

血清 25-羟维生素 D 与前循环急性缺血性脑卒中脑梗死体积的相关性

刘慧珍¹ 商娜¹ 李芳² 李俊玉¹ 陈敬绵¹ 郭树彬³

¹首都医科大学康复医学院,中国康复研究中心北京博爱医院急诊科,北京 100068;²首都医科大学康复医学院,中国康复研究中心北京博爱医院神经内科,北京 100068;³首都医科大学附属北京朝阳医院急诊医学临床研究中心,心肺脑复苏北京市重点实验室,北京 100020
通信作者:郭树彬,Email:guoshubin@126.com

【摘要】 目的 探讨血清 25-羟维生素 D [25(OH)D] 水平与梗死灶责任血管为颈内动脉系统(前循环)的急性缺血性脑卒中(AIS)患者脑梗死体积之间的关系。方法 采用前瞻性队列研究方法,连续入选 2017 年 10 月至 2019 年 9 月北京博爱医院急诊科收治的 AIS 患者。于患者入院 24 h 内进行营养风险筛查 2002 (NRS 2002) 评分以判定营养风险;采集空腹静脉血进行生化分析,包括白蛋白(ALB)、同型半胱氨酸(HCY)、尿酸(UA)、超敏 C-反应蛋白(hs-CRP)等;采用电化学发光免疫分析法检测血清 25(OH)D 水平;行头颅磁共振成像(MRI)检查,计算脑梗死体积。根据脑梗死体积将患者分为小体积($\leq 1 \text{ cm}^3$)组、中体积($1 \text{ cm}^3 < \text{梗死体积} < 20 \text{ cm}^3$)组、大体积($\geq 20 \text{ cm}^3$)组,比较各组血清 25(OH)D 等指标的差异;用 Logistic 回归分析梗死体积的影响因素;采用 Hosmer-Lemeshow (HL) 检验回归模型的拟合优度。结果 入选 224 例 AIS 患者,小体积组 92 例,中体积组 90 例,大体积组 42 例;小、中、大体积组之间血清 25(OH)D 水平差异无统计学意义 [$\mu\text{g/L}$: 13.21 (7.47, 19.33)、11.20 (7.00, 15.07)、9.19 (6.30, 17.10), $H=4.994$, $P=0.082$]。前循环的 AIS 患者共 124 例,小、中、大体积组分别有 45、56、23 例;随着脑梗死体积的增大,小、中、大体积组血清 25(OH)D 水平逐渐下降,差异有统计学意义 [$\mu\text{g/L}$: 13.22 (9.00, 19.65)、10.41 (6.72, 14.92)、8.30 (4.70, 11.30), $H=11.068$, $P=0.004$];此外,脑梗死体积越大,前循环的 AIS 患者年龄越大 [岁: 63.0 (54.0, 75.5)、76.0 (63.0, 84.0)、82.0 (67.5, 85.0), $H=14.981$, $P=0.001$], 营养风险比例越高 (35.6%、53.6%、73.9%, $\chi^2=9.271$, $P=0.010$), 血清 hs-CRP 水平越高 [mg/L : 1.91 (0.92, 3.40)、4.10 (1.73, 22.42)、19.74 (4.02, 68.81), $H=21.477$, $P<0.001$], ALB 水平越低 (g/L : 42.39 ± 4.12 、 38.11 ± 5.06 、 35.14 ± 5.49 , $F=19.347$, $P<0.001$)。有序多分类 Logistic 回归分析显示,校正年龄、性别、心房颤动、营养风险、hs-CRP 等混杂因素后,25(OH)D 仍是前循环 AIS 患者脑梗死体积的独立保护因素 [优势比 (OR)=0.962, $P=0.040$], 血清 25(OH)D 每降低 $10 \mu\text{g/L}$, 脑梗死体积升高一个等级的风险将增加 47.7%。拟合优度: $\chi^2=5.357$, $P=0.719$ 。结论 低血清 25(OH)D 水平与前循环 AIS 患者脑梗死体积增加相关;早期检测血清 25(OH)D 水平有助于 AIS 患者的风险分层。

【关键词】 急性缺血性脑卒中; 脑梗死体积; 前循环; 25-羟维生素 D

基金项目:中国康复研究中心青年基金(2018zx-Q6)

临床注册:中国临床试验注册中心, ChiCTR 2100044723

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200917-00633

Relationship between 25-hydroxyvitamin D and infarction volume in patients with acute ischemic stroke in anterior circulation

Liu Huizhen¹, Shang Na¹, Li Fang², Li Junyu¹, Chen Jingmian¹, Guo Shubin³

¹Department of Emergency Medicine, Capital Medical University School of Rehabilitation Medicine, Beijing Boai Hospital, China Rehabilitation Research Center, Beijing 100068, China; ²Department of Neurology, Capital Medical University School of Rehabilitation Medicine, Beijing Boai Hospital, China Rehabilitation Research Center, Beijing 100068, China;

³Emergency Medicine Clinical Research Center, Beijing Chao-Yang Hospital, Capital Medical University, Beijing Key Laboratory of Cardiopulmonary Cerebral Resuscitation, Beijing 100020, China

Corresponding author: Guo Shubin, Email: guoshubin@126.com.

【Abstract】 Objective To investigate the correlation between the level of serum 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D] and infarction volume in patients with acute ischemic stroke (AIS) with internal carotid artery system (anterior circulation). **Methods** A prospective cohort study was conducted. Patients with AIS admitted to the department of emergency of Beijing Boai Hospital from October 2017 to September 2019 were enrolled. Nutritional risk screening 2002 (NRS 2002) were assessed in all cases within 24 hours after enrollment. Fasting venous blood was collected for biochemical analysis, including albumin (ALB), homocysteine (HCY), uric acid (UA), hypersensitive C-reactive protein (hs-CRP), etc. Serum 25(OH)D level was detected by electrochemiluminescence immunoassay. Magnetic resonance imaging (MRI) was performed to calculate the volume of cerebral infarction. According to the volume of cerebral infarction, the patients were divided into small volume ($\leq 1 \text{ cm}^3$) group, medium volume ($1 \text{ cm}^3 < \text{infarct volume} < 20 \text{ cm}^3$) group

and large volume ($\geq 20 \text{ cm}^3$) group. The differences of serum 25(OH)D and other indicators in each group were compared; the influencing factors of infarct volume were analyzed by Logistic regression; and the goodness of fit of regression model was tested by Hosmer-Lemeshow (HL). **Results** A total of 224 patients with AIS were enrolled, 92 in small volume group, 90 in medium volume group and 42 in large volume group, and there was no significant difference in serum 25(OH)D level among small, medium and large volume groups [$\mu\text{g/L}$: 13.21 (7.47, 19.33), 11.20 (7.00, 15.07), 9.19 (6.30, 17.10), $H = 4.994$, $P = 0.082$]. There were 124 patients with AIS in anterior circulation, 45, 56 and 23 patients in the small, medium and large volume groups, respectively, with the increase of the cerebral infarction volume, the serum 25(OH)D level in small, medium and large volume groups decreased gradually, and the difference was statistically significant [$\mu\text{g/L}$: 13.22 (9.00, 19.65), 10.41 (6.72, 14.92), 8.30 (4.70, 11.30), $H = 11.068$, $P = 0.004$]. In addition, with the increase of the cerebral infarction volume, the older the patients with AIS in anterior circulation [years old: 63.0 (54.0, 75.5), 76.0 (63.0, 84.0), 82.0 (67.5, 85.0), $H = 14.981$, $P = 0.001$], the higher the nutritional risk ratio (35.6%, 53.6%, 73.9%, $\chi^2 = 9.271$, $P = 0.010$), the higher the serum hs-CRP level [mg/L : 1.91 (0.92, 3.40), 4.10 (1.73, 22.42), 19.74 (4.02, 68.81), $H = 21.477$, $P < 0.001$], and the lower the ALB level (g/L : 42.30 ± 12 , 38.11 ± 5.06 , 35.14 ± 5.49 , $F = 19.347$, $P < 0.001$). After adjusting for age, gender, atrial fibrillation, nutritional risk, hs-CRP and other confounding factors, serum 25(OH)D was an independent protective factor for the infarct volume of AIS in anterior circulation [odds ratio (OR) = 0.962, $P = 0.040$]. For every 10 $\mu\text{g/L}$ decrease of 25(OH)D, the risk of one grade increase in infarction volume was increased by 47.7% respectively (goodness of fit: $\chi^2 = 5.357$, $P = 0.719$). **Conclusion** The low serum 25(OH)D level was associated with the increase of infarct volume in the anterior circulation cerebral infarction, and early detection of serum 25(OH)D level can help risk stratification of AIS patients.

[Key words] Acute ischemic stroke; Cerebral infarction volume; Anterior circulation; 25-hydroxyvitamin D

Fund program: Youth Foundation of China Rehabilitation Research Center (2018zx-Q6)

Trial Registration: Chinese Clinical Trial Registry, ChiCTR 2100044723

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200917-00633

作为一种常见的脑血管疾病,脑卒中发病率高、致残率高、病死率高,是世界范围内导致死亡和长期失能的第二大主要病因^[1]。随着人口老龄化进程加速,我国脑卒中防治面临着巨大挑战。急性缺血性脑卒中(acute ischemic stroke, AIS)是最常见的脑卒中类型,我国 AIS 发病率约占脑卒中的 69.6%~70.8%^[2]。维生素 D 是人体的营养物质之一,除了经典的钙磷代谢调节外,近年来研究表明它还参与了体内炎症反应、代谢、免疫和细胞周期调控等病理生理过程,与心脑血管疾病、代谢性疾病、感染、肿瘤等密切相关^[3-5]。25-羟维生素 D [25-hydroxyvitamin D, 25(OH)D] 是临床上用于衡量维生素 D 营养状况的“金标准”^[3,6]。研究提示血清 25(OH)D 水平降低与 AIS 的发病及短期预后有关^[7-9]。本研究旨在进一步探讨血清 25(OH)D 与 AIS 患者脑梗死体积的关系,以期指导患者危险分层,为 AIS 的防治提供有效手段。

1 对象与方法

1.1 研究对象:采用前瞻性队列研究方法,连续入选 2017 年 10 月至 2019 年 9 月在北京博爱医院急诊科就诊的 AIS 患者,并进行脑卒中规范化治疗^[10]。

1.1.1 纳入标准:① 年龄 ≥ 18 岁;② 经头颅磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)证实,符合 AIS 诊断标准^[2];③ 发病时间 ≤ 72 h。

1.1.2 排除标准:① 严重的心、肝、肾功能不全;② 自身免疫性疾病;③ 恶性肿瘤;④ 颅脑创伤、

脑出血;⑤ 近期感染;⑥ 近 3 个月内曾使用过维生素 D 制剂者。

1.2 伦理学:本研究符合医学伦理学标准,经过中国康复研究中心医学伦理委员会批准(审批号:2018-070-1),所有受试者自愿参与研究,均签署临床研究知情同意书,并且在中国临床试验注册中心注册(注册号:ChiCTR 2100044723)。

1.3 研究方法:根据脑梗死体积将患者分为小体积($\leq 1 \text{ cm}^3$)组、中体积($1 \text{ cm}^3 < \text{脑梗死体积} < 20 \text{ cm}^3$)组、大体积($\geq 20 \text{ cm}^3$)组,比较各组血清 25(OH)D 水平等指标,并用 Logistic 回归分析血清 25(OH)D 水平与脑梗死体积的关系。

1.3.1 一般资料收集:记录入选患者的临床资料,包括性别、年龄、身高、体质量、体质量指数(body mass index, BMI)及高血压、糖尿病、心房颤动(房颤)等慢性疾病史;入院 24 h 内采用中华医学会肠外肠内营养学分会推荐的营养风险筛查 2002(nutritional risk screening 2002, NRS 2002)进行营养风险评定, NRS 2002 评分 ≥ 3 分定义为营养风险^[11]。

1.3.2 头颅 MRI 检查:入院后 24 h 内采用荷兰飞利浦公司 Philips Ingenia 3.0 T 超导磁共振扫描仪进行头颅 MRI 检查,包括常规轴位 T1 加权成像、T2 加权成像、弥散加权成像、血管成像。根据弥散加权成像记录新发病灶数目,按简易多田公式计算病灶体积。脑梗死体积(cm^3) = 长径(cm) × 宽径(cm) × 0.6 × 层数 × 0.5,如新病灶为多发,病灶总体积等于

各新发病灶体积之和。

1.3.3 血生化指标测定:入院后 24 h 内采集空腹静脉血 3 mL,应用德国奥林巴斯 OLYMPUS-AU2700 全自动生化分析仪检测白蛋白(albumin, ALB)、同型半胱氨酸(homocysteine, HCY)、尿酸(uric acid, UA)、超敏 C-反应蛋白(hypersensitive C-reactive protein, hs-CRP)等指标。

1.3.4 血清 25(OH)D 水平测定:入院后 24 h 内采集空腹静脉血 3 mL,使用罗氏 E601 全自动免疫分析仪,采用电化学发光免疫分析法检测血清 25(OH)D 水平,由北京博爱医院检验科进行测定。

1.4 统计学方法:使用 SPSS 23.0 统计软件分析数据。所有定量资料先进行正态性检验,符合正态分布的数据以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,方差齐采用单因素方差分析,方差不齐则采用 Kruskal-Wallis 检验,组间两两比较采用 Bonferroni 检验;非正态分布的数据以中位数(四分位数)[$M(Q_L, Q_U)$]表示,组间比较采用 Kruskal-Wallis 检验。等级资料比较采用 Jonckheere-Terpstra 检验。无序分类资料以频数(百分数)表示,采用 χ^2 检验。以脑梗死体积等级为因变量,采用有序 Logistic 回归分析 AIS 梗死体积的影响因素。采用基于似然比检验的后退法筛选自变量,用 Hosmer-Lemeshow (HL) 统计量检验回归模型的拟合优度,以优势比(odds ratio, OR)表示。显著性水平 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 不同脑梗死体积组 AIS 患者基线资料比较(表 1):入选 224 例 AIS 患者,其中小体积组 92 例,

中体积组 90 例,大体积组 42 例。脑梗死体积越大, AIS 患者年龄越大, BMI 越小,房颤、营养风险比例及血清 hs-CRP 水平越高,血清 ALB 水平越低,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。而 3 组间性别、高血压和糖尿病比例及血清 HCY、UA、25(OH)D 水平差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。

2.2 不同脑梗死体积组梗死灶责任血管为颈内动脉系统(前循环)的 AIS 患者基线资料比较(表 2):前循环 AIS 患者共 124 例,其中小体积组 45 例,中体积组 56 例,大体积组 23 例。脑梗死体积越大,前循环的 AIS 患者年龄越大,营养风险比例及血清 hs-CRP 水平越高,血清 ALB、25(OH)D 水平越低,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。而 3 组间性别、BMI 和高血压、糖尿病、房颤的比例以及血清 HCY、UA 水平差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。

2.3 不同脑梗死体积组前循环的 AIS 患者血清 25(OH)D 水平两两比较(表 3):脑梗死体积越大,前循环 AIS 患者血清 25(OH)D 水平越低($P < 0.01$);进一步两两比较, P 值采用 Bonferroni 校正,大体积组血清 25(OH)D 水平明显低于小体积组($P < 0.01$)。

2.4 不同梗死体积组前循环的 AIS 患者维生素 D 营养状况分布(图 1):根据血清 25(OH)D 水平定义患者维生素 D 营养状况,将 25(OH)D $< 20 \mu\text{g/L}$ 定义为缺乏, $20 \mu\text{g/L} \leq 25(\text{OH})\text{D} < 30 \mu\text{g/L}$ 定义为不足, $25(\text{OH})\text{D} \geq 30 \mu\text{g/L}$ 定义为充足。结果显示,前循环的 AIS 患者中体积组与小体积组比较、大体积组与小体积组比较,维生素 D 营养状况差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。

表 1 不同脑梗死体积组 AIS 患者基线资料比较

组别	例数 (例)	男性 [例(%)]	年龄 [岁, $M(Q_L, Q_U)$]	BMI ($\text{kg/m}^2, \bar{x} \pm s$)	高血压 [例(%)]	糖尿病 [例(%)]	心房颤动 [例(%)]	营养风险 [例(%)]
小体积组	92	64 (69.6)	64.5 (56.0, 78.2)	25.40 ± 3.98	70 (76.1)	39 (42.4)	9 (9.8)	35 (38.0)
中体积组	90	51 (56.7)	76.0 (64.8, 82.2) ^a	24.25 ± 3.52	71 (78.9)	39 (43.3)	22 (24.4) ^a	49 (54.4) ^a
大体积组	42	24 (57.1)	81.0 (66.8, 85.0) ^{ab}	23.38 ± 4.23 ^a	28 (66.7)	13 (31.0)	11 (26.2) ^a	27 (64.3) ^a
$\chi^2/H/F$ 值		3.744	21.808	4.450	2.344	2.022	8.298	9.383
P 值		0.154	<0.001	0.013	0.310	0.364	0.016	0.009
组别	例数 (例)	HCY [$\mu\text{mol/L}, M(Q_L, Q_U)$]	UA ($\mu\text{mol/L}, \bar{x} \pm s$)	ALB ($\text{g/L}, \bar{x} \pm s$)	hs-CRP [$\text{mg/L}, M(Q_L, Q_U)$]	25(OH)D [$\mu\text{g/L}, M(Q_L, Q_U)$]		
小体积组	92	16.00 (12.23, 24.38)	324.23 ± 81.57	41.34 ± 4.61	2.12 (1.13, 5.40)	13.21 (7.47, 19.33)		
中体积组	90	14.70 (10.63, 20.48)	336.50 ± 103.24	38.47 ± 4.67 ^a	2.70 (1.24, 9.51)	11.20 (7.00, 15.07)		
大体积组	42	14.50 (11.65, 22.10)	351.81 ± 127.28	36.58 ± 6.85 ^a	18.21 (5.22, 15.60) ^{ab}	9.19 (6.30, 17.10)		
H/F 值		2.190	1.017	25.001	29.332	4.994		
P 值		0.334	0.601	<0.001	<0.001	0.082		

注:小体积组为脑梗死体积 $\leq 1 \text{ cm}^3$,中体积组为 $1 \text{ cm}^3 < \text{脑梗死体积} < 20 \text{ cm}^3$,大体积组为脑梗死体积 $\geq 20 \text{ cm}^3$; AIS 为急性缺血性脑卒中, BMI 为体质指数, HCY 为同型半胱氨酸, UA 为尿酸, ALB 为白蛋白, hs-CRP 为超敏 C-反应蛋白, 25(OH)D 为 25-羟维生素 D; 营养风险定义为营养风险筛查 2002 评分 ≥ 3 分;与小体积组比较, ^a $P < 0.05$;与中体积组比较, ^b $P < 0.05$

表2 不同脑梗死体积组梗死灶责任血管为颈内动脉系统(前循环)的AIS患者基线资料比较

组别	例数 (例)	男性 [例(%)]	年龄 [岁, M(Q _L , Q _U)]	BMI (kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	高血压 [例(%)]	糖尿病 [例(%)]	心房颤动 [例(%)]	营养风险 [例(%)]
小体积组	45	28 (62.2)	63.0 (54.0, 75.5)	25.8 ± 4.56	34 (75.6)	16 (35.6)	4 (8.9)	16 (35.6)
中体积组	56	26 (46.4)	76.0 (63.0, 84.0) ^a	24.0 ± 3.89	44 (78.6)	24 (42.9)	14 (25.0)	30 (53.6)
大体积组	23	13 (56.5)	82.0 (67.5, 85.0) ^{ab}	23.8 ± 4.44	15 (65.2)	9 (39.1)	7 (30.4)	17 (73.9) ^a
$\chi^2/H/F$ 值		2.576	14.981	2.772	1.562	0.558	5.875	9.271
P 值		0.276	0.001	0.067	0.458	0.756	0.053	0.010

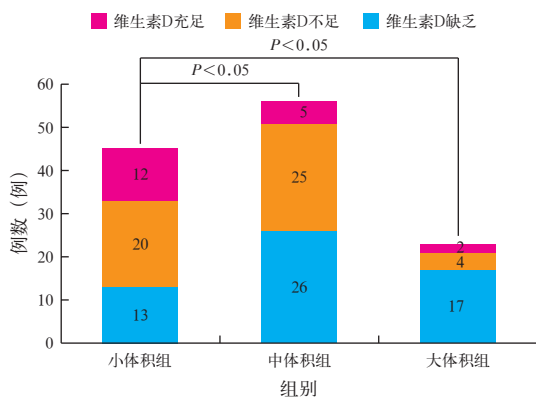
组别	例数 (例)	HCY [$\mu\text{mol/L}$, M(Q _L , Q _U)]	UA ($\mu\text{mol/L}$, $\bar{x} \pm s$)	ALB (g/L, $\bar{x} \pm s$)	hs-CRP [mg/L, M(Q _L , Q _U)]	25(OH)D [$\mu\text{g/L}$, M(Q _L , Q _U)]
小体积组	45	15.15 (15.43, 20.93)	323.09 ± 83.53	42.39 ± 4.12	1.91 (0.92, 3.40)	13.22 (9.00, 19.65)
中体积组	56	13.60 (10.68, 18.50)	334.51 ± 106.98	38.11 ± 5.06 ^a	4.10 (1.73, 22.42)	10.41 (6.72, 14.92)
大体积组	23	13.80 (12.00, 19.50)	312.70 ± 83.99	35.14 ± 5.49 ^{ab}	19.74 (4.02, 68.81) ^{ab}	8.30 (4.70, 11.30) ^a
H/F 值		0.308	0.467	19.347	21.477	11.068
P 值		0.857	0.628	<0.001	<0.001	0.004

注:小体积组为脑梗死体积 $\leq 1\text{ cm}^3$,中体积组为 $1\text{ cm}^3 < \text{脑梗死体积} < 20\text{ cm}^3$,大体积组为脑梗死体积 $\geq 20\text{ cm}^3$;AIS为急性缺血性脑卒中, BMI为体质指数, HCY为同型半胱氨酸, UA为尿酸, ALB为白蛋白, hs-CRP为超敏C-反应蛋白, 25(OH)D为25-羟维生素D;营养风险定义为营养风险筛查2002评分 ≥ 3 分;与小体积组比较,^a $P < 0.05$;与中体积组比较,^b $P < 0.05$

表3 不同脑梗死体积组梗死灶责任血管为颈内动脉系统(前循环)的AIS患者血清25(OH)D水平两两比较

组别	例数(例)	25(OH)D [$\mu\text{g/L}$, M(Q _L , Q _U)]
小体积组(1)	45	13.22 (9.00, 19.65)
中体积组(2)	56	10.41 (6.72, 14.92)
大体积组(3)	23	8.30 (4.70, 11.30)
(1)与(2)比较		Z=2.205, P=0.027, P _{adj} =0.082
(1)与(3)比较		Z=3.200, P=0.001, P _{adj} =0.004
(2)与(3)比较		Z=1.530, P=0.126, P _{adj} =0.378

注:小体积组为脑梗死体积 $\leq 1\text{ cm}^3$,中体积组为 $1\text{ cm}^3 < \text{脑梗死体积} < 20\text{ cm}^3$,大体积组为脑梗死体积 $\geq 20\text{ cm}^3$;AIS为急性缺血性脑卒中, 25(OH)D为25-羟维生素D



注:小体积组为脑梗死体积 $\leq 1\text{ cm}^3$,中体积组为 $1\text{ cm}^3 < \text{脑梗死体积} < 20\text{ cm}^3$,大体积组为脑梗死体积 $\geq 20\text{ cm}^3$;AIS为急性缺血性脑卒中;维生素D营养状况充足为25-羟维生素D [$25(\text{OH})\text{D}$] $\geq 30\text{ }\mu\text{g/L}$,不足为 $20\text{ }\mu\text{g/L} \leq 25(\text{OH})\text{D} < 30\text{ }\mu\text{g/L}$,缺乏为 $25(\text{OH})\text{D} < 20\text{ }\mu\text{g/L}$

图1 不同脑梗死体积组梗死灶责任血管为颈内动脉系统(前循环)的AIS患者维生素D营养状况比较

2.5 前循环的AIS梗死体积影响因素的Logistic回归分析(表4):以梗死体积等级为因变量,将单因素Logistic回归分析中差异有统计学意义的指标作为协变量,进行有序多分类Logistic回归分析。经

校正性别、年龄、房颤、营养风险、ALB、hs-CRP等混杂因素后,25(OH)D仍是前循环AIS患者梗死体积的独立影响因素($P < 0.05$);血清25(OH)D每降低 $10\text{ }\mu\text{g/L}$,脑梗死体积上升一个等级的风险将增加47.7%。该回归方程基于HL统计量的拟合优度检验结果: $\chi^2 = 5.357, P = 0.719$ 。

表4 梗死灶责任血管为颈内动脉系统(前循环)的AIS梗死体积影响因素的有序Logistic回归分析

影响因素	β 值	s_e	χ^2 值	df	OR 值	P 值
常数						
小体积梗死	-1.585	1.879	0.711	1	0.399	
中体积梗死	0.601	1.876	0.102	1	0.749	
性别 男性(参照)	0.000				1.000	
女性	-0.309	0.303	1.041	1	0.734	0.308
年龄	0.025	0.012	3.999	1	1.025	0.046
心房颤动 无(参照)	0.000				1.000	
有	0.460	0.352	1.705	1	1.584	0.192
营养风险 无(参照)	0.000				1.000	
有	0.548	0.268	4.180	1	1.730	0.041
ALB	-0.055	0.032	2.895	1	0.946	0.089
hs-CRP	0.122	0.049	6.310	1	1.130	0.012
25(OH)D	-0.039	0.019	4.235	1	0.962	0.040

注:AIS为急性缺血性脑卒中, ALB为白蛋白, hs-CRP为超敏C-反应蛋白, 25(OH)D为25-羟维生素D, OR为优势比;空白代表无此项

3 讨论

活性维生素D除在维持钙磷平衡及骨代谢中发挥重要作用外,还作用于机体免疫、代谢调节及细胞周期调控等。25(OH)D是维生素D在循环中的主要存在形式,血清25(OH)D $\geq 30\text{ }\mu\text{g/L}$ 为正常, $< 20\text{ }\mu\text{g/L}$ 为缺乏,二者之间定义为不足^[9]。维生素D缺乏普遍存在^[12]。美国第三次健康与营养状况调查数据显示,61%的白种人和91%的非裔裔

美国人维生素 D 缺乏^[13];王琪等^[14]2015 年的流调数据显示,北京地区健康男性老年人 25(OH)D 缺乏或不足的比例为 84.53%。本课题组前期对北京地区 240 例成人健康体检者开展的调查研究显示:血清 25(OH)D 中位数水平为 14.56 $\mu\text{g/L}$,维生素 D 缺乏或不足的比例为 89.16%^[15]。

25(OH)D 水平降低在心脑血管疾病中极为常见,有研究表明,维生素 D 缺乏与心脑血管疾病的病理生理进程相关,并可增加全因死亡率^[16-17]。国外一项研究报道,75% 的急性脑卒中住院患者血清 25(OH)D 水平 $<20 \mu\text{g/L}$ (50 nmol/L)^[18]。本课题组前期研究显示,AIS 患者中维生素 D 缺乏的比例高达 81.9%^[15]。而维生素 D3 是主要的神经类固醇激素之一,其在大脑发育中的作用正在被深入研究,它的活性形式 1,25-二羟维生素 D₃ [1,25-dihydroxyvitamin D₃, 1,25(OH)₂D₃] 调节一系列脑特异性蛋白的表达和功能,而这些蛋白的作用包括协调神经递质转换、神经细胞的形成和可塑性^[19]。维生素 D 对脑卒中的保护机制可能通过以下途径实现:① 抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统活性,降低胰岛素抵抗,改善内皮功能,从而降低动脉硬化的风险^[16];② 通过对促炎因子和抑炎因子表达水平的调控而抑制炎症反应,降低血栓负荷^[9,19];③ 增强一氧化氮(nitric oxide, NO)介导的血管舒张作用,有研究证实,短暂的大脑中动脉闭塞(middle cerebral artery occlusion, MCAO)引起的实验性脑缺血后,NO 可选择性地扩张缺血半影区小动脉,从而增加侧支血流量,增加神经元细胞存活率,显著减轻脑缺血损伤^[20]。

目前关于 25(OH)D 与脑梗死体积相关性的研究较少。最近一项补充 1,25(OH)₂D₃ 对 MCAO 术后缺血/再灌注损伤小鼠脑损害影响的研究结果显示,实验组即补充 1,25(OH)₂D₃ 组因 MCAO 导致小鼠脑缺血/再灌注损伤后的梗死体积较对照组缩小 50%,且脑组织中白细胞介素(interleukins, IL-6、IL-1 β)等炎症因子表达显著降低,调节性 T 细胞(regulatory T cell, Treg)标志物叉头样转录因子 3(Forkhead box P3, FOXP3)表达明显增加,说明维生素 D 减小再灌注后脑梗死体积的机制可能是通过调节炎症反应实现的^[21]。Turetsky 等^[9]研究显示,血清 25(OH)D 与脑梗死体积独立相关($r=-0.228$);血清 25(OH)D 每下降 10 $\mu\text{g/L}$, AIS 患者 90 d 预后不良[改良 Rankin 评分量表(modified Rankin scale,

mRS) >2 分]的风险将加倍。维生素 D 营养状况差的 AIS 患者脑梗死体积更大,可能是其预后更差的原因之一。冯彩霞等^[22]研究显示,25(OH)D 缺乏组脑梗死体积增加一个等级的风险是正常组的 1.826 倍,表明 25(OH)D 缺乏与 AIS 患者的梗死体积相关。本课题组前期研究显示,血清 25(OH)D 与 AIS 患者脑梗死体积显著相关($r=-0.375$, $P<0.001$);血清 25(OH)D 每下降 10 $\mu\text{g/L}$, 180 d 预后不良的风险将增加 1.18 倍^[15]。与既往多数研究报道不同,本研究将 224 例 AIS 患者按照脑梗死体积分为 3 组,3 组间血清 25(OH)D 水平差异无统计学意义;若将 124 例前循环的 AIS 患者按照脑梗死体积分为 3 组,3 组间血清 25(OH)D 水平则差异有统计学意义。进一步 Logistic 回归分析显示,血清 25(OH)D 每下降 10 $\mu\text{g/L}$,前循环的 AIS 患者脑梗死体积上升一个等级的风险将增加 47.7%。提示 25(OH)D 对前循环、梗死灶责任血管为椎基底动脉系统(后循环)的 AIS 患者脑梗死体积的影响程度可能存在差异,具体机制尚需进一步研究。

本研究尚存在以下不足:① 样本来源为单中心,入选对象存在一定选择偏倚,且样本量偏小;② 25(OH)D 对不同部位(前循环、后循环)AIS 患者脑梗死体积影响程度不同,但是否具有可重复性及其机制有待后续研究;③ 试验设计为观察性研究,未进行干预,临床上血清 25(OH)D 水平降低的 AIS 患者能否通过补充维生素 D 获益,尚需严格的多中心随机对照试验加以验证。

综上所述,血清 25(OH)D 水平降低与 AIS 的发生、更大的脑梗死体积及预后有关。发病早期检测血清 25(OH)D 水平有利于对 AIS 患者的风险分层;未来可针对责任血管将 AIS 患者分组,开展补充维生素 D 能否改善梗死体积及预后的研究。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Johnston SC, Mendis S, Mathers CD. Global variation in stroke burden and mortality: estimates from monitoring, surveillance, and modelling [J]. *Lancet Neurol*, 2009, 8 (4): 345-354. DOI: 10.1016/S1474-4422(09)70023-7.
- [2] 中华医学会神经病学分会,中华医学会神经病学分会脑血管病学组.中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018 [J]. *中华神经科杂志*, 2018, 51 (9): 666-682. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2018.09.004. Chinese Society of Neurology, Chinese Stroke Society. Chinese guidelines for diagnosis and treatment of acute ischemic stroke 2018 [J]. *Chin J Neurol*, 2018, 51 (9): 666-682. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2018.09.004.
- [3] Krishna SM. Vitamin D as a protector of arterial health: potential role in peripheral arterial disease formation [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20 (19): 4907. DOI: 10.3390/ijms20194907.

- [4] Fuss CT, Fassnacht M. Vitamin D: a critical review of current evidence [J]. *Dtsch Med Wochenschr*, 2020, 145 (3): 135–139. DOI: 10.1055/a-0660-6179.
- [5] Giustina A, Adler RA, Binkley N, et al. Controversies in vitamin D: summary statement from an international conference [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2019, 104 (2): 234–240. DOI: 10.1210/je.2018-01414.
- [6] Heaney RP. Functional indices of vitamin D status and ramifications of vitamin D deficiency [J]. *Am J Clin Nutr*, 2004, 80 (6 Suppl): 1706S–1709S. DOI: 10.1093/ajcn/80.6.1706S.
- [7] Brøndum-Jacobsen P, Nordestgaard BG, Schnohr P, et al. 25-hydroxyvitamin D and symptomatic ischemic stroke: an original study and meta-analysis [J]. *Ann Neurol*, 2013, 73 (1): 38–47. DOI: 10.1002/ana.23738.
- [8] Daubail B, Jacquin A, Guillaud JC, et al. Association between serum concentration of vitamin D and 1-year mortality in stroke patients [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2014, 37 (5): 364–367. DOI: 10.1159/000362534.
- [9] Turetsky A, Goddeau RP Jr, Henninger N. Low serum vitamin D is independently associated with larger lesion volumes after ischemic stroke [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2015, 24 (7): 1555–1563. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.03.051.
- [10] 王岗, 方邦江, 于学忠, 等. 2018 年美国急性缺血性卒中早期管理指南解读 [J]. *中华危重病急救医学*, 2018, 30 (4): 289–295. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2018.04.001.
Wang G, Fang BJ, Yu XZ, et al. Interpretation of 2018 guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke [J]. *Chin Crit Care Med*, 2018, 30 (4): 289–295. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2018.04.001.
- [11] Ad Hoc ESPEN Working Group. Nutritional risk screening (NRS 2002): a new method based on an analysis of controlled clinical trials [J]. *Clin Nutr*, 2003, 22 (3): 321–336. DOI: 10.1016/s0261-5614(02)00214-5.
- [12] Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96 (7): 1911–1930. DOI: 10.1210/je.2011-0385.
- [13] Cekic M, Sayeed I, Stein DG. Combination treatment with progesterone and vitamin D hormone may be more effective than monotherapy for nervous system injury and disease [J]. *Front Neuroendocrinol*, 2009, 30 (2): 158–172. DOI: 10.1016/j.yfrne.2009.04.002.
- [14] 王琪, 卢艳慧, 李春霖, 等. 北京地区老年男性维生素 D 营养状态调查及与心血管危险因素相关性初探 [J]. *中华保健医学杂志*, 2015, 17 (1): 10–13. DOI: 10.3969/j.issn.1674-3245.2015.01.004.
- Wang Q, Lu YH, Li CL, et al. Preliminary study on serum 25(OH)D level and its relationship with cardiovascular risk factors in aged males in Beijing [J]. *Chin J Health Care Med*, 2015, 17 (1): 10–13. DOI: 10.3969/j.issn.1674-3245.2015.01.004.
- [15] 刘慧珍, 郭树彬, 商娜, 等. 血清 25 羟基-维生素 D 对急性缺血性脑卒中急诊患者结局的预测价值 [J]. *中国康复理论与实践*, 2020, 26 (7): 830–835. DOI: 10.3969/j.issn.1006-9771.2020.07.018.
Liu HZ, Guo SB, Shang N, et al. Prediction of serum 25-hydroxyvitamin d for outcome of acute ischemic stroke in emergency [J]. *Chin J Rehabil Theory Pract*, 2020, 26 (7): 830–835. DOI: 10.3969/j.issn.1006-9771.2020.07.018.
- [16] Gholami F, Moradi G, Zareei B, et al. The association between circulating 25-hydroxyvitamin D and cardiovascular diseases: a meta-analysis of prospective cohort studies [J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2019, 19 (1): 248. DOI: 10.1186/s12872-019-1236-7.
- [17] Witham MD, Dove FJ, Sugden JA, et al. The effect of vitamin D replacement on markers of vascular health in stroke patients: a randomised controlled trial [J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2012, 22 (10): 864–870. DOI: 10.1016/j.numecd.2010.11.001.
- [18] Poole KE, Loveridge N, Barker PJ, et al. Reduced vitamin D in acute stroke [J]. *Stroke*, 2006, 37 (1): 243–245. DOI: 10.1161/01.STR.0000195184.24297.c1.
- [19] Kasatkina LA, Tarasenko AS, Krupko OO, et al. Vitamin D deficiency induces the excitation/inhibition brain imbalance and the proinflammatory shift [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2020, 119: 105665. DOI: 10.1016/j.biocel.2019.105665.
- [20] Terpolilli NA, Kim SW, Thal SC, et al. Inhalation of nitric oxide prevents ischemic brain damage in experimental stroke by selective dilatation of collateral arterioles [J]. *Circ Res*, 2012, 110 (5): 727–738. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.111.253419.
- [21] 李永荣, 李红. 外源性维生素 D 对小鼠脑缺血 / 再灌注神经损伤的保护作用 [J]. *中国应用生理学杂志*, 2019, 35 (4): 300–304. DOI: 10.12047/j.cjap.5794.2019.063.
Li YR, Li H. Protective effects of exogenous vitamin D on nerve injury in mice with cerebral ischemia/reperfusion [J]. *Chin J Appl Physiol*, 2019, 35 (4): 300–303. DOI: 10.12047/j.cjap.5794.2019.063.
- [22] 冯彩霞, 王增帅, 乌兰, 等. 25 羟基维生素 D 与脑梗死体积的相关性研究 [J]. *中风与神经疾病杂志*, 2019, 36 (8): 717–721. DOI: 10.19845/j.cnki.zfysjbjzz.2019.08.027.
Feng CX, Wang ZS, Wu L, et al. Correlation between 25 hydroxyvitamin D and cerebral infarction volume [J]. *J Apoplexy Nerv Dis*, 2019, 36 (8): 717–721. DOI: 10.19845/j.cnki.zfysjbjzz.2019.08.027.

(收稿日期: 2020-09-17)