

· 论 著 ·

维生素 D 水平对射血分数降低型心力衰竭患者临床预后的预测价值

丁煜捷, 魏钟海, 张静梅, 顾蓉, 魏璇, 王涟, 徐标

南京医科大学鼓楼临床医学院心血管内科, 江苏 南京 210029

摘要: **目的** 评价在射血分数降低型心力衰竭(HFrEF)患者中,维生素 D 水平对其临床预后的预测价值。**方法** 选取南京鼓楼医院心内科自 2017 年 7 月至 2018 年 2 月收治的 111 例 HFrEF 患者进行回顾性研究。根据入院时血清 25 羟维生素 D₃[25-(OH)D₃]水平将患者分为缺乏组[25-(OH)D₃<12 ng/ml, n=18]、不足组[25-(OH)D₃12~20 ng/ml, n=45]和充足组[25-(OH)D₃>20~50 ng/ml, n=48]。以门诊或电话随访出院后 24 个月内的临床结局,通过 Kaplan-Meier 曲线评价主要心脑血管不良事件(MACE)的发生率,通过 Cox 比例风险回归模型分析预后的独立预测因素。**结果** 随访期内,MACE 中的心力衰竭恶化发生率在维生素 D 缺乏组、不足组、充足组分别为 38.9%、15.6%、12.5%,维生素 D 缺乏组最高(P<0.05);随着病程进展,维生素 D 缺乏组患者 MACE 的累积发生率显著升高(P=0.038)。高龄、高血压、糖尿病、缺血性心肌病以及 25-(OH)D₃<12 ng/ml 为 HFrEF 患者 MACE 发生率增加的独立危险因素(P<0.05)。**结论** 血清 25-(OH)D₃<12 ng/ml 与 HFrEF 患者 MACE 发生率显著增加有关。

关键词: 维生素 D; 心力衰竭, 射血分数降低型; 主要心脑血管不良事件

中图分类号: R541.6 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2022)10-1339-05

The predictive value of vitamin D on the prognosis of patients with HFrEF

DING Yu-jie, WEI Zhong-hai, ZHANG Jing-mei, GU Rong, WEI Xuan, WANG Lian, XU Biao

Department of Cardiovascular Medicine, Drum Tower Clinic School of Medicine, Nanjing Medical University, Nanjing, Jiangsu 210029, China

Corresponding author: XU Biao, E-mail: xubiao62@nju.edu.cn; WANG Lian, E-mail: wangliangly@163.com

Abstract: Objective To evaluate the predictive value of vitamin D in patients with heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF). **Methods** A retrospective study was conducted on 111 patients with HFrEF in Nanjing Drum Tower Hospital from July 2017 to February 2018. The patients were divided into three groups according to the serum 25-(OH)D₃ levels: deficient group [25-(OH)D₃<12 ng/ml, n=18], inadequate group [25-(OH)D₃12-20 ng/ml, n=45] and adequate group [25-(OH)D₃>20-50 ng/ml, n=48]. Clinical outcomes of patients within 24 months after discharge were obtained by outpatient department or telephone follow-up. Kaplan-Meier curve was used to evaluate the incidence of major adverse cardio-cerebrovascular event(MACE). The independent predictive factors were identified by Cox proportional hazards regression model. **Results** During the follow-up period, the incidences of deterioration rate of heart failure in MACE were 38.9%, 15.6%, and 12.5% in vitamin D deficiency group, inadequate group and adequate group, respectively, and the vitamin D deficiency group was the highest (P<0.05); with the progression of the disease, the cumulative incidence of MACE in the vitamin D deficiency group was significantly increased (P=0.038). Older age, hypertension, diabetes, ischemic cardiomyopathy and 25-(OH)D₃<12 ng/ml were independent risk factors for the increased incidence of MACE in HFrEF patients (P<0.05). **Conclusion** Serum 25-(OH)D₃<12 ng/ml is associated with a significant increase in the incidence of MACE in patients with HFrEF.

DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2022.10.002

基金项目: 国家自然科学基金项目(82100398)

通信作者: 徐标, E-mail: xubiao62@nju.edu.cn; 王涟, E-mail: wangliangly@163.com

出版日期: 2022-10-20

Keywords: Vitamin D; Heart failure, reduced ejection fraction; Major adverse cardio-cerebrovascular event

Fund program: National Natural Science Foundation of China (82100398)

心力衰竭(heart failure, HF)的全球发病率约为 1%~2%^[1]。随着中国人口老龄化以及冠心病、糖尿病、高血压等发病率日益增加, HF 患者的再住院率和死亡率逐年上升^[2]。在 2012 年, 中国在 HF 领域的支出约 54.2 亿美元, 并持续带来一系列的公卫负担^[3]。因此, 国内外研究人员一直在探寻新的药物和治疗方法, 以改善 HF 患者的预后。

维生素 D 因其在心血管系统中的保护作用而受到越来越多的关注。基础研究证实维生素 D 及其代谢途径参与 HF 的病理生理过程^[4-6]。临床观察发现, 合并维生素 D 缺乏的 HF 患者心血管不良事件(住院和全因死亡率)发生率更高, 且预后不良^[5-7]。美国一项研究发现, 通过为期一年的高剂量维生素 D 补充治疗, 射血分数降低型心力衰竭(heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF)患者的心功能得到显著改善。然而, 目前针对亚洲人群, 血清维生素 D 水平对 HFrEF 患者临床结局的影响, 以及补充治疗的临床有效性和安全性的相关研究非常有限。因此本研究评估血清维生素 D 水平对 HFrEF 患者临床预后的预测价值, 旨在为进一步的补充治疗提供参考依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象 回顾性选取南京鼓楼医院心内科自 2017 年 7 月至 2018 年 2 月收治的 HFrEF 患者 111 例, 其中男 63 例, 女 48 例, 年龄 58~80 岁, 中位年龄 69 岁。纳入标准: 所有患者入院主要诊断为 HFrEF, 诊断标准参考《2016 ESC 急性与慢性心力衰竭诊断与治疗指南》。采取随机抽样的方法确定患者 196 例。其中, 因临床基线资料、随访结果不完整和失访, 排除 24 例; 因合并营养不良、进食困难、外伤、感染、恶性肿瘤、恶病质以及认知意识障碍等严重影响预后的疾病, 排除 20 例; 剩余 152 例中, 因严重的肝、肾、甲状腺以及甲状旁腺功能异常, 排除 24 例; 因血清 25 羟维生素 D₃ [25-(OH)D₃] >50 ng/ml, 排除 5 例; 预期寿命小于 1 年患者 12 例排除, 最终 111 例 HFrEF 患者确定纳入本研究。本研究经医院伦理委员会批准(2019-190-01), 研究对象及家属均知情同意。

1.2 方法 对所有患者进行全面的体格检查, 评估营养状态, 采集既往病史(是否合并瓣膜性心脏病、

扩张性心肌病、高血压病、糖尿病、慢性肾功能不全、高脂血症等), 整理日常吸烟、用药和饮食情况。于入院后第 3 天清晨空腹抽取适量静脉血, 实验室测定: 血细胞计数、血清 25-(OH)D₃、B 型利钠肽(BNP)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、血钙、血清肌酐(Scr)、估算的肾小球滤过率(eGFR)等。使用 Phillip IE33 行超声心动图检查, 评估心脏的结构和功能特征, 记录左室射血分数(LVEF)等。

参照相关研究的常用标准, 依据入院时血清 25-(OH)D₃ 水平将患者分为三组: 充足组[25-(OH)D₃ >20~50 ng/ml, n=48], 不足组[25-(OH)D₃ 12~20 ng/ml, n=45]和缺乏组[25-(OH)D₃ <12 ng/ml, n=18]^[5]。

本研究的心血管终点事件定义为主要心脑血管不良事件(MACE), 包括心源性死亡、非致死性心肌梗死、非致死性中风或短暂性脑缺血发作(TIA)和 HF 恶化。通过电话或门诊对所有患者进行为期 24 个月的随访。

1.3 统计学方法 使用 Stata 12.0 和 SPSS 17.0 软件进行统计分析。定量资料呈正态分布时, 用 $\bar{x} \pm s$ 描述; 非正态分布时, 以中位数(四分位距) [M(IQR)] 描述。多组间样本均数比较采用方差分析或 Kruskal-Wallis 秩和检验。分类资料表示为例(%), 采用 χ^2 检验或 Fisher 精确检验进行比较。Spearman 相关用以分析 25-(OH)D₃ 与 BNP 之间的相关性。绘制 Kaplan-Meier 生存曲线, 采用 Log-rank 检验对生存曲线进行假设检验。Cox 比例风险回归模型分析患者发生 MACE 的危险因素。P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组患者基线资料比较 所有患者 LVEF 平均为(33.9±5.9)%。合并扩张性心肌病者 78 例(70.3%), 缺血性心肌病 23 例(20.7%), 瓣膜性心肌病 10 例(9.0%)。所有并发心肌梗死的缺血性心肌病患者均已进行完全血运重建; 所有瓣膜性心肌病患者均表示不愿或经评估无法耐受心脏直视手术。三组 BNP 比较差异有统计学意义(P<0.05), 两两比较显示, 缺乏组和不足组 BNP 显著高于充足组(P<0.05)。三组其他指标比较差异无统计学意义(P>0.05)。见表 1。

表 1 三组患者基线资料比较
Tab. 1 Comparison of baseline data among the three groups

项目	缺乏组(n=18)	不足组(n=45)	充足组(n=48)	$\chi^2/H/F$ 值	P 值
男性[例(%)]	8(44.4)	23(51.1)	32(66.7)	3.62	0.16
吸烟史[例(%)]	3(16.7)	14(31.1)	18(37.5)	9.23	0.06
高脂血症[例(%)]	0	1(2.2)	0	1.71	0.57
高血压[例(%)]	10(55.6)	29(64.4)	27(56.3)	0.78	0.68
糖尿病[例(%)]	7(36.8)	22(48.9)	13(27.1)	5.93	0.15
慢性肾功能不全[例(%)]	2(11.1)	8(17.8)	11(22.9)	1.09	0.62
缺血性心肌病[例(%)]	4(22.2)	8(17.8)	11(22.9)	0.49	0.82
扩张性心肌病[例(%)]	10(55.6)	34(75.6)	34(70.8)	2.48	0.29
瓣膜性心肌病[例(%)]	4(22.2)	4(8.9)	2(4.2)	4.68	0.09
NYHA ^a III/IV[例(%)]	15(83.3)	32(71.1)	30(66.7)	3.43	0.18
年龄(岁)[M(IQR)]	72(28)	67(26)	69(18)	0.88	0.42
HF 病程(年)[M(IQR)]	3(5)	4(7)	5(7)	0.86	0.42
收缩压(mm Hg)[M(IQR)]	123(41)	128(32)	129(33)	1.72	0.42
舒张压(mm Hg)[M(IQR)]	72(15)	74(24)	76(15)	3.09	0.21
心率(次/min)[M(IQR)]	84(31)	88(23)	73(23)	6.11	0.06
eGFR(ml/min)[M(IQR)]	93.5(39)	79(40)	86(47.5)	1.22	0.54
BNP(pg/ml)[M(IQR)]	1 055(1 880) ^b	646(1 157) ^b	323(652)	7.60	0.02
血肌酐($\mu\text{mol/L}$, $\bar{x}\pm s$)	75.0 \pm 28.3	76.0 \pm 32.0	75.0 \pm 28.4	0.05	0.97
LVEF(% , $\bar{x}\pm s$)	32.0 \pm 5.8	34.0 \pm 6.1	34.0 \pm 5.9	3.02	0.22
血钙(mmol/L , $\bar{x}\pm s$)	2.3 \pm 0.2	2.4 \pm 0.2	2.33 \pm 0.1	5.17	0.98

注：^a表示 NYHA 为美国纽约心脏病学会心功能分级；与充足组比较，^b $P<0.05$ 。

2.2 随访结果 随访 24 个月期间，MACE 总计发生 46 例(41.4%)，其中心源性死亡 15 例，非致死性心肌梗死 4 例，非致命性中风或短暂性脑缺血发作 7 例，HF 恶化 20 例。两两比较发现，缺乏组 MACE 中的 HF 恶化发生率高于不足组、充足组($P<0.05$)。见表 2。随访期内随着病程进展，维生素 D 缺乏组患者 MACE 的累积发生率显著升高($P=0.038$)。见图 1。

2.3 Cox 比例风险回归模型 为了进一步研究维生素 D 水平与 HF 患者 MACE 发生率间的相关性，将可能与 MACE 发生相关的影响因子纳入 Cox 比例风险回归模型。在初始单因素分析中共纳入 19 个变量，包括 11 个分类变量和 8 个连续变量。前者包括性别、高血压、糖尿病、吸烟、肾功能、HF 病因(扩张性、缺血性和瓣膜性心肌病)、NYHA 心功能分级、25-(OH) D_3 水平、药物使用情况[血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)/血管紧张素受体阻滞剂(ARB)、 β 受体阻滞剂和螺内酯]。连续变量包括年龄、收缩压/舒张压、心率、eGFR、LVEF、BNP 和血钙。将单因素分析有统计学差异的变量纳入多因素分析，结果显示，高龄、高血压、糖尿病、缺血性心肌病、25-(OH) D_3 $< 12 \text{ ng/ml}$ 为 MACE 增加的独立危险因素($P<0.05$)。见表 3、表 4。

表 2 三组患者心脑血管终点事件随访结果 [例(%)]

Tab.2 Follow-up results of cardio-cerebrovascular endpoint events among three groups [case(%)]

组别	例数	心源性死亡	非致死性心梗	非致死性中风/TIA	HF 恶化	合计 MACE
缺乏组	18	2(11.1)	0	2(11.1)	7(38.9)	11(61.1)
不足组	45	7(15.6)	1(2.2)	2(4.4)	7(15.6) ^a	17(37.8)
充足组	48	6(12.5)	3(6.3)	3(6.3)	6(12.5) ^a	18(37.5)
χ^2 值		0.29	1.27	1.25	6.48	3.43
P 值		0.93	0.52	0.60	0.04	0.18

注：与缺乏组比较，^a $P<0.05$ 。

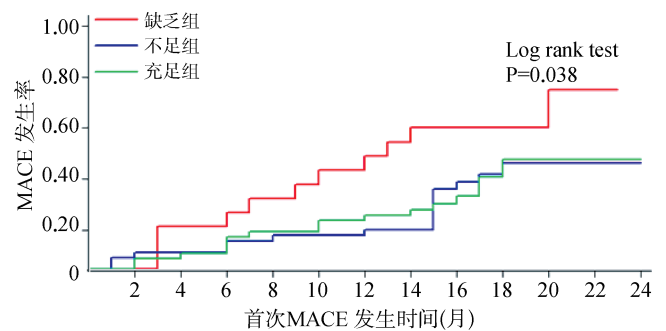


图 1 三组患者的 MACE 发生率的 Kaplan-Meier 生存曲线分析
Fig. 1 Kaplan-Meier survival curve analysis of the incidence of MACE in three groups

表 3 MACE 的单因素 Cox 比例风险回归分析
Tab. 3 Univariate Cox proportional hazard regression model for the MACE

变量	β	SE	Wald 值	HR(95%CI)	P 值
年龄	0.03	0.01	5.41	1.03(1.00~1.05)	0.02
男性	0.00	0.00	0.01	1.00(0.56~1.83)	0.98
高血压	1.10	0.28	15.14	2.99(1.44~6.23)	0.01
糖尿病	0.22	0.10	5.41	1.25(1.04~1.51)	0.02
慢性肾功能不全	0.01	0.26	0.00	1.01(0.47~2.18)	0.97
吸烟	-0.30	0.35	0.74	0.74(0.37~1.47)	0.39
心肌病					
缺血 vs 扩张	0.92	0.36	6.63	2.50(1.32~4.75)	0.01
瓣膜 vs 扩张	0.71	0.45	2.55	2.04(0.86~4.87)	0.11
HF 病程	0.02	0.02	0.71	1.02(0.98~1.06)	0.40
收缩压	0.00	0.00	0.65	1.00(0.99~1.02)	0.42
心率	-0.01	0.01	1.38	0.99(0.98~1.01)	0.24
eGFR	0.00	0.00	2.71	1.00(0.99~1.01)	0.10
LVEF	0.00	0.00	0.10	1.00(0.95~1.06)	0.75
NYHA					
II vs IV	-0.51	0.38	1.80	0.60(0.28~1.27)	0.18
III vs IV	-0.17	0.35	0.25	0.84(0.41~1.69)	0.62
BNP ^a	0.11	0.06	3.06	1.12(0.99~1.27)	0.08
血钙	-0.82	1.06	0.60	0.44(0.05~3.51)	0.44
25-(OH)D ₃					
缺乏 vs 充足	0.88	0.41	4.71	2.41(1.11~5.23)	0.03
不足 vs 充足	0.03	0.34	0.01	1.03(0.52~2.04)	0.93
ACEI/ARB	-0.25	0.31	0.62	0.78(0.43~1.44)	0.43
β 受体阻滞剂	-0.30	0.34	0.80	0.74(0.38~1.44)	0.37
螺内酯	0.05	0.15	0.11	1.05(0.77~1.45)	0.74

注：^a表示每增加 100 pg/ml。

表 4 MACE 的多因素 Cox 比例风险回归分析
Tab. 4 Multivariate Cox proportional hazard regression model for the MACE

变量	β	SE	Wald 值	HR(95%CI)	P 值
年龄	0.02	0.01	4.22	1.02(1.00~1.05)	0.04
高血压	1.04	0.41	6.63	2.84(1.30~6.24)	0.01
糖尿病	0.28	0.11	6.63	1.32(1.07~1.61)	0.01
心肌病					
缺血 vs 扩张	0.79	0.34	5.41	2.21(1.13~4.32)	0.02
瓣膜 vs 扩张	0.88	0.47	3.54	2.40(0.96~5.99)	0.06
25-(OH)D ₃					
缺乏 vs 充足	0.92	0.42	4.71	2.50(1.08~5.81)	0.03
不足 vs 充足	-0.33	0.39	0.71	0.72(0.34~1.54)	0.40

3 讨论

维生素 D 缺乏症的全球发病率约为 30%~50%，在 HF 人群中发病率更高，是 HF 患者远期生存的预测指标。截止 2018 年中国 HF 患者已达 450 万，且仍在逐年增加^[8-9]。既往研究发现血清 25-(OH)D₃ 水平与 HF 的严重程度呈负相关，合并维生素 D 缺乏症的 HF 患者常伴有严重的临床结局^[5-6,10]。此外，对比研究发现，不同种族的 HF 患者在流行病学、临床特征及预后等方面存在显著差异。相较于美国，中

国 HF 患者平均年龄更低，住院时间更长，全因死亡率、心血管疾病死亡率、住院率更高；随着年龄增长，75 岁以上患者的存活年限明显缩短^[11-14]。本研究选择 HFrEF 人群作为研究对象，结果显示当患者血清 25-(OH)D₃<12 ng/ml 时，HF 恶化发生率更高，心功能较其他两组明显下降。此外，随着病程的进展，缺乏组患者 MACE 累积发生率最高，预后最差。多因素回归分析结果显示，高龄、高血压、糖尿病、缺血性心肌病、25-(OH)D₃<12 ng/ml 为 MACE 的独立危险因素。相较于扩张性心肌病，缺血性心肌病可致 MACE 发生率增高。25-(OH)D₃<12 ng/ml 依然为 MACE 的独立危险因素，此结果与既往研究结果相似^[15]。

目前，定义维生素 D 缺乏的确切划分标准尚未达成共识^[16]。本研究也发现，无论是 NYHA 心功能分级或 MACE 发生率，在充足组和不足组间差异无统计学意义。笔者认为出现此阴性结果可能是由于相对较小的样本量影响统计功效；另一个潜在原因是，对于心血管疾病患者，维生素 D 水平的分界值可能与内分泌疾病不完全相同，值得进一步研究。

尽管先前研究及本研究均已证实血清维生素 D 水平与 HF 的预后相关，但关于维生素 D 补充治疗有效性和安全性的临床数据仍十分有限，尤其针对亚洲人群的研究更是缺乏。美国心脏病杂志(JACC)一项前瞻性随机对照研究发现，为期 1 年的高剂量维生素 D 补充治疗可显著改善 HFrEF 患者左心室的结构和功能^[16]。另一项荟萃分析也证实，提高血清循环维生素 D 水平可改善慢性 HF 患者的生活质量，降低血清炎症标志物水平，如 C 反应蛋白^[17]。但维生素 D 补充治疗在心功能改善、6 min 步行距离和长期死亡率方面仍未能优于常规治疗^[16]。此外，丹麦一项大型观察性研究发现维生素 D 循环水平与心血管疾病死亡率之间呈“U 形”曲线^[18]。因此，仍需更多的临床研究来探讨我国 HFrEF 患者血清维生素 D 的合适水平范围，并进一步验证维生素 D 补充治疗的有效性和安全性。

本研究设计时，通过查阅大量文献，制定明确合理的纳入和排除标准。采取随机抽样方法确定研究对象。选择三甲医院心血管专科的住院患者；样本来自南京及多个省市地区；覆盖所有医保类型，具有较好的依从性，保证研究数据的准确和有效性；对失访率作出严格的规定；建立多因素分析模型控制混杂因素。本研究通过采取以上措施来尽可能地控制选择性偏倚，提高样本的代表性。但仍存在以下局限：单中心，样本量相对较小；随访时间相对较短，未能显示出更多的临床终点事件；维生素 D 受体存在基因多

态性;血清维生素 D 水平与日照时间有一定相关性,由于样本量较小,未能对季节因素进行分层,可能对结果产生一定的影响。

利益冲突 无

参考文献

- [1] Meredith A, Boroomand S, Carthy J, et al. 1, 25 dihydroxyvitamin D3 inhibits TGF β 1-mediated primary human cardiac myofibroblast activation[J]. PLoS One, 2015, 10(6): e0128655.
- [2] 胡盛寿,高润霖,刘力生,等.《中国心血管病报告 2018》概要[J].中国循环杂志,2019,34(3):209-220.
Hu SS, Gao RL, Liu LS, et al. Summary of the 2018 report on cardiovascular diseases in China[J]. Chin Circ J, 2019, 34(3): 209-220.
- [3] Zhang YH, Zhang J, Butler J, et al. Contemporary epidemiology, management, and outcomes of patients hospitalized for heart failure in China: results from the China heart failure (China-HF) registry[J]. J Card Fail, 2017, 23(12): 868-875.
- [4] 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.
- [5] Dong JH, Lau CW, Wong SL, et al. Cardiovascular benefits of vitamin D invited review[J]. Acta Physiol Sin, 2014, 66(1): 30-36.
- [6] Soh V, Tan SJX, Sehgal R, et al. The relationship between vitamin D status and cardiovascular diseases[J]. Curr Probl Cardiol, 2021, 46(7): 100836.
- [7] Costanzo S, de Curtis A, di Castelnuovo A, et al. Serum vitamin D deficiency and risk of hospitalization for heart failure: prospective results from the Moli-sani study [J]. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2018, 28(3): 298-307.
- [8] Brinkley DM, Ali OM, Zalawadiya SK, et al. Vitamin D and heart failure[J]. Curr Heart Fail Rep, 2017, 14(5): 410-420.
- [9] Cosentino N, Campodonico J, Milazzo V, et al. Vitamin D and cardiovascular disease: current evidence and future perspectives[J]. Nutrients, 2021, 13(10): 3603.
- [10] 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.
- [11] Dai L, Liu M, Chen LK. Association of serum 25-hydroxyvitamin D concentrations with all-cause and cause-specific mortality among adult patients with existing cardiovascular disease[J]. Front Nutr, 2021, 8: 740855.
- [12] Naghedi A, Haghajnejad H, Varastehravan H, et al. Effect of vitamin D supplements on left ventricular ejection fraction in patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Rev Port Cardiol (Engl Ed), 2021, 40(6): 447-455.
- [13] Yilmaz Oztekin G. Vitamin D deficiency is a predictor of mortality in elderly with chronic heart failure[J]. Acta Endo (Buc), 2021, 17(3): 358-364.
- [14] Nikolova M, Nazifova-Tasinova N, Vankova D, et al. Vitamin D status in patients with atrial fibrillation and heart failure: is there a link? [J]. Clin Lab, 2021, 67(6): 1337-1348.
- [15] Shah KS, Xu HL, Matsouka RA, et al. Heart failure with preserved, borderline, and reduced ejection fraction: 5-year outcomes[J]. J Am Coll Cardiol, 2017, 70(20): 2476-2486.
- [16] Witte KK, Byrom R, Gierula J, et al. Effects of vitamin D on cardiac function in patients with chronic HF: the VINDICATE study[J]. J Am Coll Cardiol, 2016, 67(22): 2593-2603.
- [17] Moretti HD, Colucci VJ, Berry BD. Vitamin D 3 repletion versus placebo as adjunctive treatment of heart failure patient quality of life and hormonal indices: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. BMC Cardiovasc Disord, 2017, 17(1): 274.
- [18] Sassi F, Tamone C, D'Amelio P. Vitamin D: nutrient, hormone, and immunomodulator[J]. Nutrients, 2018, 10(11): 1656.

收稿日期:2022-04-11 修回日期:2022-05-15 编辑:王宇