

巨大儿发生的危险因素及产前预测的相关研究进展

陆倩文 杨芳*

(南方医科大学南方医院 妇产科, 广东 广州 510515)

【摘要】 巨大儿(fetal macrosomia)是产科常见的胎儿并发症之一,常导致多种不良妊娠结局,并且与青少年肥胖、糖尿病及癌症等远期并发症关系密切。其发生已知与多种因素有关,如孕妇超重或肥胖、孕期体重增加过多、妊娠期糖尿病、妊娠期脂代谢异常以及遗传因素等。孕晚期超声测量胎儿生长参数、磁共振成像测量胎儿体积和临床测量宫高是常用的预测新生儿体重的方法,但是目前尚无准确的产前预测及诊断巨大儿的方法,应定期监测孕妇体重增长及血清、血脂水平,加强孕期及分娩管理,减少巨大儿发生率,改善不良妊娠结局。

【关键词】 巨大儿; 危险因素; 产前预测; 研究进展

【中图分类号】 R714.53 **【文献标识码】** A

胎儿体重 $\geq 4000\text{g}$ 者称为巨大儿(fetal macrosomia),我国发生率约为7%,国外发生率约为15.1%,男胎多于女胎^[1]。巨大儿是产科常见的胎儿并发症之一,会导致肩难产、臂丛神经损伤、围产期窒息、新生儿死亡等新生儿不良妊娠结局^[2],并且有研究发现巨大儿与肥胖、糖尿病、哮喘等其他慢性疾病以及癌症等远期并发症有关^[3-7]。因此,巨大儿发生的危险因素是围生医学领域的重要研究课题。本文结合相关文献报道,简述巨大儿发生的危险因素及产前预测的相关研究进展。

1 巨大儿的分类

美国妇产科医师学会(American College of Obstetricians and Gynecologists, ACOG)^[8]提出根据风险将巨大儿分成3类:①新生儿出生体重 $4000\text{g}\sim 4499\text{g}$,出现异常分娩及新生儿并发症(5分钟内Apgar评分低于4分、需要辅助通气大于30分钟、新生儿产伤等)的风险增高;②新生儿出生体重

$4500\sim 4999\text{g}$,母婴并发症的发生率显著增加;③新生儿出生体重大于 5000g ,死产及新生儿死亡率显著增加。

2 巨大儿发生的危险因素及相关研究进展

2.1 孕前身体质量指数(body mass index, BMI)与孕期体重增加 孕妇营养情况对于胎儿生长以及分娩结局有着至关重要的影响^[9],目前认为孕妇超重和肥胖、孕期体重增加(gestational weight gain, GWG)过多是分娩巨大儿的独立危险因素^[10,11]。超重和肥胖孕妇(孕前 $\text{BMI}\geq 25\text{kg}/\text{m}^2$)分娩巨大儿的概率明显高于正常体重孕妇^[11]。

2009年美国医学研究所(AIOM)发布指南^[12],针对不同孕前BMI的孕妇,提出不同的建议。超过AIOM指南建议GWG的孕妇,即可认为GWG过多。一项关于GWG与巨大儿分娩的meta分析^[13]指出,与GWG正常的孕妇相比,GWG过多的孕妇分娩巨大儿的风险显著升高,巨大儿分娩率增加135%。Yang等^[14]基于中国人口的对照研究表明,GWG过多与孕前BMI正常的孕妇分娩巨大儿的关系更为密切。

2.2 妊娠期糖代谢异常 妊娠期糖尿病

DOI: 10.13470/j.cnki.cjpd.2020.01.011

* 通信作者:杨芳, E-mail: 964175870@qq.com

基金项目:广东省科技计划项目(2016A020218010);南方医科大学临床研究培育项目(LC2016PY021);南方医院临床研究专项(2018CR039)

(gestational diabetes mellitus, GDM)是常见的妊娠期代谢性疾病^[15]。Yang等^[16]前瞻性队列研究表明,妊娠早期血糖异常[HbA1C \geq 5.9%和(或)餐前血糖 \geq 5.1mmol/L]和妊娠中期OGTT异常,与巨大儿的分娩具有显著的联合效应。

GDM的确切发病机制尚不明确,但目前认为胎盘分泌的生长激素、促肾上腺分泌激素、胎盘催乳素、孕酮等致糖尿病激素导致胰岛素抵抗是GDM的重要发病机制^[17]。孕妇血糖升高,通过胎盘进入胎儿循环的血糖量增加,刺激胎儿胰岛 β 细胞分泌胰岛素增多,胎儿体内高胰岛素血症及高血糖,导致胎儿体内脂肪与蛋白质储存增多^[18]。McFarland等^[19]发现GDM孕妇分娩的巨大儿具有特征性的腹部及肩胛部皮下脂肪增多,这类巨大儿头肩比减小,更易发生肩难产。

2.3 妊娠期脂代谢异常 为了满足胎儿的生长发育的需要,孕妇的血脂代谢会发生适应性变化。孕早中期母体脂肪生成增加,而孕晚期脂肪分解增加^[20],其主要表现为血清甘油三酯(triglycerides, TG)以及高密度脂蛋白(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)水平的变化。孕妇血TG或HDL-C水平与巨大儿发病的机制尚未完全阐明。有研究发现分娩巨大儿的孕妇及GDM孕妇孕期TG、TAG较高,HDL-C较低^[21-23]。孕妇血TG和HDL-C水平分别为分娩巨大儿的危险因素,并且随着妊娠晚期TG水平的增高或HDL-C水平的降低,分娩巨大儿的风险逐渐增高。TG升高可能诱导胰岛素抵抗,甚至损害胰岛 β 细胞功能,在糖尿病的发病中发挥重要作用。因此,妊娠期脂代谢异常与糖代谢异常互为影响因素,增加巨大儿的发生率。

2.4 遗传因素 巨大儿的发生虽与妊娠期糖代谢异常关系密切,但随着孕期糖尿病筛查工作的广泛开展,糖尿病性巨大儿的发生率随之下降,而非糖尿病性巨大儿的发生率逐年增高。影响胎儿生长最主要影响因素为遗传因素,基因的缺失、重复或异常均会导致多种妊娠合并症。有研究表明印记基因的表达失衡,可能与巨大儿的发生相关。Li等^[24]研究发现胰岛素样生长因子-2(insulin-like growth factor-2, IGF2)基因在巨大儿胎盘中过表达,并且通过下

调RB1诱导卷曲蛋白1(RB1-inducible coiled-coil 1, RB1CC1)的表达而增加滋养层细胞的增值能力,参与巨大儿的发病与发展。Jiang等^[25]研究发现胎盘H19的表达水平与大儿的发生呈负相关,但具体的功能和作用机制目前无明确阐明,H19可能参与调节滋养层细胞的增殖过程,与IGF2共同协作参与巨大儿的发生。

3 产前预测及相关研究进展

目前,胎儿出生体重的预测并不是晚孕时期常规产前检查的一部分。关于产前检查如何筛查有巨大儿风险的胎儿,特别是对于非糖尿病孕妇,还没有足够的研究。

3.1 影像学预测新生儿出生体重

3.1.1 超声测量胎儿生长参数预测新生儿出生体重 二维超声是目前应用最广泛的产前胎儿体重评估技术,通过测量腹围(abdomen circumference, AC)、双壁径(biparietal diameter, BPD)和股骨长度(femur length, FL)等常规参数对胎儿的体重进行评估^[26]。Lee等^[27]提出了部分大腿容积(fractional thigh volume, TVol)的概念,并且证实了新生儿出生体重与TVol具有相关性,相比使用传统二维参数得到的预测体重,将TVol加入公式后的预测新生儿出生体重(expected body weight, EBW)数值更加接近实际出生体重(actual body weight, ABW)。Maruotti等^[28]收集了287例分娩了巨大儿的单胎妊娠孕妇孕晚期超声数据,发现联合AC与TVol可以检测出80%的巨大儿,证实了妊娠晚期胎儿软组织的超声测量有助于检测巨大儿。2018年Liao等^[29]通过联合二维及三维超声,除测量常规参数外,加入胎儿部分大腿容积(TVol),部分上臂容积(fractional upper arm volume, AVol),大腿中段周径(middle thigh circumference, TMid)和上臂中段周径(middle upper arm circumference, AMid)建立的体积预测公式,证实TVol、AVol、TMid和AMid均与新生儿出生体重相关,可以进一步提高新生儿出生体重预测准确度。有文献报道的预测胎儿体重超声模型主要有以下9种^[27,29-36]:

3.1.1.1 二维超声新生儿出生体重预测模型

(1) Hadlock 模型: $\log_{10} EFW = 1.335 - 0.0034 \times AC \times FL + 0.0316 \times BPD + 0.0457 \times AC + 0.1623 \times FL$;

(2) Shepard 模型: $\log_{10} EFW = -1.7492 + 0.166 \times BPD + 0.046 \times AC - 0.002546 \times AC \times BPD$;

(3) Warsof 模型: $\log_{10} EFW = -1.599 + 0.1444 \times BPD + 0.0332 \times AC - 0.000111 \times BPD^2 \times AC$;

(4) Woo 模型: $\log_{10} EFW = 1.54 + 0.15 \times BPD + 0.00111 \times AC^2 - 0.0000764 \times BPD \times AC^2 + 0.05 \times FL - 0.000992 \times FL \times AC$;

(5) Campbell 模型: $\ln EFW = -4.564 + 0.282 \times AC - 0.00331 \times AC^2$

(6) Scott 模型: $\ln EFW = 0.663 \times (\ln HC) + 1.043 \times (\ln AC) + 0.9853 \times (\ln FL)$

3.1.1.2 三维超声新生儿出生体重预测模型:

(1) Lee 模型: $\ln EFW = -0.8297 + 4.0344 \times (\ln BPD) - 0.7820 \times (\ln BPD)^2 + 0.7853 \times (\ln AC) + 0.0528 \times (\ln TVol)$

(2) Yang 模型: $EFW = -2797.107 + 188.708 \times BPD + 176.42 \times FL + 13.9063 \times TVol + 57.152 - AC$

(3) Liao 模型: $EFW = 35.342 \times BPD + 0.278 \times HC + 20.910 \times AC + 19.155 \times HL + 10.519 \times FL + 10.724 \times TVol + 72.654 \times TMid + 20.287 \times AVol + 88.130 \times AMid - 1016.300$

但是,这些体重预测模型仅适用于孕晚期,甚至是临产前的胎儿体重预测。

3.1.2 胎儿磁共振测量胎儿体积预测新生儿体重

1983年 Smith等^[37]首次报道了胎儿(magnetic resonance imaging, MRI)成像检查,但是由于技术条件不够成熟而限制了胎儿MRI的临床应用。1994年 Baker等^[38]首次提出利用MRI技术预测胎儿体重,将感兴趣区域面积和乘以层厚得到胎儿体积(fetal body volume, FBV),并建立 Baker 方程:磁共振-预测胎儿体重(magnetic resonance-estimated fetal weight, MR-EFW)(g) = $0.12 + 1.031 \times FBV$,胎儿MRI预测体重与新生儿实际出

生体重的中位数差异(实际出生体重的百分比)为3%。随后,多项研究表明使用 Baker 方程预测胎儿出生体重的相对误差值低于传统二维超声测量^[39-42]。Kacem等^[41]通过胎儿MRI测量188例足月及早产儿的FBV建立新的方程:MR-EFW(g) = $1.2083 \times FBV(ml)^{(0.9815)}$ 。但是他们随后的验证试验发现在预测巨大儿体重方面,Baker方程与Kacem方程的预测价值并没有统计学差异。因此,仍然建议将 Baker 方程作为MRI预测胎儿体重的首选方法^[43]。

3.2 临床预测巨大儿 测量孕妇宫高是临床常用的预测胎儿体重的方法。目前认为孕妇宫高 > 35cm,分娩巨大儿的可能性大^[1]。但是一项回顾性研究^[44]发现宫高在孕妇体重、胎次、年龄和种族在亚组间存在着显著差异,仅以宫高作为指标反映胎儿宫内生长的敏感性只有35%。值得注意的是,肥胖孕妇采用测量宫高的方式估计胎儿体重,会导致体重估计过大。因此,临床测量不建议用于肥胖及糖尿病孕妇的巨大儿预测^[45]。

巨大儿的预测比较困难,影像学测量与临床测量宫高都是常用预测巨大儿的方法,哪种方法更加准确,目前仍存在争议。2016年 ACOG“巨大儿指南(2016)”^[8]指出,超声预测胎儿体重的准确性并不比临床方法预测胎儿体重的准确性高。Mgbafulu等^[46]前瞻性比较了超声和临床方法预测胎儿体重的准确性,发现临床方法更易高估胎儿体重,认为相比于临床方法,超声方法在新生儿体重预测中具有较好的准确性。尽管MRI预测新生儿体重的准确性高于超声,但是胎儿MRI价格为普通产科超声的4~5倍,昂贵的价格以及后续处理时间较长均导致胎儿MRI用于体重预测不能得到广泛的应用。因此,临床医师应该通过其他方法筛选出可疑巨大儿后再进行胎儿MRI检查。

4 小结与展望

巨大儿作为产科的常见并发症,分娩时母婴并发症显著高于非巨大儿妊娠。目前认为巨大儿的发生与孕妇超重和肥胖、孕期体重增加过多、糖代谢异常、脂代谢异常以及遗传因素相关。目前缺乏产前

预测巨大儿的方法,超声测量胎儿生长参数、MRI 测量胎儿体积和临床测量宫高可以帮助预测出生体重,但准确度较低,并且受孕妇女体重、种族、年龄以及操作者测量偏差的影响。孕期应定期监测体重增长、血糖及血脂水平,对于具有发生巨大儿高危因素的孕妇,应加强孕期管理。对于遗传因素导致的巨大儿,目前产前尚无较好的预测及监测方式,仍需进一步研究,降低分娩巨大儿的风险,改善妊娠不良结局。

参 考 文 献

- [1] 谢幸,孔北华,段涛. 妇产科学[M]. 9 版. 北京:人民卫生出版社,2018:138.
- [2] Boulet SL, Alexander GR, Salihu HM, et al. Macrosomic births in the united states: Determinants, outcomes, and proposed grades of risk[J]. *Am J ObstetGynecol*, 2003, 188:1372-1378.
- [3] Boney CM, Verma A, Tucker R, et al. Metabolic syndrome in childhood: association with birth weight, maternal obesity, and gestational diabetes mellitus[J]. *Pediatrics*, 2005, 115(3):e290-e296.
- [4] Spracklen CN, Wallace RB, Sealy-Jefferson S, et al. Birth weight and subsequent risk of cancer[J]. *Cancer Epidemiol*, 2014, 38(5):538-543.
- [5] Triebwasser C, Wang R, DeWan A T, et al. Birth weight and risk of paediatric Hodgkin lymphoma: Findings from a population-based record linkage study in California[J]. *Eur J Cancer*, 2016, 69:19-27.
- [6] Dahlhaus A, Prengel P, Spector L, et al. Birth weight and subsequent risk of childhood primary brain tumors: An updated meta-analysis[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2017, 64(5):e26299.
- [7] Trabert B, Aarestrup J, Ulrich L G, et al. Birth weight and the risk of histological subtypes of ovarian and endometrial cancers: results from the Copenhagen School Health Records Register[J]. *Gynecol Oncol*, 2018, 148(3):547-552.
- [8] American College of Obstetricians and Gynecologists ' Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. Practice Bulletin No. 173; Fetal Macrosomia[J]. *Obstet Gynecol*, 2016, 128(5):e195-e209.
- [9] Abu-Saad K, Fraser D. Maternal nutrition and birth outcomes[J]. *Epidemiol Rev*, 2010, 32:5-25.
- [10] Ferraro ZM, Barrowman N, Prud'Homme D, et al. Excessive gestational weight gain predicts large for gestational age neonates independent of maternal body mass index[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2012, 25(5):538-542.
- [11] 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]. *Obstet Gynecol*, 2014, 123(4):737-744.
- [12] Institute of Medicine. Weight gain during pregnancy: reexamining the guidelines[M]. (Report Brief) Washington, DC: National Academies Press, 2009.
- [13] Tian C, Hu C, He X, et al. Excessive weight gain during pregnancy and risk of macrosomia: a meta-analysis[J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2016, 293(1):29-35.
- [14] Yang S, Zhou A, Xiong C, et al. Parental body mass index, gestational weight gain, and risk of macrosomia: a population-based case-control study in China [J]. *Paediatr Perinat Epidemiol*, 2015, 29(5):462-471.
- [15] Association AD. Standards of medical care in diabetes-2017 [J]. *Diabetes Care*, 2017, 40: S11-S24.
- [16] Yang Y, Wang Z, Mo M, et al. The association of gestational diabetes mellitus with fetal birth weight [J]. *J Diabetes Complications*, 2018, 32(7):635-642.
- [17] Mack LR, Tomich PG. Gestational diabetes: diagnosis, classification, and clinical care[J]. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 2017, 44: 207-217.
- [18] Ke K, Shakya S, Zhang H. Gestational diabetes mellitus and macrosomia: a literature review[J]. *Ann NutrMetab*, 2015, 66Suppl 2:14-20.
- [19] McFarland MB, Trylovich CG, Langer O. Anthropometric differences in macrosomic infants of diabetic and nondiabetic mothers[J]. *J Matern Fetal Med*, 1998, 7(6):292-295.
- [20] Herrera E, Ortega-Senovilla H. Lipid metabolism during pregnancy and its implications for fetal growth [J]. *Curr Pharm Biotechnol*, 2014, 15(1):24-31.
- [21] Bao W, Dar S, Zhu Y, et al. Plasma concentrations of lipids during pregnancy and the risk of gestational diabetes mellitus: a longitudinal study[J]. *J Diabetes*, 2018, 10(6):487-495.
- [22] 孔令英, 杨慧霞, 孟文颖, 等. 妊娠期血脂与妊娠期糖尿病、巨大儿的关系研究[J]. *中华糖尿病杂志*, 2016, 8(12):735-740.
- [23] 叶华莹, 李华萍. 妊娠期糖尿病孕妇血脂与血糖状态及胰岛素抵抗的相关性分析[J]. *上海交通大学学报(医学版)*, 2019, 39(7):768-773.
- [24] Li J, Fu Z, Jiang H, et al. IGF2-derived miR-483-3p contributes to macrosomia through regulating trophoblast proliferation by targeting RBICC1 [J]. *Mol Hum Reprod*,

- 2018,24(9):444-452.
- [25] Jiang H, Yu Y, Xun P, et al. Maternal mRNA expression levels of H19 are inversely associated with risk of macrosomia [J]. Arch Med Sci, 2014,10(3):525-530.
- [26] Araujo JE, Peixoto AB, Zamarian AC, et al. Macrosomia [J]. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2017,38:83-96.
- [27] Lee W, Deter RL, Ebersole JD, et al. Birth weight prediction by three-dimensional ultrasonography; fractional limb volume [J]. J Ultrasound Med, 2001,20(12):1283-1292.
- [28] Maruotti GM, Saccone G, Martinelli P. Third trimester ultrasound soft-tissue measurements accurately predicts macrosomia[J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2017,30(8):972-976.
- [29] Liao S, Wang Y, Xiao S, et al. A new model for birth weight prediction using 2- and 3-dimensional ultrasonography by principal component analysis; a Chinese population study[J]. J Ultrasound Med, 2018,37(11):2553-2563.
- [30] Hadlock FP, Harrist R B, Sharman RS, et al. Estimation of fetal weight with the use of head, body, and femur measurements-a prospective study[J]. Am J Obstet Gynecol, 1985, 151(3):333-337.
- [31] Campbell S, Wilkin D. Ultrasonic measurement of fetal abdomen circumference in the estimation of fetal weight[J]. Br J Obstet Gynaecol, 1975,82(9):689-697.
- [32] Shepard MJ, Richards VA, Berkowitz RL, et al. An evaluation of two equations for predicting fetal weight by ultrasound[J]. Am J Obstet Gynecol, 1982,142(1):47-54.
- [33] Yang F, Leung KY, Hou YW, et al. Birth-weight prediction using three-dimensional sonographic fractional thigh volume at term in a Chinese population [J]. Ultrasound Obstet Gynecol 2011, 38(4):425-433.
- [34] Warsof SL, Gohari P, Berkowitz RL, et al. The estimation of fetal weight by computer-assisted analysis[J]. Am J Obstet Gynecol, 1977,128(8):881-892.
- [35] Woo JS, Wan CW, Cho KM. Computer-assisted evaluation of ultrasonic fetal weight prediction using multiple regression equations with and without the fetal femur length [J]. J Ultrasound Med, 1985,4(2):65-67.
- [36] Scott F, Beeby P, Abbott J, et al. New formula for estimating fetal weight below 1000 g: comparison with existing formulas[J]. J Ultrasound Med, 1996,15(10):669-672.
- [37] Smith FW, Adani AH, Philips WDP. NMR imaging in pregnancy[J]. Lancet, 1983, 1:61-62.
- [38] Baker PN, Johnson IR, Gowland PA, et al. Fetal weight estimation by echo-planar magnetic resonance imaging [J]. Lancet, 1994,343(8898):644-645.
- [39] Uotila J, Dastidar P, Heinonen T, et al. Magnetic resonance imaging compared to ultrasonography in fetal weight and volume estimation in diabetic and normal pregnancy[J]. Acta Obstet Gynecol Scand, 2000,79(4):255-259.
- [40] Zaretsky MV, Reichel TF, McIntire DD, et al. Comparison of magnetic resonance imaging to ultrasound in the estimation of birth weight at term[J]. Am J Obstet Gynecol, 2003,189(4):1017-1020.
- [41] Kacem Y, Cannie MM, Kadji C, et al. Fetal weight estimation: comparison of two-dimensional US and MR imaging assessments[J]. Radiology, 2013,267(3):902-910.
- [42] Kadji C, Cannie MM, De Angelis R, et al. Prenatal prediction of postnatal large-for-dates neonates using a simplified MR Imethod: comparison with conventional 2D ultrasound estimates[J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2018, 52(2):250-257.
- [43] Carlin A, Kadji C, Cannie MM, et al. The use of magnetic resonance imaging in the prediction of birthweight[J]. Prenat Diagn, 2019.
- [44] Sparks TN, Cheng YW, McLaughlin B, et al. Fundal height: a useful screening tool for fetal growth? [J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2011,24(5):708-712.
- [45] Drassinower D, Timofeev J, Huang CC, et al. Accuracy of clinically estimated fetal weight in pregnancies complicated by diabetes mellitus and obesity[J]. Am J Perinatol, 2014, 31(1):31-37.
- [46] Mgbafalu CC, Ajah LO, Umeora O, et al. Estimation of fetal weight: a comparison of clinical and sonographic methods[J]. J Obstet Gynaecol, 2019,39(5):639-646.

(收稿日期:2019-12-10)

编辑:宋文颖