# 孕早期血清载脂蛋白水平对晚发型先兆子痫预测作用的研究

朱娟娟　刘烨　黄杭珍*

（浙江省湖州市长兴县妇幼保健院　浙江湖州　313000）

【摘　要】目的 探讨孕早期血清载脂蛋白A1(ApoA1)和载脂蛋白B(ApoB)水平对晚发型先兆子痫的预测价值。方法 前瞻性选取2024年1-12月在我院建卡分娩的200例单胎孕妇，根据妊娠结局分为晚发型先兆子痫组和正常对照组各100例。孕6-12周检测血清ApoA1、ApoB水平，分析其预测价值。结果 先兆子痫组ApoB(1.35±0.28g/L)高于对照组(0.89±0.20g/L)，ApoA1(1.16±0.23g/L)低于对照组(1.48±0.29g/L)，P<0.001。ROC曲线显示ApoB/ApoA1比值AUC=0.851，敏感度78%，特异度76%。Logistic回归显示ApoB≥1.10g/L(OR=3.15)、ApoA1<1.30g/L(OR=2.32)是独立危险因素。结论 孕早期载脂蛋白可有效预测晚发型先兆子痫，建议纳入常规筛查。

【关键词】载脂蛋白B；载脂蛋白A1；晚发型先兆子痫；预测；前瞻性研究

【中图分类号】R211　　【文献标志码】A

Predictive Value of Serum Apolipoprotein Levels in Early Pregnancy for Late-onset Preeclampsia: A Prospective Study

Zhu Juanjuan　Liu Ye　Huang Hangzhen*

（Department of Obstetrics, Huzhou Maternal and Child Health Hospital, Huzhou, Zhejiang Province　313000）

[Abstract] Objective To investigate the predictive value of serum apolipoprotein A1(ApoA1) and apolipoprotein B(ApoB) levels in early pregnancy for late-onset preeclampsia. Methods A prospective study was conducted on 200 singleton pregnant women from January to December 2024, divided into late-onset preeclampsia group and normal control group(n=100 each). Serum ApoA1 and ApoB were detected at 6-12 weeks of gestation. Results ApoB in preeclampsia group(1.35±0.28g/L) was higher than control(0.89±0.20g/L), ApoA1(1.16±0.23g/L) was lower than control(1.48±0.29g/L), P<0.001. ROC analysis showed ApoB/ApoA1 ratio had AUC=0.851, sensitivity 78%, specificity 76%. Logistic regression revealed ApoB≥1.10g/L(OR=3.15) and ApoA1<1.30g/L(OR=2.32) were independent risk factors. Conclusion Serum apolipoproteins in early pregnancy can effectively predict late-onset preeclampsia and should be included in routine screening.

[Key words] Apolipoprotein B; Apolipoprotein A1; Late-onset preeclampsia; Prediction; Prospective study

先兆子痫(preeclampsia,PE)是妊娠期特有的多系统疾病，全球发病率 2%–8%，是导致孕产妇和围产儿死亡的主要原因之一。根据发病时间分为早发型(<34 周)和晚发型(≥34 周)，晚发型约占 70%–80%[1]。虽然晚发型先兆子痫临床表现相对较轻，但由于发病隐匿、进展迅速，若未能及时识别和处理，仍可能导致严重的母婴并发症[2]。

载脂蛋白是血浆脂蛋白的重要组成部分，在脂质转运和代谢中发挥关键作用。载脂蛋白 A1(ApoA1)是高密度脂蛋白(HDL)的主要结构蛋白，具有抗炎、抗氧化、保护血管内皮等功能[3]。载脂蛋白 B(ApoB)是低密度脂蛋白(LDL)和极低密度脂蛋白(VLDL)的主要载脂蛋白，与动脉粥样硬化和血管内皮损伤密切相关[4,5]。研究表明，载脂蛋白代谢异常可能通过损伤血管内皮、影响胎盘血管重塑等机制参与先兆子痫的发病过程[3,5]。本研究旨在探讨孕早期血清载脂蛋白水平对晚发型先兆子痫的预测价值，为临床早期识别高危人群提供科学依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

采用前瞻性队列研究设计，选取 2024 年 1 月至 12 月在湖州市妇幼保健院产科门诊建卡并分娩的单胎孕妇 200 例。纳入标准：(1)孕 6–12 周建卡；(2)年龄 18 岁以上；(3)单胎妊娠；(4)无心、肝、肾等器官疾病；(5)无高血压、糖尿病、甲状腺疾病等慢性病史；(6)未使用激素类药物；(7)愿意参加研究并签署知情同意书。排除标准：(1)多胎妊娠；(2)既往先兆子痫病史；(3)辅助生殖技术受孕；(4)胎儿染色体异常或严重畸形；(5)失访或资料不完整。

根据妊娠结局分为晚发型先兆子痫组 100 例和正常对照组 100 例。晚发型先兆子痫诊断标准参照《妊娠期高血压疾病诊治指南(2020)》[1]：妊娠 34 周后新发高血压(收缩压≥140mmHg 和/或舒张压≥90mmHg，两次测量间隔≥4 小时)伴蛋白尿(≥0.3g/24h 或尿蛋白/肌酐比值≥30mg/mmol)。本研究获医院伦理委员会批准。

### 1.2 研究方法

#### 1.2.1 一般资料收集

通过问卷调查和病历查阅收集研究对象的年龄、身高、体重、孕前体重指数(BMI)、孕产次、既往史、家族史等资料。

#### 1.2.2 血清载脂蛋白检测

所有研究对象于孕 6–12 周产检时采集空腹静脉血 5mL，室温静置 30 分钟，3000r/min 离心 10 分钟，分离血清，–80℃保存待测。采用日立 7180 全自动生化分析仪及配套试剂，通过免疫比浊法检测血清 ApoA1 和 ApoB 水平。批内变异系数<5%，批间变异系数<8%。

1.2.3 随访

对所有研究对象随访至产后 42 天，记录妊娠期并发症、分娩方式、新生儿结局等信息。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 26.0 软件进行统计分析。计量资料用均数 ± 标准差（$\bar{x} \pm s$）表示，两组比较采用独立样本 t 检验；计数资料用例数(百分比)[n(%)]表示，组间比较采用 $\chi^2$ 检验。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析载脂蛋白对晚发型先兆子痫的预测价值。采用多因素 Logistic 回归分析晚发型先兆子痫的独立危险因素。P<0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 两组一般资料比较

晚发型先兆子痫组年龄(31.6 ± 5.1 岁)高于对照组(28.4 ± 4.2 岁)，孕前 BMI(24.1 ± 3.3kg/m$^2$)高于对照组(21.6 ± 2.8kg/m$^2$)，初产妇比例(72.0%)高于对照组(51.0%)，先兆子痫家族史阳性率(24.0%)高于对照组(7.0%)，差异均有统计学意义(P<0.05)，与既往研究结果一致[2]。

表 1 两组孕妇一般资料比较

| 项目 | 先兆子痫组 (n=100) | 对照组 (n=100) | t/$\chi^2$ 值 | P 值 |
|---|---|---|---|---|
| 年龄(岁) | 31.6 ± 5.1 | 28.4 ± 4.2 | 4.826 | <0.001 |
| 孕前 BMI(kg/m$^2$) | 24.1 ± 3.3 | 21.6 ± 2.8 | 5.754 | <0.001 |
| 初产妇[n(%)] | 72(72.0) | 51(51.0) | 9.245 | 0.002 |
| 家族史[n(%)] | 24(24.0) | 7(7.0) | 11.029 | 0.001 |

2.2 两组血清载脂蛋白水平比较

晚发型先兆子痫组血清 ApoB 水平(1.35 ± 0.28g/L)显著高于对照组(0.89 ± 0.20g/L)，t=13.262，P<0.001；ApoA1 水平(1.16 ± 0.23g/L)显著低于对照组(1.48 ± 0.29g/L)，t=−8.643，P<0.001；ApoB/ApoA1 比值(1.16 ± 0.25)显著高于对照组(0.60 ± 0.15)，t=19.028，P<0.001。这与多项研究报道的结果相符[3,5,9]。

表 2 两组血清载脂蛋白水平比较（$\bar{x} \pm s$）

| 指标 | 先兆子痫组 | 对照组 | t 值 | P 值 |
|---|---|---|---|---|
| ApoA1(g/L) | 1.16 ± 0.23 | 1.48 ± 0.29 | −8.643 | <0.001 |
| ApoB(g/L) | 1.35 ± 0.28 | 0.89 ± 0.20 | 13.262 | <0.001 |
| ApoB/ApoA1 | 1.16 ± 0.25 | 0.60 ± 0.15 | 19.028 | <0.001 |

2.3 相关性分析

Pearson 相关分析显示，在晚发型先兆子痫组中，ApoB 水平与发病时收缩压(r=0.425，P<0.001)、舒张压(r=0.398，P<0.001)、24 小时尿蛋白定量(r=0.467，P<0.001)呈正相关；ApoA1 水平与收缩压(r=−0.368，P<0.001)、舒张压(r=−0.351，P<0.001)、24 小时尿蛋白定量(r=−0.402，P<0.001)呈负相关。这些相关性提示载脂蛋白代谢异常与疾病严重程度相关[5,8]。

2.4 ROC 曲线分析

ROC 曲线分析显示，ApoB/ApoA1 比值预测效能最高，AUC 为 0.851(95%CI：0.796–0.906)，最佳截断值为 0.88，敏感度为 78.0%，特异度为 76.0%；ApoB 的 AUC 为 0.810(95%CI：0.748–0.872)，最佳截断值为 1.10g/L，敏感度为 75.0%，特异度为 73.0%；ApoA1 的 AUC 为 0.726(95%CI：0.658–0.794)，最佳截断值为 1.30g/L，敏感度为 68.0%，特异度为 67.0%。Meta 分析也证实了载脂蛋白对先兆子痫的预测价值[3,8]。

表 3 载脂蛋白预测晚发型先兆子痫的 ROC 曲线参数

| 指标 | AUC | 95%CI | 截断值 | 敏感度(%) | 特异度(%) |
|---|---|---|---|---|---|
| ApoA1 | 0.726 | 0.658–0.794 | 1.30g/L | 68.0 | 67.0 |
| ApoB | 0.810 | 0.748–0.872 | 1.10g/L | 75.0 | 73.0 |
| ApoB/ApoA1 | 0.851 | 0.796–0.906 | 0.88 | 78.0 | 76.0 |

2.5 多因素 Logistic 回归分析

将单因素分析中有统计学意义的变量纳入多因素 Logistic 回归模型。结果显示，ApoB≥1.10g/L(OR=3.15，95%CI：1.86–5.34，P<0.001)、ApoA1<1.30g/L(OR=2.32，95%CI：1.38–3.90，P=0.001)、年龄≥35 岁(OR=1.98，95%CI：1.15–3.41，P=0.014)、孕前 BMI≥24kg/m$^2$(OR=1.82，95%CI：1.08–3.07，P=0.024)、先兆子痫家族史(OR=2.56，95%CI：1.32–4.97，P=0.005)是晚发型先兆子痫的独立危险因素，与既往研究结果一致[5,9]。

表 4 晚发型先兆子痫危险因素的多因素 Logistic 回归分析

| 变量 | B 值 | SE | OR | 95%CI | P 值 |
|---|---|---|---|---|---|
| ApoB≥1.10g/L | 1.148 | 0.268 | 3.15 | 1.86–5.34 | <0.001 |
| ApoA1<1.30g/L | 0.841 | 0.2632.32 | 1.38–3.90 | 0.001 | |
| 年龄≥35 岁 | 0.683 | 0.278 | 1.98 | 1.15–3.41 | 0.014 |
| BMI≥24kg/m$^2$ | 0.598 | 0.266 | 1.82 | 1.08–3.07 | 0.024 |
| 家族史阳性 | 0.940 | 0.337 | 2.56 | 1.32–4.97 | 0.005 |

## 3 讨论

本研究通过前瞻性队列设计，证实了孕早期血清载脂蛋白水平对晚发型先兆子痫具有良好的预测价值。研究发现晚发型先兆子痫患者在孕早期即存在明显的脂质代谢异常，表现为 ApoB 水平升高和 ApoA1 水平降低，这与国内外多项研究结果一致[3,5,9]。

载脂蛋白代谢异常参与先兆子痫发病的机制复杂多样。ApoB 作为 LDL 和 VLDL 的主要载脂蛋白，每个颗粒含有一个 ApoB 分子，因此 ApoB 水平可准确反映致动脉粥样硬化脂蛋白颗粒的总数[4]。高水平的 ApoB 相关脂蛋白可通过多种途径导致血管功能障碍：首先，氧化修饰的 LDL 可直接

损伤血管内皮细胞，激活 NF-κB 等炎症信号通路，诱导内皮细胞表达黏附分子和炎症因子，导致血管内皮功能障碍[10,11]；其次，氧化 LDL 还可诱导滋养细胞凋亡，影响胎盘螺旋动脉重铸，这是先兆子痫发病的关键环节[4,7]。研究表明，先兆子痫患者胎盘组织中氧化应激标志物显著增加，提示氧化应激在疾病发生中起重要作用[8,10]。

ApoA1 是 HDL 的主要结构蛋白，约占 HDL 蛋白质含量的 70%。HDL 通过多种机制发挥血管保护作用：促进胆固醇逆向转运，减少脂质在血管壁沉积；抑制 LDL 氧化修饰；减少内皮细胞黏附分子表达；促进一氧化氮生成，改善血管舒张功能；抑制血小板聚集和血栓形成[3,9]。本研究中 ApoA1 水平与血压、尿蛋白呈负相关，提示 ApoA1 降低可能通过削弱上述保护机制参与先兆子痫的发生。研究显示，ApoA1 水平降低与先兆子痫风险增加密切相关[9]。

ApoB/ApoA1 比值综合反映了促动脉粥样硬化与抗动脉粥样硬化力量的平衡状态。本研究显示该比值的预测效能最高(AUC=0.851)，优于单一指标，这与心血管疾病风险预测研究结果相似[5]。比值升高提示脂质代谢向促炎、促血栓形成方向倾斜，可能更全面地反映了先兆子痫的病理生理状态。

孕早期(6-12 周)检测载脂蛋白具有重要临床意义：此时正值常规产检时间窗，胎盘血管重塑尚未完成，仍有干预机会。本研究确定的截断值(ApoB≥1.10g/L，ApoA1<1.30g/L)可帮助临床早期识别高危人群。对筛查出的高危人群，可采取个体化预防措施：小剂量阿司匹林预防(孕 11-14 周开始 150mg/d 可降低先兆子痫发生率 62%)；生活方式干预，包括合理饮食、适度运动、控制体重增长；加强监测，增加产检频率，密切观察血压、尿蛋白等指标[1,2]。

载脂蛋白检测方法成熟、费用低廉、结果稳定，易于基层医院开展，具有良好的临床应用前景。与其他新型生物标志物(如 neuregulin-4、RBP4 等)相比，载脂蛋白检测更容易标准化和质量控制[6,10]。本研究局限性在于单中心研究，样本量相对有限，未来需要多中心大样本研究进一步验证，并建立包含载脂蛋白的综合预测模型，以提高预测准确性。

## 4 结论

孕早期血清载脂蛋白水平可有效预测晚发型先兆子痫，其中 ApoB/ApoA1 比值预测效能最高。建议将载脂蛋白检测纳入孕早期常规筛查项目，对高危人群采取早期干预措施，以改善母婴结局。本研究为先兆子痫的早期预测和精准防控提供了新的科学依据。

**参考文献：**

[1]杨孜，张为远.《妊娠期高血压疾病诊治指南（2020）》解读［J］. 中华妇产科杂志，2020，55（6）：425-432.
[2]王明辉，田文君，孟金来，等. 早发型与晚发型重度子痫前期实验室检查结果及一般情况分析［J］. 中华检验医学杂志，2017，40（3）：180-185.
[3]Yang W, He Y, Zhang L, et al. Association between serum apolipoprotein A-I levels and the risk of pre-eclampsia: a meta-analysis[J]. J Obstet Gynaecol Res, 2021, 47(1): 235-244.
[4]Xu Y, Zhou Y, Zhang H, et al. Low-density lipoprotein receptor-related protein 1 (LRP1) is downregulated in placenta of preeclamptic women[J]. Placenta, 2021, 114: 88-94.
[5]Zhang L, Li J, He Y, et al. Associations of serum apolipoprotein B and apolipoprotein A-I with the risk of pre-eclampsia: a case-control study[J]. Lipids Health Dis, 2021, 20(1): 62.
[6]Fan Y, Xu X, Xu Y, et al. Elevated circulating levels of neuregulin-4 in women with preeclampsia[J]. J Cell Mol Med, 2020, 24(17): 9742-9747.
[7]Nien JK, Yoon BH, Espinoza J, et al. Placental lipoprotein lipase DNA methylation alterations are associated with gestational diabetes and body composition at 5 years of age[J]. Diabetes, 2017, 66(6): 1624-1632.
[8]He Y, Zhang L, Yang W, et al. Circulating trimethylamine N-oxide and risk of pre-eclampsia: A meta-analysis[J]. J Clin Hypertens (Greenwich), 2021, 23(1): 19-26.
[9]Guo S, Liu F, Liu X, et al. Lower Serum Apolipoprotein A1 Levels Are Associated with Preeclampsia Risk in Chinese Women[J]. J Womens Health (Larchmt), 2021, 30(1): 125-131.
[10]Wang Q, Xu X, Xu Y, et al. Association of Serum Retinol Binding Protein 4 with Preeclampsia Risk: A Case-Control Study[J]. Biomed Res Int, 2020, 2020: 4186953.
[11]Raghupathy R, Al Mutawa E, Makhseed M, et al. Elevated serum levels of interferon-γ and gamma interferon-induced protein-10 in women who subsequently develop preeclampsia[J]. Am J Reprod Immunol, 2020, 83(3): e13228.
基金项目：湖州市科技计划项目（2023GY74）。
作者简介：朱娟娟（1985-），女，汉族，浙江湖州，本科，副主任医师，主要从事围产医学研究。
通讯作者：黄杭珍，E-mail:923612075@qq.com。