

·综述·

高同型半胱氨酸血症与子痫前期关系的研究进展

肖凡, 华绍芳[△]

【摘要】 子痫前期是妊娠期女性出现的高血压、蛋白尿等多种症状并存的一组疾病, 是导致孕产妇和围生儿死亡率增高的主要原因。同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)是一种含硫氨基酸, 是蛋氨酸的中间代谢物, 血浆 Hcy 水平受孕妇女亚甲基四氢叶酸还原酶基因多态性、叶酸以及维生素 B12 等因素的影响。正常妊娠女性血浆 Hcy 浓度较未孕女性降低。血浆 Hcy 水平升高可能通过氧化应激、血浆一氧化氮/内皮素水平失衡、胱硫醚 b 合成酶/胱硫醚 g 裂解酶/硫化氢通路等多种机制损伤血管内皮细胞, 参与子痫前期的发生发展过程。妊娠期动态监测孕妇血浆 Hcy 水平可能为子痫前期的早期预测和干预提供新的手段。

【关键词】 妊娠; 先兆子痫; 高同种半胱氨酸血症; 叶酸; 维生素 B12

Progress on the Relationship between Hyperhomocysteinemia and Preeclampsia XIAO Fan, HUA Shao-fang. Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China (XIAO Fan); Department of Obstetrics, The Second Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300211, China (HUA Shao-fang)

Corresponding author: HUA Shao-fang, E-mail: hsf1974@126.com

【Abstract】 Preeclampsia is a group of diseases consist of hypertension and albuminuria during pregnancy, which is the main cause of the increased maternal and perinatal mortality. Homocysteine (Hcy) is a sulfur-containing amino acid, which is the intermediate metabolite of methionine. Plasma homocysteine levels are affected by methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphism, folic acid and vitamin B12 in pregnant women. The plasma hcy concentration in normal pregnant women was lower than that in non pregnant women. The increase of plasma homocysteine level can damage vascular endothelial cells through oxidative stress, plasma nitric oxide and endothelin imbalance and cystathionine b-synthase/cystathion-glycase/hydrogen sulfide pathway. Dynamic monitoring of plasma homocysteine levels during pregnancy may provide a new method for early prediction and intervention of preeclampsia.

【Keywords】 Pregnancy; Pre-eclampsia; Hyperhomocysteinemia; Folic acid; Vitamin B12

(J Int Obstet Gynecol, 2018, 45:377-380)

子痫前期(preeclampsia, PE)是妊娠期女性出现的高血压、蛋白尿等多种症状并存的一组疾病, 发病

作者单位: 300070 天津医科大学(肖凡); 天津医科大学第二医院产科(华绍芳)

通信作者: 华绍芳, E-mail: hsf1974@126.com

[△]审校者

率约 4%, 该组疾病严重影响母婴健康, 是孕产妇和围生儿死亡率增高的主要原因^[1]。同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)是蛋氨酸的中间代谢物, 循环 Hcy 水平是由多种机制决定的, 包括遗传和饮食因素, 在正常人血液循环中通常很低^[2]。有关高同型半胱氨酸血症与心血管疾病的研究已取得重大进展,

components of caveolae in women with pre-eclampsia [J]. Placenta, 2015, 36(5):607-610.

[24] Yu H, Yang Z, Ding X, et al. Effects of serum from patients with early-onset pre-eclampsia, HELLP syndrome, and antiphospholipid syndrome on fatty acid oxidation in trophoblast cells [J]. Arch Gynecol Obstet, 2015, 292(3): 559-567.

[25] Ding GC, Chen M, Wang YX, et al. MicroRNA -128a -induced apoptosis in HTR-8/SVneo trophoblast cells contributes to pre-eclampsia[J]. Biomed Pharmacother, 2016, 81:63-70.

[26] Myatt L, Muralimanoharan S, Maloyan A. Effect of preeclampsia on placental function: influence of sexual dimorphism, microRNA's and mitochondria[J]. Adv Exp Med Biol, 2014, 814: 133-146.

[27] González-Garrido JA, García-Sánchez JR, Tovar-Rodríguez JM, et al. Preeclampsia is associated with ACE I/D polymorphism, obesity and oxidative damage in Mexican women [J]. Pregnancy Hypertens, 2017, 10:22-27.

[28] McCarthy CM, Kenny LC. Mitochondrial [dys]function; culprit in pre-eclampsia?[J]. Clin Sci(Lond), 2016, 130(14): 1179-1184.

[29] Kwon HS, Hwang HS, Sohn IS, et al. Expression of DJ-1 proteins in placentas from women with severe preeclampsia [J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2013, 168(1):40-44.

(收稿日期: 2018-03-19)

[本文编辑 王琳]

许多研究也证实子痫前期孕妇常伴有血浆 Hcy 水平升高^[3-5]。本文就高同型半胱氨酸血症与子痫前期发生机制、病情进展以及早期预防等方面关系的研究进展加以综述。

1 高同型半胱氨酸血症与子痫前期的相关性

子痫前期是严重的产科特有疾病,患者发生心脑血管并发症的风险显著增加,是孕产妇死亡的重要原因之一;子痫前期还与胎盘早剥、胎儿生长受限、低出生体质量、早产、新生儿呼吸窘迫综合征、新生儿重症监护病房入院率密切相关^[6-7]。关于子痫前期发病机制的研究始终是围产医学的研究热点。作为冠状动脉疾病、慢性心力衰竭等多种疾病的独立危险因素——高同型半胱氨酸血症与子痫前期的相关性引起越来越多学者的关注^[8-9]。

1.1 正常妊娠 Hcy 水平的变化 Maruta 等^[7]研究显示,正常妊娠的孕妇从妊娠早期到妊娠中期血浆 Hcy 水平逐渐下降,从妊娠中期到妊娠晚期血浆 Hcy 水平逐渐升高,差异有统计学意义。正常妊娠时血浆 Hcy 浓度受母亲年龄、孕前体质量指数(BMI)、孕前生活方式(吸烟和饮酒)和胎次等特征的影响^[7]。有研究显示,正常孕妇妊娠期间血浆 Hcy 浓度正常值为 $(8.3 \pm 1.6) \mu\text{mol/L}$ ^[10]。Vilaseca 等^[11]研究显示,未孕成年女性的正常 Hcy 浓度为 $5.8 \sim 12.8 \mu\text{mol/L}$ 。Murphy 等^[12]研究显示,妊娠 20 周时,未补充叶酸和补充叶酸的正常妊娠女性的血浆 Hcy 浓度分别为 $5.22 \mu\text{mol/L}$ 和 $4.18 \mu\text{mol/L}$,妊娠 32 周血浆 Hcy 浓度则分别 $5.16 \mu\text{mol/L}$ 和 $4.22 \mu\text{mol/L}$,妊娠期血浆 Hcy 浓度均低于未孕时。有研究显示,在生理状态下,正常妊娠女性血浆 Hcy 浓度较未孕女性低 $30\% \sim 60\%$ ^[13]。Radunovic 等^[14]研究发现,Hcy 水平变化与血细胞比容及血清白蛋白水平无关,因此单纯血液稀释还不足以解释妊娠期血浆 Hcy 水平的下降。正常妊娠女性血浆 Hcy 浓度下降可能与妊娠期雌激素水平增加以及胎儿和母体对蛋氨酸的需求增加有关^[14]。

1.2 子痫前期患者 Hcy 水平变化 Song 等^[18]通过在饮水中添加 L-甲氨蝶呤(9 g/L)建立高同型半胱氨酸血症的 SD 孕鼠模型,该组孕鼠高血压发生率高于正常饮水对照组,提示高同型半胱氨酸血症可引发孕鼠子痫前期样表现,然而高同型半胱氨酸血症孕鼠血 Hcy 水平与子痫前期样表现严重程度的相关性还有待研究。子痫前期患者 Hcy 水平的变化也引起关注。Sun 等^[15]研究发现,重度子痫前期患者血浆 Hcy 水平高于血压正常的对照组。轻度子痫前期患

者血浆 Hcy 水平虽高于正常对照组,但差异无统计学意义。某些研究显示,子痫前期和血压正常孕妇妊娠中期血清 Hcy 水平无差异^[15-16]。而有研究则显示,子痫前期患者在出现临床症状前 8~16 周即可出现血浆 Hcy 浓度升高^[16]。Sun 等^[15]研究显示,高同型半胱氨酸血症孕妇重度子痫前期的发病风险是正常孕妇的 1.12 倍,妊娠早期的高同型半胱氨酸血症是预测今后发展为重度子痫前期的高危因素,但与轻度子痫前期的发病风险无关。

目前,检测孕妇酪氨酸激酶-1、胎盘生长因子、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、可溶性内皮因子等因子水平以预测子痫前期的价值已获得一定认可,但仍存在不够敏感、预测价值低等问题^[3]。妊娠期动态监测孕妇血浆 Hcy 水平联合其他因子检测则可能为子痫前期的早期预测和干预提供新的手段。

2 Hcy 参与子痫前期发生进展的可能机制

血管内皮损伤及功能障碍被认为是子痫前期发生进展的关键环节,高同型半胱氨酸血症可能通过诸多机制引起血管内皮功能障碍,从而参与该疾病的发生和进展。

2.1 Hcy 与氧化应激 正常情况下,机体的氧化还原系统处于动态平衡以维持正常的细胞功能。常见的活性氧包括超氧化物、过氧亚硝酸基和羟基等自由基以及过氧化氢等非自由基^[9,17]。抗氧化防御系统则主要包括非酶物质(如谷胱甘肽、维生素 C、维生素 A 和维生素 E)以及超氧化物歧化酶、过氧化氢酶、谷胱甘肽过氧化物酶和谷胱甘肽还原酶等抗氧化酶^[9]。孕妇血浆 Hcy 浓度过高,可在金属离子介导下自身氧化生成过氧化物及氧自由基,氧化还原系统平衡失调,引起过氧化应激反应,损伤血管内皮细胞的结构和功能,从而引起子痫前期^[17-18]。

2.2 Hcy 与一氧化氮/内皮素(NO/ET)平衡 子痫前期血管内皮功能障碍的重要机制之一是内皮源性血管舒缩因子的失衡^[5]。NO 可阻止血小板聚集、白细胞黏附以及血管平滑肌增殖,对保护内皮功能具有重要作用,NO 水平升高能够有效控制妊娠期高血压疾病,而内源性 NO 降低则会导致动脉粥样硬化^[2,5,18]。ET 是一种强效血管收缩肽,血清 ET 水平升高对血管内皮功能障碍及子痫前期的发生具有重要作用^[2,18]。高同型半胱氨酸血症通过多种机制干扰了 NO/ET 平衡从而参与子痫前期发生。

VEGF 可促进新生血管形成,有助于胎盘形成

及发育,还能增强血管内皮通透性,同时还可以刺激一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, NOS)生成 NO,起到保护内皮的作用^[19]。Xu 等^[19]研究发现,子痫前期患者血浆 VEGF 表达降低。Oosterbaan 等^[20]研究则证实高同型半胱氨酸血症导致 VEGF-A 及其受体表达降低,抑制早期血管发育,并可导致 NO 合成减少,引发血管功能障碍,从而参与子痫前期的发生。不对称二甲基精氨酸(asymmetric dimethylarginine, ADMA)是含甲基化精氨酸残基的蛋白质,二甲基氨基水解酶(dimethyl-aminohydrolase, DDAH)可以水解 ADMA 产生瓜氨酸。有研究发现,ADMA 升高增加了子痫前期的发病风险,在子痫前期以及胎儿生长受限发生之前即可出现血 ADMA 水平的升高^[3]。研究发现,高同型半胱氨酸血症通过多种机制导致血浆中 ADMA 增高,Hcy 可抑制 DDAH 活性使 ADMA 分解减少;可通过上调蛋白精氨酸甲基转移酶(protein arginine methyltransferase, PRMT)基因表达增加 ADMA 生成;Hcy 还可诱发内质网应激,促进细胞凋亡,使含甲基精氨酸残基的蛋白质分解增加,ADMA 释放增多,而血浆 ADMA 水平的升高将进一步抑制 NO 的生物合成,打破 NO 和 ET 的平衡,影响内皮功能,参与子痫前期的发生^[19]。

2.3 Hcy 与胱硫醚 b 合成酶/胱硫醚 g 裂解酶/硫化氢(CBS/CES/H₂S)通路 CBS 和 CSE 可以将 Hcy 转换为 H₂S,从而起到保护血管内皮的作用,而子痫前期孕妇 H₂S 表达水平下降^[19]。Holwerda 等^[21]研究发现,孕妇血浆 Hcy 升高、H₂S 水平降低均与早发型子痫前期的发病风险增高有关。

此外,高同型半胱氨酸血症还可诱导多种炎性介质刺激产生多种血管活性物质加重内皮损伤^[18]。Zhang 等^[19]研究发现,Hcy 还可通过下调细胞周期蛋白 A(CyclinA)的表达抑制内皮祖细胞的增殖,进而抑制血管新生和血管内皮化。

3 Hcy 代谢相关因素与子痫前期的关系

3.1 基因多态性、Hcy 与子痫前期 亚甲基四氢叶酸还原酶(methylene tetrahydrofolate reductase, MTHFR)是参与 Hcy 代谢的关键酶之一,可以催化 5,10-亚甲基四氢叶酸转化为 5-甲基四氢叶酸(5-MTHF),而 5-MTHF 是 Hcy 再甲基化生成蛋氨酸的甲基供体^[13,22]。通过特定的基因突变降低 MTHFR 水平或活性可以诱发血浆 Hcy 轻度至中度增加,从而增加子痫前期的发病风险^[4,23]。近来,关于 MTHFR 基因突变位点与子痫前期的相关性已经进行了部分研

究,丙氨酸突变成缬氨酸(C677T)和谷氨酸突变成丙氨酸(A1298C)最为常见;子痫前期孕妇中 A1298C 多态性 CC 突变基因型较为常见,且伴有高同型半胱氨酸血症;MTHFR 基因 A1298C 位突变的妇女还伴有胎盘血管病变的风险^[22]。

3.2 叶酸、Hcy 与子痫前期 在叶酸提供甲基供体、维生素 B12 作为辅酶的作用下,Hcy 可再甲基化为蛋氨酸,从而降低血浆 Hcy 水平^[16,24]。人体内叶酸、维生素 B12 的来源主要依赖于食物,若长期摄入不足则会出现叶酸和维生素 B12 缺乏,进而影响血浆 Hcy 水平^[13,15,24]。Yanez 等^[25]研究证明生活在高原地区的子痫前期孕妇血浆 Hcy 水平较高,血浆叶酸水平呈下降趋势,且孕妇血浆叶酸水平降低和血浆 Hcy 水平升高分别与早产和子痫前期有关。De Ocampo 等^[26]对 3 247 名女性的研究发现,未服用叶酸孕妇中子痫前期的发生率高于妊娠晚期服用叶酸及妊娠早期服用叶酸者,分别为 7.6%、6.2%和 3.5%,妊娠早期服用叶酸的孕妇可降低子痫前期的发病率。Sayyah-Melli 等^[27]研究发现,服用高剂量叶酸组(5 mg/d)孕妇较服用低剂量叶酸组(0.5 mg/d)孕妇血浆 Hcy 水平下降更加显著。Hekmati Azar Mehrabani 等^[16]研究则显示,补充叶酸可以降低孕妇血浆 Hcy 水平,但叶酸的补充效果与 MTHFR 基因型无关。Zhang 等^[19]研究发现,高剂量叶酸可通过降低血浆 Hcy 水平提高血浆 NO 水平,从而起到保护血管内皮的作用。由于低叶酸状态和高同型半胱氨酸血症孕妇常伴生子痫前期发生率增高,因此有学者建议以 5-MTHF 代替合成叶酸对孕妇进行食品强化和外部补充以预防子痫前期的发生^[28]。

3.3 维生素 B12、Hcy 与子痫前期 维生素 B12 是蛋氨酸和叶酸循环中的重要辅助因子。某些研究发现,维生素 B12 的缺乏会造成血浆 Hcy 水平的升高^[15]。并且,叶酸和维生素 B12 的水平降低被认为是 2 型糖尿病患者高同型半胱氨酸血症和氧化应激的潜在诱因^[24]。虽然 Wadhvani 等^[16]认为血浆维生素 B12 水平并不能预测子痫前期的发生,但由于维生素 B12 与叶酸之间存在着代谢关系,在纠正叶酸缺乏的同时,应注意补充维生素 B12。

4 结语

高同型半胱氨酸血症可通过氧化应激、血浆 NO/ET 失衡等多种机制干扰血管内皮功能,从而参与子痫前期的发生发展。临床联合测定血浆 Hcy、胎盘生长因子等水平有利于子痫前期的早期预测;通

过补充叶酸和维生素 B12 等手段降低血 Hcy 水平对于子痫前期的早期预防可能具有一定价值。

参 考 文 献

- [1] Pauli JM, Repke JT. Preeclampsia: Short-term and Long-term Implications[J]. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 2015, 42(2):299-313.
- [2] Zhen PP, Duan JH, Zhao Q, et al. Phytoestrogen α -zearalanolol improves vascular function in ovariectomized hyperhomocysteinemic rats[J]. *Atherosclerosis*, 2011, 215(2):309-315.
- [3] López-Alarcón M, Montalvo-Velarde I, Vital-Reyes VS, et al. Serial determinations of asymmetric dimethylarginine and homocysteine during pregnancy to predict pre-eclampsia: a longitudinal study[J]. *BJOG*, 2015, 122(12):1586-1592.
- [4] Zhang HP, Wang YH, Ma SC, et al. Homocysteine inhibits endothelial progenitor cells proliferation via DNMT1-mediated hypomethylation of Cyclin A[J]. *Exp Cell Res*, 2018, 362(1):217-226.
- [5] Zhang M, Wen J, Wang X, et al. High-dose folic acid improves endothelial function by increasing tetrahydrobiopterin and decreasing homocysteine levels [J]. *Mol Med Rep*, 2014, 10(3):1609-1613.
- [6] Hekmati Azar Mehrabani Z, Ghorbanihaghjo A, Sayyah Melli M, et al. Effects of folic acid supplementation on serum homocysteine and lipoprotein (a) levels during pregnancy[J]. *Bioimpacts*, 2015, 5(4):177-182.
- [7] Maruta E, Wang J, Kotani T, et al. Association of serum asymmetric dimethylarginine, homocysteine, and L-arginine concentrations during early pregnancy with hypertensive disorders of pregnancy[J]. *Clin Chim Acta*, 2017, 475:70-77.
- [8] Song S, Kertowidjojo E, Ojaimi C, et al. Long-term methionine-diet induced mild hyperhomocysteinemia associated cardiac metabolic dysfunction in multiparous rats [J]. *Physiol Rep*, 2015, 3(5): e12292.
- [9] Siti HN, Kamisah Y, Kamsiah J. The role of oxidative stress, antioxidants and vascular inflammation in cardiovascular disease (a review)[J]. *Vascul Pharmacol*, 2015, 71:40-56.
- [10] Baumert M, Paprotny M, Łukasz KJ, et al. Plasma homocysteine concentrations in mothers and term and preterm newborns [J]. *Ginekol Pol*, 2011, 82(10):761-766.
- [11] Vilaseca MA, Moyano D, Ferrer I, et al. Total homocysteine in pediatric patients[J]. *Clin Chem*, 1997, 43(4):690-692.
- [12] Murphy MM, Scott JM, McPartlin JM, et al. The pregnancy-related decrease in fasting plasma homocysteine is not explained by folic acid supplementation, hemodilution, or a decrease in albumin in a longitudinal study[J]. *Am J Clin Nutr*, 2002, 76(3):614-619.
- [13] Ubeda N, Reyes L, González-Medina A, et al. Physiologic changes in homocysteine metabolism in pregnancy: a longitudinal study in Spain [J]. *Nutrition*, 2011, 27(9):925-930.
- [14] Radunovic N, Lockwood CJ, Stanojlovic O, et al. Fetal and maternal plasma homocysteine levels during the second half of uncomplicated pregnancy[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2014, [Epub ahead of print].
- [15] Sun F, Qian W, Zhang C, et al. Correlation of Maternal Serum Homocysteine in the First Trimester with the Development of Gestational Hypertension and Preeclampsia [J]. *Med Sci Monit*, 2017, 23:5396-5401.
- [16] Wadhvani NS, Patil VV, Mehendale SS, et al. Increased homocysteine levels exist in women with preeclampsia from early pregnancy [J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2016, 29(16):2719-2725.
- [17] Yilmaz N. Relationship between paraoxonase and homocysteine: crossroads of oxidative diseases[J]. *Arch Med Sci*, 2012, 8(1):138-153.
- [18] Zeng Y, Li M, Chen Y, et al. Homocysteine, endothelin-1 and nitric oxide in patients with hypertensive disorders complicating pregnancy [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(11):15275-15279.
- [19] Xu X, Yang XY, He BW, et al. Placental NRP1 and VEGF expression in pre-eclamptic women and in a homocysteine-treated mouse model of pre-eclampsia [J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2016, 196:69-75.
- [20] Oosterbaan AM, Steegers EA, Ursem NT. The effects of homocysteine and folic acid on angiogenesis and VEGF expression during chicken vascular development[J]. *Microvasc Res*, 2012, 83(2):98-104.
- [21] Holwerda KM, Weedon-Fekjær MS, Staff AC, et al. The association of single nucleotide polymorphisms of the maternal cystathionine- β -synthase gene with early-onset preeclampsia [J]. *Pregnancy Hypertens*, 2016, 6(1):60-65.
- [22] Chedraui P, Salazar-Pousada D, Villao A, et al. Polymorphisms of the methylenetetrahydrofolate reductase gene (C677T and A1298C) in nulliparous women complicated with preeclampsia [J]. *Gynecol Endocrinol*, 2014, 30(5):392-396.
- [23] Messedi M, Frigui M, Chaabouni Kh, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase C677T and A1298C polymorphisms and variations of homocysteine concentrations in patients with Behcet's disease [J]. *Gene*, 2013, 527(1):306-310.
- [24] Al-Maskari MY, Waly MI, Ali A, et al. Folate and vitamin B12 deficiency and hyperhomocysteinemia promote oxidative stress in adult type 2 diabetes[J]. *Nutrition*, 2012, 28(7/8):e23-e26.
- [25] Yanez P, Vásquez CJ, Rodas L, et al. Erythrocyte folate content and serum folic acid and homocysteine levels in preeclamptic primigravidae teenagers living at high altitude [J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2013, 288(5):1011-1015.
- [26] De Ocampo MPG, Araneta MRG, Macera CA, et al. Folic acid supplement use and the risk of gestational hypertension and preeclampsia[J]. *Women Birth*, 2018, 31(2):e77-e83.
- [27] Sayyah-Melli M, Ghorbanihaghjo A, Alizadeh M, et al. The Effect of High Dose Folic Acid throughout Pregnancy on Homocysteine (Hcy) Concentration and Pre-Eclampsia: A Randomized Clinical Trial[J]. *PLoS One*, 2016, 11(5):e0154400.
- [28] Scaglione F, Panzavolta G. Folate, folic acid and 5-methyltetrahydrofolate are not the same thing [J]. *Xenobiotica*, 2014, 44(5):480-488.

(收稿日期:2018-04-17)

[本文编辑 王琳]