

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.09.014
View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2020.09.014>

孕产妇血清 Hcy、叶酸、VB12 和血脂水平对重度子痫前期 早期诊断的价值

张晓瑜，杨艳，樊萍

(重庆市第五人民医院妇产科，重庆 400062)

[摘要] 目的：研究孕产妇血清同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)、叶酸、维生素B12(vitamin B12, VB12)和血脂水平对重度子痫前期的预测价值。方法：回顾性分析2018年6月至2019年12月于重庆市第五人民医院定期规律产检并分娩的120例孕产妇。按照是否确诊为重度子痫前期，分为研究组及对照组，每组各60例。于妊娠早期(孕周11~12周)检测比较产妇清晨血清Hcy、叶酸、VB12、总胆固醇(total cholesterol, TC)、三酰甘油(triglyceride, TG)、脂蛋白a(lipoprotein a, Lip a)、低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)、高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)、载脂蛋白A1(apolipoprotein A1, Apo-A1)及载脂蛋白B(apolipoprotein B, Apo-B)水平，采用logistic回归分析差异有统计学意义的指标，并分析其预测重度子痫前期发生的意义。结果：研究组孕产妇的年龄、体重指数及初产比例显著高于对照组孕产妇，差异均有统计学意义($P<0.05$)；研究组孕产妇血清Hcy, TG, Apo-B水平显著高于对照组，差异均有统计学意义($P<0.05$)；研究组孕产妇血清叶酸水平显著低于对照组，差异有统计学意义($P<0.05$)；logistic回归分析发现，年龄、体重指数及血清Hcy水平为孕产妇重度子痫前期发生的独立危险因素。结论：年龄、体重指数及血清Hcy水平为孕产妇重度子痫前期发生的独立危险因素，联合检测孕产妇血清Hcy、叶酸、VB12及血脂水平能够协助早期诊断重度子痫前期，值得临床推广。

[关键词] 重度子痫前期；同型半胱氨酸；叶酸；VB12；血脂

Value of maternal serum Hcy, folic acid, VB12 and lipid levels in early diagnosis of severe preeclampsia

ZHANG Xiaoyu, YANG Yan, FAN Ping

(Department of Obstetrics and Gynecology, Chongqing Fifth People's Hospital, Chongqing 400062, China)

Abstract **Objective:** To study the predictive value of maternal serum homocysteine (Hcy), folic acid, vitamin B12 (VB12) and lipid levels for severe preeclampsia. **Methods:** Retrospective analysis was performed on 120 pregnant women who had regular labor and delivery in our hospital from June 2018 to December 2019. Depending on whether or not severe preeclampsia is diagnosed, the pregnant woman were divided into a study group and a control group, 60 cases in each group. Serum Hcy, folic acid, VB12, total cholesterol (TC), triglyceride (TG), lipoprotein

a (Lip a), low density lipoprotein (LDL), high density lipoprotein (HDL), apolipoprotein A1 (Apo-a1) and apolipoprotein B (Apo-B) were detected and compared in the first trimester (11 to 12 weeks); the statistically significant indicators were analyzed by logistic regression and the significance of predicting the occurrence of severe preeclampsia was analyzed. **Results:** The age, body mass index and ratio of first birth of pregnant women in the study group was significantly higher than that in the control group, with statistically significant differences ($P<0.05$); the serum Hcy, TG, Apo-B levels in the study group were significantly higher than those in the control group, with statistically significant differences ($P<0.05$); the serum folic acid levels in the study group were significantly lower than that in the control group, with statistically significant differences ($P<0.05$); logistic regression analysis found that Age, body mass index and serum Hcy level were independent risk factors for severe preeclampsia in pregnant women. **Conclusion:** Age, body mass index, and serum Hcy level were independent risk factors for severe preeclampsia in pregnant women. A combination detection of serum Hcy, folic acid, VB12 and lipid levels in pregnant women can assist in the early diagnosis of severe preeclampsia, which is worthy of clinical promotion.

Keywords severe preeclampsia; homocysteine; folic acid; vitamin B12; lipid

子痫前期是妊娠期特有疾病，于妊娠20周之后发生，病情动态发展，可持续性进展为重度子痫前期^[1]。重度子痫前期为产科发病率、病死率较高的并发症之一，可能导致孕产妇心脑血管意外、胎儿生长受限、宫内窘迫、死胎等严重不良预后，影响妊娠结局及母婴健康^[2]。重度子痫前期的基本病理生理变化为全身小血管痉挛和血管内皮损伤，在子痫前期临床症状出现前即发生子宫螺旋动脉重铸障碍，炎症反应因子释放等^[3]。早期预测重度子痫前期的发生对该病诊断及治疗有重要意义。研究^[4-5]认为：同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)可损伤血管内皮细胞，是妊娠高血压的独立危险因子，而叶酸及维生素B12(vitamin B12, VB12)是Hcy代谢途径的关键辅酶。本研究旨在探讨重度子痫前期患者血清Hcy、叶酸、VB12和血脂水平，分析其对重度子痫前期的预测价值。

1 对象与方法

1.1 对象

择取2018年6月至2019年12月于重庆市第五人民医院定期规律产检并分娩的120例孕产妇作为研究对象。孕产妇纳入标准：1)均于妊娠早期(孕周11~12周)清晨空腹抽血行血清Hcy、叶酸、VB12及血脂水平检测；2)自愿签署知情同意书并经重庆市第五人民医院医学伦理委员会批准；3)自然受孕、足月分娩且胎儿正常。孕产妇排除标准：1)妊娠合并慢性高血压；2)糖尿病合并妊娠；3)孕前

或孕期合并肝肾功能异常；4)多胎妊娠；5)胎儿有先天性严重缺陷，24孕周内流产或胎死。按照是否诊断为重度子痫前期将入组患者分为研究组及对照组。研究组为重度子痫前期患者，共60例，年龄23~35(29.42 ± 3.61)岁；对照组为血压正常且无任何孕期并发症孕产妇，共60例，年龄22~37(30.28 ± 4.57)岁。

1.2 重度子痫前期诊断标准^[6]

妊娠20周后收缩压 ≥ 160 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)和/或舒张压 ≥ 110 mmHg，尿蛋白 ≥ 2.0 g/24 h，伴有以下任何一种表现：血肌酐 >1.1 mg/dL或为正常值2倍以上；24 h尿量少于500 mL；血小板 $<100\times 10^9/L$ ；肝功能损害(血清转氨酶为正常2倍以上)，严重持续性右上腹或上腹疼痛；肺水肿；微血管溶血性变化；新发中枢神经系统异常或视觉功能障碍；羊水过少或胎儿生长受限。

1.3 方法

统计孕产妇年龄、体重指数、初产妇比例、分娩孕周及新生儿出生体重和5 min Apgar评分。妊娠早期(孕周11~12周)清晨采集孕产妇肘静脉血5 mL，2 500 r/min离心15 min，分离血清，分别检测孕产妇血清Hcy、叶酸、VB12及血脂水平，包括总胆固醇(total cholesterol, TC)、三酰甘油(triglyceride, TG)、脂蛋白a(lipoprotein a, Lip a)、低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)、高密度脂蛋白(high density lipoprotein，

HDL)、载脂蛋白A1(apolipoprotein A1, Apo-A1)及载脂蛋白B(apolipoprotein B, Apo-B)。Hcy检测使用循环酶法, 试剂盒购于北京利德曼生化股份有限公司(京械注准20172401000); 叶酸、VB12检测使用化学发光法, 试剂盒购于分别购于深圳市亚辉龙生物科技股份有限公司(粤械注准20172401048)、深圳市新产业生物医学工程股份有限公司(粤械注准20152400099)。TC和TG检测使用胆固醇氧化酶法, Lip a检测使用免疫比浊法, LDL和HDL检测使用酶法(二步法), Apo-A1, Apo-B检测使用免疫比浊法, 均使用Atellica CH Analyzer全自动生化分析仪(国械注进20182220493, 美国西门子医学诊断股份有限公司)检测。

1.4 统计学处理

使用SPSS 26.0软件进行统计学分析, 计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 采用t检验进行比较; 计数资料以例(%)表示, 采用 χ^2 检验进行组间比较, 单因素分析后有统计学意义的指标采用logistic回归分析, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组孕产妇一般资料的比较分析

研究组年龄、体重指数显著大于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$); 研究组初产妇比例显著高于对照组, 分娩孕周显著低于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 新生儿出生体重及新生儿5 min Apgar评分, 两组差异无统计学意义($P > 0.05$, 表1)。

2.2 两组孕产妇妊娠早期血清学指标的比较

研究组孕产妇血清Hcy, TG, Apo-B水平显著高于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$); 研究组孕产妇血清叶酸水平显著低于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 两组血清VB12, TC, LDL, HDL, Apo-A1水平差异无统计学意义($P > 0.05$, 表2)。

2.3 重度子痫前期影响指标的logistic分析

以重度子痫前期为因变量, 有重度子痫前期为1, 无重度子痫前期为0, logistic回归分析结果提示: 随着年龄、体重指数及血清Hcy水平的增加, 孕产妇发生重度子痫前期的风险增加(表3)。

表1 两组孕产妇一般资料的比较($n=60$)

Table 1 Comparative of general data of pregnant women in the two groups ($n=60$)

组别	年龄/岁	体重指数/(kg·m ⁻²)	初产妇比例/[例(%)]	分娩孕周	新生儿出生体重/kg	5 min Apgar评分
研究组	32.42 ± 3.61	21.95 ± 2.86	47 (78.33)	37.58 ± 1.89	2.93 ± 0.77	9.9 ± 0.25
对照组	29.28 ± 4.57	20.19 ± 2.67	32 (53.33)	38.24 ± 1.67	3.16 ± 0.69	9.9 ± 0.27
t/ χ^2	4.176	3.484	8.336	2.027	1.723	0.000
P	<0.001	0.001	0.004	0.045	0.088	1.000

表2 两组孕产妇妊娠早期血清学指标的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparative of serological indexes in early pregnancy between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	Hcy/($\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)	叶酸/($\text{nmol}\cdot\text{L}^{-1}$)	VB12/($\text{pmol}\cdot\text{L}^{-1}$)	TC/($\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$)	TG/($\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$)	LDL/($\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$)	HDL/($\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$)	Apo-A1/($\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)	Apo-B/($\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)
研究组	7.42 ± 1.61	30.86 ± 5.43	340.68 ± 37.83	4.99 ± 0.73	1.54 ± 0.53	3.27 ± 0.87	1.82 ± 0.89	1.72 ± 0.17	0.84 ± 0.31
对照组	6.17 ± 1.04	34.28 ± 4.92	342.75 ± 34.72	5.04 ± 0.66	1.22 ± 0.49	3.21 ± 0.90	1.77 ± 0.92	1.75 ± 0.24	0.71 ± 0.15
t	5.052	3.615	0.312	0.394	3.434	0.371	0.303	0.790	2.924
P	<0.001	<0.001	0.755	0.695	0.001	0.711	0.763	0.431	0.004

表3 重度子痫前期影响指标的logistic分析

Table 3 Logistic analysis of influence indexes of severe preeclampsia

指标	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
年龄	1.19	0.25	22.658	<0.001	3.287	2.041~5.366
体重指数	0.78	0.34	5.263	0.022	2.181	1.120~4.248
Hcy	1.11	0.19	34.130	<0.001	3.034	2.091~4.404
叶酸	1.89	0.98	3.719	0.054	6.619	0.970~45.187
TG	1.54	0.90	2.928	0.087	4.665	0.799~27.221
Apo-B	0.92	0.87	1.118	0.290	2.509	0.456~13.807

3 讨论

子痫前期患者临床表现多为高血压、水肿、蛋白尿、头痛、视物模糊等，妊娠结束后症状有所好转，但其病情复杂、变化快，可能进展为重度子痫前期——子痫，导致胎盘早剥、孕产妇凝血功能障碍、急性肺水肿、急性肾功能衰竭、HELLP综合征等，严重者引起母婴死亡^[7-8]。重度子痫前期的预测对于早期预防和早期治疗，降低母婴病死率有着重要意义，但目前尚无特别有效、可靠、经济的预测方法。多普勒超声检查评估母胎血液动力学在理论技术上可行，但重复性较差，易出现测量误差^[9]。母体血清生化标志物，如Hcy、叶酸、血脂指标等与重度子痫前期发生发展关系密切，对子痫前期的预测具有一定价值^[10]。

本研究结果显示：重度子痫前期产妇年龄、体重指数、初产比例及血清Hcy，TG，Apo-B水平显著高于正常孕妇，血清叶酸水平显著低于正常产妇；logistic回归分析结果提示年龄、体重指数及血清Hcy水平为重度子痫前期发生的危险因素。

Hcy是半胱氨酸及蛋氨酸在肝或肌肉代谢中产生的一种细胞毒性含硫氨基酸，正常人每日代谢产生15~20 mmol/L，释放入血浆约1.5 mmol/L，其余由肾排除^[11]。Hcy在机体内的代谢主要有3条途径：1)在机体任何组织，由甲基四氢叶酸提供甲基，以VB12为辅因子，Hcy甲基化转化为蛋氨酸；2)Hcy与丝氨酸转化生成胱硫醚，其中限速酶为胱硫醚-β合成酶，VB6为辅因子；3)Hcy在肝、肾细胞内转化为蛋氨酸，其中限速酶为半胱氨酸甲基转化酶^[12]。当叶酸、B族维生素和/或其他Hcy代谢所依赖的酶缺乏时，细胞内Hcy蓄积量增加并进入血液循环，导致血中Hcy升高，Hcy转化为同型半胱氨酸化合物，释放过氧化物和氧自由基，促进LDL自身氧化，抑制一氧化氮合酶而影响脂质

代谢，导致血管内皮细胞受损，诱发重症子痫前期^[13]。因此通过检测孕产妇血清Hcy及其相关代谢因子叶酸、VB12的水平，能够辅助预测、诊断及治疗重度子痫前期。

叶酸为一种水溶性B族维生素，以四氢叶酸的形式在机体内存在，是机体组织细胞DNA合成代谢的重要辅酶。在妊娠时，母体对叶酸需求量大大增加，足量叶酸能够扩张胎盘血管、增加胎盘血供，促进胎儿生长发育，降低不良的妊娠的发生率^[14]。血清叶酸水平降低，可导致Hcy代谢障碍。VB12又称钴胺素，参与机体糖、脂质及蛋白质代谢，维持正常的神经系统功能及促进红细胞生长成熟。VB12作为甲基转移酶的辅因子，在机体代谢过程中，参与合成蛋氨酸，且在细胞内贮存或转移叶酸。血清VB12水平降低，可导致四氢叶酸无法提供甲基，Hcy转化为蛋氨酸障碍，血清Hcy浓度升高^[15]。因此，早期检测孕产妇血清叶酸、VB12水平，能够有效预测重度子痫的发生，以便早期干预，改善妊娠结局。

妊娠期孕产妇脂代谢受多种激素调节而发生适应性改变，血脂水平生理性升高，尤以妊娠中晚期明显。既往一项回顾性研究^[16]发现：子痫前期患者与正常妊娠产妇相比，血清TC，TG，LDL均明显升高，而HDL，Apo-B水平降低，说明血脂异常在子痫前期病理进展中起重要作用。Apo-B参与异常脂蛋白代谢，在高脂血症及动脉粥样硬化发生发展过程中起着重要作用。苏秀梅等^[17]研究发现：Apo-B，ApoB/ApoA，LDL/HDL及动脉粥样硬化指数预测重度子痫前期，多指标联合预测价值优于单一指标。因此，孕产妇早期行血脂水平检测，能够早期发现重度子痫前期，改善不良妊娠。

综上所述，孕产妇血清Hcy水平与重度子痫前期发病紧密相关，联合检测孕产妇血清Hcy、叶

酸、VB12 及血脂水平, 能够协助早期诊断重度子痫前期, 以便及早干预、改善妊娠结局, 值得临床推广。

参考文献

1. Ramos JGL, Sass N, Costa SHM. Preeclampsia[J]. Rev Bras Ginecol Obstet, 2017, 39(9): 496-512.
2. Tan MY, Wright D, Syngelaki A, et al. Comparison of diagnostic accuracy of early screening for pre-eclampsia by NICE guidelines and a method combining maternal factors and biomarkers: results of SPREE[J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2018, 51(6): 743-750.
3. 伍天文, 王钢, 李晓青, 等. 子痫前期发病机制的研究现状[J]. 基因组学与应用生物学, 2017, 36(3): 1266-1271.
WU Tianwen, WANG Gang, LI Xiaoqing, et al. Research status of the pathogenesis of preeclampsia[J]. Genomics and Applied Biology, 2017, 36(3): 1266-1271.
4. 李雪艳, 于松. 血清胱抑素C在妊娠期高血压疾病中的临床价值[J]. 中国妇产科临床杂志, 2017, 18(3): 209-211.
LI Xueyan, YU Song. The clinical value of serum cystatin C in hypertensive diseases during pregnancy[J]. Chinese Journal of Clinical Obstetrics and Gynecology, 2017, 18(3): 209-211.
5. 李冠琳, 杨慧霞. 子痫前期的预测与预防[J]. 中华妇产科杂志, 2018, 53(6): 425-429.
LI Guanlin, YANG Huixia. Prediction and prevention of preeclampsia[J]. Chinese Journal of Obstetrics and Gynecology, 2018, 53(6): 425-429.
6. 李笑天. 子痫前期临床诊断和处理的循证思维[J]. 中华围产医学杂志, 2018, 21(4): 228-232.
LI Xiaotian. Evidence-based thinking on clinical diagnosis and management of preeclampsia[J]. Chinese Journal of Perinatal Medicine, 2018, 21(4): 228-232.
7. Correa PJ, Palmeiro Y, Soto MJ, et al. Etiopathogenesis, prediction, and prevention of preeclampsia[J]. Hypertens Pregnancy, 2016, 35(3): 280-294.
8. 刘怀昌, 肖磊, 徐智立, 等. 妊娠期高血压疾病对孕妇动脉弹性和血管内皮功能的影响[J]. 中华高血压杂志, 2019, 27(4): 372-375.
LIU Huaichang, XIAO Lei, XU Zhili, et al. Effects of hypertensive disorders in pregnancy on arterial elasticity and vascular endothelial function in pregnant women[J]. Chinese Journal of Hypertension, 2019, 27(4): 372-375.
9. 葛成霞, 郭建峰. 超声弹性成像评价先兆子痫的应用进展[J]. 中国医学影像学杂志, 2018, 26(9): 713-716.
GE Chengxia, GUO Jianfeng. Ultrasound elastography was used to evaluate the application of preeclampsia[J]. Chinese Journal of Medical Imaging, 2018, 26(9): 713-716.
10. 戴岭, 王银瓶, 余广彤, 等. 血叶酸、同型半胱氨酸及尿酸水平与妊娠期高血压疾病发病的相关性分析[J]. 中国妇产科临床杂志, 2017, 18(4): 361-362.
DAI Ling, WANG Yinping, SHE Guangtong, et al. Correlation analysis of serum folic acid, homocysteine and uric acid levels with hypertensive diseases in pregnancy[J]. Chinese Journal of Clinical Obstetrics and Gynecology, 2017, 18(4): 361-362.
11. Hou Y, Yun L, Zhang L, et al. A risk factor-based predictive model for new-onset hypertension during pregnancy in Chinese Han women[J]. BMC Cardiovasc Disord, 2020, 20(1): 155.
12. Kumakura H, Fujita K, Kanai H, et al. High -sensitivity C -reactive Protein, Lipoprotein (a) and Homocysteine are risk factors for coronary artery disease in Japanese patients with peripheral arterial disease[J]. J Atheroscler Thromb, 2015, 22(4): 344-354.
13. 徐琳, 孙丽洲, 刘娟, 等. Logistic回归分析重度子痫前期母婴不良结局的风险因素[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2018, 38(8): 1151-1153.
XU Lin, SUN Lizhou, LIU Juan, et al. Logistic regression analysis of risk factors for maternal and infant adverse outcomes with severe preeclampsia[J]. Journal of Nanjing Medical University (Natural Science edition), 2018, 38(8): 1151-1153.
14. 褚晨枫, 李合欣. 叶酸对子痫前期预防作用的研究现状[J]. 中国临床药理学杂志, 2019, 35(18): 2184-2187.
CHU Chenfeng, LI Hexin. Research status of folic acid on preeclampsia prevention[J]. Chinese Journal of Clinical Pharmacology, 2019, 35(18): 2184-2187.
15. Likis F. Folic acid[J]. J Midwifery Womens Health, 2016, 61(6): 797-798.
16. Spracklen CN, Smith CJ, Saftlas AF, et al. Maternal hyperlipidemia and the risk of preeclampsia: A Meta-analysis[J]. Am J Epidemiol, 2014, 180(4): 346-358.
17. 苏秀梅, 李林娜. 妊娠晚期血脂水平与不同类型子痫前期相关性分析[J]. 中山大学学报(医学科学版), 2016, 37(3): 428-432.
SU Xiumei, LI Linna. Analysis of the correlation between blood lipid level in the third trimester of pregnancy and different types of preeclampsia[J]. Journal of Sun Yat-sen University (Medical Science Edition), 2016, 37(3): 428-432.

本文引用: 张晓瑜, 杨艳, 樊萍. 孕产妇血清Hcy、叶酸、VB12和血脂水平对重度子痫前期早期诊断的价值[J]. 临床与病理杂志, 2020, 40(9): 2307-2311. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.09.014

Cite this article as: ZHANG Xiaoyu, YANG Yan, FAN Ping. Value of maternal serum Hcy, folic acid, VB12 and lipid levels in early diagnosis of severe preeclampsia[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2020, 40(9): 2307-2311. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.09.014