

· 综 述 ·

维生素 C 降低缺血性脑卒中发病风险的研究进展

严倩倩¹, 段世伟¹, 蒙家嘉^{2, 3} 综述, 韩丽媛^{2, 3} 审校

1. 宁波大学医学院医学遗传中心, 浙江 宁波 315211; 2. 中国科学院大学宁波华美医院;
3. 中国科学院大学宁波生命与健康产业研究院, 公共卫生与全球健康研究中心

摘要: 缺血性脑卒中具有高发病率、高致残率和高死亡率的特点, 目前缺乏有效的治疗方法, 因此降低缺血性脑卒中的发病风险具有重要意义。研究表明维生素 C 能预防动脉粥样硬化, 降低缺血性脑卒中的发病风险, 但由于研究对象差异、维生素 C 含量评价方法不一致、混杂因素影响等, 这一结论仍存在争议。本文从动物实验研究、临床研究和队列研究三个方面对维生素 C 降低缺血性脑卒中发病风险的研究结果进行综述, 为后续研究提供参考。

关键词: 缺血性脑卒中; 维生素 C; 发病风险

中图分类号: R743.3

文献标识码: A

文章编号: 2096-5087 (2021) 07-0685-04

Research progress of vitamin C reducing the risk of ischemic stroke

YAN Qianqian*, DUAN Shiwei, MENG Jiajia, HAN Liyuan

*Medical Genetics Center, School of Medicine, Ningbo University, Ningbo, Zhejiang 315211, China

Abstract: Ischemic stroke is characterized by high morbidity, disability and mortality. At present, there is a lack of effective treatment for ischemic stroke, so it is of great significance to reduce the incidence risk of ischemic stroke. Studies show that vitamin C can prevent atherosclerosis, thus reduce the incidence risk of ischemic stroke. However, this point is controversial due to the differences of study population, inconsistent evaluation methods of vitamin C content and the influence of various confounding factors. This paper reviews the related animal experiments, clinical trials and cohort studies, in order to provide reference for subsequent studies on reducing the incidence risk of ischemic stroke.

Keywords: ischemic stroke; vitamin C; incidence risk

脑卒中可导致严重残疾甚至死亡, 降低患者生活质量, 给患者带来沉重的经济负担。2019 年我国卒中报告显示, 脑卒中是我国第三大死亡原因^[1]。缺血性脑卒中约占所有脑卒中的 69.6%^[2]。1976 年, TAYLOR^[3] 在《柳叶刀》发表的《快报: 维生素 C 与脑卒中》中提出, 维生素 C 可预防缺血性脑卒中。研究者持续开展了维生素 C 与脑卒中发病风险关系的研究。主流观点认为维生素 C 能减少动脉粥样硬化, 降低缺血性脑卒中发病风险, 这可能与抗氧化特性和保护内皮细胞作用有关^[4], 但具体分子机制仍不清楚, 相关研究较少^[5]。维生素 C 是否具有降低脑卒中发病风险的作用目前仍存在较大争议。本文从细胞机制动物实验研究、临床研究和队列研究三个

方面对维生素 C 降低缺血性脑卒中发病风险的研究进行综述, 为后续缺血性脑卒中发病风险的研究提供参考。

1 维生素 C 降低缺血性脑卒中发病风险的细胞机制

维生素 C 是一种广泛存在于食物中的抗氧化剂, 可能通过抑制低密度脂蛋白氧化、增加血管内一氧化氮、促进血管舒张和降低血压、减少单核细胞对血管内皮的黏附等机制, 减少动脉粥样硬化, 从而抑制缺血性脑卒中的发生^[6]。

1.1 抑制氧化反应 维生素 C 通过抑制氧化反应降低缺血性脑卒中的发病风险。在正常状态下, 机体内自由基的产生和消除是平衡的。当自由基产生过多时, 脂蛋白中胆固醇极易被诱导产生脂质过氧化, 低密度脂蛋白的过氧化可能是发生动脉粥样硬化和缺血性脑卒中的危险因素^[7]。低密度脂蛋白可以沉积在动脉内膜下, 氧化低密度脂蛋白会激活内皮细胞黏附因子的表达。内皮上的单核细胞被激活分化为巨噬细

DOI: 10.19485/j.cnki.issn2096-5087.2021.07.008

基金项目: 国家重点研发计划“重大慢性非传染性疾病防控研究”重点专项 (2018YFC1315305)

作者简介: 严倩倩, 硕士在读

通信作者: 韩丽媛, E-mail: hanliyuan@ucas.ac.cn

胞,巨噬细胞摄取大量的氧化低密度脂蛋白,变得富含胆固醇,转变成泡沫细胞,形成脂肪条纹,并逐渐发展为动脉粥样硬化^[8]。维生素C可以抑制低密度脂蛋白的氧化,阻断巨噬细胞转化为泡沫细胞,阻止动脉粥样硬化形成;还可以抑制氧化低密度脂蛋白的细胞毒性^[9],延缓脂肪条纹的形成,从而降低缺血性脑卒中发病风险^[10]。

1.2 保护血管内皮细胞 维生素C在预防内皮功能障碍中起重要作用。内皮功能障碍是缺血性脑卒中的主要病因之一^[11],内皮细胞损伤后,血小板黏附、聚集,加速血栓形成,导致缺血性脑卒中的发生发展。维生素C通过增加IV型胶原在基底膜中的合成和沉积,刺激内皮细胞增殖,抑制其凋亡^[12]。维生素C还可以维持内皮细胞来源的一氧化氮浓度,从而调节血管张力和保护血管内皮细胞;通过维持四氢生物蝶呤浓度,内皮型一氧化氮合成酶保持活性状态,持续合成一氧化氮,避免血管内皮细胞损伤,抑制动脉粥样硬化,降低缺血性脑卒中发病风险^[12]。

1.3 抑制炎症反应 炎症与动脉粥样硬化、高血压、糖尿病等多种慢性病的早期阶段有关,而这些慢性病都可能促进缺血性脑卒中的发生发展,维生素C在这些疾病的早期阶段发挥预防作用^[13]。单核细胞由骨髓造血干细胞增殖分化而来,进入血液后分化为成熟的单核细胞,具有抑制炎症的作用^[14]。炎症状态下,血液中单核细胞数量增加,黏附在血管内皮细胞上,导致血管壁增厚并失去弹性。细胞间黏附分子-1是一种表面糖蛋白,介导单核细胞与内皮细胞的黏附,维生素C可以降低细胞间黏附分子-1的表达,减少单核细胞对内皮细胞的黏附,从而保护血管内皮细胞^[15]。全身炎症的发生发展对缺血性脑卒中起着重要作用,维生素C可通过抑制细胞间黏附因子的表达来抑制炎症反应,降低缺血性脑卒中发病风险。

2 维生素C与缺血性脑卒中研究的动物实验

IWATA等^[16]研究发现,在糖尿病大鼠大脑中动脉闭塞和再灌注过程中,补充维生素C可抑制细胞凋亡和促炎反应,并且保护内皮细胞功能免受缺血性氧化损伤。MIURA等^[17-18]发现维生素C可抑制未成熟大鼠大脑缺氧缺血后造成的坏死细胞和凋亡性细胞死亡。D'USCIO等^[19]通过小鼠实验发现维生素C可能通过保护四氢生物蝶呤和恢复内皮型一氧化氮合成酶活性保护血管内皮功能。YAN等^[20]研究表明同时补充四氢生物蝶呤、L-精氨酸和维生素C可以通过增加内皮型一氧化氮合成酶活性和减少氧化

应激增加缺血后的血管灌注。这些动物实验表明维生素C通过抗氧化、保护血管内皮功能和抑制炎症反应降低缺血性脑卒中发病风险。

3 维生素C与缺血性脑卒中研究的临床试验

多数关于维生素C与缺血性脑卒中的随机对照临床试验显示,维生素C对降低缺血性脑卒中风险没有明显作用^[21-26]。英国一项研究显示,每天服用维生素E、维生素C和 β -胡萝卜素的研究对象的血浆维生素C浓度增加了1/3,但脑卒中死亡率与安慰剂组比较,差异无统计学意义^[25]。一项针对美国男性医生健康研究显示,补充维生素C对主要心血管疾病的发生没有明显影响,总脑卒中风险比为0.89(95%CI: 0.74~1.07)^[21]。YE等^[27]和MYUNG等^[28]的Meta分析结果显示,补充维生素C可降低脑卒中发病风险。综上所述,临床试验结果并未发现补充维生素C对于预防脑卒中有任何益处,不支持通过补充维生素C降低脑卒中的发病风险。

4 维生素C与缺血性脑卒中关系的队列研究

大多数流行病学研究显示维生素C可降低缺血性脑卒中的发病风险。KURL等^[29]发现血浆维生素C浓度最高(64.96 $\mu\text{mol/L}$)与最低(28.40 $\mu\text{mol/L}$)的男性发生脑卒中的风险比为0.48(95%CI: 0.26~0.83),血浆维生素C浓度低与脑卒中风险增加有关。英国一项20年的随访研究证实,无论是通过血浆浓度还是饮食摄入量衡量,维生素C水平较低的老年人脑卒中风险较高^[30]。同样的结果在不同国家的队列研究^[31-36]中得到证实。

然而,ASCHERIO等^[37]和HIRVONEN等^[38]并未发现维生素C降低缺血性脑卒中发病风险,这可能与研究人群的特征有关。ASCHERIO等^[37]纳入的研究对象是医疗从业人员,他们的生活方式和饮食习惯可能比普通人更健康。HIRVONEN等^[38]纳入的研究对象是无脑卒中病史的男性吸烟者,与不吸烟者相比,吸烟者中抗氧化剂的作用可能不同,因此研究结果不能推广到不吸烟人群。YOCHUM等^[39]研究显示维生素C与脑卒中无关,可能是维生素C在某些情况下发挥促氧化作用造成的^[40]。

实验性研究与大多数队列研究结果相反,可能是实验性研究倾向于纳入高危人群,使用高剂量,因此无法判断普通人群长期低剂量膳食维生素C摄入能否影响缺血性脑卒中的发生;也有可能是队列研究中维生素C摄入量较低的对象存在其他不健康的生活

习惯。虽然大多数研究控制了吸烟、饮酒、糖尿病史和高血压等混杂因素的影响,但并未控制饮食因素,如膳食纤维、全谷物、坚果等,这些饮食因素可能影响缺血性脑卒中的发生发展^[41-42]。此外,在评估维生素C对缺血性脑卒中发病的影响时,维生素C的摄入量多数采用饮食评估法估算,不够精确,不足以确定个体的维生素C水平^[43]。

5 结 论

由于临床试验和队列研究结果不一致,维生素C降低脑卒中发病风险仍存在较大争议。目前,在维生素C与脑卒中关系的研究中,评价维生素C含量的方法不一致,大多数研究采用饮食评估法测量维生素C含量,可能受其他饮食因素影响。因此,在未来的研究中采用更准确的方法测量维生素C含量,对评估维生素C降低缺血性脑卒中风险的作用至关重要,如空腹测量血浆维生素C浓度。维生素C易从食物中获取,其抗氧化特性可能在降低缺血性脑卒中发病风险和减轻脑卒中造成的疾病负担中起着重要作用,值得关注研究。目前的研究结论暂不能认为维生素C具有降低缺血性脑卒中发病风险的作用,需要进一步开展大量研究来验证。

参考文献

- [1] WANG Y J, LI Z X, GU H Q, et al. China Stroke Statistics 2019: a report from the National Center for Healthcare Quality Management in Neurological Diseases, China National Clinical Research Center for Neurological Diseases, the Chinese Stroke Association, National Center for Chronic and Non-communicable Disease Control and Prevention, Chinese Center for Disease Control and Prevention and Institute for Global Neuroscience and Stroke Collaborations [J]. *Stroke Vasc Neurol*, 2020, 5 (3): 211-239.
- [2] 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.
- [3] TAYLOR G. Letter: Vitamin C and stroke [J]. *Lancet*, 1976, 1 (7953): 247.
- [4] INGLES D P, CRUZ RODRIGUEZ J B, GARCIA H. Supplemental vitamins and minerals for cardiovascular disease prevention and treatment [J/OL]. *Curr Cardiol Rep*, 2020, 22 (4) [2021-04-20]. <https://link.springer.com/article/10.1007/s11886-020-1270-1>.
- [5] ZHU N, HUANG B W, JIANG W B. Targets of vitamin C with therapeutic potential for cardiovascular disease and underlying mechanisms: a study of network pharmacology [J/OL]. *Front Pharmacol*, 2020, 11 [2021-04-20]. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2020.591337/full>.
- [6] WOOLLARD K J, LORYMAN C J, MEREDITH E, et al. Effects of oral vitamin C on monocyte: endothelial cell adhesion in healthy subjects [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2002, 294 (5): 1161-1168.
- [7] ZHONG S, LI L, SHEN X, et al. An update on lipid oxidation and inflammation in cardiovascular diseases [J]. *Free Radic Biol Med*, 2019, 144: 266-278.
- [8] AL-KHUDAIRY L, FLOWERS N, WHEELHOUSE R, et al. Vitamin C supplementation for the primary prevention of cardiovascular disease [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017, 3 (3): CD011114.
- [9] CHERUBINI A, VIGNA G B, ZULIANI G, et al. Role of antioxidants in atherosclerosis: epidemiological and clinical update [J]. *Curr Pharm Des*, 2005, 11 (16): 2017-2032.
- [10] CRAWFORD R S, KIRK E A, ROSENFELD M E, et al. Dietary antioxidants inhibit development of fatty streak lesions in the LDL receptor-deficient mouse [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1998, 18 (9): 1506-1513.
- [11] 潘成利, 刘秀丽, 马立新. 血管内皮细胞损伤与缺血性脑卒中的机制综述 [J]. *中国医学装备*, 2008, 5 (7): 55-58.
- [12] MAY J M, HARRISON F E. Role of vitamin C in the function of the vascular endothelium [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2013, 19 (17): 2068-2083.
- [13] MCCOLL B W, ALLAN S M, ROTHWELL N J. Systemic infection, inflammation and acute ischemic stroke [J]. *Neuroscience*, 2009, 158 (3): 1049-1061.
- [14] 李红蓉, 刘红利, 马柳一, 等. 动脉粥样硬化进程中单核/巨噬细胞的行为变化 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2015, 23 (12): 1291-1296.
- [15] RAYMENT S J, SHAW J, WOOLLARD K J, et al. Vitamin C supplementation in normal subjects reduces constitutive ICAM-1 expression [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2003, 308 (2): 339-345.
- [16] IWATA N, OKAZAKI M, XUAN M, et al. Orally administered ascorbic acid suppresses neuronal damage and modifies expression of SVCT2 and GLUT1 in the brain of diabetic rats with cerebral ischemia-reperfusion [J]. *Nutrients*, 2014, 6 (4): 1554-1577.
- [17] MIURA S, ISHIDA-NAKAJIMA W, ISHIDA A, et al. Ascorbic acid protects the newborn rat brain from hypoxic-ischemia [J]. *Brain Dev*, 2009, 31 (4): 307-317.
- [18] MIURA S, ISHIDA A, NAKAJIMA W, et al. Intraventricular ascorbic acid administration decreases hypoxic-ischemic brain injury in newborn rats [J]. *Brain Res*, 2006, 1095 (1): 159-166.
- [19] D'USCIO L V, MILSTIEN S, RICHARDSON D, et al. Long-term vitamin C treatment increases vascular tetrahydrobiopterin levels and nitric oxide synthase activity [J]. *Circ Res*, 2003, 92 (1): 88-95.
- [20] YAN J, TIE G, MESSINA L M. Tetrahydrobiopterin, L-arginine and vitamin C acts synergistically to decrease oxidative stress, increase nitric oxide and improve blood flow after induction of hindlimb ischemia in the rat [J]. *Mol Med*, 2012, 18 (1): 676-684.
- [21] SESSO H D, BURING J E, CHRISTEN W G, et al. Vitamins E and C in the prevention of cardiovascular disease in men: the Phy-

- sicians' Health Study II randomized controlled trial [J]. *JAMA*, 2008, 300 (18): 2123-2133.
- [22] COOK N R, ALBERT C M, GAZIANO J M, et al. A randomized factorial trial of vitamins C and E and beta carotene in the secondary prevention of cardiovascular events in women: results from the Women's Antioxidant Cardiovascular Study [J]. *Arch Intern Med*, 2007, 167 (15): 1610-1618.
- [23] BLOT W J, LI J Y, TAYLOR P R, et al. Nutrition intervention trials in Linxian, China: supplementation with specific vitamin/mineral combinations, cancer incidence, and disease-specific mortality in the general population [J]. *J Natl Cancer Inst*, 1993, 85 (18): 1483-1492.
- [24] HERCBERG S, GALAN P, PREZIOSI P, et al. The SU.VI.MAX Study: a randomized, placebo-controlled trial of the health effects of antioxidant vitamins and minerals [J]. *Arch Intern Med*, 2004, 164 (21): 2335-2342.
- [25] Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of antioxidant vitamin supplementation in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial [J]. *Lancet*, 2002, 360 (9326): 23-33.
- [26] BROWN B G, ZHAO X Q, CHAI T 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.
- [27] YE Y, LI J, YUAN Z. Effect of antioxidant vitamin supplementation on cardiovascular outcomes: a meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *PLoS One*, 2013, 8 (2): e56803.
- [28] MYUNG S K, JU W, CHO B, et al. Efficacy of vitamin and antioxidant supplements in prevention of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials [J/OL]. *BMJ*, 2013, 346 [2021-04-20]. <https://doi.org/10.1136/bmj.f10>.
- [29] KURL S, TUOMAINEN T P, LAUKKANEN J A, et al. Plasma vitamin C modifies the association between hypertension and risk of stroke [J]. *Stroke*, 2002, 33 (6): 1568-1573.
- [30] GALE C R, MARTYN C N, WINTER P D, et al. Vitamin C and risk of death from stroke and coronary heart disease in cohort of elderly people [J]. *BMJ*, 1995, 310 (6994): 1563-1566.
- [31] MARTIN-CALVO N, MARTINEZ-GONZALEZ M A. Vitamin C intake is inversely associated with cardiovascular mortality in a cohort of Spanish graduates: the SUN Project [J/OL]. *Nutrients*, 2017, 9 (9) [2021-04-20]. <https://doi.org/10.3390/nu9090954>.
- [32] DEL RIO D, AGNOLI C, PELLEGRINI N, et al. Total antioxidant capacity of the diet is associated with lower risk of ischemic stroke in a large Italian cohort [J]. *J Nutr*, 2011, 141 (1): 118-123.
- [33] MYINT P K, LUBEN R N, WELCH A A, et al. Plasma vitamin C concentrations predict risk of incident stroke over 10 y in 20 649 participants of the European Prospective Investigation into Cancer Norfolk prospective population study [J]. *Am J Clin Nutr*, 2008, 87 (1): 64-69.
- [34] VOKO Z, HOLLANDER M, HOFMAN A, et al. Dietary antioxidants and the risk of ischemic stroke: the Rotterdam Study [J]. *Neurology*, 2003, 61 (9): 1273-1275.
- [35] LEE C H, CHAN R S M, WAN H Y L, et al. Dietary intake of anti-oxidant vitamins A, C, and E is inversely associated with adverse cardiovascular outcomes in Chinese—a 22-years population-based prospective study [J/OL]. *Nutrients*, 2018, 10 (11) [2021-04-20]. <https://doi.org/10.3390/nu10111664>.
- [36] UESUGI S, ISHIHARA J, ISO H, et al. Dietary intake of antioxidant vitamins and risk of stroke: the Japan Public Health Center-based Prospective Study [J]. *Eur J Clin Nutr*, 2017, 71 (10): 1179-1185.
- [37] ASCHERIO A, RIMM E B, HERNAN M A, et al. Relation of consumption of vitamin E, vitamin C, and carotenoids to risk for stroke among men in the United States [J]. *Arch Intern Med*, 1999, 130 (12): 963-970.
- [38] HIRVONEN T, VIRTAMO J, KORHONEN P, et al. Intake of flavonoids, carotenoids, vitamins C and E, and risk of stroke in male smokers [J]. *Stroke*, 2000, 31 (10): 2301-2306.
- [39] YOCHUM L A, FOLSOM A R, KUSHI L H. Intake of antioxidant vitamins and risk of death from stroke in postmenopausal women [J]. *Am J Clin Nutr*, 2000, 72 (2): 476-483.
- [40] HERBERT V. The antioxidant supplement myth [J]. *Am J Clin Nutr*, 1994, 60 (2): 157-158.
- [41] LIU S, MANSON J E, STAMPFER M J, et al. Whole grain consumption and risk of ischemic stroke in women: a prospective study [J]. *JAMA*, 2000, 284 (12): 1534-1540.
- [42] CHEN G C, TONG X, XU J Y, et al. Whole-grain intake and total, cardiovascular, and cancer mortality: a systematic review and meta-analysis of prospective studies [J]. *Am J Clin Nutr*, 2016, 104 (1): 164-172.
- [43] MORELLI M B, GAMBARDILLA J, CASTELLANOS V, et al. Vitamin C and cardiovascular disease: an update [J]. *Antioxidants*, 2020, 9 (12): 1227.

收稿日期: 2021-02-18 修回日期: 2021-04-20 本文编辑: 徐文璐