

抑郁和睡眠障碍与同型半胱氨酸的研究进展

素比努力·阿斯木江¹, 张 义^{2*}

¹新疆医科大学研究生学院, 新疆 乌鲁木齐

²新疆维吾尔自治区人民医院临床心理科, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2025年4月8日; 录用日期: 2025年5月2日; 发布日期: 2025年5月9日

摘 要

抑郁障碍(Depression disorder)是最常见的精神疾病, 大部分患者都伴有睡眠问题。同时, 长期的睡眠障碍(Sleep disorder)也能引起抑郁情绪, 两者之间存在双向关系。同型半胱氨酸(Homocysteine, Hcy)是一种非必需含硫氨基酸, 是多种疾病发生发展中的重要危险因素。目前有研究表明Hcy与抑郁障碍以及Hcy与睡眠障碍之间存在密切的联系。

关键词

抑郁障碍, 睡眠障碍, 同型半胱氨酸, 高同型半胱氨酸

Research Progress on Homocysteine Levels, Depression and Sleep Disorder

Subinuli·Asimujiang¹, Yi Zhang^{2*}

¹Graduate School of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

²Clinical Psychology Department, The People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Urumqi Xinjiang

Received: Apr. 8th, 2025; accepted: May 2nd, 2025; published: May 9th, 2025

Abstract

Depression is the most common mental disorder, and most patients have sleep problems. Meanwhile, long-term sleep disorders can also cause depressive emotions, and there is a bidirectional relationship between depression and sleep disorders. Homocysteine is a non essential sulfur-containing amino acid and an important risk factor in the occurrence and development of various diseases. Currently, studies have shown a close relationship between Homocysteine and depression, as well as between Hcy and sleep disorders.

*通讯作者。

文章引用: 素比努力·阿斯木江, 张义. 抑郁和睡眠障碍与同型半胱氨酸的研究进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(5): 300-305. DOI: 10.12677/acm.2025.1551371

Keywords

Depression, Sleep Disorder, Homocysteine, Hyperhomocysteinemia

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

抑郁障碍是最常见的精神疾病, 由多种原因引起的以显著和持久的抑郁症状群为主要临床特征的一类心境障碍, 其核心症状是与处境不相称的心境低落和兴趣丧失。根据世界卫生组织统计, 全球约有 3.5 亿抑郁障碍患者(约占全世界人口的 4.4%)。国际精神疾病流行病学联盟采用世界卫生组织复合式国际诊断访谈对来自美国、欧洲及亚洲等 10 个国家的 37000 名受试者进行调查, 发现大多数国家抑郁障碍终生患病率 8%~12%, 其中美国为 16.9%, 2021 年在中国进行的一项抑郁横断面研究表明, 抑郁障碍的总体患病率为 3.6% [1]。抑郁障碍有高发病率、高复发率、高自杀率的临床特征, 严重影响患者心理社会功能, 加重全球疾病负担。睡眠是周期性出现的一种自发的和可逆的静息状态, 有助于清除清醒时神经活动所产生代谢产物如 β -淀粉样蛋白、腺苷, 不仅在调节人类大脑功能(如情感、认知功能等)发挥重要作用, 并在生化代谢、免疫等方面具有一定的生理调节作用。睡眠障碍是指睡眠质量异常和睡眠过程中各种异常行为的表现, 也是睡眠和觉醒的正常节律性紊乱的表现, 在国际分类 3 版(ICSD-3)中, 睡眠障碍被分为失眠障碍、睡眠呼吸障碍、中枢性睡眠过度、昼夜节律睡眠障碍、异态睡眠、与睡眠相关的运动障碍以及其他各种类型的睡眠障碍。据统计, 世界上有 40%~50% 的人口睡眠不足。根据《2020 中国睡眠指数》报告显示, 在中国有 36.1% 的成年人会发生经常性失眠, 超过 3 亿人出现睡眠障碍[2]。睡眠障碍和抑郁症密切相关, 并且具有双向关系。失眠是抑郁症患者中最常见的睡眠问题, 大约 80%~90% 的抑郁障碍患者会出现失眠, 同时长期失眠也能引起抑郁情绪。Hcy 是一种非必需含硫氨基酸, 参与多种疾病的发生发展过程。近年来, Hcy 受到了众多学者的关注, 并研究发现 Hcy 与抑郁障碍、睡眠障碍之间存在关联性。

2. Hcy 概述

Hcy 是一种非必需 α -氨基酸, 是甲硫氨酸在体内代谢过程中产生的中间产物, 其空腹生理水平为 5~15 $\mu\text{mol/L}$ 。Hcy 不直接参与蛋白质合成, 且食物中很少有 Hcy, 来源于摄入的蛋氨酸, 存在于奶酪、鸡蛋、坚果、肉等食物。

2.1. Hcy 代谢

Hcy 代谢涉及两条途径, 即再甲基化途径和转硫途径。再甲基化途径是指在特定酶的催化下, 蛋氨酸和 Hcy 之间发生的去甲基化与再甲基化的循环反应。具体而言, 蛋氨酸在蛋氨酸腺苷转移酶的催化下, 与 ATP 反应生成 S-腺苷蛋氨酸(S-adenosylmethionine, SAM), SAM 通过去甲基转化为 S-腺苷-L-同型半胱氨酸(sadenosyl-L-homocysteine, SAH), SAH 通过可逆水解转化为 Hcy 和腺苷。当体内蛋氨酸水平较低时, 在亚甲基四氢叶酸还原酶(methylenetetrahydrofolate reductase, MTHFR)和甲硫氨酸合成酶(Methionine synthase, MS)的作用下, 或在甜菜碱同型半胱氨酸甲基转移酶(betainehomocysteine methyl, BHMT)的作用下, Hcy 甲基化为甲硫氨酸, 该过程需要叶酸、维生素 B₆ 和维生素 B₁₂ 的参与, 对机体维持甲基化反应平衡至关重要。Hcy 的转硫途径, 则在胱硫醚 β 合成酶(cystathionine- β -synthase, CBS)的催化下 Hcy 转化

为胱硫醚, 进一步生成半胱氨酸。最终, 半胱氨酸被分解为二硫键、牛磺酸和谷胱甘肽, 这些产物在细胞信号传导以及抗氧化防御过程中发挥重要作用[3]。人体通过上述代谢途径维持 Hcy 水平的动态平衡。

2.2. 高同型半胱氨酸血症及危险因素

当涉及 Hcy 代谢的酶发生功能异常或缺失时, 会导致体内 Hcy 水平的异常升高, Hcy 水平高于 15 $\mu\text{mol/L}$, 称为高同型半胱氨酸血症(hyperhomocysteinemia, HHcy)。HHcy 分为轻度(15~30 $\mu\text{mol/L}$)、中度(30~100 $\mu\text{mol/L}$)和重度(超过 100 $\mu\text{mol/L}$) [4]。近些年 HHcy 发病率呈日益升高的趋势, 2021 年的一项荟萃分析报告我国 HHcy 发病率约为 37.2%, 相较于 2012 年报道的 27.5%的发病率显著升高[5]。HHcy 可反映机体甲基化和转硫的异常状态, 损伤细胞、组织、器官, 是许多疾病发生发展的重要危险因素。因 Hcy 代谢受到许多关键酶、辅因子和甲基四氢叶酸底物的调节, 故 Hcy 水平受到多种因素的影响, 其包括以下: 第一、遗传因素: Hcy 代谢的某些关键酶如 MTHFR、CBS、MS、CBL、BHIN 等的失活可导致 HHcy。其中 MTHFR 最常见的是 C677T 多态性、CBS 最常见的多态性是 T833C、以 MTR2756A 和甲硫氨酸合酶还原酶(MTRR)的多态性已成为重要的研究内容[6]。第二、营养及生活方式: 叶酸、维生素 B₁₂ 及维生素 B₆ 的缺乏, 其中叶酸的缺乏是 HHcy 最常见的病因。荟萃分析结果表明, 每天补充 0.5~5 mg 的叶酸有助于降低 25% Hcy 浓度, 维生素 B₁₂ 可将 Hcy 的浓度再降低 7%左右[7]。吸烟、饮酒、过度的咖啡摄入量也会引起 Hcy 代谢异常, 最终导致 HHcy。第三、年龄与性别: 年龄与性别是影响 Hcy 水平的重要因素。在一般人群中, 年龄与 Hcy 水平呈正相关, 我国进行的一项大样本回顾性研究发现, 不同年龄人群中 30~50 岁时 HHcy 发病率最低, 50 岁开始发病率开始升高, 80 岁以上的男性和女性发病率分别达到 70.2%和 30.7% [8]。另外, 受雌激素的影响, 男性的 Hcy 浓度高于女性[9]。第四、疾病与药物: 研究结果表明 Hcy 浓度升高与一些疾病及药物相关, 如肾病、胃萎缩、炎症性肠病等疾病与 HHcy 相关, 这些疾病会干扰营养物质的吸收及 Hcy 代谢。甲氨蝶呤、异烟肼、卡马西平、二甲双胍、利尿剂等药物也会升高 Hcy 浓度, 最近一项荟萃分析发现使用贝特类降脂药物可以增高血清 Hcy 浓度, 而他汀类降脂药物有降低 Hcy 的作用[10]。

3. Hcy 与疾病

相关研究结果示, HHcy 与多种疾病的发生发展密切相关, 如心血管疾病、中风、慢性肾功能衰竭、巨幼细胞性贫血、骨质疏松症、静脉血栓形成、炎症性肠病、认知障碍等。血浆中 Hcy 水平每升高 5 $\mu\text{mol/L}$, 全因死亡率风险将增加 33.6% [11]。大量研究已证实, Hcy 是心脑血管疾病发生、发展中的独立危险因素, Hcy 水平升高已被美国心脏协会标记为心血管疾病(CVD)、心脏病发作和中风病因学的独立危险因素 [12]。Hcy 具有神经毒性, 可广泛影响大脑神经元活性和神经递质的产生与释放[13], 大脑代谢 Hcy 的能力有限, 因此叶酸的存在是一种重要的防御机制。大脑中 Hcy 水平升高可能会导致认知障碍、痴呆、阿尔茨海默病和帕金森病等神经系统疾病[14]。同时, 近期多项研究发现 HHcy 与精神分裂症、双相情感障碍、抑郁障碍、睡眠障碍、强迫症等精神疾病存在相关性。

3.1. Hcy 与抑郁障碍

抑郁障碍的病因复杂, 与遗传因素、脑神经解剖学、神经递质和神经内分泌系统的改变有关。最近一项研究结果显示, 抑郁障碍与 HHcy 之间存在比较强烈的相关性[15]。在韩国进行的一项前瞻性研究结果表明, 较高的 Hcy 水平与基线及随访后的抑郁事件相关[16]。于 2021 年发表的一项病例对照研究结果表明, 生活在发展中国家营养和环境条件下的老年西班牙裔人的 Hcy 水平升高与抑郁症状相关[17]。同时, 最近一项孟德尔随机化研究发现, HHcy 与精神分裂症和双相情感障碍的患病风险升高相关, 而与抑郁症的患病风险没有显著的关系[18]。2020 年的一项关于重度抑郁障碍的荟萃分析中提到, 叶酸改善了

难治性重度抑郁症的症状,特别是抵抗 SSRI 类药物的抑郁障碍患者和具有炎症、代谢紊乱或叶酸代谢相关遗传多态性生物标志物的亚组具有最佳反应[19]。Kwok 等进行了一项随机对照试验,将 279 名 65 岁及以上的轻度认知障碍患者随机分为实验组及对照组,补充甲钴胺和叶酸,持续 24 个月,随访发现相比安慰剂对照组,实验组患者血浆 Hcy 浓度显著降低,并在服用药物后的第 12 个月抑郁症状得到显著改善,但两组之间的认知功能改善没有显著差异[20]。总体而言,补充叶酸可使血清 Hcy 水平降低从而缓解抑郁水平[21]。目前抗抑郁治疗是精神病学领域的重点也是难点,补充叶酸治疗可能成为抗抑郁治疗中的新治疗靶点。另一个重要问题是 HHcy 与抑郁症之间存在双重关联,即 HHcy 在抑郁障碍发生发展过程中可能具有病理生理作用,而抑郁障碍常常引起食欲不振、吸烟、过量饮酒等症状及行为改变,这反向导致 B 族维生素水平下降,进一步导致 HHcy。目前关于 Hcy 与抑郁障碍之间的研究结果不一致,未达成共识。这可能和各项研究纳入人群、抑郁相关测评量表、饮食结构各异等因素相关。

3.2. Hcy 与睡眠障碍

2024 年的一项荟萃分析发现,睡眠呼吸暂停患者的 Hcy 水平高于对照组,特别是在中-重度睡眠呼吸暂停患者中更为明显。接受 3 个月的连续正气道压力通气治疗后,睡眠呼吸暂停患者的 Hcy 水平显著降低[22]。睡眠时间与 Hcy 之间的关系尚不明确。一项大样本病例对照研究结果显示,短睡眠时间(≤ 5 小时)与 Hcy 水平升高显著相关[23]。于 2023 年在我国进行的一项研究结果显示,睡眠时间 7~8 小时组和午睡时间小于 30 分钟组的 Hcy 水平最低,睡眠时间 ≥ 9 小时和午睡时间 > 90 分钟的参与者 Hcy 水平最高,研究结论较长的睡眠时间与血清 Hcy 水平升高相关[24]。罗特丹等通过回顾性分析 217 例老年 2 型糖尿病患者,发现睡觉障碍组的 Hcy 水平明显升高,匹茨堡睡眠指数量表(PSQI)评分与 Hcy 呈正相关[25]。张红艳等对 217 例绝经期患者进行回顾性分析,对其进行 PSQI 问卷调查,测定血浆 Hcy 水平,分析 Hcy 与睡眠的关系,结果发现睡眠质量差组患者 Hcy 水平显著高于睡眠质量好组,差异有统计学意义,从而得出结论围绝经期及绝经女性 Hcy 水平与睡眠质量显著相关[26]。从上述研究可以得出 Hcy 可能是导致失眠的危险因素之一。但目前 Hcy 与睡眠障碍相关的研究大部分为横断面研究,存在研究结果相互矛盾,需要更多的前瞻性研究证实 Hcy 与睡眠障碍之间的因果关系。

3.3. Hcy 发病机制

HHcy 以多种机制干扰正常的脑神经功能,如 DNA 损伤、神经递质的紊乱、氧化应激、神经炎症、脑血管损伤等途径诱发抑郁及睡眠障碍的发生发展[27]。第一、Hcy 与神经递质:研究中提到,Hcy 与多巴胺、去甲肾上腺素、肾上腺素、血清素和褪黑激素等神经递质水平的调节有关。Hcy 间接介导蛋氨酸代谢回路的功能障碍,从而抑制多巴胺、血清素和去甲肾上腺素等神经递质的形成[28],中枢神经系统中单胺类神经递质的减少诱发抑郁障碍的发生发展。研究发现 Hcy 甲基化途径中产生的 SAM 具有抗抑郁特性,相关研究证实其效果优于安慰剂,其治疗效果与标准的三环类抗抑郁药相当。同时,SAM 是合成褪黑素所必需的,褪黑素是睡眠昼夜节律调节中的发挥着重要作用[29]。第二、Hcy 神经毒性作用:研究中提到,Hcy 有广泛的神经毒性作用,过量的 Hcy 通过其对 N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体的双重作用导致神经毒性,NMDA 受体表面含有谷氨酸(兴奋性神经递质)和甘氨酸(抑制性神经递质)结合位点。Hcy 是 NMDA 受体谷氨酸结合位点的激动剂,也是甘氨酸结合位点的部分拮抗剂。由于这种作用,HHcy 导致谷氨酸 NMDA 受体过度激活,增加谷氨酸与 NMDA 受体结合,同时减少神经末梢对谷氨酸的摄取;因此,突触间隙中存在较高浓度的谷氨酸,导致兴奋毒性神经元死亡[30]。第三、Hcy 与神经炎症:神经炎症是抑郁障碍病理机制中的重要假说,Hcy 参与大脑神经炎症的产生与加剧。一项研究发现抑郁障碍患者血清 Hcy 浓度与外周血急性 C 反应蛋白(hs-CRP)呈正相关[31]。Hcy 还可以在小鼠大脑中诱导核因

子 κ B (NF- κ B) 的激活, 增加 IL-1 β 、TNF- α 和其他炎症因子的释放, 并增强脑组织中的炎症反应[32]。另外 Hcy 可以通过影响血脑屏障的通透性, 促进外周炎症因子进入中枢, 进一步激活小胶质细胞, 引发中枢系统的神经炎症[33]。第四、Hcy 与氧化应激: Nivedita Bhattacharjee 等人将 Hcy 注射到实验老鼠的大脑中, 发现接受 Hcy 注射的老鼠在黑质和纹状体中具有强烈的氧化应激反应[34]。尽管 Hcy 通过多种途径参与了抑郁及睡眠障碍的发病机制, 但在临床研究中, Hcy 与抑郁及睡眠障碍之间的关系还有待进一步研究。

4. 结论

综上, HHcy 目前不仅被视为病理的诊断标志物, 还被认为是一个可能的治疗靶点。尽管多项研究证实抑郁及睡眠障碍与血浆 Hcy 水平的关系, 但大多数研究为回顾性研究, 前瞻性研究的数量较少, 并且研究结果未达成共识, 更不能推断因果关系。未来需要更多的前瞻性研究证实 HHcy 是否为抑郁障碍、睡眠障碍等常见精神疾病的危险因素, 深入探索其发病机制, 为抑郁障碍的预防、诊断及治疗提供新思路、新方法。

参考文献

- [1] Lu, J., Xu, X., Huang, Y., Li, T., Ma, C., Xu, G., *et al.* (2021) Prevalence of Depressive Disorders and Treatment in China: A Cross-Sectional Epidemiological Study. *The Lancet Psychiatry*, **8**, 981-990. [https://doi.org/10.1016/s2215-0366\(21\)00251-0](https://doi.org/10.1016/s2215-0366(21)00251-0)
- [2] 秦聪聪, 金鑫, 王静, 等. 睡眠障碍与心血管疾病关系研究进展[J]. 心脏杂志, 2023, 35(1): 76-82.
- [3] Wyse, A.T.S., Bobermin, L.D., dos Santos, T.M. and Quincozes-Santos, A. (2021) Homocysteine and Gliotoxicity. *Neurotoxicity Research*, **39**, 966-974. <https://doi.org/10.1007/s12640-021-00359-5>
- [4] Sitdikova, G. and Hermann, A. (2023) Homocysteine: Biochemistry, Molecular Biology, and Role in Disease 2021. *Biomolecules*, **13**, Article 1111. <https://doi.org/10.3390/biom13071111>
- [5] Zeng, Y., Li, F., Yuan, S., Tang, H., Zhou, J., He, Q., *et al.* (2021) Prevalence of Hyperhomocysteinemia in China: An Updated Meta-Analysis. *Biology*, **10**, Article 959. <https://doi.org/10.3390/biology10100959>
- [6] Marroncini, G., Martinelli, S., Menchetti, S., Bombardiere, F. and Martelli, F.S. (2024) Hyperhomocysteinemia and Disease—Is 10 μ mol/L a Suitable New Threshold Limit? *International Journal of Molecular Sciences*, **25**, Article 12295. <https://doi.org/10.3390/ijms252212295>
- [7] Cordaro, M., Siracusa, R., Fusco, R., Cuzzocrea, S., Di Paola, R. and Impellizzeri, D. (2021) Involvements of Hyperhomocysteinemia in Neurological Disorders. *Metabolites*, **11**, Article 37. <https://doi.org/10.3390/metabo11010037>
- [8] Xu, R., Huang, F., Wang, Y., Liu, Q., Lv, Y. and Zhang, Q. (2020) Gender- and Age-Related Differences in Homocysteine Concentration: A Cross-Sectional Study of the General Population of China. *Scientific Reports*, **10**, Article No. 17401. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-74596-7>
- [9] Fan, X., Zhang, L., Li, H., Chen, G., Qi, G., Ma, X., *et al.* (2020) Role of Homocysteine in the Development and Progression of Parkinson's Disease. *Annals of Clinical and Translational Neurology*, **7**, 2332-2338. <https://doi.org/10.1002/acn3.51227>
- [10] Akbari, A., Islampanah, M., Arhaminiya, H., Alvandi Fard, M.M., Jamialahmadi, T. and Sahebkar, A. (2024) Impact of Statin or Fibrate Therapy on Homocysteine Concentrations: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Current Medicinal Chemistry*, **31**, 1920-1940. <https://doi.org/10.2174/0929867330666230413090416>
- [11] 孙可歆, 林凡琪, 王淑美, 等. 高同型半胱氨酸血症的研究现状及进展[J]. 吉林医药学院学报, 2025, 46(2): 135-139.
- [12] Jung, S., Kim, Y., Choi, B. and Joo, N. (2021) Cut-off Value of Serum Homocysteine in Relation to Increase of Coronary Artery Calcification. *Journal of Investigative Medicine*, **69**, 345-350. <https://doi.org/10.1136/jim-2020-001478>
- [13] Sharma, G.S., Kumar, T., Dar, T.A. and Singh, L.R. (2015) Protein N-Homocysteinylation: From Cellular Toxicity to Neurodegeneration. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)—General Subjects*, **1850**, 2239-2245. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2015.08.013>
- [14] Ramakrishnan, S., Sulochana, K.N., Lakshmi, S., *et al.* (2006) Biochemistry of Homocysteine in Health and Diseases. *Indian Journal of Biochemistry & Biophysics*, **43**, 275-283.

- [15] Chung, K., Chiou, H. and Chen, Y. (2017) Associations between Serum Homocysteine Levels and Anxiety and Depression among Children and Adolescents in Taiwan Region. *Scientific Reports*, **7**, Article No. 8330. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-08568-9>
- [16] Kim, J., Stewart, R., Kim, S., Yang, S., Shin, I. and Yoon, J. (2008) Predictive Value of Folate, Vitamin B₁₂ and Homocysteine Levels in Late-Life Depression. *British Journal of Psychiatry*, **192**, 268-274. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.107.039511>
- [17] Castro, F., Melgarejo, J., Chavez, C.A., de Erausquin, G.A., Terwilliger, J.D., Lee, J.H., *et al.* (2021) Total Plasma Homocysteine and Depressive Symptoms in Older Hispanics. *Journal of Alzheimer's Disease*, **82**, S263-S269. <https://doi.org/10.3233/jad-201062>
- [18] Yu, J., Xue, R., Wang, Q., Yu, H. and Liu, X. (2022) The Effects of Plasma Homocysteine Level on the Risk of Three Major Psychiatric Disorders: A Mendelian Randomization Study. *Frontiers in Psychiatry*, **13**, Article 841429. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2022.841429>
- [19] Jain, R., Manning, S. and Cutler, A.J. (2019) Good, Better, Best: Clinical Scenarios for the Use of L-Methylfolate in Patients with MDD. *CNS Spectrums*, **25**, 750-764. <https://doi.org/10.1017/s1092852919001469>
- [20] Kwok, T., Wu, Y., Lee, J., Lee, R., Yung, C.Y., Choi, G., *et al.* (2020) A Randomized Placebo-Controlled Trial of Using B Vitamins to Prevent Cognitive Decline in Older Mild Cognitive Impairment Patients. *Clinical Nutrition*, **39**, 2399-2405. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2019.11.005>
- [21] Collaboration, H.L.T. (1998) Lowering Blood Homocysteine with Folic Acid Based Supplements: Meta-Analysis of Randomised Trials. *BMJ*, **316**, 894-898. <https://doi.org/10.1136/bmj.316.7135.894>
- [22] He, J., Zhou, H., Xiong, J., Huang, Y., Huang, N. and Jiang, J. (2024) Association between Elevated Homocysteine Levels and Obstructive Sleep Apnea Hypopnea Syndrome: A Systematic Review and Updated Meta-Analysis. *Frontiers in Endocrinology*, **15**, Article 1378293. <https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1378293>
- [23] Chen, T., Winkelman, J.W., Mao, W., Yeh, C., Huang, S., Kao, T., *et al.* (2019) Short Sleep Duration Is Associated with Increased Serum Homocysteine: Insights from a National Survey. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, **15**, 139-148. <https://doi.org/10.5664/jcsm.7588>
- [24] Mo, T., Wang, Y., Gao, H., Li, W., Zhou, L., Yuan, Y., *et al.* (2023) Sleep Duration, Midday Napping, and Serum Homocysteine Levels: A Gene-Environment Interaction Study. *Nutrients*, **15**, Article 210. <https://doi.org/10.3390/nu15010210>
- [25] 罗特丹, 周冲冲, 蒋科威, 等. 老年 2 型糖尿病患者睡眠障碍与同型半胱氨酸及糖化血红蛋白相关性研究[J]. 中国老年保健医学, 2021, 19(3): 37-39.
- [26] 张红艳, 邓妙, 黄坚, 等. (围)绝经女性 Hcy、CRP、脂质水平与睡眠质量的相关性分析[J]. 中国性科学, 2019, 28(12): 79-83.
- [27] Tao, H., Chen, X., Zhou, H., Fu, J., Yu, Q. and Liu, Y. (2020) Changes of Serum Melatonin, Interleukin-6, Homocysteine, and Complement C3 and C4 Levels in Patients with Depression. *Frontiers in Psychology*, **11**, Article 1271. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2020.01271>
- [28] Kountangelos, K., Papageorgiou, C.C., Raptis, A.E., Tsiotra, P., Lambadiari, V., Papadimitriou, G.N., *et al.* (2015) Homocysteine, Cortisol, Diabetes Mellitus, and Psychopathology. *Journal of Diabetes Research*, **2015**, Article ID: 354923. <https://doi.org/10.1155/2015/354923>
- [29] Maletic, V., Shelton, R. and Holmes, V. (2023) A Review of L-Methylfolate as Adjunctive Therapy in the Treatment of Major Depressive Disorder. *The Primary Care Companion for CNS Disorders*, **25**, 22nr03361. <https://doi.org/10.4088/pcc.22nr03361>
- [30] Bhatia, P. and Singh, N. (2015) Homocysteine Excess: Delineating the Possible Mechanism of Neurotoxicity and Depression. *Fundamental & Clinical Pharmacology*, **29**, 522-528. <https://doi.org/10.1111/fcp.12145>
- [31] 王明慧, 董楠. 抑郁症患者血清同型半胱氨酸水平与抑郁症状和认知水平的相关性研究[J]. 微循环学杂志, 2023, 33(4): 80-83.
- [32] Zhou, L. (2023) Homocysteine and Parkinson's Disease. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, **30**, e14420. <https://doi.org/10.1111/cns.14420>
- [33] Li, W., Yuan, W., Zhang, D., Cai, S., Luo, J. and Zeng, K. (2021) LCZ696 Possesses a Protective Effect against Homocysteine (HCY)-Induced Impairment of Blood-Brain Barrier (BBB) Integrity by Increasing Occludin, Mediated by the Inhibition of EGR-1. *Neurotoxicity Research*, **39**, 1981-1990. <https://doi.org/10.1007/s12640-021-00414-1>
- [34] Bhattacharjee, N. and Borah, A. (2016) Oxidative Stress and Mitochondrial Dysfunction Are the Underlying Events of Dopaminergic Neurodegeneration in Homocysteine Rat Model of Parkinson's Disease. *Neurochemistry International*, **101**, 48-55. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2016.10.001>