

• 论 著 •

高龄孕妇雄激素水平与不良妊娠结局的关系*

陈文仪¹, 吴学磊², 卢凤英¹, 张 铭², 张 玢¹, 虞 斌^{1,2△}

1. 常州市妇幼保健院医学遗传科, 江苏常州 213000; 2. 南京医科大学常州医学中心, 江苏常州 213000

摘要:目的 探讨高龄孕妇雄激素水平与不良妊娠结局的关系。方法 选取 2022 年 5—10 月在常州市妇幼保健院收治入院待分娩的孕妇共 192 例作为研究对象。研究对象根据妊娠期高血压疾病诊治指南及孕妇年龄分为单纯高龄组、高龄并发妊娠期高血压疾病组、健康对照组、适龄并发妊娠期高血压疾病组。采用化学发光法检测各组血清 5 种雄激素[血清总睾酮(TT)、性激素结合球蛋白(SHBG)、游离睾酮指数(FTI)、硫酸脱氢表雄酮(DHEAS)和雄烯二酮(A2)]水平。结果 与健康对照组比较, 适龄并发妊娠期高血压疾病组 TT、A2、FTI 显著增高, SHBG 显著降低; 单纯高龄组 DHEAS 水平降低, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。Pearson 相关性分析显示, TT 与研究对象年龄呈负相关($P < 0.05$), 与收缩压、舒张压和体重指数呈正相关($P < 0.05$), 与子代性别、子代体重无相关性($P > 0.05$)。多因素 Logistic 回归分析, 发现 TT 和体重指数为孕妇发生妊娠期高血压疾病的独立危险因素($P < 0.05$)。结论 高龄孕妇雄激素水平与孕妇发生妊娠期高血压疾病有关。

关键词: 高龄孕妇; 雄激素; 总睾酮; 不良妊娠结局

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2024.16.001

中图法分类号: R714.8

文章编号: 1673-4130(2024)16-1921-04

文献标志码: A

Relationship between androgen level and adverse pregnancy outcome of pregnant women at advanced maternal age*

CHEN Wenyi¹, WU Xuelei², LU Fengying¹, ZHANG Ming², ZHANG Bin¹, YU Bin^{1,2△}

1. Department of Medical Genetics, Changzhou Maternal and Child Health Care Hospital, Changzhou, Jiangsu 213000, China; 2. Changzhou Medical Center, Nanjing Medical University, Changzhou, Jiangsu 213000, China

Abstract: **Objective** To explore the relationship between androgen level and adverse pregnancy outcome of pregnant women at advanced maternal age. **Methods** A total of 192 pregnant women who were admitted to Changzhou Maternal and Child Health Care Hospital for delivery from May to October 2022 were selected as the study objects. According to guidelines for diagnosis and treatment of hypertensive disorder complicating pregnancy and maternal age, the study objects were divided into simple pregnant women at advanced maternal age group, pregnant women at advanced maternal age complicated with hypertensive disorder complicating pregnancy, healthy control group and age-appropriate pregnant women complicated with hypertensive disorder complicating pregnancy group. Serum levels of five androgens [total testosterone (TT), sex hormone binding globulin (SHBG), free testosterone index (FTI), dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS) and androstendione (A2)] in each group were detected by chemiluminescence method. **Results** Compared with the healthy control group, TT, A2, FTI were significantly increased and SHBG was significantly decreased in the age-appropriate pregnant women complicated with hypertensive disorder complicating pregnancy group, the level of DHEAS was decreased in the simple pregnant women at advanced maternal age group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Pearson correlation analysis showed that TT was negatively correlated with age ($P < 0.05$), positively correlated with systolic blood pressure, diastolic blood pressure and body mass index ($P < 0.05$), and had no correlation with offspring sex and offspring weight ($P > 0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that TT and body mass index were independent risk factors for hypertensive disorder complicating pregnancy in pregnant women ($P < 0.05$). **Conclusion** The level of androgen in pregnant women at advanced maternal age is related to the occurrence of hypertensive disorder complicating

* 基金项目: 国家自然科学基金青年基金项目(82103853); 南京医科大学常州医学中心项目(CMCB202206); 常州市应用基础研究项目(CJ20230078)。

作者简介: 陈文仪, 女, 主管技师, 主要从事医学遗传研究。△ 通信作者, E-mail: binyu@njmu.edu.cn。

pregnancy.

Key words: pregnant women at advanced maternal age; androgen; total testosterone; adverse pregnancy outcome

近年来,我国高龄孕妇数量与比例逐年上升,由此带来的出生缺陷、不良妊娠结局等生殖健康问题严重危害了母亲与子代远近期健康^[1-2]。然而迄今为止,年龄相关妊娠风险增高的确切原因尚不明了,这给围生医学领域带来众多新的课题与挑战。类固醇激素在妊娠期的重要作用越来越受到重视。妊娠期间孕酮(P4)和雌二醇(E2)是调节子宫内膜重塑的重要因素,在促进与维持成功妊娠环境中起重要作用。然而,雄激素相关研究还非常有限。有研究报道,高龄女性不良妊娠并发症与雄激素水平异常可能存在一定关系^[3-4]。本研究较系统地分析了高龄孕妇雄激素水平的变化,以及其与孕妇发生妊娠期高血压疾病的关系,旨在探讨高龄孕妇雄激素的临床特点及其不良妊娠结局。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2022 年 5—10 月在常州市妇幼保健院收治入院待分娩的孕妇共 192 例作为研究对象,本次研究对象后续均在本院生产。研究对象根据妊娠期高血压疾病诊治指南及孕妇年龄分为单纯

高龄组、高龄并发妊娠期高血压疾病组、健康对照组、适龄并发妊娠期高血压疾病组。单纯高龄组为分娩时年龄≥35 岁且未发生妊娠并发症;高龄并发妊娠期高血压疾病组为分娩时年龄≥35 岁且并发妊娠期高血压疾病;健康对照组为分娩时年龄<35 岁且未发生妊娠并发症;适龄并发妊娠期高血压疾病组为分娩时年龄<35 岁且并发妊娠期高血压疾病。各组临床资料见表 1。妊娠期高血压疾病纳入标准遵循《妊娠期高血压疾病诊治指南(2020)》^[5]。本研究通过了医院伦理委员会批准,各组孕妇均对本研究知情同意自愿参与研究。

1.2 仪器与试剂 5 种雄激素[血清总睾酮(TT)、性激素结合球蛋白(SHBG)、游离睾酮指数(FTI)、硫酸脱氢表雄酮(DHEAS)和雄烯二酮(A2)]均采用化学发光法进行检测。其中 TT 和 SHBG 检测试剂由南京健峰医疗器械有限公司生产;DHEAS 和 A2 检测试剂盒由江苏英科新创医学科技有限公司生产。仪器为亚辉龙 iflash3000 仪(深圳市亚辉龙生物科技股份有限公司)。

表 1 各组临床资料比较[$\bar{x}\pm s$ 或 $n(\%)$]

项目	健康对照组 (<i>n</i> =48)	适龄并发妊娠期 高血压疾病组(<i>n</i> =48)	单纯高龄组 (<i>n</i> =48)	高龄并发妊娠期 高血压疾病组(<i>n</i> =48)	<i>F</i> / χ^2	<i>P</i>
年龄(岁)	29.02±3.45	28.92±3.55	37.02±1.99	38.19±2.65	135.638	<0.001
采血时孕周(周)	35.70±3.59	35.88±3.95	36.01±3.16	33.33±5.59	5.547	0.005
收缩压(mmHg)	116.48±8.73	140.29±11.75	114.12±8.46	153.69±24.48	79.270	<0.001
舒张压(mmHg)	69.44±8.38	87.71±10.22	70.00±7.09	95.44±13.62	79.119	<0.001
身高(cm)	162.29±4.64	161.62±6.00	160.21±4.96	160.17±5.55	1.905	0.130
体重(kg)	68.96±9.63	80.67±9.85	70.22±7.72	78.00±10.89	17.155	<0.001
BMI(kg/m ²)	26.14±3.11	30.91±3.60	27.34±2.62	30.36±3.45	24.795	<0.001
分娩孕周(周)	38.82±1.68	37.80±2.21	38.80±1.29	36.37±3.01	12.867	<0.001
子代情况*						
子代体重(g)	3 264.78±476.26	3 066.59±518.05	3 348.09±423.72	2 665.12±867.45	11.478	<0.001
子代性别					4.810	0.186
男	31(67.39)	19(46.34)	23(48.94)	23(56.10)		
女	15(32.61)	22(53.66)	24(51.06)	18(43.90)		
高危儿					18.282	<0.001
否	41(89.13)	32(78.05)	40(85.11)	22(53.66)		
是	5(10.87)	9(21.95)	7(14.89)	19(46.34)		
体弱儿					22.073	0.009
否	39(84.78)	30(73.17)	41(87.23)	31(75.61)		
I级	5(10.87)	10(24.39)	5(10.64)	4(9.76)		
II级	2(4.35)	1(2.44)	1(2.13)	1(2.44)		
III级	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	5(12.19)		

注:*表示各组在子代情况统计中流产和(或)产双胞胎不纳入统计范围(健康对照组产双胞胎 2 例,适龄并发妊娠期高血压疾病组产双胞胎 5 例、流产 2 例,单纯高龄组产双胞胎 1 例,高龄并发妊娠期高血压疾病组产双胞胎 3 例、流产 4 例)。

1.3 方法 所有研究对象入院分娩前清晨空腹静脉采血 3 mL,室温放置 30 min,2 h 以内离心分离血清,放置-20 ℃冰箱内保存,1 个月内完成检测。所有操作均严格按照试剂说明书进行。FTI(%)由 TT/SHBG×100%计算而来。

1.4 统计学处理 采用 SPSS19.0、易侗 Empower Stats 软件和 R 软件(版本:3.4.3)进行统计分析。符合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,多组间比较采用方差分析;偏态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,两组间比较 Mann-Whit-

ney *U* 秩和检验;计数资料采用例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;TT 与研究对象部分临床指标的相关性采用 Pearson 分析。采用多因素 Logistic 回归分析 TT 水平对高龄孕妇发生妊娠期高血压疾病的影响。*P* < 0.05 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组雄激素水平变化 与健康对照组比较,适龄并发妊娠期高血压疾病组 TT、A2、FTI 显著增高,SHBG 显著降低;单纯高龄组 DHEAS 水平降低,差异有统计学意义(*P* < 0.05)。见表 2。

表 2 各组雄激素水平比较[$M(P_{25}, P_{75})$]

项目	健康对照组(<i>n</i> = 48)	适龄并发妊娠期 高血压疾病组(<i>n</i> = 48)	单纯高龄组(<i>n</i> = 48)	高龄并发妊娠期 高血压疾病组(<i>n</i> = 48)
TT(ng/dL)	89.02(66.30,134.18)	145.30(93.88,205.83) *	83.86(53.15,120.43)	112.35 (81.02,179.17)
SHBG(nmol/L)	445.90(378.82,559.70)	395.60(341.70,453.53) *	448.65(396.57,542.80)	410.50(327.42,484.38)
FTI(%)	0.69(0.47,1.02)	1.23(0.96,1.78) *	0.65(0.39,0.84)	0.98(0.64,1.59)
DHEAS(ng/mL)	1 147.50(827.00,1 406.25)	1 204.50(790.25,1 630.75)	902.50(638.75,1 102.00) *	900.50(689.75,1 228.50)
A2(ng/mL)	3.07(2.19,4.95)	4.76(3.96,8.28) *	2.44(1.69,3.87)	3.77(2.04,6.73)

注:与健康对照组比较,**P* < 0.05。

2.2 TT 与研究对象部分临床指标的相关性分析 Pearson 相关性分析显示,TT 与研究对象年龄呈负相关(*P* < 0.05),与收缩压、舒张压值和体重指数呈正相关(*P* < 0.05),与子代性别、子代体重无相关性(*P* > 0.05)。见表 3。

2.3 TT 水平对孕妇发生妊娠期高血压疾病的影响 对研究对象年龄、体重指数和子代性别等潜在因素进行单因素分析,将单因素分析中 *P* < 0.2 的潜在因素纳入多因素回归分析,发现 TT、体重指数为孕妇发生妊娠期高血压疾病的独立危险因素(*P* < 0.05)。

见表 4。

表 3 血清 TT 与研究对象部分临床指标的相关性分析

项目	<i>r</i>	95%CI	<i>P</i>
年龄	-0.184 3	-0.317 6~-0.043 9	0.010 5
采血时孕周	0.051 9	-0.090 4~0.192 1	0.474 7
收缩压	0.199 9	0.060 0~0.332 1	0.005 4
舒张压	0.248 7	0.111 0~0.377 1	0.000 5
体重指数	0.162 9	0.021 8~0.297 6	0.024 0
子代性别	0.111 9	-0.037 1~0.255 9	0.140 6
子代体重	-0.097 2	-0.242 1~0.051 8	0.200 5

表 4 妊娠期高血压疾病危险因素的回归分析

项目	单因素分析		多因素分析	
	OR(95%CI)	<i>P</i>	OR(95%CI)	<i>P</i>
年龄	1.019 5(0.965 8~1.076 2)	0.483	—	—
体重指数	1.450 2(1.291 3~1.628 6)	<0.001	1.435 1(1.273 9~1.616 7)	<0.001
TT	1.006 8(1.002 6~1.011 0)	0.001	1.005 5(1.001 5~1.009 5)	0.007
子代性别*	1.318 7(0.725 4~2.397 1)	0.364	—	—

注:*表示以男胎为参照;—表示无数据。

3 讨 论

近年来,类固醇激素在妊娠期的重要作用越来越受到重视。妊娠期间 P4、E2 是调节子宫内膜重塑的重要因素,在促进与维持成功妊娠环境中起重要作用。与 P4、E2 相比,雄激素在调节子宫内膜功能中的作用尚不清楚,在妊娠中的研究还非常有限。健康未妊娠女性雄激素维持在较低水平,主要来源于卵巢与

肾上腺分泌。而当女性怀孕之后,胎盘成为雄激素的主要来源,事实上在整个妊娠期胎盘持续分泌雄激素,这表明雄激素在维持胎盘功能方面始终发挥着重要作用^[6-8]。最近研究表明,与健康女性相比,孕妇外周血中雄激素水平显著升高,并与子代低出生体重和早产风险增加密切相关^[9]。当孕妇出现与胎盘功能障碍相关的妊娠并发症时,雄激素水平将异常增高。

甚至,雄激素已被认为是子痫前期发生发展的重要因素之一^[10]。子痫前期孕妇血浆睾酮水平比健康孕妇高 1.5~2.4 倍^[11]。

2020 年 PLANT 等^[4]以非洲绿猴为动物模型,发现晚孕期孕妇的年龄与循环 E2、P4 和皮质醇水平之间存在负相关,并且与胎儿发育迟缓等不良妊娠结局有关。从理论推导高龄孕妇由于卵巢功能、激素轴及胎盘功能的生理变化,可能存在类固醇激素合成与代谢的改变。YU 等^[3]采用超高效液相色谱-串联质谱法检测了孕妇血液、胎盘组织和胎儿脐带血中 18 种不同类固醇激素的水平,结果发现,在母体-胎儿界面类固醇激素合成与代谢存在一定的规律和级联变化,当高龄孕妇发生不良妊娠并发症时,雄激素水平显著升高,TT、A2 和 DHEAS 水平分别增高 2.27、2.46、1.59 倍。然而,目前与年龄相关孕妇雄激素的研究报道较为少见。本研究结果发现,健康对照组 TT 水平为 89.02 ng/dL,而健康未妊娠女性的 TT 仅为 2.39 nmol/L(8.13 ng/dL),再次佐证妊娠期胎盘是重要的内分泌器官,存在复杂的类固醇激素合成与代谢轴,并可影响孕妇体内的激素水平^[12];无论孕妇年龄是否高龄,孕妇一旦发生妊娠期高血压疾病,其 TT、A2、FTI 将显著增高、SHBG 显著降低,这和一些研究报道结果基本一致^[13-14],据此推测这些雄激素水平可能在妊娠期高血压疾病的发生、发展中起作用。然而本研究并未发现高龄孕妇与适龄孕妇雄激素水平比较差异有统计学意义。从理论推导高龄孕妇卵巢和胎盘可能存在一些退化性变化,可能会引起类固醇激素合成与代谢的异常改变^[15]。本研究结果可能与样本量偏小,以及与高龄入组对象甚少有一定关系。本研究还发现,雄激素水平与孕妇年龄存在一定相关性,例如 TT 水平随着孕妇年龄的增长呈下降趋势,并且似乎高龄孕妇 TT 水平下降趋势较为平缓,即高龄孕妇 TT 水平的降低较为缓慢,这是否意味着高龄孕妇 TT 堆积增多,这一问题值得更深入的研究。

本研究初步探讨了高龄孕妇雄激素水平的变化特征及其与孕妇发生妊娠期高血压疾病的关系。然而,本研究还是一项初期的研究,样本量尚显不足,尚未能根据年龄进行更精细的分层讨论,也没有深入地探讨母胎界面雄激素合成与代谢的调控机制及母胎之间传输的机制,后续还需扩大样本量进行更深入的研究。

参考文献

[1] SMITHSON S D, GREENE N H, ESAKOFF T F. Pregnancy outcomes in very advanced maternal age women [J]. *Am J Obstet Gynecol MFM*, 2022, 4(1):100491.

[2] SUGAI S, HAINO K, YOSHIHARA K, et al. Pregnancy

outcomes at maternal age over 45 years: a systematic review and meta-analysis[J]. *Am J Obstet Gynecol MFM*, 2023, 5(4):100885.

[3] YU B, GUO F, YANG Y, et al. Steroidomics of pregnant women at advanced age [J]. *Front Endocrinol (Lau-sanne)*, 2022, 13(1):796909.

[4] PLANT M, ARMSTRONG C, RUGGIERO A, et al. Ad-vanced maternal age impacts physiologic adaptations to pregnancy in vervet monkeys [J]. *Geroscience*, 2020, 42(6):1649-1661.

[5] 杨孜, 张为远. 妊娠期高血压疾病诊治指南(2020)[J]. *中华妇产科杂志*, 2020, 55(4):227-238.

[6] SUN M, SUN B, QIAO S, et al. Elevated maternal andro-gen is associated with dysfunctional placenta and lipid dis-order in newborns of mothers with polycystic ovary syn-drome[J]. *Fertil Steril*, 2020, 113(6):1275-1285.

[7] HIRSCHBERG A L, JAKSON I, GRAELLS B C, et al. Interaction between insulin and androgen signalling in de-cidualization, cell migration and trophoblast invasion in vitro[J]. *J Cell Mol Med*, 2021, 25(20):9523-9532.

[8] 霍雨, 王文信, 桂永浩. 宫内高雄激素环境对子代健康的影响及其机制研究进展[J]. *中华围产医学杂志*, 2022, 25(10):765-770.

[9] ZHENG B K, SUN X Y, XIAN J, et al. Maternal testos-terone and offspring birth weight: a mendelian randomiza-tion study [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2022, 107(9):2530-2538.

[10] FENG Y, LIAN X, GUO K, et al. A comprehensive anal-ysis of metabolomics and transcriptomics to reveal major metabolic pathways and potential biomarkers of human preeclampsia placenta [J]. *Front Genet*, 2022, 13(1):1010657.

[11] KUMAR S, GORDON G H, ABBOTT D H, et al. An-drogens in maternal vascular and placental function: im-plications for preeclampsia pathogenesis [J]. *Reproduc-tion*, 2018, 156(5):155-167.

[12] 潘雷. 高睾酮血症对 IVF/ICSI-ET 患者妊娠结局的影响 [D]. 杭州: 浙江大学, 2023.

[13] KEYA S L, KHANAM N N, CHOWDHURY A A, et al. Relationship between free testosterone and preeclamp-sia [J]. *Mymensingh Med J*, 2019, 28(3):574-581.

[14] LAN K C, LAI Y J, CHENG H H, et al. Levels of sex steroid hormones and their receptors in women with pre-eclampsia [J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2020, 18(1):12.

[15] ZHANG B, ZHANG F, LU F, et al. Reduced cell invasion may be a characteristic of placental defects in pregnant women of advanced maternal age at single-cell level [J]. *J Zhejiang Univ Sci B*, 2022, 23(9):747-759.