

B 族维生素预防再发性脑卒中效果的 Meta 分析

代桂宁 杜红珍 王洪敏 魏雨佳 谢颖 李增宁

050031 河北石家庄, 河北医科大学第一医院营养科

通讯作者: 李增宁, Email: lizengning@126.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.05.007

【摘要】 目的 评价 B 族维生素预防再发性脑卒中的效果。**方法** 系统检索荷兰爱思唯尔电子期刊全文数据库 ScienDirect、美国国立医学图书馆 PubMed/Medline 数据库、中国知网、中国生物医学文献数据库检索系统、万方数据库、维普中文科技期刊数据库, 收集自建库至 2016 年 8 月所有采用 B 族维生素预防再发性脑卒中的随机对照临床试验 (RCT)。对照组采取安慰剂或未包括 B 族维生素的基础疗法; 试验组采用 B 族维生素治疗或在常规治疗基础上采用 B 族维生素治疗。由两位研究人员分别独立采集数据, 并应用修订后 Jadad 量表对纳入文献质量进行评价。采用 Stata 12.0 软件进行 Meta 分析, 绘制漏斗图, 并用 Egger 和 Begg 回归法来评估文献发表偏倚情况, 同时进行敏感性分析。**结果** 共纳入 7 篇 RCT 文献、9 846 例脑卒中患者, 对照组 4 755 例、试验组 5 091 例。① B 族维生素对再发性脑卒中的预防效应: 纳入文献存在异质性 ($I^2=62.9\%$, $P=0.009$), 采用随机效应模型进行合并 Meta 分析显示, 试验组再发性脑卒中发生率明显低于对照组 [合并相对危险度 (RR) = 0.64, 95% 可信区间 (95% CI) = 0.47 ~ 0.87], 提示补充 B 族维生素对再发性脑卒中有预防效果。累积 Meta 分析结果显示, 从 2012 年开始, B 族维生素即显示出对再发性脑卒中的预防效果; 随样本量增加, 95% CI 趋于稳定, 且有较好的变化趋势。文献发表偏倚评估结果显示, 目测漏斗图不对称, 进一步量化分析, Egger 回归 P 值为 0.008, Begg 回归 P 值为 0.035, 均 $P < 0.05$, 提示纳入研究有一定的发表偏倚。将纳入文献进行敏感性分析显示, 整体结果具有稳定性, 结论可靠。② B 族维生素对脑卒中患者血浆同型半胱氨酸 (Hcy) 水平的影响: 纳入文献具有异质性 ($I^2=96.2\%$, $P=0.000$), 采用随机效应模型进行合并 Meta 分析显示, 与对照组相比, 试验组补充 B 族维生素后患者血浆 Hcy 水平明显降低 [合并加权均数差 (WMD) = -6.92, 95% CI = -9.11 ~ -4.73], 提示补充 B 族维生素后可显著降低血浆 Hcy 水平。累积 Meta 分析显示, 随着年代推移及样本量增加, 95% CI 趋于稳定, 变化趋势较好。文献发表偏倚评估结果显示, 漏斗图目测对称, 进一步量化分析, Egger 回归法 P 值为 0.345, Begg 回归法 P 值为 0.764, 均 $P > 0.05$, 提示纳入研究不存在发表偏倚。**结论** 对脑卒中患者补充 B 族维生素, 可能预防脑卒中的再次发生, 对于脑卒中的二级预防有重要意义; 补充 B 族维生素可显著降低脑卒中患者血浆 Hcy 水平。

【关键词】 维生素, B 族; 脑卒中, 再发性; Meta 分析; 同型半胱氨酸

基金项目: 河北省食药监局食品药品安全科技项目计划 (ZD2015019)

Preventive effect of Vitamin B supplementation on recurrent stroke: a Meta-analysis Dai Guining,

Du Hongzhen, Wang Hongmin, Wei Yujia, Xie Ying, Li Zengning

Department of Nutrition, First Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050031, Hebei, China

Corresponding author: Li Zengning, Email: lizengning@126.com

【Abstract】 Objective To evaluate whether Vitamin B supplementation could prevent ischemic stroke recurrence. **Methods** Randomized controlled trials (RCTs) observing Vitamin B supplementation in patients with stroke was performed in databases including ScienceDirect, PubMed/Medline, China National Knowledge Infrastructure, Chinese Biomedical Data-Base, Wanfang Database, and VIP Chinese Science and Technology Journal Database to find related studies in English or Chinese published before August 2016. The patients in control group received a placebo or basic therapy without Vitamin B, and those in experimental group was treated with Vitamin B alone or Vitamin B on the basis of conventional treatment. The data were collected by two researchers independently and the quality of studies was assessed by the modified Jadad Scale. The Meta-analysis was performed using Stata 12.0, funnel plot was drawn, and Egger and Begg regressions were used to evaluate the publication bias, and sensitivity was also analyzed. **Results** Seven RCTs studies were enrolled to analyze with a total number of 9 846 stroke patients, 4 755 patients in control group, and 5 091 in experimental group, respectively. ① Vitamin B supplementation for prevention of recurrent stroke: heterogeneity test results showed a heterogeneity in literatures enrolled ($I^2 = 62.9\%$, $P = 0.009$), and a random effect model was used for Meta-analysis. It was shown that the incidence of recurrent stroke in the experimental group was significantly lower than that in the control group [pooled relative risk (RR) = 0.64, 95% confidence interval (95% CI) = 0.47-0.87], which indicated that the supplementation of Vitamin B could prevent the recurrence of stroke. Cumulative Meta-analysis showed that Vitamin B supplementation exhibited positive effects in the prevention stroke recurrence from 2012. The 95% CI tended to be stable while demonstrating good change trend as sample growing. The publication bias evaluation results showed that the funnel plot was not symmetrical by visual inspection, further quantitative analysis

showed that P value from Egger regression was 0.008, while that from Begg regression was 0.035, both $P < 0.05$, suggesting there were some publication bias. The sensitivity analysis showed that the overall results were stable and reliable.

② The effect of Vitamin B supplementation on plasma homocysteine (Hcy) levels in stroke patients: heterogeneity test results showed a heterogeneity in literatures enrolled ($I^2 = 96.2\%$, $P = 0.000$), and a random effect model was used for Meta-analysis. It was shown that compared with control group, the plasma Hcy levels of patients after Vitamin B supplementation in experimental group were significantly decreased [pooled weighted mean difference (WMD) = -6.92, 95%CI = -9.11 to -4.73], indicating that Vitamin B could significantly reduce plasma Hcy levels in stroke patients. Cumulative meta analysis showed that, as time went on, the relevant research samples were increased, 95%CI tended to be stable and the variation tendency was better. The publication bias evaluation results showed that the funnel plot was symmetry by visual inspection, and further quantitative analysis showed that the P value from Egger regression was 0.345, and that from Begg regression was 0.764, both $P > 0.05$, which indicating that there was no evidence of publication bias in the study included. **Conclusions** Vitamin B supplementation was associated with a lower risk of recurrent stroke in stroke patients and could significantly improve the quality of secondary prevention of stroke. Furthermore, supplementation of Vitamin B could reduce plasma Hcy levels in stroke patients which might contribute to its effect in preventing stroke recurrence.

【Key words】 B-vitamin; Stroke, recurrent; Meta-analysis; Homocysteine

Fund program: Food and Drug Safety Technology Project of Hebei Food and Drug Administration (ZD2015019)

脑血管疾病已成为威胁人类健康的主要原因之一, 尽管近年来针对脑血管病的治疗开展了大量研究, 并在预防感染、改善预后方面取得一定疗效^[1], 但其病死率和致残率仍较高, 因此脑卒中的预防也越来越受到人们的关注。有文献报道, 脑卒中的复发率较高, 大约有 20%~30% 的脑血管病患者在 3~5 年内可能复发^[2]。同型半胱氨酸(Hcy)是一种含硫氨基酸, 已有研究证实, 高同型半胱氨酸血症为脑卒中发病的重要危险因素之一^[3], 而补充叶酸和维生素 B12、B6 等 B 族维生素可以有效降低血浆 Hcy 水平, 从而降低脑卒中的发病风险。但对于 B 族维生素是否可以用于预防脑卒中的再次发生, 目前尚无定论, 仍需要临床研究进一步验证^[4-5]。本研究旨在对近年来国内外利用 B 族维生素预防再发性脑卒中的前瞻性随机对照临床试验(RCT)的研究结果进行 Meta 分析, 探讨 B 族维生素对再发性脑卒中的预防效果以及对血浆 Hcy 水平的影响, 报告如下。

1 资料和方法

1.1 文献检索: 通过计算机检索荷兰爱思唯尔电子期刊全文数据库 ScieDirect、美国国立医学图书馆 PubMed/Medline 数据库、中国知网、中国生物医学文献数据库检索系统、万方数据库、维普中文科技期刊数据库的相关文献; 以英文“homocysteine” OR “folate” OR “folic acid” OR “vitamin B12” OR “cobalamin” OR “vitamin B6” OR “pyridoxine” OR “vitamin B1” OR “thiamine” AND “randomized controlled trials” AND “human” AND “stroke” OR “cerebral vascular disease” OR “cerebral ischemia”, 以及中文“B 族维生素”或“叶酸”或“维生素 B6”或“维

生素 B12”或“维生素 B1”或“维生素 B9”和“脑卒中”或“脑梗死”或“再发脑卒中”或“脑缺血”或“脑血管病”为关键词进行文献追溯检索, 并获取原文。在阅读文献和综述时, 对相关参考文献进行追踪检索, 以补充可能漏检的文献。检索截止日期为 2016 年 8 月。

1.2 文献纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准: ① 研究类型为 RCT; ② 研究对象为年龄 > 18 岁的脑卒中患者; ③ 干预措施: 试验组采用 B 族维生素治疗或在常规治疗基础上采用 B 族维生素治疗, 对照组采取安慰剂或未包括 B 族维生素的基础疗法; ④ 研究观察期限至少 6 个月及以上; ⑤ 终点结局: 患者出现二次脑卒中。

1.2.2 排除标准: ① 非临床研究或非一次文献; ② 非 RCT; ③ 数据缺失而无法分析的文献; ④ 对照组干预手段中包含 B 族维生素; ⑤ 重复报道文献。

1.3 数据提取: 由两名研究人员从所有纳入研究中独立提取相关数据。每篇纳入研究的提取信息包括: ① 文献的基本资料: 题目、发表日期、研究所在国家、文章第一作者及其联系方式等; ② 纳入文献研究对象的年龄分布以及试验组和对照组的脑卒中例数、相关干预措施、平均随访时间、再发性脑卒中患者比例、Hcy 水平。

1.4 质量评价方法: 由两位研究人员分别应用修订后的 Jadad 量表^[6], 从随机序列的产生、随机化隐藏、盲法、撤出与退出 4 个方面对纳入文献的质量进行独立评价, 评分范围为 0~7 分(0 分为极差, 7 分为严格)。1~3 分为低质量研究, 4~7 分为高质量研究。

1.5 数据分析: 所有统计分析采用 Stata 12.0 软件

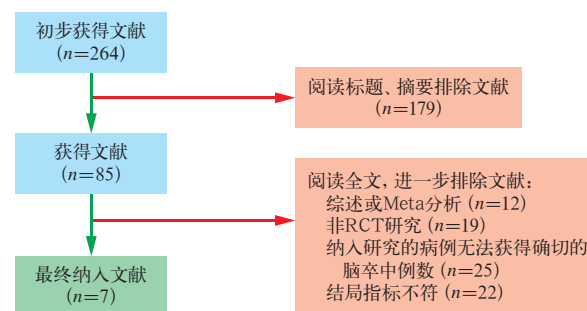
进行。计数资料以相对危险度(RR)作为疗效分析的统计量,计量资料则采用加权均数差(WMD),各效应量均采用 95% 可信区间(95% CI)表示。采用 Q 检验^[7]评价各纳入研究间的异质性。 $P>0.1$ 提示各研究不存在异质性,此时 Meta 分析采用固定效应模型; $P\leq 0.1$ 提示各研究间存在异质性,此时 Meta 分析采用随机效应模型^[8]。绘制漏斗图检测和评估发表偏倚,先对漏斗图进行视觉判断,再采用 Egger 和 Begg 回归法来检测漏斗图的不对称性, $P<0.05$ 被认为具有明显的发表偏倚^[9]。对纳入文献进行累积 Meta 分析,按照纳入文献发表年代的先后进行,方法与传统 Meta 分析结果相似;同时进行敏感性分析,以确认整体结果的稳定性。

2 结果

2.1 检索流程及纳入研究的基本特征(图 1;表 1):初步检索到 264 篇文献,通过阅读文题、摘要以及全文,按照纳入和排除标准,最终纳入 7 篇文献^[10-16]进行 Meta 分析,其中 6 篇为中文文献、1 篇为英文文献,共有 9 846 例脑卒中患者,对照组 4 755 例、试验组 5 091 例。文献质量评价结果显示大多数文献质量较低。

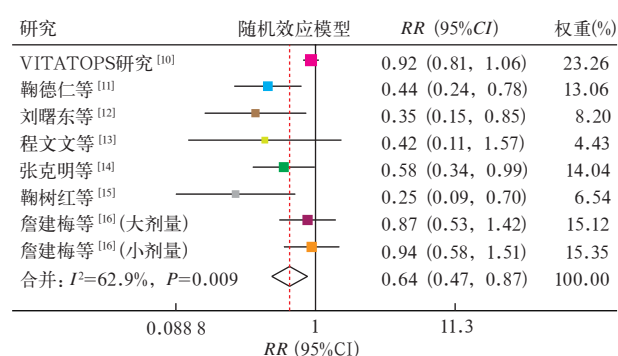
2.2 B 族维生素对再发性脑卒中的预防效应

2.2.1 Meta 分析(图 2):异质性检验显示各研究间存在异质性($I^2=62.9\%$, $P=0.009$),故采用随机效应模型进行 Meta 分析。结果显示,试验组再发性脑卒中发生率明显低于对照组(合并 $RR=0.64$, 95% $CI=0.47\sim 0.87$)。提示补充 B 族维生素对再发性脑卒中具有预防效果。



注：RCT 为随机对照临床试验

图 1 B 族维生素预防再发性脑卒中效果的 Meta 分析纳入文献的筛选流程图



注：RR 为相对危险度, 95%CI 为 95% 可信区间

图 2 B 族维生素预防再发性脑卒中的 Meta 分析

2.2.2 累积 Meta 分析(图 3):累积 Meta 分析结果显示,从 2012 年开始, B 族维生素即显示出对再发性脑卒中的预防效果;随着样本量增加, 95% CI 趋于稳定,且变化趋势较好。

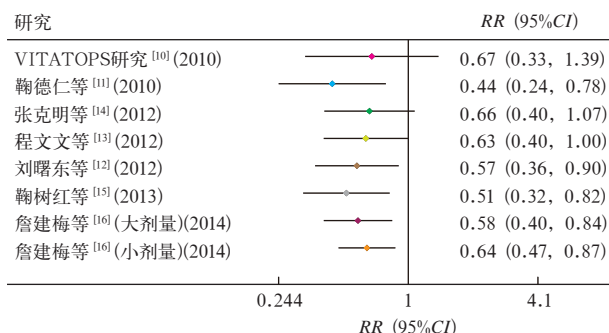
2.2.3 发表偏倚分析

2.2.3.1 漏斗图(图 4):视觉判断漏斗图的对称性,发现漏斗图并不对称。

表 1 B 族维生素预防再发性脑卒中效果的 Meta 分析纳入研究的基本资料及质量评价

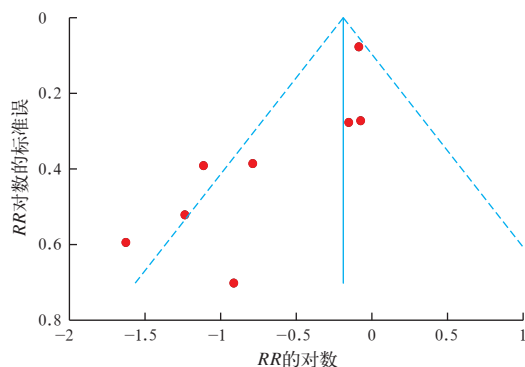
纳入研究	例数(例)		年龄 (岁, $\bar{x}\pm s$ 或范围)	治疗方案		平均随访 时间(年)	修订 Jadad 评分(分)
	试验组	对照组		试验组	对照组		
VITATOPS 研究 ^[10]	4 089	4 075	62.5 $\pm$ 12.5	叶酸 2 mg、维生素 B6 25 mg、维生素 B12 0.5 mg, 每日 1 次	安慰剂	3.4	4
鞠德仁等 ^[11]	80	70	34~92	叶酸 10 mg、维生素 B12 0.5 mg, 每日 1 次	常规治疗	2.0	3
刘曙东等 ^[12]	68	60	60~75	叶酸 5 mg、维生素 B6 20 mg、甲钴胺 1.0 mg, 每日 1 次	常规治疗 + 安慰剂	2.0	3
程文文等 ^[13]	127	123	45~75	马来酸依那普利叶酸片 10.8 mg, 每日 1 次	常规治疗	1.0	3
张克明等 ^[14]	67	67	41~73	叶酸 15 mg、每日 3 次, 复合维生素 B 3 片、每日 3 次(每片含维生素 B1 3 mg、维生素 B2 1.5 mg、维生素 B6 0.2 mg、烟酰胺 10 mg、泛酸钙 1 mg)	常规治疗	1.0	3
鞠树红等 ^[15]	60	60	60~80	叶酸 5 mg、甲钴胺 500 μ g、维生素 B6 20 mg, 每日 3 次, 共 4 周	常规治疗	0.5	3
詹建梅等 ^[16]	600	300	48~79	大剂量: 叶酸 25 mg、甲钴胺 500 μ g、维生素 B6 30 mg, 每日 2 次 小剂量: 叶酸 2.5 mg、甲钴胺 500 μ g、维生素 B6 30 mg, 每日 1 次	常规治疗	1.0	3

注：VITATOPS 研究是一项针对卒中或短暂性缺血发作患者的多中心随机双盲安慰剂对照研究



注:RR 为相对危险度,95%CI 为 95% 可信区间

图 3 B 族维生素预防再发性脑卒中的累积 Meta 分析

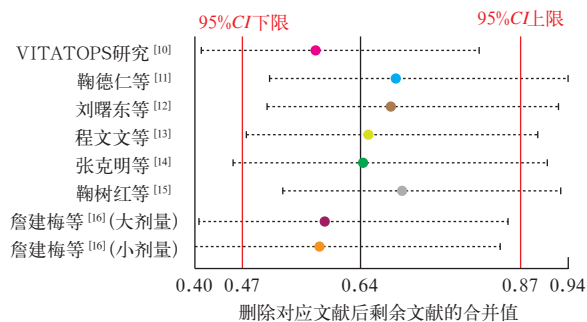


注:RR 为相对危险度

图 4 B 族维生素预防再发性脑卒中 Meta 分析的漏斗图

2.2.3.2 偏倚分析:采用 Egger 和 Begg 回归法来量化发表偏倚。结果显示, Egger 回归 P 值为 0.008, Begg 回归 P 值为 0.035, 均 $P < 0.05$, 提示纳入研究存在一定的发表偏倚。

2.2.4 敏感性分析(图 5):将纳入文献进行敏感性分析显示,整体结果具有稳定性,结论可靠。



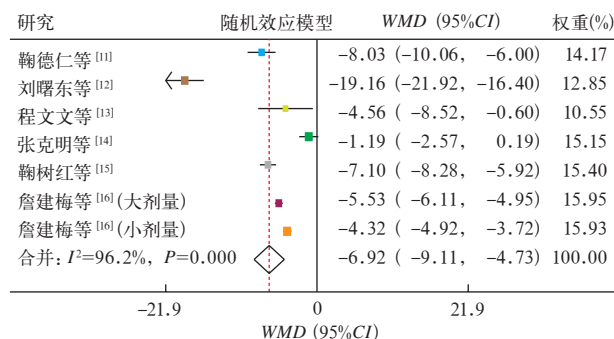
注:95%CI 为 95% 可信区间

图 5 B 族维生素预防再发性脑卒中的 Meta 分析纳入文献的敏感性分析

2.3 B 族维生素对脑卒中患者血浆 Hcy 水平的影响

2.3.1 Meta 分析(图 6):异质性检验显示各研究间存在异质性($I^2=96.2\%$, $P=0.000$),故采用随机效应模型进行 Meta 分析。结果显示,试验组血浆 Hcy 水

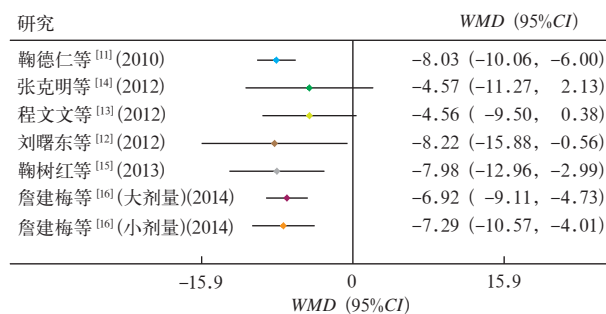
平较对照组明显降低(合并 $WMD=-6.92$, $95\%CI=-9.11 \sim -4.73$)。提示补充 B 族维生素可显著降低卒中患者血浆 Hcy 水平。



注:Hcy 为同型半胱氨酸,WMD 为加权均数差,95%CI 为 95% 可信区间

图 6 B 族维生素对脑卒中患者血浆 Hcy 水平影响的 Meta 分析

2.3.2 累积 Meta 分析(图 7):累积 Meta 分析结果显示,随年代推移及样本量增加,95%CI 趋于稳定,且变化趋势较好。

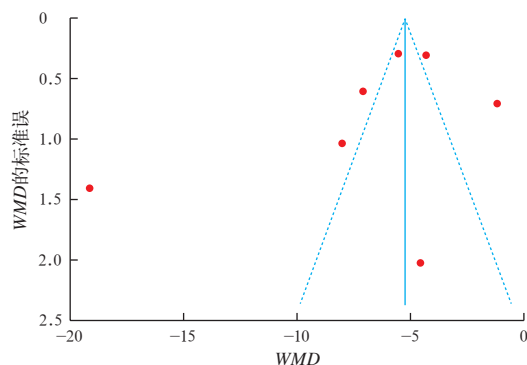


注:Hcy 为同型半胱氨酸,WMD 为加权均数差,95%CI 为 95% 可信区间

图 7 B 族维生素对脑卒中患者血浆 Hcy 水平影响的累积 Meta 分析

2.3.3 发表偏倚分析

2.3.3.1 漏斗图(图 8):对漏斗图进行视觉判断,发现漏斗图目测基本对称。



注:Hcy 为同型半胱氨酸,WMD 为加权均数差

图 8 B 族维生素对脑卒中患者血浆 Hcy 水平影响的 Meta 分析纳入文献的漏斗图

2.3.3.2 偏倚分析:采用 Egger 和 Begg 回归法来量化漏斗图的不对称性。结果显示, Egger 回归 P 值为 0.345, Begg 回归 P 值为 0.764, 均 $P > 0.05$, 提示纳入研究不存在发表偏倚。

3 讨论

研究证实, 高血压、心房颤动(房颤)、糖尿病、左心室肥厚、吸烟等是脑卒中的独立危险因素^[17]。还有研究表明, 以载脂蛋白变化为主的血脂异常是青年急性脑梗死发生的独立危险因素^[18]。此外, 高同型半胱氨酸血症作为脑卒中的独立危险因素之一, 其在脑血管病中的致病作用日益受到重视^[19-20], 但高同型半胱氨酸血症增加脑卒中发病风险的具体机制尚不完全清楚。对脑卒中患者进行基础治疗的同时, 应关注 Hcy 的变化, 并尽早给予降低 Hcy 的药物。维生素 B6 和 B12 等 B 族维生素是 Hcy 代谢过程中的辅因子。研究表明, 叶酸和维生素 B12 与 Hcy 可能存在负反馈的调节机制^[20]。适当补充 B 族维生素可能显著降低 Hcy 水平。但是, 目前的研究绝大部分针对脑卒中中的一级预防, 有关 B 族维生素对于再发性脑卒中的预防作用还知之甚少。有关 B 族维生素预防再次发生脑卒中的问题需要更多的思考和研究。

本次 Meta 分析通过对有关脑卒中患者补充 B 族维生素后脑卒中再发情况的文献进行检索, 共纳入 7 篇文献, 其中 6 篇为中文文献、1 篇为英文文献, 共 9 846 例脑卒中患者。Meta 分析结果表明, 补充 B 族维生素可能降低再发性脑卒中的发生风险; 累积 Meta 分析结果表明, 从 2012 年开始, B 族维生素即显示出降低再发性脑卒中发生风险的作用, 且 95%CI 趋于稳定, 整体变化趋势较好。试验组血浆 Hcy 水平较对照组明显降低, 提示补充 B 族维生素可显著降低血浆 Hcy 水平。本次 Meta 分析结果说明补充 B 族维生素预防脑卒中发生的机制可能与降低血浆 Hcy 水平有关。

由于有关 B 族维生素预防再发性脑卒中的研究较少, 为了分析发表偏倚情况, 首先绘制了漏斗图, 但漏斗图目测并不对称; 进一步采用 Egger 和 Begg 回归法量化分析显示, Egger 和 Begg 回归的 P 值均小于 0.05, 提示存在发表偏倚。对纳入文献进行敏感性分析显示, 整体结果稳定, 结论可靠。

本次 Meta 分析的局限性: ① 有关应用 B 族维生素预防再发性脑卒中的研究相对较少, 故纳入文献只有 7 篇, 且质量偏低, 病例数不多, 明确结论需

要进一步研究证实。② 经过检测和评估, 本次 Meta 分析纳入的文献具有一定的发表偏倚。分析其原因: 首先, 我们只检索了中文和英文文献; 其次, 有些文章可能由于得到阴性结果而未发表, 虽然尽力检索, 但仍未得到原文; 最后, 各研究基线情况不同, 且 B 族维生素的种类、用量及研究观察时间也不一致, 造成结果存在偏倚。

对于补充 B 族维生素是否安全也需要谨慎考虑, 包括补充叶酸是否会有其他不良后果, 权衡利弊。Vollset 等^[21]的 Meta 分析汇总了 13 项有关补充叶酸的 RCT 研究, 结果显示, 试验组和对照组发生肿瘤的相对风险并无差别, 尚无充足证据表明补充叶酸会提高肿瘤的发生风险。然而不同剂量的叶酸或者不同种类的复合 B 族维生素对心脑血管事件的预防效果也不尽相同。一项针对卒中预防的干预试验(VISP 试验)^[22]纳入了 3 680 例缺血性脑卒中患者, 根据给予叶酸等复合 B 族维生素的剂量分为高剂量组(2.5 mg 叶酸 + 0.4 mg 维生素 B12 + 25 mg 维生素 B6)和低剂量组(20 μ g 叶酸 + 6 mg 维生素 B12 + 200 mg 维生素 B6), 随访 2 年, 发现高剂量组 Hcy 较低剂量组降低 2 μ mol/L, 但两组在终点事件及预防卒中复发方面无显著差异, 研究者认为与纳入对象很大部分 Hcy 水平过低且维生素 B12 补充剂量均较小有关。Rajan 等^[23]给予老年人不同剂量的维生素 B12, 随访 6 个月后发现每天给予 1 000 μ g 维生素 B12 是降低 Hcy 水平的最佳剂量。Spence 等^[24]针对 VIPS 试验进一步将血清维生素 B12 水平进行分层分析, 结果提示维生素 B12 的吸收能力也会影响卒中复发。Hankey 等^[25]研究发现阿司匹林与维生素 B 联合应用, 对卒中的预防存在相互作用。Towfighi 等^[26]发现维生素对不同年龄人群的作用并不一致, 以高龄(>67 岁)使用较大剂量维生素效果更佳。以上研究提示, 维生素吸收能力、患者年龄、是否存在高血压及吸烟史、是否联合阿司匹林治疗等均可能影响降低 Hcy 的效果, 从而影响脑卒中的预防效应。因此, 关于补充 B 族维生素的合适剂量、是否与其他药物联合应用、应用疗程及不同人群的针对性治疗尚需进一步临床试验研究分析。

综上, 本次 Meta 分析显示, 对脑卒中患者补充 B 族维生素, 可能预防脑卒中的再次发生, 且能显著降低血浆 Hcy 水平, 有利于改善预后, 为临床预防卒中再发提供了循证医学依据。

参考文献

- [1] 欧阳斐, 许美霞, 杨涛, 等. 早期肠内营养对大面积脑梗死患者继发感染及预后的影响[J]. 中华危重病急救医学, 2016, 28 (10): 940-942. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2016.10.016.
Ouyang F, Xu MX, Yang T, et al. Influence of early enteral nutrition on secondary infection and prognosis in patients with massive cerebral infarction [J]. Chin Crit Care Med, 2016, 28 (10): 940-942. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2016.10.016.
- [2] 王宪伟, 陈建立, 张磊. 防治脑血管病的社区护理体会[J]. 中华现代护理学杂志, 2005, 2 (10): 922.
Wang XW, Chen JL, Zhang L. Community nursing experience on prevention and treatment of cerebrovascular disease [J]. Chin J Mod Nurs, 2005, 2 (10): 922.
- [3] 辛永飞, 王珩. 血清同型半胱氨酸与短暂性脑缺血发作及预后的相关性研究[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2016, 23 (2): 172-174. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2016.02.016.
Xin YF, Wang H. A study on correlations between serum homocysteine and transient ischemic attack and prognosis [J]. Chin J TCM WM Crit Care, 2016, 23 (2): 172-174. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2016.02.016.
- [4] Goldstein LB, Bushnell CD, Adams RJ, et al. Guidelines for the primary prevention of stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association [J]. Stroke, 2011, 42 (2): 517-584. DOI: 10.1161/STR.0b013e3181fcb238.
- [5] Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association [J]. Stroke, 2014, 45 (7): 2160-2236. DOI: 10.1161/STR.0000000000000024.
- [6] Bañares R, Albillos A, Rincón D, et al. Endoscopic treatment versus endoscopic plus pharmacologic treatment for acute variceal bleeding: a meta-analysis [J]. Hepatology, 2002, 35 (3): 609-615. DOI: 10.1053/jhep.2002.31354.
- [7] Higgins JP, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis [J]. Stat Med, 2002, 21 (11): 1539-1558. DOI: 10.1002/sim.1186.
- [8] DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials [J]. Control Clin Trials, 1986, 7 (3): 177-188.
- [9] Egger M, Davey SG, Schneider M, et al. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test [J]. BMJ, 1997, 315 (7109): 629-634.
- [10] VITATOPS Trial Study Group. B vitamins in patients with recent transient ischaemic attack or stroke in the VITamins TO Prevent Stroke (VITATOPS) trial: a randomised, double-blind, parallel, placebo-controlled trial [J]. Lancet Neurol, 2010, 9 (9): 855-865. DOI: 10.1016/S1474-4422(10)70187-3.
- [11] 鞠德仁, 黎峰云, 罗紫英. 补充叶酸、维生素 B12 对缺血性脑卒中复发的影响[J]. 实用临床医学, 2010, 11 (6): 26-28, 32. DOI: 10.3969/j.issn.1009-8194.2010.06.008.
Ju DR, Li FY, Luo ZY. Effect of added folic acid and vitamin B12 of the recurrence with Ischemic Stroke [J]. Pract Clin Med, 2010, 11 (6): 26-28, 32. DOI: 10.3969/j.issn.1009-8194.2010.06.008.
- [12] 刘曙东, 刘全生, 付红梅. B 族维生素干预高同型半胱氨酸血症在缺血性卒中二级预防中的效果评价[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2012, 15 (4): 7-10. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5110.2012.04.003.
Liu SD, Liu QS, Fu HM. Effective evaluation of vitamin B on interfering hyperhomocysteinemia in the secondary prevention of ischemic stroke [J]. Chin J Pract Nerv Dis, 2012, 15 (4): 7-10. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5110.2012.04.003.
- [13] 程文文, 傅佳, 赵焕, 等. 马来酸依那普利叶酸片用于脑卒中二级预防的临床研究[J]. 安徽医科大学学报, 2012, 47 (6): 670-673. DOI: 10.3969/j.issn.1000-1492.2012.06.014.
Cheng WW, Fu J, Zhao H, et al. Clinical research of enalapril maleate tablets folic acid for secondary prevention of ischemic stroke [J]. Acta Univ Med Anhui, 2012, 47 (6): 670-673. DOI: 10.3969/j.issn.1000-1492.2012.06.014.
- [14] 张克明, 雷雯, 王璇, 等. 补充叶酸和复合维生素 B 降低脑卒中患者复发的研究[J]. 天津医药, 2012, 40 (5): 417-419. DOI: 10.3969/j.issn.0253-9896.2012.05.001.
Zhang KM, Lei W, Wang X, et al. Study on the role of folic acid and compound vitamin B in reducing stroke recurrence [J]. Tianjin Med J, 2012, 40 (5): 417-419. DOI: 10.3969/j.issn.0253-9896.2012.05.001.
- [15] 鞠树红, 刘爱宁, 朱玲, 等. 叶酸和维生素 B 对缺血性脑卒中患者血清中高同型半胱氨酸水平的影响[J]. 中国新药与临床杂志, 2013, 32 (5): 398-400. DOI: 10.3969/j.issn.1009-8194.2010.06.008.
Ju SH, Liu AN, Zhu L, et al. Effect of folic acid and vitamin B on ischemic stroke patients with hyperhomocysteinemia [J]. Chin J New Drugs Clin Rem, 2013, 32 (5): 398-400. DOI: 10.3969/j.issn.1009-8194.2010.06.008.
- [16] 詹建梅, 林海燕, 王进华. 不同剂量 B 族维生素对高同型半胱氨酸血症脑梗死患者的二级预防作用[J]. 中华全科医学, 2014, 12 (6): 917-919.
Zhan JM, Lin HY, Wang JH. Effect of vitamin B therapy on recurrent stroke in patients with ischemic stroke and hyperhomocysteinemia [J]. Chin J Gen Pract, 2014, 12 (6): 917-919.
- [17] 柳学, 陈纯波, 叶珩, 等. 应激性高血糖对重症脑血管病患者预后的影响[J]. 中华危重病急救医学, 2016, 28 (4): 359-363. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2016.04.014.
Liu X, Chen CB, Ye H, et al. Effect of stress hyperglycemia on the prognosis in patients with severe cerebral vascular diseases [J]. Chin Crit Care Med, 2016, 28 (4): 359-363. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2016.04.014.
- [18] 刘晓宇, 王龙安, 李红艳, 等. 青年急性脑梗死患者血脂紊乱与颈动脉内膜中层厚度的关系及其危险因素分析[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2016, 23 (1): 20-23. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2016.01.006.
Liu XY, Wang LA, Li HY, et al. Relationship between dyslipidemia and carotid artery intima-media thickness in young patients with acute cerebral infarction and analysis of risk factors [J]. Chin J TCM WM Crit Care, 2016, 23 (1): 20-23. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2016.01.006.
- [19] 韩辉, 靳轶敏, 付君, 等. 高同型半胱氨酸血症与缺血性脑血管病的关系[J]. 中华危重病急救医学, 2004, 16 (3): 188-189. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2004.03.018.
Han H, Jin YM, Fu J, et al. The relationship between hyperhomocysteinemia and ischemic cerebrovascular disease [J]. Chin Crit Care Med, 2004, 16 (3): 188-189. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2004.03.018.
- [20] 郑伟, 杨智, 苏晓, 等. 高同型半胱氨酸血症在脑出血发病机制中的作用研究[J]. 实用检验医师杂志, 2012, 4 (4): 216-221. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2012.04.005.
Zheng W, Yang Z, Su X, et al. Study on the role of hyperhomocysteinemia in the mechanism of cerebral hemorrhage [J]. Chin J Lab Pathol, 2012, 4 (4): 216-221. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2012.04.005.
- [21] Vollset SE, Clarke R, Lewington S, et al. Effects of folic acid supplementation on overall and site-specific cancer incidence during the randomised trials: meta-analyses of data on 50,000 individuals [J]. Lancet, 2013, 381 (9871): 1029-1036. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)62001-7.
- [22] Toole JF, Malinow MR, Chambless LE, et al. Lowering homocysteine in patients with ischemic stroke to prevent recurrent stroke, myocardial infarction, and death: the Vitamin Intervention for Stroke Prevention (VISP) randomized controlled trial [J]. JAMA, 2004, 291 (5): 565-575. DOI: 10.1001/jama.291.5.565.
- [23] Rajan S, Wallace JJ, Brodtkin KI, et al. Response of elevated methylmalonic acid to three dose levels of oral cobalamin in older adults [J]. J Am Geriatr Soc, 2002, 50 (11): 1789-1795.
- [24] Spence JD, Bang H, Chambless LE, et al. Vitamin Intervention For Stroke Prevention trial: an efficacy analysis [J]. Stroke, 2005, 36 (11): 2404-2409. DOI: 10.1161/01.STR.0000185929.38534.f3.
- [25] Hankey GJ, Eikelboom JW, Yi Q, et al. Antiplatelet therapy and the effects of B vitamins in patients with previous stroke or transient ischaemic attack: a post-hoc subanalysis of VITATOPS, a randomised, placebo-controlled trial [J]. Lancet Neurol, 2012, 11 (6): 512-520. DOI: 10.1016/S1474-4422(12)70091-1.
- [26] Towfighi A, Arshi B, Markovic D, et al. Homocysteine-lowering therapy and risk of recurrent stroke, myocardial infarction and death: the impact of age in the VISP trial [J]. Cerebrovasc Dis, 2014, 37 (4): 263-267. DOI: 10.1159/000360153.

(收稿日期: 2017-02-13)