

• 论著 •

维生素 D 不足与卒中的荟萃分析

胡舜通¹, 蔡丹², 刘恒方³

1. 开封市中心医院神经内 3 科, 河南省开封市 475000

2. 北华大学附属医院, 吉林省吉林市 132013

3. 郑州大学第五附属医院神经内 3 科, 河南省郑州市 470000

摘要:目的 探讨维生素 D 不足是否为卒中危险因素。方法 英文以 PubMed、Cochrane Library、EMBASE 作为检索数据库, 以 25-hydroxy vitamin D (25 [OH]D)、vitamin D 与 stroke 为主题词进行检索; 中文以中国学术期刊网全文数据库 (China National Knowledge Infrastructure, CNKI)、万方科技期刊全文数据库 (Wanfang Data)、重庆维普中文科技期刊全文数据库 (VIP) 作为检索数据库, 以维生素 D、卒中、脑梗死、脑血栓形成作为关键词进行检索, 时间截止到 2013 年 1 月。用 stata 12.0 软件进行 Meta 分析计算合并 HR 值 (95% CI)。结果 共纳入 12 篇文献, 总样本量为 28824。荟萃分析结果显示 25 (OH)D 不足者与充足者相比的 HR 值 (95% CI) 是 1.53 (95% CI 1.43 - 1.64), 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。结论 维生素 D 不足可能是卒中的一个潜在危险因素, 对人群进行维生素 D 干预尚需进一步研究。

关键词: 卒中; 维生素 D; 荟萃分析

A meta-analysis of association between vitamin D insufficiency and stroke

HU Shun-Tong, CAI Dan, LIU Heng-Fang. Department of Neurology, Kaifeng Central Hospital, Kaifeng, Henan 475000, China

Abstract: Objective To investigate whether vitamin D insufficiency is the risk factor for stroke. **Methods** We searched PubMed, the Cochrane Library, EMBASE, CNKI, Wanfang Data, and CQVIP with “25-hydroxyvitamin D (25 (OH)D)”, “vitamin D”, and “stroke” as search terms to identify articles published up to January 2013. A meta-analysis was performed using Stata 12.0, and the pooled hazard ratio (HR) (95% confidence interval (CI)) was calculated. **Results** A total of 12 studies involving 28824 subjects were included. The meta-analysis showed that 25 (OH)D insufficiency (HR = 1.53, 95% CI = 1.43 - 1.64) was associated with increased risk of developing stroke ($P < 0.05$). **Conclusions** Vitamin D insufficiency may be a potential risk factor for stroke, so further studies on vitamin intervention are needed.

Key words: stroke; vitamin D; meta-analysis

卒中是神经内科的常见病, 多发病。明确其发病危险因素, 并提前进行一级或二级预防是早期干预的重点。国外已经有多个队列研究证实, 卒中后长期生存者有维生素 D 不足^[1]。而维生素 D 不足与卒中的相关性研究却尚为数不多。2012 年丹麦的 Qayyum 等^[2]发表的一项样本量为 258 例的研究资料显示维生素 D 不足与卒中关系不明确。故虽先前已有数个维生素 D 不足与卒中发病关系的荟萃分析, 但尚未见到包含此研究的荟萃分析。为此进行了此研究, 以指导下一步研究, 争取为有卫生决策能力的部门提出更多有实际意义的建议。

1 资料和方法

1.1 资料

英文以 PubMed、Cochrane Library、EMBASE 作为检索数据库, 以 25-hydroxy vitamin D (25 [OH]D)、vitamin D 与 stroke 为主题词进行检索^[3]; 中文以中国学术期刊网全文数据库 (China National Knowledge Infrastructure, CNKI)、万方科技期刊全文数据库 (Wanfang Data)、重庆维普中文科技期刊全文数据库 (VIP) 作为检索数据库, 以维生素 D、卒中、脑梗死、脑血栓形成作为关键词进行检索。并对部分文献做文献追踪, 有一定相关性的报刊文献、学术会议

收稿日期: 2013-11-04; 修回日期: 2014-01-19

作者简介: 胡舜通 (1988-), 男, 医师, 硕士, 主要从事脑血管病及荟萃分析等循证医学的临床研究。E-mail: mengsh88@126.com。

以及未发表文献等行相应检索,必要时联系其作者,时限至 2013 年 1 月。

1.2 文献纳入和排除标准

纳入标准:①关于卒中的病例对照或横断面研究;②能从文献中提取 25 [OH]D 不足组及对照或健康人群发生卒中的例数、HR 值及 95% 可信区间,或者由提供的数据可以算出;③所有人员未应用钙剂或复合维生素 D 等;④入选研究中 25 [OH]D 的检测方法一致;⑤语种为中文、英文。

排除标准:①单个病例报道、综述类等文献;②质量较差、重复报道、研究类型不符、信息太少及缺乏数据等,联系作者后,仍不能利用的。

1.3 文献质量控制

参照牛津循证医学严格的评价项目^[4],进行纳入研究质量的评价。为了保证本研究的质量,由多于两名的评价员用统一数据提取相应表格,并独立的提取一般资料数据,如有分歧,讨论后由另一位研究人员协助解决。再对最终纳入的文献进行所需数据的提取,内容主要包括作者、年限、杂志、研究的类型及样本量等。

1.4 统计学分析

用 stata 12.0 软件进行 Meta 分析。对入选的文献做异质性检验^[3,4]。效应量采用 HR 及 95% CI 描述,检验水平用 $\alpha = 0.05$ 。P 值用以 Cochran's χ^2 为基础的 Q 检验所得,定性判断入选研究之间是否有异质性,如 $P < 0.05$,即为有异质性。程度采用 I^2 (HR 值的变异及对异质性贡献)评价,当 I^2 小于 50% 用固定效应模型, I^2 大于 50% 时用随机效应模型。对纳入的文献做敏感性分析,并探索异质性来源。发表偏倚可应用漏斗图、Begg's 检验及 Egger's 检验进行评价。

2 结果

2.1 文献检索

根据文献纳入、排除标准,检索得到 70 篇文献,均为英文。通过阅读摘要及部分文献全文,剔除 58 篇文献,最终选定 12 篇^[2-12],做 Meta 分析。总样本量为 28824 例。所有文献均可提取,或计算出统计指标优势比 HR 值及其 95% 可信区间 CI。基本资料见表 1。

表 1 入组文献基本资料

作者	杂志	年份	国家	研究类型	样本量 n	年龄岁	匹配
Mammi ^[5]	Nutr Metab Cardiovasc Dis	2005	芬兰	CC	755	65-99	Y
Pilz ^[6]	Stroke	2008	美国	CS	3299	61.7	Y
Kilkinen ^[7]	Am J Epidemiol	2009	芬兰	CS	6219	≥30	Y
Buell ^[8]	Neurology	2010	美国	CC	318	73.5	Y
Bolland ^[9]	Am J Clin Nutr	2010	新西兰	CC	1471	74	N
Drechsler ^[10]	Eur Heart J	2010	德国	CC	1108	66	Y
Anderson ^[11]	Am J Cardiol	2010	美国	CS	26205	63	Y
Michos ^[3]	Nutrition	2012	美国	CS	7981	67	NS
Sun ^[4]	Stroke	2012	美国	CC	928	60.8	Y
F Qayyum ^[2]	Annals of Neurology	2012	丹麦	CC	10170	56	Y
B Jacobsen ^[12]	Danish Medical J	2013	丹麦	CC	258	65.11	Y
Louise ^[13]	Eur J of Endocrinology	2012	丹麦	CS	2016	45-58	Y

注:CC:病例对照研究;CS:横断面研究;Y:病例组与对照组年龄、性别等匹配;N:两组性别或年龄不匹配;NS:原文中未提及。

2.2 25 [OH]D 不足与卒中关系

异质性检验, $P = 0.003$, $I^2 = 61.5\%$,采用随机效应模型进行 HR 值合并分析。合并后的总体 HR 值为 1.53 (95% CI, 1.43-1.64),即 25 [OH]D 不足者发生卒中的危险性是 25 [OH]D 充足者的 1.53 倍,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见图 1。

2.3 发表偏倚评估

用 Begg's 法检验, $Z = -1.17$, $P = 0.243$ 。用

Egger's 法检验 $t = 1.03$, $P = 0.329$ 。做漏斗图见基本对称。由此可知,本研究中,发表偏倚存在的可能性比较小,结果可信性较高。见图 2。

3 讨论

卒中是一个日益严重的疾病,在世界范围内,它是仅次于冠心病和癌症的第三常见死亡原因,尤其是老年人,致死及致残率非常高,死亡率在急性期高达 20%。故寻找其危险因素,预防卒中发生显得十分重要。

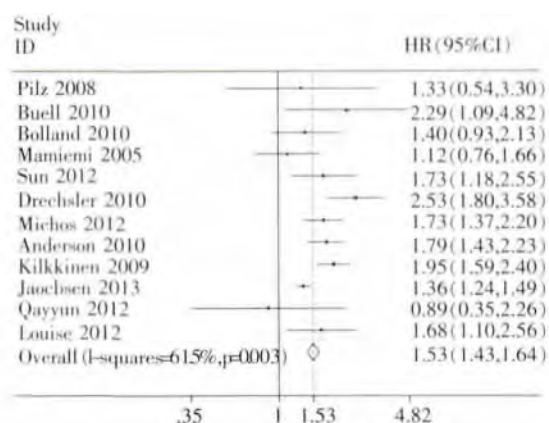


图1 维生素D不足与卒中的森林图

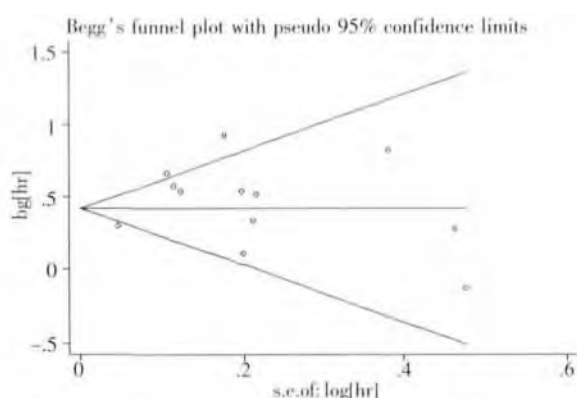


图2 漏斗图

维生素D是人体正常生长发育所必须的,其有效成分是 $1,25[\text{OH}]_2\text{D}_3$,而细胞内 $1,25[\text{OH}]_2\text{D}_3$ 水平取决于血液循环中 $25[\text{OH}]\text{D}$ 浓度。虽然,最佳的血清 $25[\text{OH}]\text{D}$ 浓度尚没有一致的结论,但研究表明血清 $25[\text{OH}]\text{D}$ 浓度在小于 $30\text{ }\mu\text{g/L}$ ($1\text{ g} = 2.5\text{ nmol}$)时,与促甲状旁腺激素(PTH)的水平呈负相关,大于 $30\text{ }\mu\text{g/L}$ 时PTH水平趋于平稳。鉴于此,专家推荐血清 $25[\text{OH}]\text{D} < 10\text{ }\mu\text{g/L}$ 为重度缺乏; $10\sim 20\text{ }\mu\text{g/L}$ 为轻度缺乏; $20\sim 30\text{ }\mu\text{g/L}$ 为不足; $> 30\text{ }\mu\text{g/L}$ 为充足。使用此定义,有研究者推测维生素D缺乏或者不足可能影响了世界上约50%的人口^[14]。本研究采用此标准,将 $25[\text{OH}]\text{D}$ 水平 $< 30\text{ }\mu\text{g/L}$ 归为维生素D不足,而 $> 30\text{ }\mu\text{g/L}$ 为充足。

导致维生素D不足的原因众多。据其来源可知,主要原因是人体的皮肤所受到阳光的照射可能会有所不足,其次的主要原因是经人体摄入的含有

较多维生素D的食物量相对减少,而获得性或者遗传性维生素D的代谢或者反应性异常较为罕见。大量动物实验及临床研究表明,维生素D不足时,可能会通过肾素血管紧张素醛固酮系统(RAAS)的抑制,继发性的甲状旁腺功能亢进,胰岛素的敏感性,抗炎作用以及血管保护作用等影响卒中的发生、发展。特别是通过继发的甲状旁腺功能亢进,可能影响机体的钙磷代谢,从而影响卒中的康复^[15]。

目前认为,维生素D充足时对全身的许多组织细胞都有利于发挥最佳功能。维生素D充足时可能通过保护骨,恢复肌肉力量,减少跌倒,从而有益于急性卒中患者的骨骼肌肉系统的健康。多数专家主张的 $25[\text{OH}]\text{D}$ 水平应该是维持在 $30\text{ }\mu\text{g/L}$ 以上,且是在 $30\sim 60\text{ }\mu\text{g/L}$ 之间^[16]。一般会认为每日可摄入 1000 IU ($25\text{ }\mu\text{g}$)维生素D使 $25[\text{OH}]\text{D}$ 水平上升大约 $10\text{ }\mu\text{g/L}$,补充维生素D 3~6个月后,需重新再次评估血浆的 $25[\text{OH}]\text{D}$ 水平,以避免发生不必要的维生素D中毒($25[\text{OH}]\text{D} > 150\text{ }\mu\text{g/L}$)。

本研究用循证医学Meta分析方法合并分析新近研究结果,提示维生素D不足很可能为卒中的一个潜在的危险因素,对临床预防、治疗卒中有参考作用,而是否在人群中进行维生素D的干预尚需更大样本的多中心随机双盲研究来进一步证实^[17]。

参考文献

- [1] Holick MF. VitaminD deficiency. N Engl J Med, 2007, 357: 266-281.
- [2] Qayyum F, Landex NL, Agner BR, et al. Vitamin D deficiency is unrelated to type of atrial fibrillation and its complications. Dan Med J, 2012, 59(9): A4505.
- [3] Michos ED, Reis JP, Post WS, et al. 25-Hydroxyvitamin D deficiency is associated with fatal stroke among whites but not blacks: the NHANES-III linked mortality files. Nutrition, 2012, 28: 367-371.
- [4] Sun Q, Pan A, Hu FB, et al. 25-Hydroxyvitamin D levels and the risk of stroke: a prospective study and meta-analysis. Stroke, 2012, 43: 1470-1477.
- [5] Marniemi J, Alanen E, Impivaara O, et al. Dietary and serum vitamins and minerals as predictors of myocardial infarction and stroke in elderly subjects. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2005, 15: 188-197.
- [6] Pilz S, Dobnig H, Fischer JE, et al. Low vitamin d levels

- predict stroke in patients referred to coronary angiography. *Stroke*, 2008, 39: 2611-2613.
- [7] Kilkinen A, Knekt P, Aro A, et al. Vitamin D status and the risk of cardiovascular disease death. *Am J Epidemiol*, 2009, 170: 1032-1039.
- [8] Buell JS, Dawson-Hughes B, Scott TM, et al. 25-Hydroxyvitamin D, dementia, and cerebrovascular pathology in elders receiving home services. *Neurology*, 2010, 74: 18-26.
- [9] Bolland MJ, Bacon CJ, Horne AM, et al. Vitamin D insufficiency and health outcomes over 5 y in older women. *Am J Clin Nutr*, 2010, 91: 82-89.
- [10] Drechsler C, Pilz S, Obermayer-Pietsch B, et al. Vitamin D deficiency is associated with sudden cardiac death, combined cardiovascular events, and mortality in haemodialysis patients. *Eur Heart J*, 2010, 31: 2253-2261.
- [11] Anderson JL, May HT, Horne BD, et al. Relation of vitamin D deficiency to cardiovascular risk factors, disease status, and incident events in a general healthcare population. *Am J Cardiol*, 2010, 106: 963-968.
- [12] Brøndum-Jacobsen P, Nordestgaard BG. 25-Hydroxyvitamin D and symptomatic ischemic stroke: An original Study and Meta-Analysis. *Ann Neurol*, 2013, 73(1): 38-47.
- [13] Schierbeck LL, Rejnmark L, Tofteng CL, et al. Vitamin D deficiency in postmenopausal, healthy women predicts increased cardiovascular events - a 16-year follow-up study. *Eur J Endocrinol*, 2012, 167(4): 553-560.
- [14] Burgaz A, Byberg L, Rautiainen S, et al. Confirmed hypertension and plasma 25(OH)D concentrations amongst elderly men. *J Intern Med*, 2010, 269: 211-218.
- [15] Poole KE, Loveridge N, Barker PJ, et al. Reduced vitamin D in acute stroke. *Stroke*, 2006, 37(1): 243-245.
- [16] Antonucci DM, Black DM, Sellmeyer DE. Serum 25-hydroxyvitamin D is unaffected by multiple freeze-thaw cycles. *Clin Chem*, 2005, 51: 258-261.
- [17] Pilz S, Tomaschitz A, Drechsler C, et al. Vitamin D supplementation: a promising approach for the prevention and treatment of strokes. *Curr Drug Targets*, 2011, 12: 88-96.