

唐山市新生儿出生缺陷的病例对照研究

华北煤炭医学院流行病学教研室 徐应军 赵思嘉 韩向午 何立平

河北省唐山市妇幼保健院 韩向荣

提要 本文以1:R不等配对的方法,对唐山市新生儿出生缺陷进行了一次病例对照研究。结果发现,新生儿母亲妊娠最初的12周内上呼吸道感染以及新生儿双亲不良环境接触史是影响新生儿出生缺陷的主要危险因素。而妊娠12周后的上呼吸道感染及妊娠期服用药物等与新生儿出生缺陷无显著联系。

关键词 出生缺陷 1:R不等配对 病例对照研究

出生缺陷研究近年来日益受到重视。这不仅是由于婴儿死亡率的大幅度下降,使出生缺陷成为婴儿死亡的重要原因,而且对开展计划生育工作,提高人口素质有着十分重要的意义^[1]。本文报告1983~1987年间在唐山市两所医院妇产科所进行的新生儿出生缺陷病例对照研究的结果,目的是初步探索本地区出生缺陷的流行因素,为制定防制措施提供依据。

材料与方法

一、研究对象的选择:对在1983~1987年间出生于本市妇幼保健院和工人医院的婴儿均由医务人员进行详细检查。凡在出生后两日内发现有先天畸形的新生儿作为出生缺陷的病例。在发现病例同时,按以下标准选取对照①与病例出生在同一医院,且出生时间最接近病例的正常婴儿;②对照婴儿母亲的年龄与病例母亲的年龄相差2岁以内;③妊娠的起始时间和终止时间与病例相差1个月以内。凡符合条件者均可作为对照。每个病例应选的对照数不限,但最多不超过4个。

二、调查方法及内容:病例和对照的母亲均由经过培训的调查员用统一调查表,按统一方式调查。原则上要求在产妇了解了新生儿真实情况之前完成调查,以减少回忆偏倚。参与调查的人员与课题设计及资料处理无关。调查内容主要包括:产妇的一般特征、婚姻史、生育史、妊娠疾病史、服药史、X线照射史、不

良环境接触史、双亲家族史及职业史等。

三、统计分析方法:单因素按1:R不等配对的方法,计算各危险因素的OR值及95%可信限^[2]。多因素分析采用条件Logistic回归模型,该项计算工作在IBM PC/XT微机上完成。所用计算机程序为中国预防医学科学院提供的PHS软件包。

结果与分析

本研究共调查到病例88人,对照233人。其中病例与对照之比为1:1的11组、1:2的28组、1:3的30组、1:4的19组。

一、与出生缺陷有联系的因素:

1.妊娠期上呼吸道感染与出生缺陷的关系:在妊娠期间新生儿母亲有上呼吸道感染史者发生出生缺陷的危险性显著增高,同对照比 $OR=3.3$ ($\chi^2=21.59$, $P<0.01$)。如果根据上呼吸道感染发生的早晚,将全部妊娠期有上感史的产妇分成妊娠12周内上感及妊娠12周后上感两组进行分析,可以发现妊娠最初12周内有上感史的产妇发生出生缺陷的危险性是同期无上感史者的7.7倍,联系非常显著 ($\chi^2=49.09$, $P<0.001$)。相反,妊娠12周后有上感史的产妇发生出生缺陷的危险性没有增高 ($OR=1.0$),说明暴露与疾病之间无联系(表1)。由此可见,只有发生在妊娠早期的上呼吸道感染可能是出生缺陷的危险因子。

2.妊娠期用药与出生缺陷的关系:在所调

表1 妊娠期产妇上呼吸道感染与出生缺陷的关系

比较因素	1:1		1:2		1:3		1:4		OR (95%CI)	χ^2
	病例	对照	病例	对照	病例	对照	病例	对照		
妊娠上感史										
+	6	5	18	16	20	33	14	32	3.3	21.59
-	5	6	10	40	10	57	5	44	(2.0~5.5)	
12周内上感史										
+	6	3	17	6	17	17	10	8	7.7	49.09
-	5	8	11	50	13	73	9	68	(4.3~13.6)	
12周后上感史										
+	1	1	5	9	5	17	6	25	1.0	0.0002
-	10	10	23	47	25	73	13	51	(0.2~5.7)	

注：+为发生出生缺陷；-为未发生出生缺陷

查的病例中40%的产妇有妊娠期用药史，同对照组比OR=2.7 ($\chi^2=11.07, P<0.01$) (表2)。产妇所用药物主要概括为三大类，即解

热镇痛类、抗生素类和保胎类药物，其中解热镇痛类和抗生素类药物约占90%。

3. 新生儿父亲不良环境接触与出生缺陷的

表2 新生儿双亲其他暴露史与出生缺陷的关系

比较因素	1:1		1:2		1:3		1:4		OR (95%CI)	χ^2
	病例	对照	病例	对照	病例	对照	病例	对照		
母亲妊娠期用药史										
+	6	4	8	7	12	17	8	19	2.7	11.07
-	5	7	20	49	18	73	11	57	(1.5~4.9)	
父亲不良环境接触史										
+	2	0	2	0	3	3	2	0	8.2	10.19
-	9	11	26	56	27	87	17	76	(2.3~30.1)	

注：同表1

关系：不良环境接触是指经常暴露于有毒物质或高温、放射等环境。研究发现，新生儿父亲有不良环境接触史的发生出生缺陷的危险性显著增高，其OR=8.2 ($\chi^2=10.19, P<0.01$) (表2)。

二、未发现与出生缺陷有联系的因素：在单因素水平，除上述因素外对双亲家族史、妊娠期X线照射史、新生儿母亲不良环境接触史、父亲饮酒史、避孕药服用史等也进行了同样分析。虽然母亲不良环境接触史、避孕药服用史及双亲家族史亦表现出相当高的危险性 (OR值分别为3.7、7.1和8.5)，但检验结果提示

联系均无显著意义。

三、多因素分析：根据上述分析结果，将有显著意义的三个因素及危险性较高的其他几个因素引入Logistic模型中进行多因素分析。参与分析的各因素的意义及分级见表3。

按逐步引入法对各危险因素进行筛选，最终被选入模型的四个因素是妊娠12周内上呼吸道感染史 (X_2)、双亲家族史 (X_5)、母亲不良环境接触史 (X_6)及父亲不良环境接触史 (X_7)。

对选入模型的四个因素分别两两相乘后，再进行交互作用分析。表4仅列出对数似然函

表3 参与模型分析的变量及分级

变量	定义	分级
X ₁	妊娠12周以后的上呼吸道感染史	0, 1
X ₂	妊娠12周以内的上呼吸道感染史	0, 1
X ₃	妊娠期服药史	0, 1
X ₄	妊娠期服用解热镇痛药史	0, 1
X ₅	双亲家族史	0, 1
X ₆	母亲不良环境接触史	0, 1
X ₇	父亲不良环境接触史	0, 1

数值最大的交互项 (X₂X₆) 的结果。显然引入交互项后对原方程的贡献无显著意义, 说明各因素间不存在交互作用。妊娠期服用解热镇痛类药物与上呼吸道感染的关系密切, 但引入交互项 (X₂X₄) 后结果亦无显著性 (表4)。

表4 各种模型下入选因素的参数最大似然估计值

模型中的变量	InL	g	P
X ₂	-88.186	40.68	<0.001
X ₂ +X ₇	-83.286	9.84	<0.01
X ₂ +X ₇ +X ₆	-81.304	3.92	<0.05
X ₂ +X ₇ +X ₆ +X ₅	-79.265	4.09	<0.05
X ₂ +X ₇ +X ₆ +X ₅ +X ₂ +X ₆	-79.239	0.05	>0.05
X ₂ +X ₇ +X ₆ +X ₅ +X ₂ +X ₄	-79.016	0.50	>0.05

模型中各因素的危险性及95%可信限估计结果见表5。除双亲家族史的OR值无显著性, 其余各因素均表现出较强的联系, 而且妊娠12周内上呼吸道感染的估计结果与单因素分析的结果一致。

表5 模型中危险因素的危险比及95%可信限

危险因素	β	S.E	危险比OR	95%可信限
X ₂	2.0756	0.3516	7.97	4.00~15.88
X ₆	2.2687	1.2269	9.67	0.87~107.05
X ₆	1.8814	0.8459	6.56	1.25~34.45
X ₇	2.0647	0.6913	7.88	2.03~30.56

讨 论

关于出生缺陷的影响因素, 早期着重于遗传学方面的研究。从本世纪20年代起, 研究的方向转向孕妇的饮食和维生素等^[4]。首次证实

环境因素作用的是Gregg在1941年提出的妊娠期感染风疹与先天性白内障的关系^[5]。进一步的证据是Hashin 1948年的动物实验^[4]。然而直到60年代前后, 由于孕妇服用反应停造成肢体畸形的流行才真正引起人们对环境因素的重视^[1]。目前研究较多的是关于妊娠期的感染性疾病, 接触放射及化学物品等^[11,12]。本文以单因素与多因素结合的方法重点探讨环境因素对出生缺陷的作用。结果筛选出妊娠12周内产妇的上呼吸道感染史、新生儿父、母不良环境接触为本市新生儿出生缺陷的三个主要危险因素。

一般认为胎儿的大部分组织器官在12周内发育完全, 故任何影响因素必须在这个期间发挥作用^[6]。本次研究的发现正与此理论相符。关于妊娠早期上呼吸道感染对出生缺陷的作用机理有人认为是病毒作用的结果^[13]。亦有人认为是感染后的发热所致^[7]。1978年Smith等人曾报道过人为的使孕妇受热可增加神经管出生缺陷的机会。在他们的研究中显示无脑儿和脊柱裂患儿的产妇妊娠期患发热性疾病和洗蒸气浴的比例显著高于对照组。也有报道畸形儿母亲妊娠期有发热史的是正常婴儿母亲的3.3倍, 其中86%的发热是由呼吸道感染所致。当然亦有人认为可能是解热镇痛类药物的作用^[1,3,7,14]。本研究单因素分析的结果虽然也证实了妊娠期服用药物与出生缺陷有联系, 但多因素分析却将此因素剔除。这表明妊娠期服用药物在单因素分析中所产生的作用, 很可能是受妊娠期上呼吸道感染史的混杂影响。这个结论与以往的发现不相符合。实际上用药与疾病是紧密联系的一对因素。在我们的研究中就发现77%用药者是因为患有上呼吸道感染, 20%是因为保胎。为了进一步明确解热镇痛类药物的作用, 在多因素分析中又将服用解热镇痛类药物及与上呼吸道感染史的交互项引入模型, 结果表明均无显著意义。显然, 解热镇痛类药物的作用同上呼吸道感染相比是微不足道的, 同时也证实了Logistic模型在多变量水平控制

混杂的效能。

父母的职业性暴露对出生缺陷的影响文献已有大量报道。一般认为从事体力劳动的妇女危险性高于一般家庭妇女^[8]。父母的职业为麻醉师和印刷工的危险性较高^[9]，而父母受过高等教育的危险性较低^[10]。受教育水平在某种程度上决定了职业及所接触的环境。本研究虽然调查到父母有不良环境接触史的人数并不多，但已经显示出与出生缺陷有明显的联系。

A Case-control Study on Birth Defects of Newborns in Tangshan Xu Yingjun, et al., North China Coal and Charcoal Medical College, Tangshan

A case-control study was conducted on birth defects of newborns using 1:R disordent pair-matching in Tangshan between 1983 and 1987. The results showed that upperrespiratory tract infection among the newborns' mothers during the first 12 weeks' pregnancy and a history of newborns' parents who exposed to harmful environment were the main risks of birth defects. There were no evidences that upperrespiratory tract infection among the newborns' mothers after the first 12 weeks' pregnancy and taking medicine during pregnancy had obvious association with birth defects.

Key words Birth defect 1:R disordent pair-matching Case-control study

参 考 文 献

1. 安笑兰, 等. 出生缺陷监察. 北京: 人民卫生出版社, 1984: 17, 10~16.
2. 王润田. 病例对照研究. 见: 钱宇平等主编. 流行病学研究进展, 第四卷, 北京: 人民卫生出版社, 1986: 179~205.
3. 山西省卫生厅妇幼处, 等. 山西省新生儿先天性畸形发生的流行病学研究. 中华流行病学杂志1984; 5: 75.
4. Josephine A, et al. Surveillance of malformation. Brit Med Bull 1976; 32: 39.
5. 耿贯一主编. 流行病学. 第二版. 北京: 人民卫生出版社, 1984: 115.
6. Carter CO, et al. Maternal states in relation to congenital malformation. J Obst & Gyr 1950; 57: 897.
7. Peter M. Maternal fever and neural tube defects. Teratology 1980; 21: 105.
8. Donald M. Maternal health and congenital defect. New Eng J Med 1958; 258: 676.
9. Smithells RW. Environmental teratogenes of man. Bri Med Bull 1976; 32: 27
10. Robert E. Congenital malformations in Utah. Teratology 1980; 22: 187.
11. 来则民, 等. 新生儿先天性畸形发病因素的探讨, 天津医药 1983; 9: 517.
12. Dndgean JA. Inffective causes of human malformation. Bri Med Bull 1976; 32: 77.
13. Mims C. Camparative aspects of inffective malformation Bri Med Bull 1976; 32: 84.
14. 杨克敌. 化学物质致畸作用的进展, 国外医学卫生学分册 1981; 6: 338.

红眼病的流行病学调查报告

株洲市东区卫生防疫站 肖妙青 冯兴才

红眼病发病快、传播迅速、流行广、患病率高。为此, 我们于1988年8月组织调查组, 对株洲市14个单位进行红眼病抽样调查; 采取各单位门诊看病登记和深入班、组进行实地调查的方法. 共调查13332人, 患红眼病2160人, 患病率为16.20%。患病的2160人中, 男性患病率为16.03% (1348/8408), 女性患病率为16.49% (812/4929)。经统计学处理: 红眼病患病率在性别上无显著差异 ($\chi^2=0.48, P>0.05$); 在职业分布上以其他组 (流动人口和家属)

和工人组患病为高, 分别为21.54% (187/681) 和20.05% (1406/5605), 学生和干部组患病率分别为10.26% (365/3194) 和10.67% (202/1692); 经统计学处理: 他们之间有非常显著差异 ($\chi^2=230.329, P<0.005$); 在年龄分布上, 又以50岁年龄组和10岁以下年龄组患病为最高, 分别为28.42% (237/597) 和21.99% (217/770), 30岁年龄组为最低, 仅12.53% (451/3148) 经统计学处理: 各年龄组之间有非常显著差异 ($\chi^2=167.869, P<0.005$),