

载脂蛋白 A 与子痫前期孕妇糖脂代谢紊乱及妊娠结局的关联性研究

张 丽¹, 汤丽健², 安泓润¹, 郝 蕊¹

(河北中石油中心医院 1. 产科; 2. 超声科, 河北 廊坊 065000)

[摘要]目的 探讨载脂蛋白 A(ApoA)与子痫前期(PE)患者糖脂代谢紊乱及妊娠结局的关联。方法 回顾性选择 2023 年 1 月至 2024 年 6 月河北中石油中心医院收治的 230 例子痫前期孕妇患者,根据糖脂代谢情况分成糖脂代谢正常组($n=123$)和糖脂代谢异常组($n=107$),收集两组患者的一般资料。多元线性回归分析 ApoA 与糖脂代谢指标的关系;Logistic 回归分析 ApoA 与糖脂代谢紊乱的相关性。再根据妊娠结局分成良好妊娠结局组($n=162$)和不良妊娠结局组($n=68$),多因素 Logistic 回归分析患者不良妊娠结局的影响因素;构建中介效应模型,分析糖脂代谢紊乱对 ApoA 与 PE 患者妊娠结局之间关系的影响;基于限制性立方样条模型分析 ApoA 与不良妊娠结局发生的剂量-反应关系;Log-binomial 回归分析 PE 患者 ApoA 与不良妊娠结局及其亚型的关联。结果 随着 ApoA 水平升高,空腹血糖(FPG)、空腹胰岛素(FINS)、甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、糖化血红蛋白(HbA1c)升高($\beta>0, P<0.05$),低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)降低($\beta<0, P<0.05$);ApoA 与糖脂代谢紊乱密切相关($P_{趋势}<0.05$)。ApoA、FPG、HDL-C、LDL-C 和 HbA1c 是患者不良妊娠结局的影响因素(OR 值分别为 2.875、3.821、3.335、3.289、1.793, $P<0.05$);糖脂代谢紊乱在 ApoA 与 PE 患者妊娠结局之间的中介效应显著($\beta=0.638, P<0.001$)。ApoA 与不良妊娠结局发生大致呈显著的负相关,特别当 ApoA $<1.43\text{mg/L}$ 时,随着 ApoA 降低,不良妊娠结局的风险显著上升。PE 孕妇不良妊娠结局发生率为 29.57%,其中 ApoA 低水平孕妇占比 88.24%,显著高于 ApoA 高水平孕妇(11.76%),ApoA 水平与各不良妊娠结局发生率负相关($RR<1$)。结论 ApoA 水平的降低与 PE 孕妇糖脂代谢紊乱的发生密切相关,易增加不良妊娠风险。

[关键词]载脂蛋白 A;子痫前期;糖脂代谢紊乱;妊娠结局

Doi:10.3969/j.issn.1673-5293.2025.07.006

[中图分类号]R173

[文献标识码]A

[文章编号]1673-5293(2025)07-0041-10

Association of apolipoprotein A with glucose and lipid metabolism disorders and pregnancy outcomes in pregnant women with preeclampsia

ZHANG Li¹, TANG Lijian², AN Hongrun¹, HAO Rui¹

(1. Department of Obstetrics; 2. Department of Ultrasound, Hebei PetroChina Central Hospital, Hebei Langfang 065000, China)

[Abstract]Objective To investigate the association between apolipoprotein A (ApoA) and glucose and lipid metabolism disorders and pregnancy outcomes in patients with preeclampsia (PE). **Methods** A total of 230 pregnant women with preeclampsia admitted to Hebei PetroChina Central Hospital from January 2023 to June 2024 were retrospectively selected, and they were divided into normal glucose and lipid metabolism group ($n=123$) and abnormal glucose and lipid metabolism group ($n=107$) according to glucose and lipid metabolism, and the general data of the two groups were collected. Multiple linear regression analysis was used to analyze the relationship between ApoA and glycolipid metabolism indexes. Logistic regression analysis analyzed the correlation between ApoA and glucose and lipid metabolism disorders. According to the pregnancy outcomes, patients were divided into good pregnancy outcome group ($n=162$) and adverse pregnancy outcome group ($n=68$), and the influencing factors of adverse pregnancy outcomes were analyzed by multivariate logistic regression. A mediating effect model was constructed to analyze the effect of glucose and lipid metabolism disorders on the relationship between ApoA and pregnancy outcomes in PE patients. Based on the limiting cubic spline model, the dose-response relationship between ApoA and adverse pregnancy outcomes was analyzed. Log-binomial regression analysis was used to analyze the association of ApoA with adverse pregnancy outcomes and its subtypes in PE patients. **Results** With the increase of ApoA level, fasting plasma glucose (FPG), fasting insulin (FINS), triglycerides (TG), total cholesterol (TC), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) and glycosylated hemoglobin (HbA1c) increased ($\beta>0, P<$

[收稿日期]2024-12-20

[作者简介]张 丽(1983—),女,主治医师,主要从事产科方向的研究。

[通讯作者]汤丽健,副主任医师。

0.05), and low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) decreased ($\beta < 0, P < 0.05$). ApoA was closely related to glucose and lipid metabolism disorders ($P_{\text{trend}} < 0.05$). ApoA, FPG, HDL-C, LDL-C and HbA1c were the influencing factors of adverse pregnancy outcomes (OR values were 2.875, 3.821, 3.335, 3.289 and 1.793, $P < 0.05$), respectively, and glucose and lipid metabolism disorders had a significant mediating effect on pregnancy outcomes between ApoA and PE patients ($\beta = 0.638, P < 0.001$). ApoA was significantly negatively associated with adverse pregnancy outcomes, especially when ApoA $< 1.43\text{mg/L}$, and the risk of adverse pregnancy outcomes increased significantly as ApoA decreased. The incidence of adverse pregnancy outcomes in pregnant women with PE was 29.57%, of which 88.24% were pregnant women with low ApoA level, which was significantly higher than that of pregnant women with high ApoA level (11.76%), and ApoA level was negatively correlated with the incidence of adverse pregnancy outcomes ($RR < 1$). **Conclusion** The decrease of ApoA level is closely related to the occurrence of glucose and lipid metabolism disorders in pregnant women with PE, which can easily increase the risk of adverse pregnancy.

[Key words] apolipoprotein A; preeclampsia; glucose and lipid metabolism disorder; pregnancy outcome

子痫前期(preeclampsia, PE)属于妊娠期高血压疾病,目前PE的发生率约为25%,每年全球范围内有5~6万人死于子痫^[1-5]。PE严重影响母婴健康,疾病累及心、脑、肾等多个重要脏器,引起母体各器官系统功能异常,并使早产、剖宫产、胎儿窘迫、胎儿畸形的发生率增加,引发心脑血管意外、弥散性血管内凝血、胎盘早剥、产后出血等并发症,甚至母婴死亡。目前PE病因和发病机制尚未完全阐明,PE患者在出现临床症状前已有脂代谢紊乱表现,脂代谢异常在PE发病机制中的探索研究有助于拓展对PE复杂发病机制的理解,为高危人群的临床干预提供依据。载脂蛋白(apolipoprotein, Apo)是70年代以来从人血浆中陆续分离纯化的一类结合和转运脂质的特殊蛋白质^[6-7],迄今发现有18种之多。近年来研究发现,Apo在血脂的转运及脂蛋白的代谢上具有重要作用,特别是ApoA,作为高密度脂蛋白的主要结构蛋白,与脂代谢密切相关。然而,关于ApoA与子痫前期患者糖脂代谢紊乱及妊娠结局的具体关系,尚需进一步深入研究。因此,本研究以PE患者为研究对象,探究ApoA与糖脂代谢紊乱及妊娠结局的关系,评估ApoA水平对妊娠结局的影响,旨在为PE患者提供更精确的治疗选择和预后评估,优化临床治疗策略。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2023年1月至2024年6月期间本院收治的PE患者($n=230$)进行回顾性分析。根据糖脂代谢情况分成糖脂代谢正常组($n=123$)和糖脂代谢异常组($n=107$);根据妊娠结局情况分成良好妊娠结

局组($n=162$)和不良妊娠结局组($n=68$)。本研究通过院医学伦理委员会审批(KYLL-2024-17)。

纳入标准:①符合《妊娠期高血压疾病诊治指南(2020)》中关于PE的诊断标准,即妊娠20周后出现血压 $\geq 140/90\text{mmHg}$,伴有蛋白尿 $\geq 0.3\text{g}/24\text{h}$ 等;②年龄20~40岁;③在我院产检并分娩,产检资料和妊娠结局资料完整;④签署知情同意书。排除标准:①双胞胎或多胎妊娠者;②妊娠前有脂代谢异常或有可能影响血脂代谢的疾病者;③患严重心、肝、肾、神经、内分泌、呼吸、循环等系统疾病者;④服用可能影响脂代谢的药物者。

1.2 分组标准

本研究根据中华人民共和国卫生行业标准《妊娠期妇女体重增长推荐值标准》(WS/T 801-2022),将体重指数(body mass index, BMI) $< 24\text{kg}/\text{m}^2$ 的妇女定义为正常体质量。以 P_{25} 和 P_{75} 的血脂值作为本研究患者的正常血脂水平参考范围。总胆固醇(total Cholesterol, TC)、甘油三酯(triglycerides, TG)、低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、任意1项超过此参考范围上限,和(或)高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)低于此参考范围下限判断为血脂代谢异常。75g口服葡萄糖耐量试验(oral glucose tolerance test, OGTT)空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)及服糖后1小时、2小时血糖值任何一个达到或超过 5.1mmol/L 、 10.0mmol/L 、 8.5mmol/L 诊断为OGTT异常,即本研究中的血糖代谢异常。血脂代谢异常和(或)血糖代谢异常患者纳入糖脂代谢异常组,其余纳入糖脂代谢正常组。

将发生早产、出血耐受性降低、产后出血甚至失

血性休克、产褥感染、以及新生儿低体重、新生儿死亡等不良结局的病例纳入不良妊娠结局组,其余纳入良好妊娠结局组。

1.3 临床资料收集

收集孕妇年龄、身高、孕前体重、孕前 BMI、孕期增重、妊娠 20 周后腹围、早产次数、剖宫产次数、流产次数、胎次、产次、孕周、双胎/多胎妊娠、顺产分娩、新生儿出生体重、新生儿身长、新生儿头围、新生儿胸围、妊娠结局等一般资料。

于患者妊娠 28 周后、接近分娩前,采集其空腹静脉血 5mL,离心(3 000r/min,10min)取血清,采用德国罗氏 cobas8000 全自动生化分析仪检测干扰素(interferon- γ , IFN- γ)、白介素-4(interleukin-4, IL-4)、IL-17、转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)、癌抗原 125(cancer antigen 125, CA125)、人附睾蛋白 4(human epididymis protein 4, HE4)、糖类抗原 199(carbohydrate antigen 199, CA199)、促黄体生成素(luteinizing hormone, LH)、促卵泡刺激素(follicle stimulating hormone, FSH)、雌二醇(estradiol, E₂)、ApoA、FPG、空腹胰岛素(fasting insulin, FINS)、TG、TC、HDL-C、LDL-C、糖化血红蛋白(glycated hemoglobin, HbA1c)。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 23.0 软件分析数据。符合正态分布的计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采

用 t 检验;计数资料以例数(n)和百分比(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。多元线性回归分析 ApoA 与糖脂代谢指标的关联;Logistic 回归分析 ApoA 与糖脂代谢紊乱的相关性;多因素 Logistic 回归分析 PE 患者不良妊娠结局的影响因素;构建中介效应模型,分析糖脂代谢紊乱对 ApoA 与 PE 患者妊娠结局之间关系的影响;基于限制性立方样条模型分析 ApoA 与不良妊娠结局发生的剂量-反应关系;Log-binomial 回归模型分析 PE 患者 ApoA 与不良妊娠结局及其亚型的关联。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组孕妇及其所生新生儿基线特征比较

糖脂代谢正常组和糖脂代谢异常组患者的孕妇年龄、孕前 BMI、孕期增重、妊娠 20 周后腹围、早产次数、剖宫产次数、流产次数、孕周、顺产分娩、新生儿出生体重、新生儿身长、ApoA、FPG、FINS、TG、HDL-C、LDL-C、HbA1c 的差异具有统计学意义(t/χ^2 值介于 1.998 和 39.241 之间, $P < 0.05$),见表 1。

2.2 ApoA 与糖脂代谢指标的关联

ApoA 作为自变量,糖脂代谢指标作为因变量,多元线性回归分析二者关联,结果表明随着 ApoA 水平升高,FPG、FINS、TG、TC、HDL-C、HbA1c 升高($\beta > 0, P < 0.05$),LDL-C 降低($\beta < 0, P < 0.05$),见表 2。

表 1 两组孕妇及其新生儿基线特征比较[$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

Table 1 Comparison of baseline characteristics of pregnant women and newborns between the two groups [$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

基线特征	糖脂代谢正常组($n=123$)	糖脂代谢异常组($n=107$)	t/χ^2	P
孕妇年龄(岁)	33.22±5.02	30.56±6.23	3.507	0.001
身高(cm)	159.45±12.84	161.34±11.62	1.135	0.258
孕前体重(kg)	60.32±15.63	58.25±10.42	1.131	0.259
孕前 BMI(kg/m ²)	22.13±1.54	20.02±3.13	6.502	<0.001
孕期增重(kg)	13.53±5.74	12.12±3.24	2.183	0.030
妊娠 20 周后腹围(cm)	103.42±6.84	101.83±4.45	1.998	0.047
早产次数(次)	1.23±0.52	1.56±0.74	3.872	<0.001
剖宫产次数(次)	1.44±0.82	1.87±0.93	3.643	<0.001
流产次数(次)	1.62±1.82	2.23±0.84	3.088	0.002
胎次(次)	2.65±1.53	2.53±0.92	0.687	0.493
产次(次)	1.54±0.52	1.54±0.65	0.000	1.000

(转下表)

(续上表)

基线特征	糖脂代谢正常组(n=123)	糖脂代谢异常组(n=107)	t/χ^2	P
孕周(周)	38.72±4.23	35.13±2.13	7.709	<0.001
双胎/多胎妊娠	15(12.20)	6(5.61)	2.669	0.102
顺产分娩	85(69.11)	32(29.91)	33.036	<0.001
IFN- γ (pg/mL)	505.90±90.35	484.20±86.50	1.853	0.065
IL-4(pg/mL)	194.35±56.50	208.10±59.60	1.794	0.074
IL-17(pg/mL)	204.00±78.80	198.25±40.88	0.679	0.498
TGF- β (pg/mL)	393.12±98.08	410.56±94.02	1.371	0.172
CA125(U/mL)	28.25±11.53	25.55±9.45	1.924	0.056
HE4(pmol/L)	58.50±14.60	55.20±14.44	1.719	0.087
CA199(U/mL)	32.45±13.01	30.00±12.80	1.435	0.153
LH(mU/mL)	4.55±1.32	4.95±1.80	1.938	0.054
FSH(mU/mL)	8.21±0.90	8.40±1.50	1.182	0.239
E ₂ (pg/mL)	57.60±3.33	56.66±4.88	1.724	0.086
新生儿出生体重(g)	3 597.63±794.83	3 349.82±409.34	2.821	0.005
新生儿身长(cm)	51.03±1.63	50.23±1.12	4.157	<0.001
新生儿头围(cm)	34.52±1.13	34.33±1.04	1.287	0.199
新生儿胸围(cm)	33.65±0.85	33.52±0.73	1.204	0.230
ApoA(mg/L)	1.88±0.36	1.37±0.53	8.628	<0.001
FPG(mmol/L)	5.58±0.66	5.08±0.42	6.738	<0.001
FINS(mU/L)	15.28±7.66	8.58±7.54	6.665	<0.001
TG(mmol/L)	2.86±0.93	3.36±0.67	4.616	<0.001
TC(mmol/L)	6.35±1.01	6.45±1.34	0.644	0.520
HDL-C(mmol/L)	1.76±0.33	1.46±0.43	5.975	<0.001
LDL-C(mmol/L)	3.26±1.03	4.26±0.63	8.722	<0.001
HbA1c(%)	5.34±0.54	8.19±0.56	39.241	<0.001

表 2 ApoA 与糖脂代谢指标的线性回归分析

Table 2 Linear regression analysis of ApoA and indicators of glucose and lipid metabolism

代谢指标		ApoA		代谢指标		ApoA	
		β (95%CI)	P			β (95%CI)	P
FPG	未调整	8.15(5.32~10.02)	0.015	HDL-C	未调整	18.74(15.41~20.69)	0.011
	调整后	9.07(5.91~10.87)	0.010		调整后	19.45(16.82~23.06)	0.001
FINS	未调整	6.37(5.11~7.18)	0.034	LDL-C	未调整	-18.41(-16.39~-21.27)	<0.001
	调整后	6.66(5.47~8.06)	0.014		调整后	-22.63(-18.30~-25.84)	<0.001
TG	未调整	6.39(5.78~8.46)	0.013	HbA1c	未调整	3.33(2.84~3.82)	0.029
	调整后	6.42(5.81~8.50)	0.009		调整后	3.25(2.86~3.71)	0.048
TC	未调整	10.82(6.39~13.85)	0.025				
	调整后	14.16(11.84~17.39)	0.012				

注:模型调整孕妇年龄、孕前 BMI、孕期增重、妊娠 20 周后腹围、早产次数、剖宫产次数、流产次数、孕周、顺产分娩、新生儿出生体重、新生儿身长。

2.3 ApoA 与糖脂代谢紊乱的相关性

将研究对象 ApoA 水平从低到高列为四分位数组($Q_1 \sim Q_4$),见表 3, $Q_1 (<1.13\text{mg/L}, n=57)$ 、 $Q_2 (1.13 \sim 1.64\text{mg/L}, n=57)$ 、 $Q_3 (1.65 \sim 2.15\text{mg/L}, n=57)$ 、 $Q_4 (>2.15\text{mg/L}, n=59)$ 。与 Q_1 组相比,调整年龄、孕周因素后, $Q_2 \sim Q_4$ 组糖脂代谢紊乱的风险更高,相关性效应值分别为 $1.32(95\%CI:0.84 \sim 2.80, P=0.194)$ 、 $4.36(95\%CI:4.11 \sim 5.69, P=0.023)$ 、 $8.12(95\%CI:6.10 \sim 9.24, P<0.001)$, ApoA 水平升高与糖脂代谢紊乱的风险升高存在关联($P_{趋势}<0.001$)。

2.4 不同妊娠结局患者的临床资料和 ApoA、糖脂代谢比较

不同妊娠结局患者的孕妇年龄、顺产分娩、实验室检查结果($\text{IFN-}\gamma$ 、IL-4、IL-17、 $\text{TGF-}\beta$ 和 CA125)、ApoA 和糖脂代谢(FPG、FINS、TG、TC、HDL-C、

LDL-C、HbA1c) 差异具有统计学意义(t/χ^2 介于 2.402 和 57.107 之间, $P<0.05$),见表 4。

表 3 ApoA 与糖脂代谢紊乱的相关性
Table 3 Association of ApoA with disorders of glucose and lipid metabolism

ApoA	糖脂代谢紊乱	
	未调整	调整后
Q_1	1	1
Q_2	0.87(0.65~1.15)	1.32(0.84~2.80)
Q_3	4.74(4.12~5.54)	4.36(4.11~5.69)
Q_4	8.14(6.09~10.27)	8.12(6.10~9.24)
$P_{趋势}$	<0.001	<0.001

注:调整孕妇年龄、孕前 BMI、孕期增重、妊娠 20 周后腹围、早产次数、剖宫产次数、流产次数、孕周、顺产分娩、新生儿出生体重、新生儿身长。

表 4 不同妊娠结局患者的临床资料和 ApoA、糖脂代谢比较[$\bar{x} \pm s, n(\%)$]
Table 4 Comparison of clinical data and ApoA, glucose and lipid metabolism in patients with different pregnancy outcomes [$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

基线特征	良好妊娠结局组(n=162)	不良妊娠结局组(n=68)	t/χ^2	P
孕妇年龄(岁)	31.23±6.02	33.52±6.25	2.487	0.014
身高(cm)	162.45±12.83	160.34±11.65	1.113	0.267
孕前体重(kg)	60.53±15.67	58.22±10.44	1.057	0.292
孕前 BMI(kg/m ²)	23.13±1.53	23.32±1.13	0.923	0.357
孕期增重(kg)	13.58±5.72	12.15±4.25	1.762	0.080
妊娠 20 周后腹围(cm)	105.42±6.87	103.85±4.46	1.644	0.102
早产次数(次)	1.24±0.42	1.35±0.52	1.685	0.093
剖宫产次数(次)	1.42±0.84	1.49±0.95	0.554	0.580
流产次数(次)	1.65±0.83	1.78±0.94	1.042	0.299
胎次(次)	2.65±1.83	2.54±0.92	0.445	0.657
产次(次)	1.84±1.32	1.94±1.45	0.509	0.611
孕周(周)	38.75±4.25	38.16±4.15	0.967	0.334
双胎/多胎妊娠	18(11.11)	3(4.41)	1.974	0.160
顺产分娩	110(67.90)	7(10.29)	57.107	<0.001
IFN- γ (pg/mL)	508.54±92.33	421.78±37.54	5.887	<0.001
IL-4(pg/mL)	173.55±46.32	232.33±49.53	7.739	<0.001
IL-17(pg/mL)	232.32±78.54	179.66±40.452	5.214	<0.001
TGF- β (pg/mL)	345.12±98.75	412.54±95.32	4.568	<0.001
CA125(U/mL)	40.24±3.54	28.55±3.45	21.953	<0.001
HE4(pmol/L)	58.98±4.82	58.25±4.42	0.637	0.525

(转下表)

(续上表)

基线特征	良好妊娠结局组(n=162)	不良妊娠结局组(n=68)	t/χ^2	P
CA199(U/mL)	48.76±3.27	48.02±3.03	0.936	0.350
LH(mU/mL)	4.36±0.52	4.38±0.55	0.262	0.794
FSH(mU/mL)	8.34±0.92	8.43±1.52	0.551	0.582
E ₂ (pg/mL)	57.65±3.35	57.34±3.83	0.613	0.540
新生儿出生体重(g)	3 697.54±694.34	3 649.35±659.32	0.487	0.626
新生儿身长(cm)	54.56±1.62	54.11±1.58	1.936	0.054
新生儿头围(cm)	35.55±1.16	35.32±1.02	1.420	0.157
新生儿胸围(cm)	34.25±0.82	34.22±0.75	0.257	0.797
ApoA(mg/L)	1.78±0.58	0.58±0.13	15.856	<0.001
FPG(mmol/L)	5.07±0.94	7.86±0.73	20.753	<0.001
FINS(mU/L)	12.15±4.24	16.45±4.94	6.397	<0.001
TG(mmol/L)	3.65±0.92	4.89±1.02	8.640	<0.001
TC(mmol/L)	5.69±1.05	6.37±1.24	4.066	<0.001
HDL-C(mmol/L)	2.23±0.83	2.54±0.91	2.402	0.017
LDL-C(mmol/L)	1.89±0.62	1.63±0.50	2.911	0.004
HbA1c(%)	5.12±0.51	8.34±0.54	41.040	<0.001

2.5 多因素 Logistic 回归分析患者妊娠结局的影响因素

将有差异的变量纳入多因素 Logistic 回归分析,结果显示,ApoA、FPG、HDL-C、LDL-C 和

HbA1c 是患者不良妊娠结局的影响因素(OR 值分别为 2.875、3.821、3.335、3.289、1.793, $P<0.05$),见表 5。

表 5 多因素 Logistic 回归分析患者妊娠结局的影响因素

Table 5 Multivariate Logistic regression analysis of influencing factors of pregnancy outcome of patients

项目	β	$S.E.$	Wald χ^2	OR	95%CI	P
孕妇年龄	1.273	0.523	3.335	3.242	2.524~4.423	0.087
顺产分娩	1.053	0.573	4.223	3.893	1.443~3.647	0.114
IFN- γ	0.641	0.361	3.556	2.873	0.825~3.145	0.095
IL-4	1.202	0.456	6.113	3.673	2.553~4.358	0.083
IL-17	0.953	0.374	6.653	2.552	1.634~3.786	0.062
TGF- β	1.122	0.776	4.323	3.444	2.565~4.255	0.077
CA125	0.282	0.336	0.705	1.326	0.845~2.322	0.085
ApoA	0.640	0.362	3.553	2.875	0.821~3.141	0.005
FPG	1.059	0.577	4.244	3.821	1.421~3.633	0.001
FINS	0.666	0.368	3.544	2.834	0.845~3.167	0.099
TG	0.912	0.378	6.658	2.567	1.623~3.767	0.089
TC	1.125	0.773	3.323	3.456	2.521~4.234	0.079
HDL-C	1.221	0.333	8.572	3.335	2.544~4.566	0.002
LDL-C	1.278	0.524	3.389	3.289	2.555~4.897	<0.001
HbA1c	0.545	0.515	1.123	1.793	1.145~2.536	0.001

2.6 糖脂代谢紊乱对 ApoA 与子病前期患者妊娠结局中介效应

采用 Bootstrap 法进行中介效应分析,结果显示糖脂代谢紊乱在 ApoA 与 PE 患者妊娠结局之间的

中介效应显著($\beta=0.638, P<0.001$), ApoA 是 PE 患者不良妊娠结局的独立影响因素,而糖脂代谢紊乱在其中发挥了中介效应,见表 6。

表 6 糖脂代谢紊乱对 ApoA 与子病前期患者妊娠结局中介效应
Table 6 Mediating effects of glucose and lipid metabolism disorders on ApoA and pregnancy outcomes in patients with preeclampsia

项目	模型 1		模型 2		模型 3	
	β	t	β	t	β	t
未调整						
ApoA	1.371	5.262 **	4.824	4.355 **	0.525	2.045
糖脂代谢紊乱					0.134	6.074 **
R^2	0.162		0.184		0.403	
F	19.375 **		22.353 **		30.083 **	
调整后						
ApoA	1.274	5.171	4.762	4.264	0.535	1.962
糖脂代谢紊乱					0.134	5.924 **
R^2	0.173		0.192		0.407	
F	4.635 *		5.361 *		14.825 **	

注:模型 1:ApoA 预测妊娠结局;模型 2:ApoA 预测糖脂代谢紊乱;模型 3:ApoA 和糖脂代谢紊乱共同预测妊娠结局;调整后调整了孕妇年龄、顺产分娩、IFN- γ 、IL-4、IL-17、TGF- β 、CA125。* $P<0.05$,** $P<0.001$ 。

2.7 ApoA 与不良妊娠结局的剂量-反应关系

ApoA 与不良妊娠结局呈非线性剂量-反应关联(非线性检验: $\chi^2=12.305, P<0.05$): ApoA 与不良妊娠结局发生大致呈显著的负相关,特别当 ApoA $<1.43\text{mg/L}$ 时,随着 ApoA 降低,不良妊娠结局的风险显著上升,见图 1。

2.8 PE 患者 ApoA 与不良妊娠结局及其亚型的关联

PE 孕妇不良妊娠结局发生率为 29.57%,其中不良妊娠结局组中 ApoA 低水平孕妇占比 88.24%,显著高于 ApoA 高水平孕妇(11.76%)。log-bino-mial 回归模型计算 ApoA 水平与不良妊娠结局亚型之间粗风险比(RR),可能存在的混杂因素包括孕妇年龄、顺产分娩、IFN- γ 、IL-4、IL-17、TGF- β 、CA125 等,倾向性评分校正纳入分析模型,计算调整混杂因素后 ApoA 水平与不良妊娠结局亚型之间风险比值(aRR)。结果表明 ApoA 水平与各不良妊娠结局发

生率负相关($RR<1$),见表 7。

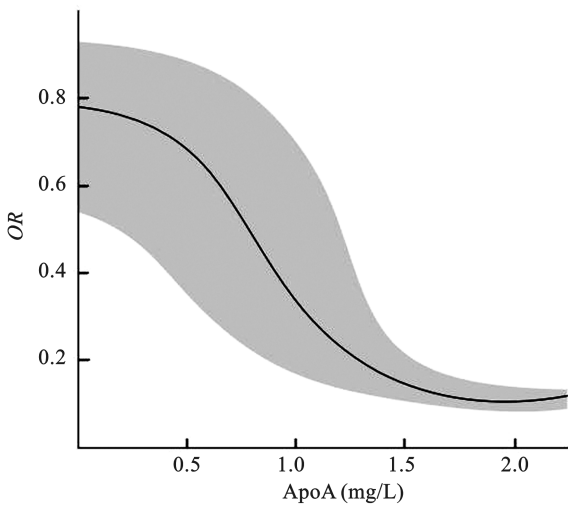


图 1 基于限制性立方样条模型分析 ApoA 与不良妊娠结局发生的剂量-反应关系

Fig.1 Analysis of the dose-response relationship between ApoA and the occurrence of adverse pregnancy outcomes based on restricted cubic spline models

表 7 PE 患者 ApoA 与不良妊娠结局及其亚型的关联[n(%)]

Table 7 Association of ApoA with adverse pregnancy outcomes and its subtypes in PE patients [n(%)]

妊娠结局	<i>n</i>	ApoA 高水平	ApoA 低水平	<i>RR</i>	<i>aRR</i> ^a	<i>aRR</i> ^b
良好妊娠结局	162	129(79.63)	33(20.37)	1.00	1.00	1.00
不良妊娠结局	68	8(11.76)	60(88.24)	0.65	0.78	0.94
母体						
高血压	65	3(4.62)	62(95.38)	0.34	0.38	0.42
甲亢	18	0(0.00)	18(100.00)	0.28	0.35	0.41
甲减	31	2(6.45)	29(93.55)	0.38	0.68	0.72
肝内胆汁淤积症	9	0(0.00)	9(100.00)	0.42	0.77	0.85
子宫畸形	8	0(0.00)	8(100.00)	0.28	0.31	0.45
胎儿						
染色体异常	2	0(0.00)	2(100.00)	0.28	0.34	0.42
胎儿丢失	11	0(0.00)	11(100.00)	0.31	0.54	0.52
结构畸形	20	1(5.00)	19(95.00)	0.38	0.55	0.42
早产	62	2(3.23)	60(96.77)	0.23	0.38	0.46
小于胎龄儿	14	0(0.00)	14(100.00)	0.43	0.78	0.85

注:^a采用 log-binomial 模型调整孕妇年龄、顺产分娩、IFN- γ 、IL-4、IL-17、TGF- β 、CA125;^b采用倾向性评分校正法结合 log-binomial 模型调整年龄、顺产分娩、IFN- γ 、IL-4、IL-17、TGF- β 、CA125、FPG、FINS、TG、TC、HDL-C、LDL-C、HbA1c。

3 讨论

PE 的病理生理特点包括高血压、血脂异常、内皮细胞和血小板功能障碍、类前列腺素合成紊乱、凝血和纤溶异常、高尿酸血症、动脉粥样硬化和肥胖等^[8-12]。PE 的发生与滋养细胞异常导致的子宫螺旋动脉重铸障碍、胎盘浅着床、动脉粥样硬化、血管内皮细胞损伤等有关,除此之外,胰岛素抵抗、糖脂代谢异常、低度的炎性反应也与 PE 发病密切相关^[13-16]。PE 是妊娠期较常见的特发性疾病,近年来随着高龄和肥胖孕产妇的逐渐增长,PE 的发病率也呈上升趋势。PE 孕妇多同时伴有脂质代谢紊乱,其与糖代谢紊乱相辅相成并形成恶性循环^[17-19],最终造成不良妊娠结局。本研究以 PE 患者为研究对象,根据糖脂代谢情况和妊娠结局分组,分析 ApoA 与糖脂代谢异常、不良妊娠结局的关系。

3.1 PE 孕妇糖脂代谢紊乱的分析

本研究结果显示,不同糖脂代谢患者的孕妇年龄、孕前 BMI、孕期增重、妊娠 20 周后腹围、早产次数、剖宫产次数、流产次数、孕周、顺产分娩、新生儿出生体重、新生儿身长、ApoA、FPG、FINS、TG、HDL-C 和 LDL-C 的差异具有统计学意义。分析其

原因:早产、剖宫产、流产可能对孕妇的身体造成一定的损伤,从而影响代谢功能;随着孕周的增加,孕妇的代谢负担逐渐加重,可能出现糖代谢异常的情况;顺产分娩与剖宫产也可能对孕妇的糖脂代谢产生不同的影响;新生儿出生体重和身长可能受孕妇糖脂代谢状态的影响。孕妇糖代谢异常可能导致巨大儿或胎儿生长受限等不良妊娠结局;而 ApoA、FPG、FINS、TG、HDL-C 和 LDL-C 均是糖脂代谢中的重要指标^[20-24]。本研究结果表明 ApoA 与 PE 患者糖脂代谢异常密切相关。

3.2 PE 孕妇不良妊娠结局的分析

已有研究表明,随着孕妇年龄的增长,尤其是超过 40 岁,PE 的风险明显增加,这可能导致一系列不良妊娠结局,如早产、胎儿生长受限、死胎等,高龄孕妇的胎盘功能障碍风险也可能增加,进一步加剧不良妊娠结局的风险^[25];PE 患者由于血压升高、蛋白尿等症状,可能面临更高的剖宫产风险^[26];IFN- γ 、IL-4 和 IL-17 等细胞因子参与免疫调节和炎症反应,其水平失衡可能与 PE 的发生和发展密切相关^[27];TGF- β 是一种多功能生长因子,参与细胞增殖、分化、凋亡和免疫调节等过程,在 PE 患者中,

TGF- β 的水平变化可能影响胎盘的发育和功能^[28]; CA125 水平的升高可能与 PE 患者的胎盘功能障碍和不良妊娠结局有关^[29]; 糖脂代谢异常是 PE 发病机制中的一个重要环节, 高血糖、高甘油三酯等糖脂代谢异常可能加剧 PE 患者的病情, 并增加不良妊娠结局的风险^[23]。本研究不同妊娠结局患者的孕妇年龄、顺产分娩、IFN- γ 、IL-4、IL-17、TGF- β 、CA125、ApoA 和糖脂代谢差异具有统计学意义, 进一步多因素 Logistic 回归分析结果显示, ApoA、FPG、HDL-C、LDL-C 和 HbA1c 是患者不良妊娠结局的独立影响因素, 与前人研究结果一致^[23-29]。本研究还发现, 糖脂代谢在 ApoA 与 PE 患者妊娠结局之间的中介效应显著, 指示 ApoA 通过影响 PE 患者的糖脂代谢紊乱, 进而增加其不良妊娠结局的风险。此外, 本研究限制性立方样条分析结果显示, ApoA 与不良妊娠结局发生大致呈显著的负相关; 且在发生不良妊娠结局的 PE 患者中, ApoA 低水平孕妇占比显著高于 ApoA 高水平孕妇, ApoA 水平与各不良妊娠结局发生率负相关。ApoA, 特别是 ApoA1, 是 HDL 的主要蛋白质成分, 而 HDL 在人体中起着重要的脂代谢调节作用, 负责将多余的胆固醇从周围组织转运回肝脏进行代谢和排泄, 从而维持血脂水平的平衡。ApoA 水平的降低可能加剧脂代谢异常, 进一步影响胎盘的供血和供氧, 从而导致胎儿生长受限、早产、死胎等不良妊娠结局的风险增加。

本研究为回顾性研究, 在样本选择和信息收集过程中可能存在一定的偏差。因此, 迫切需要前瞻性研究来进一步验证结果的有效性。此外, 本研究为单中心小样本研究, 研究结果需更大样本量的多中心研究予以证实。综上所述, ApoA 水平降低与 PE 孕妇糖脂代谢紊乱的发生密切相关, 容易引起不良的妊娠结局。

[参考文献]

- [1] Rosenberg E A, Seely E W. Update on preeclampsia and hypertensive disorders of pregnancy [J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2024, 53(3): 377-389.
- [2] Conley M K. Preeclampsia: short-and long-term effects [J]. *Neonatal Netw*, 2024, 43(4): 234-246.
- [3] Chiang Y T, Seow K M, Chen K H. The pathophysiology

cal, genetic, and hormonal changes in preeclampsia: a systematic review of the molecular mechanisms [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(8): 4532.

- [4] Du Y, Fang F. Preeclampsia prevention and cardiovascular health: future challenges [J]. *Asian J Surg*, 2024, 47(7): 3263.
- [5] Manoharan M M, Montes G C, Acquarone M, et al. Metabolic theory of preeclampsia: implications for maternal cardiovascular health [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2024, 327(3): H582-H597.
- [6] Langlois M R. A new milestone on the road to global standardization of apolipoprotein measurements [J]. *Clin Chem Lab Med*, 2023, 61(1): 1-3.
- [7] Tersigni C, Furqan Bari M, Cai S, et al. Syncytiotrophoblast-derived extracellular vesicles carry apolipoprotein-E and affect lipid synthesis of liver cells in vitro [J]. *J Cell Mol Med*, 2022, 26(1): 123-132.
- [8] Jung E, Romero R, Yeo L, et al. The etiology of preeclampsia [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2022, 226(2S): S844-S866.
- [9] 蒋天从, 刘志明, 谷孝月等. 子痫前期病人长链非编码 RNA H19 和长链非编码 RNA HAND2-AS1 表达水平与胰岛素抵抗的相关性研究 [J]. *安徽医药*, 2024, 28(1): 49-53.
- [10] 李晶, 范卓然, 张俊农等. 早产型子痫前期及慢性高血压并发子痫前期患者的临床特征及 TyG 指数对比研究 [J]. *天津医药*, 2023, 51(2): 190-193.
- [11] 宋秋瑾, 钱晓红, 陈莺审校. 肠道菌群与妊娠并发症相关性的研究进展 [J]. *国际生殖健康/计划生育杂志*, 2023, 42(5): 409-413.
- [12] Melchiorre K, Giorgione V, Thilaganathan B. The placenta and preeclampsia: villain or victim? [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2022, 226(2S): S954-S962.
- [13] Suvakov S, Kattah A G, Gojkovic T, et al. Impact of aging and cellular senescence in the pathophysiology of preeclampsia [J]. *Compr Physiol*, 2023, 13(4): 5077-5114.
- [14] 王小凤, 韩程成, 康瑛, 等. CircPAPPA、miR-3127-5p 表达与子痫前期妊娠结局的相关性分析 [J]. *中国妇幼健康研究*, 2023, 34(3): 35-40.
- [15] 王明, 孙彩萍, 吴彦玲等. 妊娠期糖尿病合并子痫前期患者糖脂代谢指标水平, 血液流变学变化与围生结局的相关性 [J]. *检验医学与临床*, 2023, 20(4): 535-538.
- [16] Venkatesh Y S, Raju V, Pal K, et al. Pathophysiology

- and pregnancy outcomes of ascites in preeclampsia-a scoping review[J]. *J Hum Hypertens*, 2024, 38(9): 631-641.
- [17] 魏占超, 赵志玲, 孟彤等. 妊娠高血压疾病患者血清 miR-155-5p, LncRNA MALAT1 表达及与糖脂代谢关系[J]. *中国计划生育学杂志*, 2023, 31(10): 2467-2471.
- [18] 杨娜, 郭燕, 郭润丽等. 血清 miR-503, miR-520h 对妊娠期糖尿病患者并发子痫前期的诊断价值[J]. *检验医学与临床*, 2024, 21(13): 1899-1904.
- [19] Liu Y, Zhou M, Cheng H, et al. Effect of low-molecular-weight heparin calcium combined with magnesium sulfate and labetalol on coagulation, vascular endothelial function and pregnancy outcome in early-onset severe preeclampsia[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2024, 80(10): 1495-1501.
- [20] Omazić J, Muller A, Dumančić B, et al. Metabolic and immune parameters in pregnant women with impaired glucose metabolism-a pilot study[J]. *Metabolites*, 2024, 14(10): 551.
- [21] Bonnichsen M L, Gunnes N, Nyfløt L T, et al. Prepregnancy body mass index and visceral fat exhibit divergent associations with metabolic factors in pregnant women with obesity: a Norwegian cohort study[J]. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2024, 103(12): 2511-2521.
- [22] Florea G, Tudorache I F, Fuior E V, et al. Apolipoprotein A-II, a player in multiple processes and diseases[J]. *Biomedicines*, 2022, 10(7): 1578.
- [23] Song G, Zhang Y, Jiang Y, et al. Circular RNA PIP5K1A promotes glucose and lipid metabolism disorders and inflammation in type 2 diabetes mellitus[J]. *Mol Biotechnol*, 2024, 66(12): 3549-3558.
- [24] Ma J, Fu J, Guo N, et al. Clinical efficacy and safety of liraglutide and dapagliflozin on glucose and lipid metabolism and insulin function in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Altern Ther Health Med*, 2024, 30(8): 144-151.
- [25] 杨旻, 肖玲玲, 汪吉梅. 双胎妊娠中母亲年龄和妊娠不良结局的关系[J]. *中国当代儿科杂志*, 2020, 22(3): 238-244.
- [26] 姜海利, 李金皎, 贾音, 等. 子痫前期孕妇产时中转剖宫产的临床特征和危险因素[J]. *中国医科大学学报*, 2021, 50(10): 885-889.
- [27] 郭惠萍, 沈丽丹. 炎症反应与子痫前期发病的关系[J]. *山东医药*, 2021, 61(25): 86-88.
- [28] Wang X, Wang T, Wang J, et al. Circulating transforming growth factor- β 1 levels in preeclamptic women: a meta-analysis[J]. *Reprod Sci*, 2023, 30(6): 1952-1964.
- [29] Balint O, Secosan C, Pirtea L. Assessment of CA-125 first-trimester values as a potential screening marker for pre-eclampsia[J]. *Medicina (Kaunas)*, 2023, 59(5): 891.

[专业责任编辑: 张 炜]

[中文编辑: 刘昕田; 英文编辑: 李晓雪]