

• 综 述 •

血清同型半胱氨酸水平与复发性流产相关性研究\*

岳晓琳<sup>1</sup>综述,肖彭莹<sup>2</sup>,张若鹏<sup>1,2△</sup> 审校

(1. 大理大学临床医学院,云南 大理 671000;2. 昆明市妇幼保健院,云南 昆明 650000)

[摘 要] 血清同型半胱氨酸作为蛋氨酸和半胱氨酸代谢的产物与人体各项功能密切相关,其中相关酶异常、辅助因子缺乏、蛋氨酸摄入过多、某些疾病和某些药物的摄入可导致血清同型半胱氨酸水平升高,以往对心血管疾病高发人群调查发现血清同型半胱氨酸水平升高的人群具有高致病风险。近年来逐渐意识到血清同型半胱氨酸水平升高可以从多方面影响孕妇妊娠结果。随着国家开放三胎政策的落实,提高人口出生率已经提升到战略高度,育龄期女性流产甚至反复流产已然成为国家人口健康战略的危险因素。目前,研究血清同型半胱氨酸水平与复发性流产的关系具有重要现实意义。

[关键词] 同型半胱氨酸; 复发性流产; 相关性; 综述

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2023.01.022 中图法分类号:R714.21

文章编号:1009-5519(2023)01-0104-04 文献标识码:A

Studies on correlation between homocysteine level and recurrent abortion\*

YUE Xiaolin<sup>1</sup>,XIAO Pengying<sup>2</sup>,ZHANG Ruopeng<sup>1,2△</sup>

(1. Clinical Medicine College, Dali University, Dali, Yunnan 671000, China; 2. Kunming Municipal Maternal and Child Health Care Hospital, Kunming, Yunnan 650000, China)

[Abstract] Serum homocysteine, as a product of methionine and cysteine metabolism, is closely related to various functions of the human body. Among them, abnormality of related enzymes, lack of cofactors, excessive intake of methionine, certain diseases and intake of certain drugs can lead to the increase of serum homocysteine levels. The previous surveys on the population with high onset of cardiovascular disease have found that the people with elevated serum homocysteine levels have a high risk of disease. In recent years, it has been gradually realized that the increase of serum homocysteine level can affect the pregnancy outcome of pregnant women in many ways. With the implementation of the country's opening up of the three-child policy, the increase of the birth rate has been raised to a strategic height, and the abortion and even repeated abortions of women of childbearing age have become a risk factor in the national population health strategy. At present, the study of the relationship between serum homocysteine level and recurrent miscarriage has important practical significance.

[Key words] Homocysteine; Recurrent abortion; Relevance; Review

复发性流产(recurrent abortion, RA)是指女性与同一性伴侣,妊娠连续发生 2 次或 2 次以上不足 28 周、胎儿体重不足 1 000 g 而终止妊娠,其致病因素相当复杂,往往需要做详细全面的检查才能确定<sup>[1-2]</sup>。近年来复发性流产的发病率呈上升趋势<sup>[3]</sup>,已往的学者主要关注点在于遗传缺陷例如胚胎染色体异常,孕妇自身免疫性疾病(抗磷脂抗体、抗核抗体、抗精子抗体阳性等),内分泌异常(甲状腺功能低下等),子宫肌

瘤等可直接引起复发性流产的疾病<sup>[4-5]</sup>。血清同型半胱氨酸(homocysteine, HCY)为甲硫氨酸,蛋氨酸代谢过程中的一种含硫氨基酸。流行病学调查研究发现血清 HCY 水平升高可以作为心血管疾病的一个独立危险因素<sup>[6]</sup>,动脉粥样硬化患者中,血清 HCY 水平升高者占 13%~47%。正常人体内血清 HCY 经蛋氨酸代谢而产生,并经过转甲基化和转甲硫化途径代谢排出体外,只有小部分会释放到血液里。高水平的

\* 基金项目:国家自然科学基金项目(81860271);云南省医学学科带头人培养对象项目(D-2017020);云南省“万人计划”名医专硕人才项目(云卫人发[2019]35 号);云南省大理市科技划项目(2021086);云南省生殖妇产疾病临床医学中心项目(zx209-01-01);云南省生殖妇产疾病临床医学中心开放课题(2019LCZXKF-SZ04)。

△ 通信作者, E-mail:zrp263000@163.com。

血清 HCY 水平破坏孕妇体内的凝血-纤溶平衡,可以引起血液高凝状态,进而引起胎儿胎盘血栓性疾病的发生,影响妊娠。在正常的妊娠的过程中,孕妇血清中的 HCY 利用率增高,其水平会降低,一旦出现异常情况,过高的血清 HCY 水平会破坏血管内皮细胞表面的各种凝血因子,生成促凝血的环境,伤害胚胎<sup>[7-8]</sup>。本文通过查阅国内外最新文献,对血清 HCY 水平与复发性流产发生的相关性进行综述。

## 1 HCY 水平与复发性流产的关系

随着妊娠检查的普及,复发性流产早期发现的概率逐渐升高,其作为一种严重的妊娠不良事件给家庭带来了极大的痛苦,影响了人口出生率。以往主要关注点在于遗传缺陷,例如胚胎染色体异常,孕妇自身免疫性疾病(抗磷脂抗体、抗核抗体、抗精子抗体阳性等),内分泌异常(甲状腺功能低下等),子宫肌瘤,妊娠高血压,胎盘早剥,胎儿生长受限等疾病可引起复发流产,研究发现高水平 HCY 与这些疾病的发生密切相关<sup>[9-10]</sup>。

**1.1 HCY 的生理代谢** 血清 HCY 水平是近年来被重视的判定复发性流产的独立因子,其不能从食物中获取,主要是体内蛋氨酸经叶酸循环的代谢产物。其合成代谢主要步骤主要为细胞内的蛋氨酸在 S-腺苷蛋氨酸合成酶催化下,接受 ATP 提供腺苷转移到蛋氨酸生成 S-腺苷蛋氨酸, S-腺苷蛋氨酸在多种甲基转移酶的作用下变为 S-腺苷同型半胱氨酸,最后经过 S-腺苷同型半胱氨酸水解酶的分解下变为腺苷和血清 HCY。其中中间代谢产物 S-腺苷同型半胱氨酸可以抑制甲基转移酶活性<sup>[11]</sup>。血清 HCY 在体内可以经过“转甲基途径和转硫途径”来代谢;转甲基途径中 HCY 在蛋氨酸合成酶的作用下,接受 5-甲基四氢叶酸的甲基变为蛋氨酸。转硫途径中 HCY 经过胱硫醚 b-合成酶和胱硫醚 c-裂解酶作用下转化为半胱氨酸<sup>[12]</sup>。

**1.2 HCY 升高的影响因素** 基因因素可以直接影响 HCY 水平,营养物质可以通过影响其代谢途径来影响其代谢。

**1.2.1 酶基因缺陷** HCY 的水平受合成和代谢通路调节的影响。其中 MTHFR、CBS、MTR、MTRR 等基因突变与血清 HCY 水平升高有关<sup>[13-14]</sup>。最常见突变的基因是 MTHFR 基因,位于染色体 1p36.3,由 11 个外显子组成,目前发现第 4 个外显子和第 7 个外显子最常发生突变。第 4 个外显子第 677 核苷酸位置基因突变使得合成的 MTHFR 不耐热,因此,患者 HCY 再甲基化能力就会降低,导致血清 HCY 水平的升高<sup>[15-16]</sup>。第 7 个外显子 1298bp 位置由 A→C 突变,使得 MTHFR 酶活性降低 60%。MTHFR 主要

作用是参与提供甲基给 HCY 代谢使用,在叶酸代谢过程中催化 5,10-亚甲基四氢叶酸向 5-甲基四氢叶酸的转化过程, MTHFR 失效会导致 HCY 在转甲基分解代谢过程中得不到甲基,进而分解不掉,水平上升。

CBS 基因位于染色体 21q22.3 位置,包含 23 个外显子, CBS 基因突变会导致巯基转移途径和甲基化途径中 HCY 代谢的异常<sup>[17]</sup>。MTR 基因位于 1p43 染色体,其包含 33 个外显子。其中最常见突变位点是 A2756G,该突变能影响酶的活性引起 HCY 水平升高,致使 DNA 低甲基化状态。

**1.2.2 辅助因子摄入不足** 各种辅助因子通过与 HCY 合成或分解代谢通路调节因子配合进而调节 HCY 的水平。

叶酸是 B 族维生素,是 DNA 和 RNA 合成过程中需要的重要物质,在各种调控通路中提供甲基,在机体生长、发育、修复等方面起重要作用。在 HCY 分解代谢过程中, HCY 接受甲基向甲硫氨酸的转化,叶酸缺乏,其分解出的甲基就会减少,导致 HCY 向甲硫氨酸合成减少,进而引起高 HCY 血症。近年来有关补充叶酸预防和治疗高 HCY 的研究日益成熟,大多数研究认为补充叶酸有助于血清 HCY 水平下降。有 Mate 分析表明连续 4 周每天给予患者 5 mg 的叶酸,患者血清 HCY 水平显著降低,还强调了高剂量的叶酸能够保护高 HCY 患者的内皮细胞<sup>[18]</sup>。VAN DER GRIEND 等<sup>[19]</sup>研究指出患者每天补充 5 mg 叶酸时 HCY 水平下降最为明显。

维生素 B<sub>12</sub> 是水溶性维生素,饮食不均,肠道吸收功能减弱可以导致缺乏,另外容易通过尿液排出,是老年人缺乏维生素 B<sub>12</sub> 的一大原因。维生素 B<sub>12</sub> 是 MTHFR 酶的辅助因子,其减少会导致 HCY 向甲硫氨酸合成减少,造成体内积累。

**1.2.3 蛋氨酸摄取过量** 蛋氨酸作为 HCY 的前体物质,摄入过量可能是血清 HCY 水平升高的原因。张岩等<sup>[20]</sup>发现高蛋白饮食可以诱导大鼠血浆 HCY 水平升高,喂食 10 周后实验组大鼠血清 HCY 水平为  $(26.07 \pm 7.63) \mu\text{mol/L}$ ,对照组仅为  $(14.97 \pm 2.16) \mu\text{mol/L}$ ,高蛋白饮食可以诱导大鼠血浆 HCY 水平升高, SAH 水平减低 ( $P < 0.05$ )。而喂食高蛋白饮食并且补充叶酸和维生素的干扰组血清型半胱氨酸水平仅为  $(16.55 \pm 2.25) \mu\text{mol/L}$ ,叶酸和维生素 B<sub>12</sub> 的摄入可以拮抗高 HCY 血症 ( $P < 0.05$ )。

**1.2.4 躯体疾病** 消化系统疾病如萎缩性胃炎,导致叶酸和维生素 B<sub>12</sub> 缺乏,引起 HCY 的代谢障碍;慢性肾功能衰竭时,肾脏清理能力下降,终末期肾病患者 85%~100% 会出现高 HCY 血症;在某些肿瘤患者当中,肿瘤细胞快速增殖消耗掉大量叶酸,影响了

HCY 的代谢过程,而且有研究发现 HCY 水平和许多癌症的发生密切相关,高水平 HCY 可以促进癌细胞的生长<sup>[21]</sup>,甚至可以作为肿瘤检测的风险指标。

**1.3 高 HCY 的孕妇复发性流产的概率高** 血清 HCY 可用于评估自然流产风险因素来检测。国外学者研究发现孕前母亲 HCY $>10.7\ \mu\text{mol/L}$  与 $<7.5\ \mu\text{mol/L}$  相比,流产发生的风险增加 2.03 倍<sup>[22]</sup>。

## 2 高 HCY 血症引起流产的机制

复发性流产给孕妇和家庭带来极大的痛苦,影响了生育率的提升。近年来,国内外学者指出孕妇凝血状态异常与复发性流产密切相关,静脉血栓栓塞会引起胎盘灌注不足,导致流产或者胎儿宫内发育迟缓、胎盘早剥或死胎等事件<sup>[23]</sup>,

HCY 在正常人体内水平一般维持在 $5\sim15\ \mu\text{mol/L}$ ,正常妊娠的孕妇体内 HCY 水平低于正常女性,孕妇血清 HCY 水平会出现下降的趋势,在第 8 周左右快速下降,20~28 周到达最低点<sup>[24]</sup>,其可能产生的机制为妊娠期妇女血容量增多,血液稀释,而且胎儿对必需的氨基酸蛋氨酸需求增加,进而导致 HCY 过度甲基化,水平降低。孕妇若有 MTHFR 基因的变异往往会使血液 HCY 水平上升。孕期对叶酸和维生素 B<sub>12</sub> 的需求增加,若摄入相对不足会使得 HCY 代谢不出去,积累在体内,高 HCY 血症通过多种途径影响胎盘。

**2.1 血管毒性** 高 HCY 血症最早作为动脉粥样硬化的独立危险因素被广泛应用,而血管内皮损伤不仅是动脉粥样硬化的病因,也是复发性流产发展的一个关键因素。高水平 HCY 损伤血管内皮细胞,促使血管内皮细胞增生。通常状态下,血管内皮细胞为单层扁平上皮,具有屏障保护作用及分泌作用,在 L-精氨酸-一氧化氮合酶(NOS)的催化帮助下可以分泌出 NO,它是一种血管舒展因子,具有扩张血管,清除自由基的作用。当孕妇 HCY 水平升高时,血管内皮细胞受到刺激,使得 NOS 的 mRNA 表达异常,导致血管内皮细胞功能障碍<sup>[25]</sup>,同时血管内皮细胞抗氧化能力下降,破坏机体凝血-纤溶系统平衡<sup>[26]</sup>,增加胎盘血栓形成的风险,胎盘有明显的绒毛及蜕膜血管化不良易引起胎盘栓塞,导致流产。

**2.2 胎儿毒性** 母体高 HCY 血症对于胎儿的影响是全方位的,目前已知的影响包括:(1)影响胎儿心脏神经嵴细胞的生长与分化,正常情况下神经管闭合发生在胚胎生长发育的第 4 周,研究发现母体高 HCY 血症导致胎儿神经管发育缺陷<sup>[27]</sup>。(2)高 HCY 诱导某些基因过度表达,使得心肌细胞增殖和调律异常,是胎儿先天性心脏病的独立危险因素,可使后代发生先天性心脏病的概率提升 4.4 倍<sup>[28]</sup>。除此之外,高

HCY 还可以影响胎儿生长发育,引起各种畸形病变,导致流产率升高。

## 3 结 论

血清 HCY 水平升高从多方面影响孕妇妊娠结局,CBS、MTHFR 和 MS 是调节 HCY 代谢的主基因,叶酸及维生素 B<sub>12</sub> 是重要的辅助因素。母体高 HCY 血症通过损害胎盘血管和胎儿心脏、神经系统引起孕妇流产,血清 HCY 水平升高的孕妇发生复发性流产的概率更大。临床医生应加强对高 HCY 血症孕妇的早期干预,改善其妊娠结局,提高生育率和人口质量。

## 参考文献

- [1] 陈广莉,徐又先,明芳.原因不明复发性流产患者血清 TNF- $\alpha$  和 IL-6 水平变化及其临床意义[J].实验与检验医学,2013,31(2):157-158,165.
- [2] 李凤中,陈波,黄永建.抗心磷脂抗体检测在孕妇不良妊娠结局中的临床意义[J].实验与检验医学,2014,32(1):68-70.
- [3] 王兴,郝胜菊,闫有圣,王连,王晓黎.同型半胱氨酸在反复自然流产中的应用[J].中国优生与遗传杂志,2017,25(10):59,100.
- [4] 王小杰,任红玲.同型半胱氨酸及 D-二聚体与复发性流产的关系[J].国际检验医学杂志,2016,37(14):2007-2008.
- [5] 孙晓娜.血同型半胱氨酸及硫化氢水平与复发性流产相关性研究[J].中国伤残医学,2016(8):181-182.
- [6] 曾玲,陆泽元,余颖,等.2 型糖尿病合并无症状冠心病的危险因素分析[J].中国糖尿病杂志,2018,26(5):366-369.
- [7] 郭跃丽,万菁,孔万仲,等.Hcy 联合凝血功能检测在早孕先兆流产中的应用[J].中国妇幼保健研究,2015,2(2):289-291.
- [8] 王楠,冯娟,王宪.甲基化调控在高同型半胱氨酸血症致动脉粥样硬化中的作用[J].生理科学进展,2012,43(4):267-271.
- [9] BA B M,CEPNI I,IMAMOGLU M,et al. Homocysteine in embryo culture media as a predictor of pregnancy outcome in assisted reproductive technology [J]. Gynecol Endocrinol, 2016,32(3):193-195.
- [10] 黄帅,漆洪波.妊娠期易栓症的筛查[J].实用妇产科杂志,2009,25(3):138-140.
- [11] RUBEN E,MONICA S,ROCHA M,et al. Pro-

- tein arginine methylation is more prone to inhibition by S-adenosylhomocysteine than DNA methylation in vascular endothelial cells. [J]. PLoS One, 2013, 8(2): e55483.
- [12] 王淑珍, 王洪生, 王立志, 等. 高同型半胱氨酸血症的发生机制及其病理生理学意义[J]. 中华脑科疾病与康复杂志: 电子版, 2019, 9(2): 117-120.
- [13] CORTESE C, MOTTI C. MTHFR gene polymorphism, homocysteine and cardiovascular disease[J]. Public Health Nutr, 2001, 4(2B): 493-497.
- [14] GUÉANT-RODRIGUEZ R M, JUILLIÉRE Y, CANDITO M, et al. Association of MTR-RA66G polymorphism (but not of MTHFR C677T and A1298C, MTRA2756G, TCN C776G) with homocysteine and coronary artery disease in the French population[J]. Thromb Haemost, 2005, 94(3): 510-515.
- [15] LI W X, DAI S X, ZHENG J J, et al. Homocysteine Metabolism Gene Polymorphisms (MTHFR C677T, MTHFR A1298C, MTR A2756G and MTRR A66G) Jointly Elevate the Risk of Folate Deficiency[J]. Nutrients, 2015; 7(8): 6670-6687.
- [16] MOHSIN Y, NAUSHAD M, SIDDIQA, P, et al. Polymorphisms in MTHFR, MS and CBS genes and homocysteine levels in a Pakistani population. [J]. PLoS One, 2012, 7(3): e33222.
- [17] ARAS O, HANSON N Q, YANG F, et al. Influence of 699C→T and 1080C→T polymorphisms of the cystathionine beta-synthase gene on plasma homocysteine levels[J]. Clin Genet, 2000, 58(6): 455-459.
- [18] YI X, ZHOU Y, JIANG D, et al. Efficacy of folic acid supplementation on endothelial function and plasma homocysteine concentration in coronary artery disease: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Exp Ther Med, 2014, 7(5): 1100-1110.
- [19] VAN DER GRIEND R, BIESMA D H, HAAS F J, et al. The effect of different treatment regimens in reducing fasting and postmethionine-load homocysteine concentrations[J]. J Intern Med, 2000, 248(3): 223-229.
- [20] 张岩, 陈立杰, 常明秀, 等. 高蛋氨酸饮食对大鼠颈动脉基因甲基化的影响研究[J]. 中国实验诊断学, 2018, 22(2): 291-294.
- [21] ZHANG D, WEN X, WU W, et al. Elevated homocysteine level and folate deficiency associated with increased overall risk of carcinogenesis: meta-analysis of 83 case-control studies involving 35 758 individuals[J]. PLoS One, 2015, 10(5): e0123423.
- [22] VOLLSET S E, REFSUM H, IRGENS L M, et al. Plasma total homocysteine, pregnancy complications, and adverse pregnancy outcomes: the hordaland homocysteine study[J]. Am J Clin Nutr, 2000, 71(4): 962-968.
- [23] 谢晓蕾. 一例妊娠合并易栓症患者的护理[J]. 天津护理, 2015, 23(1): 75-76.
- [24] 张珺, 杨菁. Th17/Treg 免疫失衡与原因不明复发性流产关系的研究进展[J]. 生殖医学杂志, 2015, 24(11): 960-964.
- [25] ABAHJI T N, NILL L, IDE N, et al. Acute hyperhomocysteinemia induces microvascular and macrovascular endothelial dysfunction[J]. Arch Med Res, 2007, 38(4): 411-416.
- [26] 宋衍秋, 赵莉莉, 李汇, 等. 高浓度 Hcy 致血管内皮损伤的机制[J]. 天津医药, 2009, 37(3): 204-206.
- [27] ZHAO W, MOSLEY B S, CLEVES M, et al. Neural tube defects and maternal biomarkers of folate, homocysteine, and glutathione metabolism[J]. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol, 2006, 76(4): 230-236.
- [28] VERKLEIJ-HAGOORT A, BLIEK J, SAYED-TABATABAEI F, et al. Hyperhomocysteinemia and MTHFR polymorphisms in association with orofacial clefts and congenital heart defects: a meta-analysis[J]. Am J Med Genet A, 2007, 143A(9): 952-960.

(收稿日期: 2022-02-16 修回日期: 2022-07-23)