

· 论 著 · DOI:10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2019. 05. 021

脂蛋白脂酶基因多态性对子痫前期患病风险及血清脂质影响的研究

郭晓霞,梅 颖,侯 艳,王玉珏

(四川省医学科学院·四川省人民医院妇产科,四川成都 610072)

摘 要:**目的** 探讨母体和胎儿脂蛋白代谢相关脂蛋白脂酶(LPL)基因 S447X 位点多态性交互作用与子痫前期的相关性,并分析这种交互作用对母体和胎儿血清脂质的影响及可能的机制。**方法** 选择四川省人民医院产科住院子痫前期患者 203 例、正常妊娠孕妇 210 例;采集母体静脉血和胎儿脐血,分别测定血清脂质并计算血脂比值。采用聚合酶链反应-限制性片段长度多态性(PCR-RFLP)技术检测脂蛋白代谢相关基因 LPL S447X 位点多态性,评估母体和胎儿 LPL 基因 S447X 位点多态性交互作用对子痫前期患病风险的影响。**结果** 与正常妊娠组比较,子痫前期组母体 LPL 基因 S447X 等位基因 X 基因型频率降低,差异有统计学意义($P<0.05$);正常妊娠组和子痫前期组胎儿 S447X 多态性位点基因型频率差异无统计学意义($P>0.05$),表明母体 LPL 基因 S447X 突变携带者可显著降低患子痫前期的风险。以胎儿 LPL 基因 S447X 多态性位点分组,正常妊娠组 S447X 等位基因多态性对母体和胎儿血脂及血脂比值无明显影响;子痫前期组胎儿 LPL 基因 S447X XX/SX 基因型母体血脂 TG/HDL-C、TC/HDL-C 及 AI 均明显低于 SS 基因型。以母体和胎儿 LPL 基因 S447X 多态性位点联合分组,正常妊娠组中,与母体和胎儿 LPL 基因 S447X 均为 SS 型比较,母体和胎儿均为 XX/SX 型脐血的 TC/HDL-C、LDL-C/HDL-C 及 AI 差异均有统计学意义($P<0.05$);子痫前期组母体和胎儿血脂及血脂比值在各组间差异均无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 母体 LPL 基因 S447X 突变携带者可能是子痫前期的保护因素,而 LPL S447X 多态性位点 SS 基因型是子痫前期的危险因素,母体和胎儿均为 SS 基因型携带者其子痫前期的患病风险率将进一步增加。单独母体或胎儿基因多态性对母体和胎儿血脂及血脂比值影响较小,遗传和环境的协同作用才会对母体和胎儿血清脂质产生显著影响。

关键词:子痫前期; 脂蛋白脂酶基因; 血脂; 基因多态性

中图分类号:R714

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2019)05-0651-06

Study on effect of polymorphism of lipoprotein lipase on preeclampsia prevalence risk and serum lipids

GUO Xiaoxia, MEI Jie, HOU Yan, WANG Yujue

(Department of Obstetrics and Gynecology, Sichuan Provincial Academy of Medical Sciences & Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu, Sichuan 610072, China)

Abstract: Objective To study the correlation between maternal and fetal lipoprotein metabolism-associated lipoprotein lipase(LPL) gene S447X loci polymorphism interaction on preeclampsia and to analyze the effects of this interaction on maternal and fetal serum lipids and its possible mechanism. **Methods** Two hundreds and three inpatients with preeclampsia and 210 normal pregnant women in the obstetrics of the Sichuan Provincial People's Hospital were selected. Maternal venous blood and fetal umbilical cord blood were collected for detecting serum lipids and the blood lipid ratio was calculated. PCR-RFLP was used to detect the polymorphisms of lipoprotein metabolism related genes LPL S447X loci. The effect of maternal and fetal lipoprotein lipase(LPL) gene S447X loci polymorphism interaction on preeclampsia onset risk was evaluated. **Results** Compared with the normal pregnancy group, maternal LPL gene S447X allele X-type frequency in the preeclampsia group was decreased, the difference was statistically significant($P<0.05$). The fetal S447X polymorphism locus genotype frequencies had no statistical difference between the normal pregnancy group and preeclampsia group ($P>0.05$), indicating that maternal LPL gene S447X mutation carriers could significantly reduce the risk of preeclampsia. The grouping was performed by fetal LPL gene S447X polymorphism loci, S447X allele in the normal pregnancy group had no obvious effect on maternal and fetal lipids and blood lipid ratio; maternal lipid TG/HDL-C, TC/HDL-C and AI of fetal LPL gene S447X XX/SX genotype maternal blood lipid TG/HDL-C, TC/HDL-C and AI in the preeclampsia group were significantly lower than those in the SS genotype. The

grouping was performed by maternal and fetal LPL gene S447X polymorphism loci combination, in the normal pregnancy group, compared with SS type in maternal and fetal LPL gene S447X, the difference of TC/HDL-C, LDL-C/HDL-C and AI in maternal and fetal XX/SX type fetal blood had statistical significance ($P<0.05$). The maternal and fetal blood lipid, and blood lipids ratio in the preeclampsia group had no statistical difference among various group. **Conclusion** The carrier of the maternal LPL gene S447X mutation may be the protective factor of preeclampsia, and the LPL S447X polymorphism loci SS genotype is the risk factor of preeclampsia. The onset risk of preeclampsia will further increase when mother and fetus are the SS genotype carriers. Single maternal or fetal gene polymorphism has little effect on maternal and fetal serum lipids and blood lipids ratio, and the synergistic effect of heredity and environment will produce significant effect on maternal and fetal blood lipids.

Key words: preeclampsia; lipoprotein lipase; blood lipids; gene polymorphism

子痫前期是严重威胁母婴安全的产科常见并发症,被认为是环境因素和遗传因素等多因素共同作用所致^[1],其中多种致病因素介导的血管内皮损伤、高水平的氧化应激等病理过程是诱发子痫前期发病的关键因素,但确切的发病机制尚未完全阐明。研究表明:子痫前期患者血脂代谢紊乱,而高脂血症可引起血管内皮细胞功能损害^[2]。脂蛋白脂酶(LPL)是脂质代谢的关键酶之一,LPL 基因定位于 8 号染色体,研究表明母体 LPL 基因多态性与脂质异常和动脉粥样硬化的风险相关^[3]。最近的研究发现,胎儿脂质异常其成人后发生心血管疾病的风险增加,母体和胎儿脂蛋白代谢相关基因对母体和胎儿血脂水平的影响,不同的研究者得出的结论也不尽相同^[4-6],这种影响在子痫前期和正常妊娠中是否存在差异少见文献报道。

本研究旨在探讨 LPL S447X 基因多态性与子痫前期发病风险的关系,分析母体和胎儿脂蛋白相关基因多态性的交互作用对母体和胎儿血脂谱的影响,并探讨可能的作用机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2015 年 6 月至 2017 年 10 月在本院产科住院的子痫前期患者 203 例作为子痫前期组,诊断标准参见第 8 版《妇产科学》^[7]。选择同期在本院产科住院的正常妊娠 210 例作为正常妊娠组。两组孕妇均无糖尿病、高血压及其他影响血脂代谢的疾病。本研究经本院伦理委员会审核批准。所有入选对象均签署知情同意书。两组间在年龄、身高、体质量、体质量指数(BMI)方面差异无统计学意义($P>0.05$)。正常妊娠组和子痫前期组所生新生儿性别差异无统计学意义($P>0.05$)。正常妊娠组的收缩压和舒张压与子痫前期组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。子痫前期组孕周、新生儿身高、新生儿体质量和新生儿 BMI 明显低于正常妊娠组;而产时体质量、产时体质量增加、产时 BMI、收缩压和舒张压均明显高于正常妊娠组。见表 1。

表 1 正常妊娠组与子痫前期组临床资料比较($\bar{x}\pm s$)				
项目	正常妊娠组 ($n=210$)	子痫前期组 ($n=203$)	t	P
年龄(岁)	30.4 $\pm$ 3.9	30.7 $\pm$ 4.9	0.804	0.465
身高(cm)	160.9 $\pm$ 5.4	160.1 $\pm$ 4.1	1.719	0.118
体质量(kg)	55.2 $\pm$ 5.3	55.8 $\pm$ 6.6	1.201	0.276
BMI(kg/m ²)	21.3 $\pm$ 2.0	21.7 $\pm$ 2.3	1.908	0.060
孕周(周)	39.1 $\pm$ 1.1	37.0 $\pm$ 1.8	3.964	0.000
产时体质量(kg)	70.1 $\pm$ 6.4	72.9 $\pm$ 7.6	3.768	0.000
产时体质量增加(kg)	14.9 $\pm$ 3.3	16.3 $\pm$ 2.9	4.012	0.000
产时 BMI(kg/m ²)	27.1 $\pm$ 2.4	28.4 $\pm$ 2.6	3.857	0.000
收缩压(mm Hg)	118.4 $\pm$ 11.1	154.9 $\pm$ 18.9	4.782	0.000
舒张压(mm Hg)	75.0 $\pm$ 7.8	101.4 $\pm$ 14.9	5.439	0.000
新生儿身高(cm)	50.4 $\pm$ 2.2	47.9 $\pm$ 2.9	3.934	0.000
新生儿体质量(g)	3 244 $\pm$ 406	2 665 $\pm$ 609	4.621	0.000
新生儿 BMI(kg/m ²)	12.7 $\pm$ 1.3	11.5 $\pm$ 1.6	4.035	0.000

1.2 方法 所有研究对象于清晨空腹抽取肘静脉血 4 mL,分别加入乙二胺四乙酸三钾(EDTA-K₃)抗凝管和未加抗凝剂试管中用于提取基因组 DNA 和生化指标的分析。孕妇在行剖宫产时,胎盘剥离前抽取脐静脉血 4 mL,分别加入 EDTA-K₃ 抗凝管和未加抗凝剂试管中用于生化指标的分析 and 提取基因组 DNA。采用酶法检测葡萄糖(GLU)、三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)和高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平;而载脂蛋白 A1(Apo A1)、载脂蛋白 B100(Apo B100)及脂蛋白 a[LP(a)]的测定采用免疫比浊法。同时计算血脂比值: TG/HDL-C、TC/HDL-C、LDL-C/HDL-C、log(TG/HDL-C)及动脉粥样硬化指数(AI)。检测项目测试前先进行质控品测试,质控合格后方可进行检测项目的测试。基因多态性检测引物参考相关文献设计,LPL S447X 多态性位点扩增产物为 488 bp^[8]。AI 的计算公式: AI=[血浆总胆固醇(TC)－高密度脂蛋白胆固醇

(HDL-C)] ÷ 高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 软件进行统计学分析。计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验,并以患病风险率(RR)及其 95%可信区间表示;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 母体和胎儿 LPL S447X 基因型及等位基因频率分布 两组母体和胎儿 LPL 基因 S447X 多态性位点基因型频率符合 Hardy-Weinberg 定律 ($P > 0.05$)。和正常妊娠组比较,子痫前期组母体 LPL 基因 S447X X 等位基因基因型频率降低,差异有统计学意义($\chi^2 = 4.470, P = 0.038$);正常妊娠组和子痫前期组胎儿 S447X 多态性位点基因型频率差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

表 2 LPL 基因 S447X 多态性位点分布及等位基因频率						
组别	n	基因型分布[n(%)]			等位基因频率(%)	
		SS	SX	XX	S	X
母体						
子痫前期组	203	188(92.61)	15(7.39)	0(0.00)	96.31	3.69
正常妊娠组	210	181(86.19)	27(12.86)	2(0.95)	92.62	7.38
总计	413	369(89.35)	42(10.17)	2(0.48)	94.05	5.95
胎儿						
子痫前期组	203	183(90.15)	19(9.36)	1(0.49)	94.83	5.17
正常妊娠组	210	184(87.62)	26(12.38)	0(0.00)	93.81	6.19
总计	413	367(88.86)	45(10.90)	1(0.24)	94.31	5.69

2.2 母体和胎儿 LPL S447X 基因型交互作用与子痫前期发病风险评估 以母体和胎儿 LPL 基因均为 XX/SX 基因型子痫前期的患病风险率为 1.00,母体和胎儿 LPL 基因均为 SS 基因型的孕妇子痫前期的患病风险率为 1.66,差异有统计学意义($P < 0.05$)。其余两组的患病风险率虽然有一定的变化,但差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 3。

2.3 LPLS 447X 基因多态性对子痫前期组和正常妊

娠组孕妇和胎儿血清脂质的影响 正常妊娠组胎儿 LPL 基因 S447X 等位基因多态性对母体及胎儿血脂、血脂比值均无明显影响。子痫前期组胎儿 LPL 基因 S447X XX/SX 基因型母体血脂 TG/HDL-C($t = -2.953, P = 0.006$)、TC/HDL-C($t = -2.071, P = 0.044$)及 AI($t = -2.634, P = 0.011$)均明显低于 SS 基因型;胎儿 LPL 基因 S447X XX/SX 基因型中脐血 TG/HDL-C($t = -2.428, P = 0.021$)与 SS 基因型比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 4。

2.4 母体和胎儿 LPL 基因 S447X 等位基因多态性之间的相互作用对孕妇和胎儿血清脂质的影响 正常妊娠组和子痫前期组根据母体和胎儿 LPL 基因 S447X 等位基因分为 4 组,分别为母体和胎儿 LPL 基因 S447X 均为 SS 型;母体 SS 型,胎儿 XX/SX 型;母体 XX/SX 型,胎儿 SS 型;母体和胎儿均为 XX/SX 型。正常妊娠组中,与母体和胎儿 LPL 基因 S447X 均为 SS 型比较,母体和胎儿均为 XX/SX 型的脐血 TC/HDL-C、LDL-C/HDL-C 及 AI 差异均有统计学意义($P < 0.05$);与母体 XX/SX 型、胎儿 SS 型比较,母体和胎儿均为 XX/SX 型的脐血 TC/HDL-C、LDL-C/HDL-C 及 AI 差异均有统计学意义($P < 0.05$);与母体 SS 型、胎儿 XX/SX 型比较,母体和胎儿均为 XX/SX 型的母体 HDL-C 明显增高($P = 0.033$)。子痫前期组母体和胎儿 4 种基因型组合无论是母体还是胎儿血脂及血脂比值差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 5。

表 3 母体及胎儿 LPL S447X 基因型交互作用与子痫前期发病风险评估					
母体/胎儿基因型	正常妊娠组 [% (n)]	子痫前期组 [% (n)]	相对风险率 (RR)	95%CI	P
SS/SS	79.05(166)	86.20(175)	1.66	1.35~1.97	0.008
SS/(XX/SX)	7.14(15)	6.40(13)	1.36	0.83~1.89	0.116
(XX/SX)/SS	7.57(18)	3.94(8)	0.79	0.26~1.32	0.122
(XX/SX)/(XX/SX)	5.24(11)	3.45(7)	1.00		

表 4 胎儿 LPL 基因 S447X 多态性对母体及胎儿血脂及血脂比值的影响($\bar{x} \pm s$)				
项目	正常妊娠组(n=210)		子痫前期组(n=203)	
	SS(n=184)	XX/SX(n=26)	SS(n=183)	XX/SX(n=20)
母体				
GLU(mmol/L)	4.56±0.71	4.46±0.80	4.66±0.83	4.69±0.61
TC(mmol/L)	6.00±0.95	5.87±1.29	6.34±1.23	6.01±0.94
TG(mmol/L)	3.86±1.24	3.58±0.87	4.67±1.36	4.07±0.79
LDL-C (mmol/L)	3.63±0.85	3.47±1.10	3.63±1.00	3.58±0.83
HDL-C (mmol/L)	1.68±0.24	1.68±0.34	1.59±0.40	1.60±0.33
Apo A1 (g/L)	1.84±0.32	1.84±0.36	1.82±0.53	1.72±0.41
Apo B100(g/L)	1.12±0.31	1.13±0.31	1.16±0.34	1.12±0.31

续表 4 胎儿 LPL 基因 S447X 多态性对母体及胎儿血脂及血脂比值的影响($\bar{x}\pm s$)

项目	正常妊娠组($n=210$)		子痫前期组($n=203$)	
	SS($n=184$)	XX/SX($n=26$)	SS($n=183$)	XX/SX($n=20$)
LP(a)(mg/L)	260.00±75.00	239.00±62.00	225.00±58.00	215.00±53.00
TG/HDL-C	2.35±0.87	2.23±0.82	3.14±1.29	2.71±0.68 *
TC/HDL-C	3.62±0.65	3.51±0.51	4.15±1.05	3.88±0.48 *
LDL-C/HDL-C	2.19±0.54	2.07±0.57	2.40±0.84	2.23±0.54
log(TG/HDL-C)	0.34±0.08	0.32±0.06	0.46±0.11	0.42±0.11
AI	2.62±0.65	2.51±0.51	3.15±1.05	2.88±0.48 *
胎儿				
GLU(mmol/L)	3.92±0.93	4.21±1.03	4.11±1.03	4.11±0.99
TC(mmol/L)	1.84±0.48	1.85±0.42	2.13±0.68	2.23±0.51
TG(mmol/L)	0.23±0.05	0.24±0.06	0.31±0.09	0.27±0.07
LDL-C (mmol/L)	0.66±0.21	0.63±0.16	0.88±0.22	0.91±0.26
HDL-C (mmol/L)	0.82±0.27	0.86±0.17	0.82±0.22	0.86±0.18
Apo A1 (g/L)	0.79±0.12	0.81±0.09	0.78±0.14	0.79±0.15
Apo B100(g/L)	0.24±0.05	0.23±0.04	0.34±0.08	0.34±0.08
LP(a)(mg/L)	38.00±10.00	39.00±11.00	40.00±12.00	44.00±12.00
TG/HDL-C	0.32±0.08	0.29±0.06	0.41±0.11	0.33±0.07 *
TC/HDL-C	2.31±0.34	2.17±0.38	2.62±0.49	2.63±0.50
LDL-C/HDL-C	0.84±0.23	0.74±0.17	1.10±0.32	1.09±0.31
log(TG/HDL-C)	-0.57±0.15	-0.54±0.12	-0.44±0.11	-0.51±0.13
AI	1.31±0.34	1.17±0.38	1.62±0.49	1.63±0.50

注:与正常妊娠组相比,* $P<0.05$

表 5 母体、胎儿 LPL 基因 S447X 多态性对子痫前期组和正常妊娠组血脂及血脂比值的影响($\bar{x}\pm s$)

项目	正常妊娠组($n=210$)				子痫前期组($n=203$)			
	A($n=166$)	B($n=15$)	C($n=18$)	D($n=11$)	A($n=175$)	B($n=13$)	C($n=8$)	D($n=7$)
母体								
GLU(mmol/L)	4.56±0.71	4.35±0.72	4.52±0.69	4.60±0.92	4.68±0.83	4.79±0.62	4.37±0.74	4.51±0.58
TC(mmol/L)	6.02±0.95	5.80±1.45	5.87±1.45	5.96±1.10	6.37±1.24	6.02±1.08	5.83±0.74	6.00±0.70
TG(mmol/L)	3.89±1.29	3.59±0.94	3.57±0.63	3.57±0.82	4.69±1.38	4.26±0.88	4.19±0.85	3.71±0.46
LDL-C (mmol/L)	3.43±0.96	3.52±0.83	3.50±1.22	3.65±0.86	3.66±1.00	3.66±0.89	3.07±0.92	3.45±0.75
HDL-C (mmol/L)	1.67±0.25	1.59±0.30 *	1.72±0.17	1.81±0.35	1.59±0.41	1.55±0.36	1.66±0.26	1.69±0.27
Apo A1 (g/L)	1.83±0.32	1.79±0.38	1.86±0.35	1.90±0.33	1.83±0.54	1.71±0.42	1.64±0.34	1.74±0.42
Apo B100(g/L)	1.12±0.34	1.11±0.32	1.07±0.28	1.16±0.34	1.16±0.34	1.18±0.35	1.15±0.34	1.01±0.25
LP(a)(mg/L)	265.00±73.00	269.00±74.00	215.00±62.00	197.00±54.00	224.00±65.00	231.00±67.00	264.00±73.00	183.00±47.00
TG/HDL-C	2.39±0.68	2.38±0.68	2.07±0.59	2.03±0.57	3.17±0.98	2.78±0.87	2.59±0.70	2.59±0.70
TC/HDL-C	3.64±0.65	3.64±0.55	3.44±0.71	3.33±0.40	4.18±1.06	3.94±0.48	3.58±0.69	3.75±0.51
LDL-C/HDL-C	2.20±0.53	2.19±0.61	2.06±0.58	1.92±0.51	2.42±0.84	2.41±0.56	1.90±0.32	1.89±0.32
log(TG/HDL-C)	0.35±0.08	0.35±0.08	0.31±0.06	0.29±0.05	0.47±0.17	0.43±0.09	0.40±0.12	0.39±0.09
AI	2.64±0.65	2.64±0.55	2.44±0.71	2.33±0.40	3.18 ±1.06	2.94±0.48	2.58±0.69	2.75±0.51
胎儿								
GLU(mmol/L)	3.96±0.94	4.19±1.04	4.16±0.88	4.22±1.07	4.09±1.03	4.12±1.01	4.45±1.05	4.09±1.03
TC(mmol/L)	1.85±0.48	1.94±0.48	1.79±0.49	1.73±0.30	2.13±0.67	2.10±0.48	2.24±0.95	2.47±0.50
TG(mmol/L)	0.23±0.05	0.25±0.08	0.20±0.05	0.23±0.06	0.31±0.07	0.25±0.05	0.29±0.06	0.30±0.07
LDL-C (mmol/L)	0.66±0.16	0.69±0.17	0.68±0.17	0.54±0.11	0.89±0.23	0.83±0.20	0.88±0.23	1.06±0.26
HDL-C (mmol/L)	0.83±0.20	0.86±0.23	0.75±0.18	0.86±0.17	0.82±0.20	0.85±0.20	0.84±0.20	0.89±0.23
Apo A1 (g/L)	0.79±0.19	0.83±0.20	0.76±0.18	0.78±0.19	0.78±0.19	0.77±0.19	0.81±0.20	0.84±0.20
Apo B100(g/L)	0.24±0.04	0.25±0.04	0.26±0.05	0.21±0.03	0.34±0.09	0.31±0.08	0.34±0.09	0.38±0.10
LP(a)(mg/L)	38.00±10.00	38.00±10.00	37.00±10.00	42.00±11.00	39.00±10.00	45.00±12.00	46.00±12.00	43.00±11.00

续表 5 母体、胎儿 LPL 基因 S447X 多态性对子痫前期组和正常妊娠组血脂及血脂比值的影响($\bar{x}\pm s$)

项目	正常妊娠组($n=210$)				子痫前期组($n=203$)			
	A($n=166$)	B($n=15$)	C($n=18$)	D($n=11$)	A($n=175$)	B($n=13$)	C($n=8$)	D($n=7$)
TG/HDL-C	0.32±0.18	0.30±0.10	0.28±0.11	0.29±0.16	0.41±0.21	0.31±0.13	0.40±0.26	0.37±0.14
TC/HDL-C	2.30±0.34*	2.27±0.36	2.40±0.26*	2.04±0.38	2.62±0.48	2.51±0.46	2.65±0.71	2.85±0.53
LDL-C/HDL-C	0.84±0.27*	0.80±0.25	0.91±0.23*	0.66±0.18	1.09±0.31	0.99±0.27	1.03±0.29	1.26±0.31
log(TG/HDL-C)	-0.56±0.12	-0.56±0.12	-0.58±0.13	-0.58±0.13	-0.44±0.09	-0.54±0.11	-0.48±0.10	-0.46±0.10
AI	1.30±0.34*	1.27±0.36	1.40±0.26*	1.04±0.38	1.62±0.48	1.51±0.46	1.65±0.71	1.85±0.53

注:A 为母体和胎儿 LPL 基因 S447X 均为 SS 型;B 为母体 SS 型,胎儿 XX/SX 型;C 为母体 XX/SX 型,胎儿 SS 型;D 为母体和胎儿均为 XX/SX 型。与 D 比较,* $P<0.05$

3 讨 论

子痫前期是孕产妇发病率和病死率高的主要原因,其早期诊断对孕产妇的预后十分重要。临床观察显示子痫前期有明显的家族遗传倾向,说明子痫前期的发病与基因存在一定的相关性。子痫前期患者血脂代谢紊乱,且高脂血症可引起血管内皮细胞功能损害,而脂质代谢又主要受 LPL 的调节,LPL 基因多态性与脂质异常和动脉粥样硬化的风险相关^[9-10],推测 LPL 基因多态性与子痫前期的发生存在一定相关性。

胎儿的 LPL 基因多态性对母体血脂和胎儿血脂的影响鲜见文献报道。由于脐血是来自胎儿血液循环,因此本研究检测脐血血脂水平,同时提取脐血基因组 DNA 用于分析胎儿 LPL 基因多态性,以研究胎儿 LPL S447X 基因多态性对正常妊娠和子痫前期母体及胎儿血脂的影响。

LPL 主要由心脏、肌肉、脂肪和妊娠妇女的胎盘滋养细胞等合成和分泌,经蛋白聚糖链锚定在血管内皮细胞腔面,通过水解乳糜微粒(CM)和极低密度脂蛋白(VLDL)中的 TG 而保护血管内皮。当妊娠妇女胎盘合成 LPL 的功能降低时,血中 TG 水平升高,加重血管内皮细胞损伤,促进子痫前期的发生、发展和加重。

HUBEL 等^[6]研究表明,高加索人群母体 S447X 突变与子痫前期的优势比小于 1,但没有统计学意义。而 PROCOPCIUC 等^[11]研究却表明,母体和新生儿均为 S447X SS 基因型携带者其中度和重度子痫前期的患病风险率分别为 4.00 和 5.18。本研究中子痫前期患者 LPL S447X X 等位基因频率为 3.69%,显著低于正常妊娠妇女,表明母体 LPL 基因 S447X 突变携带者可显著降低患子痫前期的风险。母体和新生儿均为 S447X SS 基因型携带者其子痫前期的患病风险率为 1.66,差异有统计学意义($P<0.05$),与 PROCOPCIUC 等^[8]的研究一致。这表明 LPL S447X 多态性位点 SS 基因型是子痫前期的风险因素,而母体和新生儿均为 S447X SS 基因型携带者其子痫前期的患病风险率将进一步增加。

以胎儿基因多态性进行分组,探讨其对母体和胎

儿血脂的影响,结果表明正常妊娠组胎儿 LPL S447X 等位基因多态性对母体血脂及血脂比值均无明显影响($P>0.05$),虽然 XX/SX 基因型母体 TG 水平低于 SS 基因型,但差异无统计学意义($P>0.05$);子痫前期组 S447X XX/SX 基因型母体血脂 TG 和 TC 水平低于 SS 基因型,HDL-C 水平高于 SS 基因型,但差异均无统计学意义($P>0.05$),而 TG/HDL-C、TC/HDL-C 及 AI 均明显低于 SS 基因型。研究结果显示胎儿 LPL S447X 基因多态性对母体血脂变化有一定的影响,而在子痫前期中这种影响更加显著。体外实验表明,胎盘 LPL 对母体脂质代谢存在活跃而重要的贡献,人类胎盘的组织培养物可脂解富含 TG 的脂蛋白;而在动物实验中则表明 LPL 脂解活性是朝向胎盘的母体面的^[12]。

以母体和胎儿基因多态性进行分组,探讨母体和胎儿基因交互作用对母体和胎儿血脂及血脂比值的影响。正常妊娠组中,与 LPL 基因 S447X 位点母体 SS 型、胎儿 XX/SX 型比较,母体和胎儿均为 XX/SX 型母体 HDL-C 显著性增高。子痫前期组母体和胎儿 4 种基因型组合母体血脂及血脂比值差异均无统计学意义($P>0.05$);虽然母体和胎儿均为 XX/SX 型母体 TG 水平明显低于母体和胎儿均为 SS 型,但差异无统计学意义($P>0.05$),可能与母胎均为突变携带者的病例数太少有关。正常妊娠组中,与母体和胎儿 LPL 基因 S447X 均为 SS 型比较,母体和胎儿为 XX/SX 型脐血 TC/HDL-C、LDL-C/HDL-C 及 AI 均明显降低;子痫前期组母体和胎儿 4 种基因型组合胎儿血脂及血脂比值差异均无统计学意义($P>0.05$)。这表明单独母体或胎儿基因多态性对母体和胎儿血脂及血脂比值影响较小,遗传和环境的协同作用才会对母体和胎儿血清脂质产生明显影响。子痫前期的发病不能忽视 LPL 的 S447X 多态性与环境因素交互作用影响,这也为子痫前期的早期诊断和预后提供理论依据。

参考文献

[1] AABIDHA P M,CHERIAN A G,PAUL E,et al. Mater-

nal and fetal outcome in pre-eclampsia in a secondary care hospital in South India[J]. J Family Med Care, 2015, 4 (2):257-260.

[2] TANNETTA D, MASLIUKAITE I, VATISH M, et al. Update of syncytiotrophoblast derived extracellular vesicles in normal pregnancy and preeclampsia[J]. J Reprod Immunol, 2017, 119(1):98-106.

[3] MCGLADDERY S H, FROHLICH J J. Lipoprotein lipase and apoE polymorphisms: relationship to hypertriglyceridemia during pregnancy[J]. J Lipid Res, 2001, 42 (11): 1905-1912.

[4] DESCAMPS O S, BRUNIAUX M, GUILMOT P F, et al. Lipoprotein metabolism of pregnant women is associated with both their genetic polymorphisms and those of their newborn children[J]. J Lipid Res, 2005, 46 (11): 2405-2414.

[5] YLA-HERHUALA Y, BAKER A H. Cardiovascular gene therapy: past, present, and future[J]. Mol Ther, 2017, 25 (5):1095-1106.

[6] HUBEL C A, ROBERTS J M, FERRELL R E. Association of pre-eclampsia with common coding sequence variations in the lipoprotein lipase gene[J]. Clin Genet, 1999, 56(4):289-296.

[7] 谢幸, 苟文丽. 妇产科学[M]. 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2013.

[8] PROCOPCIUC L M, STAMATIAN F, CARACOSTEA

G. LPL Ser447Ter and Asn291Ser variants in Romanians; associations with preeclampsia - implications on lipid profile and prognosis[J]. Hypertens Pregnancy, 2014, 33(1):15-30.

[9] KELISHADI R, HASHEMIPOUR M, ESTEKI B A, et al. Relationship of lipoprotein lipase gene variants and fasting triglyceride levels in a pediatric population: The CASPIAN-III study[J]. Adv Clin Exp Med, 2017, 26(1): 77-82.

[10] HAYNE C K, LAFFERTY M J, EGLINGER B J, et al. Biochemical analysis of the lipoprotein lipase truncation variant, LPLS447x, reveals increased lipoprotein uptake [J]. Biochemistry, 2017, 56(3):525-533.

[11] PROCOPCIUC L M, ZAHARIE G, CARACOSTEA G, et al. Newborn LpL (Ser447stop, Asn291Ser) genotypes and the interaction with maternal genotypes influence the risk for different types of preeclampsia; modulating effect on lipid profile and pregnancy outcome[J]. Gynecol Endocrinol, 2014, 30(3):221-225.

[12] MAGNUSSON-OLSSON A L, LAGER S, JACOBSSON B A, et al. Effect of maternal triglycerides and free fatty acids on placental LPL in cultured primary trophoblast cells and in a case of maternal LPL deficiency[J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2007, 293(1):E24-E30.

(收稿日期:2018-10-11

修回日期:2019-01-13)

(上接第 650 页)

同一项目时,必须进行结果的一致性比较,并定期进行该项操作(至少 1 年 1 次)^[12]。因此定期采用比对方式对不同仪器结果进行分析评价,建立和执行规范、有效的可比性分析程序,既保证实验室内检验结果的高质量,同时也为临床提供了有价值的诊疗信息,为实验室间结果互认奠定了良好的基础。

参考文献

[1] 中华人民共和国卫生部. 关于医疗机构间医学检验, 医学影像互认有关问题的通知[A]. 北京: 中华人民共和国卫生部, 2006.

[2] 中华人民共和国卫生部. 医疗机构内定量检验结果的可比性验证指南: WS/T407-2012[S]. 北京: 中国标准出版社, 2012.

[3] 中华人民共和国卫生部. 临床血液学检验常规项目分析质量要求: WS/T 406-2012[S]. 北京: 中国标准出版社, 2012.

[4] 秦晓光. “检查结果互认”和质量管理[J]. 中华检验医学杂志, 2007, 30(2):132-135.

[5] 中国合格评定国家认可委员会. 医学实验室质量和能力

认可准则: CNAS-CL02 [S]. 北京: 中国标准出版社, 2013.

[6] 吴际, 郑卫东, 李广华, 等. 不同检测系统凝血四项结果的可比性验证[J]. 临床输血与检验, 2015, 17(1):26-29.

[7] 贾连玲, 龙宪连, 门帅, 等. 两台凝血分析仪检测结果的可比性研究[J]. 国际检验医学杂志, 2014, 35(22):3137-3138.

[8] 丛玉隆. 血栓与止血试验诊断的现状与发展[J]. 中华检验医学杂志, 2001, 24(1):5-7.

[9] 苏杨. 实验室内两台全自动凝血分析仪凝血酶原时间的校准与检验结果可比性研究[J]. 临床和实验医学杂志, 2012, 11(5):361-363.

[10] 何新发, 李燕妮. 比较 Sysmex CS5100 与 Sysmex CA1500 全自动凝血分析仪凝血四项的检测[J]. 国际检验医学杂志, 2014, 35(20):2830-2831.

[11] 阳建, 余赛红, 文艳, 等. 2 种全自动血凝分析仪检验结果的线性分析[J]. 国际检验医学杂志, 2013, 34(23):3226-3227.

[12] 中华人民共和国卫生部. 医疗机构临床实验室管理办法 [A]. 北京: 中华人民共和国卫生部, 2006.

(收稿日期:2018-07-29

修回日期:2018-11-26)