

· 专题报道 —— 关注孕产妇健康 ·

孕早期超重肥胖和孕期血糖水平升高对巨大儿和大于胎龄儿发生风险的交互作用*



王蕾琴, 冷俊宏, 李卫芹, 李薇, 张爽, 刘慧坤, 李楠

【摘要】目的 探讨孕早期超重肥胖和孕中期高血糖对巨大儿和大于胎龄儿(LGA)发生的单独和联合作用。**方法** 利用天津市妇幼卫生信息系统, 收集分析2009—2010年在天津市市内6区和滨海新区妊娠早期接受第1次产检的35 554名孕妇的基本信息、孕早期体质指数(BMI)和50 g葡萄糖负荷试验(GCT)检测结果以及分娩信息, 通过logistic回归分析孕早期超重肥胖单独/联合孕中期高血糖对巨大儿和LGA发生的影响。**结果** 多因素logistics回归分析显示, 同孕早期BMI 18.5~23.9 kg/m²者相比, 超重和肥胖孕妇发生巨大儿的风险升高($OR = 1.886, 95\% CI = 1.730 \sim 2.057; OR = 3.724, 95\% CI = 3.280 \sim 4.228$); 超重和肥胖孕妇发生LGA的风险也升高($OR = 1.721, 95\% CI = 1.606 \sim 1.845; OR = 3.230, 95\% CI = 2.908 \sim 3.586$)。同GCT < 7.8 mmol/L相比, GCT ≥ 7.8 mmol/L的孕妇发生巨大儿的风险升高($OR = 1.402, 95\% CI = 1.287 \sim 1.529$), 发生LGA的风险也升高($OR = 1.342, 95\% CI = 1.253 \sim 1.437$)。多因素分析显示, 同孕早期BMI < 24.0 kg/m²且GCT < 7.8 mmol/L相比, 孕早期超重/肥胖使高血糖对巨大儿的风险OR值由1.392增加到3.438, 对LGA的风险OR值由1.365增加到2.948。**结论** 孕早期超重/肥胖和孕中期高血糖是巨大儿和LGA发生的独立危险因素, 且二者对巨大儿和LGA的发生存在相加交互作用。

【关键词】 孕早期身体质量指数; 50 g葡萄糖负荷试验; 巨大儿; 大于胎龄儿

中图分类号: R 715.3 文献标志码: A 文章编号: 1001-0580(2019)09-1132-07 DOI: 10.11847/zgggws1117678

Interactive effect of maternal overweight/obesity during first trimester and elevated gestational blood glucose on macrosomia and large for gestational age birth

WANG Lei-shen, LENG Jun-hong, LI Wei-qin, et al (Department of Child Healthcare Instruction, Office for Project Administration, Tianjin Women and Children's Health Centre, Tianjin 300070, China)

【Abstract】 Objective To evaluate independent and joint effects of early pregnancy body mass index (BMI) and blood glucose level in the second trimester on the risk of macrosomia and large for gestational age (LGA) birth. **Methods** We extracted records of 35 554 women with singleton pregnancy attending their first antenatal care visit before 13 gestational weeks in 7 urban districts of Tianjin city from 2009 through 2010 from Tianjin Maternal and Child Health Information System. The collected information of the women included demographics, general status of the pregnancy, BMI during the first trimester, and 50g oral glucose challenge test (GCT). Logistic regression analysis was adopted to assess independent and joint effect of overweight/obesity in first trimester and blood glucose level during second trimester on macrosomia and LGA birth. **Results** The results of multivariate logistic regression analysis demonstrated that compared to those with the BMI of 18.5 – 23.9 kg/m², the overweight and obese pregnant women were at higher risk of giving birth to macrosomic neonates (overweight: odds ratio [OR] = 1.886, 95% confidence interval [95% CI]: 1.730–2.057; obesity: OR = 3.724, 95% CI: 3.280–4.228) and LGA neonates (overweight: OR = 1.721, 95% CI: 1.606–1.845; obesity: OR = 3.230, 95% CI: 2.908–3.586); in comparison with those with the GCT of < 7.8 mmol/L, the pregnant women with the GCT of ≥ 7.8 mmol/L were more likely to give birth to macrosomic neonates (OR = 1.402, 95% CI: 1.287–1.529) and LGA neonates (OR = 1.342, 95% CI: 1.253–1.437). Compared to those with low BMI (< 24.0 kg/m²) and low GCT (< 7.8 mmol/L), the pregnant women only with elevated GCT had increased risks of giving birth to macrosomic neonates (OR = 1.392) and to LGA neonates (OR = 1.365); whereas the pregnant women with both elevated GCT and overweight/obesity were at much higher increased risks of giving birth to macrosomic neonates (OR = 3.438) and to LGA neonates (OR = 2.948), suggesting a significant additive interactive effect of overweight/obesity and elevated GCT ($P < 0.05$). **Conclusion** Overweight/obesity during first trimester and elevated GCT during second trimester are independent risk factors for macrosomia and LGA birth among pregnant women and the effects of the two risk factors are interactive in an additive manner.

【Key words】 early pregnancy body mass index; 50 g glucose challenge test; macrosomia; large for gestational age

巨大儿是指出生体重 $\geq 4 000$ g 的活产新生儿^[1]。大于胎龄儿 (large for gestational age, LGA) 是指出生

体重在同性别、同胎龄儿平均体重的第90百分位数及以上的新生儿^[2]。巨大儿和大于胎龄儿不仅增

* 基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金(81703247)

作者单位: 天津市妇女儿童保健中心项目办公室, 天津 300070

作者简介: 王蕾琴(1981-), 女, 天津人, 医师, 硕士, 研究方向: 妇幼保健。

通信作者: 冷俊宏, E-mail: ljlzq@163.com

数字出版日期: 2018-06-01 17:21

数字出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/21.1234.R.20180601.1721.034.html>

加产时新生儿和产妇并发症的风险^[3-5],而且会影响儿童及成年期健康,发生肥胖、糖尿病、心血管疾病和哮喘等健康危害的风险较高^[6-7]。孕前体重、孕期增重和孕期血糖水平是影响胎儿发育的已知因素,母亲超重/肥胖、孕期体重增长过多以及妊娠期糖尿病(gestational diabetes mellitus, GDM)是发生巨大儿和LGA的独立危险因素^[2,8]。有研究表明,孕前体重正常且无GDM女性中巨大儿的发生率为6.7%,体重正常但有GDM女性中发病率为10.2%,而在肥胖并伴有GDM女性中的发生率为20.2%^[9]。本文拟利用天津市妇幼卫生信息系统中孕早期建册且单胎孕妇的孕期相关信息和分娩资料,系统分析孕早期超重/肥胖和孕期血糖升高对巨大儿/LGA的影响,从而更有针对性地进行干预指导,减少不良妊娠结局的发生。

1 对象与方法

1.1 对象 利用天津市妇幼卫生信息系统,收集分析2009年1月1日—2010年12月31日在天津市市内6区和滨海新区妊娠早期(孕13周之前)建册并接受第1次产检的35 554名单胎孕妇的产检及分娩信息。

1.2 方法 采用横断面调查方法,通过天津市妇幼卫生信息系统获得相关信息,主要包括孕妇的出生日期、末次月经、民族、受教育程度、孕产次、身高、吸烟情况、孕妇第1次产检时的信息(孕周、体重、血压水平)、50 g葡萄糖负荷试验(glucose challenge test, GCT)结果、孕中期进行GCT检测时的体重(并通过与第1次产检时体重比较得出此段期间孕妇增重值)、分娩情况(包括分娩日期,分娩孕周,新生儿身长和体重)。

1.3 实验室检测 50 g葡萄糖负荷试验在妊娠24~28周时进行,孕妇空腹口服含50 g葡萄糖的200 mL溶液后检测1 h血糖。

1.4 分类标准 (1)体质指数(body mass index, BMI)分类: BMI指体重与身高平方的比值[BMI=体重/身高的平方(kg/m²)],利用孕妇第1次产检的体重和身高计算出BMI。根据中国成人BMI分类标准^[10],将BMI分为4组:消瘦(BMI<18.5 kg/m²)、正常(18.5~23.9 kg/m²)、超重(24.0~27.9 kg/m²)和肥胖(≥28.0 kg/m²)。(2)受教育年限:分为>12年和≤12年。(3)GCT检测结果分为2组:高血糖组为检测结果≥7.8 mmol/L、血糖正常组为检测结果<7.8 mmol/L^[11]。(4)早产指妊娠满28周不足37周间分娩者;足月产指妊娠满37周,不足42周分娩者;过期产指平时月经周期规则,妊娠达到或超过42周尚未分娩者^[1]。(5)吸烟定义:吸烟者指连续或累积吸烟≥6个月,反之则为不吸烟者^[12]。

1.5 结局指标 巨大儿:指出生体重≥4 000 g的活产新生儿^[1]。大于胎龄儿:以2006—2010中国人群出生缺陷监测系统数据为标准,新生儿出生体重在同性别、同胎龄儿平均体重的第90百分位数及以上为大于胎龄儿^[13]。

1.6 统计分析 应用SPSS 21.0软件进行分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 进行描述,并用两样本 t 检验进行组间比较;计数资料用例数(构成比)描述,并用 χ^2 检验进行组间比较。采用单因素和多因素logistic回归模型检验孕早期超重肥胖和GCT水平对于巨大儿和LGA发生风险的影响。通过相加交互作用模型,分析孕早期超重肥胖和GCT水平对于巨大儿和LGA发生风险的联合影响。将研究对象分为4组: BMI < 24.0 kg/m²且GCT < 7.8 mmol/L、BMI < 24.0 kg/m²且GCT ≥ 7.8 mmol/L、BMI ≥ 24.0 kg/m²且GCT < 7.8 mmol/L、BMI ≥ 24.0 kg/m²且GCT ≥ 7.8 mmol/L。以BMI < 24.0 kg/m²且GCT < 7.8 mmol/L组作为参照组,采用logistic回归模型,计算其他3组对巨大儿和LGA发生风险的比值比(Odds Ratio, OR),并计算参数估计值和协方差矩阵。然后将结果所得的参数估计值和协方差矩阵输入Andersson等编制的Excel计算表中,计算交互作用超额相对危险度(relative excess risk of interaction, RERI)、交互作用归因比(attributable proportion of interaction, AP)和交互作用指数(the synergy index, SI)及其95%可信区间(confidence interval, CI),这3个指标是评价是否存在相加交互作用的指标,若它们的95%CI, RERI不包括0或AP不包括0或S不包括1,代表相加交互作用具有统计学意义^[14]。

2 结果

2.1 基本情况 35 554名孕早期建册并接受第1次产检的单胎孕妇中,母亲建册年龄为17.1~45.6岁,平均(28.0±3.0)岁。孕妇身高为(163.0±4.7)cm,孕早期BMI为(22.1±3.4)kg/m²,消瘦占10.8%(3 838/35 554),体重正常占64.6%(22 973/35 554),超重占18.6%(6 604/35 554),肥胖占6.0%(2 139/35 554)。汉族占95.8%(34 046/35 554),初产妇占96.5%(34 046/35 554),受教育年数>12年占75.7%(26 917/35 554),吸烟占2.0%(705/35 554)。孕早期建册时舒张压为(67.8±7.5)mm Hg(1 mm Hg=0.133 3 kPa),收缩压为(105.1±10.6)mm Hg。GCT检测孕周为(26.7±2.7)周,GCT血糖水平为(6.6±1.5)mmol/L,GCT阳性(血糖水平≥7.8 mmol/L)占18.8%(6 678/35 554)。分娩情况:巨大儿占10.2%(3 628/35 554),LGA占17.7%(6 296/35 554)。

2.2 孕早期不同特征孕妇 BMI 分组情况 (表 1) 正常、消瘦、超重和肥胖 4 组孕妇在受教育年限和产次方面存在明显差异,而在民族和吸烟情况方面差异不明显。在 GCT 检测方面,4 组孕妇检出高血糖人群所占比例不同,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

此外,4 组孕妇在分娩足月儿、早产儿和过期产以及分娩方式上存在明显差异;分娩巨大儿和 LGA 的百分比也存在统计学差异(均 $P < 0.05$),而在新生儿性别方面差异不明显。

表 1 孕早期不同特征孕妇 BMI 分组情况(%)

特征	正常		消瘦		超重		肥胖		χ^2 值	P 值
	人数	%	人数	%	人数	%	人数	%		
民族									1.743	0.627
汉族	22 008	95.8	3 684	96.0	6 314	95.6	2 040	95.4		
少数民族	965	4.2	154	4.0	290	4.4	99	4.6		
受教育年限									327.816	0.000
≤ 12 年	5 071	22.1	945	24.6	1 797	27.2	824	38.5		
> 12 年	17 902	77.9	2 893	75.4	4 807	72.8	1 315	61.5		
产次									124.809	0.000
经产妇	728	3.2	70	1.8	338	5.1	126	5.9		
初产妇	22 245	96.8	3 768	98.2	6 266	94.9	2 013	94.1		
吸烟									4.296	0.231
是	430	1.9	81	2.1	146	2.2	48	2.2		
否	22 543	98.1	3 757	97.9	6 458	97.8	2 091	97.8		
GCT 分组(mmol/L)									538.582	0.000
GCT ≥ 7.8	3 885	16.9	464	12.1	1 690	25.6	639	29.9		
GCT < 7.8	19 088	83.1	3 374	87.9	4 914	74.4	1 500	70.1		
分娩孕周									72.810	0.000
早产	787	3.4	118	3.1	287	4.3	136	6.4		
足月儿	22 102	96.2	3 694	96.2	6 280	95.1	1 987	92.9		
过期产	84	0.4	26	0.7	37	0.6	16	0.7		
分娩方式									792.698	0.000
剖宫产	14 176	61.7	2 110	55.0	4 872	73.8	1 770	82.7		
阴道自然产	8 389	36.5	1 644	42.8	1 642	24.9	351	16.4		
阴道手术产	397	1.7	81	2.1	86	1.3	16	0.7		
其他	11	0.1	3	0.1	4	0.1	2	0.1		
新生儿性别									3.722	0.293
男婴	11 940	52.0	1 931	50.3	3 429	51.9	1 109	51.8		
女婴	11 032	48.0	1 907	49.7	3 175	48.1	1 030	48.2		
巨大儿									626.394	0.000
是	2 052	8.9	151	3.9	977	14.8	448	20.9		
否	20 920	91.1	3 684	96.1	5 623	85.2	1 691	79.1		
大于胎龄儿									902.107	0.000
是	3 695	16.1	280	7.3	1 595	24.2	726	33.9		
否	19 278	83.9	3 558	92.7	5 009	75.8	1 413	66.1		
合计	22 973	64.6	3 838	10.8	6 604	18.6	2 139	6.0		

2.3 孕早期不同 BMI 分组孕妇检查测量结果比较 (表 2) 与 BMI 正常孕妇相比,消瘦组孕妇年龄偏低,而超重组和肥胖组孕妇年龄偏大,肥胖组孕妇身高偏高,差异有统计学意义。同正常组孕妇相比,消瘦孕妇收缩压和舒张压偏低,GCT 水平也偏低;超重和肥胖孕妇的收缩压和舒张压均高于正常孕妇,GCT 水平也偏高($P < 0.05$)。此外,同正

常组相比,超重和肥胖孕妇在孕中期增重相对较少,差异有统计学意义。从分娩情况来看,超重和肥胖孕妇分娩孕周数小于正常组($P < 0.05$)。同正常组相比,消瘦孕妇分娩的新生儿身长偏短,体重偏轻;超重和肥胖孕妇分娩的新生儿身长偏长,体重偏重,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表 2 孕早期不同 BMI 分组孕妇检查测量结果比较($\bar{x} \pm s$)

不同特征	正常	消瘦	超重	肥胖	t 值	P 值
怀孕年龄(岁)	28.0 ± 2.9	27.2 ± 2.7 ^a	28.4 ± 3.1 ^a	28.3 ± 3.2 ^a	131.115	0.000
身高(cm)	162.9 ± 4.7	162.9 ± 4.7	163.0 ± 4.8	163.4 ± 4.9 ^a	6.484	0.000
BMI(kg/m ²)	21.1 ± 1.5	17.6 ± 0.8 ^a	25.6 ± 1.1 ^a	30.5 ± 2.3 ^a	54 247.472	0.000
建册孕周(周)	10.3 ± 1.7	10.3 ± 1.7	10.3 ± 1.7	10.4 ± 1.7	2.304	0.075
建册舒张压(mm Hg)	67.1 ± 7.1	64.9 ± 6.7 ^a	69.9 ± 7.7 ^a	73.6 ± 8.5 ^a	921.803	0.000
建册收缩压(mm Hg)	104.2 ± 10.1	100.5 ± 9.8 ^a	108.2 ± 10.3 ^a	113.2 ± 11.2 ^a	974.633	0.000
GCT 检测孕周(周)	26.7 ± 2.6	26.6 ± 3.1 ^a	26.7 ± 2.7	26.5 ± 2.8 ^a	7.017	0.000
GCT 结果(mmol/L)	6.5 ± 1.5	6.2 ± 1.3 ^a	6.9 ± 1.6 ^a	7.2 ± 1.9 ^a	329.439	0.000
从第 1 次产检至 GCT 检测时体重增重(kg)	9.2 ± 3.7	9.1 ± 3.6	8.5 ± 4.0 ^a	6.7 ± 4.7 ^a	315.055	0.000
分娩孕周(周)	39.2 ± 1.4	39.2 ± 1.4	39.1 ± 1.5 ^a	38.9 ± 1.7 ^a	23.581	0.000
出生身长(cm)	50.2 ± 1.6	49.9 ± 1.5 ^a	50.4 ± 1.9 ^a	50.5 ± 2.1 ^a	67.346	0.000
出生体重(g)	3 391.01 ± 440.88	3 251.26 ± 398.18 ^a	3 479.30 ± 494.41 ^a	3 557.66 ± 526.97 ^a	294.852	0.000

注:与正常组比较, a $P < 0.05$ 。

2.4 孕早期 BMI 与 GCT 水平对巨大儿和大于胎龄儿发生的影响(表 3) 多因素 logistic 回归分析结果显示,孕早期 BMI 每增加 1 个单位,发生巨

大儿和 LGA 风险分别增加 16.8% 和 15.2%; GCT 水平每升高 1 个单位,发生巨大儿或 LGA 风险分别增加 15.1% 和 12.3%。

表 3 孕早期 BMI 与 GCT 血糖水平对巨大儿和 LGA 单独作用的多因素分析($n = 35\ 554$)

因素	β	$S_{\bar{x}}$	Wald χ^2 值	P 值	OR 值	95% CI
巨大儿作为结局指标 ^a						
BMI	0.155	0.006	793.287	0.000	1.168	1.155 ~ 1.180
GCT	0.141	0.011	152.275	0.000	1.152	1.126 ~ 1.178
LGA 作为结局指标 ^b						
BMI	0.141	0.004	1 005.580	0.000	1.151	1.141 ~ 1.161
GCT	0.116	0.009	159.803	0.000	1.123	1.103 ~ 1.143

注: a 多因素分析变量包括年龄、民族、受教育程度、产次、身高、建册收缩压、吸烟、GCT 血糖水平、建册至 GCT 增重、BMI、新生儿性别、分娩孕周; b 多因素分析变量包括: 年龄、民族、受教育程度、产次、身高、建册收缩压、吸烟、GCT 血糖水平、建册至 GCT 增重、BMI。

2.5 不同 BMI 分组和 GCT 水平分组对巨大儿发生影响的单独作用(表 4) 多因素 logistics 回归分析显示,高血糖组孕妇发生巨大儿的

风险是血糖正常孕妇的 1.402 倍。同 BMI 正常组孕妇相比,消瘦组孕妇分娩巨大儿风险降低;超重、肥胖组孕妇的风险增加。

表 4 孕早期 BMI 与 GCT 水平分组对巨大儿发生单独作用的多因素分析($n = 35\ 554$)

因素	参照组	β	$S_{\bar{x}}$	Wald χ^2 值	P 值	OR 值	95% CI
GCT ≥ 7.8 mmol/L	< 7.8 mmol/L	0.338	0.044	59.051	0.000	1.402	1.287 ~ 1.529
BMI 分组							
消瘦	体重正常	-0.861	0.088	95.041	0.000	0.423	0.356 ~ 0.503
超重		0.635	0.044	206.823	0.000	1.886	1.730 ~ 2.057
肥胖		1.315	0.065	412.288	0.000	3.724	3.280 ~ 4.228

注:多因素分析变量包括年龄、民族、受教育程度、产次、身高、建册收缩压、吸烟、GCT 血糖水平分组、建册至 GCT 增重、BMI 分组、新生儿性别、分娩孕周。

2.6 不同 BMI 分组和 GCT 水平分组对巨大儿发生影响的联合作用(表 5) 多因素 logistics 回归分析显示, BMI ≥ 24.0 kg/m² 且 GCT < 7.8 mmol/L、BMI < 24.0 kg/m² 且 GCT ≥ 7.8 mmol/L、BMI ≥ 24.0 kg/m² 且 GCT ≥ 7.8 mmol/L 组孕妇发生巨大儿的

风险分别是 BMI < 24.0 kg/m² 且 GCT < 7.8 mmol/L 组孕妇的 2.347、1.392 和 3.438 倍。根据相加交互作用 3 个指标的计算结果显示,多因素分析时 RERI 为 0.699(95% CI = 0.261 ~ 1.138)、AP 为 0.203(95% CI = 0.094 ~ 0.312)、S 为 1.402(95% CI = 1.145 ~ 1.171), 可以认为孕早期超重肥胖和 GCT 结果阳性对于巨大儿的发生存在相加交互作用。

表5 孕早期 BMI 与 GCT 血糖水平分组对巨大儿发生联合作用的多因素分析

组别	参照组	β	$S_{\bar{x}}$	Wald χ^2 值	<i>P</i> 值	OR 值	95 % CI
GCT1 + BMI2	GCT1 + BMI1	0.853	0.045	353.737	0.000	2.347	2.147 ~ 2.565
GCT2 + BMI1		0.331	0.058	32.633	0.000	1.392	1.242 ~ 1.559
GCT2 + BMI2		1.235	0.064	378.122	0.000	3.438	3.036 ~ 3.894

注: GCT1: GCT < 7.8 mmol/L, GCT2: GCT \geq 7.8 mmol/L; BMI1: BMI < 24.0 kg/m², BMI2: BMI \geq 24.0 kg/m²; 多因素调节变量包括年龄、民族、受教育程度、产次、身高、建册收缩压、吸烟、建册至 GCT 增重、新生儿性别、分娩孕周。

2.7 不同 BMI 分组和 GCT 水平分组对 LGA 发生影响的单独作用 (表6) 高血糖和超重、肥胖均是 LGA 发生的危险因素。多因素回归分析结果

显示, 高血糖组孕妇分娩 LGA 的风险是血糖正常孕妇的 1.342 倍。超重、肥胖使 LGA 发生风险增加, 而消瘦孕妇分娩 LGA 的风险较低。

表6 孕早期 BMI 与 GCT 血糖水平分组对 LGA 发生单独作用的多因素分析(*n* = 35 554)

因素	参照组	β	$S_{\bar{x}}$	Wald χ^2 值	<i>P</i> 值	OR 值	95 % CI
GCT \geq 7.8 mmol/L	< 7.8 mmol/L	0.294	0.035	71.080	0.000	1.342	1.253 ~ 1.437
BMI 分组							
消瘦	体重正常	-0.872	0.066	176.098	0.000	0.418	0.368 ~ 0.476
超重		0.543	0.035	235.426	0.000	1.721	1.606 ~ 1.845
肥胖		1.172	0.053	481.172	0.000	3.230	2.908 ~ 3.586

注: 多因素分析变量包括年龄、民族、受教育程度、产次、身高、建册收缩压、吸烟、GCT 血糖水平分组、建册至 GCT 增重、BMI 分组。

2.8 不同 BMI 分组和 GCT 水平分组对 LGA 发生影响的联合作用 (表7) 同 BMI < 24.0 kg/m² 且 GCT < 7.8 mmol/L 者相比, BMI \geq 24.0 kg/m² 且 GCT < 7.8 mmol/L、BMI < 24.0 kg/m² 且 GCT \geq 7.8 mmol/L、BMI \geq 24.0 kg/m² 且 GCT \geq 7.8 mmol/L 组孕妇发生巨大儿的风险均增高 (OR 值分别为 2.155, 1.365 和

2.948)。相加交互作用多因素分析结果显示, *RERI* 为 0.429 (95 % CI = 0.114 ~ 0.744)、*AP* 为 0.145 (95 % CI = 0.049 ~ 0.242)、*S* 为 1.282 (95 % CI = 1.074 ~ 1.531)。可以认为孕早期超重肥胖和 GCT 结果阳性对于 LGA 的发生存在相加交互作用。

表7 孕早期 BMI 与 GCT 血糖水平对大于胎龄儿发生联合作用的多因素分析

组别	参照组	β	$S_{\bar{x}}$	Wald χ^2 值	<i>P</i> 值	OR 值	95 % CI
GCT1 + BMI2	GCT1 + BMI1	0.768	0.036	445.241	0.000	2.155	2.006 ~ 2.314
GCT2 + BMI1		0.311	0.045	48.615	0.000	1.365	1.251 ~ 1.489
GCT2 + BMI2		1.081	0.052	438.647	0.000	2.948	2.665 ~ 3.262

注: GCT 1: GCT < 7.8 mmol/L, GCT 2: GCT \geq 7.8 mmol/L; BMI1: BMI < 24.0 kg/m², BMI2: BMI \geq 24.0 kg/m²; 多因素调节变量包括年龄、民族、受教育程度、产次、身高、建册收缩压、吸烟、建册至 GCT 增重。

3 讨论

近年来, 中国巨大儿的发生率呈上升趋势, 2006 年中国巨大儿的发生率为 6.5 %, 其中东部地区巨大儿的发生率为 8.2 %^[15]; 2011 年 14 个省的 101 723 名单胎新生儿调查中巨大儿发生率为 7.3 %, 其中北方地区发生率为 8.5 %, 明显高于南部地区的 5.6 %^[16]。各省市调查结果显示, 江苏和浙江 2 省部分地区的巨大儿发生率由 1994 年的 7 % 增长到 2005 年的 7.83 %^[17]。2010 年广州中山大学附属第一医院调查 6 562 名产妇中巨大儿发生率为 2.9 %, LGA 发生率为 8.2 %^[8], 2014 年北京市巨大儿发生率为 8.04 %^[18]。本研究中巨大儿的发生率为 10.2 %, LGA 的发生率为 17.7 %, 明显高于全国和部

分地区平均水平。巨大儿和大于胎龄儿会增加不良妊娠结局的风险^[19], 发生新生儿窒息、肩难产、臂丛神经损伤的风险增加^[20], 且儿童期和成年期患肥胖、心血管疾病、糖尿病等代谢综合征的概率显著升高^[21-22]; 母亲容易出现胎膜早破、产道裂伤、产后出血, 完全性或部分性子官破裂, 严重时危及母婴生命^[19]。

母亲超重/肥胖与巨大儿和大于胎龄儿的发生密切相关。加拿大一项包含了 30 项研究的 Meta 分析显示, 肥胖孕妇 (BMI \geq 30 kg/m²) 分娩巨大儿的风险是非超重/肥胖孕妇 (BMI < 25 kg/m²) 的 2.17 倍, 分娩 LGA 的风险是非超重/肥胖孕妇的 2.42 倍^[23]。Usta A 等^[24]调查发现, 非妊娠期糖尿病孕妇中, 超重和肥胖孕妇娩出巨大儿的风险是体重

正常孕妇的 3.17 倍和 5.64 倍。队列研究发现,同正常体重孕妇比,超重/肥胖孕妇分娩巨大儿的风险分别增加 60% 和 90%^[25]。本研究结果显示,孕早期超重/肥胖的女性分娩巨大儿和 LGA 的风险高于体重正常孕妇,且随着孕早期 BMI 值升高,发生巨大儿和大于胎龄儿的风险呈上升趋势,结果与以往研究相符。母亲肥胖对巨大儿和 LGA 发生的作用机制尚在探讨之中。日本一项关于孕妇肥胖对胎儿宫内生长发育的研究表明,肥胖孕妇孕晚期的胎盘过度增长是导致胎儿过度生长的原因之一^[26]。之前也有研究表明,即使在孕期血糖正常的肥胖孕妇中,也可伴随出现高胰岛素血症,以及血脂和甘油三酯水平升高,从而导致巨大儿和 LGA 的发生^[27]。

妊娠期糖尿病也是巨大儿和 LGA 的独立危险因素之一。有研究报道,妊娠期糖尿病孕妇分娩巨大儿的风险比非糖尿病孕妇增加 3 倍左右^[28]。一项针对 GDM 对新生儿不良妊娠结局的 Meta 分析结果显示,GDM 孕妇分娩巨大儿的风险是非 GDM 孕妇的 2.81 倍,分娩 LGA 的风险是非 GDM 孕妇的 1.87 倍^[29]。Diane F 等^[30]分析发现,即使在非糖尿病孕妇中,随着血糖升高,发生巨大儿和 LGA 等不良妊娠结局的风险也有所升高。本研究中孕期血糖水平与巨大儿及 LGA 的发生风险呈线性相关,即随着血糖升高,孕妇分娩巨大儿和 LGA 的可能性也随之升高;且血糖异常孕妇分娩巨大儿和 LGA 的风险分别是血糖正常孕妇的 1.40 和 1.34 倍,证实孕期血糖异常可增加巨大儿和 LGA 发生的风险,结论与其他研究相一致。根据佩德森假设 (Pedersen's hypothesis),孕妇高血糖可导致胎儿血糖升高,以及胎儿自身分泌胰岛素水平升高,二者均可增加胎儿脂肪和蛋白质储备,从而造成巨大儿的发生^[28]。此外也有研究表明,GDM 孕妇中的血脂水平与巨大儿的发生关系更为密切。GDM 孕妇容易出现脂代谢异常,更多的脂肪酸由母体进入胎儿的血液循环,经肝脏摄取用于合成甘油三酯,从而导致胎儿脂肪堆积^[31-32]。

孕期高血糖和肥胖对巨大儿和 LGA 的发生存在相似的作用机制,GDM 孕妇和肥胖孕妇均存在胰岛素抵抗,影响循环血中脂肪、氨基酸等营养水平,从而导致胎儿过度生长和脂肪堆积^[33],二者同时存在可能会明显增加巨大儿和 LGA 的风险。在一项关于 GDM、肥胖和不良妊娠结局研究 (Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome, HAPO) 中,孕中期肥胖合并 GDM 孕妇发生 LGA 的风险高于单独存在肥胖或 GDM 一种情况的孕妇^[34];同正常孕妇相比,肥胖孕妇分娩 LGA 的风险增加了 73%,GDM 孕妇分娩 LGA 的风险增加了 1.19 倍,肥胖合并 GDM 孕妇分娩 LGA 的风险增加了 2.62 倍。本研究利用

相加交互模型发现,孕早期超重/肥胖使高血糖对巨大儿的风险 OR 值由 1.392 加到 3.438,对 LGA 的风险 OR 值由 1.365 增加到 2.948,证实同时存在孕早期超重/肥胖和孕中期高血糖情况的孕妇分娩巨大儿和 LGA 的风险明显增高,二者对巨大儿和 LGA 的发生还存在相加交互作用。

本研究利用天津市妇幼卫生信息系统收集数据,覆盖人数多,系统数据涵盖从孕早期建册、历次产检至分娩结局,能较为完整反映整个孕期及分娩的情况。此外,利用相加模型分析肥胖和高血糖对巨大儿和 LGA 的交互作用,从统计学角度量化了 2 种危险因素并存对不良妊娠结局的影响。本研究不足之处在于,利用 GCT 检测结果代表孕期血糖水平,并不是 GDM 诊断标准,但可在一定程度上反应孕期血糖情况。采集数据人群主要集中于中心城区,在人群代表性方面可能存在一定偏倚。此外,在今后的研究中,可纳入孕妇血脂、蛋白质等相关营养指标,更为全面地分析孕妇营养水平对胎儿生长发育的影响;并通过队列研究,探讨生活方式指导对控制孕期体重及血糖、并降低巨大儿和 LGA 发生率的作用。

总之,本研究结果表明,孕早期超重/肥胖和孕期高血糖不仅是导致巨大儿和 LGA 发生的独立危险因素,二者同时存在会明显增高发生不良妊娠结局的风险。因此建议对孕早期超重、肥胖人群进行指导干预,帮助其控制孕期体重增加,密切监测血糖水平;如发现有血糖异常情况,及早严格控制血糖,以减少不良妊娠结局发生的风险。

参考文献

- [1] 乐杰. 妇产科学. [M]. 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 123.
- [2] Kim SY, Sharma AJ, Sappenfield W, et al. Association of maternal body mass index, excessive weight gain, and gestational diabetes mellitus with large-for-gestational-age births[J]. *Obstetrics and Gynecology*, 2014, 123(4): 737 - 744.
- [3] Henriksen T. The macrosomic fetus: a challenge in current obstetrics[J]. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2008, 87(2): 134 - 145.
- [4] Haram K, Pirhonen J, Bergsjö P. Suspected big baby: a difficult clinical problem in obstetrics[J]. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2002, 81(3): 185 - 194.
- [5] Koyanagi A, Jun Z, Amarjargal D, et al. Macrosomia in 23 developing countries: an analysis of multicountry, facility-based, cross sectional survey[J]. *Lancet*, 2013, 381(9865): 476 - 483.
- [6] Mengesha HG, Wuneh AD, Weldearegawi B, et al. Low birth weight and macrosomia in Tigray, Northern Ethiopia: who are the mothers at risk?[J]. *BMC Pediatrics*, 2017, 17(1): 144.
- [7] Donahue SM, Kleinman KP, Gillman MW, et al. Trends in birth weight and gestational length among singleton term births in the United States: 1990 - 2005[J]. *Obstet Gynecol*, 2010, 115(2 Pt1): 357 - 364.
- [8] 袁力, 何善阳, 陈淑琴, 等. 孕前体重指数和孕期体重增加对大于胎龄儿和巨大儿发生风险的影响[J]. *中国妇幼保健*, 2010, 25(35): 5198 - 5200.
- [9] Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, et al. The Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study: associations of higher levels of maternal glucose and BMI with macrosomia: an example of diabetes[C]// Meeting of the American Diabetes

- Association. 2010:A42-A42.
- [10] Chen C, Lu FC. The guidelines for prevention and control of overweight and obesity in Chinese adults[J]. *Biomed Environ Sci*, 2004, 17(Suppl): 1 – 36.
- [11] Rani PR, Begum J. Screening and diagnosis of gestational diabetes mellitus, where do we stand[J]. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 2016, 10(4): 1 – 4.
- [12] 马冠生, 孔灵芝, 栾德春, 等. 中国居民吸烟行为的现状分析[J]. *中国慢性病预防与控制*, 2005, 13(5): 195 – 199.
- [13] Dai L, Deng C, Li Y, et al. Birth weight reference percentiles for Chinese[J]. *PLoS One*, 2014, 9(8): e104779.
- [14] Andersson T, Alfredsson L, Källberg H, et al. Calculating measures of biological interaction[J]. *Eur J Epidemiol*, 2005, 20(7): 575 – 579.
- [15] 于冬梅, 翟凤英, 赵丽云, 等. 中国 2006 年巨大儿发生率及其影响因素[J]. *中国儿童保健杂志*, 2008, 16(1): 11 – 13.
- [16] Li G, Kong L, Li Z, et al. Prevalence of macrosomia and its risk factors in China: a multicentre survey based on birth data involving 101723 singleton term infants[J]. *Paediatric and Perinatal Epidemiology*, 2014, 28(4): 345 – 350.
- [17] Lu Y, Zhang J, Lu X, et al. Secular trends of macrosomia in southeast China, 1994 – 2005[J]. *BMC Public Health*, 2011, 11: 818.
- [18] 黄丽丽, 贾朝霞, 赵永鲜, 等. 2014 年北京市低出生体质量儿和巨大儿发生现状及其影响因素调查研究[J]. *中国全科医学*, 2016, 19(32): 3979 – 3983.
- [19] Rossi AC, Mullin P, Prefumo F. Prevention, management, and outcomes of macrosomia: a systematic review of literature and meta-analysis[J]. *Obstetrical and Gynecological Survey*, 2013, 68(10): 702 – 709.
- [20] 闻立芳, 李秀琼, 曾亮华, 等. 巨大儿危害、影响因素及干预现状分析[J]. *实用预防医学*, 2011, 18(10): 2027 – 2029.
- [21] Ahlsson F, Diderholm B, Jonsson B, et al. Insulin resistance, a link between maternal overweight and fetal macrosomia in nondiabetic pregnancies[J]. *Horm Res Paediatr*, 2010, 74(4): 267 – 274.
- [22] Surkan PJ, Hsieh CC, Johansson AL, et al. Reasons for increasing trends in large for gestational age births[J]. *J Obstet Gynecology*, 2004, 104(4): 720 – 726.
- [23] Gaudet L, Ferraro ZM, Wen SW, et al. Maternal obesity and occurrence of fetal macrosomia: a systematic review and meta-analysis[J]. *Biomed Res Int*, 2014, 2014: e1 – e22.
- [24] Usta A, Sancakliusta C, Savkli A. Frequency of fetal macrosomia and the associated risk factors in pregnancies without gestational diabetes mellitus[J]. *Pan African Medical Journal*, 2017, 26: e189.
- [25] Vinturache AE, Chaput KH, Tough SC. Pre-pregnancy body mass index (BMI) and macrosomia in a Canadian birth cohort[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2017, 30(1): 109 – 116.
- [26] Tanaka K, Matsushima M, Izawa T, et al. Influence of maternal obesity on fetal growth at different periods of pregnancies with normal glucose tolerance[J]. *Journal of Obstetrics and Gynecology Research*, 2018, 44(4): 691 – 696.
- [27] Schaefer-Graf UM, Kjos SL, Kilavuz O, et al. Determinants of fetal growth at different periods of pregnancies complicated by gestational diabetes mellitus or impaired glucose tolerance[J]. *Diabetes Care*, 2003, 26(1): 193 – 198.
- [28] Kc K, Shakya S, Zhang H. Gestational diabetes mellitus and macrosomia: a literature review[J]. *Annals of Nutrition and Metabolism*, 2015, 66 Suppl 2(Suppl. 2): 14 – 20.
- [29] 王光花, 吴娟丽, 赵苗苗, 等. 妊娠期糖尿病与新生儿不良结局关系的 meta 分析[J]. *同济大学学报: 医学版*, 2016, 37(1): 65 – 72.
- [30] Diane F, Mark S, Maria B, et al. Hyperglycaemia and risk of adverse perinatal outcomes: systematic review and meta-analysis[J]. *Obstetric Anesthesia Digest*, 2017, 37(Suppl 1): i4694.
- [31] Hashemipour S, Haji SE, Maleki F, et al. Level of maternal triglycerides is a predictor of fetal macrosomia in non-obese pregnant women with gestational diabetes mellitus[J]. *Pediatrics and Neonatology*, 2018, 96(52): e9478.
- [32] Herrera E, Ortega-Senovilla H. Implications of lipids in neonatal body weight and fat mass in gestational diabetic mothers and non-diabetic controls[J]. *Curr Diab Rep*, 2018, 18(2): 7.
- [33] Catalano PM, Mouzon HD. Is it time to revisit the Pedersen hypothesis in the face of the obesity epidemic?[J]. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2011, 204(6): 479 – 87.
- [34] Catalano PM, McIntyre HD, Cruickshank JK, et al. The Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome Study: associations of GDM and obesity with pregnancy outcomes[J]. *Diabetes Care*, 2012, 35(4): 780 – 786.

收稿日期: 2017 - 11 - 20

(郑新编校)