

• 论 著 •

母体血清维生素 D 水平与早发型重度子痫前期的相关性研究*

周 俐, 侯延庆[△], 朱艳宾, 尹 昕

(广东医学院附属南山医院, 广东深圳 518052)

摘 要:目的 研究妊娠早期维生素 D 缺乏与发生早发型重度子痫前期(EOSPE)的相关性。方法 选取 2013 年 1 月至 2015 年 1 月在该院就诊的妊娠早期初次单胎妊娠且无合并症的妇女 5 000 例, 孕周为 8~13⁺₆ 周。用化学发光法检测血清 25-羟维生素 D(25-OH-VitD)水平。排除自然流产、失访及发生妊娠并发症者后余下 2 988 例维生素 D 缺乏、完成定期产检并分娩的孕妇, 随机分成 2 组, 其中 1 490 例(干预组)进行维生素 D 的补充, 1 498 例(未干预组)未进行特殊干预。随访两组发生 EOSPE 的情况。对确诊 EOSPE 且缺乏维生素 D 者 118 例分为后期干预组和后期未干预组 2 组, 后期干预组额外补充维生素 D。**结果** 5 000 例妊娠妇女中维生素 D 缺乏者占 63%, 不足者占 32%, 充足者占 5%。2 988 例维生素 D 缺乏, 完成定期产检并分娩的孕妇中发生 EOSPE 者 123 例(4.1%), 其妊娠早期血清维生素 D 水平明显低于早期维生素 D 充足者, 两者血清 25-OH-VitD 水平分别为(14.06±5.05)ng/mL 与(36.30±3.86)ng/mL, 两者比较差异有统计学意义($P<0.05$)。EOSPE 发病率, 干预组为 2%(30/1 490), 未干预组为 6%(93/1 498), 两组间比较差异有统计学意义($P<0.05$)。后期干预组和后期未干预组各种母体并发症及围生儿不良结局的发生率比较, 差异均无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 妊娠早期妇女血清维生素 D 缺乏与不足普遍存在。妊娠早期维生素 D 缺乏可增加 EOSPE 的发病风险。对妊娠早期维生素 D 缺乏者进行补充可明显降低子痫前期发病率。对确诊 EOSPE 且缺乏维生素 D 者进行维生素 D 补充未能改善母体并发症及围生期不良结局。

关键词:早发型子痫前期; 维生素 D; 妊娠并发症

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2016.08.007

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2016)08-1032-03

The correlation between maternal serum 25-OH-VitD concentration and early-onset severe preeclampsia*

Zhou Li, HouYanqing[△], Zhu Yanbin, Yin Xin

(Guang Dong Medical College Affiliated Nanshan Hospital, Shenzhen, Guangdong 518052, China)

Abstract:Objective To study the correlation between maternal serum 25-OH-VitD concentration and early-onset severe preeclampsia(EOSPE). **Methods** 5 000 early singleton pregnancy women with gestational age 8—12⁺₆ weeks and without any complications in the outpatient department of the hospital from January 2013 to January 2015 were enrolled in the study. The levels of serum 25-OH-VitD were measured by using chemiluminescence method. Only 2 988 women with Vitamin D deficiency went through regular prenatal care and delivery. The 2 988 women were divided into two groups intervention group and non intervention group whose age, BMI and gestation age were matched. Intervention group($n=1 490$) received vitamin D supplementation, the non intervention group did not received the supplementation. Those patients who developed EOSPE were counted. Finally, Patients diagnosed with EOSPE and were Vitamin D deficient($n=118$) were divided into two groups late intervention group and non late intervention group. The late intervention group were treated with vitamin D supplementation, The non late intervention group were only treated routinely. **Results** Patients with Vitamin D deficiency accounted for 63%, insufficiency 32%, normal 5%. The levels of serum 25-OH-VitD and VEGF in patients with EOSPE were significantly lower than those in normal control group($P<0.05$). The occurrence rate of EOSPE in 2 988 women was 4.1%(123 women). The occurrence rate of EOSPE in intervention group and no intervention group were 2%(30/1 490) and 6%(93/1 498) respectively, which were statistically different($P<0.05$). The outcome of maternal and perinatal infant in late intervention group were not significantly different from those in non late intervention group. **Conclusion** Vitamin D deficiency or insufficiency is a common problem in early pregnant women. The risk of EOSPE increases in early pregnant women with Vitamin D deficiency. Vitamin D supplementation in the first trimester in women with Vitamin D deficiency could significantly decrease the occurrence rate of EOSPE. Vitamin D supplementation in women diagnosed with EOSPE could not change the outcome of maternal and perinatal complications.

Key words:onset early severe preeclampsia; Vitamin D; pregnancy complications

早发型重度子痫前期(EOSPE)是孕 34 周以前发病的重度子痫前期, 其病情重, 母婴并发症多, 预后差, 目前尚无独立、可靠的预防方法, 也无有效治疗方法, 终止妊娠是唯一的治愈手段。如果在 EOSPE 发病前通过某些方法预测疾病的发生,

* 基金项目:广东省深圳市南山区卫生科技资助项目(南科研卫 2012024)。 作者简介:周俐,女,主治医师,主要从事围生医学研究。

[△] 通讯作者, E-mail:412258251@qq.com。

可降低围生期母婴病死率,意义重大。本研究旨在探讨妊娠早期妇女的血清维生素 D 水平与 EOSPE 发病的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2013 年 1 月至 2015 年 1 月在本院建卡的初次单胎早期妊娠妇女(孕周为 8~13⁺₆周)5 000 例。记录纳入研究者的一般资料,包括年龄、身高、体质量、血压,根据末次月经推算并用 B 型核实孕龄。排除慢性高血压、糖尿病、肾病、肾炎、狼疮等妊娠合并症。EOSPE 诊断标准:子痫前期一般 20~34 周发病,重度的标准参照丰有吉主编的 8 年制《妇产科学》(第 2 版)。血清维生素 D 水平的判断:25-羟基维生素 D (25-OH-VitD) < 20 ng/mL 为缺乏,20~29 ng/mL 为不足,≥ 30 ng/mL 为充足^[1]。维生素 D 缺乏者 3 150 例(缺乏组),不足者 1 600 例(不足组),充足者 250 例(充足组)。将 3 150 例维生素 D 缺乏者根据年龄、体质量指数、孕周相匹配,随机分为干预组和未干预组 2 组,期间失访、自然流产或出现其他妊娠并发症者 162 例,余下 2 988 例均在本院定期产检并分娩,其中干预组 1 490 例(干预组)除常规处理外进行了维生素 D 的补充,1 498 例(未干预组)未进行特殊干预。

1.2 方法

1.2.1 标本采集 对上述纳入研究者抽取晨起空腹静脉血 4 mL,送本院中心实验室用化学发光法测血清 25-OH-VitD 水平。留取部分离心后的血清于-80 ℃冰箱保存,用于血管内皮生长因子(VEGF)的测定。

1.2.2 分组与干预 (1)干预组口服胶囊型维生素 D 滴剂(厦门星鲨制药有限公司)每天 800 单位,以后减至每天 400 单位;每 14 天复查血清 25-OH-VitD 浓度,直至正常。统计干预组和未干预组的 EOSPE 发病率。(2)回顾性分析和比较 EOSPE 发病者与充足组人群妊娠早期血清 25-OH-VitD 和 VEGF 水平。(3)EOSPE 发病者共 123 例,其中缺乏维生素 D 者占 96%(118/123),根据孕周、年龄及病情严重程度相匹配,分为后期干预组和后期未干预组 2 组,除常规治疗外,后期干预组额外补充维生素 D,后期未干预组不进行维生素 D 补充,观察母体并发症及围生儿结局。

1.3 统计学处理 采用 SPSS15.0 统计软件进行数据分析。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用两样本均数 *t* 检验,方差齐者采用 Student Newman Keuls 法,方差不齐者采用 Tamhane's 法;计数资料采用 χ^2 检验和 Fisher 确切概率法;显著性检验水准为 $\alpha=0.05$, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 妊娠早期妇女血清 25-OH-VitD 的水平 维生素 D 缺乏、不足、充足的妊娠早期妇女血清 25-OH-VitD 水平见表 1。

表 1 各组妊娠早期妇女血清 25-OH-VitD 的水平

组别	<i>n</i>	构成比(%)	25-OH-VitD 水平 (ng/mL, $\bar{x} \pm s$)
缺乏组	3 150	63	14.06±5.05
不足组	1 600	32	22.91±2.50
充足组	250	5	36.30±3.86

2.2 干预组和未干预组 EOSPE 发病率的比较 干预组

EOSPE 发病率为 2%(30/1 490),未干预组 EOSPE 的发病率为 6%(93/1 498),未干预组的发病率高于干预组,差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.3 EOSPE 发病组与充足组妊娠早期血清 25-OH-VitD 水平及 VEGF 水平的比较 妊娠早期 2 组间 25-OH-VitD 及 VEGF 水平的比较,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

表 2 妊娠早期 2 组间 25-OH-VitD 及 VEGF 水平的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	25-OH-VitD(ng/mL)	VEGF(ng/L)
EOSPE 发病组	123	14.06±5.05	25.30±2.60
充足组	250	36.30±3.86	39.10±1.78
<i>P</i>		0.002	0.015

2.4 补充维生素 D 对确诊 EOSPE 且缺乏 25-OH-VitD 者的作用

2.4.1 母体并发症 后期干预组与后期未干预组各种母体并发症的发生率比较,差异无统计学意义($P<0.05$),见表 3。

表 3 两组间并发症发生情况的比较[*n*(%)]

母体并发症	后期干预组 (<i>n</i> =59)	后期未干预组 (<i>n</i> =59)	<i>P</i>
胎盘早剥	2(3.4)	2(3.4)	>0.05
视网膜病变	3(5.1)	4(6.8)	>0.05
肺水肿	1(1.7)	1(1.7)	>0.05
HELLP 综合征	1(1.7)	2(3.4)	>0.05
子痫	0(0)	1(1.7)	>0.05
血小板减少	3(5.1)	3(5.1)	>0.05
低蛋白血症	6(10.2)	7(11.9)	>0.05
蛋白尿(大于 5 g/24 h)	12(20.3)	13(22.0)	>0.05
全身水肿	4(6.8)	5(8.5)	>0.05

2.4.2 围生儿结局 后期未干预组与干预组间各种围生儿不良结局发生率比较,差异无统计学意义($P<0.05$),见表 4。

表 4 各组间各种围生儿不良结局发生率的比较[*n*(%)]

围生儿结局	后期未干预组(<i>n</i> =59)	后期干预组(<i>n</i> =59)	<i>P</i>
死胎	3(5.1)	2(3.4)	>0.05
胎儿窘迫	30(51)	28(47)	>0.05
FGR	32(52)	28(46)	>0.05
新生儿死亡	12(20)	14(24)	>0.05

3 讨 论

本研究发现妊娠早期妇女维生素 D 缺乏或不足者普遍存在。25-OH-VitD 是维生素 D 在人体血液循环中的主要形式,是目前公认的衡量维生素 D 缺乏或不足的检测指标^[1]。维生素 D 是维持钙、磷代谢平衡的主要激素之一,促进人体对钙的吸收和利用。维生素 D 缺乏已成为公共卫生问题。本研究中,本院 5 000 例妊娠早妇女血清维生素 D 缺乏或不足者占 95%,缺乏者占 63%,不足者占 32%,与朱汉民等^[2]调查的上

海地区 2008~2010 年 1 449 例女性维生素 D 的缺乏情况相似。导致维生素 D 缺乏的可能原因是现代人生活方式的改变,如缺少户外活动、使用防晒产品等,都会影响皮肤有效合成维生素 D₃。大部分人需要额外补充维生素 D 来达到推荐的摄入量。而目前的状况是,全民皆知补钙,对补充维生素 D 的重要性却不了解,因此维生素 D 相关知识的普及十分重要。

本研究发现,妊娠早期维生素 D 缺乏可增加 EOSPE 的发病率。研究发现,维生素 D 受体存在于身体的大部分组织中,许多常见病包括一些常见肿瘤、1 型糖尿病、心血管疾病和骨质疏松症都与维生素 D 缺乏有关^[3]。维生素 D 缺乏者进行补充维生素 D 与不干预者比较,EOSPE 发生率明显降低,这与 Robinson 等^[4]及 Haugen 等^[5]的研究结果一致,表明母体低水平的维生素 D 和 EOSPE 的发生相关。母体适当补充维生素 D 可以降低 EOSPE 发生的风险。本文课题组以往的研究也发现子痫前期患者分娩前血清维生素 D 水平明显低于正常妊娠组^[6],也提示了维生素 D 与子痫前期发病的相关性。早期维生素 D 缺乏可增加子痫前期发病风险的机制可能为正常情况下,在孕早期滋养细胞形成胎盘的过程中,胎盘可以通过局部作用或旁分泌作用转化储存形式的 25-OH-VitD 成为活性形式的维生素 D₃,与维生素 D 受体结合,作用于 VEGF 反应元件的启动子,增加血管内皮细胞 VEGF 的表达。而在 EOSPE 患者妊娠早期由于储存的维生素 D 减少,导致 VEGF 生产减少,而影响了子宫螺旋动脉的重铸,引起胎盘浅着床,最终导致子痫前期的发生并影响胎儿生长^[7-8]。本研究发现 EOSPE 患者妊娠早期血清 VEGF 水平明显低于充足组,这也表明了妊娠早期维生素 D 缺乏患者的可能致病机制。

本研究的 EOSPE 患者中,96%为维生素 D 缺乏者,对维

生素 D 缺乏者除常规处理外额外补充了维生素 D 却未能改善母婴结局。这可能是由于早发型子痫前期为早期胎盘源性疾病,维生素 D 缺乏在早期病理性胎盘形成过程起重要作用,病理性胎盘形成后再补充维生素 D 已无明显作用。

参考文献

[1] 张浩,黄琪仁,沈筱同.维生素 D 缺乏与补充研究现状[J].上海医药,2011,32(10):474-476.

[2] 朱汉民,程群,甘洁民,等.上海地区人群维生素 D 状态研究[J].中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志,2010,3(3):157-163.

[3] Holick MF. Vitamin D deficiency[J]. N Engl J Med,2007,357(3):266-281.

[4] Robinson CJ,Alanis MC,Wagner CL,et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D levels in early-onset severe preeclampsia[J]. Am J Obstet Gynecol,2010,203(4):1366.

[5] Haugen M,Brantsaeter AL,Trogstad L,et al. Vitamin D supplementation and reduced risk of preeclampsia in nulliparous women[J]. Epidemiology,2009,20(5):720-726.

[6] 罗颖贞,侯延庆,尹昕.子痫前期患者血清 25-羟维生素 D 水平检测的临床意义[J].国际检验医学杂志,2013,34(24):3318-3319.

[7] Dror DK,Allen LH. Vitamin D inadequacy in pregnancy:biology, outcomes, and interventions[J]. Nutr Rev,2010,68(8):465-477.

[8] Robinson C, Wagner C, Baatz J, et al. 25-Hydroxyvitamin D and angiogenic factors in early-onset severe preeclampsia[J]. Pregnancy Hypertens,2012,2(3):214-217.

(收稿日期:2015-12-14)

(上接第 1031 页)

替加环素对鲍曼不动杆菌敏感性的比较[J].中华检验医学杂志,2013,36(7):598-603.

[11] 马志强.不同药敏方法检测替加环素对鲍曼不动杆菌敏感性的对比分析[J].中国伤残医学,2014,9(11):177-178.

[12] 曾祥吉,李东霞.中药抑菌实验方法的研究[J].现代中西医结合杂志,2011,20(4):518-520.

[13] 冷会勇,同志勇,王斌,等.十八种中药制剂对多重耐药鲍曼不动杆菌体外抗菌作用的研究[J].中外医疗,2010,30(17):132.

[14] 庞载元,吴贤丽,华毅.4 种中药对 30 株广泛耐药铜绿假单胞菌的抑菌作用[J].中国执业药师,2015,13(2):25-27.

[15] 李晶,景立,刘洋,等.国内抗菌中药的研究进展及前景[J].内蒙古中医药,2009,28(24):86.

[16] 张廷模.临床中医学[M].北京:中国中医药出版社,2004:99-101,171.

[17] 彭乙华,何兰,蔡燕.中药单体抗多重耐药鲍曼不动杆菌抑菌分析

[J].浙江临床医学,2011,13(12):1325-1327.

[18] 胡清伟,温木生,甘晓霞,等.中药辨证雾化吸入治疗小儿肺炎临床观察[J].中医临床研究,2012,4(9):59-60.

[19] 范永,阎纳新.双黄连氧气驱动雾化吸入治疗哮喘型肺炎患儿的临床研究[J].现代中西医结合杂志,2015,24(11):1218-1219.

[20] 吴会.痰热清雾化吸入治疗社区获得性肺炎疗效观察[J].临床合理用药杂志,2015,8(13):35-36.

[21] 胡元生,邹柳燕.野菊花中药雾化治疗小儿急性上呼吸道感染 89 例疗效观察[J].齐齐哈尔医学院学报,2013,34(8):1166-1167.

[22] 李芳.痰热清注射液雾化吸入用于老年慢性支气管炎急性发作疗效观察[J].中外健康文摘,2014,11(12):164-164.

[23] 郑小清,黄锦葵,苏伟强,等.雾化吸入痰热清注射液联合胸腺五肽治疗上呼吸道感染的疗效观察[J].中国医药科学,2014,4(13):81-83.

(收稿日期:2015-12-19)

医学统计工作的基本内容

按工作性质及其先后顺序,可将医学统计工作分为实验设计、收集资料、整理资料、分析资料。实验设计是开展某项医学研究工作的关键,包括医学专业设计和统计学设计,医学专业设计的内容包括研究对象纳入和排除标准、样本含量、获取样本的方法、分组原则、观察(检测)指标、统计方法等。收集资料的方法包括各种试验、检测或调查,要求资料完整、准确、及时、有足够数量、具有代表性和可比性等。整理资料包括原始资料的检查与核对、对资料进行分组与汇总等。分析资料即对资料进行统计学分析,包括进行统计描述和统计推断。