·综述·

同型半胱氨酸在老年中枢神经系统疾病中的研究进展

黄丽丽,李孟兰,封婕,张瑞金,周青,刘帅妹,石慧,林宁*
(江苏省卫生健康发展研究中心,国家卫生健康委避孕药具警戒与生育力监测重点实验室,江苏省生育力保护与卫生技术评估重点实验室,南京 210036)

【摘 要】 同型半胱氨酸在流行病学和临床研究中已被证实与多种病理状态存在密切关联,如心血管疾病、神经系统疾病、动脉粥样硬化、神经管缺陷、糖尿病、肾脏疾病、某些肿瘤等。本文旨在对同型半胱氨酸在阿尔茨海默病、血管性痴呆、帕金森病、缺血性脑卒中、癫痫等老年中枢神经系统疾病中的研究进展进行综述,探讨其作用机制和临床意义,为老年中枢神经系统疾病的预防、诊断、治疗及预后提供新的思路。

【关键词】 老年人;同型半胱氨酸;中枢神经系统疾病;阿尔茨海默病;血管性痴呆;帕金森病;缺血性脑卒中;癫痫
【中图分类号】 R741;R592 【文献标志码】 A 【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2025.11.186

Research progress of homocysteine in central nervous system disorders in the elderly

Huang Lili, Li Menglan, Feng Jie, Zhang Ruijin, Zhou Qing, Liu Shuaimei, Shi Hui, Lin Ning*
(Jiangsu Health Development Research Center, NHC Key Laboratory of Contraceptives Vigilance and Fertility Surveillance, Jiangsu Provincial Key Laboratory of Fertility Protection and Health Technology Assessment, Nanjing 210036, China)

【Abstract】 Homocysteine (Hcy) has been confirmed to be closely associated with various pathological conditions in epidemiological and clinical studies, including cardiovascular disease, neurological disorders, atherosclerosis, neural tube defects, diabetes mellitus, renal diseases, and certain tumors. In this article, we reviewed the research progress of Hcy in elderly central nervous system (CNS) diseases, such as Alzheimer's disease, vascular dementia, Parkinson's disease, ischemic stroke, and epilepsy, and explored its mechanisms of action and clinical significance, so as to provide new ideas for the prevention, diagnosis, treatment, and prognosis of these CNS disorders in the elderly.

【Key words】 aged; homocysteine; central nervous system disorders; Alzheimer's disease; vascular dementia; Parkinson's disease; ischemic stroke; epilepsy
This work was supported by the General Program of Geriatric Health Research of Jiangsu Province (LKM2023025), *the Improvement Project for Scientific Research and Education Capacities of Jiangsu Province* (ZDXYS202210), *and the General Program of Geriatric Health Research of Jiangsu Province* (LKM2024022).
Corresponding author: *Lin Ning*, *E-mail*: *945230710@qq.com*

同型半胱氨酸(homocysteine,Hcy)是甲硫氨酸代谢的关键中间产物,参与蛋白质的合成及表观遗传调控。Hcy代谢异常会引发高同型半胱氨酸血症,诱发心血管、神经系统疾病等多种病症,其发病风险受年龄、遗传、营养等多种因素影响,在老年人群中表现尤为显著[1]。

老年中枢神经系统疾病通常涉及神经元丧失、突触功能减退、脑部代谢紊乱、炎症反应等病理变化,容易导致阿尔茨海默病(Alzheimer's disease,AD)、血管性痴呆(vascular dementia,VD)、帕金森病(Parkinson's disease,PD)、缺血性脑卒中(ischemic stroke,IS)、癫痫(epilepsy,EP)等多种疾病发生。Moretti等[2]证实Hcy通过神经毒性及血管、内皮细胞相关促炎症效应参与中枢神经系统损伤的致病过程,但具体作用仍存在争议。本研究对Hcy在老年中枢神经系统疾病中的研究进展进行综述,探讨其作用机制和临床意义,为相关疾病的预防、诊断、治疗及预后提供新思路。

收稿日期:2025-01-03;**接受日期**:2025-02-19
基金项目:江苏省老年健康科研面上项目(LKM2023025);江苏省科教能力提升工程(ZDXYS202210);江苏省老年健康科研面上项目(LKM2024022)
通信作者:林宁,E-mail:945230710@qq.com

1 Hcy 与 AD 的相关性

临床研究证实,高水平的 Hcy 是 AD 发生发展的重要危险因素,可加重认知功能障碍。Zhang 等[3]发现,AD 患者血液中的 Hcy 水平较健康人群升高约 1/3,这与叶酸水平下降密切相关。此外,Yeram 等[4]研究表明 Hcy 与皮质醇、白细胞介素-6 等生化指标相互作用,三者均为 AD 疾病进展的独立生物标志物,共同参与认知障碍的发生。Hcy 可通过上调 *ALOX*5 基因加重 Hcy 依赖性 AD 病理表现,该项研究在相关小鼠疾病模型中得到证实。Hcy 与 *ALOX*5 通路之间的相互作用为 AD 治疗带来了新的靶点[5]。Nieraad 等[6]研究通过 AppNL-G-F 小鼠模型(一种模拟 AD 样病理的经典动物模型)证实,AD 样病理可显著影响 Hcy 代谢并支持 B 族维生素在 AD 预防中的潜在作用。

此外,Wang 等[7]探讨了 Hcy 与 β 淀粉样蛋白(β-amyloid protein,Aβ)吞噬功能受损之间的关系,发现低甲基化可能是 Hcy 与 AD 中小胶质细胞(microglia,MG)Aβ 吞噬功能障碍的潜在调节机制,为 AD 治疗带来了新的方向。2024 年的一项研究显示补充叶酸可改善 AD 和轻度认知障碍(mild cognitive impairment,MCI)患者的认知功能并降低 Hcy 水平,但对血管性认知障碍(vascular cognitive impairment,VCI)无效[8]。因此,Hcy 水平升高可能是 AD 认知下降的危险因素,补充叶酸或可通过降低 Hcy 水平改善 AD 预后。

2 Hcy 与 VD 的相关性

VD 由慢性脑供血不足导致的神经元损伤引起,其发病机制复杂,涉及血管病变、神经炎症和代谢紊乱。Lauriola 等[9]研究证实,Hcy 升高已被确认为 VD 及其他痴呆类型的可调控危险因素,且 Hcy 水平越高,认知障碍的频率和严重程度越大。高水平的 Hcy 可在分子和细胞水平上影响 VD 的发展,其可诱导神经毒性、抑制神经网络活性并引发脂质过氧化;此外,还可通过促进血管平滑肌细胞增殖、纤维化和胶原合成,抑制细胞生长并降低内皮细胞一氧化氮合酶活性,导致血管功能障碍[2]。这些变化可能进一步导致皮质萎缩和轻度皮质下血管病变,从而引发认知和运动障碍[9]。

Hooshmand 等[10]调查发现,较高的蛋氨酸与 Hcy 比率可能会减少老年人脑萎缩,降低痴呆症风险。此外,高水平 Hcy 与脑萎缩的强相关性也得到现有研究证据的支持[11]。值得一提的是,一项针对修女群体的纵向研究发现,叶酸水平与新皮层萎缩呈负相关性($r=-0.80$),提示低叶酸水平可能会加速脑萎缩[12]。但该研究样本量较小,仍需进一步的验证。维生素 B12 缺乏与高水平 Hcy、认知障碍及脑萎缩密切相关,已有研究证实,B 族维生素被认为可通过降低 Hcy 水平减少 VD 风险[13],然而 B 族维生素介导的 Hcy 水平降低能否直接改善认知功能还需要进一步的随机对照试验来验证[11]。

3 Hcy 与 PD 的相关性

PD 是一种较为常见的神经退行性疾病,主要特征是多巴胺能神经元的进行性变性,通常在老年人群中发病,病情严重时可能伴随记忆障碍等痴呆症状。临床流行病学调查显示,Hcy 水平升高与 PD 风险显著相关,是 PD 疾病进展的生物标志物。PD 患者的 Hcy 水平显著高于健康人群,而且 Hcy 水平与 PD 的严重程度呈正相关,尤其在接受左旋多巴治疗、存在认知功能障碍或处于疾病晚期的患者中,Hcy 水平更高[14]。Hcy 还被认为可用于评估 PD 患者的运动和认知功能变化。Sleeman 等[15]研究发现,PD 患者血清尿酸盐水平较低与运动功能恶化相关,而较高的 Hcy 水平则与运动功能下降和认知衰退有关。研究进一步证实,Hcy 水平升高不仅与 PD 有关,还可能导致 PD 患者的认知障碍[16]。在早期 PD 患者中,高 Hcy 水平与认知障碍风险呈正相关,尤其是在执行功能障碍方面。此外,Hcy 水平对 PD 的影响可能存在性别差异,Bakeberg 等[17]通过分析发现其与男性和女性 PD 患者的运动及认知状态存在不同的相关性。同时,对肠道微生物组的系统分析发现,PD 患者叶酸合成减少,Hcy 水平升高,进一步加重病情[18]。

对 Hcy 在 PD 预后中的作用进行分析,发现其不仅作为一种生物标志物,还可能成为潜在的治疗靶点。Yang 等[19]临床实践中观察到雷沙吉兰联合左旋多巴和盐酸苄丝肼治疗,可以降低 PD 患者 Hcy 水平并提高胰岛素样生长因子 1(insulin-like growth factor 1,IGF-1)水平,该联合治疗能够显著改善患者的运动功能,说明联合治疗可以通过调节 Hcy 和 IGF-1 水平发挥神经保护作用,从而改善 PD 患者的运动症状和预后,为老年 PD 患者的治疗提供了新的思路。

4 Hcy 与 IS 的相关性

IS 是一个重大的健康问题,血栓形成和血小板

活化在其发病机制中起核心作用。Meta分析显示，IS患者的Hcy水平与疾病密切相关，与对照组相比显著升高[20]。在缺血大脑中，Hcy可通过改变DNA甲基化抑制IS后神经再生与神经元修复，而降低Hcy水平、维持正常的DNA甲基化可能有助于促进神经功能恢复[21]。针对Hcy在IS治疗中的作用，研究结论指出，美金刚可防止轻度IS患者的脑卒中恶化[22]。此外，Brown等[23]研究建议修订2021年指南，采用低剂量叶酸或L-甲基叶酸联合B12（甲基钴胺）以降低Hcy水平，从而预防中风。

Hcy对IS预后的影响仍存在争议，其在决定IS预后中的作用复杂。部分研究指出，Hcy水平对早期卒中预后没有显著影响[24]。与之不同，另有研究发现Hcy水平升高可能加重IS进展并影响生存预后。2024年的一项研究进一步证实，Hcy水平升高与心血管疾病（cardiovascular disease，CVD）的死亡率显著相关[25]，该研究观察到，即使在低于传统阈值的Hcy水平下，其升高也与全因死亡率和心血管死亡率增加有关。这提示Hcy水平可能通过影响心血管健康，进而影响IS的预后。以上研究结果表明，Hcy可能是IS进展过程中的一个关键因素，而Hcy对IS预后的影响仍是一个持续研究和争论的话题。这个问题的明确结论需进一步的临床研究和深入分析。

5 Hcy与EP的相关性

EP是全球常见的神经系统疾病之一，流行病学数据显示，儿童EP患病率逐渐下降，而老年人群的发病率（尤其是75岁及以上人群）呈上升趋势[26]。临床研究显示，Hcy与多种神经系统疾病有关，包括EP。Raknuzzaman等[27]评估了血清Hcy水平在神经退行性疾病中的作用，提示其可能作为EP的预后标志物。

EP患者的主要治疗方式仍是长期服用抗癫痫药（antiepileptic drug，AED），Hcy被认为是治疗过程中的潜在影响因素。Bano等[28]研究发现，接受卡马西平单药治疗的EP患者中，血脂异常与Hcy水平较高有关。Zhu等[29]针对基因与药物的交互作用展开研究，结果显示：携带特定基因多态性（如*MTHFR* C677T）的患者在接受抗癫痫药物（如丙戊酸或卡马西平）治疗后，Hcy水平显著升高，增加了心血管疾病和认知障碍的风险。该研究特别指出基因多态性和药物相互作用在Hcy代谢中的重要性，建议在治疗中监测Hcy水平并补充叶酸和维生素B12以降低风险。而Zou等[30]研究显示，*MTHFR* C677T基因多态性与高Hcy水平EP患者的发作控制有关。

以上研究可见Hcy在EP及AED治疗中的潜在作用，然而，若要进一步明确Hcy与EP的相关性及其在治疗中的作用机制，还需要更多研究证据的支持。

6 小结

综上所述，AD、VD、PD、IS、EP等这些老年中枢神经系统疾病与Hcy都有一定程度的相关性。更广泛地了解Hcy在老年中枢神经系统疾病中发病机制和潜在作用并针对性地治疗，有利于降低老年人群相关疾病的发病率。建议将血浆Hcy水平纳入老年人群体检筛查，或作为老年高风险人群的定期监测指标。通过适当增补叶酸、维生素B12等干预Hcy水平，可降低或延缓疾病的发生和发展，改善预后，提升老年患者生活质量。

【参考文献】

[1] Zeng Y, Li FF, Yuan SQ, *et al*. Prevalence of hyperhomocysteinemia in China: an updated Meta-analysis[J]. Biology (Basel), 2021, 10(10): 959. DOI: 10.3390/biology10100959.

[2] Moretti R, Caruso P. The controversial role of homocysteine in neurology: from labs to clinical practice[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(1): 231. DOI: 10.3390/ijms20010231.

[3] Zhang L, Xie X, Sun Y, *et al*. Blood and CSF homocysteine levels in Alzheimer's disease: a Meta-analysis and Meta-regression of case-control studies[J]. Neuropsychiatr Dis Treat, 2022, 18: 2391-2403. DOI: 10.2147/NDT.S383654.

[4] Yeram N, Dalvi S, Mankeshwar R, *et al*. Relationship between cortisol, interleukin-6 and homocysteine in Alzheimer's disease[J]. Qatar Med J, 2021, 2021(33): 1-10. DOI: 10.5339/qmj.2021.33.

[5] Witucki Ł, Borowczyk K, Suszyńska-Zajczyk J, *et al*. Deletion of the homocysteine thiolactone detoxifying enzyme bleomycin hydrolase, in mice, causes memory and neurological deficits and worsens Alzheimer's disease-related behavioral and biochemical traits in the 5xFAD model of Alzheimer's disease[J]. J Alzheimers Dis, 2023, 95(4): 1735-1755. DOI: 10.3233/JAD-230578.

[6] Nieraad H, de Bruin N, Arne O, *et al*. Effects of Alzheimer-like pathology on homocysteine and homocysteic acid levels — an exploratory *in vivo* kinetic study[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(2): 927. DOI: 10.3390/ijms22020927.

[7] Wang X, Liu L, Jiang X, *et al*. Identification of methylation-regulated genes modulating microglial phagocytosis in hyperhomocysteinemia-exacerbated Alzheimer's disease[J]. Alzheimers Res Ther, 2023, 15(1): 164. DOI: 10.1186/s13195-023-01311-9.

[8] Xu M, Zhu Y, Chen J, *et al*. Effects of folic acid supplementation

on cognitive impairment: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. J Evid Based Med, 2024, 17(1): 134-144. DOI:10.1111/jebm.12588.

[9] Lauriola M, D'Onofrio G, Ciccone F, *et al*. Relationship of homocysteine plasma levels with mild cognitive impairment, Alzheimer's disease, vascular dementia, psychobehavioral, and functional complications[J]. J Alzheimers Dis, 2021, 82(1): 235-248. DOI: 10.3233/JAD-210166.

[10] 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.

[11] Luzzi S, Cherubini V, Falsetti L, *et al*. Homocysteine, cognitive functions, and degenerative dementias: state of the art[J]. Biomedicines, 2022, 10(11): 2741. DOI: 10.3390/biomedicines10112741.

[12] Snowdon DA, Tully CL, Smith CD, *et al*. Serum folate and the severity of atrophy of the neocortex in Alzheimer disease: findings from the Nun study[J]. Am J Clin Nutr, 2000, 71(4): 993-998. DOI: 10.1093/ajcn/71.4.993.

[13] Rosenberg IH. Vitamin B12 and age-related cognitive decline-dementia and "Alzheimer's disease"[J]. Food Nutr Bull, 2024, 45(1_suppl): S50-S52. DOI: 10.1177/03795721241228060.

[14] Quan Y, Xu J, Xu Q, *et al*. Association between the risk and severity of Parkinson's disease and plasma homocysteine, vitamin B12 and folate levels: a systematic review and meta-analysis[J]. Front Aging Neurosci, 2023, 15: 1254824. DOI: 10.3389/fnagi.2023.1254824.

[15] Sleeman I, Lawson RA, Yarnall AJ, *et al*. Urate and homocysteine: predicting motor and cognitive changes in newly diagnosed Parkinson's disease[J]. J Parkinsons Dis, 2019, 9(2): 351-359. DOI: 10.3233/JPD-181535.

[16] Xiao Y, Gan LH, Liang XN , *et al*. Association of plasma homocysteine with cognitive impairment in patients with Parkinson's disease[J]. Front Aging Neurosci, 2024, 16: 1434943. DOI: 10.3389/fnagi.2024.1434943.

[17] Bakeberg MC, Jefferson A, Riley M, *et al*. Elevated serum homocysteine levels have differential gender-specific associations with motor and cognitive states in Parkinson's disease[J]. Parkinson Dis, 2019, 2019: 3124295. DOI: 10.1155/2019/3124295.

[18] Rosario D, Bidkhori G, Lee S, *et al*. Systematic analysis of gut microbiome reveals the role of bacterial folate and homocysteine metabolism in Parkinson's disease[J]. Cell Rep, 2021, 34(9): 108807. DOI: 10.1016/j.celrep.2021.108807.

[19] Yang Y, Gao F, Gao L, *et al*. Effects of rasagiline combined with levodopa and benserazide hydrochloride on motor function and homocysteine and IGF-1 levels in elderly patients with Parkinson's disease[J]. BMC Neurol, 2023, 23(1): 360. DOI: 10.1186/s12883-023-03411-3.

[20] Rabelo NN, Telles JPM, Pipek LZ, *et al*. Homocysteine is associated with higher risks of ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis[J]. PLoS One, 2022, 17(10): e0276087. DOI: 10.1371/journal.pone.0276087.

[21] Gou Y, Ye Q, Liang X, *et al*. Homocysteine restrains hippocampal neurogenesis in focal ischemic rat brain by inhibiting DNA methylation[J]. Neurochem Int, 2021, 147: 105065. DOI: 10.1016/j.neuint.2021.105065.

[22] Gu SX, Sonkar VK, Katare PB, *et al*. Memantine protects from exacerbation of ischemic stroke and blood brain barrier disruption in mild but not severe hyperhomocysteinemia[J]. J Am Heart Assoc, 2020, 9(4): e013368. DOI: 10.1161/JAHA.119.013368.

[23] Brown C, Wang J, Jiang H, *et al*. Homocysteine reduction for stroke prevention: regarding the recent AHA/ASA 2021 prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack[J]. Pharmgenomics Pers Med, 2023, 16: 895-900. DOI: 10.2147/PGPM.S426421.

[24] Niazi F, Aslam A, Khattak S, *et al*. Frequency of homocysteinemia in young ischemic stroke patients and its relationship with the early outcome of a stroke[J]. Cureus, 2019, 11(9): e5625. DOI: 10.7759/cureus.5625.

[25] Liu D, Fang C, Wang J, *et al*. Association between homocysteine levels and mortality in CVD: a cohort study based on NHANES database[J]. BMC Cardiovasc Disord, 2024, 4(1): 652. DOI: 10.1186/s12872-024-04317-9.

[26] Vu LC, Piccenna L, Kwan P, *et al*. New-onset epilepsy in the elderly[J]. Br J Clin Pharmacol, 2018, 84(10): 2208-2217. DOI: 10.1111/bcp.13653.

[27] Raknuzzaman Dr, Jannaty T, Rana M, *et al*. Homocystine as an important prognostic marker in neurodegenerative diseases[J]. Sch J App Med Sci, 2020, 8(5): 1326-1334. DOI: 10.36347/sjams.2020.v08i05.032.

[28] Bano S, Alam SM, Iram S. Association of dyslipidemia and hyperhomocysteinemia in epileptic patients on carbamazepine monotherapy[J]. Professional Med J, 2020, 27(2): 230-236. DOI: 10.29309/TPMJ/2020.27.2.2995.

[29] Zhu S, Ni G, Sui L, *et al*. Genetic polymorphisms in enzymes involved in one-carbon metabolism and anti-epileptic drug monotherapy on homocysteine metabolism in patients with epilepsy[J]. Front Neurol, 2021, 12: 683275. DOI: 10.3389/fneur.2021.683275.

[30] Zou R, Dai Y, Wang D, *et al*. Association between MTHFR polymorphism and seizure control in epileptic patients with hyperhomocysteinaemia[J]. Epileptic Disord, 2022, 24(5): 889-897. DOI: 10.1684/epd.2022.1470.

(编辑: 郑真真)