

论 著

(临床研究)

妊娠中期血脂异常与妊娠结局的相关性研究

吴菲菲, 胡玉利, 吴元赓

【摘要】 目的 探讨孕中期不同血脂指标异常及异常项数与不良妊娠结局的相关性。**方法** 回顾性分析 2018 年 1 月至 2019 年 12 月在东部战区总医院妇产科建卡产检和分娩的 650 例单胎孕妇的临床资料。根据孕中期血脂 4 项检查结果分为 2 组: 血脂正常组(308 例)和血脂异常组(342 例, 其中 242 例只有 1 项血脂指标异常, 62 例有 2 项血脂指标异常, 38 例存在 3 项及以上血脂指标异常)。比较 2 组孕妇的基本临床资料、妊娠期糖尿病(GDM)、巨大儿等妊娠期并发症及不良妊娠结局发生情况。采用 Logistic 回归模型分析确定不良妊娠结局发生的独立危险因素, 通过受试者工作曲线分析其预测不良妊娠结局的价值。**结果** 血脂异常组较血脂正常组的年龄[(30.15±4.49)岁 vs (29.27±4.07)岁]、孕期 BMI 增幅[(5.61±1.54)kg/m² vs (5.31±1.87)kg/m²]、不良妊娠结局发生率(48.5% vs 39.61%)均增高($P<0.05$)。血脂异常组与血脂正常组 GDM 和巨大儿的发生率分别为 22.22% vs 13.64%、15.21% vs 7.14%, 差异均有统计学意义($P<0.05$); 孕中期总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)和低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)异常均增加 GDM 和巨大儿的发病风险; LDL-C 是巨大儿发生的独立危险因素(OR 值 2.06, 95%CI 为 1.04~4.08, $P<0.01$), 且受试者工作曲线证实 LDL-C>3.43 mmol/L 可作为孕中期有效预测巨大儿的血清指标($P<0.05$)。血脂异常项数越多, GDM、巨大儿、早产及胎膜早破等发病率越高; ≥3 项血脂指标同时异常是导致不良妊娠结局的独立危险因素, 其 OR 值为 4.84, 95%CI 为 1.87~12.50($P<0.01$)。**结论** 妊娠中期脂代谢异常会增加不良妊娠结局发生率, 且血脂指标异常项数越多, 不良妊娠结局的发生风险越高。

【关键词】 中期妊娠; 血脂异常; 妊娠结局; 巨大儿; 妊娠期糖尿病

【中图分类号】 R714.256

【文献标志码】 A

【文章编号】 1008-8199(2020)03-0272-05

【DOI】 10.3969/j.issn.1672-271X.2020.03.011

Study on the relationship between hyperlipidemia of in the second trimester of pregnancy and pregnancy outcome

WU Fei-fei¹, HU Yu-li², WU Yuan-zhe²

(1. Graduate School of Bengbu Medical College, Bengbu 233030, Anhui, China; 2. Department of Obstetrics and Gynecology, General Hospital of Eastern Theater Command, PLA, Nanjing 210002, Jiangsu, China)

【Abstract】 Objective To investigate the correlation between the abnormal blood lipid index and the number of abnormal items in the second trimester and the pregnancy outcome. **Methods** From January 2018 to December 2019, 650 pregnant women for antenatal examination and delivery in the gynecology and obstetrics of our hospital were enrolled. Grouped According to the results of 4 tests of middle pregnancy blood lipids, all patients were divided into 2 groups, including normal blood lipid group (308 cases) and dyslipidemia group (342 cases, including 242 cases with only one dyslipidemia index, 62 cases with two dyslipidemia indexes, 38 cases with three or more dyslipidemia indexes). Gestational diabetes mellitus (GDM), macrosomia and other complications of pregnancy and the occurrence of adverse pregnancy were analyzed in each group. Logistic regression model was used to analyze the independent risk factors of the adverse pregnancy outcome. The value of predicting the adverse pregnancy outcome was analyzed by the ROC curve of

the subjects. **Results** The age of dyslipidemia group [(30.15±4.49) years old vs 29.27±4.07) years old], BMI increase during pregnancy [(5.61±1.54) kg/m² vs (5.31±1.87) kg/m²] and incidence of adverse pregnancy

作者单位: 233030 蚌埠, 蚌埠医学院研究生院(吴菲菲); 210002 南京, 东部战区总医院(原南京军区南京总医院)妇产科(胡玉利、吴元赓)

通信作者: 吴元赓, E-mail: wuzhe860103@sin.com

outcomes (48.5% vs 39.61%) were higher than those in normal group. The incidence of GDM and macrosomia (22.22%, 13.64%) was significantly higher than that in the normal group (15.21%, 7.14%, $P < 0.05$). The abnormal increase of TC, TG and LDL-C during pregnancy were increased the risk of GDM and macrosomia. LDL-C was an independent risk factor for the occurrence of macrosomia (OR=2.06, 95%CI 1.04-4.08, $P < 0.01$). The ROC curve of the subjects confirmed that LDL-C >3.43 mmol/L could act as a serum index to effectively predict macrosomia ($P < 0.05$). The higher the number of dyslipidemia items, the higher the incidence of GDM, macrosomia, premature delivery and premature rupture of membranes and \geq three indexes of dyslipidemia at the same time were independent risk factors leading to adverse pregnancy outcomes (OR values 4.84, 95%CI 1.87-12.50, $P < 0.01$).

Conclusion Abnormal lipid metabolism in the middle of pregnancy will increase the incidence of adverse pregnancy outcomes and the more abnormal items of blood lipid indicators, the higher the risk of adverse pregnancy outcomes.

[Key words] trimester pregnancy; dyslipidemia; pregnancy outcome; macrosomia; gestational diabetes

0 引言

脂质是维持胚胎、胎盘生长发育的关键生物活性成分。随着孕周增加,各种营养物质的摄入增多、能量堆积以及脂质代谢发生改变,从而导致妊娠中晚期血脂水平逐渐升高,胎盘脂质转运率也显著上升,形成生理性高血脂状态^[1-3]。已有多项研究显示,妊娠期脂质代谢异常增加妊娠期糖尿病(gestational diabetes mellitus, GDM)的发生风险,与不良妊娠结局显著相关,尤其增加巨大儿的风险^[4-5]。叶华莹^[6]等发现孕中期三酰甘油(TG)水平大于 1.79 mmol/L 是胰岛素抵抗的相关因素,可预测 GDM 患者的病情;孕中晚期 TG 水平增加大于 2.38 mmol/L 及孕晚期 TG 大于 4.19 mmol/L 是分娩巨大儿的危险因素。既往国内外研究多为妊娠期 TG 代谢异常对妊娠的影响,而对于其他血脂指标异常及不同异常项数对妊娠影响的研究相对较少,为了深入探讨孕中期血脂异常程度与妊娠结局的关系,本研究对 650 例妊娠期妇女的临床资料进行了回顾性分析,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 回顾性分析 2018 年 1 月至 2019 年 12 月在东部战区总医院妇产科建卡、产检及分娩的 650 例单胎妊娠孕妇的临床资料,平均年龄为(29.73 \pm 4.31)岁,其中初产妇 407 例、经产妇 243 例,阴道分娩 497 例、剖宫产 153 例。纳入标准:①单胎中期妊娠(20~26 周)本院建卡产检且分娩者,临床资料较完整;②既往无基础疾病,非先兆流产保胎者;③所有孕妇均未服用影响血脂代谢的药物。排除标准:①多胎妊娠,辅助生殖

技术术后;②孕前合并有高血压、糖尿病及甲状腺功能亢进等代谢性疾病者;③患有肝、肾功能不全及心脏病者。

1.2 方法与观察指标 ①通过我院检验系统收集记录所有研究对象孕中期(20~26 周)血脂检测结果,检测方法:检测前 1 日晚上 10 时开始禁食,次日清晨采集空腹肘静脉血 3 mL 检测总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)和低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)等指标;②从孕产妇保健卡及病历资料获取其一般特征包括年龄、孕周、孕次、孕前及产前体质指数($BMI = \text{体重}/\text{身高}^2$, $BMI < 18.5 \text{ kg/m}^2$ 为消瘦、 $18.5 \sim 23.9 \text{ kg/m}^2$ 为正常、 $\geq 24 \text{ kg/m}^2$ 为超重及以上, $\Delta BMI = \text{产前 BMI} - \text{孕前 BMI}$)、分娩方式、孕期并发症[包括 GDM、妊娠期高血压疾病、肝内胆汁淤积症(intrahepatic cholestasis of pregnancy, ICP)等]、妊娠结局和新生儿出生 BMI(即出生体重/身长²)等,比较各组不良妊娠结局的发生率并分析其发生的高危因素。本研究定义的不良妊娠结局者包括:孕期被诊断为 GDM、ICP、甲状腺疾病、宫内生长受限、胎儿窘迫等,分娩环节上出现早产、难产、死产、羊水异常(包括羊水过多、过少,Ⅱ度及以上污染)、巨大儿、低体重儿、产后出血、胎盘胎膜相关问题及新生儿窒息等。

1.3 分组及诊断标准 将研究对象按孕中期血脂 4 项检查结果分为血脂正常组(共 308 例)和血脂异常组(共 342 例,继续分成 3 个亚组即仅有 1 项血脂异常 242 例、2 项血脂同时异常 62 例及 ≥ 3 项血脂同时异常 38 例)。血脂异常诊断采用普通成人血脂异常^[7]标准来定义:TC ≥ 6.22 mmol/L 为异常,

TG \geq 2.26 mmol/L 为异常, LDL-C \geq 4.14 mmol/L 为异常, HDL-C \leq 1.04 mmol/L 为异常。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 21.0 进行分析, 计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示, 组间比较采用 *t* 检验; 计数资料用百分比(%)表示, 组间比较采用卡方检验或 Fisher 精确检验; 不良妊娠结局危险因素的确立采用 Logistics 回归模型分析, 通过受试者工作曲线分析其预测价值。以 $P\leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 血脂正常组与异常组患者临床基本资料的比较 血脂异常组的年龄、孕期 BMI 增幅均高于血脂正常组, 但分娩孕周较其缩短, 差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 单胎妊娠血脂正常组与血脂异常组临床基本资料的比较

指标	血脂正常组 (<i>n</i> = 308)	血脂异常组 (<i>n</i> = 342)
年龄($\bar{x}\pm s$, 岁)	29.27 \pm 4.07	30.15 \pm 4.49*
年龄分布[<i>n</i> (%)]		
<35 岁	268(87.01)	282(82.46)
\geq 35 岁	40(12.99)	60(17.54)
孕周($\bar{x}\pm s$)	39.08 \pm 1.37	38.82 \pm 1.62*
孕次($\bar{x}\pm s$)	1.89 \pm 0.98	2.04 \pm 1.06
孕前 BMI[<i>n</i> (%)]		
消瘦(<18.5 kg/m ²)	34(11.04)	29(8.48)
正常(18.5~23.9 kg/m ²)	238(77.27)	256(74.85)
超重及以上(\geq 24 kg/m ²)	36(11.69)	57(16.67)
孕期 BMI 增幅($\bar{x}\pm s$, kg/m ²)	5.31 \pm 1.87	5.61 \pm 1.54*
生产史[<i>n</i> (%)]		
初产妇	204(66.23)	203(59.36)
经产妇	104(33.77)	139(40.64)
分娩方式[<i>n</i> (%)]		
阴道分娩	241(78.25)	256(74.85)
剖宫产	67(21.75)	86(25.15)
新生儿 BMI($\bar{x}\pm s$, kg/m ²)	13.51 \pm 1.58	13.71 \pm 1.96

与血脂正常组比较, * $P<0.05$

2.2 不同血脂指标异常与 GDM 和巨大儿的发病风险的分析 血脂异常组与血脂正常组 GDM 发生率分别为 22.22% 和 13.64%, 巨大儿的发生率分别为 15.21% 和 7.14%, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。以不同血脂指标异常为暴露因素评估 GDM 和巨大儿的发病风险发现, 孕中期 TC、TG 和 LDL-C 的异常均可增加其发生风险($P<0.05$), 见表 2。采用 Logistic 回归模型分析显示 LDL-C 是巨大儿的独立危险因素(OR=2.06, 95%CI: 1.04~4.08, $P<0.01$), 且其受试者工作特征曲线下的面积为 0.639(0.565~0.713), $P<0.05$, 最佳切点值为 3.43 mmol/L, 敏感度和特异度分别为 54% 和 73%, 见图 1。

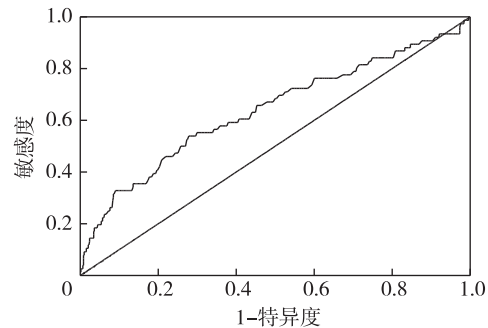


图 1 孕中期 LDL-C 预测巨大儿发生的 ROC 曲线

2.3 不同血脂异常项数与不良妊娠结局发生的关系 血脂异常组总体不良妊娠结局的发生率高于血脂正常组(48.5% vs 39.61%), 差异有统计学意义($\chi^2=4.45$, $P<0.05$); 不同异常项数组中 GDM、妊娠期高血压疾病、胎膜早破、巨大儿及早产的发病率具有显著差异, 且各项妊娠结局在 ≥ 3 项血脂异常组中发病率均显著其他组($P<0.01$), 见表 3。采用 Logistic 回归模型校正年龄、孕周等混杂因素后, 发现 ≥ 3 项血脂指标同时异常是不良妊娠结局发生的独立危险因素, OR 值为 4.84, 95%CI 为 1.87~12.50($P<0.01$), 见表 4。

表 2 孕中期不同血脂指标异常与 GDM 和巨大儿发病风险的分析

项目	TC		TG		LDL-C	
	OR(95%CI)	<i>P</i> 值	OR(95%CI)	<i>P</i> 值	OR(95%CI)	<i>P</i> 值
GDM	3.06(1.97~4.76)	<0.01	4.89(1.05~2.34)	<0.05	6.32(3.42~11.67)	<0.01
巨大儿	2.93(1.75~4.92)	<0.01	2.48(1.50~4.11)	<0.01	4.68(2.50~8.76)	<0.01

表 3 不同血脂异常项数者不良妊娠结局发生率的比较[*n*(%)]

血脂异常项数	<i>n</i>	GDM	妊娠期高血压疾病	巨大儿	胎膜早破	早产
0 项	308	42(13. 64)	4(1. 30)	22(7. 14)	36(11. 69)	13(4. 22)
1 项	242	44(18. 18)	3(1. 24)	29(11. 98)	34(14. 05)	15(6. 20)
2 项	62	15(24. 19)	1(1. 61)	10(16. 13)	9(14. 51)	5(8. 06)
≥3 项	38	17(44. 74)	5(13. 16)	13(34. 21)	13(34. 21)	9(23. 68)
χ^2 值		23. 83	15. 44	25. 26	14. 13	15. 68
<i>P</i> 值		<0. 01	<0. 01	<0. 01	<0. 01	<0. 01

表 4 不同血脂指标异常项数与不良妊娠结局的多因素分析

变量	赋值	β	<i>S. E.</i>	Wald	OR 值(95%CI)	<i>P</i> 值
血脂正常	1	0	—	—	1(1)	—
1 项血脂异常	2	0. 20	0. 21	0. 86	1. 22(0. 80~1. 87)	0. 35
2 项血脂异常	3	0. 45	0. 34	1. 74	1. 57(0. 80~3. 08)	0. 19
≥3 项血脂异常	4	1. 57	0. 48	10. 60	4. 84(1. 87~12. 50)	0. 001

以血脂正常者为参考标准

3 讨 论

随着二胎政策的放开,高龄和肥胖孕产妇数量不断增加,加上生活方式的改变及饮食结构的不合理,导致孕妇血脂异常的总体患病率明显升高。有研究发现,孕期女性超过 60% 表现为高脂血症^[8]。另有研究也表明,孕期以 TC 和 TG 的变化最为明显,整个孕期 TG 水平将增加 2~4 倍,TC 水平增加 25%~50%。孕期血脂水平适宜升高既可满足胎儿生长发育需求,同时又可为妊娠期、分娩期及产后哺乳期储备能量^[9-11]。但若升高过度,母体血液黏滞度增加,血脂易沉积于胎盘的血管壁,损伤血管内皮,导致子痫前期、妊娠期糖尿病、妊娠合并胰腺炎^[12]以及早产、巨大儿、胎儿宫内窘迫等不良妊娠事件发生。

目前很多研究证实,妊娠期孕妇代谢多伴有高脂血症倾向。本研究结果也证实了这一点:650 例孕妇中,患有高 TC 血症 127 例(19. 54%),高 TG 血症 293 例(45. 08%),高 LDL-C 血症 55 例(8. 46%),而 HDL-C 异常率极低,只有 1 例。然而,脂代谢异常是引起妊娠并发症的关键因素,与子痫前期、妊娠性糖尿病和巨大儿的关系密切^[13]。周建军等^[14]发现,孕中期高 TG 和 HDL-C 水平使 GDM 和巨大儿的发生风险增加,但预测不良妊娠结局的价值有限。Kushtagi 等^[15]分析比较孕中期孕妇的 TG 水平后发现孕中期 TG 水平是新生儿出生体重的独立预测因子。周静等^[16]对 GDM 患者孕晚期的 TG 水平进行监测后发现,孕晚期的 TG 水平同样能

帮助孕妇提早发现巨大儿出生的可能性,且孕晚期 LDL 低于正常妊娠组。本研究结果亦表明妊娠中期 TG 异常可增加 GDM 和巨大儿的发生风险,除此之外还发现高水平的 TC 和 LDL-C 同样可影响 GDM 和巨大儿的发生,且 LDL-C 对巨大儿的发生有一定的预测价值,而非 TG,这些差异的造成可能与样本量少、人群特征分布不同、校正混杂因素不一致及研究方法异质性等有关。

章伟丽等^[17]研究表明孕妇的血脂异常程度不同,会出现不同的妊娠结局。目前国内外从不同血脂指标异常项数层面分析研究的案例极少。然而血脂异常项数对妊娠结局也是存在影响的。本研究通过对 650 例孕妇妊娠结局进行分析,结果显示血脂异常组孕妇不良妊娠结局的总体发生率显著高于血脂正常组孕妇($P<0. 05$),且部分不良妊娠结局包括 GDM、巨大儿、早产等的发生率随着血脂异常项数的增加而升高,差异均有统计学意义;另外本研究采用多因素 Logistic 回归模型校正混杂因素后发现,血脂异常数≥3 项的孕妇不良妊娠结局发生风险约是血脂正常组孕妇的 12 倍($P<0. 05$),从而推测 3 项及以上血脂指标同时异常是导致不良妊娠结局的独立危险因素。因此临床上孕中期产检发现 3 项及以上血脂指标同时异常的孕妇,应给予高度重视,尽早干预,以减少不良妊娠结局的发生。

综上所述,脂代谢异常与不良妊娠的关系密切,即血脂异常且异常项数越多,不良妊娠结局的发生风险越高。临床上应根据血脂异常程度进行分层管理,全面干预,以减少母儿不良妊娠事件的

发生。本研究不足之处在于样本量少且缺乏多样性以及无特异性妊娠期血脂异常的诊断标准,因此未来我们应扩大样本联合多中心共同寻求一个国际认可的、具有地区差异性的孕期血脂异常的诊断标准,以便继续深入研究,从而提高研究结果的科学性和准确性。

【参考文献】

- [1] 李 瑞,梁葵香. 妊娠期脂代谢异常的研究进展[J]. 医学综述, 2019,25(7):106-110.
- [2] Boeldt DS, Bird IM. Vascular adaptation in pregnancy and endothelial dysfunction in preeclampsia[J]. *J Endocrinol*, 2017, 232(1): R27-R44.
- [3] Woollett L. Review: Transport of Maternal Cholesterol to the Fetal Circulation[J]. *Placenta*, 2011, 32(Suppl 2):S218-221.
- [4] 孔令英,杨慧霞,孟文颖,等. 妊娠期血脂与妊娠期糖尿病、巨大儿的关系研究[J]. *中华糖尿病杂志*, 2016, 8(12): 735-740.
- [5] Yue CY, Ying CM. Epidemiological analysis of maternal lipid levels during the second trimester in pregnancy and the risk of adverse pregnancy outcome adjusted by pregnancy BMI[J]. *J Clin Lab Anal*, 2018, 32(8): e22568. doi: 10.1002/jcla. 22568.
- [6] 叶华莹,李华萍. 妊娠期糖尿病孕妇血脂与血糖状态及胰岛素抵抗的相关性分析[J]. *上海交通大学学报(医学版)*, 2019, 39(7):768-773.
- [7] 中国成人血脂异常防治指南制订联合委员会. 中国成人血脂异常防治指南[J]. *中国乡村医生杂志*, 2017, 19(18): 5-15.
- [8] Gupta N, Gupta T, Asthana D. Prediction of Preeclampsia in Early Pregnancy by Estimating the Spot Urinary Albumin/Creatinine Ratio[J]. *J Obstet Gynaecol India*, 2017, 67(4): 258-262.
- [9] Emeka E, Neboh JK, Emeh UU, et al. Relationship between lipid and lipoprotein metabolism in trimesters of pregnancy in Nigerian women: Is pregnancy a risk factor[J]. *J Nat Sci Biol Med*, 2012, 3(1): 32-37.
- [10] Simmons SC, Dorn DP, Walton CM, et al. Hypertriglyceridemia in pregnancy[J]. *Transfusion*, 2017, 57(12):2824-2825.
- [11] 赵红霞,董艳双,蔡友治,等. 肥胖产妇血脂水平与 DNA 损伤及总抗氧化能力水平的相关性研究[J]. *医学研究生学报*, 2015, 28(2):157-160.
- [12] 李云莉,张 秦,管 群,等. 妊娠合并急性胰腺炎诊治分析[J]. *东南国防医药*, 2011, 13(5): 435-437.
- [13] Herrera E, Ortega-Senovilla H. Implications of Lipids in Neonatal Body Weight and Fat Mass in Gestational Diabetic Mothers and Non-Diabetic Controls[J]. *Curr Diab Rep*, 2018, 18(2): 7.
- [14] 周建军,胡娅莉,王志群,等. 妊娠中期母体血脂及尿酸水平对子痫前期、妊娠期糖尿病和巨大儿的预测价值[J]. *中华围产医学杂志*, 2012, 15(4): 217-221.
- [15] Kushtagi P, Arvapally S. Maternal mid-pregnancy serum triglyceride levels and neonatal birth weight[J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2009, 106(3):258-259.
- [16] 周 静. 妊娠期糖尿病患者孕晚期血脂异常与母儿结局的相关性分析[J]. *现代实用医学*, 2019, 31(1): 81-83.
- [17] 章伟丽,李爱金,熊辉明. 孕晚期血脂变化与妊娠高血压综合征关系的研究[J]. *全科医学临床与教育*, 2012, 10(6): 611-614.

(收稿日期:2019-12-16; 修回日期:2020-01-28)

(责任编辑:叶华珍; 英文编辑:朱一超)