

DOI:10.13210/j.cnki.jhmu.20170725.004

网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/46.1049.R.20170725.0906.008.html>

医学营养和运动联合干预对妊娠期高血压患者胎盘缺血缺氧损伤、血清中血管新生因子的影响

胡良慧, 谢萍, 陈德慧

(四川省自贡市第三人民医院妇产科, 四川 自贡 643020)

[摘要] **目的:**探讨医学营养和运动联合干预对妊娠期高血压患者胎盘缺血缺氧损伤、血清中血管新生因子的影响。**方法:**收集在本院进行产检及分娩的妊娠期高血压患者90例,随机分为对照组、观察组各45例。对照组接受常规治疗,观察组接受常规治疗+营养联合运动干预,对比两组胎盘组织中缺血缺氧损伤指标表达量、分娩前血清中血管新生因子含量的差异。**结果:**干预后,观察组胎盘碾磨液中缺血缺氧损伤性指标NO的含量高于对照组患者,ET-1、HIF-1 α 、Bax、Caspase-3、MDA的含量低于对照组;血清中血管新生因子TGF β 1、HGF、bFGF、VEGF、Ang-2的含量均显著高于对照组患者,sFlt-1的含量低于对照组患者($P < 0.05$)。**结论:**医学营养和运动联合干预可有效减少妊娠期高血压患者的胎盘缺血缺氧损伤,减少血管新生。

[关键词] 妊娠期高血压;营养干预;运动干预;胎盘缺血缺氧;血管新生因子

[中图分类号] R714.24+6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-1237(2017)15-2123-04

Effect of medical nutrition combined with exercise intervention on the placental ischemic hypoxic injury and serum angiogenesis factors in patients with gestational hypertension

HU Liang-hui, XIE Ping, CHEN De-hui

(Department of Obstetrics and Gynecology, Zigong Third People's Hospital in Sichuan Province, Zigong City, Sichuan Province, 643020)

[Foundation Project]: This study was supported by Project of Science and Technology Department of Sichuan Province (100895).

[Author]: HU Liang-hui (1968-), Female, Rong County, Sichuan Province, Tel: 13990078839, E-mail: 815518498@qq.com.

Received: 2017-07-11 **Revised:** 2017-07-18

JHMC.2017;23(15):2123-2126

View from specialist: It is creative, and of certain scientific and educational value.

[ABSTRACT] **Objective:** To discuss the effect of medical nutrition combined with exercise intervention on the placental ischemic hypoxic injury and serum angiogenesis factors in patients with gestational hypertension. **Methods:** A total of 90 patients with gestational hypertension who received antenatal care and gave birth in our hospital were collected and divided into control group and observation group according to random number table, 45 cases in each group. Control group of patients received routine therapy, observation group of patients received routine therapy + nutrition combined with exercise intervention, and the differences between two groups of patients of ischemic hypoxic injury index expression in placenta tissue and serum angiogenesis factor levels before delivery were compared. **Results:** After intervention, ischemic hypoxic injury index NO level in placental grinding fluid of observation group was higher than that of control group, while ET-1, HIF-1 α , Bax, Caspase-3 and MDA levels of observation group were lower than those of control group; serum angiogenesis factors TGF β 1, HGF, bFGF, VEGF and Ang-2 levels of observation group were significantly higher than those of control group, while sFlt-1 level of observation group was lower than that of control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** The combination of medical nutrition and exercise can effectively reduce the placental ischemic hypoxic injury and the angiogenesis in patients with gestational hypertension.

[KEY WORDS] Gestational hypertension; Nutrition intervention; Exercise intervention; Placental ischemia hypoxia; Angiogenesis factor

[基金项目] 四川省科技局课题项目(100895)

[作者简介] 胡良慧(1968-),女,四川荣县人,电话:13990078839,E-mail:815518498@qq.com.

[收稿日期] 2017-07-11 **[修回日期]** 2017-07-18 **网络出版时间:**2017-07-25 09:06:35

妊娠期高血压在我国孕妇中的发病率约为 9.4% 左右,属于妊娠期特发疾病,也是影响围生期母婴健康的主要原因之一^[1,2]。2002 年中国居民营养与健康状况调查显示,除了偏远山村孕妇,我国孕妇多处于能量摄入及体重增长过度状态,且体重过快增长可大幅增加妊娠期高血压的发生率;我国孕妇微量元素的缺乏较为普遍,也是导致妊娠期并发症发生的重要原因之一^[3-5]。因此,目前较多学者认为营养不均衡及运动缺乏是导致我国孕妇妊娠期高血压发生的直接原因,除了药物治疗以外,积极的营养及运动干预是十分必要的。目前关于营养及运动干预对妊娠期糖尿病患者病情的影响研究开展不多,本次研究探讨增加医学营养和运动联合干预后,妊娠期高血压患者病情的改变程度,以期明确该干预方式的临床价值,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2014 年 7 月~2016 年 7 月间在本院进行产检及分娩的妊娠期高血压患者 90 例作为研究对象,患者本人或者家属均知情同意。按照随机数表法,入组患者被分为观察组、对照组各 45 例,对照组年龄 23~37 岁,胎次 1~4 胎,平均(1.94±0.36)胎,产次 1~3 次,平均(1.27±0.43)次;观察组年龄 24~38 岁,胎次 1~3 胎,平均(1.89±0.33)胎,产次 1~3 次,平均(1.31±0.42)次。两组患者的年龄、胎次、产次分布差异无统计学意义($P>0.05$),医院伦理委员会批准此次研究。

1.2 入组及排除标准

入组标准:(1)符合妊娠期高血压诊断标准;(2)首次发生;(3)入组前未接受系统治疗;(4)全程配合干预内容、临床数据完整。排除标准:(1)合并妊娠期糖尿病、妊娠期心脏病等妊娠期合并症;(2)合并前置胎盘、胎盘早剥等危险妊娠情况;(3)合并全身感染性疾病;(4)合并恶性肿瘤性疾病。

1.3 干预方式

对照组患者接受妊娠期高血压患者常规治疗,包括卧床休息、吸氧,同时根据病情给予硫酸镁(天津金耀药业有限公司,国药准字 H12020994)解痉、硝苯地平(江西汇仁药业有限公司,国药准字 H20064021)降压治疗。

观察组在常规治疗的基础上,加入医学营养和运动联合干预,具体如下:(1)营养干预:均衡饮食结构,避免过多脂

肪、糖类的摄入,孕期能量摄入总量较非孕期增加 840 kJ/d 左右,其中以增加蛋白质摄入为主。饮食成分中应富含水果、蔬菜、B 族维生素、鱼类、全麦食品、膳食纤维等,控制并减少饱和脂肪酸、反式脂肪酸的摄入。对微量元素缺乏的孕妇,针对性补充钙铁锌硒、维生素 B2、叶酸等。(2)运动干预:根据不同孕期,鼓励孕妇进行适量的有氧运动。孕中期(16~31 周)3 次/周,每次持续 50 min 左右,具体内容包括腹肌、大腿肌肉、盆底肌群、膀胱肌肉的张力、弹性训练,增加下肢血液循环并减轻下肢水肿,减少上述部位生育性脂质沉积。孕后期(32~40 周)3 次/周,每次持续 50 min 左右,在孕中期训练的强度基础上,增加盆底肌肉收缩力训练,指导患者掌握呼吸减痛法。上述运动过程中,强度均由轻至重循环往复,直至孕妇全身轻微出汗并感到疲倦为宜。

1.4 观察指标

1.4.1 缺血缺氧损伤性指标 接受不同干预后,取两组产妇的胎盘组织标本,取碾磨液并抗凝处理,高速离心后留取上层澄清液,按照放射免疫试剂盒操作说明测定其中一氧化氮(NO)、内皮素-1(ET-1)、缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)的含量,按照酶联免疫试剂盒操作说明检测其中 Bax、Caspase-3、MDA 的含量。放射免疫试剂盒购自北京福瑞润康生物技术有限公司,酶联免疫试剂盒购自上海西塘生物有限公司。

1.4.2 血清血管新生因子 接受不同干预后,取两组产妇进产房前的肘静脉血 2.0 mL,抗凝处理后室温静置分层,低速离心取上层血清,按照酶联免疫试剂盒操作说明检测其中血管新生因子的含量,包括转化生长因子 β 1(TGF β 1)、肝细胞生长因子(HGF)、碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)、血管内皮生长因子(VEGF)、可溶性 VEGF 受体(sFlt-1)、促血管生成素-2(Ang-2)。酶联免疫试剂盒购自上海西塘生物有限公司。

1.5 统计学处理

所有数据采用 SPSS20.0 统计学软件对数据进行分析处理,缺血缺氧损伤性指标、血管新生因子属于计量资料,以(\bar{x})表示,比较采用 t 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 缺血缺氧损伤性指标

干预后,观察组胎盘碾磨液中缺血缺氧损伤性指标 NO 的含量显著高于对照组患者,ET-1、HIF-1 α 、Bax、Caspase-3、MDA 的含量低于对照组。两组干预后胎盘碾磨液中缺血缺氧损伤性指标 NO、ET-1、HIF-1 α 、Bax、caspase-3、MDA 含量的差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 两组干预后胎盘碾磨液中缺血缺氧损伤性指标含量的比较($n=45, \bar{x} \pm s$)

组别	NO ($\mu\text{mol/L}$)	ET-1 (pg/mL)	HIF-1 α (ng/mL)	Bax (ng/mL)	Caspase-3 (ng/mL)	MDA (nmol/L)
对照组	84.36±9.11	195.42±22.38	83.26±9.51	25.58±3.52	12.42±1.75	74.55±9.83
观察组	143.74±16.88	89.63±9.27	40.85±6.23	9.34±1.03	5.42±0.78	35.84±5.35
<i>t</i>	23.817	17.342	19.661	16.497	12.317	11.038
<i>P</i>	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

2.2 血清血管新生因子

干预后,观察组血清中血管新生因子 TGF β 1、HGF、bFGF、VEGF、Ang-2 的含量均显著高于对照组,sFlt-1 的含量

低于对照组。两组干预后血清中血管新生因子 TGF β 1、HGF、bFGF、VEGF、sFlt-1、Ang-2 含量的差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表2 两组干预后血清中血管新生因子含量的比较($n=45, \bar{x} \pm s$)

组别	TGF β 1 (pg/mL)	HGF (ng/mL)	bFGF (pg/mL)	VEGF (μ g/mL)	sFlt-1 (ng/mL)	Ang-2 (ng/mL)
对照组	73.37 \pm 8.89	57.37 \pm 6.05	15.48 \pm 2.27	115.38 \pm 14.95	82.63 \pm 9.17	49.26 \pm 6.17
观察组	108.66 \pm 12.17	79.66 \pm 8.23	21.69 \pm 3.15	207.62 \pm 23.17	50.94 \pm 6.15	68.57 \pm 7.14
<i>t</i>	14.382	10.982	11.761	14.827	13.298	12.631
<i>P</i>	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

3 讨论

妊娠期高血压的发生与众多原因相关,除了遗传易感性、免疫适应不良等公认学说外,越来越多的学者认为人为的营养失衡即运动缺乏是导致疾病发生率逐年递增的重要原因^[6,7]。大量流行病学数据显示,近30年来育龄、妊娠期女性肥胖率增加50%以上,妊娠期高血压疾病发生率也迅速增加,且该结论无种族差异性。饮食结构不合理、摄入过多能量是肥胖发生的原因,肥胖又是妊娠期高血压出现的重要原因,故合理的营养及运动干预被认为是能影响妊娠期高血压病情的非药物手段^[8,9]。本次研究对比单纯药物治疗及营养、运动干预后妊娠期糖尿病患者的病情变化,以期明确营养及运动干预的临床价值。妊娠期糖尿病患者胎盘组织缺血缺氧及由此带来的一系列损伤,是导致胎儿宫内死亡或者娩出后窒息发生的重要原因,具体与多种血管舒缩因子、缺氧调控因子的表达失衡相关^[10,11]。NO、ET-1是血管内皮分泌的活性成分,两者功能相互拮抗、共同维持正常的血管舒缩功能^[12]。正常妊娠期孕妇胎盘NO合成增加、ET-1水平呈下降趋势,妊娠期高血压患者存在NO、ET-1表达失衡,具体表现为NO合酶活性降低、ET-1表达增加,最终造成胎盘血管过度收缩及血供不足^[13]。HIF-1 α 可敏感反映胎盘的缺氧状态,当血管收缩导致血流量减少时,HIF-1 α 表达量迅速增加,并进一步调控ET-1的过表达,两者形成恶性循环。本次研究对比两组患者干预后胎盘碾磨液中上述缺血缺氧损伤指标的含量差异,发现:与对照组患者相比,观察组患者干预后胎盘碾磨液中NO的含量较高,ET-1、HIF-1 α 的含量较低,说明营养联合运动干预可有效减轻妊娠期糖尿病患者的胎盘缺血缺氧性损伤程度。

胎盘处于缺血缺氧状态会造成细胞凋亡程序以及氧化应激反应的异常激活。Bax是调节细胞凋亡的重要分子,主要在线粒体膜上表达,能够增加线粒体膜对细胞色素C的通透性;在缺血缺氧状态下,线粒体膜上的Bax表达显著增多,能够促进线粒体内的细胞色素C释放进入细胞的胞浆中,进而通过一系列级联激活反应来造成caspase-3的活化并引起细胞凋亡。MDA则是氧化应激反应的直接产

物,缺血缺氧状态下局部组织中的氧自由基生成显著增多,进而与细胞膜结构中的脂质发生反应并生成MDA。本次研究对比两组患者干预后胎盘碾磨液中上述缺血缺氧损伤所致细胞凋亡及氧化应激反应指标的含量差异,发现:与对照组患者相比,观察组干预后胎盘碾磨液中Bax、Caspase-3、MDA的含量较低,说明营养联合运动干预可有效减轻妊娠期糖尿病患者胎盘缺血缺氧所引起的细胞凋亡及氧化应激反应。

生理性妊娠早期,子宫螺旋动脉中的平滑肌细胞、弹性纤维消失,滋养层细胞由增殖型变为侵袭型,侵袭子宫螺旋动脉并形成新的血管壁,以此形成低阻高排的特异性妊娠血流状态,在此过程中血管/抗血管因子的平衡扮演极为重要的角色^[14,15]。妊娠期高血压患者存在滋养细胞浸润、胎盘血管重铸障碍,研究显示在妊娠期高血压发生早期,TGF β 1、HGF、bFGF、VEGF、Ang-2等促血管新生因子的表达量呈下降趋势,且其下降程度与病情严重程度呈负相关^[16,17]。VEGF通过与其增加的受体sFlt-1结合而含量下降,进而减少对TGF β 1、HGF、bFGF、Ang-2等下游因子的刺激作用,导致胎盘整体血管生成处于低水平。本次研究对比两组患者干预后血清中上述血管新生因子含量的差异,发现:与对照组患者相比,观察组患者干预后血清中促血管生成因子TGF β 1、HGF、bFGF、VEGF、Ang-2的含量较高,抗血管因子sFlt-1的含量较低,证实在药物治疗的基础上加入营养、运动干预,可有效逆转妊娠期高血压患者的血管/抗血管因子失衡状态,减轻胎盘血管重铸障碍。

在药物治疗的基础上加入医学营养和运动联合干预,可有效减轻妊娠期高血压患者的胎盘缺血缺氧损伤,均衡血清血管新生因子的表达量,有助于患者病情的改善,有望远期优化母婴结局。

参考文献

- Shen M, Smith GN, Rodger M, et al. Comparison of risk factors and outcomes of gestational hypertension and pre-eclampsia [J]. PLoS One, 2017, 12(4): e0175914.
- Nobumoto E, Masuyama H, Maki J, et al. Comparison of Kidney Function between Gestational Hypertension and Preeclampsia [J]. Acta Med Okayama, 2017, 71(2): 161-169.

- 3 Shen M, Smith GN, Rodger M, et al. Comparison of risk factors and outcomes of gestational hypertension and pre-eclampsia [J]. *PLoS One*, 2017, 12(4): e0175914.
- 4 Berhan Y. No Hypertensive Disorder of Pregnancy; No Pre-eclampsia-eclampsia; No Gestational Hypertension; No Hellp Syndrome. *Vascular Disorder of Pregnancy Speaks for All* [J]. *Ethiop J Health Sci*, 2016, 26(2): 177-186.
- 5 Bartnik P, Kosinska-Kaczynska K, Kacperczyk J, et al. Twin Chorionicity and the Risk of Hypertensive Disorders; Gestational Hypertension and Pre-eclampsia [J]. *Twin Res Hum Genet*, 2016, 19(4): 377-382.
- 6 苟文丽,宗璐,付晶. 营养干预对妊娠期特异性疾病的防治价值[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2014, 30(8): 587-590.
- 7 鲁春兰,禹蕾. 孕期有氧运动与妊娠结局的相关性研究[J]. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2014, 8(22): 3990-3993.
- 8 Egeiland GM, Klungsoyr K, Øyen N, et al. Preconception Cardiovascular Risk Factor Differences Between Gestational Hypertension and Preeclampsia; Cohort Norway Study [J]. *Hypertension*, 2016, 67(6): 1173-1180.
- 9 Franco RC, Ferreira CR, Vieira CR, et al. Ethnicity, Obesity and Emotional Factors Associated With Gestational Hypertension [J]. *J Community Health*, 2015, 40(5): 899-904.
- 10 George EM. New approaches for managing preeclampsia: clues from clinical and basic research [J]. *Clin Ther*, 2014, 36(12): 1873-1881.
- 11 杨晓菊,孙玲玲,张萌,等. 糖尿病患者妊娠后胎盘组织缺氧诱导因子-1 α 及内皮素-1的表达及与妊娠结局关系[J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2014, 28(1): 15-18.
- 12 Vignini A, Cecati M, Nanetti L, et al. Placental expression of endothelial and inducible nitric oxide synthase and NO metabolism in gestational hypertension: a case-control study [J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2016, 29(4): 576-581.
- 13 Sakar MN, Atay AE, Demir S, et al. Association of endothelial nitric oxide synthase gene G894T polymorphism and serum nitric oxide levels in patients with preeclampsia and gestational hypertension [J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2015, 28(16): 1907-1911.
- 14 Altortjay ÁT, Surányi A, Nyári T, et al. Use of placental vascularization indices and uterine artery peak systolic velocity in early detection of pregnancies complicated by gestational diabetes, chronic or gestational hypertension, and preeclampsia at risk [J]. *Croat Med J*, 2017, 58(2): 161-169.
- 15 Leños-Miranda A, Méndez-Aguilar F, Ramirez-Valenzuela KL, et al. Circulating angiogenic factors are related to the severity of gestational hypertension and preeclampsia, and their adverse outcomes [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(4): e6005.
- 16 陈学琳. 血管生成失衡与子痫前期关系的研究新进展[J]. *现代妇产科进展*, 2015, 24(8): 624-627.
- 17 Visentin S, Londero AP, Camerin M, et al. A possible new approach in the prediction of late gestational hypertension: The role of the fetal aortic intima-media thickness [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(2): e5515.

(上接第 2122 页)

- 7 Anjum S, Rajaram GP, Bano I. Short-course postpartum (6-h) magnesium sulfate therapy in severe preeclampsia [J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2016, 293(5): 983-986.
- 8 Groom KM, McCowan LM, Stone PR, et al. Enoxaparin for the prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction in women with a prior history - an open-label randomised trial (the EPPI trial): study protocol [J]. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2016, 16(1): 367.
- 9 McLaughlin K, Drewlo S, Parker JD, et al. Current theories on the prevention of severe preeclampsia with low-molecular weight heparin [J]. *Hypertension*, 2015, 66(6): 1098-1103.
- 10 Thakoordeen S, Moodley J, Naicker T. Serum levels of platelet endothelial cell adhesion molecule-1 (PECAM-1) and soluble vascular endothelial growth factor receptor (sVEGFR)-1 and -2 in HIV associated preeclampsia [J]. *Hypertens Pregnancy*, 2017, 36(2): 168-174.
- 11 Brodowski L, Burlakov J, Hass S, et al. Impaired functional capacity of fetal endothelial cells in preeclampsia [J]. *PLoS One*, 2017, 12(5): e0178340.
- 12 Keshavarz P, Nobakht BF, Mirhafez SR, et al. Alterations in lipid profile, zinc and copper levels and superoxide dismutase activities in normal pregnancy and preeclampsia [J]. *Am J Med Sci*, 2017, 353(6): 552-558.
- 13 León-Reyes G, Maida-Claros RF, Urrutia-Medina AX, et al. Oxidative profiles of LDL and HDL isolated from women with preeclampsia [J]. *Lipids Health Dis*, 2017, 16(1): 90.
- 14 Li J, Chen Z, Zhou X, et al. Imbalance between proliferation and apoptosis-related impaired GPR30 expression is involved in preeclampsia [J]. *Cell Tissue Res*, 2016, 366(2): 499-508.
- 15 Rešić Karara J, Zekić Tomas S, Marušić J, et al. Fas and FasL expression in placentas complicated with intrauterine growth retardation with and without preeclampsia [J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2016, 29(7): 1154-1159.
- 16 Wang A, Liu Q, Zhang J, et al. Berberine alleviates preeclampsia possibly by regulating the expression of interleukin-2/interleukin-10 and Bcl-2/Bax [J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(9): 16301-16307.
- 17 Rukoyatkina N, Butt E, Subramanian H, et al. Protein kinase A activation by the anti-cancer drugs ABT-737 and thymoquinone is caspase-3-dependent and correlates with platelet inhibition and apoptosis [J]. *Cell Death Dis*, 2017, 8(6): e2898.