

网络出版时间: 2018-8-2 09:40 网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/34.1065.R.20180731.1310.035.html>

◇ 经验与体会

血清叶酸、同型半胱氨酸与妊娠期高血压疾病相关性研究

许雅娟, 洪 腾, 翟闪闪, 柳 蕊, 任利单, 余艳茹, 班彦杰, 冉丽敏, 胡璐璐

摘要 回顾性分析住院治疗的妊娠期高血压疾病患者 215 例(观察组)和同期正常妊娠孕妇 166 例(对照组)的血清叶酸、同型半胱氨酸(HCY)的水平,分析血清叶酸、HCY 与妊娠高血压疾病的关系;采用问卷方式调查两组孕妇孕期叶酸的补充情况,观察规范化补充叶酸(观察组 1、对照组 1)和未规范化补充叶酸(观察组 2、对照组 2)对血清叶酸、HCY 水平的影响。结果显示观察组中血清叶酸低于对照组($P < 0.05$);观察组血清 HCY 水平高于对照组($P < 0.05$);两组血清 HCY 水平与血清叶酸水平(观察组 $r = -0.389$, $P < 0.05$, 对照组 $r = -0.356$, $P < 0.05$)均呈负相关;观察组规范化补充叶酸的比例(19.53%)低于对照组(66.27%),差异有统计学意义($P < 0.05$);观察组规范化补充叶酸血清叶酸高于未规范化补充组($P < 0.05$),血清 HCY 低于未规范化补充组($P < 0.05$)。HCY 升高在妊娠期高血压疾病发病中起重要作用,孕期规范化补充叶酸可降低妊娠期高血压疾病的发生。

关键词 妊娠期高血压疾病;血清叶酸;血清同型半胱氨酸
中图分类号 R 714.252

文献标志码 A **文章编号** 1000-1492(2018)09-1479-03
doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2018.09.035

妊娠期高血压疾病(hypertensive disorders of pregnancy, HDP)是妊娠与血压升高伴随的一组疾病,可导致全身多器官损害,是导致孕产妇和围产儿死亡的主要原因,是全球范围内严重威胁母婴健康的疾病。妊娠期高血压疾病在我国的发病率为 5%~12%^[1],病死率占孕产妇死亡总数的 10%~16%^[2],是导致孕产妇死亡的第二大原因。近年来,有研究^[3]显示叶酸、同型半胱氨酸(homocysteine, HCY)水平与心脑血管疾病的发生密切相关,可以用来预测心脑血管疾病的发生。HCY 升高可导致血管内皮细胞损伤,可能与妊娠期高血压疾病的发病有关。孕期叶酸的绝对或相对不足或代谢障

碍可以导致形成高 HCY 血症。该研究通过测定妊娠期高血压疾病患者血清叶酸、HCY 水平,探讨其与妊娠期高血压疾病的关系,期望为妊娠期高血压疾病的防治提供依据。

1 材料与方法

1.1 病例资料 选取 2016 年 3 月~2017 年 7 月在郑州大学第三附属医院妇产科住院诊断妊娠期高血压疾病患者 215 例(观察组),年龄 18~40 岁,孕周在 20 周以后,诊断标准参见乐杰主编的《妇产科学》第 8 版^[4];选择同期正常妊娠孕妇 166 例为对照组。所有研究对象既往均无原发性高血压及其他原因引起的继发性高血压(肾病综合征、肾上腺疾病等),无糖尿病病史,无肝脏、肾脏病史,无胃肠道等消化系统疾病,无血液病病史,入组孕妇均为单胎妊娠。

1.2 研究方法 采用直接化学发光法及酶法测定研究对象外周血血清叶酸、HCY 水平;采用问卷方式调查孕期规范化补充叶酸情况,根据是否规范化补充叶酸分为观察组 1(规范化补充叶酸)和观察组 2(未规范化补充叶酸)及对照组 1(规范化补充叶酸)和对照组 2(未规范化补充叶酸),分别观察各组血清叶酸、HCY 水平。

规范化补充叶酸是指根据叶酸利用能力给予针对性补充叶酸,未发现风险孕妇自孕前 3 个月至孕 3 个月补充叶酸 400 $\mu\text{g}/\text{d}$,低风险、中度及高度风险孕妇自孕前 3 个月起或收到检查报告之日起至孕 28 周补充叶酸 800 $\mu\text{g}/\text{d}$,孕 28 周后至分娩补充 400 $\mu\text{g}/\text{d}$ 。

叶酸利用能力是指使用妇幼分子遗传医学检验项目专用采样拭子采集研究对象口腔黏膜上皮细胞,用柱式抽提盒提取样本 DNA,采用 Taqman-MGB 探针对 MTHFR 基因 C677T、A1298C 和 MTRR 基因 A66G 三个位点分别进行荧光定量 PCR 检测,根据各基因位点功能、纯合、杂合及出现频率,将叶酸利用能力风险等级情况一般分为七级^[5],其中零级为未发现风险,表明叶酸利用能力正常;一级和二级为

2018-04-25 接收

基金项目: 河南省医学科技攻关计划项目(编号: 201403110)

作者单位: 郑州大学第三附属医院妇产科, 郑州 450052

作者简介: 许雅娟,女,主任医师,硕士生导师,责任作者, E-mail:

cnzzsl@163.com

低度风险,表明叶酸利用能力略差;三级、四级和五级为中度风险,表明叶酸利用能力较差;六级和七级为高度风险,表明叶酸利用能力很差。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 21.0 软件进行分析。连续性计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较用 t 检验或单因素方差分析;计数资料采用频数和率表示,组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法;相关性分析采用 Pearson 线性相关分析或 Spearman 秩相关分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者基础资料的比较 观察组和对照组年龄、孕周、体质量、身高比较,差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 妊娠期高血压疾病和正常孕妇的一般资料($\bar{x} \pm s$)

组别	观察组 ($n=215$)	对照组 ($n=166$)	t 值	P 值
年龄(岁)	30.92 $\pm$ 4.64	30.19 $\pm$ 4.68	1.510	0.133
孕周(周)	31.78 $\pm$ 4.48	31.15 $\pm$ 4.57	1.360	0.176
体质量(kg)	66.37 $\pm$ 6.71	65.39 $\pm$ 5.82	1.520	0.129
BMI(kg/m^2)	26.06 $\pm$ 1.58	25.92 $\pm$ 1.56	0.814	0.416

2.2 两组血清叶酸、HCY 水平比较及其相关性 观察组中血清叶酸水平低于对照组 ($P < 0.05$);观察组血清 HCY 水平高于对照组 ($P < 0.05$)。两组血清 HCY 水平与血清叶酸水平(观察组 $r = -0.389$, $P < 0.05$,对照组 $r = -0.356$, $P < 0.05$) 均呈负相关。见表 2。

表 2 妊娠期高血压疾病和正常孕妇血清叶酸、HCY 水平比较($\bar{x} \pm s$)

项目	观察组 ($n=215$)	对照组 ($n=166$)	χ^2/t 值	P 值
血清叶酸($\mu\text{g}/\text{L}$)	10.91 $\pm$ 6.63	16.75 $\pm$ 6.19	8.76	<0.05
HCY($\mu\text{mol}/\text{L}$)	11.46 $\pm$ 4.81	6.02 $\pm$ 2.10	-13.60	<0.05
r 值	-0.389	-0.356		

2.3 规范化补充叶酸对血清 HCY 水平影响 观察组规范化补充叶酸的比例 19.53% 低于对照组 66.27% ($P < 0.05$);观察组规范化补充叶酸血清叶

酸水平高于未规范化补充组 ($P < 0.05$),血清 HCY 低于未规范化补充组 ($P < 0.05$);对照组规范化补充血清叶酸水平高于未规范化补充组 ($P < 0.05$),血清 HCY 低于未规范化补充组 ($P < 0.05$)。见表 3。

3 讨论

妊娠期高血压疾病是妊娠常见的并发症。研究^[5]表明 HCY 可使血管内皮细胞受损,导致舒张血管物质减少,而使血管扩张性下降,可导致血压升高,这可能是导致妊娠期高血压疾病发生的因素之一。高 HCY 是心脑血管疾病的一个独立危险因素。2016 年发布的《H 型高血压诊断与治疗专家共识》^[6]中指出,约有 75% 高血压患者伴随 HCY 增高,指南建议所有高血压患者均进行 HCY 检测。张军^[7]通过研究发现,妊娠期高血压疾病孕妇 HCY 浓度 (28.23 ± 1.54) $\mu\text{mol}/\text{L}$ 比正常孕晚期孕妇 (11.23 ± 0.29) $\mu\text{mol}/\text{L}$ 显著升高。本研究中妊娠期高血压疾病组 HCY 水平约为正常孕妇的 2 倍。

叶酸在体内不能合成,需从体外补充,叶酸摄入不足或代谢障碍将影响 HCY 的代谢。叶酸为 HCY 代谢提供甲基,被认为是目前高 HCY 血症致病的潜在治疗药物之一^[8],且孕期使用安全。研究^[9]报道叶酸对 HCY 导致的胎盘血管损伤有保护作用,妊娠中期口服含叶酸维生素可降低子痫前期发生的风险。本研究中正常妊娠组,规范化补充叶酸血清叶酸水平较高,血清 HCY 较低,未规范化补充组血清叶酸较低,血清 HCY 较高,且两者呈负相关,说明孕期规范化补充叶酸可降低 HCY 水平,防止发生高 HCY 血症,可作为预防妊娠期高血压发生的措施。

MTHFR C677T、A1298C 和 MTRR A66G 是蛋氨酸循环过程中的关键酶,MTHFR、MTRR 发生杂合突变可显著降低 MTHFR 活性。这三个位点的基因多态性造成对叶酸的利用能力存在差异^[10],影响蛋氨酸循环过程关键酶的活性,表现为 HCY 水平存在差异,孕期应根据叶酸利用能力给予个体化补充叶酸。本研究显示妊娠期高血压疾病组中规范化补充

表 3 规范化补充叶酸与未规范化补充叶酸对血清叶酸、HCY 水平影响($\bar{x} \pm s$)

项目	观察组 1 ($n=42$)	观察组 2 ($n=173$)	t 值	P 值	对照组 1 ($n=110$)	对照组 2 ($n=56$)	t 值	P 值
血清叶酸($\mu\text{g}/\text{L}$)	14.71 $\pm$ 8.93	10.00 $\pm$ 5.60	19.81	<0.05	18.28 $\pm$ 6.23	13.75 $\pm$ 5.01	4.72	<0.05
HCY($\mu\text{mol}/\text{L}$)	9.13 $\pm$ 3.21	12.03 $\pm$ 4.97	3.59	<0.05	5.57 $\pm$ 1.23	6.91 $\pm$ 3.00	4.10	<0.05

与未规范化补充比较,血清叶酸水平较高,血清 HCY 水平较低,说明规范化补充叶酸,可增加血清叶酸的浓度,预防 HCY 水平升高,可能对妊娠期高血压疾病的发生起到预防作用。正常妊娠组规范化补充叶酸的比例(66.27%)高于妊娠期高血压疾病组(19.53%),有研究^[1]报道河南地区孕期女性叶酸利用能力存在风险的约占 73.28%,孕期需要增加叶酸补充量,而在随访中发现多数患者仅孕早期预防性补充 0.4 mg 叶酸,所以应加强孕前和孕期补充叶酸的宣传和指导,增强孕期规范化补充叶酸的认识,是预防妊娠期高血压疾病发生的一个保护措施。

参考文献

- [1] 谢 幸,苟文丽. 妇产科学 [M]. 8 版. 北京:人民卫生出版社, 2013:64-71.
- [2] 苟文丽,薛 艳. 妊娠期高血压疾病国际指南与中国实践 [J]. 中国实用妇科与产科杂志,2017,33(6):559-63.
- [3] 姚丽梅. 高同型半胱氨酸血症和叶酸对心脑血管疾病的影响 [J]. 内科,2012,7(4):384-7.
- [4] 魏海青,郭 燕,胡殿珍,等. 基因检测叶酸利用能力的个体差异性临床观察 [J]. 河北医药,2015,37(14):2133-5.
- [5] Laskowska M, Laskowska K, Oleszczuk J. Differences in the association between maternal serum homocysteine and ADMA levels in women with pregnancies complicated by preeclampsia and/or intra-uterine growth restriction [J]. Hypertens Pregnancy, 2013, 32(1): 83-93.
- [6] 李建平,卢新政,霍 勇,等. H 型高血压诊断与治疗专家共识 [J]. 中国实用内科杂志,2016,8(4):23-8.
- [7] 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):1247-8.
- [8] 程 丝,冯 娟,王 宪. 高同型半胱氨酸血症治疗研究进展 [J]. 生理科学进展,2011,42(5):329-34.
- [9] Shahbazian N, Jafari R M, Haghnia S. The evaluation of serum homocysteine, folic acid, and vitamin B12 in patients complicated with preeclampsia [J]. Electro Physician, 2016, 8(10):3057-61.
- [10] Vaughn J D, Bailey L B, Shelnutt K P, et al. Methionine synthase reductase 66A - > G polymorphism is associated with increased plasma homocysteine concentration when combined with the homozygous methylenetetrahydrofolate reductase 677C - > T variant [J]. J Nutr, 2004, 134(11):2985-90.
- [11] 何燕霞,巩姣梅,沈 勇,等. 河南省育龄女性叶酸利用能力现状研究 [J]. 实用检验医师杂志,2012,4(1):6-10.

Relationship between serum folic acid, homocysteine and gestational hypertensive disorder

Xu Yajuan, Hong Teng, Zhai Shanshan, et al

(Dept of Obstetrics, The Third Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052)

Abstract This case-control study was conducted on 215 pregnant women with hypertensive disorders during pregnancy and 166 healthy pregnant women of the same gestational age who served as controls, observing the levels of serum folic acid and homocysteine (HCY) in two groups, to investigate the relationship between serum folic acid, HCY and hypertensive disorder complicating pregnancy; Using questionnaires to investigate the supplementation of folic acid in pregnant women of two groups and observe the effects of standardized folic acid supplementation (case-control group 1, control group 1) and lack of standardized folic acid supplementation (case-control group 2, control group 2) on serum folic acid and HCY. The results showed that in case-control, serum folic acid was lower than that of the control group ($P < 0.05$), the serum HCY was higher than that of the control group ($P < 0.05$). The serum levels of homocysteine and serum folic acid were negatively correlated in both groups ($r = -0.389$, $P < 0.05$, $r = -0.356$, $P < 0.05$). The proportion of standardized folic acid supplementation in the observation group (19.53%) was lower than that in the control group (66.27%), and the difference was statistically significant ($P < 0.05$); case-control group 1 serum folic acid was higher than that of case-control group 2 ($P < 0.05$), the serum HCY was lower than that of case-control group 2 ($P < 0.05$). HCY plays an important role in the pathogenesis of hypertensive disorder complicating pregnancy. Regularization of folic acid supplementation during pregnancy can reduce the occurrence of hypertensive disorder complicating pregnancy.

Key words hypertensive disorders of pregnancy; serum folic acid; serum homocysteine