

# 广西壮族自治区平果县孕妇妊娠合并轻型 $\alpha$ -地中海贫血对妊娠结局的回顾性分析

庞婷 郭雪峰 周月红 仇小强 李沐 梁泽锐 秦小玲 李柯桦 曾小云

530021 南宁,广西医科大学公共卫生学院流行病与卫生统计学教研室(庞婷、郭雪峰、仇小强、李沐、梁泽锐、秦小玲、李柯桦、曾小云); 531400 百色,广西壮族自治区平果县妇幼保健院产科(周月红)

通信作者:曾小云, Email: zxyxjw@21cn.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2017.12.007

**【摘要】** 目的 探讨孕妇妊娠合并轻型 $\alpha$ -地中海贫血( $\alpha$ -地贫)对妊娠结局的影响。方法 选择2011年1月至2015年12月在广西壮族自治区平果县妇幼保健院产前系统检查并患有轻型 $\alpha$ -地贫的孕妇共445例作为地贫组,按1:4比例随机选择同期本院就诊的健康孕妇作为非地贫组,收集研究对象临床特征和妊娠结局资料,使用 $t$ 检验、 $\chi^2$ 检验、logistic回归模型和ROC曲线对资料进行回顾性分析。结果 两组孕妇年龄、BMI、孕周及文化程度差异无统计学意义,而地贫组血红蛋白明显低于非地贫组( $P<0.001$ ),两组孕妇的产次、民族和职业差异有统计学意义;单因素分析,地贫组低出生体重儿、足月小样儿和1 min Apgar评分 $<7$ 所占比例高于非地贫组,而两组孕妇的早产、死胎、巨大儿等不良妊娠结局差异无统计学意义;非条件logistic回归分析,妊娠合并轻型 $\alpha$ -地贫是低出生体重儿(aOR=2.29, 95%CI: 1.32~3.95)和足月小样儿(aOR=2.11, 95%CI: 1.16~3.84)的危险因素;受试者工作特征曲线结果表明,轻型 $\alpha$ -地贫疾病联合多项指标对新生儿出生体重有一定的预测价值。结论 孕妇妊娠合并轻型 $\alpha$ -地贫可能增加新生儿出生体重降低的风险,应加强地贫孕妇的产前检查,减少不良妊娠结局的发生。

**【关键词】**  $\alpha$ -地中海贫血; 妊娠结局; 出生体重

**基金项目:**国家自然科学基金(81460517); 广西科学研究与技术开发计划项目(1140003A-4)

**Outcomes of pregnancy among women with alpha-thalassemia minor: A retrospective study of Pingguo county in Guangxi Zhuang Autonomous Region** Pang Ting, Guo Xuefeng, Zhou Yuehong, Qiu Xiaoqiang, Li Shu, Liang Zerui, Qin Xiaoling, Li Kehua, Zeng Xiaoyun

Department of Epidemiology and Health Statistic, School of Public Health, Guangxi Medical University, Nanning 530021, China (Pang T, Guo XF, Qiu XQ, Li S, Liang ZR, Qin XL, Li KH, Zeng XY); Department of Maternity, Pingguo County Child Health, Baise 531400, China (Zhou YH)

Corresponding author: Zeng Xiaoyun, Email: zxyxjw@21cn.com

**【Abstract】** **Objective** To investigate the association between the value of  $\alpha$ -thalassemia minor and the outcomes in pregnant women. **Methods** A total of 445 pregnant women with  $\alpha$ -thalassemia minor were selected as thalassemia group in the Pingguo County Maternal and Child Health Hospital of Guangxi from January 2011 to December 2015, with ratio of 1:4 healthy pregnant women was randomly recruited as non-thalassemia group. Clinical characteristics and pregnancy outcomes of the two groups were retrospectively analyzed using methods including  $t$  test,  $\chi^2$  test, and logistic regression model and ROC curve. **Results** There were no significant differences noticed in factors as age, BMI, gestational age and educational level of the two groups. Hemoglobin of the thalassemia group was significantly lower than that of the non-thalassemia group ( $P<0.001$ ). Differences on parity, ethnicities or occupation were statistically significant. Results from univariate analysis showed that the proportions of low birth weight, small for date infant and 1 min Apgar score  $<7$  were higher in the thalassemia group, but the ratio of adverse pregnancy outcomes was comparable on parameters as preterm birth, stillbirth, macrosomia. Findings from the unconditional logistic regression showed that pregnancy complicated with  $\alpha$ -thalassemia minor appeared a risk for both newborns with low birth weight (aOR=2.29, 95%CI: 1.32-3.95) and small for date infant (aOR=2.11, 95%CI: 1.16-3.84). The ROC curve showed that  $\alpha$ -thalassemia minor combined with multiple

indicators presented a certain predictive value on neonatal birth weight. **Conclusion** Pregnancy complicated with  $\alpha$ -thalassemia minor was likely to increase the risk of birth weight loss in newborns, suggesting that prenatal care for pregnant women with thalassemia be strengthened, in order to reduce the incidence of adverse pregnancy outcomes.

**【Key words】**  $\alpha$ -thalassemia; Pregnancy outcomes; Birth weight

**Fund programs:** National Natural Science Foundation of China (81460517); Science Research and Technology Development Program of Guangxi (1140003A-4)

$\alpha$ -地中海贫血( $\alpha$ -地贫),主要是因 $\alpha$ 珠蛋白基因发生缺失而引起的一种遗传性溶血性疾病。 $\alpha$ -地贫分为4种临床模式:静止型、轻型、中间型及重型,其临床表现轻重程度不一<sup>[1]</sup>。轻型 $\alpha$ -地贫症状不明显,终身可无或仅有轻度贫血,不影响患者正常的生活。然而对孕妇而言,轻型 $\alpha$ -地贫亦会对妊娠过程及结局产生不良的影响<sup>[2]</sup>。近年来地贫与妊娠结局的关系引起广泛关注<sup>[3-5]</sup>,目前关于妊娠合并轻型 $\alpha$ -地贫对妊娠结局的影响少有报道,以及这种疾病是否增加不良妊娠结局的风险尚不清楚。本文通过收集所有研究对象临床特征和妊娠结局资料进行回顾性分析,探讨妊娠合并轻型 $\alpha$ -地贫对孕妇妊娠结局的影响。

## 对象与方法

1. 研究对象:选择2011年1月至2015年12月在广西壮族自治区平果县妇幼保健院产前系统检查并患有轻型 $\alpha$ -地贫的孕妇共445例作为地贫组,按1:4比例随机选择同期就诊的1780例健康孕妇作为非地贫组。纳入标准:①单胎妊娠分娩;②地贫组均通过DNA分析在孕前或孕早期确诊患有轻型 $\alpha$ -地贫,非地贫组无地贫相关疾病;③怀孕之前无其他疾病如心脏病、慢性高血压病、糖尿病、肝炎、贫血等。排除标准:①怀孕期间被诊断为胎儿结构或染色体异常;②双胞胎或多胎妊娠分娩;③在妊娠28周之前自发流产的孕妇;④5年期间重复就诊的孕妇。本研究经广西医科大学伦理委员会批准,所有研究对象严格履行知情同意。

2. 观察指标:①孕妇人口学资料:年龄、民族、文化程度、职业、BMI、孕周、初次就诊时的血红蛋白水平、产次等;②新生儿指标及孕妇妊娠结局:分娩时的出生体重和产科并发症如Apgar评分、早产、死胎、羊水过多或过少、产前或产后出血等。

3. 诊断标准:一般无症状,血常规提示平均红细胞体积(MCV) $<82$  fl或平均红细胞血红蛋白(MCH) $<27$  pg,血红蛋白(Hb)正常或轻度下降,依据DNA分析确诊为轻型 $\alpha$ -地贫<sup>[6]</sup>。主要妊娠结局:①低出生体重儿:新生儿出生后1 h内体重 $<2500$  g;

②足月小样儿:新生儿胎龄 $\geq 37$ 周且出生后1 h内体重 $<2500$  g;③新生儿1 min Apgar评分标准: $<7$ 分为有窒息情况发生。

4. 统计学分析:采用SPSS 17.0软件分析数据。计量资料用均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较采用独立样本 $t$ 检验,计数资料组间比较采用 $\chi^2$ 检验,多因素分析采用二分类反应变量的非条件logistic回归,多变量观察值对疾病诊断价值采用受试者工作特征曲线(ROC曲线)分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 结 果

1. 一般情况:2225名研究对象的年龄为14~38( $26.39 \pm 4.71$ )岁,孕周28~42( $38.93 \pm 1.28$ )周;其中孕妇88.4%为壮族;文化程度大专及以上学历占11.2%,中学占80.6%,小学或文盲占8.2%;职业为农民或工人占90.3%;初产与经产分别占49.5%、50.5%。根据纳入标准,地贫组为445例,非地贫组1780例。两组间的孕妇年龄、BMI、孕周及文化程度差异均无统计学意义,而地贫组的血红蛋白水平显著低于对照组[( $11.33 \pm 1.09$ ) g/dl vs. ( $11.57 \pm 1.15$ ) g/dl,  $P = 0.000$ ]。地贫组的初产妇所占比例显著高于非地贫组(61.6% vs. 46.5%,  $P = 0.000$ ),而民族及职业在两组间差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表1。

2. 两组孕妇妊娠结局:地贫组与非地贫组的新生儿出生体重分别为( $3176 \pm 452$ )g和( $3158 \pm 392$ )g,两组间差异无统计学意义( $P = 0.410$ )。然而低出生体重儿和足月小样儿在地贫组所占的比例分别为7.2%和4.5%,显著高于非地贫组,差异有统计学意义;新生儿出生1 min Apgar $<7$ 在地贫组的比例为2.2%,在非地贫组的比例为0.8%,两组差异有统计学意义( $P = 0.016$ )。其他妊娠结局包括早产、死胎、巨大儿在地贫组所占的比例趋于增加,但两组间的差异无统计学意义。孕妇不利的围产期并发症包括羊水过少、羊水过多、产前出血和产后出血在两组间的差异无统计学意义(表2)。

3. 两组孕妇妊娠结局的非条件logistic回归分

**表 1** 广西壮族自治区平果县地贫组和非地贫组孕妇基本特征

基本特征	地贫组 (n=445)	非地贫组 (n=1 780)	t/χ <sup>2</sup> 值	P 值
年龄(岁)	26.20±4.52	26.57±4.90	1.47	0.141
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	20.92±2.61	20.72±2.93	-1.32	0.189
孕周(周)	38.91±1.67	38.95±1.29	0.66	0.508
血红蛋白(g/dl)	11.33±1.09	11.57±1.15	-3.94	0.000
产次			32.53	0.000
初产	274(61.6)	827(46.5)		
经产	171(38.4)	953(53.5)		
民族			8.66	0.013
汉	29(6.5)	183(10.3)		
壮	411(92.4)	1 556(87.4)		
其他	5(1.1)	41(2.3)		
文化程度			3.76	0.289
大专及以上学历	42(9.4)	207(11.6)		
中学	373(83.8)	1 421(79.8)		
小学或文盲	30(6.8)	152(8.5)		
职业			10.30	0.016
行政人员	13(2.9)	76(4.3)		
商人或服务人员	6(1.3)	39(2.2)		
农民或工人	419(94.2)	1 591(89.4)		
无业	7(1.6)	74(4.2)		

注:括号外数据为人数,括号内数据为构成比(%)

**表 2** 地贫组和非地贫组孕妇的妊娠结局比较

妊娠结局	地贫组	非地贫组	χ <sup>2</sup> 值	P 值
早产	21(4.7)	65(3.7)	1.09	0.296
死胎	4(0.9)	4(0.9)	2.83	0.092
低出生体重儿	32(7.2)	49(2.8)	19.99	0.000
巨大儿	11(2.5)	38(2.1)	0.19	0.065
足月小样儿	20(4.5)	34(1.9)	10.04	0.002
1 min Apgar<7	10(2.2)	14(0.8)	5.82	0.016
羊水过多	3(0.7)	10(0.6)	0.00	1.000
羊水过少	17(3.8)	56(3.1)	0.51	0.475
产前出血	3(0.7)	6(0.3)	0.34	0.559
产后出血	15(3.4)	59(3.3)	0.00	0.953

注:括号外数据为人数,括号内数据为构成比(%)

析:用二分类反应变量的非条件 logistic 回归调整孕妇年龄、BMI、孕周、血红蛋白、产次、民族、文化程度、职业等因素后,结果显示,与正常孕妇相比,妊娠患有轻型α-地贫疾病均是低出生体重儿(aOR=2.29, 95%CI: 1.32~3.95; P=0.003)和足月小样儿(aOR=2.11, 95%CI: 1.16~3.84; P=0.014)的危险因素,而不是 1 min Apgar<7(aOR=1.93, 95%CI: 0.78~4.73; P=0.153)的危险因素(表 3)。

4. ROC 曲线分析轻型α-地贫联合多项指标对妊娠结局的影响:以妊娠患有轻型α-地贫疾病指标作为单变量观察值进行 logistic 回归分析,产生含预测概率的变量 X;再以与孕妇年龄、BMI、孕周 3 个指标与上述指标联合作为多变量观察值产生含预测概率的新的变量 Y。将两个不同变量分别作为检验变量,低出生体重儿和足月小样儿分别作为状态变量,

**表 3** 地贫组和非地贫组与妊娠结局的非条件 logistic 回归分析

妊娠结局	模型一		模型二	
	OR 值(95%CI)	P 值	aOR 值(95%CI)	P 值
低出生体重儿				
非地贫组	1.00		1.00	
地贫组	2.74(1.73~4.33)	<0.000	2.29(1.32~3.95)	0.003
足月小样儿				
非地贫组	1.00		1.00	
地贫组	2.42(1.38~4.24)	0.002	2.11(1.16~3.84)	0.014
1 min Apgar<7				
非地贫组	1.00		1.00	
地贫组	2.90(1.28~6.57)	0.016	1.93(0.78~4.73)	0.153

注:模型一为妊娠结局未经调整的单因素分析模型;模型二为妊娠结局经孕妇年龄、BMI、孕周、血红蛋白、产次、民族、文化程度、职业等多因素调整后的分析模型

进行 ROC 曲线分析。结果显示,低出生体重儿的变量 Y 曲线下面积(0.838)大于变量 X 曲线下面积(0.601),足月小样儿的变量 Y 曲线下面积(0.755)大于变量 X 曲线下面积(0.587),表明轻型α-地贫疾病联合多项指标对新生儿出生体重有更大的预测价值(表 4)。

**表 4** 轻型α-地贫联合多项指标与妊娠结局的 ROC 曲线分析

状态变量	检验变量	曲线下面积	95%CI
低出生体重儿	X	0.601	0.534~0.669
	Y	0.838	0.790~0.855
足月小样儿	X	0.587	0.505~0.670
	Y	0.755	0.693~0.816

注:X 包括单变量妊娠患有轻型α-地贫;Y 包括多变量年龄、BMI、孕周和妊娠患有轻型α-地贫

## 讨 论

我国地贫病发病率最高的省份是广西<sup>[6]</sup>,防治工作已经成为优生优育工作的重点之一。有文献报道<sup>[7]</sup>,广西百色地区α-地贫基因的人群携带率达 15%,高于我国地贫发生率,可能与地理环境因素有关。国外已有研究证实<sup>[8]</sup>,妊娠期间慢性贫血会增加胎膜早破、早产等不良妊娠结局的发生。国外人群与我国广西壮族自治区平果县人群存在身体状况以及地域环境差异,地贫病对妊娠结局的影响并不完全相同。本文研究结果显示,两组早产、死胎、巨大儿、羊水过多或过少等不良妊娠结局的比较差异无统计学意义,而低出生体重儿和足月小样儿在地贫组所占比例明显高于非地贫组。

本研究发现,不同民族、职业的孕妇轻型α-地贫分布状况不同。平果县患病的孕妇中壮族所占比例显著高于汉族,说明该病在平果县具有明显的民

族特征,与该县壮族人群生活环境、经济状况以及风俗习惯有关<sup>[9]</sup>。患有轻型 $\alpha$ -地贫的孕妇大部分是农民或者工人,文化程度较低,对地贫知识理解狭窄,未能意识到婚前地贫筛查、产前诊断检查的重要性,没有得到很好的防治,从而增加了新生儿患病的风险<sup>[10]</sup>。

地贫组发生低出生体重儿的风险是非地贫组的2.29倍。Charoenboon等<sup>[5]</sup>研究发现妊娠合并 $\beta$ -地贫发生低出生体重儿的风险是正常孕妇的1.25倍,与本研究结果相近。本研究还发现患有轻型 $\alpha$ -地贫的孕妇生育足月小样儿的风险增加1.11倍。这表明妊娠合并轻型 $\alpha$ -地贫与新生儿出生体重降低有关,其原因:①轻型 $\alpha$ -地贫孕妇长期慢性贫血,导致血液中血红蛋白浓度下降。Bakacak等<sup>[11]</sup>研究表明妊娠期慢性贫血会引起胎儿宫内缺血缺氧,影响胎儿正常生长发育,增加低体重儿发生率。②贫血孕妇摄入脂肪、蛋白质和能量相对偏低,导致妊娠期间体重增加比正常孕妇少,体内营养物质缺乏<sup>[12]</sup>。国内研究发现,地贫孕妇并不能通过饮食改善贫血状态,使得血液中血红蛋白浓度再次降低,通过胎盘运输给胎儿的营养物质相应减少,造成胎儿生长发育受限,从而引起不良的出生结局<sup>[13]</sup>。Akhter等<sup>[14]</sup>研究孕妇贫血对新生儿结局的影响,发现新生儿窒息的发生率随着贫血程度的增加而上升,新生儿Apgar评分也会受到影响。本研究校正混杂因素后,两组孕妇新生儿1 min Apgar评分差异无统计学意义,与其他研究不一致。这表明妊娠合并轻型 $\alpha$ -地贫与新生儿发生窒息无关联,可能是医护人员能够及时处理胎儿窘迫出现的问题,降低新生儿窒息的风险。

本研究运用多变量观察值的ROC曲线探讨轻型 $\alpha$ -地贫疾病单个指标以及联合孕妇年龄、BMI和孕周多项指标对新生儿出生体重的预测价值。通过作单变量和多变量的分析,比较单个指标和多项指标的曲线下面积,筛选出对疾病诊断最佳的指标,提高诊断效能。这种方法相比其他研究的优势在于能更早期对孕妇可能发生的不良妊娠结局及新生儿出生体重进行管理和预测,及时控制病情,值得在临床上推荐使用<sup>[15]</sup>。本研究存在局限,由于资料不全,未能研究 $\alpha$ -地贫孕妇妊娠期血常规及血清铁蛋白水平变化对妊娠结局的影响,为 $\alpha$ -地贫孕妇孕期保健提供依据。本研究只在广西壮族自治区平果县妇幼保健院开展,研究对象缺乏代表性,需进一步扩大样本量进行前瞻性队列研究,提供科学的理论依据。

综上所述,孕妇妊娠合并轻型 $\alpha$ -地贫可能增加新生儿出生体重降低的风险。轻型 $\alpha$ -地贫对孕妇

妊娠的影响不容忽视,应加强妊娠期的地贫筛查及指标监测并给予相关治疗,减少不良妊娠结局的发生及降低新生儿患病的风险,提高产科质量。

利益冲突 无

## 参 考 文 献

- [1] Roth CK, Puttbrese A, Ottley C. Thalassemia syndromes in pregnancy [J]. Nurs Womens Health, 2016, 20 (4): 415-420. DOI: 10.1016/j.nwh.2016.07.008.
- [2] 兰李想,李敏清,谢丹尼,等.不同类型 $\alpha$ 地中海贫血孕妇妊娠期血红蛋白、铁蛋白水平变化及妊娠结局分析[J].中国妇幼保健,2016,31(16):3212-3214. DOI: 10.7620/zgyfjbj.j.issn.1001-4411.2016.16.05.
- [3] Hanprasertpong T, Kor-anantakul O, Leetanaporn R, et al. Pregnancy outcomes amongst thalassemia traits [J]. Arch Gynecol Obstet, 2013, 288 (5): 1051-1054. DOI: 10.1007/s00404-013-2886-9.
- [4] Petrakos G, Andriopoulos P, Tsironi M. Pregnancy in women with thalassemia: challenges and solutions [J]. Int J Womens Health, 2016, 8: 441-451. DOI: 10.2147/IJWH.S89308.
- [5] Charoenboon C, Jatavan P, Traisrisilp K, et al. Pregnancy outcomes among women with beta-t halassemia trait [J]. Arch Gynecol Obstet, 2016, 293 (4): 771-774. DOI: 10.1007/s00404-015-3908-6.
- [6] 何丽桥,甘海丝,李妹燕.妊娠合并轻型地中海贫血的诊断与治疗效果研究[J].中国妇幼保健,2015,30(36):6545-6547. DOI: 10.7620/zgyfjbj.j.issn.1001-4411.2015.36.51.
- [7] He LQ, Gan HS, Li MY. Study on the diagnosis and treatment of pregnancy complicated with thalassemia minor [J]. Chin J Mater Child Health Care, 2015, 30 (36): 6545-6547. DOI: 10.7620/zgyfjbj.j.issn.1001-4411.2015.36.51.
- [8] Pan HF, Long GF, Li Q, et al. Current status of thalassemia in minority populations in Guangxi, China [J]. Clin Genet, 2007, 71 (5): 419-426. DOI: 10.1111/j.1399-0004.2007.00791.x.
- [9] Toumba M, Kanaris C, Simamonian K, et al. Outcome and management of pregnancy in women with thalassaemia in Cyprus [J]. East Mediterr Health J, 2008, 14 (3): 628-635.
- [10] 赵钟鸣,姚莉琴,范雨梅,等.云南省两边境州六民族0~7岁儿童地中海贫血流行病学调查[J].中华流行病学杂志,2011,32(4):352-356. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2011.04.007.
- [11] Zhao ZM, Yao LQ, Fan LM, et al. Epidemiological study on thalassemia among the children of 0-7 years old among the six ethnic groups in Xishuangbanna and Dehong of Yunnan province [J]. Chin J Epidemiol, 2011, 32 (4): 352-356. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2011.04.007.
- [12] 徐上知,靳蕾,叶荣伟,等.江苏和浙江省六个县级市1993-2003年婚前医学检查妇女贫血状况研究[J].中华流行病学杂志,2008,29(1):34-37. DOI: 10.3321/j.issn.0254-6450.2008.01.009.
- [13] Xu SZ, Jin L, Ye RW, et al. Study on anemia among premarital women in 6 counties from 1993 to 2003 [J]. Chin J Epidemiol, 2008, 29 (1): 34-37. DOI: 10.3321/j.issn.0254-6450.2008.01.009.
- [14] Bakacak M, Avci F, Ercan O, et al. The effect of maternal hemoglobin concentration on fetal birth weight according to trimesters [J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2015, 28 (17): 2106-2110. DOI: 10.3109/14767058.2014.979149.
- [15] Tadesse SE, Seid O, G/Mariam Y, et al. Determinants of anemia among pregnant mothers attending antenatal care in Dessie town health facilities, northern central Ethiopia, unmatched case-control study [J]. PLoS One, 2017, 12 (3): e0173173. DOI: 10.1371/journal.pone.0173173.
- [16] 张晶莹,张燕燕,贾瑾,等.地中海贫血妇女妊娠结局分析[J].现代预防医学,2013,40(1):29-31.
- [17] Zhang JY, Zhang YY, Jia J, et al. Outcomes of pregnant women with thalassemia [J]. Mod Prev Med, 2013, 40 (1): 29-31.
- [18] Akhter S, Momen MA, Rahman MM, et al. Effect of maternal anemia on fetal outcome [J]. Mymensingh Med J, 2010, 19 (3): 391-398.
- [19] 刘士立,赵丽,苗利辉.射血分数保留和射血分数降低心衰患者临床资料分析[J].中华急诊医学杂志,2016,25(10):1296-1300. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2016.10.016.
- [20] Liu SL, Zhao L, Miao LH. Study in clinical data from heart failure patients with preserved and reduced ejection fraction [J]. Chin J Emerg Med, 2016, 25 (10): 1296-1300. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2016.10.016.

(收稿日期:2017-06-13)  
(本文编辑:王岚)