· 流行病学研究 ·

孕晚期应激性生活事件致胎儿窘迫风险及 TyG-BMI 和 RBP 的链式中介作用

王昊[1,2]，梁文炯[3]，于泽鑫[1,2]，王春艳[1,2]，马淑琴[3]，关素珍[1,2]

1. 宁夏医科大学公共卫生学院，银川 750004；
2. 宁夏环境因素与慢性病控制重点实验室，银川 750004；
3. 宁夏医科大学总医院，银川 750004
通信作者：关素珍，E-mail：guansz_nx2017@sina.com

【摘　要】目的 探讨代谢指标甘油三酯葡萄糖–体质量指数（triglyceride glucose-body mass index, TyG-BMI）和视黄醇结合蛋白（retinol binding protein, RBP）在妊娠晚期应激性生活事件暴露致胎儿窘迫发生中的作用。**方法** 于 2021 年 12 月—2023 年 6 月，从宁夏医科大学总医院招募 482 名妊娠晚期孕妇，通过自编问卷收集孕妇一般情况，用“孕期生活事件量表”收集应激性生活事件发生情况，采集血液样本进行血代谢指标测量；并随访至分娩，收集其分娩信息；采用 R 4.3.0 对数据进行描述性统计分析、LASSO 回归分析、二元 logistic 回归分析和 Spearman 相关性分析；并通过 SPSS AU 建立链式中介效应模型评估妊娠晚期应激性生活事件暴露、TyG-BMI 指数和 RBP 与胎儿窘迫之间的关系。利用敏感性分析进行结果稳健性分析。**结果** 妊娠晚期孕妇经历过应激性生活事件的发生率为 31.54%，胎儿窘迫发生率为 13.07%。应激性生活事件、RBP、TyG-BMI 和焦虑是胎儿窘迫的显著预测因子。logistic 回归结果显示，经历过应激性生活事件的孕妇发生胎儿窘迫的风险是未发生孕妇的 2.10 倍（*OR*=2.10, 95%*CI*=1.06 ~ 4.16）；TyG-BMI 每增加 1 个单位，胎儿窘迫发生的风险增加 1%（*OR*=1.01, 95%*CI*=1.01 ~ 1.02）；RBP 每增加 1 mg/L，胎儿窘迫发生的风险降低 5%（*OR*=0.95, 95%*CI*=0.92 ~ 0.98），表明 RBP 可能对胎儿窘迫具有保护作用。Spearman 相关分析结果显示，TyG-BMI 与 RBP 之间呈现显著的正相关（*r*=0.177, *P*<0.001）；链式中介效应分析表明，TyG-BMI 通过 RBP 在应激性生活事件对胎儿窘迫的影响具有完全中介效应，总间接效应值为–0.001。**结论** 妊娠晚期生活事件暴露通过 TyG-BMI 和 RBP 介导对胎儿窘迫的完全中介作用，RBP 可能在孕晚期胰岛素抵抗与胎儿窘迫之间起到了保护作用。

【关键词】 应激性生活事件；胎儿窘迫；甘油三酯葡萄糖–体质量（TyG-BMI）；视黄醇结合蛋白（RBP）；妊娠晚期；宁夏回族自治区

Chain-mediated effects of TyG-BMI and RBP on the risk of fetal distress caused by stressful life events in late pregnancy：a follow-up study

WANG Hao[1,2], LIANG Wenjiong[3], YU Zexin[1,2], WANG Chunyan[1,2], MA Shuqin[3], GUAN Suzhen[1,2]
(*1. School of Public Health*, *Ningxia Medical University*, *Yinchuan* 750004, *China*; *2. Ningxia Key Laboratory of Environmental Factors and Chronic Disease Control*, *Yinchuan* 750004, *China*; *3. General Hospital of Ningxia Medical University*, *Yinchuan* 750004, *China*)
Corresponding author: GUAN Suzhen, E-mail: guansz_nx2017@sina.com

【Abstract】 Objective To investigate the roles of triglyceride glucose-body mass index (TyG-BMI) and retinol-binding protein (RBP) in the occurrence of fetal distress due to exposure to stressful life events in late pregnancy. **Methods** From December 2021 to June 2023, a cohort of 482 women in late pregnancy was recruited from the General Hospital of Ningxia Medical University. A self-designed questionnaire was employed to collect data of general maternal health. The Pregnancy Life Events Scale was adopted to quantify stressful life events, and blood samples were collected for metabolic biomarker measurement. Participants were followed through delivery, and the obstetric outcomes were recorded. R 4.3.0 was used for descriptive statistics, LASSO regression analysis, binary logistic regression analysis, and Spearman correlation analysis. A chain-mediated effect model was constructed in SPSS AU to evaluate the associations of exposure to stressful life events in late pregnancy, TyG-BMI, and RBP with fetal distress. Sensitivity analyses were performed to assess the robustness of the findings. **Results** The incidence of exposure to stressful life events among women in late pregnancy was 31.54%, and that of fetal distress was 13.07%. Stressful life events, RBP, TyG-BMI, and anxiety were significant predictors of fetal distress. Logistic regression results showed that pregnant women exposed to stressful life events had a 2.10-fold higher risk of fetal distress compared with those without exposure (*OR* = 2.10, 95%*CI*: 1.06–4.16). For every one-unit increase in TyG-BMI, the risk of fetal distress increased by 1% (*OR* = 1.01, 95%*CI*: 1.01–1.02). For

开放获取：CC BY-NC-ND 4.0　DOI：10.11847/zgggws1147413
基金项目：国家自然科学基金（82260647）；宁夏重点研发计划（2023BEG02005）；宁夏医科大学 2023 年校级科研项目（XZ2023001）
第一作者：王昊（1999—），硕士在读，研究方向：劳动卫生与环境卫生学。
收稿日期：2025-03-17　修回日期：2025-06-12　录用日期：2025-08-02
利益冲突：不存在　伦理审查：已获取　出版授权：全体作者已与编辑部签署作者贡献声明及版权转让协议

every 1 mg/L increase in RBP, the risk of fetal distress decreased by 5% (*OR* = 0.95, 95%*CI*: 0.92–0.98), indicating that RBP may have a protective effect against fetal distress. Spearman correlation analysis revealed a positive correlation between TyG-BMI and RBP ($r = 0.177$, $P < 0.001$). Chain-mediate effect analysis showed that TyG-BMI had a complete mediating effect on the impact of stressful life events on fetal distress through RBP, with a total indirect effect value of −0.001. **Conclusions** Exposure to stressful life events in late pregnancy has a complete mediating effect on fetal distress through TyG-BMI and RBP, and RBP may play a protective role between insulin resistance in late pregnancy and fetal distress.

【**Keywords**】 stressful life events; fetal distress; triglyceride-glucose body mass index (TyG-BMI); retinol-binding protein (RBP); late pregnancy; Ningxia hui autonomous region

孕产期是女性身体和心理易受伤害的特殊阶段，与女性受孕及分娩前后体内激素水平改变引起心理变化有很大关系。孕晚期胰岛素抵抗（insulin resistance, IR）可引发脂质代谢紊乱，促使甘油三酯和胆固醇水平升高，而脂质异常蓄积形成的炎症反应和氧化应激又会加剧 IR，形成恶性循环[1]。此阶段暴露于家庭关系变化等应激性生活事件（stressful life events, SLE）不仅会加重孕产妇不良心理压力，还会产生代谢紊乱现象，诸如 IR 和脂质代谢异常[2]。根据健康和疾病发育起源学说[3]，孕期的心理困扰、应激性生活事件暴露等不利因素会致子代不良妊娠结局增多，如低出生体重、早产和宫内发育迟缓等[4–5]，甚至通过影响母体生理学来影响儿童远期精神健康[6]。胎儿窘迫（fetal distress）是围生期新生儿死亡和致残的主要原因[7]，发生率为 2.7%～38.5%[8]，其发生机制与母体代谢改变的关系尚未明确。甘油三酯葡萄糖–体质量指数（triglyceride glucose-body mass index, TyG-BMI）是结合了甘油三酯–葡萄糖指数和体质量指数的一种复合指标，旨在提供一种更全面的方法来评估代谢健康状况，该指数与 IR 相关，而产前 SLE 与胎儿窘迫的关系及母体代谢改变在其中的作用并未得到大量关注。本研究通过前瞻性分析 TyG-BMI 等代谢指标在孕晚期 SLE 与胎儿窘迫间的中介效应，为早期干预提供理论依据。

1 对象与方法

1.1 对象 于 2021 年 12 月—2023 年 6 月，从宁夏医科大学总医院产科门诊，按照年龄为 18～45 岁、单胎和无阅读沟通障碍的纳入标准，选择常规产检的 550 名孕晚期孕妇（孕期≥28 周）进入研究队列。排除存在认知缺陷、患有严重的心脏、肝脏或肾脏疾病以及血样缺失的孕妇，最终获得 482 名孕晚期孕妇的完整数据，有效回收率为 87.6%。所有参与研究的孕妇均在充分了解研究目的、方法和潜在风险后，自愿签署了知情同意书，本研究已获得宁夏医科大学伦理委员会批准（批准号:宁医大伦理第 2022-G007 号）。

1.2 调查方法 于每个工作日在胎监室进行问卷调查和流行病学随访，综合收集产妇的基本特征和围生期结局信息。问卷内容包括社会人口学特征、围生期健康状况、生活方式以及孕期心理状况调查。其中，性格、妊娠意愿、早孕反应程度、孕前身体状况的判定标准主要依据孕妇自报进行评估；基础疾病判定标准基于孕妇确诊的既往病史，由孕妇自行填写；孕期体重增长判定标准则依据《中国妇女妊娠期体重监测与评价》推荐值，根据不同孕前体质量指数（body mass index, BMI）对孕期体重增长进行分类评价，具体量化标准及数值如下：孕前体重正常（BMI≥18.5 kg/m^2 且<24.0 kg/m^2）的孕妇，孕晚期体重增长值范围为 6.5～7.0 kg；孕前体重消瘦（BMI<18.5 kg/m^2）的孕妇，孕晚期体重增长值范围为 7～9 kg；孕前超重或肥胖（BMI≥24.0 kg/m^2）的孕妇，孕晚期体重增长值范围为 3～5 kg。依据上述孕期体重增长推荐范围，将孕期体重增长情况分类评价为低（孕期体重增长低于推荐范围的最低值）、正常（孕期体重增长在推荐范围之内）、高（孕期体重增长超过推荐范围的最高值）[9]。

1.3 相关量表

1.3.1 妊娠相关焦虑量表（pregnancy-related anxiety questionnaire, PAQ） 由肖利敏等[10]在 2010 年根据中国孕妇的特点编制而成。量表包含 13 个条目，3 个分量表：关注自己、担心胎儿健康和担心分娩，每个条目根据实际情况可选择“没有担心”“偶尔担心”“经常担心”“一直担心”4 个选项，分别赋分为 1、2、3、4 分。满分 52 分，得分越高，妊娠相关焦虑风险越大。总得分>P_{75} 为有妊娠相关焦虑，以 24 分为临界值，≥24 分为阳性，表示存在妊娠相关焦虑；<24 分为阴性，表示无焦虑[11]。总量表及分量表的 Cronbach′s α 系数（0.81、0.64、0.78、0.74）和重测信度系数（0.79、0.67、0.75、0.7）表明其具有较好的信度和效度。

1.3.2 爱丁堡抑郁量表（edinburgh postnatal depression scale, EPDS） 该量表在 20 世纪 90 年代开始在国内广泛用于产后抑郁筛查[12]。EPDS 共包含 10 个条目，条目可以进一步划分为情感（共 2 条）、焦虑（共 4 条）和抑郁（共 4 条）3 个分量表。每个条目分为 4 级描述，按症状严重程度赋值 0～3 分，

即：0 分（从未）、1 分（偶尔）、2 分（经常）、3 分（总是）。量表的最高分为 30 分，分数越高表明抑郁症状越多。总分<9 分无抑郁，总分 9～12 分为轻度抑郁，中重度抑郁总分≥13 分。该量表内容效度为 0.93，临界值定为 9.5，量表的 Cronbach′s alpha 系数为 0.76[13]。

1.3.3 家庭关怀度指数问卷（family adaptation, partnership, growth, affection, resolve index, APGRA） 一种评估家庭功能的自评量表，用于测量个人对家庭功能的整体满意度[14]。包含 5 个维度：适应度、合作度、成熟度、情感度、亲密度，每个维度对应一个题目。评分采用 3 级制："经常这样"得 2 分，"有时这样"得 1 分，"几乎从不"得 0 分。满分 10 分，得分越高，表明家庭功能越好。0～3 分表示家庭功能严重障碍，4～6 分为中度障碍，7～10 分为良好。吕繁等[15]研究指出，除了适应度外，其他维度与总全量表的 Kappa（w）值均>0.7，Cronbach′s α 系数为 0.819，该量表的内部一致性信度较好。

1.3.4 孕期生活事件问卷（pregnancy life events questionnaire, PLQ） 基于生活事件量表精选，包含 19 项孕期常见影响大的事件。包含家庭生活（10 项）、工作学习（3 项）、社交及其他（6 项）。通过记录孕晚期事件发生时间及精神影响程度（0～无、1～轻度、2～中度、3～重度）累加得分，以>2 分视为显著应激性事件暴露。经 200 人的重测信度评价，孕晚期的重测相关系数为 0.96，该量表的信度较好[16]。

1.4 血清样本收集 问卷调查同时，经知情同意后，由医院 1 名专业护士严格遵循无菌操作，使用 5 mL 真空采血管无添加剂管（PET）采集 3 mL 孕妇空腹静脉血，4 ℃ 3 000 r/min 条件下离心 15 min 后，收集血清至低温冻存管中置于−80 ℃ 冰箱进行储存备用。

1.5 收集出生结局 孕妇被随访至分娩后，从医院病历记录本中获取分娩胎龄、分娩方式、新生儿体重、新生儿性别和不良妊娠结局胎儿窘迫。

1.6 血代谢指标测量及计算 用贝克曼 AU680 全自动生物化学分析仪（美国贝克曼库尔特公司，加利福尼亚州）测量总胆固醇（total cholesterol, TC）、甘油三酯（triglyceride, TG）、高密度脂蛋白（high density lipoprotein, HDL）、低密度脂蛋白（low density lipoprotein, LDL）、葡萄糖（glucose, GLU）、脂蛋白 (a)（lipoprotein(a), LPa）、载脂蛋白 A（apolipoprotein A, APOA）、载脂蛋白 B（apolipoprotein B, APOB）、载脂蛋白 E（apolipoprotein E, APOE）、超敏 C 反应蛋白（high-sensitivity c-reactive protein, H-Crp）、RBP 水平，并使用对应的试剂盒进行乳胶增强免疫比浊度测定。TyG-BMI 指数的计算公式为 ln [空腹甘油三酯（mg/dL）×空腹血糖（mg/dL）/2] × BMI，其中，BMI=体重（kg）/身高^2（m^2）。

1.7 胎儿窘迫的诊断标准 在本研究中，胎儿窘迫的诊断依据国内外权威指南及临床实践标准[17]：急性胎儿窘迫的诊断主要基于胎心率异常（胎心率基线<110 次 /min 或>160 次 /min、变异减少<3 次 /min、晚期或变异减速异常）、羊水胎粪污染、胎动异常（胎动计数<6 次 /2 h）、胎儿酸中毒（胎儿头皮血或脐动脉血 pH 值<7.20）以及电子胎心监护结果（采用三级判读系统，Ⅲ类胎心监护结果为异常）；慢性胎儿窘迫的诊断则依据胎动异常、胎儿多普勒血流监测异常（脐动脉、大脑中动脉血流参数异常）、胎儿生物物理评分低（≤4 分为胎儿窘迫，5～6 分为可疑胎儿缺氧）、胎儿动脉血血气分析异常（提示胎儿酸中症）以及无应激试验异常（提示胎儿缺氧可能）。

1.8 质量控制 调查人员均由公共卫生与预防医学专业的研究生担任，并在调查开始前接受系统培训，内容涵盖研究目的、意义、血液采集的预防措施及注意事项等。调查过程中，调查员首先向研究对象详细解释研究的相关信息，在获得研究对象签署的知情同意书后，严格按照调查流程开展工作。问卷收回后指定专业人士进行数据整理，剔除不合格调查表，以保证数据质量。

1.9 统计分析 数据均采用 Epi Data 3.1 软件双录入，录入结束后并进行一致性检验，对录入有误的信息进行及时更正，进而确保调查数据的完整和准确。经过正态性检验，所有定量资料均不符合正态分布。采用 R 4.3.0 统计分析软件，偏态分布的连续数据用 $M(Q_1 \sim Q_3)$ 表示，采用 Mann-Whitney U 检验；分类的数据用 n（%）表示，采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法，组间比较以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。LASSO 回归用于筛选胎儿窘迫发生的危险因素。二元 logistic 回归模型用于评估多个因素与胎儿窘迫之间的关系，在不同模型中调整了多个混杂变量。相关性分析采用 Spearman 相关。使用 SPSS AU 软件执行中介分析。在测试链式中介之前，本研究确保满足中介标准，即预测变量、中介变量和结果变量是相互关联的。随后控制焦虑变量，以 Bootstrap 法进行中介效应检验。

2 结　果

2.1 妊娠晚期孕妇基线特征及与胎儿窘迫、应激性生活事件关系（表 1） 本研究共纳入 482 人，孕晚期孕妇应激性生活事件暴露发生率为 31.54%（152 人），胎儿窘迫发生率为 13.07%（63 人）。孕晚期孕妇的应激性生活事件在不同妊娠次数（$Z=-3.13$，$P=0.002$）、流产次数（$Z=-3.21$，$P=0.001$）、学历、职业、居住地、妊娠意愿、孕前身体状况、胎儿窘迫方面差异均有统计学意义（$P<0.05$）。根据

有无胎儿窘迫分组，胎儿性别、孕妇年龄、焦虑、应激性生活事件在 2 组间比较差异有统计学意义（$P<0.05$），而其他指标则差异无统计学意义。妊娠晚期，焦虑、应激性生活事件与胎儿窘迫之间存在显著关联，且焦虑水平较高的孕妇以及经历过应激性生活事件的孕妇面临更高的胎儿窘迫风险。

表 1 妊娠晚期孕妇胎儿窘迫和应激性生活事件单因素分析

Table 1 Univariate analysis of fetal distress and stressful life events in late pregnancy

特征	总人数	应激性生活事件		χ^2值	P值	胎儿窘迫		χ^2值	P值
		人数	构成比/%			人数	构成比/%		
胎儿性别				0.68	0.410			4.55	0.033
男性	269	89	58.55			43	68.25		
女性	213	63	41.45			20	31.75		
年龄/岁				1.03	0.311			4.30	0.038
<35	323	97	63.82			35	55.56		
≥35	159	55	36.18			28	44.44		
学历				15.46	0.001			0.58	0.900
初中及以下	46	23	15.13			6	9.52		
高中/中专	62	25	16.45			7	11.11		
大专/本科	338	99	65.13			44	69.84		
研究生及以上	36	5	3.29			6	9.52		
职业				22.05	<0.001			1.65	0.649
无业	110	50	32.89			15	23.81		
农民/工人	10	5	3.29			0	0.00		
企、事业单位/行政机关	196	41	26.97			27	42.86		
其他	166	56	36.84			21	33.33		
受孕方式				1.66	0.198			0.64	0.425
人工授精	31	13	8.55			6	9.52		
自然受孕	451	139	91.45			57	90.48		
居住地				4.09	0.043			2.21	0.137
农村	58	25	16.45			4	6.35		
城市	424	127	83.55			59	93.65		
性格				3.98	0.136			1.22	0.544
内向	43	18	11.84			6	9.52		
偏中	354	113	74.34			49	77.78		
外向	85	21	13.82			8	12.70		
早孕反应程度				0.18	0.913			2.93	0.231
较轻	180	55	36.18			25	39.68		
尚可	202	64	42.11			30	47.62		
较重	100	33	21.71			8	12.70		
妊娠意愿				14.70	<0.001			1.51	0.471
充分准备	190	53	34.87			29	46.03		
顺其自然	214	60	39.47			26	41.27		
意外妊娠	78	39	25.66			8	12.70		
孕前身体状况					<0.001				0.102
较好	330	83	54.61			47	74.60		
一般	150	68	44.74			15	23.81		
较差	2	1	0.66			1	1.59		
基础疾病					0.242				0.858
无	433	132	86.84			59	93.65		
高血压	6	3	1.97			0	0.00		
糖尿病	8	2	1.32			1	1.59		
甲状腺疾病	25	9	5.92			3	4.76		
其他	10	6	3.95			0	0.00		
孕期体重增长				0.20	0.904			0.07	0.968
低	118	39	25.66			16	25.40		
正常	112	34	22.37			15	23.81		
高	252	79	51.97			32	50.79		

续表 1
Table 1 Continued

特征	总人数	应激性生活事件		χ^2值	*P*值	胎儿窘迫		χ^2值	*P*值
		人数	构成比/%			人数	构成比/%		
焦虑				19.32	<0.001			4.15	0.042
无	315	78	51.32			34	53.97		
有	167	74	48.68			29	46.03		
抑郁				24.49	<0.001			1.45	0.484
无	201	40	26.32			26	41.27		
轻微	240	91	59.87			34	53.97		
有	41	21	13.82			3	4.76		
家庭关怀指数				19.96	<0.001			1.79	0.408
良好	13	10	6.58			3	4.76		
中度障碍	99	41	26.97			15	23.81		
严重障碍	370	101	66.45			45	71.43		
应激性生活事件								4.30	0.038
无						36	57.14		
有						27	42.86		
胎儿窘迫				4.30	0.038				
无	419	125	82.24						
有	63	27	17.76						

2.2　胎儿窘迫与正常组代谢指标比较（表 2）　在孕晚期，发生胎儿窘迫的孕妇 TyG-BMI 水平高于正常组；RBP 水平低于正常组。TC、HDL、LDL、GLU、LPa、APOA、APOB、APOE、H-Crp 等指标在二组间比较差异均无统计学意义。

表 2　胎儿窘迫与正常组代谢指标比较
Table 2　Comparison of blood metabolic indicators between fetal distress and normal groups

代谢指标	正常组		胎儿窘迫组		*Z*值	*P*值
	M	Q_1～Q_3	*M*	Q_1～Q_3		
TC/（mmol/L）	5.67	5.00～6.63	5.63	4.80～6.84	−0.24	0.808
TG/（mmol/L）	2.88	2.15～3.75	2.85	2.14～3.75	−0.07	0.947
HDL/（mmol/L）	1.72	1.48～2.00	1.62	1.46～1.96	−0.98	0.328
LDL/（mmol/L）	3.23	2.76～3.90	3.09	2.65～4.03	−0.13	0.896
GLU/（mmol/L）	3.93	3.58～4.36	4.07	3.66～4.54	−1.54	0.122
LPa/（mg/L）	96.00	49.00～253.50	119.00	47.50～256.50	−0.40	0.692
APOA/（g/L）	2.21	1.99～2.41	2.22	2.03～2.42	−0.05	0.964
APOB/（g/L）	1.25	1.07～1.48	1.24	1.05～1.50	0.00	0.997
APOE/（mg/L）	46.09	38.30～56.55	47.60	41.47～59.19	−1.36	0.175
H-Crp/（mg/L）	2.70	1.60～4.60	3.10	1.50～6.20	−0.91	0.365
RBP/（mg/L）	41.55	35.89～48.17	38.32	31.79～43.06	−3.07	0.002
TG/HDL	3.70	2.65～5.32	3.96	2.84～5.48	−0.38	0.703
TyG-BMI	236.67	215.42～262.31	252.52	226.98～275.83	−1.99	0.046

2.3　胎儿窘迫发生的影响因素分析

2.3.1　LASSO 回归分析筛选胎儿窘迫发生的影响因素　分析时纳入表 1、表 2 所列 29 个变量经哑变量转换后，通过 LASSO 回归分析，最终筛选出 RBP、TyG-BMI、胎儿性别、孕妇年龄、职业、居住地、早孕反应程度、孕前身体状况、基础疾病、应激性生活事件、焦虑 11 个非零特征变量与胎儿窘迫有关。

2.3.2　胎儿窘迫发生影响因素的二元 logistic 回归分析（表 3）　将单因素分析与 LASSO 回归分析筛选出的共同变量：胎儿性别、孕妇年龄、应激性生活事件、RBP、TyG-BMI 作为自变量，将胎儿窘迫作为因变量进行 logistic 回归分析。结果显示，发生应激性生活事件的孕妇发生胎儿窘迫的风险是未发生孕妇的 2.10 倍；孕晚期焦虑的孕妇发生胎儿窘迫的风险是无焦虑孕妇的 2.08 倍；TyG-BMI 每增加 1 个单位，胎儿窘迫发生的风险增加 1%。然而，RBP 可能是发生胎儿窘迫的保护因素，RBP 每增加 1 mg/L 时，胎儿窘迫发生的风险降低 5%。值得注意的是，应激性生活事件与 TyG-BMI 在逐步调整中保持稳定关联，提示二者对胎儿窘迫的独立作用；RBP 的保护性也随模型完善而增强。

表 3　应激性生活事件与胎儿窘迫发生关联的 logistic 回归分析

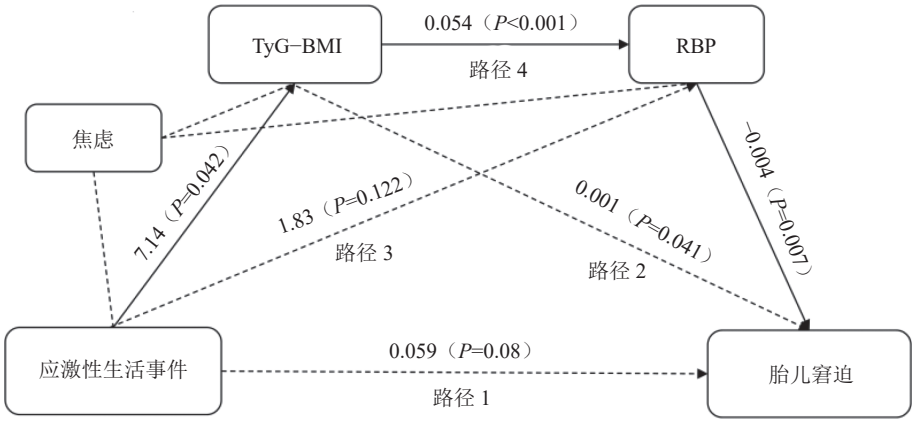
变量	模型1			模型2			模型3		
	*OR*值	95%*CI*	*P*值	*OR*值	95%*CI*	*P*	*OR*值	95%*CI*	*P*值
应激性生活事件									
无	1.00			1.00			1.00		
有	1.94	1.04 ～3.64	0.038	2.01	1.04 ～3.89	0.038	2.10	1.06 ～4.16	0.034
胎儿性别									
男性	1.00			1.00			1.00		
女性	0.52	0.28 ～0.96	0.037	0.57	0.30 ～1.06	0.076	0.62	0.33 ～1.16	0.133
RBP	0.96	0.94 ～0.99	0.006	0.96	0.94 ～0.99	0.005	0.95	0.92 ～0.98	0.004
TyG-BMI	1.01	1.01 ～1.02	0.018	1.01	1.01 ～1.02	0.031	1.01	1.01 ～1.02	0.029
年龄/岁									
<35	1.00			1.00			1.00		
≥35	1.61	0.88 ～2.95	0.120	1.58	0.83 ～2.99	0.164	1.48	0.77 ～2.86	0.238
焦虑									
无	1.00			1.00			1.00		
有	1.73	0.95 ～3.15	0.073	1.93	1.03 ～3.59	0.040	2.08	1.09 ～3.93	0.025

注：模型1调整了学历、职业、受孕方式、居住地、性格、早孕反应程度、妊娠意愿、孕前身体状况、基础疾病、孕期体重增长这些因素；模型2在模型 1 的基础上又调整了抑郁、家庭关怀指数、流产次数这3个因素；模型3在模型2的基础上进一步调整了 TC、TG、HDL、LDL、APOA、APOE、H-CRP、TG/HDL 这些因素。

2.4　TyG-BMI 和 RBP 在妊娠晚期应激性生活事件暴露致胎儿窘迫发生中作用的分析

2.4.1　相关性分析　为满足链式中介分析的条件，对 RBP、TyG-BMI 进行 Spearman 相关分析，结果显示，TyG-BMI 与 RBP 之间呈现显著的正相关性（r=0.177，P<0.001）。

2.4.2　链式中介分析（图 1）　考虑到焦虑对胎儿窘迫的显著影响，本研究把焦虑作为控制变量，考察 TyG-BMI 和 RBP 作为潜在的中介变量，如何通过应激性生活事件影响胎儿窘迫。通过分析，本研究发现仅有途径 4，即焦虑（作为控制变量）通过应激性生活事件影响 TyG-BMI，进而影响 RBP，最终影响胎儿窘迫的链式中介路径是显著的。具体来说，生活事件对 TyG-BMI 的间接效应显著（P=0.042），TyG-BMI 对 RBP 的影响同样显著（P<0.001），RBP 对胎儿窘迫的影响亦有统计学意义（P=0.007）。总中介效应值为 0.057。通过 Bootstrap 方法验证的途径 4 的间接效应为−0.001，95%*CI*=−0.005～−0.001，进一步证实了完全中介效应的存在。分析结果表明，TyG-BMI 和 RBP 在孕晚期生活事件与胎儿窘迫之间可能起到了完全中介作用。尽管应激性生活事件对胎儿窘迫的直接效应不显著，但其通过 TyG-BMI 和 RBP 的间接效应是显著的。TyG-BMI 的上升可能提高了孕妇的 RBP 水平，RBP 水平的提高对胎儿窘迫风险有降低作用。



注：图上标注的值为对应路径的效应值；路径 1：应激性生活事件→ 胎儿窘迫；路径 2：应激性生活事件→ TyG-BMI→ 胎儿窘迫；路径 3：应激性生活事件→ RBP→ 胎儿窘迫；路径 4：应激性生活事件→ TyG-BMI→ RBP→ 胎儿窘迫。

图 1　TyG-BMI 和 RBP 作为中介变量在孕晚期生活事件与胎儿窘迫关系中的分析

Fig. 1　TyG-BMI and RBP as mediating variables in the relationship between stressful life events in late pregnancy and fetal distress

3　讨　论

孕晚期是胎儿发育和成熟的关键阶段，也是胎儿窘迫的易发期。有研究表明，急性胎儿窘迫发生在分娩阶段，慢性胎儿窘迫发生在妊娠晚期[8]。本研究发现应激性生活事件、TyG-BMI、RBP 均与胎儿窘迫的发病风险有关。经历应激性生活事件的孕妇发生不良妊娠结局胎儿窘迫的风险显著上升。以往研究表明，应激性生活事件与孕妇

的焦虑、抑郁和幸福感有显著关联[18]。应激性生活事件与孕期代谢紊乱密切相关，应激事件通过影响下丘脑–垂体–肾上腺轴，引起皮质醇水平升高，进而影响代谢功能，最终导致妊娠并发症和不良出生结局[19]。此外，经历应激性生活事件的孕妇更容易引发早产[20]。尽管上述研究表明受孕期间应激性生活事件会引发不良妊娠结局，但这些研究并未进一步分析代谢指标在应激性生活事件与胎儿窘迫之间的作用。

目前，大量研究表明，IR 与妊娠期糖尿病、妊娠期高血压疾病以及低出生体重和早产等不良妊娠结局密切相关[21−22]。TyG-BMI 作为评估 IR 的可靠指标，可以预测心血管风险，如高血压、糖尿病和动脉粥样硬化等[23]。也有研究发现 TyG-BMI 与代谢综合征密切相关[24]。既往研究已经证实了 TyG 指数是诸多不良妊娠结局的独立危险因素，如妊娠期高血压、低出生体重和胎儿窘迫等[25]。而作为复合指标的 TyG-BMI，本研究经 logistic 回归分析发现，随着孕妇 TyG-BMI 的升高，发生胎儿窘迫的风险显著增加。除此之外，研究发现，高 RBP 水平也与 IR 密切相关[26]。孕期 RBP 水平的升高和降低都会引发多种不良妊娠结局。研究显示，孕晚期妊娠高血压孕妇的血清 RBP 水平显著高于正常孕妇，且病情越重，RBP 水平越高[27]。来自上海市的出生队列研究表明，脐带血 RBP 水平与胎儿过度生长呈正相关[28]。此外，在妊娠合并甲减患者中，血清 RBP 水平显著升高是不良妊娠结局的危险因素[29]。也有研究证实，早产儿、低体重儿等不良妊娠结局的新生儿脐血中 RBP 的含量较足月新生儿明显降低[30]。RBP 水平降低与胎儿生长受限密切相关，胎儿生长受限组孕妇的孕中期血清 RBP 水平显著低于对照组，且与新生儿出生体重呈正相关[31]。

上述研究结果存在差异的原因可能在于，不同受孕人群 RBP 水平偏离正常范围的程度不同。本研究发现，胎儿窘迫组孕妇血清 RBP 水平低于正常孕妇，这表明孕妇血清 RBP 水平降低可以显著增加胎儿窘迫的发生风险。因此，RBP 可能是孕妇发生胎儿窘迫的保护因素，血清 RBP 水平降低，影响了 RBP 对胎儿维生素 A（视黄醇）的转运、储存及吸收[32]，从而增加了胎儿窘迫的发生风险。由此可知，孕晚期孕妇血清 TyG-BMI、RBP 水平与 IR 水平以及胎儿窘迫的发生密切相关。本研究采用了链式中介模型来探讨孕晚期应激性生活事件通过 TyG-BMI 和 RBP 对胎儿窘迫的影响。结果显示，TyG-BMI 和 RBP 应激性生活事件与胎儿窘迫之间起到了完全中介的作用。具体表现为，在孕晚期，应激性生活事件的暴露通过升高 TyG-BMI 影响孕妇的 IR 水平，进而增加血清 RBP 水平，然而 RBP 水平的升高，降低了胎儿窘迫发生的风险。因此，RBP 在一定程度上对胎儿窘迫的发生起到了保护作用。这些结果强调了监测孕期代谢指标的重要性，因为它们可能对预测胎儿窘迫的风险具有潜在的临床价值。

本研究的局限性：在本研究中，TyG-BMI 和 RBP 在应激性生活事件与胎儿窘迫之间起到了完全中介效应。其他路径不显著的原因可能包括样本量限制、未测量的混杂变量。鉴于本研究的前瞻性设计，未来的研究应进一步扩大样本量，以提高统计效能，同时考虑探索更多的潜在混杂变量。此外，建议采用更长期的纵向设计，以更全面地捕捉孕期及产后相关变量的变化，从而更准确地验证中介效应及其随时间的动态变化。

综上所述，孕晚期生活事件的暴露通过影响孕妇的胰岛素抵抗水平，特别是 TyG-BMI 和 RBP 的水平，从而影响胎儿窘迫发生的风险。未来的研究应该探索这些指标与其他不良妊娠结局的相关性，以及影响孕妇和胎儿的长期健康的可能机制。此外，考虑到 RBP 在维生素 A 运输中的关键作用和对胎儿窘迫的保护作用，可能为制定新的预防和干预策略提供重要信息，以改善孕晚期孕妇的代谢健康，并优化胎儿的发育环境。

数据可用性声明　本研究的原始数据因涉及参与者隐私保护等原因无法公开共享，但经脱敏处理后的数据可在合理请求下向通信作者申请获取。申请需通过伦理委员会审批，并签署数据使用协议。

参考文献

[1] 刘超, 蔡伟, 陈少伯. 妊娠期糖、脂代谢特点及与妊娠期高血压疾病和远期心血管疾病关系的研究进展 [J]. 中国生育健康杂志, 2022, 33(5): 491-494.

[2] Kivimäki M, Bartolomucci A, Kawachi I. The multiple roles of life stress in metabolic disorders[J]. Nature Reviews Endocrinology, 2022, 19(1): 10-27.

[3] Monk C, Lugo-Candelas C, Trumpff C. Prenatal developmental origins of future psychopathology: mechanisms and pathways[J]. Annual Review of Clinical Psychology, 2019, 15: 317-344.

[4] 朱家姝. 孕期应激性生活事件与不良妊娠结局关系的研究进展 [J]. 预防医学, 2023, 35(7): 587-590.

[5] Ding X X, Liang M M, Wu Y L, et al. The impact of prenatal stressful life events on adverse birth outcomes: a systematic review and meta-analysis[J]. Journal of Affective Disorders, 2021, 287: 406-416.

[6] Betts K S, Williams G M, Najman J M, et al. Exposure to stressful life events during pregnancy predicts psychotic experiences via behaviour problems in childhood[J]. Journal of Psychiatric Research, 2014, 59: 132-139.

[7] Wood C E, Keller-Wood M. Current paradigms and new perspectives on fetal hypoxia: implications for fetal brain development in late gestation[J]. American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology, 2019, 317(1): R1-R13.

[8] 冯欢, 李丽. 发生胎儿窘迫高危因素预测及治疗的研究进展 [J]. 医学诊断, 2024, 14(4): 420-425.
[9] 中华人民共和国国家卫生健康委员. 妊娠期妇女体重增长推荐值标准: WS/T 801—2022[S]. 北京: 中华人民共和国国家卫生健康委员, 2022.
[10] 肖利敏, 陶芳标, 章景丽, 等. 妊娠相关焦虑量表编制及信度评价 [J]. 中国公共卫生, 2012, 28(3): 275-277.
[11] 章景丽, 郝加虎, 陶芳标, 等. 孕早期妊娠相关焦虑影响因素分析 [J]. 中国公共卫生, 2011, 27(8): 969-971.
[12] 符夏瑜, 陈雄, 张云志. 爱丁堡产后抑郁量表在孕晚期妇女产前抑郁筛查中的临界值分析 [J]. 中国妇产科临床杂志, 2018, 19(5): 453-454.
[13] 郭秀静, 王玉琼, 刘樱, 等. 爱丁堡产后抑郁量表在孕晚期妇女产前抑郁筛查中的临界值研究 [J]. 中华护理杂志, 2009, 44(9): 808-810.
[14] Smilkstein G. The family APGAR: a proposal for family function test and its use by physicians[J]. The Journal of Family Practice, 1978, 6(6): 1231-1239.
[15] 吕繁, 曾光, 刘松暖, 等. 家庭关怀度指数问卷测量脑血管病病人家庭功能的信度和效度研究 [J]. 中国公共卫生, 1999, 15(11): 987-988.
[16] 朱鹏. 孕早期应激性生活事件与幼儿神经行为发育关联的中介因素研究 [D]. 合肥: 安徽医科大学, 2010.
[17] 张阳, 邹丽. 胎儿窘迫诊断相关问题 [J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2019, 35(9): 1058-1062.
[18] 罗鑫宇, 焦国硕, 修莉芸, 等. 孕期生活事件、社会支持与孕妇心理健康和幸福感的关系 [J]. 中国健康心理学杂志, 2020, 28(12): 1761-1766.
[19] Baker B H, Freije S, Macdonald J W, et al. Placental transcriptomic signatures of prenatal and preconceptional maternal stress[J]. Molecular Psychiatry, 2024, 29(4): 1179-1191.
[20] Ferguson K K, Rosen E M, Barrett E S, et al. Joint impact of phthalate exposure and stressful life events in pregnancy on preterm birth[J]. Environment International, 2019, 133: 105254.
[21] Li L, Zhou Y L, Li H, et al. Pre-pregnancy BMI modifies the associations between triglyceride–glucose index in early pregnancy and adverse perinatal outcomes: a 5-year cohort study of 67, 936 women in China[J]. Diabetology and Metabolic Syndrome, 2025, 16(1): 311.
[22] Guo Y F, Lu J W, Bahani M, et al. Triglyceride-glucose index in early pregnancy predicts the risk of gestational diabetes: a prospective cohort study[J]. Lipids in Health and Disease, 2024, 23(1): 87.
[23] Minh H V, Tien H A, Sinh C T, et al. Assessment of preferred methods to measure insulin resistance in Asian patients with hypertension[J]. The Journal of Clinical Hypertension, 2021, 23(3): 529-537.
[24] Wang X Y, Liu J D, Cheng Z Y, et al. Triglyceride glucose-body mass index and the risk of diabetes: a general population-based cohort study[J]. Lipids in Health and Disease, 2021, 20(1): 99.
[25] Pan Y L, Zou S, Xu Y J, et al. Is there any association between early trimester Triglyceride-glucose index and incidence of hypertensive disorder of pregnancy and adverse pregnancy outcomes?[J]. Frontiers in Endocrinology, 2023, 14: 1093991.
[26] 顾佳士, 杨晓宁, 邱丽华. 妊娠期糖尿病血清视黄醇结合蛋白 4 和胰岛素抵抗指数变化的相关性 [J]. 中国生育健康杂志, 2014, 25(5): 393-395, 402.
[27] 李雪, 王梦梅, 杨红梅. 孕晚期血清 irisin、RBP-4 与妊娠期高血压病情关系及对妊娠结局影响 [J]. 中国计划生育学杂志, 2023, 31(4): 927-931.
[28] Yang M N, Zhang G H, Du K, et al. Retinol-binding protein 4, fetal overgrowth and fetal growth factors[J]. Pediatric Research, 2020, 87(5): 946-951.
[29] 李莎, 刘能英, 陈莉, 等. 妊娠合并甲状腺功能减退患者血清 PAPP-A、RBP-4 水平及其对妊娠结局的预测价值 [J]. 检验医学与临床, 2024, 21(19): 2866-2870.
[30] 郁春雷, 瞿卫东, 顾佳士. 脂联素、瘦素和视黄醇结合蛋白 4 在巨大儿中作用的研究进展 [J]. 中国生育健康杂志. 2016(1): 88-90.
[31] 金艳荣, 刘崇东, 张震宇. 视黄醇结合蛋白 4 在胎儿生长受限孕妇孕中期血清中的表达 [J]. 中华围产医学杂志, 2018, 21(10): 668-672.
[32] 余庆, 卢文青, 余露. 视黄醇结合蛋白测定在新生儿补充维生素 A 中的应用研究 [J]. 四川生理科学杂志, 2024, 46(8): 1684-1686.