

· 循证医学 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.14.025

我国出生缺陷影响因素的 Meta 分析*

万素馨, 罗亚玲[△], 周天津

(重庆医科大学基础医学院数学教研室 400016)

[摘要] **目的** 探讨影响我国出生缺陷发生的主要危险因素,为制定最佳预防控制决策、实行有效的干预措施提供科学依据。**方法** 利用 Meta 分析方法综合分析国内关于出生缺陷发病危险因素的研究文献 21 篇,累计病例 6 112 例,对照 15 741 例。据纳入与排除标准进行筛选,由异质性检验结果决定采用固定或随机效应模型,并对合并结果进行 χ^2 检验。**结果** 单因素分析的主要合并结果 OR 值为:先天畸形家族史 36.22,孕早期患感染性疾病 5.62,孕早期接触化学制剂 4.19,父亲吸烟 3.89,孕期接触镇静药 3.19,妊娠并发症 2.94,孕期多食高蛋白食物 0.37;多因素分析的主要合并结果 OR 值为:孕早期感染病毒 7.65,孕期精神状态差 5.44,孕早期发热 4.70,妊娠早期接触化学毒物 3.90,流产史 3.59,孕期补充复合维生素 0.45。**结论** 影响我国出生缺陷发生的主要危险因素为先天畸形家族史、孕早期患感染性疾病、孕早期接触化学制剂、父亲吸烟、妊娠并发症;出生缺陷的保护因素为孕期多食高蛋白食物、孕期补充复合维生素和服用叶酸。

[关键词] 先天畸形;Meta 分析;比值比

[中图分类号] R17 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2015)14-1939-03

Risk factors of birth defects in China: a Meta analysis*

Wan Suxin, Luo Yaling[△], Zhou Tianjin

(Teaching and Research Section of Mathematics, School of Basic Medicine, Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

[Abstract] **Objective** To explore the main risk factors related to birth defects to provide the scientific basis for making the best prevention policy and implementing the effective interventions. **Methods** Totally 21 domestic research articles on the risk factors of birth defects were comprehensively analyzed by the meta analysis method, including accumulated 6 112 patients and 15 741 control cases. The articles were screened preliminarily according to inclusion and exclusion standard, and then the fixed and random effects model were selected according to the homogeneity test. The merged results were performed the chi-square test. **Results** The main merged results OR values of single-factor-analysis were as follows: the family history of birth defects 36.22, early pregnant infectious disease 5.62, early pregnancy exposure to chemicals 4.19, paternal smoking 3.89, contact sedatives during pregnancy 3.19, pregnancy complication 2.94, high protein food during pregnancy 0.37; the main merged results OR values of multiple-factor-analysis were as follows: early pregnancy infectious disease 7.65, poor prenatal mental state 5.44, early pregnancy fever 4.70, early pregnancy exposure to toxic chemical 3.90, history of abortion 3.59, supplement of multivitamin during pregnancy 0.45. **Conclusion** The main risk factors of birth defects in our country are family history of birth defects, early pregnancy infectious disease, early pregnancy exposure to chemicals, paternal smoking and pregnancy complication; the protective factors are eating more high protein food during pregnancy, supplement of multivitamin during pregnancy and taking folic acid during pregnancy.

[Key words] congenital abnormalities; Meta analysis; odds ratio

出生缺陷(birth defects),又称先天异常(congenital anomalies),是指胚胎或胎儿在发育过程中结构、功能、代谢或精神等方面发生的异常。常见的出生缺陷包括先天性心脏病、神经管畸形、耳部畸形、多指(趾)畸形等。出生缺陷将导致围产儿死亡或出生后长期患疾,几乎殃及所有国家,是全球公共卫生面临的一个重大挑战。据报道,我国每年约有 20 万~30 万肉眼可见先天畸形儿出生,加上出生后几个月或者几年才表现出来的缺陷,出生缺陷儿童的总数高达 80 万~120 万,约占每年出生人口总数的 4%~6%。

目前大量的研究虽然发现了不少出生缺陷的危险因素,但也存在着研究因素分散和结果不一致的问题,因此有必要对其进行循证研究。本研究通过对过去 20 多年已发表的关于出生缺陷影响因素的相关文献进行综合再分析,试图探讨影响我国出生缺陷发生的主要危险因素,并估计其 OR,为制定最佳预防控制策略、实行有效的干预措施提供科学依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 (1)采用计算机检索,检索的数据库包括:中国生物医学文献数据库(CBM)、中国知网(CNKI)、维普数据库和万方数据库等;(2)检索词:出生缺陷、先天畸形、影响因素、相关因素、病因、危险因素及发病因素等;(3)检索方法:以检索词进行自由检索和主题检索,以及手工搜索和文献追溯等方法,将检索出的文献导入 Endnote X7 中,通过标题和摘要的阅读进行初步筛选,收集到相关文献 21 篇;(4)检索语种:中文和英文。通过计算机检索,共检索到 95 篇文献。按文献的纳入和排除标准筛选,21 篇文献纳入本次 Meta 分析^[1-21],全部为病例对照研究,累计病例 6 112 例,对照 15 741 例。其中 1:1 配对病例对照研究 13 篇,1:2 配对病例对照研究 6 篇,1:R 病例对照研究 2 篇,累计调查了上海、湖北、青岛和甘肃等 14 地。

1.2 方法

1.2.1 纳入标准 (1)研究类型:病例对照试验,样本数大于 10 例;(2)研究对象:我国出生缺陷患者,不包括特殊职业的人群;(3)结局指标:原始文献提供 OR 值及 95%CI,或可以转化为 OR 值及 95%CI;(3)有研究开展或发表的年限,有关名词的定义基本相似,正确的资料分析方法。

1.2.2 排除标准 (1)非病例对照试验,样本量过少,不足以提供有效数据;(2)不提供 OR 值及 95% CI 或不可转化;(3)有关名词的定义与大多数文献有较大差异,资料分析方法不合理;(4)综述性文献和重复文献。

1.2.3 文献筛选 文献的筛选由 2 名研究者分别独立进行,再进行交叉校对。通过阅读标题和摘要进行初步筛选后再阅读全文,主要考虑如何进行病例分配、是否存在偏倚及是否采取措施避免偏倚的发生等。

1.2.4 资料提取 文献资料的提取由 2 名研究者分别独立进行,再进行交叉校对。提取的研究内容主要有:作者、发表年

份、研究方法、各组样本量、研究地点和发表杂志等

1.3 统计学处理 文献数据按 Meta 分析的要求整理并建立数据库,不同数据类型全部转换为 OR 值及 95%CI 的形式。对纳入研究进行异质性检验,试验间的异质性采用 χ^2 检验来评估,若 χ^2 检验结果 $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$,则研究结果之间差异无统计学意义,采用固定效应模型,否则进行亚组分析,找出差异的来源并合理解释,不能排除差异的则采用随机效应模型。

2 结果

2.1 出生缺陷影响因素的单因素分析 由合并结果可知,先天畸形家族史、孕早期患感染性疾病、孕早期接触化学制剂、父亲吸烟、孕期接触镇静药、妊娠并发症与出生缺陷呈较强关联关系,均为出生缺陷的危险因素。其中孕期多食高蛋白食物为保护因素,其他因素则与出生缺陷呈中度或较弱关联关系,见表 1。

表 1 21 篇文献出生缺陷危险因素的单因素分析合并结果

危险因素	OR	95%CI	Q 值	χ^2	参考文献编号
母亲文化程度	1.47	1.45~1.49	32.03 ^b	19.88 ^b	
母亲孕期营养状况差	1.28	1.23~1.33	0	2.99	[6],[11]
孕期情绪紧张忧郁	1.48	1.44~1.52	0.23	10.40 ^b	[6],[11],[15]
孕期常吃泡菜烟熏食物	1.58	1.37~1.82	0.66	2.84	[20],[15]
孕期多食高蛋白食物	0.37	0.29~0.48	0.31	7.32 ^b	[20],[15]
产次	2.55	2.37~2.74	0.41	24.25 ^b	[7],[11],[15]
孕早期患感染性疾病	5.62	4.84~6.53	2.14	38.99 ^b	[5],[9],[15]
母亲患地中海贫血	3.26	1.90~5.60	3.84	5.06	[6],[7],[11]
母亲患慢性病	1.92	1.63~2.26	0.16	5.08	[6],[7],[11],[15]
妊娠并发症	2.94	2.82~3.08	1.13	51.32 ^b	[6],[7],[11],[15],[20]
先天畸形家族史	36.22	27.45~47.81	16.41 ^b	91.02 ^b	[15],[16],[20]
孕早期接触化学制剂	4.19	3.57~4.92	1.47	24.96 ^b	[5],[6],[7],[11]
母亲孕期接触农药	2.49	2.20~2.83	3.24	12.89 ^b	[6],[11]
孕期接触镇静药	3.19	2.49~4.09	0.68	10.62 ^b	[6],[11],[15]
父亲吸烟	3.89	3.44~4.41	0.57	29.05 ^b	[5],[15]
父亲酗酒	2.23	1.57~3.17	0.1	3.61	[20],[15]

表中 Q 值为一致性检验结果($\nu = k - 1$), χ^2 值为合并 OR 值的显著性检验结果($\nu = k - 1$);^a: $P < 0.05$;^b: $P < 0.01$ 。

表 2 21 篇文献出生缺陷危险因素的多因素分析合并结果

危险因素	OR	95%CI	Q 值	χ^2	参考文献编号
母亲年龄	1.09	1.07~1.11	1.39	0.95	[1],[10]
母亲孕期营养不良	1.90	1.71~2.12	19.37 ^a	2.87	[3],[8],[12],[16],[17],[21]
孕期贫血	1.52	1.27~1.83	3.63	5.65	[3],[7]
孕期精神状态差	5.44	5.34~5.55	7.42	9.44	[3],[10],[12],[15],[16],[17],[21]
孕期补充复合维生素	0.45	0.41~0.49	0.27	11.44 ^a	[3],[8],[15]
孕期服用叶酸	0.99	0.99~1.00	6.18 ^b	0.21	[1],[11],[20]
流产史	3.59	2.96~4.36	0.74	10.24	[4],[12],[15],[19],[21]
异常孕产史	2.07	2.02~2.12	4.13	10.36 ^b	[1],[2],[4],[10],[20],[21]
妊娠早期接触化学毒物	3.90	3.51~4.33	4.59	42.31 ^a	[2],[3],[4],[12],[13],[16],[21]
母亲孕期接触农药	2.06	1.59~2.67	5.04	11.18 ^b	[6],[7],[9],[10],[11],[12]
母亲孕期接触镇静药	2.22	1.39~3.54	0	2.64	[6],[11]
孕早期感染病毒	7.65	3.94~14.84	0.4	3.7	[9],[13],[15]
孕早期发热	4.70	2.92~4.68	0.87	18.11 ^a	[2],[13],[16],[17]
孕期患病	1.02	0.94~1.11	4.29	24.76 ^a	[1],[2],[3]
母亲患慢性病	1.82	1.46~2.27	0.79	5.16	[6],[7],[11],[13]
妊娠并发症	2.16	2.03~2.31	0.95	19.45 ^a	[6],[7],[11],[20]
缺陷家族史	1.82	1.00~3.32	5.02	6.51 ^b	[1],[10],[15],[20]
父亲接触化学毒物	2.51	2.10~2.99	1.28	5.97	[6],[12],[15],[20]
父亲吸烟	1.37	1.33~1.41	1.98	9.91 ^b	[4],[8],[21]
父亲饮酒	1.55	1.41~1.70	1.29	4.91	[3],[10],[20]

表中 Q 值为一致性检验结果($\nu = k - 1$), χ^2 值为合并 OR 值的显著性检验结果($\nu = k - 1$);^a: $P < 0.01$;^b: $P < 0.05$ 。

2.2 出生缺陷影响因素的多因素分析 合并结果表明孕早期感染病毒、孕期精神状态差、孕早期发热、妊娠早期接触化学毒物和流产史与出生缺陷呈较强关联关系,均为出生缺陷的危险因素。其中孕期补充复合维生素和孕期服用叶酸为保护因素,其他因素则与出生缺陷呈中度关联或较弱关联关系。见表 2。

2.3 敏感性分析 对异质性检验无统计学意义的 2 个单因素指标和 2 个多因素指标分别应用不同模型计算合并值,分析结果显示,固定效应模型和随机效应模型所得到的合并结果没有本质上的改变,见表 3。

表 3 敏感性分析结果

数据类型	固定效应模型		随机效应模型	
	OR	95%CI	OR	95%CI
单因素				
先天畸形家族史	36.22	27.45~47.81	15.91	11.09~22.82
母亲文化程度	1.47	1.45~1.49	1.47	1.19~1.81
多因素				
母亲孕期营养不良	1.90	1.71~2.12	1.87	1.70~1.98
孕期服用叶酸	0.99	0.99~1.00	0.47	0.41~0.54

3 讨 论

近年来,国内不少学者致力于出生缺陷危险因素的研究,并发现了不少有关出生缺陷的危险因素,如家族遗传史、生育畸形史、近亲结婚、孕期暴露于有害物质等。但也存在着研究规模小、研究人群分散和结果不一致等问题。本研究通过 Meta 分析方法,对 21 个纳入研究进行了定量合并和综合评价,提高统计检验功效的同时也解决了部分研究结果的分歧。本研究涉及上海、湖北、青岛和甘肃等 14 地,累计病例 6 112 例,对照 15 741 例。跟以往的单个研究相比,增加了样本含量,扩大了研究的覆盖面,研究结果更全面可靠。

本研究的单因素分析合并结果的 OR 值表明以下因素与出生缺陷的发生有较强关联,合并 OR 值分别为先天畸形家族史 36.22,孕早期患感染性疾病 5.62,孕早期接触化学制剂 4.19,父亲吸烟 3.89,孕期接触镇静药 3.19,妊娠并发症 2.94,父亲酗酒 2.23。同时,孕期多食高蛋白食物的合并 OR 值为 0.37,表明其是出生缺陷的保护因素。在多因素分析中,合并 OR 值分别为孕早期感染病毒 7.65,孕期精神状态差 5.44,孕早期发热 4.70,妊娠早期接触化学毒物 3.90 和流产史 3.59,表明以上因素与出生缺陷的发生有较强关联,为出生缺陷的危险因素。另外,孕期补充复合维生素 OR 值 0.45 和孕期服用叶酸 OR 值 0.99 为出生缺陷的保护因素。在出生缺陷的预防中,应避免接触化学制剂和有害药物,加强健康教育和孕期保健,增强母亲的抵抗力,防止孕期感染;多食高蛋白食物,适当补充维生素,服用叶酸片。父亲也应培养良好的生活习惯,远离烟酒等,以降低出生缺陷的发生。

Meta 分析是对以往研究进行的综合分析,在文献搜集、资料筛选与统计处理中难免存在偏向。本研究只是对已发表文献进行的分析合并,不包括学术会议等未公开发表的论文,以及中英文外的其他外语文献未能纳入,所以对分析结果有一定的影响。但 Meta 分析方法的应用,使原来单个研究比较分散的 OR 值及 95%CI 得到了收敛,原来文献存在的结果不一致在综合分析中达到了统一。

参考文献

[1] 季静敏,鲁巧珍,何萍,等. 180 例出生缺陷儿危险因素分

析[J]. 中国妇幼保健研究,2012,23(3):354-356.
 [2] 李红发,孙永玉. 出生缺陷发病因素的流行病学配对调查[J]. 同济医科大学学报,1989(s1):21-24.
 [3] 修新红,袁丽,王晓明,等. 出生缺陷影响因素的病例对照研究[J]. 中华妇产科杂志,2011,46(7):481-486.
 [4] 白亚娜,屈燕,胡晓斌,等. 出生缺陷致病因素的多因素分析[J]. 中国妇幼保健,2004,19(9):44-46.
 [5] 孔令斌,张作记,戚厚兴,等. 儿童出生缺陷发生危险因素的病例对照研究[J]. 中国行为医学科学,2004,13(4):435-436.
 [6] 覃丹丹,仇小强,张志勇,等. 广西 2000 年出生缺陷环境致畸因素危险度评价[J]. 环境与职业医学,2004,21(2):135-138.
 [7] 仇小强,覃丹丹,曾小云,等. 广西少数民族出生缺陷危险因素的危险度评价和干预研究[J]. 中国优生与遗传杂志,2003,11(6):119-121.
 [8] 袁丽,陈玉华,王升华,等. 母亲生活及行为方式对出生缺陷发生风险的影响[J]. 中国生育健康杂志,2011,22(3):151-154.
 [9] 丁莉,张宏,霍正浩,等. 宁夏地区 138 对婴儿出生缺陷危险因素的病例对照研究[J]. 宁夏医科大学学报,2012,34(4):366-368.
 [10] 杨杨,曾令霞,颜虹. 陕西省出生缺陷的相关危险因素分析[J]. 西安交通大学学报:医学版,2011,32(1):75-79.
 [11] 陈瑞兰. 万安县 275 例出生缺陷环境致畸因素调查分析[C]. 全国出生缺陷干预学术研讨会论文集,2010:331-334.
 [12] 覃丹丹,仇小强,曾小云,等. 围产儿出生缺陷危险因素的 Logistic 配对研究[J]. 中国公共卫生,2003,19(9):1061-1062.
 [13] 陈功,李成福,裴丽君,等. 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[J]. 中华流行病学杂志,2008,29(3):212-215.
 [14] 郑晓瑛,景枫,李成福,等. 无锡市出生缺陷发生的主要环境危险因素[J]. 中国计划生育学杂志,2007,15(5):273-275.
 [15] 王伟,许伟,郑亚军,等. 先天畸形危险因素的病例对照研究[J]. 中国儿童保健杂志,2007,15(4):403-405.
 [16] 李栋,赵仲堂,姜宝法,等. 先天畸形危险因素的病例对照研究[J]. 中国儿童保健杂志,2003,19(12):1484-1486.
 [17] 李栋,刘祥举,朱贺. 先天畸形与家族史及环境因素关系[J]. 中国公共卫生,2007,23(11):1311-1312.
 [18] 郭俊良. 新生儿先天畸形发病因素的探讨[J]. 临床儿科杂志,1991,9(5):304-305.
 [19] 郎亚玉. 新生儿先天性畸形的病因分析[J]. 中国现代药物应用,2013,7(9):29-30.
 [20] 刘俊,童琦,邓小霞,等. 重庆市 0~5 岁儿童出生缺陷疾病 1:2 配对病例对照研究[J]. 中国计划生育学杂志,2013,21(1):16-18.
 [21] 张燕,赵静,胡翀,等. 珠海市围产儿出生缺陷危险因素及干预措施研究[J]. 中国社会医学杂志,2012,29(5):338-341.