

妊娠期高血压疾病与早期儿发生关联的出生队列研究

李飞扬 严双琴 黄锬 毛雷婧 潘维君 葛星 韩艳 郝加虎 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人口健康与优生安徽省重点实验室(李飞扬、黄锬、毛雷婧、葛星、韩艳、郝加虎、陶芳标); 243000 马鞍山市妇幼保健计划生育服务中心(严双琴),妇产科(潘维君)

通信作者:陶芳标, Email: fbtao@ahmu.edu.cn

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2017.12.003

【摘要】 目的 研究妊娠期高血压疾病(HDP)对早期儿发生的影响。**方法** 纳入参与出生队列研究的3 474名孕妇,在孕早期收录基础人口学信息,并在孕早、中和晚期诊断HDP。在准确评定孕周的基础上,将孕周37~38⁺界定为早期儿。采用多项logistic回归方法,分析HDP中妊娠期高血压及子痫前期与早期儿发生关联及其强度。**结果** 共3 260名孕妇纳入分析,HDP发生率为6.0%($n=194$),妊娠期高血压和子痫前期的发生率分别为4.2%($n=137$)和1.8%($n=57$)。控制混杂因素后,HDP中妊娠期高血压与早期儿发生无统计学关联($OR=1.49, 95\%CI: 0.94 \sim 2.36$);子痫前期可增加早期儿发生风险($OR=4.46, 95\%CI: 2.09 \sim 9.54$)。**结论** 子痫前期显著增加早期儿发生风险,早期发现和干预对降低早期儿的发生风险有重大意义。

【关键词】 高血压,妊娠性;先兆子痫;早期儿;logistic模型

基金项目:国家自然科学基金(81330068,81573168)

Relations between hypertensive disorders in pregnancy and subsequent risk of early-term birth: a birth cohort study Li Feiyang, Yan Shuangqin, Huang Kun, Mao Leijing, Pan Weijun, Ge Xing, Han Yan, Hao Jiahu, Tao Fangbiao

Anhui Provincial Key Laboratory of Population Health and Aristo-genus, Department of Maternal and Child Health, Anhui Medical University, Hefei 230032, China (Li FY, Huang K, Mao LJ, Ge X, Han Y, Hao JH, Tao FB); Department of Health (Yan SQ), Obstetrics and Gynecology (Pan WJ), Maternal and Child Health Care Center of Ma'anshan, Ma'anshan 243000, China

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

【Abstract】 Objective To evaluate the relations between hypertensive disorders (HDP) in pregnancy and early-term birth. **Methods** A total of 3 474 pregnant women were consecutively recruited. Demographic information was collected in early pregnancy. HDP was diagnosed in the first, second and third trimesters, respectively. On the basis of precise evaluation on gestation age, early-term birth was defined as gestational age of 37-38 weeks + 6 days. Logistic regression models were conducted to examine the associations between HDP and early-term birth. **Results** The current study included 3 260 pregnant women, with the rates of HDP, pregnancy-induced hypertension syndrome and pre-eclampsia as 6.0% ($n=194$), 4.2% ($n=137$) and 1.8% ($n=57$), respectively. After controlling for potential confounders, no significant differences between pregnancy-induced hypertension syndrome and early-term birth ($OR=1.49, 95\%CI: 0.94-2.36$) were found. Pre-eclampsia appeared to have increased the risk of early-term birth ($OR=4.46, 95\%CI: 2.09-9.54$). **Conclusion** Pre-eclampsia could significantly increase the risk of early-term birth. This finding suggested that early detection and intervention programs were helpful in reducing the risk of early-term birth.

【Key words】 Hypertension, pregnancy-induced; Pre-eclampsia; Early-term birth; Logistic models

Fund programs: National Natural Science Foundation of China (81330068, 81573168)

妊娠期高血压疾病(HDP)是妊娠与血压升高并存的一组疾病,通常在妊娠20周后出现,以高血压、水肿、蛋白尿为特征,是导致孕产妇死亡和新生儿早

产的重要原因之一^[1-3]。美国妇产科医师学会(American Congress of Obstetricians and Gynecologists)对足月儿的定义为出生于37~41周的新生儿。近

年来也有学者将此时间范围进一步缩短,认为出生于39~41周之间的新生儿才属于真正意义上的足月儿,而重新定义37~38周出生的为早期儿(early-term birth)^[4-5],该定义得到美国妇产科医师学会和母胎医学学会的认可^[6-7]。由于早期儿心、肺及脑等器官发育尚不成熟,与足月儿相比,其发病率、死亡率及医疗资源占用更高^[8]。葡萄牙的一项研究结果提示早期儿所占出生比例为27%^[9]。目前国内鲜有基于队列的HDP与早期儿的关系研究,本文采用马鞍山优生优育队列(Ma'anshan Birth Cohort),前瞻性探讨HDP与早期儿的关联效应。

对象与方法

1. 研究对象:选取2013年5月至2014年9月马鞍山市妇幼保健院建立的马鞍山优生优育队列。凡在该地建卡且符合标准的孕妇纳入本队列,其纳入标准见参考文献^[10]。所有研究对象均阅读并签署书面知情同意。

2. 研究方法:首次建立围产手册时,由研究人员指导完成孕早期调查问卷,收集孕妇年龄、孕前BMI、文化程度、家庭收入、孕期吸烟和饮酒情况、生育疾病史等,并准确测量孕妇身高、体重和血压。孕期和预产期由末次月经开始推算,若末次月经记录模糊则以首次B超结果判断。在孕早、中和晚期根据孕妇血压水平和相应临床症状诊断HDP。其中血压用水银血压计测量,血液和尿液检测由马鞍山市市立医疗集团临床检验中心完成。分娩后,研究人员从电子病历抄录分娩孕周、方式及是否伴有胎盘早剥、胎膜早破、前置胎盘等分娩并发症。

3. 定义及判定标准:HDP包括妊娠期高血压、子痫前期、子痫、慢性高血压并发子痫前期以及慢性高血压合并妊娠,诊断根据《妇产科学》且同时排除肝肾功能不全等^[11]。本次研究基于妊娠期高血压和子痫前期两种疾病,将血压水平正常同时排除具有肝肾功能不全等疾病的孕妇作为正常组,按不同孕周的血压水平和尿蛋白含量分为妊娠期高血压组(妊娠期SBP \geq 140 mmHg且尿蛋白阴性,1 mmHg=0.133 kPa)和子痫前期组(妊娠20周后SBP \geq 140 mmHg和/或DBP \geq 90 mmHg且尿蛋白 \geq 0.3 g/24 h或随机尿蛋白阳性)。早期儿的判定根据国际权威认可定义,即在孕周37~38⁺6出生的活产婴儿。从分娩记录中获得胎盘早剥、胎膜早破等情况。

4. 统计学分析:数据录入和分析分别采用EpiData 3.1和SPSS 16.0软件。3组间基线资料的比

较中定量资料采用方差分析,定性资料采用 χ^2 检验。各组HDP与早期儿之间的关系采用多因素logistic回归分析,其中因变量分为早产儿、早期儿、足月儿和晚期过期产4组。HDP与早期儿之间的关联判定,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 样本特征:该队列共纳入3 474人,随访中剔除胚胎停止发育(胎龄10周内发育异常)75人,自然流产45人,治疗性引产30人,死胎死产10人(死胎引产7人、早产死胎3人),宫外孕2人,并排除双胞胎妊娠39人,无分娩和新生儿记录3人,未完成HDP检测4人,最终纳入3 266例单胎活产。本次研究剔除慢性高血压合并妊娠6例,最终分析样本人数3 260例。年龄18~42(26.39 \pm 3.63)岁;汉族占98.4%(3 208例);居住地为市区者占78.2%(2 546例),市郊占11.7%(383例),县城占1.7%(56例),农村占8.4%(275例);文化程度为初中及以下者占20.2%(657例),高中或中专占22.5%(733例),大专及以上占57.3%(1 870例);家庭人均月收入(元) $<$ 1 000者占1.7%(55例),1 000~2 499者占24.8%(808例),2 500~4 000者占42.9%(1 398例), $>$ 4 000者占30.6%(999例)。本次纳入和非纳入研究的孕妇年龄、民族、居住地、文化程度、家庭人均月收入差异均无统计学意义($P>0.05$)。

2. 孕妇基本特征的组间比较:HDP发生率为6.0%(194例),妊娠期高血压和子痫前期组分别为4.2%(137例)和1.8%(57例)。妊娠期高血压组、子痫前期组和正常组比较,孕前BMI更高($F=58.48$, $P<0.001$)。新生儿为独生子女在妊娠期高血压、子痫前期和正常组中分别占91.5%、92.7%和90.7%,差异无统计学意义($\chi^2=0.364$, $P=0.834$);新生儿性别为男性的比例分别为50.4%、42.1%、51.2%,差异无统计学意义($\chi^2=1.86$, $P=0.394$)。见表1。

3. 不同组别HDP对早期儿的影响:在控制孕妇年龄、孕前BMI、产次、民族、居住地、饮酒、吸烟、文化程度以及分娩方式等可能的混杂因素后,多因素logistic回归分析显示,妊娠期高血压组和子痫前期组早期儿OR值(95%CI)分别为1.49(0.94~2.36)和4.46(2.09~9.54)。与正常组相比,妊娠期高血压与早期儿发生无统计学关联($P>0.05$),子痫前期组早期儿的风险显著增加(表2)。

4. 敏感性分析:为使模型更加稳定,在剔除早产儿组、晚期过期产组以及孕早、中、晚期流血,早产

表1 3组孕妇一般特征分布(n=3 260)

特征	妊娠期高血压组 (n=137)	子痫前期组 (n=57)	血压正常组 (n=3 066)	F/χ ² 值	P值
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	26.33 ± 3.54	26.98 ± 3.11	26.38 ± 3.64	0.78	0.457
孕前BMI(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	22.88 ± 3.49	23.06 ± 4.47	20.73 ± 2.68	58.48	<0.001
文化程度				2.59	0.628
初中及以下	25(18.3)	11(19.3)	621(20.3)		
高中或中专	35(25.5)	9(15.8)	689(22.5)		
大专及以上学历	77(56.2)	37(64.9)	1 756(57.2)		
民族				0.97	0.617
汉	135(98.5)	57(100.0)	3 016(98.4)		
其他	2(1.5)	0(0.0)	50(1.6)		
居住地				5.42	0.492
市区	107(78.1)	48(84.2)	2 391(78.0)		
市郊	15(10.9)	2(3.5)	366(11.9)		
县城	1(0.7)	1(1.8)	54(1.8)		
农村	14(10.2)	6(10.5)	255(8.3)		
家庭人均月收入(元)				3.36	0.763
<1 000	1(0.7)	1(1.8)	53(1.7)		
1 000 ~	29(21.2)	15(26.3)	764(24.9)		
2 500 ~	66(48.2)	21(36.8)	1 311(42.8)		
>4 000	41(29.9)	20(35.1)	938(30.6)		
吸烟				2.83	0.243
是	9(6.6)	4(7.0)	128(4.2)		
否	128(93.4)	53(93.0)	2 938(95.8)		
饮酒				0.69	0.710
是	12(8.8)	3(5.3)	244(8.0)		
否	125(91.2)	54(94.7)	2 822(92.0)		
新生儿性别				1.86	0.394
男	69(50.4)	24(42.1)	1 569(51.2)		
女	68(49.6)	33(57.9)	1 497(48.8)		
产次				0.04	0.978
初产	121(88.3)	50(87.7)	2 715(88.6)		
经产	16(11.7)	7(12.3)	351(11.4)		

表2 妊娠期高血压组和子痫前期组与早期儿发生率的多元 logistic 回归分析

变量	发生率(%)	β值	OR值(95%CI)	P值
正常组	23.40	-	1.00	-
妊娠期高血压组	30.70	0.40	1.49(0.94 ~ 2.36)	0.880
子痫前期组	50.90	1.49	4.46(2.09 ~ 9.54)	<0.001

史、流产史、分娩方式等协变量后,进行两次敏感性分析,结果均与本次研究结论一致。

讨 论

HDP是妊娠期特发疾病,我国大陆地区患病率为5.22%^[12],其中华北地区为7.44%,中部地区为1.23%。本文HDP患病率为6.0%。

本研究利用以人群为基础的围产保健监测出生队列资料,探讨了不同程度HDP与早期儿的关联。结果显示,HDP中子痫前期组早期儿发生率显著高于非妊娠期高血压组。高亮等^[13]在为期1年的队列

研究中发现,妊娠期高血压与早期足月儿之间存在关联,多因素 logistic 回归分析显示 HDP (OR=2.66, 95% CI: 2.04 ~ 3.47) 为早期足月分娩的主要危险因素,其结论与本文一致。Brown 等^[14]通过回顾性调查显示,调整相关混杂因素后妊娠期高血压 (OR=2.84, 95% CI: 2.51 ~ 3.22) 子痫或子痫前期 (OR=7.83, 95% CI: 6.59 ~ 9.30) 与早产儿的发生风险高度相关,提示妊娠期高血压、子痫或子痫前期是早期儿发生的危险因素,其中子痫前期与早期儿关联的结论与本文一致。

国外多数研究认为妊娠期高血压导致早期儿发生风险明显增加^[15-16]。本研究在调整混杂因素后,妊娠期高血压组早期儿发生风险是非妊娠期高血压组的1.45倍,子痫前期组早期儿发生风险是非妊娠期高血压组的5.07倍。但研究中未获得妊娠期糖尿病^[17]、异常生育史^[18]以及孕妇孕期精神状态^[19]等影响妊娠期高血压与早期儿关系潜在混杂因素的监测数据,是本文的不足。且在人口学资料中缺少遗传易感性相关信息,而后者又与妊娠期高血压相关^[20],故本文可能存在一定偏倚。本研究还表明,HDP中子痫前期组早期儿发生率高于正常组,而妊娠期高血压与早期儿发生风险无显著关联,表明HDP发展至子痫前期,将会影响新生儿的质量。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] McBride CA, Bernstein IM, Badger GJ, et al. The effect of maternal hypertension on mortality in infants 22, 29 weeks gestation [J]. *Pregnancy Hypertens*, 2015, 5(4): 362-366. DOI: 10.1016/j.preghy.2015.10.002.
- [2] Bramham K, Parnell B, Nelson-Piercy C, et al. Chronic hypertension and pregnancy outcomes: systematic review and Meta-analysis [J]. *BMJ*, 2014, 348: g2301. DOI: 10.1136/bmj.g2301.
- [3] Hutcheon JA, Lisonkova S, Joseph KS. Epidemiology of pre-eclampsia and the other hypertensive disorders of pregnancy [J]. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2011, 25(4): 391-403. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2011.01.006.
- [4] Spong CY, Mercer BM, D'Alton M, et al. Timing of indicated

- late-preterm and early-term birth [J]. *Obstet Gynecol*, 2011, 118 (2 Pt 1): 323-333. DOI: 10.1097/AOG.0b013e3182255999.
- [5] Tita AT, Landon MB, Spong CY, et al. Timing of elective repeat cesarean delivery at term and neonatal outcomes [J]. *N Engl J Med*, 2009, 360(2): 111-120. DOI: 10.1056/NEJMoa0803267.
- [6] Clark SL, Miller DD, Belfort MA, et al. Neonatal and maternal outcomes associated with elective term delivery [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2009, 200(2): 156.e1-156.e4. DOI: 10.1016/j.ajog.2008.08.068.
- [7] Ashton DM. Elective delivery at less than 39 weeks [J]. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 2010, 22(6): 506-510. DOI: 10.1097/GCO.0b013e3283404eb4.
- [8] Costello JM, Polito A, Brown DW, et al. Birth before 39 weeks' gestation is associated with worse outcomes in neonates with heart disease [J]. *Pediatrics*, 2010, 126(2): 277-284. DOI: 10.1542/peds.2009-3640.
- [9] Barros JG, Clode N, Graça LM. Prevalence of late preterm and early term birth in Portugal [J]. *Acta Medica Portuguesa*, 2016, 29(4): 249-253. DOI: 10.20344/amp.6523.
- [10] 葛星, 徐叶清, 黄三唤, 等. 妊娠期肝内胆汁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.
- 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.
- [11] 谢幸, 苟文丽. 妇产科学 [M]. 8版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 73-75.
- Xie X, Gou WL. *Obstetrics and gynecology* [M]. 8th ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2013: 73-75.
- [12] Ye C, Ruan Y, Zou LY, et al. The 2011 survey on hypertensive disorders of pregnancy (HDP) in China: prevalence, risk factors, complications, pregnancy and perinatal outcomes [J]. *PLoS One*, 2014, 9(6): e100180. DOI: 10.1371/journal.pone.0100180.
- [13] 高亮, 程慧清, 徐发林. 早期足月围产期高危因素及并发症临床特征的研究 [J]. *中华围产医学杂志*, 2016, 19(3): 212-218. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-9408.2016.03.011.
- Gao L, Cheng HQ, Xu FL. Analysis on perinatal risk factors and clinical characteristics of complications in early term infants [J]. *Chin J Perinatal Med*, 2016, 19(3): 212-218. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-9408.2016.03.011.
- [14] Brown HK, Speechley KN, Macnab J, et al. Maternal, fetal, and placental conditions associated with medically indicated late preterm and early term delivery: a retrospective study [J]. *BJOG*, 2016, 123(5): 763-770. DOI: 10.1111/1471-0528.13428.
- [15] Yuce T, Keskin M, Seval MM, et al. Effect of the timing of delivery on perinatal outcomes at Gestational hypertension [J]. *Interv Med Appl Sci*, 2015, 7(2): 59-62. DOI: 10.1556/1646.7.2015.2.3.
- [16] Foo JY, Mangos GJ, Brown MA. Characteristics of hypertensive disorders in twin versus singleton pregnancies [J]. *Preg Hypertens; Int J Women's Card Health*, 2013, 3(1): 3-9. DOI: 10.1016/j.preghy.2012.05.005.
- [17] Brown HK, Speechley KN, Macnab J, et al. Biological determinants of spontaneous late preterm and early term birth: a retrospective cohort study [J]. *BJOG*, 2015, 122(4): 491-499. DOI: 10.1111/1471-0528.13191.
- [18] Yang J, Baer RJ, Berghella V, et al. Recurrence of preterm birth and early term birth [J]. *Obstet Gynecol*, 2016, 128(2): 364-372. DOI: 10.1097/AOG.0000000000001506.
- [19] Vollrath ME, Sengpiel V, Landolt MA, et al. Is maternal trait anxiety a risk factor for late preterm and early term deliveries? [J]. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2016, 16(1): 286. DOI: 10.1186/s12884-016-1070-1.
- [20] Salonen Ros H, Lichtenstein P, Lipworth L, et al. Genetic effects on the liability of developing pre-eclampsia and gestational hypertension [J]. *Am J Med Genet*, 2000, 91(4): 256-260. DOI: 10.1002/(SICI)1096-8628(20000410)91:4<256::AID-AJMG3>3.0.CO;2-T.

(收稿日期: 2017-04-30)

(本文编辑: 张林东)