

· 流行病学研究 ·

停用宫内节育器后再生育人群生育结局双向性队列研究*



王冠融^{1,2}, 周健^{1,2}, 孙志明^{1,2}, 张敏^{1,2}, 张学宁^{1,2}, 林洁^{1,2}, 施雯慧^{1,2}, 许豪勤^{1,2}, 杨月华^{1,2}

【摘要】目的 探讨停用避孕措施后再生育人群不良妊娠结局的发生情况。**方法** 采取双向性队列研究方法, 对 2014 年 1 月—2015 年 12 月参加江苏省溧阳市、泰兴市、沛县 3 个县级妇幼保健计划生育服务机构的孕前优生健康检查家庭进行筛选, 以计划生育二孩的 2 435 人为研究对象, 将末次避孕措施为宫内节育器(IUD)定义为研究组, 避孕套为对照组, 随访比较 2 组队列妊娠结局的发生情况。采用多因素 logistic 回归模型进行统计分析。**结果** 本研究共纳入 2 435 名研究对象, 其中研究组 1 252 人, 对照组 1 183 人。发生不良妊娠结局 273 例, 发生率为 11.21%。其中研究组和对照组不良妊娠结局分别为 141 例和 132 例, 发生率分别为 11.26% 和 11.16%, 差异无统计学意义 ($P=0.935$), 调整人群基本特征、月经问题、女性生殖系统方面特征以及子女健康状况等混杂因素后, IUD 组不良妊娠结局的发生风险是避孕套组的 1.06 倍 (95% $CI=0.81\sim 1.39$), 差异仍无统计学意义。**结论** 使用 IUD 未增加不良妊娠结局的风险。

【关键词】 生育力恢复; 双向性队列研究; 妊娠结局; 宫内节育器

中图分类号: R 169 文献标志码: A 文章编号: 1001-0580(2020)12-1780-05 DOI: 10.11847/zgggws1126271

Pregnancy outcomes among women giving births after discontinuation of intrauterine device use: an ambispective cohort study

WANG Guan-rong*, ZHOU Jian, SUN Zhi-ming, et al (*Jiangsu Provincial Institute of Planned Parenthood Research, Nanjing, Jiangsu Province 210036, China)

【Abstract】 Objective To explore the occurrence of adverse pregnancy outcomes in fertile population after discontinuation of contraceptive measures. **Methods** Totally 2 435 women (mean age = 29.69 years) intending to have their second child after discontinuation of contraceptive measures were recruited when taking pre-pregnancy health examinations at maternal and child health care institutions in 3 counties of Jiangsu province from January 2014 to December 2015. The women using intrauterine device (IUD) before terminating contraception were assigned into an observation group ($n=1\ 252$) and those using condoms were assigned into a control group ($n=1\ 183$). First follow-up interviews for pregnancy outcomes among all the women were carried out 30 months after the pre-pregnancy health examinations and continuous follow-ups every 3-month were conducted till September 30, 2017. Multivariate logistic regression model was adopted in analyses on correlates of pregnancy outcomes. **Results** Among all the women during the follow up study, a total of 273 adverse pregnancy outcomes (APOs) were observed; the incidence of APOs was 11.21% and the incidence was not significantly different between the observation and control groups (11.26% vs 11.16%, $P=0.935$). After adjusting potential confounding factors such as demographics, menstrual disorder, characteristics of female reproductive system, and children's health conditions, the risk of APOs of the women with IUD (odds ratio = 1.06, 95% confidence interval: 0.81 – 1.38) was slight higher but not significant than that of women with condoms. **Conclusion** Usage of intrauterine device does not increase the risk of adverse pregnancy outcomes among child-bearing women.

【Key words】 fertility recovery; ambispective cohort study; pregnancy outcome; intrauterine device

目前, 中国已婚育龄妇女数有 2.68 亿人, 其中采取避孕措施的人数为 2.16 亿人。所有避孕措施中, 以使用宫内节育器 (intrauterine device, IUD) 为主, 占比 52.18%, 其他避孕措施依次为女性绝育 24.93%, 避孕套 18.04%, 男性绝育 3.32%, 其他 (避孕药、皮埋等) 不足 2%^[1]。2016 年 1 月 1 日, 随着“全面两孩”政策的逐步落地, 全国已婚育龄妇女避孕率从 2010—2017 年由 89.1% 下降至 80.6%, 2016 年 IUD 取出数为 472.9 万例^[1]。取器例数一定

程度反映了育龄妇女生育二孩的需求, 因此取器后生育状况值得关注。本研究对 2014—2015 年参加江苏溧阳、泰兴和沛县免费孕前检查中计划生育二孩的家庭进行随访研究, 以探讨停用 IUD 后再生育人群不良妊娠结局发生情况。

1 对象与方法

1.1 对象 对 2014—2015 年期间江苏省孕前优生健康检查数据库进行筛选, 选择江苏省溧阳市、

* 基金项目: 江苏省卫计委科研课题 (Q201603); 2018 年江苏省科技厅省属公益类科研院所自主科研发费项目 (BM2018033-2); 江苏省卫生健康委科研课题 (H2018095)

作者单位: 1. 江苏省计划生育科学技术研究所, 江苏南京 210036; 2. 国家人口计生委计划生育药具不良反应监测中心

作者简介: 王冠融 (1989-), 女, 江苏连云港人, 助理研究员, 硕士, 研究方向: 妇幼健康及医学统计。

通信作者: 杨月华, E-mail: 156808960@qq.com; 许豪勤, E-mail: jsw@adrs.org.cn

泰兴市、沛县 3 个县级妇幼保健计划生育服务机构作为研究单位,根据孕前优生健康检查家庭档案,将计划生育二孩者且末次避孕方法为 IUD(研究组)或避孕套(对照组)者作为研究对象。排除标准为:不孕不育病史者;智障、有精神病史或语言表达不清者;知情后拒绝参加本研究;研究期间不计划怀孕者;核实后发现“现用避孕措施或目前终止避孕者原避孕措施”一栏信息填写错误者;曾使用过避孕药(针)、皮下埋植剂 3 个月以上或曾行绝育术者;生育一孩后采用 IUD 避孕但使用时间 < 2 个月。排除不合格调查表后,纳入已有妊娠结局的对象共计 2 435 人,其中 IUD 组为 1 252 人,对照组为 1 183 人。

1.2 方法 调查启动前,课题组对参与调查的技术人员进行统一培训。对签署知情同意书的研究对象,将其孕前优生健康检查家庭档案作为基线信息,在完成孕前优生健康检查后 30 个月开展第 1 次随访,第 1 次随访时未妊娠者每 3 个月再随访 1 次。每次随访均填写自行设计的再生育情况调查表。调查表内容主要包括避孕情况、再生育情况和妊娠结局等信息。观察终点为妊娠终止或继发不孕症,妊娠者需追踪妊娠结局,研究截止时间为 2017 年 9 月 30 日。研究结束后,由课题组专人对获得的资料逐项进行检查与核对,对缺失及逻辑错误的项目返回各单位进行核实,确保资料的完整性和准确性。

1.3 相关诊断标准及分组规则 根据国家免费孕前优生健康检查家庭档案^[2],妊娠结局包括正常活产、早产、低出生体重儿、出生缺陷儿、自然流产、医学性人工流产、治疗性引产、异位妊娠、死胎死产等,除正常活产外,其余均为不良妊娠结局。自行将文盲、小学及初中定义为初等学历,高中/中专/

中技定义为中等学历,大专/大本/研究生及以上定义为高等学历。体质指数(body mass index, BMI)采用《中国成人超重和肥胖症预防与控制指南》中的判定标准, BMI < 18.5 为偏瘦, 18.5 ≤ BMI < 24 为正常, 24 ≤ BMI < 28 为超重, BMI ≥ 28 为肥胖^[3]。贫血按照国内诊断标准,血红蛋白(Hb) < 110 g/L 为贫血^[4]。促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)值的正常范围为 0.27 ~ 4.2 mIU/L^[5]。正常月经周期为 21 ~ 35 日,正常经期为 2 ~ 7 日,月经周期和经期均正常为月经规律,否则为不规律^[2,6]。生殖系统结构异常包括子宫、宫颈、卵巢、附件等部位解剖结构异常^[5]。

1.4 统计分析 采用 Epi Data 3.1 数据管理软件进行双录入,经比对无差异后导入数据库。采用 R 3.5.0 软件进行统计分析。使用频数及百分比描述变量分布。采用卡方检验或确切概率法比较人群的基线特征,运用多因素非条件 logistic 回归模型分析停用 IUD/避孕套后 2 组妊娠结局的差异。

2 结 果

2.1 队列人群基线特征(表 1) 本研究排除不合格调查表后,纳入已有妊娠结局的对象,共计 2 435 例。其中 IUD 组为 1 252 例,对照组为 1 183 例。纳入研究的妇女年龄范围为 21 ~ 44 岁,平均年龄为 29.69 岁。IUD 组平均年龄为 29.86 岁;避孕套组平均年龄为 29.52 岁。2 组妇女在地区、学历、职业、户口、月经是否规律、经期、贫血方面存在统计学差异,在民族、年龄、体质指数、吸烟、被动吸烟、饮酒、生活或工作环境中是否接触有害因素、子女健康状况、TSH 水平、生殖道感染状况、生殖道系统结构情况及流产次数等方面均衡可比。

表 1 再生育队列妇女孕前主要基线特征

基本特征	避孕套组		IUD组		χ^2 值	P 值
	人数	%	人数	%		
民族					0.39	0.531
汉族	1 181	99.83	1 251	99.92		
少数民族	2	0.17	1	0.08		
年龄分组(岁)					6.21	0.184
20 ~	54	4.56	42	3.35		
25 ~	634	53.59	647	51.68		
30 ~	324	27.39	358	28.59		
35 ~	158	13.36	181	14.46		
40 ~	13	1.10	24	1.92		
地区					39.00	< 0.001
溧阳	563	47.59	440	35.14		
沛县	383	32.38	495	39.54		
泰兴	237	20.03	317	25.32		

续表 1

基本特征	避孕套组		IUD组		χ^2 值	P 值
	人数	%	人数	%		
学历分组					54.58	< 0.001
初等学历	8	0.68	16	1.28		
中等学历	833	70.41	1 029	82.19		
高等学历	342	28.91	207	16.53		
职业分组					20.28	< 0.001
非农民	713	60.27	641	51.20		
农民	470	39.73	611	48.80		
户口性质					16.23	< 0.001
非农业户口	157	13.27	103	8.23		
农业户口	1 026	86.73	1 149	91.77		
体质指数分组					5.78	0.123
超重	159	13.45	175	13.98		
肥胖	23	1.95	36	2.88		
偏瘦	103	8.71	83	6.63		
正常	897	75.89	958	76.52		
子女健康状况					2.81	0.094
疾病	18	1.52	31	2.48		
健康	1 165	98.48	1 221	97.52		
月经是否规律					6.52	0.011
否	31	2.62	57	4.55		
是	1 152	97.38	1 195	95.45		
经期					11.56	0.003
缩短	8	0.68	12	0.96		
延长	12	1.01	36	2.88		
正常	1 163	98.31	1 204	96.17		
贫血					7.73	0.005
非贫血	1 102	93.15	1 127	90.02		
贫血	81	6.85	125	9.98		
TSH(mIU/L)					0.89	0.642
< 0.27	7	0.59	7	0.56		
> 4.2	72	6.09	88	7.03		
正常	1 104	93.32	1 157	92.41		
生殖道感染 ^a					2.03	0.845
滴虫	4	0.34	2	0.16		
非特异性	66	5.58	81	6.47		
梅毒	1	0.08	2	0.16		
念珠菌	23	1.94	26	2.08		
细菌	4	0.34	5	0.40		
正常	1 065	90.03	1 118	89.30		
生殖系统结构					0.74	0.390
异常	91	0.59	85	1.04		
正常	1 092	92.31	1 167	93.21		
流产次数					4.03	0.134
0次	979	82.76	1 069	85.38		
1次	162	13.69	138	11.02		
≥2次	42	3.55	45	3.59		

注: a 38例育龄妇女未查是否发生生殖道感染。

2.2 妊娠结局发生情况 (表 2) 再生育队列不良妊娠结局发生人数为 273 例, 总体发生率为 11.21%。其中以自然流产比例最高, 共 189 例, 占比 69.23%。其中, IUD 组不良妊娠结局发生数为 132 例, 不良妊娠结局发生率为 11.16%; 避孕套组为 141 例, 发生

率为 11.26%, 2 组差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.01, P = 0.935$)。与避孕套组相比, IUD 组发生不良妊娠结局的相对危险度 $RR = 1.01 (95\% CI = 0.78 \sim 1.30)$, 调整年龄和地区后为 $aRR = 1.11 (95\% CI = 0.86 \sim 1.42)$, 差异仍无统计学意义。

表 2 再生育队列不良妊娠结局比较

基本特征	总人群		避孕套组		IUD 组	
	例数	%	例数	%	例数	%
正常活产	2 162	88.79	1 051	88.84	1 111	88.74
不良妊娠结局	273	11.21	132	11.16	141	11.26
早产	30	1.23	16	1.35	14	1.12
低出生体重儿	1	0.04	1	0.08	0	0.00
出生缺陷儿	3	0.12	1	0.08	2	0.16
自然流产	189	7.76	92	7.78	97	7.75
医学性人工流产	27	1.11	13	1.10	14	1.12
治疗性引产	9	0.37	4	0.34	5	0.40
异位妊娠	7	0.29	1	0.08	6	0.48
死胎死产	7	0.29	4	0.34	3	0.24

2.3 妊娠结局影响因素多因素分析 (表 3) 以妊娠结局为因变量 (0 = 正常活产, 1 = 不良妊娠结局), 以 IUD/避孕套为自变量, 调整女方年龄、地区、学历、职业、BMI 等常规变量, 同时调整专业上认为可能造成不良妊娠结局的如下因素, 生活或工作环境中是否接触有害因素、子女健康状况、月经

是否规律、经期、贫血、TSH、女性生殖系统感染、女性生殖系统结构异常、流产次数等, 多因素 logistic 回归结果表明, IUD 组不良妊娠结局的发生风险是避孕套组的 1.06 倍 ($95\% CI = 0.81 \sim 1.39$), 差异无统计学意义。

表 3 不良妊娠结局影响因素多因素分析

因素	比较组	参照组	β	S_x	Wald χ^2 值	P 值	OR 值	95% CI
女方年龄 (岁)			0.061	0.017	3.615	< 0.001	1.06	1.03 ~ 1.10
末次避孕措施	IUD	避孕套	0.061	0.136	0.446	0.655	1.06	0.81 ~ 1.39
地区	泰兴	沛县	-0.801	0.261	-3.070	0.002	0.45	0.27 ~ 0.74
	溧阳		0.567	0.178	3.181	0.001	1.76	1.25 ~ 2.51

3 讨论

目前关于不良妊娠结局发生的研究很多, 其发生率各地报道不一, 约为 10% ~ 18%^[7-10]。但针对停用 IUD 或避孕套以生育二孩的育龄妇女的不良妊娠结局研究较少。本研究对江苏地区计划生育二孩且末次避孕措施为 IUD 妇女的随访结果表明, 取出 IUD 后不良妊娠结局发生率为 11.26%, 与丁翠元等^[11]对山东日照市农村育龄妇女的调查研究结果 (11.7%) 相近; 但与王张燕^[12]对山东禹城市 207 名妇女的随访研究结果 (8.8%) 和杨秋红等^[13]对浙江永康市 592 名取器后计划妊娠妇女的队列研究结果 (16.4%) 相差较大, 原因可能是由于地区差异或研究对象入组标准不同引起。本研究发现停用避孕套后再生育者不良妊娠结局发生率为 11.16%, 这与王张燕^[12]的结果类似 (11.96%)。不良妊娠结

局中自然流产比例最高, 其发生率约为 7.76%, 略高于丁翠元等^[14]的研究 (5.96%)。不良妊娠结局发生第 2、第 3 顺位的是早产和医学性人工流产, 发生率分别为 1.23% 和 1.11%。

Mansour 等^[15]对 2009 年 9 月 30 日之前发表的文献进行综述, 结果表明使用可逆性的避孕措施并不增加妊娠并发症和不良胎儿结局, 这与本研究结果一致。本研究发现停用 IUD 后再生育人群不良妊娠结局发病率稍高于避孕套组, 但二者间的差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。多因素非条件 logistic 回归分析显示, 调整混杂因素后, IUD 仍不增加不良妊娠结局发生风险, 结果与王张燕报道一致^[12]。郑玉等^[10]调查结果认为, 年龄 > 35 岁、孕前肥胖或超重、不良妊娠史是不良妊娠结局的危险因素; 秦海霞等^[16]随访研究结果表明, 吸烟或被动吸烟 ≥ 3 h/d、BMI 偏低、不良孕产史、有害毒物及猫狗接触

史、孕期生殖道感染均与不良妊娠结局之间存在统计学关联。而本研究仅发现年龄和地区是不良妊娠结局发生的主要危险因素,每增加 1 岁,不良妊娠结局发生风险增加 1.06 倍,原因主要是随着母亲年龄增大,妇女提供的卵子质量下降、内分泌功能失调以及宫内环境不良,继而增加不良妊娠结局的发生风险^[17];沛县地区不良妊娠结局发生率高于泰兴,低于溧阳,这可能与地理位置、经济发展水平以及当地卫生医疗保险体系有关。本研究未发现职业、文化程度、BMI、吸烟饮酒、月经问题、贫血、流产次数、生殖系统问题等因素与不良妊娠发生风险之间的关联。本文与其他研究结论不同的原因可能是研究对象不同,本研究仅纳入了计划生育二孩者;另一可能的原因是样本量不足,本研究中吸烟、饮酒、有害因素接触史、生殖道感染者等例数过少,导致检验效能低。

本队列是国内首次以避孕套作为对照,研究取出 IUD 后再生育人群不良妊娠结局发生情况。以往的研究主要针对停用 IUD 后的妊娠结局发生情况,且只纳入一个研究机构或一个县/区的计划生育二孩者,而本研究纳入 3 个地区的数据,代表性较好。本项目采用了双向性队列进行研究,在节约了研究时间的同时,一定程度上减少了回忆偏倚。但队列研究的局限是难以纳入全部已知或未知的混杂因素,如孕期微量元素水平、营养状况,孕期感染等。

IUD 作为长效可逆避孕措施,停用后并未增加不良妊娠结局发生风险,不失为生育间隔期的理想避孕方法之一。但仍应进一步探讨节育器类型、放置年限、副反应等因素对妊娠结局的影响;同时,应

纳入更多地区和更多混杂因素的数据,以获得更高的把握度和结论的外推性。

参考文献

- [1] 国家卫生计生委计划生育基层指导司, 中国人口与发展中心. 人口与计划生育常用数据手册 [M]. 北京: 中国人口出版社, 2017.
- [2] 国家人口计生委. 国家人口计生委关于印发国家免费孕前优生健康检查项目试点工作技术服务规范(试行)的通知 [Z]. 北京: 国家人口计生委, 2010.
- [3] 中国肥胖问题工作组. 中国成人超重和肥胖症预防与控制指南(节录)[J]. 营养学报, 2004, 26(1): 1-4.
- [4] 葛均波, 徐永健. 内科学 [M]. 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2014.
- [5] 全国妇幼健康研究会. 孕前优生健康检查风险评估指导手册(2014 版)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2014.
- [6] 乐杰. 妇产科学 [M]. 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2012.
- [7] 柳念, 周立, 王瑞娟, 等. 兰州市不良妊娠结局发生率及病种顺位研究 [J]. 兰州大学学报: 医学版, 2019, 45(1): 1-5 转 12.
- [8] 王任洪, 张莉, 王丽娜, 等. 甘肃省两地区不良妊娠结局发生与空气污染关系 [J]. 中国公共卫生, 2018, 34(1): 75-78.
- [9] 喻欢, 李红娟, 郑凤仙, 等. 河南省新密市不良妊娠结局的分布和危险因素分析 [J]. 中国妇幼保健, 2018, 33(4): 773-776.
- [10] 郑玉, 朱焱, 辛丽梅, 等. 贵州省农村育龄妇女不良妊娠结局现状及影响因素分析 [J]. 现代预防医学, 2018, 45(2): 247-250 转 258.
- [11] 丁翠元, 安茂伟, 王蒙, 等. 取宫内节育器后再次妊娠结局及影响因素分析 [J]. 中国生育健康杂志, 2011, 22(6): 361-362.
- [12] 王张燕. 宫内节育器取出后生育能力恢复情况调查分析 [J]. 滨州医学院学报, 2017, 40(4): 308-309.
- [13] 杨秋红, 喻员员, 张晓辉, 等. 宫内节育器取出后生育力恢复情况分析 [J]. 中国计划生育学杂志, 2019, 27(1): 18-20.
- [14] 丁翠元, 张立真, 郝月兰, 等. 取出 IUD 后妊娠自然流产发生情况及影响因素分析 [J]. 中国优生与遗传杂志, 2005, 13(7): 116-117 转 6.
- [15] Mansour D, Gemzell-Danielsson K, Inki P, et al. Fertility after discontinuation of contraception: a comprehensive review of the literature [J]. Contraception, 2011, 84(5): 465-477.
- [16] 秦海霞, 王慧玲, 杜敏霞, 等. 河南卫辉市农村地区育龄妇女不良妊娠风险流行病学调查 [J]. 中国公共卫生, 2017, 33(7): 1115-1118.
- [17] Salihu HM, Wilson RE, Alio AP, et al. Advanced maternal age and risk of antepartum and intrapartum stillbirth [J]. Journal of Obstetrics and Gynaecology Research, 2010, 34(5): 843-850.

收稿日期: 2019-10-08

(郑新编校)