

## 血清维生素及海马体积与卒中后认知障碍的相关性

钱来 秦若梦 赵辉

南京大学医学院附属鼓楼医院,江苏 南京 210008

通信作者:钱来

**【摘要】目的** 探讨卒中后认知障碍(PSCI)患者血清维生素水平、海马体积与认知域的相关性。**方法** 纳入南京大学医学院附属鼓楼医院神经内科的55例脑卒中患者,其中认知正常(NC组)24例和PSCI(PSCI组)31例。检测血清维生素水平,采用认知量表评估认知域,高分辨磁共振评估海马体积。**结果** 相对于NC组,PSCI组在语言、执行功能、注意力及视空间能力方面表现更差。PSCI组血清25-羟基维生素D[(33.77±13.41) μg/L]水平显著低于NC组[(61.47±20.89) μg/L],血清维生素B<sub>2</sub>[(9.18±4.85) μg/L]水平显著低于NC组[(17.18±4.53) μg/L],血清维生素B<sub>6</sub>[(10.16±4.87) μg/L]水平显著低于NC组[(20.17±8.67) μg/L],血清维生素B<sub>12</sub>水平[(308.22±173.26) ng/L]显著低于NC组[(796.07±339.46) ng/L]。Pearson相关性分析提示,血清维生素B<sub>2</sub>水平与语言功能显著相关( $r=0.426, P=0.001$ ),血清维生素B<sub>6</sub>水平与记忆( $r=0.331, P=0.014$ )、语言( $r=0.326, P=0.007$ )、执行( $r=-0.431, P=0.001$ )和视空间( $r=0.291, P=0.031$ )功能显著相关,血清维生素B<sub>12</sub>水平与记忆( $r=0.326, P=0.015$ )、语言( $r=0.398, P=0.003$ )和执行( $r=-0.332, P=0.013$ )功能显著相关,左侧海马体积与记忆( $r=0.288, P=0.033$ )和语言( $r=0.296, P=0.028$ )功能显著相关。多元线性回归分析表明,左侧海马体积可能是记忆功能的预测指标( $\beta=0.606, P=0.021$ ),血清维生素B<sub>2</sub>水平可能是语言功能的预测指标( $\beta=0.350, P=0.013$ ),血清维生素B<sub>6</sub>水平可能是执行功能的预测指标( $\beta=-0.379, P=0.025$ )。**结论** PSCI患者左侧海马体积可能是记忆功能的预测指标,血清维生素B<sub>2</sub>水平可能是语言功能的预测指标,血清维生素B<sub>6</sub>水平可能是执行功能的预测指标。

**【关键词】** 卒中后认知障碍;维生素;海马体积;认知域;相关性;血清

**【中图分类号】** R749.1\*3 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1673-5110(2022)05-0529-05

**基金项目:** 国家自然科学基金(编号:81771157)

### Correlation of serum vitamin, hippocampal volume and cognitive domain in patients of post stroke cognitive impairment

QIAN Lai, QIN Ruomeng, ZHAO Hui

Affiliated Drum Tower Hospital of Nanjing University Medical School, Nanjing 210008, China

Corresponding author: QIAN Lai

**【Abstract】 Objective** To investigate the correlation between serum vitamin, hippocampal volume and cognitive domain in patients with post stroke cognitive impairment (PSCI). **Methods** Fifty-five cases from the Department of Neurology, Affiliated Drum Tower Hospital of Nanjing University Medical School, including 24 cases were cognitively normal (NC group) and 31 cases were PSCI (PSCI group). Serum vitamin levels were detected. Neuropsychology was used to evaluate the cognitive domain and high resolution magnetic resonance was used to evaluate hippocampal volume. **Results** Compared with NC group, PSCI group performed worse in language, executive function, attention and visuospatial ability. The level of 25-hydroxyvitamin D in PSCI group ((33.77±13.41) μg/L)

DOI: 10.12083/SYSJ.220305

收稿日期 2022-03-13 本文编辑 夏保军

本文引用信息:钱来,秦若梦,赵辉. 血清维生素及海马体积与卒中后认知障碍的相关性[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2022, 25(5): 529-533. DOI: 10.12083/SYSJ.220305

**Reference information:** QIAN Lai, QIN Ruomeng, ZHAO Hui. Correlation of serum vitamin, hippocampal volume and cognitive domain in patients of post stroke cognitive impairment[J]. Chinese Journal of Practical Nervous Diseases, 2022, 25(5): 529-533. DOI: 10.12083/SYSJ.220305

was significantly lower than that in NC group ((61.47±20.89) μg/L). The level of serum vitamin B<sub>2</sub> in PSCI group ((9.18±4.85) μg/L) was significantly lower than that in NC group ((17.18±4.53) μg/L). The level of serum vitamin B<sub>6</sub> in PSCI group ((10.16±4.87) μg/L) was significantly lower than that in NC group ((20.17±8.67) μg/L). The serum vitamin B<sub>12</sub> level in PSCI group ((308.22±173.26) ng/L) was significantly lower than that in NC group ((796.07±339.46) ng/L). Correlation analysis showed that serum vitamin B<sub>2</sub> level was significantly correlated with language function ( $r=0.426, P=0.001$ ), serum vitamin B<sub>6</sub> level was significantly correlated with memory ( $r=0.331, P=0.014$ ), language ( $r=0.326, P=0.007$ ), executive ( $r=-0.431, P=0.001$ ) and visuospatial ability ( $r=0.291, P=0.031$ ), serum vitamin B<sub>12</sub> level was significantly correlated with memory ( $r=0.326, P=0.015$ ), language ( $r=0.398, P=0.003$ ) and executive function ( $r=-0.332, P=0.013$ ), and left hippocampus volume was significantly correlated with memory ( $r=0.288, P=0.033$ ) and language function ( $r=0.296, P=0.028$ ). Multiple linear regression analysis suggested that left hippocampus volume may be a predictor of memory function ( $\beta=0.606, P=0.021$ ), serum vitamin B<sub>2</sub> level may be a predictor of language function ( $\beta=0.350, P=0.013$ ), and serum vitamin B<sub>6</sub> level may be a predictor of executive function ( $\beta=-0.379, P=0.025$ ). **Conclusion** In PSCI patients, left hippocampus volume may be a predictor of memory function, serum vitamin B<sub>2</sub> level may be a predictor of language function, and serum vitamin B<sub>6</sub> level may be a predictor of executive function.

**【Key words】** Post stroke cognitive impairment; Vitamin; Hippocampal volume; Cognitive domain; Correlation; Serum

脑卒中具有高发病率、高致残率和高致死率等特点,导致运动、语言等障碍外,常影响患者的认知功能<sup>[1]</sup>。研究显示,>65%的脑卒中患者伴不同程度的认知功能障碍,其中约33%的患者最终发展成痴呆<sup>[2]</sup>。因此,寻找早期预测卒中后认知障碍(post stroke cognitive impairment, PSCI)发生的生物学标志物,预防PSCI的发生具有重要意义。

维生素是生物体所需要的微量元素,对新陈代谢起重要调节作用,缺乏维生素会导致严重的健康问题<sup>[3]</sup>。越来越多的研究发现维生素缺乏与认知障碍发生密切相关。研究发现,轻度认知障碍(mild cognitive impairment, MCI)和阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)患者与认知功能正常人相比,B族维生素水平普遍较低,而血清同型半胱氨酸水平较高,且这种改变与认知功能损伤相关,可作为认知障碍发生的独立危险因素<sup>[4-5]</sup>。另有研究提示,AD患者多存在维生素D缺乏的现象,而维生素D缺乏也会导致AD患病风险显著增加,补充维生素D可通过减少脑内β-淀粉样蛋白沉积、清除氧自由基等途径对AD起到一定的保护作用<sup>[6-7]</sup>。维生素E是一种有效的抗氧化剂,具有多种生物活性。既往大量基础及临床研究提示,维生素E可能是预防和治疗AD的潜在药物<sup>[8-9]</sup>。

海马作为脑内负责记忆和定向的重要结构,神经元胞体与其神经网络区域呈层状排列,可通过多种通路影响神经元,进而影响生物体的记忆和定向能力。既往研究发现,在大多数AD患者脑中,可观察到多个脑区的灰质和皮层萎缩现象,包括海马、内嗅皮层和颞叶内侧皮层等<sup>[10-11]</sup>。

本研究探讨血清维生素水平和海马体积变化与

PSCI患者认知域的相关性,旨在寻找PSCI早期诊断分子标志物,帮助临床医生早期诊断和干预PSCI。

## 1 对象和方法

**1.1 受试者** 纳入南京大学医学院附属鼓楼医院神经内科脑卒中住院患者55例,正常对照(NC)组24例和PSCI组31例。采用美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评估神经功能缺损程度。2组受试者年龄、NIHSS评分、受教育年限、性别比例、原发性高血压比例、2型糖尿病比例、高脂血症比例、吸烟嗜好比例以及饮酒嗜好比例差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。见表1。

入组标准:(1)所有患者均为发病72 h内的急性缺血性脑卒中患者,满足美国国立神经病及卒中研究所缺血性脑卒中诊断标准,并经头颅CT或MRI证实;(2)患者经治疗后病情稳定,认知功能测试时间为发病后10~14 d;(3)根据病史、体征、影像学检查及蒙特利尔认知评估量表(Montreal cognitive assessment, MoCA)评分,NC组MoCA评分 $\geq 26$ 分,PSCI组MoCA评分 $\leq 25$ 分,符合《美国精神障碍诊断与统计手册》第V版(DSM-V)血管性认知障碍的诊断标准。

排除标准:卒中发生前存在痴呆或认知功能障碍、出血性脑卒中、由脑血管病以外的其他原因导致的认知障碍(如中枢系统脱髓鞘疾病、癫痫、精神疾病、甲状腺功能减退、肝性脑病、肾性脑病、酒精性脑病或药物滥用等),严重的视力、听力、言语障碍或肢体功能障碍而影响认知评估者,肿瘤、严重疾病终末期以及严重抑郁症患者,Hachinski缺血量表 $< 4$ 分者。

表 1 2 组一般临床资料比较

Table 1 Comparison of general clinical data between the two groups

资料	NC 组(n=24)	PSCI 组(n=31)	t/ $\chi^2$ 值	P 值
年龄/岁	63.96±9.72	66.68±9.87	-1.020	0.312
NIHSS 评分/分	3.01±1.28	3.22±1.31	-0.639	0.525
受教育年限/a	9.04±3.96	8.87±3.98	0.158	0.875
性别			0.169	0.681
男	16(66.67)	19(61.29)		
女	8(33.33)	12(38.71)		
原发性高血压	18(75.00)	16(51.61)	3.135	0.077
2 型糖尿病	19(79.17)	21(67.74)	0.890	0.345
高脂血症	16(66.67)	23(74.19)	0.372	0.542
吸烟嗜好	14(58.33)	17(54.84)	0.067	0.796
饮酒嗜好	11(45.83)	15(48.39)	0.035	0.851

**1.2 治疗方法** 治疗方法包括静脉溶栓、动脉取栓、抗血小板聚集、降血脂稳定斑块、脑保护、改善循环、控制血压血糖、维持水电解质平衡等,积极防治感染、应激性溃疡、下肢深静脉血栓等并发症。治疗期间未外源性补充维生素。

**1.3 测定血清维生素含量** 所有患者入组后抽取清晨空腹血标本送检验科,检测血清维生素 A、25-羟基维生素 D、维生素 E、维生素 B<sub>1</sub>、维生素 B<sub>2</sub>、维生素 B<sub>6</sub>、维生素 B<sub>12</sub> 以及叶酸水平。

**1.4 认知评估** 评估量表包括 MoCA 用于分组,汉密尔顿抑郁量表(Hamilton depression rating scale, HAMD)和汉密尔顿焦虑量表(Hamilton anxiety rating scale, HAMA)评估情绪状态,日常生活能力量表(activities of daily living, ADL)评估日常生活能力,听觉言语学习测验(auditory verbal learning test, AVLT)评估记忆功能,语言流畅性测试(speech fluency test, SFT)评估语言功能,数字广度测试(digit span test, DST)评估注意力,连线测试(trail making test, TMT)评估执行功能,画钟试验(clock drawing test, CDT)评估视空间能力。

**1.5 头颅磁共振检查** 磁共振图像由 3.0T 超导型临床医用磁共振仪(Philips Ingenia 3T Medical Systems, Netherlands)采集,采用 FreeSurfer(v6.0.0)进行海马体积分析处理。

**1.6 统计学方法** 数据均采用 SPSS 17.0 软件(Bizinsight, Shanghai, China)进行统计分析。数值变量均表示为均值±标准差( $\bar{x}\pm s$ ),组间比较采用独立样本 *t* 检验;频数资料均表示为频数(构成比),组间比较采用  $\chi^2$  检验;相关性采用 Pearson 相关分析;多

因素分析采用多元线性回归法。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 认知评估结果** 相对于 NC 组, PSCI 组患者 MoCA、SFT、DST-倒背、DST、TMT-A 时间、TMT-B 时间、TMT 时间及 CDT 评分表现更差( $P < 0.05$ ), 2 组 HAMD、HAMA、ADL、AVLT 和 DST-顺背评分差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 2。

表 2 认知评估结果 ( $\bar{x}\pm s$ )Table 2 Results of cognitive assessment ( $\bar{x}\pm s$ )

量表	NC 组(n=24)	PSCI 组(n=31)	t 值	P 值
MoCA/分	26.54±0.88	19.03±3.16*	11.295	<0.001
HAMD/分	4.17±2.46	5.77±4.82	-1.488	0.143
HAMA/分	3.83±3.52	6.00±5.79	-1.614	0.112
ADL/分	21.83±1.41	22.32±1.19	-1.396	0.169
AVLT/分	19.04±4.78	15.96±5.56	1.159	0.065
SFT/分	9.72±2.55	6.61±2.64*	4.399	<0.001
DST-顺背/分	8.33±0.86	7.93±1.52	1.141	0.259
DST-倒背/分	5.08±1.17	3.90±1.35*	3.397	0.001
DST/分	6.71±0.73	5.91±1.23*	2.762	0.008
TMT-A 时间/s	52.08±12.45	94.90±74.45*	-2.898	0.005
TMT-B 时间/s	144.58±74.83	222.54±101.45*	-3.219	0.002
TMT 时间/s	98.33±43.21	160.22±78.04*	-3.489	0.001
CDT/分	4.00±0.00	3.61±0.81*	2.356	0.022

注:相对于 NC 组,\* $P < 0.05$

**2.2 血清维生素水平及海马体积** PSCI 组患者血清 25-羟基维生素 D、维生素 B<sub>2</sub>、维生素 B<sub>6</sub> 及维生素 B<sub>12</sub> 水平均显著低于 NC 组( $P < 0.05$ )。2 组血清维生素 A、维生素 E、维生素 B<sub>1</sub>、叶酸水平及双侧海马体积差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 3。

**2.3 血清维生素及海马体积与认知域的相关性** Pearson 相关性分析提示,血清维生素 B<sub>2</sub> 水平与语言功能显著相关( $r=0.426, P=0.001$ ),血清维生素 B<sub>6</sub> 水平与记忆( $r=0.331, P=0.014$ )、语言( $r=0.326, P=0.007$ )、执行( $r=-0.431, P=0.001$ )和视空间( $r=0.291, P=0.031$ )功能显著相关,血清维生素 B<sub>12</sub> 水平与记忆( $r=0.326, P=0.015$ )、语言( $r=0.398, P=0.003$ )和执行( $r=-0.332, P=0.013$ )功能显著相关,左侧海马体积与记忆( $r=0.288, P=0.033$ )和语言( $r=0.296, P=0.028$ )功能显著相关。见表 4。

**2.4 多元线性回归分析** 多元线性回归模型评价血清维生素水平以及海马体积对 PSCI 各认知域的损害的预测价值,结果显示,左侧海马体积可能是记忆功能的预测指标( $\beta=0.606, P=0.021$ ),血清维生素 B<sub>2</sub> 水

表3 血清维生素水平及海马体积 ( $\bar{x}\pm s$ )

Table 3 Serum vitamin levels and hippocampal volume ( $\bar{x}\pm s$ )

项目	NC组(n=24)	PSCI组(n=31)	t值	P值
维生素A/( $\mu\text{g/L}$ )	446.70 $\pm$ 164.44	421.99 $\pm$ 212.46	0.471	0.640
25-羟基维生素D/( $\mu\text{g/L}$ )	61.47 $\pm$ 20.89	33.77 $\pm$ 13.41*	5.968	<0.001
维生素E/(mg/L)	17.47 $\pm$ 3.78	16.06 $\pm$ 4.21	1.283	0.205
维生素B <sub>1</sub> /( $\mu\text{g/L}$ )	7.64 $\pm$ 2.83	5.98 $\pm$ 3.73	1.808	0.076
维生素B <sub>2</sub> /( $\mu\text{g/L}$ )	17.18 $\pm$ 4.53	9.18 $\pm$ 4.85*	6.240	<0.001
维生素B <sub>6</sub> /( $\mu\text{g/L}$ )	20.17 $\pm$ 8.67	10.16 $\pm$ 4.87*	5.425	<0.001
维生素B <sub>12</sub> /(ng/L)	796.07 $\pm$ 339.46	308.22 $\pm$ 173.26*	6.932	<0.001
叶酸/( $\mu\text{g/L}$ )	15.22 $\pm$ 7.98	12.39 $\pm$ 6.67	1.430	0.159
左侧海马体积/mm <sup>3</sup>	3 652.21 $\pm$ 371.62	3 325.21 $\pm$ 419.93	1.009	0.064
右侧海马体积/mm <sup>3</sup>	3 688.01 $\pm$ 381.99	3 442.76 $\pm$ 454.77	1.124	0.138

注:相对于NC组,\*P<0.05

表4 血清维生素及海马体积与认知域相关性分析

Table 4 Correlation analysis of serum vitamins, hippocampal volume and cognitive domains

项目	记忆(AVLT)		语言(SFT)		注意力(DST)		执行功能(TMT)		视空间(CDT)	
	r值	P值	r值	P值	r值	P值	r值	P值	r值	P值
维生素A	0.213	0.119	0.222	0.104	0.080	0.561	-0.022	0.873	0.063	0.648
25-羟基维生素D	0.191	0.162	0.141	0.306	0.131	0.341	-0.210	0.124	0.145	0.290
维生素E	-0.244	0.073	-0.044	0.750	-0.170	0.215	0.105	0.447	-0.149	0.279
维生素B <sub>1</sub>	-0.175	0.201	-0.022	0.875	-0.023	0.869	-0.024	0.861	-0.116	0.398
维生素B <sub>2</sub>	0.008	0.954	0.426	0.001	0.182	0.184	-0.093	0.500	0.043	0.727
维生素B <sub>6</sub>	0.331	0.014	0.326	0.007	0.146	0.287	-0.431	0.001	0.291	0.031
维生素B <sub>12</sub>	0.326	0.015	0.398	0.003	0.143	0.330	-0.332	0.013	0.216	0.114
叶酸	-0.119	0.386	0.013	0.925	-0.124	0.366	-0.075	0.588	-0.026	0.851
左侧海马体积	0.288	0.033	0.296	0.028	-0.119	0.389	-0.172	0.210	0.050	0.717
右侧海马体积	0.135	0.235	0.231	0.090	-0.227	0.096	-0.056	0.583	-0.006	0.914

平可能是语言功能的预测指标( $\beta=0.350, P=0.013$ ), 而血清维生素B<sub>6</sub>水平则可能是执行功能的预测指标( $\beta=-0.379, P=0.025$ )。见表5。

表5 多元线性回归模型

Table 5 Multiple linear regression models

变量	标准化系数( $\beta$ )	t值	P值
记忆与左侧海马体积	0.606	2.396	0.021
语言与血清维生素B <sub>2</sub> 水平	0.350	2.594	0.013
执行功能与血清维生素B <sub>6</sub> 水平	-0.379	-2.319	0.025

### 3 讨论

伴随人口老龄化的加剧,中国脑卒中发病率逐年上升,其危害众多,可导致记忆、计算、注意力、执行等认知功能损害,严重影响患者的日常生活能力<sup>[12]</sup>。研究提示,急性缺血性脑卒中发生后3个月内,合并认知障碍的发生率为46.3%,卒中后发生认

知障碍的风险是未患脑卒中患者的6~9倍<sup>[13]</sup>。

维生素D是人体必需的营养元素,血液循环中主要以25-羟基维生素D的形式存在,半衰期长,表达水平稳定<sup>[14]</sup>。研究发现,维生素D具有抑制炎症反应、减缓或阻止动脉粥样硬化进展、保护血管内皮功能等多种生物学功能,而维生素D不足或缺乏也会增加脑卒中的发生风险<sup>[15]</sup>。SULTAN等<sup>[6]</sup>系统地综述了维生素D治疗和预防认知障碍疾病的诸多临床研究,认为其在中枢神经系统中通过多种作用机制,发挥预防和治疗包括阿尔茨海默病在内的多种认知障碍疾病的临床疗效。国内同样有研究发现,血清维生素D缺乏患者PSCI发生率明显高于血清维生素D正常患者,且认为低25-羟基维生素D水平是PSCI发生的独立危险因素<sup>[16]</sup>。与以上研究一致,本研究发现PSCI组患者血清25-羟基维生素D显著低于NC组,但相关性分析及多元回归模型均未观察到其预测价值,可能与本研究样本量偏小相关。

B 族维生素在中枢神经系统内发挥重要的生物学功能,参与多种神经递质的合成,包括 $\gamma$ -氨基丁酸、血清素、多巴胺和去甲肾上腺素等,与认知障碍的发生关系密切。B 族维生素缺乏会增加包括抑郁、焦虑、痴呆和阿尔茨海默病等多种神经、精神疾病的发病风险。有研究证明,血浆同型半胱氨酸浓度升高和 B 族维生素含量降低是导致老年人群 MCI 和 AD 发生的潜在危险因素,补充 B 族维生素可通过降低血同型半胱氨酸改善老年认知障碍患者的总体认知功能<sup>[17]</sup>。本研究发现,PSCI 组患者血清维生素 B<sub>2</sub>、维生素 B<sub>6</sub> 和维生素 B<sub>12</sub> 水平显著低于 NC 组。血清维生素 B<sub>2</sub> 水平与语言功能显著相关,血清维生素 B<sub>6</sub> 水平与记忆、语言、执行和时空间能力显著相关,血清维生素 B<sub>12</sub> 水平与记忆、语言和执行功能显著相关。多元回归模型表明,血清维生素 B<sub>2</sub> 水平可能是语言功能的预测指标,血清维生素 B<sub>6</sub> 水平可能是执行功能的预测指标。

海马萎缩是研究 AD 患者的一项关键性的影像学指标,随着影像技术的突飞猛进,海马体积测量以及亚区分割可以更加便捷和准确。既往大量研究证实,海马体积的萎缩与 AD 患者的记忆受损程度密切相关<sup>[18-20]</sup>。然而,很少有研究关注 PSCI 患者海马体积与认知功能的关系。KHLIF 等对<sup>[21]</sup>82 名缺血性脑卒中患者随访发现,卒中发生后 3 个月患者的记忆损害程度与左侧海马前 2/3 部分以及海马尾部体积萎缩程度显著相关,认为海马亚区体积变化是预测卒中后认知障碍的有效指标。本研究发现,左侧海马体积与记忆和语言功能显著相关,多元线性回归模型表明,左侧海马体积可能是记忆功能的预测指标。本研究尚存在局限性,是一项单临床中心研究,且受试者相对较少,有待未来更广泛的研究进一步证实。

#### 4 参考文献

- [1] OWOLABI M O, THRIFT A G, MAHAL A, et al. Primary stroke prevention worldwide: translating evidence into action[J]. *Lancet Public Health*, 2022, 7(1): e74-e85. DOI: 10.1016/S2468-2667(21)00230-9.
- [2] HANKEY G J. Stroke[J]. *Lancet*, 2017, 389(10069): 641-654. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30962-X.
- [3] GIL MARTÍNEZ V, AVEDILLO SALAS A, SANTANDER BALLESTÍN S. Vitamin Supplementation and Dementia: A Systematic Review [J]. *Nutrients*, 2022, 14(5): 1033. DOI: 10.3390/nu14051033.
- [4] NAZEF K, KHELIL M, CHELOUTI H, et al. Hyperhomocysteinemia is a risk factor for Alzheimer's disease in an Algerian population[J]. *Arch Med Res*, 2014, 45(3): 247-250. DOI: 10.1016/j.archmed.2014.03.001.
- [5] ZULLI A. Endoplasmic Stress Inhibitors for Homocysteine Induced Cardiovascular Disease [J]. *Curr Pharm Des*, 2016, 22(18): 2704-2708. DOI: 10.2174/1381612822666160406121342.
- [6] SULTAN S, TAIMURI U, BASNAN S A, et al. Low Vitamin D and Its Association with Cognitive Impairment and Dementia[J]. *J Aging Res*, 2020, 2020: 6097820. DOI: 10.1155/2020/6097820.
- [7] BIVONA G, GAMBINO C M, LO SASSO B, et al. Serum Vitamin D as a Biomarker in Autoimmune, Psychiatric and Neurodegenerative Diseases [J]. *Diagnostics (Basel)*, 2022, 12(1): 130. DOI: 10.3390/diagnostics12010130.
- [8] FARINA N, LLEWELLYN D, ISAAC M G, et al. Vitamin E for Alzheimer's dementia and mild cognitive impairment[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017, 1(1): CD002854. DOI: 10.1002/14651858.CD002854.pub4.
- [9] KOUVARI M, D'CUNHA N M, TRAVICA N, et al. Metabolic Syndrome, Cognitive Impairment and the Role of Diet: A Narrative Review [J]. *Nutrients*, 2022, 14(2): 333. DOI: 10.3390/nu14020333.
- [10] PIEVANI M, BOCCHETTA M, BOCCARDI M, et al. Striatal morphology in early-onset and late-onset Alzheimer's disease: a preliminary study [J]. *Neurobiol Aging*, 2013, 34(7): 1728-1739. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2013.01.016.
- [11] JUNG N Y, SHIN J H, KIM H J, et al. Distinctive Mediating Effects of Subcortical Structure Changes on the Relationships Between Amyloid or Vascular Changes and Cognitive Decline[J]. *Front Neurol*, 2021, 12: 762251. DOI: 10.3389/fneur.2021.762251.
- [12] WANG M, WANG C, GU H Q, et al. Sex Differences in Short-term and Long-term Outcomes among Acute Ischemic Stroke Patients in China [J]. *Stroke*, 2022 Feb 8. DOI: 10.1161/STROKEAHA.121.037121.
- [13] CRAIG L, HOO Z L, YAN T Z, et al. Prevalence of dementia in ischaemic or mixed stroke populations: systematic review and meta-analysis[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2022, 93(2): 180-187. DOI: 10.1136/jnnp-2020-325796.
- [14] BOUILLON R, MANOUSAKI D, ROSEN C, et al. The health effects of vitamin D supplementation: evidence from human studies [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2022, 18(2): 96-110. DOI: 10.1038/s41574-021-00593-z.
- [15] LOPEZ-MAYORGA A, HAUGER H, PETERSEN R A, et al. Vitamin D-related genes and cardiometabolic markers in healthy children: a Mendelian randomisation study[J]. *Br J Nutr*, 2020, 123(10): 1138-1147. DOI: 10.1017/S0007114520000148.
- [16] 方厚盈, 邓小容, 杜敏, 等. 血清 25-羟维生素 D 水平与急性缺血性脑卒中严重程度的分析[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2017, 20(22): 40-43.
- [17] SMITH A D, REFSUM H. Homocysteine, B Vitamins, and Cognitive Impairment [J]. *Annu Rev Nutr*, 2016, 36: 211-239. DOI: 10.1146/annurev-nutr-071715-050947.
- [18] FERRARINI L, VAN LEW B, REIBER J H, et al. Hippocampal atrophy in people with memory deficits: results from the population-based IPREA study [J]. *Int Psychogeriatr*, 2014, 26(7): 1067-1081. DOI: 10.1017/S1041610213002627.
- [19] 贾天松, 王继涛, 周占军. 血清 S100B 蛋白抗脑抗体海马体积变化与阿尔茨海默病患者认知功能变化的关系[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2021, 24(7): 597-601. DOI: 10.12083/SYSJ.2021.04.002.
- [20] 钱来, 秦若梦, 赵辉. 阿尔茨海默病患者认知域与脑皮层下结构体积的相关性研究[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2021, 24(12): 1013-1019. DOI: 10.12083/SYSJ.2021.11.032.
- [21] KHLIF M S, BIRD L J, RESTREPO C, et al. Hippocampal subfield volumes are associated with verbal memory after first-ever ischemic stroke[J]. *Alzheimers Dement (Amst)*, 2021, 13(1): e12195. DOI: 10.1002/dad2.12195.