

• 临床研究 •

双胎妊娠相关性肾损害与母体血流动力学的关系研究

柳宇, 刘娟, 薛凯

【摘要】目的 探讨双胎妊娠母体血流动力学与肾损害的相关性。**方法** 纳入 316 例孕晚期双胎妊娠孕妇, 定义肾小球滤过率(GFR) $< 90 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ 为妊娠期肾功能损害。分析双胎妊娠合并或不合并肾功能损害的临床特点, 采用 Pearson 相关系数评价妊娠 32 周时母体血流动力学指标与分娩时 GFR 之间的相关性。**结果** 316 例中 33 例伴有分娩时肾功能损害, 283 例无肾功能损害。合并肾损害组合并子痫前期比例高于无肾损害组, 白蛋白、血红蛋白水平均低于无肾损害组(均 $P < 0.05$)。合并肾损害组分娩时 GFR 与妊娠 32 周外周血管阻力(SVR)呈负相关($r = -0.198, P < 0.00625$), 与平均动脉压(MAP)呈负相关($r = -0.219, P < 0.00625$), 与射血时间百分比(ET%)呈正相关($r = 0.170, P < 0.00625$)。**结论** 血流动力学改变与双胎妊娠孕妇分娩时肾功能损害风险增加相关, 常规监测双胎妊娠孕妇血流动力学对预测妊娠相关性肾损害意义重大。

【关键词】 双胎妊娠; 肾功能损害; 母体血流动力学

doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2024.09.007

【中图分类号】 R714.23 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1671-0800(2024)09-1143-04

随着辅助生殖技术的发展, 多胎妊娠的发生率显著增加^[1]。与单胎妊娠相比, 双胎妊娠母儿并发症的发生率和死亡率均明显增高^[2]。妊娠期相关肾功能损害是一种严重的妊娠期并发症, 其发生率远高于单胎妊娠孕妇^[3]。然而, 目前还缺乏证据显示多胎妊娠妇女妊娠期相关肾损害高发生率的潜在机制。双胎妊娠状态下, 母胎需要更高的血液供应需求, 不同与单胎妊娠的母体血流动力学改变可能是双胎妊娠孕妇高妊娠并发症发生率及不良妊娠结局的病理基础^[4]。在双胎妊娠状态下, 母体血流动力学异常是否在妊娠相关肾损害中起作用尚未明确。因此, 本研究探讨双胎妊娠孕妇母体血流动力学与妊娠相关肾损害的关系, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2015 年 1 月至 2019 年 1 月于南京市妇幼保健院建卡并行常规产检的双胎妊娠孕妇, 于妊娠 32 周接受母体血流动力学监测。排除标准: 在 32 周行血流动力学监测前或在妊娠 32 周常

规产检时发现肾功能损害, 即肾小球滤过率(GFR) $< 90 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ 或既往合并基础肾脏病者; 合并慢性高血压疾病者; 既往心脏疾病者; 合并甲状腺功能异常或应用甲状腺替代治疗者; 服用降血压药物者; 酗酒、吸烟者; 有其他慢性病或无完整临床资料保存的患者; 在其他医院分娩者。本研究获得南京市妇幼保健院医学伦理委员会批准, 豁免/免除知情同意。

1.2 方法

1.2.1 血流动力学监测 采用电子阻抗心电图法(ICG)技术进行无创血流动力学监测, 所有的孕妇均由一位经验丰富的超声学专家进行测定, 操作严格参照 ICG 设备说明书进行。血流动力学指标包括: 平均动脉压(MAP)、心输出量(CO)、每搏输出量(SV)、外周血管阻力(SVR)、射血时间百分比(ET%)、峰值流速(Vpk)、平均压力梯度(Pmn)及速度时间积分(Vti)。

1.2.2 一般资料收集 收集所有孕妇的身高、怀孕年龄、孕前体质量、孕前体质量指数、妊娠次数、产次、入组时孕周、受孕方式、是否合并妊娠期高血压疾病(HDP)及子痫前期(PE)等。妊娠期高血压、子痫前期的诊断标准参考人民卫生出版社出版的《妇产科学》第 9 版。检测母体血流动力学当日清晨采集空腹外周血, 检测实验室指标, 包括尿素氮、肌肌

基金项目: 国家自然科学基金(81971351)

作者单位: 210004 南京, 南京市妇幼保健院

通信作者: 刘娟, Email: njfyjlj@163.com

酞、GFR、白蛋白、三酰甘油和血红蛋白水平。

1.2.3 妊娠期肾损害定义及分组 妊娠期肾功能损害的明确定义目前仍存在较大争议^[5]。GFR 是普通人群中相对较为准确和敏感的用来评价肾功能的生物标志物指标,在既往的研究中,也有学者应用GFR来评估妊娠期的肾功能分级^[6-7]。本研究根据分娩时测定的 GFR 分为合并肾损害组(33 例)和无肾损害组(283 例)。

1.3 统计方法 采用 SPSS 20.0 统计软件进行分析。符合正态分布的计量资料以均数±标准差表示,采用独立样本 *t* 检验;非正态分布的连续变量用中位数(四分位间距)表示,采用 Mann-Whitney *U* 检验;计数资料比较采用 χ^2 检验;相关性分析采用 Pearson 相关分析,并应用 Bonferroni's 校正对多重相关进行校正。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组基线资料比较 两组孕妇身高、体质量、体质量指数、三酰甘油、胆固醇、产次、孕次、受孕方式及是否合并妊娠期高血压差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。两组合并子痫前期、白蛋白水平及血红蛋白水平差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),见表 1。

2.2 两组血流动力学比较 两组妊娠 32 周时 MAP、SVR 及 ET%差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

2.3 血流动力学指标与分娩时肾功能指标的相关性分析 因本研究纳入的相关性研究存在多重相关性,共计 8 个母体血流动力学指标,1 个肾功能指标,根据 Bonferroni's 校正原则,故 $P=0.05/8=0.00625$,即校正后的 Pearson 相关系数的 *P* 值校准为 0.00625,并作为是否有统计学意义的参考标准。Pearson 相关分析结果显示分娩时肾功能损害组 GFR 水平与妊娠 32 周 MAP 水平、SVR 水平均呈负相关($r=-0.219$ 、 -0.198 , 均 $P < 0.00625$),与 ET%呈正相关($r=0.170$, $P < 0.00625$)。

3 讨论

双胎妊娠围产期不良结局主要包括子痫前期、剖宫产和产后出血。胎儿不良结局主要包括胎儿生长受限、早产、低出生体质量等,这些可导致胎儿围产期死亡的危险因素在双胎妊娠结局中发生率较高。Su 等^[8]指出,多胎妊娠,包括双胎妊娠是不良妊娠结局和围产期并发症的独立危险因素。然而,有关双胎妊娠不良预后的具体机制目前尚未明确。正

表 1 两组基线资料比较

指标	合并肾损害(<i>n</i> =33)	无肾损害(<i>n</i> =283)	χ^2 (<i>D</i>)值	<i>P</i> 值
年龄(岁)	31.7±5.9	30.3±4.6	(1.36)	> 0.05
身高(cm)	160.91±5.56	161.46±6.90	(0.52)	> 0.05
孕前体质量(kg)	56.89±7.77	57.42±12.06	(0.35)	> 0.05
体质量指数(kg/m ²)	21.96±2.52	22.64±14.67	(0.70)	> 0.05
孕次[例(%)]			0.10	> 0.05
1	11(33.3)	91(32.2)		
2	16(48.5)	134(47.3)		
≥3	6(18.2)	58(20.5)		
产次[例(%)]			1.33	> 0.05
0	27(81.8)	251(88.7)		
1	4(12.1)	22(7.8)		
≥2	2(6.1)	10(3.5)		
受孕方式[例(%)]			1.05	> 0.05
自然受孕	18(54.5)	123(43.5)		
体外受精	15(45.5)	160(56.5)		
合并妊娠期高血压[例(%)]	18(54.5)	122(43.1)	1.09	> 0.05
合并子痫前期[例(%)]	18(54.5)	97(34.3)	4.41	< 0.05
实验室指标				
三酰甘油(mmol/L)	4.34±2.77	4.30±2.14	(0.08)	> 0.05
胆固醇(mmol/L)	6.20±1.63	6.50±1.52	(1.01)	> 0.05
白蛋白(g/L)	28.01±3.43	32.58±5.83	(6.62)	< 0.05
血红蛋白(g/L)	100.64±12.82	108.19±15.72	(3.12)	< 0.05

表 2 两组血流动力学比较

指标	合并肾损害($n=33$)	无肾损害($n=283$)	U 值	P 值
平均动脉压(mmHg)	103(93, 117)	98(87, 110)	13.46	< 0.05
心输出量(L/min)	5.9(5.3, 7.0)	6.5(5.6, 7.3)	1.14	> 0.05
每搏输出量(ml/kg)	0.97(0.82, 1.14)	0.95(0.81, 1.10)	0.66	> 0.05
射血时间百分比(%)	45(41, 49)	47(44, 52)	7.55	< 0.05
外周血管阻力(dyne $\times$ sec/cm 2)	1 430(1 232, 1 603)	1 235(1 043, 1 449)	69.76	< 0.05
峰值流速(m/s)	1.3(1.1, 1.45)	1.3(1.1, 1.5)	0.16	> 0.05
平均压力梯度	2.8(2.25, 3.45)	3(2.2, 3.8)	0.88	> 0.05
速度时间积分	26(23.5, 31)	26(23, 30)	4.18	> 0.05

注: 1 mmHg $\approx$ 0.133 kPa

常生理妊娠情况下, CO 趋向于增加, SVR 趋向于降低, 这种高排低阻的血流动力学模式能更好的适应正常妊娠, 满足母胎代谢^[9-10]。双胎妊娠妇女可能发生不同于单胎妊娠的正常血流动力学适应性改变, 从而造成母体血流动力学紊乱, 由高排低阻转变成了低排高阻的血流模式, 不能满足母体及胎儿妊娠状态的血供需求从而导致各种围产期不良结局的出现。本团队既往的一项研究表明, 双胎妊娠中妊娠期高血压疾病、子痫前期和胎儿生长受限等妊娠期并发症与母体心输出量 CO 减少和外周血管阻力 SVR 升高密切相关^[11]。肾功能损害是妊娠期的一种严重的并发症。近年来, 在发达国家妊娠相关的肾功能损害的发病率呈上升趋势^[12], 这被认为与子痫前期和多胎妊娠的发病率升高有关^[13-14]。双胎妊娠被认为是发生妊娠期不良结局及并发症的危险因素, 而双胎妊娠女性高阻低排的血流动力学的改变正是导致这一系列不良妊娠结局的病理及生理基础。妊娠期高血压疾病影响肾脏血流灌注, 子痫前期患者已伴有肾功能障碍, 伴有蛋白尿的形成, 其妊娠相关肾损害的发生率也会显著增加。本研究结果也证实了双胎妊娠合并子痫前期的孕妇发生分娩肾功能损害的发生率高, 进一步证实了这一低排高阻的转变(外周阻力升高, 心输出量降低)是导致分娩时出现肾功能损害的一个病理生理始动机制^[15-16]。

母体血流动力学异常改变与多种不良妊娠结局相关^[17], 一些血流动力学及心血管功能指标在妊娠临床症状出现之前即可能已经出现异常, 但到目前为止, 尚无具体针对妊娠期肾功能损伤与血流动力学改变的具体研究。妊娠期高血压疾病患者常伴有 SVR 升高及 CO 降低。Tay 等^[10]的研究指出 CO 降低, 与妊娠期不良结局, 尤其是胎儿生长受限显著相

关。本团队既往的一项研究表明, 在妊娠期高血压孕妇中, 甲状腺功能减退与 CO 降低具有高度相关性, CO 随着促甲状腺激素水平的升高而降低^[18]。本研究结果显示双胎妊娠孕妇肾功能损害组妊娠 32 周的 MAP 和 SVR 水平升高, 并与分娩时发生肾功能损伤具有相关性, 进一步证实了双胎妊娠孕妇血流动力学的改变。在妊娠 32 周时, 这部分孕妇并未出现肾功能损伤, 但是 MAP 和 SVR 水平在妊娠 32 周已发生改变, MAP 和 SVR 的升高, 作为始动因素, 改变肾脏血流灌注, 进一步造成肾功能损伤。

妊娠期相关肾损害, 甚至可以慢性迁延, 进展为慢性肾功能不全或肾衰竭, 严重威胁母体健康。既往关于妊娠期肾损伤的发生率的报告主要基于单胎妊娠, 可能包含少数多胎妊娠, 而本研究只纳入了双胎妊娠, 肾功能不全的实际发生率可能被高估。故进一步研究妊娠期肾功能损伤的致病机制及全面了解其相关因素, 有助于早期进行危险分层及早期预防及干预, 降低总体不良事件的发生。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 柳宇: 统计分析、论文撰写; 刘娟: 数据整理、论文修改; 薛凯: 研究指导、经费支持

参 考 文 献

- [1] REZAVAND N, VEISI F, MALEK-KHOSRAVI S, et al. Assessment of frequency of twin pregnancy and neonatal outcome in deliveries of Mo'tazedi hospital, Kermanshah in 2004-2007[J]. J Obstet Gynecol Ind, 2014, 64(1): 19-22.
- [2] MURRAY S R, STOCK S J, COWAN S, et al. Spontaneous preterm birth prevention in multiple pregnancy[J]. Obstet Gynaecol, 2018, 20(1): 57-63.
- [3] HUANG C H, CHEN S Y. Acute kidney injury during pregnancy and puerperium: A retrospective study in a single center[J]. BMC Nephrol, 2017, 18(1): 146.
- [4] MIKAMI Y, TAKAI Y, ERA S, et al. Differences in home blood pressure and pulse rates between singleton and twin pregnancies[J].

- J Int Med Res, 2018, 46(4): 1496-1504.
- [5] LIU Y, MA X, ZHENG J, et al. Pregnancy outcomes in patients with acute kidney injury during pregnancy: A systematic review and meta-analysis[J]. BMC Pregnancy Childbirth, 2017, 17(1): 235.
- [6] JIA R Z, QIAN Y J, ZHANG X, et al. Contribution of dysfunction of maternal hemodynamics to renal impairment in preeclampsia[J]. Gynecol Obstet Invest, 2013, 76(2): 95-99.
- [7] LEVEY A S, BOSCH J P, LEWIS J B, et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: A new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group[J]. Ann Intern Med, 1999, 130(6): 461-470.
- [8] SU R N, ZHU W W, WEI Y M, et al. Maternal and neonatal outcomes in multiple pregnancy: A multicentre study in the Beijing population[J]. Chronic Dis Transl Med, 2015, 1(4): 197-202.
- [9] GHI T, KULEVA M, YOUSSEF A, et al. Maternal cardiac function in complicated twin pregnancy: A longitudinal study[J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2011, 38(5): 581-585.
- [10] TAY J, FOO L, MASINI G, et al. Early and late preeclampsia are characterized by high cardiac output, but in the presence of fetal growth restriction, cardiac output is low: Insights from a prospective study[J]. Am J Obstet Gynecol, 2018, 218(5): 517.e1-517.e12.
- [11] SHAO K M, JIA R Z, LIU X M, et al. Clinical analysis of hemodynamic changes in twin pregnancy[J]. Journal of Practical Obstetrics and Gynecology, 2013, 29: 513-515.
- [12] LIU Y M, BAO H D, JIANG Z Z, et al. Pregnancy-related acute kidney injury and a review of the literature in China[J]. Intern Med, 2015, 54(14): 1695-1703.
- [13] KUKLINA E V, AYALA C, CALLAGHAN W M. Hypertensive disorders and severe obstetric morbidity in the United States[J]. Obstet Gynecol, 2009, 113(6): 1299-1306.
- [14] MCINTYRE J P, ELLYETT K M, MITCHELL E A, et al. Validation of thoracic impedance cardiography by echocardiography in healthy late pregnancy[J]. BMC Pregnancy Childbirth, 2015, 15: 70.
- [15] VALENSISE H, NOVELLI G P, VASAPOLLO B, et al. Maternal cardiac systolic and diastolic function: Relationship with uteroplacental resistances. A Doppler and echocardiographic longitudinal study[J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2000, 15(6): 487-497.
- [16] BAMFO J E, KAMETAS N A, CHAMBERS J B, et al. Maternal cardiac function in normotensive and pre-eclamptic intrauterine growth restriction[J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2008, 32(5): 682-686.
- [17] PREFUMO F, MUIESAN M L, PERIN R, et al. Maternal cardiovascular function in pregnancies complicated by intrauterine growth restriction[J]. Ultrasound Obstet & Gyne, 2008, 31(1): 65-71.
- [18] LIU Y, GAO B, ZENG X, et al. Association between thyroid-stimulating hormone and maternal hemodynamics in hypertensive disorders of pregnancy: An observational study[J]. BMC Pregnancy Childbirth, 2019, 19(1): 396.

收稿日期:2024-03-28

(本文编辑:吴迪汉)