妊娠中期母体三酰甘油水平与大于胎龄儿的相关性分析

张扬扬，李　欢*
（上海市松江区妇幼保健院产科，上海 201600）

摘要：目的 探讨妊娠中期（孕 24～28 周）母体三酰甘油（triglyceride，TG）水平对大于胎龄儿（large for gestational age infant，LGA）的影响。**方法** 选取 2018 年 1 月至 2019 年 7 月于上海市松江区妇幼保健院非妊娠期糖尿病并分娩单活胎的孕妇为研究对象，共纳入 9 096 例，于孕 24 ～ 28 周检测空腹血浆 TG 水平，根据新生儿出生体质量分为 LGA 组（n = 1 068）和非 LGA 组（n = 8 028），采用 χ^2 检验与多因素 logistic 回归分析孕中期 TG 水平对 LGA 的影响。**结果** LGA 组孕妇年龄、孕前体质量指数、孕产次、新生儿性别、母体 TG 与非 LGA 组比较，差异均有统计学意义（P < 0.05）。χ^2 检验显示，孕前超重及肥胖、经产妇、新生儿男性、母体高 TG 水平可增加 LGA 的发生风险（P < 0.05），多因素 logistic 回归分析结果提示，控制其他因素影响后，高 TG 水平（TG ≥ 2.67 mmol/L）增加了 LGA 发生的风险（比值比= 1.36，95% 置信区间：1.13 ～ 1.64）。**结论** 孕中期母体高 TG 水平会增加 LGA 发生风险，对孕中期高 TG 水平孕妇加强监管，可能有利于减少 LGA 的发生。

关键词：妊娠；三酰甘油；大于胎龄儿；新生儿出生体质量
中图分类号：R714　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1672-9188（2022）06-0762-05
DOI：10.13683/j.wph.2022.06.019

Correlation analysis of maternal triacylglycerin level in the second trimester of pregnancy with large for gestational age infants

ZHANG Yangyang, LI Huan*
（*Department of Obstetrics, Maternal and Child Health Hospital, Songjiang District, Shanghai 201600, China*）

Abstract: ***Objective*** To investigate effects of maternal triglyceride（TG） levels on large for gestational age infants（LGA） in the second trimester of pregnancy（24-28 weeks）. ***Methods*** A total of 9 096 pregnant women with non-gestational diabetes mellitus who delivered a single live fetus in the maternal and child health hospital, Songjiang district from January 2018 to January 2019 were enrolled. Fasting plasma TG levels were measured during 24-28 weeks of pregnancy. According to the birth weight, they were divided into LGA group（n=1 068） and non-LGA group（n=8 028）. Chi-square test and multivariate logistic regression analysis were used to analyze the effects of TG on LGA. ***Results*** There were significant differences in maternal age, pre-pregnancy body mass index, parity, fetal sex and TG levels between LGA group and non-LGA group（P<0.05）. Chi-square test showed that overweight and obesity before pregnancy, postpartum, neonatal male and maternal high TG levels increased the risk of LGA（P<0.05）. The results of multivariate logistic regression analysis showed that after controlling the influence of other factors, the high TG level（TG≥2.67 mmol/L） increased the risk of LGA, which was statistically significant（odds ratio=1.36, 95% confidence interval: 1.13-1.64）. ***Conclusion*** High maternal TG levels in the second trimester of pregnancy will increase the risk of LGA. Strengthening supervision of pregnant women with high TG levels in the second trimester of pregnancy may help to reduce the incidence of LGA.

Key words: pregnancy; triglyceride; large for gestational age infant; birth weight

收稿日期：2022-01-05
作者简介：张扬扬，住院医师，研究方向：病理产科。
通信作者：李欢，主治医师，研究方向：产科内分泌。
基金项目：上海市松江区科学技术攻关项目（19SJKJGG132）

新生儿出生体质量是评估胎儿生长发育、营养和其他宫内暴露的重要临床指标。大于胎龄儿（large for gestational age infant，LGA）为出生体质量高于同胎龄、同性别第 90 百分位体质量的新生儿。一项 2018 年基于 10 个国家、125 万例孕产妇的研究显示，LGA 平均发生率为 5.1% ～ 27.5%[1]。LGA 可增加难产、新生儿窒息及新生儿低血糖等不良妊娠结局风险，且新生儿日后发生肥胖症、糖尿病（diabetes mellitus，DM）和心血管疾病等风险增加[2]。妊娠期血糖水平通常被认为是 LGA 风险的重要决定因素，然而，有研究表明，尽管母体血糖控制良好，LGA 发生的风险并未降低[3]，提示新生儿体质量与更多其他因素相关。在妊娠期间，母体血脂会经历大幅度调整，以满足发育中胎儿的营养需要，孕早期脂肪生成增加，孕晚期脂肪分解增加[4]，主要表现为三酰甘油（triglyceride，TG）水平的明显升高。Wada 等[5] 研究表明，母体的饮食会改变胎盘的脂质成分和代谢，造成新生儿脂肪沉积，进而影响新生儿出生体质量，提示孕妇高血脂水平可能会增加 LGA 的发生风险。本研究将妊娠期 DM（gestational diabetes mellitus，GDM）这一风险排除，探讨孕中期孕妇血脂水平与 LGA 发生风险的相关性。

1 资料与方法

1.1 研究对象

收集 2018 年 1 月至 2019 年 7 月于上海市松江区妇幼保健院按期产检的孕妇临床资料共 11 270 例。纳入标准：单胎，产前身体健康，正规产检，孕妇依从性好。排除标准：①双胎及多胎妊娠（138 例）。②GDM（1 736 例），采用《妊娠合并糖尿病诊治指南（2014）》[6] 筛查和诊断标准，孕前未被诊断为 DM，妊娠 24 ～ 28 周 75 g 口服葡萄糖耐量试验，符合空腹血糖≥ 5.1 mmol/L、1 h 血糖≥ 10.0 mmol/L、2 h 血糖 ≥ 8.5 mmol/L 任意一项即诊断 GDM。③既往甲状腺疾病（178 例）及慢性疾病史（122 例）。共纳入孕妇 9 096 例。回顾性收集孕妇的年龄、身高、孕前体质量、受教育程度、孕产次、新生儿出生孕周、出生体质量及出生性别等信息。将新生儿出生体质量均按出生时胎龄标准化，百分位数基于 INTERGROWTH-21st 标准[7]，按 LGA 与非 LGA 分类，出生体质量高于同胎龄同性别第 90 百分位体质量的新生儿为 LGA。根据中国成人体质量指数（body mass index，BMI）标准分类：低体质量（BMI ＜ 18.5 kg/m^2）、正常体质量（18.5 kg/m^2 ≤ BMI ＜ 24 kg/m^2）、超重（24 kg/m^2 ≤ BMI ＜ 30 kg/m^2）及肥胖（BMI ≥ 30 kg/m^2）。本研究已经本院医学伦理委员会批准（20200101），且所有受试者对此研究均知情同意。

1.2 血脂检测

于孕中期（孕 24 ～ 28 周）抽取其空腹肘静脉血 10 ml，采用酶比色法检测 TG 水平。由于母体在妊娠期的脂质水平目前尚无统一的正常范围或参考标准，本研究中将孕妇 TG 水平按四分位数法分为 4 组：Q1 组（TG ＜ 1.74 mmol/L）、Q2 组（1.74 mmol/L ≤ TG ＜ 2.14 mmol/L）、Q3 组（2.14 mmol/L ≤ TG ＜ 2.67 mmol/L）及 Q4 组（TG ≥ 2.67 mmol/L）。

1.3 统计学方法

采用 SPSS25.0 软件进行统计分析。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；计数资料采用 n（%）表示，组间比较采用 χ^2 检验；应用 logistic 回归分析 TG 水平对 LGA 的影响。以 P ＜ 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

共纳入 9 096 例孕妇，LGA 发生率为 11.74%（1 068/9 096）。与非 LGA 组相比，LGA 组孕妇年龄、身高、体质量、孕前 BMI 及 TG 水平较高，差异均有统计学意义（P ＜ 0.05）；此外，两组孕产次及新生儿性别比较，差异亦具有统计学意义（P ＜ 0.05），而两组孕妇教育水平比较，差异无统计学意义（P ＞ 0.05），详见表 1。

2.2 发生 LGA 风险多因素分析结果

以是否发生 LGA 为因变量，然后根据单因素分

表 1 两组孕妇一般资料比较

Table 1 Comparison of baseline characteristics of pregnant women between the two groups

项目	分组	整体（n=9 096）	LGA组（n=1 068）	非LGA组（n=8 028）	t/χ^2值	P值
年龄/岁	-	29.11±4.19	29.71±4.26	29.03±4.16	4.98	＜0.01
年龄段/n（%）	＜25	1 171（12.87）	108（10.11）	1 063（13.24）	16.30	＜0.01
	≥25，＜30	4 033（44.34）	449（42.04）	3 584（44.64）		
	≥30，＜35	2 871（31.56）	371（34.74）	2 500（31.14）		
	≥35	1 021（11.22）	140（13.11）	881（10.97）		
身高/cm	-	160.73±4.74	161.85±4.65	160.70±4.73	7.49	＜0.01
体质量/kg	-	57.25±8.43	61.31±9.06	56.70±8.19	15.77	＜0.01
孕前BMI/n（%）	低体质量	682（7.50）	27（2.53）	655（8.16）	168.78	＜0.01
	正常体质量	7 095（78.00）	767（71.82）	6 328（78.82）		
	超重	1 174（12.91）	228（21.35）	946（11.78）		
	肥胖	145（1.59）	46（4.31）	99（1.23）		
受教育程度/n（%）	小学初中	1 976（21.72）	245（22.94）	1 731（21.56）	5.24	＞0.05
	高中中职	5 099（56.06）	596（55.81）	4 503（56.09）		
	大专本科	1 624（17.85）	192（17.98）	1 432（17.84）		
	硕士及以上	397（4.36）	35（3.28）	362（4.51）		
孕产次/n（%）	0	4 572（50.26）	460（43.07）	4 112（51.22）	25.04	＜0.01
	≥1	4 524（49.74）	608（56.93）	3 916（48.78）		
胎儿性别/n（%）	男	4 813（52.91）	715（66.95）	4 098（51.05）	95.66	＜0.01
	女	4 283（47.09）	353（33.05）	3 930（48.95）		
TG/mmol·L^{-1}	-	2.29±0.82	2.42±0.90	2.27±0.80	5.30	＜0.01
TG分组/n（%）	Q1	2 243（24.66）	218（20.41）	2 025（25.22）	40.04	＜0.01
	Q2	2 265（24.90）	237（22.19）	2 028（25.26）		
	Q3	2 301（25.30）	279（26.12）	2 022（25.19）		
	Q4	2 287（25.14）	334（31.27）	1 953（24.33）		

析结果，将孕前超重及肥胖、经产妇、新生儿男性及母体高 TG 水平等影响 LGA 的因素作为自变量纳入 logistic 回归模型。结果显示，控制其他因素影响后，母体高 TG 水平 Q4 组（TG ≥ 2.67 mmol/L）增加了 LGA 发生的风险（比值比＝ 1.36，95% 置信区间：1.13 ～ 1.64），见表 2。

3 讨论

妊娠期母体为维持自身生理变化及胎儿生长发育需求，脂代谢水平会产生相应改变。怀孕期间雌激素的刺激和胰岛素抵抗的增加是造成孕期高脂血症的主要原因。雌激素及孕激素水平升高，抑制脂肪细胞脂质合成，使脂肪组织酯解增强；胰岛素抵抗导致脂蛋白脂肪酶活性降低，母体血脂升高，其中 TG 水平升高 2 ～ 3 倍 [8-9]。

在本研究的 9 096 例非 GDM 孕妇中，LGA 发生率为 11.7%，其中母体 TG 水平与 LGA 具有相关性。孕中期 TG 水平高于第 75 百分位数（TG ≥ 2.67 mmol/L）的孕妇发生 LGA 风险升高，这与之前的研究结果一致。Vrijkott 等 [10] 研究显示，孕期 TG 水平最高五分位数与较高的 LGA 发生率有关。Adank 等 [11] 研究显示，TG 水平与 LGA 呈正相关，但是在对 GDM 进行校正后，这种相关性减弱到了不显著水平。国内一项纳入 2 117 例孕中期孕妇的研究显示，高 TG 水平会使妊娠期高血压疾病、GDM 和巨大儿的发生风险分别增加 1.39、1.28 和 1.23 倍，表明高 TG 水平对宫内胎儿发育有一定影响，可作为

表 2 LGA 风险因素 logistic 回归分析

Table 2 Logistic regression analysis of LGA risk factors

变量	分组	β值	比值比	95%置信区间
年龄	＜25	–	1.00	–
	≥25，＜30	0.13	1.14	0.92～1.43
	≥30，＜35	0.18	1.19	0.94～1.51
	≥35	0.12	1.13	0.85～1.51
孕前BMI	低体质量	–	1.00	–
	正常体质量	1.01	2.72	1.83～4.03
	超重	1.63	5.11	3.37～7.76
	肥胖	2.24	9.42	5.56～15.96
孕产次	初产	–	1.00	–
	经产	0.19	1.22	1.05～1.41
胎儿性别	女	–	1.00	–
	男	0.66	1.93	1.68～2.21
TG	Q1	–	1.00	–
	Q2	0.09	0.90	0.77～1.08
	Q3	0.17	1.08	0.89～1.44
	Q4	0.31	1.36	1.13～1.64

巨大儿的预测因素，但是以巨大儿定义新生儿出生体质量过大，未能充分考虑出生孕周及新生儿性别对出生体质量的影响，可能会低估高 TG 水平的危险性[12]。很长一段时间内，孕期母体血脂的异常升高仅被视为生理性变化，而未得到足够重视，正常脂肪酸以 TG 形式贮存在脂肪细胞中，但当这种平衡被打破，多余脂肪酸在组织中持续累积时，会产生毒性效应，称为脂毒性[13]。高水平的 TG 首先被胎盘脂肪酶水解为游离脂肪酸（free fatty acid，FFA），然后 FFA 被贮存、代谢、氧化或运输到胎儿循环中，从而增加了胎儿的脂肪沉积[14]。

本研究通过进一步的 logistic 回归分析发现，孕前超重及肥胖、经产妇及新生儿性别为男性均会增加 LGA 的发生风险。孕前超重及肥胖影响了近 40% 的育龄女性[14]。胎儿营养过剩假说表明，导致胎儿过度生长和儿童肥胖不仅限于葡萄糖的作用，而在母体肥胖症中表现更为明显[15]。母体肥胖会导致胰岛素抵抗，进而增加母体脂肪分解，升高 TG 及 FFA 水平。由于胎儿的新生脂肪生成和脂肪酸氧化能力有限，过量的母体 TG 可以被胎盘脂肪酶水解为 FFA，以促进胎儿脂肪的增加[14,16]。Perazzolo 等[14]研究表明，肥胖母亲的 TG 水平比正常孕妇高出 30%。随着肥胖发生率的增加，LGA 的出生率不断升高，通过母体低脂饮食及控制孕前体质量来预防母体 TG 水平过高，从而尽可能减少 LGA 的发生，降低儿童远期代谢性疾病的发生率。

本研究优势在于样本量较大，并且排除了孕前慢性疾病史及孕期高血糖干扰，从而减少相关疾病对孕期血脂水平的影响。本研究存在不足之处为未收集孕前及孕早期 TG 水平，不能排除孕前及孕早期血脂水平对研究结果的影响。

4 结论

母体孕中期的 TG 水平升高会增加 LGA 的发生风险。应对高 TG 水平的孕妇加强监管，并重视孕妇体质量的管理，以尽可能减少 LGA 的发生。

参考文献：

[1] Francis A, Hugh O, Gardosi J. Customized *vs* INTERGROWTH-21st standards for the assessment of birthweight and stillbirth risk at term[J]. Am J Obstet Gynecol, 2018, 218(2S): S692-S699.

[2] Agarwal P, Morriseau TS, Kereliuk SM, *et al*. Maternal obesity, diabetes during pregnancy and epigenetic mechanisms that influence the developmental origins of cardiometabolic disease in the offspring[J]. Crit Rev Clin Lab Sci, 2018, 55(2): 71-101.

[3] Cyganek K, Skupien J, Katra B, *et al*. Risk of macrosomia remains glucose-dependent in a cohort of women with pregestational type 1 diabetes and good glycemic control[J]. Endocrine, 2017, 55(2): 447-455.

[4] Chavan-Gautam P, Rani A, Freeman DJ. Distribution of fatty acids and lipids during pregnancy[J]. Adv Clin Chem, 2018, 84: 209-239.

[5] Wada Y, Yoshida-Yamamoto S, Wada Y, *et al*. Trans fatty acid accumulation in the human placenta[J]. J Mass Spectrom, 2017, 52(3): 139-143.

[6] 中华医学会妇产科学分会产科学组, 中华医学会围产医学分会妊娠合并糖尿病协作组. 妊娠合并糖尿病诊治指南(2014)[J]. 中华妇产科杂志, 2014, 49(8): 561-569.

[7] Villar J, Ismail LC, Victora CG, *et al*. International standards

for newborn weight, length, and head circumference by gestational age and sex: the newborn cross-sectional study of the INTERGROWTH-21st project[J]. Lancet, 2014, 384(9946): 857-868.

[8] Johns EC, Denison FC, Norman JE, *et al*. Gestational diabetes mellitus: mechanisms, treatment, and complications[J]. Trends Endocrinol Metab, 2018, 29(11): 743-754.

[9] Ghio A, Bertolotto A, Resi V, *et al*. Triglyceride metabolism in pregnancy[J]. Adv Clin Chem, 2011, 55: 133-153.

[10] Vrijkotte TGM, Algera SJ, Brouwer IA, *et al*. Maternal triglyceride levels during early pregnancy are associated with birth weight and postnatal growth[J]. J Pediatr, 2011, 159(5): 736-742.

[11] Adank MC, Benschop L, Kors AW, *et al*. Maternal lipid profile in early pregnancy is associated with foetal growth and the risk of a child born large-for-gestational age: a population-based prospective cohort study: maternal lipid profile in early pregnancy and foetal growth[J]. Bio Med Central Med, 2020, 18(1): 276.

[12] 孟彤, 刘亚非, 孟文颖. 妊娠中期血脂水平对妊娠期高血压疾病、妊娠期糖尿病及巨大儿的预测价值[J]. 中国妇幼保健, 2016, 31(24): 5253-5257.

[13] Neeland IJ, Paul P, Jean-Pierre D. Cardiovascular and metabolic heterogeneity of obesity: clinical challenges and implications for management[J]. Circulation, 2018, 137(13): 1391-1406.

[14] Perazzolo S, Hirschmugl B, Wadsack C, *et al*. The influence of placental metabolism on fatty acid transfer to the fetus[J]. J Lipid Res, 2017, 58(2): 443-454.

[15] Flegal KM, Kruszon-Moran D, Carroll MD, *et al*. Trends in obesity among adults in the United States, 2005 to 2014[J]. J Am Med Assoc, 2016, 315(21): 2284-2291.

[16] Barbour LA. Changing perspectives in pre-existing diabetes and obesity in pregnancy: maternal and infant short- and long-term outcomes[J]. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes, 2014, 21(4): 257-263.

（编辑：王　佳）