·综 述· DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2022.18.032

同型半胱氨酸检测在妊娠期糖尿病诊治中的应用进展*

黄立伟[1]综述,秦辛玲[2]审校

1.广西壮族自治区南溪山医院检验科,广西桂林 541002;2.桂林医学院附属医院检验科,广西桂林 541000

关键词:同型半胱氨酸; 妊娠期糖尿病; 诊断; 发病机制

中图法分类号:R714.256;R446.11 **文献标志码**:A **文章编号**:1672-9455(2022)18-2570-03

妊娠期糖尿病(GDM)是确认妊娠后,首次发现的各种程度的糖耐量减低或糖尿病。GDM 在孕妇中发病率达 5%并逐年增高[1-2]。其发病机制尚未完全清楚,目前认为影响 GDM 发生的相关因素很多,比如胰岛素抵抗、炎性反应、遗传、激素及脂代谢等,主要原因被认为是胰岛素抵抗。同型半胱氨酸(Hcy)属于巯基氨基酸,当 Hcy 水平升高时,Hcy 通过金属离子介导作用,自身氧化生成过氧化氢及氧自由基,使内皮细胞结构和功能受到损伤和破坏,使缩血管因子内皮素的分泌增加,进而引起妊娠期高血压的发生[3]。Hcy 升高还可能是 GDM 孕妇胰岛素抵抗的重要原因,Hcy 升高促进了机体血糖升高,降低了胰岛素的敏感性,是预测 GDM 不良母婴结局的重要指标。近年研究显示,GDM 孕妇存在高水平 Hcy。现就 Hcy 与 GDM 的研究进展综述如下。

1 Hcy 的生物学特点及代谢途径

Hcy 是一种 α-氨基酸,通过一些酶及辅助因子(维生素 B_6、维生素 B_{12} 或叶酸)的作用,能够转化为甲硫氨酸或半胱氨酸(Cys)[4]。Hcy 在体内不能合成,它是氨基酸代谢的中间产物,是细胞内蛋氨酸脱去甲基后形成的含硫氨基酸。健康成人血浆中 Hcy 水平为 5~15 μmol/L。Hcy 在血浆中以氧化型 Hcy 和还原型 Hcy 两种形式存在:还原型 Hcy 中游离的巯基具有高度活性,容易氧化,从而形成二硫化物的形式;氧化型是 Hcy 在血浆中的主要存在形式,以二硫化物形式或是与蛋白共价结合的形式存在。Hcy 的代谢途径包括:(1)重新甲基化生成甲硫氨酸;(2)与丝氨酸反应缩合成胱硫醚;(3)Hcy 在 Fe^{3+} 或 Cu^{2+} 金属离子存在的条件下,自身氧化生成 Hcy 和同型胱氨酸等二硫化合物及 H_2O_2;(4)释放到细胞外液,与细胞内蛋氨酸水平相关,低水平蛋氨酸时,蛋氨酸合成酶影响细胞释放 Hcy,高水平蛋氨酸时,胱硫醚 β 合成酶影响 Hcy 的释放。高水平的 Hcy 通过丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)/细胞外调节蛋白激酶(ERK)1/2 和核因子 κB 降低 ApoE 在外周组织中的表达,从而可能加重动脉粥样硬化、神经退行性疾病和肾功能障碍等[5]。

2 Hcy 的致病机制

(1)损伤血管壁导致血管阻塞:由于各种代谢的紊乱,Hcy 可加速血脂附着于动脉壁,促进泡沫细胞形成、改变血管壁糖蛋白分子纤维化结构及加快斑块钙化,从而导致血管壁损伤引起血管阻塞。(2)损伤内皮细胞:Hcy 氧化产生的中间产物如自由基和过氧化氢等抑制了血管内皮细胞一氧化氮(NO)的合成和释放,并且破坏血管壁弹力层和胶原纤维,从而导致血管内皮细胞受损。(3)影响体内的转甲基化反应:高水平的 Hcy 可降低体内蛋白质、核酸(DNA 和 RNA)、胆碱、多糖、髓磷脂等物质的甲基化能力,从而影响细胞的分化及发育,这可能是 Hcy 致病的关键因素。(4)增强凝血功能:Hcy 可激活蛋白 C 和凝血因子Ⅻ、Ⅴ,促进血栓调节因子的表达,血小板内前列腺素合成增加,继而加速血小板聚集和黏附。(5)促进平滑肌增殖:Hcy 可促进平滑肌细胞周期相关的细胞周期素(cyclin)A 及 cyclin D 的 mRNA 表达,Hcy 还可使平滑肌细胞内 c-fos 及 c-myc mRNA 的表达增强,诱导血管平滑肌细胞的增殖。(6)干扰谷胱甘肽的合成:谷胱甘肽具有保护血管的作用,而 Hcy 可干扰谷胱甘肽的合成,从而对机体造成危害。

3 GDM 发病机制

GDM 是一种由于肥胖、家族遗传、内分泌疾病等病因引起的代谢性疾病,发病机制十分复杂,目前认为可能主要病因是胰岛功能储备不足或胰岛素分泌降低及胰岛素抵抗,尤为重要的是胰岛素抵抗。妊娠后,胰岛素分泌呈代偿性增加,以维持血糖水平的正常,所以妊娠胰岛素抵抗是一种生理性状态。有研究显示,细胞周期依赖性激酶抑制剂(CDKN)基因、胰岛素样生长因子 2 结合蛋白 2(IGF2BP2)基因、转录因子 7 类似物 2(TCF7L2)基因、内向整流型钾通道亚家族 J11(KCNJ11)基因、白细胞介素-10 (IL-10)、脂联素、胰岛素受体底物 1(IRS1)和肿瘤坏死因子-α(TNF-α)等与 GDM 相关[6]。KLEIBLOVA 等[7]研究显示,GDM 的促炎环境可导致皮下脂肪中 ERα 和 ERβ 的表达显著降低。白细胞受体与 GDM 的发生也有一定的关系,ZIELENIAK 等[8]研究显示,在

* 基金项目:广西壮族自治区卫生厅科研课题(Z2011027)。

网络首发 https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1167.r.20220712.1033.004.html(2022-07-12)

GDM 患者中，白细胞腺苷受体（AR）亚型 A2A 和 A2B 的表达水平显著增加，而且白细胞中 A2B 受体（A2BAR）表达水平与 GDM 患者 75 g 葡萄糖耐量试验的 2 h 葡萄糖水平呈正相关。此外，不健康的孕期生活方式也会诱发 GDM 的发生。

4　Hcy 水平在正常妊娠中的变化

血浆 Hcy 水平受代谢酶、营养状态、潜在疾病、药物、年龄及妊娠等多种因素调节，其中妊娠是特异性降低血浆 Hcy 水平的因素。健康孕妇血浆 Hcy 水平于妊娠早期就开始下降，孕 20～32 周降至孕前的 50%～60%，后保持稳定水平，孕晚期相对升高[9]。妊娠期血浆 Hcy 降低，其机制尚不清楚，可能与血容量增加、雌激素增加、妊娠期生理性反应有关。

5　Hcy 与 GDM 的关系

5.1　Hcy 升高是 GDM 孕妇胰岛素抵抗的重要原因。这可能是 GDM 孕妇由于胰岛素抵抗诱发血糖升高，而高血糖引起的过度排尿使叶酸丢失过多，引起 Hcy 水平上升。GDM 孕妇血糖升高若不及时控制，长时间处于升高状态，会出现糖耐量试验异常和胰岛素敏感性显著下降。国内有学者研究认为，GDM 孕妇血清 Hcy 水平与空腹血糖（FBG）、餐后 1 h 血糖（1 hBG）及餐后 2 h 血糖（2 hBG）呈正相关，Hcy 水平与 GDM 的进展及妊娠结局关系密切[10]。陈雪蓉等[11]研究认为 Hcy 与胰岛素抵抗均参与了 GDM 合并妊娠期高血压疾病（PIH）的发病过程，且 Hcy 与胰岛素抵抗的异常与 GDM 孕妇发生 PIH 有关。有研究显示，Hcy 联合血糖及糖化血红蛋白等的检测，对于判断 GDM 的严重程度可能有重要价值[12]。

5.2　糖尿病的发生通常伴随包含微血管和大血管的病变，Hcy 与血管内皮损伤有密切关系，高 Hcy 血症极有可能是导致 GDM 发生的危险因素之一。血清 Hcy 能够产生内皮毒性作用，促使内皮的依赖性血管扩张作用受损及内皮细胞的表型产生变化，引发细胞坏死凋亡，导致肾损伤。当 Hcy 水平明显上升时会对 GDM 孕妇的血管及肾脏功能造成损害，继而影响孕妇和胎儿，促使不良母婴结局的发生。焦飞燕等[13]认为，Hcy、胱抑素 C（Cys-C）、N-乙酰-β-D-氨基葡萄糖苷酶（NAG）及微量清蛋白（mALB）联合检测能够提高 GDM 肾病的早期诊断效能。王坤等[14]研究了 50 例肾功能正常和 50 例早期肾功能损伤的 GDM 孕妇，结果显示，早期肾功能损伤组的血清 Hcy、Cys-C 及 NAG、mALB、尿肌酐（Cr）、mALB/尿 Cr 水平均明显高于肾功能正常组（$P<0.05$），联合检测能更快地确诊早期肾损伤。邵晴荷等[15]研究结果显示，当 Hcy 诊断 GDM 不良妊娠结局的截断值为 13.42 μmol/L 时，其灵敏度为 60.83%，特异度为 81.67%。提示 Hcy 与 GDM 孕妇不良妊娠结局密切相关，对不良妊娠结局具有一定的预测价值。有报道指出，随着糖尿病肾病的进展，Hcy 经由肾脏清除的能力显著减弱，Hcy 水平不断升高，进一步持续性导致血管内皮和肾脏组织的损伤[16]。

5.3　Hcy 可通过氧化应激系统影响内皮功能，促进低密度脂蛋白系统（LDLs）修饰，从而加速动脉粥样硬化。Hcy 引起血中一系列炎症因子水平升高的机制尚不明确，可能与其损伤血管内皮或刺激免疫细胞有关。有研究者发现在许多 GDM 孕妇中 Hcy 和超敏 C 反应蛋白（hs-CRP）水平增高，引起血管内皮增生，以及血小板和凝血-纤溶系统紊乱，从而导致血管硬化[17]。张紫娟等[18]研究了 87 例健康妊娠女性和 103 例 GDM 孕妇，发现 GDM 孕妇的 Hcy 及炎症因子 TNF-α、hs-CRP、IL-6 水平均高于健康妊娠女性（$P<0.05$），证实 GDM 孕妇存在明显炎性反应。国外研究也表明，GDM 孕妇 Hcy 水平明显高于健康孕妇，并与血糖、血脂水平密切相关[19]。

5.4　现有研究表明，不仅仅是 GDM 孕妇的 Hcy 水平高于健康孕妇，而且在基因水平上也有差异，程立子等[20]研究结果发现 GDM 孕妇与健康孕妇 MTHFR 基因 C677T 位点的 CC、CT、TT 基因型分布频率有差异，GDM 孕妇的 TT 型基因携带者 Hcy 水平高于 CC 型基因携带者，说明 Hcy 与 GDM 的发生、发展密切相关。MTHFR C677T 基因多态性可能通过影响 Hcy 水平而影响 GDM 的发生、发展。倪菲菲等[21]研究也认为，GDM 孕妇 MTHFR C677T 等位基因 T 频率高于健康孕妇。

6　小　　结

GDM 孕妇血浆 Hcy 水平显著高于健康孕妇，Hcy 水平在不同孕期间有明显差异，Hcy 水平与 GDM 孕妇不良妊娠结局相关，且可作为 GDM 孕妇不良妊娠结局的预测指标。这可能是 Hcy 通过影响胰岛素作用、增强炎性反应及损伤血管内皮等方面来影响 GDM 的发生、发展。孕期血浆 Hcy 的检测有助于预防或减少 PIH、宫内发育迟缓等微血管并发症的发生。Hcy 还可作为评估 GDM 孕妇微血管变化的潜在预测因子。因此，血浆 Hcy 水平的检测在 GDM 孕妇的诊治中具有重要的临床价值。

参考文献

[1] American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes[J]. Diabetes Care，2016，39(Suppl 1)：S13-S22.

[2] ZHU Y，ZHANG C. Prevalence of gestational diabetes and risk of progression to type 2 diabetes：a global perspective[J]. Curr Diab Rep，2016，16(1)：7.

[3] 梁栋，吕海珍，王慧青. 妊晚期孕妇血清 HCY、叶酸、维生素 B12 检测与分析[J]. 山西大同大学学报（自然科学版），2017，33(3)：47-49.

[4] BHATIA P，SINGH N. Homocysteine excess：delineating the possiblemechanism of neurotoxicity and depression[J]. Fundam Clin Pharmacol，2015，29(6)：522-528.

[5] TRUSCA V G，MIHAI A D，FUILOR E V，et al. High levels of homocysteine downregulate apolipoprotein E ex-

pression via nuclear factor kappa B[J]. World J Biol Chem,2016,7(1):178-187.
[6] 王瑛,聂敏,孙梅励,等. 妊娠期糖尿病遗传易感性的研究进展[J]. 基础医学与临床,2012,32(8):864-869.
[7] KLEIBLOVA P,DOSTALOVA I,BARTLOVA M,et al. Expression of adipokines and estrogen receptors in adipose tissue and placenta of patients with gestational diabetes mellitus[J]. Mol Cell Endocrinol,2010,314(1):150-156.
[8] ZIELENIAK A,CYPRYK K,WOZNIAK L A,et al. Adenosine receptors expression is elevated in leukocytes of gestational diabetes mellitus (GDM) subjects:a preliminary study[J]. Endokrynol Pol,2012,63(2):110-114.
[9] MURPHY M M,SCOTT J M,ARIJA V,et al. Maternal homocysteine before conception and throughout pregnancy predicts fetal homocysteine and birth weight[J]. Clin Chem,2004,50(8):1406-1412.
[10] 陈莉,周正平. HbA1c、Hcy 和 ADP 在妊娠期糖尿病筛查中的临床意义[J]. 检验医学与临床,2018,15(11):1688-1697.
[11] 陈雪蓉,孟海龙,沈冉,等. 同型半胱氨酸与胰岛素抵抗对妊娠期糖尿病合并高血压的影响[J]. 中国计划生育学杂志,2020,28(4):572-575.
[12] 季雄娟,陆胜,陆显义,等. 妊娠糖尿病患者血清同型半胱氨酸检测的临床价值分析[J]. 检验医学与临床,2020,17(18):2658-2660.
[13] 焦飞燕,李兰英. 血清 Hcy、Cys-C、NAG 及 mALB 对妊娠期糖尿病患者早期肾损伤的诊断价值[J]. 检验医学与临床,2019,16(24):3667-3669
[14] 王坤,郭亚琼,崔建设. 联合检测血清同型半胱氨酸、胱抑素 C、尿 N-乙酰-β-D-葡萄糖苷酶、尿微量白蛋白、尿肌酐、尿微量白蛋白尿 Cr 比值诊断妊娠期糖尿病早期肾损伤的价值[J]. 包头医学,2020,44(3):21-23.
[15] 邵晴荷,杨洁,周玉珊,等. 妊娠期糖尿病患者血清 Cys C、Hcy 以及胎儿脐动脉血流动力学指标对胎儿妊娠结局的影响[J]. 广东医学,2019,40(20):2867-2871.
[16] ZHANG L,NIU J,ZHANG X,et al. Metformin can alleviate the symptom of patient with diabetic nephropathy through reducing the serum level of Hcy and IL-33[J]. Open Med(Wars),2019,14:625-628.
[17] 张慢添,吴跃红,彭思苹,等. 联合检测血清胱抑素 C、同型半胱氨酸及超敏 CRP 对监测高龄孕妇妊娠期糖尿病病情进展的临床意义[J]. 实用检验医师杂志,2020,12(2):84-86.
[18] 张紫娟,童永青. 妊娠期糖尿病患者血清炎性因子、晚期氧化蛋白产物、同型半胱氨酸、血管细胞黏附分子 1 检测及临床意义[J]. 中国基层医药,2020,27(16):2009-2012.
[19] ANAND S S,GUPTA M,TEO K K,et al. Causes and consequences of gestational diabetes in South Asians living in Canada:results from a prospective cohort study[J]. CMAJ Open,2017,5(3):E604-E611.
[20] 程立子,王冬娥,叶贵诚. 同型半胱氨酸及 C677T 基因多态性与妊娠期糖尿病关系分析[J]. 国际检验医学杂志,2016,37(6):736-737.
[21] 倪菲菲,张红萍,彭继文,等. 血清同型半胱氨酸和亚甲基四氢叶酸还原酶基因 C677T 多态性与妊娠期糖尿病的相关性[J]. 中国妇幼保健,2021,36(16):3831-3834.

(收稿日期:2021-11-11 修回日期:2022-06-18)

·综 述· DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2022.18.033

NLR 在儿童脓毒症中的研究进展

陈锡龙[1,2],岳世霞[2],颜 彬[2],张太宁[2],曾艳红[2]综述,王卫凯[1,2△]审校
1.甘肃省中医药大学第一临床医学院,甘肃兰州 730000;2.甘肃省妇幼保健院儿童急救中心二部,甘肃兰州 730050

关键词:中性粒细胞/淋巴细胞比值; 儿童; 脓毒症
中图法分类号:R720.597;R446.11 **文献标志码**:A **文章编号**:1672-9455(2022)18-2572-04

脓毒症是全世界范围内引起儿童患病及死亡的主要原因之一,它具有起病急、进展快、病死率高、医疗费用高昂等特点。据报道,全球严重脓毒症的发病率为 8.2%,病死率在不同区域达 11%~40%[1],在我国西南地区一项多中心的研究发现儿科重症监护病房(PICU)严重脓毒症的发病率为 2.3%,住院病死率为 18.8%[2],以上数据说明脓毒症造成相当重的社会负担。因此,世界卫生组织决议将脓毒症列为未来十年全球公共卫生问题之一[3]。虽然近年来有许多生物标志物用来评估脓毒症及全身炎症反应综合征(SIRS)的非感染原因,但是发现没有一个是完全特异的指标,另外这些指标检测花费的成本高、时间长,使得它们在各级医疗机构开展及实施相对困难。因此,临床医生需要开发廉价、快速和容易测量的工具。中性粒细胞和淋巴细胞是人类宿主对抗感染防御系统的关键细胞成分,分别代表了固有免疫和适应性细胞免疫状态。在脓毒症的过程中,白细胞的数量可能会发生变化,这取决于脓毒症的阶段、患者的免疫状态和感染的病因。中性粒细胞增多、淋巴细胞减少,提示临床上可能存在感染,较高的中性粒细胞/淋巴细

△ 通信作者,E-mail:35487284@qq.com。
网络首发 https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1167.R.20220719.1351.002.html(2022-07-20)