

# 先天性消化道畸形影响因素的病例对照研究

姜雪锦 许光 申丽君 吴静 陈辉 王友洁

**【摘要】** 目的 探讨先天性消化道畸形发病的影响因素,为预防先天性消化道畸形发病提供参考。方法 采用以医院为基础的病例对照研究方法,对2011年4月至2012年8月在湖南省儿童医院住院的120例先天性消化道畸形患儿及同期同科室住院的170例非先天性消化道畸形患儿父母进行问卷调查,数据分析采用SPSS 18.0软件。结果 先天性消化道畸形与母亲孕前3个月内或孕期服用药物( $OR=3.35, 95\%CI: 1.51 \sim 7.41$ )、服用叶酸( $OR=0.28, 95\%CI: 0.15 \sim 0.52$ )、接触油性漆( $OR=5.05, 95\%CI: 1.32 \sim 19.29$ )、接触农药( $OR=15.20, 95\%CI: 1.55 \sim 148.99$ )及母亲孕前短期内患儿父亲服用药物( $OR=3.70, 95\%CI: 1.13 \sim 12.10$ )、吸烟( $OR=2.39, 95\%CI: 1.24 \sim 4.62$ )、饮酒( $OR=2.47, 95\%CI: 1.20 \sim 5.07$ )、接触室内清洗剂( $OR=16.42, 95\%CI: 1.71 \sim 157.92$ )、接触油性漆( $OR=9.92, 95\%CI: 2.66 \sim 36.98$ )有关。结论 先天性消化道畸形的发生受多种环境因素影响,其中母亲孕前短期内或孕期服用药物、接触油性漆、接触农药、母亲孕前短期内患儿父亲服用药物、吸烟、饮酒、接触室内清洗剂为危险因素,母亲孕前短期内或孕期服用叶酸为保护因素。

**【关键词】** 先天性消化道畸形; 影响因素; 病例对照研究

**Influential factors on congenital gastrointestinal malformation: a hospital-based case-control study** Jiang Xuejin<sup>1</sup>, Xu Guang<sup>2</sup>, Shen Lijun<sup>1</sup>, Wu Jing<sup>1</sup>, Chen Hui<sup>1</sup>, Wang Youjie<sup>1</sup>. 1 Department of Maternal and Child Health, School of Public Health, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China; 2 Department of Neonate Surgery, Hunan Provincial Children's Hospital

Corresponding author: Wang Youjie, Email: wangyoujie@mails.tjmu.edu.cn

This study was supported by grants from the National Natural Science Foundation of China (No. 81273083).

**【Abstract】** **Objective** To investigate the influential factors on congenital gastrointestinal malformation and to provide evidences for prevention. **Methods** A hospital-based case-control study was conducted among infants with or without congenital gastrointestinal malformation at Children's hospital of Hunan province, from April 2011 to August 2012. Parents of 120 cases with congenital gastrointestinal malformation and another 170 controls were asked to fill in a questionnaire. Data was analyzed using SPSS 18.0 software. **Results** Congenital gastrointestinal malformation was associated with intakes of maternal medication ( $OR=3.35, 95\%CI: 1.51-7.41$ ) and folic acid ( $OR=0.28, 95\%CI: 0.15-0.52$ ), exposure to paints ( $OR=5.05, 95\%CI: 1.32-19.29$ ) and pesticides ( $OR=15.20, 95\%CI: 1.55-148.99$ ) prior to or during pregnancy, and also associated with medication intake of the father ( $OR=3.70, 95\%CI: 1.13-12.10$ ), smoking ( $OR=2.39, 95\%CI: 1.24-4.62$ ), drinking alcohol ( $OR=2.47, 95\%CI: 1.20-5.07$ ), exposure to the agents for indoor cleaning ( $OR=16.42, 95\%CI: 1.71-157.92$ ) and exposure to paints ( $OR=9.92, 95\%CI: 2.66-36.98$ ) before conception. **Conclusion** Congenital gastrointestinal malformation was affected by multiple factors. Potential risk factors for congenital gastrointestinal malformation would include intakes of medication by the pregnant mother, exposure to paints exposure and pesticide exposure before or during pregnancy, and medication intake by the father, smoking, drinking alcohol, exposure to indoor cleaning agents/paint before conception. The amount of folic acid intake by mother before or during pregnancy was likely to reduce the risk for congenital gastrointestinal malformation.

**【Key words】** Congenital gastrointestinal malformation; Influential factors; Case-control study

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2014.01.019

基金项目:国家自然科学基金(81273083)

作者单位:430030 武汉,华中科技大学同济医学院公共卫生学院儿少卫生与妇幼保健学系(姜雪锦、申丽君、吴静、陈辉、王友洁);湖南省儿童医院新生儿外科(许光)

姜雪锦、许光同为第一作者

通信作者:王友洁, Email: wangyoujie@mails.tjmu.edu.cn

先天性消化道畸形是新生儿先天性畸形中常见的并严重影响健康的一组畸形,患儿通常需要接受多次手术治疗,较大影响其近远期生活质量,且手术治疗易出现并发症,直接影响患儿预后并给家庭和社会带来沉重负担<sup>[1,2]</sup>。因此,探讨先天性消化道畸形的影响因素,减少其发生具有重要意义。目前先天性消化道畸形的发病机制尚未明确,研究显示该疾病的发生受基因与环境等多种因素的影响<sup>[3-5]</sup>。本研究旨在探讨先天性消化道畸形在环境方面可能的影响因素,为预防提供参考。

### 对象与方法

1. 研究对象:病例组为 2011 年 4 月至 2012 年 8 月于湖南省儿童医院住院的 120 例先天性消化道畸形患儿。其中无肛 38 例,巨结肠 20 例,肥厚性幽门狭窄 15 例,肠旋转不良 10 例,胆道闭锁和肠闭锁各 7 例,脐膨出、十二指肠梗阻和食管闭锁各 4 例,食管裂孔疝 3 例,脐肠瘘 2 例,其他先天性消化道畸形 6 例。先天性消化道畸形是通过临床表现、病理检查、钡灌肠、腹部平片、食道及胃肠造影、腹部手术探查等多种检查方式确诊<sup>[6-8]</sup>。对照组选择与病例同期同科室住院、无先天性消化道畸形、年龄相差不超过 3 月龄的患儿,共 170 例。

2. 调查方法:采用统一调查表,由经培训的调查员对病例组和对照组患儿父母征得知情同意,由患儿父母自行填写,对于文化水平较低的对象则由调查员进行面对面问卷调查;核对问卷后回收,确保填写完整。调查内容包括①一般情况(父母年龄、文化程度、工作情况、患儿性别、出生体重、孕周等);②父母健康状况及生活习惯(既往疾病史、服药史、吸烟、饮酒等);③父母有害物质(农药、油性漆、清洗剂等)接触史。

3. 统计学分析:应用 EpiData 3.1 软件建立数据库并进行数据录入与核查,采用 SPSS 18.0 软件对数据进行分析。采用  $\chi^2$  检验比较病例组与对照组基本情况之间的差异,应用单因素和多因素 logistic 回归方法分析先天性消化道畸形的影响因素。显著性水平  $\alpha=0.05$ 。

### 结 果

1. 一般情况:比较两组患儿基本人口学特征,除父母文化程度的差异有统计学意义( $P<0.05$ ),父母年龄、工作及患儿出生体重、孕周、性别的差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),组间资料均衡性较好(表 1)。

表 1 病例组和对照组基本特征

特 征	病例组 (n=120)	对照组 (n=170)	$\chi^2$ 值	P 值	
母亲					
分娩年龄(岁)	<25	46(38.33)	53(31.18)	4.895	0.086
	25 ~	62(51.67)	108(63.53)		
	≥35	12(10.00)	9(5.29)		
文化程度	小学及以下	11(9.17)	25(14.71)	12.441	0.006
	初中	59(49.17)	59(34.71)		
	高中或中专	38(31.67)	47(27.65)		
	大学及以上	12(10.00)	39(22.94)		
有无工作	有	53(44.17)	56(32.94)	3.779	0.052
	无	67(55.83)	114(67.06)		
常住地	市区	42(35.00)	42(24.71)	5.579	0.061
	郊区	30(25.00)	37(21.76)		
	农村	48(40.00)	91(53.53)		
父亲					
年龄(岁)	<25	17(14.17)	17(10.00)	3.155	0.206
	25 ~	82(68.33)	132(77.65)		
	≥35	21(17.50)	21(12.35)		
文化程度	小学及以下	5(4.17)	19(11.18)	11.211	0.011
	初中	34(45.83)	51(30.00)		
	高中或中专	18(32.50)	56(32.94)		
	大学及以上	21(17.50)	44(25.88)		
有无工作	有	87(72.50)	114(67.06)	0.979	0.322
	无	33(27.50)	56(32.94)		
子代					
出生体重(g)	≤2500	16(13.33)	12(7.06)	3.175	0.075
	>2500	104(86.67)	158(92.94)		
孕周	<37	18(15.00)	18(10.59)	1.259	0.262
	≥37	102(85.00)	152(89.41)		
性别	男	87(72.50)	106(62.35)	3.254	0.071
	女	33(27.50)	64(37.65)		

注:括号外数据为人数,括号内数据为构成比(%)

### 2. logistic 回归分析:

(1)单因素:以是否患有先天性消化道畸形为因变量,以父母健康状况、生活习惯及有害物质接触史等可疑危险因素为自变量进行单因素 logistic 回归分析。结果显示,母亲孕前 3 个月内或孕期患慢性疾病、感染性疾病、发热(体温  $>38\text{ }^{\circ}\text{C}$ )、精神创伤、服用药物、服用叶酸、接触油性漆、农药等化学物质以及母亲孕前 3 个月内患儿父亲发热(体温  $>38\text{ }^{\circ}\text{C}$ )、精神创伤、服用药物、吸烟、饮酒、接触室内清洗剂、工业清洗剂、水(油)性漆以及焊接烟气等化学物质是先天性消化道畸形的影响因素(表 2)。

(2)多因素:将单因素分析中差异有统计学意义( $P<0.05$ )的变量纳入多因素非条件 logistic 回归模型。分析结果显示,母亲孕前 3 个月内或孕期服用药物( $OR=3.35$ , 95%  $CI$ : 1.51 ~ 7.41)、接触油性漆( $OR=5.05$ , 95%  $CI$ : 1.32 ~ 19.29)、接触农药( $OR=$

15.20, 95%CI: 1.55 ~ 148.99), 母亲孕前 3 个月内患儿父亲服用药物 ( $OR=3.70$ , 95%CI: 1.13 ~ 12.10)、吸烟 ( $OR=2.39$ , 95%CI: 1.24 ~ 4.62)、饮酒 ( $OR=2.47$ , 95%CI: 1.20 ~ 5.07)、接触室内清洗剂 ( $OR=16.42$ , 95%CI: 1.71 ~ 157.92)、接触油性漆 ( $OR=9.92$ , 95%CI: 2.66 ~ 36.98) 是先天性消化道畸形的危险因素; 母亲孕前 3 个月内或孕期摄入叶酸 ( $OR=0.28$ , 95%CI: 0.15 ~ 0.52) 是先天性消化道畸形的保护因素 (表 3)。

## 讨 论

先天性消化道畸形的发生受多种因素的影响。本研究采用以医院为基础的病例对照研究方法发现, 母亲孕前短期内或孕期服用药物、接触油性漆、接触农药, 母亲孕前短期内患儿父亲服用药物、吸烟、饮酒、接触室内清洗剂、接触油性漆等是该病的危险因素; 母亲孕前短期内或孕期服用叶酸是保护因素。

本研究发现, 母亲孕前短期内或孕期服用药物与子代先天性消化道畸形发生的  $OR$  值为 3.35, 这与以往 Werler 等<sup>[9]</sup> 和 Alwan 等<sup>[10]</sup> 关于母亲孕期服用药物可增加先天性消化道畸形危险性的结论一致。另外, 本研究还调查了母亲孕前短期内父亲服用药物的情况。结果显示, 服用药物的父亲子代发生先天性消化道畸形的风险是未服用药物的 3.70 倍。提示有妊娠计划的育龄妇女及其配偶应避免发生疾病及摄入药物。

本次研究显示, 母亲孕前短期内或孕期服用叶酸可降低子代发生先天性消化道畸形的危险 ( $OR=0.28$ ), 这与 Myers 等<sup>[11]</sup> 的研究结果一致。van Rooij 等<sup>[12]</sup> 的研究未发现母亲孕前短期内或孕期服用叶酸与先天性消化道畸形有关。叶酸是胎儿生长发育必不可少的重要物质, 孕妇缺乏叶酸可导致新生儿多种疾病的发生, 因此育龄妇女妊娠期有必要适量补充叶酸。

目前国内外已有研究报道关于父母有害化学物质暴露与子代先天性消化道畸形的关系。van Rooij 等<sup>[12]</sup> 研究发现, 先天性消化道畸形与母亲孕期接触工业清洗剂 ( $OR=2.9$ ) 和母亲孕前父亲接触废气 ( $OR=1.9$ ) 有关。陈卫坚和刘筱娟<sup>[13]</sup> 研究

显示, 母亲孕期接触油漆苯类可增加子代发生先天性消化道畸形的风险 ( $OR=7.203$ )。本次研究显示, 母亲孕前短期内或孕期接触油性漆 ( $OR=5.05$ ) 和农药 ( $OR=15.20$ ) 以及母亲孕前患儿父亲接触室内清洗剂 ( $OR=16.42$ ) 和油性漆 ( $OR=9.92$ ) 等化学物质是先天性消化道畸形的危险因素。以上研究提示, 多种化学物质均可增加发生先天性消化道畸形的危险, 计划妊娠的夫妻应减少或避免各种危险化学物质的暴露。

父母的不良生活习惯也是先天性消化道畸形的危险因素。多项研究显示, 母亲孕期吸烟或饮酒可增加先天性消化道畸形等多种出生缺陷的危险<sup>[14-16]</sup>。但本次研究未发现先天性消化道畸形与母

表 2 先天性消化道畸形的单因素 logistic 回归分析

变 量	病例组	对照组	P 值	OR 值	95%CI
母亲(孕前 3 个月内或孕期)					
患有慢性疾病	9(7.50)	1(0.59)	0.014	13.70	1.71 ~ 109.66
患感染性疾病	10(8.33)	4(2.35)	0.028	3.77	1.15 ~ 12.33
发热 > 38 °C	13(10.83)	5(2.94)	0.010	4.01	1.39 ~ 11.57
精神受打击	7(5.83)	1(0.59)	0.029	10.47	1.27 ~ 86.25
服用药物	37(30.83)	15(8.82)	<0.001	4.61	2.39 ~ 8.88
摄入叶酸	58(48.33)	129(75.88)	<0.001	0.30	0.18 ~ 0.49
接触油性漆、涂料等	21(17.50)	4(2.35)	<0.001	8.08	2.94 ~ 26.39
接触农药	14(11.67)	1(5.88)	0.003	22.32	2.89 ~ 172.22
父亲(母亲孕前 3 个月内)					
发热 > 38 °C	11(9.17)	3(1.76)	0.009	5.62	1.53 ~ 20.60
精神受打击	14(11.67)	1(0.59)	0.003	22.32	2.89 ~ 172.22
服用药物	20(16.67)	5(2.94)	<0.001	6.60	2.40 ~ 18.14
吸烟	69(57.50)	44(25.88)	<0.001	3.87	2.35 ~ 6.38
饮酒	53(44.17)	27(15.88)	<0.001	4.19	2.43 ~ 7.24
接触室内清洗剂	11(9.17)	1(0.59)	0.007	17.06	2.17 ~ 133.98
接触工业清洗剂	9(7.50)	1(0.59)	0.014	13.70	1.71 ~ 109.66
接触水性漆	22(18.33)	3(1.76)	<0.001	12.50	3.65 ~ 42.83
接触油性漆	30(25.00)	3(1.76)	<0.001	18.56	5.51 ~ 62.49
接触焊接烟气	11(9.17)	3(1.76)	0.009	5.62	1.53 ~ 20.60

注: 括号外数据为人数, 括号内数据为构成比 (%)

表 3 先天性消化道畸形的多因素 logistic 回归分析

变 量	$\beta$	$s_e$	Wald $\chi^2$ 值	P 值	OR 值	95%CI
母亲(孕前 3 个月内或孕期)						
服用药物	1.21	0.41	8.86	0.003	3.35	1.51 ~ 7.41
摄入叶酸	-1.28	0.32	16.02	<0.001	0.28	0.15 ~ 0.52
接触油性漆	1.62	0.68	5.62	0.018	5.05	1.32 ~ 19.29
接触农药	2.72	1.16	5.46	0.019	15.20	1.55 ~ 148.99
父亲(母亲孕前 3 个月内)						
服用药物	1.31	0.60	4.68	0.030	3.70	1.13 ~ 12.10
吸烟	0.87	0.34	6.73	0.009	2.39	1.24 ~ 4.62
饮酒	0.90	0.37	6.04	0.014	2.47	1.20 ~ 5.07
接触室内清洗剂	2.80	1.15	5.87	0.015	16.42	1.71 ~ 157.92
接触油性漆	2.29	0.67	11.67	0.001	9.92	2.66 ~ 36.98

亲吸烟或饮酒有关,这可能与本次研究的样本量较小等因素有关。本次研究显示,母亲孕前短期内父亲吸烟( $OR=2.39, 95\%CI: 1.24 \sim 4.62$ )或饮酒( $OR=2.47, 95\%CI: 1.20 \sim 5.07$ )均可增加子代先天性消化道畸形发生的危险。van Rooij 等<sup>[12]</sup>研究也提示,母亲孕前短期内患儿父亲抽烟与先天性消化道畸形有关( $OR=1.8, 95\%CI: 1.1 \sim 2.9$ );但该研究尚未发现父亲饮酒与先天性消化道畸形有关( $OR=1.3, 95\%CI: 0.7 \sim 2.5$ )。为减少先天性消化道畸形的发生,夫妻双方妊娠期应改变吸烟、饮酒等不良生活习惯,养成健康良好的生活习惯。

本研究存在不足。同其他病例对照研究一样,在获取既往信息时可能存在回忆偏倚,对于药物、农药、油漆、清洗剂等多种调查因素也尚未获取具体种类、暴露剂量和持续时间等方面的信息;其次,不同类型的先天性消化道畸形的影响因素可能有所不同,但是由于本研究获取的样本量较小,尚未对不同类型先天性消化道畸形的危险因素进行具体比较。

参 考 文 献

[1] Poley M, Stolk E, Tibboel D, et al. Short term and long term health related quality of life after congenital anorectal malformations and congenital diaphragmatic hernia [J]. Arch Dis, 2004, 89(9): 836-841.

[2] Xu G, Li BX, Zhou CG, et al. Characteristics and prognostic influential factors of hospitalized infants with congenital digestive tract malformation [J]. Chin J Child Health Care, 2011, 19(12): 1142-1145. (in Chinese)  
许光,李碧香,周崇高,等.先天性消化道畸形住院患儿的特点和预后影响因素的研究[J].中国儿童保健杂志,2011,19(12): 1142-1145.

[3] Wijers CH, Blaauw I, Marcelis CL, et al. Research perspectives in the etiology of congenital anorectal malformations using data of the International Consortium on Anorectal Malformations: evidence for risk factors across different populations [J]. Pediatr Surg Int, 2010, 26(11): 1093-1099.

[4] Capon F, Reece A, Ravindrarajah R, et al. Linkage of monogenic infantile hypertrophic pyloric stenosis to chromosome 16p12-p13 and evidence for genetic heterogeneity [J]. Am J Hum Genet, 2006, 79(2): 378-382.

[5] Wallace AS, Anderson RB. Genetic interactions and modifier genes in Hirschsprung's disease [J]. World J, 2011, 17(45): 4937-4944.

[6] Li DY, Chen J, Chen DP. Clinical analysis of 64 cases of congenital digestive tract Malformation [J]. Chin J Neonatol, 2006, 21(1): 34-35. (in Chinese)

李德渊,陈娟,陈大鹏.新生儿先天性消化道畸形 64 例临床分析[J].中国新生儿科杂志,2006,21(1): 34-35.

[7] Shao JB, Ye BB. Diagnostic imaging of child's abdomen: diagnostic imaging of congenital esophagus and gastrointestinal tract malformation (part one) [J]. Chin J Pract Pediatr, 2005, 20(6): 381-383. (in Chinese)  
邵剑波,叶滨滨.儿童腹部影像学诊断:儿童先天性食管和胃肠畸形影像学诊断(一)[J].中国实用儿科杂志,2005,20(6): 381-383.

[8] Shao JB, Ye BB. Diagnostic imaging of child's abdomen: diagnostic imaging of congenital esophagus and gastrointestinal tract malformation (part two) [J]. Chin J Pract Pediatr, 2005, 20(7): 445-447. (in Chinese)  
邵剑波,叶滨滨.儿童腹部影像学诊断:儿童先天性食管和胃肠畸形影像学诊断(二)[J].中国实用儿科杂志,2005,20(7): 445-447.

[9] Werler MM, Sheehan JE, Mitchell AA. Maternal medication use and risks of gastroschisis and small intestinal atresia [J]. Am J Epidemiol, 2002, 155(1): 26-31.

[10] Alwan S, Reefhuis J, Rasmussen SA, et al. Use of selective serotonin-reuptake inhibitors in pregnancy and the risk of birth defects [J]. N Engl J, 2007, 356(26): 2684-2692.

[11] Myers MF, Li S, Correa-Villaseñor A, et al. Folic acid supplementation and risk for imperforate anus in China [J]. Am J Epidemiol, 2001, 154(11): 1051-1056.

[12] van Rooij IA, Wijers CH, Rieu PN, et al. Maternal and paternal risk factors for anorectal malformations: a Dutch case-control study [J]. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol, 2010, 88(3): 152-158.

[13] Chen WJ, Liu XX. Investigation on partial effect factors of onset of congenital Egacolon [J]. Chin J Mater Child Health Care, 2011, 26(13): 1988-1991. (in Chinese)  
陈卫坚,刘筱娟.先天性巨结肠发病部分影响因素调查[J].中国妇幼保健,2011,26(13): 1988-1991.

[14] Martínez-Frías ML, Bermejo E, Rodríguez-Pinilla E, et al. Risk for congenital anomalies associated with different sporadic and daily doses of alcohol consumption during pregnancy: a case-control study [J]. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol, 2004, 70(4): 194-200.

[15] Honein M, Paulozzi L, Watkins M. Maternal smoking and birth defects: validity of birth certificate data for effect estimation [J]. Public Health Rep, 2001, 116(4): 327.

[16] Pedersen L, Larsen H, Johnsen S. Maternal smoking and risk of hypertrophic infantile pyloric stenosis: 10 year population based cohort study [J]. BMI, 2002, 325(7371): 1011-1012.

(收稿日期:2013-07-28)

(本文编辑:张林东)