

妊娠相关焦虑与小于胎龄儿的关联研究

来亚平 严双琴 黄锬 陈茂林 郝加虎 毛雷婧 尤优 陶芳标

230032 合肥,安徽医科大学公共卫生学院儿少卫生与妇幼保健学系(来亚平、黄锬、郝加虎、毛雷婧、尤优、陶芳标); 243000 安徽省马鞍山市妇幼保健院(严双琴、陈茂林)

通信作者:陶芳标, Email:fbtao@126.com

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2018.10.008

【摘要】 **目的** 探讨孕中、晚期妊娠相关焦虑与小于胎龄儿的关联。**方法** 基于马鞍山优生优育队列(于2013年5月至2014年9月建立),本研究将3 040对母婴纳入分析。通过妊娠相关焦虑量表了解孕中期和孕晚期妊娠相关焦虑。以出生体重低于同胎龄 P_{10} 及高于同胎龄 P_{90} 为界值,将新生儿划分为小于胎龄儿、适于胎龄儿和大于胎龄儿。通过 χ^2 检验比较孕期不同特征在新生儿小于胎龄儿、大于胎龄儿及适于胎龄儿等组别中的分布差异,采用多项式logistic回归模型分析单因素及控制相关的混杂因素后孕中、晚期妊娠相关焦虑对小于胎龄儿的影响。**结果** 小于胎龄儿和大于胎龄儿的发生率分别为9.6%、16.6%。仅孕中期或仅孕晚期存在妊娠相关焦虑与小于胎龄儿之间的关联无统计学意义;孕中、晚期均存在妊娠相关焦虑可增加小于胎龄儿的发生风险($OR=1.39, 95\%CI: 1.04 \sim 1.87$),与大于胎龄儿之间关联无统计学意义($OR=1.05, 95\%CI: 0.81 \sim 1.35$)。**结论** 孕中、晚期均存在妊娠相关焦虑是小于胎龄儿发生的危险因素。

【关键词】 妊娠相关焦虑; 小于胎龄儿

基金项目:国家自然科学基金(81573168)

Pregnancy-related anxiety associated with small-for-gestational-age infants Lai Yaping, Yan Shuangqin, Huang Kun, Chen Maolin, Hao Jiahu, Mao Leijing, You You, Tao Fangbiao
Department of Maternal, Child and Adolescent Health, School of Public Health, Anhui Medical University, Hefei 230032, China (Lai YP, Huang K, Hao JH, Mao LJ, You Y, Tao FB); Department of Ma'anshan Maternal and Child Health Center, Ma'anshan 243000, China (Yan SQ, Chen ML)
Corresponding author: Tao Fangbiao, Email:fbtao@126.com

【Abstract】 Objective To investigate the second or third trimester pregnancy-related anxiety on small-for-gestational-age infants. **Methods** This study was based on Ma'anshan Birth Cohort Study (MABC), with 3 040 maternal-singleton pairs finally selected for data analysis, from May 2013 to September 2014. The psychological state of pregnancy was evaluated according to a self-developed 'anxiety scale for gestation'. Small-for-gestational-age was defined as 'having birth weight below the 10th percentile at a particular gestational week', while large-for-gestational-age infants was defined as 'having birth weight above the 90th percentile'. Birth weight between the 10th and 90th percentile was classified as appropriate-for-gestational age infants. χ^2 test was used to compare the distribution of characteristics in pregnancy among three groups with different birth weights. Multivariate logistic regression models were conducted to evaluate the associations between third trimester pregnancy-related anxiety and birth weight. **Results** The incidence rates of small- and large-gestational-age infants were 9.6% and 16.6%, respectively. Difference between women with only one of the second or third trimester pregnancy-related anxiety syndromes and small-for-gestational-age infants showed no statistical significance. Women with both second and third trimester pregnancy-related anxieties might increase the risk of small-for-gestational-age infants ($OR=1.39, 95\%CI: 1.04-1.87$). However, there was no significant difference between pregnancy-related anxiety and large-for-gestational-age infants ($OR=1.05, 95\%CI: 0.81-1.35$) noticed. **Conclusion** Women with second and third trimester pregnancy-related anxiety appeared a risk factor for small-for-gestational-age infants.

【Key words】 Pregnancy-related anxiety; Small-for-gestational-age infant

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81573168)

妊娠相关焦虑对产妇自身及新生儿都有一定影响,可在一定程度上引发产妇^[1]及新生儿的不良结

局^[2],孕晚期容易引发胎儿生长受限(fetal growth restriction, FGR),而小于胎龄儿与FGR联系密切,

是导致围产期死亡的主要原因之一^[3-5]。另外,大于或小于胎龄儿可能伴随日后生活质量下降^[6],与成年期多种疾病有一定的相关性。已有研究证实孕中期情绪问题可增加小于胎龄儿发生风险^[7]。本研究基于马鞍山优生优育队列,分析孕中、晚期妊娠相关焦虑与小于胎龄儿的关联。

对象与方法

1. 研究对象:基于马鞍山优生优育队列,于2013年5月至2014年9月在马鞍山妇幼保健院开展,纳入标准见文献^[8],共计3 474名孕妇进入队列,排除终止妊娠、双胎或多胎妊娠、孕中、晚期妊娠相关焦虑信息缺失、出生体重信息缺失者,最终将有完整资料的3 040对母婴纳入分析。研究对象均签署了知情同意书,本研究已通过安徽医科大学伦理委员会审查。

2. 研究方法:孕妇基线资料于孕早期使用《母婴健康记录表》收集,获得孕妇一般信息包括年龄、家庭月收入、居住地、文化程度、妊娠史、疾病史、孕前体重等。孕妇身高由经过培训的调查员测量记录。通过孕中、晚期随访,收集孕期孕妇健康资料,获得孕妇妊娠糖尿病、妊娠高血压疾病等信息,分娩期资料如分娩孕周、新生儿性别、体重等均从医疗记录摘抄获得。孕中、晚期妊娠相关焦虑信息采用自编量表进行评定,对导致孕期所特有的焦虑进行客观的测评。该量表由13个与孕期心理相关的条目组成,包含关注自我、担心胎儿健康、害怕分娩3个维度。采用4级评分,按照孕期实际情况进行评分,1~4分别代表“没有担心”、“偶尔担心”、“经常担心”、“一直担心”,将孕妇填写的每个条目得分相加计算出总得分,总得分越高提示焦虑程度越深,以达到或超过总得分 P_{75} (中、晚期分别为21、22分)所对应的得分划分妊娠相关焦虑。利用本队列研究数据得出的孕中、孕晚期妊娠相关焦虑量表的Cronbach α 系数分别为0.833、0.832。结局变量的分组参照胎儿体重和出生体重百分位数的全球标准^[9],以新生儿出生体重的均值和变异系数($\bar{x}=3\ 488\text{ g}$, $CV=11.226\%$)为参考,出生体重低于同胎龄 P_{10} 的新生儿为小于胎龄儿,介于同胎龄平均出生体重 $P_{10}\sim P_{90}$ 之间划分为适于胎龄儿组,高于同胎龄平均体重 P_{90} 则划分为大于胎龄儿组。

3. 统计学分析:应用EpiData 3.1软件进行数据双录入核查,使用SPSS 23.0软件进行统计学分析。通过 χ^2 检验比较孕期不同特征在新生儿出生体重各

组别中的分布差异;因变量(结局变量)为小于胎龄儿、适于胎龄儿、大于胎龄儿,以适于胎龄儿为参照;暴露变量为孕期无妊娠相关焦虑(参照)、仅孕中期存在妊娠相关焦虑、仅孕晚期存在妊娠相关焦虑组及孕中、晚期均存在妊娠相关焦虑;以 χ^2 检验中发现与新生儿体重分布差异有统计学意义的变量(孕妇年龄、近半年居住地、孕产史、高血压、糖尿病、新生儿性别、孕期增重和孕前BMI)以及其他研究发现的影响小于胎龄儿发生的文化程度、家庭收入水平两个变量作为控制变量^[10];其中,孕前BMI的分组依据《中华人民共和国卫生行业标准:成年人体重判定》,即 $BMI < 18.5\text{ kg/m}^2$ 、 $18.5\text{ kg/m}^2 \leq BMI < 24.0\text{ kg/m}^2$ 、 $24.0\text{ kg/m}^2 \leq BMI < 28.0\text{ kg/m}^2$ 及 $BMI \geq 28.0\text{ kg/m}^2$ 分别为低体重、正常、超重及肥胖。孕期增重参照文献^[11],即孕期增重在孕前低体重、体重正常、超重、肥胖孕妇的适宜范围分别为12.5~18.0、11.5~16.0、7.0~11.5和5.0~9.0 kg,低于该范围为增重不足,而高于该范围为增重过度。采用多项式logistic回归模型分析妊娠相关焦虑的暴露孕期与小于胎龄儿及大于胎龄儿的关联强度。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

结 果

1. 一般特征:2013—2014年马鞍山市小于胎龄儿和大于胎龄儿的发生率分别为9.6%、16.6%。胎儿具体生长情况见表1。

2. 孕中、晚期妊娠相关焦虑与小于胎龄儿分布:3 040对母婴中,母亲仅孕中期存在妊娠相关焦虑的占7.9%(240/3 040),其子代为小于胎龄儿的人数为18人(7.5%);母亲仅孕晚期存在妊娠相关焦虑的占9.2%(279/3 040),其子代为小于胎龄儿的人数为27人(9.7%);孕中、晚期均存在妊娠相关焦虑的占21.3%(647/3 040),其子代为小于胎龄儿人数为78人(12.1%)。

3. 孕中、晚期妊娠相关焦虑与小于胎龄儿的关联:单因素多项式logistic回归结果显示,仅存在孕中期或仅孕晚期妊娠相关焦虑与小于胎龄儿之间关联无统计学意义;孕中、晚期均有妊娠相关焦虑更易导致小于胎龄儿的发生($OR=1.38$, $95\%CI: 1.04\sim 1.84$),孕中、晚期均有妊娠相关焦虑与大于胎龄儿之间关联无统计学意义($OR=1.11$, $95\%CI: 0.87\sim 1.42$)。采用多因素多项式logistic回归模型调整了孕妇年龄、文化程度、收入水平、近半年居住地、孕产史、妊娠高血压、妊娠糖尿病、新生儿性别、孕期增重和孕前BMI等混杂因素后,结果未发生很大变化,即仅孕中期或仅孕晚期妊娠相关焦虑与小于胎龄儿

表1 研究对象基本特征

特征	人数 (构成比, %)	适于 胎龄儿	小于 胎龄儿	大于 胎龄儿	χ^2 值	P值
母亲年龄组(岁)					11.487	0.022
18 ~	894(29.4)	653(73.1)	104(11.6)	137(15.3)		
25 ~	1 614(53.1)	1 211(75.0)	148(9.2)	255(15.8)		
≥30	532(17.5)	382(71.8)	43(8.1)	107(20.1)		
孕期增重					78.025	<0.001
不足	258(8.5)	194(75.2)	45(17.4)	19(7.4)		
过度	1 907(62.9)	1 376(72.2)	145(7.6)	386(20.2)		
适宜	869(28.6)	670(77.1)	105(12.1)	94(10.8)		
孕前BMI					57.496	<0.001
低体重	568(18.8)	425(74.8)	87(15.3)	56(9.9)		
超重	287(9.5)	200(69.7)	20(7.0)	67(23.3)		
肥胖	69(2.3)	45(65.2)	3(4.4)	21(30.4)		
正常	2 093(69.4)	1 561(74.6)	185(8.8)	347(16.6)		
妊娠糖尿病					70.026	<0.001
否	2 652(87.2)	2 002(75.5)	271(10.2)	379(14.3)		
是	388(12.8)	244(62.9)	24(6.2)	120(30.9)		
妊娠高血压					11.138	0.004
否	2 857(94.0)	2 129(74.5)	267(9.4)	461(16.1)		
是	183(6.0)	117(63.9)	28(15.3)	38(20.8)		
居住地					25.815	<0.001
城市	2 380(78.3)	1 774(74.5)	217(9.1)	389(16.4)		
市郊	357(11.7)	242(67.8)	38(10.6)	77(21.6)		
县城	52(1.7)	41(78.8)	2(3.9)	9(17.3)		
农村	251(8.3)	189(75.3)	38(15.1)	24(9.6)		
母亲文化程度					3.842	0.146
高中及以下	1 269(41.7)	915(72.1)	128(10.1)	226(17.8)		
大专及以上	1 771(58.3)	1 331(75.2)	167(9.4)	273(15.4)		
家庭月收入(元)					1.714	0.788
<2 500	795(26.2)	598(75.2)	72(9.1)	125(15.7)		
2 500 ~	1 314(43.2)	972(74.0)	130(9.9)	212(16.1)		
>4 000	931(30.6)	676(72.6)	93(10.0)	162(17.4)		
产次					11.572	0.003
初产妇	2 753(90.6)	2 038(74.0)	279(10.1)	436(15.9)		
经产妇	287(9.4)	208(72.5)	16(5.5)	63(22.0)		
新生儿性别					13.569	0.001
男	1 621(50.9)	1 177(72.6)	140(8.6)	304(18.8)		
女	1 563(49.1)	1 166(74.6)	171(10.9)	226(14.5)		

注: 正常体重: $18.5 \text{ kg/m}^2 \leq \text{BMI} < 24.0 \text{ kg/m}^2$, 低体重: $\text{BMI} < 18.5 \text{ kg/m}^2$, 超重: $24.0 \text{ kg/m}^2 \leq \text{BMI} < 28 \text{ kg/m}^2$, 肥胖: $\text{BMI} \geq 28 \text{ kg/m}^2$; 孕期增重组参照文献[11]

之间的关联无统计学意义; 孕中、晚期均有妊娠相关焦虑可增加小于胎龄儿的发生风险($OR=1.39$, $95\%CI: 1.04 \sim 1.87$), 而孕中、晚期妊娠相关焦虑与大于胎龄儿之间关联无统计学意义($OR=1.05$,

$95\%CI: 0.81 \sim 1.35$)。见表2。

讨 论

本研究结果显示, 单一孕期或者是偶尔的妊娠相关焦虑还不足以严重影响胎儿的生长发育, 而持续的妊娠相关焦虑才增加小于胎龄儿的发生风险。本研究结果与美国的一项研究一致, 即产前抑郁、焦虑、恐慌等情绪问题可在一定程度上导致胎儿发育不良^[12]。Littleton等^[13]的Meta分析结果显示, 无任何证据支持一般焦虑症状与围产期结局(包括出生体重)之间存在关联, 不过其结果中未包含小于胎龄儿这一类别。

母亲孕期心理问题可能导致胎盘炎症因子和氧化应激指标的变化, 动物实验显示产前应激可上调胰岛素样生长因子结合蛋白(IGFBP)-1在子代胎盘中的表达^[14]。IGFBP-1可以调节胰岛素样生长因子(IGF)-1的生物利用度, 后者对胎儿生长发育的影响极为重要^[15], 已有研究显示, 小于胎龄儿胎盘IGFBP-1水平明显升高, 胎盘IGF-1水平明显降低^[16], 产前心理应激是不可忽视的诱导因素。此外, 孕期强烈的心理社会应激可刺激下丘脑-垂体-肾上腺轴, 引起神经内分泌系统功能的变化。使糖皮质激素等生物介质被释放入血, 皮质醇是糖皮质激素的主要功能单位, 胎

儿脐带血中的皮质醇水平与母亲体内的皮质醇水平有较强相关性^[17]。糖皮质激素是调控胎儿生长发育的生物介质^[18], 可能抑制生长, 过量暴露会导致胎儿出现低出生体重和组织形态异常, 致使胎儿组织和

表2 孕中、晚期妊娠相关焦虑与小于胎龄儿的多项式 logistic 回归分析

妊娠相关焦虑	单因素分析		多因素分析	
	小于胎龄儿	大于胎龄儿	小于胎龄儿	大于胎龄儿
孕中、晚期均无	1.00	1.00	1.00	1.00
孕中期有、孕晚期无	0.84(0.51 ~ 1.41)	1.29(0.92 ~ 1.82)	0.83(0.49 ~ 1.40)	1.28(0.89 ~ 1.82)
孕中期无、孕晚期有	1.05(0.69 ~ 1.62)	0.97(0.68 ~ 1.37)	1.11(0.72 ~ 1.72)	0.92(0.64 ~ 1.33)
孕中、晚期均有	1.38(1.04 ~ 1.84) ^a	1.11(0.87 ~ 1.42)	1.39(1.04 ~ 1.87) ^a	1.05(0.81 ~ 1.35)

注: ^a $P < 0.05$

器官系统的发育受损,进而导致小于胎龄儿的发生。胎儿暴露于母体糖皮质激素的量取决于 11 β -类固醇脱氢酶-2(11 β -HSD-2)在胎盘的表达程度,这种表达类似胎盘屏障,通过将活跃的母体糖皮质激素转化为不活跃的代谢物以保护胎儿免受过多的糖皮质激素的影响。但是母亲受到高强度的心理应激可减弱 11 β -HSD-2 的生物活性,很大程度上干扰了该屏障功能^[19]。

本研究存在局限性。研究对象均来自同一家医院,可能影响结果的外推性;未考虑孕期被动吸烟、运动等因素对小于胎龄儿的影响;研究未能排除其他心理因素如抑郁、恐慌等对小于胎龄儿的影响。

综上所述,开展对孕妇妊娠相关焦虑心理的调节,缓解其焦虑情绪,有利于降低小于胎龄儿的发生风险。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] Mizuno T, Tamakoshi K, Tanabe K. Anxiety during pregnancy and autonomic nervous system activity: a longitudinal observational and cross-sectional study [J]. *J Psychosom Res*, 2017, 99: 105–111. DOI: 10.1016/j.jpsychores.2017.06.006.
- [2] Sarkar K, Das G, Chowdhury R, et al. Screening antenatal anxiety: predicting its effect on fetal growth [J]. *J Family Med Prim Care*, 2017, 6(1): 131–135. DOI: 10.4103/2249–4863.214956.
- [3] Figueras F, Gratacos E. An integrated approach to fetal growth restriction [J]. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2017, 38: 48–58. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2016.10.006.
- [4] Lavin T, Preen DB, Pattinson R. Timing and cause of perinatal mortality for small-for-gestational-age babies in South Africa: critical periods and challenges with detection [J]. *Matern Health Neonatol Perinatol*, 2016, 2: 11. DOI: 10.1186/s40748–016–0039–4.
- [5] Eskes M, Waelput AJM, Scherjon SA, et al. Small for gestational age and perinatal mortality at term: An audit in a Dutch national cohort study [J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2017, 215: 62–67. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2017.06.002.
- [6] Løhaugen GCC, Østgård HF, Andreassen S, et al. Small for gestational age and intrauterine growth restriction decreases cognitive function in young adults [J]. *J Pediatr*, 2013, 163(2): 447–453. DOI: 10.1016/j.jpeds.2013.01.060.
- [7] Khashan AS, Everard C, McCowan LME, et al. Second-trimester maternal distress increases the risk of small for gestational age [J]. *Psychol Med*, 2014, 44(13): 2799–2810. DOI: 10.1017/S0033291714000300.
- [8] 葛星, 徐叶清, 黄三唤, 等. 妊娠期肝内胆淤积症对分娩结局影响的出生队列研究 [J]. *中华流行病学杂志*, 2016, 37(2): 187–191. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254–6450.2016.02.007.
- [9] Ge X, Xu YQ, Huang SH, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and fetal outcomes: a prospective birth cohort study [J]. *Chin J Epidemiol*, 2016, 37(2): 187–191. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254–6450.2016.02.007.
- [10] Mikolajczyk RT, Zhang J, Betran P, et al. A global reference for fetal-weight and birthweight percentiles [J]. *Lancet*, 2011, 377(9780): 1855–1861. DOI: 10.1016/S0140–6736(11)60364–4.
- [11] Sebayang SK, Dibley MJ, Kelly PJ, et al. Determinants of low birthweight, small-for-gestational-age and preterm birth in Lombok, Indonesia: analyses of the birthweight cohort of the SUMMIT trial [J]. *Trop Med Int Health*, 2012, 17(8): 938–950. DOI: 10.1111/j.1365–3156.2012.03039.x.
- [12] Johnson J, Clifton RG, Roberts JM, et al. Pregnancy outcomes with weight gain above or below the 2009 Institute of Medicine guidelines [J]. *Obstet Gynecol*, 2013, 121(5): 969–975. DOI: 10.1097/AOG.0b013e31828aea03.
- [13] Ciesielski TH, Marsit CJ, Williams SM. Maternal psychiatric disease and epigenetic evidence suggest a common biology for poor fetal growth [J]. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2015, 15: 192. DOI: 10.1186/s12884–015–0627–8.
- [14] Littleton HL, Breitkopf CR, Berenson AB. Correlates of anxiety symptoms during pregnancy and association with perinatal outcomes: a meta-analysis [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2007, 196(5): 424–432. DOI: 10.1016/j.ajog.2007.03.042.
- [15] Mueller BR, Bale TL. Sex-specific programming of offspring emotionality after stress early in pregnancy [J]. *J Neurosci*, 2008, 28(36): 9055–9065. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1424–08.2008.
- [16] Klammt J, Kiess W, Pfäffle R. IGF1R mutations as cause of SGA [J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2011, 25(1): 191–206. DOI: 10.1016/j.beem.2010.09.012.
- [17] Akram SK, Carlsson-Skwirut C, Bhutta ZA, et al. Placental IGF-1, IGFBP-1, zinc, and iron, and maternal and infant anthropometry at birth [J]. *Acta Paediatr*, 2011, 100(11): 1504–1509. DOI: 10.1111/j.1651–2227.2011.02336.x.
- [18] Murphy VE, Smith R, Giles WB, et al. Endocrine regulation of human fetal growth: the role of the mother, placenta, and fetus [J]. *Endocr Rev*, 2006, 27(2): 141–169. DOI: 10.1210/er.2005–0011.
- [19] Reynolds RM. Glucocorticoid excess and the developmental origins of disease: two decades of testing the hypothesis—2012 Curt Richter Award Winner [J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2013, 38(1): 1–11. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2012.08.012.
- [20] Welberg LAM, Thrivikraman KV, Plotsky PM. Chronic maternal stress inhibits the capacity to up-regulate placental 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 2 activity [J]. *J Endocrinol*, 2005, 186(3): R7–12. DOI: 10.1677/joe.1.06374.

(收稿日期: 2018–05–11)

(本文编辑: 万玉立)