

· 现场调查 ·

妊娠高血压综合征与小于胎龄儿的相关性研究

张振 任爱国 叶荣伟 郑俊池 李松 杨瑞兰 章斐然 张檀 张静波 李竹

【摘要】目的 探讨妊娠高血压综合征(PIH)与小于胎龄儿(SGA)之间的关系。**方法** 研究对象为浙江省和江苏省 4 个县(市)1995-2000 年期间单胎分娩且孕周在 28~42 周的 93 743 名妇女。首先计算并比较 PIH 组(包括不同程度 PIH 组)与非 PIH 组孕妇的 SGA 发生率;采用 logistic 回归控制孕妇年龄、产次、职业、文化程度、体重指数、孕期贫血严重程度、胎膜早破和新生儿性别等可能的混杂因素后,估计 PIH 与 SGA 的关联程度;并按照早产和足月分娩进行分层分析。**结果** PIH 组孕妇 SGA 的发生率(6.0%)高于非 PIH 组(4.5%)($P < 0.001$),且随 PIH 病情的加重,SGA 的发生率升高(趋势 $\chi^2 = 119.30, P < 0.001$)。调整可能的混杂因素后,PIH 组 SGA 的发生率是非 PIH 组的 1.37 倍($RR = 1.37, 95\% CI: 1.22 \sim 1.54$),轻、中和重度 PIH 组的 RR 值(95% CI)分别为 1.17(1.01~1.34)、1.69(1.33~2.14)、3.50(2.57~4.77)。以早产及足月分娩分层分析后,上述结论基本不变,但早产孕妇中 PIH 组 SGA 的 RR 值大于足月分娩孕妇中 PIH 组 SGA 的 RR 值。**结论** PIH 与 SGA 的发生之间存在统计学关联,PIH 组 SGA 的发生率高于非 PIH 组。

【关键词】 妊娠高血压综合征; 小于胎龄儿; 新生儿

Association of pregnancy-induced hypertension with small-for-gestational-age babies ZHANG Zhen*, REN Ai-guo, YE Rong-wei, ZHENG Jun-chi, LI Song, 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: renaiguo@gmail.com

【Abstract】Objective To examine the association between pregnancy-induced hypertension (PIH) and small-for-gestational-age babies (SGA) in a Chinese population. **Methods** Subjects were women who delivered a singleton baby (gestational weeks: equal to or greater than 28, and less than 42) in four cities or counties in Jiangsu and Zhejiang provinces, China, during the period of 1995-2000. A total number of 93 743 women were included. Incidence of SGA was calculated and compared between women with or without PIH and between groups with different severities of PIH. Multiple logistic regression was used to address the relationship between PIH and SGA while controlling for maternal age, occupation, education, parity, BMI, anemia, premature rupture of membranes and fetal sex. The association between PIH and SGA was also examined according to preterm or term delivery. **Results** The incidence of SGA in women with PIH (6.0%) was higher than women without (4.5%), and the incidence increased with severities of PIH. The adjusted relative risk rates (95% CI) of SGA in women with mild, moderate and severe PIH were 1.17 (1.01-1.34), 1.69 (1.33-2.14), and 3.50 (2.57-4.77), respectively, when confounders were controlled for. The risk ratios of SGA in women with PIH among women who delivered a preterm baby were higher than those among women who delivered a term baby. **Conclusion** There seemed a statistical association between PIH and SGA, and women with PIH having higher incidence of SGA than those without PIH.

【Key words】 Pregnancy-induced hypertension; Small for gestational age; Infant

小于胎龄儿 (small for gestational age, SGA) 是

作者单位:100083 北京大学生育健康研究所(张振、任爱国、叶荣伟、郑俊池、李松、李竹);江苏省太仓市妇幼保健院(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: renaiguo@gmail.com

指出生体重低于同胎龄儿出生体重的第 10 百分位数,或低于平均值 2 个标准差的一组新生儿。SGA 的围产期死亡率高于适于胎龄儿,其日后的体格和智力发育也落后于适于胎龄儿。目前,SGA 的发生原因尚未完全阐明。国外研究显示,妇女孕期合并妊娠高血压综合征 (pregnancy-induced

hypertension, PIH)可能与 SGA 的发生有关^[1,2]。国内也有研究提示 PIH 与 SGA 的发生之间存在相关性^[3,4],但是这些研究有的样本量太小,有的没有分析 PIH 严重程度与 SGA 的关系,有的没有区分早产 SGA 和足月 SGA。这些缺陷都可能会导致证据的效度降低。为此,本研究利用以人群为基础的大样本资料,采用队列研究方法,探讨 PIH 与 SGA 之间的关系。

对象与方法

1. 研究对象:研究资料来源于北京大学生育健康研究所“中美预防出生缺陷和残疾合作项目”的围产保健监测系统。该系统从婚前或产前检查开始随访并记录妇女的健康检查结果,包括一般情况、各孕期 PIH 诊断情况以及分娩情况等。研究对象为 1995 年 1 月 1 日至 2000 年 12 月 31 日江苏省太仓市、无锡市和浙江省宁波市、海盐县所有单胎分娩且孕周在 28~42 周的本地常住妇女,排除孕前有高血压史、糖尿病史、肾病史和心脏病史者以及这些疾病史不详者 757 人,再排除孕期 PIH 诊断情况不明者 5129 人,用于分析的研究对象共计 93 743 人。

2. 相关变量定义:该监测系统中,PIH 的诊断依据我国 1983 年第二届妊娠高血压综合征防治科研协作组会议制定的诊断标准^[5]。SGA 是指以 1998 年全国抽样调查所得的单胎活产儿出生体重百分位数为参考,出生体重低于该胎龄体重第 10 百分位数的新生儿^[6]。根据 WHO 的体重指数(BMI)分级标准,将研究对象分为慢性营养不良组(BMI<18.5)、正常组(BMI 18.5~25)和超重或肥胖组(BMI>25)。孕妇年龄、BMI、孕期贫血严重程度按照有序变量进行编码,职业、文化程度、产次、胎膜早破和新生儿性别等按哑变量编码。

3. 统计学分析:采用队列研究方法,以孕期发生 PIH 为暴露因素,分娩 SGA 新生儿为结局。计数资料用率进行描述,用 χ^2 检验进行各组率的比较。关联强度用相对危险度(RR)及 95%可信区间(CI)描述。用非条件 logistic 回归控制可能混杂因素的影响,采用依据似然比的逐步向前法(Forward:LR)筛选变量,进入标准为 $P < 0.05$ 。所有分析均使用 SPSS 11.5 软件完成。

结 果

93 743 名孕妇分娩 4332 名 SGA 新生儿,发生

率为 4.6%;非 SGA 新生儿 89 351 名,占 95.3%;新生儿分娩孕周和/或体重不明者 60 人,占 0.1%。

1. 孕妇一般特征与 SGA 发生率:孕妇文化程度越低,SGA 发生率越高,其中文盲组的 SGA 发生率最高;农民孕妇组 SGA 发生率高于其他职业孕妇;慢性营养不良组 SGA 发生率高于正常体重组和超重或肥胖组孕妇;不同年龄和产次孕妇的 SGA 发生率差异无统计学意义(表 1)。

表1 江苏、浙江 4 县(市)孕妇的一般特征与 SGA 发生率(%)

一般特征	人数	SGA 例数	SGA 发生率	P 值
年龄组(岁)				0.428
<20	42	2	4.8	
20~34	92 680	4 294	4.6	
≥35	961	36	3.7	
文化程度				<0.001
大学	9 835	321	3.3	
高中	27 707	1 077	3.9	
初中	49 576	2 490	5.0	
小学	5 984	398	6.7	
文盲	473	44	9.3	
职业				<0.001
农民	44 375	2 360	5.3	
工人	22 977	1 052	4.6	
干部	12 983	422	3.3	
商人	4 687	182	3.9	
产次				0.058
初产妇	84 148	3 928	4.7	
经产妇	9 535	404	4.2	
BMI				<0.001
<18.5	15 199	920	6.1	
18.5~25	49 473	2 098	4.2	
>25	1 152	48	4.2	

注:表中数据不计缺失

2. PIH 与 SGA 的关系:PIH 组 SGA 的发生率(6.0%)高于非 PIH 组(4.5%),差异有统计学意义($P < 0.001$)(表 2)。按 PIH 严重程度分组分析,PIH 严重程度与 SGA 发生率之间存在剂量-反应关系(趋势 $\chi^2 = 119.30, P < 0.001$)。轻、中和重度 PIH 组 SGA 发生率分别为非 PIH 组的 1.11(1.00~1.23)、1.68(1.43~1.97)、3.25(2.68~3.96)倍。调整孕妇年龄、产次、职业、文化程度、BMI、孕期贫血严重程度、胎膜早破和新生儿性别等可能的混杂因素后,结果类似。

3. 按照早产和足月分娩分层分析:早产孕妇和足月孕妇中,PIH 组 SGA 的发生率均高于非 PIH 组,并且随着 PIH 病情的加重,SGA 的发生率也均升高(表 3)。但是早产孕妇中 PIH 组 SGA 的相对

危险度高于足月分娩孕妇中 PIH 组 SGA 的相对危险度。

表2 PIH 组与非 PIH 组 SGA 发生率 (%) 比较

分组	人数 ^a	SGA 例数 (%) ^b	RR 值 (95% CI)	调整 RR 值 (95% CI) ^c
非 PIH	83 547	3 723(4.5)	1.00	1.00
PIH(不分度)	10 136	609(6.0)	1.35(1.24~1.47)	1.37(1.22~1.54)
轻	7 576	375(4.9)	1.11(1.00~1.23)	1.17(1.01~1.34)
中	1 953	146(7.5)	1.68(1.43~1.97)	1.69(1.33~2.14)
重	607	88(14.5)	3.25(2.68~3.96)	3.50(2.57~4.77)

注：^a 不计缺失数据；^b 对非 PIH 和轻、中、重度 PIH 患者 SGA 发生率进行统计学检验，趋势 $\chi^2 = 119.30, P < 0.001$ ；^c 调整控制因素包括孕妇年龄、产次、职业、文化程度、BMI、孕期贫血严重程度、胎膜早破和新生儿性别

表3 按早产与足月分娩分层后 PIH 组与非 PIH 组 SGA 发生率 (%) 比较

分组	人数 ^a	SGA 发生率 ^b	RR 值 (95% CI)	调整 RR 值 (95% CI) ^c
早产组				
非 PIH	4 124	88(2.1)	1.00	1.00
PIH(不分度)	686	54(7.9)	3.69(2.66~5.13)	4.24(2.62~6.88)
轻	451	24(5.3)	2.49(1.61~3.88)	2.95(1.63~5.37)
中	138	12(8.7)	4.08(2.28~7.27)	5.95(2.55~13.86)
重	97	18(18.6)	8.70(5.46~13.85)	7.06(3.00~16.64)
足月分娩组				
非 PIH	79 423	3 635(4.6)	1.00	1.00
PIH(不分度)	9 450	555(5.9)	1.28(1.18~1.40)	1.34(1.19~1.51)
轻	7 125	351(4.9)	1.08(0.97~1.20)	1.12(0.97~1.30)
中	1 815	134(7.4)	1.61(1.37~1.90)	1.59(1.24~2.04)
重	510	70(13.7)	3.00(2.41~3.74)	3.45(2.47~4.83)

注：^a 不计缺失数据；^b 对早产组和足月分娩组非 PIH 和轻、中、重度 PIH 患者 SGA 发生率进行统计学检验，趋势 χ^2 分别为 108.78、80.41, P 值均 < 0.001 ；^c 调整控制孕妇年龄、产次、职业、文化程度、BMI、孕期贫血严重程度、胎膜早破和新生儿性别

讨 论

目前, 尽管人们普遍认为 PIH 可能会对胎儿的生长发育造成不利影响^[7], 但是流行病学研究尚缺乏充分的证据证明 PIH 与胎儿发育不良存在因果关系^[8]。原因主要有: ①各研究有关 PIH 的分类标准不尽一致; ②许多研究样本量太小, 证据的效度较低; ③没有控制可能的混杂因素; ④很多研究使用低出生体重作为评价胎儿生长发育的指标, 没有考虑孕周对出生体重的影响。使用 SGA 作为评价胎儿生长发育的指标, 能够控制孕周对出生体重的影响, 比较合理。

本研究利用大样本以人群为基础的随访资料,

采用队列研究方法, 调整可能的混杂因素。结果显示, PIH 孕妇组 SGA 发生率高于非 PIH 组, 且随着 PIH 病情的加重, SGA 发生率存在升高趋势; 以早产和足月分娩分层分析后, 结论不变。

国内外研究显示, PIH 孕妇分娩 SGA 的发生率高于非 PIH 患者^[1,2,4]。但是关于 PIH 程度与 SGA 关系的研究结果不尽一致。有研究结果显示, 轻度 PIH 也会导致 SGA 发生率升高, 并且 PIH 病情严重程度和 SGA 发生发生率之间存在剂量-反应关系^[1,2,9], 本研究结果与此一致。但也有研究显示, 只有重度 PIH 才会引起 SGA 的发生率升高^[10,11]。这可能是由于各研究使用的 PIH 分级标准不同以及人群资料不同所致。

当前, 关于 PIH 与 SGA 之间关系的最普遍解释是 PIH 发病学说中的“缺血缺氧学说”^[12], 即 PIH 患者子宫螺旋小动脉生理重铸过程障碍, 造成胎盘或滋养细胞缺血, 影响胎儿的血液供应, 从而造成胎儿生长发育迟缓。但是也存在不同意见。Ness 和 Roberts^[13] 认为, 先兆子痫患者胎盘发育异常也会引起胎盘供血不足, 影响胎儿生长发育。虽然许多研究表明 PIH 与 SGA 发生率升高有关, 但大约 70% 的 PIH 患者分娩的新生儿体重正常^[14,15], 所以也有研究者认为 PIH 病因学说中的“缺血缺氧学说”不能完全解释 PIH 与 SGA 的关系。如 Xiong 等^[16] 推测, 先兆子痫可分为两种——限制胎儿生长型和不限限制胎儿生长型, 前者符合“缺血缺氧学说”, 后者可能有另外一种发病机制。

国外有研究表明, PIH 对早产儿出生体重的影响较大, 而对足月儿出生体重几乎没有影响^[9]。本研究分层分析结果表明, 早产孕妇中 PIH 患者 SGA 的 RR 值大于足月分娩孕妇中 PIH 患者 SGA 的 RR 值。这可能提示 PIH 对早产儿生长发育的影响大于对足月儿的影响。有学者认为, 这是由于发生早产的 PIH 患者, 其 PIH 属于早发型(发病时间不超过 37 周), 病情较重, 而此时是胎儿生长的关键时期之一, 故可能导致胎儿发育迟缓; 而足月分娩的 PIH 患者, 其 PIH 多发生于孕晚期, 对胎儿的生长发育影响比较小^[1,9]。本研究使用的资料没有记录 PIH 的发病孕周, 难以对不同类型 PIH 孕妇的 SGA 发生率进行比较。

本研究调整控制孕妇年龄、产次、职业、文化程度、BMI、孕期贫血严重程度、胎膜早破和新生儿性别等可能的混杂因素后, PIH 与 SGA 的关系仍然不

变。除上述混杂因素外,吸烟、饮酒也可能是二者关系的混杂因素^[2,17]。然而我国妇女吸烟的比例很低^[18],所以未控制吸烟对本研究结果的影响可能不大。此外,有研究显示,PIH 患者孕期服用的某些药物也可能会影响对 PIH 与 SGA 关系的评价^[19]。但是目前关于该类药物对新生儿体重影响的研究较少,还没有充分的证据证明 PIH 治疗药物是一种重要的混杂因素。

总之,本研究结果显示 PIH 与 SGA 之间存在统计学关联。但是二者之间因果关系的确定还需要更加科学严谨的研究设计,以及病理生理学对 PIH 发病机理的深入揭示。

参 考 文 献

[1] Xiong X, Fraser WD. Impact of pregnancy-induced hypertension on birthweight by gestational age. *Paediatr Perinat Epidemiol*, 2004, 18(3): 186-191.

[2] Odegard RA, Vatten LJ, Nilsen ST, et al. Preeclampsia and fetal growth. *Obstet Gynecol*, 2000, 96(6): 950-955.

[3] 唐新意,肖作源,李咏梅,等. 小于胎龄儿产科危险因素的病例对照研究. *中华流行病学杂志*, 2005, 26(11): 915-918.

[4] 唐新意,肖作源,牟一坤,等. 妊高征与小于胎龄儿的相关性研究. *中国妇幼保健*, 2006, 21(23): 3218-3221.

[5] 李克敏. 妊娠高血压综合征//李克敏. 实用围产保健. 北京:北京医科大学 协和医科大学联合出版社, 1994: 136-141.

[6] 米杰,林良明,刘玉琳,等. 中国活产出生体重的影响因素. *中国儿童保健杂志*, 2002, 10(1): 13-16.

[7] Cunningham FG, MacDonald PC, Gant NF. *Williams' obstetrics*. 18th ed. NRRwalk(CT): Appleton & Lange, 1989: 653-694.

[8] Misra DP. The effect of the pregnancy-induced hypertension on fetal growth: a review of the literature. *Paediatr Perinat Epidemiol*, 1996, 10(3): 244-263.

[9] Xiong X, Demianczuk NN, Buekens P, et al. Association of

preeclampsia with high birth weight fRR age. *Am J Obstet Gynecol*, 2000, 183(1): 148-155.

[10] Lau TK, Pang MW, Sahota DS, et al. Impact of hypertensive disorders of pregnancy at term on infant birth weight. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2005, 84(9): 875-877.

[11] Buchbinder A, Sibai BM, Caritis S, et al. Adverse perinatal outcomes are significantly higher in severe gestational hypertension than in mild preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*, 2002, 186(1): 66-71.

[12] 林其德. 妊娠高血压综合征病因学研究进展与展望. *中华妇产科杂志*, 2003, 38(8): 471-473.

[13] Ness RB, Roberts JM. Heterogeneous causes constituting the single syndrome of preeclampsia: a hypothesis and its implications. *Am J Obstet Gynecol*, 1996, 175(5): 1365-1370.

[14] Pietrantonio M, O'Brien WF. The current impact of the hypertensive disorders of pregnancy. *Clin Exp Hypertens*, 1994, 16(4): 479-492.

[15] Eskenazi B, Fenster L, Sidney S, et al. Fetal growth retardation in infants of multiparous and nulliparous women with preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*, 1993, 169(5): 1112-1118.

[16] Xiong X, Demianczuk NN, Saunders LD, et al. Impact of preeclampsia and gestational hypertension on birth weight by gestational age. *Am J Epidemiol*, 2002, 155(3): 203-209.

[17] Boston JL, Beauchene RE, Cruikshank DP. Erythrocyte and plasma magnesium during teenage pregnancy: relationship with blood pressure and pregnancy-induced hypertension. *Obstet Gynecol*, 1989, 73(2): 169-174.

[18] Yu JJ, Mattson ME, Boyd GM, et al. A comparison of smoking patterns in the People's Republic of China with the United States. An impending health catastrophe in the middle kingdom. *JAMA*, 1990, 264(12): 1575-1579.

[19] Ananth CV, Savitz DA, Luther ER, et al. Preeclampsia and preterm birth subtypes in Nova Scotia, 1986 to 1992. *Am J Perinatol*, 1997, 14(1): 17-23.

(收稿日期:2007-12-25)

(本文编辑:张林东)

· 消息 ·

本刊 2008 年开始实行网上在线投稿

《中华流行病学杂志》自 2008 年 1 月 1 日起启动网上投稿平台。投稿网址: <http://zhlxh.medline.org.cn> 各位作者可登录此网站注册后即可在线投稿。单位介绍信请从邮局寄出,来稿需付稿件处理费 20 元/篇(邮局汇款),凡未寄单位介绍信和稿件处理费者,本刊将对文稿不再做进一步处理,视为退稿。新的网上投稿平台可以做到:①投稿过程一步到位,稿件处理进程一目了然;②随时在线查询稿件处理情况;③缩短稿件处理时滞;④避免稿件寄失,退修后作者修回不及时,编辑部送审时间过长等弊端。