

· 临床流行病学 ·

小于胎龄儿产科危险因素病例对照研究

唐新意 肖作源 李咏梅 朱顺叶 牟一坤 陈裕明

【摘要】 目的 探讨产科因素及孕母文化程度与小于胎龄儿(SGA)之间的关系。方法 采用病例对照方法,选取于 2000 年 1 月至 2004 年 10 月在第三医院出生的单胎活产 SGA,全部病例共 834 例(男 443 例,女 391 例)作为病例组。以胎儿性别及出生胎龄进行频数匹配,按 1:3 的比例,采用完全随机抽样方法选取性别及胎龄别出生体重在 10%~90% 分位的适于胎龄儿 2502 名(男 1329 名,女 1173 名)为对照组,比较了病例组及对照组新生儿母亲年龄、文化程度及主要产科危险因素的比例。结果 多因素 logistic 回归分析显示,SGA 病例组母亲妊娠合并妊娠高血压综合征(妊高征)、羊水过少、有既往异常妊娠史和病毒性肝炎与对照组比较,OR 值(95% CI)分别为 4.00(2.81~5.71)、2.95(2.27~3.83)、5.95(3.05~10.64)和 0.50(0.30~0.84);SGA 母亲为初中及以下文化程度者与大专或以上文化程度者比较 OR = 3.46(95% CI:2.75~4.24)。其他因素与 SGA 无统计学意义的关联。结论 孕母文化程度低、孕期合并妊高征、羊水过少、不良妊娠史可显著增加 SGA 发生的危险性。

【关键词】 小于胎龄儿;妊娠高血压综合征;羊水过少;文化程度;不良妊娠史

A case-control study on small-for-gestational-age in relation to obstetrical risk factors TANG Xin-yi*, XIAO Zuo-yuan, LI Yong-mei, ZHU Shun-ye, MU Yi-kun, CHEN Yu-ming. *Department of Pediatrics, The Third Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510630, China
Corresponding author: CHEN Yu-ming, Email: yumingchen@163.com Department of Medical Statistics & Epidemiology, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510089, China

【Abstract】 Objective Previous studies suggested that a number of obstetrical factors were associated with small-for-gestational-age (SGA) infant. However, it remained uncertain which obstetrical factors might increase the risk of SGA due to limitations of small sample size and poor study designs in the previous studies in China. We assessed the association of a few maternal factors, such as pregnancy-induced hypertension (PIH), oligohydramnios, infectious diseases of reproductive system, abnormal conditions of placenta or umbilical cord, previous adverse pregnancy outcomes, hysteromyoma and maternal education level, and the risk of SGA. **Methods** We examined the association in a case-control study, in which the SGA group included all of 834 (443 males and 391 females) singleton alive SGA deliveries in our hospital during January 2000 to October 2004. 2502 (1329 males and 1173 females) appropriate-for-gestational-age (AGA) infants (1:3, SGA/AGA) matched by gender- and gestational-age-stratified frequencies of SGA were randomly selected for controls from infants with sex-specific birthweight for gestational age ranged between 10th-90th percentiles. Odds ratios (95% confidence interval, 95% CI) of these factors for SGA were calculated in univariate and multivariate analyses. The maternal risk factors were diagnosed by the relevant criteria used in China. SGA was defined as sex-specific birthweight for gestational age that was less than 10th percentile cut-off of fetal growth reference of singleton alive infants delivered in our hospital during that period. **Results** Results from univariate analysis showed that PIH, oligohydramnios, history of adverse pregnancy outcome, poor maternal education and viral hepatitis were significantly associated with SGA. The odds ratios (95% CI) of these five factors for SGA were 3.95(2.79-5.60), 2.94(2.27-3.80), 7.01(3.87-12.70), 3.62(2.92-4.49) and 0.52(0.32-0.87), respectively. In the multivariate logistic analysis, a similar result was shown. The ratios of maternal PIH, oligohydramnios, history of adverse pregnancy outcome and viral hepatitis in the SGA group were 4.00(2.81-5.71), 2.95(2.27-3.83), 5.95(3.05-10.64), 0.50(0.30-0.84) folds of those in the AGA group; the ratio of maternal low formal education (≤ 9 years) in the SGA group was 3.46(2.75-4.24) times of the AGA group. **Conclusion** PIH, oligohydramnios, poor maternal education and a history of adverse pregnancy outcome were significantly associated with an increased risk of SGA while viral hepatitis might be associated with a decreased risk of SGA.

[Key words] Infant, small-for-gestational-age; Hypertension, pregnancy-induced; Oligohydramnios; Education; Pregnancy outcome

小于胎龄儿 (small-for-gestational-age infant, SGA) 是指出生体重在同胎龄第 10 百分位数以下或低于同胎龄平均体重的两个标准差的新生儿, 是围生期重要并发症之一。SGA 使围产儿发病率明显增加, 死亡率较正常出生体重儿高 6~9 倍^[1]。SGA 不但严重危及胎儿在宫内的生长发育, 而且影响儿童期、青春期的体格和智力发育^[2]; 近年来, 越来越多的研究表明, SGA 与成年后某些重要疾病如心脑血管疾病、高血压、糖尿病、慢性阻塞性肺病等密切相关^[3]。因此, 预防 SGA 的出生一直是围生医学领域内的重要课题之一。而探索 SGA 的发病原因及影响因素是预防 SGA 发生的前提。SGA 其病因多样而复杂, 至今其确切的病因与发病机制仍不清楚。目前大多认为患病危险因素主要包括产科因素 (孕母营养不良、孕母重要脏器疾病及妊娠并发症、宫内感染、胎盘与脐带异常、多胎妊娠) 及胎儿因素 (先天畸形或染色体异常) 两大类^[1]。既往对产科危险因素的研究多为单因素分析, 难以排除各种混杂因素所造成的偏倚。为此我们采用多因素 logistic 回归模型分析了中山大学附属第三医院近 5 年来 834 例 SGA 及以性别与胎龄频数匹配的随机对照 2502 名适于胎龄儿 (appropriate-for-gestational-age infant, AGA), 现报告如下。

对象与方法

1. 研究对象及抽样方法: 2000 年 1 月至 2004 年 10 月在中山大学附属第三医院分娩产妇共 9018 名, 其中胎龄及新生儿出生体重资料完整且无其他出生缺陷的单胎活产新生儿 8432 名。按同性别、同胎龄的出生体重在第 10 百分位数以下诊断为 SGA 的 834 例作为病例组。其中男 443 例 (早产/足月: 36/407), 女 391 例 (早产/足月: 27/364)。对照组条件为在第三医院同期出生, 出生体重为同性别、同胎龄新生儿的 10%~90% 分位的 AGA。按病例组比对照组 1:3 的比例, 以胎儿性别、胎龄 (孕周) 为匹配条件, 按频数匹配方法, 采用 SPSS 11.0 软件中 “data-select cases-random sample of cases” 程序从候选对照中随机选取相应数量的对照, 共计 2502 名, 其中男 1329 名 (早产/足月: 108/1221), 女 1173 名 (早产/足月: 81/1092)。

2. 观察及检测方法: 采用回顾性调查方法, 按预先设计的表格, 双人分别独立摘录上述产妇及新生儿病历资料。如双人摘录的资料有出入, 则由 2 人同时核对原始资料。资料收集内容包括: 孕母年龄、文化程度、妊娠高血压综合征 (妊高征)、羊水过少、脐带异常 (包括绕颈、过长、过短、脱垂)、胎盘异常 (粘连、早剥、钙化、帆状胎盘、球拍状胎盘、副胎盘等)、妇科炎症 (包括阴道炎、盆腔炎、羊膜炎及常见性病等)、既往异常妊娠史 (流产、死产、畸胎、生产极低体重儿等)、子宫肌瘤及畸形、病毒性肝炎、母亲全身性疾病 (心血管、呼吸、消化、肾脏、营养代谢疾病等); 新生儿出生时胎龄、性别、体重等。新生儿胎龄按母亲末次月经计算, 结合 B 超双顶径进行胎龄评估。

在 2004 年 1-10 月期间的病例组及对照组中分别再按完全随机方法抽取二次样本各 50 例, 采用电话访问方式, 核对母亲年龄、文化程度、妊高征、既往异常妊娠史、新生儿出生时胎龄、性别、体重等产妇知道且不易忘记的资料。并将访问资料与登记资料进行相关分析。其中病例组和对照组分别成功访问了 43 例及 41 名。母亲年龄、新生儿胎龄及出生体重的相关系数分别为 0.97、0.93 和 0.90; 反映文化程度、妊高征 (有无)、既往妊娠史 (有无) 及胎儿性别在两次调查中吻合程度的 Kappa 指数分别为 0.91、0.88、0.92 和 1.00。

3. 重要指标的诊断及标准: ① SGA 诊断标准: 按照 SGA 的定义, 以第三医院出生的单胎活产儿为总体人群, 出生体重低于同性别和同胎龄总体人群出生体重的第 10 百分位者为 SGA^[4]; ② 妊高征诊断标准: 孕周 20 周或以后血压 $\geq 17.3/12$ kPa, 或怀孕期间较基础血压升高 4/2 kPa 为妊娠高血压综合征^[1]; ③ 羊水过少诊断标准: 根据孕周 30 周或以后的 B 超诊断, 羊水指数 ≤ 5 cm 时为羊水过少^[1]。

上述三项指标的诊断由研究者根据病历实际记录的数值按上述诊断标准进行统一诊断。如研究者做出的诊断与病历所述诊断不符时, 则请求病历记录的医生或其他产科专家核实相关诊断。其他情况 (如胎位异常、全身性疾病、妇科炎症、子宫肌瘤及畸形、骨盆异常、既往异常妊娠史等) 的诊断则摘自原始病历记录。

4. 统计学分析: 用 SPSS 11.0 软件进行资料统

计。采用 Mantel-Haenszel χ^2 检验方法比较病例-对照组各因素暴露比之间的差异。采用非条件多因素 logistic 回归分析方法计算具有统计学意义的危险因素在病例组与对照组中的暴露比值比 (OR) 及 OR 值的 95% 可信区间 (CI)。

结 果

1. SGA 病例对照母亲及新生儿基本特征: SGA 与对照组母亲年龄及新生儿胎龄的均值 (\bar{x}) \pm 标准差 (s) 分别为 (28.1 \pm 3.9) 岁和 (27.8 \pm 3.7) 岁 ($P=0.075$) 及 (39.1 \pm 1.6) 周和 (39.0 \pm 1.8) 周 ($P=0.483$); 出生体重为 (3.16 \pm 0.34) kg 和 (2.51 \pm 0.33) kg ($P<0.001$)。以 2004 年 12 月 31 日为参考日期, SGA 组和对照组属于 0~岁、1~岁、2~岁、3~岁和 4~岁组的比例分别为: SGA 组 16.1%、21.0%、27.0%、25.8% 和 10.2%, 对照组 17.7%、20.9%、27.2%、22.5% 和 11.6% ($\chi^2=5.083, P=0.279$)。

2. SGA 病例对照产科危险因素的单因素分析: 单因素分析结果显示, SGA 病例组母孕期患妊高征、羊水过少、既往异常妊娠史、母亲文化程度低及病毒性肝炎与对照组比较, OR 值 (95% CI) 分别为 3.95 (2.79~5.60)、2.94 (2.27~3.80)、7.01 (3.87~12.70)、3.62 (2.92~4.49) 和 0.52 (0.32~0.87)。其他产科并发症等因素与 SGA 的发病无统计学意义的联系 (表 1)。

表1 SGA 病例对照产科危险因素的单因素分析*

危险因素	对照组例数 (%)	病例组例数 (%)	OR 值 (95% CI)	Mantel-Haenszel 检验	
				χ^2 值	P 值
妊高征	61(2.4)	75(9.0)	3.95(2.79~5.60)	67.04	<0.001
羊水过少	138(5.5)	122(14.6)	2.94(2.27~3.80)	71.00	<0.001
既往异常妊娠史	16(0.6)	36(4.3)	7.01(3.87~12.70)	52.73	<0.001
全身性疾病	207(8.3)	70(8.4)	1.02(0.77~1.35)	0.001	0.971
病毒性肝炎	101(4.0)	18(2.2)	0.52(0.32~0.87)	5.88	0.015
胎位异常	249(10.0)	75(9.0)	0.89(0.68~1.12)	0.551	0.458
骨盆异常	187(7.5)	67(8.0)	1.08(0.81~1.45)	0.204	0.651
妇科炎症	100(4.0)	29(3.5)	0.87(0.57~1.32)	0.325	0.569
子宫肌瘤及畸形	78(3.1)	26(3.1)	1.00(0.64~1.57)	0.000	1.000
文化程度				167.1	<0.001
大专或以上	1141(45.6)	302(36.2)	1(参照组)		
高中或中专	1103(44.1)	285(34.2)	0.98(0.81~1.17)	0.067	0.795
初中或以下	258(10.4)	247(29.7)	3.62(2.92~4.49)	136.5	<0.001

* 总例数, 对照组 2502 人, 病例组 834 例

3. SGA 病例对照产科危险因素的 multivariate logistic 回归分析: 与单因素分析结果类似, 多因素分析显示 SGA 病例组上述危险因素与对照组比较,

OR 值 (95% CI) 分别为 4.00 (2.81~5.71)、2.95 (2.27~3.83)、5.95 (3.05~10.64) 和 0.50 (0.30~0.84); SGA 母亲为初中及以下文化程度者与大专或以上文化程度者比较 OR = 3.46 (95% CI: 2.75~4.24)。产妇年龄与 SGA 的发病呈临界显著性关联, OR = 0.98 (95% CI: 0.95~0.99) (表 2)。

表2 SGA 病例对照产科危险因素的 multivariate logistic 回归分析

危险因素	OR 值(95% CI)	Wald 值	P 值
年龄(岁)	0.98(0.95~0.99)	4.502	0.034
妊高征(0=无,1=有)	4.00(2.81~5.71)	58.906	<0.001
羊水过少(0=无,1=有)	2.95(2.27~3.83)	65.422	<0.001
病毒性肝炎(0=无,1=有)	0.50(0.30~0.84)	6.761	0.009
既往异常妊娠史(0=无,1=有)	5.95(3.05~10.64)	48.954	<0.001
文化程度(分类)			
大专或以上	1.00(参照组)		
高中或中专	1.04(0.83~1.22)	0.061	0.771
初中或以下	3.46(2.75~4.24)	128.1	<0.001

注: 因变量: SGA (1=病例, 0=对照), 自变量: 母亲年龄 (岁)、文化程度 (分类)、妊高征、胎位异常、羊水过少、全身性疾病、妇科炎症、子宫肌瘤及畸形、骨盆异常、既往异常妊娠史、胎儿性别 (0=女, 1=男)、胎龄 (周); 未注明的变量赋值均为 0=无, 1=有

讨 论

妊高征是妊娠期间较常见的并发症。妊高征因合并血管病变而引起胎盘供血的不足, 从理论上推论妊高征是 SGA 的重要病因之一。然而, 国内研究妊高征与 SGA 相关关系的临床流行病学研究报道极为少见^[5], 且缺乏严谨的研究设计。难以有效判断妊高征与 SGA 之间的统计学联系。本项研究结果显示, SGA 病例组母亲患妊高征的 OR = 4.00 (95% CI: 2.81~5.71)。说明母亲患妊高征可显著增加 SGA 发病的危险性。该结果与国外研究结果相似^[6]。

本项研究还发现, 妊娠合并羊水过少亦是 SGA 的重要影响因素之一。SGA 病例组羊水过少的 OR = 2.95 (95% CI: 2.27~3.83)。羊水过少是一重要的产科并发症。羊水量的异常与胎儿发育正常与否关系密切, 已成为妊娠期重要的监测内容。但到目前为止, 羊水过少是否引起不良的围生期预后, 文献报道结果不一。Chamberlain 等^[7]观察到羊水减少与生长受限呈显著的剂量-反应关系, 羊水指数 > 2 cm、1~2 cm 和 < 1 cm 时的 SGA 的发生率分别为 5%、20% 和 39%。Banks, Miller^[8]甚至发现临界性羊水少 (AFI: 5~10 cm) 亦显著增加 SGA 发生的危险性 (RR = 3.9, 95% CI: 1.2~16.2)。然

而, Zhang 等^[9]在一项纵向追踪研究中发现, 单纯羊水过少并不导致胎儿在宫内生长受限, 该类病例的胎儿体重增长正常或仅轻微受损, 其围生期结局与羊水正常的妊娠无明显差异。从 Zhang 等^[9]的研究来看, 并非所有的羊水过少都与 SGA 有关。因此, 羊水过少与 SGA 可能只在某(些)方面交叉存在共同病因。本项研究及国内外大多数报道结果均表明羊水过少者发生 SGA 的危险性显著增高。由于在现代技术条件下, 宫内生长迟缓需要做多次纵向的超声观察才能诊断, 而诊断羊水过少仅需一次超声检查即可。因此, 羊水过少可作为宫内生长迟缓高危筛查因素之一。当发现羊水过少的孕妇时, 应该密切追踪观察胎儿在宫内的生长情况。

文化程度是反映个人社会经济地位的重要指标, 而社会经济地位是一系列环境因素的重要决定因素, 如个人生活方式、行为、饮食、营养状态及孕期的保健等。而这些因素可能影响胎儿出生体重及导致 SGA 的发生。本项研究亦发现 SGA 的发病与孕母文化程度低密切相关, 孕母文化程度在初中或以下者发生 SGA 的危险性是大专或以上者的 3.46 倍, 国外研究亦有类似结果^[10]。

研究中亦发现男性的出生体重显著高于女性婴儿(结果中未显示)。如果女性婴儿总体出生体重小于男性婴儿, 那么对男女新生儿采用同一诊断截断值(cut-off)必然会高估女性婴儿 SGA 的发生率。笔者对不分性别的国内通用标准与本研究所采用的诊断标准进行比较^[11], 分别对本研究中病例和对照样本源人群, 即 4460 名男性和 3968 名女性单胎活产新生儿进行诊断。两种方法诊断男性新生儿为 SGA 的例数分别为 305 例和 403 例($Kappa$ 值为 0.747, $P < 0.0001$), 诊断女性新生儿为 SGA 的例数分别为 501 例和 391 例($Kappa$ 值为 0.846, $P < 0.0001$)。按通用标准, SGA 男女性别比则为 37.8% 和 62.2%。显然通用标准高估了女性新生儿及低估了男性新生儿中 SGA 的比例。在本项研究中, 以研究来源的总体样本为参照人群(中山大学附属第三医院出生的单胎活产儿), 按 SGA 的定义, 将同性别、同胎龄出生体重的第 10 百分位以下诊断 SGA, 从而避免了因诊断标准的问题导致男女新生儿 SGA 发病率的差异。

研究发现既有既往不良妊娠结局者, SGA 发生的危险性显著增加。显然, 既往不良妊娠结局不可能成为现在 SGA 发生的病因, 但两者存在某(些)共同

病因(如文化程度低、孕期营养较差, 甚至某些可能的遗传因素等)。由于这些共同病因在多次妊娠时不可能发生大的改变, 因此研究中的既往不良妊娠结局与 SGA 发生相关应符合预期结果。

一项研究比较了 824 例乙型肝炎(乙肝)病毒携带者产妇与 6281 名正常产妇的妊娠结局, 发现乙肝病毒携带者并不增加包括 SGA 在内的不良妊娠结局的危险性^[12]。本项研究对乙肝病毒携带者分析结果与此相同(未显示结果), 但发现孕妇患病毒性肝炎可显著降低 SGA 发生的风险。国内外研究未见肝炎与 SGA 相关关系的报道。肝炎孕妇对 SGA 的保护作用机理可能不一定与肝炎病毒感染有关。由于病毒性肝炎患者在治疗期间往往需要摄入营养较丰富的食物, 而充分的营养是降低 SGA 发病的重要因素之一。由此推测肝炎患者可能较正常孕妇摄入了更多营养丰富的食物, 从而在某种程度上间接预防了 SGA 的发生。

综上所述, 对 SGA 产科危险因素的研究表明, 母亲文化程度低、孕期合并羊水过少、妊高征及不良产科史可显著增加 SGA 发生的危险性。

参 考 文 献

- 1 乐杰, 主编. 妇产科学. 第 5 版. 北京: 人民卫生出版社, 2000. 155-157, 114-122, 146-147.
- 2 Zadik Z, Dimant O, Zung A, et al. Small for gestational age: towards 2004. *J Endocrinol Invest*, 2003, 26: 1143-1150.
- 3 Levy-Marchal C, Jaquet D. Long-term metabolic consequences of being born small for gestational age. *Pediatr Diabetes*, 2004, 5: 147-153.
- 4 刘院君. 新生儿与新生儿疾病. 见: 王慕逊, 主编. 儿科学. 第 5 版. 北京: 人民卫生出版社, 2000. 101-102.
- 5 邱桂珍, 乌日那, 张嵘嵘, 等. 小于胎龄儿相关因素的研究. *新生儿科杂志*, 2002, 17: 110-113.
- 6 Xiong X, Nestor N, Demianczuk L, et al. Impact of preeclampsia and gestational hypertension on birth weight by gestational age. *Am J Epidemiol*, 2002, 155: 203-209.
- 7 Chamberlain PF, Manning FA, Morrison I, et al. Ultrasound evaluation of amniotic fluid volume: the relationship of marginal and decreased amniotic fluid volumes to perinatal outcome. *Am J Obstet Gynecol*, 1984, 150: 245-249.
- 8 Banks EH, Miller DA. Perinatal risks associated with borderline amniotic fluid index. *Am J Obstet Gynecol*, 1999, 180: 1461-1463.
- 9 Zhang J, Troendle J, Meikle S, et al. Isolated oligohydramnios is not associated with adverse perinatal outcomes. *BJOG*, 2004, 111: 220-225.
- 10 Raum E, Arabin B, Schlaud M, et al. The impact of maternal education on intrauterine growth: a comparison of former West and East Germany. *Int J Epidemiol*, 2001, 30: 81-87.
- 11 张宝林, 冯泽康, 张丽珍, 等. 中国 15 城市不同胎龄新生儿体格发育调查研究. *中华儿科杂志*, 1988, 26: 206-208.
- 12 Wong S, Chan LY, Yu V, et al. Hepatitis B carrier and perinatal outcome in singleton pregnancy. *Am J Perinatol*, 1999, 16: 485-488.

(收稿日期: 2005-02-24)

(本文编辑: 张林东)