

## 妊娠合并症对晚发型胎儿生长受限的影响

邵雯,吴虹,丁虹娟\*

(南京医科大学附属南京妇幼保健院产科,江苏 南京 210004)

**[摘要]** 目的:探讨妊娠合并症对晚发型胎儿生长受限(fetal growth restriction, FGR)的影响。方法:收集2013年本院130例诊断胎儿生长受限病例并随机抽取130例正常对照病例的临床资料,对两组的妊娠高血压疾病、贫血、甲状腺功能减退症、妊娠期糖尿病(GDM)、妊娠期肝内胆汁淤积症(ICP)的发生率进行比较分析,分别检测两组红细胞叶酸值并进行比较分析。根据对症处理及胎儿治疗情况,进一步将生长受限的胎儿分为干预组和非干预组两个亚组,比较两组新生儿出生体重达到相应孕周标准体重的比率、早产、胎儿窘迫、新生儿窒息、新生儿肺炎的发病率之间的差异。结果:FGR组妊娠高血压疾病、贫血、妊娠期甲状腺功能减退症的发生率明显高于对照组( $P < 0.05$ ),GDM、ICP的发生率无显著差异( $P > 0.05$ )。FGR组红细胞叶酸值明显低于非FGR对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。干预组新生儿出生体重达到相应孕周标准体重的比率明显高于非干预组( $P < 0.05$ ),干预组早产、胎儿窘迫、新生儿窒息、新生儿肺炎的发病率明显低于非干预组( $P < 0.05$ )。结论:妊娠期高血压疾病是引起胎儿生长受限的主要因素,同时贫血、叶酸缺乏、妊娠期甲状腺功能减退症等也直接影响胎儿的生长发育,根据病因给予干预性治疗可以明显改善妊娠结局。

**[关键词]** 胎儿生长受限;红细胞叶酸;贫血;妊娠结局

**[中图分类号]** R714.43

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1007-4368(2014)07-968-05

**doi:**10.7655/NYDXBNS20140723

## The influence of pregnancy complications on late onset fetal growth restriction

Tai Wen, Wu Hong, Ding Hongjuan\*

(Department of Gynecology, Nanjing Maternal and Child Health Care Hospital Affiliated to NJMU, Nanjing 210004, China)

**[Abstract]** **Objective:** To discuss the influence of pregnancy complications on late onset fetal growth restriction (FGR). **Methods:** A total of 130 patients with FGR and 130 randomly selected normal pregnant women were collected from Nanjing Maternity and Child Health Care Hospital during 2013. The incidences of hypertensive disorder complicating pregnancy, anemia, gestational thyroid hypofunction, gestational diabetes mellitus (GDM) and intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICP) in the two groups were compared. Meanwhile, folates of red blood cell in the two groups were also determined for comparative analysis. According to the different symptomatic treatment and nutrition status in FGR fetuses, 130 cases of FGR were divided into two subgroups, 48 cases in the no-intervention group and 82 cases in the intervention group. The rate reaching the standard of neonatal body weight, premature birth, fetal distress, and neonatal asphyxia, neonatal pneumonia between the two subgroups was compared. **Results:** Compared with the control group, the occurrence rates of hypertensive disorder complicating pregnancy, anemia and gestational thyroid hypofunction were significantly higher in the FGR group ( $P < 0.05$ ). However, the difference in the occurrence rates of GDM and ICP between the two groups was not significant ( $P > 0.05$ ). The level of red blood cell folate in the FGR group was significantly lower than that in the control group ( $P < 0.05$ ). The rate reaching the standard of normal neonatal body weight in the intervention group was significantly increased compared to that in the none-intervention group ( $P < 0.05$ ). The incidences of premature birth, fetal distress, neonatal asphyxia and neonatal pneumonia in the intervention group were also lower than those in the none-intervention group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** Hypertensive disorder complicating pregnancy is the most important factor causing fetal growth restriction. Meanwhile, anemia, lack of folic acid and gestational thyroid hypofunction and some other factors also directly affect the growth and development of the fetus. Interventional treatment can significantly improve pregnancy outcome according to etiology.

**[基金项目]** 南京医科大学科技发展基金重点项目(2013NJMU142)

\*通信作者(Corresponding author), E-mail: NJdinghj@163.com

[Key words] fetal growth restriction; red blood cell folate; anemia; pregnancy outcome

[Acta Univ Med Nanjing, 2014, 34(07):968-972]

胎儿生长受限 (fetal growth restriction, FGR) 是围生期一种重要的并发症, 2013 年本院 FGR 发病率为 5.74%, 我国平均发病率为 6.39%<sup>[1]</sup>。FGR 胎儿出生缺陷率、患病率、病死率明显升高, 受累新生儿常出现呼吸困难、红细胞增多、低血糖、脑室内出血及低体温等并发症, 还存在远期脑瘫、生长发育迟缓及行为障碍等可能。FGR 的病因复杂, 其中外源性病因包括缺乏重要生长因素如叶酸、甲状腺功能减退症, 贫血, 妊娠期高血压疾病, 妊娠期糖尿病 (GDM)、妊娠期肝内胆汁淤积症 (ICP), 妊娠合并症等。本文对南京市妇幼保健院 2013 年以来 130 个晚发型 FGR 病例的影响因素和妊娠结局进行总结分析, 结果报告如下。

## 1 资料和方法

### 1.1 资料

选取 2013 年 1~12 月期间的 130 例单胎妊娠诊断晚发型 FGR 的病例, 晚发型 FGR 是指初次发现并诊断 FGR 的孕周  $\geq 32$  周, 孕期均根据末次月经及孕早期 B 超检查核实孕周无误, 并且经过产前筛查诊断及产后新生儿查体排除形态畸形及先天性染色体异常。随机选取同期孕周  $\geq 32$  周的 130 例单胎妊娠胎儿体重正常的孕妇为对照组。收集妊娠合并症及并发症等相关资料, 测定母血红细胞叶酸值。根据是否对外源性影响因素对症处理及胎儿治疗情况分为干预组和非干预组两个亚组。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 资料收集

收集 FGR 组及对照组各 130 例的孕妇相关病史、并发症、红细胞叶酸、血常规、甲状腺功能检测指标等相关实验室指标, 跟踪 FGR 组妊娠结局, 统计新生儿出生体重达到相应孕周标准体重的比率以及早产、胎儿窘迫、新生儿窒息、新生儿肺炎的发病率。

#### 1.2.2 诊断标准

FGR 是指足月胎儿体重  $< 2\ 500$  g; 或胎儿体重低于同孕龄平均体重的两个标准差; 或低于同孕龄正常体重的第 10 百分位数<sup>[1]</sup>。妊娠期甲状腺功能减退症, 分为临床甲减 (OH): 促甲状腺素 (TSH)  $> 2.5$  mU/L, 游离  $T_4$  ( $FT_4$ )  $< 12.0$  pmol/L; 亚临床甲减 (SCH): TSH  $> 2.5$  mU/L,  $FT_4$  正常范围; 低  $T_4$  血症:

TSH 正常范围,  $FT_4 < 12.0$  pmol/L<sup>[2]</sup>。妊娠期高血压疾病、GDM、ICP、贫血的诊断标准参照乐杰主编的第七版《妇产科学》。

#### 1.2.2 红细胞叶酸测定

采用 UniCel DxI 800 全自动免疫分析仪测定母血中红细胞叶酸值。

#### 1.2.3 干预措施

FGR 病例分为干预组和非干预组, 其中干预组进行的干预措施主要为: 对妊娠合并症进行对症处理, 如妊娠期高血压疾病给予降压治疗, 贫血孕妇给予铁剂口服, 甲状腺功能减退者给予“优甲乐”口服, 另外, 用 5% 葡萄糖溶液 500 ml + 维生素 C 注射液 2.0 g + 辅酶 A 100 U + 三磷酸腺苷 40 mg 和 8.5% 复方氨基酸注射液 250 ml 进行输液治疗, 配合低流量氧疗 2 次/d, 病情较重时使用低分子肝素 4 100 U 进行皮下注射疏通微循环治疗。非干预组孕期除正常或加强营养饮食以外无特殊干预治疗。

### 1.3 统计学方法

采用 SPSS17.0 软件进行分析, 计量资料用均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 采用  $t$  检验进行统计分析, 计数资料用百分率表示, 统计分析采用卡方检验, 当  $T$  (任一理论频数)  $\leq 5$  时, 使用 Fisher 精确概率法,  $P \leq 0.05$  认为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 FGR 和妊娠合并症的相关性比较

FGR 组妊娠高血压疾病、贫血、妊娠期甲状腺功能减退症的发生率明显高于对照组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), GDM、ICP 的发生率差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ , 表 1)。

### 2.2 FGR 组和对照组之间的红细胞叶酸值比较

FGR 组的红细胞叶酸平均值 ( $543.61 \pm 234.31$ ) ng/ml, 明显低于非 FGR 组 ( $686.60 \pm 242.55$ ) ng/ml, 两组比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。对两组新生儿进行跟踪观察, 除正常对照组有 1 例新生儿为右手并指以外, 两组均未发现其他新生儿畸形。

### 2.3 FGR 干预组和非干预组之间的妊娠结局比较

FGR 组根据治疗情况分为干预组和非干预组。干预组胎儿出生体重达到标准体重的比率大于未干预组, 干预组早产、胎儿窘迫、新生儿窒息、新生儿肺

表1 两组相关因素比较

Table 1 Comparison of related factors between the two groups

[n(%)]

孕妇和新生儿基本情况	FGR组(n=130)	对照组(n=130)	P	t或 $\chi^2$ 值
孕妇年龄(岁)	28.56 ± 3.34	28.62 ± 3.47	0.888	0.141
产前BMI	21.33 ± 2.85	21.89 ± 2.31	0.084	1.734
妊娠高血压疾病[n(%)]	18(13.85)	6(4.62)	0.010	6.610
贫血(80~100 g/L)[n(%)]	21(16.15)	10(7.69)	0.035	4.432
甲状腺功能减退[n(%)]	21(16.15)	7(5.38)	0.005	7.845
妊娠期糖尿病[n(%)]	8(6.15)	6(4.62)	0.785*	0.075
妊娠期肝内胆汁淤积症[n(%)]	3(2.31)	2(1.54)	1.000*	-
剖宫产分娩[n(%)]	63(48.46)	38(29.23)	0.001	10.119
新生儿窒息[n(%)]	11(8.46)	2(1.54)	0.019*	5.182
新生儿肺炎[n(%)]	9(6.92)	1(0.77)	0.019*	5.096

\*:使用 Fisher 精确概率法。

表2 两组妊娠结局比较

Table 2 Comparison of pregnancy outcome between the two groups

[n(%)]

组别	胎儿出生体重达标	早产	胎儿窘迫	新生儿窒息	新生儿肺炎
干预组(n=82)	32(39.02)	9(10.98)	4(4.88)	3(3.66)	2(2.44)
未干预组(n=48)	5(10.42)	13(27.08)	9(18.75)	8(16.67)	7(14.58)
$\chi^2$ 值	12.170	4.501	5.024	5.042	5.173
P值	0.001	0.028*	0.015*	0.018*	0.013*

\*:使用 Fisher 精确概率法。

炎的发病率低于非干预组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ,表2)。

### 3 讨论

FGR 是指胎儿受各种不利因素影响,未能达到其潜在所应有的生长速率<sup>[1]</sup>。随着围产期保健三级管理的不断完善,孕期发现并诊断 FGR 的病例不断增加,结合孕妇宫高、腹围、B 超测量胎儿双顶径、头围、腹围的增长变化及脐动脉 S/D 的比值,可以在孕期诊断 FGR。并非所有的小于胎龄儿在孕期都存在病理性的生长受限,在所有低于同孕龄体重第 10 百分位点的胎儿中,有近 40%存在着可以通过干预而改善的围产期不良结局的高危因素,对其可能引起因素进行对症处理并营养胎儿治疗,可降低 FGR 新生儿病死率、患病率。

胎儿生长受限病因分内因和外因。内因通常伴有胎儿染色体及先天性发育异常,孕前及孕早期通过检查可预防和及早发现,孕晚期通常无法改变妊娠结局,新生儿的致残、致死率极高,预后不良。外因包括:母儿双方,如妊娠期合并症及并发症,特别是妊娠高血压疾病、缺乏重要维生素叶酸、氨基酸等、贫血、子宫发育异常、胎盘因素及脐带因素等。有研究<sup>[3]</sup>发现胎儿生长发育与遗传因素相关如与胰岛

素样生长因子的基因多态性有关。胎儿生长发育还与孕妇吸烟、饮酒、药物、社会经济地位、年龄、体质指数等有关<sup>[4]</sup>。可推测本院 2013 年 FGR 发病率较全国略低可能与本市经济水平较发达、孕产妇受教育程度较高、围产保健管理体制较规范等有关。

外源性影响因素中妊娠期高血压疾病发生率最高。由于妊娠期高血压是全身血管特别是与胎盘供血相关的子宫螺旋动脉痉挛所致<sup>[5]</sup>,胎盘、子宫的血流灌注减少,胎儿所需的氧气及营养物质不能得到满足,从而引起胎儿生长受限。另一方面高血压疾病通过使血管内皮细胞广泛激活和损伤,导致多系统器官受累<sup>[6]</sup>。妊高症出现大量蛋白尿时,发生低蛋白血症,影响核酸和蛋白质的合成,造成胎儿生长发育受限。本文研究中妊娠高血压疾病是 FGR 组病因中绝对主要原因。

本研究发现 FGR 的发病与贫血密切相关。妊娠期缺铁性贫血发病率较高,而且随孕期增加呈逐渐增加趋势<sup>[7]</sup>。妊娠期缺铁性贫血增加了早产、低出生体重儿及胎儿死亡的风险,在非洲及亚洲妊娠期缺铁性贫血导致死亡率为 3.7%<sup>[8]</sup>。国外有研究表明严重贫血与小于孕龄儿的发生密切相关<sup>[9]</sup>。据估算妊娠期间母体血红蛋白的增加需要铁 450 mg,胎儿生长发育需要铁 270 mg,胎盘组织需要铁 90 mg,加上其他需

要,整个妊娠期间约额外需要铁 1 040 mg<sup>[10]</sup>。正常饮食很难满足如此高的铁的需求,大多数孕妇长期处于缺铁性贫血状态,孕期需监测血红蛋白及血清铁含量,及时有效地纠正贫血。

众所周知,补充叶酸对预防神经管畸形等出生缺陷有一定的作用。为此,通常孕妇从孕前3个月至整个孕早期增补叶酸。但同时本研究发现叶酸缺乏与胎儿生长受限的发生密切相关,FGR组的叶酸水平显著低于非FGR组。叶酸是一种水溶性维生素,其参与DNA和RNA的合成,是细胞分裂、分化、生长、修复的物质基础,也参与氨基酸的相互转化和血红蛋白及其重要化合物的合成。叶酸在人体自身细胞中不能合成,需要从食物中摄取。Comes等<sup>[11]</sup>研究发现早产儿和低出生体重儿与孕期血清叶酸水平低下有密切关系,孕中晚期妇女叶酸水平与新生儿出生体重呈正相关,提示孕妇叶酸营养状况与胎儿生长发育密切相关。一项回顾性病例对照研究和一项双盲实验研究均显示,孕早期增补叶酸可显著增加胎儿出生体重<sup>[12]</sup>。围妊娠期叶酸的最佳摄入量是0.66 mg/d,而一般膳食中每日摄取的叶酸只有0.05~0.20 mg。加拿大妇产科医师协会推荐:无高危因素的妇女每日服用含有0.4~1.0 mg叶酸的多种维生素片剂,至少从妊娠前2~3个月开始服用,持续整个妊娠期,直至产后4~6周或母乳喂养结束时。现在对于叶酸的补充标准尚未统一,其剂量与种族、地域、年龄等有一定相关性,故孕前及孕期应当加强叶酸水平检测,适量补充叶酸,在防止神经管畸形等出生缺陷的同时有效预防FGR的发生。

本文中FGR组甲减的发生率明显高于正常对照组,甲减和FGR的发病密切相关。胎儿的生长过程存在着复杂的内分泌调节机制,内分泌紊乱会让胎儿失去正常的激素调节而发育迟缓,FGR患儿往往伴有胰岛素、生长激素和甲状腺素等内分泌因素的变化<sup>[13]</sup>。母体妊娠过程中雌激素大量分泌,使甲状腺结合球蛋白水平明显升高,造成甲状腺功能降低<sup>[14]</sup>。此外,妊娠期肾排泄以及向胎盘转运造成母体血液循环中碘含量的相对不足,从而造成甲状腺功能低下<sup>[15]</sup>。甲状腺素的功能是促进物质能量代谢,促进生长发育,甲状腺素能促进组织细胞内的蛋白质、RNA、DNA包括特殊酶系合成,促进钙磷代谢和骨骼生长,具有促进组织分化、生长、成熟的作用,对脑及神经系统发育尤其重要。早期治疗临床甲减,能够减少妊娠不良结局和后代神经智力发育损害的风险<sup>[16]</sup>。

以上因素均是引起FGR的重要外源性因素,也是可以适当进行人为干预和治疗的,对于这些因素的早期发现及对症处理和营养胎儿治疗可以在一定程度上改变妊娠结局,本文研究发现经过临床治疗干预的FGR胎儿出生体重达到标准体重的比率明显增加,早产、胎儿窘迫、新生儿窒息、肺炎的发生率明显低于未干预组,从而降低了FGR新生儿的患病率和病死率。

另外本文中虽然提示GDM的发生和FGR之间无关联性,但局限于研究对象数量有限,时间段为妊娠晚期,并且这些患者的依从性较好,孕期血糖控制良好。因此只能说明在孕晚期GDM血糖控制尚可的情况下,GDM不增加FGR的发病。妊娠早期高血糖有抑制胚胎发育的作用,合并微血管病变者,胎儿发育受到影响。在血糖控制不满意或并发妊娠期高血压等并发症情况下,GDM有可能成为FGR的高危因素。故关于GDM对FGR的影响的研究可以再扩大研究资料范围,并研究与其他并发症的共同作用下对于FGR的影响。

#### [参考文献]

- [1] 乐杰. 妇产科学[M]. 7版. 北京: 人民卫生出版社, 2008:130-132
- [2] Abalovich M, Amino N, Barbour LA, et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline[J]. Clin Endocrinol Metab, 2007, 92(Suppl 8):S1-S47
- [3] 吉昕, 敖淑清, 陆晓梅, 等. 南京市新生儿出生体重与IGF I、IGF II基因多态性的关系分析[J]. 南京医科大学学报:自然科学版, 2013, 33(7):964-969
- [4] Gaudineau A. Prevalence risk factors maternal and fetal morbidity and mortality of intrauterine growth restriction and small-for-gestational age [J]. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris), 2013, 42(8):895-910
- [5] Cebesoy FB, Balat O, Dikensoy E, et al. CA-125 and CRP are elevated in preeclampsia [J]. Hypertens Pregnancy, 2009, 28(2):201-211
- [6] Roberts JM, Hubel CA. The two stage model of preeclampsia: variations on the theme [J]. Placenta, 2009, 30(Suppl A):532-537
- [7] Barroso F, Allard S, Kahan BC, et al. Prevalence of maternal anaemia and its predictors: a multi-center Study [J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2011, 159(1):99-105
- [8] 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

[9] Kozuki N, Lee AC, Katz J. Moderate to severe, but not mild, maternal anemia is associated with increased risk of small-for-gestational-age outcomes [J]. J Nutr, 2012, 142 (Suppl):358-362

[10] Bothwell TH. Iron requirements in pregnancy and strategies to meet them [J]. Am J Clin Nutr, 2000, 72 (Suppl 1): 257s-264s

[11] Comes T, Lindner U, Tennekoon k, et al. Homocysteine in small-for-gestational age and appropriate-for-gestational age preterm neonates from mothers receiving folic acid supplementation [J]. Clin Chem Lab Med, 2010, 48 (8): 1157-1161

[12] Furness DL, Yasin N, Dekker GA, et al. Maternal red blood cell folate concentration at 10-12 weeks gestation and pregnancy outcome [J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2012, 25(8):1423-1427

[13] Mahajan SD, Aalinkeel R, Singh S, et al. Endocrine regulation in asymmetric in utero fetal growth retardation [J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2006, 19 (10):615-623

[14] Potlukova E, Potluka O, Jiskra J, et al. Is age a risk factor for hypothyroidism in pregnancy? An analysis of 5223 pregnant women [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2012, 97 (6): 1945-1952

[15] Benhadi N, Wiersinga WM, Reitsma JB, et al. Higher maternal TSH levels in pregnancy are associated with increased risk for miscarriage, fetal or neonatal death [J]. Eur J Endocrinol, 2009, 160(6):985-991

[16] Negro R, Schwartz A, Gismondi R, et al. Universal screening versus case finding for detection and treatment of thyroid hormonal dysfunction during pregnancy [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2010, 95(4):1699-1707

[收稿日期] 2014-02-18

### 参考文献著录原则和方法

1. 为了反映论文的科学依据和作者尊重他人研究成果的严肃态度,以及读者提供有关信息的出处,应在论文的结论(无致谢段时)或致谢之后列出参考文献。
2. 参考文献列出的一般应限于作者直接阅读过的、最主要的、发表在正式出版物上的文献。私人通信和未公开发表的资料,一般不宜列入参考文献,可紧跟在引用的内容之后注释或标注在当页的地脚。
3. 参考文献著录应执行 GB7714-2005 的规定,建议采用顺序编码制。
4. 顺序编码制的要求如下:
  - (1) 在引文处按论文中引用文献出现的先后,用阿拉伯数字连续编序,将序号置于方括号内,并视具体情况把序号作为上角标,或作为语句的组成部分。如“张××<sup>[1]</sup>研究发现……”,“李××等<sup>[2]</sup>认为……”,“模型构建参考文献[3]”。
  - (2) 参考文献的每条文献著录项目应齐全,著录格式为:  
主要责任者. 题名;其他题名信息[文献类型标志]. 其他责任者. 版本项. 出版地:出版者,出版年,引文页码[引用日期]. 获取和访问路径
  - (3) 论文中若同一篇参考文献出现引用多次的情况,则不需重复著录,按参考文献首次出现的顺序标注上角即可。

(本刊编辑:接雅俐)