

· 重点人群关注 ·

女性流产次数对代谢综合征的影响研究

缪莹, 万沁*

【摘要】 背景 近年来, 代谢综合征的患病率呈上升趋势, 然而代谢综合征病因尚未明确, 目前认为是多基因和多种环境因素相互作用的结果。目前关于流产史与代谢综合征的流行病学研究非常有限。目的 探讨女性流产次数对代谢综合征的影响。方法 选取2014—2016年参与泸州地区2型糖尿病流行病学调查的2 829例资料完整的女性, 问卷调查一般资料, 记录体格检查、实验室检查结果。采用Logistic回归分析流产次数对代谢综合征的影响。结果 2 829人中发生代谢综合征1 089人(38.49%)。发生代谢综合征与未发生代谢综合征流产次数分布、人工流产次数分布比较, 差异均有统计学意义($P<0.05$); 发生代谢综合征者年龄、体质指数(BMI)、腰围、臀围、收缩压、舒张压、空腹血糖(FPG)、餐后2 h血糖(2 hPG)、糖化血红蛋白(HbA_{1c})、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、谷氨酰转氨酶(GGT)、肌酐水平高于未发生代谢综合征者, 饮酒率、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平低于未发生代谢综合征者($P<0.05$)。多因素Logistic回归分析显示, 在控制年龄、饮酒、BMI、腰围、臀围、收缩压、舒张压、FPG、2 hPG、HbA_{1c}、TC、TG、HDL-C、LDL-C、ALT、AST、GGT、肌酐水平等影响后, 有1次、2次、3次及>3次流产史女性发生代谢综合征分别是无流产史女性的1.582[95%CI(1.096, 2.284), $P=0.014$]、1.680[95%CI(1.148, 2.456), $P=0.008$]、2.259[95%CI(1.440, 3.545), $P<0.001$]、2.266[95%CI(1.355, 3.789), $P=0.002$]倍; 有1次、2次、3次及>3次人工流产史女性发生代谢综合征分别是无人工流产史女性的1.465[95%CI(1.026, 2.091), $P=0.035$]、1.689[95%CI(1.156, 2.469), $P=0.007$]、2.151[95%CI(1.369, 3.380), $P=0.001$]、1.947[95%CI(1.144, 3.315), $P=0.014$]倍。结论 女性流产次数及人工流产次数与代谢综合征的发生有相关性, 并且随着女性流产次数的增加, 代谢综合征的发生风险增高。

【关键词】 代谢综合征X; 流产; 危险因素

【中图分类号】 R 589 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2018.00.255

缪莹, 万沁. 女性流产次数对代谢综合征的影响研究[J]. 中国全科医学, 2019, 22(5): 595-600. [www.chinagp.net]

MIAO Y, WAN Q. Association between number of abortions and metabolic syndrome [J]. Chinese General Practice, 2019, 22(5): 595-600.

Association between Number of Abortions and Metabolic Syndrome MIAO Ying, WAN Qin*

Department of Endocrinology, the Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou 646000, China

*Corresponding author: WAN Qin, Master supervisor; E-mail: wanqin3@163.com

【Abstract】 Background In recent years, the prevalence of metabolic syndrome (MS) is on the rise. However, the etiology of MS is not yet clear, it is now believed to be the result of interaction between multiple genes and multiple environmental factors. The epidemiological studies on the association between number of abortions and the prevalence of MS are very limited now. **Objective** To investigate the association between number of abortions and the prevalence of MS. **Methods** Totaled 2 829 women with complete data who participated in the epidemiological investigation of type 2 diabetes in Luzhou region from 2014 to 2016 were selected. Clinical data were collected through a questionnaire survey. All of them underwent physical examination and laboratory test and the results were recorded. Multivariate Logistic regression was used to investigate the association between the number of abortions and the prevalence of MS. **Results** Of the 2 829 participants, 1 089 had MS (38.49%). There were significant differences in distribution of number of abortions and artificial abortions between patients with MS and those without MS ($P<0.05$). Compared with those without MS, the average age, average body mass index (BMI), waist circumference (WC), hip circumference (HC), systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP), fasting plasma glucose (FPG), 2-hour postprandial blood glucose (2 hPG), glycosylated hemoglobin (HbA_{1c}), total cholesterol (TC), triglyceride (TG), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST),

646000 四川省泸州市, 西南医科大学附属医院内分泌科

*通信作者: 万沁, 硕士生导师; E-mail: wanqin3@163.com

gamma-glutamyl transferase (GGT) and creatinine levels increased but the prevalence of alcohol drinking and average high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) levels decreased significantly in those with MS ($P<0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that, after adjusting for age, drinking, BMI, WC, HC, SBP, DBP, FPG, 2 hPG, HbA_{1c}, TC, TG, HDL-C, LDL-C, ALT, AST, GGT and creatinine levels, the prevalence of MS in women with one, two, three, more than three times of abortion increased by a factor of 1.582 [95%CI (1.096, 2.284), $P=0.014$], 1.680 [95%CI (1.148, 2.456), $P=0.008$], 2.259 [95%CI (1.440, 3.545), $P<0.001$], 2.266 [95%CI (1.355, 3.789), $P=0.002$], respectively, compared with those without a history of abortion. The prevalence of MS in women with one, two, three, more than three times of artificial abortion increased by a factor of 1.465 [95%CI (1.026, 2.091), $P=0.035$], 1.689 [95%CI (1.156, 2.469), $P=0.007$], 2.151 [95%CI (1.369, 3.380), $P=0.001$], 1.947 [95%CI (1.144, 3.315), $P=0.014$], respectively, compared with those without a history of artificial abortion. **Conclusion** History of abortion/ artificial abortion is strongly associated with an increased risk of MS, and the association is number-dependent.

【Key words】 Metabolic syndrome X; Abortion; Risk factors

代谢综合征 (metabolic syndrome) 是一组以高血压、向心性肥胖、脂代谢异常、糖代谢异常为主要表现的临床综合征^[1]。随着高血压、肥胖、高脂血症、糖尿病等代谢性疾病患病率的增加, 代谢综合征的患病率呈上升趋势。2000—2001年, GU等^[2]对15 540名35~74岁的中国成年人进行了横断面调查, 结果显示代谢综合征的年龄标准化患病率为9.8%, 女性为17.8%。2009—2010年, SONG等^[3]对中国33个城市15 477名18~74岁的城市成年人进行流行病学调查, 结果显示代谢综合征的总体患病率为27.4% (男性为27.9%, 女性为26.8%)。代谢综合征的发生、发展受到多种因素的影响, 为有效预防代谢综合征的发生, 分析其影响因素至关重要。临床发现多囊卵巢综合征患者通常伴随着一系列代谢异常, 并被证实与代谢综合征相关^[4]。一项对多囊卵巢综合征与妊娠并发症风险联系的Meta分析显示, 与非多囊卵巢综合征女性相比, 多囊卵巢综合征女性有较高的流产风险^[5]。研究发现, 有自然或人工流产史的女性在以后的生活中患心脑血管疾病和非酒精性脂肪肝的风险增加^[6-8], 可能与氧化应激、内皮功能障碍和炎症有关^[9-10], 这与代谢综合征的发生、发展有着共同的机制。目前, 关于流产史和代谢综合征的流行病学研究非常有限, 查阅国内文献, 未见报道。为此, 本研究就泸州地区40岁及以上女性流产次数与代谢综合征之间的相关性作一研究。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取2014—2016年参与泸州地区2型糖尿病流行病学调查人群, 对4 726名参与者进行问卷调查、体格检查及实验室检查。纳入标准: (1) 在本地居住时间 ≥ 5 年; (2) 女性; (3) 年龄 ≥ 40 岁。排除标准: (1) 男性 ($n=1 671$); (2) 资料不全者 ($n=226$)。本研究共纳入研究对象2 829人。本研究经西南医科大学附属医院伦理委员会批准, 所有受试者签署知情同意书。

1.2 方法 (1) 问卷调查: 记录研究对象的年龄, 有无高血压、糖尿病、高脂血症病史, 妊娠次数, 生育子女个数, 有无流产、自然流产、人工流产史, 吸烟、饮酒史等; (2) 体格检查: 测量身高、体质量、腰围、臀围、血压; (3) 实验室检查: 检测空腹血糖 (FPG)、餐后2 h血糖 (2 hPG)、糖化血红蛋白 (HbA_{1c})、总胆固醇 (TC)、三酰甘油 (TG)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)、丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、天冬氨酸氨基转移酶 (AST)、谷氨酰转氨酶 (GGT)、肌酐水平。血糖测定采用葡萄糖氧化酶法, HbA_{1c}测定采用离子交换高压液相色谱法, 血脂及血生化送往上海市内分泌代谢病研究所进行检测。(4) 代谢综合征诊断依据2009年国际糖尿病联盟流行病学和预防工作组确定的标准^[11], 满足以下3项或以上诊断为代谢综合征: 女性腰围 ≥ 80 cm或男性 ≥ 85 cm; 收缩压 ≥ 130 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 kPa) 和/或舒张压 ≥ 85 mm Hg, 或正在使用降压药物治疗; 血清TG ≥ 1.70 mmol/L或正在使用调脂药物治疗; 男性HDL-C < 1.00 mmol/L, 女性 < 1.30 mmol/L, 或正在使用调脂药物治疗; FPG ≥ 5.6 mmol/L (100 mg/dl), 或正在使用降糖药物治疗。

本研究背景:

三十年来, 随着糖尿病、高脂血症、肥胖、高血压等代谢性疾病患病率的增加, 代谢综合征的患病率也呈上升趋势, 由此带来了巨大的社会健康和经济负担。代谢综合征病因尚未明确, 目前认为是多基因和多种环境因素相互作用的结果, 与遗传、免疫等均有密切关系。为有效预防代谢综合征的发生, 寻找影响代谢综合征发生的因素至关重要。氧化应激及炎症反应已被证实与多种代谢性疾病密切相关。既往研究提示有流产史的女性体内氧化应激水平和细胞免疫水平增高; 流产可能会对内分泌和代谢产生强烈而持久的影响; 此外, 流产还会对女性生理和心理方面产生影响, 由此可能促进炎症反应。目前, 关于流产史与代谢综合征的流行病学研究非常有限, 为此, 本研究就泸州地区 ≥ 40 岁女性流产次数与代谢综合征的相关性做一研究, 为代谢综合征的预防提供理论依据。

蛋白 (HbA_{1c})、总胆固醇 (TC)、三酰甘油 (TG)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)、丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、天冬氨酸氨基转移酶 (AST)、谷氨酰转氨酶 (GGT)、肌酐水平。血糖测定采用葡萄糖氧化酶法, HbA_{1c}测定采用离子交换高压液相色谱法, 血脂及血生化送往上海市内分泌代谢病研究所进行检测。(4) 代谢综合征诊断依据2009年国际糖尿病联盟流行病学和预防工作组确定的标准^[11], 满足以下3项或以上诊断为代谢综合征: 女性腰围 ≥ 80 cm或男性 ≥ 85 cm; 收缩压 ≥ 130 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 kPa) 和/或舒张压 ≥ 85 mm Hg, 或正在使用降压药物治疗; 血清TG ≥ 1.70 mmol/L或正在使用调脂药物治疗; 男性HDL-C < 1.00 mmol/L, 女性 < 1.30 mmol/L, 或正在使用调脂药物治疗; FPG ≥ 5.6 mmol/L (100 mg/dl), 或正在使用降糖药物治疗。

1.3 统计学方法 采用SPSS 17.0统计软件进行统计学分析。正态分布的计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 两组间比较采用 t 检验; 非正态分布的计量资料以 $M (P_{25}, P_{75})$ 表示, 两组间比较采用秩和检验; 计数资料的比较采用 χ^2 检验; 等级资料比较采用秩和检验; 影响因素的分析采用多因素 Logistic 回归分析。

以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床资料 共纳入研究对象 2 829 人, 年龄 40~96 岁, 平均年龄 (57.0 ± 9.9) 岁; 627 人 (22.16%) 合并高血压, 558 人 (19.72%) 合并糖尿病, 236 人 (8.34%) 合并高脂血症; 妊娠次数 0~15 次, 生育子女个数 0~12 个; 782 人 (27.64%) 无流产史, 742 人 (26.23%) 有 1 次流产史, 700 人 (24.74%) 有 2 次流产史, 348 人 (12.30%) 有 3 次流产史, 257 人 (9.09%) 有 >3 次流产史; 2 594 人 (91.69%) 无自然流产史, 172 人 (6.08%) 有 1 次自然流产史, 38 人 (1.35%) 有 2 次自然流产史, 17 人 (0.60%) 有 3 次自然流产史, 8 人 (0.28%) 有 >3 次自然流产史; 877 人 (31.00%) 无人工流产史, 764 人 (27.01%) 有 1 次人工流产史, 646 人 (22.83%) 有 2 次人工流产史, 321 人 (11.35%) 有 3 次人工流产史, 221 人 (7.81%) 有 >3 次人工流产史; 吸烟 45 人 (1.59%), 饮酒 443 人 (15.66%); 体质指数 (BMI) $14.6 \sim 47.6 \text{ kg/m}^2$, 平均 $(24.0 \pm 3.9) \text{ kg/m}^2$; 腰围 $51 \sim 150 \text{ cm}$, 平均 $(82 \pm 9) \text{ cm}$; 臀围 $25 \sim 134 \text{ cm}$, 平均 $(94 \pm 9) \text{ cm}$; 收缩压 $87 \sim 208 \text{ mm Hg}$, 平均 $(124 \pm 18) \text{ mm Hg}$; 舒张压 $51 \sim 120 \text{ mm Hg}$, 平均 $(76 \pm 9) \text{ mm Hg}$; FPG $1.8 \sim 19.2 \text{ mmol/L}$, 平均 $(5.8 \pm 1.8) \text{ mmol/L}$; 2 hPG $3.4 \sim 35.6 \text{ mmol/L}$, 平均 $(8.8 \pm 3.8) \text{ mmol/L}$; HbA_{1c} $3.2\% \sim 14.7\%$, 平均 $(6.1 \pm 1.0)\%$; TC $0.99 \sim 18.26 \text{ mmol/L}$, 平均 $(4.69 \pm 1.21) \text{ mmol/L}$; TG $0.27 \sim 16.25 \text{ mmol/L}$, 平均 $(1.62 \pm 1.31) \text{ mmol/L}$; HDL-C $0.29 \sim 2.70 \text{ mmol/L}$, 平均 $(1.29 \pm 0.34) \text{ mmol/L}$; LDL-C $0.35 \sim 8.97 \text{ mmol/L}$, 平均 $(2.62 \pm 0.85) \text{ mmol/L}$; ALT $<6 \sim 197 \text{ U/L}$, 平均 $(15 \pm 11) \text{ U/L}$; AST $<3 \sim 222 \text{ U/L}$, 平均 $(21 \pm 11) \text{ U/L}$; GGT $<4 \sim 410 \text{ U/L}$, 中位 16 (12, 25) U/L; 肌酐 $24 \sim 207 \mu\text{mol/L}$, 平均 $(59 \pm 13) \mu\text{mol/L}$ 。发生代谢综合征 1 089 人 (38.49%)。

2.2 发生代谢综合征与未发生代谢综合征者临床资料比较

发生代谢综合征与未发生代谢综合征者自然流产次数分布及吸烟率比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$); 发生代谢综合征与未发生代谢综合征者流产次数分布、人工流产次数分布比较, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); 发生代谢综合征者年龄、BMI、腰围、臀围、收缩压、舒张压、FPG、2 hPG、HbA_{1c}、TC、TG、LDL-C、ALT、AST、GGT、肌酐水平较未发生代谢综合征者升高, 饮酒率、HDL-C 水平较未发生代谢综合征者降低, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$, 见表 1)。

2.3 发生代谢综合征的影响因素分析 以是否发生代谢综合征 (赋值: 发生 =1, 未发生 =0) 为因变量, 以年龄、流产次数 (赋值: 0 次 =5, 1 次 =1, 2 次 =2, 3 次 =3, >3 次 =4)、人工流产次数 (赋值: 0 次 =5, 1 次 =1, 2 次 =2, 3 次 =3, >3 次 =4)、饮酒 (赋值: 是 =1, 否 =2)、BMI、腰围、臀围、收缩压、舒张压、FPG、2 hPG、HbA_{1c}、TC、TG、HDL-C、LDL-C、ALT、AST、GGT、肌酐水平为自变量, 模型 1 将流产次数、人工流产次数分别代入多因素 Logistic 回归模型, 结果显示, 流产次数、人工流产次数是发生代谢综合征的影响因素 ($P < 0.05$, 见表 2); 模型 2 将流产次数、人工流产次数、年龄分别代入多因素 Logistic 回归模型, 结果显示, 流产次数、人工流产次数、年龄是发生代谢综合征的影响因素 ($P < 0.05$, 见表 3); 模型 3 将流产次数、人工流产次数、年龄、饮酒、BMI、腰围、臀围、收缩压、舒张压、FPG、2 hPG、HbA_{1c}、TC、TG、HDL-C、LDL-C、ALT、AST、GGT、肌酐水平分别代入多因素 Logistic 回归模型, 结果显示, 流产次数、人工流产次数、年龄、腰围、收缩压、舒张压、2 hPG、TG、HDL-C 水平是发生代谢综合征的影响因素 ($P < 0.05$, 见表 4)。

3 讨论

代谢综合征是一组集各种代谢紊乱为一体的临床综合征, 其各个组分均是威胁人类健康的慢性病。近年来, 代谢综合征的患病率呈上升趋势, 其患病率及危险因素也越来越受到

表 1 发生代谢综合征与未发生代谢综合征者临床资料比较

Table 1 Comparison of the clinical data between women with metabolic syndrome and those without

代谢综合征	例数	年龄 (岁)	流产 (0 次 / 1 次 / 2 次 / 3 次 / >3 次)	自然流产 (0 次 / 1 次 / 2 次 / 3 次 / >3 次)	人工流产 (0 次 / 1 次 / 2 次 / 3 次 / >3 次)	吸烟 [<i>n</i> (%)]	饮酒 [<i>n</i> (%)]	BMI (kg/m ²)
未发生	1 740	54.7 ± 9.6	505/468/427/202/138	1 611/94/22/9/4	558/483/396/183/120	26 (1.49)	310 (17.82)	22.9 ± 3.6
发生	1 089	60.6 ± 9.3	277/275/272/146/119	983/78/16/8/4	319/281/250/138/101	19 (1.74)	133 (12.21)	25.7 ± 3.6
检验统计量值		15.804	12.238 ^a	4.990 ^a	10.214 ^a	0.268 ^b	15.922 ^b	20.368
<i>P</i> 值		<0.001	0.016	0.288	0.037	0.604	<0.001	<0.001

代谢综合征	腰围 (cm)	臀围 (cm)	收缩压 (mm Hg)	舒张压 (mm Hg)	FPG (mmol/L)	2 hPG (mmol/L)	HbA _{1c} (%)
未发生	78 ± 8	91 ± 7	119 ± 14	74 ± 8	5.4 ± 1.1	7.4 ± 3.0	5.84 ± 0.81
发生	88 ± 9	97 ± 9	133 ± 19	80 ± 10	6.4 ± 1.8	10.9 ± 4.1	6.47 ± 1.25
检验统计量值	30.901	18.321	21.880	17.675	15.470	23.798	14.933
<i>P</i> 值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

代谢综合征	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	ALT (U/L)	AST (U/L)	GGT [<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅) , U/L]	肌酐 (μ.mol/L)
未发生	4.63 ± 1.14	1.18 ± 0.61	1.40 ± 0.34	2.59 ± 0.84	13 ± 11	20 ± 10	14 (11 , 20)	59 ± 12
发生	4.79 ± 1.32	2.33 ± 1.75	1.11 ± 0.26	2.66 ± 0.88	17 ± 12	22 ± 11	20 (14 , 31)	61 ± 14
检验统计量值	3.300	20.721	-24.835	2.200	7.696	4.495	-15.423 ^a	3.807
<i>P</i> 值	0.001	<0.001	<0.001	0.028	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注: BMI=体质指数, FPG=空腹血糖, 2 hPG=餐后 2 h 血糖, HbA_{1c}=糖化血红蛋白, TC=总胆固醇, TG=三酰甘油, HDL-C=高密度脂蛋白胆固醇, LDL-C=低密度脂蛋白胆固醇, ALT=丙氨酸氨基转移酶, AST=天冬氨酸氨基转移酶, GGT=谷氨酰转氨酶; ^a 为 Z 值, ^b 为 χ^2 值, 余检验统计量值为 t 值

表2 发生代谢综合征的影响因素 Logistic 回归分析模型 1

Table 2 Analysis of the influencing factors of metabolic syndrome in women with a history of abortion/ artificial abortion with Logistic regression model 1

变量	β	SE	Wald χ^2 值	P 值	OR 值	95%CI
流产次数 (次)						
1	0.069	0.107	0.417	0.518	1.071	(0.869, 1.320)
2	0.150	0.108	1.927	0.165	1.161	(0.940, 1.434)
3	0.276	0.132	4.377	0.036	1.318	(1.018, 1.706)
>3	0.452	0.146	9.636	0.002	1.572	(1.181, 2.092)
人工流产次数 (次)						
1	0.018	0.103	0.029	0.865	1.018	(0.832, 1.245)
2	0.099	0.107	0.860	0.354	1.104	(0.895, 1.362)
3	0.277	0.133	4.348	0.037	1.319	(1.017, 1.711)
>3	0.387	0.152	6.460	0.011	1.472	(1.093, 1.984)

表3 发生代谢综合征的影响因素 Logistic 回归分析模型 2

Table 3 Analysis of the influencing factors of metabolic syndrome in women with a history of abortion/ artificial abortion with Logistic regression model 2

变量	β	SE	Wald χ^2 值	P 值	OR 值	95%CI
流产次数 (次)						
1	0.243	0.113	4.632	0.031	1.275	(1.022, 1.592)
2	0.457	0.116	15.558	<0.001	1.579	(1.258, 1.982)
3	0.681	0.142	23.143	<0.001	1.976	(1.497, 2.607)
>3	0.952	0.156	37.131	<0.001	2.590	(1.907, 3.517)
年龄	0.072	0.005	242.610	<0.001	1.075	(1.065, 1.085)
人工流产次数 (次)						
1	0.239	0.109	4.769	0.029	1.270	(1.025, 1.573)
2	0.450	0.115	15.180	<0.001	1.568	(1.251, 1.967)
3	0.699	0.143	23.981	<0.001	2.011	(1.520, 2.660)
>3	0.914	0.163	31.582	<0.001	2.495	(1.814, 3.433)
年龄	0.073	0.005	241.966	<0.001	1.075	(1.065, 1.085)

医学界的重视。2010 年一项覆盖了中国 31 个省 98 658 名年龄 ≥ 18 岁的成年人的流行病学研究结果提示, 代谢综合征患病率为 33.9% (男性为 31.0%, 女性为 36.8%), 表明代谢综合征影响中国约 4.54 亿成年人^[12]。本研究结果显示, 泸州地区 ≥ 40 岁的女性代谢综合征的患病率为 38.49%。既往研究发现, 发生代谢综合征的危险因素包括年龄、遗传、肥胖、糖尿病、高血压、高血脂、胰岛素抵抗、氧化应激、炎症反应等^[13-16]。由于反复发生流产的女性存在较高的胰岛素抵抗及氧化应激水平^[17-20], 这与代谢综合征的发生存在共同机制, 所以本研究着重对女性流产次数与代谢综合征之间的关系做一研究, Logistic 回归分析结果显示, 女性流产次数是发生代谢综合征的危险因素, 且代谢综合征的发生风险随女性流产次数的增加而增高。目前, 女性流产次数增加导致代谢综合征发生的机制还不清楚, 尚有待进一步研究, 查阅相关文献, 总结可能的机制如下。

有研究发现, 有自然流产史, 特别是反复流产的女性, 无论是否合并多囊卵巢综合征, 均存在较高的胰岛素抵抗水平^[17-18]。胰岛素抵抗作为代谢综合征发病的中心环节^[13], 是导致多种代谢紊乱的一种基本因素, 与糖代谢异常^[21]、脂代谢异常^[22]及肥胖^[23]有密切的联系; 高血压也通常在肥胖和胰岛素抵抗的背景下表现出来^[24], 并且胰岛素抵抗是高血压的独立危险因素^[25]。

表4 发生代谢综合征的影响因素 Logistic 回归分析模型 3

Table 4 Analysis of the influencing factors of metabolic syndrome in women with a history of abortion/ artificial abortion with Logistic regression model 3

变量	β	SE	Wald χ^2 值	P 值	OR 值	95%CI
流产次数 (次)						
1	0.459	0.187	6.001	0.014	1.582	(1.096, 2.284)
2	0.519	0.194	7.147	0.008	1.680	(1.148, 2.456)
3	0.815	0.230	12.572	<0.001	2.259	(1.440, 3.545)
>3	0.818	0.262	9.725	0.002	2.266	(1.355, 3.789)
年龄	0.042	0.008	26.688	<0.001	1.043	(1.027, 1.060)
饮酒	-0.056	0.197	0.080	0.778	0.946	(0.643, 1.391)
BMI	0.037	0.022	2.816	0.093	1.038	(0.994, 1.084)
腰围	0.154	0.013	137.160	<0.001	1.167	(1.137, 1.197)
臀围	-0.017	0.011	2.433	0.119	0.983	(0.961, 1.004)
收缩压	0.047	0.005	76.688	<0.001	1.048	(1.037, 1.059)
舒张压	0.031	0.009	11.533	0.001	1.031	(1.013, 1.049)
FPG	0.021	0.087	0.060	0.807	1.022	(0.861, 1.212)
2 hPG	0.210	0.030	47.602	<0.001	1.234	(1.162, 1.310)
HbA _{1c}	-0.164	0.111	2.180	0.140	0.849	(0.683, 1.055)
TC	0.070	0.265	0.069	0.792	1.072	(0.638, 1.801)
TG	1.261	0.150	70.887	<0.001	3.529	(2.631, 4.733)
HDL-C	-4.423	0.435	103.188	<0.001	0.012	(0.005, 0.028)
LDL-C	0.186	0.274	0.462	0.497	1.205	(0.704, 2.060)
ALT	0.001	0.013	0.010	0.919	1.001	(0.977, 1.027)
AST	0.005	0.014	0.108	0.743	1.005	(0.978, 1.032)
GGT	0.006	0.003	3.301	0.069	1.006	(1.000, 1.012)
肌酐	-0.002	0.006	0.168	0.682	0.998	(0.986, 1.009)
人工流产次数 (次)						
1	0.382	0.182	4.424	0.035	1.465	(1.026, 2.091)
2	0.524	0.194	7.339	0.007	1.689	(1.156, 2.469)
3	0.766	0.230	11.050	0.001	2.151	(1.369, 3.380)
>3	0.666	0.271	6.027	0.014	1.947	(1.144, 3.315)
年龄	0.042	0.008	26.451	<0.001	1.043	(1.026, 1.060)
饮酒	-0.057	0.196	0.085	0.770	0.944	(0.643, 1.387)
BMI	0.036	0.022	2.702	0.100	1.037	(0.993, 1.083)
腰围	0.155	0.013	138.906	<0.001	1.168	(1.138, 1.198)
臀围	-0.018	0.011	2.688	0.101	0.982	(0.961, 1.004)
收缩压	0.047	0.005	76.287	<0.001	1.048	(1.037, 1.059)
舒张压	0.031	0.009	11.604	0.001	1.031	(1.013, 1.049)
FPG	0.022	0.087	0.061	0.805	1.022	(0.861, 1.212)
2 hPG	0.212	0.030	48.692	<0.001	1.236	(1.165, 1.312)
HbA _{1c}	-0.166	0.111	2.243	0.134	0.847	(0.681, 1.053)
TC	0.082	0.265	0.095	0.758	1.085	(0.646, 1.823)
TG	1.256	0.149	70.607	<0.001	3.510	(2.619, 4.704)
HDL-C	-4.408	0.435	102.788	<0.001	0.012	(0.005, 0.029)
LDL-C	0.164	0.274	0.360	0.549	1.179	(0.689, 2.017)
ALT	0.001	0.013	0.011	0.917	1.001	(0.977, 1.027)
AST	0.004	0.014	0.098	0.755	1.004	(0.977, 1.032)
GGT	0.006	0.003	3.403	0.065	1.006	(1.000, 1.012)
肌酐	-0.003	0.006	0.187	0.666	0.997	(0.986, 1.009)

另有研究发现, 与正常妊娠女性相比, 有流产史的女性体内氧化应激水平和细胞免疫增高^[19-20]; 动物实验^[26]及临床研究^[14-15]均已证实氧化应激与代谢综合征相关, 但究竟是原因还是结果目前还存在争议^[16]; 氧化应激可以通过损伤胰岛 β 细胞和导致胰岛素抵抗, 从而影响糖代谢以及诱发糖尿病^[27]; 既往有研究显示氧化应激是与肥胖相关的原因和结果^[16]; TURKDOGAN 等^[28]的研究报道, 氧化应激与高血脂

症之间存在相关性; MENDOZA-NÚÑEZ 等^[29]的研究显示, 氧化应激是老年高血压的危险因素。

以上病理变化主要发生在自然流产女性中, 本研究中, 女性流产次数与人工流产次数与代谢综合征的发生之间存在相关性, 而女性自然流产次数对代谢综合征的影响无统计学意义, 分析原因考虑与样本量相关, 本研究中虽然有足够的流产史资料, 但大多数女性的流产史为人工流产, 有自然流产史的女性共 235 人, 占总人数的 8.31%, 而无自然流产史者占 91.69%。这样的背景下可能会导致假阴性的出现。

查阅与人工流产相关的病理机制, 发现研究表明, 突然中断内分泌、免疫学、神经学系统等调节机体与胎儿共存的过程, 可能会对内分泌和代谢产生强烈而持久的影响^[30], 在反复人工流产的患者中, 这种变化甚至可能累积并逐渐产生慢性激素变化和/或免疫紊乱^[31]。另外, 研究表明一些重大的生活事件是女性发生代谢综合征的危险因素^[32]; 而流产这一不愉快的生活事件可能会导致长期心理抑郁, 已有研究证实了心理抑郁与促炎标志物有关^[33-34], 炎症反应作为代谢综合征的又一特征^[16], 与糖代谢异常、肥胖、脂代谢紊乱、高血压之间也有着密不可分的关系^[35-38]。所以长期的心理抑郁也可能是人工流产与代谢综合征之间的联系。

综上所述, 女性流产次数与代谢综合征的发生有相关性, 并且随着女性流产次数的增加, 代谢综合征的发生风险增高; 流产导致代谢综合征发生的机制可能与胰岛素抵抗、氧化应激、内分泌紊乱以及心理抑郁等相关。

本研究尚存在一定的不足之处: 代谢综合征的发生与多种因素相关, 本研究中主要针对女性流产次数以及部分常见因素进行了研究, 尚有部分影响因素未被纳入研究。影响代谢综合征发生的原因目前尚未明确, 尚需进一步研究, 故在今后的研究中, 应尽可能多地去探究影响代谢综合征发生的环境及遗传因素等。

作者贡献: 缪莹进行文章的构思与设计, 研究的实施与可行性分析, 数据收集/整理, 统计学处理, 结果的分析与解释, 撰写论文; 万沁进行论文的修订, 负责文章的质量控制及审校, 对文章整体负责, 监督管理。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] Expert Panel on Detection, Evaluation, Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III) [J]. JAMA, 2001, 285 (19): 2486-2497.
- [2] GU D, REYNOLDS K, WU X, et al. Prevalence of the metabolic syndrome and overweight among adults in China [J]. Lancet, 2005, 365 (9468): 1398-1405. DOI: 10.1016/S0140-6736 (05) 66375-1.
- [3] SONG Q B, ZHAO Y, LIU Y Q, et al. Sex difference in the prevalence of metabolic syndrome and cardiovascular-related risk factors in urban adults from 33 communities of China: the CHPSNE study [J]. Diab Vasc Dis Res, 2015, 12 (3): 189-198. DOI: 10.1177/1479164114562410.
- [4] RANASINHA S, JOHAM A E, NORMAN R J, et al. The association between Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) and metabolic syndrome: a statistical modelling approach [J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2015, 83 (6): 879-887. DOI: 10.1111/cen.12830.
- [5] YU H F, CHEN H S, RAO D P, et al. Association between polycystic ovary syndrome and the risk of pregnancy complications: a PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis [J]. Medicine (Baltimore), 2016, 95 (51): e4863. DOI: 10.1097/MD.00000000000004863.
- [6] PETERS S A E, YANG L, GUO Y, et al. Pregnancy, pregnancy loss, and the risk of cardiovascular disease in Chinese women: findings from the China Kadoorie Biobank [J]. BMC Med, 2017, 15 (1): 148. DOI: 10.1186/s12916-017-0912-7.
- [7] RANTHE M F, DIAZ L J, BEHRENS I, et al. Association between pregnancy losses in women and risk of atherosclerotic disease in their relatives: a nationwide cohort study [J]. Eur Heart J, 2016, 37 (11): 900-907. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv549.
- [8] LIU Y, LU J, XU M, et al. Association between history of abortion and nonalcoholic fatty liver disease in middle-aged and elderly Chinese women [J]. Ann Epidemiol, 2013, 23 (3): 119-123. DOI: 10.1016/j.annepidem.2012.12.002.
- [9] KHARAZMI E, DOSSUS L, ROHRMANN S, et al. Pregnancy loss and risk of cardiovascular disease: a prospective population-based cohort study (EPIC-Heidelberg) [J]. Heart, 2011, 97 (1): 49-54. DOI: 10.1136/hrt.2010.202226.
- [10] ALLISON B J, KAANDORP J J, KANE A D, et al. Divergence of mechanistic pathways mediating cardiovascular aging and developmental programming of cardiovascular disease [J]. FASEB J, 2016, 30 (5): 1968-1975. DOI: 10.1096/fj.201500057.
- [11] ALBERTI K G, ECKEL R H, GRUNDY S M, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity [J]. Circulation, 2009, 120 (16): 1640-1645. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644.
- [12] LU J, WANG L, LI M, et al. Metabolic syndrome among adults in China: the 2010 China noncommunicable disease surveillance [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2017, 102 (2): 507-515. DOI: 10.1210/jc.2016-2477.
- [13] HURTADO-ROCA Y, BUENO H, FERNANDEZ-ORTIZ A, et al. Oxidized LDL is associated with metabolic syndrome traits independently of central obesity and insulin resistance [J]. Diabetes, 2017, 66 (2): 474-482. DOI: 10.2337/db16-0933.
- [14] RANI V, DEEP G, SINGH R K, et al. Oxidative stress and metabolic disorders: pathogenesis and therapeutic strategies [J]. Life Sci, 2016, 148 (11): 183-193. DOI: 10.1016/j.

- lfs.2016.02.002.
- [15] YOUNG J Y, SIU K L, LOB H E, et al. Role of vascular oxidative stress in obesity and metabolic syndrome [J]. *Diabetes*, 2014, 63 (7): 2344–2355. DOI: 10.2337/db13-0719.
- [16] CARRIER A. Metabolic syndrome and oxidative stress: a complex relationship [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2017, 26 (9): 429–431. DOI: 10.1089/ars.2016.6929.
- [17] MARYAM K, BOUZARI Z, BASIRAT Z, et al. The comparison of insulin resistance frequency in patients with recurrent early pregnancy loss to normal individuals [J]. *BMC Res Notes*, 2012, 5 (1): 1–5. DOI: 10.1186/1756-0500-5-133.
- [18] HONG Y, XIE Q X, CHEN C Y, et al. Insulin resistance in first-trimester pregnant women with pre-pregnant glucose tolerance and history of recurrent spontaneous abortion [J]. *J Biol Regul Homeost Agents*, 2013, 27 (1): 225–231.
- [19] DAGLAR K, BIBEROGLU E, KIRBAS A, et al. The cellular immunity and oxidative stress markers in early pregnancy loss [J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2016, 29 (11): 1840–1843. DOI: 10.3109/14767058.2015.1064886.
- [20] CENGİZ H, DAGDEVİREN H, KANAWATI A, et al. Ischemia-modified albumin as an oxidative stress biomarker in early pregnancy loss [J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2016, 29 (11): 1754–1757. DOI: 10.3109/14767058.2015.1061494.
- [21] GRANCINI V, TROMBETTA M, LUNATI M E, et al. Contribution of β -cell dysfunction and insulin resistance to cirrhosis-associated diabetes: role of severity of liver disease [J]. *J Hepatol*, 2015, 63 (6): 1484–1490. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.08.011.
- [22] MARTINEZ-HERVAS S, ARTERO A, MARTINEZ-IBÁÑEZ J, et al. Increased thioredoxin levels are related to insulin resistance in familial combined hyperlipidaemia [J]. *Eur J Clin Invest*, 2016, 46 (7): 636–642. DOI: 10.1111/eci.12642.
- [23] LEE B C, KIM M S, PAE M, et al. Adipose natural killer cells regulate adipose tissue macrophages to promote insulin resistance in obesity [J]. *Cell Metab*, 2016, 23 (4): 685–698. DOI: 10.1016/j.cmet.2016.03.002.
- [24] NIZAR J M, DONG W, MCCLELLAN R B, et al. Na⁺-sensitive elevation in blood pressure is ENaC independent in diet-induced obesity and insulin resistance [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2016, 310 (9): F812–820. DOI: 10.1152/ajprenal.00265.2015.
- [25] MAFFEIS C, BANZATO C, BRAMBILLA P, et al. Insulin resistance is a risk factor for high blood pressure regardless of body size and fat distribution in obese children [J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2010, 20 (4): 266–273. DOI: 10.1016/j.numecd.2009.04.005.
- [26] ITO J, NAKAGAWA K, KATO S, et al. The combination of maternal and offspring high-fat diets causes marked oxidative stress and development of metabolic syndrome in mouse offspring [J]. *Life Sci*, 2016, 151 (1): 70–75. DOI: 10.1016/j.lfs.2016.02.089.
- [27] GERBER P A, RUTTER G A. The role of oxidative stress and hypoxia in pancreatic beta-cell dysfunction in diabetes mellitus [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2017, 26 (10): 501–518. DOI: 10.1089/ars.2016.6755.
- [28] TURKDOĞAN K A, AKPINAR O, KARABACAK M, et al. Association between oxidative stress index and serum lipid levels in healthy young adults [J]. *J Pak Med Assoc*, 2014, 64 (4): 379–381.
- [29] MENDOZA-NÚÑEZ V M, SÁNCHEZ-RODRÍGUEZ M A, CORREA-MUÑOZ E. Undernutrition and oxidative stress as risk factors for high blood pressure in older Mexican adults [J]. *Ann Nutr Metab*, 2009, 54 (2): 119–123. DOI: 10.1159/000209270.
- [30] REMENNICK L I. Induced abortion as cancer risk factor: a review of epidemiological evidence [J]. *J Epidemiol Community Health*, 1990, 44 (4): 259–264.
- [31] XU B, ZHANG J, XU Y, et al. Association between history of abortion and metabolic syndrome in middle-aged and elderly Chinese women [J]. *Front Med*, 2013, 7 (1): 132–137. DOI: 10.1007/s11684-013-0250-x.
- [32] PEDERSEN J M, LUND R, ANDERSEN I, et al. Psychosocial risk factors for the metabolic syndrome: a prospective cohort study [J]. *Int J Cardiol*, 2016, 215 (1): 41–46. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.04.076.
- [33] SLAVICH G M, IRWIN M R. From stress to inflammation and major depressive disorder: a social signal transduction theory of depression [J]. *Psychol Bull*, 2014, 140 (3): 774–815. DOI: 10.1037/a0035302.
- [34] EGEDE L E, ELLIS C. Diabetes and depression: global perspectives [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2010, 87 (3): 302–312. DOI: 10.1016/j.diabres.2010.01.024.
- [35] RAJABALLY Y A, STETTNER M, KIESEIER B C, et al. CIDP and other inflammatory neuropathies in diabetes – diagnosis and management [J]. *Nat Rev Neurol*, 2017, 13 (10): 599. DOI: 10.1038/nrneurol.2017.123.
- [36] VALDEARCOS M, DOUGLASS J D, ROBBLEE M M, et al. Microglial inflammatory signaling orchestrates the hypothalamic immune response to dietary excess and mediates obesity susceptibility [J]. *Cell Metab*, 2017, 26 (1): 185–197, e3. DOI: 10.1016/j.cmet.2017.05.015.
- [37] BOSQUES-PADILLA F J, VÁZQUEZ-ELIZONDO G, GONZÁLEZ-SANTIAGO O, et al. Hypertriglyceridemia-induced pancreatitis and risk of persistent systemic inflammatory response syndrome [J]. *Am J Med Sci*, 2015, 349 (3): 206–211. DOI: 10.1097/MAJ.0000000000000392.
- [38] DANGE R B, AGARWAL D, TERUYAMA R, et al. Toll-like receptor 4 inhibition within the paraventricular nucleus attenuates blood pressure and inflammatory response in a genetic model of hypertension [J]. *J Neuroinflammation*, 2015, 12 (1): 31. DOI: 10.1186/s12974-015-0242-7.

(收稿日期: 2018-02-24; 修回日期: 2018-08-16)

(本文编辑: 陈素芳)