

尿道下裂危险因素病例对照研究

王金平 王滨有

【摘要】 目的 探讨尿道下裂病因。方法 采用以医院为基础的 1:2 配比的病例对照研究方法,以统一的调查表及调查方式对 107 例尿道下裂及 214 例对照进行面对面问卷调查,应用 SAS 6.12 软件对所有调查因素进行单因素及多因素 logistic 回归分析。结果 胎儿尿道下裂的发生与母亲孕前自然流产史($OR = 3.87, 95\% CI : 1.60 \sim 9.39$)、孕期发生先兆流产($OR = 3.57, 95\% CI : 1.31 \sim 9.64$)、孕早期感冒伴发热($OR = 7.63, 95\% CI : 2.50 \sim 23.24$)、孕中期用抗感染和/或解热止痛药($OR = 16.46, 95\% CI : 3.46 \sim 78.21$)、父亲职业性接触农药($OR = 3.70, 95\% CI : 1.49 \sim 9.16$)及胎儿低出生体重($OR = 12.62, 95\% CI : 2.97 \sim 53.67$)呈正相关,与母亲孕早期增加蛋白质类营养($OR = 0.33, 95\% CI : 0.15 \sim 0.74$)呈负相关。结论 母亲孕前自然流产史、孕期发生先兆流产、孕早期感冒伴发热、孕中期用抗感染和/或解热止痛药、父亲职业性接触农药、胎儿低出生体重等可能增加胎儿发生尿道下裂的危险,而母亲孕早期增加蛋白质类营养可能降低胎儿发生尿道下裂的危险。

【关键词】 尿道下裂;病例对照研究;危险因素

A case-control study on risk factors of hypospadias WANG Jin-ping*, WANG Bin-you. *Department of Cardiovascular Diseases, Oilfields General Hospital in Daqing, Daqing 163001, China

【Abstract】 Objective Hypospadias is one of the most commonly seen urogenital congenital malformations in males and to identify its etiological factors. **Methods** A hospital-based case-control study was conducted, with 107 hypospadias cases. Two matched controls per case were randomly selected. Both cases and controls were face to face interviewed with a uniformed questionnaire. Conditional logistic regression model was used for univariable and multivariate analysis on SAS 6.12 to estimate odds ratios (OR) and 95 per cent confidence intervals ($95\% CI$). **Results** Data from multiple conditional logistic regression analysis showed that hypospadias was positively associated with maternal history of spontaneous abortion ($OR = 3.87, 95\% CI : 1.60-9.39$), with threatened abortion in the first or second trimester ($OR = 3.57, 95\% CI : 1.31-9.64$), with common cold accompanied fever in the first trimester ($OR = 7.63, 95\% CI : 2.50-23.24$), with maternal drug (antibiotic, analgesics) exposure during the second trimester ($OR = 16.46, 95\% CI : 3.46-78.21$), with paternal exposure to pesticides occupationally ($OR = 3.70, 95\% CI : 1.49-9.16$), with neonatal low birth weight ($OR = 12.62, 95\% CI : 2.97-53.67$), but was negatively associated with maternal diet supplemented with protein in the first trimester ($OR = 0.33, 95\% CI : 0.15-0.74$). **Conclusions** The risk factors of hypospadias seemed to include maternal history of spontaneous abortion, threatened abortion in the first or second trimester, maternal common cold accompanied fever in the first trimester, maternal drug exposure during the second trimester, paternal occupational exposure to pesticides, neonatal low birth weight. However, maternal diet supplemented with protein probably acted as the protective factor for neonatal hypospadias in the first trimester.

【Key words】 Hypospadias; Case-control study; Risk factors

尿道下裂是男性新生儿常见的泌尿生殖系统先天畸形,近 20 年来发病率呈不断上升的趋势,严重类型的尿道下裂比例显著增加,目前尚无理想的治疗效果。尿道下裂不仅给患儿造成极大的身心创伤,也给家长带来沉重的精神压力和经济负担。因此,探讨尿道下裂的发病危险因素,为有针对性地开

展防控工作非常重要。

对象与方法

1. 研究对象:

(1)病例的选择:病例均来自 1999 年 12 月至 2001 年 3 月期间在哈尔滨医科大学附属第一医院、哈尔滨医科大学附属第二医院、哈尔滨市儿童医院、黑龙江省人民医院、黑龙江省林业总医院及大庆油

田总医院等住院手术的尿道下裂患儿,年龄1~14岁。共调查尿道下裂107例,临床诊断分四型^[1],I型(阴茎头、冠状沟型)15例,II型(阴茎体型)64例,III型(阴茎阴囊型)23例,IV型(会阴型)5例;其中单纯型尿道下裂91例,并发隐睾畸形者14例,并发隐匿阴茎1例,并发腹股沟疝1例,染色体核型均为xy型,排除真两性畸形。

(2)对照的选择:按1:2配比的方法进行,在同一病区或医院内选择同期入院的非先天畸形、非恶性肿瘤的住院患儿或病例的健康亲友。匹配条件为同年出生、同性别、相似居住地(4个等级:农村、乡镇、县级市、地市级以上大城市)。共调查符合条件的对照214名。

2. 研究方法:

(1)调查方法:使用统一调查表,由研究者本人到各医院对每名病例和对照的父母进行面访,直接询问调查。

(2)调查内容:①患儿情况:出生日期、体重及出生地、孕龄、疾病诊断(或由医生提供);②父母一般情况:民族、文化程度、孕期及孕前近2年的职业、烟酒嗜好、先天畸形家族史、近亲结婚史、既往病史、避孕药史、异常妊娠史,职业性接触有害化学因素、物理因素,怀孕时年龄,孕前身高、体重;③母亲孕期情况:孕早期、孕中期感染、发热、妊娠合并症、用药、营养、严重精神刺激。

3. 统计学分析:用Foxpro 5.0建立数据库,以SAS 6.12软件进行统计分析。对连续变量等级化,对多分类变量哑变量化,对全部22个问题130个变

量进行条件 logistic 回归单因素分析,选择其中有意义的变量进行多因素分析,计算比值比(OR)及其95%可信区间(CI),主要研究变量赋值见表1。

结 果

1. 病例对照的均衡性检验:本研究按性别、出生年、居住地等条件配比,病例与对照的各配比条件在两组间差异均无显著性,两组间均衡可比。

2. 尿道下裂的危险因素分析:

(1)单因素分析:利用条件 logistic 回归模型,在 $\alpha=0.05$ 水平对调查的变量逐一进行单因素分析,共筛选出18个有意义的变量(表2)。

表1 尿道下裂主要研究变量的定义及赋值

变量	因变量定义	赋 值	
		病例=0	对照=1
X19	母亲既往自然流产史	无=0	有=1
X23	孕早期增加蛋白质摄入	否=0	是=1
X24	孕早期增加水果蔬菜摄入	否=0	是=1
X25	孕早期吃发芽土豆	否=0	是=1
X26.1	孕早期用抗感染和/或解热止痛药	否=0	是=1
X26	孕中期用抗感染和/或解热止痛药	否=0	是=1
X29.1	孕早期用黄体酮	否=0	是=1
X32.1	孕早期用保胎中药	否=0	是=1
X35.1	孕早期感冒伴发热	否=0	是=1
X35	孕中期感冒伴发热	否=0	是=1
X38	孕期发生先兆流产	否=0	是=1
X59	孕期发生先兆子痫	否=0	是=1
X92	孕早期职业性接触苯类物质	否=0	是=1
X93	孕前职业性接触苯类物质	否=0	是=1
X94	父亲职业性接触苯类物质	否=0	是=1
X103	职业性接触农药	否=0	是=1
X129	胎儿出生体重(g)	≥2500 为0	<2500 为1
X130	孕龄(周)	≥37 为0	≥28而 <37为1

表2 尿道下裂条件 logistic 单因素分析

因 素	β	s_{β}	OR 值(95%CI)	Wald χ^2 值	P 值
既往自然流产史	0.941	0.384	2.5(1.21~5.44)	6.01	0.0143
孕早期蛋白质营养	-0.963	0.292	0.38(0.22~0.68)	10.84	0.0010
孕早期水果蔬菜营养	-0.701	0.271	0.5(0.29~0.84)	6.68	0.0097
孕早期吃发芽土豆	1.011	0.436	2.7(1.17~6.46)	5.36	0.0206
孕早期用抗感染和/或解热止痛药	1.030	0.330	2.8(1.47~5.34)	9.75	0.0018
孕中期用抗感染和/或解热止痛药	2.303	0.633	10.0(2.90~34.54)	13.26	0.0003
孕早期用黄体酮	1.145	0.484	3.14(1.22~8.11)	5.61	0.0179
孕早期用保胎草药	1.386	0.612	4.0(1.21~13.28)	5.13	0.0236
孕早期感冒伴发热	1.895	0.435	6.6(2.84~15.60)	19.02	0.0001
孕中期感冒伴发热	1.444	0.616	4.24(1.27~14.16)	5.50	0.0190
孕期发生先兆流产	1.478	0.347	4.3(2.22~8.65)	18.19	0.0001
孕期发生先兆子痫	2.303	0.775	10.0(2.19~45.64)	8.84	0.0030
母孕前接触苯类	1.386	0.707	4.0(1.00~15.99)	3.84	0.0499
母孕早期接触苯类	2.303	1.095	10.0(1.17~85.59)	4.42	0.0356
父亲职业接触苯类	1.539	0.596	4.6(1.45~14.98)	6.68	0.0098
父亲职业接触农药	1.106	0.347	3.0(1.53~5.97)	10.14	0.0015
胎儿早产	1.300	0.618	3.6(1.09~12.33)	4.42	0.0354
胎儿低出生体重	2.710	0.614	15.0(4.51~50.07)	19.49	0.0001

(2)多因素分析:对单因素分析有意义的因素进行多因素条件 logistic 回归分析,在 $\alpha = 0.05$ 水平最终能进入多因素回归模型的变量有 7 个(表 3)。

讨 论

1. 偏倚的考虑:病例

对照研究中较易产生偏倚,为减少和控制偏倚对结果的影响,本研究在设计阶段采用配比的方法,使病例和对照除了研究因素外其他因素均衡可比,为克服以医院为基础的病例对照研究易产生的 Berkson 偏倚,笔者在多家特点不同、等级不同的医院选择对照,并且选择病例的亲友为对照;在资料收集中,采用统一的调查表、调查方法,同等对待病例和对照,一个问题从不同角度多次询问,以获得准确可靠的信息,在分析阶段,不仅进行单因素分析,而且还运用条件 logistic 回归模型进行多因素分析,考虑几个因素的联合作用对疾病发生的影响,以控制混杂因素的作用。

2. 孕妇自然流产史及孕期先兆流产与尿道下裂:上海的 1013 例出生缺陷儿的病例对照研究发现^[2],孕期有先兆流产的母亲比无此妊娠并发症的母亲其胎儿发生出生缺陷的风险增加了 50%,且通常与泌尿生殖系统畸形有关,尤其是尿道下裂和隐睾。国外的两项研究也提示母亲孕期发生先兆流产增加胎儿发生尿道下裂的危险^[3,4]。本研究与国内外的研究结果一致,表明母亲既往自然流产史、本次孕期先兆流产很可能是胎儿尿道下裂的危险因素。

3. 孕妇营养与尿道下裂:胎儿的正常生长发育与孕妇的合理营养密切相关。胎儿的蛋白质主要由自身合成,但合成的原料需孕妇提供,因此孕妇蛋白质摄取不足可影响胎儿发育,导致低出生体重。曾有人分析第二次世界大战时荷兰大饥荒期间的出生情况,发现婴儿出生体重及身高降低,且婴儿死亡率、新生儿死亡率及先天畸形率上升^[5]。North, Golding^[6]进行了一项孕期饮食情况的研究,认为素食者其后代患尿道下裂的风险增高。本调查发现,孕早期增加富含蛋白质类的鸡、鱼、肉、蛋、奶的摄入可降低胎儿尿道下裂的发生危险($OR = 0.33, 95\% CI 0.15 \sim 0.74$),有明显的保护作用。

4. 孕期感染发热与尿道下裂:在调整了孕妇吸

表3 尿道下裂条件 logistic 多因素分析

因 素	β	s_e	OR 值(95% CI)	Wald χ^2 值	P 值
既往自然流产史	1.353	0.452	3.87(1.60~9.39)	8.96	0.0028
孕早期蛋白质营养	-1.102	0.406	0.33(0.15~0.74)	7.36	0.0067
孕中期用抗感染和/或解热止痛药	2.801	0.795	16.46(3.46~78.21)	12.40	0.0004
孕早期感冒伴发热	2.032	0.569	7.63(2.50~23.24)	12.77	0.0004
孕期发生先兆流产	1.269	0.509	3.57(1.31~9.64)	6.22	0.0127
父亲职业接触农药	1.308	0.463	3.70(1.49~9.16)	7.98	0.0047
胎儿低出生体重	2.535	0.739	12.62(2.97~53.67)	11.79	0.0006

烟、饮酒、生育史、避孕药史、月经初潮年龄、饮食习惯后, North, Golding^[6]报道孕早期感冒与胎儿尿道下裂相关(调整 $OR = 3.19, 95\% CI :1.50 \sim 6.78$)。本研究多因素分析结果也显示母亲孕早期感冒伴发热增加胎儿发生尿道下裂的风险(调整 $OR = 7.63, 95\% CI 2.50 \sim 23.24$)。

Spraggett^[7]调查了 1668 例有先天畸形孩子的母亲,发现在妊娠前 5 个月有较高发热经历记录的畸形为尿道下裂和小眼畸形。本研究的结果也显示了孕妇发热与胎儿尿道下裂有关。Germar^[8]认为当细胞或组织受到环境中的应激(如高温)刺激后,形成热休克蛋白(HSPs)的基因变得异常活跃,而形成其他蛋白的基因活性下降,当胚胎发育的关键时期被诱发热休克时,就可能由此造成胚胎损伤甚至产生畸形。由此,母亲孕早期发热很可能通过热休克反应增加胎儿发生尿道下裂的危险。

5. 母亲孕期用药与尿道下裂:自从“反应停”事件后,孕妇用药已引起普遍关注。有人报道^[9,10],母亲孕早期暴露于阿斯匹林和水杨酸类解热镇痛剂、卡那霉素及四环素类抗生素、某些抗癌药、抗癫痫药、血管紧张素转换酶抑制剂等对胎儿有致泌尿生殖系统先天畸形的可能。本次调查发现,母亲孕早期暴露于药物的人很少,但孕中期用药与胎儿尿道下裂有关($OR = 16.46, 95\% CI :3.46 \sim 78.21$),在进入模型的因素中联系强度最大,提示在控制孕中期感染、感冒伴发热等因素后,孕中期用药(保胎药、解热止痛药、抗生素)增加胎儿尿道下裂的风险。

6. 父母职业性接触农药与尿道下裂:某些农药具有环境雌激素的作用,其对男性泌尿生殖系统发育的影响已引起普遍关注。丹麦 Weidner 等^[11]研究显示父母产前在农场或园林工作与胎儿发生尿道下裂无关,而挪威一项类似调查发现尿道下裂与父母产前 5 年内在农场或园林工作职业性接触农药有关^[12]。本调查表明父亲职业性接触农药与胎儿发

生尿道下裂呈正相关。有关农药对人类的致畸作用及其机理还有待于深入细致的研究。

7. 胎儿低出生体重与尿道下裂:在调整了孕龄等众多因素后本研究表明低出生体重与尿道下裂有极强的联系 增加胎儿发生尿道下裂的风险,与以往的研究^[3,4,13]结果一致。低出生体重是反映胎儿宫内发育迟缓的指标,说明能影响胎儿发育的因素,都可能与胎儿尿道下裂有关。

参 考 文 献

- 1 张维平,黄澄如.尿道下裂.见:黄澄如,主编.小儿泌尿外科学.第1版.济南:山东科学技术出版社,1996.180-201.
- 2 Zhang J,Olshan A,Cai WW. Birth defect in relation to threatened abortion. Epidemiology, 1994, 5:341-344.
- 3 Onteleone NR,Castilla EE,Paz JE. Hypospadias:an epidemiological study in Latin America. Am J Med Genet,1981,10:5-19.
- 4 Alzolari E,Contiero MR,Roncarati E et al. Aetiological factors in hypospadias. J Med Genet, 1986, 23:333-337.
- 5 刘复权.孕期营养与出生缺陷.实用妇产科杂志,1989,5:4-6.

- 6 North K,Golding J. A maternal vegetarian diet in pregnancy is associated with hypospadias. The ALSPAC Study Team. Avon Longitudinal Study of Pregnancy and Childhood. BJU Int, 2000, 85:107-113.
- 7 Spraggett K. The Teratology society twenty-second annual meeting. June 6-10,1982, French Lick, Indiana. Teratology, 1982, 25:78A.
- 8 German J. Embryonic stress hypothesis of teratogenesis. Am J Med,1984,76:293-301.
- 9 王世闻.妊娠期用药专题讨论.实用妇产科杂志,1990,6:169.
- 10 Bremer HA,Rotmans N,Brommer EJ,et al. Effect of low-dose aspirin during pregnancy on fibrinolytic variables before and after parturition. Am J Obster Gynecol,1995,172:986.
- 11 Weidner IS,Moller H,Jonson TK, et al. Cryptorchidism and hypospadias in sons of gardeners and farmers. Environ Health Perspect,1998,106:793-796.
- 12 Kristensen P, Irgens LM, Andersen A, et al. Birth defects among offspring of norwegian farmers,1967-1991. Epidemiology, 1997, 8:537-544.
- 13 Hussain N,Chaghtai A,Herndon CD, et al. Hypospadias and early gestation growth restriction in infants. Pediatrics, 2002, 109:473-478.

(收稿日期 2003-04-07)

(本文编辑:张林东)

· 疾病控制 ·

云南省大理州啮齿类动物旋毛虫感染的血清流行病学调查

申丽洁 罗志勇 李伟

大理地区是我国旋毛虫病的高发区,曾多次发生爆发性流行。为了解云南省大理州啮齿类动物血清旋毛虫特异性抗体阳性情况,探讨啮齿动物在旋毛虫病传播和流行中的作用,进行了此项调查。根据课题要求和旋毛虫病流行的历史资料,选定位于大理州中部大理市的下关、凤仪和湾桥,西北部洱源县的右所、凤羽和三营等地作为调查点。在各调查点选择具有代表性的室内(人房、磨房、养猪场和屠宰场等)和室外(灌丛、旱地和菜园等)不同生态环境作为诱捕小兽的场所。采用鼠笼和电子捕鼠器等捕捉工具,在小兽活动明显的地方和活动的高峰时间内捕获小兽,采集血液,常规方法分离血清,-20℃保存备用。同时,根据小兽的形态特征进行分类鉴定登记。采用工具捕捉不同生态环境的小兽,鉴定小兽种类。使用深圳绿翰生物技术有限公司提供的旋毛虫IgG抗体检测试剂盒(批号20030507),严格按照操作步骤进行特异性抗体的检测。通过对血清抗体的测定(ELX800自动酶标仪,美国Bio-TeR),以A值≥阴性对照A值的2.1倍为阳性进行结果判断。捕获以啮齿目小兽为主的小兽宿主3目5科11属14种,分别是啮齿目鼠科的黄胸鼠、褐家鼠、斯氏家鼠、白腹鼠、卡氏小鼠、中华姬鼠、齐氏姬鼠、青毛鼠、巢鼠和仓鼠科的大绒鼠,食虫目鼯科的白尾副掘鼯、鼯鼠科的

灰麝鼯和短尾鼯,攀鼯目的中缅树鼯。共采集血清标本327份,经检测,63份血清旋毛虫特异性抗体阳性,阳性率为19.27%。黄胸鼠、褐家鼠、斯氏家鼠、白腹鼠、卡氏小鼠、齐氏姬鼠、青毛鼠、中缅树鼯等8种小兽血清旋毛虫特异性抗体阳性,各种小兽血清抗体阳性率高低不一,分别是35.14%、20.83%、23.08%、2/3、6.67%、6.67%、1/1、20.0%。其余6种小兽未查到旋毛虫特异性IgG抗体。

通过啮齿动物旋毛虫感染的血清流行病学调查,室内生境捕获的黄胸鼠和褐家鼠血清阳性率较高,分别是35.14%和20.83%;室外生境中斯氏家鼠阳性率为23.08%,卡氏小鼠和齐氏姬鼠阳性率均为6.67%;3份白腹鼠血清中有2份血清旋毛虫抗体阳性,采集青毛鼠血清1份旋毛虫抗体检测为阳性。由此可见,家栖和野栖小兽(主要是啮齿目鼠科),尤其是家野交窜的黄胸鼠、褐家鼠等是旋毛虫重要的保虫宿主,可造成其他野生动物和家养猪、犬等动物的感染和传播,引起人群旋毛虫病的流行。食虫目小兽未测出阳性抗体,而攀鼯目的中缅树鼯血清阳性率为20.0%,中缅树鼯在旋毛虫病传播中的作用不可忽视。多种小兽都可作为旋毛虫的保虫宿主,成为旋毛虫感染家养动物或/和直接由自然界野生动物进入人类的重要来源。多种啮齿类动物和攀鼯目的中缅树鼯血清旋毛虫特异性抗体阳性,成为人类旋毛虫感染的重要疫源地。

(收稿日期 2003-05-16)

(本文编辑:张林东)

基金项目:云南省自然科学基金(2000C0020Q)和云南省教育厅科学研究基金(0011090)资助项目

作者单位:671000 大理学院基础医学部(申丽洁、李伟);大理学院临床医学院(罗志勇)