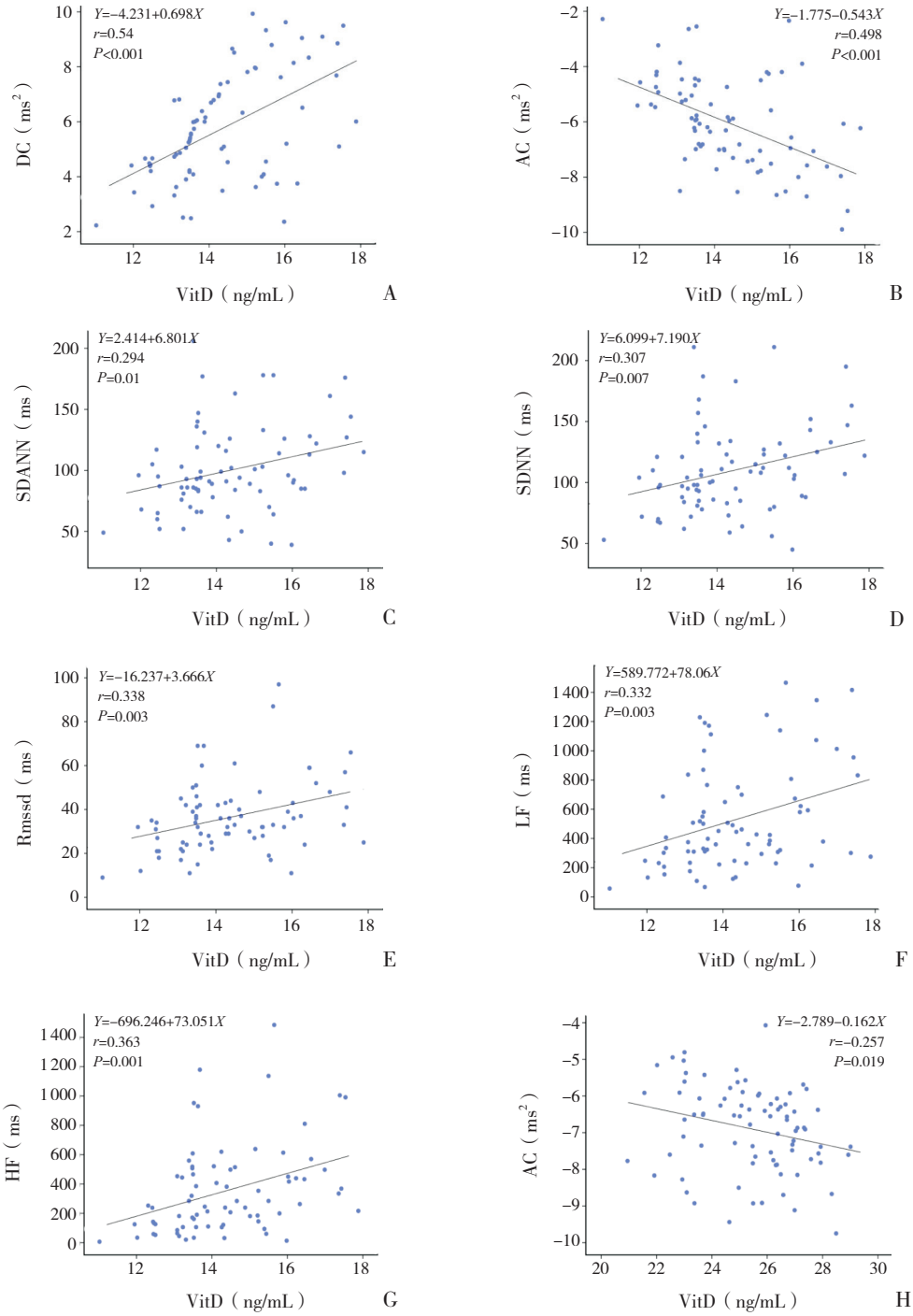

图 1　VitD 缺乏组或不足组的 VitD 与 DC、AC 及 HRV 的相关性　A~G 为 VitD 缺乏组；H 为 VitD 不足组。注：[DC] 心率减速力；[AC] 心率加速力；[SDNN]RR 间期总体标准差；[SDANN]RR 间期平均值的标准差；[RMSSD] 相邻 RR 间期差值的均方根；[LF] 低频功率；[HF] 高频功率。

3　讨论

25- 羟基维生素 D 是 VitD 的活性形式之一，可反映体内 VitD 的水平 [12]。学龄前期儿童因奶制品摄入减少，易出现 VitD 缺乏。而且学龄前期是儿童肥胖症发生的主要年龄阶段 [13]。VitD 是脂溶性维生素，肥胖儿童大量的 VitD 储存在脂肪组织中，使得血液循环中的 VitD 浓度及生物利用度下降。因此 VitD 水平与肥胖程度呈负相关 [14]。心脏自主神经包括心脏迷走神经和交感神经。清醒安静状态及睡眠状态时迷走神经对心脏的调节占优势；运动状态时，迷走神经张力减弱，交感神经

张力相对增强，使心率增快。所以迷走神经是心脏的减速神经，其功能减弱对患儿的危害性大于交感神经兴奋性增高[11]。DC 及 HRV 是反映心脏自主神经功能的常用指标， DC、RMSSD 和 HF 反映心脏迷走神经的张力，当心脏迷走神经张力减弱或活性降低时，DC 下降，保护作用下降，发生心血管疾病及猝死的风险增高；SDANN 和 LF 反映心脏交感神经的张力，交感神经张力增强时，AC 增强。SDNN 则反映心脏交感神经与迷走神经的平衡状态[11]。

易兰芬等[2]发现学龄期肥胖儿童自主神经功能受损，主要表现为迷走神经张力减弱。本研究患儿的 DC、RMSSD、LF 以 VitD 缺乏组最低，AC 以 VitD 缺乏组最高，其中 VitD 不足组的 DC、RMSSD、LF 低于 VitD 充足组，AC 高于 VitD 充足组；VitD 缺乏组的 SDNN 和 HF 低于 VitD 充足组，提示 VitD 不足或者缺乏的肥胖儿童迷走神经和交感神经张力均有所减弱，而缺乏组迷走神经张力减弱或活性降低更为明显，对心脏的保护作用也将进一步降低，患儿发生心律失常及心源性疾病甚至猝死的风险也进一步增高。本研究还发现，VitD 缺乏组的 VitD 水平与 DC 和 HRV 呈正相关，与 AC 呈负相关；而 VitD 不足组的 VitD 水平仅与 AC 呈负相关，表明学龄前期肥胖儿童的 VitD 不足时，仅心脏交感神经张力随 VitD 水平降低而减弱；VitD 缺乏时，则心脏迷走神经的张力随 VitD 降低而降低，且 VitD 浓度越低心脏迷走神经功能越弱，发生心血管事件的风险也越高。结合 VitD 的特性及 VitD 与肥胖的关系，考虑学龄前期肥胖患儿出现心脏自主神经功能障碍的原因可能是：① VitD 是体内瘦素（leptin, LP）合成不可缺少的成分，而 LP 可以激活交感神经，使血液中去甲肾上腺素增加。因此 VitD 缺乏导致 LP 水平降低、交感神经活性减弱[15]。② VitD 缺乏使肥胖患者胰岛 β 细胞的 L 型钙通道关闭，胰岛素受体底物磷酸化受阻，使胰岛素的合成和分泌减少，VitD 缺乏还可加重胰岛素抵抗[16]。VitD 对胰岛素的双重影响导致心脏自主神经功能紊乱。③肥胖儿童处于慢性炎症、缺血缺氧状态，VitD 缺乏可使炎症反应过度持续，影响心脏自主神经功能。④ VitD 依赖性钙调节蛋白广泛分布于中枢及周围神经系统[17]，它通过与 VitD 结合而发挥作用，因此 VitD 缺乏可影响神经递质合成、神经营养因子和蛋白质的表达，直接导致心脏自主神经功能紊乱。

综上所述，VitD 不足或缺乏的学龄前期肥胖患儿均存在不同程度的心脏自主神经功能障碍。对于肥胖儿童应注意是否合并 VitD 缺乏，积极检测其 DC 和 HRV，以及时发现其心血管病风险。

［参 考 文 献］

[1] 李辉 , 季成叶 , 宗心南 , 等 . 中国 0–18 岁儿童青少年体块指数的生长曲线 [J]. 中华儿科杂志 , 2009, 47(7): 493-498.
[2] 易兰芬 , 文红霞 , 黄小力 , 等 . 学龄期肥胖儿童心脏自主神经功能分析 [J]. 中国当代儿科杂志 , 2017, 19(5): 524-528.
[3] 王小凤 , 张巍 , 杨建国 , 等 . 高血压伴肥胖患者心率变异性和超敏 C 蛋白的分析 [J]. 临床荟萃 , 2014, 29(4): 442-445.
[4] 黄小力 , 文红霞 , 易兰芬 , 等 . 超重、肥胖儿童与代谢综合症患儿心率减速力的研究 [J]. 临床儿科杂志 , 2017, 32(10): 725-728.
[5] Turer CB, Lin H, Flores G. Prevalence of vitamin D deficiency among overweight and obese US children[J]. Pediatrics, 2013, 131(1): e152-e161.
[6] Kuroda M, Sakaue H. Role of vitamin D and calcium in obesity and type 2 diabetes[J]. Clin Calcium, 2016, 26(3): 349-354.
[7] Aguirre M, Manzano M, Salas Y, et al. Vitamin D deficiency in patients admitted to the general ward with breast, lung, and colorectal cancer in Buenos Aires, Argentina[J]. Arch Osteoporos, 2016, 11: 4.
[8] Desai CK, Huang J, Lokhandwala A, et al. The role of vitamin supplementation in the prevention of cardiovascular disease events[J]. Clin Cardiol, 2014, 37(9): 576-581.
[9] Holick MF. Vitamin D deficiency[J]. N Engl J Med, 2007, 357(3): 266-281.
[10] Bischoff-Ferrari HA , Giovannucci E, Willett WC, et al. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxy vitamin D for multiple health outcomes[J]. Am J Clin Nutr, 2006, 84(1): 18-28.
[11] 郭继鸿 . 心率减速力检测 [J]. 临床心电学杂志 , 2009, 18(1): 59-68.
[12] Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets[J]. J Clin Invest, 2006, 116(8): 2062-2072.
[13] 曲文君 , 孙瑾 , 倪波 . 大连市 7 岁以下儿童单纯性肥胖检出率及影响因素分析 [J]. 中国儿童保健杂志 , 2015, 23(2): 206-209.
[14] 孙薇 . 肥胖儿童维生素 D 缺乏与糖脂代谢、胰岛素抵抗的关系研究 [J]. 海南医学院学报 , 2016, 22(13): 1438-1441.
[15] Menendez C, Lage M, Peino R, et al. Retinoic acid and vitamin D(3) powerfully inhibit in vitro leptin secretion by human adipose tisse[J]. J Endocrinol, 2001, 170(2): 425-431.
[16] Wang L,Wang H,Wen H, et al. Relationship between HOMAIR and serum vitamin D in Chinese children and adolescents[J]. J Pediatr Endocrinol Metab, 2016, 29(7): 777-781.
[17] Soni M, Kos K, Lang IA, et al. Vitamin D and cognitive function [J]. Scand J Clin Lab Invest Suppl, 2012, 243: 79-82.

（本文编辑：俞燕）