文章编号:1000-5404(2011)12-1265-04

论著

中国人群先天性心脏病发病危险因素的Meta分析

卢荣鑫[1],钟前进[1],冯永建[2] (400042 重庆,第三军医大学大坪医院野战外科研究所心血管外科[1];638550 四川 广安,广安市中心医院胸心外科[2])

【摘要】 **目的** 探讨中国人群先天性心脏病发病的危险因素。**方法** 通过检索PubMed、MEDLINE、万方数据库、维普数据库、中国期刊全文数据库等2000-2010年中国人发表的关于先天性心脏病发病危险因素相关文献,运用Stata 11.0中meta-analysis模板对文献数据进行统计分析。**结果** 共纳入20篇文献(病例组3 076人,对照组60 617人)。除被动吸烟外(合并*OR*值为0.93,95% *CI*为0.56~1.54),各危险因素*OR*值均>1(各研究因素合并*OR*分别为精神刺激3.10;孕早期感冒2.92;不良生育史1.59;化学物质接触2.76;妊娠合并症1.93;父亲嗜酒2.33;噪音污染1.46),且95% *CI*均不包括1。**结论** 精神刺激、孕早期感冒、化学物质接触、妊娠合并症、父亲嗜酒、不良生育史、噪音污染均可视为中国人群先天性心脏病的危险因素,被动吸烟在本研究中尚不能视为先天性心脏病的危险因素。

【关键词】 心脏缺损,先天性;危险因素;中国
【中图法分类号】 R541.1;R181.23 【文献标志码】 A

Risk factors for congenital heart disease in Chinese population: A meta-analysis

Lu Rongxin[1], Zhong Qianjin[1], Feng Yongjian[2] ([1]Department of Cardiovascular Surgery, Institute of Surgery Research, Daping Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 400042; [2] Guang'an Central Hospital, Guang'an, Sichuan Province, 638550, China)

【**Abstract**】 **Objective** To study the risk factors for congenital heart disease in Chinese population. **Methods** A meta-analysis was performed with Stata11.0 for the papers on risk factors for congenital heart disease in Chinese population published in 2000-2010 that were search from PubMed, MEDLINE, Wanfang database, VIP database, and CNKI. **Results** Twenty case-control papers including 3 076 cases of congenital heart disease and 60 617 controls were searched. Except for passive smoking, the *OR* of other risk factors was lager than 1. The *OR* of mental stimulation, common cold in early pregnancy, abnormal child bearing history, exposure to chemical toxic substances, pregnancy complications, alcohol abuse of father, and noise pollution was 3.10, 2.92, 1.59, 2.76, 1.93, 2.33, and 1.46, respectively, with the exclusion of 95% *CI* = 1. **Conclusion** Mental stimulation, common cold in early pregnancy, exposure to chemical toxic substances, pregnancy complications, alcohol abuse of father, abnormal child bearing history, and noise pollution are the risk factors for congenital heart disease in Chinese population. However, passive smoking has not been considered a risk factor for congenital heart disease and should be further studied.

【**Key words**】 congenital heart defects; risk factor; China

Corresponding author: Zhong Qianjin, Tel: 86-23-68757821, E-mail: zhongqianjin@gmail.com

先天性心脏病(congenital heart disease, CHD),简称先心病,是心血管在胚胎发育过程中受环境和遗传等多种因素影响而导致局部结构异常或出生后应闭合的通道未闭合等,从而引起心脏、血管功能异常。CHD已成为婴幼儿中常见的先天畸形之一,发病率在0.4%~1.2%,但是近年来有上升趋势,若加上轻微异常,先心病的发病率可达5%[1]。除了遗传因素,现认为CHD与环境中的生物、化学、物理因素有密切关系,因此寻找导致CHD的主要危险因素已成为降低其发病率和开展有效的一级预防的重要课题。为此,本研究选择中国地区CHD发病危险因素的研究进行Meta分析,以期较系统地评价这些危险因素的价值,并为CHD的科学预防和病因学研究提供一定的依据。

1 材料与方法

1.1 文献来源

检索中国期刊全文数据库、万方数据库、重庆维普数据库等,检索主题词包括:先天性心脏病、危险因素,并用病例对照、环境等主题词加以限制,同时在PubMed、MEDLINE等数据库运用congenital heart disease、risk factor、China等关键词进行检索,发表时间均为2000-2010年,共检索到358篇文章,运用纳入和排除标准对检索到的文章进行查阅,剔除其中不符合要求的文章,最终得到20篇文献。文献纳入标准:①研究对象为中

【通信作者】 钟前进,电话:(023)68757821,E-mail:zhongqianjin@gmail.com

国人群；②研究设计为病例对照研究；③研究病例有可靠的诊断依据；④文献统计方法为 logistic 回归模型并提供比值比(odds ratio，*OR*)和95%置信区间(95% confidence interval，95% *CI*)。排除标准：①参考 Lichtenstein 等[2]提供的标准，对每篇文献进行质量评价。剔除重复报告、质量差、数据不完整、报道信息太少和无法转化为 Logistic 回归系数的估计值和标准误的文献；②原始数据未提供 *OR* 值和95% *CI*；③小样本研究。

1.2 统计学分析

用 Stata 软件包中的 Meta 分析模板对纳入研究的20篇文献分别采用 Q 值检验和 I^2 统计量进行异质性检验，当检验结果无异质性时，选择固定效应模式进行 Meta 分析，当检验结果存在异质性时，选择随机效应模型进行 Meta 分析。提取纳入文献数据，对 *OR* 和95% *CI* 进行合并，做出森林图。最后，使用 Begg、Egger 检验以及漏斗图来定量和定性评估发表性偏倚。

2 结果

2.1 文献特征

共纳入20篇文献，均为中文文献。其中病例组3 076人，对照组60 617人。文献基本情况见表1。

表1 中国人群 CHD 危险因素 Meta 分析纳入文献基本情况

编号	作者	病例组(例)	对照组(例)	发表时间	刊名
1	钱莹莹等[3]	201	201	2000	宁波医学
2	赖　杰等[4]	761	761	2001	预防医学情报杂志
3	刘世炜等[5]	72	144	2004	中国自然医学杂志
4	高莉洁等[6]	73	146	2005	中国公共卫生
5	袁　雪等[7]	63	126	2006	中国妇幼保健
6	谭梅娟等[8]	230	230	2006	环境与健康杂志
7	仇小强等[9]	115	115	2006	中华流行病学杂志
8	王华义等[10]	100	200	2007	泰山医学院学报
9	鲍颖芳等[11]	165	165	2007	中国微循环
10	侯　佳等[12]	207	414	2007	复旦学报
11	仇小强等[13]	115	115	2008	中国公共卫生
12	吴金华等[14]	45	135	2008	疾病监测
13	刘　凤等[15]	116	232	2008	实用儿科临床杂志
14	王建波等[16]	201	25 454	2009	山东医药
15	刘　辉等[17]	97	194	2009	中国妇幼保健
16	李有金等[18]	113	113	2009	宁夏医学杂志
17	陈尚徽等[19]	65	130	2010	现代预防医学
18	羊　静等[20]	86	86	2010	上海交通大学学报
19	郭佳林等[21]	165	202	2010	中国新生儿科杂志
20	董　娟等[22]	86	31 454	2010	中国妇幼保健

2.2 各独立研究的异质性检验

根据纳入文献的研究内容，本研究共纳入8个 CHD 相关危险因素，对各危险因素进行异质性检验发现孕早期感冒、被动吸烟、噪音污染、父亲嗜酒存在异质性，故选用随机效应模型，而精神刺激、不良生育史、母亲孕早期接触化学物质、孕期合并症不存在异质性，选用固定效应模型。

2.3 Meta 分析结果

精神刺激、孕早期感冒、噪音污染、被动吸烟、孕早期接触化学物质、孕期合并症、不良生育史合并 *OR* 值均大于1，且95% *CI* 不包含1，通过 Z 检验均有统计学意义，而母亲孕期被动吸烟合并 *OR* = 0.93，且其95% *CI* 范围包含1，故根据本研究结果不能认为母亲孕期被动吸烟为 CHD 的危险因素(表2)。

表2 中国人群 CHD 发病危险因素 Meta 分析结果

危险因素	合并文献数(篇)	病例组(例)	对照组(例)	Meta 分析模型	合并 *OR* 值	95% *CI*
精神刺激	7	3 387	57 521	固定效应模型	3.10	2.32～4.12
孕早期感冒	11	2 015	59 095	随机效应模型	2.92	1.94～4.39
不良生育史	3	288	31 676	固定效应模型	1.59	1.31～1.94
被动吸烟	4	631	26 000	随机效应模型	0.93	0.56～1.54
化学物质接触	3	389	17 158	固定效应模型	2.76	1.19～4.75
妊娠合并症	4	381	446	固定效应模型	1.93	1.40～2.67
父亲嗜酒	4	447	25 860	随机效应模型	2.33	1.15～4.74
噪音污染	4	672	26 195	随机效应模型	1.46	1.04～2.05

2.4 发表偏倚和敏感性分析

分别应用 Begg 法和 Egger 法对各危险因素进行发表偏倚检验，发现孕早期感冒、被动吸烟、父亲嗜酒存在一定的偏倚，根据漏斗图中偏移95% *CI* 的研究，剔除部分可能造成本研究发表偏倚的文献，重新进行 Meta 分析，并比较2次结果的 *OR* 值，其结果见表3，剔除部分研究后，除了噪音污染 *OR* 值差异较大，其他差异均在1以内，各研究的偏倚消失，漏斗图的对称性改观。对各危险因素分别采用固定效应模型和随机效应模型进行合并 *OR* 值，并比较2种方法的 *OR* 值，结果见表4，其结果的一致性可在一定程度上反映合并结果的可靠性。

表3 中国人群 CHD 各危险因素敏感性分析

危险因素	随机效应模型 *OR* 值(95% *CI*)	固定效应模型 *OR* 值(95% *CI*)
精神刺激	3.10(2.32～4.12)	3.10(2.32～4.12)
孕早期感冒	2.92(1.94～4.39)	2.01(1.88～2.30)
不良生育史	1.59(1.31～1.94)	1.59(1.31～1.94)
被动吸烟	0.93(0.56～1.54)	1.08(0.93～1.26)
化学物质接触	2.76(1.19～4.75)	2.76(1.19～4.75)
妊娠合并症	1.93(1.40～2.67)	1.93(1.40～2.67)
父亲嗜酒	2.33(1.15～4.74)	1.22(1.13～1.31)
噪音污染	1.46(1.04～2.05)	1.17(1.10～1.25)

表4 中国人群 CHD 各危险因素剔除部分文献后的 Meta 分析结果

危险因素	剔除文献编号	模型选择 *P* 值	Meta 分析模型	合并 *OR* 值	95% *CI*	与未剔文献时 *OR* 值差值的绝对值
孕早期感冒	1,14	0.06	固定效应模型	3.54	2.80～4.49	0.62
父亲嗜酒	14,15	0.33	固定效应模型	1.96	1.36～2.82	0.37
噪音污染	1,14	0.73	固定效应模型	2.82	1.86～4.28	1.36

3 讨论

CHD 是一个由环境因素和遗传因素等多病因导致的疾病，近年来 CHD 已经成为我国婴儿及5岁以下儿童的主要死因，有研究报道 CHD 已经连续3年位于出生缺陷疾病首位，发展中国家的活产儿中 CHD 居婴幼儿死因中的第1位，严重威胁公共健康。尽管如此，CHD 的病因学研究却不是十分透彻[23]。父母亲接触的环境及其他们的生活习惯都会对 CHD 的发病产生影响。本研究对2000－2010年期间发表的关于 CHD 环境危险因素的文献进行荟萃，并罗列出8个危险因素，根据合并的 *OR* 值和95% *CI*，除了母亲孕期被动吸

烟(*OR*:0.93,95% *CI* 0.56~1.56)在本研究中尚不能被证实为CHD危险因素外,噪音污染、精神刺激、孕早期感冒等7个危险因素*OR*值均大于1,均被证实和CHD的发病存在着一定量化的相关性。母亲被动吸烟在本研究中合并*OR*值小于1,不能认为是CHD的发病因素。由于方法学的原因,国内外关于母亲主动或被动吸烟与CHD相关性的研究较少,且存在一定的争议,国外有学者发现母亲吸烟会增加室间隔缺损和肺动脉狭窄的发病率[24],这与国内研究存在较大差异。Gianicolo等[25]发现以现有的证据不能证实吸烟可以引起基因突变或增加CHD的发病率,但进行进一步的研究以发现主被动吸烟与心血管疾病发展的相关性具有重要意义。关于孕妇早期感冒对CHD发病影响的报道很多,更多的观点倾向于是感冒病毒在胚胎发育早期产生的致畸作用,有研究显示在CHD患者心肌细胞核内检测到微小病毒B19 DNA存在,提示宫内感染该病毒与CHD发生有关[26],同时因感冒而导致抗生素的应用也可能会增加CHD的发病。本研究纳入文献中不良生育史主要包括习惯性流产、胚胎停止发育、死胎、死产、曾育畸形儿或智障儿等,遗传因素是导致出现不良生育史的重要原因,所以对有不良生育史的患者进行染色体检查显得尤为重要。化学物质接触是一种被普遍认可的CHD危险因素,该危险因素合并*OR*值为2.76,在所有危险因素中相对较高,需引起高度重视。母亲孕期接触染料、油漆或印刷原料等化学物质与CHD的发生有关,孕期妇女要避免居住在刚装潢的房子内。并且暴露于除莠剂、灭鼠剂,可使发生大动脉转位的危险性明显增加。研究[27]表明,大动脉转位可能是妊娠早期与环境杀虫剂暴露有关的唯一的心血管畸形。最近的研究表明空气污染会导致不同的先天性畸形,但是这种污染因素和疾病的具体相关性存在争议,有研究[28]表明空气中的硫化物和黑烟是CHD发病的重要危险因素。妊娠合并症也是CHD的一个重要危险因素,国外有研究[29]表明母亲患糖尿病会明显增加CHD的发病率,本研究与国外的研究具有一致性。父亲嗜酒是本研究中涉及的唯一与父亲有关的危险因素,父亲的生活习惯以及接触的环境对CHD发病的影响不容忽视。

胎儿的心脏胚胎发育的关键时期是在孕第3~8周,即孕早期是胎儿心脏发育的关键时期[30],预防重于治疗,而孕早期预防是关键。应加强对孕妇的产前教育,提高其关于导致CHD的环境危险因素的认识。孕期多食入维生素和叶酸,有利于减少遗传和环境等多种因素引起的CHD的发生[31]。母亲孕期应尽量做到生活在一个相对轻松的环境,避免接触有害物质,避免感冒的发生等,同时加强孕期检查,及早发现,及早处理,提高人口出生质量,避免给社会和家庭增加负担。

参考文献:

[1] Ishikawa T, Iwashima S, Ohishi A, *et al*. Prevalence of Congenital Heart Disease Assessed by Echocardiography in 2067 Consecutive Newborns [J]. Acta Paediatr, 2011, Epub ahead of print .

[2] Lichtenstein M J, Mulrow C D, Elwood P C. Guidelines for reading Case-control studies [J]. J Chronic Dis, 1987, 40(3):893-903.

[3] 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.

[4] 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.

[5] 刘世炜, 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.

[6] 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):161-162.

[7] 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, 21(6):781-783.

[8] 谭梅娟, 黄民主, 李登清. 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.

[9] 仇小强, 钟秋安, 曾小云, 等. MTHFR基因、CBS基因、环境因素与先天性心脏病的病例对照研究[J]. 中华流行病学杂志, 2006, 27(3):260-263.

[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] 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.

[12] 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.

[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] 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.

[15] 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.

[16] 王建波, 刘兰, 曹光哲, 等. 2004-2008年东营市围产儿先心病发病情况及危险因素分析[J]. 山东医药, 2009, 49(51):63-64.

[17] 刘辉, 王伟明, 董巧丽, 等. 河北省儿童先天性心脏病危险因素的研究[J]. 中国妇幼保健, 2009, 24(11):1496-1497.

[18] 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.

[19] 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.

[20] 羊静, 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] 郭佳林, 洪向丽, 姚明珠. 新生儿先天性心脏病危险因素分析[J]. 中国新生儿科杂志, 2010, 25(2):76-79.

[22] 董娟, 段明英, 高亚莉, 等. 围产儿先天性心脏病的发生情况及危险因素分析[J]. 中国妇幼保健, 2010, 25(8):1108-1109.

[23] Zen T D, Rosa R F, Zen P R, *et al*. Gestational and family risk factors for carriers of congenital heart defects in southern Brazil [J]. Pe-

diatr Int, 2011, Epub ahead of print.
[24] Kuciene R, Dulskiene V. Selected environmental risk factors and congenital heart defects [J]. Medicina (Kaunas), 2008, 44 (11): 827-832.
[25] 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.
[26] Wang X, Zhang G, Liu F, *et al*. Prevalence of human parvovirus B19 DNA in cardiac tissues of patients with congenital heart diseases indicated by nested PCR and in situ hybridization [J]. J Clin Virol, 2004, 31(1): 20-24.
[27] Loffredo C A, Silbergeld E K, Ferencz C, *et al*. Association of transposition of the great arteries in infants with maternal exposures to herbicides and rodenticides [J]. AmJEpidemiol, 2001, 153(6): 529-536.
[28] Dadvand P, Rankin J, Rushton S, *et al*. Association between maternal exposure to ambient air pollution and congenital heart disease: A register-based spatiotemporal analysis [J]. AmJEpidemiol, 2011, 173(2): 171-182.
[29] Hornberger L K. Maternal diabetes and the fetal heart [J]. Heart 2006, 92(8): 1019-1021.
[30] Carmichael S L, Shaw G M. Maternal life event stress and congenital anomalies [J]. Epidemiology, 2000, 11(1): 30-35.
[31] Jenkins K J, Correa A, FeinsteinJA, *et al*. Noninherited risk factors and congenital cardiovascular defects: current knowledge: a scientific statement from the American Heart Association Council on Cardiovascular Disease in the Young: endorsed by the American Academy of Pediatrics [J]. Circulation, 2007, 115 (23): 2995-3014.

(收稿:2010-12-05 修回:2011-03-15)
(编辑 栾 嘉)

个案与短篇

文章编号:1000-5404(2011)12-1268-01

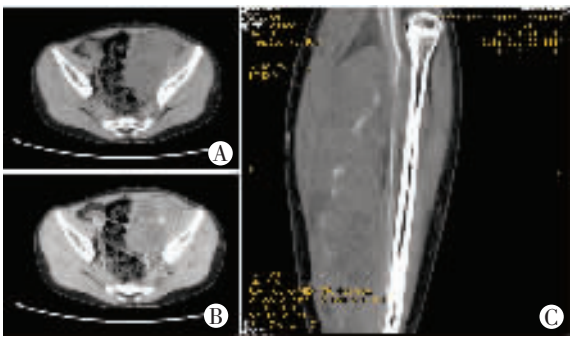
腹膜后及左下肢多发横纹肌肉瘤1例

冉剑涛[1],邓晓娟[1],罗清雅[2],张伟国[1] (400042 重庆,第三军医大学大坪医院野战外科研究所:放射科[1],病理科[2])

【关键词】 横纹肌肉瘤;计算机断层成像
【中图法分类号】 R738.7 【文献标志码】 B

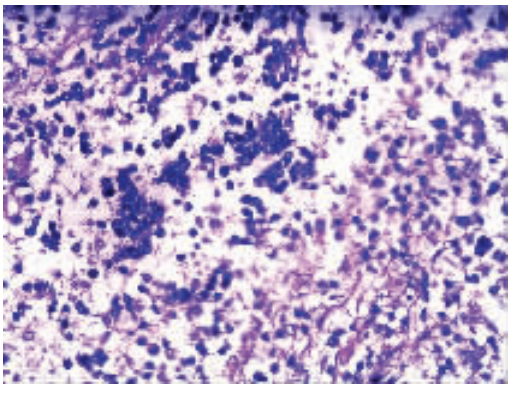
1 临床资料

患者,女性,13岁。因"左下肢肿胀1个月余,发现左腹股沟包块7 d"入院。查体见左下肢肿胀明显,左侧腹股沟区可扪及包块,质中,无压痛。下肢髋关节X线片:骨盆及髋关节未见明显骨质异常。CT检查发现腹膜后、盆腔偏左侧、左侧腹股沟区、腘窝及小腿后方软组织内多发结节状肿块影,边界清楚,密度不均匀,平扫实性部分呈等密度,CT值约40 HU,增强后呈轻度不均匀强化(图1A、B),以边缘假包膜强化为主,其内坏死区域无强化,延迟期强化程度减退不明显。最大者位于小腿后方,约4.8 cm×6.6 cm×21.8 cm,周围组织呈推压改变;骨骼未见明显侵犯(图1C)。CTA显示肿块侵犯包绕左侧髂外动脉,部分包绕左侧股动脉及腘动脉,致其轻度狭窄并推压移位呈弧形。由于多发肿块有沿着神经血管走行的特点,影像诊断考虑神经纤维瘤病可能。入院后在全麻下行腹膜后肿块姑息性切除术及腹股沟肿瘤切除术,术中探查发现左侧腹膜后约10 cm×12 cm的包块,质软,边界欠清,比较固定,沿左侧髂外动脉、髂外静脉、股动脉及股静脉走行,包裹左侧髂外动脉、髂外静脉及股动脉,上极达髂内动脉与髂外动脉分叉处,外侧缘达髂骨,内侧紧贴膀胱壁,下缘达卵圆窝。术后病理诊断:腹膜后小细胞恶性肿瘤(图2),结合免疫组化符合胚胎型横纹肌肉瘤。免疫组化:CK(-),Vim(-),WT-I(+++),Desmin(灶性+),Myo-D1(-),Myogenin(+),S-100(-),SMA(灶性+),LCA(-),Syn(+)。



A:平扫 肿块位于盆腔偏左侧,呈等低密度,边界清楚;B:增强动脉期 呈轻度不均匀强化;C:CT增强冠状重建 最大肿块位于小腿后方,其内可见液化坏死,胫腓骨未见骨质破坏

图1 多发横纹肌肉瘤患者CT表现



小圆形肿瘤细胞排列成致密区和疏松的黏液样组织交替分布,细胞大部分胞核呈梭形,核深染,胞浆嗜酸,病理性核分裂象易见

图2 多发横纹肌肉瘤病理学观察 (HE ×40)

【通信作者】 张伟国,电话:(023)68757621

(下转1276页)