·专家论坛·

脂质代谢异常与子痫前期发生发展的相关性及其机制

陈安儿

doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2025.09.002
【中图分类号】 R714.24+5 【文献标志码】 C 【文章编号】 1671-0800(2025)09-0885-04

子痫前期(preeclampsia,PE)是一种严重危害母婴健康的妊娠期特有并发症,多发生于妊娠20周后,其临床特征主要表现为新发高血压和蛋白尿。该病症可进展为多器官功能损害,严重者可出现抽搐(子痫)、昏迷甚至死亡等严重后果。现有研究表明,与正常妊娠孕妇相比,PE患者存在显著的血脂代谢紊乱和脂蛋白异常。然而,这种特异性脂质代谢异常在PE发生发展中的分子机制尚未完全阐明,目前仍是围产医学和生殖健康领域的研究重点和难点。本文系统综述了近年来PE与脂质代谢紊乱相关性的研究进展,旨在阐明两者之间的病理生理联系及其临床意义。

1 PE血脂代谢异常的临床特征

血脂主要涵盖胆固醇(total cholesterol,TC)、三酰甘油(triglyceride,TG)、磷脂和游离脂肪酸等成分。其中,胆固醇又可细分为低密度脂蛋白(low-density lipoprotein,LDL)和高密度脂蛋白(high-density lipoprotein,HDL)。血脂在体内的代谢过程颇为复杂,涉及肝脏合成、肠道吸收、血液运输及组织利用等诸多环节。脂蛋白作为血脂在血液中的运输形式,不同类型的脂蛋白具备不同的功能和代谢特点。TG是胎儿除葡萄糖之外的主要能量来源。TC对于胚胎及胎儿发育意义重大,因其是细胞膜以及脂肪不可或缺的构成部分,同时,脂质还承担着众多细胞内信号传导功能。此外,为满足母体和胎盘类固醇合成的需求,TC的合成亦需增加。母体脂蛋白虽无法透过胎盘屏障,但能结合胎盘绒毛合体滋养层上的特异性受体[1],TC和TG经由这些细胞运输至胎儿循环[2]。

正常妊娠期间,为满足胎儿生长发育的需求,母体血脂代谢会发生一系列适应性变化,TC、TG、LDL水平通常会生理性升高,HDL水平虽也有所变动,但变化幅度相对较小。妊娠期间脂代谢的这些变化,对于维持妊娠进程以及胎儿的发育和生长而言,是必不可少的。妊娠期血脂水平变化受许多因素的影响,包括孕前血脂水平、体质量、年龄、饮食及种族等。血脂异常不仅与心血管疾病密切相关,近年来研究[3]显示其与多种妊娠并发症存在关联。

PE孕妇TC、TG及LDL水平的升高幅度明显高于正常孕妇,而HDL水平则显著低于正常孕妇[4]。PE孕妇TC、LDL、极低密度脂蛋白(very low density lipoprotein,VLDL)和TG的浓度呈显著增高态势[5]。相关研究表明,PE与孕妇较高水平的TG存在关联[6],PE孕妇胎盘的TG和TC含量有所增加[7]。研究表明,与正常孕妇相比,PE孕妇的血浆棕榈酸、油酸(OA)和亚油酸(LA)水平更高[8]。

2 血脂代谢的异常与PE的分子机制

2.1 血管内皮细胞损伤 近年来研究表明脂代谢紊乱不仅是PE的临床表现,且与发病机制直接相关。PE患者可能存在脂蛋白脂肪酶活性的失调,游离脂肪酸/白蛋白比率明显增高,脂解活性增强,导致内皮细胞吸收游离脂肪酸并脂解生成TG,高水平的TG聚集在血管内皮细胞,致使内皮功能受损,使其

基金项目: 宁波市重点研发计划暨“揭榜挂帅”(2023Z183);宁波市医学重点学科(2010-S04)

作者单位: 315012 宁波,宁波大学附属妇女儿童医院
通信作者: 陈安儿,主任医师,硕士研究生导师。宁波市医学会围产医学分会主任委员,浙江省医师协会围产医学专业委员会副主任委员,浙江省妇幼健康协会母胎医学专业委员会副主任委员。Email:chenaner0574@126.com

合成释放的前列腺素类及一氧化氮（NO）等舒血管物质减少，出现相应的临床症状[9]。血脂异常可致使血管内皮细胞受损，是PE发病机制中的关键环节[10]。LDL-C氧化修饰后形成的氧化型LDL（ox-LDL）具有细胞毒性，能够损伤血管内皮细胞，进而破坏内皮细胞的完整性和功能。ox-LDL可与血管内皮细胞表面的清道夫受体相结合，引发细胞内一系列氧化应激反应，导致活性氧（ROS）生成增多[11]。血管内皮一旦受损，会致使血管舒张因子分泌减少，而血管收缩因子分泌增加，进而引发血管痉挛和与血压升高。已有确凿证据表明，PE孕妇的NO产生或生物利用度有所降低[12]。与此同时，血管内皮损伤还会促进血小板聚集以及血栓形成，进一步加剧血管病变，参与PE的发生发展[13]。在PE孕妇的胎盘血管和外周血管中，均检测到ox-LDL沉积以及血管内皮细胞损伤相关标志物的表达增加[14]。

2.2　炎症反应激活　TC被证实会促使脂肪组织炎症加剧及脂肪组织重塑增强[15-16]。脂肪组织是参与调节全身炎症与免疫反应的内分泌器官[17]，特定脂肪组织库，如内脏脂肪组织，会从脂肪组织巨噬细胞及其他免疫细胞中释放炎症因子，如肿瘤坏死因子α（tumor necrosis factor-α，TNF-α）与白细胞介素-6（interleukin-6，IL-6），以此促进局部与全身炎症的细胞间信号传导[18]。当血脂水平上升，尤其是TG、LDL-C升高时，能够激活单核细胞、巨噬细胞等炎症细胞，使其释放TNF-α、IL-6等炎症因子[19]。这些炎症因子不仅会进一步损伤血管内皮细胞，推动氧化应激反应，还会干扰脂质代谢，从而形成恶性循环[20]。炎症反应的激活在PE的发病过程中扮演着关键角色，与PE孕妇所呈现的血管痉挛、多器官功能损害等病理生理改变紧密相关[21]。研究发现[22]，PE孕妇血清中的TNF-α、IL-6水平显著高于正常孕妇，并且与病情严重程度呈正相关。

2.3　胎盘功能障碍　胎盘作为维系胎儿生长发育的关键器官，血脂异常对其血管生成及血液灌注具有显著影响，进而可能引发胎盘功能障碍[23]。研究表明，为确保成功妊娠，母胎界面会伴随滋养层的侵袭以及蜕膜脉管系统的重塑而产生显著变化[24]。在肥胖影响下的妊娠过程中，母体脂肪组织与母胎界面之间存在的串扰，或因循环中促炎免疫细胞水平升高，致使胎盘血管形成异常[24]。脂肪组织与缺血胎盘所释放的促炎细胞因子（如TNF-α和IL-6）及其他抗血管生成因子，可能导致母体出现高血压症状，并引发胎儿生长受限[25]。另有研究显示，ox-LDL能够抑制胎盘血管内皮生长因子（vescular endothelial growth factor，VEGF）的表达与活性，减少胎盘血管生成，致使胎盘血管阻力上升，血流灌注不足[26]。PE会造成胎盘缺血、缺氧，促使机体发生氧化应激反应，打破机体氧化-抗氧化平衡，大量炎症因子释放入血，损伤血管内皮功能，进而诱发多种临床症状[27]。PE孕妇的胎盘可观察到滋养细胞凋亡增多、血管合体膜形成异常等病理改变，这些改变与血脂异常紧密相关[28]。胎盘功能障碍作为PE的重要病理特征之一，与胎儿生长受限、早产等不良妊娠结局密切相关[29]。

3　血脂代谢异常对PE母儿的危害及防治策略

3.1　脂质代谢异常对PE母儿的危害　前瞻性研究表明[30]，妊娠早期的血脂代谢异常增加PE以及产后持续高血压的风险，进而增加孕妇的心血管负担。对于孕妇而言，PE可引发胎盘早剥、HELLP综合征、肾功能衰竭及脑血管意外等严重并发症，增加孕产妇死亡率。研究显示，由PE导致的孕产妇死亡，约占全球孕产妇死亡原因的10%～15%[31]，而PE会影响母体和新生儿脂质代谢，可能导致晚年心血管风险增加[32]。对胎儿而言，其脐血中存在血脂异常情况，具体表现为TG、TC及LDL水平偏高，而HDL水平偏低[6]。

3.2　防治策略

3.2.1　生活方式干预　生活方式干预是调节血脂与预防PE的基础性举措。在孕期，理应鼓励孕妇秉持合理饮食原则，减少高脂肪、高胆固醇食物的摄取，增加蔬菜、水果、全谷物等富含膳食纤维食物的摄入。此外，增加钙的摄入量、每日补充多种维生素/矿物质以及维持充足的维生素D水平，也有助于降低PE风险。对于硒摄入量较低的人群，可通过增加鱼类/海鲜的摄入量来提升硒的摄取，或者在推荐的多种维生素/矿物质补充剂中添加硒元素。研究显示，基于牛奶的益生菌对处于PE风险中的孕妇有益[33]。与此同时，孕妇在整个孕期应积极开展体育锻炼，目标为每周至少进行150 min的中等强度体育活动，

每次活动时长至少30 min，且每次不超过60 min。该锻炼频率可设定为每周至少3 d，亦或是每天进行。相关指南推荐的运动方式包括有氧运动（如快走、定量骑行或游泳）以及阻力训练活动[34]。此外，保持良好的作息习惯，避免精神过度紧张与压力过大，对于维持血脂稳定以及预防PE同样具有积极意义。

3.2.2 药物治疗策略 对于血脂异常程度较为严重的孕妇，在实施生活方式干预的基础之上，或许需斟酌药物治疗方案。然而，针对妊娠期及产后是否应用他汀类药物这一问题，学界尚存争议。欧洲心脏病学会（ESC）与欧洲动脉粥样硬化学会（EAS）联合发布的关于血脂异常管理的协调指南建议，女性自备孕阶段起直至母乳喂养结束期间，应停止使用降脂药物[35]，这主要源于难以精准评估此类药物所涉的致畸风险[36]。不过，有研究表明[37]，妊娠早期暴露于他汀类药物后，总体先天性畸形并未显著增加，但高强度使用他汀类药物却与先天性畸形风险上升相关。当前，脂蛋白单采术被视作妊娠期最为有效的降脂干预手段。它不仅能够降低家族性高胆固醇血症患者的脂蛋白及循环炎性细胞因子水平，还可下调黏附分子表达[38]。此外，另有研究发现[39]，补充维生素能够降低PE患者的血脂水平，进而改善患者不良妊娠结局。动物实验研究显示，对妊娠小鼠及哺乳期小鼠施用植物乳杆菌，可提升肠道微生物群多样性、减轻母体血脂异常状况，并预防雄性大鼠后代出现心血管功能障碍[40]；同时，亦有研究表明[41]，含有发酵乳杆菌的益生菌制剂改善了暴露于母体血脂异常环境下的雄性和雌性小鼠后代的脂质谱，缓解了自主神经功能障碍。这些研究为通过调节肠道菌群来治疗PE患者血脂异常提供了全新思路。

4 总结

目前关于血脂异常与PE相关性的研究仍存在一些不足之处。（1）多数研究样本量较小，研究结果的普遍性和可靠性受到一定影响；（2）研究方法多为观察性研究，因果关系难以明确；（3）血脂异常与PE关联的具体分子机制尚未完全阐明，仍需进一步深入研究。此外，目前的预测模型和干预措施在临床应用中的效果仍有待提高，如现有的预测模型在不同种族、不同地域的孕妇中，预测准确性存在较大差异；而药物治疗方面，缺乏既有效又安全的调脂药物。

未来的研究可从以下几个方面展开：（1）开展大样本、多中心、前瞻性队列研究，进一步明确血脂异常与PE的因果关系；（2）运用组学技术（如基因组学、转录组学、蛋白质组学等）深入探究血脂异常参与PE发病的分子机制，寻找新的生物标志物和治疗靶点；（3）结合人工智能、大数据等技术，优化PE的预测模型，提高预测准确性；（4）研发安全有效的调脂药物和干预。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

[1] SERRANO-BERRONES MA, BARRAGAN-PADILLA S B. Study on the association of hypertriglyceridemia with hypertensive states of pregnancy[J]. Gaceta Medica De Mexico, 2023, 155(91): S17-S21.

[2] CANTIN C, FUENZALIDA B, LEIVA A. Maternal hypercholesterolemia during pregnancy: Potential modulation of cholesterol transport through the human placenta and lipoprotein profile in maternal and neonatal circulation[J]. Placenta, 2020, 94: 26-33.

[3] 蒋静,沈孟荣,辛怀丽,等. 妊娠晚期血脂水平与不同类型子痫前期相关性分析[J]. 安徽医学,2018,39(10):1236-1238.

[4] 蒋红清,陈寒,杨静. 妊娠期血脂水平的特点及其影响因素[J].中华医学杂志,2016,96(9):724-726.

[5] KESHAVARZ P, NOBAKHT M GH B F, MIRHAFEZ S R, 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.

[6] GALLOS I D, SIVAKUMAR K, KILBY M D, et al. Pre-eclampsia is associated with, and preceded by, hypertriglyceridaemia: A meta-analysis[J]. BJOG, 2013, 120(11): 1321-1332.

[7] BROWN S H J, EATHER S R, FREEMAN D J, et al. A lipidomic analysis of placenta in preeclampsia: Evidence for lipid storage[J]. PLoS One, 2016, 11(9): e0163972.

[8] VILLA P M, LAIVUORI H, KAJANTIE E, et al. Free fatty acid profiles in preeclampsia[J]. Prostaglandins Leukot Essent Fat Acids, 2009, 81(1): 17-21.

[9] WOJCIK-BASZKO D, CHARKIEWICZ K, LAUDANSKI P. Role of dyslipidemia in preeclampsia- A review of lipidomic analysis of blood, placenta, syncytiotrophoblast microvesicles and umbilical cord artery from women with preeclampsia[J]. Prostaglandins Other Lipid Mediat, 2018, 139: 19-23.

[10] STOLTZMAN C A, PETERSON C W, BREEN K T, et al. Glucose sensing by MondoA: Mlx complexes: A role for hexokinases and direct regulation of thioredoxin-interacting protein expression[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2008, 105(19): 6912-6917.

[11] STEINBERG D. The LDL modification hypothesis of atherogenesis: An update[J]. J Lipid Res, 2009, 50: S376-S381.

[12] BOELDT D S, BIRD I M. Vascular adaptation in pregnancy and endothelial dysfunction in preeclampsia[J]. J Endocrinol, 2017, 232

(1): R27-R44.
[13] SENA C M, PEREIRA A M, SEICA R. Endothelial dysfunction-a major mediator of diabetic vascular disease[J]. Biochim Biophys Acta BBA Mol Basis Dis, 2013, 1832(12): 2216-2231.
[14] VILLALOBOS-LABRA R, LIU R, SPAANS F, et al. Placenta-derived extracellular vesicles from preeclamptic pregnancies impair vascular endothelial function via lectin-like oxidized LDL receptor-1[J]. Hypertension, 2023, 80(10): 2226-2238.
[15] TALL A R, YVAN-CHARVET L. Cholesterol, inflammation and innate immunity[J]. Nat Rev Immunol, 2015, 15(2): 104-116.
[16] CHUNG S, PARKS J S. Dietary cholesterol effects on adipose tissue inflammation[J]. Curr Opin Lipidol, 2016, 27(1): 19-25.
[17] NARUSE K, AKASAKA J, SHIGEMITSU A, et al. Involvement of visceral adipose tissue in immunological modulation of inflammatory cascade in preeclampsia[J]. Mediat Inflamm, 2015, 2015: 325932.
[18] DENISON F C, ROBERTS K A, BARR S M, et al. Obesity, pregnancy, inflammation, and vascular function[J]. Reproduction, 2010, 140 (3): 373-385.
[19] UNGER R H, SCHERER P E. Gluttony, sloth and the metabolic syndrome: A roadmap to lipotoxicity[J]. Trends Endocrinol Metab, 2010, 21(6): 345-352.
[20] 陈铁龙,祝光礼,张旭栋,等. TNF-α诱导人脐静脉血管内皮细胞凋亡和炎症机制研究[J]. 中华全科医学,2018,16(2):184-187.
[21] 吴晶晶,颜建英. 子痫前期患者血清内脂素水平与血脂代谢及胰岛素抵抗的相关性[J]. 国际妇产科学杂志,2013,40(6):510-513.
[22] WANG Y, LI B X, ZHAO Y. Inflammation in preeclampsia: Genetic biomarkers, mechanisms, and therapeutic strategies[J]. Front Immunol, 2022, 13: 883404.
[23] CONTRERAS-DUARTE S, CARVAJAL L, FUENZALIDA B, et al. Maternal dyslipidaemia in pregnancy with gestational diabetes mellitus: Possible impact on foetoplacental vascular function and lipoproteins in the neonatal circulation[J]. Curr Vasc Pharmacol, 2018, 17(1): 52-71.
[24] LASH G E. Molecular cross-talk at the feto-maternal interface[J]. Cold Spring Harb Perspect Med, 2015: a023010.
[25] SPRADLEY F, PALEI A N, GRANGER J. Immune mechanisms linking obesity and preeclampsia[J]. Biomolecules, 2015, 5(4): 3142-3176.
[26] GUO X P, GUO Y S, WANG Z W, et al. Reducing the damage of ox-LDL/LOX-1 pathway to vascular endothelial barrier can inhibit atherosclerosis[J]. Oxid Med Cell Longev, 2022, 2022: 7541411.
[27] BU C Z, WANG Z W, REN Y W, et al. Syncytin-1 nonfusogenic activities modulate inflammation and contribute to preeclampsia pathogenesis[J]. Cell Mol Life Sci, 2022, 79(6): 290.
[28] 薛平平,樊文强,王慧艳,等. 滋养细胞自噬在子痫前期胎盘中的形成及调控机制[J]. 中华围产医学杂志,2017,20(10):712-717.
[29] 林楠,顾玮,华人意,等. 孕早期血脂水平与子痫前期的相关性[J]. 上海大学学报(自然科学版),2019,25(1):18-23.
[30] ADANK M C, BENSCHOP L, PETERBROERS K R, et al. Is maternal lipid profile in early pregnancy associated with pregnancy complications and blood pressure in pregnancy and long term postpartum?[J]. Am J Obstet Gynecol, 2019, 221(2): 150.e1-150.e13.
[31] SAY L, CHOU D, GEMMILL A, et al. Global causes of maternal death: A WHO systematic analysis[J]. Lancet Glob Health, 2014, 2 (6): e323-e333.
[32] STADLER J T, SCHARNAGL H, WADSACK C, et al. Preeclampsia affects lipid metabolism and HDL function in mothers and their offspring[J]. Antioxidants, 2023, 12(4): 795.
[33] PERRY A, STEPHANOU A, RAYMAN M P. Dietary factors that affect the risk of pre-eclampsia[J]. BMJ Nutr Prev Health, 2022, 5 (1): 118-133.
[34] Clinical practice guidelines that address physical activity and exercise during pregnancy: A systematic review[J]. J Midwifery Womens Health, 2022,67(6):800-808.
[35] MACH F, BAIGENT C, CATAPANO A L, et al. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk[J]. Eur Heart J,2020,41(1):111-188.
[36] VAHEDIAN-AZIMI A, BIANCONI V, MAKVANDI S, et al. A systematic review and meta-analysis on the effects of statins on pregnancy outcomes[J]. Atherosclerosis, 2021, 336: 1-11.
[37] KAY H Y, JANG H Y, KIM I W, et al. Pregnancy and neonatal outcomes after fetal exposure to statins among women with dyslipidemia: A nationwide cohort[J]. Eur J Pediatr, 2025, 184(6): 340.
[38] OGURA M, MAKINO H, KAMIYA C, et al. Lipoprotein apheresis is essential for managing pregnancies in patients with homozygous familial hypercholesterolemia: Seven case series and discussion[J]. Atherosclerosis, 2016, 254: 179-183.
[39] 于华鹏,戴莹,何原. 维生素 D 辅助干预对早发型子痫前期血清 25-(OH)D 水平、血脂代谢及凝血指标的影响[J]. 中国妇幼保健,2019,34(16):3664-3667.
[40] DE LIMA GUIMARAES K S, DE ANDRADE BRAGA V, DE NORONHA S I S R, et al. Lactiplantibacillus plantarum WJL administration during pregnancy and lactation improves lipid profile, insulin sensitivity and gut microbiota diversity in dyslipidemic dams and protects male offspring against cardiovascular dysfunction in later life[J]. Food Funct, 2020, 11(10): 8939-8950.
[41] DE OLIVEIRA Y, CAVALCANTE R G S, CAVALCANTI NETO M P, et al. Oral administration of Lactobacillus fermentum post-weaning improves the lipid profile and autonomic dysfunction in rat offspring exposed to maternal dyslipidemia[J]. Food Funct, 2020, 11(6): 5581-5594.

收稿日期:2025-08-20
(本文编辑:吴迪汉)