

氧化反应因子对妊娠期高血压疾病患者胎儿宫内缺氧的影响

褚文静¹, 毕新颖¹, 卢 勇¹, 张艳彬¹, 贾立杨², 闫 芳³

(沧州市人民医院 1.妇产科; 2.超声科; 3.产科, 河北 沧州 061000)

[摘要]目的 分析氧化反应因子对妊娠期高血压疾病(HDCP)孕妇胎儿宫内缺氧风险的影响,为宫内缺氧的预测提供价值。**方法** 收集2023年4月至2024年2月在沧州市人民医院确诊为HDCP的孕妇作为研究对象($n=90$),另选同期产检及分娩正常的孕妇作为对照组($n=30$)。进一步根据HDCP类型将上述孕妇分为妊娠期高血压组($n=30$)、子痫前期组($n=30$)和重度子痫前期组($n=30$)。比较病例组和对照组孕妇氧化反应因子[血清血红素加氧酶-1(HO-1)、超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-PX)]水平、不同病情严重程度的HDCP患者血清HO-1、SOD、GSH-PX水平以及胎儿宫内缺氧和无宫内缺氧的HDCP患者血清HO-1、SOD、GSH-PX水平。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清HO-1、SOD、GSH-PX水平预测HDCP患者胎儿宫内缺氧的发生情况。**结果** HDCP组血清HO-1、SOD、GSH-PX水平均显著低于对照组(t 值分别为9.932、5.451、5.114, $P<0.05$);妊娠期高血压组、子痫前期组、重度子痫前期组的血清HO-1、SOD、GSH-PX水平依次降低(F 值分别为85.729、20.368、40.717, $P<0.05$);胎儿宫内缺氧组血清HO-1、SOD、GSH-PX水平均显著低于无宫内缺氧组(t 值分别为6.632、5.799、5.435, $P<0.05$)。ROC曲线分析显示血清HO-1、SOD、GSH-PX评估HDCP患者是否发生胎儿宫内缺氧的曲线下面积(AUC)分别为0.828(95%CI:0.735~0.920)、0.878(95%CI:0.799~0.957)、0.819(95%CI:0.729~0.908);三者联合评估的AUC为0.993(95%CI:0.927~1.000),敏感度为94.50%,特异性为91.20%,三者联合优于血清HO-1、SOD、GSH-PX各自单独评估。**结论** 血清HO-1、SOD、GSH-PX可联合预测HDCP患者发生胎儿宫内缺氧的风险。临床诊治时,可通过监测HO-1、SOD和GSH-PX水平评估患者胎儿宫内缺氧的发生风险。

[关键词]氧化反应;妊娠期高血压;胎儿宫内缺氧;临床意义

Doi:10.3969/j.issn.1673-5293.2025.04.007

[中图分类号]R173

[文献标识码]A

[文章编号]1673-5293(2025)04-0048-05

Effects of oxidative stress factors on fetal intrauterine hypoxia in patients with hypertensive disorders of pregnancy

CHU Wenjing¹, BI Xinying¹, LU Yong¹, ZHANG Yanbin¹, JIA Liyang², YAN Fang³

(1.Department of Obstetrics and Gynecology; 2.Department of Ultrasound; 3.Department of Obstetrics,
Cangzhou People's Hospital, Hebei Cangzhou 061000, China)

[Abstract] **Objective** To analyze the impact of oxidative reaction factors on the risk of intrauterine hypoxia in pregnant women with hypertensive disease of pregnancy (HDCP), and provide value for the prediction of intrauterine hypoxia. **Methods** Pregnant women diagnosed with HDCP at Cangzhou People's Hospital from April 2023 to February 2024 were collected as research subjects ($n=90$), and pregnant women who had normal prenatal examinations and delivery during the same period were selected as the control group ($n=30$). The above-mentioned pregnant women were further divided into gestational hypertension group ($n=30$), preeclampsia group ($n=30$) and severe preeclampsia group ($n=30$) according to HDCP type. Comparing the levels of oxidative reaction factors [serum heme oxygenase-1 (HO-1), superoxide dismutase (SOD), glutathione peroxidase (GSH-PX)] among pregnant women in the case group and the control group, Serum HO-1, SOD, and GSH-PX levels in HDCP patients with different severity of illness, as well as serum HO-1, SOD, and GSH-PX levels in HDCP patients with fetal intrauterine hypoxia and without intrauterine hypoxia. The receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze serum HO-1, SOD, and GSH-PX levels to predict the occurrence of fetal intrauterine hypoxia in HDCP patients. **Results** Serum HO-1, SOD, and GSH-PX levels in the HDCP group were significantly lower than those in the control group ($t=9.932, 5.451, 5.114$, respectively, $P<0.05$); gestational

[收稿日期]2024-09-02

[基金项目]2022年沧州市科技计划自筹经费项目(222106052)

[作者简介]褚文静(1989—),女,主治医师,主要从事妊娠期高血压疾病相关研究。

[通讯作者]闫 芳,主任医师。

hypertension group, preeclampsia group, and severe eclampsia. The serum HO-1, SOD, and GSH-PX levels in the early stage group decreased successively ($F=85.729, 20.368, 40.717$, respectively, $P<0.05$); the serum HO-1, SOD, and GSH-PX levels in the fetal intrauterine hypoxia group were average. Significantly lower than the group without intrauterine hypoxia ($t=6.632, 5.799, 5.435$ respectively, $P<0.05$). ROC curve analysis showed that the area under the curve (AUC) of serum HO-1, SOD, and GSH-PX to evaluate whether HDCP patients develop intrauterine hypoxia were 0.828 (95%CI: 0.735-0.920) and 0.878 (95%CI: 0.799-0.957), 0.819 (95%CI: 0.729-0.908); the AUC of the three combined evaluations was 0.993 (95%CI: 0.927-1.000), the sensitivity was 94.50%, and the specificity was 91.20%, the combination of the three was better than the individual evaluation of serum HO-1, SOD, and GSH-PX. **Conclusion** Serum HO-1, SOD, and GSH-PX can jointly predict the risk of intrauterine hypoxia in HDCP patients. During clinical diagnosis and treatment, the risk of intrauterine hypoxia in patients can be assessed by monitoring HO-1, SOD and GSH-PX levels.

[Key words] oxidation reaction; hypertension during pregnancy; fetal intrauterine hypoxia; clinical significance

妊娠期高血压疾病(hypertensive disorder complicating pregnancy, HDCP)是妊娠期常见并发症之一,主要表现为妊娠期血压升高,除了引发孕妇头痛、视力模糊、水肿等症状外,还可能对胎儿产生不利影响^[1]。其中,宫内缺氧可能是 HDCP 对胎儿造成的严重后果之一。孕妇血压升高可能导致胎盘功能减退,胎儿氧气供应减少,引发宫内缺氧,最终危及母婴生命安全^[2]。

氧化应激与 HDCP 的发生发展存在密切相关性,受 HDCP 患者血压升高、血管功能异常等因素影响,孕妇体内产生过多活性氧自由基和氧化剂,加剧氧化应激反应,进一步刺激、损伤血管内皮细胞及平滑肌细胞,加剧妊娠期高血压发展过程^[3]。血红素加氧酶-1(heme oxygenase-1, HO-1)、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)及谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-PX)均为临床上评估氧化应激反应的重要生物学指标,目前尚无相关研究探索上述指标是否对妊娠期高血压疾病患者胎儿宫内缺氧产生影响。因此,本研究旨在探索血清 HO-1、SOD、GSH-PX 水平对妊娠期高血压疾病孕妇胎儿宫内缺氧发生风险的影响,为宫内缺氧的预测提供价值。

1 资料与方法

1.1 研究对象

收集 2023 年 4 月至 2024 年 2 月在沧州市人民医院建档、定期产检、分娩并确诊为 HDCP 的孕妇作为病例组,共 90 例,并随访至产后 3 个月。根据 HDCP 类型将上述孕妇分为妊娠期高血压组($n=30$)、子痫前期组($n=30$)和重度子痫前期组

($n=30$)。并选择同期产检、正常分娩且未患有 HDCP 的孕妇作为对照组($n=30$)。本研究经我院伦理委员会审批通过(批号:2023-021)。

1.2 纳排标准

纳入标准:(1)参考临床相关指南^[4]诊断妊娠期高血压疾病并评估病情严重程度,妊娠期内收缩压 ≥ 140 ,舒张压 ≥ 90 mmHg,2 次血压测量至少间隔 4 小时,24 小时尿蛋白定量 ≥ 0.3 g;②均为单胎妊娠;③年龄 ≥ 18 岁;④孕周 ≥ 30 周;⑤进行规律产检且临床资料完整者。

排除标准:①妊娠前伴有原发性高血压;②合并胎膜早破、胎儿疾病、感染等产科并发症;③合并妊娠期其他并发病,如妊娠期糖尿病、肾病等;④临床资料缺失或产后失访者。

1.3 一般资料收集

收集所有入组患者的一般资料,包括年龄、孕产史、孕周、产次等。

1.4 氧化反应因子(HO-1、SOD、GSH-PX)的测定

采集所有受试者因分娩入院 24 小时内清晨空腹外周静脉血 5mL,常规离心后低温保存,使用酶联免疫吸附法检测 HO-1、SOD,使用化学比色法检测 GSH-PX。

1.5 胎儿宫内缺氧评估

胎儿每分钟心率超过 160 次或不足 110 次;胎心率基线无变异,晚期或者变异减速反复发生;胎心监护宫缩应激或缩宫素激惹试验阳性;胎儿分娩后 1min 新生儿 Apgar 评分不足 7 分;胎儿头皮血气分析结果为酸中毒(pH 值不足 7.20, PO_2 值不足

1.3 kPa,PCO₂ 值超过 8 kPa)^[5]。依据 HDCP 孕妇子代是否发生宫内缺氧将其分为:胎儿宫内缺氧组(n=28),无宫内缺氧组(n=62)。

1.6 统计学方法

应用 SPSS 22.0 统计分析,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间行 t 检验,多组间行 F 检验;计数资料以频数(百分数)[$n(\%)$]表示,行 χ^2 分析。采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线分析血清 HO-1、SOD、GSH-PX 水平预测 HDCP 患者胎儿宫内缺氧的发生情况。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料比较

妊娠期高血压组、子痫前期组、重度子痫前期组及对照组间孕妇的年龄、孕周、孕次比较均无统计学差异($P > 0.05$)。

表 1 各组基础资料比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of basic data among groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	年龄(岁)	孕周(周)	孕次(次)
妊娠期高血压组	30	30.26±4.35	35.37±3.26	2.01±0.34
子痫前期组	30	31.08±4.95	36.19±3.54	1.95±0.40
重度子痫前期组	30	30.76±4.57	35.83±3.38	2.06±0.43
对照组	30	30.54±4.82	35.79±3.56	1.85±0.35
F		0.165	0.286	1.699
P		0.920	0.835	0.171

2.2 两组孕妇血清 HO-1、SOD、GSH-PX 水平比较

HDCP 组血清 HO-1、SOD、GSH-PX 水平均显著低于对照组(t 值分别为 9.932、5.451、5.114, $P < 0.05$),见表 2。

表 2 两组孕妇血清 HO-1、SOD、GSH-PX 水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of serum HO-1, SOD, and GSH-PX levels between two groups of pregnant women ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	HO-1 (ng/mL)	SOD (U/mL)	GSH-PX (U/mg)
HDCP 组	90	383.45±50.26	212.37±59.48	23.12±7.54
对照组	30	503.77±75.39	279.39±54.62	31.39±8.06
t		9.932	5.451	5.114
P		<0.001	<0.001	<0.001

2.3 不同病情严重程度的 HDCP 患者血清 HO-1、SOD、GSH-PX 水平比较

妊娠期高血压组、子痫前期组、重度子痫前期组的血清 HO-1、SOD、GSH-PX 水平依次降低(t 值分别为 85.729、20.368、40.717, $P < 0.05$),见表 3。

表 3 不同病情严重程度 HDCP 患者的血清

HO-1、SOD、GSH-PX 水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of serum HO-1, SOD and GSH-PX levels in HDCP patients with different disease severity ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	HO-1 (ng/mL)	SOD (U/mL)	GSH-PX (U/mg)
妊娠期高血压组	30	429.37±35.33	253.73±45.82	32.44±8.72
子痫前期组	30	364.28±29.46 ^a	210.58±48.67 ^a	23.26±7.63 ^a
重度子痫前期组	30	322.37±30.59 ^{ab}	180.35±39.26 ^{ab}	15.45±5.06 ^{ab}
F		85.729	20.368	40.717
P		<0.001	<0.001	<0.001

注:与妊娠期高血压组比较^a $P < 0.05$,与子痫前期组比较^b $P < 0.05$ 。

2.4 胎儿宫内缺氧组和无宫内缺氧组的血清 HO-1、SOD、GSH-PX 水平比较

胎儿宫内缺氧组血清 HO-1、SOD、GSH-PX 水平均显著低于无宫内缺氧组(t 值分别为 6.632、5.799、5.435, $P < 0.05$),见表 4。

表 4 胎儿宫内缺氧和无宫内缺氧的 HDCP 患者的

血清 HO-1、SOD、GSH-PX 水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of serum HO-1, SOD, and GSH-PX levels in HDCP patients with and without intrauterine hypoxia ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	HO-1 (ng/mL)	SOD (U/mL)	GSH-PX (U/mg)
胎儿宫内缺氧组	28	337.49±40.27	185.39±40.87	18.31±7.80
无宫内缺氧组	62	401.59±43.38	245.48±47.32	28.16±8.03
t		6.632	5.799	5.435
P		<0.001	<0.001	<0.001

2.5 血清 HO-1、SOD、GSH-PX 水平预测 HDCP 患者胎儿宫内缺氧的 ROC 分析

血清 HO-1、SOD、GSH-PX 评估 HDCP 患者是否发生胎儿宫内缺氧的曲线下面积(area under the curve, AUC)分别为 0.828(95%CI:0.735~0.920)、0.878(95%CI:0.799~0.957)、0.819(95%CI:0.729~0.908),最佳临界值分别为 HO-1<356.85 ng/mL、

SOD<195.48 U/mL、GSH-PX<19.55 U/mg。将血清 HO-1、SOD、GSH-PX 作为联合评估 HDCP 患者是否发生胎儿宫内缺氧的指标,联合评估的 AUC 为 0.993(95%CI:0.927~1.000),敏感度为 94.50%,特异性为 91.20%,三者联合优于血清 HO-1、SOD、GSH-PX 各自单独评估,见表 5、图 1。

表 5 血清 HO-1、SOD、GSH-PX 水平预测 HDCP 患者胎儿宫内缺氧的 ROC 分析

Table5 ROC analysis of serum HO-1,SOD,and GSH-PX levels in predicting fetal intrauterine hypoxia in HDCP patients

指标	曲线下面积	标准误	P	95%CI	最佳截断值	敏感度	特异性
HO-1	0.828	0.048	<0.001	0.735~0.920	356.85	0.871	0.703
SOD	0.878	0.040	<0.001	0.799~0.957	195.48	0.939	0.821
GSH-PX	0.819	0.046	<0.001	0.729~0.908	19.55	0.871	0.714
联合	0.993	0.006	<0.001	0.927~1.000	—	0.945	0.912

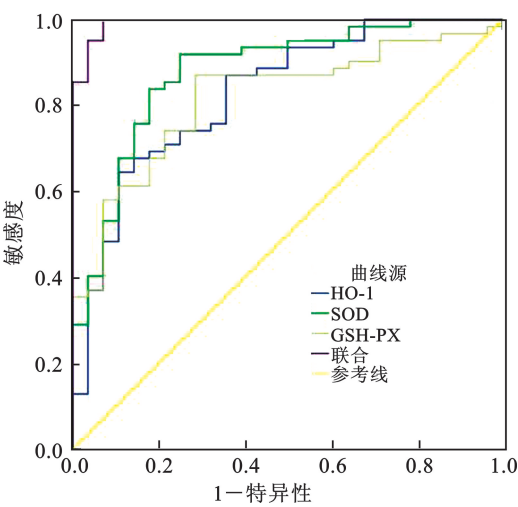


图 1 各项指标预测 HDCP 患者胎儿宫内缺氧的 ROC 曲线
Fig.1 ROC curves of various indicators for predicting fetal intrauterine hypoxia in patients with HDCP

3 讨论

3.1 氧化应激指标与患者 HDCP 病情严重程度分析

HO-1 主要负责调节氧化应激和炎症反应,对于 HDCP 患者,由于血压异常升高和全身小血管痉挛,使胎儿所处的宫内环境变得尤为复杂,HO-1 作为一种应激诱导酶,其表达水平在 HDCP 患者中往往会出现显著变化^[6]。SOD 是重要的抗氧化酶之一,通过清除体内超氧阴离子自由基以减轻氧化应激反应对机体造成的损伤^[7-8]。对于 HDCP 患者,异常升高的血压进一步损伤血管内皮细胞,加剧氧化应激反应,在这种情况下,血清 SOD 的水平往往会异常降低,无法有效清除体内的自由基,使氧化应激反应进一步加剧,影响胎儿生长发育^[8]。GSH-PX 与 SOD 均为抗氧化酶,能够有效清除体内过氧化氢

和其他自由基,保护正常细胞免受氧化应激损害,受血管痉挛和内皮功能损伤影响^[9-10]。对于 HDCP 患者,其体内血液氧自由基含量增加,为了应对体内增加的氧化应激压力,血清 GSH-PX 的水平往往会发生一定变化^[9-10]。

本次研究结果显示,HDCP 组血清 HO-1、SOD、GSH-PX 水平均低于对照组,提示与健康孕妇相比,HDCP 患者的血清 HO-1、SOD、GSH-PX 呈明显下降趋势,与邵璐^[11]、Ou^[12]等研究结果一致。本研究结果发现妊娠期高血压组、子痫前期组、重度子痫前期组的血清 HO-1、SOD、GSH-PX 水平依次下降,提示 HDCP 患者病情越严重,其血清 HO-1、SOD、GSH-PX 水平越低。提示随着 HDCP 患者血压持续升高,血管内皮细胞的损伤和功能障碍加重,体内自由基增多,抗氧化系统功能受抑制。因此,随着病情加重,HO-1、SOD、GSH-PX 等抗氧化酶的活性或表达量逐渐降低,进一步加剧了细胞损伤^[13];另一方面,随病情加重可能影响抗氧化酶的合成及分泌,从而使抗氧化酶的血清水平降低^[14]。

3.2 氧化应激指标与 HDcp 患者胎儿宫内缺氧关系分析

本次研究结果显示,胎儿宫内缺氧组血清 HO-1、SOD、GSH-PX 水平均低于无宫内缺氧组,提示 HO-1、SOD、GSH-PX 水平越低,HDCP 患者发生胎儿宫内缺氧风险越高。HO-1 作为一种血红素降解酶,具有抗炎、抗氧化等多重生物学功能,对于 HDCP 患者,受高血压等因素影响,导致 HO-1 的表达降低,不仅削弱 HO-1 在保护细胞免受氧化损伤方面的作用,还进一步加剧炎症反应,从而增加胎儿宫内缺氧的风险^[15]。在 HDCP 患者中,SOD 水平

降低可能导致超氧阴离子自由基在体内积累,引发一系列氧化应激反应,进一步损害胎盘血管和胎儿组织,增加胎儿宫内缺氧的风险^[16]。GSH-PX 水平降低可能导致过氧化氢等过氧化物的积累,加剧 HDCP 患者的氧化应激反应,进一步损害胎盘血流供应和胎儿正常发育,增加胎儿宫内缺氧的风险^[17]。且本研究 ROC 分析进一步证实,以上指标均可有效预测 HDCP 患者胎儿宫内缺氧的发生风险,且联合检测可获得更高的敏感度及特异性,与邹同安^[18]等研究结果相互印证。

综上所述,血清 HO-1、SOD、GSH-PX 可联合预测 HDCP 患者发生胎儿宫内缺氧的风险。临床诊治时,可通过监测 HO-1、SOD 和 GSH-PX 水平评估患者胎儿宫内缺氧的发生风险。

[参考文献]

- [1]钟文,王璇,漆洪波,等.妊娠期高血压疾病风险预测模型建立探讨[J].实用妇产科杂志,2022,38(3):228-232.
- [2]颜丽芳,腾瑶瑶,梅珊珊,等.妊娠期糖尿病合并妊娠期高血压疾病与剖宫产及新生儿结局的关系[J].实用医学杂志,2022,38(11):1400-1403,1409.
- [3]魏文文,王欣,谭贵琴,等.妊娠高血压综合征易感基因研究进展[J].现代妇产科进展,2020,29(6):469-472.
- [4]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(2020)[J].中华妇产科杂志,2020,55(4):227-238.
- [5]郭丽芳,魏日富,刘平,等.重度妊娠期高血压对胎儿听力及智能发育的影响[J].中华耳科学杂志,2021,19(1):38-43.
- [6]车磊,施莉雯.血清 SESN2、HO-1 和 sCD163 对妊娠期高血压疾病孕妇发生胎儿宫内缺氧的预测价值[J].检验医学与临床,2023(24):3676-3680,3684.
- [7]关琦,张化莲,张珊珊,等.竹节参总皂苷对妊娠期高血压胎盘滋养细胞氧化应激损伤与过度自噬的影响[J].中草药,2021,52(14):4255-4261.
- [8]孙莎,高志敏,武丽蕊,等.妊娠期高血压患者外周血 miR-210 表达与 UACR、MDA、SOD、T-AOC、TNF- α 及 IL-6 的关系[J].湖南师范大学学报(医学版),2022,19(4):94-97.
- [9]刘润萍,张格.低剂量阿司匹林联合降压治疗妊娠期高血压疾病对患者凝血指标的影响[J].医学临床研究,2023,40(4):615-618.
- [10]葛莹子.不同孕周 FT3、FT4、TSH、GSH-Px 及 SOD 在妊娠期女性中的表达水平及相关性分析[J].中国妇幼保健,2020,35(17):3180-3182.
- [11]邵璐.妊娠期糖尿病合并妊娠期高血压疾病孕妇氧化应激指标与胰岛素抵抗[J].中国计划生育学杂志,2021,29(11):2412-2415.
- [12]Ou M,Zhao H, Ji G, et al. Long noncoding RNA MALAT1 contributes to pregnancy-induced hypertension development by enhancing oxidative stress and inflammation through the regulation of the miR-150-5p/ET-1 axis [J]. FASEB J, 2020, 34(5): 6070-6085.
- [13]Zhang D D, Liang Y F, Qi J, et al. Carbon monoxide attenuates high salt-induced hypertension while reducing pro-inflammatory cytokines and oxidative stress in the paraventricular nucleus [J]. Cardiovasc Toxicol, 2019, 19(5): 451-464.
- [14]Wang Z, Bao X, Song L, et al. Role of miR-106-mediated mitogen-activated protein kinase signaling pathway in oxidative stress injury and inflammatory infiltration in the liver of the mouse with gestational hypertension [J]. J Cell Biochem, 2021, 122(9): 958-968.
- [15]陈芝逸,何雨婷,洪小丹.血清 HIF-1 α 、HO-1 和 sFlt-1 对妊娠期肝内胆汁淤积症患者胎儿宫内缺氧的诊断价值[J].检验医学与临床,2024,21(1):39-44.
- [16]王娟,李引弟,李华,等.正常和子痫前期孕妇氧化应激指标上限值的临床研究[J].中国妇幼健康研究,2017,28(4):411-413.
- [17]Ukah U V, Dayan N, Auger N, et al. Abstract P149: factors associated with future cardiovascular disease in women with hypertensive disorders of pregnancy and gestational diabetes [J]. Hypertension, 2019, 74(1): 149-149.
- [18]邹同安,季红薇,刘姣.妊娠期高血压患者血管内皮功能和氧自由基状况及其诊断意义[J].中国慢性病预防与控制,2020,28(6):456-458.

[专业责任编辑:王 丽]

[中文编辑:冯佳圆;英文编辑:牛 惠]