

• 临床检验研究论著 •

孕妇血清同型半胱氨酸、叶酸、维生素 B12 水平与妊娠高血压综合征关系探讨*

黄 华, 梁红梅, 罗奇智, 陈 群, 罗文沈, 吴愿如, 鲍红霞, 王小敏, 万蕴华
(广东省深圳市龙岗区第二人民医院, 广东深圳 518112)

摘要:目的 探讨不同孕期孕妇血清同型半胱氨酸(HCY)、叶酸、维生素 B12 水平与妊娠高血压综合征(PIH)之间的关系。
方法 选取一直在该院按期进行产检的 539 例孕妇为研究对象(其中 PIH 87 例作为 PIH 组, 其余 452 例产检正常作为正常妊娠组), 分别于孕早期(孕 8~10 周、12~14 周)、孕中期(孕 18 周、24 周)、孕晚期(孕 30 周、36 周)时空腹抽取孕妇血液测定血清 HCY, 并检测叶酸、维生素 B12 水平, 同时对研究对象补充服用叶酸、维生素 B12 情况以及 PIH 发病情况、胎儿出生缺陷情况进行询问、登记、核实。
结果 PIH 组与正常妊娠组相比较, 孕中期及孕晚期血清 HCY 水平明显升高($P < 0.05$), 在孕早期差异无统计学意义($P > 0.05$)。在孕中期和孕晚期, PIH 组与正常妊娠组血清 HCY 水平与血清叶酸水平均呈明显的直线负相关关系($r < 0, P < 0.05$), 而与维生素 B12 水平无相关性($P > 0.05$)。
结论 孕中期及孕晚期, 孕妇血清 HCY 水平升高, 其 PIH 风险明显增加。

关键词: 同型半胱氨酸; 妊娠高血压综合征; 叶酸; 维生素 B12; 孕早期; 孕中期; 孕晚期

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2014.21.003

文献标识码:A

文章编号: 1673-4130(2014)21-2869-03

Study on the relationship between pregnancy-induced hypertension and serum levels of homocysteine, folic acid, vitamin B12*

Huang Hua, Liang Hongmei, Luo Qizhi, Chen Qun, Luo Wenshen, Wu Yuanru, Bao Hongxia, Wang Xiaomin, Wan Yunhua

(The Second People's Hospital of Longgang District, Shenzhen, Guangdong 518112, China)

Abstract: Objective To study on the relationship between the levels of homocysteine(HCY), folic acid and vitamin B12 and pregnancy-induced hypertension(PIH) in different pregnancies. **Methods** 539 pregnant women who registered for prenatal examination of pregnant in the hospital were selected as research subjects. And there were 87 cases of PIH(PIH group) and 452 cases of normal pregnancy(normal pregnancy group) among them. The fasting blood samples were collected respectively in early pregnancy (8~10 weeks and 12~14 weeks of pregnancy), mid pregnancy(18 pregnancy weeks and 24 pregnancy weeks), and late pregnancy (30 pregnancy weeks and 36 pregnancy weeks), and the levels of HCY, folic acid and vitamin B12 were measured. At the same time, the supplements of folic acid and vitamin B12 and the incidence of PIH and birth defects were asked, registered and checked. **Results** Compared with normal pregnancy group, the serum HCY level of PIH group significantly increased in medium and late pregnancy periods ($P < 0.05$), and had no statistical significance in early pregnancy($P > 0.05$). In mid and late pregnancy periods, the serum HCY levels of PIH group and normal pregnant group negatively correlated with serum folic acid levels ($r < 0, P < 0.05$), and did not correlate with vitamin B12 levels ($P > 0.05$). **Conclusion** In middle and late pregnancy periods, if the serum HCY level of pregnant women increased, the risk of PIH increased significantly.

Key words: homocysteine; pregnancy induced hypertension syndrome; folic acid; vitamin B12; early pregnancy; middle pregnancy; late pregnancy

妊娠期高血压疾病(PIH)是妊娠期特有的疾病, 该病严重影响母婴健康, 是孕产妇和围生儿发病和死亡的主要原因之一。多年来, 人们对 PIH 的病因和发病机制进行了广泛、深入的研究, 其中内皮细胞激活和损伤学说得到越来越多人的共识。研究表明, 同型半胱氨酸(HCY)是一种被认为是冠状动脉疾病、脑血管及外周血管疾病的独立危险因素^[1-5]; 而越来越多的研究也表明, 高 HCY 是导致血管内皮损伤的重要原因。血液中 HCY 浓度的升高会导致血管内皮损伤引发高血压疾病, 研究发现, 高 HCY 及其产生的过氧化物超过了细胞的清除能力, 破坏了细胞的防御性反应, 导致内皮细胞损伤, 相应的血管内皮损伤特殊标志物: 血管内皮生长因子、血管细胞黏附

因子 21、纤维结合素均生成增加^[6-7]。而叶酸、维生素 B12 作其为进一步代谢的底物或辅助因子, 其相对或绝对不足与 HCY 的升高有一定关系。因此本研究系统性地对在本院登记进行产检的孕妇进行孕早、中、晚期 HCY 水平、叶酸水平及维生素 B12 水平进行测定, 并跟踪孕妇 PIH 发病情况, 以期探讨各个孕期孕妇血清 HCY、叶酸、维生素 B12 水平与 PIH 之间的关系, 为进一步寻找 PIH 的病因及防治提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 对 2011 年 12 月至 2014 年 3 月在本院登记进行产前检查的孕妇分别于孕早期(孕 8~10 周、12~14 周)、孕中期(孕 18 周、24 周)、孕晚期(孕 30 周、36 周)在产检时空

* 基金项目: 国家科学技术部 863 项目子课题资助项目(2011AA02A111)。 作者简介: 黄华, 男, 主任技师, 主要从事临床免疫学、微生物学及分子生物诊断技术研究。

腹抽取孕妇血液测定血清 HCY，并免费检测叶酸、维生素 B12，同时对孕妇补充服用叶酸、维生素 B12 情况以及 PIH 发病情况、胎儿出生缺陷情况进行询问、登记及核实。最后，从有产检登记并孕产新生儿孕妇(2 353 例)中选取一直按期进行产检并有完整 HCY、叶酸、维生素 B12 检测数据和 PIH 发病情况记录的孕妇 539 例作为研究对象，其中有 87 例出现 PIH(诊断标准参见乐杰主编的《妇产科学》第 7 版)，设为 PIH 组，其余正常妊娠孕产 452 例设为正常妊娠组。所有研究对象均无原发性高血压及糖尿病等并发症，均无肝、肾疾病，均为单胎妊娠。

1.2 方法 所有产检孕妇的 HCY 检测均于早上空腹抽取静脉血 5 mL，放入干燥管送检。 HCY 检测采用济南杏恩生物科技有限公司经药监局注册生产的适用于 OP-162 微量荧光分析仪的 HCY 荧光定量试剂盒。严格按照试剂盒说明书要求

进行样品处理和测定。血清叶酸、维生素 B12 测定采用美国贝克曼全自动化学发光免疫分析仪(化学发光法)，试剂盒由美国贝克曼库尔特有限公司提供，严格按照试剂盒说明书要求进行样品处理和测定。

1.3 统计学处理 所有 HCY 及血清叶酸、维生素 B12 测定结果数据及 PIH 发病情况全部按照孕妇产检编号及姓名逐一详细记录，同时，对于所有检测数据均注明检测日期和孕周数据，全部输入电脑进行排序、归类并统计分析。采用 SPSS19.0 统计软件，进行 *t* 检验和相关性分析，以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 比较 PIH 组和正常妊娠组孕早期、孕中期、孕晚期的 HCY、叶酸、维生素 B12 水平，结果见表 1。

表 1 PIH 组与正常妊娠组 HCY、叶酸、维生素 B12 水平比较

孕期	PIH 组			正常妊娠组		
	HCY(μmol/L)	叶酸(nmol/L)	维生素 B12(pmol/L)	HCY(μmol/L)	叶酸(nmol/L)	维生素 B12(pmol/L)
孕早期	15.05±7.98	8.21±4.75	360.2±174.9	6.45±2.22	9.55±3.52	462.7±211.50
孕中期	17.70±3.13*	6.05±2.36	427.4±182.1	5.85±2.01	9.50±2.45	448.4±200.7
孕晚期	19.15±3.10*	5.70±2.29	405.4±194.6	6.70±2.42	9.35±2.44	447.5±202.4

*: $P < 0.05$ ，与正常妊娠组同孕期比较。

2.3 将 PIH 组孕晚期的 HCY 水平数据与对应的叶酸水平进行回归分析分析和相关性分析，PIH 组孕晚期的 HCY 水平与叶酸水平呈高度的负相关关系($r = -0.985, P < 0.05$)。将 PIH 组孕中期的 HCY 水平数据与对应的叶酸水平进行一元线性回归分析，发现 PIH 组孕中期的 HCY 水平与叶酸水平呈较高程度的负相关关系($r = -0.773, P < 0.05$)。

2.4 将正常妊娠组孕晚期的 HCY 水平数据与对应的叶酸水平进行一元线性回归分析，发现正常妊娠组孕晚期的 HCY 水平与叶酸水平呈高度的负相关关系($r = -0.935, P < 0.05$)。将正常妊娠组孕中期的 HCY 水平数据与对应的叶酸水平进行一元线性回归分析，发现正常妊娠组孕中期的 HCY 水平与叶酸水平呈高度的负相关关系($r = -0.911, P < 0.05$)。

2.5 PIH 组与正常妊娠组血清 HCY 水平与维生素 B12 水平在各个孕期内均无相关性($P > 0.05$)。

3 讨 论

HCY 在体内主要有两条代谢途径：(1)甲基化途径，HCY 在叶酸提供甲基供体、维生素 B12 作为辅酶的作用下再甲基化为蛋氨酸。(2)转硫化途径，HCY 以维生素 B6 为辅酶，在胱硫醚酶的催化下与丝氨酸缩合成胱硫醚。所以叶酸、维生素 B12 及 B6 作底物或辅助因子缺乏均可引起血清 HCY 升高。

普遍认为妊娠期妇女血中 HCY 水平较孕前显著降低，并于孕中期达到最低。1995 年 Dekker 等^[8]首次报道了 PIH 患者血清 HCY 水平显著高于正常妊娠孕妇。随后研究发现 PIH 患者血清 HCY 水平约为正常妊娠孕妇的 1.7~1.8 倍，并且发生子痫前期的孕妇 HCY 水平在孕早期已经高于血压正常的孕妇。研究表明，在子痫前期，子痫患者血清 HCY 水平较 PIH 患者和正常晚孕妇女显著升高，重度 PIH 明显高于轻度 PIH；而轻型 PIH 组与正常妊娠组相比无显著差异，也就是说 PIH 患者的血清 HCY 水平与病情呈正相关关系^[9]。

本次研究结果也表明，PIH 患者血清叶酸浓度明显低于正常孕妇，而妊娠高血压患者与正常孕妇血清 HCY 水平和叶酸水平均呈直线负相关，而与维生素 B12、B6 相关性不明显。这表明在对血清 HCY 浓度有影响的营养因素中叶酸较维生素 B12 起着更为主导的作用。叶酸缺乏可能是诱发 PIH 患者高同型半胱氨酸血症的重要因素。本文数据统计结果也证实了这一点。

一些作者认为补充叶酸、维生素 B12 及维生素 B6 能降低 HCY 的浓度，甚至回到正常水平，从而降低 PIH 的风险，减少 PIH 的发生与发展^[10-12]。国外研究报道，叶酸是降低血清 HCY 水平最基本且最有效的药物。对 PIH 伴高同型半胱氨酸血症患者应用叶酸进行干预治疗，可降低期血清 HCY 水平，减少高 HCY 对血管的毒性作用，有助于改善 PIH 患者的疾病转归^[13]。美国卫生部也曾发表声明：只要是生育年龄的妇女，不论何时怀孕，每天都一定要摄入 400 μg 的叶酸，才能确保日后出生的宝宝健康、聪明。由于叶酸是胎儿脑部细胞和脊椎发育时不可缺少的营养素，孕妇追踪检查 HCY 及叶酸可以确保孕育健康新生命及保障生产过程顺利。

国内高树生等^[14]报道，孕妇检测 HCY 对防治妊娠并发症与优生优育、预防早产、流产、新生儿体质量减低、胎儿神经管畸形等具有重要意义。叶芳青等^[15]报道，孕妇妊娠期缺乏叶酸、维生素 B12 将可能发生高 HCY 血症，从而导致 PIH。本研究结果显示：PIH 孕妇与正常妊娠组相比较，其孕中期及孕晚期血清 HCY 水平显著升高($P < 0.05$)；而且在孕中期和孕晚期，PIH 组孕妇与正常妊娠组孕妇血清 HCY 水平与血清叶酸水平均呈明显的直线负相关关系($P < 0.05$)，而与维生素 B12 水平无相关性($P > 0.05$)。这可以说明，在孕中晚期，PIH、孕妇血清 HCY 水平及叶酸水平存在着某种直接的关联；而 PIH 与维生素 B12 之间的关联性则比较松散。另外，研究

结果显示,在孕早期,PIH、HCY 水平及叶酸水平三者之间,暂未取得有统计学意义关联的数据支持($P>0.05$)。

综合国内外文献,结合本文研究结果表明:孕中期及孕晚期,孕妇血清 HCY 水平升高,其 PIH 风险明显增加;在孕中晚期进行 HCY 水平检测具有一定的临床意义。血清 HCY 浓度增高与叶酸水平下降是 PIH 的一个重要的危险因素,检测血清 HCY 和叶酸浓度可以作为评价和预测 PIH 一个敏感可信的指标,对 PIH 的诊断、治疗、疗效观察、预后有着极其重要的意义,而且对于 HCY 水平偏高者,还可以通过服用叶酸降低孕妇 HCY 水平来降低孕妇 PIH 的风险。

参考文献

- [1] Herrmann W. Significance of hyperhomocysteinemias [J]. Clin Lab, 2005, 52(7/8): 367-374.
- [2] Wald DS, Law M, Morris JK. Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta-analysis [J]. BMJ, 2002, 325(7374): 1202.
- [3] Wang X, Qin X, Demirtas H, et al. Efficacy of folic acid supplementation in stroke prevention: a meta-analysis [J]. Lancet, 2007, 369(9576): 1876-1882.
- [4] Saposnik G, Ray JG, Sheridan P, et al. Homocysteine-lowering therapy and stroke risk, severity, and disability additional findings from the HOPE 2 trial [J]. Stroke, 2009, 40(4): 1365-1372.
- [5] 王拥军, 刘力生, 饶克勤. 我国脑卒中预防策略思考: 同时控制高血压和高同型半胱氨酸水平 [J]. 中华医学杂志, 2008, 88(47): 3316-3318.
- [6] 沈旭娜, 黄引平, 张常乐, 等. 血管内皮生长因子, 同型半胱氨酸与妊娠期高血压疾病的相关性研究 [J]. 实用妇产科杂志, 2007, 23

(上接第 2868 页)

重损伤,表现为中膜增厚,伴大量巨噬细胞和少量多形核白细胞(PMN)浸润,并可见斑块形成。PBS 组小鼠心脏血管结构正常,与文献报道一致^[10-12],此外还可观察到 LCWE 组小鼠肝脏及肾脏也表现为血管炎。

本研究结果显示,利用在 C57BL/6J 小鼠腹腔和肌肉同时注射 LCWE 可成功诱导构建血管炎模型,构建的动物模型可见 WBC 及 PLT 增加以及血管斑块形成,可用于后续川崎病的相关研究。

参考文献

- [1] Onouchi Y. Molecular genetics of Kawasaki disease [J]. Pediatr Res, 2009, 65(5 Pt 2): 46-54.
- [2] Sato YZ, Molkara DP, Daniels LB, et al. Cardiovascular biomarkers in acute Kawasaki disease [J]. Int J Cardiol, 2013, 164(1): 58-63.
- [3] Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a statement for health professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association [J]. Pediatrics, 2004, 114(6): 1708-1733.
- [4] 田鑫, 贺湘玲, 方亦兵. 川崎病冠状动脉炎的动物模型研究进展 [J]. 医学临床研究, 2008, 25(1): 112-115.
- [5] Nakamura Y, Yanagawa H. The worldwide epidemiology of Kawasaki disease [J]. Prog Ped Cardiol, 2004, 19(2): 99-108.

(8): 498-500.

- [6] Lau AC, Duong TT, Ito S, et al. Intravenous immunoglobulin and salicylate differentially modulate pathogenic processes leading to vascular damage in a model of Kawasaki disease [J]. Arthritis Rheum, 2009, 60(7): 2131-2141.
- [7] Takahashi K, Oharaseki T, Yokouchi Y, et al. Administration of human immunoglobulin suppresses development of murine systemic vasculitis induced with *Candida albicans* water-soluble fraction: an animal model of Kawasaki disease [J]. Mod Rheumatol, 2009, 20(2): 160-167.
- [8] Nakamura T, Yamamura J, Sato H, et al. Vasculitis induced by immunization with *Bacillus Calmette-Guérin* followed by atypical mycobacterium antigen: a new mouse model for Kawasaki disease [J]. FEMS Immunol Med Microbiol, 2007, 49(3): 391-397.
- [9] 田鑫, 贺湘玲, 方亦兵, 等. 血小板及其调控因子在幼兔免疫性血管炎中的动态变化 [J]. 中国当代儿科杂志, 2009, 11(10): 850-853.
- [10] 阮仙利, 方声, 罗芳, 等. 川崎病患儿血小板参数的变化与冠状动脉改变的关系研究 [J]. 中国热带医学, 2008, 8(7): 1175-1176.
- [11] Brahn E, Lehman TJ, Peacock DJ, et al. Suppression of coronary vasculitis in a murine model of Kawasaki disease using an angiogenesis inhibitor [J]. Clin Immunol, 1999, 90(1): 147-151.
- [12] 覃丽君, 牛美真, 王宏伟, 等. 干酪乳杆菌细胞壁成分诱导小鼠冠状动脉炎的实验研究 [J]. 实用儿科临床杂志, 2006, 21(20): 1388-1391.

(收稿日期: 2014-09-28)

- [6] Lau AC, Duong TT, Ito S, et al. Intravenous immunoglobulin and salicylate differentially modulate pathogenic processes leading to vascular damage in a model of Kawasaki disease [J]. Arthritis Rheum, 2009, 60(7): 2131-2141.
- [7] Takahashi K, Oharaseki T, Yokouchi Y, et al. Administration of human immunoglobulin suppresses development of murine systemic vasculitis induced with *Candida albicans* water-soluble fraction: an animal model of Kawasaki disease [J]. Mod Rheumatol, 2009, 20(2): 160-167.
- [8] Nakamura T, Yamamura J, Sato H, et al. Vasculitis induced by immunization with *Bacillus Calmette-Guérin* followed by atypical mycobacterium antigen: a new mouse model for Kawasaki disease [J]. FEMS Immunol Med Microbiol, 2007, 49(3): 391-397.
- [9] 田鑫, 贺湘玲, 方亦兵, 等. 血小板及其调控因子在幼兔免疫性血管炎中的动态变化 [J]. 中国当代儿科杂志, 2009, 11(10): 850-853.
- [10] 阮仙利, 方声, 罗芳, 等. 川崎病患儿血小板参数的变化与冠状动脉改变的关系研究 [J]. 中国热带医学, 2008, 8(7): 1175-1176.
- [11] Brahn E, Lehman TJ, Peacock DJ, et al. Suppression of coronary vasculitis in a murine model of Kawasaki disease using an angiogenesis inhibitor [J]. Clin Immunol, 1999, 90(1): 147-151.
- [12] 覃丽君, 牛美真, 王宏伟, 等. 干酪乳杆菌细胞壁成分诱导小鼠冠状动脉炎的实验研究 [J]. 实用儿科临床杂志, 2006, 21(20): 1388-1391.

(收稿日期: 2014-06-11)