

论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.06.008

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20201126.2009.052.html\(2020-11-27\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20201126.2009.052.html(2020-11-27))

遵义市新生儿先天性心脏病流行病学调查及危险因素分析*

于文兰¹, 郑兴惠^{2△}

(1. 遵义医学院研究生院, 贵州遵义 563003; 2. 贵州省遵义市第一人民医院新生儿科 563000)

[摘要] **目的** 调查遵义市新生儿先天性心脏病(CHD)发生率,探讨其发生的危险因素。**方法** 采用整群抽样,再利用单因素和多因素条件 logistic 回归分析方法对 20 个变量进行分析,筛选出与 CHD 发生相关的危险因素。**结果** 从 2 484 名新生儿中筛查出 33 例 CHD 患儿,其发生率为 1.32%(33/2 484),其中男 13 例,发生率为 0.85%,女 20 例,发生率为 2.10%。单因素分析初步筛选出 6 个可疑危险因素,再经多因素条件 logistic 回归分析结果显示,孕早期感冒($OR=2.09$)、孕妇既往有不良生育史($OR=3.316$)及父亲吸烟($OR=2.528$)是新生儿 CHD 发生的相关危险因素。**结论** CHD 的发生与孕妇暴露的环境因素有关,通过临床体检和心脏 B 超检查可将诊断提前到新生儿期。

[关键词] 心脏缺损,先天性;儿童;流行病学研究;危险因素**[中图分类号]** R725.4**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2021)06-0937-04

Epidemiological investigation and risk factors analysis of neonatal congenital heart disease in Zunyi City*

YU Wenlan¹, ZHENG Xinghui^{2△}

(1. Graduate School of Zunyi Medical College, Zunyi, Guizhou 563003, China; 2. Department of Neonatology, the First People's Hospital of Zunyi City, Zunyi, Guizhou 563000, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the incidence of neonatal congenital heart disease (CHD) in Zunyi City and explore its risk factors. **Methods** Cluster sampling, and then single factor and multi-factor conditional logistic regression analysis method were used to analyze 20 variables, and screen out the risk factors related to CHD. **Results** Thirty-three children with CHD were screened out from 2 484 newborns, the incidence of CHD was 1.32%, of which 13 were males with the incidence of 0.85%, and 20 were females with the incidence of 2.10%. Six suspected risk factors were initially screened out by single condition logistic regression analysis, and the results of multi-factor conditional logistic regression analysis showed that cold during the early stage of pregnancy ($OR=2.09$), gravid with abnormal child bearing history ($OR=3.316$) and smoking history of father ($OR=2.528$) were correlative risk factors of CHD. **Conclusion** The occurrence of CHD is related to the environmental factors exposed to pregnant women. The diagnosis can be advanced to the neonatal period through clinical physical examination and cardiac B-ultrasound.

[Key words] heart defects, congenital; child; epidemiologic studies; risk factors

先天性心脏病(congenital heart disease, CHD),简称先心病,是一类有严重危害的先天畸形,通常会导致流产、死胎、死产、新生儿死亡等^[1]。国内报道 CHD 发病率为 0.7%~1.0%,占出生缺陷的 1/3^[2]。未经治疗的各种类型 CHD 患儿约有 60%在 1 岁以内死亡^[3]。即使存活,CHD 患儿在身高、体重及语言能力等方面都明显不如同龄正常儿童,并且存在着不同程度的心理-社会疾病。

CHD 是环境因素与遗传因素单独或共同作用的

结果,其中环境因素发挥重要作用^[4]。不同地区、不同民族人群的遗传基因、生活环境与方式等存在差异,导致各地发病率及其危险因素各异^[5-6]。遵义市地处西南山区,云贵高原海拔相对较高;经济、交通欠发达,人们对 CHD 等先天缺陷的危害及预防知识匮乏。环境因素具有可识性及可控性,因而了解本地区 CHD 的流行病学特征,了解其高危因素,有利于做到“早干预、早发现、早诊断、早治疗”,对优生优育工作及提高人口素质具有重要意义。

* 基金项目:贵州省卫健委科研项目(gzwbkj2009-1-082)。 作者简介:于文兰(1987-),主治医师,硕士,主要从事新生儿疾病的临床诊治研究。 △ 通信作者, E-mail, 672191904@qq.com。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2010 年 9 月至 2011 年 9 月在贵州省遵义市第一人民医院产科分娩的活产儿及新生儿科住院的遵义籍汉族新生儿为研究对象,均经常规体检、心脏听诊及心脏彩超检查等确诊。病例组为 CHD 患儿 33 例,对照组按照 2 倍的配对原则选取非 CHD 新生儿 66 例。

1.2 方法

符合纳入标准的新生儿于生后 24 h 内经家属同意即进行心脏彩超检查,如病情重者行床旁心脏彩超。心脏彩超结果由调查员统一进行记录。编制统一调查问卷,对病例组与对照组患儿亲生父母进行当面调查,调查经过、内容及调查结果均由同一调查员统一填写、整理。

1.3 统计学处理

全部资料量化后输入计算机,使用 SPSS16.0 软件进行数据处理。确认无误后进行统计学分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较采用 t 检验,计数资料用例数(n)和百分率(%)表示,比较采用 χ^2 检验,按 $\alpha=0.05$ 水准,对 20 个变量(研究因素)进行单因素分析,初步筛选可疑危险因素;再经二项分类 logistic 逐步回归法,进行多因素分析。20 个变量是指孕期(尤其孕

早期)有以下症状或疾病^[17-18]:发热、呼吸道感染、妊娠期糖尿病、高血压;孕早期用药史包括抗生素、解热镇痛药、抗癫痫药、抗癌药、黄体酮、雌激素、避孕药;孕早期接触射线、吸烟、被动吸烟、饮酒、吸毒、使用电脑、接触有害物质、噪音环境、不良精神因素;不良生育史、孕早期胎儿心脏彩超检查或染色体异常、先天性心脏病家族史、近亲结婚史等。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

本次研究从 2 484 名新生儿中筛查出 33 例 CHD 患儿,其发病率为 1.32%(33/2 484),其中男 13 例,发病率为 0.85%(13/1 532),女 20 例,发病率为 2.10%(20/952)。以房间隔缺损(atrial septal defect, ASD)最多,共 11 例,占 33.33%,单纯型 CHD 18 例,占 54.55%,复合型 CHD 15 例,占 45.45%。

2.2 危险因素分析

2.2.1 单因素分析

经 χ^2 检验处理后筛选出 6 个可疑危险因素。病例组与对照组在孕期补充叶酸及多种维生素、孕妇文化程度、孕期接受优生优育教育、孕早期感冒、孕妇既往不良生育史、父亲吸烟方面,差异均有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。见表 1。

表 1 遵义市新生儿 CHD 高危因素单因素分析[n(%)]

项目	病例组(n=33)	对照组(n=66)	合计(n=99)	χ^2	P
孕期补充叶酸及多种维生素				18.148	<0.01
有	8(24.2)	46(69.7)	54(54.5)		
无	25(75.8)	20(30.3)	45(45.5)		
孕期接受优生优育教育				7.312	<0.01
接受	11(33.3)	41(62.1)	52(52.5)		
未接受	22(66.7)	25(37.9)	47(47.5)		
孕早期感冒				7.752	<0.01
有	24(72.7)	37(56.1)	61(61.7)		
无	9(27.3)	29(43.9)	38(38.3)		
孕妇既往不良生育史				6.658	<0.01
有	14(42.4)	12(18.2)	26(26.3)		
无	19(57.6)	54(81.8)	73(73.7)		
父亲吸烟				4.554	<0.05
有	21(63.7)	27(40.9)	48(48.5)		
无	12(36.3)	39(59.1)	51(51.5)		
文化程度				15.786	<0.01
小学及以下	17(51.5)	8(12.1)	25(25.3)		
中学(初中或高中/中专)	10(30.3)	23(34.8)	33(33.3)		
大专及以上	6(18.2)	35(53.1)	41(41.4)		

2.2.2 多因素 logistic 回归分析

将单因素分析差异有统计学意义的 6 个自变量引入多因素 logistic 回归分析模型,结果表明:孕早期

感冒($OR = 2.090$)、孕妇既往不良生育史($OR = 3.316$)、父亲吸烟($OR = 2.528$)可增加子代 CHD 发生的风险,而孕妇高学历($OR = 0.273$)、孕早期(前 3

个月)规律补充叶酸及多种维生素($OR = 0.139$)及孕期接受优生优育教育($OR = 0.305$)是新生儿 CHD 的

保护性因素。见表 2。

表 2 遵义市新生儿 CHD 多因素 logistic 回归分析

项目	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
孕妇文化程度	-1.298	0.424	9.351	0.001	0.273	0.118~0.435
孕期补充叶酸及多种维生素	-1.972	0.463	10.434	0.001	0.139	0.056~0.345
孕期接受优生优育教育	-1.187	0.441	4.238	0.033	0.305	0.128~0.724
孕早期感冒	0.737	0.461	3.858	0.027	2.090	1.812~5.160
孕妇既往不良生育史	1.198	0.466	6.609	0.010	3.316	2.494~8.269
父亲吸烟	0.927	0.437	4.504	0.035	2.528	2.356~5.956

3 讨 论

CHD 是常见的出生缺陷之一,近年报道发生率呈逐年上升趋势^[1],其发病机制复杂,但多数与孕期暴露环境因素密切相关。遵义市地处云贵高原,海拔相对较高;经济、交通欠发达,人们对 CHD 等先天缺陷的危害及预防知识匮乏,导致发病率较高。

本次调查结果显示遵义市新生儿 CHD 发生率为 1.32%,与国内外报道并不一致^[7]。考虑其可能原因为:(1)本次研究,在胎儿娩出后 24 h 内新生儿科医生即进行常规查体及心脏超声,虽能在新生儿期及时、及早发现 CHD,提高了其发现率;但是由于胎儿出生后血液循环在卵圆孔、动脉导管水平并未达到解剖上的关闭,故可能增加其发生率。(2)考虑与遵义市海拔相对较高有关(1 500 m 左右),高海拔的低氧环境可能影响孕期胎儿心脏结构、形态的正常生长发育,增加先天畸形发生风险;(3)遵义市地处长期潮湿、日照少的湿热环境,有利于细菌、病毒等微生物的生长繁殖可能增加孕期感染的机会,导致细胞分化障碍。

国内学者一致认为环境因素中宫内感染是最主要的^[8]。本次研究发现,孕期尤其孕早期(妊娠 3 个月内)上呼吸道感染($OR = 2.09, 95\% CI: 0.181 \sim 5.160$)是 CHD 的危险因素之一。国外也有研究表明,宫内感染与 CHD 的发生有相关性^[9]。孕早期呼吸道感染,主要病原体为病毒,其中以巨细胞病毒、单纯疱疹病毒、风疹病毒等为主,被证实与 CHD 密切相关。近年来,国内外对人类微小病毒 B19、乙型肝炎病毒、人类免疫缺陷病毒、梅毒螺旋体、衣原体及支原体等感染对 CHD 影响的研究增多。病毒感染后引起炎症介质与因子释放,使正常细胞溶解、坏死,或胎盘屏障功能破坏,病毒进入胎儿体内,干扰正常细胞的有丝分裂,染色体突变,导致心脏正常发育受损,甚至停滞,均可引起 CHD 的发生。另外,有研究表明,孕早期呼吸道感染后应用抗感染药物与 CHD 的发生有相关性^[10-11],但本次研究未发现。本次调查发现的 33 例 CHD 患儿中母亲无论孕期有无感染病史的均未作病毒血清检查。因此,围生医学科及妇幼保健医生应加强健康教育宣传,指导孕妇孕早期积极预防病毒感染、合理用药及完善孕期相关检测项目,以减少 CHD

的发生。

叶酸缺乏是 CHD 发生的独立危险因素。本研究也显示,孕期孕妇规律、适量补充叶酸、多种维生素($OR = 0.139, 95\% CI: 0.056 \sim 0.345$)可减少子代 CHD 发病风险。国内有学者^[12]在对胚鼠心脏的研究中发现孕期母体叶酸缺乏是通过影响心脏特异性转录因子的适时表达而致心脏畸形发生的。也有研究发现,患有 CHD 胎儿羊水细胞中亚甲基四氢叶酸还原酶基因 C677T 突变率与健康胎儿存在显著性差异^[13]。这些研究都表明,孕妇叶酸摄入与子代 CHD 的发生有关。因此,孕期适量补充叶酸、多种维生素及微量元素对孕期保健具有重要意义。同时,在对孕妇进行孕期保健知识教育时,做好此方面的宣传及指导也是医务人员不可忽略的。

关于孕妇文化程度与 CHD 相关性国内外报道基本一致。国内曲艳吉等^[10]研究报道孕妇学历高低与 CHD 存在关联。国外研究报道高学历孕妇分娩 CHD 患儿的风险性要低于低学历孕妇,可能与高学历孕妇孕期更加注意补充叶酸、多种维生素及矿物质有关,而这些物质是胎儿各器官、组织发育所不可缺少的物质,同时与有一定的健康效应有关。本次调查发现,孕妇文化程度高低与 CHD 有相关性,孕妇高中及以上学历($OR = 0.273, 95\% CI: 0.118 \sim 0.435$)是 CHD 的保护因素。本次研究结果也显示,孕期接受优生优育教育($OR = 0.305, 95\% CI: 0.128 \sim 0.724$)是 CHD 的保护性因素。考虑与孕妇高学历有协同作用,高学历孕妇更重视孕期保健、积极接受并执行医生指导的孕期教育。

本次调查结果显示,父亲吸烟($OR = 2.528, 95\% CI: 2.356 \sim 5.956$)可增加胎儿 CHD 的发病风险,可能由于父亲吸烟导致母亲孕期被动吸烟有关,香烟燃烧后的烟雾中含有尼古丁、一氧化碳(CO)、镉、铅等重金属均是危害胎儿正常发育的不利因素,具有导致基因突变、致畸等作用^[14]。另外香烟中的 CO 与氧结合后生成碳氧血红蛋白(COHb)。形成的 COHb 与氧结合能力差,使血液携氧能力降低引起组织严重缺氧,CO 尚可直接引起细胞缺氧,故母亲主动或被动吸烟均可引发胎儿缺氧,进而影响子代心脏的发育。国

外对孕妇主被动吸烟是否增加胎儿 CHD 发生风险的研究报道不一。GIANICOLO 等^[15] 研究则表明,不能证实吸烟可以导致基因突变或者增加子代 CHD 的发生率。我国烟民众多,对吸烟增加胎儿发生 CHD 的风险仍需进一步探讨,并且具有重要意义。

异常生育史即孕妇既往有不明原因流产、死产、死胎及先天畸形等生育史发生。有学者认为流产是因染色体变异、基因突变所致,是胚胎一种自身的淘汰。本次调查结果表明,孕妇既往有异常生育史($OR=3.316,95\%CI:2.494\sim 8.269$)与胎儿 CHD 的发生有相关性。考虑为孕妇孕期保健意识淡薄,即使既往有异常生育史,亦未引起足够重视,再次妊娠时既往的危险因素未解除,从而增加子代出生缺陷的发生率。国内有报道表明,有 CHD 家族史的同胞及子女再发风险率较普通人明显增高^[3]。

值得一提的是随着生活环境的改变,目前国内外研究^[16] 报道孕妇有慢性疾病史(如糖尿病、甲状腺功能亢进等)、孕期负性生活事件(夫妻或婆媳关系不和睦、家庭经济困难等)均可能是子代 CHD 发生的促进因素。虽然本次研究并未发现孕妇不良生活事件与子代 CHD 的发生有关,但孕期孕妇的心理状况对胎儿发生 CHD 的影响是值得关注的。调查中还发现,农村妇女进城打工者占多数,工作变换频繁,是否有职业暴露因素,不能很好确定,因此进一步对孕妇妊娠前半年是否有职业暴露因素的研究也是进行 CHD 危险因素调查的重要方面。

CHD 的发生主要是多因素相互作用的结果,其中以环境因素和遗传因素为主,并且不同地区、不同民族、不同人群的遗传基因、生活环境与方式存在差异,接触的危险因素有所不同,其发生率也有差异。CHD 的发生与孕期暴露的环境因素有关,加强孕期保健,有利于降低 CHD 的发生。同时通过新生儿科医生常规体检和心脏彩超检查可将 CHD 诊断提前到新生儿期,尽可能做到“早干预、早发现、早诊断、早治疗”,对优生优育工作及提高人口素质具有重要意义。

参考文献

- [1] 宓亚平,贾兵. 新生儿危重先天性心脏病术前评估中国专家共识(草案)[J]. 中华小儿外科杂志, 2017,38(3):164-169.
- [2] 李烁琳,顾若漪,黄国英. 儿童先天性心脏病流行病学特征[J]. 中国实用儿科杂志, 2017,11(32): 871-875.
- [3] 吴怡,程蔚蔚. 先天性心脏病的遗传及环境因素研究进展[J]. 中华围产医学杂志, 2016,19(6): 472-475.
- [4] 俞舒舒,王彦林. 先天性心脏病与新型环境因素相关性研究进展[J]. 中国计划生育学杂志, 2019,27(6):823-826,831.
- [5] 徐晶磊,邱海燕,吴军华,等. 先天性心脏病非遗传致病因素及预后的研究进展[J]. 浙江医学, 2019,18:2029-2032.
- [6] 韩此林,蒋立虹,侯宗柳,等. 云南省不同地区 3~18 岁人群先天性心脏病流行病学特征调查[J]. 昆明医科大学学报, 2017,38(8):30-34.
- [7] 田广烽,高慧,胡莎莎,等. 遗传和表观遗传机制在先天性心脏病中的研究进展[J]. 浙江大学学报(医学版), 2018,47(3):227-238.
- [8] 朱宝生. 宫内感染对先天性心脏病发生的影响[J/CD]. 中华妇幼临床医学杂志(电子版), 2012,7(6):686-688.
- [9] STEINBERGER E K, FERENC C, LOFFREDO C A. Infants with single ventricle: a population based epidemiological study[J]. Teartology, 2002,65(3):106-115.
- [10] 曲艳吉,刘小清,麦劲壮,等. 不同先天性心脏病类型的环境危险因素分析[J]. 北京大学学报(医学版), 2015,57(3):420-430.
- [11] 李敏敏,张彬艳,石国帅,等. 育龄妇女孕早期患病与新生儿先天性心脏病的关联[J]. 中华流行病学杂志, 2019,40(9):1130-1133.
- [12] 韩树萍,彭宇竹,李静,等. 叶酸缺乏对孕鼠子代心脏超微结构及心脏发育相关基因表达的影响[J]. 实用儿科临床杂志, 2007,22(10):774.
- [13] VAN BEYNUM M, KAPUSTA L, DEN HEIJER M. Maternal MTHFR677C > T is a risk factor for congenital folate supplementation[J]. Eur Heart J, 2006,27(8):981.
- [14] LIU X, NIE Z, CHEN J, et al. Does maternal environmental tobacco smoke interact with social-demographics and environmental factors on congenital heart defects[J]. Environmental Pollution, 2017,234:214-222.
- [15] GIANICOLO E A, CRESCI M, AIT-ALI L, et al. Smoking and congenital heart disease: the epidemiological and biological link[J]. Curr Pharm Des, 2010,16(23):2572-2577.
- [16] 邱依聆,林燕燕,陈乐,等. 西藏林芝地区胎儿先天性心脏病的危险因素分析[J]. 实用妇产科杂志, 2019,8:611-616.