

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2018.19.012

妊娠期维生素 C、E 及微量元素铜、锌与胎膜早破的相关性研究*

李玉霞¹, 刘丽平^{1△}, 宋晓婕¹, 宋晓晖¹, 龚瑞龙², 胡晞江³, 王红¹
(华中科技大学同济医学院附属武汉儿童医院/武汉市妇幼保健院:

1. 妇产科; 2. 科教科; 3. 优生遗传实验室, 武汉 430010)

[摘要] **目的** 探讨妊娠晚期维生素 C、E 及微量元素铜、锌的变化与胎膜早破的相关性。**方法** 选择 2015 年 2 月至 2016 年 3 月于该院就诊的妊娠晚期胎膜早破患者 60 例(胎膜早破组)及相同孕周的正常孕妇 60 例(正常妊娠组), 分别测定血清中维生素 C、E 及微量元素铜、锌水平并进行分析比较。**结果** (1) 胎膜早破组维生素 C、E 及微量元素铜、锌水平明显低于正常妊娠组, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)。(2) 维生素 C、E 及微量元素铜、锌水平与胎膜早破呈负相关(均 $P < 0.05$), 随着体内血清维生素 C、E 及微量元素铜、锌水平降低, 胎膜早破发生程度越高。(3) 对妊娠晚期胎膜早破发生危险因素采用多元 Logistic 回归分析, 可知血清维生素 C、E 及微量元素铜、锌下降是妊娠晚期发生胎膜早破的危险因素($P < 0.01$)。**结论** 维生素 C、E 及微量元素铜、锌异常可能导致妊娠晚期胎膜早破的发生。

[关键词] 妊娠晚期; 维生素 C; 维生素 E; 微量元素; 胎膜早破**[中图分类号]** R714.43+3**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2018)19-2568-03

Study on correlation between vitamin C, E and trace elements copper and zinc in pregnant period with premature rupture of membranes*

LI Yuxia¹, LIU Liping^{1△}, SONG Xiaojie¹, SONG Xiaohui¹,
GONG Ruilong², HU Xijiang³, WANG Hong¹(1. Department of Gynaecology and Obstetrics; 2. Department of Science and Technology;
3. Eugenic Genetics Laboratory, Affiliated Wuhan Children's Hospital/ Wuhan Municipal Maternal and Child Healthcare Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, Hubei 430010, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the correlation between the vitamin C, E and trace elements copper and zinc in the third trimester of pregnancy with premature rupture of membranes. **Methods** Sixty cases of premature rupture of membranes(PROM group) and 60 normal pregnant women of the same gestational age as the normal pregnancy group in this hospital from February 2015 to March 2016 were selected. The levels of serum vitamin C, E, trace elements copper (Cu) and zinc (Zn) were determined and the results were performed the comparison. **Results** (1) The levels of vitamin C, E and trace elements Cu and Zn in the PROM group were significantly lower than those in the normal pregnancy group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). (2) The levels of vitamin C, E and trace elements Cu and Zn were negatively correlated with premature rupture of membranes (all $P < 0.05$). With the decrease of serum vitamin C, E, trace elements Cu and Zn levels, the degree of premature rupture of membranes occurrence was higher. (3) The multivariate Logistic regression analysis on the risk factors of premature rupture of membranes in late pregnancy showed that the decrease of serum vitamin C, E, trace elements Cu and Zn were the risk factors of premature rupture of membranes occurrence in late pregnancy($P < 0.01$). **Conclusion** The abnormality of vitamin C, E and trace elements copper (Cu) and zinc (Zn) may lead to the occurrence of premature rupture of membranes in late pregnancy.

[Key words] late pregnancy; vitamin C; vitamin E; trace elements; premature rupture of membranes

妊娠晚期胎膜早破发病率国内为 3%~22%, 是产科常见疾病, 发生胎膜早破时胎膜的天然屏障功能

消失, 极易引起包括宫内感染、早产、脐带脱垂甚至引发败血症及新生儿窒息等严重并发症, 严重危害孕妇

* 基金项目: 2017 年湖北省武汉市卫生和计划生育委员会科研项目(WX17D15)。 作者简介: 李玉霞(1969—), 副主任医师, 硕士, 主要从事围产保健、高危妊娠的研究。 △ 通信作者, E-mail: 51207620@qq.com。

及胎儿的健康。由于其发病机制尚不清楚,因此缺乏可靠的预防措施。人体各类生理机能的正常运转离不开微量元素,生长发育、细胞分裂、组织修复、内分泌和酶类都与微量元素密不可分。已有研究表明,妊娠期微量元素的摄入与整个妊娠过程、胎儿生长发育及分娩关系十分密切,微量元素摄入过多或缺乏皆可影响胚胎正常分化及胎儿的生长发育,可致畸形甚至死亡。随着人们对抗氧化剂(维生素 C、E 等)认识的逐步加深,认识到维生素 C、E 与胎膜早破发生的关系密切。本研究通过对妊娠晚期发生胎膜早破的患者血清维生素 C、E,微量元素铜、锌水平测定,进一步探讨维生素、微量元素与胎膜早破相关性,旨在为孕期胎膜早破的预防、诊断、治疗提供理论参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2015 年 2 月至 2016 年 3 月就诊于本院妇产科住院的 28~37 周胎膜早破孕妇 60 例(胎膜早破组)为研究对象,平均年龄(26.6±1.6)岁,平均孕周(33.7±3.5)周;选取同期住院的正常妊娠女性 60 例(正常妊娠组)为对照,平均年龄(26.5±1.8)岁,平均孕周(33.5±3.8)周。所纳入研究对象均符合胎膜早破的诊断标准参考《妇产科学》(第 8 版)^[1],且排除糖尿病、高血压、肾脏疾病、自身免疫性疾病等系统性疾病史,两组孕妇年龄、孕周基线资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法 所有研究对象均在清晨空腹条件下抽取 3 mL 抗凝静脉血,离心分离出血清,4℃保存待检。采用 A7000 型原子吸收光谱分析仪(美国 PE 公司)进行铜、锌水平测定(火焰法),采用 LC-20A 型高效液相色谱仪(日本岛津公司)测定维生素 C、E 水平。

1.3 统计学处理 采用 SPSS22.0 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,相关性采用 Pearson 相关性分析,并对危险因素采用多元 Logistic 回归分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组维生素 C、E 水平分析 胎膜早破组维生素 C 水平[(4.0±1.1)μg/mL],明显低于正常妊娠组[(6.1±1.3)μg/mL],差异有统计学意义($t=9.55$, $P<0.05$)。胎膜早破组维生素 E 水平[(10.56±2.17)μg/mL],也明显低于正常妊娠组[(18.94±3.17)μg/mL],差异有统计学意义($t=16.90$, $P<0.05$)。

2.2 两组微量元素铜、锌水平分析 胎膜早破组铜水平(13.29±2.25)μmol/L,明显低于正常妊娠组[(16.73±3.71)μmol/L],差异有统计学意义($t=6.14$, $P<0.05$)。胎膜早破组锌水平[(10.30±2.98)μmol/L]明显低于正常妊娠组[(13.44±2.33)μmol/L],差异有统计学意义($t=6.14$, $P<0.05$)。

2.3 胎膜早破与维生素 C、E 及微量元素铜、锌水平

相关性分析 维生素 C、E 及微量元素铜、锌水平的关系与胎膜早破呈负相关($r=-0.646$ 、 -0.822 、 -0.565 、 -0.455 ,均 $P<0.05$)。

2.4 妊娠晚期胎膜早破发生危险因素 Logistic 回归分析 以妊娠晚期是否发生胎膜早破为因变量,以血清维生素 C、E 及微量元素铜、锌差异有统计学意义的变量为自变量进行多元 Logistic 回归分析,结果血清维生素 C、E 及微量元素铜、锌下降是妊娠晚期发生胎膜早破的危险因素($P<0.01$),见表 1。

表 1 妊娠晚期胎膜早破发生危险因素 Logistic 回归分析					
项目	B	S.E.	Sig.	Exp(B)	95%CI
年龄	-0.039	0.040	0.328	0.961	0.267~1.141
孕周	-0.241	0.746	0.746	0.786	0.182~0.891
维生素 C	0.191	0.058	0.001	1.211	1.081~1.356
维生素 E	0.622	0.154	<0.001	1.863	1.397~2.125
微量元素铜	0.191	0.058	0.001	1.211	1.081~1.356
微量元素锌	0.622	0.154	<0.001	1.863	1.297~2.325

3 讨论

妊娠是妇女特殊的生理时期,与非妊娠同龄妇女相比,孕妇自身和胎儿生长发育需要更多的营养物质。若妊娠期出现营养不良或营养过剩,会直接影响母儿健康。妊娠期维生素与微量元素均衡摄入促进人体细胞正常的生理代谢与生物合成,它们过多或缺乏将对胚胎和胎儿发育造成影响,最终导致胎膜早破等妊娠不良结局的发生^[2]。

3.1 胎膜早破与维生素 C 的关系 人胎膜分为羊膜和绒毛膜两部分,完整的胎膜可预防羊膜腔感染,起到天然屏障的作用。维生素 C 有促进胶原蛋白合成的作用。胶原是一种纤维状蛋白质,它含有大量的羟脯氨酸和羟赖氨酸,羟脯氨酸由脯氨酸羟基化形成、羟赖氨酸由赖氨酸羟基化形成。维生素 C 能够促进脯氨酸与赖氨酸向羟脯氨酸与羟赖氨酸的转化,进一步促进胶原的形成。

胎膜中胶原纤维水平低下,合成胶原纤维不足或由于胶原纤维的过度降解而引发胎膜早破。有研究发现,胎膜早破组孕妇的胎膜变薄较明显,绒毛膜的基底膜、滋养叶细胞、成纤维细胞呈现老化及发育不良等异常表现^[3]。存在于孕妇体内的胰蛋白酶和颗粒性弹性蛋白酶能够选择性分解Ⅲ型胶原纤维蛋白,使胎膜的脆性增加弹性降低,最终导致胎膜早破的发生。

维持羊膜韧性的物质是胶原纤维,胶原酶活性可被维生素 C 降低,这样就防止了过度降解胶原纤维;妊娠期间为了预防胎膜早破的发生可补充维生素 C。本研究结果显示,胎膜早破组血清中维生素 C 浓度明显低于正常妊娠组($P<0.05$),与上述结论一

致^[3]。基于此,孕妇在孕中期以后应当摄入足量的维生素 C,对预防胎膜早破,尽可能减少母婴并发症起了重要作用。

3.2 胎膜早破与维生素 E 的关系 维生素 E 是维持人体正常代谢和各项机能所必需的维生素,不但具有清除自由基、抗氧化的功能,有效防止不饱和脂肪酸在细胞膜上产生过氧化反应,而且还能使细胞膜维持稳定^[4-5]。还可明显增加孕妇体内性激素分泌水平^[6]。维生素 E 不仅可调节细胞基因表达和细胞增殖,也可维持免疫系统功能的正常稳定^[7-8]。在妊娠中晚期,胎盘生长迅速同时也产生大量活性氧(ROS),当 ROS 产生速度超过了抗氧化剂在体内的清除速度时,导致细胞与胎盘组织损伤。维生素 E 能够保证胎盘的的生长正常,是因为其抗氧化剂的功能可使体内多余的 ROS 清除,但其浓度在异常妊娠中低于正常妊娠孕妇相应的妊娠时期^[9]。维生素 E 可提高妊娠晚期的白细胞介素-8 和白细胞介素-6 的水平,抑制肿瘤坏死因子- α (TNF- α)的水平,提高血管内皮生长因子(VEGF)在血液中的水平,促进新生血管在胎盘血管网络中产生^[10-11]。假如孕妇体内的维生素 E 水平过低,则会导致体内自由基过量,引起体内系列变化如胎盘老化、血管内皮损伤等,进而增加各类不良妊娠结局如妊娠期高血压疾病、胎膜早破、流产、早产的发生概率。假如孕妇体内的维生素 E 过量,因其脂溶性特性会对其他脂溶性维生素产生拮抗作用,将在一定程度上影响其他脂溶性维生素的吸收和功能^[12]。本研究结果显示,孕妇出现胎膜早破症状时血清维生素 E 水平有明显异常变化,这与正常妊娠组相比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),与文献^[13-14]报道相一致。因此,孕妇孕期应根据血清维生素 E 水平指导日常饮食,我国维生素 E 供给量推荐标准为 12 mg/d。维生素 E 可来自于生油、菜籽油、谷物的胚芽、许多绿色植物、肉、奶、蛋等食物。

3.3 胎膜早破与微量元素铜的关系 人体正常造血与微量元素铜有着密不可分的联系,铜对促进铁的吸收起了重要作用。机体代谢过程中,95%血清铜以铜蓝蛋白的形式存在,而铜蓝蛋白是人体内最主要的铜酶。铜以铜酶的形式参与造血系统造血、铁的代谢、胶原结缔组织形成起着催化剂的作用。据报道,血清铜、铜蓝蛋白的下降预示着胎盘功能下降,妊娠期微量元素铜摄入不足也可能造成胎儿的神经管缺陷,进而导致不良妊娠的发生。本研究中,胎膜早破组铜低于正常妊娠组,提示孕期血清铜的缺少可导致胎膜早破。研究结果与宋美兰等^[15]得到的结论相似。

3.4 胎膜早破与微量元素锌的关系 锌与人体内很多酶活性相关,特别与蛋白合成、氨基酸代谢及造血过程有密不可分的关系,对胚胎的生长发育起着重要的营养支持^[16-18]。孕妇的血清锌在正常情况下随着

孕周的增加而逐渐降低。此外,锌的缺乏可以引发食欲减退,进而导致锌的缺乏进一步加重,最终导致发生妊娠不良结局。在本研究中,胎膜早破孕妇血清锌水平下降,与国内研究文献^[19-20]的报道一致,表明缺锌可能导致胎膜早破。本研究中体内血清维生素 C、E 及微量元素铜、锌的水平与胎膜早破呈负相关(均 $P < 0.05$),体内血清维生素 C、E 及微量元素铜、锌的水平逐渐降低,胎膜早破发生的可能性越高。

综上所述,维生素 C、E 及微量元素铜、锌的水平是正常妊娠生理过程中的关键性维生素、微量元素,在妊娠中期严重缺乏可致流产、胎膜早破及死胎,甚至影响新生儿体内微量元素水平。由于有益微量元素及维生素在体内不能合成也不能由其他的元素转化而来。有害微量元素的体内代谢速度也是有限,因此,孕妇孕期合理摄入富含各类维生素及微量元素的动、植物食物,均衡膳食营养妊娠期预防胎膜早破等不良妊娠结局具有非常重要的临床价值。

参考文献

- [1] 谢幸,苟文丽. 妇产科学[M]. 8 版. 北京:人民卫生出版社,2013:154.
- [2] 乔萍,应豪. 孕期微量元素和维生素的合理补充[J]. 上海医药,2013,34(6):3-7.
- [3] 杨迪. 孕妇血清中维生素 C 的水平与足月前胎膜早破的关系探讨[J]. 中国医疗前沿,2013,8(23):72.
- [4] NIKI E. Role of vitamin E as a lipid-soluble peroxy radical scavenger:in vitro and in vivo evidence[J]. Free Radic Biol Med,2014(66):3-12.
- [5] WONG R S, RADHAKRISHNAN A K. Tocotrienol research:past into present[J]. Nutr Rev,2012,70(9):483-490.
- [6] 汤亚佩. 浅析血清 MDA、SOD 及维生素 E 水平测定在胎膜早破孕妇中的意义[J]. 中国实用医药,2014,9(1):93-94.
- [7] ZINGG J M, MEYDANI M, AZZI A. α -Tocopheryl phosphate—an activated form of vitamin E important for angiogenesis and vasculogenesis[J]. Biofactors, 2012, 38(1): 24-33.
- [8] MOLANO A, MEYDANI S N, VITAMIN E. Signalosomes and gene expression in T cells[J]. Mol Aspects Med,2012,33(1):55-62.
- [9] MCLERNON P C, WOOD L G, MURPHY V E, et al. Circulating antioxidant profile of pregnant women with asthma[J]. Clin Nutr,2012,31(1):99-107.
- [10] KASIMANICKAM R K, KASIMANICKAM V R, HALDORSON G J, et al. Effect of tocopherol supplementation during last trimester of pregnancy on mRNA abundances of interleukins and angiogenesis in ovine placenta and uterus[J]. Reprod Biol Endocrinol,2012(10):4.
- [11] KASIMANICKAM R K, KASIMANICKAM V R. Effect of tocopherol supplementation on serum(下转第 2575 页)

[4] 梁辉标,叶知昀,高洁,等. 胎膜早破与急性绒毛膜羊膜炎的关系及绒毛膜羊膜炎致病菌群研究[J]. 中华医院感染学杂志,2017,27(14):3281-3284.

[5] 吴莺,王燕,段洁,等. 孕 34 周前胎膜早破早产病例中组织学诊断绒毛膜羊膜炎与母婴结局的临床分析[J]. 中国妇产科临床杂志,2016,17(3):259-260.

[6] PATKAI J,SCHMITZ T,ANSELEM O,et al. Neonatal and two-year outcomes after rupture of membranes before 25 weeks of gestation[J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol,2013,166(2):145-150.

[7] XIE A,ZHANG W,CHEN M,et al. Related factors and adverse neonatal outcomes in women with preterm premature rupture of membranes complicated by histologic chorioamnionitis[J]. Med Sci Monit,2015(21):390-395.

[8] 韩彤妍,杨孜,朴梅花. 绒毛膜羊膜炎与胎儿及新生儿疾病[J]. 中国实用妇科与产科杂志,2016,32(6):529-534.

[9] 王伟伟,张凯. 非侵入性检查模型对诊断 PPROM 继发绒毛膜羊膜炎的临床研究[J]. 重庆医学,2017,46(7):968-971.

[10] LE R I,MACE G,SEDIKI M,et al. Changes in maternal blood inflammatory markers as a predictor of chorioamnionitis;a prospective multicenter study[J]. Am J Reprod Immunol,2015,73(1):79-90.

[11] SPEER C P. Chorioamnionitis, postnatal factors and proinflammatory response in the pathogenetic sequence of bronchopulmonary dysplasia[J]. Neonatology,2009,95(4):353-361.

[12] PATEL K,WILLIAMS S,GUIRGUIS G,ET AL. Genital tract GBS and rate of histologic chorioamnionitis in patients with preterm premature rupture of membrane[J]. J Matern Fetal Neonatal Med,2017(3):1-4.

[13] LAHRA M M,JEFFERY H E. A fetal response to chorioamnionitis is associated with early survival after preterm birth[J]. Am J Obstet Gynecol,2004,190(1):147-151.

[14] BEEN J V,ZIMMERMANN L J. Histological chorioamnionitis and respiratory outcome in preterm infants[J]. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed,2009,94(3):F218-F225.

[15] LE R I,MACE G,SEDIKI M,et al. Changes in maternal blood inflammatory markers as a predictor of chorioamnionitis;a prospective multicenter study[J]. Am J Reprod Immunol,2015,73(1):79-90.

[16] 王伟伟,张凯. 非侵入性检查模型对诊断 PPROM 继发绒毛膜羊膜炎的临床研究[J]. 重庆医学,2017,46(7):968-971.

[17] 黄水萍,潘志坚,宁儒凤,等. 血清 PCT、CRP 和白细胞计数对胎膜早破并发绒毛膜羊膜炎的预后评估[J]. 中国妇幼保健研究,2017,28(3):312-313.

[18] 曾文娟,黄启涛,王海臻,等. 血清淀粉样蛋白 A 与未足月胎膜早破并发亚临床绒毛膜羊膜炎的关系研究[J]. 中国实用妇科与产科杂志,2017,33(4):414-417.

[19] DULAY A T,BUHIMSCHI I A,ZHAO G,et al. Compartmentalization of acute phase reactants Interleukin-6,C-reactive protein and procalcitonin as biomarkers of intra-amniotic infection and chorioamnionitis [J]. Cytokine,2015,76(2):236-243.

[20] 崔世红,职云晓,张林东,等. 热休克蛋白 70 的表达与自发性早产合并组织学绒毛膜羊膜炎的关系[J]. 实用妇产科杂志,2017,33(4):299-302.

[21] CALOONE J,RABILLOUD M,BOUTITIE F,et al. Accuracy of several maternal seric markers for predicting histological chorioamnionitis after preterm premature rupture of membranes: a prospective and multicentric study[J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol,2016(205):133-140.

(收稿日期:2017-10-12 修回日期:2017-12-29)

(上接第 2570 页)

8-epi-prostaglandin F2 alpha and adiponectin concentrations,and mRNA expression of PPARγ and related genes in ovine placenta and uterus[J]. Theriogenology,2011,76(3):482-491.

[12] 蒋红清,陈寒,倪君君. 北京市孕妇常规保健下血清维生素 A、E 水平现状[J]. 解放军医学院学报,2015,35(11):1118-1121.

[13] 王再英. 血清 MDA、SOD 及维生素 E 水平测定在胎膜早破孕妇中的意义[J]. 河南医学研究,2017,26(16):2985-2986.

[14] 张蓉,薛莹,张灵,等. 919 例孕妇膳食营养状况调查分析[J]. 重庆医学,2016,45(33):4745-4746.

[15] 宋美兰,贾艳艳. 微量元素与妊娠中期不良妊娠结局的相关性研究[J]. 中国妇幼保健,2011,26(32):4998-4999.

[16] 吕品,蒋玉霞. 妊娠中期不良结局与微量元素水平的相关性研究[J]. 陕西医学杂志,2013,42(6):667-668.

[17] 孟建芳. 妊娠不同时期补充微量元素及叶酸对妊娠结局的影响[J]. 中国妇幼保健,2016,31(23):4954-4956.

[18] 肖英,刘燕. 孕期营养干预与预防孕妇缺铁性贫血[J]. 重庆医学,2013,42(22):2692-2696.

[19] 孟国花. 孕期营养状况及其与妊娠结局相关性的研究[D]. 合肥:安徽医科大学,2012.

[20] 郑蒙蒙,胡先明,卢祖洵,等. 孕期营养状况与妊娠结局研究进展[J]. 中国妇幼保健,2015,30(28):4920-4922.

(收稿日期:2017-10-18 修回日期:2017-12-26)