

维生素 D 减少阿尔茨海默病患者脑 β -淀粉样蛋白沉积和抑制 Tau 蛋白磷酸化作用机制研究进展

赵郑琪琦, 刘佳 (首都医科大学燕京医学院, 北京 101300)

摘要: 阿尔茨海默病 (AD) 是一种致命的神经退行性疾病, 通常伴随着进行性的记忆力减退、自理水平下降等症状。近年研究发现, 维生素 D (VD) 可有效逆转 AD 患者脑内 β -淀粉样蛋白 ($A\beta$) 沉积和 Tau 蛋白过度磷酸化现象, 并明显改善 AD 的记忆力衰退症状。该文从 $A\beta$ 沉积和 Tau 磷酸化两个层面总结 VD 治疗 AD 机制, 以期为 AD 患者提供潜在的治疗靶点。

关键词: 维生素 D; 阿尔茨海默病; β -淀粉样蛋白; 神经纤维缠结

中图分类号: R749.16; Q565 **文献标志码:** A **文章编号:** 1671-7414 (2025) 03-203-05

doi: 10.3969/j.issn.1671-7414.2025.03.038

Research Progress on the Mechanism of Vitamin D Reducing β -amyloid Deposition and Inhibiting Tau Phosphorylation in Patients with Alzheimer's Disease

ZHAO Zhengqiqi, LIU Jia (Yanjing Medical College, Capital Medical University, Beijing 101300, China)

Abstract: Alzheimer's disease (AD) is a fatal neurodegenerative disorder, typically characterized by progressive memory impairment, diminished self-care abilities, and other associated symptoms. Recent studies have demonstrated the potential of Vitamin D (VD) in effectively mitigating amyloid β -protein deposition and Tau protein hyperphosphorylation in the brains of AD patients, leading to significant improvements in memory decline. In this study, the authors elucidate the mechanisms underlying the therapeutic effects of Vitamin D in Alzheimer's disease (AD), focusing on its impact on $A\beta$ deposition and Tau phosphorylation. Additionally, potential therapeutic targets for AD patients are proposed based on these findings.

Keywords: vitamin D; Alzheimer's disease; β -amyloid protein; neurofibrillary tangles

阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是多发于中老年人群的神经退行性疾病之一, 患者通常表现出进行性记忆力和语言功能减退、社交能力丧失等症状。目前已累计有 5 500 万余病例, 在全球范围内造成了巨大的经济和医疗负担^[1-2]。病理学研究发现^[3-5], 维生素 D (Vitamin D, VD) 缺乏与 AD 患病率升高密切相关, VD 可通过多种机制减轻淀粉样蛋白沉积和 Tau 蛋白磷酸化, 并有效改善 AD 的临床表现。本文着重介绍了 VD 对减轻 AD 在临床的病理症状, 减少淀粉样蛋白沉积和降低 Tau 蛋白磷酸化的机制, 希望建立新思路给未来 AD 特效药物的开发提供参考。

1 VD 的药用价值及可能产生的副作用

VD 是一种脂溶性维生素, 其本身不具有生理活性, 必须经过一定的代谢活动后产生活性形式^[6], 并通过 VD 受体 (vitamin D receptor, VDR) 从而发挥药用价值^[7]。其临床上常见的 VD 活性形式有骨化二醇、骨化三醇、帕骨立化醇、度骨化醇等。另外还有已上市的 VD 类似物, 常见有西奥骨化醇、

来沙骨化醇 (lexacalcitol, KH-1060)、艾洛骨化醇 (elocalcitol, BXL-628)、伊奈骨化醇 (incalcitol, TX572)。VD 的相关药物在近些年来广泛用于临床治疗骨质疏松、成人软骨病、佝偻病、皮肤病和调节甲状旁腺激素等疾病, 同时在抗肿瘤治疗和调节骨代谢中也有一定的作用。

但 VD 类药物治疗疾病时, 由于各种药物都作用在 VDR 上, 作用部位和生理机制有所交叉, 或由于 VDR 在人体内分布广泛, 不同部位和组织器官的 VDR 生理活性不同, 造成人体对各种药物的适应症不同。因此在药物开发时需要密切关注药物结构和作用方式等问题。并且由于 VD 本身的生理作用, 长期大剂量使用可能引起高钙血症、脂代谢异常等, 应及时进行钙、磷水平监控, 临床开发时注意提高 VD 药物结构对生理部位的选择性^[8]。

2 $A\beta$ 沉积和 Tau 蛋白磷酸化造成的神经毒性

研究表明, 神经毒性 β -淀粉样蛋白 (amyloid β -protein, $A\beta$) 是由 β -淀粉样前体蛋白 (amyloid precursor protein, APP) 在 β -位点 APP 裂解酶 1

基金项目: 国家自然科学基金 (82304244); 首都医科大学教育教学改革研究课题 (2022JYY422)。

作者简介: 赵郑琪琦 (2003-), 女, 本科, 专业: 卫生检验与检疫, E-mail: qq18515639285@icloud.com。

通讯作者: 刘佳, 女, 讲师, E-mail: liujia@ccmu.edu.cn。

(β -site APP cleavage enzyme 1, BACE 1) 和 γ -分泌酶的连续裂解过程中产生^[1]。A β 因其疏水性而能够聚集成 β 平板片, 进而锚定在细胞质膜上并插入其中, 改变质膜结构。这种改变一方面形成质膜上的钙离子 (Ca^{2+}) 通道, 促进细胞内 Ca^{2+} 的流入; 另一方面产生过氧化氢、羟基自由基等物质, 导致脂膜变性和脂质过氧化。这一过程进一步损害了膜上的 Ca^{2+} -ATP 酶、葡萄糖-谷氨酸转运体, 导致质膜内 Ca^{2+} 和 ATP 水平升高, 诱导细胞内氧化应激和神经炎症, 最终导致脑内神经元的受损^[9]。此外, A β 的原纤维延伸和二次成核会导致 A β 形成复杂的多聚体结构, 增加其神经毒性^[10]。针对 A β 的 VD 治疗策略主要包括降低其沉积和生成, 并促进 A β 通过血脑屏障的排出。

Tau 蛋白的过度磷酸化是 AD 病变的另一病理特征, 通常会影 响突触的可塑性和轴突的运输功能, 促进神经因子的释放。当 Tau 蛋白与已形成的微管蛋白相互作用时, 会直接破坏微管组织, 并加速已形成的神经炎症进展。此外, Tau 蛋白在脑内的分布往往与痴呆的严重程度相关^[11]。不溶性神经纤维缠结 (neurofibrillary tangles, NFTs) 的形成常伴随 Tau 蛋白的磷酸化, 进而导致神经元营养不良、小胶质细胞的活化以及神经元、突触和神经胶质细胞的破坏。此外, Tau 和 A β 最终会破坏线粒体功能, 引发线粒体衰竭和氧化应激^[12]。针对 Tau 的 VD 治疗主要包括调节酶活性、降低磷酸化程度和稳定微管蛋白的性状等措施。

3 VD 与 A β

3.1 VD 调节 APP 的加工 在 AD 的病理过程中, APP 的加工及其与 BACE1 酶活性的相互作用, 可对 A β 的沉积产生显著影响。在 VD 缺乏的小鼠模型中^[13], 观察到 APP 和 BACE1 的信使 RNA (mRNA) 转录水平升高, 进而加剧了 A β 的沉积, 并促进了由 BACE1 诱导的氧化应激, 削弱了神经元的能量代谢, 诱发神经元损伤。此外, 一项为期 12 个月的临床试验显示^[14], 每日口服 800 国际单位 (IU) 的 VD 补充剂后, 能够有效抑制 APP 和 BACE1 的基因转录, 降低脑内 APP 和 BACE1 的蛋白含量, 减少 A β 的产生, 从而有效地提升 AD 患者的认知能力。因此, 对于 AD 患者, 规律补充适量的 VD 可有效抑制 BACE1 的转录和 A β 相关生物标志物的表达, 从而改善认知功能障碍的症状。

3.2 VD 调节血脑屏障中 A β 转运 AD 患者脑内 A β 沉积与血脑屏障密切相关。通过 P-糖蛋白 (P-glycoprotein, P-gp) 和低密度脂蛋白受体相关蛋白 -1 (lipoprotein receptor related protein, LRP-1) 可帮助 A β 通过肝脏清除^[15]。研究表明^[16], VD

缺乏和 AD 的高发病率有关, 增加 VDR 后, VD 通过增加 AD 患者脑内的 P-gp 表达, 促进可溶性 A β 的排出。此外, 骨化三醇处理增加 VDR 活性后, 通过促进 LRP-1 基因的转录和 Wnt/ β -连环蛋白的表达, 增加 LRP-1 转运蛋白的活性, 有助于 LRP-1 介导 A β 的介质溶解^[17]。在 LRP-1 与糖基化终产物受体 (receptor for advanced glycation end products, RAGE) 共存的模型中^[18], 骨化三醇能调节 VDR 的含量, 显著上调 LRP-1 的表达, 同时降低 RAGE 的表达, 减少 RAGE 引起的 A β 内流。因此, 调节 A β 流出受体的活性, 将成为 AD 治疗的一个重要靶点。

3.3 VD 减少钙内流导致的神经毒性 细胞内微环境的改变可能直接导致神经元的失活或死亡。研究表明^[19], VD 缺乏会导致细胞内 Ca^{2+} 内流增加, 促使病理性 A β 寡聚体的形成, 引发氧化应激和线粒体功能障碍, 从而诱发 AD。在补充 VD 后^[20], VDR 可以抑制 L 型电压敏感性钙通道 A1C (L-type voltage-sensitive calcium channels A1C, LVSCC-A1C) 的 mRNA 转录, 减少 LVSCC-A1C 通道介导的钙内流, 同时促进神经生长因子的生成, 有助于保护神经元的生存和生长。在实验小鼠模型中^[21], VDR 显著抑制 LVSCC-A1C 蛋白所介导的钙内流, 有效降低细胞内 Ca^{2+} 水平升高所触发的 LVSCC-A1C 通道蛋白表达增强, 从而干扰钙内流与离子通道表达之间的正反馈循环。总的来说, VD 的补充可以减少细胞内钙离子稳态失衡引发的神经元细胞死亡和 AD 病理症状的发生。

3.4 VD 结合蛋白抑制 A β 聚集 维生素 D 结合蛋白 (vitamin D-binding protein, DBP) 作为一种转运蛋白, 在 VD 代谢物的血液循环中发挥关键作用^[22]。研究揭示^[23], 通过延长 DBP 的半衰期, 可以增强 DBP 与 LRP-1 受体介导的 A β 结合, 形成的 DBP-A β 复合物能有效阻碍 A β 穿过血脑屏障, 进而显著减少体内外的 A β 积累, 并缓解模型小鼠的认知功能障碍。动物实验进一步表明^[24], DBP-A β 复合体抑制 A β 的寡聚化过程, 并阻断高毒性 A β 寡聚体的形成, 从而抑制 A β 诱导的小鼠海马 HT22 细胞凋亡及脑内 A β 沉积引起的神经毒性。此外, 采用治疗剂装载的聚乳酸-羟基乙酸共聚物 (poly lactic-co-glycolic acid, PLGA) 与 DBP 形成的纳米颗粒, 在体外和体内试验中均显示出显著抑制 A β 聚集的能力, 同时向 AD 小鼠注射 DBP-PLGA 纳米颗粒后, 小鼠的神经元损失和认知功能障碍得到显著改善。后续研究发现^[25], 装载叶绿醇和植物醇的 PLGA 纳米粒子与 DBP-PLGA 纳米颗粒相结合, 在治疗转基因秀丽隐杆线虫模型中, 减

少了 A β 沉积和 ROS 的产生, 并延长了模型线虫的寿命。这些数据表明, DBP 通过抑制 A β 的聚集和神经毒性, 在 AD 的治疗中具有潜在的应用价值, 而延长 DBP 半衰期可能成为延缓 AD 进程的有效策略。

4 VD 与 Tau

4.1 VD 通过减少铁沉积减轻 Tau 蛋白磷酸化 在细胞内, 铁与 Tau 蛋白的空间共定位现象已被证实可直接促进 A β 的积累及 Tau 蛋白的磷酸化过程^[26]。在一项药物研究中发现, 黄酮类化合物圣草酚 (Eriodictyol) 能够通过 VDR 途径激活 HT22 细胞内的核因子 E2 相关因子 2/ 血红素氧合酶-1 (nuclear factor erythroid-2-related actor 2/heme oxygenase 1, Nrf2/HO-1) 信号通路, 有效减少细胞内铁的积累, 从而显著改善由 A β 沉积引起的 Tau 蛋白磷酸化及神经毒性^[27]。此外, VDR 通过降低铁调节蛋白 2 的表达, 减少其与转铁蛋白受体 mRNA 的 3' 非翻译区结合, 抑制神经元内铁的摄入。这一机制在 APP/PS1 小鼠模型中成功降低了脑内铁含量, 进而减少了 Tau 蛋白的磷酸化和 A β 的堆积^[28]。因此, 利用 VD 通过调节特定蛋白参与铁代谢调控的特性进行药物研发, 抑制 Tau 蛋白的磷酸化, 也可发挥 AD 的治疗作用。

4.2 VD 调节 Tau 磷酸化酶水平 大脑内存在三种 Tau 蛋白磷酸化酶, 分别为蛋白磷酸酶 2A (protein phosphatase 2A, PP2A)、糖原合成酶激酶 3 α/β (glycogen synthase kinase 3 α/β , GSK3 α/β)、细胞周期蛋白依赖性激酶 5 (cyclin-dependent kinase 5, Cdk5)^[29-31]。在 VD 缺乏的情况下, GSK3 β 和 Cdk5 的活性增加, Tau 蛋白磷酸化增加^[13]。当 VD 正常时, 可通过上调亚甲基四氢叶酸还原酶 (MTHFR) 和 S-腺苷甲硫氨酸 (S-adenosylmethionine, SAM) 依赖性甲基转移酶活性, 促进 PP2A 酶的甲基化提高其活性, 降低 Tau 蛋白磷酸化酶水平^[29]。在胰岛素抵抗模型中^[30], VD 的应用可以抑制 GSK3 β 酶的高活性, 并抑制由 ROS 增加引起的 Tau 蛋白磷酸化。在该实验中发现, VD 上调角质细胞源性神经营养因子信号, 恢复磷脂酰肌醇 3 激酶 / 蛋白激酶 B 途径, 抑制 AD 模型中 GSK-3 β 的高活性, 有效减少 Tau 蛋白的高磷酸化, 保护神经元免受由 A β 产生的神经毒性。铁死亡实验表明^[27], 激活 VDR 后, 铁调节蛋白 2 增加的转铁蛋白受体表达被抑制, 减少铁沉积的产生, 抑制铁沉积诱导的 GSK3 β 酶活性, 减少 Tau 蛋白在 Ser 396 和 Thr 181 位点的磷酸化。因此, VDR 通过抑制 GSK3 β 酶的高活性、促进 PP2A 的甲基化来维持三种 Tau 蛋白磷酸化酶的平衡活性,

从而调节 Tau 蛋白的磷酸化过程。

4.3 VD 通过调节 Nrf2-Keap-1 途径抑制 p38 MAPK 酶活性 p38 丝裂原活化蛋白激酶 (p38 mitogen-activated protein kinase, p38 MAPK) 通过诱导谷氨酸兴奋毒性和破坏突触可塑性, 促进 A β 的产生, 导致神经毒性^[32]。当 VD 类似物马沙西醇 (Maxacalcitol) 作用于 AD 大鼠时, 马沙西醇通过调节 Nrf2-Keap-1 途径的活性, 抑制神经元内的氧化应激和脂质过氧化, 从而减轻 AD 患者中神经元损伤。Nrf2 途径的正常功能对于保护神经细胞免受 A β 积累和炎症反应的损害至关重要。当 Nrf2 被激活时, 可以减少 p38 MAPK 的过度磷酸化, 这些磷酸化通常与 Tau 蛋白的过度磷酸化和神经纤维缠结有关。同时, 马沙西醇通过减少 A β 的生成, 加速其降解, 以及抑制炎症因子如 TNF- α 的产生, 间接地降低了 Tau 的磷酸化水平, 从而对 AD 的病理过程产生积极影响^[33]。这表明 VD 及其类似物可能通过多层面的机制来改善 AD 患者的神经病理状况, 为潜在的治疗策略提供了新的视角。

4.4 VD 通过抑制 A β 的级联反应降低 Tau 磷酸化 HOU 等^[34-35] 研究人员提出, A β 作为 Tau 蛋白磷酸化的关键调节因子, 其细胞毒性在很大程度上依赖于 Tau 蛋白的病理状态。A β 沉积触发的 Tau 蛋白磷酸化级联反应在 AD 的病程发展中扮演着至关重要的角色。此外, VD 的缺乏可能导致超氧化物歧化酶、谷胱甘肽过氧化物酶以及胱氨酸 / 谷氨酸交换系统等脂质活性氧化物的生成增加, 从而加剧氧化应激反应, 并间接促进 Tau 蛋白的磷酸化。同时, VD 缺乏状态下, APP 的表达及 BACE1 酶活性均有所上升, 进而增加 A β 的生成。A β 的累积效应进一步加剧 Tau 蛋白的磷酸化, 最终诱发神经元突触的损伤^[13]。综上所述, 充分补充 VD 有助于减缓由 A β 介导的级联反应, 从而降低 Tau 蛋白的过度磷酸化现象。

4.5 ApoE 作为中间物质介导 A β 和 Tau 的清除 研究显示^[40], 载脂蛋白 E (ApoE) 在调节 A β 沉积和 Tau 蛋白磷酸化过程中发挥着重要的中介作用, 其中 ApoE4 等位基因被认为是 AD 的主要遗传易感因子, ApoE 能够直接与 A β 形成复合物, 成为 AD 重要的遗传风险因素之一。研究表明^[37], VD 有助于细胞表面受体 LRP-1 的正常表达, 一方面促进 ApoE/A β 复合物的清除, 另一方面减少 ApoE 与 A β 之间的竞争, 有利于 A β 与 LRP-1 结合, 从而促进 A β 顺利通过血脑屏障排出。此外, ApoE 也参与调节 BACE1 和 APP 的功能, 而 VD 通过抑制 ApoE 的表达, 抑制 BACE1 和 APP 的代谢, 从而有效地抑制 A β 的生成^[38]。VD 对 A β 和 Tau

的调控受 ApoE 的影响,二者之间相互制约,形成了一个复杂的调控网络。

5 总结

近年来,科学家们逐渐增加了关于 AD 动物模型药物治疗的研究,包括利用 VDR 介导的圣草酚抑制细胞内铁积累以降低 Tau 蛋白磷酸化、VD 类似物马沙西醇抑制 MAPK 酶导致的神经毒性等策略。这些方法有效改善了动物模型中神经元损伤和

认知功能衰退的情况。此外,针对 A β 沉积和 Tau 蛋白磷酸化的机制研究也取得了一定进展,例如 VD 治疗通过增加亚甲基转移酶 -1 和甲硫氧化酶的表达来减缓 Tau 蛋白磷酸化,同时补充 VD 可减少铁沉积导致的 GSK3 β 酶活性增加,见表 1。然而,尚未发现 VD 或其类似物在治疗 AD 的临床药物应用中的证据,因此需要进一步深入研究针对治疗 AD 的 VD 类药物。

表 1 可能治疗靶点与药物名称

| 作用对象 | 分类 | 可能存在的治疗靶点和药物名称 | 参考文献 |
|-----------|---------------------------|--|-------------|
| A β | 介导 APP 加工过程 | β -分泌酶和 γ -分泌酶调节剂(潜在治疗靶点) | [13-14] |
| | 阻碍血脑屏障 A β 转运 | A β 转运蛋白抑制剂(潜在治疗靶点) | [15-18] |
| | 调控细胞内 Ca ²⁺ 内流 | 钙离子通道抑制剂(潜在治疗靶点) | [19-21] |
| | 增强 DBP 稳定性 | 叶绿醇和植物醇-聚乳酸-共-聚乙二醇纳米颗粒(DBP 纳米颗粒) | [22-25] |
| Tau | 防止铁离子沉积 | 铁螯合剂(如圣草酚)通过 Nrf2/HO-1 信号通路 | [26-28] |
| | 调控 Tau 蛋白磷酸化酶活性 | Tau 激酶抑制剂(潜在治疗靶点) | [27, 29-31] |
| | 调节 Nrf2-Keap-1 途径 | Nrf2 激活剂 | [32-33] |
| | 抑制 A β 引发的级联反应 | A β -Tau 相互作用抑制剂(潜在治疗靶点) | [13, 34-35] |

6 结论与展望

随着对 AD 的病理学和临床表现缓解作用的深入研究,VD 的潜在治疗作用逐渐显现。然而,目前关于 VD 在调节 AD 关键病理标志物 A β 或 Tau 蛋白方面的流行病学研究数据仍显不足。临床上,尚未有专门针对 VD 作用机制设计的药物来减轻 A β 沉积或 Tau 蛋白过度磷酸化。为推进治疗 AD 病理学变化的研究,亟需将基础研究成果与临床研究有效融合,以探索新的治疗策略和方向。综上所述,VD 在治疗中枢神经系统神经损伤领域展现出显著的临床应用价值和研究潜力。未来研究应致力于深入探讨并验证 VD 在 AD 治疗中的具体临床机制。

参考文献:

- [1] SCHELTENS P, DE STROOPER B, KIVIPELTO M, et al. Alzheimer's disease[J]. Lancet (London, England), 2021, 397(10284): 1577-1590.
- [2] BHATT J, HERRERA A C, AMICO F D, et al. The world Alzheimer report 2019: attitudes to dementia[EB/OL]. https://www.researchgate.net/publication/335927874_The_World_Alzheimer_Report_2019_Attitudes_to_dementia.
- [3] JAYEDI A, RASHIDY-POUR A, SHAB-BIDAR S. Vitamin D status and risk of dementia and Alzheimer's disease: a meta-analysis of dose-response[J]. Nutritional Neuroscience, 2019, 22(11): 750-759.
- [4] BEATA B K, WOJCIECH J, JOHANNES K, et al. Alzheimer's disease-biochemical and psychological background for diagnosis and treatment[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2023, 24(2): 1059.
- [5] CHRISTAKOS S, AJIBADE D V, DHAWAN P, et al.

- Vitamin D: metabolism[J]. Rheumatic Diseases Clinics of North America, 2012, 38(1): 1-11.
- [6] GOLTZMAN D, HENDY G N, WHITE J H. Vitamin D and its receptor during late development[J]. Biochimica et Biophysica Acta, 2015, 1849(2): 171-180.
- [7] 陈旺, 孙茜, 刘兆鹏. 活性维生素 D 类药物临床研究进展[J]. 中国新药杂志, 2019, 28(23): 2832-2839. CHEN Wang, SUN Qian, LIU Zhaopeng. Clinical research progress of active vitamin D drugs[J]. Chinese Journal of New Drugs, 2019, 28(23): 2832-2839.
- [8] MORETTI R, MORELLI M E, CARUSO P. Vitamin D in neurological diseases: a rationale for a pathogenic impact[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2018, 19(8): 2245.
- [9] BEHL T, KAUR I, FRATILA O, et al. Exploring the potential of therapeutic agents targeted towards mitigating the events associated with amyloid- β cascade in Alzheimer's disease[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2020, 21(20): 7443.
- [10] ONO K, WATANABE-NAKAYAMA T. Aggregation and structure of amyloid β -protein[J]. Neurochemistry International, 2021, 151: 105208.
- [11] LAURENT C, BUÉE L, BLUM D. Tau and neuroinflammation: What impact for Alzheimer's disease and Tauopathies[J]. Biomedical Journal, 2018, 41(1): 21-33.
- [12] CIOFFI F, ADAM R H I, BROERSEN K. Molecular mechanisms and genetics of oxidative stress in Alzheimer's disease[J]. Journal of Alzheimer's Disease, 2019, 72(4): 981-1017.
- [13] FAN Yongang, PANG Zhongqiu, WU Tingyao, et al. Vitamin D deficiency exacerbates Alzheimer-like pathologies by reducing antioxidant capacity[J]. Free Radical Biology and Medicine, 2020, 161: 139-149.

- [14] JIA Jingya, HU Jing, HUO Xiaoxu, et al. Effects of vitamin D supplementation on cognitive function and blood A β -related biomarkers in older adults with Alzheimer's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 2019, 90(12): 1347-1352.
- [15] ISRAEL L L, SUN Tao, BRAUBACH O, et al. β -Amyloid targeting nanodrug for neuron-specific delivery of nucleic acids in Alzheimer's disease mouse models [J]. *Journal of Controlled Release*, 2023, 361:636-658.
- [16] ARÉVALO N B, CASTILLO-GODOY D P, ESPINOZA-FUENZALIDA I, et al. Association of vitamin D receptor polymorphisms with amyloid- β transporters expression and risk of mild cognitive impairment in a Chilean cohort [J]. *Journal Alzheimer's Disease* 2021, 82(s1):S283-S297.
- [17] PATEL P, SHAH J. Role of vitamin D in amyloid clearance via LRP-1 upregulation in Alzheimer's disease: a potential therapeutic target? [J] *Journal of Chemical Neuroanatomy*, 2017, 85: 36-42.
- [18] GUO Y X, HE L Y, ZHANG M, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ regulates expression of LRP1 and RAGE in vitro and in vivo, enhancing A β 1-40 brain-to-blood efflux and peripheral uptake transport [J]. *Neuroscience*, 2016, 322: 28-38.
- [19] BERRIDGE M J. Vitamin D and depression: cellular and regulatory mechanisms[J]. *Pharmacological Reviews*, 2017, 69(2): 80-92.
- [20] DURSUN E, GEZEN-AK D, YILMAZER S. A novel perspective for Alzheimer's disease: vitamin D receptor suppression by amyloid- β and preventing the amyloid- β induced alterations by vitamin D in cortical neurons[J]. *Journal of Alzheimer's Disease*, 2011, 23(2): 207-219.
- [21] JI Lili, TONG Lei, PENG Junbo, et al. Changes in the expression of the vitamin D receptor and LVSCC-A1C in the rat hippocampus submitted to single prolonged stress[J]. *Molecular Medicine Reports*, 2014, 9(4): 1165-1170.
- [22] JASSIL N K, SHARMA A, BIKLE D, et al. Vitamin D binding protein and 25-hydroxy vitamin D levels: emerging clinical applications[J]. *Endocrine Practice*, 2017, 23(5): 605-613.
- [23] JEON S G, CHA M Y, KIM J I, et al. Vitamin D-binding protein-loaded PLGA nanoparticles suppress Alzheimer's disease-related pathology in 5XFAD mice [J]. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*, 2019, 17: 297-307.
- [24] MOON M, SONG H, HONG H J, et al. Vitamin D-binding protein interacts with A β and suppresses A β -mediated pathology[J]. *Cell Death and Differentiation*, 2013, 20(4): 630-638.
- [25] SATHYA S, SHANMUGANATHAN B, BALASUBRAMANIAM B, et al. Phytol loaded PLGA nanoparticles regulate the expression of Alzheimer's related genes and neuronal apoptosis against amyloid- β induced toxicity in Neuro-2a cells and transgenic *Caenorhabditis elegans* [J]. *Food and Chemical Toxicology*, 2020, 136: 110962.
- [26] LIU Junlin, FAN Yonggang, YANG Zhengsheng, et al. Alzheimer's disease: from pathogenesis to therapeutic implications [J]. *Frontiers in Neuroscience*, 2018, 12: 632.
- [27] LI Lin, LI Wenjun, ZHENG Xiangru, et al. Eriodictyol ameliorates cognitive dysfunction in APP/PS1 mice by inhibiting ferroptosis via vitamin D receptor-mediated Nrf2 activation [J]. *Molecular Medicine (Cambridge, Mass.)*, 2022, 28(1): 11.
- [28] WU Tingyao, ZHAO Lingxiao, ZHANG Yanhui, et al. Activation of vitamin D receptor inhibits Tau phosphorylation is associated with reduction of iron accumulation in APP/PS1 transgenic mice [J]. *Neurochemistry International*, 2022, 153: 105260.
- [29] PAN Yiming, ZHANG Yalin, LIU Ning, et al. Vitamin D attenuates Alzheimer-like pathology induced by okadaic acid[J]. *ACS Chemical Neuroscience*, 2021, 12(8): 1343-1350.
- [30] 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.
- [31] LIN C I, CHANG Yichen, KAO N J, et al. 1,25(OH)₂D₃ alleviates A β (25-35)-induced Tau hyperphosphorylation, excessive reactive Oxygen species, and apoptosis through interplay with glial cell line-derived neurotrophic factor signaling in SH-SY5Y cells[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2020, 21(12): 4215.
- [32] KHEIRI G, DOLATSHAHI M, RAHMANI F, et al. Role of p38/MAPKs in Alzheimer's disease: implications for amyloid beta toxicity targeted therapy[J]. *Reviews in the Neurosciences*, 2018, 30(1): 9-30.
- [33] 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.
- [34] HOU Tingting, HAN Yundan, CONG Lin, et al. Apolipoprotein E facilitates amyloid- β oligomer-induced Tau phosphorylation[J]. *Journal of Alzheimer's Disease : JAD*, 2020, 74(2): 521-534.
- [35] GOMES L A, HIPPI S A, RIJAL UPADHAYA A, et al. A β -induced acceleration of Alzheimer-related τ -pathology spreading and its association with prion protein[J]. *Acta Neuropathologica*, 2019, 138(6): 913-941.
- [36] KOUTSODENDRIS N, NELSON M R, RAO A, et al. Apolipoprotein E and Alzheimer's disease: findings, hypotheses, and potential mechanisms[J]. *Annual Review of Pathology*, 2022, 17: 73-99.
- [37] DAFNIS I, RAFTOPOULOU C, MOUNTAKI C, et al. ApoE isoforms and carboxyl-terminal-truncated apoE4 forms affect neuronal BACE1 levels and A β production independently of their cholesterol efflux capacity[J]. *The Biochemical Journal*, 2018, 475(10): 1839-1859.
- [38] HUANG Y A, ZHOU Bo, WERNIG M, et al. ApoE2, ApoE3, and ApoE4 differentially stimulate APP transcription and A β secretion[J]. *Cell*, 2017, 168(3): 427-441.e21.