

• 论 著 •

维生素 D 与缺血性脑卒中预后的相关性研究

高玲玲, 张文静, 查才军, 刘彦虹[△]

(哈尔滨医科大学附属第二医院检验科, 黑龙江哈尔滨 150086)

摘要:目的 探讨维生素 D 水平与缺血性脑卒中预后的相关性。方法 选取 2018 年 6 月至 2019 年 1 月就诊于该院的缺血性脑卒中患者 220 例为研究对象, 并对其血清 25-羟基维生素 D[25(OH)D]水平进行检测, 以 25(OH)D 最高四分位数 22.48 ng/mL 为界, 将其分为维生素 D<22.48 ng/mL 组(A 组, $n=165$)和 25(OH)D $\geq$ 22.48 ng/mL 组(B 组, $n=55$)。根据美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评估缺血性脑卒中严重程度。根据改良 Rankin 量表(mRS)评分分为预后良好组(mRS 评分 ≤ 2 分)和预后不良组(mRS 评分 ≥ 3 分)。比较 A 组和 B 组的临床指标, 以及预后良好组和预后不良组 25(OH)D 的水平。分析 25(OH)D 对缺血性脑卒中的诊断价值。结果 A 组年龄、男性占比、NIHSS 评分、mRS 评分、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)及低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平与 B 组比较, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。维生素 D 水平与 NIHSS 评分及 mRS 评分呈负相关($P<0.05$)。受试者工作特征曲线(ROC 曲线)分析结果显示, 维生素 D 对缺血性脑卒中预后不良具有较好的诊断价值, 25(OH)D 诊断缺血性脑卒中预后的曲线下面积(AUC)为 0.769, 95%CI: 0.691~0.846。预后不良组 25(OH)D 水平低于预后良好组($P<0.05$)。进一步通过 Logistic 回归分析得出, 随着 25(OH)D 水平降低, 缺血性脑卒中预后不良发生风险增加, 当 25(OH)D<12.30 ng/mL 时, 缺血性脑卒中预后不良的发生风险是 25(OH)D $\geq$ 22.48 ng/mL 患者的 13 倍($P<0.05$)。结论 维生素 D 水平降低是缺血性脑卒中患者预后不良的危险因素, 且分析其水平对预后情况具有一定的诊断价值。

关键词:维生素 D; 缺血性脑卒中; 预后

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2020.20.019

中图法分类号:R446.1

文章编号:1673-4130(2020)20-2510-05

文献标识码:A

The correlation between serum vitamin D and the prognosis of ischemic stroke

GAO Lingling, ZHANG Wenjing, ZHA Caijun, LIU Yanhong[△]

(Department of Clinical Laboratory, Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang 150086, China)

Abstract: **Objective** This study aimed to evaluate the correlation between the level of vitamin D and prognosis of ischemic stroke. **Methods** From June 2018 to January 2019, 220 consecutive patients with ischemic stroke who visited the Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University were enrolled in this study. Serum level of vitamin D was measured and the patients were categorized into the following two groups based on the highest quartile levels of vitamin D: vitamin D<22.48 ng/mL (group A, $n=165$), vitamin D $\geq$ 22.48 ng/mL (group B, $n=55$). Stroke severity was assessed at admission using the National Institutes of Health Stroke Scale score (NIHSS). The modified Rankin Scale (mRS) was used to categorize the patients into good prognosis group (mRS ≤ 2) and poor prognosis group (mRS ≥ 3). Clinical indicators between group A and group B were compared. And 25(OH)D level between good prognosis group and poor prognosis group were also compared. The diagnostic value of 25(OH)D for ischemic stroke was analyzed. **Results** In group A, age, male proportion, the NIHSS score, mRS score, total cholesterol (TC), triacylglycerol (TG) and low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) had statistical significance with group B ($P<0.05$). Receiver operating characteristic curves analysis indicated vitamin D had a better diagnostic significance for prognosis of ischemic stroke patients, and the area under the curve of 25(OH)D for prognosis of ischemic stroke patients was 0.769, 95%CI: 0.691—0.846. The level of 25(OH)D of poor prognosis group was significantly lower than that of patients with good prognosis group ($P<0.05$). Logistic regression analysis demonstrated the decreased level of 25(OH)D was associated with increased risk of unfavorable functional outcome with ischemic stroke patients. When 25(OH)D<12.30 ng/mL, the risk of unfavorable functional outcome with ischemic stroke patients was 13 times higher than 25(OH)D $\geq$ 22.48 ng/mL ($P<0.05$). **Conclusion** The decreased

作者简介:高玲玲,女,在读硕士研究生,主要从事自身免疫性疾病的实验室诊断方面的研究。 [△] 通信作者, E-mail: liuusa2016@163.com。

本文引用格式:高玲玲,张文静,查才军,等.维生素 D 与缺血性脑卒中预后的相关性研究[J].国际检验医学杂志,2020,41(20):2510-2513.

level of vitamin D may be the risk factor of poor prognosis of ischemic stroke, which has a diagnostic value to the prognosis of ischemic stroke.

Key words: vitamin D; ischemic stroke; prognosis

脑卒中已成为我国人口死亡的主要原因,其高病死率及高致残率为患者及家属带来极大的经济负担^[1]。脑卒中包括出血性脑卒中和缺血性脑卒中,其中,缺血性脑卒中是最常见的一种类型。对缺血性脑卒中中进行早期诊断并积极治疗可改善预后,降低病死率^[2]。尽早评估缺血性脑卒中患者病情严重程度及预后可优化护理流程,合理分配医疗资源,促进患者身心健康^[3]。因此,研究人员应该积极寻找对缺血性脑卒中预后具有预测价值的生物标志物,延缓疾病进展,优化治疗方案。

维生素 D 是一种类固醇激素,其在促进钙磷吸收,维持骨骼稳定方面发挥重要作用。25-羟基维生素 D[25(OH)D]因其半衰期较长被认为是反映人体维生素 D 水平的可靠指标。近年来,越来越多的研究表明维生素 D 与心血管疾病、糖尿病、动脉粥样硬化等疾病相关^[4-5]。BRØNDUM-JACOBSEN 等^[6]研究发现,随着 25(OH)D 水平降低,缺血性脑卒中中发生风险显著增加。本课题组前期研究表明,维生素 D 水平降低与缺血性脑卒中严重程度相关^[7]。因此,本研究旨在进一步探讨维生素 D 与缺血性脑卒中预后之间的相关性,通过测定维生素 D 水平,分析其在预测缺血性脑卒中预后不良中的价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2018 年 6 月至 2019 年 1 月就诊于本院神经内科并经头颅 CT 或 MRI 诊断为缺血性脑卒中患者 220 例为研究对象,其中男 129 例,女 91 例。纳入标准参照中华医学会神经病学分会脑血管病学组制定的《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018》标准^[8]。排除标准:(1)脑出血或脑外伤者;(2)近期服用钙剂或活性维生素 D3 者;(3)甲状旁腺功能亢进以及其他甲状腺疾病者;(4)自身免疫性疾病者;(5)严重肝、肾功能不全或血液系统疾病者;(6)急、慢性感染或急性心肌梗死者;(7)恶性肿瘤者。本研究所有入组对象均已签署知情同意书,并获得本院伦理委员会批准。所有入组对象均采集其一般信息及既往史。采用水银柱血压计测量 2 次肱动脉血压,并取平均值。同时于入院 24 h 内收集患者空腹静脉血,并测定 25(OH)D、三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、空腹血糖(FBG)的水平。根据文献^[9],将 25(OH)D<20 ng/mL 定义为维生素 D 缺乏。

1.2 仪器与试剂 德国罗氏 MODULAR D2400 P800 全自动生化分析仪,意大利索灵 LIAISON 化学发光分析仪。所需试剂为 TG 检测试剂(德国罗氏公司,批号:25499801,34776501),TC 检测试剂(德国罗

氏公司,批号:26998101,28676201),HDL-C 酶液 1(日本积水医疗株式会社,批号:825RLO,822RCO,826RCP,827REP),HDL-C 酶液 2(日本积水医疗株式会社,批号:818RAO,820RKO,821RAP),LDL-C 酶液(日本积水医疗株式会社,批号:830RBP,828RJO,831RDP),LDL-C 显色液(日本积水医疗株式会社,批号:829RLO,830RBP,827RHO,831RDP),FBG 检测试剂(德国罗氏公司,批号:25789901),25(OH)D 检测试剂(意大利索灵公司,批号:3070200009)。

1.3 方法

1.3.1 指标的检测 采用全自动生化分析仪检测 TG、TC、HDL-C、LDL-C、FBG 水平;采用索灵化学发光分析仪检测 25(OH)D 水平,检测下限为 4 ng/mL。

1.3.2 神经功能及预后评定 采用美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评估患者神经功能,总分为 42 分,分值越高,表示神经功能缺损程度越重^[10]。根据改良 Rankin 量表(mRS)评分评估发病 90 d 后的预后情况,将 mRS 评分≤2 分定义为预后良好,mRS 评分≥3 分定义为预后不良^[11]。

1.4 统计学处理 采用 SPSS17.0 软件对数据进行分析。正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 *t* 检验;非正态分布的剂量资料采用中位数和四分位数间距 $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示,两组间比较采用 Mann-Whitney *U* 检验。计数资料采用百分数表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用 Spearman 分析两指标之间相关性。采用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)分析 25(OH)D 对缺血性脑卒中预后的诊断价值。采用二元 Logistic 回归方程分析影响缺血性卒中预后的危险因素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 研究对象的临床资料比较 所有研究对象 25(OH)D 的水平为 17.05(12.30,22.48)ng/mL。维生素 D 的缺乏率为 64.1%(141/220)。本研究以 25(OH)D 的 P_{75} 水平值(22.48 ng/mL)为界,将所有患者分为 25(OH)D<22.48 ng/mL 组(A 组, $n=165$)和 25(OH)D≥22.48 ng/mL 组(B 组, $n=55$)。A 组年龄、男性占比、NIHSS 评分、mRS 评分、TC、TG 及 LDL-C 水平与 B 组比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

2.2 血清 25(OH)D 水平与缺血性脑卒中患者临床特征的相关性分析 缺血性脑卒中患者中,25(OH)D 水平与 NIHSS 评分及 mRS 评分呈负相关($r = -0.469, 0.403, P < 0.001$)。同时,25(OH)D 水平与年龄、TG、LDL-C 及 FBG 水平呈负相关($r = -0.303, -0.170, -0.160, -0.172, P < 0.05$),见表 2。

表 1 两组临床资料的比较

组别	<i>n</i>	年龄 ($\bar{x}\pm s$,岁)	男性 [<i>n</i> (%)]	收缩压 [<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅),mm Hg]	舒张压 [<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅),mm Hg]	NIHSS 评分 [<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅),分]	mRS 评分 [<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅),分]
A 组	165	64.0±10.0	84(50.9)	145(134,164)	85(80,93)	4(1,8)	1(1,3)
B 组	55	60.0±10.0	45(81.8)	150(135,160)	87(80,95)	2(0,4)	1(0,1)
<i>t</i> / <i>Z</i> / χ^2		2.685	16.248	−0.289	−0.891	−3.467	−2.772
<i>P</i>		0.007	0.001	0.773	0.373	0.001	0.006

组别	<i>n</i>	高血压 [<i>n</i> (%)]	糖尿病 [<i>n</i> (%)]	脂质异常 [<i>n</i> (%)]	冠心病 [<i>n</i> (%)]	吸烟史 [<i>n</i> (%)]	TC [<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅),mmol/L]
A 组	165	114(69.1)	54(32.7)	118(71.5)	30(18.2)	59(35.8)	4.83(4.06,5.66)
B 组	55	41(74.5)	14(25.5)	27(49.1)	5(9.1)	23(41.8)	4.35(3.53,5.02)
<i>t</i> / <i>Z</i> / χ^2		0.590	1.022	9.232	2.548	0.648	−2.885
<i>P</i>		0.443	0.312	0.002	0.110	0.421	0.004

组别	<i>n</i>	TG [<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅),mmol/L]	HDL-C [<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅),mmol/L]	LDL-C [<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅),mmol/L]	FBG [<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅),mmol/L]
A 组	165	1.89(1.43,2.57)	1.22(1.05,1.45)	2.82(2.23,3.53)	5.55(4.88,7.29)
B 组	55	1.34(1.17,2.36)	1.27(1.08,1.52)	2.44(1.94,3.02)	5.41(4.81,6.07)
<i>t</i> / <i>Z</i> / χ^2		−3.050	−0.740	−3.055	−1.449
<i>P</i>		0.002	0.459	0.002	0.147

表 2 血清 25(OH)D 水平与缺血性脑卒中患者临床特征的相关性分析

指标	<i>r</i>	<i>P</i>
年龄	−0.303	<0.001
收缩压	0.003	0.960
舒张压	0.089	0.190
NIHSS 评分	−0.469	<0.001
mRS 评分	−0.403	<0.001
TC	−0.123	0.069
TG	−0.170	0.011
HDL-C	0.081	0.233
LDL-C	−0.160	0.018
FBG	−0.172	0.011

2.3 血清 25(OH)D 水平对缺血性脑卒中患者预后的诊断价值 利用 ROC 曲线评估 25(OH)D 对缺血性脑卒中预后的诊断价值,结果显示,25(OH)D 诊断缺血性脑卒中预后的曲线下面积(AUC)为 0.769,95%CI:0.691~0.846;NIHSS 评分诊断缺血性脑卒中预后的 AUC 为 0.866,95%CI:0.809~0.923。25(OH)D 诊断缺血性脑卒中预后的 cut-off 值为 13.3 ng/mL,灵敏度为 69.0%,特异度为 80.9%。然而二者联合并未提高诊断价值(AUC=0.863,95%CI:0.801~0.925,*P*<0.001)。

2.4 血清 25(OH)D 水平与缺血性脑卒中患者预后的关系 根据 mRS 评分将缺血性脑卒中患者分为预后不良组(mRS 评分≥3 分)及预后良好组(mRS 评分≤2 分),分析两组 25(OH)D 水平的差异,结果显示,预后不良组 25(OH)D 水平[11.65(8.73,15.43) ng/mL]显著低于预后良好组[18.90(14.50,23.33) ng/mL],差异有统计学意义(*P*<0.05)。将 25(OH)D 水平按照 25(OH)D<12.30 ng/mL、12.30~<

17.04 ng/mL、17.05~<22.47 ng/mL、≥22.48 ng/mL 共 4 组,并以 25(OH)D≥22.48 ng/mL 作为参照,结果显示,随着 25(OH)D 水平降低,缺血性脑卒中预后不良发生风险增加,当 25(OH)D<12.30 ng/mL 时,缺血性脑卒中预后不良的发生风险约是 25(OH)D≥22.48 ng/mL 患者的 13 倍,见表 3。

表 3 Logistic 回归分析 25(OH)D 对缺血性脑卒中预后的预测作用

25(OH)D 水平(ng/mL)	β	OR(95%CI)	<i>P</i>
≥22.48	—	1	—
17.05~<22.47	0.299	0.741(0.210~2.622)	0.642
12.30~<17.04	1.000	2.717(0.941~7.841)	0.065
<12.30	2.578	13.174(4.539~38.237)	<0.001

注:—表示该项无数据。

3 讨 论

日光照射、饮食摄取及维生素 D 制剂的补充是体内维生素 D 的主要来源。目前,维生素 D 缺乏较为常见。在美国成年人中,维生素 D 缺乏率可达 41.6%,我国一项历时 4 年的研究指出,60 岁以上人群维生素 D 缺乏率为 34.3%^[12-13]。参照文献[9],本研究中维生素 D 缺乏率为 64.1%,高于其他研究,可能与地理位置及不同标本收集季节有关^[14]。东北地区为高纬度地区,相关研究指出,维生素 D 水平随地域纬度增加而降低,且本研究标本收集季节多集中于秋冬季,东北地区秋冬季节气温较低,患者日光暴露减少,进一步导致维生素 D 水平降低^[15-16]。

维生素 D 水平与心脑血管疾病及其危险因素具有相关性。既往研究表明随着 25(OH)D 水平降低,心脑血管疾病发生风险随之增加^[17]。研究表明维生

素 D 可通过防止胰岛 β 细胞凋亡进而调控血糖^[5], 本研究发现 A 组糖尿病患者所占比例高于 B 组, 且 25(OH)D 水平与 FBG 水平呈负相关与上述研究结论相符。本研究结果显示, A 组脂质异常患者所占比例高于 B 组($P < 0.05$), 同时, 25(OH)D 水平与 TG 及 LDL-C 水平呈负相关($P < 0.05$), 原因为 25(OH)D 缺乏可通过激活甾醇调节元件结合蛋白 2 促进胆固醇从头合成, 以及低水平的 25(OH)D 可促进巨噬细胞向泡沫细胞转化, 进而导致动脉粥样硬化^[18-19]。

动物实验证实维生素 D 及维生素 D 受体是大脑发育的重要调节因子, 敲除维生素 D 受体的小鼠更易出现与神经功能相关的运动障碍^[20]。本研究结果发现, 25(OH)D 水平与 NIHSS 评分呈负相关($P < 0.05$), 该结果与 TU 等^[21]研究结果一致, 说明 25(OH)D 水平降低可能增加缺血性脑卒中严重程度。BALDEN 等^[22]通过建立缺血性脑卒中小鼠模型发现, 与正常饮食组相比, 缺乏维生素 D 饮食的喂养组梗死后神经损伤更严重。

体外研究表明, 维生素 D 可调节神经元钙离子, 上调神经元营养通路, 增强神经传导, 促进轴突及树突的再生, 加速中枢神经系统的恢复, 还可通过激活 Shh、JAK2-STAT3、MEK/ERK 以及 PI3-K/AKT 等信号通路保护神经功能^[23]。一氧化氮水平升高可导致神经毒性及神经退行性病变, 抑制诱导型一氧化氮合酶合成, 抗氧化及抗炎作用可能是维生素 D 保护神经功能的另一机制^[23]。另有研究表明, 维生素 D 可能与神经元周围网络相互作用, 维生素 D 缺乏可干扰突触可塑性形成, 导致神经功能障碍^[24]。本研究中预后不良组患者血清 25(OH)D 水平显著低于预后良好组($P < 0.05$), 说明随着 25(OH)D 水平降低, 缺血性脑卒中患者预后不良可能性增大。本研究采用 ROC 曲线分析了 25(OH)D 水平对缺血性脑卒中患者预后不良的诊断价值, 当 cut-off 值为 13.3 ng/mL 时, 其灵敏度为 69.0%, 特异性为 80.9%。进一步采用 Logistic 回归分析 25(OH)D 预测缺血性脑卒中预后的发生风险, 结果显示, 当 25(OH)D < 12.30 ng/mL 时, 缺血性脑卒中预后不良的发生风险约是 25(OH)D ≥ 22.48 ng/mL 患者的 13 倍。

目前已有相关临床试验对补充维生素 D 的作用进行研究。SLUYTER 等^[25]研究表明通过长期补充维生素 D 可降低维生素 D 缺乏成年人的中心动脉压。而一篇荟萃分析指出补充维生素 D 并未显著改善动脉硬化情况, 降低心血管疾病发生风险^[26]。

4 结 论

综上所述, 维生素 D 水平降低是缺血性脑卒中患者预后不良的危险因素, 且分析其水平对预后情况具有一定的诊断价值。然而补充维生素 D 对缺血性脑卒中患者预后是否具有改善作用仍需进一步探讨。

参考文献

[1] POWERS W J, RABINSTEIN A A, ACKERSON T, 等.

2018 美国卒中协会/美国心脏协会急性缺血性卒中患者早期管理指南[J]. 中国脑血管病杂志, 2018, 15(3): 162-169.

[2] TU W J, ZHAO S J, LIU T G, et al. Combination of high-sensitivity C-reactive protein and homocysteine predicts the short-term outcomes of Chinese patients with acute ischemic stroke[J]. Neurol Res, 2013, 35(9): 912-921.

[3] WANG W, JIANG B, SUN H, et al. Prevalence, Incidence, and Mortality of Stroke in China: Results from a Nationwide Population-Based Survey of 480 687 Adults [J]. Circulation, 2017, 135(8): 759-771.

[4] ZHANG R, LI B, GAO X, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D and the risk of cardiovascular disease: dose-response meta-analysis of prospective studies[J]. Am J Clin Nutr, 2017, 105(4): 810-819.

[5] JOHN A N, JIANG F X. An overview of type 2 diabetes and importance of vitamin D3-vitamin D receptor interaction in pancreatic β -cells[J]. J Diabetes Complications, 2018, 32(4): 429-443.

[6] BRØNDUM-JACOBSEN P, NORDESTGAARD B G, SCHNOHR P, et al. 25-Hydroxyvitamin D and symptomatic ischemic stroke: an original study and meta-analysis[J]. Ann Neurol, 2013, 73(1): 38-47.

[7] 张文静, 高玲玲, 任蕾, 等. 维生素 D 与急性缺血性脑卒中发生风险和严重程度的相关性分析[J]. 国际免疫学杂志, 2019, 42(4): 353-357.

[8] 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 2018[J]. 中华神经科杂志, 2018, 51(9): 666-682.

[9] 廖祥鹏, 张增利, 张红红, 等. 维生素 D 与成年人骨骼健康应用指南(2014 年简化版)[J]. 中国骨质疏松杂志, 2014, 20(6): 718-722.

[10] 闫俊强, 翟明明, 白树凤, 等. 系统评价甘露醇在后循环脑梗死治疗中的临床研究[J]. 中国临床医生杂志, 2016, 44(5): 52-55.

[11] 孙冲, 徐迪荣, 李碧磊. 改良 Rankin 量表在急性大面积脑梗死长期生存的预后价值[J]. 医学研究杂志, 2012, 41(12): 179-182.

[12] FORREST K Y Z, STUHL DREHER W L. Prevalence and correlates of vitamin D deficiency in US adults[J]. Nutr Res, 2011, 31(1): 48-54.

[13] CHEN J, YUN C, HE Y, et al. Vitamin D status among the elderly Chinese population: a cross-sectional analysis of the 2010-2013 China national nutrition and health survey (CNNHS)[J]. Nutr J, 2017, 16(1): 3.

[14] 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.

[15] 韩雪松, 李晓丰, 王燕英, 等. 大庆市城区部分居民血清维生素 D 水平评估[J]. 中国骨质疏松杂志, 2019, 25(1): 119-123.

参考文献

[1] PEDERSEN A B, EHRENSTEIN V, SZEPLIGETI S K, et al. Excess risk of venous thromboembolism in hip fracture patients and the prognostic impact of comorbidity[J]. *Osteoporos Int*, 2017, 28(12):3421-3430.

[2] 谢洪端, 郑宇韬, 张时亮, 等. 预防下肢骨折术后深静脉血栓形成的研究进展[J]. *中外医学研究*, 2016, 14(1):158-160.

[3] 张海涛, 李鲁, 刘增强. D-二聚体在脑出血术后合并下肢深静脉血栓早期诊断中的意义[J]. *中华神经外科疾病研究杂志*, 2017, 16(6):553-554.

[4] AKOBENG A K. Understanding diagnostic tests 3: receiver operating characteristic curves[J]. *Acta Paediatr*, 2007, 96(5):644-647.

[5] YADAM S, SHARARA R, NADDOUR M, et al. Advanced therapies in venous thromboembolism[J]. *Crit Care Nurs Q*, 2017, 40(3):251-259.

[6] AN T J, ENGSTROM S M, OELSNER W K, et al. Elevated d-Dimer is not predictive of symptomatic deep venous thrombosis after total joint arthroplasty[J]. *J Arthroplasty*, 2016, 31(10):2269-2272.

[7] MITANI G, TAKAGAKI T, HAMAHASHI K, et al. Associations between venous thromboembolism onset, D-dimer, and soluble fibrin monomer complex after total knee arthroplasty[J]. *J Orthop Surg Res*, 2015, 10:172.

[8] SHIN W C, LEE S M, SUH K T. Recent updates of the diagnosis and prevention of venous thromboembolism in patients with a hip fracture[J]. *Hip Pelvis*, 2017, 29(3):159-167.

(上接第 2513 页)

[16] 高倩, 刘儒曦, 葛天添, 等. 我国地理气候因素与人群血清 25-羟维生素 D 水平的关系初步研究[J]. *环境与健康杂志*, 2013, 30(7):617-620.

[17] SAPONARO F, MARCOCCI C, ZUCCHI R. Vitamin D status and cardiovascular outcome[J]. *J Endocrinol Invest*, 2019, 42(11):1285-1290.

[18] BURGAZ A, ORSINI N, LARSSON S C, et al. Blood 25-hydroxyvitamin D concentration and hypertension: a meta-analysis[J]. *J Hypertens*, 2011, 29(4):636-645.

[19] OH J, WENG S, FELTON S K, et al. 1, 25(OH)₂ Vitamin D Inhibits Foam Cell Formation and Suppresses Macrophage Cholesterol Uptake in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus[J]. *Circulation*, 2009, 120(8):687-698.

[20] KALUEFF A V, LOU Y R, LAAKSI I, et al. Impaired motor performance in mice lacking neurosteroid vitamin D receptors[J]. *Brain Res Bull*, 2004, 64(1):25-29.

[21] TU W J, ZHAO S J, XU D J, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D predicts the short-term outcomes of Chinese patients with acute ischaemic stroke[J]. *Clin Sci*, 2014, 126(5):339-346.

[22] BALDEN R, SELVAMANI A, SOHRABJI F. Vitamin D

[9] KELLEY D, WRIGHT L, OHMAN K, et al. Safety and effectiveness of direct oral anticoagulants following ultrasound-assisted catheter directed thrombolysis for venous thromboembolism[J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2018, 46(1):58-61.

[10] KALAMBOKIS G N, OIKONOMOU A, BALTAYIAN-NIS G, et al. Thrombin Generation measured as thrombin-antithrombin complexes predicts clinical outcomes in patients with cirrhosis[J]. *Hepatol Res*, 2016, 46(3):E36-E44.

[11] LEE S Y, NIIKURA T, IWAKURA T, et al. Thrombin-antithrombin III complex tests[J]. *J Orthop Surg (Hong Kong)*, 2017, 25(1):170840616684501.

[12] KEARON C, AKL E A, ORNELAS J, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST guideline and expert panel report[J]. *Chest*, 2016, 149(2):315-352.

[13] MADIYAL M, SAGAR S, VISHWANATH S, et al. Comparing assay performance of ELISA and chemiluminescence immunoassay in detecting antibodies to hepatitis B surface antigen[J]. *J Clin Diagn Res*, 2016, 10(11):DC22-DC25.

[14] 孟英, 刘宁, 薛冰蓉, 等. 应用凝血标志物诊断创伤骨科术后静脉血栓形成的病例对照研究[J]. *中华检验医学杂志*, 2016, 39(10):751-755.

[15] KARANDE G Y, HEDGIRE S S, SANCHEZ Y, et al. Advanced imaging in acute and chronic deep vein thrombosis[J]. *Cardiovasc Diagn Ther*, 2016, 6(6):493-507.

(收稿日期:2020-02-16 修回日期:2020-04-26)

Deficiency Exacerbates Experimental Stroke Injury and Dysregulates Ischemia-Induced Inflammation in Adult Rats[J]. *Endocrinology*, 2012, 153(5):2420-2435.

[23] BUELL J S, DAWSON-HUGHES B. Vitamin D and neurocognitive dysfunction; preventing “D” ecline? [J]. *Mol Aspects Med*, 2008, 29(6):415-422.

[24] MAYNE P E, BURNE T H J. Vitamin D in Synaptic Plasticity, Cognitive Function, and Neuropsychiatric Illness[J]. *Trends Neurosci*, 2019, 42(4):293-306.

[25] SLUYTER J D, CAMARGO C A, STEWART A W, et al. Effect of Monthly, High-Dose, Long-Term Vitamin D Supplementation on Central Blood Pressure Parameters: A Randomized Controlled Trial Substudy[J]. *J Am Heart Assoc*, 2017, 6(10):e006802.

[26] RODRÍGUEZ A J, SCOTT D, SRIKANTH V, et al. Effect of Vitamin D Supplementation on Measures of Arterial Stiffness: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials[J]. *Clin Endocrinol*, 2016, 85(4):164-657.

(收稿日期:2020-02-06 修回日期:2020-05-20)