

妊娠期高血压疾病孕妇孕中期血脂代谢研究

邓松清, 刘 斌, 王子莲

(中山大学附属第一医院妇产科, 广东 广州 510080)

摘 要:【目的】研究孕中期正常妊娠和妊娠期高血压疾病患者血脂及血脂蛋白的代谢特点,为妊娠期高血压疾病患者提供早期预测指标。【方法】回顾性分析 2013 年 1 月至 11 月在中山大学附属第一医院住院分娩的 1 762 例孕妇,其中妊娠期高血压疾病组 77 例,正常血压对照组 1685 例。分析比较两组孕 24 ~ 28 周甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、总胆固醇(TC)、载脂蛋白(apo)A1、B、E,及脂蛋白 α (Lp(a))的代谢特点。【结果】妊娠期高血压疾病组孕妇血脂检测时体质指数(BMI; 25.38 ± 3.17 vs 23.76 ± 2.74 , $P < 0.001$)高于对照组。妊娠期高血压疾病孕中期 TG 水平明显高于对照组[(2.48 ± 1.11) mmol/L vs (2.12 ± 0.77) mmol/L, $P = 0.007$],而 LDL-C[(3.08 ± 0.88) mmol/L vs (3.32 ± 0.84) mmol/L, $P = 0.018$]和 HDL-C 水平[(1.73 ± 0.38) mmol/L vs (1.85 ± 0.34) mmol/L, $P = 0.004$]均明显低于对照组。比较 apoA1, apoB, apoE, Lp(a)两组无明显差异。Logistic 回归显示,孕妇 BMI[OR = 1.172, 95%CI(1.082–1.271), $P < 0.001$]和 TG 水平[OR = 1.395, 95%CI(1.083–1.796), $P = 0.010$]是妊娠期高血压疾病的危险因素。以孕龄、BMI、TG、LDL-C 的联合预测因子作为检验变量绘制 ROC 曲线,其 ROC 曲线下面积(AUC)为 0.706。【结论】孕中期 BMI 和甘油三酯是妊娠期高血压疾病的危险因素,其联合预测因子对妊娠期高血压疾病的发病有预测价值。

关键词:血脂;孕中期;妊娠期高血压疾病

中图分类号:R71

文献标志码:A

文章编号:1672-3554(2016)01-0100-05

Second-trimester Maternal Serum Lipids Metabolism in Women with Hypertensive Disorders Complicating Pregnancy

DENG Song-qing, LIU Bin, WANG Zi-lian

(Department of Obstetrics and Gynecology, The First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China)

Corresponding to: WANG zi-lian, E-mail: wangzilian2005@aliyun.com

Abstract: 【Objective】 To study maternal serum lipids characteristic during second-trimester in hypertensive disorders complicating pregnancy and normotensive pregnant women. 【Methods】 A total of 1762 pregnant women who underwent obstetric examination in Sun Yat-sen University First Affiliated Hospital between January 2013 to November 2013 were analyzed retrospectively, including hypertensive disorders complicating pregnancy ($n = 77$) and normotensive pregnant control ($n=1685$). Triglycerides (TG), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), total cholesterol (TC), apolipoprotein A1 (apoA1), apolipoprotein B (apoB), apolipoprotein E (apoE), lipoprotein a (Lp(a)) were measured in gestational age of 24-28 weeks. 【Results】 Women with hypertensive disorders complicating pregnancy had significant higher body mass index (BMI) when serum lipids test taken (25.38 ± 3.17 vs 23.76 ± 2.74 , $P < 0.001$). Women with hypertensive disorders complicating pregnancy exhibit higher serum TG levels compared with normotensive pregnant women (2.48 ± 1.11 mmol/L vs 2.12 ± 0.77 mmol/L, $P = 0.007$). Whereas LDL-C (3.08 ± 0.88 mmol/L vs 3.32 ± 0.84 mmol/L, $P=0.018$) and HDL-C (1.73 ± 0.38 mmol/L vs 1.85 ± 0.34 mmol/L, $P = 0.004$) were lower. TC, apoA1, apoB, apoE, Lp(a) did not differ significantly in the two groups. Logistic regression revealed that BMI(OR = 1.172, 95%CI 1.082 to 1.271, $P < 0.001$) and TG(OR = 1.395, 95%CI 1.083 to 1.796, $P = 0.010$) were risk factor for hypertensive disorders complicating pregnancy. ROC curve demonstrated 0.706 AUC on the joint

收稿日期:2015-06-26

基金项目:中山大学“5010”临床研究项目(2012004)

作者简介:邓松清,博士,医师, E-mail aadengsongqing@126.com;王子莲,通信作者,教授,博士研究生导师, E-mail: wangzilian2005@aliyun.com

predictive factor of TG, LDL-C, BMI and gestational age. 【Conclusion】 Obesity and hypertriglyceridemia during second-trimester pregnancy were risk factor for hypertensive disorders complicating pregnancy, and the combined data have prediction value for hypertensive disorders during pregnancy.

Key words: serum lipids; pregnancy trimester, second; hypertensive disorders complicating pregnancy

[J SUN Yat-sen Univ(Med Sci), 2016, 37(1): 100-104]

妊娠期高血压疾病包括妊娠期高血压、子痫前期、子痫、慢性高血压合并妊娠、慢性高血压并发子痫前期,是孕产妇死亡的主要原因。妊娠期高血压疾病的发病率 $>10\%$ ^[1],与遗传^[1]、炎症免疫过度激活^[2]、子宫螺旋动脉重铸不全^[3]有关。新近研究也发现,妊娠期高血压疾病和胰岛素抵抗密切相关^[4]。胰岛素抵抗导致孕妇血糖、血脂代谢异常,其中,妊娠期糖尿病孕妇妊娠期高血压疾病发病率高于正常妊娠者已较为明确^[5],且妊娠期高血压疾病孕妇的外周血白细胞中的脂代谢基因表达异常^[6],而孕期血脂代谢异常和妊娠期高血压疾病的关系尚未完全阐明。目前对于妊娠期高血压疾病的诊断发生在孕妇血压改变后,尚无较好的指标能早期预测妊娠期高血压疾病的发病。因此,本研究对妊娠期高血压疾病孕中期血脂水平进行检测,拟进一步明确血脂代谢异常和妊娠期高血压疾病的关系,为早期预测妊娠期高血压疾病提供新思路。

1 材料与方法

1.1 研究对象

纳入在中山大学附属第一医院妇产科规律产检,并且在孕24~28周抽取空腹静脉血进行血脂及血脂蛋白检测,并于2013年1月到11月在我院住院分娩的1762例孕妇。按中华医学会儿科学分会妊娠期高血压疾病学组制定2012版的妊娠期高血压疾病诊断及分类标准^[7],妊娠期高血压疾病77例,其中妊娠期高血压19例,轻度子痫前期31例,重度子痫前期20例,正常血压对照组1685例。妊娠期糖尿病的诊断采用美国糖尿病学会(American Diabetes Data Group, ADA) 2012年妊娠期糖尿病(Gestational diabetes mellitus, GDM)诊断标准^[8]。

1.2 临床和实验室数据

搜集孕妇年龄、身高、孕前体重、血脂检测时体质量、产前体质量、产次、孕周、及合并妊娠期糖尿病

情况。搜集新生儿出生体质量、身长、性别、分娩方式等。

空腹静脉血脂标本采自24~28周孕妇行口服葡萄糖耐量试验(oral glucose tolerance test, OGTT)时,血标本放置于抗凝管中,当天完成检测。检测项目包括甘油三酯(triglycerides, TG)、高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、载脂蛋白(apolipoprotein, apo)A1、B、E,及脂蛋白 α (lipoprotein a, Lp(a))。血清TG及TC的测定采用酶法, HDL-C的测定用磷钨酸沉淀及酶法, apoA1、B及E及Lp(a)采用免疫扩散法检测。

1.3 统计学分析

采用SPSS 17.0统计软件进行数据分析。计量资料采用均数 $\pm$ 标准差描述,采用 t 检验;计数资料采用率进行描述,卡方检验进行统计分析。采用Logistic回归方法分析和妊娠期高血压疾病相关因子并建立联合预测因子,以是否为妊娠期高血压疾病作为状态变量绘制相关操作特征(ROC)曲线。 $P<0.05$ 视为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 妊娠期高血压疾病组和对照组基本临床资料比较

纳入研究的两组孕妇基线资料见表1。妊娠期高血压疾病孕妇在孕前(21.99 ± 3.00 vs 20.51 ± 2.68 , $P<0.001$),血脂检测时(25.38 ± 3.17 vs 23.76 ± 2.74 , $P<0.001$)以及产前的体质指数(body mass index, BMI) (27.83 ± 3.13 vs 25.90 ± 2.92 , $P<0.001$)均高于对照组。妊娠期高血压疾病孕妇的孕龄在血脂检测时和分娩时均小于正常血压对照组;但两组孕妇年龄、身高、产次以及合并GDM情况差异无统计学意义。

妊娠期高血压疾病组新生儿出生体质量低于

表 1 妊娠期高血压疾病和对照组基本临床资料

Table 1 Characteristics of the study population ($\bar{x} \pm s$)

	Hypertensive disorders complicating pregnancy	Control	<i>P</i>
People	77	1685	
Pregnant women			
Age/years	30.59 ± 4.62	29.70 ± 3.99	0.058
Height/m	1.50 ± 0.04	1.60 ± 0.04	0.514
progestation BMI	21.99 ± 3.00	20.51 ± 2.68	< 0.001
BMI when serum lipids measured	25.38 ± 3.17	23.76 ± 2.74	< 0.001
Antepartum BMI	27.83 ± 3.13	25.90 ± 2.92	< 0.001
Parity			0.893
Primipara /%	18(23.4)	411(24.4)	
Multipara /%	59(76.6)	1 274(75.6)	
GA when serum lipids measured/d	181.99 ± 13.62	186.33 ± 17.07	0.032
GA when gave birth /d	268.86 ± 12.91	274.49 ± 12.59	< 0.001
GDM			0.547
Yes/%	16(20.8)	306(18.2)	
No/%	61(79.2)	1379(81.8)	
Neonates			
Birth mass/g	2900 ± 562	3 163 ± 456	< 0.001
Birth Length/cm	48.44 ± 4.51	49.30 ± 2.24	0.099
Sex			0.295
Male/%	35(45.5)	873(51.8)	
Female/%	42(54.5)	812(48.2)	
Delivery			< 0.001
Vaginal/%	16(20.8)	819(48.6)	
LSCS/%	61(79.2)	866(51.4)	

LSCS: lower segment caesarean section; GA: gestational age

对照组 [(2 900 ± 562) g vs (3 163 ± 456)g, $P < 0.001$],同时剖宫产率也明显高于对照组,但新生儿身长和性别比例两组差异无统计学意义。

2.2 两组孕妇孕中期血脂水平比较

两组孕妇孕中期血脂水平比较见表 2。妊娠期高血压疾病孕妇孕中期 TG 水平高于正常血压对照组 [(2.48 ± 1.11) mmol/L vs (2.12 ± 0.77) mmol/L, $P = 0.007$],而 LDL-C [(3.08 ± 0.88) mmol/L vs (3.32 ± 0.84) mmol/L, $P = 0.018$]和 HDL-C 水平 [(1.73 ± 0.38) mmol/L vs (1.85 ± 0.34) mmol/L, $P = 0.004$]均低于正常血压对照组。两组 TC,apoA1、B、E 和 Lp(a)比较差异无统计学意义。

2.3 血脂对妊娠期高血压疾病的风险预测

鉴于本研究人群中妊娠期高血压疾病孕妇孕中期 TG,LDL-C 和 HDL-C 水平与正常血压组孕

表 2 妊娠期高血压疾病和对照组孕中期血脂水平比较

Table 2 Serum lipids features of hypertensive disorders complicating pregnancy and control group during Second-trimester ($\bar{x} \pm s$)

	Hypertensive disorders complicating pregnancy	Control	<i>P</i>
TG/(mmol/L)	2.48 ± 1.11	2.12 ± 0.77	0.007
TC/(mmol/L)	5.97 ± 1.12	6.13 ± 1.01	0.170
LDL-C/(mmol/L)	3.08 ± 0.88	3.32 ± 0.84	0.018
HDL-C/(mmol/L)	1.73 ± 0.38	1.85 ± 0.34	0.004
Apo A1/(g/L)	2.01 ± 0.27	2.02 ± 0.33	0.752
Apo B/(g/L)	0.91 ± 0.18	20.94 ± 0.18	0.117
Apo E/(mg/L)	49.44 ± 16.60	47.00 ± 12.50	0.208
Lp(a)/(mg/L)	323.3 ± 288.6	305.5 ± 282.4	0.590

妇有统计学差异,我们进一步对血脂水平和妊娠期高血压疾病风险进行分析。我们采用 logistic 回归方法,纳入指标包括血脂检测时 BMI,孕龄,以及孕妇孕中期 TG、LDL-C 和 HDL-C 水平,结果提示,孕妇血脂检测时 BMI [OR =1.172,95% CI (1.082–1.271), $P < 0.001$]和 TG 水平 [OR=1.395, 95%CI(1.083–1.796), $P = 0.010$]是妊娠期高血压病的独立危险因素。而 LDL-C 及孕龄均与妊娠期高血压疾病相关,其 OR 值分别为 0.716 及 0.972 均小于 1。以孕龄、BMI、TG、LDL-C 联合预测因子作为检验变量,以是否为妊娠期高血压疾病作为状态变量绘制 ROC 曲线。结果显示,无论是孕龄、BMI、TG、LDL-C,还是联合预测因子,对妊娠期高血压疾病均有预测价值($P < 0.05$),但联合预测因子的 ROC 曲线下面积(AUC)最大,为 0.706(图 1)。

3 讨 论

妊娠期高血压疾病是妊娠期特有疾病,是围产期孕产妇和新生儿死亡的主要原因之一^[1]。本研究结果表明妊娠期高血压组孕妇的剖宫产率增加,新生儿的出生体质量低于血压正常组,因此妊娠期高血压疾病的早期预测有助于临床及时干预,改善母儿结局。新近研究提出胰岛素抵抗是妊娠期高血压疾病的重要因素^[4],而血脂代谢异常也是胰岛素抵抗的结果之一^[9]。因此,本研究旨在进一步阐明妊娠期高血压疾病血脂代谢异常的情况,为妊娠期高血压疾病的早期干预寻找合理的

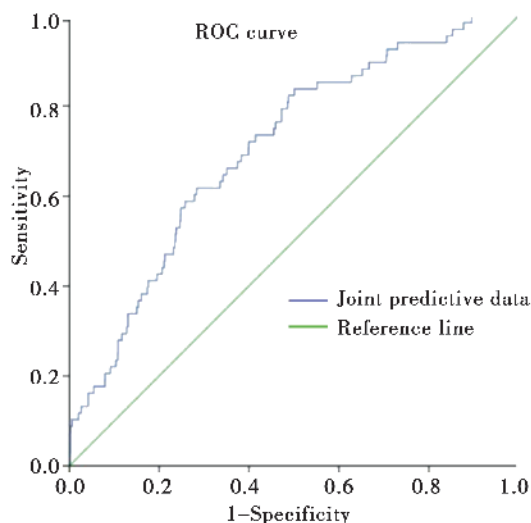


图 1 孕中期 TG、LDL-C、BMI、孕龄联合预测因子的敏感性 & 特异性分析

Fig.1 Sensitivity and specificity of the joint predictive data of TG, LDL-C, BMI and gestational age

预测因子。

3.1 血脂与妊娠期高血压疾病的相关性

既往研究发现, 妊娠期高血压疾病孕妇 TG 水平高于血压正常孕妇^[10]。Clausen 等研究发现^[11], 早发型子痫前期与高甘油血脂血症相关, 而晚发型子痫前期则与 TG 水平无明显相关。而重度子痫前期患者的 TG 明显高于轻度子痫前期患者^[12]。这提示 TG 水平和妊娠期高血压疾病发病时间及严重程度有关。本研究结果不仅表明妊娠期高血压疾病患者的 BMI 及 TG 较正常妊娠者均增高, 而且通过 logistic 回归方法, 证明其为妊娠期高血压疾病的危险因素。

孕妇体内的胎盘合体滋养细胞可分泌多种激素, 其中雌激素水平在妊娠期高血压疾病孕妇较正常孕妇低^[13], 雌激素可通过抑制肝脏内皮细胞脂酶的活性, 减少肝脏对 HDL-C 的摄入, 使得血浆中的 HDL-C 水平升高^[14]。分析结果表明, 相对低雌激素水平的妊娠期高血压疾病孕妇的 HDL-C 较正常血压孕妇低。既往关于妊娠期高血压疾病患者的 LDL-C 水平研究结果多表明 LDL-C 水平明显升高, 且研究多集中于子痫前期、子痫孕妇^[15-16]。Mohammad Rasul Jan 比较分析妊娠期高血压疾病孕妇与正常血压组 LDL-C 水平结果无明显差异^[13]。本研究结果表明, 妊娠期高血压疾病患者的 LDL-C 水平较正常血压者明显降低。这可能

是由于本研究纳入的人群不仅包含了子痫前期、子痫孕妇, 同时还包含了妊娠期高血压、妊娠合并慢性高血压及慢性高血压并发子痫前期孕妇。

本研究表明妊娠期高血压疾病孕妇的总胆固醇水平和正常血压孕妇比较无明显差异, 这与既往的研究结果一致^[17]。对 apoA1、B、E 和 Lp(a) 的分析结果也显示妊娠期高血压疾病孕妇与正常妊娠者无明显差异, 这说明尽管妊娠会导致血脂生理性升高^[18], 但 TC、血脂蛋白在妊娠期的变化可能与妊娠期高血压疾病的发病无关。

3.2 BMI 与妊娠期高血压疾病的相关性

肥胖或超重是妊娠妊娠期高血压疾病的危险因素^[19], 即使是孕前 BMI 在正常范围的女性在妊娠期体质量增长过快, 也会增加妊娠期高血压疾病的风险^[20]。本研究发现妊娠期高血压疾病孕妇孕前, 血脂检测时及产前的 BMI 均高于正常对照组。这与 Rahman 等^[19]的研究结果一致。Shopen 等^[21]的研究还表明, 肥胖孕妇不仅增加妊娠期高血压疾病的发病, 同时增加产后发生慢性高血压疾病的风险。本研究发现 TG 联合 BMI 的联合因子可作为妊娠期高血压疾病的早期筛查指标, 以便临床及时干预, 指导孕期合理饮食, 控制体质量增长, 改善近期及远期预后。

本研究回顾性分析妊娠期高血压疾病与血脂代谢及 BMI 的关系。研究中血脂水平检测时间均早于妊娠期高血压疾病发病时间, 因此, 血脂联合 BMI 理论上具有一定预测价值。但是由于妊娠期高血压疾病是多因素疾病, 病因病理机制复杂, 仅研究孕妇血脂及 BMI 不能完全解释孕妇妊娠期高血压疾病的发病, 为明确此预测价值, 仍有赖于前瞻性研究和干预性临床试验的进一步验证, 这也是此研究的局限性和进一步研究的可能方向。

综上所述, 本研究通过对孕妇孕中期血脂水平及孕中期 BMI 进行分析, 阐明妊娠期高血压疾病患者的 TG 及 BMI 高于正常血压孕妇, 并初步评估了 TG 及 BMI 对妊娠期高血压疾病的早期预测价值。

参考文献

- [1] KILLION M. New hypertension in pregnancy guidelines [J]. MCN Am J Matern Child Nurs, 2015, 40 (2): 128-156.
- [2] SOUTHCOMBE JH, REDMAN CW, SARGENT IL, et

- al. IL-1 family cytokines and their regulatory proteins in normal pregnancy and pre-eclampsia [J]. Clin Exp Immunol, 2015, 181(3): 480-490.
- [3] HUPPERTZ B. Maternal and fetal factors and placentation: implications for pre-eclampsia [J]. Pregnancy Hypertens, 2014, 4(3): 244-250.
- [4] ANIM-NYAME N, GAMBLE J, SOORANNA SR, et al. Relationship between insulin resistance and tissue blood flow in preeclampsia[J]. J Hypertens, 2015, 33(5): 1057-1063.
- [5] SIBAI BM, ROSS MG. Hypertension in gestational diabetes mellitus: Pathophysiology and long-term consequences[J]. J Matern-Fetal Neo M, 2010, 23(3): 229-233.
- [6] 徐丽南, 王子莲, 何科. 妊娠期高血压患者外周血中的脂代谢基因差异表达[J]. 中山大学学报(医学科学版), 2011, 32(4): 467-471.
- XU LN, WANG ZL, HE K, et al. Differential lipid metabolism-related genes in patients with hypertensive disorder complicating pregnancy[J]. Journal of sun yat-sen university (medical sciences), 2011, 32(4): 467-471.
- [7] 中华医学会妇产科学分会妊娠期高血压疾病学组. 妊娠期高血压疾病诊治指南(2012版)[J]. 中华妇产科杂志, 2012, 47(6): 476-480.
- Group of Obstetrics and Gynecology branch of Chinese Medical Association of hypertensive disorders in pregnancy. Guidelines for diagnosis and treatment of hypertensive disorders complicating pregnancy (2012 edition) [J]. Chinese Journal of Obstetrics and Gynecology, 2012, 47(6): 476-480.
- [8] LAMBERT M. ADA releases revisions to recommendations for standards of medical care in diabetes[J]. Am Fam Physician, 2012, 85(5): 514-515.
- [9] KHAN R, ALI K, KHAN Z, et al. Lipid profile and glycosylated hemoglobin status of gestational diabetic patients and healthy pregnant women[J]. Indian J Med Sci, 2012, 66(7-8): 149-154.
- [10] YADAV K, AGGARWAL S, VERMA K. Serum β hCG and lipid profile in early second trimester as predictors of pregnancy-induced hypertension[J]. J Obstet Gynaecol India, 2014, 64(3): 169-174.
- [11] CLAUSEN T, DJUROVIC S, HENRIKSEN T. Dyslipidemia in early second trimester is mainly a feature of women with early onset pre-eclampsia[J]. Brit J Obstet Gynaec, 2001, 108(10): 1081-1087.
- [12] PROCOPCIUC LM, ZAHARIE G, CARACOSTEA G, et al. Newborn LpL (Ser447Stop, Asn291Ser) genotypes and the interaction with maternal genotypes influence the risk for different types of preeclampsia: modulating effect on lipid profile and pregnancy outcome [J]. Gynecol Endocrinol, 2014, 30(3): 221-225.
- [13] DE J, MUKHOPADHYAY A, SAHA PK. Study of serum lipid profile in pregnancy induced hypertension [J]. Indian J Clin Biochem, 2006, 21(2): 165-168.
- [14] LARSSON-COHN U, FAHRAEUS L, WALLENTIN L, et al. Lipoprotein changes may be minimized by proper composition of a combined oral contraceptive[J]. Fertil Steril, 1981, 35(2): 172-179.
- [15] ENQUOBAHRIE DA, WILLIAMS MA, BUTLER CL, et al. Maternal plasma lipid concentrations in early pregnancy and risk of preeclampsia [J]. Am J Hypertens, 2004, 17(7): 574-581.
- [16] SETAREH A, MITRA MG, SEDIGHEH B, et al. Maternal plasma lipid concentrations in first trimester of pregnancy and risk of sever preeclapmsia[J]. Pak J Med Sci, 2009, 25(4): 563-567.
- [17] JAN MR, NAZLI R, SHAH J, et al. A study of lipoproteins in normal and pregnancy induced hypertensive women in tertiary care hospitals of the north west frontier province -Pakistan [J]. Hypertens Pregnancy, 2012, 31(2): 292-299.
- [18] VAHRATIAN A, MISRA VK, TRUDEAU S, et al. Prepregnancy body mass index and gestational age-dependent changes in lipid levels during pregnancy [J]. Obstet Gynecol, 2010, 116(1): 107-113.
- [19] RAHMAN MM, ABE SK, KANDA M, et al. Maternal body mass index and risk of birth and maternal health outcomes in low- and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis [J]. Obes Rev, 2015, 16(9): 758-770.
- [20] CAMPBELL DM, BHATTACHARYA S, HORGAN G, et al. Inter-pregnancy weight change and pregnancy hypertension[J]. Pregnancy Hypertens, 2015, 5(1): 67-78.
- [21] SHOPEN N, SCHIFF E, KOREN-MORAG N, et al. Factors that predict the development of hypertension in women with pregnancy-induced hypertension[J]. Am J Hypertens, 2015, pii: hpv073.

(编辑 徐杰)