

# 山西省两县妇女孕28周前终止妊娠对神经管缺陷总患病率的影响

李凯 何祥波 张乐 李智文 叶荣伟 刘建蒙 翟瑞琴 段先进 任爱国

**【摘要】** 目的 探讨妇女孕28周前终止妊娠对神经管缺陷(NTDs)总患病率的影响。方法 2004—2010年山西省太谷和平定县进行以体表缺陷为主的出生缺陷监测,计算孕28周前、后(围产儿)和NTDs总患病率,分析其变化趋势并进行比较。同时计算孕28周前因产前诊断引产的NTDs病例数及构成。结果 2004—2010年太谷和平定县共监测围产儿52 366名,其中NTDs患儿485例,总患病率为92.6/万;NTDs总患病率呈下降趋势。孕28周前NTDs患病率为60.9/万,围产儿中NTDs患病率为31.7/万,因此,两县围产儿出生缺陷监测到的NTDs患病率比NTDs真实患病率低估66.0%。近年两县孕28周后监测到的NTDs病例数在NTDs总病例数中的构成比占40.0%左右。结论 基于围产儿的出生缺陷监测,低估了人群中NTDs的真实患病率,无脑缺陷更严重。建议改进目前的出生缺陷监测方案,将任何孕周因产前诊断出生缺陷而引产的病例纳入监测范畴。

**【关键词】** 神经管缺陷; 终止妊娠; 患病率; 监测

**Impact of pregnancy terminations before 28 weeks of gestation on the overall prevalence of neural tube defects in two counties of Shanxi province** Li Kai<sup>1,2</sup>, HE Xiang-bo<sup>1,2</sup>, ZHANG Le<sup>2</sup>, LI Zhi-wen<sup>2</sup>, YE Rong-wei<sup>2</sup>, LIU Jian-meng<sup>2</sup>, ZHAI Rui-qin<sup>3</sup>, DUAN Xian-jin<sup>4</sup>, REN Ai-guo<sup>2</sup>. 1 Department of Epidemiology and Biostatistics, School of Public Health, 2 Institute of Reproductive and Child Health/Ministry of Health Key Laboratory of Reproductive Health, Peking University Health Science Center, Beijing 100191, China; 3 Pingding County Women and Children Hospital of Shanxi Province; 4 Taigu County Women and Children Hospital of Shanxi Province

Corresponding author: REN Ai-guo, Email: renag@bjmu.edu.cn

This work was supported by a grant from the National Natural Science Foundation of China (No. 31071315).

**【Abstract】 Objective** To examine the impact of pregnancy termination before 28 weeks of gestation on the overall prevalence of neural tube defects (NTDs). **Methods** Data collected during the period of 2004 and 2010 from a birth defects surveillance system in Pingding county and Taigu county of Shanxi province were used. Number of births  $\geq 28$  weeks of gestation and number of cases with major birth defects among the births were collected. Terminations of pregnancies before 28 weeks of gestation due to prenatal diagnosis were also collected. The total prevalence of neural tube defects, prevalence before 28 weeks of gestation, and prevalence of  $\geq 28$  weeks gestation were calculated using the total number of pregnancies of  $\geq 28$  weeks of gestation as denominator. The prevalence data were compared to examine the impact of pregnancy termination on the total prevalence. The proportions of pregnancy terminations before 28 weeks of gestation due to prenatal diagnosis of an NTD against the total number of NTD cases were also calculated. **Results** During 2004–2010, 52 366 births were recorded, and 485 NTD cases were ascertained. The overall prevalence of NTDs was 92.6 per 10 000 births, with prevalence of  $< 28$  weeks gestation due to pregnancy terminations as 60.9 per 10 000 births, while the prevalence of  $\geq 28$  weeks of gestation was 31.7 per 10 000 births. NTD prevalence of  $\geq 28$  weeks gestation was 66.0% lower than the total NTD prevalence. In the last two years, the proportion of NTDs ascertained  $\geq 28$  weeks gestation accounted for about 40.0% of the total NTD cases. **Conclusion** A birth-defect-surveillance program that covered only pregnancies  $\geq$

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2012.05.014

基金项目:国家自然科学基金(31071315)

作者单位:100191 北京大学公共卫生学院流行病与卫生统计学系(李凯,何祥波),生育健康研究所 卫生部生育健康重点实验室(李凯,何祥波,张乐,李智文,叶荣伟,刘建蒙,任爱国);山西省平定县妇幼保健院(翟瑞琴);山西省太谷县妇幼保健院(段先进)

通信作者:任爱国, Email: renag@bjmu.edu.cn

28 weeks of gestation resulted in a severe underestimation of the total birth prevalence of NTDs, especially for anencephaly. We would recommend that the current national birth defects surveillance system should include pregnancy terminations before 28 weeks of gestation and the calculation of total NTD prevalence should also include these cases into the numerator, so as to better estimate true population NTD prevalence, upon which the related public health policy is based.

**【Key words】** Neural tube defects; Pregnancy termination; Prevalence; Surveillance

神经管缺陷(NTDs)是由于胚胎在早期发育过程中神经管闭合不全所引起的一类中枢神经系统畸形。NTDs在世界范围内患病率为0.5‰~2.0‰<sup>[1]</sup>。2010年我国围产儿NTDs患病率为5.74/万,与2000年的11.96/万相比,下降52.0%,并且呈逐年下降趋势;NTDs患病率顺位由2000年的第3位下降至第5位<sup>[2]</sup>。然而,有关孕28周前因产前诊断而终止妊娠对人群NTDs总患病率的影响,尤其基于多年人群监测数据的分析,国内鲜见报道。为此,本研究采用山西省太谷和平定县出生缺陷监测数据,对怀孕28周前因产前诊断而引产的NTDs病例数对于人群NTDs总患病率的影响进行分析。

### 对象与方法

1. 监测对象:山西省平定和太谷县所有在本地居住一年以上的妇女并在各级医院、妇幼保健院及家庭分娩的孕满28周到产后7 d的围产儿,包括活产和死胎、死产。同时,对因产前检查发现出生缺陷而人工终止妊娠的病例也进行报告。

2. 监测内容及方法:监测的出生缺陷种类包括:无脑、脊柱裂、脑膨出、先天性脑积水、腭裂、唇裂、唇裂合并腭裂、外耳缺陷、食道闭锁或狭窄、直肠肛门闭锁或狭窄(无肛)、尿道下裂、肾盂积水、马蹄内翻足、多指(趾)、并指(趾)、肢体短缩、先天性膈疝、脐膨出、先天性髋关节脱位、腹裂、联体双胎、唐氏综合症和先天性心脏病等23种缺陷。监测内容:①监测医院内出生的孕28周至产后7 d的围产儿;②出生缺陷病例的个案资料;③孕28周前因产前诊断而引产的病例。在每所医院,每名新生儿以及经产前诊断发现畸形引产的,均由1名受过培训的专业人员做检查,如发现缺陷儿并明确诊断后,根据要求将有关监测内容进行登记和报告。质量控制标准:表格填写完整率100%,表格中项目填写错误率<1%,计算机录入错误率<1%,围产儿出生漏报率<1%,出生缺陷漏报率<1%。除了日常自查外,每年进行1次漏报调查。

3. 统计学分析:以监测的围产儿数为分母,分别以围产儿(即孕满28周至产后7 d)中的NTDs数、孕28周前因产前诊断而引产的NTDs数和NTDs总数

为分子,分别计算围产儿NTDs患病率(即孕28周后NTDs患病率)、孕28周前NTDs患病率和NTDs总患病率。同时,计算孕28周前因产前诊断引产的NTDs病例数在总NTDs数中的百分构成。时间变化趋势用 $\chi^2$ 线性趋势检验,各年度孕28周前与孕28周后的NTDs总患病率和亚型患病率的比较采用分层 $\chi^2$ 检验,使用SPSS 18.0统计软件进行分析。

### 结 果

1. 一般情况:2004—2010年太谷、平定县每年的围产儿数比较稳定,略有下降趋势。两县总围产儿为52 366人,其中城镇为9186人,乡村为43 180人。太谷县总围产儿为27 561人,其中城镇为4737人,乡村为22 824人;平定县总围产儿为24 805人,其中城镇为4449人,乡村为20 356人。两县历年乡村围产儿数均占该年围产儿总数的80.0%以上。2005—2010年围产儿中的男女性比例为108:100。

2. NTDs总患病率:7年间太谷、平定县NTDs总患病率较高为92.6/万;NTDs平均总患病率太谷县为84.2/万,平定县为102.0/万。太谷县近年的NTDs总患病率维持在80.0/万左右,而平定县NTDs总患病率波动较大,2009年的NTDs总患病率为116.8/万,处于较高水平(表1)。

表1 2004—2010年太谷和平定县围产儿数、总NTDs数以及NTDs总患病率(/万)

年份	太谷县			平定县			合计		
	围产儿数	NTDs数	患病率	围产儿数	NTDs数	患病率	围产儿数	NTDs数	患病率
2004	4 466	43	96.3	3 600	66	183.3	8 066	109	135.1
2005	3 905	40	102.4	3 633	42	115.6	7 538	82	108.8
2006	4 227	29	68.6	3 936	40	101.6	8 163	69	84.5
2007	4 066	34	83.6	3 881	31	79.9	7 947	65	81.8
2008	3 747	27	72.1	3 641	23	63.2	7 388	50	67.7
2009	3 678	31	84.3	3 169	37	116.8	6 847	68	99.3
2010	3 472	28	80.6	2 945	14	47.5	6 417	42	65.5
合计	27 561	232	84.2	24 805	253	102.0	52 366	485	92.6
趋势 $\chi^2$ 检验	4.21			39.97			29.54		
P值	0.648			<0.001			<0.001		

太谷县NTDs总患病率7年间变化不明显,平定县NTDs总患病率呈下降趋势,平定县7年的NTDs合计总患病率比太谷县高21.0%。将两县的数据合

并后,NTDs 总患病率有下降趋势,差异有统计学意义(表 1)。

3. 围产儿 NTDs 患病情况以及孕 28 周前终止妊娠对 NTDs 总患病率的影响: 两县 7 年间围产儿 NTDs 平均患病率为 31.7/万,孕 28 周前 NTDs 为 60.9/万,后者高于前者;围产儿及孕 28 周前 NTDs 患病率均呈逐年下降趋势,差异有统计学意义(表 2)。围产儿和孕 28 周前 NTDs 的亚型中,均显示只有无脑患病率下降趋势有统计学意义;脊柱裂和脑膨出下降趋势无统计学意义。

亚型分析发现,孕 28 周前的无脑患病率高于孕 28 周后,前者平均患病率为后者的 3.78 倍;孕 28 周前与孕 28 周后的脊柱裂患病率差异无统计学意义;孕 28 周前的脑膨出患病率高于孕 28 周后,前者平均患病率为后者的 1.78 倍。提示,相对于脊柱裂和脑膨出,无脑较易在产前得到诊断。不过,就孕 28 周前无脑和脊柱裂患病率之间的变化来看,虽然最初数年无脑的患病率高于脊柱裂,但近两年,脊柱裂的患病率超过了无脑的患病率,提示脊柱裂产前诊断的机会正在增加。

本研究 7 年间两县的 NTDs 总患病率为 92.6/万(表 1),而如果根据现行基于围产儿(即孕满 28 周至产后 7 d)的出生缺陷监测统计方法,NTDs 总患病率为 31.7/万,比该总患病率低 66.0%。

4. 孕 28 周前 NTDs 病例数构成比变化趋势: 2004—2010 年孕 28 周前的 NTDs 病例数在 NTDs 总病例数中的构成比均在 50.0% 以上(图 1)。整个研究期间,孕 28 周前或孕 28 周后的构成比没有明显上升或下降趋势。2009 和 2010 年孕 28 周后(围产儿)诊断的 NTDs 病例数仍占 NTDs 总病例数的 40.0% 左右。

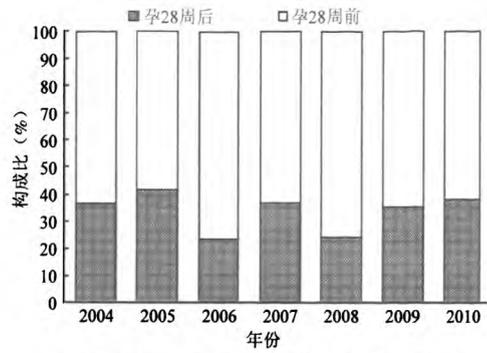


图 1 2004—2010 年山西省两县孕 28 周前后 NTDs 构成比变化趋势

### 讨 论

本研究显示,山西省两县 2004—2010 年围产儿 NTDs 患病率呈逐年下降趋势,与全国的 NTDs 患病率变化趋势大体一致<sup>[2]</sup>(从 2000 年的 12.0/万下降到 2010 年的 5.7/万)。两县 7 年的 NTDs 总患病率仍高达 92.6/万,高于我国的平均水平,也高于全球 NTDs 的平均患病水平(10/万)<sup>[3]</sup>。两县出生缺陷监测结果显示,孕 28 周前因产前诊断而终止妊娠对 NTDs 总患病率具有显著影响。如果出生缺陷监测仅从孕满 28 周(围产儿)开始,则会使两县 NTDs 总患病率低估 66.0%。近年两县孕 28 周后监测到的 NTDs 病例数在总 NTDs 病例数中的构成比在 40.0% 左右。

NTDs 患病率的明显下降趋势有两种可能原因: ①卫生状况改善、孕期营养水平提高等减少了 NTDs 的发生,因为叶酸等营养素缺乏是 NTDs 发病的危险因素<sup>[4]</sup>,而我国近年来一直在全国育龄妇女中推广叶酸增补剂;②孕 28 周前因产前超声筛查和诊断导致选择性终止妊娠增加致使 NTDs 总患病率被低

估。两县出生缺陷监测结果显示,孕 28 周前因产前诊断而终止妊娠对 NTDs 患病率有很大影响,如果出生缺陷监测仅从孕满 28 周(围产儿)开始,则会使两县 NTDs 总患病率低估 2/3。当考虑孕 28 周前的 NTDs 后其患病率仍有显著下降趋势,提示在孕期增补叶酸等措施对预防 NTDs 有一定效果<sup>[5]</sup>。

2003 年山西省围产儿 NTDs 患病率为 4.7‰<sup>[6]</sup>,若考虑因排除孕 28 周前终止妊娠使 NTDs 患病率被低估的比例,那么实际患病率将达 13.7‰,而同一时期同一地区基于孕 20 周后出生缺陷监测的 NTDs 患病率为 13.9‰<sup>[7]</sup>,两者极为接

表 2 2004—2010 年太谷和平定县孕 28 周前、后 NTDs 及其亚型患病率

年份	孕 28 周后(围产儿)				孕 28 周前			
	无脑	脊柱裂	脑膨出	合计	无脑	脊柱裂	脑膨出	合计
2004	14(17.4)	21(26.0)	5(6.2)	40(49.6)	48(59.5)	13(16.2)	8(9.9)	69(85.5)
2005	13(17.3)	19(25.2)	2(2.7)	34(45.1)	25(33.2)	17(22.6)	6(8.0)	48(63.7)
2006	4(4.9)	9(11.0)	3(3.7)	16(19.6)	27(33.1)	19(23.3)	7(8.6)	53(64.9)
2007	7(8.8)	13(16.4)	4(5.0)	24(30.2)	28(35.2)	11(13.8)	2(2.5)	41(51.6)
2008	1(1.4)	11(14.9)	0(0.0)	12(16.2)	17(23.0)	16(21.7)	5(6.8)	38(51.4)
2009	3(4.4)	17(24.8)	4(5.8)	24(35.1)	16(23.4)	22(32.1)	6(8.8)	44(64.3)
2010	3(4.7)	10(15.6)	3(4.7)	16(24.9)	9(14.0)	14(21.8)	3(4.7)	26(40.5)
合计	45(8.6)	100(19.1)	21(4.0)	166(31.7)	170(32.5)	112(21.4)	37(7.1)	319(60.9)
趋势 $\chi^2$ 检验	22.12	8.86	5.15	22.90	28.76	7.03	4.41	14.98
P 值	0.001	0.181	0.525	0.001	<0.001	0.318	0.621	0.020

注: 括号外数据为人数, 括号内数据为患病率(/万); 孕 28 周前、后 NTDs 患病率比较: NTDs:  $\chi^2_{m-h}=47.42, P<0.001$ ; 无脑:  $\chi^2_{m-h}=71.35, P<0.001$ ; 脊柱裂:  $\chi^2_{m-h}=0.57, P=0.450$ ; 脑膨出:  $\chi^2_{m-h}=3.88, P=0.049$

近。提示,孕 28 周前因产前诊断引产对人群 NTDs 总患病率影响的估计是可靠的。云南省 2000—2004 年出生缺陷监测结果也表明,50.0%的 NTDs 等严重畸形能在孕 28 周前被诊断<sup>[8]</sup>。有研究显示<sup>[9]</sup>,若将监测时段提前至孕 20 周,则出生缺陷监测患病率会是常规监测的 2.1 倍。并且 NTDs 相比其他畸形更容易在产前得到诊断而终止妊娠<sup>[10]</sup>。在美国亚特兰大地区的研究发现,排除孕 28 周前终止妊娠的 NTDs 会使 NTDs 总患病率降低 47.0%<sup>[11]</sup>。因此众多数据显示,按照我国目前的围产儿出生缺陷监测方案,将不能反映人群中 NTDs 等重大结构性缺陷的真实发生情况,以此制定公共卫生政策,将可能会出现偏差。

发达国家和地区孕 28 周前终止妊娠对 NTDs 总患病率的影响大于相对不发达国家和地区。可能的原因是发达国家和地区妇女孕期保健意识较高,产前诊断技术较先进等共同促使孕 28 周前选择性终止妊娠比例增加。本研究显示,山西省两县在近两年孕 28 周后监测到的 NTDs 病例数占到总 NTDs 病例数的 40.0% 左右。提示,山西省农村地区妇女孕期保健意识和产前诊断水平仍亟待提高,使 NTDs 等重大结构性缺陷能及早发现,减少患儿的出生,降低 NTDs 的出生率及经济负担。

孕 28 周后的无脑患病率明显低于脊柱裂,但孕 28 周前的无脑患病率却明显高于脊柱裂。若出生缺陷监测从孕 28 周开始,则会得出无脑患病率低于脊柱裂的假象,而孕 28 周前后的合计数据表明无脑与脊柱裂的实际患病率差别不大。产生这一现象的主要原因可能是无脑相对脊柱裂畸形程度更为严重,因而在产前检查中更容易被发现而选择终止妊娠,导致孕 28 周后监测到的无脑儿数相应减少。而脊柱裂病变程度较轻,产前超声检查不易发现而多在孕 28 周后被发现。国外的一些研究也表明无脑终止妊娠率高于脊柱裂<sup>[12,13]</sup>。夏威夷终止妊娠的监测数据显示,87.0% 的无脑和 62.0% 的脊柱裂在产前被诊断<sup>[14]</sup>。在脊柱裂总患病率比较稳定的情况下,其孕 28 周前的患病率有轻度上升趋势,是由于产前检查技术的提高,更多的脊柱裂病例被发现而能及早选择终止妊娠所致。总之,若围产儿监测从孕 28 周开始,不但 NTDs 总患病率会被低估,而且会导致无脑患病率低于脊柱裂患病率的假象。

目前我国的出生缺陷监测是从孕 28 周到产后 7 d,因此全国的 NTDs 和其他严重结构性出生缺陷患病率也有被低估的可能。若以本研究中两县的出生缺陷产前诊断方法用于全国,目前以人群为基础

的出生缺陷监测系统得到的 NTDs 患病率将被低估 66.0%。实际上,由于城市产前筛查和产前诊断技术较农村地区发达,城市妊娠妇女的保健意识亦高于农村妊娠妇女,因而,胎儿重大结构性缺陷有更多的机会在妊娠早期被发现而终止妊娠,因此,全国出生缺陷监测系统得到的患病率数据对总患病率的低估程度要更加严重。若将孕 28 周前和孕 28 周后发现的所有出生缺陷病例全部纳入监测范畴,会使城乡之间人群总出生缺陷患病率具有更好的可比性。另外,各地区在报告 NTDs 等出生缺陷患病率时,要明确出生缺陷患病率的定义,说明所计算的出生缺陷患病率的监测孕周,便于读者正确理解所报告的出生缺陷患病率数据。

参 考 文 献

- [1] Greene ND, Stanier P, Copp AJ. Genetics of human neural tube defects. *Hum Mol Genet*, 2009, 18: R113-129.
- [2] Ministry of Health, Peoples' Republic of China. Annual report of the national maternal and child health surveillance. Ministry of Health, 2011: 40. (in Chinese)  
中华人民共和国卫生部. 全国妇幼卫生监测及年报通讯. 卫生部, 2011: 40.
- [3] Lemire RJ. Neural tube defects. *JAMA*, 1988, 259: 558-562.
- [4] Kirke PN, Molloy AM, Daly LE, et al. Maternal plasma folate and vitamin B12 are independent risk factors for neural tube defects. *Q J Med*, 1993, 86: 703-708.
- [5] Huang J, Chen DF. Epidemiological analysis of neural tube defects in Shanxi province, 1996-2004. *Chin Maternal Child Health Care*, 2007, 22: 2648-2649. (in Chinese)  
黄晶, 陈东方. 1996-2004 年山西省神经管缺陷流行病学分析. *中国妇幼保健*, 2007, 22: 2648-2649.
- [6] Hou YX, Bai Y, Zhang XJ. Dynamic analysis of neural tube defects in Shanxi province, 1996-2003. *Chin Maternal Child Health Care*, 2005, 20: 1822-1823. (in Chinese)  
侯玉香, 白云, 张雪娟. 1996-2003 年山西省神经管出生缺陷动态分析. *中国妇幼保健*, 2005, 20: 1822-1823.
- [7] Li Z, Ren A, Zhang L, et al. Extremely high prevalence of neural tube defects in a 4-county area in Shanxi province, China. *Birth Defects Res Clin Mol Teratol*, 2006, 76: 237-240.
- [8] Tao Y. Analysis of birth defects monitoring results. *Chin Maternal Child Health Care*, 2006, 21: 3252-3254. (in Chinese)  
陶莹. 出生缺陷监测结果分析. *中国妇幼保健*, 2006, 21: 3252-3254.
- [9] Zhang T, Wang F, Lin LM, et al. Occurrence of structural birth defect in high-prevalent areas of China. *Chin J Epidemiol*, 2008, 29(3): 220-223. (in Chinese)  
张霆, 王芳, 林良明, 等. 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. *中华流行病学杂志*, 2008, 29(3): 220-223.
- [10] Stoll C, Alembik Y, Dott B, et al. Impact of prenatal diagnosis on livebirth prevalence of children with congenital anomalies. *Ann Genet*, 2002, 45: 115-121.
- [11] Roberts HE, Moore CA, Cragan JD, et al. Impact of prenatal diagnosis on the birth prevalence of neural tube defects, Atlanta, 1990-1991. *Pediatrics*, 1995, 96: 880-883.
- [12] Cragan JD, Roberts HE, Edmonds LD, et al. Surveillance for anencephaly and spina bifida and the impact of prenatal diagnosis—United States, 1985-1994. *MMWR CDC Surveill Summ*, 1995, 44: 1-13.
- [13] Vetic EM, Shaw GM. Impact of prenatal diagnosis and elective termination on prevalence and risk estimates of neural tube defects in California, 1989-1991. *Am J Epidemiol*, 1996, 144: 473-479.
- [14] Forrester MB, Merz RD, Yoon PW. Impact of prenatal diagnosis and elective termination on the prevalence of selected birth defects in Hawaii. *Am J Epidemiol*, 1998, 148: 1206-1211.

(收稿日期: 2011-11-29)  
(本文编辑: 尹廉)