

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2020.23.007

文章编号: 1005-8982(2020)23-0032-04

轻度子痫前期孕妇维生素 A 水平 与不良妊娠结局的关系*

岳晓玲, 韩璐, 张谦

[大连医科大学附属大连市妇产医院(大连市妇幼保健院), 辽宁 大连 116033]

摘要: 目的 分析轻度子痫前期孕妇维生素 A 水平与不良妊娠结局的关系。**方法** 选取 2017 年 1 月—2018 年 9 月于大连市妇幼保健院产科产检并分娩的孕妇 797 例。其中, 轻度子痫前期组 597 例, 正常对照组 200 例, 回顾性分析比较两组妊娠期维生素 A 水平, 并进一步比较轻度子痫前期组维生素 A 充足者与不足者妊娠期并发症、妊娠结局及新生儿情况。**结果** 轻度子痫前期组妊娠期维生素 A 水平低于对照组 ($P < 0.05$); 轻度子痫前期组孕妇中, 维生素 A 不足组发生妊娠期并发症(包括胎膜早破、胎儿生长受限、胎盘早剥、先兆早产、产后出血)和新生儿围生期情况(包括出生低体重儿、胎儿窘迫、新生儿窒息)的概率均高于维生素 A 充足组 ($P < 0.05$)。**结论** 轻度子痫前期孕妇维生素 A 水平低于正常孕妇, 妊娠期维生素 A 水平是影响轻度子痫前期孕妇妊娠结局的一个因素。

关键词: 子痫; 维生素 A; 妊娠结局

中图分类号: R714.24

文献标识码: A

Relationship between vitamin A and adverse pregnancy outcomes in pregnant women with mild preeclampsia*

Xiao-ling Yue, Lu Han, Qian Zhang

[Dalian Obstetrics and Gynecology Hospital Affiliated to Dalian Medical University (Dalian maternal and child health care hospital), Dalian, Liaoning 116033, China]

Abstract: Objective To analyze the relationship between vitamin A and adverse pregnancy outcomes in pregnant women with mild preeclampsia. **Methods** A total of 797 cases of pregnant women delivered in Dalian maternal and child health care hospital from January 2017 to September 2018 were selected, in which 597 cases were preeclampsia pregnancies (preeclampsia group) and 200 cases were normal pregnancies (healthy control group). The levels of vitamin A during pregnancy in the two groups were retrospectively analyzed and compared, and the pregnancy complications, pregnancy outcomes, and neonatal status in the preeclampsia group with adequate and inadequate vitamin A were furtherly compared. **Results** The levels of vitamin A during pregnancy in the preeclampsia group were lower than those in the healthy control group ($P < 0.05$). For pregnant women in the preeclampsia group, the incidences of gestational complications (including premature rupture of membranes, fetal growth restriction, placental abruption, threatened premature delivery and postpartum hemorrhage) and neonatal perinatal conditions (including low birth weight infants, fetal distress and neonatal asphyxia) were higher in the vitamin A deficiency group during pregnancy than in the vitamin A sufficient group ($P < 0.05$). **Conclusion** The levels of vitamin A in preeclampsia pregnant women are lower than in normal pregnant women, indicating that the

收稿日期: 2020-06-12

* 基金项目: 国家卫生计生委医药卫生科技发展研究中心合作科研项目 (No: W2015CAE008)

[通信作者] 韩璐, E-mail: 13940801858@163.com

vitamin A level during pregnancy is a factor affecting pregnancy outcome of pregnant women with preeclampsia.

Keywords: preeclampsia; vitamin A; pregnancy outcomes

子痫前期是由多种因素诱发的一种血管性疾病,其主要表现为妊娠 20 周以后出现高血压和蛋白尿,严重时可出现子痫、肝肾功能和凝血障碍等症状,引起胎盘早剥、多器官功能衰竭、视网膜剥离、早产、胎儿宫内窘迫甚至死胎等不良妊娠结局,严重威胁母婴健康^[1-2],因此该病的防治任务非常艰巨。目前对于子痫前期的发病机制尚未明确,有研究认为,氧化应激反应在子痫前期的发生、发展过程中起着重要作用。体内氧化应激损伤及产生的高水平的氧自由基,可促进子痫前期孕妇胎盘血管过氧化损伤或者激活局部细胞炎症因子,导致胎盘血管重塑障碍及血流动力学的紊乱,进而加剧子痫前期病情的进展^[3-5]。

维生素 A 是一种抗氧化剂,能够保护细胞免受氧化损伤,如果维生素 A 缺乏可导致体内多组织氧应激的发生。有研究表明,维生素 A 可直接清除体内氧化自由基,抑制细胞炎症反应,进而保护胎盘血管内皮细胞,减轻子痫前期的病情^[6-7]。目前国内关于维生素 A 与子痫前期的研究,主要着眼于维生素 A 在子痫前期患者中的异常表达层面,尚缺乏关于维生素 A 与子痫前期严重程度间的关系研究。对于维生素 A 干预后的临床效果研究,因为伦理等原因也受到诸多限制^[8-9]。本研究旨在探讨子痫前期孕妇妊娠中、晚期维生素 A 水平与不良妊娠结局的关系,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 诊断标准

轻度子痫前期的诊断标准参照谢幸主编《妇产科学》(第 9 版)^[10]。血清维生素 A 水平判断标准采用 WHO 的规定^[11]:维生素 A ≥ 0.3 mg/L 为充足, <0.3 mg/L 为不足。

1.2 一般资料

选择 2017 年 1 月—2018 年 9 月于大连市妇幼保健院产科产检并分娩的孕妇 797 例。其中,轻度子痫前期组 597 例,正常孕妇 200 例为对照组。回顾性分析并比较入组孕妇妊娠期(孕 20 ~ 36 周)维生素 A 水平,根据维生素 A 水平把轻度子痫前期组分为维生素 A 充足组和维生素 A 不足组。研究经本院医学伦理委员会批准,参加研究的孕妇及家属签署知情同意书。

1.3 纳入和排除标准

纳入标准:经确诊为轻度子痫前期孕妇,初产、单胎妊娠,孕 20 ~ 36 周检测过维生素 A 水平,无基础疾病史,无烟酒、吸毒等不良嗜好,妊娠期未接触有毒有害物质。排除标准:双胎孕妇、重度子痫前期、慢性高血压、心脏病、糖尿病、甲状腺疾病、肝肾疾病、急慢性感染性疾病、自身免疫性疾病,孕早期严重呕吐者。

1.4 实验方法

记录轻度子痫前期组与对照组孕妇妊娠 20 ~ 36 周的维生素 A 水平,子痫前期组妊娠期并发症发生情况(包括胎膜早破、胎儿生长受限、胎盘早剥、先兆早产、产后出血、羊水过少),新生儿围生期情况(包括出生低体重儿、胎儿窘迫、新生儿窒息)。

空腹采集外周静脉血 2 ml,4 000 r/min 离心 10 min 分离血清,取上清液,0 ~ 4℃避光贮存。血清维生素 A 采用反向高效液相色谱法(RP-HPLC)测定,仪器为 LC-20 高效液相色谱仪(日本岛津制作所)。检测试剂及标准品均购自美国 Sigma-Aldrich 公司。

1.5 统计学方法

数据分析采用 SPSS 19.0 统计软件。计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,比较用 t 检验;计数资料比较用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料比较

轻度子痫前期组和对照组平均年龄、孕前体重指数(pBMI)、妊娠期检测维生素 A 平均孕周比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。见表 1。

2.2 维生素 A 水平比较

轻度子痫前期组妊娠期维生素 A 水平为(0.39 ± 0.08) mg/L,对照组为(0.42 ± 0.07) mg/L,两组比较,差异有统计学意义($t = 2.313, P = 0.021$),轻度子痫前期组低于对照组。

2.3 轻度子痫前期组妊娠不良结局发生情况

轻度子痫前期组中维生素 A 充足组与维生素 A 不足组的胎膜早破、胎儿生长受限、胎盘早剥、先

兆早产、产后出血发生率比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 两组羊水过少发生率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 2。

2.4 轻度子痫前期组围生儿情况

轻度子痫前期组中维生素 A 充足组与维生素 A 不足组出生低体重儿、胎儿窘迫、新生儿窒息发生率比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 1 轻度子痫前期组与对照组孕妇一般资料比较
($\bar{x} \pm s$)

组别	n	年龄 / 岁	pBMI/ (kg/m ²)	妊娠期检测维 生素 A 平均孕周
轻度子痫前期组	597	28.74 ± 3.02	24.02 ± 4.12	28.00 ± 1.73
对照组	200	29.18 ± 3.14	23.64 ± 3.59	27.80 ± 1.69
t 值		1.315	0.742	1.053
P 值		0.189	0.459	0.293

表 2 不同维生素 A 水平子痫前期孕妇妊娠期并发症发生率比较 例 (%)

组别	n	胎膜早破	胎儿生长受限	胎盘早剥	先兆早产	产后出血	羊水过少
维生素 A 充足组	450	62 (13.8)	44 (9.8)	16 (3.6)	61 (13.6)	60 (13.3)	55 (12.2)
维生素 A 不足组	147	31 (21.1)	24 (16.3)	12 (8.2)	30 (20.4)	31 (21.1)	21 (14.3)
χ^2 值		4.503	4.708	5.263	4.027	5.158	0.425
P 值		0.034	0.030	0.022	0.045	0.023	0.515

表 3 不同维生素 A 水平子痫前期孕妇新生儿围生期结局比较 例 (%)

组别	n	出生低体重儿	胎儿窘迫	新生儿窒息
维生素 A 充足组	450	25 (5.6)	34 (7.6)	33 (7.3)
维生素 A 不足组	147	18 (12.2)	21 (14.3)	20 (13.6)
χ^2 值		7.418	6.001	5.388
P 值		0.006	0.014	0.020

3 讨论

子痫前期是妊娠期特有的一种多系统疾病, 即妊娠状态与血压升高同时存在, 可累及到脑、心、肝、肾、血液等多个组织器官的一组特殊围产期疾病。到目前为止, 医学界对该病症的发病机制尚无统一定论。前期有医学界的学者提出子痫前期发病机制的“两阶段”学说, 并且得到临床上的广泛认同。在该理论中, 第一阶段的氧化应激反应是不容忽视的因素^[12]。子痫前期发生时, 胎盘床血管痉挛, 局部缺血, 血管发生阻塞及内皮粥样硬化改变, 局部免疫细胞活性增强, 使自由基产生增多, 自由基及脂质过氧化物干扰血管内皮细胞功能, 使血管松弛物质产生减少, 血小板源性生长因子增加, 血管收缩, 血小板凝聚状态也发生改变, 而出现一系列子痫前期的表现^[10]。

维生素 A 水平与机体抗氧化能力之间有密切联系, 维生素 A 的缺乏是体内多组织氧化应激发生的一大诱因^[13]。有研究报道子痫前期患者外周血中维生素

A 水平低于正常妊娠女性^[14]。本研究也得出同样结论: 子痫前期孕妇妊娠期维生素 A 水平平均低于正常孕妇。这可能的机制是: 维生素 A 在机体环境不同氧分压的条件下, 会表现出促氧化和抗氧化的双向作用, 哺乳动物体内通常处于低氧分压状态, 因此机体内的维生素 A 会发挥抗氧化作用。维生素 A 的抗氧化作用是通过其化学结构中的共轭双键来实现的, 该键能够与过氧化自由基结合, 从而减少体内游离的活性氧自由基而起到抗氧化作用。因此, 维生素 A 缺乏可使机体内氧自由基的含量升高, 并且氧自由基的含量会随着维生素 A 缺乏程度的加重愈加地升高。理论上推测在子痫前期患者胎盘内, 因血流低灌注造成缺氧而导致的大量氧自由基蓄积的状态下, 维生素 A 与其结合而被消耗, 所以机体内维生素 A 水平应该处于较低的状态。这与本研究观察到的结果相符。

妊娠期维生素 A 缺乏与胎儿生长受限、低出生体重及早产有关, 加之子痫前期的孕妇胎盘血流失常, 导致胎儿对营养物质的摄取受到影响。文献报道维生素 A 水平不足的子痫前期孕妇胎儿生长受限发生率更高^[2, 15], 这与本研究结果相符。但妊娠哪个阶段维生素 A 缺乏对胎儿生长受限的影响更大, 尚需进一步研究。

对低体重儿的发生, 刘登礼等^[16]调查 132 例入院新生儿, 结果显示新生儿出生时血清维生素 A 水平与出生体重呈正相关。维生素 A 对骨细胞的刺激生长作用已得到公认^[17]。本研究子痫前期孕妇妊娠中、晚

期维生素 A 水平不足, 其出生低体重儿发生率较维生素 A 水平正常孕妇发生率高。

早产最主要原因是感染和炎症, 而维生素 A 是一个免疫调节剂^[18-19], 可以促进细胞免疫、增加自然杀伤细胞的数量及细胞溶解活性^[20]。抗菌肽通过 Toll 样受体途径上调维生素 A 受体产生, 具有很重要的脂多糖中和作用, 可以抵抗病原微生物。维生素 A 缺乏则导致感染率的升高、刺激子宫收缩, 导致早产。

维生素 A 是合成凝血酶原(凝血因子 II)的重要物质, 能调节凝血因子 VII、IX、X 在肝内的合成。夏兆飞等^[21]通过动物实验发现维生素 A 的缺乏可明显延长凝血酶原时间, 原因可能就是凝血因子活性下降。本研究中子痫前期孕妇在妊娠期维生素 A 水平不足, 其产后出血发生率增加。关于维生素 A 对产妇凝血功能的影响是否具有实际意义, 还需要更多研究。

综上所述, 维生素 A 的缺乏与子痫前期的发生、发展及多种母婴不良结局有关, 但目前该类研究存在着样本量不足、缺乏足够的多中心的随机、双盲、对照实验结果支持, 若盲目补充可能涉及致畸性等伦理问题, 所以仍需大量的动物实验和进一步的临床研究, 以提高子痫前期孕妇母婴结局的安全性。

参 考 文 献:

- [1] YOU S H, CHENG P J, CHUNG T T, et al. Population-based trends and risk factors of early- and late-onset preeclampsia in Taiwan 2001-2014[J]. BMC Pregnancy Childbirth, 2018, 18(1): 199.
- [2] 王璐, 黄莉. 维生素 A、E 水平对子痫前期妊娠结局的影响[J]. 中华全科医学, 2019, 17(7): 1154-1156.
- [3] 徐欣然, 陈叙, 崔洪艳, 等. 滋养细胞凋亡的二阶段与子痫前期二阶段发病机制关系的探讨[J]. 国际妇产科学杂志, 2017, 44(5): 535-538.
- [4] FENG Y L, YIN Y X, DING J, et al. Alpha-1-antitrypsin suppresses oxidative stress in preeclampsia by inhibiting the p38MAPK signaling pathway: an in vivo and in vitro study[J]. PLoS One, 2017, 12(3): e0173711.
- [5] HAMIDI S M, HENNING R H, van BUITEN A, et al. Metformin improves endothelial function and reduces blood pressure in diabetic spontaneously hypertensive rats independent from glycemia control: comparison to vildagliptin[J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 10975.
- [6] YANG X, CHEN H, DU Y, et al. Periconceptional folic acid fortification for the risk of gestational hypertension and preeclampsia: a meta-analysis of prospective studies[J]. Matern Child Nutr, 2016, 12(4): 669-679.
- [7] 金鹿, 闫素梅, 史彬林, 等. 维生素 A 抗氧化功能的机制[J]. 动物营养学报, 2015, 27(12): 3671-3676.
- [8] 王爱勤, 阿依古丽·阿卜杜热西提, 余江, 等. 维生素 A 水平与妊娠期高血压疾病的关系研究[J]. 临床和实验医学杂志, 2018, 17(2): 118-121.
- [9] 焦波. 妊娠期补充微量元素及维生素对妊娠高血压疾病的预防作用[J]. 中国生育健康杂志, 2017, 28(2): 110-114.
- [10] 谢幸, 孔北华, 段涛. 妇产科学[M]. 第 9 版. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 83-89.
- [11] WHO. Control of vitamin A deficiency and xerophthalmia[J]. World Health Organization Technical Report Series, 1982, 672: 1-70.
- [12] SEKI H. Balance of antiangiogenic and angiogenic factors in the context of the etiology of preeclampsia[J]. Acta Obstet Gynecol Scand, 2014, 93(10): 959-964.
- [13] 李英哲, 黄连珍, 周丽玲. 维生素 A 缺乏对大鼠脂质过氧化和抗氧化系统的影响[J]. 营养学报, 2001(1): 1-5.
- [14] MENEZES de O A C, ALBUQUERQUE S A, RODRIGUES B A, et al. Intake of antioxidant nutrients and coefficients of variation in pregnant women with preeclampsia[J]. Rev Port Cardiol, 2016, 35(9): 469-476.
- [15] 黄长芳, 续靖宁. 妊素 A 含量与妊娠期高血压疾病和分娩结局的关系[J]. 海南医学, 2019, 30(14): 1816-1818.
- [16] 刘登礼, 何必子. 不同胎龄和不同出生体重新生儿出生时血清维生素 A 水平测定[J]. 中国新生儿科杂志, 2015(5): 358-360.
- [17] HANDEL M N, MOON R J, TITCOMBE P, et al. Maternal serum retinol and β -carotene concentrations and neonatal bone mineralization: results from the southampton women's survey cohort[J]. Am J Clin Nutr, 2016, 104(4): 1183-1188.
- [18] 曹海艳, 刘世平, 雷媛. 维生素 A 与儿童免疫功能及肺部疾病关系的研究进展[J]. 中国儿童保健杂志, 2019, 27(2): 175-177.
- [19] LIU X, CUI T, LI Y Y, et al. Vitamin A supplementation in early life enhances the intestinal immune response of rats with gestational vitamin A deficiency by increasing the number of immune cells[J]. PLoS One, 2014, 9(12): e114934.
- [20] 齐双辉, 魏兵, 张超. 维生素 A 对反复呼吸道感染婴幼儿的免疫调节作用研究[J]. 中国儿童保健杂志, 2017, 25(8): 837-840.
- [21] 夏兆飞, 金久善. 大剂量维生素 A、K 及其互作对 AA 肉鸡生产性能和凝血机能的影响[J]. 中国兽医学报, 2005, 25(1): 104-106.

(张蕾 编辑)

本文引用格式: 岳晓玲, 韩璐, 张谦. 轻度子痫前期孕妇维生素 A 水平与不良妊娠结局的关系[J]. 中国现代医学杂志, 2020, 30(23): 32-35.