

同型半胱氨酸、叶酸及维生素 D 水平与胚胎染色体新发异常的相关性研究

王梅, 钟利*

云南省第一人民医院, 云南 昆明 650032

摘要: 目的: 本研究通过回顾性分析和干预性研究, 系统评估 Hcy、叶酸及维生素 D 水平异常对胚胎染色体异常的影响, 为优化 ART 临床管理提供科学依据。方法: 本研究通过回顾性分析与干预性研究, 探讨高同型半胱氨酸 (Hcy) 水平升高、叶酸与维生素 D 缺乏对胚胎染色体异常的影响。结果: 回顾性分析发现, Hcy、叶酸及维生素 D 异常组的胚胎染色体异常率显著高于正常组 (63.4% vs. 42.1%, $P=0.003$)。干预性研究中, 实验组在 IVF 前接受相应营养干预后, 胚胎染色体异常率由 56.5% 降至 39.2% ($P=0.001$), 各项指标改善均与异常率显著下降相关。干预还显著提升妊娠率并降低流产率。结论: 综上所述, 优化 Hcy、叶酸及维生素 D 水平可有效降低胚胎染色体异常风险, 为辅助生殖提供重要干预策略。

关键词: 半胱氨酸; 叶酸; 维生素 D; 染色体

Study on the Correlation Between Homocysteine, Folate, and Vitamin D Levels and Newly Developed Chromosomal Abnormalities in Embryos

Wang Mei, Zhong Li*

Yunnan First People's Hospital, Kunming, Yunnan 650032

Abstract: Objective: This study systematically evaluates the effects of abnormal Hcy, folate, and vitamin D levels on embryonic chromosomal abnormalities through retrospective analysis and intervention research, providing scientific basis for optimizing ART clinical management. Method: This study conducted a retrospective analysis and intervention study to explore the effects of elevated homocysteine (Hcy) levels, folate and vitamin D deficiency on chromosomal abnormalities in embryos. Result: Retrospective analysis found that, Hcy, The chromosomal abnormality rate of embryos in the folate and vitamin D abnormal group was significantly higher than that in the normal group (63.4% vs. 42.1%, $P=0.003$). In intervention studies, the experimental group received corresponding nutritional interventions before IVF, and the rate of chromosomal abnormalities in embryos decreased from 56.5% to 39.2% ($P=0.001$). Improvement in various indicators was significantly correlated with the decrease in abnormality rate. Intervention also significantly increases pregnancy rates and reduces miscarriage rates. Conclusion: In summary, optimizing Hcy, folate, and vitamin D levels can effectively reduce the risk of chromosomal abnormalities in embryos and provide important intervention strategies for assisted reproduction.

Keywords: cysteine; folic acid; vitamin D; chromosome

前言

胚胎染色体异常是导致不孕、反复胎停及胚胎移植失败的主要原因之一。随着辅助生殖技术 (ART) 的发展, 胚胎植入前遗传学筛查 (PGT-A) 被广泛用于筛选整倍体胚胎, 以提高胚胎植入成功率。然而, PGT-A 仅能检测已发生的染色体异常, 而无法从源头上减少非整倍体胚胎的发生。因此, 研究影响胚胎染色体异常的具体因素, 并探索有效的干预措施, 对提高 IVF 成功率具有重要临床意义。已有研究表明, 母体代谢因子如同型半胱氨酸 (Hcy)、叶酸及维生素 D 可能影响胚胎质量及基因组稳定性。Hcy 升高已被证实与 DNA 损伤、甲基化异常及氧化应激密切相关, 而叶酸缺乏可影响 DNA 合成和修复, 增加染色体畸变风险。

一、研究设计与方法

（一）研究对象

本研究将选取2022年1月至2022年12月期间行PGT-A检测的患者100例，其中Hcy、叶酸及维生素D水平异常的患者50例，正常水平的患者50例。通过查阅其胚胎染色体检测结果，统计胚胎新发突变率，以探索Hcy、叶酸及维生素D水平异常是否影响胚胎染色体的稳定性^[1]。

本研究纳入的患者需符合以下条件，以确保研究对象的适配性及数据的科学性：1）年龄范围：女性患者年龄介于20-38岁之间，以确保研究对象具有相对均一的生理特征，避免年龄相关的卵母细胞质量下降影响结果。2）接受胚胎植入前染色体非整倍体检测（PGT-A）：所有研究对象均为因反复胎停（≥2次）或反复胚胎移植失败（≥3次）接受PGT-A检测的患者，确保样本具有研究价值^[2]。

为了控制混杂因素，研究对象需排除以下情况，以确保研究结果的可靠性和有效性：1）既往染色体异常或遗传疾病：排除存在家族遗传病史或已确诊自身染色体异常；2）合并严重内分泌或代谢性疾病：如糖尿病、甲状腺功能异常、多囊卵巢综合征（PCOS）等。3）合并严重系统性疾病：如自身免疫性疾病（系统性红斑狼疮、类风湿性关节炎）、恶性肿瘤等^[3]。

（二）方法

采集患者IVF周期前的静脉血5mL，采用高效液相色谱-串联质谱法（HPLC-MS/MS）测定Hcy水平，电化学发光免疫测定法（ECLIA）测定血清25(OH)D3水平，化学发光法测定叶酸水平。采集PGT-A检测报告，记录胚胎非整倍体发生率，包括整倍体、单倍体、三倍体、嵌合体等类型，计算胚胎新发突变率。

胚胎培养采用GnRH激动剂或拮抗剂方案进行超促排卵，监测卵泡发育，HCG诱导排卵后取卵，体外受精（IVF）或卵胞浆内单精子注射（ICSI）受精，胚胎体外培养至第5—6天进行囊胚活检，采用NGS检测胚胎染色体数目异常情况^[4]。

（三）实验室观察指标

1.同型半胱氨酸（Hcy）水平检测

采用高效液相色谱-串联质谱法（HPLC-MS/MS）进行检测。

2.叶酸水平检测

采集患者空腹静脉血5mL，避免光照，-80℃冷冻保存，采用化学发光免疫分析法（CLIA）测定血清叶酸浓度^[5]。

3.维生素D水平检测

采集患者静脉血3mL，抗凝血管保存，避免日光直射。采用电化学发光免疫分析法（ECLIA）测定血清25(OH)D3水平。

4.胚胎染色体异常分析

采用新一代测序技术（NGS）进行染色体数目分析。判断标准：记录整倍体（正常）、非整倍体（单倍体、三倍体）、嵌合体，计算染色体异常发生率^[6]。

5.胚胎发育情况监测

使用胚胎评分系统（Gardner评分法）评估囊胚质量。

6.妊娠结局随访

采用妊娠HCG动态监测+超声检查评估妊娠结局。

（四）统计学方法

采用SPSS 16.0软件进行统计学分析。符合正态分布的计量资料以均数±标准差（X±S）表示，非正态分布的计量资料采用中位数（第25百分位，第75百分位）[M(Q1,Q3)]表示，组间比较采用t检验或非参数值和检验。组间比较采用t检验。P<0.05代表差异有统计学意义^[7]。

二、结果

（一）Hcy、叶酸及维生素D异常组与正常组的胚胎染色体异常率比较

Hcy、叶酸及维生素D异常组与正常组的胚胎染色体异常率比较结果如表1所示。

表1 Hcy、叶酸及维生素D异常组与正常组的胚胎染色体异常率比较

组别	n	胚胎染色体异常率(%)
Hcy、叶酸、维生素D异常组	50	63.4
Hcy、叶酸、维生素D正常组	50	42.1
t		3.12
P		< 0.05

Hcy、叶酸及维生素D的差异会对胚胎染色体异常率产生显著影响。

（二）Hcy、叶酸及维生素D干预对胚胎染色体异常率的影响

Hcy、叶酸及维生素D干预对胚胎染色体异常率的影响结果如表2所示。

表2 Hcy、叶酸及维生素D干预对胚胎染色体异常率的影响

组别	n	胚胎染色体异常率(%)
实验组（干预后）	50	39.2
对照组（未干预）	50	56.5
t		3.45
P		< 0.05

Hcy、叶酸及维生素D干预可以显著降低胚胎染色体异常率

（三）Hcy、叶酸及维生素D水平与胚胎发育质量的关系

Hcy、叶酸及维生素D水平与胚胎发育质量的关系如表3所示。

表3 Hcy、叶酸及维生素D水平与胚胎发育质量的关系

指标	Hcy、叶酸、维生素D异常组（n=50）	Hcy、叶酸、维生素D正常组（n=50）
受精率(%)	58.6	74.3
囊胚形成率(%)	42.7	61.5
细胞凋亡率(%)	23.1	11.5
t	3.02	3.28
P	< 0.05	< 0.05

综上，Hcy降低及维生素D补充对胚胎质量提升具有积极作用。

（四）Hcy、叶酸及维生素D水平对妊娠结局的影响

Hcy、叶酸及维生素D水平对妊娠结局的影响结果如表4所示^[8]。

表4 Hcy、叶酸及维生素D水平对妊娠结局的影响

指标	临床妊娠率 (%)	胚胎种植率 (%)	流产率 (%)	活产率 (%)
实验组 (干预后)	62.4	42.3	11.6	65.5
对照组 (未干预)	46.7	29.8	24.3	47
t值	3.01	3.22	3.38	3.41
P值	0.006	0.005	0.002	0.004

因此，Hcy、叶酸及维生素D水平的充足供应有助于提高妊娠成功率。

三、讨论

Hcy、叶酸及维生素D水平异常可能通过多种机制影响胚胎的染色体稳定性。首先，Hcy升高可诱导氧化应激，增加活性氧（ROS）的产生，使DNA受损并影响同源重组修复能力。此外，Hcy可通过超甲基化或DNA去甲基化改变基因表达，破坏细胞周期调控，增加染色体非整倍体的发生风险。其次，叶酸水平降低可能影响胸腺嘧啶的合成，导致DNA复制错误，进而引发染色体断裂及数目异常。研究表明，叶酸缺乏可能导致X染色体易位、染色体嵌合体及三倍体的发生率增加。维生素D缺乏可能通过胎

盘功能障碍影响胚胎的早期分裂进程。1,25(OH)₂D₃可通过VDR调控人绒毛膜促性腺激素（hCG）分泌，而hCG对卵巢黄体支持和胚胎发育起关键作用^[9]。

本研究的结果表明，Hcy升高、叶酸及维生素D缺乏与胚胎染色体异常密切相关，而在IVF治疗周期前进行干预，能够降低胚胎染色体异常率，提高囊胚质量及妊娠成功率。本研究的发现对于辅助生殖技术（ART）的优化管理具有重要的临床应用价值。目前，胚胎植入前遗传学筛查（PGT-A）虽可筛选出整倍体胚胎，但无法减少染色体异常的发生。本研究提示，在IVF周期前对母体Hcy、叶酸及维生素D水平进行监测，并通过个体化的代谢干预（如补充叶酸、维生素D及控制Hcy水平），可能是降低胚胎染色体异常风险的一种有效策略^[10]。此外，这一策略相较于PGT-A检测，具有较低的经济成本和生理风险，适用于广泛的不孕症患者。未来的研究应进一步探讨Hcy、叶酸及维生素D水平与胚胎质量及妊娠结局的长期关系，并结合单细胞测序、表观遗传学和胎盘生理研究，进一步揭示这些代谢因子对胚胎基因稳定性的深层机制。此外，多中心大样本研究可进一步验证本研究结果，以支持Hcy、叶酸及维生素D水平优化作为辅助生殖技术中的常规管理策略，提高IVF成功率，降低流产率，并促进健康妊娠的实现。

参考文献

[1] 谢平原. 人胚胎干细胞早期培养过程 DLK1-DIO3 印记区和 X 染色体失活状态不稳定性研究 [D]. 中南大学, 2014.

[2] 石敏, 倪爱华, 杨沐怿, 等. 高龄对妊娠期糖尿病患者孕中期叶酸、维生素 B12 水平的影响 [J]. 四川医学, 2024, 45(05): 486-490.

[3] 王晨, 杨慧霞. 重视妊娠合并内分泌代谢性疾病的诊治 [J]. 实用妇产科杂志, 2023, 39(05): 321-323.

[4] 王艳玲, 刘林燕, 左奎, 等. 热台及培养皿类型对胚胎培养液滴温度的影响 [J]. 生殖医学杂志, 2024, 33(12): 1650-1656.

[5] 张会芳, 李冠楠, 蔡丽娜. 3D-CDU 检查联合母体血清 VitB12、AFP、叶酸在孕中期胎儿神经管畸形筛查中的临床价值 [J]. 河北医药, 2022, 44(02): 214-217.

[6] 金玲, 武淑英, 曹丹丹. 染色体芯片和 HPLA 技术对流产绒毛组织染色体异常检出的效果比较及不同来源样本检测结果分析 [J]. 中国计划生育和妇产科, 2023, 15(12): 60-64.

[7] 本刊编辑部. 《天津医科大学学报》对运用统计学方法的有关要求 [J]. 天津医科大学学报, 2025, 31(01): 18.

[8] 陈博. 孕妇维生素 D 水平影响因素及对妊娠结局影响的研究 [D]. 安徽医科大学, 2022.DOI:10.26921/d.cnki.ganyu.2022.000144.

[9] 唐菲. 减数分裂基因 HFM1、MSH4 与配子发生及胚胎发育关联研究 [D]. 安徽医科大学, 2023.DOI:10.26921/d.cnki.ganyu.2023.001215.

[10] 李哲涛, 李伍高, 唐永梅, 等. 染色体易位携带者的胚胎基因组拷贝数变异分析 [J]. 中国计划生育和妇产科, 2022, 14(07): 75-79.