

· 临床研究 ·

## 73例妊娠合并慢性肾脏病孕妇的母婴结局分析

吴丹<sup>1,2</sup>, 唐晓彤<sup>1</sup>, 许叶涛<sup>1</sup>, 孙丽洲<sup>1</sup>, 杨娜娜<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>南京医科大学第一附属医院产科, 江苏 南京 210029; <sup>2</sup>南京医科大学附属妇产医院(南京市妇幼保健院)产科, 江苏 南京 210004

**[摘要]** 目的: 回顾性分析慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)合并妊娠的母婴结局, 探讨肾功能分期与妊娠并发症以及不良妊娠结局的相关性。方法: 对2016年1月—2019年12月73例南京医科大学第一附属医院建卡并分娩的妊娠合并CKD病例进行回顾性研究, 根据CKD分期分为3组: CKD早期组(1~2期)53例、CKD中期组(3期)13例和CKD晚期(4期)7例, 分析孕妇肾功能分期对母婴结局的影响以及与妊娠并发症的相关性。结果: 与CKD早期组相比, CKD晚期组患者更易合并慢性高血压( $P < 0.05$ )。分析3组患者的妊娠并发症及妊娠结局发现, 与CKD早期组比较, CKD中、晚期组患者子痫前期(PE)、胎儿生长受限(FGR)、发展为肾功能不全发生率显著增高, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); CKD晚期组胎儿窘迫率( $P < 0.05$ )、肾衰竭率( $P < 0.05$ )、剖宫产率( $P < 0.05$ )、早产率( $P < 0.05$ )显著升高, 自然分娩率明显下降( $P < 0.05$ )。同时分析新生儿结局发现, CKD中、晚期组患者新生儿出生体重和1 min Apgar评分明显降低( $P < 0.05$ ), 重度窒息儿比例明显增高( $P < 0.05$ ); 小于孕龄儿(small for gestational age, SGA)、入住新生儿重症监护病房(neonatal intensive care unit, NICU)以及早产儿的发生率显著增高( $P < 0.05$ ), 而3组的死胎率无统计学差异。结论: 孕妇妊娠并发症以及不良妊娠结局的发生风险与患者肾脏功能损伤的严重程度呈正相关。在孕前应尽早发现及治疗CKD, 在妊娠过程中应注意监测CKD孕妇的肾功能, 及时终止妊娠以改善母儿预后, 减少围生期母儿的并发症, 提高新生儿的生存质量。

**[关键词]** 慢性肾病; 妊娠并发症; 母婴结局

**[中图分类号]** R714.256

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1007-4368(2022)05-715-04

**doi:** 10.7655/NYDXBNS20220518

慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)是指由各种原因引起的慢性肾脏结构和功能障碍(肾脏损害病史>3个月), 包括肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR)正常和不正常的病理损伤、血液或尿液成分异常、影像学检查异常, 或不明原因GFR下降[ $< 60 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ ]超过3个月<sup>[1]</sup>。在育龄女性中, 合并CKD患者总体患病率约为3%<sup>[2]</sup>。随着国家全面放开二胎政策, CKD患者妊娠率明显升高, 总体胎儿活产率显著增加<sup>[3]</sup>。但是, CKD患者妊娠仍存在较大的风险, 日益成为肾脏科及产科医师共同面临的挑战。本研究通过回顾性分析CKD患者妊娠的母儿结局, 探讨肾功能分期与妊娠并发症以及不良妊娠结局的关系。

**[基金项目]** 国家自然科学基金青年项目(82101789); 江苏省自然科学基金青年项目(20210038); 南京市卫生科技发展专项资金(YKK21156); 南京市博士后科研项目(2021BSH207)

\*通信作者(Corresponding author), E-mail: nanayang210@163.com

### 1 对象和方法

#### 1.1 对象

自2016年1月—2019年12月南京医科大学第一附属医院产科共收治CKD合并妊娠病例73例, 占该时期分娩总数的0.27%(73/26 769), 均为自然受孕者, 患者年龄22~43岁, 平均年龄(31.02±4.67)岁, 初产妇35例, 经产妇38例。

#### 1.2 方法

##### 1.2.1 观察指标

收集纳入研究对象的一般情况(年龄、既往异常孕产史、孕前高血压)、此次孕期并发症[子痫前期(preeclampsia, PE)、胎儿生长受限(fetal growth restriction, FGR)、胎儿窘迫、肾功能不全、肾衰竭、妊娠期贫血、妊娠期糖尿病(gestational diabetes mellitus, GDM)、甲状腺功能异常、胎膜早破(premature rupture of membrane, PROM)、羊水过少等]、肾功能相关实验室检查(血尿素氮、血清肌酐、尿蛋白、尿酸、血清白蛋白等<sup>[4]</sup>)、妊娠结局(分娩孕周、剖宫产、

顺产、早产、引产等)、新生儿结局(新生儿出生体重、1 min Apgar评分、NICU转诊率等)。

### 1.2.2 CKD临床分期及研究分组

目前临床工作中通常使用肾脏疾病膳食改良公式(modification of diet in renal disease, MDRD)计算估算的肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)以评估肾脏功能<sup>[5]</sup>。MDRD纳入了患者的年龄、种族、性别、血肌酐水平进行计算,能够较好地反映18~70岁人群的肾功能。目前,基于eGFR进行的分期,与疾病的严重程度及并发症的风险比较匹配,也是应用最广泛的分期标准。CKD 1期(正常或增高):eGFR≥90 mL/(min·1.73 m<sup>2</sup>); CKD 2期(轻度下降):60~89[mL/(min·1.73 m<sup>2</sup>)]; CKD 3期(中度下降):30~59[mL/(min·1.73 m<sup>2</sup>)]; CKD 4期(重度下降):15~29[mL/(min·1.73 m<sup>2</sup>)]; CKD5期(肾功能衰竭):<15[mL/(min·1.73 m<sup>2</sup>)]<sup>[6]</sup>。

根据分类标准,将73例病例分为CKD 1期37例,占50.68%;CKD 2期16例,占21.92%;CKD 3期13例,占17.81%;CKD 4期7例,占9.59%,CKD 5期0例。根据CKD分期将其分为3组:CKD早期组(1~2期)53例、CKD中期组(3期)13例和CKD晚期(4期)7例。

### 1.3 统计学方法

应用SPSS 26.0统计学软件进行数据分析,多组间定量资料采取ANOVA方差分析,若检验结果显示多个水平之间存在显著性差异,则进行事后多重比较。多组间定性资料比较采用χ<sup>2</sup>检验或Fisher精确概率法,若检验结果提示多个水平有显著性差异,则进行两两组间χ<sup>2</sup>检验或Fisher精确概率法, P<0.05为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 患者的肾病类型

在所收集的妊娠合并CKD病例大致可分为以下几类:IgA肾病(16例,21.91%)、慢性肾小球肾炎(未分型,24例,32.88%)、狼疮性肾炎(9例,12.33%)、肾病综合征(10例,13.70%)、糖尿病肾病(4例,5.48%)、慢性高血压合并肾病(8例,10.96%)、膜性肾病(2例,2.74%)等。

### 2.2 一般情况比较

3组间比较孕妇年龄、异位妊娠史、慢性高血压发生率无统计学差异。在慢性高血压发生率方面,CKD早期组3例(5.7%),中期组3例(23.1%),晚期组2例(28.6%),CKD中、晚期组患者较CKD早期组更易发生慢性高血压,其中,晚期组与早期组比较

差异有统计学意义(χ<sup>2</sup>=4.249, P=0.039)。

### 2.3 患者的妊娠并发症比较

3组PE、FGR、胎儿窘迫和肾衰竭的发病率存在明显差异(P=0.006, P=0.004, P=0.004, P<0.001)。两两比较结果显示,CKD中、晚期组患者PE发生率高约70%,与CKD早期组比较明显升高,差异具有统计学意义(69.2% vs. 30.2%, P=0.023; 71.4% vs. 30.2%, P=0.032);并且随肾脏疾病病情加重,孕期更易并发FGR(53.8% vs. 17.0%, P=0.016; 57.1% vs. 17.0%, P=0.015),严重影响母儿预后。与CKD早期组比较,CKD晚期组胎儿窘迫率显著升高(57.1% vs. 9.4%, P=0.006),CKD中期组胎儿窘迫率升高,但无统计学差异(23.1% vs. 9.4%, P=0.381)。由于孕期肾脏负荷加重,CKD中期组、晚期组患者肾功能不全发生率明显高于早期组,有统计学差异(40.0% vs. 1.9%, P<0.001; 100.0% vs. 1.9%, P<0.001),但在PE、FGR、胎儿窘迫和肾功能不全的发病率比较中,CKD中期组和CKD晚期组的组间差异不具有统计学意义(P>0.05)。CKD晚期组肾衰竭发生率高约71.4%,明显高于早、中期组(71.4% vs. 0, P<0.001)。其他并发症如贫血、PROM、GDM、甲状腺功能异常、肝内胆汁淤积症(ICP)、羊水过少、产后出血等其发生率3组之间无统计学差异(表1)。

### 2.4 患者妊娠结局比较

3组间在终止孕周、剖宫产率、自然分娩率和早产率存在明显差异(P=0.001, P=0.039, P=0.024, P=0.001),分别将上述的相关因素进行两两组间比较,结果表明与CKD早期组比较,晚期组患者剖宫产率明显增高(100.0% vs. 56.6%, P=0.026),而自然分娩

表1 患者妊娠并发症比较 [n(%)]

并发症	CKD早期组(n=53)	CKD中期组(n=13)	CKD晚期组(n=7)	P值
PE	16(30.2)	9(69.2)*	5(71.4)*	0.006
FGR	9(17.0)	7(53.8)*	4(57.1)*	0.004
胎儿窘迫	5(9.4)	3(23.1)	4(57.1)**	0.005
肾功能不全	1(1.9)	8(40.0)**	7(100.0)**	<0.001
肾衰竭	0(0)	0(0)	5(71.4)**	<0.001
贫血	13(24.5)	5(38.5)	3(42.9)	0.392
PROM	12(22.6)	1(7.7)	1(14.3)	0.623
GDM	7(13.2)	1(7.7)	1(14.3)	1.000
甲状腺功能异常	10(18.9)	2(10.0)	1(14.3)	1.000
ICP	3(5.7)	0(0)	0(0)	1.000
羊水过少	2(3.8)	1(7.7)	0(0)	0.623
产后出血	3(5.7)	0(0)	0(0)	1.000

与CKD早期组比较,\*P<0.05,\*\*P<0.01。

率明显下降( $P=0.038$ );且其平均妊娠终止时间较CKD早期组提前3周余,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。随CKD分期加重,早产率明显增高,CKD晚期组与早期组比较有统计学差异(100.0% vs. 34.0%,  $P=0.003$ ),虽然中期组早产高达61.5%,但与早期组、晚期组相比,无统计学差异(61.5% vs. 34.0%,  $P=0.068$ ),3组间引产率的差异不具有统计学意义(表2)。

### 2.5 新生儿结局比较

本研究对3组患者的新生儿预后进行分析,发现在新生儿体重、Apgar评分、重度窒息儿比例、SGA发生率、NICU转诊率和早产儿比例方面存在统计学差异( $P=0.005$ 、 $P=0.016$ 、 $P=0.003$ 、 $P < 0.001$ 、 $P=0.004$ 、 $P=0.003$ )。且在两两比较中,CKD中、晚期组患者新生儿出生体重和1 min Apgar评分明显降低( $P < 0.05$ );CKD中、晚期组中重度窒息儿比例均与CKD早期组有统计学差异(38.5% vs. 11.3%,  $P=0.033$ ; 57.1% vs. 11.3%,  $P=0.012$ )。3组间轻度窒息儿比例的差异不具有统计学意义( $P=0.072$ ),相较于CKD早期组,CKD中、晚期组轻度窒息儿比例有一定程度的升高,但统计学差异不明显(7.7% vs. 0,  $P=0.197$ ; 14.3% vs. 0,  $P=0.117$ ),但SGA比例、NICU的转诊率显著增高(53.8% vs. 17.0%,  $P=0.016$ ; 57.1% vs. 17.0%,  $P=0.010$ ; 76.9% vs. 28.3%,  $P=0.004$ ; 100.0% vs. 28.3%,  $P=0.001$ )。早产儿比例,CDK晚期组明显高于早期、中期组(100.0% vs. 34.0%,  $P=0.003$ ; 100.0% vs. 38.5%,  $P=0.028$ )。而3组的死胎

率无统计学差异。表明CKD中晚期患者孕期肾脏疾病病情严重,需要提前终止妊娠,早产的发生率增加,胎儿未足月,体重轻且肺发育不成熟,娩出后活力差,需要入住NICU进一步救治(表3)。

### 3 讨论

随着育龄女性自我保健意识增强,其CKD检出率增高,CKD合并妊娠随之增加。目前育龄期女性合并CKD总体患病率约为3%<sup>[7]</sup>。本研究纳入4年间本院产检并分娩的CKD合并妊娠病例73例,占分娩总数的0.27%,均为自然受孕者,患者年龄22~43岁,以经产妇略多(38例)。73例患者中,CKD早期占72.6%,中期占17.81%,晚期9.59%。因此,本研究入组CKD孕妇以经产妇为主(占52.1%),CKD早期占多数,CKD未影响其受孕能力。

CKD为一组疾病统称,其有不同病理类型。本研究73例CKD患者,以慢性肾小球肾炎(未分型)最多,其次为IgA肾病、肾病综合征、狼疮肾炎,这些病理类型为育龄女性常见CKD病理类型,明确病理类型有助于寻找病因及针对性治疗。

#### 3.1 妊娠对CKD的影响

CKD女性孕前已有肾脏损害,孕期肾脏发生生理性变化,肾脏体积增大,肾小球和肾小管功能发生变化,肾血流量和GFR显著增加,加之妊娠期体内的代谢产物血清肌酐及尿素氮排出增加,加重肾脏负荷,易使原有肾脏疾病病情加重,此现象通常发生

表2 患者妊娠结局

结局	CKD早期组(n=53)	CKD中期组(n=13)	CKD晚期组(n=7)	F/ $\chi^2$ 值	P值
终止孕周(周, $\bar{x} \pm s$ )	36.40 $\pm$ 4.34	33.8 $\pm$ 4.23	32.84 $\pm$ 1.90*	7.314	0.001
剖宫产[n(%)]	30(56.6)	10(76.9)	7(100)*	—	0.039
自然分娩[n(%)]	20(37.7)	1(7.7)	0(0)*	—	0.024
引产[n(%)]	3(5.7)	2(1.5)	0(0)	—	0.277
早产[n(%)]	18(34.0)	8(61.5)	7(100)*	—	0.001

与CKD早期组比较,\* $P < 0.05$ 。

表3 新生儿结局比较

结局	CKD早期组(n=53)	CKD中期组(n=13)	CKD晚期组(n=7)	F/ $\chi^2$ 值	P值
出生体重(g, $\bar{x} \pm s$ )	2 564.49 $\pm$ 907.88	1 916.94 $\pm$ 770.20*	1 620 $\pm$ 402.99**	5.822	0.005
1 min Apgar评分(分, $\bar{x} \pm s$ )	8.79 $\pm$ 2.60	6.76 $\pm$ 3.09*	6.57 $\pm$ 2.19*	4.369	0.016
轻度窒息儿[n(%)]	0(0)	1(7.7)	1(14.3)*	—	0.072
重度窒息儿[n(%)]	6(11.3)	5(38.5)*	4(57.1)*	—	0.003
SGA[n(%)]	9(17.0)	7(53.8)*	4(57.1)*	—	0.004
NICU[n(%)]	15(28.3)	10(76.9)**	7(100)**	—	<0.001
早产儿[n(%)]	18(34.0)	5(38.5)	7(100)**	—	0.003
死胎[n(%)]	3(5.7)	1(7.7)	0(0)	—	1.000

与CKD早期组比较,\* $P < 0.05$ ,\*\* $P < 0.01$ 。

于怀孕前3个月,持续至产后3个月<sup>[8-9]</sup>。Snoek等<sup>[10]</sup>认为与肾功能(eGFR>70 mL/(min·1.73 m<sup>2</sup>)或血清肌酐<1.4 mg/dL)的患者相比,中、重度肾功能不全患者急性肾损伤的发生率增加了30%,肾脏疾病患者可能因妊娠而肾功能下降。实验室检查中eGFR 60~89[mL/(min·1.73 m<sup>2</sup>)]是预测肾功能恶化的危险因素<sup>[11]</sup>。本研究中,孕期发展为肾功能不全的病例16例,CKD中期组40%、晚期组100%发展为肾功能不全,肾衰竭病例5例(全部为CKD晚期组)。因此,CKD晚期肾脏疾病重,妊娠风险大,不建议妊娠<sup>[12]</sup>。

### 3.2 CKD与妊娠期并发症

妊娠期并发症的发病率在CKD患者明显升高,最常见的便是PE和FGR。有研究表明产前尿蛋白尿≥3.5 g/d是母亲不良结局的独立危险因素。孕期血压的异常升高可导致全身性小动脉痉挛、内皮细胞功能障碍、胎盘血流减少,继发性引起胎儿不良结局,如FGR、早产、流产、SGA等<sup>[13]</sup>。孕前高血压和产前尿酸≥363 μmol/L是导致FGR、早产的独立危险因素<sup>[9]</sup>。本研究中CKD中、晚期组的孕妇PE和FGR的发生率明显增高,孕期医源性早产、手术产发生率显著增加,自然分娩率明显下降,严重影响母婴预后。

### 3.3 CKD与新生儿结局的影响

本研究对3患者的新生儿预后进行分析发现,CKD中、晚期患者新生儿体重和Apgar评分明显降低,分娩孕周明显提前,新生儿SGA、NICU转诊以及新生儿窒息的发生率明显增高,尤其是CKD晚期组,原因在于CKD中、晚期患者孕期肾脏疾病病情严重,需要提前终止妊娠,早产的发生率增加,胎儿未足月,体重轻且肺发育不成熟,娩出后活力差,胎儿窘迫发生率增高,需要入住NICU进一步观察和治疗<sup>[14]</sup>。

CKD合并妊娠一直是产科和肾科医生关注的问题,需要产科、肾内科、新生儿科等多学科医生通力协作,共同管理,合理制定孕期管理方案、适时终止妊娠(分娩时机和方式的选择)<sup>[15]</sup>。重要的是加强宣教,让更多患有慢性肾脏疾病的妇女关注孕前咨询和产前诊断,医生需要掌握不同肾脏疾病的诊治特点,减少妊娠对母体肾功能的损害和对胎儿结局的不良影响,降低妊娠并发症和胎儿死亡的风险,获得良好的母婴结局。

#### [参考文献]

[1] AMMIRATI A L. Chronic kidney disease [J]. Rev Assoc

Med Bras, 2020, 66(Suppl 1): s03-s09

- [2] 王红梅,王谢桐. 肾脏病史女性孕前保健[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2018, 34(12): 1342-1345
- [3] PICCOLI G B, CONIJN A, ATTINI R, et al. Pregnancy in chronic kidney disease: need for a common language [J]. J Nephrol, 2011, 24(3): 282-299
- [4] 孟 斌,贾瑞喆,王国育,等. 超声多普勒肾血流动力学测定对妊娠期高血压肾损害的研究[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2015, 35(12): 1750-1753
- [5] 白 华. 危重病患者肾脏功能评估方法的对比研究 [D]. 北京:协和医学院, 2016
- [6] 上海慢性肾脏病早发现及规范化诊治与示范项目专家组,高 翔,梅长林. 慢性肾脏病筛查诊断及防治指南 [J]. 中国实用内科杂志, 2017, 37(1): 28-34
- [7] REYNOLDS M L, HERRERA C A. Chronic kidney disease and pregnancy [J]. Adv Chronic Kidney Dis, 2020, 27(6): 461-468
- [8] BARRETT P M, MCCARTHY F P, KUBLICKIENE K, et al. Adverse pregnancy outcomes and long-term maternal kidney disease: a systematic review and meta-analysis [J]. JAMA Netw Open, 2020, 3(2): e1920964
- [9] LI Y, WANG W, WANG Y, et al. Fetal risks and maternal renal complications in pregnancy with preexisting chronic glomerulonephritis [J]. Med Sci Monit, 2018, 24: 1008-1016
- [10] SNOEK R, VAN DER GRAAF R, MEINDERTS J R, et al. Pregnancy in advanced kidney disease: clinical practice considerations on a challenging combination [J]. Nephron, 2020, 144(4): 185-189
- [11] MOSCOSO-SOLORZANO G T, FARFAN JIMENEZ A G. Pregnancy outcomes and chronic kidney disease: ecuadorian single center experience [J]. Clin Nephrol, 2019, 92(6): 319-324
- [12] WILES K, WEBSTER P, SEED P T, et al. The impact of chronic kidney disease stages 3-5 on pregnancy outcomes [J]. Nephrol Dial Transplant, 2021, 36(11): 2008-2017
- [13] 刘韦楠,陈樱花,刘志红,等. 101例慢性肾脏病患者妊娠的结局及影响因素[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2019, 28(2): 107-112
- [14] LUYCKX V A, BRENNER B M. Clinical consequences of developmental programming of low nephron number [J]. Anat Rec (Hoboken), 2020, 303(10): 2613-2631
- [15] 邢 盈,常瑞晶,陈 铎. 慢性肾脏病合并妊娠管理的多学科协作[J]. 临床荟萃, 2016, 31(6): 610-614

[收稿日期] 2021-12-29

(本文编辑:唐 震)