

孕中期血清氧化应激指标动态变化及其对妊娠期高血压疾病的预测价值

毕新颖¹, 张艳彬¹, 卢 勇¹, 褚文静¹, 贾立杨², 闫 芳¹

(沧州市人民医院 1. 产科; 2. 超声医学科, 河北 沧州 061000)

[摘要]目的 探索外周血氧化应激指标与妊娠期高血压疾病(HDP)的相关性。方法 选择2022年1月至2023年8月于沧州市人民医院建档、定期产前检查并确诊HDP的120例患者为研究对象,分为妊娠期高血压组($n=40$)、子痫前期组($n=40$)、重度子痫前期组($n=40$);另外随机选取40位健康孕妇纳入对照组。采集孕早期、孕中期不同时期外周血,测定血清脂质活性氧(ROS)、超氧化物歧化酶(SOD)、人血红蛋白氧合酶(HO-1)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-PX)、丙二醛(MDA)水平,多因素Logistic回归分析这些指标与HDP疾病发生风险的关联性,构建并评价HDP风险列线图预测模型。结果 在孕8~13⁺6周的检查结果中,对照组、妊娠期高血压组、子痫前期组、重度子痫前期组血清SOD、GSH-PX水平均依次降低,差异有统计学意义(F 值分别为29.838、7.955, $P<0.05$);妊娠期高血压组、子痫前期组、重度子痫前期组MDA水平依次升高,差异有统计学意义($F=21.931$, $P<0.05$)。孕14~20周指标中,妊娠期高血压、子痫前期和重度子痫前期患者的ROS、MDA水平依次升高,SOD、HO-1、GSH-PX水平依次降低,差异有统计学意义(F 值介于33.679~133.145之间, $P<0.05$)。与孕8~13⁺6周指标相比,孕14~20周HDP各分组ROS、MDA水平升高,SOD、HO-1水平降低(t 值介于5.016~245.488之间, $P<0.05$);孕14~20周重度子痫前期组GSH-PX水平低于孕8~13⁺6周,差异有统计学意义($t=5.227$, $P<0.05$)。多因素Logistic回归模型显示孕14~20周的ROS、MDA是HDP发生的独立危险因素(OR 值分别为1.917、1.818, $P<0.05$),SOD、HO-1、GSH-PX是独立保护因素(OR 值分别为0.128、0.121、0.149, $P<0.05$);随着患者水平升高,氧化应激指标与HDP发生风险的关联效应也相应增加($P<0.05$)。本研究构建的列线图风险预测模型经过Bootstrap验证前后的受试者工作特征(ROC)曲线下面积分别为0.837(0.816~0.871)、0.864(0.835~0.894)。校准曲线评价结果显示验证前后模型的预测值与实际值拟合良好。结论 孕14~20周的妊娠期高血压、子痫前期和重度子痫前期患者的ROS、MDA水平依次显著升高,SOD、HO-1、GSH-PX水平依次显著降低。利用超声指数与氧化应激指标共同构建的列线图预测模型准确度高、预测能力强。

[关键词]氧化应激;妊娠期高血压疾病;脂质活性氧;不良妊娠结局;丙二醛

Doi:10.3969/j.issn.1673-5293.2024.12.002

[中图分类号]R173

[文献标识码]A

[文章编号]1673-5293(2024)12-0012-10

Dynamic changes of serum oxidative stress indexes in the second trimester of pregnancy and their predictive value for hypertensive disorders in pregnancy

BI Xinying¹, ZHANG Yanbin¹, LU Yong¹, CHU Wenjing¹, JIA Liyang², YAN Fang¹

(1. Department of Obstetrics; 2. Department of Ultrasound Medicine,

Cangzhou People's Hospital, Hebei Cangzhou 061000, China)

[Abstract] **Objective** To explore the correlation between peripheral blood oxidative stress markers and hypertensive disorders in pregnancy (HDP). **Methods** A total of 120 patients diagnosed with HDP between January 2022 and August 2023 at Cangzhou People's Hospital were selected for the study, divided into three groups: gestational hypertension group ($n=40$), preeclampsia group ($n=40$), and severe preeclampsia group ($n=40$). Additionally, 40 healthy pregnant women were randomly selected as the control group. Peripheral blood samples were collected during early and mid-pregnancy, and the levels of serum lipid reactive oxygen species (ROS), superoxide dismutase (SOD), heme oxygenase-1 (HO-1), glutathione peroxidase (GSH-PX), and malondialdehyde (MDA) were measured. Multivariate logistic regression analysis was performed to assess the association between these indicators and the risk of HDP, and a risk nomogram prediction model for HDP was constructed and evaluated. **Results** In the examination results at 8-13⁺6 weeks of pregnancy, the serum levels of SOD and GSH-PX were sequentially decreased in the control group,

[收稿日期]2023-12-25

[基金项目]沧州市重点研发计划指导项目(222106052)

[作者简介]毕新颖(1990—),女,主治医师,主要从事妊娠期高血压疾病研究。

[通讯作者]闫 芳,主任医师。

gestational hypertension group, preeclampsia group, and severe preeclampsia group, with statistically significant differences ($F = 29.838$ and 7.955 , respectively, $P < 0.05$). The MDA levels in the gestational hypertension group, preeclampsia group, and severe preeclampsia group were sequentially increased, with a statistically significant difference ($F = 21.931$, $P < 0.05$). In the 14-20 week measurements, the ROS and MDA levels were sequentially increased in the gestational hypertension, preeclampsia, and severe preeclampsia groups, while the SOD, HO-1, and GSH-PX levels were sequentially decreased, with statistically significant differences (F values ranged from 33.679 to 133.145 , $P < 0.05$). Compared to the 8-13⁺⁶ week measurements, at 14-20 weeks, the ROS and MDA levels in HDP subgroups increased, while SOD and HO-1 levels decreased (t values ranged from 5.016 to 245.488 , $P < 0.05$). Additionally, the GSH-PX level in the severe preeclampsia group at 14-20 weeks was lower than that at 8-13⁺⁶ weeks, with a statistically significant difference ($t = 5.227$, $P < 0.05$). Multivariate logistic regression models showed that ROS and MDA at 14-20 weeks were independent risk factors for HDP ($OR = 1.917$ and 1.818 , respectively, $P < 0.05$), while SOD, HO-1, and GSH-PX were independent protective factors ($OR = 0.128$, 0.121 , and 0.149 , respectively, $P < 0.05$). As the levels of oxidative stress markers increased, the association between these markers and the risk of HDP also increased ($P < 0.05$). The nomogram risk prediction model constructed in this study showed an area under the receiver operating characteristic (ROC) curve of 0.837 (0.816 - 0.871) before Bootstrap validation and 0.864 (0.835 - 0.894) after validation. The calibration curve evaluation showed that the predicted values from the model were well-fitted with the actual values before and after validation. **Conclusion** In patients with gestational hypertension, preeclampsia, and severe preeclampsia at the 14-20 weeks of pregnancy, the levels of ROS and MDA were significantly increased, while the levels of SOD, HO-1, and GSH-PX were significantly decreased. The nomogram prediction model constructed using both ultrasound indices and oxidative stress markers demonstrated high accuracy and strong predictive ability.

[Key words] oxidative stress; hypertensive disorders of pregnancy; lipid reactive oxygen species; adverse pregnancy outcome; malondialdehyde

妊娠期高血压疾病(hypertensive disorders of pregnancy, HDP)是妊娠期特有的一组疾病,其中妊娠期高血压、子痫前期和重度子痫前期是国际上孕产妇和围产期不良结局的主要原因,全球发病率高达 5%~10%^[1-3]。研究发现有 HDP 病史的女性在妊娠 10 年后左心室结构和功能与无 HDP 病史的女性相比差异显著^[4]。另有研究证明 HDP 患者与远期发生心血管疾病风险显著相关^[5-6]。所以早发现早干预一直是减轻疾病严重程度、改善妊娠结局、控制后遗症发生的重要措施。依据最新指南判断妊娠期高血压、子痫前期、重度子痫前期的主要指标为孕 20 周之后血压水平和蛋白尿水平^[7]。子痫前期是一种以高血压、蛋白尿为表现形式,最终形成多系统多器官功能紊乱的临床综合征。子痫前期是南非发病率和死亡率最高的一种疾病,其起因是胎盘滋养细胞侵袭不足导致子宫螺旋动脉重塑受阻,胎盘发育障碍^[8]。而当胎盘缺血再灌注时,细胞因子、活性氧水平增加,导致氧化应激反应增加,免疫水平升高,致使相关器官发生特异性变化^[9]。氧化应激是许多疾病产生的原因,越来越多的证据表明氧化应激在高血压发病机制中发挥重要作用^[10]。有研究发现胎盘的滋养细胞是铁死亡易感细胞,铁死亡是一种铁

依赖性细胞氧化性死亡过程,氧化应激诱导铁死亡,在 HDP 发生发展中有着重要作用^[11]。为探究氧化应激机制与 HDP 的相关性,本研究同期监测 HDP 与健康孕妇孕中期血清氧化应激生化指标,通过比较两组间的差异分析指标的预测价值,为临床决策提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2022 年 1 月至 2023 年 8 月于沧州市人民医院建档、定期产前检查并确诊 HDP 的 120 例患者为研究对象,参考《妊娠期高血压疾病诊治指南(2020)》^[7],将患者分为妊娠期高血压组($n = 40$)、子痫前期组($n = 40$)、重度子痫前期组($n = 40$);另外随机选取 40 位健康孕妇纳入对照组。纳入标准:①年龄 18~35 岁;②单胎妊娠;③自愿参加并签署知情同意书;④随访期间积极配合检查;⑤无既往妊娠期高血压病史;⑥孕早期未使用妊娠期高血压预防性药物。排除标准:①孕前患糖尿病、慢性肝胆疾病、慢性肾脏疾病、血液系统相关性疾病、先天性心脏疾病、内分泌系统相关性疾病等;②患有妊娠期糖尿病、妊娠期肝内胆汁淤积症、妊娠期甲状腺相关疾病

等妊娠期合并症及并发症的孕妇;③患有严重精神疾病;④妊娠结局中分娩出生缺陷患儿的孕妇。所有孕妇年龄范围 18~35 周岁,平均年龄(27.48 ± 4.50)岁,平均孕前体质量指数(body mass index, BMI)为(22.82 ± 1.79) kg/m^2 。

1.2 观察指标

①收集患者年龄、孕周、孕产史、孕前 BMI、孕前血压信息、孕早期空腹血糖水平;②收集患者孕 8~13⁺周和孕 14~20 周血压、尿蛋白含量;③于孕 8~13⁺周和孕 14~20 周空腹采集外周血,检测血清氧化应激指标包括脂质活性氧(reactive oxygen species, ROS)、超氧化物歧化酶(Superoxide Dismutase, SOD)、人血红素氧合酶(Heme Oxygenase-1, HO-1)、谷胱甘肽过氧化物酶(Glutathione Peroxidase, GSH-PX)和丙二醛(Malondialdehyde, MDA)水平;④参考相关文献^[12]收集孕妇在孕 8~13⁺周和孕 14~20 周超声监测子宫动脉收缩期流速(systolic peak velocity, S)/舒张末期流速(diastolic velocity, D)、子宫动脉搏动指数(pulsatility index, PI)、子宫动脉阻力指数(resistance index, RI)信息;⑤计算孕妇孕期增加体重。

1.3 统计学方法

采用统计学软件 SPSS 22.0 对数据进行分析。正态分布计量资料采用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 t 检验或 F 检验;非正态分布资料用中位数及四分位间距 $M(Q_1 \sim Q_3)$ 表示;计数资料用例数(n)和百分比($\%$)表示,组间比较采用 χ^2 检验。多因素 Logistic 回归模型调整混杂变量后,分析血清氧化应激指标与 HDP 发生风险的关联性。R 软件构建列线图模型,并利用 Bootstrap 方法验证,采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线和校准曲线评价模型区分度和准确度。检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 HDP 组与对照组临床资料对比分析

HDP 组孕 8~13⁺周的 PI、MDA 水平高于对照组,孕 14~20 周的 S/D、PI、RI、ROS、MDA 高于对照组,两个时期的 SOD、HO-1、GSH-PX 水平均低于对照组,差异具有统计学意义(t 值介于 2.225~145.165 之间, $P < 0.05$);其余指标差异不具有统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

表 1 HDP 组与对照组临床资料对比 [$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

Table 1 Comparison of clinical data between HDP group and control group [$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

指标	HDP 组($n=120$)	对照组($n=40$)	t/χ^2	P
年龄(岁)	27.38 ± 4.83	27.87 ± 2.91	0.602	0.548
孕周(周)	16.89 ± 1.63	16.65 ± 1.79	0.787	0.433
孕次(次)	2.12 ± 0.93	2.05 ± 0.93	0.412	0.681
产次(次)	0.58 ± 0.72	0.48 ± 0.72	0.761	0.448
孕前 BMI(kg/m^2)	22.94 ± 1.77	22.47 ± 1.85	1.438	0.152
孕期增加体重(kg)	16.46 ± 3.88	16.26 ± 3.64	1.839	0.068
孕早期空腹血糖(mmol/L)	5.08 ± 0.59	5.25 ± 0.63	1.526	0.129
孕前(mmHg)				
收缩压	108.88 ± 6.33	108.50 ± 4.60	0.350	0.727
舒张压	77.78 ± 4.32	77.10 ± 3.73	0.891	0.374
孕 8~13 ⁺ 周(mmHg)				
收缩压	110.03 ± 6.58	110.60 ± 4.86	0.504	0.615
舒张压	76.71 ± 6.03	76.18 ± 5.25	0.496	0.620
孕 14~20 周(mmHg)				
收缩压	111.14 ± 6.63	110.18 ± 6.50	0.797	0.427
舒张压	78.32 ± 4.08	78.23 ± 5.23	0.112	0.911

(转下表)

(续上表)

指标	HDP 组 (n=120)	对照组 (n=40)	t/χ^2	P
孕 8~13 ⁺ ₆ 周尿蛋白状态			0.069	0.793
阴性	116(96.67)	39(97.50)		
阳性	4(3.33)	1(2.50)		
孕 14~20 周尿蛋白状态			1.720	0.190
阴性	115(95.83)	40(100.00)		
阳性	5(4.17)	0		
S/D				
孕 8~13 ⁺ ₆ 周	3.24±0.11	3.21±0.12	1.460	0.146
孕 14~20 周	2.27±0.15	1.64±0.11	24.441	<0.001
PI				
孕 8~13 ⁺ ₆ 周	1.15±0.10	1.08±0.11	3.738	<0.001
孕 14~20 周	1.19±0.11	0.68±0.13	24.236	<0.001
RI				
孕 8~13 ⁺ ₆ 周	0.64±0.06	0.65±0.08	0.836	0.404
孕 14~20 周	1.04±0.16	0.46±0.24	17.357	<0.001
ROS(U/mL)				
孕 8~13 ⁺ ₆ 周	216.39±13.16	214.83±10.92	0.676	0.500
孕 14~20 周	627.77±16.31	213.37±13.37	145.165	<0.001
SOD(U/mL)				
孕 8~13 ⁺ ₆ 周	82.54±8.20	90.33±5.38	5.613	<0.001
孕 14~20 周	71.56±9.77	92.84±4.25	13.339	<0.001
HO-1(ng/L)				
孕 8~13 ⁺ ₆ 周	1 227.88±84.71	1 264.15±102.00	2.225	0.027
孕 14~20 周	731.23±135.78	1 240.95±109.14	21.523	<0.001
GSH-PX(U/L)				
孕 8~13 ⁺ ₆ 周	57.72±8.21	63.85±7.02	4.232	<0.001
孕 14~20 周	54.57±5.83	61.79±6.29	6.650	<0.001
MDA(μmol/L)				
孕 8~13 ⁺ ₆ 周	6.29±1.35	5.35±1.17	3.937	<0.001
孕 14~20 周	8.49±1.21	5.64±1.15	13.058	<0.001

2.2 不同严重程度妊娠期高血压疾病的氧化应激指标对比分析

在孕 8~13⁺₆ 周的检查结果中, 对照组、妊娠期高血压组、子痫前期组、重度子痫前期组血清 SOD、GSH-PX 水平均依次降低, 差异有统计学意义(F 值分别为 29.838、7.955, $P<0.05$); 妊娠期高血压组、子痫前期组、重度子痫前期组 MDA 水平依次升高, 差异有统计学意义($F=21.931$, $P<0.05$); 孕 14~

20 周指标中, 妊娠期高血压、子痫前期和重度子痫前期患者的 ROS、MDA 水平依次升高, SOD、HO-1、GSH-PX 水平依次降低, 差异有统计学意义(F 值介于 33.679~133.145 之间, $P<0.05$); 其余指标差异无统计学意义($P>0.05$), 见表 2。

与孕 8~13⁺₆ 周指标相比, 孕 14~20 周 HDP 各分组 ROS、MDA 水平升高, SOD、HO-1 水平降低, 差异有统计学意义(t 值介于 5.016~245.488 之

间, $P < 0.05$); 孕 14~20 周重度子痫前期组 GSH-PX 水平低于孕 8~13⁺ 周, 差异有统计学意义 ($t = 5.227, P < 0.05$); 其余指标差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 2。

表 2 氧化应激指标与 HDP 严重程度的关联性分析 ($\bar{x} \pm s$)
Table 2 Correlation analysis between oxidative stress indicators and the severity of HDP ($\bar{x} \pm s$)

指标	对照组 (n=40)	HDP 组		
		妊娠期高血压组 (n=40)	子痫前期组 (n=40)	重度子痫前期组 (n=40)
ROS(U/mL)				
孕 8~13 ⁺ 周	214.83±10.92	217.18±2.67	215.45±13.24	216.56±3.81
孕 14~20 周	213.37±13.37	612.05±10.40 *	628.43±10.51 **	642.83±10.30 **△
<i>t</i>	0.535	232.590	154.511	245.488
<i>P</i>	0.594	<0.001	<0.001	<0.001
SOD(U/mL)				
孕 8~13 ⁺ 周	90.33±5.38	87.53±6.96 *	82.96±7.11 **	77.13±7.11 **△
孕 14~20 周	90.84±4.25	80.42±5.65 *	73.44±4.41 **	60.82±6.13 **△
<i>t</i>	0.470	5.016	7.196	10.988
<i>P</i>	0.639	<0.001	<0.001	<0.001
HO-1(ng/L)				
孕 8~13 ⁺ 周	1 264.15±102.00	1 239.91±84.56	1 225.32±92.67	1 229.72±82.67
孕 14~20 周	1 240.95±109.14	862.18±102.28 *	726.83±77.30 **	604.68±76.07 **△
<i>t</i>	0.982	18.002	26.125	35.188
<i>P</i>	0.329	<0.001	<0.001	<0.001
GSH-PX(U/L)				
孕 8~13 ⁺ 周	63.85±7.02	60.69±8.15 *	56.82±8.39 **	55.66±7.41 **
孕 14~20 周	61.79±6.29	60.21±4.10	54.44±3.74 **	49.05±3.01 **△
<i>t</i>	1.382	0.333	1.639	5.227
<i>P</i>	0.171	0.740	0.105	<0.001
MDA(μmol/L)				
孕 8~13 ⁺ 周	5.35±1.17	5.51±1.27	6.15±1.08 **	7.21±1.12 **△
孕 14~20 周	5.64±1.15	7.62±1.00 *	8.44±1.00 **	9.40±0.91 **△
<i>t</i>	1.118	8.256	9.840	9.598
<i>P</i>	0.267	<0.001	<0.001	<0.001

注: * 与对照组相比差异有统计学意义; # 与妊娠期高血压组相比差异有统计学意义; △ 与子痫前期组相比差异有统计学意义。

2.3 多因素回归分析氧化应激指标与 HDP 疾病发生的关联性

逐层划分孕 14~20 周的 ROS、SOD、HO-1、GSH-PX、MDA 水平, 构建多因素 Logistic 回归模型, 逐步排除存在共线性关系的混杂因素。校正因素包括年龄, 孕产史, 孕前 BMI, 孕期增加体重, 孕早期空腹血糖, 孕前、孕 8~13⁺ 周和孕 14~20 周血压, 孕 8~13⁺ 周的 S/D、PI、RI、ROS、SOD、HO-1、

GSH-PX、MDA, 以及孕 8~13⁺ 周、孕 14~20 周的尿蛋白含量。校正后(模型 5)显示孕 14~20 周的 ROS、MDA 是 HDP 发生的独立危险因素(*OR* 值分别为 1.917、1.818, $P < 0.05$), SOD、HO-1、GSH-PX 是独立保护因素(*OR* 值分别为 0.128、0.121、0.149, $P < 0.05$); 随着患者水平升高, 氧化应激指标与 HDP 发生风险的关联效应也相应增加 ($P < 0.05$), 见表 3。

表 3 多因素 Logistic 回归分析氧化应激指标与 HDP 发生风险的关联性

指标	未校正模型	模型 1	模型 2	模型 3	模型 4	模型 5
ROS(U/mL)						
Q ₁ (<590)	Reference					
Q ₂ (590~<610)	1.355(1.034~1.627)	1.426(1.135~1.598)	1.512(1.037~1.827)	1.621(1.168~1.798)	1.557(1.246~1.827)	1.712(1.334~1.957)
Q ₃ (610~<620)	1.416(1.117~1.703)	1.521(1.308~1.926)	1.564(1.332~1.778)	1.661(1.256~1.872)	1.624(1.116~1.743)	1.833(1.256~1.903)
Q ₄ (620~<630)	1.527(1.204~1.717)	1.567(1.414~1.689)	1.621(1.314~1.985)	1.752(1.233~1.975)	1.774(1.405~1.826)	1.892(1.344~1.997)
Q ₅ (≥630)	1.622(1.141~1.813)	1.627(1.243~1.907)	1.821(1.634~2.014)	1.889(1.702~2.221)	1.903(1.353~2.282)	1.917(1.561~2.314)
P 趋势	0.002	0.002	0.001	0.001	<0.001	<0.001
SOD(U/mL)						
Q ₁ (<70)	Reference					
Q ₂ (70~<75)	0.762(0.156~1.584)	0.693(0.248~0.955)	0.693(0.241~0.892)	0.413(0.172~0.624)	0.592(0.237~0.824)	0.311(0.097~0.576)
Q ₃ (75~<79)	0.645(0.414~0.957)	0.574(0.226~0.797)	0.581(0.342~0.825)	0.335(0.137~0.516)	0.476(0.247~0.831)	0.264(0.087~0.497)
Q ₄ (79~<85)	0.571(0.342~0.821)	0.612(0.145~0.872)	0.462(0.314~0.985)	0.208(0.199~0.761)	0.365(0.203~0.673)	0.259(0.113~0.557)
Q ₅ (≥85)	0.416(0.165~0.872)	0.465(0.314~0.942)	0.347(0.310~0.857)	0.168(0.106~0.724)	0.206(0.090~0.672)	0.128(0.097~0.211)
P 趋势	0.003	0.002	0.002	0.001	<0.001	<0.001
HO-1(ng/L)						
Q ₁ (<700)	Reference					
Q ₂ (700~<750)	0.364(0.134~0.548)	0.406(0.152~0.972)	0.366(0.124~0.625)	0.412(0.156~0.755)	0.336(0.318~0.975)	0.258(0.125~0.674)
Q ₃ (750~<840)	0.284(0.152~0.842)	0.325(0.204~0.648)	0.327(0.176~0.658)	0.354(0.121~0.785)	0.302(0.254~0.678)	0.211(0.002~0.548)
Q ₄ (840~<1 020)	0.207(0.106~0.584)	0.265(0.201~0.481)	0.259(0.054~0.424)	0.297(0.157~0.545)	0.291(0.134~0.675)	0.167(0.112~0.765)
Q ₅ (≥1 020)	0.135(0.018~0.265)	0.212(0.048~0.752)	0.168(0.067~0.358)	0.188(0.137~0.642)	0.145(0.108~0.577)	0.121(0.064~0.201)
P 趋势	0.001	0.010	0.007	0.009	0.002	0.001
GSH-PX(U/L)						
Q ₁ (<50)	Reference					
Q ₂ (50~<54)	0.432(0.214~0.657)	0.396(0.134~0.842)	0.401(0.264~0.842)	0.397(0.342~0.981)	0.367(0.142~0.875)	0.310(0.215~0.752)
Q ₃ (54~<58)	0.407(0.121~0.825)	0.354(0.301~0.721)	0.395(0.147~0.726)	0.306(0.204~0.682)	0.298(0.135~0.452)	0.269(0.108~0.498)
Q ₄ (58~<61)	0.368(0.144~0.862)	0.298(0.135~0.857)	0.240(0.152~0.527)	0.254(0.115~0.687)	0.216(0.105~0.463)	0.255(0.113~0.462)
Q ₅ (≥61)	0.294(0.108~0.792)	0.167(0.145~0.468)	0.129(0.004~0.615)	0.162(0.152~0.842)	0.159(0.101~0.427)	0.149(0.107~0.194)
P 趋势	0.011	0.005	0.001	0.004	0.004	0.002
MDA(μmol/L)						
Q ₁ (<5.8)	Reference					
Q ₂ (5.8~<8.0)	1.591(1.120~1.842)	1.498(1.246~1.846)	1.511(1.134~1.782)	1.538(1.305~1.798)	1.607(1.427~1.782)	1.616(1.267~1.828)
Q ₃ (8.0~<8.3)	1.662(1.246~1.872)	1.573(1.421~1.783)	1.592(1.430~1.783)	1.627(1.275~1.982)	1.684(1.587~1.782)	1.724(1.247~1.841)
Q ₄ (8.3~<8.9)	1.687(1.208~1.832)	1.626(1.287~1.892)	1.673(1.564~1.825)	1.681(1.426~1.792)	1.754(1.471~1.859)	1.782(1.324~1.826)
Q ₅ (≥8.9)	1.714(1.124~1.879)	1.709(1.235~1.798)	1.752(1.582~1.897)	1.854(1.355~2.357)	1.815(1.465~3.042)	1.818(1.792~3.785)
P 趋势	0.002	0.002	0.005	0.001	0.001	0.001

注:模型 1 校正年龄、孕产史、孕前 BMI;模型 2 校正模型 1+孕期增加体重、孕早期空腹血糖;模型 3 校正模型 2+孕前、孕 8~13⁺6 周和孕 14~20 周血压+孕 8~13⁺6 周和孕 14~20 周的尿蛋白含量;模型 4 校正模型 3+孕 8~13⁺6 周的 S/D、PI、RI;模型 5 校正模型 4+孕 8~13⁺6 周的 ROS、SOD、HO-1、GSH-PX、MDA。

2.4 构建列线图模型

联合超声影像指标和血清氧化应激指标共同构建 HDP 发生风险列线图预测模型,根据模型评价者得分情况,预测患者 HDP 发生风险率,见图 1。例如患者 1 孕 14~20 周 GSH-PX 水平为 48 对应赋分 20.6 分,孕 14~20 周 SOD 为 60 对应赋分 11.7 分,孕 14~20 周 ROS 为 501 对应赋分 11.5 分,孕 14~20 周 MDA 为 8 对应赋分 9.4 分,孕 14~20 周 HO-1 为 958 对应赋分 8.9 分,孕 14~20 周 PI 为 1

对应赋分 8.3 分,总分为 70.4 分,则该患者发生 HDP 的风险率为 81%。

2.5 模型评估

以患者预测值作为检验变量,实际值作为状态变量,模型经过 Bootstrap 验证前后的 ROC 曲线下面积(AUC)分别为 0.837、0.864,该模型区分度较高,见表 4、图 2。校准曲线评价结果显示验证前后模型的预测值与实际值拟合良好,提示模型预测准确度较高,见图 3。

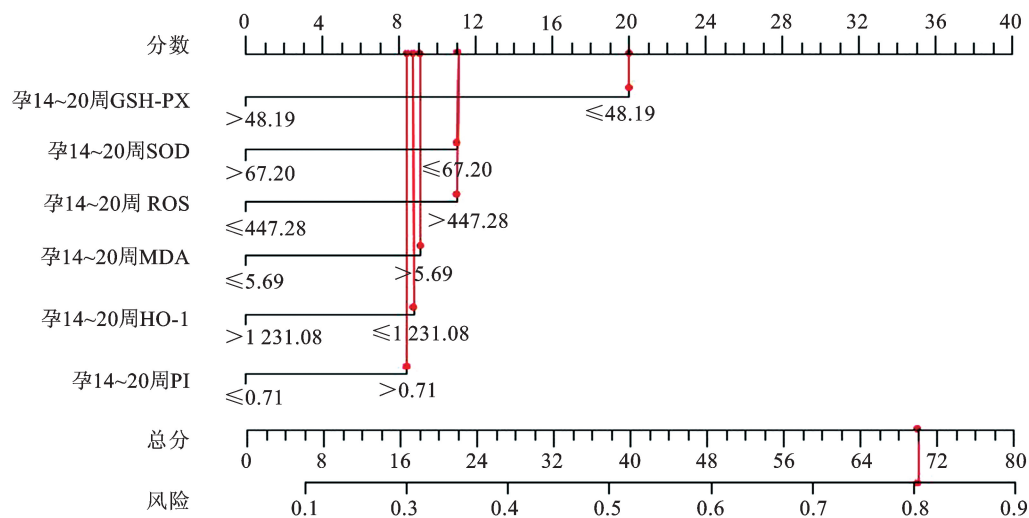


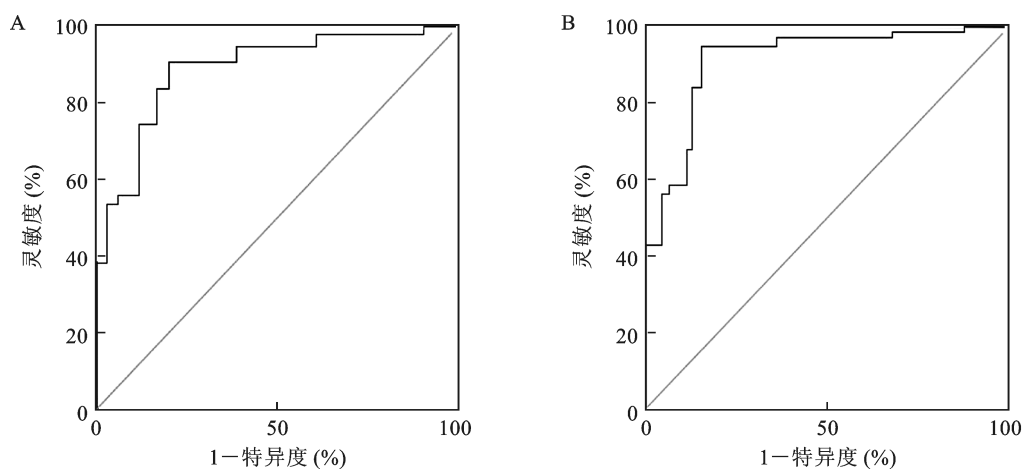
图 1 HDP 发生风险列线图预测模型

Fig.1 Nomogram prediction model for the risk of HDP

表 4 模型验证前后区分度对比

Tab.4 Comparison of model discrimination before and after validation

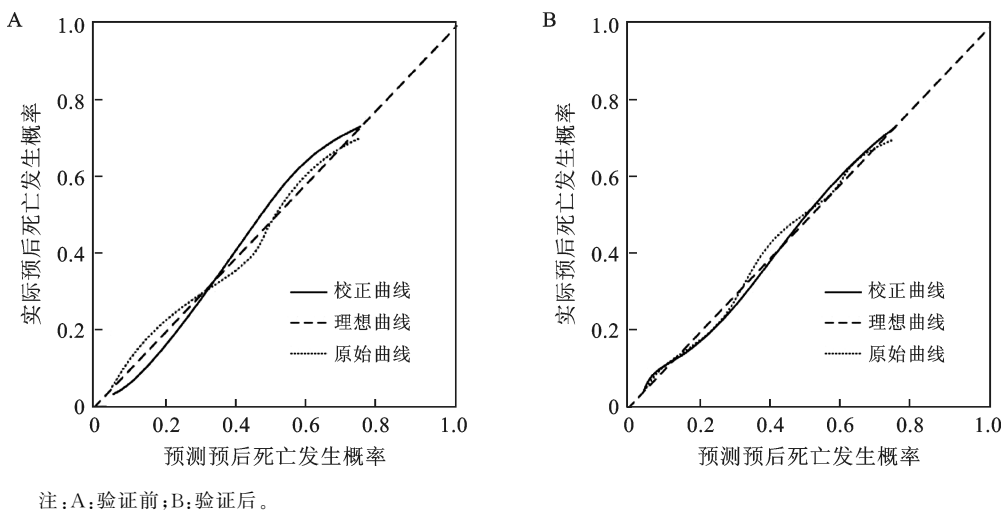
指标	AUC	灵敏度(%)	特异度(%)	准确率(%)	阳性预测值	阴性预测值
模型	0.837(0.816~0.871)	91.69	87.38	93.26	0.526	0.931
Bootstrap 验证	0.864(0.835~0.894)	93.28	86.12	94.01	0.514	0.947



注:A;验证前;B;验证后。

图 2 列线图模型验证前后 ROC 曲线图

Fig.2 ROCcurve of the nomogram model before and after validation



注：A：验证前；B：验证后。

图 3 列线图模型验证前后校准曲线图

Fig.3 Calibrationcurve of the nomogram model before and after validation

3 讨论

3.1 氧化应激生化指标在 HDP 疾病早期预警中的潜在价值

HDP 威胁孕妇生命安全,极易造成不良妊娠结局,是国际上亟需解决的难题之一。家族史和生活方式被发现是影响妊娠期高血压疾病发生的影响因素之一^[13]。有效的孕前检查和产前诊断是预防出现妊娠期高血压疾病的主要手段。过往的临床研究发现^[14-15],妊娠中期的人绒毛膜促性腺激素和同型半胱氨酸是早期预测 HDP 发生的生化标志物,然而单一指标难以对 HDP 进行确诊,尚缺少一种评价 HDP 疾病的综合指标。由氧化应激诱导的铁死亡过程被发现与 HDP 的发生有密切联系^[16]。有研究发现细胞内不稳定的铁元素具有氧化活性,可以产生活性氧,刺激氧化应激反应造成细胞发生程序性铁死亡^[17]。因此,血清氧化应激生化指标极有可能在 HDP 发病前期、发病早期就具有明显变化。本研究发现孕14~20 周时 HDP 患者氧化应激水平发生明显改变,而且妊娠高血压组、子痫前期组、严重子痫前期组 ROS、MDA 水平依次升高,而 SOD、HO-1、GSH-PX 依次降低。

3.2 氧化应激生化指标与 HDP 病病风险的关联性探讨

氧化应激是指体内产生过多的活性氧,导致细胞氧化损伤的一种状态。ROS 是一类高度活性的

氧化物质,包括超氧阴离子、过氧化氢和羟基自由基等。红细胞通过精氨酸酶依赖性和氧化应激依赖性机制在细胞内造成 ROS 积累导致孕妇血管内皮功能受损增加血小板聚集,引发机体发生炎症反应,进一步加剧血管病变和子痫的发展^[10,18]。机体通过抗氧化保护系统维持 ROS 平衡,其中包括 SOD、MDA、HO-1 和 GSH-PX 等指标的协调配合^[11,19-20]。SOD 是细胞中的一种主要抗氧化酶,负责将超氧阴离子转化为较稳定的过氧化氢,从而减少超氧阴离子对细胞的损伤。MDA 是氧化脂质产物的代表物质,其浓度可作为细胞氧化损伤的指标。HO-1 参与调节细胞对氧化应激的应答,具有抗氧化、抗炎和抗凋亡的作用。GSH-PX 主要负责降解过氧化氢及其他氧化物质,维持细胞内的氧化还原平衡。在正常情况下,这些指标相互配合,维持体内氧化还原平衡。然而,在氧化应激状态下,ROS 的产生超过机体抗氧化能力引起细胞内脂质过氧化反应,造成细胞膜中脂质的氧化损伤,促进 MDA 的产生^[19,21]。有研究通过降低滋养细胞中 ROS 和 MDA 水平,提高 SOD、HO-1、GSH-PX 水平成功减弱细胞的氧化应激反应,可支持本研究^[22]。另外,本研究发现孕 14~20 周的 ROS、MDA 水在妊娠期高血压、子痫前期和重度子痫前期患者中依次升高,SOD、HO-1、GSH-PX 水平依次降低。而且本研究发现孕妇体内氧化应激水平与 HDP 发生风险紧密相关,通过监测孕中期孕妇体内的氧化应激指标可以预测 HDP 发生风险。

3.3 超声影像与氧化应激指标结合在 HDP 疾病风险评估中的应用价值

超声影像技术因其无创、安全、快速的优点在评估子宫胎盘和胎儿的血液循环方面越来越被重视。随着科技的逐渐革新,超声影像技术也在不断发展。有研究将超声胎盘分析与人工智能技术结合用于预估孕妇 HDP 发生风险,结果显示妊娠早、中期 HDP 患者的子宫动脉 PI 值与健康孕妇相比,差异均具有统计学意义,预测准确度较高,发展前景广大^[23]。PI 指数可以反映母体子宫血流情况,当母体出现妊娠期高血压病征时,子宫动脉血流状态受到影响,此时 PI 指数增高,提示血流阻力增加。本研究发现由超声指数 PI 与血清氧化应激指标协同构建的 HDP 发生风险预测模型,准确度和区分度均较高,具有一定临床参考价值。当然需要注意的是,本研究受样本数量限制,未设置验证集,未来需要前瞻性研究对本预测模型进行验证。另外,本研究样本均来自同一单位,结果可能存在偏倚。

综上所述,孕 14~20 周的妊娠期高血压、子痫前期和重度子痫前期患者的 ROS、MDA 水平依次显著升高,SOD、HO-1、GSH-PX 水平依次显著降低。利用超声参数与氧化应激指标共同构建的列线图预测模型准确度高、预测能力强。

[参考文献]

- [1] Unger T, Borghi C, Charchar F, et al. 2020 international society of hypertension global hypertension practice guidelines[J]. *J Hypertens*, 2020, 38(6): 982-1004.
- [2] Sinkey R G, Battarbee A N, Bello N A, et al. Prevention, diagnosis, and management of hypertensive disorders of pregnancy: a comparison of international guidelines[J]. *Curr Hypertens Rep*, 2020, 22(9): 66.
- [3] Wang W, Xie X, Yuan T, et al. Epidemiological trends of maternal hypertensive disorders of pregnancy at the global, regional, and national levels: a population-based study[J]. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2021, 21(1): 364.
- [4] Countouris M E, Villanueva F S, Berlacher K L, et al. Association of hypertensive disorders of pregnancy with left ventricular remodeling later in life[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2021, 77(8): 1057-1068.
- [5] Stuart J J, Tanz L J, Rimm E B, et al. Cardiovascular risk factors mediate the long-term maternal risk associated with hypertensive disorders of pregnancy[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2022, 79(19): 1901-1913.
- [6] Wang Y X, Arvizu M, Rich-Edwards J W, et al. Hypertensive disorders of pregnancy and subsequent risk of premature mortality[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2021, 77(10): 1302-1312.
- [7] 杨孜, 张为远. 妊娠期高血压疾病诊治指南(2020)解读[J]. *中华妇产科杂志*, 2020, 55(6): 425-432.
- [8] 陈自力, 杨莉莉, 杨孜, 等. 发病前重度子痫前期患者临床预警因素分析[J]. *中华医学杂志*, 2019, 99(31): 2459-2462.
- [9] 周蓓, 谢恺俐. 子痫前期发病机制研究进展[J]. *中南大学学报(医学版)*, 2020, 45(9): 1136-1141.
- [10] Tain Y L, Hsu C N. Oxidative stress-induced hypertension of developmental origins: preventive aspects of antioxidant therapy[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2022, 11(3): 511.
- [11] 董辉, 陈叙. 滋养细胞铁死亡在胎盘相关疾病中的研究进展[J]. *国际妇产科学杂志*, 2022, 49(2): 129-132, 146.
- [12] 黄巧玲, 王琳. 生长因子联合子宫动脉血流参数预测妊娠期高血压患者胎儿生长受限的价值[J]. *实用临床医药杂志*, 2023, 27(16): 107-110.
- [13] 唐雨欣, 李黎, 罗会强, 等. 2016-2022 年住院产妇妊娠期高血压疾病发生情况及影响因素分析[J]. *现代预防医学*, 2024, 51(1): 60-64, 70.
- [14] 鲁萍, 徐建. 妊娠期高血压疾病与血脂、ApoA1 及 Hcy 水平的相关性分析[J]. *中国妇幼健康研究*, 2018, 29(5): 629-632.
- [15] 杜伟贤, 刘翠娟, 梁丽仪, 等. 孕早期检验 β -HCG、HPGF 及血脂预测妊娠期高血压疾病的研究[J]. *实用妇科内分泌电子杂志*, 2023, 10(15): 99-101.
- [16] Zhang Y, Lu Y, Jin L. Iron metabolism and ferroptosis in physiological and pathological pregnancy[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(16): 9395.
- [17] Tang D, Chen X, Kang R, et al. Ferroptosis: molecular mechanisms and health implications[J]. *Cell Res*, 2021, 31(2): 107-125.
- [18] Haworth S M M, Zhuge Z, Nihlén C, et al. Red blood cells from patients with pre-eclampsia induce endothelial dysfunction[J]. *J Hypertens*, 2021, 39(8): 1628-1641.

- [19] Zhu X, Jiang R, Ying X, et al. The role of ferritin and iron dextran in exacerbating preeclampsia in an L-NAME-treated rat model[J]. Ann Transl Med, 2022, 10(16): 889.
- [20] Pal K, Ansari S K, Ojha R P. Assessment of lipid peroxidation and antioxidant enzymes in pregnant women suffering from pre-eclampsia; sub-urban area of praya-graj and adjacent districts[J]. IJISRT, 2020, 5(6): 133-135.
- [21] Tang D, Kang R, Berghe TV, et al. The molecular machinery of regulated cell death[J]. Cell Res, 2019, 29(5): 347-364.
- [22] Guo H, Wang Y, Jia W, et al. MiR-133a-3p relieves the oxidative stress induced trophoblast cell apoptosis through the BACH1/Nrf2/HO-1 signaling pathway[J]. Physiol Res, 2021, 70(1): 67-78.
- [23] Gupta K, Balyan K, Lamba B, et al. Ultrasound placental image texture analysis using artificial intelligence to predict hypertension in pregnancy[J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2022, 35(25): 5587-5594.
- [专业责任编辑:冯 玲]
[中文编辑:郭乐倩;英文编辑:杨 寅]

《中国妇幼健康研究》杂志简介

《中国妇幼健康研究》杂志是妇幼卫生专业学术性刊物,主要以专家论坛、专题研究、临床研究、妇幼营养研究、妇幼卫生服务研究、出生缺陷预防、妇幼卫生教学研究等栏目形式,向读者介绍国内外妇幼卫生专业方面的新进展,妇女及儿童各阶段疾病预防的新经验,妇幼心理行为及健康指导、围产医学、优生、遗传等方面的新理论和实验研究新动向的原创性文章。《中国妇幼健康研究》是国家级期刊,国际标准连续出版物号:ISSN 1673-5293;国内统一连续出版物号:CN 61-1448/R。现为月刊,每月下旬出版(年定价:360 元)。2007 年已被评为中国科技核心期刊(中国科技论文统计源期刊),已取得《中国期刊网》和《中国学术期刊(光盘版)》全文收录,并作为“中国学术期刊综合评价数据库”“中国科学引文数据库”来源期刊。同时被《中文医学科学核心期刊要目总览》、《中国生物医学文献光盘数据库》(CBMdisc)、《中文生物医学期刊目次数据库》(CMCC)、《中国科技期刊篇名数据库》及两种书本式检索刊《中国科技资料目录》(医药卫生)、《中国医药文献》进行目次、文摘或全文的收录,现已在微信平台发布,并被中国知网及万方数据——数字化期刊群全文收录。2009 年以来多次获中国高校科技期刊质量奖、优秀奖及省科协“学会创新和服务能力提升”项目优秀科技期刊奖,2020 年又获中国高校科技期刊优秀奖和省科技期刊优秀奖。

主管单位:中华人民共和国教育部

主办单位:西安交通大学、中国妇幼健康研究会

地 址:西安市雁塔西路 76 号(西安交通大学医学部)009 号信箱

电 话:(029)82655049 邮政编码:710061

国内邮发代号:52-135 海外发行代号:BM6616

在线投稿网址:mchchina.xjtu.edu.cn

电子信箱:bjblm@mail.xjtu.edu.cn