

同型半胱氨酸检测指标在不同孕期的临床应用分析

李宁¹, 石慧¹, 李孟兰¹, 姜志欣¹, 王丽娟¹, 崔婷^{2*}

基金项目:江苏省科技厅创新能力建设计划(项目编号:BM2018033);江苏省卫计委科研项目(项目编号:Z201507)

作者单位:1. 210036 江苏 南京,江苏省生殖健康检验中心 江苏省计划生育科学技术研究所;2. 210029 江苏 南京,南京医科大学第一附属医院检验学部

作者简介:李宁,毕业于南京医科大学,本科,副主任技师,主要研究方向为优生优育

* 通讯作者, E-mail: tcui700601vip@sina.cn

【摘要】目的 分析同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)检测指标在不同孕期的临床应用情况,为出生缺陷一级干预提供依据和建议。**方法** 收集2017年5~9月于江苏省人民医院就诊并进行Hcy检测的病例,共6 241例,观察在妇产科中进行Hcy检测的病例在不同孕期的分布和Hcy水平。**结果** 所有进行Hcy检测的6 241例病例中,2 020例(32.37%)为不同孕期的妇产科病例,其中有70.84%的病例(1 431例)为中孕期(大于4个月)的孕妇,29.16%的病例(589例)为孕前、早孕和停经待查,16.14%的病例(326例)年龄超过35岁,36.39%的病例(735例)Hcy检测结果高于参考范围。**结论** Hcy检测指标在孕前、孕早期的应用明显低于孕中期,且有部分病例Hcy水平高于正常参考范围。因此,建议在孕前、孕早期监测母体内Hcy水平,针对出现高Hcy风险因素的病例及时干预,有效减少出生缺陷危险因素的暴露机会。

【关键词】 同型半胱氨酸;检测指标;妇产科;不同孕期

【中图分类号】R 715 **【文献标志码】**A **【文章编号】**1674-4020(2020)10-084-03

doi:10.3969/j.issn.1674-4020.2020.10.23

Clinical application analysis of homocysteine in different pregnancy periods

LIN Ning¹, SHI Hui¹, LI Menglan¹, JIANG Zhixin¹, WANG Lijuan¹, CUI Ting^{2*}

1. Jiangsu Clinical Laboratory of Reproductive Health, Jiangsu Institute of Planned Parenthood Research, Nanjing Jiangsu 210036, P. R. China; 2. Department of Clinical Laboratory, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing Jiangsu 210029, P. R. China

* Corresponding author, E-mail: tcui700601vip@sina.cn

【Abstract】Objective To analyze the clinical application of homocysteine (Hcy) in different pregnancy periods to provide evidence and suggestions for the first-level intervention of birth defects. **Methods** A total of 6 241 cases of Hcy detection was collected from May to September 2017 from Jiangsu People's Hospital. To observe the distribution and level of Hcy in different periods of gestation from Gynecology and Obstetrics Department and described the other departmental sources. **Results** 32.37% of the cases (2 020 cases) with Hcy test from Obstetric and Gynecological Department, 70.84% (1 431 cases) of which were in middle pregnancy (more than 4 months) and 29.16% (589 cases) of which were in pre-pregnancy, early pregnancy and cessation of menstruation. 16.14% of the cases (326 cases) were over 35 years old and 36.39% (735 cases) with Hcy test were higher than the reference range. **Conclusion** The application of Hcy detection in pre-pregnancy and early pregnancy was significantly lower than that in middle pregnancy, and the level of Hcy in some cases were higher than the normal reference range. It is suggested to monitor the maternal Hcy level before and during the early pregnancy, and intervene the cases with high Hcy risk factors in time to reduce the exposure opportunities of risk factors of birth defects effectively.

【Key words】 homocysteine; detection index; Obstetrics and Gynecology Department; different pregnancy periods

同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)与临床疾病的关系越来越受到人们的关注,它不仅是心脑血管疾病的一个独立危险因素,还与环境、遗传和营养相关联。越来越多的研究表明,Hcy 与出生缺陷、不良妊娠结局密切相关,提示监测孕妇 Hcy 水平并予以干预,可早期预防出生缺陷、不良妊娠结局的发生^[1-6]。本研究对 Hcy 检测指标在妇产科的临床应用情况进行分析,以期对出生缺陷的一级预防提供一定的依据和建议。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集 2017 年 5~9 月于江苏省人民医院就诊并进行 Hcy 检测的病例共 6 241 例,年龄:4~97 岁,平均(40±17)岁。其中与妊娠相关病例数为 2 020 例,孕期达 4 个月及以上病例为中孕组(1 431 例)、孕期小于 4 个月病例为早孕组(37 例)、进行孕前检查的病例为孕前组(492 例)、停经待查的病例为停经待查组(60 例)。

1.2 方法

采集所有研究对象 3~5 mL 静脉血,乙二胺四乙酸(EDTA)盐抗凝,于 2 h 内及时分离血浆并上机进行检测。采用 OP162 微量荧光仪及其配套试剂对研究对象血浆 Hcy 水平进行检测。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 19.0 统计学软件对数据进行统计学分析,计数资料用率(%)表示;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 *t* 检验,*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

进行 Hcy 检测的病例共有 6 241 例,其中妇产科病例 2 290 例(36.69%);生殖中心 1 833 例(29.37%);其它科室 2 118 例(33.94%)。与妊娠相关的病例有 2 020 例,在所有进行 Hcy 检测的 6 241 例病例中占 32.37%,在 2 290 例妇产科病例中占 88.21%。不同孕期的病例数不同。其中 326 例(16.14%)为 35 岁以上病例,735 例(36.39%)的血浆 Hcy 水平高于 15 μmol/L;血浆 Hcy 水平的平均值为(14.00±3.50) μmol/L、最高值从 19.9 μmol/L~29.9 μmol/L 不等;35 岁以上病例组 Hcy 水平和小于 35 岁病例组比较,差异

无统计学意义(*t* = 0.758, *P* = 0.448),详见表 1。

3 讨论

Hcy 是蛋氨酸和半胱氨酸代谢过程中的重要中间产物,Hcy 可通过改变胎盘及发育早期胚胎脏器的血流动力学参数、胚胎细胞甲基化水平和细胞凋亡,诱发多种出生缺陷^[7]。近年来国内外研究报道也证实了 Hcy 升高与胎儿宫内生长受限、先天性心脏病、神经管畸形和唇裂等多种出生缺陷的发生密切相关^[8-11]。目前,普遍认为 Hcy 的增高,可通过增补叶酸、维生素 B 12、维生素 B 6 等进行有效干预^[12-15]。

出生缺陷的一级预防是通过孕前和孕早期的健康评估、相应的健康教育和指导,预防出生缺陷的发生。怀孕早期 3 个月是胚胎发育最关键时期,是胚胎发育过程中最活跃、对致畸因子最敏感的时期(受精后 15~56 d)。因此,在孕前和孕早期降低相关风险因素的暴露机会有利于出生缺陷的一级预防。产前保健是对孕妇定期进行产前检查,及早发现高危妊娠、保证孕妇和胎儿健康。而常规的产前保健模式错过了预防出生缺陷等不良妊娠结局的最佳机会^[16]。有研究表明,Hcy 升高,能够直接诱发胚胎重要脏器血流动力学紊乱,而且这种改变早于形态学畸形的发生,引起脏器时空发育紊乱,从而导致胚胎脏器的形态学畸形;同时影响心脏神经嵴细胞迁移,造成心脏胚胎发育异常^[7,17]。在前期研究中也发现,母亲体内 Hcy 水平的高低与子代发生先天性心脏病有显著相关性^[18]。因此,在育龄妇女的孕早期甚至孕前期有必要进行 Hcy 水平的监测。

目前在妇产科临床,已逐渐重视对孕妇进行 Hcy 检测。本研究结果显示,所有进行 Hcy 检测病例中有 36.69% 病例来自妇产科。在临床所有检测 Hcy 的病例中 32.37%(2 020/6 241)是与妊娠相关的病例,但进一步分析这些病例在不同孕期的分布情况时发现,其中超过 70%(1 431/2 020)病例为中孕之后(孕期 > 4 个月)的孕妇,只有不到 30% 的病例为孕前、早孕和停经待查。从数据中可以看出,临床上针对 Hcy 检测指标在产科应用的重要性有一定的认识,但在检测的时期选择上并没有将 Hcy 检测提前至孕早期或孕前期,这样就错过了胚胎对致畸因子的最敏感时期,也就是出生缺陷一级干预的最佳时间。

表 1 Hcy 检测病例在不同孕期的分布情况及其结果[例(%), $\bar{x} \pm s$]

组别	Hcy 检测例数	≥35 岁 Hcy 检测例数	Hcy > 15 μmol/L 检测例数	Hcy(μmol/L)		Hcy 最高值(μmol/L)
				≥35 岁	<35 岁	
中孕组	1 431(70.84)	246(17.20)	452(31.59)	13.82±3.34	13.68±3.33	29.90
早孕组	37(1.83)	5(13.51)	14(37.84)	13.88±2.45	14.36±3.31	19.90
孕前组	492(24.36)	64(13.01)	241(48.98)	15.16±3.81	14.72±3.83	25.50
停经待查组	60(2.97)	11(18.33)	28(46.67)	14.53±2.21	14.56±4.21	24.50
合计	2 020	326(16.14)	735(36.39)	14.14±3.40	13.98±3.51	

同时,随着生育政策的改变以及目前的社会现状,女性怀孕年龄在逐渐增大。而年龄又是体内 Hcy 水平的一个影响因素,随着年龄的升高,血液 Hcy 浓度逐渐上升^[19-20]。在调查的 2 020 例与妊娠相关的病例中,年龄超过 35 岁的病例为 326 例,占比 16.14%,其 Hcy 水平均值与其他年龄阶段的检测者均值相比,虽然没有明显差异,但略有增高。因此我们建议,高龄孕妇应提前监测 Hcy 水平并予以干预。

目前临床上常用的 Hcy 的正常参考范围是 5 ~ 15 $\mu\text{mol/L}$,但在结果中可以看到进行 Hcy 检测的 2 020 个病例中,有 735 例(36.39%) Hcy 检测结果高于 15 $\mu\text{mol/L}$,其中中孕期病例的 Hcy 检测结果,最高值为 29.9 $\mu\text{mol/L}$,孕前检查病例的 Hcy 检测结果最高值达到 25.5 $\mu\text{mol/L}$ 。而在临床上,Hcy 水平高于 15 $\mu\text{mol/L}$ 时便需要进行积极干预。

Hcy 的增高是出生缺陷发生的危险因素之一^[7],孕早期又是胚胎对致畸因子最敏感时期,从数据中可以看到,临床上 Hcy 检测指标在孕早期、孕前期的应用明显低于孕中期,且有部分病例 Hcy 水平高于正常参考范围。因此,应在孕前、孕早期监测母体内 Hcy 水平,针对出现高 Hcy 风险因素的病例及时干预,将出生缺陷干预的关口前移,减少出生缺陷危险因素的暴露机会。

【参考文献】

- [1] Iacobazzi V, Infantino V, Castegna A, et al. Hyperhomocysteinemia: related genetic diseases and congenital defects, abnormal DNA methylation and newborn screening issues [J]. *Mol Genet Metab*, 2014, 113(1/2): 27-33.
- [2] Kumari P, Ali A, Sukla K K, et al. Lower incidence of nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate in females: is homocysteine a factor? [J]. *Journal of Biosciences*, 2013, 38(1): 21-26.
- [3] Shaw G M, Yang W, Carmichael S L, et al. One-carbon metabolite levels in mid-pregnancy and risks of conotruncal heart defects [J]. *Birth Defects Research. Part a, Clinical and Molecular Teratology*, 2014, 100(2): 107-115.
- [4] 乐元芬. 胎儿生长受限孕妇妊娠晚期血清同型半胱氨酸表达水平及意义 [J]. *中国妇幼保健*, 2017, 32(6): 1184-1185.
- [5] 李茂宇, 沈国松, 邵惠芬, 等. 妊娠晚期血清同型半胱氨酸水平

- 与胎儿生长受限的相关性研究 [J]. *中国现代医生*, 2016, 54(6): 1-3, 8.
- [6] 李孟兰, 孙晓如, 黄丽丽, 等. 江苏地区汉族孕前女性中与先心病相关的 MTHFR 基因多态性分布研究 [J]. *中国计划生育学杂志*, 2017, 25(12): 843-847.
- [7] 黄青青, 钱燕, 王丹. 同型半胱氨酸致出生缺陷的机制研究进展 [J]. *浙江医学*, 2018, 40(22): 2496-2499.
- [8] 刘丽红, 杨群芳, 刘丽芬, 等. 妊娠早期血浆同型半胱氨酸水平与早产的关系研究 [J]. *吉林医学*, 2016, 37(12): 2853-2855.
- [9] 骆婵珍, 柳国胜, 吴瑕, 等. 孕妇同型半胱氨酸水平对胎儿的影响 [J]. *暨南大学学报(自然科学与医学版)*, 2015, 36(5): 417-420.
- [10] 叶贵诚, 王冬娥, 程立子, 等. 血清同型半胱氨酸及亚甲基四氢叶酸还原酶与先兆流产相关性研究 [J]. *检验医学与临床*, 2016, 13(4): 443-445.
- [11] 陈华干, 杨婷, 高干, 等. 血清同型半胱氨酸、叶酸水平、凝血功能与先兆流产及其妊娠结局的关系 [J]. *血栓与止血学*, 2016, 22(1): 53-56.
- [12] 杜梦琳. 不同剂量叶酸片降同型半胱氨酸疗效观察 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2016, 14(6): 664-665.
- [13] 宋文娟, 吴俊. 不同剂量叶酸对老年脑梗死患者同型半胱氨酸水平和认知功能的影响 [J]. *实用老年医学*, 2013, 27(11): 920-923.
- [14] 王冬, 于旭红, 沙杭. 叶酸的临床应用现状 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2016, 32(19): 1813-1816, 1820.
- [15] 徐炳欣, 鲁燕, 张云飞, 等. 叶酸联合维生素 B6 及甲钴胺治疗老年冠状动脉介入术后患者高同型半胱氨酸血症的临床观察 [J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2019, 21(3): 309-311.
- [16] 江帆. 优生促进工程工作手册 [M]. 北京: 中国人口出版社, 2009.
- [17] 李梦茹, 黄国英. 叶酸代谢障碍导致先天性心脏病的发生机制 [J]. *国际儿科学杂志*, 2018, 45(2): 76-79.
- [18] 石慧, 杨世伟, 孙晓如, 等. 与子代先心病相关的孕前女性同型半胱氨酸风险值研究 [J]. *东南大学学报(医学版)*, 2018, 37(4): 593-596.
- [19] 岳平, 林宁, 官雯, 等. 同型半胱氨酸水平在不同人群中的差异 [J]. *中国医药导报*, 2017, 14(17): 32-34.
- [20] 高佳, 李佳, 严翠娥, 等. 健康成人血清同型半胱氨酸的参考区间及其与性别、年龄的关系 [J]. *中国临床医生杂志*, 2018, 46(10): 1178-1180.

(收稿日期: 2019-09-16 编辑: 吕永胜)