

## 脑小血管病与血清同型半胱氨酸相关性的研究进展

赵晓玲 孙瑞红

150000 哈尔滨医科大学附属第一医院神经内科

通信作者: 孙瑞红, Email: sunruihong119@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2021.06.015

**【摘要】** 血清同型半胱氨酸水平升高是血管内皮功能障碍的危险因素,与大动脉内皮细胞相比,小动脉内皮细胞对血清同型半胱氨酸水平更具敏感性。因此研究脑小血管病与血清同型半胱氨酸水平的相关性有重要意义。国内外许多研究证实同型半胱氨酸水平与脑小血管病的影像学亚型、认知功能障碍、痴呆症的发生发展相关,现综述脑小血管病与血清同型半胱氨酸水平相关的研究进展,为脑小血管病的临床诊治提供依据。

**【关键词】** 脑小血管病; 同型半胱氨酸; 危险因素; 综述

### Research progress on the relationship between cerebral small vessel disease and serum homocysteine

Zhao Xiaoling, Sun Ruihong

Department of Neurology, the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150000, China

Corresponding author: Sun Ruihong, Email: sunruihong119@163.com

**【Abstract】** Increased serum homocysteine level is a risk factor for vascular endothelial dysfunction. It has a similar pathological process to the endothelial function damage of large arteries and small arteries. Compared with large artery endothelial cells, small artery endothelial cells were more sensitive to serum homocysteine. Therefore, it is important to study the correlation between cerebral small vessel disease and serum homocysteine level. Many studies in China and abroad have confirmed that the level of homocysteine is related to the imaging subtypes of cerebral small vessel disease, cognitive dysfunction, and the occurrence and development of dementia. This article reviews the relationship between cerebral small vessel disease and serum homocysteine level, which is of great significance to the clinical diagnosis and treatment of cerebral small vessel disease.

**【Key words】** Cerebral small vessel disease; Homocysteine; Risk factors; Review

脑小血管病(cerebral small vessel disease, CSVD)是以小血管、微循环相关血管损伤为病理基础的一类疾病<sup>[1]</sup>,其临床特征、影像学表现、病理表现具有多样性、复杂性、交叉性的特点。目前对于CSVD的病因和发病机制正在探索之中,暂无明确定论,尚需进一步深入研究。在影像学方面,脑白质高信号(white matter lesions, WML)、腔隙性脑梗死(lacunar infarction, LI)、脑微出血(micro brain hemorrhage, CMBs)、血管周围间隙扩大(enlarged perivascular space, EPVS)和脑萎缩等均被认为是CSVD的特征性表现<sup>[2]</sup>,但是其临床表现缺乏特异性,多隐匿起病,影响早期诊治。随着CSVD的总负荷增加,患者发生卒中、认知功能下降、痴呆等风险随之增加<sup>[3-5]</sup>。严重的卒中后遗症、认知功能下降、痴呆等给患者及家庭和社会带来沉重的负担。了解CSVD的危险

因素,尤其是可控的危险因素在疾病发生发展中的作用机制及作用靶点,对提高CSVD的精准防治具有重要价值。

同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)是必需氨基酸蛋氨酸代谢过程中形成的一种含硫氨基酸,代谢途中原料摄入不足、酶的反应活性改变或反应条件不充分均会导致Hcy水平升高<sup>[6]</sup>。多项研究报道高Hcy与小血管疾病相关,是CSVD的危险因素<sup>[7-8]</sup>。一项研究表明,高Hcy可通过多种途径使血管内皮细胞发生病理性改变,致使血管的正常生理功能不能正常表达。与大血管相比,小血管与Hcy相关性更强<sup>[9]</sup>。另外一项研究结果显示,Hcy在小血管病的发展过程中起作用,同时影响大脑、肾脏、心脏。但是,研究结果发现Hcy水平升高与CSVD进展的相关性似乎更强<sup>[10]</sup>。近年来国内外的许多研究证

实, Hcy升高不仅与CSVD各种影像学亚型密切相关, 而且与精神障碍、认知障碍等相关<sup>[11-12]</sup>。

### 一、Hcy引起CSVD发生发展的机制

虽然多项研究表明血清Hcy水平与CSVD的各种影像学亚型及痴呆相关, 但是Hcy引起上述改变的机制仍然不清楚。目前相关的研究机制如下: (1) 氧化应激: ①Hcy可通过氧化应激形成羟基自由基, 引起脂类、蛋白质、碳水化合物和核酸的氧化, 导致内皮功能障碍或血管壁受损, 进而引起血小板活化和血栓形成。②Hcy代谢产物的自氧化可导致强氧化剂H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>的积累, 从而诱导神经元坏死。③活性氧自由基和氧化应激使得强氧化剂过氧亚硝酸盐形成, 从而引起蛋白质功能的改变。Hcy修饰的蛋白可以作为新抗原, 触发炎症反应的激活, 促进动脉粥样硬化和卒中的发生。此外, 新抗原-自身抗体的相互作用可引起循环巨噬细胞的激活, 从而导致血管内皮细胞的反复损伤<sup>[6]</sup>。(2) 血脑屏障的破坏: Hcy诱导基质金属蛋白酶9 (matrix metalloproteinase 9, MMP-9) 升高, 与血脑屏障的不同成分相互作用, 导致血脑屏障的破坏。其次, Hcy作为兴奋性神经递质作用于: ①γ-氨基丁酸(γ-aminobutyric acid, GABA)受体A, 使血管通透性增加。②N-甲基-D-天冬氨酸受体(N-methyl-D-aspartate receptor, NMDA)受体, NMDA受体主要表达于神经元和脑组织内皮细胞。自由基诱导NMDA受体的NR1亚基活性, 从而引起这些细胞对兴奋性氨基酸的敏感性增加, 最终导致血脑屏障破坏<sup>[6]</sup>。(3) 血管舒张功能障碍: Hcy水平升高可使内皮型一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)失活, 减少血管舒张因子NO的生成。引起血管内皮舒张功能障碍, 导致脑灌注调节功能障碍、血管平滑肌细胞增殖和胶原蛋白合成等使得小动脉闭塞。进而导致慢性弥漫性低灌注, 最终导致脑白质和腔隙的发展<sup>[9]</sup>。(4)Hcy水平升高使得血管内皮受损, 血管周围有毒物质(如蛋白酶、免疫球蛋白、补体成分和细胞因子)外渗, 进入神经组织或通过淋巴管阻塞间质液清除, 这些病理变化可能是影像学上WML、CMBs或EPVS的基础<sup>[13]</sup>。(5)Hcy升高可导致以内皮功能障碍为主要病理生理机制的微血管疾病, 还可通过氧化应激损伤、DNA损伤、NMDA受体表达上调等多种神经毒性作用导致钙稳态失衡, 线粒体功能障碍, 过度激活神经元自噬和凋亡。这些都可引起神经血管功能障碍, 从而导致认知障碍的发生<sup>[10, 13]</sup>。(6)上调细胞内皮因子表达: Hcy升高可上调血管内皮细胞黏

附因子, 引起单核细胞、巨噬细胞、白细胞介素-8等与内皮细胞黏附增加, 造成脂质代谢紊乱, 从而促进泡沫细胞及动脉斑块形成<sup>[14]</sup>。

### 二、Hcy与CSVD的相关性研究

1. Hcy对脑萎缩的影响: 脑萎缩是CSVD的影像学特点之一, 主要临床表现为认知功能障碍<sup>[15]</sup>。新加坡一项对多种族人群的研究发现Hcy与整体和区域白质体积之间相关<sup>[16]</sup>。在多变量校正模型中, Hcy水平升高与整体白质体积减小相关。在区域特异性分析中, Hcy水平升高与颞叶、顶叶和额叶白质体积减小有关。就皮质下结构而言, Hcy水平升高与丘脑、脑干的体积减小有关。Hooshmand等<sup>[17]</sup>研究数据显示, 蛋氨酸/Hcy比值越高, 患痴呆的风险越低。在多变量线性混合模型中, 蛋氨酸/Hcy比值越高, 脑组织总体积损失率越低( $P=0.007$ )。这表明在老年人中, 甲基化状态的损害(即蛋氨酸与Hcy的比率)可能是脑萎缩和痴呆的一个危险因素。最新一项关于慢性轻度高Hcy血症与大鼠的实验数据显示对照组和慢性轻度高Hcy血症组各组的左右脑体积均相等<sup>[18]</sup>, 在评估两组时发现与对照组相比, Hcy升高组海马体积明显减小(右半球 $t=2.60$ ,  $P<0.05$ , 左半球 $t=2.68$ ,  $P<0.05$ )。研究结果表明, 慢性轻度高Hcy血症诱导海马萎缩, 进而导致认知障碍。综上所述, Hcy水平升高是影响脑萎缩的危险因素。

2. Hcy对WML的影响: WML可引起认知障碍、情感障碍等症状<sup>[19]</sup>。支海鸯等<sup>[20]</sup>通过使用Fazekas评分表划分WML等级, 用MoCA、MMSE评分量表评价认知功能水平。线性回归分析得出血清Hcy水平与CSVD患者WML呈正相关( $P<0.05$ ), 与认知功能呈负相关( $P<0.05$ )。张娟等<sup>[21]</sup>研究发现WML程度越严重, Hcy水平越高。研究结果表明Hcy是WML严重程度的独立危险因素( $P<0.05$ )。Cao等<sup>[22]</sup>研究与上述两项研究结论一致。然而, Zhou等<sup>[23]</sup>研究以Hcy为独立变量, 以WML为因变量时, Hcy与WML严重程度差异无统计学意义。但是以有无CMBs联合WML为因变量时, 经Logistic回归分析显示差异有统计学意义( $P=0.009$ ), 说明Hcy是WML合并CMBs的危险因素。该研究与其他研究结论存在差异可能是由于样本量小等因素所致。因此, 需要更大样本量研究进一步明确Hcy与WML之间关系。

3. Hcy对LI的影响: LI被定义为基底节、丘脑或脑干的小梗死灶(2~20 mm), 可引起认知功能障碍等症状<sup>[24]</sup>。Li等<sup>[25]</sup>对103例LI患者与体检者和非脑卒中患者的研究发现, LI组Hcy水平明显高于非

LI组( $P < 0.01$ )。体检者Hcy水平略高于非LI患者( $P < 0.05$ )。研究结果说明Hcy水平是LI的危险因素。Fan等<sup>[26]</sup>研究结果显示LI患者Hcy水平明显高于对照组( $P < 0.01$ )，经多因素分析结果表明Hcy是LI的临床独立预测因子。他们经过建立受试者工作特征(ROC)曲线并计算曲线下面积(AUC)值(Hcy的AUC为0.881)，进一步证实Hcy具有独立诊断LI的价值。在单因素和多因素分析中，Hcy与患者神经功能恶化无关，得出结论Hcy不是影响LI预后的独立危险因素。Piao等<sup>[27]</sup>发现Hcy对CSVD不同影像学亚型均具有明显的异质性( $P < 0.001$ )。通过Meta分析显示，与对照组相比，CSVD患者的Hcy水平显著升高( $P < 0.001$ )，在亚组分析中发现WML的Hcy水平明显高于对照组( $P < 0.001$ )，其次是无症状脑梗死( $P < 0.001$ )和LI( $P < 0.001$ )。综上所述，Hcy是LI的危险因素，可在临床无症状及辅助检查未能显示病灶的情况下提供早期预防依据。

4. Hcy对CMBs、EPVS的影响：CMBs是脑实质局部含铁血黄素蛋白局部沉积，主要是由于脑小血管损伤后引起血液漏出造成<sup>[2]</sup>。EPVS在头部MRI上观测到呈圆形、卵圆形、线条状的病灶<sup>[2]</sup>。Nam等<sup>[28]</sup>研究神经系统健康人群中Hcy水平与CSVD的关系。经单变量和多变量分析得出，Hcy水平是WMH程度( $P=0.02$ )、CMBs存在( $P=0.03$ )和中度至重度EPVS( $P < 0.001$ )的独立预测因子。进一步分析Hcy与不同部位CMBs的关系，得出结论Hcy是脑叶CMBs的独立预测因子( $P < 0.001$ )，但不是脑实质CMBs的独立预测因子。考虑样本量小和过度拟合，研究者进行了反向逐步回归分析，得出与上述分析相同的结果( $P < 0.001$ )。研究证明在神经系统健康人群中，血清Hcy水平升高与CSVD的发生独立相关，特别是与WMH、CMBs和EPVS相关。但是该研究中Hcy与LI的关系并不密切，与其他研究结论不一致可能是由于研究纳入人群为更年轻的健康参与者，血管危险因素和CSVD病变发生率较低导致。廖丹等<sup>[29]</sup>研究发现Hcy水平在不同CMBs分级患者间差异均存在统计学意义( $P < 0.05$ )，他们同时通过Hcy水平来构建CMBs的诊断指标，结果显示Hcy用于CMBs诊断的AUC为0.818，诊断准确性较好。因此，Hcy与患者的CMBs分级呈正相关，可用于CSVD患者CMBs分级的早期筛查，可作为MRI检查前的有效评估手段。Yoo等<sup>[30]</sup>以就诊于痴呆门诊的患者为研究对象，使用MMSE评价患者认知功能，经单变量和多变量分析后得出，Hcy是CMBs存

在的独立预测因子( $P=0.009$ )。然而，Hcy升高与晚期WMH和LI无关。Hcy水平升高与更多的CMBs、MMSE评分较低相关。CMBs数量增加也与MMSE评分降低相关。综上所述，CMBs负荷随着Hcy水平升高而增加，两者都会导致认知功能障碍，降低Hcy可能有助于CMBs的认知障碍患者。但是该研究发现血清Hcy水平与CMBs的位置无关，与其他研究结果存在差异。一项关于轻型卒中研究的Spearman分析结果表明，基底节区、半卵圆中心区EPVS等级均与血清Hcy水平呈正相关( $P < 0.001$ ,  $P=0.012$ )<sup>[31]</sup>。单因素分析显示，Hcy水平与基底节区、半卵圆中心区中重度EPVS有关。同时，脑室旁WML评分与血清Hcy水平呈正相关( $P=0.013$ )，而深部WML评分与血清Hcy水平无显著相关性。腔隙在Hcy升高组比例有增高趋势，但差异并不显著。该研究提示血清Hcy在老年轻型卒中患者EPVS的发生发展过程中具有重要意义。

5. Hcy对CSVD总体负荷的影响：CSVD总体负荷是将CSVD的亚型作为一个整体进行评分，用于评价其严重程度。关于Hcy水平与CSVD总体负荷之间的关系，目前只有国内一些小样本分析。邱宝山等<sup>[32]</sup>对106例受试者行CSVD的总负荷评估，研究结果表明高负荷组血清Hcy水平高于低负荷组，但差异无统计学意义，在单因素和多因素回归分析中也未发现两者的相关性。然而，赵然然和罗小兰<sup>[33]</sup>在322例缺血性患者的研究中发现，Hcy水平与CSVD总体负荷评分之间存在相关，即随着Hcy水平升高，CSVD的总体负荷评分增加。纪怡璠等<sup>[34]</sup>研究也证实血清Hcy水平是CSVD核磁总负荷增加的独立危险因素( $P=0.026$ )，高Hcy水平是CSVD核磁总负荷增加的强预测因子( $P < 0.001$ )。因此血清Hcy水平为CSVD的预测及临床诊治提供了重要依据。Hcy与CSVD总体负荷研究结果尚未统一，但对了解CSVD的病因研究仍具有一定价值，需要大样本的前瞻性研究进行深入探讨。

### 三、小结

综上所述，Hcy水平升高是影响CSVD不同亚型的危险因素，与各个亚型的发生发展呈正相关。为进一步明确两者之间的具体关系，仍需要更多大型前瞻性研究，从而可以为早期干预CSVD的危险因素及优化治疗CSVD的方案提供相应指导。对于降低Hcy水平是否可以预防神经退行性改变或延迟痴呆发生还需要进一步的研究，有望成为未来CSVD治疗的潜在靶点。

**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** 文章的构思与设计、文献收集、文献整理、撰写论文、文章的修订为赵晓玲,文章的质量控制及校对为赵晓玲、孙瑞红

### 参 考 文 献

- [ 1 ] Rost NS, Etherton M. Cerebral Small Vessel Disease[ J ]. Continuum (Minneapolis), 2020, 26(2): 332-352. DOI: 10.1212/CON.0000000000000841.
- [ 2 ] Chen X, Wang L, Jiang J, et al. Association of neuroimaging markers of cerebral small vessel disease with short-term outcomes in patients with minor cerebrovascular events[ J ]. BMC Neurol, 2021, 21(1): 21. DOI: 10.1186/s12883-021-02043-9.
- [ 3 ] Lu ZH, Li J, Li XL, et al. Hypertension with Hyperhomocysteinemia Increases the Risk of Early Cognitive Impairment after First-Ever Ischemic Stroke[ J ]. Eur Neurol, 2019, 82(4/6): 75-85. DOI: 10.1159/000504704.
- [ 4 ] Han F, Zhang DD, Zhai FF, et al. Association between large artery stenosis, cerebral small vessel disease and risk of ischemic stroke[ J ]. Sci China Life Sci, 2021. DOI: 10.1007/s11427-020-1849-x.
- [ 5 ] 郑伟, 陈林. 高同型半胱氨酸血症与痴呆类型及程度的临床研究[ J ]. 国际老年医学杂志, 2020, 41(6): 357-360. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7593.2020.06.004.  
Zheng W, Chen L. Analysis of Relationships between Hyperhomocysteinemia and the Type and Degree of Dementia[ J ]. Int J Geriatr, 2020, 41(6): 357-360.
- [ 6 ] Škovierová H, Vidomanová E, Mahmood S, et al. The Molecular and Cellular Effect of Homocysteine Metabolism Imbalance on Human Health[ J ]. Int J Mol Sci, 2016, 17(10): 1733. DOI: 10.3390/ijms17101733.
- [ 7 ] Ji Y, Lyu P, Jin W, et al. Homocysteine: A modifiable culprit of cognitive impairment for us to conquer?[ J ]. J Neurol Sci, 2019, 404: 128-136. DOI: 10.1016/j.jns.2019.07.015.
- [ 8 ] 代桂宁, 杜红珍, 王洪敏, 等. B族维生素预防再发性卒中中效果的Meta分析[ J ]. 中华危重病急救医学, 2017, 29(5): 419-424. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.05.007.  
Dai GN, Du HZ, Wang HM, et al. Preventive effect of Vitamin B supplementation on recurrent stroke: a Meta-analysis[ J ]. Chin Crit Care Med, 2017, 29(5): 419-424.
- [ 9 ] Feng C, Bai X, Xu Y, et al. Hyperhomocysteinemia associates with small vessel disease more closely than large vessel disease[ J ]. Int J Med Sci, 2013, 10(4): 408-412. DOI: 10.7150/ijms.5272.
- [ 10 ] Kloppenborg RP, Geerlings MI, Visseren FL, et al. Homocysteine and progression of generalized small-vessel disease: the SMART-MR Study[ J ]. Neurology, 2014, 82(9): 777-783. DOI: 10.1212/WNL.000000000000168.
- [ 11 ] Smith AD, Refsum H, Bottiglieri T, et al. Homocysteine and Dementia: An International Consensus Statement[ J ]. J Alzheimers Dis, 2018, 62(2): 561-570. DOI: 10.3233/JAD-171042.
- [ 12 ] 王亚男, 刘敬, 孙锦平, 等. 脑小血管病患者认知功能与同型半胱氨酸及高密度脂蛋白水平的相关性研究[ J ]. 中华老年心脑血管病杂志, 2021, 23(1): 17-19. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0126.2021.01.005.  
Wang YN, Liu J, Sun JP, et al. Relationship of mild cognitive impairment with serum Hey and HDL levels in cerebral small vessel disease patients[ J ]. Chin J Geriatr Heart Brain Vessel Dis, 2021, 23(1): 17-19.
- [ 13 ] Ji Y, Li X, Teng Z, et al. Homocysteine is Associated with the Development of Cerebral Small Vessel Disease: Retrospective Analyses from Neuroimaging and Cognitive Outcomes[ J ]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2020, 29(12): 105393. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105393.
- [ 14 ] Cloonan L, Fitzpatrick KM, Kanakis AS, et al. Metabolic determinants of white matter hyperintensity burden in patients with ischemic stroke[ J ]. Atherosclerosis, 2015, 240(1): 149-153. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.02.052.
- [ 15 ] Kang SW, Jeon S, Yoo HS, et al. Effects of Lewy body disease and Alzheimer disease on brain atrophy and cognitive dysfunction[ J ]. Neurology, 2019, 92(17): e2015-e2026. DOI: 10.1212/WNL.0000000000007373.
- [ 16 ] Tan B, Venketasubramanian N, Vrooman H, et al. Homocysteine and Cerebral Atrophy: The Epidemiology of Dementia in Singapore Study[ J ]. J Alzheimers Dis, 2018, 62(2): 877-885. DOI: 10.3233/JAD-170796.
- [ 17 ] Hooshmand B, Refsum H, Smith AD, et al. Association of Methionine to Homocysteine Status With Brain Magnetic Resonance Imaging Measures and Risk of Dementia[ J ]. JAMA Psychiatry, 2019, 76(11): 1198-1205. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2019.1694.
- [ 18 ] Wyse ATS, Sanches EF, Dos Santos TM, et al. Chronic mild hyperhomocysteinemia induces anxiety-like symptoms, aversive memory deficits and hippocampus atrophy in adult rats: New insights into physiopathological mechanisms[ J ]. Brain Res, 2020, 1728: 146592. DOI: 10.1016/j.brainres.2019.146592.
- [ 19 ] Han QY, Zhang H, Zhang X, et al. dl-3-n-butylphthalide preserves white matter integrity and alleviates cognitive impairment in mice with chronic cerebral hypoperfusion[ J ]. CNS Neurosci Ther, 2019, 25(9): 1042-1053. DOI: 10.1111/cns.13189.
- [ 20 ] 支海鸢, 陈凌, 黎斌. 血清同型半胱氨酸水平与中老年患者脑白质病变及认知功能障碍的相关研究[ J ]. 中国药物与临床, 2020, 20(7): 1103-1105. DOI: 10.11655/zgzywylc2020.07.021.  
Zhi HY, Chen L, Li B. Correlation of serum homocysteine level with white matter lesions and cognitive dysfunction in middle-aged and elderly patients[ J ]. Chinese Remedies & Clinics, 2020, 20(7): 1103-1105.
- [ 21 ] 张娟, 张素爱, 周善之. 血清同型半胱氨酸水平与脑白质病变严重程度的相关性研究[ JCD ]. 中西医结合心脑血管病电子杂志, 2020, 8(4): 97-98. DOI: 10.16282/j.cnki.cn11-9336/r.2020.04.081.  
Zhang J, Zhang SA, Zhou SZ. Correlation between plasma homocysteine level and the severity of cerebral white matter lesions[ JCD ]. Cardiovascular Disease Electronic Journal of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, 2020, 8(4): 97-98.
- [ 22 ] Cao LM, Guo Y, Zhu ZS. Effects of hyperhomocysteinemia on ischemic cerebral small vessel disease and analysis of inflammatory mechanisms[ J ]. Int J Neurosci, 2020. DOI: 10.1080/00207454.2020.1744597.
- [ 23 ] Zhou YN, Gao HY, Zhao FF, et al. The study on analysis of risk factors for severity of white matter lesions and its correlation with cerebral microbleeds in the elderly with lacunar infarction[ J ]. Medicine (Baltimore), 2020, 99(4): e18865. DOI: 10.1097/MD.00000000000018865.
- [ 24 ] 杨兴东, 曾一君, 唐晓梅, 等. 腔隙性脑梗死认知功能障碍与颈动脉粥样硬化性斑块关系的研究[ J ]. 中国卒中杂志, 2019, 14(5): 422-426. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5765.2019.05.004.

- Yang XD, Zeng YJ, Tang XM, et al. Relationship between Cognitive Impairment in Lacunar Infarction and Carotid Atherosclerotic Plaque [J]. Chin J Stroke, 2019, 14(5): 422-426.
- [25] Li M, Fu B, Dong W. Correlations between plasma homocysteine and MTHFR gene polymorphism and white matter lesions [J]. Folia Neuropathol, 2018, 56(4): 301-307. DOI: 10.5114/fn.2018.80863.
- [26] Fan H, Yang S, Li Y, et al. Assessment of Homocysteine as a Diagnostic and Early Prognostic Biomarker for Patients with Acute Lacunar Infarction [J]. Eur Neurol, 2018, 79(1/2): 54-62. DOI: 10.1159/000484893.
- [27] Piao X, Wu G, Yang P, et al. Association between Homocysteine and Cerebral Small Vessel Disease: A Meta-Analysis [J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2018, 27(9): 2423-2430. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.04.035.
- [28] Nam KW, Kwon HM, Jeong HY, et al. Serum homocysteine level is related to cerebral small vessel disease in a healthy population [J]. Neurology, 2019, 92(4): e317-e325. DOI: 10.1212/WNL.0000000000006816.
- [29] 廖丹, 许丽. 血清同型半胱氨酸与脑微出血及脑白质疏松分级的相关性研究 [J]. 中国实验诊断学, 2020, 24(5): 777-780. Liao D, Xu L. Correlation between plasma homocysteine and cerebral microbleeds and cerebral leukoaraiosis [J]. Chin J Lab Diagn, 2020, 24(5): 777-780.
- [30] Yoo JS, Ryu CH, Kim YS, et al. Homocysteinemia is Associated with the Presence of Microbleeds in Cognitively Impaired Patients [J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2020, 29(12): 105302. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105302.
- [31] 汤晓强, 马翼, 黄宽宽. 同型半胱氨酸与老年轻型卒中患者血管周围间隙扩大的相关性研究 [J]. 中国脑血管病杂志, 2020, 17(12): 746-753. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5921.2020.12.006.
- Tang XQ, Ma Y, Huang KK. Correlation between homocysteine and enlarged perivascular space in elderly patients with mild stroke [J]. Chin J Cerebrovasc Dis, 2020, 17(12): 746-753. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5921.2020.12.006.
- [32] 邱宝山, 蓝琳芳, 杨丽芝, 等. 脑小血管病总体负荷与血清同型半胱氨酸关系初探 [J]. 中国现代神经疾病杂志, 2019, 19(8): 567-572. DOI: 10.3969/j.issn.1672-6731.2019.08.006.
- Qiu BS, Lan LF, Yang LZ, et al. The study of relationship between total burden of cerebral small vessel disease and plasma homocysteine [J]. Chin J Contemp Neurol Neurosurg, 2019, 19(8): 567-572. DOI: 10.3969/j.issn.1672-6731.2019.08.006.
- [33] 赵然然, 罗小兰. 同型半胱氨酸水平同缺血性卒中患者脑小血管病总体负担的相关性研究 [J]. 华西医学, 2019, 34(4): 394-399. DOI: 10.7507/1002-0179.201901182.
- Zhao RR, Luo XL. The correlation between homocysteine level and overall burden of cerebral small vessel disease in patients with ischemic stroke [J]. West China Medical Journal, 2019, 34(4): 394-399.
- [34] 纪怡璠, 滕振杰, 李向雨, 等. 脑小血管病患者核磁总负荷与同型半胱氨酸的相关性 [J]. 中华行为医学与脑科学杂志, 2020, 29(3): 233-238. DOI: 10.3760/ema.j.cn371468-20191216-00913.
- Ji YF, Teng ZJ, Li XY, et al. Correlation of total magnetic resonance imaging burden with homocysteine in patients with cerebral small vessel disease [J]. Chin J Behav Med & Brain Sci, 2020, 29(3): 233-238.

(收稿日期: 2021-01-25)

(本文编辑: 戚红丹)

· 消息 ·

## 欢迎订阅 2021 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、学术交流、短篇报道、综述、病例报告、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 15.00 元, 全年 180.00 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