

· 临床流行病学 ·

孕妇血红蛋白浓度与早产关联强度剂量反应关系

韦良家 刘顺 黄东萍 郭雪峰 王娜 盛勇红 莫美乐 梁军 宋妍烨 仇小强

广西医科大学公共卫生学院流行病与卫生统计学教研室,南宁 530021

通信作者:仇小强, Email:xqqiu9999@sina.com

【摘要】目的 探讨孕妇血红蛋白浓度与早产关联强度的剂量反应关系。**方法** 选取广西壮族自治区武鸣、平果、靖西、德保、隆安、田东等县级医院2015年1月至2017年12月入院的12 780例壮族孕妇及其分娩的新生儿作为研究对象,回顾性地收集研究对象的一般人口学资料、孕期产检资料以及出生结局资料。采用非条件logistic回归方法初步分析孕期贫血对早产的影响,采用限制性立方样条模型分析孕期血红蛋白浓度与早产关联强度剂量反应关系。**结果** 排除2 053例高血压或年龄 ≥ 35 岁的孕妇,非条件logistic回归分析显示,孕早期贫血组发生早产的风险是非贫血组的1.29倍($OR=1.29, 95\%CI: 1.04 \sim 1.59, P=0.019$);限制性立方样条模型显示,孕早期血红蛋白浓度与早产的关联呈非线性“L”形剂量反应关系(非线性检验: $P<0.001$),孕晚期血红蛋白浓度与早产的关联呈非线性“U”形剂量反应关系(非线性检验: $P<0.001$)。**结论** 孕妇孕早期和孕晚期血红蛋白浓度与早产的关联呈非线性剂量反应关系。

【关键词】 血红蛋白;早产;剂量反应关系;限制性立方样条

基金项目:国家自然科学基金(81460517);广西壮族自治区科技计划(桂科AB17195012)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2019.04.019

Dose-response relationship between maternal hemoglobin concentration and preterm birth, in pregnant women

Wei Liangjia, Liu Shun, Huang Dongping, Guo Xuefeng, Wang Na, Sheng Yonghong, Mo Meile, Liang Jun, Song Yanye, Qiu Xiaoqiang

Department of Epidemiology and Health Statistic, School of Public Health, Guangxi Medical University, Nanning 530021, China

Corresponding author: Qiu Xiaoqiang, Email: xqqiu9999@sina.com

【Abstract】Objective To investigate the dose-response relationship between hemoglobin concentration and preterm birth, during pregnancy. **Methods** With Zhuang ethnicity, a total of 12 780 pregnant women and their infants that admitted to Wuming, Pingguo, Jingxi, Debao, Longan and Tiandong hospitals, were recruited, in Guangxi Zhuang Autonomous Region, from January 2015 to December 2017. Non-conditional logistic regression method was used to analyze the effect of anemia on preterm birth during pregnancy. Dose-response relationship between hemoglobin concentration and preterm birth was explored, using the restrictive cubic spline model. **Results** After excluding 2 053 pregnant women with hypertension or aged 35 years and over, results from the non-conditional logistic regression analysis showed that the risk of preterm birth in the anemia group was 1.29 times ($OR=1.29, 95\%CI: 1.04 \sim 1.59, P=0.019$) of the non-anemia group in the first trimester. Data from the restricted cubic sample showed that there appeared nonlinear “L” dose-response relationship between hemoglobin concentration and preterm birth in the first trimester and “U” shape in the third trimester (non-linearity test $P<0.001$). **Conclusion** There appeared nonlinear dose-response relationship between the hemoglobin concentration and preterm birth, both in the first and third trimesters.

【Key words】 Hemoglobin; Preterm birth; Dose-response relationship; Restricted cubic spline

Fund programs: National Natural Science Foundation of China (81460517); Science and Technology Project of Guangxi Zhuang Autonomous Region (Guike AB17195012)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2019.04.019

早产是围产期婴儿死亡和新生儿疾病发生的主要原因之一^[1]。已有研究结果显示,孕期贫血是早

产发生的独立危险因素^[2-4]。孕期血红蛋白浓度过高或过低均增加早产的发生风险^[5-6],提示孕期血红

蛋白浓度与早产之间可能呈非线性剂量反应关系。限制性立方样条模型将样条函数与广义线性模型结合,可以将自变量以连续变量引入模型并能识别非线性关系,是剂量反应关系分析的一种新的方法^[7-8]。本研究首先在非条件logistic回归分析孕期贫血对早产影响的基础上,采用限制性立方样条分析方法分析广西壮族自治区壮族孕妇孕期血红蛋白浓度与早产的关联强度剂量反应关系,旨在为早产危险因素的识别提供依据。

对象与方法

1. 研究对象:以广西壮族自治区少数民族出生队列为基础,选取壮族世代聚居地武鸣、平果、靖西、德保、隆安、田东等县级医院2015年1月至2017年12月入院分娩的壮族孕妇,纳入标准:①有孕检记录的孕妇;②单胎并孕满28周;③直系亲属三代均为壮族的孕妇。排除标准:①双胎或多胎妊娠;②孕前有地中海贫血、糖尿病的孕妇;最终纳入12 780例壮族孕妇及其分娩的新生儿作为研究对象。本研究经过广西医科大学伦理委员会批准,所有研究对象均签署书面知情同意书。

2. 资料收集:孕妇初次产检时由医护人员咨询一般人口学资料以及填写孕妇保健手册,并收集孕期相应的产检资料以及出生结局资料,主要包括孕妇年龄、户籍地、孕早期BMI、血红蛋白、孕产史、流产史、孕检次数、妊娠期高血压、孕早期服用叶酸情况、新生儿出生性别、出生孕周、出生体重等资料。

3. 相关定义:孕早期:妊娠开始至12周末;孕晚期:妊娠第28周至分娩结束;妊娠期贫血^[9]:血红蛋白浓度<110 g/L诊断为妊娠期贫血;早产^[10]:妊娠满28周不足37周间的分娩。

4. 统计学分析:采用SPSS 17.0、R软件对数据进行统计学分析。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 描述,两组间的均数比较采用t检验;计数资料用率描述,组间率的比较采用 χ^2 检验。考虑妊娠期并发症的妇女或高龄妇女,医源性早产风险较高,排除医源性早产的危险因素(患妊娠期高血压或年龄≥35岁的孕妇)后,对孕期血红蛋白浓度与早产进行敏感性分析。为调整混杂因素的影响,将单因素分析中发现在早产组和足月组中分布有统计学差异的变量纳入非条件logistic回归和限制性立方样条模型进行控制调整,分别以孕妇孕早期是否贫血、孕晚期是否贫血为自变量,是否发生早产为因变量,拟合非条件logistic回归模型。自变量筛选采用条件向前法,变量进入

模型标准为0.05,变量移除模型的标准为0.10。采用限制性立方样条模型分析孕期血红蛋白浓度与早产的关联强度剂量反应关系,用R软件的rms包绘制包含3个节点(P_{25} 、 P_{50} 、 P_{75})的限制性立方样条图, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 一般情况:12 780例孕妇年龄为(28.85±5.40)岁;90.98%为农村妇女。男婴和女婴分别为6 882例(53.85%)和5 898例(46.15%);早产668例(5.23%)。孕妇年龄、性别、流产史、孕检次数、妊娠期高血压在早产组和足月组间分布差异有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

表1 早产儿和足月儿的一般资料比较

变量	早产组 (n=668)	足月组 (n=12 112)	χ^2/t 值	P值
孕早期BMI(kg/m ²)	21.01±2.89	20.88±2.90	-1.12	0.261 ^a
怀孕年龄(岁)	29.66±6.30	28.81±5.34	-3.41	0.001 ^a
出生性别			8.37	0.004 ^b
男	396(59.28)	6 486(53.55)		
女	272(40.72)	5 626(46.45)		
产次			0.62	0.430 ^b
经产	471(70.51)	8 711(71.92)		
初产	197(29.49)	3 401(28.08)		
妊娠期高血压			21.62	<0.001 ^b
有	21(3.14)	135(1.11)		
无	647(96.86)	11 977(98.89)		
流产史			4.43	0.035 ^b
有	212(31.74)	4 329(35.74)		
无	456(68.26)	7 783(64.26)		
孕检次数(次)			166.01	<0.001 ^b
≥10	219(32.78)	7 043(58.15)		
<10	449(67.22)	5 069(41.85)		
户籍			1.15	0.283 ^b
农村	600(89.82)	11 027(91.04)		
城镇	68(10.18)	1 085(8.96)		
孕早期补充叶酸			0.14	0.707 ^b
有	466(69.76)	8 532(70.44)		
无	202(30.24)	3 580(29.56)		

注:计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 、计数资料采用频数(构成比,%);^at检验;^b χ^2 检验

2. 孕期贫血与早产的关系:非条件logistic回归显示,孕早期贫血组发生早产的风险是非贫血组的1.29倍($OR=1.29, 95\%CI: 1.07 \sim 1.55, P=0.008$);孕晚期贫血组发生早产的风险是非贫血组的1.32倍($OR=1.32, 95\%CI: 1.12 \sim 1.57, P=0.001$)。见表2。由于具有妊娠合并症或其他不良因素的孕妇更容易发生医源性早产,进一步排除2 053例有妊娠期高血压、年龄≥35岁的孕妇后,对孕早期和孕晚期贫血与早产做敏感性分析,结果显示,孕晚期贫血与早产无统计学关联,孕早期贫血与早产有关联,见表3。

表2 孕期贫血与早产非条件logistic回归分析

变量	β	Wald χ^2 值	P值	OR值*(95%CI)
孕早期贫血				1.00
否				1.00
是	0.25	7.06	0.008	1.29(1.07~1.55)
孕晚期贫血				1.00
否				1.00
是	0.28	10.27	0.001	1.32(1.12~1.57)

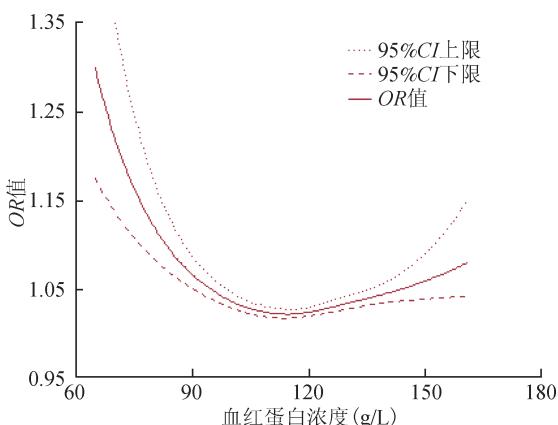
注: *调整因素包括孕妇年龄、流产史、孕检次数、出生性别、妊娠期高血压

表3 排除高血压或年龄≥35岁的孕妇孕期贫血与早产非条件logistic回归分析

变量	β	Wald χ^2 值	P值	OR值*(95%CI)
孕早期贫血				1.00
否				1.00
是	0.25	5.46	0.019	1.29(1.04~1.59)
孕晚期贫血				1.00
否				1.00
是	0.19	3.38	0.066	1.21(0.99~1.47)

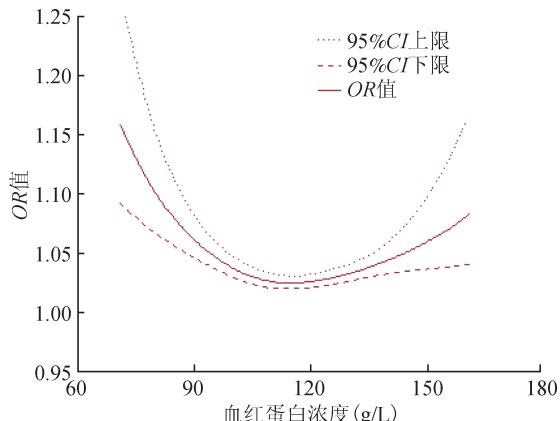
注: *调整因素包括孕妇流产史、孕检次数、出生性别

3. 孕期血红蛋白浓度与早产的剂量反应关系: 为进一步探讨孕期血红蛋白浓度与早产的关联, 排除2 053例高血压或年龄≥35岁的孕妇, 采用限制性立方样条模型分析孕期血红蛋白浓度与早产的剂量反应关系, 经调整孕妇流产史、出生性别、孕检次数等可能混杂因素后, 结果显示, 孕早期血红蛋白浓度与早产的关联强度呈非线性“L”形剂量反应关系(非线性检验: $P<0.001$), 孕晚期血红蛋白浓度与早产的关联强度呈非线性“U”形剂量反应关系(非线性检验: $P<0.001$), 见图1, 2。

**图1** 基于限制性立方样条模型分析孕早期血红蛋白浓度与早产剂量反应关系

讨 论

贫血是妊娠期常见的合并症, 发生率高, 是危害母婴健康的重要疾病之一。姜珊等^[11]的研究结果显

**图2** 基于限制性立方样条模型分析孕晚期血红蛋白浓度与早产剂量反应关系

示, 我国孕妇贫血患病率为17.2%, 本研究结果显示, 广西壮族自治区壮族孕妇妊娠期贫血患病率高于全国孕妇贫血患病率, 可能与本研究人群90%以上都是农村人口、经济文化相对落后有关。广西壮族自治区是壮族人群世代聚居地, 本研究基于广西壮族自治区少数民族出生队列人群, 探讨孕期血红蛋白浓度与早产的关系。

孕期血红蛋白浓度与早产关系的研究结果一直存在争议, 一些学者研究发现低浓度血红蛋白与早产有关, Ren等^[12]的研究结果显示, 孕早期贫血越严重, 早产发生风险越高。Zhang等^[13]纳入160 700例大样本队列研究发现, 孕早期低浓度血红蛋白增加早产的发生风险, 而孕晚期低浓度血红蛋白降低早产的发生风险。有研究结果显示, 孕期血红蛋白浓度与早产的关系呈“U”形趋势^[6, 14-16], 也有研究结果显示, 孕期血红蛋白水平与早产无关^[17]。导致以上研究结果不一致的原因可能与测量孕周不同、不同种族、样本量大小以及对孕期血红蛋白高低水平划分界值不同等因素有关。本研究结果显示, 控制可能的混杂因素后发现孕早期和孕晚期贫血均增加早产发生风险, 相关的研究发现有妊娠期并发症或高龄妇女, 医源性早产风险较高^[18], 排除妊娠期高血压、年龄≥35岁后的敏感性分析显示孕早期贫血与早产的关系结果依然稳定, 而孕晚期贫血与早产无统计学关联, 提示结果不稳定, 仍需要进行大样本前瞻性队列研究。

本研究还发现孕期血红蛋白浓度与早产的关系呈非线性剂量反应关系, 孕早期血红蛋白浓度与早产近似“L”形趋势, 提示孕早期低浓度血红蛋白时, 早产发生风险攀升比较快, 而正常区间浓度或高浓度血红蛋白时发生风险变化不大, 本研究结果与

Ren等^[12]的研究结果基本一致。孕晚期血红蛋白浓度与早产呈“U”形趋势,即孕晚期血红蛋白浓度过高或过低均增加早产的发生风险。排除妊娠高血压、年龄≥35岁后的敏感性分析显示,孕早期和孕晚期血红蛋白浓度与早产非线性剂量反应关系依然存在,提示结果的稳定性。一项Meta分析研究结果显示,随着孕周的增加,低浓度血红蛋白与不良出生结局的关系逐渐减弱,而高浓度血红蛋白与不良出生结局的关系在整个孕期中一直显著相关^[16]。孕期血红蛋白浓度过高或降低均增加早产的发生风险可能与以下原因有关:①妊娠期低浓度血红蛋白时可导致母体缺氧、感染、氧化应激等病理过程,造成胎盘受损,引起胎儿早产^[19];②妊娠期由于血浆容量和血细胞的不对称扩张,造成妊娠期高浓度血红蛋白,引起血液黏稠,血流不畅,从而导致早产的发生;③妊娠期高浓度血红蛋白亦可诱导妊娠期高血压、子痫前期等不良综合征或妊娠期吸烟,导致不良出生结局的发生^[20-21]。

与以往研究相比,本研究利用队列的研究方法探讨孕期贫血对早产的影响,同时采用限制性立方样条探讨孕期血红蛋白浓度与早产剂量反应关系。因为缺少孕中期的数据,本研究主要分析了孕早期和孕晚期的血红蛋白浓度与早产的关系。结论仍需要大样本前瞻性队列研究进行相应检验。

综上所述,孕期血红蛋白浓度与早产的关联强度呈非线性剂量反应关系,应加强健康宣教,重视监测血红蛋白浓度变化,预防孕期血红蛋白浓度过高或过低,减少早产的发生。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Liu L, Johnson HL, Cousens S, et al. Global, regional, and national causes of child mortality: an updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000 [J]. Lancet, 2012, 379 (9832):2151-2161. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60560-1.
- [2] Levy A, Fraser D, Katz M, et al. Maternal anemia during pregnancy is an independent risk factor for low birthweight and preterm delivery [J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2005, 122(2):182-186. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2005.02.015.
- [3] Kidanto HL, Mogren I, Lindmark G, et al. Risks for preterm delivery and low birth weight are independently increased by severity of maternal anaemia [J]. S Afr Med J, 2009, 99 (2) : 98-102.
- [4] Scholl TO, Hediger ML, Fischer RL, et al. Anemia vs iron deficiency: increased risk of preterm delivery in a prospective study [J]. Am J Clin Nutr, 1992, 55(5):985-988. DOI: 10.1093/ajcn/55.5.985.
- [5] 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 [J]. Obstet Gynecol, 2000, 96(5 Pt 1) : 741-748. DOI: 10.1016/S0029-7844(00)00982-0.
- [6] 王娟,任爱国,叶荣伟,等.妊娠晚期血红蛋白浓度与早产和低出生体重关系的研究[J].中华流行病学杂志,2007,28(1):15-18. DOI: 10.3760/j.issn:0254-6450.2007.01.004.
- [7] 肖孟迎,王朝阳,范红敏,等.职业性高温暴露年限与高血压患病的关系:基于限制性立方样条模型[J].环境与职业医学,2016,33(11):1031-1036. DOI: 10.13213/j.cnki.jeom.2016.16204.
- [8] 莫圆圆,胡文斌,刘琴,等.孕期体重变化率与足月产新生儿体重关联剂量反应关系的研究[J].中华流行病学杂志,2015,36 (8):879-883. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2015.08.024.
- [9] WHO. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity [R]. Geneva: World Health Organization, 2011.
- [10] 谢幸,苟文丽.妇产科学[M].8版.北京:人民卫生出版社,2013. Xie X, Gou WL. Obstetrics and Gynecology [M]. 8th ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2013.
- [11] 姜珊,庞学红,段一凡,等.2010—2012年中国孕妇贫血流行状况及相关因素[J].中华预防医学杂志,2018,52(1):21-25. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2018.01.005.
- [12] Jiang S, Pang XH, Duan YF, et al. The influencing factors of anemia for pregnant women between 2010-2012 in China [J]. Chin J Prev Med, 2018, 52 (1) : 21-25. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2018.01.005.
- [13] Ren A, Wang J, Ye RW, et al. Low first-trimester hemoglobin and low birth weight, preterm birth and small for gestational age newborns [J]. Int J Gynaecol Obstet, 2007, 98 (2) : 124-128. DOI: 10.1016/j.ijgo.2007.05.011.
- [14] Zhang QY, Ananth CV, Li Z, et al. Maternal anaemia and preterm birth: a prospective cohort study [J]. Int J Epidemiol, 2009, 38(5):1380-1389. DOI: 10.1093/ije/dyp243.
- [15] Chang SC, O' brien KO, Nathanson MS, et al. Hemoglobin concentrations influence birth outcomes in pregnant African-American adolescents [J]. J Nutr, 2003, 133 (7) : 2348-2355. DOI: 10.1093/jn/133.7.2348.
- [16] Gonzales GF, Steenland K, Tapia V. Maternal hemoglobin level and fetal outcome at low and high altitudes [J]. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2009, 297(5) : R1477-1485. DOI: 10.1152/ajpregu.00275.2009.
- [17] Dewey KG, Oaks BM. U-shaped curve for risk associated with maternal hemoglobin, iron status, or iron supplementation [J]. Am J Clin Nutr, 2017, 106 Suppl 6: S1694-1702. DOI: 10.3945/ajcn.117.156075.
- [18] Hämäläinen H, Hakkarainen K, Heinonen S. Anemia in the first but not in the second or third trimester is a risk factor for low birth weight [J]. Clin Nutr, 2003, 22(3) : 271-275. DOI: 10.1016/S0261-5614(02)00209-1.
- [19] 杨霄,曾蔚越.医源性早产1823例临床分析[J].实用妇产科学,2012,28(6):476-478. DOI: 10.3969/j.issn.1003-6946.2012.06.021.
- [20] Yang X, Zeng WY. Clinical analysis of 1 823 cases of iatrogenic preterm birth [J]. J Pract Obst Gynecol, 2012, 28 (6) : 476-478. DOI: 10.3969/j.issn.1003-6946.2012.06.021.
- [21] Scholl TO, Reilly T. Anemia, iron and pregnancy outcome [J]. J Nutr, 2000, 130 (2 Suppl) : S443-447. DOI: 10.1093/jn/130.2.443S.
- [22] Yip R. Significance of an abnormally low or high hemoglobin concentration during pregnancy: special consideration of iron nutrition [J]. Am J Clin Nutr, 2000, 72 (1 Suppl) : S272-279. DOI: 10.1093/ajcn/72.1.272S.
- [23] Heilmann L, Siekmann U, Schmid-Schönbein H, et al. Hemoconcentration and pre-eclampsia [J]. Arch Gynecol, 1981, 231(1):7-21. DOI: 10.1007/BF02110019.

(收稿日期:2018-10-08)
(本文编辑:万玉立)