

孕晚期母亲脂质代谢紊乱对早产儿视网膜病变的影响

张琴¹, 黄丽群¹, 俞生林²

引用: 张琴, 黄丽群, 俞生林. 孕晚期母亲脂质代谢紊乱对早产儿视网膜病变的影响. 国际眼科杂志 2022;22(1):135-138

基金项目: 2017 年度苏州市临床重点病种诊疗技术专项项目 (No.LCZX201709)

作者单位: ¹(215228) 中国江苏省苏州市, 南京医科大学附属江苏盛泽医院新生儿科; ²(215000) 中国江苏省苏州市, 苏州大学附属儿童医院新生儿科

作者简介: 张琴, 毕业于苏州大学临床专业, 本科, 主治医师, 研究方向: 新生儿常见病及多发病、早产儿管理。

通讯作者: 俞生林, 毕业于南京医科大学儿科学系, 博士研究生, 主任医师, 博士研究生导师, 研究方向: 新生儿急救、重症感染、新生儿重症监护、新生儿呼吸机临床应用、早产儿管理、新生儿肠外营养支持. wm1971@163.com

收稿日期: 2021-05-30 修回日期: 2021-11-26

摘要

目的: 探究孕晚期脂质代谢紊乱对早产儿视网膜病变的影响。

方法: 选取苏州大学附属儿童医院 2017-01/2018-12 期间收治的早产儿视网膜病变患儿母亲 48 例为观察组, 同时选取同期住院的早产非视网膜病变患儿母亲 48 例作为对照组, 比较两组研究对象孕晚期的血脂水平和脂联素水平, 同时采用 Pearson 分析脂联素与血脂之间的相关性, Logistic 回归分析早产儿视网膜病变发生的危险因素。

结果: 观察组研究对象孕晚期血清总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白、载脂蛋白 B 高于对照组产妇, 而高密度脂蛋白、脂联素、载脂蛋白 A1 的水平低于对照组产妇。此外, Pearson 分析脂联素与血脂水平存在相关性, 而 Logistic 回归分析显示总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白、载脂蛋白 B 升高, 高密度脂蛋白、载脂蛋白 A1 的水平降低为早产儿视网膜病变的危险因素。

结论: 孕晚期脂质代谢紊乱是早产儿视网膜病变的影响因素, 可能与脂联素相关, 在临床工作中应注重加强对产妇产后营养的指导, 减少早产儿视网膜病变的发生。

关键词: 早产儿视网膜病变; 血脂紊乱; 孕晚期; 脂联素; 合理营养

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2022.1.30

Correlation analysis of lipid metabolism disorder of third trimester and retinopathy of prematurity in premature infants

Qin Zhang¹, Li-Qun Huang¹, Sheng-Lin Yu²

Foundation item: Special Project of Diagnosis and Treatment Technology for Clinical Key Diseases in Suzhou in 2017 (No. LCZX201709)

¹Department of Neonatology, Jiangsu Shengze Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Suzhou 215228, Jiangsu Province, China; ²Department of Neonatology, Children's Hospital of Soochow University, Suzhou 215000, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Sheng-Lin Yu. Department of Neonatology, Children's Hospital of Soochow University, Suzhou 215000, Jiangsu Province, China. wm1971@163.com

Received: 2021-05-30 Accepted: 2021-11-26

Abstract

• AIM: To investigate the correlation between lipid metabolism disorder and retinopathy of prematurity (ROP) of premature infants.

• METHODS: A retrospective analysis was performed on the medical data of 48 premature infants mothers who were hospitalized and diagnosed with ROP in the Department of Neonatology, Children's Hospital of Soochow University from January 2017 to December 2018. Forty-eight hospitalized no-rop premature infants mothers were enrolled as the control group during the same period. The two groups were compared in terms of blood lipids and adiponectin level in the third trimester. Pearson correlation and Logistic regression analysis were used to analyze the correlation between adiponectin and blood lipids and risk factors of retinopathy in premature infants.

• RESULTS: The total cholesterol, triglyceride, low-density lipoprotein and apolipoprotein B level in the observation group were all higher than those in the control group, while high-density lipoprotein, adiponectin and apolipoprotein A1 level were lower than those in the control group. In addition, Pearson correlation analysis showed correlation between adiponectin and blood lipid levels, while Logistic regression analysis showed increased of total cholesterol, triglycerides, low-density lipoprotein, and apolipoprotein B and decreased of high-density lipoprotein, and apolipoprotein A1 were risk factors for ROP.

• CONCLUSION: Pearson test indicated positive correlation between lipid disorders of third trimester and retinopathy of premature infants, which may be related to adiponectin. In clinical work, we should focus on strengthening the guidance of maternal nutrition to reduce the incidence of ROP.

• KEYWORDS: retinopathy of prematurity; dyslipidemia; third trimester; adiponectin; reasonable nutrition

Citation: Zhang Q, Huang LQ, Yu SL. Correlation analysis of lipid metabolism disorder of third trimester and retinopathy of prematurity in premature infants. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2022;22(1): 135-138

0 引言

世界卫生组织指出早产儿视网膜病变(retinopathy of prematurity, ROP)是导致发达或中等发达国家儿童致盲的主要病因^[1-2]。目前的研究已经证实了ROP主要病理改变为视网膜血管异常增生,主要发病人群为早产及低体质量儿^[3]。最新的流行病学显示ROP的发病率接近20%,发展中国家发病率较高,农村的发病率高于城市,可能与其相对薄弱的公共卫生系统相关。若ROP未得到及时的有效治疗,轻则影响患儿的视力,重则导致失明,从而加大患儿家属及社会的负担^[4]。在国内,由于二胎的开放及围产期技术的巨大进步,早产儿及低体质量儿的出生率及成活率逐年升高,间接的导致了ROP发生率的上升^[5-6]。目前ROP尚无确切有效的治疗方法,故有效的预防措施对提高ROP的3级预防具有重要意义。脂联素是由机体脂肪细胞分泌的内源性生物活性蛋白,其被证实具有调节糖类和脂质代谢的作用,同时也证实脂联素可抑制新生血管形成,从而具有潜在参与ROP的发生发展可能^[7-8]。基于此,本研究从产妇的脂质代谢出发,结合脂联素水平,探究孕妇脂质代谢与ROP之间的潜在联系,以期完善ROP的诊疗提供新的研究靶点。

1 对象和方法

1.1 对象 回顾性分析苏州大学附属儿童医院2017-01/2018-12期间收治的ROP患儿母亲48例为观察组,同时选取同期住院早产非视网膜病变患儿母亲48例作为对照组。入选标准:(1)单胎者;(2)初产妇;(3)完整完成整个孕产产检。排除标准:(1)既往糖尿病史、高血压者;(2)孕前免疫系统疾病者;(3)孕前严重肝肾功能不全者;(4)孕妇存在出生缺陷者;(5)临床资料不全者。本组观察对象均对本研究知情同意并签订知情同意书,本院伦理委员会批准通过该项研究。

1.2 方法 分娩前取两组孕妇外周静脉血,量约6~8mL,置抗凝管中,然后放入离心机,以3000r/min的速度离心,分离上清液,然后将上清液放入-80℃保存备用,采用酶法检测血清总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C),采用单克隆抗体免疫法测定载脂蛋白A1(apoA1)及载脂蛋白B(apoB)等指标。应用酶联免疫吸附法试剂盒(酶联免疫分析仪;Infinite F50)检测脂联素血清含量,具体操作方法按照试剂盒的方法操作。

评价指标:主要评价指标:分析两组产妇血清血脂、脂联素水平及早产儿的一般资料以及潜在的相关性;次要评价指标:多因素分析ROP的危险因素。

统计学分析:所有数据均使用统计学分析软件SPSS22.0对其进行分析,计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用独立样本 t 检验进行组间比较;计数资料采用例(%)表达,组间率的比较采用卡方检验,采用Pearson相关分析评价脂联素与血清血脂水平之间的相关性,多因素分析采用Logistic回归分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组早产儿及其母亲相关资料分析 两组患儿出生胎龄、出生时体质量、吸氧时间及浓度、患儿母亲妊娠期糖尿病比较,差异均有统计学意义($P<0.05$),而两组早产儿的性别、分娩方式、胎膜早破、患儿母亲妊娠期高血压比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),见表1。

2.2 两组产妇血脂水平变化 观察组产妇血清总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白、载脂蛋白B高于对照组产妇(均 $P<0.05$),而高密度脂蛋白、脂联素、载脂蛋白A1的水平低于对照组产妇(均 $P<0.05$),见表2。

2.3 脂联素与血脂之间的相关性分析 观察组产妇的脂联素与高密度脂蛋白、载脂蛋白A1均呈正相关($r=0.942, 0.907$,均 $P<0.01$),而与总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白、载脂蛋白B均呈负相关($r=-0.913, -0.924, -0.932, -0.917$,均 $P<0.01$)。

2.4 ROP发生的单因素及多因素 Logistic 回归分析 单因素分析时发现,除了既往的胎龄、出生体质量、妊娠期糖尿病、吸氧时间及浓度之外,总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白、载脂蛋白B升高,高密度脂蛋白、载脂蛋白A1含量降低也是ROP发生的相关因素。多因素Logistic回归分析结果显示上述指标变化是早产儿视网膜病变发生的危险因素,见表3、4。

3 讨论

目前ROP的主要预防措施仅仅局限于早期筛查,而对于孕期的代谢对ROP影响的研究极少,故研究围产期能量代谢对ROP的预防具有重要的意义^[9]。

大数据分析结果显示早产儿及低体质量儿是ROP的主要发病人群及危险因素^[10-11],同时本研究结果也显示了胎龄是ROP的危险因素;而低体质量早产儿则是因为需要氧疗而导致未成熟的视网膜血管中氧分压极高,导致血管收缩引起视网膜血管病变,同时本研究结果也显示早产儿氧疗时间及浓度同样是ROP发生的危险因素,多因素Logistic分析示胎龄及低体质量是造成ROP的危险因素,上述结果一定程度上提示了早产儿及低体质量儿是ROP的早期预警指标,既往也存在类似的研究结论^[12-13]。

此外,本研究对ROP危险因素分析结果显示,孕期物质代谢紊乱(糖尿病及脂联素含量水平的表达异常)是其危险因素。其潜在机制包括:异常的血糖水平直接导致了血管内皮的损伤,此外,妊娠期糖尿病还可导致孕妇早产;而脂联素是体内脂质代谢的主要调节物质,其主要作用是维持血糖及血脂的稳定,故其含量降低会引起物质代谢紊乱,潜在机制包括:脂联素与对应的受体AdipoR相结合后,调控葡萄糖的摄取与能量代谢,同时脂联素及其信号通路可引起胰岛素抵抗,从而引起血糖异常^[14]。而本研究的结果显示妊娠期糖尿病是ROP的危险因素,同时也观测到了脂联素在ROP母亲外周血中含量表达的下降,佐证了既往的文献关于脂联素可引起孕期血糖异常的研究报道^[15]。

本研究在进一步探究脂联素对脂质代谢的影响时结果显示,脂联素与脂质水平具有明显的相关性,即:脂联素的降低引起了部分心血管不良事件相关血脂水平增高(总胆固醇、低密度脂蛋白、甘油三酯、载脂蛋白B水平),可能与脂联素通过相关通路减少血脂合成来源,增加血脂中脂肪酸的氧化,从而降低血脂水平,一旦脂联素水平降低则会引起高脂血症,而高脂血症具有和高血糖类似的血管损伤生物学效应,通过母体的作用,导致了视网膜血管的损伤,引起了视网膜病变,初步证实了脂联素与视网膜病变之间存在相关性的研究结论^[16]。而Logistic分析证实了血脂代谢异常(包括总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白、载脂蛋白B升高,高密度脂蛋白、载脂蛋白A1降

表 1 早产儿及其母亲相关资料分析

对象	项目	观察组	对照组	χ^2	<i>P</i>	
患儿	性别	男	27	22	1.042	0.307
		女	21	26		
	胎龄(周)	<30	31	14	12.089	<0.01
		30~<37	17	34		
	出生时体质量(g)	<1500	29	11	13.886	<0.01
		≥1500	19	37		
	吸氧时间(wk)	<1	13	33	16.696	<0.01
		≥1	35	15		
	吸氧浓度(%)	<30	19	37	13.886	<0.01
		≥30	29	11		
分娩方式	自然	19	24	1.053	0.305	
	剖宫产	29	24			
患儿母亲	妊娠期糖尿病	22	9	8.861	0.005	
	胎膜早破	11	17	1.815	0.178	
	妊娠期高血压	13	15	0.202	0.653	

注:观察组:ROP 患儿母亲;对照组:同期住院早产非视网膜病变患儿母亲。

表 2 两组产妇血脂水平比较

组别	总胆固醇 (mmol/L)	甘油三脂 (mmol/L)	低密度脂 蛋白(mmol/L)	载脂蛋白 B (g/L)	载脂蛋白 A1(g/L)	高密度脂 蛋白(mmol/L)	脂联素 ($\mu\text{g/mL}$)
观察组	9.68±1.26	6.94±1.35	3.72±0.63	1.99±0.37	1.73±0.44	1.58±0.49	7.24±2.78
对照组	7.17±1.53	4.39±1.24	2.84±0.52	1.15±0.27	2.52±0.54	2.24±0.47	14.8±3.03
<i>t</i>	8.774	9.638	7.464	12.706	7.858	6.735	12.737
<i>P</i>	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

注:观察组:ROP 患儿母亲;对照组:同期住院早产非视网膜病变患儿母亲。

表 3 ROP 单因素分析

指标	观察组	对照组	χ^2	<i>P</i>
总胆固醇升高	17	5	8.491	0.004
甘油三脂升高	16	6	5.897	0.015
低密度脂蛋白升高	21	10	5.765	0.016
载脂蛋白 B 升高	24	11	7.599	0.006
载脂蛋白 A1 降低	28	13	9.579	0.002
高密度脂蛋白降低	19	8	6.235	0.013

注:观察组:ROP 患儿母亲;对照组:同期住院早产非视网膜病变患儿母亲。

表 4 ROP 多因素 Logistic 回归分析结果

指标	standardized β	SE	Wald χ^2	OR	95%CI	<i>P</i>
总胆固醇升高	0.57	1.39	3.34	1.78	1.02~2.75	0.044
甘油三脂升高	0.64	1.43	4.08	1.90	1.35~3.83	0.041
低密度脂蛋白升高	0.75	1.73	3.30	2.11	1.89~3.27	0.021
载脂蛋白 B 升高	0.29	1.46	3.68	1.33	1.11~1.73	0.035
载脂蛋白 A1 降低	0.39	1.41	2.52	1.47	1.17~1.82	0.032
高密度脂蛋白降低	1.07	1.69	4.37	2.93	1.93~11.87	0.001
胎龄<30 周	1.35	1.77	4.30	3.87	2.45~4.76	<0.001
出生时体质量<1.5kg	1.41	1.98	5.83	4.11	2.87~5.01	<0.001
吸氧时间≥1wk	1.39	1.39	2.98	3.99	2.17~6.42	<0.001
吸氧浓度≥30%	1.24	1.40	3.07	3.47	1.98~5.10	<0.001
妊娠期糖尿病	0.88	1.55	4.77	2.41	1.31~3.75	<0.001

低)均是 ROP 的危险因素,进一步证实了既往研究结果^[17]。

本研究潜在不足:(1)本研究为单中心研究,个体数量较少,需多中心大样本联合研究来进一步证实研究结

论;(2)脂联素的具体作用途径有待下步研究进一步完善。

综上所述,本研究结果显示了围产期的脂质代谢紊乱可在一定程度上引起 ROP,同时显示脂联素及脂质代谢

之间的相关性以及其在ROP早期预测的潜在价值,提示了孕妇孕期的脂质代谢需引起重视。

参考文献

- 1 方思文. 早产儿视网膜病变的治疗. 中华实验眼科杂志 2020;38(1):77-80
- 2 Aikawa H, Noro M. Low incidence of sight-threatening retinopathy of prematurity in infants born before 28 weeks gestation at a neonatal intensive care unit in Japan. *Tohoku J Exp Med* 2013;230(3):185-190
- 3 Gerull R, Brauer V, Bassler D, et al. Incidence of retinopathy of prematurity (ROP) and ROP treatment in Switzerland 2006-2015: a population-based analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2018;103(4):F337-F342
- 4 Ahuja AA, V Reddy YC, Adenuga OO, et al. Risk factors for retinopathy of prematurity in a district in South India: a prospective cohort study. *Oman J Ophthalmol* 2018;11(1):33-37
- 5 孙丽颖. 早产儿视网膜病变筛查及治疗新进展. 中国斜视与小儿眼科杂志 2016;24(2):46-47, 53
- 6 时少丹, 杨卫国, 刘月娥, 等. 新生儿视网膜病变发生的相关因素研究及对临床筛查的指导价值. 海军医学杂志 2020;41(1):98-100
- 7 Klammer A, Skogstrand K, Hougaard DM, et al. Adiponectin levels measured in dried blood spot samples from neonates born small and appropriate for gestational age. *Eur J Endocrinol* 2007;157(2):189-194
- 8 Fu ZJ, Lofqvist CA, Shao Z, et al. Dietary ω -3 polyunsaturated fatty acids decrease retinal neovascularization by adipose - endoplasmic Reticulum stress reduction to increase adiponectin. *Am J Clin Nutr* 2015;

101(4):879-888

- 9 Mora JS, Waite C, Gilbert CE, et al. A worldwide survey of retinopathy of prematurity screening. *Br J Ophthalmol* 2018;102(1):9-13
- 10 Vasavada D, Sengupta S, Prajapati VK, et al. Incidence and risk factors of retinopathy of prematurity in Western India - Report from A Regional Institute of Ophthalmology. *Nepal J Ophthalmol* 2017;9(18):1112-1120
- 11 张建军. 早产儿视网膜病变筛查结果及高危因素分析. 中国妇幼保健 2017;32(19):4707-4709
- 12 林燕, 张妮妮, 谢小敏, 等. 超低出生体重儿及超早产儿输血治疗的相关危险因素分析. 中国妇幼健康研究 2020;31(1):11-15
- 13 成洋阳, 胡婕, 曾亚薇, 等. 早产儿视网膜病变的危险因素分析. 中国儿童保健杂志 2019;27(10):1120-1123
- 14 Fu Z, Löfqvist CA, Liegl R, et al. Photoreceptor glucose metabolism determines normal retinal vascular growth. *EMBO Mol Med* 2018;10(1):76-90
- 15 杨宇航. 脂联素在早产儿视网膜病变中的作用. 中华实验眼科杂志 2019;37(10):833-838
- 16 马林, 陈旭, 邵明燕, 等. 脂联素介导的 AMPK 通路在冠心病脂质代谢中的分子调控机制及中医药研究进展. 中西医结合心脑血管病杂志 2020;18(14):2248-2251
- 17 李莎. 脂质代谢在糖尿病视网膜病变发生机制中的研究进展. 临床与病理杂志 2019;39(1):165-170