

· 现场调查 ·

妊娠晚期血红蛋白浓度与早产和 低出生体重关系的研究

王娟 任爱国 叶荣伟 郑俊池 李松 刘建蒙 杨瑞兰 章斐然
张檀 张静波 李竹

【摘要】 目的 分析妊娠晚期血红蛋白(Hb)浓度与早产和低出生体重之间的关系。方法 研究对象为江苏和浙江省 4 个县(市)在 1995~2000 年间分娩的 102 489 名妇女。按妊娠晚期 Hb 浓度分四组比较各组早产和低出生体重的发生率;采用 logistic 回归模型控制年龄、职业、文化程度、孕次、产检次数和妊高征等因素后,估计 Hb 与早产和低出生体重的关联程度。结果 妊娠晚期贫血患病率为 48.2%,以轻度和中度贫血为主。轻、中度贫血不增加早产和低出生体重的风险。当 Hb 为 90~99 g/L 时,早产和低出生体重的发生率最低;当 Hb 升高或降低时,早产和低出生体重的风险均呈增加趋势。Hb 为 70~119 g/L 时,早产和低出生体重的风险变化不大,但重度贫血和高血红蛋白则显著增加早产和低出生体重的风险:Hb<70 g/L 组早产和低出生体重的 OR(95% CI)分别为 1.8(1.0~3.3)和 4.0(2.1~7.5);Hb \geq 130 g/L 组的早产和低出生体重的 OR(95% CI)为 1.2(1.0~1.4)和 1.5(1.2~1.9)。结论 妊娠晚期 Hb 水平与早产和低出生体重的风险之间均呈“U”形趋势,妊娠晚期重度贫血以及高血红蛋白均是早产和低出生体重的危险因素。

【关键词】 低出生体重;血红蛋白;妊娠;早产

Study on the third trimester hemoglobin concentrations and the risk of low birth weight and preterm delivery WANG Juan^{*}, REN Ai-guo, YE Rong-wei, ZHENG Jun-chi, LI Song, LIU Jian-meng, YANG Rui-lan, ZHANG Fei-ran, ZHANG Tan, ZHANG Jing-bo, LI Zhu. ^{*}Institute of Reproductive and Child Health, Peking University Health Science Center, Beijing 100083, China
Corresponding author: REN Ai-guo, Email: renag@healthychildren.org.cn

【Abstract】 **Objective** To investigate the association between third trimester hemoglobin (Hb) concentrations and the risk of low birth weight and preterm delivery in a Chinese population. **Methods** Subjects were women who delivered in four cities/counties in Jiangsu and Zhejiang provinces, China, during the period of 1995–2000. Incidence of low birth weight and preterm delivery was calculated and compared among groups of women with different levels of Hb during the third trimester. Multiple logistic regression was used to address relationships between Hb levels and the risk of preterm delivery and low birth weight while controlling for potential confounding factors. **Results** The overall prevalence of anemia during third trimester of pregnancy was 48.2%, mainly consisting of mild and moderate anemia. Mild and moderate anemia did not increase the risk of preterm delivery and low birth weight statistically. The lowest incidence of preterm delivery and low birth weight was found among pregnant women with Hb levels at 90–99 g/L. The risk for preterm delivery and low birth weight increased with either increasing or decreasing hemoglobin concentrations. However, there was no remarkable elevation of the risk when Hb was in the range of 70–119 g/L. Women with severe anemia (Hb<70 g/L) had 80% higher risk (95% CI:1.0–3.3) of preterm delivery and a 4.0-fold higher risk (95% CI:2.1–7.5) of low birth weight compared with women with an Hb value of 90–99 g/L. In addition, women with a high Hb concentration (Hb \geq 130 g/L) had 20% higher risk (95% CI:1.0–1.4) of preterm delivery and 50% higher risk (95% CI:1.2–1.9) of low birth weight. **Conclusion** A U-shape relationship was found between Hb concentration and the risk of preterm delivery and low birth weight. Severe anemia and high hemoglobin concentration were both associated with increased risk of preterm deliveries and low birth weight.

【Key words】 Low birth weight; Hemoglobin; Pregnancy; Preterm delivery

作者单位:100083 北京大学生育健康研究所(王娟、任爱国、叶荣伟、郑俊池、李松、刘建蒙、李竹);江苏省太仓市妇幼保健所(杨瑞兰);无锡市妇幼保健院(章斐然);浙江省宁波市妇幼保健院(张檀);海盐县妇幼保健院(张静波)

通讯作者:任爱国,Email:renag@healthychildren.org.cn

贫血是妊娠期最常见的并发症,其中以妊娠晚期患病率最高。迄今为止,有关妊娠晚期贫血与早产和低出生体重关系的研究结论不一。有研究显示,妊娠晚期贫血孕妇早产的风险较非贫血孕妇增加2~4倍^[1,2],但也有研究认为妊娠晚期贫血与早产和低出生体重没有直接联系^[3];妊娠晚期贫血的孕妇发生不良妊娠结局的风险较非贫血孕妇低^[4]。而妊娠晚期贫血可显著增加早产和低出生体重的风险^[5]。另外,妊娠晚期血红蛋白(Hb)水平与早产和出生体重之间可能并非呈线性关系^[6,7],因此有必要按照贫血程度或Hb水平来研究与这两种不良妊娠结局的关系。

对象与方法

1. 研究对象:资料来源于“中美预防出生缺陷和残疾合作项目”的围产保健监测系统。该系统监测对象是项目地区所有准备结婚和生育的所有妇女及其胎婴儿,监测项目包括妇女的一般健康情况、各期合并症和保健服务、各种妊娠结局以及新生儿出生发育指标等。研究对象为1995年1月1日至2000年12月31日江苏省太仓市和无锡市,浙江省海盐县和宁波市所有孕满28周,且为单胎分娩的孕妇及其新生儿,排除死胎死产,共计102 489人。妊娠晚期(孕28周至临产前)Hb资料缺失7387人,缺失率为7.2%,实际有效样本为95 102人。

2. 相关指标与诊断标准:Hb、出生体重、末次月经日期、分娩日期以及年龄、职业等相关数据均来自于围产保健常规监测记录。本研究中孕晚期Hb浓度为孕满28周至临产前测得到的最低Hb浓度,并根据WHO妊娠期贫血的诊断和分级标准^[8],将研究对象分为非贫血组(Hb≥110 g/L),轻度贫血组(Hb,90~109 g/L),中度贫血组(Hb,70~89 g/L),以及重度贫血组(Hb<70 g/L)。早产定义为<37周的分娩,低出生体重定义为出生体重<2500 g^[9]。

3. 统计学分析:计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,用单因素方差分析进行多组均数的比较,用SNK-q检验进行多组均数的两两比较;计数资料用比例进行描述,用 χ^2 检验进行各组率的比较。关联强度用相对危险度(OR)及95%可信区间(CI)来描述。用非条件logistic回归控制可能的混杂因素的影响,包括年龄、民族、职业、文化、孕次、产前检查次数和妊高征,采用依据似然比的逐步向前法(Forward: LR)筛选变量,纳入标准为 $P < 0.05$ 。用SPSS 11.5统计软件

进行数据分析。

结果

妊娠晚期Hb均值为(109.3±12.7)g/L。共有贫血病例45 840例,患病率为48.2%,其中轻度贫血占62.0%,中度贫血占37.6%,重度贫血占0.4%。

1. 贫血程度与孕妇的一般特征:妊娠晚期非贫血组及不同程度贫血组的一般特征分布见表1,除民族分布各组间差异无统计学意义外,其余各项一般特征各组间差异均有统计学意义。孕妇平均年龄约为(25.8±3.0)岁。中度和重度贫血组中,农民和工人、初中以下文化程度、孕次>3,以及妊娠期产前检查次数<5的比例相对于非贫血组和轻度贫血组较高。轻度贫血组妊高征的发生率最低,随着贫血程度加重,妊高征的发生率逐渐增加。

表1 4县(市)研究对象贫血程度与孕妇的一般特征

| 一般特征 | 非贫血组 (n=49 262) | 轻度贫血组 (n=28 421) | 中度贫血组 (n=17 249) | 重度贫血组 (n=170) | P值 ^a |
|-------------------------|--------------------|---------------------|---------------------|------------------|-----------------|
| 年龄(岁, $\bar{x} \pm s$) | 25.8±2.8 | 25.8±3.1 | 25.9±3.3 | 25.8±3.4 | <0.001 |
| 民族(%) | | | | | 0.134 |
| 少数民族 | 0.5 | 0.4 | 0.4 | 0.0 | |
| 汉族 | 99.4 | 99.5 | 99.6 | 99.4 | |
| 缺失 | 0.2 | 0.1 | 0.0 | 0.6 | |
| 职业(%) | | | | | <0.001 |
| 农民、工人 | 67.9 | 76.4 | 81.7 | 80.0 | |
| 其他 | 31.1 | 22.8 | 17.6 | 19.5 | |
| 缺失 | 1.1 | 0.8 | 0.7 | 0.6 | |
| 文化程度(%) | | | | | <0.001 |
| 初中以下 | 54.9 | 65.6 | 73.0 | 74.1 | |
| 高中及以上 | 44.9 | 34.2 | 26.8 | 24.7 | |
| 缺失 | 0.3 | 0.1 | 0.1 | 1.2 | |
| 孕次(%) | | | | | <0.001 |
| >3 | 3.8 | 5.9 | 8.4 | 4.7 | |
| ≤3 | 96.0 | 93.9 | 91.4 | 95.3 | |
| 缺失 | 0.2 | 0.2 | 0.2 | 0.0 | |
| 产检次数(%) | | | | | <0.001 |
| <5 | 0.9 | 0.9 | 1.2 | 2.4 | |
| ≥5 | 97.1 | 97.3 | 97.4 | 97.1 | |
| 缺失 | 2.0 | 1.7 | 1.4 | 0.6 | |
| 妊高征(%) | | | | | <0.001 |
| 有 | 4.8 | 3.9 | 4.2 | 13.5 | |
| 无 | 93.4 | 94.6 | 94.6 | 86.5 | |
| 缺失 | 1.8 | 1.6 | 1.2 | 0.0 | |

^a 不计缺失值

2. 贫血程度与早产、低出生体重:轻、中度贫血组平均孕周较长,平均出生体重较高,早产、低出生体重的发生率也较低。重度贫血组平均孕周最短,出生体重最低,早产和低出生体重的发生率最高(表2)。对平均孕周和平均出生体重进行组间两两比较,非贫血组、轻度贫血组和中度贫血组三组之间平均孕周和平均出生体重差异均无统计学意义;但重度贫血组平均孕周和平均出生体重均显著低于其他

各组。对早产和低出生体重的发生率进行组间两两比较,轻度贫血组与中度贫血组之间差异无统计学意义,非贫血组和重度贫血组均显著高于轻、中度贫血组,而重度贫血组低出生体重的发生率显著高于非贫血组(表 2)。

表2 4县(市)研究对象贫血程度与早产和低出生体重情况

| 分组 ^a | 孕周 ($\bar{x} \pm s$) | 出生体重 (g, $\bar{x} \pm s$) | 早产率 (%) | 低出生体 重率(%) |
|------------------|---------------------------|-------------------------------|------------|---------------|
| I(n=49 262) | 39.3±1.7 | 3338.4±434.4 | 4.74 | 1.92 |
| II(n=28 421) | 39.4±1.6 | 3349.9±427.0 | 4.21 | 1.69 |
| III(n=17 249) | 39.4±1.6 | 3366.4±426.7 | 4.23 | 1.62 |
| IV(n=170) | 39.0±1.9 | 3268.8±522.0 | 7.65 | 6.47 |
| P 值 ^b | | | | |
| I vs. II | >0.05 | >0.05 | <0.001 | 0.022 |
| I vs. III | >0.05 | >0.05 | 0.006 | 0.011 |
| I vs. IV | <0.05 | <0.05 | 0.078 | <0.001 |
| II vs. III | >0.05 | >0.05 | 0.916 | 0.562 |
| II vs. IV | <0.05 | <0.05 | 0.029 | <0.001 |
| III vs. IV | <0.05 | <0.05 | 0.031 | <0.001 |

^a I:非贫血组, II:轻度贫血组, III:中度贫血组, IV:重度贫血组; ^b 孕周、出生体重、早产发生率、低出生体重发生率存在组间差异(P 值均<0.001), 两两比较的 P 值见表 1

3. Hb 水平与早产、低出生体重的发病风险:妊娠晚期 Hb 水平与早产和低出生体重两者之间的关系基本一致,均呈“U”形趋势。Hb 为 90~99 g/L 时,这两种不良妊娠结局的发生率最低。Hb 再升高或降低,这两种不良妊娠结局的发生率大致呈逐渐增加趋势。但 Hb 在 70~119 g/L 之间时,早产、低出生体重的风险变化不大。只有 Hb<70 g/L 或 ≥130 g/L 时,两者的风险才会显著增加。以 Hb 为 90~99 g/L 作为参照, Hb<70 g/L 的孕妇早产的风险增加 80% (OR=1.8, 95% CI:1.0~3.3)(表 3), 低出生体重的风险增加 3 倍 (OR=4.0, 95% CI:2.1~7.5)(表 4); Hb≥130 g/L 的孕妇早产的风险约增加 20% (OR=1.2, 95% CI:1.0~1.4)(表 3), 低出生体重风险增加 50% (OR=1.5, 95% CI:1.2~1.9)(表 4)。

表3 4县(市)研究对象 Hb 水平与早产的风险

| Hb (g/L) | 例数 | 孕周 ($\bar{x} \pm s$) | 早产率 (%) | OR 值 (95% CI) ^a |
|-------------|--------|---------------------------|------------|-------------------------------|
| <70 | 170 | 39.0±1.9 | 7.7 | 1.8(1.0~3.3) |
| 70~ | 659 | 39.4±1.6 | 4.0 | 1.0(0.6~1.5) |
| 80~ | 3 584 | 39.4±1.6 | 4.3 | 1.1(0.9~1.3) |
| 90~ | 13 006 | 39.4±1.6 | 4.2 | 1.0 |
| 100~ | 28 421 | 39.4±1.6 | 4.2 | 1.0(0.9~1.1) |
| 110~ | 28 988 | 39.4±1.7 | 4.5 | 1.1(0.9~1.2) |
| 120~ | 14 397 | 39.3±1.7 | 5.1 | 1.2(1.0~1.3) |
| 130~ | 5 877 | 39.2±1.7 | 5.2 | 1.2(1.0~1.4) |

^a 调整年龄、职业、文化、孕次、产检次数和妊高征

表4 4县(市)研究对象 Hb 水平与低出生体重的风险

| Hb (g/L) | 例数 | 出生体重 (g, $\bar{x} \pm s$) | 低出生 体重率 (%) | OR 值 (95% CI) ^a |
|-------------|--------|-------------------------------|-------------------|-------------------------------|
| <70 | 170 | 3 268.8±522.0 | 6.5 | 4.0(2.1~7.5) |
| 70~ | 659 | 3 365.2±441.8 | 2.0 | 1.1(0.6~2.0) |
| 80~ | 3 584 | 3 372.6±429.1 | 1.7 | 1.0(0.8~1.4) |
| 90~ | 13 006 | 3 364.8±425.2 | 1.6 | 1.0 |
| 100~ | 28 421 | 3 349.9±427.0 | 1.7 | 1.1(1.0~1.4) |
| 110~ | 28 988 | 3 340.6±429.4 | 1.8 | 1.3(1.0~1.5) |
| 120~ | 14 397 | 3 335.0±440.1 | 2.0 | 1.4(1.2~1.7) |
| 130~ | 5 877 | 3 335.6±444.6 | 2.0 | 1.5(1.2~1.9) |

^a 同表 3

采用不同界值进行 Hb 水平分级, Hb 与早产和低出生体重的关系仍呈“U”形趋势, 但 Hb“最佳范围”发生一定变化, Hb 为 95~104 g/L 时, 早产的发生率最低, Hb 为 85~94 g/L 时, 低出生体重的发生率最低。

讨 论

本研究采用大样本以人群为基础的研究, 对相关混杂因素进行控制, 分析妊娠晚期不同程度贫血以及不同 Hb 水平对早产和低出生体重的影响。研究显示, 妊娠晚期贫血患病率为 48.2%, 以轻度和中度贫血为主, 分别占 62.0% 和 37.6%。与 1998 年全国调查结果相比^[10], 轻度贫血所占比例略高, 中、重度贫血的比例则略低, 可能与江苏、浙江两省孕妇的经济文化水平较高有关。

研究发现, 妊娠晚期 Hb 水平与早产和低出生体重的发病风险呈“U”形趋势, 这与近年来国外的几项研究结果一致^[7, 11-13]。妊娠晚期轻、中度贫血不增加孕妇早产和低出生体重的发病风险, 只有重度贫血和高血红蛋白浓度才会显著增加这两种不良妊娠结局的发病风险。但智利一项研究结果认为, 随着妊娠晚期 Hb 水平的逐渐下降, 早产的风险逐渐增加, 大致成线性趋势^[2]。我国的一项以医院为基础的研究也显示, 妊娠晚期 Hb 水平与新生儿出生体重呈线性相关, Hb 每下降 20 g/L, 新生儿出生体重则减少 150 g^[14]。

关于妊娠晚期 Hb 的“最佳范围”, 即 Hb 水平在哪个范围时早产和低出生体重的发生率最低, 各研究之间存在差异。印度一项以医院为基础的研究认为, Hb 水平在 96~105 g/L 之间时低出生体重的发病风险最小^[7]; 有研究则认为 Hb 的最佳范围是 110~119 g/L^[13]; 还有研究认为 Hb 水平在 85~90 g/L 之间的孕妇其平均胎儿出生体重最高^[15]。

本研究结果显示, Hb 水平在 90~99 g/L 之间的孕妇, 早产和低出生体重的发病风险最低, 但 Hb 在 70~119 g/L 之间时, 早产、低出生体重的发病风险变化不大, 只有严重贫血 (Hb < 70 g/L) 和高血红蛋白 (Hb > 130 g/L) 时, 早产和低出生体重的发病风险才会显著升高。虽然妊娠期 Hb 水平存在种族差异^[16], 但这种差异只能解释不同种族之间 Hb 的“最佳范围”存在差异, Hb 水平与早产和低出生体重的发病风险之间的趋势在不同种族之间应该一致。

由于妊娠期血浆容量的逐渐增加, 轻度贫血可能只是血浆容量扩充的标记^[17]。由于母体具有一定的代偿能力, 新生儿脐血中生长因子浓度增加, 胎盘重量增加, 以满足胎儿的营养供给, 使 Hb 运输给组织的氧增加^[18, 19]。所以在轻中度贫血时, 通过这些代偿机制, 仍能保证有足够的氧运输至组织, 而不至于影响到胎儿的发育。但在严重贫血时, 代偿作用将无法满足胎儿生长发育的需要, 早产和低出生体重的风险增加。有研究显示, Hb ≤ 75 g/L 的孕妇与 Hb 为 96~105 g/L 的孕妇相比, 低出生体重的 OR 值为 4.8^[7]。本研究结果显示, 严重贫血孕妇早产的危险性增加 80%, 低出生体重的危险性增加 3 倍。

Hb 浓度也非越高越好, Hb 浓度升高会增加血液黏度。有研究显示^[20], 在非妊娠妇女中, 当 Hb 值 < 160 g/L, Hb 浓度与血液黏度呈直线关系; 超过 160 g/L 时, 二者就呈指数关系, 即 Hb 或血细胞比容轻度增加就会大幅增加血液黏度。血液黏度过高会严重损伤微循环, 导致运输至组织的氧不足, 可导致与严重贫血相似的结局。妊娠晚期 Hb 浓度升高, 可能是血浆容量扩充障碍的表现, 后者也会增加早产、低出生体重的发病风险。有研究显示, Hb 浓度较高时 (孕 30 周 Hb 为 128~137 g/L, 并按照孕周进行调整), 早产的 OR 值为 1.2^[6]; 还有一项研究显示, Hb ≥ 120 g/L 的孕妇低出生体重的 OR 值约为 2.4^[13]。本研究结果显示, Hb ≥ 130 g/L 的孕妇早产危险性增加 20%, 低出生体重的危险性增加 50%。

本研究以人群为基础, 监测对象是监测范围内所有准备结婚和生育的妇女及其胎儿和新生儿, 样本量大, 监测覆盖率高, 达 98% 以上^[21], 具有较好的代表性, 与以往国内以医院为基础的研究相比, 可以避免选择性偏倚。本研究也存在局限性, 研究数据来自围产保健常规监测, 各监测点测量工具均为当地现有测量工具, 未统一配置 Hb 和新生儿体重测量仪器, Hb 和出生体重值为整数的频率高于相邻值

出现的频率, 可能存在系统的读数偏倚。但是采用不同的界值来进行分组后进行分析, Hb 与早产和低出生体重的关系趋势并未改变, 因此这种系统的测量偏倚对本研究结论没有影响。

(对江苏省太仓市和无锡市、浙江省海盐县和宁波市参加围产保健监测的医务工作者, 一并致谢)

参 考 文 献

- [1] Lieberman E, Ryan KJ, Monson RR, et al. Association of maternal hematocrit with premature labor. *Am J Obstet Gynecol*, 1988, 159(1):107-114.
- [2] Marti A, Pena-Marti G, Munoz S, et al. Association between prematurity and maternal anemia in Venezuelan pregnant women during third trimester at labor. *Arch Latinoam Nutr*, 2001, 51(1):44-48.
- [3] Scholl TO. Iron status during pregnancy: setting the stage for mother and infant. *Am J Clin Nutr*, 2005, 81(5):1218-1222.
- [4] Xiong X, Buekens P, Fraser WD, et al. Anemia during pregnancy in a Chinese population. *Int J Gynaecol Obstet*, 2003, 83(2):159-164.
- [5] 黄少丽, 陈叙, 麻湘, 等. 妊娠合并贫血对妊娠结局的影响情况分析. *中国初级卫生保健*, 2005, 19(1):36-37.
- [6] Scanlon KS, Yip R, Schieve LA, et al. High and low hemoglobin levels during pregnancy: differential risks for preterm birth and small for gestational age. *Obstet Gynecol*, 2000, 96(5):741-748.
- [7] Malhotra M, Sharma JB, Batra S, et al. Maternal and perinatal outcome in varying degrees of anemia. *Int J Gynaecol Obstet*, 2002, 79(2):93-100.
- [8] WHO. The management of nutrition in major emergencies. WHO. Geneva, 2000:16-21.
- [9] 乐杰. 妇产科学. 5 版. 北京: 人民卫生出版社, 1996:113-162.
- [10] 林良明, 刘玉琳, 张新利, 等. 1998 年中国育龄妇女贫血情况调查. *中国生育健康杂志*, 2002, 13(3):102-107.
- [11] Chang SC, O' Brien KO, Nathanson MS, et al. Hemoglobin concentrations influence birth outcomes in pregnant African-American adolescents. *J Nutr*, 2003, 133(7):2348-2355.
- [12] Steer PJ. Maternal hemoglobin concentration and birth weight. *Am J Clin Nutr*, 2000, 71(5):1285S-1287S.
- [13] Zhou LM, Yang WW, Hua JZ, et al. Relation of hemoglobin measured at different times in pregnancy to preterm birth and low birth weight in Shanghai, China. *Am J Epidemiol*, 1998, 148(10):998-1006.
- [14] 满冬梅, 张旭红. 妊娠期贫血对新生儿出生体重的影响. *中华现代中西医杂志*, 2004, 2(6):520-521.
- [15] Steer P, Alam MA, Wadsworth J, et al. Relation between maternal haemoglobin concentration and birth weight in different ethnic groups. *British Med J*, 1995, 310(6978):489-491.
- [16] Adebisi OY, Strayhorn G. Anemia in pregnancy and race in the United States: blacks at risk. *Fam Med*, 2005, 37(9):655-662.
- [17] Xiong X, Buekens P, Alexander S, et al. Anemia during pregnancy and birth outcome: a meta-analysis. *Am J Perinatol*, 2000, 17(3):137-146.
- [18] Levario-Carrillo M, Hernandez M, Vasquez ME, et al. Effects of iron-deficiency anemia on placenta and birth weight. *Ginecol Obstet Mex*, 2003, 71(2):75-81.
- [19] Mahajan SD, Singh S, Shah P, et al. Effect of maternal malnutrition and anemia on the endocrine regulation of fetal growth. *Endocr Res*, 2004, 30(2):189-203.
- [20] Erslev AJ. Clinical manifestation of erythrocyte disorders. *Hematology*. 3rd ed; New York; McGraw-Hill, 1983:58-62.
- [21] 郑俊池, 王红, 季成叶, 等. 围产保健与儿童保健监测的方法与应用. *中华流行病学杂志*, 2001, 22(3):169-171.

(收稿日期:2006-07-24)

(本文编辑:尹廉)