

· 出生缺陷预防与控制 ·

中国出生缺陷高发地区不同监测时段 结构性出生缺陷发生率的比较分析

张霆 王芳 林良明 宋新明 陈功 顾雪 吴丽华 郑晓瑛

【摘要】 目的 比较分析不同监测时段出生缺陷监测发生率的差异及不同出生缺陷的诊断时间分布特征。**方法** 在中国出生缺陷高发的山西省选择 2 个高发县作为调查现场,对调查地区 2002 年 1 月 1 日至 2004 年 12 月 31 日期间孕满 20 周及以上的所有胎儿及婴幼儿开展出生缺陷监测工作,调查监测出生缺陷主要包括体表和内脏畸形。**结果** 结构性出生缺陷监测发生率随着监测时段的延长而显著提高。从孕 20 周监测到孕 27 周、出生后 7 天、1 周岁和 3 周岁的出生缺陷发生率分别为 17.6%、34.0%、43.6% 和 53.7%。如以孕 28 周到出生后 7 天作为常规监测时段,监测时段提前至孕 20 周,则出生缺陷监测发生率为常规监测的 2.1 倍;如果监测时段在提前到孕 20 周的同时向后延长至生后 1 周岁和 3 周岁,则出生缺陷监测发生率分别为常规监测的 2.7 倍和 3.3 倍。不同出生缺陷诊断时间分布的差异有统计学意义。绝大多数神经管畸形病例在产前或出生后 7 天内被发现而诊断;唇裂、唇腭裂、多指(趾)、外耳畸形等易于观察诊断的体表畸形,多在出生后 7 天内被诊断;内脏畸形多在 7 天后随年龄增长逐步被发现,相当一部分在 1 岁后被诊断。**结论** 在调查地区现有诊断技术水平条件下,监测时段为孕 28 周到出生后 7 天的出生缺陷监测仅能发现 1/3 左右的结构性出生缺陷病例。提示:孕 20 周至 27 周、孕 28 周至生后 7 天及出生 7 天以后不同监测时段发现的主要畸形种类不同,对这一时段监测特征需要在今后全国同类工作中加以充分考虑。

【关键词】 出生缺陷; 监测; 发生率; 监测时段

Occurrence of structural birth defect in high-prevalent areas of China ZHANG Ting*, WANG Fang, LIN Liang-ming, SONG Xin-ming, CHEN Gong, GU Xue, WU Li-hua, ZHENG Xiao-ying. *Capital Institute of Pediatrics, Beijing 100020, China

Corresponding author: ZHENG Xiao-ying, Institute of Population Research, Peking University, Beijing 100871, China Email: xzheng@pku.edu.cn

【Abstract】 Objective This research was to compare the occurrence levels of birth defect, to describe the distribution of primary birth defects in different range of monitored ages and to provide data to China birth-defect monitoring system. **Methods** A retrospective study on birth defect was conducted in two counties, Shanxi province, China, which covered birth defects among fetuses after 20 weeks' gestational age from 2002 through 2004. Data collected on birth defect cases mainly included extrinsic and visceral anomaly. **Results** The occurrence rates of the monitored structural birth defects significantly increased with the increase of age. The occurrence rates were 17.6, 34.0, 43.6, and 53.7 per 1000 births, for different statistical range, from 20-week to 27-week gestational age, 7 days, 1 year and 3 years after birth, respectively. The range from 28-week gestational age to 7 days after birth was usually regarded as the routinely monitored range. If the occurrence rate was calculated from the 20-week gestational age, it appeared a 2.1-time increase. However, if the range was changed to 1 or 3 years after birth, the occurrence rate increased to 2.7 or 3.3 times high, respectively. The distribution of time when birth-defect was identified was significantly different by categories with majority of neural tube defect cases diagnosed at antepartum or 7 days after birth. Visceral defects were mainly found at 7 days after birth but increased with age, even some were diagnosed at 1 year after birth. **Conclusion** The routine Chinese monitoring program might detect approximately 1/3 of those structural birth defects with the base of current technique and monitoring range from 28-week gestational age to 7 days after birth. The result of our findings should be of help to other related studies.

【Key words】 Birth defect; Surveillance; Incidence; Range of monitored ages

基金项目:国家重点基础研究发展规划“973”资助项目(2001CB5103)

作者单位:100020 北京,首都儿科研究所(张霆、王芳、林良明、顾雪、吴丽华);北京大学人口研究所 世界卫生组织生殖健康合作中心 北京大学中国人口健康与发展中心(宋新明、陈功、郑晓瑛)

通讯作者:郑晓瑛,Email:xzheng@pku.edu.cn

张霆、王芳同为第一作者

出生缺陷预防规划的制定、实施和评估均需要系统和可靠的流行病学基本数据,包括发生水平、规模、顺位、病种构成、动态变化趋势等。出生缺陷数据主要来自于出生缺陷监测(医院监测和人群监测)。20 世纪 80 年代以来,我国开展了以医院为基础的全国性出生缺陷监测,90 年代在部分地区开展以人群为基础的出生缺陷监测,且覆盖地区正在逐步扩大。出生缺陷可以在出生前、出生时或出生后的任何时间被发现。监测时间的长短可直接影响出生缺陷的监测结果^[1]。美国一项前瞻性队列研究显示,出生后至 5 岁时监测到的出生缺陷累计发生率大约是出生后 6 天时的 4~6 倍^[2]。发展中国家的类似研究表明,严重遗传性疾病和出生缺陷 5 岁时的累积发生率为 78.6%,出生时仅能发现其中的 27.6%^[3]。2004-2005 年我们在山西省出生缺陷高发地区开展了以人群为基础的出生缺陷流行病学调查。为了解不同监测时段对出生缺陷发生率的影响,本文利用该资料比较分析了不同监测时段出生缺陷发现率的差异及不同出生缺陷发现诊断时间的分布特征,为完善我国出生缺陷监测提供依据。

对象与方法

1. 研究对象:选择山西省吕梁地区中阳和交口两县 10 个乡镇作为研究现场。10 个乡镇共有 48 386 户 170 774 名居民。调查对象为具有当地户口或虽无当地户口但在当地居住 2 年及以上的妇女,在 2002 年 1 月 1 日至 2004 年 12 月 31 日期间在各级医院及家庭分娩的孕 20 周及以上所有胎(婴)儿,包括死胎、死产和活产。

2. 调查方法:采用医院登记和社区调查相结合的多种途径收集出生缺陷病例资料。医院登记以医院为单位,组织专业人员查阅县乡两级医院出生缺陷登记记录及产科、儿科、B 超检查室的医学记录,对发现的出生缺陷胎(婴)儿填写医院出生缺陷病例登记表;为尽可能降低漏报,还组织专业人员查阅了临近 5 个县县医院相关科室的医学记录,并对从中发现的属于调查范围的出生和出生缺陷病例进行了入户核实和补充登记。社区调查首先对属于调查范围的所有孕满 20 周的妊娠结局进行登记;然后组织首都儿科研究所和山西医科大学包括教授、主任医师在内的临床及流行病学专业人员,逐村对 2002-2004 年出生的存活儿童进行体检,对发现的出生缺陷儿童填写社区病例登记表并对体表畸形拍摄照

片,同时对未登记的正常活产儿进行了补充登记。

3. 分类和确诊:本文分析的出生缺陷为结构性出生缺陷,主要包括无脑儿、脊柱裂、脑膨出、先天性脑积水、先天性心脏病、腭裂、唇裂、唇腭裂、肛门闭锁或狭窄、先天性白内障、小眼畸形、小耳(包括无耳)、外耳其他畸形、膀胱外翻、足外翻、足内翻、多指(趾)/缺指(趾)、并指(趾)、肢体短缩、脐膨出、腹裂、尿道下裂、血管瘤等体表和内脏畸形。调查的出生缺陷还包括腹股沟疝、鞘膜积液、隐睾和先天性智力低下,但没有包括在本文分析之中。出生缺陷分类和编码采用国际疾病分类 ICD-10,所有病例由专家按照统一标准确诊。为尽可能提高诊断的可靠性,先天性心脏病采用听诊筛查,彩超检查确诊,其他内脏畸形进行了 X 线等相关检查。

4. 质量控制:调查人员均经过统一的培训,在调查的各个阶段均实施了质量控制,所有的资料经研究人员验收和核对,摒弃重复资料。漏报调查结果表明,本调查活产漏报率为 3.1%,病例漏报率为 5.9%,均在可接受的范围内。

5. 统计学分析:所有数据录入 Epi Data 数据库后,使用 SPSS 统计软件进行统计分析。以每万名出生(包括死胎、死产和活产)中出生缺陷病例数计算出生缺陷率。计算出生缺陷率时每个胎(婴)儿计算为一例;如果一个胎儿或婴幼儿发生多种出生缺陷且发生在多种器官者判为多发畸形。对于病例还调查了其首次发现诊断时间,如为多发畸形,首次诊断时间为主要出生缺陷的诊断时间。结合出生缺陷常规监测时段,将首次诊断时间划分为 4 个时段估计出生缺陷的累积发生率,分别为孕 20~27 周、孕 28 周至生后 7 天、生后 8 天至 1 岁、>1 岁。

结 果

1. 所有出生的基本特征^[4]:研究地区从 2002 年 1 月 1 日至 2004 年 12 月 31 日监测到出生数 6420 名,其中男性 3533 名,女性 2829 名,性别不详 58 名。所有出生中,住院分娩 3462 名(占总出生的 53.9%),活产婴儿 6207 例(96.7%),死胎死产 87 例(1.3%),各种原因终止妊娠 126 例(2.0%)。数据开始收集的时间为 2004 年 7 月,截止时间为 2005 年 12 月 31 日。到调查截止时间,在存活儿童中,满 1 岁的 6068 名,满 2 岁的 4158 名,满 3 岁的 2125 名。

2. 不同监测时段出生缺陷累积发生率:共收集

列入本文分析的结构性出生缺陷病例 345 例,其中孕 20~27 周诊断的 113 例(32.8%),孕 28 周至产后 7 天诊断的 105 例(30.4%),产后 8 天至 1 岁诊断的 62 例(18.0%),1~3 岁诊断的 65 例(18.8%)。如图 1 所示,从孕 20 周监测到孕 27 周的出生缺陷发生率为 17.6‰,从孕 20 周监测到出生后 7 天、1 周岁、3 周岁的出生缺陷累积发生率分别为 34.0‰、43.6‰ 和 53.7‰。目前我国常规监测时段为孕 28 周到出生后 7 天,研究地区按此监测时段的出生缺陷发生率为 16.4‰。如果监测时段提前至孕 20 周,则出生缺陷监测发生率为常规监测的 2.1 倍;如果监测时段提前到孕 20 周的同时向后延长至产后 1 周岁和 3 周岁,则出生缺陷监测发生率分别为常规监测的 2.7 倍和 3.3 倍。

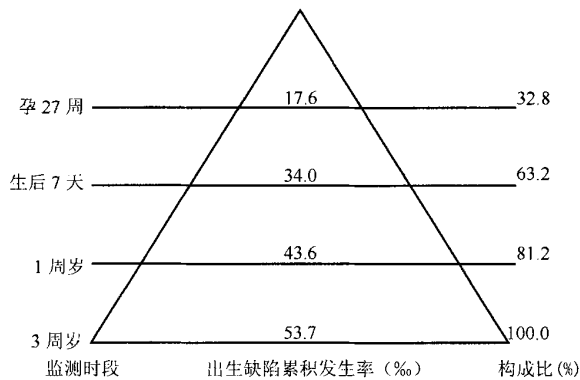


图 1 不同监测时段出生缺陷累积发生率

3. 主要出生缺陷的发现诊断时间分布特征:表 1 列出调查地区主要结构性出生缺陷诊断时间构成。共收集无脑儿、脊柱裂、脑膨出、先天性脑积水

病例 154 例,绝大部分(147 例,占 95.5%)在孕 20 周至孕 27 周及孕 28 周至出生后 7 天这两个时段内被发现诊断;其中又以孕 27 周前发现的病例最多,共 112 例占 72.7%。对于唇裂、唇腭裂、多指(趾)、外耳畸形等易于观察诊断的体表畸形,多在出生后 7 天内被发现诊断。内脏畸形多在 7 天后随年龄增长逐步被发现,相当一部分在 1 岁后发现诊断。如先天性心脏病在孕 28 周至产后 7 天、产后 8 天至 1 岁和 1 岁以后发现的病例分别占 8.5%、34.0% 和 57.4%。

讨 论

要获取一个地区准确的出生缺陷发生率数据,需要监测该地区所有的出生,完整地收集出生缺陷病例,不仅需要开展出生时监测,还应跟踪观察到出生后一段时间。鉴于调查地区孕妇在家分娩比例较高,以医院为基础的监测不能包括所有的出生,故本研究开展了以人群为基础出生缺陷调查,并将观察时间拓展到出生后 3 岁。

结果表明,调查地区从孕 20 周监测到在出生后 7 天、1 岁和 3 岁,结构性出生缺陷的累积发生率分别为 34.0‰、43.6‰ 和 53.7‰。出生后 7 天监测到的出生缺陷仅占 3 岁时监测诊断的 63.2%。美国的队列研究显示,白人和黑人出生后 6 天监测到的出生缺陷仅仅为 3 岁时诊断的 25.3% 和 36.6%^[2]。与美国的研究结果相比,本研究监测到出生后 7 天发现的出生缺陷占监测到 3 岁发现的出生缺陷的比例较高。究其主要原因可能是:本文调查地区是全球

表 1 不同时段发现的主要出生缺陷例数及诊断时间构成

| 出生缺陷 | 孕 20~27 周 | | 孕 28 周至出生后 7 天 | | 出生后 8 天至 1 岁 | | >1 岁 | | 合计 |
|---------|-----------|--------|----------------|--------|--------------|--------|------|--------|----|
| | 例数 | 构成 (%) | 例数 | 构成 (%) | 例数 | 构成 (%) | 例数 | 构成 (%) | |
| 无脑儿 | 55 | 82.1 | 12 | 17.9 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 67 |
| 脊柱裂 | 28 | 68.3 | 12 | 29.3 | 1 | 2.4 | 0 | 0.0 | 41 |
| 先天性脑积水 | 17 | 65.4 | 4 | 15.4 | 3 | 11.5 | 2 | 7.7 | 26 |
| 脑膨出 | 12 | 60.0 | 7 | 35.0 | 0 | 0.0 | 1 | 5.0 | 20 |
| 唇裂/伴腭裂 | 0 | 0.0 | 10 | 100.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 10 |
| 肛门闭锁或狭窄 | 0 | 0.0 | 3 | 100.0 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 3 |
| 多指(趾) | 0 | 0.0 | 11 | 91.7 | 1 | 8.3 | 0 | 0.0 | 12 |
| 外耳畸形 | 0 | 0.0 | 6 | 66.7 | 3 | 33.3 | 0 | 0.0 | 9 |
| 血管瘤 | 0 | 0.0 | 12 | 57.9 | 5 | 26.3 | 3 | 15.8 | 19 |
| 腭裂 | 0 | 0.0 | 3 | 50.0 | 3 | 50.0 | 0 | 0.0 | 6 |
| 足内(外)翻 | 0 | 0.0 | 1 | 33.3 | 1 | 33.3 | 1 | 33.3 | 3 |
| 尿道下裂 | 0 | 0.0 | 1 | 25.0 | 0 | 0.0 | 3 | 75.0 | 4 |
| 先天性心脏病 | 0 | 0.0 | 4 | 8.5 | 16 | 34.0 | 27 | 57.4 | 47 |

神经管畸形的异常高发地区, 调查结果显示该地区神经管畸形的发生率高达 19.9‰, 大约是美国神经管畸形平均水平的 20 倍。无脑儿、脊柱裂、脑膨出等神经管畸形病例容易通过 B 超等手段在产前发现诊断, 从表 1 可知研究地区从孕 20 周到出生后 7 天发现的神经管畸形病例占同一时段发现的所有出生缺陷的 57.8%。

目前我国常规监测时段为孕 28 周到出生后 7 天, 本研究结果提示按照这一监测时段进行监测可导致相当一部分出生缺陷漏报。主要包括两个方面: 一方面是孕 28 周前终止妊娠中出生缺陷的漏报。随着产前诊断技术的不断成熟和发展, 诊断时间逐渐提前, 大部分产前诊断发生在妊娠 28 周以前, 有一部分出生缺陷病例甚至可在妊娠 20 周以前作出诊断。出生缺陷产前诊断和选择性终止妊娠对出生缺陷监测发生水平有很大的影响。本研究结果显示, 如果从孕满 28 周开始监测, 出生时出生缺陷发生率比孕满 20 周开始监测发生率降低 32.8%。在山西省的另一项研究也显示类似的结果, 从孕满 28 周开始监测的神经管畸形发生率比从孕满 20 周开始监测低 31.8%^[5,6]。

另一方面是先天性心脏病等内脏畸形的漏报。如本研究显示, 90% 以上的先天性心脏病病例是在出生 7 天后发现的。Hoffman^[7] 的研究发现, 出生时只能发现先天性心脏病 40%~50% 病例, 到 1 岁时达 90% 左右, 4 岁时发现 99%。Burki 和 Babar^[8] 研究显示, 出生后 1 个月内先天性心脏病的检出率为 28.07%, 在 1 岁内为 75.43%。当然, 出生时先天性心脏病等内脏畸形的检出率与医疗保健和诊断技术水平密切相关。我国 1996-2000 年出生缺陷监测结果显示, 虽然围产期先天性心脏病监测发生率不高, 但随着诊断技术水平的提高呈上升趋势, 由 1996 年的 0.6‰ 上升到 2000 年的 1.1‰; 在发达地区如上海市、浙江省先天性心脏病监测发生率较高, 分别为 4.3‰ 和 4.2‰^[9]。

目前我国主要有两个出生缺陷监测系统。一个

是始于 20 世纪 80 年代的全中国出生缺陷监测系统, 监测时段为从孕满 28 周到出生后 7 天; 另一个是在局部地区开展的以人群为基础的出生缺陷监测系统, 监测时段从孕满 20 周到出生后 7 周。本文研究结果提示, 为更好地开展出生缺陷监测工作, 我国应选择若干有代表性的地区开展出生缺陷从孕 20 周到出生后至少 1 岁的连续性监测, 同时还需要产科、儿科等多学科的共同参与, 需要发展新的筛查和诊断方法, 尤其是针对内脏畸形诊断的新方法, 以获得完整的出生缺陷数据和弥补已有出生缺陷监测数据的不足。

(本文调查工作得到山西省人口和计划生育委员会、山西医科大学、山西省吕梁地区人口和计划生育委员会、中阳和交口县计划生育、妇幼保健部门的大力支持。谨此致谢)

参 考 文 献

- [1] Sever LE. Guidelines for conducting birth defects surveillance. <http://www.nbdpn.org>.
- [2] Christianson RE, van den Berg BJ, Milkovich L, et al. Incidence of congenital anomalies white and black live births with long-term follow-up. *Am J Public Health*, 1981, 71(12):1333-1341.
- [3] WHO. Services for the prevention and management of genetic disorders and birth defects in developing countries. WHO Publication, WHO/HGN/GL/WAOPBD/99.1. Geneva, 1999.
- [4] 郑晓瑛, 宋新明, 陈功, 等. 中国出生缺陷高发地区出生缺陷的发生水平和流行病学特征. *中华流行病学杂志*, 2007, 28(1):5-9.
- [5] 张家健, 高振敏, 薛红, 等. 0~4 岁小儿发育诊断量表的研究. *中华儿科保健杂志*, 1997, 5(3):144-147.
- [6] 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(4):252-257.
- [7] Hoffman JI. Incidence of congenital heart disease: I. postnatal incidence. *Pediatr Cardiol*, 1995, 16(3):103-113.
- [8] Burki MK, Babar GS. Prevalence and pattern of congenital heart disease in Hazara. *J Ayub Med Coll Abbottabad*, 2001, 13(4):16-18.
- [9] 朱军, 周光萱, 代礼, 等. 1996-2000 年全国围产期先天性心脏病发生率的分析. *四川大学学报(医学版)*, 2004, 35(6):875-877.

(收稿日期:2007-10-11)

(本文编辑:张林东)