

妊娠期脂质代谢异常与早产的关系相关研究

张 凯 谢成茂 全紫薇 蔺 莉

摘 要 **目的** 探讨妊娠期脂质代谢异常与早产之间的关系。**方法** 研究对象为 2015 年 6 月~2017 年 9 月在北京医科大学附属北京友谊医院建档、定期产检并分娩 146 例,其中自发性早产 50 例、医源性早产 47 例及足月产 49 例。分别收集基本临床资料、胎盘组织、母体外周血及脐带血。用油红 O 染色法检测胎盘组织中脂质含量,用酶标法检测血液中的脂质水平;血脂水平检测包括血清总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL)。**结果** 3 组患者的年龄与体重指数(BMI)比较,差异无统计学意义;自发性早产组胎盘组织中脂质含量明显低于医源性早产及足月产组($P < 0.05$),而医源性早产及足月产组之间差异无统计学意义;自发性早产组母体外周血中脂质含量明显低于医源性早产及足月产组($P < 0.05$),脐带血中除甘油三酯 3 组比较差异无统计学意义外,自发性早产组母体脐带血中脂质含量明显高于医源性早产及足月产组($P < 0.05$),而医源性早产及足月产组之间无论是外周血还是脐带血脂水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 早产患者母胎之间胆固醇的代谢存在紊乱现象,母胎间脂代谢异常可能是早产发生的一个诱发因素,在早产的发病过程中起到了重要的作用。

关键词 早产 脂质代谢 妊娠 胎盘

中图分类号 R71

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2018.10.012

Abnormal Lipid Metabolism and Preterm Delivery. Zhang Kai, Xie Chengmao, Quan Ziwei, et al. Department of Obstetrics and Gynecology, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, International Hospital of Peking University, Beijing 100050, China

Abstract **Objective** To investigate the relationship between abnormal lipid metabolism during pregnancy and premature delivery. **Methods** From June 2015 to September 2017, we enrolled 146 pregnant women admitted to our hospital for regular checks as subjects, 190 cases in gestational hypertension group, 258 cases in gestational diabetes mellitus group. There were 50 cases of spontaneous premature delivery, 47 cases of iatrogenic preterm delivery and 49 cases of preterm delivery. The basic clinical data, placental tissue, maternal peripheral blood and umbilical cord blood were collected. The lipid content in the placenta tissue was detected by oil red O staining, and the lipid levels in the blood were detected by enzyme labeling, and the level of blood lipid included serum total cholesterol (TC), triglyceride (TG), high density lipoprotein cholesterol (HDL) and low density lipoprotein cholesterol (LDL). **Results** There was no significant difference in age and body mass index (BMI) between the three groups. The lipid content in the placental tissue of the spontaneous premature birth group was significantly lower than that of the iatrogenic preterm birth and the full term birth group ($P < 0.05$), but there was no significant difference between the iatrogenic preterm delivery and the full term birth group, and the lipid content in the maternal peripheral blood of the spontaneous premature birth group was significantly lower. The maternal umbilical cord blood lipid content was significantly higher than that of iatrogenic preterm labor and full term birth group ($P < 0.05$) in the three groups of umbilical cord blood and blood, except for the triglyceride group ($P < 0.05$). There was no significant difference between the two levels ($P > 0.05$). **Conclusion** There is a disorder in the metabolism of cholesterol in the mother fetus of premature birth, and abnormal lipid metabolism in the mother fetus may be an inducing factor of preterm birth, which plays an important role in the process of premature birth.

Key words Preterm delivery; Lipid metabolism; Pregnancy; Placenta

早产是围生儿发病及死亡的首要原因,除畸形外,约 75% 的围生儿死亡与早产相关^[1]。除了宫内

感染、胎膜早破及医源性早产外,目前仍有约 50% 的自发性早产病因不明^[2]。妊娠期是血脂变化的重要阶段,妊娠期血脂的变化对妊娠的结局有重要的影响,许多妊娠期疾病的出现与脂质代谢异常密切相关,如子痫前期、妊娠期糖尿病等^[3,4]。早产的发生是否与妊娠期脂质代谢异常相关目前仍不清楚。本研究通过观察自发性早产与医源性早产及足月产患

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81471476)

作者单位:100050 北京,首都医科大学附属北京友谊医院妇产科(张凯、谢成茂、全紫薇);102206 北京大学国际医院妇产科(蔺莉)

通讯作者:蔺莉,主任医师,博士生导师,电子信箱:linli488@aliyun.com

者血脂水平及胎盘组织脂质含量的差异,分析妊娠期脂质代谢与早产之间的关系,为揭示早产的发病机制提供新的思路。

资料与方法

1. 一般资料:收集 2015 年 6 月~2017 年 9 月在首都医科大学附属北京友谊医院建档、定期产检并分娩 146 例,其中自发性早产 50 例(SPD 组)、医源性早产 47 例(IPD 组)及足月产 49 例(TD 组)。3 组间的年龄、体重指数及孕周的差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2. 纳入与排除标准:入组条件:①年龄 21~35 岁,体重指数 $19 \sim 25 \text{ kg/m}^2$,非吸烟、非素食健康初产妇;②B 超检查证实为单活胎;③符合早产诊断标准(参照乐杰主编《妇产科学》,即妊娠 28~37 周间分娩者)。排除条件:①孕前患有慢性高血压、糖尿病及其他内分泌疾病、血栓栓塞病史,以及严重的胃肠道、心肺及肝脏疾病;②前一次妊娠新生儿死亡、死产、早产、习惯性流产的孕妇;③本次妊娠 12 周以后仍存在妊娠剧吐和阴道出血者;④有宫内感染、外伤等明确原因的早产。

3. 研究方法:(1)标本收集:母血标本的采集:自发早产组孕妇临产后空腹抽血,医源性早产组和足月产孕周匹配组孕妇于相应孕周,空腹 12h 后于清晨抽取肘静脉血 3.5ml。脐带血标本的采集:分娩时消毒脐带,采集脐静脉血 3.5ml,4℃ 条件下 3000r/min 离心 20min 后送检。胎盘标本收集:胎儿娩出后立即从胎盘中央近脐带根部区域切取相同大小的组织。放入液氮中快速冷冻,并在 -80°C 条件下保存以保持胎盘组织的特性。(2)血脂水平测定:母体外周血及脐

带血的总胆固醇(TCHO)采用胆固醇氧化酶法,高密度脂蛋白(HDL)和低密度脂蛋白(LDL)均采用直接一步法,甘油三酯(TG)采用甘油激酶氧化法。以上测定工作均在首都医科大学附属北京友谊医院临床检验中心 AU2700 全自动生化分析仪上进行。(3)胎盘组织脂质含量测定:胎盘组织切片脂质含量用油红染色法测定,试剂配制:油红 O 0.5g 加入 100ml 异丙醇(含量 98%)溶液中,此为油红饱和液,可长期保存备用。油红稀释液的配制,取油红饱和液 6ml,加蒸馏水 4ml,静置 5~10min 后过滤后使用。染色步骤:将冷冻切片用蒸馏水充分洗涤,油红稀释液染 10~15min,避光,60% 乙醇镜下分化至间质清晰,水洗,Marry 氏苏木素复染核,水洗,甘油或甘油明胶封片。

4. 统计学方法:应用 SPSS 16.0 统计学软件进行统计分析,计量资料用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间均数比较采用两独立样本 t 检验,多组计量资料比较采用单因素方差分析,多均数的两两比较采用 $LSD-t$ 检验,计数资料比较采用 χ^2 检验,相关性分析采用 Pearson 直线相关分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1.3 组样本的基本临床资料的比较:表 1 为 3 组样本基本临床资料之间的比较,结果显示 3 组样本的年龄及体重指数之间比较差异无统计学意义,而自发性早产组与医源性早产组之间的孕周比较差异无统计学意义($P > 0.05$),但足月产与自发性早产组及医源性早产组之间的孕周比较差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

表 1 所纳入研究的样本临床基本资料

项目	T($n=146$)	SPD($n=50$)	IPD($n=47$)	PM($n=49$)	P_1	P_2	P_3
年龄(岁)	27.60 ± 0.71	27.2 ± 0.86	27.4 ± 1.53	28.81 ± 1.14	0.953	0.562	0.734
BMI(kg/m^2)	22.53 ± 0.25	22.3 ± 0.54	22.4 ± 0.51	22.63 ± 0.28	0.974	0.954	0.863
孕周(周)	35.34 ± 0.65	32.8 ± 0.64	33.9 ± 0.84	39.54 ± 0.32	0.534	0.002	0.003

T. 样本总数;SPD. 自发性早产;IPD. 医源性早产;PM. 足月产; P_1 . SPD vs IPD; P_2 . SPD vs PM; P_3 . IPD vs PM

2.3 组胎盘组织脂质含量比较:图 1 为油红 O 染色检测 3 组样本胎盘组织中脂质含量并对其进行比较。其中图 1A 为自发性早产组胎盘组织,图 1B 为医源性早产组,图 1C 为足月产组,图 1D 为空白对照组,图 1E 为对 3 组胎盘组织中脂质含量进行半定量分析的结果。图 1 中红色为胎盘中的脂滴,结果显示 3 组样本胎盘组织中均有阳性,而空白对照组中无明

显阳性结果。与医源性早产及足月产组比较,自发性早产组胎盘组织中脂质含量明显偏低($P < 0.05$),而医源性早产组与足月产组之间胎盘脂质含量比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

3.3 组样本中外周血血脂含量比较:图 2 为 3 组样本中外周血与脐带血血脂水平之间的比较,与医源性早产及足月产组比较,自发性早产组外周血脂

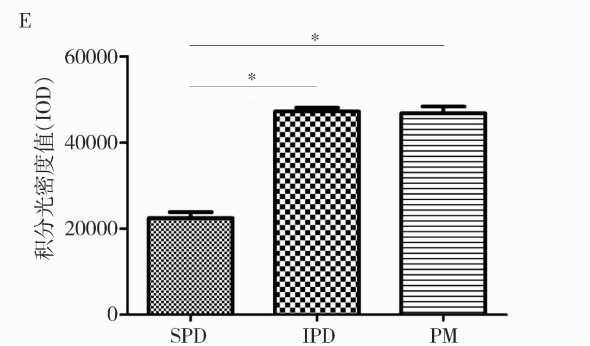
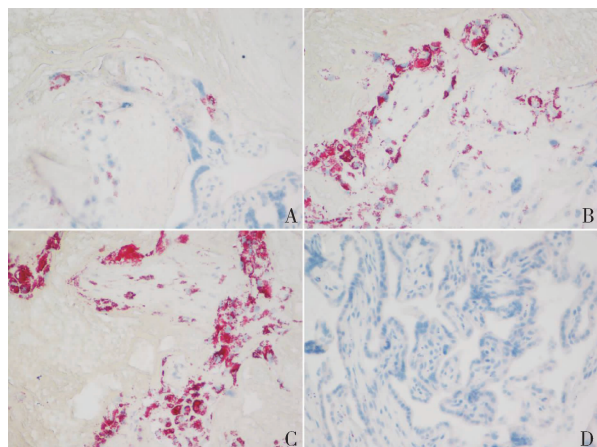
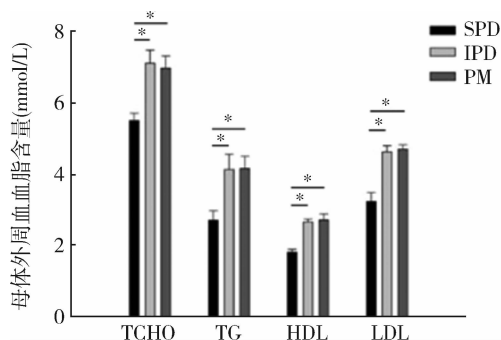


图 1 油红 O 染色检测 3 组胎盘组织中脂质含量
A. 自发性早产组 (SPD); B. 医源性早产组 (IPD); C. 足月产组 (PM); D. 空白对照, 红色为脂滴; E. 胎盘组织脂质含量的半定量分析, * $P < 0.01$, 放大倍数 $\times 400$



质含量包括 TCHO、TG、HDL、LDL 明显降低 ($P < 0.05$), 而医源性早产组与足月产组之间外周血脂质含量比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。但是脐带血血脂水平的比较除了 TG 的水平 3 组之间比较差异有统计学意义外 ($P > 0.05$), 自发性早产组孕妇脐带血中 TCHO、HDL 及 LDL 水平均高于医源性早产组及足月产组孕妇 ($P < 0.05$), 而医源性早产组与足月产组之间外周血脂质含量比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

讨 论

妊娠期间, 随着对能量的需求增加, 机体为了维持自身需求、胎儿生长发育、产程启动及产后哺乳的需要而储备大量的脂肪, 肠道对脂肪的吸收增强, 使得妊娠期血脂水平较孕前明显升高^[5]。然而, 当脂质代谢出现异常时, 常伴有严重的妊娠期并发症的出现, 妊娠期血脂升高超过一定限度, 可增加血液的黏稠度, 使血脂沉积于胎盘的血管壁, 尤其伴有过氧化产物的增高, 还可造成血管内皮细胞的受损, 并影响凝血系统、免疫系统的功能。如果损伤进一步发展, 则可能出现一系列临床症, 如子痫前期、妊娠期糖尿病、妊娠期肝内胆汁淤积、胎儿生长受限及巨大儿等, 导致不良妊娠结局的出现^[6]。

胆固醇是人体的重要组成部分, 它存在于体内的每一个细胞中。它有助于维持细胞膜的完整性, 并在

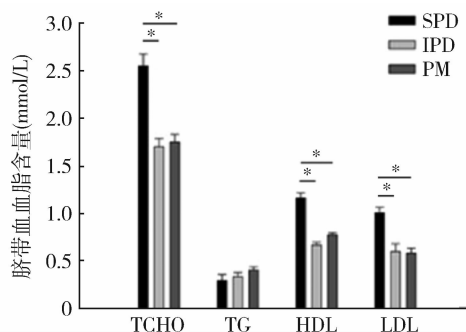


图 2 3 组样本母体外周血及脐带血脂水平的比较

A. 3 组样本外周血血脂水平之间的比较; B. 3 组样本脐带血脂水平的比较;

SPD. 自发性早产组; IPD. 医源性早产组; PM. 足月产组, * $P < 0.01$

细胞信号转导中起重要作用。母体及胎盘中的胆固醇是胎儿胆固醇的重要来源, 这对人以及动物的胎儿胆固醇库的建立起到了重要的作用^[7,8]。当从母体转移到胎儿的胆固醇降低导致胎儿循环中的胆固醇不足时可导致多种并发症的出现, 如胚胎生长受限, 胎盘畸形, 细胞滋养细胞和合体滋养细胞结构出现异

常、出血和细胞碎片、小头 - 小颌 - 并趾综合征以及胎儿生长受限等^[9,10]。而滋养细胞是胎盘的主要成分, 在维持宫内妊娠和抵抗病原微生物中起着重要作用^[11]。所有母胎界面经过胎盘交换的营养物质均需要经过有滋养细胞构成的两个滋养细胞层, 即面对胎儿血流的基膜和面向母体血流的微绒毛^[12-14]。

早产是指在妊娠 28 ~ 37 周分娩者,根据病因不同早产分为医源性早产及自发性早产两种类型。医源性早产是因母体自身患有妊娠合并症或并发症如妊娠期高血压、前置胎盘、妊娠合并心脏病等而不适宜继续妊娠,早于 37 周人为终止妊娠者。而自发性早产的发病原因并不明确,当前研究发现,它的诱发因素主要有母体因素,如宫内感染、既往有早产病史、种族及遗传因素等;胎儿因素,如多胎及胎位异常等;父源因素,如年龄;环境因素,如社会地位、经济状况以及是否定期产检等。近 20 年来,随着科技的进步,各种预防早产的措施虽然取得一定的效果,但并没有降低早产的发生率,相反,早产的发生率不降反升,主要是因为早产的发病机制不清楚,除了宫内感染、胎膜早破、医源性早产等常见病原因外,约 50% 自发性早产原因不明^[15]。

笔者研究发现,在自发性早产患者胎盘组织中的脂质含量明显低于医源性早产组患者及足月产患者胎盘中的脂质含量,医源性早产患者与足月产患者之间的脂质含量比较差异无统计学意义;而在母体外周血中的脂质水平,自发性早产患者的外周血脂质含量明显低于医源性早产及足月产患者,但自发性早产患者脐带血血脂含量明显高于医源性早产及足月产患者。而无论是外周血还是脐带血血脂水平,医源性早产患者与足月产患者之间的脂质含量比较差异无统计学意义。

本研究结果显示早产患者母胎之间胆固醇的代谢存在紊乱现象,说明母胎间脂代谢异常可能是早产发生的一个诱发因素,在早产的发病过程中起到了重要的作用,这为揭示早产的发病机制提供新的思路和视角,对于降低早产的发生率,提高出生人口素质,开展成人代谢病的宫内及早期预防具有重要的意义。然而,本研究仅仅是发现了早产与脂代谢异常存在相关,而未深入研究母胎间脂代谢紊乱在早产的发生、发展过程中所起到的作用及潜在作用机制,还需要深入的研究探索。

参考文献

1 Muglia LJ, Katz M, The enigma of spontaneous preterm birth[J]. N

Eng J Med, 2010,362(6):529-535

- 2 Lau C, Rogers JM, Desai M, et al. Fetal programming of adult disease: implications for prenatal Care[J]. Obstet Gynecol, 2011,117(4):978-985
- 3 Smedts HP. A derangement of the maternal lipid profile is associated with an elevated risk of congenital heart disease in the offspring[J]. Nutr Metab Cardiovasc Dis,2010,22(6):477-485
- 4 郑媛媛,翟桂荣. 妊娠与血脂代谢异常的探究[J]. 医学综述, 2013,19(21):3874-3876
- 5 Mankuta D,Elami - Suzin M. Lipid profile in consecutive pregnancies [J]. Lipid Healthy Dis,2010,5(9):58
- 6 Herrera E, Ortega - Senovilla H. Maternal lipid metabolism during normal pregnancy and its implications to fetal development[J]. Clin Lipidol, 2010, 5(6):899-911
- 7 Catalgol B, Kartal ON. Lipid rafts and redox regulation of cellular signaling in cholesterol induced atherosclerosis[J]. Curr Cardiol Rev, 2010,6:309-324
- 8 Brett KE, Ferraro ZM, Yockell - Lelievre J, et al. Maternal - fetal nutrient transport in pregnancy pathologies: the role of the placenta [J]. Int J Mol Sci, 2014,15:16153-16185
- 9 Lindegaard ML, Wassif CA, Vaisman B, et al. Characterization of placental cholesterol transport: ABCA1 is a potential target for in utero therapy of smith - lemli - opitz syndrome [J]. Hum Mol Genet, 2008,17:3806-3813
- 10 Christiansen - Weber TA, Voland JR, Wu Y, et al. Functional loss of ABCA1 in mice causes severe placental malformation, aberrant lipid distribution, and kidney glomerulonephritis as well as high - density lipoprotein cholesterol deficiency [J]. Am J Pathol, 2000, 157: 1017-1029
- 11 Pötgens AJ, Kataoka H, Ferstl S, et al. A positive immunoselection method to isolate villous cytotrophoblast cells from first trimester and term placenta to high purity[J]. Placenta,2003, 24:412-423
- 12 Duttaroy AK. Transport of fatty acids across the human placenta: a review[J]. Prog Lipid Res,2009, 48:52-61
- 13 Haggarty P. Placental regulation of fatty acid delivery and its effect on fetal growth - a review[J]. Placenta,2002, 23 (Suppl A):S28-S38
- 14 Haggarty P. Effect of placental function on fatty acid requirements during pregnancy[J]. Eur J Clin Nutr, 2004, 58:1559-1570
- 15 边旭明,付晨薇. 早产的定义分类和诊断[J]. 现代妇产科进展, 2011,20(3):164-165

(收稿日期:2018-06-12)

(修回日期:2018-07-08)