

## 维生素D与急性大动脉粥样硬化型脑梗死的关系

肖雅娟 冯利东 吴跃华 吴捷

**【摘要】目的** 探讨血清维生素D与急性大动脉粥样硬化型脑梗死的关系及其对病情严重程度、近期神经功能改善程度的影响。**方法** 选择2014年6月~2016年5月就诊包头市第四医院神经内科发病在24 h内的大动脉粥样硬化型脑梗死患者100例为试验组,所有患者入院当天、治疗第14天采用美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分;选择同期门诊健康体检者60人为对照组,比较两组患者血清维生素D水平;根据入院时NIHSS评分将试验组患者分为重度、中度和轻度神经功能缺损组,根据血清维生素D水平将试验组患者再次分为维生素D充足组、不足组和缺乏组;进一步分析入院时血清维生素D水平与病情严重程度及近期神经功能改善程度的关系。**结果** (1)试验组血清维生素D水平明显低于对照组 $[(13.97 \pm 1.32) \mu\text{g/L}]$ 比 $[(21.62 \pm 0.89) \mu\text{g/L}]$ ,差异有统计学意义( $P=0.018$ );(2)重度神经功能缺损组维生素D水平明显低于中度组 $[(9.21 \pm 0.73) \mu\text{g/L}]$ 比 $[(12.24 \pm 1.02) \mu\text{g/L}]$ 和轻度组 $[(15.01 \pm 0.98) \mu\text{g/L}]$ ,差异均有统计学意义( $P < 0.01$ );相关性分析显示血清维生素D与NIHSS评分呈负相关( $r=-1.892, P=0.046$ );(3)治疗14 d维生素D充足组神经功能改善程度( $\Delta$ NIHSS)明显高于维生素D不足组和维生素D缺乏组( $F=5.47, P=0.01$ )。**结论** 维生素D水平在大动脉粥样硬化型脑梗死中明显降低,病情越重,水平越低,并且与近期神经功能改善程度密切相关。

**【关键词】** 维生素D; 大动脉粥样硬化型脑梗死; 神经功能

doi: 10.3969/j.issn.1009-6574.2017.02.004

### Relationship between serum Vitamin D and acute ischemic stroke caused by large artery atherosclerosis

XIAO Ya-juan, FENG Li-dong, WU Yue-hua, et al. Department of Neurology, the Fourth Hospital of Baotou, Baotou 014030, China

**【Abstract】Objective** To investigate the relationship between serum vitamin D level and acute ischemic stroke caused by large artery atherosclerosis (LAA) and the effects of serum vitamin D on its severity and recent neurological function improvement. **Methods** Totals of 100 acute ischemic stroke patients with LAA within 24 h hospitalized in Department of Neurology, the Fourth Hospital of Baotou were included in test group. NIHSS scores were evaluated before and after 14 days of treatment. 60 healthy controls were enrolled in control group. The serum levels of vitamin D in two groups were measured and compared. Patients were divided into 3 groups according to NIHSS scores: the mild group, moderate group and severe group. And the differences of the serum vitamin D in observation group and control group were compared. According to the level of serum vitamin D, patients were further divided into 3 groups again: the sufficient group, insufficient group and deficiency group. The relationships between serum vitamin D and severity and recent neurological function improvement in patients with LAA were evaluated. **Results** The level of serum vitamin D in test group was significantly lower than that in control group  $[(13.97 \pm 1.32) \mu\text{g/L}]$  vs  $[(21.62 \pm 0.89) \mu\text{g/L}]; P=0.018$ . The level of serum vitamin D in the severe group was significantly lower than that in moderate group and mild group  $[(9.21 \pm 0.73) \mu\text{g/L}]$  vs  $[(12.24 \pm 1.02) \mu\text{g/L}, (15.01 \pm 0.98) \mu\text{g/L}]; P < 0.01$ . Serum vitamin D level was negatively correlated with NIHSS score ( $r=-1.892, P=0.046$ ). After 14 days of treatment,  $\Delta$ NIHSS in sufficient group was significantly higher than that in insufficient group and deficiency group  $[(3.93 \pm 1.21) \mu\text{g/L}]$  vs  $[(2.96 \pm 1.83) \mu\text{g/L}, (2.05 \pm 2.06) \mu\text{g/L}]; F=5.47, P=0.01$ . **Conclusions** The level of the serum vitamin D is significantly lower in acute ischemic stroke patients caused by LAA and is closely related to the recent neurological function improvement.

**【Key words】** Vitamin D; Ischemic stroke caused by large artery atherosclerosis; Neurological function

基金项目: 内蒙古包头市科技局基金课题(2014s2003-2-5)

作者单位: 014030 内蒙古自治区包头市第四医院神经内科(肖雅娟、吴跃华、吴捷); 内蒙古自治区包头市包钢三医院神经内科(冯利东)

急性脑梗死是由于局部脑组织缺血、缺氧性坏死导致神经功能缺损的临床综合征,脑血栓形成是脑梗死常见的类型,临床上主要指大动脉粥样硬化型脑梗死,其常见的危险因素有高血压、高血脂、糖尿病等<sup>[1]</sup>,而动脉粥样硬化是其根本病因。最近一些研究发现低维生素D血症也是导致临床心脑血管疾病增加的危险因素<sup>[2]</sup>。维生素D的基本作用为调节人体的钙磷代谢,但除此之外,维生素D还参与人体许多的病理生理过程,包括免疫反应、炎症反应、血糖代谢、血脂代谢等,所以推测低维生素D血症可能参与动脉粥样硬化的形成,导致脑梗死的发生、发展,影响预后<sup>[3]</sup>。本研究进一步探讨维生素D与急性大动脉粥样硬化型脑梗死和病情严重程度关系及其近期神经功能改善程度的影响。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2014年6月~2016年5月就诊于包头市第四医院神经内科发病在24 h内的急性大动脉粥样硬化型脑梗死患者100例为试验组,均符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2010》的诊断标准<sup>[4]</sup>,所有入选病例均行头颅MRI证实,并且参考TOAST病因分型<sup>[5]</sup>,其中男63例,女37例;年龄45~88岁,平均(68.12±10.02)岁;同时选择门诊健康体检者60人为对照组,其中男39人,女21人,年龄46~86岁,平均(66.89±9.46)岁,两组间年龄、性别、居住地等一般资料差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。排除标准:心源性栓塞所致的脑梗死、严重心、肝、肾功能异常、自身免疫性疾病、恶性肿瘤、急慢性感染性疾病、短期服用过维生素D及相关制品者,本研究经本院伦理委员会批准,患者签署知情同意书。

### 1.2 方法

1.2.1 血清维生素D的测定 所有试验组病例均于入院后次日清晨空腹抽静脉血3 ml,使用3L52 ARCHITECT 25-羟维生素D试剂盒,由上海雅培贸易有限公司提供,试剂执行标准:YZB/GER, 6573-2014,采用化学发光微粒子免疫监测法测定,对照组于体检当天抽取空腹静脉血化验。

1.2.2 分组方法 所有试验组患者入院后均采用美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)进行评分,根据评分结果结合文献<sup>[6]</sup>进行分组:其中轻度神经功能缺损组(NIHSS<4分)26例,中度神经功能缺损组(NIHSS 4~15分)62例,重度神经功能缺损组(NIHSS>15分)12例。目前国际上对维生素D状态的评价普遍认同以下定义:维生素D缺乏泛指血清中25-羟维生素D水平<20 μg/L<sup>[7-8]</sup>,20~29 μg/L为相对不足,≥30 μg/L为水平充足<sup>[9]</sup>,根据入院时维

生素D水平再次进行分组:维生素D充足组11例,维生素D不足组26例,维生素D缺乏组63例。

1.2.3 近期神经功能改善程度的评估 试验组所有患者入院后均按照指南行常规治疗,给予抗聚、他汀类药物及改善微循环、脑保护等治疗,入院当天及治疗14 d分别行NIHSS评分,根据NIHSS评分减少的差值(ΔNIHSS)评估近期神经功能改善程度。

1.3 统计学方法 采用SPSS 19.0统计软件包处理数据,计量资料以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,两组间比较采用独立样本 $t$ 检验,多组间比较采用单因素方差分析;计数资料以率表示;两个指标的相关性采用Pearson相关性分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 两组血清维生素D水平的比较 试验组血清维生素D水平[(13.97±1.32) μg/L]低于对照组[(21.62±0.89) μg/L],差异有统计学意义( $t=3.82$ ,  $P=0.018$ )。

2.2 不同神经功能缺损程度的患者血清维生素D水平的比较 见表1。轻、中、重度组血清维生素D水平有明显差异,神经功能缺损程度越重,血清维生素D的水平越低。

表1 不同神经功能缺损程度患者血清维生素D水平的比较(μg/L,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	血清维生素D水平
重度组	12	9.21±0.73 <sup>*#</sup>
中度组	62	12.24±1.02 <sup>*</sup>
轻度组	26	15.01±0.98

注:  $F=4.85$ ,  $P=0.009$ ;与轻度组比较<sup>\*</sup> $P<0.01$ ,与中度组比较<sup>#</sup> $P<0.01$

2.3 相关性分析 经Pearson相关性分析显示患者血清维生素D水平与NIHSS评分呈负相关( $r=-1.892$ ,  $P=0.046$ )。

2.4 不同血清维生素D水平组患者一般资料的比较 见表2。3组间一般资料比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。

2.5 不同血清维生素D水平患者近期神经功能改善程度的比较 见表3。3组患者在治疗前和治疗14 d时NIHSS评分比较差异均有统计学意义,维生素D充足组神经功能改善程度更明显。

## 3 讨论

维生素D是一种脂溶性维生素,在日光照射下95%由皮肤产生,称为内源性维生素D,5%来自于食物的摄取,称为外源性维生素D<sup>[10]</sup>。维生素D作为传统的调节钙磷代谢药物,有促进生长和骨骼钙化作用,维生素D在体内的主要的储存形式为25-羟维生素D,近年有研究表明体内25-羟维生素D水

表2 不同血清维生素D水平患者一般资料的比较

项目	充足组(n=11)	不足组(n=26)	缺乏组(n=63)	F/ $\chi^2$ 值	P值
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$ )	69.26 ± 10.12	65.38 ± 11.32	67.42 ± 9.32	0.680	0.510
吸烟史(例)	5	10	24	0.217	0.897
性别(男)	7	16	39	0.015	0.992
饮酒史(例)	5	12	29	0.002	0.999
高血压病(例)	6	13	30	0.194	0.908
糖尿病(例)	4	9	23	0.029	0.985
冠心病(例)	3	8	19	0.047	0.977
基线收缩压(mmHg, $\bar{x} \pm s$ )	156 ± 21	160 ± 19	159 ± 24	0.120	0.880
基线舒张压(mmHg, $\bar{x} \pm s$ )	87 ± 13	80 ± 16	82 ± 15	0.840	0.430

注: 1 mmHg=0.133 kPa

表3 不同血清维生素D水平患者治疗前后NIHSS评分的比较(分,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	治疗前	治疗14 d	$\Delta$ NIHSS
维生素D充足组	11	6.21 ± 2.86 <sup>*#</sup>	2.28 ± 2.02 <sup>*#</sup>	3.93 ± 1.21 <sup>*#</sup>
维生素D不足组	26	9.87 ± 3.65 <sup>*</sup>	6.91 ± 3.58 <sup>*</sup>	2.96 ± 1.83 <sup>*</sup>
维生素D缺乏组	63	13.92 ± 4.02	11.87 ± 3.31	2.05 ± 2.06
F值		24.10	51.35	5.47
P值		<0.01	<0.01	0.01

平降低可能也是导致卒中发病的一种潜在的危险因素<sup>[11]</sup>。

本研究显示急性大动脉粥样硬化型脑梗死患者血清维生素D水平明显低于健康对照组, 差异有统计学意义( $P=0.018$ ), 进一步说明血清维生素D水平降低更容易罹患脑梗死, 与以往研究相符; 分析其机制可能是低25-羟维生素D水平导致血管平滑肌细胞增生、血管内皮细胞功能异常, 动脉内皮受损, 巨噬细胞源性的泡沫细胞增多, 加速动脉粥样硬化的形成<sup>[12]</sup>; 而动脉粥样硬化是大动脉粥样硬化型脑梗死的根本原因。有研究<sup>[13]</sup>对低维生素D血症的动脉粥样硬化者给予维生素D<sub>3</sub>治疗, 3个月后发现患者血清金属蛋白酶组织抑制因子、基质金属蛋白酶-9和C-反应蛋白水平均明显下降; Sugden等<sup>[14]</sup>研究表明服用维生素D组比对照组有效降低收缩压14 mmHg; Judd等<sup>[15]</sup>在对维生素D与血压关系的研究中发现血维生素D < 20 nmol/L人群的收缩压高于血维生素D > 32 nmol/L人群收缩压的20%; Chiu等<sup>[16]</sup>观察了126例糖耐量异常的患者, 发现25-羟维生素D的水平和胰岛素敏感性呈正相关。由此可见低25-羟维生素D可以通过炎症反应、影响血压、血糖间接导致动脉粥样硬化形成, 进而导致急性大动脉粥样硬化型脑梗死的发生。

李旗<sup>[17]</sup>研究显示脑梗死患者血清25-羟维生素D水平越低, 病情越重, 预后越差; 胡明珠等<sup>[18]</sup>研究

显示血清25-(OH)D<sub>3</sub>水平与老年急性缺血性脑卒中患者病情严重程度及近期神经功能恢复程度密切相关。NIHSS评分量表能全面的评价脑卒中患者的意识状态、肢体运动、感觉功能及高级皮层功能的活动<sup>[19]</sup>; 能准确地反映脑梗死患者神经功能缺损程度和判定预后。本研究采用NIHSS评分量表对试验组患者进行分组, 比较分析维生素D水平与大动脉粥样硬化型脑梗死病情严重程度及近期神经功能改善程度的关系, 结果显示重度神经功能缺损组维生素D水平明显低于中度组和轻度组, 差异均有统计学意义( $P < 0.01$ ), 相关性分析显示血清维生素D水平与NIHSS评分呈负相关( $r = -1.892$ ,  $P = 0.046$ ), 说明随着神经功能缺损程度加重, 维生素D水平逐渐降低, 另外本研究对试验组患者根据入院时血清维生素D水平进一步分组, 根据治疗前、治疗14 d NIHSS评分的差值, 评价神经功能改善的程度, 显示维生素D充足组治疗14 d时神经功能改善程度( $\Delta$  NIHSS)明显高于维生素D不足组和维生素D缺乏组, 各组间比较差异有统计学意义( $P = 0.01$ ); 说明维生素D充足组近期神经功能改善程度明显, 与李旗、胡明珠等的研究一致, 进一步说明维生素D的水平可以作为反映急性大动脉粥样硬化型脑梗死病情严重程度、近期神经功能改善程度的参考指标。分析原因可能是维生素D可以通过以下途径诱导神经保护机制: 提高包括 $\gamma$ -谷氨酰转氨酶等在内的内源性的抗氧化

通路,以及降低一氧化氮合酶诱导的神经毒性作用<sup>[20]</sup>。维生素D缺乏可以使缺血脑组织中T细胞亚群的失衡<sup>[21]</sup>,使类胰岛素样生长因子(IGF-1)的表达减弱、增加缺血性神经细胞类IGF的丢失<sup>[22]</sup>,从而产生神经毒性作用、影响糖脂代谢及血管舒张功能,增加脑梗死患者的病死率,影响预后。

总之,维生素D与大动脉粥样硬化型脑梗死及其病情严重程度和近期神经功能改善程度密切相关,可能是大动脉粥样硬化型脑梗死的一项危险因素,本研究结果显示监测血清维生素D的水平,对于了解急性大动脉粥样硬化型脑梗死病情的严重程度和近期神经功能改善程度,有一定的实用价值,可以作为评价其病情严重程度和近期神经功能改善程度的一项指标。不足之处在于样本数量少,进一步扩大样本数量,探讨维生素D和其他类型脑梗死的关系,还应该对患者进行长期神经功能改善程度的随访,进一步探讨维生素D水平和急性大动脉粥样硬化型脑梗死长期预后的相关性,更好地为临床指导脑梗死的一级预防、判断病情、评估预后提供依据。

#### 参 考 文 献

- [1] 夏红英,李建红.老年糖尿病无症状脑梗死66例临床分析[J].宁夏医学杂志,2012,34(9):909-910.
- [2] Gunta SS, Thadhani RI, Mak RH. The effect of vitamin D status on risk factors for cardiovascular disease[J]. Nat Rev Nephrol, 2013, 9(6):337-347.
- [3] Boucher BJ. The problems of vitamin d insufficiency in older people[J]. Aging Dis, 2012, 3(4):313-329.
- [4] 中华医学会神经病学分会脑血管病学组急性缺血性脑卒中诊治指南撰写组.中国急性缺血性脑卒中诊治指南2010 [J].中华神经科杂志,2010,43(2):146-153.
- [5] Di Carlo A, Lamassa M, Baldereschi M, et al. Sex differences in the clinical presentation, resource use, and 3-month outcome of acute stroke in Europe: data from a multicenter multinational hospital-based registry[J].Stroke, 2003, 34(5):1114-1119.
- [6] 龙璐,王钟明,陈贞,等.急性缺血性脑卒中患者血浆Lp-PLA2水平与颈动脉硬化斑块稳定性及神经功能缺损程度的关系[J].检验医学,2013,28(10):885-889.
- [7] Holick MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health[J]. Mayo Clin Proc, 2006, 81(3):353-373.
- [8] Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, et al. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes[J]. Am J Clin Nutr, 2006, 84(1):18-28.
- [9] Holick MF. Vitamin D deficiency[J]. N Engl J Med, 2007, 357(3):266-281.
- [10] 郭春晖.缺血性脑卒中的危险因素[J].神经疾病与精神卫生,2012,12(1):92-94.
- [11] De Silva DA, Talabucon LP, Ng EY, et al. Vitamin D deficiency and its relation to underlying stroke etiology in ethnic Asian ischemic stroke patients[J]. Int J Stroke, 2013, 8(5):E18.
- [12] de Boer IH, Kestenbaum B, Shoben AB, et al. 25-hydroxyvitamin D levels inversely associate with risk for developing coronary artery calcification[J]. J Am Soc Nephrol, 2009, 20(8):1805-1812.
- [13] Timma PM, Mannan N, Hitman GA, et al. Circulating MMP9, vitamin D and variation in the TIMP-1 response with VDR genotype: mechanisms for inflammatory damage in chronic disorders[J]. QJM, 2002, 95(12):787-796.
- [14] Sugden JA, Davies JI, Witham MD, et al. Vitamin D improves endothelial function in patients with type 2 diabetes mellitus and low vitamin D levels[J]. Diabet Med, 2008, 25(3):320-325.
- [15] Judd SE, Nanes MS, Ziegler TR, et al. Optimal vitamin D status attenuates the age-associated increase in systolic blood pressure in white Americans: results from the third National Health and Nutrition Examination Survey[J]. Am J Clin Nutr, 2008, 87(1):136-141.
- [16] Chiu KC, Chu A, Go VL, et al. Hypovitamin D is associated with insulin resistance and beta cell dysfunction[J]. Am J Clin Nutr, 2004, 79(5):820-825.
- [17] 李旗.血清25羟维生素D3与老年脑梗死患者病情严重程度及短期预后的相关性研究[J].陕西医学杂志,2015,44(9):1167-1168.
- [18] 胡明珠,黄天清,向明湘.血清维生素D检测对老年急性缺血性脑卒中患者近期神经功能恢复的评估价值[J].海南医学,2015,26(24):3615-3618.
- [19] Kellert L, Sykora M, Gumbinger C, et al. Blood pressure variability after intravenous thrombolysis in acute stroke does not predict intracerebral hemorrhage but poor outcome[J]. Cerebrovasc Dis, 2012, 33(2):135-140.
- [20] Poole KE, Loveridge N, Barker PJ, et al. Reduced vitamin D in acute stroke[J]. Stroke, 2006, 37(1):243-245.
- [21] Kim DS, Jeong SK, Kim HR, et al. Metformin regulates palmitate-induced apoptosis and ER stress response in Hep G2 liver cells[J]. Immunopharmacol Immunotoxicol, 2010, 32(2):251-257.
- [22] 许峰峰,刘信龙,徐正平,等.不同剂量1,25二羟基维生素D3预处理对大鼠局灶性脑缺血再灌注损伤的保护作用及机制探讨[J].临床和实验医学杂志,2015,14(4):274-277.

(收稿日期:2016-11-17)