

综述

血清维生素 D 水平与认知障碍*

王萧涵¹ 吴波² **

¹首都医科大学, 北京 100069; ²首都医科大学基础医学院人体解剖与组织胚胎学系, 北京 100069

[摘要] 认知障碍的发生率随全球老龄化进程的加快而不断上升, 不仅影响了患者的生活质量, 也给家庭和社会带来了沉重的负担。脂溶性维生素 D 具有潜在神经保护作用, 其缺乏可能引起认知功能, 如记忆、学习能力的下降。本文综述维生素 D 的作用及其缺乏对认知功能障碍的影响, 旨在为该类疾病的预防和治疗提供参考。

[关键词] 维生素 D; 老年人; 认知障碍; 神经保护

doi: 10.3969/j.issn.1674-7593.2025.05.015

Associations between serum vitamin D levels and cognitive impairment: insights from recent studies

Wang Xiaohan¹, Wu Bo² **

¹ Capital Medical University, Beijing 100069; ² Department of Anatomy and Histology & Embryology, School of Basic Medical Sciences, Capital Medical University, Beijing 100069

** Corresponding author: Wu Bo, email: wubo2007@ccmu.edu.cn

[Abstract] The acceleration of global aging is leading to constant increase in the frequency of cognitive impairment, adversely affecting patients' quality of life and imposing a significant burden on families and society. The possible neuroprotective effects of vitamin D, an essential fat-soluble vitamin, have attracted significant interest. Current research indicates that a shortage in vitamin D may correlate with deficiencies in cognitive functions, particularly evident as deficiencies in memory, learning, and other cognitive capacities. This review intends to evaluate the present condition of vitamin D insufficiency and its effects on cognitive impairment, with the objective of offering references for the prevention and treatment of these disorders.

[Key words] Vitamin D; Elderly; Cognitive impairment; Neuroprotection

认知障碍是影响老年群体的常见疾病, 通常表现为记忆力减退、注意力缺陷以及理解能力下降。研究显示, 维生素 D 缺乏与老年人认知功能下降之间存在显著关联^[1]。维生素 D 水平与认知能力评分之间也呈现明显的正相关, 尤其是在阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 患者中, 维生素 D 水平普遍较低^[2]。维生素 D 可能通过多种机制影响认知功能, 如减轻氧化应激、促进神经发生与突触可塑性、调节神经炎症与免疫稳态、保护端粒稳定性与延缓细胞衰老等^[3]。本文将对维生素 D 的生物学作用、其缺乏的相关认知障碍类型、对认知功能的影响及未来研究方向作一综述, 以为老年群体认知能力的下降提供更有效的干预措施。

1 维生素 D 缺乏的流行病学

1.1 维生素 D 缺乏现状

维生素 D 缺乏已成为全球范围内的公共卫生问题, 尤其在老年群体中更为突出。全球超过 10 亿人受到维生素 D 缺乏的影响, 尤其是在北纬 40 度以北的地区, 缺乏现象更为严重^[4]。维生素 D 的缺乏与多种健康问题密切相关, 包括认知障碍、骨质疏松及心血管疾病等^[5]。维生素 D 缺乏的主要原因包括日照不足、饮食摄入不足以及肠道吸收障碍等。不同地区的维生素 D 缺乏情况存在显著差异。中国的一项研究表明, 老年群体中维生素 D 缺乏的比例高达 39.9%^[6]; 在巴西, 该比例为 21.7%^[7]。此外, 女性、老年人及生活在城市中的群体更容易出现维生素 D 缺乏^[8]。这些数据

收稿日期: 2025-03-28 修回日期: 2025-04-18 录用日期: 2025-04-22

* 北京市自然科学基金项目 (52222004)

** 通信作者: 吴波, 电子邮箱 wubo2007@ccmu.edu.cn

表明, 维生素 D 缺乏在全球范围内普遍存在, 且不同人群的缺乏程度存在差异。

1.2 认知障碍与维生素 D 水平的相关性分析

维生素 D 在神经保护、神经发育及神经炎症等方面发挥着重要作用。老年群体中维生素 D 缺乏与认知障碍的发生风险呈正相关, 特别是与 AD 等特定类型的认知障碍密切相关^[9]。针对中国老年人的一项前瞻性队列研究显示, 维生素 D 水平与认知功能呈负相关, 维生素 D 缺乏的患者在随访期间的全因死亡率显著增加^[10]。然而, 尽管观察性研究提供了丰富的证据, 随机对照试验的结果却并不一致。一些研究未能证明维生素 D 补充对认知功能有显著改善作用, 这可能与样本量小、干预时间短以及缺乏统一的补充剂量等因素有关^[6]。因此, 尽管维生素 D 缺乏与认知障碍之间的联系已获得广泛认可, 但其因果关系仍需通过更大规模的随机对照试验进行深入验证。

2 维生素 D 的生物学作用

2.1 维生素 D 的抗炎作用

研究表明, 维生素 D 抑制了 Toll 样受体 4/核因子- κ B (Toll like receptor 4/nuclear factor kappa B, TLR4/NF- κ B) 通路的激活, 从而减少炎症因子肿瘤坏死因子- α (Tumor necrosis factor alpha, TNF- α) 和白细胞介素-1 β (Interleukin 1 beta, IL-1 β) 的释放^[11]。IL-1 β 的释放主要与维生素 D 抑制含核苷酸结合结构域和富亮氨酸重复序列的热蛋白结构域的相关蛋白 1/3 (Nucleotide-binding domain leucine-rich repeat pyrin domain-containing 1/3, NLRP1/3) 炎症小体的活化有关^[12]。此外, 维生素 D 还能增加抗炎因子 IL-10 的合成, 从而平衡促炎与抗炎反应^[13]。神经炎症是认知障碍进展的重要促进因素。血管性认知损害患者存在慢性脑的低灌注, 这直接激活了炎症小体 NLRP3 以及黑色素瘤缺乏因子 2 (Absent in melanoma 2, AIM2), 并进一步导致全身 IL-1 β 水平显著升高^[14]。用牛磺酸对遗忘型轻度认知障碍患者进行神经保护干预后, 患者体内的促炎介质 IL-18 下降, 而抗炎介质 IL-10 及 IL-33 明显升高, 同时患者的记忆力出现不同程度的改善^[15]。所以, 维生素 D 的抗炎活性可能在一定程度上能够延缓认知障碍的进展速度, 对神经系统产生一定的保护作用。

2.2 维生素 D 对神经细胞生存及修复的影响

维生素 D 受体在大脑的多个区域均有表达, 这些区域包括与认知功能密切相关的海马体和皮层等。维生素 D 通过调节神经生长因子和神经递质的合成, 促进神经元的存活与发育, 从而对神经系统健康产生积极影响^[16]。而且, 维生素 D 通过激活其受体促进神经生长因子的合成, 从而增强神经元的生长与再生^[17]。在小鼠动物模型中, 补充维生素 D 后, 神经元的存活率提高, 神经功能得到改善^[18]。此外, 维生素 D 还可能通过调节

氧化应激反应来保护神经细胞, 降低氧化损伤的风险, 从而进一步促进神经细胞的存活, 保障其功能。在原代皮质神经元培养实验中, 维生素 D 的预处理显著提高了还原型谷胱甘肽含量, 并提升了谷胱甘肽-S-转移酶活性, 有效中和了 H₂O₂ 诱导的过氧化物累积。该研究还发现, 在氧化应激条件下, 脂质过氧化产物丙二醛的水平升高至对照组的 3.2 倍, 经过维生素 D 预处理后可完全恢复至正常水平^[19]。

3 维生素 D 缺乏相关的认知障碍类型

3.1 维生素 D 缺乏可导致 AD

AD 是最普遍的认知障碍类疾病, 主要特征为逐渐恶化的记忆减退、思维能力下降及日常生活能力的减弱。其发病机制复杂, 涉及多种因素, 如 β -淀粉样蛋白沉积、tau 蛋白异常磷酸化、神经炎症以及神经退行性变化。维生素 D 缺乏与 AD 的发病风险呈显著正相关, 与对照组相比, 维生素 D 缺乏者发展为 AD 的风险增加了 34%^[20]。尽管大部分横断面研究普遍支持低维生素 D 水平与 AD 风险及认知衰退之间的关联, 但干预性临床试验的结果却并不一致。这可能与给药时机 (需在早期病理阶段进行干预)、剂量差异以及个体维生素 D 受体的基因多态性等因素有关。目前建议结合血清维生素 D 水平监测进行个体化评估, 但尚不推荐将补充维生素 D 作为单独治疗手段^[3]。

3.2 维生素 D 缺乏可导致血管性痴呆

血管性痴呆是一种由脑血管疾病引起的认知障碍, 主要包括多发性梗死性痴呆和由小血管病引发的痴呆。其主要病理机制是脑血流不足, 导致脑组织缺氧和神经元损伤, 从而对认知功能产生负面影响。维生素 D 在维持血管内皮正常功能中发挥着重要作用, 维生素 D 通过激活内皮型一氧化氮合酶促进一氧化氮 (Nitric oxide, NO) 的生成, NO 可舒张血管。在氧化应激条件下, 维生素 D 可抑制还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸 (Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate hydrogen, NADPH) 氧化酶的活性, 减少反应活性氧 (Reactive oxygen species, ROS) 的生成, 使其对 NO 的降解减少, 从而维持血管舒张功能^[21]。缺乏维生素 D 可能加重血管损伤和神经炎症, 从而进一步影响认知能力^[22]。

3.3 维生素 D 缺乏可导致神经精神类疾病相关的认知障碍

维生素 D 缺乏与多种神经精神疾病的发生密切相关, 其作用机制可能涉及神经内分泌的调节和脑功能网络的连接。女性重度抑郁患者的血清维生素 D 水平显著低于健康对照组, 且低维生素 D 水平与认知功能 (如执行功能和记忆力) 的下降存在特异性关联。这种关联可能与维生素 D 缺乏导致的脑功能网络连接异常有关, 尤其是前额叶与边缘系统之间的连接变化, 这可能同时影响抑

郁症状和认知功能障碍^[23]。在对中国西部健康与老龄化趋势的研究中, 针对 6 838 例大型多民族样本进行分析显示, 焦虑与抑郁共病患者的血清维生素 D 水平显著低于无症状人群, 且维生素 D 水平与认知功能下降及代谢异常(如尿酸和甲状腺激素水平异常)相关^[24]。另外, 在精神分裂症患者中, 维生素 D 缺乏与广场恐惧症、自杀风险增加以及抗抑郁药物使用率升高相关, 提示维生素 D 可能通过调节情绪相关的神经通路影响焦虑症状^[25]。维生素 D 缺乏相关的抑郁和焦虑等疾病有可能进一步影响认知功能。维生素 D 通过调节色氨酸羟化酶和酪氨酸羟化酶的活性, 影响 5-羟色胺和多巴胺的合成。维生素 D 水平不足, 再加上遗传等因素, 将导致神经中枢中 5-羟色胺生成降低和功能失调, 这可能是导致神经精神疾病和抑郁症的一个潜在机制^[26]。另外, 维生素 D 对神经精神症状的影响可能存在阈值效应或人群特异性^[27]。一项关于维生素 D 对抑郁症影响的随机对照试验显示, 只有当维生素 D 水平达到一定阈值时, 患者的抑郁症状才会显著改善^[28]。另有研究表明, 维生素 D 水平低于一定水平时, 患者焦虑症状的严重程度显著高于维生素 D 水平正常的患者, 进一步支持了阈值效应的存在^[29]。人群特异性则提示维生素 D 的作用可能因种族、年龄、性别而有所不同。某些人群可能对维生素 D 补充的反应更为敏感, 而另一些人群则可能需要更高的水平才能观察到相应的益处。

4 维生素 D 改善认知功能的机制

4.1 减轻氧化应激

维生素 D 具有一定的抗氧化活性, 其机制可能是通过激活核因子 E2 相关因子 2 (Nuclear factor erythroid 2 related factor 2, Nrf2) 途径, 上调超氧化物歧化酶、谷胱甘肽过氧化物酶等抗氧化酶的表达, 减少 ROS 积累^[30]。Nrf2 的激活主要依赖于细胞内氧化还原状态的变化。在氧化应激条件下, Nrf2 从 Kelch 样棘皮动物微管相关蛋白同源结构关联蛋白 1 (Kelch-like echinoderm homology-associated protein 1, Keap1) 的抑制中释放出来, 进入细胞核并结合抗氧化应答元件 (Antioxidant response element, ARE), 启动抗氧化基因的表达, 如超氧化物歧化酶、谷胱甘肽过氧化物酶等, 从而减少 ROS。此外, Nrf2 的激活还受到多种信号通路的调节, 包括磷脂酰肌醇 3-激酶-蛋白激酶 B (Phosphatidylinositol 3 kinase-Protein kinase B, PI3K-AKT) 通路和腺苷酸活化蛋白激酶 (AMP-activated protein kinase, AMPK) 通路等, 这些通路通过 Nrf2 的磷酸化和增加其稳定性来促进活性^[31]。维生素 D 缺乏不仅会导致 Nrf2 的表达下降, 还会抑制下游抗氧化酶的合成, 进而增加氧化应激的风险。神经系统过氧化损伤是认知障碍发生发展的重要病理生理过程之一。在血管性

痴呆的小鼠模型中, 脑组织的慢性低灌注会抑制海马区过氧化物酶体增殖激活受体 γ 辅激活因子-1 α (Peroxisome proliferator-activated receptor- γ co-activator-1 α , PGC-1 α) 的表达。相反, 该基因过表达后能够有效改善小鼠的水迷宫和气味辨别反转学习等认知测试结果, 降低认知障碍的严重程度, 其机制可能是 PGC-1 α 改善了低氧状态下的神经元代谢状态, 促进了线粒体相关的抗氧化物以及解偶联基因的表达, 在一定程度上遏制了 ROS 的产生^[32]。一项临床研究则表明, 地中海饮食(富含抗氧化成分) 不仅对心血管系统具有保护作用, 还能够显著改善认知功能(包括听觉言语测试及色彩连线测试等)^[33]。

此外更有动物实验研究表明, 维生素 D 通过 Nrf2 途径抗氧化以对抗神经元损伤。外源性补充维生素 D 以及 Nrf2 激动剂能够明显降低高糖环境下斑马鱼脑组织中的过氧化物含量, 增加抗氧化物质(如谷胱甘肽)的水平, 从而改善认知相关测试(如 T 型迷宫)的表现。机制研究表明高血糖通过诱导神经元氧化应激破坏 PI3K-AKT 信号转导通路, 而维生素 D 通过结合 Keap1 蛋白以干扰其与 Nrf2 的相互作用, 激活抗氧化防御系统, 减轻了高血糖诱导的神经元氧化损伤^[34]。

4.2 促进神经发生与突触可塑性

维生素 D 在 Wnt 和 β -连环蛋白 (Beta catenin, β -catenin) 信号通路方面发挥着至关重要的作用, 它不仅能够增强海马区神经干细胞的活性, 还在维持成年神经发生的过程中扮演着不可或缺的角色。在衰老小鼠模型中, 维生素 D 的缺乏通过干扰 Wnt/ β -catenin 信号通路, 显著加速了衰老的进程, 损害了海马区域的神经发生, 最终导致认知功能的明显下降^[35]。在胰岛素抵抗神经元模型中证实, 维生素 D 和维生素 E 通过激活 PI3K-AKT 通路, 促进脂肪和肌肉组织细胞膜葡萄糖转运蛋白 4 (Glucose transporter 4, GLUT4) 的表达, 促进其摄取葡萄糖。参与抗氧化作用, 改善细胞代谢功能, 促进脑源性神经营养因子的表达, 并减少 AD 相关蛋白异常沉积, 支持神经系统的健康与功能^[36]。

4.3 抑制神经炎症与调节免疫稳态

一项针对 60 岁以上脑血管病患者的研究发现, 维生素 D 在调节免疫系统方面发挥重要作用, 它通过抑制 NF- κ B 信号通路, 有效减少促炎因子如 TNF- α 和 IL-6 的释放, 同时显著提高抗炎细胞因子如 IL-10 的水平^[37]。维生素 D 的缺乏与大脑多个区域的功能活动异常密切相关。而通过补充维生素 D, 能够有效减少抑郁患者的神经炎症, 从而改善患者的前瞻性记忆和持续注意力, 带来积极效果^[38]。维生素 D 的抗炎作用还可能通过间接减少 β -淀粉样蛋白沉积, 进而延缓 AD 进展^[39]。

4.4 保持端粒稳定性与延缓细胞衰老

端粒的缩短是细胞衰老的一个重要标志, 它

与认知能力的下降之间存在着密切的关联。维生素 D 能够通过有效降低体内的氧化应激和炎症水平, 从而减缓端粒的磨损速度, 延缓细胞衰老的进程。一项临床随机对照试验结果显示, 补充维生素 D 的轻度认知障碍患者, 其端粒的长度显著长于未补充的对照组, 这一变化与患者的认知评分改善之间呈现正相关, 进一步强调了维生素 D 在维护认知功能和延缓衰老过程中的潜在重要性^[3]。

5 维生素 D 与认知障碍研究的不足与展望

5.1 随机对照试验的必要性

尽管已有大量观察性研究表明维生素 D 缺乏与认知障碍存在关联, 但这些结果往往受到混杂因素的影响, 难以确立因果关系。一些学者发现, 低维生素 D 水平与 AD 及其他类型的认知障碍相关, 但未能排除其他潜在因素, 如年龄、性别、生活方式和共病情况的影响^[9]。因此, 开展大规模的随机对照试验是必要的, 以控制这些混杂因素, 并明确维生素 D 补充对认知功能的直接影响。随机对照试验可以通过随机分配参与者接受维生素 D 补充或安慰剂, 从而观察两组之间在认知功能上的差异, 提供更为可靠的证据。此外, 随机对照试验还可探索不同剂量和给药时间对认知功能的影响, 为临床实践提供有价值的指导。

5.2 潜在的干预策略

针对维生素 D 缺乏可能导致的认知障碍, 未来的研究可探索多种干预策略。自然提升维生素 D 水平的方法包括增加体育活动和阳光暴露, 特别是在阳光充足的地区^[16]。此外, 饮食干预也是一个重要策略, 例如增加富含维生素 D 食物的摄入, 如鱼类、蛋黄和强化食品等。同时, 维生素 D 补充剂的使用也应纳入干预策略中。维生素 D 补充对认知功能的影响可能因个体差异而异, 这些差异可能与遗传背景、生活方式和基础健康状况等因素有关, 因此, 个性化的补充方案可能更为有效^[7]。最后, 结合其他健康干预措施, 如增加身体活动和改善饮食结构, 可能会增强维生素 D 对认知功能的保护作用。

5.3 遗传与环境因素的综合影响

维生素 D 水平与认知障碍之间的关系不仅受到维生素 D 本身的影响, 还受到基因和环境因素的共同作用。某些基因变异可能影响个体对维生素 D 的代谢和利用效率, 从而影响其认知功能^[3]。环境因素如饮食习惯、生活方式、阳光暴露和社会经济地位等也可能在维生素 D 与认知障碍之间的关系中发挥重要作用。因此, 未来的研究应采用多学科相结合, 整合遗传学、营养学和流行病学等领域的知识, 进行系统分析, 以揭示基因与环境因素在维生素 D 与认知障碍之间的交互作用。这种综合分析不仅有助于理解维生素 D 在认知功能中的作用机制, 也可能为个性化预防和干预策

略的制定提供科学依据。

参考文献

- [1] Rihal V, Khan H, Kaur A, et al. Therapeutic and mechanistic intervention of vitamin D in neuropsychiatric disorders[J]. *Psychiatry Res*, 2022,317:114782.
- [2] Arosio B, Rossi P D, Ferri E, et al. Characterization of vitamin D status in older persons with cognitive impairment[J]. *Nutrients*, 2022,14(6):1142.
- [3] Yang T, Wang H, Xiong Y, et al. Vitamin D supplementation improves cognitive function through reducing oxidative stress regulated by telomere length in older adults with mild cognitive impairment: a 12-month randomized controlled trial[J]. *J Alzheimers Dis*, 2020,78(4):1509-1518.
- [4] Guo J, Mo H, Zuo L, et al. Association of physical activity and vitamin D deficiency with cognitive impairment in older adults: a population based cross-sectional analysis[J]. *Front Nutr*, 2024,11:1390903.
- [5] 桑丹卓嘎, 郑松柏. 维生素 D 与老年疾病[J]. *国际老年医学杂志*, 2023,44(1):82-86.
- [6] Sangdan Z G, Zheng S B. Vitamin D and age-related diseases[J]. *Int J Geriatr*, 2023,44(1):82-86.
- [7] Yao Y, Fu S, Li N, et al. Sex, residence and fish intake predict vitamin D status in Chinese centenarians[J]. *J Nutr Health Aging*, 2019,23(2):165-171.
- [8] Matsuo L H, Confortin S C, Ceolin G, et al. Association between lower serum vitamin D (25-hydroxy-cholecalciferol) concentrations and cognitive impairment in older adults: data from a populational-based cohort study in a middle-income country[J]. *Public Health Nutr*, 2022,25(9):2507-2516.
- [9] Hoseinzadeh-Chahkandak F, Zeinali T, Salmani F, et al. Prevalence of vitamin D deficiency and its association with metabolic syndrome among the elderly population of Birjand, Iran[J]. *J Diabetes Metab Disord*, 2022,21(1):475-481.
- [10] Jones A, Ali M U, Kenny M, et al. Potentially modifiable risk factors for dementia and mild cognitive impairment: an umbrella review and meta-analysis[J]. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2024,53(2):91-106.
- [11] Dai M, Song Q, Wang X, et al. Combined associations of vitamin D and cognitive function with all-cause mortality among older adults in Chinese longevity areas: a prospective cohort study[J]. *Front Public Health*, 2023,11:1024341.
- [12] Khairy E Y, Saad A. Relationship between the thombospondin-1/Toll-like receptor 4 (TSP1/TLR4) pathway and vitamin D levels in obese and normal weight subjects with different metabolic phenotypes[J]. *J Physiol Sci*, 2023,73(1):29.
- [13] Matias M L, Romao-Veiga M, Ribeiro V R, et al. Progesterone and vitamin D downregulate the activation of the NLRP1/NLRP3 inflammasomes and TLR4-MyD88-NF- κ B pathway in monocytes from pregnant women with pre-

- eclampsia[J]. *J Reprod Immunol*, 2021,144:103286.
- [13] Custódio G, Schwarz P, Crispim D, et al. Association between vitamin D levels and inflammatory activity in brain death: a prospective study[J]. *Transpl Immunol*, 2018,48:65–69.
- [14] Poh L, Sim W L, Jo D G, et al. The role of inflammasomes in vascular cognitive impairment[J]. *Mol Neurodegener*, 2022,17(1):4.
- [15] Toppi E, Sireno L, Lembo M, et al. IL-33 and IL-10 serum levels increase in MCI patients following homotaurine treatment[J]. *Front Immunol*, 2022,13:813951.
- [16] Ciobanu A M, Petrescu C, Anghel C, et al. Severe vitamin D deficiency—a possible cause of resistance to treatment in psychiatric pathology[J]. *Medicina (Kaunas)*, 2023,59(12):2056.
- [17] Shirazi H A, Rasouli J, Ciric B, et al. 1,25-dihydroxyvitamin D3 enhances neural stem cell proliferation and oligodendrocyte differentiation[J]. *Exp Mol Pathol*, 2015,98(2):240–245.
- [18] Sun Y, Pu Z, Zhao H, et al. Vitamin D can mitigate sepsis-associated neurodegeneration by inhibiting exogenous histone-induced pyroptosis and ferroptosis: implications for brain protection and cognitive preservation[J]. *Brain Behav Immun*, 2025,124:40–54.
- [19] AlJohri R, AlOkail M, Haq S H. Neuroprotective role of vitamin D in primary neuronal cortical culture[J]. *eNeurologicalSci*, 2019,14:43–48.
- [20] Zhang X X, Wang H R, Meng W, et al. Association of vitamin D levels with risk of cognitive impairment and dementia: a systematic review and meta-analysis of prospective studies [J]. *J Alzheimers Dis*, 2024, 98 (2): 373–385.
- [21] Kim D H, Meza C A, Clarke H, et al. Vitamin D and endothelial function[J]. *Nutrients*, 2020,12(2):575.
- [22] Vahidinia Z, Karimian M, Joghataei M T. Neurosteroids and their receptors in ischemic stroke: from molecular mechanisms to therapeutic opportunities [J]. *Pharmacol Res*, 2020,160:105163.
- [23] Zhu D M, Zhao W, Cui S, et al. The relationship between vitamin D, clinical manifestations, and functional network connectivity in female patients with major depressive disorder[J]. *Front Aging Neurosci*, 2022,14:817607.
- [24] Liu X, Zhao W, Hu F, et al. Comorbid anxiety and depression, depression, and anxiety in comparison in multi-ethnic community of west China: prevalence, metabolic profile, and related factors [J]. *J Affect Disord*, 2022, 298(Pt A):381–387.
- [25] Fond G, Faugere M, Faget-Agius C, et al. Hypovitaminosis D is associated with negative symptoms, suicide risk, agoraphobia, impaired functional remission, and antidepressant consumption in schizophrenia [J]. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 2019,269(8):879–886.
- [26] Patrick R P, Ames B N. Vitamin D and the omega-3 fatty acids control serotonin synthesis and action, part 2: relevance for ADHD, bipolar disorder, schizophrenia, and impulsive behavior [J]. *FASEB J*, 2015,29(6):2207–2222.
- [27] Sangha A, Quon M, Pfeffer G, et al. The role of vitamin D in neuroprotection in multiple sclerosis: an update[J]. *Nutrients*, 2023,15(13):2978.
- [28] Charoenporn V, Tungsukruthai P, Teacharushatakit P, et al. Effects of an 8-week high-dose vitamin D supplementation on fatigue and neuropsychiatric manifestations in post-COVID syndrome: a randomized controlled trial[J]. *Psychiatry Clin Neurosci*, 2024,78(10):595–604.
- [29] Soyak H M, Karakükücü Ç. Investigation of vitamin D levels in obsessive-compulsive disorder [J]. *Indian J Psychiatry*, 2022,64(4):349–353.
- [30] Anilkumar S A, Dutta S, Aboo S, et al. Vitamin D as a modulator of molecular pathways involved in CVDs: evidence from preclinical studies [J]. *Life Sci*, 2024, 357:123062.
- [31] Li B, Wang Y, Jiang X, et al. Natural products targeting Nrf2/ARE signaling pathway in the treatment of inflammatory bowel disease [J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 164:114950.
- [32] Han B, Jiang W, Liu H, et al. Upregulation of neuronal PGC-1 α ameliorates cognitive impairment induced by chronic cerebral hypoperfusion [J]. *Theranostics*, 2020, 10(6):2832–2848.
- [33] Valls-Pedret C, Sala-Vila A, Serra-Mir M, et al. Mediterranean diet and age-related cognitive decline: a randomized clinical trial [J]. *JAMA Intern Med*, 2015,175(7):1094–1103.
- [34] Uthaiha C A, Devaru N C, Shivakumar N H, et al. Vitamin D mitigates hyperglycemia-induced cognition decline in Danio rerio (Zebrafish) through the activation of antioxidant mechanisms [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2022, 11(11):2114.
- [35] Gómez-Oliva R, Geribaldi-Doldón N, Domínguez-García S, et al. Vitamin D deficiency as a potential risk factor for accelerated aging, impaired hippocampal neurogenesis and cognitive decline: a role for Wnt/ β -catenin signaling [J]. *Aging (Albany NY)*, 2020,12(13):13824–13844.
- [36] Zaulkffali A S, Md Razip N N, Syed Alwi S S, et al. Vitamins D and E stimulate the PI3K-AKT signalling pathway in insulin-resistant SK-N-SH neuronal cells [J]. *Nutrients*, 2019,11(10):2525.
- [37] Supriya M, Christopher R, Prabhakar P, et al. Low vitamin D status is associated with inflammatory response in older patients with cerebral small vessel disease [J]. *J Neuroimmunol*, 2023,377:578057.
- [38] Zhao W, Zhu D M, Li Q, et al. Brain function mediates the association between low vitamin D and neurocognitive status in female patients with major depressive disorder [J]. *Psychol Med*, 2023,53(9):4032–4045.
- [39] Kang J, Park M, Lee E, et al. The role of vitamin D in Alzheimer's disease: a transcriptional regulator of amyloidopathy and gliopathy [J]. *Biomedicines*, 2022,10(8):1824.