

DOI:10.12025/j.issn.1008-6358.2019.20181304

云南省先天性心脏病相关危险因素病例对照研究

陈志松, 李 振, 曾永利, 喻 卓*

昆明医科大学第一附属医院心内科二病区, 昆明 650032

[摘要] **目的:**分析云南省先天性心脏病(congenital heart diseases, CHD)发生的危险因素。**方法:**选择2017年1月至2018年1月在昆明医科大学第一附属医院经心脏彩超、心血管影像学检查确诊并住院治疗的1~10岁CHD患儿作为病例组。另选择同期在儿科住院部、门诊排除CHD和(或)其他先天性疾病的1~10岁儿童作为对照组。对照组母亲孕时年龄、孕期长短与病例组相近。与两组母亲进行面对面问卷访谈,调查家庭情况、居住环境、生活习惯、工作环境、妊娠史、疾病及服药史、负性生活事件及精神状态、饮食营养状况等内容,并进行单因素及多因素logistic回归分析。**结果:**单因素分析结果显示,母亲孕早期被动吸烟、孕早期接触农药、不良妊娠史、孕前患慢性病、孕早期感冒、孕早期发热、孕早期经历负性生活事件、孕早期服用解热镇痛药物、孕早期服用抗生素是CHD发生的危险因素($P < 0.05$)。多因素logistic回归分析表明,母亲孕早期被动吸烟($OR = 2.26, 95\%CI 1.12 \sim 4.58$)、不良妊娠史($OR = 2.73, 95\%CI 1.31 \sim 5.69$)、孕早期感冒($OR = 4.33, 95\%CI 2.15 \sim 8.70$)、孕早期经历负性生活事件($OR = 2.14, 95\%CI 1.06 \sim 4.32$)是CHD发生的主要危险因素;孕期常食用蛋白鱼虾($OR = 0.35, 95\%CI 0.15 \sim 0.79$)、孕前及孕期补充叶酸、维生素及微量元素($OR = 0.32, 95\%CI 0.16 \sim 0.64$)是减少CHD发生的保护性因素($P < 0.05$)。**结论:**母亲孕前及孕期加强蛋白质、维生素、微量元素等合理搭配,同时减少烟雾暴露,减少感冒、负性生活事件及不良妊娠的发生,对预防和降低子代CHD的发生有重要意义。

[关键词] 先天性心脏病;危险因素;暴露;病例对照研究

[中图分类号] R 541.1 **[文献标志码]** A

Case-control study on risk factors for congenital heart diseases in Yunnan province

CHEN Zhi-song, LI Zhen, ZENG Yong-li, YU Zhuo*

Department of Cardiology II Ward, First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650032, Yunnan, China

[Abstract] **Objective:** To analyze the related risk factors for congenital heart disease (CHD) in Yunnan province. **Methods:** The 1-10-year-old children who were diagnosed with CHD by ultrasound and cardiovascular CT were selected as the case group. These children were hospitalized at the First Affiliated Hospital of Kunming Medical University from January 2017 to January 2018. Meanwhile, the children aged 1-10 years old excluded CHD and/or other congenital malformations, with similar age at conception and gestation with the case group, were selected as the control group at the same period from the Department of Pediatrics and the Outpatient Department of Pediatrics. The mothers in the two groups underwent face-to-face interview questionnaire investigation. The family situation, living environment, living habits, working environment, pregnancy history, disease and medication history, negative life events and mental state, dietary nutrition, and so on were investigated. Univariate and multivariate factor logistic regression analysis were performed. **Results:** Univariate analysis results showed that passive smoking during early pregnancy, exposure to pesticides during early pregnancy, abnormal pregnancy history, chronic diseases before pregnancy, a cold or a fever during early pregnancy, negative life events during early pregnancy, taking antipyretic and analgesic drugs or antibiotic medicine during early pregnancy were risk factors for CHD. Multivariate factor logistic regression analysis results showed that passive smoking during early pregnancy ($OR = 2.26, 95\%CI 1.12-4.58$), abnormal pregnancy history ($OR = 2.73, 95\%CI 1.31-5.69$), have a cold during early pregnancy ($OR = 4.33, 95\%CI 2.15-8.70$), negative life events during early pregnancy ($OR = 2.14, 95\%CI 1.06-4.32$) were the major risk factors for CHD, and regular consumption of milk, egg, meat, and shrimp during pregnancy ($OR = 0.35, 95\%CI 0.15-0.79$), supplementation of folic acid, vitamins, and microelements before pregnancy and during pregnancy ($OR = 0.32, 95\%CI 0.16-0.64$) were the protective factors for reducing the incidence of CHD ($P < 0.05$). **Conclusions:** It is of great significance to prevent and reduce the occurrence of offspring CHD by strengthening the reasonable combination of protein, vitamins, microelements and the like

[收稿日期] 2018-11-26 **[接受日期]** 2019-01-17

[作者简介] 陈志松, 主治医师. E-mail: 3276890748@qq.com

* 通信作者 (Corresponding author). 0871-65324888-6095; E-mail: 13987190577@163.com

before and during pregnancy, reducing smoke exposure, and reducing the occurrence of colds, negative life events, and adverse pregnancy.

[Key Words] congenital heart diseases; risk factors; exposure; case-control study

先天性心脏病 (congenital heart diseases, CHD) 指出生时即存在心血管系统结构和功能异常。CHD 是最常见的出生先天缺陷之一, 占主要出生缺陷疾病的 1/3^[1]。在全球活产婴儿中, CHD 发病率约 9.1‰, 每年约有 135 万名患病婴儿出生, 且患儿死亡率在先天性畸形婴儿中占 1/3^[1]。CHD 是围产儿及儿童死亡的最主要原因, 目前已成为影响人口生存质量的重大公共卫生问题。

关于 CHD 发生的危险因素, 目前研究主要分为遗传与非遗传两类。CHD 由遗传和环境因素共同作用所致。其中, 遗传因素包括单基因遗传缺陷、多基因遗传缺陷、染色体畸变及先天性代谢缺陷。环境因素包括物理因素 (电磁辐射^[2]、大气污染^[3])、化学因素 (农药暴露^[4])、生物因素 (病毒感染^[5])、妊娠期疾病^[6]、妊娠期用药^[7] 和孕期不良生活习惯 (吸烟^[8]、饮酒^[9]、负性生活事件^[10]) 等。

我国疆域辽阔, 各地区 CHD 患病率及发病因素差异明显。其中, 青海省 CHD 患病率达 14.7‰^[11], 广东省最低 (1.30‰), 云南省不同地区 CHD 患病率为 2.75‰~16.99‰^[12]。云南省属于高原地区, 少数民族众多, 生活方式及生态环境各异, 经济水平较差, 这可能是导致云南省不同地区 CHD 患病率差异的原因。然而, 目前尚缺乏针对云南省人口 CHD 发病因素的研究。因此, 本实验对其进行初步分析, 为云南省 CHD 的预防提供依据, 以期降低云南省 CHD 的患病率, 并为进一步开展 CHD 病因学研究提供线索。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2017 年 1 月至 2018 年 1 月在昆明医科大学第一附属医院心内科二病区、儿科就诊或住院的来自我省各地区的 1~10 岁 CHD 儿童作为病例组。儿童 CHD 诊断标准: 严格按照国家卫生部《中国妇幼卫生监测工作手册》出生缺陷的诊断方案, 参照出生缺陷图谱, 依据出生缺陷 ICD-10 分类标准, 通过超声心动图、生化指标、心电图、X 线和心导管检查等确诊。另选择同期在昆明医科大学第一附属医院儿科住院部或门诊排除 CHD 和 (或) 其他先天性疾病的 1~10 岁儿童作为

对照组。对照组母亲孕时年龄、孕期长短与病例组相似。母亲排除标准: (1) 患有精神性疾病、情绪不稳定及对孕前孕期情况记忆不清者; (2) 不愿意参加调查或不愿配合者; (3) 有其他家族遗传性疾病者。本研究经医院伦理委员会审核批准, 患者知情同意并签署知情同意书。

病例组及对照组各入选 98 例患儿。病例组包括房间隔缺损 45 例、室间隔缺损 24 例、动脉导管未闭 26 例、肺动脉瓣狭窄 1 例、房间隔缺损合并动脉导管未闭 1 例、动脉导管未闭合并主动脉弓缩窄 1 例。

1.2 调查项目 (1) 家庭情况: 父母的年龄、民族、居住地、教育程度、家庭月平均收入。(2) 怀孕前后居住环境: 住房是否装修, 附近有无交通主干道、垃圾堆放场、工厂、电磁设备等。(3) 父母生活习惯: 孕前后夫妻双方是否经常吸烟、饮酒; 母亲怀孕后是否劳作, 孕前后有无染发; 是否饲养宠物等。(4) 母亲工作环境: 怀孕前后工作地点是否装修, 是否接触除草剂、杀虫剂等农药, 是否接触有机溶剂, 是否接触重金属制品及有害固体等。(5) 母亲妊娠史: 胎龄、分娩方式、怀孕次数; 既往有无自然流产、人工流产、死胎等不良妊娠史, 有无因不孕接受治疗; 孕期有无进行专科体检等。(6) 父母疾病及服药史: 孕前至调查时父母是否患有急慢性疾病及是否进行治疗; 孕前后是否出现感冒发热及服用抗生素、解热镇痛药、中药、镇静药等; 母亲孕早期是否出现早孕反应、先兆流产, 是否接受保胎治疗; 家族成员是否有先天性畸形、遗传代谢性疾病及传染病等。(7) 母亲负性生活事件及精神状态: 孕早期是否发生家庭不和、重大生活事件或重大自然灾害等; 孕早期是否经常出现精神紧张焦虑、情绪低落抑郁、莫名恐惧、脾气暴躁等不良情绪波动。(8) 母亲饮食营养状况: 怀孕前后蔬菜、水果、肉类、蛋类、奶制品等摄入情况, 叶酸、维生素及微量元素等补充情况; 孕期是否经常进食油炸烧制品、腌制品, 饮用饮料等。

1.3 调查质量控制 统一调查标准和调查方法, 在调查前对调查员进行统一培训, 调查时由同一调查者对不同时间的不同调查对象进行问卷调查, 以排除因调查员的不同而造成的偏倚。对回收的问

卷进行检查,如有漏填、填写不清及逻辑错误的内容,以电话、调查病例等形式对调查表进行补填并核实信息,确保调查真实完整。每份问卷均由专人负责指导填写及质量控制。随机抽取10%的研究对象,于第1次问卷结束2周后进行电话回访,核对问卷中的部分指标,再次评定问卷的可靠性。

1.4 统计学处理 在Excel表中录入数据,对相关变量进行编码,建立数据库,并导入SPSS 20.0软件进行统计学分析。人口学特征采用t检验或 χ^2 检验分析。单因素分析采用 χ^2 检验,从33个可能的影响因素中筛选出有意义的变量,将单因素分析中有意义的变量引入多因素logistic回归模型,分析CHD的独立危险因素。检验水准(α)为0.05。

2 结果

2.1 两组母亲人口学资料比较 结果(表1)显示:两组母亲孕时年龄、民族分布、孕时居住地、教育程度分布情况、家庭月平均收入差异无统计学意义。

表1 病例组与对照组母亲人口学资料比较

N=98, n(%)				
项目	病例组	对照组	t/ χ^2 值	P值
孕时年龄/岁	25.79±4.84	26.01±5.02	0.319	0.75
民族分布情况			5.060	0.28
汉族	68(69.39)	71(72.45)		
彝族	13(13.27)	15(15.31)		
回族	7(7.14)	9(9.18)		
傈僳族	7(7.14)	3(3.06)		
哈尼族	3(3.06)	0		
居住地分布			0.600	0.74
农村	70(71.43)	65(66.33)		
城乡结合区	16(16.33)	19(19.39)		
城市	12(12.24)	14(14.29)		
教育程度			0.480	0.78
小学及以下	45(45.92)	44(44.90)		
初中或高中	33(33.67)	37(37.75)		
专科及以上	20(20.41)	17(17.35)		
家庭月平均收入			1.010	0.61
<3 000元	67(68.37)	65(66.33)		
3 000~5 999元	24(24.49)	22(22.45)		
≥6 000元	7(7.14)	11(11.22)		

2.2 CHD相关危险因素的单因素分析 以下调查项目中,“是”赋值为1,“否”赋值为0。其中,母亲孕时食用奶制品、蔬菜、水果、蛋肉鱼虾、油炸烧制品、腌制品及饮用饮料等因素中,偶尔或不(2次以下/周)赋值为1,间常(3~6次/周)赋值为2,经常食用(7次以上/周)赋值为3。单因素分析结果(表2~6)表明:孕早期被动吸烟、孕早期接触农药、不

良妊娠史、孕前患慢性病、孕早期感冒、孕早期发热、孕早期经历负性生活事件、孕早期服用解热镇痛药物、孕早期服用抗生素可能是CHD发生的危险因素;孕前接受优生健康教育,孕期食用奶制品,孕期食用蛋肉鱼虾,孕前及孕期补充叶酸、维生素及微量元素可能是减少CHD发生的保护性因素($P<0.05$)。

表2 居住环境单因素分析

N=98, n(%)				
项目	病例组	对照组	χ^2	P值
孕前后住房装修			0.072	0.788
否	91(92.86)	90(91.84)		
是	7(7.14)	8(8.16)		
居住区临交通干线			2.277	0.131
否	85(86.73)	77(78.57)		
是	13(13.27)	21(21.43)		
居住区附近有垃圾场			0.116	0.733
否	93(94.90)	94(95.92)		
是	5(5.10)	4(4.08)		
居住区附近有工厂			0.521	0.470
否	93(94.90)	95(96.94)		
是	5(5.10)	3(3.06)		
孕早期电子产品接触			0.189	0.663
否	56(57.14)	59(60.20)		
是	42(42.86)	39(39.80)		
孕早期电磁防护			3.735	0.053
否	87(88.78)	77(78.57)		
是	11(11.22)	21(21.43)		

表3 父母生活习惯单因素分析

N=98, n(%)				
项目	病例组	对照组	χ^2 值	P值
孕早期被动吸烟			7.296	0.007
否	25(25.51)	43(43.88)		
是	73(74.49)	55(56.12)		
孕早期母亲吸烟			0.001	0.998
否	97(98.98)	98(100.00)		
是	1(1.02)	0(0.00)		
孕早期母亲饮酒			0.741	0.389
否	93(94.90)	90(91.84)		
是	5(5.10)	8(8.16)		
孕前后父亲吸烟			0.746	0.388
否	52(53.06)	58(59.18)		
是	46(46.94)	40(40.82)		
孕前后父亲饮酒			2.097	0.148
否	46(46.94)	36(36.73)		
是	52(53.06)	62(63.27)		
母亲怀孕后劳作			0.184	0.668
否	53(54.08)	50(51.02)		
是	45(45.92)	48(48.98)		
母亲孕前后染发			2.060	0.151
否	89(90.82)	94(95.92)		
是	9(9.18)	4(4.08)		
孕前后饲养宠物			0.227	0.633
否	72(73.47)	69(70.41)		
是	26(26.53)	29(29.59)		

表4 母亲工作环境单因素分析

项目			N=98, n(%)	
	病例组	对照组	χ^2 值	P 值
孕前后工作地点装修			0.096	0.756
否	92(93.88)	93(94.90)		
是	6(6.12)	5(5.10)		
孕早期接触农药			5.197	0.023
否	79(80.61)	90(91.84)		
是	19(19.39)	8(8.16)		

表5 母亲妊娠史、父母疾病史及父母服药史单因素分析

项目			N=98, n(%)	
	病例组	对照组	χ^2 值	P 值
不良家族史				
无	96(97.96)	97(98.98)	0.001	0.998
有	2(2.04)	1(1.02)		
不良妊娠史				
无	56(57.14)	77(78.57)	10.316	0.001
有	42(42.86)	21(21.43)		
孕前接受优生健康教育				
无	86(87.76)	61(62.24)	17.007	0.000
有	12(12.24)	37(37.76)		
孕前健康体检				
无	62(63.27)	50(51.02)	3.000	0.083
有	36(36.73)	48(48.98)		
孕前患慢性疾病				
无	71(72.45)	86(87.76)	7.202	0.007
有	27(27.55)	12(12.24)		
孕早期先兆流产				
无	85(86.73)	88(89.80)	0.443	0.506
有	13(13.27)	10(10.20)		
孕早期感冒				
无	42(42.86)	71(72.45)	17.575	0.000
有	56(57.14)	27(27.55)		
孕早期发热				
无	89(90.82)	96(97.96)	4.719	0.030
有	9(9.18)	2(2.04)		
孕早期负性生活事件				
无	54(55.10)	73(74.49)	8.071	0.005
有	44(44.90)	25(25.51)		
孕早期服用解热镇痛药物				
无	72(73.47)	90(91.84)	11.529	0.001
有	26(26.53)	8(8.16)		
孕早期服用抗生素				
无	78(79.59)	92(93.88)	8.691	0.003
有	20(20.41)	6(6.12)		
孕前后服用特殊药物				
无	92(93.88)	96(97.96)	2.085	0.149
有	6(6.12)	2(2.04)		

表6 饮食营养状况单因素分析

项目			N=98, n(%)	
	病例组	对照组	χ^2 值	P 值
孕期食用奶制品			10.676	0.005
偶尔或不	55(56.1)	40(40.82)		
间常	30(30.6)	26(26.53)		
经常	13(13.3)	32(32.65)		
孕期食用蔬菜水果			2.402	0.121
间常	35(35.71)	25(25.51)		
经常	63(64.29)	73(74.49)		
孕期食用蛋肉鱼虾			11.713	0.003
偶尔或不	33(33.67)	20(20.41)		
间常	39(39.80)	29(29.59)		
经常	26(26.53)	49(50.00)		
孕期食用油炸烧制品、腌制品、饮料等			1.423	0.491
偶尔或不	45(45.92)	51(52.04)		
间常	43(43.88)	41(41.84)		
经常	10(10.20)	6(6.12)		
孕前及孕期补充叶酸、维生素及微量元素			14.395	0.000
无	72(73.47)	46(46.94)		
有	26(26.53)	52(53.06)		

2.3 CHD 相关危险因素的多因素分析 将单因素分析中差异有统计学意义的变量引入多因素 logistic 回归分析模型。结果(表 7)表明:母亲孕早期被动吸烟、不良妊娠史、孕早期感冒、孕早期经历负性生活事件是 CHD 发生的主要危险因素($P < 0.05$);孕期经常食用蛋肉鱼虾,孕前及孕期补充叶酸、维生素及微量元素是减少 CHD 发生的保护性因素($P < 0.05$)。

表7 CHD 相关危险因素的多因素 logistic 回归分析

项目	B	SD	Wals	df	P 值	OR	95% CI
孕早期被动吸烟	0.82	0.36	5.12	1	0.018	2.26	1.12~4.58
不良妊娠史	1.00	0.37	7.15	1	0.008	2.73	1.31~5.69
孕早期感冒	1.47	0.36	16.87	1	0.001	4.33	2.15~8.70
孕早期负性生活事件	0.76	0.36	4.54	1	0.031	2.14	1.06~4.32
孕期食用蛋肉鱼虾			6.70	2	0.036		
间常	-0.35	0.42	0.67	1	0.323	0.66	0.29~1.51
经常	-1.06	0.42	6.25	1	0.009	0.35	0.15~0.79
孕前及孕期补充叶酸、维生素及微量元素	-1.12	0.36	9.65	1	0.001	0.32	0.16~0.64
常量	-0.77	0.49	2.52	1	0.114	0.46	

3 讨论

CHD 患儿由于组织器官供血、供氧障碍常造成组织缺氧、发育迟缓,易出现心力衰竭、诱发恶性心律失常甚至猝死等恶性事件,是围产儿及儿童死亡的最主要原因,严重影响人口生存质量。近年来,随着分子生物学技术的进步,心血管疾病遗传因素的研究进一步完善。20世纪70年代末,Nora等^[13]提出了CHD的多基因遗传学说,认为其是由遗传易感性和环境致畸因素共同作用所致。

本研究结果表明,孕早期被动吸烟导致子代CHD的发生风险增加2.26倍(OR=2.26,95%CI 1.12~4.58, $P<0.05$)。烟草烟雾中有超过7000种化学物质可以穿过胎盘屏障,直接危害胎儿。其中,一氧化碳可与血红蛋白结合形成复合物,使子宫血流量及血液中的氧含量减少,导致胎儿组织内缺氧;尼古丁是香烟烟雾的成分,可穿过胎盘屏障并诱导碳氧血红蛋白的成,阻碍胎盘氧传递,同时使周围血管收缩,进而使胎盘氧含量和灌注量降低,造成胎儿缺氧及营养不良^[14]。此外,吸烟可能增加胎儿遗传不稳定性,诱发胎儿畸形,甚至流产、死亡。本研究中,孕妇被动吸烟主要暴露源为其丈夫,因此应加强被动吸烟危害的宣讲,对孕妇家庭成员及周围人士进行健康教育,使其重视营造无烟的妊娠环境,以降低不良结局的发生。

本研究中,母亲既往有不良妊娠史导致子代发生CHD的风险增加2.73倍(OR=2.73,95%CI 1.31~5.69, $P<0.01$)。不良妊娠史指既往发生自然流产、医学流产或引产、早产、新生儿低出生体质量、新生儿出生缺陷、死胎、死产等不良妊娠结局。母亲既往多次妊娠或不良妊娠是胎儿先天性缺陷的危险因素。波兰一项病例研究中,妊娠3次母亲的子代患CHD的风险最高(OR=2.1,95%CI 1.50~2.96)^[15]。Feng等^[16]的一项荟萃分析发现,每增加1次妊娠,CHD风险增加13%;每增加1次流产,CHD风险增加28%。

本研究中,母亲孕早期感冒,其子代发生CHD的风险增加4.33倍(OR=4.33,95%CI 2.15~8.70, $P<0.01$)。孕妇在怀孕前3个月至孕早期3个月内暴露于高危因素中时,胎儿可能出现心血管结构发育异常,特别是在妊娠第2~8周(胎心发育的关键时期)^[17]。母亲孕前、孕早期感冒一般以病毒感染多见,若感染微小病毒B19(HPV B19)、风疹

病毒(RV)、弓形虫(TOX)等可明显增加子代患CHD的风险^[18]。

本研究中,母亲孕早期经历负性生活事件时,子代发生CHD的风险增加2.14倍(OR=2.14,95%CI 1.06~4.32, $P<0.05$)。负性生活事件是指孕期突然遭到强烈刺激或慢性长期刺激,引起孕妇精神紧张、压抑、沮丧、悲伤等。不良的心理状态会通过相关的生理、内分泌、免疫等机制制约全身各系统及器官的功能,直接影响孕妇身心健康,进而影响胎儿发育^[10]。其中,胎儿暴露于过量的糖皮质激素是致畸的潜在机制。

本研究中,孕期经常食用蛋肉鱼虾,孕前及孕期补充叶酸、维生素及微量元素可降低子代患CHD的风险。其中,孕期经常食用蛋肉鱼虾(OR=0.35,95%CI 0.15~0.79, $P<0.01$),孕前及孕期补充叶酸、维生素及微量元素(OR=0.32,95%CI 0.16~0.64, $P<0.01$)。叶酸是一种维生素,是人体合成DNA、RNA和蛋白质的重要物质,因此在胎儿发育过程中非常重要。

本研究中,病例组母亲孕早期接触农药比例高于对照组,两组间差异有统计学意义($\chi^2=5.197$, $P=0.023$),母亲孕早期接触农药可能是CHD发生的危险因素。Rocheleau等^[19]的一项病例对照研究中,母亲孕前1个月至孕后3个月存在农药暴露可增加胎儿患CHD的风险,其中,杀虫剂与继发孔型房间隔缺损相关(OR=1.8,95%CI 1.3~2.7),杀虫剂、除草剂与左心发育不良综合征(OR=5.1,95%CI 1.7~15.3)及肺动脉瓣狭窄相关(OR=3.6,95%CI 1.3~10.1)。动物研究^[20-21]中,一些杀虫剂(如有机磷杀虫剂、草甘膦等)已显示出生殖毒性和致畸作用。

综上所述,在云南省,孕早期被动吸烟、不良妊娠史、孕早期感冒、孕早期经历负性生活事件是导致子代发生CHD的独立危险因素,两个或多个危险因素同时存在时,该风险可能进一步增加。此外,孕期经常食用蛋肉鱼虾,孕前及孕期补充叶酸、维生素及微量元素是减少CHD发生的保护性因素。因此,孕前及孕期加强营养、合理搭配,同时减少危险因素的暴露,对预防和降低CHD的发生,促进优生优育有重要意义。

参考文献

[1] VAN DER LINDE D, KONINGS E E, SLAGER M A, et

- al. Birth prevalence of congenital heart disease worldwide; a systematic review and meta-analysis[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 58(21):2241-2247.
- [2] DE SANTIS M, CESARI E, NOBILI E, et al. Radiation effects on development[J]. *Birth Defects Res C Embryo Today*, 2007, 81(3):177-182.
- [3] GILBOA S M, MENDOLA P, OLSHAN A F, et al. Relation between ambient air quality and selected birth defects, seven county study, Texas, 1997-2000[J]. *Am J Epidemiol*, 2005, 162(3):238-252.
- [4] ROAN C C, MATANOSKI G E, MCILNAY C Q, et al, et al. Spontaneous abortions, stillbirths, and birth defects in families of agricultural pilots[J]. *Arch Environ Health*, 1984, 39(1):56-60.
- [5] JENKINS K J, CORREA A, FEINSTEIN J A, et al. Noninherited risk factors and congenital cardiovascular defects; current knowledge[J]. *Pediatrics*, 2007, 120(2):445-446.
- [6] NARCHI H, KULAYLAT N. Heart disease in infants of diabetic mothers[J]. *Images Paediatr Cardiol*, 2000, 2(2):17-23.
- [7] CRIDER K S, CLEVES M A, REEFHUIS J, et al. Antibacterial medication use during pregnancy and risk of birth defects; National Birth Defects Prevention Study[J]. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 2009, 163(11):978-985.
- [8] CHEHAB G, EL-RASSI I, ADHAMI A, et al. Parental smoking during early pregnancy and congenital heart defects[J]. *J Med Liban*, 2012, 60(1):14-18.
- [9] YANG J, QIU H, QU P, et al. Prenatal alcohol exposure and congenital heart defects; a meta-analysis[J]. *Plos One*, 2015, 10(6):e0130681.
- [10] ZHU J L, OLSEN J, SØRENSEN H T, et al. Prenatal maternal bereavement and congenital heart defects in offspring; a registry-based study[J]. *Pediatrics*, 2013, 131(4):e1225-e1230.
- [11] 陈秋红,金新会,徐效龙,等. 海拔4 000 m以上地区藏族少年儿童先天性心脏病现状调查[J]. *解放军医学杂志*, 2013, 38(8):657-660.
- [12] 蒋立虹,段昌群,马志强,等. 云南省部分地区3~18岁人群先天性心脏病患病率调查[J]. *中华流行病学杂志*, 2005, 26(3):182-186.
- [13] NORA J J, NORA A H. The evolution of specific genetic and environmental counseling in congenital heart diseases[J]. *Circulation*, 1978, 57(2):205-213.
- [14] ZALACAIN M, SIERRASESUMAGA L, LARRANAGA C, et al. Effects of benzopyrene-7, 8-diol-9, 10-epoxide (BPDE) in vitro and of maternal smoking in vivo on micronuclei frequencies in fetal cord blood[J]. *Pediatr Res*, 2006, 60(2):180-184.
- [15] MATERNA-KIRYLUK A, WIĘ CKOWSKA B, WIŚ NIEWSKA K, et al. Maternal reproductive history and the risk of isolated congenital malformations[J]. *Paediatr Perinat Epidemiol*, 2011, 25(2):135-143.
- [16] FENG Y, WANG S, ZHAO L, et al. Maternal reproductive history and the risk of congenital heart defects in offspring: a systematic review and meta-analysis[J]. *Pediatr Cardiol*, 2015, 36(2):253-263.
- [17] JENKINS K J, CORREA A, FEINSTEIN J A, et al. Noninherited risk factors and congenital cardiovascular defects; current knowledge[J]. *Circulation*, 2007, 115(23):2995-3014.
- [18] 郭彦孜,张国成,苏海砾,等. 先天性心脏病与母亲孕期感染关系的研究[J]. *临床儿科杂志*, 2010, 28(7):649-652.
- [19] ROCHELEAU C M, BERTKE S J, LAWSON C C, et al. Maternal occupational pesticide exposure and risk of congenital heart defects in the national birth defects prevention study[J]. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*, 2015, 103(10):823-833.
- [20] YU Y, YANG Y, ZHAO X, et al. Exposure to the mixture of organophosphorus pesticides is embryotoxic and teratogenic on gestational rats during the sensitive period[J]. *Environ Toxicol*, 2015, 32(1):139-146.
- [21] DALLEGRAVE E, MANTESE F D, COELHO R S, et al. The teratogenic potential of the herbicide glyphosate-Roundup in Wistar rats[J]. *Toxicol Lett*, 2003, 142(1-2):45-52.

[本文编辑] 姬静芳