

# 孕期焦虑对早产和低出生体重影响的出生队列研究

鹿孟娟<sup>1</sup> 黄锬<sup>1</sup> 严双琴<sup>2</sup> 朱贝贝<sup>1</sup> 邵珊珊<sup>1</sup> 朱鹏<sup>1</sup> 陶芳标<sup>1</sup>

<sup>1</sup>安徽医科大学公共卫生学院儿少卫生与妇幼保健学系, 出生人口健康教育部重点实验室, 国家卫生健康委配子及生殖道异常研究重点实验室, 人口健康与优生安徽省重点实验室, 合肥 230032; <sup>2</sup>安徽省马鞍山市妇幼保健院 243000

通信作者: 陶芳标, Email: fbtao@ahmu.edu.cn

**【摘要】** 目的 探讨孕期焦虑对早产和低出生体重的影响。方法 对孕早期纳入队列的孕妇进行随访, 并于孕早、中、晚期运用焦虑自评量表评估焦虑症状, 标准评分 $\geq 50$ 分界定焦虑症状。采用二元logistic回归模型, 分别分析孕早、中、晚期焦虑以及孕中、晚期新发焦虑与新生儿早产和低出生体重之间的关系。结果 孕早、中、晚期焦虑的检出率分别为12.5%、3.7%、7.4%。研究发现孕早、中期焦虑与早产之间的关联无统计学意义; 孕晚期焦虑会增加子代早产的发生风险( $OR=3.55, 95\%CI: 1.62 \sim 7.82$ )。孕早、中、晚期焦虑与低出生体重之间的关联均无统计学意义。孕晚期新发焦虑增加子代早产( $OR=5.20, 95\%CI: 1.84 \sim 14.70$ )和低出生体重的发生风险( $OR=6.93, 95\%CI: 2.42 \sim 19.88$ )。结论 孕晚期焦虑症状是早产重要的危险因素, 孕晚期新发的焦虑症状可增加早产和低出生体重的发生风险。

**【关键词】** 孕期焦虑; 早产; 低出生体重

**基金项目:** 国家重点研发计划“生殖健康及重大出生缺陷防控研究”重点专项(2016YFC1000204-2); 国家自然科学基金(81761128034)

DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20190927-00709

## Association of antenatal anxiety with preterm birth and low birth weight: evidence from a birth cohort study

Lu Mengjuan<sup>1</sup>, Huang Kun<sup>1</sup>, Yan Shuangqin<sup>2</sup>, Zhu Beibei<sup>1</sup>, Shao Shanshan<sup>1</sup>, Zhu Peng<sup>1</sup>, Tao Fangbiao<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Maternal, Child and Adolescent Health, School of Public Health, Anhui Medical University; Key Laboratory of Population Health Across Life Cycle, Ministry of Education; Key Laboratory of Study on Abnormal Gametes and Reproductive Tract, National Health Commission; Anhui Provincial Key Laboratory of Population Health and Aristogenics, Hefei 230032, China; <sup>2</sup>Ma'anshan Maternal and Child Health Care Hospital, Ma'anshan 243000, China

Corresponding author: Tao Fangbiao, Email: fbtao@ahmu.edu.cn

**【Abstract】 Objective** To investigate the impacts of antenatal anxiety on preterm birth and low birth weight. **Methods** Women in early pregnancy were recruited for follow-up, antenatal anxiety in three trimesters was screened using Self-Rating Anxiety Scale and the score  $\geq 50$  was regarded as anxiety. Logistic regression analysis was conducted to evaluate the associations of the anxiety in three trimesters, new onset anxiety in the second and third trimesters with infant birth outcomes, such as preterm birth and low birth weight. **Results** The rates of anxiety in the first, second and third trimesters of pregnancy were 12.5%, 3.7%, and 7.4% respectively. We found that there was no statistical association between anxiety in the first and second trimester and preterm birth. The anxiety in the third trimester was associated with increased odds for preterm birth ( $OR=3.55, 95\%CI: 1.62-7.82$ ). Associations between anxiety in all three trimesters and low birth weight were not significant. New onset anxiety in the third trimester was associated with significant increased risk of premature delivery ( $OR=5.20, 95\%CI: 1.84-14.70$ ) and low birth weight ( $OR=6.93, 95\%CI: 2.42-19.88$ ). **Conclusions** Our study showed that anxiety in the third trimester is an important risk factor for premature delivery, new onset anxiety symptoms in the third trimester can significantly increase the incidence of premature birth and low birth weight of infant.

**【Key words】** Antenatal anxiety; Preterm birth; Low birth weight

**Fund programs:** Key Special Project "Reproductive Health, Prevention and Control of Major Birth Defects" of National Key Research and Development Program (2016YFC1000204-2); National Natural Science Foundation of China(81761128034)

DOI:10.3760/cma.j.cn112338-20190927-00709

越来越多的人认识到孕期焦虑的普遍性和重要性, Dennis等<sup>[1]</sup>发现孕期焦虑患病率为22.9%。对中国6个县/区的横断面调查显示孕早、中、晚期焦虑症状的检出率分别为7.9%、8.8%、8.8%<sup>[2]</sup>。孕期焦虑与子代不良出生结局的关联已经被大量研究证实<sup>[3-4]</sup>, Hedegaard等<sup>[5]</sup>的研究发现孕30周的心理压力会导致子代早产发生风险增加,孕16周压力则不会;孕中期被认为是相对稳定的时期, Khaledi和Bokaie<sup>[6]</sup>的研究发现孕中期焦虑与子代早产之间的关联无统计学意义。利用单一时期焦虑症状来反映孕期焦虑与子代早产和低出生体重之间的关联可能不够全面。本研究分析孕早、中、晚期的焦虑与早产和低出生体重的关联;同时为排除前期焦虑症状的累积作用影响,本研究还将进一步分析孕中、晚期新发焦虑症状对子代早产和低出生体重的影响。

## 对象与方法

1. 研究对象:基于安徽省马鞍山市进行的中国国家出生队列研究,在研究人员向潜在参与者口头解释研究内容并获得其书面知情同意后,于2017年5月至2018年9月招募1 508名孕早期妇女,排除双胞胎(12名)、死胎(1名)、终止妊娠(73名)、外院分娩且未收集到分娩信息(39名)以及妊娠3个时期焦虑数据不全者(100名),最终有1 283对单胎分娩母婴纳入分析。

2. 研究方法:进入队列的孕产妇于孕8~14周纳入时收集基本信息,包括年龄、居住地、文化程度、孕产史、吸烟史、饮酒史等,同时于孕8~14周、孕20~30周和孕30~34周分别进行孕早、中、晚期的焦虑评估,其中焦虑症状采用焦虑自评量表进行评估,该量表由Zung<sup>[7]</sup>于1971年编制,包括20个条目,可反映焦虑主观感受,每个条目按照Likert法进行1~4级评分(基于以下相关症状出现的频率:没有或很少、小部分时间、相当多时间和绝大部分时间)。将20个条目的评分相加得出的总粗分乘以1.25得到标准分数,标准分正常上限参考值为50分<sup>[8]</sup>。

胎儿分娩孕周、出生体重等信息均从医院的分娩记录摘抄获得,评价早产、低出生体重的发生情况。早产是指新生儿出生时胎龄<37周;低出生体

重是指新生儿出生时体重<2.5 kg。

3. 统计学分析:数据采用SPSS 23.0软件进行分析,采用单因素二元logistic回归模型,以足月儿和正常出生体重儿为参照,分别分析孕早、中、晚期焦虑以及孕中、晚期新发焦虑与子代早产和低出生体重之间的关系。通过 $\chi^2$ 检验发现影响孕期焦虑、低出生体重和早产的重要因素,同时结合相关文献资料<sup>[9-11]</sup>,最终纳入母亲年龄(连续)、怀孕前BMI(连续)、文化程度(小学及以下、初中、高中、大专/职业学院、本科、研究生及以上)、孕前一年的被动吸烟史(从未、每年偶尔几次、每月偶尔几次、每周偶尔几次、几乎每天)、既往妊娠史(是、否)、孕前一年的饮酒史(从未、每年偶尔几次、每月偶尔几次、每周偶尔几次、几乎每天)、孕晚期的发热情况(是、否)等混杂因素,进行多因素logistic回归分析。

## 结果

1. 一般情况:在1 508名受访女性中,1 429名(94.8%)参加了第二次评估;1 314人(87.1%)参加了第三次评估;1 292名(85.7%)妇女分娩。排除死胎、双胞胎后,最后将1 283例单胎分娩(85.1%)孕妇纳入分析,孕早、中、晚期焦虑的检出率分别为12.5%、3.7%、7.4%;孕中、晚期新发焦虑症状的检出率分别为1.4%、3.2%;早产、低出生体重的发生率分别为3.4%、2.5%。

2. 孕期焦虑与单胎活产儿早产及低出生体重关联的logistic回归分析:纳入的孕妇平均年龄28.00岁;其中大多数人居住在城市(82.4%);超过半数(63.8%)具有大专及以上学历;44.3%的孕妇有过妊娠史,纳入分析的研究对象与排除的对象在年龄、孕前BMI、居住类别、文化程度、既往妊娠等基本特征上的差异无统计学意义,研究对象基本人口学特征分析见表1。

孕早、中、晚期焦虑的孕妇其子代早产的发病率分别为5.0%、4.2%、9.5%,低出生体重的发病率分别为1.2%、4.2%、5.3%。单因素二元logistic回归模型显示孕早期焦虑以及孕中期焦虑与子代早产及低出生体重关联均无统计学意义;孕晚期焦虑易导致早产的发生( $OR=3.55, 95\%CI:1.65\sim 7.65$ ),而孕晚期焦虑与低出生体重之间的关联无统计学意义。多因

**表 1** 人口统计学指标在纳入分析和排除的研究对象中的分布

人口统计学指标	研究对象(n=1 283)	未纳入(n=225)	P 值
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$ )	28.00 ± 3.94	28.38 ± 4.02	0.181
孕前 BMI(kg/m <sup>2</sup> , $\bar{x} \pm s$ )	21.34 ± 3.04	21.13 ± 2.77	0.353
居住类别			0.776
城市	1 058(82.4)	187(83.1)	
城镇	87(6.8)	17(7.6)	
农村	137(10.7)	21(9.3)	
缺失	1(0.1)	-	
文化程度			0.452
小学及以下	7(0.5)	3(1.3)	
初中	190(14.8)	33(14.7)	
高中	268(20.9)	43(19.1)	
大专/职业学院	386(30.1)	79(35.1)	
本科	376(29.3)	57(25.3)	
研究生及以上	56(4.4)	10(4.5)	
既往妊娠史			0.658
是	569(44.3)	100(44.5)	
否	714(55.7)	117(52.0)	
缺失	-	8(3.5)	
孕前一年的被动吸烟史			0.879
从未	404(31.5)	72(32.0)	
每年偶尔几次	65(5.1)	12(5.4)	
每月偶尔几次	139(10.8)	23(10.2)	
每周偶尔几次	369(28.7)	55(24.4)	
几乎每天	306(23.9)	55(24.4)	
缺失	-	8(3.6)	
孕前一年的饮酒史			0.611
从未	968(75.5)	163(72.4)	
每年偶尔几次	291(22.7)	47(20.9)	
每月偶尔几次	16(1.2)	5(2.2)	
每周偶尔几次	8(0.6)	2(0.9)	
缺失	-	8(3.6)	

注:括号外数据为人数,括号内数据为构成比(%);-数据未缺失

素二元 logistic 回归模型在调整孕妇年龄、文化程度、孕前 BMI、孕前一年的被动吸烟史、孕前一年的饮酒史、既往妊娠史、孕晚期发热史混杂因素后,结果未发生较大改变,孕晚期焦虑可增加子代早产的发生风险( $OR=3.55, 95\%CI: 1.62 \sim 7.82$ )。见表 2。

孕期焦虑评分作为连续变量纳入单因素 logistic 回归模型结果显示,孕早期焦虑评分升高会增加早

产的发生风险,但孕早期焦虑评分变化与低出生体重之间的关联无统计学意义;孕中期焦虑评分变化与子代早产及低出生体重之间的关联均无统计学意义;孕晚期焦虑评分升高可增加子代早产及低出生体重的发生风险。多因素二元 logistic 回归模型在调整孕妇年龄、文化程度、孕前 BMI、孕前一年的被动吸烟史、孕前一年的饮酒史、既往妊娠史、孕晚期发热史混杂因素后,结果基本一致。见表 3。

3. 孕中、晚期新发焦虑与单胎活产儿早产及低出生体重关联的 logistic 回归分析:有孕中、晚期新发焦虑症状的孕妇其子代早产的发病率分别为 0%、12.2%,低出生体重的发病率分别为 5.6%、12.2%。单因素二元 logistic 回归模型显示孕中期新发焦虑与子代低出生体重发生之间的关联无统计学意义,孕晚期新发焦虑易导致子代早产( $OR=4.78, 95\%CI: 1.75 \sim 13.04$ )和低出生体重的发生( $OR=6.01, 95\%CI: 2.17 \sim 16.65$ )。多因素二元 logistic 回归模型在调整孕妇年龄、文化程度、孕前 BMI、孕前一年的被动吸烟史、孕前一年的饮酒史、既往妊娠史、孕晚期发热史混杂因素后,结果未发生较大改变,孕晚期新发的焦虑症状会增加子代早产( $OR=5.20, 95\%CI: 1.84 \sim 14.70$ )和低出生体重( $OR=6.93, 95\%CI: 2.42 \sim 19.88$ )的发生风险。

讨 论

本研究结果显示孕早期焦虑的检出率最高,孕中期焦虑的检出率最低。有研究认为孕早、中、晚期焦虑的检出率呈下降趋势<sup>[12]</sup>,虽然焦虑症状随时间推移可能有所缓解,但本研究发现与孕中期相比孕晚期新发焦虑的检出率较高(3.2%)。本研究显示孕早期焦虑评分的升高会增加子代早产的发生风险,孕晚期焦虑评分的升高会增加子代早产和低出

**表 2** 孕期焦虑对早产和低出生体重影响 logistic 回归分析

孕期	早产			低出生体重		
	人数(百分比,%)	OR 值(95%CI)	aOR 值 <sup>a</sup> (95%CI)	人数(百分比,%)	OR 值(95%CI)	aOR 值 <sup>a</sup> (95%CI)
早	8(5.0)	1.62(0.74 ~ 3.57)	1.48(0.67 ~ 3.30)	2(1.2)	0.46(0.11 ~ 1.93)	0.43(0.10 ~ 1.83)
中	2(4.2)	1.27(0.30 ~ 5.40)	0.94(0.21 ~ 4.22)	2(4.2)	1.75(0.41 ~ 7.52)	1.64(0.37 ~ 7.33)
晚	9(9.5)	3.55(1.65 ~ 7.65) <sup>b</sup>	3.55(1.62 ~ 7.82) <sup>b</sup>	5(5.3)	2.39(0.90 ~ 6.35)	2.53(0.94 ~ 6.85)

注:<sup>a</sup>调整孕妇年龄、文化程度、孕前 BMI、孕前一年的被动吸烟史、孕前一年的饮酒史、既往妊娠史、孕晚期发热史混杂因素后的 OR 值;<sup>b</sup>P<0.05

**表 3** 孕期焦虑评分对早产和低出生体重影响 logistic 回归分析

孕期	早产		低出生体重	
	OR 值(95%CI)	aOR 值 <sup>a</sup> (95%CI)	OR 值(95%CI)	aOR 值 <sup>a</sup> (95%CI)
早	1.05(1.01 ~ 1.09) <sup>b</sup>	1.06(1.01 ~ 1.09) <sup>b</sup>	1.01(0.96 ~ 1.05)	1.01(0.96 ~ 1.05)
中	1.04(1.00 ~ 1.08)	1.04(1.00 ~ 1.08)	1.03(0.98 ~ 1.08)	1.03(0.98 ~ 1.08)
晚	1.05(1.01 ~ 1.09) <sup>b</sup>	1.05(1.01 ~ 1.09) <sup>b</sup>	1.04(1.00 ~ 1.09) <sup>b</sup>	1.05(1.00 ~ 1.10) <sup>b</sup>

注:<sup>a</sup>调整孕妇年龄、文化程度、孕前 BMI、孕前一年的被动吸烟史、孕前一年的饮酒史、既往妊娠史、孕晚期发热史混杂因素后的 OR 值;<sup>b</sup>P<0.05



生体重的发生风险。孕晚期焦虑症状会增加子代早产出现的风险,且在排除孕早、中期焦虑症状的累积作用后,研究提示孕晚期新发的焦虑症状可能是导致子代不良出生结局包括早产和低出生体重的一个重要的危险因素。

分娩是妊娠中的一个关键事件,它利用免疫系统,并与促炎环境有关,子宫蜕膜中存在包括母体NK细胞、树突状细胞、巨噬细胞和淋巴细胞等多种白细胞,这些细胞直接与发育中的胎盘滋养细胞相互作用,而细胞数量和功能的偏离与早产有关,Rinaldi等<sup>[13]</sup>认为正常足月妊娠分娩与子宫肌层、胎膜、子宫颈以及蜕膜组织中广泛炎症因子激活有关。Coussons-Read等<sup>[14]</sup>的研究发现妊娠期间的应激水平升高预示着孕晚期受刺激的淋巴细胞产生促炎症细胞因子IL-1b和IL-6水平升高,这表明妊娠期间的应激可能通过影响母体免疫系统细胞的功能进而导致不良出生结局的发生。结合本研究结果,提示孕晚期焦虑症状可能刺激机体产生更高水平的促炎症细胞因子,影响机体免疫系统进而影响子代出生结局。

体格发育存在窗口期,在此期间受到有害物质的影响可能会导致明显的生长受限,沈茹<sup>[15]</sup>的研究发现孕期邻苯二甲酸二(2-乙基己基)酯[Di-(2-ethylhexyl) phthalate, DEHP]暴露所致胎鼠宫内生长受限(intrauterine growth retardation, IUGR)存在敏感期,在孕早、中、晚期分别给予孕鼠DEHP灌胃处理,结果显示孕中期和孕晚期暴露组胎鼠体重和头臀长有明显降低,提示孕中、晚期可能是诱发IUGR的关键时期。本研究显示孕晚期焦虑症状可能对子代出生结局带来不可逆的影响,提示孕晚期可能是焦虑诱发子代不良出生结局的关键期。

本研究系统收集了妊娠3个时期的焦虑数据并随访至出生结局,分析了孕早、中、晚期焦虑与早产及低出生体重的关联,还进一步探讨了孕中、晚期新发焦虑症状对子代早产和低出生体重的影响,排除焦虑症状前期累积作用对结局指标的影响。但是本研究存在局限性,首先本研究焦虑的筛查主要通过孕产妇自评完成,可能存在一定的主观误差;其次没有收集孕期生活事件及社会支持等相关信息,不能排除孕期社会支持及生活事件的混杂作用对子代出生结局的影响;最后本研究的样本量相对较少,未来仍需要大样本的研究进一步验证。

综上所述,本研究提示在未来孕产妇焦虑预防和干预过程中,应该重视孕晚期新发的焦虑症状,通

过二级预防重点保护可能会出现焦虑症状的高危人群,做到早预防、早重视、早干预。此外研究提示孕晚期焦虑对子代不良出生结局的发生影响较大,未来可能需要更多的生物学研究去探讨其发生机制。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参 考 文 献

- [1] Dennis CL, Falah-Hassani K, Shiri R. Prevalence of antenatal and postnatal anxiety: systematic review and Meta-analysis [J]. *Br J Psychiatry*, 2017, 210 (5) : 315-323. DOI: 10.1192/bjp.bp.116.187179.
- [2] 胡焕青,张继,赵薇,等.中国6个县/区孕妇孕期焦虑、抑郁发生状况及影响因素[J].*中华预防医学杂志*,2017,51(1):47-52. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2017.01.010.
- [3] Hu HQ, Zhang J, Zhao W, et al. The occurrence and determinants of anxiety and depression symptoms in women of six counties/districts in China during pregnancy [J]. *Chin J Prev Med*, 2017, 51 (1) : 47-52. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2017.01.010.
- [4] Grigoriadis S, Graves L, Peer M, et al. Maternal anxiety during pregnancy and the association with adverse perinatal outcomes: systematic review and Meta-analysis [J]. *J Clin Psychiatry*, 2018, 79(5) : 17r12011. DOI: 10.4088/JCP.17r12011.
- [5] Ossola P, Ampollini P, Gerra ML, et al. Anxiety, depression, and birth outcomes in a cohort of unmedicated women [J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2019. DOI: 10.1080/14767058.2019.1641483.
- [6] Hedegaard M, Henriksen TB, Sabroe S, et al. Psychological distress in pregnancy and preterm delivery [J]. *BMJ*, 1993, 307 (6898) : 234-239. DOI: 10.1136/bmj.307.6898.234.
- [7] Khalesi ZB, Bokaie M. The association between pregnancy-specific anxiety and preterm birth: a cohort study [J]. *Afr Health Sci*, 2018, 18(3) : 569-575. DOI: 10.4314/ahs.v18i3.14.
- [8] Zung WWK. A rating instrument for anxiety disorders [J]. *Psychosomatics*, 1971, 12(6) : 371-379. DOI: 10.1016/S0033-3182(71)71479-0.
- [9] 王宇中.心理评定量表手册[M].郑州:郑州大学出版社,2011:235-238.
- [10] Wang YZ. Handbook of psychological rating scale [M]. Zhengzhou: Zhengzhou University Press, 2011: 235-238.
- [11] Gondwe A, Ashorn P, Ashorn U, et al. Pre-pregnancy body mass index (BMI) and maternal gestational weight gain are positively associated with birth outcomes in rural Malawi [J]. *PLoS One*, 2018, 13(6) : e0206035. DOI: 10.1371/journal.pone.0206035.
- [12] Malacova E, Regan A, Nassar N, et al. Risk of stillbirth, preterm delivery, and fetal growth restriction following exposure in a previous birth: systematic review and Meta-analysis [J]. *BJOG: An Int J Obstet Gynaecol*, 2018, 125 (2) : 183-192. DOI: 10.1111/1471-0528.14906.
- [13] 沈忠周,王雅文,马帅,等.新生儿早产、低出生体重及小于胎龄的危险因素[J].*中华流行病学杂志*,2019,40(9):1125-1129. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2019.09.020.
- [14] Shen ZZ, Wang YW, Ma S, et al. Risk factors for preterm birth, low birth weight and small for gestational age: a prospective cohort study [J]. *Chin J Epidemiol*, 2019, 40 (9) : 1125-1129. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2019.09.020.
- [15] 丁秀秀,毛雷婧,葛星,等.马鞍山市孕妇妊娠相关焦虑变化及其影响因素的纵向研究[J].*卫生研究*,2015,44(3):371-375.
- [16] Ding XX, Mao LJ, Ge X, et al. Course and risk factors of maternal pregnancy-related anxiety across pregnancy in Ma'anshan city [J]. *J Hyg Res*, 2015, 44(3) : 371-375.
- [17] Rinaldi SF, Makieva S, Saunders PT, et al. Immune cell and transcriptomic analysis of the human decidua in term and preterm parturition [J]. *Mol Hum Reprod*, 2017, 23 (10) : 708-724. DOI: 10.1093/molehr/gax038.
- [18] Coussons-Read ME, Okun ML, Nettles CD. Psychosocial stress increases inflammatory markers and alters cytokine production across pregnancy [J]. *Brain Behav Immun*, 2007, 21 (3) : 343-350. DOI: 10.1016/j.bbi.2006.08.006.
- [19] 沈茹.孕期邻苯二甲酸二(2-乙基己基)酯暴露对胎鼠生长及子代空间记忆的影响[D].合肥:安徽医科大学,2018.
- [20] Shen R. Effects of exposure to DEHP during pregnancy on fetal growth and spatial memory in offspring [D]. Hefei: Anhui Medical University, 2018.

(收稿日期:2019-09-27)

(本文编辑:万玉立)