

# 不同维生素与缺血性卒中相关性的研究进展

蒋兆雪, 余震\*

重庆医科大学附属第二医院神经内科, 重庆

收稿日期: 2026年2月23日; 录用日期: 2026年3月17日; 发布日期: 2026年3月24日

## 摘要

缺血性卒中, 即脑梗死, 是全球致死、致残的主要疾病之一, 占有所有脑卒中的80%以上; 其病理机制涉及血管损伤、炎症反应、氧化应激等多个环节。传统危险因素如高血压、糖尿病等的相关研究已形成明确共识, 而维生素代谢失衡作为脑梗死研究的新兴方向, 目前尚未形成统一的结论。本文采用GRADE证据分级工具对现有研究结论进行质量评价, 系统梳理维生素A、B族、C、D、E与脑梗死的相关性, 重点针对各类维生素的作用机制、研究证据、现存争议, 以期为脑梗死的临床防治提供更坚实的科学依据。

## 关键词

维生素, 脑梗死, 缺血性卒中

# Research Progress on the Association between Different Vitamins and Ischemic Stroke

Zhaoxue Jiang, Zhen Yu\*

Department of Neurology, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: February 23, 2026; accepted: March 17, 2026; published: March 24, 2026

## Abstract

Ischemic stroke, also known as cerebral infarction, is one of the leading causes of death and disability worldwide, accounting for over 80% of all strokes. Its pathological mechanism involves multiple aspects such as vascular damage, inflammatory response, and oxidative stress. Studies on traditional risk factors such as hypertension and diabetes have reached a clear consensus, while the research on vitamin imbalance as an emerging direction in the study of cerebral infarction has not yet

\*通讯作者。

reached a unified conclusion. This article uses the GRADE evidence grading tool to evaluate the quality of existing research conclusions, systematically sorts out the correlations between vitamins A, B complex, C, D, and E and cerebral infarction, and focuses on the mechanism of action, research evidence, and existing controversies of various vitamins, with the aim of providing a more solid scientific basis for the clinical prevention and treatment of cerebral infarction.

## Keywords

Vitamins, Cerebral Infarction, Ischemic Stroke

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

缺血性卒中(脑梗死)是一种具有高发病率、高致残率、高死亡率及高复发率特征的脑血管疾病,长期以来构成全球性的重大公共卫生挑战[1]。其病理生理机制复杂,涉及血管内皮损伤、炎症级联反应、氧化应激损伤、兴奋性毒性、血脑屏障破坏等多个相互关联的环节。

维生素作为人体维持正常生理功能所必需的微量营养素,广泛参与机体能量代谢、抗氧化防御等关键生理过程。目前临床已确立的卒中危险因素中,年龄、性别及遗传背景属于不可控因素,而高血压、糖尿病、血脂异常、吸烟、饮酒等则属于可控可干预的危险因素。近年来,除传统危险因素外,越来越多的非传统因素受到关注,其中维生素代谢失衡与脑梗死发生发展的关联已成为新的研究热点。

目前关于各类维生素与脑梗死的研究结论尚存争议,基础研究与临床转化之间存在差距,临床尚无统一的维生素干预规范。基于此,本文系统梳理维生素 A、B 族、C、D、E 与缺血性卒中的相关研究,采用 GRADE 证据分级工具对现有研究证据进行质量分级,按不同维度进行结构化梳理,系统整合各类维生素的作用靶点与机制,深入分析 RCT 研究出现争议的核心原因,为脑梗死的防治提供更多参考。

## 2. 维生素在脑梗死中的作用机制

### 2.1. 抗氧化与抗炎调控通路

维生素 A、C、E 作为抗氧化维生素,构成了机体抗氧化防御体系的关键组成部分。维生素 A 的活性代谢产物视黄酸可通过抑制核因子  $\kappa$ B (nuclear factor kappa-B, NF- $\kappa$ B)信号通路,下调促炎因子表达,抑制胶质细胞过度活化,同时上调多种内源性抗氧化酶活性,如超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-Px)等,从而减轻缺血再灌注诱导的氧化应激与炎症损伤[2];维生素 C 可通过强效清除氧自由基,调控 JAK/STAT3 通路中 STAT3 与 FOXP3 蛋白的相互作用,抑制过度免疫炎症反应,同时减轻谷氨酸介导的兴奋性毒性损伤[3];维生素 E 通过中断脂质过氧化链式反应,保护细胞膜结构完整性,同时调控核因子 E2 相关因子 2 (Nrf2)信号通路,上调内源性抗氧化基因表达,抑制环氧化酶-2 (COX-2)活性减少炎症介质生成(见图 1) [4] [5]。

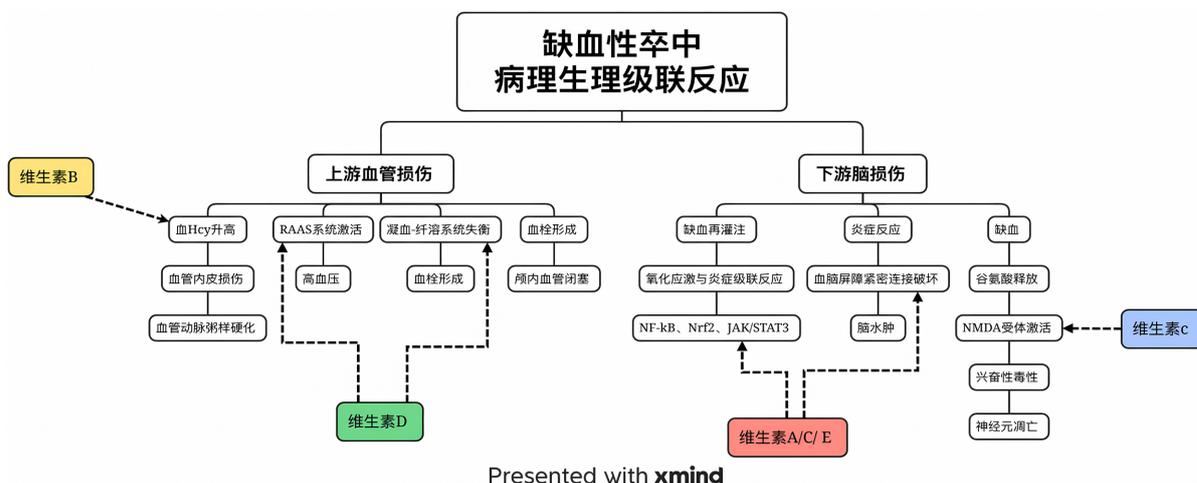
### 2.2. 同型半胱氨酸代谢调控通路

B 族维生素(叶酸、维生素 B6、维生素 B12)是同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)代谢通路的关键辅酶。叶酸通过参与甲硫氨酸循环促进 Hcy 再甲基化,维生素 B12 是 Hcy 再甲基化的必需辅酶,维生素 B6 通过调节胱硫醚- $\beta$ -合成酶活性促进 Hcy 经转硫途径代谢,三者协同降低血浆 Hcy 水平,从而抑制 Hcy 诱

导的血管内皮损伤、动脉粥样硬化与血栓形成[6]-[8]。

### 2.3. 血管功能与血栓调控通路

维生素 D 作为类固醇激素, 通过调控肾素 - 血管紧张素 - 醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS)降低高血压发病风险, 同时调控凝血与纤溶系统平衡, 改善血管内皮功能, 抑制血管钙化与炎症反应[9][10]; 维生素 A 可通过视黄酸介导的通路改善缺血后血脑屏障完整性, 减轻血管源性脑水肿[11]; 维生素 C 可促进血管胶原合成, 逆转血管内皮功能障碍, 改善脑部微循环[12]; 维生素 E 可抑制血小板聚集与血管平滑肌细胞增殖, 增强动脉粥样硬化斑块稳定性[13]。



**Figure 1.** Schematic illustration of the targeted actions of vitamins in the pathophysiological cascade of ischemic stroke  
**图 1.** 不同维生素在缺血性卒中病理生理级联反应中的作用靶点示意图

## 3. 维生素在缺血性卒中一级预防中的作用与 GRADE 证据分级

### 3.1. B 族维生素

B 族维生素在卒中一级预防中的核心获益人群为合并高同型半胱氨酸血症的高血压人群。中国卒中一级预防试验(CSPPT)纳入 20,424 名中国高血压患者, 结果显示依那普利联合叶酸治疗较单用依那普利, 可显著降低患者首次卒中的发病风险[14]。一项纳入 17 项 RCT (randomized controlled trial, RCT)、86,393 名受试者的网状荟萃分析显示, 叶酸联合维生素 B6 可显著降低脑卒中风险, 且获益在未实施叶酸食物强化政策的国家人群中更为显著[15]。多项荟萃分析证实, 补充叶酸、维生素 B6 与维生素 B12 可显著降低血浆 Hcy 水平, 而高 Hcy 是脑梗死明确的独立危险因素[16][17]。

GRADE 证据分级: 叶酸联合 B 族维生素用于未实施叶酸食物强化地区、合并高 Hcy 血症的高血压人群的卒中一级预防, 为高等级证据; 针对普通人群的卒中一级预防, 为中等级证据。

### 3.2. 维生素 D

多项观察性研究显示, 血清 25-羟维生素 D [25(OH)D]水平与首次卒中发病风险呈非线性负相关, 当 25(OH)D 水平为 50 nmol/L 时, 首次卒中发病风险最低[18]。2023 年《Stroke》发表的全外显子组测序研究发现, 维生素 D 代谢关键酶编码基因 CYP2R1 的罕见变异与脑梗死风险升高显著相关, 为二者的因果关联提供了遗传学证据[19]。但目前针对普通人群的维生素 D 补充 RCT, 尚未证实其可显著降低首次卒中发病风险。

GRADE 证据分级: 维生素 D 缺乏与首次卒中发病风险升高的相关性, 为中等等级证据; 外源性补充维生素 D 用于普通人群卒中一级预防, 为低等级证据。

### 3.3. 维生素 C

基础研究与观察性研究显示, 维生素 C 可通过多途径发挥血管保护作用, 膳食维生素 C 摄入与卒中发病风险降低相关[20]。但纳入 20,536 名高危人群的大型 RCT 显示, 5 年随访期内维生素 C 补充与安慰剂组的卒中相关死亡率无明显统计学差异[13], 现有临床 RCT 未观察到明确的一级预防获益。

GRADE 证据分级: 维生素 C 用于卒中一级预防, 为低等级证据。

### 3.4. 维生素 A

一项纳入 15 项前瞻性队列研究的荟萃分析显示, 高剂量维生素 A 摄入与脑卒中发病风险降低显著相关[21]; 2024 年一项网状荟萃分析显示, 维生素 A 的卒中一级预防效果优于维生素 E 和维生素 B12, 处于中等水平, 但显著低于维生素 D 和维生素 C [22]。但另有多项队列研究得出阴性结论, 未发现血清  $\beta$ -胡萝卜素水平与中风发病风险的显著相关性[23] [24]。

证据分级: 维生素 A 用于卒中一级预防, 为低等级证据。

### 3.5. 维生素 E

现有荟萃分析显示, 单独补充维生素 E 无法降低缺血性脑卒中的发病率; 与其他抗氧化剂联用时, 虽可轻度降低脑梗死风险, 但会显著增加出血性卒中的发病风险[25]。仅在 2 型糖尿病合并特定 ApoE 基因型的亚组人群中, 观察到维生素 E 补充的潜在脑血管保护作用[26]。

证据分级: 维生素 E 用于普通人群卒中一级预防, 为低等级证据。

## 4. 维生素在缺血性卒中二级预防中的作用与 GRADE 证据分级

### 4.1. B 族维生素

尽管 B 族维生素降低 Hcy 的作用已明确, 但多项国际大型 RCT 未证实其可改善卒中二级预防的核心终点(见表 1)。VISP 研究显示, 中度降低 Hcy 水平无法减少 2 年随访期内卒中复发、心血管事件与死亡的发生[27]; HOPE-2 研究显示, 联合补充叶酸、维生素 B6 与 B12 可降低患者卒中发生率, 但无法降低血管疾病高危人群的全因死亡率[28] [29]; VITATOPS 研究与 OM3 研究均不支持在卒中/TIA 患者或冠心病患者的二级预防中常规补充 B 族维生素[30] [31]。仅在亚组分析中, 针对基线 Hcy 水平显著升高、未实施叶酸食物强化地区、合并亚甲基四氢叶酸还原酶(methylenetetrahydrofolate reductase, MTHFR) C677T 基因多态性的患者, 观察到 B 族维生素补充的潜在获益[7] [15]。

GRADE 证据分级: B 族维生素用于缺血性卒中常规二级预防, 为低等级证据; 针对合并严重高 Hcy 血症、MTHFR C677T 纯合突变的特定人群, 为中等等级证据。

### 4.2. 维生素 D

多项观察性研究显示, 血清 25(OH)D 水平与卒中复发风险呈负相关, 卒中复发风险最低的 25(OH)D 水平约为 60~70 nmol/L [18]; 同时研究发现, 维生素 D 缺乏可降低氯吡格雷、替格瑞洛对血小板聚集的抑制作用, 增加血栓事件复发风险[32]。但目前多项 RCT 研究显示, 补充维生素 D 无法显著改善脑梗死患者的卒中复发风险与临床结局[33]-[35]。

GRADE 证据分级: 维生素 D 缺乏与卒中复发风险升高的相关性, 为中等等级证据; 外源性补充维生素 D 用于卒中二级预防, 为低等级证据。

### 4.3. 维生素 A、C、E

目前针对维生素 A、C、E 用于缺血性卒中二级预防的高质量 RCT 研究极度匮乏, 现有研究多为小样本观察性研究, 未发现常规补充上述维生素可显著降低卒中复发风险。同时, 维生素 E 与抗凝、抗血小板药物联用可能增加出血风险, 维生素 C 高剂量静脉补充可能增加溶栓后出血转化风险, 均不推荐二级预防中常规使用[25] [36]。

GRADE 证据分级: 维生素 A、C、E 用于缺血性卒中二级预防, 为极低等级证据。

**Table 1.** Summary of key information related to RCTS

**表 1.** RCTS 相关关键信息总结

研究名称	发表年份	样本量	研究人群	干预方案	随访时长	核心结论	GRADE 证据质量
CSPPT	2015	20,424	中国成年高血压患者, 无卒中病史	依那普利 10 mg + 叶酸 0.8 mg vs 依那普利 10 mg	中位 4.5 年	联合叶酸治疗显著降低首次卒中风险 21% (HR = 0.79, 95% CI 0.68~0.93)	高
VISP	2004	3680	非心源性缺血性卒中患者, 合并轻中度高 Hcy 血症	高剂量 B 族维生素 (叶酸 2.5 mg + B6 25 mg + B12 0.4 mg) vs 低剂量 B 族维生素	中位 2 年	高剂量组 Hcy 降幅更大, 但未降低卒中复发、心血管事件及死亡风险	中
HOPE-2	2006	5522	55 岁以上血管疾病高危人群	叶酸 2.5 mg + B6 50 mg + B12 1 mg vs 安慰剂	中位 5 年	干预组卒中风险显著降低 25% (RR = 0.75, 95% CI 0.59~0.97), 但未降低全因死亡率与主要心血管事件复合终点	中
VITATOPS	2010	8164	近期发生 TIA 或缺血性卒中的患者	叶酸 2 mg + B6 25 mg + B12 0.5 mg vs 安慰剂	中位 3.4 年	B 族维生素干预未降低卒中、心肌梗死及血管性死亡的复合终点风险	中
Heart Protection Study 心脏保护研究	2002	20,536	心血管疾病高危人群	维生素 C 250 mg + 维生素 E 600 mg + $\beta$ -胡萝卜素 20 mg vs 安慰剂	中位 5 年	抗氧化维生素联合干预未降低卒中发病率、卒中相关死亡率及全因死亡率	中
OM3	2010	2501	心肌梗死病史患者	叶酸 0.56 mg + B6 3 mg + B12 0.02 mg + omega-3 脂肪酸 vs 安慰剂	中位 4.7 年	B 族维生素联合干预未降低心血管死亡、心肌梗死、卒中的复合终点风险	中

## 5. 维生素在缺血性卒中急性期的应用价值与研究进展

### 5.1. 基础研究证据

各类维生素在急性期脑缺血的动物模型中均展现出明确的神经保护作用。视黄酸可改善缺血后血脑屏障完整性, 减轻血管源性脑水肿与脑实质损伤[11]; 维生素 C 可在大鼠局灶性脑缺血模型中显著减小

梗死体积, 改善神经功能缺损, 抑制缺血再灌注后的细胞凋亡与炎症反应[37] [38]; 维生素 E 可保护缺血后血脑屏障完整性, 减轻脑水肿, 通过抗氧化作用减轻神经元损伤[25] [39]; 维生素 D 可通过调控凝血与纤溶系统, 改善血管内皮功能, 降低急性期血栓进展风险[10]。

## 5.2. 临床研究现状与局限性

目前维生素在缺血性卒中急性期的临床研究少, 且大多为小样本研究, 是否临床获益结果不一。一项纳入 11 项急性脑损伤临床研究(含 8 项脑梗死研究)的系统综述显示, 维生素 C 补充未带来显著的临床神经功能改善, 且临床研究中维生素 C 的最大日剂量中位数仅为 750 mg, 不足动物实验有效剂量的 1/10 [36]。同时, 急性期应用存在一定的安全风险: 高剂量维生素 C 静脉补充可能影响凝血功能, 增加静脉溶栓或血管内介入治疗后的出血转化风险[36]; 维生素 A、E 与抗凝、抗血小板药物联用可能增加出血风险 [26] [40]。2025 年一项新注册的临床试验正在探索维生素 C 在脑梗死患者瘀伤防治中的作用, 假设其可降低出血风险、促进瘀伤消退, 同时缩小梗死体积, 为急性期应用提供了新的探索方向[41]。

GRADE 证据分级: 各类维生素用于缺血性卒中急性期治疗, 均为极低等级证据, 不推荐临床常规使用, 仅可在严格设计的临床试验中开展探索。

## 6. 维生素在不同病因学分型缺血性卒中中的特异性关联

多项队列研究显示, 血清 25(OH)D 水平与小血管闭塞型卒中的相关性最为显著, 维生素 D 缺乏与卒中后认知功能下降密切相关[42] [43]。其核心机制可能为维生素 D 可通过调控血管内皮功能、抑制小血管壁炎症与纤维化, 延缓脑小血管病进展。同时, B 族维生素介导的 Hcy 升高是脑小血管病的明确危险因素, 高 Hcy 与腔隙性脑梗死复发、脑白质高信号进展显著相关, 为 B 族维生素在该亚型中的应用提供了理论基础[44] [45]。一项 RCT 显示, 在基线 Hcy  $\geq 9.1 \mu\text{mol/L}$  的受试者中, B 族维生素补充可显著延缓颈动脉内膜-中层厚度(carotid intima-media thickness, CIMT)的进展[26]; 但也有研究未观察到相关获益 [46]。另有横断面研究显示, 维生素 D 缺乏与大动脉粥样硬化型卒中的相关性强于其他亚型[47] [48], 其机制与维生素 D 抑制血管钙化、动脉粥样硬化斑块进展相关。

## 7. 现有研究争议与 RCT 阴性结果的方法学原因分析

目前认为, 人群基线维生素水平、地域叶酸强化政策、遗传背景是导致 RCT 结果差异的核心因素。CSPPT 研究获得阳性结果的关键原因, 在于其纳入了未实施全民叶酸食物强化的中国高血压人群, 基线叶酸水平偏低、Hcy 水平偏高, 且 MTHFR C677T 突变携带率高; 而 VISIP、HOPE-2、VITATOPS 等阴性结果的 RCT, 均在已实施全民叶酸强化的欧美国家开展, 人群基线叶酸与 Hcy 水平已处于正常范围, 额外补充 B 族维生素难以获得额外获益[14] [15]。基础研究与临床研究的剂量存在数量级差异, 是导致转化失败的关键原因。以维生素 C 为例, 动物实验中发挥神经保护作用的有效剂量为 100 mg/kg 以上, 而临床 RCT 中的最大日剂量中位数仅为 750 mg (约 10 mg/kg), 不足动物实验剂量的 1/10, 无法达到发挥神经保护作用的有效血药浓度[36]。

## 8. 总结与展望

不同维生素通过多靶点、多通路参与缺血性卒中的病理生理过程: 维生素 A、C、E 主要通过抗炎、抗氧化途径发挥神经与血管保护作用; B 族维生素的核心作用是通过调控 Hcy 代谢降低卒中风险; 维生素 D 则通过调节 RAAS 系统、保护血管内皮、调控凝血功能等多靶点发挥作用。基于 GRADE 证据分级, 目前仅叶酸联合 B 族维生素用于未实施叶酸强化地区、合并高 Hcy 血症的高血压人群的卒中一级预防, 具有高等级循证证据; 其余维生素在不同场景下的应用, 均为中、低甚至极低等级证据, 尚无明确的临

床常规推荐。

近年来, 维生素与脑梗死的相关研究取得了一定进展, 但仍面临诸多挑战: 基础研究中的阳性结果难以向临床转化; 多数临床 RCT 未观察到显著的临床获益; 关于维生素之间的协同作用、不同病因亚型的特异性干预价值的研究仍不充分。

未来亟需开展更多大样本、多中心、长期随访的高质量 RCT 研究, 明确不同维生素在脑梗死一级预防、急性期治疗、二级预防及康复中的作用、最佳剂量与安全方案, 同时深入探索维生素之间的协同作用及个体遗传背景的影响, 为脑梗死的精准防治提供更坚实的科学依据。

## 参考文献

- [1] Feigin, V.L., Nichols, E., Alam, T., Bannick, M.S., Beghi, E., Blake, N., *et al.* (2019) Global, Regional, and National Burden of Neurological Disorders, 1990-2016: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet Neurology*, **18**, 459-480. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(18\)30499-x](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(18)30499-x)
- [2] Abdelhamid, L., Hussein, H., Ghanem, M. and Eissa, N. (2017) Retinoic Acid-Mediated Anti-Inflammatory Responses in Equine Immune Cells Stimulated by LPS and Allogeneic Mesenchymal Stem Cells. *Research in Veterinary Science*, **114**, 225-232. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2017.05.006>
- [3] Lyu, G., Wei, W., Fan, X., Zhong, D. and Li, G. (2025) The Effect of Vitamin C on the JAK/STAT3 Pathway in Ischemic Stroke: Based on the Molecular Interaction between FOXP3 Protein and Stat3 Protein. *International Journal of Biological Macromolecules*, **311**, Article ID: 144069. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2025.144069>
- [4] Xie, X., Zhao, S., Fang, R., Chen, H., Zhang, H., Wang, X., *et al.* (2025) Vitamin E Inhibits Oxidative Stress and Inflammation in Stress-Induced Gastritis via Modulating Nrf2 and NF- $\kappa$ B Signalling Pathways. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, **29**, e70463. <https://doi.org/10.1111/jcmm.70463>
- [5] Murohara, T., Ikeda, H., Otsuka, Y., Aoki, M., Haramaki, N., Katoh, A., *et al.* (2004) Inhibition of Platelet Adherence to Mononuclear Cells by  $\alpha$ -Tocopherol: Role of P-Selectin. *Circulation*, **110**, 141-148. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000134485.30393.63>
- [6] McNulty, H., Pentieva, K., Hoey, L. and Ward, M. (2008) Homocysteine, B-Vitamins and CVD: Symposium on 'Diet and CVD'. *Proceedings of the Nutrition Society*, **67**, 232-237. <https://doi.org/10.1017/s0029665108007076>
- [7] Zhao, M., Wang, X., He, M., Qin, X., Tang, G., Huo, Y., *et al.* (2017) Homocysteine and Stroke Risk: Modifying Effect of Methylene tetrahydrofolate Reductase C677T Polymorphism and Folic Acid Intervention. *Stroke*, **48**, 1183-1190. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.116.015324>
- [8] Li, M., Ren, R., Wang, K., Wang, S., Chow, A., Yang, A.K., *et al.* (2025) Effects of B Vitamins on Homocysteine Lowering and Thrombotic Risk Reduction—A Review of Randomized Controlled Trials Published since January 1996. *Nutrients*, **17**, Article 1122. <https://doi.org/10.3390/nu17071122>
- [9] Cui, P., Hou, H., Song, B., Xia, Z. and Xu, Y. (2024) Vitamin D and Ischemic Stroke—Association, Mechanisms, and Therapeutics. *Ageing Research Reviews*, **96**, Article ID: 102244. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2024.102244>
- [10] Aihara, K., Azuma, H., Akaike, M., Ikeda, Y., Yamashita, M., Sudo, T., *et al.* (2004) Disruption of Nuclear Vitamin D Receptor Gene Causes Enhanced Thrombogenicity in Mice. *Journal of Biological Chemistry*, **279**, 35798-35802. <https://doi.org/10.1074/jbc.m404865200>
- [11] Kong, L., Wang, Y., Wang, X., Wang, X., Zhao, Y., Wang, L., *et al.* (2015) Retinoic Acid Ameliorates Blood-Brain Barrier Disruption Following Ischemic Stroke in Rats. *Pharmacological Research*, **99**, 125-136. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2015.05.014>
- [12] Tang, X., Liu, H., Xiao, Y., Wu, L. and Shu, P. (2022) Vitamin C Intake and Ischemic Stroke. *Frontiers in Nutrition*, **9**, Article 935991. <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.935991>
- [13] Saldeen, T., Li, D. and Mehta, J.L. (1999) Differential Effects of  $\alpha$ - and  $\gamma$ -Tocopherol on Low-Density Lipoprotein Oxidation, Superoxide Activity, Platelet Aggregation and Arterial Thrombogenesis. *Journal of the American College of Cardiology*, **34**, 1208-1215. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(99\)00333-2](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(99)00333-2)
- [14] Huo, Y., Li, J., Qin, X., Huang, Y., Wang, X., Gottesman, R.F., *et al.* (2015) Efficacy of Folic Acid Therapy in Primary Prevention of Stroke among Adults with Hypertension in China: The CSPPT Randomized Clinical Trial. *JAMA*, **313**, 1325-1335. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.2274>
- [15] Dong, H., Pi, F., Ding, Z., Chen, W., Pang, S., Dong, W., *et al.* (2015) Efficacy of Supplementation with B Vitamins for Stroke Prevention: A Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PLOS ONE*, **10**, e0137533. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0137533>

- [16] 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, 等. 中国脑梗死和短暂性脑缺血发作二级预防指南(2022) [J]. 中华神经科杂志, 2022, 55(10): 1071-1110.
- [17] Kataria, N., Yadav, P., Kumar, R., Kumar, N., Singh, M., Kant, R., *et al.* (2021) Effect of Vitamin B6, B9, and B12 Supplementation on Homocysteine Level and Cardiovascular Outcomes in Stroke Patients: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Cureus*, **13**, e14958. <https://doi.org/10.7759/cureus.14958>
- [18] The Editors of The Lancet Diabetes & Endocrinology (2024) Retraction and Republication—Estimating Dose-Response Relationships for Vitamin D with Coronary Heart Disease, Stroke, and All-Cause Mortality: Observational and Mendelian Randomisation Analyses. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, **12**, 8. [https://doi.org/10.1016/s2213-8587\(23\)00364-9](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(23)00364-9)
- [19] Xie, Y., Acosta, J.N., Ye, Y., Demarais, Z.S., Conlon, C.J., Chen, M., *et al.* (2023) Whole-Exome Sequencing Analyses Support a Role of Vitamin D Metabolism in Ischemic Stroke. *Stroke*, **54**, 800-809. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.122.040883>
- [20] Xu, Y., Zheng, H., Slabu, I., Liehn, E.A. and Rusu, M. (2025) Vitamin C in Cardiovascular Disease: From Molecular Mechanisms to Clinical Evidence and Therapeutic Applications. *Antioxidants*, **14**, Article 506. <https://doi.org/10.3390/antiox14050506>
- [21] Kadri, A., Sjahir, H., Juwita Sembiring, R. and Ichwan, M. (2020) Combination of Vitamin a and D Supplementation for Ischemic Stroke: Effects on Interleukin-1 $\beta$  and Clinical Outcome. *Medicinski Glasnik*, **17**, 425-432. <https://doi.org/10.17392/1137-20>
- [22] Tripathi, S., Nath, M., Misra, S. and Kumar, P. (2024) From a to E: Uniting Vitamins against Stroke Risk—A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *European Journal of Clinical Investigation*, **54**, e14165. <https://doi.org/10.1111/eci.14165>
- [23] Keli, S.O., Hertog, M.G.L., Feskens, E.J.M., *et al.* (1996) Dietary Flavonoids, Antioxidant Vitamins, and Incidence of Stroke. *Archives of Internal Medicine*, **156**, 637-642. <https://doi.org/10.1001/archinte.1996.00440060059007>
- [24] Daviglus, M.L., Orencia, A.J., Dyer, A.R., Liu, K., Morris, D.K., Persky, V., *et al.* (1997) Dietary Vitamin C,  $\beta$ -Carotene and 30-Year Risk of Stroke: Results from the Western Electric Study. *Neuroepidemiology*, **16**, 69-77. <https://doi.org/10.1159/000109673>
- [25] Maggio, E., Bocchini, V.P., Carnevale, R., Pignatelli, P., Violi, F. and Loffredo, L. (2023) Vitamin E Supplementation (Alone or with Other Antioxidants) and Stroke: A Meta-Analysis. *Nutrition Reviews*, **82**, 1069-1078. <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuad114>
- [26] Milman, U., Blum, S., Shapira, C., Aronson, D., Miller-Lotan, R., Anbinder, Y., *et al.* (2008) Vitamin E Supplementation Reduces Cardiovascular Events in a Subgroup of Middle-Aged Individuals with Both Type 2 Diabetes Mellitus and the Haptoglobin 2-2 Genotype: A Prospective Double-Blinded Clinical Trial. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, **28**, 341-347. <https://doi.org/10.1161/atvbaha.107.153965>
- [27] Spence, J.D., Howard, V.J., Chambless, L.E., Malinow, M.R., Pettigrew, L.C., Stampfer, M., *et al.* (2001) Vitamin Intervention for Stroke Prevention (VISP) Trial: Rationale and Design. *Neuroepidemiology*, **20**, 16-25. <https://doi.org/10.1159/000054753>
- [28] Lonn, E., Held, C., Arnold, J.M., *et al.* (2006) Rationale, Design and Baseline Characteristics of a Large, Simple, Randomized Trial of Combined Folic Acid and Vitamins B6 and B12 in High-Risk Patients: The Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE)-2 Trial. *Canadian Journal of Cardiology*, **22**, 47-53. [https://doi.org/10.1016/s0828-282x\(06\)70238-0](https://doi.org/10.1016/s0828-282x(06)70238-0)
- [29] Lonn, E., Yusuf, S., Arnold, J.M., *et al.* (2006) Homocysteine Lowering with Folic Acid and B Vitamins in Vascular Disease. *The New England Journal of Medicine*, **354**, 1567-1577.
- [30] VITATOPS Trial Study Group, Hankey, G.J., Algra, A., *et al.* (2007) VITATOPS, the Vitamins to Prevent Stroke Trial: Rationale and Design of a Randomised Trial of B-Vitamin Therapy in Patients with Recent Transient Ischaemic Attack or Stroke (NCT00097669) (ISRCTN74743444). *International Journal of Stroke*, **2**, 144-150. <https://doi.org/10.1111/j.1747-4949.2007.00111.x>
- [31] Galan, P., Kesse-Guyot, E., Czernichow, S., Briancon, S., Blacher, J. and Hercberg, S. (2010) Effects of B Vitamins and  $\omega$  3 Fatty Acids on Cardiovascular Diseases: A Randomised Placebo Controlled Trial. *BMJ*, **341**, c6273. <https://doi.org/10.1136/bmj.c6273>
- [32] Nie, S., Huang, P., Niu, H., Ding, F., Gong, L., Zou, C., *et al.* (2025) Vitamin D Deficiency Enhances Platelet Activation and Thrombosis by Regulating VDR/Akt Pathway Based on Platelet Proteomics. *European Journal of Pharmacology*, **999**, Article ID: 177684. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2025.177684>
- [33] Sari, A., Durmus, B., Karaman, C.A., Ogut, E. and Aktas, I. (2018) A Randomized, Double-Blind Study to Assess If Vitamin D Treatment Affects the Outcomes of Rehabilitation and Balance in Hemiplegic Patients. *Journal of Physical Therapy Science*, **30**, 874-878. <https://doi.org/10.1589/jpts.30.874>

- [34] Momosaki, R., Abo, M. and Urashima, M. (2019) Vitamin D Supplementation and Post-Stroke Rehabilitation: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Nutrients*, **11**, Article 1295. <https://doi.org/10.3390/nu11061295>
- [35] Torrisi, M., Bonanno, L., Formica, C., Arcadi, F.A., Cardile, D., Cimino, V., *et al.* (2021) The Role of Rehabilitation and Vitamin D Supplementation on Motor and Psychological Outcomes in Poststroke Patients. *Medicine*, **100**, e27747. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000027747>
- [36] Kangisser, L., Tan, E., Bellomo, R., Deane, A.M. and Plummer, M.P. (2021) Neuroprotective Properties of Vitamin C: A Scoping Review of Pre-Clinical and Clinical Studies. *Journal of Neurotrauma*, **38**, 2194-2205. <https://doi.org/10.1089/neu.2020.7443>
- [37] Chang, C., Chen, J., Wu, M. and Hu, M. (2020) Therapeutic Treatment with Vitamin C Reduces Focal Cerebral Ischemia-Induced Brain Infarction in Rats by Attenuating Disruptions of Blood Brain Barrier and Cerebral Neuronal Apoptosis. *Free Radical Biology and Medicine*, **155**, 29-36. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2020.05.015>
- [38] Iwata, N., Okazaki, M., Xuan, M., Kamiuchi, S., Matsuzaki, H. and Hibino, Y. (2014) Orally Administrated Ascorbic Acid Suppresses Neuronal Damage and Modifies Expression of SVCT2 and GLUT1 in the Brain of Diabetic Rats with Cerebral Ischemia-Reperfusion. *Nutrients*, **6**, 1554-1577. <https://doi.org/10.3390/nu6041554>
- [39] Jiang, Q., Im, S., Wagner, J.G., Hernandez, M.L. and Peden, D.B. (2022)  $\gamma$ -Tocopherol, a Major Form of Vitamin E in Diets: Insights into Antioxidant and Anti-Inflammatory Effects, Mechanisms, and Roles in Disease Management. *Free Radical Biology and Medicine*, **178**, 347-359. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2021.12.012>
- [40] Renaud, D., Höller, A. and Michel, M. (2024) Potential Drug-Nutrient Interactions of 45 Vitamins, Minerals, Trace Elements, and Associated Dietary Compounds with Acetylsalicylic Acid and Warfarin—A Review of the Literature. *Nutrients*, **16**, Article 950. <https://doi.org/10.3390/nu16070950>
- [41] Chiayi Christian Hospital (2025) Prevention and Treatment for Bruises in Patients with Ischemic Stroke. ClinicalTrials.gov, NCT06823999.
- [42] Judd, S.E., Morgan, C.J., Panwar, B., Howard, V.J., Wadley, V.G., Jenny, N.S., *et al.* (2015) Vitamin D Deficiency and Incident Stroke Risk in Community-Living Black and White Adults. *International Journal of Stroke*, **11**, 93-102. <https://doi.org/10.1177/1747493015607515>
- [43] Sun, Q., Pan, A., Hu, F.B., Manson, J.E. and Rexrode, K.M. (2012) 25-Hydroxyvitamin D Levels and the Risk of Stroke: A Prospective Study and Meta-Analysis. *Stroke*, **43**, 1470-1477. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.111.636910>
- [44] Hodis, H.N., Mack, W.J., Dustin, L., Mahrer, P.R., Azen, S.P., Detrano, R., *et al.* (2009) High-Dose B Vitamin Supplementation and Progression of Subclinical Atherosclerosis: A Randomized Controlled Trial. *Stroke*, **40**, 730-736. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.108.526798>
- [45] Kacerova, T., Yates, A.G., Dai, J., Shepherd, D., Pires, E., de Jel, S., *et al.* (2025) Role of B Vitamins in Modulating Homocysteine and Metabolic Pathways Linked to Brain Atrophy: Metabolomics Insights from the VITACOG Trial. *Alzheimer's & Dementia*, **21**, e70521. <https://doi.org/10.1002/alz.70521>
- [46] Durga, J., Bots, M.L., Schouten, E.G., Grobbee, D.E., Kok, F.J. and Verhoef, P. (2011) Effect of 3 Y of Folic Acid Supplementation on the Progression of Carotid Intima-Media Thickness and Carotid Arterial Stiffness in Older Adults. *The American Journal of Clinical Nutrition*, **93**, 941-949. <https://doi.org/10.3945/ajcn.110.006429>
- [47] Chaudhuri, J.R., Mridula, K.R., Alladi, S., Anamika, A., Umamahesh, M., Balaraju, B., *et al.* (2014) Serum 25-Hydroxyvitamin D Deficiency in Ischemic Stroke and Subtypes in Indian Patients. *Journal of Stroke*, **16**, 44-50. <https://doi.org/10.5853/jos.2014.16.1.44>
- [48] Manouchehri, N., Vakil-Asadollahi, M., Zandifar, A., Rasmani, F. and Saadatnia, M. (2017) Vitamin D Status in Small Vessel and Large Vessel Ischemic Stroke Patients: A Case-Control Study. *Advanced Biomedical Research*, **6**, 146. <https://doi.org/10.4103/2277-9175.219411>