

广西七城市围产儿先天畸形危险因素 病例对照研究

仇小强 曾小云 覃丹丹 钟喜红 林墨菊 张宏丽 黄栋

【摘要】 目的 探讨广西城区围产儿先天畸形的危险因素。方法 随机抽取 2000 年在广西七城市所属 62 所医院(不包括郊区、县医院)出生的 281 例畸形儿和 730 名对照进行病例对照研究和单因素、多因素非条件 logistic 回归分析。结果 先天畸形的危险因素是:多产次($OR = 2.6$),有妊娠合并症($OR = 3.2$),母亲妊娠前后接触化学制剂($OR = 3.0$),孕期服用镇静药($OR = 10.2$)、激素类药物($OR = 9.4$)、中成药($OR = 2.5$),母亲血型为 AB 型($OR = 3.5$)、A 型($OR = 2.2$),母亲孕期情绪紧张、忧郁($OR = 2.6$),母亲职业为工人($OR = 3.8$)、农民($OR = 3.0$),父亲接触噪声($OR = 5.7$)、有慢性病($OR = 2.8$)。结论 母亲孕期服镇静药、激素类药、中成药、情绪紧张、忧郁、多产次、有妊娠合并症、母亲妊娠前后接触化学制剂、母亲血型为 AB 型、A 型、职业为工人、农民、父亲接触噪声、有慢性病等是围产儿先天畸形的危险因素。

【关键词】 围产儿;先天畸形;危险因素;logistic 回归分析

A case-control study on the risk factor of perinatals' congenital malformations in seven cities of Guangxi
QIU Xiao-qiang*, ZENG Xiao-yun, Qin Dan-dan, ZHONG Xi-hong, LIN Mo-ju, ZHANG Hong-li, HUANG Dong. *Department of Epidemiology, Public Health College of Guangxi Medical University, Nanning 530021, China

【Abstract】 Objective To investigate the possible risk factors of congenital malformations in cities of Guangxi. **Methods** A case-control study was carried out on 281 cases of congenital malformations and 730 controls. Analysis of simple factor and multiple factors unconditional logistic regression were done. **Results** The analysis of simple factor and multiple factors showed that main risk factors of congenital malformations as multiple pregnancies($OR = 2.6$), pregnancy complications($OR = 3.2$), exposure to chemical substances before or during pregnancy($OR = 3.0$), taking sedatives($OR = 10.2$), hormone drug($OR = 9.4$) or Chinese herbal medicines($OR = 2.5$) during the early stage of pregnancy, mothers' blood type as AB($OR = 3.5$) or A($OR = 2.2$), mothers' emotion being nervous and melancholy($OR = 2.6$), mothers' occupation being workers($OR = 3.8$) or peasants($OR = 3.0$), fathers' exposure to noise($OR = 5.7$) or suffering from chronic diseases($OR = 2.8$). **Conclusions** Some risk factors were identified as having important effect on perinatal congenital malformations, including taking sedatives, hormone drug or Chinese herbal medicines during the early stage of pregnancy, mothers' emotion being nervous and melancholy, multiple pregnancies, pregnancy complications, exposure to chemical substances before or during pregnancies, mothers' blood type as AB or A, mothers' occupation being workers or peasants, fathers' exposure to noise or suffering from chronic diseases.

【Key words】 Perinatals; Congenital malformations; Risk factors; Analysis of logistic regression

先天畸形或出生缺陷是严重威胁婴儿健康和生命的疾病,且发病率有逐年增长的趋势。据报道,先天畸形病因中 25% 由遗传或染色体异常所致,10% 由环境因素引起,65% 可能是遗传和环境因素共同

作用及原因不明所致。国内外学者多从遗传、环境等方面进行病因探讨,但筛选出的具体危险因素尚无一致结论,且华南地区未见报道,我们对广西七个城市 62 所医院 2000 年出生的 281 例先天畸形儿的双亲进行了病例对照研究和单因素、多因素非条件 logistic 回归分析,筛选出 11 个影响围产儿畸形的危险因素,并作了相关危险因素的分析,旨在为先天畸形的预防工作提供参考依据。

基金项目 广西自然科学基金资助项目(9912026)

作者单位 530021 南宁 广西医科大学公共卫生学院流行病教研室(仇小强、曾小云、覃丹丹、黄栋);南宁市卫生局(钟喜红);柳州市妇幼保健院(林墨菊);南宁市妇幼保健院(张宏丽)

对象与方法

1. 研究对象：

(1) 病例的选择：选自广西南宁、柳州、桂林、玉林、梧州、钦州、北海七个城市的 62 所医院，于 2000 年 1 月 1 日至 12 月 31 日出生，在以上医院分娩的孕满 28 周至产后 7 天内的围产儿（包括活产、死胎和死产），具有明确诊断（肉眼能见或通过尸体解剖等手段发现）的先天畸形儿（不包括先天性代谢病）。

(2) 对照的选择：在与病例相同的医院选取经过相同诊断认为无先天畸形的正常围产儿作为对照，对照条件为：①与病例性别相同；②出生日期与病例同一季度；③妊娠起始时间与病例同一季度；④对照儿母亲与病例儿母亲年龄属同一年龄组（年龄组共分为 5 个：< 20 岁、20~ 岁、25~ 岁、30~ 岁、≥ 35 岁）。每个病例选 2~ 4 个对照。

2. 调查方法：设计围产儿健康情况调查表。调查员均经专门、严格、统一的培训。调查员首先到各所医院病案室或（妇）产科查阅 2000 年全年围产儿出生登记表，发现先天畸形儿将其病历中与调查内容相关的资料填写在调查表上，同时按对照条件随机选取正常围产儿的病历，同样填写调查表；然后，根据病历上所提供的地址或电话入户或通过电话进行采访式调查。调查采用单盲法，按统一要求，统一方法，专人负责，认真逐项询问调查对象并核实、补充调查表内容，被调查者均为父母双方，一方回答的内容尽量与另一方核实，凡住院病历记录与调查时回答不符合时，要重新核实予以修正，以减少偏倚。为了解调查的质量，抽取 100 份调查表，对调查对象重新进行调查，符合率为 94%。

3. 调查内容：围产儿健康情况调查表共 69 项。主要包括：①围产儿基本情况 10 项；②母亲基本情况 15 项；③母亲孕期情况 28 项；④父亲基本情况 16 项。

4. 统计学方法：应用 SPSS 10.0 软件对资料完整的 281 例病例和 730 例对照进行均衡性比较，然后对所分析的 49 个因素先作单因素 logistic 回归分析，筛选出在统计学上差异有显著性的因素再作多因素非条件 logistic 回归分析。

结 果

1. 一般情况：本次共检出先天畸形 513 例，总检出率为 12.35%，其中男性为 13.32%，女性为

10.48%，男女之比为 1.3:1。随机抽取 281 例进行调查分析，281 例中各类型先天畸形的分布情况见表 1。1 011 例病例和对照通过入户调查 667 例，电话调查 344 例，随机抽取部分调查对象的一些调查项目进行比较，两方法调查结果差异无显著性。

表1 281 例先天畸形各类型构成比

序号	畸 形 类 型	例数	构成比 (%)
1	其他畸形	43	15.3
2	多指(趾)	36	12.8
3	巴氏水肿综合征	33	11.7
4	多种畸形(两种及以上畸形)	29	10.3
5	先天性心脏病	21	7.5
6	唇裂	18	6.4
7	尿道下裂	17	6.0
8	唇裂合并腭裂	16	5.7
9	马蹄内翻足	11	3.9
10	先天性脑积水	9	3.2
11	外耳其他畸形(小耳、无耳除外)	8	2.8
12	腭裂	7	2.5
13	无脑儿	6	2.1
14	肢体短缩(包括缺指(趾)、裂手(足))	6	2.1
15	并指(趾)	5	1.8
16	直肠肛门闭锁或狭窄(包括无肛)	5	1.8
17	小耳(包括无耳)	4	1.4
18	唐氏综合征	3	1.1
19	脐膨出	2	0.8
20	脊柱裂	1	0.4
21	先天性膈疝	1	0.4
合 计		281	100.0

2. 病例与对照组均衡性比较：共纳入病例 281 例（未包括性别不明者），对照 730 例，其中病例与对照之比为 1:2 的 301 组，1:3 的 24 组，1:4 的 14 组。病例与对照组的性别构成、出生日期各季度构成、妊娠起始时间各季度构成、母亲年龄构成经统计学处理，差异均无显著性，认为具有较好的均衡性。

3. 单因素分析：按 $\alpha = 0.10$ 水准，经单因素 logistic 回归分析，筛选出 25 个因素与先天畸形的发生有联系。结果表明：胎儿胎龄小、出生体重低，多产次，母亲职业为工人、农民，文化程度低，营养状况差，有妊娠合并症，母亲妊娠前后接触农药、化学制剂，孕期服用抗生素、镇静药、激素类药、中成药，感染弓形虫、风疹病毒、巨细胞病毒和单纯疱疹病毒（TORCH）等，患肝炎和腹泻病，有地中海贫血，从事重体力劳动，孕期情绪紧张、忧郁，母亲身材矮小，血型为 AB 型、A 型，血红蛋白量低，父亲职业为工人、农民，接触噪声、化学制剂、有慢性病等为先天畸形的可疑危险因素，分析结果见表 2。

表2 先天性畸形单因素 logistic 回归分析

影响因素	β	Wald χ^2 值	P 值	OR 值(95% CI)
胎龄	-0.274	69.434	0.000	0.76(0.713~0.811)
出生体重	-0.001	95.069	0.000	0.99(0.998~0.999)
母亲职业		28.905	0.000	
工人	1.713	17.370	0.000	5.54(2.479~12.419)
个体	0.843	3.663	0.560	2.32(0.980~5.513)
农民	1.406	11.670	0.001	4.07(1.821~9.137)
母亲文化程度	0.240	11.199	0.001	1.27(1.104~1.463)
产次	0.885	21.311	0.000	2.42(1.664~3.526)
孕期营养状况	0.228	3.715	0.054	1.25(0.996~1.583)
妊娠合并症	1.513	73.150	0.000	4.54(3.211~6.426)
母亲妊娠前后				
接触农药	1.593	9.655	0.002	4.91(1.800~13.423)
接触化学制剂	1.170	18.907	0.000	3.22(1.901~5.460)
母亲孕期				
服用抗生素	0.504	3.490	0.062	1.65(0.976~2.806)
服用镇静药	2.290	12.213	0.000	9.87(2.733~35.659)
服用激素类药	1.665	5.491	0.019	5.28(1.313~21.288)
服用中成药	1.368	20.559	0.000	3.92(2.175~7.098)
感染 TORCH	1.479	4.065	0.044	4.39(1.042~18.493)
患肝炎、腹泻病	0.989	7.060	0.008	2.68(1.296~5.574)
母亲地中海贫血	1.152	3.569	0.059	3.16(0.958~10.450)
母亲体力劳动情况	0.450	13.917	0.000	1.56(1.238~1.987)
母亲孕期情绪状况		21.790	0.000	
一般	0.662	17.042	0.000	1.93(1.416~2.656)
紧张、忧郁	0.876	14.396	0.000	2.40(1.527~3.776)
母亲身高	-0.056	10.570	0.001	0.94(0.914~0.978)
母亲血型		29.690	0.000	
A	0.912	21.777	0.000	2.49(1.697~3.653)
B	0.588	8.323	0.004	1.80(1.207~2.683)
AB	1.036	21.456	0.000	2.81(1.818~4.369)
母亲血红蛋白量	-0.020	16.297	0.000	0.98(0.971~0.990)
父亲职业		18.511	0.000	
工人	0.423	5.707	0.017	1.52(1.079~2.161)
个体	0.226	1.455	0.228	1.25(0.868~1.811)
农民	1.130	16.926	0.000	3.09(1.807~5.303)
父亲接触噪声	1.568	7.778	0.005	4.79(1.594~14.443)
父亲接触化学制剂	0.885	14.023	0.000	2.42(1.525~3.850)
父亲慢性病	0.801	6.039	0.014	2.22(1.176~4.221)

注:对于如职业、情绪状况、血型等无序分类变量给予亚变量标记,分别以职业为干部、情绪状况为愉快、血型为O型组为参照组;营养状况为孕妇孕期建档时,医生根据孕妇的各项指标所判断的,分为优、良、中、差4个等级;孕期情绪状况是一个定性的指标

4. 多因素分析:将单因素分析中筛选出的25个因素做多因素非条件 logistic 回归分析,结果在 $\alpha = 0.05$ 的水准上,筛选出11个与先天畸形发生有统计学意义的危险因素,分析结果见表3。

讨 论

关于先天畸形的影响因素,早期着眼于遗传学方面的研究,从20世纪20年代起,研究的方向转向孕妇的饮食和维生素等。Gregg在1941年首次证

表3 先天性畸形25个因素的多因素 logistic 回归分析

影响因素	β	Wald χ^2 值	P 值	OR 值(95% CI)
母亲职业		12.489	0.006	
工人	1.323	7.754	0.005	3.75(1.479~9.522)
个体	0.598	1.375	0.241	1.81(0.669~4.938)
农民	1.070	5.066	0.024	2.91(1.148~7.400)
产次	0.964	15.066	0.000	2.62(1.612~4.266)
妊娠合并症	1.159	27.176	0.000	3.18(2.061~4.927)
母亲妊娠前后接触化学制剂	1.099	8.796	0.003	3.00(1.452~6.209)
服用镇静药	2.317	10.013	0.002	10.15(2.416~42.645)
服用激素类药	2.243	5.144	0.023	9.42(1.356~65.442)
服用中成药	0.925	5.249	0.022	2.52(1.143~5.562)
母亲孕期情绪状况		12.626	0.002	
一般	0.585	8.120	0.004	1.79(1.201~2.686)
紧张、忧郁	0.949	9.850	0.002	2.58(1.428~4.671)
母亲血型		23.064	0.000	
A	0.786	10.541	0.001	2.19(1.366~3.530)
B	0.556	4.814	0.028	1.74(1.061~2.865)
AB	1.250	21.233	0.000	3.49(2.051~5.942)
父亲接触噪声	1.739	4.991	0.025	5.68(1.238~26.148)
父亲慢性病	1.014	5.752	0.016	2.75(1.204~6.308)

实环境因素的作用,提出妊娠期感染风疹病毒与先天性白内障的关系。国内学者多采用描述性流行病学研究探讨致畸因素,但不同地区、不同民族和不同人群的遗传基因、生活环境和生活方式存在差异,接触的危险因素也有所不同,且环境因素颇为复杂。本项研究采用了病例对照研究,以单因素与多因素结合的分析方法,将影响先天畸形发生的多个危险因素同时纳入分析,直接反映出危险因素与先天畸形的关联性及其关联程度的大小。研究结果显示,与先天畸形有关的危险因素有:多产次,有妊娠合并症,母亲妊娠前后接触化学制剂,孕期服用镇静药、激素类药、中成药,母亲血型为AB型、A型,母亲孕期情绪紧张、忧郁,母亲职业为工人、农民,父亲接触噪声、有慢性病等。

1. 母亲孕期患病、用药与先天畸形的关系:有研究报道^[1,2],一些化学药物可在胚胎的特定时期(4~8周)作用于某些染色体上的基因并致其改变,或抑制胚胎细胞酶的合成,导致胎儿先天畸形的发生。沈启芳等^[3]报道,孕期服用安定、阿司匹林可增加致畸危险性。国外有文献报道^[4],孕早期服用环氧化抑制剂、阿司匹林和布洛芬等其后代胃畸形的发生率明显增高,而服用抗生素、磺胺类药、避孕药与畸形发生无关。本研究显示,孕期服用镇静药、激素类药、中成药等明显地使先天畸形的发生率增高,同时单因素分析发现孕期患肝炎、腹泻等急慢性病与畸形发生存在相关关系,与以往研究结果基本一

致。国内外研究显示^[5,6],孕期感染 TORCH 等使胎儿出现发育缺陷或各种畸形。本次研究单因素分析结果显示,孕期母亲感染病毒其后代出现畸形的危险性是未感染组的4倍多。可能是因为病原微生物感染所致发热、毒血症、酸中毒等给母体造成损伤的结果,也有可能由于感染病原微生物治疗时所用某些药物的作用所致。

2. 接触物理、化学有害物质与先天畸形的关系:国内外很多研究表明^[4,7],妊娠期接触高温、噪声、化学制剂、放射物质、农药等均与先天畸形有关。本研究显示母亲孕期接触汽油、油漆、氯仿等化学制剂与先天畸形发生有关,父亲接触噪声与先天畸形发生有关。这提示随着工农业、交通事业的飞速发展,大量的化学物质和“三废”物质产生,这些物质长期积蓄在体内可导致基因突变或染色体畸变。

3. 父母职业与先天畸形的关系:吴卫平等^[8]在调查从事有害作业女工与其子代先天畸形关系中发现,有害作业先天畸形发生率为21.41%,职业接触有害因素与先天畸形发生程度属强联系。Olshan等^[9]报道,消防人员其后代发生先天性心脏病的危险度是其他职业人员的2.7倍。Schnitzer等^[10]则发现父亲职业为印刷工、电器设备操作工和汽车制造商其后代发生出生缺陷的潜在危险度较高。受教育水平在某种程度上决定了职业及所接触的环境。本研究结果显示,知识层次高的干部其后代先天畸形发生率最低,知识层次低的农民发生率明显增高,可能是因为知识层次低的孕妇孕期自我保健意识差,工作中接触有害物质的机会多所致。

4. 胎产次与先天畸形的关系:关于胎产次与先天畸形的关系报道较多^[11],多认为胎产次增加提高了先天畸形发生的概率。本次研究结果显示,胎产次是先天畸形发生的重要危险因素之一。这可能与母亲分娩过多,生殖机能减退和生殖器官衰老等因素有关。

5. 其他因素与先天畸形的关系:妊娠期常常会发生妊娠合并症或并发症,如妊娠高血压、羊水过多(少)、阴道流血、妊娠合并糖尿病等。Petridou等^[12]认为羊水异常与胎儿出现大脑性麻痹有关。本组研究显示,有妊娠合并症的孕妇其后代先天畸形的危险性是无此合并症孕妇的3倍多,而我们的调查中妊娠合并症大多是严重早孕反应与妊娠高血压症。推测可能由于呕吐重,水分丢失引起一时性脱水或叶酸及其他在细胞分化活跃处所需的维生素或微量

元素缺乏,造成先天畸形的发生。也可能是因为妊娠合并症并发各种疾病用药增多,药物引起畸形的发生。

母亲血型与畸形关系报道较少。任飞,傅沛养^[13]通过病例对照研究发现,B型血的女性发生先天性唇腭裂的危险性较其他血型高。本研究发现母亲血型为AB型发生畸形高于O型。血型与先天畸形的关系还需进一步研究。

本资料分析发现,母亲孕期情绪状况与先天畸形有关,推测孕妇精神过度紧张时,肾上腺皮质激素、糖皮质激素会过多地分泌,它们可能阻碍某些组织发育和器官的形成;另外,情绪紧张时可提高胎儿对致畸剂的敏感性。

(本研究得到南宁、柳州、桂林、玉林、梧州、钦州、北海七个城市卫生局、疾病预防控制中心、各监测医院、保健院领导和职工及柳州市卫生学校覃汉宁老师的大力支持和协助,谨此致谢)

参 考 文 献

- 1 陈树华,陈江,何力.福建省唇腭裂流行病学研究.中华口腔医学杂志,1998,33:33-35.
- 2 傅豫川.化学致畸与先天性唇腭裂.国外医学口腔医学分册,1992,19:193-198.
- 3 沈启芳,张忠恕,方可娟,等.药物及化学物与出生缺陷的病例对照研究.生殖与避孕,1993,13:49-55.
- 4 Torfs CP, Katz EA, Bateson TF, et al. Maternal medications and environmental exposures as risk factors for gastroschisis. Teratology, 1996, 54:84-92.
- 5 仇小强,覃益敏,谢晓宇,等.1286例先天性心脏病患儿致病因素的调查研究.同济医科大学学报,1999,28:399-401.
- 6 Boppana SB, Pass RF, Bertt WT, et al. Symptomatic congenital cytomegalovirus infection: neonatal morbidity and mortality. Pediatr Infect Dis J, 1992, 11:93-99.
- 7 张晋起,刘永华,白华民,等.包头市先天性出生缺陷危险因素的条件 logistic 回归分析.中华预防医学杂志,1993,27:29-31.
- 8 吴卫平,张莉莉,陈友梅,等.妇女职业与子代先天畸形的关系.中华劳动卫生职业病杂志,1989,7:68-70.
- 9 Olshan AF, Teschke K, Bairal PA. Birth defects among offspring of firemen. Am J Epidemiol, 1990, 131:312-321.
- 10 Schnitzer PG, Olshan AF, Erickson JD. Paternal occupation and risk of birth defects in offspring. Epidemiology, 1995, 6:577-583.
- 11 Rhoury MJ, Erickson JD. Recurrent pregnancy loss as an indicator for increased risk of birth defects: a population-based case-control study. Paediatr Perinat Epidemiol, 1993, 7:404-416.
- 12 Petridou E, Koussouri M, Toupadaki N, et al. Risk factors for cerebralpalsy: a case-control study in Greece. Scand J Soc Med, 1996, 24:14-26.
- 13 任飞,傅沛养.先天性唇腭裂与 ABO 血型的关系.浙江医学, 1999, 21:234-235.

(收稿日期:2002-09-17)

(本文编辑:张林东)