

血清25(OH)D在妊娠期高血压疾病孕妇中的水平及与其严重程度的关系

刘淑媚¹, 杨晓彦²

¹内蒙古医科大学, 内蒙古 呼和浩特

²内蒙古自治区妇幼保健院, 内蒙古 呼和浩特

收稿日期: 2022年7月17日; 录用日期: 2022年8月15日; 发布日期: 2022年8月22日

摘要

妊娠期高血压疾病(hypertensive disorders of pregnancy, HDP)是孕妇在妊娠期间所患有的一种特有的高血压疾病, 其也是严重危害孕妇和胎儿的健康发育的重要因素, 同时, 在当前情况下也是导致孕产妇发生死亡的重要原因之一。有研究表明25(OH)D是妊娠期高血压的独立风险因素, 但其机制复杂, 临床相关学说尚不明确, 还有待进一步研究。目前大量研究表明25(OH)D与妊娠期高血压疾病存在相关性, 其缺乏可能会导致妊娠期高血压疾病发生概率大幅度提升, 在妊娠期高血压疾病的发生发展中发挥不可或缺的作用。

关键词

妊娠期高血压疾病, 25(OH)D相关性

Serum 25(OH)D Levels in Pregnant Women with Gestational Hypertension and Its Relationship to Its Severity

Shumei Liu¹, Xiaoyan Yang²

¹Inner Mongolia Medical University, Hohhot Inner Mongolia

²Inner Mongolia Maternal and Child Health Care Hospital, Hohhot Inner Mongolia

Received: Jul. 17th, 2022; accepted: Aug. 15th, 2022; published: Aug. 22nd, 2022

Abstract

Hypertensive disorders of pregnancy (HDP) is a specific type of hypertensive disorder that occurs

文章引用: 刘淑媚, 杨晓彦. 血清 25(OH)D 在妊娠期高血压疾病孕妇中的水平及与其严重程度的关系[J]. 临床医学进展, 2022, 12(8): 7745-7750. DOI: 10.12677/acm.2022.1281116

during pregnancy and is a serious risk factor for the healthy development of the mother and fetus, as well as an important cause of maternal mortality in current conditions. It has been suggested that 25(OH)D is an independent risk factor for hypertension in pregnancy, but its mechanism is complex and the clinical theory is unclear and needs further study. A large number of studies have now shown that 25(OH)D is associated with hypertensive disorders in pregnancy, and its deficiency may lead to a substantial increase in the probability of hypertensive disorders in pregnancy, playing an integral role in the development of hypertensive disorders in pregnancy.

Keywords

Hypertensive Disorders of Pregnancy, 25(OH)D Relevance

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

妊娠期高血压疾病(hypertensive disorders of pregnancy, HDP)又称“妊高症”,此疾病常在孕二十周后出现,病情发展隐匿迅速。妊高症是发生病死率升高的主要原因之一[1]。该组疾病包括多种病症,妊娠期高血压、子痫前期、子痫,以及慢性高血压并发子痫前期和慢性高血压合并妊娠。不同报告中对HDP的发生率有很大的不同,目前国内和国外研究表明,妊娠期高血压疾病发生概率在5%到12%之间[2],HDP引起的孕产妇死亡概率为0.042%,占全部死亡总数的9.3%,是导致孕妇发生病死率的第二大原因[3][4]。妊娠期高血压疾病会伴随着多器官功能障碍的发生,一定程度上会引起产妇多种疾病的发生;同时会引起胎儿生长受限等不良后果。如果能够在怀孕初期发现更多的敏感性指标,并建立起一套有效的预测模式,对高危人群进行全面的管控预防,并对其进行适时的干预和治疗,可以延缓疾病的发展,改善妊娠结局。

随着研究的进程不断加深,临床工作中对孕妇血清维生素D水平的下降可能与该病发生的相关认识逐渐深入人心,其可通过改善胚胎植入、胎盘发育和母体对同种异体移植物的耐受性预防子痫前期[5][6],维生素D在孕妇体内有许多储存样式,但其最主要的储存形式是25-羟维生素D(25(OH)D)。大量研究表明检测25(OH)D水平有助于评估血管内皮功能,预测妊娠期高血压疾病的发生,并且有助于评估病情严重程度[7]。

2. 妊娠期高血压疾病

通常情况下,导致孕妇发生妊娠期高血压的原因复杂多样,无法准确预测,特别是在子痫前期和子痫存在多种因素发病的异源性、多机制发病的异质性以及存在临床表现的多通路不平行性,这些情况往往存在这多因素、多通路、多机制发病综合征性质。其病理生理改变主要有,慢性子宫胎盘缺血、免疫不耐受等,甚至是孕妇过度耐受滋养细胞炎症反应[8]。但其真正的病因截至目前还未有明确的结论,临床上主要有以下几种学说。

第一种:子宫内螺旋小动脉再铸不足。怀孕后,由于营养细胞腐蚀了螺旋状小动脉,使其凋亡,其渗入深度可达肌壁的浅肌层。子宫内的螺旋动脉再塑,扩张了血管的直径,导致了胎盘的低阻力循环。但在子痫前期,绒毛外营养细胞浸润功能受到损害,导致“胎盘浅着床”和“子宫内螺旋动脉再铸”严

重缺损, 只有蜕膜层的新生血管, 使子宫内的螺旋动脉直径只有正常妊娠的一半, 血管阻力增加, 胎盘充盈降低, 引起了子痫前期的一系列症状。但是, 导致子宫内螺旋血管缺损的机理还有待进一步的研究[9]。

第二种: 炎性免疫过度活化。妊娠是一种与妊娠母体的免疫耐受性相关的半同种移植, 在母亲的免疫系统 T 细胞无法识别胎儿父源的人类白细胞分化抗原时, 发生了异常的抗原反应[10]。先兆子痫的母体综合征是由涉及白细胞和内皮的全身炎症反应引起的。这种炎症反应也存在于正常妊娠中, 但形式较温和。炎症刺激最有可能来自胎盘。合体滋养细胞凋亡碎片, 在正常妊娠时脱落到母体循环中, 在先兆子痫中数量增加, 可能是这种反应的刺激因素。它也可能有助于抑制怀孕期间的 Th1 反应[11]。

第三种: 孕妇体内血管内皮细胞受损。孕妇的全身小血管痉挛以及内皮损伤及局部缺血是妊高症的基本病理生理变化, 有研究发现, 子痫前期的发生与母体全身弥漫性内皮细胞的损伤有关, 其可以导致扩血管物质的合成减少, 引发血管内皮细胞受损导致可溶性因子如血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)释放异常, 其最终会产生血管痉挛[12][13]。

第四种: 遗传因素在 HDP 发病中发挥了重要的作用[14]。子痫前期具有很强的家族倾向性, 提示遗传因素与妊高症的发生有关, 但遗传的具体方式目前在不明确。由于子痫前期的异质性, 导致了在遗传和环境因素的交互作用下产生了复杂的表型特征。

第五种: 营养缺乏也是关键病因。当前临床上发现存在多种营养因素(如 Ca、Mg、Zn 等)缺乏与子痫前期的发生发展可能存在某些内在联系, 但是这些发病的病因需要大量的临床研究探索进一步验证结论的准确性。HDP 及与其有关的并发症仍然威胁着孕产妇和胎儿的生命和健康, 因此了解 HDP 病因对疾病早期防治及预后具有举足轻重作用。

3. 25(OH)D

维生素 D 在孕妇体内的主要储存形式是 25(OH)D。而维生素 D 是类固醇衍生物, 属于脂溶性维生素, 也是环戊烷多氢菲类化合物, 可有效保证 P、Ca 代谢平衡, 促进人体对 Ca 的吸收, 从而提高 Ca 的利用率。维生素 D 大多数是通过人体皮肤经紫外线照射后合成, 其中很少一部分从食物或其他的补充剂中获得。维生素 D 一边影响着 Ca、P 代谢, 一边具备广泛的生理作用, 是维持孕妇生理健康、细胞发育生长的必不可少的物质因素。维生素 D 经过肝脏将羟基(OH)转化成 25(OH)D 入融入血液之中, 与 α -球蛋白结合, 随着血液运输到肾脏, 然后通过肾脏内的 1- α 羟化酶将其转化成生物活性比较强的 1,25-二羟基维生素 D, 然后其再与维生素 D(VDR)结合发挥出重要的生物学功能。25(OH)D 大约三周为一个半衰期, 25(OH)D 有比其他类型的维生素 D 更为稳定的结构, 一般情况下检测孕妇血清中 25(OH)D 的浓度, 可以反映出紫外线照射皮肤合成以及食物摄入的维生素 D 的总水平的高低[15]。

因此我们可以看出, 孕妇在妊娠期间需要一直保持充足的维生素 D 的补充。若孕妇在妊娠期维生素 D 摄入量不充足, 或吸收量较低, 一方面会增加妊娠期合并症以及妊娠期并发症的风险。另一方面其会影响胚胎的发育(胎儿宫内窘迫等) [16]。孕妇通常可在怀孕 20 周到 40 周清晨空腹抽取外周静脉血 3 ml, 进行离心分离血清, 离心 10 分钟, 放置于 -20℃ 下保持待测。采用高效液相色谱 - 串联质谱法测定 25(OH)D 含量。

4. 妊娠期高血压疾病中 25(OH)D 的作用

25(OH)D 引起妊娠期高血压的机制尚不明确, 但已有研究表明 25(OH)D 是妊娠期高血压的独立风险因素[17]。其机制可能与以下几点有关:

25(OH)D 参与血管内皮功能的维持与对氧化应激反应的抑制, 可能因为孕妇体内 25(OH)D 水平的降

低, 孕妇对于钙的吸收能力也就随之降低, 通俗的讲孕产妇体内血钙浓度降低, 从而让孕产妇对肾素 - 血管紧张素 - 醛固酮系统的反应程度增加, 最终导致了血管收缩作用发生改变, 血压显著升高, 并会导致氧化应激反应加剧, 最终引发妊娠期高血压[18] [19]。

由于孕早期血清 25(OH)D 水平降低, 可导致甲状旁腺激素继发性分泌增加, 使血管肥大和血管弹性发生变化, 导致动脉粥样硬化发生[20]。

当孕妇妊娠前二十八周中血清中 25(OH)D 含量水平较低时, 其结果将会对体内免疫系统的炎症反应效应调控产生一系列化学反应。条件性 T 细胞会破坏促炎和抗炎细胞因子两者之间存在的动态平衡, 进而引起胎盘的积聚, 导致胎盘产生的血管收缩因子释放增加, 临床通常表现会出现高血压以及蛋白尿; 若母体免疫细胞发生改变, 从而增加血管痉挛及高血压风险[21]。

妊高症发生时由于妊娠期可能存在子宫螺旋小动脉重塑不足的原因存在, 导致了孕妇的胎盘灌注下降, 同时孕妇可能还存在血管内皮损害和胎盘血管急性动脉粥样硬化症状, 使得胎盘功能出现急剧下降, 最终会出现胎儿生长发育迟缓[22]的情况发生。临床研究证明, 胎盘中若 25(OH)D 含量以及胎盘中维生素 D 受体表达在人类胎儿生长发育迟缓中发生下降, 将会引起滋养层功能障碍[23]。因此可以看出胎盘维生素 D 受体表达下降可能会减弱或限制母体/胎盘中 25(OH)D 在胎盘生长调节中的正向作用[24]。

维生素 D 受体基因多态性可能与妊娠期高血压的发病相关。Daniela Caccamo 等人[25]研究表明妊娠期高血压和 VDRFF/bB 单倍型之间存在关联, 已被证明会使患妊娠期高血压疾病的风险增加两倍。

5. 25(OH)D 与妊娠期高血压严重程度的相关性

在 25(OH)D 与妊娠期高血压疾病的临床研究中, 产生了很多不同的结果。胡馨予[26]等人比较了孕妇血清 25(OH)D 水平与妊娠期高血压疾病存在的关系, 其得出的结论是维生素 D 与妊娠期高血压疾病发病无关。Karen M. O'Callaghan [27]等人对于维生素 D 摄入量进行分析后发现, 母体血清 25(OH)D 浓度与子痫前期的风险呈负相关, 然而其严重程度与 25(OH)D 无关。翟红卫[28] [29]等人研究表明血清 25(OH)D 水平与妊高症的病情发展及严重程度存项一定的联系, 其结论为当孕产妇体内血清 25(OH)D 水平降低, 其病情愈加严重。也有文献指出, 妊娠前三个月维生素 D 水平低导致了先兆子痫的发生[30]。

但是, 关于维生素 D 缺乏症的定义也存在着一定的争议。美国医学研究所(IOM)在 2011 年发布了最新指南[31], 指出没有足够的证据表明维生素 D 对非骨骼疾病的作用, 因此, 美国医学研究所保留了维生素 D 缺乏的定义是 25(OH)D 的浓度小于 20 ng/mL (<50 nmol/L)和充足维生素 D 水平是大于或等于 20 ng/mL (≥ 50 nmol/L)。世界卫生组织根据美国医学研究所的指南提出的孕妇补充维生素 D 的建议[32] [33]。与此相反, 内分泌学会 2011 年临床实践指南[34]承认维生素 D 状态对代谢结果的影响, 并为维生素 D 缺乏、不足和充足划定了界限, 内分泌学会将维生素 D 的充足性定义是 25(OH)D 浓度为 30 ng/mL (75 nmol/L) 或更高, 并指出维生素 D 浓度高于 30 ng/mL 临床获益更大, 无论妇女、儿童、老人都推荐补充到 30 ng/mL, 才能发挥降低肿瘤、II 型糖尿病、心血管疾病和感染等疾病的风险。事实上, 最近对观察性研究的 meta 分析强调了维生素 D 水平与妊娠期高血压疾病的发展存在负相关, 并提供了维生素 D 浓度 < 20 ng/ml (<50 nmol/L)时增加妊娠期高血压疾病风险的证据[27] [35]。

因此, 对于 25(OH)D 与妊娠期高血压疾病的相关性, 国内外研究最终结果是其缺乏可能增加妊娠期高血压疾病的风险, 其临床检测结果可以作为妊娠期高血压疾病的预测及预防的依据。但未来仍需进一步研究其血清浓度与妊娠期高血压疾病严重程度之间的关系。

6. 总结

妊娠期高血压疾病是产科常见的疾病之一, 其发生的病因及发病机制具有复杂性、不确定性。随着

研究的深入, 近些年研究发现 25(OH)D 与妊娠期高血压疾病的发生、发展存在着密切的相关性, 其缺乏程度与妊娠期高血压疾病的严重程度存在一定联系, 临床上可通过加强孕妇血清 25(OH)D 的水平检测, 或许可作为预测其严重程度的指标之一, 但需要深入进行研究调研和临床研究加以证实, 为妊娠期高血压疾病的预测、预防乃至治疗开辟新途径。

参考文献

- [1] Bilodeau, J.-F. (2013) Maternal and Placental Antioxidant Response to Preeclampsia: Impact on Vasoactive Eicosanoids. *Placenta*, **34**, A5. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2013.06.020>
- [2] 周辉, 谭译, 肖思科. 孕早期血清 25 羟维生素 D 水平与妊娠期糖尿病的相关性[J]. 医学临床研究, 2015, 32(10): 2043-2044.
- [3] 李丽, 付强强. 中国妊娠期高血压疾病患病率的 Meta 分析[J]. 中国妇幼保健, 2019, 34(14): 3378-3381.
- [4] Ghulmiyyah, L. and Sibai, B. (2012) Maternal Mortality from Preeclampsia/Eclampsia. *Seminars in Perinatology*, **36**, 56-59. <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2011.09.011>
- [5] Hutabarat, M., Wibowo, N., Obermayer-Pietsch, B. and Huppertz, B. (2018) Impact of Vitamin D and Vitamin D Receptor on the Trophoblast Survival Capacity in Preeclampsia. *PLOS ONE*, **13**, Article ID: e0206725. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0206725>
- [6] Keane, K.N., Cruzat, V.F., Calton, E.K., Hart, P.H., Soares, M.J., Newsholme, P., et al. (2017) Molecular Actions of Vitamin D in Reproductive Cell Biology. *Reproduction*, **153**, R29-R42. <https://doi.org/10.1530/REP-16-0386>
- [7] 朱学创, 李利华, 尹雪艳. 维生素 D 和高血压发病的研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2010, 18(12): 1001-1003.
- [8] 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.
- [9] 余玉华, 钟春华, 刘华俭, 许明明. 妊娠中晚期子宫动脉血流阻力在子痫前期预测的临床研究[J]. 中国医学创新, 2016, 13(3): 145-148.
- [10] 卢星星. 妊娠期高血压疾病早期诊断研究进展[J]. 母婴世界, 2020(18): 291-292.
- [11] Sargent, I.L., Germain, S.J., Sacks, G.P., Kumar, S. and Redman, C.W.G. (2003) Trophoblast Deportation and the Maternal Inflammatory Response in Pre-Eclampsia. *Journal of Reproductive Immunology*, **59**, 153-160. [https://doi.org/10.1016/S0165-0378\(03\)00044-5](https://doi.org/10.1016/S0165-0378(03)00044-5)
- [12] 吴建凤. 不同病情程度妊娠期高血压疾病患者血清整合素 $\beta 1$ 、 γ 干扰素诱导蛋白 16 水平变化及临床意义[J]. 医学理论与实践, 2022, 35(10): 1750-70.
- [13] 陈伟伟, 李伟伟, 聂红艳, 庞静, 闫娅妮. 子宫动脉彩色多普勒超声联合血清指标预测妊娠高血压发病风险的研究[J]. 河北医药, 2022, 44(9): 1357-1360.
- [14] 张燕, 卫玲, 刘媛媛, 刘国栋, 梁秀文, 季新梅. 妊娠期高血压患者 Tgf- $\beta 1$ 水平及其基因 rs1800469 C/T 位点多态性分析[J]. 中国优生与遗传杂志, 2020, 28(6): 679-681+744.
- [15] 韩懿, 司徒文慈, 雷巧茹. 妊娠早期血清 25 羟基维生素 D 水平与妊娠期高血压及疾病严重程度的相关分析[J]. 广东医科大学学报, 2019, 37(3): 256-60.
- [16] Achkar, M., Dodds, L., Giguère, Y., Forest, J.C., Armson, B.A., Woolcott, C., et al. (2015) Vitamin D Status in Early Pregnancy and Risk of Preeclampsia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, **212**, 511.e1-511.e7. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2014.11.009>
- [17] Santorelli, G., Whitelaw, D., Farrar, D., West, J. and Lawlor, D.A. (2019) Associations of Maternal Vitamin D, Pth and Calcium with Hypertensive Disorders of Pregnancy and Associated Adverse Perinatal Outcomes: Findings from the Born in Bradford Cohort Study. *Scientific Reports*, **9**, Article No. 1205. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-37600-9>
- [18] Lee, C.L., Ng, B.K., Wu, L.L., Cheah, F.C., Othman, H. and Ismail, N.A.M. (2017) Vitamin D Deficiency in Pregnancy at Term: Risk Factors and Pregnancy Outcomes. *Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation*, **31**, Article ID: 20170005. <https://doi.org/10.1515/hmbci-2017-0005>
- [19] 郝永秀. 孕期补充维生素 C 和(或)E 预防妊娠期高血压疾病的效果及其安全性的 Meta 分析[D]: [硕士学位论文]. 太原: 山西医科大学, 2016.
- [20] Personnaz, J., Piccolo, E., Branchereau, M., Filliol, A., Paccoud, R., Moreau, E., et al. (2019) Macrophage-Derived Hmgb1 Is Dispensable for Tissue Fibrogenesis. *FASEB BioAdvances*, **1**, 227-245. <https://doi.org/10.1096/fba.2018-00035>

- [21] 郑莉莉. 血清 Hmgbl、D25-(Oh)-D 和 Apn 与妊娠期高血压的关系[J]. 中国计划生育学杂志, 2021, 29(10): 2170-2172.
- [22] 张静, 韩雪, 孙敬霞. 维生素 D 与妊娠期高血压疾病的相关性研究进展[J]. 中国生育健康杂志, 2020, 31(1): 84-86.
- [23] Nguyen, T.P., Yong, H.E., Chollangi, T., Borg, A.J., Brennecke, S.P. and Murthi, P. (2015) Placental Vitamin D Receptor Expression Is Decreased in Human Idiopathic Fetal Growth Restriction. *Journal of Molecular Medicine*, **93**, 795-805. <https://doi.org/10.1007/s00109-015-1267-1>
- [24] Murthi, P., Yong, H.E., Ngyuen, T.P., Ellery, S., Singh, H., Rahman, R., *et al.* (2016) Role of the Placental Vitamin D Receptor in Modulating Feto-Placental Growth in Fetal Growth Restriction and Preeclampsia-Affected Pregnancies. *Frontiers in Physiology*, **7**, Article No. 43. <https://doi.org/10.3389/fphys.2016.00043>
- [25] Caccamo, D., Cannata, A., Ricca, S., Catalano, L.M., Montalto, A.F., Alibrandi, A., *et al.* (2020) Role of Vitamin-D Receptor (VDR) Single Nucleotide Polymorphisms in Gestational Hypertension Development: A Case-Control Study. *PLOS ONE*, **15**, Article ID: e0239407. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0239407>
- [26] 胡馨予, 周丹, 李吉良, 蒋再英, 彭娜, 秦艳, 等. 孕妇 25 羟维生素 D 水平与妊娠高血压疾病的相关性研究[J]. 医药前沿, 2019, 9(7): 168-170.
- [27] O'Callaghan, K.M. and Kiely, M. (2018) Systematic Review of Vitamin D and Hypertensive Disorders of Pregnancy. *Nutrients*, **10**, Article No. 294. <https://doi.org/10.3390/nu10030294>
- [28] 亓慧敏. 血清 25 羟维生素 D 在妊娠期高血压患者中水平及与严重程度的关系[J]. 西藏医药, 2020, 41(6): 34-36.
- [29] 翟红卫, 蒋蕾. 妊娠期高血压疾病患者血清 25-(Oh)D、Mpv、Hcy 水平与病情程度关系[J]. 中国计划生育学杂志, 2020, 28(7): 1033-1036.
- [30] Wang, W., Du, T. and Jiang, X. (2021) Correlation between 25-Hydroxyvitamin D, Sflt-1, Plgf, and Hypertension in Pregnancy. *Journal of Healthcare Engineering*, **2021**, Article ID: 9371953. <https://doi.org/10.1155/2021/9371953>
- [31] Ross, A.C., Taylor, C.L., Yaktine, A.L., *et al.* (2012) Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. *Pediatrics*, **130**, Article No. e1427. <https://doi.org/10.1542/peds.2012-2590>
- [32] World Health Organization (2012) Guideline: Vitamin D Supplementation in Pregnant Women. World Health Organization, Geneva.
- [33] Palacios, C., Kostiuik, L.K. and Peña-Rosas, J.P. (2016) Vitamin D Supplementation for Women during Pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, No. 1, Article No. CD008873. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd008873.pub4>
- [34] Holick, M.F., Binkley, N.C., Bischoff-Ferrari, H.A., Gordon, C.M., Hanley, D.A., Heaney, R.P., *et al.* (2011) Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **96**, 1911-1930. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-0385>
- [35] Serrano-Díaz, N.C., Gamboa-Delgad, E.M., Domínguez-Urrego, C.L., Vesga-Varela, A.L., Serrano-Gómez, S.E. and Quintero-Lesmes, D.C. (2018) Vitamin D and Risk of Preeclampsia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biomedica*, **38**, 43-53. <https://doi.org/10.7705/biomedica.v38i0.3683>