

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2020.11.007

文章编号: 1005-8982(2020)11-0032-07

## 卒中后疲劳患者血清 25-羟基维生素 D 水平变化 及维生素 D<sub>3</sub> 干预对神经功能康复的影响\*

安学雷, 闵连秋

(锦州医科大学附属第一医院 神经内科, 辽宁 锦州 121001)

**摘要:目的** 探讨卒中后疲劳(PSF)患者的血清 25-羟基维生素 D[25(OH)D] 水平变化及维生素 D<sub>3</sub>(VD<sub>3</sub>) 干预对神经功能康复的影响。**方法** 选取 2018 年 1 月—12 月赤峰学院附属医院收治的初发急性缺血性脑卒中患者 100 例。其中, 50 例伴 PSF 为研究组, 50 例无 PSF 为病例对照组, 另选取同期 50 例健康体检者为正常对照组。比较 3 组的一般资料, 行单因素和多因素分析, 明确 PSF 发生的危险因素。研究组进一步随机分为 PSF-A 组与 PSF-B 组, A 组采取 VD<sub>3</sub> 干预 6 个月, 随访比较两组的血清 25(OH)D 水平, 疲劳严重程度量表(FSS)、美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)及 Fugl-Meyer 量表(FMA)评分变化。**结果** 研究组的 NIHSS 评分、FSS 评分高于病例对照组( $P < 0.05$ ), FMA 评分和血清 25(OH)D 水平低于病例对照组( $P < 0.05$ ), 研究组和病例对照组的血清 25(OH)D 水平低于正常对照组( $P < 0.05$ )。多因素逐步 Logistic 回归分析显示, 病程 [ $\hat{OR} = 1.369$  (95% CI: 1.024, 2.561)]、NIHSS 评分 [ $\hat{OR} = 3.319$  (95% CI: 1.031, 3.456)]、FSS 评分 [ $\hat{OR} = 2.661$  (95% CI: 1.053, 2.915)] 是影响 PSF 的独立危险因素, 而 FMA 评分 [ $\hat{OR} = 2.982$  (95% CI: 1.147, 3.668)]、血清 25(OH)D 水平 [ $\hat{OR} = 2.114$  (95% CI: 1.121, 3.865)] 是保护因素 ( $P < 0.05$ )。随着 PSF 严重程度的增加, FSS 评分和 NIHSS 评分逐步升高 ( $P < 0.05$ ), 而 FMA 评分和血清 25(OH)D 水平降低 ( $P < 0.05$ )。血清 25(OH)D 与 FSS 评分、NIHSS 评分呈负相关 ( $r = -0.525$  和  $-3.179$ , 均  $P < 0.05$ ), 与 FMA 评分呈正相关 ( $r = 0.619$ ,  $P < 0.05$ )。随访 3 和 6 个月, PSF-A 组的 FSS 评分、NIHSS 评分低于 PSF-B 组 ( $P < 0.05$ ), FMA 评分和血清 25(OH)D 水平高于 PSF-B 组 ( $P < 0.05$ )。**结论** 血清 25(OH)D 降低可能与缺血性脑卒中后 PSF 的发生及程度有关, VD<sub>3</sub> 干预可能有利于促进神经功能及肢体功能的康复。

**关键词:** 缺血性脑卒中; 维生素 D; 卒中后疲劳; 神经功能

**中图分类号:** R743.3

**文献标识码:** A

## Changes of serum 25(OH) D in acute ischemic stroke patients with post-stroke fatigue and influence of vitamin D<sub>3</sub> intervention on rehabilitation of neurological function\*

Xue-lei An, Lian-qiu Min

(Department of Neurology, The First Affiliated Hospital of Jinzhou Medical University, Jinzhou, Liaoning 121001, China)

**Abstract: Objective** To investigate the changes of serum levels of 25-hydroxyvitamin D [25(OH) D] in ischemic stroke patients with post-stroke fatigue (PSF) and the intervention of vitamin D<sub>3</sub> (VD<sub>3</sub>) on the rehabilitation of neurological function. **Methods** From January 2018 to December 2018 were enrolled, 100 acute ischemic stroke

收稿日期: 2019-12-12

\* 基金项目: 辽宁省自然科学基金指导计划项目 (No: 20170540379)

[通信作者] 闵连秋, E-mail: minlianqiu@163.com; Tel: 0416-4197511

[作者简介] 安学雷, 现工作单位为赤峰学院附属医院神经内科

patients who admitted to Affiliated Hospital of Chifeng University. Among them, 50 patients with PSF were divided as research group and 50 patients without PSF as the illness control group. 50 cases of healthy subjects were enrolled as normal controls (NC group). The general data of the three groups were statistically compared. The single factor and multivariate analysis were used to determine the risk factors of PSF. The research group was further divided into PSF-A group and PSF-B group, with 25 cases in each group, and group A was treated with VD<sub>3</sub> for 6 months. The serum 25(OH) D level, FSS score, NIHSS score and FMA score were compared between the two groups. **Results** The NIHSS score and FSS score in the research group were higher than those in the illness control group, the FMA score and serum 25(OH) D were lower than those in the illness control group, the serum 25(OH) D levels in the research group and the illness control group were lower than those in the NC group, and the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). Logistic multivariate regression analysis showed that the course of disease [ $\hat{OR} = 1.369$  (95% CI: 1.024, 2.561)], NIHSS score [ $\hat{OR} = 3.319$  (95% CI: 1.031, 3.456)] and FSS score [ $\hat{OR} = 2.661$  (95% CI: 1.053, 2.915)] were independent risk factors for PSF, while the FMA score [ $\hat{OR} = 2.982$  (95% CI: 1.147, 3.668)] and serum 25(OH) D level [ $\hat{OR} = 2.114$  (95% CI: 1.121, 3.865)] were protective factors ( $P < 0.05$ ). As the severity of PSF increased, FSS and NIHSS scores increased ( $P < 0.05$ ), while FMA scores and serum 25(OH) D levels decreased ( $P < 0.05$ ). The serum 25(OH) D was negatively correlated with FSS score and NIHSS score ( $r = -0.525$  and  $-3.179$ ,  $P < 0.05$ ), and positively correlated with FMA score ( $r = 0.619$ ,  $P < 0.05$ ). After 3 and 6 months of follow-up, the FSS and NIHSS scores of PSF-A group were lower than those of PSF-B group, while the FMA score and serum 25(OH) D level were higher than those of PSF-B group, and the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** The decline of serum 25(OH) D may be related to the occurrence and extent of PSF after ischemic stroke. VD<sub>3</sub> intervention may be beneficial to promote the recovery of nerve function and limb function.

**Keywords:** ischemic stroke; vitamin D; post-stroke fatigue; neurological function

缺血性脑卒中具有高发病率、高致残率、高致死率等特点, 是继心血管疾病与恶性肿瘤之后第 3 大致死性疾病<sup>[1]</sup>。卒中后疲劳 (post-stroke fatigue, PSF) 是指卒中患者在发病后所呈现的无关运动强度且经休息后无法获得缓解的持续性、病理性疲劳感, 是缺血性脑卒中常见的后遗症之一, 也是影响卒中患者肢体功能康复及生活质量的重要因素<sup>[2]</sup>。目前, 关于 PSF 的发病机制尚不明确, 临床对其关注度仍普遍不足, 探索 PSF 的发病机制及危险因素, 积极采取防治措施具有重要意义。有研究发现, 维生素 D (Vitamin D, VD) 缺乏或不足与脑血管疾病、神经变性病等多种中枢神经系统的发生、发展及转归存在一定关联<sup>[3]</sup>, 但其与 PSF 的关系及是否需要补充 VD 目前仍缺乏相关研究。本研究拟通过比较缺血性脑卒中后, 发生与未发生 PSF 患者的一般临床资料及血清 25-羟基维生素 D [25-Hydroxyvitamin D, 25 (OH) D] 水平差异, 分析其与 PSF 的关系, 采取 VD<sub>3</sub> 干预并随访功能康复情况, 以期为 PSF 的防治提供理论依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

选取 2018 年 1 月—12 月赤峰学院附属医院神经

内科住院的初发急性缺血性脑卒中患者 100 例作为研究对象。诊断符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2014 版》<sup>[4]</sup> 相关标准, 所有患者经头颅 CT 和 / 或 MRI 检查证实, 在发病 1 周时应用疲劳严重程度量表 (fatigue severity scale, FSS)<sup>[5]</sup> 对入组患者进行评分,  $FSS \geq 4$  分确诊为 PSF 作为研究组 (50 例);  $FSS < 4$  分为病例对照组 (50 例)。所有患者的急性期及康复期治疗方案基本一致。排除脑卒中病史者、严重脏器功能者、合并影响 VD 代谢的疾病及其他原因导致疲劳者。剔除研究期间因心脑血管事件或其他病因再入院者。另选同期健康体检者 50 例为正常对照组, 年龄与性别构成与病例对照组匹配。研究经本院医学伦理委员会审核批准, 所有受试者自愿参加并签署知情同意书。

### 1.2 方法

**1.2.1 研究方法** 所有受试者入组后搜集一般人口学资料, 病例对照组进行美国国立卫生研究院卒中量表 (national institute of health stroke scale, NIHSS) 评分, 入院后次日晨取空腹静脉血进行血常规及相关血液指标检查。病例对照组发病 1 周时进行 FSS 评分。病例对照组均接受为期 6 个月的病情随访。其中 PSF 患者根据意愿随机分为 PSF-A 组与 PSF-B 组, 每组 25 例。

PSF-A 组在无禁忌证情况下予以  $VD_3$  补充剂 (维生素 D 滴剂, 国药控股星鲨制药有限公司, 国药准字 H35021450) 口服, 400 IU/次, 1 次/d, 连续服用 6 个月; PSF-B 组不予以  $VD_3$  补充剂。于第 3 和 6 个月进行 FSS、NIHSS、改良版 Rankin 量表 (modified Rankin scale, mRS) 和 Fugl-Meyer 量表<sup>[7]</sup> (Fugl-Meyer mark, FMA) 评分。

**1.2.2 调查内容** 遵循知情同意与自愿参与原则, 在获得患者及其家属理解与同意后进行调查。调查由经专业、系统培训的研究者发放问卷, 在详细介绍调查目的、意义、填写要求及相关注意事项后, 由受试者独立完成问卷填写, 如无阅读或书写能力则由研究者阅读并询问受试者后帮助其填写。所有问卷当场回收, 如有缺漏现场核对并补齐, 150 份问卷均有效回收。问卷包括 4 个部分: ①一般资料问卷, 采用一般资料调查表调查所有受试者的一般情况与检查结果, 包括性别、年龄、病史 (高血压、糖尿病、高脂血症等)、近 1 周用药史、体重指数 (BMI)、生活方式 (吸烟、饮酒) 等。②神经功能问卷, 采用 NIHSS 量表和 mRS 进行评价。NIHSS 量表用于评价神经功能损伤程度, 总分 0 ~ 42 分。0 ~ 1 分为正常, > 1 ~ 4 分为轻度, > 4 ~ 15 分为中度, > 15 ~ 20 分为中-重度, > 20 ~ 42 分为重度, 得分越高表示神经功能损伤越重。mRS 量表评价残疾程度, 由无症状至重度残疾以 0 ~ 5 分 6 级评价, mRS 评分 > 2 分为预后不良, ≤ 2 分为预后良好。③疲劳程度问卷, 由 2 位经统一培训的神经内科医师应用 FSS 量表<sup>[4]</sup> 进行评价, 包括 9 个问题, 每个问题由“完全不同意”至“完全同意”, 以 1 ~ 7 分评价, 得分越高则表示疲劳程度越重, 以量表示项均分 ≥ 4 分判定为 PSF, < 4 分则判定为无 PSF, 其中, 0 ~ 3 分为无疲劳, > 3 ~ < 5 分为轻度疲劳, 5 ~ < 6 分为中度疲劳, ≥ 6 分为重度疲劳。量表在 PSF 中信效度良好, Cronbach  $\alpha$  系数为 0.85<sup>[6]</sup>。④肢体功能问卷, 采用 FMA 进行评价, 共 17 个项目, 包括上肢功能 (66 分) 与下肢功能 (34 分), 统计上下肢功能总分, 总分范围 0 ~ 100 分。< 50 分为严重运动功能障碍, 50 ~ < 85 分为明显运动障碍, 85 ~ 95 分为中度运动障碍, > 95 ~ < 100 分为轻度运动障碍, 100 分为正常, 得分越高则表示肢体功能恢复越好。

**1.2.3 血清 25 (OH) D 检测** 纳入患者入院后次日、3 和 6 个月后晨取空腹外周静脉血 5 ml, 正常对照组于体检当日采血 5 ml。采用 E601 型全自动电化学发光免疫分析仪 [罗氏 (上海) 有限公司] 及其配

套试剂, 以电化学发光法测定血清 25 (OH) D 水平。血清 25 (OH) D 水平 ≥ 30 ng/ml 为正常, 20 ng/ml < 25 (OH) D < 30 ng/ml 为轻度缺乏, 10 ng/ml ≤ 25 (OH) D ≤ 20 ng/ml 为中度缺乏, 25 (OH) D < 10 ng/ml 为严重缺乏<sup>[8]</sup>。

### 1.3 统计学方法

数据分析采用 SPSS 20.0 统计软件。计量资料以均数 ± 标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 比较采用  $t$  检验或单因素方差分析或重复测量设计的方差分析, 进一步两两比较用 SNK- $q$  检验; 计数资料以例 (%) 表示, 比较采用  $\chi^2$  检验; 相关性分析用 Pearson 法, 影响因素的分析用多因素逐步 Logistic 回归模型。P < 0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 一般资料的比较

3 组性别、年龄、BMI、病变部位和生活方式比较, 差异无统计学意义 (P > 0.05); 研究组与病例对照组的病程比较有差异 (P < 0.05), 研究组的病程长于病例对照组; 研究组与病例对照组的高血压、糖尿病、冠状动脉粥样硬化性心脏病、高脂血症等病史比较, 差异无统计学意义 (P > 0.05); 研究组与病例对照组的 NIHSS 评分、FSS 评分、FMA 评分及 25 (OH) D 水平比较, 差异有统计学意义 (P < 0.05), 研究组的 NIHSS 评分、FSS 评分高于病例对照组, FMA 评分和 25 (OH) D 水平低于病例对照组, 且研究组和病例对照组的 25 (OH) D 水平低于正常对照组 (P < 0.05)。见表 1。

### 2.2 研究组 PSF 影响因素的多因素逐步 Logistic 回归分析

取单因素分析显示差异有统计学意义的指标, 即病程、NIHSS 评分、FSS 评分、FMA 评分、25 (OH) D 为自变量, 病程 < 1 年赋值 0, ≥ 1 年赋值 1; NIHSS 评分、FSS 评分、FMA 评分、25 (OH) D 水平均为连续变量, 取实际值; 以是否发生 PSF 为因变量 (是 1, 否 0), 行多因素 Logistic 回归分析, 结果显示, 病程、NIHSS 评分、FSS 评分是影响 PSF 的独立危险因素 (P < 0.05), 而 FMA 评分及 25 (OH) D 是保护因素 (P < 0.05)。见表 2。

### 2.3 研究组病情程度的临床评分和 25 (OH) D 水平比较

研究组与病例对照组的 FSS 评分和 NIHSS 评分、FMA 评分和 25 (OH) D 水平比较, 差异有统计学意

义 ( $P < 0.05$ ), 研究组的 FSS 评分和 NIHSS 评分高于病例对照组, FMA 评分和 25 (OH) D 水平均低于病例对照组。研究组不同病情程度患者的 FSS 评分、NIHSS 评分、FMA 评分和 25 (OH) D 水平比较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。进一步两两比较显示, 中、重

度组的 FSS 评分和 NIHSS 评分高于轻度组 ( $P < 0.05$ ), 且重度组高于中度组 ( $P < 0.05$ ), 随着病情加重呈升高趋势; 中、重度组的 FMA 评分和 25 (OH) D 水平均低于轻度组 ( $P < 0.05$ ), 且重度组低于中度组 ( $P < 0.05$ ), 随着病情加重呈降低趋势。见表 3。

表 1 3 组一般资料比较 ( $n = 50$ )

| 组别             | 男/女/例 | 年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$ ) | BMI/(kg/m <sup>2</sup> , $\bar{x} \pm s$ ) | 病程/(月, $\bar{x} \pm s$ ) | 病变部位 例 (%) |            | 生活方式 例 (%) |            |
|----------------|-------|--------------------------|--|--------------------------|------------|------------|------------|------------|
|                |       |                          |  |                          | 基底节区       | 其他部位       | 吸烟         | 饮酒         |
| 研究组            | 23/27 | 61.43 ± 7.21             | 24.42 ± 3.13                               | 4.29 ± 0.52              | 31 (62.00) | 19 (38.00) | 26 (52.00) | 20 (40.00) |
| 病例对照组          | 27/23 | 60.01 ± 5.74             | 24.02 ± 3.05                               | 3.21 ± 0.46              | 24 (48.00) | 26 (52.00) | 24 (48.00) | 18 (36.00) |
| 正常对照组          | 25/25 | 58.62 ± 5.46             | 23.85 ± 3.01                               | -                        | -          | -          | 22 (44.00) | 17 (34.00) |
| $\chi^2/F/t$ 值 | 0.640 | 1.782                    | 1.981                                      | 11.000                   |            | 1.980      | 0.160      | 0.170      |
| $P$ 值          | 0.726 | 0.079                    | 0.802                                      | 0.031                    |            | 0.159      | 0.689      | 0.680      |

  

| 组别             | 病史 例 (%)   |            |              |            | NIHSS 评分/<br>( $\bar{x} \pm s$ ) | FSS 评分/<br>( $\bar{x} \pm s$ ) | FMA 评分/<br>( $\bar{x} \pm s$ ) | 25 (OH) D/<br>(ng/ml, $\bar{x} \pm s$ ) |
|----------------|------------|------------|--------------|------------|----------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|---|
|                | 高血压        | 糖尿病        | 冠状动脉粥样硬化性心脏病 | 高脂血症       |                                  |                                |                                |   |
| 研究组            | 32 (64.00) | 26 (52.00) | 16 (32.00)   | 13 (26.00) | 24.62 ± 3.31                     | 4.81 ± 0.65                    | 34.24 ± 5.31                   | 14.52 ± 3.14                            |
| 病例对照组          | 28 (56.00) | 22 (44.00) | 12 (24.00)   | 10 (20.00) | 20.82 ± 2.04                     | 1.36 ± 0.21                    | 40.21 ± 5.74                   | 20.89 ± 4.43                            |
| 正常对照组          | -          | -          | -            | -          | -                                | -                              | -                              | 33.21 ± 6.94                            |
| $\chi^2/F/t$ 值 | 0.667      | 0.641      | 0.794        | 0.508      | 6.911                            | 35.713                         | 5.399                          | 29.791                                  |
| $P$ 值          | 0.414      | 0.423      | 0.373        | 0.476      | 0.023                            | 0.042                          | 0.033                          | 0.015                                   |

表 2 PSF 影响因素的多因素逐步 Logistic 回归分析参数

| 变量        | $b$    | $S_b$ | Wald $\chi^2$ | $P$ 值 | $\hat{OR}$ | 95% CI |        |
|-----------|--------|-------|---------------|-------|------------|--------|--------|
|           |        |       |               |       |            | 下限     | 上限     |
| 病程        | 0.049  | 0.022 | 5.219         | 0.018 | 1.369      | 1.024  | 2.561  |
| NIHSS 评分  | 0.089  | 0.042 | 4.319         | 0.032 | 3.319      | 1.031  | 13.456 |
| FSS 评分    | 0.230  | 0.066 | 16.212        | 0.000 | 2.661      | 1.053  | 2.915  |
| FMA 评分    | -0.231 | 0.069 | 16.314        | 0.000 | 2.982      | 1.147  | 3.668  |
| 25 (OH) D | -0.191 | 0.064 | 5.895         | 0.009 | 2.114      | 1.121  | 3.865  |

表 3 不同疲劳程度患者的临床评分和 25 (OH) D 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别    | $n$ | FSS 评分                     | NIHSS 评分                    | FMA 评分                      | 25 (OH) D/ (ng/ml)          |
|-------|-----|----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| 研究组   |     |                            |                             |                             |                             |
| 轻度组   | 26  | 2.41 ± 0.33 <sup>①</sup>   | 22.01 ± 2.19 <sup>①</sup>   | 36.69 ± 5.21 <sup>①</sup>   | 18.92 ± 3.52 <sup>①</sup>   |
| 中度组   | 15  | 4.22 ± 0.39 <sup>①②</sup>  | 23.94 ± 2.46 <sup>①②</sup>  | 33.01 ± 5.17 <sup>①②</sup>  | 16.44 ± 3.21 <sup>①②</sup>  |
| 重度组   | 9   | 5.66 ± 0.41 <sup>①②③</sup> | 25.02 ± 3.43 <sup>①②③</sup> | 28.85 ± 3.94 <sup>①②③</sup> | 12.12 ± 2.04 <sup>①②③</sup> |
| 病例对照组 | 50  | 1.36 ± 0.21                | 20.82 ± 2.04                | 40.21 ± 5.74                | 20.89 ± 4.43                |
| $F$ 值 |     | 31.179                     | 4.981                       | 4.359                       | 3.608                       |
| $P$ 值 |     | 0.018                      | 0.021                       | 0.043                       | 0.001                       |

注: ①与病例对照组比较,  $P < 0.05$ ; ②与轻度组比较,  $P < 0.05$ ; ③与中度组比较,  $P < 0.05$ 。

## 2.4 血清 25 (OH) D 水平与临床评分的相关性

Pearson 相关性分析显示,研究组血清 25 (OH) D 水平与 FSS 评分、NIHSS 评分呈负相关 ( $r = -0.525$  和  $-3.179$ ,  $P = 0.012$  和  $0.001$ ), 与 FMA 评分呈正相关 ( $r = 0.619$ ,  $P = 0.005$ ); FSS 评分与 NIHSS 评分呈正相关 ( $r = 0.413$ ,  $P = 0.023$ ), 与 FMA 评分呈负相关 ( $r = -0.562$ ,  $P = 0.011$ )。

## 2.5 $VD_3$ 对患者 FSS 评分、NIHSS 评分、FAM 评分及血清 25 (OH) D 的影响

随访 3 和 6 个月后, 病例对照组与 PSF-A 组、PSF-B 组的 FSS 评分、NIHSS 评分、FAM 评分及 25 (OH) D 水平比较, 采用重复测量设计的方差分析, 结果: ①不同时间点的 FSS 评分、NIHSS 评分、FAM 评分

及 25 (OH) D 水平比较有差异 ( $F = 19.872$ 、 $14.321$ 、 $12.634$  和  $12.171$ , 均  $P = 0.000$ ); ②组间 FSS 评分、NIHSS 评分、FAM 评分及 25 (OH) D 水平比较有差异 ( $F = 41.733$ 、 $45.852$ 、 $60.179$  和  $30.216$ , 均  $P = 0.000$ ); ③组间 FSS 评分、NIHSS 评分、FAM 评分及 25 (OH) D 水平变化趋势有差异 ( $F = 17.021$ 、 $12.831$ 、 $9.861$  及  $9.743$ , 均  $P = 0.000$ )。见表 4。

## 2.6 $VD_3$ 对所有患者临床转归的影响

随访 6 个月评价临床转归显示, 病例对照组 39 例 (78.00%) 预后良好 ( $mRS \leq 2$  分), PSF-A 组 18 例 (72.00%) 预后良好, PSF-B 组 15 例 (60.00%) 预后良好。3 组比较差异无统计学意义 ( $\chi^2 = 2.679$ ,  $P = 0.262$ )。

表 4  $VD_3$  对患者 FSS 评分、NIHSS 评分、FAM 评分及 25 (OH) D 的影响 ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别      | n  | FSS 评分                   |                            |                            | NIHSS 评分     |                             |                            |
|---------|----|--------------------------|----------------------------|----------------------------|--------------|-----------------------------|----------------------------|
|         |    | 基础值                      | 3 个月                       | 6 个月                       | 基础值          | 3 个月                        | 6 个月                       |
| 病例对照组   | 50 | 1.36 ± 0.31              | 1.22 ± 0.18 <sup>②</sup>   | 1.05 ± 0.17 <sup>②</sup>   | 20.82 ± 2.04 | 5.03 ± 1.61 <sup>②</sup>    | 3.14 ± 1.12 <sup>②</sup>   |
| PSF-A 组 | 25 | 4.85 ± 0.66 <sup>①</sup> | 3.81 ± 0.52 <sup>①②</sup>  | 2.24 ± 0.47 <sup>②</sup>   | 24.56 ± 3.32 | 8.02 ± 2.31 <sup>①②</sup>   | 3.71 ± 1.26 <sup>②</sup>   |
| PSF-B 组 | 25 | 4.80 ± 0.62 <sup>①</sup> | 4.43 ± 0.58 <sup>①②③</sup> | 3.32 ± 0.55 <sup>①②③</sup> | 24.33 ± 3.29 | 10.42 ± 2.53 <sup>①②③</sup> | 5.03 ± 1.54 <sup>①②③</sup> |

  

| 组别      | FMA 评分                    |                             |                             | 25 (OH) D / (ng/ml)       |                             |                             |
|---------|---------------------------|-----------------------------|-----------------------------|---------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
|         | 基础值                       | 3 个月                        | 6 个月                        | 基础值                       | 3 个月                        | 6 个月                        |
| 病例对照组   | 40.21 ± 5.74              | 60.41 ± 6.79 <sup>②</sup>   | 82.25 ± 8.14 <sup>②</sup>   | 20.89 ± 4.43              | 21.01 ± 3.36                | 22.26 ± 3.64                |
| PSF-A 组 | 33.53 ± 5.17 <sup>①</sup> | 56.73 ± 6.43 <sup>①②</sup>  | 78.19 ± 8.55 <sup>①②</sup>  | 14.43 ± 3.21 <sup>①</sup> | 17.28 ± 3.51 <sup>①②</sup>  | 23.24 ± 3.57 <sup>②</sup>   |
| PSF-B 组 | 34.95 ± 5.21 <sup>①</sup> | 51.19 ± 5.72 <sup>①②③</sup> | 72.26 ± 6.41 <sup>①②③</sup> | 14.56 ± 3.32 <sup>①</sup> | 15.02 ± 3.23 <sup>①②③</sup> | 16.68 ± 3.42 <sup>①②③</sup> |

注: ①与病例对照组比较,  $P < 0.05$ ; ②与同组基础值比较,  $P < 0.05$ ; ③与 PSF-A 组比较,  $P < 0.05$ 。

## 3 讨论

PSF 是卒中后常见但容易被忽略的临床症状, 发生率为 23% ~ 75% 且可持续 1 年甚至更长时间<sup>[9-10]</sup>。不同于普通疲劳感, PSF 休息后不能缓解, 其持续存在不仅影响患者的情绪状态、认知功能及肢体功能的康复, 导致生活质量降低, 而且导致远期脑血管事件发生率及病死率升高<sup>[11-12]</sup>。由于 PSF 症状具有较强的主观性, 其量化评价与治疗均缺乏统一标准, 发病机制不明确, 故即便卒中患者的 PSF 发病率高且危害持久, 其临床关注度也不及卒中偏瘫等其他后遗症。因此, 探究 PSF 的发病机制或危险因素, 寻找有效干预治疗方法刻不容缓。

研究表明, PSF 的发病因素复杂多样, 不仅与年

龄、性别、病变部位、情感障碍、营养障碍、神经功能损害、睡眠障碍、认知功能损伤、卒中前疲劳及卒中后疼痛等有关<sup>[13]</sup>, 而且还与糖脂代谢异常、神经递质代谢异常、炎症亢进等有关<sup>[14]</sup>。研究发现, 体内 VD 缺乏可诱导胆碱类、多巴胺、去甲肾上腺素神经递质等分泌而增加疲劳程度<sup>[15]</sup>。VD 是一种多功能激素, 其主要功能是参与机体钙磷代谢调节, 并可通过调节细胞增殖、分化、凋亡等过程, 从而在脑神经功能发育与维持、胰岛素分泌、血压调节、免疫反应等过程中发挥重要作用<sup>[16]</sup>。有研究证实, VD 及其主要代谢产物能够透过血脑屏障而参与中枢神经系统功能的调节, VD 不足或缺乏与脑梗死的发生及发展密切相关, 良好的 VD 水平对心血管系统具有一定的保护效应<sup>[17]</sup>。

本研究显示,年龄、性别、基础疾病等与 PSF 无关,而病程、NIHSS 评分及 FMA 评分与 PSF 有关。可能是由于病程较长、神经功能损伤较重及运动功能受限者,往往疲劳感更为明显,并有研究将 27% PSF 归因于神经功能缺损<sup>[18]</sup>。本研究还显示,脑卒中患者的血清 25(OH)D 水平低于正常对照组,提示 VD 缺乏或不足可能参与缺血性脑卒中的发生及发展过程。进一步比较发现,PSF 患者的血清 25(OH)D 水平低于非 PSF 患者,且随着 PSF 程度加重血清 25(OH)D 水平呈降低趋势,经多因素逐步 Logistic 回归分析显示 25(OH)D 为 PSF 发生的保护因素,提示血清 25(OH)D 水平是急性缺血性脑卒中患者 PSF 发病及病情严重程度的预测因子,同时也是其保护因素。研究还发现,FSS 评分与 NIHSS 评分呈正相关,而与 FMA 呈负相关,血清 25(OH)D 水平与 FSS 评分、NIHSS 评分呈正相关,与 FMA 评分呈负相关。在一定程度上揭示缺血性脑卒中患者的疲劳程度与神经功能、肢体功能康复之间存在着复杂的相互关系,而 VD 缺乏可能在上述过程中起重要的作用。刘国懿等<sup>[19]</sup>研究提示,VD 缺乏可能是导致多发性硬化患者疲劳程度加重的重要因素。

目前,临床尚缺乏针对 PSF 的系统干预措施,有研究将镇痛、抗焦虑、抗抑郁等药物用于缓解疲劳,但对 PSF 的效果不明确且安全性有待考证<sup>[20]</sup>。VD 能够抑制机体肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)活性,对神经血管具有间接或直接性保护作用<sup>[21]</sup>。有研究证实其可促进急性脑卒中偏瘫患者康复期运动、认知功能的恢复<sup>[22]</sup>。另有研究发现,VD 有利于抑制动脉粥样硬化进程中的炎症反应及氧化应激反应,从而维护心脑血管系统及神经系统功能<sup>[23]</sup>。DORR 等<sup>[24]</sup>认为,补充 VD 有利于抗炎和神经保护,缓解神经系统症状。本研究初步显示,PSF 患者补充 VD<sub>3</sub> 干预后随访 3、6 个月,随着血清 25(OH)D 水平升高,FSS 评分、NIHSS 评分呈降低趋势,FMA 评分呈升高趋势,且改善幅度优于未用 VD<sub>3</sub> 组,但仍不及病例对照组。推测 PSF 对缺血性脑卒中患者的功能康复具有较大的负面影响,而补充 VD<sub>3</sub> 干预可能有利于 PSF 患者神经功能及肢体运动功能的康复。但本研究随访结果显示,PSF-A 组与 PSF-B 组使用与未使用 VD<sub>3</sub> 干预后 mRS ≤ 2 分预后良好率分别为 72.00% 和 60.00%,比较无差异,VD<sub>3</sub> 干预对患者远期神经功能康复的影响还不完全明确。

综上所述,VD 缺乏或不足可能在 PSF 的发生中

具有一定作用且可能加重 PSF 症状,且与 PSF 预后不良有关。补充外源性 VD<sub>3</sub> 可能在一定程度上缓解 PSF 症状,促进神经功能及肢体功能的康复。但 PSF 是一个复杂的病理生理过程,且其评估及观测手段目前仍较局限,加之本研究样本尚小、随访时间尚短,其具体影响因素及 VD<sub>3</sub> 对其的影响仍有待深入研究。

#### 参 考 文 献:

- [1] 张俊伟,何远宏,郝东杰.缺血性脑卒中血清同型半胱氨酸、维生素 B<sub>12</sub> 及 25-羟基维生素 D<sub>3</sub> 水平的临床研究[J].中国现代医生,2018,56(12):48-50.
- [2] 谢高生,翟志永,高旭萍,等.卒中后疲劳的相关影响因素及发病机制研究进展[J].中国全科医学,2016,19(2):242-244.
- [3] 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.
- [4] 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.
- [5] VALKO P O, BASSETTI C L, BLOCH K E, et al. Validation of the fatigue severity scale in a Swiss cohort[J]. Sleep, 2008, 31(11): 1601-1607.
- [6] LERDAL A, BAKKEN LN, RASMUSSEN E F, et al. Physical impairment, depressive symptoms and pre-stroke fatigue are related to fatigue in the acute phase after stroke[J]. Disabil Rehabil, 2011, 33(4): 334-342.
- [7] SULLIVAN K J, TILSON J K, CEN S Y, et al. Fugl-Meyer assessment of sensorimotor function after stroke: standardized training procedure for clinical practice and clinical trials[J]. Stroke, 2011, 42(2): 427-432.
- [8] HOLICK M F, BINKLEY N C, BISCHOFF-FERRARI H A, 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] CHOI-KWON S, KO M, JUN S E, et al. Post-stroke fatigue may be associated with the promoter region of a monoamine oxidase a gene polymorphism[J]. Cerebrovasc Dis, 2016, 19(43): 54-58.
- [10] 梁雅慧,公维军,苏莹,等.卒中后疲劳相关影响因素研究[J].人民军医,2015,58(9):1075-1076.
- [11] LAGOIANNI C, THOMAS S, LINCOLN N. Examining the relationship between fatigue and cognition after stroke: a systematic review[J]. Neuropsychol Rehabil, 2018, 28(1): 57-116.
- [12] MANDLIYA A, DAS A, UNNIKRISSHANNAN J P, et al. Post-stroke fatigue is an independent predictor of post-stroke disability and burden of care: a path analysis study[J]. Top Stroke Rehabil, 2016, 23(1): 1-7.
- [13] 李文辉.卒中后疲劳风险因素的相关分析[J].山东医药,2014,54(25):36-37.
- [14] WU D, WANG L, TENG W, et al. Correlation of post-stroke fatigue with glucose, homocysteine and functional disability[J].

- Acta Neurol Scand, 2015, 131(6): 400-404.
- [15] 俱西驰, 王伟, 屈秋民, 等. 血清维生素 D 水平与脑卒中后抑郁的关系 [J]. 浙江医学, 2017, 39(20): 1793-1795.
- [16] HOYER-HANSEN M, NORDBRANDT S P, JAATTELA M. Autophagy as a basis for the health-promoting effects of vitamin D[J]. Trends Mol Med, 2010, 16(7): 295-302.
- [17] 宋笑凯, 李淮玉, 任明山. 25-羟基维生素 D 与脑梗死的关系及干预治疗的临床研究 [J]. 中国卒中杂志, 2015, 10(3): 231-237.
- [18] CHOI-KWON S, HAN S W, KWON S U, et al. Poststroke fatigue: characteristics and related factors[J]. Cerebrovasc Dis, 2005, 19(2): 84-90.
- [19] 刘国懿, 赵磊, 徐于婷, 等. 多发性硬化患者维生素 D 水平与残疾程度及疲劳程度的关系 [J]. 疑难病杂志, 2016, 15(8): 801-804.
- [20] 杨莉莉, 孙秋华. 脑卒中后疲劳相关因素与干预措施的研究进展 [J]. 中华现代护理杂志, 2010, 16(20): 2461-2464.
- [21] 方厚盈, 唐伯儒, 郭阳. 血清 25-羟基维生素 D 水平与急性缺血性脑卒中短期预后的关系 [J]. 临床与病理杂志, 2017, 37(11): 2389-2394.
- [22] 艾池波, 倪志林. 维生素 D<sub>3</sub> 对急性脑卒中偏瘫患者康复期运动、认知功能的影响 [J]. 神经疾病与精神卫生, 2015, 15(1): 72-75.
- [23] de MEDEIROS CAVALCANTE I G, SILVA A S, COSTA M J, et al. Effect of vitamin D<sub>3</sub> supplementation and influence of BsmI polymorphism of the VDR gene of the inflammatory profile and oxidative stress in elderly women with vitamin D insufficiency: Vitamin D<sub>3</sub> megadose reduces inflammatory markers[J]. Exp Gerontol, 2015, 66(6): 10-16.
- [24] DORR J, OHLRAUN S, SKARABIS H, et al. Efficacy of vitamin D supplementation in multiple sclerosis (EVIDIMS Trial): study protocol for a randomized controlled trial[J]. Trials, 2012, 13(13): 15-18.

(张西倩 编辑)

本文引用格式: 安学雷, 闵连秋. 卒中后疲劳患者血清 25-羟基维生素 D 水平变化及维生素 D<sub>3</sub> 干预对神经功能康复的影响 [J]. 中国现代医学杂志, 2020, 30(11): 32-38.