

母亲围孕期用药与新生儿先天性心脏病关系的流行病学研究

李敏敏 郭乐倩 李姗姗 章琦 赵豆豆 张彬艳 党少农 颜虹

710061 西安交通大学医学部公共卫生学院流行病与卫生统计学系

通信作者:颜虹, Email:yanhonge@mail.xjtu.edu.cn

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2018.10.009

【摘要】 目的 探讨母亲围孕期用药与新生儿先天性心脏病的关系。**方法** 采用横断面调查设计,于2013年8—11月运用多阶段分层随机抽样方法,以问卷调查方式收集2010—2013年陕西省怀孕结局明确的母亲及其子女的相关信息。采用多因素 Poisson 回归模型分析母亲围孕期用药和新生儿先天性心脏病的关系。**结果** 共纳入研究对象28 680名,其中围孕期用药者占16.0%,先天性心脏病患病率为67.9/万。多因素 Poisson 回归分析结果显示,在控制了母亲的基本情况、药物过敏史、家族心脏病史和围孕期患病等因素后,母亲围孕期用药($RR=1.95, 95\%CI: 1.42 \sim 2.68$)、服用感冒药($RR=1.68, 95\%CI: 1.07 \sim 2.64$)、抗生素($RR=1.90, 95\%CI: 1.25 \sim 2.90$)、水杨酸类药物($RR=5.01, 95\%CI: 1.84 \sim 13.64$)及抗真菌药($RR=10.22, 95\%CI: 3.25 \sim 32.19$)与先天性心脏病的发生有关。孕早、中、晚期用药分析显示,孕早期使用感冒药($RR=1.90, 95\%CI: 1.01 \sim 3.61$)、抗生素($RR=2.18, 95\%CI: 1.17 \sim 4.06$)、水杨酸类药物($RR=6.07, 95\%CI: 1.45 \sim 25.41$)、抗真菌药($RR=21.01, 95\%CI: 4.17 \sim 105.87$)和其他药($RR=2.31, 95\%CI: 1.19 \sim 4.47$)是生育先天性心脏病患儿的危险因素。**结论** 母亲孕早期使用感冒药、抗生素、水杨酸类药物、抗真菌药和其他药物会增加新生儿先天性心脏病的风险。

【关键词】 先天性心脏病; 孕妇; 药物

基金项目:国家自然科学基金(81230016); 陕西省卫生和计划生育委员会出生缺陷防治课题(sxwsjswzfcgh2016-013)

Association between congenital heart disease and medication taken during pregnancy among women of childbearing age Li Minmin, Guo Leqian, Li Shanshan, Zhang Qi, Zhao Doudou, Zhang Binyan, Dang Shaonong, Yan Hong

Department of Epidemiology and Biostatistics, School of Public Health, Xi'an Jiaotong University Health Science Center, Xi'an 710061, China

Corresponding author: Yan Hong, Email: yanhonge@mail.xjtu.edu.cn

【Abstract】 Objective To analyze the relationship between medication taken during pregnancy and congenital heart disease of the newborns. **Methods** A large cross-sectional survey was conducted between August and November 2013. A questionnaire survey was conducted among the childbearing aged women, selected through multistage stratified random sampling in Shaanxi from 2010 to 2013. All of the childbearing aged women under study were in pregnancy and with definite pregnancy outcomes. Multivariable Poisson regression was conducted for data analyses. **Results** A total of 28 680 cases were included in this study. The proportion of medication taken at any time during pregnancy was 16.0%, and the prevalence of congenital heart disease among the newborns was 67.9/10 000. After adjustment for factors as general demographic characteristic, history of heart disease and drug allergy and the situation of disease during pregnancy of these women, results from the multivariable Poisson regression showed that, factors as taking drugs ($RR=1.95, 95\%CI: 1.42-2.68$), cold medicine ($RR=1.68, 95\%CI: 1.07-2.64$), antibiotics ($RR=1.90, 95\%CI: 1.25-2.90$), salicylates ($RR=5.01, 95\%CI: 1.84-13.64$) and antifungal drugs ($RR=10.22, 95\%CI: 3.25-32.19$) during pregnancy were all related to congenital heart disease, and with the history of taking cold medicine ($RR=1.90, 95\%CI: 1.01-3.61$), antibiotics ($RR=2.18, 95\%CI: 1.17-4.06$), salicylates ($RR=6.07, 95\%CI: 1.45-25.41$), antifungal drugs ($RR=21.01, 95\%CI: 4.17-105.87$) and other drugs ($RR=2.31, 95\%CI: 1.19-4.47$) during early pregnancy. These factors were with higher risks for congenital

heart disease. **Conclusion** Women of childbearing age who took cold medicine, antibiotics, salicylic acid drugs, antifungal drugs and other drugs during early pregnancy would increase the risks related to congenital heart diseases.

【Key words】 Congenital heart disease; Pregnant women; Drug

Fund programs: National Natural Science Foundation of China (81230016); Project of Birth Defect Control and Prevention in Shaanxi (sxwsjswzfcg2016-013)

先天性心脏病是指在胚胎发育时期由于心脏及大血管的形成障碍或发育异常而引起的心脏解剖结构异常,或出生后应自动关闭的通道未能闭合(在胎儿属正常)所产生的疾病^[1]。先天性心脏病是最常见的出生缺陷,也是出生缺陷导致死亡的主要原因^[2]。从 2005 年起先天性心脏病已成为中国婴儿出生缺陷中最常见的疾病之一^[3]。2013 年我国先天性心脏病发病率为 43.22/10 万,对患儿的身心健康、生活质量及患儿的家庭和社会都造成了巨大的精神压力和经济负担^[4]。已有的探讨陕西省出生缺陷危险因素的研究显示,母亲围孕期使用水杨酸类药物和镇咳药是陕西省出生缺陷的危险因素,而未发现其他药物与出生缺陷有关^[5]。也有研究显示,母亲围孕期使用感冒药、抗生素、抗真菌药等药物是生育先天性心脏病患儿的危险因素^[6-8]。本研究利用 2010—2013 年陕西省出生缺陷现况及其危险因素调查数据,分析了陕西省先天性心脏病患病情况并分析孕妇围孕期用药与先天性心脏病的关系。

资料与方法

1. 资料来源:来自“2013 年陕西省出生缺陷现况及其危险因素调查”的横断面调查资料^[9]。该调查于 2013 年 8—11 月在陕西省进行,采用分层多阶段随机抽样方法,根据城乡比例,并考虑人口密集度和生育水平,采用随机数字表法抽取陕西省 10 个城区和 20 个县;在抽中的每个城区中,随机抽取 3 个街道,在每个抽样街道中随机抽取 6 个社区,每个社区随机抽取 60 名符合条件的母亲;在每个抽样县中随机抽取 6 个乡镇,在抽中的乡镇中各随机抽取 6 个村,在抽中的村中各随机抽取 30 名符合条件的母亲。调查对象纳入标准:①2010—2013 年曾经怀孕的母亲(不包括初孕的现孕孕妇)及其子女;②妊娠结局明确;③年龄为 15~49 岁;④调查对象为调查区域常住居民。共发放问卷 30 027 份。根据研究目的,将家庭基本情况信息、药敏史、家族性心脏病史、围孕期患病及围孕期用药情况不详者和新生儿先天性心脏病诊断不明确者排除后共回收 28 680 份有效问卷,问卷有效回收率为 95.5%。

2. 调查问卷及内容:采用《陕西省出生缺陷现况

及其危险因素调查》问卷,由调查员对符合纳入标准的母亲进行入户访视。主要包括调查对象的基本情况(居住地、年龄、文化程度、地域分布、职业、家庭平均月收入)、药敏史、家族心脏病史、围孕期用药、围孕期患病及先天性心脏病的发生及流行病学特征等方面的内容。质量控制:所有调查员均由西安交通大学公共卫生学院在校研究生和本科生担任,调查启动前,所有调查员均经过统一的培训和考核后方可进行入户调查。调查前对研究对象进行知情同意并签订书面的知情同意书;调查中采取自查、交叉互查、负责人全面检查方式审核问卷,发现漏填项、逻辑错误项及时纠正;数据采用双录入,发现录入不一致时及时与原始问卷进行核对。

3. 研究指标及定义:

(1)围孕期用药:母亲围孕期用药指从孕前 3 个月至分娩期间服用过任意种类的药物^[10]。本研究将围孕期用药类型分为感冒药、抗生素、水杨酸类药物、镇咳药、抗真菌药、降压药及其他药共 7 类^[11],其中感冒药主要包括感冒灵颗粒、双黄连口服液、板蓝根冲剂、银翘片/颗粒、小柴胡颗粒及其他名称不详的感冒药等,其他药物主要包括成分不详的中药或中成药、胃药、抗过敏药、成分不详的输液等。

(2)先天性心脏病:调查过程中,在乡镇卫生院及以上医疗机构的配合下,依据调查对象的实际报告和相关诊断依据筛查先天性心脏病患儿,所有病例均依据《中国妇幼卫生监测工作手册》中出生缺陷诊断方案确诊,并按照国际疾病分类(ICD-10)进行先天性心脏病的分类确定,并在调查表中准确记录具体的类型、部位、诊断依据及细节描述。

(3)其他相关研究因素:根据文献及本调查实际情况,本研究需要控制的因素包括社会人口学因素(居住地、年龄、文化程度、地域分布、职业、家庭经济状况等)、先天性心脏病家族史、药物过敏史及围孕期患病情况等。

4. 统计学分析:采用 EpiData 3.1 软件进行数据双录入和逻辑纠错。采用 SPSS 18.0 软件进行统计学分析、Stata 14.0 软件进行作图,对资料进行一般描述和假设检验,计数资料的描述采用例数和百分比,组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。由

于在本次调查中调查人群基数大,但患病人数少,可以认为该病的发生是小概率事件,且具有独立性,服从Poisson分布(该分布是描述小概率事件发生规律的1种重要分布,可以用来分析医学上诸如人群中遗传缺陷、癌症等非传染性疾病的发病情况^[12]),因此本研究采用Poisson回归模型分析母亲围孕期用药与新生儿先天性心脏病之间的关系,计算RR及其95%CI。其中以新生儿是否发生先天性心脏病为因变量,将母亲围孕期的居住地、年龄、文化程度、地域分布、职业、家庭平均月收入、药敏史、家族心脏病史等变量作为控制变量,将母亲围孕期是否用药和是否使用感冒药、抗生素、水杨酸类药物、镇咳药、抗真菌药、降压药及其他药分别作为自变量引入Poisson回归模型。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

结 果

1. 基本情况:共纳入母亲28 680名,其中关中人比例最高(53.8%),其次为陕北,陕南最低。农村人数占绝大多数。母亲的生育年龄为(26.59±4.76)岁。文化程度主要集中在初中和高中及以上。母亲从事的职业中农民最多。家庭平均月收入以≥2 000元/月为主。母亲有药敏史的占6.8%;有家族心脏病史的占6.7%,围孕期患过病的母亲占50.9%。陕西省2010—2013年新生儿先天性心脏病患病率为67.9/万。

2. 母亲围孕期用药比较:妊娠期曾使用过药物的妇女共4 583名(16.0%)。其中妊娠期使用感冒药者最多为1 535名、其次为抗生素1 515名、其他药物1 286名、镇咳药161名、降压药78名、水杨酸类药物75名、抗真菌药28名。不同居住地、地域分布、职业及是否具有药敏史、家族性心脏病史和围孕期患病的孕妇围孕期药物使用情况相比差异均有统计学意义($P<0.05$)。不同年龄、家庭平均月收入的孕妇围孕期药物使用情况相比差异无统计学意义($P>0.05$)。见表1。

3. 先天性心脏病的影响因素分析:母亲所属地域、年龄、家庭平均月收入、家族心脏病史及围孕期患病等均与生育先天性心脏病患儿有关,差异有统计学意义($P<0.05$),见表2。

4. 围孕期用药与先天性心脏病的多因素分析:在多因素Poisson回归模型中,将母亲围孕期基本情况、药物过敏史、家族心脏病史和围孕期患病情况作为控制变量同时引入模型,拟合2个Poisson回归模型,第一个模型为育龄期母亲围孕期是否用药与新

表1 不同人口学特征母亲围孕期用药情况

变量	围孕期用药		合计	孕期用药构成比(%)	χ^2 值	P值
	是	否				
地域					153.00	<0.001
陕北	848	6 550	7 398	18.5		
关中	2 735	12 684	15 419	59.7		
陕南	1 000	4 863	5 863	21.8		
居住地					14.67	<0.001
城镇	859	5 119	5 978	18.7		
农村	3 724	18 978	22 702	81.3		
年龄组(岁)					2.25	0.13
<35	4 212	22 301	26 513	91.8		
≥35	371	1 796	2 167	8.2		
文化程度					19.87	<0.001
小学及以下	532	2 942	3 474	11.5		
初中	2 410	11 813	14 223	52.6		
高中及以上	1 641	9 342	10 983	35.9		
职业					13.46	0.01
农民	3 002	15 268	18 270	65.3		
工人	291	1 750	2 041	6.1		
知识分子	375	1 859	2 234	6.6		
商业服务人员	492	2 813	3 305	10.5		
其他	423	2 407	2 830	11.5		
平均月收入(元)					1.13	0.29
<2 000	814	4 125	4 939	17.8		
≥2 000	3 769	19 972	23 741	82.2		
药敏史					25.56	<0.001
有	388	1 548	1 936	8.5		
无	4 195	22 549	26 744	91.5		
家族心脏病史					92.36	<0.001
有	454	1 456	1 910	9.9		
无	4 129	22 641	26 770	90.1		
围孕期患病					3 667.52	<0.001
有	4 212	10 386	14 598	91.9		
无	371	13 711	14 082	8.1		

生儿先天性心脏病关系的回归模型,进入该模型的研究对象为28 680名,该模型拟合效果较好(拟合优度检验: $\chi^2=27 546.77, P>0.05, AIC=2 221.91$);第二个模型为母亲围孕期各种药物使用情况与新生儿先天性心脏病关系的回归模型,进入该模型的研究对象为28 680名,该模型拟合效果较好(拟合优度检验: $\chi^2=27 520.50, P>0.05, AIC=2 263.03$)。

模型分析显示,陕西地区母亲围孕期使用药物者生育先天性心脏病患儿的风险是未使用者的1.95倍($RR=1.95, 95\%CI: 1.42 \sim 2.68$);母亲围孕期使用药物种类与生育先天性心脏病患儿的多因素回归结果显示,围孕期服用感冒药、抗生素、水杨酸类药物和抗真菌药的母亲生育先天性心脏病患儿的风险较高,见表3。而围孕期使用镇咳药和其他药与先天性心脏病的发生无明显相关性($P>0.05$)。母亲围孕期使用药物种类数与生育先天性心脏病患儿

表 2 不同特征母亲所生婴儿先天性心脏病患病情况

变量	先天性心脏病患儿		合计	先天性心脏病患病率(/万)	χ^2 值	P值
	是	否				
地域					8.14	0.02
陕北	40	7 358	7 398	54.07		
关中	100	15 319	15 419	64.86		
陕南	55	5 808	5 863	93.81		
居住地					0.09	0.77
城镇	39	5 939	5 978	65.24		
农村	156	22 546	22 702	68.72		
年龄组(岁)					5.05	0.03
<35	172	26 341	26 513	64.87		
≥35	23	2 144	2 167	106.14		
文化程度					1.11	0.57
小学及以下	28	3 446	3 474	80.60		
初中	97	14 126	14 223	68.20		
高中及以上	70	10 913	10 983	63.73		
职业					2.64	0.62
农民	128	18 142	18 270	70.06		
工人	18	2 023	2 041	88.19		
知识分子	13	2 221	2 234	58.19		
商业服务人员	18	3 287	3 305	54.46		
其他	18	2 812	2 830	63.60		
平均月收入(元)					15.11	<0.001
<2 000	54	4 885	4 939	109.33		
≥2 000	141	23 600	23 741	59.39		
药敏史					0.06	0.81
有	14	1 922	1 936	72.31		
无	181	26 563	26 744	67.68		
家族心脏病史					8.32	0.004
有	23	1 887	1 910	120.42		
无	172	26 598	26 770	64.25		
围孕期患病					51.07	<0.001
有	149	14 449	14 598	102.07		
无	46	14 036	14 082	32.67		

表 3 围孕期用药与新生儿先天性心脏病关系的多因素 Poisson 回归分析

用药情况	β	s_e	Wald χ^2 值	P 值	RR 值(95%CI) ^a
围孕期用药					
否					1.00
是 ^a	1.01	0.15	44.20	<0.001	1.95(1.42 ~ 2.68)
药物分类					
感冒药					
否					1.00
是 ^a	0.86	0.22	14.59	<0.001	1.68(1.07 ~ 2.64)
抗生素					
否					1.00
是 ^a	0.89	0.21	17.43	<0.001	1.90(1.25 ~ 2.90)
水杨酸类药物					
否					1.00
是 ^a	1.77	0.51	12.05	0.001	5.01(1.84 ~ 13.64)
镇咳药					
否					1.00
是 ^a	0.86	0.51	2.82	0.10	2.09(0.77 ~ 5.71)
抗真菌药					
否					1.00
是 ^a	2.64	0.59	20.35	<0.001	10.22(3.25 ~ 32.19)
降压药					
否					1.00
是 ^a	1.19	0.72	2.75	0.10	2.46(0.61 ~ 9.99)
其他药					
否					1.00
是 ^a	0.59	0.26	4.95	0.03	1.45(0.86 ~ 2.43)
药物数量(种)					
1					1.00
2 ^a	0.71	0.36	3.82	0.01	2.56(1.25 ~ 5.25)
≥3 ^a	0.49	1.00	0.24	0.67	1.55(0.21 ~ 11.17)

注：^a调整因素包括围孕期母亲的基本情况、药敏史、家族心脏病史和围孕期患病

95%CI: 1.17 ~ 4.06), 孕早期使用水杨酸类药物的母亲其子代先天性心脏病的发生风险是未使用母亲的 6.07 倍 (RR=6.07, 95%CI: 1.45 ~ 25.41), 孕早期使用抗真菌药的母亲其子代发生先天性心脏病的风险是未使用母亲的 21.01 倍 (RR=21.01, 95%CI: 4.17 ~ 105.87), 孕早期使用其他药的母亲其子代先天性心脏病的发生风险是未使用母亲的 2.31 倍 (RR=2.31, 95%CI: 1.19 ~ 4.47); 而孕中期和孕晚期使用感冒药、抗生素、水杨酸类药物、抗真菌药和其他药与先天性心脏病的发生无明显相关性 (P>0.05)。见图 1。

讨 论

本研究调查结果显示 2010—2013 年陕西省妊娠期曾使用过药物的比例为 16.0%, 低于国外研究报道的 19.5%^[13]。可能是由于本次调查的时间距离母亲围孕期已有一定的时间间隔, 存在一定的回忆偏倚。

在控制了母亲围孕期居住地、年龄、文化程度、地域分布、职业、家庭平均月收入、药敏史、家族心脏

的多因素回归结果显示, 母亲围孕期使用 2 种药物生育先天性心脏病患儿的风险是使用 1 种药物的 2.56 倍 (RR=2.56, 95%CI: 1.25 ~ 5.25), 见表 3。而围孕期使用 3 种及以上药物的母亲与仅使用 1 种药物的母亲相比子代发生先天性心脏病的差异无统计学意义 (P>0.05)。

5. 围孕期不同时期用药与先天性心脏病的关系: 以孕早(孕 1~3 个月)、中(孕 4~6 个月)、晚(7~10 个月)期用药与先天性心脏病建立多因素 Poisson 回归模型, 控制母亲围孕期基本情况、药物过敏史、家族心脏病史和围孕期患病情况, 分析先天性心脏病的发生与不同时期用药的关系。结果显示, 孕早期使用感冒药的母亲其子代发生先天性心脏病的风险是未使用母亲的 1.90 倍 (RR=1.90, 95%CI: 1.01 ~ 3.61), 孕早期服用抗生素的母亲生育先天性心脏病患儿的风险是未使用母亲的 2.18 倍 (RR=2.18,

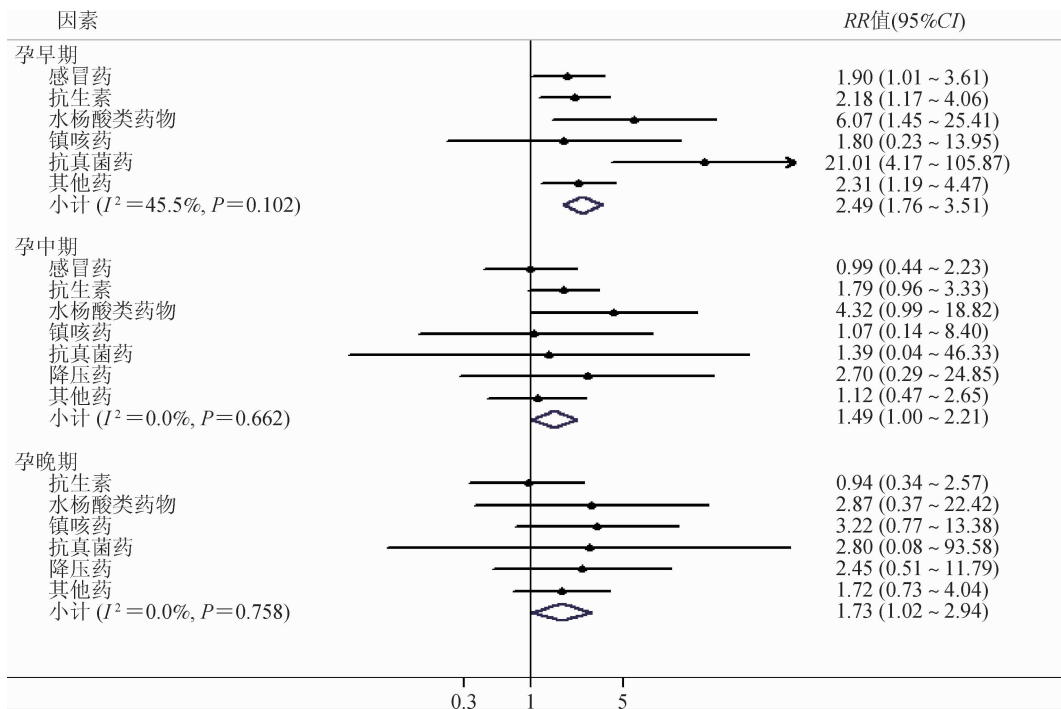


图1 不同围孕期用药与新生儿先天性心脏病的关系

病史及围孕期患病等因素后,多因素 Poisson 回归分析显示,陕西地区母亲围孕期使用感冒药、抗生素、水杨酸类药物和抗真菌药会增加生育先天性心脏病患儿的风险。其中,母亲孕早期使用感冒药可增加先天性心脏病患儿的发生风险,与杨柳等^[14]的研究结果一致。罗艳虹等^[7]的研究结果显示孕妇围孕期服用抗生素是先天性心脏病的危险因素, Källén 等^[15]在 1995—2001 年对 5 010 名先天性心脏病患儿和 577 730 名正常儿童的病例对照研究结果显示,母亲妊娠早期使用抗生素($OR=1.57$)使得先天性心脏病患病风险增加,均与本研究结果一致。Zierler 和 Rothman^[8]的研究结果显示妊娠早期服用阿司匹林使新生儿动脉导管未闭的发生率增加($RR=2.1$, $95\%CI: 1.1 \sim 3.9$),汤海荣和郭秋兰^[16]的研究结果显示妊娠早期使用水杨酸类药物可能导致胎儿心血管畸形、尿道下裂、唇腭裂甚至死胎等不良后果,均与本研究结果相似。陆铭娜^[17]指出母亲围孕期使用抗真菌类药物可能对胎儿有致畸作用,与本研究结果一致。

本研究将围孕期不同时期用药与先天性心脏病的关联进行亚组分析结果显示,孕早期用药是先天性心脏病发生的危险因素,而孕中、晚期用药对先天性心脏病的影响较小。这可能是由于孕早期不仅是胚胎的器官发生期或胚胎组织分化期也是心脏发生期,在此期间由于胎盘发育不够成熟,胎盘对药物的

通透性增加,因此在此期间用药易引起心脏畸形^[18]。针对每种药物具体的致畸作用机制有待进一步的研究进行验证。本研究结果显示,与母亲围孕期仅使用 1 种药物相比,围孕期使用 2 种药物的人群生育先天性心脏病患儿的风险更大,而使用 ≥ 3 种药物的人群与使用 1 种药物的人群相比差异无统计学意义。总之,为降低先天性心脏病的发生,孕妇在用药时,既要考虑到药物的治疗作用,同时也要考虑到对胎儿的副作用,倡导合理用药,推崇优生优育。尤其应注意的是妊娠前 3 个月,因为这是胎儿生长发育的关键时期,同时也是用药敏感期,如果用药不当极易导致出生缺陷的发生^[19]。

本研究存在局限性。本调查为回顾性调查,因此回忆偏倚难以避免。本调查属于横断面调查,其结果只能进行现况分析,初步探讨先天性心脏病的危险因素,无法确定因果关系。

先天性心脏病的病因目前仍不确定。本研究显示母亲孕早期服用感冒药、抗生素、水杨酸类药物、抗真菌药和其他药物等均与先天性心脏病的发生有关,因此应加强孕妇孕期用药宣传,提倡合理用药,避免滥用药物。

利益冲突 无

参 考 文 献

[1] 刘迎龙,许耀强. 加强我国先天性心脏病三级防治[J]. 中国医

- 药, 2017, 12 (12): 1761-1764. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4777.2017.12.001.
- Liu YL, Xu YQ. Strengthening the three levels' prevention and treatment of congenital heart disease in China [J]. China Med, 2017, 12 (12): 1761-1764. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4777.2017.12.001.
- [2] Jenkins KJ, Correa A, Feinstein JA, et al. Noninherited risk factors and congenital cardiovascular defects: current knowledge: a scientific statement from the American Heart Association Council on Cardiovascular Disease in the Young; endorsed by the American Academy of Pediatrics [J]. Circulation, 2007, 115 (23): 2995-3014. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.183216.
- [3] 施淼. 先天性心脏病病因学的研究进展 [J]. 国际妇产科学杂志, 2012, 39 (2): 183-186. DOI: 10.3969/j.issn.1674-1870.2012.02.019.
- Shi M. Progress on etiology research of congenital heart disease [J]. J Int Obstet Gynecol, 2012, 39 (2): 183-186. DOI: 10.3969/j.issn.1674-1870.2012.02.019.
- [4] 刘艳, 黄鹏, 孙晓如, 等. 母体环境因素暴露与胎儿先天性心脏病病因关系探讨 [J]. 中国工程科学, 2015, 17 (6): 41-44. DOI: 10.3969/j.issn.1009-1742.2015.06.009.
- Liu Y, Huang P, Sun XR, et al. Relationship between maternal environmental factors and congenital heart disease [J]. Eng Sci, 2015, 17 (6): 41-44. DOI: 10.3969/j.issn.1009-1742.2015.06.009.
- [5] 王红丽, 党少农, 曾令霞, 等. 妇女围孕期特殊危险因素暴露对新生儿出生缺陷的影响 [J]. 西安交通大学学报: 医学版, 2017, 38 (3): 326-331. DOI: 10.7652/jdyxb201703002.
- Wang HL, Dang SN, Zeng LX, et al. Association between birth defects and special risk exposures during peri-conception period [J]. J Xi'an Jiaotong Univ: Med Sci, 2017, 38 (3): 326-331. DOI: 10.7652/jdyxb201703002.
- [6] Zierler S. Maternal drugs and congenital heart disease [J]. Obstet Gynecol, 1985, 65 (2): 155-165.
- [7] 罗艳虹, 郭兴萍, 宋春英, 等. 先天性心脏病与孕妇患病史的 Poisson 回归模型分析 [J]. 中国妇幼保健, 2015, 30 (12): 1889-1891.
- Luo YH, Guo XP, Song CY, et al. Poisson regressive model analysis on congenital heart disease and maternal medical history [J]. Matern Child Health Care Chin, 2015, 30 (12): 1889-1891.
- [8] Zierler S, Rothman KJ. Congenital heart disease in relation to maternal use of Bendectin and other drugs in early pregnancy [J]. N Engl J Med, 1985, 313 (6): 347-352. DOI: 10.1056/NEJM 198508083130603.
- [9] Zhu ZH, Cheng Y, Yang WF, et al. Who should be targeted for the prevention of birth defects? A latent class analysis based on a large, population-based, cross-sectional study in Shaanxi Province, western China [J]. PLoS One, 2016, 11 (5): e0155587. DOI: 10.1371/journal.pone.0155587.
- [10] Mathews F, Yudkin P, Neil A. Foliates in the periconceptional period: are women getting enough? [J]. Int J Obstet Gynaecol, 1998, 105 (9): 954-959. DOI: 10.1111/j.1471-0528.1998.tb10257.x.
- [11] 戴芹. 孕期易对胎儿产生不良影响的药物 [J]. 黑龙江医学, 2002, 26 (12): 931-932. DOI: 10.3969/j.issn.1004-5775.2002.12.019.
- Dai Q. The drug that is easy to affect the fetus during pregnancy [J]. Heilongjiang Med J, 2002, 26 (12): 931-932. DOI: 10.3969/j.issn.1004-5775.2002.12.019.
- [12] 沙海滨, 贺圣文, 陈景武, 等. Poisson 回归模型分析在不同地区乳腺癌发病率比较中的应用 [J]. 数理医药学杂志, 2008, 21 (5): 521-522. DOI: 10.3969/j.issn.1004-4337.2008.05.004.
- Sha HB, He SW, Chen JW, et al. The application of the poisson regression model analysis in comparing the morbidity of breast cancer in different area [J]. J Math Med, 2008, 21 (5): 521-522. DOI: 10.3969/j.issn.1004-4337.2008.05.004.
- [13] Cleary BJ, Butt H, Strawbridge JD, et al. Medication use in early pregnancy-prevalence and determinants of use in a prospective cohort of women [J]. Pharmacoepidemiol Drug Saf, 2010, 19 (4): 408-417. DOI: 10.1002/pds.1906.
- [14] 杨柳, 杨文方, 王翔, 等. 围孕期暴露与后代先天性心脏病发生风险的关系 [J]. 中国妇幼健康研究, 2012, 23 (2): 148-150, 154. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5293.2012.02.006.
- Yang L, Yang WF, Wang X, et al. Relationship between exposure in progestational and pregnant period and risks of congenital heart disease among offsprings [J]. Chin J Women Child Health Res, 2012, 23 (2): 148-150, 154. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5293.2012.02.006.
- [15] Källén BA, Olausson PO, Danielsson BR. Is erythromycin therapy teratogenic in humans? [J]. Reprod Toxicol, 2005, 20 (2): 209-214. DOI: 10.1016/j.reprotox.2005.01.010.
- [16] 汤海荣, 郭秋兰. 药物的致畸作用与孕妇用药 [J]. 医药产业资讯, 2006, 3 (15): 150-151. DOI: 10.3969/j.issn.1673-7210.2006.15.143.
- Tang HR, Guo QL. Drug teratogenicity and drug use in pregnant women [J]. Med Ind Inf, 2006, 3 (15): 150-151. DOI: 10.3969/j.issn.1673-7210.2006.15.143.
- [17] 陆铭娜. 先天性心脏病非遗传性病因的研究进展 [J]. 国际妇产科学杂志, 2009, 36 (4): 320-323. DOI: 10.3969/j.issn.1674-1870.2009.04.016.
- Lu MN. Research progress about noninherited etiology of congenital heart disease [J]. J Int Obstet Gynecol, 2009, 36 (4): 320-323. DOI: 10.3969/j.issn.1674-1870.2009.04.016.
- [18] 聂玲. 浅述药物致畸 [J]. 河北医学, 2002, 8 (10): 951-952. DOI: 10.3969/j.issn.1006-6233.2002.10.057.
- Nie L. A brief account of drug teratogenicity [J]. Hebei Med, 2002, 8 (10): 951-952. DOI: 10.3969/j.issn.1006-6233.2002.10.057.
- [19] 梁莉. 孕期用药对妊娠影响的分析 [J]. 中国产前诊断杂志: 电子版, 2012, 4 (1): 38-42. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7399.2012.01.009.
- Liang L. Analysis of the pregnancy effects of the drug used during the pregnancy [J]. Chin J Prenat Diagn: Electron Vers, 2012, 4 (1): 38-42. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7399.2012.01.009.

(收稿日期: 2018-03-07)

(本文编辑: 万玉立)