

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2023.06.004
网络首发 https://kns.cnki.net/kcms/detail//50.1097.R.20230130.1313.002.html(2023-01-30)

妊娠期合并症对胎盘屏障功能的影响*

李 飞^{1,2},丁爱玲^{1,2},万慧敏^{1,2},刘玲艳²,董旭东^{2△}

(1.昆明理工大学医学院,昆明 650500;2.云南省第一人民医院/昆明理工大学附属医院产科,昆明 650500)

[摘要] 目的 研究不同妊娠期合并症对胎盘屏障功能的影响。方法 选取 2021 年 5 月至 2022 年 5 月云南省第一人民医院产科住院分娩的 62 例孕妇为研究对象,根据孕妇健康状况分为妊娠期糖尿病组($n=16$),妊娠期高血压疾病组($n=16$)和正常孕产妇组($n=30$),采用电感耦合等离子质谱法(ICP-MS)测定并比较各组母血、脐血和胎盘中铅水平。结果 正常孕产妇组和妊娠期糖尿病组铅的分布为胎盘最高、母血次之、脐血最低,妊娠期高血压疾病组铅分布为胎盘最高、脐血次之、母血最低。与正常孕产妇组比较,妊娠期糖尿病组母血、胎盘及脐血铅水平更高,妊娠期高血压疾病组母血、脐血铅水平更高,差异有统计学意义($P<0.05$)。妊娠期糖尿病组(75.0%)和妊娠期高血压疾病组(62.5%)铅胎盘屏障率低于正常孕产妇组(76.6%)。结论 妊娠期合并症可使胎盘屏障功能降低。

[关键词] 铅;妊娠期糖尿病;妊娠期高血压疾病;胎盘屏障;母胎健康
[中图分类号] R714.25 [文献标识码] A [文章编号] 1671-8348(2023)06-0820-04

Effects of pregnancy complications on placental barrier function*

LI Fei^{1,2},DING Ailing^{1,2},WAN Huimin^{1,2},LIU Lingyan²,DONG Xudong^{2△}

(1. School of Medicine, Kunming University of Science and Technology, Kunming, Yunnan 650500, China; 2. Department of Obstetrics, the First People's Hospital of Yunnan Province/The Affiliated Hospital of Kunming University of Science and Technology, Kunming, Yunnan 650500, China)

[Abstract] Objective To study the effects of different pregnancy complications on placental barrier function. Methods A total of 62 pregnant women who gave birth in the Department of Obstetrics, the First People's Hospital of Yunnan Province from May 2021 to May 2022 were selected as the research objects. According to the health status of pregnant women, they were divided into gestational diabetes group ($n=16$), gestational hypertension group ($n=16$) and normal pregnant women group ($n=30$). The lead levels in maternal blood, umbilical blood and placenta were determined and compared by inductively coupled plasma mass spectrometry (ICP-MS). Results The distribution of lead in normal pregnant women and gestational diabetes group was the highest in placenta, followed by maternal blood and the lowest in umbilical blood. The distribution of lead in gestational hypertension group was the highest in placenta, followed by umbilical blood and the lowest in maternal blood. Compared with normal pregnant women group, lead levels in maternal blood, placenta, and umbilical blood were higher in gestational diabetes group, lead levels in maternal blood and umbilical blood were higher in the gestational hypertension group, the difference was statistically significant ($P<0.05$). The lead placental barrier rate in gestational diabetes (75.0%) and gestational hypertension (62.5%) was lower than that in normal pregnant women group (76.6%). Conclusion Pregnancy complication can reduce the barrier function of the placenta.

[Key words] lead; gestational diabetes; gestational hypertension; placental barrier; maternal-fetal health

铅是一种有毒重金属,广泛存在于自然界中^[1]。人们接触铅的主要途径是摄入和吸入受铅污染的土壤和灰尘。进入人体内的铅主要沉积在骨骼中,与非

* 基金项目:国家自然科学基金项目(42167060);云南省高层次卫生健康技术人才培养专项(L-2018006);云南省妇产疾病临床医学研究中心项目(2022YJZX-FC18)。 作者简介:李飞(1992—),在读硕士研究生,主要从事围生医学研究。 △ 通信作者,E-mail: xudong52@outlook.com。

孕期不同的是,妊娠后骨骼中沉积的铅会以更快的速度释放到血液中,并能穿过胎盘屏障,使胎儿产生铅暴露^[2]。铅在人体内无生理作用,检测到体内铅水平的升高都属于异常现象^[3]。由于妊娠处于特殊生理时期,更容易受到外界有害因素的影响,尤其是伴有妊娠期糖尿病等合并症的孕妇。妊娠期糖尿病及妊娠期高血压疾病是妊娠期特有疾病,目前病因尚不明确,是导致孕产妇出现各种并发症甚至死亡的主要原因之一^[4-5]。随着经济社会的发展,人们在生活中接触铅、汞、镉等有毒重金属的机会越来越多。有研究表明,铅等污染物会影响胚胎组织发育,尤其是对胎儿神经发育产生负面影响^[6-7],儿童期铅中毒可导致智力下降、学习障碍、多动症、发育障碍和听力障碍等问题^[8]。本研究通过测定患妊娠期糖尿病、妊娠期高血压疾病及正常孕产妇母血、脐血及胎盘组织中的铅水平,比较妊娠期糖尿病及妊娠期高血压疾病孕妇所分娩胎儿血铅变化,讨论不同妊娠期合并症对于胎盘屏障功能的影响,以提高对于妊娠期合并症治疗的重视程度并减少妊娠期铅暴露,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2021 年 5 月至 2022 年 5 月云南省第一人民医院产科住院分娩的 62 例孕妇为研究对象,根据孕妇健康状况分为妊娠期糖尿病组($n=16$)、妊娠期高血压疾病组($n=16$)和正常孕产妇组($n=30$)。妊娠期糖尿病组及妊娠期高血压疾病组均符合妊娠期糖

尿病和妊娠期高血压疾病的诊断标准^[9-11],正常孕妇组身体健康,血压正常、无蛋白尿且无其他全身或内分泌疾病。排除在该研究地区居住和生活时间短、有不良生活习惯及重金属接触史的孕妇。本研究经云南省第一人民医院伦理委员会审核批准,孕妇签署知情同意书。

1.2 方法

分娩后,经过严格消毒立即采集产妇肘静脉血和新生儿脐血各 3 mL,放入无菌采血管中,留取胎盘组织 5 g,采集的标本放入 $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 超低温冰箱保存,并采集孕妇和新生儿相关信息。分析前 $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ 解冻样品,分别取 0.5 g 母血/脐血+3 mL 硝酸+1 mL 过氧化氢混合,或 1 g 胎盘组织+5 mL 硝酸+2 mL 过氧化氢,于消解管中混合,微波消解仪消解 30 min。消化、冷却后,用 1%硝酸将消解后溶液稀释至 25 mL。采用电感耦合等离子体质谱仪(ICP-MS)检测标本中铅水平,采用多元标准溶液对标准曲线进行标定和验证。

1.3 统计学处理

采用 SPSS26.0 软件进行数据分析,计量数据以 $\bar{x}\pm s$ 表示,比较采用独立样本 t 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 3 组孕产妇及新生儿一般资料比较

与正常孕产妇组比较,妊娠期糖尿病组 BMI 更大,妊娠期高血压疾病组年龄、BMI 更大,新生儿出生体重、身长更小,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

表 1 3 组孕产妇及新生儿一般资料比较($\bar{x}\pm s$)

项目	正常孕产妇组($n=30$)	妊娠期糖尿病组($n=16$)	妊娠期高血压疾病组($n=16$)
孕产妇			
年龄(岁)	27.67 $\pm$ 3.95	29.81 $\pm$ 4.15	31.18 $\pm$ 4.90 ^a
BMI(kg/m ²)	25.67 $\pm$ 2.26	27.50 $\pm$ 2.34 ^a	28.02 $\pm$ 2.83 ^a
新生儿			
出生体重(g)	3 201.00 $\pm$ 414.09	3 181.20 $\pm$ 633.93	2 540.00 $\pm$ 766.48 ^a
身长(cm)	50.06 $\pm$ 2.19	49.68 $\pm$ 2.79	46.06 $\pm$ 5.02 ^a
Apgar 1 min 评分(分)	8.93 $\pm$ 0.36	9.00 $\pm$ 0.00	8.93 $\pm$ 0.25
Apgar 5 min 评分(分)	9.93 $\pm$ 0.25	10.00 $\pm$ 0.00	9.68 $\pm$ 0.25

^a: $P<0.05$,与正常孕产妇组比较。

2.2 3 组母血、胎盘及脐血铅水平比较

正常孕产妇组和妊娠期糖尿病组铅的分布为胎盘最高、母血次之、脐血最低,妊娠期高血压疾病组铅分布为胎盘最高、脐血次之、母血最低。与正常孕产妇组比较,妊娠期糖尿病组母血、胎盘及脐血铅水平更高,妊娠期高血压疾病组母血、脐血铅水平更高,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

2.3 3 组胎盘屏障率比较

妊娠期糖尿病组(75.0%)和妊娠期高血压疾病

组(62.5%)铅胎盘屏障率低于正常孕产妇组(76.6%)。

表 2 3 组母血、胎盘及脐血铅水平比较($\bar{x}\pm s,\mu\text{g/L}$)

项目	正常孕产妇组($n=30$)	妊娠期糖尿病组($n=16$)	妊娠期高血压疾病组($n=16$)
母血	1.02 $\pm$ 0.59	2.03 $\pm$ 1.11 ^a	1.59 $\pm$ 0.92 ^a
胎盘	1.12 $\pm$ 0.77	3.12 $\pm$ 2.02 ^a	2.01 $\pm$ 1.67
脐血	0.73 $\pm$ 0.44	1.80 $\pm$ 1.29 ^a	1.64 $\pm$ 1.02 ^a

^a: $P<0.05$,与正常孕产妇组比较。

3 讨 论

近年来,随着经济社会的高速发展,人们接触铅等各类重金属的机会和方式也越来越多,我国三孩生育政策已经开始实施,母胎的健康问题显得更为重要,尤其是妊娠期铅暴露问题已经引起了国内外学者及临床医师的重视,妊娠期属于特殊时期,母体及胎儿更易受铅暴露的影响。

妊娠期糖尿病是妊娠期特有的疾病,病因尚不明确。本研究结果显示,妊娠期糖尿病组母血、胎盘、脐血铅水平明显高于正常孕产妇组,猜测铅水平的升高可能是导致妊娠期糖尿病的危险因素之一,且已有研究证明铅等重金属的暴露与妊娠期糖尿病的发生有关^[12]。但也有一些研究结果相反,发现铅与妊娠期糖尿病的关系并不明显^[13],甚至呈现负相关^[14]。有研究将胎盘屏障定义为母血/脐血 >1 的比例,比例越高胎盘屏障功能越好,反之,胎盘屏障功能越差^[15]。本研究发现,妊娠期糖尿病组胎盘屏障率低于正常孕产妇组,且胎儿脐血铅水平明显高于正常孕产妇组,提示妊娠期糖尿病孕妇的胎盘屏障功能减弱,从而导致更多的铅进入胎儿体内。目前对于导致妊娠期糖尿病孕妇胎盘屏障功能减弱的原因还不明确,但有研究显示妊娠期糖尿病孕妇胎盘屏障功能完整性受损与闭塞素表达下调有关,miR-181a-5p 在一定程度上负责 GDM 妊娠胎盘组织闭塞素的表达下调,诱导 miR-181a-5p 过度表达损害了内皮屏障的完整性,从而导致胎盘屏障功能减弱^[16],而导致妊娠期糖尿病胎盘屏障功能减弱的其他机制需要更多样本量并运用高级分子生物学方法进行更深入研究。同时,妊娠期糖尿病组 BMI 明显高于正常孕产妇组,提示肥胖也可能是发生妊娠期糖尿病的危险因素之一,孕期应注意体重的控制,合理饮食。

对于妊娠期高血压疾病,有数据显示,血铅每增加 $1\text{ }\mu\text{g/dL}$,其发生的概率增加 1.6% ,铅暴露成为发生妊娠期高血压疾病的已知最强风险因素之一^[17]。本研究结果显示妊娠期高血压疾病组母血、脐血铅水平明显高于正常孕产妇组($P<0.05$),这与 BAYAT 等^[18]研究结果一致。此外,MA 等^[19]也发现铅等重金属暴露与妊娠期高血压疾病之间存在明显的相关性。因此,笔者猜测在诱发妊娠期高血压疾病发病机制中铅可能发挥了重要作用。此外,本研究发现妊娠期高血压疾病组胎盘屏障率(62.5%)低于正常孕产妇组(76.6%),且妊娠期高血压疾病组脐血水平明显高于正常孕产妇组($P<0.05$),提示妊娠期高血压疾病会影响胎盘屏障功能,导致更多的铅通过胎盘进入胎儿体内,但具体的机制仍不是特别清楚,可能与胎盘缺氧诱导的氧化应激及血管功能、形态和内皮完整性的改变有关^[20]。同时,本研究还发现妊娠期高血压疾病组新生儿出生体重及身长明显小于正常孕产妇组($P<0.05$),提示妊娠期高血压疾病会降低胎盘功

能,进而影响胎儿的出生体重及身长。

本研究发现妊娠期合并症可使胎盘屏障功能降低,孕妇体内过多的铅可通过受损的胎盘屏障进入胎儿体内,可能对胎儿产生不利健康风险。近年来,大量流行病学及临床研究已证实,铅暴露可导致不良妊娠结局,如流产、早产、胎死宫内、低出生体重、胎儿神经系统异常、胎儿神经系统畸形等^[21]。这其中尤其需要关注的是铅暴露对中枢神经系统的影响,在生命早期铅暴露会对中枢神经系统产生长期毒性^[22],已有大量临床数据表明,在生命早期阶段暴露过多的铅会导致神经行为缺陷,远期可能会导致记忆和学习障碍、多动障碍,甚至出现反社会行为^[23]。国内外学者普遍认为,即使胚胎在子宫内发育期间暴露于低剂量的污染物,也可能会增加儿童期或以后的残疾、疾病和死亡的风险^[24]。随着经济社会的高速发展,铅暴露途径也随之增多,妊娠期合并症的发生率也有所升高,为了减少铅暴露对胎儿可能造成的影响,首先,要积极治疗妊娠期合并症,以避免疾病对胎盘屏障功能的影响。其次,应减少铅暴露源,如改善环境污染、发展新能源等。最后,还应加强对特殊和弱势人群的血铅监测力度,特别是对患有妊娠期合并症的孕妇进行常规血铅浓度检测,并增加产检频次,同时指导孕妇尽量避免铅暴露。对于铅高暴露风险的孕妇所分娩的新生儿,也要检测其体内铅水平,同时要注意高血铅对于新生儿身体各系统的影响,尤其是神经系统,并积极进行医疗干预。

综上所述,妊娠期合并症可降低胎盘屏障功能,导致更多的铅通过胎盘进入胎儿体内,造成胎儿血铅升高,产生健康风险。

参考文献

- [1] 张淼,郑磊,孙琦,等. 电感耦合等离子体质谱法测定血铅实验影响因素[J]. 卫生研究,2023,52(1):136-141.
- [2] MANSEL C, FROSS S, ROSE J, et al. Lead exposure reduces survival, neuronal determination, and differentiation of P19 stem cells[J]. Neurotoxicol Teratol, 2019, 72: 58-70.
- [3] HAUPTMAN M, BRUCCOLERI R, WOOLF A D. An update on childhood lead poisoning[J]. Clin Pediatr Emerg Med, 2017, 18(3): 181-192.
- [4] WANG Y X, ARVIZU M, RICH-EDWARDS J W, et al. Hypertensive disorders of pregnancy and subsequent risk of premature mortality[J]. J Am Coll Cardiol, 2021, 77(10): 1302-1312.
- [5] ALDAHMAH W M, ALWASEL S H, ALJERIAN K. Gestational diabetes mellitus induces placental vasculopathies[J]. Environ Sci Pollut

- Res Int, 2022, 9(13):19860-19868.
- [6] ZENG Z, HUO X, ZHANG Y, et al. Differential DNA methylation in newborns with maternal exposure to heavy metals from an e-waste recycling area[J]. Environ Res, 2019, 171:536-545.
- [7] 陈晨, 顾媛媛, 李惠子, 等. 铅的神经毒性研究进展[J]. 西南国防医药, 2021, 31(3):260-262.
- [8] CURRY S J, KRIST A H, OWENS D K, et al. Screening for elevated blood lead levels in children and pregnant women[J]. JAMA, 2019, 321(15):1502.
- [9] JIANG L, TANG K, MAGEE L A, et al. A global view of hypertensive disorders and diabetes mellitus during pregnancy[J]. Nat Rev Endocrinol, 2022, 18(12):760-775.
- [10] HE Y, MA R C W, MCINTYRE H D, et al. Comparing IADPSG and NICE diagnostic criteria for GDM in predicting adverse pregnancy outcomes[J]. Diabetes Care, 2022, 45(9):2046-2054.
- [11] 唐瑶, 顾蔚蓉, 李笑天. 2021 年 ISSHP 妊娠期高血压疾病临床指南解读[J]. 实用妇产科杂志, 2022, 38(11):832-838.
- [12] ONAT T, DEMIR CALTEKIN M, TURKSOY V A, et al. The relationship between heavy metal exposure, trace element level, and monocyte to HDL cholesterol ratio with gestational diabetes mellitus[J]. Biol Trace Elem Res, 2021, 199(4):1306-1315.
- [13] SHAPIRO G D, DODDS L, ARBUCKLE T E, et al. Exposure to phthalates, bisphenol A and metals in pregnancy and the association with impaired glucose tolerance and gestational diabetes mellitus; the MIREC study[J]. Environ Int, 2015, 83:63-71.
- [14] SIMIC A, HANSEN A F, ASVOLD B O, et al. Trace element status in patients with type 2 diabetes in Norway; the HUNT3 Survey[J]. J Trace Elem Med Biol, 2017, 41:91-98.
- [15] 边沁. 孕期重金属暴露对胎儿和新生儿生长发育的影响及胎盘屏障作用的研究[D]. 兰州: 兰州大学, 2018.
- [16] VILLOTA S D, TOLEDO-RODRIGUEZ M, LEACH L. Compromised barrier integrity of human feto-placental vessels from gestational diabetic pregnancies is related to downregulation of occludin expression[J]. Diabetologia, 2021, 64(1):195-210.
- [17] POROPAT A E, LAIDLAW M, LANPHEAR B, et al. Blood lead and preeclampsia: a meta-analysis and review of implications[J]. Environ Res, 2018, 160:12-19.
- [18] BAYAT F, AKBARI S A, DABIRIOSKOEI A, et al. The relationship between blood lead level and preeclampsia[J]. Electron Physician, 2016, 8(12):3450-3455.
- [19] MA J, ZHANG H, ZHENG T, et al. Exposure to metal mixtures and hypertensive disorders of pregnancy: a nested case-control study in China[J]. Environ Pollut, 2022, 306:119439.
- [20] VANGRIEKEN P, REMELS A H V, AL-NA-SIRY S, et al. Placental hypoxia-induced alterations in vascular function, morphology, and endothelial barrier integrity[J]. Hypertens Res, 2020, 43(12):1361-1374.
- [21] 欧婕, 刘欣燕. 有毒金属对妊娠结局的影响研究及氧化应激作用机制综述[J]. 生殖医学杂志, 2020, 29(5):694-699.
- [22] WANG Z, ZHAO H, XU Y, et al. Early-life lead exposure induces long-term toxicity in the central nervous system: from zebrafish larvae to juveniles and adults[J]. Sci Total Environ, 2022, 804:150185.
- [23] IJOMONE O M, OLUNG N F, AKINGBADE G T, et al. Environmental influence on neurodevelopmental disorders: potential association of heavy metal exposure and autism[J]. J Trace Elem Med Biol, 2020, 62:126638.
- [24] LANDRIGAN P J, FULLER R, ACOSTA N J R, et al. The Lancet Commission on pollution and health[J]. Lancet, 2018, 391(10119):462-512.

(收稿日期: 2022-08-22 修回日期: 2022-12-16)