

中国围产儿先天性心脏病危险因素 Meta 分析

马丹华¹,徐厚明¹,林 宁²,喻荣彬³,孙晓如^{2*},丁克琴³,雷 娜³

(¹江苏省药品不良反应监测中心,江苏 南京 210002;²江苏省计划生育科学技术研究所,江苏 南京 210036;³南京医科大学公共卫生学院,江苏 南京 210029)

[摘要] 目的:系统评价中国围产儿先天性心脏病发生的主要危险因素,为其防治工作提供参考。方法:对国内 26 篇关于先天性心脏病发病危险因素的研究文献进行 Meta 分析。累计病例 7 964 例,对照 12 929 例。根据齐性检验结果计算各危险因素合并比值比(OR)及其 95%可信区间(95%CI)模型。结果:先天性心脏病各危险因素的 OR 值及 95%CI 分别为:流产史 1.69(1.24~2.31)、环境噪音 1.28(0.39~4.19)、孕期检查胎儿异常 2.31(1.25~4.27)、孕期服用药物 1.88(1.57~2.23)、接触有害物质 3.46(2.11~5.66)、近亲婚配史 2.88(1.88~4.40)、被动吸烟 1.16(0.69~1.95)、孕早期精神因素 2.58(1.36~4.91)、父亲饮酒 1.88(1.44~2.45)、孕早期感冒 3.06(2.17~4.32)。结论:流产史、孕期检查胎儿异常、孕期服用药、早期精神因素、父亲饮酒、近亲婚配和孕早期感冒是先天性心脏病的危险因素。

[关键词] Meta 分析;先天性心脏病;危险因素

[中图分类号] R541.1

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2014)09-1273-06

doi:10.7655/NYDXBNS20140927

Meta analysis of risk factors of congenital heart disease of Chinese perinatal children

Ma Danhua¹, Xu Houming¹, Lin Ning², Yu Rongbin³, Sun Xiaoru^{2*}, Ding Keqin³, Lei Na³

(¹Adverse Drug Reaction Monitoring Center of Jiangsu, Nanjing 210002; ²Jiangsu Institute of Planned Parenthood Research, Nanjing 210036; ³School of Public Health, NJMU, Nanjing 210029, China)

[Abstract] **Objective:**To investigate the main risk factors of congenital heart disease in Chinese children so as to provide evidences for decision-making on prevention. **Methods:**The results of 26 studies on risk factors of congenital heart disease were analyzed by meta-analysis. The numbers of cumulative cases and controls were 7 917 and 12 835 respectively. The calculation methods of the merged odds ratio(OR)and 95% confidence interval(CI)were determined according to the homogeneity test. **Results:** The pooled OR values and 95% CI as follows:spontaneous abortion was 1.69(1.24~2.31);exposure to noise was 1.28(0.39~4.19); fetal abnormality was 2.31(1.25~4.27);medicine use in pregnancy was 1.88(1.57~2.23);exposure to damage chemicals in pregnancy was 3.46(2.11~5.66);history of consanguineous marriage was 2.88(1.88~4.40);passive smoking was 1.16(0.69~1.95);adverse mental stimulus was 2.58(1.36~4.91);father drinking was 1.88(1.44~2.45);cold of early pregnancy was 3.06(2.17~4.32). **Conclusion:**The risk factors of congenital heart disease are spontaneous abortion, fetal abnormality, medicine use in early pregnancy, adverse mental stimulus, father's drinking, history of consanguineous marriage and had a cold during early pregnancy.

[Key words] Meta-analysis; congenital heart disease; risk factor

[Acta Univ Med Nanjing, 2014, 34(09): 1273-1278]

先天性心脏病 (congenital heart disease, CHD) 是小儿最常见的先天畸形之一,是一种多因素疾病,

由于胚胎期遗传因素和环境因素的共同作用而导致心脏血管发育异常。发病率为活产婴儿的 6%~10%^[1],并呈逐年上升趋势。因此,关于我国围产儿 CHD 发生的主要危险因素的研究具有极其重要的作用,而且关于我国围产儿 CHD 发生的主要危险因素的 Meta 分析未见报道。本研究对 1991 年 1 月~

[基金项目] 江苏省科技厅自然科学基金(BK2011862)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: sun_xr2005@yahoo.com.cn

2011年11月发表的有关CHD的文献进行Meta分析,探讨我国围产儿CHD发生的主要危险因素,并估计其相对危险度(OR),为CHD的预防决策提供参考。

1 资料和方法

1.1 资料

以中文关键词“先天性心脏病”和“危险因素”为检索词,检索中国生物医学文献数据库(年限:1991年1月~2011年11月)及中国学术期刊全文数据库(年限:1991年1月~2011年11月),以英文主题词“heart disease”和“risk factors”检索PubMed数据库(年限:1991年1月~2011年11月),并辅以文献追溯、手工检索等方法收集1991~2011年国内外公开发表的关于围产儿CHD发病危险因素的研究文献。

1.2 方法

文献纳入标准:①1991~2011年国内外公开发表的关于中国CHD发病危险因素的分析性流行病学研究;②均为病例对照研究;③有明确的研究开展时间和地点;④文献结果报告中提供病例和对照的总例数及CHD患者例数,或者提供单因素Logistic回归分析所得OR值及95%可信区间(confidence interval, CI)。排除标准:①综述类文献;②与研究目的无关的文献;③重复发表或疑似重复发表文献;④无法获取有效数据。

通过拟定的主题词进行文献检索,通过阅读文献标题和摘要进行初筛,再进一步对初筛的文献进行阅读,选出符合纳入标准的文献并进行数据提取。此过程由2名研究者进行,对研究过程出现的意见分歧通过讨论解决。根据Stroup等^[2]提出的流行病学观察性研究Meta分析指南进行文献质量评价。

1.3 统计学方法

采用Stata11.0进行Meta分析,将3篇及以上研究同类危险因素的文献进行分组,通过直接或间接获取各研究文献相对危险因素的OR及其95%CI进行Meta分析,对各研究间效应进行异质性检验(Q检验),当 $P \geq 0.1, I^2 < 50\%$ 时选择固定效应模型,否则选择随机效应模型。采用Meta回归分析异质性来源,采用Egger检验对发表偏倚进行评估。

2 结果

2.1 文献筛选过程

共检索到26篇病例对照研究文献,未找到符合

纳入标准的英文文献。文献筛选流程见图1。

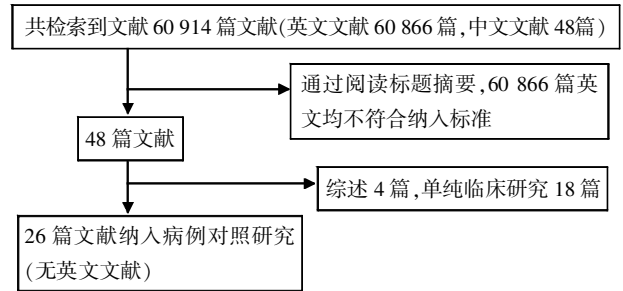


图1 文献筛选流程图

Figure 1 Flow chart of literature screening

2.2 文献基本特征及文献质量评价

根据文献资料入选标准,经筛选纳入本次Meta分析的文献共有26篇,其中成组病例对照研究3篇,1:1配对病例对照研究8篇,1:2配对病例对照研究14篇,巢式病例对照研究1篇,累计病例7 964例,对照12 929例,文献质量评价主要根据疾病定义是否明确、对照是否随机选取、暴露的定义在两组是否一致、是否匹配及匹配过度等进行比较(表1)。

2.3 异质性检验及出生危险因素的Meta分析结果

根据纳入文献的研究内容,对危险因素进行单因素分析,本研究共纳入10个相关危险因素,对各研究危险因素进行异质性检验发现环境噪音、有害物质暴露、被动吸烟、早期精神因素、孕早期感冒、父亲饮酒存在异质性,故选用随机效应模型进行Meta分析,而流产史、孕期检查胎儿异常、孕期服用药、近亲婚配不存在异质性,选用固定效应模型。Meta分析结果显示,流产史、孕期检查胎儿异常、孕期服用药物、有害物质暴露、早期精神因素、父亲饮酒、近亲婚配和孕早期感冒是CHD的危险因素,其合并OR值均>1,且95%CI不包含1,通过Z检验均有统计学意义,而被动吸烟和环境噪音的合并OR值分别为1.16和1.28,且95%CI包含1,故尚不能认为被动吸烟和环境噪音是CHD的危险因素(图2)。

2.4 敏感性分析及亚组合并

流产史、孕期胎儿异常、孕早期服用药物、近亲婚配与CHD的异质性检验无统计学意义,故采用固定效应模型。然而,噪音环境、有害物质暴露、被动吸烟、孕期精神因素、父亲饮酒、孕早期感冒与CHD关系的异质性检验差异有统计学意义,由于纳入文献较少,无法进行分组,故采用随机效应模型。孕早期感冒与CHD的关联研究纳入文献较多且存在异质性,本研究采用Meta回归对其进行敏感性分析,结

表 1 纳入研究的 26 篇文献基本情况及文献质量评价
Table 1 Basic information and quality evaluation of 26 literature involved in the study

第一作者	发表年份	设计类型	样本量		地区	疾病定义是否明确	对照随机选取	两组暴露的定义一致	是否匹配
			病例	对照					
张启倬 ^[3]	1991 年	1:1	144	144	湖南	是	是	是	是
杨永健 ^[4]	1995 年	1:1	140	140	四川	是	是	是	是
仇小强 ^[5]	1999 年	1:1	1 286	1 286	广西	是	是	是	是
王晓明 ^[6]	1999 年	1:1	66	38	陕西	是	是	是	是
程光存 ^[7]	2004 年	1:1	258	258	安徽	是	是	是	是
刘世炜 ^[8]	2005 年	1:2	64	128	山东	是	是	是	是
袁 雪 ^[9]	2006 年	1:2	3 555	7 110	北京	是	是	是	是
王华义 ^[10]	2007 年	1:2	100	200	山东	是	是	是	是
侯 佳 ^[11]	2007 年	1:2	207	414	上海	是	是	是	是
钟秋安 ^[12]	2007 年	1:1	132	132	广西	是	是	是	是
宁晓飞 ^[13]	2008 年	1:2	200	400	北京	是	是	是	是
刘 凤 ^[14]	2008 年	1:2	116	232	安徽	是	是	是	是
吴金华 ^[15]	2008 年	1:1	45	135	浙江	是	是	是	是
刘 凤 ^[16]	2009 年	1:2	56	112	安徽	是	是	是	是
李有金 ^[17]	2009 年	1:1	113	113	宁夏	是	是	是	是
付楚慧 ^[18]	2009 年	1:2	123	246	湖南	是	是	是	是
吕 兴 ^[19]	2010 年	1:1	54	66	广东	是	是	是	是
毕 静 ^[20]	2010 年	1:1	86	86	安徽	是	是	是	是
郭彦孜 ^[21]	2010 年	1:2	36	72	陕西	是	是	是	是
陈莞春 ^[22]	2010 年	1:1	138	138	广东	是	是	是	是
张松丽 ^[23]	2010 年	1:1	193	193	广东	是	是	是	是
陈尚徽 ^[24]	2010 年	1:2	65	130	安徽	是	是	是	是
曹仲辉 ^[25]	2011 年	1:2	123	246	湖南	是	是	是	是
欧阳娜 ^[26]	2011 年	1:2	123	246	湖南	是	是	是	是
陈金清 ^[27]	2011 年	1:2	123	246	湖南	是	是	是	是
赵光临 ^[28]	2011 年	1:2	418	418	广东	是	是	是	是

果发现孕早期感冒中发表年份是异质性的主要来源(表 2)。按照文献的发表年份将文献分为 2007 年前(含 2007 年)发表和 2007 年后发表进行亚组分析(表 3),采用固定效应模型分析结果发现,亚组均无异质性($P > 0.05$)。

2.5 发表偏倚

采用 Egger 检验分析发表性偏倚,结果除孕早期服药略有发表偏倚($P = 0.032$)外,其余危险因素均无发表偏倚($P > 0.05$,图 3)。

3 讨 论

CHD 是最常见的出生缺陷之一,也是先天性畸形中首要的致死原因。CHD 在出生缺陷发生顺位中始终居于前列^[29-30]。本研究采取 Meta 分析的方法,对 1991 年 1 月~2011 年 11 月发表的关于 CHD 发生的危险因素的分析性病例对照研究进行合并分析,结果表明流产史、孕期患病、孕期检查胎儿异常、孕期服用药物、早期精神因素、父亲饮酒为 CHD 发

生的危险因素,与文献报道相一致。其中非遗传因素导致的 CHD 占了较大比重,比如孕期患病、孕期服用药物等。多项研究表明^[1],CHD 与母亲妊娠前及妊娠期糖尿病相关,特别是妊娠前糖尿病患者、妊娠早期的血糖控制不良是导致胎儿心血管畸形的重要原因。妊娠期风疹病毒感染是发现较早的与出生缺陷有关的疾病。很多研究发现,妊娠期感染风疹病毒可能导致胎儿心血管畸形,包括动脉导管未闭、肺动脉瓣异常、周围肺动脉狭窄及室间隔缺损等。其他研究发现,妊娠期其他发热性疾病与 CHD 相关。妊娠前 1 个月及妊娠头 3 个月患发热性疾病使子代患 CHD 风险增加 1.8 倍,尤其是流行性感音引起的发热使患 CHD 风险增加 2.1 倍。心脏及血管系统大部分形成于妊娠中期前,因此妊娠早期用药是心血管致畸的一个重要窗口。妊娠期用药对胎儿的影响显著,且与药物种类、剂量、给药时间相关。妊娠早期暴露于有机溶剂、油漆、涂料、颜料等化学试剂与子代 CHD 相关。总之非遗传性因素与 CHD 的关系十分复杂,

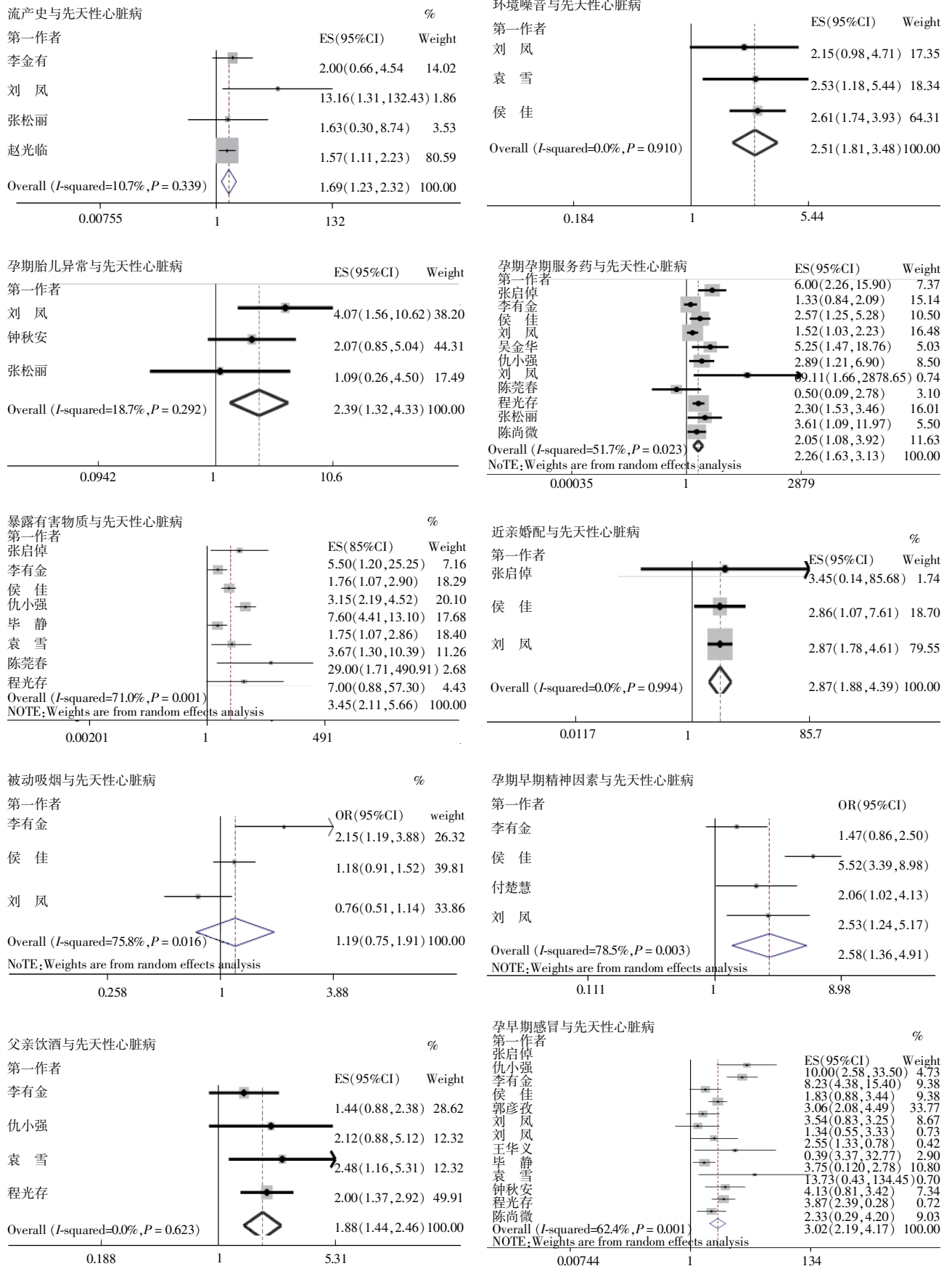


图2 Meta分析森林图

Figure 2 Forest plots of meta-analysis

表 2 13 项研究孕早期感冒 Meta 回归分析结果

Table 2 Result of meta-regression of the 13 study in cold during early pregnancy

异质因素	回归系数	标准误	t	P> t	95%CI
年份	-0.119	0.025	-4.76	0.001	-0.175~-0.063
研究设计类型	0.092	0.197	0.47	0.649	-0.346~0.531
常数	239.516	50.058	4.78	0.001	127.981~351.051

表 3 13 项研究孕早期感冒亚组分析结果

Table 3 Analysis results of the 13 subgroups involved in the study in cold during early pregnancy

文献发表时间	研究篇数(篇)	χ^2 值	I ² 值	P 值	合并 OR 值(95%CI)
2007 年及以前	7	10.32	41.8%	0.112	4.234(3.304~5.425)
2007 年以后	6	1.8	0%	0.875	1.867(1.437~2.426)

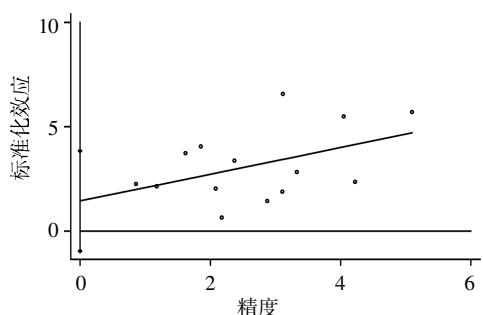


图 3 孕早期服用药纳入研究发表偏倚 Egger 回归图

Figure 3 Egger's regression of publication bias incorporated the medication in early pregnancy

可能是多因素联合作用的结果,需要更进一步的大样本的临床观察予以研究、证实,而家族史(主要是指三级亲属先心病史、近亲结婚史)与文献报道有所差异,可能与病例数较少有一定关系。被动吸烟与 CHD 的危险关系报道不一,张启倬等^[3]的研究认为被动吸烟与 CHD 有关系,而陆铭娜、侯佳、刘凤等^[1,11,16]的研究则认为被动吸烟与 CHD 没有关系,本研究中合并 OR 值为 1.16(0.69~1.95),无统计学意义,与多数文献报道的研究结果一致,研究发现环境噪音 OR 值及 95%CI 为 1.28(0.39~4.19),并非是 CHD 的危险因素,与袁雪等^[9]的研究结果环境噪音是 CHD 的危险因素不一致,原因可能是本研究纳入的研究对象较少,需要进一步增加样本进行深入研究。敏感性研究发现文献发表的年份影响孕早期服药对 CHD 的影响,这可能与人们的健康意识已普遍提高,认识到孕期服药可能对胎儿产生影响,2008 年以后发表文献的 Meta 分析结果表明显示,孕妇在孕期服用药物的减少,降低了 CHD 的发生率。

Meta 分析是对以往研究结果的综合分析,本研究的优点在于严格按照文献入选的标准对文献进行纳入和排除,通过大样本分析,结果稳定可靠。但也有不足之处:①纳入研究缺乏遗传因素的分析,

因为对 CHD 遗传因素的报道较少,在设计、资料收集等过程中难免存在偏倚;②同时本研究没有收录未公开发表的文献,可能存在发表偏倚。探讨中国围产儿心脏病的危险因素需要进行更大样本的研究。

[参考文献]

- [1] 陆铭娜. 先天性心脏病非遗传性病因的研究进展[J]. 国际妇产科学杂志, 2009, 36(4): 320-323
- [2] Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis of observational studies in epidemiology (MOOSE) group [J]. JAMA, 2000, 283(15): 2008-2012
- [3] 张启倬, 胡跃琼, 王爱萍. 144 例先天性心脏病病因分析 [J]. 湖南医学, 1991, 8(5): 288-289
- [4] 杨永健, 周兴文, 刘世玉, 等. 先天性心脏病与风疹病毒、疱疹病毒 I 型感染关系的研究 [J]. 解放军医学杂志, 1995, 20(4): 273-275
- [5] 仇小强, 谢晓宇, 潘南海, 等. 1 286 例先天性心脏病患儿致病因素的调查研究 [J]. 同济医科大学学报, 1999, 28(5): 399-401
- [6] 王晓明, 韩美玉, 许东亮. 弓形体感染与先天性心脏病的关系 [J]. 第四军医大学学报, 1999, 20(9): 790-792
- [7] 程光存, 吴一军, 孙云. 儿童先天性心脏病室间隔缺损致病因素分析 [J]. 心肺血管病杂志, 2004, 23(4): 208-210
- [8] 刘世炜, 季加芬. 孕早期精神刺激与先天性心脏病关系探索 [J]. 现代预防医学, 2005, 32(3): 260-261
- [9] 袁雪, 王惠珊, 闫淑娟, 等. 10 665 名儿童先天性心脏病发病状况监测结果和环境危险因素分析 [J]. 中国妇幼保健, 2006, 21(6): 781-783
- [10] 王华义, 景学安, 李栋. 环境因素对先天性心脏病影响的研究 [J]. 泰山医学院学报, 2007, 28(5): 338-340
- [11] 侯佳, 桂永浩, 奚立, 等. 先天性心脏病环境危险因素的病例对照研究 [J]. 复旦学报: 医学版, 2007, 34

- (5):652-655
- [12] 钟秋安,仇小强,曾小云,等. 儿童不分型先天性心脏病及室间隔缺损致病因素的比较分析[J]. 中国妇幼保健, 2007, 22(18):2497-2500
- [13] 宁晓飞,高秉仁,刘迎龙,等. 先天性心脏病危险因素病例对照研究[J]. 山东医药, 2008, 48(1):66-67
- [14] 刘 凤,陶芳标. 孕早期重大负性生活事件与子代先天性心脏病病因的关联[J]. 实用儿科临床杂志, 2008, 23(13):988-990
- [15] 吴金华,陈海兰,陈 坤,等. 舟山海岛地区先天性心脏病危险因素的巢式病例对照研究[J]. 疾病监测, 2008, 23(8):510-514
- [16] 刘 凤,陶芳标,严双琴. 父母环境因素暴露与胎儿先天性心脏病病因关系探讨[J]. 临床儿科杂志, 2009, 27(5):424-428
- [17] 李有金,陈家华,陈永祥,等. 宁夏南部山区儿童先天性心脏病发生的危险因素分析[J]. 宁夏医学杂志, 2009, 31(10):882-884
- [18] 付楚慧,罗家有,姚宽保,等. 孕早期心理健康状况与先天性心脏病的关系[J]. 中国心理卫生杂志, 2009, 23(6):398-399
- [19] 吕 兴,邓慧延,廖伟强,等. 先天性心脏病及其环境因素的病例对照研究[J]. 国际医药卫生导报, 2010, 16(22):2817-2819
- [20] 聿 静,孟 灿,贾贤杰,等. 先天性心脏病危险因素 1:1 配对病例对照研究[J]. 上海交通大学学报:医学版, 2010, 30(8):894-896, 901
- [21] 郭彦孜,张国成,苏海砾,等. 先天性心脏病与母亲孕期感染关系的研究[J]. 临床儿科杂志, 2010, 28(7):649-652
- [22] 陈莞春,方建华,魏淑如,等. 东莞厚街镇小儿先天性心脏病危险因素分析[J]. 岭南心血管病杂志, 2010, 16(5):376-377, 381
- [23] 张松丽. 双生儿先天性心脏病的临床特点及发病的相关因素[J]. 医学综述, 2010, 16(16):2550-2551
- [24] 陈尚徽,龙 翔,胡冬香,等. 铜陵市城区婴儿先天性心脏病流行病学调查[J]. 现代预防医学, 2010, 37(4):658-661
- [25] 曹仲辉,李曼丽,罗家有,等. 孕前期和孕早期疾病与先天性心脏病的病例对照研究[J]. 实用预防医学, 2011, 18(8):1413-1415
- [26] 欧阳娜,罗家有,杜其云,等. 先天性心脏病环境影响因素的病例对照研究[J]. 中南大学学报:医学版, 2011, 36(2):159-164
- [27] 陈金清,黄国忠,赵金树,等. 76 例新生儿先天性心脏病环境危险因素对照研究[J]. 福建医药杂志, 2011, 33(3):39-41
- [28] 赵光临,江 虹,潘任英. 深圳市胎儿、围产儿先天性心脏病危险因素研究[J]. 中国妇幼保健, 2011, 26(33):5183-5185
- [29] 齐 樱,曹学梅. 161 例围产儿先天性心脏病调查分析[J]. 浙江预防医学, 2009, 21(5):64-65
- [30] 刘凯波,潘 迎,李红梅,等. 北京市 10 年围产儿先天性心脏病资料分析[J]. 中国优生与遗传杂志, 2008, 16(3):100-101, 106

[收稿日期] 2013-06-07