

25(OH)D 水平与老年脑梗死患者认知功能障碍的关系探讨

杨弘文, 汤春琼, 区嘉欢, 刘丽芳, 李趣红

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(编号:81873753)

作者单位: 528224 广东, 南方医科大学南海医院神经内科

作者简介: 杨弘文(1976-), 男, 医学硕士, 副主任医师, 研究方向: 神经内科疾病的诊治。E-mail: yhw@163.com

[摘要] **目的** 探讨血清 25 羟基维生素 D[25(OH)D]水平与老年患者脑梗死后认知功能障碍(PSCI)的关系。**方法** 选取 2015-01~2017-12 该院年龄 >60 岁的老年脑梗死患者 368 例作为研究对象, 患者根据蒙特利尔认知评估量表(MoCA)分为非脑梗死后认知功能障碍(NPSCI)组 253 例和 PSCI 组 115 例。另选择健康体检老年人 30 名作为正常对照组。比较三组患者血清 25(OH)D 水平, 并用 Logistic 回归分析 PSCI 发生的危险因素。**结果** NPSCI 组和 PSCI 组血清 25(OH)D 水平均低于正常对照组($P < 0.05$)。PSCI 组血清 25(OH)D 水平低于 NPSCI 组($P < 0.05$)。Logistic 回归分析结果显示, 低血清 25(OH)D 水平、较大的年龄、男性、高血压史、糖尿病史和中风史是 PSCI 发生的独立危险因素。**结论** 血清 25(OH)D 缺乏与 PSCI 的发生具有关联, 低血清 25(OH)D 水平可能是老年患者 PSCI 发生的独立危险因素。

[关键词] 25 羟基维生素 D; 脑梗死; 认知功能; 危险因素

[中图分类号] R 743.3 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2019)06-0608-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2019.06.07

Relationship between 25(OH)D levels and cognitive impairment in elderly patients with cerebral infarction

YANG Hong-wen, TANG Chun-qiong, OU Jia-huan, et al. Department of Neurology, Nanhai Hospital of Southern Medical University, Guangdong 528224, China

[Abstract] **Objective** To explore the relationship between serum 25-hydroxy vitamin D[25(OH)D] levels and the occurrence of poststroke cognitive impairment (PSCI) in elderly patients. **Methods** Three hundred and sixty-eight elderly cerebral infarction patients who were over 60 years old were selected in our hospital from January 2015 to December 2017, and were divided into non-poststroke cognitive impairment (NPSCI) group ($n = 253$) and PSCI group ($n = 115$) according to the Montreal Cognitive Assessment Scale (MoCA). Thirty elderly people from physical examination were selected as normal control group. The levels of serum 25(OH)D were compared among the three groups, and the risk factors of PSCI were analyzed by Logistic regression analysis. **Results** The serum 25(OH)D levels in both the PSCI group and the NPSCI group were significantly lower than those in the normal control group ($P < 0.05$). In addition, the PSCI group had lower levels of serum 25(OH)D compared to the NPSCI group ($P < 0.05$). Logistic regression analysis results showed that lower serum 25(OH)D level, old age, male, history of hypertension, history of diabetes, and history of stroke were the independent risk factors of PSCI. **Conclusion** Serum 25(OH)D level is associated with the occurrence of PSCI. Low serum 25(OH)D level may be an independent risk factor for PSCI in elderly patients.

[Key words] 25-hydroxy vitamin D[25(OH)D]; Cerebral infarction; Cognitive function; Risk factors

老年患者脑梗死后认知功能障碍(poststroke cognitive impairment, PSCI)是脑梗死后遗症之一, 其不仅增加了脑梗死患者的致残率和病死率, 还增加了

脑血管事件的复发率^[1,2]。目前, 导致患者发生 PSCI 的机制尚不完全明确, 影响因素众多, 包括年龄、性别、高血压、糖尿病、炎症因子、中风史等^[3,4]。近年

来,研究发现低维生素 D 水平与老年人认知功能障碍具有相关性^[5]。补充维生素 D,能够改善心衰患者的睡眠和认知功能^[6]。因此,关于维生素 D 水平与患者 PSCI 的相关性亟待临床研究。25 羟基维生素 D[25(OH)D]是维生素 D 在体内的主要存在形式,本研究拟通过对老年急性脑梗死患者血清 25(OH)D 水平变化的研究,以期探讨老年患者 PSCI 与 25(OH)D 水平之间的关系。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取 2015-01 ~ 2017-12 在南方医科大学南海医院神经内科住院的 368 例老年脑梗死患者作为研究对象,其中 310 例为首次发病。男 212 例,女 156 例,平均年龄(71.4 ± 4.8)岁。根据蒙特利尔认知评估量表(MoCA)评分将其分为非脑梗死后认知功能障碍(non-poststroke cognitive impairment, NPSCI)组(253 例)和 PSCI 组(115 例)。并选择同期、同地区人口学特征相匹配的健康体检老年人 30 名作为正常对照组。纳入标准:(1)年龄 ≥ 60 岁。(2)符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2014》^[7]的诊断标准,并经头颅 CT 或 MRI 扫描检查证实。(3)脑梗死发作后 1 周内入院。(4)患者知情同意。排除标准:(1)出血性脑血管疾病。(2)有轻度认知功能障碍或痴呆疾病史。(3)有心身疾病或精神疾病史。(4)曾服用促智药物或抗精神病药物,或有吸毒史。(5)瘤卒中。(6)因伴有严重的失语症、视听觉障碍,或意识障碍,而无法完成神经心理学评估的患者。(7)近 3 个月内有服用维生素 D 史。本研究经南方医科大学南海医院医学伦理委员会批准。患者及家属均知情理解,并签署知情同意书。

1.2 研究方法

1.2.1 资料采集 通过使用标准化问卷面对面访谈、调查的形式收集研究对象人口学资料和临床特征。记录患者的年龄、性别、肥胖指数、高血压、吸烟、酗酒、糖尿病等一般情况。使用美国国立卫生研究院脑卒中量表(NIHSS)评价患者的神经功能缺损程度。**1.2.2 神经心理学测试** 患者均在发病后 1 周时利用 MoCA 进行神经心理学测试,总计 30 分,低于 26 分

认为存在认知功能障碍。对接受教育年限少于 12 年的患者,则在测试结果的基础上增加 1 分以校正教育偏差。同时使用汉密尔顿抑郁/焦虑量表(Hamilton Depression/Anxiety Rating Scale, HAMD/HAMA)评价患者的抑郁/焦虑情况。所有评估都是由经过神经心理学专业培训的医师进行。

1.2.3 血清 25(OH)D 检测 所有患者在入院后次日空腹抽取外周肘静脉血 4 ml(3 000 转/min,离心 5 min)。采用电化学发光(罗氏诊断 25-羟基维生素 D 检测试剂盒,上海抚生实业有限公司,45254203010)检测血清 25(OH)D 水平。根据 2011 年美国内分泌学会制定的维生素 D 缺乏评估、治疗和预防临床实践指南^[8]将维生素 D 水平分为三组:25(OH)D ≥ 30 μg/L 为正常,25(OH)D 20 ~ 30 μg/L 为不足,25(OH)D ≤ 20 μg/L 为缺乏。同时抽取外周肘静脉血 5 ml,采用全自动生化分析仪(迈瑞,BS-180)检测低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平,采用血液细胞分析仪(长春光机,ZS980)检测血红蛋白(Hb)。

1.3 统计学方法 应用 SPSS20.0 统计软件进行数据处理。正态分布的计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用成组 *t* 检验;多组间比较采用单因素方差分析,组内两两比较采用 LSD-*t* 检验。非正态分布的计量资料采用中位数(下四分位数,上四分位数)[*M*(*P*₂₅, *P*₇₅)]表示,组间比较采用秩和检验。计数资料采用 χ^2 检验。采用 Logistic 回归分析 PSCI 发生的影响因素。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 NPSCI 组和 PSCI 组一般资料比较 经 MoCA 测试,368 例患者中 PSCI 的发病率为 31.3%(115/368)。两组在年龄、性别、饮酒史、高血压史、糖尿病史、中风史、入院时 NIHSS 评分方面比较差异均有统计学意义(*P* < 0.05);两组在肥胖指数、吸烟史、左侧半球梗死、基底节区梗死、HAMD 评分、HAMA 评分、Hb 浓度、LDL-C 方面比较差异均无统计学意义(*P* > 0.05)。见表 1。

表 1 NPSCI 组和 PSCI 组一般资料比较 [$(\bar{x} \pm s)$, *M*(*P*₂₅, *P*₇₅), *n*(%)]

组别	例数	男性	年龄(岁)	肥胖指数	饮酒史	吸烟史	糖尿病史	高血压史	中风史
NPSCI 组	253	136(53.75)	69.70 ± 4.60	23.86 ± 3.76	68(26.88)	64(25.30)	57(22.53)	160(63.24)	33(13.04)
PSCI 组	115	76(66.09)	73.20 ± 5.00	24.57 ± 3.05	44(38.26)	36(31.30)	38(33.04)	86(74.78)	25(21.74)
χ^2	-	4.924	6.532	1.920	4.839	1.442	4.564	4.752	4.503
<i>P</i>	-	0.026	0.000	0.055	0.028	0.230	0.032	0.029	0.034

续表 1

组 别	例数	左侧半球梗死	基底节区梗死	NIHSS 评分 (分)	HAMA 评分 (分)	HAMD 评分 (分)	Hb 浓度 (g · L ⁻¹)	LDL-C (mmol · L ⁻¹)
NPSCI 组	253	72(28.46)	94(37.15)	7(4,10)	4(2,5)	4(3,5)	112.35 ± 23.60	3.78 ± 1.02
PSCI 组	115	44(38.26)	48(41.74)	8.5(4,11)	4(2,5)	5(2,6)	117.43 ± 24.20	3.57 ± 0.98
t/χ^2	-	3.519	0.701	2.553	0.832	1.256	1.834	1.833
<i>P</i>	-	0.061	0.402	0.011	0.406	0.210	0.067	0.068

2.2 三组血清 25(OH)D 水平比较 正常对照组、NPSCI 组和 PSCI 组三组血清 25(OH)D 水平比较差异均有统计学意义($P < 0.05$);正常对照组血清 25(OH)D 水平高于 NPSCI 组和 PSCI 组,差异有统计学意义($P < 0.05$);PSCI 组血清 25(OH)D 水平低于 NPSCI 组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 三组血清 25(OH)D 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组 别	例数	25(OH)D 水平(μg/L)
正常对照组	30	34.26 ± 4.63 ^{△*}
NPSCI 组	253	25.64 ± 6.82*
PSCI 组	115	21.26 ± 5.14

注: $F=7.216, P=0.001$;与 NPSCI 比较,[△] $P < 0.001$;与 PSCI 组比较,* $P < 0.05$

2.3 NPSCI 组和 PSCI 组维生素 D 水平评估情况比较 结果显示,PSCI 组维生素 D 评估为正常的人数比例低于 NPSCI 组、维生素 D 评估为缺乏的人数比例高于 NPSCI 组,差异有统计学意义($P < 0.05$),但两组在维生素 D 评估为不足的人数比例上差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 3。

表 3 NPSCI 组和 PSCI 组维生素 D 水平评估情况比较[n(%)]

组 别	例数	正常	不足	缺乏
NPSCI 组	253	75(29.65)	124(49.01)	54(21.34)
PSCI 组	115	21(18.26)	46(40.00)	48(41.74)
χ^2	-	5.313	2.583	16.415
<i>P</i>	-	0.021	0.108	0.000

2.4 PSCI 影响因素分析 以 PSCI 为因变量,将单因素分析中有统计学意义的变量为自变量纳入多因素 Logistic 回归分析,自变量中分类资料赋值情况见表 4,年龄、NIHSS 评分、25(OH)D 以计量资料录入。多因素 Logistic 回归分析显示,较低水平的 25(OH)D、较大的年龄、男性、高血压史、糖尿病史、中风史是 PSCI 发生的独立危险因素($P < 0.05$)。见表 5。

表 4 因变量与分类自变量赋值表

因 素	赋 值
发生 PSCI	是=1,否=0
性别	男=1,女=0
饮酒史	有=1,无=0
高血压史	有=1,无=0
糖尿病史	有=1,无=0
中风史	有=1,无=0

表 5 PSCI 相关危险因素的 Logistic 回归分析结果

变 量	β	SE	OR(95% CI)	<i>P</i>
年龄	0.325	0.147	1.384(1.066 ~ 1.896)	0.028
男性	0.625	0.271	1.868(1.099 ~ 3.178)	0.022
饮酒史	0.818	0.452	2.266(0.939 ~ 5.495)	0.071
高血压史	1.025	0.412	2.787(1.242 ~ 6.250)	0.013
糖尿病史	1.054	0.326	2.670(1.514 ~ 5.436)	0.004
中风史	0.428	0.156	1.534(1.130 ~ 2.083)	0.006
NIHSS 评分	0.382	0.204	1.465(0.982 ~ 2.185)	0.060
25(OH)D	-0.825	0.392	0.426(0.296 ~ 0.649)	0.001

3 讨论

3.1 本研究采用病例对照研究方法,入选符合纳入标准的脑梗死患者 368 例,研究 PSCI 与血清 25(OH)D 水平的关系。本研究发现正常对照组、NPSCI 组和 PSCI 组的血清 25(OH)D 水平比较差异均有统计学意义($P < 0.05$),提示老年脑梗死患者血清 25(OH)D 水平较正常老年人低。同时,本研究中 31.3% 的急性脑梗死患者在发病后 1 周时发生 PSCI,与既往的研究结果相似^[4]。本研究发现,PSCI 组血清 25(OH)D 水平低于 NPSCI 组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。同时,PSCI 组的维生素 D 缺乏的发生率高于 NPSCI 组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。另外,Logistic 回归分析提示,低水平的 25(OH)D 是 PSCI 发生的危险因素。此外,本研究还发现,较大的年龄、男性、高血压史、糖尿病史、中风史也是 PSCI 的独立危险因素,与既往研究发现基本一致^[3,4]。

3.2 维生素 D 对认知功能影响的作用机制尚不完全明确,可能与下列因素有关:(1)维生素 D 能够抑制炎症反应。脑梗死后由于缺血、缺氧,氧化应激反应的级联效应,导致一系列炎症反应,引起炎症细胞因子,如 CRP、TNF- α 、IL-6 等的升高^[3,4]。Scrimgeour 和 Condlin^[9] 的动物实验表明,活性维生素 D 可以抑制受损大鼠脑组织内的炎症反应,从而减少脑组织内神经元的损伤和凋亡,改善大鼠的神经功能。有研究^[10] 发现肥大细胞、树突状细胞、活化的 T 淋巴细胞等一些免疫细胞上存在维生素 D 受体,这些受

体可以结合 $1,25-(OH)_2D_3$, 从而使促炎因子, 如 IL-1、IL-6、IL-8、TNF- α 等的表达下调^[10]。(2) 抗氧化损伤。实验研究发现活性维生素 D 能够提高细胞内抗氧化剂还原型谷胱甘肽的水平, 从而加速清除自由基, 进一步减轻细胞内的氧化应激反应, 减轻细胞内 DNA 损伤^[11,12]。(3) 维生素 D 能调节神经元细胞内钙稳态。脑梗死后级联反应兴奋性氨基酸激活, 导致缺血缺氧区介导钙内流和钙超载的电压依赖性 Ca^{2+} 通道开放, 启动神经元凋亡程序。活性维生素 D 不仅可以下调 L 型电压敏感性 Ca^{2+} 通道, 还可以上调细胞内 Ca^{2+} 的缓冲作用, 从而减少钙内流, 降低细胞内 Ca^{2+} 浓度, 降低兴奋性谷氨酸的释放, 减少细胞凋亡^[13]。(4) 活性维生素 D 还能够促进神经营养因子的合成, 上调与神经元生长发育、存活和再生等功能相关的蛋白表达^[14]。因此, 维生素 D 缺乏可能是通过炎症因子抑制减弱, 氧化应激损伤加重, 神经营养因子合成减少, 神经元凋亡增加等方面促进 PSCI 的发生。

3.3 低水平维生素 D 与认知功能障碍相关, 补充维生素能否改善老年患者的认知功能尚存在争议。Song 和 Wu^[6] 的研究发现, 高剂量的维生素 D 摄入可改善老年心功能不全患者的睡眠质量和认知功能障碍。维生素 D 缺乏的脑梗死患者补充活性维生素 D 可以明显改善患者的神经功能预后, 并降低患者的全因死亡率^[15]。但也有研究^[16] 发现, 对于存在认知功能障碍的中老年患者, 每天补充 2 000 μg 活性维生素 D, 持续 4 个月, 并没有改善患者的认知功能障碍情况。

3.4 本研究表明, 维生素 D 缺乏与老年患者 PSCI 发生密切相关, 但本课题仍存在部分局限性。首先, 本研究监测维生素 D 水平使用的是电化学发光法, 没有使用更准确的高效液相色谱法。其次, 本研究样本数量较少, 为单个部门研究, 而非多中心研究。因此, 维生素 D 与 PSCI 的关系以及补充维生素 D 能否可改善 PSCI, 仍需进一步研究。

参考文献

- 1 Balian NR, Alonzo CB, Zurrú MC, et al. Clinical predictors of hemorrhagic transformation in non lacunar ischemic stroke[J]. *Medicina (B Aires)*, 2017, 77(2): 100 - 104.
- 2 Shaker HA, Sawan SAE, Fahmy EM, et al. Effect of transcranial di-

- rect current stimulation on cognitive function in stroke patients[J]. *Egypt J Neurol Psychiatr Neurosurg*, 2018, 54(1): 32.
- 3 秦敬翠, 邵丽, 何清, 等. 腔隙性脑梗死患者尿酸、同型半胱氨酸及超敏 C-反应蛋白水平及其与认知功能障碍的关系[J]. *中国老年学杂志*, 2018, 38(20): 4878 - 4880.
- 4 Thingstad P, Askim T, Beyer MK, et al. The Norwegian Cognitive impairment after stroke study (Nor-COAST): study protocol of a multicentre, prospective cohort study[J]. *BMC Neurol*, 2018, 18(1): 193.
- 5 王连堃, 宋雷风. 维生素 D 与老年人认知功能障碍的相关性研究[J]. *中国继续医学教育*, 2016, 8(2): 54 - 55.
- 6 Song EK, Wu JR. Associations of vitamin D intake and sleep quality with cognitive dysfunction in older adults with heart failure[J]. *J Cardiovasc Nurs*, 2018, 33(4): 392 - 399.
- 7 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 2014[J]. *中华神经科杂志*, 2015, 48(4): 246 - 257.
- 8 Holic 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.
- 9 Scrimgeour AG, Condlin ML. Nutritional treatment for traumatic brain injury[J]. *J Neurotrauma*, 2014, 31(11): 989 - 999.
- 10 Kamen DL, Tangpricha V. Vitamin D and molecular actions on the immune system: modulation of innate and autoimmunity[J]. *J Mol Med (Berl)*, 2010, 88(5): 441 - 450.
- 11 Rizvi A, Chibber S, Naseem I. Cu(II)-vitamin D interaction leads to free radical-mediated cellular DNA damage: a novel putative mechanism for its selective cytotoxic action against malignant cells[J]. *Tumour Biol*, 2015, 36(3): 1695 - 1700.
- 12 Yan M, Nuriding H. Reversal effect of vitamin D on different multidrug-resistant cells[J]. *Genet Mol Res*, 2014, 13(3): 6239 - 6247.
- 13 Sedighi M, Haghnegahdar A. Role of vitamin D3 intreatment of lumbar disc herniation-pain and sensory aspects; study protocol for a randomized controlled trial[J]. *Trials*, 2014, 15: 373.
- 14 Pirota S, Kidgell DJ, Daly RM. Effects of vitamin D supplementation on neuroplasticity in older adults: a double-blinded, placebo-controlled randomised trial[J]. *Osteoporos Int*, 2015, 26(1): 131 - 140.
- 15 Narasimhan S, Balasubramanian P. Role of Vitamin D in the Outcome of Ischemic Stroke- A Randomized Controlled Trial[J]. *J Clin Diagn Res*, 2017, 11(2): CC06 - CC10.
- 16 Jorde R, Kubiak J, Svartberg J, et al. Vitamin D supplementation has no effect on cognitive performance after four months in mid-aged and older subjects[J]. *J Neurol Sci*, 2018, 396: 165 - 171.

[收稿日期 2018 - 12 - 28][本文编辑 余军 吕文娟]