

多囊卵巢综合征与同型半胱氨酸的研究新进展

刘 荣, 高成英, 李 瑜

延安大学附属医院, 陕西 延安

收稿日期: 2022年3月26日; 录用日期: 2022年4月21日; 发布日期: 2022年4月28日

摘 要

多囊卵巢综合征(PCOS)是育龄期妇女常见的内分泌紊乱疾病之一, 除去本身固有的多囊样卵巢、高雄激素血症及排卵功能障碍的特点之外, 常伴随肥胖、2型糖尿病和血脂代谢异常等。随着生活环境的改变, PCOS发病率呈上升趋势。如果PCOS病情一直没有好转, 不但危害到病人的生殖健康, 而且也会危害病人身体的保健。同型半胱氨酸(HCY)是一种在蛋氨酸循环过程中产生的含硫氨基酸, 最近有研究声称高同型半胱氨酸血症增加了PCOS的发生、发展及不良预后风险, 现就国内外这方面的研究进展做一综述。

关键词

同型半胱氨酸, 多囊卵巢综合征

New Advances of Polycystic Ovary Syndrome and Homocysteine

Rong Liu, Chengying Gao, Yu Li

Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an Shaanxi

Received: Mar. 26th, 2022; accepted: Apr. 21st, 2022; published: Apr. 28th, 2022

Abstract

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is one of the common endocrine disorders in women of child-bearing age. In addition to the inherent characteristics of polycystic ovary, hyperandrogenemia and ovulation dysfunction, PCOS is often accompanied by obesity, type 2 diabetes and dyslipidemia. With the change of living environment, the incidence of PCOS is increasing. If the condition of PCOS does not improve, it will not only harm the patient's reproductive health, but also harm the patient's health care. Homocysteine (HCY) is a sulfur-containing amino acid produced during the methionine cycle. Recently, it has been claimed that hyper-homocysteine increases the occurrence, development and adverse prognosis risk of PCOS. This paper reviews the research progress in this area at home and abroad.

Keywords

Homocysteine, Polycystic Ovary Syndrome

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome, PCOS)是一种人类最常见的内分泌及代谢性疾病,影响着6%~21%的育龄期女性的健康[1]。临床上 PCOS 以稀发或无排卵,雄激素过高为临床或生化表现,以胰岛素抵抗、卵巢多囊样形态、多毛、痤疮、肥胖等为特征。PCOS 的具体发展起因尚不清楚,目前认为引起 PCOS 的发病因素与某些调控基因、遗传因素、环境因素、青少年的生理特点及精神心理因素等相关。同型半胱氨酸(homocysteine, HCY)是由必需氨基酸甲硫氨酸向半胱氨酸转变过程中所形成的含硫氨基酸。HCY 通过甲基化的作用参与了脱氧核糖核酸(DNA)新陈代谢。最近有些证据表明同型半胱氨酸浓度升高与 PCOS 相互关联具有一定联系[2]。本文将此内容进行重点论述。

2. 同型半胱氨酸的代谢

2.1. Hcy 的来源及代谢

HCY 主要来源于饮食中摄取的蛋氨酸和内源性蛋白质的降解。HCY 为甲硫氨酸代谢产物的中间部分代谢物。食物中的甲硫氨酸进入人体后在甲硫氨酸腺苷转移酶的催化下,形成 S-腺苷甲硫氨酸,其转甲基后得到 S-腺苷同型半胱氨酸,后者水解后释放腺苷,最终生成 HCY。HCY 主要通过再甲基化及转硫化两种途径代谢。① 再甲基化途径:HCY 在甲硫氨酸合成酶的催化下结合甲基,以维生素 B12 为辅酶参与甲硫氨酸循环,生成甲硫氨酸,此过程的甲基是由 N5-甲基四氢叶酸提供,亚甲基四氢叶酸还原酶(5,10-methylenetetrahydrofolate reductase, MTHFR)参与催化,此反应是在所有体细胞中进行的;另一条甲基化途径是由甜菜碱提供甲基,在甜菜碱同型半胱氨酸甲基转移酶催化下甲基转化为蛋氨酸,同时生成二甲基甘氨酸,此反应主要在肝脏和肾脏中进行。② 转硫化途径:HCY 在胱硫醚-β-合成酶催化下,以维生素 B6 的衍生物吡哆醛-5-磷酸作为辅酶因子,与丝氨酸缩合为胱硫醚,并进一步在 γ-胱硫醚裂解酶的作用下不可逆地裂解为半胱氨酸和 α-酮丁酸。此外,少量 HCY 在细胞内合成后直接释放入血浆中。

2.2. 高同型半胱氨酸血症(Hyper-Homocysteine, HHCY)的定义

健康人血浆中总 HCY 的水平为 5~15 μmol/L,中国高血压防治指南 2018 年修订版[3]将空腹血浆总 HCY ≥ 15 μmol/L 作为 HHCY 的诊断标准。根据 HCY 升高的程度分轻度 HHCY (Hcy 15~30 μmol/L)、中度 HHCY (Hcy 31~100 μmol/L)以及重度 HHCY (>100 μmol/L)。其中,重度高 HHCY 血症常为遗传性因素所引起。

3. 同型半胱氨酸对 PCOS 患者的影响

3.1. HCY 与 PCOS 患者卵母细胞质量

卵泡液包括很多营养物质、酶和激素,在卵泡生长发育过程中,为卵母细胞提供了特殊的内分泌营

养环境。卵泡液组成成分的异常会影响卵母细胞的生长、发育、成熟。卵泡液的生化特征可能影响卵母细胞的质量,在受精和胚胎发育方面也发挥关键作用。Chen 等[4]对低繁殖能力(Low reproductive performance, LRP)的母猪和正常繁殖能力(Normal reproductive performance, NRP)的母猪卵泡液、血清、尿液分别进行代谢组学分析。与 NRP 母猪相比,LRP 母猪卵泡液、血清和尿液中均有多种差异代谢物(参与氨基酸、脂肪酸、嘌呤和嘧啶的代谢)发生改变,并可能降低卵母细胞质量和发育潜能,最终导致低生育率。其中指出血清中的半胱氨酸可作为判断卵母细胞质量的代谢标志物之一。HCY 可以通过主动运输通过细胞膜,卵泡液中超阈值的 HCY 也会对卵母细胞产生细胞毒和基因毒作用,最终影响胚胎种植和正常妊娠的维持[5]。研究发现 PCOS 患者卵泡液中 HCY 水平显著高于非 PCOS 患者[6]。PCOS 患者血浆和卵泡液高浓度 HCY 可能是导致种植率降低、流产率升高的重要因素之一。接受辅助生殖技术治疗的 PCOS 患者的卵母细胞和胚胎质量与卵泡液中 HCY 水平有关。其中有研究指出[7],HCY 高浓度和低浓度的卵泡液的卵子受精率存在显著差异($p < 0.01$),说明卵泡液 HCY 浓度在卵子发育和受精过程中发挥重要作用。同时,在接受 IVF 助孕的 PCOS 患者其卵泡液 HCY 水平反应了患者卵子受精的潜能。这可能是由于卵泡局部微环境中高浓度 HCY 的直接细胞毒性:内膜的损伤,氧化应激物质(ROS)的过度产生,转甲基作用受到抑制,基因的异常表达[8]和间接毒性:活性氧(ROS)的过氧化作用导致卵母细胞质量和发育潜能受损伤[9]。因此未来的研究中探索出适宜的卵泡液 HCY 的浓度范围区间,将又利于判断 IVF 的妊娠结局。

3.2. HCY 与 PCOS 患者胰岛素抵抗(Insulin Resistance, IR)

IR 是指胰岛素的生物学作用在机体内没能得到充分发挥,即机体的胰岛素敏感性降低。IR 是 PCOS 患者的主要代谢特征之一,而 HCY 水平是 PCOS 患者 IR 的影响因素之一,二者之间相互作用,IR 使 PCOS 患者中 HCY 浓度升高诱发 HHCY [10]。揭育祯[11]等研究中发现 HCY 可显著上调胰岛 β 细胞中 NLRP3、Caspase-1 和 IL-1 β 等凋亡相关指标的表达水平,提示 HCY 引起的胰岛 β 细胞功能障碍是血糖升高的重要机制。胰岛素和 HCY 通过抑制肝脏胱硫醚- β -合酶(cystathionine- β -synthase, CBS) [12]相互诱导,导致高同型半胱氨酸血症,通过诱导胰岛素抵抗导致代偿性高胰岛素血症。参与 HCY 代谢的关键酶 MTHFR 已被证明随胰岛素水平的变化而变化。胰岛素抵抗状态增加了 HCY 的浓度,胰岛素对蛋氨酸循环的作用。相反,内皮损伤可通过不同机制增加胰岛素抵抗,包括脂肪毒性、慢性炎症状态、血管收缩发生率、NO 可利用性受损、糖毒性。这可能会削弱 MTHFR 或 CBS 酶的活性,导致血浆中同型半胱氨酸的异常沉积 [13] [14] [15]。也有报道称[16],血浆胰岛素水平似乎影响 HCY 代谢,可能是通过影响肾小球滤过,其中降低肾小管中 HCY 的清除导致高同型半胱氨酸血症。这说明胰岛素抵抗可能是 PCOS 患者代谢性疾病最重要的标志。因此,二甲双胍一直是 PCOS 患者胰岛素抵抗的主要治疗方法。有研究表明,使用二甲双胍可有效降低血浆 HCY 水平[17]。尽管如此,Li X 等人的研究表明二甲双胍单药治疗并不令人满意[18],单用二甲双胍增加了非妊娠 PCOS 患者的同型半胱氨酸水平,降低了叶酸水平。并且,建议二甲双胍的剂量应少于 1700 mg/天。因此,二甲双胍单药治疗在长期治疗中还存在争议。

3.3. HCY 与高雄激素血症

高雄激素是多囊卵巢综合征(PCOS)的主要临床特征之一,其可通过实验室检测雄激素水平及高雄激素的临床表现进行诊断。由于高雄激素影响卵泡发育,导致排卵障碍和月经紊乱以及引起多毛和痤疮等,而且与子宫内膜癌、糖尿病和心血管疾病的发生密切相关。因此,充分认识 PCOS 高雄激素特征并对其进行管理弥足轻重,同时也是 PCOS 综合治疗中的重要环节。Mondal [19]等研究发现,高同型半胱氨酸血症和高雄激素血症可通过共享 PCSK9-LDLR 通路来破坏 PCOS 的脂质稳态。同时指出 HHCY 是一把

双刃剑，既可以直接调节脂质代谢引起血脂的异常，又可以促进 HA，HA 又可独立影响脂质代谢，放大 HHCY 导致血脂异常的作用。另外 HA 是 PCOS 患者心血管疾病的一项独立影响因素，伴有 HHCY 的患者也会放大心血管疾病的患病风险。因此合并有心血管疾病及脂质代谢紊乱的 PCOS 患者 HHCY 及高雄激素血症的预防弥足轻重。

4. 同型半胱氨酸对 PCOS 并发症的影响

4.1. 同型半胱氨酸与 PCOS 患者妊娠期疾病

妊娠期血容量增加，血液相对稀释、肾小球滤过增加。同时胎儿对甲硫氨酸需求增多。因此，正常妊娠时 HCY 水平是降低的。妊娠期 HHCY 可能导致早期流产、胎儿神经管缺陷、先兆子痫、胎儿宫内发育迟缓等。33%的早期流产是因为妊娠期伴 HHCY [20]。荟萃分析显示，基因型 MTHFR C677T 和 MTHFR A1298C 的妊娠者早期流产风险显著升高。妊娠期患先兆子痫妇女的 HCY 水平显著高于正常妇女[21]。在筛检试验中引入 HCY 测量，可显著提高先兆子痫预测模型敏感性[22]。高浓度 HCY 可使女性患严重先兆子痫的风险增加 1.12 倍[23]。HHCY 对内皮细胞的毒性引起细胞功能障碍、微血栓形成、胎盘灌注受阻和氧化应激反应，可导致胎儿循环衰竭，进而引发胎儿生长受限[24]。Chitra 等人进行了一项研究，对 50 名接受腹腔镜卵巢钻孔(LOD)的 PCOS 患者进行了评估，评估了 LOD 对 PCOS 女性血清 HCY 水平和临床妊娠结局的影响[25]，该研究表明与未受孕组相比，HCY 水平降低($p < 0.001$)，受孕组显著降低($p < 0.001$)，LOD 后的临床妊娠率(21/50)和排卵率(38/50)均得到改善。

4.2. 同型半胱氨酸与 PCOS 患者心血管疾病

HCY 是一种在蛋氨酸代谢过程中形成的含硫氨基酸，HCY 的升高普遍存在于心血管疾病(cardiovascular disease, CVD)的人群中，它能对血管内皮产生细胞毒性作用[26]。其中有学者指出在高血压患者中 HHCY 与动脉硬化(arterial stiffness, AS)存在正相关关系[27]。Wu X 等发现中国多囊卵巢综合征患者血清 HCY 水平与臂踝脉搏速度呈正相关且独立存在[28]。服用降压药的高血压患者同时补充叶酸，可显著降低血压水平(收缩压降低 7.85 mmHg; 舒张压降低 6.77 mmHg)，同时使 CVD 事件风险降低 12.9% [29]，中风风险降低 15.0% [30]。补充叶酸降低血清 HCY 水平在高血压、CVD 的一级和二级预防是有效的[31]。所以我们需要重视 HHCY 对 CVD 危险因素的威胁，从而加强我们对多囊卵巢综合征妇女管理的认识。同时有助于做出降低这些女性心血管疾病风险的相关策略。生活方式的改变，包括健康饮食、有规律的锻炼和减肥，已被证明有益于改善与多囊卵巢综合征相关的心脏代谢异常，应该鼓励所有女性预防心血管疾病。

5. 小结

多囊卵巢综合征是一种极具挑战性的内分泌代谢紊乱性疾病，需要从各个方面考虑来界定和管理其临床特征。同型半胱氨酸作为蛋氨酸循环的中间产物，近些年来的研究不断发现并证实影响着 PCOS 患者的卵母细胞质量、糖代谢、雄激素水平等，同样也影响着妊娠相关性疾病、心血管疾病等合并症的发生。所以针对合并 HHCY 的患者，结合量身定制的治疗将有助于多囊卵巢综合征妇女的代谢和激素管理。目前已有的研究中，常用的 PCOS 治疗方案(如二甲双胍)可能会影响血清 HCY 水平。而从长远来看，调查 HCY 水平和治疗 PCOS 女性中的 HHCY 是否有利于 PCOS 管理过程的更广泛应用，需要进行更大规模的观察性研究来明确较大 PCOS 人群中 HCY 水平升高的患病率，以便将其纳入常规临床实践。而作为临床医生应该不断了解多囊卵巢综合征发展的所有机制，更自觉地管理多囊卵巢综合征的体征和症状，并预防其可能造成的长期后果，这将是所有受影响受试者的福祉。

参考文献

- [1] Ruan, X., Li, M. and Mueck, A.O. (2018) Why Does Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) Need Long-Term Management? *Current Pharmaceutical Design*, **24**, 4685-4692. <https://doi.org/10.2174/1381612825666190130104922>
- [2] Qi, X., Zhang, B., Zhao, Y., et al. (2017) Hyperhomocysteinemia Promotes Insulin Resistance and Adipose Tissue Inflammation in PCOS Mice Through Modulating M2 Macrophage Polarization via Estrogen Suppression. *Endocrinology*, **158**, 1181-1193. <https://doi.org/10.1210/en.2017-00039>
- [3] 中国高血压防治指南 2018 年修订版[J]. 心脑血管病防治, 2019, 19(1): 1-44.
- [4] Chen, M., Zhang, B., Cai, S., et al. (2019) Metabolic Disorder of Amino Acids, Fatty Acids and Purines Reflects the Decreases in Oocyte Quality and Potential in Sows. *Journal of Proteomics*, **200**, 134-143. <https://doi.org/10.1016/j.jprot.2019.03.015>
- [5] Michels, K.A., Wactawski-Wende, J., Mills, J.L., et al. (2017) Folate, Homocysteine and the Ovarian Cycle among Healthy Regularly Menstruating Women. *Human Reproduction*, **32**, 1743-1750. <https://doi.org/10.1093/humrep/dex233>
- [6] Eskandari, Z., Sadrkhanlou, R.A., Nejati, V., et al. (2016) PCOS Women Show Significantly Higher Homocysteine Level, Independent to Glucose and E2 Level. *International Journal of Reproductive BioMedicine*, **14**, 495-500. <https://doi.org/10.29252/ijrm.14.8.495>
- [7] 安萍, 韩宝生, 樊桂玲, 等. 多囊卵巢综合征女性 IVF 助孕中同型半胱氨酸水平与卵子质量关系的研究[J]. 中国煤炭工业医学杂志, 2018, 21(6): 570-574.
- [8] Boxmeer, J.C., Macklon, N.S., Lindemans, J., et al. (2009) IVF Outcomes Are Associated with Biomarkers of the Homocysteine Pathway in Monofollicular Fluid. *Human Reproduction*, **24**, 1059-1066. <https://doi.org/10.1093/humrep/dep009>
- [9] 黄影, 王蔼明, 赵勇, 闫玲, 陈怡. 多囊卵巢综合征与高同型半胱氨酸血症相关性的研究进展[J]. 生殖医学杂志, 2013, 22(8): 626-632.
- [10] Huddleston, H.G., Quinn, M.M., Kao, C.N., et al. (2017) Women with Polycystic Ovary Syndrome Demonstrate Worsening Markers of Cardiovascular Risk over the Short-Term Despite Declining Hyperandrogenaemia: Results of a Longitudinal Study with Community Controls. *Clinical Endocrinology* **87**, 775-782. <https://doi.org/10.1111/cen.13497>
- [11] 揭育祯, 杨慧霞, 周瑜瑾, 张喜文, 虎小忠, 柳杨, 等. TRPC6 DNA 甲基化在同型半胱氨酸致胰岛 β 细胞焦亡中的作用研究[J]. 广东医学, 2022, 43(2): 162-168.
- [12] Djuric, D., Jakovljevic, V., Zivkovic, V., et al. (2018) Homocysteine and Homocysteine-Related Compounds: An Overview of the Roles in the Pathology of the Cardiovascular and Nervous Systems. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, **96**, 991-1003. <https://doi.org/10.1139/cjpp-2018-0112>
- [13] Soinio, M., Marniemi, J., Laakso, M., et al. (2004) Elevated Plasma Homocysteine Level Is an Independent Predictor of Coronary Heart Disease Events in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Annals of Internal Medicine*, **140**, 94-100. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-140-2-200401200-00009>
- [14] Vaya, A., Rivera, L., Hernandez-Mijares, A., et al. (2012) Homocysteine Levels in Morbidly Obese Patients: Its Association with Waist Circumference and Insulin Resistance. *Clinical Hemorheology and Microcirculation*, **52**, 49-56. <https://doi.org/10.3233/CH-2012-1544>
- [15] Emoto, M., Kanda, H., Shoji, T., et al. (2001) Impact of Insulin Resistance and Nephropathy on Homocysteine in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*, **24**, 533-538. <https://doi.org/10.2337/diacare.24.3.533>
- [16] Wang, T., Wang, Q., Wang, Z., et al. (2013) Diagnostic Value of the Combined Measurement of Serum Hcy, Serum Cys C, and Urinary Microalbumin in Type 2 Diabetes Mellitus with Early Complicating Diabetic Nephropathy. *ISRN Endocrinology*, **2013**, Article ID: 407452. <https://doi.org/10.1155/2013/407452>
- [17] Finkelstein, J.D. and Martin, J.J. (2000) Homocysteine. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, **32**, 385-389. [https://doi.org/10.1016/S1357-2725\(99\)00138-7](https://doi.org/10.1016/S1357-2725(99)00138-7)
- [18] Li, X., Fang, Z., Yang, X., et al. (2021) The Effect of Metformin on Homocysteine Levels in Patients with Polycystic Ovary Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, **47**, 1804-1816. <https://doi.org/10.1111/jog.14725>
- [19] Mondal, K., Chakraborty, P. and Kabir, S.N. (2018) Hyperhomocysteinemia and Hyperandrogenemia Share PCSK9-LDLR Pathway to Disrupt Lipid Homeostasis in PCOS. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **503**, 8-13. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2018.04.078>
- [20] Gaiday, A.N., Tussupkaliyev, A.B., Bermagambetova, S.K., et al. (2018) Effect of Homocysteine on Pregnancy: A Systematic Review. *Chemico-Biological Interactions*, **293**, 70-76. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2018.07.021>

-
- [21] Azzini, E., Ruggeri, S. and Polito, A. (2020) Homocysteine: Its Possible Emerging Role in At-Risk Population Groups. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, Article No. 1421. <https://doi.org/10.3390/ijms21041421>
- [22] Maged, A.M., Saad, H., Meshaal, H., *et al.* (2017) Maternal Serum Homocysteine and Uterine Artery Doppler as Predictors of Preeclampsia and Poor Placentation. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, **296**, 475-482. <https://doi.org/10.1007/s00404-017-4457-y>
- [23] Sun, F., Qian, W., Zhang, C., *et al.* (2017) Correlation of Maternal Serum Homocysteine in the First Trimester with the Development of Gestational Hypertension and Preeclampsia. *Medical Science Monitor*, **23**, 5396-5401. <https://doi.org/10.12659/MSM.905055>
- [24] 乐元芬. 胎儿生长受限孕妇妊娠晚期血清同型半胱氨酸表达水平及意义[J]. 中国妇幼保健, 2017, 32(6): 1184-1185.
- [25] Chitra, T., Papa, D., Sinha, P., *et al.* (2018) Laparoscopic Ovarian Drilling Reduces Serum Homocysteine Levels in Women with Polycystic Ovary Syndrome. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, **221**, 135-138. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2017.12.048>
- [26] Kondapaneni, V., Gutlapalli, S.D., Poudel, S., *et al.* (2020) Significance of Homocysteine Levels in the Management of Polycystic Ovarian Syndrome: A Literature Review. *Cureus*, **12**, Article ID: e11110. <https://doi.org/10.7759/cureus.11110>
- [27] Liu, J., Liu, H., Zhao, H., *et al.* (2016) Relationship between Cardio-Ankle Vascular Index and Homocysteine in Hypertension Subjects with Hyperhomocysteinemia. *Clinical and Experimental Hypertension*, **38**, 652-657. <https://doi.org/10.1080/10641963.2016.1182183>
- [28] Wu, X., Li, Z., Sun, W., *et al.* (2021) Homocysteine Is an Indicator of Arterial Stiffness in Chinese Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Endocrine Connections*, **10**, 1073-1079. <https://doi.org/10.1530/EC-21-0224>
- [29] Wang, W.W., Wang, X.S., Zhang, Z.R., *et al.* (2017) A Meta-Analysis of Folic Acid in Combination with Anti-Hypertension Drugs in Patients with Hypertension and Hyperhomocysteinemia. *Frontiers in Pharmacology*, **8**, Article No. 585. <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00585>
- [30] Wang, Y., Jin, Y., Wang, Y., *et al.* (2019) The Effect of Folic Acid in Patients with Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine*, **98**, Article ID: e17095. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000017095>
- [31] Chrysant, S.G. and Chrysant, G.S. (2018) The Current Status of Homocysteine as a Risk Factor for Cardiovascular Disease: A Mini Review. *Expert Review of Cardiovascular Therapy*, **16**, 559-565. <https://doi.org/10.1080/14779072.2018.1497974>