

维生素D在中枢神经系统中的作用及意义

苏倩, 姜泓*

延安大学附属医院新生儿科, 陕西 延安

收稿日期: 2022年7月22日; 录用日期: 2022年8月17日; 发布日期: 2022年8月24日

摘要

近年来, 维生素D的研究已有不少报道, 进展很快, 与此同时, 维生素D与大脑的功能发育之间的关系也受到人们极大的重视。维生素D是具有类固醇激素功能的一类化学物质, 可参与神经细胞增殖、分化、凋亡等过程的调控。研究显示维生素D不但对多种成人神经病变有重要影响, 对新生儿神经元发育及修剪同样具有至关重要的影响。维生素D可以作为抗增殖剂存在于多种组织, 其中发育性维生素D (DVD) 不足已经被证明可以改变大脑的结构发育及功能。维生素D缺乏可能增加脑损伤风险, 且最新临床研究证实缺氧缺血性脑损伤的新生儿通常存在维生素D缺乏, 补充维生素D则可能改善脑损伤的结局。

关键词

维生素D不足, 新生儿, 中枢神经系统, 维生素D的补充

The Role and Significance of Vitamin D in the Neonatal Nervous System

Qian Su, Hong Jiang*

Department of Neonatology, Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an Shaanxi

Received: Jul. 22nd, 2022; accepted: Aug. 17th, 2022; published: Aug. 24th, 2022

Abstract

In recent years, there have been many reports on vitamin D research, and the progress is rapid, and at the same time, the relationship between vitamin D and the functional development of the brain has also received considerable attention. Vitamin D is a kind of chemicals with steroid hormone function, which can participate in the regulation of nerve cell proliferation, differentiation, apoptosis and other processes. Studies have shown that vitamin D can not only have an important impact on a variety of adult neuropathy, but also on neonatal neuronal development and pruning.

*通讯作者。

Vitamin D can exist as an antiproliferator in a variety of tissues, and developmental vitamin D (DVD) deficiency has been shown to alter the structural development and function of the brain. Vitamin D deficiency may increase the risk of brain injury, and the latest clinical studies have confirmed that neonates with hypoxic and ischemic brain injury usually have vitamin D deficiency, and vitamin D supplementation may improve the outcome of brain injury.

Keywords

Vitamin D Deficiency, Neonatus, Central Nervous System, Vitamin D Supplementation

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

新生儿脑病(HE)是由多种原因引起脑部组织缺氧缺血性破坏,尤其是围生期窒息最为常见,而因此所导致的临床上各种中枢神经系统异常表现的新生儿常见的一种疾病。病情较轻者进行及时的救治预后良好,重则造成了许多严重的永久性神经系统远期后遗症(如脑瘫,智力低下,癫痫等)的出现[1],它不但影响了孩子们自身的生活质量,甚至还会给家人造成很大的社会经济和生存压力。虽然现代医学技术不断提高,但是新生儿脑损伤仍然存在,发达国家新生儿脑病发生率为2~6例/千活产,HIE发生率为1.5例左右,我国新生儿HIE发生率为3%~6% [2] [3] [4]。新生儿脑病(HE)发病率与死亡率显著,且伤后恢复期与治疗周期均较长,故预后多不佳,目前仍是危及新生儿生命与神经系统正常发展的高危因素和儿科急需解决的重大课题。因此,提高脑损伤儿童存活及长期神经发育结果,对于国家乃至全球公共卫生都有重要意义。

目前,维生素D不足已成为全球性健康问题。这种全球维生素D缺乏流行,正给儿童及成人健康与福利及卫生保健系统带来负面影响。据介绍,目前世界上已有10亿多成人及儿童受到维生素D不足或缺乏之苦[5]。近期一份荟萃分析报告显示,全球大约54%的孕妇存在维生素D缺乏的情况,且研究报道发现母体维生素D与胎儿维生素D浓度之间存在直接的相关性[6],故新生儿维生素D不足在一定程度上可能归咎于母亲的不足[7]。维生素D除了作用于骨骼矿化之外,还是一种具有较强疗效的神经激素,而且脑内已经发现维生素D受体以及维生素D合成途径上的许多酶。Holick [8]等人通过对大鼠的研究中提出母体内维生素D3的缺乏可使大鼠脑的发育受到不良影响,证明了体内正常含量的维生素D对于脑的结构与功能发育具有十分重要的意义。另一项动物研究表明母体维生素D含量偏低与后代认知能力不强(特别是语言机能方面)和运动发育不良等行为相关[9]。以上证据均证实,维生素D缺乏是大脑发育异常和脑损伤儿童发生不良神经发育结局的一个重要潜在的危险因素。近年来,伴随着医学技术和人们对自身的健康以及日后生活质量高度重视,维生素D与新生儿脑部损伤以及其在早期中枢神经系统损伤中的治疗作用也不断得到关注。现对维生素D在中枢神经系统中的作用及意义予以进一步的综述。

2. 维生素D的概述

维生素D是一种具有强大活力和重要生理功能的类固醇激素,其结构大致有二中形态:包括维生素D3(胆钙化醇)和维生素D2(麦角钙化醇) [8] [10]。在一般生理状况,人体内维生素D必须要历经二个羟化过程方可充分发挥其活性,首先从肝脏内形成25-(OH)D3转运到肾小管上皮细胞中,然后再在肾1- α

羟化酶的作用下产生 1,25(OH)₂D₃, 这就是活性维生素 D, 同时它还是评价维生素 D 状态的可靠指标[11]。一般来说, 维生素 D 状态被分为缺乏、不足、充足及中毒。我国尚缺乏维生素 D 的诊断标准, 目前多采用诊断标准为: 维生素 D < 20 ng/ml 被定义为维生素 D 缺乏, 21~29 ng/ml 为不足, 维生素 D 充足至少为 30 ng/ml [12] [13]。

3. 维生素 D 与大脑的发育

维生素 D 是大脑正常发育过程中很重要信号因子。通过对成年啮齿动物大脑的实验[14] [15]研究中发现, 维生素 D 受体广泛分布于神经元及神经胶质细胞内, 并在海马、下丘脑、丘脑及皮质下灰核及黑质中均有高度表达。Balden [16]等人通过动物研究中发现, 维生素 D 激活酶(1 α -羟化酶)存在于全身各组织, 包括脑部组织中, 另外在脑内组织中也发现了 25-羟化酶及降解维生素 D 生物活性的必需酶, 即 24-羟化酶。Eyles [14]等人发现成人脑组织内维生素 D 受体及维生素 D 激活酶的分布规律与大鼠的研究结果类似。CUI 等[17]通过对维生素 d 缺陷新生儿神经球培养物进行研究, 发现维生素 d 缺陷新生儿胚胎培养物上有较多神经球存在, 提示大脑发育关键时期暴露于低度 1-25(OH)₂D₃ 可使祖细胞性质发生永久性变化。也有研究证据表明维生素 D 能促进神经元细胞功能的恢复和轴突的再生, 同时也能调节机体内许多神经递质(如多巴胺, 乙酰胆碱)及其他神经物质合成而对神经功能产生间接作用[18] [19]。但也有报道[20]指出正常神经发育时支持神经元修剪维生素 D 的促凋亡作用与抗凋亡作用相伴而生, 提示维生素 D 在阻止神经元死亡的同时还能促进细胞凋亡。维生素 D 的抗促分化及促凋亡等功能已被多种组织(包括神经细胞)所充分验证[21] [22], 而细胞增殖与凋亡平衡对于胎儿神经发育具有重要意义。

但是 Lowe [23]等人通过对合并维生素 D 水平低下的 HIE 的新生儿研究中发现, 即使在补充充足的维生素 D, 新生儿血清维生素 D 水平也会在损伤后的 72 h 内持续降低。也有证据表明即使胎儿生后即给予维生素 D 补充, 脑室体积变化仍可延续至成年[24]。现如今, 关于维生素 D 与新生儿脑部损伤之间的很多研究尚且处于开始阶段, 仍然有许多未知的问题存在。

4. 维生素 D 不足引起脑损伤

维生素 D 具有神经保护作用 and 免疫调节作用, 它对神经元的分化, 内分泌功能以及胎儿大脑的生长等都具有影响。对产前维生素 D 不足动物的研究发现, 维生素 D 不足可导致神经细胞增殖加剧和凋亡细胞死亡降低、脑体积大小和脑形态发生改变, 如脑室容积增大、侧脑室容积变大、皮质变薄等[18] [25], 也与神经营养因子基因表达减少有关[18]。而对人类的研究中则发现侧脑室扩大为精神分裂症的特征[24], 因此, 补充维生素 D 对维持人类大脑正常发育具有重要意义。相对于维生素 D 含量较高动物而言, 维生素 D 含量不足母鼠后代成年时表现为冲动较强、抑制行为控制不足等特点[26]。另外刘亿荣等报道, 与非新生儿缺氧缺血性脑病组相比, 缺氧缺血性脑病组产妇和早产儿脐带血中维生素 D 含量显著降低[27]。新的证据显示维生素 D 充足和早产有保护性关联[28], 同时早产儿各器官发育都不健全, 较易出现窒息并由此引发缺氧缺血性脑病, 这进一步证实了维生素 D 水平和新生儿缺血缺氧性脑病有一定关系。以上证据表明维生素 D 对大脑发育有不可缺少的影响, 如维生素 D 可能参与了神经元分化、神经营养因子的信号通路和多巴胺神经传递及活性氧的对抗等过程, 且与多种神经系统疾病有关, 其可能成为中枢神经系统疾病治疗药物开发的新靶点之一[26] [27] [28]。根据新生儿缺氧缺血性脑病(HIE) MRI 检查结果, 新生儿出生后维生素 D 不足与脑损伤范围增大有明显相关性, 提示了 25-OH-D 的早期浓度在今后的研究中可能值得用来作为衡量新生儿脑损伤轻重的指标[5]。

维生素 D 在人脑发育过程及成人大脑有多种作用, 主要表现为维持钙平衡及信号传递, 调控神经营养因子, 提供神经保护, 调控神经传递及增强突触可塑性, 减轻自由基破坏[20], 抑制炎症细胞因子(如

Th17 活化) [23]等作用。维生素 D 缺乏在许多疾病中可作为直接和间接因素, 例如新生儿脑病和某些呼吸系统疾病, 儿童相关多动症[29], 成人相关认知能力降低, 痴呆症, 糖尿病和抑郁症[30]等。

5. 维生素 D 补充及作用

美国儿科学会对维生素 D 的补充提出了全部足月健康新生儿应每日补充 400 IU 维生素 D, 早产儿维生素 D 每日补充剂量推荐范围是 200~1000 IU, 一岁以上婴儿每日摄入量为 600~1000 IU [31]。同样的, “美国发展医学与牙科学会维生素 D 研究小组”推荐给神经发育障碍及智力残疾患者 25(OH)D 最佳值为 30~50 ng/ml, 维生素 D3 可以采用 800~4000 IU/d, 或予以太阳 UVB 辐射[30]。我国对维生素 D 补充规定所提出的主要意见是, 建议在婴幼儿出生后及早进行维生素 D 的补充 400~800 IU/天, 以避免维生素 D 的短缺或不足。自出生一周开始, 不论早产、低出生体重儿以及多胎儿均每天服用维生素 D 制剂(800 IU), 三个月以后改为口服维生素 D 制剂(400 IU)每日一次, 如使用早产儿配方奶粉的婴儿可以口服维生素 D 制剂 400 IU 每日一次[12]。但此为针对健康新生儿提出的, 我国还没有针对存在脑损伤的新生儿维生素 D 补充的规定。

目前对于脑损伤前给予维生素 D 补充是否能提供明显的神经保护还不清楚。研究发现摄取维生素 D 不足膳食母鼠体内 25(OH)D 含量较维生素 D 正常组较低[18]。Wei 等[32]研究发现无论孕早期(孕 20 周龄前), 还是孕晚期(孕期 \geq 20 周龄)开始维生素 D 的补充均可使新生儿血中 25(OH)D 的含量升高, 不论是大剂量(>2000 IU/d), 还是低剂量(≤ 2000 IU/d), 对胎儿的生长均有一定的促进作用及新生儿的死亡及先天性异常亦有一定的影响。越来越多的证明显示, 维生素 D 是维持神经系统正常生理功能不可缺少的物质之一。此外还有许多学者认为维生素 D 具有脑代谢促进作用。但目前尚未明确指出, 损伤发生前预防性的给予维生素 D 的补充是否有神经保护的作用。至于损伤出现后服维生素 D 能否改善脑损伤的后遗症? 在大鼠实验研究中发现补充维生素 D3 可以改善创伤后损伤所致脑水肿以及神经功能缺损与认知障碍等症, 降低损伤后诱导血脑屏障受损以及炎症反应等, 如降低实验大鼠同一侧海马组织 IL-1 β , IL-6, TNF- α 等炎性指标的含量[33] [34]。此外, 维生素 D 还能缓解创伤性脑损伤(TBI)后炎症反应, 进而减轻神经元损伤和神经元的死亡, 增强神经系统功能, 同时说明补充维生素 D 具有拮抗创伤性脑损伤、神经保护作用、可降低脑梗死的规模与严重性等作用[35]。维生素 D 对维护整体健康起着重要的作用, 这一点已经得到证实, 它能调节增殖与凋亡活动而起免疫调节作用, 故损伤急性期补维生素 D 有缓解继发性损伤之势[34] [36]。维生素 D 可以使脑内抗氧化谷胱甘肽(GSH)得以保持, 使脑不受氧化损伤[28]。HIE [37] 新生儿的研究中发现即使维生素 D 补充充足[23], 但其水平在伤后 72 h 内继续降低[38], 故母亲维生素 D 补充与其后代大脑发育及功能间可能存在的关联仍值得深入探讨, 另外脑损伤新生儿的维生素 D 补充剂量, 给药途径, 给药方案及或给药时间等因素对其大脑发育及功能的影响仍是值得深入研究的问题。

6. 小结

维生素 D 实际上是一种神经活性类固醇, 参与多种大脑复杂的功能活动, 且在大脑正常发育过程中起着重要作用。同时人们在大脑组织中也发现了多种维生素 D 受体及相关酶, 并已证实维生素 D 可以通过影响许多调节过程来影响大脑发育和功能, 在保护神经细胞和维持脑部正常功能中有着举足轻重的作用。维生素 D 缺乏与大脑异常的发育和中枢神经系统病变有关, 如儿童的呼吸系统疾病、多动症和成人的认知降低、痴呆症等。对健康人而言, 适当补充维生素 D 并提高日晒次数, 可以提高人体内维生素 D 水平, 对于预防和治疗多种神经病变也是很有益处的。维生素 D 的补充对减轻脑损伤后的炎症反应有关, 但目前, 维生素 D 对中枢神经系统的作用, 大多数研究或者作用于动物模型, 或者作用于成年人。要想更好的了解维生素 D 是否可改变新生儿脑部损伤的远期神经系统结局的作用, 对新生儿进行进一步的临床研究是很有必要的。

参考文献

- [1] 中华医学会儿科分会新生儿学组. 新生儿缺氧缺血性脑病诊断标准[J]. 中华儿科杂志, 2005, 43(8): 584.
- [2] Wang, Z., Zhang, P., Zhou, W., *et al.* (2021) Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy Diagnosis and Treatment: A National Survey in China. *BMC Pediatrics*, **21**, Article No. 261. <https://doi.org/10.1186/s12887-021-02737-6>
- [3] Song, P., Theodoratou, E., Li, X., *et al.* (2016) Causes of Death in Children Younger than Five Years in China in 2015: An Updated Analysis. *Journal of Global Health*, **6**, 20802. <https://doi.org/10.7189/jogh.06.020802>
- [4] Glass, H.C. (2018) Hypoxic-Ischemic Encephalopathy and Other Neonatal Encephalopathies. *Continuum (Minneapolis)*, **24**, 57-71. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000557>
- [5] McGinn, E.A., Powers, A., Galas, M., *et al.* (2020) Neonatal Vitamin D Status Is Associated with the Severity of Brain Injury in Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: A Pilot Study. *Neuropediatrics*, **51**, 251-258. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1708535>
- [6] Saraf, R., Morton, S.M., Camargo, C.J., *et al.* (2016) Global Summary of Maternal and Newborn Vitamin D Status—A Systematic Review. *Maternal & Child Nutrition*, **12**, 647-668. <https://doi.org/10.1111/mcn.12210>
- [7] Bendik, I., Friedel, A., Roos, F.F., *et al.* (2014) Vitamin D: A Critical and Essential Micronutrient for Human Health. *Frontiers in Physiology*, **5**, Article No. 248. <https://doi.org/10.3389/fphys.2014.00248>
- [8] Holick, M.F. (2017) The Vitamin D Deficiency Pandemic: Approaches for Diagnosis, Treatment and Prevention. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, **18**, 153-165. <https://doi.org/10.1007/s11154-017-9424-1>
- [9] Janbek, J., Specht, I.O. and Heitmann, B.L. (2019) Associations between Vitamin D Status in Pregnancy and Offspring Neurodevelopment: A Systematic Literature Review. *Nutrition Reviews*, **77**, 330-349. <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuy071>
- [10] Pan, P., Jin, D.H., Chatterjee-Chakraborty, M., *et al.* (2014) The Effects of Vitamin D₃ during Pregnancy and Lactation on Offspring Physiology and Behavior in Sprague-Dawley Rats. *Developmental Psychobiology*, **56**, 12-22. <https://doi.org/10.1002/dev.21086>
- [11] DeLuca, H.F. (2004) Overview of General Physiologic Features and Functions of Vitamin D. *The American Journal of Clinical Nutrition*, **80**, 1689S-1696S. <https://doi.org/10.1093/ajcn/80.6.1689S>
- [12] 中华预防医学会儿童保健分会. 中国儿童维生素 A、维生素 D 临床应用专家共识[J]. 中国儿童保健杂志, 2021, 29(1): 110-116.
- [13] 夏维波, 李梅. 维生素 D 缺乏的评价、预防及治疗——内分泌学会临床实践指南[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2011, 4(2): 144-146.
- [14] Eyles, D.W., Smith, S., Kinobe, R., *et al.* (2005) Distribution of the Vitamin D Receptor and 1 Alpha-Hydroxylase in Human Brain. *Journal of Chemical Neuroanatomy*, **29**, 21-30. <https://doi.org/10.1016/j.jchemneu.2004.08.006>
- [15] Liu, H., He, Y., Beck, J., *et al.* (2021) Defining Vitamin D Receptor Expression in the Brain Using a Novel VDR(Cre) Mouse. *Journal of Comparative Neurology*, **529**, 2362-2375. <https://doi.org/10.1002/cne.25100>
- [16] Balden, R., Selvamani, A. and Sohrabji, F. (2012) Vitamin D Deficiency Exacerbates Experimental Stroke Injury and Dysregulates Ischemia-Induced Inflammation in Adult Rats. *Endocrinology*, **153**, 2420-2435. <https://doi.org/10.1210/en.2011-1783>
- [17] Ko, P., Burkert, R., McGrath, J., *et al.* (2004) Maternal Vitamin D₃ Deprivation and the Regulation of Apoptosis and Cell Cycle during Rat Brain Development. *Brain Research. Developmental Brain Research*, **153**, 61-68. <https://doi.org/10.1016/j.devbrainres.2004.07.013>
- [18] Hawes, J.E., Tesic, D., Whitehouse, A.J., *et al.* (2015) Maternal Vitamin D Deficiency Alters Fetal Brain Development in the BALB/c Mouse. *Behavioural Brain Research*, **286**, 192-200. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2015.03.008>
- [19] Moretti, R., Morelli, M.E. and Caruso, P. (2018) Vitamin D in Neurological Diseases: A Rationale for a Pathogenic Impact. *International Journal of Molecular Sciences*, **19**, Article No. 2245. <https://doi.org/10.3390/ijms19082245>
- [20] Stessman, L.E. and Peeples, E.S. (2018) Vitamin D and Its Role in Neonatal Hypoxic-Ischemic Brain Injury. *Neonatology*, **113**, 305-312. <https://doi.org/10.1159/000486819>
- [21] Cui, C., Cui, J., Jin, F., *et al.* (2017) Induction of the Vitamin D Receptor Attenuates Autophagy Dysfunction-Mediated Cell Death Following Traumatic Brain Injury. *Cellular Physiology and Biochemistry*, **42**, 1888-1896. <https://doi.org/10.1159/000479571>
- [22] Eyles, D., Burne, T. and McGrath, J. (2011) Vitamin D in Fetal Brain Development. *Seminars in Cell & Developmental Biology*, **22**, 629-636. <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2011.05.004>
- [23] Lowe, D.W., Hollis, B.W., Wagner, C.L., *et al.* (2017) Vitamin D Insufficiency in Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *Pediatric Research*, **82**, 55-62. <https://doi.org/10.1038/pr.2017.13>

- [24] Del, R.E., Bouix, S., Fitzsimmons, J., *et al.* (2019) Diffusion Abnormalities in the Corpus Callosum in First Episode Schizophrenia: Associated with Enlarged Lateral Ventricles and Symptomatology. *Psychiatry Research*, **277**, 45-51. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2019.02.038>
- [25] McGrath, J.J., Féron, F.P., Burne, T.H., *et al.* (2004) Vitamin D3-Implications for Brain Development. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, **89-90**, 557-560. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2004.03.070>
- [26] Turner, K.M., Young, J.W., McGrath, J.J., *et al.* (2013) Cognitive Performance and Response Inhibition in Developmentally Vitamin D (DVD)-Deficient Rats. *Behavioural Brain Research*, **242**, 47-53. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2012.12.029>
- [27] 刘亿荣, 曾春英, 张文静, 等. 维生素 D 缺乏与早产儿缺氧缺血性脑病的相关性研究[J]. 中国儿童保健杂志, 2021, 29(12): 1355-1358.
- [28] Agarwal, S., Kovilam, O. and Agrawal, D.K. (2018) Vitamin D and Its Impact on Maternal-Fetal Outcomes in Pregnancy: A Critical Review. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, **58**, 755-769. <https://doi.org/10.1080/10408398.2016.1220915>
- [29] Hart, P.H., Lucas, R.M., Walsh, J.P., *et al.* (2015) Vitamin D in Fetal Development: Findings from a Birth Cohort Study. *Pediatrics*, **135**, e167-e173. <https://doi.org/10.1542/peds.2014-1860>
- [30] Grant, W.B., Wimalawansa, S.J., Holick, M.F., *et al.* (2015) Emphasizing the Health Benefits of Vitamin D for Those with Neurodevelopmental Disorders and Intellectual Disabilities. *Nutrients*, **7**, 1538-1564. <https://doi.org/10.3390/nu7031538>
- [31] Holick, M.F., Binkley, N.C., Bischoff-Ferrari, H.A., *et al.* (2011) Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **96**, 1911-1930. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-0385>
- [32] Bi, W.G., Nuyt, A.M., Weiler, H., *et al.* (2018) Association between Vitamin D Supplementation during Pregnancy and Offspring Growth, Morbidity, and Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA Pediatrics*, **172**, 635-645. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2018.0302>
- [33] Yang, J., Wang, K., Hu, T., *et al.* (2021) Vitamin D3 Supplement Attenuates Blood-Brain Barrier Disruption and Cognitive Impairments in a Rat Model of Traumatic Brain Injury. *NeuroMolecular Medicine*, **23**, 491-499. <https://doi.org/10.1007/s12017-021-08649-z>
- [34] Sharma, S., Kumar, A., Choudhary, A., *et al.* (2020) Neuroprotective Role of Oral Vitamin D Supplementation on Consciousness and Inflammatory Biomarkers in Determining Severity Outcome in Acute Traumatic Brain Injury Patients: A Double-Blind Randomized Clinical Trial. *Clinical Drug Investigation*, **40**, 327-334. <https://doi.org/10.1007/s40261-020-00896-5>
- [35] Li, Y.R. and Li, H. (2019) Protective Effects of Exogenous Vitamin D on Nerve Injury in Mice with Cerebral Ischemia/Reperfusion. *Chinese Journal of Applied Physiology*, **35**, 300-303.
- [36] Saadatmand, K., Khan, S., Hassan, Q., *et al.* (2021) Benefits of Vitamin D Supplementation to Attenuate TBI Secondary Injury? *Translational Neuroscience*, **12**, 533-544. <https://doi.org/10.1515/tnsci-2020-0195>
- [37] Mutlu, M., Saraydin, M., Aslan, Y., *et al.* (2016) Status of Vitamin D, Antioxidant Enzymes, and Antioxidant Substances in Neonates with Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, **29**, 2259-2263.
- [38] Pet, M.A. and Brouwer-Brolsma, E.M. (2016) The Impact of Maternal Vitamin D Status on Offspring Brain Development and Function: a Systematic Review. *Advances in Nutrition*, **7**, 665-678. <https://doi.org/10.3945/an.115.010330>