

许欣宜, 缪长宏, 吴芳颖, 等. 表观遗传学在谵妄疾病中的作用和机制研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2025, 35(2): 116-123.

Xu XY, Miao CH, Wu FY, et al. Research progress on the role and mechanisms of epigenetics in delirium diseases [J]. Chin J Comp Med, 2025, 35(2): 116-123.

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2025.02.012

# 表观遗传学在谵妄疾病中的作用和机制研究进展

许欣宜<sup>1</sup>, 缪长宏<sup>1</sup>, 吴芳颖<sup>2</sup>, 肖璐<sup>1\*</sup>

(1. 天津中医药大学第一附属医院急诊部, 国家中医针灸临床医学研究中心, 天津 300381;

2. 浙江中医药大学第二临床医学院, 杭州 310000)

**【摘要】** 谵妄发病率高, 易导致患者不良预后, 目前发病机制尚不完全明确, 临床上主要采取抗精神病药物进行干预, 尚无药物能够明确改善谵妄患者远期健康相关生活质量。对非编码核糖核酸、DNA 甲基化、组蛋白乙酰化等表观遗传修饰与谵妄发生发展相关研究进行综述, 以期对谵妄的早期识别与诊断、治疗及预后提供临床决策, 为相关靶向药物的研发提供借鉴。

**【关键词】** 谵妄; 表观遗传学; 非编码核糖核酸; DNA 甲基化; 组蛋白乙酰化

**【中图分类号】** R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2025) 02-0116-08

## Research progress on the role and mechanisms of epigenetics in delirium diseases

XU Xinyi<sup>1</sup>, MIAO Changhong<sup>1</sup>, WU Fangying<sup>2</sup>, XIAO Lu<sup>1\*</sup>

(1. Emergency Department, National Clinical Research Center for Chinese Medicine Acupuncture and Moxibustion, First Teaching Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300381, China. 2. the Second School of Clinical Medicine, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310000)

**【Abstract】** Delirium has a high incidence and is associated with a poor patient prognosis. The pathogenesis of delirium is still unclear. Although antipsychotic drugs are the main intervention in clinical practice, there are currently no drugs that can definitively improve the long-term health-related quality of life in patients with delirium. In this study, we review research on the associations between epigenetic modifications such as non-coding RNAs, DNA methylation, and histone acetylation and the development of delirium, with the aim of providing information to support clinical decisions on the early identification and diagnosis of delirium, as well as its treatment and prognosis and the development of relevant targeted drugs.

**【Keywords】** delirium; epigenetics; non-coding RNA; DNA methylation; histone acetylation

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

**【基金项目】** 国家自然科学基金 (82405123); 天津市教委科研项目 (2022ZD046); 天津中医药大学研究生科研创新项目 (YJSKC-20232007)。

**【作者简介】** 许欣宜 (1999—), 女, 在读博士研究生, 研究方向: 中西医结合治疗急危重症。E-mail: 842919926@qq.com

**【通信作者】** 肖璐 (1987—), 女, 博士, 副主任医师, 研究方向: 中西医结合治疗急危重症、中西医结合治疗心脑血管病。

E-mail: xljhy1987@126.com

谵妄是一组以急性意识障碍为主要特征的综合征,伴有注意力障碍、意识水平改变或思维紊乱,具有起病急、病情进展迅速、波动明显、病变可逆等特点,是危重患者脑功能障碍最常见的表现<sup>[1-2]</sup>。国内外流行病学数据表明,重症监护病房(intensive care unit, ICU)谵妄的发生率约为 30%~50%<sup>[3-4]</sup>,在机械通气患者中的发生率可达 50%~80%<sup>[5]</sup>,术后谵妄(postoperative delirium, POD)发生率从选择性手术(如人工关节置换术)后的 15%~25%,到高风险手术(如髌部骨折修复和心脏手术)后的 50%以上不等<sup>[6]</sup>。同时,多项研究证实谵妄持续时间预示着更高的病死率、再入院率及后期认知功能障碍发生率,延长患者住院天数,增加医疗费用<sup>[7-8]</sup>。目前临床上多采用抗精神病药物改善谵妄状态,然而并无研究证实此类药物能够改善患者远期健康相关生活质量。

表观遗传学是指在基因表达和功能中不涉及 DNA 核苷酸原始序列改变的潜在遗传学改变,能够决定基因表达或沉默<sup>[9]</sup>。谵妄病理生理机制尚不清晰,目前研究表明神经炎症、神经递质失衡、线粒体功能障碍、神经病理条件下的脑功能异常、神经内分泌破坏、氧化应激级联反应和肠道微生物组失调、神经元凋亡和默认模式网络破坏是导致谵妄发生的主要机制<sup>[10-11]</sup>。近年来越来越多的证据表明,表观遗传失调在谵妄的发生发展中起重要作用。大脑中的表观遗传修饰已被证实在人类的整个生命周期中会动态变化,其中衰老相关修饰过程已被广泛研究<sup>[12]</sup>;此外,侵入型手术所引起的急性炎症、免疫反应以及术中麻醉暴露所最终导致的大脑长期形态和功能改变,其机制也与表观遗传失调密切相关<sup>[13-14]</sup>。本文将对非编码核糖核酸(non-coding RNA, ncRNA)、DNA 甲基化(DNA methylation, DNAm)、组蛋白乙酰化等表观遗传修饰与谵妄发生发展相关研究进行综述,有助于更好地理解表观遗传学在谵妄中的作用,为研究谵妄的早期识别、诊断、治疗与预后提供理论依据。

## 1 ncRNA 与谵妄

ncRNA 是一类蛋白质编码潜能有限的功能性转录本,从 DNA 转录但不翻译成蛋白质,通过不同的机制在细胞内发挥着重要的生物学功能,

包括基因表达调控、转录水平调控、转录后调控等。ncRNA 也与谵妄的发生密切相关,如微小核糖核酸(micro RNA, miRNA)、长链非编码核糖核酸(long non-coding RNA, lncRNA)和环状核糖核酸(circular RNA, circRNA)等被证实是参与谵妄的重要机制之一。

### 1.1 miRNA 在谵妄中的作用和机制

在各种原因导致谵妄的人群中,多种 miRNA 如 miR-320、miR-145、miR-155、miR-210、miR-548ar-5p、miR-627-5p、miR-146a、miR-181c、miR-146a、miR-375、miR-17-5、miR-17-5p、miR-106a-5p、miR-125b-5p、miR-125a-5p、miR-34b-5p、miR-328-5p、miR-3505 和 miR-6960-5p 存在表达差异。首先,miRNA 可以协助进一步明确谵妄的发生机制。异氟醚胫骨固定手术诱导的大鼠 POD 模型 miR-34b-5p、miR-328-5p 和 miR-3505 表达显著增加,与默认模式网络破坏导致谵妄相关<sup>[15]</sup>。七氟烷麻醉下胫骨骨折手术诱导的老年小鼠 POD 模型 miR-6960-5p 表达增加,降低了 SIRT3 蛋白水平,增加了抗氧化酶 SOD2 的乙酰化,最终导致线粒体功能障碍和术后谵妄<sup>[16]</sup>。WANG 等<sup>[17]</sup>研究表明,胫骨骨折内固定术 POD 患者较非谵妄患者相比,术后血浆 miR-320 升高,并通过上调血浆胰岛素样生长因子-1(insulin-like growth factor 1, IGF-1) mRNA 和淀粉样蛋白前体蛋白(amyloid precursor protein, APP)诱导神经元凋亡促进 POD 的发生;REGUEIRA 等<sup>[18]</sup>研究表明,急性细菌感染的老年患者中认知功能障碍(谵妄和/或痴呆)的发生与 miR-145 的低表达以及 miR-155 的高表达呈正相关,miR-145 及 miR-155 的表达差异导致神经炎症失调从而促进认知功能障碍(谵妄和/或痴呆)的发生。其次,由于 miRNA 在体液中的稳定性以及反映潜在病理过程的能力,促使其能够作为谵妄的生物标记物,预测谵妄的发生及预后。如术后血清 miR-210 可作为老年胃癌患者根治性切除术 POD 的潜在预测因子<sup>[19]</sup>,术后 miR-548ar-5p、miR-627-5p 等血浆细胞外囊泡(extracellular vesicle, EV) miRNA 可作为脊柱手术 POD 预测因子<sup>[20]</sup>。研究发现术前脑脊液(cerebrospinal fluid, CSF) miR-146 和 miR-181c 水平及血清 miR-146a 水平,可以预测 POD 的发生及预后,且 CSF miR-146a 水平和 CSF/血清 miR-

146a 比值与谵妄评估量表 (memory delirium assessment scale, MDAS) 评分 (用于评估谵妄严重程度) 呈显著正相关<sup>[21]</sup>。最后, miRNA 可以是谵妄治疗的潜在靶点。最新研究采用基于多组学网络的综合生物信息学方法发现 6 种 miRNA (miR-375、miR-17-5、miR-17-5p、miR-106a-5p、miR-125b-5p 和 miR-125a-5p) 与谵妄的药物靶点枢纽蛋白如 MAPK1、MAPK3、TP53 等密切相关<sup>[22]</sup>。

### 1.2 lncRNA 在谵妄中的作用和机制

临床研究越来越多地强调了谵妄患者与普通人群之间 lncRNA 的表达差异, 这些研究重点关注围手术期神经退行性过程和神经炎症等病理环节中的关键 lncRNA。一项研究基于老年患者骨科手术外周血的表达谱和进一步 RT-qPCR 验证发现 POD 患者与非 POD 相比, 有 7 种 lncRNA (ENST00000426575、ENST00000452840、ENST00000513626、ENST00000562284、NR\_110435、T206892 和 T270594) 表达上调, 有 7 种 lncRNA (ENST00000421254、ENST00000458477、ENST00000530057、ENST00000609649、ENST00000637377、T278393 和 CONS\_00014317) 表达减少, 进一步生物信息学分析发现, 这 14 个 lncRNA 在谷氨酸代谢、神经递质释放、神经炎症反应等环节中起着重要的调节作用<sup>[23]</sup>; 另一项研究发现行关节置换术患者术后出现认知障碍者有 115 个 lncRNA 存在差异表达, 微阵列分析显示, 共有 29 个上调的 lncRNA, 39 个下调的 lncRNA 与术后认知障碍相关, 其中 lnc-FAM53B-2\_1 和 NR024187 分别是上调和下调比表达最明显的 lncRNA, 研究结果揭示了组蛋白脱乙酰酶在术后认知障碍发病机制中的关键作用, 而这些 lncRNA 可调节组蛋白脱乙酰酶过程, 从而参与谵妄的发生<sup>[24]</sup>。更多关键 lncRNA 的差异表达也在动物实验中被持续观察到, 例如, 一项研究发现小鼠骨科手术后海马 lncRNA 谱出现显著变化, 进一步研究发现 ncRNAs NONMMUT043249、NONMMUT028705、XR\_886465.1、PX00200H22、XR\_377638.2 作为配体与 CREB 和 STAT3 等转录因子存在潜在相互作用, 可能参与神经保护和突触可塑性的调控, 从而减轻术后认知障碍<sup>[25]</sup>; 另一项研究发现老年小鼠肾切除术后海马 lncRNA 差异表达, 进一步生物信

息学分析显示, lncRNA ENSMUST0000017433、uc009qbj.1、NONM MUT00000123687 可能调节了基因 Smad7、VRK2 和 Meis2, 影响了神经炎症从而在术后认知障碍的形成和发展中发挥至关重要的作用<sup>[26]</sup>。越来越多的研究表明, 麻醉剂诱导的神经毒性是导致术后谵妄的重要机制, 麻醉剂可以对蛋白质转录产生长期影响。例如, FAN 等<sup>[27]</sup>研究发现异丙酚镇静后, 成年小鼠海马可观察到 146 个 lncRNA 的差异表达, 其中 lncRNA E230001N04 Rik、RP23-430H21.1 和 B230206L02Rik 可能参与 FoxO 信号通路, 以调节异丙酚诱导的神经毒性, 从而影响谵妄的发生; LOGAN 等<sup>[28]</sup>研究同样选择异丙酚来诱导神经毒性产生, 研究发现异丙酚暴露 3 h 后, 新生小鼠海马体中共出现 35 923 个差异表达的 lncRNA, 其中 AK156531、uc.98-、uc007niz.1 与自噬引起的神经毒性相关; ZHOU 等<sup>[29]</sup>研究采用七氟烷麻醉和剖腹手术共同诱导老年小鼠认知障碍, 其海马中观察到 312 个差异表达的 lncRNA, 其中, RP23-65G6.4 和 XLOC\_113622 与 mRNA 的共表达对数最多, 且均与行为改变和神经元发育密切相关。上述研究在证明麻醉剂可诱导神经毒性的同时, 也表明 lncRNA 的表达模式不仅对年龄敏感, 对麻醉剂种类以及暴露持续时间也具有敏感性, 这可能是麻醉剂诱导谵妄发生的重要调节机制。

### 1.3 circRNA 在谵妄中的作用和机制

与上述 lncRNA 相似, circRNA 参与神经炎症、神经退行性改变等病理过程, 在临床研究和动物实验中被证实可能是手术和麻醉诱导谵妄发生的重要环节。一项临床研究着眼于全麻和体外循环下老年心脏瓣膜置换术后患者, 其中发生认知功能障碍者血清中有 210 个 circRNA 存在差异表达, 功能富集分析发现这些特定 circRNA 与轴突取向、泛素介导的蛋白水解、谷氨酸突触、雌激素信号通路等系统变化密切相关<sup>[30]</sup>; 相似的结论也在动物实验中被证实, RAN 等<sup>[31]</sup>研究采用异氟醚和胫骨骨折手术诱导老年小鼠 POD 模型发现, 与对照组相比, POD 组有 500 个 circRNA 表达增加, 187 个 circRNA 表达降低, 进一步功能富集分析发现, 这些差异表达 circRNA 同样富集至轴突取向、泛素介导的蛋白水解、谷氨酸突触、雌激素信号通路等系统变化, 这表明 circRNA 可

能通过上述通路影响谵妄的发生和进展;另一项七氟烷与剖腹术共同诱导的老年术后认知障碍模型研究同样发现了一些差异 circRNA, novel\_circ\_0015901 通过抑制 Kmt5c 表达参与细胞能量消耗、神经发生和 DNA 修复的调节,这可能与更持久的术后认知空间记忆障碍有关;Mmu\_circ\_0000688 通过促进 Ryr3 的表达参与细胞内  $Ca^{2+}$  稳态失调,这可能导致神经炎症,影响认知;Novel\_circ\_0018415 通过调节 Hdac7 的表达参与术后神经细胞凋亡;Novel\_circ\_0006219 通过与 mmu-miR-370-3p 的相互作用和抑制 Ano1 参与术后谵妄<sup>[32]</sup>。

## 2 DNAm 与谵妄

DNAm 发生在胞嘧啶(C)和鸟嘌呤(G)相邻的位点,通常表示为 CpG,它主要通过 DNA 甲基转移酶(DNA methyltransferase, DNMT)的介导,将 S-腺苷甲硫氨酸(S-adenosyl-methionine, SAM)的一个甲基基团连接到胞嘧啶上,从而形成了 5-甲基胞嘧啶(5-methylcytosine, 5mC)。DNAm 可以通过改变 DNA 的结构和稳定性来调节基因表达,研究表明 DNAm 在谵妄发生发展中发挥重要作用。

### 2.1 DNAm 参与谵妄发病的机制

DNAm 通过调控线粒体功能、神经和外周免疫炎症、神经营养因子等多种机制参与谵妄的发生发展,且与年龄密切相关。LIU 等<sup>[33]</sup>体内研究发现 1.4%异氟烷下腹部手术后,海马区的分别位于 ND2 区(4136)、COX1 区(6640)和 ND5 区(13119,13242)4 个位点显示较低的 DNAm 水平,而位于置换环(D-loop)区域(15856)内的一个位点显示较高的 DNAm 水平,最终导致术后海马和前额叶皮层线粒体结构异常以及谵妄样行为。前面提到,神经炎症如小胶质细胞活化及相关炎症标志物如 IL-6 等水平与谵妄的发生密切相关,然而具体如何相关仍在探索中。SHINOZAKI 等<sup>[12]</sup>选择了 3 个促炎细胞因子 IL-1 $\beta$ 、IL-6 和 TNF- $\alpha$  基因进行测试,其中包括总共 52 个 CpG,结果发现促炎细胞因子 IL-6 基因启动子区的一个 CpG (cg23731304) 和 TNF- $\alpha$  基因的一个 CpG (cg23731304) 的 DNAm 水平与谵妄的发生呈负相关。YAMANASHI 等<sup>[34]</sup>采用甲基化芯片工具

和焦磷酸序列分析两种技术,均证实 IL-1 $\beta$  基因上 14 个 CpG 位点中的 8 个位点,以及 IL-6 基因上 14 个 CpG 位点中的 4 个的 DNAm 在神经外科术后显著降低,但谵妄组与非谵妄组之间的 DNAm 变化程度无显著差异;TNF 基因上的 24 个 CpG 位点中,8 个 CpG 位点显示 DNAm 水平显著增加,1 个 CpG 位点显示 DNA 甲基化显著减少,但谵妄组与非谵妄组之间的 DNAm 变化程度无显著差异;这项研究提出了炎症甲基化指数(inflammatory methylation index, IMI)可以用来预测谵妄的发生,IMI 包括 5 个 CpG 位点的术后 DNAm 水平:一个来自 TNF 基因的 CpG 位点 (cg08639424),两个来自 IL-1 $\beta$  基因的 CpG 位点 (cg15836722 和 cg23149881),以及来自 IL-6 基因的两个 CpG 位点 (cg15703690 和 cg17067544)。基于 IMI 的 AUC 为 0.84 (95% CI: 0.70 ~ 0.98)<sup>[35]</sup>。由于不同手术、麻醉、感染均会增加谵妄的发生,为了进一步明确表观遗传的变化是谵妄本身的影响还是谵妄发生前的基线表观遗传标记,YAMANASHI 等<sup>[34]</sup>首先选择难治性癫痫需要手术的患者以统一术式,并通过比较 POD 与非 POD 组术前和术后的样本以排除手术、麻醉及感染等的影响,最后通过分析 POD 发病前血液数据中即存在的 POD 相关 DNAm 的前 1500 个差异 CpG 位点发现 HIF-1 信号通路和 T 细胞受体信号通路与谵妄的发生密切相关<sup>[36]</sup>;后续研究进一步弥补了上述研究的局限性,使用胃肠外手术替代了脑部手术从而消除对神经系统的直接影响,前瞻性研究替代上述回顾性研究,黄种人替代了美国中西部的白种人增加了结果的外部真实性,通过对接受胃肠道手术的日本住院患者的术前和术后样本进行了全基因组 DNAm 分析后的结果与上述研究一致<sup>[37]</sup>。神经营养因子是有助于神经可塑性、学习和记忆的信号分子。脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)血清水平降低与谵妄的发生有关<sup>[38]</sup>,SAITO 等<sup>[39]</sup>研究发现谵妄患者与非谵妄患者的血液样本比较,BDNF 基因中 83 个 CpG 位点与年龄具有相关性,排名前两位的 CpG 位于 BDNF 基因 (cg06816235 和 cg05733135),均呈正相关。

### 2.2 DNAm 在谵妄中的作用

最新研究表明,谵妄患者的基因组甲基化与

健康人群存在显著差异。SAITO 等<sup>[40]</sup>采用全基因组甲基化芯片技术分析血液样本发现,与健康人群相比,谵妄患者 LDLRAD4 基因存在一个全基因组显著的 CpG 位点 (cg 21295729),据报道,LDLRAD4 存在致癌作用,也与脑出血、精神疾病有关<sup>[41-42]</sup>,另外一个显著差异的 CpG 位点 (cg 10518911) 位于 DAPK1 基因附近, DAPK1 具有调节细胞凋亡,自噬和炎症的功能,在神经胶质瘤等多种癌症中被发现甲基化高表达<sup>[43]</sup>,这些基因在谵妄病理生理学中的作用需要进一步研究。WAHBA 等<sup>[44]</sup>采用全基因组甲基化芯片工具分析了 11 例 POD 病例和 29 例健康人脑、血液、唾液和口腔 4 种组织的 DNA 样本,结果显示,虽然单个 CpG 位点并未在所有组织类型中达到全基因组表达差异,但是 POD 患者脑组织 ADAMTS-9 基因 CpG 位点甲基化水平 (cg16526133) 显著低于健康组 ( $P < 0.05$ ); 先前结果亦表明, ADAMTS-9 基因多态性与心脑血管缺血性疾病密切相关,脑卒中时其基因表达水平显著上调<sup>[45]</sup>。

### 3 组蛋白修饰 (histone modification, HM) 与谵妄

HM 是重要的表观遗传分子机制之一,指在组蛋白上发生的一系列化学修饰,包括乙酰化、甲基化和磷酸化等,也涉及多种关键酶的表达。这些修饰可以改变染色质的结构和动态状态,进而调控基因的表达,是疾病发生发展的一个潜在驱动因素<sup>[46]</sup>。

#### 3.1 HM 与术后谵妄

术后谵妄是围术期神经认知障碍的类型之一,麻醉药物是术后谵妄的主要诱发因素。组蛋白乙酰化是组蛋白修饰的一种常见形式,其由组蛋白乙酰转移酶 (histone acetyltransferase, HAT) 和组蛋白去乙酰酶 (histone deacetylase, HDAC) 之间的平衡控制<sup>[47]</sup>。具体而言, HDAC2 已显示负调节记忆形成,可能是负责 HDAC 介导的记忆增强的最相关的同种型<sup>[48]</sup>。DALLA 等<sup>[49]</sup>研究发现全麻术后大鼠海马组织 HAT 活性降低 25%,组蛋白低乙酰化表达,进而导致认知障碍。JI 等<sup>[50]</sup>研究表明异氟烷能够上调 HDAC 水平,减少海马组织组蛋白乙酰化表达,并增加 IL-1 $\beta$ 、IL-6 等炎症因子,促进海马体中的凋亡,从而促进认知障

碍的发生。然而也有不一致的结果出现, HOLOWNIA 等<sup>[51]</sup>研究表明,丙泊酚可以通过增加组蛋白乙酰化水平保护大鼠星形胶质细胞免受叔丁基过氧化物毒性,在一定程度上恢复神经胶质酶活性并减少凋亡细胞数量,从而减轻认知障碍。甲基化是 HM 的另一种常见形式,研究表明术中常用的镇静剂咪达唑仑会导致组蛋白 H3 赖氨酸 K4 二甲基化的减低,引起细胞内丁酰胆碱酯酶 (butyrylcholinesterase, BCHE) 表达上调,乙酰胆碱的水解增加,从而加重 POD。

#### 3.2 HM 在 POD 中的作用

基于 HM 在 POD 及术后认知障碍中的潜在调节作用,相关表观遗传药物如组蛋白去乙酰化酶抑制剂 (HDACi) 被开发并在动物实验中验证其作用。JOKSIMOVIC 等<sup>[52]</sup>研究表明 HDACi (MS-275) 可逆转大鼠未成熟海马中全身麻醉剂 (一氧化二氮、异氟醚、咪达唑仑) 诱导的组蛋白低乙酰化表达,并恢复发育中的大鼠海马中麻醉诱导的抑制性突触传递改变。JIA 等<sup>[53]</sup>研究表明 HDACi (SAHA) 预处理能够恢复剖腹手术诱导的小鼠海马体组蛋白低乙酰化表达,并增加了 BDNF 释放,恢复突触可塑性及正常功能。WU 等<sup>[54]</sup>研究表明 HDACi (MS-275) 预处理能够降低大鼠海马体中 HDAC2 表达和活性,减少 NF- $\kappa$ B-p65 蛋白表达以及海马中促炎细胞因子 TNF- $\alpha$  和 IL-1 $\beta$  的神经炎症反应,缓解大鼠术后认知障碍。以上表明表观遗传药物可能有望成为减轻麻醉剂神经毒性、减轻神经炎症反应的潜在靶向疗法。此外,部分 HM 过程关键酶被认为是可识别神经损伤的生物标志物, Zeste 同源物增强子 2 (enhancer of zeste homolog 2, EZH2) 是多梳蛋白抑制复合体 2 (polycomb repressive complex 2, PRC2) 的酶亚基,该复合体是一种组蛋白甲基转移酶,可以将组蛋白 H3 的 27 位赖氨酸三甲甲基化 (H3K27 me3),进而促进转录沉默,抑制靶基因的表达。LINDBLOM 等<sup>[55]</sup>研究发现复杂胸部主动手术 POD 患者血清中 EZH2 较非谵妄患者升高;实际上,这些 POD 患者在术前 EZH2 水平已经升高。因此 EZH2 可能是预测 POD 风险的可能标志物。

### 4 总结与展望

本文对表观遗传学与谵妄相关研究进行综

述, 以期为谵妄的诊断、治疗及预后提供临床决策, 为相关靶向药物的研发提供借鉴。ncRNA、DNAm 和组蛋白乙酰化等表观遗传修饰过程在谵妄的诊断、治疗与预后中有着巨大应用价值, 但仍需要更深入的探索。

谵妄作为一组复杂的神经系统综合征, 根据指南在临床诊疗中可分为活动亢进型等 5 个临床亚型, 然而上述临床研究中通常只采取诊断量表评价谵妄, 动物实验中则选择行为学测试评价模型, 现有研究均未涉及谵妄亚型, 而是主要以麻醉、手术和年龄等几个高危因素对谵妄进行分类, 这可能是因为麻醉和手术应激是可量化、可重复的条件, 为谵妄的表观遗传学基础提供了更标准化的类别, 而谵妄的临床亚型病因尚不明确, 尤其是对于混合性谵妄等罕见亚型, 很难在分子水平上单独研究。随着个性化医疗和单细胞表观基因组分析的进步, 未来的研究可能最终会区分出谵妄亚型特有的表观遗传标记。

此外, ICU 谵妄发生率仍然较高, 然而现阶段相关研究鲜少涉及, 可能因为 ICU 谵妄的病因更为复杂, 多种促成因素(如严重疾病、器官功能障碍、机械通气、药物相互作用)在患者之间差异很大, 这种疾病异质性对表观遗传学的研究极具挑战, 这种 ICU 环境也很难在动物模型上进行准确而合理的复刻。未来的研究可以侧重于开发更准确地反映 ICU 环境的改进动物模型, 以及利用类器官等先进的体外模型来研究 ICU 相关压力源下的细胞和分子机制。

#### 参考文献:

- [ 1 ] DUBIEL C, HIEBERT B M, STAMMERS A N, et al. Delirium definition influences prediction of functional survival in patients one-year postcardiac surgery [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2022, 163(2): 725-734.
- [ 2 ] STOLLINGS J L, KOTFIS K, CHANQUES G, et al. Delirium in critical illness: clinical manifestations, outcomes, and management [J]. *Intensive Care Med*, 2021, 47(10): 1089-1103.
- [ 3 ] 李艳艳. ICU 患者谵妄及谵妄持续时间的危险因素分析 [D]. 太原: 山西医科大学, 2020.  
LI Y Y. Advances in the epigenetic mechanisms of post-traumatic stress disorder: focusing on histone modifications. Taiyuan: Shanxi Medical University, 2020.
- [ 4 ] MORTENSEN C B, ANDERSEN-RANBERG N C, POULSEN L M, et al. Long-term outcomes with haloperidol versus placebo in acutely admitted adult ICU patients with delirium [J]. *Intensive Care Med*, 2024, 50(1): 103-113.
- [ 5 ] KREWULAK K D, STELFOX H T, LEIGH J P, et al. Incidence and prevalence of delirium subtypes in an adult ICU: a systematic review and meta-analysis [J]. *Crit Care Med*, 2018, 46(12): 2029-2035.
- [ 6 ] MATTISON M L P. Delirium [J]. *Ann Intern Med*, 2020, 173(7): ITC49-ITC64.
- [ 7 ] THEDIM M, VACAS S. Postoperative delirium and the older adult: untangling the confusion [J]. *J Neurosurg Anesthesiol*, 2024, 36(3): 184-189.
- [ 8 ] BRUMMEL N E, HUGHES C G, BRENNAN MCNEIL J, et al. Systemic inflammation and delirium during critical illness [J]. *Intensive Care Med*, 2024, 50(5): 687-696.
- [ 9 ] 张萦倩, 赵光义, 韩雨薇, 等. 创伤后应激障碍的组蛋白修饰机制 [J]. *心理科学进展*, 2022, 30(1): 98-114.  
ZHANG Y Q, ZHAO G Y, HAN Y W, et al. The mechanisms of histone modification in post-traumatic stress disorder [J]. *Adv Psychol Sci*, 2022, 30(1): 98-114.
- [ 10 ] FAN Y Y, LUO R Y, WANG M T, et al. Mechanisms underlying delirium in patients with critical illness [J]. *Front Aging Neurosci*, 2024, 16: 1446523.
- [ 11 ] BELLELLI G, TRIOLO F, FERRARA M C, et al. Delirium and frailty in older adults: clinical overlap and biological underpinnings [J]. *J Intern Med*, 2024, 296(5): 382-398.
- [ 12 ] SHINOZAKI G, BRAUN P R, HING B W Q, et al. Epigenetics of delirium and aging: potential role of DNA methylation change on cytokine genes in *Glia* and blood along with aging [J]. *Front Aging Neurosci*, 2018, 10: 311.
- [ 13 ] SADAHIRO R, KNIGHT B, JAMES F, et al. Major surgery induces acute changes in measured DNA methylation associated with immune response pathways [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 5743.
- [ 14 ] RUMP K, ADAMZIK M. Epigenetic mechanisms of postoperative cognitive impairment induced by anesthesia and neuroinflammation [J]. *Cells*, 2022, 11(19): 2954.
- [ 15 ] LIU Y, FENG H, FU H, et al. Expression of microRNA induced by postoperative delirium-like behavior is associated with long-term default mode network disruption: Sequencing and a secondary analysis of resting-state fMRI data [J]. *CNS Neurosci Ther*, 2024, 30(9): e70038.
- [ 16 ] WANG H B, LIU Q, LIU Y P, et al. Role of the circRNA\_34414/miR-6960a-5p/SIRT3 axis in postoperative delirium via CA1 Vglut1+ neurons in older mice [J]. *CNS Neurosci Ther*, 2024, 30(8): e14902.

- [17] WANG B, YIN Z, LIN Y, et al. Correlation between microRNA-320 and postoperative delirium in patients undergoing tibial fracture internal fixation surgery [J]. *BMC Anesthesiol*, 2022, 22(1): 75.
- [18] REGUEIRA P, SILVA A R, CARDOSO A L, et al. Peripheral inflammatory markers during an acute bacterial infection in older patients with and without cognitive dysfunction: a case control study [J]. *Brain Behav Immun Health*, 2022, 25: 100503.
- [19] CHEN Y, ZHENG J, CHEN J. Preoperative circulating miR-210, a risk factor for postoperative delirium among elderly patients with gastric cancer undergoing curative resection [J]. *Curr Pharm Des*, 2020, 26(40): 5213–5219.
- [20] CHO Y E, KIM J, VORN R, et al. Extracellular vesicle microRNAs as predictive biomarkers in postoperative delirium after spine surgery: preliminary study [J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2024, 79(11): glae162.
- [21] DONG R, SUN L, LU Y, et al. NeurimmiRs and postoperative delirium in elderly patients undergoing total hip/knee replacement: a pilot study [J]. *Front Aging Neurosci*, 2017, 9: 200.
- [22] MOSHARAF M P, ALAM K, GOW J, et al. Exploration of key drug target proteins highlighting their related regulatory molecules, functional pathways and drug candidates associated with delirium: evidence from meta-data analyses [J]. *BMC Geriatr*, 2023, 23(1): 767.
- [23] SONG Y, WANG X, HOU A, et al. Integrative analysis of lncRNA and mRNA and profiles in postoperative delirium patients [J]. *Front Aging Neurosci*, 2021, 13: 665935.
- [24] ZHANG Y, LIU Y X, XIAO Q X, et al. Microarray expression profiles of lncRNAs and mRNAs in postoperative cognitive dysfunction [J]. *Front Neurosci*, 2018, 12: 694.
- [25] WEI C, LUO T, ZOU S, et al. Differentially expressed lncRNAs and miRNAs with associated *CeRNA* networks in aged mice with postoperative cognitive dysfunction [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(34): 55901–55914.
- [26] LI M, CHEN C, ZHANG W, et al. Identification of the potential key long non-coding RNAs in aged mice with postoperative cognitive dysfunction [J]. *Front Aging Neurosci*, 2019, 11: 181.
- [27] FAN J, ZHOU Q, LI Y, et al. Profiling of long non-coding RNAs and mRNAs by RNA-sequencing in the hippocampi of adult mice following propofol sedation [J]. *Front Mol Neurosci*, 2018, 11: 91.
- [28] LOGAN S, JIANG C, YAN Y, et al. Propofol alters long non-coding RNA profiles in the neonatal mouse hippocampus: implication of novel mechanisms in anesthetic-induced developmental neurotoxicity [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 49(6): 2496–2510.
- [29] ZHOU B, ZHENG Y, SUO Z, et al. The role of lncRNAs related *CeRNA* regulatory network in multiple hippocampal pathological processes during the development of perioperative neurocognitive disorders [J]. *PeerJ*, 2024, 12: e17775.
- [30] GAO R, CHEN C, ZHAO Q, et al. Identification of the potential key circular RNAs in elderly patients with postoperative cognitive dysfunction [J]. *Front Aging Neurosci*, 2020, 12: 165.
- [31] RAN W, LIANG N, YUAN R, et al. Identification of potential key circRNAs in aged mice with postoperative delirium [J]. *Front Mol Neurosci*, 2022, 15: 836534.
- [32] ZHANG M, SUO Z, QU Y, et al. Construction and analysis of circular RNA-associated competing endogenous RNA network in the hippocampus of aged mice for the occurrence of postoperative cognitive dysfunction [J]. *Front Aging Neurosci*, 2023, 15: 1098510.
- [33] LIU Y, SONG F, YANG Y, et al. Mitochondrial DNA methylation drift and postoperative delirium in mice [J]. *Eur J Anaesthesiol*, 2022, 39(2): 133–144.
- [34] YAMANASHI T, SAITO T, YU T, et al. DNA methylation in the *TNF-alpha* gene decreases along with aging among delirium inpatients [J]. *Neurobiol Aging*, 2021, 105: 310–317.
- [35] YAMANASHI T, NAGAO T, WAHBA N E, et al. DNA methylation in the inflammatory genes after neurosurgery and diagnostic ability of post-operative delirium [J]. *Transl Psychiatry*, 2021, 11(1): 627.
- [36] YAMANASHI T, CRUTCHLEY K J, WAHBA N E, et al. The genome-wide DNA methylation profiles among neurosurgery patients with and without post-operative delirium [J]. *Psychiatry Clin Neurosci*, 2023, 77(1): 48–55.
- [37] NISHIZAWA Y, YAMANASHI T, NISHIGUCHI T, et al. The Genome-wide DNA methylation changes in gastrointestinal surgery patients with and without postoperative delirium: Evidence of immune process in its pathophysiology [J]. *J Psychiatr Res*, 2024, 177: 249–255.
- [38] WYROBEK J, LAFLAM A, MAX L, et al. Association of intraoperative changes in brain-derived neurotrophic factor and postoperative delirium in older adults [J]. *Br J Anaesth*, 2017, 119(2): 324–332.
- [39] SAITO T, BRAUN P R, DANIEL S, et al. The relationship between DNA methylation in neurotrophic genes and age as evidenced from three independent cohorts: differences by delirium status [J]. *Neurobiol Aging*, 2020, 94: 227–235.
- [40] SAITO T, TODA H, DUNCAN G N, et al. Epigenetics of

- neuroinflammation; Immune response, inflammatory response and cholinergic synaptic involvement evidenced by genome-wide DNA methylation analysis of delirious inpatients [J]. *J Psychiatr Res*, 2020, 129: 61–65.
- [41] LIU Z, HUO X, ZHAO S, et al. Low density lipoprotein receptor class A domain containing 4 (LDLRAD4) promotes tumorigenesis of hepatic cancer cells [J]. *Exp Cell Res*, 2017, 360(2): 189–198.
- [42] JIN F, LI L, HAO Y, et al. Identification of candidate blood mRNA biomarkers in intracerebral hemorrhage using integrated microarray and weighted gene co-expression network analysis [J]. *Front Genet*, 2021, 12: 707713.
- [43] LI X, PU J, LIU J, et al. The prognostic value of DAPK1 hypermethylation in gliomas: a site-specific analysis [J]. *Pathol Res Pract*, 2018, 214(7): 940–948.
- [44] WAHBA N E, NISHIZAWA Y, MARRA P S, et al. Genome-wide DNA methylation analysis of post-operative delirium with brain, blood, saliva, and buccal samples from neurosurgery patients [J]. *J Psychiatr Res*, 2022, 156: 245–251.
- [45] REID M J, CROSS A K, HADDOCK G, et al. ADAMTS-9 expression is up-regulated following transient middle cerebral artery occlusion (tMCAo) in the rat [J]. *Neurosci Lett*, 2009, 452(3): 252–257.
- [46] 林思含, 贾国华. 表观遗传学在慢性阻塞性肺疾病中的作用和机制研究进展 [J/OL]. *中国医学前沿杂志(电子版)*, 2024, 16(6): 18–23.  
LIN S H, JIA G H. Research progress on the role and mechanism of epigenetics in chronic obstructive pulmonary disease [J/OL]. *Chin J Front Med Sci Electron Version*, 2024, 16(6): 18–23.
- [47] PELEG S, SANANBENESI F, ZOVOILIS A, et al. Altered histone acetylation is associated with age-dependent memory impairment in mice [J]. *Science*, 2010, 328(5979): 753–756.
- [48] GRÄFF J, REI D, GUAN J S, et al. An epigenetic blockade of cognitive functions in the neurodegenerating brain [J]. *Nature*, 2012, 483(7388): 222–226.
- [49] DALLA MASSARA L, OSURU H P, OKLOPCIC A, et al. General anesthesia causes epigenetic histone modulation of *c-fos* and brain-derived neurotrophic factor, target genes important for neuronal development in the immature rat hippocampus [J]. *Anesthesiology*, 2016, 124(6): 1311–1327.
- [50] JI M, DONG L, JIA M, et al. Epigenetic enhancement of brain-derived neurotrophic factor signaling pathway improves cognitive impairments induced by isoflurane exposure in aged rats [J]. *Mol Neurobiol*, 2014, 50(3): 937–944.
- [51] HOLOWNIA A, MROZ R M, WIELGAT P, et al. Propofol protects rat astroglial cells against tert-butyl hydroperoxide-induced cytotoxicity; the effect on histone and cAMP-response-element-binding protein (CREB) signalling [J]. *J Physiol Pharmacol*, 2009, 60(4): 63–69.
- [52] JOKSIMOVIC S M, OSURU H P, OKLOPCIC A, et al. Histone deacetylase inhibitor entinostat (MS-275) restores anesthesia-induced alteration of inhibitory synaptic transmission in the developing rat hippocampus [J]. *Mol Neurobiol*, 2018, 55(1): 222–228.
- [53] JIA M, LIU W X, SUN H L, et al. Suberoylanilide hydroxamic acid, a histone deacetylase inhibitor, attenuates postoperative cognitive dysfunction in aging mice [J]. *Front Mol Neurosci*, 2015, 8: 52.
- [54] WU Y, DOU J, WAN X, et al. Histone deacetylase inhibitor MS-275 alleviates postoperative cognitive dysfunction in rats by inhibiting hippocampal neuroinflammation [J]. *Neuroscience*, 2019, 417: 70–80.
- [55] LINDBLOM R P F, SHEN Q, AXÉN S, et al. Protein profiling in serum and cerebrospinal fluid following complex surgery on the thoracic aorta identifies biological markers of neurologic injury [J]. *J Cardiovasc Transl Res*, 2018, 11(6): 503–516.

[收稿日期]2024-11-07

邬建飞, 谭友果, 蔡端芳, 等. 常见维生素和铁、铜、锌元素治疗阿尔茨海默病的研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2025, 35(2): 124-130.

Wu JF, Tan YG, Cai DF, et al. Research progress on the role of common vitamins and iron, copper, and zinc in the treatment of Alzheimer's disease [J]. Chin J Comp Med, 2025, 35(2): 124-130.

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2025.02.013

# 常见维生素和铁、铜、锌元素治疗阿尔茨海默病的研究进展

邬建飞, 谭友果, 蔡端芳\*, 刘宇\*

(西南医科大学附属自贡医院自贡市脑科学研究院, 四川 自贡 643020)

**【摘要】** 阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是最常见的神经退行性疾病之一, 随着人口老龄化加剧, 其逐渐成为全球范围内的健康难题。目前 AD 的发病机制尚未研究清楚, AD 的治疗措施十分有限, 临床药物只能在一定程度减轻 AD 症状, 并不能延缓 AD 进展。大量研究表明, 多种微量营养素对治疗 AD 具有积极意义, 其中维生素和微量金属元素表现出抗炎、抗氧化和保护线粒体等多种功能, 能够有效降低  $A\beta$  蛋白沉积、减少 Tau 蛋白过度磷酸化和改善大脑能量代谢, 从而实现对 AD 的预防和治疗。本文回顾梳理了常见维生素和微量金属元素在预防和治疗 AD 中发挥的作用, 旨在为临床 AD 的防治提供新的思路。

**【关键词】** 阿尔茨海默病; 微量营养素; 维生素; 微量金属元素

**【中图分类号】** R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2025) 02-0124-07

## Research progress on the role of common vitamins and iron, copper, and zinc in the treatment of Alzheimer's disease

WU Jianfei, TAN Youguo, CAI Duanfang\*, LIU Yu\*

(Zigong Institute of Brain Science, Zigong Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Zigong 643020, China)

**【Abstract】** Alzheimer's disease (AD) is one of the most prevalent neurodegenerative disorders, and is increasingly becoming a global health challenge, in line with the intensification of population aging. The pathogenesis of AD is currently unclear and treatment options are limited. Currently available drugs can only alleviate the symptoms of AD to a certain extent, and cannot delay its progression. Numerous studies, however, have shown that a variety of micronutrients may play a positive role in the treatment of AD. Vitamins and trace metal elements have many functions, including anti-inflammation, anti-oxidation, and protection of mitochondria. Micronutrients can effectively

**【基金项目】** 国家重点研发计划 (2022YFC2009900); 自贡市科技计划项目 (2023YKY11); 自贡市重点科技计划项目 (2023-NKY-02-13, 2023-NKY-02-14); 四川省医学科研课题计划 (S23023); 自贡市卫生健康委员会科研课题 (22yb001); 自贡市医学大数据与智能研究院协同创新项目 (2024-YGY-02-04)。

**【作者简介】** 邬建飞 (1995—), 男, 硕士, 助理研究员, 研究方向: 神经发育生物学研究。E-mail: 179507209@qq.com

**【通信作者】** 蔡端芳 (1975—), 女, 副主任医师, 研究方向: 老年精神疾病的治疗与研究。E-mail: 807171548@qq.com

刘宇 (1995—), 男, 硕士, 助理研究员, 研究方向: 神经退行性疾病研究。E-mail: 441514738@qq.com

\* 共同通信作者

reduce  $\beta$ -amyloid protein plaque deposition and Tau protein hyperphosphorylation to improve brain energy metabolism, thereby helping to prevent and treat AD. This article reviews and summarizes the roles of common vitamins and trace metal elements in the prevention and treatment of AD, with the goal of offering new perspectives for the clinical management and prevention of this disease.

**【Keywords】** Alzheimer's disease; micronutrients; vitamin; trace metal elements

**Conflicts of Interest:** The authors declare no conflict of interest.

阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是最常见的神经退行性疾病之一,是老年痴呆的主要原因,AD 患者主要出现思维运动能力受损、记忆力下降、语言功能障碍等临床症状,研究发现,神经元胞质内出现  $\beta$ -淀粉样 (amyloid beta, A $\beta$ ) 蛋白斑块沉积和 Tau 蛋白过度磷酸化形成神经原纤维缠结 (neurofibrillary tangles, NFT) 是 AD 的标志性病变<sup>[1]</sup>。截至 2019 年,全球 AD 患者已超过 5000 万,随着人口老龄化不断加剧,专家预估 2050 年 AD 患者将突破 1.5 亿人,AD 已成为世界范围内的健康难题<sup>[2]</sup>。其中年龄增长、家族遗传史、高同型半胱氨酸血症、维生素缺乏症、金属离子稳态失衡和饮食习惯都是影响 AD 进程的风险因素,目前美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 批准的临床药物只能一定程度缓解 AD 患者症状,均不能有效治愈 AD 患者,且药物治疗效果存在异质性<sup>[2]</sup>。AD 的发生与神经细胞炎症、细胞死亡、能量代谢异常、氧化应激和线粒体功能障碍等存在密切相关,而健康饮食中丰富的营养素可通过抗氧化、抗炎和加强线粒体功能等增加神经元可塑性和促进大脑能量代谢,有效预防 AD 的发生和缓解 AD 患者的病症<sup>[3]</sup>。研究发现,以维生素和矿物质为代表的微量营养素在免疫监视、细胞发育、神经传递、抗氧化和抗炎等方面不可或缺,而这些生物学活动又与 AD 的进展息息相关<sup>[4]</sup>。因此本文综述维生素和微量金属元素缺乏或外源性添加对 AD 的治疗意义,通过分析其相关机制为利用微量营养素预防和治疗 AD 提供新的思路。

## 1 维生素治疗 AD

### 1.1 维生素 B

维生素 B 中的吡哆醇 (B<sub>6</sub>)、叶酸 (B<sub>9</sub>) 和钴胺素 (B<sub>12</sub>) 对神经系统的发育及其功能的维持至关重要,缺乏 B 族维生素可能导致 AD、精神分裂症

和抑郁症等精神疾病<sup>[5]</sup>。这与维生素 B 参与同型半胱氨酸代谢有关,叶酸和维生素 B<sub>12</sub> 是蛋氨酸合成酶辅酶,可以促进血浆中同型半胱氨酸降解为蛋氨酸,缺乏 B 族维生素将导致蛋氨酸代谢过程受阻,而血浆中累积高浓度的同型半胱氨酸是 AD 发生的重要诱因<sup>[6]</sup>。临床研究发现,维生素 B<sub>12</sub> 和叶酸治疗可以显著降低 AD 患者血液同型半胱氨酸含量,并提高患者简易精神状态检查表 (mini-mental state examination) 的评分<sup>[7]</sup>。另一项研究发现,每天补充 >400  $\mu$ g 叶酸可以改善轻度认知功能障碍 (mild cognitive impairment),每天补充  $\geq 3$  mg 叶酸可以改善 AD 患者的认知能力<sup>[8]</sup>。同时,AD 患者罹患心脏病的风险增加,利用叶酸或亚叶酸治疗可以调控 AD 小鼠心脏 IGF1R/PI3K/AKT 和 SIRT1/AMPK 信号通路,从而限制心肌细胞凋亡,保障心肌细胞的存活率<sup>[9]</sup>。综上,B 族维生素缺乏症常见于 AD 患者,补充 B 族维生素可以降低血浆中同型半胱氨酸含量,同时有效提高 AD 患者认知能力和保护 AD 患者心脏功能。

### 1.2 维生素 C

大脑是人体最活跃的器官,容易受到氧化应激的影响,AD 患者中发生的线粒体功能障碍、DNA 损伤、A $\beta$  蛋白沉积、Tau 蛋白磷酸化和神经炎症等都与氧化应激密切相关,抑制氧化应激对预防和治疗 AD 都至关重要<sup>[10]</sup>。维生素 C (抗坏血酸) 是中枢神经系统 (central nervous system, CNS) 中关键的抗氧化剂,研究发现,脑脊液中维生素 C 的浓度大约是血浆中的 3~4 倍,神经细胞中维生素 C 的浓度大约是血浆中的 200 倍,维生素 C 由神经胶质细胞释放到突触间隙,被神经元吸收后可产生神经递质,并参与神经元发育和增强脑源性神经营养因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) 代谢等<sup>[11-12]</sup>。在细胞实验中,维生素 C 可保护 SH-SY5Y 神经母细胞瘤

细胞免于 A $\beta$  蛋白介导的细胞凋亡,同时降低内源性 A $\beta$  蛋白的生成速率<sup>[13]</sup>。在动物实验中,维生素 C 治疗可显著改善 AD 大鼠的认知能力,同时减少氧化应激诱导的神经炎症和 A $\beta$  蛋白的沉积<sup>[14]</sup>。血脑屏障(blood brain barrier, BBB)损伤常伴随着 AD 发生,补充高剂量维生素 C 可减少 AD 小鼠大脑皮质和海马区的 A $\beta$  蛋白斑块的沉积,并通过调节紧密连接蛋白来改善 BBB 的完整性<sup>[15]</sup>。进一步研究发现,维生素 C 主要通过抑制 p38 丝裂原活化蛋白激酶(p38/mitogen-activated protein kinase, p38/MAPK)磷酸化、核因子红细胞 2 相关因子 2-抗氧化反应元件(nuclear factor-erythroid 2 related factor 2-antioxidant response element, Nrf2-ARE)信号通路和加速自噬等来改善大脑功能<sup>[16]</sup>。临床研究证实,维生素 C 缺乏与老年患者认知能力受损存在关联,补充维生素 C 有助于改善认知能力<sup>[17]</sup>。但人体过量摄入维生素 C 也存在安全隐患,因此在利用维生素 C 治疗 AD 前应评估患者血液中维生素 C 的含量,再制定合理的治疗方案。

### 1.3 维生素 D

维生素 D 属于脂溶性类固醇维生素,其具有调节神经元增殖分化、维持细胞骨架、调节突触可塑性、促进细胞迁移和增强多巴胺信号转导等功能,并对大脑的发育和神经元功能的维持至关重要<sup>[18]</sup>。维生素 D 的含量与 AD 之间的关系一直是研究的热点,但相关研究结果存在较大差异,有研究认为,补充维生素 D 会加快 AD 疾病的进展,服用维生素 D 的无痴呆症老年人患 AD 的概率是不服用维生素 D 的老年人的 1.8 倍<sup>[19]</sup>。另一方面,有研究显示维生素 D 缺乏症与 AD 风险呈正相关,补充维生素 D 可以抑制 AD 的发展,并认为维生素 D 可能是预防痴呆症的潜在药物<sup>[20-21]</sup>。维生素 D 在临床上的不同表现促进了动物研究的开展,基础试验证实缺乏维生素 D 会增加小鼠海马体和皮层 A $\beta$  蛋白的沉积,同时会抑制细胞增殖以及神经元的形成和分化<sup>[22]</sup>。维生素 D 类似物可以通过调控 Keap1/Nrf2 和 MAPK-p38/ERK 信号通路促进 A $\beta$  蛋白的降解,实现 AD 小鼠记忆功能的改善<sup>[23]</sup>。此外,维生素 D 具有的抗炎和抗氧化应激能力也对 AD 的治疗具有积极意义,维生素 D 可降低小胶质细胞和星

形胶质细胞中 TNF- $\alpha$  和 IL-6 等炎症因子的表达,同时提高 Nrf2、血红素氧合酶-1 和谷胱甘肽的水平,以实现抗炎和抗氧化的作用<sup>[18,23]</sup>。但也有研究认为维生素 D 治疗会增加 AD 小鼠 A $\beta$  蛋白的沉积,促进 AD 的发展<sup>[19]</sup>。维生素 D 对神经功能的维持至关重要,但维生素 D 对 AD 的治疗意义存在较大争议,其相关作用机制还需要更深入地研究阐明。

### 1.4 维生素 E

维生素 E 由  $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$  和  $\delta$ -生育酚和  $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$  和  $\delta$ -生育三烯酚共同组成,其中  $\alpha$ -生育酚抗氧化活性优于其他生育酚,对维持 CNS 的完整性必不可少,可以减轻或预防自由基对神经细胞的损害,从而预防神经疾病的发生<sup>[24]</sup>。AD 小鼠大脑缺乏维生素 E 将造成 A $\beta$  蛋白沉积增加,证实维生素 E 在 A $\beta$  蛋白的清除过程中起重要作用<sup>[25]</sup>。MEHRABADI 等<sup>[26]</sup>研究发现补充维生素 E 可以降低丙二醛浓度和提高超氧化物歧化酶活性,减少 AD 大鼠海马区氧化应激,并预防记忆学习缺陷和减少神经元丢失。最新研究也证实,长期服用维生素 E 混合物可以显著改善 AD 小鼠的运动能力和记忆能力,并显著降低 NADPH 氧化酶 2 的表达,降低大脑氧化应激和神经炎症水平,减少血管神经功能障碍和 A $\beta$  蛋白沉积<sup>[27]</sup>。临床研究证实,AD 患者血液中  $\alpha$ -生育酚的水平显著低于正常人,并且发现 INF- $\alpha$ 2、IL-3、IL-8 等炎症因子浓度与维生素 E 水平呈显著相关<sup>[28]</sup>。一项针对 90 岁以上人群的衰老纵向研究发现,长期服用维生素 E 的老年患者可使 AD 病理学改变的发生率降低一半,食物中富含维生素 E 可以降低 AD 的发病率<sup>[29-30]</sup>。上述动物实验和临床研究都证实维生素 E 对治疗 AD 的病理特征具有良好效果,能够有效预防 AD 的发生和延缓 AD 的进展。

### 1.5 维生素 K

维生素 K 是一类脂溶性维生素,存在维生素 K<sub>1</sub> 和维生素 K<sub>2</sub> 两种天然形式,其参与凝血过程和鞘脂的新陈代谢,鞘脂是一类与脑细胞增殖和神经元髓鞘形成有关的脂类,维生素 K 除了参与脑细胞发育外,其还在神经系统的抗炎和抗细胞凋亡中也发挥重要作用<sup>[31]</sup>。队列研究和基础研究都证实维生素 K 水平与认知功能存在关联,食用富含维生素 K 的食物对认知能力具有保护作