

酒依赖认知损害与同型半胱氨酸的研究进展

徐琳 王学义

050031 石家庄,河北医科大学第一医院精神卫生中心 河北医科大学精神卫生研究所 河北省脑老化与认知神经科学重点实验室

通信作者:王学义,Email: ydywxy@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2019.12.008

【摘要】 长期饮酒可导致认知损害,但具体机制尚不明确。血浆同型半胱氨酸水平升高与酒依赖所致认知损害密切相关,现从同型半胱氨酸的生物效应、与酒精相关认知损害的关系及治疗进展等几方面对同型半胱氨酸与酒依赖所致认知损害的研究加以综述。

【关键词】 酒依赖; 认知损害; 同型半胱氨酸; 多态性,单核苷酸; 综述

Research progress on cognitive impairment and homocysteine in alcohol dependence Xu Lin, Wang Xueyi

Department of Psychiatry, the First Hospital of Hebei Medical University, Mental Health Institute of Hebei Medical University, Brain Aging and Cognitive Neuroscience Laboratory, Shijiazhuang 050031, China

Corresponding author: Wang Xueyi, Email: ydywxy@163.com

【Abstract】 Chronic alcohol consumption can induce cognitive impairment, whereby the exact mechanism remains unknown. Elevated plasma homocysteine level are closely related to cognitive impairment in alcohol-dependent patients. This article reviews the research of homocysteine and cognitive impairment in alcohol dependent patients, from the aspects of biological effects of homocysteine, the relationship between homocysteine and alcohol-related cognitive impairment, and treatment progress.

【Key words】 Alcohol dependence; Cognitive impairment; Homocysteine; Polymorphism, single nucleotide; Review

酗酒和酒精滥用在国内外都是一个严重的公共卫生问题,对身心健康有严重的影响。长期过量饮酒可导致精神或神经系统疾病、心血管疾病、肝病、癌症等多种疾病。最近一项来自美国的长期前瞻性研究报道,酒依赖患者与健康对照组比较,晚期患严重记忆障碍的概率要高一倍以上^[1]。同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)是一种与酒精使用密切相关的含硫氨基酸,已有证据表明,病理性Hcy升高会导致神经元损伤^[2]。在酗酒者人群中,高水平Hcy可增加各种酒精相关性疾病的风险,如酒依赖戒断综合征、脑萎缩和情绪障碍等^[3-6]。现就Hcy和基因多态性与酒依赖所致认知损害的研究加以综述。

一、Hcy的生物效应

Hcy是一种含硫氨基酸,是人体必需氨基酸蛋氨酸代谢过程中的中间产物。Hcy主要通过两种途径代谢:再甲基化和反硫化。再甲基化过程主要负责基础Hcy水平,该过程也被称为依赖叶酸和维生素B₁₂的代谢,Hcy在半胱氨酸合成酶催化的反

应中与甲基相结合,再甲基化为蛋氨酸。在反硫化代谢中,半胱氨酸合酶结合Hcy不可逆的水解代谢为半胱氨酸,该过程中需要维生素B₆作为辅助因子^[3,7]。正常空腹血浆Hcy浓度应低于15 μmol/L,高于15 μmol/L则为高同型半胱氨酸血症^[8]。Hcy水平很容易受多种生理或病理条件的影响,如年龄、性别、体力活动、吸烟、慢性肾功能不全、甲状腺功能减退、恶性贫血和营养不良(叶酸、维生素B₆、维生素B₁₂摄入不足)等^[3,9]。Hcy代谢相关基因的遗传改变可显著影响血浆Hcy浓度,其中,研究最多的是编码5,10-亚甲基四氢叶酸还原酶(5,10-methylenetetrahydrofolate reductase, MTHFR)基因出现变异,该基因与还原酶活性降低有关,使蛋氨酸再合成受阻,最终影响血浆Hcy浓度^[10]。此外,参与再甲基化循环的代谢酶(如蛋氨酸合成酶)基因改变也与血浆Hcy浓度升高相关^[11]。

二、酒依赖与血浆Hcy水平

临床研究发现,高同型半胱氨酸血症与酒精中

毒之间存在显著的相关性。数据表明,酗酒者的平均血浆Hcy浓度高于对照组的2倍^[12],酒精受试者血浆Hcy水平与血液酒精浓度显著相关^[13]。在住院患者中发现,停饮3 d后血浆Hcy浓度的平均值从33.6 $\mu\text{mol/L}$ 下降到13.9 $\mu\text{mol/L}$ ^[14]。严重的酒精滥用会导致Hcy水平的显著升高,目前关于适度饮酒对Hcy的影响并没有一致性结果,这些差异可能与酒精摄入量有关,也可能与饮用酒精的种类有关^[3]。大多数研究认为,饮用啤酒的人血浆Hcy浓度明显低于饮用葡萄酒或白酒的人,这种差异可能与啤酒中的酒精含量(3.5%)低于葡萄酒和白酒中的酒精含量(12%)有关,另外,啤酒富含叶酸和维生素B₆,而葡萄酒和白酒中这些维生素的含量很少^[15-16]。Van der Gaag等^[16]在一项前瞻性对照研究中证实,少量饮用啤酒,可能对Hcy没有影响,甚至降低Hcy水平。但也有研究认为即使少量饮酒也会导致Hcy总量增加。

酗酒者Hcy水平升高的主要原因:(1)乙醇的中间代谢产物乙醛可以损害蛋氨酸合成酶的活性^[18],阻碍S-腺苷甲硫氨酸(S-adenosyl methionine, SAM)的形成,造成Hcy聚积^[19]。(2)反硫化代谢途径也受到损害,主要是因为维生素B₆是半胱氨酸合酶的必要辅助因子,因而缺乏维生素B₆可能会进一步降低半胱氨酸合酶的活性^[20]。(3)一些研究表明,由于蛋氨酸主要通过肝脏代谢,酒依赖患者肝功能受损也是影响Hcy水平的原因^[20]。(4)维生素B₁₂和叶酸是Hcy再甲基化过程中的重要辅助因子,酒依赖患者因营养不良和肝功能异常造成叶酸和B族维生素的缺乏,这也是导致酒依赖患者Hcy水平升高的重要原因^[8]。(5)遗传因素也会影响血浆Hcy浓度,MTHFR在Hcy的代谢过程中起重要作用,编码MTHFR的基因存在多种多态性,MTHFR C677基因型的单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)对血浆Hcy水平的影响最大,具有MTHFR TT基因型的酗酒者高同型半胱氨酸血症的患病率为84.2%,杂合子CT基因型为54.3%,纯合子CC基因型为31.6%^[21]。

三、Hcy与认知损害

高同型半胱氨酸血症与血管性痴呆、阿尔茨海默病和轻度认知障碍的风险有关,是认知障碍发展的独立危险因素^[22-24]。

长期饮酒的酒依赖患者认知功能存在广泛的损害,主要涉及记忆力、注意力、执行功能等方面。有研究发现酒依赖患者认知损害程度与血浆Hcy水平

有相关性,该研究采用事件相关电位(event-related potentials, ERP)的方法测定患者认知功能,发现Hcy水平与N2、P3潜伏期呈正相关,与P3波幅呈负相关,即Hcy水平越高,酒依赖患者认知损害越严重^[25]。另一项研究显示,89例酒精戒断期不超过7 d的酒依赖患者中48例存在认知障碍,其血浆Hcy水平明显高于无认知障碍患者,而两组的血液酒精浓度无显著差异,作者认为Hcy也可能是酒精戒断期间出现短期认知损害的独立危险因素^[26]。

临床研究为高同型半胱氨酸血症诱发酒依赖认知损害的可能机制提供了有力证据。一项采用脑磁共振成像(MRI)的研究表明,与健康受试者比较,酒精依赖患者的海马体积明显减小,并发现升高的血浆Hcy水平与海马体积减小相关,而海马是与许多认知功能(如视觉空间记忆、视觉空间定向、信息整合和注意力等)相关的脑区^[6]。相关研究发现高同型半胱氨酸血症是酒精中毒患者脑萎缩的高危因素,而且随着酒依赖患者的戒酒,Hcy水平也稳步下降,这可能是脑萎缩进展缓慢的原因^[27-28]。

Hcy主要通过以下几种机制影响酒依赖患者的认知功能。(1)长期酒精摄入后,某些脑区N-甲基-D-天冬氨酸(N-methyl-D-aspartic acid, NMDA)受体通道复合物的数量明显增加,甘氨酸水平升高,使Hcy能够在NMDA受体的谷氨酸结合位点发挥激动作用,从而导致大脑不同区域兴奋性谷氨酸神经传递增强。在这些条件下,过量的钙离子流入以及活性氧的产生导致神经元损伤^[7]。(2)在细胞核中高水平Hcy可能通过干扰DNA甲基化或激活半胱氨酸蛋白酶致DNA链断裂,导致线粒体功能异常,ATP产生减少,钙离子蓄积和细胞色素C丢失,进而促使神经元的凋亡。此外,Hcy通过多adp-核糖聚合酶激活(PARP)、p53诱导等机制增加了神经元对兴奋性毒性的易感性^[29]。(3)Hcy有自氧化作用,产生的活性氧会破坏氧化还原稳态导致DNA凋亡^[30]。(4)Hcy通过降低神经激肽B和谷胱甘肽过氧化物酶的表达,进而增强致氧化应激的条件^[6]。

四、基因多态性与认知损害

MTHFR是人类MTHFR基因编码与Hcy代谢相关的一种关键酶。有研究表明,高水平Hcy可增加酒依赖患者对各种酒精相关疾病的易感性^[31],并可归因于MTHFR基因多态性^[32]。一项基于人群的研究发现MTHFR基因多态性与患者的注意力和延迟记忆有关^[33]。Fowler等^[34]研究发现,在慢性酒精暴露的小鼠中,携带MTHFR TT基因的小鼠血液中

Hcy水平升高, DNA修复能力降低, 前额叶皮层更容易受到酒精诱导的氧化应激发生神经元凋亡, 而前额叶皮层是一个司管执行功能、工作记忆的脑区。作者认为MTHFR677C > T多态性可能是酒精诱导的前额叶皮层结构损伤的危险因素。

Hcy代谢主要受表观遗传的调控, 长期酒精暴露导致人类和动物模型的基因表达发生变化, 如DNA甲基化、组蛋白甲基化、组蛋白乙酰化和去乙酰化以及mRNA表达的变化, 这些变化会影响神经元和胶质细胞中多个基因的表达, 造成中枢神经系统突触可塑性发生异常改变, 从而导致与酗酒相关的脑病理学改变^[8]。

五、治疗

酒精中毒致高同型半胱氨酸血症增加, 并参与谷氨酸能神经传递, 进一步支持了NMDA受体拮抗剂(如美金刚)对酒依赖患者的神经保护作用^[7, 35]。已知, 维生素B₆、维生素B₁₂和叶酸与Hcy的代谢过程密切相关, 任何一种维生素水平不足都会导致总体Hcy水平增加^[36]。有研究发现, 给高同型半胱氨酸血症模型小鼠补充维生素B₆、维生素B₁₂和叶酸后血清中的Hcy水平明显下调, 同时也降低了小鼠脑中tau蛋白的过度磷酸化, 改善了小鼠的空间记忆和被动记忆^[37]。因此, 营养干预有助于预防脑中tau蛋白过度磷酸化、Hcy升高和认知损害。目前国内有研究通过人类干预, 发现补充叶酸和(或)维生素B₁₂或维生素B₆降低Hcy的治疗对酒依赖患者的认知功能改善有益^[25]。

最近有研究显示, 酒精性脑血管功能障碍和记忆障碍的发病机制与Hcy介导的氧化还原稳态紊乱并提高内质网应激有关^[19]。运动通过atf6-herp信号激活细胞抗氧化系统, 进而减轻氧化应激介导的认知障碍。实验研究发现, 与对照组相比, 定期运动训练显著降低了酒精干预组小鼠的Hcy浓度, 其短期记忆及长期记忆与单纯酒精干预组小鼠比较均有明显的改善^[38]。因此, 运动干预为酒精介导的脑血管功能障碍提供新的治疗理念途径, 能够大大地改善患者的生理功能。

一项动物实验发现, 对动物皮下注射Hcy后, 采用Morris水迷宫试验评估其认知功能, 结果显示, 注射Hcy的动物在转移潜伏期和移动距离方面存在明显的记忆损害。给予硫化氢干预后动物的血清Hcy水平下降, 并显著改善了动物的认知行为能力。组织学分析表明, 硫化氢对Hcy所致的认知障碍有保护作用, 这是通过升高儿茶酚胺和内源性硫化氢

水平而介导的, 提示硫化氢对预防高水平Hcy所致神经退行性变具有一定作用^[39]。

研究发现, Hcy自氧化诱导活性氧的形成, 进而导致线粒体内部损伤和细胞色素C释放增加, 从而引发细胞凋亡^[40]。褪黑素治疗能够降低Hcy引起的脂质过氧化和谷胱甘肽过氧化物酶活性, 减少线粒体细胞色素C的释放, 同时褪黑素能显著抑制ADP核糖聚合酶的裂解, 减少DNA损伤^[41]。Bagheri等^[40]研究发现褪黑素治疗使小鼠血浆Hcy水平下降, 并减弱乙醇诱导的脂质过氧化过程, 恢复抗氧化活性水平, 从而改善了小鼠的认知功能。结果证明, 乙醇的神经毒性在一定程度上与血浆Hcy水平升高有关, 而褪黑素的治疗对乙醇的神经毒性有一定的保护作用。

总之, Hcy可能在酒依赖患者认知损害的影响机制中发挥着重要作用, 将来期望把Hcy的变化作为识别酒依赖患者认知损害的标志物, 以早期发现, 早期治疗。酒依赖患者的认知损害是否通过补充叶酸、维生素B₆和维生素B₁₂受益, 还需要大样本的干预研究证实, 以探讨B族维生素缓解或预防Hcy相关认知损害的机制。同时还需探索酒精介导的Hcy代谢与表观遗传学变化以及改善Hcy相关认知功能下降的治疗机制, 为开创酒依赖治疗的新领域提供有效的理论依据。

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 文献调研、文章撰写、修订为徐琳, 审校为王学义

参 考 文 献

- [1] Kuźma E, Llewellyn DJ, Langa KM, et al. History of alcohol use disorders and risk of severe cognitive impairment: a 19-year prospective cohort study[J]. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2014, 22(10): 1047-1054. DOI: 10.1016/j.jagp.2014.06.001.
- [2] Abushik PA, Karelina TV, Sibarov DA, et al. Homocysteine-induced membrane currents, calcium responses and changes of mitochondrial potential in rat cortical neurons[J]. *Zh Evol Biokhim Fiziol*, 2015, 51(4): 258-265.
- [3] Lutz UC. Alterations in homocysteine metabolism among alcohol dependent patients--clinical, pathobiochemical and genetic aspects[J]. *Curr Drug Abuse Rev*, 2008, 1(1): 47-55. DOI: 10.2174/1874473710801010047.
- [4] Kim DW, Kim HK, Bae EK, et al. Clinical predictors for delirium tremens in patients with alcohol withdrawal seizures[J]. *Am J Emerg Med*, 2015, 33(5): 701-704. DOI: 10.1016/j.ajem.2015.02.030.
- [5] Oliva F, Coppola M, Mondola R, et al. Blood homocysteine concentration and mood disorders with mixed features among patients with alcohol use disorder[J]. *BMC Psychiatry*, 2017, 17(1): 181. DOI: 10.1186/s12888-017-1342-y.
- [6] Bleich S, Bandelow B, Javaheripour K, et al. Hyperhomocysteinemia

- as a new risk factor for brain shrinkage in patients with alcoholism[J]. *Neurosci Lett*, 2003, 335(3): 179-182. DOI: 10.1016/s0304-3940(02)01194-1.
- [7] Bleich S, Degner D, Sperling W, et al. Homocysteine as a neurotoxin in chronic alcoholism[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2004, 28(3): 453-464. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2003.11.019.
- [8] Kamat PK, Mallonee CJ, George AK, et al. Homocysteine, Alcoholism, and Its Potential Epigenetic Mechanism[J]. *Alcohol Clin Exp Res*, 2016, 40(12): 2474-2481. DOI: 10.1111/acer.13234.
- [9] Liu XD, Gao B, Sun D, et al. Prevalence of hyperhomocysteinemia and some of its major determinants in Shaanxi Province, China: a cross-sectional study[J]. *Br J Nutr*, 2015, 113(4): 691-698. DOI: 10.1017/S0007114514004218.
- [10] Devlin AM, Arning E, Bottiglieri T, et al. Effect of Mthfr genotype on diet-induced hyperhomocysteinemia and vascular function in mice[J]. *Blood*, 2004, 103(7): 2624-2649. DOI: 10.1182/blood-2003-09-3078.
- [11] Laraqui A, Allami A, Carrié A, et al. Influence of methionine synthase (A2756G) and methionine synthase reductase (A66G) polymorphisms on plasma homocysteine levels and relation to risk of coronary artery disease[J]. *Acta Cardiol*, 2006, 61(1): 51-61. DOI: 10.2143/AC.61.1.2005140.
- [12] Cravo ML, Camilo ME. Hyperhomocysteinemia in chronic alcoholism: relations to folic acid and vitamins B(6) and B(12) status[J]. *Nutrition*, 2000, 16(4): 296-302. DOI: 10.1016/s0899-9007(99)00297-x.
- [13] Heese P, Linnebank M, Semmler A, et al. Alterations of homocysteine serum levels during alcohol withdrawal are influenced by folate and riboflavin: results from the German Investigation on Neurobiology in Alcoholism (GINA) [J]. *Alcohol Alcohol*, 2012, 47(5): 497-500. DOI: 10.1093/alcal/ags058.
- [14] Bleich S, Spilker K, Kurth C, et al. Oxidative stress and an altered methionine metabolism in alcoholism[J]. *Neurosci Lett*, 2000, 293(3): 171-174. DOI: 10.1016/s0304-3940(00)01505-6.
- [15] Wilhelm J, Frieling H, Hillemecher T, et al. Hippocampal volume loss in patients with alcoholism is influenced by the consumed type of alcoholic beverage[J]. *Alcohol Alcohol*, 2008, 43(3): 296-299. DOI: 10.1093/alcal/agn002.
- [16] van der Gaag MS, Ubbink JB, Sillanaukee P, et al. Effect of consumption of red wine, spirits, and beer on serum homocysteine[J]. *Lancet*, 2000, 355(9214): 1522. DOI: 10.1016/S0140-6736(00)02172-3.
- [17] Rajdl D, Racek J, Trefil L, et al. Effect of Folic Acid, Betaine, Vitamin B6, and Vitamin B12 on Homocysteine and Dimethylglycine Levels in Middle-Aged Men Drinking White Wine[J]. *Nutrients*, 2016, 8(1). pii: E34. DOI: 10.3390/nu8010034.
- [18] Kharbanda KK. Alcoholic Liver Disease and Methionine Metabolism[J]. *Semin Liver Dis*, 2009, 29(2): 155-165. DOI: 10.1055/s-0029-1214371.
- [19] George AK, Behera J, Kelly KE, et al. Hydrogen sulfide, endoplasmic reticulum stress and alcohol mediated neurotoxicity[J]. *Brain Res Bull*, 2017, 130: 251-256. DOI: 10.1016/j.brainresbull.2017.02.002.
- [20] Fernández-Rodríguez C, González-Reimers E, Quintero-Platt G, et al. Homocysteine, Liver Function Derangement and Brain Atrophy in Alcoholics[J]. *Alcohol Alcohol*, 2016, 51(6): 691-697. DOI: 10.1093/alcal/agw031.
- [21] de la Vega MJ, Santolaria F, González-Reimers E, et al. High prevalence of hyperhomocysteinemia in chronic alcoholism: the importance of the thermolabile form of the enzyme methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) [J]. *Alcohol*, 2001, 25(2): 59-67. DOI: 10.1016/s0741-8329(01)00167-7.
- [22] Miwa K, Tanaka M, Okazaki S, et al. Increased Total Homocysteine Levels Predict the Risk of Incident Dementia Independent of Cerebral Small-Vessel Diseases and Vascular Risk Factors[J]. *J Alzheimers Dis*, 2016, 49(2): 503-513. DOI: 10.3233/JAD-150458.
- [23] Farina N, Jemerén F, Turner C, et al. Homocysteine concentrations in the cognitive progression of Alzheimer's disease[J]. *Exp Gerontol*, 2017, 99: 146-150. DOI: 10.1016/j.exger.2017.10.008.
- [24] Ma F, Wu T, Zhao J, et al. Plasma Homocysteine and Serum Folate and Vitamin B12 Levels in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease: A Case-Control Study[J]. *Nutrients*, 2017, 9(7). pii: E725. DOI: 10.3390/nu9070725.
- [25] 徐亚辉, 朱建立, 王传升, 等. 叶酸、维生素 B12 对酒依赖患者血清同型半胱氨酸及事件相关电位的影响[J]. *中国药物滥用防治杂志*, 2016, 22(2): 79-82. DOI: 10.15900/j.cnki.zyfl.1995.2016.02.005.
- Xu YH, Zhu JL, Wang CS, et al. The effect of folic acid and vitamin B12 on serum homocysteine and event-related potential in alcohol dependence patients[J]. *Chinese Journal of Drug Abuse Prevention and Treatment*, 2016, 22(2): 79-82.
- [26] Wilhelm J, Bayerlein K, Hillemecher T, et al. Short-term cognition deficits during early alcohol withdrawal are associated with elevated plasma homocysteine levels in patients with alcoholism[J]. *J Neural Transm (Vienna)*, 2006, 113(3): 357-363. DOI: 10.1007/s00702-005-0333-1.
- [27] Bleich S, Degner D, Wiltfang J, et al. Elevated homocysteine levels in alcohol withdrawal[J]. *Alcohol Alcohol*, 2000, 35(4): 351-354. DOI: 10.1093/alcal/35.4.351.
- [28] O'Neill J, Cardenas VA, Meyerhoff DJ. Effects of abstinence on the brain: quantitative magnetic resonance imaging and magnetic resonance spectroscopic imaging in chronic alcohol abuse[J]. *Alcohol Clin Exp Res*, 2001, 25(11): 1673-1682. DOI: 10.1111/j.1530-0277.2001.tb02174.x.
- [29] Kruman II, Culmsee C, Chan SL, et al. Homocysteine elicits a DNA damage response in neurons that promotes apoptosis and hypersensitivity to excitotoxicity[J]. *J Neurosci*, 2000, 20(18): 6920-6926. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.20-18-06920.2000.
- [30] Huang RF, Huang SM, Lin BS, et al. Homocysteine thiolactone induces apoptotic DNA damage mediated by increased intracellular hydrogen peroxide and caspase 3 activation in HL-60 cells[J]. *Life Sci*, 2001, 68(25): 2799-2811. DOI: 10.1016/s0024-3205(01)01066-9.
- [31] Coppola M, Mondola R. Correlation between plasma homocysteine levels and craving in alcohol dependent stabilized patients[J]. *Clin Nutr*, 2018, 37(3): 1061-1065. DOI: 10.1016/j.clnu.2017.05.004.
- [32] Rozen R. Genetic predisposition to hyperhomocysteinemia: deficiency of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) [J]. *Thromb Haemost*, 1997, 78(1): 523-526. DOI: 10.1055/s-0038-1657581.

- [33] Cai C, Xiao R, Van Halm-Lutterodt N, et al. Association of MTHFR, SLC19A1 Genetic Polymorphism, Serum Folate, Vitamin B12 and Hcy Status with Cognitive Functions in Chinese Adults[J]. *Nutrients*, 2016, 8(10). pii: E665. DOI: 10.3390/nu8100665.
- [34] Fowler AK, Thompson J, Chen L, et al. Differential sensitivity of prefrontal cortex and hippocampus to alcohol-induced toxicity[J]. *PLoS One*, 2014, 9(9): e106945. DOI: 10.1371/journal.pone.0106945.
- [35] Bleich S, Hillemecher T. Homocysteine, alcoholism and its molecular networks[J]. *Pharmacopsychiatry*, 2009, 42 Suppl 1: S102-S109. DOI: 10.1055/s-0029-1214396.
- [36] Refsum H, Smith AD, Ueland PM, et al. Facts and recommendations about total homocysteine determinations: an expert opinion[J]. *Clin Chem*, 2004, 50(1): 3-32. DOI: 10.1373/clinchem.2003.021634.
- [37] Yu L, Chen Y, Wang W, et al. Multi-Vitamin B Supplementation Reverses Hypoxia-Induced Tau Hyperphosphorylation and Improves Memory Function in Adult Mice[J]. *J Alzheimers Dis*, 2016, 54(1): 297-306. DOI: 10.3233/JAD-160329.
- [38] George AK, Behera J, Kelly KE, et al. Exercise Mitigates Alcohol Induced Endoplasmic Reticulum Stress Mediated Cognitive Impairment through ATF6-Herp Signaling[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 5158. DOI: 10.1038/s41598-018-23568-z.
- [39] Kumar M, Modi M, Sandhir R. Hydrogen sulfide attenuates homocysteine-induced cognitive deficits and neurochemical alterations by improving endogenous hydrogen sulfide levels[J]. *Biofactors*, 2017, 43(3): 434-450. DOI: 10.1002/biof.1354.
- [40] Bagheri F, Goudarzi I, Lashkarbolouki T, et al. Melatonin prevents oxidative damage induced by maternal ethanol administration and reduces homocysteine in the cerebellum of rat pups [J]. *Behav Brain Res*, 2015, 287: 215-225. DOI: 10.1016/j.bbr.2015.03.022.
- [41] 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.

(收稿日期: 2019-10-31)

(本文编辑: 戚红丹)

· 消息 ·

欢迎订阅2020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