

中文摘要

妊娠晚期血脂，尿酸水平与子痫前期相关性的研究

目的：

血脂、尿酸代谢异常会造成严重的不良妊娠结局，如妊娠期糖尿病、急性胰腺炎、子痫前期、早产、胎儿生长受限、胎儿窘迫、巨大儿等，严重时甚至危及母婴生命。本研究旨在分析子痫前期患者血脂、尿酸水平，并将其与健康孕妇的血脂、尿酸水平进行比较，探讨孕晚期孕妇血脂、尿酸水平与子痫前期发生及其严重程度的相关性，从而及早的指导这些指标异常的产妇及早进行充分的产前咨询，以促使她们养成更健康的习惯和生活方式，并定期进行检查，以便在疾病发生的早期阶段，在造成不可弥补的损害甚至死亡之前，及时发现并干预，改善母婴结局。

方法：

选取 2019 年 1 月-2022 年 12 月在吉林大学第二医院住院分娩期间确诊为子痫前期患者作为病例分析组,将其分 2 个亚组:子痫前期组 48 人,重度子痫前期组 92 人，选取了同期分娩、无其他合并症的正常孕妇 136 例作为病例对照组，收集孕妇年龄、胎次、身高、体重、孕期增长体重、终止孕周、血压（BP）、血脂（TC、TG、HDL-C、LDL-C、FFA、Lp-a、ApoB、ApoA1、LDL-C/HDL-C、ApoA1/ApoB）、尿酸水平及妊娠结局（分娩方式、新生儿体重、新生儿的性别等）临床资料信息，采用多因素 logistic 回归分析探讨以上各个指标与子痫前期发生和发展的相关性。

结果：

1. 在一般资料方面，子痫前期组与正常妊娠组比较，BMI 和新生儿体重差异均有统计学意义（ $P<0.05$ ）；重度子痫前期组与正常妊娠组比较，孕周、BMI 和新生儿体重差异均有统计学意义（ $P<0.05$ ）；重度子痫前期组与子痫前期组比较，孕周和新生儿体重差异有统计学意义（ $P<0.05$ ）。

2. 在血脂指标及 UA 方面，子痫前期组与正常妊娠组比较，TC、TG、LDL-C、LDL-C/HDL-C 和 UA 水平升高，差异均有统计学意义（ $P<0.05$ ）；重度子痫前期组与正常妊娠组比较，TC、TG、LDL-C 和 LDL-C/HDL-C、ApoA1、

ApoB、LP-a、ApoA1/ApoB、FFA 和 UA 水平升高，差异均有统计学意义 ($P<0.05$)；重度子痫前期组与子痫前期组比较，TC、TG、LDL-C 和 LDL-C/HDL-C、ApoB、LP-a、ApoA1/ApoB、FFA 和 UA 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。

3. 探讨关于影响子痫前期发生的多因素分析，以 PE 是否发生为因变量，以年龄、孕周和 BMI 为控制变量，以 TC、TG、LDL-C、HDL-C、LDL-C/HDL-C、ApoA1、ApoB、ApoA1/ApoB、LP-a、FFA 和 UA 为自变量，采用向前步进（似然比）的方法，筛选出孕周、BMI、TG、TC、ApoA1、ApoB 和 UA 七个变量用于构建二元 logistics 回归模型及 ROC 曲线，发现孕周 ($OR=0.730$, $95\%CI\ 0.622-0.856$, $P=0.000<0.05$)、BMI ($OR=1.269$, $95\%CI\ 1.158-1.390$, $P=0.000<0.05$)、TG ($OR=1.457$, $95\%CI\ 1.139-1.863$, $P=0.003<0.05$)、TC ($OR=4.533$, $95\%CI\ 2.101-9.783$, $P=0.000<0.05$)、ApoA1 ($OR=0.972$, $95\%CI\ 0.959-0.985$, $P=0.000<0.05$)、ApoB ($OR=0.968$, $95\%CI\ 0.941-0.995$, $P=0.023<0.05$) 和 UA ($OR=1.006$, $95\%CI\ 1.002-1.010$, $P=0.004<0.05$) 对于子痫前期的影响均具有统计学意义。BMI、TG、TC、UA、ApoB 的升高和 ApoA1 的降低均为子痫前期发生的危险因素。当血清尿酸水平 $>358.50\mu\text{mol/l}$ 时，对子痫前期发生有一定的预测价值 ($P=0.000<0.05$, $AUC=0.752$, $95\%置信区间=0.695-0.710$)，灵敏度 61.4%，特异度 79.4%。

4. 探讨关于影响子痫前期患病程度的多因素分析，以子痫前期患病程度为因变量，以年龄、孕周和 BMI 为控制变量，以 TC、TG、LDL-C、HDL-C、LDL-C/HDL-C、ApoA1、ApoB、ApoA1/ApoB、LP-a、FFA 和 UA 为自变量，采用向后步进（似然比）的方法，筛选出孕周、BMI、TC、LP-a 和 FFA 五个变量用于构建二元 logistics 回归模型及 ROC 曲线，发现孕周对于子痫前期患病程度具有统计学意义 ($OR=0.642$, $95\%CI\ 0.526-0.784$, $P=0.000<0.05$)，说明终止妊娠的时间与子痫前期疾病严重程度具有相关性；TC 是子痫前期疾病严重程度的危险因素 ($OR=1.505$, $95\%CI\ 1.047-2.165$, $P=0.027<0.05$)；当 $FFA>0.8\text{mmol/l}$ ，其对子痫前期疾病严重程度有一定的预测价值 ($P=0.028<0.05$, $AUC=0.613$, $95\%置信区间=0.517-0.709$)，灵敏度 35.9%，特异度 87.5%。

结论:

1. 与正常妊娠组相比,子痫前期患者的 TC、TG、LDL-C、LDL-C/HDL-C 水平增高,在重度子痫前期患者中进一步升高,说明以上这些指标与子痫前期的发生及其严重程度存在相关性。

2. LP-a、FFA、ApoB 在重度子痫前期组明显高于子痫前期组及正常妊娠组,而 ApoA1/ApoB 与子痫前期呈负相关。

3. 尿酸是子痫前期发生的危险因素,且尿酸水平随着子痫前期疾病严重程度的增加逐渐升高,对子痫前期的发生有一定的预测价值。

4. 在多因素回归分析中,BMI、TC、TG、ApoA1、ApoB 是子痫前期发生的危险因素;TC 是子痫前期疾病严重程度的危险因素,FFA 对子痫前期疾病严重程度有一定预测价值,应注意监测其动态变化。

5. 与子痫前期组及正常妊娠组相比,重度子痫前期患者发生早产儿、低体重儿风险更高。

关键词:

子痫前期,重度子痫前期,BMI,血脂,游离脂肪酸,尿酸

Abstract

Study on the relationship between serum lipids, uric acid levels and preeclampsia in the third trimester of pregnancy

Object:

Abnormal metabolism of blood lipid and uric acid can cause serious adverse pregnancy outcomes, such as diabetes in pregnancy, acute pancreatitis, pre eclampsia, preterm labor, fetal growth restriction, fetal distress, macrosomia, and even endanger the lives of mothers and infants in serious cases. The purpose of this study is to analyze the levels of blood lipids and uric acid in patients with preeclampsia, compare them with those of healthy pregnant women, and explore the correlation between the levels of blood lipids and uric acid in pregnant women in the third trimester of pregnancy and the occurrence and severity of preeclampsia, so as to guide the pregnant women with abnormal indicators to conduct adequate prenatal counseling as soon as possible, so as to promote them to develop healthier habits and lifestyle, and conduct regular inspections, In order to find and intervene in time at the early stage of the disease, before causing irreparable damage or even death, and improve the maternal and infant outcomes.

Methods:

The patients with preeclampsia diagnosed during hospital delivery in the Second Hospital of Jilin University from January 2019 to December 2022 were selected as the case analysis group. They were divided into two subgroups: 48 in the preeclampsia group and 92 in the severe preeclampsia group. 136 normal pregnant women who delivered at the same time without other complications were selected as the case control group. The age, parity, height, weight, weight gain during pregnancy, termination of pregnancy, blood pressure (BP) Blood lipids (TC, TG, HDL-C, LDL-C, FFA, Lp-a, ApoB, ApoA1, LDL-C/HDL-C, ApoA1/ApoB), uric acid level and pregnancy outcome (delivery mode, newborn weight, newborn sex, etc.) clinical data information, and the correlation between the above indicators and the occurrence and

development of preeclampsia was analyzed by multivariate logistic regression analysis.

Results:

1. In terms of general data, there were significant differences in BMI and neonatal weight between pre-eclampsia group and normal pregnancy group ($P<0.05$); There were significant differences in gestational weeks, BMI and neonatal weight between severe preeclampsia group and normal pregnancy group ($P<0.05$); Compared with severe preeclampsia group and preeclampsia group, there were statistically significant differences in gestational weeks and neonatal weight ($P<0.05$).

2. In terms of blood lipid index and UA, the levels of TC, TG, LDL-C, LDL-C/HDL-C and UA in preeclampsia group were significantly higher than those in normal pregnancy group ($P<0.05$); The levels of TC, TG, LDL-C, LDL-C, HDL-C, ApoA1, ApoB, LP-a, ApoA1/ApoB, FFA and UA in severe preeclampsia group were significantly higher than those in normal pregnancy group ($P<0.05$); There were significant differences in TC, TG, LDL-C and LDL-C/HDL-C, ApoB, LP-a, ApoA1/ApoB, FFA and UA between severe preeclampsia group and preeclampsia group ($P<0.05$).

3. To explore the multifactor analysis on the occurrence of pre-eclampsia, with the occurrence of pre-eclampsia as the dependent variable, age, gestational age and BMI as the control variable, TC, TG, HDL-C, LDL-C, LDL-C/HDL-C, ApoA1, ApoB, ApoA1/ApoB, LP-a, FFA and UA as the independent variable, and adopt the method of forward step (likelihood ratio) to screen out the gestational age, BMI, TG, TC, ApoA1 Seven variables of ApoB and UA were used to construct the binary logistic regression model and ROC curve. It was found that gestational week (OR=0.730, 95% CI 0.622-0.856, $P=0.000<0.05$), BMI (OR=1.269, 95% CI 1.158-1.390, $P=0.000<0.05$), TG (OR=1.457, 95% CI 1.139-1.863, $P=0.003<0.05$), TC (OR=4.533, 95% CI 2.101-9.783, $P=0.000<0.05$), ApoA1 (OR=0.972, 95% CI 0.959-0.985, $P=0.000<0.05$) ApoB (OR=0.968, 95% CI 0.941-0.995, $P=0.023<0.05$) and UA (OR=1.006, 95% CI 1.002-1.010, $P=0.004<0.05$) had statistically significant

effects on preeclampsia. The increase of BMI, TG, TC, UA, ApoB and the decrease of ApoA1 are all risk factors for preeclampsia. When the serum uric acid level is more than 358.50 $\mu\text{mol/l}$, it has certain predictive value for the occurrence of preeclampsia ($P=0.000<0.05$, $\text{AUC}=0.752$, 95% confidence interval=0.695 – 0.710), sensitivity 61.4%, specificity 79.4%.

4. To explore the multifactor analysis on the prevalence of preeclampsia, with the prevalence of preeclampsia as the dependent variable, age, gestational week and BMI as the control variable, and TC, TG, HDL-C, LDL-C, LDL-C/HDL-C, ApoA1, ApoB, ApoA1/ApoB, LP-a, FFA and UA as the independent variables, the gestational week, BMI, TC The five variables of LP-a and FFA were used to construct the binary logistic regression model and ROC curve. It was found that the gestational week had statistical significance for the prevalence of preeclampsia ($\text{OR}=0.642$, 95% CI 0.526-0.784, $P=0.000<0.05$), indicating that the time of termination of pregnancy was correlated with the severity of preeclampsia; TC was a risk factor for the severity of preeclampsia ($\text{OR}=1.505$, 95% CI 1.047-2.165, $P=0.027<0.05$); When $\text{FFA} > 0.8\text{mmol/l}$, it has certain predictive value for the severity of preeclampsia ($P=0.028 < 0.05$, $\text{AUC}=0.613$, 95% confidence interval=0.517 – 0.709), sensitivity 35.9%, specificity 87.5%.

Conclusion:

1. Compared with the normal pregnancy group, the levels of TC, TG, LDL-C, LDL-C and HDL-C in patients with preeclampsia were increased, and further increased in patients with severe preeclampsia, indicating that these indicators were related to the occurrence and severity of preeclampsia.

2. LP-a, FFA, ApoB in severe preeclampsia group were significantly higher than those in preeclampsia group and normal pregnancy group, while ApoA1/ApoB was negatively correlated with preeclampsia.

3. Uric acid is a risk factor for the occurrence of preeclampsia, and the level of uric acid gradually increases with the increase of the severity of preeclampsia, which has certain predictive value for the occurrence of preeclampsia.

4. In multivariate regression analysis, BMI, TC, TG, ApoA1, ApoB are the risk factors of preeclampsia; TC is a risk factor for the severity of preeclampsia. FFA has certain predictive value for the severity of preeclampsia, and its dynamic changes should be monitored.

5. Compared with pre-eclampsia group and normal pregnancy group, patients with severe pre-eclampsia have a higher risk of premature infants and low birth weight infants.

Keywords:

Preeclampsia, Severe preeclampsia, BMI, Blood lipids, Free fatty acids, Uric acid, Bile acids

目 录

第 1 章引言	1
1.1 研究背景	1
1.2 文献综述	2
1.2.1 游离脂肪酸	3
1.2.2 脂蛋白 a 与子痫前期	7
1.2.3 高甘油三酯血症与子痫前期	8
1.2.4 高胆固醇血症与子痫前期	8
1.2.5 结语	10
第 2 章 内容与方法	11
2.1 研究对象	11
2.1.1 纳入标准	11
2.1.2 排除标准	11
2.1.3 诊断依据	12
2.2 研究方法	12
2.3 统计学分析	12
第 3 章 结果	14
3.1 调查对象的基本情况	14
3.2 血脂、尿酸与子痫前期的相关性分析	16
第 4 章 讨论	23
4.1 年龄、BMI 与子痫前期	23
4.2 血脂与子痫前期	24

4.3 尿酸与子痫前期	26
第5章 结论	27
参考文献	28
作者简介及在学期间所取得的科研成果	36
一. 作者简介:	36
二. 科研成果:	36
致谢	37

中英文缩略词对照表

缩略词	英文名称	中文名称
BMI	Body Mass Index	体质量指数
TC	Total cholesterol	总胆固醇
TG	Triglyceride	甘油三酯
HDL-C	High density lipoprotein cholesterol	高密度脂蛋白胆固醇
LDL-C	Low density lipoprotein cholesterol	低密度脂蛋白胆固醇
ApoA1	Apolipoprotein A1	载脂蛋白 A1
ApoB	Apolipoprotein B	载脂蛋白 B
PE	Preeclampsia	子痫前期
SPE	Severe preeclampsia	重度子痫前期
LP-a	Lipoprotein-a	脂蛋白 a
UA	Uric acid	尿酸
CI	Confidence Intervals	置信区间

第1章 引言

1.1 研究背景

妊娠期高血压疾病（HDP）是妊娠期特有的一组疾病，国内发生率 5%-12%。该组疾病包括妊娠期高血压、子痫前期、重度子痫前期、妊娠合并慢性高血压以及慢性高血压并发子痫前期。大多数患者表现为高血压、水肿伴或不伴蛋白尿，病情可呈持续性进展，严重时可导致心脑血管疾病如脑水肿、脑出血、心脏衰竭，肾功能不全、肝包膜血肿、肺水肿、凝血功能障碍、子痫、HELLP 综合征等，同时也会导致胎盘早剥、胎儿生长受限、胎儿窘迫、早产、新生儿窒息甚至胎死宫内等，严重威胁着孕产妇及围产儿的生命安全，甚至造成一些脏器不可逆行的损伤，部分孕产妇在分娩后甚至会发展成慢性高血压、慢性肾脏疾病等，有报道指出，患有妊娠期高血压疾病的孕产妇其发生远期心血管疾病的发病率高于正常妊娠的女性。因此，对于妊娠期高血压疾病特别是子痫前期的研究一直是产科研究的热点和重点。但是，子痫前期的病因和发病机制至今仍未完全阐明，其中最广泛接受的理论是内皮功能障碍，而血管内皮功能障碍会导致胎盘缺血和孕产妇综合症（氧化应激和普遍的炎症状态）^[1]。这种内皮重塑的失败，可引起母体血清脂质异常导致胎盘氧化应激。一些研究表明，血清脂质代谢异常可能与子痫前期发生风险有关，与血压正常的孕妇相比，子痫前期患者的血清甘油三酯（TG）水平、总胆固醇（TC）水平、低密度脂蛋白胆固醇（LDL-c）水平以及极低密度脂蛋白（VLDL）水平都明显升高。也有报道指出游离脂肪酸（FFA）也能诱导炎性细胞因子及氧化应激发生^[2]，参与到子痫前期发病机制，但相关报道较少。Meekins 等人发现子痫前期妇女胎盘动脉血管壁中存在过量的 LP-a^[3]。然而，子痫前期血浆 LP-a 水平是否发生变化，尚待澄清^[4-6]。

在子痫前期患者疾病进展过程中，肾脏被认为是最早受累及的脏器，尿蛋白是临床上常用来评估肾损伤严重程度的指标。一些研究表明，肾脏代谢产物之一的尿酸也与子痫前期相关，且能作为子痫前期的生物标志物来预测母婴不良妊娠结局的发生。尿酸是嘌呤代谢的终末产物，由肾脏排出体外^[7]。尿酸在

体内有多种作用，对细胞代谢产生影响，是肾功能障碍的可靠指标，人们在 19 世纪末首次注意到子痫前期孕妇的血清尿酸水平升高^[8]，至今仍被认为是 HDP 严重程度的标志。有研究发现 HDP 的尿酸水平升高甚至发生在血压升高和/或蛋白尿发生之前^[9, 10]。患有 HDP 的孕妇血清尿酸水平升高的原因很多，包括肾脏清除障碍、组织分解增加、酸中毒和黄嘌呤氧化酶/脱氢酶活性增加^[9, 11]。其中肾脏对尿酸清除障碍的主要原因是血压升高会对肾小球造成不可逆性损伤，导致肾小球滤过率降低，吸收增加，分泌减少，引起血清尿酸水平升高^[9]。在临床实践中，血清尿酸可作为子痫前期患者检查的一项指标，以监测疾病的严重程度及预测子痫前期并发症的发生^[12, 13]。有报道称妊娠期高血压疾病患者血清尿酸水平的升高程度与疾病的严重程度相关^[14]。然而，也有文献中出现了很多相互矛盾的报道^[10, 15-20]。

综上所述，血脂代谢紊乱对子痫前期疾病严重程度及不良围产儿结局有一定的相关性，但游离脂肪酸、脂蛋白（a）对子痫前期患者影响的报道较少，仍有待探讨。本研究旨在区域性分析子痫前期患者的相关危险因素，通过与正常血压孕妇（对照组）进行比较，回顾性研究探讨母体血脂代谢、血清尿酸水平在子痫前期患者疾病发生及其严重程度和围产儿结局中的作用。

1.2 文献综述

摘要：子痫前期因其临床表现具有异质性，因此，子痫前期确切的发病机制尚不清楚。目前最广泛接受的理论是内皮功能障碍。而内皮细胞损伤的原因可能是多因素的。子痫前期患者的胎盘床发生血管变化，包括纤维蛋白和血小板沉积、脂质过多、血栓形成、梗死和急性动脉粥样硬化，导致胎盘灌注减少。子痫前期胎盘病变与动脉粥样硬化之间的相似性导致了这样的假设，即脂质代谢紊乱可能是内皮功能障碍的主要原因，这是疾病发病机制中的关键一步。因此，脂质的改变与子痫前期的发生有关。本文通过对血脂特别是游离脂肪酸、脂蛋白（a）在体内代谢特点及与子痫前期之间的关系进行综述。

1.2.1 游离脂肪酸

1.2.1.1 FFA 在体内储存及运输机制

体内的脂肪酸是游离的，即“非酯化”（NEFA）或“游离”脂肪酸（FFA），其与血清白蛋白结合或酯化为甘油三酯（TG）、二甘油酯（DG）、单甘油酯（MG）、胆固醇酯（CE）和磷脂（PL）。其中，TG 是脂肪酸在体内的储存形式^[21, 22]。大多数膳食脂肪储存在脂肪组织中，根据代谢需求，脂肪从脂肪组织转移到其他组织。肠道内的脂肪酶消化母体膳食脂肪后，脂肪酸与胆盐和磷脂结合形成胶束。脂蛋白脂酶（LPL）水解这些胶束，释放甘油三酯，被肠上皮细胞吸收，与载脂蛋白（Apo）和胆固醇结合，形成新生乳糜微粒。在与额外的 Apo 结合后，形成成熟乳糜微粒，释放到淋巴和血液循环中。组织毛细血管中的乳糜微粒被各种脂蛋白脂酶（LPL）、内脂酶（EL）（取决于体内位置）水解成 FFA 和甘油。然后，FFA 被吸收用于各种细胞内功能，或被再酯化以储存在肝脏、脂肪组织和肌肉中。VLDL 将内源性 TG、PL 和 CE 从肝脏运输到各种组织，在那里通过 LPL 的作用水解以释放 FFA。HDL 从包括脂肪细胞在内的外周组织收集 FFA（游离脂肪酸），将其输送至肝脏。乳糜微粒释放的游离脂肪酸被脂肪细胞吸收并再酯化形成 TG，作为脂滴储存。脂肪酸的运输是一个高度调节的过程，其中调节失调可导致异常脂肪沉积和不利的代谢后果，如高脂血症等。在妊娠晚期，当胎儿需要脂肪酸时，脂肪细胞会释放新合成并储存的 FFA 进入循环。VLDL 将脂质从肝脏运送到胎盘，并通过 LPL 活性释放 FFA。

1.2.1.2 游离脂肪酸在妊娠期的作用

1.2.1.2.1 FFA 与胎儿生长发育

有一些证据表明，孕妇增加食物消耗，可能是对孕激素的反应^[23]。妊娠早期胰岛素敏感性的增加导致妊娠期母体脂肪细胞中脂肪生成（脂质的形成）增强和脂肪分解（脂质的分解）减少。这也使得早期妊娠期间母体体内脂肪的沉积^[24, 25]。在整个妊娠期间，母体循环中 TG、PL 和 FFA 的浓度增加。而到了妊娠晚期，由于生理性胰岛素抵抗，降低了对脂肪分解的抑制，使得妊娠晚期母

体脂肪组织中脂肪酸的浓度增加^[26]。有文献报道，子痫前期与血清脂质代谢紊乱（血脂异常）相关^[27, 28]。与健康女性相比，PE 患者的脂肪组织扩张不足，脂肪细胞胰岛素抵抗也明显增强，这使得妊娠晚期脂肪分解增加^[29]，使得肝脏和其他组织中脂肪沉积异常^[30]。母体循环中脂质浓度升高也与雌激素抑制母体肝脏中 LPL 活性有关^[30]。因此，妊娠早期脂肪组织中积累的母体脂肪在妊娠后期可用于胎盘转移，满足胎儿对脂肪酸的需求增加^[31]。

胚胎的发育需要脂肪酸作为能量来源，以保持膜的流动性、渗透性和构象，并作为重要生物活性化合物的前体，如前列环素、前列腺素、血栓素和白三烯。所有脂肪酸都能提供能量，但结构和代谢功能主要需要多不饱和脂肪酸，如亚油酸[18:2-n-6 (LA)]和 α -亚麻酸[18:3-n-3 (α LN)]，这些在人体内无法合成，必须从食物中获取称为必需脂肪酸。或其长链多不饱和脂肪酸 (LCPUFA) 衍生物，如二羟基 γ -亚麻酸[18:3 n-6 (DGLA)]、花生四烯酸[20:4 n-6 (AA)]、二十碳五烯酸[20:5 n-3 (EPA)]和二十二碳六烯酸[22:6 n-3 (DHA)]在代谢上也很重要。有动物研究证据表明，脂肪酸可能会影响卵母细胞的成熟、生育以及胚胎发育^[32-35]。有研究比较了 LCPUFA 在母体和胎儿的浓度，发现这些 LCPUFA，特别是对胎儿发育最重要的两种脂肪酸 (AA 和 DHA) 在胎儿血液和组织中的所有主要脂质类别中的浓度普遍较高，且胎儿循环和组织中 LCPUFA、特别是 DHA 和 AA 浓度的增加，似乎与胎儿生长发育的需求同步。足月时胎儿大脑中的 DHA 浓度相对较高，胎儿脂肪组织中储存的 DHA 是胎儿大脑中在宫内生活期间储存的 DHA 的 16 倍，并且胎儿脂肪组织的 DHA 和 AA 浓度远高于母体脂肪组织，母体脂肪组织质量会影响胎儿脂肪质量，这种差别很可能显示胎儿在控制自身脂肪酸供应方面起着非常重要的作用^[36]。

研究发现遗传性长链脂肪酸氧化缺陷患者发生早产、IUGR 和胎儿发病率和死亡率较高，强调了脂肪酸氧化在人类胚胎和胎儿发育中的重要性。还有研究表明，胎儿发育过程中的脂肪酸氧化活性也可能对成年后的健康和疾病有影响^[37]。

1.2.1.2.2 FFA 在胎盘中的转运

脂肪酸不仅为胚胎发育提供能量，参与其代谢过程还是细胞结构组成成分，

因此，胎儿宫内生长需要脂肪酸的最佳供应。这一要求通过脂肪酸在胎盘中的转移来实现。胎盘营养转移由多种因素决定，如母亲的健康、孕期饮食、怀孕阶段、胎儿状况和胎盘运输效率等^[38, 39]。TG 和 PL 形式的脂肪酸在母亲或胎盘释放的 LPL 和 EL 酶的作用下水解成 FFA。胎盘表达 LPL 和 EL，其活性随着妊娠期胎儿脂肪酸供应的增加而增加^[40, 41]。大多数 FFA 与循环中的白蛋白结合，短链和饱和脂肪酸（SFAs）可以通过简单扩散通过胎盘，胎盘脂肪酸转运速率直接受经胎盘脂肪酸至结合位点浓度梯度的影响，而这又在很大程度上取决于胎儿组织对脂肪酸的摄取速率和胎儿（脐带）血流；后者在整个妊娠期间与胎儿体重和胎儿营养需求近似线性相关。而多不饱和脂肪酸需要脂肪酸转运蛋白（FATPs）、脂肪酸转移酶（FATs/CD36）和质膜脂肪酸结合蛋白（FABPpm）。FABP 与 FFA 结合，有助于脂肪酸的细胞质运动。转移到胎儿循环的游离脂肪酸与白蛋白或甲胎蛋白（AFP）结合，携带到胎儿的肝脏或其他外周组织^[42]。

1.2.1.3 游离脂肪酸与子痫前期

1.2.1.3.1 FFA 在 PE 患者胎盘中的氧化

有研究发现子痫前期患者体内血脂代谢异常，总 CE、LDL、VLDL 和 TG 浓度显著增加^[43-45]。Preeti Chavan Gautam 等人发现在子痫前期患者的婴儿脐带血脂也存在异常，TG、CE 和 LDL 水平高，HDL 水平低^[46]。而在子痫前期患者胎盘中同样发现 TG 和 CE 含量较高^[47]。研究发现虽然胎盘 LPL 活性较高，但子痫前期孕妇胎盘细胞中的脂溶活性较低，这表明尽管 PE 患者胎盘对于脂肪摄取增加，但脂肪酸可能被沉积在细胞内脂质池中^[40]。在一项关于 PE 患者的胎盘外植体试验中发现，参与到脂肪酸氧化过程的酶减少，从而导致患者胎盘内的脂肪酸氧化能力显著降低^[48]。同样的，也有研究发现在 PE 患者中观察到的母体血浆短链和长链酰基肉碱水平升高表明胎盘脂肪酸氧化异常^[49, 50]。已有大量证据表明脂肪酸氧化异常参与了子痫前期发病机制。

1.2.1.3.2 FFA 与血管内皮功能障碍

母体和胎儿生长发育需要脂质提供能量，因而在孕期血脂水平会出现一定

程度的升高，然而高脂质血症和浓度较高的游离脂肪酸会引起氧化应激和炎症反应，造成血管内皮损伤。由于血浆 FFA 在调节内皮功能中的多方面作用，FFA 水平升高现在被认为是代谢综合征引起内皮功能障碍的一个重要环节。FFA 诱导的内皮功能障碍通过多种机制介导，包括胰岛素信号传导受损、NO 合成失调、氧化应激、炎症以及肾素-血管紧张素系统（RAS）的激活和凋亡。胰岛素抵抗、氧化应激和炎症是 FFA 导致内皮功能障碍的原因^[51-53]。而炎症又会引发脂肪细胞的脂肪分解，并增加血清游离脂肪酸^[54, 55]，引起恶性循环最终导致内皮损伤，引起一系列疾病，如子痫前期。

1.2.1.3.4 FFA 与子痫前期的预测

妊娠早期胰岛素刺激脂肪生成。然而，在妊娠中期和晚期，胰岛素导致脂肪沉积的脂解加剧，导致母体高脂血症，特别是高甘油三酯血症和 FFA，为成长中的胎儿提供能量^[42, 56-58]。在先兆子痫患者血清中，FFA^[11, 40]、高甘油三酯血症^[59, 60]和氧化低密度脂蛋白是升高的^[61, 62]。一些报告表明，随着甘油三酯和非酯化脂肪酸循环水平的增加，子痫前期患者脂代谢进一步发生变化。据报道，血脂异常的临床诊断明显早于已知的与子痫前期相关的循环因子的出现，如可溶性 Flt-1（sFlt-1）或可溶性内皮素（sEng）^[63]。虽然这些抗血管生成标记物与高脂血症之间的直接关系尚未建立，然而，在一项研究中发现，母亲血清中甘油三酯和 FFA 的量与一些抗血管生成标记物（如 sFlt-1 和 sEng）和 sFlt-1/PlGF 比率之间存在正相关，并且，可以为已知的抗血管生成因子增加其对子痫前期的预测价值^[64]。

1.2.1.3.4 FFA 与动脉粥样硬化

动脉粥样硬化是心血管疾病（CVD）的普遍特征，内皮功能障碍被认为是动脉粥样硬化发病机制的早期步骤之一，也是动脉粥样硬化、高血压、糖尿病和心血管疾病的一个重要特征^[65, 66]。在 2 型糖尿病、代谢综合征和 CVD 患者中观察到最多的脂质异常是高甘油三酯血症、高脂蛋白血症、FFA 水平较高、低密度脂蛋白（LDL）水平较高^[67]。内皮细胞充当屏障，阻止脂蛋白和脂肪酸等循环脂质进入动脉壁，但内皮细胞生物学功能受循环脂质的影响，如富含甘

油三酯的颗粒、乳糜微粒停留时间、脂蛋白和游离脂肪酸（FFA）^[68]，乳糜微粒会增加血浆游离脂肪酸水平，特别是当摄入高脂肪饮食。一些研究表明，FFA 可参与调节内皮功能和随后的动脉粥样硬化过程，升高的 FFA 也可以直接影响内皮细胞炎症和氧化应激相关基因的转录因子。由于血浆 FFA 在介导内皮功能障碍中的多维度作用，FFA 水平升高现在被认为是 CVD 中内皮功能障碍发生的重要环节。血浆游离脂肪酸水平是公认的 CVD 风险因素^[69]。血浆游离脂肪酸（FFA）水平升高与心血管疾病（CVD）的发病机制相关。

1.2.2 脂蛋白 a 与子痫前期

众所周知，内皮细胞损伤是子痫前期发病机制中一个重要的原因，显著的血脂异常可能导致内皮细胞功能障碍。各种研究指出 LP-a 水平升高与子痫前期及子痫前期疾病严重程度之间存在一定的关联^[5, 70, 71]。妊娠是一种低纤溶状态，这可能是正常胎盘形成所必需的。然而，在子痫前期患者体内凝血系统被激活。脂蛋白（a）已被证明在体外能抑制纤溶酶原活性，已发现脂蛋白（a）通过与纤溶酶原竞争其在纤维蛋白凝块和内皮细胞上的结合位点来增强血液凝固。此外，在动物实验中观察到 LP-a 降低了纤溶酶介导的转化生长因子样物质的激活，这些物质介导滋养层细胞的侵袭。因此，LP-a 水平升高可能通过滋养层侵袭、纤溶过程、斑块形成、内皮细胞和单核细胞功能的影响而干扰子宫胎盘循环，导致胎盘血流量减少，并可能在子痫前期的发病机制中发挥作用^[72, 73]。然而，在 Djurovic 等人对 154 名先兆子痫患者进行的研究中，他们没有发现 Lp（a）水平与子痫前期疾病严重程度之间的存在任何相关性^[74]。Kim 等人在研究子痫前期与脂蛋白脂酶基因突变之间的关系中发现子痫前期组和正常血压妊娠组之间脂蛋白脂酶基因突变的发生率没有显著差异^[75]。同样的，也有研究报道子痫前期妇女和正常血压孕妇之间的脂蛋白（a）水平没有统计学差异，脂蛋白（a）与疾病的严重程度无关，高血清脂蛋白（a）水平不太可能是子痫前期发生的危险因素^[76]。关于脂蛋白（a）与子痫前期关系的报道是矛盾的，但脂蛋白（a）是现在公认的心血管疾病的一个独立危险因素，亦参与了血管内皮损伤，炎症反应，血栓形成，平滑肌细胞增生等一系列动脉粥样硬化病变的相关事件，因此表明关于脂蛋白（a）与 PE 发展的关系应进一步探讨。

1.2.3 高甘油三酯血症与子痫前期

在妊娠期间，导致肝脏甘油三酯合成增加的肝脂酶活性增加，而脂肪组织水平的脂蛋白脂酶活性降低，这对降低胎盘 VLDL 受体的分解代谢很重要，这导致富含甘油三酯的脂蛋白重新路由到胎儿胎盘单位。由于 PE 中胎儿胎盘单位的血管化可能受损，以及甘油三酯的分解代谢降低，补偿机制导致了甘油三酯水平的合成增加和富含甘油三酯的脂蛋白在母体循环中的积累^[77, 78]。其他几项研究^[79, 80]表明，在 PE 的发病机制中血脂具有巨大价值，血清甘油三酯升高似乎是 PE 发病的重要因素。在对 22 项研究的回顾中，Ray 等人^[81]报告称，甘油三酯升高的女性患子痫前期的风险是正常女性的两倍，而调整四项混杂因素（年龄、BMI 和产次）的研究表明，与甘油三酯正常的女性相比，甘油三酯升高的女性患子痫前期风险高出四倍。子痫前期患者表现为血脂异常，以高甘油三酯为特征，这一事实表明，子痫前期与动脉粥样硬化中发生的内皮损伤之间存在着共同的界面。有文献指出，这些损伤可能在这些女性成年后引发不良心血管事件。在对文献的系统综述中，Bellamy 等人^[82]报告称，有子痫前期病史的女性患心血管疾病（相对风险，RR=3.7）、高血压（RR=2.16）、缺血性心脏病（RR=1.81）、静脉血栓栓塞（RR=1.79）和死亡（RR=1.49）的风险增加。这些发现证实了妊娠期高血压与未来心血管疾病之间的可能联系。

1.2.4 高胆固醇血症与子痫前期

胆固醇在胚胎和胎儿发育中也起着重要作用。它是细胞膜的重要组成部分，也是胆汁酸和类固醇的前体，它能提供母体脂肪库，作为热量和能量的来源。在正常妊娠期，女性血浆 TC 出现 30%-50%的生理性升高，这一过程被称为母体生理性高胆固醇血症。在家族性高胆固醇血症（FH）中，在某些情况下，妊娠前 TC 正常的女性，妊娠期 TC 升高超过生理范围，被称为母体超生理性高胆固醇血症（MSPH）^[83, 84]，其在既往血脂正常的女性中的患病率尚不清楚。在怀孕的第二和第三个月，母亲和胎儿血液 TC 之间存在正相关，但患有 MSPH 的母亲的新生儿 TC 较低（除存在遗传性脂质代谢缺陷，如 FH）^[85]。高胆固醇血症患者的 NO、BH4 水平低，精氨酸酶活性增加^[83, 86]，这导致脐静脉扩张减

少，是胎儿动脉硬化发病的机制之一。因此，内皮功能障碍，即动脉硬化发展的初始阶段和脂纹形成，可能在胎儿宫内生活期间就已开始，这是高胆固醇血症母亲 TC 水平升高的结果^[86, 87]，也可能是胎儿胎盘循环中血管扩张剂和循环血管收缩剂之间失衡的结果^[88, 89]，因为胎盘或脐带血管中没有自主神经支配。FELIC 研究（儿童早期病变的命运）得出结论，母亲高胆固醇血症与儿童动脉硬化的进展有关。在另一项研究中，妊娠中期 LDL-C 水平极高的母亲的孩子在 6-13 岁时 LDL-C 升高。母体高胆固醇血症和相关的氧化应激可通过表观遗传机制导致脂肪纹中氧化 LDL 的积累和新生脂质代谢相关基因的失调，并增加出生后对动脉硬化的易感性。此外，许多研究得出结论，妊娠期 HTG 与子痫前期的发生有关，与正常血压孕妇相比，子痫前期患者的血清总胆固醇（TC）水平、低密度脂蛋白胆固醇（LDL-c）水平、极低密度脂蛋白质（VLDL）水平和甘油三酯（TG）水平升高^[64, 90]。高胆固醇血症可能通过内皮功能障碍和动脉炎症参与其生理病理。

HDL 中的主要蛋白质是载脂蛋白 A1（ApoA1），约占 HDL 总蛋白质质量的 70%。高浓度 ApoA1 是心血管疾病风险的独立、负预测因子。ApoA1 有助于保持对氧磷酶的酶活性、稳定性和功能^[91, 92]。用 ApoA1 缺陷小鼠进行的动物实验表明，动脉粥样硬化过程加速，其机制归因于胆固醇逆向转运受损、对氧磷酶活性降低和炎症加剧^[93]。人血清对氧磷酶/芳基酯酶（PON1）被认为是 HDL 潜在抗动脉粥样硬化能力的重要调节因子^[94]。PON1 具有多种酶活性，包括芳基酯酶、内酯酶和过氧化物酶，以及磷脂酶 A2 样功能^[95]。各种研究表明，HDL 直接抗氧化作用主要由 PON1 介导^[94]。PON1 通过防止低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）氧化来延缓或逆转动脉粥样硬化^[91-93]。PON1 活性与心血管疾病风险呈负相关^[96, 97]。Shih 等人^[98]发现，从 PON1 缺陷小鼠中分离的 HDL 无法在共同培养的细胞模型中防止 LDL 氧化，并且从这些小鼠中分离出的 HDL 和 LDL 更容易氧化。Hedrick 等人^[99]证明，随着 ApoB 与 ApoA1 的比率增加，由于肝脂肪酶（HL）的抑制，HDL 变得更大，并失去其抗动脉粥样硬化特性。有研究发现，与正常妊娠相比，PE 患者的 HDL 的直径较大，以及 HDL 中 ApoA1 的释放，使得 PON1 活性降低，表明 HDL 的血管保护特性丧失^[100]。另有一种解释，即 PE 患者 PON1 活性较低可能与 PE 患者发生的肝脏损伤有关^[101]。这

些现象的原因和后果尚待确定。

1.2.5 结语

妊娠期间，脂肪酸和脂类在母体、胎盘和胎儿方面具有重要的结构和功能作用。研究表明，摄入不足、脂肪酸代谢和转运缺陷或改变会对胎儿胎盘发育和母体健康产生不利影响。在孕妇肥胖、早产、IUGR、GDM 和 PE 等情况下可观察到母亲血脂异常。然而，目前尚不清楚这种血脂异常是否是这些情况下潜在病理的原因或后果，需要在这方面进行广泛的研究。

第2章 内容与方法

2.1 研究对象

该研究采用回顾性分析方法，收集了 2019 年 1 月至 2022 年 12 月于吉林大学白求恩第二医院住院期间分娩并被确诊为子痫前期的患者及无其他合并症的正常孕妇共 276 例临床研究资料。按照正常和子痫前期病情程度分为三组：正常妊娠组 136 例，样本占比 49.3%；子痫前期组 48 例，样本占比 17.4%；重度子痫前期组 92 例，样本占比 33.3%。其中子痫前期组和重度子痫前期组为研究组，正常妊娠组为对照组。本研究方案经伦理委员会审查批准。

2.1.1 纳入标准

- 1) 自然受孕，单胎活产，非辅助生殖技术受孕；
- 2) 无其他合并症，如内分泌系统疾病（甲亢、甲减等），心血管系统疾病（房间隔缺损、脑血管畸形等），血液系统疾病（TIP、地中海贫血等），子宫畸形等；
- 3) 无其他并发症（慢性高血压、心脑血管疾病、糖尿病、肝功能不全、肾功能不全和自身免疫性疾病等）；
- 4) 无严重感染性疾病病史；
- 5) 无吸烟饮酒史；

2.1.2 排除标准

- 1) 双胞胎及多胎妊娠；
- 2) 妊娠期高血压疾病病史者；
- 3) 合并基础性疾病，如急慢性肾炎、肾功能不全、肾动脉狭窄等疾病；
- 4) 具有恶性肿瘤病史或精神类疾病病史；
- 5) 相关指标及数据资料不完善者；

2.1.3 诊断依据

子痫前期的诊断标准参照国际公认的 2019 年由国际妊娠高血压研究学会 (ISSHP) 提出的定义:

子痫前期定义即血压正常的女性在妊娠 20 周或之后, 至少两次且间隔 4 小时, 收缩压 ≥ 140 mm Hg 和/或舒张压 ≥ 90 mm Hg, 同时伴有以下一种或多种新发病情况:

1. 蛋白尿 (即蛋白: 肌酐比值 ≥ 30 mg/mol; ≥ 300 mg/24 小时; 或 $\geq 2+$ 量油尺);
2. 合并其他母体器官功能障碍, 包括:
 - a. 肾功能损害 (肌酐 ≥ 90 μ mol/L; 1mg/dL);
 - b. 肝功能损害 (转氨酶升高, 例如丙氨酸氨基转移酶或天冬氨酸氨基转移酶 >40 IU/L), 伴有或不伴有右上腹部疼痛或上腹部疼痛;
 - c. 神经系统并发症 (如子痫、精神状态改变、失明、中风、阵挛、严重头痛和持续性视觉暗点); 或
 - d. 血液系统并发症 (血小板减少: 血小板计数 $<150000/\mu$ L, 弥漫性血管内凝血, 溶血);
3. 子宫胎盘功能障碍 (如胎儿生长受限、异常脐动脉多普勒波形分析或死胎)。

2.2 研究方法

通过吉林大学第二医院病历管理系统收集整理所有研究对象的病例资料, 包括孕妇年龄、孕产次、终止妊娠孕周、身高、体重、收缩压、舒张压、新生儿体重、胎儿性别等一般基础信息, 以及相关血脂指标: 包括总胆固醇 (TC)、甘油三脂 (TG)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C)、载脂蛋白 A1 (ApoA1)、载脂蛋白 B (ApoB)、脂蛋白 a (LP-a)、游离脂肪酸 (FFA), 和尿酸 (UA) 等检测指标, 并计算出体质量指数 BMI (Body mass index): $BMI = \text{体重} / \text{身高}^2 (\text{m}^2)$ 以及 LDL-C/HDL-C、ApoA1/ApoB 等临床统计学数据, 分析比较血脂、尿酸指标异常对子痫前期发生及疾病严重程度的影响。

2.3 统计学分析

本次研究采用 SPSS26 版本数据分析软件进行统计学数据分析, 对所有研究对象进行分析统计, 所有统计资料进行正态性检验和方差齐性检验。符合正态分布的统计资料以均数 $\pm$ 标准差表示; 两组及以上统计资料比较时, 如果服从正态分布且通过方差齐性检验, 可以采用单因素方差分析, 组间两两比较则采

以上内容仅为本文档的试下载部分，为可阅读页数的一半内容。如要下载或阅读全文，请访问：<https://d.book118.com/337066145102006044>