

doi:10.3969/j.issn.1003-6350.2015.24.1306

·论著·

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

胡明珠¹, 黄天清², 向明湘¹

(1. 吉首市人民医院内科, 湖南 吉首 416000;

2. 湘西自治州人民医院神经内科, 湖南 湘西 416000)

【摘要】目的 探讨血清维生素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。**方法** 选取2013年3月至2015年1月在我院接受住院治疗的132例急性缺血性脑卒中患者为研究对象(病例组),按照美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分将患者病情分为轻型组($n=56$ 例)、中型组($n=44$ 例)及重型组($n=32$ 例),选取同期60例年龄、性别相匹配的健康体检者为对照组,测定患者入院时的血清25-羟维生素D₃[25-(OH)D₃];治疗3个月后采用改良Rankin量表(mRS)对患者预后进行评估,将患者分为神经功能恢复良好组及恢复不良组,以患者血清25-(OH)D₃是否充足、不足、缺乏及严重缺乏分为四组:25-(OH)D₃>30 μg/L组($n=16$ 例)、25-(OH)D₃20~30 μg/L组($n=20$ 例)、25-(OH)D₃10~20 μg/L组($n=67$ 例)、25-(OH)D₃<10 μg/L组($n=29$ 例);比较各组的血清25-(OH)D₃水平和入院时NIHSS评分的差异。**结果** 病例组患者入院时的血清25-(OH)D₃明显低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),其水平从轻型组到重型组逐渐降低;与神经功能恢复良好组比较,恢复不良组患者血清25-(OH)D₃偏低,差异有统计学意义($P<0.05$);在血清25-(OH)D₃严重缺乏患者中,入院NIHSS评分≥7分、神经功能恢复不良的比例高于25-(OH)D₃缺乏组、不足及充足组,差异均有统计学意义($P<0.05$);二分类Logistic回归分析显示,低血清25-(OH)D₃水平是急性缺血性脑卒中患者近期神经功能恢复不良的独立危险因素。**结论** 血清25-(OH)D₃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,检测老年血25-(OH)D₃水平对评估患者病情及预后具有一定的临床意义。

【关键词】 脑卒中;25-羟维生素D₃;维生素D缺乏;危险因素;预后**【中图分类号】** R743.3 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003—6350(2015)24—3615—04

Value of serum vitamin D detection for evaluating recent neurological function recovery in elderly patients with acute ischemic cerebral stroke. HU Ming-zhu¹, HUANG Tian-qing², XIANG Ming-xiang¹. 1. Department of Internal Medicine, Jishou People's Hospital, Jishou 416000, Hunan, CHINA; 2. Department of Neurology, People's Hospital of Xiangxi Autonomous Prefecture, Xiangxi 416000, Hunan, CHINA

【Abstract】 Objective To explore the value of serum vitamin D detection for evaluating recent neurological function recovery in elderly patients with acute ischemic cerebral stroke. **Methods** A total of 132 patients of acute ischemic stroke in our hospital from March 2013 to January 2015 were selected as the research subjects (the case group). According to the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) scores, the patients were divided into mild group ($n=56$), medium group ($n=44$) and severe group ($n=32$). Sixty healthy people with matched age, gender were selected as the control group at the same time. Serum 25-hydroxy vitamin D₃ [25-(OH)D₃] of the patients were determined on admission. Three months after treatment, the modified Rankin Scale (mRS) was applied to evaluate the prognosis of patients, according to which the patients were divided into well recovery group and poor recovery group. The patients were divided into four groups according to serum 25-(OH)D₃ levels: 25-(OH)D₃>30 μg/L group ($n=16$), 20~30 μg/L group ($n=20$), 10~20 μg/L group ($n=67$), 25-(OH)D₃<10 μg/L group ($n=29$). The serum 25-(OH)D₃ levels and NIHSS score on admission were compared between groups. **Results** The serum 25-(OH)D₃ levels on admission in the case group were significantly lower than those in the control group ($P<0.05$), with the levels gradually reduced from mild group to medium group, and severe group. Compared with well recovery group, serum 25-(OH)D₃ levels were significantly lower in poor recovery group ($P<0.05$). In 25-(OH)D₃<10 μg/L group, the ratio for NIHSS score≥ 7 and the ratio for poor neurological function recovery were higher than those in 10~20 μg/L group, 20~30 μg/L group, and 25-(OH)D₃>30 μg/L group, $P<0.05$. Logistic regression analysis showed that low serum 25-(OH)D₃ level was the independent

risk factor for poor neurological function recovery in patients with acute ischemic stroke. **Conclusion** Serum 25-(OH)D₃ level is closely related to the degree of disease severity and recent neurological function recovery in elderly patients with acute ischemic cerebral stroke. Detection of serum 25-(OH)D₃ levels has certain clinical significance for evaluating patient's disease condition and prognosis.

[Key words] Cerebral stroke; 25-hydroxy vitamin D₃; Vitamin D deficiency; Risk factor; Prognosis

随着我国人口老龄化趋势的加快,越来越多的老龄人群存在不同程度的维生素D不足或者缺乏状态。孟萍等^[1]报道了年龄≥60岁的住院老年患者中高达93.27%的老年患者存在维生素D不足或缺乏。王睿等^[2]则报道了在社区人群中年龄≥45岁的人群中维生素D充足者仅有17.4%。魏雅楠等^[3]则报道了333例年龄≥60岁的老年人的血清25-羟维生素D₃ [25-(OH)D₃]平均水平略低于正常20 μg/L;维生素D不足或者缺乏不仅对骨骼外营养有作用,还与糖尿病、免疫系统功能障碍的发病以及恶性肿瘤密切相关。近些年的研究显示维生素D缺乏或不足还参与了心血管疾病的发病及转归^[4-5],但对于其在脑血管疾病患者中发病的作用报道较少。本研究旨在探讨血清25-(OH)D₃缺乏或不足与老年脑梗死患者病情严重程度及近期预后的关系,为老年脑梗死患者的临床危险分层及预后评估提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取我院2013年3月至2015年1月收治的老年急性缺血性脑卒中患者132例(病例组),其中男性78例,女性54例;年龄60~85岁,平均(66.1±6.0)岁;所有患者均为首次发病,且发病均为24 h以内。按照TOAST分型标准均为非心源性(动脉粥样硬化血栓性、腔隙性、隐源性和不明原因)缺血性脑卒中患者;所有患者均经过头颅CT或MRI证实,诊断标准参照中华医学会神经病学分会《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2010》^[6]执行。排除标准:合并严重的肝肾功能不全、自身免疫性疾病;脑出血及颅脑损伤、脑肿瘤;血液病;近期感染或甲状腺疾病。选取同期60例老年健康体检者为对照组,其中男性36例,女性24例;年龄60~78岁,平均(65.6±5.5)岁。两组研究对象的年龄、性别比较差异均无统计学意义($P<0.05$),具有可比性。

1.2 治疗方法 患者入院后按照《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2010》治疗方针接受治疗,给予改善微循环(血塞通等)及脑保护治疗(依达拉奉等)、抗血小板聚集治疗(拜阿司匹林或氯吡格雷)治疗,纳入的患者均治疗两周。

1.3 观察指标 所有研究对象(健康体检者为体检当日)均为入院后次日清晨抽取空腹静脉血

3 ml,离心20 min后取上清液放置在EP管后密闭保存在-80℃左右的冰箱中待测,25-(OH)D₃采用ELISA法测定(试剂盒为英国IDS有限公司生产);空腹血糖(FPG)采用日本产日立7170型全自动生化分析仪测定;hs-CRP测定应用免疫透射比浊法(试剂盒为法国Orion公司生产);记录所有患者入院时的美国国立卫生院卒中量表(NIHSS)评分;并按照患者MRI检查测定脑梗死患者脑梗死体积:脑梗死体积(cm³)=长×宽×MR扫描层面数×层/2。

1.4 分组方法 根据患者入院时的NIHSS评分将患者分为三组,NIHSS评分<6分为轻型组($n=56$ 例);6分≤NIHSS评分≤13分为中型组($n=44$ 例);NIHSS评分≥14分为重型组($n=32$ 例);以患者血清25-(OH)D₃是否充足、不足、缺乏及严重缺乏分为四组^[1,7]:即25-(OH)D₃>30 μg/L组($n=16$ 例)、25-(OH)D₃20~30 μg/L组($n=20$ 例)、25-(OH)D₃10~20 μg/L组($n=67$ 例)、25-(OH)D₃<10 μg/L组($n=29$ 例);所有患者均在出院后3个月通过随访(通过门诊复诊、电话及上门随访),应用改良Rankin量表(mRS)对患者神经功能恢复情况进行评估;按照神经功能恢复情况将患者分为神经功能恢复良好组(mRS评分≤2分)及恢复不良组(mRS评分≥3分),比较各组之间的差异。

1.5 统计学方法 应用SPSS19.0统计软件进行数据分析,正态分布的计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,多组间比较采用单因素方差分析,两独立样本之间的比较采用成组t检验,计数资料采用χ²检验;相关因素分析采用二分类非条件Logistic回归分析,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 病例组及健康对照组中血清25-(OH)D₃水平比较 病例组血清25-(OH)D₃低于健康对照组,其水平从轻型组到重型组逐渐降低,差异均有统计学意义($F=50.016, P=0.000$),见表1。

2.2 神经功能恢复不良组与恢复良好组的临床资料及实验室检查结果比较 与神经功能恢复良好组比较,恢复不良组患者血清25-(OH)D₃偏低($P<0.05$),恢复不良组hs-CRP、FPG、脑梗死体积、NIHSS评分均高于神经功能恢复良好组($P<0.05$),见表2。

表 1 健康对照组与病例组的血清 25-(OH)D₃ 水平比较(±s)

组别	例数	血清 25-(OH)D ₃ (μg/L)
健康体检组	70	22.23±4.14
病例组	132	16.75±3.27
轻型组	56	19.12±3.50 ^a
中型组	44	17.10±3.31 ^{ab}
重症组	32	13.43±2.21 ^{abc}

注:与健康体检组比较,^aP<0.05;与轻型组比较,^bP<0.05;与中型组比较,^cP<0.05。

2.3 血清 25-(OH)D₃ 不同水平分组中的入院 NIHSS 评分、mRS 量表评分比较 在血清 25-(OH)D₃ 严重缺乏患者中,入院 NIHSS 评分≥7 分、神经功能恢复不良的比例高于 25-(OH)D₃ 缺乏组、不足组及充足组($P<0.05$);缺乏组高于不足及充足组($P<0.05$);不足组与充足组之间差异无统计学意义,见表 3。

2.4 老年脑梗死患者预后不良的二分类非条件 Logistic 回归分析 以神经功能恢复不良(mRS 评分≥3 分)为因变量、以年龄、性别、BMI、合并基础疾病、吸烟、SBP、SDP、hs-CRP、FBP、脑梗死体积、NIHSS 评分、血清 25-(OH)D₃ 为自变量,做 Logistic 逐步回归分析。经过 Logistic 回归最终筛选出:低血清 25-(OH)D₃ 水平是急性缺血性脑卒中患者近期神经

表 2 神经功能恢复良好组与恢复不良组的临床资料及实验室检查结果比较(±s)

临床项目	神经功能恢复良好组(n=69)	神经功能恢复不良组(n=63)	t/χ ² 值	P 值
年龄(岁)	65.7±5.5	67.5±7.2	-1.743	0.084
性别(男/女)	39/30	38/25	0.563	0.810
体重指数(kg/m ²)	22.7±2.1	22.3±2.1	0.662	0.509
吸烟[例(%)]	26(37.7)	27(42.9)		
合并症[例(%)]				
高血压	27(39.1)	35(55.6)	3.567	0.059
糖尿病	15(21.7)	22(34.9)	2.836	0.092
冠心病	14(20.3)	17(27.0)	0.821	0.365
血脂紊乱	17(24.6)	18(28.6)	0.262	0.609
SBP(mmHg)	138.2±21.3	144.1±19.9	-1.715	0.088
SDP(mmHg)	83.2±10.1	85.3±11.2	-1.094	0.276
hs-CRP(mg/L)	4.73±0.57	9.12±1.21	-13.796	0.000
FPG(mmol/L)	5.36±1.20	6.45±2.54	-2.874	0.005
脑梗死体积(cm ³)	3.21±0.41	8.10±2.04	-19.492	0.000
NIHSS 评分	7.22±2.18	14.60±3.25	-15.440	0.000
25-(OH)D ₃ (μg/L)	19.72±4.25	14.90±3.10	7.384	0.000

注:1 mmHg=0.133 kPa。

功能恢复不良的独立危险因素,此外 hs-CRP、脑梗死体积、NIHSS 评分亦是神经功能恢复不良的相关因素,见表 4。

表 3 不同血清 25-(OH)D₃ 水平分组的入院 NIHSS 评分及 mRS 量表评分比较(例(%))

组别	例数	入院时 NIHSS 评分		mRS 量表评分	
		NIHSS 评分 < 14 分	NIHSS 评分 ≥ 14 分	≤ 2 分	> 2 分
25-(OH)D ₃ >30 μg/L 组	16	16(100.0)	0(0.0)	13(6.3)	3(18.8)
25-(OH)D ₃ 20~30 μg/L 组	20	18(90.0)	2(10.0)	15(15.0)	5(25.0)
25-(OH)D ₃ 10~20 μg/L 组	67	52(77.7) ^a	15(22.3) ^a	32(26.7) ^a	35(52.2) ^a
25-(OH)D ₃ <10 μg/L 组	29	14(48.3) ^{abc}	15(51.7) ^{abc}	9(58.6) ^{abc}	20(68.9) ^{abc}
χ ² 值		19.308		15.312	
P 值		<0.01		<0.01	

注:与 25-(OH)D₃>30 μg/L 组比较,^aP<0.05;与 20~30 μg/L 组比较,^bP<0.05;与 25-(OH)D₃<10 μg/L 组比较,^cP<0.05。

表 4 急性缺血性脑卒中患者神经功能恢复不良的 Logistic 回归分析

变量	B	SE	Wald χ ² 值	df	P 值	OR(95%CI)
常数项	-1.218	0.362	22.083	1	0.000	
脑梗死体积	0.302	0.148	4.027	1	0.042	1.352(1.125~2.010)
25-(OH)D ₃	-0.851	0.348	6.476	1	0.014	0.427(0.221~0.864)
hs-CRP	0.354	0.127	7.879	1	0.005	1.425(1.244~2.045)
NIHSS 评分	1.156	0.378	4.625	1	0.037	3.178(1.038~1.412)

3 讨论

血清 25-(OH)D₃ 作为一种维生素 D 的代谢产物,血液浓度稳定,检测方法准确可靠,被公认为是一种反映体内维生素 D 水平的理想指标^[7]。近些年的研究显示维生素 D 缺乏或不足与心血管疾病发生发展呈密切相关性,机体维持一定的维生素 D 水平具有良好

的心血管保护效应。Rodriguez 等^[8]报道在一项 224 例急性冠状动脉综合征和 209 例正常健康成人的病例对照研究发现,病例组血清 25-(OH)D₃ 水平明显低于健康对照组。Grandi 等^[9]进行的一项 Meta 分析中(纳入 4 个心血管疾病发生率和 5 个心血管死亡率的研究)显示,在低水平血清 25-(OH)D₃ 患者死亡风险较高水平 25-(OH)D₃ 患者增加 2~5 倍。血清 25-(OH)D₃ 水平在脑血管疾病的发生发展中的研究目前鲜有报道,其是否和脑梗死患者病情严重程度及预后具有内在联系值得临床关注。

本研究显示,病例组血清 D₃ [25-(OH)D₃] 水平低于健康体检者组,且从重型组到轻型组逐渐降低;神经功能恢复不良组患者血清 25-(OH)D₃ 水平低于恢

复良好组;血清 25-(OH)D₃严重缺乏组中患者 NIHSS 评分≥7 分的患者、预后不良患者的比例高于缺乏组、不足及充足组,这些结果提示了血清 25-(OH)D₃ 水平与脑梗死发生发展、病情严重程度及神经功能恢复不良密切相关,随着血清 25-(OH)D₃ 水平的降低,患者病情越重,神经功能恢复状况则越差。血清 25-(OH)D₃ 水平与老年脑梗死患者病情及预后的相关性的机制尚不明确,可能的机制包括一下几点:(1)血清 25-(OH)D₃ 具有抗炎效应,25-(OH)D₃ 可通过免疫细胞(CD₃⁺/CD₄⁺T 细胞)的维生素 D 受体(VDR),上调抗炎因子 IL-10 的表达,而下调 TNF-α、IL-6 等的表达,从而起到抗炎作用,维生素 D 不足或缺失可抑制这种抗炎功能^[10-11],从而使得缺血性卒中患者的神经功能恶化,亦对患者神经功能恢复起到不利影响;(2)相关研究显示,血清 25-(OH)D₃ 具有抗氧化应激的功能,这种功效是通过诱导脑梗死患者脑细胞中 HO-1 的大量表达,抑制氧超载及氧化应激反应,从而起到改善脑神经细胞的作用^[12];(3)动物实验证实,血清 25-(OH)D₃ 能够通过下调促凝血组织因子、MMP-9、PAI-1 等的表达,上调血栓调节素的表达起到改善高凝状态及抗血栓形成^[13];(4) Brewer 等^[14]研究显示,25-(OH)D₃ 能够调节神经细胞 L-Ca²⁺通道的表达,调控 Ca²⁺外流而发挥抵抗神经元变形的功能,此外,动物实验表明 25-(OH)D₃ 亦能增加了大鼠损伤的神经细胞轴突再生的功能;(5)相关实验已经证实^[15],P4 能够延缓体外细胞的缺血性死亡,亦能够改善脑梗死后脑功能储备能力,减小大脑中动脉栓塞模型的脑梗死体积,而 25-(OH)D₃ 可通过协同 P4 发挥神经保护功能。本研究 Logistic 回归分析中提示了低水平血清 25-(OH)D₃ 与患者近期神经功能恢复不良呈现独立相关,则进一步证实了血清 25-(OH)D₃ 在评估缺血性脑卒中患者近期神经功能恢复状况的重要价值。

综上所述,血清 25-(OH)D₃ 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,检测老年血 25-(OH)D₃ 水平对于评估患者病情及预后具有一定的临床意义。但本研究为单中心研究,样本量较少,有关结论还需在扩大样本量及多中心的基础上做进一步证实。

参考文献

- [1] 孟萍,肖恩,张红.重庆老年患者血清 25-羟维生素 D 水平调查[J].中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志,2010,11(2): 114-116.
- [2] 王睿,彭年春,时立新,等.贵阳市社区中老年人血压和血清 25-羟基维生素 D 水平的相关性研究[J].中华高血压杂志,2013,11(2): 1100-1103.
- [3] 魏雅楠,陈陵霞,刘杰.老年男性血清 25 羟维生素 D 水平与左心室肥厚的相关性研究[J].中华老年心脑血管病杂志,2013,23(3): 262-264.
- [4] Sun Q, Shi L, Rimm EB, et al. Vitamin D intake and risk of cardiovascular disease in US men and women [J]. Am J Clin Nutr, 2011, 94(2): 534-542.
- [5] Grant WB. Ecological studies of the UVB-vitamin D-cancer hypothesis [J]. Anticancer Res, 2012, 32(1): 223-236.
- [6] 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 2010 [J].中华神经科杂志,2010,43(2): 146-153.
- [7] Zittermann A, Gummert JF, Brgermann J. The role of vitamin D in dyslipidemia and cardiovascular disease [J]. Curr Pharm Des, 2011, 17(9): 933-942.
- [8] Rodriguez G, Starr AZ, Czernuszewicz GZ, et al. Determinants of plasma vitamin D levels in patients with acute coronary syndromes [J]. Eur J Clin Invest, 2011, 41(12): 1299-1309.
- [9] Grandi NC, Breitling LP, Brenner H. Vitamin D and cardiovascular disease: systematic review and meta analysis of prospective studies [J]. Prev Med, 2010, 51(3): 228-233.
- [10] 康春华,叶毅桦,谢志超.维生素 D 佐治儿童社区获得性肺炎的临床研究[J].海南医学,2013,25(2): 194-196.
- [11] Schleithoff SS, Zittermann A, Tenderich G, et al. Vitamin D supplementation little cytokine profiles in patients with congestive heart failure: a double blind, randomized, placebo-controlled Trials [J]. Am J Clin Nutr, 2006, 83(11): 1321-1330.
- [12] 姚海乾,梁庆成,吴云,等.维生素 D 与认知功能障碍的研究进展[J].中华神经科杂志,2011,31(10): 23-26.
- [13] Jorde R, Sneve M, Torjesen P, et al. The parameters of the thromboogram are associated with serum 25-hydroxyvitamin D levels at the baseline, but not affected during supplementation with vitamin D [J]. Thromb Res, 2010, 125(8): 1210-1219.
- [14] Brewer LD, Thibault V, Chen, KC, et al. Vitamin D hormone confers neuroprotection in parallel with the downregulation of L-type calcium channel expression in hippocampal neurons [J]. J Neurosci, 2001, 56(11): 98-105.
- [15] Atif F, Yousuf A, Sayeed I, et al. Combination treatment with progesterone and vitamin D hormone is more effective than monotherapy in ischemic stroke: The role of BDNF/TrkB/Erk1/2 in signaling neuroprotection [J]. Neuropharmacology, 2013, 67(10): 78-87.

(收稿日期:2015-05-05)