

高同型半胱氨酸在复发性自然流产发病机制中的作用与研究进展

胡旭迪¹⁾, 章锦曼²⁾, 章印红²⁾

(1)昆明理工大学医学院, 云南 昆明 650500; 2)昆明理工大学附属医院/云南省第一人民医院医学遗传科/国家卫生健康委西部优生与出生缺陷防控重点实验室/
云南省出生缺陷与遗传病研究重点实验室, 云南 昆明 650032)

[摘要] 复发性自然流产 (recurrent spontaneous abortion, RSA) 是影响2%~5%育龄女性的常见生殖系统疾病。近年来研究表明, 同型半胱氨酸 (homocysteine, Hcy) 代谢异常, 尤其是高同型半胱氨酸血症 (hyperhomocysteinemia, HHcy), 可能在 RSA 的发生发展中发挥重要作用。通过系统梳理国内外相关研究, 综述了 Hcy 的代谢调控特点及其在妊娠期的动态变化, 重点总结 HHcy 通过血管内皮损伤、氧化应激、免疫-凝血异常、滋养细胞功能障碍以及表观遗传等多途径参与 RSA 发病机制的研究进展。同时, 分析了 Hcy 代谢相关基因多态性 (如 *MTHFR*、*MTRR*、*CBS*) 以及营养和生活方式因素在 HHcy 形成中的作用, 并讨论叶酸及维生素 B₁₂ 补充在降低 Hcy 水平和改善妊娠结局中的潜在意义。综上, HHcy 可能是 RSA 的重要但常被忽视的代谢危险因素, 针对高风险人群开展早期筛查和个体化营养干预有望改善妊娠结局。

[关键词] 复发性自然流产; 高同型半胱氨酸血症; 同型半胱氨酸; 叶酸; 维生素 B₁₂

[中图分类号] R541.6 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 2095-610X(2026)07-0133-09

Role and Research Progress of Hyperhomocysteinemia in the Pathogenesis of Recurrent Spontaneous Abortion

HU Xudi¹⁾, ZHANG Jinman²⁾, ZHANG YinHong²⁾

(1) Medical School, Kunming University of Science and Technology, Kunming Yunnan 650500;
2) Department of Medical Genetics, Affiliated Hospital of Kunming University of Science and Technology/First People's Hospital of Yunnan Province/NHC Key Laboratory of Healthy Birth and Birth Defect Prevention in Western China/Yunnan Provincial Key Laboratory for Birth Defects and Genetic Diseases, Kunming Yunnan 650032, China)

[Abstract] Recurrent spontaneous abortion (RSA) is a common reproductive disorder affecting approximately 2%~5% of women of childbearing age. Recent studies have indicated that abnormalities in homocysteine (Hcy) metabolism, particularly hyperhomocysteinemia (HHcy), may play an important role in the onset and progression of RSA. By systematically reviewing relevant studies from both domestic and international sources, this article summarizes the metabolic regulation of Hcy and its dynamic changes during pregnancy, with a focus on recent advances in understanding the involvement of HHcy in the pathogenesis of RSA through multiple pathways, including vascular endothelial dysfunction, oxidative stress, immunothrombotic dysregulation, trophoblast dysfunction, and epigenetic modifications. In addition, the roles of Hcy metabolism-related genetic polymorphisms (such as *MTHFR*, *MTRR*, and *CBS*), as well as nutritional and lifestyle factors, in the development of HHcy are analyzed. The potential significance of folic acid and vitamin B₁₂ supplementation in lowering Hcy levels and

[收稿日期] 2026-02-09

[基金项目] 国家自然科学基金(82460330); 云南省兴滇英才支持计划(KH-2025-XDYC-YLWS-09); 云南省技术创新人才培养对象项目(202405AD350029); 云南省出生缺陷和遗传病研究重点实验室开放课题(2020ZDKFKT001); 云南省生殖妇产疾病临床医学中心开放课题(2022LCZXKF-SZ02)

[作者简介] 胡旭迪(1998~), 男, 湖南郴州人, 在读硕士研究生, 主要从事遗传咨询与产前诊断相关研究工作。

[通信作者] 章印红, E-mail: zyh8920002@163.com

improving pregnancy outcomes is also discussed. In conclusion, HHcy may represent an important but often overlooked metabolic risk factor for RSA. In summary, early screening and individualized nutritional interventions in high-risk populations may help improve pregnancy outcomes.

[**Key words**] Recurrent spontaneous abortion; Homocysteine; Hyperhomocysteinemia; Folic acid; Vitamin B₁₂

复发性自然流产(recurrent spontaneous abortion, RSA)是指与同一配偶连续发生两次及以上、发生于妊娠 28 周前的妊娠丢失,包括生化妊娠。欧洲人类生殖与胚胎学会(European Society of Human Reproduction and Embryology, ESHRE)和美国生殖医学学会(American Society for Reproductive Medicine, ASRM)指南将复发性自然流产定义为在两次或以上临床确认妊娠失败后未能成功妊娠^[1-2]。需要注意的是,ESHRE 的指南将异位妊娠和葡萄胎排除在 RSA 的定义之外^[3]。相比之下,根据中国的国情和临床实践,《自然流产诊治中国专家共识》建议将 RSA 定义为在 28 周妊娠前发生两次或以上连续的妊娠丢失,包括反复的生化妊娠^[4]。

1992 年, Steegers-Theunissen 等^[5]首次提出 RSA 与同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)浓度之间存在相关性,此后多项研究证实了该相关性的存在^[6-7]。目前,高同型半胱氨酸血症(hyperhomocysteinemia, HHcy)被视为 RSA 的潜在危险因素,并受到广泛关注,其机制涉及血管内皮损伤、血栓形成、叶酸及维生素 B₁₂ 代谢异常等^[5-7]。本文旨在综述 HHcy 致 RSA 发生的相关机制,探究针对高风险人群开展早期筛查和个体化营养干预降低 Hcy 水平的临床应用价值,为降低 RSA 的发生率提供参考。

1 Hcy 的代谢与调控

Hcy 是一种含硫的非必需氨基酸,具有一定的细胞毒性,是蛋氨酸代谢过程中的关键中间产物,在多种代谢通路及相关疾病的发生中发挥重要作用。研究表明, Hcy 主要通过两条途径代谢:(1)维生素 B₁₂ 依赖的蛋氨酸合成酶(methionine synthase, MS)介导的再甲基化途径,生成蛋氨酸;(2)维生素 B₆ 依赖的胱硫醚 β-合成酶(cystathionine β-synthase, CBS)催化的转硫途径,生成半胱氨酸。四氢叶酸(tetrahydrofolate, THF)经 5, 10-亚甲基四氢叶酸还原酶(5, 10-methylenetetrahydrofolate reductase, MTHFR)作用生成 5-甲基四氢叶酸(5-methyltetrahydrofolate, 5-MTHF),为 Hcy 再甲基化提供甲基供体。叶酸缺乏可减少 5-MTHF 合成,抑制 Hcy 再甲基化导致 HHcy,这两条途径对维持蛋氨酸与半胱氨酸之间的动态平衡至关重要^[8],见图 1。上述代谢通路的完整性对于维持体内甲基供体平衡及细胞稳态具有重要意义。

1.1 B 族维生素在 Hcy 代谢中的关键作用

Hcy 代谢过程高度依赖于维生素的调控,尤其是 B 族维生素。叶酸可通过参与蛋氨酸循环和转硫途径调节 Hcy 水平,有效降低血浆 Hcy 水平^[9]。在蛋氨酸循环中,叶酸作为甲基供体,借助维生

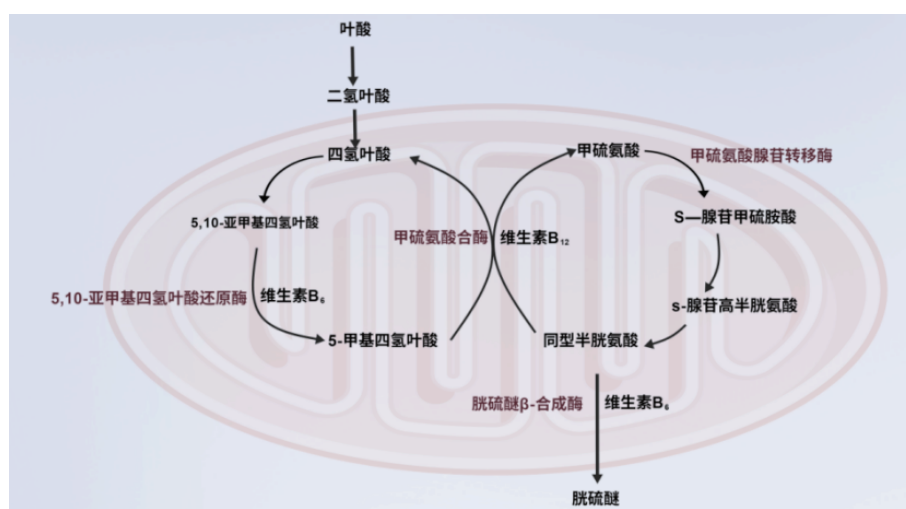


图 1 体内同型半胱氨酸的代谢

Fig. 1 Metabolism of homocysteine in vivo

素 B₁₂ 的协同作用, 将 Hcy 再甲基化为蛋氨酸^[10]。研究指出, 叶酸可增强依赖维生素 B₁₂ 的蛋氨酸合酶活性, 进一步促进 Hcy 的转化^[11]。Tinelli 等^[12] 则提出, 补充叶酸和 B 族维生素可有效降低血浆 Hcy 水平, 从而改善 HHcy 状态, 并可能作为一种治疗手段, 但其长期疗效仍需进一步的大样本研究验证。因此, 叶酸及维生素 B₆、B₁₂ 在维持 Hcy 正常代谢水平中发挥核心调控作用, 其缺乏可显著促进 HHcy 的发生。

1.2 HHcy 的发生机制与影响因素

HHcy 的病因复杂, 主要涉及遗传、营养和生活方式等方面。其常见的遗传风险因素主要为 *MTHFR* C677T 基因突变; 营养方面, 叶酸、维生素 B₆ 和 B₁₂ 的缺乏被证实与 HHcy 密切相关^[13]。此外, 不良的生活习惯如吸烟、饮酒、久坐等也可能导致 Hcy 水平升高。Kim 等^[13] 的研究指出, HHcy 可通过诱导氧化应激、炎症反应以及血管功能障碍, 进而促进心血管疾病和神经系统退行性病变的发生。由此可见, HHcy 通常并非单一因素所致, 而是遗传易感性、营养状态及生活方式等多因素共同作用的结果。

2 妊娠期 Hcy 水平的动态变化及其影响因素

妊娠期间, Hcy 水平表现出明显的动态变化。与非孕妇女相比, 正常妊娠期妇女的 Hcy 水平较低。这一变化主要归因于血容量扩张和肾小球滤过率升高所致的血液稀释效应^[14]。同时, 部分 Hcy 可能被胎儿摄取, 进一步降低母体 Hcy 浓度^[15]。现有研究表明, 正常妊娠女性 Hcy 水平在妊娠期呈动态变化, 表现为自妊娠早期起逐步下降, 于妊娠中期降至最低, 随后在妊娠晚期轻度回升^[16]。总体而言, 其水平在妊娠期通常维持于较低范围, 妊娠早中期多为 3.9 ~ 7.3 μmol/L, 妊娠中期约为 4.1 ~ 5.5 μmol/L, 妊娠晚期约为 4.8 ~ 6.9 μmol/L^[16-18]。这种生理性下降被认为是正常妊娠适应性改变的重要组成部分, 其变化机制可能与血浆稀释效应、叶酸及维生素 B₁₂ 代谢增强, 以及胎儿 DNA 合成和甲基化需求增加导致母体甲基供体消耗上升等因素有关^[15]。

孕期 Hcy 水平与母体营养状态密切相关。叶酸摄入不足、维生素 B₁₂ 缺乏、吸烟及肥胖等因素均可导致 Hcy 升高。Hcy 代谢依赖叶酸-甲基供体通路, 该通路的循环代谢对于维持正常的 Hcy 水平至关重要。Bošković 等^[19] 研究发现, 孕妇血

清叶酸与 Hcy 呈显著负相关($r = -0.62$, $P < 0.001$), 尤其在叶酸与维生素 B₁₂ 双重缺乏的情况下, 可使 Hcy 升高超过 50%, 且补充 400 ~ 800 μg/d 叶酸可使血清 Hcy 下降约 25% ~ 30%, 显著改善妊娠结局。这提示妊娠期 Hcy 水平的变化在很大程度上反映了母体营养代谢状态及胎儿发育需求的动态平衡。

Reynolds 等^[20] 基于 NHANES 数据发现, 孕妇日均步数与 Hcy 水平呈负相关, 说明适度的体力活动有助于降低 Hcy 水平。另外, 有研究表明, 规律运动可通过改善脂代谢和提升抗氧化能力, 平均降低 Hcy 约 0.9 μmol/L^[21-23]。此外, 吸烟、饮酒以及高蛋白摄入等生活方式因素则可能轻度升高 Hcy 水平^[24-26]。上述研究结果提示, 合理的生活方式管理可能在妊娠期 Hcy 水平调控中发挥辅助作用。

3 Hcy 在 RSA 中的作用及机制

现有临床及基础研究整体提示, Hcy 水平升高与 RSA 风险增加之间存在一定的相关性, 其作用并非通过单一病理通路, 而是涉及血管、免疫、代谢及母胎界面稳态的多层级调控。多项病例对照研究一致发现, RSA 女性的血清 Hcy 水平显著高于对照组, 且伴随叶酸、维生素 B₁₂ 水平降低^[27-29]。前瞻性队列研究进一步表明, 即便是早孕期 Hcy 的轻度升高, 也可能将流产风险增加至 2.5 倍^[30]。从病理生理角度看, HHcy 并非单一“血管因素”, 其更可能通过内皮损伤、免疫-凝血激活、滋养细胞及胎盘发育异常、表观遗传失衡以及内膜容受性下降等多通路共同作用, 最终导致母胎界面稳态破坏与妊娠失败。

3.1 血管内皮与胎盘灌注障碍

有研究表明, 血浆 Hcy 水平显著升高, 并与循环内皮源性微粒增加、内皮凋亡及子宫动脉血流阻力升高密切相关^[31-33]。HHcy 可通过促进过氧化氢和超氧自由基的生成, 造成血管内皮细胞氧化损伤, 诱导内皮细胞凋亡、膜通透性增加和微粒释放, 这类微循环障碍导致胎盘功能发育受限, 胎-母界面供血不足, 进而引发胎盘微循环障碍, 成为流产的诱因^[32-35]。因此, Hcy 被认为是从分子水平通向胎盘血管病变的关键病理桥梁。Meta 分析也支持 Hcy 升高与 RSA 之间的关联, 研究发现 RSA 患者的 Hcy 水平普遍高于健康对照, 特别在伴有叶酸代谢异常的个体中更为显著, 认为 Hcy 升高是 RSA 的潜在风险标志物^[36]。综上

所述, HHcy 可能通过损伤血管内皮功能并诱导胎盘微循环障碍, 参与 RSA 发生相关的代谢—血管病理过程。

3.2 滋养细胞功能异常与血栓形成

Capatina 等^[37]研究发现, 在高 Hcy 环境下, 滋养细胞对内质网应激尤为敏感; Hcy 可通过促进硫内酯形成, 引发蛋白质错误折叠并激活内质网未折叠蛋白反应(unfolded protein response, UPR), 进而导致滋养细胞凋亡增加、异常分化及胚胎发育受损, 最终影响胎盘形成及母胎界面稳态。该过程可导致滋养细胞凋亡增加及滋养细胞干细胞过早分化, 从而削弱滋养细胞的维持能力, 最终影响胎盘结构和功能的正常建立。

除直接影响滋养细胞发育外, Hcy 还可通过促进血栓形成加重胎盘灌注障碍。近年来提出的“免疫性血栓形成”理论认为, 凝血系统、免疫细胞及内皮细胞之间的异常相互作用是微血管血栓形成的重要机制。近期研究发现, RSA 患者蜕膜多形核髓源性抑制细胞(polymorphonuclear myeloid-derived suppressor cells, PMN-MDSCs)存在免疫调控功能异常, 提示母胎界面免疫耐受失衡可能参与 RSA 的发生发展^[38]。Nair 等^[39]系统总结了 Hcy 在该过程中发挥的关键调控作用, 指出其可通过诱导氧化应激和炎症反应, 激活血小板、单核细胞及中性粒细胞, 促进组织因子表达、血小板聚集、黏附分子(cell adhesion molecules, CAMs)表达增加及中性粒细胞胞外捕获网(neutrophil extracellular traps, NETs)形成, 从而在微血管床内形成促凝环境, 其机制整合见图 2。在妊娠过程中, 出现这种以 Hcy 为驱动因素的免疫-凝血失衡状态, 可能会在胎盘微循环中造成局灶性或弥漫性微血栓形成, 进一步限制母胎物质交换。血栓形成与滋养细胞功能异常相互叠加, 不仅可抑制滋养细胞向子宫蜕膜的正常侵袭, 还可能通过局部缺氧和炎症放大效应, 加速胎盘功能衰竭, 最终增加 RSA 的发生风险。以上结果表明 HHcy 既可通过直接损伤滋养细胞发育与分化过程, 又可通过诱导免疫性血栓形成破坏胎盘微循环稳态, 在 RSA 的发生中形成相互促进的病理环节。综上, HHcy 可在滋养细胞发育障碍与免疫-凝血异常之间形成相互促进的病理网络, 从而加速胎盘功能衰竭并增加妊娠失败风险。

3.3 表观遗传调控与新型细胞死亡机制

Hcy 作为一碳代谢的重要中间产物, 其代谢异常可直接影响细胞内甲基供体平衡, 从而干扰表观遗传调控过程。研究表明, 高 Hcy 状态下,

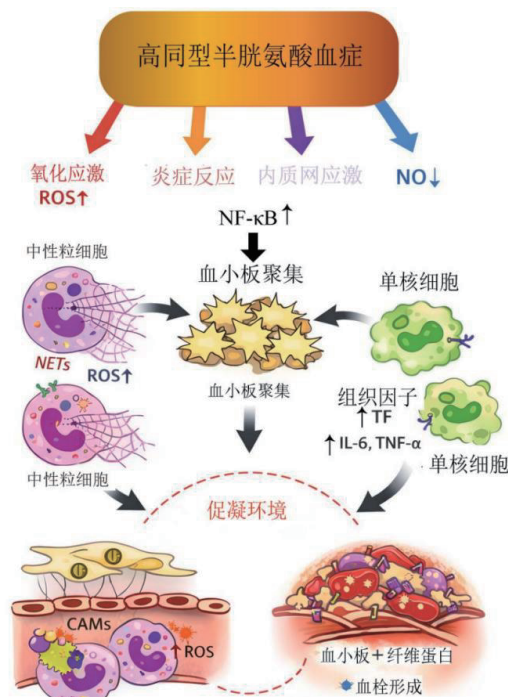


图 2 高同型半胱氨酸血症诱导免疫-凝血异常的机制
Fig. 2 Mechanisms of immunothrombotic abnormalities induced by hyperhomocysteinemia

S-腺苷甲硫氨酸(S-adenosylmethionine, SAM)水平下降而S-腺苷同型半胱氨酸(S-adenosylhomocysteine, SAH)积聚, 导致SAM/SAH比值降低, 从而抑制DNA甲基转移酶(DNA methyltransferases, DNMTs)的活性, 导致DNA甲基化水平下降, 干扰基因表达稳定性, 进一步影响胚胎发育^[15]。Wang等^[40]在胚胎模型中证实, Hcy暴露可显著下调DNA甲基转移酶1(DNA methyltransferase 1, DNMT1)及DNA甲基转移酶3α(DNA methyltransferase 3 alpha, DNMT3A)的表达, 引发全基因组DNA低甲基化状态, 并伴随氧化应激水平升高。这种甲基化紊乱可影响胚胎发育相关基因及非编码RNA的转录调控, 其中miR-124表达显著下降, 被认为与神经管发育异常密切相关^[40]。上述结果提示, Hcy通过干扰DNA甲基化程序, 可能在胚胎关键发育阶段造成持久性的基因表达异常。除DNA甲基化外, 近年来研究进一步指出, HHcy还可通过影响组蛋白修饰及microRNA表达, 形成多层级的表观遗传调控网络。Arutjunyan等^[41]系统总结了母体高Hcy状态对胎盘及胎儿组织表观遗传稳态的影响, 认为甲基供体不足及SAH蓄积不仅抑制DNA甲基转移酶活性, 还可干扰组蛋白甲基化与乙酰化过程, 进而改变染色质构象及转录因子可及性。在胎盘组织中, 这种表观遗传失衡可影响滋养细胞侵袭、血管生成及免疫调节相关基

因的表达。因此, HHcy 可通过降低甲基化潜能并诱发氧化应激, 导致 DNA 甲基化异常, 并联动组蛋白修饰与 microRNA 网络变化, 影响滋养细胞侵袭、胎盘血管生成及母胎界面免疫稳态, 形成更持久的“发育程式性”风险, 从而在 RSA 的发生中发挥潜在的长期调控作用。

最新细胞学研究提出, Hcy 可通过 MAPK 信号诱导人子宫内膜基质细胞发生铁死亡(Ferroptosis), 导致脂质过氧化积累与线粒体应激, 破坏内膜容受性与着床窗口的细胞稳态^[42], 见图 3。这为“高 Hcy 直接损伤内膜-非灌注依赖性”的机制提供了新支点, 与以往仅强调血管病理的框架互为补充。该发现在一定程度上拓展了传统以血管病理为核心的解释框架, 提示 HHcy 除通过胎盘灌注轴致病外, 还可能通过直接损伤内膜细胞稳态降低容受性, 属于“非灌注依赖”的补充通路, 为理解 HHcy 对母胎界面稳态的影响提供了新的分子学视角, 但其在临床 RSA 中的实际作用仍需进一步研究加以证实。

3.4 遗传因素及营养调控

多项研究也报道了, *MTHFR* 与 *CBS* 基因多态性在 RSA 女性中的检出率显著高于对照人群^[43-44]。Hcy 代谢相关的遗传变异被认为是 RSA 发生的重要机制之一, 尤其是 *MTHFR* C677T 基因多态性与 RSA 之间的关联, 已被多项研究证实^[45-46]。该突变损害叶酸代谢, 导致 Hcy 升高, 显著增加流产风险^[36]。在亚洲人群中, *MTHFR* C677T 纯合突变(TT 型)检出率高达10%~15%, 该

突变可使酶活性下降, 导致血浆 Hcy 水平升高约 20%~30%, 特别是在叶酸缺乏的背景下, 其影响更为显著^[45-47]。此外, *MTRR* A66G、*CBS* 844ins68 等基因突变也被证实增加 RSA 风险^[44, 47]。这些遗传变异与代谢综合征(如肥胖、高血脂)及不健康生活方式可能存在交互作用, 共同加剧 RSA 的发生风险^[35]。然而, 不同人群结论并不完全一致。例如, 波兰和部分巴尔干地区研究未发现 *MTHFR* 多态性与 RSA 显著相关^[48-49], 还有部分研究在多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome, PCOS)等共病人群中观察到关联增强, 提示存在人群敏感性差异, 基因影响可能受到种族、环境、饮食结构及叶酸摄入差异的调节作用。

3.5 研究结论差异与争议

目前已有多项病例对照研究对 Hcy 与 RSA 关系展开研究, 本综述归纳其中具有代表性的 7 项研究, 其中 5 项支持两者存在关联, 2 项未发现显著相关性, 见表 1。尽管多数研究支持 Hcy 与 RSA 之间的正相关, 但 Zammiti 等^[50]与 Creus 等^[51]的研究未发现显著差异。现有结论的不一致可能并非仅由样本量差异所致, 更可能反映了 RSA 与 Hcy 中存在人群异质性和方法学异质性。造成上述差异的原因可能包括以下几个方面:(1)不同种族和地区人群在 *MTHFR* C677T、A1298C 等叶酸代谢相关基因多态性的分布频率上存在差异, 且膳食叶酸强化政策、饮食结构及维生素补充习惯不同, 均可能影响基础 Hcy 水平及其与 RSA 的关联强度;(2)叶酸和维生素 B₁₂ 等营养基线状态是

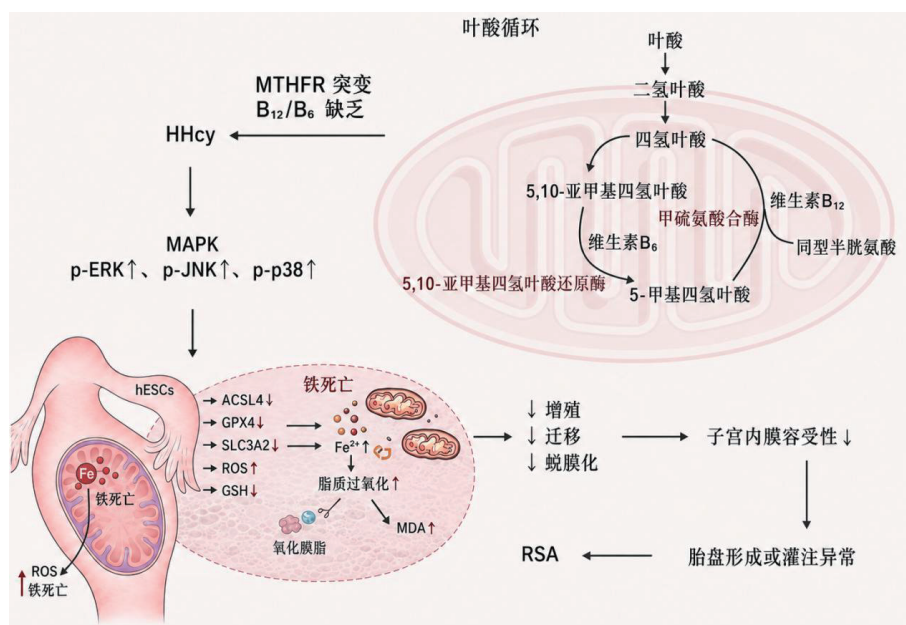


图 3 子宫内膜轴与铁死亡新机制

Fig. 3 Endometrial axis and novel mechanisms of ferroptosis

表 1 复发性自然流产(RSA)与同型半胱氨酸(Hcy)相关性的病例对照研究
Tab. 1 Case-control studies on the correlation between RSA and Hcy

作者	实验组	对照组	结果	结论
Nelen, et al ^[52]	123例RSA患者	104名正常女性	空腹Hcy ($\geq 18.3 \mu\text{mol/L}$) 和后负荷Hcy ($\geq 61.5 \mu\text{mol/L}$)与RSA相关	升高的Hcy是RSA的危险因素
Raziel, et al ^[6]	36例非妊娠RSA患者	40名经产妇	31% RSA患者发现HHcy	RSA患者更可能出现HHcy
Zammiti, et al ^[50]	350例RSA患者	200名正常女性	两组Hcy水平相似	RSA风险与Hcy水平无关
Creus, et al ^[51]	60例RSA患者	30名正常女性	两组Hcy水平无显著差异	RSA与HHcy无关
Chakraborty, et al ^[53]	126例合并PCOS的RSA患者	117名无PCOS的正常女性	实验组Hcy表达显著升高 (70.63% vs. 57.26%; $P<0.05$)	HHcy可能增加RSA风险
Zarfeshan Fard, et al ^[54]	50例RSA患者	50名至少两次正常妊娠女性	实验组Hcy表达更高 ($P=0.002$), T等位基因更常见	677CT基因型可能为流产风险标志
Lin, et al ^[36]	403例RSA患者	342名正常女性	实验组Hcy表达高于对照组	MTHFR 677CT和MTRR 66AG基因突变增加Hcy表达

注: RSA = 复发性流产; Hcy = 同型半胱氨酸; HHcy = 高同型半胱氨酸血症。

重要混杂因素, 在叶酸储备不足或维生素 B₁₂ 缺乏的人群中, Hcy 更易升高, 其与 RSA 的相关性也可能更为突出, 而在营养状态较好或已常规补充叶酸的人群中, 这种关联可能被削弱; (3)Hcy 检测时间节点及检测条件亦显著影响结果解释, 不同研究分别采用非孕期、孕早期或流产后检测, 空腹检测与负荷后检测反映的代谢维度并不完全相同; (4)是否区分原发性与继发性RSA、是否纳入 PCOS、肥胖等共病人群, 以及是否充分校正叶酸、维生素 B₁₂ 等因素, 均可能导致研究结果出现偏倚。因此, 现有证据更支持将 Hcy 视为在特定易感人群中具有意义的代谢风险标志, 而非适用于所有 RSA 患者的普遍性生物标志物。

4 HHcy 的干预策略及临床管理意义

针对 HHcy 的干预主要集中于营养补充及生活方式调整。在叶酸或维生素 B₁₂ 缺乏及代谢风险较高的人群中, 补充相关营养素有助于降低 Hcy 水平, 并可能改善妊娠结局。Ogawa 等^[55] 在 1060 名体外受精-胚胎移植(in vitro fertilization and embryo transfer, IVF-ET)患者中发现, 叶酸干预后妊娠率提高 25%, 并显著改善胚胎质量。这提示围受孕期尤其是胚胎移植前后可能是代谢干预的关键窗口。尽管该研究对象主要为辅助生殖人群, 尚不能代表所有 RSA 患者, 但其结果仍提示, 对于既往有 RSA 病史、拟再次妊娠或接受辅助生殖治疗的女性, 孕前开展 Hcy 及叶酸代谢状态评

估具有一定临床意义。在干预措施方面, 叶酸及维生素 B₁₂ 补充仍是当前最基础、最具可行性的策略。对于合并叶酸或维生素 B₁₂ 缺乏、Hcy 升高或存在相关遗传易感背景的女性, 围孕期补充叶酸和维生素 B₁₂ 有助于改善一碳代谢状态并降低 Hcy 水平, 从而可能间接改善妊娠结局。基于现有研究结果, 叶酸和维生素 B₁₂ 在 RSA 患者人群中的最佳剂量、持续疗程以及不同亚群中的最优方案仍缺乏直接比较证据, 因此现阶段更适宜强调“早期识别、个体化补充和动态评估”, 而不宜对所有患者采取统一的大剂量干预策略。此外, 适度体力活动(如散步、孕期瑜伽)有助于改善 Hcy 代谢^[20-23]; 限制高蛋白、避免烟酒也可减少 Hcy 升高风险^[24-26]。新兴研究探索了胆碱、甜菜碱(Betaine)等天然甲基供体在Hcy代谢中的应用前景, 这些物质可通过促进 Hcy 再甲基化为蛋氨酸, 有望成为新的干预策略^[56-57]。这类证据目前主要来源于高同型半胱氨酸血症或营养代谢研究, 其在 RSA 人群中的直接临床证据仍较有限, 更适合将其视为特定代谢异常人群中的潜在辅助策略, 而非 RSA 患者的常规治疗手段。然而, 已有证据提示, Hcy 与 RSA 的关联并非在所有人中均具有一致性。Hcy 升高在 PCOS、叶酸摄入不足、肥胖、吸烟等存在代谢或炎症负荷增高的人群中与 RSA 的发生更加密切, 而在营养状态良好、代谢稳态较为稳定的女性中, 该关联则明显减弱^[58]。因此, 不宜将 Hcy 作为普遍适用于所有 RSA 患者的统一筛查指标。这一观点与国际权威指南立场

一致。ESHRE、ASRM、RCOG 在内的国际指南均指出, 目前证据不足以支持将 Hcy 或 *MTHFR* 基因检测作为 RSA 筛查的常规项目。主要原因在于, 现有研究存在样本量相对有限、结果异质性较大及人群适用性差等问题, 其证据强度尚未达到普遍推广水平, 建议临床应用应基于个体化风险评估。

5 小结

HHcy 作为 RSA 的重要代谢危险因素, 其致病作用涉及血管内皮损伤、氧化应激、免疫—凝血失衡、滋养细胞功能异常及表观遗传调控紊乱

等多个环节, 见图 4。现有临床研究大多提示 RSA 患者 Hcy 水平升高更为常见, 尤其在合并叶酸、维生素 B₁₂ 缺乏或叶酸代谢相关基因变异的人群中更为突出。但 Hcy 与 RSA 之间的因果关系及其临床适用范围仍尚未完全明确, 不同研究在人群特征、营养基线状态、检测时点及共病因素等方面存在异质性, 并且多数机制证据主要来源于体外及动物实验。未来应开展大样本、多中心、标准化前瞻性研究, 结合基因组、代谢组、免疫组等多组学手段, 深入阐明 Hcy 相关母胎界面损伤机制, 并评估围孕期营养干预在不同高风险亚群中的临床价值, 以推动 RSA 的精准分层与个体化防治。

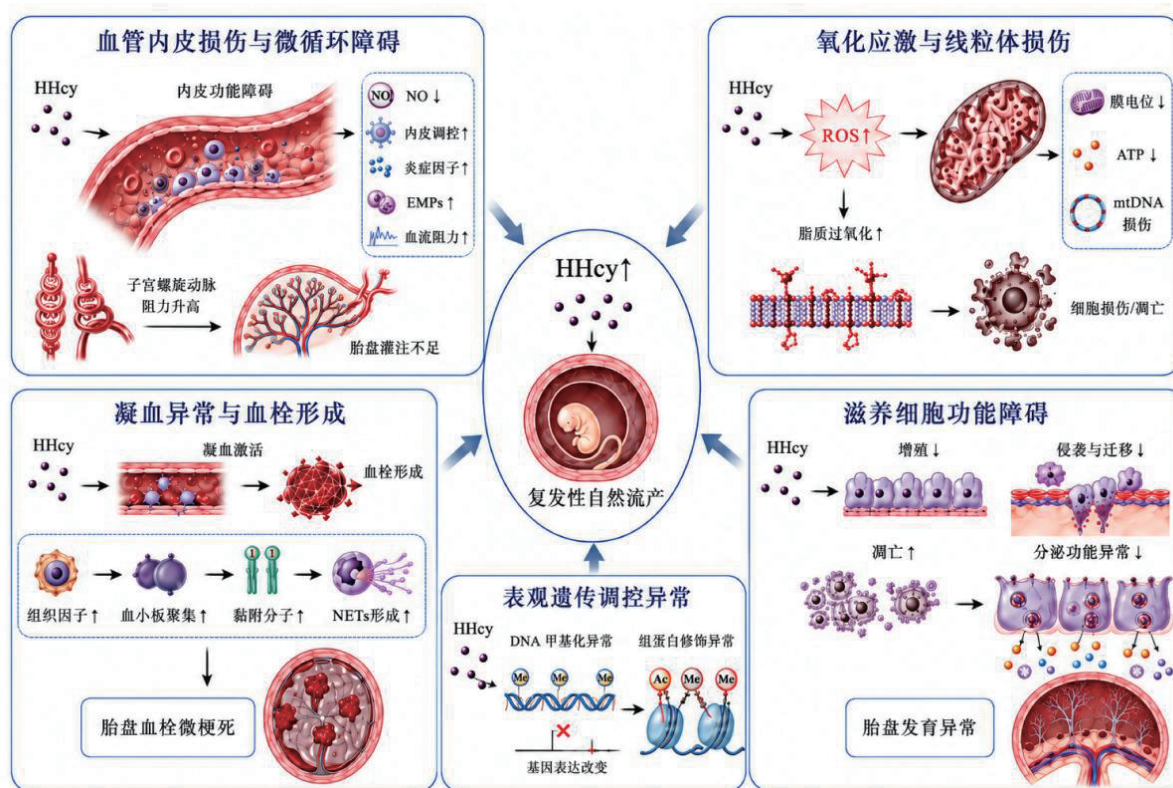


图 4 高同型半胱氨酸致复发性自然流产的多通路整合机制图

Fig. 4 Integrated multi-pathway mechanistic diagram of recurrent spontaneous abortion induced by hyperhomocysteinemia

【参考文献】

- [1] Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss: a committee opinion[J]. *Fertil Steril*, 2020, 113(3): 533–535.
- [2] The ESHRE Guideline Group on RPL, Bender Atik R, Christiansen O B, et al. ESHRE guideline: Recurrent pregnancy loss: An update in 2022[J]. *Hum Reprod Open*, 2023, 2023(1): hoad002.
- [3] The ESHRE Guideline Group on RPL, Bender Atik R, Christiansen O B, et al. ESHRE guideline: Recurrent pregnancy loss[J]. *Hum Reprod Open*, 2018, 2018(2): hoy004.
- [4] 自然流产诊治中国专家共识编写组. 自然流产诊治中国专家共识(2020年版)[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2020, 36(11): 1082–1090.
- [5] Steegers-Theunissen R P M, Boers G H J, Blom H J, et al. Hyperhomocysteinemia and recurrent spontaneous abortion.

- tion or abruptio placentae[J]. *Lancet*, 1992, 339(8801): 1122–1123.
- [6] Raziel A, Kornberg Y, Friedler S, et al. Hypercoagulable thrombophilic defects and hyperhomocysteinemia in patients with recurrent pregnancy loss[J]. *Am J Reprod Immunol*, 2001, 45(2): 65–71.
- [7] 何健, 罗玲, 陈智林, 等. 血清同型半胱氨酸水平与反复性自然流产关系的探讨[J]. *中国卫生检验杂志*, 2013, 23(15): 3095–3097.
- [8] Finkelstein J D, Martin J J. Homocysteine[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2000, 32(4): 385–389.
- [9] 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.
- [10] Froese D S, Fowler B, Baumgartner M R. Vitamin B₁₂, folate, and the methionine remethylation cycle—biochemistry, pathways, and regulation[J]. *J Inherit Metab Dis*, 2019, 42(4): 673–685.
- [11] Refsum H. Folate, vitamin B12 and homocysteine in relation to birth defects and pregnancy outcome[J]. *Br J Nutr*, 2001, 85(S2): S109–S113.
- [12] Tinelli C, Di Pino A, Ficulle E, et al. Hyperhomocysteinemia as a risk factor and potential nutraceutical target for certain pathologies[J]. *Front Nutr*, 2019, 6: 49.
- [13] Kim J, Kim H, Roh H, et al. Causes of hyperhomocysteinemia and its pathological significance[J]. *Arch Pharm Res*, 2018, 41(4): 372–383.
- [14] Tsikouras P, Niesigk B, von Tempelhoff G F, et al. Blood rheology during normal pregnancy[J]. *Clin Hemorheol Microcirc*, 2018, 69(1–2): 101–114.
- [15] D' Souza S W, Glazier J D. Homocysteine metabolism in pregnancy and developmental impacts[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2022, 10: 802285.
- [16] Sharma V, Shukla N. A study of homocysteine level at the III trimester of pregnancy[J]. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol*, 2019, 8(10): 3841–3845.
- [17] Guo Z, Li H, Ma Y, et al. Homocysteine levels and determinants among Chinese women at mid-pregnancy, late pregnancy, and postpartum[J]. *Biomed Environ Sci*, 2025, 38(4): 459–468.
- [18] Walker M C, Smith G N, Perkins S L, et al. Changes in homocysteine levels during normal pregnancy[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 1999, 180(3): 660–664.
- [19] Bošković A, Čuk A, Mandrapa V, et al. Association of MTHFR polymorphism, folic acid and vitamin B₁₂ with serum homocysteine levels in pregnant women[J]. *Biomol Biomed*, 2024, 24(1): 138–143.
- [20] Reynolds L J, Twiddy H M, Mlynarczyk M, et al. The association of physical activity on homocysteine in pregnant women[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2022, 35(25): 7073–7080.
- [21] Ramírez-Vélez R, Lobelo F, Aguilar-de Plata A C, et al. Exercise during pregnancy on maternal lipids: A secondary analysis of randomized controlled trial[J]. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2017, 17(1): 396.
- [22] Jadidi J P, Jadidi R P, Seifi-Skishahr F, et al. Effect of eight weeks of upper body, lower body, and concurrent resistance training on the levels of homocysteine, adiponectin, and insulin resistance in healthy untrained females[J]. *J Rehab Med*, 2020, 9(3): 83–92.
- [23] Zhu X, Fu S, Ma Y, et al. Long-term exercise improves metabolism during pregnancy in high-fat fed mice[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2019, 12(6): 6828–6840.
- [24] Tuentner A, Bautista Nino P K, Vitezova A, et al. Folate, vitamin B₁₂, and homocysteine in smoking-exposed pregnant women: A systematic review[J]. *Matern Child Nutr*, 2019, 15(1): e12675.
- [25] Yang Y, Zeng Y, Yuan S, et al. Prevalence and risk factors for hyperhomocysteinemia: A population-based cross-sectional study from Hunan, China[J]. *BMJ Open*, 2021, 11(12): e048575.
- [26] Azzini E, Ruggeri S, Polito A. Homocysteine: Its possible emerging role in at-risk population groups[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(4): 1421.
- [27] Abd Al-Badri H J, Abdul-Hassan M. Serum total homocysteine level in Iraqi woman with unexplained recurrent Miscarriage[J]. *J Pak Med Assoc*, 2019, 69(8 Suppl 3): S26–S30.
- [28] Abd-ellatef D M, Beteha G A, Hasan M M. The relation between serum homocystiene level and recurrent abortion in Egyptian women[J]. *Egypt J Hosp Med*, 2018, 70(5): 731–738.
- [29] Sultana M N, Rahman S, Nira J A, et al. Comparison of blood homocysteine levels between women with recurrent pregnancy loss and women with normal fertility[J]. *J Enam Med Col*, 2023, 11(1): 10–17.
- [30] Cavallé-Busquets P, Inglés-Puig M, Fernández-Ballart J D, et al. Moderately elevated first trimester fasting plasma total homocysteine is associated with increased probability of miscarriage. The Reus-Tarragona Birth Cohort Study[J]. *Biochimie*, 2020, 173: 62–67.
- [31] Yang X, Tian X, Liu H, et al. Homocysteine increases uterine artery blood flow resistance in women with pregnancy loss[J]. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*, 2023, 52(2): 102533.
- [32] Yuan D, Chu J, Lin H, et al. Mechanism of homocysteine-mediated endothelial injury and its consequences for atherosclerosis[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2023, 9: 1109445.
- [33] Sekula M, Janawa G, Stankiewicz E, et al. Endothelial microparticle formation in moderate concentrations of homocysteine and methionine in vitro[J]. *Cell Mol Biol Lett*, 2011, 16(1): 69–78.
- [34] Lei F, Zhang L, Wang L, et al. Association between early spontaneous abortion and homocysteine metabolism[J]. *Front Med*, 2024, 11: 1310112.

- [35] Kwon B N, Lee N R, Kim H J, et al. Folate metabolizing gene polymorphisms and genetic vulnerability to preterm birth in Korean women[J]. *Genes Genom*, 2021, 43(8): 937–945.
- [36] Lin Z, Li Q, Sun Y, et al. Interactions between genetic variants involved in the folate metabolic pathway and serum lipid, homocysteine levels on the risk of recurrent spontaneous abortion[J]. *Lipids Health Dis*, 2019, 18(1): 143.
- [37] Capatina N, Burton G J, Yung H W. Elevated homocysteine activates unfolded protein responses and causes aberrant trophoblast differentiation and mouse blastocyst development[J]. *Physiol Rep*, 2022, 10(18): e15467.
- [38] 牛玉红, 康晓敏. URSA 患者蜕膜 PMN-MDSCs 细胞基因表达特征及功能预测 [J]. 昆明医科大学学报, 2025, 46(6): 9–19.
- [39] Nair A S, Tauro L, Joshi H B, et al. Influence of homocysteine on regulating immunothrombosis: Mechanisms and therapeutic potential in management of infections[J]. *Inflamm Res*, 2025, 74(1): 86.
- [40] Wang R, Han Z J, Song G, et al. Homocysteine-induced neural tube defects in chick embryos *via* oxidative stress and DNA methylation associated transcriptional down-regulation of miR-124[J]. *Toxicol Res*, 2021, 10(3): 425–435.
- [41] Arutjunyan A V, Milyutina Y P, Shcherbitskaia A D, et al. Epigenetic mechanisms involved in the effects of maternal hyperhomocysteinemia on the functional state of placenta and nervous system plasticity in the offspring[J]. *Biochem Mosc*, 2023, 88(4): 435–456.
- [42] Yang X, Wang L, Wang R, et al. Homocysteine induces endometrial ferroptosis *via* MAPK pathway in recurrent pregnancy loss[J]. *Placenta*, 2025, 165: 148–161.
- [43] Nguyen Ngoc N, Tran Ngoc Thao M, Trieu Tien S, et al. Evaluating the association between genetic polymorphisms related to homocysteine metabolism and unexplained recurrent pregnancy loss in women[J]. *Appl Clin Genet*, 2022, 15: 55–62.
- [44] Talwar S, Prasad S, Kaur L, et al. *MTR MTRR* and *CBS* gene polymorphisms in recurrent miscarriages: A case control study from north India[J]. *J Hum Reprod Sci*, 2022, 15(2): 191–196.
- [45] Diao J, Luo L, Li J, et al. Maternal homocysteine and folate levels and risk of recurrent spontaneous abortion: A meta-analysis of observational studies[J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2020, 46(12): 2461–2473.
- [46] Zhang L, Fu H, Wei T. *MTHFR* gene polymorphism and homocysteine levels in spontaneous abortion of pregnant women[J]. *Am J Transl Res*, 2021, 13(6): 7083–7088.
- [47] Mtraoui N, Zammiti W, Ghazouani L, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase C677T and A1298C polymorphism and changes in homocysteine concentrations in women with idiopathic recurrent pregnancy losses[J]. *Reproduction*, 2006, 131(2): 395–401.
- [48] Budzyńska E, Olszak-Wąsik K, Borowiec M, et al. *MTHFR* gene polymorphisms and serum homocysteine concentration in women with recurrent miscarriages[J]. *J Pre Clin Clin Res*, 2024, 18(2): 109–113.
- [49] Kostovska I, Cekovska S, Tosheska Trajkovska K, et al. Association between serum homocysteine levels and methylenetetrahydrofolate reductase C677T and A1298C gene polymorphisms in women with recurrent miscarriage[J]. *J Morphol Sci*, 2024, 7(1): 1–5.
- [50] Zammiti W, Mtraoui N, Mahjoub T. Lack of consistent association between endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms, homocysteine levels and recurrent pregnancy loss in Tunisian women[J]. *Am J Reprod Immunol*, 2008, 59(2): 139–145.
- [51] Creus M, Deulofeu R, Peñarrubia J, et al. Plasma homocysteine and vitamin B₁₂ serum levels, red blood cell folate concentrations, C677T methylenetetrahydrofolate reductase gene mutation and risk of recurrent miscarriage: A case-control study in Spain[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2013, 51(3): 693–699.
- [52] Nelen W L D M, Blom H J, Steegers E A P, et al. Homocysteine and folate levels as risk factors for recurrent early pregnancy loss[J]. *Obstet Gynecol*, 2000, 95(4): 519–524.
- [53] Chakraborty P, Goswami S K, Rajani S, et al. Recurrent pregnancy loss in polycystic ovary syndrome: Role of hyperhomocysteinemia and insulin resistance[J]. *PLoS One*, 2013, 8(5): e64446.
- [54] Zarfeshan Fard Y, Kooshkaki O, Kordi Tammandani D, et al. Investigation of the association between C677T polymorphism of the *MTHFR* gene and plasma homocysteine level in recurrent fetal miscarriage[J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2019, 45(8): 1442–1447.
- [55] Ogawa S, Ota K, Takahashi T, et al. Impact of homocysteine as a preconceptional screening factor for *in vitro* fertilization and prevention of miscarriage with folic acid supplementation following frozen-thawed embryo transfer: A hospital-based retrospective cohort study[J]. *Nutrients*, 2023, 15(17): 3730.
- [56] Imbard A, Toumazi A, Magréault S, et al. Efficacy and pharmacokinetics of betaine in CBS and cblC deficiencies: A cross-over randomized controlled trial[J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2022, 17(1): 417.
- [57] Dobrijević D, Pastor K, Nastić N, et al. Betaine as a functional ingredient: Metabolism, health-promoting attributes, food sources, applications and analysis methods[J]. *Molecules*, 2023, 28(12): 4824.
- [58] Kjaergaard A D, Wu Y, Ming W K, et al. Homocysteine and female fertility, pregnancy loss and offspring birth-weight: A two-sample Mendelian randomization study[J]. *Eur J Clin Nutr*, 2022, 76(1): 40–47.