

# 围孕期先天性心脏病危险因素 1:2 配比病例对照研究

李侠 谢胜男 王寅 王建敏 凌子羽 纪昌文 张清凯 杨森培 张静

**【摘要】** 目的 探讨围孕期环境暴露因素与先天性心脏病(CHD)发生风险之间的关系。方法 采用 1:2 配比的病例对照研究方法,于 2012 年 1 月至 2014 年 1 月对武汉市某区妇幼保健机构儿童进行“CHD 免费筛查”,通过常规听诊、超声心动图初筛,并经市级以上医院确诊。以 CHD 患儿为病例组,按照年龄、性别、社区配对选择健康的儿童为对照组。用 EpiData 3.1 软件录入数据,用 SPSS 11.5 软件进行单因素和多因素的条件 logistic 回归分析。结果 采集 138 名患儿和 276 名对照儿童的父母信息。对 27 个主要研究因素进行单因素条件 logistic 回归分析。结果显示,孕早期补钙、孕早期精神刺激、母亲孕期营养、不良孕产史、经产妇、围孕期患病及居住地附近有污染企业与子代 CHD 发生有一定关联;多因素条件 logistic 回归分析显示,孕早期精神刺激( $HR=3.35$ ,  $95\%CI:1.28 \sim 8.79$ )、母亲孕期营养不良( $HR=1.50$ ,  $95\%CI:1.10 \sim 2.03$ )及不良孕产史( $HR=1.62$ ,  $95\%CI:1.03 \sim 2.57$ )是子代发生 CHD 的危险因素,而孕早期适当补钙( $HR=0.40$ ,  $95\%CI:0.25 \sim 0.65$ )则可降低 CHD 发生的风险。结论 CHD 的发生可能与孕早期精神刺激、围孕期营养、孕早期补钙及既往不良生育史有一定关系,应加强围孕期保健,降低 CHD 的发病率。

**【关键词】** 先天性心脏病;围孕期;危险因素;病例对照研究

**1:2 matched case-control study on the risk factors related to congenital heart disease during the peri-conceptual period** Li Xia<sup>1</sup>, Xie Shengnan<sup>1</sup>, Wang Yin<sup>2</sup>, Wang Jianmin<sup>1</sup>, Ling Ziyu<sup>1</sup>, Ji Changwen<sup>3</sup>, Zhang Qingkai<sup>3</sup>, Yang Senbei<sup>1</sup>, Zhang Jing<sup>1</sup>. 1 Department of Maternal and Child Health Care, School of Public Health, Tongji College of Medicine, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China; 2 Department of Cardiology Surgery, Wuhan Union Hospital, Huazhong University of Science and Technology; 3 Maternal and Child Health Hospital, Wuhan Jianghan District

Corresponding author: Zhang Jing, Email: fyejbzj@126.com

This work was supported by a grant from the Health and Family Planning Commission of Hubei Province (No. JS-20130020).

**【Abstract】 Objective** To explore the possible risk factors during the periconceptual period relevant on the occurrence of congenital heart diseases (CHD) in the offspring. **Methods** A 1:2 matched case-control study was designed. From January 2012 to January 2014 in a district from Wuhan city, HuBei province, children were proved by MCH institutions through the “free screening for congenital heart disease” program. Cases with CHD were screened out by conventional auscultation, echocardiography figure and confirmed by physicians from the high-level hospitals. According to age, gender, community paired healthy children were chosen as controls. EpiData 3.1 software was used to input data, using SPSS 11.5 software to analyze the possible risk factors under simple and multiple factors logistic regression. **Results** Information from parents of 138 cases and 276 controls was collected. 27 major factors from the conditional logistic regression analysis showed that factors as: mental stress during early pregnancy, calcium supplement in the early stage of pregnancy, pregnancy malnutrition, having histories of abnormal childbearing, women with multiparous experiences and residence nearby sources of pollution (enterprises) etc. were associated with the incidence of congenital heart disease in the offspring. Data from the multivariate logistic regression analysis showed that factors as: mental stress during early pregnancy ( $HR=3.35$ ,  $95\%CI:1.28-8.79$ ), pregnancy malnutrition during pregnancy ( $HR=1.50$ ,  $95\%CI:1.10-2.03$ ) and with

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2014.09.012

基金项目:湖北省人口和计划生育委员会资助(JS-20130020)

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(李侠、谢胜男、王建敏、凌子羽、杨森培、张静);华中科技大学协和医院心外科(王寅);武汉市江汉区妇幼保健院(纪昌文、张清凯)

通信作者:张静, Email: fyejbzj@126.com

abnormal childbearing history ( $HR=1.62$ ,  $95\% CI: 1.03-2.57$ ) were risk factors. However, calcium supplement during early pregnancy ( $HR=0.40$ ,  $95\% CI: 0.25-0.65$ ) could reduce the risk of CHD.

**Conclusion** The occurrence of CHD might be related to factors as: mental stress during early pregnancy, calcium supplement during early pregnancy, pregnancy malnutrition and having histories of abnormal childbearing. Peri-conceptional care should be strengthened to reduce the incidence of congenital heart disease.

**【Key words】** Congenital heart disease; Periconceptional; Risk factors; Case-control study

先天性心脏病(CHD)是由于胚胎在发育的过程中,心脏和大血管在形态和结构方面出现异常并影响正常功能的一种出生缺陷,是新生儿出生缺陷疾病中较为常见的类型之一。本研究旨在探讨围孕期先天性心脏病的危险因素,为制定控制CHD发生的干预措施,降低CHD的发生率,提高出生人口素质提供科学参考。

### 对象与方法

1. 研究对象:为2012年1月至2014年1月在武汉市某区妇幼机构通过“出生42 d以内CHD免费筛查”(常规听诊、超声心动图)筛出并经市级以上医院确诊的患儿,并在同时期健康儿童中随机选择对照进行1:2匹配,入选标准:①性别相同;②出生地为同一地区;③无遗传和出生缺陷的正常儿童。

2. 研究方法:采用1:2配比的病例对照研究。在调查对象知情同意的基础上,由经过统一培训的调查员进行面对面问卷调查,询问基本情况(儿童性别、年龄、是否患病及父母年龄、文化程度、家庭经济状况和居住环境等)、儿童父母围孕期环境危险因素暴露情况(是否吸烟、饮酒、接触有害物质或用药)、围孕期母亲疾病史、不良精神刺激和孕期营养等。病例组和对照组的调查均由同一名调查员完成。严格按照病例与对照筛选标准选择研究对象。

3. 相关变量定义:①不良孕产史:流产、死胎、胎儿停育或生育畸形儿史。②孕期精神刺激事件:即孕期负性生活事件,是指孕期亲人罹患严重疾病及死亡、分居、离异、工作受挫、失业、遭受天灾人祸、经济困难、家庭关系紧张等,令孕妇产生焦虑抑郁等消极情绪体验的事件<sup>[1]</sup>。③围孕期超重或肥胖:孕期增重分组标准为IOM推荐单胎增重体重结合BMI相关划分标准而制定<sup>[2]</sup>。其中孕前超重或肥胖同时伴有孕后增重过多则定义为围孕期超重或肥胖。④孕期烟草暴露:母亲或父亲吸烟和母亲孕期被动吸烟。⑤居住地附近污染企业:孕妇居住地1 km范围内建有排放废气或废水的工厂,或居住地受到1 km范围外上游污染企业排放的污水和顺风向废气的影响。

4. 统计学分析:使用EpiData 3.1软件建立数据库,利用SPSS 11.5软件进行统计学分析。进行1:2匹配资料的单因素和多因素条件logistic回归分析(利用生存分析中的Cox模型进行拟合),计算危险比(HR)和95%CI。

### 结 果

1. 基本情况:138组CHD患儿与对照中,男婴56对(40.58%),女婴82对(59.42%);病例组年龄19~42(34.13±1.36)d,对照组年龄28~42(35.38±1.73)d。CHD患儿中39.86%(55例)为房间隔缺损,25.36%(35例)为室间隔缺损,34.78%(48例)为其他类型CHD。病例组与对照组在年龄、性别、父母居住地等特征方面差异均无统计学意义,对照组和病例组具有均衡可比性。

2. CHD影响因素的单因素分析:在 $\alpha=0.1$ 水平,应用单因素条件logistic回归方法对调查的27个相关因素进行分析,初筛出7个CHD可疑危险因素,包括母亲围孕期患病、孕早期精神刺激、孕早期补钙、孕期营养、经产妇、不良孕产史及居住地附近有污染企业,其余因素差异无统计学意义( $P>0.1$ )。其变量赋值说明和分析结果见表1、2。

3. CHD影响因素的多因素分析:选取单因素分析中有意义的7个因素进行多因素条件logistic逐步回归分析(入选标准 $\alpha=0.05$ ,剔除标准 $\alpha=0.05$ ),结果显示,孕早期精神刺激( $HR=3.35$ )、母亲孕期营养不良( $HR=1.50$ )、孕早期补钙( $HR=0.40$ )及不良孕产史( $HR=1.62$ )与CHD的发生有一定关系(表3)。

### 讨 论

中国妇幼卫生监测结果显示,在出生缺陷患儿中CHD已居第1位,是<5岁儿童前2位死因之一<sup>[3]</sup>。CHD发生受遗传和环境影响,及早识别和避免潜在危险因素,能降低发生概率<sup>[4]</sup>。

本研究显示,母亲孕早期发生精神刺激事件,其子代CHD发生的风险增加了3.35倍( $HR=3.35$ )。与已有研究结果一致<sup>[5-9]</sup>。可能与应激生活事件导致妊娠期母体糖皮质激素水平升高有关<sup>[10]</sup>,该激素

表 1 logistic 回归变量赋值

| 变 量         | 赋值说明                            |
|-------------|---------------------------------|
| 孕早期补钙       | 0=否,1=是                         |
| 孕早期精神刺激     | 0=否,1=是                         |
| 孕期营养        | 1=好,2=一般,3=差                    |
| 母亲围孕期患病     | 0=否,1=是                         |
| 经产妇         | 0=否,1=是                         |
| 不良孕产史       | 0=否,1=是                         |
| 居住地附近有污染企业  | 0=否,1=是                         |
| 母亲偏素食       | 0=否,1=是                         |
| 围孕期超重或肥胖    | 0=否,1=是                         |
| 孕期蛋白类摄入     | 1=偶尔或不,2=经常,3=每天                |
| 母亲孕期发热      | 0=否,1=是                         |
| 孕期使用计算机     | 0=否,1=是                         |
| 父亲文化程度      | 1=小学及以下,2=初中或高中/中专,3=大专及以上学历    |
| 母亲文化程度      | 1=小学及以下,2=初中或高中/中专,3=大专及以上学历    |
| 高龄产妇        | 0=否,1=是                         |
| 孕期烟草暴露      | 0=否,1=是                         |
| 家族CHD史      | 0=否,1=是                         |
| 孕3个月内感染     | 0=否,1=是                         |
| 孕期有害物质接触史   | 0=否,1=是                         |
| 父亲饮酒(次/天)   | 1=<1,2=1~3,3=>3                 |
| 规范产检        | 0=否,1=是                         |
| 孕期用药        | 0=否,1=是                         |
| 家庭经济条件(元/月) | 1=<1 000,2=1 000~5 000,3=>5 000 |
| 补充叶酸        | 0=否,1=是                         |
| 孕妇睡眠质量      | 1=好,2=一般,3=差                    |
| 孕妇情绪        | 1=好,2=一般,3=差                    |
| 孕3个月内呕吐     | 1=无或轻度,2=中度,3=重度                |
| 孕期先兆流产      | 0=否,1=是                         |

表 2 CHD 危险因素的单因素分析

| 变 量        | $\beta$ | $s_e$ | $\chi^2$ 值 | P值   | HR 值(95%CI)      |
|------------|---------|-------|------------|------|------------------|
| 孕早期补钙      | -1.08   | 0.29  | 13.80      | 0.00 | 0.34(0.19~0.60)  |
| 孕早期精神刺激    | 1.41    | 0.58  | 5.90       | 0.02 | 4.09(1.31~12.75) |
| 孕期营养       | 0.54    | 0.23  | 5.77       | 0.02 | 1.72(1.10~2.67)  |
| 母亲围孕期患病    | -0.91   | 0.39  | 5.34       | 0.02 | 0.40(0.19~0.87)  |
| 经产妇        | 0.90    | 0.39  | 5.19       | 0.02 | 2.45(1.13~5.31)  |
| 不良孕产史      | 0.65    | 0.29  | 5.07       | 0.02 | 1.92(1.09~3.39)  |
| 居住地附近有污染企业 | 0.53    | 0.28  | 3.54       | 0.06 | 1.71(0.98~2.98)  |
| 母亲偏素食      | -0.43   | 0.29  | 2.29       | 0.13 | 0.65(0.37~1.14)  |
| 围孕期超重或肥胖   | 0.68    | 0.48  | 1.99       | 0.16 | 1.98(0.77~5.10)  |
| 孕期蛋白类摄入    | -0.53   | 0.41  | 1.69       | 0.19 | 0.59(0.26~1.31)  |
| 母亲孕期发热     | -0.70   | 0.55  | 1.60       | 0.21 | 0.50(0.17~1.47)  |
| 孕期使用计算机    | -0.40   | 0.35  | 1.31       | 0.25 | 0.67(0.33~1.34)  |
| 父亲文化程度     | 0.14    | 0.13  | 1.12       | 0.29 | 1.15(0.89~1.48)  |
| 母亲文化程度     | -0.13   | 0.13  | 1.07       | 0.30 | 0.88(0.68~1.13)  |
| 高龄产妇       | 0.76    | 0.75  | 1.02       | 0.31 | 2.14(0.49~9.36)  |
| 孕期烟草暴露     | -0.29   | 0.33  | 0.75       | 0.39 | 0.75(0.39~1.44)  |
| 家族CHD史     | 0.63    | 0.77  | 0.66       | 0.42 | 1.87(0.41~8.52)  |
| 孕3个月内感染    | 0.28    | 0.34  | 0.66       | 0.42 | 1.32(0.68~2.57)  |
| 孕期有害物质接触史  | 0.29    | 0.37  | 0.63       | 0.43 | 1.34(0.65~2.77)  |
| 父亲饮酒       | 0.11    | 0.16  | 0.52       | 0.47 | 1.12(0.83~1.52)  |
| 规范产检       | 0.23    | 0.33  | 0.48       | 0.49 | 1.26(0.66~2.41)  |
| 孕期用药       | -0.18   | 0.35  | 0.25       | 0.61 | 0.84(0.42~1.66)  |
| 家庭经济条件     | -0.06   | 0.20  | 0.09       | 0.76 | 0.94(0.64~1.39)  |
| 补充叶酸       | -0.13   | 0.56  | 0.05       | 0.82 | 0.88(0.29~2.65)  |
| 孕妇睡眠质量     | 0.04    | 0.17  | 0.04       | 0.83 | 1.04(0.74~1.46)  |
| 孕妇情绪       | -0.04   | 0.20  | 0.04       | 0.83 | 0.96(0.65~1.41)  |
| 孕3个月内呕吐    | -0.03   | 0.14  | 0.03       | 0.85 | 0.97(0.74~1.29)  |
| 孕期先兆流产     | -0.05   | 0.32  | 0.03       | 0.86 | 0.95(0.51~1.77)  |

表 3 CHD 危险因素的多因素分析

| 变 量     | $\beta$ | $s_e$ | $\chi^2$ 值 | P值   | HR 值(95%CI)     |
|---------|---------|-------|------------|------|-----------------|
| 孕早期精神刺激 | 1.21    | 0.49  | 6.05       | 0.01 | 3.35(1.28~8.79) |
| 不良孕产史   | 0.48    | 0.23  | 4.29       | 0.04 | 1.62(1.03~2.57) |
| 孕期营养不合理 | 0.40    | 0.16  | 6.64       | 0.01 | 1.50(1.10~2.03) |
| 孕早期补钙   | -0.92   | 0.25  | 13.95      | 0.00 | 0.40(0.25~0.65) |

对各器官系统有一定程度的致畸作用<sup>[11]</sup>,可增加出生缺陷发生的风险<sup>[12]</sup>,而与之相关的高胰岛素血症和胰岛素抵抗也会增加CHD发生风险<sup>[13]</sup>。

研究中显示,不良孕产史( $HR=1.62$ )可增加子代CHD发生风险,与已有研究结果一致<sup>[9,14]</sup>。自然流产、死胎是母体对存在染色体缺陷的停育胎儿或发育畸形儿的自我淘汰过程,符合优胜劣汰的自然规律<sup>[15]</sup>。有自然流产史的妇女怀孕时其精神会相对紧张,保胎药的使用可能会增加子代致畸风险;手术流产会引起子宫内膜甚至肌层的机械性损伤,更易引起细菌侵入发生子宫内膜炎;药物流产则会影响绒毛及蜕膜剥离速度,流产影响子宫内环境,可能增加胎儿致畸的风险,应引起重点关注。

本研究还显示,孕早期补钙和孕期营养不良与CHD发生有关联,孕早期补钙能降低CHD发生的可能性,而孕期的营养不良则会增加CHD发病风险,与已有研究结果一致<sup>[16,17]</sup>。母体孕期各种营养

物质的不均衡摄入尤其是维生素的缺乏可导致子代出生缺陷的风险增加,尤其是心血管系统发育异常<sup>[16]</sup>。而饮牛奶( $OR=0.660, 95\%CI: 0.460~0.947$ )、食肉类( $OR=0.771, 95\%CI: 0.583~0.867$ )等会降低CHD发生风险<sup>[17]</sup>。因此孕期应补充复合维生素及叶酸,经常食用蛋肉鱼水产品、牛奶及豆制品以降低CHD发生风险。

本研究单因素分析显示,母亲为经产妇、孕期居住地附近有污染企业等因素与CHD的发生有关,但由于时间及病例数量有限,与CHD相关的单因素明确的结论,有待扩大样本量做进一步分析评价。

本研究采用1:2配对病例对照设计的条件logistic回归分析方法,可在较少样本含量的情况下,

提高检验效率,消除混杂偏倚。出生后42 d尽早进行回顾性调查研究,能较好控制回忆偏倚。本课题调查对象局限为市中心居民,可能存在一定程度上偏倚。

### 参 考 文 献

- [1] Zhong QA, Qiu XQ, Wu TY, et al. Factor analysis on the relationship between negative life events during pregnancy and congenital heart disease [J]. *Modern Prev Med*, 2009, 36(7): 1291-1292. (in Chinese)  
钟秋安,仇小强,吴腾燕,等. 孕期负性生活事件与先天性心脏病的因子分析[J]. *现代预防医学*, 2009, 36(7): 1291-1292.
- [2] Rasmussen KM, Catalano PM, Yaktine AL. New guidelines for weight gain during pregnancy: what obstetrician/gynecologists should know [J]. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 2009, 21(6): 521-526.
- [3] Ministry of Health of the People's Republic of China. Chinese Health Statistics Yearbook 2009 [M]. Beijing: Peking Union Medical College Press, 2009: 270-273. (in Chinese)  
中华人民共和国卫生部. 2009年中国卫生统计年鉴[M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2009: 270-273.
- [4] Wilson PD, Loffredo CA, Correa-Villasenor A, et al. Attributable fraction for cardiac malformations [J]. *Am J Epidemiol*, 1998, 148(5): 414-423.
- [5] Carmichael SL, Shaw GM. Maternal life event stress and congenital anomalies [J]. *Epidemiology*, 2000, 11(1): 30-35.
- [6] Liu SW, Ji JF. To explore the relation of maternal mental stress during early pregnancy and congenital heart disease [J]. *Modern Prev Med*, 2005, 32(3): 260-261. (in Chinese)  
刘世炜,季加芬. 孕早期精神刺激与先天性心脏病关系探索[J]. *现代预防医学*, 2005, 32(3): 260-261.
- [7] Zhang ZF, Li WZ. The effect of mental-tress during early pregnancy on congenital heart disease occurrence in the offspring [J]. *Chin J Public Health*, 1999, 15(4): 307-308. (in Chinese)  
张泽峰,李万镇. 孕早期精受刺激对出生儿单纯性CHD发病的影响[J]. *中国公共卫生*, 1999, 15(4): 307-308.
- [8] Qiu XQ, Zhong QA, Zeng XY, et al. A case-control study on congenital heart diseases with methylenetetrahydrofolate reductase gene, cystathionineB-synthase gene, and environmental factors [J]. *Chin J Epidemiol*, 2006, 27(3): 260-263. (in Chinese)  
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[J]. *中华流行病学杂志*, 2006, 27(3): 260-263.
- [9] Xie SN, Li N, Wang JM, et al. Relationship between risk factors during pregnancy and congenital heart disease in children: a Meta-analysis [J]. *Acta Med Univ Sci Technol Huazhong: Med Sci*, 2013, 42(5): 547-550. (in Chinese)  
谢胜男,李能,王建敏,等. 孕期危险因素与儿童先天性心脏病关系的Meta分析[J]. *华中科技大学学报:医学版*, 2013, 42(5): 547-550.
- [10] Hobel CJ, Dunkel-Schetter C, Roesch SC, et al. Maternal plasma corticotropin-releasing hormone associated with stress at 20 weeks' gestation in pregnancies ending in preterm delivery [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 1999, 180(1 Pt 3): S257-263.
- [11] Rowland JM, Hendrickx AG. Corticosteroid teratogenicity [J]. *Adv Vet Sci Comp Med*, 1983, 27: 99-128.
- [12] Carmichael SL, Shaw GM, Yang W, et al. Maternal stressful life events and risks of birth defects [J]. *Epidemiology (Cambridge, Mass)*, 2007, 18(3): 356.
- [13] Andrews RC, Walker BR. Glucocorticoids and insulin resistance: old hormones, new targets [J]. *Clin Sci (Lond)*, 1999, 96(5): 513-523.
- [14] Hou J, Gui YH, Xi L, et al. Case-control study of environmental risk factors on congenital heart disease [J]. *Fudan Univ J: Med Sci*, 2008, 34(5): 652-655. (in Chinese)  
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[J]. *复旦学报:医学版*, 2008, 34(5): 652-655.
- [15] Zen TD, Rosa RFM, Zen PRG, et al. Gestational and family risk factors for carriers of congenital heart defects in southern Brazil [J]. *Pediatrics International*, 2011, 53(4): 551-557.
- [16] Czeizel AE. Periconceptional folic acid-containing multivitamin supplementation for the prevention of neural tube defects and cardiovascular malformations [J]. *Ann Nutr Metabol*, 2011, 59(1): 38-40.
- [17] Tan MJ, Huang MZ, Li DQ, et al. A case-control study on the relationship between environmental risk factors exposed in early pregnancy and congenital heart disease [J]. *J Environ Health*, 2006, 23(5): 427-430. (in Chinese)  
谭梅娟,黄民主,李登清,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[J]. *环境与健康杂志*, 2006, 23(5): 427-430.

(收稿日期:2014-05-04)

(本文编辑:王玉立)