

子痫前期：母子两代心血管疾病防治的重要机遇

吴琳琳，李彬，牛建民

(深圳市妇幼保健院产科, 广东深圳 518000)

[关键词] 子痫前期; 心血管疾病; 防治

[中图分类号] R714.24

[文献标识码] A

DOI: 10.12019/j.issn.1671-5144.2018.06.005

Preeclampsia: An Important Opportunity for Prevention and Treatment of Cardiovascular Disease in Mother and Child // WU Lin-lin, LI Bin, NIU Jian-min

Key words: preeclampsia; cardiovascular disease; prevention and treatment

Authors' address: Department of Obstetric, Shenzhen Maternity and Child Healthcare Hospital, Guangdong Shenzhen 518000, China

子痫前期(preeclampsia, PE)是孕产妇和围产儿死亡的重要原因。近年来研究发现, PE女性远期患心血管疾病(cardiovascular disease, CVD)的风险显著增高, 全球超过3亿女性的心血管健康将因此受到影响。同时, PE子代因高血压宫内环境暴露, 患CVD的风险亦显著增高。本文综述近10年来在此领域的相关文献, 从探讨母亲和子代远期CVD风险角度出发, 以为女性和青少年CVD防范与阻断寻找可行的路径和策略。

1 子痫前期概述

PE是以妊娠20周后新发高血压、蛋白尿和多

器官功能受累为特征的一组症候群^[1]。发生率为2%~8%, 全球每年约有850万孕妇患PE, 且近年来有增高趋势^[2]。迄今为止, 有关PE发病机制学说很多, 而唯有内皮功能损伤学说能够解释PE的全部病理生理改变。2011年哈佛大学的Karumanchi教授提出, PE滋养细胞侵入子宫肌层不良, 导致螺旋小动脉重铸数量明显减少, 致使胎盘浅着床、子宫胎盘血流灌注不足、胎盘缺血缺氧及氧化应激, 导致大量炎性因子释放入血循环, 这些炎性因子最终导致母体广泛的内皮细胞功能障碍, 引发广泛的血管收缩, 致使系统性高血压, 多器官灌注减少, 由此引发多脏器功能受损, 出现高血压、蛋白尿、凝血功能障碍、肝肾功能异常、胎儿生长受限(fetal growth restriction, FGR)、HELLP综合征、肺水肿等临床表现^[3-4]。

2 子痫前期与母亲心血管疾病

近10年来, PE已成为女性CVD研究领域的热点之一, 有关此方面的研究非常活跃, 已经积累了一批有价值的循证医学证据。Corwin等1927年首次注意到PE与未来高血压的相关性^[5]。之后, 众多学者进行了大量的前瞻性队列研究和Meta分析, 均证实PE与女性CVD密切相关。正像美国Sibai教授指出那样, PE不再仅仅是妊娠疾病^[6]。2014年牛建民等采用前瞻性病例对照研究, 对651例PE患者和2684例正常孕妇进行统一召回, 评估其产后高血压发生情况。结果显示PE孕妇产后发生高血压的风险增高, 孕期血压和糖脂代谢异常与产后高血压有关^[7]。牛建民等的进一步研究显示, 将PE患者产前脂蛋白相关磷脂酶A2(Lp-PLA2)水平切值确定为217.75 ng/mL时, 其预测产后远期高血压发生的敏感度为73.2%, 特异度为86.6%^[8]。

首先, PE病史女性远期CVD风险及死亡率增高。2010年Mongraw-Chaffin等利用CHDS研究

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(81830041, 81771611); 深圳市科创委学科布局资助项目(JCYJ20170412140326739); 深圳市“三名工程”资助项目(SZSM201512023, SZSM201612035)

[作者简介] 吴琳琳(1973-), 女, 广东博罗人, 主任医师, 主要研究方向为围产医学、母胎医学、产科危重症救治等。

[通讯作者] 牛建民, 0755-82889999; E-mail: njianmin@163.com

(14 403例孕妇,平均随访37年)资料发现,PE与CVD死亡独立相关,死亡风险增加2.14倍^[9]。2011年台湾人口队列研究(1 132 064例)发现,相对于正常人群,PE病史妇女产后3年内CVD发生率增加12倍^[10]。2013年Brown等通过对43篇文献进行Meta分析发现,PE病史妇女CVD死亡风险显著增加2.28倍^[11]。其次,早发型PE、复发性PE的远期CVD风险更高。Mongraw-Chaffin等的研究提示,早发型PE的CVD死亡风险高达9.54倍^[9]。2017年Auger等通过对1989-2013年加拿大魁北克省分娩妇女(平均随访25年)进行研究,复发PE女性CVD住院率比非复发性PE妇女或无PE妇女的CVD住院率高^[12]。第三,PE产后10年CVD风险影响最大。2012年Smith等通过产后随访研究发现,相对于正常妊娠妇女,PE妇女10年CVD风险增加13.08倍;30年CVD风险增加8.43倍;终身CVD风险增加3.25倍^[13]。

不仅PE与远期CVD密切相关,各种类型的妊娠期高血压疾病均增加CVD风险。2013年Männistö等通过对1966年芬兰北部两个省的前瞻性出生队列(12 055例孕产妇)研究发现,妊娠期高血压女性的远期CVD风险显著增高^[14]。2016年Canoy等报道一项英国1996-2001年110万例的前瞻性研究,平均随访11.6年。该研究发现,相对于正常妇女,妊娠期高血压妇女患冠心病风险增加1.29倍^[15]。2018年Stuart等利用美国NHS II的资料(58 671产次,平均随访25~32年)分析发现,相对于正常妊娠女性,第一次妊娠发生妊娠高血压或PE的妇女,远期慢性高血压风险分别增加2.8倍和2.2倍^[16]。另外,不但早发型PE与CVD密切相关,妊娠晚期高血压的妇女同样增加远期CVD风险。2013年Hermes等^[17]报道了一组多中心队列研究,平均随访2.5年。结果发现,相对于正常妊娠女性,妊娠晚期高血压(≥36周,包括妊娠期高血压和PE)女性高血压、代谢综合征发生率更高;具有更高的血压、体质量指数(body mass index, BMI)和腰围;血糖、糖化血红蛋白、胰岛素、稳态模型胰岛素抵抗指数(homeostatic model assessment - insulin resistance, HOMA-IR)、总胆固醇、甘油三酯和高敏C反应蛋白显著升高,高密度脂蛋白显著降低。提示,在妊娠晚期高血压病史女性中,高血压和代谢综合征更加普遍,产后2.5年CVD相关血液生化风险因素升高。

3 子痫前期与子代心血管疾病

PE不仅仅对母亲远期心血管功能构成影响,同样对子代心血管功能也构成深远影响,PE增加子代患发高血压、卒中、糖尿病和CVD的风险^[18]。Davis等2012年通过对18个队列超过45 000例正常和PE产妇的Meta分析显示,相对于正常孕妇的子代,PE子代(4~30岁)的收缩压升高2.39 mmHg,舒张压升高1.35 mmHg, BMI升高0.62 kg/m²^[19]。之后, Davis等2015年又通过对2 868例前瞻性出生队列研究发现,妊娠期高血压孕妇中约有30%的20岁子代患发高血压,子代终生风险指数增高2.5倍^[20]。Lawlor等2012年通过对14 541例出生队列研究发现,PE子代收缩压升高2.04 mmHg,舒张压升高1.10 mmHg。在没有其他血管病变或代谢紊乱的情况下,PE与子代血压升高独立相关^[21]。Fraser等2013年又对同一出生队列研究发现,不管是否有妊娠期高血压病史,其子代青春期血糖、胰岛素和血脂没有显著性差异。但妊娠期高血压的子代收缩压升高2.04 mmHg,舒张压升高1.11 mmHg; PE的子代收缩压升高1.12 mmHg,舒张压升高1.71 mmHg。研究提示,妊娠期高血压与子代血压显著相关可能源于遗传因素或者家族性血压因素^[22]。2018年Rice等通过前瞻性出生队列(979例,平均随访7年)研究发现,妊娠相关性高血压与子代收缩压升高相关,但与子代舒张压、BMI、腰围、HOMA-IR无关^[23]。

4 子痫前期与心血管疾病防治

4.1 女性心血管疾病防治现状

CVD是导致人类死亡的首要原因。近30年,男性CVD发病率和死亡率呈下降趋势,而女性CVD发病率、致残率和死亡率持续上升,至今尚缺乏有效的干预手段。CVD严重威胁女性健康,是导致全球女性死亡的第一位原因。美国女性三分之一死于CVD,每年死于CVD的女性超过40万人。1983-2013年美国每年死于CVD的女性人数较男性多^[24]。《2017中国卫生和计划生育统计年鉴》显示^[25]:2016年,我国女性CVD标化死亡率,城市人群为135.00/10万,农村人群为148.17/10万,CVD为我国女性首位死亡原因。近10年来,我国女性CVD死亡构成比大幅度上升,2005年城市及农村女性CVD死亡人数分别为总死亡人数的20.09%和8.56%;2016年城市及农村女性CVD死亡人数分别

增加至总死亡人数的25.64%和25.52%。

4.2 相关指南建议

2011年美国心脏学会(American Heart Association, AHA)发布的女性心脏病防治指南中,首次明确地将PE病史列为CVD的风险因素,将PE风险等级等同于吸烟、代谢综合征、肥胖、CVD家族史等传统CVD风险因素^[26]。2018年国际妊娠期高血压研究学会(International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy, ISSHP)妊娠期高血压疾病指南明确提出,PE女性产后12个月内应恢复到孕前体质量,并通过健康的生活方式进行体质量管理,建议每年进行1次健康体检^[27]。2018年欧洲心脏病学会(European Society of Cardiology, ESC)的妊娠期心血管疾病指南指出,对有妊娠期高血压或PE史的女性产后应每年进行血压和代谢指标检查^[28]。

4.3 跨学科协作的价值

目前,妇产科医生参与女性CVD风险防范的很少,国内就更少。2013年,Heidrich等为探讨德国妇产科医生是否了解PE远期CVD风险以及是否对风险人群提供咨询意见,随机抽取500名萨克森州妇产科医生进行问卷调查,调查结果显示妇产科医生对于PE产后女性进行随访并提供咨询意见的较少^[29]。2013年Ehrental等^[30]撰文强调妇产科医生在预防CVD方面的重要性。他们认为,有关性别方面的特殊风险因素,常常首先被妇产科医生所识别,而妇产科医生具有早期识别CVD风险因素的条件和优势。因此,妇产科医生的主动参与,为女性CVD一级和二级预防开辟了一条新的路径。2011年Schmittiel等指出,新发高血压早期识别率不足33%,妇产科诊所只有22%,内科诊所也只有38%^[31]。因此建议,内科和妇产科诊所应进一步重视50岁以下女性CVD风险因素的识别和治疗,跨专业之间的合作将有利于年轻女性CVD的预防。

[参 考 文 献]

- [1] STEEGERS E A, von DADELSZEN P, DUVEKOT J J, et al. Pre-eclampsia [J]. *Lancet*, 2010, 376(9741): 631-644.
- [2] ROBERTS C L, FORD J B, ALGERT C S, et al. Population-based trends in pregnancy hypertension and pre-eclampsia: An international comparative study [J]. *BMJ Open*, 2011, 24; 1 (1): e000101. doi: 10.1136/bmjopen-2011-000101.
- [3] POWE C E, LEVINE R J, KARUMANCHI S A. Preeclampsia, a disease of the maternal endothelium: The role of antiangiogenic factors and implications for later cardiovascular disease [J]. *Circulation*, 2011, 123 (24): 2856-2869.
- [4] BRENNAN L J, MORTON J S, DAVIDGE S T. Vascular dysfunction in preeclampsia [J]. *Microcirculation*, 2014, 21 (1): 4-14.
- [5] CORWIN J, HERRICK W W. Relation of hypertensive toxemia of pregnancy to chronic cardiovascular disease [J]. *JAMA*, 1927, 88(7): 457-459.
- [6] TRANQUILLI A L, LANDI B, GIANNUBILOA S R, et al. Preeclampsia: No longer solely a pregnancy disease [J]. *Pregnancy Hypertension*, 2012, 2(4): 350-357.
- [7] 周宇恒,牛建民,段冬梅,等.子痫前期孕妇产后高血压发生风险及相关因素[J].*中华心血管病杂志*, 2014, 42(7): 603-608.
- [8] ZHOU Y, NIU J, DUAN D, et al. Lipoprotein - associated phospholipase A2 is associated with postpartum hypertension in women with history of preeclampsia [J]. *Heart Vessels*, 2015, 30(4): 503-509.
- [9] MONGRAW -CHAFFIN M L, CIRILLO P M, COHN B A. Preeclampsia and cardiovascular disease death: Prospective evidence from the child health and development studies cohort [J]. *Hypertension*, 2010, 56(1): 166-171.
- [10] LIN Y S, TANG C H, YANG C Y, et al. Effect of pre-eclampsia - eclampsia on major cardiovascular events among peripartum women in Taiwan [J]. *Am J Cardiol*, 2011, 107 (2): 325-330.
- [11] BROWN M C, BEST K E, PEARCE M S, et al. Cardiovascular disease risk in women with pre - eclampsia: Systematic review and meta - analysis [J]. *Eur J Epidemiol*, 2013, 28(1): 1-19.
- [12] AUGER N, FRASER W D, SCHNITZER M, et al. Recurrent pre-eclampsia and subsequent cardiovascular risk [J]. *Heart*, 2017, 103(3): 235-243.
- [13] SMITH G N, PUDWELL J, WALKER M, et al. Ten - year, thirty - year, and lifetime cardiovascular disease risk estimates following a pregnancy complicated by preeclampsia [J]. *J Obstet Gynaecol Can*, 2012, 34(9): 830-835.
- [14] MÄNNISTÖ T, MENDOLA P, VÄÄRÄSMÄKI M, et al. Elevated blood pressure in pregnancy and subsequent chronic disease risk [J]. *Circulation*, 2013, 127(6): 681-690.
- [15] CANOY D, CAIRNS B J, BALKWILL A, et al. Hypertension in pregnancy and risk of coronary heart disease and stroke: A prospective study in a large UK cohort [J]. *Int J Cardiol*, 2016, 222: 1012-1018.
- [16] STUART J J, TANZ L J, MISSMER S A, et al. Hypertensive disorders of pregnancy and maternal cardiovascular disease risk factor development: An observational cohort study [J]. *Ann Intern Med*, 2018, 169(4): 224-232.
- [17] HERMES W, FRANX A, van PAMPUS M G, et al. Cardiovascular risk factors in women who had hypertensive disorders late in pregnancy: A cohort study [J]. *Am J Obstet*

- Gynecol, 2013, 208(6):474.e1-e8.
- [18] AMARAL L M, CUNNINGHAM M W Jr, CORNELIUS D C, et al. Preeclampsia: Long - term consequences for vascular health [J]. *Vasc Health Risk Manag*, 2015, 11:403-415.
- [19] DAVIS E F, LAZDAM M, LEWANDOWSKI A J, et al. Cardiovascular risk factors in children and young adults born to preeclamptic pregnancies: A systematic review [J]. *Pediatrics*, 2012, 129(6):1552-1561.
- [20] DAVIS E F, LEWANDOWSKI A J, AYE C, et al. Clinical cardiovascular risk during young adulthood in offspring of hypertensive pregnancies: Insights from a 20-year prospective follow-up birth cohort [J]. *BMJ Open*, 2015, 5(6):e008136.
- [21] LAWLOR D A, MACDONALD-WALLIS C, FRASER A, et al. Cardiovascular biomarkers and vascular function during childhood in the offspring of mothers with hypertensive disorders of pregnancy: Findings from the avon longitudinal study of parents and children [J]. *Eur Heart J*, 2012, 33(3):335-345.
- [22] FRASER A, NELSON S M, MACDONALD-WALLIS C, et al. Hypertensive disorders of pregnancy and cardiometabolic health in adolescent offspring [J]. *Hypertension*, 2013, 62(3):614-620.
- [23] RICE M M, LANDON M B, VARNER M W, et al. Pregnancy-associated hypertension and offspring cardiometabolic health [J]. *Obstet Gynecol*, 2018, 131(2):313-321.
- [24] MOZAFFARIAN D, BENJAMIN E J, GO A S, et al. Executive summary: Heart disease and stroke statistics—2016 update: A report from the American Heart Association [J]. *Circulation*, 2016, 133(4):447-454.
- [25] 国家卫生和计划生育委员会. 2017中国卫生和计划生育统计年鉴[M]. 北京:中国协和医科大学出版社, 2017:279-311.
- [26] MOSCA L, BENJAMIN E J, BERRA K, et al. Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women—2011 update: A guideline from the American Heart Association [J]. *Circulation*, 2011, 123(11):1243-1262.
- [27] BROWN M A, MAGEE L A, KENNY L C, et al. Hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis & management recommendations for international practice [J]. *Hypertension*, 2018, 72(1):24-43.
- [28] REGITZ - ZAGROSEK V, ROOS - HESSELINK J W, BAUERSACHS J, et al. 2018 ESC guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy [J]. *Eur Heart J*, 2018, 39(34):3165-3241.
- [29] HEIDRICH M B, WENZEL D, von KAISENBERG C S, et al. Preeclampsia and long - term risk of cardiovascular disease: What do obstetrician-gynecologists know? [J]. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2013, 13:61.
- [30] EHRENTHAL D B, CATOV J M. Importance of engaging obstetrician/gynecologists in cardiovascular disease prevention [J]. *Curr Opin Cardiol*, 2013, 28(5):547-553.
- [31] SCHMITTDIEL J, SELBY J V, SWAIN B, et al. Missed opportunities in cardiovascular disease prevention? Low rates of hypertension recognition for women at medicine and obstetrics-gynecology clinics [J]. *Hypertension*, 2011, 57(4):717-722.

[收稿日期] 2018-10-21

(上接第332页)

- [56] EGELAND G M, SKURTVEIT S, SAKSHAUG S, et al. Low calcium intake in midpregnancy is associated with hypertension development within 10 years after pregnancy: The Norwegian mother and child cohort study [J]. *J Nutr*, 2017, 147(9):1757-1763.
- [57] PIECHA G, KOLEGANOVA N, RITZ E, et al. High salt intake causes adverse fetal programming—vascular effects beyond blood pressure [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2012, 27(9):3464-3476.
- [58] MATAVELLI L C, ZHOU X, VARAGIC J, et al. Salt loading produces severe renal hemodynamic dysfunction independent of arterial pressure in spontaneously hypertensive rats [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2007, 292(2):H814-H819.
- [59] DING Y, LV J, MAO C, et al. High - salt diet during pregnancy and angiotensin - related cardiac changes [J]. *J Hypertens*, 2010, 28(6):1290-1297.
- [60] SIBAI B M. First-trimester screening with combined maternal clinical factors, biophysical and biomarkers to predict preterm pre-eclampsia and hypertensive disorders: Are they ready for clinical use? [J]. *BJOG*, 2015, 122(3):282-283.
- [61] KARAMPAS G A, ELEFThERIADES M I, PANOULIS K C, et al. Prediction of pre - eclampsia combining ngal and other biochemical markers with doppler in the first and/or second trimester of pregnancy. A pilot study [J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2016, 205(153-157).
- [62] ZEISLER H, LLURBA E, CHANTRAINE F, et al. Predictive value of the sFlt - 1: PLGF ratio in women with suspected preeclampsia [J]. *N Engl J Med*, 2016, 374(1):13-22.

[收稿日期] 2018-11-06