

子痫危险因素的病例对照研究

向洁, 刘兴会[△]

四川大学华西第二医院 产科(成都 610041)

【摘要】 目的 探讨子痫发生的高危因素,为子痫的预防提供依据。方法 回顾性收集 2007~2013 年共 78 例子痫产妇的病历资料,以及按照 1:3 比例随机抽取同期 234 例正常产妇资料作为对照。收集产妇一般情况、产检情况、住院情况等资料,对子痫发生高危因素采用 logistic 单因素回归分析和 logistic 回归模型多因素分析。结果 单因素分析显示,孕妇的年龄、身高、居住地、职业、文化程度、产前检查次数、孕期体质量增加、入院孕周、新生儿体质量、分娩方式、分娩次数等与对照组比较差异有统计学意义($P < 0.05$),是子痫发生的危险因素;多因素 logistic 回归分析显示,子痫发生的独立危险因素为〔按比值比(OR)值的大小排序〕产前检查次数少(OR 值 = 0.907)、孕期体质量增加少(OR 值 = 0.205)、分娩次数少(OR 值 = 0.205)、 P 均 < 0.05 。结论 对于具有上述高危因素的孕产妇,应给予高度重视,警惕和积极预防子痫的发生,改善孕产妇围生期结局。

【关键词】 子痫 高危因素 病例对照

子痫属于妊娠期高血压疾病的一种类型,是在子痫前期的基础上发生的不能用其他原因解释的抽搐^[1]。妊娠期高血压疾病在我国的发病率为 6%~8%^[1],世界范围内的发病率为 5%~10%^[2],是导致我国孕产妇死亡的第三位原因。在妊娠期高血压疾病中,子痫可导致严重不良的妊娠结局。据文献报道,10%~30%的子痫患者合并严重的并发症如昏迷、中风、急性呼吸窘迫综合征等,5%~8%可能发生围生儿死亡^[3-6]。近年来,发达国家的子痫发病率已经下降到 2.7/万~8.2/万^[3,7,8]。然而,在发展中国家其发病率仍然为 16/万~69/万^[4]。既往研究发现孕产妇的年龄、收缩压过高、未按要求进行产检等为子痫发生的高危因素^[9-12]。当收缩压 > 155 mmHg(1 mmHg = 0.133 kPa)、谷草转氨酶(AST) > 30 U/L、肌酐 > 74 μ mol/L、乳酸脱氢酶(LDH) > 400 U/L、尿酸 ≥ 0.35 mmol/L,同时合并头痛时易发生子痫^[9,13,14]。印度、加纳等的研究显示,初产妇、年龄过小以及在雨季时子痫的发病率升高^[15-17]。但是,国内相关研究资料较少。本院为西部地区实力最强的妇产儿专科医院,收治来自西部地区的危急重症孕产妇。本研究利用良好的病例资源,对严重威胁孕产妇及胎儿健康和生命安全的子痫高危因素进行探讨,为预防子痫的发生提供参考依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象

2007 年 1 月至 2013 年 12 月,按国际疾病分类第九版临床修订本(ICD-9-CM),选取诊断为子痫的产妇作为病例组,共 78 例;同时,按 1:3 的比例选取同期无妊娠并发症或合并症的正常分娩产妇作为对照组,共 234 例。

纳入标准:①2007 年 1 月至 2013 年 12 月到我院住院治疗的孕产妇;②子痫组:出院时诊断为子痫的产妇;③对照组:无妊娠并发症或并发症正常分娩的产妇。排除标准:

①子痫组出院时诊断中有子痫,但病历中无相关记录;②对照组出院诊断中无特殊,但病历中有诊断为妊娠并发症或并发症等因素的相关记录。剔除标准:调查资料填写缺失值 $\geq 20\%$ 。

1.2 调查工具

子痫高危因素调查表和正常孕妇调查表,为自行设计问卷,经文献查阅,反复专家咨询及结合临床实际设计而成,包括年龄、孕次、产次、居住地、产检检查资料、住院资料、抽搐情况等。可能影响因素的量化赋值见表 1。

1.3 资料收集

由 2 名经专业培训、学历本科的研究人员进行病历资料收集,收集过程中实行双人核对及逻辑纠错以保证资料的真实准确。

1.4 统计学方法

采用 Epidata 建立数据库,实行双人资料录入进行比对和核查。数据采用 $\bar{x} \pm s$ 、率、构成比等描述。组间资料比较采用 t 检验和单因素方差分析,对子痫发生高危因素采用 logistic 单因素回归分析和 logistic 回归模型多因素分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 子痫组与对照组产妇一般资料比较

共收集到子痫患者病历资料 78 份,正常产妇资料 234 份。78 例子痫患者中,产前子痫 59 例(占 75.64%),产时子痫 2 例(2.56%),产后子痫 17 例(21.79%);在医院外发生的子痫 47 例(占 60.26%),其他医院发生的子痫 15 例(占 19.23%),本院住院期间发生的子痫 22 例(占 28.20%)。其中 1 例(占 1.28%)产妇在医院外、其它医院、本院均有子痫的发作,4 例(占 5.13%)产妇在医院外、其它医院有子痫的发作。其余社会人口学资料见表 2。在社会人口学指标中,产妇产次、产前次数、身高、体质量增加、家庭住址等方面,两组孕妇的资料差异有统计学意义,将其数据采用 logistic 回

[△] 通讯作者, E-mail: xinghui@163.com

表 1 研究因素及赋值方法

研究因素	赋值方法
年龄	实测值
孕次	实测值
分娩次数	实测值
小产次数	实测值
费用支付方式	1=医保,2=新农合,3=商业保险,4=自费
家庭住址	1=成都市,2=二级城市,3=县城,4=乡镇,5=农村
产前检查总次数	实测值
爱人年龄	实测值
既往史	1=无,2=妊高症,3=高血压,4=慢性肾炎,5=糖尿病,6=甲亢,7=多胎,8=三代近亲婚配,9=其他
家族史	1=无,2=妊高症,3=高血压,4=慢性肾炎,5=糖尿病,6=甲亢,7=多胎,8=三代近亲婚配,9=其他
体质量指数	实测值
营养情况	1=好,2=差
发育情况	1=好,2=中,3=差
红血球	实测值
血色素	实测值
血小板	实测值
血球压积	实测值
是否初查	1=有,2=无
是否复查	1=有,2=无
复查次数	实测值
收缩压	实测值
舒张压	实测值
收缩压升高值	实测值
舒张压升高值	实测值
孕周	实测值
组别	1=对照,2=病例

表 2 子痫组与对照组社会人口学资料比较

变量	子痫组 (n=78)	对照组 (n=234)	P
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	27.86±6.85	29.31±4.81	0.015 9
孕次($\bar{x}\pm s$,岁)	2.08±1.15	2.31±1.41	0.139 8
产次($\bar{x}\pm s$,次)	0.44±0.57	0.95±0.83	<0.001
产前检查次数($\bar{x}\pm s$)	4.57±3.09	10.28±3.09	<0.001
入院身高($\bar{x}\pm s$,cm)	157.37±4.19	160.43±4.27	<0.001
入院体质量($\bar{x}\pm s$,kg)	55.76±7.8	55.65±8.93	0.959 9
体质量指数 ($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)	22.95±3.99	21.82±3.4	0.250 3
体质量增加($\bar{x}\pm s$,kg)	11.93±5.24	15.05±5.18	0.000 2
分娩孕周($\bar{x}\pm s$,周)	33.80±3.74	36.66±4.55	<0.000 1
新生儿出生体质量(g)	2 162.91±859.26	2 848.79±884.83	<0.000 1
费用支付方式 〔例数(%)〕	78	208	0.812 1
医保	21 (26.92)	61 (29.33)	
自费	57 (73.08)	145 (69.71)	
其他	0 (0)	2 (0.96)	
分娩方式〔例数(%)〕	75	223	<0.000 1
引产	5 (6.67)	7 (3.14)	
自然分娩	6 (8.00)	136 (60.99)	
阴道助产	0	1 (0.45)	
剖宫产	64 (85.33)	79 (35.43)	
入院季节〔例数(%)〕	77	234	0.999 8
春	22 (28.57)	67 (28.63)	
夏	8 (10.39)	24 (10.26)	
秋	24 (31.17)	72 (30.77)	
冬	23 (29.87)	71 (30.34)	
先兆症状〔例数(%)〕	70	234	
头痛	15 (21.43)	22 (9.40)	0.006 9
视力模糊	7 (10.00)	15 (6.41)	0.309 2
上腹部不适	4 (5.71)	10 (4.27)	0.613 9

归模型进行进一步分析。

2.2 子痫危险因素的 logistic 单因素回归分析

见表 3。单因素 logistic 回归分析显示产妇年龄、身高、居住地、职业、文化程度、产前检查次数、孕期体质量增加、

表 3 子痫危险因素的 logistic 单因素回归分析

研究变量	β	标准误	Wald χ^2	P	OR	95%可信区间
年龄	-0.072	0.025	8.0958	0.004	0.930	0.885~0.959
身高	-0.175	0.044	15.472	<0.000 1	0.840	0.770~0.916
家庭住址	0.592	0.090	42.903	<0.000 1	1.807	1.514~2.157
职业	0.183	0.077	5.728	0.017 0	1.201	1.034~1.395
文化程度	-0.843	0.159	28.149	<0.000 1	0.430	0.315~0.588
产前检查次数	-0.537	0.087	38.002	<0.000 1	0.584	0.492~0.693
体质量增加	-0.131	0.035	13.969	0.000 0	0.877	0.819~0.940
入院孕周	-0.132	0.030	19.534	<0.000 1	0.876	0.826~0.929
分娩方式	1.018	0.163	38.782	<0.000 1	2.767	2.009~3.812
分娩次数	-1.902	0.224	23.858	<0.000 1	0.335	0.216~0.520

β : 回归系数; OR: 比值比

入院孕周、分娩方式、分娩次数等方面与子痫发生有关 (P 均<0.05)。

2.3 子痫危险因素的多因素 logistic 回归分析

表 4 子痫危险因素的多因素 logistic 回归分析

研究变量	β	标准误	Wald χ^2	P	OR	95%可信区间
体质量增加	-0.071	0.031	5.164	0.023	0.205	0.121~0.349
分娩次数	-1.584	0.271	34.267	<0.0001	0.205	0.121~0.349
产前检查次数	-0.097	0.048	4.166	0.041	0.907	0.827~0.996

次数越少、孕期体质量增加越少的孕产妇更容易发生子痫。

3 讨论

3.1 孕妇的体质量与子痫发生的关系

本研究结果显示,子痫孕妇孕期体质量增长[(11.93±

5.24) kg]少于正常孕妇体质量增长[(15.05±5.18) kg],孕期体质量增加越多,孕妇发生子痫的可能性越小。美国妇产科医师协会建议:孕前低体质量〔体质量指数(BMI)<19.8 kg/m²〕的孕妇,孕期体质量以增加 12.5~18.0 kg 为宜;孕前体质量正常(BMI 为 19.8~26.0 kg/m²)的孕妇,孕

期体质量增加以 11.5~16.0 kg 为宜;孕前超重(BMI 为 26.0~29.0 kg/m²)的孕妇,孕期体质量增加应控制在 7.0~11.5 kg 为宜,孕前肥胖(BMI>29 kg/m²)的孕妇,孕期体质量增加应≤7.0 kg^[18]。我国传统的观点推荐,整个孕期体质量平均增加 12.5 kg 为宜^[19]。目前国内部分研究显示,与孕期增重<10 kg 组的孕妇相比较,孕期增重>15.5 kg 的孕妇妊娠期高血压疾病的发生率明显增加^[20]。燕素英的研究显示:孕期增重>20 kg 时,妊娠期高血压疾病发生率明显高于孕期增重<20 kg 的孕妇,建议孕期增重以<20 kg 为宜^[21]。原因可能是由于随着孕妇体质量的增加,心血管系统和糖耐量发生异常,使血管内皮等发生改变,从而增加子痫前期的风险。本研究提示孕期体质量增加较少,孕妇发生子痫的可能性越大,原因可能是由于体质量增长少,导致妊娠期间的营养摄入不足或缺乏,而某些营养素如蛋白、钙、锌等的缺乏与子痫前期的发生发展有关^[22]。

对于妊娠期间有子痫高危因素的孕妇群体,体质量控制的合理范围目前仍然缺乏确切的标准。通过本次调查,建议为预防子痫的发生或针对有子痫高危因素的孕妇,孕期体质量宜控制在 15~20 kg 左右。但具体确切合理的体质量控制指标,有待于进一步的临床研究和探讨,以确定更合适的体质量增长范围。

3.2 产前检查次数与子痫发生的关系

本研究结果提示产前检查次数越少,发生子痫的风险越大。子痫组孕妇孕期产前检查次数(4.57±3.09)次,正常孕妇组(10.28±3.09)次,本研究结果与国内外的相关研究结果一致。合理的产前检查对于预防产科并发症具有十分重要的意义,宋颖等^[23]对 238 例子痫前期患者进行的前瞻性队列研究结果显示,强化产前检查可降低重度子痫前期的发病率,延缓重度子痫前期的发病时间。杨欣等^[24]在对某省农村地区孕妇的调查中发现,257 例研究对象中,只有 168 例(65.37%)做过产前检查,进行产前检查的 69 例中,最少的 1 次,最多的 6 次,≥5 次的只有 8 例(11.59%),产前检查率和产前检查的次数均较低。本研究中,子痫组产妇的产前检查次数少于对照组,且子痫组来自乡镇和农村的产妇占 62.82%,很多产妇未按照要求进行正规的产前检查,因此,未及时发现和治疗妊娠期高血压疾病,导致病情延误,最终发生子痫。提示政府及相关部门应采取有力措施改善农村地区妇女的生活和卫生保健状况,加强这些地区孕妇及其家庭成员的孕期健康教育,并宣传产前检查的重要性。根据这些地区的实际情况,利用收音机、电视、宣传资料等多种方式进行产前检查重要性的宣传。同时加强对基层医院医生的专业能力培训,切实做好产前检查,及时发现高危孕产妇,按规定进行转诊和治疗,预防子痫的发生。

3.3 子痫产妇妊娠结局

本研究中,子痫组产妇新生儿的出生体质量低于正常产妇产新生儿的出生体质量($P<0.0001$)。子痫发生时全身小动脉痉挛,血容量减少、血液浓缩,其重要的病理生理变化之一是胎盘缺血缺氧,灌注不足,从而影响胎儿对营养物质的

摄取,易合并胎儿生长受限(FGR),严重影响新生儿结局^[25]。此外,子痫发生时或子痫前期孕妇由于病情的需要终止妊娠的时间为(33.80±3.74)周,相比正常孕妇的(36.66±4.55)周提前,也是造成新生儿出生体质量较低的原因。因此,应加强对子痫产妇的新生儿的护理,及早进行宫内干预以改善胎儿宫内缺血缺氧的状态,改善由于早产、FGR 等对新生儿的不良影响,从而改善子痫产妇新生儿的结局。

子痫组产妇分娩方式中剖宫产 64 例,占 85.33%,正常组 79 例,占 35.43%,单因素分析结果显示子痫对孕妇的分娩方式有影响。子痫抽搐后,病情变化快,及时的终止妊娠有利于病情的缓解及胎儿的安全,手术是最重要的处理方式。但由于出生的新生儿存在如上所述的早产、FGR 等风险,并且随着目前二胎生育政策的改变,剖宫产的子痫妇女再次怀孕后患高血压、瘢痕子宫的风险也会增加,这些情况均将对孕产妇的生命健康造成进一步的威胁,因此如何降低子痫孕妇的剖宫产率有待于进一步探讨。

及时识别和发现子痫发生的危险因素,并针对性的采取预防措施,对于降低子痫的发生和保障孕产妇的安全,提高围产儿的存活率等均具有非常重要的意义。从事妇幼保健工作的医务人员应关注入院收缩压血压高、分娩次数少、产前检查次数少、孕期体质量增加少的孕妇特别是在农村地区,具有上述危险因素的孕产妇,应给予高度重视,加强健康教育,密切观察病情变化,及时转诊和治疗,减少子痫的发生。

参 考 文 献

- 1 谢 幸, 苟文丽. 妇产科学. 第 8 版. 北京:人民卫生出版社, 2013:66.
- 2 Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, *et al.* Williams obstetrics. 23rd ed. Toronto: McGraw Hill Medical, 2010: 706-709.
- 3 Knight M. Eclampsia in the United Kingdom 2005. BJOG, 2007;114(9):1072-1078.
- 4 Duley L. The global impact of pre-eclampsia and eclampsia. Semin Perinatol, 2009;33(3):130-137.
- 5 Kullberg G, Lindeberg S, Hanson U. Eclampsia in Sweden. Hypertens Pregnancy, 2002;21(1):13-21.
- 6 Which anticonvulsant for women with eclampsia? Evidence from the collaborative eclamptorial. Lancet, 1995;345(8963): 1455-1463.
- 7 Zwart JJ, Richters A, Ory F, *et al.* Eclampsia in the Netherlands. Obstet Gynecol, 2008;112(4):820-827.
- 8 Wallis AB, Saftlas AF, Hsia J, *et al.* Secular trends in the rates of pre-eclampsia, eclampsia, and gestational hypertension, United States, 1987-2004. Am J Hypertens, 2008;21(5):521-526.
- 9 Koopmans CM, Zwart JJ, Groen H, *et al.* Risk indicators for eclampsia in gestational hypertension or mild preeclampsia at term. Hypertens Pregnancy, 2011;30(4):433-446.
- 10 Chuni N, Khanna S. Risk factors in relation to eclampsia in Nepal. Int J Gynaecol Obstet, 2004;87(2):159-160.
- 11 Conde-Aguedelo A, Kafury-Goeta AC. Case-control study of risk factors for complicated eclampsia. Obstet Gynecol, 1997;90(2):172-175.

- 12 Martin JN Jr, Thigpen BD, Moore RC, *et al.* Stroke and severe preeclampsia and eclampsia: a paradigm shift focusing on systolic blood pressure. *Obstet Gynecol*, 2005; 105(2): 246-254.
- 13 Ben Salem F, Ben Salem K, Grati L, *et al.* Risk factors for eclampsia: a case-control study. *Ann Fr Anesth Reanim*, 2003; 22(10): 865-869.
- 14 Witlin AG, Saade GR, Matter F, *et al.* Risk factors for abruption placentae and eclampsia: analysis of 445 consecutively managed women with severe preeclampsia and eclampsia. *Am J Obstet Gynecol*, 1999; 180(6 Pt 1): 1322-1329.
- 15 Obed SA, Wilson JB, Elkins TE. Eclampsia: 134 consecutive cases. *Int J Gynecol Obstet*, 1994; 45(2): 97-103.
- 16 Subramaniam V. Seasonal variation in the incidence of preeclampsia and eclampsia in tropical climate conditions. *BMC Women's Health*, 2007; 7: 18.
- 17 Okogbenin SA, Eigbefoh JO, Omorogbe F, *et al.* Eclampsia in irrua specialist teaching hospital: a five-year review. *Niger J Clin Pract*, 2010; 13(2): 149-153.
- 18 Koulouridis E. Insulin and human obesity. *J Pediatr Endocrinol Rev*, 2004; 1(Suppl 3): 438-442.
- 19 刘 饒, 朱 明. 孕妇体重指数及其变化对头位分娩的影响. *中国妇幼保健*, 2009; 24(11): 1475-1476.
- 20 金子环, 马树祥, 董丽宏等. 孕前体质指数及孕期增重与母婴预后关系. *中国公共卫生*, 2009; 25(4): 415-416.
- 21 燕素英. 孕前及孕期体重与产科并发症及妊娠结局的关系. 太原: 山西医科大学, 2010.
- 22 谢 幸, 苟文丽. *妇产科学*. 第 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 65.
- 23 宋 颖, 杨 孜, 沈 洁等. 规律产前检查子痫前期患者早期临床发病特点分析. *中国实用妇科与产科杂志*, 2014; 30(6): 457-461.
- 24 杨 欣, 吴久玲. 农村地区重度子痫前期/子痫病例产前检查服务质量现状分析. *中国妇幼保健*, 2012; 27(20): 3098-3101.
- 25 Odegård RA, Vatten LJ, Nilsen ST, *et al.* Preeclampsia and fetal growth. *Obstet Gynecol*, 2000; 96(6): 950-955.

(2015-01-20 收稿, 2015-05-14 修回)

编辑 沈 进

(上接第 787 页)

下, 地氯雷他定、3-OH 地氯雷他定和内标峰形均较好, 且不受内源性物质干扰。采用液-液萃取法进行血浆预处理, 考察了乙酸乙酯、叔丁基甲醚、二氯甲烷和异丙醇等多种萃取剂, 及不同比例的混合萃取剂, 发现在乙酸乙酯: 二氯甲烷=4:1(V/V)的萃取条件下提取回收率稳定且线性良好。在复溶剂的选择上, 分别考察了甲醇、流动相(甲醇: 1 mL/L 氨水=6:4, V/V), 进样发现精密度不符合生物样品分析相关要求, 故最终选择复溶剂为甲醇: 1 mL/L 氨水=85:15(V/V)。经方法学确证后, 将所建立的 LC-MS/MS 方法应用于中国健康志愿者餐后单剂量口服地氯雷他定片后的生物等效性研究。

本结果表明, 地氯雷他定片剂餐后口服吸收良好, 作用持续时间较长。与 Xu 等^[3]的研究结果相比较, 餐后地氯雷他定的 C_{max} 、 AUC_{0-t} 、 $AUC_{0-\infty}$ 、 $t_{1/2}$ 均有所减小, 而 3-OH 地氯雷他定未有明显变化。受试者平均药时曲线图显示地氯雷他定出现双峰现象, 而 3-OH 地氯雷他定无双峰现象。根据 Xu 等^[3]的研究结果, 受试者空腹口服地氯雷他定制剂时, 平均药时曲线显示地氯雷他定出现双峰现象, 而 3-OH 地氯雷他定无双峰现象。说明双峰现象不受饮食状态的影响。双峰约出现在服药后 6 h, 推测可能的原因是肝肠循环, 即药物经胆汁排入肠道后, 在肠道中又被重吸收, 经肝门静脉返回肝脏。

生物等效性结果表明, 受试制剂的地氯雷他定和 3-OH 地氯雷他定 C_{max} 、 AUC_{0-t} 、 $AUC_{0-\infty}$ 的 90% 置信区间均落于 80%~125% 等效区间之内。 T_{max} 经非参数秩和检验, 不同制剂间差异均无统计学意义($P>0.05$)。说明受试制剂和参比制剂具有生物等效性。

参 考 文 献

- 1 DuBuske L. Desloratadine for chronic idiopathic urticaria: a review of clinical efficacy. *Am J Clin Dermatol*, 2007; 8(5): 271-283.
- 2 Geha RS, Meltzer EO. Desloratadine: a new, non-sedating, oral antihistamine. *J Allergy Clin Immunol*, 2001; 107(4): 751-762.
- 3 Xu HR, Li XN, Chen WL, *et al.* Simultaneous determination of desloratadine and its active metabolite 3-hydroxydesloratadine in human plasma by LC/MS/MS and its application to pharmacokinetics and bioequivalence. *J Pharm Biomed Anal*, 2007; 45(4): 659-666.
- 4 刘林林, 许剑安, 储楠楠等. LC-MS/MS 法测定人血浆中地氯雷他定及其代谢产物 3-羟基地氯雷他定的浓度. *药物分析杂志*, 2007; 27(6): 805-808.
- 5 刘 洋, 刘永利, 孙立新等. LC-MS/MS 法测定地氯雷他定的浓度及其在生物等效性研究中的应用. *中国新药与临床杂志*, 2008; 27(7): 491-494.
- 6 Ponnuru VS, Challa BR, Nadendla R. Quantification of desloratadine in human plasma by LC-ESI-MS/MS and application to a pharmacokinetic study. *J Pharmaceut Biomed*, 2012; 2(3): 180-187.

(2014-11-20 收稿, 2015-03-10 修回)

编辑 余 琳