

高龄对双胎妊娠初产的影响分析

祝彩霞 熊玮 陈汉青 王子莲

【摘要】 目的 探讨高龄初产双胎妊娠的临床特点及高龄对双胎妊娠初产妇女结局的影响。**方法** 纳入 453 例双胎妊娠初产妇, 收集其病历资料, 按年龄分适龄 (< 35 岁) 组和高龄 (≥ 35 岁) 组。比较 2 组双胎妊娠初产妇的临床特点及母儿结局。使用 Logistic 回归分析双胎妊娠初产妇产后出血和新生儿不良结局的影响因素。**结果** 453 例双胎妊娠初产妇中, 高龄组 82 例、适龄组 371 例, 高龄组中辅助受孕率 (84.1%) 和双绒毛膜双羊膜双胎比例 (81.7%) 均高于适龄组 (P 均 < 0.01)。高龄组的 GDM (36.6%)、产后出血 (30.5%) 和新生儿不良结局 (47.2%) 发生率均高于适龄组 (P 均 < 0.05)。Logistic 回归显示, 高龄是双胎妊娠初产妇发生产后出血 (校正 $OR = 2.133$, 95% CI 1.218 ~ 3.738, $P < 0.05$) 和新生儿不良结局 (校正 $OR = 1.681$, 95% CI 1.148 ~ 2.462, $P < 0.01$) 的危险因素。选择性宫内生长受限是产后出血的保护因素 (校正 $OR = 0.310$, 95% CI 0.118 ~ 0.816, $P < 0.05$), 但预示新生儿不良妊娠结局 (校正 $OR = 0.1760$, 95% CI 1.102 ~ 2.809, $P < 0.05$)。 **结论** 高龄是双胎妊娠初产妇出现产后出血和新生儿不良结局的危险因素。

【关键词】 高龄; 初产; 双胎妊娠; 妊娠结局

Influence of advanced age on twin pregnancy in nulliparous women Zhu Caixia, Xiong Wei, Chen Hanqing, Wang Zilian. Department of Obstetrics and Gynecology, the First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China

Corresponding author, Wang Zilian, E-mail: wangzilian2005@aliyun.com

【Abstract】 Objective To investigate the clinical characteristics of nulliparous women aged ≥ 35 years with twin pregnancy and the effect of advanced age upon the material and neonatal outcomes. **Methods** Clinical data of 453 nulliparous women with twin pregnancy were collected. All participants were assigned into the <35 years and ≥ 35 years groups according to age. Clinical characteristics and maternal and neonatal outcomes of nulliparous women with twin pregnancy were statistically compared between two groups. The risk factors of postpartum hemorrhage and adverse neonatal outcomes in nulliparous women with twin pregnancy were identified by logistic regression analysis. **Results** Among 453 nulliparous women with twin pregnancy, 82 cases were assigned into the ≥ 35 years group, and 371 in the <35 years group. In the ≥ 35 years group, the pregnancy rate of assisted reproductive technology was 84.1% and the percentage of dichorionic diamniotic twins was 81.7%, significantly higher compared with those in the <35 years group (both $P < 0.01$). In the ≥ 35 years group, the incidence of gestational diabetes mellitus (36.6%), postpartum hemorrhage (30.5%) and adverse neonatal outcomes (47.2%) were remarkably higher than those in the <35 years group (all $P < 0.05$). Logistic regression analysis revealed that advanced age was a risk factor of postpartum hemorrhage (adjusted $OR = 2.133$, 95% $CI = 1.218-3.738$, $P < 0.05$) and adverse neonatal outcomes (adjusted $OR = 1.681$, 95% $CI = 1.148-2.462$, $P < 0.01$). Selective intrauterine growth restriction was a protective factor of postpartum hemorrhage (adjusted $OR = 0.310$, 95% $CI = 0.118-0.816$, $P < 0.05$) and predicted the incidence of adverse neonatal outcomes (adjusted $OR = 0.1760$, 95% $CI = 1.102-2.809$, $P < 0.05$). **Conclusion** Advanced age is a risk factor of postpartum hemorrhage and adverse neonatal outcomes in nulliparous women with twin pregnancy.

【Key words】 Advanced age; Nulliparity; Twin pregnancy; Pregnancy outcome

高龄初产妇指第 1 次分娩且年龄 ≥ 35 岁的产妇^[1]。研究认为,单胎妊娠中,高龄初产妇的妊娠期并发症、死胎、胎儿畸形发生率高于适龄初产妇^[2-3]。双胎妊娠根据绒毛膜性质可分为双绒毛膜双羊膜囊双胎(DCDA)、单绒毛膜双羊膜囊双胎(MCDA)和单绒毛膜单羊膜囊双胎(MCMA),其中 MCMA 双胎发生率较低^[4]。因而,本研究仅聚焦 DCDA 和 MCDA。双胎妊娠易引起早产、妊娠期高血压疾病、胎膜早破等并发症^[5]。近年来,随着经济发展和婚姻观念改变,我国高龄初产妇逐年增多,而且伴随着辅助生殖技术的应用,高龄的双胎妊娠初产妇呈逐年递增趋势。本研究拟分析高龄对双胎妊娠初产妇妊娠结局的影响,为双胎妊娠高龄初产妇的围生期管理提供临床依据。

对象与方法

一、研究对象

2012 年 9 月至 2016 年 3 月在中山大学附属第一医院妇产科住院分娩或行治疗性减胎术的双胎妊娠产妇共 649 例,其中 DCDA 433 例、MCDA 209 例、MCMA 7 例。纳入标准:双胎妊娠初产妇。排除标准:妊娠早期选择性减胎术、经产妇和绒毛膜性质为 MCMA 的双胎。将符合标准的 453 例双胎妊娠初产妇纳入分析,并按患者年龄分为高龄(≥ 35 岁)组和适龄(< 35 岁)组。

二、研究方法

记录 2 组研究对象的孕前 BMI、受孕方式、绒毛膜性质、妊娠期并发症的发生率,回顾性分析以

表 1 高龄组和适龄组双胎妊娠初产妇的临床特点比较 例(%)

| 项 目 | 适龄组 (371 例) | 高龄组 (82 例) | χ^2 值 | <i>P</i> 值 |
|------------------------------------|-------------|------------|------------|------------|
| 孕前 BMI ≥ 25 kg/m ² | 34 (9.2) | 12 (14.6) | 2.202 | 0.138 |
| 受孕方式 | | | 15.633 | <0.001 |
| 自然受孕 | 144 (38.8) | 13 (15.9) | | |
| 辅助受孕 | 227 (61.2) | 69 (84.1) | | |
| 绒毛膜性质 | | | 4.903 | 0.027 |
| MCDA | 113 (30.5) | 15 (18.3) | | |
| DCDA | 258 (69.5) | 67 (81.7) | | |

二、高龄组和适龄组双胎妊娠初产妇的孕期合并症和并发症发生率比较

高龄组的 GDM 发生率是适龄组的 1.725 倍,2 组比较差异有统计学意义($P < 0.05$),但高龄组的 TTTS 发生率低于适龄组($P < 0.05$)。2 组间的双胎

上因素和高龄对双胎妊娠初产妇妊娠结局的影响,其中将仅分娩双活胎的初产妇纳入围生儿结局分析。纳入分析的妊娠期并发症包括:妊娠期糖尿病(GDM)、子痫前期、胎膜早破、选择性宫内生长受限(sIUGR)、双胎输血综合征(TTTS)、双胎贫血-多血序列征(TAPS)。母胎结局包括流产、早产、分娩方式、分娩孕周、死胎、胎儿畸形和产后出血。围生儿结局包括小于胎龄儿(SGA)、新生儿不良结局、新生儿出生体质量和新生儿重症监护(NICU)住院率,其中新生儿不良结局包括新生儿呼吸窘迫综合征、新生儿病理性黄疸、新生儿感染等。

三、统计学处理

采用 SPSS 22.0 分析数据。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验,计数资料以百分率表示,对双胎妊娠初产妇临床情况采用 χ^2 检验,对孕期合并症或并发症发生率、母胎结局和新生儿结局的影响因素采用 Logistic 回归分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、高龄组和适龄组双胎妊娠初产妇的临床特点比较

453 例双胎妊娠初产妇中,适龄组 371 例,年龄(29.2 ± 3.2)岁;高龄组 82 例,年龄(36.6 ± 1.8)岁。高龄组中使用生殖技术的孕妇多于适龄组($P < 0.01$),其 DCDA 双胎亦多于适龄组($P < 0.05$),见表 1。

妊娠特有并发症,如 sIUGR 和 TAPS 发生率比较差异无统计学意义(P 均 > 0.05),2 组的子痫前期、胎膜早破和产前出血发生率接近(P 均 > 0.05),见表 2。

表 2 高龄组和适龄组双胎妊娠初产妇的孕期合并症和并发症发生率比较 例 (%)

| 孕期合并症或并发症 | 适龄组 (371 例) | 高龄组 (82 例) | <i>P</i> 值 | <i>OR</i> (95% <i>CI</i>) |
|-----------|-------------|------------|------------|----------------------------|
| GDM | 93 (25.1) | 30 (36.6) | 0.034 | 1.725 (1.039 ~ 2.863) |
| 子痫前期 | 26 (7.8) | 6 (7.3) | 0.878 | 0.931 (0.373 ~ 2.321) |
| TTS | 25 (8.8) | 1 (1.8) | 0.048 | 0.256 (0.060 ~ 0.489) |
| sIUGR | 55 (14.8) | 8 (9.8) | 0.230 | 0.621 (0.284 ~ 1.360) |
| TPAS | 2 (0.5) | 0 (0.0) | 0.505 | 0.818 (0.783 ~ 1.855) |
| 胎膜早破 | 70 (18.9) | 17 (20.7) | 0.698 | 1.125 (0.621 ~ 2.037) |
| 产前出血 | 6 (1.6) | 1 (1.2) | 0.792 | 0.751 (0.089 ~ 6.324) |

三、高龄组和适龄组双胎妊娠初产妇的母胎结局比较

高龄组双胎妊娠初产妇的产后出血发生率高于适龄组 ($P < 0.01$)。2 组双胎妊娠初产妇的其他母胎结局接近 (P 均 > 0.05)，见表 3。

四、高龄组和适龄组双胎妊娠初产妇的围生儿结局比较

双胎妊娠初产妇中分娩双活胎 328 例，其中 301 例适龄组产妇分娩 602 名新生儿，分娩时孕

(35.4 ± 2.1) 周，新生儿出生体质量为 ($2\ 251 \pm 499$) g；72 例高龄组产妇分娩 144 名新生儿，分娩时孕 (35.4 ± 2.0) 周，新生儿出生体质量为 ($2\ 265 \pm 436$) g，2 组的分娩孕周和新生儿体质量比较差异均无统计学意义 (P 均 > 0.05)。2 组的 SGA 比例和 NICU 住院率比较差异亦无统计学意义 (P 均 > 0.05)。高龄组新生儿不良结局发生率高于适龄组 ($P < 0.05$)，见表 4。

表 3 高龄组和适龄组双胎妊娠初产妇的母胎结局比较 例 (%)

| 母胎结局 | 适龄组 (371 例) | 高龄组 (82 例) | <i>P</i> 值 | <i>OR</i> (95% <i>CI</i>) |
|------|-------------|------------|------------|----------------------------|
| 流产 | 52 (14.0) | 7 (8.5) | 0.182 | 0.573 (0.250 ~ 1.311) |
| 早产 | 244 (65.8) | 58 (70.7) | 0.388 | 1.258 (0.746 ~ 2.120) |
| 剖宫产 | 346 (93.3) | 78 (95.1) | 0.533 | 1.409 (0.477 ~ 4.164) |
| 产后出血 | 65 (17.5) | 25 (30.5) | 0.008 | 2.065 (1.202 ~ 3.547) |
| 死胎 | 26 (7.0) | 3 (3.7) | 0.262 | 0.504 (0.149 ~ 1.707) |
| 胎儿畸形 | 62 (16.7) | 20 (24.4) | 0.102 | 1.608 (0.906 ~ 2.852) |

表 4 高龄组和适龄组双胎妊娠初产妇的围生儿结局比较 例 (%)

| 围生儿结局 | 适龄组 (602 名) | 高龄组 (144 名) | <i>P</i> 值 | <i>OR</i> (95% <i>CI</i>) |
|----------|-------------|-------------|------------|----------------------------|
| SGA | 44 (7.3) | 17 (11.8) | 0.077 | 1.698 (0.939 ~ 3.068) |
| 新生儿不良结局 | 217 (36.0) | 68 (47.2) | 0.013 | 1.587 (1.100 ~ 2.291) |
| NICU 住院率 | 273 (45.5) | 75 (52.1) | 0.155 | 1.302 (0.904 ~ 1.874) |

五、双胎妊娠初产妇产后出血的影响因素分析
多因素 Logistic 回归显示，高龄和合并子痫前期是双胎妊娠初产妇发生产后出血的危险因素 (P 均 < 0.05)，但 sIUGR 是产后出血的保护因素 (P 均 < 0.05)，见表 5。

六、双胎妊娠初产妇新生儿不良结局的影响因素分析

多因素 Logistic 回归显示，高龄、sIUGR、胎膜早破和早产均为双胎妊娠初产妇新生儿不良结局

的危险因素 (P 均 < 0.05)，而绒毛膜性质为 DCDA 则是保护因素 ($P < 0.01$)，见表 6。

讨 论

在单胎妊娠研究中，高龄和初产被证实是母胎不良妊娠结局的危险因素^[6]。鉴于初产是母胎不良妊娠结局的危险因素，本研究聚焦于 453 例双胎妊娠初产妇，分析高龄初产对双胎妊娠的影响。

本研究显示，高龄组双胎妊娠中辅助受孕的比

表 5 双胎妊娠初产妇产后出血影响因素的 Logistic 回归分析 ($n = 453$)

| 因素 | OR (95% CI) | 校正 OR (95% CI) | P 值 |
|-------|-----------------------|-----------------------|-------|
| 高龄 | 2.047 (1.144 ~ 3.662) | 2.133 (1.218 ~ 3.738) | 0.008 |
| sIUGR | 0.335 (0.122 ~ 0.922) | 0.310 (0.118 ~ 0.816) | 0.018 |
| 子痫前期 | 2.347 (1.044 ~ 5.279) | 2.617 (1.184 ~ 5.783) | 0.017 |

表 6 双胎活产的初产妇的新生儿不良结局影响因素的 Logistic 回归分析 ($n = 746$)

| 因素 | OR (95% CI) | 校正 OR (95% CI) | P 值 |
|-------|-----------------------|-----------------------|-------|
| 高龄 | 1.592 (1.078 ~ 2.351) | 1.681 (1.148 ~ 2.462) | 0.008 |
| sIUGR | 1.888 (1.166 ~ 3.055) | 1.760 (1.102 ~ 2.809) | 0.018 |
| 胎膜早破 | 1.836 (1.207 ~ 2.792) | 1.837 (1.213 ~ 2.783) | 0.004 |
| DCDA | 0.459 (0.286 ~ 0.735) | 0.525 (0.357 ~ 0.773) | 0.001 |
| 早产 | 2.070 (1.371 ~ 3.124) | 2.054 (1.363 ~ 3.095) | 0.001 |

例高于适龄组,随着年龄的递增,女性生育能力逐渐下降,因此辅助生殖技术更多地应用于高龄初产妇中^[7]。同时,Prapas 等^[8]也认为高龄初产的双胎妊娠应用辅助生殖技术率高。单胎妊娠研究中,高龄是妊娠期代谢性疾病的高危因素。本研究中,GDM 在适龄组中的发病率高于适龄组,这可能与血管内皮损伤和氧化应激作用随年龄进行性加重,高龄双胎妊娠糖代谢负荷增加有关^[9]。因此,对于双胎妊娠的高龄初产妇,早期诊断和干预 GDM,有利于减少母胎不良结局的发生。同时,本研究显示,2 组双胎妊娠初产妇的 sIUGR 和 TAPS 等双胎妊娠特有并发症发生率相近。Lisonkova 等^[10]认为在双胎妊娠结局中,高龄的影响作用受绒毛膜性质影响。同时,Suzuki^[11]认为在 DCDA 双胎中,高龄并不影响妊娠结局。

本研究中,双胎妊娠初产妇中,高龄组和适龄组的流产、早产、死胎和胎儿畸形发生率相近。Prapas 等^[8]研究认为,高龄双胎妊娠产妇的死胎和早产的发生率与适龄产妇无差异,与本研究一致,但该研究的研究对象包括双胎妊娠经产妇。目前关于高龄对双胎妊娠早产发生的影响作用具有争议性。有研究认为,在应用体外受精-胚胎移植技术的双胎妊娠中,高龄不增加早产发生率^[12]。但 Delbaere 等^[13]认为高龄初产的双胎妊娠早产率低于适龄初产妇。

在分娩方式研究中,高龄增加单胎妊娠的剖宫产率^[14]。本研究中,高龄组和适龄组双胎妊娠的剖宫产率相近。在活产双胎中,高龄不增加 SGA 发生率和 NICU 住院率。Kristensen 等^[15]认为随着双胎妊娠产妇的年龄递增,SGA 发生率降低,与

本研究不一致。

本研究的双胎妊娠初产妇中,高龄组产后出血发生率是适龄组的 2.065 倍,多因素 Logistic 回归显示,高龄是双胎妊娠发生产后出血的危险因素,这可能与高龄孕产妇的子宫收缩能力欠佳有关^[16]。同时,高龄孕产妇的生理机能较适龄组差,血管收缩能力下降,凝血功能相对差。高龄组中新生儿不良结局发生率是适龄组的 1.587 倍,高龄也是新生儿不良结局的危险因素。sIUGR、胎膜早破和早产则是双胎妊娠的新生儿不良结局危险因素,而 DCDA 则是保护因素。值得注意的是,sIUGR 是双胎妊娠初产妇产后出血的保护因素,但其预示新生儿不良结局。

综上所述,双胎妊娠初产妇中,高龄增加 GDM、产后出血和新生儿不良结局的发生率,同时,高龄是双胎妊娠初产妇发生产后出血和新生儿不良结局的危险因素。随着双胎妊娠高龄初产妇逐年增加,早期诊断 GDM 和围生期预防产后出血有助降低不良妊娠结局的发生率。

参 考 文 献

- [1] Iams JD. Clinical practice. Prevention of preterm parturition. *N Engl J Med*, 2014, 370 (3): 254-61.
- [2] Ciancimino L, Laganù AS, Chiofalo B, Granese R, Grasso R, Triolo O. Would it be too late? A retrospective case-control analysis to evaluate maternal-fetal outcomes in advanced maternal age. *Arch Gynecol Obstet*, 2014, 290 (6): 1109-1114.
- [3] Hinkle SN, Albert PS, Mendola P, Sjaarda LA, Yeung E, Boghossian NS, Laughon SK. The association between parity and birthweight in a longitudinal consecutive pregnancy cohort. *Paediatr Perinat Epidemiol*, 2014, 28 (2): 106-115.

- [4] Baghdadi S, Gee H, Whittle MJ, Khan KS. Twin pregnancy outcome and chorionicity. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2003, 82 (1): 18-21.
- [5] Dera A, Breborowicz GH, Keith L. Twin pregnancy-physiology, complications and the mode of delivery. *Arch Perinat Med*, 2007, 13 (3): 7-16.
- [6] Waldenström U, Cnattingius S, Norman M, Schytt E. Advanced maternal age and stillbirth risk in nulliparous and parous women. *Obstet Gynecol*, 2015, 126 (2): 355-362.
- [7] Balasch J, Gratacós E. Delayed childbearing: effects on fertility and the outcome of pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 2012, 24 (3): 187-193.
- [8] Prapas N, Kalogiannidis I, Prapas I, Xiromeritis P, Karagiannidis A, Makedos G. Twin gestation in older women: antepartum, intrapartum complications, and perinatal outcomes. *Arch Gynecol Obstet*, 2006, 273 (5): 293-297.
- [9] Hsieh TT, Liou JD, Hsu JJ, Lo LM, Chen SF, Hung TH. Advanced maternal age and adverse perinatal outcomes in an Asian population. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2010, 148 (1): 21-26.
- [10] Lisonkova S, Joseph KS, Bell R, Glinianaia SV. Effect of advanced maternal age on perinatal outcomes in twins: the impact of chorionicity. *Ann Epidemiol*, 2013, 23 (7): 428-434.
- [11] Suzuki S. Obstetric outcomes in nulliparous women aged 35 and over with dichorionic twin pregnancy. *Arch Gynecol Obstet*, 2007, 276 (6): 573-575.
- [12] Xiong X, Dickey RP, Pridjian G, Buekens P. Maternal age and preterm births in singleton and twin pregnancies conceived by in vitro fertilisation in the United States. *Paediatr Perinat Epidemiol*, 2015, 29 (1): 22-30.
- [13] Delbaere I, Verstraelen H, Goetgeluk S, Martens G, Derom C, De Bacquer D, De Backer G, Temmerman M. Perinatal outcome of twin pregnancies in women of advanced age. *Hum Reprod*, 2008, 23 (9): 2145-2150.
- [14] Osmundson SS, Gould JB, Butwick AJ, Yeaton-Massey A, El-Sayed YY. Labor outcome at extremely advanced maternal age. *Am J Obstet Gynecol*, 2016, 214 (3): 362. e1-e7.
- [15] Kristensen S, Salihu HM, Keith LG, Kirby RS, Pass MA, Fowler KB. Impact of advanced maternal age on neonatal survival of twin small-for-gestational-age subtypes. *J Obstet Gynaecol Res*, 2007, 33 (3): 259-265.
- [16] Kozinszky Z, Orvos H, Zoboki T, Katona M, Wayda K, Pál A, Kovács L. Risk factors for cesarean section of primiparous women aged over 35 years. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2002, 81 (4): 313-316.

(收稿日期: 2017-06-10)

(本文编辑: 林燕薇)

