

孕前及孕早期环境危险因素暴露与子代先天性心脏病发生的关系

姜燕妮, 陈梅, 张彩霞

南京医科大学附属儿童医院, 江苏 南京 210000

摘要: **目的** 探讨孕前及孕早期环境危险因素暴露与子代先天性心脏病(congenital heart disease, CHD)发生的关系, 为 CHD 防治提供科学依据。 **方法** 选取 2017 年 7 月 1 日—2019 年 12 月 31 日在南京医科大学附属儿童医院经超声心动图诊断为 CHD 的 152 例患儿为病例组, 按照 1:1 匹配正常儿童为对照组, 对怀孕母亲进行问卷调查后, 通过多因素 logistic 回归分析 CHD 可能的影响因素。 **结果** 子代先天性心脏病的孕前期危险因素有母亲本次妊娠年龄 >35 岁($OR=1.905$)、有不良妊娠史($OR=2.212$)、有先天性心脏病家族史($OR=3.053$)以及孕前期吸二手烟($OR=2.930$)、服用感冒药($OR=1.716$)、发热($OR=2.038$)、接触噪音环境($OR=1.976$)、食用腌制食物($OR=1.889$)、保护因素有服用叶酸($OR=0.339$); 子代先天性心脏病的孕早期危险因素有本次妊娠年龄 >35 岁($OR=1.905$)、有不良妊娠史($OR=2.212$)、有先天性心脏病家族史($OR=3.053$)以及吸二手烟($OR=3.651$)、服用感冒药($OR=2.255$)、发热($OR=1.874$)、接触噪音环境($OR=2.298$)、电子产品使用时间 ≥ 4 h/d($OR=1.813$)。 **结论** 选择适合的孕龄期备孕, 孕前及孕早期孕妇应避免上述环境危险因素的接触, 适当补充叶酸, 养成良好的饮食和生活习惯, 对降低及预防子代 CHD 有重要价值。

关键词: 孕前及孕早期; 先天性心脏病; 环境危险因素

中图分类号: R541.1 **文献标识码:** B **文章编号:** 1006-3110(2021)05-0629-04 **DOI:** 10.3969/j.issn.1006-3110.2021.05.025

先天性心脏病(congenital heart disease, CHD)是胎儿时期心血管发育异常引起的先天性疾病, 是新生儿出生缺陷疾病中较为常见的类型之一。CHD 种类复杂多样, 后果严重, 目前已成为威胁婴幼儿健康的重大公共卫生问题^[1]。据中国出生缺陷监测系统的统计, CHD 的发病率已位居我国出生缺陷的顺位第 1 位, 同时也是我国 5 岁以下城市儿童主要的死亡原因^[2]。研究发现, 导致先天性心脏病的因素除生物遗传因素外, 社会、环境、母体等也是重要因素^[3]。研究发现, 母亲孕期农药、有机物暴露以及孕期感染及患病等都有可能是后代患先天性心脏病的危险因素^[4]。本研究旨在探讨孕前期和孕早期先天性心脏病的环境危险因素, 为制定有效的干预措施, 降低 CHD 的发生率, 提高出生人口素质提供科学参考。

1 对象与方法

1.1 对象 本研究采用 1:1 频数匹配的病例对照研究, 在患儿家属知情同意的前提下, 选取 2017 年 7 月 1 日—2019 年 12 月 31 日在南京医科大学附属儿童医院就诊, 经超声心动图确诊为 CHD 的 152 名患儿作为病例组, 病例纳入标准: (1) 年龄 0~6 岁; (2) 无严重

感染性疾病; (3) 无遗传代谢性及慢性消耗性疾病; (4) 临床资料完整。选取同时期、同年龄段(± 3 岁)、同性别在该院儿保科体检的未患 CHD 儿童作为对照组。

1.2 方法 对两组研究对象的母亲进行问卷调查, 调查孕前及孕早期相关影响因素, 主要包括患儿年龄、性别、出生月龄; 母亲本次妊娠年龄、孕次、产次、不良妊娠史、居住地、文化程度、CHD 家族史; 孕前 3 个月及孕早期母亲环境因素暴露情况(吸烟、二手烟、饮酒、服用感冒药、发热、宠物接触、放射性物品接触、生化学物品接触、噪音环境接触、居住地周围是否有变电站、居住地周围是否有污染企业、服用叶酸、补钙、吃腌制食物、每天电子产品使用时间大于等于 4 h); 家庭人均月收入、父亲文化程度等。

1.3 质量控制 调查前先对调查员进行培训, 由调查员对被调查对象进行面对面的问卷调查, 调查结束后逐一检查有无漏填, 并立即回收调查问卷由审核员进行审核, 最大限度减少漏填、漏报。

1.4 统计学分析 使用 Epi Data 3.1 软件建立数据库, 采用 SPSS 21.0 软件进行数据分析。计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示, 组间比较使用独立样本 t 检验; 计数资料以例数(%)表示, 使用 χ^2 检验进行比较; 等级资料采用非参数检验; 使用多因素条件 logistic 回归分析子代先天性心脏病发生的影响因素, 检验水准

作者简介: 姜燕妮(1985-), 女, 江苏连云港人, 本科, 护师, 主要从事先天性心脏病相关工作。

通信作者: 张彩霞, E-mail: shafend@163.com。

$\alpha=0.05$ 。

2 结 果

2.1 病例组和对照组的一般特征比较 对两组研究对象一般特征进行比较,其中病例组 152 例,男性 74 例(48.68%),女性 78 例(51.52%),平均年龄(3.95±1.13)岁,足月出生者 128 例(84.21%),非足月出生

24 例(15.79%);对照组 152 例,男性 74 例(48.68%),女性 78 例(51.52%),平均年龄(4.02±1.08)岁,足月出生者 121 例(79.61%),非足月出生 31 例(20.39%);两组在母亲本次妊娠年龄、不良妊娠史、先天性心脏病家族史的分布差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

表 1 病例组和对照组一般特征比较

一般特征	类别	病例组($n=152$)	对照组($n=152$)	$\chi^2/t/Z$ 值	P 值
儿童年龄(岁, $\bar{x}\pm s$)		3.95±1.13	4.02±1.08	0.552	0.581
母亲本次妊娠年龄(岁, $\bar{x}\pm s$)		28.42±5.56	26.08±5.97	3.536	<0.001
孕次(次, $\bar{x}\pm s$)		1.89±0.71	1.76±0.68	1.630	0.104
产次(次, $\bar{x}\pm s$)		1.34±0.39	1.42±0.37	1.835	0.068
性别($n, \%$)	男	74(48.68)	74(48.68)	—	—
	女	78(51.52)	78(51.52)		
出生月龄($n, \%$)	足月	128(84.21)	121(79.61)	1.088	0.297
	提前或推后 2 周以上	24(15.79)	31(20.39)		
母亲本次妊娠年龄(岁, $n, \%$)	>35	38(25.00)	24(15.79)	3.971	0.046
	≤35	114(75.00)	128(84.21)		
不良妊娠史($n, \%$)	有	43(28.29)	21(13.82)	9.579	0.002
	无	109(71.71)	131(86.18)		
居住地($n, \%$)	农村	49(32.24)	37(24.34)	2.335	0.126
	城镇	103(67.76)	115(75.66)		
母亲文化程度($n, \%$)	初中及以下	42(27.63)	33(21.71)	0.927 ^a	0.354
	高中或中专	50(32.89)	54(35.53)		
	大专	34(22.37)	37(24.34)		
	本科及以上	26(17.11)	28(18.42)		
父亲文化程度($n, \%$)	初中及以下	29(19.08)	25(16.45)	1.026 ^a	0.305
	高中或中专	44(28.95)	39(25.66)		
	大专	48(31.58)	52(34.21)		
	本科及以上	31(20.39)	36(23.68)		
家庭人均月收入(元, $n, \%$)	<3 000	73(48.03)	60(39.47)	1.634 ^a	0.102
	3 000~5 000	61(40.13)	67(44.08)		
	>5 000	18(11.84)	25(16.45)		
先天性心脏病家族史($n, \%$)	有	19(12.50)	6(3.95)	7.366	0.007
	无	133(87.50)	146(96.05)		

注:a 采用非参数检验,取 Z 值。

2.2 孕期不同阶段环境因素暴露情况 比较两组不同孕期环境因素暴露情况,孕前 3 个月,两组在是否接触二手烟、服用感冒药、宠物接触、发热、接触噪音环境、服用叶酸、食用腌制食物上差异有统计学意义

($P<0.05$);孕早期两组在是否接触二手烟、服用感冒药、发热、接触噪音环境、每天电子产品使用时间大于等于 4 h 上差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

表 2 孕期不同阶段环境因素暴露情况比较($n, \%$)

变量	孕前 3 个月				孕早期			
	病例组	对照组	χ^2 值	P 值	病例组	对照组	χ^2 值	P 值
吸烟	9(5.92)	4(2.63)	2.009	0.156	3(1.97)	1(0.66)	0.253 ^a	0.615
二手烟	67(44.08)	29(19.08)	21.984	<0.001	52(34.21)	16(10.53)	24.550	<0.001
饮酒	45(29.61)	38(25.00)	0.812	0.368	9(5.92)	5(3.29)	1.198	0.274
感冒药	64(42.11)	43(28.29)	6.360	0.012	85(55.92)	54(35.53)	12.738	<0.001
发热	53(34.87)	31(20.39)	7.962	0.005	61(40.13)	39(25.66)	7.213	0.007
宠物接触	66(43.42)	48(31.58)	4.547	0.033	40(26.32)	28(18.42)	2.728	0.099

续表 2

变量	孕前 3 个月				孕早期			
	病例组	对照组	χ^2 值	P 值	病例组	对照组	χ^2 值	P 值
放射性物品接触	16(10.53)	11(7.24)	1.016	0.313	7(4.61)	4(2.63)	0.849	0.357
生物物品接触(包括农药)	14(9.21)	11(7.24)	0.392	0.531	5(3.29)	3(1.97)	0.128 ^a	0.720
噪音环境接触	39(25.66)	22(14.47)	5.927	0.015	37(24.34)	18(11.84)	8.013	0.005
居住地周围变电站	19(12.50)	14(9.21)	0.850	0.357	18(11.84)	11(7.24)	1.868	0.172
居住地周围污染企业	23(15.13)	21(13.82)	0.106	0.744	23(15.13)	18(11.84)	0.705	0.401
叶酸服用	114(75.00)	138(90.79)	13.363	<0.001	132(86.84)	140(92.11)	2.235	0.135
补钙	97(63.82)	107(70.39)	1.490	0.222	99(65.13)	112(73.68)	2.618	0.106
腌制食物	46(30.26)	28(18.42)	5.787	0.016	15(9.87)	8(5.26)	2.305	0.129
电子产品使用时间 ≥ 4 h/d	109(71.71)	103(67.76)	0.561	0.454	83(54.61)	60(39.47)	6.985	0.008

注:a 为校正后 χ^2 。

2.4 子代先天性心脏病发生多因素 logistic 回归分析

以子代是否发生先天性心脏病为因变量,将上述单因素分析有统计学意义的自变量带入 logistic 回归模型(赋值见表 3)。子代先天性心脏病的孕前期危险因素有母亲本次妊娠年龄 >35 岁($OR=1.905$)、有不良妊娠史($OR=2.212$)、有先天性心脏病家族史($OR=3.053$)以及孕前期吸二手烟($OR=2.930$)、服用感冒药($OR=1.716$)、发热($OR=2.038$)、接触噪音环境($OR=1.976$)、食用腌制食物($OR=1.889$),保护因素有用叶酸($OR=0.339$);子代先天性心脏病的孕早期危险因素有本次妊娠年龄 >35 岁($OR=1.905$)、有不良妊娠史($OR=2.212$)、有先天性心脏病家族史($OR=3.053$)以及吸二手烟($OR=3.651$)、服用感冒药($OR=2.255$)、发热($OR=1.874$)、接触噪音环境($OR=2.298$)、电子产品使用时间 ≥ 4 h/d($OR=1.813$),差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 4。

表 3 变量赋值

变量	赋值情况
子代 CHD(Y)	是=1,否=0
母亲本次妊娠年龄(岁,X1)	$\leq 35=0, >35=1$
不良妊娠史(X2)	无=0,有=1
先天性心脏病家族史(X3)	无=0,有=1
二手烟(X4)	否=0,是=1
感冒药(X5)	未服用=0,服用=1
发热(X6)	无=0,有=1
宠物接触(X7)	无=0,有=1
噪音环境接触(X8)	无=0,有=1
叶酸服用(X9)	无=0,有=1
腌制食物(X10)	无=0,有=1
电子产品使用时间 ≥ 4 h/d(X11)	否=0,是=1

表 4 子代先天性心脏病发生多因素 logistic 回归

因素	B	SB	Wald χ^2 值	P 值	OR 值(95%CI)
孕前期					
本次妊娠年龄 >35 岁	0.644	0.286	5.067	0.024	1.905(1.081~3.355)
有不良妊娠史	0.794	0.362	4.811	0.028	2.212(1.088~4.497)
有先天性心脏病家族史	1.116	0.491	5.166	0.023	3.053(1.166~7.991)
吸二手烟	1.075	0.305	12.423	0.000	2.930(1.612~5.327)
服用感冒药	0.540	0.254	4.520	0.034	1.716(1.043~2.823)
发热	0.712	0.296	5.786	0.016	2.038(1.141~3.641)
接触宠物	0.475	0.252	3.553	0.059	1.608(0.981~2.635)
接触噪音环境	0.681	0.308	4.889	0.027	1.976(1.080~3.614)
服用叶酸	-1.083	0.357	9.203	0.002	0.339(0.168~0.682)

续表 4

因素	B	SB	Wald χ^2 值	P 值	OR 值(95%CI)
孕早期					
本次妊娠年龄 >35 岁	0.644	0.286	5.067	0.024	1.905(1.081~3.355)
有不良妊娠史	0.794	0.362	4.811	0.028	2.212(1.088~4.497)
有先天性心脏病家族史	1.116	0.491	5.166	0.023	3.053(1.166~7.991)
吸二手烟	1.295	0.337	14.767	0.000	3.651(1.886~7.068)
服用感冒药	0.813	0.260	9.778	0.002	2.255(1.354~3.753)
发热	0.628	0.271	5.370	0.020	1.874(1.102~3.187)
接触噪音环境	0.832	0.355	5.493	0.019	2.298(1.146~4.608)
电子产品使用时间 ≥ 4 h/d	0.595	0.246	5.850	0.016	1.813(1.119~2.936)

3 讨 论

近年来,我国围生儿 CHD 的发病率呈上升趋势^[5],且发病机制尚不明确,多数研究认为 CHD 是遗传因素和环境因素以及两者相互作用的结果,遗传因素是难以改变和预防的。因此,发现和识别与子代 CHD 相关的环境危险因素对 CHD 的一级预防至关重要^[6]。本研究表明妊娠年龄大于 35 岁、有不良妊娠史、有先天性心脏病家族史可能是子代发生 CHD 的危险因素,无论是在孕前期还是孕早期,被动吸二手烟、服用感冒药、发热、接触噪音环境均可能是子代患 CHD 的危险因素。本研究发现,孕妇妊娠年龄与子代先天性心脏病发病有一定的关系,妊娠年龄过高可能引起卵细胞成熟分裂异常及胎儿先天畸形,提高胎儿患右室流出畸形、三尖瓣闭锁、大动脉转位的风险^[7]。有先天性心脏病家族史的儿童先天性心脏病发病风险明显升高,这与先天性心脏病有一定的遗传性有关^[8]。主动吸烟和被动吸二手烟是多种疾病发生的危险因素^[9]。在我国,女性主动吸烟率极低,被动吸烟率较高,本研究中由于吸烟的样本数过少,导致统计分析结果中吸烟不是子代 CHD 发病的危险因素。近期一项针对母亲围生期被动吸烟与子代 CHD 的病例对照研究结果表明,围孕期被动吸烟者子代发生 CHD 的风险是无被动吸烟者的 3.32 倍,且孕妇被动吸烟的暴露频率越高,风险越大^[10];国内外研究均表明主动吸烟和被动吸二手烟会增加子代患 CHD 的风险,可能的原因是烟草燃烧后产生的尼古丁和一氧化碳会导致胚胎缺

血缺氧而致畸^[11-12]。孕早期服用药物也一直被认为是先天性心血管疾病发病的重要原因^[13]。国内外均有文献证实:在胎儿发育的关键时期,发热会引起胎儿心脏发育畸形,以及发热后服用抗生素和解热镇痛药物会增加 CHD 的发生风险。抗感染药物中,磺胺类药物对心血管正常发育的影响较为显著^[14-15]。本研究结果显示孕前期和孕早期接触噪音环境可能是子代 CHD 的危险因素,研究发现,妊娠期妇女因接触噪音、辐射、振动等物理因素刺激而出现头痛、失眠、心情烦闷等不良反应,可能会影响胎儿的正常发育,增加 CHD 的发生率^[16-17]。

孕前期食用腌制食物可能是子代患 CHD 的危险因素,这可能与腌制食物含大量亚硝酸盐及其衍生物有关,亚硝酸盐能与腌制品中蛋白质分解产物胺类反应形成亚硝胺,亚硝胺是一种强致癌物。研究表明亚硝酸盐能够透过胎盘进入胎儿体内,6 个月以内的婴儿对亚硝酸盐特别敏感,5 岁以下儿童发生脑癌的相对危险度增高与母体经食物摄入亚硝酸盐量有关^[18]。赵安达等^[19]的研究表明母亲孕期饮食以富含蔬菜、水果、优质蛋白和水产品的膳食模式可能有助于降低子代室间隔缺损的发病风险。孕妇在孕早期每天使用电子产品的时间在 4 h 以上可能是子代患 CHD 的危险因素,这可能与孕妇长时间静坐看电视、玩游戏、手机购物看视频等行为有关;实验室研究证实,静坐行为持续 20 min 会引起不良的心血管代谢效应^[20]。孕妇在孕前期服用叶酸是子代 CHD 的保护因素,临床上已经证实,孕前期和孕早期服用叶酸可有效预防胎儿神经管缺陷^[21],人群病例对照研究也显示补充叶酸等维生素可降低子代 CHD 的发生率^[22]。

CHD 严重危害儿童的健康及生命,造成巨大的疾病负担,探究本病的病因意义重大。环境危险因素的研究,可为子代 CHD 的一级预防提供强有力的科学依据。对备孕夫妻要加强健康教育,选择适合的孕龄期备孕,孕前及孕早期应避免上述环境危险因素的接触,适当补充叶酸,养成良好的饮食和生活习惯,对降低及预防子代 CHD 有重要价值。本研究也存在一定的局限性,此次研究为病例对照研究,属于回顾性调查研究,母亲环境危险因素调查可能存在回忆偏倚。此外部分环境危险因素的样本量过少,导致结果存在一定的偏倚,后续可加大样本量在多家医疗机构进行研究或开展队列研究进一步探讨子代 CHD 的影响因素。

参考文献

[1] Sandoval N. Congenital heart disease in Colombia and worldwide[J].

- Revista Colombiana de Cardiología, 2015, 22(1):e1-e2.
- [2] 中华人民共和国卫生部. 中国出生缺陷防治报告(2012)[Z]. 2012-09-12
- [3] 梁秋瑜,吕炜,董柏青. 广西壮族自治区先天性心脏病胎儿的母体孕期监测影响因素分析[J]. 中国妇幼保健, 2020, 35(1): 127-132.
- [4] 宋兵,魏琳颜,史庭筠,等. 先天性心脏病儿童与母亲环境暴露因素的病例对照研究[J]. 中国预防医学杂志, 2019, 20(12): 1158-1162.
- [5] 许文婧,魏莉莉,王莹,等. 我国围生儿先天性心脏病发病率的 meta 分析[J]. 国际生殖健康/计划生育杂志, 2020, 39(4): 269-275.
- [6] 刘帅妹,张瑞金,周青,等. 精准医学与出生缺陷预防[J]. 实用预防医学, 2019, 26(2): 254-257.
- [7] 邹春山,张朝阳,李俊辉. 围孕期危险因素暴露与先天性心脏病发病的临床流行病学观察[J]. 吉林医学, 2020, 41(4): 824-826.
- [8] 赵瑾珠. 孕期空气污染物暴露对先天性心脏病的影响研究[D]. 武汉:华中科技大学, 2018.
- [9] 徐慧. 2 241 例孕妇孕期被动吸烟情况调查及对妊娠结局的影响[J]. 实用预防医学, 2020, 27(3): 340-342.
- [10] 李晶,杜玉娇,王红丽,等. 母亲围孕期被动吸烟与子代先天性心脏病关系的病例对照研究[J]. 中华流行病学杂志, 2020, 41(6): 884-889.
- [11] 李照青,戴亚欣,赵亚玲,等. 中国妇女孕期被动吸烟与不良妊娠结局关系的 meta 分析[J]. 中国循证医学杂志, 2015, 15(7): 816-823.
- [12] Jiménez-Carbajal MG, López Pérez D, Fernández CP. Relevance of the detection of complex congenital heart disease by screening with pulse oximetry in apparently healthy newborns in health establishments[J]. Arch Cardiol Mex, 2018, 88(4): 298-305.
- [13] 仇小强,钟秋安,曾小云,等. 孕期环境暴露因素与先天性心脏病关系[J]. 中国公共卫生, 2008, 24(5): 601-602.
- [14] Shi QY, Zhang JB, Mi YQ, et al. Congenital heart defects and maternal fever: systematic review and meta-analysis[J]. J Perinatol, 2014, 34(9): 677-682.
- [15] 李敏,刘珍,李小洪,等. 孕早期感冒与后代先天性心脏病的关系研究[J]. 中国妇幼保健, 2014, 29(18): 2851-2854.
- [16] Wang CH, Luo J, Li J, et al. Efficacy of inhalational sevoflurane anesthesia induction on inhibiting the stress response to endotracheal intubation in children with congenital heart disease[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2018, 22(4): 1113-1117.
- [17] 刘珍,朱军. 先天性心脏病的环境与遗传高危因素研究进展[J]. 实用妇产科杂志, 2011, 27(4): 260-264.
- [18] 刘法佳,吴燕燕,李来好,等. 降低腌制食品中亚硝酸盐含量的研究进展[J]. 广东农业科学, 2011, 38(1): 165-167, 173.
- [19] 赵安达,赵克娜,江海冰,等. 母亲孕期膳食模式与子代发生室间隔缺损的相关性研究[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2018, 38(2): 195-199.
- [20] Bailey DP, Locke CD. Breaking up prolonged sitting with light-intensity walking improves postprandial glycemia, but breaking up sitting with standing does not[J]. J Sci Med Sport, 2015, 18(3): 294-298.
- [21] Czeizel AE, Dudás I, Vereczkey A, et al. Folate deficiency and folic acid supplementation the prevention of neural-tube defects and congenital heart defects[J]. Nutrients, 2013, 5(11): 4760-4775.
- [22] 陈丽玉,蔡际,张其清. 维生素与胎儿发育的关系[J]. 国际生殖健康/计划生育杂志, 2017, 36(1): 78-81.

收稿日期:2020-11-02