

妊娠期脂代谢异常相关研究进展

贾 静, 南延荣*, 高 李

延安大学医学院, 陕西 延安

收稿日期: 2023年12月5日; 录用日期: 2024年3月8日; 发布日期: 2024年3月14日

摘 要

为适应母体和胎儿的需求, 血脂水平会在妊娠期发生生理性的改变, 形成生理性的高血脂状态。但近年来研究发现, 孕期母体脂质代谢紊乱是许多不良妊娠结局的潜在危险因素, 导致不良母婴结局。因此, 若能发现脂代谢异常与不良妊娠结局之间的潜在联系, 尽早干预, 及时调节脂代谢紊乱, 将改善母婴结局, 从而降低不良妊娠结局的发生率。

关键词

妊娠, 脂代谢异常, 不良妊娠结局

Research Progress on Abnormal Lipid Metabolism in Pregnancy

Jing Jia, Yanrong Nan*, Li Gao

Medical College of Yan'an University, Yan'an Shaanxi

Received: Dec. 5th, 2023; accepted: Mar. 8th, 2024; published: Mar. 14th, 2024

Abstract

In order to meet the needs of the mother and fetus, the blood lipid level will undergo physiological changes during pregnancy, resulting in a physiological hyperlipidemia state. However, in recent years, studies have found that maternal lipid metabolism disorders during pregnancy are potential risk factors for many adverse pregnancy outcomes, threatening maternal and infant outcomes.

*通讯作者。

文章引用: 贾静, 南延荣, 高李. 妊娠期脂代谢异常相关研究进展[J]. 医学诊断, 2024, 14(1): 68-75.

DOI: 10.12677/md.2024.141010

Therefore, if the potential link between dyslipid metabolism and adverse pregnancy outcomes can be discovered, early intervention and timely regulation of lipid metabolism disorders will improve maternal and infant outcomes and reduce the incidence of adverse pregnancy outcomes.

Keywords

Pregnancy, Abnormal Lipid Metabolism, Adverse Pregnancy Outcomes

Copyright © 2024 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

随着生活水平的提高, 二胎、三胎政策的放开, 肥胖及高龄孕产妇逐渐增加, 加上缺乏对孕期合理膳食结构的全面了解, 妊娠期脂代谢异常呈逐渐上升趋势[1]。越来越多的研究指出脂代谢异常可能会增加妊娠期糖尿病、妊娠期高血压疾病、妊娠期肝内胆汁淤积症等不良妊娠的发生风险[2] [3] [4]。如该研究指出[2], 孕早期总胆固醇、甘油三酯和低密度脂蛋白在预测子痫前期发展方面最有效, 若总胆固醇水平从参考值上限的 80%上升到 120%, 则子痫前期的风险几乎会增加 2 倍。因此孕期积极监测血脂水平, 及时发现脂代谢异常并进行干预, 对不良妊娠结局的防治有着重要意义。

2. 血脂概述

血脂是血清中胆固醇、甘油三酯和类脂等的总称, 广泛存在于人体中。血脂的主要成分是胆固醇和甘油三酯, 其中胆固醇主要用于合成细胞膜、类固醇激素和胆汁酸, 而甘油三酯参与人体内能量代谢。血脂不溶于水, 须与特殊的蛋白质即载脂蛋白结合形成脂蛋白才能溶于血液, 被运输至组织进行代谢。脂蛋白是血脂在血液中存在、转运及代谢的形式, 根据密度不同分为: 乳糜微粒(chylomicron, CM)、极低密度脂蛋白(Very Low Density Lipoprotein, VLDL)、低密度脂蛋白(Low Density Lipoprotein, LDL)、高密度脂蛋白(High Density Lipoprotein, HDL)和中间密度脂蛋白(Intermediate Density Lipoprotein, IDL)。其中 HDL 水平增高有利于外周组织清除胆固醇, 从而防止动脉粥样硬化的发生, 故 HDL 被认为是抗动脉粥样硬化因子。而 LDL 通过血管内皮进入血管壁内, 其容易受到多种因素影响而被氧化形成氧化型低密度脂蛋白(oxidized low density lipoprotein, ox-LDL), 再被吞噬细胞摄取形成泡沫细胞并不断蓄积停留在血管壁内, 导致大量胆固醇沉积, 促使动脉管壁粥样硬化斑块形成, 故 LDL 为致动脉粥样硬化因子。一般通过检测 HDL 胆固醇(HDL-C)和 LDL 胆固醇(LDL-C)的含量来分别反映 HDL、LDL 的水平[5]。

载脂蛋白(apolipoprotein, apo)是脂蛋白中的蛋白部分, 主要由肝脏合成。载脂蛋白 A (apoA)是 HDL 的主要结构蛋白, 具有清除组织脂质和抗动脉粥样硬化的作用, 其中 apoA1 可直接反映 HDL 水平。载脂蛋白 B (apoB)是 LDL 中含量最多的蛋白质, 可直接反映 LDL 水平。而 LDL 作为心血管疾病的预测因子, 表明 apoB 增高与动脉粥样硬化的发生亦相关, 同时也可用于评价冠心病的危险性及降脂治疗的效果等[5]。有研究表明[6] [7], 与 LDL 相比, apoB 可作为更为优越的指标, 来反映降脂治疗的效果。因此, apoA1/apoB 比值也逐渐代替 HDL/LDL 比值作为判断动脉粥样硬化的指标。

临床上, 血脂检测的基本项目为总胆固醇(Total Cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)、高密度

脂蛋白胆固醇(HDL-C)和低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C),同时,其他项目如载脂蛋白 A1 (apoA1)、载脂蛋白 B (apoB)的临床应用价值也逐渐被重视[8]。

3. 正常妊娠时脂代谢特点

正常妊娠时,在胎盘产生激素的参与和神经内分泌的影响下,孕妇体内各系统会发生一系列生理性变化,如生理性贫血、血脂生理性升高等。妊娠期血容量增加是对妊娠和分娩期出血的一种保护性机制,其中血浆平均增加 1000 ml,红细胞平均增加 450 ml,血浆量增加多于红细胞增加,出现生理性血液稀释[9]。此外 Smedts 等研究表明,孕期血脂的生理性升高,是孕期生化指标重要改变之一,是母体妊娠期营养需求及胎儿生长发育所必须的,且可为分娩及产后做准备[10]。而雌激素作用及胰岛素敏感性改变是导致母体高脂血症的关键因素[11][12]。研究表明,妊娠期血浆中雌激素水平的进行性升高,能增强 VLDL 的肝脏生成,并降低脂肪酶的表达和活性。而孕早期,胰岛 β 细胞的活性增加,葡萄糖的促胰岛素作用增强,全身胰岛素敏感性不变甚至增强。由此可见,孕早期和孕中期高胰岛素血症是促进母体脂肪生成和脂肪沉积的主要因素。而孕晚期持续存在胰岛素抵抗状态,其有助于增强脂肪组织的脂解活性,从而减少母体脂质沉积,导致循环中血脂升高,尤以甘油三酯升高显著[13]。研究发现[14][15],正常妊娠时,血脂水平从 9~13 周开始升高,随着妊娠进展逐渐上升,妊娠 31~36 周达高峰,维持高水平至分娩,产后 24 h 明显下降,产后 4~6 周内恢复妊娠前水平。此外, Mshelia 等人[16]发现,正常妊娠时,虽然母体处于高脂状态,但 LDL-C/HDL-C 比值变化不大,接近稳态,使血管内皮不易发生病变,提示妊娠期血脂的生理性改变是一种保护性反应。

4. 脂代谢异常与妊娠期相关疾病

尽管在妊娠时,母体血脂升高属于生理性改变,但在超过一定范围后,异常的血脂代谢会增加妊娠期相关疾病的发生风险,如妊娠期糖尿病、妊娠期高血压疾病、妊娠期肝内胆汁淤积症、早产等[2]。因此,下文将对脂代谢异常与妊娠期相关疾病之间的关系进行分别阐述。

4.1. 脂代谢异常与妊娠期糖尿病

妊娠期糖尿病(gestational diabetes mellitus, GDM)是妊娠期最常见的代谢性疾病,定义为孕期首次发现或发生的糖耐量异常,不包括已经存在的糖尿病,对孕妇、胎儿及新生儿均有较大危害,且发病率明显上升。对于 GDM 的发病因素,目前多考虑与胰岛素抵抗(Insulin Resistance, IR)、炎症因子、遗传因素等相关。同时近年来的研究发现,GDM 存在着与胰岛素抵抗相一致的脂代谢异常状态[17][18]。妊娠期常伴随轻微的胰岛素抵抗,而 GDM 患者胰岛素抵抗作用加剧,其会导致高胰岛素血症的发生,胰岛素能够促进肝内脂肪的合成,加强甘油三酯的储存,另一方面,胰岛素抵抗亦会导致激素敏感型脂肪酶活性增强,导致脂肪动员加强,从而导致血脂水平异常。

有学者发现[19],在单因素分析中,发生 GDM 的患者有较高的 TC、TG、LDL-C 水平和较低的 HDL-C 水平。可能是因为种族、生活习惯等不同的原因,在一篇系统评价和 meta 分析中指出[17],与没有 GDM 的女性相比,GDM 患者整个孕期 TG 相对更高,而妊娠早期和晚期的 HDL-C 较低,TC 及 LDL-C 值没有差异。这与最新的研究结果基本一致[20]。在针对中国人口的一项研究中发现[21],妊娠晚期母体高 TG 浓度与 GDM 风险增加独立相关,此外,孕期相对较低的 HDL-C 亦与 GDM 的发生显著相关,而较高的 HDL-C 是其保护因素。而在对孕早期 TG 水平与 GDM 相关性的一项前瞻性队列研究指出[22],孕早期 TG 水平与 GDM 发病风险存在正相关关系,在校正 BMI 等混杂因素后,孕早期高 TG 水平仍与 GDM 发生相关。由此可以得出,孕早期血脂水平也可作为 GDM 的预测指标之一。

4.2. 脂代谢异常与妊娠期高血压疾病

妊娠期高血压疾病(Hypertensive Disorders of Pregnancy, HDP)是妊娠期一组特有疾病, 发生率5%~12% [9], 因其妊娠与血压升高并存, 可严重影响母婴健康, 是孕产妇和围产儿病死率升高的主要原因。HDP 包括妊娠期高血压(gestational hypertension)、子痫前期(preeclampsia)、子痫(eclampsia)、慢性高血压并发子痫前期(chronic hypertension with superimposed preeclampsia)和妊娠合并慢性高血压(chronic hypertension)。

目前, 关于 HDP 的发病机制尚未完全明确, 但临床上认为 HDP 的发生与遗传、免疫、营养缺乏、炎症反应、血管内皮损伤等因素有关。同时, 有学者提出, 导致氧化应激状态的脂质过氧化在先兆子痫的发展中起重要作用, 并且脂质谱的改变直接参与这一过程[23]。首先, LDL-C 易被氧化, 作为致动脉粥样硬化因子, 可损伤血管内皮细胞, 从而引发血管痉挛[24]。高水平的 TC、TG 又会导致内皮细胞中的扩血管物质如前列环素减少, 导致其与缩血管物质如血栓素 A₂ 之间失衡, 引发血管痉挛, 从而导致先兆子痫的发生[25]。而血管保护因子 HDL-C 减少, 使孕妇抗动脉粥样硬化作用减弱, 机体内处于一种失代偿状态。可见, 脂代谢紊乱会加重动脉粥样硬化, 增强氧化应激, 进而损害内皮细胞。另一方面, 血脂水平异常会减少一氧化氮的合成, 导致血管收缩和舒张功能障碍, 引发全身小动脉痉挛和异常高血压, 由此为 HDP 的发生提供条件[23]。研究发现[26], 在 HDP 患者中, 随着疾病的恶化, 具有血管破坏作用的 TC、TG、LDL-C 水平增加, 而具有血管保护作用的 HDL-C 水平会降低。可见脂代谢异常与 HDP 的发生密切相关。

在一项针对血脂与 HDP 相关性的研究中发现[27], 血清 TC、TG 和 LDL-C 水平随 HDP 进展而升高, 血清 HDL-C 水平随 HDP 进展而降低。这与大多研究结果相一致。而在一项前瞻性研究中也表明[28], 孕妇整个孕期 TG 浓度、孕早期 TC 和 LDL-C 浓度、孕晚期 HDL-C 浓度是和 HDP 独立相关的。在另一项大型前瞻性纵向队列研究中也发现[29], 孕期高 TG 水平是 HDP 的危险因素。同时基于中国人群的一项研究发现[21], 妊娠晚期母体高 TG 浓度与子痫前期风险增加独立相关。因此, 脂代谢异常被提出可能在子痫前期的发病机制中起到关键作用[4]。

4.3. 脂代谢异常与妊娠期肝内胆汁淤积症

妊娠期肝内胆汁淤积症(Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy, ICP)是妊娠中、晚期特有的并发症, 临床表现主要为皮肤瘙痒, 生化检测血清总胆汁酸升高。发病率为 0.2%~2.5% [30], 有明显的地域及种族差异。ICP 对孕妇是一种良性疾病, 但对围产儿可能造成严重的不良影响, 如胎儿窘迫、早产、羊水胎粪污染, 此外尚有不能预测的突发的胎死宫内、新生儿颅内出血等。

ICP 的病因及发病机制目前尚不清楚, 可能与女性激素、遗传、免疫及环境等因素有关, Martineau 等人[31]通过研究发现 ICP 与糖耐量受损和血脂异常有关。同时, 最新的一项系统评价和荟萃分析也表明[30], ICP 与母体血脂异常之间存在着显著关联。与健康孕妇相比, ICP 女性的 TC、TG 和 LDL-C 水平显著增加, HDL-C 水平降低。基于中国人群的一项研究发现[21], 妊娠晚期母体高 TG 浓度与 ICP 风险增加独立相关。而在另一项前瞻性研究中, 整个妊娠期母体高 TC 浓度、妊娠中晚期高 LDL-C、妊娠晚期低 HDL-C 与 ICP 呈正相关[28]。但目前尚不清楚母体血脂异常是其致病因素还是继发于其病理生理改变。郝志敏等人[32]研究发现 ICP 患者从妊娠中期开始出现血脂代谢紊乱, 早于胆汁酸开始升高的时间, 特别是孕 16 周时血清 LDL 水平异常升高, 可能对于 ICP 的发生有预测价值。唐亮[33]通过对 54 例 ICP 孕妇、66 例健康孕妇于孕 20、24、28、32、36 周进行血脂比较分析得出: ICP 患者血清中脂质代谢异常在妊娠中期、孕 24 周时即可出现, 脂代谢异常的发生早于胆汁酸代谢异常和肝功能损伤。而在 Dann

等人[34]的研究中也提出临床诊断前 LDL-C 升高和 HDL-C 降低是早期识别 ICP 的有用标志物。另一项研究表明[28], 异常的血脂代谢可能是 ICP 发生的基础, 而不是疾病过程的结果。由此, 可以通过孕中期异常脂代谢来预测孕晚期 ICP 的发生风险。

同时研究表明[31], 熊去氧胆酸(Urso Deoxy Cholic Acid, UDCA)作为 ICP 治疗的一线用药, 并不影响母体血浆脂质浓度, 这与 Dann 等人[34]的研究结果一致。

4.4. 脂代谢异常与早产

早产是指平素月经规律, 妊娠达到 28 周但不足 37 周分娩。发生在全球约 12%的妊娠中, 是新生儿发病和死亡的主要原因[35]。我国早产占分娩总数 5%~15% [9]。但早产缺乏特异性的先兆表现, 甚至有些早产发生之前并没有明显的临床表现。

尽管早产的原因较多, 目前公认最重要的一个危险因素是炎症, 同时, 近年来的研究表明, 孕妇脂代谢异常可能与自发性早产的发生相关。而无论是高于还是低于正常范围的血脂均会增加早产的发生风险[36] [37]。同时, 该项荟萃分析指出[37], 妊娠期高脂血症可能是早产的危险因素, 与孕前 BMI 或体重无关。一项病例对照研究指出[38], 孕早期 HDL-C 和 apoA1 水平升高与自发性早产风险呈正相关, 而在对种族等混杂因素进行控制后依旧得出相似的结论。而美国的一项研究表明[39], 孕中期过高的 TC、TG、LDL-C 与自发性早产风险增加相关。同时伊朗的一项前瞻性队列研究表明[40], 孕中期低 HDL-C 与自发性早产的发生相关。中国学者指出[41], 孕中期 ApoB 水平和 ApoB/ApoA-1 比值与早产风险呈正相关, 同时通过亚组分析发现其在孕前 BMI 为 18.5~24 kg/m² 或分娩年龄 ≥ 35 岁的女性中更为相关。

但对于母体血脂异常与自发性早产风险之间的机制, 目前尚不明了, 可能是脂代谢异常导致氧化应激, 损伤了胎盘结构和功能, 进而引发早产相关。

5. 妊娠期脂代谢异常的防治

尽管我国对成人血脂异常已提出了最新的防治指南[8], 但对于妊娠期妇女血脂水平的参考范围及血脂异常的诊治依旧缺乏确切的指南, 且不同地区因为种族、饮食习惯等的不同, 血脂水平本身就会存在差异, 因此建议根据不同地区建立相应的孕期血脂参考范围。

由于我国传统观念的影响, 认为孕期营养补充越多对胎儿发育越好, 孕妇多在妊娠期摄入高热量、高脂肪的食物, 由此营养失衡, 导致体重过度增长、血脂水平异常升高, 更易在妊娠期发生脂代谢紊乱。因而在妊娠期多提出通过改善饮食结构、增加运动量来控制血脂水平。但若是通过改变生活方式仍无法降低血脂水平, 已出现危害母婴结局的代谢综合征时, 可在评估母婴安全的情况下进行药物治疗。尽管他汀类药物可显著降低 TC 和 LDL-C 水平, 但目前尚无足够的证据证明人类妊娠期间使用他汀类药物致畸的相关数据, 同时也没有数据支持他汀类药物在妊娠期的安全使用。而依折麦布、烟酸和贝特类在动物研究中均有致畸性, 依折麦布及烟醇 FDA 药物妊娠分级属于 C 级, 因此目前妊娠期间唯一接受的药物只有胆汁酸螯合剂, 如考来维仑[42]。

综上, 血脂水平的升高在妊娠期是一种生理性改变, 但同时, 妊娠期脂代谢异常又与 GDM、HDP、ICP 及早产等不良结局的发生密切相关, 严重威胁母婴健康。尽管由于孕妇地区、种族、生活习惯等的不同, 异常的血脂水平及其与不良结局之间的关系会有所差异, 但孕期血脂水平变化依旧有望成为不良结局的预测因子之一。若将血脂水平与其他生化指标进行联合, 可能对妊娠不良结局的预测价值更加客观。可见, 密切监测妊娠期血脂水平对防治妊娠不良结局有积极意义。目前临床上对妊娠期血脂异常依旧未有足够的重视, 对妊娠期血脂水平的监测尚未纳入产前检查的必查项目, 因而临床诊治过程中, 在关注血压、血糖等指标的同时, 建议应当重视孕期血脂水平的监测, 早期识别脂代谢紊乱, 并通过改善

饮食、运动等方式尽早做出干预，从而改善母婴结局，降低妊娠不良结局的发生率。

参考文献

- [1] 国佳, 董微, 张爽. 孕 24~28 周糖脂代谢紊乱对妊娠并发症和不良妊娠结局的影响分析[J]. 实用妇产科杂志, 2023, 39(3): 227-232.
- [2] Lu, Y., Jia, Z., Su, S., *et al.* (2021) Establishment of Trimester-Specific Reference Intervals of Serum Lipids and the Associations with Pregnancy Complications and Adverse Perinatal Outcomes: A Population-Based Prospective Study. *Annals of Medicine*, **53**, 1632-1641. <https://doi.org/10.1080/07853890.2021.1974082>
- [3] Yu, X.P., Gao, J.F., Huang, Y., Zou, Y.F., Huang, Y., Du, T. and Zhang, J. (2022) Effect of the Increase Rate of Blood Lipid Concentration during Pregnancy on the Adverse Pregnancy Outcomes: A Cohort Study of 1051 Singleton Pregnancy. *Gynecological Endocrinology*, **38**, 1125-1128. <https://doi.org/10.1080/09513590.2022.2138314>
- [4] Ding, X., Yang, Z., Han, Y. and Yu, H. (2015) Correlation of Long-Chain Fatty Acid Oxidation with Oxidative Stress and Inflammation in Pre-Eclampsia-Like Mouse Models. *Placenta*, **36**, 1442-1449. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2015.10.014>
- [5] 万学红, 卢雪峰. 诊断学[M]. 第 9 版. 北京: 人民卫生出版社, 2018.
- [6] Meeusen, J.W., Donato, L.J. and Jaffe, A.S. (2016) Should Apolipoprotein B Replace LDL Cholesterol as Therapeutic Targets Are Lowered. *Current Opinion in Lipidology*, **27**, 359-366. <https://doi.org/10.1097/MOL.0000000000000313>
- [7] 沈梦园, 牛潇晗, 王利新. 血脂监测在心脑血管疾病诊疗中的应用[J]. 中华检验医学杂志, 2018, 41(11): 893-896.
- [8] 中国成人血脂异常防治指南制订联合委员会. 中国成人血脂异常防治指南(2016 年修订版) [J]. 中华心血管病杂志, 2016, 44(10): 833-853.
- [9] 谢幸, 孔北华, 段涛. 妇产科学[M]. 第 9 版. 北京: 人民卫生出版社, 2018.
- [10] Smedts, H.P., Van Uitert, E.M., Valkenburg, O., *et al.* (2012) A Derangement of the Maternal Lipid Profile Is Associated with an Elevated Risk of Congenital Heart Disease in the Offspring. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, **22**, 477-485. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2010.07.016>
- [11] Zeng, Z., Liu, F. and Li, S. (2017) Metabolic Adaptations in Pregnancy: A Review. *Annals of Nutrition and Metabolism*, **70**, 59-65. <https://doi.org/10.1159/000459633>
- [12] Butte, N.F. (2000) Carbohydrate and Lipid Metabolism in Pregnancy: Normal Compared with Gestational Diabetes Mellitus. *The American Journal of Clinical Nutrition*, **71**, 1256S-1261S. <https://doi.org/10.1093/ajcn/71.5.1256s>
- [13] Herrera, E. (2002) Lipid Metabolism in Pregnancy and Its Consequences in the Fetus and Newborn. *Endocrine*, **19**, 43-55. <https://doi.org/10.1385/ENDO:19:1:43>
- [14] Saarelainen, H., Laitinen, T., Raitakari, O.T., *et al.* (2006) Pregnancy-Related Hyperlipidemia and Endothelial Function in Healthy Women. *Circulation Journal*, **70**, 768-772. <https://doi.org/10.1253/circj.70.768>
- [15] Xi, F., Chen, H., Chen, Q., *et al.* (2021) Second-trimester and Third-Trimester Maternal Lipid Profiles Significantly Correlated to LGA and Macrosomia. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, **304**, 885-894. <https://doi.org/10.1007/s00404-021-06010-0>
- [16] Mshelia, D.S., Kullima, A., Gali, R.M., *et al.* (2010) The Use of Plasma Lipid and Lipoprotein Ratios in Interpreting the Hyperlipidaemia of Pregnancy. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, **30**, 804-808. <https://doi.org/10.3109/01443615.2010.513457>
- [17] Ryckman, K.K., Spracklen, C.N., Smith, C.J., *et al.* (2015) Maternal Lipid Levels during Pregnancy and Gestational Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, **122**, 643-651. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.13261>
- [18] Contreras-Duarte, S., Carvajal, L., Fuenzalida, B., *et al.* (2019) Maternal Dyslipidaemia in Pregnancy with Gestational Diabetes Mellitus: Possible Impact on Foetoplacental Vascular Function and Lipoproteins in the Neonatal Circulation. *Current Vascular Pharmacology*, **17**, 52-71. <https://doi.org/10.2174/1570161115666171116154247>
- [19] Savvidou, M., Nelson, S.M., Makgoba, M., *et al.* (2010) First-Trimester Prediction of Gestational Diabetes Mellitus: Examining the Potential of Combining Maternal Characteristics and Laboratory Measures. *Diabetes*, **59**, 3017-3022. <https://doi.org/10.2337/db10-0688>
- [20] Hu, J., Gillies, C.L., Lin, S., *et al.* (2021) Association of Maternal Lipid Profile and Gestational Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis of 292 Studies and 97,880 Women. *eClinicalMedicine*, **34**, Article ID: 100830. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.100830>

- [21] Jin, W.Y., Lin, S.L., Hou, R.L., *et al.* (2016) Associations between Maternal Lipid Profile and Pregnancy Complications and Perinatal Outcomes: A Population-Based Study from China. *BMC Pregnancy Childbirth*, **16**, Article No. 60. <https://doi.org/10.1186/s12884-016-0852-9>
- [22] Zhu, H., He, D., Liang, N., *et al.* (2020) High Serum Triglyceride Levels in the Early First Trimester of Pregnancy Are Associated with Gestational Diabetes Mellitus: A Prospective Cohort Study. *Journal of Diabetes Investigation*, **11**, 1635-1642. <https://doi.org/10.1111/jdi.13273>
- [23] Serrano-Berrones, M.Á. and Barragán-Padilla, S.B. (2019) Study on the Association of Hypertriglyceridemia with Hypertensive States of Pregnancy. *Gaceta Médica de México*, **155**, S17-S21.
- [24] Mou, A.D., Barman, Z., Hasan, M., *et al.* (2021) Prevalence of Preeclampsia and the Associated Risk Factors among Pregnant Women in Bangladesh. *Scientific Reports*, **11**, Article No. 21339. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-00839-w>
- [25] Zhang, Z.Q., Chen, A.P., Yu, T., *et al.* (2021) Exploring the Pharmacological Mechanism of Danhe Granules against Hyperlipidemia by Means of Network Pharmacology and Verified by Preliminary Experiments. *World Journal of Traditional Chinese Medicine*, **7**, 436-444. https://doi.org/10.4103/wjtem.wjtem_59_21
- [26] Stoescu, M., Șerbănescu, M.S., Dijmarescu, A.L., *et al.* (2021) Maternal Lipid Profile as Predictor for Mother and Fetus Outcome—An Artificial Neural Network Approach. *Current Health Sciences Journal*, **47**, 215-220.
- [27] Chen, W., Guo, Y., Yao, X., *et al.* (2022) Correlation of Blood Lipid and Serum Inflammatory Factor Levels with Hypertensive Disorder Complicating Pregnancy. *Frontiers in Surgery*, **9**, Article 917458. <https://doi.org/10.3389/fsurg.2022.917458>
- [28] Zhang, Y., Lan, X., Cai, C., *et al.* (2021) Associations between Maternal Lipid Profiles and Pregnancy Complications: A Prospective Population-Based Study. *American Journal of Perinatology*, **38**, 834-840. <https://doi.org/10.1055/s-0039-3402724>
- [29] Shen, H., Liu, X., Chen, Y., *et al.* (2016) Associations of Lipid Levels during Gestation with Hypertensive Disorders of Pregnancy and Gestational Diabetes Mellitus: A Prospective Longitudinal Cohort Study. *BMJ Open*, **6**, e013509. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-013509>
- [30] Zhan, Y., Xu, T., Chen, T. and Wang, X.D. (2022) Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy and Maternal Dyslipidemia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, **101**, 719-727. <https://doi.org/10.1111/aogs.14380>
- [31] Martineau, M.G., Raker, C., Dixon, P.H., *et al.* (2015) The Metabolic Profile of Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy Is Associated with Impaired Glucose Tolerance, Dyslipidemia, and Increased Fetal Growth. *Diabetes Care*, **38**, 243-248. <https://doi.org/10.2337/dc14-2143>
- [32] 郝志敏, 刘忠, 杨素芬. 妊娠期肝内胆汁淤积症患者血脂水平变化及临床意义[J]. 中国妇产科临床杂志, 2016, 17(4): 359-361.
- [33] 唐亮. 妊娠期肝内胆汁淤积症患者脂质代谢特征与胆汁酸代谢以及胎盘缺氧损伤的相关性研究[J]. 海南医学院学报, 2017, 23(10): 1362-1365.
- [34] Dann, A.T., Kenyon, A.P., Wierzbicki, A.S., *et al.* (2006) Plasma Lipid Profiles of Women with Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. *Obstetrics & Gynecology*, **107**, 106-114. <https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000189096.94874.9c>
- [35] Da Fonseca, E.B., Damião, R. and Moreira, D.A. (2020) Preterm Birth Prevention. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, **69**, 40-49. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2020.09.003>
- [36] Aghaie, Z., Hajian, S. and Abdi, F. (2018) the Relationship between Lipid Profiles in Pregnancy and Preterm Delivery: A Systematic Review. *Biomedical Research and Therapy*, **5**, 2590-2609. <https://doi.org/10.15419/bmrat.v5i8.468>
- [37] Jiang, S., Jiang, J., Xu, H., *et al.* (2017) Maternal Dyslipidemia during Pregnancy May Increase the Risk of Preterm Birth: A Meta-Analysis. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*, **56**, 9-15. <https://doi.org/10.1016/j.tjog.2016.07.012>
- [38] Chen, X., Scholl, T.O., Stein, T.P., *et al.* (2017) Maternal Circulating Lipid Profile during Early Pregnancy: Racial/Ethnic Differences and Association with Spontaneous Preterm Delivery. *Nutrients*, **9**, Article 19. <https://doi.org/10.3390/nu9010019>
- [39] Mudd, L.M., Holzman, C.B., Catov, J.M., *et al.* (2012) Maternal Lipids at Mid-Pregnancy and the Risk of Preterm Delivery. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, **91**, 726-735. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0412.2012.01391.x>
- [40] Niyaty, S., Moghaddam-Banaem, L., Sourinejad, H. and Mokhlesi, S. (2021) Are Maternal Metabolic Syndrome and Lipid Profile Associated with Preterm Delivery and Preterm Premature Rupture of Membranes? *Archives of Gynecology and Obstetrics*, **303**, 113-119. <https://doi.org/10.1007/s00404-020-05738-5>

-
- [41] Liu, Q., Wu, L., Wang, L., *et al.* (2022) Associations between Maternal Mid-Pregnancy Apolipoprotein A-1, Apolipoprotein B, Apolipoprotein B/Apolipoprotein A-1 Ratio and Preterm Birth. *Clinica Chimica Acta*, **536**, 12-17.
<https://doi.org/10.1016/j.cca.2022.08.028>
- [42] 陈琳, 张莹. 妊娠期间严重血脂紊乱的风险评估[J]. 广东医学, 2017, 38(Z2): 158-161.