

VITATOPS – 對維生素預防中風的研究

目的 AIM

VITATOPS這項研究的主要目的是想知道在良好的醫療環境下，服用額外的維生素(葉酸鹽 2mg，B6 25mg，B12 500µg) 是否能對患有中風，短暫局部缺血 (TIA) 病人降低再度發生中風、心肌梗塞和血管疾病併發以致死亡的現象。其次是看能否減少TIA，痴呆症和憂鬱症的發生。

背景 BACKGROUND

中風是民眾健康的一重大問題Stroke is a major public health problem

中風也是中風病人、他們的照顧者和社會的一大累贅。它是發達國家裏第三大死亡原因，也是長期身體殘障的最大因素。預防中風最有效的辦法是改變引發中風的最危險因素，包括控制血壓和膽固醇，停止吸煙以及進行抗血栓治療，對某種病人的頸動脈動手術等。不過，即使通過最好的醫藥和手術治療，患過中風的病人仍有中風復發和其他血管疾病的巨大風險(1)。

目前，對防止二次中風的辦法不甚具效，原因是它們不能醫治所有中風的病根。發達國家裏約三分之二的中風現象可歸咎於遺傳和環境因素(2)。現在已經有了大量的證據說明有一個未被認清、目前未予以治療的中風因素，那就是總血漿(血清)高半胱氨酸 (tHcy)。

流行病學上的證據

自1969年起，我們知道動脈粥樣血栓和具有高半胱氨酸病人的tHcy量上升有關，但直到1976年，研究才指出 tHcy 輕微的上升和動脈粥樣血栓有明顯的連帶關係(3)。

中風

1995年一份文獻(4)指出，通過850位患有中風(局部缺血或出血)或短暫局部缺血發作的病人，收集了十份流行病學觀察報告，這些報告的綜合分析說明tHcy上升5µmol/L 所造成的有關風險度為1.5 (95% 信心間期：1.3 - 1.9)。

自從這些間位分析發表後，幾個其他的研究也對tHcy 在中風和血管疾病所扮演的角色作了考查。英國地區心臟病研究 - 一項可成為共同目標的研究，指出tHcy 和中風之間的強烈顯著進階的連帶關係。這項研究已經對病者的年齡、社會地位和普通致病因素考慮在內(5)。歐洲共同行動項目(6) -- 一項臨床研究，包含750名動脈血管疾病的病人和800宗疾病控制的病例發現，除了其他對中風有風險的因素外，tHcy和腦血管疾病也有關聯。

冠心病

對tHcy和冠心病關係有系統的最新調查，通過1000多宗病例，指出每5 $\mu\text{mol/L}$ 的血漿高半胱氨酸上升(7)，其機會率為1.3(1.1-1.5)。

使用多種維生素降低血漿高半胱氨酸

降低高半胱氨酸，可以通過超硫化清除高半胱氨酸的方法或將高半胱氨酸再甲基化，使之成為甲硫氨酸。根據12個試驗的間位分析，降低高半胱氨酸試驗項目(HLTC)說明每天服用0.5-5.0 mg的葉酸和0.5mg的B₁₂， 可以將高半胱氨酸從原來的基線位降低四分之一到三分之一(8)。一個中等未治療前含量為11.8 $\mu\text{mol/L}$ 的tHcy，經增補維生素治療後，其血中的tHcy會減低3.0-3.5 $\mu\text{mol/L}$ 。

Boushey et al. (4)的這項tHcy和血管病危險的觀察研究間位分析，說明可以將血管病的風險降低30-40%。

HLTC項目沒有發現使用B₆ (平均服量16.5mg/天) 會更降低tHcy(8)。不過，使用B₆ 治療的確改善了50%血管病患者對甲硫氨酸 的反應，剩餘的病人當給予多加的葉酸鹽後也起反應(9)。其他研究，使用10-250mg/天的 B₆ 則未見取得更多的效果(9-12)。

綜合所有的發現，降低高半胱氨酸最好的辦法是將葉酸鹽、B₆和B₁₂全部混合使用。在我們的研究裏為了達到最佳程度的降低高半胱氨酸，我們使用葉酸鹽2mg，B₆ 25mg， B₁₂ 500 μg /天的治療法。我們避免更高量的B₆， 因為曾經有過只用200mg/天的B₆，一些病人會發生神經疾病的現象。由於1--3%的口服B₁₂是由

最簡單的擴散方式被吸收(13)，多加500 μ g/天的B₁₂會糾正多數亞臨床B₁₂缺乏的現象，因之降低對葉酸鹽會隱蔽B₁₂缺乏症狀的顧慮。

總結 Summary

如今已有許多流行病學上的證據，一貫地並強烈地將tHcy的增加和血管病風險的增加聯繫在一起。雖然各研究結果沒有百分之百的符合，但即使研究計劃，統計辦法和隨機取樣不盡相同，但總的情況是明顯的。發表它們有連帶關係的文件比較佔多數，這可能是出版界的偏見。但研究結果有其不盡相同的原因，可能是由於研究計劃的不足，統計能力的缺乏或隨機取樣的影響，使負面的結果太過於負面。總括來說：血漿的tHcy量和發病有關，和血管病致死(中風，心肌梗塞和周邊血管疾病)有獨立的、一致的、和服藥量有關的關係，成為流行病學上鑿實的證據。然而，一項真實的實驗(我們建議進行的抽樣臨床實驗)將會對血漿的tHcy量和血管疾病之關係是否能反映出一種連帶關係提供出最好的實驗(8, 14)。只有得到抽樣控制試驗的証實，才能考慮以多種維生素醫治有心血管疾病風險的病人。

根據過去的統計，這種實驗最好針對最大風險的病人進行，患過中風的人比普通人更具有冠心病和腦血管病的風險(1)。因此，他們是進行假設tHcy和血管病有連帶關係的最佳試驗對象。由於tHcy含量對血管病造成等級不同的風險，我們選擇對所有患過中風病人進行隨機取樣的方法，配以多種維生素或無效對照劑，而不計較其現有的血漿tHcy含量。這種實驗的方式可以使試驗結果更為適用。我們預備對澳大利亞珀斯醫院的該種疾病病人進行這種甲硫氨酸負荷試驗，並詳細記錄他們的tHcy和維生素的基準量和配給量，以便決定這些試驗能否找出受益維生素治療的病人。

研究計劃 PLAN OF RESEARCH

VITATOPS研究是一項多中心，隨機取樣，雙盲制，無效對照劑控制的，專對最近患過中風或短暫局部缺血症的病人防止再度發作血管病的試驗。符合接受試驗的病人以雙盲制取樣配給多種維生素藥片(葉酸鹽 2mg, B₆ 25mg, B₁₂ 500mg) 或無效對照劑，每日一粒。

試驗為期五年，病人隨各人自由接受一年至五年的試驗。共需8000名病人，預計2000年可以選取1250名，2001年底達到3000名，2002年底5000人，2003年底8000人。一獨立數據檢測委員會會於監測1500名病人及3000名病人12個月後進行臨時分析，應用統計學準繩：接受偏差，摒棄零假設，該委員會將向研究機構建議繼續增加病人試驗或完全結束試驗。

選取病人和隨機取樣

凡最近七個月內，患有局部缺血或短暫局部缺血(眼或腦)前來接受參與此計劃之神經病學家或內科醫生醫治之病人均可加入此試驗。例外：受囑正在服用B₆或B₁₂的病人，服用含有葉酸鹽、B₆或B₁₂的維生素補充劑的人，服用氨基甲葉酸以治病的人，懷孕婦女或即將懷孕的育齡婦女，壽命有限的人。

試驗藥物 Trial medication

試驗用之活性藥物藥片含有葉酸鹽2mg，B₆ 25mg 和B₁₂ 500mg，是為每天量。無效對照劑藥片則和活性藥為同一樣式，同一味道，同一質地。

隨機化和提供試驗藥物

我們準備了隨機化代碼，即醫院分層的隨機排列區組，隨機化通過中央24小時電話服務或互動式網站(<http://vitatops.highway1.com.au>)成立。該網站也可用來作隨機化前的合格調查。試驗機構提供基線資料後，隨機化服務處分配給病人一隨機化醫療包號碼，登記在報名單上，醫療包由醫院提供。六個月以後復診時再補給另一批試驗藥物。如果病人提出要求停止試驗或病人配合不當，則不再發藥物。此外，如果產生嚴重副作用，則試驗也將停止。

復診

復診時期是試驗開始後的3個月和6個月。此後則每6個月一次。每次復診時，我們收集下列變數：重大事故之發生，嚴重事故，維生素的使用和試用藥服用的配合，預防二次中風措施，心血管手術或血管形成術。

其他結果包括短暫局部缺血，憂鬱症，痴呆症，因周邊動脈疾病而作的腿部切除手術。

後果事故

主要後果事故是“中風，心肌梗塞或因任何血管病而致之死亡”的混合事故。無論哪種先發生，每件後果將由一單獨盲目的稽查委員小組稽查。

嚴重事故

如果懷疑有神經病症狀出現，建議斟酌B₆和B₁₂的服量。負責病人應依負責試驗人員的決定處理。如果覺得試驗藥物和神經病的引起有關，則試驗應當停止。任何嚴重事故均應記入個別的重大和嚴重事故報告表中，寄交試驗當局辦事處。所有嚴重事故將由非盲制的安全小組調查後，報告給最高執行組。

道義方面的考慮 Ethical considerations

赫爾辛基宣言

這次試驗將依赫爾辛基宣言進行。

解釋後同意

病人瞭解試驗所包含及不包含之情況後，可依照每個試驗點的道義稽查委員會的需要，提供書面同意書。

保密

病人詳情和試驗結果，在不用時應妥當收藏。

停止試驗藥物

試驗可依病人之要求而停止。此外，如有嚴重事故出現，試驗也需停止。停止後，這些病人仍需繼續給予觀察，以記錄任何原因的事故或死亡發生。

統計方面的考慮 Statistical considerations

我們這次試驗分析，考慮到下列各種因素：預期每年有8%的服用無效對照劑的人會死亡，利用4年時期累積病人，服用無效對照劑和維生素的人數相等。最後病人的復診期至少一年，一型錯誤5%，二型錯誤20%。假設平均復診期為二年，每組病人則至少需要3982人。我們預定的目標是8000人，預計2000年抽取1250名，2001年底3000名，2002年底5000人，2003年底8000名病人。

最後分析 Final analysis

最後分析將比較維生素和無效對照劑兩種病人的主要後果。分析有兩種：一是有意給予治療的分析，另一是給予治療的分析。最主要的分析還是有意給予治療的分析。發生在給予治療病人身上的重大事故只有在停止服藥28天內發生的才計較在內。沒有發生中風，心肌梗塞或血管病的生還者將列入Kaplan-meier曲線圖上，用雙面的Mantel-Haenszel測試法做比較，至於基線預測變數上的差異將使用Cox氏的比例危險模式來調整。

為了要知道某組病人最會有血管病復發的危險，以及通過降低tHcy治療效益最大的病人，我們預備依下列因素分組(以主要研究後果為因變量)：年齡，性別，種族，臨床症狀，病理(短暫局部缺血)，局部缺血中風，出血中風)，發病機理(大血管，小血管，血管栓塞，初期大腦溢血)，中風程度(按Oxford讓步計法 ≤ 2 ， ≥ 3 計算)，以及甲基四氫葉酸還原酶基因型。

從澳大利亞珀斯皇家醫院病人各小組處收集的資料，將用來決定治療和基線tHcy量的關係，不過，這種詳細的分析如果用在每一組病人身上則經費浩大，過程複雜，進行這樣的分析會造成研究的阻礙(15)，而利用它們來選擇病人也會對實驗結果的普遍性受到限制。

研究辦公室現已在澳大利亞珀斯皇家醫院中風病房設立。一有名的澳洲醫藥公司也供應活性藥片和具有同樣形狀和味道的無效對照劑。為了建立各參與醫院與研究辦公室清晰一致的溝通方式，每個中心都任命了一位單獨的神經病學家或內科醫生負責VITATOPS研究的統籌。

參考資料 REFERENCES

- 1 Caprie Steering Committee. 一項對局部缺血有危險的病人進行隨機取樣盲目的使用clopidogrel試驗，與使用阿斯匹林相比。Lancet 1996; 348:1329-39
- 2 Whisnant J. 為局部缺血或中風危險因素塑型。The Willis Lecture. Stroke 1997;28:1839-43
- 3 Wilcken D, Wilcken B. 冠狀動脈病症的發病機理。甲硫氨酸新陳代謝的一項可行的角色。J Clin Invest 1976;57:1079-82
- 4 Boushey CJ, Beresford SAA, Omenn GS. 以數量資料評定血漿高半胱氨酸對血管病構成的危險。Journal of the American Medical Association 1995;274:1049-57
- 5 Perry IJ, Refsum H, Morris RW. 血清高半胱氨酸總含量數英國中年男人患中風的危險之預期研究。Lancet 1995;346:1395-8
- 6 Graham IM, Daly LE, Refsum HM. 血漿高半胱氨酸作為血管病的風險因素。JAMA 1997;277:1775-81
- 7 Danesh J, Lewington S. 血漿高半胱氨酸和冠心病：對發表過的流行病學研究而作的有系統審查。Journal of Cardiovascular Risk 1998;5:229-32
- 8 Homocysteine Lowering Trialists' Collaboration. 用以葉酸鹽為基本的補充劑降低血液中的高半胱氨酸：隨機取樣試驗的間位分析。BMJ 1998;316:849-8

- 9 Franken DG, Boers GHJ, Blom HJ. 對血管病病人輕微過度高半胱氨酸症的治療。Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology 1994;14 : 465-70
- 10 Guttormsen AB, Ueland PM, Nesthus I. 中等高半胱氨酸症的決定因素和對維生素的回應($\geq 40 \mu\text{mol/L}$)。The Hordaland homocysteine study. Journal of Clinical Investigation 1996;98:2174-83
- 11 Ubbink JB, Vermaak WJH, van der Merwe A, Becker PJ. 維生素B₆ , B₁₂及葉酸鹽在高半胱氨酸症成人病人的營養地位。American Journal of Clinical Nutrition 1993;57:47-53
- 12 van den Berg M, Franken DG, Boers GHJ. B₆加葉酸鹽療法對動脈硬化及過度高半胱氨酸症青年人的功能。Journal of Vascular Surgery 1994;20:933-40
- 13 Savage DG, Lindenbaum J. Folate-cobalamin interactions. In: Bailey LB, ed. 葉酸鹽對健康和疾病的作用。New York NY: Marcel Dekker Inc, 1995:285.
- 14 Graham I. 心臟病猝發及高半胱氨酸。British Medical Journal 1996; 313:1419-20.
- 15 Yusuf S, Collins R, Peto R. 為甚么需要大型、簡單、隨機取樣的試驗。Stats Med 1984; 3(409-20)