

·论著·

# 老年脑卒中患者血清25-羟维生素D<sub>3</sub>浓度与抑郁状态的相关性研究

吴艳萍, 陈真真, 李昌俊, 经屏

作者单位  
华中科技大学同济  
医学院附属武汉市  
中心医院神经内科  
武汉 430014  
收稿日期  
2022-09-06  
通讯作者  
经屏  
jpwhsn@163.com

**摘要 目的:**本研究旨在探讨65岁及以上的脑卒中患者血清25-羟维生素D<sub>3</sub>[25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub>, 25(OH)D<sub>3</sub>]浓度与抑郁状态之间的相关性。**方法:**收集美国国家健康与营养调查(National Health and Nutrition Examination Survey, NHANES)数据中年龄≥65岁的老年脑卒中患者的相关数据,根据患者健康问卷-9(Patient Health Questionnaire 9-item, PHQ-9)测评结果评估抑郁状态,据此分为非抑郁组和抑郁组;比较2组患者各项临床数据差异,采用多因素Logistic回归模型评估血清25(OH)D<sub>3</sub>浓度与抑郁状态之间的相关性。**结果:**纳入年龄≥65岁的脑卒中患者600例,其中76例(12.67%)纳入抑郁组。抑郁组患者的年龄和血清25(OH)D<sub>3</sub>浓度低于非抑郁组(均 $P<0.05$ ),婚姻状况为结婚或同居的比例高于非抑郁组( $P<0.05$ );多因素Logistic回归分析结果显示,血清25(OH)D<sub>3</sub>浓度升高与抑郁症状发生风险呈负相关( $OR=0.917$ , 95%CI 0.844~0.997,  $P=0.042$ )。**结论:**老年脑卒中患者血清25(OH)D<sub>3</sub>浓度升高与抑郁状态的发生风险呈负相关,建议对该人群常规筛查血清25(OH)D<sub>3</sub>。

**关键词** 老年人;25-羟维生素D<sub>3</sub>;脑卒中;抑郁

中图分类号 R741;R741.02;R749 文献标识码 A DOI 10.16780/j.cnki.sjssgncj.20230594

本文引用格式:吴艳萍, 陈真真, 李昌俊, 经屏. 老年脑卒中患者血清25-羟维生素D<sub>3</sub>浓度与抑郁状态的相关性研究[J]. 神经损伤与功能重建, 2024, 19(2): 86-89.

**Study on the Correlation between Serum 25-Hydroxyvitamin D<sub>3</sub> Concentration and Depressive State in Elderly Patients with Stroke** WU Yanping, CHEN Zhenzhen, LI Changjun, JING Ping. Department of Neurology, The Central Hospital of Wuhan, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430014, China

**Abstract Objective:** This study aims to investigate the correlation between serum 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> [25(OH)D<sub>3</sub>] concentration and depressive state in stroke patients aged 65 years and above. **Methods:** Relevant data of elderly stroke patients (≥65 years old) were collected from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), and depressive state was assessed according to the results of the Patient Health Questionnaire 9-item (PHQ-9). Patients were divided into non-depressed and depressed groups based on these assessments. Differences in clinical data between the two groups were compared, and a multivariate Logistic regression model was used to evaluate the correlation between serum 25(OH)D<sub>3</sub> concentration and depressive state. **Results:** A total of 600 stroke patients aged ≥65 years were included, of which 76 cases (12.67%) were included in the depression group. The age and serum 25(OH)D<sub>3</sub> concentration of patients in the depression group were lower than those in the non-depression group (both  $P<0.05$ ), and the proportion of marital status being married or cohabiting was higher than that in the non-depression group ( $P<0.05$ ). Multivariate Logistic regression analysis showed that increased serum 25(OH)D<sub>3</sub> concentration was negatively correlated with the risk of depressive symptoms ( $OR=0.917$ , 95%CI 0.844-0.997,  $P=0.042$ ). **Conclusion:** The increase in serum 25(OH)D<sub>3</sub> concentration is negatively correlated with the risk of depressive state in elderly stroke patients, suggesting that routine screening of serum 25(OH)D<sub>3</sub> should be recommended for this population.

**Keywords** the elderly; 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub>; stroke; depression

抑郁症是老年人最常见的精神疾病之一,使卒中中复发风险增加约49%,死亡风险增加约3倍<sup>[1-4]</sup>。维生素D<sub>3</sub>可通过调节脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)、神经可塑性和神经免疫等生理过程,在抑郁症的预防中可能发挥作用<sup>[5,6]</sup>。25-羟维生素D<sub>3</sub>[25-hydroxyvitamin

D<sub>3</sub>, 25(OH)D<sub>3</sub>]是人体内维生素D<sub>3</sub>的储存形式,通过检测血清25(OH)D<sub>3</sub>浓度可以评估体内维生素D<sub>3</sub>的总体水平。有报道,在老年人群中,抑郁症患者的血清25(OH)D<sub>3</sub>浓度低于未患抑郁症的人<sup>[7,8]</sup>。本研究旨在探讨老年脑卒中患者中的血清25(OH)D<sub>3</sub>浓度与抑郁状态之间的相关性,为制定老年脑卒

中伴发抑郁患者治疗策略提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 数据来源和人口

本研究数据来源于2007~2018年美国国家健康与营养检查调查(National Health and Nutrition Examination Survey, NHANES)的数据。NHANES是一项以人口为基础的调查,旨在评估美国成人和儿童的健康和营养状况。NHANES的详细方法先前已发表<sup>[9]</sup>。调查方案由美国国家卫生统计中心伦理审查委员会批准,已获得每位参与者的知情同意。

以NHANES数据中的脑卒中患者为研究对象。在2007~2018年间,共有59842例参与者,其中自我报告有脑卒中病史的患者为1398例,患者健康问卷(Patient Health Questionnaire 9-item, PHQ-9)信息缺失259例,血清25(OH)D<sub>3</sub>信息缺失84例,排除服用激素和抗癫痫药物22例<sup>[10]</sup>,排除年龄<65岁的人群433例,本研究最终纳入脑卒中患者600例。收集患者的基本信息,包括年龄、性别、种族、教育水平、婚姻状况、家庭收入、体质量指数、能量摄入、饮酒史、吸烟史、糖尿病史、肿瘤病史、高血压病史。

### 1.2 方法

1.2.1 血清25(OH)D<sub>3</sub>水平检测 使用高效液相色谱串联质谱法定量检测人体血清中25(OH)D<sub>3</sub>的浓度<sup>[11]</sup>。

1.2.2 抑郁状态评估 采用PHQ-9问卷评估脑卒中患者抑郁状态,总分≥10分的患者纳入抑郁组<sup>[12,13]</sup>。

### 1.3 统计学处理

采用Empower Stats 4.0软件进行数据分析。符合正态分布以及方差齐性的计量资料以( $\bar{x}\pm s$ )表示,组间比较采用t检验;非正态分布的数据以中位数和四分位间距[M(Q<sub>25</sub>, Q<sub>75</sub>)]表示,采用Mann-Whitney U检验;计数资料以例数、百分比表示,组间比较采用 $\chi^2$ 检验;单因素Logistic回归分析筛选P<0.1的变量,将其纳入多因素Logistic回归分析,评估血清25(OH)D<sub>3</sub>和抑郁状态之间的关联;P<0.05为差异有统计学意义。

## 2 结果

本研究共纳入≥65岁脑卒中患者600例,其中纳入抑郁组76例(12.67%)。抑郁组患者的年龄和血清25(OH)D<sub>3</sub>浓度低于非抑郁组(均P<0.05),婚姻状况为结婚或同居的比例高于非抑郁组(P<0.05);其余各基线资料差异无统计学意义(P>0.05),见表1。

Logistic单因素分析影响老年脑卒中患者抑郁状

表1 2组患者基线资料比较

项目	非抑郁组 (524例)	抑郁组 (76例)	P值
25(OH)D <sub>3</sub> /(nmol/L, $\bar{x}\pm s$ )	69.01±32.78	58.68±28.98	0.009
年龄/岁, M(Q <sub>25</sub> , Q <sub>75</sub> )	75(70, 80)	72(68, 78)	0.012
性别/[例(%)]			0.640
男性	277(52.86)	38(50.00)	
女性	247(47.14)	38(50.00)	
种族/[例(%)]			0.196
墨西哥美人	33(6.30)	6(7.89)	
其他西班牙裔	24(4.58)	7(9.21)	
非西班牙裔白人	320(61.07)	41(53.95)	
非西班牙裔黑人	110(20.99)	13(17.11)	
其他人种	37(7.06)	9(11.84)	
教育水平/[例(%)]			0.145
高中及以下	320(61.07)	53(69.74)	
大专及以上	204(38.93)	23(30.26)	
婚姻状况/[例(%)]			0.007
结婚/同居	287(54.77)	29(38.16)	
未婚/离婚/丧偶/独居	237(45.23)	47(61.84)	
家庭收入/[例(%)]*			0.070
低	152(29.01)	31(40.79)	
中	239(45.61)	28(36.84)	
高	97(18.51)	9(11.84)	
体质量指数/[例(%)]			0.498
<25 kg/m <sup>2</sup>	127(24.24)	20(26.32)	
25~30 kg/m <sup>2</sup>	202(38.55)	24(31.58)	
≥30 kg/m <sup>2</sup>	195(37.21)	32(42.11)	
能量摄入/[例(%)]			0.244
<1545 kcal	259(49.43)	43(56.58)	
≥1545 kcal	265(50.57)	33(43.42)	
饮酒史/[例(%)]			0.545
从不饮酒	100(19.08)	13(17.11)	
戒酒	109(20.80)	20(26.32)	
饮酒	315(60.11)	43(56.58)	
吸烟史/[例(%)]			0.173
从不吸烟	214(40.84)	30(39.47)	
戒烟	235(44.85)	29(38.16)	
吸烟	75(14.31)	17(22.37)	
糖尿病史/[例(%)]			0.098
否	267(50.95)	31(40.79)	
是	257(49.05)	45(59.21)	
肿瘤病史/[例(%)]			0.941
否	384(73.28)	56(73.68)	
是	140(26.72)	20(26.32)	
高血压病史/[例(%)]			0.456
否	48(9.16)	9(11.84)	
是	476(90.84)	67(88.16)	

注:数据来源:NHANES(2007~2018年);\*家庭收入信息缺失44例。

态相关因素的结果显示,25(OH)D<sub>3</sub>、年龄、婚姻状况、家庭收入、糖尿病史变量的 $P < 0.1$ ,纳入多因素 Logistic 回归分析,见表2。结果显示在老年脑卒中患者中,血清25(OH)D<sub>3</sub>浓度升高与抑郁症状发生风险呈负相关( $OR=0.917$ , 95%CI 0.844 ~ 0.997,  $P=0.042$ ),见表3。

### 3 讨论

本研究发现,使用PHQ-9问卷对老年脑卒中患者进行抑郁状态筛查,12.67%患有抑郁症。血清25(OH)D<sub>3</sub>浓度升高与抑郁状态的发生风险呈负相关,在调整相关混杂因素后,这种关联仍然具有统计学意义。

本研究显示,在老年脑卒中患者中,抑郁组患者血清25(OH)D<sub>3</sub>浓度低于非抑郁组,这与老年人中抑郁症患者血清25(OH)D<sub>3</sub>浓度降低的情况类似<sup>[7,8]</sup>。进一步相关性分析显示,调整年龄、婚姻状况、家庭收入、糖尿病史后,血清25(OH)D<sub>3</sub>浓度与抑郁状态之间呈负相关,这与之前国内开展的2项横断面研究的结果一致<sup>[14,15]</sup>。表明在老年脑卒中患者中,血清25(OH)D<sub>3</sub>水平越低,抑郁症发生风险越大。本研究的受试者为美国老年脑卒中患者,抑郁组血清25(OH)D<sub>3</sub>平均浓度为(58.68±28.98) nmol/L,高于闫等<sup>[15]</sup>的研究(30.20±2.67 nmol/L),但与宋等<sup>[14]</sup>的研究(59.70±27.63) nmol/L

较接近。这可能与不同地域人群的日照时间和维生素D<sub>3</sub>摄入量不同有关<sup>[16]</sup>。本研究发现老年脑卒中患者抑郁发生率为12.67%,而国内2项研究结果均显示脑卒中患者抑郁发生率约为40%,可能与抑郁诊断标准、样本量等差异有关<sup>[17,18]</sup>。本研究与上述的国内研究均证实血清25(OH)D<sub>3</sub>浓度与抑郁状态之间存在负相关性。目前抑郁症治疗主要为药物治疗(如5-羟色胺再摄取抑制剂类抗抑郁药物)和心理治疗<sup>[18]</sup>,而大约10%~30%的抑郁症患者在药物治疗中出现耐药性,对联合抗抑郁药物治疗无效<sup>[19]</sup>。同时,老年脑卒中中伴发抑郁的治疗存在依从性差、认知功能下降、社会支持减弱等问题,常导致治疗过程中断,从而增加治疗难度<sup>[8]</sup>。因此,需要开发新型药物以降低不良反应发生率,提高治疗安全性,同时有效控制老年脑卒中伴发抑郁患者的用药风险,减轻其治疗难度<sup>[5]</sup>。有证据显示,维生素D<sub>3</sub>可通过上调海马BDNF和激活NT-3/NT-4信号通路,改善大小鼠抑郁症状<sup>[6,20,21]</sup>。越来越多的临床试验研究指出,维生素D<sub>3</sub>具有成为抑郁症新型治疗药物的潜力<sup>[22,23]</sup>,可作为脑卒中伴发抑郁的辅助治疗方法之一,鼓励更多研究进一步探讨其中的机制。

本研究有一定的局限性。首先,横断面研究无法评估血清25(OH)D<sub>3</sub>浓度与抑郁状态风险之间的因果

表2 影响老年脑卒中抑郁状态相关因素的单因素分析结果

变量	$\beta$	SE	Wald	OR	95%CI	P值
25(OH)D <sub>3</sub>	-0.106	0.041	6.655	0.899	0.829 ~ 0.975	0.010
年龄	-0.057	0.023	6.132	0.945	0.903 ~ 0.988	0.013
性别	0.115	0.246	0.218	1.121	0.693 ~ 1.815	0.641
种族	-0.350	0.474	0.546	0.705	0.278 ~ 1.784	0.460
教育水平	-0.385	0.265	2.102	0.681	0.405 ~ 1.145	0.147
婚姻状况	0.674	0.252	7.164	1.963	1.198 ~ 3.216	0.007
家庭收入	-0.788	0.400	3.871	0.455	0.208 ~ 0.997	0.049
体质量指数	0.041	0.307	0.018	1.042	0.571 ~ 1.902	0.893
能量摄入	-0.288	0.247	1.352	0.750	0.462 ~ 1.218	0.245
饮酒史	0.049	0.337	0.021	1.050	0.543 ~ 2.031	0.885
吸烟史	0.481	0.332	2.096	1.617	0.844 ~ 3.099	0.148
糖尿病史	0.411	0.249	2.718	1.508	0.925 ~ 2.458	0.099
肿瘤病史	-0.021	0.279	0.005	0.980	0.567 ~ 1.691	0.941
高血压病史	-0.287	0.386	0.552	0.751	0.352 ~ 1.600	0.458

表3 影响老年脑卒中抑郁状态相关因素的多因素分析结果

变量	$\beta$	SE	Wald	OR	95%CI	P值
25(OH)D <sub>3</sub>	-0.086	0.042	4.137	0.917	0.844 ~ 0.997	0.042
年龄	-0.058	0.024	5.885	0.944	0.900 ~ 0.989	0.015
婚姻状况	0.658	0.270	5.924	1.931	1.137 ~ 3.282	0.015
家庭收入	-0.362	0.423	0.733	0.696	0.304 ~ 1.594	0.392
糖尿病史	0.336	0.255	1.740	1.400	0.849 ~ 2.308	0.187



关系,且NHANES数据库仅测量了1次血清25(OH)D<sub>3</sub>浓度和抑郁症评分,未来需要前瞻性研究对两者进行动态监测,观察其纵向变化。其次,我们在既往研究的基础上尽可能地纳入了一些协变量,但有些变量在NHANES数据库中缺失,如梗死病灶、严重程度。此外,PHQ-9是适用于大样本人群的抑郁症筛查的量表之一,具有良好的信效度<sup>[24]</sup>,而NHANES数据库在抑郁状态评估上存在局限性,仅使用PHQ-9总分进行评估,且未对患者进行脑卒中发病前的抑郁状态评估。最后,虽然NHANES数据的收集遵循预设的标准化研究流程,由经过专业培训和认证的技术人员进行操作,但其病史信息来源于参与者的自我报告,而不是从医疗记录中收集。

本研究结果表明,老年脑卒中患者血清25(OH)D<sub>3</sub>浓度升高与抑郁状态的发生风险呈负相关。在临床实践中,建议定期检测老年脑卒中患者的血清25(OH)D<sub>3</sub>浓度,指导患者适量补充维生素D<sub>3</sub>,这对改善脑卒中患者预后具有积极意义。未来需开展多中心、大样本研究,收集我国不同地区脑卒中患者的血清25(OH)D<sub>3</sub>水平数据,并评估其与抑郁状态之间的关系,为制定临床指南提供更多参考。

### 参考文献

[1] Blazer DG. Depression in Late Life: Review and Commentary[J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2003, 58(3): M249-M265.  
[2] Cai W, Ma W, Mueller C, et al. Association between late-life depression or depressive symptoms and stroke morbidity in elders: A systematic review and meta-analysis of cohort studies[J]. *Acta Psychiatr Scand*, 2023, 148(5): 405-415.  
[3] Mu J, Ravindran AV, Cuijpers P, et al. Stroke depression: a concept with clinical applicability[J]. *Stroke Vasc Neurol*, 2023: svn-2022-002146.  
[4] Cai W, Mueller C, Li YJ, et al. Post stroke depression and risk of stroke recurrence and mortality: A systematic review and meta-analysis[J]. *Ageing Res Rev*, 2019, 50: 102-109.  
[5] Lasoń W, Jantas D, Leśkiewicz M, et al. Vitamin D3 and Ischemic Stroke: A Narrative Review[J]. *Antioxidants*, 2022, 11(11): 2120.  
[6] Koshkina A, Dudnichenko T, Baranenko D, et al. Effects of Vitamin D3 in Long-Term Ovariectomized Rats Subjected to Chronic Unpredictable Mild Stress: BDNF, NT-3, and NT-4 Implications[J].

*Nutrients*, 2019, 11(8): 1726.

[7] Oude Voshaar RC, Derks WJ, Comijs HC, et al. Antidepressants differentially related to 1,25-(OH)<sub>2</sub> vitamin D3 and 25-(OH) vitamin D3 in late-life depression[J]. *Transl Psychiatry*, 2014, 4(4): e383.  
[8] Ceolin G, Matsuo LH, Confortin SC, et al. Lower serum 25-hydroxycholecalciferol is associated with depressive symptoms in older adults in Southern Brazil[J]. *Nutr J*, 2020, 19(1): 123.  
[9] Kase BE, Liu J, Wirth MD, et al. Associations between dietary inflammatory index and sleep problems among adults in the United States, NHANES 2005-2016[J]. *Sleep Health*, 2021, 7(2): 273-280.  
[10] Hu B, Chen J, Shi Y, et al. Association between serum 25(OH)D and risk of all-cause mortality in adults with prior cardiovascular disease: a cohort study from NHANES 2007 - 2018[J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2023, 23(1): 240.  
[11] Herrick KA, Storandt RJ, Afful J, et al. Vitamin D status in the United States, 2011 - 2014[J]. *Am J Clin Nutr*, 2019, 110(1): 150-157.  
[12] Lyu Y, Li W, Tang T, et al. Prevalence Trends and Influencing Factors of Post-Stroke Depression: A Study Based on the National Health and Nutrition Examination Survey[J]. *Med Sci Monit*, 2022, 28: e933367.  
[13] Xu Q, Qian X, Sun F, et al. Independent and joint associations of dietary antioxidant intake with risk of post-stroke depression and all-cause mortality[J]. *J Affect Disord*, 2023, 322: 84-90.  
[14] 宋雪梅. 血清25-羟维生素D<sub>3</sub>及5-HT水平与脑卒中后抑郁的相关性[J]. *智慧健康*, 2021, 7(3): 10-12  
[15] 闫桂芳, 闫睿, 李路霞. 血清25-羟维生素D<sub>3</sub>及5-HT水平与脑卒中后抑郁的相关性[J]. *临床心身疾病杂志*, 2019, 25(5): 9-12.  
[16] Wei J, Zhu A, Ji JS. A Comparison Study of Vitamin D Deficiency among Older Adults in China and the United States[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 19713.  
[17] Liu L, Xu M, Marshall I J, et al. Prevalence and natural history of depression after stroke: A systematic review and meta-analysis of observational studies[J]. *PLoS Med*, 2023, 20(3): e1004200.  
[18] Guo J, Wang J, Sun W, et al. The advances of post-stroke depression: 2021 update[J]. *J Neurol*, 2022, 269(3): 1236-1249.  
[19] Otte C, Gold SM, Penninx BW, et al. Major depressive disorder[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2016, 2(1): 16065.  
[20] Xu Y, Liang L, Xu Y, et al. Vitamin D3/vitamin D receptor signaling mitigates symptoms of post-stroke depression in mice by upregulating hippocampal BDNF expression[J]. *Neurosci Res*, 2021, 170: 306-313.  
[21] Khairy EY, Attia MM. Protective effects of vitamin D on neurophysiologic alterations in brain aging: role of brain-derived neurotrophic factor (BDNF)[J]. *Nutr Neurosci*, 2021, 24(8): 650-659.  
[22] Lavigne JE, Gibbons JB. The association between vitamin D serum levels, supplementation, and suicide attempts and intentional self-harm[J]. *PLoS One*, 2023, 18(2): e0279166.  
[23] Jorde R, Sneve M, Figenschau Y, et al. Effects of vitamin D supplementation on symptoms of depression in overweight and obese subjects: randomized double blind trial[J]. *J Intern Med*, 2008, 264(6): 599-609.  
[24] Gilbody S, Richards D, Brealey S, et al. Screening for Depression in Medical Settings with the Patient Health Questionnaire (PHQ): A Diagnostic Meta-Analysis[J]. *J Gen Intern Med*, 2007, 22(11): 1596-1602.

(本文编辑:唐颖馨)