

24h 尿蛋白定量与重度子痫前期母婴并发症关系研究

伍绍文 张为远 汤丽荣

摘要 **目的** 探讨 24h 尿蛋白定量与重度子痫前期的母婴并发症关系。**方法** 选取 2011 年 1 月 1 日~12 月 31 日中国大陆地区共 37 家医院,其中 18 家三甲医院及 19 家二级医院所有诊断为重度子痫前期且发病孕周在 28 周以上的单胎孕妇共 2305 例。根据入院后最高 24h 尿蛋白定量结果分为 3 组:Ⅰ组尿蛋白定量为 0~2g,共 590 例,Ⅱ组尿蛋白定量 2~5g,共 843 例,Ⅲ组为 5g 以上,共 872 例。分析不同组别的母儿并发症的发生率。**结果** 研究对象中低蛋白血症的发生率为 14.8%,胸/腹腔积液/肺水肿/心力衰竭的发生率为 1.6%,肾功能损害的发生率为 0.6%,胎盘早剥的发生率为 2.7%,HELLP 综合征发生率为 3.0%。各组间低蛋白血症的发生率差异有统计学意义,Ⅰ组的发生率明显低于Ⅱ组及Ⅲ组($P<0.017$)。胎儿生长受限的发生率为 3.3%,胎儿窘迫的发生率为 9.5%,新生儿窒息的发生率为 1.1%。三组新生儿体重、胎儿生长受限及新生儿窒息的发生率差异有统计学意义(P 均 <0.05),Ⅰ组新生儿体重明显高于Ⅱ组及Ⅲ组($P<0.017$)。Ⅱ组 FGR 的发生率明显高于Ⅲ组($P<0.017$)。Ⅰ组的新生儿窒息发生率明显低于Ⅲ组($P<0.017$)。三组间心力衰竭/肺水肿、胎盘早剥、HELLP 综合征及剖宫产率差异无统计学意义。**结论** 不同程度的 24h 尿蛋白可能增加了重度子痫前期孕妇低蛋白血症的风险,但不增加心力衰竭/肺水肿、胎盘早剥及 HELLP 综合征的风险。24h 尿蛋白定量与重度子痫前期新生儿体重、胎儿生长受限及新生儿窒息的发生率相关。

关键词 24h 尿蛋白定量 重度子痫前期 母儿并发症

中图分类号 R71

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2018.02.020

Study on the Relationship between 24 – hour Urinary Protein Quantification and Maternal and Neonatal Complications in Severe Preeclampsia. Wu Shaowen, Zhang Weiyan, Tang Lirong. Department of Obstetrics, Beijing Obstetrics and Gynecology Hospital, Capital Medical University, Beijing 100026, China

Abstract **Objective** To investigate the relationship between 24 – hour urinary protein quantification and maternal and neonatal complications in severe preeclampsia. **Methods** Totally 2305 cases of pregnant women which were diagnosed as severe preeclampsia more than 28 weeks of single pregnancy in 37 hospitals in mainland China were selected from January 1 to December 31, 2011. According to the results of the highest 24 hours urine protein quantitative after admission, the subjects were divided into 3 groups. The group I included 590 cases whose 24h urinary protein were 0 – 2g. There were 843 cases in group II whose 24h urinary protein were 2 – 5g, 872 cases were in group III whose 24h urinary protein were more than 5g. The complications of the maternal and neonatal outcome were analyzed among the three groups. **Results** The incidence of hypoalbuminemia was 14.8%, the rate of chest/ascites/pulmonary edema/heart failure was 1.6%, the incidence of renal dysfunction was 0.6% and the incidence of placental abruption and HELLP syndrome was 2.7% and 3.0%. There was significant difference in the incidence of hypoalbuminemia among the three groups of which the incidence of group I was significantly lower than that of group II and group III ($P<0.017$). The rate of fetal growth restriction, fetal distress and neonatal asphyxia was 3.3%, 9.5%, and 1.1%. The incidence of neonatal body weight, fetal growth restriction and neonatal asphyxia among the three groups were significantly different ($P<0.05$). The body weight of neonatal group was significantly higher than that of group II and group III ($P<0.017$). The incidence of FGR in group II was significantly higher than that in group III ($P<0.017$). The rate of neonatal asphyxia in group I was significantly lower than that in group III ($P<0.017$). There are no significant difference in the incidence of heart failure/pulmonary edema, placental abruption, HELLP syndrome and cesarean section among the three groups. **Conclusion** 24 – hour urinary protein may increase the risk of hypoalbuminemia in pregnant women with severe preeclampsia, but do not increase the risk of heart failure/pulmonary edema, placental abruption and HELLP syndrome. 24 – hour urinary protein was associated with severe preeclampsia neonatal body weight, fetal growth restriction, and neonatal asphyxia.

Key words 24 – hour urinary protein quantitative; severe preeclampsia; maternal and fetal complications

基金项目:北京市优秀人才基金资助项目(2015000021469G214);北京市医院管理局“青苗”计划基金资助项目(QML20161401);首都医科大学附属北京妇产医院中青年学科骨干培养专项基金资助项目(fcyy201414)

作者单位:首都医科大学附属北京妇产医院产科(伍绍文、张为远),妇科(汤丽荣)

通讯作者:汤丽荣,电子信箱:tlr1225@sina.com

子痫前期是世界上导致孕产妇死亡的主要原因之一,文献报道全世界的发生率为 4.6%^[1]。在美国其发生率约为 3.4%^[2]。由于其增加了严重产科并发症及其他医疗并发症的风险,且有 10%~15% 的直接孕产妇死亡与该病有关^[3]。对胎儿来说,子痫前期可导致胎儿生长受限,和羊水过少及医源性早产,因此增加了围生儿发生率及病死率。2013 年,美国妇产科医师协会(American Congress of Obstetrics and Gynecology, ACOG)发表最新版妊娠期高血压疾病指南,其中针对原有指南进行了修订,其中一大变化则指出子痫前期的诊断可以缺乏蛋白尿出现,如果高血压患者出现如随血小板计数减少、新发的肾功能不全、肝功能损伤、肺水肿或者新进展的神经或视觉障碍等伴随症状仍可以诊断子痫前期,甚至是重度子痫前期,且原 24h 尿蛋白值超过 5g 的单独诊断标准从重度子痫前期诊断指标中删除^[4]。但国内的指南仍然将尿蛋白作为子痫前期的诊断标准,且认为 24h 尿蛋白超过 2.0g 为重度子痫前期的诊断标准^[5]。因此对于 24h 尿蛋白定量在子痫前期中的诊断和治疗价值需要更进一步明确。为探讨 24h 尿蛋白定量在子痫前期监测和管理中的价值,本研究回顾性分析不同程度尿蛋白定量的母婴结局,为今后妊娠期高血压疾病的诊治提供临床证据。

资料与方法

1. 资料来源:回顾性分析 2011 年 1 月 1 日~12 月 31 日中国大陆地区东北(吉林省、辽宁省)、华北(北京市、内蒙古自治区、河北省、山西省)、华东(江苏省、山东省、上海市)、中南(广东省、湖北省)、西南(四川省)、西北(陕西省、新疆维吾尔自治区)地区,根据人口比例每个省(自治区、直辖市)选择 1 家三级甲等医院及 1~2 家二级甲等医院,其中 18 家三甲医院及 19 家二级医院,共 37 家医院所有诊断为重度子痫前期且发病孕周在 28 周以上的单胎孕妇共 2305 例。除外孕前合并肝肾疾病、胎儿畸形等。在入院后按照最高 24h 尿蛋白定量结果分为 3 组:I 组尿蛋白定量为 0~2g,共 590 例,II 组尿蛋白定量 2~5g,共 843 例,III 组尿蛋白质量 >5g,共 872 例。

2. 观察指标:记录入院时病例资料的一般情况包括年龄孕产次、发病孕周、分娩孕周及新生儿体重。分析各组的孕产妇并发症及新生儿并发症包括低蛋白血症、胸、腹腔积液、心力衰竭、肺水肿、HELLP 综合征、胎盘早剥、胎儿生长受限、胎儿窘迫及新生儿

窒息。

3. 研究方法:在调查前对调查人员进行统一培训,采用统一的调查问卷。收集临床资料包括孕妇的年龄、孕次、产次、妊娠并发症、分娩孕周、分娩方式、新生儿性别、出生体重、新生儿阿氏评分。所有病例入院后给予镇静、休息,硫酸镁解痉,有指征的降压,并适时终止妊娠^[6];当发病孕周 <34 周,给予有指征的期待疗法;具体期待疗法的内容参照文献^[7];所有患者入院时即留取 24h 尿液。采集方法及注意事项:①备清洁带盖的大口容器(容量为 3000~5000ml);②留取尿液标本前,如会阴分泌物过多应先清洁,再留标本;③病情严重者行导尿并留置导尿管收集尿液标本;④在留置标本前在容器内放置抗凝剂预防蛋白沉淀。标本留存成功后充分搅拌后记录 24h 尿液总量,并用一次性尿杯送至检验科。采用免疫比浊法检测并计算尿蛋白定量。

4. 诊断标准:肾衰竭、子痫前期(重度)、胎盘早剥、HELLP 综合征、胎儿生长受限、胎儿窘迫、新生儿窒息的诊断标准参照《妇产科学》第 7 版^[6]。心力衰竭、肺水肿、低蛋白血症诊断参照陈灏珠、林果为主编《实用内科学》第 13 版^[8]。

5. 统计学方法:所有数据均经专人核对整理后录入数据库,部分数据经双人核对录入以校验数据准确性,数据录入准确性超过 99.9%。数据采用 SPSS 22.0 统计学软件进行数据统计分析,计量资料采用单因素方差分析或 *t* 检验,以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示;计数资料采用 χ^2 检验,3 组 χ^2 检验需要校正 *P* 值,故检验标准变成 0.017。采用频数和率表示,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 一般资料:各组年龄、孕次、发病孕周及分娩孕周差异无统计学意义,3 组的产次差异有统计学意义($P < 0.05$,表 1)。

2. 孕产妇并发症:研究对象中低蛋白血症的发生率为 14.8%,胸、腹腔积液、肺水肿、心力衰竭的发生率为 1.6%,肾功能损害的发生率为 0.6%,胎盘早剥的发生率为 2.7%,HELLP 综合征发生率为 3.0%。各组间低蛋白血症的发生率比较差异有统计学意义,I 组的发生率明显低于 II 组及 III 组($P < 0.017$)。3 组间胸、腹腔积液、肺水肿及心力衰竭、肾功能损害、胎盘早剥、HELLP 综合征的发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$,表 2)。

表 1 各组一般资料比较

组别	<i>n</i>	年龄(岁)	孕次(次)	产次(次)	发病孕周(周)	分娩孕周(周)
I 组	590	29.2±5.5	2.1±1.3	1.3±0.6	35.3±3.6	36.3±3.2
II 组	843	28.7±5.9	2.1±1.3	1.2±0.6	35.4±3.6	35.9±3.3
III 组	872	28.9±6.0	2.1±1.3	1.3±0.7	35.9±11.2	36.1±3.2
<i>F</i>		1.363	0.002	3.492	1.533	2.451
<i>P</i>		0.256	0.998	0.031	0.216	0.086

表 2 3 组间孕产妇并发症比较[*n*(%)]

组别	<i>n</i>	低蛋白血症	胸/腹腔积液/ 肺水肿/心力衰竭	肾功能损害	胎盘早剥	HELLP 综合征
I 组	590	52(8.8)	4(0.7)	3(0.5)	14(2.4)	22(3.7)
II 组	843	126(14.9)	17(2.0)	7(0.8)	30(3.6)	28(3.3)
III 组	872	164(18.8)	14(1.6)	4(0.5)	19(2.2)	19(2.2)
χ^2		27.827	4.230	1.109	3.457	3.403
<i>P</i>		0.000	0.121	0.572	0.178	0.182

3. 新生儿并发症：研究对象中胎儿生长受限的发生率为 3.3%，胎儿窘迫的发生率为 9.5%，新生儿窒息的发生率为 1.1%。3 组间剖宫产率差异无统计学意义。3 组新生儿体重、胎儿生长受限及新生儿室

息的发生率差异有统计学意义($P<0.05$)，I 组新生儿体重明显高于 II 组及 III 组($P<0.017$)。II 组胎儿生长受限的发生率明显高于 III 组($P<0.017$)。I 组的新生儿窒息发生率明显低于 III 组($P<0.017$)。

表 3 3 组间新生儿并发症比较[*n*(%)]

组别	<i>n</i>	剖宫产	新生儿体重(g)	胎儿生长受限	胎儿窘迫	新生儿窒息
I 组	590	392(66.4)	2549±884	16(2.7)	59(10.0)	68(11.5)
II 组	843	593(70.3)	2442±838	41(4.9)	72(8.5)	128(15.2)
III 组	872	602(68.9)	2433±843	19(2.2)	88(10.1)	151(17.3)
χ^2/F		2.488	3.693	10.541	1.428	9.246
<i>P</i>		0.288	0.025	0.005	0.490	0.010

讨 论

1. 尿蛋白定量在重度子痫前期中的诊断价值：子痫前期被认为是妊娠期合并肾脏损害的首位病因，病情加重时可出现急性肾衰竭，子痫前期中，蛋白尿常常伴随高血压出现，并在妊娠结束后 3~8 周消失，但有时会持续数月，尿蛋白排出量从每天不足 1g 到 8~10g 不等。对于子痫前期患者尿蛋白电泳分析发现，尿蛋白成分构成与疾病严重程度之间有明显相关性。随着子痫前期病情加重，尿蛋白构成增多，IgG 相对含量增高，肾小球滤过膜受损加重。说明子痫前期的肾脏损伤，开始以肾小球损伤为主，随着病情加重，累及肾小管，表现为肾小球和肾小管混合性损伤^[9]。过去的几十年普遍认为尿蛋白的定量高低与肾脏损害严重程度相关，而尿蛋白的多少与妊娠期高血压疾病的严重程度相关，因其伴有肾小球特异性损伤，且多数研究指出子痫前期的患者尿蛋白的增多对孕产妇和围生儿的结局有不利的影响^[10,11]。因此

ACOG 及和加拿大妇产科医师协会(Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada, SOGC)曾将 24h 尿蛋白>5g 作为重度子痫前期的诊断标准之一^[12,13]。但近年来的研究发现，尿蛋白的严重程度与子痫前期不良母婴结局的相关性较差，因此不应该用于指导子痫前期的管理^[14~17]。此外，在高达 10%~20% 的子痫患者在最初的临床表现时并没有尿蛋白^[18,19]。但理论上说子痫前期和尿蛋白之间可以互相产生恶性循环，从而进一步增加母体与胎儿不良妊娠结局的发生率及病死率。因此理论上说子痫前期 24h 尿蛋白可反映疾病的进展情况。因此对于 24h 尿蛋白在子痫前期的应用价值还需要大样本多中心的研究来证实。

2. 尿蛋白定量与重度子痫前期母婴并发症的关系：本研究显示，不同尿蛋白定量组的低蛋白血症、胎儿生长受限及新生儿窒息发生率有显著性差异，尿蛋白越高，低蛋白血症的发生率更高，由于子痫前期的

病理生理学机制为全身细小动脉痉挛,内皮细胞受损,血管通透性增加,大量的蛋白经尿液排出,此外加上肝细胞受损,蛋白合成障碍则导致以白蛋白缺乏为主的低蛋白血症发生,促使血浆胶体渗透压下降,血液浓缩,组织灌注不足,导致恶性循环,加重疾病发展,导致其他脏器功能损伤^[20]。随着尿蛋白的进一步增加,大量蛋白质流失,致使患者出现以白蛋白丢失为主的低蛋白血症,进而造成孕产妇及胎儿营养不良,胎儿宫内生长受限^[21]。低蛋白血症还可刺激母体合成脂质及脂蛋白增加,高脂血症可使胎盘血管动脉粥样硬化,加上胎盘小动脉痉挛,使血流阻力增大,胎盘血流灌注不足,使胎儿长时间处于慢性缺氧状态,同时低蛋白血症致使胎儿宫内营养不良,引起胎儿生长受限及胎儿宫内窘迫、新生儿窒息。Bouzari等回顾性分析了子痫前期中尿蛋白能否预测妊娠结局。在289例病例中,5.9%发生了胎盘早剥,13.1%发生了胎儿生长受限,32.2%发生了呼吸窘迫综合征,26.6%的新生儿转运至新生儿病房。因此其研究认为,尽管蛋白尿不是一个强有力的预测因子,但仍和子痫前期的不良妊娠结局有关。本研究结果显示24h尿蛋白高者的胎儿生长受限发生率较低可能与治疗中应用白蛋白有关以及病程较短可能有关。本研究还显示24h尿蛋白定量在2~5g组的胎儿生长受限发生率较5g以上组要低,可能与子痫前期病程长,蛋白丢失过多导致孕妇和胎儿的营养不良有关。本研究也显示不同程度的尿蛋白定量与子痫前期母体并发症如胎盘早剥、HELLP综合征发生率无关。与文献报道一致。

总之,本研究结果显示,不同程度的24h尿蛋白可能增加了重度子痫前期孕妇低蛋白血症的风险,但不增加心力衰竭、肺水肿、胎盘早剥及HELLP综合征的风险。24h尿蛋白定量与重度子痫前期新生儿体重、胎儿生长受限及新生儿窒息的发生率相关。

参考文献

- Hutcheon JA, Lisonkova S, Joseph KS. Epidemiology of pre-eclampsia and the other hypertensive disorders of pregnancy[J]. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2011, 25(4): 391-403
- Lisonkova S, Sabr Y, Mayer C, *et al.* Maternal morbidity associated with early-onset and late-onset preeclampsia[J]. *Obstet Gynecol*, 2014, 124(4): 771-781
- Chang J, Elam-Evans LD, Berg CJ, *et al.* Pregnancy-related mortality surveillance - United States, 1991-1999[J]. *MMWR Surveill Summ*, 2003, 52(2): 1-8
- American College of Obstetricians and Gynecologists, Task Force on Hypertension in Pregnancy. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy[J]. *Obstet Gynecol*, 2013, 122(5): 1122-1131
- 中华医学会妇产科学分会妊娠期高血压疾病学组. 妊娠期高血压疾病诊治指南(2015)[J]. *中华妇产科杂志*, 2015, 50(10): 721-728
- 乐杰. 妇产科学[M]. 7版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 90-105
- 伍绍文, 吴连方, 张为远. 早发型重度先兆子痫期待疗法及母儿结局[J]. *北京医学*, 2008, 30(8): 551-554
- 陈灏珠, 林果为. 实用内科学[M]. 13版. 北京: 人民卫生出版社, 2009
- Airolidi J, Weinstein L. Clinical significance of proteinuria in pregnancy[J]. *Obstet Gynecol Surv*, 2007, 62(2): 117-124
- Chan P, Brown M, Simpson JM, *et al.* Proteinuria in pre-eclampsia: how much matters[J]. *BJOG*, 2005, 112(3): 280-285
- Sjaus A, McKeen DM, George RB. Hypertensive disorders of pregnancy[J]. *Can J Anaesth*, 2016, 63(9): 1075-1097
- ACOG. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia[J]. *ACOG Practice Bulletin*, 2002; 33(1): 1-14
- Magee LA, Pels A, Helewa M, *et al.* Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy[J]. *Pregnancy Hypertens*, 2014, 4(2): 105-145
- Lindheimer MD, Kanter D. Interpreting abnormal proteinuria in pregnancy: the need for a more pathophysiological approach[J]. *Obstet Gynecol*, 2010, (2 Pt 1): 365-375
- von Dadelszen P, Payne B, Li J, *et al.* Prediction of adverse maternal outcomes in pre-eclampsia: development and validation of the fullPIERS model[J]. *Lancet*, 2011, 377(9761): 219-227
- Payne B, Magee LA, Côté AM, *et al.* PIERS proteinuria: relationship with adverse maternal and perinatal outcome[J]. *J Obstet Gynaecol Can*, 2011, 33(6): 588-597
- van der Tuuk K, Holswilder-Older Scholtenhuis MA, Koopmans CM, *et al.* Prediction of neonatal outcome in women with gestational hypertension or mild preeclampsia after 36 weeks of gestation[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2015, 28(7): 783-789
- Thornton CE, Makris A, Ogle RF, *et al.* Role of proteinuria in defining pre-eclampsia: clinical outcomes for women and babies[J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2010, 37(4): 466-470
- Sibai BM. Eclampsia. VI. Maternal-perinatal outcome in 254 consecutive cases[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 1990, 163(3): 1049-1054
- Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, *et al.* Williams Obstetrics[M]. 23rd ed. New York: McGraw-Hill, 2009, 34: 761-808
- 王志梅, 杨蓉, 韩莉莉, 王冬梅. 子痫前期重度合并低蛋白血症对母儿结局的影响[J]. *新疆医学*, 2012, 42(7): 52-54

(收稿日期: 2017-04-07)

(修回日期: 2017-05-11)