

· 论 著 · DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2023. 15. 014

## 同型半胱氨酸联合叶酸代谢相关酶基因在妊娠期高血压疾病中的临床价值\*

黄国平<sup>1</sup>, 徐梅<sup>1</sup>, 陈月华<sup>1</sup>, 王军<sup>2</sup>, 金华<sup>2</sup>, 叶强<sup>1△</sup>

四川省自贡市妇幼保健院: 1. 检验科; 2. 产科, 四川自贡 643000

**摘要:**目的 研究同型半胱氨酸(Hcy)和叶酸代谢相关酶基因在妊娠期高血压疾病(HDP)中的价值。**方法** 将 2021 年 11 月至 2022 年 8 月自贡市妇幼保健院收治的 65 例 HDP 孕妇作为 HDP 组, 选择同期来该院进行孕期健康体检的 80 例健康孕妇作为对照组。比较两组患者 Hcy、胎盘生长因子(PLGF)、肝功能、肾功能、24 小时尿蛋白定量(24 h UP)、凝血功能、血栓弹力图、血脂水平及叶酸代谢相关酶基因的多态性。**结果** 与对照组比较, HDP 组 Hcy、碱性磷酸酶(ALP)、凝血酶时间(TT)水平显著升高( $P < 0.05$ ), 而 PLGF 水平显著降低( $P < 0.05$ ), 血栓弹力图中两侧曲线的最宽距离(MA)增大( $P < 0.05$ )。HDP 组孕妇叶酸代谢障碍风险比例显著高于对照组, 未发现风险比例显著低于对照组, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。HDP 孕妇叶酸代谢障碍风险组的 Hcy、24 h UP 及尿酸(UA)水平显著高于未发现风险组( $P < 0.05$ ), 而 PLGF 水平显著低于未发现风险组( $P < 0.05$ )。分析 MTHFR677C>T 基因型分布发现, HDP 组携带 T 等位基因的频率(43.1%)高于对照组(25.6%), 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); 分析 MTHFR1298A>C、MTRR66A>G 基因型分布发现, HDP 组携带 C 等位基因的频率及携带 G 基因的频率与对照组比较, 差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。Spearman 相关分析结果显示, Hcy 水平与 PLGF 水平呈显著负相关( $r = -0.543, P < 0.05$ )。**结论** 叶酸代谢障碍及高 Hcy 水平与 HDP 密切相关, 可为该病未来临床诊治提供重要参考依据。

**关键词:** 同型半胱氨酸; 叶酸代谢相关酶基因; 妊娠期高血压疾病

中图分类号: R714.246

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2023)15-2201-05

### Clinical value of homocysteine combined with folic acid metabolism-related enzyme gene in hypertensive disorder complicating pregnancy\*

HUANG Guoping<sup>1</sup>, XU Mei<sup>1</sup>, CHEN Yuehua<sup>1</sup>, WANG Jun<sup>2</sup>, JIN Hua<sup>2</sup>, YE Qiang<sup>1△</sup>

1. Department of Clinical Laboratory; 2. Obstetrical Department, Zigong Municipal Maternal and Child Health Care Hospital, Zigong, Sichuan 643000, China

**Abstract: Objective** To investigate the value of homocysteine (Hcy) and folic acid metabolism-related enzyme gene in hypertensive disorder complicating pregnancy (HDP). **Methods** Sixty-five patients with HDP admitted to Zigong Municipal Maternal and Child Health Care Hospital from November 2021 to August 2022 were selected as the HDP group, and 80 healthy pregnant women who came to the hospital for pregnancy examination during the same period were selected as the control group. The levels of Hcy, placental growth factor (PLGF), liver function, renal function, 24-hour urine protein (24 h UP), blood conventional coagulation, thrombelastography, blood lipids and polymorphisms in genes for enzymes related to folate metabolism were compared between the two groups. **Results** Compared with the control group, the levels of Hcy, uric acid, alkaline phosphatase, thrombin time in the HDP group increased significantly ( $P < 0.05$ ), while the level of PLGF decreased significantly ( $P < 0.05$ ), and the maximum amplitude (MA) between the curves on either side of the thromboelastogram increased ( $P < 0.05$ ). The risk ratio of folic acid metabolism disorder in the HDP group was significantly higher than that in the control group, while the risk-free ratio in the HDP group was significantly lower than that in the control group, and the differences had statistical significance ( $P < 0.05$ ). In the HDP group, the levels of Hcy, 24 h UP and UA in the risky group of folic acid metabolism disorder were significantly higher than those in the undetected risky group ( $P < 0.05$ ), while the levels of PLGF was signifi-

\* 基金项目: 四川省自贡市重点科技计划项目(2021ZC34)。

作者简介: 黄国平, 女, 技师, 从事生化免疫及分子遗传方面的研究。△ 通信作者, E-mail: 315314849@qq.com。

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms2/detail/50.1167.R.20230710.1749.004.html\(2023-07-11\)](https://kns.cnki.net/kcms2/detail/50.1167.R.20230710.1749.004.html(2023-07-11))

cantly lower than that in the undetected risky group ( $P < 0.05$ ). The analysis of the distribution of MTHFR677C>T genotypes showed that the frequency of carrying T allele in the HDP group (43.1%) was higher than that in the control group (25.6%), and the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ), while the analysis of the distribution of MTHFR1298A>C and MTRR66A>G genotypes found that the differences on the frequency of carrying C allele and the frequency of carrying G allele between the HDP group and the control group had no not statistical significance ( $P > 0.05$ ). Spearman correlation analysis showed a significant negative correlation between Hcy and PLGF levels ( $r = -0.543, P < 0.05$ ). **Conclusion** The disorder of folic acid metabolism and high level of Hcy are closely related to HDP, which can provide important reference for future clinical diagnosis and treatment of HDP.

**Key words:** homocysteine; folic acid metabolism-related enzyme gene; hypertensive disorder complicating pregnancy

妊娠期高血压疾病(HDP)是孕产妇妊娠期发病率最高的并发症之一,主要包括妊娠高血压和先兆子痫,表现为高血压、蛋白尿、水肿,并伴有严重肝肾功能损害、胎盘早剥和死产等,是孕产妇和胎儿死亡的主要原因<sup>[1]</sup>。研究表明先兆子痫和妊娠高血压在全球的发病率分别为 1.8%~4.4%和 0.2%~9.2%<sup>[2]</sup>,在我国 HDP 发病率为 9.2%~10.1%<sup>[3]</sup>。研究发现妊娠并发症可能是女性未来患心血管疾病最早的临床标志之一,HDP 患者晚年心血管疾病及慢性高血压的发病率显著高于健康孕妇<sup>[4-5]</sup>,且 HDP 患者子女的基础血压和心血管疾病的长期发病率更高<sup>[6]</sup>。HDP 对妊娠期女性和社会造成严重负担,但 HDP 的发病机制尚不清楚。

同型半胱氨酸(Hcy)是蛋氨酸代谢的中间产物,正常情况下妊娠期女性的 Hcy 水平会逐渐下降至孕前的 50.0%~60.0%,然后保持相对较低的水平直至分娩<sup>[7]</sup>。当 Hcy 代谢酶存在异常缺陷,如亚甲基四氢叶酸还原酶(MTHFR)C677T 或蛋氨酸合成酶(MTR)A2756G 发生突变,使 Hcy 代谢酶活性明显下降将导致高 Hcy 血症,有研究发现叶酸代谢 MTHFR C677T 和 MTR A2756G 多态性与血 Hcy 水平呈正相关<sup>[8]</sup>,并且叶酸代谢基因多态性与不明原因复发性流产及孕妇先兆子痫相关<sup>[9-10]</sup>。MARUTA 等<sup>[11]</sup>的研究表明妊娠早期 Hcy > 7.2  $\mu\text{mol/L}$  与 HDP 的发生相关。但 Hcy 代谢酶异常突变与高 Hcy 血症在 HDP 中是否扮演重要角色尚不清楚。本研究从叶酸代谢 MTHFR 和 MTR 基因多态性和 Hcy 水平的关系着手,分析二者在 HDP 中的临床意义,旨在为该病的临床诊治提供参考依据。

## 1 资料和方法

**1.1 一般资料** 将 2021 年 11 月至 2022 年 8 月在自贡市妇幼保健院(以下简称本院)建档并定期产检的 65 例 HDP 孕妇作为 HDP 组,平均年龄( $28.2 \pm 4.7$ )岁,平均孕周( $38.4 \pm 1.3$ )周,平均收缩压( $140.0 \pm 16.0$ )mm Hg,平均舒张压( $89.0 \pm 7.0$ )mm Hg。另

选取同期在本院健康体检的 80 例健康孕妇作为正常妊娠组,平均年龄( $27.3 \pm 4.2$ )岁,平均孕周( $38.1 \pm 1.4$ )周,平均收缩压( $128.0 \pm 14.0$ )mm Hg,平均舒张压( $81.0 \pm 5.0$ )mm Hg。纳入标准:(1)妊娠期高血压疾病诊断参照《妊娠期高血压疾病诊治指南(2015)》<sup>[12]</sup>中相关诊断标准;(2)临床资料完整;(3)单胎、初产妇;(4)无精神疾病;(5)近期末服用激素类药物。排除标准:(1)合并感染性疾病;(2)合并严重的脏器功能障碍;(3)合并原发性高血压、糖尿病;(4)合并心脏病;(5)合并血液系统疾病、甲状腺疾病、免疫系统疾病、过敏史。两组研究对象年龄、孕周、收缩压、舒张压比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。本研究经本院医学伦理委员会审批。所有研究对象签署知情同意书。

**1.2 方法** 孕妇入院后采集空腹静脉抗凝血,以 3 500 r/min 离心 10 min,采用全自动生化分析仪(迈瑞 CL-2000)检测血清 Hcy、肝功能、肾功能和血脂 6 项;采用奥丞生物的胎盘生长因子(PLGF)检测试剂盒检测 PLGF 水平;采用全自动凝血分析仪检测(日本积水 CP3000)检测凝血功能水平;采用重庆鼎润血栓弹力图试剂(活化凝血)试剂(凝固法)检测血栓弹力图。取 3 mL 的 24 h 尿液,以 3 500 r/min 离心 5 min,采用全自动生化分析仪检测 24 h 尿总蛋白定量(24 h UP)水平;采用西安天隆微测序仪检测叶酸代谢相关酶基因 MTHFR 677C>T、MTHFR 1298A>C 和 MTRR 66A>G 的多态性,并根据检测基因位点功能、纯合、杂合及出现频率,将患者叶酸代谢障碍风险分为未发现风险、低度风险、中度风险、高度风险 4 个风险等级。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS 20.0 统计软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,两组间比较采用  $t$  检验;计数资料以例数或百分比表示,两组间比较采用  $\chi^2$  检验或 Fisher 精确检验。采用 Spearman 相关进行相关性分析。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结 果

**2.1 对照组和 HDP 组血清 Hcy、PLGF、肾功能和血脂水平比较** 与对照组比较, HDP 组 Hcy 水平显著升高, 而 PLGF、尿酸(UA)及碱性磷酸酶(ALP)水平显著降低, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ); 而两组肌酐(Cr)、尿素氮(BUN)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)及天门冬氨酸氨基转移酶(AST)水平比较, 差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 1。

**2.2 对照组和 HDP 组凝血功能和血栓弹力图比较** 与对照组比较, HDP 组凝血酶时间(TT)显著延长, 血栓弹力图中两侧曲线的最宽距离(MA)显著增大, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ); 而两组凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、D-二聚体(DD)水平及血栓弹力图中的反应时间(R)、凝固时间(K)、 $\alpha$  角度(Angle)比较, 差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 2。

**2.3 对照组和 HDP 组叶酸代谢障碍风险等级比较** HDP 组孕妇叶酸代谢障碍风险(低度+中度+高度)比例(81.6%)显著高于对照组(61.5%), 未发现风险比例(18.4%)显著低于对照组(38.5%), 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 3。

**2.4 对照组和 HDP 组叶酸代谢相关酶基因 MTHFR 的多态性比较** 分析 MTHFR677C>T 基因型分布发现, 对照组和 HDP 组携带 C 等位基因的频率分别为 74.4%和 56.9%, 携带 T 等位基因的频率分别为 25.6%和 43.1%, 两组 C、T 等位基因频率比较, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 4。分析 MTHFR 1298A>C 基因型分布差异发现, 对照组和 HDP 组携带 A 等位基因的频率分别为 70.0%和 80.0%, 携带 C 等位基因的频率分别为 30.0%和 20.0%, 两组携带 A、C 等位基因的频率比较, 差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 5。

表 1 对照组和 HDP 组血清 Hcy、PLGF、肾功能、肝功能和血脂水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	Hcy ( $\mu\text{mol/L}$ )	PLGF (pg/mL)	Cr ( $\mu\text{mol/L}$ )	BUN (mmol/L)	UA ( $\mu\text{mol/L}$ )	ALT (U/L)	AST (U/L)	ALP (U/L)
对照组	80	6.20 $\pm$ 1.24	457.84 $\pm$ 104.82	43.64 $\pm$ 7.91	3.19 $\pm$ 1.05	302.33 $\pm$ 66.06	27.28 $\pm$ 8.06	27.68 $\pm$ 8.15	135.38 $\pm$ 41.32
HDP 组	65	10.58 $\pm$ 2.78	42.67 $\pm$ 11.65	56.1 $\pm$ 13.81	3.94 $\pm$ 1.15	402.78 $\pm$ 78.53	29.65 $\pm$ 8.75	32.82 $\pm$ 9.17	173.60 $\pm$ 49.52
t		-8.082	9.027	-1.462	-1.218	3.738	-0.892	-0.581	-2.425
P		<0.01	<0.01	0.15	0.23	<0.01	0.38	0.12	0.02

表 2 对照组和 HDP 组凝血功能和血栓弹力图水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	PT (s)	APTT (s)	TT (s)	DD ( $\mu\text{g/mL}$ )	R (min)	K (min)	Angle ( $^{\circ}$ )	MA (mm)
对照组	80	12.50 $\pm$ 0.61	29.94 $\pm$ 2.37	15.29 $\pm$ 0.93	2.89 $\pm$ 0.78	4.55 $\pm$ 1.23	1.6 $\pm$ 0.47	67.43 $\pm$ 6.16	57.53 $\pm$ 9.74
HDP 组	65	12.32 $\pm$ 0.65	30.42 $\pm$ 2.40	15.89 $\pm$ 1.3	2.93 $\pm$ 0.85	4.59 $\pm$ 0.92	1.37 $\pm$ 0.33	70.81 $\pm$ 4.31	72.04 $\pm$ 9.02
t		1.238	-0.675	-2.093	-0.850	-0.626	0.818	-0.956	-2.953
P		0.22	0.50	0.04	0.40	0.54	0.42	0.35	<0.01

表 3 对照组和 HDP 组叶酸代谢障碍风险等级[n(%)]

组别	n	未发现风险	风险	风险等级		
				低度风险	中度风险	高度风险
对照组	80	31(38.5)	49(61.5)	29(36.3)	19(23.8)	1(1.3)
HDP 组	65	12(18.4) <sup>a</sup>	53(81.6) <sup>a</sup>	20(30.8)	28(43.1)	5(7.7)

注:与对照组比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ 。

表 4 对照组和 HDP 组叶酸代谢相关酶基因 MTHFR677C>T 位点基因型分布和等位基因频率比较[n(%)]

组别	n	基因型			等位基因频率	
		CC	CT	TT	C	T
对照组	80	42(52.5)	35(43.8)	3(3.7)	119(74.4)	41(25.6)
HDP 组	65	20(30.8)	34(52.3)	11(16.9)	74(56.9) <sup>a</sup>	56(43.1) <sup>a</sup>

注:与对照组比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ 。

**2.5 对照组和 HDP 组叶酸代谢相关酶基因 MTHFR 多态性比较** 分析 MTHFR 1298A>C 基因型分布发现,对照组和 HDP 组携带 A 等位基因的频率分别为 80.6%和 77.7%,携带 G 等位基因的频率分别为 19.4%和 22.3%,两组携带 A、G 等位基因的频率比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。见表 6。

**2.6 HDP 孕妇叶酸代谢障碍未发现风险组和风险**

组间 Hcy、PLGF、24 h UP 和 UA 水平比较 根据是否发生叶酸代谢障碍,将 HDP 组孕妇分为叶酸代谢障碍未发现风险组( $n=12$ )和风险组( $n=53$ )。风险组的 Hcy、24 h UP 及 UA 水平显著高于未发现风险组,而 PLGF 水平显著低于未发现风险组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。见表 7。

表 5 对照组和 HDP 组叶酸代谢相关酶基因 MTHFR1298A>C 位点基因型分布和等位基因频率比较[n(%)]

组别	n	基因型			等位基因频率	
		AA	AC	CC	A	C
对照组	80	35(43.8)	42(52.5)	3(3.7)	112(70.0)	48(30.0)
HDP 组	65	40(61.5)	24(36.9)	1(1.6)	104(80.0)	26(20.0)

表 6 对照组和 HDP 组叶酸代谢相关酶基因 MTHFR 66A>G 位点基因型分布和等位基因频率比较[n(%)]

组别	n	基因型			等位基因频率	
		AA	AG	GG	A	G
对照组	80	55(68.7)	19(23.8)	6(7.5)	129(80.6)	31(19.4)
HDP 组	65	38(58.5)	25(38.4)	2(3.1)	101(77.7)	29(22.3)

表 7 HDP 孕妇叶酸代谢障碍未发现风险组和风险组 Hcy、PLGF、24 h UP 和 UA 水平比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	n	Hcy( $\mu\text{mol/L}$ )	PLGF(pg/mL)	24 h UP(g/24 h)	UA( $\mu\text{mol/L}$ )
未发现风险组	12	8.50 $\pm$ 0.72	45.60 $\pm$ 4.63	0.62 $\pm$ 0.15	310.00 $\pm$ 101.20
风险组	53	11.15 $\pm$ 2.68 <sup>a</sup>	23.92 $\pm$ 1.25 <sup>a</sup>	1.01 $\pm$ 0.32 <sup>a</sup>	422.30 $\pm$ 103.70 <sup>a</sup>
t		-2.289	3.412	-2.176	-2.750
P		0.03	<0.01	0.04	<0.01

注:与未发现风险组比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ 。

**2.7 HDP 组中 Hcy 与 PLGF 水平的相关性分析** Spearman 相关性分析结果表明,HDP 组中 Hcy 水平与 PLGF 水平呈显著负相关( $r = -0.543, P < 0.05$ )。

**3 讨 论**

HDP 常伴有严重的并发症,严重威胁母婴的安全。本研究结果表明与对照组比较,HDP 组 ALP、UA 水平显著升高、TT 延长,血栓弹力图中两侧曲线的 MA 增大,说明 HDP 孕妇伴有肝功能和肾功能损害、凝血功能和血栓弹力图异常。孕妇在妊娠期特别是孕晚期出现高凝状态是机体为了避免产后大出血的自我保护机制,但 HDP 孕妇较普通孕妇出现更为极端的血液高凝状态伴继发性纤溶亢进,将会大大增加 HDP 孕妇出现血栓和出血的风险<sup>[13]</sup>。需要加大对 HDP 孕妇凝血和血栓弹力图的监测,便于早期发现问题并及时进行干预。

Hcy 是蛋氨酸代谢的中间产物,在人体内主要有 2 种代谢途径:(1)在叶酸和维生素 B<sub>12</sub> 的辅助作用下重新合成蛋氨酸。(2)在维生素 B<sub>6</sub> 依赖酶支持下形

成半胱氨酸<sup>[14]</sup>。当 Hcy 代谢酶异常缺陷如 MTHFR 或 MTR 突变时,Hcy 代谢酶活性明显下降将造成高 Hcy 血症。有研究发现 MTHFR C677T 和 MTR-A2756G 多态性与孕妇先兆子痫相关<sup>[10]</sup>。本研究结果发现,HDP 组 MTHFR677C>T 位点中携带 T 等位基因的频率显著高于对照组,而 MTHFR1298A>C 位点中携带 C 等位基因的频率及 MTR66A>G 位点中携带 G 等位基因的频率与对照组比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),表明 HDP 患者叶酸代谢障碍风险的主要原因与 MTHFR677C>T 位点的突变有关,与胡勤等<sup>[15]</sup>的研究结果 MTHFR 677C>T 基因型与妊娠期高血压的发生有关、其基因多态性增加了患妊娠期高血压的风险、而 MTHFR1298A>C 和 MTR66A>G 基因型与妊娠期高血压的发生无关相符合。

有研究表明 MTHFR 677C>T 和 MTR2756A>G 多态性与血清 Hcy 水平正相关<sup>[8]</sup>;MARUTA 等<sup>[11]</sup>的研究表明妊娠早期 Hcy 水平 $>7.2 \mu\text{mol/L}$ 与 HDP 的发生相关。PLGF 是一种胎盘源性因子,

具有调节并滋养内皮细胞的功能。对于疑似先兆子痫且孕周<35 周的孕妇,筛查阳性(PLGF<100 pg/mL),对 2 周内发生的先兆子痫具有 96.0%的灵敏度和 98.0%的阴性预测值<sup>[16]</sup>。本研究结果中 HDP 组 Hcy 水平显著高于对照组,而 PLGF 水平显著低于对照组,且 Hcy 水平与 PLGF 水平呈显著负相关,表明 Hcy 水平在 HDP 中升高,可通过检测 PLGF、Hcy 水平对子痫患者进行尽早干预和处理,从而保护孕妇和胎儿的健康。

MTHFR677C>T 基因多态性与中国汉族先兆子痫孕妇的肾功能受损相关,基因多态性是中国汉族先兆子痫孕妇肾功能受损的独立危险因素<sup>[17]</sup>。本研究中 HDP 患者叶酸代谢障碍风险的原因主要与 MTHFR677C>T 位点的突变有关,且在 HDP 患者中,叶酸代谢障碍风险组患者的 Hcy、24 h UP 和 UA 水平较叶酸代谢未发现风险组患者更高,表明 HDP 叶酸代谢障碍风险的患者血清 Hcy 进一步升高,其肾功能受损情况更严重,与 YUN 等<sup>[17]</sup>的研究结论吻合。此外,Hcy 可激活氧化应激反应损伤血管内皮细胞,导致高血压和冠心病,是心血管疾病的独立危险因素<sup>[18]</sup>。

综上所述,在 HDP 中,MTHFR677C>T 基因突变使叶酸代谢障碍从而导致高 Hcy 血症,高水平血清 Hcy 可能通过激活氧化应激反应损伤胎盘血管内皮细胞并导致 HDP 的进展。未来应进一步研究其中的发病机制及 Hcy 与 PLGF 在 HDP 中的作用,为 HDP 的治疗提供有价值的方向。

### 参考文献

- [1] 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, 21(1): 155.
- [2] UMESAWA M, KOBASHI G. Epidemiology of hypertensive disorders in pregnancy: prevalence, risk factors, predictors and prognosis[J]. Hypertens Res, 2017, 40(3): 213-220.
- [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] LIND J M, HENNESSY A, MCLEAN M. Cardiovascular disease in women; the significance of hypertension and gestational diabetes during pregnancy[J]. Curr Opin Cardiol, 2014, 29(5): 447-53.
- [5] WU P, HATHHOTUWA R, KWOK C S, et al. Preeclampsia and future cardiovascular health; a systematic review and meta-analysis[J]. Circ Cardiovasc Qual Outcomes, 2017, 10(2): e003497.
- [6] ALSNES I V, VATTEN L J, FRASER A, et al. Hypertension in pregnancy and offspring cardiovascular risk in young adulthood: prospective and sibling studies in the HUNT study (Nord-Trøndelag health study) in Norway [J]. Hypertension, 2017, 69(4): 591-598.
- [7] YANG Y, JIANG H, TANG A, et al. Changes of serum homocysteine levels during pregnancy and the establishment of reference intervals in pregnant Chinese women [J]. Clin Chim Acta, 2019, 489: 1-4.
- [8] PLESSIS J P, ALIDA M B, LIZELLE Z, et al. Gene interactions observed with the HDL-c blood lipid, intakes of protein, sugar and biotin in relation to circulating homocysteine concentrations in a group of black South Africans [J]. Mol Genet Metab Rep, 2019, 22: 100556.
- [9] 邢娟, 金海英. 血清叶酸水平及叶酸代谢相关酶基因多态性与不明原因复发性流产发病的相关性[J]. 内蒙古师范大学学报(自然科学汉文版), 2020, 49(5): 442-446.
- [10] OSUNKALU V O, TAIWO I A, MAKWE C C, et al. Methylene tetrahydrofolate reductase and methionine synthase gene polymorphisms as genetic determinants of pre-eclampsia[J]. Pregnancy Hypertens, 2020, 20: 7-13.
- [11] MARUTA E, WANG J, KOTANI T, et al. Association of serum asymmetric dimethylarginine, homocysteine, and l-arginine concentrations during early pregnancy with hypertensive disorders of pregnancy [J]. Clin Chim Acta, 2017, 475: 70-77.
- [12] 中华医学会妇产科学分会妊娠期高血压疾病学组. 妊娠期高血压疾病诊治指南(2015) [J]. 中华围产医学杂志, 2016, 19(3): 161-169.
- [13] 朱红艳, 白云, 陈连连, 等. 28~34 周孕妇外周凝血六项指标、血小板参数与妊娠期高血压疾病发生的关系 [J]. 海南医学, 2022, 33(22): 2889-2992.
- [14] 陈冬琳, 徐键. 同型半胱氨酸与妊娠相关疾病研究进展 [J]. 预防医学, 2020, 32(2): 147-151.
- [15] 胡勤, 徐梅, 叶强, 等. 叶酸代谢相关酶基因与妊娠期糖尿病、妊娠期高血压、羊水过少及早产的关系研究 [J]. 检验医学与临床, 2021, 18(9): 1257-1261.
- [16] MACDONALD TM, WALKER S P, HANNAN N J, et al. Clinical tools and biomarkers to predict preeclampsia [J]. EBioMedicine, 2022, 75: 103780.
- [17] YUN L, GE M, XU R, et al. C677T Gene polymorphism of MTHFR is a risk factor for impaired renal function in pregnant women with preeclampsia in the chinese han population [J]. Front Cardiovasc Med, 2022, 9: 902346
- [18] WANG Y, HONG Y, ZHANG C, et al. Picoside II attenuates hyperhomocysteinemia-induced endothelial injury by reducing inflammation, oxidative stress and cell apoptosis [J]. J Cell Mol Med, 2019, 23(1): 464-475.

(收稿日期: 2023-02-10 修回日期: 2023-06-11)