

孕妇血清维生素 E、氧化应激损伤指标与子痫前期的相关性研究

郭冰杰 杨彩梅

摘要 目的 探讨孕妇血清维生素 E、氧化应激损伤指标与子痫前期的相关性。方法 2016 年 2 月~2018 年 12 月选择笔者医院住院分娩的子痫前期孕妇 125 例作为病例组,同期选择孕期健康和血压正常的孕妇 125 例作为对照组,检测两组的血清维生素 E、糖脂代谢、氧化应激损伤指标,记录维生素 E 缺乏情况并进行相关性分析。结果 病例组的 FBG、TG、TC、LDL-C 水平显著高于对照组($P < 0.05$),HDL-C 水平显著低于对照组($P < 0.05$)。病例组的血清维生素 E、T-AOC、MMP-9、PLGF 含量都显著低于对照组($P < 0.05$)。病例组的维生素 E 缺乏率显著高于对照组($P < 0.05$)。在病例组中,Pearson 相关分析血清维生素 E 含量与 FBG、TG、T-AOC、MMP-9、PLGF 水平都呈现相关性($P < 0.05$)。Logistic 回归分析显示,FPG、T-AOC、MMP-9、PLGF 为导致子痫前期孕妇维生素 E 缺乏的主要因素($P < 0.05$)。结论 子痫前期孕妇血清维生素 E 普遍呈现缺乏状态,可通过调控糖脂代谢、氧化应激等途径参与子痫前期的发生。

关键词 子痫前期 维生素 E 糖脂代谢 氧化应激

中图分类号 R714

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2019.12.024

Correlation between Serum Vitamin E, Oxidative Stress Injury Index and Preeclampsia in Pregnant Women. Guo Bingjie, Yang Caimei.

Department of Gynaecology and Obstetrics, Beijing Chinese Medicine Hospital of Shunyi Branch, Beijing 101300, China

Abstract Objective To investigate the correlation between serum vitamin E, oxidative stress injury index and preeclampsia in pregnant women. **Methods** From February 2016 to December 2018, Totally 125 case preeclampsia pregnant women who were hospitalized for delivery were selected as the case group. Totally 125 pregnant women with normal health and normal blood pressure were selected as the control group. The serum vitamin E, glycolipid metabolic and oxidative stress damage indicators were detected in the two groups. Recorded the vitamin E deficiency and were given correlation analysis. **Results** The levels of FBG, TG, TC and LDL-C in the case group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$), and the level of HDL-C were lower than that in the control group ($P < 0.05$). The serum levels of vitamin E, T-AOC, MMP-9 and PLGF in the case group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). The vitamin E deficiency rates in the case group were higher than that in the control group ($P < 0.05$). In the case group, Pearson correlation analysis showed that the serum vitamin E content were correlated with the levels of FBG, TG, T-AOC, MMP-9 and PLGF ($P < 0.05$). Logistic regression analysis showed that FPG, T-AOC, MMP-9 and PLGF were the main factors that affected vitamin E deficiency in pregnant women with preeclampsia ($P < 0.05$). **Conclusion** Serum vitamin E in preeclampsia is generally in a state of deficiency. It can participate in the preeclampsia by regulating glucose and lipid metabolism and oxidative stress.

Key words Preeclampsia; Vitamin E; Glycolipid metabolism; Oxidative stress

子痫前期(preeclampsia, PE)是一种多系统疾病,在妊娠 20 周后以高血压、脏器功能损害为主要临床表现^[1]。该病是导致母儿患病率、病死率升高的产科主要疾病之一,特别是重度子痫前期可累及母体多个器官和系统,可导致孕妇肺衰竭、肝衰竭、肾衰竭、脑血管意外、昏迷、心力衰竭等^[2];并且其也可导致

胎儿生长受限等,甚至出现新生儿窒息、死亡等情况^[3]。当前临床上正在从各方面分析重度子痫前期的发病机制,希望为早期预防与诊治该病提供参考。已有研究发现氧化应激损伤在子痫前期的发病过程中有重要的作用,对孕妇氧化和抗氧化系统平衡进行评估有助于子痫前期的早期诊断,特别是子痫前期孕妇胎盘缺血、缺氧严重,主要表现为抗氧化物质降低和促氧化物质增加,补充抗氧化剂可预防子痫前期的发生与发展^[4]。

血清总抗氧化能力(total antioxidant capacity, T-

基金项目:国家卫生和计划生育委员会医药卫生科技发展研究中心基金资助项目(W2016CWB04)

作者单位:101300 北京中医医院顺义医院妇产科

通讯作者:杨彩梅, 电子信箱: yangcaimeihao@126.com

AOC)是反映机体氧化应激损伤的重要传统指标^[5]。基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase - 9, MMP - 9)是目前发现的26种基质金属蛋白酶中的一种蛋白酶,可使滋养细胞侵入细胞外基质,促使正常妊娠的血管重塑^[6]。胎盘生长因子(placenta growth factor, PLGF)是一种血管内皮生长因子,能增加血管的通透性,在子痫前期氧化应激损伤中发挥重要作用^[7]。维生素E是人体必需的微量营养元素,具有强大的抗氧化作用,在保障胎儿生长发育与维持正常妊娠中发挥着重要作用^[8]。本研究探讨了孕妇血清维生素E、氧化应激损伤指标与子痫前期的相关性,以明确子痫前期的发生机制。现总结报道如下。

资料与方法

1. 研究对象:本研究得到了北京中医医院顺义医院医院伦理学委员会的批准,两组入选者都知情同意本研究,研究时间为2016年2月~2018年12月。(1)病例组:选择住院分娩的子痫前期孕妇125例,符合国际妊娠期高血压病研究协会的子痫前期诊断标准[孕20周后出现收缩压 ≥ 140 mmHg(1mmHg = 0.133kPa)和(或)舒张压 ≥ 90 mmHg],其中轻度95例,重度30例[轻度子痫前期:现血压 $\geq 140/90$ mmHg,可伴有上腹部不适、头痛等症状。重度子痫前期:至少1种临床症状或体征者:收缩压 $\geq 160 \sim 180$ mmHg或舒张压 ≥ 110 mmHg;肝细胞功能障碍,血清转氨酶至少升高 ≥ 2 倍;24h尿蛋白 > 2.0 g或随机尿蛋白(+++)以上]。(2)对照组:同期选择孕期健康和血压正常的孕妇125例。(3)两组入选标准:单胎妊娠;孕期24~30周;随访中能够提供研究所需的基本信息。排除标准:胎儿结构畸形;胎膜早破;孕

期患心脏、肝脏、肺、肾脏等重要脏器疾病及良性肿瘤;子宫先天性发育畸形;胎盘异常。

2. 血清学指标检测:检测两组孕妇的空腹外周静脉血4~5ml,静置30min后离心4000r/min后取上层血清,-20℃低温下避光储存。采用酶联免疫法检测血清MMP-9、PLGF含量,采用日本日立7100型全自动生化分析仪检测血清MDA和T-AOC水平,采用高效液相质谱检测技术测定血清维生素E的含量。MMP-9、PLGF检测试剂盒购于上海森雄科技实业有限公司,MDA和T-AOC检测试剂盒购于南京建成生物工程研究所,维生素E检测试剂盒购于上海西唐生物科技有限公司。维生素E缺乏: < 5 mg/L;维生素E正常: $5 \sim 20$ mg/L;维生素E过量: > 20 mg/L。

3. 临床资料调查:除了上述指标,记录所有孕妇检测时的年龄、孕周、血脂(TC、TG、LDL-C、HDL-C)、空腹血糖(FBG)、血压、孕次、产次等指标。

4. 统计学方法:选择SPSS 21.00统计学软件对数据进行统计分析,计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,对所有数据结果进行正态性检验,组间对比采用独立样本t检验;计数数据采用百分数(%)表示,对比为卡方分析,相关性分析采用Pearson相关分析,使用Logistic回归分析影响因素,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 一般资料比较:两组孕妇的孕周、孕次、产次、年龄等比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),病例组的收缩压与舒张压都显著高于对照组($P < 0.05$),详见表1。

表1 两组一般资料比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	孕周(周)	孕次(次)	产次(次)	年龄(岁)	收缩压(mmHg)	舒张压(mmHg)
对照组	125	27.10 \pm 1.32	2.21 \pm 0.42	1.62 \pm 0.33	33.87 \pm 1.77	119.29 \pm 20.10	72.10 \pm 8.11
病例组	125	27.44 \pm 2.01	2.33 \pm 0.24	1.56 \pm 0.22	34.10 \pm 2.18	167.20 \pm 12.49	98.20 \pm 10.73
t		0.334	0.194	0.085	0.553	13.583	20.111
P		0.589	0.688	0.894	0.452	0.000	0.000

2. 血糖与血脂指标比较:病例组的FBG、TG、TC、LDL-C水平显著高于对照组($P < 0.05$),HDL-C

水平显著低于对照组($P < 0.05$),详见表2。

表2 两组血糖与血脂指标比较(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	FBG	TC	TG	LDL-C	HDL-C
对照组	125	5.18 \pm 0.44	4.55 \pm 0.21	1.41 \pm 0.16	2.76 \pm 0.18	1.52 \pm 0.28
病例组	125	6.09 \pm 0.22	4.82 \pm 0.34	1.87 \pm 0.13	3.08 \pm 0.83	1.10 \pm 0.08
t		4.866	4.295	5.922	3.882	8.114
P		0.028	0.034	0.013	0.041	0.004

病例组的血清维生素 E、T - AOC、MMP - 9、PLGF 含量都显著低于对照组 ($P < 0.05$), 详见表 3。

表 3 两组血清学指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	MMP - 9 (pg/ml)	PLGF (pg/ml)	T - AOC (U/ml)	维生素 E (mg/L)
对照组	125	93.20 ± 10.88	139.42 ± 10.44	13.78 ± 1.47	13.29 ± 2.11
病例组	125	34.22 ± 11.84	33.78 ± 24.10	10.33 ± 1.44	2.94 ± 1.55
t		24.202	32.103	6.294	44.198
P		0.000	0.000	0.010	0.000

3. 维生素 E 缺乏率比较: 病例组的维生素 E 缺乏率显著高于对照组 ($P < 0.05$), 详见表 4。

表 4 两组维生素 E 缺乏率比较 [$n(\%)$]

组别	n	缺乏	正常	过量
对照组	125	0(0)	120(96.0)	5(4.0)
病例组	125	115(92.0)	5(4.0)	5(4.0)

$\chi^2 = 220.80, P = 0.000$

4. 相关性分析: 在病例组中, Pearson 相关分析血清维生素 E 含量与 FBG、TG、T - AOC、MMP - 9、PLGF 水平都呈现相关性 ($P < 0.05$), 详见表 5。

表 5 子痫前期孕妇血清维生素 E 含量与其他指标的相关性 ($n = 125$)

指标	MMP	PLGF	T - AOC	FBG	TG
r	0.555	0.488	0.622	0.511	0.566
P	0.003	0.014	0.000	0.008	0.005

5. 影响因素分析: 在病例组中, 以维生素 E 缺乏作为因变量, 以调查的资料作为自变量, Logistic 回归分析显示 FPG、T - AOC、MMP - 9、PLGF 为导致子痫前期孕妇维生素 E 缺乏的主要因素 ($P < 0.05$), 详见表 6。

表 6 影响子痫前期孕妇维生素 E 缺乏的因素 ($n = 125$)

指标	β	标准误	P	OR	95% CI
FPG	4.566	0.122	0.001	5.303	2.477 ~ 10.482
T - AOC	3.894	1.633	0.004	2.722	1.422 ~ 9.752
MMP - 9	0.988	1.833	0.000	1.884	1.482 ~ 4.863
PLGF	0.010	0.005	0.002	1.554	1.122 ~ 2.982

讨 论

子痫前期在我国的发生率约为 1.5%, 可严重威胁母儿健康^[9]。当前该疾病的确切病因和发病机制依然不明确, 而反映孕妇病情状况的某些血液学指标可有效预测预后, 也可为改善该病的结局提供参考。

已有研究显示子痫前期的发生与遗传、氧化应激、环境、生活方式等多种因素有关, 特别是孕妇普遍存在全身的血管内皮细胞损伤或激活的病理改变, 可引起全身各脏器功能受损, 导致血液因此呈高凝状态, 从而严重影响母婴的健康^[10]。本研究结果显示病例组的 FBG、TG、TC、LDL - C 水平显著高于对照组, HDL - C 水平显著低于对照组, 表明子痫前期孕妇普遍存在糖脂代谢异常。

氧化应激反应是子痫前期基本的病理生理改变, 其可累及母体多个器官和系统, 并导致胎儿缺氧、生长发育受限^[11]。在环境、遗传、免疫等综合因素的作用下, 子宫螺旋动脉重塑不足、胎盘血流灌注减少、缺氧及氧化应激等都可导致血管内皮细胞受损, 诱发氧化应激反应, 最终发展为子痫前期^[12]。在正常妊娠时, 氧化应激的底物增加, 同时抗氧化物质增加。但子痫前期孕妇体内氧化系统和抗氧化系统平衡失调, 抗氧化物质增加, 抗氧化物质减少。本研究结果显示病例组的血清维生素 E、T - AOC、MMP - 9、PLGF 含量都显著低于对照组。T - AOC 是细胞膜脂质过氧化重要产物, 作为评价体内氧化应激常用参数, 可间接了解子痫前期孕妇内皮细胞受损程度^[13]。MMP - 9 在胚胎植入、子宫螺旋动脉重塑、胎盘形成等发挥重要作用。生理条件下, PLGF 可刺激妊娠早期滋养细胞的增殖、迁移, 对滋养细胞凋亡有保护性作用, 有利于正常妊娠胎盘形成和发育。MMP - 9 表达量不足可导致滋养细胞侵入不足, 胎盘绒毛间隙血流灌注减低, 绒毛细胞缺血、缺氧, 使得全身细小动脉发生痉挛, 从而出现子痫前期临床症状^[14]。

维生素 E 是促进人体物质代谢重要的脂溶性微量营养素, 其缺乏会导致身体异常。正常浓度的维生素 E 能够促进胚胎的发育, 其缺乏不利于胚胎的发育, 可能会出现胎儿发育不良等^[15]。本研究结果显示病例组的维生素 E 缺乏率显著高于对照组。从机制上分析, 维生素 E 有较强的清除自由基、抗氧化功能, 维生素 E 缺乏可导致机体抗氧化能力下降, 导致

巨噬细胞泡沫化,进而形成血管内粥样斑块,进一步加重了胎盘的缺血、缺氧,诱发子痫前期的形成^[16]。

目前子痫前期的发生目前普遍倾向“两阶段学说”,多种胎盘因子并进入母体血液循环,发生系统性氧化应激作用;而孕妇抗氧化能力的降低也可增加子痫前期的风险。有研究表明或许是由于子痫前期孕妇自身对氧化应激易感性强^[17]。也有研究显示子痫前期孕妇血清维生素 E 水平低于健康孕妇,当随着膳食和维生素 E 补充剂的干预,孕妇血清 E 水平呈上升趋势,表明孕妇血清维生素 E 水平与子痫前期发病具有显著相关性^[18]。本研究 Pearson 相关分析子痫前期孕妇的血清维生素 E 含量与 FBG、TG、T-AOC、MMP-9、PLGF 水平都呈现相关性;Logistic 回归分析显示 FPG、MMP-9、PLGF 为导致子痫前期孕妇维生素 E 缺乏的主要因素。MMP-9、PLGF 表达下降,限制了滋养层细胞的浸润能力,导致维生素 E 水平下降,从而影响胎盘和胎儿的发育。T-AOC 下降也可导致局部细胞炎性反应的不断增强,使胎盘局部出现氧化应激,促使机体血糖水平增加,同时导致血管的内皮受损,可导致维生素 E 缺乏^[19,20]。本研究也存在一定的不足,由于样本数量比较少,各指标之间的关系还有待于深入分析。

综上所述,子痫前期孕妇血清维生素 E 普遍呈现缺乏状态,可通过调控糖脂代谢、氧化应激等途径参与子痫前期的发生。

参考文献

- 1 Azami M, Azadi T, Farhang S, et al. The effects of multi mineral - vitamin D and vitamins (C + E) supplementation in the prevention of preeclampsia: an RCT[J]. Int J Reprod Biomed: Yazd, 2017, 15(5): 273 - 278
- 2 Taravati A, Tohidi F. Comprehensive analysis of oxidative stress markers and antioxidants status in preeclampsia[J]. Taiwan J Obstet Gynecol, 2018, 57(6): 779 - 790
- 3 李仲均,黄丽珊,曾带娣,等. 孕妇维生素 A、E 水平与子痫前期的相关性[J]. 实用医学杂志,2018,34(24):4076 - 4079
- 4 Bambrana V, Dayanand CD, Kotur P. Relationship between xanthine oxidase, ischemia modified albumin, nitric oxide with antioxidants in non pregnant, pre and post - delivery of normal pregnant and preeclampsia[J]. Indian J Clin Biochem, 2017, 32(2): 171 - 178
- 5 Cohen JM, Kahn SR, Platt RW, et al. Small - for - gestational - age birth and maternal plasma antioxidant levels in mid - gestation: a nested case - control study[J]. BJOG, 2015, 122(10): 1313 - 1321
- 6 杨建会,宋光辉,潘子红,等. 轻中度子痫前期孕妇胎盘中维生素

- E 及氧化应激损伤指标的监测[J]. 中国妇幼保健,2018,33(15):3429 - 3431
- 7 Fares S, Sethom MM, Kacem S, et al. Retinol and alpha - tocopherol in the colostrum of lactating Tunisian women delivering prematurely: associations with maternal characteristics [J]. Pediatr Neonatol, 2016, 57(2): 120 - 126
- 8 钮玉洁,岑立微,李文会. sFlt - 1、PlGF、25 - 羟基维生素 D、vWF 及 P - 选择素与子痫前期的相关性研究[J]. 临床和实验医学杂志, 2018, 17(2): 192 - 195
- 9 Golden MH. Nutritional and other types of oedema, albumin, complex carbohydrates and the interstitium - a response to Malcolm Coulthard's hypothesis: oedema in kwashiorkor is caused by hypo - albuminaemia [J]. Paediatr Int Child Health, 2015, 35(2): 90 - 109
- 10 Johnston PC, Mccance DR, Holmes VA, et al. Placental antioxidant enzyme status and lipid peroxidation in pregnant women with type 1 diabetes: the effect of vitamin C and E supplementation[J]. J Diabetes Complicat, 2016, 30(1): 109 - 114
- 11 Koninger A, Eneke A, Mach P, et al. Afamin: an early predictor of preeclampsia[J]. Arch Gynecol Obstet, 2018, 298(5): 1009 - 1016
- 12 张凡,陈爱华. 孕晚期血清 25 - OH - VitD3 含量与母体内皮损伤、胎盘细胞凋亡的相关性[J]. 海南医学院学报,2018,24(1):49 - 51,55
- 13 黄强,陈秦莉. 叶酸及维生素治疗对子痫前期患者 Hcy 代谢、内皮损伤、胎盘血流灌注的影响[J]. 海南医学院学报,2018,24(12): 1171 - 1174
- 14 Shetty MS, Ramesh A, Shetty PK, et al. Salivary and serum antioxidants in women with preeclampsia with or without periodontal disease [J]. J Obstet Gynaecol India, 2018, 68(1): 33 - 38
- 15 Taravati A, Tohidi F. Comprehensive analysis of oxidative stress markers and antioxidants status in preeclampsia[J]. Taiwan J Obstet Gynecol, 2018, 57(6): 779 - 790
- 16 Wang Z, Wang C, Qiu J, et al. The association between dietary vitamin C/E and gestational hypertensive disorder: a case - control study [J]. J Nutr Sci Vitaminol: Tokyo, 2018, 64(6): 454 - 465
- 17 Saputra NPK, Lipoeto NI. Analyses of nutrients and body mass index as risk factor for preeclampsia[J]. J Obstet Gynaecol India, 2017, 67(6): 409 - 413
- 18 何淑莹,周燕,张嵘,等. 孕期血清维生素 A、E 水平与子痫前期的相关性研究[J]. 中国妇幼保健,2018,33(24):5702 - 5704
- 19 王义蓉,孟运莲. 子痫前期患者血清中叶酸、维生素 B₁₂ 含量与母体内皮损伤、胎盘缺血缺氧的关系[J]. 海南医学院学报,2018,24(5):628 - 631
- 20 Al - Sheikh YA, Al - Zahrani KY. The status of biochemical and molecular markers of oxidative stress in preeclamptic saudi patients[J]. Curr Mol Med, 2018, 18(7): 475 - 485

(收稿日期:2019 - 03 - 08)

(修回日期:2019 - 04 - 04)