

· 学术交流 ·

单相抑郁、双相抑郁及精神分裂症与一碳代谢 营养素的相关性研究

吕楠 付冰冰 岳子祺 王瀚 黄娟 李金红 赵茜

100088 首都医科大学附属北京安定医院国家精神心理疾病临床医学研究中心 精神疾病
诊断与治疗北京市重点实验室(吕楠、付冰冰、王瀚、黄娟、李金红、赵茜); 100037 北京,
中国医学科学院阜外医院 国家心血管病中心(岳子祺); 100069 北京, 首都医科大学人脑
保护高精尖创新中心(赵茜)

通信作者: 赵茜, Email: zqanding@ccmu.edu.cn

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2023.03.007

【摘要】目的 分析单相抑郁、双相抑郁、精神分裂症与一碳代谢营养素的相关性,为探索不同精神疾病的机制提供线索,为辅助治疗提供依据。**方法** 选取2013年1月至2019年12月在首都医科大学附属北京安定医院住院的390例单相抑郁患者、390例双相抑郁患者、865例精神分裂症患者作为研究对象。比较3组患者的一般资料、临床资料及一碳代谢营养素(叶酸、维生素B₁₂、同型半胱氨酸)水平。采用二项Logistic回归分析控制混杂因素,分析3种疾病与一碳代谢营养素的相关性。**结果** 与单相抑郁和双相抑郁患者比较,精神分裂症患者的维生素B₁₂水平更低[438.5(322.3, 581.3)pg/ml比449.9(345.4, 613.3)pg/ml比376.9(280.3, 505.3)pg/ml],同型半胱氨酸水平更高[14.3(11.5, 18.7)μmol/L比14.0(11.6, 18.3)μmol/L比15.4(12.4, 22.1)μmol/L],维生素B₁₂缺乏的发生率[6.2%(24/390)比4.9%(19/390)比9.5%(82/865)]、高同型半胱氨酸血症的发生率更高[44.9%(175/390)比41.8%(163/390)比51.9%(449/865)],差异均有统计学意义($P < 0.05$)。3种疾病患者的叶酸水平及叶酸缺乏发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。多因素Logistic回归分析显示,维生素B₁₂水平($OR=0.998$, 95% $CI=0.998 \sim 0.999$)是精神分裂症的影响因素($P < 0.05$)。单相抑郁和双相抑郁患者之间的一碳代谢营养素水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 与单相抑郁及双相抑郁患者相比,精神分裂症患者一碳代谢营养素不足更明显,维生素B₁₂水平更低,同型半胱氨酸水平更高;双相抑郁与单相抑郁患者间一碳代谢营养素无明显差异。

【关键词】 抑郁; 精神分裂症; 叶酸; 维生素B₁₂; 同型半胱氨酸**基金项目:** 国家自然科学基金(82101600);北京市医院管理中心培育计划项目(PX2022076)

Association of one-carbon metabolizing nutrients with unipolar depression, bipolar depression and schizophrenia

Lyu Nan, Fu Bingbing, Yue Ziqi, Wang Han, Huang Juan, Li Jinhong, Zhao Qian
The National Clinical Research Center for Mental Disorders & Beijing Key Laboratory of Mental Disorders,
Beijing Anding Hospital, Capital Medical University, Beijing 100088, China (Lyu N, Fu BB, Wang H, Huang J,
Li JH, Zhao Q); National Center for Cardiovascular Diseases and Fuwai Hospital, CAMS & PUMC, Beijing
100037, China (Yue ZQ); The Advanced Innovation Center for Human Brain Protection, Capital Medical
University, Beijing 100069, China (Zhao Q)

Corresponding author: Zhao Qian, Email: zqanding@ccmu.edu.cn

【Abstract】Objective To explore the correlation between unipolar depression, bipolar depression, schizophrenia and one carbon metabolizing nutrients, so as to provide clues for exploring the mechanism of different diseases and provide evidence for adjuvant therapy. **Methods** Inpatients in Beijing Anding Hospital Affiliated to Capital Medical University from January 2013 to December 2019 were selected as the research objects. A total of 390 patients with unipolar depression, 390 patients with bipolar depression and 865 patients with schizophrenia were included. General demographic data and one-carbon metabolizing nutrients (folic acid, vitamin B₁₂, homocysteine) were compared among the three groups. Multiple Logistic regression analysis was used to control confounding factors and to clarify the correlation between the three diseases and one carbon

metabolizing nutrient. **Results** Compared with unipolar depression and bipolar depression group, the level of vitamin B₁₂ in schizophrenia patients was lower [438.5 (322.3, 581.3) pg/ml vs 449.9 (345.4, 613.3) pg/ml vs 376.9 (280.3, 505.3) pg/ml], the level of homocysteine was higher [14.3 (11.5, 18.7) μmol/L vs 14.0 (11.6, 18.3) μmol/L vs 15.4 (12.4, 22.1) μmol/L], the incidence rate of vitamin B₁₂ deficiency was higher [6.2% (24/390) vs 4.9% (19/390) vs 9.5% (82/865)], and hyperhomocysteinemia was higher [44.9% (175/390) vs 41.8% (163/390) vs 51.9% (449/865)], and all differences were statistically significant (all $P < 0.05$). There was no significant difference in the distribution of folate level and folate deficiency among all groups ($P > 0.05$). Multiple Logistic regression analysis showed that vitamin B₁₂ level ($OR=0.998$, $95\%CI=0.998-0.999$) was the risk factors of schizophrenia ($P < 0.05$). There was no significant difference in the levels of one-carbon metabolizing nutrients between unipolar depression and bipolar depression group ($P > 0.05$). **Conclusions** Compared with unipolar depression and bipolar depression patients, schizophrenia patients have more obvious one-carbon metabolic nutrient deficiency, lower vitamin B₁₂ level and higher homocysteine level. There was no significant difference in the levels of one-carbon metabolizing nutrients between unipolar depression and bipolar depression patients.

【Key words】 Depression; Schizophrenia; Folic acid; Vitamin B₁₂; Homocysteine

Fund programs: National Natural Science Foundation of China (82101600); Beijing Municipal Administration of Hospitals Incubating Program (PX2022076)

我国神经与精神疾病占全球相关疾病负担的17%，患病人口规模约5.0亿以上，伤残调整生命年(disability adjusted life year, DALYs)为3 600万，位居全国疾病总负担首位(占比10%)^[1-2]。抑郁发作是常见的精神障碍之一，常见的发作形式包括单相抑郁(抑郁发作、复发性单相抑郁)和双相抑郁。两种抑郁发作均具有高患病率、高复发率和疾病负担重的特点。另一类常见的精神疾病是精神分裂症，其病程迁延、预后不良，严重影响患者的社会功能。

一碳代谢是指一碳单位各成分从一种化合物转移到另一种化合物或相互转变的代谢过程。一碳代谢包括嘌呤的合成、嘧啶的合成以及甲硫氨酸循环，参与细胞的正常代谢、基因的甲基化调控，并参与神经发育及情绪调节。研究显示一碳代谢异常与多种精神疾病的发生发展有关。其中叶酸和维生素B₁₂是一碳代谢通路的重要影响因素。叶酸及其代谢产物可促进同型半胱氨酸向甲硫氨酸转化，其中维生素B₁₂是重要的辅助因子^[3]。当叶酸及维生素B₁₂不足，同型半胱氨酸转化为甲硫氨酸受限，同型半胱氨酸升高。

研究表明，与健康对照人群相比，精神分裂症患者及单相抑郁患者的血清叶酸水平、维生素B₁₂水平更低，同时伴有更高的同型半胱氨酸水平^[4]。维生素B₁₂水平、叶酸水平与抑郁的严重程度呈负相关^[5]。一些临床研究表明，补充叶酸及维生素B₁₂可协助改善单相抑郁和精神分裂症患者的临床症状，改善疾病预后，并对认知水平也有改善作用^[6-8]。叶酸及维生素B₁₂通过一碳代谢生成四氢生物蝶呤，参与形成单胺能神经递质，如5-HT、去甲肾上腺素及

多巴胺等^[9]。而这几种神经递质与心境障碍、精神分裂症的发生发展密切相关^[10]。既往研究主要关注精神疾病患者与健康人群间营养素水平的差异。这几种主要的精神疾病间的营养素水平是否存在差异，这种差异与疾病种类的相关性仍不明晰，需要进一步探讨。因此，本研究探索单相抑郁、双相抑郁及精神分裂症与一碳代谢营养素间的相关性，旨在为不同精神疾病的病理生理机制提供线索，并对治疗提供依据。

一、对象与方法

1. 研究对象：选取2013年1月至2019年12月在北京首都医科大学附属北京安定医院住院的390例单相抑郁患者、390例双相抑郁患者及865例精神分裂症患者为研究对象。纳入标准：(1)符合ICD-10中复发性单相抑郁、双相抑郁及精神分裂症的诊断标准^[11]。至少由1名主治医师诊断，并由另1名高年资医师进行复核，所有入组患者入院时均处于疾病发作急性期，需要住院治疗。(2)病历资料可靠，无重要信息缺失。排除标准：(1)首次抑郁发作；(2)合并器质性精神障碍；(3)存在严重躯体疾病；(4)急性感染；(5)长期住院(住院时间大于半年)；(6)滥用精神活性物质、酒精或药物；(7)处于妊娠期或哺乳期。首都医科大学附属北京安定医院数据库参与构成京津冀大数据平台，并已经过我院伦理委员会审核批准[(2021)科研第145号]，所有携带患者身份信息的数据均被去标签化处理。

2. 研究方法：本研究为基于数据库的回顾性研究，从我院大数据平台中提取受试者的一般资料(包括年龄、性别、婚姻情况、工作状态、吸烟、

饮酒等)、临床资料及一碳代谢营养素(包括叶酸, 维生素B₁₂及同型半胱氨酸)。所有受试者均在入院后24~72 h内,于清晨6:00—7:00抽取外周血。叶酸<4.0 ng/ml为叶酸缺乏^[7],维生素B₁₂<210 pg/ml为维生素B₁₂缺乏^[12],同型半胱氨酸>15 μmol/L为高同型半胱氨酸血症^[13]。

3. 统计学方法:采用SPSS 27.0统计学软件进行统计分析。采用Shapiro-Wilk检验检测计量资料是否符合正态分布,不符合正态分布的计量资料采用中位数和四分位数[M(P₂₅, P₇₅)]表示,3组间比较采用Kruskal-Wallis H检验。计数资料采用频数、百分数(%)表示,组间比较采用χ²检验。采用线性回归方法对因变量进行多重共线性检验,各生物学指标的容忍度波动在0.88~0.94,方差膨胀因子波动在1.11~1.13,提示自变量之间不存在多重共线性。以3种疾病类型作为因变量,以一碳代谢营养素为自变量,对性别、年龄、发病年龄、婚姻情况、工作状态、吸烟、饮酒、体重指数等混杂因素进行控制,采用多因素Logistic回归分析3种疾病的影响因素。检验水准α=0.05,双侧检验。

二、结果

1. 3组患者一般资料及临床资料比较:所有受试者中,女性1 038例(63.1%),男性607例(36.9%);年龄(39.9±14.6)岁。与单相抑郁及双相抑郁患者比较,精神分裂症患者年龄、发病年龄小,病程和住院时长,已婚比例及在职比例低,差异有统计学意义(P<0.05)。双相抑郁患者的发病年龄小于单相抑郁患者,病程长于单相抑郁患者,差异有统计学意义(P<0.05)。见表1。

2. 3组患者一碳代谢指标比较:3组患者的叶酸水平及叶酸缺乏情况比较,差异无统计学意义(P>0.05)。与单相抑郁及双相抑郁患者比较,精神分裂症患者的维生素B₁₂水平低,同型半胱氨酸水平高,维生素B₁₂缺乏及高同型半胱氨酸血症的发生率高,差异有统计学意义(P<0.05)。单相抑郁及双相抑郁患者的维生素B₁₂水平、同型半胱氨酸水平,差异无统计学意义(P>0.05)。见表1、2。

3. 3组不同年龄段患者的一碳代谢营养素比较:按照四分位数对年龄进行分层,以25岁及50岁为分界点。≤25岁的精神分裂症患者的维生素B₁₂水

表1 3组患者一般资料、临床资料及一碳代谢营养素水平比较

项目	单相抑郁(n=390)	双相抑郁(n=390)	精神分裂症(n=865)	Z/χ ² 值	P值
年龄[岁, M(P ₂₅ , P ₇₅)]	39.5(29.0, 54.0)	41.0(28.0, 54.0)	38.0(28.0, 49.0) ^{ab}	8.49	0.014
性别[例(%)]					
男	134(34.4)	135(34.6)	338(39.1)	3.71	0.156
女	256(65.6)	255(65.4)	529(60.9)		
婚姻情况[例(%)]					
未婚	130(33.3)	135(34.6)	447(51.7) ^{ab}	81.67	<0.001
已婚	237(60.8)	226(57.9)	322(37.2) ^{ab}		
离异/丧偶	23(5.9)	29(7.4)	96(11.1) ^a		
工作状态[例(%)]					
在职	334(85.6)	340(87.2)	677(78.3) ^{ab}	18.84	<0.001
离职	56(14.4)	50(12.8)	188(21.7) ^{ab}		
吸烟[例(%)]					
是	63(16.2)	69(17.7)	157(18.2)	0.75	0.689
否	327(83.8)	321(82.3)	708(81.8)		
饮酒[例(%)]					
是	20(5.1)	27(6.9)	31(3.6) ^b	6.81	0.033
否	370(94.9)	363(93.1)	834(96.4) ^b		
体重指数[kg/m ² , M(P ₂₅ , P ₇₅)]	24.1(21.3, 26.5)	23.7(21.0, 26.7)	23.8(21.1, 26.8)	0.19	0.912
发病年龄[岁, M(P ₂₅ , P ₇₅)]	30.0(21.0, 40.0)	26.5(19.0, 38.0) ^a	23.0(18.0, 31.0) ^{ab}	67.22	<0.001
病程[年, M(P ₂₅ , P ₇₅)]	5.0(3.0, 12.0)	9.0(3.0, 19.0) ^a	10.0(4.0, 20.0) ^{ab}	51.45	<0.001
住院时长[d, M(P ₂₅ , P ₇₅)]	30.0(22.0, 42.0)	31.0(24.0, 41.0)	38.0(28.0, 54.0) ^{ab}	72.07	<0.001
叶酸[ng/ml, M(P ₂₅ , P ₇₅)]	5.05(3.18, 7.33)	5.32(3.45, 8.09)	4.78(3.15, 7.50)	4.44	0.109
维生素B ₁₂ [pg/ml, M(P ₂₅ , P ₇₅)]	438.5(322.3, 581.3)	449.9(345.4, 613.3)	376.9(280.3, 505.3) ^{ab}	51.22	<0.001
同型半胱氨酸[μmol/L, M(P ₂₅ , P ₇₅)]	14.3(11.5, 18.7)	14.0(11.6, 18.3)	15.4(12.4, 22.1) ^{ab}	22.82	<0.001

注:^a与单相抑郁患者比较,P<0.05;^b与双相抑郁患者比较,P<0.05

表2 3组患者叶酸缺乏、维生素B₁₂缺乏及高同型半胱氨酸血症情况比较[例(%)]

组别	例数	叶酸缺乏	维生素B ₁₂ 缺乏	高同型半胱氨酸血症
单相抑郁	390	146(37.4)	24(6.2)	175(44.9)
双相抑郁	390	129(33.1)	19(4.9)	163(41.8)
精神分裂症	865	327(37.8)	82(9.5) ^{ab}	449(51.9) ^{ab}
χ ² 值		2.74	9.65	12.82
P值		0.254	0.008	0.002

注: ^a与单相抑郁患者比较, $P < 0.05$; ^b与双相抑郁患者比较, $P < 0.05$

平低于双相抑郁及单相抑郁的患者, 差异有统计学意义($P < 0.01$)。与26~49岁、 ≥ 50 岁的单相抑郁与双相抑郁患者比较, 同年龄段的精神分裂症患者的维生素B₁₂水平低, 同型半胱氨酸水平高, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表3。

4. 3种不同疾病患者疾病影响因素的多因素 Logistic 回归分析: 与单相抑郁患者比较, 高维生素B₁₂水平($OR=0.998$, $95\% CI=0.998 \sim 0.999$)是精神分裂症的保护因素($P < 0.05$), 见表4。

讨论 本研究结果显示, 精神分裂症患者的发病年龄较双相抑郁及单相抑郁患者更早, 且与婚姻情况、工作状态相关, 这与既往的研究结果一致^[14]。

精神分裂症的发病年龄高峰是20.5岁^[15], 正是患者继续接受高等教育的年龄, 但患者罹患精神疾病, 由于受幻觉、妄想、退缩等精神病症状的影响, 部分患者很难继续学业, 甚至影响其寻找伴侣。

本研究结果显示, 精神分裂症患者维生素B₁₂低于单相抑郁及双相抑郁患者, 且维生素B₁₂缺乏的发生率高于其他两组患者。维生素B₁₂在同型半胱氨酸/甲硫氨酸代谢、甲基转移、能量产生和突触发生中发挥重要作用^[16]。其与多种神经精神疾病有关, 如AD、孤独症谱系障碍、精神分裂症、心境障碍等^[17-21]。既往研究显示, 维生素B₁₂水平低或缺乏是精神分裂症及心境障碍的重要危险因素^[4, 20], 且精神分裂症的阴性症状与维生素B₁₂的水平呈负相关^[22]。本研究结果显示, 单相抑郁患者与双相抑郁患者的维生素B₁₂比较差异无统计学意义, 但两组患者的维生素B₁₂缺乏的发生率(6.2%及4.9%)均要高于健康人群中报道的发生率1.9% ($95\% CI=1.6\% \sim 2.2\%$)^[23], 也提示了维生素B₁₂与抑郁症状的潜在关联。

本研究结果显示, 叶酸在3种疾病中存在差异, 但是叶酸缺乏的发生率在3组中为33.1%~37.0%, 高于中国健康人群中报道的叶酸缺乏发生率4.7%

表3 3组不同年龄段患者的一碳代谢营养素比较 [$M(P_{25}, P_{75})$]

组别	≤ 25 岁			
	例数	叶酸(ng/ml)	维生素B ₁₂ (pg/ml)	同型半胱氨酸(μ mol/L)
单相抑郁	72	3.75(2.86, 5.47)	463.0(345.1, 597.6)	14.76(11.06, 18.69)
双相抑郁	77	3.95(2.74, 6.74)	437.0(340.2, 557.9)	13.80(11.29, 18.41)
精神分裂症	163	4.29(2.87, 5.63)	369.3(284.1, 515.0) ^{ab}	15.42(12.51, 21.27)
Z值		0.50	10.44	3.57
P值		0.778	0.005	0.168
组别	26~49岁			
	例数	叶酸(ng/ml)	维生素B ₁₂ (pg/ml)	同型半胱氨酸(μ mol/L)
单相抑郁	193	5.29(3.30, 8.02)	430.7(322.8, 573.7)	13.91(11.04, 20.35)
双相抑郁	185	5.04(3.52, 7.74)	466.3(349.5, 650.6)	14.05(11.38, 19.20)
精神分裂症	491	4.94(3.17, 7.61)	375.5(278.5, 507.7) ^{ab}	15.00(12.19, 23.40) ^{ab}
Z值		0.87	34.56	10.41
P值		0.646	<0.001	0.005
组别	≥ 50 岁			
	例数	叶酸(ng/ml)	维生素B ₁₂ (pg/ml)	同型半胱氨酸(μ mol/L)
单相抑郁	125	3.43(5.28, 7.66)	434.8(300.3, 577.4)	14.78(12.21, 18.61)
双相抑郁	128	6.65(4.21, 8.88)	439.0(333.3, 582.0)	13.89(11.90, 17.61)
精神分裂症	211	5.24(3.54, 8.16) ^b	387.5(280.0, 494.2) ^b	16.20(13.10, 20.65) ^b
Z值		6.82	9.55	14.64
P值		0.033	0.008	<0.001

注: ^a与单相抑郁患者比较, 校正后 $P < 0.05$; ^b与双相抑郁患者比较, 校正后 $P < 0.05$

表4 3种不同疾病患者疾病影响因素的多因素 Logistic 回归分析

变量	双相抑郁 ^a			精神分裂症 ^a		
	P值	OR值	95%CI	P值	OR值	95%CI
年龄	<0.001	1.035	1.018 ~ 1.053	<0.001	1.050	1.034 ~ 1.067
发病年龄	<0.001	0.951	0.935 ~ 0.969	<0.001	0.926	0.911 ~ 0.942
婚姻情况(以“离异/丧偶”为参照)						
未婚	0.662	0.865	0.451 ~ 1.659	0.541	0.840	0.480 ~ 1.470
已婚	0.559	0.840	0.468 ~ 1.509	<0.001	0.379	0.228 ~ 0.631
在职	0.416	1.192	0.780 ~ 1.821	0.139	0.787	0.573 ~ 1.080
饮酒(否)	0.412	0.759	0.392 ~ 1.467	0.404	1.301	0.701 ~ 2.413
叶酸	0.589	1.012	0.969 ~ 1.057	0.056	1.039	0.999 ~ 1.080
维生素 B ₁₂	0.120	1.001	1.000 ~ 1.001	<0.001	0.998	0.998 ~ 0.999
同型半胱氨酸	0.982	1.000	0.990 ~ 1.010	0.361	1.004	0.996 ~ 1.012

注:^a与单相抑郁比较

(95%CI=4.3% ~ 5.2%)^[23];提示3种疾病患者的叶酸水平可能均低于健康人群水平,而彼此间的叶酸水平无明显差异。叶酸在神经发育、认知功能及情绪的调节方面均发挥重要作用,并参与合成与心境障碍及精神分裂症密切相关的单胺类神经递质。叶酸缺乏可能会导致抑郁症状及认知障碍,并影响抗抑郁药物的疗效^[24-25]。既往研究也发现持精神分裂症患者叶酸水平低于健康对照,并且与阴性症状,如抑郁、认知障碍、社会退缩等密切相关^[22]。相关研究发现血浆叶酸水平降低的患者其罹患精神分裂症的风险增加4~7倍^[26]。

本研究结果显示,精神分裂症患者的同型半胱氨酸水平较单相抑郁及双相抑郁的患者升高,高同型半胱氨酸血症的比例(51.9%)高于单相抑郁患者(44.9%)及双相抑郁患者(41.8%)。虽然单相抑郁与双相抑郁患者之间同型半胱氨酸水平差异无统计学意义,但高同型半胱氨酸血症的发生率均高于健康人群(24.7%,95%CI=23.7% ~ 25.6%)^[23]。本研究中患者同型半胱氨酸升高,可能和维生素B₁₂及叶酸不足有关。高同型半胱氨酸血症导致甲基化不足、氧化应激和神经毒性^[6]。越来越多的证据表明高同型半胱氨酸水平与神经精神疾病有关,特别是心境障碍和精神分裂症^[27-30]。急性和慢性精神分裂症患者的同型半胱氨酸水平较健康人群升高^[31],且同型半胱氨酸水平增加5 μmol/L可能会使精神分裂症的风险增加70%^[32]。同型半胱氨酸参与精神疾病的潜在机制为其与谷氨酸的相互作用。同型半胱氨酸是NMDA受体的激动剂,NMDA受体激活后,增加了钙内流,过度内流的钙离子介导了神经毒性作用^[33]。此外,同型半胱氨酸可以调节其他神经递

质,如乙酰胆碱、多巴胺、5-HT等,参与调节突触可塑性^[34]。

本研究结果显示,精神分裂症患者存在更明显的营养素缺乏,需要在精神分裂症的治疗中加以重视。营养素在精神疾病中的作用得到了越来越多的认可。除了膳食摄入外,还可以从“营养补充剂”中获得。对于心境障碍和精神分裂症,补充叶酸、活性叶酸(5-甲基四氢叶酸)或维生素B₁₂,可在一定程度上协助改善临床症状^[35],提高预后,并促进康复^[7]。既往研究表明,在精神分裂症患者中进行叶酸及维生素B₁₂联合补充,疗效更佳^[36]。此外,补充甲基叶酸对精神分裂症的阴性症状改善明显^[37],高剂量的甲基叶酸对难治性单相抑郁也有一定改善作用^[38]。因此营养素补充作为药物治疗的辅助,应该得到更广泛的推广及应用。

本研究存在一定的局限性:(1)抑郁发作患者与精神分裂症患者样本量差距较大。精神分裂症患者由于家属照护困难,因此存在较高的住院率,故本研究纳入了更多的精神分裂症患者。(2)未设立健康对照人群,由于本研究采用医疗数据库,因此分析中未能包含健康人群。(3)未考虑饮食结构可能会对一碳代谢的影响,由于医疗数据库中未详细记载患者的饮食内容,在今后需要进一步对患者的饮食结构进行详细调研。(4)未能将患者的用药信息纳入分析。本研究纳入的患者均为急性期入院时首次抽血检测的生化指标,由于使用病案信息数据库,患者入院前的用药信息未能采集,故未能将精神科药物的影响纳入统计分析,需要在今后的研究中进一步探索精神科药物与一碳营养素之间的关联。

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 试验设计为吕楠、赵茜, 研究实施、资料收集为付冰冰、王瀚、黄娟、李金红, 统计为岳子祺, 论文撰写、论文修订为吕楠、赵茜, 赵茜审核

参 考 文 献

- [1] Zhou M, Wang H, Zeng X, et al. Mortality, morbidity, and risk factors in China and its provinces, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 [J]. *Lancet*, 2019, 394(10204): 1145-1158. DOI: 10.1016/s0140-6736(19)30427-1.
- [2] Feigin VL, Vos T, Alahdab F, et al. Burden of neurological disorders across the US from 1990-2017: a global burden of disease study[J]. *JAMA Neurol*, 2021, 78(2): 165-176. DOI: 10.1001/jamaneurol.2020.4152.
- [3] Wan L, Li Y, Zhang Z, et al. Methylene tetrahydrofolate reductase and psychiatric diseases[J]. *Transl Psychiatry*, 2018, 8(1): 242. DOI: 10.1038/s41398-018-0276-6.
- [4] Cao B, Sun XY, Zhang CB, et al. Association between B vitamins and schizophrenia: a population-based case-control study[J]. *Psychiatry Res*, 2018, 259: 501-505. DOI: 10.1016/j.psychres.2017.11.006.
- [5] Abdelmaksoud A, Vojvodic A, Ayhan E, et al. Depression, isotretinoin, and folic acid: a practical review[J]. *Dermatol Ther*, 2019, 32(6): e13104. DOI: 10.1111/dth.13104.
- [6] Hoepner CT, McIntyre RS, Papakostas GI. Impact of supplementation and nutritional interventions on pathogenic processes of mood disorders: a review of the evidence[J]. *Nutrients*, 2021, 13(3): 767. DOI: 10.3390/nu13030767.
- [7] Sangle P, Sandhu O, Aftab Z, et al. Vitamin B₁₂ supplementation: preventing onset and improving prognosis of depression[J]. *Cureus*, 2020, 12(10): e11169. DOI: 10.7759/cureus.11169.
- [8] Moore K, Hughes CF, Ward M, et al. Diet, nutrition and the ageing brain: current evidence and new directions[J]. *Proc Nutr Soc*, 2018, 77(2): 152-163. DOI: 10.1017/s0029665117004177.
- [9] Miller AL. The methylation, neurotransmitter, and antioxidant connections between folate and depression[J]. *Altern Med Rev*, 2008, 13(3): 216-226.
- [10] Pitsillou E, Bresnehan SM, Kagarakis EA, et al. The cellular and molecular basis of major depressive disorder: towards a unified model for understanding clinical depression[J]. *Mol Biol Rep*, 2020, 47(1): 753-770. DOI: 10.1007/s11033-019-05129-3.
- [11] WHO. ICD-10 Classification of Mental & Behavioural Disorders[M]. Diagnostic Criteria for Research, 1993.
- [12] Zeeshan F, Bari A, Farhan S, et al. Correlation between maternal and childhood VitB₁₂, folic acid and ferritin levels[J]. *Pak J Med Sci*, 2017, 33(1): 162-166. DOI: 10.12669/pjms.331.10998.
- [13] 李东晓, 张尧, 张宏武, 等. 高同型半胱氨酸血症的诊断、治疗与预防专家共识[J]. *罕见疾病杂志*, 2022, 29(6): 1-4. DOI: 10.3969/j.issn.1009-3257.2022.06.001.
- [14] Immonen J, Jääskeläinen E, Korpela H, et al. Age at onset and the outcomes of schizophrenia: a systematic review and Meta-analysis[J]. *Early Interv Psychiatry*, 2017, 11(6): 453-460. DOI: 10.1111/eip.12412.
- [15] Solmi M, Radua J, Olivola M, et al. Age at onset of mental disorders worldwide: large-scale Meta-analysis of 192 epidemiological studies[J]. *Mol Psychiatry*, 2022, 27(1): 281-295. DOI: 10.1038/s41380-021-01161-7.
- [16] Green R, Miller JW. Vitamin B₁₂ deficiency[J]. *Vitam Horm*, 2022, 119: 405-439. DOI: 10.1016/bs.vh.2022.02.003.
- [17] Lauer AA, Grimm HS, Apel B, et al. Mechanistic link between vitamin B₁₂ and Alzheimer's disease[J]. *Biomolecules*, 2022, 12(1): 129. DOI: 10.3390/biom12010129.
- [18] Raghavan R, Riley AW, Volk H, et al. Maternal multivitamin intake, plasma folate and vitamin B(12) levels and autism spectrum disorder risk in offspring[J]. *Paediatr Perinat Epidemiol*, 2018, 32(1): 100-111. DOI: 10.1111/ppe.12414.
- [19] Zhilyaeva TV, Kasyanov ED, Semennov IV, et al. Tetrahydrobiopterin deficiency in schizophrenia: biochemical and clinical aspects[J]. *J Psychiatr Res*, 2022, 153: 141-148. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2022.07.020.
- [20] Esnafoglu E, Ozturan DD. The relationship of severity of depression with homocysteine, folate, vitamin B₁₂, and vitamin D levels in children and adolescents[J]. *Child Adolesc Ment Health*, 2020, 25(4): 249-255. DOI: 10.1111/camh.12387.
- [21] Mitchell ES, Conus N, Kaput J. B vitamin polymorphisms and behavior: evidence of associations with neurodevelopment, depression, schizophrenia, bipolar disorder and cognitive decline[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2014, 47: 307-320. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2014.08.006.
- [22] Goff DC, Bottiglieri T, Arning E, et al. Folate, homocysteine, and negative symptoms in schizophrenia[J]. *Am J Psychiatry*, 2004, 161(9): 1705-1708. DOI: 10.1176/appi.ajp.161.9.1705.
- [23] Wang YH, Yan QH, Xu JY, et al. High prevalence and factors contributing to hyperhomocysteinemia, folate deficiency, and vitamin B₁₂ deficiency among healthy adults in Shanghai, China[J]. *Biomed Environ Sci*, 2019, 32(1): 63-67. DOI: 10.3967/bes2019.010.
- [24] Stengler M. The role of folate and MTHFR polymorphisms in the treatment of depression[J]. *Altern Ther Health Med*, 2021, 27(2): 53-57.
- [25] Coppen A, Bailey J. Enhancement of the antidepressant action of fluoxetine by folic acid: a randomised, placebo controlled trial[J]. *J Affect Disord*, 2000, 60(2): 121-130. DOI: 10.1016/s0165-0327(00)00153-1.
- [26] Muntjewerff JW, van der Put N, Eskes T, et al. Homocysteine metabolism and B-vitamins in schizophrenic patients: low plasma folate as a possible independent risk factor for schizophrenia[J]. *Psychiatry Res*, 2003, 121(1): 1-9. DOI: 10.1016/s0165-1781(03)00200-2.
- [27] Lyu N, Xing G, Yang J, et al. Comparison of inflammatory, nutrient, and neurohormonal indicators in patients with schizophrenia, bipolar disorder and major depressive disorder[J]. *J Psychiatr Res*, 2021, 137: 401-408. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2021.03.010.
- [28] Zhou S, Huang Y, Feng Y, et al. Association between plasma homocysteine levels and cognitive deficits in Han Chinese patients with schizophrenia across age groups[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 19716. DOI: 10.1038/s41598-021-99239-3.
- [29] Mangiapane P, Carbone MG, Arone A, et al. Vitamin B₁₂, homocysteine and folic acid in patients suffering from bipolar

disorders: relationship with suicide[J]. World J Biol Psychiatry, 2022; 1-26. DOI: 10.1080/15622975.2022.2134589.

[30] Li Z, Liu M, Chen C, et al. Simultaneous determination of serum homocysteine, cysteine, and methionine in patients with schizophrenia by liquid chromatography-tandem mass spectrometry[J]. Biomed Chromatogr, 2022, 36(6): e5366. DOI: 10.1002/bmc.5366.

[31] Petronijević ND, Radonjić NV, Ivković MD, et al. Plasma homocysteine levels in young male patients in the exacerbation and remission phase of schizophrenia[J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2008, 32(8): 1921-1926. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2008.09.009.

[32] Muntjewerff JW, Kahn RS, Blom HJ, et al. Homocysteine, methylenetetrahydrofolate reductase and risk of schizophrenia: a Meta-analysis[J]. Mol Psychiatry, 2006, 11(2): 143-149. DOI: 10.1038/sj.mp.4001746.

[33] Dos Santos TM, Siebert C, Bobermin LD, et al. Mild hyperhomocysteinemia causes anxiety-like behavior and brain hyperactivity in rodents: are ATPase and excitotoxicity by NMDA receptor overstimulation involved in this effect?[J]. Cell Mol Neurobiol, 2022, 42(8): 2697-2714. DOI: 10.1007/s10571-021-01132-0.

[34] Smith AD, Refsum H. Homocysteine - from disease biomarker to disease prevention[J]. J Intern Med, 2021, 290(4): 826-854. DOI: 10.1111/joim.13279.

[35] Borges-Vieira JG, Cardoso CKS. Efficacy of B-vitamins and vitamin D therapy in improving depressive and anxiety disorders: a systematic review of randomized controlled trials[J]. Nutr Neurosci, 2022; 1-21. DOI: 10.1080/1028415x.2022.2031494.

[36] Roffman JL, Lamberti JS, Achtyes E, et al. Randomized multicenter investigation of folate plus vitamin B₁₂ supplementation in schizophrenia[J]. JAMA Psychiatry, 2013, 70(5): 481-489. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2013.900.

[37] Roffman JL, Petrucci LJ, Tanner AS, et al. Biochemical, physiological and clinical effects of 1-methylfolate in schizophrenia: a randomized controlled trial[J]. Mol Psychiatry, 2018, 23(2): 316-322. DOI: 10.1038/mp.2017.41.

[38] Roberts E, Carter B, Young AH. Caveat emptor: folate in unipolar depressive illness, a systematic review and Meta-analysis[J]. J Psychopharmacol, 2018, 32(4): 377-384. DOI: 10.1177/0269881118756060.

(收稿日期: 2022-10-31)
(本文编辑: 赵金鑫)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

本刊文稿中缩略语的书写要求

在本刊发表的学术论文中,已被公知公认的缩略语在正文中可以不加注释直接使用(表1);不常用的和尚未被公知公认的缩略语以及原词过长、在文中多次出现者,若为中文可于文中第1次出现时写明全称,在圆括号内写出缩略语,如:流行性脑脊髓膜炎(流脑);若为外文可于文中第1次出现时写出中文全称,在圆括号内写出外文全称及其缩略语,如:阿尔茨海默病(Alzheimer disease, AD)。若该缩略语已经公知,也可不注出其英文全称。不超过4个汉字的名词不宜使用缩略语,以免影响论文的可读性。西文缩略语不得拆开转行。

表1 《神经疾病与精神卫生》杂志常用缩略语

缩略语	中文全称	缩略语	中文全称	缩略语	中文全称
CNS	中枢神经系统	AD	老年痴呆症(阿尔茨海默病)	GABA	γ-氨基丁酸
IL	白细胞介素	CT	电子计算机体层扫描	PD	帕金森病
MRI	磁共振成像	BDNF	脑源性神经营养因子	DSA	数字减影血管造影
PCR	聚合酶链式反应	ELISA	酶联免疫吸附剂测定	PET	正电子发射计算机断层显像
SOD	超氧化物歧化酶	NIHSS	美国国立卫生研究院卒中评分	CRP	C反应蛋白
MMSE	简易精神状态检查	WHO	世界卫生组织	TIA	短暂性脑缺血发作
TNF	肿瘤坏死因子	PANSS	阳性与阴性症状量表	HAMD	汉密尔顿抑郁量表
HAMA	汉密尔顿焦虑量表	SSRIs	选择性5-羟色胺再摄取抑制剂	rTMS	重复经颅磁刺激
5-HT	5-羟色胺	ICD-10	国际疾病分类第十版	MoCA	蒙特利尔认知评估量表
PTSD	创伤后应激障碍	CCMD	中国精神障碍分类与诊断标准	DSM	美国精神障碍诊断与统计手册