

高同型半胱氨酸与 PCOS 先兆流产的研究进展

肖淑引

温州市人民医院 浙江 温州 325000

【摘要】：多囊卵巢综合征（Polycystic Ovary Syndrome, PCOS），致病机理错综复杂，临床表现丰富多元，涵盖血雄激素浓度上扬、排卵长期稀少或完全缺失、卵巢呈多囊样形变等，且常并发胰岛素拮抗及躯体过度肥胖之症。近年来，研究表明同型半胱氨酸（Homocysteine, Hcy）水平的升高与 PCOS 患者的代谢特征、妊娠结局之间存在显著相关性。本文旨在综述高同型半胱氨酸与 PCOS 先兆流产之间的研究进展，探讨 Hcy 在 PCOS 发病机制中的作用，以及其对妊娠结局的影响，为临床诊断和治疗提供新的思路。

【关键词】：多囊卵巢综合征；同型半胱氨酸；先兆流产；妊娠结局；代谢特征

DOI:10.12417/2982-3676.25.02.019

PCOS 是育龄期妇女中最常见的内分泌疾病之一，其病因尚不完全明确，但涉及遗传、环境、生活方式等多种因素^[1]。PCOS 患者不仅面临月经不调、不孕等生殖健康问题，还常伴有代谢综合征、心血管疾病等长期并发症的风险增加。先兆流产作为妊娠早期常见的并发症，其发生机制同样复杂，涉及遗传、免疫、内分泌等多个方面^[2]。近年来，研究发现 Hcy 水平的升高可能与 PCOS 患者的先兆流产风险增加有关，这一发现为揭示 PCOS 患者不良妊娠结局的病理生理学机制提供了新的视角。

1 同型半胱氨酸与 PCOS 代谢特征的相关性

1.1 Hcy 与胰岛素抵抗

在 PCOS 患者群体中，近乎半数存在程度各异的胰岛素抵抗（Insulin Resistance, IR）及代偿性高胰岛素血症现象^[3]。作为 PCOS 典型病理表征之一，IR 所诱致之高胰岛素血症，于 PCOS 发病进程中占据关键地位，胰岛素由胰岛 β 细胞泌出，调控糖代谢等。当机体对胰岛素敏感性降低，蛋白质合成效能锐减、分解效能骤增，游离氨基酸水平上扬，包括蛋氨酸与半胱氨酸，二者乃 Hcy 代谢关键中间产物，水平升高会紊乱 Hcy 代谢，致其水平攀升^[4]。

1.2 Hcy 与高雄激素血症

高雄激素血症是 PCOS 的另一核心病理特征。过量雄激素经由错综复杂之机制，对颗粒细胞功能及卵泡正常发育造成不利掣肘，进而诱发肥胖与 IR。研究表明，雄激素水平可对 Hcy 代谢进程施以干预，下调颗粒细胞内 Hcy 代谢酶表达，使机体 Hcy 生成超量，打破代谢平衡，致 Hcy 于体内不断蓄积，引发 HHcy^[5]。长期使用雄激素合成类药剂，亦会致 Hcy 水平攀升，增加患病风险^[6]。

1.3 Hcy 与肥胖

在 PCOS 患者群体中，腹型肥胖现象颇为常见，且此类身形呈现腹型肥胖特征的患者，更易被糖脂代谢紊乱这一病症所侵扰。Hcy 与腹型肥胖，二者皆被视作代谢综合征（MS）以

及心血管疾病致死的重要危险因素，在致病进程中，它们或许会对 MS 与心血管疾病致死风险产生协同共进之效应。通过系统性 Meta 分析研判获悉，相较于肥胖患者之群体，正常对照人群的 Hcy 浓度显著偏低；与之类似，非肥胖型 PCOS 患者的 Hcy 浓度，亦明显低于罹患肥胖型 PCOS 之病患群体^[7]。这一结果清晰地揭示出，当 PCOS 患者出现肥胖状况时，其体内 Hcy 水平往往会被推高。而 Hcy 水平一旦升高，又会对 PCOS 患者的身体状况产生进一步的不良影响，会加剧其肥胖程度，同时提升罹患 MS 的风险，二者彼此影响、相互作用，形成恶性循环。

2 同型半胱氨酸对 PCOS 患者妊娠结局的影响

2.1 Hcy 对卵泡发育和胚胎质量的影响

在卵母细胞茁壮成长与发育的复杂历程中，其赖以生存与发展的各类必需营养物质，主要仰仗卵泡液这一关键“补给站”予以源源不断地供给。卵泡液内汇聚着琳琅满目的营养成分，而 Hcy 作为卵泡液不可或缺的构成成分之一，其浓度的哪怕极为细微的波动，都极有可能对卵母细胞的正常发育进程产生不容小觑的影响。相关研究已然揭示，PCOS 女性在接受辅助生殖相关操作时，往往呈现出获取更多卵母细胞以及拥有较高受精频次的态势。然而，卵泡液中的 Hcy 浓度，却极有可能成为评估辅助生殖技术（ART）中 PCOS 患者受精率、卵母细胞质量以及胚胎品质的一个极具参考价值的标识物。通过对拟行体外受精与胚胎移植技术助孕的夫妇中女方卵泡液及血液标本进行精心收集，并展开严谨细致的数据分析后发现，未受孕组卵泡液内的 Hcy 水平处于较高状态，并且 Hcy 水平与卵泡直径呈现出显著的负相关关系^[8]。这一结果清晰地表明，Hcy 水平的升高，会对卵泡的正常发育、胚胎的优良品质、卵母细胞的数量以及成熟度产生诸多不良效应，甚至存在诱发早期流产的潜在风险。进一步深入探究显示，若能有效降低卵泡液中的 Hcy 浓度，便可显著提升接受 ART 助孕患者的卵母细胞成熟度以及胚胎品质^[9]。尽管卵泡液中的 Hcy 水平与卵母细胞成熟率之间存在着紧密的关联，但相较于血清而言，卵泡液的获取

过程不仅难度颇大,而且经济成本也相对较高。鉴于此,在未来的医学研究征程中,亟待开展更多深入且全面的研究,以探寻血清 Hcy 浓度与 PCOS 患者代谢特征以及妊娠结局之间的内在关联,进而达成在临床上广泛开展预防与干预工作的良好成效。

2.2 Hcy 与先兆流产的关系

先兆流产是妊娠早期常见的并发症之一,其发生机制涉及遗传、免疫、内分泌等多个方面。近年来,有研究发现血浆 Hcy 水平的升高与先兆流产密切相关。通过回顾性分析发现,与正常妊娠妇女相比,先兆流产患者的血浆 Hcy 水平显著升高。高 Hcy 血症可能是先兆流产的独立危险因素之一。

Hcy 对血管内皮细胞功能具有重要影响。高浓度的 Hcy 可以刺激内皮细胞发生氧化应激,损伤血管内皮细胞,进而影响胎盘的血液循环和营养供应,导致胚胎发育不良和流产。此外,Hcy 还可能通过影响凝血功能、免疫调节等方面增加先兆流产的风险。例如,研究发现先兆流产患者血浆中微粒(MPs)总数及内皮细胞来源微粒(EMPs)数量显著升高,同时,血浆游离 DNA 的浓度也显著增高,且血浆 MPs 总数与血浆游离 DNA 浓度之间呈现出正相关关系^[10]。这些变化可能与 Hcy 水平升高有关,进一步加剧了先兆流产的发生。

2.3 Hcy 与复发性流产的关系

复发性流产(Recurrent Spontaneous Abortion, RSA),致病诱因错综复杂,涉及血栓形成倾向、免疫功能失衡、遗传基因缺陷以及解剖结构异常等诸多方面。近年来,研究发现血浆 Hcy 水平的升高也是 RSA 的危险因素之一。通过对比正常妊娠妇女和 RSA 患者的血浆 Hcy 水平发现,RSA 患者的血浆 Hcy 浓度显著增高,进一步的研究表明,RSA 患者血浆里微粒总数、内皮细胞微粒数量以及游离 DNA 水平,同样出现显著升高的现象。这些变化可能与 Hcy 水平升高导致的血管内皮细胞损伤、凝血功能异常等有关^[11]。此外,研究还发现 RSA 患者存在 Th1/Th2 免疫调节失衡,偏向 Th1,这也可能与 Hcy 水平升高有关。因为 Hcy 可以刺激免疫系统产生炎症反应,进而影响妊娠的维持。

3 同型半胱氨酸水平升高的治疗与干预

3.1 生活方式干预

对于 PCOS 患者伴有高 Hcy 血症的情况,生活方式干预是首要的治疗措施。患者应调整饮食结构,选择低盐、低脂、低胆固醇、高维生素的食物,增加富含叶酸、维生素 B6、维生素 B12 等营养素的食物摄入。同时,患者应保持愉快的心情,适度进行有氧运动,如散步、慢跑、瑜伽等,以改善胰岛素抵抗和代谢紊乱。

3.2 药物治疗

当生活方式干预效果不佳时,可以考虑药物治疗。对于 H 型高血压引起的 Hcy 水平升高,可以遵医嘱服用硝苯地平、尼莫地平降压药物。对于甲状腺功能减退引起的 Hcy 水平升高,应合理碘摄入,不宜擅自滥用抗甲状腺药物,可以在医生指导下补充左甲状腺素以维持甲状腺激素水平。如果患者合并贫血,还可以补充铁剂、叶酸片等以纠正贫血。

对于 PCOS 患者特有的高 Hcy 血症情况,可以考虑使用二甲双胍等药物进行治疗。二甲双胍可以改善 PCOS 患者的胰岛素抵抗状态,降低血糖和 Hcy 水平。此外,维生素 B6、B12 及叶酸干预治疗可改善 PCOS 患者 IR,降低 Hcy 浓度。

3.3 个性化治疗

针对 PCOS 患者伴有高 Hcy 血症的个体差异情况,应制定个性化的治疗方案。例如,对于存在 MTHFR 基因突变的患者,可以考虑补充更大剂量的叶酸以降低 Hcy 水平。对于存在胰岛素抵抗的患者,可以联合使用胰岛素增敏剂进行治疗。对于存在高雄激素血症的患者,可以使用抗雄激素药物进行治疗。

4 未来研究方向与展望

尽管目前对于高同型半胱氨酸与 PCOS 先兆流产之间的关系已经有了一定的认识,但仍有许多问题需要进一步深入研究。例如,Hcy 在 PCOS 发病机制中的具体作用机制尚未完全阐明;Hcy 水平升高与 PCOS 患者不同代谢特征之间的相互作用关系也需要进一步探讨;针对不同 PCOS 患者群体的个性化治疗方案也需要进一步优化和完善^[12]。

未来的研究可以从以下几个方面展开:一是深入探讨 Hcy 在 PCOS 发病机制中的作用机制,包括其对胰岛素抵抗、高雄激素血症、肥胖等代谢特征的影响;二是开展大规模的前瞻性研究,进一步验证 Hcy 水平升高与 PCOS 患者妊娠结局之间的关系;三是探索新的治疗方法和干预措施,以降低 PCOS 患者的高 Hcy 血症风险并改善妊娠结局;四是加强跨学科合作,结合遗传学、免疫学、内分泌学等多个领域的研究成果,为 PCOS 患者的诊断和治疗提供更加全面和个性化的方案。

5 小结

高同型半胱氨酸与 PCOS 先兆流产之间存在显著的相关性。Hcy 水平的升高不仅与 PCOS 患者的代谢特征密切相关,如胰岛素抵抗、高雄激素血症、肥胖等,还对其妊娠结局产生重要影响,增加先兆流产和复发性流产的风险。通过生活方式干预、药物治疗以及个性化治疗等措施可以有效降低 PCOS 患者的高 Hcy 血症风险并改善妊娠结局。未来的研究应进一步深入探讨 Hcy 在 PCOS 发病机制中的作用机制,并优化治疗方案以提高 PCOS 患者的妊娠成功率和生活质量。

参考文献:

- [1] 赵爱,张丽,孟琳.MTHFR 基因 C677T 及 A1298C 多态性与血浆同型半胱氨酸水平在复发性流产中的相关性研究[J].中国医药导报,2021,18(15):117-120.
- [2] 周露.影响多囊卵巢综合征先兆流产相关因素的 Logistic 回归分析[J].航空航天医学杂志,2021,32(9):1060-1061.
- [3] 韩晗,张跃辉,韩亚鹏,张诗笛,韩延华.从铁死亡角度探讨寿胎丸加味方对 PCOS 早期先兆流产患者的疗效机制[J].中医药学报,2023,51(10):67-71.
- [4] 蒲雪梅,王娇.PCOS 不孕患者血清 Hcy、AMH 水平及与临床指标的相关性和诊断价值[J].中国计划生育学杂志,2024,32(7):1626-1629.
- [5] 王晨亦,朱亮,游旭宇.寿胎四君安胎饮用于治疗 PCOS 合并胰岛素抵抗早期先兆流产的疗效观察[J].中国计划生育学杂志,2024,32(12):2801-2804.
- [6] 史晓芸,李艳,高立峰,郝明鱼,邓洋.多囊卵巢综合征患者代谢性指标相关研究[J].中国妇幼保健,2024,39(18):3545-3548.
- [7] 赵振杰,李德欣,张伟.血清 Hcy、FGF-21、CTRP9 水平对胰岛素抵抗型 PCOS 伴先兆流产妊娠结局的影响[J].临床和实验医学杂志,2022,21(13):1397-1400.
- [8] 林仲珊,姜小花,俞淑君,郭培培,周平,曹云霞,魏兆莲.血 Hcy 水平对 PCOS 患者 FET 治疗流产风险的预测价值[J].安徽医科大学学报,2022,57(9):1503-1507.
- [9] 赵佳琳,陈萍,徐广立,郑春晓,包宇,刘子贤.多囊卵巢综合征所致复发性流产的中西医病因病机研究述评[J].中国中医基础医学杂志,2023,29(11):1952-1956.
- [10] 王婉娟,张欣悦,李鑫,刘金,刘幸,陈梦捷.滋肾育胎丸对 PCOS 不孕患者血清性激素结合球蛋白、血清淀粉样蛋白 P 水平及内膜容受性的影响[J].生殖医学杂志,2024,33(11):1484-1489.
- [11] 洪美铖,凌华萍.多囊卵巢综合征患者发生复发性流产的危险因素及抗子宫内膜抗体和抗心磷脂抗体对复发性流产的预测价值[J].中国妇幼保健,2024,39(21):4234-4238.
- [12] 郝静茹,窦真,赵晓丽,王宝娟,夏天.多囊卵巢综合征脂质代谢异常对子宫内膜容受性影响的研究进展[J].实用妇科内分泌电子杂志,2024,11(3):35-37.