

2011 年上海市新生儿先天性心脏病影响因素的病例对照研究

虞慧婷, 杨青, 韩明, 宋桂香, 蔡任之, 靳文正, 王春芳

摘要: [目的] 分析 2011 年上海市新生儿先天性心脏病(CHD)发生情况,探讨 CHD 相关的危险因素,为人群预防措施的制定提供科学依据。[方法] 采用病例对照研究方法,结合病史摘录和调查问卷,采集 2011 年上海市 464 例 CHD 患儿和 1 585 例非 CHD 对照儿童父母的孕期及孕前期生活行为和环境暴露因素等信息。对危险因素的探索采用 logistic 回归进行单因素和多因素分析。[结果] 2011 年上海市新生儿 CHD 以房间隔缺损为主(29.98%),其次为动脉导管未闭(28.05%)和室间隔缺损(11.03%)。经多元 logistic 回归分析($\chi^2=116.53$, $P<0.0001$)发现,多胞胎妊娠、受孕时父亲年龄 ≥ 50 岁、母亲未进行正规产检、母亲孕期经历负性生活事件和母亲孕期烟草暴露是 CHD 可能的危险因素,其 OR 值分别为 22.65、4.60、1.31、2.52 和 1.62。[结论] 选择最佳生育年龄,避免不良行为习惯,保持孕期心理健康,加强孕期保健,进行正规产前检查,有利于降低 CHD 发生的风险。

关键词: 先天性心脏病; 影响因素; 病例对照研究

A Case-Control Study on Influencing Factors of Congenital Heart Disease in Neonates in Shanghai, 2011 YU Hui-ting, YANG Qing, HAN Ming, SONG Gui-xiang, CAI Ren-zhi, JIN Wen-zheng, WANG Chun-fang (Vital Statistics Department, Shanghai Municipal Center for Disease Control and Prevention, Shanghai 200336, China). Address correspondence to WANG Chun-fang, E-mail: cfwang@scdc.sh.cn • The authors declare they have no actual or potential competing financial interests.

Abstract: [Objective] To analyze the occurrence of congenital heart disease (CHD) among neonates in Shanghai in 2011, to explore the risk factors associated with CHD, and to provide scientific basis for preventive measures. [Methods] A case-control study of CHD was conducted, combining with medical history and questionnaire, to collect information on life style and environmental factors of their parents of 464 CHD cases and 1 585 healthy neonates in Shanghai in 2011. Risk factors were determined using single-factor and multivariate logistic regression analyses. [Results] In 2011, most CHD in Shanghai were found to be atrial septal defect (29.98%), followed by patent ductus arteriosus (28.05%) and ventricular septal defect (11.03%). Multivariate logistic regression ($\chi^2=116.53$, $P<0.0001$) showed that multiple pregnancy, father's age above 50 years, mothers without regular prenatal care, mothers' experiences negative life events during pregnancy, and tobacco exposure during pregnancy were the possible risk factors ($OR=22.65$, 4.60 , 1.31 , 2.52 , and 1.62 , respectively). [Conclusion] Choosing the best child-bearing age, avoiding bad habits, maintaining mental health, strengthening health care, and taking regular prenatal care during pregnancy would help reduce the risk of CHD in neonates.

Key Words: congenital heart disease; influencing factors; case-control study

先天性心脏病(congenital heart disease, CHD)是人类最常见的出生缺陷之一。目前,出生缺陷为婴儿及5岁以下儿童的首位死因,其中CHD占出生缺陷死亡的首位。CHD在世界各国的发病率无明显区别,我国大陆新生儿CHD的发生率为0.6%~0.9%,约40%的CHD患儿因得不到及时的救治而夭折,幸存者生活质量也很差,给社会和家庭都造成沉重的经济和精神负担^[1]。

CHD除少数是单基因突变和染色体畸变引起,大多数属于多基因遗传病,其发病既与遗传因素有关,又与环境因素中的生物、物理、化学、营养等多种因素有关。本研究拟对上海市出生监测收集到的CHD儿童进行回顾性调查,探讨CHD发病的相关影响因素,为病因研究、预防策略的制定提供依据。

1 对象与方法

1.1 调查对象

以2011年在上海市法定接产机构分娩的464例CHD患儿作为病例组,采用简单随机抽样的方法,抽取1 585例非CHD儿童作为对照组。

1.2 研究方法

依据中国出生缺陷监测中心制定的出生缺陷的定义、临床特征及诊断标准,采用以医院为基础的监测方法,查阅监测发

[基金项目] 上海市人口和计划生育委员会科技发展基金(编号: 2011JG03)

[作者简介] 虞慧婷(1981—),女,硕士,医师;研究方向:流行病与卫生统计学;E-mail: htyu@scdc.sh.cn

[通信作者] 王春芳主任医师, E-mail: cfwang@scdc.sh.cn

[作者单位] 上海市疾病预防控制中心生命统计科,上海 200336

现的CHD儿童的母亲孕期产检记录,并制定统一调查问卷,由经培训的调查人员,依据统一的方法及标准,进行孕期及孕前期相关因素的调查。

1.3 调查内容

调查内容,包括母亲的一般情况,母亲孕期检查和健康状况,孕期及孕前期物理和化学危险因素的暴露情况,父亲的一般情况,以及出生缺陷家族史等。

1.4 指标及分组定义

产检次数分组: 正规产检一般为9~13次,本研究将产检次数分为3组, <9次, 9~13次, ≥14次。TORCH感染: 指一组围产期慢性非细菌性感染,常用检验项目为弓形虫、风疹病毒、巨细胞病毒、单纯疱疹病毒等。孕期负性生活事件: 指孕期亲人罹患严重疾病及丧亡、分居、离异、工作受挫、失业、遭受天灾人祸、经济困难、家庭关系紧张等,令孕妇感到痛苦和苦恼,产生焦虑抑郁等消极情绪体验的事件^[2]。孕期烟草暴露: 包含母亲吸烟、父亲吸烟和母亲孕期被动吸烟。

1.5 统计分析

采用ACCESS建立数据库,对拟分析的变量分别予以量化和分级。对核查后的数据,应用SAS 9.2.2进行统计分析。应用单因素logistic分析探索可能的危险因素,将单因素分析有意义的因素引入多因素logistic回归模型中,采用逐步回归法筛选影响因素(入选和排除标准均定为0.05),建立回归方程。

2 结果

2.1 一般情况

本研究共调查464名CHD患儿,其中男婴238名(51.29%),女婴226名(48.71%)。其中418名(90.09%)为单纯型CHD(即

只有一种CHD),46名(9.91%)为复杂型CHD。男婴和女婴CHD前三位均为:房间隔缺损、动脉导管未闭和室间隔缺损,三者占CHD患儿的70%以上,见表1。

表 1 2011 年上海市 CHD 病种分布情况

Table 1 Distribution of CHD in Shanghai, 2011

病种 Types of CHD	合计 Total		男婴 Boys		女婴 Girls	
	患病 例数	构成比 (%)	患病 例数	构成比 (%)	患病 例数	构成比 (%)
	<i>n</i>	Percentage	<i>n</i>	Percentage	<i>n</i>	Percentage
房间隔缺损 Atrial septal defect	155	29.98	83	30.74	72	29.15
动脉导管未闭 Patent ductus arteriosus	145	28.05	75	27.78	70	28.34
室间隔缺损 Ventricular septal defect	57	11.03	22	8.15	35	14.17
房室间隔缺损 Atrioventricular septal defect	18	3.48	9	3.33	9	3.64
法洛氏四联症 Tetralogy of Fallot	12	2.32	7	2.59	5	2.02
其他 Others	130	25.15	74	27.41	56	22.67

2.2 影响因素的单因素分析

将与CHD发生有联系的因素整理成30个研究变量,对各变量采用单因素logistic回归分析结果显示,出生胎数、父亲年龄(≥50岁)、孕期产检次数、TORCH感染、孕期是否经历负性生活事件、母亲孕期是否患病、孕期烟草暴露7个因素与先天性心脏病的发生有关联,见表2。

表 2 先天性心脏病影响单因素 logistic 回归分析结果
Table 2 Single factor logistic regression analysis of risk factors for CHD

因素(Factors)	组别(Group)	CHD 组(CHD)		对照组(Control group)		OR(95%CI)
		例数(<i>n</i>)	构成比(Percentage, %)	例数(<i>n</i>)	构成比(Percentage, %)	
出生胎数(Fetus)	单胞胎(Single)	428	92.24	1579	99.62	22.14(9.27~52.88)
	多胞胎(Polyembryony)	36	7.76	6	0.38	—
父亲年龄(Father's age, years)	≤18	4	0.86	8	0.50	1.73(0.52~5.78)
	19~49	453	97.63	1570	99.05	—
	≥50	7	1.51	7	0.45	3.47(1.21~9.93)
产检次数(Check times)	<9	292	62.93	805	50.79	1.62(1.30~2.01)
	9~13	160	34.48	713	44.98	—
	≥14	12	2.59	67	4.23	0.80(0.42~1.51)
TORCH 感染(Infection with TORCH)	阳性(Positive)	7	6.54	9	1.60	4.30(1.57~11.82)
	阴性(Negative)	100	93.46	553	98.40	—
负性生活事件(Negative life events)	有(Yes)	39	10.03	59	4.10	2.60(1.71~3.97)
	无(No)	350	89.97	1379	95.90	—
母亲孕期患病(Disease during pregnancy)	有(Yes)	98	21.78	239	15.31	1.54(1.18~2.00)
	无(No)	352	78.22	1322	84.69	—
孕期烟草暴露(Tobacco exposure during pregnancy)	有(Yes)	204	53.13	605	42.25	1.55(1.24~1.94)
	无(No)	180	46.88	827	57.75	—

2.3 多因素 logistic 回归分析

对单因素分析有统计学意义的可能影响因素采用多因素logistic回归(逐步回归法)筛选变量,建立多因素logistic回归

模型,探索多因素共同作用下,各因素对CHD的影响。由于产前做TORCH筛查的例数较少,为避免因此删失大量有效样本,而损失其他指标的有用信息,故在多因素回归模型中未将

TORCH 感染纳入。结果有 5 个变量被纳入多因素 logistic 回归模型 (回归模型采用似然比检验, $\chi^2=116.53$, $P<0.0001$), 见表 3。

表 3 先天性心脏病影响因素多因素 logistic 回归分析结果

Table 3 Multivariate logistic regression analysis of risk factors for CHD

因素 Factors	<i>b</i>	<i>S_b</i>	Wald χ^2	<i>P</i>	OR(95%CI)
多胞胎 Polyembryony	3.12	0.45	47.04	<0.0001	22.65(9.29~55.24)
父亲年龄(岁) Father's age (Years)					
≤ 18	-0.13	0.82	0.02	0.8758	0.88(0.18~4.41)
≥ 50	1.53	0.57	7.04	0.0080	4.60(1.49~14.18)
产检次数 Check times					
< 9	0.27	0.12	4.69	0.0304	1.31(1.03~1.67)
≥ 14	-0.10	0.33	0.09	0.7585	0.90(0.47~1.73)
负性生活事件 Negative life events	0.46	0.11	17.23	<0.0001	2.52(1.63~3.89)
烟草暴露 Tobacco exposure	0.48	0.12	15.83	<0.0001	1.62(1.28~2.06)

本研究中单因素和多因素分析结果显示, CHD 组多胞胎比例为 7.76%, 高于对照组多胞胎比例 0.38%, 多胞胎妊娠相对于单胞胎妊娠发生 CHD 的 OR 值为 22.65(95%CI: 9.29~55.24)。CHD 组父亲年龄 ≥ 50 岁的比例为 1.51%, 高于对照组的 0.45%, 受孕时父亲年龄 ≥ 50 岁者的 OR 值为 4.60(95%CI: 1.49~14.18)。CHD 组孕母进行正规产检的比例为 34.48%, 低于对照组的 44.98%, 母亲孕期未进行正规产检者相对于正规产检者的子代发生 CHD 的 OR 值为 1.31(95%CI: 1.03~1.67), 但是多于正规产检次数并未显示出能进一步降低子代发生 CHD 的风险。CHD 组孕母经历负性生活事件的比例为 10.03%, 高于对照组的 4.10%, 母亲孕期经历负性生活事件者子代发生 CHD 的 OR 值为 2.52(95%CI: 1.63~3.89)。CHD 组母亲孕期烟草暴露比例为 53.13%, 高于对照组的 42.25%, 母亲孕期烟草暴露者子代发生 CHD 的 OR 值为 1.62(95%CI: 1.28~2.06)。

3 讨论

本研究显示, 2011 年上海市新生儿 CHD 以房间隔缺损为主, 其次为动脉导管未闭和室间隔缺损。以往有文献报道, 检出的 CHD 中以室间隔缺损最多, 占 30.4%~65.5%, 其次为房间隔缺损(16.5%~31.2%), 动脉导管未闭(7.1%~8.2%)[3-5]。也有调查[6]发现以房间隔缺损为主(29.6%~57.1%), 本研究与之基本一致。众多研究表明, 处于低氧环境中, 动脉血氧含量降低, 缺乏对动脉导管收缩闭合的刺激, 使动脉导管持续开放, 尤其对缺氧特别敏感者的肺小动脉收缩痉挛, 并保持动脉分支的胎型结构或退化不全, 使肺动脉压力增高更明显, 右心室压力增高, 为形成动脉导管未闭及房间隔缺损创造条件。但上海市并非高原地区, 研究也未显示孕期有缺氧表现, 房间隔缺损和动脉导管未闭的比例偏高尚需进一步研究。同时本研究发现, CHD 患儿中有超过 14% 为复杂型 CHD 患儿, 这些患儿如不及时治疗, 约 50% 在新生儿期死亡[7], 因此对于发生的 CHD 应及时治疗, 增加患儿生存率, 提高患儿生活质量。

多胞胎妊娠和父亲年龄过高是 CHD 的高危因素。有研究

表明, 多胞胎儿发生早产、胎位异常、胎儿畸形、围产期死亡等较单胎明显增高[8-9]。本研究中 CHD 多因素分析结果显示, 多胞胎妊娠发生 CHD 的风险是单胞胎的 22.65 倍, 略高于以往研究, 可能与辅助生殖技术的应用有关。有研究表明, 经辅助生殖技术受孕夫妻所生子女发生出生缺陷的风险要高于自然受孕所生产的孩子[10-11]。近年来, 应用辅助生殖技术的现象呈现上升趋势, 依据上海市疾病预防控制中心监测数据, 2005 年上海市多胞胎发生率为 1.839%, 至 2011 年上升为 2.127%, 而随着辅助生殖技术的日益发展, 求助于它的不孕夫妇也日渐增多, 在辅助生殖技术带给不孕夫妇希望的同时, 也增加了其对婴儿出生缺陷的风险, 因此对辅助生殖技术的应用应更为慎重。本研究还发现, 父亲年龄过高也为子代发生 CHD 的高危因素, 这提示备孕期的夫妻, 不仅母亲要选择合适的生育年龄, 父亲的年龄对子代的健康状况也是至关重要的。

孕期的心理和行为因素与 CHD 的发生高度相关。目前国内有文献报道, 母亲孕期的应激性生活事件和孕期的烟草暴露将增加子代发生出生缺陷的风险[12-13], 而定期产检可以了解孕妇妊娠过程的健康状况, 保障孕妇健康和胎儿正常发育。本研究发现, 母亲孕期经历负性生活事件者子代发生 CHD 的风险将增大 2.52 倍, 孕期烟草暴露将使 CHD 的风险增大 1.62 倍。本研究还发现, 定期的产检将降低 CHD 的发生风险, 但是过多的产检对于降低 CHD 的风险却并无益处。

对 CHD 预防策略的一些启示: CHD 是重要的出生缺陷之一, 是造成死胎、死产和婴儿死亡的最主要原因, 其造成的经济损失是巨大的。但是, CHD 的致病原因非常复杂, 对 CHD 进行有效的防治必须做好三级预防措施。对人群进行优生优育知识普及, 建议育龄夫妻最佳育龄, 对备孕夫妻进行孕前风险评估, 针对发现的危险因素提出控制或消除措施, 建议避免吸烟和被动吸烟等不良行为习惯。保持孕期心理健康, 尽量避免孕期间负性生活事件的应激, 指导孕妇调节心理平衡, 为孕妇创造一个良好的孕期环境。要求产妇定期产检, 做好产前筛查和诊断, 尽早发现 CHD 等出生缺陷, 终止妊娠, 从而降低出生缺陷的发生。及时进行新生儿疾病的筛查, 尽早诊断 CHD 的发生, 及时治疗, 减少死亡, 降低残疾发生机会和程度。

·作者声明本文无实际或潜在的利益冲突。

参考文献:

- [1] 宁晓飞, 高秉仁, 刘迎龙, 等. 先天性心脏病危险因素的病例对照研究[J]. 山东医药, 2008, 48(1): 66-67.
- [2] 钟秋安, 仇小强, 吴腾燕, 等. 孕期负性生活事件与先天性心脏病的因子分析[J]. 现代预防医学, 2009, 36(7): 1291-1295.
- [3] 王惠珊, 袁雪, 奚一生, 等. 19432 名婴幼儿先天性心脏病患病率的调查研究[J]. 中国儿童保健杂志, 2001, 9(4): 236-238.
- [4] 孔维生, 郭水源, 郑秀木, 等. 厦门市 14774 名中小學生先心病普查报告[J]. 福建医药杂志, 2000, 22(3): 114.
- [5] 余霞辉, 马小艳, 王顺华, 等. 中国西部城镇儿童先天性心脏病诊治现状调查[J]. 重庆医学, 2011, 40(7): 683-685.
- [6] 王萍, 刘恩庆, 王伟, 等. 天津市婴儿先天性心脏病检出情况及相关因素分析[J]. 中国儿童保健杂志, 2006, 14(6): 647-648.

- [7]MEHERG A, LINDHERG H, THAULOW E. Congenital heart defects: the patients who die[J]. Acta Paediatr, 2005, 94(8): 1060-1065.
- [8]TANG Y, MA C X, CUI W, et al. The risk of birth defects in multiple births: a population-based study[J]. Matern Child Health J, 2006, 10(1): 75-81.
- [9]LI SJ, FORD N, MEISTER K, et al. Increased risk of birth defects among children from multiple births[J]. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol, 2003, 67(10): 879-885.
- [10]王雪, 甄璟然, 郁琦, 等. 辅助生殖技术的出生结局[J]. 国际生殖健康/计划生育杂志, 2010, 29(1): 30-33.
- [11]任娟, 曹缙孙. 辅助生殖技术与出生缺陷[J]. 国外医学: 计划生育/生殖健康分册, 2007, 26(2): 79-82.
- [12]钟秋安, 仇小强, 吴腾燕, 等. 孕期负性生活事件与先天性心脏病的因子分析[J]. 现代预防医学, 2009, 36(7): 1291-1295.
- [13]吴腾燕, 仇小强, 钟秋安, 等. 孕期负性生活事件对出生缺陷的影响[J]. 中国妇幼保健, 2009, 24(13): 1823-1825.

(收稿日期: 2012-04-10)

(英文编审: 黄建权; 编辑: 郭薇薇; 校对: 王晓宇)

【告知栏】

德国公布新版最高容许浓度和生物容许值数值表

最近德国科学研究联合会(Deutsche Forschungsgemeinschaft) 公布了 2012 版工作场所化学物最高容许浓度(MAK)和生物容许值(BAT), 与 2011 版相比, 以下化学物的 MAK 值或化学物作用分类等有所变化:

1. acetone, 丙酮, 孕期作用分类从 D 组(无资料或不能归到 A、B、C 组) 调整至 B 组(不能排除其作用)。
 2. atrazine, 阿特拉津(或莠去津, 一种除草剂), MAK 值从 $2\text{mg}/\text{m}^3$ 修订为 $1\text{mg}/\text{m}^3$, 峰值要求分类从 II(8)修订为 II(2)。新增标识: 孕期作用分类 C。
 3. (mono-, di-, tri-)chlorinateddiphenyl(s), (单, 二, 三)氯化联苯, 新增标识: 遗传作用分类为 3A。
 4. chlorinatedbiphenyls(more than 4 Cl), (含 Cl4 及以上)多氯联苯, MAK 值 $0.003\text{mg}/\text{m}^3$, 致癌作用分类从 3B 修订为 4, 新增标识: 遗传作用分类 5。
 5. 3-chloro-1, 2-propanediol, 丙二醇, 从 IIb 组修改为: MAK 值 $0.005\text{mg}/\text{m}^3$, 峰值要求分类 II(8), 孕期作用分类 D, 致癌作用分类 3B, 可经皮吸收。
 6. 4, 4'-diaminodiphenylmethane, 二氨基联苯, 分类评估: 不改变。
 7. 2, 4-dichlorophenoxyacetic acid, 2, 4 二氯苯氧基乙酸, MAK 值从 $1\text{mg}/\text{m}^3$ 修改为 $2\text{mg}/\text{m}^3$, 峰值要求分类从 II(8)修订为 II(2)。
 8. propylene oxide, 环氧丙烷, MAK 值 $4.8\text{mg}/\text{m}^3$, 峰值要求分类 I(2), 孕期作用分类 C, 致癌作用从分类 2 修订为 4, 可皮肤致敏, 可经皮吸收。
 9. 2-ethyl-1-hexanol, 乙基己醇, 孕期作用分类从 B 修订为 C。
 10. a-hexachlorocyclohexane, a- 六氯环己烷(六六六), 新增标识: 孕期作用分类 D, 致癌作用分类 4。
 11. b-hexachlorocyclohexane, b- 六氯环己烷, MAK 值从 $0.5\text{mg}/\text{m}^3$ 修改为 $0.1\text{mg}/\text{m}^3$ 。新增标识: 孕期作用分类 D, 致癌作用分类 4。
 12. hexachlorocyclohexane(tech mixture), 六六六(混合物), MAK 值从 $0.5\text{mg}/\text{m}^3$ 修改为 $0.1\text{mg}/\text{m}^3$ 。新增标识: 孕期作用分类 D, 致癌作用分类 4。
 13. 4-isopropylaminodiphenylamine, n- 异丙基 -n- 苯基对苯二胺, MAK 值 $2\text{mg}/\text{m}^3$ 。峰值要求分类 II(2), 孕期作用分类 C。
 14. camphor, 樟脑(莰酮), 修订为 IIb 组, 以前 MAK 值 $13\text{mg}/\text{m}^3$ 撤销。
 15. cumene, 枯烯(异丙基苯), MAK 值从 $250\text{mg}/\text{m}^3$ 修改为 $50\text{mg}/\text{m}^3$ 。新增标识: 致癌作用分类 3B。
 16. sulfur dioxide, 二氧化硫, MAK 值从 $1.3\text{mg}/\text{m}^3$ 修改为 $2.7\text{mg}/\text{m}^3$ 。
 17. silicon carbide, 金刚砂, 修订为 IIb 组, 以前 MAK 值 $1.5\text{mg}/\text{m}^3$ 撤销。孕期作用分类 C 自动无效。
 18. tall oil, distilled, 妥尔油, 修订为 IIb 组, 以前致癌分类 3A 自动无效。
 19. carbon tetrachloride, 四氯化碳, 分类评估: 不改变。
 20. 1, 4-dioxane, 1, 4- 二氧杂环己烷, BAT 制订为 400mg 2-hydroxyacetic acid(2- 羟基乙酸)/g 肌肝。
- (周志俊提供, 译自 Deutsche Forschungsgemeinschaft, MAK-und BAT-Werte-Liste 2012, WILEY-VCH, ISBN 978-3-527-33427-8, 2012)