

阿克苏地区儿童先天性心脏病流行病学特征及危险因素分析

吉时昱, 何丽芸, 艾力亚尔·克依木, 牟巧羽, 买尔旦·莫吐拉, 依力亚尔江·阿不拉, 比拉力·排祖拉, 迪娜·努尔兰, 张国明*

新疆医科大学第一附属医院小儿心胸外科, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2024年1月21日; 录用日期: 2024年2月14日; 发布日期: 2024年2月21日

摘要

目的: 探讨阿克苏地区儿童先天性心脏病(congenital heart disease, CHD)的流行病学特征及影响因素, 为CHD的一级预防和病因学研究提供参考依据。方法: 对阿克苏地区儿童进行横断面研究, 对2021年11月~2022年3月阿克苏地区流行病学调查中0~14岁儿童进行分析, 总共18,878人。采用体格检查和心脏彩色多普勒超声心动图进行诊断, 并通过对确诊病例和健康儿童发放调查问卷, 进行病例对照研究, 分析CHD的影响因素。结果: 总共确诊CHD患儿274例, 总患病率为14.5‰, 其中房间隔缺损发病率最高为3.92‰, 室间隔缺损次之。多因素Logistic回归分析表明: 母亲妊娠年龄(OR = 1.681, 95% CI: 1.250~2.261)、流产次数(OR = 2.011, 95% CI: 1.031~3.924)、孕早期感染(OR = 2.758, 95% CI: 1.226~6.201)、吸烟史(主动/被动)(OR = 1.684, 95% CI: 1.112~2.548)均是CHD的独立危险因素; 服用叶酸(OR = 0.249, 95% CI: 0.126~0.494)是CHD的独立保护因素。影响维吾尔族、汉族发生CHD的影响因素存在差异($\chi^2 = 16.2, P < 0.05$)。结论: CHD发病是受多种危险因素影响的结果, 阿克苏地区人口的CHD危险因素存在差异, 对新疆地区精准开展CHD一级预防工作有指导意义。

关键词

先天性心脏病, 危险因素分析, 阿克苏地区, 母亲妊娠年龄, 流产次数, 叶酸

Epidemiological Characteristics and Risk Factors Analysis of Congenital Heart Disease in Children in Aksu Region

Shiyu Ji, Liyun He, Ailiyaer·Keyimu, Qiaoyu Mou, Maierdan·Motula, Yiliyaerjiang·Abula, Bilali·Paizula, Dina·Nuerlan, Guoming Zhang*

*通讯作者。

文章引用: 吉时昱, 何丽芸, 艾力亚尔·克依木, 牟巧羽, 买尔旦·莫吐拉, 依力亚尔江·阿不拉, 比拉力·排祖拉, 迪娜·努尔兰, 张国明. 阿克苏地区儿童先天性心脏病流行病学特征及危险因素分析[J]. 临床医学进展, 2024, 14(2): 3245-3257.
DOI: 10.12677/acm.2024.142459

Department of Pediatric Cardiothoracic Surgery, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: Jan. 21st, 2024; accepted: Feb. 14th, 2024; published: Feb. 21st, 2024

Abstract

Objective: To investigate the epidemiological characteristics and influencing factors of congenital heart disease (CHD) in children in Aksu Region, and to provide a reference for the primary prevention and etiological research of CHD. **Methods:** A cross-sectional study was conducted on 18,878 children aged 0~14 years in the epidemiological survey of Aksu Region from November 2021 to March 2022. Physical examination and cardiac color Doppler echocardiography were used for diagnosis. Case-control study was carried out by distributing questionnaires to diagnosed cases and healthy children to analyze the influencing factors of CHD. **Results:** A total of 274 children were diagnosed with CHD, with a total morbidity of 14.5‰. Atrial septal defect had the highest incidence of 3.92‰, followed by ventricular septal defect. Multivariate logistic regression analysis showed that maternal age at pregnancy (OR = 1.681, 95% CI: 1.250~2.261), number of abortions (OR = 2.011, 95% CI: 1.031~3.924), early pregnancy infection (OR = 2.758, 95% CI: 1.226~6.201), smoking history (active/passive) (OR = 1.684, 95% CI: 1.112~2.548) were independent risk factors for CHD; taking folic acid (OR = 0.249, 95% CI: 0.126~0.494) was an independent protective factor against CHD. There were differences in influencing factors of CHD occurrence between Uygur and Han populations ($\chi^2 = 16.2, P < 0.05$). **Conclusion:** The morbidity of CHD is the result of multiple risk factors. There are differences in CHD risk factors among the population in Aksu area. It has guiding significance for carrying out precise primary prevention of CHD in Xinjiang.

Keywords

Congenital Heart Disease, Risk Factor Analysis, Aksu Region, Maternal Age at Pregnancy, Number of Abortions, Folic Acid

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 背景

先天性心脏病(congenital heart disease, CHD)是胎儿时期心脏及大血管发育异常所致的先天性畸形,是最常见的先天性畸形,占主要先天性畸形的三分之一[1]。最新数据显示,近40年来全球CHD年发病率持续上升,至2017年发病率已增至8.2‰,对国家、社会、家庭造成巨大的经济负担和心理负担[2] [3] [4] [5]。由于先天性心脏病的发病受多种因素影响且发病机制尚不明确,国外相关研究中指出,先天性心脏病与饮酒、吸烟、高血压、糖尿病、妊娠期间服用药物、民族以及人种等多种非遗传因素相关[6] [7]。而我国地区间生活环境因素差异较大,新疆地区地域辽阔、多民族聚居、医疗资源有限,其内各级地州间在生活环境、饮食习惯等诸多因素也存在一定差异[8]。阿克苏地区在新疆维吾尔自治区人口数位于第四,经济总量达全区第三,拥有丰富的自然资源,西气东输的重要能源地,“一带一路”倡议的重要途径区域,其在全区的农牧业、工业、贸易等方面都有着举足轻重的作用。但该地区鲜有CHD的全面调查,需要提高预防CHD的精准度,遂开展筛查项目。故本文探讨对阿克苏地区CHD的患病率及影响因

素分析, 对该地区乃至新疆地区 CHD 一级预防和病因学研究提供科学依据。

2. 研究对象和方法

2.1. 研究对象

2021 年 11 月~2022 年 3 月, 研究选择阿克苏地区(阿克苏市、库车县、温宿县、沙雅县、新和县、拜城县、乌什县、阿瓦提县、柯坪县), 采用横断面流行病学研究, 总筛查 0~14 岁儿童共 18,878 人。包含维吾尔族、汉族、哈萨克族、回族、蒙古族、柯尔克孜族等 9 个民族, 研究经新疆医科大学第一附属医院伦理委员会审核通过, 事先告知参与流行病学调查儿童的家长, 征得同意后签署知情同意书。

病例来源: 本次筛查中确诊 CHD 患儿。

病例纳入标准: 1) 年龄 0~10 岁; 2) 无心血管疾病, 无严重急慢性感染性疾病、无遗传代谢性及慢性消耗性疾病。

对照来源: 依据病例组年龄、性别、民族特征匹配未患 CHD 的儿童

对照纳入标准: 1) 未患 CHD; 2) 无心血管疾病, 无严重急慢性感染性疾病、无遗传代谢性及慢性消耗性疾病。

排除未参与和不合格样本, 收集病例组 126 例, 最终依据病例组年龄、性别、民族特征完成 1:1 匹配对照组 112 对。病例对照详细流程如下(图 1):

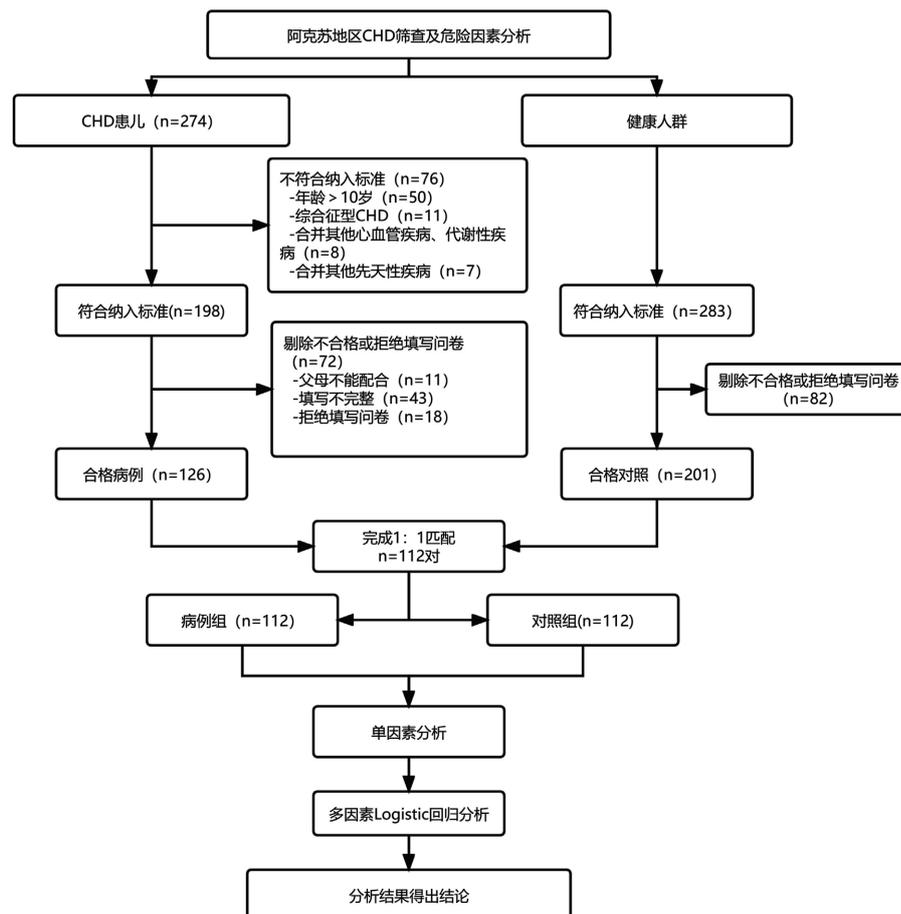


Figure 1. Flow chart for case-control impact factor analysis

图 1. 病例对照影响因素分析流程图

2.2. 研究方法

2.2.1. 诊断标准

CHD 诊断标准[9]: 以经胸超声心动图检查结果作为无创诊断 CHD 的金标准, 在面对年龄较小患者 CHD 的确诊时, 可结合临床表现和相关辅助检查的结果进行鉴别, 最终以随访结果为准。① 房间隔缺损(atrial septal defect, ASD): 其中年龄 < 3 月患儿, 缺损直径 < 3 mm 的继发孔型 ASD 在 18 个月内可全部自然关闭, 故未诊断为 ASD, 缺损直径 3~8 mm 的患儿在 18 个月也有 80% 以上的自然闭合率, 需结合相关检查结果, 最终视随访结果确定, 缺损直径 > 8 mm 者几乎不能自然闭合, 可诊断为 ASD。② 室间隔缺损(ventricular septal defect, VSD)诊断: VSD 在婴幼儿期有较高的闭合率, 通常在 3 岁内自然闭合发生率较多, 超声下检出无症状小型 VSD, 需视随访结果而定。③ 动脉导管未闭(patent ductus arteriosus, PDA): 患儿 3 个月~1 岁后仍持续不闭合, 可诊断为动脉导管未闭。④ 卵圆孔未闭(patent foramen ovale, PFO)诊断: 年龄 > 3 岁的患儿, 多次随访结果未见闭合趋势, 可确诊为卵圆孔未闭。所有参与筛查的儿童都经有多年临床工作经验的医师进行一般体格检查和心脏专科查体, 并接受心脏彩色多普勒超声心动图, 由高年资医师最终确诊和评估 CHD 病情。

妊娠期合并症的诊断标准: 孕产妇怀孕分级标准: 早期(妊娠前 3 个月)、中期(孕 13 周~27 周)、晚期(孕 28 周~分娩)。妊娠期高血压标准为妊娠首次出现血压升高, 收缩压 ≥ 140 mm Hg 和/或舒张压 ≥ 90 mmHg, 产后 12 周恢复正常, 少数出现上腹部不适或血小板减少。妊娠期糖尿病为伴有典型高血糖症状, 且糖化血红蛋白 $\geq 6.5\%$, 空腹血糖 ≥ 7 mmol/L, 或 2 h 葡萄糖耐量试验血糖水平 ≥ 11.1 mmol/L。

2.2.2. 问卷调查

对受调查者家长发放《新疆先天性心脏病危险因素调查问卷表》, 主要内容包括: ① 儿童一般情况: 包括身高、体重、胎次、胎龄、怀孕间隔及新生儿出生情况等。② 父母相关情况包括: 父母民族、怀孕时年龄、文化程度、家庭收入、常住地、职业、既往疾病史、CHD 家族病史、母亲妊娠期病史、母亲妊娠期服药史等; ③ 母亲生活习惯及环境因素包括: 是否规律产检、怀孕前是否有采取避孕措施、是否有过不良孕育史、吸烟史、饮酒史、是否服用叶酸、饮食习惯、体育锻炼、是否接触有害物质等方面。影响因素分类类型及赋值方式(详见表 1)。

Table 1. CHD influencing factors assigned variables table
表 1. CHD 影响因素赋值变量表

变量说明	变量类型	分类变量赋值
是否患病	二分类变量	0: 对照组(健康儿童) 1: 病例组(CHD)
父/母亲年龄	有序多分类变量	0: 20~24 岁 1: 25~29 岁 2: 30~34 岁 3: ≥ 35 岁
民族	无序多分类变量	0: 汉族 1: 维吾尔族 2: 回族 3: 哈萨克族 4: 其他民族
文化程度	有序多分类变量	0: 高中/中专及以下 1: 本科/大专 2: 硕士及以上

续表

儿童胎次	有序多分类变量	0: 1胎 1: 2胎 2: 3胎及以上
儿童出生体重	二分类变量	0: >2500 g 1: <2500 g
居住地海拔	有序多分类变量	0: <1000 m 1: 1000~2000 m 2: >2000 m
流产次数	有序多分类变量	0: 0次 1: 1次 2: 2次 3: 3次及以上
母亲孕后体重增加	有序多分类变量	0: 正常 1: 过高 2: 过低
吸烟史(主动/被动)	有序多分类变量	0: 无 1: 偶尔 2: 经常
饮酒史	有序多分类变量	0: 无 1: 偶尔 2: 经常
其他变量	二分类变量	0: 无 1: 有

2.3. 质量控制

查阅文献同时进行专家评审,参考我国与国际制定的先天性心脏病危险因素量表同时与本省基本情况相结合,在正式调查前,通过预调查对问卷进行适当的修改,使调查更具可行、合理、科学的设计原则,研究中重视问卷的提问方式和调查技巧以最大限度减少回忆偏倚。对调查员进行统一培训,了解问卷调查内容和指导手册,调查过程中对儿童监护人采用面对面访谈的方式,避免诱导性的提问,以尽量减少信息偏倚。填写完成后,对 1/8 左右的研究对象进行电话回访,验证调查内容的准确性并提高完整性。当地心脏超声心动图筛查出的 CHD 患儿,来我院就诊时需进行复查核对,进一步提高诊断的准确性。

2.4. 统计学方法

应用 IBM SPSS26.对数据进行统计学处理及分析。计数资料采用 χ^2 检验,按 $\alpha = 0.05$ 为水准,对所有变量进行单因素分析,并将 $P < 0.1$ 的变量引入多因素条件 Logistic 回归分析,运用 Forward (LR)法逐步筛选变量,建立回归模型,计算出优势比(OR)值及 95%可信区间(95% CI),以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3. 结果

3.1. 研究样本的基本特征

2021 年 11 月~2022 年 3 月阿克苏地区共筛查 18,878 人,其中男性 9828 人(52.06%)、女性 9050 人(47.94%),平均年龄 6.9 ± 3.3 岁,确诊 CHD 共 274 人,其中男性 147 人(53.65%)、女性 127 人(46.35%),

平均年龄 6.8 ± 3.8 岁，总患病率为 14.5‰。民族包括维吾尔族、汉族、哈萨克族、回族等 9 个民族，其中回族患病率最高 30.2‰，汉族患病率最低 9.5‰ (详见表 2)。不同年龄段患病率不同差异具有统计学意义 ($\chi^2 = 16.2, P < 0.05$)，0~4 岁儿童患病率最高 19.9‰ (详见表 3)。CHD 在地区间的分布也有差异，但差异不具有统计学意义，拜城县患病率最高为 18.3‰，阿克苏市的患病率为 10.6‰ 低于其他地区 (详见表 4)。

Table 2. Prevalence of CHD in 18,878 children aged 0~14 years from different ethnic groups in Aksu Region

表 2. 阿克苏地区 18,878 名 0~14 岁不同民族儿童中 CHD 的患病率

民族	参与调查人数	CHD	患病率(‰)
维吾尔族	8602	157	18.3
汉族	8063	77	9.5
回族	463	14	30.2
哈萨克族	480	8	16.7
蒙古族	457	6	13.1
柯尔克孜族	399	6	15.0
乌兹别克族	284	4	14.1
塔吉克族	96	1	10.4
满族	34	1	29.4
合计	18,878	274	14.5

Table 3. Prevalence of CHD in 18,878 0~14 year olds of different age groups in Aksu Region

表 3. 阿克苏地区 18,878 名 0~14 岁不同年龄段 CHD 的患病率

年龄 (岁)	参加调查人数			CHD			患病率(‰)			χ^2 P 值
	男	女	合计	男	女	合计	男	女	合计	
0~4	2442	2369	4811	49	47	96	20.1	19.8	19.9	16.1 0.001
5~9	4365	3980	8239	64	53	117	14.7	13.3	14.2	
10~14	3021	2701	5828	34	27	61	11.2	10.0	10.5	

Table 4. Prevalence of CHD in different districts of 18,878 0~14 year olds in Aksu Region

表 4. 阿克苏地区 18,878 名 0~14 岁不同地区 CHD 患病率

地区	参加调查人数	CHD	患病率(‰)
阿克苏市	4253	45	10.6
库车县	3696	47	12.7
温宿县	1930	31	16.1
沙雅县	2089	34	16.3
新和县	1359	22	16.2
拜城县	1585	29	18.3
乌什县	1587	24	15.1
阿瓦提县	1992	36	18.1
柯坪县	387	6	15.5
合计	18,878	274	14.5

阿克苏地区不同民族(维吾尔族、汉族、回族、哈萨克族)不同类型 CHD 的患病率(详见表 5), 其中 ASD 是最常见的 CHD 类型, 其患病率为 3.92‰, 之后依次为 VSD3.28‰、PFO2.86‰、PDA1.96‰; 紫绀型 CHD: 法洛三联症最常见 0.74‰、大动脉转位 0.11‰。四个民族中最常见的 CHD 类型及其患病率, 维吾尔族中最常见的 CHD 类型是 VSD, 其患病率为 5.2‰; 汉族中最常见的 CHD 类型是 PDA, 其患病率为 2.6‰; 回族中最常见的 CHD 类型是 ASD, 其患病率为 10.8‰; 哈萨克族中最常见的 CHD 类型是 ASD, 其患病率为 6.3‰。CHD 通常是非紫绀型, 回族儿童未检测出紫绀型 CHD, 非紫绀型 CHD 民族分布为, 回族 100%、维吾尔族 92.5%、汉族 93.5%、哈萨克族 87.5%。

Table 5. Prevalence of different classifications of CHD among 18,878 0~14 year olds in Aksu Region
表 5. 阿克苏地区 18,878 名 0~14 岁不同类型 CHD 的患病率

CHD 异常类型	维吾尔族 (n, ‰)	汉族 (n, ‰)	回族 (n, ‰)	哈萨克族 (n, ‰)	总例数(n)	总患病率 (‰)
房间隔缺损	42 (4.9)	17 (2.1)	5 (10.8)	3 (6.3)	67	3.8
室间隔缺损	45 (5.2)	14 (1.7)	1 (2.1)	1 (2.1)	61	3.5
卵圆孔未闭	33 (3.8)	9 (1.1)	4 (8.6)	2 (4.2)	48	2.7
动脉导管未闭	12 (1.4)	21 (2.6)	2 (4.3)	1 (2.1)	36	2.0
法洛氏三联症	9 (1.0)	4 (0.5)	0	0	13	0.7
肺动脉瓣狭窄	5 (0.6)	1 (0.1)	1 (2.1)	0	7	0.4
肺静脉异位引流	3 (0.3)	2 (0.2)	0	0	5	0.3
动脉导管未闭 + 房间隔缺损	2 (0.2)	3 (0.4)	0	0	5	0.3
单心房	0	2 (0.2)	1 (2.1)	0	3	0.2
部分型房室间隔缺损	2 (0.2)	0	0	0	2	0.1
大动脉转位	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	2	0.1
二尖瓣脱垂	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	2	0.1
右室双出口	1 (0.1)	0	0	1 (2.1)	2	0.1
永存动脉干	1 (0.1)	0	0	0	1	0.05
主动脉瓣二叶畸形	0	1 (0.1)	0	0	1	0.05
永存左上腔静脉	0	1 (0.1)	0	0	1	0.05
合计	157 (18.3)	77 (9.5)	14 (30.2)	8 (16.7)	256	14.5

3.2. 单因素分析

对 50 个自变量进行单因素分析, 结果两组比较具有统计学意义的因素有 8 个: 妊娠母亲年龄、胎次、母亲孕后体重增加量、孕早期感染史、孕早期主动/被动吸烟史、孕期糖尿病史和早产均是 CHD 的危险因素($P < 0.05$), 孕早期服用叶酸是 CHD 的保护因素($P < 0.05$), 详细结果汇总于表 6。单因素 Logistic 回归分析中, 结果与单因素分析结果一致, 未筛选出新的危险因素; 综上所述分析得出 9 个 $P < 0.1$ 的孕期影响因素: 母亲妊娠年龄($P = 0.014$)、胎次($P = 0.044$)、文化程度($P = 0.084$)、流产史($P = 0.053$)、母亲孕后体重增加程度($P = 0.037$)、孕早期感染($P = 0.013$)、服用叶酸($P = 0.027$)、孕早期主动/被动吸烟史($P = 0.022$)及孕期 II 型糖尿病($P = 0.020$)代入多因素 Logistic 回归分析中。

Table 6. Univariate analysis of CHD in 0~14 year olds in the Arksu region
表 6. 阿克苏地区 0~14 岁 CHD 的单因素分析

变量	分组	对照组(n = 112 [%])	病例组(n = 112 [%])	χ^2	P
妊娠母亲年龄	20~24 岁	8 (7.1)	11 (9.5)	10.676	0.014
	25~29 岁	47 (42)	26 (36.5)		
	30~34 岁	46 (41.1)	53 (49.5)		
	≥35 岁	11 (9.8)	22 (16.5)		
文化程度	高中/中专及以下	68 (60.7)	83 (74.1)	4.963	0.084
	本科/大专	32 (28.6)	23 (20.5)		
	硕士及以上	12 (10.7)	6 (5.4)		
胎次	1 胎	45 (40.2)	28 (25)	6.228	0.044
	2 胎	56 (50)	67 (59.8)		
	3 胎及以上	11 (9.8)	17 (15.2)		
居住地海拔	<1000	27 (24.1)	23 (20.5)	3.950	0.139
	1000~2000	68 (60.7)	60 (53.6)		
	>2000	17 (15.2)	29 (25.9)		
流产史	0 次	108 (96.4)	97 (86.6)	7.692	0.053
	1 次	2 (1.8)	6 (5.4)		
	2 次	1 (0.9)	6 (5.4)		
	3 次及以上	1 (0.9)	3 (2.7)		
母亲孕后体重增加	正常	96 (85.7)	85 (75.9)	6.616	0.037
	过高	16 (14.3)	22 (19.6)		
	过低	0 (0)	5 (4.5)		
孕早期(前 3 个月)					
主动/被动吸烟史	无	95 (84.8)	79 (70.5)	7.629	0.022
	偶尔	6 (5.4)	7 (6.3)		
	经常	11 (9.8)	26 (23.2)		
饮酒史	无	104 (92.9)	101 (90.2)	0.787	0.675
	偶尔	6 (5.4)	7 (6.3)		
	经常	2 (1.8)	4 (3.6)		
用药史	用药史	14 (12.5)	16 (14.3)	0.154	0.695
	感染史	12 (10.7)	27 (24.1)		
	有毒有害物质接触	10 (8.9)	9 (8)		
	服用叶酸	34 (30.4)	19 (17)		
孕期慢性病					
II型糖尿病	II型糖尿病	7 (6.3)	18 (16.1)	5.448	0.020
	甲亢	5 (4.5)	6 (5.4)		
	高血压	2 (1.8)	3 (2.7)		
儿童情况					
早产	早产	5 (4.5)	18 (16.1)	8.189	0.004
	出生低体重	6 (5.4)	11 (9.8)		

3.3. 多因素分析及相关性分析

将单因素筛选出的 9 个因素($P < 0.1$)代入多因素 Logistic 回归分析, 得出独立影响因素 5 个(详见表 7)。母亲妊娠年龄每增加 5 岁, 儿童患 CHD 的风险增加约 1.7 倍; 流产史每增加 1 次, 儿童患 CHD 的风险增加约 2 倍; 孕早期感染史每增加 1 次, 儿童患 CHD 的风险增加约 2.8 倍; 吸烟频率每增加一个水平, 儿童患 CHD 的风险升高 1.6 倍; 孕妇服用叶酸后, 儿童患 CHD 的风险将降低至 25%。Spearman 相关性分析中显示, 胎次与母亲年龄相关性显著, 相关系数 $r = 0.461$; 文化程度和服用叶酸相关性显著, 相关系数 $r = 0.490$ 。

Table 7. Multifactor logistic regression analysis

表 7. 多因素 Logistic 回归分析

变量	B 值	S.E. 值	Wald χ^2 值	P 值	OR (95% CI)
母亲妊娠年龄	0.520	0.151	11.812	0.001	1.681 (1.250~2.261)
胎次	0.335	0.28	1.430	0.232	1.398 (0.807~2.419)
文化程度	-0.203	0.296	0.469	0.493	0.816 (0.457~1.459)
流产史	0.699	0.341	4.201	0.040	2.011 (1.031~3.924)
母亲孕后体重增加	0.568	0.373	2.320	0.128	1.764 (0.850~3.664)
孕早期感染史	1.014	0.413	6.020	0.014	2.758 (1.226~6.201)
服用叶酸	-1.390	0.349	15.809	<0.001	0.249 (0.126~0.494)
吸烟史	0.521	0.211	6.072	0.014	1.684 (1.112~2.548)
孕期 II 型糖尿病	0.778	0.511	2.316	0.128	2.177 (0.799~5.929)

3.4. 阿克苏地区民族分层的多因素 Logistic 回归分析

对两组做民族间的组内对比, 得出维吾尔族中母亲妊娠年龄、文化程度、流产史均是独立危险因素, 汉族人群中胎次和流产史是独立危险因素($P < 0.05$), 详细汇总见表 8。由于其余民族人数纳入量不足未得出结果。

Table 8. Multifactor logistic regression analysis of ethnic stratification in Aksu Region

表 8. 阿克苏地区民族分层的多因素 Logistic 回归分析

民族	变量	B 值	S.E. 值	Wald χ^2 值	P 值	OR (95% CI)
维吾尔族	母亲妊娠年龄	0.530	0.200	7.051	0.008	1.699 (1.149~2.512)
	文化程度	-1.162	0.385	9.130	0.003	0.313 (0.147~0.665)
	流产史	1.367	0.699	3.822	0.051	3.923 (0.997~15.439)
汉族	胎次	1.385	0.497	7.752	0.005	3.994 (1.507~10.589)
	流产史	1.453	0.697	4.346	0.037	4.275 (1.091~16.757)

4. 讨论

4.1. 阿克苏地区 CHD 的发病率

在国外有研究显示, CHD 的发病率为 1.8~8%, 1990 年至 2017 年间全球 CHD 发病率的增长率为 4.2%, 增长了 24 倍, 因为社会人口指数的不同, 实际患病率可能更大[10]。本次研究中阿克苏地区 0~14 岁儿

童 CHD 发病率调查结果为 14.6%，总患病率高于国内的患病水平 5.6%~8.54% [2]。研究人群的年龄和规模、研究设计、入选标准和诊断的敏感性的差异导致不同研究报告估计的 CHD 患病率存在较大差异，本次研究的诊断标准介于以往学者的严格标准和宽松标准之间，针对小型缺损的确诊以多次检查结果为参考，评估疾病的发展趋势。男性儿童的患病率为 14.95%，总体高于女性的 14.03%，这与以往新疆地区研究结果不一致[11]。本次研究观察到不同民族 CHD 的发病率存在差异，回族 CHD 患病率最高 30.2%，汉族患病率最低 9.5%，维吾尔族为 18.3%、哈萨克族为 16.7%、蒙古族 13.1%、柯尔克孜族 15.0% 等，结果和 Yang 等学者的研究结果基本一致[11]。阿克苏地区中，阿克苏市 CHD 患病率最低，拜城县和阿瓦提县 CHD 患病率较高，但地区间患病率差异无统计学意义。城市相较农村可能有更好的孕期宣教和孕期检查水平，减少了 CHD 的发生。CHD 的构成中，ASD 患病率最高为 3.92%，VSD 患病率次之为 3.28%，这与云南省流行病学调查结果相近，但既往许多研究表示 VSD 是最常见的 CHD，随着检查精度的提升，以往体格检查或听诊不易发现的 CHD(如 ASD 和 PFO)，得到了更早更准确的诊断，反应出其患病率的真实水平，CHD 的构型可能也随之变化[10] [11] [12]。除上述两种 CHD 外，非紫绀型 CHD 还包括 PDA、PFO、肺动脉瓣狭窄、二尖瓣脱垂、主动脉瓣二叶式畸形等。本研究中调查结果中非紫绀型 CHD 占绝大多数为 93.1%，只有很少比例的紫绀型 CHD，主要为法洛四联症 5.1%，其次是大动脉转位、右室双出口、永存动脉干(<1%)。虽然各项研究中患病率最高的 CHD 类型可能有所不同，但总体上 CHD 类型的分布是相似的，以简单非发绀型 CHD 为主[12]。研究中发现民族间患 CHD 的类型有差异，其中患病率最高 CHD 类型为，维吾尔族中 VSD5.2%、汉族中 PDA2.6%、回族中 ASD10.8%、哈萨克族中 ASD6.3%。维吾尔族儿童中紫绀型 CHD 的发生率最高，其次是汉族。回族儿童在本次研究中未出现严重的紫绀型心脏畸形，但总患病率最高，表现出发病率高类型简单的特点。总体上，本次筛查发现 CHD 的病种趋于简单化，对比 2015 年 Yang 等学者对新疆地区的研究复杂 CHD 和紫绀型 CHD 的患病率有所减少[11]。近年来优生优育工作逐渐的完善，孕期产检保健意识的提高，医疗卫生检查技术的提升，产前超声检查诊断 CHD 准确率高达 96.15%，减少了复杂 CHD 的发生，同时也增加了无症状 CHD 的检出水平，这也是 CHD 患病率逐年递增的原因之一[12] [13]。本次研究中，年龄段越低患病率越高($\chi^2 = 16.2, P < 0.05$)，也符合患病率逐年升高这一大趋势。

4.2. CHD 的影响因素

CHD 发病机制目前尚不明确，目前的研究结果表明了遗传易感性和环境致畸原的相互作用是 CHD 的发病的主要原因[14]。本次研究主要从非遗传因素角度分析非综合征型 CHD，探索 CHD 在不同时间、地区、民族间存在差异的原因、发现 CHD 影响因素。地区间的生活习惯和区域环境各不相同，接触的危险因素多种多样，不同民族或人群间遗传基因也存在差异，在结合以往的研究结果(母亲暴露于空气污染和有毒化学物质、父母吸烟、母亲孕期病史及母亲孕期用药史等因素都会增加罹患 CHD 的风险)，开展有区域特色的儿童 CHD 危险因素防治很有必要[14] [15]。

研究收集了孕期父母健康状况、父母一般情况、家族史、儿童出生情况等信息，总体而言，CHD 组较健康组的孕妇年龄较高，二胎比例明显升高，生活在海拔 > 2000 m 的发生率高出约 10%。在孕早期，CHD 组母亲发生被动吸烟、感染的比例最高，其次是妊娠期糖尿病和饮酒史，检出率最低的是家族史。和健康人群相比，CHD 儿童早产率和出生低体重率也较高。在多因素 Logistic 回归分析中，得出母亲妊娠年龄(OR = 1.682, 95% CI: 1.251~2.263)、流产次数(OR = 2.054, 95% CI: 1.055~4.001)、孕早期感染(OR = 2.766, 95% CI: 1.229~6.225)、吸烟史(主动/被动) (OR = 2.867, 95% CI: 1.224~6.713)均是 CHD 的独立危险因素；服用叶酸(OR = 0.251, 95% CI: 0.126~0.497)是独立保护因素。样本量较多的维吾尔族和汉族儿童中，做民族分层多因素 Logistic 回归分析发现影响两个民族 CHD 患病率的影响因素不同，维吾尔族为母亲妊

娠年龄、文化程度、流产史，而汉族是胎次和流产史，可以更有针对性的开展预防保健工作。

本次研究中母亲年龄 ≥ 35 岁是 CHD 的独立危险因素($P < 0.05$)，有学者研究表明，母亲年龄 ≥ 35 岁的胎儿出生后发生 CHD 的概率明显增高[16]。生理机能随着年龄的增加而下滑，染色体稳定性下降，同时母亲年龄增大，暴露于诸多危险因素的可能性也升高。本次研究中汉族儿童中胎次成为了独立危险因素，在二胎政策实施后，汉族二胎儿童出生比重较前有了很大的增高，同时胎次的单因素分析(P 值 < 0.05)，但总体多因素分析中并未纳入最终的回归分析中，Spearman 分析显示，胎次和独立因素母亲年龄呈正相关性($r = 0.461$)，故本次研究不能证明胎次的增高是 CHD 的独立因素，考虑是混杂因素，胎次对 CHD 的影响需要用论证度更高和更有针对性的方法去研究。

孕早期感染主要包括呼吸道病毒感染、泌尿系统感染和直接的生殖系统感染。流感是最常见的导致先天性异常的呼吸系统感染，其首要途径是体温过高，其次是病毒通过母婴途径侵入胎儿心肌组织，影响心肌细胞的正常增殖，从而导致心脏畸形[17]。本次研究中孕早期感染史作为 CHD 的独立危险因素，发生此暴露的胎儿患 CHD 的风险是未发生的 2.88 倍。本次研究显示流产史(包含自然流产史和人工流产史)是 CHD 的独立危险因素。民族分层多因素分析中，维吾尔族和汉族人群中流产史也均是独立危险因素。有研究表明，自然流产是自然界将畸形进行筛选的规律，是一种对染色体存在缺陷的胚胎的优胜劣汰，是自然淘汰的表现方式[18]。此外，人工流产不仅对女性子宫有侵入性操作，增加病原菌直接定植在子宫的机会，而且还会对胎儿产生直接的致畸作用，这个风险远高于未进行人工流产的情况。而许多染色体异常的胎儿，同时伴有 CHD 遗传综合征，该类患儿往往还会存在消化系统、神经系统、器官等先天畸形，预期寿命远短于正常儿童，故心脏手术治疗只能解决患儿一方面的问题，术后依然不能获得正常的生活质量。所以对于多次孕育不良史的父母都建议孕前检查和健康宣教。

在一项前瞻性队列研究中发现，孕前 3 个月暴露于母体主动吸烟的后代 CHD 的发病率高出 165%，孕前 3 个月暴露于母体被动吸烟的后代 CHD 的发病率高出 69% [19]。也有研究结果表明父母吸烟与 CHD 风险之间正相关[6]。烟草中的尼古丁、CO 等成分会引起突触释放 CA，CA 继而引起子宫肌肉和血管的收缩，进而易引起胎儿缺血缺氧，最终影响胎儿的生长发育。本次研究结果表明孕早期的吸烟史是 CHD 的独立危险因素，并会使罹患 CHD 风险增加 3.3 倍。提示夫妻双方应在备孕期尽早戒烟，孕期远离烟雾环境。

有学者研究表明，孕期 II 型糖尿病加强了母体不良孕育史对 CHD 的影响[20]。II 型糖尿病的特点是胰岛 β 细胞功能障碍和靶器官胰岛素抵抗，导致胰岛素相对缺乏，肠促胰素效应、免疫失调和炎症已成为 II 型糖尿病的重要病理生理因素，虽然其导致 CHD 的途径尚不明确，但被认为是 CHD 的强风险因素[21]。本次研究分析显示，病例组孕早期患 II 型糖尿病率高于对照组($P < 0.05$)，但并不是独立危险因素。II 型糖尿病和 CHD 都是多种因素共同作用的结果，包括遗传、环境、生活习惯等。可能在某些情况下，这些因素会共同作用，使患有 II 型糖尿病的孕妇更容易生出患 CHD 儿童，但在本研究中，由于病例组和对照组的差异并不只是糖尿病一项，因此糖尿病并未被认定为独立危险因素。所以，对于妊娠期糖尿病孕妇，应尽早进行血糖控制，避免高血糖对胎儿的潜在影响。

一项研究结果报告了母亲在妊娠期服用叶酸可以降低后代患 CHD 的风险，尤其是重症 CHD 的发生[22]。本次研究也论证服用叶酸是独立保护因素($P < 0.05$)，同时文化程度与服用叶酸具有相关性($r = 0.490$)，这也可以解释单因素分析中文化程度作为潜在危险因素($P < 0.1$)，但多因素分析中被排除。尽管母体叶酸补充与 CHD 风险之间关系的具体生物学机制仍有待确定，但迄今为止已发表了一些相关证据。据推测，受损的叶酸和/或同型半胱氨酸代谢会干扰心脏的发育，可能是通过影响神经嵴细胞。亚甲基四氢叶酸还原酶(MTHFR)是一种重要的叶酸代谢酶，在氨基酸加工中发挥重要作用。AC \rightarrow T 取代常见于 MTHFR 酶的 677 位，导致缬氨酸取代丙氨酸；这种替代导致叶酸结合受损和 MTHFR 酶活性降低，而在

低叶酸状态下 MTHFR 677TT 基因型对同型半胱氨酸水平的影响更为明显[23]。遂建议母亲在备孕和怀孕期间都服用叶酸, 加强孕前和孕期宣教, 对本地区减少 CHD 的发生具有意义。

5. 结论

阿克苏地区鲜有对 CHD 危险因素的研究, 社会环境因素复杂, 本次研究对该地区乃至全区高发危险因素的防控, 开展疾病的一级预防工作具有一定的参考价值, 对减轻国家、社会、家庭负担和促进新疆长治久安有积极作用。

基金项目

新疆不同民族二胎患儿先天性心脏病影响因素分析(编号: 2021D01C329)。

参考文献

- [1] Mitchell, S.C., Korones, S.B. and Berendes, H.W. (1971) Congenital Heart Disease in 56,109 Births. Incidence and Natural History. *Circulation*, **43**, 323-332. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.43.3.323>
- [2] Zhao, L., Chen, L., Yang, T., et al. (2020) Birth Prevalence of Congenital Heart Disease in China, 1980-2019: A Systematic Review and Meta-Analysis of 617 Studies. *European Journal of Epidemiology*, **35**, 631-642. <https://doi.org/10.1007/s10654-020-00653-0>
- [3] Lucron, H., Brard, M., D'Orazio, J., et al. (2024) Infant Congenital Heart Disease Prevalence and Mortality in French Guiana: A Population-Based Study. *Lancet Regional Health Americas*, **29**, Article ID: 100649. <https://doi.org/10.1016/j.lana.2023.100649>
- [4] Adebisi, E., Pietri-Toro, J., Awujoola, A., et al. (2023) Association of Adverse Childhood Experiences with Heart Conditions in Children: Insight from the 2019-2020 National Survey of Children's Health. *Children (Basel, Switzerland)*, **10**, 486. <https://doi.org/10.3390/children10030486>
- [5] Liu, Y., Chen, S., Zühlke, L., et al. (2020) Global Prevalence of Congenital Heart Disease in School-Age Children: A Meta-Analysis and Systematic Review. *BMC Cardiovascular Disorders*, **20**, 488. <https://doi.org/10.1186/s12872-020-01781-x>
- [6] Altuwairaqi, A.S., Aljouhani, A.F., Alghuraibi, A.B., et al. (2023) The Awareness of Females about Risk Factors That Lead to Having a Baby with Congenital Heart Disease in Taif, Saudi Arabia. *Cureus*, **15**, e40800. <https://doi.org/10.7759/cureus.40800>
- [7] Miao, Q., Dunn, S., Wen, S.W., et al. (2022) Association of Maternal Socioeconomic Status and Race with Risk of Congenital Heart Disease: A Population-Based Retrospective Cohort Study in Ontario, Canada. *BMJ Open*, **12**, e051020. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-051020>
- [8] 关丽娜, 许文娟, 李继军, 等. 新疆喀什地区维吾尔族儿童先天性心脏病的危险因素分析[J]. 中国妇幼保健, 2021, 36(20): 4776-4779.
- [9] Öztürk, E., Tamdır, İ.C., Kamalı, H., et al. (2021) Comparison of Echocardiography and 320-Row Multidetector Computed Tomography for the Diagnosis of Congenital Heart Disease in Children. *Revista Portuguesa de Cardiologia*, **40**, 583-590. <https://doi.org/10.1016/j.repc.2020.12.010>
- [10] Zimmerman, M.S., Smith, A.G.C., Sable, C.A., et al. (2020) Global, Regional, and National Burden of Congenital Heart Disease, 1990-2017: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Child Adolesc*, **4**, 185-200. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(19\)30402-X](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(19)30402-X)
- [11] Liu, F., Yang, Y.N., Xie, X., et al. (2015) Prevalence of Congenital Heart Disease in Xinjiang Multi-Ethnic Region of China. *PLOS ONE*, **10**, e0133961. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0133961>
- [12] 刘勇, 张雅永, 韩燊, 等. 云南省 58262 名 3~14 岁儿童的先天性心脏病流行病学特征和危险因素分析[J]. 中国心血管病研究, 2023, 21(2): 166-171.
- [13] 周海艳. 胎儿心脏畸形诊断中产前超声应用的价值及准确率分析[J]. 罕见疾病杂志, 2023, 30(2): 30-32.
- [14] Lee, K.S., Choi, Y.J., Cho, J., et al. (2021) Environmental and Genetic Risk Factors of Congenital Anomalies: An Umbrella Review of Systematic Reviews and Meta-Analyses. *Journal of Korean Medical Science*, **36**, e183. <https://doi.org/10.3346/jkms.2021.36.e18>
- [15] Zhang, T.N., Wu, Q.J., Liu, Y.S., et al. (2021) Environmental Risk Factors and Congenital Heart Disease: An Umbrella Review of 165 Systematic Reviews and Meta-Analyses with More than 120 Million Participants. *Frontiers in Car-*

-
- diovascular Medicine*, **8**, 640729. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.640729>
- [16] Alfarhan, A., Alquayt, M., Alshalhoub, M., *et al.* (2020) Risk Factors for Transposition of the Great Arteries in Saudi Population. *Saudi Medical Journal*, **41**, 1054-1062. <https://doi.org/10.15537/smj.2020.10.25418>
- [17] Sharma, V., Goessling, L.S., Brar, A.K., *et al.* (2021) Coxsackievirus B3 Infection Early in Pregnancy Induces Congenital Heart Defects through Suppression of Fetal Cardiomyocyte Proliferation. *Journal of the American Heart Association*, **10**, e017995. <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.017995>
- [18] Catalano, R., Bruckner, T., Casey, J.A., *et al.* (2021) Twinning during the Pandemic: Evidence of Selection in Utero. *Evolution, Medicine, and Public Health*, **9**, 374-382. <https://doi.org/10.1093/emph/eoab033>
- [19] Wang, T., Chen, L., Ni, B., *et al.* (2022) Maternal Pre-Pregnancy/Early-Pregnancy Smoking and Risk of Congenital Heart Diseases in Offspring: A Prospective Cohort Study in Central China. *Journal of Global Health*, **12**, 11009. <https://doi.org/10.7189/jogh.12.11009>
- [20] Ji, H., Liang, H., Yu, Y., *et al.* (2021) Association of Maternal History of Spontaneous Abortion and Stillbirth with Risk of Congenital Heart Disease in Offspring of Women with vs without Type 2 Diabetes. *JAMA Network Open*, **4**, e2133805. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.33805>
- [21] Helle, E. and Priest, J.R. (2020) Maternal Obesity and Diabetes Mellitus as Risk Factors for Congenital Heart Disease in the Offspring. *Journal of the American Heart Association*, **9**, e011541. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.011541>
- [22] Wang, D., Jin, L., Zhang, J., *et al.* (2022) Maternal Periconceptional Folic Acid Supplementation and Risk for Fetal Congenital Heart Defects. *The Journal of Pediatrics*, **240**, 72-78. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2021.09.004>
- [23] Zhang, Y., Gu, C., Lei, Y., *et al.* (2022) Interrelation among One-Carbon Metabolic (OCM) Pathway-Related Indicators and Its Impact on the Occurrence of Pregnancy-Induced Hypertension Disease in Pregnant Women Supplemented with Folate and Vitamin B12: Real-World Data Analysis. *Frontiers in Nutrition*, **9**, 950014. <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.950014>