

汉族女性妊娠期高血压疾病的流行病学及发病机制研究

温 丽 郭 珍 胡际东 田新羽 王丽丽 常春红 周欢欢

摘 要 **目的** 探讨汉族女性妊娠期高血压疾病的流行病学及发病机制研究。**方法** 选取笔者医院 10 年内妊娠期高血压疾病患者 689 例,作为病例组,选取 689 例正常妊娠的女性作为对照组,采用多中心、大规模、随机队列研究方法分析汉族女性妊娠期高血压疾病患者(病例组)和对照组的资料,并通过电话随访对家属进行固定问卷式问题,对对象的年龄、孕前体重指数、孕次、产次、流产次数、孕中期平均动脉压、子痫前期史、糖尿病或肾脏疾病史、多胎妊娠等相关因素进行分析,并进行 Logistic 回归分析;对两组研究对象的 ACE 基因和 AT1R 基因水平、Th1/Th2 比值、胎盘生长因子(PLGF)、活性氧(ROS)水平和脂质过氧化物(LPO),分析汉族女性妊娠期高血压疾病的发病与免疫学、遗传学、氧化应激的关系。**结果** 年龄 >35 岁的初产女性、过高或过低的孕前体重指数、孕中期平均动脉压高、流产次数高、具有子痫前期史、糖尿病或肾脏疾病史、多胎妊娠的女性是导致汉族女性妊娠期高血压疾病的主要单因素($P < 0.05$);多因素分析年龄 >35 岁的初产女性、过高或过低的孕前体重指数、孕中期平均动脉压高、具有子痫前期史、糖尿病或肾脏疾病史、多胎妊娠是导致汉族女性妊娠期高血压疾病的危险因素($P < 0.05$);病例组的 ACE 基因和 AT1R 基因、Th1/Th2 比值、PLGF、ROS 和 LPO 与对照组差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 汉族女性妊娠期高血压疾病的发病与免疫学、遗传学、胎盘或滋养细胞缺血、氧化应激中的相关指标有关,而且 >35 岁的初产女性、过高或过低的孕前体重指数、孕中期平均动脉压高、具有子痫前期史、糖尿病或肾脏疾病史、多胎妊娠是导致汉族女性妊娠期高血压疾病的危险因素。

关键词 妊娠期高血压疾病 免疫学 遗传学 氧化应激 流行病学 发病机制

中图分类号 R71

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2017.05.032

Epidemiology and Pathogenesis of Hypertensive Disorder Complicating Pregnancy in Han Nationality. Wen Li, Guo Zhen, Hu Jidong, et al. Obstetrics Department, Zhuozhou City Hospital, Hebei 072750, China

Abstract **Objective** To study the epidemiology and pathogenesis of hypertensive disorder complicating pregnancy in Han nationality women. **Methods** Totally 689 cases of patients with hypertensive disorders in pregnancy within 10 years in our hospitals were selected as case group, 689 cases of normal pregnant women were selected as control group. The data of patients with hypertensive disorder complicating pregnancy (case group) and control group were analyzed by multi center, large scale and random cohort study. Fixed questionnaires were conducted by telephone follow-up include the object of the age, BMI before pregnancy, gravidity, parity, abortion, maternal mean arterial pressure, history of preeclampsia, history of diabetes or kidney disease, multiple pregnancy related factors analysis and logistic regression analysis. Two groups of subjects of ACE gene and AT1R gene level and the ratio of Th1/Th2 and placenta growth factor (PLGF), reactive oxygen species (ROS) level and lipid peroxide (LPO), the relationship and the pathogenesis of immunology, genetics, oxidative stress analysis of Han women in pregnancy induced hypertension. **Results** Women older than 35 years of age, prepregnancy body mass index, high or low maternal mean arterial pressure, high frequency of abortion is high, with a history of preeclampsia, history of diabetes or kidney disease, multiple pregnancy women were the main cause of the single factor of pregnancy induced hypertension in Han women ($P < 0.05$); Multivariate analysis for more than 35 years of age, primiparous women pre pregnancy body mass index, high or low maternal mean arterial pressure high, with a history of preeclampsia, history of diabetes or kidney disease, multiple pregnancy was a risk factor of pregnancy induced hypertension in Han women ($P < 0.05$); The ACE gene and AT1R gene, Th1/Th2 ratio, PLGF, ROS and LPO in the case group were significantly different from those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** The incidence of hypertensive disorder complicating pregnancy in pregnant women was related to the indexes of immunology, genetics, placental or trophoblastic

基金项目:河北省保定市科学技术局基金资助项目(16ZF052)

作者单位:072750 涿州市医院产科

通讯作者:温丽,电子信箱:zzwenli@sina.com

ischemia and oxidative stress. And more than 35 years of age primiparous women, too high or too low pre pregnancy body mass index, high mean arterial pressure in the second trimester of pregnancy, pre eclampsia, diabetes or kidney disease, multiple pregnancy were risk factors for hypertensive disorders in pregnant women.

Key words Hypertensive disorder complicating pregnancy; Immunology; Genetics; Oxidative stress; Epidemiology; Pathogenesis

妊娠期高血压疾病是妊娠中晚期特发性疾病,临床表现为高血压、蛋白尿、不同程度的水肿,可引起胎儿窘迫、宫内发育迟缓、新生儿缺血缺氧性脑病等,严重威胁孕产妇和围生儿的健康^[1,2]。目前,妊娠期高血压疾病的病因及发病机制尚未明确,探讨影响该病发生的因素以寻找切实可行的预防方法,是近年来产科学的研究热点。国内研究主要以医院为基础的小样本的临床分析报道,鲜见以人群为基础的、大样本的前瞻性研究,且有关妊娠期高血压疾病严重程度、发病时间与围生儿死亡的研究结果尚不一致^[3-5]。关于汉族女性妊娠期高血压疾病的流行病学及病因学研究几乎为空白。运用我国防治科研协作组会议制定的妊娠期高血压疾病诊断标准,采取多阶段分层整群抽样,多中心、大规模、随机队列研究方法,对妊娠期高血压疾病的发病率、病死率、母体因素、环境因素、生活习惯、免疫学、遗传学及临床特征等进行分析,以探索妊娠期高血压疾病的流行病学特点,通过调查观察妊娠期高血压疾病病因和相应的诱因,并建立高危人群筛查机制,可作为临床对本病进行预防和控制的确证,对相应的高发病因进行积极的控制和预防,同时为阐明妊娠期高血压疾病的发病机制提供一定的线索。

资料与方法

1. 基本资料:选取笔者医院近 10 年的妊娠期高血压疾病患者 689 例,作为病例组。(1)入选标准:所有患者均采用我国防治科研协作组会议制定的妊娠期高血压疾病诊断标准确诊^[6],患者知情并愿意参加本次研究。(2)排除标准:合并其他器官严重疾病;不合作的患者。患者年龄 22~39 岁,平均年龄为 25.9 ± 2.6 岁。选取 689 例正常妊娠的女性作为对照组,年龄 21~40 岁,平均年龄 26.4 ± 4.5 岁。两组研究对象在年龄方面比较,差异无统计学意义 ($P = 0.235$),具有可比性。

2. 方法:(1)汉族女性妊娠期高血压疾病的流行病学分析:采用多中心、大规模、随机队列研究方法分析汉族女性妊娠期高血压疾病患者(病例组)和对照组的资料,并通过电话随访对家属进行固定问卷式问题,对研究对象的年龄、孕前体重指数、孕次、产次、流

产次数、孕中期平均动脉压、子痫前期史、糖尿病或肾脏疾病史、多胎妊娠等相关因素进行分析,并进行 Logistic 回归分析。(2)汉族女性妊娠期高血压疾病的发病机制的分析:1)ACE 基因和 AT1R 基因分型的测定方法采用 PCR 分析,采集空腹静脉血 5ml, EDTA - Na2 抗凝血,用常规酚氯仿法提取外周血基因组 DNA 并测定 DNA 的浓度和纯度,低温保存备用。PCR 反应体系^[7]:加入 10 倍 Buffer 2.0 μ l MgC 及 2.0 μ l dNTP, 0.4 μ l 上下游引物, 0.4 μ l TaqDNA 聚合酶, 0.25 μ l DNA 模板以及 2 μ l 双蒸水补足至总溶液体积为 20 μ l。PCR 反应条件^[8]:95℃ 预变性 5min, 95℃ 变性反应 45s, 52℃ 条件下退火 45s, 72℃ 延伸反应 1.5min, 重复 35 个循环, 72℃ 延伸反应 15min, 然后进行 PCR 扩增, 扩增后采用 1.5% 琼脂糖电泳检测扩增产物。PCR 产物用限制性内切酶 DNA marker 在 37℃ 水浴条件消化反应 16h 后, 酶切产物经 1.5% 琼脂糖凝胶进行电泳检测, 即得到 DBCCR1 多态基因型的基因分型。2)Th1/Th2 比值、胎盘生长因子(PLGF)、活性氧(ROS)水平和脂质过氧化物(LPO)的蛋白免疫印迹(Western blot)法检测。采集的血液处理后, 采用相应的抗体, 37℃ 孵育 24h, 弃去培养液, 用 PBS 冲洗 3 次, 然后用蛋白裂解液使细胞裂解, 冰上放置 5min 后, 收集细胞裂解液并煮沸(时间为 25min), 用 SDS - PAGE 进行电泳, 并将其转膜到硝酸纤维素(NC)膜上^[9]。对抗体孵育处理, 经化学发光法曝光后观察结果。

3. 统计学方法:数据分析采用 SPSS 26.0 统计软件, 引起多发伤发生的主要影响因素分析, 采用 Logistic 回归分析方法进行分析。所有数据均符合正态分布, 计量数据用均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 并进行 t 检验, 计量数据采用 $n(\%)$ 表示, 并进行 χ^2 检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 妊娠期高血压疾病的临床资料分析:由表 1 可见年龄 > 35 岁的初产女性、过高或过低的孕前体重指数、孕中期平均动脉压高、流产次数高、具有子痫前期史、糖尿病或肾脏疾病史、多胎妊娠的女性是导致汉族女性妊娠期高血压疾病的主要单因素 ($P < 0.05$)。

表 1 妊娠期高血压疾病的单因素分析

指标	百分比		χ^2	P
	[$n(\%)$, $n=689$]			
年龄 (岁)	> 35	432 (62. 7)	22. 214	<0. 05
	≤35	257 (37. 3)		
产次	> 1	421 (61. 1)	25. 369	<0. 05
	≤1	268 (38. 9)		
孕前体重指数 (kg/m ²)	> 25 或 < 10	438 (63. 6)	25. 118	<0. 05
	10 ≤ MBI ≤ 25	251 (36. 4)		
孕中期平均	高	439 (66. 7)	25. 214	<0. 05
动脉压	低	250 (36. 3)		
糖尿病或	有	440 (63. 9)	25. 247	<0. 05
肾脏疾病史	无	249 (36. 1)		
子痫前期史	有	439 (63. 7)	25. 214	<0. 05
	无	250 (36. 3)		
多胎妊娠	有	440 (63. 9)	25. 247	<0. 05
	无	249 (36. 1)		

2. 妊娠期高血压疾病的 Logistic 回归分析:由表 2 可见多因素分析年龄>35 岁的初产女性、过高或过低的孕前体重指数、孕中期平均动脉压高、具有子痫前期史、糖尿病或肾脏疾病史、多胎妊娠是导致汉族女性妊娠期高血压疾病的危险因素($P<0.05$)。

表 2 妊娠期高血压疾病的 Logistic 回归分析

指标	OR	CI	P
年龄>35 岁	2.17	1.37 ~ 19.94	0.068
初产女性	2.98	2.45 ~ 12.21	0.086
过高或过低的孕前体重指数	5.59	2.18 ~ 20.44	0.002
孕中期平均动脉压高	6.12	1.36 ~ 19.06	0.002
多胎妊娠	5.54	1.98 ~ 19.85	0.003
具有子痫前期史	2.28	2.01 ~ 14.35	0.062
糖尿病或肾脏疾病史	2.25	3.02 ~ 15.36	0.079

3. 两组 Th1/Th2 比值、PLGF 的分析:由表 3 可见病例组 Th1/Th2 比值、PLGF 与对照组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。

表 3 两组 Th1/Th2 比值、PLGF 的分析 ($\bar{x} \pm s$)

组别	Th1/Th2	PLGF(ng/ml)
病例组($n=689$)	3.26 ± 0.59	169.6 ± 12.6
对照组($n=689$)	0.49 ± 0.02	78.3 ± 10.2
t	22.315	26.348
P	<0.05	<0.05

4. 两组 ACE 基因和 AT1R 基因的等位基因分布的分析:由表 4 可见病例组的 ACE 基因的 D 等位基因和 AT1R 基因的 C 等位基因的分布频率明显高于对照组($P<0.05$)。

表 4 两组研究对象的 ACE 基因和 AT1R 基因的等位基因分布的分析 [$n(\%)$]

组别	ACE-D 等位基因	PLGF-C 等位基因
病例组($n=689$)	440(63.9)	439(63.7)
对照组($n=689$)	249(36.1)	250(36.3)
χ^2	25.247	25.214
P	<0.05	<0.05

5. 两组活性氧(ROS)水平和脂质过氧化物(LPO)的分析:由表 5 可见病例组 ROS 水平和 LPO 与对照组比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。

表 5 两组研究对象的 ROS 水平和 LPO 的分析 ($\bar{x} \pm s$)

组别	ROS(U/g)	LPO(U/g)
病例组($n=689$)	726.5 ± 120.3	628.3 ± 100.2
对照组($n=689$)	428.3 ± 100.2	352.3 ± 101.2
t	25.348	26.548
P	<0.05	<0.05

讨 论

妊娠期高血压疾病是导致孕产妇及其围生儿死亡的主要原因之一,在我国发生率高达 9.4%,严重威胁孕产妇的生命安全及其下一代的健康状况^[10]。其发病可能是多种机制之间相互作用,目前有免疫学说、胎盘或滋养细胞缺血、氧化应激、遗传学 4 种学说^[11,12]。虽然已有大量关于妊娠期高血压疾病的基础及临床研究,但对该疾病的具体病因及发病机制仍不明确,且目前尚无妊娠期高血压疾病发病情况及流行病学的大规模队列研究。妊娠期高血压疾病的流行病学特征存在一定的地域和季节差异性,不同地区妊娠期高血压疾病严重程度、发病时间与围生儿死亡的研究结果尚不相同。在临床方面,尽管已有许多预防妊高征发病及治疗的药物,但并没有一种相对优越、疗效确切的药物。另外河北省涿州地区地处我国北方,气候干燥,汉族聚居相对集中,妊娠期高血压疾病的发生率较高,这为研究提供了一定条件,且目前尚未检索出有关于本地区汉族女性妊娠期高血压疾病的流行病学及发病机制研究。因此进一步研究妊娠期高血压疾病的流行病学及发病机制,对减少妊娠期高血压疾病的发生,改善预后及早期筛查具有重要的意义,有望为疾病的治疗提供了新的思路,是一个值得深入研究的项目。

本研究对影响汉族女性妊娠期高血压疾病的流行病学情况进行分析,结果显示汉族女性妊娠期高血压疾病的发病与免疫学、遗传学、胎盘或滋养细胞缺

血、氧化应激有关,通过分析汉族女性妊娠期高血压疾病与正常女性对比,结果显示汉族女性妊娠期高血压疾病患者的 ACE 基因和 AT1R 基因、Th1/Th2 比值、PLGF、ROS 和 LPO 明显高于正常女性。ACE 基因和 AT1R 基因属于免疫学指标,可以反映该病的发病机制,而 Th1/Th2 比值反映了遗传学指标,可以很好地反映遗传学的发病机制,PLGF、ROS 和 LPO 反映胎盘或滋养细胞缺血、氧化应激的机制,因此可以作为胎盘或滋养细胞缺血、氧化应激的指标进行分析,结果也显示了妊娠期高血压疾病的发病机制。而且这些指标是免疫学、遗传学、胎盘或滋养细胞缺血、氧化应激中比较重要的指标可以很好的反应这个反应机制,因此通过研究显示汉族女性妊娠期高血压疾病的发病与免疫学、遗传学、胎盘或滋养细胞缺血、氧化应激有关。这个结果和其他研究的结果基本一致^[13,14]。本研究将妊娠期高血压疾病的发病机制这些指标进行详细的分析,这也是其他研究的创新之处。

本研究对应用汉族女性妊娠期高血压疾病的影响因素进行分析,结果显示 >35 岁的初产女性、过高或过低的孕前体重指数、孕中期平均动脉压高、具有子痫前期史、糖尿病或肾脏疾病史、多胎妊娠等因素是该病发生的危险因素,因此在治疗上要特别关注这些影响因素,对其进行干预,可以减少该病的发生。

综上所述,汉族女性妊娠期高血压疾病的发病与免疫学、遗传学、胎盘或滋养细胞缺血、氧化应激中的相关指标有关,而且 >35 岁的初产女性、过高或过低的孕前体重指数、孕中期平均动脉压高、具有子痫前期史、糖尿病或肾脏疾病史、多胎妊娠是导致汉族女性妊娠期高血压疾病的危险因素。

参考文献

- 1 Yang SJ, Kim TN, Baik SH, *et al.* Insulin secretion and insulin resistance in Korean women with gestational diabetes mellitus and impaired glucose tolerance [J]. *Korean J Intern Med*, 2013, 28 (3): 306 – 313
- 2 Verhaeghe J, Van Ilerck K, Benhalima K, *et al.* Glycated hemoglobi-

nin pregnancies at increased risk for gestational diabetes mellitus [J].

Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2012, 161 (2): 157 – 162

- 3 American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus [J]. *Diabetes Care*, 2012, 35 (1): S64 – S71
- 4 巨容, 胡旭红, 徐若梅, 等. 妊娠期高血压疾病患者母、胎转化生长因子- β 1, 血管紧张素 II 及血管内皮生长因子表达水平分析 [J]. *中华妇幼临床医学杂志: 电子版*, 2014, 10 (6): 774 – 778
- 5 Weinert LS, Mastella LS, Oppermann ML, *et al.* Postpartum glucose tolerance status 6 to 12 weeks after gestational diabetes mellitus: a Brazilian cohort [J]. *Arq Bras Endocrinol Metabol*, 2014, 58 (2): 197 – 204
- 6 Pérez – Ferre N, Valle LD, Torrejón M J, *et al.* Diabetes mellitus and abnormal glucose tolerance development after gestational diabetes: a three – year prospective randomized clinical – based, Mediterranean lifestyle interventional study with parallel groups [J]. *Clin Nutr*, 2014, 34 (4): 579 – 585
- 7 陈园园, 李红梅. VEGF 和 vWF 与妊娠期高血压疾病发病机制的相关性探讨 [J]. *西南国防医药*, 2014, 24 (8): 917 – 919
- 8 Ludford I, Scheil W, Tucker U, *et al.* Pregnancy outcomes for nulliparous women of advanced maternal – age in – South – Australia 1998 – 2008 [J]. *Aust NZJ Obstet Gynaecol*, 2012, 52 (3): 235 – 241
- 9 Mangos UJ, Spawn JJ, Pirabhabhar S, *et al.* Markers of cardiovascular disease risk after hypertension in pregnancy [J]. *J Hypertens*, 2012, 30 (2): 351 – 358
- 10 Levantesi U, Marlisi RM, Franzosi MU, *et al.* Uric acid: a cardiovascular risk factor in patients with recent myocardial infarction [J]. *Int J Cardiol*, 2013, 167 (1): 262 – 269
- 11 张慧丽, 陈敦金. 美国妇产科医师学会“妊娠期高血压疾病指南”解读 [J]. *中华产科急救电子杂志*, 2014, 3 (1): 40 – 46
- 12 Janzarik WG, Eblers E, Ebmann R, *et al.* Dynamic cerebral autoregulation in pregnancy and the risk of preeclampsia [J]. *Hypertension*, 2014, 63 (1): 161 – 166
- 13 陈方方, 陈春燕, 常青青, 等. 妊娠高血压疾病胎盘组织中 NGAL 和 sLox – 1 的表达及临床意义 [J]. *医学研究杂志*, 2015, 44 (3): 248 – 251
- 14 顾航超, 黄亚娟. 合体滋养细胞微粒与子痫前期发病机制的最新研究进展 [J]. *医学研究杂志*, 2014, 43 (11): 1248 – 1251

(收稿日期: 2016 – 09 – 01)

(修回日期: 2016 – 09 – 14)

(上接第 62 页)

- 10 刘浩, 孙磊, 齐岩, 等. 封闭负压引流修复严重软组织损伤: 多种因素联合应用的评价 [J]. *中国组织工程研究*, 2014, 47: 7666 – 7671
- 11 Wang Y, Zhang L, Lei R, *et al.* Effects of blocking two sites of transforming growth factor – β /Smads signaling on the formation of scar – related proteins in human skin fibroblasts [J]. *Zhonghua Shao Shang Za Zhi*, 2015, 31 (5): 372 – 377
- 12 流小舟, 徐海栋, 赵建宁, 等. 生物与合成敷料封闭负压引流促进

植皮创面愈合的对比 [J]. *中国组织工程研究*, 2014, 8: 1295 – 1300

- 13 向光俊, 杨洪政, 马云飞, 等. 封闭负压引流技术在大面积烧伤后期感染难愈创面治疗中的应用 [J]. *临床与病理杂志*, 2015, 8: 1493 – 1497

(收稿日期: 2016 – 09 – 21)

(修回日期: 2016 – 09 – 22)