

• 综 述 •

妊娠期妇女同型半胱氨酸水平变化的临床意义*

王小芳¹综述, 梁 卓²审校

(梧州市人民医院: 1. 医学检验科; 2. 妇产科, 广西梧州 543000)

摘 要: 本文通过对妊娠期妇女在不同年龄、不同妊娠期以及在妊娠期并发高血压、糖尿病等 3 个方面同型半胱氨酸(HCY)水平的变化进行阐述, 说明妊娠期妇女 HCY 水平的变化这一现象。了解妊娠期妇女 HCY 水平变化, 对妊娠期妇女实行 HCY 水平监测, 孕早期服用叶酸等临床干预可降低血清 HCY 水平, 降低妊娠期血管病变引致并发症发生, 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。

关键词: 妊娠; 同型半胱氨酸; 血压; 糖尿病

DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2018. 09. 024

文章编号: 1673-4130(2018)09-1105-03

中图法分类号: R446. 1

文献标识码: A

同型半胱氨酸(HCY)是蛋氨酸代谢产生的一种含硫氨基酸, 其水平与心血管疾病有关。HCY 水平升高会刺激血管壁引起血管损伤, 导致炎症和管壁斑块的形成。还有 B 族维生素缺乏也会使 HCY 水平重度或轻度升高, 这些都会增加心脏病的危险。

近年来, 特别是实施全面二孩政策之后, 高龄孕妇越来越多, 妊娠期妇女的 HCY 水平变化颇受关注。正常妊娠妇女 HCY 水平低于孕前, 妊娠期妇女 HCY 水平升高与妊娠期高血压疾病、妊娠期糖尿病、胎儿生长发育、先天畸形、流产、死胎、宫内生长受限有关^[1-3]。还有学者提出, 正常妊娠期妇女 HCY 水平的变化也许是一种生理现象, 妊娠期 HCY 水平降低与雌激素水平升高有显著联系^[4], 本文通过对妊娠期妇女在不同年龄、不同妊娠期以及在妊娠期并发高血压、糖尿病等 3 个方面 HCY 水平的变化进行阐述, 说明妊娠期妇女 HCY 水平的变化这一现象。

1 妊娠期妇女在不同年龄段 HCY 水平的变化

分别将 3 个年龄段的 HCY 水平与健康非妊娠妇女进行比较, 3 个年龄段妊娠期妇女 HCY 水平均低于健康非妊娠妇女, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。各年龄段间的比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。妊娠期妇女 HCY 水平降低有助于维持母体血管内皮细胞的完整性, 在调节母体血管对妊娠的适应能力方面有着重要的意义。正常妊娠时引起 HCY 水平降低的原因不清, 可能机制包括: (1) 妊娠期间血容量增加, 血液稀释; (2) 胎儿对必需氨基酸的需要量增加, 使 HCY 过度甲基化; (3) 胎儿对 HCY 的利用增加^[5]。虽然妊娠期妇女体内 HCY 水平比孕前显著降低, 但妊娠期妇女对 HCY 损伤的敏感性增强, 血清 HCY 水平轻度升高即导致一系列的血管损害。因此, 妊娠

期常规监测 HCY, 将有可能减少和预防部分妊娠期并发症(如妊娠糖尿病、妊娠高血压等)的发生, 促进胎儿生长发育, 有着重要的优生学意义。

2 不同孕周期间 HCY 水平的变化

分别将早、中、晚妊娠期妇女的 HCY 水平与健康非妊娠妇女的 HCY 水平比较, 各期的 HCY 水平均较健康非妊娠妇女的 HCY 水平低, 差异有统计学意义, 且孕早期最低, 到孕中期、孕晚期逐渐升高, 孕晚期最高。也就是说妊娠期妇女 HCY 水平有先下降后又逐渐升高的趋势^[6]。根据报道, 正常月经周期中, 黄体期的 HCY 水平明显低于卵泡期, 所以妊娠早期, 类似黄体期的延续, HCY 水平也会生理性地下降, 妊娠中期, 随着血容量的增加使血液稀释, 胎儿对必需氨基酸的需要量增加, 使 HCY 过度甲基化, 胎儿对 HCY 的利用增加, 母体 HCY 水平也就进一步降低^[7]。在体外实验中, HCY 可增强子宫肌层的自发性收缩^[8], 如若 HCY 对子宫的这种作用在人体内也存在的话, 那么正常妊娠晚期 HCY 水平的逐渐增高, 也许是在为分娩做准备。HCY 在正常分娩过程中也许发挥着重要的生理作用。

3 妊娠高血压病、糖尿病 HCY 水平的变化

妊娠有合并高血压或糖尿病的妇女 HCY 水平均比正常妊娠妇女要高, 虽差异均无统计学意义($P > 0.05$), 但因为妊娠妇女对 HCY 损伤的敏感性增强, 所以即使血清 HCY 水平轻度升高也有可能造成一系列的血管损害, 导致孕妇习惯性流产、宫内胎儿停育等^[9]。这就进一步说明妊娠期高血压病是孕产妇和围生儿发病率、病死率升高的主要原因^[10]。还有研究表明, 高血压发病的主要机制为血管内皮损伤^[11]。对于患有周围动脉疾病的年轻女性, 高 HCY 血症和高

* 基金项目: 国家高技术研究发展计划(863 计划)子课题(2014AA022304)。

本文引用格式: 王小芳, 梁卓. 妊娠期妇女同型半胱氨酸水平变化的临床意义[J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(9): 1105-1107.

血压具有很强的协同作用,及时在高血压患者中监测 HCY 水平的变化,可为高血压病情的严重程度、疗效判断以及预后提供帮助。目前国内外已有文献报道,高 HCY 水平与高血压发病的关系,1995 年就有首例报道,高血压患者的 HCY 水平显著高于正常孕妇,后来,有学者发现,高血压孕妇 HCY 水平较正常孕妇 HCY 水平要高^[12-13]。HCY 水平还可作为 2 型糖尿病患者大血管疾病的独立危险因素,由于妊娠糖尿病患者血糖升高而过度排尿会使叶酸、维生素 B 丢失,使 HCY 水平升高,同时妊娠期糖尿病的病因与母体和胎盘的抗胰岛素激素分泌增加有关,由于胰岛素抵抗使血糖升高,也使 HCY 水平升高,升高的 HCY 水平可损伤大血管和微血管,故可以通过监测血 HCY 水平判断妊娠期糖尿病患者病情发展情况^[14]。

近年来研究发现,血清中 HCY 水平升高与习惯性流产、妊娠高血压综合征、胎盘早剥、胎儿生长受限、胎儿畸形、死胎、早产、低体质量儿等的发生密切相关^[15]。妊娠期妇女由于胎儿的生长发育,机体对叶酸和维生素 B12 的需求增多。有资料表明,胎盘血管病变产生的原因与血清 HCY 水平升高,叶酸降低相关^[16]。妊娠期妇女体内叶酸缺乏是神经管缺陷的一个很重要的因素^[17],由于妊娠期妇女在不同时期其叶酸水平较妊娠前有不同程度的降低,由此可能引起 HCY 水平在妊娠期升高,从而产生 HCY 毒害作用^[18]。另外,妊娠期妇女对 HCY 损伤敏感性增加,血清 HCY 水平轻度增高都可能产生不良影响^[19]。目前,有关 HCY 与妊娠高血压的发生和发展关系的研究并不多,且结果存在分歧^[20-21]。高岚等^[22]研究表明,HCY 是胎盘血管病变的危险因子,孕妇 HCY 水平升高会影响胎盘功能,从而影响胎儿生长发育,导致流产、胎儿发育异常及妊娠高血压、妊娠糖尿病。所以,在妊娠期监测 HCY 水平,可及早发现血管病变,及早预防妊娠期并发症及胎儿不良结局的发生率^[23-25]。

综上所述,了解妊娠期妇女 HCY 水平变化,对妊娠期妇女实行 HCY 水平监测,孕早期服用叶酸等临床干预可降低血清 HCY 水平,降低妊娠期血管病变引致并发症发生,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。

参考文献

[1] 陈钧洁,孙中华. 血同型半胱氨酸检测在妊娠糖尿病辅助诊断中的临床应用[J]. 中国妇幼保健, 2012, 27(30): 4800-4802.

[2] 王春香,王庆华,陈光元,等. 孕妇血浆同型半胱氨酸水平对胎儿的影响[J]. 中国妇幼保健, 2012, 27(36): 5900-5902.

[3] 王军,李巨,谭岩,等. 早发型重度子痫前期与血浆同型半

胱氨酸浓度相关性及相关治疗[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2009, 25(4): 280-282.

[4] Murphy M M, ScoH J M, Molloy A M, et al. Association between estradiol and homocysteine fluctuations during pregnancy [J]. J Inherit Metab Dis, 2003, 26(Suppl): 34.

[5] Watker M C, SmitII G N, Perkins S L, et al. Changes in homocysteine levels during normal pregnancy [J]. Am J Obstet Gynecol, 1999, 180: 660-664.

[6] 何可人. 孕早期血清 HCY 及叶酸水平与原因不明自然流产的关系, 中国计划生育和妇产科[J]. 2015, 7(3): 27-30.

[7] 骆婵珍,万波,吴瑕,等. 正常妊娠妇女血清同型半胱氨酸水平调查[J]. 检验医学, 2014, 29(7): 723-726.

[8] Ayar A, Celik H, Ozcelik O, et al. Homocysteine-induced enhancement of spontaneous contractions of myometrium isolated from pregnant women [J]. Acta Obstet Gynecol Scand, 2003, 82(9): 789-793.

[9] 高岚,梁红,陈颖,等. 不同临床分度妊娠期肝内胆汁淤积症对围产儿结局及分娩方式的影响[J]. 实用医院临床杂志, 2011, 8(2): 147-149.

[10] 张玲,王鹤,陈祥云,等. 血浆同型半胱氨酸水平与妊娠期高血压疾病的关系[J]. 山东医药, 2015, 55(25): 33-34.

[11] 林其德. 妊高征病因学研究的进展[J]. 中华妇产科杂志, 1997, 32(1): 3.

[12] 张军. 血清学指标检测在临床妊娠高血压综合征诊断中的意义[J]. 检验医学与临床, 2013, 10(10): 1247-1248.

[13] 张彦玲,李合欣,冯勤梅,等. 妊娠晚期正常孕妇及妊娠期高血压疾病孕妇血浆内同型半胱氨酸含量血清叶酸维生素 B12 差异及分析[J]. 中国药物与临床, 2012, 12(2): 216-218.

[14] 黄翠波. 妊娠期糖尿病患者同型半胱氨酸与相关生化指标的关系[J]. 国际检验医学杂志, 2013, 34(15): 2051-2052.

[15] SCHOLL T O, JOHNSON W G. Folic acid: influence on the outcome of pregnancy [J]. Am J Clin Nutr, 2000, 71 (Suppl 5): S295-303.

[16] 郭燕华,邓晓杨. 18 周内孕妇血清同型半胱氨酸、叶酸及维生素 B12 水平对妊娠结局的影响[J]. 实用医院临床杂志, 2012, 9(6): 57-60.

[17] 陈久霞,李岐佩,姚聪,等. 406 例围孕期妇女叶酸服用状况调查[J]. 中国妇幼健康研究, 2013, 24(3): 432-433.

[18] 高树生,洪渝,刘月旺,等. 正常妊娠血清叶酸和维生素 B. 水平的动态变化[J]. 中华围产医学杂志, 2002, 5(1): 56-57.

[19] 张晓燕,牛秀敏. 同型半胱氨酸与妊娠[J]. 中华妇产科杂志, 2003, 38(5): 316-317.

[20] DEKKER G A, DEVRIES J, DOEITZCH M S, et al. Underlying disorders with severe early-onset preeclampsia [J]. Am J Obstet Gynecol, 1995, 173(11): 1042-1048.

[21] LEVINE R J, Esteriitz J R, RAYMOND E G, et al. The trial of calcium for preeclampsia prevention (CPEP): Rationale, design and methods [J]. Control Clin Trials, 1996, 17(5): 442-469.

[22] 高岚,梁红,陈颖,等. 不同临床分度妊娠期肝内胆汁淤积症对围产儿结局及分娩方式的影响[J]. 实用医院临床杂

志, 2011, 8(2):147-149.

[23] 俞小飞, 徐燕, 张梦. 妊娠高血压患者与 D-二聚体、维生素 B12、血清同型半胱氨酸的关系[J]. 医学检验与临床, 2015, 26(4):61-62, 24.

[24] 郭跃丽, 奚经巧, 孔万仲, 等. 妊娠期 Hcy 和凝血相关指标与胎儿生长发育的临床研究[J]. 中国妇幼健康研究,

2016, 27(2):210-213.

[25] 黄华, 梁红梅, 罗奇智, 等. 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[J]. 国际检验医学杂志, 2014, 35(21):2869-2871.

(收稿日期:2017-10-24 修回日期:2018-01-05)

• 综 述 •

外泌体在肺结核中的研究进展*

李志强¹综述, 张俊爱^{2△}审校

(1. 广东医科大学医学检验学院, 东莞 523808; 2. 广东医科大学广东省分子诊断重点实验室, 东莞 523808)

摘要:目的 外泌体可由几乎所有类型细胞产生并释放, 其被发现存在于多种体液中, 包括血液、尿液、唾液、胸腔积液和支气管肺泡灌洗液(BALF)等。外泌体含有的组分在不同生理病理条件下不同, 外泌体在调节细胞功能及疾病发生中扮演重要角色。外泌体在细菌组分传播中起重要作用。本文阐述了外泌体的研究背景、外泌体的形成和分泌、外泌体与结核分枝杆菌(MTB)的相互作用。旨在为结核疫苗和诊断靶标的研究提供新的思路。

关键词:外泌体; 结核分枝杆菌; 巨噬细胞; 疫苗; 诊断

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2018.09.025

中图法分类号:R529.3

文章编号:1673-4130(2018)09-1107-06

文献标识码:A

外泌体是释放到细胞外的直径为 40~100 nm 膜性胞外囊泡(EVs), 可运载多种蛋白质、脂质及核酸, 是一种重要的细胞间信息传递载体^[1]。结核分枝杆菌(MTB)是肺结核的主要病原菌, 作为一种兼性胞内寄生菌, 通过感染巨噬细胞为自身创造适宜繁殖环境。MTB 在感染后期能诱导宿主细胞死亡以促进胞内 MBT 外排, 也可通过坏死的感染细胞碎片或凋亡小体的释放将致病成分散布到胞外环境。这些外泌体不仅携带各种病原体相关分子模式(PAMPs), 还包含 T、B 细胞抗原蛋白, 核酸和病原体相关毒素。根据产生机制不同^[2], 胞外囊泡分为 3 类: 外泌体、微囊泡和凋亡小体。根据国际外泌体协会建议, 文献中所认为的外泌体往往是各种囊泡的混合物, 以往多数研究中囊泡纯度并无严格明确, 囊泡群中可能包含外泌体, 微囊泡甚至细菌胞外囊泡, 因此, 本文采用“外泌体”一词包括其他类型来源胞外囊泡。本文阐述了 MTB 感染细胞来源外泌体的免疫调节作用, 及其作为结核疫苗和诊断靶标的新思路。

1 外泌体的研究背景

“外泌体”一词最初由 JOHNSTONE 等^[3]在研究网织红细胞成熟过程中囊泡形成时提出。RAPOSO 等^[4]发现 EB 病毒转化人 B 淋巴细胞源囊泡表面表达主要相容性复合体, 具有激活免疫系统作用, 与红细

胞外泌体形成和释放途径相似, 这极大激起研究者对外泌体免疫调节作用的研究热情。定义外泌体在免疫应答中的作用的相关研究大多数在自身免疫和癌症生物学背景下进行, 而阐述外泌体对感染性疾病如肺结核感染的免疫作用的研究少之又少。在对鸟分枝杆菌的研究中, BEATTY 等^[5]观察到鸟分枝杆菌感染过程中相关 PAMPs 如脂阿拉伯甘露糖(LAM)和磷脂酰肌醇甘露糖苷(PIM)从吞噬小体被转运至多囊体并释放到胞外, 可在相邻未感染细胞检测到这些 PAMPs。观察到鸟分枝杆菌、卡介苗或 MTB 感染巨噬细胞释放的囊泡含有 LAM、糖脂和相对分子质量为 19×10^3 的脂蛋白等 MTB 组分, 流式细胞术检测发现囊泡释放量与多种内体标志物(包括 LAMP1、LAMP2、MHC I、II 和 4 次跨膜蛋白 CD81)的数量呈正相关^[6-7]。这些具有晚期内体标志物的囊泡通过钙依赖性胞吐释放到胞外, 暗示这些囊泡属于外泌体^[8]。PRADOS-ROSALES 等^[9]发现 MTB 可释放带有菌体成分的胞外囊泡, 可引起 Toll 样受体(TLR)依赖性免疫应答。研究发现, 感染细胞分泌的胞外囊泡中含有脂聚糖与脂蛋白标记的 MTB 胞外囊泡和 CD9、CD63 标记的宿主源性外泌体, 但有一部分细菌组分掺入宿主外泌体, 提示外泌体可作为 MTB 胞外囊泡运输的次要途径^[10]。MTB 感染细胞释放的胞

* 基金项目: 广东省医学科学基金项目(A20166063、A20184347); 广东医学院面上培育项目(M2015021); 广东医学院大学生创新实验项目(2016ZZDC003、2016ZYDG002); 国家大学生创新创业训练项目(201610571019)。

△ 通信作者, E-mail: zhangjunai@gdmu.edu.cn.

本文引用格式: 李志强, 张俊爱. 外泌体在肺结核中的研究进展[J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(9):1107-1112.