

胎盘皮质醇与 3 月龄婴儿神经发育的关系

于双杰^{1a}, 张晋芳², 李叶^{1b, 1c}, 樊静^{1b, 1c}, 刘灿^{1b, 1c}, 关素珍^{1b, 1c}

1. 宁夏医科大学 a. 人文与管理学院 b. 公共卫生学院 c. 宁夏环境因素与慢性病防控重点实验室, 宁夏银川 750001

2. 宁夏医科大学总医院, 宁夏 银川 750001



DOI 10.11836/JEOM24356

摘要:

[背景] 妊娠期处于焦虑、抑郁等负面情绪会使机体处于皮质醇紊乱状态。皮质醇可透过胎盘屏障进入胎儿体内影响后代的神经发育。

[目的] 探究胎盘皮质醇、孕期抑郁与 3 月龄婴儿神经发育之间的关系。

[方法] 采用前瞻性队列研究设计, 于 2022 年 9 月—2023 年 9 月在宁夏某三甲医院产科门诊选择常规产检的 171 例孕妇, 获取知情同意后进行调查, 包括一般个体特征、孕期抑郁情况及睡眠情况。分娩时收集胎盘样本, 利用 ELISA 试剂盒检测皮质醇水平。采用《儿童心理行为发育预警征象问卷》进行 3 月龄婴儿神经发育情况随访。采用 LASSO 回归分析筛选孕期抑郁的影响因素, Huber 回归分析孕期抑郁与胎盘皮质醇的线性关系, log-binomial 回归分析皮质醇与 3 月龄婴儿神经发育迟缓的线性关系; R² 4.3.3 拟合中介效应模型评估皮质醇在孕期抑郁与 3 月龄婴儿神经发育迟缓中的中介作用。

[结果] 孕妇抑郁的阳性率为 33.33%。LASSO 回归分析筛选出孕期抑郁的影响因素包括居住地为农村、学历为高中及以上、性格特征为外向、妊娠早期反应程度尚可、对胎儿性别存在期待、孕期焦虑、家庭功能障碍、孕期经历生活应激事件刺激和孕期睡眠质量中等 9 个因素。Huber 回归分析显示孕期抑郁与胎盘皮质醇的线性关系呈现正相关, 具有统计学意义 ($P < 0.05$)。控制混杂因素前后, log-binomial 回归分析结果均显示皮质醇水平与 3 月龄婴儿神经发育迟缓风险降低有关(粗模型: $RR = 0.988$, 95%CI: 0.976~0.9996, $P < 0.05$; 校正模型: $RR = 0.988$, 95%CI: 0.9764~0.9993, $P < 0.05$)。胎盘皮质醇在孕期抑郁与 3 月龄婴儿神经发育迟缓风险间的中介效用具有统计学意义 ($P = 0.045$), 中介效应占比为 67.0%。

[结论] 孕期抑郁与胎盘皮质醇水平升高有关, 皮质醇水平升高和 3 月龄婴儿神经发育迟缓风险降低有关, 胎盘皮质醇水平在孕期抑郁与婴儿神经发育关联中起中介作用。

关键词: 孕期抑郁; 婴儿神经发育; 胎盘; 皮质醇; 中介作用

Association between placental cortisol and neurodevelopment in 3-month-old infants YU Shuangjie^{1a}, ZHANG Jinfang², LI Ye^{1b, 1c}, FAN Jing^{1b, 1c}, LIU Can^{1b, 1c}, GUAN Suzhen^{1b, 1c} (1. a. Faculty of Humanities and Management b. School of Public Health c. Ningxia Key Laboratory of Environmental Factors and Chronic Disease Prevention and Control, Ningxia Medical University, Yinchuan, Ningxia 750001, China; 2. General Hospital of Ningxia Medical University, Yinchuan, Ningxia 750001, China)

Abstract:

[Background] During pregnancy, negative emotions such as anxiety and depression may induce cortisol disruption. Cortisol can be transmitted to the fetus through the placental barrier, thereby affecting the neurodevelopment of the offspring.

[Objective] To investigate the relationship between placental cortisol, maternal depression during pregnancy, and neurodevelopment of 3-month-old infants.

[Methods] From September 2022 to September 2023, 171 pregnant women ordered routine prenatal checks at the obstetrics outpatient department of a tertiary hospital in Ningxia were selected using a prospective cohort design. After providing informed consent, these women participated in a questionnaire survey that covered general individual characteristics, prenatal depression, and sleep quality. At birth, placental samples were collected to measure cortisol levels using ELISA kits. Follow-up assessments on the neurodevelopmental of 3-month-old infants were conducted using the Warning Sign for Children Mental and Behavioral Development. LASSO regression analysis was conducted to screen the influencing factors of depression during pregnancy. Huber

基金项目

国家自然科学基金项目(82260647); 宁夏自治区重点研发计划项目(2023BEG02005)

作者简介

于双杰(1982—), 男, 硕士, 副主任技师;
E-mail: 99819004@qq.com

通信作者

关素珍, E-mail: guansz_nx2017@sina.com

作者中包含编委会成员 无

伦理审批 已获取

利益冲突 无申报

收稿日期 2024-07-26

录用日期 2025-01-06

文章编号 2095-9982(2025)04-0420-08

中图分类号 R17

文献标志码 A

► 本文链接、作者贡献声明

www.jeom.org/article/cn/10.11836/JEOM24356

► 引用

于双杰, 张晋芳, 李叶, 等. 胎盘皮质醇与 3 月龄婴儿神经发育的关系 [J]. 环境与职业医学, 2025, 42(4): 420-426, 474.

Funding

This study was funded.

Correspondence to

GUAN Suzhen, E-mail: guansz_nx2017@sina.com

Editorial Board Members' authorship No

Ethics approval Obtained

Competing interests None declared

Received 2024-07-26

Accepted 2025-01-06

► Link to this article, author contribution statement

www.jeom.org/article/en/10.11836/JEOM24356

► To cite

YU Shuangjie, ZHANG Jinfang, LI Ye, et al. Association between placental cortisol and neurodevelopment in 3-month-old infants[J]. Journal of Environmental and Occupational Medicine, 2025, 42(4): 420-426, 474.

regression analysis was then applied to assess potential linear relationship between depression during pregnancy and placental cortisol levels. Log-binomial regression was used to analyze the linear relationships between cortisol levels and neurodevelopmental delay in 3-month-old infants. Additionally, a mediation effect model was fitted using R 4.3.3 to assess possible mediating role of cortisol in the association between prenatal depression and neurodevelopmental delay in 3-month-old infants.

[Results] The positive rate of prenatal depression was 33.33%. Nine factors affecting prenatal depression were identified by LASSO regression, including rural residence, high school education or above, extroverted personality characteristics, moderate early pregnancy reactions, baby sex expectation, prenatal anxiety, family dysfunction, exposure to stressful life events during pregnancy, and moderate prenatal sleep quality. The Huber regression model showed a positive linear correlation between prenatal depression and placental cortisol ($P < 0.05$). With or without controlling confounding factors, the results of log-binomial regression modeling showed that cortisol levels were associated with a reduced risk of neurodevelopmental delay in 3-month-old infants (crude model: $RR=0.988$, 95%CI: 0.9768, 0.9996, $P < 0.05$; adjusted model: $RR=0.988$, 95%CI: 0.9764, 0.9993, $P < 0.05$). A mediating effect of placental cortisol between prenatal depression and the risk of neurodevelopmental delay in 3-month-old offspring was found statistically significant ($P=0.045$), accounting for 67.0% of the total effect.

[Conclusion] Prenatal depression is associated with elevated placental cortisol levels, and higher cortisol levels are found to be related to a lower risk of neurodevelopmental delay in infants. Placental cortisol mediates the relationship between prenatal depression and infant neurodevelopment.

Keywords: prenatal depression; infant neurodevelopment; placenta; cortisol; mediating role

女性在妊娠期不可避免会经历更多来自家庭、工作、社交等多方面的慢性生活压力事件,可能会引发担忧、焦虑、抑郁等负面情绪。孕产期抑郁指发生于女性妊娠期及产后 4 周内的抑郁情绪,临床上常延长到产后 1 年,包括孕期及产后抑郁。国内相关研究报告发现,孕期抑郁阳性率可达 28%^[1]。孕产期抑郁严重时会影响孕产妇及婴幼儿健康、母婴关系,甚至孩子成年后的身心健康,部分孕产妇会出现伤害自己及孩子的行为^[2]。在“健康和疾病的发育起源(the developmental origins of health and disease, DOHaD)”假说中提到,子代在宫内时期的生命支持依赖于母体,当母体长期暴露于慢性生活应激事件刺激而未能及时调解,会影响子代神经发育^[3-4]。机体处于慢性心理应激时会启动下丘脑-垂体-肾上腺(hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA)轴过度激活,释放过高浓度的皮质醇以对应激源,皮质醇常被视作是应激的核心生理指标,可透过胎盘屏障进入胎儿体内,对胎儿的 HPA 轴的编程产生影响,使胎儿也暴露在过高的皮质醇水平下^[5]。目前对于孕期抑郁情绪及皮质醇与子代神经发育情况的人群证据研究较少。因此,本研究拟通过前瞻性队列研究,调查孕期抑郁情况并检测胎盘皮质醇水平,分析孕期抑郁情绪和皮质醇与 3 月龄婴儿神经发育迟缓之间的关系,进而为孕妇不良心理状态对 3 月龄婴儿神经发育影响的研究提供更多流行病学证据。

1 对象与方法

1.1 研究对象

于 2022 年 9 月—2023 年 9 月在宁夏某三甲医院

产科门诊,按照年龄满 18 周岁、单胎和无阅读沟通障碍的纳入标准,选择常规产检的中晚期孕妇(孕周 >14 周)进入研究队列。在排除了有家族精神疾病史以及患有传染性疾病的孕妇后,最终 171 名收集到胎盘样本并完整随访至 3 月龄婴儿信息的研究对象被纳入了本次研究。所有参与者均提供知情同意,本研究获得宁夏医科大学伦理委员会批准(批准号: 2022-G007 号)。

采用 Cohen^[6]提出的样本量计算公式: $n=50+8m$ (m 为变量/变量维度数量)。本研究主要分析抑郁、皮质醇和婴儿神经发育三个变量之间的关系,计算得出本研究最少所需样本量为 74,本研究最终实际样本数量为 171 人,满足最低样本量。

1.2 一般情况调查

经过统一培训的调查人员现场发放问卷,主要包括:人口学资料统计(如年龄、孕周、居住地、学历、职业和性格特征)、妊娠史及妊娠状况(不良孕产史、受孕方式、妊娠早期反应程度、妊娠意愿、对胎儿性别有无期待及家人对胎儿性别有无期待)、既往健康状况(高血压、糖尿病)、睡眠质量及其他心理健康状况(焦虑、孕期应激和家庭关怀情况)。

1.3 孕期抑郁调查

本研究采用 2021 年国内专家共识推荐的《爱丁堡孕期抑郁量表》(Edinburgh Postnatal Depression Scale, EPDS)修订版^[7]。该量表源于 2009 年郭秀静等^[8]的修订,符合中国内地语言习惯,广泛用于中国内地孕产妇抑郁的筛查。该量表包括抑郁、焦虑、情感缺失 3 个维度,包含 10 个条目,每个条目的描述分为 4 级,分别赋值 0~3 分,总分 0~30 分,其内部一致性信

度为 0.76、内容效度为 0.93, 本研究中 Cronbach's α 系数值为 0.76。多项研究证实利用 9.5 分为临界值作为妊娠期抑郁筛查具有较高的敏感度、特异度^[9-10], 为了确保对孕期抑郁的精确识别, 减少假阳性结果, 本研究将总分 ≥ 10 判定为存在孕期抑郁。

1.4 孕期睡眠质量调查

采用《匹兹堡睡眠质量指数》(Pittsburgh Sleep Quality Index, PSQI), 该问卷是美国匹兹堡大学精神科医生 Buysse 等^[11]于 1989 年编制, 适用于一般人睡眠质量的评估。问卷共包含 18 个条目, 涉及主观睡眠质量、入睡时间、睡眠效率等七个成分, 本研究中 Cronbach's α 系数为 0.83。采用 Likert 4 级评分法, PSQI 总分=七个成分得分之和。总分范围为 0~21, 总分在 0~3 分表示睡眠质量好, 4~8 分表示睡眠质量一般, ≥ 9 分表示睡眠质量较差。

1.5 胎盘样本采集及胎盘皮质醇检测

每位孕妇在填写完孕期调查问卷后, 签署知情同意书, 在分娩时进行胎盘样本收集。胎盘样本为分娩后 5 min 内, 由产科护士在脐周 5 cm 的位置从全层胎盘收集胎盘小叶, 低温(4 °C)运输至实验室后, 在-80 °C 超低温冰箱中冷冻保存待测。

采用 ELISA 试剂盒(江莱生物科技有限公司, 中国上海)检测皮质醇水平。具体方法为: 称取 0.25 g 胎盘组织, 按照试剂盒说明书研磨, 1000 rpm 离心 10 min (离心半径 7 cm), 取上清并稀释 8 倍后检测。试剂盒检测范围为 0.312~20 ng·mL⁻¹, 稀释后检测数值均在检测范围内。

1.6 3 月龄婴儿神经发育情况随访

采用《儿童心理行为发育预警征象问卷》(Warning Sign for Children Mental and Behavioral Development, WSC-MBD)^[12]在 3 月龄婴儿 3 个月 ± 15 d 内进行神经发育情况初筛。WSC-MBD 是 2011 年由中国疾病预防控制中心妇幼保健中心组织国内儿童心理行为发育及儿童精神卫生领域专家联合编制的适合中国国情的简单、易行的工具, 可以快速了解儿童心理行为的发育状况, 并经过了信度和效度检验^[13]。每个年龄点包含 4 个条目, 出现任何一个条目预警征象阳性, 即判定为筛查阳性, 存在神经行为发育迟缓。

1.7 统计学分析

所有问卷数据均经过 EpiData 3.1 软件实行双录入, 使用 SPSS 26.0 进行描述性分析。采用 R 4.3.3 软件“glmnet”包进行最小绝对收缩和选择算子(least absolute shrinkage and selection operator, LASSO)回归分

析^[14], “MASS”包进行 Huber 回归分析孕期抑郁与皮质醇的关系, log-binomial 回归分析皮质醇与 3 月龄婴儿神经发育迟缓关联性, “mediation”包评估皮质醇在孕期抑郁与 3 月龄婴儿神经发育迟缓中是否存在中介作用。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 孕妇抑郁发生总体情况及影响因素

2.1.1 孕妇一般人口统计学特征 171 名孕妇平均孕周为(33 $\pm$ 5)周, 抑郁的阳性率为 33.33%。由表 1 可见, 居住地为农村、性格特征为内向、妊娠早期反应程度较重、孕期焦虑、家庭功能障碍、孕期经历应激事件和睡眠质量差的孕妇抑郁发生比例高于其他孕妇, 差异有统计学意义($P<0.05$)。

表 1 171 名孕妇基本情况

Table 1 Basic information of 171 pregnant women

项目	未抑郁, n(构成比/%)	抑郁, n(构成比/%)	χ^2	P
年龄/岁			0.136	0.713
<35	83(65.9)	43(34.1)		
≥ 35	31(68.9)	14(31.1)		
孕周/周			0.019	0.890
<28	21(65.9)	11(34.4)		
≥ 28	93(66.9)	46(33.1)		
居住地			6.107	0.013
城市	105(70.0)	45(30.0)		
农村	9(42.9)	12(57.1)		
学历			9.744	0.021
初中及以下	6(35.3)	11(64.7)		
高中/中专	15(71.4)	6(28.6)		
本科/大专	76(67.9)	36(32.1)		
研究生及以上	17(81.0)	4(19.0)		
职业			2.820	0.093
无业	23(68.6)	15(31.4)		
有工作	91(60.9)	42(39.1)		
性格特征			4.636	0.031
内向	81(62.3)	49(37.7)		
外向	33(80.5)	8(19.5)		
不良孕产史			0.428	0.513
无	66(68.8)	30(31.2)		
有	48(64.0)	27(36.0)		
受孕方式			<0.001	1.000 ^a
自然受孕	108(66.7)	54(33.3)		
人工受孕	6(66.7)	3(33.3)		
妊娠早期反应程度			6.915	0.032
较轻	56(77.8)	16(22.2)		
尚可	40(58.8)	28(41.2)		
较重	18(58.1)	13(41.9)		
妊娠意愿			0.583	0.747
有充分思想准备	51(63.7)	29(36.3)		
顺其自然	50(69.4)	22(30.6)		
意外妊娠	13(68.4)	6(31.6)		

续表 1

项目	未抑郁, n(构成比/%)	抑郁, n(构成比/%)	χ^2	P
对胎儿性别有无期待			1.836	0.175
无	26(76.5)	8(23.5)		
有	88(64.2)	49(35.8)		
家人对胎儿性别有无期待			0.023	0.880
无	17(65.4)	9(34.6)		
有	97(66.9)	48(33.1)		
高血压			0.342	0.559
无	94(65.7)	49(34.3)		
有	20(71.4)	8(28.6)		
糖尿病			0.519	0.471
无	93(65.5)	49(34.5)		
有	21(72.4)	8(27.6)		
焦虑状况			21.874	<0.001
无	92(78.0)	26(22.0)		
有	22(41.5)	31(58.5)		
家庭关怀度指数			9.710	0.002
家庭功能良好	99(72.3)	38(27.7)		
家庭功能障碍	15(44.1)	19(55.9)		
应激事件			11.658	0.001
无	98(73.1)	36(26.9)		
有	16(43.2)	21(56.8)		
睡眠质量			7.617	0.022
较好	43(81.1)	10(18.9)		
一般	59(61.5)	37(38.5)		
较差	12(54.5)	10(45.5)		

[注] a: 有一个单元格理论数为<5, 使用 Fisher 精确检验。

2.1.2 孕妇抑郁的影响因素筛选 使用 LASSO 回归分析筛选孕期抑郁的影响因素, 最终筛选出 9 个变量, 包括: 居住地为农村、学历为高中及以上、性格特征为外向、妊娠早期反应程度尚可、对胎儿性别存在期待、孕期焦虑、家庭功能障碍、孕期经历生活应激事件刺激和孕期睡眠质量中等, 见图 1。

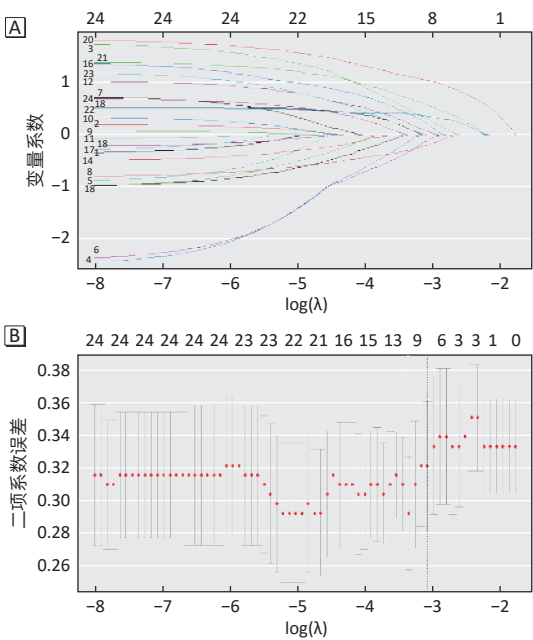
进一步二元 logistic 回归分析结果显示妊娠反应程度尚可、对胎儿性别存在期待、孕期焦虑和家庭功能障碍是孕期抑郁的影响因素, 见表 2。

2.2 孕期抑郁与胎盘皮质醇的线性关系

胎盘皮质醇检出率为 100%, 质量浓度(后简称为浓度)最低值 5.593 ng·mL⁻¹, 最高值 164.138 ng·mL⁻¹, 分布范围为(129.359±8.449) ng·mL⁻¹。采用 Huber 回归分析孕期抑郁与胎盘皮质醇的关联性, 模型 1(粗模型)与模型 2(校正模型)均显示孕期抑郁与胎盘皮质醇的线性关系具有统计学意义($P<0.05$), 呈正相关, 见表 3。

2.3 3 月龄婴儿神经发育迟缓影响因素筛选

经多因素 logistic 回归分析, 结果显示胎盘皮质醇水平与 3 月龄婴儿神经发育迟缓风险降低有关(OR=0.984, 95%CI: 0.969~0.999), 见图 2。



[注] A: LASSO 回归模型拟合的不同变量筛选过程, 各色线条代表一个变量, 上方横坐标为变量个数, 下方横坐标为最佳惩罚参数 λ 的 lg 值。B: 随着惩罚参数 λ 值的变化, 数据集中变量的筛选情况, 纵坐标为最小均方误差, 上方横坐标为自变量个数, 下方横坐标为 λ 的 lg 值, 第一条虚线(左)代表 λ 值的最优解。

图 1 LASSO 回归分析和 10 倍交叉验证筛选孕期抑郁危险因素

Figure 1 Risk factors of depression during pregnancy by LASSO regression and 10-fold cross-validation

表 2 二元 logistic 回归分析筛选孕期抑郁危险因素

Table 2 Risk factors of depression during pregnancy by binary logistic regression model

变量	b	标准误差	χ^2	P	OR (95%CI)
居住地					
城市					
农村	1.218	0.703	3.002	0.083	3.379(0.852~13.402)
学历					
初中及以下					
高中/中专	-1.480	0.841	3.094	0.079	0.228(0.044~1.184)
本科/大专	-0.475	0.663	0.513	0.474	0.622(0.170~2.282)
研究生及以上	-1.725	0.922	3.503	0.061	0.178(0.029~1.085)
性格特征					
内向					
外向	-0.721	0.527	1.872	0.171	0.486(0.173~1.366)
妊娠早期反应程度					
较轻					
尚可	1.041	0.471	4.892	0.027	2.832(1.126~7.125)
较重	0.966	0.562	2.958	0.085	2.627(0.874~7.896)
对胎儿性别有无期待					
无					
有	1.211	0.589	4.219	0.040	3.356(1.057~10.654)
焦虑状况					
无					
有	1.537	0.440	12.218	<0.001	4.648(1.964~11.002)
家庭关怀度指数					
家庭功能良好					
家庭功能障碍	1.233	0.496	6.176	0.013	3.432(1.298~9.076)
应激事件					
无					
有	0.489	0.501	0.951	0.330	1.630(0.611~4.351)
睡眠质量					
较好					
一般	0.972	0.496	3.840	0.050	2.642(1.000~6.982)
较差	0.868	0.704	1.519	0.218	2.383(0.599~9.475)

表 3 孕期抑郁与胎盘组织皮质醇的线性关系

Table 3 Linear relationship between depression during pregnancy and cortisol in placental tissue

指标	模型1				模型2			
	β	标准误	t	P	β	标准误	t	P
抑郁	2.063	0.972	2.122	0.035	2.735	1.130	2.421	0.017

[注]模型1未控制混杂因素;模型2控制了混杂因素:居住地、孕妇性格特征、妊娠早孕反应程度、孕期高血压、孕期糖尿病、孕期焦虑和孕期睡眠质量。

2.4 孕期抑郁、胎盘皮质醇水平与3月龄婴儿神经发育迟缓的关联性分析

进一步通过log-binomial回归分析皮质醇与3月龄婴儿神经发育迟缓的关系。模型1(粗模型)显示,孕期抑郁与3月龄婴儿神经发育迟缓的关联无统计学意义,皮质醇水平与3月龄婴儿神经发育迟缓风险降

低有关(RR=0.988, 95%CI: 0.9768~0.9996, $P<0.05$)。模型2(校正模型)也显示,孕期抑郁与3月龄婴儿神经发育迟缓的关联无统计学意义,皮质醇水平升高与3月龄婴儿神经发育迟缓风险降低有关(RR=0.988, 95%CI: 0.9764~0.9993, $P<0.05$)。见表4。

2.5 胎盘皮质醇水平在孕期抑郁与3月龄婴儿神经发育间的中介效应分析

Huber回归分析结果显示孕期抑郁与皮质醇的线性关系具有统计学意义($P<0.05$), log-binomial回归分析结果显示胎盘皮质醇水平与3月龄婴儿神经发育迟缓风险降低有关($P<0.05$),因此本研究以3月龄婴儿神经发育迟缓为应变量,孕期抑郁为自变量,进一步探索皮质醇水平在孕期抑郁与3月龄婴儿神经发育迟缓之间的中介效应关系。

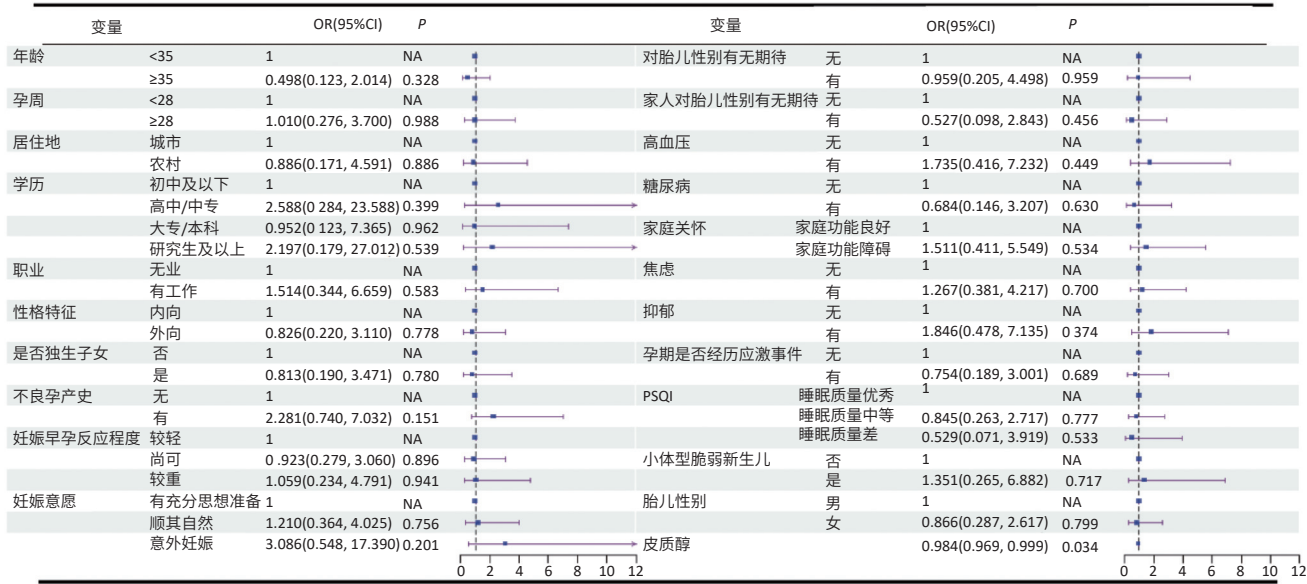


图 2 logistic 回归分析筛选 3 月龄婴儿神经发育迟缓危险因素结果
Figure 2 Risk factors for neurodevelopmental delay in 3-month-old infants by logistic model

表 4 胎盘皮质醇与 3 月龄婴儿神经发育迟缓的关联性分析

Table 4 Correlation between placental cortisol and neurodevelopmental delay in 3-month-old infants

变量	β	χ^2	RR	95%CI	P
模型1					
抑郁	0.633	2.204	1.182	0.8167~4.3386	0.138
皮质醇	-0.012	4.200	0.988	0.9768~0.9996	0.042
模型2					
抑郁	0.379	0.555	1.460	0.5395~3.9529	0.456
皮质醇	-0.012	4.402	0.988	0.9764~0.9996	0.037

[注]模型1未控制混杂因素;模型2控制了混杂因素:居住地、孕妇性格特征、妊娠早孕反应程度、孕期高血压、孕期糖尿病、孕期焦虑和孕期睡眠质量。

分析结果显示,孕期抑郁对3月龄婴儿神经发育迟缓风险的总效应和直接效应不具有统计学意义

($P>0.05$)。胎盘皮质醇在孕期抑郁与3月龄婴儿神经发育迟缓风险间的中介效用具有统计学意义($P=0.045$),中介效应占比为67.0%,见表5。

表 5 胎盘皮质醇在孕期抑郁致 3 月龄婴儿神经发育迟缓的中介效应

Table 5 Mediating effect of placental cortisol on neurodevelopmental delay in 3-month-old infants associated with depression during pregnancy

效应	路径	标准化 路径系数	95%CI	P
总效应c	孕期抑郁→3月龄婴儿神经发育迟缓	0.035	-0.072~0.150	0.512
间接效应ab	孕期抑郁→胎盘皮质醇→3月龄婴儿神经发育迟缓	-0.024	-0.062~0.000	0.045
直接效应c'	孕期抑郁→3月龄婴儿神经发育迟缓	0.059	-0.053~0.170	0.284
中介效应占比 ab/c	—	-0.670	-7.402~5.120	0.541

3 讨论

妊娠期为女性特殊的生理时期,女性在此期间容易出现情绪波动及心理问题,尤以妊娠期抑郁较为常见。本研究结果显示,孕期抑郁与胎盘皮质醇水平升高有关,胎盘皮质醇水平升高和3月龄婴儿神经发育迟缓风险降低有关。

本次研究中,171名孕妇的抑郁阳性率高达33.3%,与2022年龚明霞等^[15]对于462例孕妇的调查结果基本一致(33.6%),但高于徐继红等^[16]于2019年针对4家医院的818名孕妇的研究报道(28.4%)和Avalos等^[17]于2011—2013年对1160名孕妇的报道(14%)。有研究指出,低收入与中等收入国家妊娠期抑郁发病率处于19%~25%,而高收入国家妊娠期抑郁发病率处于7%~15%^[18],本研究调查基地处于中国西部宁夏地区,收入水平在全国属于中等偏下水平,如此高的孕妇抑郁水平可能与当地生活方式、经济收入及社会文化不同有关,如本研究单因素分析时也发现,居住地为农村、性格特征为内向、妊娠早期反应程度重、孕期焦虑、家庭功能障碍、孕期经历应激事件和睡眠质量差的孕妇抑郁发生比例高于其他孕妇。可见,经济压力、家庭关系紧张、内向的性格特质,以及工作和生活平衡的挑战应激都可能是促发抑郁的重要因素。特别是在低收入和资源匮乏的社区,这些社会经济压力可能会加剧孕期抑郁的风险^[19]。上述结果也提示了孕期心理健康问题的严重性,不仅对孕妇心理健康要加强重视,也有必要在孕期提供全面支持和干预。

孕期抑郁可能与孕期特有的生理变化有关,如激素水平的波动,特别是孕酮和雌激素的增加,这可能影响大脑中的神经递质平衡,从而导致情绪波动和抑郁症状^[20]。此外,孕期的身体不适、睡眠质量下降以及对分娩的担忧也可能加重孕妇的心理负担。研究一致认为,当机体处于抑郁状态时,皮质醇水平的变化可能呈现出复杂的情况^[21]。在某些情况下,抑郁症患者确实表现出皮质醇水平的升高,这可能与慢性应激状态有关,因为抑郁往往伴随着长期的心理压力,而皮质醇正是身体对应激的一种生理反应。当孕妇处于高皮质醇水平,还能通过胎盘屏障影响到胎儿的发育和健康。胎盘屏障虽然能够阻止大多数有害物质进入胎儿体内,但并不完全阻挡所有激素,包括皮质醇。当母体处于长期或严重的应激状态时,皮质醇水平持续升高,即使经过胎盘的转化,仍有部分活性皮质醇能够到达胎儿^[22]。高水平的皮质醇还可能与胎儿的生长受限、早产和低出生体重等问题相关联^[23]。本研究中胎

盘皮质醇检出率为100%,孕期抑郁与胎盘皮质醇具有线性关系,且发现胎盘皮质醇水平增加与3月龄婴儿神经发育迟缓风险降低有关。关于孕前糖皮质激素与子代神经发育之间关联的研究有很多,但结论不一。与本研究结果不一致的是,有研究对832名孕晚期孕妇进行血清中游离皮质醇浓度测定,发现其水平升高与后代智力发育水平降低有关^[24]。Isaksson等^[25]通过70名儿童的研究发现孕中晚期母体唾液皮质醇浓度越高,后代9岁儿童精神疾病的发生风险越高。与本次研究设计及研究结果一致的是,国内徐顺清团队对1008对母婴人群脐血糖皮质激素进行测定^[26],发现其与儿童神经发育BSID测试得分呈正相关。此外,有一项研究也证明了儿童唾液中高浓度的皮质醇水平与认知能力受损有关,相比之下,较高浓度的皮质醇与《贝利婴儿发育量表》(Bayley Scales of Infant Development, BSID)较好的分数有关^[27]。较早的一项队列研究也发现,孕早期高浓度的唾液皮质醇水平与12月龄婴儿智力发育分数低有关,然而孕晚期皮质醇水平的增加与12月龄的发育分数高有关^[28]。这些研究结果均提示糖皮质激素在神经系统的发育、分化、成熟中意义重大,不同研究结果之间的不一致性可能与研究设计、样本采集的不同时期以及不同样本内的皮质醇水平不同有关。此外,本次研究在分析皮质醇与婴儿神经发育之间的关系时,尽管控制了部分混杂因素,但是缺少孕妇遗传史、孕期营养状况、环境暴露、经济状况等不利的因素考虑。孕期营养状况、环境因素暴露和经济状况均会影响后代的神经发育^[29-30]。因此,还需更多的研究,加入孕期营养状况、环境因素暴露等多种混杂因素来进一步确定孕期抑郁、皮质醇水平与子代神经系统发育的剂量-反应关系。

母体抑郁情绪带来胎盘中过高皮质醇含量与胎儿体内皮质醇高暴露有很大关联,而中枢神经系统是糖皮质激素作用的重要靶器官。本研究通过Huber回归分析显示孕期抑郁与皮质醇呈现正相关,log-binomial回归分析结果显示胎盘皮质醇与3月龄婴儿神经发育迟缓呈现负相关,因此本研究假设胎盘皮质醇可能会介导孕期抑郁与神经系统发育之间的关联,并进行了中介效应分析加以验证。结果显示胎盘皮质醇在孕期抑郁与3月龄婴儿神经发育迟缓风险间具有中介效应,中介效应占比为67.0%,但是分析结果显示这个比例在统计上并不稳定或不够可靠,因此不能确定中介变量实际在效应中所占的确切比例。这可能是由于样本大小、效应大小或测量误差等因素导致的。

本研究也存在不足之处: 首先, 本次研究的样本量较小, 可能限制结果的外推性, 还需要更大样本量和多中心的研究加以验证。其次, 11- β 羟基类固醇脱氢酶(11 β -hydroxysteroid dehydrogenase, 11 β -HSD)是胎盘广泛表达的一类重要的糖皮质激素代谢酶, 能够将有生物活性的糖皮质激素(如皮质醇)转化为无活性的形式(可的松), 保护胎儿免受过高的母体糖皮质激素水平的影响^[31], 但本研究并未对胎盘组织中 11 β -HSD2 酶活性水平进行检测加以验证, 这样就限制了对于皮质醇增高后期解释说明的力度。最后, 本次研究纳入的研究对象为孕周 > 14 周的孕妇, 但是调查问卷仅在一个妊娠期时间点进行, 未能收集到多个时间点关于孕期抑郁的持续性变化的数据, 无法确定抑郁症状和皮质醇持续的时间变化特征。由于从中晚期到分娩这个时间段跨度较长, 不同阶段的孕期抑郁暴露及变化可能对婴儿生长发育产生不同影响。未来的研究需要在孕期多个时间点收集关于孕期抑郁水平的数据, 以弥补当前研究的不足。

综上所述, 本研究结果显示孕期抑郁与胎盘皮质醇水平升高有关, 胎盘皮质醇水平升高和 3 月龄婴儿神经发育迟缓风险降低有关。尽管中介效应分析结果显示孕期抑郁与婴儿神经发育关系中的直接效应和胎盘皮质醇在孕期抑郁与婴儿神经发育之间的间接效应不具有统计学意义, 但中介效应本身是具有统计学意义的。这提示在评估孕期抑郁对婴儿神经发育的影响时, 胎盘皮质醇水平是一个重要的考虑因素, 同时也为之后的机制探究提供了方向。

参考文献

- [1] 曾婉婷, 徐萌艳, 段陈迟, 等. 围生期抑郁的发生风险及其影响因素分析 [J]. *浙江医学*, 2021, 43(13): 1409-1414.
ZENG W T, XU M Y, DUAN C C, et al. Risk factors of perinatal depression in pregnant women [J]. *Zhejiang Med J*, 2021, 43(13): 1409-1414.
- [2] UPADHYAYA S, BROWN A, CHESLACK-POSTAVA K, et al. Maternal SSRI use during pregnancy and offspring depression or anxiety disorders: a review of the literature and description of a study protocol for a register-based cohort study [J]. *Reprod Toxicol*, 2023, 118: 108365.
- [3] FLEMING T P, WATKINS A J, VELAZQUEZ M A, et al. Origins of lifetime health around the time of conception: causes and consequences [J]. *Lancet*, 2018, 391(10132): 1842-1852.
- [4] PARK J E, JARDINE L, GOTTGENS B, et al. Prenatal development of human immunity [J]. *Science*, 2020, 368(6491): 600-603.
- [5] MOISIADIS V G, MATTHEWS S G. Glucocorticoids and fetal programming part 1: outcomes [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2014, 10(7): 391-402.
- [6] COHEN J. Statistical power analysis for the behavioral sciences [M]. 2nd ed. New York: Routledge, 1988.
- [7] 中华医学会妇产科学分会产科学组. 围产期抑郁症筛查与诊治专家共识 [J]. *中华妇产科杂志*, 2021, 56(8): 521-527.
- Obstetric Subgroup, Society of Obstetrics and Gynecology, Chinese Medical Association. Experts consensus on screening and diagnosis of perinatal depression [J]. *Chin J Obstet Gynecol*, 2021, 56(8): 521-527.
- [8] 郭秀静. 爱丁堡产后抑郁量表在成都地区产妇中应用的效能研究 [D]. 四川: 四川大学, 2007.
GUO X J. Study on the Efficacy of the Edinburgh Postnatal Depression Scale in Parturients of Chengdu [D]. Sichuan: Sichuan University, 2007.
- [9] 李洋, 慕小蓉, 赵斌. 爱丁堡产后抑郁量表在产前抑郁筛查中的应用研究 [J]. *中国妇幼保健*, 2019, 34(23): 5381-5384.
LI Y, QI X R, ZHAO B. Study on the application of Edinburgh Postpartum Depression Scale in screening of prenatal depression [J]. *Maternal and Child Health Care of China*, 2019, 34(23): 5381-5384.
- [10] 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.
FU X Y, CHEN X, ZHANG Y Z. The analysis of the cut-off value of the Edinburgh Postnatal Depression Scale in the screening of prenatal depression in late pregnant women [J]. *Chin J Clin Obstet Gynecol*, 2018, 19(5): 453-454.
- [11] BUYSSE D J, REYNOLDS III C F, MONK T H, et al. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research [J]. *Psychiatry Res*, 1989, 28(2): 193-213.
- [12] 儿童心理保健技术规范 [J]. *中国乡村医药*, 2013, 20(14): 83-86.
Technical specification for children's mental health care [J]. *Chin J Rural Med Pharm*, 2013, 20(14): 83-86.
- [13] 黄小娜, 张悦, 冯围围, 等. 儿童心理行为发育问题预警征象筛查表的信度效度评估 [J]. *中华儿科杂志*, 2017, 55(6): 445-450.
HUANG X N, ZHANG Y, FENG W W, et al. Reliability and validity of warning signs checklist for screening psychological, behavioral and developmental problems of children [J]. *Chin J Pediatr*, 2017, 55(6): 445-450.
- [14] 奚丽婧, 郭昭艳, 杨雪珂, 等. LASSO 及其拓展方法在回归分析变量筛选中的应用 [J]. *中华预防医学杂志*, 2023, 57(1): 107-111.
XI L J, GUO Z Y, YANG X K, et al. Application of LASSO and its extended method in variable selection of regression analysis [J]. *Chin J Prev Med*, 2023, 57(1): 107-111.
- [15] 龚明霞, 黄郁馨, 牡丹, 等. 妊娠期抑郁危险因素分析及相关妊娠结局观察研究 [J]. *中国计划生育学杂志*, 2022, 30(10): 2194-2199.
GONG M X, HUANG Y X, DU D, et al. Observational study on the risk factors of the depression and the pregnancy outcomes of women during pregnancy [J]. *Chin J Fam Plann*, 2022, 30(10): 2194-2199.
- [16] 徐继红, 孙琛, 闫盼盼. 家庭生活因素对孕妇孕期抑郁和焦虑的影响 [J]. *中国计划生育学杂志*, 2020, 28(6): 802-806.
XU J H, SUN C, YAN P P. The influence of family life factors on depression and anxiety of women during pregnancy [J]. *Chin J Fam Plann*, 2020, 28(6): 802-806.
- [17] AVALOS L A, CAAN B, NANCE N, et al. Prenatal depression and diet quality during pregnancy [J]. *J Acad Nutr Diet*, 2020, 120(6): 972-984.
- [18] RODDY MITCHELL A, GORDON H, LINDQUIST A, et al. Prevalence of perinatal depression in low- and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis [J]. *JAMA Psychiatry*, 2023, 80(5): 425-431.
- [19] MUNODAWAFA M, MALL S, LUND C, et al. Process evaluations of task sharing interventions for perinatal depression in low and middle income countries (LMIC): a systematic review and qualitative meta-synthesis [J]. *BMC Health Serv Res*, 2018, 18(1): 205.
- [20] TAN E C, LIM H W, CHUA T E, et al. Investigation of variants in estrogen receptor genes and perinatal depression [J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2018, 14: 919-925.

(下转第 474 页)

- and beta in thyroid cancer[J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 916804.
- [12] SLAMON D J, JERUSALEM G. Ribociclib plus fulvestrant in advanced breast cancer. Reply[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(23): e85.
- [13] LIANG C, HAN Y, MA L, et al. Low levels of arsenic exposure during pregnancy and maternal and neonatal thyroid hormone parameters: the determinants for these associations[J]. *Environ Int*, 2020, 145: 106114.
- [14] JACKSON R, GRAINGE J W. Arsenic and cancer[J]. *Can Med Assoc J*, 1975, 113(5): 396-401.
- [15] LOU Q, ZHANG M, ZHANG K, et al. Arsenic exposure elevated ROS promotes energy metabolic reprogramming with enhanced AKT-dependent HK2 expression[J]. *Sci Total Environ*, 2022, 836: 155691.
- [16] MEDDA N, DE S K, MAITI S. Different mechanisms of arsenic related signaling in cellular proliferation, apoptosis and neo-plastic transformation[J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2021, 208: 111752.
- [17] SUN H, YANG Y, GU M, et al. The role of Fas-FasL-FADD signaling pathway in arsenic-mediated neuronal apoptosis *in vivo* and *in vitro*[J]. *Toxicol Lett*, 2022, 356: 143-150.
- [18] ZHOU J, XIA L, ZHANG Y. Naringin inhibits thyroid cancer cell proliferation and induces cell apoptosis through repressing PI3K/AKT pathway[J]. *Pathol Res Pract*, 2019, 215(12): 152707.
- [19] YANG X, ZHAO T, FENG L, et al. PM_{2.5}-induced *ADRB2* hypermethylation contributed to cardiac dysfunction through cardiomyocytes apoptosis via PI3K/Akt pathway[J]. *Environ Int*, 2019, 127: 601-614.
- [20] DENG H, WANG X, ZHU Z, et al. Effect of low-dose exposure to sodium arsenite on proliferation of HBE and HaCaT cells[J]. *Wei Sheng Yan Jiu*, 2017, 46(1): 126-131.
- [21] ZENG Q, CHEN G, VLANTIS A, et al. The contributions of oestrogen receptor isoforms to the development of papillary and anaplastic thyroid carcinomas[J]. *J Pathol*, 2008, 214(4): 425-433.
- [22] BOWERS L W, CAVAZOS D A, MAXIMO I X, et al. Obesity enhances nongenomic estrogen receptor crosstalk with the PI3K/Akt and MAPK pathways to promote *in vitro* measures of breast cancer progression[J]. *Breast Cancer Res*, 2013, 15(4): R59.

(英文编辑: 汪源; 责任编辑: 顾心怡)

(上接第 426 页)

- [21] EPSTEIN C M, HOUEK J F, RICE M J, et al. Early life adversity and depressive symptoms predict cortisol in pregnancy[J]. *Arch Womens Ment Health*, 2020, 23(3): 379-389.
- [22] 华天桢, 高灵通, 张治宇, 等. 母体应激影响胎儿发育的胎盘机制研究进展[J]. *生理学报*, 2021, 73(6): 991-998.
- HUA T Z, GAO L T, ZHANG Z Y, et al. Placental mechanisms underlying the effects of maternal stress on the fetal development[J]. *Acta Physiologica Sinica*, 2021, 73(6): 991-998.
- [23] CASTRO-QUINTAS Á, EIXARCH E, MARTIN-GONZALEZ N S, et al. Diurnal cortisol throughout pregnancy and its association with maternal depressive symptoms and birth outcomes[J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2024, 161: 106930.
- [24] LEWINN K Z, STROUD L R, MOLNAR B E, et al. Elevated maternal cortisol levels during pregnancy are associated with reduced childhood IQ[J]. *Int J Epidemiol*, 2009, 38(6): 1700-1710.
- [25] ISAKSSON J, LINDBLAD F, VALLADARES E, et al. High maternal cortisol levels during pregnancy are associated with more psychiatric symptoms in offspring at age of nine – a prospective study from Nicaragua[J]. *J Psychiatr Res*, 2015, 71: 97-102.
- [26] LIU Q, JIN S N, SUN X J, et al. Maternal blood pressure, cord glucocorticoids, and child neurodevelopment at 2 years of age: a birth cohort study[J]. *Am J Hypertens*, 2019, 32(5): 524-530.
- [27] FORNS J, VEGAS O, JULVEZ J, et al. Association between child cortisol levels in saliva and neuropsychological development during the second year of life[J]. *Stress Health*, 2014, 30(2): 142-148.
- [28] DAVIS E P, SANDMAN C A. The timing of prenatal exposure to maternal cortisol and psychosocial stress is associated with human infant cognitive development[J]. *Child Dev*, 2010, 81(1): 131-148.
- [29] ZHU P, TONG S L, HAO J H, et al. Cord blood vitamin D and neurocognitive development are nonlinearly related in toddlers[J]. *J Nutr*, 2015, 145(6): 1232-1238.
- [30] LV S Y, QIN R, JIANG Y Q, et al. Association of maternal dietary patterns during gestation and offspring neurodevelopment[J]. *Nutrients*, 2022, 14(4): 730.
- [31] STIRRAT L I, SENGERS B G, NORMAN J E, et al. Transfer and metabolism of cortisol by the isolated perfused human placenta[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2018, 103(2): 640-648.

(英文编辑: 汪源; 责任编辑: 汪源)