

1789-1796.

[5] 夏璐,杨长青.肝纤维化治疗的研究进展[J].中华肝脏病杂志,2017,24(8):566-570.

[6] XU R, ZHANG Z, WANG F S. Liver fibrosis: mechanisms of immune-mediated liver injury[J]. Cell Mol Immunol, 2012, 9(4):296-301.

[7] KLUWE J, PRADERE J P, GWAK G Y, et al. Modulation of hepatic fibrosis by c-Jun-N-terminal kinase inhibition[J]. Gastroenterology, 2010, 138 (1):347-359.

[8] TERRIER B, DEGAND N, GUILPAIN P A, et al. Alpha-enolase: A target of antibodies in infectious and autoimmune diseases[J]. Autoimmun Rev, 2007, 6(3):176-182.

[9] WYGRECKA M, MARSH L M, MORTY R E, et al. Enolase-1 promotes plasminogen-mediated recruitment of monocytes to the acutely inflamed lung[J]. Blood, 2009, 113(22):5588-5598.

(收稿日期:2018-12-24 修回日期:2019-02-15)

• 短篇论著 •

## 孕妇血清 HCY、FA、VitB<sub>12</sub> 水平变化及其临床意义研究\*

汪靖园<sup>1</sup>, 王海燕<sup>2</sup>, 袁鹏丽<sup>3</sup>, 魏 炜<sup>4△</sup>

(西安交通大学医学院第一附属医院检验科, 陕西西安 710061; 2. 西安交通大学医学院第一附属医院生殖医学科, 陕西西安 710061; 3. 扶风县人民医院放免室, 陕西宝鸡 722200; 4. 西安交通大学医学院第一附属医院超声影像科, 陕西西安 710061)

**摘要:**目的 研究孕妇血清同型半胱氨酸(HCY)、叶酸(FA)及维生素 B12(VitB<sub>12</sub>)的变化情况及其与妊娠期高血压疾病及胎儿生长受限的关系,为母婴孕产期保健提供临床指导。**方法** 137 例妊娠高血压疾病孕妇设为妊娠期高血压疾病组,119 例胎儿生长受限孕妇设为胎儿生长受限组,并以同期 144 例健康孕妇为对照组,比较各组血清 HCY、FA 及 VitB<sub>12</sub> 血清水平。**结果** 胎儿生长受限组、妊娠期高血压疾病组、对照组中血清 HCY、FA 及 VitB<sub>12</sub> 水平在任意两组之间比较,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ),胎儿生长受限组、妊娠期高血压疾病组、对照组血清 HCY 水平依次降低,FA 及 VitB<sub>12</sub> 水平依次升高;胎儿生长受限组孕妇血清 HCY 水平与新生儿出生体质量、出生身长均呈负相关,相关系数分别为 -0.424、-0.315,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ );妊娠期高血压疾病组孕妇血清 HCY 水平与孕期舒张压、收缩压均呈正相关,相关系数分别为 0.398、0.421,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。**结论** 妊娠晚期对孕妇血清 HCY、FA、VitB<sub>12</sub> 水平监测有利于防范妊娠高血压及胎儿生长受限的发生,对于妊娠期妇女的孕产期保健及人口素质的提高具有重要的临床意义。

**关键词:**同型半胱氨酸; 叶酸; 维生素 B12; 妊娠期高血压疾病; 胎儿生长受限

**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2019.12.025

**中图法分类号:**R446.11

**文章编号:**1673-4130(2019)12-1512-03

**文献标识码:**B

作为组织细胞 DNA 合成的重要辅酶,叶酸(FA)及维生素 B12(VitB<sub>12</sub>)与胎儿的生长发育密切相关,有研究发现 FA 摄入不足可导致胎儿生长受限,甚者可造成胎儿畸形、死胎等严重后果<sup>[1]</sup>。同型半胱氨酸(HCY)为甲硫氨酸代谢产物,FA 及 VitB<sub>12</sub> 不足可造成 HCY 去路受阻,而高同型半胱氨酸血症与各类血管性疾病关系密切<sup>[2]</sup>,本研究回顾性分析了本院 2015 年 1 月至 2018 年 1 月 400 例孕妇 HCY、FA 及 VitB<sub>12</sub> 的情况,旨在研究孕妇血清 HCY、FA 及 VitB<sub>12</sub> 的水平变化情况及其与胎儿生长受限及妊娠期高血压的关系,为孕产期母婴保健提供临床指导。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 随机选取 2015 年 1 月至 2018 年 1

月间本院 400 例孕妇为研究对象,137 例临床确诊妊娠期高血压疾病的孕产妇设为妊娠期高血压疾病组,平均年龄(27.7±4.5)岁,平均孕周(36.2±2.3)周;119 例胎儿生长受限孕产妇设为胎儿生长受限组,平均年龄(27.1±4.8)岁,平均孕周(36.9±2.7)周;并以同期 144 例健康孕产妇为对照组,平均年龄(26.2±5.6)岁,平均孕周(36.9±2.5)周。纳入标准:所有研究对象均为单胎活产,排除原发性高血压、糖尿病、心脏病及严重肝肾功能异常的孕妇,研究对象除正常饮食外均未接受 FA 及 VitB<sub>12</sub> 治疗。3 组研究对象在平均年龄、孕周上差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。

**1.2 诊断标准** 妊娠期高血压疾病诊断标准参考谢

\* 基金项目:陕西省基金自然科学基金基础研究计划项目(2017JM8121)。

△ 通信作者, E-mail:1976weiwei@163.com。

幸主编的第 8 版《妇产科学》，胎儿生长受限诊断：孕 37 周后，胎儿出生体质量低于 2 500 g，或低于同孕龄平均体质量 2 个标准差或低于同孕龄正常体质量的第 10 百分位数。

**1.3 研究方法** 受试者于临产前 1 周内取静脉血 4 mL 检测血清 HCY、FA 及 VitB<sub>12</sub> 水平，比较 3 组研究对象血清 HCY、FA 及 VitB<sub>12</sub> 水平的差异性，研究血清 HCY、FA 及 VitB<sub>12</sub> 水平与胎儿生长受限及妊娠期高血压疾病的关系；研究胎儿生长受限组孕产妇血清 HCY、FA 及 VitB<sub>12</sub> 水平与新生儿生长发育指标（体质量、身长、头围）的相关性；研究妊娠期高血压疾病组血清 HCY、FA 及 VitB<sub>12</sub> 水平与舒张压、收缩压的相关性。

**1.4 实验室检测** HCY 检测采用酶循环法，试剂使用迈克生物股份有限公司产品，全自动生化分析仪器为日本 HITACHI 008；FA 及 VitB<sub>12</sub> 检测采用电化学发光法，全自动电化学发光仪为瑞士罗氏 Cobas 8000，试剂使用罗氏公司配套产品。当日室内质量控制保证结果的有效性。

**1.5 统计学处理** 数据统计分析采用 SPSS19.0 软件处理。计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示，多组间均值比较采用方差分析 (ANOVA)，组间两两比较采用 SNK-*q* 法，采用 Pearson 进行相关性分析，以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

**2 结 果**

**2.1 胎儿生长受限组、妊娠期高血压疾病组、对照组血清 HCY、FA 及 VitB<sub>12</sub> 比较** 胎儿生长受限组、妊娠期高血压、对照组血清 HCY、FA 及 VitB<sub>12</sub> 水平经方差分析 (ANOVA) 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )，组间两两比较经 SNK-*q* 法分析，胎儿生长受限组、妊娠期高血压疾病组、对照组血清 HCY、FA 及 VitB<sub>12</sub> 水平任意两组间比较，差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )，胎儿生长受限组、妊娠期高血压、对照组血清 HCY 水平依次降低，FA 及 VitB<sub>12</sub> 水平依次升高。

**表 1 胎儿生长受限组、妊娠期高血压、对照组血清 HCY、FA 及 VitB<sub>12</sub> 比较 ( $\bar{x} \pm s$ )**

组别	<i>n</i>	HCY ( $\mu\text{mol/L}$ )	FA ( $\text{nmol/L}$ )	VitB <sub>12</sub> ( $\text{pmol/L}$ )
对照组	144	11.3 $\pm$ 3.2	16.8 $\pm$ 5.5	420.6 $\pm$ 89.6
妊娠期高血压疾病组	137	19.7 $\pm$ 5.4*	9.4 $\pm$ 4.1*	281.4 $\pm$ 53.4*
胎儿生长受限组	119	35.2 $\pm$ 7.9*#	3.3 $\pm$ 1.4*#	67.3 $\pm$ 15.2*#
<i>F</i>		585.559	348.807	11 037.677
<i>P</i>		0.000	0.000	0.000

注：与对照组比较，\*  $P < 0.05$ ；与妊娠期高血压组比较，#  $P < 0.05$

**2.2 胎儿生长受限组孕产妇血清 HCY、FA 及 VitB<sub>12</sub> 水平与新生儿生长发育指标的相关性** 胎儿生长受限组新生儿平均体质量 (2.47 $\pm$ 0.27)kg、平均身

长 (47.3 $\pm$ 2.8)cm、平均头围 (31.2 $\pm$ 1.1)cm，与孕妇血清 HCY、FA、VitB<sub>12</sub> 的相关性分析详见表 2，胎儿生长受限组孕产妇血清 HCY 与新生儿出生体质量、出生身长均呈负相关，*r* 分别为 -0.424、-0.315，差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。

**表 2 胎儿生长受限组新生儿生长发育指标与孕妇血清 HCY、FA 及 VitB<sub>12</sub> 的相关性**

生长指标	HCY ( $\mu\text{mol/L}$ )	FA ( $\text{nmol/L}$ )	VitB <sub>12</sub> ( $\text{pmol/L}$ )
出生体质量 (kg)			
<i>r</i>	-0.424	0.398	0.321
<i>P</i>	0.012	0.138	0.245
出生身长 (cm)			
<i>r</i>	-0.315	0.367	0.339
<i>P</i>	0.029	0.156	0.187
出生头围 (cm)			
<i>r</i>	-0.336	0.237	0.311
<i>P</i>	0.121	0.198	0.154

**2.3 妊娠期高血压疾病组血清 HCY、FA 及 VitB<sub>12</sub> 水平与舒张压、收缩压的相关性** 妊娠期高血压疾病组孕产妇平均收缩压 (152.7 $\pm$ 10.3)mm Hg、平均舒张压 (97.3 $\pm$ 7.9)mm Hg 与孕妇血清 HCY、FA、VitB<sub>12</sub> 的相关性分析见表 3，妊娠期高血压疾病组孕产妇血清 HCY 水平与孕产妇舒张压、收缩压均呈正相关，*r* 分别为 0.398、0.421，差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。

**表 3 妊娠期高血压疾病组舒张压、收缩压与血清 HCY、FA 及 VitB<sub>12</sub> 的相关性**

血压	HCY ( $\mu\text{mol/L}$ )	FA ( $\text{nmol/L}$ )	VitB <sub>12</sub> ( $\text{pmol/L}$ )
收缩压 (mm Hg)			
<i>r</i>	0.398	-0.354	-0.311
<i>P</i>	0.032	0.098	0.121
舒张压 (mm Hg)			
<i>r</i>	0.421	-0.387	-0.367
<i>P</i>	0.009	0.082	0.078

**3 讨 论**

FA 为水溶性 B 族维生素，含喋啶、谷氨酸及对氨基水杨酸，其衍生物四氢叶酸为 DNA 及 RNA 合成的重要辅酶因子。孕早期 FA 的补充对于胚胎的生长发育极为关键<sup>[3]</sup>。FA 的缺乏可导致胎儿神经系统发育缺陷引起脊柱裂或无脑儿等先天畸形<sup>[4]</sup>。VitB<sub>12</sub> 为 DNA 合成的另一种关键辅酶因子，参与糖、蛋白质、脂肪的代谢过程，也是机体的造血原料，与胎儿神经系统的生长发育关系密切<sup>[5]</sup>。VitB<sub>12</sub> 与四氢叶酸作用相互联系，VitB<sub>12</sub> 的缺乏同时也可造成 FA 的利用

率下降<sup>[6]</sup>。HCY 为含硫氨基酸,为半胱氨酸、蛋氨酸的中间产物。三者间的联系源于 HCY 的代谢,HCY 重甲基化合成蛋氨酸过程中依赖于 VitB<sub>12</sub> 及 FA 的参与,VitB<sub>12</sub> 为蛋氨酸辅酶,FA 则为一碳单位转移的辅酶。同时 HCY 在生成半胱氨酸及 α-酮丁酸时也需要 VitB<sub>6</sub> 作为辅助因子,健康机体血清 HCY 维持正态平衡,B 族维生素及 FA 的缺乏可导致 HCY 代谢障碍,诱发高 HCY 血症。研究证明高 HCY 血症与多种妊娠并发症密切相关<sup>[7]</sup>。

本组研究数据显示,妊娠期高血压疾病及胎儿生长受限孕妇机体均存在 HCY 水平的升高及 VitB<sub>12</sub> 及 FA 水平的降低,其中以胎儿生长受限更甚。妊娠期妇女新陈代谢旺盛,尤其孕晚期营养物质的供给常难满足于胎儿快速生长发育的需要,营养物质的缺乏较为常见。VitB<sub>12</sub> 及 FA 的供给主要源于膳食,其缺乏可导致机体蛋氨酸合成酶活性降低并引起 HCY 在体内积聚。HCY 含高反应性巯基,可产生过氧化物及氧自由基并损伤血管内皮细胞结构功能诱发一系列血管性疾病<sup>[7]</sup>。妊娠期高血压疾病为妊娠期特有疾病,也是围产期影响母婴生命健康的重要原因。研究发现妊娠期高血压疾病的发病机制与血管舒缩因子的平衡紊乱密切相关<sup>[8]</sup>,有学者认为血管内皮损伤为主要诱因,损伤可致内皮素 I 的分泌增加,衍生松弛因子及前列腺环素的分泌减少<sup>[9]</sup>。本研究相关性分析显示,在妊娠期高血压疾病组血清 HCY 水平与孕妇舒张压、收缩压均呈正相关,相关系数以舒张压较高。但 FA 及 VitB<sub>12</sub> 水平与孕妇舒张压、收缩压并无相关性。有研究证实高 HCY 血症为妊娠期高血压疾病的独立危险因素<sup>[10]</sup>。在胎儿生长受限组中 VitB<sub>12</sub> 及 FA 缺乏的情况普遍较为严重,同时该组孕妇也普遍存在 HCY 代谢异常,研究显示高 HCY 血症可引起胎盘血管平滑肌增殖及内皮细胞损伤,绒毛血管内皮细胞及胎盘滋养细胞损伤,并导致胎盘生长因子降低,绒毛膜血管发育异常可影响胎盘的功能,限制胎儿的生长发育<sup>[11]</sup>。另一方面,高 HCY 水平可改变凝血因子活性,促进凝血因子的合成,增加胎盘血流动力学阻力,引起胎盘血供相对不足<sup>[12]</sup>。本研究数据显示:胎儿生长受限组孕妇血清 HCY 水平与胎儿的出生体质量、出生身长均呈负相关。EGELAND 等<sup>[13]</sup>发现,FA 及 VitB<sub>12</sub> 的缺乏也可导致酮戊二酸代谢障碍,并影响胎儿的神经系统功能障碍及脑损伤。

孕期的营养状况对于胎儿的生长发育至关重要,妊娠晚期对孕妇血清 HCY、FA、VitB<sub>12</sub> 水平监测有利

于防范妊娠期高血压疾病及胎儿生长受限的发生,对于妊娠妇女的孕期保健及人口素质的提高具有重要的临床意义。

## 参考文献

- [1] 杨芳,刘虎. 炎症因子联合检测应用于评估妊娠期高血压疾病预后的临床意义[J]. 齐齐哈尔医学院学报,2017,38(7):768-770.
- [2] 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.
- [3] 王瑾,蔡艳,曹鲁泉,等. 同型半胱氨酸、叶酸、维生素 B12 与不良妊娠的相关性研究[J]. 中国妇幼保健,2015,30(35):6203-6204.
- [4] 居春阳,王琳晶,朱雨岚. 高同型半胱氨酸血症在癫痫患者中的研究进展[J]. 中华神经医学杂志,2012,11(4):428-430.
- [5] TUOVINEN S, RIKK NEN K, PESONEN A K, et al. Hypertensive disorders in pregnancy and risk of severe mental disorders in the offspring in adulthood: the Helsinki Birth Cohort Study[J]. J Psychiatr Res, 2012, 46(3):303-310.
- [6] 王福华,王烈宏. 孕妇血清同型半胱氨酸、叶酸、维生素 B12 水平的变化及其临床意义研究[J]. 中国妇幼保健,2016,31(7):1411-1402.
- [7] 叶文慧,何柳瑜,吕小飞,等. 妊娠早期合并亚临床甲状腺功能减退妇女自身抗体阳性对不良妊娠结局的影响[J]. 实用妇产科杂志,2018,34(1):34-37.
- [8] 郭玲,左慧君,刘丝苾. 妊娠期高血压疾病病因学的研究进展[J]. 实验与检验医学,2014,32(4):414-417.
- [9] 庞颖,包雨微,孙子燕,等. 胎儿生长受限的胎盘 MRI 表现[J]. 华中科技大学学报(医学版),2018,47(1):96-99.
- [10] OGBURN P L. Obesity and gestational diabetes in pregnancy: an evolving epidemic[J]. J Perinat Med, 2016, 44(4):361-362.
- [11] 陈淑学,王岩岩,刘力山. 叶酸、维生素 B12、总同型半胱氨酸及血浆脂联素与妊娠期高血压疾病的相关性研究[J]. 中国妇幼保健,2013,28(36):5970-5972.
- [12] TSAI H M, KUO E. From gestational hypertension and preeclampsia to atypical hemolytic uremic syndrome[J]. Obstet Gynecol, 2016, 127(5):907-910.
- [13] EGELAND G M, KLUNGSOYR K, OYEN N, et al. Pre-conception cardiovascular risk factor differences between gestational hypertension and pre eclampsia: cohort norwegian study[J]. Hypertension, 2016, 67(6):1173-1180.