

# 叶酸、维生素 B12 和 B6 联合使用 对心脑血管病发生风险影响随机 对照试验的 Meta 分析

兰欣 党少农 赵亚玲 颜虹 严惠

710061 西安交通大学医学部公共卫生学院流行病与卫生统计系

通信作者:党少农, Email: tjdsn@mail.xjtu.edu.cn

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2016.07.024

**【摘要】** 目的 评价联合补充叶酸、维生素 B12 和 B6 对心脑血管疾病发生风险的影响。方法 检索 1980—2014 年有关补充叶酸、维生素 B12 和 B6 与心脑血管疾病发生关系的随机对照试验文献,筛选符合条件的研究。研究指标包括心脑血管疾病事件、心肌梗死及中风,效应指标为反映发生风险的相对危险度( $RR$ )及其 95% $CI$ 。运用 Meta 分析方法进行效应综合,并做亚组分析和敏感性分析。采用 Jadad 评分对文献质量进行评价。结果 共纳入 11 项随机对照试验研究,包含 26 395 名研究对象。有 8 项研究综合显示 3 种 B 族维生素联合使用对心脑血管疾病事件的发生无显著影响( $RR=1.00, 95\%CI: 0.94 \sim 1.07$ ); 9 项研究综合显示 3 种 B 族维生素联合使用对心肌梗死的发生无显著影响( $RR=1.03, 95\%CI: 0.94 \sim 1.13$ )。9 项研究综合显示 3 种 B 族维生素联合使用可使中风的发生风险降低 14% ( $RR=0.86, 95\%CI: 0.78 \sim 0.95$ )。维生素 B 合剂组与对照组同型半胱氨酸水平比较,联合服用叶酸、维生素 B12 和 B6 能使同型半胱氨酸水平降低 2.53  $\mu\text{mol/L}$  ( $95\%CI: -3.93 \sim -1.12$ ); 亚组分析显示,随访时间、维生素剂量、疾病史均对心脑血管疾病事件的研究结论无显著影响; 而中风的亚组分析显示,随着随访时间延长,补充 B 族维生素能降低中风的发生风险,叶酸和维生素 B12 在小剂量下预防中风的作用更为显著,而维生素 B6 随着剂量的增加效果显著,有心脑血管病史者联合补充 B 族维生素降低中风风险的效果较好。结论 联合补充叶酸、维生素 B12 和 B6 对心脑血管疾病事件、心肌梗死的发生无显著影响,但可以降低中风发生的风险和同型半胱氨酸的水平。

**【关键词】** 心脑血管疾病; 叶酸; 维生素 B12; 维生素 B6; 随机对照试验

**基金项目:** 中国营养学会帝斯曼专项科研基金(2014-014)

**Meta-analysis on effect of combined supplementation of folic acid, vitamin B12 and B6 on risk of cardio-cerebrovascular diseases in randomized control trials** Lan Xin, Dang Shaonong, Zhao Yaling, Yan Hong, Yan Hui

Department of Epidemiology and Health Statistics, School of Public Health, Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, China

Corresponding author: Dang Shaonong, Email: tjdsn@mail.xjtu.edu.cn

**【Abstract】 Objective** To evaluate the effect of the combined supplementation of folic acid, vitamin B12 and B6 on the risk of cardio-cerebrovascular diseases. **Methods** The literatures of randomized control trials about the relationship between the combined supplementation of folic acid, vitamin B12 and B6 and risk of cardio-cerebrovascular diseases from 1980 to 2014 were retrieved, and the eligible studies were screened for a Meta-analysis. The study indicators were the incidences of cardiovascular disease events, myocardial infarction and stroke. The effect indicators were relative risk ( $RR$ ) and 95% confidence interval ( $CI$ ). Jadad score was used for the quality evaluation of the trials used in the study. **Results** The literatures of 11 randomized control trials, involving 26 395 patients, were used in the Meta-analysis. The combined supplementation of B vitamins had no effect on the incidence of cardiovascular disease events ( $RR=1.00, 95\%CI: 0.94-1.07$ ) based on 8 studies. The combined supplementation of B vitamins had no effect on the incidence of myocardial infarction ( $RR=1.03, 95\%CI: 0.94-1.13$ ) based on 9 studies. The combined supplementation of B vitamins could

reduce the incidence of stroke by 14% ( $RR=0.86$ ,  $95\%CI: 0.78-0.95$ ) based on 9 studies. Compared with the control group, Taking folic acid combined with vitamin B12 and B6 could reduce the level of homocysteine by  $2.53 \mu\text{mol/L}$  ( $95\%CI: -3.93 - -1.12$ ). Subgroup analysis indicated that the follow-up time, the dosage of folic acid and vitamin B12 and B6, the history of diseases had no confounding effect on the incidence of cardio-cerebrovascular disease events. But the subgroup analysis for stroke showed that with the extension of follow-up time, the supplementation of B vitamins could reduce the risk of stroke. The effect of folic acid and B12 in small dosage seemed more significant in the prevention of stroke, while the preventive effect of B6 increased with increasing dosage. The preventive effect of combined supplementation of B vitamins was more significant for the patients with a history of cardio-cerebrovascular diseases. **Conclusion** Taking folic acid combined with vitamin B6 and B12 might have no significant effect on the incidences of cardio-cerebrovascular disease events and myocardial infarction, but could lower the risk of stroke and the level of homocysteine.

**【Key words】** Cardio-cerebrovascular disease; Folic acid; Vitamin B12; Vitamin B6; Randomized controlled trial

**Fund program:** Specialized Research Fund for the DSM Project of the Chinese Nutrition Society (2014-014)

心脑血管疾病已成为一个重要的公共问题<sup>[1]</sup>。现有研究提示,维生素可能与高血压、冠心病等心脑血管疾病密切相关。B族维生素参与能量代谢,在维持心脏、神经系统功能方面具有重要作用,但人体无法自行合成,必须额外补充。有关研究显示,同型半胱氨酸的水平与心脑血管疾病有密切关系<sup>[2]</sup>,而补充叶酸、维生素B12、B6可有效降低同型半胱氨酸水平,进而预防和控制心脑血管疾病<sup>[3-5]</sup>。然而也有研究显示B族维生素的补充并不能有效预防和控制心脑血管疾病的发生,甚至可能增加老年人群的死亡风险<sup>[6]</sup>。因此,B族维生素与心脑血管疾病的关系尚不明确,开展相关的大规模随机对照试验难度较大,需要较长的时间验证它们之间的关系。随着该领域研究的不断深入,已积累了一定数量的随机对照试验,特别是叶酸、维生素B6和B12的研究,有必要总结3种B族维生素补充对心脑血管疾病的作用,有利于进一步为心脑血管疾病的预防和控制提供参考依据。为此,本研究对国内外1980—2014年发表的有关叶酸、维生素B6和B12联合应用对心脑血管疾病影响的随机对照试验进行Meta分析,定量综合分析3种B族维生素联合使用对心脑血管疾病的影响程度,为心脑血管疾病与B族维生素的关系研究提供新证据。

## 资料与方法

### 1. 文献纳入和排除标准:

(1)纳入标准:①包含B族维生素补充剂(叶酸、维生素B12和B6)对心脑血管疾病影响的研究;②随机对照试验;③单组样本量 $>50$ 人;④有完整的数据表格、效应指标和统计分析;⑤有完整的研

究背景和相关研究信息,如研究地点、日期、项目来源等。

(2)排除标准:①横断面研究和队列观察性研究;②综述和系统分析研究;③样本量 $<50$ 人;④病例报告;⑤维生素强化食品研究;⑥膳食B族维生素研究。

2. 文献检索:以英文关键词“B Vitamins (folic acid, vitamin B12, vitamin B6), cardiovascular disease, randomized controlled study”计算机检索PubMed, EMBASE, OVID, Healthstar, Cochrane database, Google Scholar, Science Citation Index等数据库;以中文关键词“B族维生素(含叶酸、维生素B12和维生素B6),心脑血管疾病,随机对照试验”计算机检索万方数据知识平台、中国知网系列数据库、中国生物医学文献数据库、维普期刊资源整合服务系统。包含各种语言文献。必要的情况下,进行手工检索,包括对会议论文和未发表论文的检索。检索时限为1980—2014年。

3. 研究指标与效应指标:研究指标包括心脑血管疾病事件、中风和心肌梗死。以反映心脑血管疾病发生风险的相对危险度( $RR$ )及其 $95\%CI$ 作为本研究的效应指标。评估B族维生素合剂与总的心脑血管事件、中风和心肌梗死发生风险的关系。

4. 统计学分析:数据分析采用Revman 5.1软件,应用 $RR$ 值和 $95\%CI$ 等指标。当纳入研究异质性检验结果 $P>0.05$ 时,采用固定效应模型作Meta分析;当纳入研究异质性检验结果 $P\leq 0.05$ 时,采用随机效应模型,并分析异质性原因。根据重要因素进行亚组分析。采用敏感性分析检测Meta分析结果的稳定性,采用倒漏斗图分析潜在的发表偏倚。

结果

1. 纳入文献情况: 初检相关文献 291 篇, 剔除重复发表和交叉文献及明显不符合纳入标准的文献, 阅读标题和摘要排除不是随机对照试验的研究, 再通过查找全文, 双人阅读文献及文后参考文献, 最终纳入符合标准的研究论文 11 篇, 均为英文文献。纳入研究共包括 26 395 名欧洲地区和美国的研究对象, 其中 B 族维生素干预组 13 172 人, 对照组(安慰剂组) 13 223 人。除 1 项研究在叶酸、维生素 B12、B6 外, 增加了脂肪酸, 其余 10 项研究均为叶酸、维生素 B12、B6 干预研究。研究随访时间为 0.5 ~ 9.4 年, 叶酸剂量 560 μg ~ 40 mg, 维生素 B12 剂量 20 μg ~ 2 mg, 维生素 B6 剂量 3 ~ 100 mg。采用 Jadad 评分标准对纳入的文献进行方法学质量评价<sup>[7]</sup>, 主要评分项目包括随机分组序列的产生方法、随机化隐匿方法、双盲法、退出与失访, 每项详细说明计 2 分、仅提及计 1 分, 未提及计 0 分。见表 1。

2. Meta 分析:

(1) B 族维生素联合使用与心脑血管疾病事件的随机对照试验: 8 项研究分析了联合使用 3 种 B 族维生素对心脑血管疾病事件的影响。其中有 4 项研究发现 B 族维生素联合补充倾向减少心脑血管疾病发生风险, 但差异均无统计学意义; 有 1 项研究发现 B 族维生素联合补充减少了心脑血管疾病事件发生的风险 ( $RR=0.68, 95\% CI: 0.48 \sim 0.96$ )<sup>[9]</sup>。经异质性检验  $I^2=53\%, P=0.04$ , 说明各研究存在中度异质性, 故采用随机效应模型进行 Meta 分析。结果显示, 叶酸、维生素 B12、B6 联合补充未显著减少心脑血管疾病事件的发生,  $RR=1.01, 95\% CI: 0.91 \sim 1.11$ (图 1)。

(2) B 族维生素联合使用与中风的随机对照试验: 9 项研究分析了 3 种 B 族维生素联合补充对中风的影响。其

表 1 纳入文献的一般情况

文献第一作者/发表年份	研究对象	所患疾病	观察结局	高同型半胱氨酸水平 $\bar{x}(s)$ μmol/L		例数		随访时间 (年)	干预措施	质量评分 (分)
				对照组	实验组	维生素 B 合剂组	对照组			
Heinz(2010) <sup>[8]</sup>	德国 20 ~ 80 岁人群	终末期肾病	心脑血管疾病事件, 中风, 心肌梗死	22.3(25.4)	18.8(13.2)	327	323	2.0	5 mg 叶酸, 50 μg 维生素 B12, 20 mg 维生素 B6	3
Schnyder(2002) <sup>[9]</sup>	瑞士成年人(平均 68.8 岁)	动脉粥样硬化	心脑血管疾病事件	10.1(4.2)	7.5(2.5)	272	281	0.5	1 mg 叶酸, 400 μg 维生素 B12, 10 mg 维生素 B6	4
Jamison(2007) <sup>[10]</sup>	美国 ≥ 20 岁人群	急性、终末期肾病	中风, 心肌梗死	22.5(6.2)	16.5(3.3)	1 032	1 024	3.2	40 mg 叶酸, 2 mg 维生素 B12, 100 mg 维生素 B6	4
Ebbing(2008) <sup>[11]</sup>	挪威 ≥ 18 岁人群	心脑血管疾病	中风, 心肌梗死	10.8(4.5)	7.6(2.2)	771	779	4.0	0.8 mg 叶酸, 0.4 mg 维生素 B12, 40 mg 维生素 B6	4
Lange(2004) <sup>[12]</sup>	德国成年人(平均 61.4 岁)	心脑血管疾病	心脑血管疾病事件, 心肌梗死	13.3(4.9)	9.0(3.2)	316	320	0.7	1.2 mg 叶酸, 60 μg 维生素 B12, 48 mg 维生素 B6	5
Saposnik(2009) <sup>[13]</sup>	美国及欧洲地区 ≥ 55 岁人群	心脑血管疾病、糖尿病	中风	11.5(0.8)	11.5(0.8)	2 758	2 764	5.0	2.5 mg 叶酸, 1 mg 维生素 B12, 50 mg 维生素 B6	5
Albert(2008) <sup>[14]</sup>	美国 ≥ 42 岁女性	心脑血管疾病	心脑血管疾病事件, 中风, 心肌梗死	11.8(3.8)	9.8(3.2)	2 721	2 721	4.5	2.5 mg 叶酸, 1 mg 维生素 B12, 50 mg 维生素 B6	3
The VITATOPS Trial Study Group(2010) <sup>[15]</sup>	欧洲地区成年人(平均 62.5 岁)	中风、短暂性脑缺血发作	心脑血管疾病事件, 中风, 心肌梗死	14.2(7.7)	14.4(9.2)	1 708	1 721	8.0	2 mg 叶酸, 0.5 mg 维生素 B12, 25 mg 维生素 B6	5
Ebbing(2010) <sup>[16]</sup>	挪威成年人(平均 62.7 岁)	缺血性心脏病	心脑血管疾病事件, 中风, 心肌梗死	11.2(2.2)	8.1(2.3)	1 708	1 721	6.5	0.8 mg 叶酸, 0.4 mg 维生素 B12, 40 mg 维生素 B6	3
Bonna(2006) <sup>[17]</sup>	挪威 30 ~ 85 岁人群	急性心肌梗死	心脑血管疾病事件, 中风, 心肌梗死	13.6(6.2)	9.5(3.6)	937	943	3.4	0.8 mg 叶酸, 0.4 mg 维生素 B12, 40 mg 维生素 B6	4
Galan(2010) <sup>[18]</sup>	法国 45 ~ 80 岁人群	心绞痛、心脑血管疾病	心脑血管疾病事件, 中风, 心肌梗死	12.9(3.3)	13.0(2.1)	622	626	4.7	560 μg 叶酸, 20 μg 维生素 B12, 3 mg 维生素 B6, 600 μg omega 3 脂肪酸	3



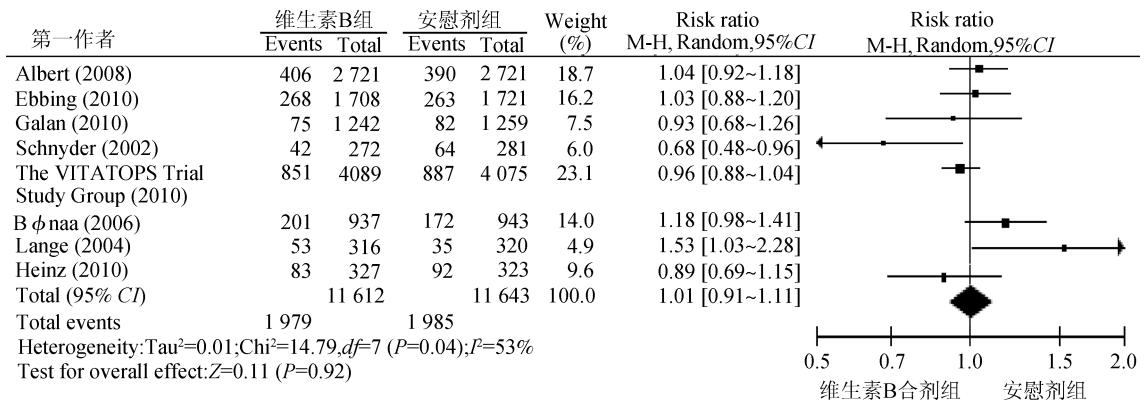


图1 叶酸、维生素B12和B6联合使用与心脑血管疾病事件的随机对照试验的Meta分析

中有8项研究发现B族维生素联合补充减少中风发生风险,但差异均无统计学意义;有1项研究发现B族维生素联合补充减少了心脑血管疾病事件发生的风险(RR=0.76, 95%CI: 0.59~0.96)<sup>[13]</sup>。经异质性检验 I<sup>2</sup>=20%, P>0.05, 说明各研究间无异质性, 故采用固定效应模型进行Meta分析。结果显示, 叶酸、维生素B12、B6联合补充减少了中风的发生, 约减少14%(RR=0.86, 95%CI: 0.78~0.95)。见图2。

(3) B族维生素联合使用与心肌梗死的随机对

照试验:9项研究分析了3种B族维生素联合补充对心肌梗死的影响。其中有3项研究发现B族维生素补充倾向减少心肌梗死发生风险,但差异均无统计学意义。经异质性检验 I<sup>2</sup>=0, P>0.05, 说明各研究间无异质性, 故采用固定效应模型进行Meta分析。结果显示, 叶酸、维生素B12、B6联合补充未显著减少心肌梗死的发生, RR=1.03, 95%CI: 0.94~1.13 (图3)。

(4) 维生素B合剂组与对照组同型半胱氨酸水

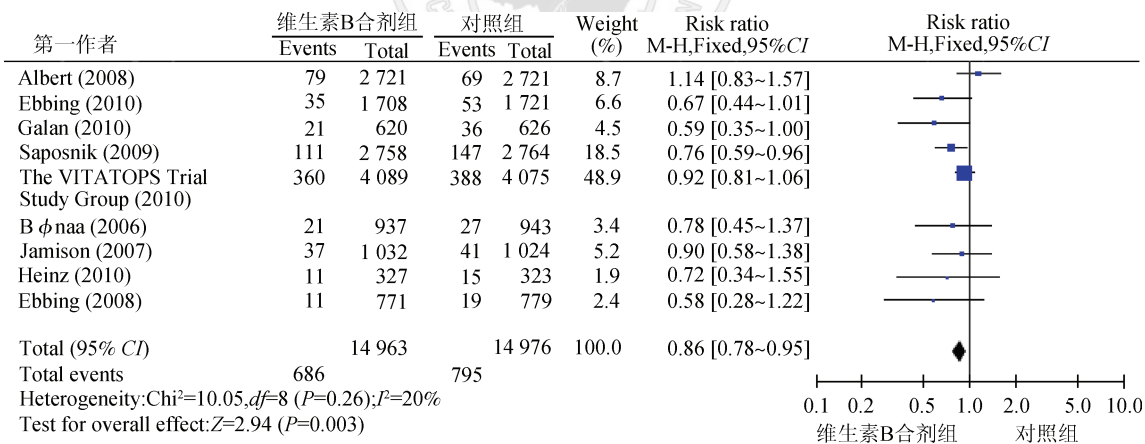


图2 叶酸、维生素B12和B6联合使用与中风的随机对照试验的Meta分析

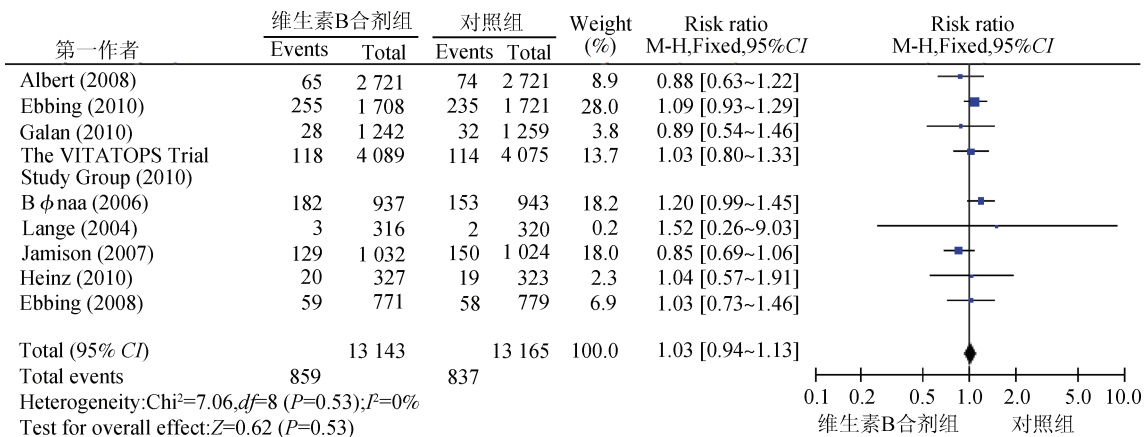


图3 叶酸、维生素B12和B6联合使用与心肌梗死的随机对照试验的Meta分析

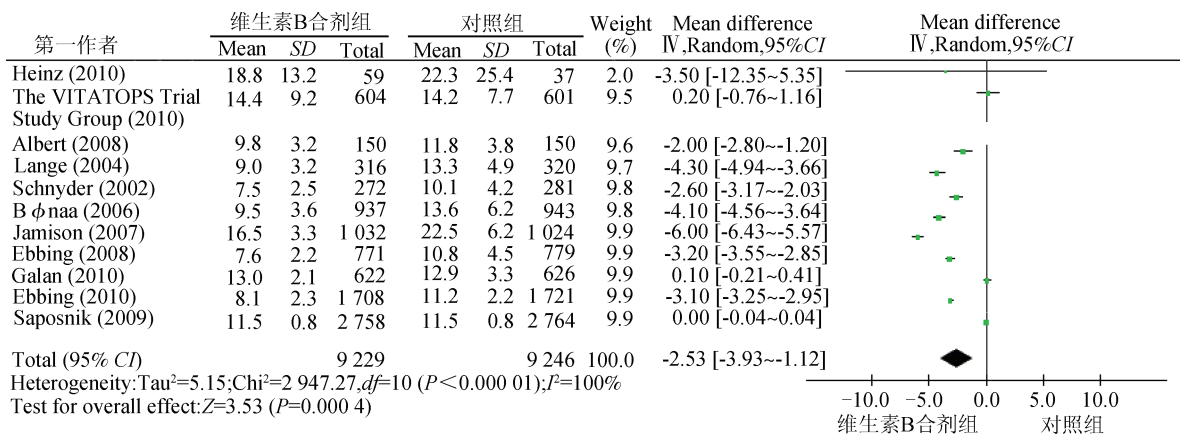


图4 维生素B合剂组与对照组高同型半胱氨酸水平对比的Meta分析

平的关系:进一步分析维生素B合剂组与对照组同型半胱氨酸水平的差异,经异质性检验  $I^2=100%$ ,  $P<0.01$ ,说明各研究间存在异质性,故采用随机效应模型进行Meta分析。结果显示,联合服用叶酸、维生素B12和B6能使同型半胱氨酸水平降低  $2.53 \mu\text{mol/L}$ ,  $95\% \text{CI}: -3.93 \sim -1.12$  (图4)。

3. 亚组分析:结果显示随访时间、叶酸剂量等均对心脑血管疾病事件的发生无影响。但随着随访时间延长,补充B族维生素能降低中风的发生风险,可使发生风险降低14%;叶酸和维生素B12在小剂量下的预防中风的作用更为显著,分别能使中风的发生风险降低34%和37%;而维生素B6随着剂量的增加效果显著,可使中风的发生风险降低17%;心脑血管疾病病史者补充维生素B合剂降低中风发生风险要比肾病史者更显著(表2)。

4. 敏感性分析及发表偏性:分析显示,采用随机效应模型和固定效应模型分析结果差别不大。叶酸、维生素B12、B6联合补充与心脑血管疾病事件的合并  $RR=1.00$  ( $95\% \text{CI}: 0.94 \sim 1.07$ ),移出  $RR$  值最大的文献,  $RR=0.99$  ( $95\% \text{CI}: 0.93 \sim 1.05$ ),移出样本量最小的文献,  $RR=1.01$  ( $95\% \text{CI}: 0.97 \sim 1.06$ ),移除脂肪酸研究后  $RR=1.01$

( $95\% \text{CI}: 0.97 \sim 1.05$ ),其结果稳定。对中风和心肌梗死做了相应的敏感性分析,结果也稳定。漏斗图分析显示,叶酸、维生素B12、B6联合补充对心脑血管

表2 心脑血管疾病事件和中风的亚组分析

因素	纳入文献数	维生素B合剂组		对照组		RR值(95%CI) <sup>a</sup>
		发生例数	总例数	发生例数	总例数	
心脑血管疾病事件						
随访时间(年)						
≥5	2	674	4 429	653	4 442	1.04(0.94 ~ 1.14)
<5	6	1 305	7 183	1 338	7 201	0.98(0.91 ~ 1.04)
叶酸剂量(mg)						
>1	4	1 393	7 453	1 410	7 439	0.99(0.92 ~ 1.05)
≤1	4	586	4 159	581	4 204	1.02(0.92 ~ 1.13)
维生素B6剂量(mg)						
≥40	4	928	5 682	860	5 705	1.08(1.00 ~ 1.18)
<40	4	1 051	5 930	1 131	5 938	0.93(0.86 ~ 1.00)
维生素B12剂量(mg)						
≥0.4	5	1 768	9 727	1 776	9 741	1.00(0.94 ~ 1.06)
<0.4	3	211	1 885	215	1 902	0.98(0.83 ~ 1.17)
疾病史						
心脑血管疾病史	7	1 896	11 285	1 893	11 320	1.00(0.95 ~ 1.06)
肾病史	1	83	327	98	323	0.84(0.65 ~ 1.07)
中风						
随访时间(年)						
≥5	3	506	8 555	588	8 560	0.86(0.77 ~ 0.96)
<5	6	180	7 030	207	7 049	0.87(0.71 ~ 1.06)
叶酸剂量(mg)						
>1	5	598	10 927	660	10 907	0.90(0.81 ~ 1.01)
≤1	4	88	4 658	135	4 702	0.66(0.50 ~ 0.86)
维生素B6剂量(mg)						
≥40	6	294	9 927	356	9 952	0.83(0.71 ~ 0.96)
<40	3	392	5 658	439	5 657	0.89(0.78 ~ 1.01)
维生素B12剂量(mg)						
≥0.4	7	654	14 016	744	14 027	0.91(0.81 ~ 1.02)
<0.4	2	32	1 569	51	1 582	0.63(0.41 ~ 0.98)
疾病史						
心脑血管疾病史	7	638	14 226	739	14 262	0.86(0.78 ~ 0.96)
肾病史	2	48	1 359	56	1 347	0.85(0.58 ~ 1.24)

注: <sup>a</sup>合并效应及其95%CI

管疾病事件、心肌梗死以及中风的分析均未发现显著的发表偏倚。

## 讨 论

本研究共纳入11项有关叶酸、维生素B12、B6联合补充对心脑血管疾病影响作用的研究。经Meta分析发现,3种B族维生素联合补充对心脑血管疾病事件、心肌梗死的发生无显著影响,但可降低14%中风的发生风险。同时发现,维生素B合剂组与对照组同型半胱氨酸比较,联合服用叶酸、维生素B12和B6能使同型半胱氨酸的水平降低 $2.53 \mu\text{mol/L}$ ,  $95\%CI: -3.93 \sim -1.12$ 。进一步亚组分析显示,随访时间、叶酸剂量、维生素B12和B6剂量、疾病史均对心脑血管疾病事件的研究结论无显著影响;中风的亚组分析也显示了维生素B合剂具有降低中风发生风险的作用,表现为随着随访时间延长,补充B族维生素合剂能降低中风的发生风险,心脑血管疾病病史者补充维生素B合剂降低中风发生风险要比肾病史者更显著。叶酸和维生素B12在小剂量下预防中风的作用更为显著,而维生素B6随着剂量的增加效果显著,剂量问题值得考虑。

观察性研究显示,高同型半胱氨酸血症是心脑血管疾病发生的一个重要独立危险因素,而B族维生素是高同型半胱氨酸代谢的辅酶,这些物质的缺乏直接导致血浆中高同型半胱氨酸水平升高<sup>[19]</sup>,MTHFR基因突变也与B族维生素的缺乏有关。Nakamizo和Nagayama<sup>[20]</sup>研究发现MTHFR677C→T等基因位点突变,可使卒中风险增加1.26~1.37倍。同时,B族维生素的缺乏也与血管内皮功能障碍有关,而血管内皮功能障碍可能与心脑血管疾病的发生有关<sup>[21]</sup>,所以从生理角度看,补充B族维生素对心脑血管疾病的发生有重要的保护作用。由于观察性研究在因果推论上有一定的局限性,本研究纳入的全为随机对照试验,在一定程度上保证了B族维生素与心脑血管疾病发生风险的因果解释,但由于研究不同,其结果可能不一致。Albert等<sup>[14]</sup>研究发现,B族维生素的补充虽然降低了血浆高同型半胱氨酸水平,但并未显著降低心脑血管疾病的发生风险,Larsson等<sup>[22]</sup>研究甚至发现B族维生素的补充与癌症的发生有关,Sapoznik等<sup>[13]</sup>研究发现,对心脑血管疾病高风险人群5年内每日补充2.5 mg叶酸、50 mg维生素B6和1 mg维生素B12,发现补充B族维生素能降低中风的发生风险。本文分析显示,虽然未发现叶酸、维生素B12、B6联合补充降低心血

管事件和心肌梗死的发生风险,但却发现能够使中风的发生风险降低14%。有一项来自中国人群的随机对照研究显示<sup>[23]</sup>,补充叶酸能降低21%中风的发生风险。这可能是由于叶酸、维生素B12的补充减少了MTHFR677C→T的等基因位点突变,然而有关生物机制还有待进一步研究。

本研究采用Jadad评分标准对纳入的文献进行方法学的质量评价,4篇文献得分为3分,其余得分均4~5分,文献质量中等,经漏斗图分析,文献发表偏性较低,故本研究结果较为可靠。但影响本研究结论还包括随访时间的长短,林桐梅和赵慧艳<sup>[24]</sup>研究发现补充B族维生素6个月,实验组和对照组的差异无统计学意义;补充12个月,实验组心脑血管疾病发生率显著少于对照组,说明随访时间越长,B族维生素的积极作用才会得以显现;叶酸剂量也会对研究结果产生影响,Schnyder等<sup>[9]</sup>研究显示,叶酸剂量 $\geq 1 \text{ mg/d}$ 能降低心脑血管疾病发生风险。本研究敏感性分析显示,分别调整模型以及移除相关文献,B族维生素补充与心脑血管疾病事件发生之间的关系仍维持不变。但本文仍存在局限性。如纳入文献数量偏少,对结果可能会产生一定影响;亚组分析时,剂量分组可能不够准确,不能完全代表单独营养素的作用,因为同时还有其他营养素的作用;纳入的研究大部分为西方人群,尚无法推论到其他种族中,对结果的外推会有一定的限制。总之本文提示B族维生素的补充在防治心脑血管疾病事件和心肌梗死的发生上尚不具有积极的预防作用,但在一定程度上可降低中风的发生风险。

利益冲突 无

## 参 考 文 献

- [1] 吴多文,范华,肖晓艳. 国内慢性病的现状、流行趋势及其应对策略[J]. 中国临床康复, 2005, 9(47): 126-128. DOI: 10.3321/j.issn: 1673-8225.2005.47.067.  
Wu DW, Fan H, Xiao XY. Prevalence and epidemic tendency of chronic diseases as well as the coping strategies [J]. Chin J Clin Rehabil, 2005, 9(47): 126-128. DOI: 10.3321/j.issn: 1673-8225. 2005.47.067.
- [2] Wald DS, Law M, Morris JK. Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a Meta-analysis [J]. BMJ, 2002, 325(7374): 1202-1206. DOI: 10.1136/bmj.325.7374.1202.
- [3] Robinson K, Arheart K, Refsum H, et al. Low circulating folate and vitamin B6 concentrations: risk factors for stroke, peripheral vascular disease, and coronary artery disease [J]. Circulation, 1998, 97(5): 437-443. DOI: 10.1161/01.CIR.97.5.437.
- [4] Lonn E, Yusuf S, Arnold MJ, et al. Homocysteine lowering with folic acid and B vitamins in vascular disease [J]. N Engl J Med,



- 2006, 354(15):1567-1577. DOI:10.1056/NEJMoa060900.
- [5] Carlsson CM. Lowering homocysteine for stroke prevention [J]. *Lancet*, 2007, 369 (9576) : 1841-1842. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)60830-7.
- [6] Wang XB, Qin XH, Demirtas H, et al. Efficacy of folic acid supplementation in stroke prevention: a Meta-analysis [J]. *Lancet*, 2007, 369 (9576) : 1876-1882. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)60854-X.
- [7] Jadad AR, Moore RA, Carroll D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? [J]. *Control Clin Trials*, 1996, 17(1):1-12. DOI:10.1016/0197-2456(95)00134-4.
- [8] Heinz J, Kropf S, Domröse U, et al. B vitamins and the risk of total mortality and cardiovascular disease in end-stage renal disease: results of a randomized controlled trial [J]. *Circulation*, 2010, 121(12):1432-1438. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.904672.
- [9] Schnyder G, Roffi M, Flammer Y, et al. Effect of homocysteine-lowering therapy with folic acid, vitamin B12, and vitamin B6 on clinical outcome after percutaneous coronary intervention: the Swiss Heart study: a randomized controlled trial [J]. *JAMA*, 2002, 288(8):973-979. DOI:10.1001/jama.288.8.973.
- [10] Jamison RL, Hartigan P, Kaufman JS, et al. Effect of homocysteine lowering on mortality and vascular disease in advanced chronic kidney disease and end-stage renal disease: a randomized controlled trial [J]. *JAMA*, 2007, 298 (10) : 1163-1170. DOI: 10.1001/jama.298.10.1163.
- [11] Ebbing M, Bleieø, Ueland PM, et al. Mortality and cardiovascular events in patients treated with homocysteine-lowering B vitamins after coronary angiography: a randomized controlled trial [J]. *JAMA*, 2008, 300 (7) : 795-804. DOI: 10.1001/jama.300.7.795.
- [12] Lange H, Suryapranata H, De Luca G, et al. Folate therapy and in-stent restenosis after coronary stenting [J]. *N Engl J Med*, 2004, 350(26):2673-2681. DOI:10.1056/NEJMoa032845.
- [13] Saposnik G, Ray JG, Sheridan P, et al. Homocysteine-lowering therapy and stroke risk, severity, and disability: additional findings from the HOPE 2 trial [J]. *Stroke*, 2009, 40 (4) : 1365-1372. DOI:10.1161/STROKEAHA.108.529503.
- [14] 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. DOI: 10.1001/jama.299.17.2027.
- [15] The VITATOPS Trial Study Group. B vitamins in patients with recent transient ischaemic attack or stroke in the vitamins to prevent stroke (VITATOPS) trial: a randomised, double-blind, parallel, placebo-controlled trial [J]. *Lancet Neurol*, 2010, 9(9):855-865. DOI:10.1016/S1474-4422(10)70187-3.
- [16] Ebbing M, Bønaa KH, Arnesen E, et al. Combined analyses and extended follow-up of two randomized controlled homocysteine-lowering B-vitamin trials [J]. *J Intern Med*, 2010, 268 (4) : 367-382. DOI:10.1111/j.1365-2796.2010.02259.x.
- [17] Bønaa KH, Njølstad I, Ueland PM, et al. Homocysteine lowering and cardiovascular events after acute myocardial infarction [J]. *N Engl J Med*, 2006, 354(15):1578-1588. DOI:10.1056/NEJMoa055227.
- [18] Galan P, Kesse-Guyot E, Czernichow S, et al. Effects of B vitamins and omega 3 fatty acids on cardiovascular diseases: a randomised placebo controlled trial [J]. *BMJ*, 2010, 341: c6273. DOI:10.1136/bmj.c6273.
- [19] Sacco RL, Roberts JK, Jacobs BS. Homocysteine as a risk factor for ischemic stroke: an epidemiological story in evolution [J]. *Neuroepidemiology*, 1998, 17 (4) : 167-173. DOI: 10.1159/000026169.
- [20] Nakamizo T, Nagayama M. Stroke and the genetics of hyperhomocysteinemia [J]. *Brain Nerve*, 2008, 60 (11) : 1295-1306.
- [21] 谢莲娜, 王丽君, 孙玉兰, 等. 补充叶酸及B族维生素对冠心病患者血管内皮功能的影响 [J]. *心脏杂志*, 2008, 20 (2) : 184-186. DOI:10.13191/j.chj.2008.02.66.xieln.017.
- Xie LN, Wang LJ, Sun YL, et al. Effects of supplementation of folic acid and B Vitamins on endothelial function in coronary heart disease patients [J]. *Chin Heart J*, 2008, 20 (2) : 184-186. DOI:10.13191/j.chj.2008.02.66.xieln.017.
- [22] Larsson SC, Åkesson A, Bergkvist L, et al. Multivitamin use and breast cancer incidence in a prospective cohort of Swedish women [J]. *Am J Clin Nutr*, 2010, 91 (5) : 1268-1272. DOI: 10.3945/ajcn.2009.28837.
- [23] Huo Y, Li JP, Qin XH, et al. Efficacy of folic acid therapy in primary prevention of stroke among adults with hypertension in China [J]. *JAMA*, 2015, 313 (13) : 1325-1335. DOI: 10.1001/jama.2015.2274.
- [24] 林桐梅, 赵慧艳. 叶酸和维生素B6、B12对不稳定型心绞痛并高同型半胱氨酸患者预后的影响 [J]. *中国临床保健杂志*, 2011, 14 (3) : 301-303. DOI: 10.3969/J.issn.1672-6790.2011.03.030.
- Lin TM, Zhao HY. Effect of folic acid and B vitamins on the prognosis of patients with unstable angina and hyperhomocysteinemia [J]. *Chin J Clin Healthc*, 2011, 14 (3) : 301-303. DOI: 10.3969/J.issn.1672-6790.2011.03.030.

(收稿日期:2015-11-06)

(本文编辑:张林东)