

103例出生缺陷的1:2配对病例对照调查

汉中地区医学科学研究所

王启华¹ 演耀森² 禄福莲³ 黄家英² 李顺德¹ 何金城¹ 余松林⁴(指导者)

提要 本文报告陕西省城固县1987年1~12月出生缺陷监测结果。在5 959例围产儿中, 出生缺陷135例, 发生率22.66%。对其中103例作了病例对照调查、1:2配对, 资料作了单因素和配合条件Logistic回归模型的多因素分析。结果表明: 孕早期感冒发烧、孕母文盲、家庭先天疾患史、生殖道出血、孕期饮酒和近亲结婚六个因素是出生缺陷的危险因素。并对此进行了讨论。

关键词 出生缺陷 病例对照研究 危险因素

出生缺陷是指出生时发现的遗传性疾病和不具遗传倾向的各种先天畸形, 而且主要是后者。这类先天畸形往往是孕前或孕早期受到不良环境因素作用的结果〔1〕, 它是影响人口素质的重要因素。为了解本地区出生缺陷的现状, 探讨其危险因素, 指导优生工作, 1987~1988年我们作了出生缺陷监测, 对其显露畸型进行了配对病例对照调查。

材料与方法

一、出生缺陷监测: 本调查在汉中地区城固县自1987年1月1日~12月31日止的一年期间内, 对娩出的5 959例围产儿进行了出生缺陷监测。发现畸型135例, 对其中有明显显露畸形的103例产儿进行了病例调查。

二、对照来源与配比条件: 选自该县同时监测出的正常儿为对照者。配比条件为: 与畸形儿同性别、出生日期相差一个月以内、产母年龄相差5岁以内、住址同村或乡以及孕产次相同。一个病例配2个对照(1:2)作配比调查。选配对子的资料经均衡测验后证明均衡可比(表1)。

三、调查内容: 参照华西医科大学出生缺陷研究中心所制的出生缺陷监测登记表〔1〕的内容进行监测和调查。

表1 配对对子均衡性比较

项 目	对子相同数		符合率(%)	
	对照1	对照2	对照1	对照2
产儿性别相同	103	103	100	100
产儿出生日期相同 (±1个月)	101	101	98.1	98.1
产母年龄相同 (±5岁)	101	100	98.1	97.1
产母职业相同	98	98	95.1	95.1
产母住址相同 (同村、或乡)	100	99	98.1	96.1
产母孕、产次相同	103	100	100	97.1

四、染色体检查: 对多发(两种以上)缺陷、单一畸形+通贯手、单一畸形+智力低下者共9例以及因严重畸形死亡10例产儿的父母均作了染色体检查, 对其异常者不作本次病例对照调查对象。

五、统计分析方法:

1.单因素分析: 用1:2配比病例-对照分析法, 作Mantel-Haenszel检验。检验公式为〔2〕:

1 汉中地区医学科学研究所
2 城固县妇幼保健所
3 汉中地区医院遗传室
4 同济医科大学卫生统计教研室

$$\chi^2_{MHS} = \frac{(R \sum_{g=1}^n y_g - \sum_{g=1}^n x_g)^2 / [(1+R) \sum_{g=1}^n (x_g + y_g) - \sum_{g=1}^n (x_g + y_g)^2]}{(1)} \quad (1)$$

2.多因素分析：用条件Logistic回归模型〔3〕对资料进行配合。其步骤采用阶梯式配合。对于某个方程是否被接受，用似然比统计量作为选取自变量的标准。由于是1:2配比的资料，按Logistic回归模型对全部103例资料构造的对数似然函数为：

$$\ln L = - \sum_{i=1}^{103} \ln [1 + \sum_{j=1}^2 \exp (\sum_{k=1}^p \beta_k d_{ijk})] \quad (2)$$

其中 $d_{ijk} = X_{ijk} - X_{ioh}$ 。i为配比组号，j为对照者号，k为暴露因素号。 X_{ioh} 为病例的取值。

模型中参数的估计值 $\hat{\beta}_k$ 系用Newton-Raphson迭代法求出。上述运算在APPLE II计算机上进行。

结 果

一、出生缺陷总发生率：从监测的5 959名产儿（男3 451，女2 508）中，发现出生缺陷135例（男84，女51），总发生率为22.66%（男为24.34%，女为20.3%）。其中患有两种以上缺陷者7例。

二、单因素分析结果：用于分析的指标22个，其中与出生缺陷发生率有统计学联系的12个：孕早期接触农药、饮酒、感冒（尤感冒发烧）、服中草药 四环素族药物、解热镇痛药物、患其它疾病、产母文盲，家庭先天疾患史、近亲结婚、孕期生殖道出血。其比数比

表3 出生缺陷病例-对照研究多因素分析

选入因素 X_k	回归系数估计值 $\hat{\beta}_k$	估计方差 $V(\hat{\beta}_k)$	估计标准误 $SE(\hat{\beta}_k)$	标准化回归系数 $STD(\hat{\beta}_k)$	相对危险度 $exp(\hat{\beta}_k)$	选入模型的顺序
X_2 孕早期饮酒	1.0189	0.2759	0.5254	1.9395	2.7702	(5)
X_3 孕早期感冒(尤发烧)	1.8292	0.1104	0.3324	5.5049	6.2290	(1)
X_{11} 产母文盲	1.9659	0.2814	0.5305	3.7059	7.1415	(2)
X_{13} 家庭先天疾患史	1.7671	0.3283	0.5730	3.0839	5.8539	(3)
X_{14} 近亲结婚	1.4785	0.6875	0.8292	1.7832	4.3867	(6)
X_{15} 孕期生殖道出血	3.4101	1.7723	1.3313	2.5615	30.2703	(4)

(OR) 值及 χ^2 值见表2。

表2 出生缺陷组与对照组不同暴露因素比较

因 素	病 例	对 照		$\hat{OR}$	χ^2	P
		1	2			
孕早期接触农药	13	0	4	6.5	14.24	<0.001
孕早期饮酒	21	6	6	4.75	15.52	<0.001
孕早期感冒*	69	27	22	6.06	46.59	<0.001
孕早期服中草药	44	20	13	4.18	27.00	<0.001
孕早期服四环素族药	17	6	4	4.85	12.00	<0.001
孕早期服解热镇痛药	22	6	6	5.00	17.06	<0.001
孕早期患其他疾病	13	4	5	4.4	6.81	<0.01
产母文盲	22	5	8	4.6	15.50	<0.001
家庭先天疾患史	20	4	3	5.71	20.17	<0.001
近亲结婚	8	4	2	3.00	3.85	<0.05
丈夫经常饮酒	28	16	20	1.95	4.65	<0.05
孕期生殖道出血	6	0	1	12	8.64	<0.01

*其中：感冒不发烧：病例33例，对照30例， $\hat{OR}=2.85$ ， $\chi^2=12.71$ ， $P<0.001$ ；

感冒发烧：病例36例，对照19例， $\hat{OR}=5.23$ ， $\chi^2=28.66$ ， $P<0.001$

三、多因素分析：选择单因素分析显著及接近显著的15个因素进行条件Logistic回归模型配合，通过运算，最终进入回归方程的危险因素为：孕早期饮酒（ X_2 ）、孕早期感冒（尤发烧）（ X_3 ）、产母文盲（ X_{11} ）、家庭先天疾患史（ X_{13} ）、近亲结婚（ X_{14} ）、孕期生殖道出血（ X_{15} ）。这些因素对回归方程都有显著性贡献。这些因素的回归系数估计值 $\hat{\beta}_k$ 、估计值方差 $V(\hat{\beta}_k)$ 、估计标准误 $SE(\hat{\beta}_k)$ 、标准化回归系数 $STD(\hat{\beta}_k)$ 及相对危险度见表3。

各危险因素 (X_k) 按0、1编码取值, 所以对于一个选入的 X_k 来说, 它对出生缺陷的近似相对危险度为: $\widehat{RR} = \exp(\widehat{\beta}_k)$ 。多个因素同时作用下的相对危险度近似值为:

$$\widehat{RR} = \exp\left(\sum_{k=1}^P \widehat{\beta}_k\right),$$

$\sum_{k=1}^P \widehat{\beta}_k$ 为模型中包含的参数估计值之和。

讨 论

出生缺陷除受遗传因素作用外, 大多数还受环境因素影响。环境因素众多复杂, 除研究明确的以外, 尚有不少因素有待进一步搞清。国内学者从流行病学角度虽也用配比研究方法探讨致畸因素, 但一般采用的多为单因素分析。我们应用条件Logistic回归模型进行综合分析, 把多个因素同时纳入分析, 不仅能很好地消除混杂和偏倚, 而且能定量地反映出危险因素与出生缺陷之间的关系, 分析结论比较可靠。

从进入模型的顺序来看, 首先选入的是 X_0 (孕早期感冒), 有“孕早期感冒”史产母之新生儿有先天畸形的相对危险度是无“孕早期感冒”史者的6.2倍。第二选入者为 X_{11} (产母文盲), 文盲者出生畸形儿的相对危险度为非文盲的7.1倍。文盲不是直接的致畸因素, 可能由此而引起对胎儿发育不利的不良卫生行为。关于产母文盲与畸形儿之间的关系有待进一步研究。 X_{13} (家庭先天疾患史) 者的新生儿的相对危险度为无家庭先天疾患史者的5.8倍, 表明遗传因素的作用。 X_{15} (孕期生殖道出血) 的阳性例数较少 (畸形儿中有6例, 对照儿中1例), 但相对危险度很高 ($RR=30.27$), 故在孕期出现生殖道出血者应特别注意其胎儿的发育情况。此外 X_2 (孕早期饮酒) 及 X_{14} (近亲结婚) 也都是招致新生儿畸形的危险因素, 其相对危险度分别为2.77倍与4.38倍。

在单因素分析中有显著意义的孕早期接触农药、服中草药、服四环素族药、服解热镇痛剂、患其它疾病及丈夫经常饮酒等6个因素在

条件Logistic回归分析中都未能进入回归方程, 表明这些因素与畸形之间无本质的联系。近年来国内学者 [4,5] 的研究资料发现感染主要以感冒发烧为主。这是目前已知致畸的12种病毒 (风疹病毒、巨细胞病毒、单纯疱疹病毒、水痘病毒、脊髓灰质炎病毒、西方马脑炎病毒、乙型肝炎病毒、腮腺炎病毒、麻疹病毒、天花病毒、痘苗、柯萨奇病毒) 中未涉及的。但他们用配比法只做了单因素分析。我们的研究证实了这一因素与畸形之间的关系。关于饮酒致畸, 国外研究较多, 我们的资料也证实了这一点。

综合上述分析, 我们认为, 本次收集的103对出生缺陷配对资料很难将全部因素包括在内, 且由于本研究是以病例对照研究, 尚不能最后证明出生缺陷的病因, 但仍能提供一些值得重视的危险因素, 为本地区进一步搞清致畸因素提供了十分有价值的线索。

1:2 Matched Case-Control Study of Congenital Deficiency of Newborn Wang Qi-hua, et al., The Medical Institute of Hanzhong Prefecture, Shanxi Province

Among 5959 perinatal newborn, 135 cases of congenital deficiency were detected. The frequency was 22.66 per 1000 newborns. In order to explore possible factors related to congenital deficiency, for 103 cases a 1:2 matched case-control study was performed. Mantel-Haentzel χ^2 test and conditional logistic regression model was used to identify factors which associated with the disease significantly in statistics. It was found that six factors, i.e. common cold and fever in the early stage of pregnancy, illiteracy of mother, family history of congenital disease, haemorrhage of genital tract, alcohol drinking and marriage within blood relatives, are risk factors related to congenital deficiency of newborn.

Key words Congenital deficiency of newborn Case-control study Risk factors

参考文献

1. 全国29省(市、自治区)出生缺陷监测工作手册. 全国出生缺陷监测协作领导小组办公室编印. 1986: 6.
2. 余松林. 医学现场研究中的统计分析方法(修订本). 同济医科大学, 1985: 184~199.
3. 余松林, 等. 条件Logistic回归模型在配对病例对照研究中的应用. 中华预防医学杂志 1985; 19(5): 292.

4. 杨建平, 等. 宜春农村出生缺陷的病因分析. 中国妇幼保健 1988; 1(3): 33.

5. 王滨有, 等. 新生儿先天性畸形病因的配对调查. 中华流行病学杂志 1984; 5(2): 81.

(本研究在条件Logistic回归分析方面曾得到同济医科大学卫生统计教研室欧阳宁慧同志协助, 特此致谢)

(1988年11月2日收稿, 1989年8月10日、10月12日修回)

从健康人粪便中发现一株无动力的鼠伤寒沙门氏菌报告

山西省大同市卫生防疫站

简永新 李明德 李 斐

近年来鼠伤寒沙门氏菌除对人类引起食物中毒外, 在医院内经人传播的爆发屡见不鲜。但从病人粪便中检出鼠伤寒沙门氏菌O型变种(1, 4, 5, 12: 一: 一, 以下简称O型变种), 除内蒙报告外, 国内其他地区少见。特别是从食品行业的健康人粪便中检出O型变种, 则是大同地区首次发现。现将结果报告如下:

一、生化反应: 该株O型变种对葡萄糖、甘露醇产酸产气, 发酵卫茅醇、鼠李糖、木糖、山梨醇和阿拉伯糖, 不发酵乳糖、蔗糖、水杨素、肌醇和侧金盏花醇, 产生 H_2S , 还原硝酸盐, 不分解尿素, 不产生靛基质, MR试验阳性, VP、苯丙氨酸和丙二酸试验阴性, 赖氨酸和鸟氨酸试验阳性, 七叶苷和ONPG阴性, 不液化明胶, 在氰化钾培养基内亦不生长, 与近几年当地分离到的有动力的鼠伤寒沙门氏菌生化特性基本相同, 未出现变异现象。

二、血清学鉴定: 多次用O型变种菌株作玻片血清凝集试验, 除能与AFO多价血清凝集外, 对O因子4则出现明显凝集, 因无O因子1、5、12三种血清故未作, 但与H因子血清呈阴性反应。用0.25%的半固体营养琼脂诱导56代, 仍未见其动力返祖, 亦不与H因子血清凝集, 显示遗传的稳定性。

三、噬菌体试验: 选O型变种的10个单个菌落, 用0-1、C、Sh、E、CE、E-4和Ent等7种分属噬菌体分别进行试验, 结果10个试验菌落全被0-1噬菌体所裂解, 但均不被其余6种噬菌体裂解。

四、药敏试验: 该菌除对氨苄青霉素、呋喃妥因、磺胺嘧啶、羧苄青霉素、红霉素、青霉素、新青霉素、利福平耐药外, 对氯霉素、丁胺卡那霉素、痢特灵、卡那霉素、庆大霉素、新霉素、先锋霉素、四环素、链霉素、土霉素、复方新诺明和萘定酸等12种药物非常敏感, 抑菌环直径为20~30mm。

五、动物试验: 按常法用该菌注射后的3只小白鼠, 在24小时内全部死亡, 剖检发现心、肝、脾、肺、肾等肿大淤血, 经采脏器培养, 分离出的O型变种纯菌再行肉汤培养后, 继续用小白鼠传代, 如此传至第5代, 每代试验组的3只小白鼠均于24小时内死亡, 而对照组注射相同含量的普通大肠杆菌的肉汤培养液则一直存活, 第十天全部杀死。证明该O型变种有较强的毒力和致病性。用该菌作玻片血清凝集试验, 其结果未能产生动力, 与传导前相同, 亦不与H因子血清相凝集。

(该菌株经中国药品生物制品检定所鉴定, 谨此致谢)