

· 现场调查 ·

妇女怀孕前后被动吸烟与神经管畸形关系的病例对照研究

李智文 刘建蒙 任爱国 张乐 郭湛英 李竹

【摘要】 目的 探讨母亲怀孕前后被动吸烟与子代发生神经管畸形(NTD)危险性的关系。**方法** 资料来源于北京大学生育健康研究所在山西省平定、昔阳、太谷和泽州 4 个县开展的以人群为基础的出生缺陷病例对照研究。病例为 2003 年 1 月到 2007 年 6 月监测到的 515 例 NTD 病例(其中无脑儿 236 例,脊柱裂 237 例,脑膨出 42 例),对照组为同期在同地区调查的 682 例无体表出生缺陷的婴儿。研究人员在妇女分娩一周内问卷调查妇女怀孕前后的被动吸烟及其他信息。用非条件 logistic 回归模型调整混杂因素。**结果** 与无被动吸烟的妇女相比,怀孕前后有被动吸烟的妇女生育 NTD 的危险性(OR 值)为 1.84(95% CI: 1.39~2.44)。妇女被动吸烟频度与子代发生 NTD 危险性之间存在显著的剂量反应关系。与无被动吸烟的妇女相比,偶尔有被动吸烟的妇女和每天有被动吸烟的妇女生育 NTD 的 OR 值分别为 1.51 和 2.44(趋势 $\chi^2 = 24.9, P < 0.001$)。**结论** 妇女怀孕前后被动吸烟增加生育 NTD 患儿的危险性。

【关键词】 出生缺陷; 神经管畸形; 吸烟; 被动吸烟; 病例对照研究

Maternal passive smoking and the risk of neural tube defects: a case-control study in Shanxi province, China LI Zhi-wen^{*}, LIU Jian-meng, REN Ai-guo, ZHANG Le, GUO Zhan-ying, LI Zhu. *Institute of Reproductive and Child Health, Peking University Health Science Center, Beijing 100083, China*

【Abstract】 Objective To explore the relationship between maternal passive smoking during early pregnancy and the risk of neural tube defects (NTDs). **Methods** Data was derived from a population-based case-control study on birth defects in Shanxi province. The study subjects included 515 NTDs defects cases (236 cases of anencephaly, 237 spina bifida and 42 encephalocele) ascertained during January 2003 and June 2007 in the study areas and 682 normal controls randomly selected in the same residence during the same period as cases. **Results** The risk of NTDs in their offspring was 1.84(95% CI: 1.39-2.44) for mothers with passive smoking history during peri-conceptual period. There was a marked dose-response relation between maternal passive smoking and the risk of NTDs in offspring. Compared to the women without passive smoking, the NTDs risk in offspring was 1.51 for women with occasional passive smoking and 2.44 for women with passive smoking for almost everyday during the peri-conceptual period. **Conclusion** Maternal passive smoking during peri-conceptual period increased the risk of NTDs in offspring.

【Key words】 Birth defects; Neural tube defects; Tobacco smoking; Passive smoking; Case-control study

吸烟是慢性呼吸系统疾病、冠心病和脑卒中等多种疾病的重要危险因素。妇女孕期吸烟易导致流产、早产并使生育低体重儿的危险性增加^[1]。动物实验表明香烟烟雾中含有许多致畸、致突变的有害物质^[2]。国外研究表明妇女怀孕前后吸烟增加胎儿

神经管畸形(NTD)发生的危险性^[3,4]。我国男性主动吸烟的比例较高,而女性主动吸烟的比例较低,但很易被动吸烟^[5]。妇女怀孕前后被动吸烟是否增加胎儿出生缺陷及其他不良妊娠结局的危险性已日益受到关注。本研究利用山西省出生缺陷高发地区开展的以人群为基础的病例对照研究资料,探讨母亲怀孕前后被动吸烟与子代发生 NTD 危险性的关系。

基金项目: 国家“十五”科技攻关课题资助项目(2002BA709B11);中美出生缺陷病因研究合作项目(S040059)

作者单位:100083 北京大学医学部生育健康研究所(李智文、刘建蒙、任爱国、张乐、李竹);山西省卫生厅妇幼保健与社区卫生处(郭湛英)

对象与方法

1. 研究现场及资料收集:数据来源于北京大学

生育健康研究所在山西省 4 个县(平定、昔阳、太谷和泽州)开展的一项以人群为基础的出生缺陷病例对照研究^[6]。该研究始于 2003 年,病例为出生缺陷监测发现的患有重大体表出生缺陷的胎婴儿,包括 NTD、唇腭裂、四肢畸形、腹壁缺陷等。每发现 1 名出生缺陷病例,项目人员则在同一地区选择 1 名与出生缺陷患儿民族相同、性别相同、母亲末次月经相差在 1 个月内的无体表可见出生缺陷的正常活产儿作为对照。在征得病例和对照家庭的知情同意后,以统一的问卷调查孕产妇本人或其一级亲属,获取孕产妇一般情况、遗传因素、孕期生活方式、怀孕前后饮食和疾病情况等信息。问卷调查在孕产妇分娩或引产后 1 周内完成。出生缺陷病例组和正常对照组中调查对象的应答率均高于 90%。怀孕前后被动吸烟是指妇女在怀孕前 1 个月到孕后 2 个月之间因其他生活密切接触者(如丈夫、同事等在同一个房间内生活或工作者)吸烟而导致香烟烟雾的吸入,每周平均至少 1 次,每次至少持续 1 支烟的时间,具体划分为:每周接触吸烟者的烟雾 7 次以上为“每天有”,每周接触 1~6 次为“偶尔有”,不足一次为“无”。

2. 调查对象:选取 2003 年 1 月到 2007 年 6 月间研究地区收集到的生育 NTD 病例和所有正常对照(包括其他出生缺陷对照)妇女的调查问卷,共 1223 份。排除怀孕前后主动吸烟的妇女和被动吸烟调查项目缺失的妇女。

3. 统计学分析:单因素分析采用 χ^2 检验,以比值比(OR)估计怀孕前后被动吸烟与 NTD 的联系强度,应用非条件 logistic 回归模型调整可能的混杂因素。根据已往结果,我们调整了以下混杂因素:文化程度、畸形生育史、孕早期感冒发热、服用解热镇痛药物、肉类食用频率、豆类食用频率、腌菜/酸菜食用频率^[6]。使用 SPSS 11.5 软件进行数据分析,以 $P < 0.05$ 作为显著性水平。采用 Bruzzi 推荐的方法估计人群归因危险度(population attributable risk, PAR)。

结 果

从 2003 年 1 月到 2007 年 6 月,共收集到 NTD 病例调查问卷 523 份和正常对照问卷 700 份。排除 22 例(1.8%) 在怀孕前后曾经吸烟的妇女和 4 名(0.3%) 被动吸烟信息缺失的妇女,纳入本次分析的病例为 515 例,正常对照为 682 例。515 例 NTD 病

例中,无脑儿 236 例(45.8%),脊柱裂 237 例(46.0%),脑膨出 42 例(8.2%)。

1. NTD 病例组和对照组人口社会学特征比较:病例组和对照组母亲平均年龄分别为 26.7 岁和 26.4 岁,病例组和对照组在母亲年龄、职业、民族、怀孕前后服用叶酸以及婴儿性别分布的差异无统计学意义。病例组中文化程度为小学及以下和具有畸形生育史的妇女比例显著高于对照组(表 1)。

表 1 山西省 4 个县 NTD 病例组和对照组人口社会学特征比较

因素	病例组 (n = 515)		对照组 ^a (n = 682)		χ^2 值	P 值
	例数	构成比 (%)	例数	构成比 (%)		
母亲年龄(岁)					6.24	>0.05
<20	18	3.6	16	2.4		
20~	185	36.6	271	40.1		
25~	157	31.1	208	30.8		
30~	107	21.2	149	22.0		
≥35	38	7.5	32	4.7		
职业					0.55	>0.05
农民	363	70.5	494	72.4		
其他	152	29.5	188	27.6		
民族					0.60	>0.05
汉族	513	99.6	677	99.3		
其他	2	0.4	5	0.7		
文化程度					32.70	<0.001
小学及以下	87	17.0	46	6.8		
初中	380	74.1	544	80.2		
高中	36	7.0	68	10.0		
大专以上	10	1.9	20	2.9		
畸形生育史					17.91	<0.001
有	37	7.3	15	2.2		
无	471	92.7	665	97.8		
怀孕前后服叶酸					1.97	>0.05
有	15	3.0	30	4.6		
无	483	97.0	617	95.4		
婴儿性别					2.64	>0.05
男	228	45.2	328	48.6		
女	276	54.8	347	51.4		

注:^a 表内由于个别因素有缺失,故合计数不等于两组妇女总数

2. 母亲被动吸烟与 NTD 的关系:表 2 显示病例组和对照组母亲在怀孕前后被动吸烟者的比例以及被动吸烟与 NTD 及不同类型 NTD 的关系。病例组被动吸烟者的比例显著高于对照组。调整各种混杂因素后,怀孕前后被动吸烟的妇女生育 NTD 的相对危险度 $OR = 1.84$ 。被动吸烟引起脑膨出的相对危险度 $OR = 2.79$,较无脑儿($OR = 1.82$)和脊柱裂($OR = 1.65$)稍高。

3. 被动吸烟与 NTD 危险性的剂量反应关系:

表 3 显示妇女怀孕前后被动吸烟程度与生育 NTD 危险性之间存在显著的剂量反应关系。以无被动吸烟妇女为参照,偶尔有被动吸烟的妇女和每天有被动吸烟的妇女生育 NTD 的 OR 值分别为 1.51 和 2.44(趋势 $\chi^2 = 24.9, P < 0.001$)。以此调整危险度估计被动吸烟导致 NTD 的 PAR 为 31.5%。

表 2 山西省 4 个县 NTD 病例组 and 对照组母亲怀孕前后被动吸烟比例及 NTD 危险性

分组	例数	构成比 (%)	粗 OR 值 (95% CI)	调整 OR 值 (95% CI) ^a
对照组 (n=682)	371	54.4		
NTD 组 (n=515)	349	67.8	1.76(1.39~2.24)	1.84(1.39~2.44)
无脑儿 (n=236)	160	67.8	1.77(1.29~2.41)	1.82(1.25~2.66)
脊柱裂 (n=237)	158	66.7	1.68(1.23~2.28)	1.65(1.15~2.36)
脑膨出 (n=42)	31	73.8	2.36(1.17~4.78)	2.79(1.28~6.10)

注:^a 调整母亲文化程度、畸形生育史、孕早期感冒发热、服用解热镇痛药物、肉类食用频率、豆类食用频率、腌菜/酸菜食用频率

表 3 母亲怀孕前后被动吸烟与 NTD 危险性的剂量反应关系

被动吸烟	病例组		对照组		粗 OR 值 (95% CI)	调整 OR 值 (95% CI) ^a
	例数	%	例数	%		
无	166	32.2	311	45.6	1.00	1.00
偶尔有	173	33.6	252	27.0	1.29(0.98~1.69)	1.51(1.10~2.07)
每天有	176	34.2	119	17.4	2.77(2.05~3.74)	2.44(1.72~3.45)

注:^a 同表 2

4. 丈夫吸烟与 NTD 危险性的关系:进一步分析丈夫在妇女怀孕前后的吸烟状况与 NTD 的关系,结果见表 4。随着丈夫吸烟程度的增加,妇女生育 NTD 的危险性显著增加,呈现明显的剂量反应关系。丈夫偶尔吸烟,基本不增加 NTD 的危险性,而随着丈夫吸烟量的增加,NTD 的危险性增加,如果丈夫每日吸烟 ≥ 20 支,NTD 的危险性增高 2.4 倍(趋势 $\chi^2 = 11.7, P < 0.001$)。将妇女被动吸烟程度与丈夫吸烟频度进行相关分析发现,二者之间高度相关,等级相关系数为 0.58 ($P < 0.001$),决定系数为 0.76。由此推断妇女被动吸烟大约 76% 与丈夫有关。

表 4 丈夫在妇女怀孕前后吸烟状况与 NTD 危险性的关系

被动吸烟	病例组例数	病例组 %	对照组例数	对照组 %	粗 OR 值 (95% CI)	调整 OR 值 (95% CI) ^a
不吸烟	114	22.2	212	31.2	1.00	1.00
每日偶尔吸	103	20.0	182	26.8	1.05(0.75~1.47)	1.12(0.76~1.65)
1~9 支	132	25.7	152	22.4	1.62(1.17~2.24)	1.54(1.04~2.26)
10~19 支	104	20.2	99	14.6	1.95(1.37~2.79)	1.68(1.11~2.56)
≥ 20 支	61	11.9	35	5.1	3.24(2.02~5.21)	2.41(1.37~4.25)

注:^a 同表 2

讨 论

国内有关吸烟与 NTD 关系的专门流行病学研究很少。国外研究较多,但结果不甚一致。一些研究发现妇女吸烟可增加生育 NTD 患儿的危险性^[3,4]。Kelsey 等^[3]还发现随着妇女吸烟数量的增加,子代发生 NTD 的危险性也在增加,二者有明显的剂量反应关系。而另一些研究却未发现妇女吸烟与 NTD 危险性有显著关联^[7,8]。Kallen^[9]甚至发现,吸烟妇女生育 NTD 的危险性较不吸烟妇女反而降低。研究结果的不一致可能与不同人群所吸香烟的种类、是否有过滤嘴、吸烟习惯以及调查方法等方面的差异有关。

通常情况下,与主动吸烟者相比,被动吸烟者在吸烟环境中吸入侧流烟雾较多,而侧流烟雾中的有害物质的浓度高于主流烟雾。因此,被动吸烟造成的危害并不比主动吸烟小,甚至更大。目前,国内外有关妇女怀孕前后被动吸烟与 NTD 关系的研究报道较少。Wasserman 等^[7]在美国加州进行的病例对照研究未发现妇女被动吸烟与 NTD 有显著关联。我们的研究与 Wasserman 等的结果相反。本研究表明,妇女在怀孕前后被动吸烟显著增加生育 NTD 患儿的危险性,其危险度是非被动吸烟妇女的 1.8 倍。NTD 危险性随着妇女被动吸烟的频率增加而增加,存在显著的剂量反应关系。此外,我们还分析了被动吸烟与孕早期发热、服用解热镇痛药物、肉类、豆类及腌菜食用等因素的交互作用,未发现显著的交互作用(数据没有显示),说明吸烟是一个独立的危险因素。

最近,国内一项系统的动物实验研究结果支持我们的结论。该研究利用自制的烟熏箱使金黄地鼠孕鼠从受精后第 4 天开始暴露于被动吸烟的环境中,然后观察暴露组和对照组子代的发育情况。结果表明,被动吸烟可以使胎鼠子代 NTD 的发生率明显增高^[10]。进一步研究发现,在金黄地鼠的神经管闭合时期,被动吸烟可以使神经管上皮细胞和位于神经管周围间充质细胞过度凋亡,从而引起神经管延迟闭合或不闭合^[11]。

本研究在 NTD 高发的山西省农村地区进行,有利于发现 NTD 的危险因素。研究对象包括 515 例 NTD 病例和 682 名对照,是同类研究中样本例数较大的研究。研究人群 99% 以上均为汉族,而且生活习惯一致,有利于避免某些人群混杂因素(如种

族、风俗习惯等)的影响。病例和对照来源于以人群为基础的出生缺陷监测系统,人群应答率高达 90% 以上,选择偏倚很小。吸烟信息是在妇女分娩后调查获取的,可能存在一定的信息偏倚。此外,因丈夫吸烟导致的被动吸烟和因同事吸烟导致的被动吸烟其密切接触程度可能有所不同,而本研究没有在设计时进行考虑,是为不足。

中国是全世界烟草生产和消费大国。近二十年来,我国烟草消费量不断增加。2002 年全国抽样调查结果显示我国男性和女性吸烟率分别为 57.4% 和 2.6%^[5]。尽管女性主动吸烟比例较欧美国家低,但由于我国男性吸烟的比例较高,加上国民对被动吸烟造成的危害了解非常有限,因此被动吸烟者的比例远远高于欧美国家。2002 年全国抽样调查结果显示,我国妇女的被动吸烟率为 54.6%,而许多北方地区如青海、甘肃、山西、陕西、吉林、内蒙古的妇女被动吸烟率高于 60%^[5]。本研究中,研究对象的总被动吸烟率为 60.2%,对照组和病例组妇女的被动吸烟率分别为 54.4% 和 67.8%,这一比例与全国调查的吸烟率相似。本研究还发现被动吸烟的妇女约 76% 伴随着丈夫吸烟,丈夫吸烟程度与 NTD 的危险性存在明显的剂量反应关系。丈夫吸烟不但造成妇女被动吸烟,同时烟雾中的有害物质也可能直接损伤男性的精子,进而增加 NTD 危险性。因此,加强婚(孕)前健康教育,促进婚(孕)前保健的开展和普及,将是解决我国出生人口素质的最为有效的途径之一。

(本研究现场工作得到了山西省卫生厅妇幼保健与社区卫生处、山西省平定县妇幼保健院、昔阳县妇幼保健院、太谷县妇幼保健院和泽州县妇幼保健院的大力支持,谨此志谢)

参 考 文 献

- [1] Cnattingius S. The epidemiology of smoking during pregnancy: Smoking prevalence, maternal characteristics, and pregnancy outcomes. *Nicotine Tob Res*, 2004, 6 Suppl 2: S125-140.
- [2] Loder RT, Hernandez MJ, Lerner AL, et al. The induction of congenital spinal deformities in mice by maternal carbon monoxide exposure. *J Pediatr Orthop*, 2000, 20(5): 662-666.
- [3] Kelsey JL, Dwyer T, Holford TR, et al. Maternal smoking and congenital malformations: an epidemiological study. *J Epidemiol Community Health*, 1978, 32(2): 102-107.
- [4] McDonald AD, Armstrong BG, Sloan M. Cigarette, alcohol and coffee consumption and congenital defects. *Am J Public Health*, 1992, 82: 91-93.
- [5] 杨功焕, 马杰民, 刘娜, 等. 中国人群 2002 年吸烟和被动吸烟的现状调查. *中华流行病学杂志*, 2005, 26(2): 77-83.
- [6] Li ZW, Ren AG, Zhang L, et al. A population-based case-control study of risk factors for neural tube defects in four high-prevalence areas of Shanxi province, China. *Paediatr Perinat Epidemiol*, 2006, 20(1): 43-53.
- [7] Wasserman CR, Shaw GM, O' Malley CD, et al. Parental cigarette smoking and risk for congenital anomalies of the heart, neural tube, or limb. *Teratology*, 1996, 53(4): 261-267.
- [8] van den Eeden SK, Karagas MR, Daling JR, et al. A case-control study of maternal smoking and congenital malformations. *Paediatr Perinat Epidemiol*, 1990, 4: 147-155.
- [9] Kallen K. Maternal smoking, body mass index, and neural tube defects. *Am J Epidemiol*, 1998, 147(12): 1103-1111.
- [10] 闫凤霞, 潘晓亮, 王文青. 被动吸烟对金黄色鼠致畸作用的研究. *青岛大学医学院学报*, 2002, 137: 291-293.
- [11] 于向民, 李玲, 闫凤霞, 等. 被动吸烟致金黄色鼠神经管上皮细胞的过度凋亡. *环境与健康杂志*, 2005, 22(2): 107-108.

(收稿日期: 2007-12-28)

(本文编辑: 张林东)

· 消息 ·

本刊 2008 年开始实行网上在线投稿

《中华流行病学杂志》自 2008 年 1 月 1 日起启动网上投稿平台。投稿网址: <http://zhlx.medline.org.cn> 各位作者可登录此网站注册后即可在线投稿。单位介绍信请从邮局寄出, 来稿需付稿件处理费 20 元/篇(邮局汇款), 凡未寄单位介绍信和稿件处理费者, 本刊将对文稿不再做进一步处理, 视为退稿。新的网上投稿平台可以做到: ①投稿过程一步到位, 稿件处理进程一目了然; ②随时在线查询稿件处理情况; ③缩短稿件处理时滞; ④避免稿件寄失, 退修后作者修回不及时, 编辑部送审时间过长等弊端。