

# 血清同型半胱氨酸与癫痫患者的发作控制及认知功能的关系

张楠 曾艳芳 冀旗玲 姚兴祺 社会山  
100149 首都医科大学附属北京潞河医院神经内科  
通信作者: 社会山, Email: cayanna@126.com  
DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2018.04.009

**【摘要】目的** 探讨血清同型半胱氨酸(Hcy)与癫痫患者发作控制情况及认知功能损害的关系。**方法** 纳入明确诊断的癫痫患者128例,采用简易精神状态评价量表(MMSE)评价患者认知功能,根据患者是否存在轻度认知功能障碍(mild cognitive impairment, MCI)进行分组,其中MCI组46例,非MCI组82例。采用化学发光免疫分析方法测定患者血清中Hcy和叶酸、维生素B<sub>12</sub>水平,并采用Pearson相关分析患者血清Hcy水平和MMSE评分的相关性。给予合并高同型半胱氨酸血症(HHcy)癫痫患者叶酸、维生素B<sub>12</sub>治疗,统计患者治疗前、治疗3个月和6个月后血清Hcy水平和癫痫发作频率。**结果** HHcy患者干预3个月和6个月后的血清Hcy水平均显著下降,癫痫发作频率显著减少( $P < 0.01$ );与非MCI组比较,MCI组血清叶酸和维生素B<sub>12</sub>水平显著降低( $P < 0.05$ ),Hcy水平显著升高( $P < 0.01$ );当血清Hcy  $< 15.00 \mu\text{mol/L}$ 时,与MMSE无相关性( $r = -0.18, P > 0.05$ ),当血清Hcy水平处于 $15.0 \sim 20.0 \mu\text{mol/L}$ 和 $> 20.0 \mu\text{mol/L}$ 时,患者MMSE与血清Hcy水平呈负相关( $r = -0.39, -0.56, P < 0.05$ )。**结论** 对合并HHcy的癫痫患者,给予维生素B<sub>12</sub>干预,降低血清Hcy水平后,癫痫发作频率可降低;癫痫患者的Hcy水平是否可以作为癫痫患者MCI的生物预测指标仍需精确的分级研究。

**【关键词】** 癫痫; 同型半胱氨酸; 癫痫发作; 认知功能损害

**Correlation between serum homocysteine and seizure frequency and cognitive impairment in patients with epilepsy** Zhang Nan, Zeng Yanfang, Ji Qiling, Yao Xingqi, Du Huishan  
Neurology Department, Beijing Luhe Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100149, China  
Corresponding author: Du Huishan, Email: cayanna@126.com

**【Abstract】Objective** To investigate the relationship between serum homocysteine (Hcy) and seizure control as well as cognitive impairment in patients with epilepsy (MCI). **Methods** A total of 128 cases of epilepsy patients were enrolled and assessed for cognitive function with Mini-Mental State Evaluation Scale (MMSE). According to the existence of MCI, all the subjects were assigned into MCI group ( $n=46$ ), and non-MCI group ( $n=82$ ). The levels of folic acid, Hcy, vitamin B<sub>12</sub> in serum of patients were determined by chemiluminescence immunoassay. The correlation between serum Hcy and the score of MMSE were analyzed by Pearson correlation analysis. High homocysteine (HHcy) epilepsy patients were treated with folic acid and vitamin B. The serum Hcy level and the seizure frequency were analyzed before treatment, 3 months and 6 months after treatment. **Results** The serum Hcy level of HHcy patients at 3 months and 6 months after treatment decreased significantly, so as the seizure frequency ( $P < 0.01$ ). Compared with non-MCI group, serum folic level and vitamin B<sub>12</sub> decreased significantly ( $P < 0.05$ ), while the Hcy level increased ( $P < 0.01$ ). When serum Hcy was less than  $15.00 \mu\text{mol/L}$ , there was no significant correlation with MMSE ( $r = -0.18, P > 0.05$ ). When serum Hcy level was between  $15.0 \sim 20.0 \mu\text{mol/L}$  and over  $20.0 \mu\text{mol/L}$ , there was a negative correlation between MMSE and serum Hcy level ( $r = -0.39, -0.56; P < 0.05$ ). **Conclusions** Giving vitamin B<sub>12</sub> intervention to HHcy epilepsy patients can reduce serum Hcy levels and the frequency of seizures. Whether the level of Hcy in epileptic patients can be used as a biological predictor of MCI in epileptic patients still needs to be classified accurately.

**【Key words】** Epilepsy; Homocysteine; Epileptic seizures; Cognitive impairment

血清同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)与多种神经系统疾病相关,高同型半胱氨酸血症(hyperhomocysteinemia, HHcy)与神经系统变性病、卒中的关系已经得到证实<sup>[1-4]</sup>,同时,HHcy会增加轻度认知功能障碍(mild cognitive impairment, MCI)的风险。癫痫作为神经科常见疾病,是一种以具有持久性的致病倾向为特征的脑部疾病,长期反复癫痫发作会造成认知功能减退,影响患者生活质量。有研究者观察到,癫痫患者血清总体Hcy水平明显高于健康对照组,叶酸水平降低与Hcy增高明显相关<sup>[5]</sup>,血清Hcy水平较高的癫痫患者癫痫发作更频繁<sup>[6]</sup>;且动物实验研究表明,给予小鼠注射Hcy后,可诱导或加重癫痫发作<sup>[7]</sup>,有效控制Hcy水平可以减少动物的癫痫发作<sup>[8]</sup>。因此有研究者推断血清Hcy的升高可能与癫痫发作相关,给予维生素B<sub>12</sub>干预后,血清Hcy水平降低,虽然有动物试验的支持,但需临床试验来证实。在Hcy与认知领域的研究中,有研究者发现,血清Hcy的升高程度与认知水平呈负相关<sup>[9]</sup>,癫痫患者合并认知损害的发生率较高,在我国约为30%<sup>[10]</sup>,追其原因可能与患者年龄、病程长短、遗传发育、抗癫痫药物及发作损伤有关,在现有认知领域研究方向中,Hcy参与认知障碍及痴呆的机制尚不明确,癫痫患者伴HHcy的认知研究在临床上数量有限,HHcy是否为癫痫患者MCI的危险因素还尚不明确。在本研究中,共纳入首都医科大学附属北京潞河医院神经内科门诊就诊的128例癫痫患者,旨在研究Hcy与癫痫患者的发作频率和MCI的相关性,并给予维生素B族干预,探讨其治疗效果,现报道如下。

一、对象与方法

1. 研究对象: 收集2016年1月—2017年6月就诊于我院明确诊断的癫痫患者128例。纳入标准:(1)患者均符合国际抗癫痫联盟(International League Against Epilepsy, ILAE)制定的癫痫诊断标准<sup>[12]</sup>;(2)患者及家属均知晓,签署知情同意书。排除标准:(1)肝肾功能异常患者;(2)近2周内服用维生素类药物

和叶酸史患者;(3)长期吸烟史、酗酒患者;(4)合并有高血压、甲状腺功能减退、心脑血管疾病、萎缩性胃炎、糖尿病等Hcy代谢相关疾病患者;(5)长期坚持素食或其他特殊饮食习惯患者。本研究通过我院临床试验医学伦理委员会批准,获得患者知情同意。其中男性81例,口服单一抗癫痫药物者64例,癫痫病程0.5~30年,平均(6.33±5.57)年,发作类型为全面性发作者为82例,头MRI提示结构性改变者60例(46.87%),其中脑梗死31例,脑出血软化灶16例,颅脑损伤术后13例,根据欧洲阿尔茨海默病联合会制定的MCI诊断标准<sup>[11]</sup>,根据简易精神状态评价量表(Mini Mental State Examination, MMSE)评分,将存在MCI的46例纳入MCI组,未存在MCI的82例纳入非MCI组。两组一般资料比较见表1,性别、年龄、病程资料比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),MCI组MMSE评分显著低于非MCI组( $P < 0.05$ )。

2. 方法:(1)血液指标检测:所有患者均空腹8h以上,于清晨8:00~9:00(入组次日)采集空腹外周静脉血5ml,使用肝素钠抗凝处理15min后,在30min内上机于3000 r/min下离心处理10min,分离获得血浆标本置于-70℃环境下保存待测。采用化学发光免疫法测定血清中叶酸、Hcy和维生素B<sub>12</sub>水平,仪器为雅培I2000,试剂为配套试剂,购自美国,严格按照试剂盒说明进行。(2)MMSE评估:所有患者均在入组当日行MMSE评分测定,量表主要包括定向力(10分)、注意力和计算力(5分)、语言能力(9分)、记忆力(3分)和回忆能力(3分),总分30分,评分27~30分为认知正常,分数在21~26分为MCI。(3)治疗方法:128例癫痫患者,血清Hcy≥15 μmol/L的为49例,给予维生素B治疗,维生素B<sub>12</sub> 100 μg/d,维生素B<sub>6</sub> 20 mg/d,叶酸1.25~2.5 mg/d,均持续用药6个月,于治疗后3个月和6个月复诊,复查患者血清中Hcy含量,并随访记录患者治疗3个月、6个月后癫痫发作频率。

3. 统计学方法:采用SPSS 19.0统计学软件进

表1 两组癫痫患者一般资料比较

组别	例数	男 (例, %)	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$ )	病程 (年, $\bar{x} \pm s$ )	MMSE 评分 (分, $\bar{x} \pm s$ )	癫痫发作频率 (次/3个月, $\bar{x} \pm s$ )	AEDs 单药 (例, %)	伴GTCS (例, %)	有MRI病灶 (例, %)
MCI组	46	27(58.69)	28.42 ± 5.53	6.12 ± 5.16	23.54 ± 1.74	8.17 ± 7.70	21(45.65)	28(60.86)	21(45.65)
非MCI组	82	54(65.85)	29.13 ± 5.08	6.44 ± 5.81	28.59 ± 1.97	7.85 ± 6.38	43(52.43)	54(65.85)	39(47.56)
$t/\chi^2$ 值		0.802	0.617	0.310	14.432	0.253	0.733	0.560	0.206
P值		0.424	0.326	0.757	0.000	0.801	0.465	0.576	0.837

行数据分析, 两组血清叶酸、Hcy和维生素B<sub>12</sub>水平、MMSE评分和癫痫发作频率比较采用均数 ± 标准差( $\bar{x} \pm s$ )描述, 两两比较经 *t* 检验, 多组样本比较经 *F* 检验; 相关性采用 Pearson 线性相关性分析; 以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

## 二、结果

1. 两组血清叶酸、Hcy和维生素B<sub>12</sub>水平比较: 见表2。MCI组患者血清叶酸和维生素B<sub>12</sub>水平较非MCI组显著降低(*P* < 0.01), 血清Hcy水平均较非MCI组显著提高(*P* < 0.01)。

表2 两组血清叶酸、Hcy和维生素B<sub>12</sub>水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	叶酸(ng/ml)	Hcy(μmol/L)	维生素B <sub>12</sub> (pg/ml)
MCI组	46	4.13 ± 2.85	28.11 ± 6.62	595 ± 86.21
非MCI组	82	7.85 ± 3.53	12.87 ± 4.12	673 ± 79.12
<i>t</i> 值		8.961	16.052	12.807
<i>P</i> 值		< 0.05	< 0.01	< 0.05

2. 血清Hcy水平与MCI相关性分析: 见表3。当血清Hcy水平 < 15.0 μmol/L时, 患者MMSE评分与血清Hcy水平不相关(*P* > 0.05), 当血清Hcy水平处于 15.0 ~ 20.0 μmol/L 和 > 20.0 μmol/L时, 患者MMSE与血清Hcy水平呈负相关(*P* < 0.05)。

表3 血清Hcy水平与MMSE评分相关性分析( $\bar{x} \pm s$ )

Hcy水平(μmol/L)	例数	Hcy均值(μmol/L)	MMSE(分)	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值
< 15.0	79	11.21 ± 2.21	27.77 ± 2.93	-0.18	> 0.05
15.0 ~ 20.0	35	17.36 ± 1.35	26.11 ± 2.16	-0.39	0.021
> 20.0	14	33.16 ± 10.90	22.79 ± 2.08	-0.56	0.035

3. 合并HHcy的癫痫患者治疗前后血清Hcy水平和癫痫发作频率比较: 见表4。血清Hcy水平 > 15.0 μmol/L的49例患者, 给予维生素B干预3个月、6个月后血清Hcy水平均显著降低, 癫痫发作频率显著减少(*P* < 0.01)。

表4 49例合并HHcy癫痫患者治疗前后血清Hcy水平和癫痫发作频率比较( $\bar{x} \pm s$ )

时间	Hcy(μmol/L)	癫痫发作频率(次/3个月)
治疗前	29.58 ± 5.93	7.24 ± 1.62
治疗3个月	15.64 ± 2.33	5.63 ± 1.20
治疗6个月	11.24 ± 2.93	2.25 ± 0.58
<i>F</i> 值	18.425	9.835
<i>P</i> 值	< 0.01	< 0.01

**讨论** Hcy为近年来研究的热点, Hcy是一种有毒性的、含硫的蛋氨酸代谢中间体, 它在体内主要经过再甲基化及转硫途径进行代谢, 代谢过程需要B族维生素和多种酶参与。癫痫为神经系统常见的慢性疾病, 治疗原则主要以控制癫痫发作为主<sup>[13]</sup>, 长期反复的癫痫发作会对脑组织造成损害, 导致抑郁障碍、认知障碍, 并进一步影响患者的躯体、心理及社会活动<sup>[14]</sup>。因此, 控制癫痫发作至关重要。在癫痫研究领域, 关于Hcy确切的致癫痫作用机制还尚不十分清楚, 但目前有学者提出, 血清中Hcy水平升高可能与癫痫发作相关<sup>[5]</sup>, Hcy通过激活N-甲基-D天门冬氨酸受体(N-methyl-D-aspartate receptor, NMDAR)和谷氨酸代谢型受体(Group metabotropic glutamate receptors, mGluRs)促进神经兴奋性损伤, 加重癫痫发作; 也有学者认为癫痫患者血清Hcy升高可能与服用的抗癫痫药物有关<sup>[15]</sup>, 维生素B<sub>12</sub>、叶酸、维生素B<sub>6</sub>为机体的重要营养素, 也是Hcy代谢中关键酶的辅酶, 而抗癫痫患者长期服用抗癫痫药物会增加患者血清中Hcy水平, 分析其原因可能与叶酸、维生素B<sub>12</sub>、维生素B<sub>6</sub>等多种维生素的吸收和代谢有关<sup>[16]</sup>。也有学者发现5, 10-亚甲基四氢叶酸还原酶(methylenetetrahydrofolate reductase, MTHFR)基因多态性C677T可能为癫痫及其发作的危险因素<sup>[17]</sup>, 因MTHFR异常导致的血清中Hcy堆积升高后, 可抑制血管内皮细胞NO的生物活性, 同时, Hcy氧化后, 产生大量的过氧化氢和自由基, 均可直接或间接导致血管内皮细胞损伤<sup>[18]</sup>。有研究显示, 降低重度HHcy可减少癫痫抽搐次数和减轻其发作程度<sup>[16]</sup>。本研究中, 对于血清Hcy > 15 μmol/L的患者给予维生素B<sub>12</sub>、叶酸和维生素B<sub>6</sub>治疗, 并随访观察6个月, 发现患者治疗3个月和6个月后的血清Hcy水平均显著降低, 且癫痫发作频率也显著减少, 提示治疗HHcy可起到辅助控制癫痫发作的作用。本研究与之前的研究结果一致<sup>[19]</sup>, 降低Hcy, 癫痫发作率显著降低, 尤其是重度HHcy患者, 所不同的是, 本研究治疗时间为半年, 而之前的研究为1个月<sup>[20]</sup>、3个月<sup>[21]</sup>或1年<sup>[19]</sup>, 但多数学者建议临床试验中中程随访是有必要的, 基于此, 本研究拟在前期试验的基础上进一步跟踪随访。

在认知研究领域, HHcy是正常老年人和阿尔海默病患者认知功能减退的独立危险因素<sup>[22]</sup>, 在此基础上, 研究者发现, 血清Hcy升高程度与认知水平呈负相关<sup>[9]</sup>, 有研究发现, 血清Hcy对海马细胞及皮层神经元有直接的兴奋性毒性作用<sup>[23-24]</sup>,

Gallucci等<sup>[24]</sup>观察到与血清Hcy水平正常者相比, Hcy水平异常升高者更易发生皮层及海马萎缩, 因此有学者提出Hcy可能参与了认知障碍的发生和发展<sup>[25-26]</sup>, 它与癫痫、脑萎缩、认知障碍等多种疾病的发生有关<sup>[2, 27-28]</sup>。早期发现和给予有效的干预措施有助于延缓癫痫患者认知功能衰退, 维持患者基本认知功能和改善患者生活质量。有研究显示, 降低血清Hcy后, 患者的认知功能有所改善<sup>[19]</sup>, 但也有研究者指出, 认知功能下降和血清Hcy水平之间存在相关关系, 但补充维生素治疗并不能减弱认知功能下降趋势<sup>[26]</sup>。本研究通过横断面研究, 分析了Hcy与MCI的关系, 在MCI组, Hcy水平较非MCI组升高, 且发现当血清Hcy < 15  $\mu\text{mol/L}$ 时, 二者不相关, 但当血清Hcy在15~20  $\mu\text{mol/L}$ 或血清Hcy > 20  $\mu\text{mol/L}$ 时, 二者呈负相关, 较高水平的Hcy可以提示癫痫患者MCI, 且随着Hcy水平的增高, 这种负相关性也越发明, 与之前的研究结果一致<sup>[26, 29]</sup>。因此, 临床在判断癫痫患者是否存在MCI转化倾向时, 较高水平的Hcy可以作为辅助生物指标, 为MCI的早期预判和治疗方案提供参考。是否可以通过降低Hcy水平改善患者认知功能在本研究中并未证实, 认知功能改善与否仍需精准的筛查量表及更长的随访时间, 因此仍需在今后试验中继续跟踪随访并完善评估方法以证实。

综上所述, 对HHcy的癫痫患者, 给予维生素B干预, 降低血清Hcy水平后, 癫痫发作频率可降低; 对于合并HHcy(Hcy > 20  $\mu\text{mol/L}$ )的癫痫患者, 存在MCI的风险。本研究存在一定的局限性, 样本量较小为单中心研究的局限性, 此外, 对患者认知状况评估采用MMSE量表, 尽管其普遍应用, 但对精确认知损害的评估仍存在不足, 如条件许可, 需在今后的试验中完善更加客观的评估手段。此外Hcy是否为癫痫患者MCI的危险因素, 降低Hcy是否可改善认知功能仍需综合多方面因素、扩大样本量、延长随访时间、精确HHcy标准、完善认知评估手段进一步深入研究。

**利益冲突** 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

**作者贡献声明** 试验设计为张楠, 试验实施、资料收集为张楠、冀旗玲、姚兴祺, 论文撰写为张楠、曾艳芳, 论文修订为张楠、冀旗玲、杜会山、杜会山审核

## 参 考 文 献

[1] Faux NG, Ellis KA, Porter L, et al. Homocysteine, vitamin B12, and folic acid levels in Alzheimer's disease, mild cognitive impairment, and healthy elderly: baseline characteristics in

subjects of the Australian Imaging Biomarker Lifestyle study[J]. J Alzheimers Dis, 2011, 27(4): 909-922. DOI: 10.3233/JAD-2011-110752.

- [2] Raszewski G, Chwedorowicz R, Chwedorowicz A, et al. Homocysteine, antioxidant vitamins and lipids as biomarkers of neurodegeneration in Alzheimer's disease versus non-Alzheimer's dementia[J]. Ann Agric Environ Med, 2016, 23(1): 193-196. DOI: 10.5604/12321966.1196878.
- [3] Baker GA. Comments on De Boer JE et al. The global burden and stigma of epilepsy. Epilepsy & behavior 2008; 12: 540-546 [J]. Epilepsy Behav, 2014, 40: 20-21. DOI: 10.1016/j.yebeh.2014.08.123.
- [4] Lehotský J, Tothová B, Kovalská M, et al. Role of Homocysteine in the Ischemic Stroke and Development of Ischemic Tolerance [J]. Front Neurosci, 2016, 10: 538. DOI: 10.3389/fnins.2016.00538.
- [5] Coppola G, Ingrosso D, Operto FF, et al. Role of folic acid depletion on homocysteine serum level in children and adolescents with epilepsy and different MTHFR C677T genotypes[J]. Seizure, 2012, 21(5): 340-343. DOI: 10.1016/j.seizure.2012.02.011.
- [6] Mudd SH, Skovby F, Levy HL, et al. The natural history of homocystinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency[J]. Am J Hum Genet, 1985, 37(1): 1-31.
- [7] Rasic-Markovic A, Rankov-Petrovic B, Hrcic D, et al. The effect of subchronic supplementation with folic acid on homocysteine induced seizures[J]. Acta Physiol Hung, 2015, 102(2): 151-162. DOI: 10.1556/036.102.2015.2.6.
- [8] Marković AR, Hrnčić D, Macut D, et al. Anticonvulsive effect of folic acid in homocysteine thiolactone-induced seizures[J]. Cell Mol Neurobiol, 2011, 31(8): 1221-1228. DOI: 10.1007/s10571-011-9724-z.
- [9] Shen L, Ji HF. Associations between Homocysteine, Folic Acid, Vitamin B12 and Alzheimer's Disease: Insights from Meta-Analyses[J]. J Alzheimers Dis, 2015, 46(3): 777-790. DOI: 10.3233/JAD-150140.
- [10] Luan G, Li Y. Epilepsy surgery in China [J]. Neurol Res, 2008, 30(6): 610-612. DOI: 10.1179/174313208X284115.
- [11] Langa KM, Levine DA. The diagnosis and management of mild cognitive impairment: a clinical review[J]. JAMA, 2014, 312(23): 2551-2561. DOI: 10.1001/jama.2014.13806.
- [12] Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy[J]. Epilepsia, 2014, 55(4): 475-482. DOI: 10.1111/epi.12550.
- [13] The Epilepsies: The Diagnosis and Management of the Epilepsies in Adults and Children in Primary and Secondary Care: Pharmacological Update of Clinical Guideline 20 [M]. London: Royal College of Physicians (UK), 2012.
- [14] Pitkänen A, Löscher W, Vezzani A, et al. Advances in the development of biomarkers for epilepsy[J]. Lancet Neurol, 2016, 15(8): 843-856. DOI: 10.1016/S1474-4422(16)00112-5.
- [15] Semmler A, Moskau-Hartmann S, Stoffel-Wagner B, et al. Homocysteine plasma levels in patients treated with antiepileptic drugs depend on folate and vitamin B12 serum levels, but not on genetic variants of homocysteine metabolism[J]. Clin Chem Lab Med, 2013, 51(3): 665-669. DOI: 10.1515/ccm-2012-0580.
- [16] Bochyńska A, Lipczyńska-Łojkowska W, Gugąła-Iwaniuk M,

- et al. The effect of vitamin B supplementation on homocysteine metabolism and clinical state of patients with chronic epilepsy treated with carbamazepine and valproic acid[J]. *Seizure*, 2012, 21(4): 276-281. DOI: 10.1016/j.seizure.2012.01.013.
- [17] Wu YL, Yang HY, Ding XX, et al. Association between methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism and epilepsy susceptibility: a meta-analysis [J]. *Seizure*, 2014, 23(6): 411-416. DOI: 10.1016/j.seizure.2014.01.018.
- [18] Belcastro V, Striano P. Antiepileptic drugs, hyperhomocysteinemia and B-vitamins supplementation in patients with epilepsy [J]. *Epilepsy Res*, 2012, 102(1/2): 1-7. DOI: 10.1016/j.epilepsyres.2012.07.003.
- [19] 邹蓉, 赵合庆, 徐兴顺. 伴有同型半胱氨酸增高的老年癫痫患者维生素B补充治疗的临床价值[J]. *中华神经科杂志*, 2017, 50(4): 250-254. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2017.04.004.
- Zou R, Zhao HQ, Xu XS. Clinical value of vitamin B supplementation in senile epilepsy with hyperhomocysteinemia [J]. *Chinese Journal of Neurology*, 2017, 50(4): 250-254.
- [20] Jeeja MC, Jayakrishnan T, Narayanan PV, et al. Folic acid supplementation on homocysteine levels in children taking antiepileptic drugs: A randomized controlled trial [J]. *J Pharmacol Pharmacother*, 2014, 5(2): 93-99. DOI: 10.4103/0976-500X.130048.
- [21] Huemer M, Ausserer B, Graninger G, et al. Hyperhomocysteinemia in children treated with antiepileptic drugs is normalized by folic acid supplementation [J]. *Epilepsia*, 2005, 46(10): 1677-1683. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2005.00264.x.
- [22] Smith AD, Smith SM, de Jager CA, et al. Homocysteine-lowering by B vitamins slows the rate of accelerated brain atrophy in mild cognitive impairment: a randomized controlled trial [J]. *PLoS One*, 2010, 5(9): e12244. DOI: 10.1371/journal.pone.0012244.
- [23] Baydas G, Reiter RJ, Akbulut M, et al. Melatonin inhibits neural apoptosis induced by homocysteine in hippocampus of rats via inhibition of cytochrome c translocation and caspase-3 activation and by regulating pro- and anti-apoptotic protein levels [J]. *Neuroscience*, 2005, 135(3): 879-886. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2005.05.048.
- [24] Gallucci M, Zanardo A, Bendini M, et al. Serum folate, homocysteine, brain atrophy, and auto-CM system: The Treviso Dementia (TREDDEM) study [J]. *J Alzheimers Dis*, 2014, 38(3): 581-587. DOI: 10.3233/JAD-130956.
- [25] Ford AH, Flicker L, Singh U, et al. Homocysteine, depression and cognitive function in older adults [J]. *J Affect Disord*, 2013, 151(2): 646-651. DOI: 10.1016/j.jad.2013.07.012.
- [26] Setién-Suero E, Suárez-Pinilla M, Suárez-Pinilla P, et al. Homocysteine and cognition: A systematic review of 111 studies [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2016, 69: 280-298. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2016.08.014.
- [27] Moustafa AA, Hewedi DH, Eissa AM, et al. The relationship between associative learning, transfer generalization, and homocysteine levels in mild cognitive impairment [J]. *PLoS One*, 2012, 7(9): e46496. DOI: 10.1371/journal.pone.0046496.
- [28] Obeid R, McCaddon A, Hermann W. The role of hyperhomocysteinemia and B-vitamin deficiency in neurological and psychiatric diseases [J]. *Clin Chem Lab Med*, 2007, 45(12): 1590-1606. DOI: 10.1515/CCLM.2007.356.
- [29] 蔡春生, 邱金华, 周谦武, 等. 同型半胱氨酸与癫痫患者认知功能损害的关系 [J]. *广东医学*, 2014, 35(18): 2879-2880. DOI: 10.3969/j.issn.1001-9448.2014.18.026.

(收稿日期: 2018-02-02)

(本文编辑: 赵静姝)

· 消息 ·

## 欢迎订阅2018年《神经疾病与精神卫生》杂志

《神经疾病与精神卫生》杂志是神经、精神科学及精神卫生领域的学术性期刊, 国内外公开发行人, 2006年被中国科学技术信息研究所收录为中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊)。本刊坚持党的出版方针和卫生工作方针, 遵循学科发展规律、适应市场需求规律, 以提高杂志质量、扩大社会效益为使命, 及时反映科学研究的重大进展, 更好地促进国内外学术交流。主要读者对象为广大神经科学、精神科学及精神卫生领域中从事基础、临床医学、教学、科研的工作者及学生。报道内容包括相关各学科领先的教学、科研成果及临床诊疗经验。主要栏目有专家论坛(述评)、论著、英文原著、学术交流、短篇报道、综述、会议纪要、国内外学术动态等。

《神经疾病与精神卫生》杂志国内邮发代号为82-353, 由北京市邮政局发行; 国外发行代号BM1690, 由中国国际图书贸易总公司发行。每期定价10.00元, 全年120.00元。欢迎直接通过本社订阅。

银行汇款: 开户行: 中国建设银行建华支行 户名: 《神经疾病与精神卫生》杂志社

账号: 23001626251050500949

联系电话: (010)83191160 传真: (010)83191161