

中国人群先天性心脏病发病母体因素的 Meta 分析

姜迪, 王丽雯, 白晨晓, 陈欧

摘要: **目的** 探讨中国人群先天性心脏病(CHD)发病的母体相关影响因素, 以期为中国人群 CHD 的预防以及病因学研究提供理论依据。 **方法** 计算机检索中国知网、万方、维普、中国生物医学文献数据库、PubMed、Embase 以及 Web of Science 数据库自建库至 2018 年 4 月发表的所有相关文献, 并辅以手工检索以及文献追溯, 进行文献筛选、质量评价及资料提取后, 使用 Stata14.0 软件进行 Meta 分析。 **结果** 共纳入 52 篇文献, 均为病例对照研究, 累计病例 14 891 例, 对照 19 824 例。各影响因素的合并 OR 值及 95%CI 分别为: 孕期感冒 3.11(2.39, 4.04)、孕期用药 2.68(2.32, 3.10)、孕期接触有害化学物质 3.59(2.41, 5.36)、孕期感染 3.02(2.29, 3.99)、不良妊娠史 2.08(1.77, 2.44)、孕期受精神刺激 3.64(2.42, 5.48)、孕期被动吸烟 2.91(1.91, 4.42)、补充叶酸 0.50(0.43, 0.59)、补充维生素及微量元素 0.45(0.36, 0.58)、妊娠合并症 3.50(2.48, 4.94)、孕期接触噪声 3.19(2.37, 4.29)。 **结论** 孕期感冒、孕期用药、孕期接触有害化学物质、孕期感染、不良妊娠史、孕期受精神刺激、孕期被动吸烟、妊娠合并症、孕期接触噪声为中国人群 CHD 发病的危险因素, 补充叶酸、补充维生素及微量元素为 CHD 发病的保护性因素。

关键词: 先天性心脏病; 母体因素; 孕期感冒; 孕期用药; 孕期感染; 叶酸; 维生素; Meta 分析

中图分类号: R473.73 **文献标识码:** A **DOI:** 10.3870/j.issn.1001-4152.2019.03.035

Maternal factors of congenital heart diseases in Chinese population; a Meta-analysis Jiang Di, Wang Liwen, Bai Chenxiao, Chen Ou. School of Nursing, Shandong University, Jinan 250012, China

Abstract: **Objective** To explore the maternal factors relevant to the occurrence of congenital heart disease (CHD) in Chinese population, and to provide evidence for the etiology study and the prevention of CHD. **Methods** A computerized literature search was conducted in CNKI, VIP, Wanfang, CBM, PubMed, Embase and Web of science databases from their inception to April, 2018 to collect relevant studies. Then more studies were retrieved and traced manually. After literature screening, quality appraisal, and data extraction, Meta-analysis was conducted using Stata 14.0. **Results** A total of 52 case-control studies involving 14891 cases and 19824 controls were included. Meta-analysis showed that the major maternal factors of CHD in Chinese population were as follows: catching a cold during pregnancy($OR = 3.11, 95\%CI 2.39 - 4.04$), medication use during pregnancy($OR = 2.68, 95\%CI 2.32 - 3.10$), exposure to toxic chemicals during pregnancy($OR = 3.59, 95\%CI 2.41 - 5.36$), infection during pregnancy($OR = 3.02, 95\%CI 2.29 - 3.99$), abnormal childbearing history($OR = 2.08, 95\%CI 1.77 - 2.44$), mental stimulation during pregnancy($OR = 3.64, 95\%CI 2.42 - 5.48$), passive smoking during pregnancy($OR = 2.91, 95\%CI 1.91 - 4.42$), and periconceptional folic acid supplementation($OR = 0.50, 95\%CI 0.43 - 0.59$), periconceptional vitamin and trace elements supplementation($OR = 0.45, 95\%CI 0.36 - 0.58$), pregnancy comorbidities($OR = 3.50, 95\%CI 2.48 - 4.94$), exposure to noises($OR = 3.19, 95\%CI 2.37 - 4.29$). **Conclusion** Maternal cold, medication use, exposure to chemical toxic substances, infection, abnormal childbearing history, mental stimulation, passive smoking, pregnancy comorbidities, exposure to noises during pregnancy are the risk factors of CHD in Chinese population, while periconceptional folic acid, vitamin and trace elements supplementation, are the protective factors of CHD. **Key words:** congenital heart disease; maternal factors; catching a cold during pregnancy; medication use during pregnancy; infection during pregnancy; folic acid; vitamin; Meta-analysis

先天性心脏病(Congenital Heart Disease, CHD)是最常见的出生缺陷之一, 是我国 5 岁以下儿童的主要死因。尽管医疗水平的进步显著提高了 CHD 的存活率, 但各种并发症的存在使得 CHD 患者的病死率仍显著高于普通人群^[1-2]。因此, 明确 CHD 发病的影响因素, 尤其是可干预的因素, 从而从源头上预防 CHD 的发生至关重要。目前针对中国人群 CHD 影响因素的 Meta 分析虽有报道, 但文章检索范围多限于中文数据库, 探索异质性来源的附加分析如亚组分

析、Meta 回归分析等方法应用较少。本研究拟收集多个中英文数据库建库至 2018 年 4 月发表的相关研究, 集中于可干预的母体相关影响因素, 进行 Meta 分析, 以期为中国人群 CHD 的预防及病因学研究提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 文献检索 计算机检索中国知网、万方数据、维普网、中国生物医学文献数据库、PubMed、Embase、Web of Science 等数据库建库至 2018 年 4 月以中文及英文发表的相关文献, 并手工检索相关的会议论文集以及相关文献的参考文献。文献检索由 2 名研究者独立完成。中文检索词为: 先天性心脏病、先心病、CHD、影响因素、危险因素、病因、关系、联系、流行病学、中国等, 英文检索词为: congenital heart defect、congenital heart disease、heart abnormality、malformation of heart、congenital cardiovascular disease、

作者单位: 山东大学护理学院(山东 济南, 250012)

姜迪: 女, 硕士在读, 学生

通信作者: 陈欧, chenou@sdu.edu.cn

科研项目: 国家自然科学基金资助项目(81400072); 山东省自然科学基金资助项目(ZR2013HQ047)

收稿: 2018-09-02; 修回: 2018-11-10

CHD、risk factors、influencing factors、etiology、association、Chinese、China 等。

1.2 文献筛选

1.2.1 纳入标准 ①研究对象为中国人群；②研究内容为 CHD 与母体相关的发病影响因素；③研究设计为分析性流行病学研究（如病例对照研究、队列研究）；④研究结果提供 OR 值及 95%CI，或提供原始数据可计算出 OR 值及 95%CI；⑤研究指标的定义相似。

1.2.2 排除标准 ①综述类文献；②重复发表或疑似重复发表、文献数据不完整且联系研究者后仍不能获取；③经 Newcastle-Ottawa Scale(NOS)评分，文献质量较差(<5 分)。

1.3 质量评价 使用 NOS 作为文献质量评价工具，该量表包括 3 个方面的评价：病例组与对照组的选择方法、病例组与对照组的可比性以及暴露的评估方法。满分为 9 分。文献评价由 2 名研究者独立进行，若有分歧则通过与第 3 名研究者讨论解决。

1.4 资料提取 2 名研究者严格按照纳入排除标准独立进行文献筛选及资料提取，提取内容包括第一作者、发表年份、所在地区、样本量、影响因素及其相应 OR 值和 95%CI 或原始数据以及文献质量得分等。原始数据不完整或有歧义者通过邮件、电话等方式与研究者联系进行补充。

1.5 统计学方法 应用 Stata 14.0 软件进行 Meta 分析。采用 I^2 统计量评价研究间的异质性，若 $I^2 < 50\%$ 则认为研究间同质，使用固定效应模型合并效应量；若 $I^2 \geq 50\%$ 则认为研究间存在异质性，使用随机效应模型进行效应合并，并将发表年份、文献质量、研究所在地区、病例数以及暴露所处的孕期阶段等纳入 Meta 回归分析探讨异质性来源，并进行亚组分析。使用敏感性分析评估结果的稳定性，使用 Egger 检验检测有无发表偏倚，检验水准 $\alpha = 0.05$ 。Meta 回归分析、发表偏倚仅在文章数量 ≥ 10 篇时进行。

2 结果

2.1 文献检索结果 计算机检索得到文献 4 508 篇，其中包括中文文献 4 427 篇，英文文献 81 篇；通过其他途径获得文献 178 篇；去除重复文献后剩余 2 516 篇；初筛文献题目及摘要后剔除文献 2 000 篇，阅读全文后剔除文献 464 篇，最终 52 篇文章^[3-54]纳入 Meta 分析，包括中文文献 50 篇，英文文献 2 篇。

2.2 文献基本特征及文献质量评价 本次 Meta 分析共纳入文献 52 篇，涉及全国 19 个省(市)，且均为病例对照研究。其中 1:1 配对病例对照研究 29 篇，1:2 配对病例对照研究 16 篇，1:3 配对病例对照研究 2 篇，成组病例对照研究 5 篇；病例组 14 891 例，对照组 19 824 例。采用 NOS 进行质量评分，其中 20 篇文献质量得分为 5 分，23 篇文献为 6 分，8 篇文献为 7 分，1 篇文献为 8 分(表 1)。

表 1 纳入文献基本特征

纳入研究	病例对照 类型	对照组 (例)	病例组 (例)	地区	效应 指标	质量
仇小强 ^[3] (1992)	1:2	206	103	广西	OR	7
刘正乐 ^[4] (1993)	1:1	103	103	四川	OR	5
王束玖 ^[5] (1994)	1:1	168	168	山东	OR	5
刘正乐 ^[6] (1994)	1:1	103	103	四川	OR	5
杨永健 ^[7] (1995)	1:1	140	140	四川	OR	5
仇小强 ^[8] (1999)	1:1	1286	1286	广西	OR	5
张泽峰 ^[9] (1999)	1:1	351	351	浙江	OR	6
钱莹莹 ^[10] (2000)	1:1	201	201	浙江	OR	6
赖杰 ^[11] (2001)	1:1	761	761	重庆	OR	6
刘世炜 ^[12] (2004)	1:2	144	72	山东	OR	5
高莉洁 ^[13] (2005)	1:2	146	73	山东	OR	6
谭梅娟 ^[14] (2006)	1:1	230	230	湖南	OR	5
袁雪 ^[15] (2006)	1:2	126	63	北京	OR	7
侯佳 ^[16] (2007)	1:2	414	207	上海	OR	5
钟秋安 ^[17] (2007)	1:1	132	132	广西	OR	5
王华义 ^[18] (2007)	1:2	200	100	山东	OR	5
鲍颖芳 ^[19] (2007)	成组	165	150	江苏	OR	5
吴金华 ^[20] (2008)	1:3	135	45	浙江	OR	7
刘凤 ^[21] (2008)	1:2	232	116	安徽	OR	6
李婷 ^[22] (2009)	1:1	80	80	陕西	OR	5
吴金全 ^[23] (2009)	1:1	113	113	宁夏	OR	5
半静 ^[24] (2010)	1:1	86	86	安徽	OR	7
梅瑾 ^[25] (2010)	成组	977	459	浙江	OR	6
陈尚徽 ^[26] (2010)	1:2	130	65	安徽	OR	7
陈金清 ^[27] (2011)	1:2	152	76	福建	OR	6
欧阳娜 ^[28] (2011)	1:2	246	123	湖南	OR	6
郭彦孜 ^[29] (2011)	1:2	196	98	陕西	OR	6
杨柳 ^[30] (2012)	成组	221	42	陕西	OR	5
朱沈华 ^[31] (2013)	1:1	108	108	浙江	OR	6
刘艳 ^[32] (2013)	1:2	140	70	江苏	OR	6
张雪娟 ^[33] (2013)	1:2	406	203	山西	OR	5
Li,X ^[34] (2013)	成组	422	358	广东	OR	6
陈静 ^[35] (2014)	1:3	297	110	河北	OR	6
林元 ^[36] (2014)	1:1	69	69	福建	OR	6
董志强 ^[37] (2014)	1:2	1630	815	河北	OR	7
胡卉 ^[38] (2014)	1:1	364	364	深圳	OR	6
Ou,Y ^[39] (2015)	1:1	4034	4034	广东	OR	6
杨敏 ^[40] (2016)	1:1	117	117	北京	OR	6
邵鹏飞 ^[41] (2016)	1:1	48	48	江苏	OR	7
吕国荣 ^[42] (2016)	1:1	149	149	福建	OR	5
张金荣 ^[43] (2016)	1:1	728	728	河南	OR	6
江海湛 ^[44] (2016)	1:1	30	30	广东	OR	5
项珏 ^[45] (2017)	1:1	500	500	浙江	OR	6
李丽英 ^[46] (2017)	1:1	61	61	福建	OR	6
李丽英 ^[47] (2017)	1:2	374	187	福建	OR	5
张若 ^[48] (2017)	成组	1633	270	陕西	OR	5
李粉 ^[49] (2017)	1:1	160	160	山东	OR	5
李丽英 ^[50] (2017)	1:1	72	72	福建	OR	6
陈君 ^[51] (2017)	1:1	250	250	四川	OR	6
张军喜 ^[52] (2017)	1:1	165	165	河南	OR	8
殷刚柱 ^[53] (2018)	1:2	292	146	安徽	OR	6
徐效龙 ^[54] (2018)	1:1	331	331	青海	OR	7

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 孕期感冒 27 篇文献探讨了孕期感冒与 CHD 发病之间的关系， $I^2 = 84.8\%$ ，研究间存在异质性，使用随机效应模型进行效应合并，合并 OR 值及 95%CI 为 3.11(2.39,4.04)， $P < 0.01$ 。Meta 回归分析显示发表年份、文献质量、研究所在地区、病例数以及母亲感冒所处孕期阶段均不是异质性的来源。此外，母亲孕期感冒的高异质性还可能与孕期感冒次数、严重程度、感冒后用药及休息情况等因素有关，但

由于原始文献报告资料的限制,本研究未能对其进行进一步分析以确定异质性来源。通过敏感性分析逐一排除文献后发现结果无明显变化,表明本研究结果仍比较稳健。

2.3.2 孕期用药 21 篇文献报道了孕期用药(解热镇痛药、抗生素、抗病毒药、保胎药等)与 CHD 的关系, $I^2=43.7\%$,研究间同质,使用固定效应模型计算合并效应量 OR 值及 95%CI 为 2.68(2.32,3.10), $P<0.01$ 。敏感性分析逐篇排除文献后发现结果无明显变化,说明 Meta 分析结果比较稳健。

2.3.3 孕期接触有害化学物质 13 篇文献报道了孕期接触有害化学物质(农药、有机溶剂、涂料、油漆等)与 CHD 的关系, $I^2=69.2\%$,研究间存在异质性,使用随机效应模型计算合并效应量,合并 OR 值及 95%CI 为 3.59(2.41,5.36), $P<0.01$ 。Meta 回归分析结果显示发表年份、文献质量、研究所在地区、病例数以及母亲接触有害化学物质时所处的孕期阶段均无统计学意义,但其中病例数有可能为异质性的来源($P=0.066$)。以病例数进行亚组分析结果显示,病例数 <200 的文献 8 篇,合并后 OR 值及 95%CI 为 2.26(1.70,3.01), $I^2=0\%$;病例数 ≥ 200 的文献 5 篇,合并后 OR 值及 95%CI 为 5.55(3.39,9.09), $I^2=60.5\%$ 。此外,孕期接触有害化学物质的异质性还可能与所接触有害化学物质的种类、方式、剂量、频率以及时长等因素有关,而由于原始文献报告资料的限制,本研究未能进一步分析以确定异质性的来源。但敏感性分析逐篇排除文献后发现结果无明显变化,说明 Meta 分析结果仍比较稳健。

2.3.4 孕期感染 11 篇文章探讨了孕期感染与 CHD 的关系, $I^2=51.2\%$,研究间存在异质性,使用随机效应模型计算合并效应量 OR 值及 95%CI 为 3.02(2.29,3.99), $P<0.01$ 。Meta 回归结果显示发表年份($P=0.024$)及文章质量($P=0.048$)可能为异质性的来源。按照发表年份进行亚组分析,2008 年以前的研究共 8 篇,合并 OR 为 3.50(2.57,4.77), $I^2=42.2\%$;2008 年以后的研究共 3 篇,合并 OR 为 2.02(1.46,2.79), $I^2=0\%$ 。按照文章质量进行亚组分析,6 分以下的研究共 7 篇,合并 OR 为 3.20(2.46,4.17), $I^2=19.6\%$;6 分及以上的研究共 4 篇,合并 OR 为 2.92(1.57,5.44), $I^2=72.0\%$ 。敏感性分析逐篇排除文献后结果无明显变化,说明 Meta 分析结果比较稳健。

2.3.5 不良妊娠史 9 篇文章报道了不良妊娠史(早产史、自然流产史、人工流产史、死胎死产史、新生儿死亡史、生育畸形胎儿史等)与 CHD 的关系, $I^2=34.5\%$,研究间同质,使用固定效应模型计算合并效应量 OR 值及 95%CI 为 2.08(1.77,2.44), $P<0.01$ 。敏感性分析逐篇排除文献后结果无明显变化,

说明 Meta 分析结果比较稳健。

2.3.6 孕期受精神刺激 9 篇文章探讨了孕期受精神刺激(如一级亲属死亡或突然病重、家庭关系不和、与他人之间存在激烈的矛盾冲突、计划外怀孕、丢失贵重物品等引起孕妇精神紧张、焦虑、情绪低落、抑郁等)与 CHD 的关系, $I^2=59.5\%$,研究间存在异质性,使用随机效应模型计算合并效应量 OR 值及 95%CI 为 3.64(2.42,5.48), $P<0.01$ 。亚组分析显示,研究所在地区可能为异质性来源。敏感性分析逐篇排除文献后结果无明显变化,说明 Meta 分析结果比较稳健。

2.3.7 孕期被动吸烟 9 篇文章报道了母亲孕期被动吸烟与 CHD 的关系, $I^2=85.1\%$,研究间存在异质性。使用随机效应模型进行效应量合并,合并 OR 值及 95%CI 为 2.91(1.91,4.42), $P<0.01$ 。亚组分析提示文献质量、研究所在地区、病例数以及母亲被动吸烟所处孕期阶段均不是异质性的来源。此外,被动吸烟的频率、时长可能是本研究异质性的来源,但由于原始文献报告资料的限制,本研究未能进一步分析。敏感性分析逐篇排除文献后结果无显著变化,提示结果较为稳定。

2.3.8 补充叶酸 9 篇文章报道了母亲补充叶酸与 CHD 的关系, $I^2=0\%$,研究间同质。使用固定效应模型进行效应量合并,合并 OR 值及 95%CI 为 0.50(0.43,0.59), $P<0.01$,见图 1。敏感性分析逐篇排除文献后结果无明显变化,说明 Meta 分析结果比较稳健。

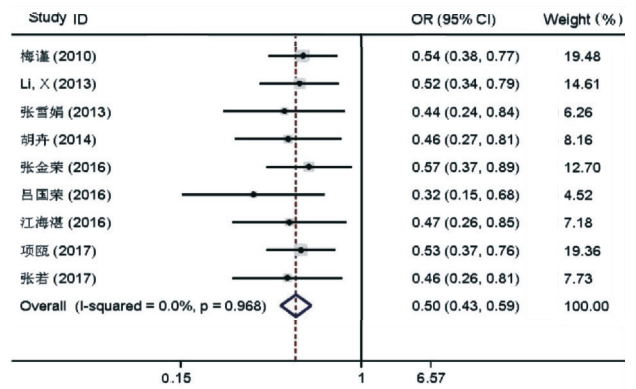


图 1 补充叶酸 Meta 分析森林图

2.3.9 补充维生素及微量元素 6 篇文章报道了母亲补充维生素及微量元素与 CHD 的关系, $I^2=16.0\%$,研究间同质。使用固定效应模型进行效应量合并,合并 OR 值及 95%CI 为 0.45(0.36,0.58), $P<0.01$,见图 2。敏感性分析逐篇排除文献后结果无明显变化,说明 Meta 分析结果比较稳健。

2.3.10 妊娠合并症 5 篇文章报道了母亲患有妊娠合并症(主要包括心脏病、慢性高血压病、糖尿病、肝炎、贫血等)与 CHD 的关系, $I^2=33.8\%$,研究间同

质。使用固定效应模型进行效应量合并,合并 OR 值及 95%CI 为 3.50(2.48,4.94), $P<0.01$ 。敏感性分析逐篇排除文献后结果无明显变化,说明 Meta 分析结果比较稳健。

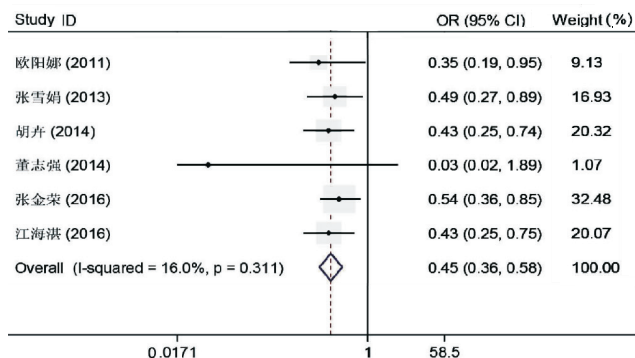


图2 补充维生素及微量元素 Meta 分析森林图

2.3.11 孕期接触噪声 5 篇文章报道了母亲孕期接触噪声与 CHD 的关系, $I^2=5.0\%$,研究间同质。使用固定效应模型进行效应量合并,合并 OR 值及 95%CI 为 3.19(2.37,4.29), $P<0.01$ 。敏感性分析逐篇排除文献后结果无明显变化,说明 Meta 分析结果比较稳健。

3 讨论

CHD 是目前最常见的一种先天性畸形,人群总体 CHD 发病率为 0.6%~1.2%,且仍呈逐年上升趋势^[39],而其病因至今仍不明确。本研究通过对中外多个数据库建库至今发表的 52 篇相关研究进行 Meta 分析,共罗列出 11 个与母体相关的 CHD 发病影响因素。

孕期感冒、孕期用药是 CHD 发病的危险因素。一方面感冒时常伴随发热,体温升高导致胚胎心脏发育过程中增殖细胞异常凋亡,进而造成心脏发育不良;另一方面大多数感冒病毒可通过胎盘转运导致胚胎发育畸形;同时,感冒还会导致相应药物的应用增加。多个研究表明,孕期使用解热镇痛药、磺胺类药物、四环素类药物、外源性雌激素、青霉素类药物均能增加 CHD 的发病风险。因此,母亲孕期应适当锻炼,加强营养,增强免疫力,远离传染源,注意保暖,以避免感冒的发生,同时应注意严格遵医嘱使用药物,孕期避免致畸药物的使用。由于有关孕期感冒的研究间存在异质性,本研究亦未能探明异质性的来源,对于感冒与 CHD 间的关系仍有待大规模、长期的随访研究证实。

孕期接触有害化学物质(农药、有机溶剂、涂料、油漆等)为 CHD 发病的危险因素。工业生产过程中排放的废气、废水、废渣等含有多种对人体有害的物质,具有较强的致畸作用。有研究发现,孕期接触有机溶剂与室间隔缺损发生相关,暴露于染料、油漆及涂料与椎干部畸形相关,接触矿物油产品与主动脉缩

窄有关^[16,24]。因而母亲孕期应尽量避免接触农药、有机溶剂、涂料、油漆等有毒有害化学物质,从事相关工作者孕期应尽量调离岗位。

TORCH 是孕期感染的主要病原体,包括弓形虫(TOX)、风疹病毒(RV)、巨细胞病毒(CMV)、单纯疱疹病毒(HSV)以及其他病原体。这组病原体均能通过胎盘垂直传播给胎儿,还可通过孕妇生殖道逆行扩散,使流产、死胎、胎儿畸形等风险增加。本次 Meta 分析结果显示,孕期感染合并 OR 值为 3.02(95%CI:2.29~3.99),说明孕期感染是 CHD 的发病危险因素。因而母亲孕前应进行 TORCH 筛查,并且注意孕期保健,避免感染。

不良妊娠史主要指既往有早产、流产、死胎死产、新生儿死亡、生育畸形胎儿等的病史,本研究 Meta 分析显示不良妊娠史为 CHD 的发病危险因素。不良妊娠史,如既往流产史,可能会造成一系列残留效应,从而影响后续胚胎的发育。导致既往不良妊娠的病因,如遗传因素、子宫因素、母体疾病因素等,如未予以去除,仍会影响本次胚胎的发育。此外,不良妊娠史的存在也会使孕妇服用保胎药物增加,进而增加了药物致畸的风险^[39]。因而有不良妊娠史者建议进行全面检查,查明导致既往不良妊娠的病因并予以干预,孕期应定期产检,并谨遵医嘱服用药物。

孕期受精神刺激主要指一级亲属死亡或突然病重、家庭关系不和、与他人之间存在激烈的矛盾冲突、计划外怀孕、丢失贵重物品等引起的孕妇精神紧张、焦虑、情绪低落、抑郁等。本研究 Meta 分析显示孕期受精神刺激为 CHD 的发病危险因素。孕期受精神刺激引起的母体应激会导致血浆促肾上腺皮质激素、 β -内啡肽、糖皮质激素和儿茶酚胺等分泌增加,从而导致胎儿神经递质系统的变化和转录机制的改变,影响胎儿发育^[43]。因而母亲孕期应保持心情舒畅,避免与他人发生矛盾冲突,尽量避免精神刺激事件;同时孕妇应提高自我情绪调节能力,家人及朋友应给予孕妇体贴和关怀,以减轻精神应激对孕妇的影响。

孕期被动吸烟是 CHD 发病的危险因素。烟草制品及香烟烟雾中含有的尼古丁、焦油、一氧化碳、烟碱及铅、镉等化学物质对胚胎具有致畸、致突变作用;同时尼古丁和一氧化碳可以进入胎盘血液循环,使血管收缩,进而导致胚胎缺氧^[23,54]。因而母亲孕期应严格避免被动吸烟,远离香烟烟雾。

妊娠合并症,主要包括妊娠合并心脏病、慢性高血压病、糖尿病、肝炎、贫血等,是 CHD 发病的危险因素。一方面,妊娠合并症的存在会导致母亲机体处于异常病理状态,进而会对胚胎发育造成影响。如糖尿病母亲高血糖状态可能会通过导致氧化应激影响胚胎发育,也可能通过干扰胚胎调节基因的表达,从而导致异常凋亡;同时糖尿病导致母体血管病变,影

响胎盘血液循环,进而影响胚胎发育^[51]。另一方面,妊娠合并症的存在也会导致相应药物的使用增加,进一步增加了药物致畸的风险。因而母亲应积极治疗和控制妊娠合并症,并定期产检,合理用药。

孕期接触噪声是 CHD 发病的另一危险因素,本研究 Meta 分析合并 OR 值为 3.19(95%CI:2.37~4.29)。噪声刺激会导致母体产生应激反应,使得母体血浆儿茶酚胺水平升高,孕激素水平降低,胎盘血流量减少,从而影响胎儿发育。因而母亲孕期应尽量远离噪声环境。

此外,本研究发现,补充叶酸、维生素和微量元素为 CHD 发病的保护性因素。叶酸以及许多维生素均具有较好的抗氧化活性,能够有效防止胎儿心脏受到氧化应激损伤。2015 年 Feng 等^[1]发表的一篇有关母亲增补叶酸与 CHD 关系的 Meta 分析也得出类似的结果。因此,母亲围孕期应有计划地增补叶酸以及多种维生素和微量元素。

本研究也存在一些不足:①尽管本研究通过计算机检索、手工检索、文献追溯等多种方法检索文献,但是由于阴性结果常被忽略发表,并且文献语种局限于中英文,因而结果仍有一定程度的偏倚。但 Egger 检验均未检测出发表偏倚的存在,表明本次研究结果仍具有较高可信性。②本研究纳入的 52 篇文献均为病例对照研究,而病例对照研究不可避免的存在回忆偏倚等偏倚,从而对结果产生一定影响。因而为了保证结果的可靠性,本研究对文献质量进行了严格评价。由于纳入的文献大部分为中文文献,并且所检索的文献时间跨度较大,许多发表时间较早的文章的 NOS 评分并不高,因而为了不遗漏较多文章,同时保证纳入文献的可靠性,本研究把 NOS<5 分的文章认为质量较差并予以排除。③本研究中孕期感冒、孕期接触有害化学物质以及孕期被动吸烟均存在较高的异质性,但通过对现有可能造成异质性的因素进行 Meta 回归分析以及亚组分析后并未找出可能的异质性来源,这可能是由于受所纳入原始文献报告资料的限制,对于可能造成异质性的细节资料如孕期感冒次数、严重程度,接触有害化学物质剂量、频率,被动吸烟频率、时长等均无法获取,因而无法进一步对异质性来源进行分析。但是通过敏感性分析逐篇排除文献后发现,本研究的结果仍比较稳定。

综上所述,本研究发现孕期感冒、孕期用药、孕期接触有害化学物质、孕期感染、不良妊娠史、孕期受精神刺激、孕期被动吸烟、妊娠合并症、孕期接触噪声为中国人 CHD 发病的危险因素,补充叶酸、补充维生素及微量元素为 CHD 发病的保护性因素。因此,应加强对孕产妇的健康宣教,帮助其识别 CHD 发病的母体相关危险因素,并尽量避免接触以上危险因素,如预防感冒、谨慎用药,避免接触农药、涂料、油漆、有机溶剂等有害化学物质、避免被动吸烟、积极治疗妊

娠合并症、避免接触噪声等,并有计划地增补叶酸,适当补充维生素及微量元素,以降低子代 CHD 的发病风险。

参考文献:

- [1] Feng Y, Wang S, Chen R, et al. Maternal folic acid supplementation and the risk of congenital heart defects in offspring: a meta-analysis of epidemiological observational studies[J]. Scientific Reports, 2015, 5: 8506.
- [2] Wen Z, Yu D, Zhang W, et al. Association between alcohol consumption during pregnancy and risks of congenital heart defects in offspring: meta-analysis of epidemiological observational studies[J]. Ital J Pediatr, 2016, 42: 12.
- [3] 仇小强,梁秋萍. 南宁市儿童先天性心脏病危险因素的配对研究[J]. 现代预防医学, 1992, 19(3): 135-138.
- [4] 刘正乐,唐胜才,万朝敏,等. 先天性心脏病与弓形虫感染的关系[J]. 中华医学杂志, 1993, 73(7): 424-425.
- [5] 王束玫,李绍忱,赵跃进,等. 儿童单纯性先天性心脏病之危险因素及作用方式的探讨[J]. 中华流行病学杂志, 1994, 15(5): 304-307.
- [6] 刘正乐,唐胜才,万朝敏,等. 先天性心脏病与巨细胞病毒感染的关系探讨[J]. 临床心血管病杂志, 1994, 10(5): 287-288.
- [7] 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.
- [8] 仇小强,覃益敏,谢晓宇,等. 1286 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.
- [9] 张泽峰,李竹,季成叶,等. 孕早期精神受刺激对出生儿单纯性先心病发病的影响[J]. 中国公共卫生, 1999, 15(4): 35-36.
- [10] 钱莹莹,陈燕玉,孙玉琴,等. 儿童先天性心脏病相关因素分析[J]. 宁波医学, 2000, 12(12): 553-555.
- [11] 赖杰,韩力苏,徐世英,等. 新生儿先天性心脏病危险因素的探讨[J]. 预防医学情报杂志, 2001, 17(5): 370-371.
- [12] 刘世伟,陈景武,季加芬. 先天性心脏病危险因素的 1:2 病例对照研究[J]. 中国自然医学杂志, 2004, 6(4): 219-223.
- [13] 高莉洁,赵仲堂,李栋,等. 先天性心脏病环境危险因素病例对照研究[J]. 中国公共卫生, 2005, 21(2): 37-38.
- [14] 谭梅娟,黄民主,李登清,等. 孕早期环境因素与儿童先天性心脏病关系的病例对照研究[J]. 环境与健康杂志, 2006, 23(5): 427-430.
- [15] 袁雪,王惠珊,闫淑娟,等. 10665 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, 19(6): 781-783.
- [16] 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.
- [17] 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.

- [18] 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,2007,20(5):338-340.
- [19] 鲍颖芳,孔祥清,钱炜,等. 无锡地区学龄前儿童先天性心脏病危险因素分析[J]. 中国微循环,2007,11(4):271-274.
- [20] 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.
- [21] 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.
- [22] 宫婷,李芬,石建,等. 孕期环境危险因素以及母亲 MTHFR677C→T、血浆 Hcy 与儿童先天性心脏病的关系[J]. 中国妇幼保健,2009,24(22):3117-3121.
- [23] 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.
- [24] 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.
- [25] 梅瑾,王昊. 围产儿先天性心脏病影响因素病例对照研究[J]. 中国公共卫生,2010,26(9):1181-1182.
- [26] 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.
- [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] 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.
- [29] 郭彦孜,张国成,苏海砾,等. 先天性心脏病危险因素的病例对照初步研究[J]. 中华临床医师杂志(电子版),2011,5(15):4406-4413.
- [30] 杨柳,杨文方,王翔,等. 围孕期暴露与后代先天性心脏病发生风险的关系[J]. 中国妇幼健康研究,2012,23(2):148-150,154.
- [31] 朱沈华,吴柱中,吴勤辉. 海宁市婴儿先天性心脏病影响因素的研究[J]. 浙江预防医学,2013,25(12):78-80.
- [32] 刘艳,徐晓燕,刘启兰,等. 70 例先天性心脏病儿童生长发育情况及致病因素分析[J]. 中国妇幼保健,2013,28(27):4477-4479.
- [33] 张雪娟,赵志华,尤爱平,等. 围产儿先天性心脏病的相关因素的病例对照研究[J]. 中国优生与遗传杂志,2013,21(9):86-88.
- [34] Li X, Li S, Mu D, et al. The association between periconceptional folic acid supplementation and congenital heart defects: a case-control study in China[J]. Prev Med,2013,56(6):385-389.
- [35] 陈静,逯素艳,李炜,等. 沧州市 2003~2012 年先天性心脏病非遗传危险因素的病例对照研究[J]. 临床荟萃,2014,29(11):1285-1287.
- [36] 林元,陈小玲,林晓文,等. 锑元素与先天性心脏病关系的病例对照研究[J]. 中国工程科学,2014,16(5):73-78.
- [37] 董志强,张庆菊,阎胜芳,等. 信息网络平台模式进行儿童保健先天性心脏病筛查的研究[J]. 中国妇幼保健,2014,29(16):2478-2480.
- [38] 胡卉,刘珍,李小洪,等. 孕早期非遗传因素与先天性心脏病的病例对照研究[J]. 中国妇幼保健,2014,29(21):3420-3424.
- [39] Ou Y, Mai J, Zhuang J, et al. Risk factors of different congenital heart defects in Guangdong, China[J]. Pediatr Res,2015,79(4):549-558.
- [40] 杨敏. 孕妇尿氟含量与新生儿先天性心脏病的相关性研究[J]. 中国地方病防治杂志,2016,31(2):124-126.
- [41] 邴鹏飞. 孕妇尿氟含量等因素与新生儿先天性心脏病的关系[J]. 蚌埠医学院学报,2016,41(5):643-645.
- [42] 吕国荣,陈泽坤,徐振宏. 胎儿先天性心脏病高危因素的病例对照分析[J]. 中国妇幼保健,2016,31(18):3818-3820.
- [43] 张金荣,赵远. 孕前及孕早期非遗传因素与胎儿先天性心脏病的相关性研究[J]. 中国妇幼保健,2016,31(11):2351-2353.
- [44] 江海湛. 孕期非遗传因素作用对先天性心脏病影响的病例对照研究[J]. 中国现代药物应用,2016,10(19):19-21.
- [45] 项瓯. 浙江省温州地区围生儿先天性心脏病相关因素病例对照研究[J]. 疾病监测,2017,32(6):504-508.
- [46] 李丽英,陈璞,林元,等. 孕妇发砷含量与胎儿先天性心脏病的关系[J]. 海峡预防医学杂志,2017,23(3):9-12.
- [47] 李丽英,林凤宁,林元,等. 围孕期环境暴露因素与胎儿先天性心脏病的关系[J]. 福建医药杂志,2017,39(6):31-34.
- [48] 张若,马慧,闫慧,等. 围孕期妇女 4 种生活因素与新生儿先天性心脏病关系的广义线性模型分析[J]. 西安交通大学学报(医学版),2017,38(3):332-336.
- [49] 李粉,张兆奉,郭立燕,等. CYP450 基因多态性及环境危险因素暴露与先天性心脏病关系病例对照研究[J]. 中国公共卫生,2017,33(9):1354-1359.
- [50] 李丽英,陈小红,林元,等. 胎儿先天性心脏病与孕妇头发化学元素含量的关系[J]. 海峡预防医学杂志,2017,23(5):11-13.
- [51] 陈君,汪川. 德阳市先天性心脏病危险因素分析[J]. 中国现代医生,2017,55(24):108-110,114.
- [52] 张军喜,王鹏高,蒋丽芳,等. 先天性心脏病危险因素病例对照研究[J]. 郑州大学学报(医学版),2017,52(5):617-620.
- [53] 殷刚柱,王燕,邵子瑜,等. 婴儿先天性心脏病危险因素病例对照研究[J]. 中国妇幼保健,2018,33(1):165-168.
- [54] 徐效龙,祁国荣,路霖,等. 我国高原地区先天性心脏病影响因素的病例对照研究[J]. 中国预防医学杂志,2018,19(1):1-4.

(本文编辑 赵梅珍)