

孕早期乳酸脱氢酶与自发性早产相关性分析

蒋永红 舒涛 周方 陈松长 陈红岩 卢大儒

摘要 **目的** 探讨孕妇血清乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)与自发性早产(spontaneous preterm birth, SPTB)的相关性。**方法** 选取 2018 年 8 月~2020 年 10 月在中国福利会国际和平妇幼保健院明确为 SPTB 的 197 例孕妇作为病例组,随机选择同期 197 例足月分娩(full term birth, FTB)的孕妇作为对照组。比较两组间的临床资料,采用多因素 Logistic 回归分析研究 LDH 与 SPTB 之间的相关性。**结果** 病例组 LDH 水平较对照组更高,差异有统计学意义($P=0.009$),SPTB 与 LDH 呈正相关($r=0.139$ 、 $P=0.006$),在校正了 γ -谷氨酰转肽酶、年龄、孕前体重指数、教育水平、孕次、产次、不良妊娠史等协变量后,LDH 与 SPTB 的发生仍存在独立相关性($P=0.008$)。**结论** LDH 与 SPTB 的发生有密切相关性。

关键词 乳酸脱氢酶 自发性早产 孕早期

中图分类号 R714

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2023.04.017

Correlation Analysis of Lactate Dehydrogenase in Early Pregnancy with Spontaneous Preterm Birth. JIANG Yonghong, SHU Tao, ZHOU Fang, et al. State Key Laboratory of Genetic Engineering, School of Life Sciences, Fudan University, Shanghai 200438, China

Abstract Objective To investigate the correlation between serum lactate dehydrogenase (LDH) and spontaneous preterm birth (SPTB) in pregnant women. **Methods** One hundred and ninety-seven pregnant women diagnosed with SPTB in International Peace Maternal and Child Health Hospital of China Welfare Society from August 2018 to October 2020 were selected as the case group, and 197 pregnant women with full term birth (FTB) during the same period were randomly selected as the control group. The clinical data between the two groups were compared, and the correlation between LDH and SPTB was studied by multivariate Logistic regression analysis. **Results** The LDH level of case group was higher than that of control group, and the difference was statistically significant ($P=0.009$). SPTB was positively correlated with LDH ($r=0.139$, $P=0.006$). After adjusting for covariables such as γ -glutamyl transpeptidase, age, prepregnancy body mass index, education level, pregnancy number, birth number, history of adverse pregnancy, etc., There was an independent correlation between LDH and SPTB ($P=0.008$). **Conclusion** LDH is closely related to SPTB.

Key words Lactate dehydrogenase; Spontaneous preterm birth; Early pregnancy

早产(preterm birth, PTB)指妊娠满 28 周但不足 37 周分娩^[1]。我国不同地区早产发生率存在显著差异,总体平均发生率约为 7.3%,且近年来呈现逐年增高趋势^[2-5]。早产是造成围生儿和婴幼儿病残甚至死亡的主要原因,此外,早产儿各种疾病的发生率和病死率增加,早产儿的医疗费用较足月儿高,成年后患慢性疾病的风险增加,给家庭和社会带来沉重负担^[6,7]。

目前关于早产危险因素的研究主要集中在社会环境因素、人口学特征、临床疾病、生育史以及炎性因子等方面^[8-10]。2021 年美国早产的监测和预防指南

建议通过超声下羊膜腔内“碎片”样回声和监测宫颈长度对早产风险进行预测^[11]。此外,胎儿纤维连接蛋白、血清中促肾上腺皮质激素、白细胞介素-6、白细胞介素-8、肿瘤坏死因子- α 、C-反应蛋白、白细胞介素-1 β 、血清丝氨酸蛋白酶抑制剂、血管内生长因子以及胰岛素基因、血清硒蛋白基因、盐皮质激素受体基因、单核细胞趋化蛋白-1 基因等均与早产发生存在相关^[12,13]。既往对于临床血液生化指标在早产发生风险的研究较少,本研究通过研究常规临床生化指标与早产发生风险的相关性,旨在为早产的防治提供更简便、易得的方法。

资料与方法

1. 研究对象:选取 2018 年 8 月~2020 年 10 月在中国福利会国际和平妇幼保健院分娩的孕妇共 394 例,其中自发性早产孕妇 197 例,研究对象纳入标准:①通过 B 超检查确诊为单胎妊娠;②符合自发性早

作者单位:200438 上海,复旦大学生命科学学院、遗传工程国家重点实验室(蒋永红、周方、陈松长、陈红岩、卢大儒);200092 上海交通大学医学院附属新华医院全科医学科(舒涛);200030 上海,中国福利会国际和平妇幼保健院生殖医学科(陈松长)

通信作者:卢大儒,电子信箱:drlu@fudan.edu.cn

产的临床诊断标准;③孕期身体健康,无妊娠期合并症或并发症者;④胎儿无结构或染色体异常畸形;⑤可获取完整的临床数据信息。排除标准为:①既往有糖尿病、高血压、冠心病、肿瘤、肝炎、结核、淋病/梅毒/衣原体感染、精神心理疾患等病史者;②体外受精受孕者;③妊娠结局为死产/死胎者;④有烟酒嗜好或吸毒者。对照组为随机选择同期健康足月分娩(full term birth, FTB)的孕妇 197 例,FTB 分娩孕周为 37~42 周。

2. 研究方法:通过医院信息管理系统收集孕妇分娩孕周、分娩年龄、学历、孕前体重指数(body mass index, BMI)、孕次、产次、流产数、早产数等临床情况。抽取孕 11.9±2.0 周清晨空腹血,使用罗氏 702 型全自动生化分析仪测定血清总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、载脂蛋白 A(apolipoprotein A, ApoA)、载脂蛋白 B(apolipoprotein B, ApoB)、脂蛋白(a)(lipoprotein a, LPA)、 γ -谷氨酰转肽酶(γ -glutamyl transpeptidase, GGT)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、总胆汁酸(total bile acid, TBA)、总胆红素(total bilirubin, TBil)、直接胆红素(direct bilirubin, DBil)、丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)、肌酸激酶(creatine kinase, CK)、尿酸(uric acid, UA)、乳酸脱氢酶(lactic dehydrogenase, LDH)、肌酐(creatinine, Cr)、同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)。该研究获得中国福利会国际和平妇幼保健院医学科伦理学委员会批准通过(伦理学审批号:GKLW 2019-50)。

3. 统计学方法:应用 SPSS 26.0 统计学软件对数据进行统计分析。计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,计数资料以例数(百分比)[$n(\%)$]表示。计量资料采用独立样本 t 检验进行分析,计数资料采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法进行分析。变量间的相关性分析采用 Spearman 相关性分析。采用二元 Logistic 回归分析 LDH 与 SPTB 的独立相关性,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 基本临床资料比较:两组间产次比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),年龄、教育水平、孕前体重指数、孕次、不良妊娠史比较,差异无统计学意义($P >$

0.05)。两组间基本临床资料差异性小,实验室数据具有可比性(表 1)。

表 1 两组间基本临床资料特征分布 [$n(\%)$]

项目	足月妊娠 ($n = 197$)	自发性早产 ($n = 197$)	χ^2	P
年龄(岁)				
<35	155(78.7)	156(79.2)	0.015	0.902
≥35	42(21.3)	41(20.8)		
教育水平				
高中及以下	7(3.6)	9(4.6)	4.882	0.087
本科	156(79.2)	137(69.5)		
硕士及以上	34(17.3)	51(25.9)		
孕前体重指数(kg/m ²)				
<18.5	36(18.3)	30(15.2)	3.584	0.167
≥18.5 且 <24.0	146(74.1)	141(71.6)		
≥24.0	15(7.6)	26(13.2)		
孕次(次)				
0	82(41.6)	108(54.8)	8.754	0.068
1	65(33.0)	50(25.4)		
2	34(17.3)	21(10.7)		
3	11(5.6)	13(6.6)		
≥4	5(2.5)	5(2.5)		
生产史				
初产妇	87(44.8)	107(54.3)	4.062	0.044
经产妇	110(55.8)	90(45.7)		
不良妊娠史				
无	122(61.9)	128(65.0)	0.394	0.530
有	75(38.1)	69(35.0)		

2. 两组间生化指标比较:自发性早产组 LDH 较足月妊娠组更高,差异有统计学意义($P < 0.05$),两组间 TC、TG、HDL-C、LDL-C、ApoA、ApoB、LPA、GGT、ALP、TBA、TBil、DBil、ALT、AST、CK、UA、Cr、Hcy 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$,表 2)。

3. 各指标与 SPTB 的相关性分析:通过 Spearman 相关性分析发现,自发性早产与乳酸脱氢酶、 γ -谷氨酰转肽酶呈正相关(r 分别为 0.139、0.099, P 均 < 0.05 ,表 3)。

4. SPTB 与 LDH 的 Logistic 回归分析:二元 Logistic 回归分析结果显示,未调整混杂因素下,LDH 与 SPTB 存在相关性($P = 0.010$),在校正了 γ -谷氨酰转肽酶、年龄、孕前体重指数、教育水平、孕次、产次、不良妊娠史等协变量后,LDH 与 SPTB 的发生仍存在独立相关性($P = 0.008$,表 4)。

讨 论

LDH 是一种胞内酶,在糖酵解过程中将丙酮酸转化为乳酸,广泛存在于人体肝脏、心脏、肾脏、肌肉等组织中。在缺氧和氧化应激期间,血清 LDH 是在

表2 两组间临床血液指标的比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目	足月妊娠($n=197$)	自发性早产($n=197$)	t	P
总胆固醇(mmol/L)	4.41 ± 0.73	4.41 ± 0.75	0.033	0.973
甘油三酯(mmol/L)	1.32 ± 0.47	1.31 ± 0.52	0.221	0.826
高密度脂蛋白胆固醇(mmol/L)	1.97 ± 0.41	1.97 ± 0.43	-0.104	0.918
低密度脂蛋白胆固醇(mmol/L)	2.43 ± 0.62	2.42 ± 0.59	0.065	0.948
载脂蛋白A(g/L)	1.98 ± 0.33	1.97 ± 0.41	0.183	0.855
载脂蛋白B(g/L)	0.76 ± 0.15	0.78 ± 0.15	-0.897	0.370
脂蛋白(a)(g/L)	172.43 ± 166.02	203.71 ± 200.43	-1.687	0.092
γ -谷氨酰转肽酶(U/L)	13.71 ± 9.24	14.34 ± 8.73	-0.701	0.484
碱性磷酸酶(U/L)	42.28 ± 9.05	43.30 ± 9.84	-1.070	0.285
总胆汁酸(μ mol/L)	1.65 ± 0.95	1.53 ± 1.11	1.163	0.246
总胆红素(μ mol/L)	8.14 ± 3.21	8.26 ± 3.44	-0.337	0.736
直接胆红素(μ mol/L)	3.15 ± 1.19	3.23 ± 1.22	-0.692	0.489
丙氨酸氨基转移酶(U/L)	15.47 ± 10.81	16.57 ± 15.50	-0.818	0.414
门冬氨酸氨基转移酶(U/L)	18.22 ± 6.96	18.47 ± 9.97	-0.293	0.770
肌酸激酶(U/L)	46.35 ± 13.97	50.02 ± 35.05	-1.363	0.174
乳酸脱氢酶(U/L)	156.58 ± 23.87	163.26 ± 26.48	-2.628	0.009
尿酸(μ mol/L)	211.11 ± 44.53	209.92 ± 43.16	0.269	0.788
肌酐(μ mol/L)	50.71 ± 6.05	51.61 ± 6.22	-1.454	0.147
同型半胱氨酸(μ mol/L)	4.36 ± 1.29	4.59 ± 1.45	-1.698	0.090

表3 各指标与自发性早产的相关性分析

项目	r	P
总胆固醇	-0.012	0.815
甘油三酯	-0.021	0.673
高密度脂蛋白胆固醇	0.006	0.913
低密度脂蛋白胆固醇	0.006	0.911
载脂蛋白A - APOA	-0.019	0.712
载脂蛋白B - APOB	0.043	0.400
脂蛋白(a) - LPA	0.081	0.106
γ -谷氨酰转肽酶	0.099	0.049
碱性磷酸酶	0.050	0.325
总胆汁酸	-0.091	0.070
总胆红素	0.002	0.971
直接胆红素	0.040	0.430
丙氨酸氨基转移酶	0.052	0.303
门冬氨酸氨基转移酶	0.012	0.805
肌酸激酶	0.039	0.439
乳酸脱氢酶	0.139	0.006
尿酸	0.006	0.912
肌酐	0.087	0.083
同型半胱氨酸	0.070	0.166

表4 乳酸脱氢酶与自发性早产的 Logistic 回归分析

变量	β	SE	Wald χ^2	OR(95% CI)	P
模型1	0.011	0.004	6.638	1.011(1.003 ~ 1.019)	0.010
模型2	0.011	0.004	6.390	1.011(1.002 ~ 1.019)	0.011
模型3	0.011	0.004	6.753	1.011(1.003 ~ 1.019)	0.009
模型4	0.012	0.004	7.228	1.012(1.003 ~ 1.021)	0.007

模型1.未调整其他因素的结果;模型2.调整 γ -谷氨酰转肽酶后的结果;模型3.模型2+年龄、孕前体重指数、教育水平后的结果;模型4.模型3+孕次、产次、不良妊娠史后的结果

血液中出现最早的标志物,当细胞受到缺血缺氧等损害时,细胞破坏而引起血液中LDH含量升高,损害越重则LDH释放量越多,此外,LDH还能提高与胚胎

干细胞相关的生长因子水平,如血管内皮生长因子等^[14,15]。

国内外有大量研究表明,LDH与子痫前期、子痫发生存在密切相关。Khidri等^[14]在一项横断面研究中发现,轻度和重度子痫前期、早发和晚发子痫前期以及在轻度和重度子痫前期中出现晚发型子痫前期患者的LDH水平比较,差异均有统计学意义。Kulkarni等^[15]研究认为,血清LDH水平升高提示存在与内皮血管损伤相关的组织发生损害,是子痫前期发生的主要原因,LDH水平可预测子痫前期和子痫的发展。国内一项纳入8篇文献的Meta分析表明,血清LDH检测对子痫前期具有中等诊断价值,诊断敏感度较高,特异性相对较低^[16]。子痫前期是早产的主要原因之一,但目前对于LDH与早产之间是否存在直接相关性的研究甚少。Burwick等^[17]在一项回顾性队列研究中发现,LDH ≥ 400 U/L的孕妇更容易发生早产,在调整年龄、种族、胎次、BMI、多胎妊娠和糖尿病等因素后,LDH ≥ 400 U/L的孕妇发生早产的概率较LDH < 400 U/L者同样显著增加(OR = 5.55, 95% CI:2.6 ~ 11.8, $P < 0.001$)。

本研究通过对394例SPTB孕妇进行病例对照分析后发现,SPTB组的LDH较FTB组更高,差异有统计学意义,二元Logistic回归分析表明,LDH与SPTB存在相关性,在校正了白蛋白、 γ -谷氨酰转肽酶、年龄、孕前体重指数、教育水平、孕次、产次、不良妊娠史后,LDH仍与SPTB仍显著相关,表明LDH与SPTB之间相关性是独立存在的。

本研究还发现, γ -谷氨酰转肽酶与 SPTB 存在相关性。 γ -谷氨酰转肽酶是一种通过肝脏和胆管产生和释放的,参与氧化应激反应的酶,其能通过拮抗谷胱甘肽的抗氧化作用,从而对血管内皮产生损伤,已被用于预测心血管事件的发生^[18]。Wu 等^[19]在对确诊为子痫前期孕妇的研究中发现,血清 γ -谷氨酰胺转肽酶异常的孕妇更易发生不良的围生结局。本研究认为 γ -谷氨酰转肽酶可能参与了 SPTB 的发生、发展。

本研究也存在一定的局限性:①本研究作为一项回顾性研究,无法验证 LDH 升高的患者 SPTB 的发生及进展情况;②本研究纳入标准较为严格,排除了既往存在急性或慢性疾病以及妊娠过程中出现并发症或合并症的患者,未能证实一般情况下 LDH 与 SPTB 的相关性是否仍存在;③本研究在两组之间发现的 LDH 的差异较少,是否具有临床意义尚需进一步研究证实。因此,未来尚需进一步开展大样本量、多中心、前瞻性研究以证实 LDH 在 SPTB 发生过程中的作用。

综上所述,LDH 在 SPTB 组和 FTB 组之间比较,差异有统计学意义,LDH 与 SPTB 的发生存在独立相关性,说明 LDH 可能在 SPTB 发生过程中具有重要意义,临床上可对 LDH 较高的孕妇重点关注,及时进行有效的预防等干预手段,从而减少不良妊娠结局的发生。

参考文献

- 中华医学会妇产科学分会产科学组. 早产临床诊断与治疗指南(2014)[J]. 中华围产医学杂志, 2015(4): 241-245
- Chen C, Zhang JW, Xia HW, et al. Preterm birth in China between 2015 and 2016[J]. Am J Public Health, 2019, 109(11): 1597-1604
- 洪秀, 盛晓园. 早产发生率及高危因素及对围产结局的影响[J]. 中国医院统计, 2019, 26(3): 218-221
- 叶长期, 陈生宝, 王婷婷, 等. 早产危险因素的前瞻性队列研究[J]. 中国当代儿科杂志, 2021, 23(12): 1242-1249

(上接第 35 页)

- 杨长爽, 徐龙, 杨陟华, 等. TGF- β 3 通过调控 MMP/TIMP-1 比例和 VEGF 表达延缓小鼠放射性肺纤维化[J]. 军事医学, 2017, 41(2): 81-85
- Li M, Qiu L, Hu W, et al. Genetically-modified bone mesenchymal stem cells with TGF- β 3 improve wound healing and reduce scar tissue formation in a rabbit model[J]. Exp Cell Res, 2018, 367(1): 24-29
- Gong GC, Song SR, Xu X, et al. Serpina3n is closely associated with fibrotic procession and knockdown ameliorates bleomycin-induced pulmonary fibrosis[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2020, 532(4): 598-604
- Wells AU, Denton CP. Interstitial lung disease in connective tissue disease - mechanisms and management[J]. Nat Rev Rheumatol, 2014, 10(12): 728-739
- Zhang JX, Huang PJ, Wang DP, et al. m(6)A modification regulates lung fibroblast-to-myofibroblast transition through modulating

- Deng K, Liang J, Mu Y, et al. Preterm births in China between 2012 and 2018: an observational study of more than 9million women[J]. Lancet Glob Health, 2021, 9(9): e1226-e1241
- 曲晓力, 王子莲. 早产的影响因素及预测方法[J]. 医学综述, 2016, 22(21): 4249-4253
- 王晶, 陈维, 王子莲. 早产的预测[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2021, 37(11): 1095-1101
- Cobo T, Kacerovsky M, Jacobsson B. Risk factors for spontaneous preterm delivery[J]. Int J Gynaecol Obstet, 2020, 150(1): 17-23
- Delnord MZeitlin J. Epidemiology of late preterm and early term births - an international perspective[J]. Semin Fetal Neonatal Med, 2019, 24(1): 3-10
- Glover AVManuck TA. Screening for spontaneous preterm birth and resultant therapies to reduce neonatal morbidity and mortality: a review[J]. Semin Fetal Neonatal Med, 2018, 23(2): 126-132
- American College of OGYnecologists' Committee on Practice B - O. Prediction and prevention of spontaneous preterm birth: ACOG practice bulletin, number 234[J]. Obstet Gynecol, 2021, 138(2): e65-e90
- 许肖娜, 程蔚蔚. 早产预测方法研究进展[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2018, 34(12): 1416-1419
- 尹玲凤, 丁虹娟. 早产相关因素的研究进展[J]. 中国妇幼健康研究, 2016, 27(6): 781-783
- Khidri FF, Shaikh F, Khowaja IURiaz H. Role of lactate dehydrogenase in the prediction of severity in pre-eclampsia[J]. Curr Hypertens Rev, 2020, 16(3): 223-228
- Kulkarni VVShaikh B. To study levels of ldh in normal pregnancy, pre-eclampsia & eclampsia[J]. J Evolut Med Dent Sci, 2019, 8(35): 2768-2772
- 鞠捷, 李济宇, 顾建娟, 等. 血清乳酸脱氢酶检测对子痫前期诊断价值的 Meta 分析[J]. 中华妇幼临床医学杂志: 电子版, 2021, 17(5): 612-620
- Burwick RM, Rincon M, Beeraka SS, et al. Evaluation of hemolysis as a severe feature of preeclampsia[J]. Hypertension, 2018, 72(2): 460-465
- 鞠捷, 赵一燕, 刘琳, 等. 血清 γ -谷氨酰转氨酶、乳酸脱氢酶及尿酸诊断子痫前期的价值[J]. 中国妇幼保健, 2022, 37(5): 780-783
- Wu J, Zhou W, Li Q, et al. Combined use of serum gamma glutamyl transferase level and ultrasonography improves prediction of perinatal outcomes associated with preeclamptic pregnancy[J]. Clin Chim Acta, 2017, 475: 97-101

(收稿日期: 2022-05-04)

(修回日期: 2022-05-09)

KCNH6mRNA translation[J]. Mol Ther, 2021, 29(12): 3436-3448

- Wang Q, Liu J, Hu Y, et al. Local administration of liposomal-based Srxp2 gene therapy reverses pulmonary fibrosis by blocking fibroblast-to-myofibroblast transition[J]. Theranostics, 2021, 11(14): 7110-7125
- Lodyga M, Hinz B. TGF- β 1 - A truly transforming growth factor in fibrosis and immunity[J]. Semin Cell Dev Biol, 2020, 101: 123-139
- 胡蝶, 王杨. TGF- β 3 通过抑制上皮间质转化拮抗放射性肺纤维化[J]. 国际放射医学核医学杂志, 2018, 42(2): 129-134
- 汪倩君, 龙徐, 熊珊珊, 等. TGF- β 3 在小鼠放射性肺纤维化中的作用研究[J]. 安徽医科大学学报, 2014, 49(10): 1396-1399
- Moore BB, Hogaboam CM. Murine models of pulmonary fibrosis[J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2008, 294(2): L152-L160

(收稿日期: 2022-03-28)

(修回日期: 2022-05-11)