

论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.18.026

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210723.1842.027.html\(2021-07-26\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210723.1842.027.html(2021-07-26))

血清铁蛋白与子痫前期的关系研究

姚宝林¹,王永杰²,姚君诚³,刘菲¹,岳娟¹,徐妮妮¹,姜锋^{1△}

(1.空军军医大学第二附属医院,西安 710038;2.空军军医大学基础医学院,西安 710032;3.甘肃省通渭县中医医院 743300)

[摘要] **目的** 探讨血清铁蛋白与子痫前期发病及病情严重程度的关系。**方法** 回顾性分析 2018 年 11 月至 2019 年 10 月空军军医大学第二附属医院进行产检的 459 例孕妇资料,根据是否发生子痫前期分为子痫前期组和对照组,再以妊娠期糖尿病(GDM)为分层因素分为 GDM+子痫前期组、单纯子痫前期组、GDM 组和正常组,比较各组孕早、中、晚期血清铁蛋白水平。**结果** 子痫前期组和对照组孕早、中、晚期血清铁蛋白水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。而 GDM+子痫前期组孕中期 $[(32.3\pm 5.7)\mu\text{g/L vs.}(22.6\pm 1.2)\mu\text{g/L}]$ 、孕晚期 $[(41.6\pm 7.8)\mu\text{g/L vs.}(24.9\pm 1.0)\mu\text{g/L}]$ 血清铁蛋白水平明显高于正常组,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 血清铁蛋白升高预示子痫前期的加重,但其并不是子痫前期的病因。

[关键词] 铁蛋白;子痫前期;妊娠期糖尿病;病因;程度**[中图法分类号]** R714.7**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2021)18-3178-04

Study on the relationship between serum ferritin and preeclampsia

YAO Baolin¹, WANG Yongjie², YAO Juncheng³, LIU Fei¹, YUE Juan¹, XU Nini¹, JIANG Feng^{1△}

(1. The Second Affiliated Hospital of Air Force Medical University, Xi'an, Shaanxi 710038, China; 2. Basic Medical College, Air Force Medical University, Xi'an, Shaanxi 710032, China; 3. Tongwei County Hospital of Traditional Chinese Medicine, Dingxi, Gansu 743300, China)

[Abstract] **Objective** To explore the relationship between serum ferritin and pathogenesis and severity of preeclampsia. **Methods** Retrospectively analyzed the data of 459 pregnant women who underwent maternity check-ups in the Second Affiliated Hospital of Air Force Medical University from November 2018 to October 2019. According to whether preeclampsia occurred, they were divided into the preeclampsia group and the control group. Using gestational diabetes mellitus (GDM) as a stratification factor, they were deeply divided into the GDM+preeclampsia group, the simple preeclampsia group, the GDM group and the normal group. Serum ferritin levels in the first, second and third trimester of each group were compared. **Results** There was no significant difference in serum ferritin levels between the preeclampsia group and the control group in the first, second and third trimester ($P>0.05$). In the GDM+preeclampsia group, the levels of serum ferritin in the second trimester $[(32.3\pm 5.7)\mu\text{g/L vs.}(22.6\pm 1.2)\mu\text{g/L}]$ and the third trimester $[(41.6\pm 7.8)\mu\text{g/L vs.}(24.9\pm 1.0)\mu\text{g/L}]$ were significantly higher than those in the normal group, the difference was statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion** Elevated serum ferritin indicates the aggravation of preeclampsia, but it is not the etiology of preeclampsia.

[Key words] ferritin; preeclampsia; gestational diabetes mellitus; etiology; severity

子痫前期是妊娠期高血压疾病的一种,指妊娠 20 周后首次出现高血压(收缩压大于 140 mm Hg 或舒张压大于 90 mm Hg),同时伴有以下 1 或 2 项新出现的症状:(1)蛋白尿。即尿蛋白/肌酐大于或等于 30 mg/mmol,或清蛋白/肌酐大于或等于 8 mg/mmol,或试纸检测尿蛋白大于或等于 1 g/L;(2)其他母体器官功能紊乱。包括肝肾功能异常、神经和血液系统并发症,或子宫胎盘功能障碍(胎儿生长受限、脐动脉多普勒波形异常或死胎等)^[1]。子痫前期是导致孕妇、

胎儿和新生儿死亡的主要原因,严重威胁母婴健康,全球发病率为 4%~8%^[2]。大量研究表明子痫前期孕妇存在铁参数异常现象,GBADEGESIN 等^[3]研究发现子痫前期孕妇的血清铁、铁蛋白均明显高于同期妊娠的正常孕妇。SHAJI 等^[4]研究表明子痫前期孕妇的铁蛋白、血清铁、转铁蛋白饱和度均明显高于正常妊娠孕妇,而血清转铁蛋白水平明显低于正常妊娠孕妇。GUTIERREZ-AGUIRRE 等^[5]研究表明子痫前期孕妇铁蛋白明显高于正常孕妇,而血清铁无差

异。此外,还有许多研究表明子痫前期孕妇的血清铁、铁蛋白均明显高于正常孕妇^[6-8]。但这些研究对血清铁蛋白水平尚无定论,有些表明子痫前期孕妇血清铁蛋白水平升高,有些研究则未表现出差异。综合分析,考虑与样本量、排除标准、是否进行分层分析及较多的混杂因素相关。随着人们生活质量及对疾病认识水平的提高,妊娠期糖尿病(GDM)的发病率逐年升高。最近两项 meta 分析证明铁蛋白升高与 GDM 发病有关,且呈浓度依赖型,铁蛋白每升高 10 μg/L, GDM 的发病率就增加 8%^[9-10]。因此,本研究采用 GDM 为分层因素,分析并比较子痫前期孕妇与正常孕妇在妊娠早、中、晚期血清铁蛋白的变化情况,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析 2018 年 11 月至 2019 年 10 月空军军医大学第二附属医院规律产检并有全面血清铁蛋白检测的 459 例孕妇资料。纳入标准:(1)经过检查患者符合子痫前期的诊断标准和 GDM 诊断标准;(2)无慢性高血压。排除标准:(1)资料不全或神志不清的孕妇;(2)妊娠期合并慢性高血压、肝、肾、甲状腺等疾病;(3)多囊卵巢综合征;(4)多胎孕妇。本研究经空军军医大学第二附属医院伦理委员会审核批准。

1.2 方法

1.2.1 分组

根据是否发生子痫前期分为子痫前期组($n=32$)和对照组($n=427$)。以 GDM 为分层因素,分别将子痫前期组和对照组再各分 2 组,为 GDM+子痫前期组($n=18$),即同时合并 GDM 和子痫前期;单纯子痫前期组($n=14$),即仅有子痫前期;GDM 组($n=203$),即仅有 GDM;正常组($n=224$),即无任何合并症及并发症。

1.2.2 血清铁蛋白的测定

分别采集孕早期(孕 11~13 周)、孕中期(孕 24~27 周)、孕晚期(孕 30~33 周)空腹静脉血 3 mL, 5 000 r/min 离心 10 min,收集上清液,采用电化学发光免疫分析法进行测定,检测原理是夹心法。铁蛋白的检测在医院检验科免疫室进行,使用 Cobas8000 生化分析仪,检测试剂为 Elecsys Ferritin。

1.3 统计学处理

采用 SPSS16.0 软件进行数据分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较采用 t 检验;计数资料以频数或百分率表示,比较采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 研究对象一般资料比较

子痫前期发病率为 7.0%(32/459)。子痫前期组 BMI、收缩压、舒张压均高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

2.2 研究对象不同孕期铁蛋白水平比较

子痫前期组和对照组孕早、中、晚期铁蛋白水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 2。

表 1 研究对象一般资料比较

项目	子痫前期组 ($n=32$)	对照组 ($n=427$)	P
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	30.7 ± 5.3	29.9 ± 3.9	0.457
BMI($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	30.4 ± 3.1	27.4 ± 3.2	<0.001
孕周($\bar{x} \pm s$, 周)	39.1 ± 1.4	39.5 ± 1.2	0.103
收缩压($\bar{x} \pm s$, mm Hg)	149.8 ± 11.1	120.3 ± 8.7	<0.001
舒张压($\bar{x} \pm s$, mm Hg)	86.2 ± 12.8	73.9 ± 8.0	<0.001
血细胞比容($\bar{x} \pm s$, %)	37.30 ± 2.84	36.50 ± 2.86	0.587
D-二聚体($\bar{x} \pm s$, μg/L)	204 ± 103	226 ± 132	0.396
初产妇[n (%)]	25(78.1)	297(69.5)	0.307
吸烟史[n (%)]	0	0	—

—:无数据。

表 2 研究对象不同孕期铁蛋白水平比较($\bar{x} \pm s$, μg/L)

孕期	子痫前期组($n=32$)	对照组($n=427$)	t	P
孕早期	73.9 ± 11.1	55.1 ± 1.8	1.676	0.103
孕中期	29.8 ± 3.7	24.1 ± 0.8	1.743	0.082
孕晚期	33.7 ± 4.9	25.8 ± 0.7	1.574	0.125

2.3 各组不同孕期铁蛋白水平比较

子痫前期组和对照组中合并 GDM 孕妇比例(56.2% vs. 47.5%)比较,差异无统计学意义($\chi^2 = 0.904, P = 0.342$)。GDM+子痫前期组孕中期、孕晚期铁蛋白水平明显高于正常组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 3。

表 3 各组不同孕期铁蛋白水平比较($\bar{x} \pm s$, μg/L)

孕期	GDM+子痫前期组 ($n=18$)	单纯子痫前期组 ($n=14$)	GDM 组 ($n=203$)	正常组 ($n=224$)
孕早期	88.2 ± 17.7	55.5 ± 9.8	56.0 ± 2.7	54.2 ± 2.5
孕中期	32.3 ± 5.7 ^a	26.5 ± 4.2	25.7 ± 1.2	22.6 ± 1.2
孕晚期	41.6 ± 7.8 ^a	23.6 ± 4.0	26.9 ± 1.1	24.9 ± 1.0

^a: $P < 0.05$,与正常组比较。

3 讨论

姜一飞^[11]关于子痫前期与 GDM 的研究显示 GDM 孕妇的子痫前期发生率、重度子痫前期发生率均明显高于正常孕妇。王艳等^[12]对子痫前期与 GDM 在内皮功能紊乱、炎症反应、血脂异常及肾素-血管紧张素-醛固酮系统等方面的相关性作了综述,其指出 GDM 与妊娠期高血压疾病在发病机制方面有共同的介质和通路,尤其是血糖控制不满意的 GDM 患者最易发生妊娠期高血压疾病。另有研究表明,血清脂肪酸结合蛋白 4 升高的 GDM 患者,同时患子痫前期的概率升高,血清脂肪酸结合蛋白 4 是 GDM 患者发生子痫前期的独立危险因素^[13]。这些研究结果表明 GDM 与妊娠期高血压疾病关系密切,且相互影响,所

以要研究血清铁蛋白与子痫前期的相关性,自然也要考虑到 GDM 的影响。

子痫前期的病因十分复杂,发病机制尚未研究清楚,目前比较认可的是妊娠早期胎盘浅着床学说,妊娠早期胎盘处于形成时期,是子痫前期病理开始的阶段,绝大多数孕妇尚无临床表现。妊娠中后期胎盘逐渐发育成熟,子痫前期患者胎盘因其早期血管重塑障碍,胎盘相对缺血缺氧,导致氧化应激的激活。研究显示子痫前期孕妇铁过量的主要原因有氧化应激与内皮细胞受损^[14],随着疾病越来越严重,氧化应激与内皮细胞受损逐渐加重,所以血清铁蛋白逐渐升高。现有研究已知,正常妊娠时机体呈生理性高凝状态,这是机体自我保护的一种适应性改变,子痫前期孕妇血液高凝更甚,可出现过度高凝,有血栓形成倾向,继而凝血-抗凝-纤溶系统功能失衡^[15]。所以,子痫前期孕妇胎盘微血管内广泛血栓形成,进一步损伤血管内皮细胞,形成恶性循环,致使疾病越严重,血清铁蛋白越高。

本研究以 GDM 为分层因素进行分层分析后,发现子痫前期合并 GDM 孕妇血清铁蛋白分别在孕中期、孕晚期明显高于正常孕妇($P < 0.05$),而单纯子痫前期、GDM 孕妇与正常孕妇比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。显然,子痫前期合并 GDM 孕妇的病情较单纯子痫前期、GDM 孕妇更重,故而推测血清铁蛋白升高并不是子痫前期的病因,而是预测疾病严重程度的一项重要指标。

铁是人体新陈代谢必需的重要元素,已有证据表明高铁蛋白血症与 GDM 有关^[9-10],故而有学者提出“铁过载”可能与妊娠期并发症有关,认为孕期补铁需谨慎。目前认为,在排除活动性炎症、肝病、肿瘤、溶血和酗酒等因素的影响后,血清铁蛋白水平大于 $1\ 000\ \mu\text{g/L}$ 诊断为铁过载^[16]。我国 2018 版《孕前和孕期保健指南》推荐非贫血孕妇,如血清铁蛋白水平小于 $30\ \mu\text{g/L}$,每天应补充元素铁 $60\ \text{mg}$;诊断明确的缺铁性贫血孕妇,每天应补充元素铁 $100\sim 200\ \text{mg}$ ^[17]。关于血清铁蛋白与子痫前期相关性的研究很多,且大多数研究认为子痫前期孕妇的血清铁蛋白水平明显高于正常孕妇^[3,5-8,18],但也有研究显示子痫前期孕妇的血清铁蛋白与正常孕妇无差异^[19]。子痫前期根据发病孕周分为早发型(34 周前)和晚发型(34 周及以后),早发型子痫前期的病情往往较晚发型严重,有研究显示早发型子痫前期孕妇血清铁蛋白明显高于晚发型子痫前期孕妇和正常孕妇^[7],这也印证了笔者的推测,即子痫前期孕妇血清铁蛋白水平与疾病严重程度相关。

本研究认为血清铁蛋白可能在子痫前期的发病过程中并不发挥重要作用,而更可能是疾病进展过程中所产生的产物,所以,孕期补铁不会增加子痫前期发病率,但子痫前期孕妇应定期监测血清铁蛋白水平,以了解疾病进展的严重程度。从研究结果可以看

出,当孕中期血清铁蛋白水平大于或等于 $32.3\ \mu\text{g/L}$ 、孕晚期血清铁蛋白水平大于或等于 $41.6\ \mu\text{g/L}$ 时,表明体内铁稳态被病理因素打破,暗示疾病比较严重,需要严密观察。有学者认为当孕妇血清铁蛋白水平大于 $41.0\ \mu\text{g/L}$ 时,对孕妇健康与疾病存在干扰^[20],这与本研究结果相近。

笔者推荐孕期按需补铁,按照指南当血清铁蛋白水平小于 $30.0\ \mu\text{g/L}$ 时给予适当补铁,定期复查血清铁蛋白水平,当血清铁蛋白水平大于 $30.0\ \mu\text{g/L}$ 时,建议停止补铁,当血清铁蛋白水平大于 $41.6\ \mu\text{g/L}$ 时,应严密监测血压、尿蛋白、血常规、肝肾功等,以便于及早发现隐匿的妊娠期并发症,做到早诊断、早治疗,以避免发生不良妊娠结局。笔者建议各个地区应根据当地实验室具体情况制订正常孕妇孕早、中、晚期血清铁蛋白的参考值范围。本研究也存在一定局限性,但对于子痫前期或 GDM 孕妇,或许能够通过监测血清铁蛋白水平来预测疾病严重程度,为临床医生做出决策提供依据。

综上所述,血清铁蛋白升高不是子痫前期的病因,而是预测疾病严重程度的一项重要指标,当孕中期血清铁蛋白水平大于或等于 $32.3\ \mu\text{g/L}$ 或孕晚期血清铁蛋白水平大于或等于 $41.6\ \mu\text{g/L}$ 时,预示疾病较严重,需要高度重视。而孕期测量血清铁蛋白水平,不仅可指导合理补铁,还可为临床医生做出决策提供依据。

参考文献

- [1] WEBSTER K, FISHBURN S, MARESH M, et al. Diagnosis and management of hypertension in pregnancy: summary of updated nice guidance[J]. *BMJ*, 2019, 366(9): 5119-5126.
- [2] 李笑天. 子痫前期的定义、分类及其循证依据[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2018, 34(5): 471-474.
- [3] GBADEGESIN A, SOBANDE A, AGBARA J O, et al. Serum iron parameters among preeclamptic and normotensive pregnant patients in The Lagos State University Teaching Hospital, Ikeja, Lagos, Nigeria[J]. *West Afr J Med*, 2020, 37(5): 445-449.
- [4] SHAJI G N, 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*, 2020, 2020: 1-6.
- [5] GUTIERREZ-AGUIRRE H C, GARCÍA-LOZANO A J, TREVIÑO-MONTEMAYOR R O, et al. Comparative analysis of iron status and other hematological parameters in preeclampsia

- [J]. *Hematology*, 2017, 22(1):36-40.
- [6] MANNAERTS D, FAES E, COS P, et al. Oxidative stress in healthy pregnancy and preeclampsia is linked to chronic inflammation, iron status and vascular function[J]. *PLoS One*, 2018, 13(9):e202919-202932.
- [7] AIRES RODRIGUES DE FREITAS M, VIEIRA DA COSTA A, ALVES DE MEDEIROS L, et al. Are there differences in the anthropometric, hemodynamic, hematologic, and biochemical profiles between late- and early-onset preeclampsia? [J]. *Obstet Gynecol Int*, 2018, 2018:962872.
- [8] BRUNACCI F, ROCHA V S, DE CARLI E, et al. Increased serum iron in preeclamptic women is likely due to low hepcidin levels [J]. *Nutr Res*, 2018, 53:32-39.
- [9] SUN C, WU Q J, GAO S Y, et al. Association between the ferritin level and risk of gestational diabetes mellitus: a meta - analysis of observational studies [J]. *J Diabetes Investig*, 2020, 11(3):707-718.
- [10] KATARIA Y, WU Y, HORSKJÆR P, et al. Iron status and gestational diabetes: a meta-analysis [J]. *Nutrients*, 2018, 10(5):621-635.
- [11] 姜一飞. 子痫前期与妊娠期糖尿病的相关性分析[D]. 镇江:江苏大学, 2018.
- [12] 王艳, 查文慧, 陈洋, 等. 妊娠期糖尿病与妊娠期高血压疾病病理机制的相关性[J]. *国际生殖健康/计划生育杂志*, 2020, 39(1):63-66.
- [13] 卞义华, 沈涟, 马凤英, 等. 妊娠糖尿病患者血清脂肪酸结合蛋白 4 水平与妊娠高血压综合征和先兆子痫的关系[J]. *临床和实验医学杂志*, 2020, 19(13):1355-1358.
- [14] SILVA J V F, FERREIRA R C, TENÓRIO M B, et al. Hyperferritinemia worsens the perinatal outcomes of conceptions of pregnancies with preeclampsia [J]. *Pregnancy Hypertens*, 2020, 19:233-238.
- [15] HAN L, LIU X, LI H, et al. Blood coagulation parameters and platelet indices: changes in normal and preeclamptic pregnancies and predictive values for preeclampsia [J]. *PLoS One*, 2014, 9(12):e114488.
- [16] 芦晶晶, 李星, 姜萍萍, 等. 血清铁蛋白水平与骨密度的相关性研究[J/CD]. *中华老年骨科与康复电子杂志*, 2020, 6(2):111-116.
- [17] 中华医学会妇产科学分会产科学组. 孕前和孕期保健指南(2018) [J]. *中华围产医学杂志*, 2018, 21(3):145-152.
- [18] SIDDIQUI I A, JALEEL A, HANAN M K, et al. Iron status parameters in preeclamptic women [J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2011, 284(3):587-591.
- [19] DUVAN C I, SIMAVLI S, KESKIN E A, et al. Is the level of maternal serum prohepcidin associated with preeclampsia? [J]. *Hypertens Pregnancy*, 2015, 34(2):145-152.
- [20] GÓMEZ-GUTIÉRREZ A M, PARRA-SOSA B E, BUENO-SÁNCHEZ J C. Glycosylation profile of the transferrin receptor in gestational iron deficiency and early-onset severe preeclampsia [J]. *J Pregnancy*, 2019, 2019:9514546.

(收稿日期:2020-12-09 修回日期:2021-04-15)

(上接第 3177 页)

- patients with major depressive disorder associated with frequent emotion-oriented coping responses and hopelessness [J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2018, 14(14):2331-2336.
- [14] 胡旭强, 钱敏才, 林敏, 等. 斯奈思-汉密尔顿快感量表中文版测评抑郁症患者的效度和信度[J]. *中国心理卫生杂志*, 2017, 31(8):625-629.
- [15] 田银娣, 王怡恺, 李静, 等. 焦虑和抑郁量表在肝硬化患者临床应用中的信效度评价[J]. *实用肝脏病杂志*, 2019, 22(1):105-108.
- [16] HALARIS A, CANTOS A, JOHNSON K, et al. Modulation of the inflammatory response benefits treatment-resistant bipolar depression: a randomized clinical trial [J]. *J Affect Disord*, 2020, 261(2):145-152.
- [17] 蔡丽飞, 温盛霖. 抑郁症患者失眠严重程度与临床特点相关性研究[J]. *循证医学*, 2018, 18(6):351-355.
- [18] 张宇翔, 郭蓉娟, 耿东. 基于关联规则和熵聚类算法的抑郁症肝郁脾虚证患者汉密尔顿抑郁/焦虑量表研究[J]. *北京中医药大学学报*, 2018, 41(9):781-786.
- [19] 刘梦楠. 抑郁自评量表综述[J]. *数字化用户*, 2018, 23(30):249-251.

(收稿日期:2020-12-27 修回日期:2021-04-21)