

子痫前期患者维生素 D 水平与糖脂代谢的关系及在妊娠结局中的相互关系

赵晓蕾,刘俊丽,胡晓梅,申丽丽

(长治医学院附属和平医院产科,山西 长治 046000)

[摘要]目的 探究子痫前期(PE)患者维生素 D 水平与糖脂代谢的关系及在妊娠结局中的相互关系。**方法** 选择 2021 年 1 月至 2023 年 1 月长治医学院附属和平医院收治的 256 例 PE 孕妇作为研究对象,根据维生素 D 水平分为维生素 D 正常组($n=41$)、维生素 D 不足组($n=87$)和维生素 D 缺乏组($n=128$)。比较所有孕妇的一般资料、糖脂代谢水平、妊娠结局差异;随访孕妇至分娩,观察所有孕妇的妊娠结局并进行评估与统计。利用分层交互检验分析血清维生素 D 水平与糖脂水平间的关系。采用相加、相乘交互作用模型对危险因素进行分析。**结果** 维生素 D 正常组、不足组、缺乏组的 PE 孕妇孕期增重依次增加,高血压史、糖尿病史、高血脂史占比依次增加,户外活动及每日日晒时长依次减少,差异均有统计学意义(χ^2/F 值介于 12.595~192.598 之间, $P<0.05$);维生素 D 不足组和维生素 D 缺乏组的血糖参数糖化血红蛋白(HbA1c)、空腹血糖(FPG)、空腹血清胰岛素(FINS)、平均血糖(MBG)、血糖标准差(SDBG)、血糖波动频数(NEGE)、稳态模式评估胰岛素抵抗指数(HOMA-IR),以及血脂参数总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、游离脂肪酸(FFA)、载脂蛋白 B(ApoB)均高于维生素 D 水平正常组,维生素 D 缺乏组的 HbA1c、MBG、SDBG、NEGE、FFA、ApoB 均高于维生素 D 不足组,差异具有统计学意义(F 值介于 2.041~14.967 之间, $P<0.05$);分层交互检验作用分析结果显示血清维生素 D 与糖脂代谢指标之间的关系稳定存在($P_{交互}<0.05$);维生素 D 正常组、不足组、缺乏组的 PE 孕妇不良妊娠结局发生率依次增加,差异有统计学意义($\chi^2=74.395, P<0.001$);糖脂代谢异常组的 PE 孕妇不良妊娠结局发生率高于糖脂代谢正常组,差异有统计学意义($\chi^2=97.480, P<0.001$);相加交互作用模型分析表明,维生素 D 不足与糖脂代谢异常并存时,PE 孕妇出现不良妊娠结局的风险是二者均正常的 2.206 倍,大于两因素单独存在之和;相乘交互作用模型分析结果显示,不同维生素 D 水平与不同糖脂代谢情况之间存在相乘交互作用(OR 值介于 2.323~4.780 之间, $P<0.01$)。**结论** PE 患者的低维生素 D 水平与糖脂代谢异常具有一定相关性,且二者同时存在时,PE 孕妇的不良妊娠结局风险显著增加。

[关键词]子痫前期;维生素 D;糖脂代谢;妊娠结局

Doi:10.3969/j.issn.1673-5293.2025.03.007

[中图分类号]R173

[文献标识码]A

[文章编号]1673-5293(2025)03-0044-10

The relationship between vitamin D levels and glucose and lipid metabolism in patients with preeclampsia and their correlation in pregnancy outcomes

ZHAO Xiaolei, LIU Junli, HU Xiaomei, SHEN Lili

(Department of Obstetrics, Heping Hospital Affiliated To Changzhi Medical College, Shanxi Changzhi 046000, China)

[Abstract] Objective To explore the relationship between vitamin D level and glucose and lipid metabolism in patients with preeclampsia (PE) and their relationship in pregnancy outcome. **Methods** A total of 256 pregnant women with PE admitted to the Heping Hospital Affiliated to Changzhi Medical College from January 2021 to January 2023 were selected as the study subjects, and they were divided into normal vitamin D group ($n=41$), vitamin D deficiency group ($n=87$) and vitamin D deficiency group ($n=128$) according to vitamin D levels. The general data, glucose and lipid metabolism levels, and pregnancy outcomes of all pregnant women were compared. Pregnant women were followed up to delivery, and the pregnancy outcomes of all pregnant women were observed, evaluated and statistically counted. A hierarchical interaction test was used to analyze the relationship between serum vitamin D level and glycolipid level. The additive and multiplicative interaction models were used to analyze the risk factors. **Results** The weight gain of PE pregnant women in the normal vitamin D group, insufficient group and deficient group increased in pregnancy, the proportion of hypertension, diabetes and hyperlipidemia increased, and the outdoor activities and daily sun exposure duration decreased in turn, and the differences were statistically significant (χ^2/F values ranged from 12.595 to 192.598, $P<0.05$).

[收稿日期]2024-01-09

[作者简介]赵晓蕾(1976—),女,副主任医师,主要从事产科疾病研究。

[通讯作者]刘俊丽,主任医师。

The glycemic parameters of vitamin D-deficient group and vitamin D-deficient group were glycosylated hemoglobin (HbA1c), fasting blood glucose (FPG), fasting serum insulin (FINS), mean blood glucose (MBG), standard deviation of blood glucose (SDBG), frequency of blood glucose fluctuations (NEGE), homeostatic mode assessment of insulin resistance index (HOMA-IR), and blood lipid parameters of total cholesterol (TC), triglyceride (TG), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), free fatty acids (FFA) and apolipoprotein B (ApoB) were higher than those of the normal vitamin D group, and the HbA1c, MBG, SDBG, NEGE, FFA, and ApoB levels of the vitamin D deficiency group were higher than those of the vitamin D deficiency group, and the difference was statistically significant (F values ranged from 2.041 to 14.967, $P < 0.05$). The results of stratified interaction test showed that the relationship between serum vitamin D and glucose and lipid metabolism indexes was stable ($P_{\text{interaction}} < 0.05$). The incidence of adverse pregnancy outcomes in the normal vitamin D group, vitamin D insufficiency group and vitamin D deficiency group increased in sequence, and the difference was statistically significant ($\chi^2 = 74.395$, $P < 0.001$). The incidence of adverse pregnancy outcomes in PE pregnant women with abnormal glucose and lipid metabolism was higher than that in the normal glucose and lipid metabolism group, and the difference was statistically significant ($\chi^2 = 97.480$, $P < 0.001$). The results of additive interaction model analysis showed that when vitamin D insufficiency and abnormal glucose and lipid metabolism coexisted, the risk of adverse pregnancy outcomes in pregnant women with PE was 2.206 times higher than that of both normal factors, which was greater than the sum of the two factors alone, and the results of multiplicative interaction model analysis showed that there was a multiplicative interaction between different vitamin D levels and different glucose and lipid metabolism (OR values ranged from 2.323 to 4.780, $P < 0.01$). **Conclusion** Low vitamin D levels in PE patients are associated with abnormal glucose and lipid metabolism, and the risk of adverse pregnancy outcomes in pregnant women with PE is significantly increased when both are present.

[Key words] preeclampsia; vitamin D; glycolipid metabolism; pregnancy outcome

子痫前期(preeclampsia, PE)是妊娠最常见的疾病之一,发生在妊娠第 20 周之后。PE 不仅影响产妇脑血管、内分泌代谢和心血管健康等^[1],还会影响孕妇的妊娠结局,每年导致全球约 50 万例胎儿死亡^[2]。维生素 D 是一种脂溶性维生素和类固醇激素,不仅在钙磷稳态和骨骼健康中起重要作用,还在细胞分化、增殖、免疫调节和代谢等方面发挥着作用^[3]。充足的维生素 D 通常被认为是保持身体健康和预防疾病的保护因子^[4]。李雪芹等^[5]人的研究发现,血清 25-羟基维生素 D [serum 25-hydroxyvitamin D, 25-(OH)D]缺乏症在孕妇中非常普遍,PE 组孕妇的维生素 D 水平显著低于健康孕妇组,且重度 PE 孕妇的维生素 D 水平显著低于轻度 PE 组,这提示 25-(OH)D 缺乏和 PE 之间存在显著关联。有类似研究也表明,孕期维生素 D 水平低与 PE 风险增加有关^[6-7]。

另外,近年来许多研究报道了维生素 D 缺乏与妊娠期糖脂代谢的关联性,显示胎儿和新生儿的维生素 D 水平取决于母亲的状况^[8-10]。一项母婴研究发现,与维生素 D 充足的孕妇相比,维生素 D 缺乏的孕妇脐带动脉血中甘油三酯(triacylglycerol, TG)浓度较高,高密度脂蛋白胆固醇(high density lipopro-

tein cholesterol, HDL-C)浓度较低^[11]。脐带动脉中 TG 水平与母体血清 25-(OH)D 浓度呈负相关性^[12]。但目前,PE 患者维生素 D 水平是否与糖脂代谢间存在联系,以及二者之间的关系是否对孕妇的妊娠结局产生影响,其相关研究仍较少报道。本研究旨在探讨 PE 患者维生素 D 水平与糖脂代谢的关系及在妊娠结局中的相互影响,以期为临床提供科学的诊断和治疗依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择 2021 年 1 月至 2023 年 1 月长治医学院附属和平医院收治的 256 例 PE 孕妇作为研究对象,年龄 25~40 岁。纳入标准:①年龄满 18 周岁;②符合 PE 的相关诊断标准^[13];③均为单胎孕妇;④临床资料完整。排除标准:①患有心脏病、肝肾功能不全者;②合并恶性肿瘤者;③有急慢性传染病史者;④有终止妊娠意愿者。本研究经本院伦理委员会审批(审批号:2020-1076),所有患者或家属均知情并签署知情同意书。

1.2 临床资料收集

收集所有受试孕妇的临床资料,包括性别、年

龄、孕前体重指数(body mass index, BMI)、教育情况、户籍状态、家庭月收入、饮酒史、吸烟史、孕期增重、孕次、产次、孕周、不良妊娠史、孕期感冒病史、孕期发热史、高血压史、高血脂史、糖尿病史、定期产前检查、补充叶酸及微量元素史、户外活动、每日日晒时长等。

1.3 维生素 D 水平与糖脂指标

清晨空腹采集所有孕妇外周静脉血标本 5mL, 3 500r/min 离心 10min, 分离血清, -20°C 保存备用。采用高效液相色谱-串联质谱法(美康 25-羟维生素 D 检测试剂盒)检测血清中的维生素 D 水平, 严格按照试剂盒说明书进行操作。采用化学发光法(上海极威生物科技有限公司)检测血糖指标。采用 PUS-2018G 型全自动生化分析仪(北京普朗新技术有限公司)检测血脂指标。

检测指标包括: ①血清 25-(OH)D 水平; ②血糖指标: 空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)、空腹血清胰岛素(fasting insulin, FINS)、糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin, HbA1c)、平均血糖(mean blood glucose, MBG)、血糖标准差(standard deviation of blood glucose, SDBG)、血糖波动频数(number of effective glucose excursions, NEGE), 稳态模式评估胰岛素抵抗指数(homeostasis model assessment insulin resistance index, HOMA-IR), 计算公式为: $\text{HOMA-IR} = \text{FPG} \times \text{FINS} / 22.5$; ③血脂指标: 总胆固醇(total cholesterol, TC)、TG、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、HDL-C、游离脂肪酸(free fatty acid, FFA)、载脂蛋白 A(apoprotein A, ApoA)、载脂蛋白 B(apoprotein B, ApoB)。临床参考范围如下:

糖代谢相关指标参考范围: ① FPG: $3.9 \sim 6.1\text{mmol/L}$ 为正常, $<3.9\text{mmol/L}$ 或 $>6.1\text{mmol/L}$ 为异常; ② FINS: $5.0 \sim 20.0\text{mU/L}$ 为正常, $<5.0\text{mU/L}$ 或 $>20.0\text{mU/L}$ 为异常; ③ HbA1c: $4.0\% \sim 6.0\%$ 为正常, $<4.0\%$ 或 $>6.0\%$ 为异常; ④ NEGE: $\leq 4.0\text{mmol/L}$ 为正常, $>4.0\text{mmol/L}$ 为异常; ⑤ HOMA-IR: $0 \sim 2.69$ 为正常, >2.69 为异常。

脂代谢相关指标参考范围: ① TC: $<5.18\text{mmol/L}$ 为正常, $\geq 5.18\text{mmol/L}$ 为异常; ② TG: $<1.70\text{mmol/L}$ 为正常, $\geq 1.70\text{mmol/L}$ 为异常; ③ LDL-C:

$\leq 3.37\text{mmol/L}$ 为正常, $>3.37\text{mmol/L}$ 为异常; ④ HDL-C: 男性 $1.16 \sim 1.42\text{mmol/L}$ 、女性 $1.29 \sim 1.55\text{mmol/L}$ 为正常, 男性 $<1.16\text{mmol/L}$ 或 $>1.42\text{mmol/L}$ 、女性 $<1.29\text{mmol/L}$ 或 $>1.55\text{mmol/L}$ 为异常; ⑤ FFA: $0.3 \sim 0.9\text{mmol/L}$ 为正常, $<0.3\text{mmol/L}$ 或 $>0.9\text{mmol/L}$ 为异常; ⑥ ApoA: 男性 $(1.42 \pm 0.17)\text{g/L}$ 、女性 $(1.45 \pm 0.14)\text{g/L}$ 为正常, 超出此范围为异常; ⑦ ApoB: 男性 $0.43 \sim 1.28\text{g/L}$ 、女性 $0.42 \sim 1.12\text{g/L}$ 为正常, 超出此范围为异常。

1.4 分组与评估

根据 PE 孕妇不同的血清维生素 D 水平分为维生素 D 正常组($\geq 30\text{mg/L}$, $n=41$)、维生素 D 不足组($10 \sim 30\text{mg/L}$, $n=87$)与维生素 D 缺乏组($<10\text{mg/L}$, $n=128$)^[14]。将糖脂代谢指标处于临床正常范围的患者归为糖脂代谢正常组($n=65$), 超出正常范围的归为糖脂代谢异常组($n=191$)。随访孕妇至分娩, 观察所有孕妇的妊娠结局并进行评估与统计。

1.5 统计学方法

通过 SPSS 23.0 统计软件进行数据分析。计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 组间比较采用 t 检验或方差分析; 计数资料使用百分数($\%$)表示, 组间比较采用 χ^2 检验。利用 EmpowerStats 软件中的分层交互检验作用分析血清维生素 D 水平与血糖水平、血脂水平之间的关系。使用二分类和多分类非条件 Logistic 回归模型对危险因素交互作用进行分析, 以比值比(odds ratio, OR)表示疾病危险性, 计算交互作用指数、超相对危险比、归因比、纯因子归因交互效应百分比, 交互作用的分析使用相加模型, 将危险因素的乘积项放入 Logistic 回归模型进行相乘交互作用分析^[15]。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料比较

维生素 D 正常组、不足组、缺乏组的 PE 孕妇孕期增重依次增加, 高血压史、糖尿病史、高血脂史占比依次增加, 户外活动及每日日晒时长依次减少, 差异有统计学意义(χ^2/F 值介于 $12.595 \sim 192.598$ 之间, $P < 0.05$); 其余指标均未发现差异有统计学意义($P > 0.05$), 见表 1。

表 1 三组患者一般资料比较 $[\bar{x} \pm s, n(\%)]$
Table 1 Comparison of general data among the three groups $[\bar{x} \pm s, n(\%)]$

项目	维生素 D 正常组(n=41)	维生素 D 不足组(n=87)	维生素 D 缺乏组(n=128)	χ^2/F	P
年龄(岁)	28.35±3.41	28.47±3.45	28.42±3.43	0.114	0.909
孕前 BMI(kg/m ²)	23.68±0.79	23.73±0.82	23.70±0.80	0.140	0.889
教育情况				0.143	1.000
初中及以下	3(7.32)	6(6.90)	10(7.81)		
高中	10(24.39)	21(24.14)	29(22.66)		
大专及本科	16(39.02)	34(39.08)	50(39.06)		
研究生以上	12(29.27)	26(29.89)	39(30.47)		
户籍状态				0.570	0.752
城镇	22(53.66)	46(52.87)	62(48.44)		
农村	19(46.34)	41(47.13)	66(51.56)		
家庭月收入(元)				0.416	0.758
<2 000	1(2.44)	2(2.30)	4(3.13)		
2 000~<5 000	12(29.27)	26(29.89)	38(29.69)		
5 000~1 0000	22(53.66)	48(55.17)	67(52.34)		
>10 000	6(14.63)	11(12.64)	19(14.84)		
饮酒史				0.188	0.910
有	10(24.39)	19(21.84)	31(24.22)		
无	31(75.61)	68(78.16)	97(75.78)		
吸烟史				0.096	0.953
有	6(14.63)	11(12.64)	17(13.28)		
无	35(85.37)	76(87.36)	111(86.72)		
孕期增重(kg)	12.04±2.21	15.13±2.29	17.26±2.34	12.595	<0.001
孕次(次)				0.574	0.751
<2	19(46.34)	45(51.72)	68(53.12)		
≥2	22(53.66)	42(48.28)	60(46.88)		
产次(次)				0.031	0.985
<2	20(48.78)	41(47.13)	61(47.66)		
≥2	21(51.22)	46(52.87)	67(52.34)		
孕周(周)	28.38±2.57	28.43±2.62	28.45±2.61	0.150	0.881
孕期感冒病史				0.711	0.701
有	25(60.98)	50(57.47)	69(53.91)		
无	16(39.02)	37(42.53)	59(46.09)		
孕期发热史				0.001	1.000
有	23(56.10)	49(56.32)	72(56.25)		
无	18(43.90)	38(43.68)	56(43.75)		
不良妊娠史				0.640	0.726
有	1(2.44)	4(4.60)	7(5.47)		
无	40(97.56)	83(95.40)	121(94.53)		
高血压史				192.598	<0.001
有	2(4.88)	39(44.83)	111(86.72)		
无	39(95.12)	48(55.17)	17(13.28)		

(转下表)

(续上表)

项目	维生素 D 正常组(n=41)	维生素 D 不足组(n=87)	维生素 D 缺乏组(n=128)	χ^2/F	<i>P</i>
糖尿病史				52.715	<0.001
有	2(4.88)	42(48.28)	89(69.53)		
无	39(95.12)	45(51.72)	39(30.47)		
高血脂史				50.161	<0.001
有	1(2.44)	36(41.38)	83(64.84)		
无	40(97.56)	51(58.62)	45(35.16)		
定期产前检查				0.117	0.943
有	38(92.68)	82(94.25)	120(93.75)		
无	3(7.32)	5(5.75)	8(6.25)		
补充叶酸及微量元素史				0.086	0.958
有	39(95.12)	83(4.60)	121(94.53)		
无	2(4.88)	4(95.40)	7(5.47)		
户外活动				134.549	<0.001
经常	39(95.12)	40(45.98)	3(2.34)		
偶尔	2(4.88)	47(54.02)	125(97.66)		
每日日晒时长(h)	2.88±0.51	1.43±0.42	1.10±0.41	22.748	<0.001

2.2 不同血清维生素 D 水平下 PE 孕妇的糖脂代谢参数比较

维生素 D 不足组和维生素 D 缺乏组的血糖参数 HbA1c、FPG、FINS、MBG、SDBG、NEGE、HOMA-IR 及血脂参数 TC、TG、LDL-C、FFA、

ApoB 均高于维生素 D 水平正常组,维生素 D 缺乏组的血糖参数 HbA1c、MBG、SDBG、NEGE 和血脂参数 FFA、ApoB 均高于维生素 D 不足组,差异具有统计学意义(*F* 值介于 2.041~14.967 之间,*P*<0.05),见表 2。

表 2 不同血清维生素 D 水平下糖脂代谢参数比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of glucose and lipid metabolic parameters under different serum vitamin D levels ($\bar{x} \pm s$)

变量	维生素 D 正常组(n=41)	维生素 D 不足组(n=87)	维生素 D 缺乏组(n=128)	<i>F</i>	<i>P</i>
血糖参数					
HbA1c(%)	4.58±1.13	6.15±1.20 ^a	7.74±1.35 ^{ab}	13.538	<0.001
FPG(mmol/L)	4.02±0.39	4.47±0.51 ^a	4.59±0.60 ^a	5.703	<0.001
FINS(mU/L)	8.36±4.12	9.89±4.62 ^a	10.63±4.71 ^a	2.765	0.006
MBG(mmol/L)	4.42±0.61	5.22±0.53 ^a	5.82±0.49 ^{ab}	14.967	<0.001
SDBG(mmol/L)	1.43±0.37	1.80±0.41 ^a	2.01±0.48 ^{ab}	7.087	<0.001
NEGE(mmol/L)	2.10±0.59	2.62±0.56 ^a	2.80±0.55 ^{ab}	6.968	<0.001
HOMA-IR	1.37±0.42	1.56±0.54 ^a	1.63±0.58 ^a	2.041	0.043
血脂参数					
TC(mmol/L)	5.03±1.06	5.67±1.25 ^a	5.87±1.32 ^a	3.707	<0.001
TG(mmol/L)	2.74±1.13	3.85±1.71 ^a	4.19±1.87 ^a	4.692	<0.001
LDL-C(mmol/L)	3.02±1.11	3.59±1.08 ^a	3.75±1.06 ^a	3.794	<0.001
HDL-C(mmol/L)	1.68±0.31	1.48±0.40 ^a	1.43±0.45 ^a	3.311	0.001
FFA(μmol/L)	585.36±120.57	675.49±126.73 ^a	721.89±130.41 ^{ab}	5.938	<0.001
ApoA(g/L)	1.81±0.37	1.80±0.40	1.79±0.38	0.295	0.768
ApoB(g/L)	0.79±0.13	0.85±0.17 ^a	0.91±0.20 ^{ab}	3.602	<0.001

注:^a与维生素 D 正常组比较差异有统计学意义;^b与维生素 D 不足组比较差异有统计学意义。

2.3 血清维生素 D 水平与糖脂代谢水平的相关性分析

利用 EmpowerStats 软件中的分层交互检验作用分析血清维生素 D 水平与血糖水平、血脂水平之间的关系。未校正任何因素之前,血清维生素 D 与血糖指标 HbA1c、FPG、FINS、MBG、SDBG、NEGE、HOMA-IR 和血脂指标 TC、TG、LDL-C、

HDL-C、FFA、ApoB 显著相关(β 值介于 1.458~2.372 之间, $P<0.05$);校正混杂因素后,血清维生素 D 与上述血糖指标和血脂指标的关系依然存在(β 值介于 1.607~2.435 之间, $P<0.05$)。进一步经过交互检验作用后,发现校正因素不影响血清维生素 D 与糖脂代谢指标之间的关系($P_{交互}<0.05$),见表 3。

表 3 分层交互分析血清维生素 D 水平与糖脂代谢水平的相关性

Table 3	The correlation between serum vitamin D level and glycolipid metabolism level was analyzed by stratified interaction									
变量	未校准模型			模型 1			模型 2			$P_{交互}$
	β	95 % CI	P	β	95 % CI	P	β	95 % CI	P	
血糖指标										
HbA1c	2.372	1.314~3.256	<0.001	2.384	1.319~3.284	0.002	2.435	1.321~3.286	<0.001	<0.001
FPG	1.933	1.325~3.034	0.002	1.957	1.336~3.112	0.015	2.016	1.342~3.127	0.010	0.018
FINS	1.821	1.302~3.018	0.009	1.903	1.310~3.047	0.006	1.954	1.322~3.102	0.022	0.021
MBG	1.745	1.201~2.895	0.018	1.762	1.213~2.925	0.028	1.798	1.218~2.967	0.005	0.012
SDBG	1.556	1.217~2.836	0.014	1.589	1.223~2.944	0.004	1.623	1.229~2.982	0.013	0.010
NEGE	1.458	1.134~2.717	0.016	1.525	1.141~2.740	0.011	1.607	1.145~2.761	0.026	0.005
HOMA-IR	1.697	1.183~2.779	0.005	1.721	1.189~2.783	0.003	1.786	1.191~2.825	0.015	0.014
血脂指标										
TC	2.037	1.355~3.376	0.007	2.121	1.357~3.381	<0.001	2.107	1.342~3.392	<0.001	<0.001
TG	2.119	1.345~3.582	0.004	2.138	1.349~3.601	<0.001	2.123	1.351~3.614	0.001	<0.001
LDL-C	1.862	1.204~2.783	0.021	1.899	1.211~2.814	0.016	1.974	1.217~2.963	0.002	0.006
HDL-C	1.723	1.112~2.665	0.015	1.767	1.120~2.732	0.027	1.815	1.128~2.758	0.005	0.002
FFA	1.674	1.109~2.759	0.022	1.689	1.115~2.786	0.023	1.681	1.126~2.811	0.017	0.012
ApoB	1.596	1.108~2.681	0.008	1.675	1.124~2.803	0.019	1.722	1.130~2.824	0.025	0.015

注:模型 1 调整年龄、教育情况、户籍状态、家庭月收入、饮酒史、吸烟史、孕次、产次、定期产前检查、补充叶酸及微量元素史;模型 2 在模型 1 的基础上调整孕期感冒病史、孕期发热史、不良妊娠史、高血压史、孕期增重、糖尿病史、高血脂史。

2.4 不同血清维生素 D 水平 PE 孕妇的妊娠结局比较

256 例 PE 孕妇中,共 168 例(65.63%)出现不良妊娠结局,维生素 D 正常组占 6 例(3.57%),维生素 D 不足组占 51 例(30.36%),维生素 D 缺乏组占 111 例(66.07%)。维生素 D 正常组、不足组、缺乏组的 PE 孕妇不良妊娠结局发生率依次增加,差异有统计学意义($\chi^2=74.395,P<0.001$),见表 4。

2.5 不同糖脂代谢水平 PE 孕妇的妊娠结局比较

256 例 PE 孕妇中,共 168 例(65.63%)出现不良妊娠结局,糖脂代谢正常组占 10 例(5.95%),糖脂代谢异常有 158 例(94.05%)。糖脂代谢异常组的

PE 孕妇不良妊娠结局发生率高于糖脂代谢正常组,差异有统计学意义($\chi^2=97.480,P<0.001$),见表 5。

2.6 不同维生素 D 水平与糖脂代谢情况对 PE 孕妇不良妊娠结局的相加交互作用分析

以 PE 孕妇妊娠结局为因变量(正常=0,不良=1),维生素 D 水平与糖脂代谢指标为自变量,分类变量进行哑变量处理,其余变量按照临床意义赋值。单因素及多因素 Logistic 回归分析模型显示,维生素 D 不足与糖脂代谢异常并存时,PE 孕妇出现不良妊娠结局的风险分别是正常维生素 D 水平孕妇和糖脂代谢正常孕妇的 2.120(1.856~3.764)倍、2.206(1.904~3.852)倍,分别大于两因素单独存在之和,

见表 6。

交互作用定量分析的单因素统计结果显示,超相对危险比为 3.757(1.348~6.157)、交互作用指数为 2.486(1.875~10.927)、归因比为 48.92%、纯因子

归因交互效应百分比为 58.31%;多因素统计结果显示,超相对危险比为 3.081(0.432~5.757)、交互作用指数为 3.187(1.236~24.118)、归因比为 55.03%、纯因子归因交互效应百分比为 67.34%。

表 4 不同血清维生素 D 水平下 PE 孕妇的妊娠结局统计[n(%)]

Table 4 Statistics of pregnancy outcomes in PE pregnant women with different serum vitamin D levels [n(%)]

妊娠结局	维生素 D 正常组(n=41)	维生素 D 不足组(n=87)	维生素 D 缺乏组(n=128)
正常妊娠总发生率	35(85.37)	36(41.38)	17(13.28)
不良妊娠总发生率	6(14.63)	51(58.62)	111(86.72)
妊高症	0	2(2.30)	6(4.69)
妊娠期糖尿病	1(2.44)	6(6.70)	11(8.59)
妊娠期贫血	2(4.88)	7(8.05)	12(9.38)
肾功能异常	0	6(6.70)	10(7.81)
羊水过少	0	3(3.45)	7(5.47)
胎膜早破	0	6(6.70)	12(9.38)
胎儿窘迫	0	5(5.75)	11(8.59)
胎儿生长受限	0	1(1.15)	1(0.78)
先兆流产	0	2(2.30)	6(4.69)
早产	0	1(1.15)	6(4.69)
剖宫产	3(7.32)	5(5.75)	10(7.81)
产后出血	0	4(4.60)	7(5.47)
细菌性阴道病	0	2(2.30)	9(7.03)
新生儿窒息	0	0	3(2.34)

表 5 不同糖脂代谢水平下 PE 孕妇的妊娠结局统计[n(%)]

Table 5 Statistics of pregnancy outcomes in PE pregnant women with different levels of glucose and lipid metabolism [n(%)]

妊娠结局	糖脂代谢正常组 (n=65)	糖脂代谢异常组 (n=191)
正常妊娠总发生率	55(84.62)	33(17.28)
不良妊娠总发生率	10(15.38)	158(82.72)
妊高症	0	20(10.47)
妊娠期糖尿病	0	75(39.27)
妊娠期贫血	3(4.62)	11(5.76)
肾功能异常	0	3(1.57)
羊水过少	1(1.54)	2(1.05)
胎膜早破	0	4(2.10)
胎儿窘迫	0	2(1.05)
胎儿生长受限	0	3(1.57)
先兆流产	0	6(3.14)
早产	1(1.54)	7(3.66)
剖宫产	4(6.15)	10(5.24)
产后出血	1(1.54)	7(3.66)
细菌性阴道病	0	5(2.62)
新生儿窒息	0	3(1.57)

表 6 不同维生素 D 水平与糖脂代谢情况对 PE 孕妇不良妊娠结局的相加交互作用[n(%)]

Table 6 Additive interaction of different vitamin D levels and glucose and lipid metabolism on adverse pregnancy outcomes in pregnant women with PE [n(%)]

维生素 D 水平	糖脂代谢	单因素			多因素 ^a		
		OR	95%CI	P	OR	95%CI	P
维生素 D 正常	正常	1			1		
维生素 D 正常	异常	1.314	1.115~2.207	<0.001	1.328	1.137~2.315	<0.001
维生素 D 不足	正常	1.721	1.213~2.529	<0.001	1.759	1.493~2.884	<0.001
维生素 D 不足	异常	2.120	1.856~3.764	<0.001	2.206	1.904~3.852	<0.001
维生素 D 缺乏	正常	3.556	2.490~5.895	<0.001	3.693	2.751~5.973	<0.001
维生素 D 缺乏	异常	5.892	3.458~7.567	<0.001	6.014	3.649~7.850	<0.001

注:^a调整年龄、孕前 BMI、孕期增重、孕次、产次、孕期感冒病史、孕期发热史变量。

2.7 不同维生素 D 水平与糖脂代谢情况对 PE 孕妇不良妊娠结局的相乘交互作用分析

将不同维生素 D 水平、不同糖脂代谢情况和二

者乘积放入 Logistic 回归模型中,调整混杂因素后结果显示,维生素 D 水平不足与缺乏、糖脂代谢异常对应的 OR 值介于 1.711~2.757 之间,且 $P<0.01$,

说明维生素 D 水平不足或缺乏、糖脂代谢异常各自对 PE 孕妇不良妊娠结局有影响;维生素 D 正常×糖脂代谢异常、维生素 D 不足×糖脂代谢正常、维生素 D 不足×糖脂代谢异常、维生素 D 缺乏×糖脂代谢正常、维生素 D 缺乏×糖脂代谢异常对应的 OR 值介于 2.323~4.780 之间,且 $P<0.01$,表明不同维生素 D 水平与不同糖脂代谢情况之间存在相乘交互作用,见表 7。

表 7 不同维生素 D 水平与糖脂代谢情况对 PE 孕妇不良妊娠结局的相乘交互作用
Table 7 The multipliative interaction between different vitamin D levels and glucose and lipid metabolism on adverse pregnancy outcomes in pregnant women with PE

维生素 D 水平		单因素			多因素 ^a		
		OR	95%CI	P	OR	95%CI	P
维生素 D 水平	正常	1			1		
	不足	1.684	1.219~3.652	0.003	1.711	1.224~3.736	0.002
	缺乏	2.358	1.231~3.984	<0.001	2.421	1.347~3.995	<0.001
糖脂代谢	正常	1			1		
	异常	2.647	1.580~4.163	<0.001	2.757	1.633~4.396	<0.001
维生素 D 正常×糖脂代谢正常		1			1		
维生素 D 正常×糖脂代谢异常		2.435	1.356~4.215	<0.001	2.445	1.360~4.237	<0.001
维生素 D 不足×糖脂代谢正常		2.216	1.297~3.986	<0.001	2.323	1.322~4.015	<0.001
维生素 D 不足×糖脂代谢异常		2.744	1.568~4.127	<0.001	2.789	1.613~4.238	<0.001
维生素 D 缺乏×糖脂代谢正常		3.328	2.121~5.643	<0.001	3.406	2.206~5.741	<0.001
维生素 D 缺乏×糖脂代谢异常		4.602	3.187~6.859	<0.001	4.780	3.215~6.947	<0.001

注:^a调整年龄、孕前 BMI、孕期增重、孕次、产次、孕期感冒病史、孕期发热史变量。

3 讨论

3.1 维生素 D 水平与 PE 患者糖脂代谢指标的相关性

PE 属于妊娠期高血压疾病,已成为妊娠期间最重要的并发症之一,严重时会导致孕妇死亡,该病在世界范围内的患病率为 2%~8%,甚至更高^[16]。值得注意的是,PE 可能导致小胎龄新生儿或早产等不良妊娠结局^[17]。妊娠期孕妇极易发生维生素 D 缺乏现象,而这与 PE 的发病、孕妇的糖脂代谢水平及妊娠结局有着重要关系。研究表明,维生素 D 缺乏是妊娠期 PE 的危险因素^[18]。维生素 D 在维持正常糖脂代谢中起着重要作用,PE 孕妇维生素 D 缺乏对其自身及子代糖脂代谢均会产生影响。近期临床证据表明,孕妇在怀孕期间缺乏维生素 D 可能导致自身及其后代出现糖脂代谢紊乱^[19]。另有研究表明,糖尿病前期患者血清中维生素 D 水平明显降低,提示维生素 D 水平在糖尿病前期患者的监测中具有重要的意义^[20];同时,研究发现,25-(OH)D 水平较低的人往往血糖相关指标较高^[21]。PE 与患糖尿病的

风险升高有关,与没有 PE 的孕妇相比,患有 1 型糖尿病和 PE 的孕妇维生素 D 水平较低^[9]。本研究结果显示,不同维生素 D 水平的 PE 孕妇在高血压史、糖尿病史与高血脂史方面的差异显著,正常维生素 D 水平的孕妇中高血压、糖尿病与高血脂的人数比例显著低于维生素 D 缺乏的孕妇。

妊娠期孕妇维生素 D 水平与其自身 TC、TG、LDL-C 水平及 TC/HDL 胆固醇比值、LDL/HDL 胆固醇比值呈负相关性^[22]。鉴于维生素 D 在代谢健康中的重要作用,越来越多的维生素 D 补充干预研究被开展。一项随访研究显示,在高剂量维生素 D (50 000 IU)补充 9 周后,观察到被访者的 FPG、TL 和 LDL-C 水平显著降低^[23]。相关分析表明,补充维生素 D 可显著降低妊娠期糖尿病女性的 FPG、INS 和 HOMA-IR 水平^[24]。本研究通过比较不同血清维生素 D 水平下 PE 孕妇的糖脂代谢差异发现,维生素 D 不足组和维生素 D 缺乏组的血糖参数 HbA1c、FPG、FINS、MBG、SDBG、NEGE、HOMA-IR 及血脂参数 TC、TG、LDL-C、FFA、ApoB 均显著高于维生素 D 水平正常组,且维生素 D 缺乏组的血糖

参数 HbA1c、MBG、SDBG、NEGE 和血脂参数 FFA、ApoB 显著高于维生素 D 不足组。本研究结果与上述研究结果具有较高的一致性。本研究再次利用分层交互检验作用分析血清维生素 D 水平与糖脂水平之间的关系,发现无论是否校正因素,血清维生素 D 与上述血糖指标和血脂指标的关系依然稳定存在,这提示 PE 患者的维生素 D 水平与糖脂代谢具有重要联系。

3.2 维生素 D 水平、糖脂代谢与 PE 患者妊娠结局的关系

多项研究表明,妊娠期维生素 D 水平与妊娠结局明显相关,低维生素 D 水平的患者有发生更多不良妊娠结局的趋势^[25-27]。本研究通过比较不同血清维生素 D 水平与不同糖脂代谢情况 PE 患者的妊娠结局发现,256 例 PE 孕妇中,共 168 例(65.63%)出现不良妊娠结局,其中维生素 D 不足与缺乏组患者的不良妊娠结局比例显著高于维生素 D 正常组,糖脂代谢异常患者的不良妊娠结局比例显著高于糖脂代谢正常组,这提示维生素 D 缺乏与不良妊娠结局具有密切关联,维生素 D 水平与 PE 患者发生不良妊娠结局的风险呈负相关性。本研究进一步对 PE 患者维生素 D 水平与糖脂代谢在妊娠结局中的相互关系进行探讨,相加交互作用分析结果显示,维生素 D 不足与糖脂代谢异常并存时,PE 孕妇出现不良妊娠结局的风险分别是正常维生素 D 水平和糖脂代谢正常者的 2.120(1.856~3.764)倍、2.206(1.904~3.852)倍,分别大于两因素单独存在之和。将不同维生素 D 水平、不同糖脂代谢情况和二者乘积放入 Logistic 回归模型中进行相乘交互作用分析,结果显示维生素 D 水平不足或缺乏、糖脂代谢异常各自对 PE 孕妇不良妊娠结局有影响,而且不同维生素 D 水平与不同糖脂代谢情况之间存在相乘交互作用,这提示维生素 D 水平与糖脂代谢之间的相互作用对 PE 患者的妊娠结局具有更为重要的影响。

3.3 其他因素对 PE 患者维生素 D 水平的影响

维生素 D 会影响早期胎盘,并在母胎相互作用中作为免疫调节剂发挥重要作用,低水平的维生素 D 会影响胎盘的发育,而且随着孕妇 BMI 的增加,维生素 D 缺乏症的风险也会增加^[28]。本研究显示,维生素 D 缺乏 PE 患者的孕期增重水平最高。维生素 D 是一种脂溶性维生素和类固醇激素,主要通过暴露于太阳紫外线辐射在皮肤中合成^[4]。这种必需

营养素以两种形式存在:一种是主要存在于植物性食物中的麦角钙化醇(维生素 D₂);另一种是主要存在于动物源性食物中的胆钙化醇(维生素 D₃),并通过阳光照射在皮肤中合成^[29]。本研究显示三组不同维生素 D 水平的 PE 孕妇在户外活动、每日日晒时长方面存在差异,这提示不同时长的户外活动及日晒时间可影响 PE 患者体内维生素 D 的合成水平,进而影响健康水平。

本研究尚存在一些局限性。本研究为单中心回顾性研究,样本选择可能存在一些选择偏倚;本研究未能纳入所有糖脂代谢相关指标,仅纳入常见且较为重要的指标,另外影响 PE 患者维生素 D 水平的因素还有很多,如季节等,故后续仍需进行更深入的研究。

综上所述,PE 患者的维生素 D 水平与糖脂代谢之间存在稳定的关系,维生素 D 水平低与糖脂代谢异常具有一定相关性;而且二者的相互关系对 PE 患者的妊娠结局具有重要的影响作用,特别是低维生素 D 水平与糖脂代谢异常同时存在时,PE 孕妇的不良妊娠结局风险大大增加。

【参考文献】

- [1] Honigberg M C, Truong B, Khan R R, et al. Polygenic prediction of preeclampsia and gestational hypertension [J]. *Nat Med*, 2023, 29(6): 1540-1549.
- [2] Peracoli J C, Borges V T M, Ramos J G L, et al. Preeclampsia/Eclampsia [J]. *Rev Bras Ginecol Obstet*, 2019, 41(5): 318-332.
- [3] Santa K, Watanabe K, Kumazawa Y, et al. Phytochemicals and vitamin D for a healthy life and prevention of diseases [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(15): 1216-1227.
- [4] Chang S W, Lee H C. Vitamin D and health-the missing vitamin in humans [J]. *Pediatr Neonatol*, 2019, 60(3): 237-244.
- [5] 李雪芹,黎婷婷,许鹏.孕早期血清 25-羟维生素 D 水平对子痫前期的预测价值 [J]. *中国妇幼保健研究*, 2022, 33(7): 89-93.
- [6] Liu Y H, Zhang Y S, Chen J Y, et al. Comparative effectiveness of prophylactic strategies for preeclampsia: a network meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2023, 228(5): 535-546.
- [7] Poniedziałek-Czajkowska E, Mierzynski R. Could vitamin D be effective in prevention of preeclampsia? [J]. *Nutrients*, 2021, 13(11): 3854-3862.

- [8] Ede G, Keskin U, Cemal Yenen M, et al. Lower vitamin D levels during the second trimester are associated with developing gestational diabetes mellitus: an observational cross-sectional study [J]. *Gynecol Endocrinol*, 2019, 35(6): 525-528.
- [9] Kelly C B, Wagner C L, Shary J R, et al. Vitamin D metabolites and binding protein predict preeclampsia in women with type 1 diabetes [J]. *Nutrients*, 2020, 12(7): 2048-2056.
- [10] Cheng Y, Chen J, Li T, et al. Maternal vitamin D status in early pregnancy and its association with gestational diabetes mellitus in Shanghai: a retrospective cohort study [J]. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2022, 22(1): 819-825.
- [11] Chen H Y, Zhang H P, Yang J, et al. The relationship between maternal vitamin D deficiency and glycolipid metabolism and adverse pregnancy outcome [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2020, 93(6): 713-720.
- [12] AlAnouti F, Abboud M, Papandreou D, et al. Effects of vitamin D supplementation on lipid profile in adults with the metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Nutrients*, 2020, 12(11): 3352-3361.
- [13] Jones Pullins M, Boggess K, Porter T F. Aspirin in Pregnancy [J]. *Obstet Gynecol*, 2023, 142(6): 1333-1340.
- [14] Delrue C, Speeckaert M M. Vitamin D and vitamin D-binding protein in health and disease [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(5): 4642-4653.
- [15] Yuan Y, Li N, Ren A G, et al. Analysis of the application of the additive model and the multiplicative statistical model in biological interaction [J]. *Modern Preventive Medicine*, 2015, 42(6): 961-965, 975.
- [16] Huang X M, Liu Y H, Zhang H, et al. Dietary and serum vitamin D and preeclampsia risk in Chinese pregnant women: A matched case-control study [J]. *Br J Nutr*, 2022, 128(1): 84-92.
- [17] Raia-Barjat T, Sarkis C, Rancon F, et al. Vitamin D deficiency during late pregnancy mediates placenta-associated complications [J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 278-286.
- [18] Vestergaard A L, Christensen M, Andreasen M F, et al. Vitamin D in pregnancy (GRAVITD)-a randomised controlled trial identifying associations and mechanisms linking maternal Vitamin D deficiency to placental dysfunction and adverse pregnancy outcomes-study protocol [J]. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2023, 23(1): 177-185.
- [19] Wu Y, Zeng Y, Zhang Q, et al. The role of maternal vitamin D deficiency in offspring obesity: a narrative review [J]. *Nutrients*, 2023, 15(3): 533-542.
- [20] 张迪, 顾厉, 伊正辉, 等. 血清 25-羟维生素 D3 与糖尿病前期人群临床特征的相关性研究 [J]. *营养学报*, 2022, 44(4): 410-412.
- [21] Chen X, Wan Z, Geng T, et al. Vitamin D status, vitamin D receptor polymorphisms, and risk of microvascular complications among individuals with type 2 diabetes: a prospective study [J]. *Diabetes Care*, 2023, 46(2): 270-277.
- [22] Luo J, Li T, Yuan J. Effectiveness of vitamin D supplementation on lipid profile in polycystic ovary syndrome women: a meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Ann Palliat Med*, 2021, 10(1): 114-129.
- [23] Khayyatadeh S S, Mirmoosavi S J, Fazeli M, et al. High-dose vitamin D supplementation is associated with an improvement in several cardio-metabolic risk factors in adolescent girls: a nine-week follow-up study [J]. *Ann Clin Biochem*, 2018, 55(2): 227-235.
- [24] Wang M, Chen Z, Hu Y, et al. The effects of vitamin D supplementation on glycemic control and maternal-neonatal outcomes in women with established gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis [J]. *Clin Nutr*, 2021, 40(5): 3148-3157.
- [25] 梁超, 王克芳. 妊娠期糖尿病患者血清维生素 D 水平与血糖和血脂及妊娠结局的关系 [J]. *中国医药*, 2020, 15(11): 1757-1760.
- [26] 万彦伶, 郝翠芳. 多囊卵巢综合征患者血清维生素 D 水平与 IVF/ICSI-ET 妊娠结局的关系 [J]. *国际生殖健康/计划生育杂志*, 2019, 38(1): 20-25.
- [27] 郑福利, 杨静, 张娜, 等. 妊娠中期血清维生素水平与子痫前期及不良妊娠结局的关系 [J]. *中国医药*, 2022, 17(12): 1832-1836.
- [28] Alifu X, Si S, Qiu Y, et al. The association of vitamin D during pregnancy and mRNA expression levels of inflammatory factors with preterm birth and prelabor rupture of membranes [J]. *Nutrients*, 2023, 15(15): 3423-3435.
- [29] Giourga C, Papadopoulou S K, Voulgaridou G, et al. Vitamin D deficiency as a risk factor of preeclampsia during pregnancy [J]. *Diseases*, 2023, 11(4): 158-183.

[专业责任编辑: 王 丽]

[中文编辑: 郭乐倩; 英文编辑: 李晓雪]