

论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.16.007

网络首发 <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210526.1545.019.html>(2021-05-26)

血清维生素 B₁₂ 及维生素 E 含量与 HELLP 综合征发生的关系*

薛洁¹, 郝绍英², 马海英¹, 邓冉冉¹

(1. 河北省邯郸市第一医院产二科 056001; 2. 河北省武安市妇幼保健院产一科 056003)

[摘要] **目的** 分析溶血、肝酶升高及血小板减少综合征(HELLP 综合征)患者血清维生素 B₁₂(VitB₁₂)、维生素 E(VitE)含量,探讨其与 HELLP 发生的关系。**方法** 选取 2010 年 4 月至 2019 年 8 月邯郸市第一医院收治并确诊的 HELLP 综合征孕妇 51 例作为 HELLP 组,另选取同期收治并确诊为妊娠期高血压(HDCP)但未发生 HELLP 综合征的孕妇 62 例作为对照组,采用高效液相色谱法检测孕妇血清 VitB₁₂、VitE 含量;Pearson 法分析 HELLP 患者血清中 VitB₁₂ 与 VitE 含量的相关性;绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析 VitB₁₂、VitE 含量对 HELLP 综合征的诊断价值。**结果** HELLP 组患者血清 VitB₁₂、VitE 含量明显低于对照组($P < 0.05$);HELLP 综合征患者血清中 VitB₁₂ 与 VitE 含量呈正相关($r = 0.606, P < 0.05$);血清 VitB₁₂ 诊断 HELLP 综合征的 ROC 曲线下面积(AUC)为 0.896,截断值为 174.04 pmol/L,灵敏度为 94.9%,特异度为 81.0%;VitE 诊断 HELLP 综合征的 AUC 为 0.878,截断值为 9.78 mg/L,灵敏度为 94.1%,特异度为 69.4%;VitB₁₂ 与 VitE 联合检测诊断 HELLP 综合征的 AUC 为 0.919,灵敏度为 96.2%,特异度为 84.5%。**结论** HELLP 综合征患者血清 VitB₁₂、VitE 含量均下降,二者呈正相关,并且对 HELLP 综合征有一定诊断价值,联合诊断价值更高。

[关键词] 维生素 B₁₂; 维生素 E; HELLP 综合征; 相关性分析; 诊断**[中图分类号]** R714.24+6**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2021)16-2731-04

The relationship between contents of serum vitamin B₁₂ and vitamin E with occurrence of HELLP syndrome*

XUE Jie¹, HAO Shaoying², MA Haiying¹, DENG Ranran¹

(1. Second Department of Obstetrics, Handan Municipal First Hospital, Handan, Hebei 056001, China; 2. First Department of Obstetrics, Wuan Municipal Maternity and Child Healthcare Hospital, Wuan, Hebei 056003, China)

[Abstract] **Objective** To analyze the contents of serum vitamin B₁₂(VitB₁₂) and vitamin E (VitE) in the patients with hemolysis, liver enzymes increase and thrombocytopenia syndrome (HELLP syndrome), and to explore their relationship with HELLP occurrence. **Methods** Fifty-one pregnant women admitted to the Handan Municipal First Hospital and diagnosed as HELLP syndrome from April 2010 to August 2019 were selected as the HELLP group, and 62 pregnant women with hypertensive disorder complicating pregnancy (HDCP) but without HELLP syndrome were selected as the control group. The contents of serum VitB₁₂ and VitE in pregnant women were detected by adopting the high performance liquid chromatography; the Pearson method was used to analyze the correlation between the serum VitB₁₂ and VitE contents in the patients with HELLP syndrome; the receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn to analyze the diagnostic value of the contents of VitB₁₂ and VitE in HELLP syndrome. **Results** The contents of VitB₁₂ and VitE in the HELLP group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$); there was a positive correlation between vit B₁₂ and VitE in serum of the patients with HELLP syndrome ($r = 0.606, P < 0.05$); the area under ROC curve (AUC) of serum VitB₁₂ for diagnosis of HELLP syndrome was 0.896, the cutoff value was 174.04 pmol/L, the sensitivity was 94.9%, and the specificity was 81.0%; the AUC of VitE for diagnosing HELLP syndrome was 0.878, the cutoff value was 9.78 mg/L, the sensitivity was 94.1%, and the specificity

* 基金项目:河北省卫生健康委员会项目(20191806)。 作者简介:薛洁(1980—),副主任医师,硕士,主要从事围产医学及产科危重症研究。

was 69.4%; the AUC of the combined detection of VitB₁₂ and VitE for diagnosing HELLP syndrome was 0.919, the sensitivity was 96.2%, and the specificity was 84.5%. **Conclusion** Serum VitB₁₂ and VitE contents in patients with HELLP syndrome are decreased, and they are positively correlated, and have a certain diagnostic value for HELLP syndrome, and the combined diagnosis value is higher.

[Key words] vitamin B₁₂; vitamin E; HELLP syndrome; correlation analysis; diagnosis

溶血、肝酶升高及血小板减少综合征(hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets count syndrome, HELLP 综合征)作为一种妊娠期高血压(hypertensive disorder complicating pregnancy, HDCP)的罕见、严重并发症,多数发生在产前,以微血管病性溶血、肝酶水平升高和血小板计数减低为特征,其典型临床表现为乏力、右上腹疼痛、恶心呕吐、体重骤增、脉压增宽等,其中少数患者无典型高血压、蛋白尿等临床表现^[1],母婴预后极差。维生素 B₁₂ (vitamin B₁₂, VitB₁₂)绝大部分来源于肉类和海产品类,小部分来源于蛋奶及发酵产品,以辅酶形式参与各种代谢过程,具有促进 DNA 和蛋白质合成、维持神经组织正常功能的作用,缺乏 VitB₁₂ 会导致贫血、心脏病、月经紊乱、生育与出生缺陷等^[2]。有研究认为,怀孕期间 VitB₁₂ 缺乏可能是先兆子痫的危险因素,未来发生心血管疾病的风险也将提高^[3]。维生素 E(vitamin E, VitE)又被称为抗不育维生素,是人体所必需的一种脂溶性维生素,在植物的杆茎、叶、种胚、植物油脂、奶和蛋黄中均存在, VitE 能够促进性激素分泌,提高生育能力,并具有预防流产的作用^[4]。有研究认为,在常规治疗的基础上加用 VitE 能够有效降低血脂浓度,从而改善妊娠结局^[5]。由于 VitB₁₂、VitE 与 HELLP 综合征的相关研究较少,为丰富研究多样性,本研究针对 VitB₁₂、VitE 在 HELLP 综合征患者血清中的含量进行分析,以期作为临床营养指导及诊断的辅助参照。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2010 年 4 月至 2019 年 8 月邯郸市第一医院产科收治并确诊为 HELLP 综合征的孕妇 51 例作为 HELLP 组。HELLP 组纳入标准:(1)符合美国 Tennessee 大学 HELLP 综合征诊断标准^[6];(2)年龄 18~45 周岁;(3)单胎妊娠;(4)患者病例资料完整。排除标准:(1)有原发性高血压、冠状动脉硬化性心脏病、急慢性肾炎、糖尿病等病史者;(2)全身感染性疾病或自身免疫性疾病者;(3)精神疾病者;(4)烟酒嗜好者。美国 Tennessee 大学 HELLP 综合征诊断标准^[6]:(1)溶血,外周血涂片可见变形红、破碎红细胞,总胆红素水平大于或等于 20.5 μmol/L,乳酸脱氢酶(LDH)≥600 U/L;(2)肝酶升高:丙氨酸氨基转移酶(ALT)或天冬氨酸氨基转移酶(AST)≥70 U/L, LDH 升高;(3)血小板减少:血小板计数小于 100×10⁹/L。以上 3 项标准均异常者为完全性 HELLP 综合征,任意 2 项指标异常者为部分性 HELLP 综合征。本研究纳入 HELLP 综合征所有类型患者。另选取

同期邯郸市第一医院收治并确诊为 HDCP 但未发生 HELLP 的孕妇 62 例作为对照组。本研究中所有患者均由主治以上医师明确诊断,研究经邯郸市第一医院伦理委员会批准,所有受试者由专业人员详细告知研究内容自愿参加,并签署知情同意书。

1.2 主要仪器与试剂

安捷伦高效液相色谱仪,购自长沙在线仪器设备有限公司;Hypersil ODS 色谱柱,购自上海熹恒生物科技有限公司;Wealtec 紫外可见分光光度计,购自北京铭泰佳信科技有限公司;Eppendorf 小型台式高速离心机,购自上海恒斐生物科技有限公司;Thermo GenPure 超纯水仪,购自赛默飞世尔科技(中国)有限公司;分析纯三氯甲烷、色谱纯甲醇均购自沈阳市华东试剂厂;Baomanbio VitB₁₂ 标准品(货号:D1181)、VitE 标准品(货号:D1187)购自上海宝曼生物科技有限公司。

1.3 方法

1.3.1 标本采集

对照组及 HELLP 组患者均于入院后第 2 天晨起空腹取外周静脉血 3 mL,注入生化促凝管,3 000 r/min 离心 10 min,分离血清后注入 EP 管,-20 ℃ 低温冰箱保存待测定。

1.3.2 血清 VitB₁₂、VitE 含量检测

采用高效液相色谱法(HPLC)检测血清 VitB₁₂、VitE 含量,血清标本经除蛋白质及杂质处理后,加入正己烷萃取有效成分,取上清液后充分吹干,待甲醇复溶后进行 VitB₁₂、VitE 含量测定,采用 Westgard 多规则质控方法判定质控结果是否合格,每批次检测标本至少双质控。

1.3.3 VitB₁₂、VitE 提取回收率及其血清含量测定

参考相关血清 HPLC 测定方法^[7]建立血清 VitB₁₂、VitE HPLC 检测方法,血清内标对 VitB₁₂、VitE 的提取回收率分别为(86.41±1.24)%、(73.15±3.67)%。血清 VitB₁₂ 含量在(647.36±325.46)ng/mL,线性关系较好($r=0.996$);血清 VitE 含量在(525.61±277.37)ng/mL,线性关系较好($r=0.994$)。

1.4 判断标准

血清 VitB₁₂ 正常范围:103~516 pmol/L; VitB₁₂ 缺乏:<103 pmol/L。血清 VitE 正常范围:5.0~20.0 mg/L; VitE 缺乏:<5.0 mg/L。

1.5 统计学处理

利用 SPSS21.0 软件进行统计学分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用两独立样本 t 检验;计数

资料以例数或百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用 Pearson 法分析 HELLP 综合征患者血清中 VitB₁₂ 与 VitE 含量的相关性;绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 VitB₁₂、VitE 含量对 HELLP 发病的诊断价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组一般资料比较

两组受试者年龄、孕周对比,差异均无统计学意义($P > 0.05$);与对照组相比,HELLP 组患者收缩压、舒张压均明显升高($P < 0.05$),见表 1。

表 1 两组一般资料比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	年龄(岁)	孕周(周)	收缩压(mm Hg)	舒张压(mm Hg)
对照组	62	28.86±5.03	27.72±5.09	169.31±18.38	118.14±9.84
HELLP 组	51	27.71±6.14	28.81±4.92	184.60±17.47	122.94±11.05
t		1.095	1.150	4.499	2.441
P		0.276	0.253	<0.001	0.016

2.2 两组血清 VitB₁₂ 及 VitE 含量比较

HELLP 组患者血清 VitB₁₂、VitE 含量明显低于对照组($P < 0.05$),见表 2。

表 2 两组血清 VitB₁₂ 及 VitE 含量比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	VitB ₁₂ (pmol/L)	VitE(mg/L)
对照组	62	241.95±47.18	11.17±3.42
HELLP 组	51	107.42±29.61	6.65±2.13
t		17.691	8.215
P		<0.001	<0.001

2.3 HELLP 综合征患者血清中 VitB₁₂ 与 VitE 含量的相关性分析

Pearson 分析显示,HELLP 综合征患者血清中 VitB₁₂ 与 VitE 含量呈正相关($r = 0.606, P < 0.05$),见图 1。

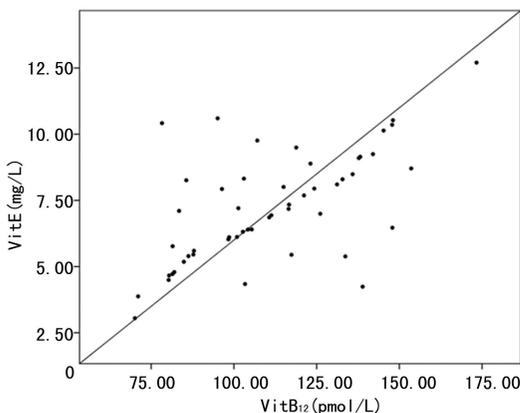


图 1 HELLP 综合征患者血清中 VitB₁₂ 与 VitE 含量的相关性分析

2.4 血清中 VitB₁₂ 与 VitE 含量对 HELLP 的诊断价值

ROC 曲线显示,HELLP 综合征患者血清中 VitB₁₂ 诊断 HELLP 综合征的 ROC 曲线下面积(AUC)为 0.896[95%CI(0.831,0.960)],截断值为 174.04 pmol/L,灵敏度为 94.9%,特异度为 81.0%;

VitE 诊断 HELLP 综合征的 AUC 为 0.878[95%CI(0.815,0.942)],截断值为 9.78 mg/L,灵敏度为 94.1%,特异度为 69.4%;VitB₁₂ 与 VitE 联合检测诊断 HELLP 综合征的 AUC 为 0.919[95%CI(0.863,0.976)],灵敏度为 96.2%,特异度为 84.5%,见图 2。

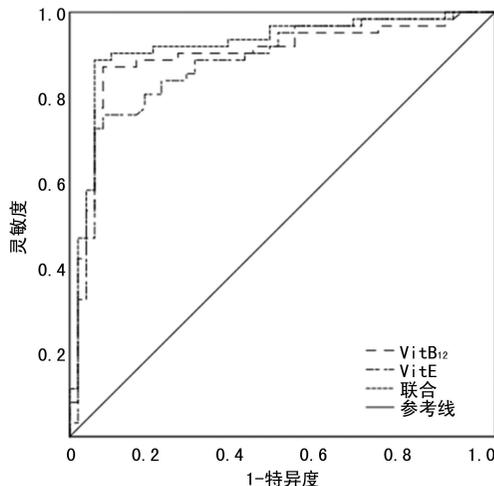


图 2 血清中 VitB₁₂、VitE 含量对 HELLP 综合征的诊断价值

3 讨 论

随着我国基本国情及计划生育政策的转变,孕产妇数量增多,相关孕产疾病所暴露出的问题日益严重,如缺乏规律产前检查、营养不良或过剩等危害孕产妇健康的状况频繁出现,改善孕产妇营养摄入状况一直是相关领域的研究热点,以便于疾病的早期诊断和治疗。HELLP 综合征是一种直接威胁母婴生命安全的并发症,病情进展迅速,涉及全身多个重要脏器,目前 HELLP 综合征的发病机制尚不明确。有学者认为其发病是在全身小血管痉挛的基础上发生血管内皮功能失调及受损,胶原组织被暴露,使凝血功能被激活,血小板激活、聚集,进而造成微血管血栓的形成、血管内溶血、组织缺血,最终导致肝脏及其他器官受损^[7]。李变英^[8]认为,HDCP 合并 HELLP 综合征患者伴有严重的溶血现象,产妇并发症、围生儿并发症、早产的发生率及围生儿死亡率均较高,因此对于 HDCP 合并 HELLP 综合征患者要格外重视。

VitB₁₂ 是人体重要的微量元素,作为辅酶参与细胞内多种反应,如在哺乳动物体内,其参与同型半胱氨酸(Hcy)的合成代谢,Hcy 在人体内蓄积时会引起机体多系统功能障碍,因此当 VitB₁₂ 缺乏或者不足时会影响机体多系统功能^[9]。JIANG 等^[10]将新生儿按照胎儿生长受限(fetal growth restriction, FGR)率分组,测量其母亲血清 VitB₁₂ 含量、Hcy 水平,发现 FGR 组 VitB₁₂ 含量降低、Hcy 水平升高, VitB₁₂ 缺乏组 FGR 发生率高于 VitB₁₂ 充足组, VitB₁₂ 缺乏可能增加 FGR 敏感性。SENOUSY 等^[11]发现,与无神经管缺损女性相比,妊娠过程中或曾患神经管缺损的女性血清 VitB₁₂ 含量降低,这可能是胎儿神经管缺损的危险因素,在叶酸中添加 VitB₁₂ 可能有助于减少埃及人

群神经管缺陷的发生率。本研究中 HELLP 综合征患者血清中 VitB₁₂ 含量与对照组相比下降,因此推测 VitB₁₂ 缺乏或与 HELLP 综合征的发生有关,VitB₁₂ 含量降低可能导致母婴较差的结局,造成母体多系统功能障碍、胎儿生长异常、神经发育不健全等结果,影响母婴健康。

妊娠期妇女处于特殊生理时期,机体及生理系统发生改变,孕妇及胎儿均需要更多、更丰富的营养物质,以保证母体正常生理功能,并为胎儿正常发育提供保障,合理补充维生素及其他微量元素必不可少。VitE 是人体维持健康所必需的多功能脂溶性化合物,可保持细胞形态完整性,提高细胞抗脂质过氧化能力,改善血管内皮功能^[12]。HDCP 患者机体内氧化物含量显著增加,机体应激反应加剧,VitE 可能通过多种途径保护血管内皮,防止内皮受损及功能失常^[13]。有研究结果显示,子痫前期及高血压患者血清 VitE 含量明显低于正常妊娠妇女,血清 VitE 含量与子痫前期的发生有关,可能是由于自然脂质抗氧化剂的消耗造成抗氧化物质有所减少^[14]。本研究结果也显示,HELLP 综合征患者血清中 VitE 含量与对照组相比较低,推测 HELLP 综合征的发生过程中消耗自然脂质抗氧化剂,导致抗氧化物质 VitE 减少。HELLP 综合征作为 HDCP 的严重并发症,对于孕妇机体是一种强烈的应激反应,HELLP 综合征发生血管痉挛后红细胞出现溶血现象,使血管内皮损伤,推测 VitE 含量降低可能是由于 HELLP 综合征应激消耗 VitE,且 VitE 对血管内皮起到一定的保护作用。

本研究另行血清 VitB₁₂ 与 VitE 含量相关性分析发现二者呈正相关,即 VitB₁₂ 含量随 VitE 下降而下降,这可能与 HELLP 综合征患者长期摄入蛋、奶等食物不足有关,也可能是由于在对抗 HELLP 综合征的应激反应过程中 VitB₁₂ 和 VitE 均发生大量消耗,或参与某种对机体的保护机制。ROC 结果显示,HELLP 综合征患者血清中 VitB₁₂、VitE 对 HELLP 均具有一定的诊断价值,其截断值分别为 174.04 pmol/L、9.78 mg/L,即低于上述截断值可提示 HELLP 综合征发生,有一定预测作用,且联合诊断价值更高。

综上所述,VitB₁₂、VitE 在 HELLP 综合征患者血清中含量较低,或与 HELLP 综合征的发生有关,且血清 VitB₁₂ 与 VitE 含量呈正相关,并对 HELLP 综合征有一定预测价值,联合诊断价值更高。本研究也具有一定的缺陷,如样本量过小、未区分完全性与部分性 HELLP 综合征,导致结果可能存在一定偏差,可扩大样本量进一步研究。

参考文献

[1] 刘念,纪宗淑,汤睿,等. HELLP 综合征临床多

学科综合治疗分析[J]. 安徽医学,2016,37(9): 1087-1089.

- [2] 祖新,李潇玲,焦成瑾. 维生素 B₁₂ 检测方法研究进展[J]. 食品研究与开发,2019,40(17):200-206.
- [3] KHARB S, AGGARWAL D, BALA J, et al. Evaluation of homocysteine, vitamin B₁₂ and folic acid levels during all the trimesters in pregnant and preeclamptic womens[J]. *Curr Hypertens Rev*,2016,12(3):234-238.
- [4] 孟贵琴,王小青,郑云. 孕晚期妇女血清维生素 A 浓度维生素 E 浓度与妊娠期并发症及妊娠结局的相关性分析[J]. 山西医药杂志,2020,49(22): 3078-3080.
- [5] 陈丽华,张小红. 维生素 E 对妊娠糖尿病患者血脂及妊娠结局的影响[J]. 中国妇幼健康研究, 2018,29(7):933-935.
- [6] EGERMAN R S, SIBAI B M. HELLP syndrome [J]. *Clin Obstet Gynecol*,1999,42(2):381-389.
- [7] 罗雪梅,司慧敏,姚瑶,等. 全血及血清中羟氯喹 HPLC 测定方法的建立及其应用[J]. 药学与临床研究,2015,23(6):562-564.
- [8] 李雯英. 重度妊娠高血压疾病并发 HELLP 综合征病例分析[J]. 中国实用医刊,2016,43(5): 74-75.
- [9] 刘肖,陈志敏. 维生素 B₁₂ 与妊娠相关疾病关系的研究进展[J]. 国际妇产科学杂志,2018,45(3):254-257.
- [10] JIANG H L, CAO L Q, CHEN H Y. Blood folic acid, vitamin B₁₂, and homocysteine levels in pregnant women with fetal growth restriction [J]. *Genet Mol Res*,2016,15(4):1-8.
- [11] SENOUSY S M, FARAG M K, GOUDA A S, et al. Association between biomarkers of vitamin B₁₂ status and the risk of neural tube defects[J]. *J Obstet Gynaecol Res*,2018,44(10): 1902-1908.
- [12] XUAN R R, NIU T T, CHEN H M. Astaxanthin blocks preeclampsia progression by suppressing oxidative stress and inflammation[J]. *Mol Med Rep*,2016,14(3):2697-2704.
- [13] PARIDAENS H, GRUSON D. Pre-eclampsia: overview on the role of biomarkers in 2016[J]. *Ann Biol Clin (Paris)*,2017,75(3):245-258.
- [14] 刘永红,郝晋红,刘文萃,等. 妊娠期高血压、子痫前期与维生素 A、E 相关性[J/CD]. 实用妇科内分泌电子杂志,2019,6(21):74,86.