

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 β 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AD的预防和治疗。本文回顾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 β -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 β -淀粉样 (amyloid beta, A β) 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^[1]。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^[2]。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^[2]。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^[3]。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^[4]。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 (B₆)、叶酸 (B₉) 和钴胺素 (B₁₂) 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^[5]。这与维生素 B 参与同型半胱氨酸代谢有关,叶酸和维生素 B₁₂ 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^[6]。临床研究发现,维生素 B₁₂ 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^[7]。另一项研究发现,每天补充 >400 μ g 叶酸可以改善轻度认知功能障碍 (mild cognitive impairment),每天补充 ≥ 3 mg 叶酸可以改善 AD 患者的认知能力^[8]。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^[9]。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 β 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^[10]。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^[11-12]。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 β 蛋白介导的细胞凋亡,同时降低内源性 A β 蛋白的生成速率^[13]。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 β 蛋白的沉积^[14]。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 β 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^[15]。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^[16]。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^[17]。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^[18]。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^[19]。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^[20-21]。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 β 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^[22]。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 β 蛋白的降解,实现 AD 小鼠记忆功能的改善^[23]。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- α 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^[18,23]。但也有研究认为维生素 D 治疗会增加 AD 小鼠 A β 蛋白的沉积,促进 AD 的发展^[19]。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 α 、 β 、 γ 和 δ -生育酚和 α 、 β 、 γ 和 δ -生育三烯酚共同组成,其中 α -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^[24]。AD 小鼠大脑缺乏维生素 E 将造成 A β 蛋白沉积增加,证实维生素 E 在 A β 蛋白的清除过程中起重要作用^[25]。MEHRABADI 等^[26]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 β 蛋白沉积^[27]。临床研究证实,AD 患者血液中 α -生育酚的水平显著低于正常人,并且发现 INF- α 2、IL-3、IL-8 等炎症因子浓度与维生素 E 水平呈显著相关^[28]。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^[29-30]。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 K₁ 和维生素 K₂ 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^[31]。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

用^[31-32]。维生素 K 主要通过生长停滞特异基因 6 和 S 蛋白发挥作用,生长停滞特异基因 6 能够减少 A β 蛋白诱导的细胞凋亡,S 蛋白被证明在脑缺血损伤时对神经元具有保护作用^[33-34]。另有研究证实维生素 K 在治疗 AD 的神经炎症、线粒体功能障碍和维持肠道微生物菌群等方面也发挥着重要作用^[35]。

2 微量元素治疗 AD

2.1 锌

锌(Zn)大量分布于 CNS 的突触小泡中,锌的动态平衡对神经发育、学习和记忆功能等至关重要,锌稳态失衡可能会导致 AD、抑郁症、帕金森病、多发性硬化症和精神分裂症等多种 CNS 疾病^[36]。锌对 A β 蛋白的产生和清除起着重要作用,淀粉样前体蛋白(amyloid precursor protein, APP)结合锌后,锌通过构象变化提高 β 和 γ -蛋白酶的表达水平, β 和 γ -蛋白酶通过连续作用促进 APP 蛋白分解产生 A β 蛋白,因此高浓度的锌可能将增加纤维状 A β 蛋白的聚集,但锌也可以有效激活小胶质细胞,增强其对 A β 蛋白的吞噬功能,以实现 A β 蛋白的清除^[37-38]。BDNF 水平与 AD 认知功能下降的程度紧密相关,锌的基质金属蛋白酶参与前体 BDNF 向 mBDNF 的转化过程,适量补充锌可以防止 BDNF 浓度下降^[36]。此外,锌还与 Tau 蛋白的合成相关,高浓度的锌通过激活糖原合成酶 3 β (glycogen synthase kinase 3 β , GSK3 β)、细胞周期依赖性蛋白激酶 5(cyclin dependent kinase 5, CDK5)、细胞外信号调节蛋白激酶 1/2(extracellular regulated protein kinases 1/2, ERK1/2)和 c-Jun 氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)等信号通路来促进 Tau 蛋白磷酸化,增加 NFT 的形成^[36,39]。临床研究证实,补锌与血管性痴呆间无显著性关系,但补锌有助于减轻中老年人患 AD 的风险,尤其是白内障患者^[40]。上述研究说明锌参与 AD 的发展进程,也证实维持锌稳态对预防和治疗 AD 至关重要。

2.2 铁

铁(Fe)是人体必需的微量元素,也是金属蛋白的重要组成部分,在 CNS 中,铁主要参与髓鞘形成、线粒体功能、神经递质的合成和释放等生命活动^[41]。铁在生物化学中通常存在 Fe²⁺

和 Fe³⁺两种价态,二者主要通过氧化还原反应进行转化,作为氧化应激的来源,铁浓度受到大脑严格的调控,铁稳态紊乱可能导致大脑功能障碍^[42]。铁离子在大脑中的含量随年龄的增长而增加,铁离子过度积累会增加 BBB 通透性,同时增加的铁离子通过 Haber-Weiss 反应产生活性氧自由基,当活性氧水平超过细胞器的抗氧化能力时会诱发氧化应激并损伤神经元,增加罹患 AD 的风险^[42]。研究发现,铁离子具有调节 APP 基因表达的功能,高浓度的铁会诱导 APP mRNA 5'-UTR 端铁调节元件(iron regulatory elements, IRE)的构象变化,增加 APP 的表达;相反,当细胞铁浓度较低时,铁调节蛋白 1(iron regulatory protein1, IRP1)会与 IRE 结合,进而减少 APP 的表达^[43]。在神经细胞不同分泌酶的作用下,APP 可经历两种不同的裂解途径,正常生理状态时 APP 通过非淀粉样变途径裂解产生 sA β 蛋白 PP α 片段,然后这些片段经过 β 和 γ 分泌酶裂解,形成 P3、A β ₁₆ 蛋白和 A β _{17-40/42} 蛋白 3 种无毒片段;而高浓度的铁通过淀粉样变途径促进 APP 裂解形成 A β ₁₋₄₀ 蛋白和 A β ₁₋₄₂ 蛋白片段,A β ₁₋₄₂ 蛋白沉积可诱导 Tau 蛋白过度磷酸化,同时还会导致能量代谢紊乱、免疫细胞活化和神经细胞功能紊乱等,进而造成神经细胞毒性,增加 AD 发生的风险^[41-42]。KWAN 等^[44]研究发现补充铁螯合剂可以减缓 AD 小鼠病情进展,并预防过度磷酸化导致的 Tau 蛋白积累和神经退化。临床研究发现,贫血是 AD 的风险因素之一,补铁可以降低贫血患者患 AD 的风险^[45]。另一方面,高浓度铁可能通过促进 AD 患者大脑 NF- κ B、TNF- α 和 IL-6 等炎症因子的表达来激活小胶质细胞和星形胶质细胞,进而增加神经系统毒性,因此维持铁稳态对预防 AD 具有重要意义^[42]。

2.3 铜

铜(Cu)是大脑中含量第三丰富的金属元素,也是细胞色素氧化酶、超氧化物歧化酶、赖氨酰氧化酶和铜蓝蛋白(ceruloplasmin, CER)等多种酶的辅助因子,其主要参与神经递质合成、髓鞘形成、铁稳态和神经保护等多种生物学过程,对大脑功能的维持至关重要^[46]。铜主要分布于黑质、蓝斑核和海马等与记忆密切相关的区域中,这些区域功能异常将增加患 AD 的风险。临床证

据表明 AD 患者大脑中的铜浓度低于健康人, 缺少铜会促进 A β 蛋白的产生^[47]。研究还发现, 铜在大脑功能区域中的含量减少, 却富集于 A β 蛋白斑块内, 说明铜与 A β 蛋白有共聚集的可能性^[46-47]。Cu-A β 蛋白络合物嵌入脂膜, 可催化 O₂ 活化为超氧阴离子, 进而促进氧化应激并导致神经细胞毒性^[47]。WANG 等^[48] 研究发现铜螯合剂治疗可以显著改善 AD 小鼠的认知衰退, 并可通过 MT_{1/2}/CREB 依赖性信号通路促进 ADAM10 的表达和可溶性 APP α 的产生, 进一步调节 APP 非淀粉样变途径和淀粉样变途径之间的平衡, 减少 AD 小鼠 A β 蛋白的沉积。SUN 等^[49] 研究也证实铜螯合剂治疗可以改善 AD 小鼠的认知和行为缺陷, 其主要作用于胆碱能系统来介导脑中的 Cu 稳态, 从而抑制 Cu-A β 蛋白络合物诱导的氧化应激。在临床试验中, KESSLER 等^[50] 用口服铜补充治疗轻度 AD 患者, 结果发现口服铜对 AD 的发展无显著影响, 这可能是因为游离铜难以通过血液循环进入大脑, 因此将铜与喹诺酮类或双缩氨基硫脲类等化学伴侣结合可能有助于将铜运送至脑内^[47]。上述研究说明维持铜稳态是预防 AD 的重要手段, 同时有效提高大脑铜浓度是治疗 AD 的潜在方法。

3 总结与展望

AD 是渐进性的神经退行性疾病, 在 AD 发展过程中出现的维生素缺乏症和微量元素稳态失衡等都会加快 AD 的进展。如缺乏 B 族维生素将使蛋氨酸代谢过程受阻, 高浓度锌将导致 A β 蛋白沉积增加, DHA 减少将造成神经炎症, 对症补充维生素和维持微量元素稳态等可以降低血液中同型半胱氨酸浓度、增强大脑能量代谢、减少神经元的氧化应激和炎症, 以抑制 A β 蛋白的产生和 Tau 蛋白的过度磷酸化, 实现对 AD 患者症状的缓解和治疗。AD 的预防和治疗研究是世界范围内亟待解决的健康难题, 目前微量营养素的治疗效果被不断证实, 这将为 AD 的防治提供科学理论依据和新的治疗方向。

参考文献:

- [1] 郭建飞, 刘宇, 魏岱旭, 等. 单细胞转录组技术在神经退行性疾病上的应用研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2023, 33(12): 86-92.
- [2] WU J F, LIU Y, WEI D X, et al. Application research progress of single cell RNA-sequencing technology in neurodegenerative diseases [J]. Chin J Comp Med, 2023, 33(12): 86-92.
- [2] GRAFF-RADFORD J, YONG K X X, APOSTOLOVA L G, et al. New insights into atypical Alzheimer's disease in the era of biomarkers [J]. Lancet Neurol, 2021, 20(3): 222-234.
- [3] CHU C Q, YU L L, QI G Y, et al. Can dietary patterns prevent cognitive impairment and reduce Alzheimer's disease risk; exploring the underlying mechanisms of effects [J]. Neurosci Biobehav Rev, 2022, 135: 104556.
- [4] GUARNIERI L, BOSCO F, LEO A, et al. Impact of micronutrients and nutraceuticals on cognitive function and performance in Alzheimer's disease [J]. Ageing Res Rev, 2024, 95: 102210.
- [5] LEWIS J E, POLES J, SHAW D P, et al. The effects of twenty-one nutrients and phytonutrients on cognitive function: a narrative review [J]. J Clin Transl Res, 2021, 7(4): 575-620.
- [6] STEFANIAK O, DOBRZYŃSKA M, DRZYMAŁA-CZYŻ S, et al. Diet in the prevention of Alzheimer's disease: current knowledge and future research requirements [J]. Nutrients, 2022, 14(21): 4564.
- [7] LEE C Y, CHAN L, HU C J, et al. Role of vitamin B12 and folic acid in treatment of Alzheimer's disease: a meta-analysis of randomized control trials [J]. Aging (Albany NY), 2024, 16(9): 7856-7869.
- [8] XU M, ZHU Y, CHEN J, et al. Effects of folic acid supplementation on cognitive impairment: a meta-analysis of randomized controlled trials [J]. J Evid Based Med, 2024, 17(1): 134-144.
- [9] JU D T, HUANG R S, TSAI B C, et al. Folic acid and folinic acid protect hearts of aging triple-transgenic Alzheimer's disease mice via IGF1R/PI3K/AKT and SIRT1/AMPK pathways [J]. Neurotox Res, 2023, 41(6): 648-659.
- [10] ZHENG J. Hippocampal neurogenesis and pro-neurogenic therapies for Alzheimer's disease [J]. Anim Model Exp Med, 2022, 5(1): 3-14.
- [11] MONACELLI F, ACQUARONE E, GIANNOTTI C, et al. Vitamin C, aging and Alzheimer's disease [J]. Nutrients, 2017, 9(7): 670.
- [12] BOWMAN G L, DODGE H, FREI B, et al. Ascorbic acid and rates of cognitive decline in Alzheimer's disease [J]. J Alzheimers Dis, 2009, 16(1): 93-98.
- [13] HUANG J, MAY J M. Ascorbic acid protects SH-SY5Y

- neuroblastoma cells from apoptosis and death induced by beta-amyloid [J]. *Brain Res*, 2006, 1097(1): 52–58.
- [14] OLAJIDE O J, YAWSON E O, GBADAMOSI I T, et al. Ascorbic acid ameliorates behavioural deficits and neuropathological alterations in rat model of Alzheimer's disease [J]. *Environ Toxicol Pharmacol*, 2017, 50: 200–211.
- [15] KOOK S Y, LEE K M, KIM Y, et al. High-dose of Vitamin C supplementation reduces amyloid plaque burden and ameliorates pathological changes in the brain of 5XFAD mice [J]. *Cell Death Dis*, 2014, 5(2): e1083.
- [16] SEMWAL B C, SINGH B, MURTI Y, et al. Therapeutic potential of ascorbic acid in the management of Alzheimer's disease: an update [EB/OL]. (2023-08-04) [2024-06-07]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37537932/>.
- [17] SIM M, HONG S, JUNG S, et al. Vitamin C supplementation promotes mental vitality in healthy young adults: results from a cross-sectional analysis and a randomized, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Eur J Nutr*, 2022, 61(1): 447–459.
- [18] WANG W, LI Y, MENG X. Vitamin D and neurodegenerative diseases [J]. *Heliyon*, 2023, 9(1): e12877.
- [19] LAI R H, HSU C C, YU B H, et al. Vitamin D supplementation worsens Alzheimer's progression: Animal model and human cohort studies [J]. *Aging Cell*, 2022, 21(8): e13670.
- [20] GHAHREMANI M, SMITH E E, CHEN H Y, et al. Vitamin D supplementation and incident dementia: Effects of sex, *APOE*, and baseline cognitive status [J]. *Alzheimers Dement (Amst)*, 2023, 15(1): e12404.
- [21] CHEN L J, 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.
- [22] MORELLO M, LANDEL V, LACASSAGNE E, et al. Vitamin D improves neurogenesis and cognition in a mouse model of Alzheimer's disease [J]. *Mol Neurobiol*, 2018, 55(8): 6463–6479.
- [23] 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.
- [24] EKEUKU S O, MOHD MURSHID N, SHUKRI S N, et al. Effect of vitamin E on transcriptomic alterations in Alzheimer's disease [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(15): 12372.
- [25] NISHIDA Y, ITO S, OHTSUKI S, et al. Depletion of vitamin E increases amyloid beta accumulation by decreasing its clearances from brain and blood in a mouse model of Alzheimer disease [J]. *J Biol Chem*, 2009, 284(48): 33400–33408.
- [26] MEHRABADI S, SADR S S. Administration of Vitamin D₃ and E supplements reduces neuronal loss and oxidative stress in a model of rats with Alzheimer's disease [J]. *Neurol Res*, 2020, 42(10): 862–868.
- [27] BIAN Z, YU H, HU X, et al. Tocovid attenuated oxidative stress and cognitive decline by inhibiting amyloid- β -induced NOX2 activation in Alzheimer's disease mice [J]. *J Alzheimers Dis*, 2024, 99(s1): S23–S33.
- [28] BOCCARDI V, POLI G, CECCHETTI R, et al. miRNAs and Alzheimer's disease: exploring the role of inflammation and vitamin E in an old-age population [J]. *Nutrients*, 2023, 15(3): 634.
- [29] PAGANINI-HILL A, BUKHARI S, MONTINE T J, et al. Alzheimer's disease neuropathologic change and vitamin supplement use decades earlier: the 90+ study [J]. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 2023, 37(1): 1–6.
- [30] MORRIS M C, EVANS D A, BIENIAS J L, et al. Dietary intake of antioxidant nutrients and the risk of incident Alzheimer disease in a biracial community study [J]. *JAMA*, 2002, 287(24): 3230–3237.
- [31] DING H, REISS A B, PINKHASOV A, et al. Plants, plants, and more plants: plant-derived nutrients and their protective roles in cognitive function, Alzheimer's disease, and other dementias [J]. *Medicina (Kaunas)*, 2022, 58(8): 1025.
- [32] DIACHENKO A I, RODIN I A, KRASNOVA T N, et al. The role of vitamin K in the development of neurodegenerative diseases [J]. *Biochemistry (Mosc)*, 2024, 89(Suppl 1): S57–S70.
- [33] YAGAMI T, UEDA K, ASAKURA K, et al. Gas6 rescues cortical neurons from amyloid beta protein-induced apoptosis [J]. *Neuropharmacology*, 2002, 43(8): 1289–1296.
- [34] TANG J, JIN Y, JIA F, et al. Gas6 promotes microglia efferocytosis and suppresses inflammation through activating axl/Rac1 signaling in subarachnoid hemorrhage mice [J]. *Transl Stroke Res*, 2023, 14(6): 955–969.
- [35] POPESCU A, GERMAN M. Vitamin K2 holds promise for Alzheimer's prevention and treatment [J]. *Nutrients*, 2021, 13(7): 2206.
- [36] WANG B, FANG T, CHEN H. Zinc and central nervous system disorders [J]. *Nutrients*, 2023, 15(9): 2140.
- [37] TIAN Z Y, WANG C Y, WANG T, et al. Glial S100A6

- degrades β -amyloid aggregation through targeting competition with zinc ions [J]. *Aging Dis*, 2019, 10(4): 756–769.
- [38] SHIPPY D C, OLIAI S F, ULLAND T K. Zinc utilization by microglia in Alzheimer's disease [J]. *J Biol Chem*, 2024, 300(5): 107306.
- [39] KRALL R F, TZOUNOPOULOS T, AIZENMAN E. The function and regulation of Zinc in the brain [J]. *Neuroscience*, 2021, 457: 235–258.
- [40] SHANG X, LIU J, ZHANG X, et al. Association of antioxidants use with the risk of dementia among community-dwelling adults in the United Kingdom biobank [J]. *Front Nutr*, 2024, 10: 1270179.
- [41] DONG W, GONG F, ZHAO Y, et al. Ferroptosis and mitochondrial dysfunction in acute central nervous system injury [J]. *Front Cell Neurosci*, 2023, 17: 1228968.
- [42] PENG Y, CHANG X, LANG M. Iron homeostasis disorder and Alzheimer's disease [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(22): 12442.
- [43] KOZLOV S, AFONIN A, EVSYUKOV I, et al. Alzheimer's disease: as it was in the beginning [J]. *Rev Neurosci*, 2017, 28(8): 825–843.
- [44] KWAN P, HO A, BAUM L. Effects of deferasirox in Alzheimer's disease and tauopathy animal models [J]. *Biomolecules*, 2022, 12(3): 365.
- [45] GLEASON A, BUSH A I. Iron and ferroptosis as therapeutic targets in Alzheimer's disease [J]. *Neurotherapeutics*, 2021, 18(1): 252–264.
- [46] AN Y, LI S, HUANG X, et al. The role of copper homeostasis in brain disease [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(22): 13850.
- [47] LEI P, AYTUN S, BUSH A I. The essential elements of Alzheimer's disease [J]. *J Biol Chem*, 2021, 296: 100105.
- [48] WANG Z, ZHANG Y H, ZHANG W, et al. Copper chelators promote nonamyloidogenic processing of A β PP via MT_{1/2}/CREB-dependent signaling pathways in A β PP/PS1 transgenic mice [J]. *J Pineal Res*, 2018, 65(3): e12502.
- [49] SUN F, ZHAO J, ZHANG H, et al. Proteomics evidence of the role of TDMQ20 in the cholinergic system and synaptic transmission in a mouse model of Alzheimer's disease [J]. *ACS Chem Neurosci*, 2022, 13(21): 3093–3107.
- [50] KESSLER H, BAYER T A, BACH D, et al. Intake of copper has no effect on cognition in patients with mild Alzheimer's disease: a pilot phase 2 clinical trial [J]. *J Neural Transm (Vienna)*, 2008, 115(8): 1181–1187.

[收稿日期]2024-06-07