

膳食抗氧化剂与脑卒中风险相关性的 meta 分析

陈莉, 郑珊珍, 夏燕萍, 李枝雅, 袁惠仪, 张晓春, 林晓燕

广州中医药大学第二附属医院, 广东 广州 510120

摘要: **目的** 探讨膳食抗氧化剂摄入与脑卒中(cerebral stroke, CS)的相关性。**方法** 计算机检索 PubMed、Web of Science、the Cochrane Library、Embase、中国知网(CNKI)、万方(Wanfangdata)以及维普(VIP)等数据库中有关膳食途径补充抗氧化剂与 CS 发生风险的随机对照试验(randomized controlled trials, RCTs), 检索时限为 2000 年 1 月—2022 年 1 月。由两名研究者提取 RCT 中的有效资料, 并评价纳入文献的偏倚风险, 使用 RevMan 5.3 软件进行 meta 分析。**结果** 共纳入 24 篇文献中的 28 项 RCT。meta 分析结果显示, 补充总膳食抗氧化剂后 CS 风险未显著降低($OR=1.04$, $95\%CI:0.98\sim1.09$; $Z=1.29$, $P=0.20>0.05$), 同时 β -胡萝卜素($OR=1.08$, $95\%CI:0.94\sim1.25$; $Z=1.12$, $P=0.26>0.05$)、维生素 B($OR=1.02$, $95\%CI:0.73\sim1.42$; $Z=0.11$, $P=0.91>0.05$)、维生素 C($OR=0.92$, $95\%CI:0.77\sim1.09$; $Z=0.95$, $P=0.34>0.05$)、维生素 D($OR=1.11$, $95\%CI:0.96\sim1.29$; $Z=1.39$, $P=0.16>0.05$)、维生素 E($OR=1.06$, $95\%CI:0.94\sim1.20$; $Z=0.94$, $P=0.35>0.05$)等单个抗氧化剂的补充也未降低 CS 风险。上述结果未发现明显发表偏倚($Z=1.41$, $P=0.158>0.05$)。**结论** 膳食途径补充抗氧化剂不能降低 CS 发生风险。

关键词: 膳食抗氧化剂; 脑卒中; 随机对照试验; meta 分析

中图分类号: R743.3 文献标识码: A 文章编号: 1006-3110(2023)04-0400-06 DOI: 10.3969/j.issn.1006-3110.2023.04.004

Meta-analysis on the correlation of dietary-derived antioxidants with cerebral stroke

CHEN Li, ZHENG Shan-zhen, XIA Yan-ping, LI Zhi-ya, YUAN Hui-yi, ZHANG Xiao-chun, LIN Xiao-yan

The Second Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou, Guangdong 510120, China

Corresponding author: LIN Xiao-yan, E-mail: fcjz2882@163.com

Abstract: **Objective** To explore the correlation between dietary intake of antioxidants and cerebral stroke (CS). **Methods** We electronically searched databases including PubMed, Web of Science, the Cochrane Library, Embase, CNKI, WanFang, and VIP for literatures about randomized controlled trials (RCTs) on dietary supplementation with antioxidants and CS from January 2000 to January 2022. The effective data were extracted by two researchers, and then bias risks were evaluated. A meta-analysis was conducted by using RevMan 5.3 software. **Results** A total of 24 articles involving 28 RCTs were included. Meta-analysis results showed that dietary supplementation with total antioxidants could not significantly decrease the risk of CS ($OR=1.04$, $95\%CI:0.98\sim1.09$; $Z=1.29$, $P=0.20>0.05$); meanwhile, supplementation with single antioxidant like β -carotene ($OR=1.08$, $95\%CI:0.94\sim1.25$; $Z=1.12$, $P=0.26>0.05$), vitamin B ($OR=1.02$, $95\%CI:0.73\sim1.42$; $Z=0.11$, $P=0.91>0.05$), vitamin C ($OR=0.92$, $95\%CI:0.77\sim1.09$; $Z=0.95$, $P=0.34>0.05$), vitamin D ($OR=1.11$, $95\%CI:0.96\sim1.29$; $Z=1.39$, $P=0.16>0.05$) and vitamin E ($OR=1.06$, $95\%CI:0.94\sim1.20$; $Z=0.94$, $P=0.35>0.05$) also could not bring down the risk of CS. There was no significant publication bias detected in the meta-analysis ($Z=1.41$, $P=0.158>0.05$). **Conclusion** Available studies suggest that dietary supplementation with antioxidants can not reduce the risk of CS.

Keywords: dietary-derived antioxidant; cerebral stroke; randomized controlled trial; meta analysis

脑卒中(cerebral stroke, CS)是由于脑部血管突然破裂或阻塞等原因导致血液无法进入大脑引起脑组织严重损伤的一种急性脑血管疾病, 常见症状包括突然出现的呕吐、头晕、意识障碍、昏迷、偏瘫等^[1-2]。《中国心血管健康与疾病报告 2020》^[3]指出, CS 是城乡居民死亡的主要原因之一, 我国每年新发 CS 患者数量

超 200 万人, 患病率和死亡率均处于高位, 给社会经济和个人家庭带来了沉重的负担, 对 CS 的有效预防迫在眉睫。尽管现有流行病学调查^[5-6]表明, 通过膳食途径摄入抗氧化剂(维生素 B、维生素 C、维生素 E、 β -胡萝卜素等)能够降低 CS 风险, 但是 Luo 等^[9]的孟德尔随机化分析结果发现心脑血管疾病的发生与膳食抗氧化物质的摄入之间未表现出直接的因果关系, Uzun 等^[10]的临床报道也表明维生素 C 和维生素 E 的补充并不能改善心脑血管状况。由于现有研究结论间

作者简介: 陈莉 (1983-), 女, 广东德庆人, 本科, 主管护师, 研究方向: 脑卒中相关。

通信作者: 林晓燕, E-mail: fcjz2882@163.com。

存在分歧,本研究拟采用 meta 分析方法系统探讨膳食抗氧化剂与 CS 发生风险之间的相关性,以期对有关部门制定 CS 针对性预防措施和治疗方案提供参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准 纳入标准:①研究类型:随机对照试验(randomized controlled trial, RCT);②分组标准:试验组为膳食补充抗氧化剂人群,对照组为正常饮食人群;③结局指标:为发生 CS,结果呈现为“发生/不发生”的二分类变量;④CS 诊断指标:国内国际公认的指标。排除标准:①非 RCT 研究;②重复报道的文献或数据;③经核实数据不完整或存在严重偏差;④研究效应量无法合并或换算。

1.2 文献检索策略 计算机检索 PubMed、Web of Science、the Cochrane Library、Embase、中国知网(CNKI)、万方(Wanfangdata)以及维普(VIP)等数据库,收集 2000 年 1 月—2022 年 1 月期间发表的通过膳食途径补充抗氧化剂与 CS 发生风险的相关性研究。中文检索词包括“脑卒中”“脑血管意外”“脑血管事件”“中风”“膳食抗氧化剂”“维生素 E”“维生素 C”“维生素 B”“β-胡萝卜素”等,英文检索词包括“cerebral stroke”“CS”“cerebrovascular accident”“CVA”“cerebrovascular event”“CVE”“stroke”“antioxidants”“vitamin E”“vitamin C”“vitamin A”“β-carotene”等。以 PubMed 为例,具体检索策略为:#1 cerebral stroke OR CS OR cerebrovascular accident OR CVA OR cerebrovascular event OR CVE OR stroke; #2 antioxidants OR vitamin E OR vitamin B OR vitamin C OR β-carotene; #3 #1 AND #2。根据具体数据库灵活采用主题词和自由词相结合的检索策略,为避免遗漏,对参考文献进行追溯。

1.3 文献资料提取 由两名研究者按照 1.1 中的纳入与排除标准独立筛选文献,通过集体讨论解决分歧。纳入文献后对文章作者、时间、调研国家、样本量、样本年龄、膳食抗氧化剂补充量及补充类型、随访时间、分组情况、结局指标因素等资料进行提取。

1.4 文献质量评价 采用纽卡斯尔-渥太华量表(Newcastle-Ottawa Scale, NOS)^[11]评价纳入研究的文献质量,从研究对象选择、组间可比性以及结局评价等 3 个方面共计 8 个条目评价文献质量,NOS 满分为 9 分,评分达到 6 分的文献判定为高质量研究。

1.5 偏倚风险评价 参考 Cochrane 系统评价手册(<https://training.cochrane.org/zh-hans/cochrane>)对纳入研究的偏倚风险进行具体评价,评价指标包括随

机序列生成(random sequence generation)、分配隐藏(allocation concealment)、参与者和研究者双盲(blinding of participants and personnel)、结果评估盲法(blinding of outcome assessment)、数据完整性(incomplete outcome data)、选择性报道(selective reporting)等条目,涉及选择偏倚、实施偏倚、检测偏倚、失访偏倚、报道偏倚等多个方面。

1.6 统计学分析 应用 RevMan 5.3 进行 meta 分析,采用比值比(odds ratio, OR)作为效应量,同时计算其 95%CI。各个研究间通过 Q 检验计算异质性,同时通过 I^2 检验定量判断异质性的程度,若研究间无显著性异质性($P>0.10$ 、 $I^2<50\%$),则采用固定效应模型进行合并,反之则选择随机效应模型并通过亚组分析进行异质性的溯源。同时通过 Egger's 检验和倒漏斗图判断各研究是否存在发表偏倚。

2 结果

2.1 文献筛选流程检索结果 通过 PubMed、Web of Science、the Cochrane Library、Embase、CNKI、Wanfangdata 以及 VIP 等数据库共检索得到相关文献 8 848 篇,经过严格筛选,最终纳入 24 篇文献,文献检索流程及结果见图 1。

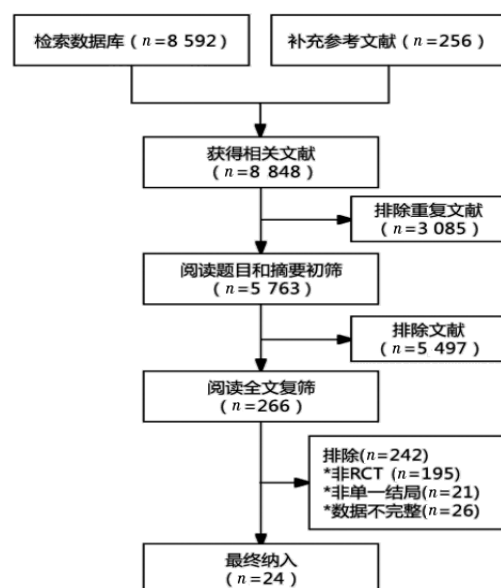


图 1 文献筛选流程及结果

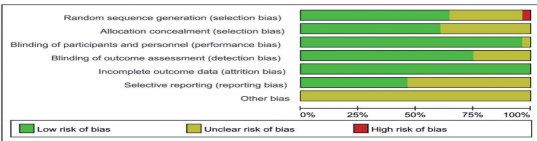
2.2 纳入文献基本特征 最终纳入的 24 篇文献共包含 28 项 RCT 研究,发表时间为 2000—2017 年。28 项研究中涉及到的膳食抗氧化剂包括维生素 B、维生素 C、维生素 D、维生素 E、复合维生素、β-胡萝卜素、α-生育酚、硒剂等。根据 NOS 评分结果,共有 17 项研究为高质量研究。

表 1 纳入文献的基本特征

纳入研究	国家	例数(E/C)	CS 结局(E/C)	年龄(岁)	膳食评价方法	干预措施	随访时间	NOS 评分
Boaz 2000 ^[12]	以色列	97/99	5/6	64. 6(无 SD)	系统监测	VE 800 IU/d	1. 4 年	7
Leppäla 2000a ^[13]	芬兰	7 118/7 153	258/252	50~69	表格计量	β-胡萝卜素 20 mg/d	6. 0 年	6
Leppäla 2000b	芬兰	14 246/14 273	554/503	50~69	表格计量	β-胡萝卜素 20 mg/d + VE 50 mg/d	6. 0 年	6
Brown 2001 ^[14]	美国	42/38	2/2	53. 0(无 SD)	表格计量	复合维生素	38 个月	5
de Gaetano 2001 ^[15]	意大利	2 231/2 264	22/18	64. 4(无 SD)	简单评价	α-生育酚 300 mg/d	3. 6 年	6
Gallagher 2001 ^[16]	美国	123/123	4/3	65. 0~77. 0	药片计量	VD 0. 25 mg/d	3. 0 年	6
Liem 2003 ^[17]	荷兰	300/293	4/3	ND	ND	VB 0. 50 mg/d	2. 0 年	7
Trivedi 2003 ^[18]	英国	1 345/1 341	105/101	74. 8±4. 6	表格计量	VD 800 IU/d	5. 0 年	6
Grant 2005 ^[19]	英国	1 306/1 332	60/48	≥70. 0	ND	VD 800 IU/d	3. 0~5. 0 年	5
Lonn 2005 ^[20]	加拿大	4 761/4 780	270/246	≥55. 0	药片计量	VE 400 IU/d	7. 0 年	6
Stranges 2006 ^[21]	美国	504/500	35/32	62. 3±10. 5	ND	硒剂 200 μg/d	7. 6 年	5
Zoungas 2006 ^[22]	澳大利亚	156/159	8/18	24. 0~79. 0	ND	VB 15. 0 mg/d	3. 6 年	6
Cole 2007 ^[23]	美国	516/505	9/5	21. 0~80. 0	自我报告	VB 1. 0 mg/d	10. 0 年	6
Cook 2007a ^[24]	美国	4 084/4 087	161/137	60. 6±5. 2	自我报告	β-胡萝卜素 50 mg/d	9. 4 年	4
Cook 2007b	美国	4 084/4 087	138/160	60. 6±5. 2	自我报告	VC 500 mg/d	9. 4 年	5
Cook 2007c	美国	4 084/4 087	137/151	60. 6±5. 2	自我报告	VE 600 IU/d	9. 4 年	6
Albert 2008 ^[25]	美国	2 721/2 721	79/69	≥42. 0	自我报告	VB 混合物	7. 3 年	6
Prince 2008 ^[26]	澳大利亚	151/151	3/3	57. 0±7. 6	ND	VD 1 000 IU/d	1. 0 年	5
Seaso 2008a ^[27]	美国	3 659/3 653	133/113	64. 4±8. 0	自我报告	VE 400 IU/d	8. 0 年	4
Seaso 2008b	美国	3 673/3 653	114/113	64. 4±8. 0	自我报告	VC 500 mg/d	8. 0 年	8
Wu 2009 ^[28]	美国	338/334	4/3	50. 0~78. 0	ND	VB 1. 0 mg/d	64. 1 个月	7
Boden 2011 ^[29]	美国	1 718/1 696	30/18	≥45. 0	药片计量	VB 1 500~2 000 mg/d	3. 0 年	5
Seaso 2012 ^[30]	美国	7 317/7 324	332/311	64. 3±9. 2	问卷统计	复合维生素片	11. 2 年	6
Lamas 2013 ^[31]	美国	853/855	8/15	59. 0~72. 0	药片计量	复合维生素片	3. 0 年	4
Prentice 2013 ^[32]	美国	7 718/7 584	184/162	50. 0~79. 0	药片计量	VD 400 IU/d	7. 2 年	5
Witham 2013 ^[33]	英国	80/79	3/1	77. 0(无 SD)	长期监测	VD 1 000 IU/d	2. 0 年	7
Huo 2015 ^[34]	中国	10 348/10 354	282/355	60. 0±7. 5	系统计量	VB 0. 8 mg/d	4. 5 年	5
Scragg 2017 ^[35]	新西兰	2 558/2 552	26/27	50. 0~84. 0	问卷统计	VD 100 000 IU/M	3. 3 年	7

注:E-试验组,C-对照组;ND-文献内未说明。

2. 3 纳入研究偏倚风险评价 共有 1 项研究未采用随机数字法进行分组,11 项研究未提及是否明确分配隐藏,1 项研究未提及是否实施盲法分配方案,有 7 项研究未提及是否使用盲法评价结局,15 项研究无法定义是否存在选择性报道的可能性,所有研究的数据均较为完整。偏倚风险评价结果见图 2,偏倚来源见图 3。



注:A 代表随机序列生成(random sequence generation),B 代表实施分配隐藏(allocation concealment),C 代表对参与者和研究者实施双盲(blinding of participants and personnel),D 代表对结果评估实施盲法(blinding of outcome assessment),E 代表数据完整性(incomplete outcome data),F 代表选择性报道(selective reporting),G 代表其他偏倚(other bias)。

图 2 纳入文献偏倚风险评价汇总



图 3 纳入文献偏倚风险来源

2.4 meta 分析结果

2.4.1 总合并效应 共纳入 28 项研究, 累计包括试验组 86 117 例和对照组 86 077 例, 异质性检验结果表明纳入研究间无显著异质性 ($I^2 = 18\%$, $\chi^2 = 32.91$, $P = 0.20 > 0.10$)。固定效应模型合并结果显示, 补充膳食抗氧化剂的试验组 CS 的发生率与对照组差异无统计学意义 ($OR = 1.04$, $95\% CI: 0.98 \sim 1.09$; $Z = 1.29$, $P = 0.20 > 0.05$)。总合并效应 meta 分析森林图见图 4。

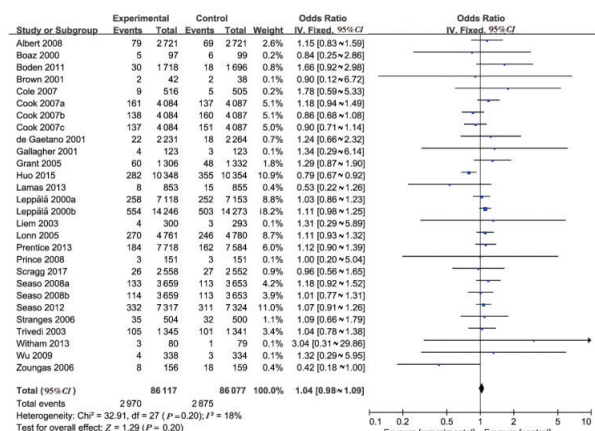


图 4 总合并结果 meta 分析森林图

2.4.2 β -胡萝卜素 共纳入 2 项研究, 包括试验组 11 202 例和对照组 11 240 例, 异质性检验结果表明纳入研究间无显著异质性 ($I^2 = 0\%$, $\chi^2 = 0.87$, $P = 0.35 > 0.10$)。固定效应模型合并结果显示, 膳食补充 β -胡萝卜素后 CS 的发生率并未降低 ($OR = 1.08$, $95\% CI: 0.94 \sim 1.25$; $Z = 1.12$, $P = 0.26 > 0.05$)。见图 5。

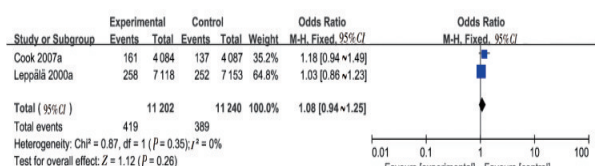


图 5 β -胡萝卜素对 CS 影响的森林图

2.4.3 维生素 B 共纳入 7 项研究, 包括试验组 16 097 例和对照组 16 062 例, 异质性检验结果表明研究间存在显著异质性 ($I^2 = 56\%$, $\chi^2 = 13.67$, $P = 0.03 < 0.10$)。随机效应模型合并结果显示, 膳食补充维生素 B 族后 CS 的发生率无显著变化 ($OR = 1.02$, $95\% CI: 0.73 \sim 1.42$; $Z = 0.11$, $P = 0.91 > 0.05$)。见图 6。

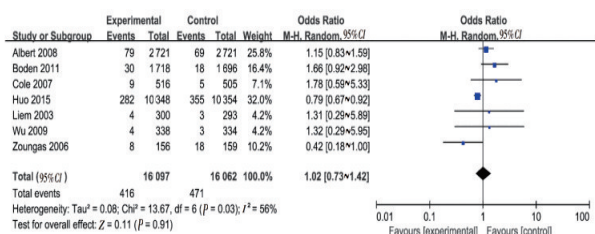


图 6 膳食补充维生素 B 对 CS 影响的森林图

2.4.4 维生素 C 共纳入 2 项研究, 包括试验组 7 757 例和对照组 7 740 例, 异质性检验结果表明研究间无显著异质性 ($I^2 = 0\%$, $\chi^2 = 0.76$, $P = 0.38 > 0.10$)。固定效应模型合并结果显示, 维生素 C 对 CS 无显著性影响 ($OR = 0.92$, $95\% CI: 0.77 \sim 1.09$; $Z = 0.95$, $P = 0.34 > 0.05$)。见图 7。

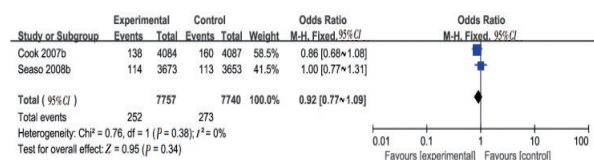


图 7 膳食补充维生素 C 对 CS 影响的森林图

2.4.5 维生素 D 共纳入 6 项研究, 包括试验组 13 201 例和对照组 13 083 例, 异质性检验结果表明研究间无显著异质性 ($I^2 = 0\%$, $\chi^2 = 1.00$, $P = 0.96 > 0.10$)。固定效应模型合并结果显示, 膳食补充维生素 D 对 CS 的发生率无显著影响 ($OR = 1.11$, $95\% CI: 0.96 \sim 1.29$; $Z = 1.39$, $P = 0.16 > 0.05$)。见图 8。

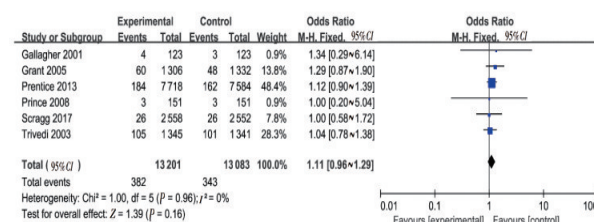


图 8 膳食补充维生素 D 对 CS 的影响

2.4.6 维生素 E 共纳入 4 项研究, 包括试验组 12 601 例和对照组 12 619 例, 异质性检验发现无显著异质性 ($I^2 = 0\%$, $\chi^2 = 2.81$, $P = 0.42 > 0.10$)。固定效应模型合并结果 (图 9) 显示, 膳食补充维生素 E 虽然能够降低 CS 风险, 但是差异无统计学意义 ($OR = 1.06$, $95\% CI: 0.94 \sim 1.20$; $Z = 0.94$, $P = 0.35 > 0.05$)。

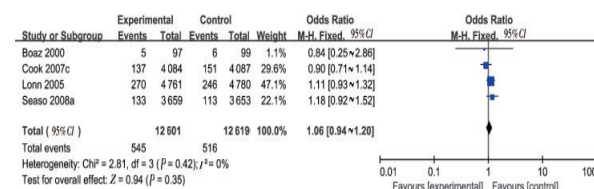


图 9 膳食补充维生素 E 对 CS 发生率的影响

2.5 亚组分析 由于维生素 B 对 CS 发生率的影响存在异质性, 因此通过亚组分析对从研究地区、随访时间、样本量、NOS 评分等方面对异质性进行探索。结果显示, 异质性主要来源于发表时间早于 2010 年、样本量 ≥ 2000 例和 NOS 评分 < 6 分的研究, 剔除这 3 部分研究后, 维生素 B 对 CS 发生率的影响均不再具有异质性, 合并后维生素 B 对 CS 发生率的影响仍未表现出统计学意义, 见表 2。

表 2 维生素 B 对 CS 发生率影响的亚组分析

分组	研究数量	OR 值	95%CI	Z 值	PZ	I ²	PI
研究地区							
美国	4	1.28	(0.98~1.68)	1.79	0.07	0%	0.68
其他国家	3	0.74	(0.53~1.04)	1.72	0.09	16%	0.30
发表时间(年)							
≥2 010	5	1.02	(0.65~1.61)	0.10	0.92	28%	0.23
<2 010	2	1.08	(0.53~2.22)	0.21	0.83	82%	0.02 ^a
随访时间(年)							
≥5	3	0.74	(0.53~1.04)	1.72	0.09	16%	0.30
<5	4	1.28	(0.98~1.68)	1.79	0.07	0%	0.68
样本量(例)							
≥2 000	3	1.06	(0.72~1.58)	0.31	0.76	77%	0.01 ^a
<2 000	4	0.95	(0.45~2.04)	0.12	0.91	38%	0.18
NOS 评分(分)							
≥6	5	1.02	(0.65~1.61)	0.10	0.92	28%	0.23
<6	2	1.08	(0.53~2.22)	0.21	0.83	82%	0.02 ^a

注:PZ 统计学 P 值,PI 异质性 P 值,a 为 PI<0.05 研究有显著异质性。

2.6 发表偏倚检测结果 Egger's 检验结果显示:Z=1.41,P=0.158>0.05,提示纳入的 RCT 研究对 CS 发生率的影响不存在发表偏倚,见图 10。

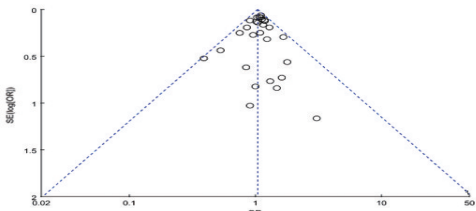


图 10 发表偏倚倒漏斗图

3 讨论

本研究 meta 分析共纳入 28 项 RCT 研究,研究对象 172 194 例,其中 17 项 RCT 研究的 NOS 评分在 6 分及以上;研究来自中国、美国、澳大利亚、英国、芬兰、以色列共 6 个国家,具有较广泛的代表性。28 项研究的偏倚风险评价发现,有一项研究在随机数字分配方面存在高风险,未发现其他高风险偏倚的情况,研究整体偏倚风险可控。meta 分析表明,总体认为,通过膳食途径补充抗氧化剂与 CS 之间无显著相关性,对 β-胡萝卜素、维生素 B、维生素 C、维生素 D、维生素 E 等具有抗氧化作用的膳食补充剂单独 meta 分析未发现与 CS 之间的关联性。研究发表偏倚情况检验表明,Egger's 检验倒漏斗图的结果均提示合并结果未出现发表偏倚。上述结果表明本研究结果稳定可靠,具有较好的可信度和代表性。

研究中维生素 B 合并结果发现异质性,对相关 7 项研究进行单独亚组分析,结果显示,异质性主要来源于发表时间早于 2010 年、样本量≥2 000 例和 NOS 评分<6 分的研究,说明研究时间、研究样本量和研究质量是 CS 风险异质性的主要来源,也是目前抗氧化

剂与 CS 相关性研究出现分歧的潜在原因。尽管发表在 2010 年之前的 RCT 研究具有较大的样本量,但是由于研究手段和技术的限制,研究者对 CS 的判别和具体膳食行为的评价都更容易引入主观因素,比如在 Liem 等^[17]和 Zoungas 等^[22]的报告中均没有对膳食抗氧化剂摄入量的具体计量方法,而 Cole 等^[23]、Albert 等^[25]和 Wu 等^[28]的研究均是由随访对象自我报告的形式统计膳食抗氧化剂摄入量;相对而言,Boden 等^[29]和 Huo 等^[34]的研究虽样本量<2 000 例,但是分别使用药片计量和系统计量的方式统计摄入量,具有较高的可信度和研究质量。此外,RCT 研究质量的高低也会影响纳入研究的异质性,相对低质量研究组,高质量研究组内的异质性较低,Jenkins 等^[8]在 meta 分析时也发现对疾病的预防作用通常更容易在低质量研究中得到报道,提示做类似 meta 分析时,在确保研究数足够的同时、可筛选高质量研究进行单独分析。在剔除这三部分异质研究后,维生素 B 对 CS 发生率的影响不再具有异质性。

20 世纪以来,关于膳食抗氧化剂与 CS 发生风险的关系得到持续关注,既往大数据研究结果认为,多摄入抗氧化物质能够降低冠心病、中风等心脑血管疾病风险^[36-38];但大量氧化剂预防 CS 的临床试验均未观察到阳性结果,对膳食抗氧化剂与 CS 发生风险的关系提出了挑战。Jenkins 等^[8]的 meta 分析结果显示,现有证据尚无法证明任何膳食补充剂对心脑血管疾病能起到较好的预防作用。Devore 等^[39]和 Jacques 等^[40]的前瞻性队列研究也表明饮食总抗氧化能力并不能预测主要神经系统疾病的风险,与本研究结果一致。有研究者试图通过扩大样本量以明确抗氧化物质与 CS 风险的关系,在 Leppälä 等^[13]、Prentice 等^[32]和 Huo 等^[34]的 RCT 研究中,样本量均超过了 1 万例,但是膳食抗氧化剂仍未被观察到明显的预防 CS 作用。

本研究 meta 分析存在一些不足:①对国内研究纳入较少,研究结果对国内抗氧化剂与 CS 关联的预测效能有待检验;②不同研究对膳食抗氧化剂的摄入量的计量方式不一致,不同国家对膳食行为的评价体系差异较大,简单合并效应量会引入一定的偏倚风险。

综上,本研究结果显示,膳食途径补充抗氧化剂不能降低 CS 发生风险,本课题组将进一步在国内开展队列研究以探讨该结论对国内人群的适用情况。

参考文献

[1] 潘建丹,林芝,赵秋,等.中老年急性出血性脑卒中并发认知功能障碍调查及相关因素分析[J].实用预防医学,2022,29(2):245-248.

- [2] Castro P, Azevedo E, Sorond F. Cerebral autoregulation in stroke[J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2018,20(8):37.
- [3] 国家心血管病中心.《中国心血管健康与疾病报告 2020》[J]. *心肺血管病杂志*, 2021,40(10):1005-1009.
- [4] Guzik A, Bushnell C. Stroke epidemiology and risk factor management[J]. *Continuum*, 2017,23(1):15-39.
- [5] Granger M, Eck P. Dietary vitamin C in human health[J]. *Adv Food Nutr Res*, 2018,83:281-310.
- [6] 史颖, 金鑫, 张新欣, 等. 补充叶酸/维生素 B12 治疗脑卒中后癫痫合并高同型半胱氨酸血症的临床疗效[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2021,19(22):3994-3997.
- [7] 杨国涛, 张海柳, 李聪慧, 等. 血清血管内皮钙黏蛋白、25-羟基维生素 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.
- [8] Jenkins DJA, Spence JD, Giovannucci EL, et al. Supplemental vitamins and minerals for CVD prevention and treatment[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018,71(22):2570-2584.
- [9] Luo J, le Cessie S, van Heemst D, et al. Diet-derived circulating antioxidants and risk of coronary heart disease: a mendelian randomization study[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2021,77(1):45-54.
- [10] Uzun A, Yener U, Cicek OF, et al. Does vitamin C or its combination with vitamin E improve radial artery endothelium - dependent vasodilatation in patients awaiting coronary artery bypass surgery? [J]. *Cardiovasc J Afr*, 2013,24(7):255-259.
- [11] Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa Scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses[J]. *Eur J Epidemiol*, 2010,25(9):603-605.
- [12] Boaz M, Smetana S, Weinstein T, et al. Secondary prevention with antioxidants of cardiovascular disease in endstage renal disease (SPACE): randomised placebo-controlled trial[J]. *Lancet*, 2000, 356(9237):1213-1218.
- [13] Leppälä JM, Virtamo J, Fogelholm R, et al. Controlled trial of alpha-tocopherol and beta-carotene supplements on stroke incidence and mortality in male smokers[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2000,20(1):230-235.
- [14] Brown BG, Zhao XQ, Chait A, et al. Simvastatin and niacin, antioxidant vitamins, or the combination for the prevention of coronary disease[J]. *N Engl J Med*, 2001,345(22):1583-1592.
- [15] de Gaetano G. Low-dose aspirin and vitamin E in people at cardiovascular risk: a randomised trial in general practice[J]. *Lancet*, 2001, 357(9250):89-95.
- [16] Gallagher JC, Fowler SE, Detter JR, et al. Combination treatment with estrogen and calcitriol in the prevention of age-related bone loss[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001,86(8):3618-3628.
- [17] Liem A, Reynierse-Buitenwerf GH, Zwinderman AH, et al. Secondary prevention with folic acid: effects on clinical outcomes[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2003,41(12):2105-2113.
- [18] Trivedi DP, Doll R, Khaw KT. Effect of four monthly oral vitamin D3 (cholecalciferol) supplementation on fractures and mortality in men and women living in the community: randomised double blind controlled trial[J]. *BMJ*, 2003,326(7387):469.
- [19] Grant AM, Avenell A, Campbell MK, et al. Oral vitamin D3 and calcium for secondary prevention of low-trauma fractures in elderly people (Randomised Evaluation of Calcium Or Vitamin D, RECORD): a randomised placebo-controlled trial[J]. *Lancet*, 2005,365(9471):1621-1628.
- [20] Lonn E, Bosch J, Yusuf S, et al. Effects of long-term vitamin E supplementation on cardiovascular events and cancer: a randomized controlled trial[J]. *JAMA*, 2005,293(11):1338-1347.
- [21] Stranges S, Marshall JR, Trevisan M, et al. Effects of selenium supplementation on cardiovascular disease incidence and mortality: secondary analyses in a randomized clinical trial[J]. *Am J Epidemiol*, 2006,163(8):694-699.
- [22] Zoungas S, McGrath BP, Brancley P, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Atherosclerosis and Folic Acid Supplementation Trial (ASFAST) in chronic renal failure: a multicenter, randomized, controlled trial[J]. *J Am Coll Cardio*, 2006,47(6):1108-1116.
- [23] Cole BF, Baron JA, Sandler RS, et al. Folic acid for the prevention of colorectal adenomas: a randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2007, 297(21):2351-2359.
- [24] 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):6-10.
- [25] Albert CM, Cook NR, Gaziano JM, et al. Effect of folic acid and B vitamins on risk of cardiovascular events and total mortality among women at high risk for cardiovascular disease: a randomized trial[J]. *JAMA*, 2008,299(17):2027-2036.
- [26] Prince RL, Austin N, Devine A, et al. Effects of ergocalciferol added to calcium on the risk of falls in elderly high-risk women[J]. *Arch Intern Med*, 2008,168(1):103-108.
- [27] Sesso HD, Buring JE, Christen WG, et al. Vitamins E and C in the prevention of cardiovascular disease in men: the Physicians' Health Study II randomized controlled trial[J]. *JAMA*, 2008,300(18):2123-2133.
- [28] Wu K, Platz EA, Willett WC, et al. A randomized trial on folic acid supplementation and risk of recurrent colorectal adenoma[J]. *Am J Clin Nutr*, 2009,90(6):1623-1631.
- [29] Boden WE, Probstfield JL, Anderson T, et al. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy[J]. *N Engl J Med*, 2011,365(24):2255-2267.
- [30] Sesso HD, Christen WG, Bubes V, et al. Multivitamins in the prevention of cardiovascular disease in men: the Physicians' Health Study II randomized controlled trial[J]. *JAMA*, 2012,308(17):1751-1760.
- [31] Lamas GA, Boineau R, Goertz C, et al. Oral high-dose multivitamins and minerals after myocardial infarction: a randomized trial[J]. *Ann Intern Med*, 2013,159(12):797-805.
- [32] Prentice RL, Pettinger MB, Jackson RD, et al. Health risks and benefits from calcium and vitamin D supplementation: Women's Health Initiative clinical trial and cohort study[J]. *Osteoporos Int*, 2013,24(2):567-580.
- [33] Witham MD, Price RJG, Struthers AD, et al. Cholecalciferol treatment to reduce blood pressure in older patients with isolated systolic hypertension: the VitDISH randomized controlled trial[J]. *JAMA*, 2013,173(18):1672-1679.
- [34] Huo Y, Li J, Qin X, et al. Efficacy of folic acid therapy in primary prevention of stroke among adults with hypertension in China: the CSPPT randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2015,313(13):1325-1335.
- [35] Scragg R, Stewart AW, Waayer D, et al. Effect of monthly high-dose vitamin D supplementation on cardiovascular disease in the vitamin D assessment study: a randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2017, 2(6):608-616.
- [36] Granger M, Eck P. Dietary vitamin C in human health[J]. *Adv Food Nutr Res*, 2018,83:281-310.
- [37] Li N, Wu X, Zhuang W, et al. Tomato and lycopene and multiple health outcomes: umbrella review[J]. *Food Chem*, 2021,343:128396.
- [38] Larsson SC. Dietary fats and other nutrients on stroke[J]. *Curr Opin Lipidol*, 2013,24(1):41-48.
- [39] Devore EE, Feskens E, Ikram MA, et al. Total antioxidant capacity of the diet and major neurologic outcomes in older adults[J]. *Neurology*, 2013,80(10):904-910.
- [40] Jacques PF, Lyass A, Massaro JM, et al. Relationship of lycopene intake and consumption of tomato products to incident CVD[J]. *Br J Nutr*, 2013,110(3):545-551.