·综述·

血清维生素D水平与认知功能障碍的相关性研究进展

钟晶,刘超*

(湖南师范大学第二附属医院·中国人民解放军联勤保障部队第九二一医院全科医学科,长沙 410003)

【摘 要】 随着全球人口老龄化问题的日益严峻,认知功能障碍及其相关疾病(如阿尔兹海默病、血管性痴呆等)的发病率逐年上升,不仅给患者家庭造成沉重的经济压力与精神负担,也让社会医疗资源面临较大挑战。近年来,大量研究表明维生素D通过其受体广泛分布于大脑海马、皮层等认知区域,在维护大脑健康和改善认知功能障碍方面发挥着不可忽视的作用。因此,本文对血清维生素D水平与认知功能障碍之间的关系进行综述,旨在为认知功能障碍的早期预防和干预提供依据。

【关键词】 维生素D;缺乏;认知功能障碍;痴呆

【中图分类号】 R591.4;R749.1 【文献标志码】 A 【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2025.07.119

Research progress in correlation between serum vitamin D levels and cognitive dysfunction

Zhong Jing, Liu Chao*

(Department of General Practice, Second Affiliated Hospital of Hunan Normal University, 921st Hospital of PLA Joint Logistics Support Force, Changsha 410003, China)

【Abstract】 With the increasing severity of the global population ageing, the incidence of cognitive dysfunction and related diseases (such as Alzheimer's disease and vascular dementia) increases yearly, not only putting heavy economic and mental burdens on the patients' families but also imposing huge challenges on societal healthcare resources. In recent years, extensive studies have shown that vitamin D, widely distributed in the hippocampus, cortex, and other cognitive regions of the brain through its receptors, plays a non-negligible role in maintaining brain health and improving cognitive dysfunction. Therefore, this article reviews the relationship between serum vitamin D levels and cognitive dysfunction to provide a foundation for the early prevention and intervention of cognitive dysfunction.

【Key words】 vitamin D; deficiency; cognitive dysfunction; dementia

This work was supported by the Scientific Research Project of the Education Department of Hunan Province (20C1152).

Corresponding author: Liu Chao, E-mail: grace-lily618@163.com

据统计,全球不同国家和地区约有30%~80%的人群缺乏维生素D(vitamin D,VitD),30%~50%的人群存在严重缺乏VitD[1]。而VitD作为人体不可或缺的重要营养素,其缺乏会影响骨骼健康。近年来VitD在大脑健康和认知功能方面的作用也被广泛关注。越来越多的研究已证实VitD缺乏的人群更易患认知功能障碍,补充VitD有望成为预防和治疗认知功能障碍的重要手段,不仅能改善个体的生活质量,还能从一定程度上减轻社会因认知功能障碍患者增多而带来的负担。

1 VitD概述

VitD作为脂溶性类固醇激素,包括$VitD_2$(麦角钙化醇)和$VitD_3$(胆钙化醇)两种形式。不论何种途径获得的$VitD_2$和$VitD_3$,在结合维生素D结合蛋白(vitamin D binding protein,VDBP)后,均需进入血液循环到达肝脏,经肝脏25-羟化酶代谢成25羟维生素D[25 hydroxyvi-tamin D,25(OH)D],25(OH)D在肾脏被转化为活性最强的1α,25-(OH)D(骨化三醇)。随后,骨化三醇与VDBP结合,被输送到肠道、骨骼和肾脏等靶组织,发挥其生物学作用[2]。诸多研究表明,VitD不仅具有调节钙磷吸收、促进骨骼生长、抑制氨基酸的代谢等生理作用,还能保护血管内皮完整性、调节炎症反应、抗氧化应激等。也有研究发现,VitD缺乏可能增加慢性疾病的风险,导致认知功能障碍[3-5]。

收稿日期:2024-09-12;接受日期:2024-12-16

基金项目:湖南省教育厅科学研究项目(20C1152)

通信作者:刘超,E-mail:grace-lily618@163.com

2 认知功能障碍概述

认知功能障碍的核心特征为获得性且持续性的认知功能受损,包括主观认知功能下降(subjective cognitive decline, SCD)、轻度认知功能障碍(mild cognitive impairment, MCI)和痴呆。痴呆是认知功能障碍的最严重表现形式,主要包括阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)和血管性痴呆(vascular dementia, VD)[6]。全球疾病负担研究报告显示,2019年全球痴呆症患者人数约为5 740万,预估2030年、2040年、2050年分别可达8 320万、1亿1 600万、1亿5 280万[7]。因此,随着患病人数的逐年增加,需高度重视对认知功能的筛查,遵循"早发现、早诊断、早干预、早治疗"原则,以提高患者生活质量,降低医疗成本,减轻家庭照料负担。

3 VitD与认知功能障碍

3.1 VitD与SCD

SCD是指个体主观上感知自身认知功能较以往有所下降,但在神经心理测试中并未发现符合认知功能障碍诊断标准的客观异常表现[6]。目前VitD对单纯SCD的作用机制无相关文献支撑,笔者认为SCD的改善主要依赖于VitD对大脑的保护作用,其可通过调节神经递质的水平,帮助改善个体的认知感受。

3.2 VitD与MCI

MCI定义为存在记忆力减退或其他认知功能上的损害,而日常生活功能保持相对完好,且未达到痴呆诊断标准[6]。有研究发现,$VitD_3$可通过抑制核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白3活性来降低炎症反应,改善2型糖尿病小鼠的MCI[8]。补充$VitD_3$可能通过调节氧化应激-端粒系统进而提升MCI老年人的认知功能[9]。

3.3 VitD与AD

AD是最常见的痴呆类型,发病机制尚不完全清楚,主要病理特征包括β-淀粉样蛋白(β amyloid protein, Aβ)形成的淀粉样斑块和过度磷酸化Tau蛋白形成的神经纤维缠结[10]。VitD可减轻海马体中Ca^{2+}浓度升高、钙蛋白酶活化、线粒体衰竭及神经元变性,进而减缓AD的进展[11]。VitD类似物能显著增加核因子相关因子2及其下游效应子血红素加氧酶1和谷胱甘肽的表达,提高血清中25(OH)D和钙的含量,减轻神经炎症,降低Aβ的积累,并抑制丝裂原活化蛋白激酶-38、细胞外调节蛋白激酶1/2及tau蛋白的过度磷酸化[12]。

3.4 VitD与VD

VD是指由脑血管病变及其相关危险因素所引发的认知功能受损,我国≥60岁人群中痴呆患病率为6.0%,其中血管性痴呆为1.6%,是仅次于AD的常见痴呆类型[13]。其发病机制涉及脑血管病变引起的脑组织缺血、缺氧和坏死,血脑屏障通透性增加,内皮功能障碍,氧化应激和炎症损伤等[14]。$VitD_3$具有保护内皮细胞免受烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸产生的超氧化物(O_2^-)损伤的能力,可减轻氧化应激,改善内皮功能[15]。VitD还可通过激活丝裂原活化蛋白激酶-细胞外信号调节激酶-沉默调节蛋白1信号轴来缓解氧化应激导致的内皮功能障碍[16]。Zhang等[17]研究发现在慢性脑灌注不足的情况下,补体C3-C3aR通路的激活会引发小胶质细胞的激活和重新分布,进而加剧白质损伤。同时,研究中还提到了C3aR在神经炎症和白质损伤中起关键作用,为小血管疾病和血管性痴呆提供了新的治疗靶点。

3.5 VitD与其他类型痴呆

路易体痴呆是一种常见的神经退行性痴呆症,在临床上容易被误诊和漏诊。其特点表现为认知功能的波动性障碍,类似帕金森病的症状,频繁且生动的视觉幻觉以及快速眼动期的睡眠行为异常[18]。帕金森病是一种进行性神经退行性疾病,其病理机制为黑质中多巴胺能神经元的变性和路易体的形成。在帕金森病患者中,帕金森病痴呆的发生率约为24%~31%,且帕金森病患者以每年约10%的速度进展为帕金森病痴呆[19]。骨化三醇可以促进调节性T细胞扩增,抑制小胶质细胞M1极化,并减轻帕金森病小鼠的多巴胺能变性[20]。VitD可降低帕金森病患者的炎症标志物(肿瘤坏死因子α),并增加神经保护物质(犬尿酸)[21]。足够的VitD摄入,可能对预防和治疗帕金森病、延缓帕金森病痴呆有重要意义。

综上,VitD及其代谢产物可通过降低炎症和氧化应激、保护血管内皮完整性等途径来保护神经元,进而改善认知功能,为认知功能障碍等神经退行性疾病的治疗提供了新的思路。

4 VitD与认知功能障碍相关疾病

VitD缺乏与高血压、糖尿病等疾病风险增加有关。而这些疾病是认知功能障碍发生的独立危险因素,充足的VitD水平通常可以作为防止上述疾病发生发展的保护因素[15]。

4.1 VitD与高血压

血管性因素是认知功能障碍的重要诱因,其中

高血压尤为关键。研究表明高血压人群患痴呆的风险较非高血压人群升高 1.86 倍,患 MCI 的风险升高 1.62 倍[22]。一项涵盖了 146 581 例受试者的荟萃分析显示,血清 25(OH)D 水平的下降与高血压风险增加显著相关[23]。有前瞻性队列研究发现,高血压患者的全因死亡风险升高与低浓度的血清 25(OH)D 水平有关[24]。补充 VitD 可显著降低不伴有糖尿病或心血管疾病的高血压患者的全因和心血管疾病死亡率。VitD 缺乏可能通过以下机制导致高血压的发生:(1)直接激活肾素-血管紧张素-醛固酮系统;(2)通过促进甲状旁腺分泌甲状旁腺激素间接激活肾素血管紧张素系统;(3)通过干扰钙离子稳态影响血压调节[25,26]。而长期高血压可以导致小动脉损害,血管的阻力增加,血流明显减少,也可导致血管自主调节功能丧失,引起白质病变,影响脑代谢和破坏脑结构,最终引起认知功能受损[27]。Zhang 等[28]通过孟德尔随机化分析方法,证实血清 VitD 水平与心绞痛、冠心病和腔隙性脑梗死之间存在因果关系,但未发现其与高血压存在因果关系。这可能是由于高血压的发生机制复杂多样,且研究中的样本量大小、遗传变异选择及统计方法选择等因素,均可能对结果产生影响。

4.2 VitD 与糖尿病

研究显示,VitD 缺乏不仅是认知功能障碍的独立危险因素,在糖尿病的发生发展过程中也起着重要作用。与健康人群相比,糖尿病患者发生认知障碍的风险显著升高。糖尿病患者罹患 AD、VD 以及 MCI 的风险,分别达到非糖尿病者的 1.46 倍、2.48 倍和 1.21 倍[29]。一项基于爱尔兰老龄化纵向研究数据分析显示,VitD 缺乏可能使糖尿病前期及糖尿病的风险分别上升 62%和 50%[30]。Pittas 等[31]通过系统评估和荟萃分析,对比糖尿病前期成人口服 VitD 与安慰剂对新发糖尿病的影响,结果显示,较高剂量的 VitD 摄入可使糖尿病前期成人患 2 型糖尿病的发病风险降低 15%,并且使血糖恢复正常的可能性提高了 30%。其可能机制如下:VitD 受体在胰岛 β 细胞中表达,胰岛 β 细胞具有激活 25(OH)D 转化为活性形式 1,25(OH)D 所必需的酶;VitD 可以刺激外周组织中胰岛素受体的表达,增加葡萄糖的转运;VitD 可通过调节体内 Ca^{2+} 平衡参与胰岛 β 细胞的胰岛素分泌,减轻胰岛素抵抗,改善胰岛素敏感性[32,33]。长期高血糖会干扰神经突触形成、加强氧化应激反应,导致神经和血管损伤。胰岛素抵抗是 2 型糖尿病的病理基础,也是导致认知功能障碍的重要原因,会造成胰岛素信号通路受损,脑内胰岛素水平升高,还会与 Aβ 竞争胰岛素降解酶的降解作用,阻碍脑内 Aβ 的清除,加速 AD 发展进程。糖尿病患者常伴脂代谢紊乱,也会促使自由基产生增加,氧化应激加重,引发脑小血管病变及脑灌注受损[34]。

5 补充 VitD 后获益情况

一项基于英国生物样本库的前瞻性研究揭示,相较于血清 25(OH)D 水平充足者,VitD 缺乏者发生全因痴呆、AD 及 VD 的风险分别增加 25%、19%及 24%[35]。

5.1 补充 VitD 与认知功能正常人群

在认知功能正常的人群中,补充 VitD 可能有助于降低发生认知功能障碍的风险。上海市第六人民医院的研究发现,>50 岁中国人适量补充 Vit(包含叶酸、VitB、VitD 和辅酶 Q10)可预防认知障碍[36]。该研究纳入了 892 例受试者,分为认知功能正常人群、SCD 患者、MCI 患者和 AD 患者。结果显示,认知功能正常的人群中,每日规律补充 VitD 者相较于未补充者,罹患认知功能障碍的风险显著降低 48%。一项前瞻性研究利用国家阿尔茨海默症协调中心数据库对 12 388 名无痴呆老年人进行了长达 10 年的随访,结果表明服用 VitD 的老年人患痴呆的风险降低 40%,并且其无痴呆生存期也更长,这预示着 VitD 或许能成为预防痴呆症的潜在药物[37]。该研究还表明 VitD 对女性的益处更为突出,女性补充 VitD 后痴呆风险可下降 49%,而男性仅下降 26%。一项基于华盛顿-哥伦比亚老龄化项目的研究对 1 759 名非痴呆老年人进行平均 5.8 年的跟踪随访,发现有 329 名受试者出现痴呆症。通过多变量校正的 Cox 比例风险回归模型分析证实,较高的 VitD 总摄入量和食物来源 VitD 摄入量,均与痴呆风险降低有关[38]。

5.2 补充 VitD 与认知功能障碍人群

对于已经存在认知功能障碍的人群,适量补充 VitD 同样可能对大脑健康产生积极作用。上海市第六人民医院的研究还发现,与未补充 VitD 的 MCI 患者相比,每天或偶尔服用 VitD 能使 MCI 发展为 AD 的风险分别降低 60.5% 和 42.8%[36]。一项 Meta 分析结果表明,口服 VitD 的认知障碍老年人简易精神状态量表和韦氏成人智力量表得分均优于未口服 VitD 者,提示口服 VitD 具有改善认知功能障碍的作用[39]。Jia 等[40]对 210 例 AD 患者进行了为期 1 年的观察研究,期间给予 800 IU/d 的 VitD 或淀粉颗粒(安慰剂),发现补充 VitD 可能会改善老年 AD 患者的认知功能并降低 Aβ 相关生物标志物水平。

Barmaki 等[41]在伊朗一项纵向老化研究中发现,VitD 与认知功能障碍之间没有显著关联。一项系统评价结果显示,目前尚不能明确 VitD 与认知功能之间的因果关系,同时也未能证明补充 VitD 可以改善认知功能[42]。Lai 等[43]研究纳入了 980 例使用或未使用过骨化三醇的 AD 患者,进行 11 年跟踪调查并利用数学模型将调查结果加以分析,结果表明与未使用过骨化三醇的患者相比,使用高剂量骨化三醇的 AD 患者的死亡风险增加了 2.17 倍,但中剂量和低剂量使用者的数据没有显著差异。因此,过量补充 VitD 也会加重 AD 进展。由于目前 VitD 水平与认知功能之间的关联结果各异,未来的研究需要进一步探讨 VitD 在不同人群中的最佳剂量、补充方式和使用时间,以及 VitD 与其他营养素(如叶酸、VitB 和辅酶 Q10)的联合作用对认知功能的影响。此外,还需要通过临床试验来验证 VitD 在预防和治疗认知功能障碍中的有效性。

6 总结

综上,血清 VitD 水平与认知功能障碍存在相关性,高水平血清 VitD 可以有效防止认知功能障碍的发生,而早期补充 VitD 对改善患者认知功能障碍具有重要意义。同时,积极管理高血压、糖尿病等危险因素也能有效预防和改善认知功能障碍。由于目前研究结果不一致,VitD 对认知功能的作用机制及最佳补充剂量需进一步探索。未来仍需进行大规模、多中心、长期随访的队列研究,深入探讨 VitD 与认知功能的作用机制及相关性。

【参考文献】

[1] Gallagher JC, Rosen CJ. Vitamin D: 100 years of discoveries, yet controversy continues[J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2023, 11(5): 362-374. DOI: 10.1016/S2213-8587(23)00060-8.

[2] Giustina A, Bilezikian JP, Adler RA, *et al*. Consensus statement on vitamin D status assessment and supplementation: whys, whens, and hows[J]. Endocr Rev, 2024, 5(5): 625-654. DOI: 10.1210/endrev/bnae009.

[3] Berghout BP, Fani L, Heshmatollah A, *et al*. Vitamin D status and risk of stroke: the Rotterdam study[J]. Stroke, 2019, 50(9): 2293-2298. DOI: 10.1161/STROKEAHA.119.025449.

[4] *Anon*. Correction to: "evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an endocrine society clinical practice guideline"[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2024, 109(10): e1991. DOI: 10.1210/clinem/dgae373.

[5] 中国营养学会健康管理分会. 维生素 D 营养状况评价及改善专家共识[J]. 中华健康管理学杂志, 2023, 17(4): 245-252. DOI: 10.3760/cma.j.cn115624-20230105-00009.

[6] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 心血管疾病与认知障碍中国专家共识[J]. 中华心血管病杂志, 2023, 51(5): 455-468. DOI: 10.3760/cma.j.cn112148-20230220-00096.

[7] GBD 2019 Dementia Forecasting Collaborators. Estimation of the global prevalence of dementia in 2019 and forecasted prevalence in 2050: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2019[J]. Lancet Public Health, 2022, 7(2): e105-e125. DOI: 10.1016/S2468-2667(21)00249-8.

[8] 鲍雷, 蔡夏夏, 张明远, 等. 维生素 D3 对 2 型糖尿病小鼠轻度认知障碍的改善作用及机制研究[J]. 北京大学学报(医学版), 2023, 55(4): 587-592. DOI: 10.19723/j.issn.1671-167X.2023.04.003.

[9] 杨桐. 基于氧化应激-端粒机制探讨维生素 D3 对轻度认知障碍老年人认知改善作用的研究[D]. 天津:天津医科大学, 2021: 1-58.

[10] Breijyeh Z, Karaman R. Comprehensive review on Alzheimer's disease: causes and treatment[J]. Molecules, 2020, 25(24): 5789. DOI: 10.3390/molecules25245789.

[11] Alrefaie Z, Bashraheel J, Hammad HA, *et al*. Hippocampal mitochondrial Ca^{++} in experimentally induced Alzheimer's disease, link to calpains and impact of vitamin D3 supplementation[J]. Saudi Pharm J, 2023, 31(12): 101834. DOI: 10.1016/j.jsps.2023.101834.

[12] S Saad El-Din S, Rashed L, Medhat E, *et al*. Active form of vitamin D analogue mitigates neurodegenerative changes in Alzheimer's disease in rats by targeting Keap1/Nrf2 and MAPK-38p/ERK signaling pathways[J]. Steroids, 2020, 156: 108586. DOI: 10.1016/j.steroids.2020.108586.

[13] 中国卒中学会血管性认知障碍分会. 中国血管性认知障碍诊治指南(2024 版)[J]. 中华医学杂志, 2024, 104(31): 2881-2894. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20240501-01024.

[14] Rundek T, Tolea M, Ariko T, *et al*. Vascular cognitive impairment (VCI)[J]. Neurotherapeutics, 2022, 19(1): 68-88. DOI: 10.1007/s13311-021-01170-y.

[15] Khan A, Dawoud H, Malinski T. Nanomedical studies of the restoration of nitric oxide/peroxynitrite balance in dysfunctional endothelium by 1,25-dihydroxy vitamin D3 — clinical implications for cardiovascular diseases[J]. Int J Nanomedicine, 2018, 13: 455-466. DOI: 10.2147/IJN.S152822.

[16] Polidoro L, Properzi G, Marampon F, *et al*. Vitamin D protects human endothelial cells from H_2O_2 oxidant injury through the Mek/Erk-Sirt1 axis activation[J]. J Cardiovasc Transl Res, 2013, 6(2): 221-231. DOI: 10.1007/s12265-012-9436-x.

[17] Zhang LY, Pan J, Mamtilahun M, *et al*. Microglia exacerbate white matter injury *via* complement C3/C3aR pathway after hypoperfusion[J]. Theranostics, 2020, 10(1): 74-90. DOI: 10.7150/thno.35841.

[18] 中国微循环学会神经变性病专业委员会. 中国路易体痴呆诊断与治疗指南[J]. 中华老年医学杂志, 2021, 40(12): 1473-1484. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-9026.2021.12.001.

[19] 中华医学会神经病学分会帕金森病及运动障碍学组, 中国医师协会神经内科医师分会帕金森病及运动障碍学组, 中华医学会神经病学分会神经心理与行为神经病学学组. 帕金森病呆的诊断标准与治疗指南(第二版)[J]. 中华神经科杂

志, 2021, 54(8): 762-771. DOI: 10.3760/emajen113694-20210130-00078.

[20] Xie Y, Chen L, Chen J, *et al*. Calcitriol restrains microglial M1 polarization and alleviates dopaminergic degeneration in hemiparkinsonian mice by boosting regulatory T-cell expansion[J]. Brain Behav, 2024, 14(2): e3373. DOI: 10.1002/brb3.3373.

[21] Bytowska ZK, Korewo-Labelle D, Kowalski K, *et al*. Impact of 12 weeks of vitamin D3 administration in Parkinson's patients with deep brain stimulation on kynurenine pathway and inflammatory status[J]. Nutrients, 2023, 15(17): 3839. DOI: 10.3390/nu15173839.

[22] 中国老年医学学会, 中国老年医学学会高血压分会, 中国老年医学学会认知障碍分会, 等. 老年高血压合并认知障碍诊疗中国专家共识(2021 版)[J]. 中国心血管杂志, 2021, 26(2): 101-111. DOI: 10.3969/j.issn.1007-5410.2021.02.001.

[23] Zittermann A, Pilz S. Vitamin D and cardiovascular disease: an update[J]. Anticancer Res, 2019, 39(9): 4627-4635. DOI: 10.21873/anticanres.13643.

[24] Ye H, Li Y, Liu S, *et al*. Association between serum 25-hydroxyvitamin D and vitamin D dietary supplementation and risk of all-cause and cardiovascular mortality among adults with hypertension[J]. Nutr J, 2024, 23(1): 33. DOI: 10.1186/s12937-024-00914-8.

[25] Jensen NS, Wehland M, Wise PM, *et al*. Latest knowledge on the role of vitamin D in hypertension[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(5): 4679. DOI: 10.3390/ijms24054679.

[26] Valer-Martinez A, Bes-Rastrollo M, Martinez JA, *et al*. Vitamin D and the risk of developing hypertension in the SUN project: a prospective cohort study[J]. Nutrients, 2024, 16(14): 2351. DOI: 10.3390/nu16142351.

[27] Iadecola C, Gottesman RF. Neurovascular and cognitive dysfunction in hypertension[J]. Circ Res, 2019, 124(7): 1025-1044. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.118.313260.

[28] Zhang Z, Qiu S, Wang Z, *et al*. Vitamin D levels and five cardiovascular diseases: a Mendelian randomization study[J]. Heliyon, 2023, 10(1): e23674. DOI: 10.1016/j.heliyon.2023.e23674.

[29] 中华医学会内分泌学分会. 糖尿病患者认知功能障碍专家共识[J]. 中华糖尿病杂志, 2021, 13(7): 678-694. DOI: 10.3760/cma.j.cn115791-20210527-00291.

[30] McCarthy K, Laird E, O'Halloran AM, *et al*. Association between vitamin D deficiency and the risk of prevalent type 2 diabetes and incident prediabetes: a prospective cohort study using data from The Irish Longitudinal Study on Ageing (TILDA)[J]. EClinicalMedicine, 2022, 53: 101654. DOI: 10.1016/j.eclinm.2022.101654.

[31] Pittas AG, Kawahara T, Jorde R, *et al*. Vitamin D and risk for type 2 diabetes in people with prediabetes : a systematic review and meta-analysis of individual participant data from 3 randomized clinical trials[J]. Ann Intern Med, 2023, 176(3): 355-363. DOI: 10.7326/M22-3018.

[32] Taderegew MM, Woldeamanuel GG, Wondie A, *et al*. Vitamin D deficiency and its associated factors among patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis[J]. BMJ Open, 2023, 13(10): e075607. DOI: 10.1136/bmjopen-2023-075607.

[33] Szymczak-Pajor I, Drzewoski J, śliwińska A. The molecular mechanisms by which vitamin D prevents insulin resistance and associated disorders[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(18): 6644. DOI: 10.3390/ijms21186644.

[34] 中华医学会内分泌学分会, 中国成人 2 型糖尿病降压治疗目标研究工作组. 2 型糖尿病患者认知功能障碍防治的中国专家共识[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2022, 38(6): 453-464. D01: 10.3760/cma.i.cn311282-20220518-00320

[35] Chen LJ, Sha S, Stocker H, *et al*. The associations of serum vitamin D status and vitamin D supplements use with all-cause dementia, Alzheimer's disease, and vascular dementia: a UK Biobank based prospective cohort study[J]. Am J Clin Nutr, 2024, 119(4): 1052-1064. DOI: 10.1016/j.ajcnut.2024.01.020.

[36] Jiang X, Guo Y, Cui L, *et al*. Study of diet habits and cognitive function in the Chinese middle-aged and elderly population: the association between folic acid, B vitamins, vitamin D, coenzyme Q10 supplementation and cognitive ability[J]. Nutrients, 2023, 15(5): 1243. DOI: 10.3390/nu15051243.

[37] Ghahremani M, Smith EE, Chen HY, *et al*. Vitamin D supplementation and incident dementia: effects of sex, APOE, and baseline cognitive status[J]. Alzheimers Dement (Amst), 2023, 15(1): e12404. DOI: 10.1002/dad2.12404.

[38] Zhao C, Tsapanou A, Manly J, *et al*. Vitamin D intake is associated with dementia risk in the Washington Heights-Inwood Columbia Aging Project (WHICAP)[J]. Alzheimers Demen, 2020, 16(10): 1393-1401. DOI: 10.1002/alz.12096.

[39] 张晓莉, 张译尹, 叶建莹, 等. 口服维生素 D 对认知障碍老年人干预效果的系统评价[J]. 中国疗养医学, 2023, 32(2): 123-127. DOI: 10.13517/j.cnki.ccm.2023.02.003.

[40] Jia J, Hu J, Huo X, *et al*. Effects of vitamin D supplementation on cognitive function and blood Aβ-related biomarkers in older adults with Alzheimer's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2019, 90(12): 1347-1352. DOI: 10.1136/jnnp-2018-320199.

[41] Barmaki O, Mansour A, Moodi M, *et al*. Serum vitamin D status and cognitive function in Iranian older adults: evidence from the Birjand longitudinal aging study[J]. J Nutr, 2023, 153(8): 2312-2319. DOI: 10.1016/j.tjnut.2023.06.033.

[42] Beauchet O, Cooper-Brown LA, Allali G. Vitamin D supplementation and cognition in adults: a systematic review of randomized controlled trials[J]. CNS Drugs, 2021, 35(12): 1249-1264. DOI: 10.1007/s40263-021-00876-z.

[43] Lai RH, Hsu CC, Yu BH, *et al*. Vitamin D supplementation worsens Alzheimer's progression: animal model and human cohort studies[J]. Aging Cell, 2022, 21(8): e13670. DOI: 10.1111/acel.13670.

(编辑: 和雨璇)