

血清微量元素与妊娠期高血压的关系

童洁¹, 汪丽², 闵洁³, 解菁⁴, 马元学⁵, 胡南燕⁶, 董娜⁷

1. 武汉市第四医院妇产科, 湖北 武汉 430033; 2. 湖北省第三人民医院疼痛科; 3. 武汉市中医医院超声诊断科;
4. 武汉市第四医院检验科; 5. 武汉市妇女儿童医疗保健中心妇科一病区; 6. 武汉市第七医院院感科;
7. 湖北科技学院附属第一医院咸宁市中心医院产房

摘要: **目的** 探讨血清微量元素与妊娠期高血压的关系。 **方法** 回顾性收集 2015 年 1 月至 2023 年 1 月在武汉市第四医院妇产科就诊的妊娠期高血压患者 400 例, 其中非重度高血压(收缩压 140~159 mmHg 和/或舒张压 90~109 mmHg)200 例, 重度高血压(收缩压 \geq 160 mmHg 和/或舒张压 \geq 110 mmHg)200 例, 选择同期血压正常的孕妇 200 人作为对照组。收集研究对象的一般资料并进行血清微量元素检测, 包括铁、锌、钙、镁、硒、铜元素。采用 Spearman 分析方法分析妊娠期高血压与血清微量元素的相关性, 采用多因素 logistic 回归分析方法分析妊娠期高血压的影响因素。 **结果** 与正常血压组比较, 非重度高血压和重度高血压组的血清铁元素[(27.24 \pm 5.01)、(25.36 \pm 4.65)比(23.47 \pm 4.06) μ mol/L]和铜元素[(38.29 \pm 7.67)、(35.86 \pm 6.32)比(32.72 \pm 4.54) μ mol/L]较高, 而镁元素[(0.62 \pm 0.10)、(0.67 \pm 0.11)比(0.71 \pm 0.09)mmol/L]、锌元素[(7.02 \pm 1.17)、(7.27 \pm 0.61)比(7.84 \pm 0.80) μ mol/L]、硒元素[(0.72 \pm 0.12)、(0.76 \pm 0.08)比(0.80 \pm 0.09) μ mol/L]、钙元素[(1.85 \pm 0.39)、(2.04 \pm 0.29)比(2.27 \pm 0.35)mmol/L]较低($P < 0.05$)。相关性分析结果显示, 妊娠期高血压患者的舒张压和收缩压与血清铁和铜元素呈正相关, 与血清镁、锌、硒和钙元素呈负相关(均 $P < 0.001$)。多因素 logistic 回归分析表明, 血清微量元素的含量包含铁($OR=1.128$)、镁($OR=0.003$)、铜($OR=1.119$)、锌($OR=0.367$)、硒($OR=0.007$)和钙($OR=0.087$)元素是妊娠期孕妇发生高血压的影响因素($P < 0.05$)。 **结论** 血清微量元素与妊娠期高血压有关。

关键词: 微量元素; 妊娠; 高血压; 相关性

妊娠期高血压疾病的临床表现主要包括高血压、蛋白尿、水肿等, 严重时可致子痫、胎盘早剥、胎儿宫内窘迫甚至死亡等后果^[1-2]。有研究表明, 妊娠期高血压疾病的发生可能与遗传、免疫、内分泌、营养以及环境因素等多方面因素有关^[3]。其中, 微量元素和血钙水平的异常可能是妊娠期高血压疾病发病的潜在危险因素之一。目前, 微量元素已在多种疾病中发挥作用, 克山病与血清硒之间关系确切^[4], 血清镁水平与透析慢性病患者心血管事件和全因死亡率相关^[5]。同时钒和镍含量是妊娠期发生糖尿病的影响因素^[6]。尽管目前对妊娠期高血压疾病的研究已经取得了一些进展, 但其确切的发病机制仍然不完全清楚。

本研究旨在通过分析妊娠期高血压疾病患者与血压正常孕妇血清微量元素差异, 探讨这些指标异常与妊娠期高血压疾病发病的关系。研究结果将为妊娠期高血压疾病的早期诊断、预防和治疗提供新的参考依据, 有助于改善妊娠期高血压疾病患者的临床管理, 降低妊娠期高血压疾病对母婴健康的影响。

1 对象与方法

1.1 对象 回顾性收集 2015 年 1 月至 2023 年 1 月在武汉市第四医院妇产科就诊的妊娠期高血压患者 400 例, 其中非重度高血压(收缩压 140~159 和/或舒张压 90~109 mmHg, 1 mmHg=0.133 kPa)200 例, 重度高血压(收缩压 \geq 160 和/或舒张压 \geq 110 mmHg)200 例; 选择同期血压正常的孕妇 200 例作为对照组。本研究经武汉市第四医院伦理委员会批准(伦理号: KY2024-153-01), 所有患者均签署了知情同意书。

1.1.1 纳入标准和排除标准 纳入标准:①首次单胎妊娠, 且无不良妊娠史;②能够提供完整的临床数据和血液样本;③均为自然受孕;④妊娠 20 周后被确诊为妊娠期高血压。

排除标准:①妊娠期没有高血压症状的孕妇;②未能定期进行产检的孕妇;③有既往妊娠期并发症史的孕妇;④在研究期间使用可能影响微量元素水平的药物;④首次产检时存在高血压、营养不良以及其他并发症等干扰因素。

1.1.2 妊娠期高血压的诊断标准 参照《中国高血压防治指南(2024 年修订版)》和《妊娠期高血压疾病诊治指南(2020)》关于妊娠期高血压的定义: 妊娠 20 周后发生的高血压, 不伴明显蛋白尿, 分娩后 12 周内血压恢复

正常。诊室血压 ≥140/90 mmHg, 其中收缩压 140~159 和/或舒张压 90~109 mmHg 为非重度高血压, 收缩压 ≥160 和/或舒张压 ≥110 mmHg 为重度高血压^[7-8]。

1.2 观察指标

1.2.1 指标的收集 ①在孕妇妊娠 20 周后的首次产检时, 收集孕妇的一般资料包括年龄, 孕周(从末次月经的第一天到采血当天), 体重指数, 血压以及产次。②采用血清酶方式检测丙氨酸氨基转移酶、天门冬氨酸氨基转移酶; 采用尿液显微镜或化学检查方式测定尿素氮、血清肌酐。

1.2.2 血清微量元素检测 在孕妇妊娠 20 周后的首次产检时, 从研究对象的外周静脉抽取血液样本。采血完成后, 将血液样本在室温下静置 30 min, 随后利用台式高速离心机以 3000 r/min, 离心 5 min, 有效半径 12.5 cm。离心后, 使用移液器小心吸取上层的血清, 转移到 1.5 mL 的离心管中, 并将其存放在 -20 °C 的冰箱内, 以备后续检测。使用北京博晖公司生产的 BH5100S 型号原子吸收光谱仪, 对血清中的微量元素, 包括锌、铁、钙、镁、铜等进行测定^[9]。微量元素参考范围为锌(7.7~23.0 μmol/L)、铁(11~20 μmol/L)、钙

(2.05~2.60 mmol/L)、镁(0.65~1.25 mmol/L)、铜(11.0~24.0 μmol/L)、硒(1.04~2.47 μmol/L)。

1.3 统计学方法 本研究使用 SPSS 21.0 软件进行数据分析。所有数据均采用正态性检验, 符合正态分布的计数资料以[例(%)]的形式呈现, 并使用 χ^2 检验进行统计分析; 符合正态分布的计量资料将以($\bar{x} \pm s$)呈现, 多组间比较采用方差检验, 组间两两比较采用 q 检验。采用 Spearman 相关性分析血压与血清微量元素的关系。采用多因素 logistic 回归分析发生妊娠期高血压的影响因素, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 正常血压和妊娠期非重度和重度高血压孕妇的一般资料 3 组研究对象年龄、孕周、体重指数、丙氨酸氨基转移酶、天门冬氨酸氨基转移酶、尿素氮、肌酐、总胆固醇、三酰甘油、初产妇比例比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。与正常血压组比较, 非重度和重度高血压的收缩压、舒张压较高($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 正常血压和妊娠期非重度和重度高血压孕妇的一般资料($\bar{x} \pm s$, $n=200$)

组别	年龄 (岁)	孕周 (周)	体重指数 (kg/m ²)	收缩压 (mmHg)	舒张压 (mmHg)	初产妇 [例(%)]
正常血压	29.03±2.82	21.15±2.51	24.32±2.51	105.14±9.22	75.45±5.76	144(72.00)
非重度高血压	28.91±2.43	21.45±2.43	24.18±2.38	143.63±4.21 ^a	95.63±4.85 ^a	148(74.00)
重度高血压	29.13±2.95	21.32±2.68	24.24±2.32	168.35±7.52 ^{ab}	107.96±6.53 ^{ab}	159(79.50)
F/χ^2 值	10.323	0.700	0.171	3 822.170	1 626.883	3.232
P 值	0.724	0.497	0.843	<0.001	<0.001	0.199

组别	丙氨酸氨基转移酶 (U/L)	天门冬氨酸氨基转移酶 (U/L)	尿素氮 (mmol/L)	肌酐 (μmol/L)	总胆固醇 (mmol/L)	三酰甘油 (mmol/L)
正常血压	15.84±3.34	30.36±6.11	5.19±0.58	47.10±7.32	3.42±0.43	2.18±0.41
非重度高血压	15.48±4.52	29.43±7.12	5.21±0.51	46.85±7.23	3.45±0.39	2.08±0.46
重度高血压	16.02±4.85	30.33±6.85	5.28±0.63	46.39±7.27	3.51±0.44	2.12±0.41
F/χ^2 值	0.823	0.142	1.349	0.490	2.375	2.775
P 值	0.440	0.290	0.260	0.613	0.094	0.063

注:与正常血压组比较, ^a $P < 0.05$;与非重度高血压比较, ^b $P < 0.05$ 。

2.2 正常血压和妊娠期非重度和重度高血压孕妇的血清微量元素 与正常血压组比较, 非重度高血压和重度高血压组的血清铁和铜元素较高, 而镁、锌、硒、钙元素较低($P < 0.05$)。与非重度高血压组比较, 重度高血压组的血清铁和铜元素亦较高, 而镁、锌、硒、钙元素亦较低($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 血清微量元素与妊娠期高血压的相关性 妊娠期高血压患者(非重度高血压 200 例, 重度高血压 200 例)的舒张压和收缩压与血清中铁元素($r_s=0.738$,

$r_s=0.753$)和铜元素($r_s=0.584$, $r_s=0.583$)呈正相关(均 $P < 0.001$); 与血清中镁元素相关性($r_s=-0.696$, $r_s=-0.699$)、锌元素相关性($r_s=-0.504$, $r_s=-0.494$)、硒元素相关性($r_s=-0.652$, $r_s=-0.666$)和钙元素相关性($r_s=-0.634$, $r_s=-0.656$)呈负相关(均 $P < 0.001$)。

2.4 Logistic 回归分析妊娠期高血压发生的影响因素 以妊娠期孕妇发生高血压为因变量, 以血清微量元素的含量为自变量进行多因素 logistic 回归分析。结果表明, 血清微量元素的含量包含铁($OR=1.128$)、

镁 ($OR=0.003$)、铜 ($OR=1.119$)、锌 ($OR=0.367$)、硒 ($OR=0.007$)和钙 ($OR=0.087$)元素是妊娠期孕妇发生高血压的独立影响因素 ($P<0.05$), 见表3。

表2 血压正常和妊娠期非重度和重度高血压孕妇的血清微量元素 ($\bar{x} \pm s, n=200$)

组别	铁($\mu\text{mol/L}$)	镁(mmol/L)	铜($\mu\text{mol/L}$)	锌($\mu\text{mol/L}$)	硒($\mu\text{mol/L}$)	钙(mmol/L)
正常血压	23.47±4.06	0.71±0.09	32.72±4.54	7.84±0.80	0.80±0.09	2.27±0.35
非重度高血压	25.36±4.65 ^a	0.67±0.11 ^a	35.86±6.32 ^a	7.27±0.61 ^a	0.76±0.08 ^a	2.04±0.29 ^a
重度高血压	27.24±5.01 ^{ab}	0.62±0.10 ^{ab}	38.29±7.67 ^{ab}	7.02±1.17 ^{ab}	0.72±0.12 ^{ab}	1.85±0.39 ^{ab}
F/χ^2 值	33.730	40.397	39.193	44.511	33.218	73.989
P 值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与正常血压组比较,^a $P<0.05$;与非重度高血压比较,^b $P<0.05$ 。

表3 多因素 logistic 回归分析妊娠期高血压的影响因素(非重度高血压 200 例,重度高血压 200 例)

影响因素	B	SE	Wald χ^2 值	P 值	OR 值	95% CI for OR
铁	0.120	0.026	21.667	<0.001	1.128	1.072~1.186
镁	-5.724	1.147	24.952	<0.001	0.003	<0.001~0.031
铜	0.112	0.020	31.580	<0.001	1.119	1.076~1.163
锌	-1.001	0.150	44.776	<0.001	0.367	0.274~0.493
硒	-5.004	1.203	17.304	<0.001	0.007	0.001~0.071
钙	-2.446	0.359	46.378	<0.001	0.087	0.043~0.175

3 讨论

妊娠期高血压是一种妊娠中晚期出现的并发症,其特征是血压升高,可能伴有蛋白尿和水肿。严重时,妊娠期高血压疾病可进展为子痫前期和子痫,对母体及胎儿健康构成极大威胁^[10]。本研究通过分析血清微量元素与妊娠期高血压疾病的关系,旨在提供新的预防和治疗参考依据。

研究表明,血管内皮功能障碍是妊娠期高血压疾病发病机制中的关键因素之一^[11],而铁、锌、硒等微量元素对维持内皮健康至关重要。Vinchi等^[12]的研究表明,与健康受试者相比,血清铁含量增加者的内皮功能障碍、氧化应激和炎症标志物显著增加,表明游离血红素和铁通过激活内皮细胞和免疫细胞,发挥血管毒性和促炎作用。Shaji等^[13]研究显示,子痫前期患者的血清铁水平升高,表明在子痫前期,可能存在铁过剩环境以及炎症和胎盘缺氧等情况,导致患者过度氧化应激和内皮功能障碍。本研究结果显示,妊娠期高血压患者的血清铁高于正常孕妇,且随着高血压程度增加血清铁水平升高,可能是过量铁促进氧化应激,从而影响血管内皮功能和血压调节。铜是多种氧化酶的辅助因子,参与能量代谢等多种生物功能。Liu等^[14]的研究表明,青少年高血压与血清铜浓度呈非线性趋势,并且相关性逐渐升高。锌是一种对人体至关重要的微量元素,Nevárez-López等^[15]的研究发现,锌缺乏是健康受试者高血压前期的独立危险因素,锌具有抗

氧化作用,能增强超氧化物歧化酶和其他抗氧化酶的活性,锌水平过低可能导致抗氧化防御能力下降,增加氧化应激,从而损伤血管内皮,促进炎症反应,进而增加血管通透性,导致血压升高^[16]。

研究发现,妊娠期高血压疾病与钙代谢异常有关,细胞内钙离子增加会导致细胞功能异常,与高血压关系密切^[17]。一项荟萃分析结果显示,与安慰剂相比,钙补充剂使子痫前期风险降低49%,使妊娠高血压风险降低30%^[18]。镁是细胞内重要的阳离子,研究发现,血清镁含量与高血压风险存在剂量依赖性负相关关系;另一方面,正常范围内的细胞外镁浓度可作为天然钙通道阻滞药,消除内皮功能障碍,增加一氧化氮,并诱导直接和间接血管舒张^[19]。硒对于维持正常的免疫反应和抗炎作用是必需的,而免疫失调与妊娠期高血压的发生有关,Kurlak等^[20]的研究显示,先兆子痫患者的血浆硒以及尿液硒含量降低,表明低水平的硒可能与妊娠高血压疾病有关。

本研究结果显示,妊娠期高血压患者的血清铁、铜元素高于正常孕妇,而血清镁、锌、硒以及钙元素等均低于正常孕妇。另外,重度妊娠期高血压患者的血清铁、铜元素高于轻度妊娠期高血压患者,而血清镁、锌、硒以及钙元素等均低于轻度妊娠期高血压患者。相关性分析显示,妊娠期高血压患者的舒张压和收缩压与血清中铁元素和铜元素均呈正相关,血清中镁、锌、硒和钙元素均呈负相关;logistic回归分析显示,血

清中铁、铜、镁、锌、硒和钙元素是妊娠期孕妇发生高血压的影响因素。本研究结果表明,妊娠期高血压患者血清中的微量元素包括铁、铜、镁、锌、硒和钙等与正常孕妇存在差异,其变化会增加妊娠期高血压的风险,这可能通过影响氧化应激平衡、血管内皮功能、以及与多种酶活性相关,进而与妊娠期高血压疾病的发生发展相关联。因此,在孕期监测血清微量元素的变化可以提前采取防范措施以降低妊娠期高血压的发生率。

综上所述,本研究揭示了妊娠期高血压患者血清中的微量元素与正常孕妇存在差异,其中血清铁、铜元素在患者中升高,而镁、锌、硒及钙元素则降低。然而,本研究仍存在一定的局限性。首先,本研究为回顾性研究,这可能限制了对微量元素与妊娠期高血压疾病发病机制之间因果关系的推断。其次,本研究未能详细探讨这些微量元素如何通过具体的生物学机制影响妊娠期高血压疾病的发展。最后,本研究未能评估微量元素水平的动态变化以及微量元素补充治疗的效果,未来的研究应采用前瞻性队列研究设计,追踪妊娠期间微量元素水平的动态变化,并进行随机正常血压试验评估微量元素补充治疗的效果。

参考文献

- [1] Ives CW, Sinkey R, Rajapreyar I, et al. Preeclampsia-pathophysiology and clinical presentations: JACC state-of-the-art review[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 76(14): 1690-1702.
- [2] Wu P, Green M, Myers JE. Hypertensive disorders of pregnancy[J]. *BMJ*, 2023, 38(1): e071653.
- [3] Reyes SM, Brockway MM, McDermid JM, et al. Human milk micronutrients and child growth and body composition in the first 2 years: a systematic review[J]. *Adv Nutr*, 2024, 15(1): 100-112.
- [4] Zhang LW, Feng HQ, Fu SB, et al. Low selenium and low protein exacerbate myocardial damage in Keshan disease by affecting the PINK1/Parkin-mediated mitochondrial autophagy pathway[J]. *Curr Med Sci*, 2024, 44(1): 93-101.
- [5] Petrakis I, Bacharaki D, Kyriazis P, et al. Cardiovascular and all-cause mortality is affected by serum magnesium and diet pattern in a cohort of dialysis patients[J]. *J Clin Med*, 2024, 13(14): 40-48.
- [6] Wu T, Li T, Zhang C, et al. Association between plasma trace element concentrations in early pregnancy and gestational diabetes mellitus in Shanghai, China[J]. *Nutrients*, 2022, 15(1): 115.
- [7] 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.
- [8] 中国高血压防治指南修订委员会, 高血压联盟(中国), 中国医疗保健国际交流促进会高血压病学分会, 等. 中国高血压防治指南(2024年修订版)[J]. *中华高血压杂志(中英文)*, 2024, 32(7): 603-700.
- [9] Wang Y, Wang Y, Yan C. Gender differences in trace element exposures with cognitive abilities of school-aged children: a cohort study in Wujiang city, China[J]. *Environ Sci Pollut Res Int*, 2022, 29(43): 64807-64821.
- [10] Deer E, Herrock O, Campbell N, et al. The role of immune cells and mediators in preeclampsia[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2023, 19(4): 257-270.
- [11] Drożdż D, Drożdż M, Wójcik M. Endothelial dysfunction as a factor leading to arterial hypertension[J]. *Pediatr Nephrol*, 2023, 38(9): 2973-2985.
- [12] Vinchi F, Porto G, Simmelbauer A, et al. Atherosclerosis is aggravated by iron overload and ameliorated by dietary and pharmacological iron restriction[J]. *Eur Heart J*, 2020, 41(28): 2681-2695.
- [13] Shaji GN, Bobby Z, Dorairajan G, et al. Increased hepcidin levels in preeclampsia: a protective mechanism against iron overload mediated oxidative stress[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2022, 35(4): 636-641.
- [14] Liu C, Liao Y, Zhu Z, et al. The association between serum copper concentrations and elevated blood pressure in US children and adolescents: National health and nutrition examination survey 2011-2016[J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2021, 21(1): 57.
- [15] Nevárez-López SC, Simental-Mendía LE, Guerrero-Romero F, et al. Zinc deficiency is an independent risk factor for prehypertension in healthy subjects[J]. *Int J Vitam Nutr Res*, 2021, 91(1): 25-30.
- [16] Hosseini R, Ferns GA, Sahebkar A, et al. Zinc supplementation is associated with a reduction in serum markers of inflammation and oxidative stress in adults: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Cytokine*, 2021, 138(4): 155-159.
- [17] 朱玲英. 孕期补钙对于预防妊娠期高血压疾病的效果观察探讨[J]. *临床医药文献电子杂志*, 2017, 4(30): 5794-5795.
- [18] Jaiswal V, Joshi A, Jha M, et al. Association between calcium supplementation and gestational hypertension, and preeclampsia: a meta-analysis of 26 randomized controlled trials[J]. *Curr Probl Cardiol*, 2024, 49(3): 102-107.
- [19] Banjanin N, Belojevic G. Relationship of dietary magnesium intake and serum magnesium with hypertension: a review[J]. *Magnes Res*, 2021, 34(4): 166-171.
- [20] Kurlak LO, Scaife PJ, Briggs LV, et al. Alterations in antioxidant micronutrient concentrations in placental tissue, maternal blood and urine and the fetal circulation in pre-eclampsia[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(4): 35-39.

收稿日期:2024-01-18 责任编辑:林东杰