

孕前和孕期母体外周血血红蛋白浓度与发生胎儿死产风险的相关性研究*

申文娟¹, 李园春², 姚若冰¹

(1. 宝鸡市高新人民医院产科, 陕西宝鸡 721000; 2. 宝鸡市妇幼保健院产科, 陕西宝鸡 721000)

摘要:目的 研究孕前和孕期母体外周血血红蛋白(Hb)浓度与发生胎儿死产风险间的关系。方法 选取2015年1月~2017年12月在陕西省宝鸡市高新人民医院经妊娠期 ≥ 28 周分娩时发生胎儿死产的12例孕妇作为实验组, 选取同期胎儿安全出生的孕妇246例作为对照组。使用多变量逻辑回归模型, 评估妊娠不同阶段母体外周血Hb浓度和稀释情况与发生死产风险的比值比(OR)及95%的置信区间。结果 孕前母体外周血Hb浓度与胎儿死产之间没有相关性。在妊娠中期结束时外周血Hb浓度过高(≥ 140 g/L)的孕妇发生胎儿死产的风险比Hb浓度为正常值(110~120 g/L)的孕妇高出两倍多(OR=2.32); 而Hb浓度较低(< 110 g/L)的孕妇, 发生死产的风险下降了29%。在妊娠期或仅在妊娠中期降低母体外周血Hb浓度均可以降低死产风险。结论 孕前母体外周血Hb浓度与死产没有相关性。妊娠期高浓度Hb以及血红蛋白缺乏稀释可作为高危妊娠的一个信号。

关键词:妊娠; 外周血; 血红蛋白; 死产

中图分类号: R714.4; R446.11 文献标志码: A 文章编号: 1671-7414(2019)04-139-05

doi: 10.3969/j.issn.1671-7414.2019.04.034

Correlation between Maternal Peripheral Blood Hemoglobin Concentration and Risk of Fetal Stillbirth before and During Pregnancy

SHEN Wen-juan¹, LI Yuan-chun², YAO Ruo-bing¹ (1. Department of Obstetrics, Baoji High-tech People's Hospital, Shaanxi Baoji 721000, China; 2. Department of Obstetrics, Baoji Maternal and Child Health Hospital, Shaanxi Baoji 721000, China)

Abstract: **Objective** To study the associations between maternal haemoglobin concentrations and the risk of stillbirth before and during pregnancy. **Methods** Selected births from January 2015 to December 2017 in Baoji High-tech People's Hospital in Shaanxi Province, including 12 primiparous women with stillbirths (cases group) occurring at 28 weeks' gestation or later and 246 primiparous women with live births (control group). Using multivariate logistic regression models to estimate odds ratios (ORs) and 95% confidence intervals (CIs) for the associations of maternal haemoglobin concentrations and haemoglobin dilution at different stages of pregnancy, with stillbirth risk. **Results** Haemoglobin concentration before pregnancy was not associated with stillbirth risk. Compared with normal maternal haemoglobin concentration (110~120 g/L) at the end of the second trimester, high maternal haemoglobin concentration (≥ 140 g/L) was associated with a more than two-fold increased stillbirth risk (OR=2.32), while low maternal haemoglobin concentration (< 110 g/L) was associated with a 29% reduction in stillbirth risk. Decreased haemoglobin concentration, as measured during pregnancy, or only during the second trimester, were associated with reduced stillbirth risk. **Conclusion** Haemoglobin concentration before pregnancy was not associated with stillbirth risk. High haemoglobin level and absence of haemoglobin dilution during pregnancy could be considered as indicators of a high-risk pregnancy.

Keywords: pregnancy; peripheral blood; haemoglobin; stillbirth

妊娠期母体外周血血红蛋白(hemoglobin, Hb)浓度与羊水过少、低出生体重、早产和死产之间的关系一直存在争议^[1-3]。研究发现妊娠期母体外周血Hb浓度过高或过低, 均可增加死产风险^[4-6]。妊娠期母体血液成分发生显著变化^[7], 其中包括由于血液中血清成分的扩张而引起的血红蛋白浓度稀释^[8]。孕早期如果发生某些异常状态,

破坏Hb浓度稀释这一过程, 则可能导致不良妊娠结局^[2]。然而, 孕前母体外周血Hb浓度是否与胎儿死产有关, 目前尚无明确报道。因此, 本文主要研究孕前和妊娠期母体外周血Hb浓度以及妊娠期和妊娠中期母体外周血中Hb稀释情况(平均每周Hb浓度的变化)与发生胎儿死产风险间的关系。

* 基金项目: 陕西省卫生厅科研项目(项目编号: 2014-D27)。

作者简介: 申文娟(1971—), 女, 本科, 副主任医师, 研究方向: 产后抑郁症、妊娠症, E-mail: baoshenwenj@163.com。

通讯作者: 姚若冰(1984—), 女, 本科, 主治医师, E-mail: 278623648@qq.com。

1 材料与方法

1.1 研究对象 随机选取2015年1月~2017年12月在陕西省宝鸡市高新人民医院进行孕前血液检查,建立围产期保健卡并在本院分娩的单胎初产孕妇共325例,有专职医师定期负责孕前、孕早期和孕中期检查,检测Hb浓度及稀释情况。孕前及孕期有慢性内科、外科及吸烟史,严重产科并发的孕妇排除在外。325例孕妇中有258例入选本研究。排除标准:Hb数据记录不全、早产、多胞胎及死胎的孕妇。258例孕妇分为实验组12例,对照组246例。纳入标准:单胎死产的孕妇。本研究通过医院道德伦理委员会批准,所有受试者均签署知情同意书。

1.2 试剂与仪器 迈瑞CAL8000血细胞自动分析仪购于武汉盛世达医疗设备有限公司,试剂购于迈瑞药业股份有限公司,检测过程严格按照仪器的标准操作规程进行。

1.3 方法 在实验室对血液和尿液进行完整生化

分析,分别在妊娠早期6~10周和中期26~30周进行两次孕期检测,两次Hb浓度测量平均时间为妊娠9周和28周。

孕中期Hb浓度稀释情况是依据妊娠期测量的两次Hb浓度不同而定,即平均每个妊娠周中Hb浓度的改变量。整个妊娠期Hb浓度变化情况,即妊娠前和妊娠期第二次测量的Hb浓度的平均改变量。

1.4 统计学分析 使用SPSS 18.0软件进行统计分析。通过Logistic回归分析母体Hb浓度和稀释情况与死产风险之间关系的比值比(OR)及其95%的可信区间(CI)。组间比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 产妇基本资料比较 见表1。实验组和对照组产妇的年龄、BMI,妊娠高血压疾病、孕前Hb浓度、妊娠早期Hb浓度的差异均无统计学意义($\chi^2 = 0.09 \sim 0.93$,均 $P > 0.05$)。

表1 产妇基本资料[n(%)]

类 别	实验组(n=12)	对照组(n=246)	χ^2	P
孕妇年龄(岁)	≤21	1(8.3)	0.42	0.64
	22~24	5(41.7)		
	25~29	5(41.7)		
	30~34	1(8.3)		
	≥35	0(0)		
BMI(kg/m ²)	<18.5	1(8.3)	0.68	0.38
	18.5~25	5(41.7)		
	25~30	3(25.0)		
	30~35	2(16.7)		
	>35	1(8.3)		
孕期高血压疾病	无	11(91.7)	0.93	0.27
	有	1(8.3)		
孕前期 Hb 浓度(g/L)	平均值(\bar{x})	126.2(11.6)	0.09	0.77
	中位数(范围)	128.0(100~150)		
孕早期 Hb 浓度(g/L)	平均值(\bar{x})	125.3(12.7)	0.26	0.59
	中位数(范围)	120.0(80~170)		
孕中期 Hb 浓度(g/L)	平均值(\bar{x})	118.0(12.2)	0.04	0.85
	中位数(范围)	120.0(80~150)		

2.2 孕期Hb浓度与死产风险的关系 见表2。将产妇Hb浓度的测量数据分为<110,110~120,121~139和≥140 g/L四类,以Hb浓度110~120 g/L为参照值。结果显示孕前期Hb浓度与胎儿死产风险间差异无统计学意义($\chi^2 = 1.602 \sim 1.719$,均 $P > 0.05$),OR值分别为(参考值)0.97(0.64~1.47),0.88(0.52~1.34)。在孕早期,高浓度Hb(≥140 g/L)与正常Hb浓度值(110~120

g/L)相比差异具有统计学意义($\chi^2 = 78.650$, $P < 0.01$),OR值为1.38(1.02~1.86)。在孕中期,孕妇高浓度Hb(≥140 g/L),低浓度Hb(<110 g/L)与正常Hb浓度值(110~120 g/L)相比差异均具有统计学意义($\chi^2 = 46.095, 94.292$,均 $P < 0.01$),OR值分别为2.32(1.26~4.15)和0.71(0.52~0.91)。

表2 孕期 Hb 浓度(g/L)与死产风险的关系[n(%)]

类 别	Hb 浓度(g/L)	实验组	对照组	OR(95%CI)	χ^2	P
孕前期	<110	0(0)	0(0)	0		
	110~120	5(41.7)	108(43.9)	1(参考值)		
	121~139	4(33.3)	78(31.7)	0.97(0.64~1.47)	1.719	0.198
	≥140	3(25)	60(24.4)	0.88(0.52~1.34)	1.602	0.222
孕早期	<110	1(8.3)	23(9.3)	0.90(0.57~1.41)	0.431	0.515
	110~120	6(50.0)	129(52.4)	1(参考值)		
	121~139	3(25.0)	62(25.2)	1.18(0.95~1.48)	0.962	0.333
	≥140	2(16.7)	32(13.0)	1.38(1.02~1.86)	78.650	<0.01
孕中期	<110	2(16.7)	54(21.9)	0.71(0.52~0.91)	94.292	<0.01
	110~120	7(58.3)	149(60.6)	1(参考值)		
	121~139	2(16.7)	35(14.2)	1.20(0.82~1.79)	2.306	0.137
	≥140	1(8.3)	8(3.3)	2.32(1.26~4.15)	46.095	<0.01

2.3 Hb 稀释水平与死产风险的关系 见表3。为评估妊娠期间 Hb 浓度稀释情况与发生胎儿死产风险间的关系,将 Hb 稀释水平在整个孕期和孕中期均分为三类:a. 整个孕期(>0.69, 0.69~0.01 及 0.01~0.00 g/L); b. 孕中期(>0.78, 0.78~0.01 及 0.01~0.00)。以 Hb 稀释水平 0.00~0.01 g/L 为参照值。与整个孕期间 Hb 浓度稀释情况 0.01~0.00 g/L 的孕妇相比, Hb 浓度稀释>0.69 g/L 与 0.69~0.01 g/L 的孕妇具

有较低的死产风险,OR 值分别为 0.32(0.20~0.53), 0.44(0.27~0.68)), 差异具有统计学意义($\chi^2=524.180\sim732.589$, 均 $P<0.01$)。同样,在孕中期, Hb 稀释>0.78 g/L 与 0.78~0.01 g/L 的孕妇比 Hb 稀释 0.01~0.00 的孕妇减少了胎儿死产的风险 OR 值分别为 0.56(0.39~0.78), 0.64(0.44~0.89), 差异具有统计学意义($\chi^2=75.607\sim218.563$, 均 $P<0.01$)。

表3 Hb(g/L) 稀释水平与死产风险的关系[n(%)]

类 别	Hb 稀释水平(g/L)	实验组	对照组	OR(95%CI)	χ^2	P
整个孕期	>0.69	2(16.7)	80(32.5)	0.32(0.20~0.53)	732.589	<0.01
	0.69~0.01	4(33.3)	90(36.6)	0.44(0.27~0.68)	524.180	<0.01
	0.01~0.00	6(50.0)	76(30.9)	1(参考值)		
孕中期	>0.78	3(25.0)	85(34.6)	0.56(0.39~0.78)	218.563	<0.01
	0.78~0.01	2(16.7)	83(33.7)	0.64(0.44~0.89)	75.607	<0.01
	0.01~0.00	7(58.3)	78(31.7)	1(参考值)		

2.4 孕中期平均 Hb 稀释水平与早产死产和死产的风险关系 见表4。使用分类变量分析发现, Hb 稀释水平与早产死产和学术定义的死产间的

风险率没有实质性区别。Hb 稀释水平越高, 早产死产风险越低, 且两者间差异具有统计学意义($\chi^2=-1.116$, $P=0.043$; $\chi^1=-3.719$, $P<0.01$)。

表4 孕中期 Hb(g/L) 稀释水平与早产死产和死产的风险关系[n(%)]

Hb 稀释水平 (g/L)	早产死产			死 产		
	实验组	对照组	OR(95%CI)	实验组	对照组	OR(95%CI)
>0.78	1(20.0)	83(33.7)	0.49(0.28~0.86)	3(25.0)	84(34.1)	0.53(0.38~0.89)
0.78~0.01	1(20.0)	82(33.3)	0.52(0.27~0.89)	4(33.3)	83(33.7)	0.65(0.43~0.98)
0.01~0.00	3(60.0)	81(32.9)	1(参考值)	5(41.7)	79(32.1)	1(参考值)

3 讨论 孕早期母体外周血 Hb 不仅可用于预测不良妊娠结局, 对于孕中期或孕晚期甚至整个孕期 Hb 水平也与不良妊娠结局存在一定的相关性^[10-12]。姚友春等^[9]研究发现孕早期母体外周血

Hb 水平的增加($Hb \geq 12.5$ g/L)会显著增加患者糖尿病和子痫前期发生的风险。于菲菲等^[13]研究发现早期 HbA1c 水平筛查可有效发现孕期妇女糖耐量受损。Hb 水平的变化与不良妊娠之间的

关系其可能是母体怀孕期间为满足新生血管床的生长。孕期母体 Hb 浓度增加可能是因血清组分的扩张出现了生理干扰^[14]。怀孕期间母体红细胞生成素分泌升高引起红细胞数量增加,但这种增加远小于血浆容量的扩增,因此孕中期结束时 Hb 浓度平均降低 10~20 g/L^[15]。

在整个孕期低死产风险与孕妇低浓度 Hb 有关,而与妊娠起始 Hb 浓度或 Hb 浓度改变的时间无关。之前关于死产、先兆子痫和低出生体重的研究也观察到这一保护效应^[9,16]。本研究结果显示孕前期 Hb 浓度与胎儿死产风险间无统计学意义。可能是孕前期 Hb 浓度低的女性已经进行了药物治疗。孕前缺铁性贫血病的治疗提高了孕妇外周血中 Hb 的浓度,这在很大程度上消除了缺铁对本研究的影响。铁离子缺失可能是导致孕妇 Hb 稀释和严重贫血的一个主要发病因素,其提高了不良妊娠结局的风险。最近的大数据分析表明产前补充铁离子可明显增加胎儿出生体重,降低胎儿低体重出生的风险^[19]。然而,孕妇外周血中高浓度的 Hb 常常被错误认为是处于良好的血铁状况,从而没有引起足够的注意^[1-2]。产前每日补充铁质的摄入吸收可能导致 Hb 浓度的升高,增加死产发生的风险。本研究结果显示孕中期 Hb 低浓度和高浓度均会增加死产发生的风险,这与之前的研究结果相符。

孕期先兆子痫与死产风险和 Hb 浓度相关^[17],且这一疾病可能起媒介作用。其认为将具有先兆子痫或子痫的孕妇排除后,高浓度 Hb 与死产间的风险概率提高了^[18]。由于目前没有关于先兆子痫或子痫的数据,所以本研究将孕期有高血压记录的孕妇排除后,重新对目标数据进行分析,结果发现 Hb 浓度与死产的风险概率不变,这一结果与以前的研究正好相反。

本研究存在一定的局限性,对死产原因的分析并未从机制上(如遗传检测、胎盘病理分析或先天性缺陷的调查等)进行探讨。此外,本研究尚未做到多中心、大样本数据的统计分析,这使得在统计上存在一定的局限性。虽然存在上述不足,但本研究的分析结果仍可在一定程度上提示围产期控制 Hb 水平的重要性,为避免不良死产发生提供参考依据。

综上所述,本研究发现孕前期母体外周血 Hb 浓度与胎儿死产之间不存在相关性。孕期母体外周血 Hb 浓度升高是胎儿死产的一个危险因素,而孕中期低浓度 Hb 会增加死产发生的风险。孕期母体外周血中高浓度的 Hb 和 Hb 缺乏稀释可被认为是高危妊娠的重要信号。

参考文献:

- [1] MAGHSOUDLOU S, CNATTINGIUS S, STEPHANSSON O, et al. Maternal haemoglobin concentrations before and during pregnancy and stillbirth risk: a population-based casecontrol study[J]. BMC Pregnancy and Childbirth, 2016, 16(1):135.
- [2] ELMUGABIL A, RAYIS D A, ABDELMAGEED R E, et al. High level of hemoglobin, white blood cells and obesity among Sudanese women in early pregnancy: a cross-sectional study[J]. Future Sci OA, 2017, 3(2):FSO182.
- [3] ISHIDA Y, ZHAO Dongwei, OHKUCHI A, et al. Maternal peripheral blood natural killer cells incorporate placenta-associated microRNAs during pregnancy [J]. International Journal of Molecular Medicine, 2015, 35(6):1511-1524.
- [4] CONSORTIUM COSMIC. Community-based malaria screening and treatment for pregnant women receiving standard intermittent preventive treatment with sulfadoxine-pyrimethamine: A multicenter (the Gambia, Burkina Faso, and Benin) cluster-randomized controlled trial[J]. Clinical Infectious Diseases, 2019, 68(4):586-596.
- [5] NAIR M, CHURCHILL D, ROBINSON S, et al. Association between maternal haemoglobin and stillbirth: a cohort study among a multi-ethnic population in England[J]. Br J Haematol, 2017, 179(5):829-837.
- [6] LI Minglan, THOMPSON J M D, CRONIN R S, et al. The collaborative IPD of sleep and stillbirth (cribs): is maternal going-to-sleep position a risk factor for late stillbirth and does maternal sleep position interact with fetal vulnerability an individual participant data meta-analysis study protocol [J]. BMJ Open, 2018, 8(4):e020323.
- [7] 何金泉, 吴彩明, 李国强. 广东虎门地区健康人群低血红蛋白密度(LHD%)参考区间的建立和临床应用[J]. 现代检验医学杂志, 2017, 32(2):86-88, 91.
HE Jinquan, WU Caiming, LI Guoqiang. Building the reference range of low hemoglobin density (LHD%) of healthy population in humen district of Guangdong and discuss its clinical application value[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2017, 32(2):86-88, 91.
- [8] DIKA H, MASAWA E, IDDI S, et al. Plasma hemoglobin concentration among pregnant and non-pregnant women in Mwanza: are we using correct reference values to diagnose anemia in pregnancy[J]. Pan Afr Med J, 2018, 30:93.
- [9] 姚友春, 周蕾. 早孕期血红蛋白水平与妊娠期糖尿病、子痫前期发病的关系[J]. 山东医药, 2015, 55(8):62-63.
- [10] YAO Youchun, ZHOU Lei. Association between early pregnancy hemoglobin levels and gestational diabetes mellitus and preeclampsia [J]. Shandong Medical Journal, 2015, 55(8):62-63.
- [10] HO Y R, WANG P, LU M C, et al. Associations of mid-pregnancy HbA1c with gestational diabetes and risk of adverse pregnancy outcomes (下转 145 页)