

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.05.020

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2020.05.020>

## 孕中期血清叶酸、同型半胱氨酸及维生素 A 水平联合预测 出生缺陷的临床价值

胡亚琪, 有凤芝, 韩宁, 郑媛珂, 马倩

(郑州大学第三附属医院妇产科, 郑州 450052)

**[摘要]** 目的: 探讨血清叶酸、血浆同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)及维生素A水平联合预测出生缺陷孕妇方面的价值。方法: 选取2017年9月至2019年5月于郑州大学第三附属医院行孕中期产前检查的300例孕妇, 其中胎儿结构发育异常并且产前诊断未发现染色体异常的孕妇100例, 正常妊娠妇女200例。检测患者的血清学指标, 叶酸、Hcy及维生素A水平, 分析比较三者对预测出生缺陷的意义。结果: 出生缺陷孕妇组叶酸、Hcy及维生素A与正常妊娠组比较, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ), 叶酸、维生素A为出生缺陷的保护性因素, Hcy为出生缺陷的危险因素。三者联合检测对出生缺陷的ROC曲线下面积(AUC)最大, 为0.747, 特异度为79.0%。结论: 血清叶酸、Hcy及维生素A对于出生缺陷的联合预测具有更高的临床价值, 但最佳预测界值需更大样本量的研究支持。

**[关键词]** 出生缺陷; 叶酸; 维生素A; 同型半胱氨酸

## Clinical value of serum folic acid, homocysteine and vitamin A levels to predict birth defects in the second trimester

HU Yaqi, YOU Fengzhi, HAN Ning, ZHENG Yuanke, MA Qian

(Department of Gynaecology and Obstetrics, Third Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China)

**Abstract** **Objective:** To explore the clinical value of serum folic acid, HCY and vitamin A in predicting pregnant women with birth defects. **Methods:** A total of 300 pregnant women were enrolled from September 2017 to May 2019 at the Third Affiliated Hospital of Zhengzhou university, including 100 cases with abnormal fetal structure but no chromosomal abnormalities found in prenatal diagnosis, and 200 normal cases who underwent prenatal examination. Serum folic acid, Hcy and vitamin A levels were measured to compare the predicting significance for birth defects. **Results:** The serum levels of folic acid, Hcy and vitamin A in the pregnant women with birth defects were significantly different compared with normal pregnant women ( $P < 0.05$ ). Folic acid and vitamin A were protective factors for birth defects, whereas HCY was a risk factor for birth defects. The area under the ROC curve (AUC) of the combined detection for birth defects was 0.747, and the specificity was 79.0%. **Conclusion:** Serum folic acid, Hcy, and vitamin A have

收稿日期 (Date of reception): 2019-10-24

通信作者 (Corresponding author): 有凤芝, Email: youfengzhi@126.com

higher clinical value for the combined prediction of birth defects, but the optimal prediction cut-off value needs to be supported by a study with larger sample size.

**Keywords** birth defects; folic acid; vitamin A; homocysteine

出生缺陷是指由于先天性、遗传性和不良环境等原因引起的出生时存在的各种结构性畸形和功能性异常的总称,是导致流产、死胎、死产、新生儿死亡和婴儿死亡的重要原因<sup>[1]</sup>。出生缺陷是全世界婴儿死亡的主要原因之一,占有分娩的1%~3%<sup>[2]</sup>。近几年,随着我国经济技术的迅猛发展,医疗技术水平日益进步,婴儿病死率不断下降,危害人类健康的重大疾病逐步得到有效控制,但出生缺陷发病率逐年增加,出生缺陷所带来的危害日益突出,已经成为影响人口质量的重大公共卫生问题。不管是精神上还是经济上,对于家庭还是社会,出生缺陷都是一个及其沉重、亟待解决的问题。

目前,染色体核型分析仍是产前诊断的金标准。但因其侵入性检查,且价格相对较高在很大程度上限制了其在临床上的应用。唐氏筛查作为孕中期血清学预防出生缺陷的一道屏障服务于大众,在一定程度上显著降低了出生缺陷率,但准确度相对较低依旧是其一大弊端。近年来,出生缺陷的发病率不断上升,使得提高出生缺陷检出率、降低漏诊率迫在眉睫。本文旨在通过回顾性分析300例孕妇的病例资料,评估孕中期血清叶酸、Hcy及维生素A联合筛查对预测胎儿出生缺陷的临床价值,提高血清学筛查出生缺陷的检出率,为提高出生缺陷的综合防治能力提供科学理论依据,同时提高人们对于产前检查的重视,提高人口素质。

## 1 对象与方法

### 1.1 对象

选取2017年9月至2019年5月于郑州大学第三附属医院定期产检(>5次)并分娩的孕妇,年龄20~34岁,抽血孕周15~20周;病例组为经过产前血清学筛查,且其后代妊娠结局被确诊为胎儿结构异常(先天性心脏病、唇腭裂、神经管缺陷、肢体畸形、尿道下裂等)的孕妇;对照组为经产前血清学筛查,且其后代妊娠结局为正常新生儿的孕妇。对照组孕妇的年龄与病例组孕妇相差不超过2岁,对照组孕周应与病例组相同或相差不超过

3周。研究对象均不存在高血压、糖尿病、心脏病、血液病等重大疾病。孕妇均在知情同意的情况下进行研究调查,本研究经郑州大学第三附属医院医学伦理委员会审核批准。

### 1.2 方法

抽取空腹状态下孕妇的外周静脉血,后分离血清,检测其叶酸、Hcy、维生素A的水平。分析血清学指标联合检测胎儿结构异常的灵敏度及特异度。

### 1.3 统计学处理

实验数据均采用SPSS 20.0统计学软件进行数据分析,计量资料正态分布则采用均数±标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,非正态分布则采用中位数(M)和四分位数(IQR)表示,组间独立样本的比较采用t检验或秩和检验。用灵敏度及特异度检验预测胎儿结构异常的价值,再用受试者工作特征(ROC)曲线及约登指数评判单个血清指标的预测价值, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 一般资料

对照组与病例组的年龄及抽血孕周差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),两组资料中,叶酸及Hcy不符合正态分布,Hcy、维生素A及叶酸检测数据差异有统计学意义( $P<0.05$ ,表1)。

### 2.2 Hcy、叶酸、维生素 A 及联合预测出生缺陷的效度分析

分别以3个血清指标的不同组合(单个叶酸、Hcy或维生素A;叶酸+Hcy、维生素A+Hcy或叶酸+维生素A双指标及叶酸+维生素A+Hcy三指标组合)预测出生缺陷模式,绘制ROC曲线,结果显示:曲线下面积(AUC)分别为0.595, 0.620, 0.713, 0.648, 0.736, 0.719, 0.747;其中叶酸+维生素A+Hcy三指标组合联合预测出生缺陷的AUC(0.747)和特异度(79.0%)值最高(表2,图1)。

表1 一般临床资料和血清学Hcy、叶酸及维生素A水平

Table 1 General clinical characteristics and serum Hcy, folic acid and vitamin A levels

组别	n	年龄/岁	抽血孕周	Hcy/( $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ )	叶酸/( $\text{nmol}\cdot\text{L}^{-1}$ )	维生素A
病例组	100	28.50 (26.00~32.00)	16.86 (16.29~17.86)	7.54 (5.72~8.98)	26.35 (19.12~41.58)	0.44 $\pm$ 0.08
对照组	200	29.00 (27.00~31.00)	16.86 (16.18~17.70)	6.56 (5.30~7.70)	30.57 (23.03~45.63)	0.51 $\pm$ 0.09
P		0.731	0.434	0.04	0.007	<0.01

表2 血清指标及联合预测因子对出生缺陷的预测价值

Table 2 Predictive value of serum indicators and the combined index for birth defects

类别	预测界值	AUC	灵敏度/%	特异度/%	95%CI	约登指数
Hcy	6.050	0.620	72.0	51.0	0.554~0.687	0.230
叶酸	24.685	0.595	45.0	72.5	0.525~0.665	0.175
维生素A	0.445	0.713	56.0	76.0	0.650~0.775	0.320
Hcy+叶酸	0.700	0.648	52.5	73.0	0.583~0.713	0.255
Hcy+维生素A	0.676	0.736	66.0	68.0	0.662~0.782	0.340
叶酸+维生素A	0.625	0.719	61.0	73.0	0.658~0.779	0.340
叶酸+维生素A+Hcy	0.720	0.747	57.5	79.0	0.690~0.800	0.365

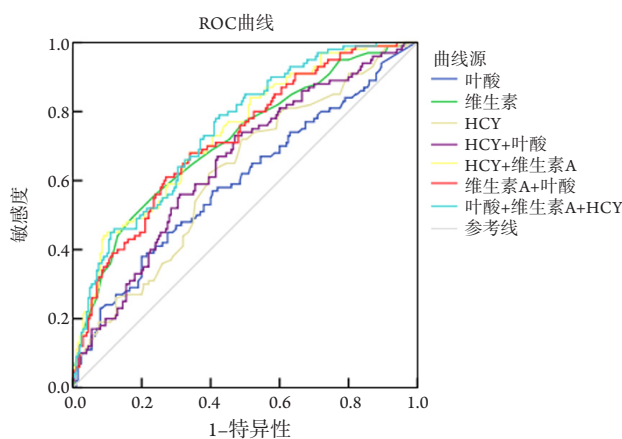


图1 Hcy、叶酸、维生素A及其联合预测因子预测出生缺陷的ROC曲线

Figure 1 ROC curves of Hcy, folic acid, vitamin A and the combined index for predicting birth defects

### 3 讨论

出生缺陷是多种因素共同作用的结果, Hcy增高、叶酸降低、维生素A缺乏均为出生缺陷的高危因素。饮食与出生缺陷的风险有关, 特别是维生素缺乏。匈牙利一项干预试验<sup>[3]</sup>表明: 包含叶酸在内的多种维生素补充剂可以防止大部分(约90%)神经管缺陷(neural tube defects, NTD)以及先天

性心脏缺陷的比例(约40%)。叶酸在嘌呤和嘧啶的生物合成期间, 为一碳代谢途径提供所必需的供体。同时, 它也是同型半胱氨酸再甲基化和DNA甲基化不可或缺的因素<sup>[4]</sup>。叶酸状态不足会阻止5-甲基四氢叶酸的再甲基化, 并导致同型半胱氨酸的积累<sup>[5]</sup>。

Hcy为具有细胞毒性的含硫氨基酸, 是蛋氨酸脱去甲基后转化生成的。其代谢主要有两种途

径: 1)甲基化途径。Hcy在叶酸提供甲基供体, 维生素B12作为辅酶的作用下, 再甲基化为蛋氨酸; 2)转硫化途径。Hcy以维生素B6为辅酶, 在胱硫醚酶的催化下, 与丝氨酸缩合成胱硫醚, 使得胱硫醚酶活性降低, 引起高同型半胱氨酸血症<sup>[6]</sup>。因此叶酸含量减少会影响Hcy的甲基化, 使得Hcy浓度增高。Hcy在基因表达调控中发挥重要作用, 会干扰神经细胞的增殖, 在胚胎期可诱导脊髓神经元分化的减少, 从而影响胎儿的生长发育, 导致神经管缺陷的发生<sup>[7]</sup>。国外有研究<sup>[8]</sup>发现: Hcy可从基因水平和蛋白质水平抑制血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的表达。VEGF是关键的血管生成调控因子, 其表达的下降会导致胎盘/胚胎血管生成受抑, 从而影响组织血流的分布, 使得胚胎血流动力学的紊乱, 导致胎儿脏器内部血流分布异常, 最终引起脏器内部发育异常。叶酸可有效预防同型半胱氨酸诱导的NTDS。本研究中, 病例组孕中期血清叶酸检测值明显低于对照组, 而病例组孕中期血清Hcy检测值明显高于对照组, 差异有统计学意义, 支持上述“叶酸缺乏、Hcy积聚与出生缺陷相关的”观点, 与Peker等<sup>[9]</sup>的结果一致。

维生素A(视黄醇)作为一种必需的营养素, 在胎儿发育及新陈代谢过程中起重要作用。研究<sup>[10-11]</sup>表明: 孕妇维生素A摄入量较低与非综合征性唇裂新生儿发病率增加有关。已有动物实验<sup>[12]</sup>证实: 在大鼠胚胎期, 维生素A参与调控心脏早期的发育, 维生素A缺乏会影响细胞外基质纤维连接蛋白EB的表达并阻断其在整个胚胎心脏发育过程中所起的介导作用。另有研究<sup>[13]</sup>表明: Hox基因可以编码DNA结合蛋白, 在胚胎发育过程中起重要作用, 维生素A的缺乏会导致Hox基因表达量下降, 从而导致出生缺陷的发生。本研究中, 孕中期孕妇血清维生素A水平检测值, 在出生缺陷孕妇组明显低于正常妊娠孕妇, 支持上述有关维生素A缺乏与出生缺陷相关的学说。

本研究3个血清指标的不同组合(单个叶酸、Hcy/维生素A、叶酸+Hcy、维生素A+Hcy、叶酸+维生素A双指标及叶酸+维生素A+Hcy三指标组合)预测出生缺陷模式研究, 结果显示: 叶酸+维生素A+Hcy三指标组合联合预测出生缺陷的AUC(0.747)和特异度(79.0%)值最高提示对出生缺陷较好的预测价值。

综上所述, 孕中期血清学(叶酸、Hcy和维生素A)多指标联合有较好的出生缺陷预测效度。由于本研究调查数据有限, 相应在临床的应用推广

价值尚需进一步的多中心、大规模临床随机对照研究核证。

## 参考文献

1. 袁晓翔. 围产儿出生缺陷10年回顾[J]. 实用预防医学, 2008, 15(3): 810-812.  
YUAN Xiaoxiang. Ten-year review of perinatal birth defects[J]. Practical Preventive Medicine, 2008, 15(3): 810-812.
2. Atta CA, Fiest KM, Frolkis AD, et al. Global birth prevalence of spina bifida by folic acid fortification status: a systematic review and meta-analysis[J]. Am J Public Health, 2016, 106(1): e24-e34.
3. Czeizel AE, Dudás I, Vereczkey A, et al. Folate deficiency and folic acid supplementation: the prevention of neural-tube defects and congenital heart defects[J]. Nutrients, 2013, 5(11): 4760-4775.
4. van Rooij IA, Ocké MC, Straatman H, et al. Periconceptional folate intake by supplement and food reduces the risk of nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate[J]. Prev Med, 2004 Oct;39(4): 689-94.
5. Fekete K, Berti C, Cetin I, Perinatal folate supply: relevance in health outcome parameters[J]. Matern Child Nutr, 2010, 6(Suppl 2): 23-38.
6. Barjaktarovic M, Steegers EAP, Jaddoe VWV, et al. The association of thyroid function with maternal and neonatal homocysteine concentrations[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2017, 102(12): 4548-4556.
7. Kobus-Bianchini K, Bourckhardt GF, Ammar D, et al. Homocysteine-induced changes in cell proliferation and differentiation in the chick embryo spinal cord: implications for mechanisms of neural tube defects (NTD)[J]. Reprod Toxicol, 2017, 69: 167-173.
8. Latacha KS, Rosenquist TH. Homocysteine inhibits extra-embryonic vascular development in the avian embryo[J]. Dev Dyn, 2005, 234(2): 323-331.
9. Peker E, Demir N, Tuncer O, et al. The levels of vitamin B12, folate and homocysteine in mothers and their babies with neural tube defects[J]. Matern Fetal Neonatal Med, 2016, 29(18): 2944-2948.
10. Mitchell LE, Murray JC, O'Brien S, et al. Retinoic acid receptor alpha gene variants, multivitamin use, and liver intake as risk factors for oral clefts: a population-based case-control study in Denmark, 1991-1994[J]. Am J Epidemiol, 2003, 158(1): 69-76.
11. Boyles AL, Wilcox AJ, Taylor JA, et al. Oral facial clefts and gene polymorphisms in metabolism of folate/one-carbon and vitamin A: a pathway-wide association study[J]. Genet Epidemiol, 2009, 33(3): 247-255.
12. 桂永浩, 喻青, 陈莲, 等. 维生素A缺乏胎鼠心脏畸形时纤维连接蛋白mRNA的表达特征[J]. 中华儿科杂志, 2001, 39(7): 424-427.  
GUI Yonghao, YU Qing, CHEN Lian, et al. Characteristics of fibronectin mRNA expression in vitamin A deficient fetal rats with

- heart malformation[J]. Chinese Journal of Pediatrics, 2001, 39(7): 247-427.
13. 孙秀发, 朱清华, 刘恭平, 等. 维生素A和锌营养水平与小鼠胚胎HOX基因表达的相关性研究[J]. 中华预防医学杂志, 2001, 35(6): 378-380.

SUN Xiufa, ZHU Qinghua, LIU Gongping, et al. Correlation between vitamin A and zinc nutrition levels and HOX gene expression in mouse embryos[J]. Chinese Journal of Preventive Medicine, 2001, 35(6): 378-380.

**本文引用:** 胡亚琪, 有风芝, 韩宁, 郑媛珂, 马倩. 孕中期血清叶酸、同型半胱氨酸及维生素A水平联合预测出生缺陷的临床价值[J]. 临床与病理杂志, 2020, 40(5): 1198-1202. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.05.020

**Cite this article as:** HU Yaqi, YOU Fengzhi, HAN Ning, ZHENG Yuanke, MA Qian. Clinical value of serum folic acid, homocysteine and vitamin A levels to predict birth defects in the second trimester[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2020, 40(5): 1198-1202. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.05.020