

临床研究

DOI: 10.11699/cyxb20130314

先天性心脏病危险因素 1:1 配对病例对照研究

许春华, 田 杰, 吕铁伟

(重庆医科大学附属儿童医院心血管内科, 重庆 400014)

【摘要】目的:探讨先天性心脏病(congenital heart disease, CHD)发生的危险因素,为研究 CHD 的病因及其科学的预防措施提供参考依据。**方法:**采用以医院为基础的 1:1 配对病例对照研究,对 CHD 组和对照组儿童的父母进行统一的问卷调查。对所有研究因素经单因素分析和多因素条件 Logistic 回归分析,筛选出与 CHD 发生相关的危险因素。**结果:**研究分析了 260 对 CHD 患儿和对照的资料,按 $\alpha=0.05$ 水准,用单因素 Logistic 回归分析对研究因素进行单因素分析,初步筛选出 21 个可疑危险因素,用多因素条件 Logistic 回归模型进行多因素综合分析,最终筛选出与 CHD 发生相关的 5 个因素,包括 3 个危险因素:母亲年龄(>35 岁; $OR=3.075, P=0.010$; <20 岁; $OR=5.084, P=0.012$)、被动吸烟(少量; $OR=1.728, P=0.040$; 经常; $OR=3.903, P=0.000$)、孕早期感冒($OR=1.787, P=0.023$), 2 个保护因素:规律服用叶酸($OR=0.447, P=0.004$)、食用肉类(≥ 4 次/周; $OR=0.293, P=0.001$; $1\sim 3$ 次/周; $OR=0.372, P=0.008$)。**结论:**孕早期是胎儿心脏发育的关键时期,母亲高龄或低龄、接触烟草、孕早期感冒会增加胎儿发生 CHD 的风险,而规律服用叶酸、多食用肉类则对胎儿有保护作用。

【关键词】先天性心脏病;危险因素;1:1 配对;病例对照研究

【中国图书分类法分类号】R725.4

【文献标志码】A

【收稿日期】2012-09-26

1:1 matched case-control study on risk factors of congenital heart disease

XU Chunhua, TIAN Jie, LV Tiewei

(Department of Cardiology, the Children's Hospital, Chongqing Medical University)

【Abstract】Objective: To explore the risk factors of congenital heart disease (CHD) and to provide references for research in the etiology of CHD and its scientific precautions. **Methods:** A hospital-based CHD 1:1 matched case-control study was conducted. Patients were diagnosed by echocardiogram, cardiac catheterization or surgery and controls with no congenital disease were selected at the corresponding period. Children's parents were interviewed with a unified face-to-face questionnaire. All factors were analyzed by univariate and multivariate conditional Logistic regression; risk factors associated with CHD were screened out. **Results:** Information of 260 pairs of children with CHD and controls were analyzed. All factors were analyzed by univariate Logistic regression at $\alpha=0.05$ level and 21 suspected risk factors were initially screened out then multivariate conditional Logistic regression was used to do multivariate comprehensive analysis. Results indicated that maternal age (>35 years; $OR=3.075, P=0.010$; <20 years; $OR=5.084, P=0.012$), passive smoking (small amount; $OR=1.728, P=0.040$; large amount; $OR=3.903, P=0.000$) and catching a cold in early pregnancy ($OR=1.787, P=0.023$) were the risk factors of CHD; taking folic acid regularly ($OR=0.447, P=0.004$) and eating meat (≥ 4 times/week; $OR=0.293, P=0.001$; $1\sim 3$ times/week; $OR=0.372, P=0.008$) were significantly associated with a reduced risk for CHD. **Conclusions:** The first trimester is a critical period of fetal heart development. Mother old or young, exposing to tobacco and catching a cold in early pregnancy are at increased risk for giving birth to a child with CHD; taking folic acid regularly and eating more meat are associated with a reduced risk for CHD.

【Key words】congenital heart disease; risk factors; 1:1 match; case-control study

先天性心脏病(congenital heart disease, CHD)简称先心病,是胎儿期心脏及大血管发育异常而致的

作者介绍:许春华, Email: chunhuaxu1943@163.com,

研究方向:小儿心血管疾病。

通信作者:田 杰, Email: jietian@cqmu.edu.cn。

基金项目:国家重点基础研究发展计划(973 计划)资助项目(编号:2010CB529505)。

先天畸形。国外研究显示在活产儿中其发病率为 4%~50%不等^[1],在死胎、死产或流产的病例中发病率更高。2010 年我国的监测报告显示 CHD 的发生率为 32.74/万,在出生缺陷中的发生率由 2000 年的第 4 位上升为第 1 位,也是继早产或低出生体质量、肺炎、出生后窒息的第 4 位婴儿主要死因^[2],已成为

影响儿童生存和生命质量的一个重要疾病,在影响人口素质、人力资本的同时也给家庭和社会带来沉重的经济负担和精神压力。

绝大多数 CHD 患者的病因尚不清楚,除少数患者由基因突变或染色体异常引起,目前认为 85% 以上 CHD 的发生属于遗传因素和环境因素相互作用的结果。本研究通过 1:1 病例对照研究,探讨 CHD 发生的影响因素,为研究 CHD 的病因及其科学的预防措施提供参考依据。

1 对象和方法

1.1 研究对象

取 2011 年 5 月 15 日—2012 年 1 月 10 日在本院心内科或心胸外科住院的未满 18 周岁的儿童为调查对象。病例组为经我院心脏彩超、心导管检查、手术等方法综合确诊为 CHD 的患儿。进行 1:1 配对,对照组儿童为同期住院并行彩色多普勒超声心动图检测无 CHD 的患儿。对照组儿童与病例要求:①性别相同;②3 岁以内儿童年龄相差 3 个月以内,3 岁以上儿童年龄相差 1 岁以内。有以下情况之一者,予以排除:①患儿合并其他先天畸形、染色体疾病或遗传性疾病;②患儿母亲精神或智力异常无法沟通者;③由于父母死亡、离异、领养、在外工作等原因调查时母亲不在患儿身边;④拒绝在本院行相关检查或经再三解释仍不愿接受调查者。

1.2 研究方法

采用以医院为基础的 1:1 配对病例对照研究,笔者经过与导师及其他研究生讨论,统一对调查问卷的认识和标准,由笔者对所有调查对象采用面对面访问方法,做好解释工作,注意询问方式,询问态度一致。调查问卷由调查人员填写,患儿家属签字确认。所有家属对此项调查知情同意并签字。

1.3 调查内容

分为基本信息和分析项目,基本信息主要包括:①儿童一般情况:姓名、性别、年龄、民族、彩超结果及诊断等。②父母一般情况:姓名、民族、年龄、职业、住址等。分析项目主要包括:(1)父母本胎受孕时年龄、文化程度、吸烟和饮酒情况、近亲结婚史等。(2)母亲孕早期可疑危险因素暴露情况:烟酒、辐射、有害化学物质、负性生活事件、患病情况及用药、营养情况等。(3)家族史:二级亲属内 CHD、先天畸形和遗传病史。

1.4 统计方法

所有调查资料统一编码后利用 SPSS 17.0 建立数据库并进行统计分析。统计方法包括两样本独立 t 检验、 χ^2 检验、条件 Logistic 回归分析。如无特殊说明, α 均等于 0.05, P 值均表示双侧概率。

2 结果

2.1 基本情况

本次研究共调查 260 对 CHD 病例和对照,年龄均在 0~14 岁之间,2 组年龄分布差异无统计学意义($P=0.900$),见表 1。其中病例组和对照组各有男性 155 例(59.62%),女性 105 例(40.38%),男女性别比为 1.476:1。本次调查中共有少数民族 47 人(患儿父母任一方为少数民族时患儿即定义为少数民族),2 组民族分布差异无统计学意义($P=0.093$),见表 1。病例组中 CHD 种类、例数及构成比情况见表 2。

表 1 CHD 组与对照组年龄、民族情况比较

Tab.1 Comparison on age and nationality between CHD group and control group

分组	年龄(月)	民族($n=260$)	
		汉族($n, \%$)	少数民族($n, \%$)
CHD 组	36.154 $\pm$ 40.932	231 (88.85)	29 (11.15)
对照组	35.707 $\pm$ 39.839	242 (93.08)	18 (6.92)
统计量值	$t=0.126$	$\chi^2=2.830$	
P 值	0.900	0.093	

2.2 单因素分析

在 $\alpha=0.05$ 水平对分析项目进行单因素分析,采用拟合 COX 回归模型的固有命令(COXREG)拟合条件 Logistic 模型^[9],进行单因素条件 Logistic 回归分析,筛选出 21 个影响因素,赋值情况见表 3,统计结果见表 4。

2.3 多因素分析

以单因素分析中有统计学差异的 21 个变量及既往研究显示的危险因素为自变量,以是否患 CHD 为应变量进行条件 Logistic 回归分析,以 0.05 为引入变量的检验水准,0.10 为剔除变量的检验水准,采用条件 Logistic 回归分析,筛选出与 CHD 发生相关的 5 个因素,包括 3 个危险因素:母亲年龄、被动吸烟、孕早期感冒,2 个保护因素:规律服用叶酸、食用肉类。结果见表 5。

3 讨论

妊娠早期是胎儿心血管发育的关键时期,孕妇在这一时期接触到不良环境因素,可能会影响心脏胚胎发育,使心脏某一部分发育停顿或异常,从而导致胎儿心脏缺陷,发生 CHD。

本研究发现,妊娠年龄大于 35 岁和小于 20 岁的母亲其后代 CHD 的发生率均高于中间年龄段母亲的后代。本研究结果与其他国内外研究结果相似。Reefhuis 和 Honein^[4]通过对一百多万婴儿的研究显示低龄孕妇发生先天性无脑畸形、唇裂、腹裂、多

表 2 CHD 种类构成情况
Tab.2 Composition of CHD types

CHD种类	例数 (n)	百分比 (%)	合并其他内心畸形情况
动脉导管未闭	18	6.92	合并功能性二叶式主动脉瓣 1 例
房间隔缺损	24	9.23	合并动脉导管未闭 4 例、二尖瓣脱垂 1 例
室间隔缺损	82	31.54	合并动脉导管未闭 11 例、右室双腔 7 例及瓣膜畸形等
室间隔缺损合并房间隔缺损	40	15.39	合并动脉导管未闭 6 例及主动脉缩窄、肺动脉狭窄等
房室间隔缺损	9	3.46	合并房间隔缺损 4 例、室间隔缺损 3 例、二尖瓣裂隙 4 例及双孔二尖瓣、肺动脉缩窄等
肺动脉狭窄	15	5.77	合并房间隔缺损 7 例、室间隔缺损 3 例及主动脉畸形等
主动脉缩窄	4	1.54	合并室间隔缺损 3 例及肺动脉畸形等
法洛三联症	21	8.08	合并房间隔缺损 9 例、动脉导管未闭 4 例及主动脉弓畸形等
右室双出口合并室间隔缺损	15	5.77	合并肺动脉缩窄 7 例、房间隔缺损 4 例、动脉导管未闭 5 例、纠正性大动脉转位 2 例及主 动脉弓畸形等
完全性大动脉转位	7	2.69	均合并房间隔缺损和 / 或室间隔缺损、肺动脉缩窄等
完全性肺静脉异位引流	5	1.92	合并房间隔缺损 5 例及肺动脉缩窄等
三尖瓣闭锁合并室间隔缺损	4	1.54	均合并房间隔缺损,同时合并肺动脉缩窄、动脉导管未闭、右室发育不良等
肺动脉闭锁合并室间隔缺损	2	0.77	合并房间隔缺损 1 例、动脉导管未闭 1 例
单心室	5	1.92	合并单心房 2 例、大动脉异位 2 例及肺动脉缩窄、肺动脉闭锁、三尖瓣闭锁等复杂畸形
其他	9	3.46	主动脉狭窄 1 例;部分性肺静脉异位引流合并房间隔缺损 2 例;三尖瓣下移畸形合并房间 隔缺损 1 例;双主动脉弓合并室间隔缺损、动脉导管未闭 1 例;肺动脉吊带合并室间隔缺 损 1 例;矫正性大动脉转位合并房间隔缺损、室间隔缺损、主动脉缩窄 1 例;永存动脉干合 并室间隔缺损 2 例
合计	260	100.00	

表 3 CHD 相关因素及赋值
Tab.3 CHD related factors and assignments

变量	赋值说明
母亲年龄	25~29岁 =0, <20 岁 =1,20~24 岁 =2,30~35 岁 =3, >35 岁 =4
父亲年龄	25~29 岁 =0, <20 岁 =1,20~24 岁 =2,30~35 岁 =3, >35 岁 =4
母亲文化程度	大专及以上 =0,初中及以下 =1,高中或中专 =2
父亲文化程度	大专及以上 =0,初中及以下 =1,高中或中专 =2
父亲吸烟情况	不吸烟 =0,偶尔 =1, <10 支/d=2, ≥10 支/d=3
人均月收入	3 000 元以上 =0, <1 000 元 =1,1 000~3 000 元 =2
居住地	城市 =0,城郊 =1,农村 =2
饮用水	自来水 =0,纯净水 =1,井水或山水等 =2
电脑使用时间	基本不使用 =0, <1 h/d=1, >1 h/d=2
孕期被动吸烟	无 =0,少量 =1,经常 =2
孕早期接触油漆染料等	无 =0,有 =1
孕早期行 B 超检查	否 =0,是 =1
感冒	无或孕中晚期感冒 =0,孕早期感冒 =1
叶酸	未服用 =0,孕前 3 个月内服用 =1,孕期规律服用 =2,间断服用 =3
铁剂	未服用 =0,预防性补铁 =1,贫血治疗 =2
肉类	几乎不吃 =0, ≥4 次/周 =1,1~3 次/周 =2
鱼虾类	几乎不吃 =0, ≥1 次/周 =1,1~3 次/月 =2
禽蛋类	几乎不吃 =0, ≥4 次/周 =1,1~3 次/周 =2
豆制品	几乎不吃 =0, ≥1 次/周 =1,1~3 次/月 =2
牛奶或配方奶	几乎不吃 =0, ≥4 次/周 =1,1~3 次/周 =2
水果	几乎不吃 =0, ≥4 次/周 =1,1~3 次/周 =2

表 4 CHD 影响因素单因素 Logistic 回归分析

Tab.4 Univariate Logistic regression analysis of risk factors for CHD

变量 (参考类别)	分类	Wald χ^2 值	P 值	OR 值	95%CI
母亲年龄 (25~29 岁)	>35 岁	9.548	0.002	3.052	1.504~6.195
	<20 岁	8.174	0.004	3.705	1.510~9.095
父亲年龄 (25~29 岁)	20~24 岁	4.815	0.028	1.724	1.060~2.804
母亲文化程度 (大专及以上)	初中及以下	17.177	0.000	3.545	1.949~6.450
	高中或中专	7.413	0.006	2.686	1.319~5.470
父亲文化程度 (大专及以上)	初中及以下	20.367	0.000	3.415	2.003~5.821
	高中或中专	7.603	0.006	2.371	1.284~4.380
父亲吸烟情况 (不吸)	≥ 10 支/d	4.707	0.030	1.573	1.045~2.367
人均月收入 (3 000 元以上)	<1 000 元	21.780	0.000	7.050	3.104~16.011
	1 000~3 000 元	6.802	0.009	2.889	1.302~6.411
居住地 (城市)	农村	13.330	0.000	2.124	1.418~3.183
饮用水 (自来水)	井水、山水等	6.512	0.011	1.834	1.151~2.921
电脑使用时间 (不使用)	>1 h/d	10.050	0.002	0.428	0.253~0.723
孕期被动吸烟 (无)	少量	5.434	0.020	1.723	1.090~2.722
	经常	25.010	0.000	4.232	2.404~7.448
孕早期接触油漆染料等 (无)	有	8.093	0.004	2.538	1.336~4.823
孕早期行 B 超检查 (否)	是	6.220	0.013	0.620	0.425~0.903
感冒 (无或孕中晚期感冒)	孕早期感冒	7.260	0.007	1.803	1.174~2.768
叶酸 (未服用)	规律服用	15.908	0.000	0.377	0.234~0.609
铁剂 (未服用)	预防性补铁	4.223	0.040	0.535	0.295~0.972
	贫血治疗	7.942	0.005	0.422	0.232~0.796
肉类 (几乎不吃)	≥ 4 次/周	24.184	0.000	0.208	0.112~0.389
	1~3 次/周	13.340	0.000	0.309	0.164~0.580
鱼虾类 (几乎不吃)	≥ 1 次/周	16.797	0.000	0.350	0.211~0.578
禽蛋类 (几乎不吃)	≥ 4 次/周	15.452	0.000	0.382	0.236~0.617
	1~3 次/周	10.227	0.001	0.478	0.304~0.752
豆制品 (几乎不吃)	≥ 1 次/周	14.719	0.000	0.310	0.170~0.564
牛奶或配方奶 (几乎不喝)	≥ 4 次/周	10.780	0.001	0.461	0.290~0.732
	1~3 次/周	6.677	0.010	0.437	0.233~0.819
水果 (几乎不吃)	≥ 4 次/周	11.335	0.001	0.401	0.236~0.683

表 5 CHD 影响因素的多因素条件 Logistic 回归分析

Tab.5 Multivariate conditional Logistic regression analysis of risk factors for CHD

变量	回归系数	标准误	Wald χ^2 值	P 值	OR 值	95%CI
母亲年龄						
>35 岁	1.123	0.437	6.609	0.010	3.075	1.306~7.241
<20 岁	1.407	0.560	6.324	0.012	5.084	1.364~12.229
被动吸烟						
少量	0.547	0.266	4.228	0.040	1.728	1.026~2.910
经常	1.362	0.344	16.595	0.000	3.903	2.027~7.514
孕早期感冒	0.580	0.256	5.160	0.023	1.787	1.083~2.949
规律服用叶酸	-0.806	0.278	8.388	0.004	0.447	0.259~0.771
肉类						
≥ 4 次/周	-1.288	0.380	10.462	0.001	0.293	0.139~0.616
1~3 次/周	-0.989	0.375	6.943	0.008	0.372	0.178~0.776

指等畸形的风险增高,而高龄孕妇发生各类 CHD 及尿道下裂的风险增高。我国的流行病学研究也显示不仅是高龄孕妇,低龄孕妇同样是一些出生缺陷的危险因素^[9],但具体原因尚不明确。

既往有多项研究显示母亲吸烟与胎儿 CHD 的发生相关, Malik 等^[6]通过比较 3 067 例 CHD 儿童的母亲与 3 947 例无出生缺陷儿童的母亲吸烟情况,发现母亲吸烟会增加胎儿患 CHD 的风险,并呈剂量相关效应。在我国,有吸烟习惯的女性较少,但母亲很有可能暴露于环境中的烟草成分而引起被动吸烟,本研究显示母亲孕早期被动吸烟同样会增加后代患 CHD 的风险。但也有些研究提示吸烟与 CHD 的发生无关。虽然目前结论尚不统一,但在动物实验中已经证实烟草制品及吸烟产生的烟雾中的许多成分对动物胚胎具有毒性及致畸性,其中,尼古丁和一氧化碳都可以进入胎盘循环,使血管收缩,导致胚胎缺氧,当缺氧达到一定程度,就可能产生致畸效应及胚胎毒性^[7]。因此,吸烟及被动吸烟对出生缺陷的促进作用是肯定的。

目前普遍接受胎儿宫内感染会导致 CHD 这一观点,本研究也支持此观点,在妊娠早期感冒可增加胎儿患 CHD 的风险。Grech^[8]报道,通过对患 CHD 存活婴幼儿危险因素的季节性分布的观察发现母亲受病毒感染及怀孕早期由此而接受的相应治疗与婴幼儿患 CHD 有关。

叶酸作为 CHD 的保护因子已得到国内外的公认,妊娠初期补充叶酸可减少 CHD 尤其是重症复杂 CHD 的发生^[9-10],本研究也支持上述结论。有关叶酸与 CHD 发生机制目前尚不清楚,但近年研究发现,叶酸代谢障碍及高同型半胱氨酸血症与胎儿 CHD 的发生有关^[11-12]。5,10-亚甲基四氢叶酸还原酶是叶酸代谢的关键酶,它将体内的 5,10-亚甲基四氢叶酸还原为 5-甲基四氢叶酸,成为体内叶酸的主要活性形式,参与嘌呤和嘧啶的合成,并为 DNA、RNA 和蛋白质的甲基化提供甲基,从而影响正常的 DNA 代谢;同时,5-甲基四氢叶酸作为甲基供体,在甲硫氨酸合成酶的催化下,使血液中同型半胱氨酸再发生甲基化,生成甲硫氨酸,从而维持血浆同型半胱氨酸的正常水平。5,10-亚甲基四氢叶酸还原酶基因突变造成其活性降低,导致叶酸水平降低及高同型半胱氨酸血症。Waterland 和 Jirtle^[13]用富含叶酸、维生素 B12 等食物饲养受孕雌鼠,发现其后代的 DNA

甲基化水平增高,从而证实在胚胎发育早期,叶酸、维生素 B12 可影响到包括生殖细胞在内的所有组织的 DNA 甲基化模式建立,从而影响到胚胎发育。孕早期补充叶酸同时也可降低神经管畸形、颌面部畸形等出生缺陷的风险,人体不能合成叶酸,必须完全依赖外源性供给,但育龄期妇女主动补充叶酸者仅占 1/3^[14],说明对补充叶酸意义的科普教育及宣传还有待加强。

本次研究的单因素分析表明,孕早期摄入肉类、鱼虾、蛋类、豆制品、牛奶、水果均可减少 CHD 的发生,其中肉类进入了多因素分析的条件 Logistic 回归模型,其原因可能是各类食物中含有丰富的维生素及微量营养素相互协同,均衡膳食,而叶酸、维生素 B2、维生素 B12 等缺乏可使血浆同型半胱氨酸水平增高,在动物实验中高浓度的同型半胱氨酸水平可诱发 CHD^[15]。张树成等^[16]研究显示补充牛奶可使孕妇体内血清叶酸含量明显增高,提高叶酸的生物利用度。以上各种营养素共同作用,对心脏的发育起保护作用。

遗传因素为 CHD 发生的主要内在因素,余更生等^[17]对重庆地区 4 387 个 CHD 先证者的家系进行调查发现其各级亲属患病率为 8.62%,明显高于一般群体。本研究中 CHD 家族史未列入分析,考虑与本研究将 CHD 合并其他畸形或遗传性疾病的病例剔除,降低了遗传因素的暴露率有关。本研究中有 CHD 家族史者 8 例(CHD 组 7 例,对照组 1 例),畸形家族史者 3 例(均为 CHD 组)、遗传疾病史 2 例(均为对照组)、近亲婚配史 1 例(CHD 组)。

本研究中母亲孕早期服药未列入分析,考虑因为人们对孕早期服药危害的认识提高,孕早期服药较为谨慎,感冒多不服药或经医生指导用药,从而人群暴露较低、药物危险度下降有关。而母亲饮酒作为既往研究明确的 CHD 危险因素未能进入分析,考虑因为人们对其认识提高,在本研究中仅有 15 名孕妇有孕期少量饮酒史,且多为不知孕的情况下,低暴露率使其未列入分析。而有害化学物质、负性生活事件、妊娠反应、先兆流产等被认为与 CHD 发生相关的因素尚未能进入分析,这些因素有待进一步的研究。

(本研究承蒙重庆医科大学循证医学教研室刘琴老师协助,在问卷设计及结果统计与分析方面给予了热心指导,特此致谢)

参 考 文 献

- [1] Hoffman J I, Kaplan S. The incidence of congenital heart disease[J]. J Am Coll Cardiol, 2002, 39(12): 1890–1900.
- [2] 中华人民共和国卫生部. 全国妇幼卫生监测及年报通讯[R]. 北京: 卫生部妇幼保健与社区卫生司, 2011, (3): 4–9.
- Ministry of Health of the People's Republic of China. The maternal and child health monitoring and annals communication[R]. Beijing: Maternal and Child Health and Community Health Division of the Ministry of Health, 2011, (3): 4–9.
- [3] 潘宝骏, 张文彤, 张锡斌, 等. 以 SPSS 软件包拟合条件 Logistic 回归模型的探索[J]. 海峡预防医学杂志, 2002, 8(6): 1–4.
- Pan B J, Zhang W T, Zhang X B, et al. Study on fitting conditional logistic regression model by using SPSS pack-age[J]. Strait Journal of Preventive Medicine, 2002, 8(6): 1–4.
- [4] Reefhuis J, Honein M A. Maternal age and non-chromosomal birth defects, Atlanta 1968–2000: teenager or thirty-something, who is at risk?[J]. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol, 2004, 70(9): 572–579.
- [5] 郑晓瑛, 宋新明, 陈 功, 等. 中国出生缺陷高发地区出生缺陷的发生水平和流行病学特征[J]. 中华流行病学杂志, 2007, 28(1): 5–9.
- Zheng X Y, Song X M, Chen G, et al. Epidemiology of birth defects in high-prevalence areas of China[J]. Chinese Journal of Epidemiology, 2007, 28(1): 5–9.
- [6] Malik S, Cleves M A, Honein M A, et al. Maternal smoking and congenital heart defects[J]. Pediatrics, 2008, 121(4): e810–816.
- [7] Rogers J M. Tobacco and pregnancy[J]. Reprod Toxicol, 2009, 28(2): 152–160.
- [8] Grech V. Seasonality in live births with congenital heart disease in Malta[J]. Cardiol Young, 1999, 9(4): 396–401.
- [9] 杨江帆, 许月珍, 李 萍, 等. 新生儿先天性心脏病患病率的调查和孕妇增补叶酸的预防效果[J]. 中国当代儿科杂志, 2000, 2(5): 320–322, 325.
- Yang J F, Xu Y Z, Li P, et al. Incidence of congenital heart disease in newborns and preventive effect of folic acid on pregnant women[J]. Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2000, 2(5): 320–322, 325.
- [10] Botto L D, Mulinare J, Erickson J D. Do multivitamin or folic acid supplements reduce the risk for congenital heart defects? evidence and gaps[J]. Am J Med Genet A, 2003, 121A(2): 95–101.
- [11] Junker R, Kotthoff S, Vielhaber H, et al. Infant methylenetetrahydrofolate reductase 677T genotype is a risk factor for congenital heart disease[J]. Cardiovasc Res, 2001, 51(2): 251–254.
- [12] Zhao J Y, Yang X Y, Gong X H, et al. Functional variant in methionine synthase reductase intron-1 significantly increases the risk of congenital heart disease in the Han Chinese population[J]. Circulation, 2012, 125(3): 482–490.
- [13] Waterland R A, Jirtle R L. Transposable elements: targets for early nutritional effects on epigenetic gene regulation[J]. Mol Cell Biol, 2003, 23(15): 5293–5300.
- [14] 朱宝生, 苏 洁, 卢晓红, 等. 降低出生缺陷关键技术及干预措施的研究[J]. 中华妇产科杂志, 2011, 46(9): 658–663.
- Zhu B S, Su J, Lu X H, et al. Study on key techniques and intervention in reducing birth defects[J]. Chinese Journal of Obstetrics and Gynecology, 2011, 46(9): 658–663.
- [15] Wenstrom K D, Johanning G L, Johnston K E, et al. Association of the C677T methylenetetrahydrofolate reductase mutation and elevated homocysteine levels with congenital cardiac malformations[J]. Am J Obstet Gynecol, 2001, 184(5): 806–817.
- [16] 张树成, 王尚明, 李 丽, 等. 孕妇补充牛奶对体内血清叶酸含量影响的研究[J]. 中国计划生育学杂志, 2011, 19(12): 743–746.
- Zhang S C, Wang S M, Li L, et al. Effect of daily supplementation on serum folate concentration of pregnant women[J]. Chinese Journal of Family Planning, 2011, 19(12): 743–746.
- [17] 余更生, 陈 沅, 田 杰, 等. 先天性心脏病家族聚集的初步分析[J]. 临床心血管病杂志, 2004, 20(11): 672–674.
- Yu G S, Chen Y, Tian J, et al. Primary analysis of family aggregation of congenital heart disease[J]. Journal of Clinical Cardiology, 2004, 20(11): 672–674.

(责任编辑: 冉明会)

《中华医学教育探索杂志》

欢迎赐稿、订阅

在线投稿网站: yxjyts.alljournals.ac.cn

邮发代号: 78–127