

[专题研究]

高龄孕产妇妊娠期并发症及不良结局的高危因素分析

张文蕾^{1,2,3}, 郑剑兰¹, 刘士璇^{1,2}, 朱丽慈¹, 连雪君¹, 阮冉³

(1. 厦门大学附属成功医院暨陆军第73集团军医院产科, 福建 厦门 361003;
2. 厦门大学医学院, 福建 厦门 361005; 3. 襄阳市中医医院产科, 湖北 襄阳 441000)

[摘要]目的 探讨高龄孕产妇(AMA)妊娠期并发症及不良结局,为AMA的妊娠期保健和分娩期管理提供参考依据。
方法 采用分层抽样的方法,选取2020年9月至2021年12月在厦门大学附属成功医院分娩的孕产妇420例为研究对象,其中AMA(年龄 ≥ 35 岁)228例,适龄孕产妇(年龄 < 35 岁)192例,按年龄将其分为 ≥ 40 岁组57例,35~39岁组171例, < 35 岁组192例。回顾各组孕产妇的基本信息和临床资料,分析AMA妊娠期并发症及不良结局的相关危险因素。**结果** 不同年龄组的孕前体质质量指数(BMI)、孕次、产次、流产次数比较差异均有统计学意义($F=23.800$, H 值分别为27.157、8.271、22.738; $P<0.05$)。不同年龄组的辅助生殖技术(ART)后妊娠、妊娠期高血压疾病、妊娠期糖尿病、胎膜早破、子宫肌瘤、瘢痕子宫、不良孕产史、早产、前置胎盘、胎盘粘连、胎位异常的发生率比较差异均有统计学意义(χ^2 值分别为62.511、8.189、12.117、13.399、11.364、9.588、8.862、6.335、6.751、7.178、10.699, $P<0.05$)。不同年龄组的剖宫产率及住院天数比较差异均有统计学意义($\chi^2=27.518$, $F=30.209$; $P<0.05$)。不同年龄组的胎儿窘迫、转新生儿重症监护室(NICU)的发生率比较差异均有统计学意义(χ^2 值分别为16.046、8.839, $P<0.05$)。在不同年龄组的初产妇中,35~39岁组的剖宫产率最高,为34.50%(59/171);在不同年龄组的经产妇和子宫肌瘤剔除术后瘢痕子宫中, ≥ 40 岁组的剖宫产率都是最高,分别为12.28%(7/57)、50.00%(8/16);不同年龄组的初产妇、经产妇及子宫肌瘤剔除术后瘢痕子宫的剖宫产率比较差异均有统计学意义(χ^2 值分别为33.974、7.442、18.831, $P<0.05$)。多因素Logistics回归分析显示,孕产妇年龄($OR=2.544$, 95%CI:1.567~4.131)、ART后妊娠($OR=3.348$, 95%CI:1.892~5.925)、妊娠期糖尿病($OR=2.447$, 95%CI:1.429~4.191)、妊娠期高血压疾病($OR=3.703$, 95%CI:1.607~8.532)、胎膜早破($OR=2.235$, 95%CI:1.348~3.707)、子宫肌瘤($OR=2.089$, 95%CI:1.033~4.225)、瘢痕子宫($OR=1.769$, 95%CI:1.010~3.100)均为母婴不良结局的危险因素($P<0.05$)。**结论** AMA行ART后妊娠较多,妊娠期高血压疾病、妊娠期糖尿病、胎膜早破、早产、前置胎盘、胎儿窘迫等疾病发生率较高,剖宫产率也随之增加。因此建议适龄生育,同时加强AMA的孕前宣教及孕产期管理,从而改善母婴结局。

[关键词] 高龄孕产妇;不良结局;妊娠期并发症;影响因素

Doi:10.3969/j.issn.1673-5293.2024.08.001

[中图分类号] R173

[文献标识码] A

[文章编号] 1673-5293(2024)08-0001-07

Analysis of high-risk factors for pregnancy complications and adverse outcomes in advanced maternal age

ZHANG Wenlei^{1,2,3}, ZHENG Jianlan¹, LIU Shixuan^{1,2}, ZHU Licl¹, LIAN Xuejun¹, RUAN Ran³

(1. Department of Obstetrics, Chenggong Hospital Affiliated to Xiamen University & the 73rd Group Army Hospital, Fujian Xiamen 361003, China; 2. School of Medicine, Xiamen University, Fujian Xiamen 361000, China; 3. Department of Obstetrics, Xiangyang Hospital of Traditional Chinese Medicine, Hubei Xiangyang 441000, China)

[Abstract] **Objective** To explore the pregnancy complications and adverse outcomes in advanced maternal age (AMA), and to provide a reference basis for pregnancy care and delivery management of AMA women. **Methods** From September 2020 to December 2021, a stratified sampling method was used to select 420 pregnant women delivered at Chenggong Hospital Affiliated to Xiamen University. Among them, 228 were AMA (age ≥ 35 years) and 192 were of appropriate maternal age (age < 35 years). According to age, they were divided into three groups: 57 cases in the ≥ 40 years group, 171 cases in the 35-39 years group, and 192 cases in the < 35 years group. The basic information and clinical data of the pregnant women in each group reviewed to analyze the related risk factors for pregnancy complications and adverse outcomes in AMA women. **Results** There were significant differences in pre-pregnancy body mass index (BMI), gravidities, parities and miscarriages among different age groups ($F=23.800$; $H=27.157$,

[收稿日期] 2023-03-28

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(81270718);厦门市科技计划项目(3502Z20184066)

[作者简介] 张文蕾(1998—),女,硕士研究生,主要从事围产医学的研究。

[通讯作者] 郑剑兰,主任医师/教授。

8.271, 22.738, respectively; $P < 0.05$). There were significant differences in the incidence of pregnancy after assisted reproductive technology (ART), hypertensive disorders of pregnancy, gestational diabetes mellitus, premature rupture of membranes, uterine fibroids, cicatricial uterus, adverse pregnancy history, preterm birth, placenta previa, placenta adhesion and abnormal fetal position among different age groups ($\chi^2 = 62.511, 8.189, 12.117, 13.399, 11.364, 9.588, 8.862, 6.335, 6.751, 7.178, 10.699$, respectively, $P < 0.05$). There were significant differences in the rate of cesarean section and hospitalization days among different age groups ($\chi^2 = 27.518, F = 30.209; P < 0.05$). There were significant differences in the incidence of fetal distress and conversion to neonatal intensive care unit (NICU) among different age groups ($\chi^2 = 16.046, 8.839, P < 0.05$). Among the primiparous women in different age groups, the cesarean section rate was the highest in the 35-39 age group at 34.50% (59/171). Among the multiparous women and women with a scarred uterus after myomectomy in different age groups, the cesarean section rate was the highest in the ≥ 40 age group, at 12.28% (7/57) and 50.00% (8/16), respectively. There were significant differences in cesarean section rates among primiparous women, multiparous women, and women with a scarred uterus after myomectomy in different age groups ($\chi^2 = 33.974, 7.442$ and 18.831 , respectively; $P < 0.05$). Multivariate logistics regression analysis showed that maternal age ($OR = 2.544, 95\%CI: 1.567-4.131$), pregnancy after ART ($OR = 3.348, 95\%CI: 1.892-5.925$), gestational diabetes mellitus ($OR = 2.447, 95\%CI: 1.429-4.191$), hypertensive disorders of pregnancy ($OR = 3.703, 95\%CI: 1.607-8.532$), premature rupture of membranes ($OR = 2.235, 95\%CI: 1.348-3.707$), uterine fibroids ($OR = 2.089, 95\%CI: 1.033-4.225$) and scarred uterus ($OR = 1.769, 95\%CI: 1.010-3.100$) were all risk factors for adverse maternal and infant outcomes ($P < 0.05$). **Conclusion** AMA patients have more pregnancies after ART, and the incidences of hypertensive disorders of pregnancy, gestational diabetes mellitus, premature rupture of membranes, preterm birth, placenta previa, and fetal distress are higher, and the cesarean section rate also increases accordingly. Therefore, it is suggested to encourage childbearing at an appropriate age and to strengthen pre-pregnancy education and prenatal management for AMA women to improve maternal and infant outcomes.

[Key words] advanced maternal age; adverse outcomes; pregnancy complications; influencing factors

研究表明,高龄是孕产妇妊娠和分娩不良结局的危险因素,但并不是独立的影响因素^[1]。随着人类文明进步、社会经济发展、生育政策调整、人们婚姻及生育观念改变等因素的影响,高龄孕产妇(advanced maternal age, AMA)越来越普遍,导致流产、染色体异常、死胎、早产(preterm birth, PTB)、子痫前期、妊娠期糖尿病(gestational diabetes mellitus, GDM)及剖宫产的风险有所增加,而且 AMA 的基础疾病多,辅助生殖技术(assisted reproductive technology, ART)治疗的需求也有增加,严重影响母婴的身心健康^[2]。本研究回顾性地分析了 AMA 的妊娠并发症及不良结局,以利于今后 AMA 的孕产期规范化管理,改善母婴结局。

1 研究对象与方法

1.1 研究对象

采用分层抽样的方法,对 2020 年 9 月至 2021 年 12 月在厦门大学附属成功医院定期产检并分娩的 2 268 名孕产妇中筛选出 2 100 名符合纳入标准的患者,按 1:5 的比例分层抽样,共 420 名孕产妇,年龄 22~47 岁,平均(34.38 $\pm$ 4.75)岁;AMA(年龄 $\geq$ 35 岁)228 例,其中 $\geq$ 40 岁组 57 例,35~39 岁组 171

例;适龄孕产妇(年龄 $<$ 35 岁)192 例作为 $<$ 35 岁组。

纳入标准:①年龄 $>$ 20 岁;②孕早期建卡、规律产检且于本院分娩;③单胎妊娠。排除标准:①孕期及分娩相关信息不完整;②超过一次剖宫产史的瘢痕子宫;③外籍孕产妇。

本研究经厦门大学附属成功医院医学伦理委员会审核批准(73JYY2024135456)。

1.2 研究方法

观察分析各组的临床情况。①妊娠期并发症及妊娠合并症:ART 后妊娠、妊娠期高血压疾病(hypertension disorders in pregnancy, HDP)、GDM、胎膜早破(premature rupture of membranes, PROM)、羊水量异常(过少或过多)、子宫肌瘤、瘢痕子宫(既往剖宫产或子宫肌瘤剔除术)、妊娠期肝内胆汁淤积症(intrahepatic cholestasis during pregnancy, ICP)、PTB、胎位异常等;②妊娠结局:剖宫产、产后出血(postpartum hemorrhage, PPH)、阴道分娩、产后尿潴留等;③新生儿结局:早产儿(分娩孕周 $<$ 37 周)、巨大儿(体质量 $\geq$ 4 000g)、低出生体质量儿(体质量 $<$ 2 500g)、胎儿窘迫、转新生儿重症监护室(neonatal intensive care unit, NICU)等。

1.3 统计学方法

应用 SPSS 26.0 统计学软件对数据进行分析。符合正态分布的计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组之间比较采用 t 检验,多组间比较采用 F 检验;符合偏态分布的计量资料以中位数(四分位数间距)[$M(IQR)$]表示,两组之间比较采用 Wilcoxon 秩和检验,统计检验量以 Z 值表示,多组间比较采用多样本秩和检验(Kruskal Wallis 检验),检验统计量以 H 值表示。计数资料以例数(百分率)[$n(\%)$]表示,组间比较采用 χ^2 检验;在 χ^2 检验的基础上,各组

间采用 Bonferroni 方法进行多重比较 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 基本特征的对比

随着孕产妇年龄的增加,孕前体质量指数(body mass index,BMI)、孕次、产次、流产次数均明显上升,且不同年龄组的孕前 BMI、孕次、产次、流产次数比较差异均有统计学意义($P<0.05$),而不同年龄组的分娩孕周比较差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

表 1 各年龄组基本特征的比较 [$\bar{x} \pm s, M(IQR)$]

Table 1 Comparison of basic characteristics among each age group [$\bar{x} \pm s, M(IQR)$]

指标	<35 岁组	35~39 岁组	≥40 岁组	H	F	P	t_1/Z_1	t_2/Z_2	t_3/Z_3
孕产妇年龄(岁)	30.15±2.86	36.74±1.28	41.54±2.37		31.387	<0.001	-28.806 ^a	-30.332 ^a	-14.626 ^a
孕前 BMI(kg/m ²)	20.73±2.39	22.07±3.20	22.08±3.13		23.800	<0.001	-4.529 ^a	-3.006 ^a	-0.035 ^a
孕次(次)	2(1,2)	2(1,3)	3(2,4)	27.157		<0.001	-1.366 ^b	-5.298 ^{a,b}	-4.014 ^{a,b}
产次(次)	0(0,1)	0(0,1)	1(0,1)	8.271		0.016	-0.765 ^b	-2.453 ^{a,b}	-2.765 ^{a,b}
流产(次)	0(0,1)	0(0,1)	0(1,2)	22.738		<0.001	-0.740 ^b	-4.720 ^{a,b}	-3.963 ^{a,b}
分娩孕周(周)	39.23±1.37	38.94±1.41	38.89±1.49		4.469	0.107	1.961 ^a	1.611 ^a	0.244 ^a

注: t_1/Z_1 表示<35岁组与35~39岁组比较, t_2/Z_2 表示<35岁组与≥40岁组比较, t_3/Z_3 表示35~39岁组与≥40岁组比较,*表示 $P<0.05$;^a表示采用 t 检验,^b表示采用 Z 检验。

2.2 妊娠期并发症及妊娠合并症的对比

各年龄组的 ART 后妊娠、HDP、GDM、PROM、子宫肌瘤、瘢痕子宫、不良孕产史、PTB、前置胎盘、胎盘粘连、胎位异常的发生率比较差异均有统计学意义($P<0.05$);而羊水量异常、妊娠合并贫血、ICP、妊娠合并甲状腺功能减退、胎盘早剥的发生率比较差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 2。

2.3 妊娠结局的对比

各年龄组的剖宫产率及住院天数比较差异均有统计学意义($P<0.05$),而不完全性子宫破裂、PPH、产后尿潴留的发生率比较差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 3。

2.4 新生儿结局的对比

各年龄组的胎儿窘迫、新生儿转 NICU 的发生率比较差异均有统计学意义($P<0.05$),而新生儿出生体质量及低出生体质量儿、巨大儿、新生儿畸形、新生儿高胆红素血症的发生率比较差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 4。

2.5 剖宫产率的对比

在初产妇中,35~39 岁组的剖宫产率最高,为 34.50%(59/171);在经产妇及子宫肌瘤剔除术后瘢痕子宫中,≥40 岁组的剖宫产率最高,分别为 12.28%(7/57)和 50.00%(8/16),三组之间初产妇、经产妇及子宫肌瘤剔除术后瘢痕子宫的剖宫产率比较差异均有统计学意义($P<0.05$);而三组之间既往一次剖宫产史的二次剖宫产率比较差异无统计学意义($P>0.05$),见表 5。

2.6 母婴不良结局的多因素 Logistics 回归分析

对本研究中各年龄组的基本特征、妊娠期并发症及妊娠合并症中差异有统计学意义,且对不良结局有影响的因素进行多因素 Logistics 回归分析(考虑本研究中单因素分析 $P<0.05$ 者超过 10 个以上,因此严格控制多因素回归自变量个数,排除了各年龄组的孕次、产次、流产次数、PTB、前置胎盘、胎盘粘连的发生率等因素),结果表明:孕产妇年龄($OR=2.544, 95\%CI:1.567 \sim 4.131$)、ART 后妊娠($OR=3.348, 95\%CI:1.892 \sim 5.925$)、GDM($OR=$

2.447, 95%CI: 1.429~4.191)、HDP($OR = 3.703$, 1.033~4.225)、瘢痕子宫($OR = 1.769$, 95%CI: 1.010~3.100)均为母婴不良结局的危险因素($P < 0.05$),见表6。

表2 各年龄组妊娠期并发症发生率的比较 [n(%)]

Table 2 Comparison of the incidence of pregnancy complications among each age group [n(%)]

妊娠期并发症	<35 岁组 (n=192)	35~39 岁组 (n=171)	≥40 岁组 (n=57)	χ^2	P	χ^2_1	χ^2_2	χ^2_3
ART 后妊娠	10(5.21)	65(38.01)	21(36.84)	62.511	<0.001	59.730 *	0.025	40.351 *
HDP	11(5.73)	20(11.70)	10(17.54)	8.189	0.016	4.123	1.279	7.944
GDM	31(16.15)	51(29.82)	19(33.33)	12.117	0.002	9.678 *	0.247	8.091
羊水量异常	9(4.69)	14(8.19)	2(3.51)	2.344	0.308	1.867	1.323	0
PROM	42(21.88)	63(36.84)	10(17.54)	13.399	0.001	9.855 *	7.315 *	0.499
子宫肌瘤	11(5.73)	28(16.37)	9(15.80)	11.364	0.030	10.688 *	0.011	4.737 *
瘢痕子宫	24(12.50)	38(22.22)	16(28.07)	9.588	0.008	6.036 *	0.809	7.902 *
一次剖宫产史	22(91.67) #	20(52.63) #	8(50.00) #	11.480	0.003	10.257 *	0.031	6.806 *
子宫肌瘤剔除术后	2(8.33) #	18(47.37) #	8(50.00) #					
妊娠合并贫血	21(10.94)	34(19.88)	9(15.80)	5.619	0.060	5.630 *	0.468	0.976
ICP	5(2.60)	2(1.17)	1(1.75)	1.033	0.701	0.372	0.113	0
妊娠合并甲状腺功能减退	9(4.69)	15(8.77)	4(7.02)	2.500	0.307	2.444	0.019	0.126
不良孕产史	20(10.42)	37(21.64)	11(19.30)	8.862	0.012	8.603 *	0.141	3.181
PTB	10(5.21)	21(12.28)	7(12.28)	6.335	0.042	5.792 *	0	2.434
前置胎盘	3(1.56)	8(4.68)	5(8.80)	6.751	0.025	2.988	0.680	5.211 *
胎盘早剥	1(0.52)	2(1.17)	0	0.780	0.744	0.010	0	0
胎盘粘连	3(1.56)	9(5.26)	5(8.80)	7.178	0.018	3.875 *	0.406	5.211 *
胎位异常	15(7.81)	32(18.71)	11(19.30)	10.699	0.005	9.536 *	0.010	6.200 *

注: χ^2_1 表示 <35 岁组与 35~39 岁组比较, χ^2_2 表示 <35 岁组与 ≥40 岁组比较, χ^2_3 表示 35~39 岁组与 ≥40 岁组比较; * 表示 $P < 0.05$, # 分母为瘢痕子宫例数; 两组比较理论值完全相等则卡方值为 0, $P > 0.05$, 无意义。

表3 各年龄组妊娠不良结局发生率及住院天数的比较 [n(%), $\bar{x} \pm s$]Table 3 Comparison of the incidence of adverse pregnancy outcomes and length of hospitalization among various age group [n(%), $\bar{x} \pm s$]

分娩结局	<35 岁组 (n=192)	35~39 岁组 (n=171)	≥40 岁组 (n=57)	χ^2/F	P	χ^2_1/t_1	χ^2_2/t_2	χ^2_3/t_3
不完全性子宫破裂	1(0.52)	2(1.17)	0	0.780	0.744	0.010	0	0
分娩				27.518	<0.001	23.784 *	0.023	13.778 *
阴道分娩	144(75.00)	86(50.29)	28(49.12)					
剖宫产分娩	48(25.00)	85(49.71)	29(50.88)					
PPH	9(4.69)	5(2.92)	1(1.75)	1.334	0.505	0.759	0	0.368
产后尿潴留	5(2.60)	1(0.58)	1(1.75)	2.293	0.259	1.197	0	0
住院天数(天)	4.94±1.47	6.09±2.42	6.59±2.90	30.209(F)	<0.001	-5.161 *(t)	-3.054 *(t)	-0.383(t)

注: χ^2_1/t_1 表示 <35 岁组与 35~39 岁组比较, χ^2_2/t_2 表示 <35 岁组与 ≥40 岁组比较, χ^2_3/t_3 表示 35~39 岁组与 ≥40 岁组比较; * 表示 $P < 0.05$; 两组比较理论值完全相等则卡方值为 0, $P > 0.05$, 无意义。

表 4 各年龄组新生儿出生体质量及不良结局发生率的比较 [$\bar{x} \pm s, n(\%)$]
Table 4 Comparison of birth weight and incidence of adverse outcomes among newborns in various age groups [$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

新生儿结局	<35 岁组 (n=192)	35~39 岁组 (n=171)	≥40 岁组 (n=57)	F/χ^2	P	χ^2_1/t	χ^2_2/t	χ^2_3/t
出生体质量(g)	3 270.31±441.77	3 372.97±427.13	3 195.56±451.39	5.207(F)	0.074	1.593(t)	-6.260(t)	-1.675(t)
低出生体质量儿	5(2.60)	10(5.85)	3(5.26)	2.678	0.308	2.402	0	0.327
巨大儿	10(5.21)	9(5.26)	5(8.77)	1.310	0.564	0.001	0.406	0.457
胎儿窘迫	10(5.21)	24(14.04)	13(22.81)	16.046	<0.001	8.301 *	2.420	16.237 *
新生儿畸形	3(1.56)	1(0.58)	0	0.984	0.792	0.150	0	0.067
高胆红素血症	21(10.94)	25(14.62)	7(12.28)	1.119	0.586	1.108	0.194	0.079
转 NICU	25(13.02)	43(25.15)	10(17.54)	8.839	0.012	8.735 *	1.385	0.744

注: χ^2_1 表示 <35 岁组与 35~39 岁组比较, χ^2_2 表示 <35 岁组与 ≥40 岁组比较, χ^2_3 表示 35~39 岁组与 ≥40 岁组比较; * 表示 $P<0.05$; 两组比较理论值完全相等则卡方值为 0, $P>0.05$, 无意义。

表 5 各年龄组不同病史剖宫产率的比较 [$n(\%)$]
Table 5 Comparison of the incidence of cesarean section in various age groups with different medical histories [$n(\%)$]

不同病史剖宫产	<35 岁组 (n=192)	35~39 岁组 (n=171)	≥40 岁组 (n=57)	χ^2	P	χ^2_1	χ^2_2	χ^2_3
初产妇剖宫产	18(9.38)	59(34.50)	14(24.56)	33.974	<0.001	34.171 *	1.941	9.051 *
经产妇剖宫产	8(4.17)	6(3.51)	7(12.28)	7.442	0.024	0.106	4.595 *	3.779
既往一次剖宫产史	22(11.46)	20(11.70)	8(14.04)	0.290	0.865	0.005	0.217	0.275
子宫肌瘤剔除术后	2(8.33) #	18(47.37) #	8(50.00) #	18.831	<0.001	15.629 *	0.521	16.027 *

注: χ^2_1 表示 <35 岁组与 35~39 岁组比较, χ^2_2 表示 <35 岁组与 ≥40 岁组比较, χ^2_3 表示 35~39 岁组与 ≥40 岁组比较; * 表示 $P<0.05$; # 分母为瘢痕子宫例数。

表 6 影响母婴不良结局的多因素 Logistics 回归分析
Table 6 Logistics regression analysis of maternal and infant adverse outcomes

指标	B	标准误	Wald χ^2	P	OR	95%CI
年龄	0.934	0.247	14.262	<0.001	2.544	1.567~4.131
孕前 BMI	0.012	0.041	0.091	0.763	1.012	0.935~1.097
ART 后妊娠	1.208	0.291	17.226	<0.001	3.348	1.892~5.925
GDM	0.895	0.275	10.623	0.001	2.447	1.429~4.191
HDP	1.309	0.426	9.453	0.002	3.703	1.607~8.532
PROM	0.804	0.258	9.707	0.002	2.235	1.348~3.707
子宫肌瘤	0.737	0.359	4.203	0.040	2.089	1.033~4.225
瘢痕子宫	0.570	0.286	3.973	0.046	1.769	1.010~3.100
不良孕产史	0.319	0.303	1.107	0.293	1.375	0.760~2.489
常量	-2.072	0.86	5.809	0.016	0.126	

3 讨论

3.1 AMA 的社会背景

女性最适宜妊娠及分娩的年龄是 20~30 岁^[3]。AMA 因卵巢功能减退、工作生活及社会压力的增加等多种因素导致生育能力逐渐下降, 25 岁下降 4.5%、30 岁下降 7.0%、35 岁下降 12.0%、38 岁下降 20.0%、41 岁下降 50.0%、45 岁下降 90.0%, 50 岁则基本无生育能力^[4]。近 30 年, 美国的 AMA 发生率有所上

升, 2010 年至 2019 年间, 35~39 岁孕产妇从 4.59% 增加到 5.20%, 40~44 岁孕产妇从 1.02% 增加到 1.20%^[5]。我国 2011 年 AMA 达 10.1%, 其中 35~39 岁及 ≥40 岁的孕产妇分别占 8.3%、1.8%^[6]; 2016 年实施“二孩政策”时统计显示, 超过 60% 孕产妇的年龄在 35 岁以上, 其中一半为 ≥40 岁, 且上半年全国孕产妇死亡率比 2015 年同期增长 30.6%^[7]。随着社会发展及鼓励生育 3 个孩子政策的开放, AMA 将成为社会常态化现象^[8]。因此, 必须引起高

度重视,从国家、医院及个人层面采取相应措施,才能减少 AMA 的发生,并确保 AMA 的母婴安全。

3.2 AMA 的风险

与<35岁孕产妇相比,AMA因自身生理顺应性下降、心理压力、基础疾病多等原因,自然流产、PTB、GDM、子痫前期、死产、染色体异常和剖宫产的风险也有增加。随着年龄的增长,孕产妇严重并发症的发病率增高,与25~29岁孕产妇相比,35~39岁孕产妇严重并发症的OR为1.22(95%CI:1.13~1.33),年龄≥40岁孕产妇严重并发症的OR为1.44(95%CI:1.27~1.63)^[9];AMA的年龄每增长1岁,死亡率增加12%^[10]。尤其是自1978年世界首例试管婴儿诞生以来,ART发展迅速,成功率达47%以上^[11],为AMA延长了生育窗口期,但与自然妊娠相比,增加了更多的产科并发症,如前置胎盘、胎盘早剥、HDP、GDM、PROM、PTB等,以及剖宫产率和医学指征引产率,而且大多数女性错误地认为ART可以解决与年龄增长相关的生育率下降及其他生育风险的问题,忽视了推迟生育年龄及ART后妊娠的危害。

本研究显示,年龄为35~39岁及≥40岁的孕产妇ART后妊娠率高达38.01%、36.84%,而<35岁孕产妇ART后妊娠率则为5.21%;而且AMA的孕前BMI、流产次数、孕次、产次,以及HDP、GDM、PROM、子宫肌瘤、瘢痕子宫、不良孕产史、PTB、前置胎盘、胎盘粘连、胎位异常的发生率均高于<35岁孕产妇,这可能是与AMA通常处于肥胖的高发时段,机体的血脂浓稠、脂代谢功能下降、血液黏稠度增加,更容易导致血管狭窄、血管收缩舒张功能下降、过度的脂质在细胞内沉积相关^[12]。随着女性年龄的增长,血管内皮细胞损伤逐渐加重,GDM及HDP的发病率也逐渐增加。一项Meta分析显示,AMA出现超重、GDM和HDP的可能性更大,更有可能需引产和剖宫产,围产期结局较差^[13]。这与本研究结果相似。

本研究显示,年龄为35~39岁及≥40岁的孕产妇PTB发生率均为12.28%,均高于<35岁孕产妇PTB发生率的5.21%。可能的原因是孕酮水平随着AMA年龄的增长而下降,胎盘的病理变化或功能衰退,代谢能力减弱及全身血管壁的损伤等,均是AMA妊娠期并发症增加的原因,从而导致自发性或医源性PTB。国外有研究也显示同样的结果^[14];与30~34岁的孕产妇相比,AMA发生PTB

的OR为1.20(95%CI:1.06~1.36)^[15],即使在调整混杂因素后也是如此,而且由于AMA宫颈弹性减弱、阴道自净功能下降而易导致生殖道感染,更易导致PROM,故PTB的发生率也随之增加。由此可见,AMA的PTB风险较高、妊娠期并发症发生率也相应增高,特别是≥40岁的孕产妇。本研究显示,各年龄组之间低出生体质量儿的发生率比较差异无统计学意义,可能与当前物质生活水平提高有关。在营养状况良好且GDM发生率较高的情况下,妊娠36⁺周、甚至妊娠35周的早产儿也可达正常体重。

本研究显示,随着AMA年龄的增长,胎儿窘迫的发生率有所增加,年龄<35岁孕产妇的胎儿窘迫发生率为5.21%,35~39岁和≥40岁孕产妇的胎儿窘迫发生率分别为14.04%、22.81%,各年龄组间胎儿窘迫及新生儿转NICU的发生率比较差异均有统计学意义。这可能是与AMA妊娠期并发症发生率高、且ART后妊娠多有关。有研究显示,年龄≥35岁孕产妇自然流产中胎儿染色体异常率为60.6%,明显高于30~34岁的33.5%^[16]。本研究显示,年龄为35~39岁、≥40岁与<35岁孕产妇相比,发生低出生体质量儿、巨大儿、新生儿畸形等新生儿不良结局的发生率比较差异均无统计学意义。这可能与文化生活水平提高,以及胎儿医学及产前诊断技术发展有关。社会、家人及医护人员更关注AMA,先进的产前诊断技术、规范的孕产期管理、精湛的医疗水平,都大大地提高了早期预防不良结局及干预水平,显著减少了新生儿畸形的发生率。

3.3 年龄与妊娠结局的关系

高龄是难产的危险因素,占剖宫产率的25.9%,而25~34岁孕产妇仅占20.0%,相对危险度(relative risk,RR)为1.25(95%CI:1.20~1.29)^[16]。本研究显示,<35岁孕产妇剖宫产率为25.00%(48/192),35~39岁和≥40岁孕产妇剖宫产率分别为49.71%(85/171)、50.88%(29/57),三组之间初产妇、经产妇的剖宫产率比较差异均有统计学意义。这可能与AMA的身体机能因素、心理因素、胎儿因素等有关。本研究显示,<35岁孕产妇瘢痕子宫的发生率为12.50%,35~39岁和≥40岁孕产妇瘢痕子宫的发生率分别为22.22%、28.07%,故瘢痕子宫是AMA剖宫产率升高的重要原因之一。本研究显示,35~39岁组初产妇的剖宫产率最高,为34.50%,但≥40岁初产妇的剖宫产率又下降为24.56%,其

可能与整体样本量较少有关,且孕产妇年龄的增长并不是剖宫产的绝对指征,需要综合考虑到孕产妇自身状态、意愿及剖宫产风险等决定分娩方式。本研究显示,<35 岁孕产妇平均住院时间短于 AMA,经比较差异有统计学意义,考虑与 AMA 的妊娠并发症较多有关。经多因素 Logistics 回归分析结果显示:年龄、ART 后妊娠、GDM、HDP、PROM、子宫肌瘤、瘢痕子宫均为母婴不良结局的危险因素,其中 ≥ 35 岁孕产妇年龄每增加 1 岁母婴不良结局的风险增加约 2.5 倍。

3.4 AMA 的管理建议

国家新的生育政策实施后,AMA 较以往明显增加,妊娠期并发症及妊娠合并症、母婴不良结局的风险上升。中国 2019 年的高龄妇女妊娠前、妊娠期及分娩期管理专家共识^[6] 和美国妇产科医师学会(American College of Obstetricians and Gynecologists, ACOG) 2022 年的高龄孕妇的妊娠管理指南^[17] 均建议妊娠前了解夫妇双方的健康状况,评估有基础疾病者是否适宜妊娠,并控制孕前 BMI,进行优生优育指导;还建议 AMA 在妊娠早期建立孕期保健手册,对其进行高危妊娠孕期产检管理,加强宣教、心理疏导及营养指导;对 AMA 首选侵入性产前诊断,至少需行无创产前基因检测;建议年龄 ≥ 40 岁孕产妇在妊娠 39~40 周终止妊娠;建议及时发现妊娠期并发症并给予积极处理;建议产后科学坐月子,并进行盆底功能康复训练。

总之,只有社会、家庭、个人全民总动员,提倡适龄生育,加强 AMA 的妊娠前、妊娠期、分娩期及产后管理,才能预防并减少有关并发症及合并症,降低母婴不良结局的发生率,提高人口素质。

[参考文献]

- [1] Chronopoulou E, Raperport C, Serhal P, et al. Preconception tests at advanced maternal age[J]. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2021, 70: 28-50.
- [2] Frick A P. Advanced maternal age and adverse pregnancy outcomes[J]. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2021, 70: 92-100.
- [3] 李曼珊, 杨珊, 黎梅, 等. 5413 例孕产妇年龄对妊娠及分娩结局的影响[J]. 贵州医科大学学报, 2021, 46(10): 1200-1205.
- [4] Vander Borgh M, Wyns C. Fertility and infertility: definition and epidemiology[J]. Clin Biochem, 2018, 62: 2-10.
- [5] Glick I, Kadish E, Rottenstreich M. Management of pregnancy in women of advanced maternal age: improving outcomes for mother and baby[J]. Int J Womens Health, 2021, 13: 751-759.
- [6] 中华医学会妇产科学分会妊娠期高血压疾病学组. 高龄妇女妊娠前、妊娠期及分娩期管理专家共识(2019)[J]. 中华妇产科杂志, 2019, 54(1): 24-26.
- [7] 姜艳, 杨怡珂, 高磊, 等. “二孩政策”后不同年龄孕产妇妊娠及分娩现状分析[J]. 中国计划生育和妇产科, 2022, 14(4): 58-62, 封 4.
- [8] 罗艳, 尹恒. 高龄产妇妊娠并发症及妊娠结局影响因素分析[J]. 中国妇幼健康研究, 2021, 32(11): 1595-1599.
- [9] Masterson J A, Adamestam I, Beatty M, et al. Severe maternal morbidity in Scotland[J]. Anaesthesia, 2022, 77(9): 971-980.
- [10] Rademaker D, Hukkelhoven C W P M, van Pampus M G. Adverse maternal and perinatal pregnancy outcomes related to very advanced maternal age in primigravida and multigravida in the Netherlands: a population-based cohort[J]. Acta Obstet Gynecol Scand, 2021, 100(5): 941-948.
- [11] Cao G, Liu J, Liu M. Global, regional, and national incidence and mortality of neonatal preterm birth, 1990-2019[J]. JAMA Pediatr, 2022, 176(8): 787-796.
- [12] 罗艳, 尹恒. 高龄产妇妊娠并发症及妊娠结局影响因素分析[J]. 中国妇幼健康研究, 2021, 32(11): 1595-1599.
- [13] Pinheiro R L, Areia A L, Mota Pinto A, et al. Advanced maternal age: adverse outcomes of pregnancy, a meta-analysis[J]. Acta Med Port, 2019, 32(3): 219-226.
- [14] Correa-de-Araujo R, Yoon S S S. Clinical outcomes in high-risk pregnancies due to advanced maternal age[J]. J Womens Health (Larchmt), 2021, 30(2): 160-167.
- [15] Rodriguez V, Alameda L, Trotta G, et al. Environmental risk factors in bipolar disorder and psychotic depression: a systematic review and meta-analysis of prospective studies[J]. Schizophr Bull, 2021, 47(4): 959-974.
- [16] Jeong Y, Choo S P, Yun J, et al. Effect of maternal age on maternal and perinatal outcomes including cesarean delivery following induction of labor in uncomplicated elderly primigravidae[J]. Medicine (Baltimore), 2021, 100(34): e27063.
- [17] Pregnancy at age 35 years or older: ACOG obstetric care consensus No.11[J]. Obstet Gynecol, 2022, 140(2): 348-366.

[专业责任编辑:冯 玲]

[中文编辑:王 懿;英文编辑:牛 惠]