

先天性泌尿生殖系统结构畸形危险因素的研究

王金平 王滨有 赵景波

【摘要】 目的 探讨有关因素在先天性泌尿生殖系统结构畸形发病中的作用。方法 采用成组匹配的病例对照研究方法,对 95 例患先天性泌尿生殖系统畸形的围产儿和 160 例对照围产儿及其父母的情况进行调查。采用非条件 logistic 回归模型进行多因素分析,计算 OR 值及 OR 的 95% 可信限。结果 先天性泌尿生殖系统结构畸形多发生于男性围产儿(性别构成为 74.7%, $\chi^2 = 74.863$, $P = 0.001$)。多元逐步回归分析表明:母亲孕早、中期感冒(OR = 7.034, 95% CI = 3.488 ~ 14.187),低出生体重(OR = 4.075, 95% CI = 1.774 ~ 9.362),孕次 ≥ 2 (OR = 3.133, 95% CI = 1.514 ~ 6.483) 及母亲孕前职业性接触有害化学物质(OR = 10.496, 95% CI = 1.053 ~ 104.651) 为先天性泌尿生殖系统结构畸形的危险因素。结论 胎儿男性性别,母亲孕早、中期感冒,低出生体重,母亲孕次 ≥ 2 及孕前职业性接触有害化学物质与胎儿发生先天性泌尿生殖系统畸形有关。

【关键词】 畸形 泌尿生殖系统;病例对照研究;危险因素

A study on the risk factors of congenital urogenital malformations WANG Jinping, WANG Binyou, ZHAO Jingbo. Department of Epidemiology, Public Health College of Haerbin Medical University, Haerbin 150001, China

【Abstract】 Objective To explore risk factors for congenital urogenital malformations. **Methods** A hospital-based category matching case-control study was performed to investigate the characteristics of 95 cases with congenital urogenital malformations and 160 controls. Parents were interviewed for their characteristics before and during conception. Unconditional logistic regression analysis was used for single factor and multivariate analysis to estimate odds ratios and their 95% confidence intervals. **Results** There were 71 male infants in the overall congenital urogenital malformation (Ratio = 74.4%, $\chi^2 = 74.863$, $P = 0.001$) identified. Statistically significant associations were calculated for the pregnant women suffering from cold during first and/or second trimester (OR = 7.034, 95% CI = 3.488 - 14.187), for a low birthweight delivery (OR = 4.075, 95% CI = 1.774 - 9.362), for maternal times of pregnancy ≥ 2 (OR = 3.133, 95% CI = 1.514 - 6.483) and exposure to occupational detrimental chemicals before pregnancy (OR = 10.496, 95% CI = 1.053 - 104.651). **Conclusions** The risk factors of congenital urogenital malformations were suffering from cold during first and/or second trimester, male infants, low birthweight delivery, times of pregnancy ≥ 2 and exposure to occupational detrimental chemicals before pregnancy.

【Key words】 Congenital urogenital malformation; Case-control study; Risk factors

先天性泌尿生殖系统结构畸形是临床的常见病,在围产儿的出生缺陷中处于第 2~4 位^[1,2],且发病率有呈不明原因上升的趋势。本研究采用成组匹配的病例对照研究方法,旨在探讨其发病的危险因素,为进一步的病因研究及预防提供科学依据。

对象与方法

一、研究对象

作者单位:150001 哈尔滨医科大学公共卫生学院流行病学教研室

1. 病例的选择:病例来自 1986 年 10 月至 1993 年 9 月间,在黑龙江省出生缺陷监测网所属的各医院分娩的妊娠 28 周以上至出生 7 d 内的所有患泌尿生殖系统结构畸形的围产儿 95 例,其中活产 72 例,死胎及死产者 23 例。

2. 对照的选择:选取与每例畸形儿在同一医院前后出生同性别的非畸形儿为对照,共计 160 例,其中活产 145 例,死胎、死产者 15 例。性别不明者取 1 例正常男婴和 1 例正常女婴为对照。

二、研究方法

1. 调查方法:采用成组匹配的病例对照研究方

法 按照全国出生缺陷监测的要求,对每位病例及对照的父母进行随访,填写出生缺陷监测登记表。

2. 调查内容:

(1)围产儿情况:性别、出生体重、妊周、产次、孕次、畸形情况等。

(2)家庭情况:父母的生育年龄、文化程度及民族,父母孕前近两年职业性接触有害化学因素、有害物理因素;三级以内亲属畸形家族史,近亲结婚史等。

(3)母亲孕期情况:母亲孕早期和/或孕中期职业性接触有害化学因素及物理因素,或有感冒、发热及其他感染性疾病史,妊娠合并症等。

3. 统计分析方法:调查数据用 dbase III 建立数据库,用 SAS 6.12 版软件进行非条件 logistic 单因素及多因素回归分析。

结 果

1. 一般情况:在以医院为基础的出生缺陷监测期间,确诊泌尿生殖系统结构畸形儿共 95 例。其中男性为 71 例,女性 7 例,性别不明者 17 例,构成比分别是 74.7%、7.4%、17.9%。表 1 所示为各种泌尿生殖系统畸形的频数分布,可见有生殖系统畸形者至少 82 例(86.3%),且绝大部分为男性(63/82)。同时合并其他系统畸形者有 33 例,占总数的 34.7%。

2. 单因素分析:表 2 列举了主要研究因素的定义及赋值情况。对所有调查因素,经单因素非条件 logistic 回归分析,筛选出 13 个有统计学意义的变量(表 3)。

表1 95 例泌尿生殖系统结构畸形频数分布

类 型	频数	累计频数
单纯隐睾	28	28
单纯小阴茎	9	37
单纯尿道下裂	7	44
单纯外阴性别不明	13	57
单纯鞘膜积液	5	62
单纯假两性畸形(男 2 例,女 2 例)	4	66
小阴茎并隐睾	6	72
小阴茎并尿道下裂	1	73
小阴茎并鞘膜积液	2	75
小阴茎并尿道下裂及隐睾者	1	76
隐睾并尿道下裂	1	77
鞘膜积液并其他泌尿生殖系统畸形	1	78
外阴性别不明并其他泌尿生殖系统畸形	4	82
单纯其他泌尿生殖系统畸形	13	95

表2 先天性泌尿生殖系统结构畸形主要研究因素的定义及赋值

变量(定义)	赋值
M(因变量)	病例 0, 对照 1
D(出生体重(g))	≥2 500 为 0, <2 500 为 1
E(妊周)	≥37 为 0, <37 为 1
A(孕次)	<2 为 0, ≥2 为 1
U15(母亲孕前职业性接触有害化学物质)	否 0, 是 1
U16(父亲孕前职业性接触有害化学物质)	否 0, 是 1
V16(先天畸形家族史)	无 0, 有 1
W17(母亲孕早、中期感冒)	否 0, 是 1
W18(母亲孕早、中期发热)	否 0, 是 1
Y18(母亲孕早、中期用抗生素)	否 0, 是 1
Y19I(母亲孕早、中期用黄体酮)	否 0, 是 1
Y19X(母亲孕早、中期用中草药)	否 0, 是 1
Y19A(母亲孕早、中期用解热止痛药)	否 0, 是 1
Z19X(母亲妊娠严重呕吐)	否 0, 是 1

3. 多因素分析:对单因素分析具有显著意义的因素进行多元非条件逐步 logistic 回归分析,结果见表 4。标准偏回归系数可见各因素在胎儿发生泌尿生殖系统结构畸形中的作用大小的顺序依次为:母亲孕早、中期感冒,围产儿低出生体重,孕次 ≥2,母亲孕前职业性接触有害化学物质。

讨 论

1. 胎儿性别:在胚胎发育过程中,男性分化取决于睾丸产生足量的睾酮及抗 Müller 氏管激素,而女性分化则不需要激素的诱导。由于男性分化是一个依赖于激素历时较长的复杂过程,因此发育异常的机会多,导致男性生殖系统畸形远较女性多见。另外,男性生殖器官外显,较女性易发现异常。本次研究显示,男性病例所占构成比为 74.7%,说明泌尿生殖系统结构畸形主要发生在男性。表明男性围产儿占此种畸形绝大部分比例。另外,从畸形的类型频数分布来看,主要是隐睾、小阴茎、尿道下裂、性别不明及假两性畸形、鞘膜积液等,这些大都发生于男性,说明男性发生此系统畸形的危险性大。

2. 母亲孕早、中期感冒:已有调查结果显示,母亲孕期、尤其孕早期感冒组的出生缺陷的发生率明显高于非患病组^[3],这与病毒感染有关。孕妇感染病毒后可使受精卵的染色体结构异常,抑制细胞的有丝分裂,影响组织器官的正常分化与发育。目前认为风疹病毒、巨细胞病毒、单纯疱疹病毒、带状疱疹病毒、流感病毒及柯萨奇病毒等能引起胎儿畸形。本研究发现母亲孕早、中期感冒是致胎儿泌尿生殖系统畸形的几个危险因素中作用最大的一个因子。

表3 泌尿生殖系统结构畸形单因素分析

因 素	OR 值	OR95% CI	χ^2 值	P 值
低出生体重*	4.579	2.125 ~ 9.865	17.02	0.000 1
早产**	4.000	0.534 ~ 2.239	10.907	0.001
孕次 ≥ 2	2.366	1.225 ~ 4.571	6.801	0.009
母亲孕前职业接触有害化学物质	6.989	0.769 ~ 63.481	3.986	0.046
父亲职业接触有害化学物质	14.621	1.799 ~ 118.826	10.640	0.001
先天畸形家族史	6.989	0.769 ~ 63.481	3.986	0.046
母亲孕早、中期感冒	6.000	3.102 ~ 11.606	32.139	0.000 1
母亲孕早、中期发热	6.278	2.249 ~ 17.764	14.841	0.000 1
母亲孕早、中期用抗生素	6.853	1.861 ~ 25.243	10.818	0.001
母亲孕早、中期用黄体酮	6.989	0.769 ~ 63.481	3.986	0.046
母亲孕早、中期用中草药	3.647	1.207 ~ 11.018	5.898	0.015
母亲孕早、中期用解热止痛药	6.157	1.650 ~ 22.977	9.221	0.002
母亲妊娠严重呕吐	2.862	1.070 ~ 7.659	4.715	0.030

* 出生体重 < 2 500g ; ** 妊周 < 37

表4 泌尿生殖系统结构畸形多因素逐步 logistic 回归分析

因 素	偏回归系数 (β)	标准误 $s_x(\beta)$	Wald 卡方值	P 值	标准偏回归系数(β)	OR 值	OR95% CI
截距	-1.434 2	0.202 8	49.999	0.000 1	-	-	-
低出生体重	1.404 9	0.424 4	10.959	0.000 9	0.267 0	4.075	1.774 ~ 9.362
孕次 ≥ 2	1.141 9	0.371 0	9.474	0.002 1	0.238 4	3.133	1.514 ~ 6.483
母亲孕前职业接触有害化学物质	2.350 9	1.173 3	4.015	0.045 1	0.180 1	10.496	1.053 ~ 104.651
母亲孕早、中期感冒	1.950 8	0.357 9	29.709	0.000 1	0.440 2	7.034	3.488 ~ 14.187

3. 低出生体重 :Weidner 等^[4]对 6 777 例隐睾、1 345 例尿道下裂新生儿进行病例对照研究 ,结果表明低出生体重独立于妊周增加患病危险 ,许多学者也有类似的报道。低出生体重是胎儿宫内营养不良的一个表现 ,因此推测宫内外导致胎儿营养不良的因素增加了胎儿患泌尿生殖系统结构畸形的危险。

4. 孕次 :国内有人报道 ,随孕次增高胎儿患出生缺陷的发病率有增加趋势^[5] ,与本研究有相同的结论。一般认为孕次增高的胎儿 ,其母亲有不良孕史者较多 ,已经有大量的国内外遗传学研究表明 ,多数流产、死胎、死产儿有染色体结构和数目的异常。因此 ,遗传因素在致胎儿泌尿生殖系统畸形中有极其重要的作用。

5. 母亲孕前职业性接触有害化学物质 :本次调查的有害化学物质主要是农药 ,其次是铅、煤气及醛类等 ,结果显示与胎儿的泌尿生殖系统畸形有关。Garry 等^[6]和 Kristensen 等^[7]分别在美国和挪威经过长期观察发现使用农药的农民后代 ,发生泌尿生殖系统先天畸形的风险增大。

泌尿生殖系统先天畸形发生的原因比较复杂 ,既有环境因素的作用 ,也有遗传因素的作用。因此 ,

要确定有关因素与胎儿发生泌尿生殖系统畸形的关系 ,尚需要更多的流行病学、畸形学及分子生物学的证据。

参 考 文 献

- Himmetoglu O , Tiras MB , Gursoy R , et al. The incidence of congenital malformations in a Turkish population. *Int J Gynaecol Obstet* ,1996 ,55 : 117-121.
- 周淑芳 ,石家良 ,王德智 ,等.辽宁省 54875 例围产儿出生缺陷监测. *实用妇科与产科杂志* ,1989 ,5 :268-271.
- 杜卫 ,郭瑛 ,周浙青.围产儿出生缺陷及环境因素调查分析. *中国妇幼保健* ,1999 ,14 :439-440.
- Weidner IS , Moller H , Jensen TK , et al. Risk factors for cryptorchidism and hypospadias. *J Urol* ,1999 ,161 :1606-1609.
- 谭欣 ,解兰芳. 18178 例围产儿及出生缺陷监测. *华西医学* ,1997. 239-241.
- Garry VF , Schreinemachers D , Harkins ME , et al. Pesticide applicers , biocides , and birth defects in rural Minnesota. *Environ Health Perspect* , 1996 ,104 :394-399.
- Kristensen P , Irgens LM , Andersen A , et al. Birth defects among offspring of Norwegian farmers , 1967-1991. *Epidemiology* ,1997 ,8 :537-544.

(收稿日期 2000-08-15)