

论 著

临床研究

基于潜类别增长模型的老年脑卒中患者维生素D变化轨迹与免疫功能及衰弱风险的关联分析

王怡悦¹, 徐花^{2*}, 陈寒昱¹, 张炫³¹南京特殊教育师范学院康复科学学院, 江苏南京 210038; ²南京市栖霞区医院神经内科, 江苏南京 210000; ³南京医科大学附属老年医院康复医学科, 江苏南京 210024

[中图分类号] R743.3 [文献标志码] A [DOI] 10.11855/j.issn.0577-7402.2278.2026.0529

[声明] 本文所有作者声明无利益冲突

[引用本文] 王怡悦, 徐花, 陈寒昱等. 基于潜类别增长模型的老年脑卒中患者维生素D变化轨迹与免疫功能及衰弱风险的关联分析[J]. 解放军医学杂志, DOI:10.11855/j.issn.0577-7402.2278.2026.0529.

[收稿日期] 2025-11-04

[录用日期] 2026-04-07

[上线日期] 2026-05-29

[摘要] 目的 探讨老年脑卒中患者血清25-羟基维生素D[25(OH)D]水平的变化轨迹, 及其与免疫功能指标及衰弱发生风险的关联性, 为临床制定个体化干预策略提供依据。方法 回顾性选取2022年9月—2025年2月南京医科大学附属老年医院和栖霞区医院收治的155例老年脑卒中患者。于入院时和治疗后1、3、6个月检测血清25(OH)D水平、外周血T淋巴细胞亚群(CD4⁺、CD8⁺细胞)数值并计算CD4⁺/CD8⁺比值。采用潜类别增长模型识别25(OH)D水平的变化轨迹。治疗后6个月使用Tilburg衰弱量表(TFI)评估衰弱状态。多因素logistic回归分析25(OH)D变化轨迹的影响因素。采用广义估计方程分析25(OH)D轨迹与T淋巴细胞免疫指标的纵向关联; Cox比例风险回归模型分析25(OH)D轨迹与衰弱发生风险的关系, 并进行亚组分析和敏感性分析(E值法)。结果 共识别到3类25(OH)D变化轨迹: 低-稳定上升组(36.1%, 基线低, 缓慢上升)、中-快速上升组(41.3%, 基线中, 快速上升)、高-稳定组(22.6%, 基线高, 缓慢上升)。分层回归显示, 男性、高龄、合并高血压或糖尿病与较低25(OH)D水平显著相关($P<0.05$)。纵向分析显示, 与低-稳定上升组相比, 中-快速上升组和高-稳定组患者的CD4⁺细胞占比、CD4⁺/CD8⁺比值明显更高($P<0.05$), CD8⁺细胞占比明显更低($P<0.05$)。随着时间推移, 3组CD4⁺细胞占比、CD4⁺/CD8⁺比值均上升, CD8⁺细胞占比下降($P<0.05$), 但组别与时间无明显交互作用($P>0.05$)。Cox回归分析显示, 与低-稳定上升组相比, 中-快速上升组($HR=0.644$, 95%CI 0.353~0.986)和高-稳定组($HR=0.449$, 95%CI 0.250~0.862)的衰弱发生风险明显降低($P<0.001$)。亚组分析显示, 25(OH)D水平与衰弱的风险与年龄、性别、基础疾病及病情严重程度等无交互作用, 在各亚组中衰弱的风险均保持降低。E值分析($E=2.342$, 95%CI下限1.675)提示结果具有一定稳健性。结论 老年脑卒中患者25(OH)D水平存在异质性变化轨迹; 较高的基线25(OH)D水平及其上升趋势与更佳的T淋巴细胞免疫功能及更低的衰弱发生风险显著相关。维持或改善维生素D状态有望降低老年脑卒中患者的衰弱风险。

[关键词] 老年脑卒中; 血清25-羟基维生素D; 变化轨迹; 免疫; 衰弱

Association analysis of vitamin D change trajectories with immune levels and frailty risk in elderly stroke patients based on latent class growth model

Wang Yi-Yue¹, Xu Hua^{2*}, Chen Han-Yu¹, Zhang Xuan³¹School of Rehabilitation Science, Nanjing Normal University of Special Education, Nanjing, Jiangsu 210038, China²Department of Neurology, Qixia District Hospital, Nanjing, Jiangsu 210000, China³Department of Rehabilitation Medicine, Affiliated Geriatric Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing, Jiangsu 210024, China

*Corresponding author, E-mail: HuaX_RD@163.com

[Abstract] **Objective** To explore the change track of serum 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D] level in elderly patients with stroke, and the correlation with immune function indexes and the risk of frailty, for making individualized intervention strategies in clinic. **Methods** A retrospective selection was made of 155 elderly patients with stroke who were admitted to Affiliated Geriatric

[作者简介] 王怡悦, 硕士研究生, 讲师/主治医师, 主要从事儿童、成人神经康复方面的研究

[通信作者] 徐花, E-mail: HuaX_RD@163.com

Hospital of Nanjing Medical University and Qixia District Hospital from September 2022 to February 2025. Serum 25(OH)D level and peripheral blood T lymphocyte subsets ($CD4^+$, $CD8^+$ cells, and $CD4^+/CD8^+$ ratio) were detected at admission and 1, 3 and 6 months after treatment. The latent category growth model is used to identify the change track of 25(OH)D level. Six months after treatment, Tilburg debilitation scale (TFI) was used to evaluate the debilitating state. Multivariate logistic regression was used to analyze the influencing factors of the change trajectory of 25(OH)D. The longitudinal correlation between 25(OH)D trajectory and T lymphocyte immune indexes was analyzed *via* generalized estimation equation. Cox proportional risk regression model was used to analyze the relationship between 25(OH)D trajectory and the risk of weakness, and subgroup analysis and sensitivity analysis (E-value method) were carried out. **Results** Three kinds of 25(OH)D change trajectories were identified: low-stable rising group (36.1%, low baseline, slowly rising), medium-rapid rising group (41.3%, medium baseline, rapidly rising) and high-stable group (22.6%, high baseline, slowly rising). Hierarchical regression showed that male, old age, hypertension or diabetes were significantly correlated with lower 25(OH)D level ($P<0.05$). Compared with low-stable rising group, the $CD4^+$ cell percentage and $CD4^+/CD8^+$ ratio of patients in middle-rapid rising group and high-stable rising group were significantly higher ($P<0.05$), and $CD8^+$ cell percentage was significantly lower ($P<0.05$). With the passage of time, $CD4^+$ cell percentage and $CD4^+/CD8^+$ ratios in all groups increased, while $CD8^+$ cell percentage decreased ($P<0.05$), but there was no significant interaction between groups and time ($P>0.05$). Cox regression analysis showed that compared with low-stable rising group, middle-fast rising group ($HR=0.644$, 95%CI 0.353-0.986) and high-stable group ($HR=0.449$, 95%CI 0.250-0.862). Subgroup analysis showed that the trend of this protective effect was consistent under different ages, sexes, basic diseases and severity of illness. E-value analysis ($E=2.342$, the lower limit of 95%CI 1.675) shows that the results are robust. **Conclusions** The level of 25(OH)D in elderly patients with stroke has a heterogeneous change track. Higher baseline 25(OH)D level and its upward trend are significantly related to better T lymphocyte immune function and lower risk of debilitation. Maintaining or improving vitamin D status may reduce the risk of debilitation in elderly stroke patients.

[Key words] elderly stroke; serum 25-hydroxyvitamin D; change trajectory; immunity; frailty

脑卒中是老年人群常见的脑血管疾病,致死、致残率较高^[1-2]。近年来,维生素D在心脑血管健康及免疫调节中的作用备受关注。全球60岁以上人群维生素D缺乏率高达60%~90%,而老年脑卒中患者中维生素D水平异常比例高于健康对照,且其水平与预后密切相关^[3-4]。维生素D可通过核受体介导的信号通路参与免疫细胞分化、炎症因子调控及抗氧化防御^[5]。在脑卒中病理进程中,维生素D缺乏可能导致促炎因子释放增加,血脑屏障被破坏,T细胞免疫监视功能被削弱,卒中后感染风险增高^[6]。25-羟基维生素D [25(OH)D]为机体维生素D主要存在形式^[7],临床常通过检测其水平评估机体维生素D的状态^[8]。衰弱是老年综合征的核心表现,表现为个体力量下降、生理储备功能减弱、机体内环境紊乱等^[9],易导致认知功能减退、跌倒等事件的发生。研究显示,合并衰弱的脑卒中患者会出现更高的并发症发生率、病死率、致残率和再入院率^[10-11];维生素D缺乏可引发骨骼肌线粒体功能障碍,导致II型肌纤维萎缩及肌力下降,并抑制成纤维细胞生长因子分泌而影响肌肉蛋白质合成代谢^[12]。当前研究多聚焦于维生素D与脑卒中单次结局的关联性,缺乏对其动态变化轨迹与免疫及衰弱的关系研究。本研究分析老年脑卒中患者25(OH)D水平的变化轨迹,探究其与免疫功能及衰弱发生的关联性,旨在为临床制定个性化干预策略提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象 回顾性选取2022年9月—2025年2月南京医科大学附属老年医院和南京市栖霞区医院收治的155例老年脑卒中患者作为研究对象。纳入标准:(1)符合脑卒中诊断标准^[13];(2)年龄 ≥ 60 岁;(3)临床资料及随访资料完整;(4)治疗期间未服用维生素D及相关药物;(5)入院时未达到衰弱诊断标准。

排除标准:(1)合并其他严重恶性疾病;(2)患有精神疾病;(3)严重意识不清,无法配合完成调查。所有入选患者及其家属均充分了解研究相关情况,并自愿签署知情同意书。本研究方案获江苏省省级机关医院伦理审查委员会审批[(2024)院伦审字029号]。

1.2 治疗方案 患者入院后给予脱水处理,并采用阿替普酶(0.9 mg/kg,最大剂量90 mg)进行静脉溶栓治疗;静脉溶栓治疗24 h后行脑CT复查,若CT检查结果未发现出血病灶,则采用抗血小板药物阿司匹林治疗。后续由责任护士指导患者进行功能训练。患者生命体征平稳后48 h,启动康复训练,每天1次,每次30~45 min。康复内容包括良肢位摆放、关节活动度训练、床上翻身、坐位平衡训练等。由营养科根据NRS-2002评分制定统一营养方案,确保蛋白质摄入量 ≥ 1.2 g/kg/d。

1.3 衰弱判定标准 治疗后6个月,采用老年人衰

弱评估量表(the Tilburg Frailty Indicator, TFI)^[13]对患者衰弱情况进行判定, 总分26分; TFI评分 ≥ 9 分为衰弱, 得分越高, 表示衰弱水平越高。

1.4 病例资料收集 (1)一般资料。通过查询医院电子病历收集患者性别、年龄、体重指数(body mass index, BMI)、吸烟、饮酒、高血压、糖尿病、高血脂、体温增加、吞咽困难情况、收缩压、舒张压、心率、卒中类型、运动情况。(2)实验室指标。抽取患者空腹静脉血5 ml, 全自动生化分析仪检测白蛋白(albumin, ALB)、血浆同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy); 干式免疫荧光法检测降钙素原(procalcitonin, PCT)及超敏C-反应蛋白(high-sensitivity c-reactive protein, hs-CRP)水平; 魏氏法检测红细胞沉降率(erythrocyte sedimentation rate, ESR); 采用美国国立卫生研究院脑卒中量表(National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS)对患者病情严重程度进行分级评估。(3)血清25(OH)D水平和外周血T淋巴细胞水平。于患者入院时及治疗后1、3、6个月, 采用酶联免疫吸附试验(Enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)检测血清25(OH)D水平; 流式细胞仪测定外周血T淋巴细胞亚群, 包括CD₄⁺、CD₈⁺T淋巴细胞, 计算CD₄⁺、CD₈⁺T淋巴细胞比值。

1.5 潜类别增长模型(latent class growth model, LCGM)拟合血清25(OH)D轨迹 采用LCGM拟合分析老年脑卒中患者血清25(OH)D水平的异质性变化轨迹。LCGM是一种以有限混合模型为基础的纵向数据分析方法。模型拟合过程如下: 首先, 从单一类别模型(假设所有患者变化轨迹相同)开始拟合, 逐步增加类别数量至2类、3类、4类、5类, 并允许每个类别的截距[即25(OH)D水平初始水平]和斜率[即25(OH)D水平变化速度]自由估计。先拟合线性增长模型, 再尝试二次、三次非线性模型, 结果显示非线性模型拟合优度无显著提升($P>0.05$), 故最终选择线性增长模型。

模型优劣的判断依据包括: (1)信息准则[赤池信息准则(AIC)、贝叶斯信息准则(BIC)、样本校正的BIC(aBIC)], 其值越小提示模型拟合越好; (2)似然比检验[似然比检验(LMR)、基于Bootstrap的似然比检验(BLRT)], 其 $P<0.05$ 提示k类模型优于k-1类模型; (3)熵值(Entropy), 取值范围0~1, >0.8 提示分类准确性高; (4)各类别的样本量, 应不少于总样本的5%以避免过拟合, 综合以上指标选择最优模型。后验概率可反映个体被正确归入某一亚组的可能性, ≥ 0.7 提示分组稳定可信。

1.6 25(OH)D轨迹与免疫功能指标及衰弱发生风险的关联分析 采用多因素Logistic回归分析25(OH)D

变化轨迹的影响因素。采用广义估计方程分析25(OH)D轨迹与T淋巴细胞免疫功能指标的相关性, 工作相关矩阵选择交换相关结构, 因变量为连续型指标, 链接函数采用恒等链接。COX回归分析25(OH)D水平变化轨迹与衰弱的关系及不同临床特征下25(OH)D变化轨迹与衰弱风险的关联; 采用E值法进行未测量混杂因素的敏感性分析, 用于评估观察到的维生素D轨迹与衰弱风险关联结果的稳健性, E值越大, 提示研究结果受未测量混杂因素影响的可能性越小, 结论越可靠。

1.7 25(OH)D轨迹与衰弱发生风险关联的亚组分析 为进一步评估25(OH)D轨迹与衰弱发生风险的关联在不同临床特征人群中的一致性, 进行亚组分析。根据如下因素进行亚组分层: 年龄: ≥ 65 岁, < 65 岁; 性别: 男, 女; 高血压/糖尿病: 是, 否; NIHSS评分: ≥ 6 分, < 6 分。在各亚组内分别采用Cox比例风险回归模型进行交互作用检验, 评估不同25(OH)D变化轨迹(以“低-稳定上升组”为参照)与衰弱发生风险的关系, 计算各亚组的风险比(HR)及其95%置信区间(CI)。

1.8 统计学处理 采用SPSS 23.0软件进行统计分析。计量资料经Shapiro-Wilk检验均符合正态分布, 以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 多组间比较采用F检验, 进一步两两比较采用LSD-t检验; 计数资料以例(%)表示, 组间比较采用 χ^2 检验。采用多因素Logistic回归分析25(OH)D变化轨迹的影响因素。广义估计方程分析25(OH)D轨迹与T淋巴细胞免疫功能指标的相关性; COX回归分析25(OH)D水平发展轨迹与衰弱的关系及不同临床特征下25(OH)D变化轨迹与衰弱风险的关联, 采用E值法进行未测量混杂因素的敏感性分析。采用亚组分析进一步评估25(OH)D变化轨迹与衰弱发生风险的关联在不同临床特征人群中的一致性, 采用Cox比例风险回归模型进行交互作用检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 按照25(OH)D水平变化轨迹对老年脑卒中患者分组 LCGM拟合结果显示, 模型3(3组分类)的AIC、BIC、aBIC均为最小值, 提示拟合最优; LMR与BLRT检验均有统计学意义($P<0.001$), 提示3组分类明显优于2组分类(Entropy=0.865, 数值 >0.8 表示分类结果可靠), 提示分组准确性较高。最终确定3个类别的轨迹模型为最优模型(附表1), 按3个类别分组, 各组例数分别为56例(36.1%)、64例(41.3%)、35例(22.6%)。

进一步分析显示, 各组患者被正确归类的概率较高, 后验概率为0.935~0.979, 均 >0.7 (附表2), 提

示分组结果稳定、可信，可用于后续临床分析。根据三组 25(OH)D 的基线水平和变化速度，将三个变化轨迹分别命名为低-稳定上升组、中-快速上升组和高-稳定组。三组 25(OH)D 变化趋势见图 1。

2.2 不同 25(OH)D 轨迹老年脑卒中患者临床资料比较 3 组间年龄、高血压、糖尿病、NIHSS 评分比较，差异有统计学意义($P<0.05$)。其中，高-稳定组男性多于其他两组，年龄低于其他两组($P<0.05$)；高血压、糖尿病占比和 NIHSS 评分均低于低-稳定上升组($P<0.05$ ，表 1)。

2.3 老年脑卒中患者 25(OH)D 轨迹预测因素的 logistic 回归分析 将表 1 中差异有统计学意义的指标，即性别、年龄、高血压、糖尿病、NIHSS 评分纳入作为自变量，将 25(OH)D 轨迹类别作为因变量(附表 3)，进行无序多分类 logistic 回归分析，结果显

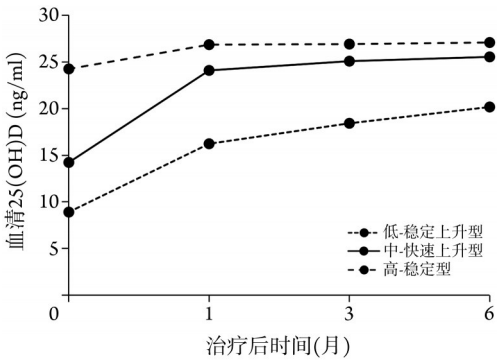


图 1 老年脑卒中患者血清 25-羟基维生素 D [25(OH)D] 水平的变化轨迹

Fig.1 Trajectories of serum 25(OH)D level in elderly stroke patients

示，性别、年龄、高血压、糖尿病是 25(OH)D 变化轨迹的预测因素($P<0.05$ ，表 2)。

表 1 不同 25(OH)D 轨迹老年脑卒中患者临床资料比较

Tab.1 Comparison of clinical data of elderly stroke patients with different trajectories of 25(OH)D level

项目	低-稳定上升组(n=56)	中-快速上升组(n=64)	高-稳定组(n=35)	F/χ^2	P
性别[例(%)]				6.275	0.043
男	21(37.50)	26(40.63)	22(62.86) ^{ab}		
女	35(62.50)	38(59.37)	13(37.14)		
年龄(岁, $\bar{x}\pm s$)	66.68 $\pm$ 5.09	65.01 $\pm$ 4.03 ^a	63.55 $\pm$ 4.38 ^{ab}	5.373	0.006
BMI(kg/m ² , $\bar{x}\pm s$)	24.68 $\pm$ 3.11	23.95 $\pm$ 2.73	23.57 $\pm$ 2.82	1.792	0.170
吸烟[例(%)]	35(62.50)	38(59.38)	20(57.14)	0.275	0.871
饮酒[例(%)]	40(71.43)	45(70.31)	23(65.71)	0.354	0.838
高血压[例(%)]	24(42.86)	19(29.69)	6(17.14) ^a	6.775	0.034
糖尿病[例(%)]	19(33.93)	11(17.19)	5(14.29) ^a	6.568	0.037
高血脂[例(%)]	15(26.79)	10(15.63)	6(17.14)	2.556	0.379
体温升高[例(%)]	30(53.57)	28(43.75)	12(34.29)	3.322	0.190
吞咽困难[例(%)]	14(25.00)	15(23.44)	3(8.57)	4.067	0.131
卒中类型[例(%)]				1.466	0.481
脑出血	31(55.36)	42(65.63)	20(57.14)		
脑梗死	25(44.64)	22(34.37)	15(42.86)		
运动[例(%)]				3.458	0.484
经常(≥ 3 次/周)	16(28.57)	21(32.81)	10(28.57)		
偶尔(1~2次/周)	32(57.14)	40(62.50)	22(62.86)		
不运动	8(14.29)	3(4.69)	3(8.57)		
收缩压(mmHg, $\bar{x}\pm s$)	145.36 $\pm$ 8.25	144.98 $\pm$ 8.30	144.17 $\pm$ 7.65	0.232	0.793
舒张压(mmHg, $\bar{x}\pm s$)	86.99 $\pm$ 6.78	86.23 $\pm$ 5.99	85.62 $\pm$ 6.04	0.535	0.587
心率(次/min, $\bar{x}\pm s$)	96.24 $\pm$ 9.49	95.95 $\pm$ 9.17	95.39 $\pm$ 8.79	0.092	0.912
ALB(g/L, $\bar{x}\pm s$)	29.18 $\pm$ 4.01	29.71 $\pm$ 4.12	30.79 $\pm$ 3.58	2.797	0.064
Hcy(μ mol/L, $\bar{x}\pm s$)	15.49 $\pm$ 3.10	15.16 $\pm$ 3.04	14.82 $\pm$ 2.66	0.555	0.575
PCT(μ g/L, $\bar{x}\pm s$)	1.42 $\pm$ 0.44	1.37 $\pm$ 0.36	1.35 $\pm$ 0.27	0.448	0.640
ESR(mm/h, $\bar{x}\pm s$)	22.12 $\pm$ 2.98	21.45 $\pm$ 2.77	21.06 $\pm$ 2.53	1.711	0.184
hs-CRP(mg/L, $\bar{x}\pm s$)	19.40 $\pm$ 3.21	18.52 $\pm$ 3.13	17.96 $\pm$ 3.28	2.386	0.095
NIHSS 评分(分, $\bar{x}\pm s$)	6.37 $\pm$ 1.46	6.08 $\pm$ 1.77	5.39 $\pm$ 1.57 ^a	4.000	0.020

^a与低-稳定上升组相比, $P<0.05$; ^b与中-快速上升组相比, $P<0.05$ 。BMI 体重指数; ALB 白蛋白; Hcy 同型半胱氨酸; PCT 降钙素原; hs-CRP 超敏 C-反应蛋白; ESR 红细胞沉降率; NIHSS 美国国立卫生研究院脑卒中量表

表2 老年脑卒中患者25(OH)D轨迹预测因素的logistic回归分析结果

Tab.2 Logistic regression analysis of the predictors of trajectories of 25(OH)D level in elderly stroke patients

因变量	自变量	<i>B</i>	<i>SE</i>	Wald χ^2	<i>P</i>	<i>OR</i>	95%CI
常数项		-1.255	0.221	32.262	<0.001		
中-快速上升组 <i>v.s.</i> 低-稳定上升组	年龄	-0.523	0.213	6.019	0.002	0.593	0.235~0.772
高-稳定组 <i>v.s.</i> 低-稳定上升组	性别	-0.360	0.155	5.380	0.005	0.698	0.346~0.751
	年龄	-0.559	0.177	9.960	<0.001	0.572	0.371~0.790
	高血压	-0.456	0.199	5.244	0.010	0.634	0.423~0.803
	糖尿病	-0.387	0.215	3.242	0.022	0.679	0.445~0.796
	NIHSS评分	-0.337	0.301	1.253	0.085	0.714	0.568~1.014
高-稳定组 <i>v.s.</i> 中-快速上升组	性别	-0.354	0.158	5.015	0.09	0.702	0.572~0.831
	年龄	-0.529	0.202	6.867	<0.001	0.589	0.420~0.785

2.4 不同25(OH)D轨迹老年脑卒中患者T淋巴细胞免疫功能指标水平比较 比较不同轨迹患者T淋巴细胞免疫功能指标水平，结果显示，不同时间点，高-稳定组患者CD4⁺细胞占比、CD4⁺/CD8⁺比值均高于其他两组，CD8⁺细胞占比均低于其他两组，差异均有统计学意义(*P*<0.05，见表3)。

表3 不同25(OH)D轨迹老年脑卒中患者T淋巴细胞免疫功能指标水平比较

Tab.3 Comparison of immune function markers of T lymphocytes between elderly stroke patients with different trajectories of 25(OH)D level

指标	低-稳定上升组(<i>n</i> =56)	中-快速上升组(<i>n</i> =64)	高-稳定组(<i>n</i> =35)	<i>F</i>	<i>P</i>
入院时					
CD4 ⁺ (%)	28.69±2.38	30.92±2.46 ^a	32.06±2.42 ^{ab}	23.635	<0.001
CD8 ⁺ (%)	30.19±3.85	28.99±4.16	24.35±4.30 ^{ab}	23.264	<0.001
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	1.02±0.19	1.14±0.23 ^a	1.26±0.22 ^{ab}	13.854	<0.001
治疗后1个月					
CD4 ⁺ (%)	31.56±4.09	33.17±4.24 ^a	37.17±4.57 ^{ab}	18.957	<0.001
CD8 ⁺ (%)	26.94±2.75	24.17±2.82 ^a	21.36±2.41 ^{ab}	46.732	<0.001
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	1.38±0.26	1.69±0.29 ^a	1.91±0.32 ^{ab}	39.366	<0.001
治疗后3个月					
CD4 ⁺ (%)	33.29±4.51	36.07±2.84 ^a	42.42±2.73 ^{ab}	73.383	<0.001
CD8 ⁺ (%)	24.56±2.80	22.94±2.88 ^a	19.31±2.16 ^{ab}	40.969	<0.001
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	1.66±0.26	1.85±0.30 ^a	2.36±0.34 ^{ab}	61.570	<0.001
治疗后6个月					
CD4 ⁺ (%)	40.27±5.01	41.35±5.73	47.46±5.54 ^{ab}	20.642	<0.001
CD8 ⁺ (%)	21.64±3.12	19.32±2.97 ^a	17.75±2.16 ^{ab}	21.371	<0.001
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	1.92±0.30	2.04±0.32 ^a	2.79±0.45 ^{ab}	74.948	<0.001

^a与低-稳定上升组比较，*P*<0.05；^b与中-快速上升组比较，*P*<0.05

2.5 老年脑卒中患者25(OH)D轨迹与T淋巴细胞免疫功能指标的纵向关联研究 广义估计方程分析结果显示，在免疫功能指标方面，不同25(OH)D轨迹患者间的组间差异效应及时间变化效应均有统计学意义(*P*<0.05)；而组别与时间所产生的交互作用效应，均无统计学意义(*P*>0.05，附表4)。

进一步分析广义估计方程中组间主效应分析的结果显示，以低-稳定上升组作为参照，中-快速上升组和高-稳定组与CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺水平呈正相关，与CD8⁺水平则表现为负相关。对时间主效应的广义估计方程结果的分析显示，以入院时作为参照，治

疗后1、3、6个月的25(OH)D水平均与CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺水平呈正相关，与CD8⁺水平呈负相关(附表5)。

2.6 老年脑卒中患者25(OH)D轨迹与衰弱发生的Cox回归分析 分析结果显示，以低-稳定上升组作为参照，在模型1中，中-快速上升组 *HR* 为 0.635 (95%CI 0.246~0.962)，高-稳定组的 *HR* 为 0.431 (95%CI 0.127~0.725)；进一步调整混杂因素的模型2中，中-快速上升组的 *HR* 为 0.644(95%CI 0.353~0.986)，高-稳定组 *HR* 为 0.449(95%CI 0.250~0.862)，趋势性检验差异亦具有统计学意义(*P*<0.001，表4)。

表 4 老年脑卒中患者 25(OH)D 轨迹与衰弱发生的 Cox 回归分析结果 [HR(95%CI)]

项目	低-稳定上升组(n=56)	中-快速上升组(n=64)	高-稳定组(n=35)	P ^a
衰弱发生例数[例(%)]	37(66.1)	33(51.6)	12(34.3)	-
模型 1 ^b	1	0.635(0.246~0.962)	0.431(0.127~0.725)	<0.001
模型 2 ^c	1	0.644(0.353~0.986)	0.449(0.250~0.862)	<0.001

^a将各组 25(OH)D 水平代入 Cox 回归进行趋势性检验；^b调整性别、年龄、高血压、糖尿病、NIHSS 评分；^c调整 CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺。HR. 风险比

2.7 相关性 E 值敏感性分析 采用 E 值法对本研究的参数估计进行敏感性分析，分析结果显示，研究对象中衰弱发生率>25%，基于 Cox 回归得到的 HR 值进行 E 值计算，E=2.342，其 95%CI 下限为 1.675；提示只有存在一个与维生素 D 轨迹及衰弱风险均存在 2.342 倍关联强度的未测量混杂因素，才可能将本研究观察到的衰弱抵抗效应完全抵消；而现实中如此强的混杂因素较为罕见，提示维生素 D 轨迹与衰弱风险的独立关联结果具有较好的稳健性。

2.8 不同亚组 25(OH)D 变化轨迹与衰弱风险的关联分析 亚组分析结果显示，不同年龄、性别、高血压、糖尿病、NIHSS 评分的老年脑卒中患者中，高-稳定组和中-快速上升组衰弱发生风险较低-稳定上升组均降低。交互作用检验显示，25(OH)D 与衰弱风险的关联强度与患者年龄、性别、高血压、糖尿病、NIHSS 评分之间无明显的交互作用，风险在分层的各亚组中保持一致(P>0.05，图 2)。

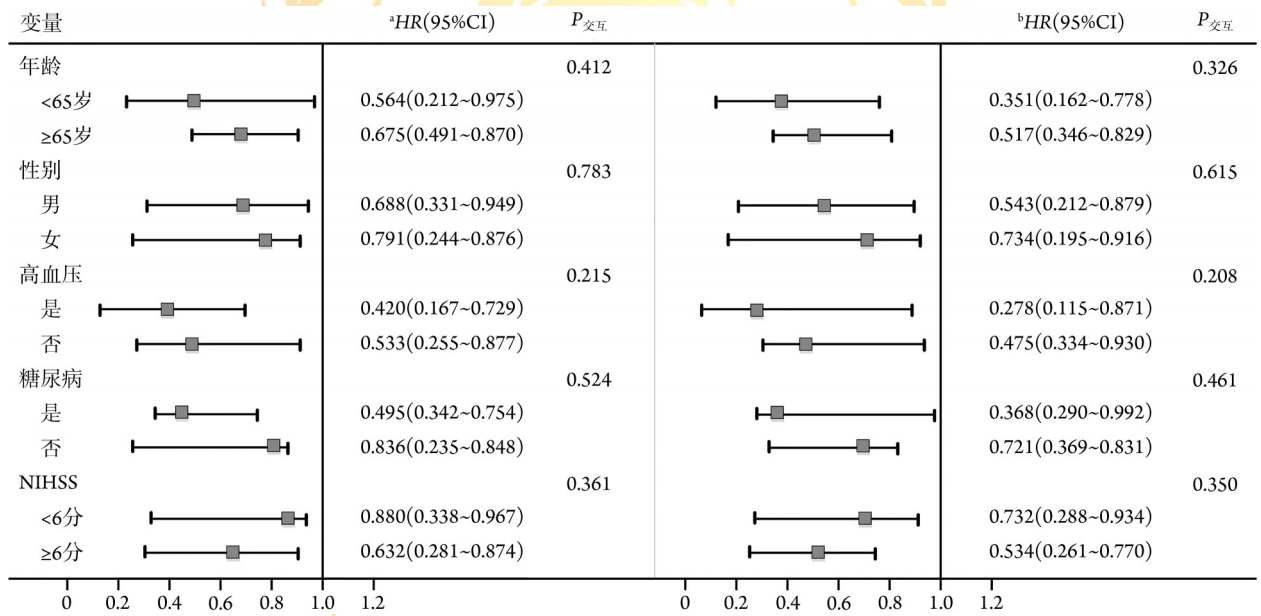


图 2 不同亚组老年脑卒中患者 25(OH)D 变化轨迹与衰弱关联的森林图
Fig.2 Forest plot of the correlation between trajectories of 25(OH)D level and frailty in different subgroups of elderly stroke patients
^a高-稳定组；^b中-快速上升组；均以低-稳定上升组为参照

3 讨 论

脑卒中是老年群体多发的急性脑血管病症，其显著特点为发病率高、致残风险大、病死率高，对患者的生活质量造成严重影响^[14-15]。维生素 D 不仅是调节钙磷代谢、维持骨骼健康的重要物质，其受体广泛分布于免疫细胞、神经细胞等，在免疫调节、炎症反应及细胞稳态维持中发挥关键作用^[16]。

本研究结果显示，老年脑卒中患者经治疗后，血清 25(OH)D 水平呈现上升趋势。其机制可能与两

方面相关：一是抗炎治疗减轻了炎症负荷，解除了促炎细胞因子对肝维生素 D-25 羟化酶活性的抑制；二是微循环相关治疗改善了血流灌注，使皮肤储存的维生素 D 前体释放入血、脂肪组织结合型维生素 D 解离，并增强肾重吸收，进而提升血清 25(OH)D 水平。本研究通过 LCGM 识别出低-稳定上升组、中-快速上升组和高-稳定组三种 25(OH)D 变化轨迹，命名依据主要为患者 25(OH)D 基线水平；组间比较结果显示，高-稳定组在性别、基础疾病及病情严重程度等方面与其他两组存在差异，Logistic 回归进一步

显示,性别、年龄、高血压、糖尿病是25(OH)D变化轨迹的预测因素;提示多种临床因素可通过干扰维生素D代谢过程影响其水平变化。其中,性别差异可能与男性和女性在维生素D代谢、户外活动水平及饮食结构等方面的不同有关^[17];年龄对25(OH)D水平的影响是由于随着年龄增长,肾对维生素D的活化功能逐渐减弱^[18];而高血压和糖尿病患者的代谢紊乱会影响维生素D的正常代谢途径,干扰维生素D的吸收、转化和利用过程^[19]。

维生素D的免疫调节作用是其参与脑卒中病理生理过程的重要靶点^[20]。本研究GEE分析显示,25(OH)D水平与免疫功能指标存在相关性,且“组别×时间”的交互作用无统计学意义;提示不同25(OH)D轨迹组的免疫功能指标随时间改善的趋势是平行的,即各组免疫指标的变化速度无显著差异,其组间差异主要来源于基线水平的不同。这一结果表明,较高的基线25(OH)D水平及良好的上升趋势对应更优的免疫功能。究其原因,25(OH)D可与维生素D受体特异性结合,调控免疫细胞的分化进程、增殖速度及功能状态,通过促进抗炎细胞因子分泌、抑制促炎细胞因子释放,维持机体免疫系统的稳态^[21]。本研究中,较高的25(OH)D水平与CD₄⁺细胞占比、CD₄⁺/CD₈⁺、免疫球蛋白等免疫指标呈正相关,与CD₈⁺细胞占比呈负相关;提示充足的维生素D有助于增强老年脑卒中患者的免疫功能,降低感染风险,对改善老年脑卒中患者免疫功能具有重要价值。

本研究的Cox回归分析显示,不同25(OH)D轨迹组的衰弱发生风险存在显著差异。以低-稳定上升组为参照,高-稳定组和中-快速上升组的衰弱发生风险更低,提示较高且稳定的25(OH)D水平可能对老年脑卒中患者的衰弱具有抵抗作用。此外,校正免疫学指标后,25(OH)D轨迹对衰弱的抵抗作用依然显著,提示该效应并非完全由免疫通路所介导。维生素D可能通过多重机制协同发挥抗衰弱作用^[22-23]:除免疫调节外,还可直接作用于骨骼肌促进肌纤维合成,抑制肾素-血管紧张素系统而减轻慢性炎症,以及调节胰岛素信号通路改善代谢紊乱。一方面,维生素D缺乏可导致血清钙水平降低,机体通过负反馈机制促使甲状旁腺素分泌增加,进而升高肌肉细胞内游离钙浓度,干扰肌肉正常的结构与功能^[24];另一方面,维生素D可通过免疫调节作用抑制慢性炎症反应,而慢性炎症是衰弱的重要病理机制之一^[25]。已有研究显示,维生素D水平每提升1个单位,个体罹患衰弱的风险会降低1.3%^[26];与本研究结果相互印证,提示补充维生素D可能成为降低老年脑卒中患者衰弱风险的有效干预策略。

本研究存在局限性。首先,样本量有限,轨迹分组后最小组仅35例,可能影响统计效力并引入选择偏倚,且亚组分析中部分分层样本量可能不足,导致置信区间较宽、估计精度下降;此外,三组基线特征存在不均衡,虽经统计校正,仍可能存在残余混杂;随访时间较短,未能评估维生素D变化的长期效应及其对远期结局的影响。未来仍需开展多中心、大样本、长周期的前瞻性研究,以进一步验证本研究结果。

综上,本研究显示,老年脑卒中患者血清25(OH)D水平变化轨迹与免疫功能及衰弱发生风险存在显著相关性。临床医师应重视对老年脑卒中患者血清维生素D水平的监测和干预,提高维生素D水平,以增强免疫功能,降低衰弱发生风险。

【附加材料】

附表1—5见<https://dx.doi.org/10.11855/j.issn.0577-7402.2278.2026.0529FJ>。

请扫描右方二维码获取。



【参考文献】

- [1] Tsao CW, Aday AW, Almarzooq ZI, *et al.* Heart disease and stroke statistics – 2022 update: a report from the American Heart Association[J]. *Circulation*, 2022, 145(8): e153-e639.
- [2] 王泽阳,赵世龙,刘秋红,等.急性缺血性脑卒中病人血清降钙素原、白细胞介素-33及25-羟维生素D水平与卒中相关性肺炎的关系研究[J]. *安徽医药*, 2024, 28(6): 1120-1123.
- [3] Li M, Li C, He J, *et al.* Study on the relationship between 25-hydroxyvitamin D level and rehabilitation of stroke patient[J]. *Folia Neuropathol*, 2022, 60(1): 114-121.
- [4] Sarwar N, Raja KM, Urui S, *et al.* Vitamin D status in acute ischemic stroke: relation to initial severity and short-term outcome[J]. *PAPM*, 2022, 72(1): 173-176.
- [5] Wu Y, Jin T, Pang Q, *et al.* Genetic association between serum 25-hydroxyvitamin D levels and functional outcome after ischemic stroke[J]. *BMC Neurol*, 2024, 24(1): 467.
- [6] Simon J, Sriharsha T, Kumaresan AP, *et al.* Impact of vitamin D deficiency on ischemic stroke severity: insights from a prospective study[J]. *Cureus*, 2024, 16(9): e69376.
- [7] 毕庆国,狄勇,查昊浩,等.血清25-羟维生素D水平评估缺血性脑卒中患者预后的价值[J]. *医学临床研究*, 2023, 40(3): 414-417.
- [8] 杨国涛,张海柳,李聪慧,等.血清血管内皮钙黏蛋白、25-羟维生素D水平与急性缺血性脑卒中病人病情及预后的关系[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2022, 20(5): 931-936.
- [9] 陈静,孔娴波,王国斌,等.老年急性缺血性脑卒中患者治疗后发生老年衰弱综合征预测模型的建立及验证[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2023, 25(12): 1336-1339.
- [10] Pinho J, Kupper S C, Nikoubashman O, *et al.* Frailty is an outcome predictor in patients with acute ischemic stroke receiving endovascular treatment[J]. *Age Ageing*, 2021, 50(5): 1785-1791.
- [11] 夏晗玥,曹倩,彭曦雅,等.老年脑卒中患者衰弱与生存质量的相关性研究[J]. *上海护理*, 2022, 22(11): 41-44.

- [12] 尹单, 贺惠娟, 李梦盈, 等. 中国老年人中心性肥胖和维生素D水平与衰弱的关系研究[J]. 中国全科医学, 2025, 28(8): 933-938.
- [13] Gobbens RJJ, Luijckx KG, Wijnen-sponselee MT, *et al.* Towards an integral conceptual model of frailty[J]. J Nutr Health Aging, 2010, 14(3): 175-181.
- [14] 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.
- [15] Li M, Wang L, Zhu X, *et al.* Dose-response relationship between red blood cell distribution width and in-hospital mortality in oldest old patients with acute ischemic stroke[J]. Gerontology, 2023, 69(4): 379-385.
- [16] 闫雯, 赵于飞, 宫玉哲, 等. 缺血性脑卒中分子流行病学筛查及其危险因素分析[J]. 临床军医杂志, 2023, 51(1): 65-68.
- [17] 侯伟, 司友锋, 李静静. 血清25-羟维生素D水平对急性期缺血性脑卒中患者短期预后及炎症反应的影响[J]. 中国实验诊断学, 2022, 26(2): 171-175.
- [18] Minter M, Augustin H, van Odiik J, *et al.* Gender differences in vitamin D status and determinants of vitamin D insufficiency in patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. Nutrients, 2023, 15(2): 426.
- [19] Backus RC, Ueda DC. Age-dependent changes in plasma concentrations of 25-hydroxyvitamin D may complicate vitamin D status assessment of immature cats[J]. Front Vet Sci, 2024, 11: 1365204.
- [20] Gariballa S, Al-Bluwi GSM, Yasin J. Frequency of vitamin D receptor gene polymorphisms in a population with a very high prevalence of vitamin D deficiency, obesity, diabetes and hypertension[J]. Biomedicine, 2023, 11(4): 1202.
- [21] Carlberg C, Velleuer E. Vitamin D and aging: Central role of immunocompetence[J]. Nutrients, 2024, 16(3): 398.
- [22] Yang H, Wu Q, Zheng J. Expression and clinical significance of 25-hydroxyvitamin D, insulin-like growth factor 1, and beta-2 microglobulin in cognitive dysfunction after ischemic stroke in the elderly[J]. Neuroreport, 2025, 36(3): 127-134.
- [23] 刘蕾, 何春渝, 杨嘉欣, 等. 脑卒中患者衰弱发生率与不良结局的系统评价[J]. 现代医学, 2023, 51(6): 823-830.
- [24] Fleet JC. Differences in the absorption and metabolism of vitamin D₂, vitamin D₃, and 25 hydroxyvitamin D[J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 2025, 249: 106718.
- [25] 黄馨懿, 章轶立, 孙凯, 等. 社区老年人维生素D水平调查及其与健康相关生命质量的相关性研究[J]. 中国全科医学, 2022, 25(36): 4515-4521.
- [26] Wanigatunga AA, Chiu V, Cai Y, *et al.* Patterns of daily physical movement, chronic inflammation, and frailty incidence[J]. Med Sci Sports Exerc, 2022, 55(2): 281-288.
- [27] Zheng ZT, Xu WN, Wang F, *et al.* Association between vitamin D3 levels and frailty in the elderly: a large sample cross sectional study [J]. Front Nutr, 2022, 9: 980908.

(责任编辑: 蒋铭敏)

解放军医学杂志®