

同型半胱氨酸在孕期的临床意义及研究前景

康力

山西医科大学第一医院

DOI:10.12238/bmtr.v7i6.17047

[摘要] 同型半胱氨酸 (Hcy) 是一种重要的含硫氨基酸，其代谢异常与妊娠期高血压疾病、胎儿生长受限 (FGR) 及复发性流产 (RPL) 等并发症密切相关。近年来，研究关注 Hcy 在孕期的变化及其对母婴健康的影响。尽管已有研究表明 Hcy 水平升高与这些并发症显著相关，但仍存在样本量不足和研究设计不严谨等局限，导致 Hcy 在孕期的具体作用机制尚不明确。本文综述孕期 Hcy 的变化及其对母婴健康的影响，探讨 Hcy 与妊娠期高血压疾病、FGR 及 RPL 之间的关联机制，并分析当前研究的不足与未来方向，旨在为孕期 Hcy 的监测和干预提供理论依据，以改善母婴健康。

[关键词] 同型半胱氨酸；妊娠并发症；叶酸代谢；母婴健康；发病机制

中图分类号：R714.2 **文献标识码：**A

The Clinical Significance and Research Prospects of Homocysteine during Pregnancy

Li Kang

The First Hospital of Shanxi Medical University

[Abstract] Homocysteine (Hcy) is an important sulfur-containing amino acid, and its metabolic abnormalities are closely related to complications such as gestational hypertension disorders, fetal growth restriction (FGR), and recurrent pregnancy loss (RPL). In recent years, research has focused on the changes of Hcy during pregnancy and its impact on maternal and infant health. Although previous studies have shown that elevated Hcy levels are significantly associated with these complications, there are still limitations such as insufficient sample size and non-rigorous research design, which have led to an unclear understanding of the specific mechanism of Hcy during pregnancy. This article reviews the changes of Hcy during pregnancy and its impact on maternal and infant health, explores the association mechanisms between Hcy and gestational hypertension disorders, FGR, and RPL, and analyzes the current research deficiencies and future directions, aiming to provide a theoretical basis for the monitoring and intervention of Hcy during pregnancy to improve maternal and infant health.

[Key words] Homocysteine; pregnancy complications; folate metabolism; maternal and infant health; pathogenesis

引言

同型半胱氨酸 (Hcy) 是由蛋氨酸代谢产生的重要氨基酸，妊娠期间 Hcy 水平升高与多种不良妊娠结局相关。研究表明，高 Hcy 水平可能通过氧化应激和内皮功能障碍等机制增加子痫前期、胎盘功能不全及早产的风险^[1]。此外，Hcy 的代谢受叶酸、维生素 B12 水平及基因多态性（如 MTHFR 基因的 C677T 和 A1298C 位点）调控^[2]。

在妊娠早期，母亲的营养状况显著影响 Hcy 水平，叶酸和维生素 B12 缺乏会导致 Hcy 升高，增加神经管缺陷和其他妊娠并发症的风险^[3]。孕期 Hcy 水平与胎儿生长受限和妊娠期高血压疾病相关，母亲的 Hcy 水平与胎儿的 Hcy 水平呈正相关^[4]。因此，优化孕期营养干预，特别是叶酸和维生素 B12

的补充，可能有助于降低 Hcy 水平，改善妊娠结果。此外，Hcy 升高与母体遗传背景相关，MTHFR 基因多态性可能影响对叶酸和维生素 B12 的代谢能力^[4]。对于携带高风险基因型的女性，妊娠前及早期的 Hcy 监测和营养干预尤为重要。

近年来，关于 Hcy 在妊娠不同阶段的变化及其临床干预策略的研究不断丰富，为探索 Hcy 在妊娠病理中的作用提供了基础。本文旨在系统梳理 Hcy 在妊娠各阶段的变化及潜在机制，为临床提供针对性的干预建议，降低妊娠并发症发生率，提升母婴健康水平。未来研究应关注 Hcy 水平调控的转化研究方向，为个性化孕期管理提供依据。

1 主体

1.1 孕期 Hcy 代谢的生理特征

1.1.1 妊娠期 Hcy 水平动态变化

在正常妊娠中, 母体同型半胱氨酸 (Hcy) 水平呈“U型曲线”变化。孕早期 Hcy 水平较低, 因血液容量稀释和雌激素作用。妊娠进展, 尤其孕晚期, Hcy 水平轻度回升, 与胎盘的调节作用相关, 胎盘通过胱硫醚 β -合酶 (CBS) 促进 Hcy 分解并转运至母体循环。

1.1.2 影响 Hcy 代谢的关键因素

妊娠期 Hcy 代谢受营养和遗传因素影响显著^[5]。叶酸、维生素 B6 和 B12 缺乏会升高 Hcy 水平, 适量补充叶酸能有效降低 Hcy, 减少不良孕期结果。遗传因素如 MTHFR 基因 C677T 突变也会使 Hcy 水平升高 20-30%, 影响孕期健康和胎儿发育。研究表明, Hcy 水平升高与早期自发流产和胎儿生长受限等不良妊娠结局相关^[1]。因此, 了解 Hcy 代谢特征及影响因素对改善孕期管理和降低不良结局至关重要。

1.2 Hcy 与妊娠期高血压疾病的关联

1.2.1 子痫前期的病理机制

高同型半胱氨酸 (Hcy) 在妊娠期高血压疾病, 尤其是子痫前期 (PE) 中起重要作用。研究显示, 高 Hcy 水平通过抑制一氧化氮合酶 (NOS) 减少一氧化氮 (NO) 生成, 导致血管收缩和高血压。此外, 高 Hcy 还可促进胎盘血管内皮细胞凋亡, 激活 p53/p21 信号通路, 影响胎盘血供和功能^[6]。因此, Hcy 是孕期高血压的风险因素, 其机制涉及血管活性物质失衡和胎盘健康。

1.2.2 临床预测价值

Hcy 作为潜在的生物标志物, 能有效预测子痫前期风险。研究显示, 孕 16 周 Hcy 水平超过 $8.5 \mu\text{mol/L}$ 时, 预测敏感度可达 72%^[7]。早期监测 Hcy 水平有助于识别高危孕妇并进行干预。结合 Hcy 与胎盘生长因子及其受体的比值使用, 可以更准确识别高风险孕妇。这种多标志物联合应用提高了临床诊断准确性, 并支持个性化监护和治疗策略。因此, Hcy 在识别妊娠期高血压疾病中的潜力, 凸显了其临床重要性。

1.3 Hcy 与胎儿发育异常的关系

1.3.1 胎儿生长受限 (FGR)

胎儿生长受限 (FGR) 是妊娠期的重要并发症, 常与多种母体因素相关, 其中同型半胱氨酸 (Hcy) 的升高被认为是关键因素。研究显示, Hcy 在胎盘中的浓度可达血清水平的 3-5 倍, 反映了胎盘代谢异常。这种蓄积可能与胎盘血管病变相关, 限制了胎盘供氧和营养物质的输送, 影响胎儿生长。文献指出, Hcy 的高水平不仅影响胎盘血流动力学, 还可能抑制胎盘细胞功能。动物模型研究发现, Hcy 通过下调基质金属蛋白酶 (MMP-2/9) 的表达, 抑制滋养层细胞的侵袭能力, 可能加剧胎盘功能不全及 FGR 的发生^[8]。因此, 监测妊娠期 Hcy 水平及其与 FGR 的关系, 对早期干预具有重

要临床意义。

1.3.2 神经管缺陷 (NTDs)

神经管缺陷 (NTDs) 是严重的先天性畸形, 发生率与母体同型半胱氨酸 (Hcy) 水平密切相关。研究表明, 妊娠期 Hcy 升高可能增加 NTDs 风险, 而补充叶酸能显著降低此风险。具体而言, MTHFR 基因中的 677 C>T 突变与母体 Hcy 水平升高相关, 携带该突变的孕妇补充叶酸后, NTDs 风险可降低 60-70%。这表明, MTHFR 基因突变孕妇补充足够叶酸尤为重要, 能改善 Hcy 代谢, 降低 NTDs 发生率。此外, Hcy 水平升高与氧化应激及 DNA 甲基化变化相关, 这些机制可能影响神经发育^[9]。因此, 理解 Hcy 与 NTDs 的关系及通过饮食干预降低 Hcy 水平, 对改善妊娠结局具有重要临床价值。

1.4 Hcy 在复发性流产 (RPL) 中的作用

1.4.1 血栓形成倾向

高同型半胱氨酸 (Hcy) 水平与多种血栓性疾病相关, 尤其在复发性流产 (RPL) 患者中。Hcy 通过增强凝血因子 V 的活性和抑制蛋白 C 通路, 从而加速血小板活化与聚集, 导致胎盘微血栓生成, 损害胎盘功能并影响胎儿发育。此外, Hcy 升高与血浆中凝血因子的增加相关, 进一步加剧血栓风险。在复发性流产中, Hcy 升高被视为重要的可修正风险因素, 可能影响胎盘血液供应和营养传递, 导致妊娠失败。组织学证据显示, Hcy 水平升高与胎盘内纤维蛋白沉积增加直接相关, 微血栓的存在可能导致胎盘氧合不足, 影响胎儿生长与发育^[10], 增加妊娠并发症风险。

1.4.2 免疫调节异常

Hcy 的升高影响凝血系统和妊娠结果, 研究表明 Hcy 上调 NK 细胞毒性, 改变孕妇免疫环境。NK 细胞在妊娠早期至关重要, 其功能异常可能导致胎盘植入失败或妊娠终止。Hcy 通过调节 HLA-G 表达, 增强其抑制作用, 抑制 NK 细胞免疫反应, 促进胎盘免疫耐受, 有利于胎儿发育。在复发性流产患者中, Hcy 水平升高与 NK 细胞活性增强相关, 提示 Hcy 可能影响妊娠成功率。此外, Hcy 还可能干扰细胞因子平衡, 导致炎症加剧, 影响胎盘健康和妊娠维持^[11]。因此, 研究复发性流产机制时应考虑 Hcy 的免疫调节作用。

1.5 Hcy 检测的临床应用现状

1.5.1 检测方法比较

高效液相色谱 (HPLC) 是检测同型半胱氨酸 (Hcy) 的金标准, 具备高灵敏度和准确性, 能有效分离和定量 Hcy 水平, 适合复杂生物样本。然而, HPLC 设备昂贵且操作复杂, 限制了其临床应用。因此, 酶联免疫吸附法 (ELISA) 等简便检测方法逐渐成为主流, 降低了成本并能快速提供结果, 适合大规模筛查。

1.5.2 干预阈值争议

美国妇产科医师学会 (ACOG) 建议孕期同型半胱氨酸水平超过 $10 \mu\text{mol/L}$ 时应干预, 因其与妊娠期并发症风险相关。然而, 针对亚洲人群的研究建议更严格的标准, 认为 $>7.2 \mu\text{mol/L}$ 也需重视, 其包含了对不同人群遗传背景及 Hcy 代谢的考量。这一争议反映了全球对 Hcy 干预阈值设定的不同观点, 强调需结合当地流行病学和临床数据制定指导方针。

1.6 现有干预策略及效果

1.6.1 营养补充方案

孕期适当的营养补充对降低同型半胱氨酸 (Hcy) 水平至关重要。研究显示, 叶酸补充可显著降低 Hcy, 推荐剂量为 $0.8\text{-}5\text{mg/天}$, 需根据孕妇情况调整。联合维生素 B12 时, 叶酸效果更佳, Hcy 可降低约 25% ^[12]。对于 MTHFR 基因突变患者, 甜菜碱补充可进一步降低 Hcy, 改善代谢和妊娠结果。这种营养干预在有高 Hcy 家族史的孕妇中应用广泛。叶酸不仅降低 Hcy, 还能预防神经管缺陷等风险, 且与妊娠结局改善相关, 降低 Hcy 可减少早产和胎儿生长受限风险^[1]。因此, 建立个性化的营养补充方案是临床工作的重点。

1.6.2 个性化用药进展

个性化用药在同型半胱氨酸管理中日益重要, 药物基因组学研究显示个体对叶酸需求差异显著, CYP2C19 慢代谢型患者可能需提高叶酸剂量^[13]。该领域进展为孕期管理提供新视角, 帮助应对孕妇个体差异。MTHFR 基因多态性与 Hcy 水平密切相关, 基因检测可为个体化治疗提供指导^[1]。MTHFR 基因突变孕妇适当增加叶酸和维生素 B 补充, 有助于降低 Hcy 水平, 减少妊娠并发症。基于基因型调整药物剂量可提高治疗效果并降低副作用风险。总之, 深入研究药物基因组学将使个性化用药在同型半胱氨酸管理中愈加重要, 医生可制定更精准的治疗方案, 改善孕妇和胎儿健康。

1.7 未来研究方向

1.7.1 分子机制的深入探索

在同型半胱氨酸 (Hcy) 研究中, 探讨其分子机制尤为重要。Hcy 在表观遗传调控中扮演重要角色, 尤其是通过 miR-155 调节 DNA 甲基转移酶 (DNMT)。研究表明, Hcy 水平升高会改变特定微小 RNA (miRNA) 的表达, 影响 DNMT 活性, 这在多种与 Hcy 相关的病理状态中可能发挥重要作用^[14]。例如, Hcy 抑制 miR-1929-5p 的表达, 促进肾小管细胞凋亡, 暗示其通过表观遗传网络调控细胞命运。此外, 胎盘外泌体中 Hcy 的转运机制也是重要研究方向, 它在细胞外泌体中的富集与妊娠并发症相关, 可能影响胎儿发育及健康, 故理解其动态转运过程将有助揭示 Hcy 在妊娠期的作用。

1.7.2 新型生物标志物的开发

开发新型生物标志物是认识 Hcy 临床应用潜力的关键。

结合 Hcy 的代谢产物模型, 可能为早期筛查和疾病预测提供更精确的工具。研究显示, Hcy 及其代谢物变化与心血管疾病、糖尿病及神经退行性疾病风险密切相关^[14]。整合这些生物标志物可建立多参数预测模型, 有效识别高风险患者。此外, 纳米传感器的实时监测技术为 Hcy 监测提供新可能, 具有高灵敏度和快速响应, 能实时检测血液中 Hcy 变化, 帮助医生做出精准诊断与治疗决策。相关研究表明, 纳米传感器能检测到极低浓度的 Hcy, 为临床提供新检测手段, 可能提高疾病早期识别率^[15]。未来研究应致力于将这些新型生物标志物转化为临床应用, 推动个体化医疗发展。

2 结论

同型半胱氨酸 (Hcy) 在妊娠期的研究逐渐受到关注, 作为妊娠并发症的重要介质, Hcy 对母婴健康影响深远。监测 Hcy 水平对高风险孕妇具有重要临床价值, 为早期干预提供依据。然而, 现有研究多为小规模 and 单中心, 缺乏大规模、多中心验证, 建立妊娠期特异性参考范围的需求愈发迫切, 以更好指导临床实践。

未来的研究中, 开展多中心研究不仅可以提供更全面的数据支持, 还可以促进不同地区和种族间 Hcy 水平的比较, 从而为临床提供更具普遍适用性的指导。同时, 针对 Hcy 的不同病理机制, 开发精准的干预方案也是一个重要的研究方向。这不仅有助于针对不同类型妊娠并发症的治疗, 也能为个体化医疗提供新的思路。

深入解析基因与营养之间的交互作用, 可以为妊娠期 Hcy 水平变化提供更为细致的理解。例如, 某些基因变异可能导致孕妇对特定营养素 (如叶酸) 的代谢能力下降, 进而影响 Hcy 水平。通过识别这些基因标记, 我们能够制定出更加个性化的营养干预措施, 从而降低妊娠并发症的发生率。这种个体化的预防和治疗策略将是未来妊娠期管理的重要发展方向。

此外, 发现胎盘特异性 Hcy 调控靶点, 可能为新型治疗方法的开发开辟新的途径。如果能确认特定的分子机制, 我们将能够设计出针对这些靶点的药物或治疗手段, 以有效降低 Hcy 水平, 从而改善妊娠结局。这不仅具有理论意义, 也可能在临床上带来显著的益处。在综合各种研究观点和发现时, 我们需要注意, 尽管 Hcy 与妊娠并发症之间的关联性逐渐被揭示, 但不同研究的结果也存在一定的差异。这可能与样本选择、研究设计及测量方法等多种因素有关。因此, 未来的研究中需建立统一的标准和方法, 以减少这些偏差, 从而得出更为可靠的结论。

总之, Hcy 在妊娠期的研究具有重要的临床应用前景和研究价值。通过建立妊娠期特异性参考范围、开发精准干预方案, 以及深入解析基因-营养交互作用, 我们有望在降低妊

娠并发症风险、改善母婴健康方面取得更大的突破。同时，随着研究的深入，我们需要在多样的观点中找到平衡，以便更全面地理解 Hcy 在妊娠过程中的作用机制及其临床意义。

[参考文献]

- [1]Liu C, Luo D, Wang Q, et al. Serum homocysteine and folate concentrations in early pregnancy and subsequent events of adverse pregnancy outcome: the Sichuan Homocysteine study[J]. BMC Pregnancy Childbirth. 2020;20(1):176.
- [2]Memon SI, Acharya NS, Acharya S, et al. Maternal Hyperhomocysteinemia as a Predictor of Placenta-Mediated Pregnancy Complications: A Two-Year Novel Study [J]. Cureus. 2023;15(4):e37461.
- [3]王增耀,陈灯科,曹玉,等.不同孕期增补叶酸水平与子代神经行为发育的关联研究[J].中国预防医学杂志,2025,26(08):961-966.
- [4]D' Souza SW, Glazier JD. Homocysteine Metabolism in Pregnancy and Developmental Impacts[J]. Front Cell Dev Biol. 2022;10:802285.
- [5]Lei F, Zhang L, Wang L, Wu W, Wang F. Association between early spontaneous abortion and homocysteine metabolism. Front Med (Lausanne) [J]. 2024;11:1310112.
- [6]Fang M, Gao X. Feasibility of using a multivariate serum biomarker model in early pregnancy to predict gestational hypertension[J]. Technol Health Care. 2025;33(2):1046-1055.
- [7]Zhang L, Sun L, Wei T. Correlation between MTHFR gene polymorphism and homocysteine levels for prognosis in patients with pregnancy-induced hypertension [J]. Am J Transl Res. 2021;13(7):8253-8261.
- [8]Gaiday A, Balash L, Tussupkaliyev A. The Role of High Concentrations of Homocysteine for the Development of Fetal Growth Restriction. Rev Bras Ginecol Obstet[J]. 2022;44(4):352-359.
- [9]王可欣.MTHFR C677T 位点基因多态性与子痫前期易感性、严重程度及母婴结局关系[J].中国计划生育学杂志,2022,30(2):443-447+452.
- [10]Cang R, Hu Z, Tian Z, et al. Efficacy and Safety of the Bushen-Shugan Method in Pregnancy Outcomes in Patients with Recurrent Miscarriage Complicated by Anxiety and Depression: A Prospective Randomized Trial[J]. Altern Ther Health Med. 2022;28(6):124-131.
- [11]Zhang J, Yang W, Kang Y, et al. The Positive Association of Homocysteine (Hcy) with Arteriovenous Fistula Thrombosis (AVFT) in Chinese Patients on Hemodialysis: A Retrospective Cohort Study[J]. Ann Vasc Surg. 115:261-274.
- [12]Huang X, Bao H, Ding C, et al. Optimal folic acid dosage in lowering homocysteine: Precision Folic Acid Trial to lower homocysteine (PFAT-Hcy) [J]. Eur J Nutr. 2024;63(5):1513-1528.
- [13]Caldwell JI, Palimaru A, Cohen DA, et al. Use of Population Health Data and Qualitative Analysis to Guide Local Planning and Implementation of Supplemental Nutrition Assistance Program Education[J]. Am J Health Promot. 2022;36(5):834-842.
- [14]Xie L, Ma S, Ding N, et al. Homocysteine induces podocyte apoptosis by regulating miR-1929-5p expression through c-Myc, DNMT1 and EZH2[J]. Mol Oncol. 2021;15(11):3203-3221.
- [15]Wu DF, Yin RX, Deng JL. Homocysteine, hyperhomocysteinemia, and H-type hypertension. Eur J Prev Cardiol[J].2024;31(9):1092-1103.

作者简介:

康力(1993-),女,汉族,山西省太原市人,硕士研究生学历,山西医科大学第一医院产科,主治医师,研究方向:妇产科学。