

妊娠高血压综合征、剖宫产与围产儿死亡关系的前瞻性研究

叶荣伟 刘英惠 马蕊 任爱国 刘建蒙

【摘要】 目的 前瞻性评价妊娠高血压综合征(妊高征)严重程度及发病时间与围产儿死亡危险的关系。方法 研究对象为 1995—2000 年在浙江省嘉兴地区 7 县(市)孕满 28 周分娩出生的 134 858 名单胎儿及其母亲。根据是否发生妊高征建立研究队列。资料来源于监测系统的记录。应用 logistic 回归模型控制混杂因素,估计相对危险度(*OR*)及 95% 可信区间(*CI*)。结果 非妊高征组和妊高征组的围产儿死亡率(95%*CI*)分别为 7.6‰(7.1~8.1)和 9.2‰(7.7~10.8);剖宫产率分别为 45.7%和 55.7%。与非妊高征组相比,妊高征组围产儿死亡的 *OR* 值(95%*CI*)为 1.21(1.01~1.46);轻度、中度和重度妊高征组分别为 0.97(0.77~1.22)、1.73(1.26~2.37)和 2.01(1.18~3.43);产时、孕晚期和孕中期发病组分别为 0.99(0.77~1.26)、1.39(1.05~1.84)和 2.69(1.54~4.69)。调整母亲分娩时年龄、职业、文化程度、产次、产前检查次数、新生儿性别、妊娠期疾病和剖宫产后,妊高征组围产儿死亡的 *OR* 值(95%*CI*)为 1.09(0.90~1.31);轻度、中度和重度妊高征组分别为 0.81(0.64~1.02)、1.94(1.41~2.67)和 3.32(1.92~5.75);产时、孕晚期和孕中期发病组分别为 0.82(0.63~1.05)、1.51(1.14~2.00)和 2.67(1.52~4.70)。结论 妊高征病情越重、发病时间越早,围产儿死亡危险越高;剖宫产可降低妊高征患者的围产儿死亡危险。

【关键词】 妊娠高血压综合征; 围产儿死亡; 前瞻性研究

Association between pregnancy-induced hypertension, cesarean delivery and perinatal mortality: a prospective study YE Rong-wei, LIU Ying-hui, MA Rui, REN Ai-guo, LIU Jian-meng. Institute of Reproductive and Child Health, Peking University, Beijing 100191, China
Corresponding author: LIU Jian-meng, Email: liujm@pku.edu.cn

【Abstract】 **Objective** To examine the relationship between pregnancy-induced hypertension (PIH) and risks of perinatal mortality. **Methods** A population-based, retrospective cohort study was conducted based on 134 858 women registered in a perinatal health care surveillance system and delivered singleton births between 1995 to 2000 in Zhejiang province, China. Multivariate logistic regression models were employed to estimate the relative risk (*OR*) and 95% *CI*. **Results** The perinatal mortality rate (95% *CI*) was 7.6 per thousand (7.1–8.1) in normotensive women and 9.2 per thousand (7.7–10.8) in PIH women. The cesarean delivery rate was 45.7% in normotensive women and 55.7% in groups with PIH. When compared with the normotensive women, the unadjusted *OR* (95% *CI*) for perinatal mortality was 1.21 (1.01–1.46) in groups with PIH; 0.97 (0.77–1.22) in groups with mild PIH, 1.73 (1.26–2.37) in groups with moderate PIH, and 2.01 (1.18–3.43) in groups with severe PIH; 0.99 (0.77–1.26) in groups with PIH developed before delivery, 1.39 (1.05–1.84) in groups with PIH developed in second trimester, and 2.69 (1.54–4.69) in groups with PIH developed in third trimester. After controlling for maternal age, occupation, educational attainment, parity, times of prenatal visit, infant's sex, pregnancy complications and cesarean delivery, the *OR* (95% *CI*) for perinatal mortality was 1.09 (0.90–1.31) in women with PIH when compared with the normotensive groups. The adjusted *OR* for perinatal mortality was 0.81 (0.64–1.02) in groups with mild PIH, 1.94 (1.41–2.67) in groups with moderate PIH, and 3.32 (1.92–5.75) in groups with severe PIH; 0.82 (0.63–1.05) in groups with PIH developed before delivery, 1.51 (1.14–2.00) in groups with PIH in second trimester, and 2.67 (1.52–4.70) in groups with PIH in third trimester. **Conclusion** Moderate and severe PIH early developed during pregnancy could increase the risk of perinatal mortality, while cesarean delivery could decrease the risks in women with PIH.

【Key words】 Pregnancy-induced hypertension; Perinatal mortality; Prospective study

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2009.09.006

作者单位: 100191 北京大学生育健康研究所

通信作者: 刘建蒙, Email: liujm@pku.edu.cn

妊娠高血压综合征(妊高征)发生于妊娠中期以后,属妊娠期特有疾病。以人群为基础的有妊高征与围产儿死亡关系的研究资料多见于发达国家^[1,2]。国内多见以医院为基础的小样本的临床分析报道^[3,4],鲜见以人群为基础的、大样本的前瞻性研究^[5],且有关妊高征严重程度、发病时间与围产儿死亡的研究结果尚不一致^[2,6-8]。有研究显示,控制某些妊娠期疾病会显著影响研究结果的一致性^[5]。剖宫产是保护围产儿健康的重要医疗干预措施,妊高征的许多情形又是进行剖宫产的指征^[9,10],研究妊高征与围产儿死亡关系须考虑剖宫产的影响。为此,本研究利用围产保健监测数据,建立研究队列,在控制主要混杂因素后评价妊高征严重程度及发病时间与围产儿死亡危险的关系。

对象与方法

1. 研究对象:资料来自北京大学生育健康研究所的围产保健监测系统。围产保健监测始于新婚体检,经妇女妊娠期,止于产后 42 d 随访检查。研究对象是 1995—2000 年在浙江省嘉兴地区 7 县(市)孕满 28 周分娩出生的 134 884 名单胎及其母亲^[11],剔除出生结局不详者 26 名,获得有效样本 134 858 名。

2. 暴露与分组:妊高征的有无、分级和发病时间均来自产前检查记录。诊断标准由我国第二届妊娠高血压综合征防治科研协作组会议制定。根据研究对象的母亲在孕期是否患有妊高征,将研究对象分为暴露组(妊高征组)和非暴露组(非妊高征组)。为了考察暴露程度与围产儿死亡危险之间是否存在剂量梯度关系,将妊高征组细分为轻度妊高征组、中度妊高征组和重度妊高征组。重度妊高征包括子痫和先兆子痫。为了考察发病时间与围产儿死亡危险之间的关系,又将妊高征组分为产时发病组、孕晚期发病组和孕中期发病组。

3. 围产儿死亡:围产儿死亡为孕满 28 周的死胎、死产和早期新生儿(出生后 7 d 内)死亡。以围产儿死亡数为分子,以同期孕满 28 周分娩的单胎出生数为分母计算有关围产儿死亡率。围产儿死亡资料来自监测系统的分娩记录和死亡报告。

4. 控制变量与统计学分析:妊高征与非妊高征组的基本特征包括母亲分娩时年龄、职业、文化程度、产次、产前检查次数和新生儿性别。在产前或产时检查时,诊断胎儿窘迫、胎盘早剥、羊水过少、前置胎盘或胎膜早破等疾病之一即定义为患有妊娠期疾病。剖宫产包括临产前和临产后剖宫产。这些资料

也来源于监测系统的有关记录。应用 χ^2 检验比较妊高征与非妊高征组定性特征及围产儿死亡率方面的差异。应用 t 检验比较妊高征与非妊高征组定量特征方面的差异。采用二项分布精确法计算有关围产儿死亡率的 95% 可信区间(CI)。应用 logistic 回归模型控制母亲分娩时年龄(<20 岁、20~岁、25~岁、30~岁和 ≥ 35 岁)、职业(农民/其他)、文化程度(大专及以上、高中、初中、小学及以下)、产次(初产妇/非初产妇)、产前检查次数(<5 次、5~8 次、9~12 次、13~16 次、 ≥ 17 次)、性别(男/女),估计各种暴露(妊高征及其分级与发病时间)的相对危险度(OR_1)和 95% CI。妊娠期疾病和剖宫产是 2 个重要的混杂因素,故依次调整估计 OR_2 和 OR_3 ,以观察其影响程度。将妊高征病情、发病时间赋值,视为连续变量纳入 logistic 回归模型,以检验他们与围产儿死亡危险之间的剂量梯度关系。应用 SPSS 11.5 统计软件进行数据分析, P 值为双侧。

结 果

1. 两组分布特征:妊高征组新生儿 14 744 名,非妊高征组新生儿 120 114 名。妊高征组母亲分娩时平均年龄 26.8 岁,非妊高征组母亲分娩时平均年龄 26.6 岁,其他有关特征在两组的分布情况见表 1。

表 1 妊高征与非妊高征组有关特征比较

特征	妊高征组 ($n=14\ 744$)	非妊高征组 ($n=120\ 114$)	χ^2 或 t 值	P 值
分娩时年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	26.8 \pm 3.55	26.6 \pm 3.36	7.284	0.000
职业-农民(%)	86.1	83.5	61.117	0.000
文化程度(%)				
大专及以上	1.4	2.1	128.961	0.000
高中	8.0	10.3		
初中	58.1	57.5		
小学及以下	32.5	30.1		
初产妇(%)	76.0	75.2	4.804	<0.05
产前检查次数(%)				
<5	2.5	2.0	71.969	0.000
5~8	28.3	28.8		
9~12	56.6	58.4		
13~16	12.1	10.5		
≥ 17	0.5	0.3		
男婴(%)	51.9	51.5	0.558	0.458
妊娠期疾病(%)	36.0	24.1	983.054	0.000
剖宫产(%)	55.7	45.7	510.959	0.000

2. 妊高征与剖宫产:妊高征组剖宫产率(55.7%)高于非妊高征组(45.7%),差异有统计学意义(表 1)。妊高征病情愈重,剖宫产率愈高并且产妇要求的剖宫产所占比例愈低(表 2)。重度妊高征组剖宫

产率高达 84.9%，其中产妇要求的剖宫产仅占 2.3%；非妊高征组剖宫产率为 45.7%，其中产妇要求的剖宫产所占比例高达 19.7%。

表 2 妊高征剖宫产率(%)及产妇要求的剖宫产构成比

暴露程度	出生儿数	剖宫产		剖宫产率 (95%CI)
		例数	产妇要求*	
非妊高征组	120 114	54 899	10 835(19.7)	45.7(45.4 ~ 46.0)
轻度妊高征组	10 656	5 318	758(14.3)	49.9(49.0 ~ 50.9)
中度妊高征组	3 223	2 138	144(6.7)	66.1(64.5 ~ 67.8)
重度妊高征组	865	734	17(2.3)	84.9(82.3 ~ 87.1)
趋势 χ^2 值	-	-	437.405	933.142
P值	-	-	0.000	0.000

注：*括号外数据为产妇要求剖宫产例数，括号内数据为剖宫产构成比(%)

3. 妊高征与围产儿死亡：妊高征组围产儿死亡 135 例(死胎死产 68 例，早期新生儿死亡 67 例)，围产儿死亡率为 9.2%(95%CI: 7.7 ~ 10.8)；非妊高征组围产儿死亡 908 例(死胎死产 465，早期新生儿死亡 443 例)，围产儿死亡率为 7.6%(95%CI: 7.1 ~ 8.1)。

妊高征组围产儿死亡率高于非妊高征组($OR=1.21, 95\%CI: 1.01 \sim 1.46$)，两组比较差异有统计学意义($Wald \chi^2$ 值=4.350, $P=0.037$)。采用 logistic 回归模型调整孕产妇年龄、职业、文化程度、产次、产前检查次数和新生儿性别后，相对危险度估计值有微小变化($OR_1=1.20, 95\%CI: 1.00 \sim 1.44$)，统计检验 P 值处于显著性的临界值($Wald \chi^2$ 值=3.690, $P=0.055$)。调整妊娠期疾病后，相对危险度估计值明显下降($OR_2=1.02, 95\%CI: 0.85 \sim 1.23$)，两组比较差异无统计学意义($Wald \chi^2$ 值=0.062, $P=0.804$)。进一步调整剖宫产后，虽然相对危险度估计值有所上升($OR_3=1.09, 95\%CI: 0.90 \sim 1.31$)，但两组比较差异仍无统计学意义($Wald \chi^2$ 值=0.787, $P=0.375$)。

4. 妊高征严重程度与围产儿死亡：轻度妊高征组 10 656 例，围产儿死亡 79 例，死亡率为 7.4%(95%CI: 5.9 ~ 9.2)；中度妊高征组 3223 例，围产儿死亡 42 例，死亡率 13.0%(95%CI: 9.4 ~ 17.6)；重度妊高征组 865 例，围产儿死亡 14 例，死亡率为 16.2%(95%CI: 8.9 ~ 27.0)。妊高征病情愈重，围产儿死亡率愈高。调整孕产妇年龄、职业、文化程度、产次、产前检查次数和新生儿性别对该趋势没有实质改变。调整妊娠期疾病后，虽然相对危险度估计值有所减小，但上述趋势没有改变。进一步调整剖宫产后，相对危险度估计值有所增大，趋势检验差异有统计学意义(表 3)。表 3 还显示，轻度妊高征不影响围产儿死亡危险度，但中、重度妊高征显著增加围产儿死亡危险。

5. 妊高征发病时间与围产儿死亡：产时发病组、孕晚期发病组和孕中期发病组围产儿死亡率依次为 7.5%(95%CI: 5.9 ~ 9.4)、10.7%(95%CI: 8.1 ~ 13.8)和 21.0%(95%CI: 11.7 ~ 34.7)。妊高征发病愈早，围产儿死亡率愈高。调整孕产妇年龄、职业、文化程度、产次、产前检查次数和新生儿性别对该趋势没有实质改变。但是，调整妊娠期疾病使该趋势不再具有统计学意义。然而调整剖宫产后，趋势检验差异有统计学意义(表 4)。表 4 还显示，产时妊高征对围产儿死亡危险度影响不显著，孕晚期和孕中期妊高征显著增加围产儿死亡危险。

讨 论

本研究显示，中、重度妊高征可使围产儿死亡危险增加 100% ~ 200%。该结论与国内外的部分研究结论一致。对早期新生儿死亡开展的病例对照研究

表 3 妊高征致围产儿死亡率(%)及其 $OR(95\%CI)$

暴露程度	出生儿数	围产儿死亡数	死亡率	OR_1	OR_2	OR_3
非妊高征组	120 114	908	7.6(7.1 ~ 8.1)	1.00(参照组)	1.00(参照组)	1.00(参照组)
轻度妊高征组	10 656	79	7.4(5.9 ~ 9.2)	0.97(0.77 ~ 1.22)	0.81(0.64 ~ 1.02)	0.81(0.64 ~ 1.02)
中度妊高征组	3 223	42	13.0(9.4 ~ 17.6)	1.73(1.26 ~ 2.37)	1.56(1.14 ~ 2.15)	1.94(1.41 ~ 2.67)
重度妊高征组	865	14	16.2(8.9 ~ 27.0)	2.01(1.18 ~ 3.43)	1.96(1.15 ~ 3.35)	3.32(1.92 ~ 5.75)
$Wald \chi^2$ 值	-	-	12.588	11.023	3.959	11.311
P值	-	-	<0.001	0.001	0.047	0.001

注： OR_1 ：调整母亲分娩时年龄、职业、文化程度、产次、产前检查次数和新生儿性别； OR_2 ：进一步调整了妊娠期疾病； OR_3 ：进一步调整了剖宫产

表 4 妊高征不同发病时间致围产儿死亡率(%)及其 $OR(95\%CI)$

暴露程度	出生儿数	围产儿死亡数	死亡率	OR_1	OR_2	OR_3
非妊高征组	120 114	908	7.6(7.1 ~ 8.1)	1.00(参照组)	1.00(参照组)	1.00(参照组)
产时发病组	9 072	68	7.5(5.9 ~ 9.4)	0.99(0.77 ~ 1.26)	0.80(0.62 ~ 1.03)	0.82(0.63 ~ 1.05)
孕晚期发病组	5 052	54	10.7(8.1 ~ 13.8)	1.39(1.05 ~ 1.84)	1.30(0.98 ~ 1.72)	1.51(1.14 ~ 2.00)
孕中期发病组	620	13	21.0(11.7 ~ 34.7)	2.69(1.54 ~ 4.69)	2.48(1.42 ~ 4.35)	2.67(1.52 ~ 4.70)
$Wald \chi^2$ 值	-	-	11.199	9.803	3.394	7.386
P值	-	-	0.001	0.002	0.065	0.007

注：同表 3

也发现,中、重度妊高征显著增加早期新生儿死亡,且存在明显剂量反应关系(中度妊高征组早期新生儿死亡的 OR 值为 1.8,重度妊高征组为 2.2)^[6]。Heard 等^[1]对澳大利亚南部的单胎围产数据的分析发现,与非妊高征组相比,先兆子痫显著增加围产儿死亡危险(OR=2.59,95%CI:1.65~4.05)。但也有研究发现妊高征的严重程度与围产儿死亡的关系受到其他因素的影响。如 Chen 等^[2]对美国 1743 万余名单胎活产儿的分析发现,妊高征仅增加足月婴儿的死亡危险。重度妊高征的发病时间、孕产妇产次、研究地区的围产保健水平、妊娠期疾病及剖宫产等方面的差异可能是导致研究结果不一的主要原因^[7,12]。

本研究还发现,轻度妊高征不存在围产儿死亡的风险。这也与国内外的研究结论一致。Heard 等^[1]发现,与非妊高征组相比,轻度妊高征组围产儿死亡危险为 0.98(95%CI:0.78~1.23)。上海市妊高征调查协作组的调查发现,9197 例妊高征组分娩的围产儿中死亡 66 例,均只见于重度妊高征组^[13]。

尽管妊高征严重程度与围产儿死亡关系的研究结论尚不一致,多数学者仍认为发病较晚、病情较轻的妊高征并不增加围产儿死亡率,而发病较早、病情较重的妊高征则显著增加围产儿死亡率^[12,14]。本研究支持该观点。本研究中,妊高征的发病时间越早,围产儿的死亡危险越高。以医院为基础的研究发现,孕 29 周发生重度妊高征孕妇组的围产儿死亡率(560‰)远远高于孕 37 周及以后发生重度妊高征者(16.1‰)^[3]。

在调整孕产妇年龄、职业、文化程度、产次、产前检查次数和新生儿性别的基础上,进一步控制妊娠期疾病后,不同严重程度及发病时间妊高征组围产儿死亡的 OR 值均有所下降。本研究中的妊娠期疾病包括胎儿窘迫、胎盘早剥、羊水过少、前置胎盘和胎膜早破等,均与围产儿死亡呈正相关^[15-17]。Xiong 等^[5]根据胎儿是否发生宫内窘迫进行分层分析后发现,对无宫内窘迫组,妊高征(含先兆子痫和子痫)不影响围产儿死亡危险;对发生宫内窘迫组,妊高征显著增加围产儿死亡的发生危险。这提示,宫内窘迫等妊娠期疾病能够增加围产儿死亡危险。

与上述孕产期疾病的作用相反,本研究发现剖宫产可降低中、重度妊高征以及孕晚期和孕中期发病者的围产儿死亡危险。这可能是因为妊高征孕妇的胎盘功能减退,胎儿发育迟缓,其对缺氧的耐受性也较差,宫缩时子宫胎盘血流暂时中断,加重胎儿的缺氧症状,易导致胎儿死亡^[12,14]。剖宫产则使胎儿迅速脱离宫内不良环境,较快地缓解胎儿缺氧状况,有效

改善胎儿结局。国内研究也表明,剖宫产较阴道产更易降低妊高征组的围产儿死亡率;剔除剖宫产这一因素,妊高征是导致围产儿死亡的重要因素^[9,10]。

综上所述,中、重度妊高征可使围产儿死亡危险增加 100%~200%,且发病时间越早,围产儿的死亡危险越高;而剖宫产可降低妊高征患者围产儿死亡的发生危险。

国内鲜见以大样本、前瞻性研究妊高征病情及发病时间与围产儿死亡的关系。不足之处,一是研究地区较局限,对探究因果的分析性研究的影响较小;其二是其他妊娠期疾病可能是妊高征致围产儿死亡因果链上的因素,有控制过度之嫌,使危险度估计值偏低;第三是虽然剖宫产是重要的医疗干预措施,但还有许多其他治疗措施,如解痉、降压、给氧等。由于没有采集这些医疗资料,因此无法调整这些因素的影响,也会使危险度估计值偏低。

(浙江省嘉兴地区的各级疾病预防控制人员参加了现场工作,一并志谢)

参 考 文 献

- [1] Heard AR, Dekker GA, Chan A, et al. Hypertension during pregnancy in South Australia, part 1: pregnancy outcomes. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 2004, 44(5):404-409.
- [2] Chen XK, Wen SW, Smith G, et al. Pregnancy-induced hypertension and infant mortality: Roles of birthweight centiles and gestational age. *BJOG*, 2007, 114(1):24-31.
- [3] 杨孜, 叶蓉华. 重度妊娠高血压综合征发生时间与母儿预后的关系. *北京医科大学学报*, 1996, 28(4):298-300.
- [4] 杨丽, 梁苏友, 叶博. 围产儿死亡影响因素的配对病例对照研究. *中国妇幼保健*, 2008, 23(15):2084-2087.
- [5] Xiong X, Bukkens P, Pridjian G, et al. Pregnancy-induced hypertension and perinatal mortality. *J Reprod Med*, 2007, 52(5):402-406.
- [6] Zhang J, Cai WW, Lee DJ. Pregnancy-induced hypertension and early neonatal death: a case-control study. *Am J Perinatol*, 1993, 10(5):401-403.
- [7] Sibai BM, Ewell M, Levine RJ, et al. Risk factors associated with preeclampsia in healthy nulliparous women. The Calcium for Preeclampsia Prevention (CPEP) Study Group. *Am J Obstet Gynecol*, 1997, 177(5):1003-1010.
- [8] Jain L. Effect of pregnancy-induced and chronic hypertension on pregnancy outcome. *J Perinatol*, 1997, 17(6):425-427.
- [9] 王如英, 蒋青, 富晓敏. 重度妊娠高血压综合征分娩方式的选择. *大同医学专科学校学报*, 2005, 25(3):19-31.
- [10] 田淑琴. 重度妊娠高血压综合征剖宫产有关问题的探讨. *首都医学院学报*, 1994, 15(3):220-223.
- [11] 马蕊, 刘建蒙, 李松, 等. 浙江省嘉兴地区妊娠高血压综合征发病状况研究. *中华流行病学杂志*, 2005, 26(12):960-963.
- [12] Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Pre-eclampsia. *Lancet*, 2005, 365(9461):785-799.
- [13] 黄亚娟. 上海市 10 年妊娠高血压综合征发病的研究. *中华妇产科杂志*, 2001, 36(3):137-139.
- [14] Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, 2000, 183(1):S1-22.
- [15] Sheiner E, Shoham-Vardi I, Hallak M, et al. Placental abruption in term pregnancies: clinical significance and obstetric risk factors. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2003, 13(1):45-49.
- [16] Sheiner E, Shoham-Vardi I, Hadar A, et al. Incidence, obstetric risk factors and pregnancy outcome of preterm placental abruption: a retrospective analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2002, 11(1):34-39.
- [17] Naidu S, Moodley J, Adhikari M, et al. Clinico-pathological study of causes of perinatal mortality in a developing country. *J Obstet Gynaecol*, 2001, 21(5):443-447.

(收稿日期:2008-12-19)

(本文编辑:尹廉)