

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.01.011

View this article at: http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2020.01.011

初次妊娠高血压综合征患者再次妊娠发生子痫的高危因素

谈炯新¹, 刘怀昌¹, 肖磊¹, 郭绮菱²

(佛山市妇幼保健院 1. 内科; 2. 产科, 广东 佛山 528000)

[摘要] 目的: 分析初次妊娠高血压综合征(pregnancy-induced hypertension syndrome, PIH)患者再次妊娠发生子痫的高危因素, 为临床早期识别和干预高危患者提供参考依据。方法: 回顾性分析2016年10月至2018年10月佛山市妇幼保健院初次妊娠确诊PIH的124例孕妇的资料。依据再次妊娠有无子痫分为发生子痫的观察组($n=37$)和未发生子痫的对照组($n=87$)。记录两组产妇的初次妊娠年龄和孕周、有无PIH或子痫家族史、初次妊娠后高血压有无恢复、两次妊娠间隔时间、再次妊娠的BMI、再次妊娠孕周、两次妊娠血清血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)和胎盘生长因子(placental growth factor, PLGF)的表达水平等资料。采用单因素和多因素logistic回归分析筛选影响初次妊娠PIH患者再次妊娠发生子痫的高危因素。结果: 与对照组比较, 观察组的家族史、高血压无恢复、两次妊娠期间血清VEGF和PLGF水平均较高($P<0.05$), 而妊娠间隔时间较短($P<0.05$)。多因素logistic回归分析得出: 家族史、高血压无恢复、妊娠间隔时间、血清VEGF和PLGF水平均是影响初次妊娠PIH患者再次妊娠发生子痫的高危因素($P<0.05$)。结论: 具有家族史、初次妊娠后高血压未恢复、妊娠间隔时间较短、两次妊娠期间血清VEGF和PLGF水平较高的初次PIH患者是再次妊娠发生子痫的高危患者, 需要早期干预。

[关键词] 妊娠高血压综合征; 子痫; 再次妊娠; 血管内皮生长因子; 胎盘生长因子

High-risk factors for eclampsia during repregnancy in patients with primary pregnancy-induced hypertension syndrome

TAN Jiongxin¹, LIU Huaichang¹, XIAO Lei¹, GUO Qileng²

(1. Department of Internal Medicine; 2. Department of Obstetrics, Foshan Maternal and Child Health Hospital, Foshan Guangdong 528000, China)

Abstract **Objective:** To analyze the high-risk factors for eclampsia during repregnancy in patients with primary pregnancy-induced hypertension syndrome (PIH), in order to early recognize and intervene to high risk patients. **Methods:** A total of 124 repregnant patients diagnosed to primary PIH in our hospital from Oct. 2016 to Oct. 2018 were enrolled to respective research. All patients were divided into an observation group ($n=37$, the occurrence of eclampsia) and a control group ($n=87$, the non-occurrence of eclampsia) according to the occurrence of eclampsia during repregnancy. The primary pregnant age, gestational weeks, family history of PIH or eclampsia, hypertension

收稿日期 (Date of reception): 2019-03-17

通信作者 (Corresponding author): 刘怀昌, Email: fslhch@126.com

基金项目 (Foundation item): 佛山市医学类科技攻关项目 (2016AB002331). This work was supported by the Foshan Medical Science and Technology Research Project, China (2016AB002331).

recovering after primary pregnancy, pregnancies intervals, BMI of repregnancy, repregnancy weeks, serum vascular endothelial growth factor (VEGF) and placental growth factor (PLGF) levels of the 2 groups were recorded. The high-risk factors for eclampsia during repregnancy in patients with primary PIH were analyzed by univariate and multivariate logistic regression analysis. **Results:** Compared to the control group, the family history, hypertension without recovering, the serum levels of VEGF and PLGF at the primary pregnancy and repregnancy in the observation group were higher ($P<0.05$), but the intervals between pregnancies in the observation group were shorter ($P<0.05$). The family history, hypertension without recovering, intervals between pregnancies, serum levels of VEGF and PLGF were the independent high-risk factors for eclampsia during repregnancy by logistic regression analysis ($P<0.05$). **Conclusion:** The with family history, hypertension without recovering, intervals between pregnancies, high serum levels of VEGF and PLGF are high risks in patients with primary PIH, which should be given early intervention.

Keywords pregnancy-induced hypertension syndrome; eclampsia; repregnancy; vascular endothelial growth factor; placental growth factor

子痫前期和子痫是妊娠高血压(pregnancy-induced hypertension, PIH)的严重表现,是围产期母婴死亡的第二大原因。PIH的发生机制为全身小血管尤其是子宫和胎盘血管持续强烈收缩,主要临床表现为高血压、蛋白尿以及全身多脏器损害等。《妊娠期高血压疾病诊治指南》^[1]中明确提出相关高危因素、早期识别及干预措施,对临床积极、正确的治疗提供了重要依据。其中子痫前期的高危因素有高龄、肥胖、家族史及高血压等。

据文献[2]报道,随着我国二胎生育政策的放开,初次妊娠PIH患者再次妊娠的发生率有所增加,随之而来的子痫发生率也逐渐增加。目前临床中关于此类患者的危险因素报道不多。陈远婷等^[3]报道有子痫前期病史者再次妊娠复发率为26.8%~28.0%。因此,针对性研究此类患者极具临床和社会前瞻性。此外,有研究^[4]指出:多种生物学指标,尤其是内皮细胞功能,如血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)和胎盘生长因子(placental growth factor, PLGF)在PIH的发生过程中同样扮演重要角色。VEGF是机体特异性调控血管生成的主要因子,PLGF也属于VEGF家族成员,与VEGF受体有高度亲和力,在胎盘血管网络形成中发挥关键作用。本研究将重点分析可能影响初次妊娠PIH患者再次妊娠发生子痫的高危因素,为临床早期识别和干预提供参考。

1 对象与方法

1.1 对象

回顾性总结2016年10月至2018年10月于佛山市妇幼保健院再次妊娠分娩孕妇共124例,初次妊娠确诊PIH,其中37例发生子痫(29.8%)作为观察组,另87例未发生子痫(70.2%)作为对照组。纳入标准:两次妊娠均为单活胎,符合PIH和子痫诊断标准;两次妊娠均为自然受孕;初次妊娠结局良好,无严重母婴并发症;临床资料完善。排除标准:合并妊娠糖尿病、心脏病、肝病者;既往流产、引产史者。所有研究对象签署知情同意书,本研究经佛山市妇幼保健院医学伦理委员会审查通过。

1.2 方法

分析两组初次妊娠年龄和孕周、有无PIH或子痫家族史、初次妊娠后高血压有无恢复、妊娠间隔时间、再次妊娠BMI、再次妊娠孕周,两次妊娠VEGF和PLGF水平(妊娠晚期)。采用ELISA法检测VEGF和PLGF水平,试剂盒购自美国Sigma公司。VEGF检测范围为30~110 pg/mL,PLGF为5~30 pg/mL,板间和板内变异系数<9%。采集分娩前清晨空腹静脉血3 mL,2 000 r/min离心15 min, -70 °C保存待检。

1.3 统计学处理

采用SPSS 20.0软件进行统计分析,计量资料

以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示, 组间比较采用独立样本 t 检验, 计数资料以例表示, 组间比较用 χ^2 检验; 采用单因素和多因素logistic回归分析筛选可能影响再次妊娠发生子痫的高危因素。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床资料的比较

观察组家族史发生率和高血压无恢复率显著高于对照组, 妊娠间隔时间缩短, 差异有统计学意义($P<0.05$, 表1)。

2.2 两组 VEGF 和 PLGF 水平的比较

观察组两次妊娠VEGF和PLGF水平均显著高于对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$, 表2)。

2.3 Logistic 回归分析

将初次妊娠年龄和孕周、PIH或子痫家族史、高血压有无恢复、妊娠间隔时间、再次妊娠BMI、再次妊娠孕周、两次妊娠VEGF和PLGF水平作为自变量, 再次妊娠发生子痫作为因变量, 纳入多因素logistic回归分析, 发现家族史、高血压无恢复、妊娠间隔时间、VEGF和PLGF水平均是影响再次妊娠发生子痫的独立高危因素($P<0.05$, 表3)。

表1 两组临床资料的比较

Table 1 Comparison of clinical data in the 2 groups

组别	n	初次妊娠 年龄/岁	初次妊娠 孕周	家族史/ [例(%)]	高血压恢 复率/%	妊娠间隔/年	BMI/(kg·m ⁻²)		再次妊娠 孕周
							初次妊娠	再次妊娠	
观察组	37	26.5 ± 3.7	28.9 ± 4.2	10 (27.0)	83.8	4.8 ± 0.6	23.8 ± 2.4	23.6 ± 2.7	26.6 ± 5.3
对照组	87	26.6 ± 3.8	30.2 ± 4.5	6 (6.9)	96.6	5.5 ± 0.9	24.2 ± 2.3	23.9 ± 2.6	28.7 ± 5.8
t/χ^2		1.655	1.501	7.655	4.533	4.334	0.875	0.563	1.891
P		0.101	0.136	0.006	0.033	<0.001	0.383	0.548	0.061

表2 两组VEGF和PLGF水平的比较

Table 2 Comparison of VEGF and PLGF levels in the 2 groups

组别	n	初次妊娠		再次妊娠	
		VEGF/(pg·mL ⁻¹)	PLGF/(pg·mL ⁻¹)	VEGF/(pg·mL ⁻¹)	PLGF/(pg·mL ⁻¹)
观察组	37	83.4 ± 12.3	22.6 ± 6.7	86.6 ± 14.6	24.5 ± 6.2
对照组	87	77.9 ± 11.5	18.9 ± 6.3	78.2 ± 13.5	19.6 ± 5.7
t		2.387	2.936	3.094	4.266
P		0.019	0.004	0.002	<0.001

表3 Logistic回归分析

Table 3 Logistic regression analysis

因素	β	Wald	SE	P	OR	95%CI
家族史	0.486	6.461	0.191	0.037	1.625	1.009~2.524
高血压无恢复	0.568	5.547	0.241	0.031	1.764	1.121~2.326
妊娠间隔时间	-0.576	4.359	0.276	0.041	0.562	0.324~0.785
初次VEGF水平	0.624	7.825	0.223	0.024	1.866	1.165~2.547
初次PLGF水平	0.506	7.407	0.186	0.026	1.659	1.263~2.016
再次VEGF水平	0.753	10.275	0.235	0.015	2.124	1.547~3.256
再次PLGF水平	0.672	9.588	0.217	0.019	1.958	1.365~2.625

3 讨论

PIH是围产期影响母婴健康和妊娠结局的重要危险因素, 重度PIH包括子痫前期和子痫患者期待疗法失败率为80%~90%, 胎儿病死率为5%~20%。较多研究集中探讨了PIH发生机制, 涉及内皮细胞损伤、免疫反应、氧化应激、炎症反应、血脂代谢异常、血栓形成及一元化学说等。我国“二胎政策”开放, 高龄孕妇比例增加, 二胎病死率呈上升趋势。《妊娠期高血压疾病诊治指南》中提出: 子痫前期的高危危险因素有年龄 ≥ 40 岁、初产、BMI ≥ 28 kg/m²、多胎妊娠、家族史、子痫前期史以及内科病史等。此外, 有研究^[5-6]指出: 母体平均动脉压升高, 超声定量检测子宫动脉阻力指数、搏动指数、收缩期与舒张期血流速度比值增高, 母体血清VEGF和PLGF水平升高等, 均对预测子痫前期以及子痫的发生有重要指导意义。

但是, 对于初次妊娠PIH患者再次妊娠是否发生子痫的危险因素与常规评估子痫的高危因素是否一致, 相关报道甚少。本研究发现: 再次妊娠子痫发生率为29.8%, 与相关报道^[7]基本一致。观察组家族史和高血压无恢复率显著高于对照组, 妊娠间隔时间缩短, 两次VEGF和PLGF水平均显著高于对照组。Ali等^[8]指出: 家族史是初次妊娠和再次妊娠发生子痫的共同独立危险因素, 可能与遗传易感性有关。董欣等^[9]研究表明: 高血压无恢复是PIH的持续性进展结果, 对机体小动脉造成潜在不可逆性损害, 可能是再次妊娠发生子痫的预测因素。由于本研究总样本量以及观察组比例较小, 妊娠间隔时间的结果可能存在偏倚, 但既往研究^[10-12]提示: 延长妊娠间隔可降低妊娠期疾病的发生率, 考虑原因是初次妊娠PIH可能产生多种组织相关抗原-抗体、活性细胞因子等, 如VEGF和PLGF, 其生物学效应持续时间目前尚无统一认识。杨晓静^[13]认为: 妊娠患者VEGF和PLGF异常表达与子痫前期的发生有较好的相关性。有研究^[14-16]指出: VEGF是机体特异性调控血管生成的主要因子, PLGF也属于VEGF家族成员, 和VEGF受体有高度亲和力, 在胎盘血管网络形成中发挥关键作用。Spradley等^[17]指出: 妊娠早期主要表达于滋养细胞, 末期表达于浸润性绒毛膜滋养细胞, 孕16周可达峰值, 随后逐渐降低。但有研究^[18-19]指出: VEGF和PLGF异常表达, 会导致胎盘血管减少, 血管阻力增加, 细胞分化障碍等, 进而导致以胎盘为主的细小动脉痉挛收缩等病理改变。VEGF和PLGF可影响可溶性血管内皮生长因

子受体1(soluble fms-like tyrosine kinase, sFlt-1)的表达水平, 造成胎盘形成的功能障碍, 在子痫前期出现症状前即可显著升高, sFlt-1/PLGF值还可以作为早期预测子痫前期的敏感性指标, 近年来已成为研究的热点。有学者指出: 慢性高血压病史、子痫前期史、MAP、子宫动脉超声、PLGF和sFlt-1联合诊断早发型子痫前期的准确率为85.0%, 预测晚发型子痫前期的准确率为77.0%。因此, VEGF和PLGF在子痫前期的发生和发展过程中发挥重要作用, 有可能成为早期预测子痫前期发生的重要标志物。

进一步应用多因素logistic回归分析得出: 影响再次妊娠发生子痫的独立高危因素较多, 其中存在子痫家族史和妊娠后高血压未恢复也被既往研究所证实为子痫发生的独立危险因素。而本研究也证实两次妊娠间隔时间过短, 以及妊娠时血清VEGF和PLGF水平过高也是再次妊娠发生子痫的独立高危因素, 目前国内尚未见相关报道。因此初次妊娠PIH患者若存在家族史、初次妊娠后高血压未恢复、妊娠间隔时间较短、两次妊娠期间血清VEGF和PLGF水平较高等因素, 则应被认为是再次妊娠发生子痫的高危人群, 应予以高度重视, 及时予以识别及干预。该研究的创新点是提示了再次妊娠孕妇发生子痫前期的重要危险因素, 与初次妊娠孕妇有相同点也有不同点, 并探讨了内皮细胞功能在子痫前期发生中的可能作用。但由于研究样本量较小, 内皮细胞功能是否与妊娠结局也有重要关系, 还需要进一步研究。

参考文献

1. 中华医学会妇产科学分会妊娠期高血压疾病学组. 妊娠期高血压疾病诊治指南(2015)[J]. 中华妇产科杂志, 2015, 50(10): 721-728.
Chinese Medical Association, Obstetrics and Gynecology Branch, Pregnant Hypertensive Disease Group. Guidelines for diagnosis and treatment of pregnant hypertensive disease (2015)[J]. Chinese J Obstetrics and Gynecology, 2015, 50(10): 721-728.
2. 吴金儿, 茅味蓉, 朱宏涛, 等. 子痫前期病史孕妇再次妊娠临床特点及母婴结局分析[J]. 中国妇幼健康研究, 2017, 28(4): 414-415.
WU Jin'er, MAO Weirong, ZHU Hongtao, et al. Clinical characteristics and maternal and neonatal outcomes of subsequent pregnancy with preeclampsia history[J]. Chinese Journal of Woman and Child Health Research, 2017, 28(4): 414-415.
3. 陈远婷, 梁欣华. 子痫前期患者再次妊娠子痫前期复发的影响

- 因素[J]. 中国城乡企业卫生, 2018, 4(2): 84-86.
- CHEN Yuanting, LIANG Xinhua. Influencing factors of re-preeclampsia recurrence in preeclampsia patients[J]. Chinese Journal of Urban and Rural Enterprise Hygiene, 2018, 4(2): 84-86.
4. 曲光瑾, 李悦, 罗善顺, 等. 妊娠早期预测子痫前期的血清生物学指标研究进展[J]. 中国妇幼健康研究, 2017, 28(12): 1777-1779.
QU Guangjin, LI Yue, LUO Shanshun, et al. Advances of serum biological markers for predicting preeclampsia in early pregnancy[J]. Chinese Journal of Maternal and Child Health Research, 2017, 28(12): 1777-1779.
 5. 洪音, 孟浩, 徐俊, 等. 血清sFlt-1、PLGF水平及比值变化预测孕妇轻度子痫前期发病的Meta分析[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2016, 36(10): 1270-1276.
HONG Yin, MENG Hao, XU Jun, et al. Meta-analysis of the relationship between the serum levels of sFlt-1, PLGF and their ratio for diagnosis of mild preeclampsia in pregnant women[J]. Journal of Nanjing Medical University, 2016, 36(10): 1270-1276.
 6. 刘霞. 子痫前期孕妇sEng、VEGF、PLGF、sFlt-1水平与脐动脉血流变化[J]. 海南医学院学报, 2016, 22(8): 774-776.
LIU Xia. Study on changes of sEng, VEGF, PLGF and sFlt-1 levels, and umbilical artery blood flow in pregnant women with preeclampsia[J]. Journal of Hainan Medical College, 2016, 22(8): 774-776.
 7. 刘希婧, 周容. 再生育妇女妊娠并发症的风险评估及对策[J]. 实用妇产科杂志, 2017, 33(2): 97-100.
LIU Xijing, ZHOU Rong. Risk assessment and countermeasure of pregnancy complications in reproductive women[J]. Journal of Practical Obstetrics and Gynecology, 2017, 33(2): 97-100.
 8. Ali LE, Salih MM, Elhassan EM, et al. Placental growth factor, vascular endothelial growth factor, and hypoxia-inducible factor-1 α in the placentas of women with pre-eclampsia[J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2019, 32(16): 2628-2632.
 9. 董欣, 刘丹, 李春芳, 等. 再发子痫前期危险因素的分析[J]. 实用妇产科杂志, 2017, 33(3): 210-213.
DONG Xin, LIU Dan, LI Chunfang, et al. The risk factors of recurrent preeclampsia[J]. Journal of Practical Obstetrics and Gynecology, 2017, 33(3): 210-213.
 10. 朱莹莹, 黄沁. 血清sFlt-1/PLGF比值在子痫前期患者诊断及预后判断中的价值[J]. 中国妇幼保健, 2016, 31(7): 1528-1531.
ZHU Yingying, HUANG Qin. The value of serum sFlt-1/PLGF ratio in diagnosis and prognosis of preeclampsia[J]. Maternal and Child Health Care of China, 2016, 31(7): 1528-1531.
 11. Ben Ali Gannoun M, Al-Madhi SA, Zitouni H, et al. Vascular endothelial growth factor single nucleotide polymorphisms and haplotypes in preeclampsia: a case-control study[J]. Cytokine, 2017, 97(9): 175-180.
 12. Ngene NC, Moodley J. Role of angiogenic factors in the pathogenesis and management of pre-eclampsia[J]. Int J Gynaecol Obstet, 2018, 141(1): 5-13.
 13. 杨晓静. 妊娠高血压子痫前期血管内皮生长因子、胎盘生长因子及肾素-血管紧张素系统水平及临床意义[J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2017, 11(22): 2394-2398.
YANG Xiaojing. Significance of serum levels of VEGF, PLGF, and RAS in early screening of preeclampsia[J]. Chinese Journal of Clinicians. Electronic Version, 2017, 11(22): 2394-2398.
 14. 汪丛敏, 石清蒲, 张燕, 等. MVD、VEGF、PLGF、sFlt-1在早发型子痫前期胎盘中的表达及意义[J]. 中国优生与遗传杂志, 2016, 24(9): 53-55.
WANG Congmin, SHI Qingpu, ZHANG Yan, et al. Expression and significance of VEGF, sFlt-1, MVD and PLGF in the placentas of patients with early onset preeclampsia[J]. Chinese Journal of Birth Health & Heredity, 2016, 24(9): 53-55.
 15. Chau K, Hennessy A, Makris A. Placental growth factor and preeclampsia[J]. J Hum Hypertens, 2017, 31(12): 782-786.
 16. 吴桂梅, 刘洪玲, 王文杰, 等. 血管内皮生长因子和基质金属蛋白酶-9与子痫前期的相关性研究[J]. 中国计划生育和妇产科, 2016, 8(10): 66-68.
WU Guimei, LIU Hongling, WANG Wenjie, et al. The correlation of preeclampsia and vascular endothelial growth factor and matrix metalloproteinase-9[J]. Chinese Journal of Family Planning & Gynecotokology, 2016, 8(10): 66-68.
 17. Spradley FT, Tan AY, Joo WS, et al. Placental growth factor administration abolishes placental ischemia-induced hypertension[J]. Hypertension, 2016, 67(4): 740-747.
 18. Zhang YG, Yang HL, Zhang YP, et al. Pigment epithelium-derived factor/vascular endothelial growth factor ratio for early prediction of preeclampsia: a prospective multicenter study in China[J]. Pregnancy Hypertens, 2018, 14(10): 43-48.
 19. Nguyen TH, Bui TC, Vo TM, et al. Predictive value of the sFlt-1 and PLGF in women at risk for preeclampsia in the south of Vietnam[J]. Pregnancy Hypertens, 2018, 14(10): 37-42.

本文引用: 谈炯新, 刘怀昌, 肖磊, 郭绮棱. 初次妊娠高血压综合征患者再次妊娠发生子痫的高危因素[J]. 临床与病理杂志, 2020, 40(1): 62-66. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.01.011

Cite this article as: TAN Jiongxin, LIU Huaichang, XIAO Lei, GUO Qileng. High-risk factors for eclampsia during pregnancy in patients with primary pregnancy-induced hypertension syndrome[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2020, 40(1): 62-66. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.01.011