

新生儿高胆红素血症与催产素关系的 病例-对照研究

1 : 1 配比多级暴露水平分析

陈忠良¹ 金 嵘² 章 红³

提要 采用配比多级暴露水平分析方法,对200对(1:1)新生儿高胆红素血症与催产素关系的病例-对照研究资料进行分析,结果表明:分娩过程中使用催产素与新生儿高胆红素血症发生有关($\chi^2=15.538$, $df=3$, $P=0.0014$),三个暴露水平(催产素使用单位)的估计相对危险度分别为1~5.9(u): OR=1.085; 6~8.9(u): OR=5.5; 9+(u): OR=3.687,并经对数线性趋势检验有极显著性($\chi^2=11.991$, $df=1$, $P=0.0005$)。

关键词 高胆红素血症 新生儿 催产素 病例-对照研究

催产素与新生儿高胆红素血症(以下简称高胆)的关系已早为人们所注意, Ghosh^[1]和 Chalmer^[2]认为催产素的使用与新生儿高胆的发生率有关。但从分析流行病学角度研究催产素与新生儿高胆关系、不同催产素使用量对新生儿高胆发生的影响等方面的研究报道极少。本研究采用配比病例-对照研究和多级暴露水平分析方法,进行催产素与新生儿高胆关系的研究,以期阐述其定量关系。

材料与方 法

1.研究对象及样本选择:研究对象为1986、1987年在中山医科大学附属第一医院分娩的新生儿,要求同时符合:(1)足月产儿;(2)经产道分娩;(3)第一产等三项条件。采用系统随机抽样的方法选择约1/10病例(200例),并以同性别、出生时间前后相差一个月以内为配对条件;如有多个对照供选择,以出生时间最接近者为对照,按1:1选择,共获得200对样本。

2.暴露史和发病资料从病案记录和化验结果中获得。病例诊断标准:凡最高一次血胆红素>12mg/dl者诊断为高胆。对照为在产休期

间内历次检查血胆红素均在12mg/dl及以下的新生儿。

3.结果分析采用Breslow和Day^[3]介绍的1:1配比病例-对照研究多级暴露水平分析方法;解非线性方程组采用Broyden方法;数据资料使用dBASE III管理,在IBM兼容机上运算处理。

结 果

200对病例及对照使用催产素结果整理如附表。

附表 200对病例对照使用催产素(u)结果

病 例	对 照				合 计
	0	1~5.9	6~8.9	9+	
0	87	27	2	5	121
1~5.9	30	11	0	1	42
6~8.9	8	4	0	1	13
9+	19	2	1	2	24
合 计	144	44	3	9	200

1 中山医科大学流行病学教研室,广东省广州市,邮政编码 510089
 2 温州医学院流行病学教研室
 3 中山医科大学临床流行病学教研室

一、各暴露水平比值比(OR)计算: 公式^[3]为:

$$\sum_{h:h \neq k} n_{kh} = \sum_{h:h \neq k} N_{kh} OR_k / (OR_k + OR_h) \quad (1)$$

$$\begin{aligned} 30 + 0 + 1 &= (27 + 30)OR_2 / (1 + OR_2) + (0 + 4)OR_2 / (OR_2 + OR_3) + (1 + 2)OR_2 / (OR_2 + OR_4) \\ 8 + 4 + 1 &= (8 + 2)OR_3 / (1 + OR_3) + (4 + 0)OR_3 / (OR_2 + OR_3) + (1 + 1)OR_3 / (OR_3 + OR_4) \\ 19 + 2 + 1 &= (19 + 5)OR_4 / (1 + OR_4) + (2 + 1)OR_4 / (OR_2 + OR_4) + (1 + 1)OR_4 / (OR_3 + OR_4) \end{aligned}$$

解方程组得: $OR_2 = 1.085, OR_3 = 5.500, OR_4 = 3.687$; 可见催产素使用量在6个单位以下的比值比为1.085, 6~8.9个单位为5.5, 9个单位及以上为3.687。

其中: $N_{kh} = n_{kh} + n_{kh}$
根据公式列出方程组如下:

二、一致性检验: 检验目的是分析配比因素之外是否存在混杂因素的影响^[3]。计算公式及列式如下:

$$\text{公式}^{[3]}: \chi^2 = \sum_{k < h} \sum [(n_{kh} \cdot OR_h - n_{hk} \cdot OR_k)^2 / (N_{kh} \cdot OR_k \cdot OR_h)] \quad (2)$$

$$\begin{aligned} \chi^2 &= \frac{(27 \times 1.085 - 30 \times 1)^2}{57 \times 1.085 \times 1} + \frac{(2 \times 5.5 - 8 \times 1)^2}{10 \times 5.5 \times 1} + \frac{(5 \times 3.687 - 19 \times 1)^2}{24 \times 3.687 \times 1} \\ &+ \frac{(0 \times 5.5 - 4 \times 1.085)^2}{4 \times 5.5 \times 1.085} + \frac{(1 \times 3.687 - 1 \times 5.5)^2}{2 \times 3.687 \times 5.5} + \frac{(1 \times 3.687 - 2 \times 1.085)^2}{3 \times 3.687 \times 1.085} \\ &= 1.237 \end{aligned}$$

计算结果 $\chi^2 = 1.237$, 本资料分为4个等级 ($K=4$), 自由度 $df = (K-1)(K-2)/2 = 3$, 得 $P = 0.7441$, 表明均衡性好。

三、无效假设检验:

$$H_0: OR_2 = OR_3 = OR_4 = 1$$

$$\text{公式}^{[3]}: \chi^2 = (O-E)^T V^{-1} (O-E) \quad (3)$$

$$\text{其中: } E(n_{k.}) = 1/2(n_{k.} + n_{.k})$$

$$\text{Var}(n_{k.}) = 1/4(n_{k.} + n_{.k}) - 1/2n_{kk}$$

$$\text{Cov}(n_{k.}, n_{h.}) = -1/4N_{kh}, \text{ for } h \neq k$$

代入公式得:

$$E(n_{1.}) = 1/2(144 + 121) = 132.5$$

$$E(n_{2.}) = 1/2(44 + 42) = 43$$

$$E(n_{3.}) = 1/2(3 + 13) = 8$$

$$\text{Var}(n_{1.}) = 1/4(144 + 121) - 1/2 \times 87 = 22.75$$

$$\text{Var}(n_{2.}) = 1/4(44 + 42) - 1/2 \times 11 = 16$$

$$\text{Var}(n_{3.}) = 1/4(3 + 13) - 1/2 \times 0 = 4$$

$$\text{Cov}(n_{1.}, n_{2.}) = -1/4(27 + 30) = -14.25$$

$$\text{Cov}(n_{1.}, n_{3.}) = -1/4(2 + 8) = -2.5$$

$$\text{Cov}(n_{2.}, n_{3.}) = -1/4(0 + 4) = -1$$

列出矩阵为:

$$\begin{aligned} \chi^2 &= (144 - 132.5, 44 - 43, 3 - 8) \begin{pmatrix} 22.7 & -14.25 & -2.5 \\ -14.25 & 16 & -1 \\ -2.5 & -1 & 4 \end{pmatrix}^{-1} \begin{pmatrix} 144 - 132.5 \\ 44 - 43 \\ 3 - 8 \end{pmatrix} \\ &= (11.5, 1, -5) \begin{pmatrix} 0.1401 & 0.1323 & 0.1206 \\ 0.1323 & 0.1884 & 0.1298 \\ 0.1206 & 0.1298 & 0.3578 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} 11.5 \\ 1 \\ -5 \end{pmatrix} \\ &= 15.538 \end{aligned}$$

无效假设检验计算结果服从 χ^2_{k-1} 分布，今 $\chi^2=15.538$ ， $df=3$ ，得 $P=0.00141$ ，说明催产素使用与新生儿高胆的联系有统计学意义。

义。

四、各暴露水平OR (log) 线性趋势检验：

$$\text{公式}^{[3]}: \chi^2 = \left[\sum_{k < h} \sum (n_{kh} - n_{hk})(X_k - X_h) \right]^2 / \sum_{k < h} N_{kh} (X_k - X_h)^2 \quad (4)$$

根据资料代入公式(4)得：

$$\chi^2 = \frac{[(27-30)(1-2) + (2-8)(1-3) + (5-19)(1-4) + (0-4)(2-3) + (1-2)(2-4) + (1-1)(3-4)]^2}{(27+30)(1-2)^2 + (2+8)(1-3)^2 + (5+19)(1-4)^2 + (0+4)(2-3)^2 + (1+2)(2-4)^2 + (1+1)(3-4)^2} = 11.991$$

线性趋势检验自由度 $df=1$ ， $\chi^2=11.991$ ， $P=0.00053$ ，表明4个暴露水平中的危险度变异呈对数线性关系，即催产素使用量与新生儿高胆的联系强度间存在剂量-反应关系。

催产素剂量在6个单位及以上则高胆发生机率明显增加，从而提供分娩过程使用催产素与新生儿高胆发生因果联系的可能性，并提示临床医生对分娩时催产素使用量在6个单位以上的新生儿加强胆红素的检查，以便及时处理，减少胆红素过度升高对新生儿健康的影响。

讨 论

(本文承本校卫生统计学教研室洪楠副教授指导，特此鸣谢)

1. 偏倚的估计：本研究采用医院的病例和对照，但由于几乎全部新生儿均在医院内分娩，所以不存在入院率不同所致的选择性偏倚^[4]。列入研究的对象，条件明确，标准客观，并采用随机、配比方法，消除了早产、剖腹产、血型不符溶血、性别和出生时间等因素的混杂作用，并经一致性检验表明可比性好。暴露及发病资料为分娩时的医嘱记录和测量资料，不存在回忆偏倚和主观因素所致的错误分类偏倚。故本研究基本控制了病例-对照研究中常见的偏倚，结果可靠。

A Case-control Study on the Relationship between Neonatal Hyperbilirubaemia and Usage of Oxytocin during Labour Chen Zhong liang, et al., Dept. of Epidemiology, Sun Yat-Sen University of Medical Sciences

Analytical method for multiple exposure level data of matching (1:1) case-control study was employed in the study on the relationship between neonatal hyperbilirubaemia and usage of oxytocin (during) in labour. The result showed that there was significant association between them ($\chi^2=15.538, df=3, P=0.0014$). The odds ratios for various exposure level were 1-5.9 (u); OR=1.085; 6-8.9 (u); OR=5.5; 9+(u); OR=3.687 and the log linear trend among them was significant ($\chi^2=11.991, df=1, P=0.0005$).

本资料如采用未分级暴露分析，结果为OR=1.68 (57/34)， $\chi^2=5.319$ ， $P=0.021$ 。虽显示因素与发病之间有联系，但联系强度较低，且不能反映暴露与联系强度之间的剂量-反应关系。多级暴露水平分析不仅充分利用信息，还能反映因素与疾病发生的剂量-反应关系，优于未分级资料分析结果^[3]。

Key words Hyperbilirubaemia Neonatal Oxytocin Case-control study

参 考 文 献

2. Singhi^[5]指出催产素可能引起新生儿出现低钠血症和低渗血症，造成红细胞低渗性水肿及破坏加快而导致胆红素的升高。本研究结果显示：分娩过程使用催产素与新生儿高胆症发生有关 ($P=0.0014$)，其联系强度呈剂量-反应关系 (线性趋势检验， $P=0.0005$)，当

1. Ghosh A, et al. Oxytocin agents and neonatal hyperbilirunaemia. Lancet 1975; (2) : 823.
 2. Chalmers I, et al. Use of oxytocin and incidence of neonatal jaundice. Brit Med J 1975; (3) : 116.
 3. Breslow N, Day N. Statistical methods in cancer research Vol 1—the analysis of case-control studies IARC 1980 : 182~187.
 4. 钱宇平, 等. 流行病学. 北京: 人民卫生出版社, 1986 : 91~92.
 5. Singhi S, et al. Pathogenesis of oxytocin-induced neonatal jaundice. Brit Med J 1978; (1) : 1235.
- (1991年3月21日收稿, 1991年10月21日修回)