



DOI:10.3969/j.issn.1672-7347.2013.11.003

<http://xbyx.xysm.net/xbwk/fileup/PDF/2013111099.pdf>

宫内发育迟缓的孕前因素研究

胡丽¹, 谭红专¹, 周书进², 何玥¹, 沈琳¹, 柳祎¹, 文师吾¹

(1. 中南大学公共卫生学院流行病与卫生统计学系, 长沙 410078; 2. 浏阳市妇幼保健院, 长沙 410300)

[摘要]目的: 探讨胎儿宫内发育迟缓的孕前影响因素。**方法:** 采用巢式病例对照研究方法, 将在湖南省浏阳市14个乡镇妇幼保健所就诊的1368名育龄妇女纳入孕前队列, 追踪其妊娠结局。将在随访期内发生的宫内发育迟缓儿作为病例组, 从该队列已分娩的正常新生儿中按1:3匹配抽取对照。采用单因素卡方检验和多因素条件logistic回归分析胎儿宫内发育迟缓的孕前影响因素。**结果:** 孕前BMI(OR=64.775)、腰围(OR=0.166)、流产史(OR=6.997)、总胆固醇水平(OR=0.045)、叶酸水平(OR=0.077)、皮质醇水平(OR=9.164)与宫内发育迟缓的发生有关。**结论:** 宫内发育迟缓与孕前BMI、腰围、流产史、总胆固醇水平、叶酸水平、皮质醇水平有关。加强孕前血液生化指标的检测以指导孕前保健, 并根据孕前BMI和腰围适当增加孕妇营养, 可能是预防宫内发育迟缓的有效措施。

[关键词] 宫内发育迟缓; 孕前因素; 巢式病例对照研究

Pre-conception factors for intrauterine growth retardation

HU Li¹, TAN Hongzhuan¹, ZHOU Shujin², HE Yue¹, SHEN Lin¹, LIU Yi¹, WEN Shiwu¹

(1. Department of Epidemiology and Health Statistics, Central South University, Changsha 410078;
2. Child and Maternal Health Care Hospital of Liuyang, Changsha 410300, China)

ABSTRACT

Objective: To analyze the pre-conception factors for intrauterine growth retardation.

Methods: A nested case-control study was conducted in a cohort of 1368 women from 14 Child and Maternity Health Care Departments by cluster sampling method in Liuyang City, Hunan Province. Following-up until delivery, we collected their medical records and maternal health care manual materials. All neonates with intrauterine growth retardation were detected in the follow-up (the case group) and another 186 neonates without intrauterine growth retardation, matched with gender and mother's age, were randomly selected from the cohort as controls. χ^2 test and multiple conditional logistic regression were used to investigate the determinants of intrauterine growth retardation.

Results: Intrauterine growth retardation was associated with BMI (OR=64.775), waist circumference (OR=0.166), abortion (OR=6.997), level of total cholesterol (OR=0.045), folic acid (OR=0.077), and cortisol (OR=9.164).

Conclusion: Intrauterine growth retardation is associated with BMI, waist circumference, abortion,

收稿日期(Date of reception): 2013-05-23

作者简介(Biography): 胡丽, 硕士研究生, 主要从事流行病与卫生统计学研究。

通信作者(Corresponding author): 谭红专, Email: tanhz99@qq.com

基金项目(Foundation item): 国家自然科学基金(30872167)。This work was supported by National Natural Science Foundation of China (30872167).

level of total cholesterol, folic acid, and cortisol. Effective measures to reduce intrauterine growth retardation in children include strengthening the detection of pre-pregnancy blood biochemical indicators to guide health care during pregnancy, and increasing nutrition during pregnancy according to pre-pregnancy BMI and waist circumference.

KEY WORDS

intrauterine growth retardation; pre-conception factor; nested case-control study

宫内发育迟缓(intrauterine growth retardation, IUGR)又称胎儿生长受限,是指胎儿的生长速度和发育未达到应有的水平,是产科的常见并发症^[1]。宫内发育迟缓近期可导致胎儿出生窒息、低体温、低血糖及围产儿病死率增加,远期可致成年后冠心病、高血压、肾病及其他代谢性疾病的发病率增高,并影响儿童将来的智能发育和体格发育^[2]。研究^[3]显示:宫内发育迟缓受遗传因素、环境因素、社会因素和母胎双方因素等影响。目前,国内外对宫内发育迟缓的影响因素研究主要侧重于孕期的相关因素,针对孕前因素对胎儿宫内发育影响的研究并不多。本研究旨在探讨孕前因素对胎儿宫内发育迟缓的影响,为早期有效开展妇幼保健提供科学依据。

1 对象与方法

1.1 对象

采用巢氏病例对照研究方法。首先,采用整群随机抽样的方法,从湖南省浏阳市37个乡镇中随机抽取14个乡镇,将2008年4月至2011年12月期间,在抽样乡镇的妇幼保健所就诊的计划妊娠(但还未怀孕)并同意参加本研究的妇女纳入孕前队列。在追踪到妊娠结局的所有单胎活产新生儿中,将所有宫内发育迟缓者作为病例组。宫内发育迟缓的纳入标准:孕龄满37周胎儿出生体质量<2500 g;或胎儿体质量低于同孕龄正常体质量的第10百分位数。排除标准:1)出生缺陷新生儿;2)妊娠过程胎盘及脐带异常的新生儿。与病例新生儿性别相同、孕产妇年龄相差小于3岁作为匹配因素,在队列人群已获得单胎活产正常妊娠结局的孕产妇中按病例和对照1:3的比例随机抽取对照组。

1.2 方法

由调查员在就诊机构进行面对面访问,填写调查问卷,问卷内容包括一般情况(年龄、职业、文化程度、收入、吸烟状态、慢性病患病情况等)和既往妊娠情况。由定点婚检机构的医务人员负

责体格检查,包括身高、体质量、血压及腰围测量,同时抽取5 mL外周血采用自动生化仪器进行血脂、叶酸、皮质醇、同型半胱氨酸、胰岛素、血糖等检测。对孕前队列研究对象追踪随访至2012年6月,通过收集研究对象的孕产妇保健手册资料和病历资料来追踪其妊娠结局。

1.3 统计学处理

所有资料经Epidata3.0软件建立数据库,采用统一的标准录入研究对象孕前资料、孕产妇保健资料和病历资料。运用SPSS17.0进行统计学处理。单因素分析采用1:3匹配资料的单因素分层 χ^2 检验,多因素分析采用多因素条件logistic回归($\alpha_A=0.05$, $\alpha_B=0.10$), $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

本次研究进入孕前队列的样本人数为1368人,至2012年6月已出生单胎活产婴儿682人(另686例还未追踪到妊娠结局),获得完整资料的有635例(93.1%)。共诊断宫内发育迟缓患儿62例,发生率为9.09%。其中,男性28例(45.2%),女性34例(54.8%)。病例组和对照组新生儿体质量分别为(2633.70±246.62)g和(3320.37±423.13)g。病例组和对照组产妇年龄分别为(25.02±3.83)岁和(25.55±3.45)岁。病例组和对照组孕产妇的一般情况比较差异无统计学意义,具有可比性(表1)。

2.2 宫内发育迟缓的单因素分析

对16个可疑影响因素进行1:3匹配资料的单因素卡方检验,结果显示:孕前BMI、流产史、总胆固醇、低密度脂蛋白、同型半胱氨酸、叶酸和皮质醇水平与宫内发育迟缓有统计学意义($P<0.05$),未发现腰围、血压、产次、吸烟、慢性患病、三酰甘油、高密度脂蛋白、胰岛素和随机血糖与宫内发育迟缓的发生有统计学关联($P>0.05$,表2)。

表1 病例组和对照组孕产妇的一般情况比较

Table 1 General characteristics of the study participants

项目	分类	病例组/No.(%)	对照组/No.(%)	χ^2	P
年龄/岁	<25	33(53.2)	78(41.9)	2.462	0.292
	25~	24(38.7)	87(46.8)		
	30~	5(8.1)	21(11.3)		
受教育年限/年	<9	34(54.8)	98(52.7)	0.096	0.953
	9~	23(37.1)	76(39.2)		
	12~	5(8.1)	75(8.1)		
职业	务农	25(40.3)	73(39.2)	0.369	0.832
	其他在业	23(37.1)	64(34.4)		
	无业	14(22.6)	49(26.3)		
平均年收入/元	<20000	18(31.0)	65(36.9)	0.663	0.416
	\geq 20000	40(69.0)	111(63.1)		

表2 宫内发育迟缓孕前因素的单因素卡方检验

Table 2 Univariate χ^2 test of pre-conception factors for intrauterine growth retardation

因素	分类	病例组/No.(%)	对照组/No.(%)	χ^2	P
BMI/(kg/m ²)	<18.5	18(29.0)	7(3.8)	30.244	<0.001
	\geq 18.5	44(71.0)	179(96.2)		
腰围/cm	<80	58(93.5)	158(84.9)	2.649	0.104
	\geq 80	4(6.5)	28(15.1)		
血压	正常	41(66.1)	136(73.1)	0.761	0.383
	正常高值及高血压	21(33.9)	50(26.9)		
是否初产	是	43(69.4)	121(65.1)	0.222	0.637
	否	19(30.6)	65(34.9)		
流产史	无	42(67.7)	161(86.6)	10.371	0.001
	有	20(32.3)	25(13.4)		
吸烟及被动吸烟	是	58(93.5)	169(90.9)	0.170	0.680
	否	4(6.5)	17(9.1)		
是否患慢性病	是	1(1.6)	15(8.1)	2.174	0.140
	否	61(98.4)	171(91.9)		
总胆固醇/(mmol/L)	<5.18	56(90.3)	137(73.7)	6.387	0.009
	\geq 5.18	6(9.7)	49(26.3)		
三酰甘油/(mmol/L)	<1.7	55(88.7)	169(90.9)	0.061	0.806
	\geq 1.7	7(11.3)	17(9.1)		
高密度脂蛋白/(mmol/L)	<1.04	7(11.3)	9(4.8)	2.381	0.123
	\geq 1.04	55(88.7)	177(95.2)		
低密度脂蛋白/(mmol/L)	<3.37	61(98.4)	157(84.4)	7.200	0.007
	\geq 3.37	1(1.6)	29(15.6)		
同型半胱氨酸/(mmol/L)	<15.0	58(93.5)	149(80.1)	4.853	0.028
	\geq 15.0	4(6.5)	37(19.9)		
叶酸/(ng/mL)	<9.14	15(24.2)	12(6.5)	12.813	<0.001
	\geq 9.14	47(75.8)	174(93.5)		
皮质醇/(ng/mL)	<281	49(79.0)	172(92.5)	8.138	0.004
	\geq 281	13(21.0)	14(7.5)		
胰岛素/(pmol/L)	<16.8	38(61.3)	136(73.1)	2.632	0.105
	\geq 16.8	24(38.7)	50(26.9)		
随机血糖/(mmol/L)	<5.5	55(88.7)	159(85.5)	0.190	0.663
	\geq 5.5	7(11.3)	27(14.5)		

采用1:3匹配资料的单因素分层卡方检验。

2.3 宫内发育迟缓的多因素条件 logistic 回归分析

以宫内发育迟缓为应变量,以单因素分析中显示可能与宫内发育迟缓有关($P < 0.10$,腰围和胰岛素分析结果 P 接近 0.10 ,故也将其纳入)的9个变量,即孕前BMI、腰围、流产史、总胆固醇、低密度脂蛋白、同型半胱氨酸、叶酸、皮质醇、胰岛素作为自变量,进行多因素条件logistic回归分析($\alpha_{\lambda} = 0.05$, $\alpha_{\text{出}} = 0.10$)。结果显示: BMI、腰围、

有流产史、总胆固醇、皮质醇和叶酸水平与宫内发育迟缓的发生有统计学关系,由标准化回归系数判断各影响因素的作用大小依次为: BMI、腰围、叶酸、总胆固醇、皮质醇和流产史。其中,腰围 ≥ 80 cm、总胆固醇水平 ≥ 5.18 mmol/L、叶酸水平 ≥ 9.14 ng/mL是宫内发育迟缓的保护因素,而BMI < 18.5 、有流产史和皮质醇水平 ≥ 281 ng/mL是其危险因素(表3)。

表3 宫内发育迟缓的孕前因素的多因素条件logistic回归分析

Table 3 Multivariate conditional logistic analysis of pre-conception factors for intrauterine growth retardation

因素	β	SE	Wald χ^2	P	OR (95% CI)
BMI/(kg/m ²)					1
<18.5	4.171	1.308	10.176	0.001	64.755(4.994~840.158)
≥ 25	0.281	0.996	0.080	0.778	1.325(0.188~9.336)
腰围(≥ 80 cm)	-1.798	0.908	3.919	0.048	0.166 (0.028~0.982)
流产史(有)	1.946	0.601	10.480	0.001	6.997(2.155~22.274)
总胆固醇水平(≥ 5.18 mmol/L)	-3.103	0.844	13.514	0.000	0.045(0.009~0.235)
皮质醇水平(≥ 281 ng/mL)	2.215	0.883	12.154	0.012	9.164(1.624~51.713)
叶酸水平(≥ 9.14 mg/mL)	-2.558	0.734	6.296	0.000	0.077(0.018~0.326)

3 讨论

宫内发育迟缓是目前围产医学关注的热点问题之一,已有证据证明其发生受母亲社会人口学特征、孕前和孕期身体状况、健康服务水平等多种因素的影响^[4]。近年来研究显示胎儿及新生儿的生长发育还受围产期母亲血脂、血糖及内分泌激素等各种因素的影响^[5],但关于孕前血液生化指标的水平与胎儿发育情况的研究还很少。国内尚无类似研究。本研究在孕前队列基础上进行的巢式病例对照研究较全面地分析了宫内发育迟缓的孕前影响因素,结果显示:宫内发育迟缓的发生与妇女孕前BMI、腰围、流产史、总胆固醇、皮质醇、叶酸水平有关。

研究^[6]显示:孕前BMI过低者胎儿宫内发育迟缓的发生率是正常BMI者的2倍。Weisman等^[7]进行前瞻性研究的结果也显示新生儿出生体质量随孕前BMI的增加而增加。本研究结果与之类似,其原因可能为孕前低BMI者其营养状况、身体素质相对较差,从而影响孕期胎儿生长发育,提示孕前低BMI妇女应适当增加营养,提高孕前体质量。本研究还显示腹型肥胖者胎儿宫内发育迟缓的发生率低于正常者,其机制应与BMI相同。

本研究发现有流产史的孕产妇分娩宫内发育迟缓儿的危险性是无流产史者的7倍,与Reime等^[8-9]研究结果类似。其可能机制为流产所采用的吸宫

术、钳刮术或清宫术都不可避免会损伤子宫内膜,对下次妊娠时的胎盘结构及功能产生影响,同时有流产史的妇女再次妊娠后还可能产生焦虑和恐惧等不健康心理,影响妊娠期胎儿的生长发育^[10]。因此,避免流产有利于减少胎儿宫内发育迟缓的发生。

叶酸参与核酸、氨基酸及磷脂的代谢,与细胞分化、生长、修复及其功能密切相关^[11]。妊娠期妇女对叶酸的需要量大大增加,孕期尤其是孕早期叶酸不足将影响胎儿组织分化、生长发育,导致胎儿宫内发育迟缓^[12]。但对孕前叶酸水平与胎儿发育的影响,目前还未见报道。本研究发现孕前叶酸水平低是胎儿宫内发育迟缓的危险因素,分析可能与叶酸水平低下的妇女储备叶酸量少,孕早期叶酸补充可能不足而影响胎儿发育有关。提示孕前叶酸水平低下的妇女应从孕前开始足量补充叶酸。

胆固醇对胎儿发育的影响机制较为复杂,胆固醇水平过低者往往营养不足而致胎儿生长受限,而胆固醇水平过高者常合并动脉粥样硬化、高血压等不良心血管状态,从而使胎盘灌注不良而影响胎儿发育。本研究结果证实高胆固醇是宫内发育迟缓发生的保护因素。分析可能本研究的研究对象都较年轻,即使血清胆固醇增高,也还没有导致动脉粥样硬化,因此,其作用应该是正面的。提示孕期适当的增加营养尤其脂类摄入有

利于胎儿发育。

Bolten等^[13]对孕期皮质醇与出生体质量关系的研究显示, 孕期皮质醇水平越高, 新生儿出生体质量越低; Diego等^[14]研究也发现孕期皮质醇水平高者分娩低出生体质量儿的危险性是正常皮质醇水平者的12.8倍。本研究发现孕前皮质醇高水平者分娩宫内发育迟缓儿的危险性是正常者的9.16倍, 与上述结果相符。皮质醇影响胎儿的生长发育可能与皮质醇水平高的孕妇发生抑郁状态的危险性更高有关^[15]。此外, 皮质醇还能通过抑制胎盘组织某些基因的表达而影响胎儿、胎盘的的生长发育^[16]。因此, 对皮质醇水平的监测最好从孕前开始, 因为这时进行干预不会对胎儿产生不良反应。

本研究是以人群为基础的前瞻性研究, 相关因素及血标本均为孕前搜集, 新生儿的体质量和胎龄资料来自于孕产妇保健手册和医院病历两种资料, 资料准确, 不存在回忆偏倚。本研究未发现血压、吸烟、产次及其他血脂检测值、血清同型半胱氨酸、血糖和胰岛素对宫内发育迟缓有影响, 可能与样本例数较少有关, 因此, 笔者将继续对未生育的研究对象进行追踪随访以达到更大的样本量, 从而得到更准确的研究结果。此外, 宫内发育迟缓与孕妇因素、胎儿因素、胎盘及脐带等多种因素相关, 本研究仅重点关注了孕妇部分孕前因素, 只能解释部分胎儿宫内发育迟缓的原因。

总之, 宫内发育迟缓的发生与妇女孕前多种因素有关。在妇幼保健工作中应有计划地开展孕前检查及保健宣传, 孕前妇女应根据孕前的BMI和生化检测结果采取适当的预防保健措施, 对减少胎儿宫内发育迟缓的发生将起到积极作用。

参考文献

1. Faraci M, Renda E, Monte S, et al. Fetal growth restriction: current perspectives[J]. J Prenat Med, 2011, 5(5): 31-33.
2. Figueras F, Gardosi J. Intrauterine growth restriction: new concepts in antenatal surveillance, diagnosis, and management[J]. Am J Obstet Gynecol, 2011, 204(4): 288-300.
3. Sankaran S, Kyle PM. Aetiology and pathogenesis of IUGR[J]. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2009, 23(6): 765-777.
4. McCowan LM, Roberts CT, Dekker GA, et al. Risk factors for small-for-gestational-age infants by customised birthweight centiles: data from an international prospective cohort study[J]. BJOG, 2010, 117(13): 1599-607.
5. Melchiorre K, Sutherland GR, Liberati M, et al. Maternal cardiovascular impairment in pregnancies complicated by severe fetal growth restriction[J]. Hypertension, 2012, 60(2): 437-443.
6. Ronnenberg AG, Wang X, Xing H, et al. Low preconception body mass index is associated with birth outcome in a prospective cohort of Chinese women[J]. J Nutr, 2003, 133(11): 3449-3455.
7. Weisman CS, Misra DP, Hillemeier MM, et al. Preconception predictors of birth outcomes: prospective findings from the Central Pennsylvania Women's Health Study[J]. Matern Child Health J, 2011, 15(7): 829-835.
8. Reime B, Schucking BA, Wenzlaff P. Reproductive outcomes in adolescents who had a previous birth or an induced abortion compared to adolescents' first pregnancies[J]. BMC Pregnancy Childbirth, 2008, 8: 4.
9. Badshah S, Mason L, Mckelvie K, et al. Risk factors for low birthweight in the public-hospitals at Peshawar, NWFP-Pakistan[J]. BMC Public Health, 2008, 8: 197.
10. Virk J, Zhang J, Olsen J. Medical abortion and the risk of subsequent adverse pregnancy outcomes[J]. N Engl J Med, 2007, 357(7): 648-653.
11. Van den Akker CH, Schierbeek H, Dorst KY, et al. Human fetal amino acid metabolism at term gestation[J]. Am J Clin Nutr, 2009, 89(1): 153-160.
12. Brown LD, Green AS, Limesand SW, et al. Maternal amino acid supplementation for intrauterine growth restriction[J]. Front Biosci, 2011, 3(1): 428-444.
13. Bolten MI, Wurmser H, Buske-Kirschbaum A, et al. Cortisol levels in pregnancy as a psychobiological predictor for birth weight[J]. Arch Womens Ment Health, 2011, 14(1): 33-41.
14. Diego MA, Jones NA, Field T, et al. Maternal psychological distress, prenatal cortisol, and fetal weight[J]. Psychosom Med, 2006, 68(5): 747-753.
15. Field T, Diego M, Hernandez-Reif M. Prenatal depression effects on the fetus and newborn: a review[J]. Infant Behav Dev, 2006, 29(3): 445-455.
16. Gennari-Moser C, Khankin EV, Schuller S, et al. Regulation of placental growth by aldosterone and cortisol[J]. Endocrinology, 2011, 152(1): 263-271.

(本文编辑 彭敏宁)

本文引用: 胡丽, 谭红专, 周书进, 何玥, 沈琳, 柳伟, 文师吾. 宫内发育迟缓的孕前因素研究[J]. 中南大学学报: 医学版, 2013, 38(11): 1099-1103. DOI:10.3969/j.issn.1672-7347.2013.11.003
Cite this article as: HU Li, TAN Hongzhuan, ZHOU Shujin, HE Yue, SHEN Lin, LIU Yi, WEN Shiwu. Pre-conception factors for intrauterine growth retardation[J]. Journal of Central South University. Medical Science, 2013, 38(11): 1099-1103. DOI:10.3969/j.issn.1672-7347.2013.11.003