

文章编号:1003-2754(2019)08-0717-05

25 羟基维生素 D 与脑梗死体积的相关性研究

冯彩霞, 王增帅, 乌兰, 高丽芝, 王惠珍

摘要: **目的** 探讨 25-羟基维生素 D [25-hydroxyvitamin D, 25(OH)D] 与急性缺血性卒中梗死体积的相关性。**方法** 收集 2017 年 1 月 - 2018 年 12 月在包头医学院第二附属医院神经内科住院的急性缺血性卒中患者 174 例, 卒中筛查门诊资料完整健康中老年人 186 例。根据头部核磁梗死体积分为 3 组: 小体积组 (梗死体积 $\leq 1 \text{ cm}^3$)、 $1 \text{ cm}^3 <$ 中体积组 $< 20 \text{ cm}^3$ 、和大体积组 (梗死体积 $\geq 20 \text{ cm}^3$)。分析 3 组之间在 25(OH)D 及外周血生化指标等方面是否有差异。以梗死灶体积分组为因变量, 颈动脉内膜中层厚度分组及血管狭窄分组作为混杂因素, 25(OH)D 分组作为自变量, 进行多元有序 Logistic 回归分析。**结果** 25(OH)D 在 3 组之间 ($14.51 \pm 4.10 \text{ ng/L}$ 、 $12.15 \pm 3.30 \text{ ng/L}$ 、 $9.67 \pm 2.61 \text{ ng/L}$) 差异有统计学意义 ($P = 0.000$)。多元有序 Logistic 回归分析, 排除混杂因素后, 25(OH)D 缺乏组、不足组与正常组相比, 梗死体积增加一个等级的可能性分别是正常组的 2.826 ($P = 0.020$)、1.146 ($P = 0.764$) 倍。**结论** 25(OH)D 的缺乏与患者的梗死体积的增大有关。

关键词: 25-羟基维生素 D; 脑梗死; 梗死体积

中图分类号: R743.3 **文献标识码:** A

Correlation between 25 hydroxyvitamin D and cerebral infarction volume FENG Caixia, WANG Zengshuai, WU Lan, et al. (The Second Affiliated Hospital of Baotou Medical College, Baotou 014030, China)

Abstract: **Objective** To investigate the relationship between 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D] and infarct volume in acute ischemic stroke. **Methods** One hundred and seventy-four patients with acute ischemic stroke admitted to the neurology department of the second affiliated hospital of baotou medical college from January 2017 to December 2018 were collected, and 186 healthy middle-aged and elderly patients with complete stroke screening out patient data were collected. According to the infarct volume of the cranial NMR, the patients were divided into three groups: small infarct size group (infarct volume $< 20 \text{ cm}^3$), $1 \text{ cm}^3 <$ medium infarct size group $< 20 \text{ cm}^3$, and large infarct size group (infarct volume $\geq 20 \text{ cm}^3$). Differences in 25(OH)D and peripheral blood biochemical indexes were analyzed between the three groups. Infarct volume grouping was used as the dependent variable, carotid intima media thickness grouping and vascular stenosis grouping were used as the conjunctive factors, and 25(OH)D grouping as the independent variable for multivariate ordered logistic regression analysis. **Results** The differences of 25(OH)D among the three groups ($14.51 \pm 4.10 \text{ ng/L}$, $12.15 \pm 3.30 \text{ ng/L}$, $9.67 \pm 2.61 \text{ ng/L}$) were statistically significant ($P = 0.000$). Multiple logistic regression analysis showed that after confounding factors were excluded, compared with the normal group, the possibility of increasing infarct volume by one grade in the 25(OH)D deficiency group and the deficiency group was 2.826 ($P = 0.020$) and 1.146 ($P = 0.764$) times of the normal group, respectively. **Conclusion** 25(OH)D deficiency is related to the increase of infarct volume.

Key words: 25-hydroxyvitamin D; Cerebral infarction; Infarct volume

维生素 D 与钙磷代谢关系密切, 近期其与心脑血管疾病、免疫性疾病的关系的研究越来越多。25(OH)D 是维生素 D 的储存形式, 在血中含量稳定、半衰期长, 是临床上用于衡量体内维生素 D 水平的金指标。为研究 25 羟基维生素 D 与脑梗死梗死体积的相关性, 今采用病例对照研究的方法分析如下。

1 对象与方法

1.1 收集 2017 年 1 月 - 2018 年 12 月在包头医学院第二附属医院神经内科住院的急性缺血性卒中患者 174 例, 卒中筛查门诊资料完整健康中老年

人 186 例。本研究获得包头医学院第二附属医院伦理委员会批准, 所有受试者均自愿参加本研究。

1.1.1 脑梗死组入选标准 (1) 发病 72 h 以内的急性缺血性卒中患者; (2) 符合《中国急性缺血

收稿日期: 2019-06-06; 修订日期: 2019-07-30

基金项目: 包头医学院科学研究基金项目扬帆计划 (No. BYJJ-YF 201740)

作者单位: (包头医学院第二附属医院, 内蒙古 包头 014030)

通讯作者: 王增帅, E-mail: wzs1121@163.com

性脑卒中诊治指南 2014》的诊断标准^[1]。

1.1.2 所有研究对象排除标准 (1)合并有心、肝、肾功能不全;(2)伴有严重感染;(3)伴有恶性肿瘤;(4)合并结缔组织病;(5)合并骨质疏松及其他骨代谢异常疾病;(6)近3 m内曾使用维生素D及其他影响骨代谢药物治疗;(7)合并慢性胃肠道炎症;(8)近3 m有大手术史者。

1.2 方法

1.2.1 血清 25(OH)D 水平测定 所有患者于清晨空腹静脉采血 3 ml,采用电化学发光法检测血清 25(OH)D 水平,试剂盒使用德国 Roche Diagnostics GmbH 提供的 25-羟基维生素 D 定量测定试剂盒(Vitamin D total)。

1.2.2 血生化指标测定 所有患者于清晨空腹静脉采血 3 ml 测定血糖、血脂、尿素氮、血肌酐、尿酸等,应用德国奥林巴斯 OLYMPUS-AU2700 全自动生化分析仪测定。

1.2.3 头部核磁梗死体积 头部 MRI 检查采用飞利浦 Achieva 型 1.5T 超导磁共振扫描仪进行头部 MRI 检查,常规轴位 T₁ 加权成像、T₂ 加权成像、弥散加权成像、血管成像,层厚 6 mm,间隔 1 mm,根据弥散加权成像记录新发病灶数目,计算病灶体积。病灶体积按简易多田公式计算:体积(cm³)=长径×宽径×0.7×层数/2,如新发病灶为多发,病灶总体积等于各新发病灶体积之和。根据头部核磁梗死体积分为:小体积组(梗死体积≤1 cm³)、1 cm³<中体积组<20 cm³、大体积组(梗死体积≥20 cm³)。

1.2.4 颈动脉内膜中层厚度(intima-media thickness, IMT) 采用荷兰飞利浦公司 IU22 超声诊断仪,探查双侧颈总动脉起始段、中段及分叉部、颈内动脉颅外段的颈动脉内膜中层厚度。IMT<1.0 mm 为正常组;1.0 mm≤IMT<1.5 mm 为内膜增厚组;IMT≥1.5 mm 为内膜明显增厚组。

1.2.5 血管狭窄 头部核磁血管成像、CT 血管造影、全脑血管造影提示颅内血管或颈部血管有血管狭窄或颈部血管超声血管狭窄≥50%。

1.2.6 入院时或病情加重时美国国立卫生院卒中量表(NIHSS 评分) 由至少 3 y 临床经验的神经科医生对患者病情进行 NIHSS 评分,如入院后病情进行性加重,以 3 d 之内病情最严重时的 NIHSS 评分计算。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 21.0 统计软件分析,所有指标均先进行正态性检验,脑梗死 3 组之间的 25(OH)D 水平及生化指标采用单因素方差分析;不符合正态分布的指标采用 Kruskal-Wallis H 检验,两两比较采用 Bonferroni 校正;计数资料采用 χ^2 检验,两两比较采用 Bonferroni 校正。以梗死灶体积为因变量,采用多元有序 Logistic 回归分析研究 25(OH)D 对梗死灶体积造成的影响, $P<0.05$ 有统计学意义。

2 结果

2.1 一般临床资料 脑梗死组 174 例,对照组 186 例。维生素 D 的体内水平与性别、年龄、季节有关,根据北方的日照时间,一年分为 2 个季节:冬春季和夏秋季,5 月~10 月属于冬春季;1 月~4 月及 11 月、12 月属于冬春季。两组在性别、高血压人数、糖尿病人数、季节、年龄等方面差异无统计学意义。脑梗死组 25(OH)D 平均水平(12.89±4.78) ng/L,低于对照组(14.55±5.15) ng/L,差异有统计学意义($P=0.013$)(见表 1)。

2.2 小体积组、中体积组、大体积组 3 组临床资料 174 例脑梗死患者,排除资料不完整的 11 例。观察 3 组一般临床资料的差异。3 组之间在血管狭窄、NIHSS 评分、头部核磁梗死体积、25(OH)D、白细胞数、中性粒细胞、淋巴细胞数、白蛋白差异有统计学意义(见表 2)。25(OH)D 行 LSD-*t* 检验,小体积组与中体积组($P=0.036$)和大体积组($P=0.000$)之间差异有统计学意义;中体积组和大体积组之间($P=0.056$)差异无统计学意义。

2.3 以梗死灶体积为因变量 表 2 中有统计学意义的白蛋白、白细胞数、中性粒细胞数、淋巴细胞数作为自变量,多元有序 Logistic 回归分析,差异无统计学意义($P>0.05$)。以有统计学意义的血管狭窄分组及 IMT 分组为混杂因素,分析 25(OH)D 分组对梗死灶体积造成的影响。25(OH)D 分为 3 个哑变量:缺乏组≤10 ng/L;10 ng/L<不足组<20 ng/L;正常组≥20 ng/L。内膜厚度分组及血管狭窄分组同前。血管狭窄、IMT、25(OH)D 与患者的梗死体积有关。排除混杂因素后,25(OH)D 的缺乏与患者的梗死体积有关,25(OH)D 缺乏组、不足组与正常组相比,梗死体积增加一个等级的可能性分别是正常组的 2.826($P=0.020$)、1.146($P=0.764$)倍(见表 3)。

表1 脑梗死组和对照组一般临床资料

	脑梗死组(n=174)	对照组(n=186)	t/χ ²	P
男性[n(%)]	109(62.6%)	111(59.7%)	0.333	0.564
高血压[n(%)]	89(51.1%)	79(42.5%)	2.719	0.099
糖尿病[n(%)]	40(23.0%)	30(16.1%)	2.701	0.100
体重指数	25.86 ± 2.00	25.31 ± 1.67	1.382	0.171
冬春季[n(%)]	92(52.9%)	104(55.9%)	0.335	0.563
年龄(岁)	65.93 ± 10.62	63.95 ± 12.40	1.527	0.128
25(OH)D(ng/L)	12.89 ± 4.78	14.55 ± 5.15	-2.49	0.013*

脑梗死组与对照组比较 * P < 0.05

表2 小体积组、中体积组、大体积组3组临床资料

	小体积组(n=82)	中体积组(n=40)	大体积组(n=41)	F/Z/χ ²	P
男性[n(%)]	54(65.9%)	29(72.5%)	25(61.0%)	1.215	0.545
高血压[n(%)]	50(61.0%)	30(75.0%)	29(70.7%)	2.755	0.252
体重指数	26.06 ± 1.15	25.38 ± 2.02	25.42 ± 2.07	1.059	0.352
收缩压(mmHg)	147.01 ± 18.96	150.10 ± 22.52	151.07 ± 24.64	0.592	0.555
舒张压(mmHg)	85.60 ± 11.82	86.08 ± 12.78	86.61 ± 14.40	0.088	0.916
糖尿病[n(%)]	18(22.0%)	11(27.5%)	13(31.7%)	1.443	0.486
冬春季[n(%)]	38(46.3%)	21(52.5%)	17(41.5%)	0.996	0.608
年龄(岁)	66.09 ± 10.94	66.28 ± 11.67	67.98 ± 10.19	0.372	0.690
血管狭窄[n(%)]	20(24.4%)	18(45.0%)	30(73.2%)	26.985	0.000 ^{e,f}
IMT(正常/增厚/ 明显增厚)[n(%)]	26(60.5%)/43 (53.5%)/13(32.5%)	11(25.6%)/20 (25.0%)/9(22.5%)	6(14.0%)/17 (21.3%)/18(45.0%)	12.578	0.014 ^{e,f}
NIHSS评分	2.43(1~3)	4.53(2~6)	13.66(5~16.5)	58.875	0.000 ^{d,e,f}
梗死体积(cm ³)	0.31(0.12~0.39)	4.06(1.41~5.71)	70.08(26.80~75.46)	119.175	0.000 ^{d,e,f}
25(OH)D(ng/L)	14.51 ± 4.10	12.15 ± 3.30	9.67 ± 2.61	9.789	0.000 ^{a,b}
白蛋白(g/L)	41.01 ± 5.33	39.65 ± 3.24	37.52 ± 3.89	7.879	0.001 ^b
血糖(mmol/L)	6.04 ± 1.20	6.23 ± 1.45	6.48 ± 1.59	1.371	0.257
甘油三酯(mmol/L)	1.76(1.00~2.11)	1.77(1.05~1.86)	1.79(1.05~2.01)	0.327	0.849
总胆固醇(mmol/L)	4.62 ± 1.11	4.67 ± 1.14	4.50 ± 1.23	0.308	0.735
高密度脂蛋白胆固醇(mmol/L)	1.08 ± 0.28	1.00 ± 0.24	0.99 ± 0.25	1.673	0.191
低密度脂蛋白胆固醇(mmol/L)	2.69 ± 0.80	2.98 ± 0.87	2.86 ± 0.96	1.298	0.276
载脂蛋白A(mmol/L)	1.18 ± 0.26	1.11 ± 0.24	1.07 ± 0.26	2.363	0.098
载脂蛋白B(mmol/L)	0.94 ± 0.26	0.95 ± 0.26	0.91 ± 0.28	0.246	0.783
尿素氮(mmol/L)	5.73 ± 1.88	5.96 ± 1.70	6.09 ± 1.80	0.542	0.583
血肌酐(μmol/L)	72.03 ± 15.63	73.22 ± 15.91	84.7(65.25~94.0)	3.086	0.214
尿酸(μmol/L)	312.55 ± 59.79	332.86 ± 79.94	349.18 ± 93.70	3.201	0.202
血清钾(mmol/L)	4.04 ± 0.41	4.00 ± 0.38	3.87 ± 0.46	2.074	0.129
血清钠(mmol/L)	141.92 ± 2.18	141.53 ± 2.47	141.63 ± 3.23	0.354	0.703
血清钙(mmol/L)	2.30 ± 0.14	2.25 ± 0.11	2.26 ± 0.18	1.635	0.198
血清镁(mmol/L)	0.86 ± 0.09	0.86 ± 0.07	0.846 ± 0.08	0.639	0.529
白细胞(×10 ⁹ /L)	7.26(4.39~7.44)	7.28 ± 2.31	8.30(4.39~7.44)	6.555	0.038 ^b
血红蛋白(g/L)	152.06 ± 15.42	148.28 ± 16.71	142.86 ± 18.81	2.350	0.099
血小板数(×10 ⁹ /L)	227(176~272)	215 ± 55.49	219.75 ± 62.52	0.871	0.665
中性粒细胞数(×10 ⁹ /L)	4.64(3.44~5.79)	4.91(3.66~5.86)	6.00(4.39~7.44)	8.859	0.012 ^b
淋巴细胞数(×10 ⁹ /L)	1.95 ± 0.85	1.65 ± 0.67	1.54 ± 0.62	4.065	0.019 ^b

注:小体积组与中体积组比较 aP < 0.05;小体积组与大体积组比较 bP < 0.05;中体积组与大体积组比较 cP < 0.05;小体积组与中体积组比较 dP < 0.0167;小体积组与大体积组比较 eP < 0.0167;中体积组与大体积组比较 fP < 0.0167

表3 25(OH)D与脑梗死体积的多元有序 Logistic 回归分析

	B	P	OR	校正 B	校正 P	校正 OR	校正 95% CI
阈值							
小体积				1.226	0.007		0.331 ~ 2.121
中体积				2.611	0.000		1.641 ~ 3.580
血管狭窄分组							
有狭窄组	2.080	0.000	8.004	2.132	0.000	8.432	1.279 ~ 2.985
无狭窄组	-	-	-	-	-	-	-
IMT 分组							
明显增厚组	1.330	0.002	3.781	1.003	0.029	2.726	0.105 ~ 1.901
增厚组	0.320	0.390	1.377	0.384	0.329	1.468	-0.386 ~ 1.154
正常组	-	-	-	-	-	-	-
25(OH)D 分组							
缺乏组	1.261	0.003	3.529	1.039	0.020	2.826	0.160 ~ 1.918
不足组	0.512	0.229	1.669	0.136	0.764	1.146	-0.750 ~ 1.022
正常组	-	-	-	-	-	-	-

注: $P < 0.05$ 有统计学意义

3 讨论

人体内的维生素 D 主要在皮肤合成,少量从食物中摄取。维生素 D 首先在肝脏 25-羟化酶的作用下生成 25(OH)D,25(OH)D 然后在肾脏的 25 羟维生素 D-1 α 羟化酶的作用下转变为 1,25(OH) $_2$ D $_3$ 。虽然体内发挥重要生理作用的是有活性的 1,25(OH) $_2$ D $_3$,但其在体内的半衰期为 4 ~ 6 h,而 25(OH)D 体内血清水平是 1,25(OH) $_2$ D $_3$ 的 1000 倍,半衰期达 2 w,25(OH)D 是维生素 D 在血液循环中的主要存在形式,因此可作为身体维生素 D 营养状况的指标,通常所说的维生素 D 的营养状况是指血清 25(OH)D 水平^[2]。国内外有文献认为实际人群中血清 25(OH)D 水平达 20 ng/L 对健康可能已足够^[3]。本研究采用电化学发光法测定血中 25(OH)D,研究对象平均年龄(63.95 \pm 12.40)岁,25(OH)D 平均水平(14.55 \pm 5.15) ng/L,推测包头市中老年人维生素 D 不足及缺乏比例较高。脑梗死患者的最终梗死体积是影响其生存质量的重要因素,本研究通过观察维生素 D 与脑梗死体积的关系,发现 25(OH)D 的缺乏与患者的梗死体积有关,排除混杂因素后 25(OH)D 缺乏组、不足组与正常组相比,梗死体积增加一个等级的可能性分别是正常组的 2.826 ($P = 0.020$)、1.146($P = 0.764$)倍。

维生素 D 通过多种途径对神经细胞发挥保护作用。维生素 D 可通过释放神经营养因子以及通过免疫调节减弱炎症反应来保护神经^[4],1,25(OH) $_2$ D $_3$ 能够抑制一氧化氮合酶的合成,使一氧化氮生成减少,从而对神经细胞产生保护作用^[5]。维生素 D 缺乏与缺血性卒中 1 个月时的认知损伤独立相关(RR 2.124,95% CI 1.307 ~ 3.449, $P = 0.002$)^[6]。Akin F 等^[7]提出 25(OH)D 与梗死体积呈负相关($P < 0.001$)。一项对急性缺血性卒中患者的 6 m 随访研究中,25(OH)D 的水平与梗死体积呈负相关,25(OH)D 水平降低,卒中复发率增高^[8,9]。没有高血压的急性缺血性卒中患者,血清低 25(OH)D 水平被看作是一个独立的预后因素^[10]。较低的 25(OH)D 水平可能与心血管疾病致死性事件风险增加有关^[11]。

本研究 25(OH)D 小体积组与中体积组($P = 0.036$)和大体积组($P = 0.000$)之间差异有统计学意义,与文献报道相符。

脑梗死大体积组白细胞数、中性粒细胞数高于中小体积组,考虑与梗死后白细胞应激性升高及炎症反应有关。大体积组 25(OH)D、白蛋白、血清钾低于小体积组,差异均有统计学意义。较低的血清白蛋白水平与缺血性卒中的梗死灶体积呈正相关(r

$= 0.39, P < 0.05$)^[12]。本研究與文獻報道一致。

我們知道,血管狹窄是梗死體積的增大的危險因素。動脈內膜中層厚度增加是梗死體積增大的危險因素。頸動脈粥樣硬化斑塊是導致缺血性腦卒中的主要危險因素之一^[13]。頸動脈內膜中層厚度變化可作為動脈粥樣硬化的標志^[13]。頸總動脈內膜每增加0.15 mm,腦梗死增加1.82倍^[13]。本研究血管狹窄與患者的梗死體積有關,血管狹窄組與正常組相比,梗死體積增加一個等級的可能性是正常組的8.432($P = 0.000$)倍。內膜厚度與患者的梗死體積有關,斑塊組、增厚組與正常組相比,梗死體積增加一個等級的可能性分別正常組的2.726($P = 0.029$)、1.468($P = 0.329$)倍。

本研究未得出血糖、血脂與梗死體積的關係。考慮是由于高血糖、高血脂是腦梗死的危險因素,為人們熟知,中老年人及早控制了血糖、血脂,而25(OH)D的升高是腦梗死的保護因素,未得到中老年人的認識,中老年人還未進行干預性治療,從而使25(OH)D與梗死體積的關係显现。本研究不足之處,樣本量仍偏小,使得到的數據可能產生一些偏差。

通過以上研究,發現25(OH)D的缺乏與患者梗死體積的增大有關,梗死體積大的腦梗死患者預後較差。適當補充維生素D是否能減小梗死體積,有待於我們進一步研究。

[參考文獻]

- [1] 中華醫學會神經病學分會, 中華醫學會神經病學分會腦血管病學組. 中國急性缺血性腦卒中診治指南2014[J]. 中華神經科雜誌, 2015, 48(4): 246-257.
- [2] 陸萌, 李青, 翁盼, 等. 中國人群與年齡相關的重要激素自然變化趨勢研究[J]. 中華內分泌代謝雜誌, 2018, 34(7): 555-562.
- [3] Ross A, Manson AC, JoAnn E, 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: 53-58.
- [4] Cui X, Gooch H, Petty A, et al. Vitamin D and the brain: Genomic and non-genomic actions [J]. Mol Cell Endocrinol, 2017, 453(5): 131-143.
- [5] Rimmelzwa AN, Lisanne M, van Schoot, et al. Systematic review of the relationship between vitamin D and Parkinson's disease [J]. J Parkinsons Dis, 2016, 6(1): 29-37.
- [6] Chen HJ, Liu YT, Huang GQ, et al. Association between vitamin D status and cognitive impairment in acute ischemic stroke patients: a prospective cohort study [J]. Clin Interv Aging, 2018, 13: 2503-2509.
- [7] Akin F, Ayca B, Kose N, et al. Serum vitamin D levels are independently associated with severity of coronary artery disease [J]. Journal of Investigative Medicine, 2012, 60(6): 869-873.
- [8] Huang H, Zheng T, Wang S, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D predicts early recurrent stroke in ischemic stroke patients [J]. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2016, 26(10): 914-948.
- [9] Ji W, Zhou H, Wang S, et al. Low serum Levels of 25-Hydroxy vitamin D are associated with stroke recurrence and poor functional outcomes in patients with ischemic stroke [J]. J Nutr Health Aging, 2017, 21(8): 892-896.
- [10] Bingjun Zhang, Yuge Wang, YiZ hong, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D deficiency predicts poor outcome among acute ischemic stroke patients without hypertension [J]. Neurochemistry International, 2018, 32(5): 1016.
- [11] Jaydip RC, Rukmini MK, Suvarna A, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D deficiency in ischemic stroke and subtypes in Indian patients [J]. J Stroke, 2014, 16: 44-50.
- [12] Joanna Bielewicz, Jacek Kurzepa, Elzbieta Czekajaska-Chehab, et al. Worse neurological state during acute ischemic stroke is associated with a decrease in serum albumin levels [J]. J Mol Neurosci, 2016, 58(12): 493-496.
- [13] Chistiakov D, Orekhov AN, Bobryshev YV. Endothelial barrier and its abnormalities in cardiovascular disease [J]. Front Physiol, 2015, 6: 365.