

儿童单纯性先天性心脏病之危险因素及作用方式的探讨

王束玫 李绍忱 赵跃进 郝培良 贾崇奇

摘要 不伴有其他器官畸形的单纯性先天性心脏病(简称先心病)为多基因遗传病,其环境因素目前尚不明了,病因与先天性心脏病间作用方式更未见报道。本研究采用1:1配比病例-对照研究,对168对儿童之父母孕前和孕期多方面因素进行了调查。经单因素分析从55个变量中筛选出19个可疑危险因素。后经条件Logistic回归分析从19个变量中筛选出8个危险因素($\alpha=0.05$)。并对此8个危险因素进行通径分析以探讨各因素与先天性心脏病之间的作用方式。

关键词 先天性心脏病 病因 对比研究 通径分析

先天性心脏病(简称先心病)是小儿最常见的心脏病,世界各国发病率无明显区别,活产婴儿中为0.6%~0.9%^[1,2]。在儿童传染病得到有效控制的今天,该病在我国已成为影响儿童健康的重要因素,解决其预防问题已迫在眉睫。

单纯性先心病为多基因遗传病,其环境因素来自生物、化学、物理、社会心理诸方面。究竟哪些因素可导致先心病尚无一致结论,危险因素对先心病的作用方式更未见报道。本文采用病例-对照研究方法经多种统计分析探讨了上述问题,希望能为今后的研究提供线索,为预防该病提供依据。

材料和方法

一、病例与对照的选择:以1989年5月至12月山东医科大学附属第一医院心内科经B超和彩色多普勒综合分析后确诊的12岁以下的单纯性先心病患者为病例,对照来自同一医院小儿科门诊。配对条件:①出生日期相差小于一年;②性别相同;③居住地按县及县以上和镇及镇以下分为两级,病例与对照来自同一级居住地;④对照无遗传或先天性疾病。

二、样本含量的确定:估计危险因素的

$RR=2.5$ 、暴露率=15%、 $\alpha=0.05$ 、 $\beta=0.10$,则需134个1:1配对组^[3],本文共调查168个配对组,满足样本含量。

三、调查内容与方法:

1. 调查内容:

(1) 儿童情况:姓名、性别、出生日期、住址、疾病诊断及诊断依据、诊断日期。

(2) 父母一般情况:生育年龄、工种及从事该工种的时间、毒物及噪声接触情况、吸烟及饮酒情况、近亲结婚史。

(3) 母亲孕期情况:精神刺激、慢性病、感冒、发热、用药及接触放射线等事件发生的时间及剂量;发现怀孕时的妊娠周数;坠胎意识及曾用方法;先兆流产及早产史。

(4) 母亲妊娠史及避孕史:妊娠次数、人工流产、自然流产、死产、死胎情况、曾用避孕方法。

(5) 家族史:三级亲属内先心病、出生缺陷及糖尿病史。

2. 有关定义:

(1) 感冒:指医务部门确诊为上感或未就诊但出现下列症状之三者:发热、头痛、喷

本文作者单位,山东医科大学流行病学教研室 250012

济南市

嚏、清水样流涕。

(2) 精神刺激：一级亲属死亡或突然病重、任何原因引起的精神紧张和内心矛盾，以及与他人之间存在着激烈的矛盾冲突等。

(3) 饮酒指数：用于本胎孕前吸烟持续一年以上，且平均每周三次以上每次超过50g者（饮酒指数=平均每周饮酒克数×年数）。

3. 调查方法：为避免信息偏倚，由第一作者亲自用同一种调查表对病例及对照进行逐一调查，并在询问中注意以下几点：①询问病例与对照的方式、态度相同。②分别对调查对象

的父母进行询问，询问时除调查者及被调查者外不得有第三者在场。同时向被调查者做好解释工作以消除其回答敏感问题时的顾虑。③如调查对象之父母双方均未到场或仅一方到但不能确切回忆对方情况时，从调查对象中排除。

结 果

一、单因素分析结果：在 $\alpha=0.10$ 水平上从55个变量中筛选出了19个可疑危险因素。结果见表1、表2。

二、条件Logistic回归分析结果：对上述

表1 计数资料配对 χ^2 检验结果

变 量	χ^2	P	变 量	χ^2	P
父汽车司机	4.05	<0.05	母妊8周内有发热史	5.78	<0.05
父拖拉机司机	4.17	<0.05	母妊9~16周有发热史	5.63	<0.05
母印刷职业	3.00	<0.10	母孕前一个月至孕后用过治不孕药	6.58	<0.05
母纺织职业	3.27	<0.10	母孕期用过治感冒药	2.88	<0.10
父在母受孕当月饮酒	8.00	<0.01	母孕期用过SMZco	3.00	<0.10
母妊8周内有感冒史	12.03	<0.01	母孕期受精神刺激	23.20	<0.01
母妊9~16周有感冒史	8.02	<0.01	三级亲属内有先心病家族史	2.77	<0.10

表2 计量资料配对t检验结果

变 量	t值	P	变 量	t值	P
父在母孕期每天吸烟量	2.78	<0.01	母知道受孕时妊娠周数	2.30	<0.05
父在母分娩前吸烟指数	2.47	<0.05	父生育年龄	1.83	<0.10
母孕前父饮酒指数	2.22	<0.05			

19个可疑危险因素做条件Logistic回归分析，在 $\alpha=0.05$ 水平上选出8个危险因素。各因素的参数估计值及相对危险度的估计值见表3。

三、途径分析结果：用选入Logistic回归模型的变量作途径分析，以了解危险因素与先心病间及危险因素之间的作用方式。设计途径模式的原则：①按两现象发生时间的先后确定联系。②这种联系符合逻辑和专业知识。③对个别由①、②不能确定其联系的因素提出途径假说。途径系数及途径图见表4和附图。

途径分析结果显示母孕期受精神刺激及母

妊3周内有感冒史和妊9~16周内 有感冒史3个危险因素可直接导致先心病 ($P<0.01$)，母从事印刷职业则可能主要通过母妊8周内有感冒史而间接引起先心病 ($P<0.01$)、母亲用治不孕药可通过母亲知道受孕较晚 ($P<0.01$) 未注意孕早期自我保护而间接引起先心病。其他通路虽未达到显著性水平但假设应保留。

讨 论

168例病人中各种心血管畸形所占比例与国内外资料相比相差不大，可以代表总体中各

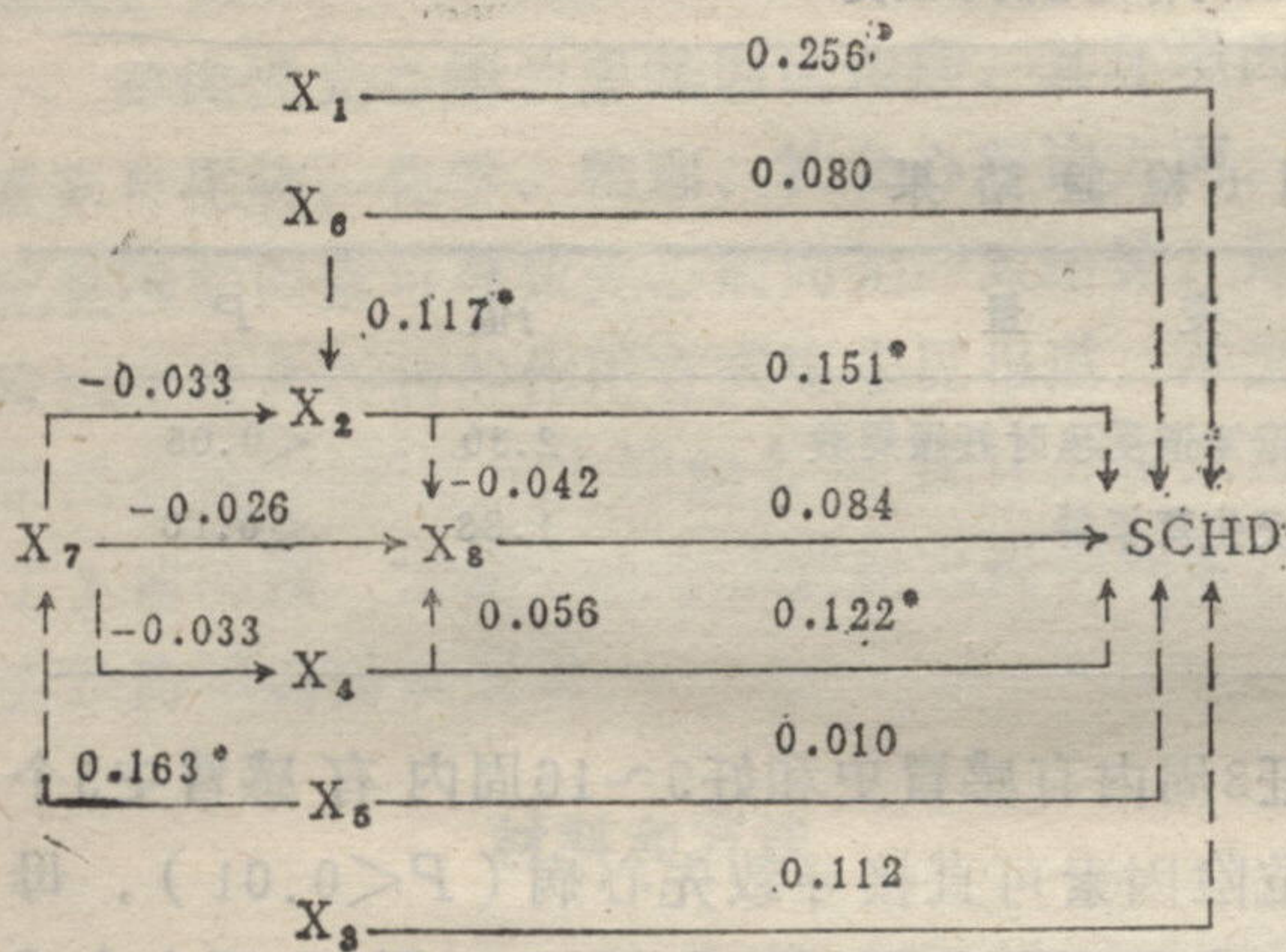
表3 在 $\alpha=0.05$ 水平上建立的Logistic回归模型的参数估计值

入选变量	$\hat{\beta}_k$	SE($\hat{\beta}_k$)	OR	OR 95% 可信限
母孕期受精神刺激 (X_1)	1.744	0.418	5.720	2.52~12.98
母妊8周内感冒史 (X_2)	1.909	0.594	6.746	2.49~21.61
母孕前父饮酒指数 (X_3)	0.678	0.228	1.969	1.20~3.08
母妊9~16周感冒史 (X_4)	1.000	0.440	2.817	1.15~6.44
母孕前1个月至孕后用治不孕药 (X_5)	1.641	0.670	5.160	1.39~19.17
母印刷职业 (X_6)	6.298	3.477	543.686	0.60~495300.53
母知道受孕时妊娠周数 (X_7)	0.406	0.914	1.501	1.03~2.20
母孕期服用SMZco (X_8)	6.150	3.601	468.717	0.40~544683.41

表4 途径系数及其显著性检验结果

因变量	自变量							
	X_1	X_2	X_3	X_4	X_5	X_6	X_7	X_8
先心病	0.256*	0.151*	0.112	0.122*	0.010	0.080	0.074	0.084
X_2						0.177*	-0.033	
X_4							-0.033	
X_7					0.163*			
X_8		-0.042		0.056			-0.026	

* $P < 0.01$



附图 先心病病因途径分析模式图

SCHD: 先心病 * $P < 0.01$

型先心病的构成。数字见表5。

母亲孕早期感冒已被证实与先心病有关。有人发现巨细胞病毒、柯萨奇病毒等也可引起先心病[4]。本次研究发现母亲孕8周内和孕9~16周有感冒史为危险因素, 途径分析证明可直接引起先心病。如果用胚胎敏感期和胎盘屏障

表5 各型先心病所占比例

分型	本次研究样本		参考资料(%)	
	例数	%	国内(255)	国外(7)
室间隔缺损	69	41.07	47.0~57.0	30.3
动脉导管未闭	19	11.31	6.5~13.0	8.6
房间隔缺损	18	10.71	6.5~10.5	6.7
法洛氏四联症	12	1.14	4.9~14.0	5.7
肺动脉瓣狭窄	6	3.57	2.6~6.5	7.4
法洛氏三联症	6	3.57	1.3	-
右室双出口	3	1.79	-	0.2
完全性大动脉错位	3	1.79	4.0~6.5	4.7

不完善解释呼吸道病毒致先心病的机理, 妊9~16周有感冒史的致畸作用则无法解释。致病机理有待进一步研究。

母亲孕期用外源性雌性激素、口服避孕药、解热止痛药、青霉素衍生物及四环素类药物都被怀疑与先心病有关。本研究中, 母亲用治不孕药及SMZco被选入危险因素。国外报道磺胺

异恶唑可引起三尖瓣缺损、主动脉狭窄、房间隔缺损，而SMZco的主要成分为磺胺甲基异恶唑和TMP，与磺胺异恶唑有类似成分，但未见磺胺甲基异恶唑或TMP致畸作用的报道。故仅凭本次研究就认为SMZco是危险因素尚为时过早，但应引起今后研究者的注意。通径分析发现孕期服用治疗不孕症药物可能通过孕妇知道自己受孕的时间过晚未注意孕早期自我保护而间接引起先心病，但不能排除外源性雌性激素直接引起先心病的可能性。

关于父母职业，限于样本含量，根据前人的研究，本次仅分析了纺织、印刷、司机、会计四个职业。Logistic回归分析发现母亲从事印刷职业为危险因素，通径分析发现可能通过孕8周内感冒而间接引起先心病。样本中从事该职业者皆有铅接触，是否与铅有关尚有待探讨。

母亲吸烟、饮酒者极少，未发现与先心病有关。但母亲孕前父亲的饮酒指数被判为先心病的危险因素，国内有类似报道但机理尚不明了。通径分析不能确定其为直接因素。

统计数据表明孕期精神刺激是所有危险因素中作用最强者。国内外多项研究表明孕期精神刺激有致畸作用，是否由神经内分泌失调所致，尚不清楚。调查中发现因计划外怀孕而带来精神负担、家庭不和者占比例最大，应引起社会的足够重视。

孕期，特别是孕早期的自我保护意识对胎儿的重要影响，它可减少孕期不利因素的暴露。本研究用母亲知道自己怀孕时的妊娠周数和坠胎意识两个指标反映自我保护意识，结果前一指标被选入危险因素，表明早期发现妊娠是十分必要的。

The Study of the Dangerous Factors of the Simple Heart Disease in Children and Its

Action Mode Wang Shumei, Li Shaochen, Zhao Yuejin, et al. Dept. of Epidemiology, Shandong Medical University, jinan 250012

The simple congenital heart disease is a multiple genetic disease. Its environmental factors are still unclear. The mode of action between the causes and congenital heart disease hasn't reported yet. This study used 1:1 case-control study and multiple factors were investigated in 168 pairs of parent before conception and the period of conception. First, using single factor analysis, the 19 suspicious risk factors were obtained from 55 factors ($\alpha=0.10$). Second, using conditional logistic regression selected 8 risk factors from 19 factors ($\alpha=0.05$). Finally, analysis of 8 risk factors were carried out by path analysis to explore the mode of action between the causes and congenital heart disease.

Key words Congenital heart disease Etiology Comparative study Path analysis.

参 考 文 献

- 1 Brugere HJ. The cause and underlying developmental mechanisms of congenital cardiovascular malformation: a critical review. *AM J Med Genet*, 1987 (3): 411.
- 2 陈应泰, 宁寿葆, 郭安玲. 上海市徐汇区先天性心脏病流行病学调查. *上海医科大学学报*, 1989, 16(6): 473.
- 3 耿贯一主编. *流行病学(供医学、儿科、口腔专业用)*. 第2版. 北京: 人民卫生出版社, 1984. 96~97.
- 4 刘薇廷, 周世瑜, 华邦杰, 等. 上海市杨浦区先天性心脏病发病率及流行病学调查. *中华儿科杂志*, 1989, 27(5): 262.
- 5 上海第二医学院主编. *儿科学(上册)*. 北京: 人民卫生出版社, 1980. 290.
- 6 Zierler S. Maternal drugs and congenital heart disease. *Obstet Gynecol*, 1985, 65(2): 155.
- 7 Kawana R. Cardiovascular diseases due to viruses. *Heart Vessels*, 1985, suppl 1: 91.

(收稿: 1993-06-10 修回: 1993-12-22)