

· 现场调查 ·

母亲饮食因素与神经管畸形危险性的病例对照研究

李智文 任爱国 张乐 郭湛英 金永生 李竹

【摘要】 目的 探讨母亲饮食因素在神经管畸形(NTD)发病中的作用。方法 选择山西省出生缺陷高发的平定、昔阳、太谷和泽州 4 个县,进行以人群为基础的出生缺陷病例对照研究。病例为 2003 年 1 月至 2005 年 6 月在 4 个县监测到的 363 例 NTD 病例,对照为同期在同地区出生的 523 名无体表畸形的健康婴儿。结果 单因素分析结果表明,与 NTD 发生有关的饮食因素有食用肉类、蛋奶、豆类、腌菜、发芽土豆、食物烹调习惯、饮用水水源类型、饮啤酒、红酒或米酒和饮茶。在调整妇女文化程度和畸形生育史的基础上,多因素 logistic 回归分析表明,肉类和豆类为 NTD 的保护因素,NTD 的危险性随着肉类、豆类食用频率的增加逐渐下降,其在人群中的归因危险度(PAR)分别为 69.4% 和 22.0%。食用腌菜为危险因素,NTD 危险性随着腌菜食用频率增加而显著增加,具有明显的剂量反应关系,其 PAR 值为 18.5%。此外,饮用河水或池塘水的妇女较饮用井水或自来水者的危险性增高($OR = 3.42, 95\% CI: 1.44 \sim 8.09$),每天饮茶者较不饮或偶尔饮茶妇女的危险性增高($OR = 4.65, 95\% CI: 1.41 \sim 15.36$),但二者 PAR 值较低,分别为 4.7% 和 2.6%。结论 富含叶酸的肉类和豆类对 NTD 发生具有显著的保护作用。怀孕前后食用腌菜、饮用河水或池塘水以及每天饮茶是 NTD 的危险因素。

【关键词】 出生缺陷;神经管畸形;饮食因素;病例对照研究

Dietary factors and the risk of neural tube defects: a case-control study in Shanxi province, China LI Zhi-wen*, REN Ai-guo, ZHANG Le, GUO Zhan-ying, JIN Yong-sheng, LI Zhu. *Institute of Reproductive and Child Health, Peking University, Beijing 100083, China

Corresponding author: REN Ai-guo, Email: renag@sohu.com

【Abstract】 **Objective** Dietary factors that could potentially be related to the risk of birth defects are still unknown in Shanxi province, a region with high prevalence of neural tube defects (NTDs) in China. The main aim of this study was to evaluate the association between NTDs and local dietary factors. **Methods** A population-based case-control study was conducted during 2003–2005 in four selected counties of Shanxi province with 363 NTDs cases ascertained and 523 control babies without any external birth defects. **Results** By multivariate logistic regression analysis, we found the NTDs risk was significantly associated with low consumption of meat and legume, high consumption of pickled vegetables, non-centralized supply of drinking water and drinking tea after adjusting for maternal education level and birth defects history. A significant dose response trend was found between the NTDs risk and the lower frequencies of meat and legume consumption and higher frequency of pickled vegetable consumption, with population attributable risks (PAR) of 69.4%, 22.0% and 18.5%, respectively. Mothers who got their drinking water from river or pond during periconceptional period were more likely to have a NTD-affected pregnancy [$OR = 3.42, 95\% CI: 1.44-8.09$, population attributable risk (PAR) = 4.7%] compared with those who utilized tap or well water. Those who drank tea everyday had an elevated risk of having a NTD-affected pregnancy compared with those who didn't ($OR = 4.65, 95\% CI: 1.41-15.36$, PAR = 2.6%). **Conclusion** Higher intake of meat and legume protects a woman from having a NTD-affected pregnancy, and consumption of pickled vegetables, drinking water from river or pond and drinking tea everyday increase the risk of having such a pregnancy in the study population.

【Key words】 Birth defects; Neural tube defects; Dietary factors; Case-control study

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 北京大学生育健康研究所(李智文、任爱国、张乐、李竹);山西省卫生厅基层卫生与妇幼保健处(郭湛英、金永生)

通讯作者:任爱国, Email: renag@sohu.com

神经管畸形(NTD)是我国北方常见的体表畸形,是导致该地区围产儿死亡和致残的主要原因。山西省属于我国乃至世界上 NTD 发生率最高的地区^[1]。2003 年我们对山西省平定、昔阳、太谷和泽州 4 个县出生缺陷监测发现,NTD 的出生患病率高达 138.7/万,是同期江苏省无锡地区的 30.2 倍。NTD 病例占高发地区全部体表畸形的 60%^[2,3]。一些研究资料表明,饮食和营养因素在 NTD 的发生中具有重要的作用。本研究采用以人群为基础的病例对照研究方法,探讨饮食营养因素与山西省 NTD 的关系。

资料与方法

2002 年 10 月,北京大学生育健康研究所在当地已有监测系统基础上,经过进一步强化和完善,在山西省平定、昔阳、太谷和泽州 4 个县建立了以人群为基础的出生缺陷监测系统^[2,3]。在此基础上,我们进一步进行了以人群为基础病例对照研究。病例为监测系统发现的各种体表重大畸形胎婴,对照为同一地区选择的与病例民族相同、性别相同、母亲末次月经相差在 1 个月内的无体表可见畸形的婴儿,每例病例选择一名对照。项目人员在征得病例和对照家庭的知情同意后,调查孕产妇本人或其一级亲属,填写“孕产妇出生缺陷高危因素调查表”。调查内容包括:孕产妇人口社会学特征、遗传因素、孕期生活方式、怀孕前后饮食情况、孕期室内燃煤污染情况、孕期叶酸服用情况等。问卷调查在妇女分娩后一周内完成。2004 年 3 月份,项目组在每个县抽查 5 份“孕产妇出生缺陷高危因素调查表”,由北京大学生育健康研究所研究人员对母亲一般特征、叶酸服用情况、孕早期室内燃煤污染情况及孕早期饮食状况等主要分析项目进行了二次调查,了解问卷调查的可靠性。

调查数据以双录入方式输入 Epi Data 软件并进行检错,然后转入 SPSS 11.5 软件进行分析。纳入本次研究的病例为监测系统在 2003 年 1 月 1 日至 2005 年 6 月期间在 4 个县监测到的 NTD 病例;为了充分利用研究对象的信息,本研究将同期得到的所有正常人群(包括其他体表出生缺陷的对照)全部纳入对照组进行分析。分析变量包括妇女和婴儿社会学特征、叶酸服用情况以及孕期与饮食和营养有关的因素,包括肉类(包括海产品)食用频率,蛋奶食用频率,新鲜蔬菜食用频率,水果食用频率,豆类食

用频率,腌菜/酸菜食用,发芽土豆食用频率,食醋食用频率,食物烹调习惯,主食种类,饮水类型,饮白酒,饮啤酒、红酒或米酒,饮茶 14 类。单因素分析采用 χ^2 检验、确切概率法、 χ^2 趋势检验(有序变量),多因素分析采用非条件 logistic 回归分析。采用 Bruzzi 推荐的方法估计人群归因危险度(population attributable risk, PAR)^[4]。

结 果

从 2003 年 1 月至 2005 年 6 月,共收集到 NTD 病例的调查问卷 363 份和正常对照问卷 523 份。363 例 NTD 病例中,无脑儿 166 例(45.7%),脊柱裂 174 例(47.9%),脑膨出 23 例(6.3%)。病例和对照的应答率均高于 90%。用于分析的调查问卷都有确切的调查人员签名,各项目填写清楚,字迹较为工整。除问卷中规定的跳转项目外,主要分析项目的缺失的比例均在 5% 以内。项目人员对 20 份问卷的二次调查结果与原问卷比较,项目总一致率为 93.4%。

1. NTD 病例组和对照组一般特征比较:病例组和对照组母亲平均年龄分别为 27.0 岁和 26.7 岁,母亲年龄、职业、民族和婴儿性别的分布在病例组和对照组差异无统计学意义。病例组中文化程度为小学及以下以及具有畸形生育史的妇女比例显著高于对照组(表 1)。

2. 饮食因素与 NTD 的单因素分析:14 类饮食因素中,新鲜蔬菜食用频率、水果食用频率、食醋食用频率、主食种类和饮白酒 5 个变量未发现与 NTD 有显著关联。肉类、蛋奶、豆类对 NTD 具有明显的保护作用,随着食用频率增加,NTD 的危险性下降。腌菜/酸菜和发芽土豆的食用为危险因素,随着食用频率增加 NTD 的危险性增加。此外,食物烹调习惯、饮水类型、饮啤酒、红酒或米酒和饮茶也与 NTD 畸形显著相关(表 2)。

3. 两组妇女增补叶酸的情况:NTD 组和对照组妇女曾经服用叶酸的比例均在 10% 左右,而在怀孕前后服用的妇女两组均不足 5%,两组叶酸服用率差异无统计学意义(表 3)。

4. 多因素 logistic 回归分析:将文化程度和畸形生育史作为混杂因素,与单因素分析具有统计学意义的饮食因素一同纳入多因素非条件 logistic 回归模型,最终保留在模型里的饮食因素有 5 个,分别为肉类食用频率、豆类食用频率、腌菜/酸菜食用频率、

饮用水类型、饮茶。肉类、豆类和腌菜/酸菜食用与 NTD 危险性具有明显的剂量反应关系,且 PAR 值较大,分别为 69.4%、22.0%、18.5%。其中肉类、豆类食用为保护因素,而腌菜食用为危险因素。饮用池塘水、河水等其他水源的妇女生育 NTD 儿的危险性为饮用井水和自来水者的 3.42 倍,每天饮茶者危险性是不饮或偶尔饮茶者的 4.65 倍,但由于这两类因素在人群中的比例较低,其 PAR 值分别只有 4.7% 和 2.6% (表 4)。

表 1 病例组和对照组人口社会学特征比较

因素	病例组 (n=363)*		对照组 (n=523)*		χ ² 值	P 值
	例数	构成 (%)	人数	构成 (%)		
母亲年龄 (岁)						
<20	13	3.6	16	3.1	1.96	>0.05
20~	140	39.2	212	41.0		
25~	105	29.4	161	31.1		
30~	82	23.0	111	21.5		
≥35	17	4.8	17	3.3		
职业						
农民	230	63.4	351	67.1	0.25	>0.05
其他	133	36.6	172	32.9		
民族						
汉族	360	99.7	520	99.6	0.79	>0.05
其他	1	0.3	2	0.4		
文化程度						
小学及以下	64	17.7	38	7.3	25.02	<0.001
初中	263	72.9	408	78.6		
高中	25	6.9	58	11.2		
大专以上	9	2.5	15	2.9		
畸形生育史						
无	333	93.0	510	97.7	11.57	<0.001
有	25	7.0	12	2.3		
婴儿性别						
男	166	46.2	251	48.2	0.32	0.39
女	193	53.8	270	51.8		

* 个别因素有缺失,故合计人数不等于两组妇女总人数

讨 论

自 20 世纪 80 年代以来,山西省出生缺陷高发的现状一直备受世人关注。危害严重的 NTD 是最常见的出生缺陷,给社会和家庭带来了沉重的负担。本研究选择 NTD 高发的地区进行研究,有利于揭示这一类畸形的主要病因。研究表明,食用肉类、豆类、腌菜/酸菜、饮水水源类型和饮茶 5 个饮食因素与 NTD 有关,其联合 PAR 值高达 80% 以上。说明饮食因素在研究地区 NTD 高发的病因中占有主导地位。

表 2 部分饮食因素在两组中的分布及与 NTD 的关系

饮食因素	病例组* (n=363)	对照组* (n=523)	OR 值 (95% CI)	P 值
肉类 (次/周)				
≥6	7	15	0.44(0.18~1.09)	<0.001#
4~6	11	67	0.15(0.08~0.30)	
1~3	97	215	0.42(0.31~0.57)	
<1	239	224	1.00	
蛋奶 (次/周)				
≥6	44	72	0.55(0.35~0.86)	<0.001#
4~6	66	132	0.45(0.30~0.66)	
1~3	113	199	0.51(0.36~0.71)	
<1	130	116	1.00	
豆类 (次/周)				
≥6	36	71	0.50(0.32~0.80)	<0.001#
4~6	51	103	0.49(0.33~0.74)	
1~3	135	210	0.64(0.46~0.88)	
<1	136	135	1.00	
腌菜/酸菜 (次/周)				
≥6	24	12	3.51(1.72~7.17)	<0.001#
4~6	30	25	2.11(1.21~3.68)	
1~3	97	123	1.38(1.01~1.90)	
<1	204	358	1.00	
发芽土豆 (次/周)				
≥6	11	6	2.81(1.03~7.69)	<0.05#
4~6	10	10	1.53(0.63~3.73)	
1~3	55	72	1.17(0.80~1.72)	
<1	270	414	1.00	
饮水类型				
自来水	231	406	1.00	<0.001
井水	106	108	1.73(1.26~2.36)	
河水、池塘水等	24	8	5.27(2.33~11.93)	
饮酒 [△]				
从未饮	307	469	1.00	<0.05
偶尔	42	47	1.37(0.88~2.12)	
经常饮	6	1	9.17(1.10~76.51)	
饮茶				
基本不饮	281	408	1.00	<0.05
偶尔	67	104	0.94(0.66~1.32)	
每天饮	12	4	4.36(1.39~13.65)	

* 同表 1; # 趋势 χ² 检验; △ 包括啤酒、红酒或米酒

表 3 病例组和对照组妇女孕早期叶酸服用情况^{*}

叶酸制剂	病例组		对照组		χ ² 值	P 值
	例数	百分比 (%)	人数	百分比 (%)		
曾服用	39	11.1	51	10.3	0.21	0.65
孕前后服用#	12	3.4	22	4.4	0.50	0.48
服满 1 个月	24	6.8	42	8.5	0.44	0.51
孕前后服用+服满 1 个月	8	2.3	20	4.0	1.74	0.19

* 未包括 38 名 (4.3%) 叶酸服用情况未知的妇女; # 孕前后服用是指开始服用时间在末次月经前 3 个月内到末次月经后 1 个月内

NTD 的危险性随着肉类、豆类食用频率的增加逐渐下降,呈现明显的剂量反应关系。调整其他主

要危险因素的影响后,危险性和趋势改变不大。两者的 PAR 值分别为 69.4% 和 22.0%。由于蛋奶与肉类食用高度相关(数据未显示)而在多因素分析中被模型剔除,因此肉类食用的效应中实际上包含了食用蛋奶的部分效应。肉类和豆类这种保护作用可能与其营养素含量丰富有关。首先,肉类和豆类蛋白质含量丰富,可以提供人体发育所需的许多必需氨基酸。部分肉类(如肝脏)的叶酸丰富,豆类制品叶酸含量大约是新鲜蔬菜的 10~20 倍。因此,增加这些食物的摄取,可能显著提高机体在发育时所需的各种营养素(如叶酸)从而有效地预防 NTD 的发生。

表 4 NTD 与饮食因素的多因素 logistic 分析

饮食因素	OR 值(95% CI)*	PAR 值(%)#
肉类(次/周)		
<1	1.00	
1~3	0.49(0.35~0.68)	
≥4	0.21(0.11~0.38)	69.4
豆类(次/周)		
<1	1.00	
1~3	0.79(0.55~1.12)	
≥4	0.62(0.42~0.93)	22.0
腌菜/酸菜(次/周)		
<1	1.00	
1~3	1.50(1.07~2.12)	
4~6	1.82(0.96~3.45)	
≥6	5.53(2.46~12.40)	18.5
饮用水类型		
自来水或井水	1.00	
河、池塘水等	3.42(1.44~8.09)	4.7
饮茶		
未饮或偶尔	1.00	
每天饮	4.65(1.41~15.36)	2.6
合计		81.9

* 调整文化程度、畸形生育史及上述饮食因素; # PAR% 计算中,肉类和豆类食用以“≥4 次/周”为参照

业已证实,叶酸缺乏是 NTD 的重要病因,增补叶酸可以有效预防其发生^[5,6]。国外许多国家已经推行食品中强化叶酸,而我国目前还没有推行这一措施。因此在我国北方广大的农村地区膳食中普遍缺乏叶酸的情况下,服用叶酸增补剂无疑是提高妇女体内叶酸营养水平的最有效而且经济、方便途径。而本次研究发现,高发地区妇女叶酸服用率很低,无论是 NTD 组还是对照组妇女曾经服用叶酸的比例均在 10% 左右,而在孕前后服用的妇女两组均不足 5%,远低于目前美国(31%)、加拿大(28%)、以色列(30.5%)以及荷兰(61%)等国家^[7-10]。因此,妇女

体内叶酸缺乏可能是山西省出生缺陷高发的最主要病因,而导致叶酸缺乏的主要原因是高发区妇女在膳食普遍食用不足的情况下,绝大多数准备怀孕的妇女没有及时服用叶酸增补剂。

腌菜或酸菜是当地居民喜食的食物,秋季腌菜是广大农村居民贮菜的一种方式。研究发现,食用腌菜/酸菜是 NTD 发生的危险因素,PAR 值近 20%。NTD 危险性随着腌菜/酸菜食用频率的增加而增加,有明显的剂量反应关系。我们的研究结果与国内部分研究结果一致^[11,12]。腌菜中的硝酸盐、亚硝酸盐和 N-亚硝基化合物的含量一般比较高^[13]。而研究证据表明,饮食中硝酸盐、亚硝酸盐和 N-亚硝基化合物暴露可能与人类先天畸形,特别是 NTD 的发生有关^[14-16]。山西省是消化道肿瘤高发的地区,而山西省出生缺陷高发区与恶性肿瘤死亡高发的地区基本一致^[1]。据此推测,研究地区 NTD 的高发可能与饮食中的硝酸盐含量较高有一定关系。

研究还发现,饮用池塘水、河水等其他水源的妇女,生育 NTD 的危险性是饮用井水或自来水者的 3 倍以上,每天饮茶者生育 NTD 的危险性是不饮或偶尔饮茶者的 4 倍以上。由于这两个因素在人群中的暴露比例很低,其 PAR 值较低。美国有一项病例对照研究报告,妇女围孕期饮用绿茶增加 NTD 的危险性,且每日饮用杯数与脊柱裂的危险性呈现剂量反应关系^[17]。最新实验研究报道,绿茶所含的儿茶素没食子酸能够抑制二氢叶酸还原酶的体外活性,其作用类似于叶酸抑制剂甲氨蝶呤,后者可以导致 NTD^[18]。另外,儿茶素没食子酸在体内叶酸不足时,其所导致的二氢叶酸积聚,可以抑制四氢叶酸还原酶活性,从而增加 NTD 的危险性^[19]。鉴于既往文献对于这两个因素与 NTD 的关系报道很少,其关联性及机理有待进一步研究。

本研究是以人群为基础的,在一定程度上降低了研究的选择性偏倚。NTD 是重大体表出生缺陷,临床诊断容易,因此基本不存在错误分类偏倚。信息偏倚可能是影响本研究结果的主要偏倚。为评价信息偏倚的大小,我们对 20 名研究对象进行了二次调查。结果表明,二次调查结果与原调查结果一致性较好,说明调查问卷的质量较为可靠,孕妇在主要调查项目上的回忆偏倚较小。

综上所述,膳食叶酸缺乏的情况下大多数妇女没有及时服用叶酸增补剂可能是山西省 NTD 高发的主要原因;孕前后食用腌菜可能是 NTD 高发的

另一重要因素;此外,不清洁饮水及每日饮茶也可能与少数 NTD 的发生有关。提高育龄妇女的叶酸服用率,教育妇女孕期增加进食肉、蛋、奶及豆类,少吃腌菜或酸菜,可能有效地控制山西省 NTD 的高发。

(本研究现场工作得到了山西省卫生厅基层卫生与妇幼保健处、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;北京大学生育健康研究所李松、洪世欣、王太梅老师对出生缺陷病例进行了二次诊断,数据的清理和分析得到了刘建蒙、叶荣伟、郑俊池等老师的帮助。谨对各协作单位以及所有参与本项目工作的人员表示衷心感谢)

参 考 文 献

- 1 中国出生缺陷监测协作领导小组. 中国神经管缺陷的流行病学. 中华医学杂志, 1989, 69: 189-191.
- 2 李智文, 任爱国, 张乐, 等. 中国 2003 年出生缺陷高发区和低发区重大体表畸形患病率监测. 中华流行病学杂志, 2005, 26: 252-257.
- 3 李智文, 任爱国, 李竹, 等. 山西省出生缺陷高发区重大体表出生缺陷的流行状况研究. 中国优生与遗传杂志, 2005, 13(6): 87-89.
- 4 Bruzzi P, Green SB, Byar DP, et al. Estimating the population attributable risk for multiple risk factors using case-control data. Am J Epidemiol, 1985, 122: 904-914.
- 5 李智文, 张乐, 任爱国, 等. 叶酸与人类先天畸形. 中国生育健康杂志, 2003, 14: 374-377.
- 6 李竹, Robert JB, 李松, 等. 中国妇女妊娠前后单纯服用叶酸对神经管畸形的预防效果. 中华医学杂志, 2000, 80: 493-498.
- 7 March of Dimes A. Folic acid and the prevention of birth defects: a national survey of pre-pregnancy awareness and behavior among women of childbearing age, 1995 - 2002. Conducted by the Gallup Organization. White Plains (NY): March of Dimes Foundation, 2002 [Publication no. 31-1677-02].
- 8 Tam LE, McDonald SD, Wen SW, et al. A survey of preconceptional folic acid use in a group of Canadian women. J Obstet Gynaecol Can, 2005, 27: 232-236.
- 9 Amitai Y, Fisher N, Haringman M, et al. Increased awareness, knowledge and utilization of preconceptional folic acid in Israel following a national campaign. Preventive Medicine, 2004, 39: 731-737.
- 10 De walle HEK, De Jong-van den berg LTW. Insufficient folic acid intake in the Netherlands: What About the Future? Teratology, 2002, 66: 40-43.
- 11 高莉洁, 赵仲堂, 李栋, 等. 中枢神经系统先天畸形危险因素病例对照研究. 中华流行病学杂志, 2004, 25: 794-798.
- 12 李国庆, 田俊峰, 胡秀芬, 等. 神经管缺陷危险因素的探讨. 中华预防医学杂志, 1996, 29: 17-19.
- 13 李玉民, 陈立仁, 薛群基, 等. 武威市腌菜中亚硝基化合物的测定及其胃癌高发原因的分析. 分析测试技术与仪器, 2003, 9: 88-90.
- 14 李智文, 张乐, 王丽娜. 硝酸盐、亚硝酸盐及 N-亚硝基化合物与人类先天畸形. 环境与健康杂志, 2005, 22: 491-493.
- 15 Croen LA, Todoroff K, Shaw GM. Maternal exposure to nitrate from drinking water and diet and risk for neural tube defects. Am J Epidemiol, 2001, 153: 325-331.
- 16 Brender JD, Olive JM, Felkner M, et al. Dietary nitrites and nitrates, nitrosatable drugs, and neural tube defects. Epidemiology, 2004, 15: 330-336.
- 17 Correa A, Stolley A, Liu Y. Prenatal tea consumption and risk of anencephaly and spina bifida. Ann Epidemiol, 2000, 10: 476-477.
- 18 Navarro PE, Cabezas HJ, Garcia CF, et al. The antifolate activity of tea catechins. Cancer Res, 2005, 65: 2059-2064.
- 19 Lucock MD, Roach PD. The antifolate activity of tea catechins. Cancer Res, 2005, 65: 8573.

(收稿日期: 2006-01-05)

(本文编辑: 张林东)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

本刊 2007 年投稿须知

为提高本刊刊出文章的时效性, 缩短文稿的刊出时滞, 避免在邮寄过程中的丢失, 本刊编辑部决定, 请作者投稿前仔细阅读本刊的稿约并予以执行, 同时作者可选择两种方式投稿:

①凡采取纸质形式邮寄方式作者务必提供有效的 Email 地址及方便联系的电话, 本刊编辑部将根据情况采用 Email 或电话与作者联系。

②本刊欢迎采用 Email 方式投稿, 但以电子版方式投稿后请电话通知本刊编辑部, 同时最好在寄单位推荐信时邮寄一份纸质稿件。

本刊 Email: lxbonly@public3.bta.net.cn

电话: 010-61739449

本刊编辑部