

doi: 10.3969/j.issn.1009-6469.2019.12.035

◇临床医学◇

足月妊娠激活素 A 和急性胎儿窘迫的关联关系探讨

张婷婷, 唐胜利, 谢雷, 郭宇雯

作者单位: 安徽医科大学附属妇幼保健院妇产科, 安徽 合肥 230000

通信作者: 郭宇雯, 女, 主任医师, 硕士生导师, 研究方向为产科, E-mail: 94142318@qq.com

摘要: **目的** 探讨临产时母血、脐血激活素 A 水平和急性胎儿窘迫的关联关系。 **方法** 选取 2017 年 11 月至 2018 年 5 月在安徽医科大学附属妇幼保健院产科病房收治的 121 例孕妇, 临产后按急性胎儿窘迫诊断标准分为急性胎儿窘迫组 ($n=52$) 和健康对照组 ($n=69$), 采用双抗体夹心 (ABC-ELISA) 法测定母血、脐血激活素 A 水平及新生儿脐动脉血气 PH 水平, 分析激活素 A 与急性胎儿窘迫之间的相关性。 **结果** 窘迫组与对照组新生儿在孕龄、体质量及性别方面均差异无统计学意义 ($P>0.05$), 分娩方式上差异有统计学意义 ($P<0.05$)。而不同分娩方式对母血激活素 A 影响差异无统计学意义 ($P>0.05$)。窘迫组母血、脐血激活素 A 水平为 (348.62 ± 233.14) ng/mL、 (35.56 ± 39.80) ng/mL, 对照组母血、脐血激活素 A 水平为 (34.04 ± 22.75) ng/mL、 (2.93 ± 3.29) ng/mL, 两组比较差异有统计学意义 ($P<0.05$); 窘迫组新生儿相对于对照组脐血 PH 低 $[(7.19 \pm 0.11)$ 比 $(7.25 \pm 0.06)]$ 、碱剩余负值高 $[-5.96 \pm 4.42)$ mmol/L 比 (-4.42 ± 2.78) mmol/L] 及血二氧化碳分压 (PCO_2) 高 $[(59.25 \pm 13.59)$ mmHg 比 (51.72 ± 7.96) mmHg], 均差异有统计学意义 ($P<0.05$), 而血氧分压 (PO_2) 低于对照组, 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。窘迫组母血、脐血激活素 A 水平与脐动脉 PCO_2 均存在显著正相关 ($r=0.370, 0.200$, 均 $P<0.05$); 与新生儿 PH 及碱剩余均存在显著负相关 ($r=-0.394, -0.253, -0.240, -0.192$, 均有 $P<0.05$); 与新生儿 PO_2 的相关性差异无统计学意义 ($r=-0.186, -0.098$, 均有 $P>0.05$)。 **结论** 急性胎儿窘迫时孕妇血清激活素 A 水平明显高于正常孕妇, 提示孕妇血清激活素 A 的水平变化在产前急性胎儿窘迫的监测中具有重要的临床意义和价值。

关键词: 胎儿窘迫; 激活素类; 血气分析; 因果律

The predictive value of active A for acute fetal distress in term pregnancy

ZHANG Tingting, TANG Shengli, XIE Lei, GUO Yuwen

Author Affiliation: Department of Gynaecology and Obstetrics, Anhui Women and Child Health Care Hospital

Affiliated to Anhui Medical University, Hefei, Anhui 230000, China

Abstract: **Objective** To explore the predictive value of maternal and umbilical cord blood activin A levels in acute fetal distress during labor. **Methods** From november 2017 to may 2018 totally 121 cases in obstetrics department in Anhui Province Maternal and Children-care Hospital were selected in study. They were divided into the fetal distress group ($n=59$) and control group ($n=69$). Double antibody sandwich ABC-ELISA assay was used to measure the level of activin A in maternal blood and umbilical cord blood as well as umbilical arterial blood gas PH value. The correlation between activin A and fetal distress was analyzed. **Results** There was no significant difference in gestational age, weight and gender between the study group and the control group (all $P>0.05$), while the differences in delivery methods were statistically significant ($P<0.05$). Different delivery methods had no significant effect on maternal activin A (both $P>0.05$). The levels of activin A of maternal blood and umbilical cord blood in fetal distress group was $(348.62 \pm 233.14, 35.56 \pm 39.80)$ ng/mL, and that in control group was $(34.04 \pm 22.75, 2.93 \pm 3.29)$ ng/mL, and the levels of activin A of maternal blood and umbilical cord blood were significantly higher in the fetal distress group than the control group (both $P<0.05$). In the fetal distress group newborn umbilical artery had significantly lower PH $[(7.19 \pm 0.11)$ vs. $(7.25 \pm 0.06)]$, higher base excess $[-5.96 \pm 4.42)$ mmol/L vs. (-4.42 ± 2.78) mmol/L] and higher PCO_2 [PCO_2 : (59.25 ± 13.59) mmHg vs. (51.72 ± 7.96) mmHg] than the control group ($P<0.05$), while PO_2 was lower than the control group ($P>0.05$). The level of activin A in the maternal blood and umbilical cord blood was positively correlated with PCO_2 in the study group ($r=0.370$ and 0.200 , respectively, both $P<0.05$), negatively correlated with newborn PH and BE ($r=-0.394, -0.253$ and $-0.240, -0.192$, respectively, both $P<0.05$), and negatively correlated with PO_2 ($r=-0.186, -0.098$ respectively, both $P>0.05$). **Conclusion** When fetal distress occurs, serum activin A is significantly higher than in normal pregnant women, which suggests that change of serum activin A has important clinical significance or value in prenatal monitoring of acute fetal distress.

Key words: Fetal distress; Activins; Blood gas analysis; Causality

胎儿窘迫(fetal distress)是指胎儿在子宫内因急性或慢性缺氧危及其健康和生命的综合症状^{[1]138}。胎儿窘迫是围生儿死亡的主要原因,是儿童智力低下的主要原因^[2]。目前尚无一种定性指标可以准确预测产前、产时胎儿宫内缺氧情况及缺氧的程度,因此需要临床医生遵循循证医学证据,结合产前、产时监护手段做出综合判断,及时干预、适时终止妊娠,减少围生儿发病率和病死率。有研究发现,激活素A(activin A)在胎儿-胎盘血流灌注不足导致胎儿缺氧时显著增高^[3],因此激活素A可能是胎儿窘迫诊断的有效指标。本研究将通过测定母体血清、脐血激活素A水平和脐动脉血血气分析,探讨母血、脐血激活素A水平和急性胎儿窘迫的关联关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 样本均来自2017年11月至2018年5月在安徽医科大学附属妇幼保健院分娩中心待产的121例孕妇,孕妇或其近亲属知情同意,本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求。临产后按急性胎儿窘迫诊断标准分为急性胎儿窘迫组52例和健康对照组69例。急性胎儿窘迫诊断标准以《妇产科学》第9版为依据:胎心基线改变至>160次/分或<110次/分持续10 min以上;胎心监护提示胎心变异小,重度变异减速或频发晚期减速;胎动减少或消失;胎儿生物物理评分≤4分。

1.2 入选与排除标准 入选标准:①年龄范围为24~38岁,孕龄范围为37~42周。③单胎头位。④产程发动,进入该院分娩中心待产,即产程进入潜伏期。排除标准:①妊娠期合并症,如:妊娠期高血压疾病(子痫前期)、妊娠期糖尿病、妊娠期肝内胆汁淤积症、胎儿生长受限。②先天或产前感染。③其他妊娠期合并症同时存在(如胎儿畸形、先天性心脏病)。

1.3 检测方法

1.3.1 标本采集 激活素A:于产前半小时抽取孕妇外周静脉血4 mL收集母血;于胎儿娩出后止血钳立即夹毕脐带,抽取脐动脉血2 mL收集脐血。均

置于干燥非抗凝管中,常温静置30 min后,离心(4℃, 3 500 r/min, 10 min),取血清保存于-80℃冰柜待测。

脐动脉血血气分析:于胎儿娩出后止血钳立即夹毕脐带,即刻用注射器抽脐动脉血0.5 mL,滴入试剂片的加样孔内,进行血气分析,包括PH值,血二氧化碳分压(PCO₂),血氧分压(PO₂),碱剩余。

1.3.2 主要检测仪器 检测仪器包括:血气分析仪(雅培美国)、离心机(中佳)、恒温水箱(上海医疗器械厂)、酶标仪(KHB ST-360)、-80℃冰柜(美菱)。

1.3.3 激活素A检测方法 激活素A检测采用双抗体夹心(ABC-ELISA)法。激活素A试剂盒由上海西塘有限公司提供,标本避免反复冻融,操作步骤严格按照说明书进行。显色终止后使用KHB ST-360酶标仪在450 nm处测光密度(OD)值;以标准品8 000、4 000、2 000、1 000、500、250、125、0 ng/mL为横坐标,OD值为纵坐标,使用软件制图,绘制标准曲线,根据样品OD值计算出相应激活素A含量。

1.4 统计学方法 采用SPSS 17.0软件进行统计学分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 描述,组间比较采用两独立样本 t 检验。计数资料以例数及率描述,组间比较采用 χ^2 检验。激活素A水平与胎儿脐动脉血PH值等变化采用Pearson相关分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床情况比较 急性胎儿窘迫组与健康对照组在孕龄、体质量及性别方面均差异无统计学意义($P > 0.05$),而分娩方式上差异有统计学意义($P < 0.05$),见表1。但不同分娩方式对母血激活素A无影响(均 $P > 0.05$),见表2。

2.2 两组/两分娩方式的母血、脐血激活素A水平及新生儿脐动脉血气分析值比较 急性胎儿窘迫组母血、脐血激活素A水平明显高于健康对照组(均 $P < 0.05$);急性胎儿窘迫组相对于健康对照组新生儿脐血PH低、碱剩余负值高及PCO₂高,差异有统计学意义(均 $P < 0.05$),急性胎儿窘迫组新生儿PO₂与

表1 急性胎儿窘迫组与健康对照组临床情况比较

组别	例数	孕龄/(周, $\bar{x} \pm s$)	体质量/(g, $\bar{x} \pm s$)	性别/例(%)		分娩方式/例(%)	
				男	女	顺产	剖宫产
健康对照组	69	39.86±1.03	3417±380	36(52.2)	33(47.8)	56(81.2)	13(18.8)
急性胎儿窘迫组	52	40.03±0.88	3387±351	31(59.6)	21(40.4)	25(48.1)	27(51.9)
$t(\chi^2)$ 值		-0.980	0.447	0.664		14.665	
P 值		0.329	0.547	0.415		0.000	

表2 不同分娩方式中母血激活素A水平比较/(ng/mL, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	顺产	剖宫产	t值	P值
健康对照组	69	32.75±21.91	35.35±20.29	0.511	0.611
急性胎儿窘迫组	52	337.54±232.84	360.58±237.66	0.353	0.726

健康对照组差异无统计学意义($P > 0.05$)。其中窘迫组1 min Apgar评分在7分以下者占5.66%(仅3例),5 min Apgar评分均为10分,而对照组1~5 min Apgar评分均为9~10分,两组1 min Apgar评分差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表3。

表3 母血、脐血激活素A水平及新生儿血气分析值在急性胎儿窘迫组与健康对照组中的比较/ $\bar{x} \pm s$

指标	健康对照组 (n=69)	急性胎儿窘迫组 (n=52)	t值	P值
母血激活素A (ng/mL)	34.04±22.75	348.62±233.14	11.138	0.000
脐血激活素A (ng/mL)	2.93±1.79	35.56±29.80	9.074	0.000
PH值	7.25±0.06	7.19±0.11	3.836	0.000
PCO ₂ /mmHg	51.72±7.96	59.25±13.59	3.815	0.000
PO ₂ /mmHg	16.81±5.21	15.50±5.02	1.398	0.165
碱剩余/ (mmol/L)	-4.42±2.78	-5.96±3.42	2.652	0.009
1 min Apgar 评分/分	9.00±0.00	8.77±0.81	2.378	0.000

注:PCO₂为血二氧化碳分压,PO₂为血氧分压

2.3 急性胎儿窘迫组母血及脐血激活素A水平与新生儿血气分析相关性 经Pearson相关性检验,急性胎儿窘迫组母血、脐血激活素A水平与新生儿PH、碱剩余均存在显著负相关(均 $P < 0.05$),与PO₂的相关性无统计学意义($P > 0.05$),与PCO₂存在显著正相关($P < 0.05$),见表4。

表4 急性胎儿窘迫组母血、脐血激活素A水平与新生儿血气分析相关性

血气分析指标	脐血激活素A		母血激活素A	
	r值	P值	r值	P值
PH值	-0.253	0.009	-0.394	0.000
PCO ₂	0.200	0.040	0.370	0.000
PO ₂	-0.098	0.316	-0.186	0.056
碱剩余	-0.192	0.048	-0.240	0.013

注:PCO₂为血二氧化碳分压,PO₂为血氧分压

3 讨论

胎儿窘迫是产科常见的问题,根据缺氧发生缓急,胎儿窘迫可分为急性胎儿窘迫和慢性胎儿窘迫,前者多发生在分娩期,后者多发生在妊娠晚期^[1]。分娩期胎儿窘迫发生率大约为20/1 000,新生儿中重度窒息占(3~4)/1 000,伴有大脑损伤及劳动

能力丧失至少占1/1 000^[4]。出现胎儿窘迫,若未及时干预、适时终止妊娠可致新生儿缺血缺氧性脑病及脑瘫等永久性损伤,严重者甚至死亡^[5],因此对孩子、家庭及社会均造成严重危害。胎儿窘迫的临床诊断手段很多,包括胎心监护、胎儿头皮血样、彩色多普勒超声、胎动计数、羊水性状等,但均假阳性率较高,从而导致大量的急诊剖宫产^[6]。目前没有一项指标能单独定性诊断胎儿宫内情况。如何早期监测胎儿宫内情况,选择恰当的分娩时机及分娩方式,减少不必要的医疗干预,又不至于危害胎儿生命,最终获得良好母婴结局是产科医生急需解决的问题。

3.1 激活素A与胎儿急性缺氧的关系 激活素是由 α 、 β 两个亚基组成的二聚体糖蛋白,属于转化生长因子- β (TGF- β)超家族成员,最初在卵泡液中分离纯化获得,因能特异的促进垂体细胞分泌卵泡刺激素而得名^[7]。激活素尤其是激活素A是一种多功能细胞因子,在机体的许多细胞、组织及器官上均有表达,包括卵巢颗粒细胞、睾丸支持细胞及间质细胞、肾上腺、肾、垂体以及脑^[8],可影响多种细胞的存活、增殖和分化过程。妊娠期间,激活素A主要由胎盘、蜕膜及胎膜产生并大量释放进入母体循环。Bilezikjian等^[7]研究发现孕晚期孕妇血清中激活素A水平达到最高,随着妊娠发展,胎盘组织激活素A mRNA的表达水平明显升高,且与孕妇血清中激活素A水平呈显著正相关。戴红、高眉扬^[9]指出妊娠期间血清激活素A水平明显高于非孕期,孕8周时约为(2.12±0.31) ng/mL,8~24周时为2 ng/mL,其后随孕周逐渐升高,孕38周时达(25.5±6.0) ng/mL。由于激活素A水平变化具有孕周依赖性,故本研究在选取临床病例时尽可能选择孕周相近的孕妇,以减少干扰因素对试验结果的影响。本研究结果显示急性胎儿窘迫组与健康对照组胎儿孕周差异无统计学意义($P > 0.05$)。

胎盘是激活素A的主要来源,常见的急慢性缺氧性疾病可引起胎盘-胎儿单位血氧供应不足,从而引起激活素A分泌增多。如Yong等^[3]指出子痫前期病人体内激活素A水平异常增多并发挥抗血管生成作用,引起小血管痉挛,组织缺血缺氧加重引起器官功能损害,形成恶性循环,引起妊娠期高血压疾病的一系列症状及体征。目前研究发现,激活素A可刺激血管内皮细胞产生内皮素,刺激巨噬细胞产生血栓素A及肿瘤坏死因子,它们具有强力收缩血管的作用,使得胎盘绒毛发育不良、绒毛血管扩张不良^[10]。而绒毛血管扩张不良是导致胎盘血流灌注不足、胎儿慢性缺氧、最终发展为胎儿生长受

限的常见原因。且 Barkehallthomas 等^[11]研究发现胎儿宫内生长受限者母血激活素 A 水平大约是正常妊娠者的 2.5 倍。故本试验在选取研究对象时要将妊娠期高血压疾病、胎儿生长受限、妊娠期糖尿病、妊娠期肝内胆汁淤积症、过期妊娠、早产儿、重度贫血等可能导致急、慢性胎儿窘迫的妊娠期合并症及并发症排除,以减少非研究因素对试验结果的影响,从而提高本研究结果的科学性、说服力。由此也表明,在出现胎儿窘迫时可通过监测母体激活素 A 水平来了解胎儿宫内氧合状态,激活素 A 可作为胎儿窘迫的预测指标。

Supramaniam 等^[12]在动物模型中发现孕晚期母体缺氧引起胎盘供氧不足时,母血、脐血及羊水中激活素 A 水平急剧升高。认为随着子宫动脉血流灌注减少导致胎儿氧供降低,胎儿-胎盘单位分泌的激活素 A 显著增多,从而生理性调整胎儿对缺氧刺激的反应,说明激活素 A 可作为反映胎儿氧合状态的基础物质。Florio 等^[13]在临床对照试验中发现,早产儿宫内缺氧组脐血激活素 A 水平显著高于对照组,脐血激活素 A 水平与怀疑胎儿缺氧的其他指标如有核红细胞、血浆次黄嘌呤及黄嘌呤升高和 PH 降低及碱剩余升高密切相关,且认为缺氧刺激可引起血液中激活素 A 水平升高。Naf 等^[14]指出缺氧是刺激血液激活素 A 增高的有效启动因子,是激活素 A 增多的主要调节机制,因此循环中激活素 A 水平升高可间接反映胎儿宫内氧合情况,可作为一种临床指标来预测胎儿窘迫。

本研究结果显示急性胎儿窘迫组孕妇外周血激活素 A 水平显著高于健康对照组($P < 0.05$);新生儿脐血激活素 A 水平也显著高于健康对照组($P < 0.05$),因此可将激活素 A 作为胎儿窘迫的预测指标。急性胎儿窘迫组与健康对照组相比,新生儿临床情况如孕龄、体质量、性别差异无统计学意义(均 $P > 0.05$),而两组的分娩方式有显著不同($P < 0.05$)。急性胎儿窘迫组以剖宫产(51.9%)为主,正常对照多为顺产(81.2%),这多由于在出现胎心异常、羊水污染等怀疑可能出现胎儿宫内缺氧情况时,为改善母儿预后多会行剖宫产及时终止妊娠,且本研究发现不同的分娩方式对急性胎儿窘迫组及健康对照组激活素 A 水平无影响(均 $P > 0.05$),说明本研究两组不同分娩方式孕妇构成比虽有区别,但其对激活素 A 水平无影响。这与 Fiala 等^[15]研究结果相一致。然而, Tong 等^[16]发现在第一产程因并发症需要紧急剖宫产者脐血激活素 A 水平显著降低。

3.2 脐动脉血气分析与胎儿缺氧的相关性 脐血血气分析在胎儿窘迫或新生儿窒息方面的诊断价值及重要性越发受到人们的重视,它已被国际围生医学界推荐为评价胎儿宫内氧合情况及酸碱平衡状况最客观可靠的指标^[17]。临床医师通过脐动脉血气分析可以了解新生儿在产程中有无缺氧、酸中毒及其严重程度,了解新生儿窒息的病理生理本质^[18],及时干预,避免新生儿远期并发症。美国妇产科学会(american college of obstetricians and gynecologists, ACOG)将动脉血气分析列为诊断产时胎儿代谢状态的最客观指标,正常的动脉血气检测结果可以排除产程中窒息的诊断^[19],有助于避免过度诊断及不必要的法律纠纷。相对于胎儿头皮采血,脐血采集具有方便、安全、无创的特点,故临床医师可通过采集脐血行血气分析,对胎儿宫内氧合情况进行判断,为及时、合理地采取干预措施提供依据^[20]。

Blickstein、Green^[21]指出脐动脉血是由胎儿流向胎盘绒毛,可直接反映胎儿宫内氧合情况及酸碱平衡状态。本研究将新生儿出生后即刻脐动脉血气 PH、PO₂、PCO₂、碱剩余作为观察指标,结果显示急性胎儿窘迫组与健康对照组相比,PH 低、碱剩余高、PCO₂ 高(均 $P < 0.05$),PO₂ 差异无统计学意义($P > 0.05$);且急性胎儿窘迫组母血、脐血激活素 A 水平与脐血 PH 及碱剩余均存在显著负相关(均 $P < 0.05$),与 PCO₂ 的相关性差异无统计学意义($P > 0.05$),与 PCO₂ 存在显著正相关($P < 0.05$)。此结果说明血清激活素 A 与急性胎儿窘迫有线性负正相关关系,正常妊娠者母胎循环中存在基础水平的激活素 A,只有当激活素 A 升高超过警戒值,激活素 A 水平越高越有理由认为可能发生急性胎儿窘迫。但是激活素 A 水平高低是否与急性胎儿窘迫严重程度成正相关关系,目前相关研究较少,还需要大量的临床对照试验来验证。

Apgar 评分是美国弗吉尼亚·阿普加博士于 1952 年首次提出,它是评估胎儿出生后即刻健康及病理状态的标准评估系统^[22]。虽然当今判断新生儿窒息及严重程度的方法很多,但仍普遍采用新生儿 Apgar 评分。1 min 评分是新生儿出生当时情况,反映宫内状况;5 min 及以后评分是反映复苏效果,与新生儿预后关系密切^[175]。本研究结果显示窘迫组 1 min Apgar 评分在 7 分以下者占 5.66%(仅 3 例),5 min Apgar 评分均为 10 分,而对照组 1~5 min Apgar 评分均为 9~10 分,两组 1 min Apgar 评分差异有统计学意义($P < 0.05$),但在本研究中 Apgar 评分对判断

是否出现新生儿窒息的诊断意义不大,出现这一结果的原因可能是由于Apgar评分可受多种因素影响,如产妇麻醉及服用药物、先天畸形、胎龄、创伤及观察者间差异^[23]。且Apgar评分最重要的缺点在于评分的主观性,不同观察者的评分有很大差异。美国儿科学会产科实践委员会-胎儿和新生儿委员会提出虽然低Apgar评分是复苏及疾病的有效指标,但它不适于单独评估产时危害、定义窒息及预测新生儿神经系统损害发病率和病死率^[24]。就窒息而言,在诊断产时缺血缺氧性脑病前不单考虑Apgar评分,还应注意其他因素,如脐动脉血气分析、胎心率监测异常等。

综上所述,孕妇外周血激活素A水平可作为急性胎儿窘迫诊断的一项敏感指标,协助产科医师监测胎儿宫内情况,适时采取干预措施,以期改善母婴妊娠结局的同时减少因过度诊断导致的不必要剖宫产。本研究的不足之处在于样本量较少,使得研究结果的说服力降低。扩大样本量,在本研究的基础上得出急性胎儿窘迫时激活素A值(警戒值)、研究激活素A水平是否与急性胎儿窘迫严重程度相关以及将常规监测手段如胎心监护、羊水污染、头皮血样等与母血激活素A水平联合诊断,提高准确率,这都需要大规模的临床对照试验来验证,有望提高急性胎儿窘迫的诊断率,降低剖宫产率,改善母婴预后。

参考文献

- [1] 谢幸,孔北华,段涛.妇产科学[M].9版.北京:人民卫生出版社,2018:138,175.
- [2] 杨惠霞,狄文.妇产科学[M].1版.北京:人民卫生出版社,2016:105.
- [3] YONG HE, MURTHI P, WONG MH, et al. Effects of normal and high circulating concentrations of activin A on vascular endothelial cell functions and vasoactive factor production [J]. *Pregnancy Hypertens*, 2015, 5(4): 346-353.
- [4] LOW JA. Intrapartum fetal surveillance. Is it worthwhile? [J]. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 1999, 26(4): 725-739.
- [5] BERGLUND S, GRUNEWALD C, PETTERSSON H, et al. Risk factors for asphyxia associated with substandard care during labor [J]. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2010, 89(1): 39-48.
- [6] 高宗侠.近6年剖宫产率和剖宫产指征的变化趋势[J]. *安徽医药*, 2017, 21(7): 1231-1233.
- [7] BILEZIKJIAN LM, BLOUNT AL, DONALDSON CJ, et al. Pituitary actions of ligands of the TGF-beta family: activins and inhibins [J]. *Reproduction*, 2006, 132(2): 207-215.
- [8] MEUNIER H, RIVIER C, EVANS RM, et al. Gonadal and extragonadal expression of inhibin alpha, beta A, and beta B subunits in various tissues predicts diverse functions [J]. *Proceedings of the*

- National Academy of Sciences of the United States of America*, 1988, 85(1): 247-251.
- [9] 戴红,高眉扬.激活素A与低氧血症[J]. *国外医学:妇幼保健分册*, 2004, 15(5): 273-276.
- [10] 宋绮颖,沈宗姬.抑制素A和激活素A与胎儿生长受限的关系[J]. *国际生殖健康/计划生育杂志*, 2014, 33(5): 351-354, 封3.
- [11] BARKEHALL-THOMAS A, TONG S, BAKER LS, et al. Maternal serum activin A and the prediction of intrauterine growth restriction [J]. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 2006, 46(2): 97-101.
- [12] SUPRAMANIAM VG, JENKIN G, WALLACE EM, et al. Effect of graded hypoxia on activin A, prostaglandin E2 and cortisol levels in the late-pregnant sheep [J]. *Reproduction Fertility & Development*, 2004, 16(6): 625-632.
- [13] FLORIO P, PERRONE S, LUISI S, et al. Activin a plasma levels at birth: an index of fetal hypoxia in preterm newborn [J]. *Pediatric Research*, 2003, 54(5): 696-700.
- [14] NÄF S, ESCOTE X, BALLESTEROS M, et al. Serum activin A and follistatin levels in gestational diabetes and the association of the activin A-follistatin system with anthropometric parameters in offspring [J]. *PLoS One*, 2014, 9(4): e92175. DOI: 10.1371/journal.pone.0092175.
- [15] FIALA M, BAUMERT M, WALENCKA Z, et al. Umbilical activin A concentration as an early marker of perinatal hypoxia [J]. *Journal of Maternal-Fetal Medicine*, 2012, 25(10): 2098-2101.
- [16] TONG S, EGAN V, WALLACE EM. Fetal activin A: associations with labour, umbilical artery pH and neonatal outcome [J]. *Bjog An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 2004, 111(4): 326-330.
- [17] WHITE CRH, DOHERTY DA, NEWNHAM JP, et al. The impact of introducing universal umbilical cord blood gas analysis and lactate measurement at delivery [J]. *Australian & New Zealand Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 2014, 54(1): 71-78.
- [18] RENNIE JM. 罗伯顿新生儿学[M].刘锦纷,译.4版.北京:北京大学医学出版社,2009:240-241.
- [19] PRACTICE ACOG. ACOG Committee Opinion No. 348, November 2006: Umbilical cord blood gas and acid-base analysis [J]. *Obstetrics & Gynecology*, 2006, 108(5): 1319-1322.
- [20] 汪薇,杨于嘉,王庆红,等.脐血生化指标的变化及其与胎儿窘迫的关系[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2005, 20(6): 538-539.
- [21] BLICKSTEIN I, GREEN T. Umbilical cord blood gases [J]. *Clin Perinatol*, 2007, 34(3): 451-459.
- [22] LI F, WU T, LEI X, et al. The apgar score and infant mortality [J]. *PLoS One*, 2013, 8(7): e69072. DOI: 10.1371/journal.pone.0069072.
- [23] LISTED N. Executive summary: neonatal encephalopathy and neurologic outcome, second edition. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Neonatal Encephalopathy [J]. *Obstetrics & Gynecology*, 2014, 123(4): 896-901.
- [24] COMMITTEE ON OBSTETRIC PRACTICE AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS - COMMITTEE ON FETUS AND NEWBORN. Committee opinion no. 644: the apgar score [J]. *Obstetrics & Gynecology*, 2015, 126(4): e52-e55. DOI: 10.1097/AOG.0000000000001108.

(收稿日期:2018-11-11,修回日期:2018-12-21)