

# 新生儿先天性畸形与孕妇乙型肝炎病毒感染的关系的研究\*

中山大学 花肇猛 曲际山 温焕新 廖志营 陈忠良

**提要** 为探讨孕妇乙型肝炎病毒(HBV)感染和某些因素对先天性畸形的致病作用,本文进行了96对新生儿先天畸形的配对(1:1)病例对照研究,报道先天畸形的频率和构成,单因素和多因素的条件Logistic回归分析,表明孕妇HBsAg阳性等6个因素对先天畸形呈阴性结果,而与接触农药和孕周的因素有明显联系,值得进一步探讨。

**关键词** 先天性畸形 乙型肝炎病毒感染因素分析 病例对照研究

先天性畸形是新生儿死亡及危害儿童健康的常见病之一,其发病率有逐年增多的趋势<sup>[1~3]</sup>,成为日益受重视的一个社会保健问题。在畸形发生的原因中,孕妇妊娠期感染某些病毒是胎儿发育异常的一个重要原因<sup>[4~6]</sup>。目前,HBV感染率很高,国内外报道证明了HBV宫内感染的存在<sup>[7~9]</sup>。我们于1985年6月至1987年6月,在广州地区对先天畸形与孕妇HBV感染及某些因素的关系,进行了配对病例对照研究。

## 材料与方法

一、研究对象及检测指标:先天性畸形按世界卫生组织推荐的诊断标准,即出生时存在的肉眼所见形态和结构异常<sup>[4]</sup>。由于条件所限,本次研究不包括新生儿机能异常和内脏结构畸形,但包括死胎、死产和新生儿死亡的畸形儿。

采集孕妇在妊娠头六个月内的静脉血标本,用反向被动血凝法(RPHA)或酶联免疫吸附试验法(ELISA),检测乙型肝炎表面抗原(HBsAg);检测用试剂盒,由卫生部北京生物制品研究所提供。血标本经检测,HBsAg阳性者作为孕妇具有HBV感染的标志。

二、调查分析方法:从广州地区省市级医

院和新会、番禺两个妇幼卫生示范县保健院等单位的出生登记表中,分娩新生儿畸形的母亲作为病例,同时选择与畸形儿的性别、出生地点、出生时间(±1个月内)及母亲的年龄(±5岁)、籍贯、民族、职业等特征相同,而分娩正常儿的母亲作为对照,组成配对组,进行1:1配对调查。使用统一调查表,调查内容包括母亲妊娠期的HBV感染、孕周、产次、血压、阴道流血、接触农药、疾病史、家族畸形史及新生儿出生畸形诊断等。

本次完成调查共99对,其中3例不属于外表畸形而剔除,实际调查96对。资料统计分析,应用条件Logistic回归模型<sup>[10]</sup>,分别作单因素及多因素分析,步骤为逐个变量引入模型。对某个自变量(危险因素)是否进入方程的选择标准,采用对数似然比检验法。上述运算在IBM PC/XT微机上进行。

## 结果

一、均衡性检验:病例和对照96对的配比条件,经均衡性检验,结果表明新生儿不同性别、出生地点、时间与母亲的籍贯、民族和职业间未见显著性差异。

二、新生儿畸形的发生率和种类构成:本研究开始时调查了番禺县1983年出生的新生儿

共1629人，畸形儿11例，发生率0.68%，其中男性畸形儿0.78%，女性为0.55%。

本调查共96例先天畸形儿中，复合畸形（即一个新生儿身上同时有两种以上畸形者）占19.8%，其余为单一畸形（80.2%）。参照国际疾病分类（ICD），按人体生理解剖系统将调查所见的畸形进行分类。其中以肌肉骨骼系统的畸形（如短肢、多指趾、指趾并蒂、足内外翻）所占比重最大（29.08%）；其次为消化系统（25.53%）、神经系统（12.06%）；生殖泌尿系统和面部畸形较少（均为8.51%）。在神经系统的畸形中，危害新生儿生命的则以无脑儿、脑组织膨出、脑水肿为多见（13/17）。

三、新生儿畸形与孕妇HBsAg感染的关系：以母亲妊娠头六个月内静脉血检测HBsAg阳性作为HBV感染，与所生畸形新生儿的96对配比分析，结果表明，孕妇HBsAg阳性与新生儿先天畸形在统计学上未见有显著意义（OR = 1.1, P > 0.05）。

四、新生儿先天畸形的因素分析：

1. 单因素分析：母亲妊娠头六个月内暴露于HBsAg、阴道流血、感冒、接触农药、收缩压、舒张压、产次和孕周等8个因素，单项变量分析结果见表1。可见8个变量中，接触农药及产次具有显著性意义，孕周有高度显著意义。

表1 单个变量Logistic回归模型分析结果

代号	变量	回归系数	标准回归系数	标准误	似然比检验值(G)	比值比
x <sub>1</sub>	HBsAg 阳性	0	0	0.632	0	1.0
x <sub>2</sub>	阴道流血	0.56	0.893	0.627	0.818	1.751
x <sub>3</sub>	感冒	0.788	1.462	0.539	2.25	2.199
x <sub>4</sub>	接触农药	2.079	1.961	1.061	5.444	7.996*
x <sub>5</sub>	收缩压	0.027	1.525	0.018	2.758	1.027
x <sub>6</sub>	舒张压	0.043	1.650	0.026	3.234	1.044
x <sub>7</sub>	产次	1.508	2.045	0.736	5.556	4.518*
x <sub>8</sub>	孕周	-0.382	-3.008	0.127	16.141	0.682*

注：(G)服从自由度为1的x<sup>2</sup>分布；\*P<0.05；\*P<0.001

2. 多因素分析：将调查因素中资料较完整的50个配对组，前述8个变量代号为x<sub>1</sub>~x<sub>8</sub>，经条件Logistic回归模型拟合，计算机运算结果，最终进入回归方程的变量为接触农药(x<sub>4</sub>)和孕周(x<sub>8</sub>)，自由度为2，有高度显著意义(P<0.001)(表2)。其合并比值比为：  
OR并 = exp(2.075x<sub>4</sub> - 0.399x<sub>8</sub>)

表2 多因素Logistic回归模型的参数表

选入代号	变量	回归系数	标准回归系数	标准误	比值比
x <sub>4</sub>	接触农药	2.075	1.887	1.100	7.965
x <sub>8</sub>	孕周	-0.399	-2.824	0.141	0.671

讨 论

一、偏倚的估计：考虑到病例对照研究常遇到的偏倚，在本次研究过程中，着重注意到下列各项：

1. 调查对象在研究期内取自大、中、小（约4:3:3）医疗保健单位出生登记的全部病例，畸形的诊断标准、孕妇HBV感染指标均较客观，避免医院或研究对象的系统选择误差。

2. 调查过程，为避免观察者误差，由熟悉流行病学的专业人员共7人进行逐个配对组调查，调查表统一，方法一致，询问和回答简易。此外，被调查者均为近期分娩的母亲，乐

于合作、易于回忆。

3. 配对资料的可比性好, 各危险因素与畸形的关系应用条件Logistic回归分析, 有效地控制了混杂因素的干扰。

二、宫内感染与先天性畸形: 业已证明有几种病毒, 如风疹病毒、巨细胞病毒、单纯疱疹病毒等, 可引起先天畸形<sup>[4~6]</sup>。早期文献曾报道, 肝炎病毒可能致畸, 也有认为不致畸<sup>[11]</sup>。Siegel (1973)<sup>[12]</sup>对肝炎病毒等的定群研究, 未发现甲型肝炎病毒(HAV)对先天畸形的病因作用。近年报道证实, HBV存在宫内感染, 可引起胎儿感染、死胎、早产、流产<sup>[8,9,13]</sup>。本调查96个配对组, 孕妇HBsAg感染发生先天畸形新生儿10例, 但与对照的差异在统计学上无显著意义。此为妊娠期头六个月内检测HBsAg、并限于在新生儿期观察的结果。

孕妇流行性感冒与先天畸形的关系<sup>[1,5,6]</sup>, 目前尚无定论。本调查孕妇妊娠头三个月内及其后三个月的感冒史, 选择50个配对组进行分析, 其联系在统计学上无显著意义。

三、其它因素: 孕周与先天畸形的关系报道很少。本调查结果揭示, 先天畸形新先儿的孕周均值为36.89, 短于正常儿(均值39.91), 差异有高度显著性( $P < 0.001$ )。孕周与畸形和接触农药的因果关系, 有待进一步探讨。

化学物质与畸形的关系: 某些环境化学物质可以经母体进入胎儿, 引起胎儿中毒而导致先天畸形<sup>[14~16]</sup>, 如有机汞、有机氯、有机磷等。本调查有相同结果, 即: 孕妇接触农药(如销售敌百虫、敌敌畏、乐果、双硫磷), 发生新生儿先天畸形的比值比为7.9, 差异有高度显著意义( $P < 0.001$ )。这在先天畸形的预防工作中应给予重视。

The Relationship Between Congenital Malformation of Newborn and Hepatitis B Virus Infection of Pregnant Women. *Hua Zhao*

eng, et al., Sun Yat-Sen University of Medical Sciences Guangzhou.

In order to investigate the adverse effect of HBV infection as well as some risk factors from pregnant women on the congenital malformation of newborn, a case-control study on congenital malformation with 96 matched pairs was carried out in Guangzhou. The frequencies and component percentages of congenital malformation were reported and the monofactorial and multifactorial analyses were fitted by using Conditional Logistic Regression model. The results showed that those pregnant women with positive HBsAg did not have anything to do with the development of congenital malformation, however, those with insecticide exposure and shorter pregnant duration were the risk factors worthy for further study.

Key words Congenital malformation Hepatitis B virus infection Factor analysis Case-control study

### 参 考 文 献

1. 山西省卫生厅妇幼处, 等. 山西省新生儿先天性畸形发生的流行病学研究. 中华流行病学杂志 1984; 5(2): 75.
2. 董英, 等. 新生儿畸形127例分析. 中华医学杂志 1982; 62(3): 141.
3. Булахова СА. Частота и структура врожденных пороков развития у новорожденных. Педиатрия 1985; 3: 55.
4. 渡边严一, 等. 先天畸形の疫学. 临床妇人科产科 1964; 18(5): 339.
5. Waterson AP (夏昭华译). 孕期的病毒感染. 国外医学妇产科分册 1980; 5: 203.
6. Harris RE. Viral teratogenesis. Am J Obstet Gynecol 1974; 119(7): 997.
7. Schweitzer IL. Vertical transmission of the hepatitis B surface antigen. Am J Med Sci 1975; 270: 287.
8. Wong VCM, et al. Transmission of hepatitis B antigens from symptom free carrier mothers to the fetus and the infant. Br J Obstet Gynaecol 1980; 87: 958.
9. 姚集鲁, 等. 胎儿在子宫内的HBV感染. 中山医学院 1983年校庆论文摘要 390.
10. 余松林, 等. 条件Logistic回归模型在配对的病例对照研究中的应用. 中华预防医学杂志 1985; 19(5): 292.

11. Long JS, et al. Infections hepatitis and pregnancy. Am J Obstet Gynec 1955; 70: 282.

12. Siegel M. Congenital malformation following chickenpox, measles, mumps and hepatitis (Results of a cohort study). JAMA 1973; 226 (13): 1521.

13. Trepo C. Viral hepatitis and pregnancy. Rev FR Gynecol Obstet 1980; 75 (3): 101

14. 田庚善主编. 病毒性肝炎合并其他疾病的诊断与治疗. 人民

卫生出版社 1986.

15. Kalter H, et al. Congenital malformations etiologic factors and their role in prevention. New Engl J Med 1983; 303 (8): 424.

16. 安笑生, 钱宇平主编. 出生缺陷监察. 人民卫生出版社1984. (新会县及番禺县妇幼保健院对本工作大力支持, 参加工作的还有郭护荣、林梢、周笑婷、秦秀文、李文勇、李章旺、蔡新忠同志, 一并致谢)

## 微量血凝抑制试验检测流行性出血热患者血清抗体的临床应用

安普良<sup>1</sup> 崔世杰<sup>2</sup> 崔道菊<sup>1</sup> 王 静<sup>2</sup> 彭统光<sup>3</sup> 刘洪涛<sup>1</sup> 贾克丽<sup>4</sup> (指导)

本文应用微量血凝抑制试验 (HI) (安徽医学院学报, 1985; 20 (2): 4.), 检测流行性出血热 (EHF) 患者血清特异性抗体, 并与间接免疫荧光试验 (IFAT) 对照, 另对其特异性、敏感性等临床实用价值进行了探讨。结果如下:

一、检测71份EHF患者血清标本, HI抗体和IFAT抗体均阳性59份, 均阴性4份, HI抗体阳性而IFAT抗体阴性的8份, 证明HI与IFAT试验的符合率为88.5% (63/71)。未发现HI抗体阴性而IFAT抗体阳性的病例。31份非EHF患者和11份健康人血清全部阴性。

59份HI、IFAT试验均阳性的血清标本, 其HI抗体滴度范围均在1:20~1:640之间, 70.2%的病例集中在1:40~1:320范围内。而8份HI抗体阳性、IFAT抗体阴性的血清标本中, 5份 (62.5%) 与A-和R-血凝素反应的HI抗体滴度均小于1:20, 2份 (25%) 均小于1:40, 1份 (12.5%) 与A-血凝素反应的HI抗体滴度为1:80, 与R-血凝素为1:20。此结果提示, HI试验检测EHF抗体与其它病毒性疾病 (特别是流感病毒), 有一定的交叉反应现象。但这种反应HI抗体滴度较低, 且双份血清不存在呈倍数增长现象。因此, HI抗体滴度以1:20作为确诊EHF的临界值较合适, HI试验与IFAT试验的符合率可达95.8%。

二、随机采取8例EHF患者急性期和恢复期双份

血清, 观察HI抗体动态变化。HI试验和IFAT试验均确诊6例。6例EHF患者的双份血清HI抗体结果表明: ①EHF患者HI抗体出现较早, 增长迅速, 4~5病日即为1:80、1:160, 10病日可达1:320, 最高达1:640; 其中2例呈4倍增长 (33.3%), 2例呈2倍增长 (33.3%), 另外2例抗体滴度无明显变化。②血清分型均为黑线姬鼠型, 该型病人的抗A-血凝素反应的HI抗体滴度可呈倍数增长, 而抗R-血凝素反应的HI抗体滴度仅稳定或下降, 和严玉辰等报道 (中华流行病学杂志, 1986; 7 (3): 135.) “黑线姬鼠感染的病人血清中缺少褐家鼠病毒的HI抗体”相一致。从而证明, HI试验可用于EHF患者的血清分型。

三、HI试验的优点是: 特异性较强, 敏感性高, 能够进行血清分型, 并有早期诊断的价值。本法结果阳性、阴性界限清晰易辨, 容易判断, 且方法简单, 不需特殊设备, 适用于一般实验室, 是基层卫生单位确诊EHF病患, 特别是开展流行病学调查的好方法。

(本文承蒙中国预防医学科学院流行病学微生物学研究所严玉辰主任审阅, 特此致谢)

- 1 河南省虞城县卫生防疫站
- 2 商丘地区卫生防疫站
- 3 夏邑县卫生防疫站
- 4 中国预防医学科学院流研所