

· 临床流行病学 ·

中国人群先天性心脏病危险因素的 Meta 分析

余章斌 韩树萍 郭锡熔

【摘要】 目的 探讨中国人群先天性心脏病发生的主要危险因素,为该病防治提供依据。方法 利用 Meta 分析方法分析国内 12 篇(累计病例 3436 例,对照 3976 例)关于先天性心脏病发病危险因素的研究文献。根据齐性检验结果采用计算各危险因素合并 OR 值及其 95% CI。结果 单因素合并 OR 值分别为:母孕期受精神刺激(4.55)、母孕早期有感冒病史(3.18)、孕前接触有毒化合物(3.19)、孕期接触农药(4.85)、孕期有负性生活事件(5.39);多因素合并 OR 值分别为:母孕期受精神刺激(4.08)、孕期接触有毒化合物(3.54)、母孕期感冒发热(5.00)。结论 目前影响中国人群先天性心脏病发生的主要因素为母孕期受精神刺激、母孕早期有感冒病史或发热、孕前或孕期接触有毒化合物、孕期接触农药和孕期有负性生活事件。

【关键词】 先天性心脏病; Meta 分析; 危险因素; 比值比

A Meta-analysis on the risk factors of perinatal congenital heart disease in Chinese people YU Zhang-bin, HAN Shu-ping, GUO Xi-rong. Department of Pediatrics, Nanjing Maternal and Child Health Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Nanjing 210004, China

【Abstract】 **Objective** To investigate the main risk factors related to the incidence of perinatal congenital heart disease (CHD) in Chinese people. **Methods** Results on the risk factors of CHD in 12 papers were analyzed by Meta-analysis method. The cumulative cases and controls were 3436 and 3976, respectively. The calculation methods of the combined odds ratio (OR) and 95% confidence interval (CI) were determined according to the homogeneity test. **Results** The pooled OR values of single-factor-analysis were as follows: spiritual stimulus (4.55), maternal exposures to pesticides (4.85), negative life events (5.39) during pregnancy, cold (3.18) during early pregnancy, exposure to chemical toxic substances before pregnancy. The pooled OR values of multiple-factor analysis were as follows: spiritual stimulus (4.08), exposure to chemical toxic substances (3.54), cold with fever (5.00) during pregnancy. **Conclusion** The main factors influencing the incidence of CHD in Chinese people were current spiritual stimulus, exposure to chemical toxic substances or pesticides, negative life events during pregnancy, cold or fever during early pregnancy, exposure to chemical toxic substances before pregnancy.

【Key words】 Congenital heart disease; Meta-analysis; Risk factor; Odds ratio

先天性心脏病(CHD)是最常见的出生缺陷之一,为儿童死亡的主要原因^[1]。近年来,伴随着现代工业的发展,生活节奏明显增快、环境污染加重,使得 CHD 的发生率较以往有明显的增高^[2],资料显示,人群总体 CHD 发生率在 0.5%~1.25% 之间^[3]。由于我国出生人口基数大,每年约有 2000 万婴儿出生,按全国 CHD 平均发生率估算,全国每年约有 20 万 CHD 患儿出生,严重危害着儿童的生命与健康。CHD 是一种多因素疾病,由胚胎期遗传因素和环境因素的共同作用,导致心脏血管发育异常,但由于该病的发病机制尚未阐明,究竟哪些因素可导致 CHD,各研究结论不一致,使一级预防至今未能有

效开展。本研究对近 15 年间发表的有关 CHD 病因探索的流行病学文献进行 Meta 分析,以期发现目前我国人群 CHD 发生的主要危险因素,并计算合并 OR 值,为 CHD 的科学预防及病因学研究提供一定依据。

资料与方法

1. 资料来源:分别以“congenital heart disease”、“congenital heart defects”、“risk factor”和“先天性心脏病”、“先天性心脏缺陷”、“危险因素”为检索词,联机检索 Medline 数据库、中国生物医学文献数据库、中国学术期刊全文数据库、重庆维普中文科技期刊全文数据库,并辅以文献追溯、手工检索等方法收集 1994 年 1 月至 2008 年 5 月国内外公开发表的关于

中国人群先天性心脏病发病危险因素的研究文献。

2. 纳入标准:①以论文形式发表的病例对照研究关于中国人群先天性心脏病发病危险因素的文献;②各文献研究假设及研究方法相似;③有研究开展或发表的年限;④病例或对照组样本量都必须分别大于 70 例;⑤原始数据提供 OR 值及 95% CI 或可以转化 OR 值及 95% CI;⑥暴露的定义基本相似;⑦不包括特殊职业人群的研究资料。

3. 排除标准:参考 Lichtenstein 等^[4]提供的标准对每篇文献进行质量评价,剔除重复报告、质量差、报道信息太少及无法利用的文献。

4. 统计学分析:将文献按 Meta 分析的要求整理数据,建立数据库,并核对数据;对不同数据类型,全部转换为 OR 值及 95% CI 的形式;对研究文献采用 q 检验法进行一致性检验。根据检验结果,采用固定效应模型或随机效应模型进行合并。设纳入综合分析的研究个数为 k,各个研究所对应的 OR_i (i=1, ..., k),令 y_i = ln(OR_i)。固定效应模型合并 OR 值为:

$$OR_i = \exp\left(\frac{\sum W_i y_i}{\sum W_i}\right)$$

$$OR_i \text{ 值的 } 95\% \text{ CI} = \exp\left(\frac{\sum W_i y_i}{\sum W_i} \pm \frac{1.96}{\sqrt{\sum W_i}}\right)$$

式中, W_i = 1/v_i, v_i 为各独立研究的方差, v_i = [ln(OR_i/OR_{ii})/1.96]² 或 v_i = [ln(OR_{iii}/OR_i)/1.96]², OR_{ii} 和 OR_{iii} 分别为各个研究对应的 OR 值的 95% CI 的上、下限。各研究结果之间是否具有—致性,可做齐性检验,统计量为:

$$q = \sum [W_i (y_i - \bar{y}_w)]^2$$

$$\text{式中 } \bar{y}_w = \frac{\sum W_i y_i}{\sum W_i}$$

若 q 值不大于自由度(df)为 k-1 的 χ² 分布的界值,可以认为纳入 Meta 分析的研究结果之间具有较好的一致性,选用固定效应模型。当齐性检验表明有统计学意义时,则应考虑各研究之间的差异,其估计方差为:

$$s^2 = \frac{q - k + 1}{\sum W_i - \sum W_i^2 / \sum W_i}$$

再用 W_i^{*} = (W_i⁻¹ + s²) 代替上述 OR_i 及其 95% CI 估计公式中的 W_i,即可估计随机效应模型假设下的合并 OR 值及其 95% CI^[5]。合并 OR 值的显著性以 χ² = $\frac{(\sum W_i y_i)^2}{\sum W_i}$ 计算, df = 1。根据以上公式在 Microsoft Excel 软件中完成数据的统计分析。

结 果

1. 研究资料的基本情况:共检索到 69 篇文章,根据以上文献资料的入选及排除标准,经筛选并纳入本次 Meta 分析的文献共有 12 篇^[6-18],其中成组病例对照研究 1 篇,1:1 配对病例对照研究 6 篇,1:2 配对病例对照研究 5 篇,累积调查 8 省(区、市),病例 3436 例,对照 3976 例(表 1)。

表1 国内 12 篇 CHD 危险因素的文献基本资料

纳入文献	年份	研究方法	病例组例数	对照组例数	调查地点
[6]	1994	1:1 病例对照	168	168	山东
[7]	1999	1:1 病例对照	1286	1286	广西
[8]	2000	1:1 病例对照	201	201	宁波
[9]	2001	1:1 病例对照	761	761	重庆
[10]	2005	1:2 病例对照	72	144	潍坊
[11]	2005	1:2 病例对照	73	146	山东
[12]	2006	1:1 病例对照	230	230	湖南
[13]	2006	1:2 病例对照	73	146	北京
[14]	2006	1:1 病例对照	115	115	广西
[15]	2007	1:2 病例对照	100	200	泰山
[16]	2007	成组病例对照	150	165	无锡
[17]	2007	1:2 病例对照	207	414	上海

2. 各危险因素与 CHD 的 OR 值单因素分析合并结果:孕期受精神刺激、孕早或中期有感冒病史、母不知道受孕时妊娠周数、孕期服用抗生素、有 CHD 家族史、有先兆流产史、孕期服用解热镇痛药、孕前接触有毒化合物、孕期接触农药、孕期有负性生活事件、妊娠合并症、孕期风疹病毒感染、孕早期心情烦躁、孕期多食肉食、摄入维生素、饮牛奶等因素与 CHD 关系的合并 OR 值差异有统计学意义,其中孕期多食肉食、摄入维生素、饮牛奶为保护因素,其他均为危险因素。根据其估计 OR 值的大小,母孕期受精神刺激、母孕早期有感冒病史、孕前接触有毒化合物、孕期接触农药、孕期有负性生活事件与 CHD 的关联强度较强,其他因素呈中度关联,孕期接触有毒化合物、孕期被动吸烟和噪声刺激与 CHD 的关联强度不强(表 2)。

3. 各危险因素与 CHD 的 OR 值多因素分析合并结果:孕早期有感冒病史、孕期噪声刺激、有 CHD 家族史、孕期受精神刺激、孕期接触有毒化合物、孕期感冒发热、孕期多食肉食、孕期风疹病毒感染、孕早期心情烦躁等因素与 CHD 关系的合并 OR 值差异有统计学意义,其中孕期多食肉食为保护因素,其他均为危险因素。根据其估计 OR 值的大小,孕期受精神刺激、孕期接触有毒化合物、孕期感冒发热与

CHD 的关联强度较强, 噪声刺激呈较弱关联, 其他因素呈中度关联(表 3)。

4. 敏感性分析: 对齐性检验有统计学意义, 各研究之间存在差异的危险因素分别应用不同模型进行合并 OR 值的点估计和区间估计, 其中 5 个单因素指标和 2 个为多因素指标有统计学意义。结果表明, 固定效应模型和随机效应模型所得到的合并 OR 值的点估计基本相同, 随机效应模型的区间估计范围略宽于固定效应模型(表 4)。说明本次研究的综合分析结果基本可靠。

讨 论

综合国内外研究结果, CHD 的危险因素有孕期受精神刺激、孕早期有感冒病史、母不知道受孕时妊娠周数、孕期服用抗生素、有 CHD 家族史、有先兆流产史、孕期服用解热镇痛药、孕前接触有毒化合物、孕期接触农药、孕期有负性生活事件、妊娠合并症、孕期风疹病毒感染、孕早期心情烦躁等, 目前肯定的危险因素有孕期受精神刺激、孕早期有感冒病史或发热、孕前或孕期接触有毒化合物、孕期接触农药、孕期有负性生活事件。本文中采用 Meta 分析方法, 将 12 个研究目的相同的研究结果进行定量合并分析和综合评价, 不但提高了统计检验的功效, 也解决了研究结果的分歧。本文内容涉及 8 个省、市、自治区, 累计病例 3436 例、对照 3976 例, 扩大了研究的覆盖面, 增加了样本含量, 研究结果与国内外文献报道基本一致^[18]。

CHD 是多因素的疾病, 有的因素起强烈作用, 如孕期受精神刺激、孕期接触有毒化合物、孕期感冒

表2 CHD 危险因素与 OR 值的单因素分析合并结果

因 素	合并 OR 值(95% CI)	q 值	χ^2 值	数据参考文献
孕期受精神刺激(有/无)	4.55(3.56~5.81)	13.66 ^a	147.96 ^a	[6,12,14,15,17]
孕早期有感冒病史(有/无)	3.18(2.54~3.98)	1.69 ^c	101.81 ^a	[6,9,14]
孕中期有感冒病史(有/无)	1.58(1.07~2.32)	1.96 ^c	5.42 ^b	[6,9]
母不知道受孕时妊娠周数(是/否)	1.68(1.22~2.32)	5.65 ^c	10.12 ^a	[6,11,15]
孕期服用抗生素(是/否)	2.58(1.80~3.70)	0.23 ^c	26.45 ^a	[12,14,15,17]
有 CHD 家族史(有/无)	2.80(1.43~5.50)	0.25 ^c	8.98 ^a	[9,17]
有先兆流产史(有/无)	2.32(1.36~3.96)	2.38 ^c	9.58 ^a	[9,15,16]
孕期服用解热镇痛药(有/无)	1.96(1.17~3.28)	4.03 ^c	6.57 ^b	[11,15,17]
孕前接触有毒化合物(有/无)	3.19(1.89~5.38)	0.06 ^c	18.79 ^a	[11,12]
孕期接触有毒化合物(有/无)	1.46(0.87~2.48)	23.59 ^a	2.02 ^c	[11,12,13]
孕期接触农药(有/无)	4.85(2.67~8.81)	0.54 ^c	26.81 ^a	[11,14,15]
孕期有负性生活事件(有/无)	5.39(2.98~9.72)	5.40 ^c	31.26 ^a	[11,15]
孕期多食肉食(是/否)	0.64(0.56~0.73)	1.91 ^c	44.86 ^a	[11,12,16]
孕期摄入维生素(是/否)	0.60(0.45~0.79)	0.81 ^c	12.86 ^a	[12,15,16]
孕期饮牛奶(是/否)	0.65(0.56~0.74)	5.13 ^c	40.67 ^a	[12,16]
妊娠合并症(有/无)	1.71(1.20~2.43)	7.43 ^b	8.79 ^a	[12,14,15]
孕期被动吸烟(是/否)	1.17(0.95~1.44)	7.36 ^b	2.31 ^c	[12,17]
孕期噪声刺激(是/否)	1.15(0.85~1.55)	11.44 ^a	0.81 ^c	[12,13,17]
孕期风疹病毒感染(有/无)	1.97(1.25~3.11)	0.55 ^c	8.61 ^a	[9,16]
孕早期心情烦躁(是/否)	2.10(1.65~2.69)	2.78 ^c	35.33 ^a	[12,14]

注: q 值为一致性检验结果($df = k - 1$); χ^2 值为合并 OR 值的显著性检验结果($df = 1$), ^a $P < 0.01$, ^b $0.01 < P < 0.05$, ^c $P > 0.05$

表3 CHD 危险因素与 OR 值的多因素分析合并结果

因 素	合并 OR 值(95% CI)	q 值	χ^2 值	数据参考文献
孕早期有感冒病史(有/无)	2.12(1.80~2.48)	49.18 ^a	84.84 ^a	[7,8,9,10,14]
孕期噪声刺激(是/否)	1.16(1.09~1.24)	7.99 ^b	21.96 ^a	[8,13,17]
有 CHD 家族史(有/无)	2.55(1.43~5.50)	1.40 ^c	4.65 ^b	[9,17]
孕期受精神刺激(有/无)	4.08(2.79~5.81)	3.90 ^c	5.97 ^b	[10,12,17]
孕期接触有毒化合物(有/无)	3.54(1.80~6.93)	1.44 ^c	13.50 ^a	[11,12,13]
孕期感冒发热(有/无)	5.00(3.27~7.61)	1.66 ^c	56.50 ^a	[11,15,16,17]
孕期多食肉食(是/否)	0.74(0.56~0.98)	3.14 ^c	4.46 ^b	[11,12]
孕期风疹病毒感染(有/无)	1.97(1.25~3.11)	0.55 ^c	8.61 ^a	[9,16]
孕早期心情烦躁(是/否)	2.10(1.65~2.69)	2.78 ^c	35.33 ^a	[12,14]

表4 固定效应模型与随机效应模型结果比较

数据类型	因 素	固定 OR 值(95% CI)	随机 OR 值(95% CI)
单因素	孕期受精神刺激(有/无)	4.55(3.56~5.81)	4.08(2.53~6.59)
	孕期接触有毒化合物(有/无)	1.46(0.87~2.48)	2.50(0.33~19.11)
	妊娠合并症(有/无)	1.71(1.20~2.43)	2.05(0.99~4.26)
	被动吸烟(是/否)	1.17(0.95~1.44)	1.33(0.71~2.49)
	噪声刺激(是/否)	1.15(0.85~1.55)	0.99(0.46~2.11)
	多因素	孕早期有感冒病史(有/无)	2.12(1.80~2.48)
噪声刺激(是/否)		1.16(1.09~1.24)	1.84(0.92~3.68)

发热, 但更多的情况是多种因素、长期暴露的综合结果。在分析危险因素时, 既要考虑各因素的独立作用, 又要考虑因素间的交互作用, 如孕期感冒发热与其他因素间的相互作用等, 可以考虑借鉴脑血管病的定量评价标准表建立的方法^[19], 通过统计模型将 CHD 不同暴露水平的危险因素转换为危险分数, 用于人群 CHD 风险的定量评价, 对人群 CHD 的发生进行预测, 这样既可以考虑危险因素间的相互作用, 也可以针对危险因素进行一级预防, 但需要大样本的病例对照研究完善风险评分表的特异性和敏

感性。

Meta 分析是对以往研究结果的综合分析,在设计、资料收集、统计过程中不免存在偏倚,对资料质量进行评价与取舍时也会产生偏倚。同时,单个资料在纳入的风险因素并不一致,各个文献间研究风险因素差别较大,削弱了资料的合并放大作用,一些风险因素研究较少,无法进行合并,如叶酸与 CHD 的关系一直受到人们的关注^[20],但只有一篇文献对叶酸和 CHD 的关系进行了观察^[12],造成一些风险因素的缺失。我国今后 CHD 的流行病学研究,可以参照美国国家出生缺陷干预研究的形式^[21],进行多中心间的协作,建立共同的调查风险因素标准,这样结果将更有价值。

总之,通过本次 Meta 分析研究,初步明确了 CHD 的主要相关危险因素及联系的强度,表明 CHD 的发生主要与孕期受精神刺激、孕早期有感冒病史或发热、孕前或孕期接触有毒化合物、孕期接触农药、孕期有负性生活事件有关。提示孕期多食肉食,摄入维生素,饮牛奶为 CHD 的保护因素。

参 考 文 献

[1] 代礼,周光萱,朱军,等. 出生缺陷对中国围产儿死亡的影响. 中华流行病学杂志,2004,25:138-141.

[2] 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),2004,35:875-877.

[3] Sissman NJ. Incidence of congenital heart disease. JAMA,2001,285:2579.

[4] Lichtenstein MJ, Mulrow CD, Elwood PC. Guidelines for reading case-control studies. J Chron Dis,1987,40:893-903.

[5] Matthias E. Systematic reviews in health care. 2nd ed. London: BMJ Publishing Group,2001:347-368.

[6] 王东玫,李绍忱,赵跃进,等. 儿童单纯性先天性心脏病之危险因素及作用方式的探讨. 中华流行病学杂志,1994,15:304-307.

[7] 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.

[8] 钱莹莹,陈燕玉,孙玉琴,等. 儿童先天性心脏病相关因素分

析. 宁波医学,2000,12:553-555.

[9] 赖杰,韩力苏,徐世英,等. 新生儿先天性心脏病危险因素的探讨. 预防医学情报杂志,2001,17:370-371.

[10] 潘庆忠,刘世伟. 先天性心脏病危险因素的统计分析. 中国卫生统计,2005,22:311-313.

[11] 高莉洁,赵仲堂,李栋,等. 先天性心脏病环境危险因素病例对照研究. 中国公共卫生,2005,21:161-162.

[12] 谭梅娟,黄民主,李澄清,等. 孕早期环境因素与儿童先天性心脏病关系的病例-对照研究. 环境与健康杂志,2006,23:427-430.

[13] 袁雪,王惠珊,闫淑娟,等. 10 665 名儿童先天性心脏病发病状况监测结果和环境危险因素分析. 中国妇幼保健,2006,21:781-783.

[14] 仇小强,钟秋安,曾小云,等. MTHFR 基因、CBS 基因、环境因素与先天性心脏病的病例对照研究. 中华流行病学杂志,2006,27:260-263.

[15] 王华义,景学安,李栋. 环境因素对先天性心脏病影响的研究. 泰山医学院学报,2008,28:338-340.

[16] 鲍颖芳,孔祥清,钱炜,等. 无锡地区学龄前儿童先天性心脏病危险因素分析. 中国微循环,2007,11:271-274.

[17] 侯佳,桂永浩,奚立,等. 先天性心脏病环境危险因素的病例对照研究. 复旦学报(医学版),2007,34:652-655.

[18] 应桂英,李宁秀,任晓晖,等. 四川省城市居民脑血管病主要危险因素定量评价标准的研究. 中华流行病学杂志,2003,24:1141-1145.

[19] 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. Circulation,2007,115:2995-3014.

[20] Kallen B. Congenital malformations in infants whose mothers reported the use of folic acid in early pregnancy in Sweden. A prospective population study. Congenit Anom (Kyoto),2007,47:119-124.

[21] Rasmussen SA, Olney RS, Holmes LB, et al. Guidelines for case classification for the National Birth Defects Prevention Study. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol,2003,67:193-201.

(收稿日期:2008-06-29)

(本文编辑:张林东)