

• 论 著 •

妊娠中期血清抑制素 A 在预测妊娠并发症或不良结局中的作用

陆子贇, 岳朝艳, 应春妹[△]

复旦大学附属妇产科医院检验科, 上海 200011

摘要:目的 探讨妊娠中期血清抑制素 A 与妊娠并发症或不良结局的关系。方法 选取 2017 年 1 月至 2019 年 7 月该院 12 124 例单胎活产孕妇为研究对象。检测妊娠中期血清抑制素 A 的水平, 采用多因素 Logistic 回归分析抑制素 A 与妊娠并发症或不良结局风险的关系。结果 抑制素 A 是子痫前期、妊娠期高血压、妊娠期糖尿病、巨大儿、出生低体质量儿、早产儿的影响因素 ($P < 0.05$); 年龄是子痫前期、妊娠期高血压、妊娠期糖尿病、早产儿的影响因素 ($P < 0.05$); 产次是子痫前期、妊娠期高血压和出生低体质量儿的影响因素 ($P < 0.05$)。结论 妊娠中期抑制素 A 水平升高与子痫前期、妊娠期高血压、妊娠期糖尿病、巨大儿、出生低体质量儿和早产有关。

关键词:抑制素 A; 妊娠并发症; 妊娠不良结局; 危险因素

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2022.10.012 中图法分类号:R714.2

文章编号:1673-4130(2022)10-1207-04 文献标志码:A

Role of second trimester serum inhibin A in predicting pregnancy complications or adverse outcomes

LU Ziyun, YUE Chaoyan, YING Chunmei[△]

Department of Clinical Laboratory, Obstetrics and Gynecology Hospital of Fudan University, Shanghai 200011, China

Abstract: Objective To investigate the relationship between serum inhibin A in the second trimester of pregnancy and pregnancy complications or adverse outcomes. **Methods** A total of 12 124 singleton live birth pregnant women in the hospital from January 2017 to July 2019 were selected as the research objects. The level of serum inhibin A in the second trimester of pregnancy was detected, and the relationship between inhibin A and the risk of pregnancy complications or adverse outcomes was analyzed by multivariate Logistic regression. **Results** Inhibin A was an influencing factor of preeclampsia, gestational hypertension, gestational diabetes mellitus, macrosomia, low birth weight and premature infants ($P < 0.05$). Age was an influencing factor of preeclampsia, gestational hypertension, gestational diabetes mellitus and premature infants ($P < 0.05$). Parity was an influencing factor of preeclampsia, gestational hypertension and low birth weight ($P < 0.05$). **Conclusion** Elevated levels of inhibin A in the second trimester are associated with preeclampsia, gestational hypertension, gestational diabetes mellitus, macrosomia, low birth weight and preterm birth.

Key words: inhibin A; pregnancy complications; adverse pregnancy outcomes; risk factors

抑制素是一种由二硫键连接的糖蛋白二聚体激素,是转化生长因子- β 超家族的成员,由 α 亚基和几个 β 亚基组成,包括抑制素 A 和抑制素 B^[1]。怀孕期间的抑制素 A 主要是由胎盘合体滋养细胞合成和分泌,参与胎盘局部各种激素的调节,与子宫内膜胚胎着床、滋养细胞增殖和分化有关,可影响妊娠的发生、发展和维持。因此,抑制素 A 可影响胎儿的生长和妊娠的结局。抑制素 A 水平在妊娠 8~10 周时达到第一个高峰,在妊娠 14~30 周时相对稳定,从妊娠晚期到足月逐渐升高,在分娩时达到最高水平^[2-4]。抑制

素 A 水平升高与子痫前期的发生、胎儿畸形和胎儿生长受限有关^[5-8],但很少有关于抑制素 A 与母亲及胎儿妊娠并发症或不良结局的报道。本研究拟探讨孕妇抑制素 A 与子痫前期、妊娠期高血压、妊娠期糖尿病、巨大儿、出生低体质量儿和早产儿的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2017 年 1 月至 2019 年 7 月本院就诊的 12 124 例单胎活产孕妇为研究对象,其中正常妊娠孕妇 8 333 例作为对照组,有妊娠并发症或不良结局孕妇 3 791 例作为研究组。妊娠并发症或不良

结局中包括子痫前期 560 例,妊娠期高血压 505 例,妊娠期糖尿病 1 336 例,巨大儿 699 例,出生低体质量儿 276 例和早产儿 415 例。母亲和新生儿的临床数据和结果均是从临床记录中获得。子痫前期诊断标准参考美国妇产科学院相关标准,在妊娠 20~39 周诊断^[9];妊娠期高血压定义为间隔 4 h 测得两次舒张压 >90 mm Hg 或一次舒张压 >110 mm Hg,两次收缩压 >140 mm Hg 或一次收缩压 >160 mm Hg^[10];妊娠期糖尿病根据美国糖尿病协会标准在妊娠 24~28 周诊断^[11];巨大儿定义为新生儿出生体质量 >4 000 g;出生低体质量儿定义为新生儿出生体质量 <2 500 g;早产儿定义为 <37 周胎龄的新生儿,早产包括自发性早产、早产胎膜破裂和医学适应证的早产。

纳入标准:在本院接受唐氏筛查和分娩的单胎孕妇。**排除标准:**妊娠前患有 1 型或 2 型糖尿病;妊娠前有高脂血症、高血压、心血管疾病或代谢综合征;妊娠前有肝硬化、慢性肾衰竭、严重贫血或免疫系统疾病病史;妊娠前有未经治疗的内分泌疾病(肾上腺功能亢进、肾上腺功能减退、甲状腺功能亢进或甲状腺功能减退);没有完整的母婴记录。

1.2 方法

1.2.1 标本采集

于妊娠 14~20 周空腹采集孕妇

外周血 5 mL,放置在血清分离管中,室温平衡 30 min,然后以 1 000×g 离心 5 min。在采集后 2 h 内处理标本。

1.2.2 唐氏筛查 采用美国贝克曼库尔特公司的 Coulter 分析仪检测,检测期间室内质控在控,室内精密度 <10%。通过唐氏筛查软件将血清抑制素 A 水平转换为中位数的倍数(MOM),并根据母亲的年龄、体质量、吸烟状况、孕龄及是否有胰岛素依赖性糖尿病进行校正。

1.3 统计学处理 采用 SPSS25.0 统计软件进行数据处理和分析。呈正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用单因素方差分析或 *t* 检验;不呈正态分布的计量资料需经 lg 变换;采用多因素 Logistic 回归分析评估抑制素 A 与妊娠并发症或不良结局风险之间的关系。以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 孕妇和胎儿的基本情况 子痫前期、妊娠期高血压和妊娠期糖尿病的发病率分别为 4.62% (560/12 124)、4.17% (505/12 124) 和 11.02% (1 336/12 124);巨大儿、出生低体质量儿和早产儿的发生率分别为 5.77% (699/12 124)、2.28% (276/12 124) 和 3.42% (415/12 124)。见表 1、2。

表 1 母亲的临床基本情况分析($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	年龄(岁)	BMI(kg/m ²)	产次(次)	孕次(次)	Lg Inh A	Inh A MOM 值
对照组	8 333	29.00±2.82	20.70±2.58	1.22±0.44	1.58±0.58	2.30±0.17	1.07±0.47
子痫前期组	560	29.30±2.72	22.90±3.81 ^a	1.13±0.35 ^a	1.47±0.51 ^a	2.34±0.16 ^a	1.34±0.43 ^a
妊娠期高血压组	505	29.50±2.82 ^a	23.30±3.93 ^a	1.15±0.36 ^a	1.53±0.56	2.30±0.20	1.15±0.36 ^a
妊娠期糖尿病组	1 336	29.90±2.76 ^a	22.50±3.53 ^a	1.24±0.45	1.67±0.55 ^a	2.31±0.19	1.13±0.34 ^a
巨大儿组	699	29.30±2.96	22.50±3.31 ^a	1.29±0.49 ^a	1.73±0.51 ^a	2.30±0.17	1.15±0.38 ^a
出生低体质量儿组	276	29.30±2.82	21.20±3.02 ^a	1.14±0.36	1.50±0.44	2.35±0.25 ^a	1.40±0.38 ^a
早产儿组	415	29.60±2.68 ^a	21.60±3.27 ^a	1.22±0.46	1.61±0.52	2.33±0.22 ^a	1.29±0.43 ^a

注:与对照组比较:^a*P* < 0.05。

2.2 抑制素 A 相关分析结果 结果表明,抑制素 A 是子痫前期、妊娠期高血压、妊娠期糖尿病、巨大儿、出生低体质量儿、早产儿的影响因素(*P* < 0.05);年龄是子痫前期、妊娠期高血压、妊娠期糖尿病、早产儿的影响因素(*P* < 0.05);产次是子痫前期、妊娠期高血压和出生低体质量儿的影响因素(*P* < 0.05)。见表 3。

2.3 抑制素 A MOM 值相关分析结果 相关分析结果表明,妊娠并发症或不良结局的发生率随抑制素 A 的 MOM 值变化产生明显变化,当抑制素 A 的 MOM 值 > 2 时,母亲和胎儿的妊娠并发症或不良结局的发生率明显升高。见图 1。

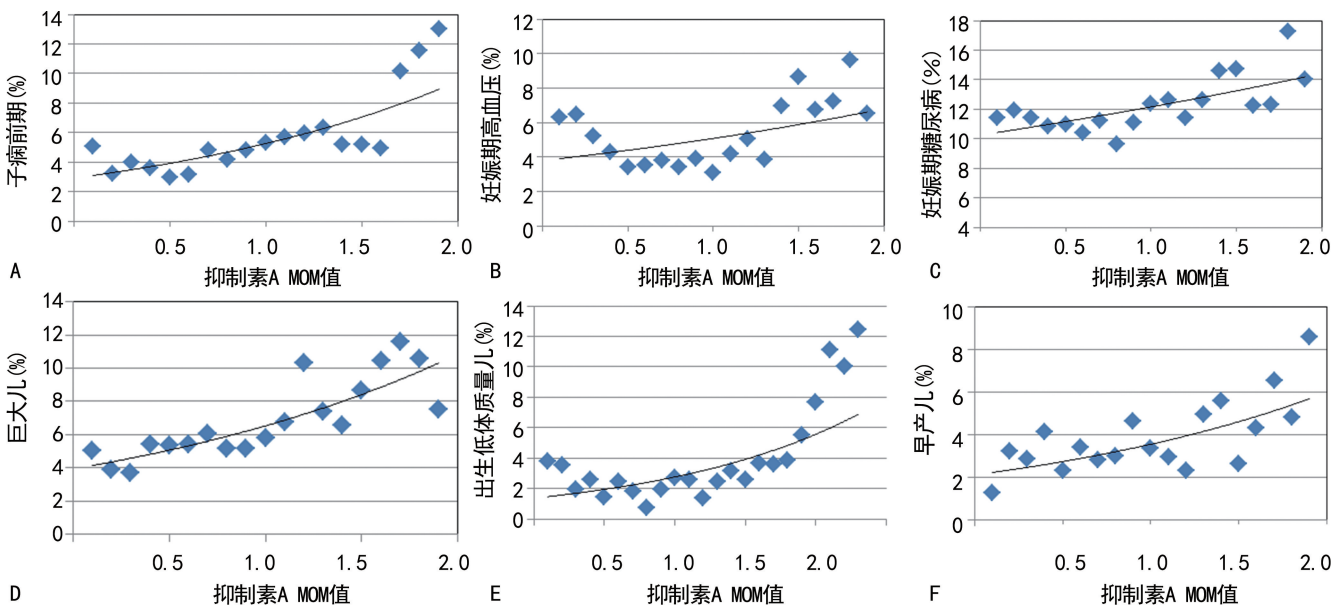
表 2 胎儿的临床基本情况分析($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	出生孕周(周)	出生体质量(g)	Apgar 评分(分)
对照组	8 333	39.10±1.06	3 339±326	8.95±0.49
子痫前期组	560	38.20±1.73 ^a	3 172±603 ^a	8.86±0.78 ^a
妊娠期高血压组	505	39.00±1.26	3 353±434	8.87±0.84
妊娠期糖尿病	1 336	38.70±1.27 ^a	3 349±469	8.93±0.49
巨大儿组	699	39.70±0.90 ^a	4 214±198 ^a	8.84±0.88 ^a
出生低体质量儿组	276	35.30±2.71 ^a	2 137±363 ^a	8.48±1.71 ^a
早产儿组	415	34.80±1.74 ^a	2 517±540 ^a	8.52±1.69 ^a

注:与对照组比较:^a*P* < 0.05。

表 3 各类妊娠并发症或不良结局的多因素 Logistic 回归分析

项目	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
子痫前期						
年龄	0.062	0.024	6.920	0.009	1.064	1.016~1.114
产次	-0.555	0.176	9.925	0.002	0.574	0.406~0.811
抑制素 A MOM	0.733	0.080	84.496	<0.001	2.081	1.780~2.433
妊娠期高血压						
年龄	0.078	0.018	19.629	<0.001	1.081	1.044~1.119
产次	-0.535	0.127	17.718	<0.001	0.585	0.456~0.751
抑制素 A MOM	0.267	0.083	10.335	0.001	1.306	1.110~1.537
妊娠期糖尿病						
年龄	0.114	0.011	109.185	<0.001	1.121	1.097~1.145
抑制素 A MOM	0.213	0.056	14.414	<0.001	1.237	1.109~1.381
巨大儿						
孕次	0.180	0.039	20.857	<0.001	1.197	1.108~1.293
抑制素 A MOM	0.291	0.073	15.950	<0.001	1.337	1.160~1.542
出生低体质量儿						
年龄	0.062	0.024	6.920	0.009	1.064	1.016~1.114
产次	-0.555	0.176	9.925	0.002	0.574	0.406~0.811
抑制素 A MOM	0.733	0.080	84.496	<0.001	2.081	1.780~2.433
早产儿						
年龄	0.076	0.018	16.765	<0.001	1.078	1.040~1.118
抑制素 A MOM	0.580	0.072	64.225	<0.001	1.786	1.550~2.058



注: A 为在不同抑制素 A MOM 值下子痫前期的发生率; B 为在不同抑制素 A MOM 值下妊娠期高血压的发生率; C 为在不同抑制素 A MOM 值下妊娠期糖尿病的发生率; D 为在不同抑制素 A MOM 值下巨大儿的发生率; E 为在不同抑制素 A MOM 值下出生低体质量儿的发生率; F 为在不同抑制素 A MOM 值下早产儿的发生率。

图 1 在不同抑制素 A MOM 值下不良妊娠结局的发生率

3 讨论

子痫前期、妊娠期高血压、妊娠期糖尿病、早产儿、巨大儿和出生低体质量儿是危害母婴健康的常见

的妊娠并发症或不良结局。本研究探讨妊娠 14~20 周的孕妇血清抑制素 A 水平,并评估其与相关妊娠并发症或不良结局的关系。结果表明,高血清抑制素 A

水平是子痫前期、妊娠期高血压、妊娠期糖尿病、巨大儿、出生低体质量儿和早产儿的独立危险因素。

有研究指出抑制素 A 与子痫前期无关^[12],但更多的研究表明,抑制素 A 水平升高与子痫前期的发生有关^[7,8,13],抑制素 A 水平与子痫前期的严重程度密切相关^[14]。抑制素 A 与妊娠期高血压的关系尚无统一论,有研究提示妊娠期高血压孕妇与健康孕妇的血清抑制素 A 水平无明显差异^[5],但有专家认为抑制素 A 与妊娠期高血压有关^[12]。本研究结果表明,高血清抑制素 A 水平是子痫前期和妊娠期高血压的独立危险因素。

子痫前期母体子宫螺旋动脉动力不足及胎盘功能障碍,均与滋养层功能障碍有关。抑制素 A 作为胎盘滋养细胞的肽激素,可以调节胚胎植入分化,并参与胎盘的形成。同时,抑制素 A 可影响母体血管的正常通透性和完整性,影响母体心血管疾病对妊娠的适应性,减少胎盘血流,加重胎盘缺血和代谢紊乱,并导致子痫前期的病理改变^[15-16]。关于抑制素 A 与妊娠期糖尿病关系的报道较少,研究表明妊娠期糖尿病孕妇血清抑制素 A 水平低于健康孕妇^[12],该研究仅包括 27 例妊娠期糖尿病孕妇。本研究纳入 1 336 例妊娠期糖尿病孕妇,结果表明妊娠期糖尿病孕妇与健康孕妇血清抑制素 A 水平无明显差异。然而,妊娠期糖尿病孕妇的血清抑制素 A MOM 值明显高于健康孕妇($P < 0.05$)。本研究多因素 Logistic 回归分析结果表明,高血清抑制素 A 水平是妊娠期糖尿病的独立危险因素。妊娠期糖尿病孕妇的胎盘中存在氧化应激现象,氧自由基的过度形成会导致脂质过氧化作用,破坏胎盘组织生物膜的结构和功能,并导致细胞肿胀和反应性增殖,可改变胎盘、细胞外基质和基底膜的功能,从而影响胎盘的生长。妊娠期糖尿病可以被视为胎盘的一种病理学疾病,类似于子痫前期。在妊娠期糖尿病中,抑制素 A 合成的增加是对胎盘病理过程的一种代偿反应。本研究对抑制素 A 与妊娠期糖尿病的关系进行了研究,发现抑制素 A 水平升高是妊娠期糖尿病的独立危险因素。

以前的研究表明过高的抑制素 A 水平与胎儿生长受限有关^[7],但抑制素 A 与新生儿体质量异常之间的关系报道较少。本研究结果表明,高血清抑制素 A 水平是导致巨大儿和出生低体质量儿的独立危险因素。伴有胎儿生长受限的产妇抑制素 A 水平跟子痫前期产妇抑制素 A 水平一样^[17],胎盘血流量减少和胎儿供血不足可能导致出生低体质量儿的发生,抑制素 A 水平升高是对机体病理过程的代偿性反应。

目前,关于抑制素 A 与早产儿分娩的关系尚没有统一的结论。有研究表明,高血清抑制素 A 水平与早

产儿的发生有关^[12,18],也有研究认为它们之间没有相关性^[8,19]。本研究结果提示高血清抑制素 A 水平是早产儿的独立危险因素,与上述研究结果不同的可能原因:(1)本研究样本量较大,减少了回溯性病例对照研究中容易发生的选择偏差,而上述研究病例数较少;(2)上述研究是直接采用抑制素 A 水平进行危险因素分析,而本研究没有直接采用抑制素 A 水平,而是采用了抑制素 A 的 MOM 值进行分析。在转换过程中,还对孕周、体质量指数和胰岛素依赖型糖尿病进行了校正。但本研究也存在一些不足:(1)研究集中在妊娠中期抑制素 A 对不良妊娠的预测价值,但是使用中期抑制素 A 评估妊娠并发症或不良结局风险的有效性有限。(2)本研究分组中没有包含糖尿病合并巨大儿,子痫前期合并胎儿生长受限,因此,对子痫前期合并胎儿生长受限、糖尿病合并巨大儿的孕妇,抑制素 A 的 OR 值可能更高。

综上所述,妊娠期抑制素 A 水平升高与子痫前期、妊娠期高血压、妊娠期糖尿病、巨大儿、出生低体质量儿和早产儿有关。临床医生应高度重视抑制素 A 水平升高的孕妇,加强孕期监护,可减少妊娠并发症,避免妊娠不良结局。

参考文献

- [1] 牡丹,欧江琴,樊荣华.糖化血红蛋白、抑制素、肠道菌群与妊娠期糖尿病孕妇不良妊娠结局[J].中国计划生育学杂志,2021,29(6):1180-1184.
- [2] CHEN H J, HUANG L W, LIN Y H, et al. Midtrimester maternal serum inhibin A levels after multifetal pregnancy reduction[J]. Prenat Diagn, 2007, 27(5): 431-434.
- [3] YU J, SHIXIA C Z, WU Y, et al. Inhibin A, activin A, placental growth factor and uterine artery Doppler pulsatility index in the prediction of pre-eclampsia[J]. Ultrasound Obst Gyn, 2011, 37(5): 528-533.
- [4] BROWN L F, SHEARING C H, TYDEMAN G. Stability of inhibin A and unconjugated oestriol in the second trimester of pregnancy[J]. Ann Clin Biochem, 2011, 48(1): 72-74.
- [5] SHEN Z, CAI L Y, SUPRAPTO I S, et al. Placental and maternal serum inhibin A in patients with preeclampsia and small-for-gestational-age[J]. J Obstet Gynaecol Re, 2011, 37(10): 1290-1296.
- [6] KIM S M, YUN H G, KIM R Y, et al. Maternal serum placental growth factor combined with second trimester aneuploidy screening to predict small-for-gestation neonates without preeclampsia[J]. Taiwan J Obstet Gyne, 2017, 56(6): 801-805.
- [7] AKOLEKAR R, MINEKAWA R, VEDUTA A, et al. Maternal plasma inhibin A at 11-13 weeks of gestation in hypertensive disorders of pregnancy[J]. Prenatal Diag, 2009, 29(8): 753-760.

加诊断 VAP 的准确性,其中 PTX3+PCT+SP-D 组合最有意义。

参考文献

- [1] TEKEREK N U, AKYILDIZ B N, ERCAL B D, et al. New biomarkers to diagnose ventilator associated pneumonia: pentraxin 3 and surfactant protein D[J]. Indian J Pediatr, 2018, 85(6): 426-432.
- [2] AFIFY M H, SHAHEEN E A, EL-DAHDOUH S S, et al. Comparison between bronchoscopic BAL and nonbronchoscopic BAL in patients with VAP[J]. Gypitian J Chest Dis Tubercul, 2016, 65(1): 113-119.
- [3] SAID A S, ABD-ELAZIZ M M, FARID M M, et al. Evolution of surfactant protein-D levels in children with ventilator-associated pneumonia[J]. Pediatr Pulmonol, 2012, 47(3): 292-299.
- [4] BILGIN H, HALILOGLU M, YAMAN A, et al. Sequential measurements of pentraxin 3 serum levels in huseyin patients with ventilator-associated pneumonia: a nested case-control study[J]. Can J Infect Dis Med Microbiol, 2018, 2018: 4074169.
- [5] 梁添书, 邬敏志, 谭家余, 等. 中性粒细胞弹性蛋白酶对呼吸机相关性肺炎诊断及转归的评估价值[J]. 中华危重病急救医学, 2016, 28(9): 17-21.
- [6] 中华医学会呼吸病学分会感染学组. 中国成人医院获得

性肺炎与呼吸机相关性肺炎诊断和治疗指南(2018 年版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2018, 41(4): 255-280.

- [7] 孙雪东, 董金芳, 陆地, 等. 支气管肺泡灌洗液中的炎症因子在呼吸机相关性肺炎患者中的动态变化[J]. 中华医院感染学杂志, 2010, 20(15): 2189-2191.
- [8] SHOKRI M, GHASEMIAN R, BAYANI M, et al. Serum and alveolar procalcitonin had a weak diagnostic value for ventilator-associated pneumonia in patients with pulmonary infection score ≥ 6 [J]. Rom J Intern Med, 2018, 56(1): 9-14.
- [9] 丁磊, 王振洲. 降钙素原联合临床肺部感染评分在呼吸机相关性肺炎早期诊断中的应用[J]. 临床和实验医学杂志, 2018, 17(4): 418-422.
- [10] GIBOT S, CRAVOISY A. Soluble form of the triggering receptor expressed on myeloid cells-1 as a marker of microbial infection[J]. Clin Med Res, 2004, 2(3): 181-187.
- [11] 谭家余, 黄湘, 邬敏志, 等. 肺泡液可溶性髓系细胞触发受体-1 水平对呼吸机相关性肺炎早期诊断价值的 Meta 分析[J]. 中华危重病急救医学, 2020, 32(9): 1067-1073.
- [12] YE W, HUANG Q D, TANG T Y, et al. Diagnostic value of pentraxin 3 in respiratory tract infections: a meta-analysis[J]. Medicine (Baltimore), 2020, 99(14): e19532.

(收稿日期: 2021-10-12 修回日期: 2022-01-28)

(上接第 1210 页)

- [8] SINGNOI W, WANAPIRAK C, SEKARARITHI R, et al. A cohort study of the association between maternal serum Inhibin-A and adverse pregnancy outcomes: a population-based study[J]. BMC Pregnancy Childb, 2019, 19(1): 124.
- [9] American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force. Hypertension in pregnancy[J]. Obstet Gynecol, 2013, 122(5): 1122-1131.
- [10] DADELSZEN P, MAGEE L A. Preventing deaths due to the hypertensive disorders of pregnancy[J]. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2016, 36: 83-102.
- [11] American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2014[J]. Diabetes Care, 2014, 37(1): 14-80.
- [12] TUL N, PUSENJAK S, OSREDKAR J, et al. Predicting complications of pregnancy with first-trimester maternal serum free-betaHCG, PAPP-A and inhibin-A[J]. Prenatal Diag, 2003, 23(12): 990-996.
- [13] DUGOFF L, HOBBS J C, MALONE F D, et al. Quad screen as a predictor of adverse pregnancy outcome[J]. Obstet Gynecol, 2005, 106(2): 260-267
- [14] XU Y T, SHEN M H, JIN A Y, et al. Maternal circulating levels of transforming growth factor- β superfamily and its soluble receptors in hypertensive disorders of

pregnancy[J]. Int J Obstet, 2017, 137(3): 246-252.

- [15] ECHE S, MACKRAJ I, MOODLEY J. Circulating fetal and total cell-free DNA, and sHLA-G in black South African women with gestational hypertension and pre-eclampsia[J]. Hypertens Pregnancy, 2017, 36(4): 295-301.
- [16] NERENBERG K A, PARK A L, VIGOD S N. Long-term risk of a seizure disorder after eclampsia[J]. Obstet Gynecol, 2017, 130(6): 1327-1333.
- [17] PRAKASH A, LAIRD S, TUCKERMAN E, et al. Inhibin A and activin A may be used to predict pregnancy outcome in women with recurrent miscarriage[J]. Fertil Steril, 2005, 83(6): 1758-1763.
- [18] SEHAT Z, GOSHETASBI A, TAHERI AMIN M. Investigating association between second trimester maternal serum biomarkers and pre-term delivery[J]. Iran J Reprod Med, 2013, 11(2): 127-132.
- [19] BETA J, AKOLEKAR R, VENTURA W, et al. Prediction of spontaneous preterm delivery from maternal factors, obstetric history and placental perfusion and function at 11-13 weeks[J]. Prenatal Diag, 2011, 31(1): 75-83.

(收稿日期: 2021-12-12 修回日期: 2022-02-28)