

· 出生缺陷预防与控制 ·

围孕期环境危险因素的暴露与常见结构性出生缺陷发生风险的关系

陈功 李成福 裴丽君 张霆 郑晓瑛

【摘要】 目的 探讨出生缺陷环境危险因素与结构性出生缺陷发生风险之间的关系。方法 采用成组病例对照研究方法。病例组为 2002-2004 年在无锡市各医院住院分娩的、出生缺陷监测在孕 28 周到出生后 7 天内发现的结构性出生缺陷胎(婴)儿,共 388 例;对照组为同期在无锡市各医院住院分娩的正常活产儿,共 1607 例。采用多因素 logistic 回归模型控制生育年龄、受教育程度等人口学因素的影响后,估计各类围孕期环境危险因素与结构性出生缺陷发生的关联强度。结果 在所研究的环境危险因素中,导致出生缺陷发生风险最高的是从事接触有毒有害物质工作,OR 值(95% CI)为 5.37(3.60~7.99);围孕期生殖道感染,孕早期发生持续 24 h、38.5℃ 以上高热及服用安眠镇静药和抗惊厥剂等可疑致畸形药物均可显著增加结构性出生缺陷的发生风险,OR 值(95% CI)分别为 3.38(1.33~8.56)、3.57(1.73~7.37)和 2.75(1.57~4.83),但怀孕前半年内口服避孕药与出生缺陷发生的关系无统计学意义;居住内环境污染、熬夜和养宠物导致出生缺陷的风险相对较低,OR 值(95% CI)分别为 2.28(1.75~2.98)、1.96(1.21~3.18)和 2.50(1.66~3.76),但人群中的暴露比例相对较高;随着围孕期环境危险因素暴露数目的增加,出生缺陷的发生风险呈上升趋势,具有 1、2 及 3 种危险因素发生出生缺陷的相对危险度分别为 1.60、4.32 和 10.23。结论 常见结构性出生缺陷的发生受到众多环境危险因素的影响,而且环境危险因素数目与结构性出生缺陷发生之间存在剂量-反应关系。

【关键词】 出生缺陷;环境危险因素;围孕期

The relationships between exposure of periconceptional environmental risk factors and risks of common structural birth defects CHEN Gong, LI Cheng-fu, PEI Li-jun, ZHANG Ting, ZHENG Xiao-ying.

Institute of Population Research, Peking University, Beijing 100871, China

Corresponding author: ZHENG Xiao-ying, Email: xzheng@pku.edu.cn

【Abstract】 Objective This paper is to explore the relationships between the occurrence of structural birth defects and environmental risk factors on birth defects. **Methods** A survey was conducted by using a population-based case control study. A total number of 388 structural birth defects, which were detected after 28 weeks' gestational age to 7th day after birth in various hospitals were recruited in Wuxi from 2002 to 2004. The control group consisted of 1607 normal live births born in the same period. Multiple logistic regression model was used to analyze relationships between environmental risk factors and occurrence of structural birth defects after controlling women's education level and childbearing age. **Results** Among those factors which affected birth defects, the exposure to toxic substances in working environment was the highest risk factor, with OR value as 5.37 (95% CI: 3.60-7.99). Suffering from reproductive tract infections, high fever during first trimester gestation, and taking potential teratogenic drugs such as hypnotics and anti-convulsion drug agents, might significantly increase the risk of structural birth defects, with OR values (95% CI) as 3.38(1.33-8.56), 3.57(1.73-7.37) and 2.75(1.57-4.83) respectively. However, the correlation between oral contraceptives intake within six months before pregnancy and risk of birth defects had no statistical significance. In addition, pollution of the residential environment, staying up all night and raising pets at home, had relatively lower association with birth defects, with OR values (95% CI) as 2.28 (1.75-2.98), 1.96 (1.21-3.18) and 2.50 (1.66-3.76) respectively, yet with a higher proportion of exposure to those factors in pregnant women. There was a significant increase in occurrence risks of birth defects with increase in the number of exposure to environmental risk factors. OR

基金项目:国家重点基础研究发展规划“973”资助项目(2007CB511901);国家科技支撑计划资助项目(2006BAI05A02);国家人口和计划生育委员会出生缺陷干预工程基金资助项目(计生科[2000]13号);长江学者奖励计划、教育部跨世纪人才计划资助项目(NCET-05-0035);北京大学“985”和“211”计划资助项目(20020903)

作者单位:100871 北京大学人口研究所 世界卫生组织生殖健康合作中心 北京大学中国人口健康与发展中心

通讯作者:郑晓瑛,Email:xzheng@pku.edu.cn

values for having one, two, three kinds of environmental risk factors were 1.60, 4.32 and 10.23 respectively. **Conclusion** The common structural birth defects were affected by a number of environmental risk factors. There was also a dose-response relationship between the number of environmental risk factors and occurrence risks of structural birth defects noticed in our study.

【Key words】 Birth defects; Environmental risk factors; Periconceptional period

出生缺陷的发生是遗传因素、环境因素或两者共同作用的结果。大多数出生缺陷很难归因于单一病因,除了生物遗传因素外,营养不良、环境暴露、不良生活方式和行为等均为协同致病因素。现有证据表明大部分先天畸形的发生率存在社会经济梯度^[1],随着社会经济地位的降低而增高,而先天畸形的社会经济差异很难归咎于一个简单的遗传转化。1984年,匈牙利在世界卫生组织的支持下开展了针对遗传、不良生活方式、环境暴露、营养不良等因素的围孕期保健工作,到1999年十年的干预结果表明,围孕期保健显著降低了先天畸形的发生率,进一步说明遗传和环境因素在出生缺陷发生中均起着重要作用^[2]。本研究采用病例对照方法,综合分析了围孕期患有疾病、服用可疑致畸药物、工作和生活环境接触有毒有害物质、不良生活方式和行为等环境危险因素与结构性出生缺陷发生风险之间的关系。

对象与方法

1. 资料来源:资料来源于2005年开展的无锡市2002-2004年孕产妇回顾性调查。研究对象为2002-2004年具有无锡市常住户口、在无锡市各医院住院分娩的、孕满28周及以上的孕产妇及其胎(婴)儿(包括死胎、死产和活产),访问对象为孕产妇本人。

2. 研究方法:采用成组病例对照研究设计。病例组为2002-2004年在无锡市各医院住院分娩的、出生缺陷监测在孕28周到出生后7天内发现的结构性出生缺陷胎(婴)儿。结构性出生缺陷是指胎儿出生时体表或内脏具有解剖学上形态结构异常。2002-2004年无锡市出生缺陷监测共登记孕满28周及以上的出生缺陷胎(婴)儿1062例,有详细地址的536例,剔除非常住户口孕产妇生育的出生缺陷胎(婴)儿,可能追访到的出生缺陷胎(婴)儿487例,最后追踪调查到394例,其中结构性出生缺陷有388例。按照ICD-10进行分类,388例中,循环系统缺陷54例、骨骼肌肉系统缺陷94例、唇腭裂63例、颜面五官缺陷60例、其他类型缺陷117例。对照组为同期出生的正常活产儿,对照的选取首先采用多

阶段整群随机抽样方法获得的符合研究对象条件的一个有代表性样本,再从中排除死胎、死产、出生缺陷胎(婴)儿、出生后7天内死亡、低出生体重等非正常出生,最后获得1607例。

3. 统计学分析:原始资料经质量核查后采用Epi Info 6.0软件建立数据库,用SPSS 11.5软件进行统计处理。各类围孕期环境危险因素与出生缺陷发生的关联强度用相对危险度(OR)及95%可信区间(CI)来表达。采用多因素logistic回归模型控制人口学因素的影响后估计OR和95%CI。进行logistic回归分析,用是否出生缺陷为因变量,病例=1,对照=0。自变量包括五组:①控制变量:包括居住地、母亲生育年龄和受教育程度。②围孕期患有疾病:重点调查了本次怀孕前后是否患有心脏病、高血压、糖尿病、甲状腺机能亢进、癫痫、精神疾病等慢性疾病,是否患有生殖道感染及孕期前3个月内是否发生持续24h、38.5℃以上高热。③服用可疑致畸药物。④工作和生活环境接触有毒物质。⑤生活和行为方式。本调查中,熬夜主要根据被调查者的主观判断,是指由于睡觉延迟和睡眠时间少导致有疲劳的感觉或症状。由于吸烟、饮酒的暴露比例很低,本文分析了熬夜、养宠物和喝咖啡/浓茶3种生活行为习惯。

结 果

1. 病例组和对照组孕产妇人口学特征分布:由于病例组和对照组孕产妇在生育年龄、孕次、受教育程度等人口学特征方面存在显著差异(表1),故在分析围孕期环境危险因素与出生缺陷发生的关系时,运用多因素logistic回归模型来控制这些人口学因素。

2. 围孕期环境危险因素多因素logistic回归分析:表2结果显示,在控制生育年龄、受教育程度等人口学因素的影响后,围孕期患有疾病、服用可疑致畸药物、工作和生活环境接触有毒有害物质及一些生活方式和行为均可显著增加出生缺陷的发生风险。

(1)围孕期患有疾病:病例组孕妇患有慢性疾

病、生殖道感染及孕早期发热的比例分别为3.1%、2.6%和5.2%，明显高于对照组的0.9%、0.7%和1.1%。孕妇患有慢性疾病其子代发生出生缺陷危险度是未患慢性病的2.49倍。患有生殖道感染和孕早期发热发生出生缺陷的危险度可能更高，其相对危险度分别为3.38和3.57。

表1 病例组和对照组孕产妇人口学特征比较

一般特征	病例组		对照组	
	例数	构成比(%)	人数	构成比(%)
居住地				
城市	218	56.2	881	54.8
农村	170	43.8	726	45.2
母亲生育年龄(岁) ^a				
<25	200	51.5	984	61.2
25~29	162	41.8	551	34.3
>30	26	6.7	72	4.5
孕次(次) ^b				
1	248	63.9	1150	71.6
2	104	26.8	360	22.4
3	31	8.0	80	5.0
≥4	5	1.3	17	1.1
母亲受教育程度 ^b				
初中及以下	138	35.6	551	34.3
高中	154	39.7	738	45.9
大学及以上	96	24.7	318	19.8
家庭经济状况 ^a				
较好	69	17.8	293	18.2
一般	283	72.9	1234	76.8
较差	36	9.3	80	5.0

注：^a P<0.01, ^b P<0.05

(2)服用可疑致畸药物:病例组和对照组孕妇服用可疑致畸药物的比例差异有统计学意义,其比例分别为15.7%和4.6%。多因素 logistic 回归模型估计孕妇服用安眠镇静药、抗惊厥剂、激素类药物等可疑致畸形药物其子代发生出生缺陷的相对危险度为2.75。

(3)工作生活环境接触有毒有害物质:病例组孕妇孕前一年中从事有毒有害物质工作的比例为20.6%,显著高于对照组孕妇的3.4%,从事有毒有害工作孕妇其子女发生出生缺陷的风险增加4倍多(OR=5.37)。居住环境污染对出生缺陷发生的影响虽然比从事有毒有害工作的影响要低,但仍具有统计学意义。居住附近1000 m以内有排放废气工厂出生缺陷发生的危险度增加62%(OR=1.62);怀孕前半年内进行过装修和购置过新家具发生出生缺陷风险增加1倍多(OR=2.28)。

(4)生活方式和行为:病例组孕妇熬夜和养宠物的比例分别为11.3%和14.2%,分别是对照组的3.2倍和2.8倍。表2结果提示,熬夜、养宠物显著增加了出生缺陷的发生危险。

表2 病例组和对照组围孕期环境危险因素的暴露比例及多因素 logistic 回归分析

变量	病例组	对照组	OR 值(95% CI)	P 值
围孕期患有疾病				
慢性疾病	12(3.1)	14(0.9)	2.49(1.03~6.04)	0.044
生殖道感染	10(2.6)	11(0.7)	3.38(1.33~8.56)	0.010
孕早期发热	20(5.2)	17(1.1)	3.57(1.73~7.37)	0.001
服用可疑致畸药物				
抗生素类药	15(3.9)	17(1.1)	1.39(0.59~3.27)	0.455
解热镇痛药	17(4.4)	15(0.9)	2.07(0.87~4.91)	0.098
口服避孕药	6(1.5)	21(1.3)	0.50(0.16~1.56)	0.235
其他可疑药物	35(9.0)	31(1.9)	2.75(1.57~4.83)	0.000
工作生活环境接触有毒物质				
从事接触有毒物质工作	80(20.6)	55(3.4)	5.37(3.60~7.99)	0.000
居住外环境污染	55(14.2)	130(8.1)	1.62(1.11~2.36)	0.012
居住内环境污染	131(33.8)	282(17.5)	2.28(1.75~2.98)	0.000
生活和行为方式				
熬夜	44(11.3)	56(3.5)	1.96(1.21~3.18)	0.007
养宠物	55(14.2)	80(5.0)	2.50(1.66~3.76)	0.000
喝咖啡/浓茶	10(2.6)	15(0.9)	1.57(0.62~3.99)	0.346

注:括号外数据为病例数,括号内数据为百分比(%)

3.围孕期环境危险因素的暴露数目与出生缺陷发生的关系:选择围孕期患有疾病、孕早期发热、服用可疑药物、从事接触有毒有害物质工作、居住环境污染、居住室内环境污染及熬夜、养宠物、喝咖啡/浓茶等9个危险因素,综合分析围孕期环境危险因素的暴露数数目对出生缺陷发生的影响。病例组孕妇至少有其中一类危险因素的比例高达67.0%,有一类、二类、三类及以上危险因素的比例分别为31.7%、20.9%和14.4%。对照组孕妇至少有其中一类危险因素的比例高达36.2%,有一类、二类、三类及以上危险因素的比例分别为28.3%、6.3%和1.5%。从图1可以看出,随着围孕期环境危险因素暴露数目的增加,出生缺陷的发生风险呈上升趋势,具有一、二、三类及以上危险因素发生出生缺陷的相对危险度分别为1.60、4.32和10.23。

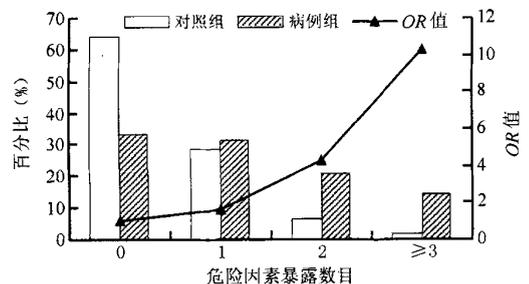


图1 病例组和对照组孕产妇暴露于环境危险因素的数目及其与出生缺陷发生风险之间的关系

讨 论

本研究在控制相关混杂因素后分析了四类围孕期环境危险因素与结构性出生缺陷发生风险之间的关系。研究结果显示,在控制生育年龄、受教育程度等人口学因素的影响后,围孕期患有疾病、服用可疑致畸药物、工作和生活环境接触有毒有害物质及一些生活方式和行为习惯均可显著增加结构性出生缺陷的发生风险,并且随着围孕期环境危险因素暴露数目的增加,结构性出生缺陷的发生风险呈显著的上升趋势。

胎儿在母体内生长发育过程中暴露于环境致畸物可导致功能紊乱和畸形^[3,4]。某一致畸物的致畸风险取决于其理化性质、暴露剂量、途径以及时间,另外还与是否同时暴露于其他致畸物及母亲和胎儿的生物易感性有关。目前已知的人类环境致畸原包括生物、物理、化学等多种因素,在这些因素中环境化学物暴露最为广泛。在本文所研究的环境危险因素中,导致出生缺陷发生风险最高的是从事接触重金属、有机溶剂等有毒有害物质工作,其 OR 值约为 5.4。这部分是由于相对于本文涉及到的其他危险因素,职业危害的暴露剂量较高且暴露时间较长。尽管许多职业危害的致畸机理还不清楚,但越来越多的证据表明有毒化学物质在导致生殖功能异常中起着重要的作用^[5]。与工作环境接触有毒化学物质相比,生活环境接触有毒化学物质一般属于低剂量暴露。一些研究如加利福尼亚出生缺陷监测项目发现室外空气污染可显著增加出生缺陷发生的风险,与生活在空气清洁地区的孕妇相比,生活在一氧化碳重度污染和中度污染的孕妇其子代心脏缺陷发生的 OR 值分别约为 3 和 2^[6]。本研究结果同样提示,居住室内外环境污染可增加出生缺陷的发生风险,尤其是由于装修等所导致的室内环境污染。尽管与职业危害相比生活环境污染导致出生缺陷发生的风险相对较低,但在人群中的暴露比例较高。本研究结果显示,对照组被调查孕产妇职业危害的暴露比例为 3.4%,而按照本文界定的居住环境污染和室内环境污染的相应的暴露比例分别是职业危害暴露比例的 2.4 倍和 5.1 倍。因此,生活环境污染对出生缺陷发生的影响应给予特别关注,值得进一步研究。

孕妇感染或患有糖尿病、癫痫、甲状腺功能异常等疾病或均有可能影响怀孕的结局。如有研究报道,在孕早期和孕中期感染风疹病毒,胎儿异常发生率分

别为 50% 和 35%^[7];患有糖尿病的孕妇其后代主要出生缺陷的发病率约为 6%~9%,而正常对照人群主要出生缺陷发病率仅为 2%~3%^[8]。本研究结果提示孕妇生殖道感染是导致出生缺陷的一个潜在重要因素,尽管其风险程度要低于孕妇风疹病毒感染,但生殖道感染非常普遍,尤其在经济欠发达地区。例如,1993-1994 年对云南省 2020 例农村妇女调查结果表明生殖道感染率高达 55%^[9]。生活中一些不良生活方式对胎儿也有较大的影响,如酗酒可引起胎儿酒精综合症,吸烟可引起流产、早产、先天性心脏病和新生儿低体重等,本研究结果显示孕妇围孕期熬夜、养宠物显著增加了出生缺陷的发生危险。

导致出生缺陷发生的原因不仅仅是遗传因素,常见结构性出生缺陷的发生还受到众多环境危险因素的影响,同时环境危险因素数目与结构性出生缺陷发生之间还存在剂量-反应关系。不仅职业危害、围孕期患有疾病、服用药物对出生缺陷的发生具有显著的影响,一些暴露剂量相对较低或风险程度相对较低但暴露机会较高的因素,如装修等导致的室内污染及熬夜和养宠物等生活行为因素在出生缺陷发生中的作用也不容忽视。

本研究是回顾性调查,在一定程度上存在回忆偏倚。服用可疑药物、围孕期患有疾病、孕早期发热等环境危险因素的暴露比例可能存在低估,尤其是对照组。如何控制信息偏倚的影响也是本研究以及今后研究所必须重视的。

(感谢无锡市人口和计划生育委员会对本研究的大力支持与帮助)

参 考 文 献

- [1] Vrijheid M, Dolk H, Stone D, et al. Socioeconomic inequalities in risk of congenital anomaly. *Arch Dis Child*, 2000, 82(5): 349-352.
- [2] Czeizel AE. Ten years of experience in periconceptional care. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 1999, 84(1): 43-49.
- [3] Pencaszadch VB. Genetics and public health. *Bull Pan Am Health Organ*, 1994, 28(1): 62-72.
- [4] Polifka JE, Friedman JM. Clinical teratology: Identifying teratogenic risks in humans. *Clinical Genetics*, 1996, 54(2): 409-420.
- [5] Paul M, Himmelstein J. Reproductive hazards in the workplace: what the practitioner needs to know about chemical exposures. *Obstet Gynecol*, 1988, 71(6 Pt): 921-938.
- [6] Ritz B, Yu F, Fruin S, et al. Ambient air pollution and risk of birth defects in Southern California. *Am J Epidemiol*, 2002, 155(1): 17-25.
- [7] Horstmann DM. Surveillance for rubella. *Contemp Ob Gyn*, 1989, 34(1): 43-61.
- [8] Ryan E. Pregnancy in diabetes. *Med Clin North Am*, 1998, 82(4): 823-845.
- [9] 颜丽琴, 王同寅, Joan Kaufman, 等. 澄江陆良两县农村妇女下生殖道感染的流行情况及危险因素的研究. *现代预防医学*, 1997, 24(3): 269-272.

(收稿日期: 2007-10-11)

(本文编辑: 尹廉)