

父母围孕期吸烟和饮酒及其交互作用与子代 先天性心脏病关联的病例对照研究

李柳萱¹ 罗曼君¹ 阮霄睿¹ 刘涵君¹ 唐嘉鹏¹ 杨贵红² 秦家碧¹

(1.中南大学湘雅公共卫生学院流行病与卫生统计学系, 湖南长沙 410013;

2.湖南省儿童医院心胸外科, 湖南长沙 410007)

[摘要] **目的** 探讨父母围孕期吸烟、饮酒及交互作用与子代先天性心脏病 (congenital heart disease, CHD) 的关联。**方法** 招募0~1岁单纯性CHD患儿 ($n=683$) 父母为病例组, 0~1岁健康儿童 ($n=740$) 父母作为对照组, 开展病例对照研究, 并采用调查问卷收集围孕期相关暴露信息。采用多因素logistic回归分析和倾向性评分匹配方法调控相关混杂因素后探讨父母围孕期吸烟、饮酒及其交互作用与CHD的关联, 并评估吸烟和饮酒的叠加效应对CHD的影响。**结果** 围孕期母亲主动吸烟 ($OR=2.91$, 95%CI: 1.60~5.30)、被动吸烟 ($OR=1.94$, 95%CI: 1.56~2.42) 和饮酒 ($OR=2.59$, 95%CI: 1.89~3.54) 及父亲吸烟 ($OR=1.52$; 95%CI: 1.22~1.90) 和饮酒 ($OR=1.48$, 95%CI: 1.19~1.84) 与子代CHD风险增加有关。父母围孕期吸烟和饮酒在子代CHD发生风险中不存在交互作用 ($P>0.05$)。父母围孕期吸烟饮酒行为存在越多, 子代发生CHD的风险越大 ($OR=1.50$, 95%CI: 1.36~1.65)。**结论** 父母围孕期吸烟及饮酒与子代CHD发生有关, 且对CHD风险存在叠加效应, 提示围孕期应减少烟草及酒精暴露以降低CHD的发生。**[中国当代儿科杂志, 2024, 26 (10): 1019-1026]**

[关键词] 先天性心脏病; 吸烟; 饮酒; 交互作用; 病例对照研究; 子代

A case-control study on the associations of parental smoking and alcohol consumption during the periconceptional period and their interactions with risk of congenital heart disease in offspring

LI Liu-Xuan, LUO Man-Jun, RUAN Xiao-Rui, LIU Han-Jun, TANG Jia-Peng, YANG Gui-Hong, QIN Jia-Bi. Department of Epidemiology and Health Statistics, Xiangya School of Public Health, Central South University, Changsha 410013, China (Qin J-B, Email: qinjiabi123@163.com)

Abstract: Objective To explore the associations of parental smoking and alcohol consumption during the periconceptional period and their interactions with risk of congenital heart disease (CHD) in offspring. **Methods** The parents of children with simple CHD aged 0 to 1 year ($n=683$) were recruited as the case group, while the parents of healthy children aged 0 to 1 year ($n=740$) served as the control group. A case-control study was conducted, and a questionnaire was used to collect information on perinatal exposures. After controlling for relevant confounding factors using multivariate logistic regression analysis and propensity score matching, the associations of parental smoking and alcohol consumption during the periconceptional period and their interactions with CHD were examined, as well as the cumulative effects of smoking and drinking on CHD risk. **Results** Maternal active smoking ($OR=2.91$, 95%CI: 1.60-5.30), passive smoking ($OR=1.94$, 95%CI: 1.56-2.42), and alcohol consumption ($OR=2.59$, 95%CI: 1.89-3.54), as well as paternal smoking ($OR=1.52$; 95%CI: 1.22-1.90) and drinking ($OR=1.48$, 95%CI: 1.19-1.84), were associated with an increased risk of CHD in offspring. There was no interaction between parental smoking and drinking behaviors during the periconceptional period concerning the risk of CHD in offspring ($P>0.05$). The more parents' smoking and drinking behaviors during the perinatal pregnancy, the higher the risk of CHD in their offspring ($OR=1.50$, 95%CI: 1.36-1.65).

[收稿日期] 2024-04-17; **[接受日期]** 2024-06-19

[基金项目] 国家自然科学基金项目 (81803313、82073653); 湖南省杰出青年基金项目 (2022JJ1087)。

[作者简介] 李柳萱, 女, 硕士研究生。

[通信作者] 秦家碧, 男, 教授。Email: qinjiabi123@163.com。

Conclusions Parental smoking and alcohol consumption during the periconceptional period are associated with the occurrence of CHD in offspring, and there is a cumulative effect on CHD risk, suggesting that reducing tobacco and alcohol exposure during the periconceptional period may lower the incidence of CHD.

[Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2024, 26(10): 1019-1026]

Key words: Congenital heart disease; Smoking; Alcohol consumption; Interaction; Case-control study; Offspring

先天性心脏病 (congenital heart defects, CHD) 是我国最常见的出生缺陷, 也是婴幼儿非感染性死亡的主要原因^[1-2], 全球发病率为8.22‰^[3], 我国为8.98‰^[4]。虽然我国出生缺陷总发生率逐步下降并趋于稳定, 但CHD发生率仍呈逐年上升趋势^[4]。目前对CHD的治疗除外科手术外, 无其他更有效的措施。然而, 即使经过手术治疗, 患者日后神经发育障碍和心脑血管病的风险以及各种原因导致的死亡的风险相比于正常人群亦显著增加^[5-6]。积极挖掘可防可控因素有助于CHD的预防。围孕期烟草、酒精暴露及其对子代发育的影响是围产流行病学关注的热点之一。虽然很多研究评估了围孕期吸烟、饮酒与子代CHD的相关性, 但是研究结果不一致^[7-10]。此外, 既往研究多关注母亲的行为, 较少关注父亲行为, 父母行为的交互作用则更加少见报道。因此, 本研究拟采用病例对照研究, 探讨父母围孕期吸烟、饮酒及其交互作用与子代CHD发生风险的关联, 并进一步评估这些行为对子代CHD的叠加效应, 旨在为从围孕期行为方式干预入手预防子代CHD的发生提供科学依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

以2017年11月—2020年3月在湖南省儿童医院心胸外科就诊的0~1岁单纯性CHD患儿的父母为病例组, 以同期在该医院儿童保健科就诊并排除先天性疾病的0~1岁儿童的父母为对照组, 开展病例对照研究。病例组纳入标准: (1) 经彩色多普勒超声和/或手术确诊患单纯性CHD; (2) 自愿加入研究并签署知情同意书; (3) 自然单胎受孕; (4) 完成调查问卷。对照组为经体检初筛及心脏彩超证实心脏结构、功能均正常儿童, 其余纳入标准同病例组。病例组和对照组均排除因患精神疾病、情绪极度不稳定而无法配合调查或对孕前、孕期暴露情况记忆不清者。本研究已获中南大学湘雅公共卫生学院伦理委员会审批 (审批号: XYGW2018-07)。

1.2 问卷调查

采用调查问卷收集母亲基本人口学特征 (妊娠年龄、民族、教育水平)、既往不良妊娠史及妊娠并发症史、本次妊娠并发症情况 (妊娠糖尿病、妊娠高血压)、围孕期生活行为习惯 (主动吸烟、被动吸烟、饮酒)、围孕期环境有害物质接触 (居住地附近环境有害污染物排放、居住房屋装修、染发、烫发)、围孕期叶酸补充和家族成员患先天性畸形情况; 父亲基本人口学特征 (年龄、教育水平) 和围孕期生活行为习惯 (吸烟、饮酒等) 以及子代基本情况等。

1.3 主要指标定义

围孕期: 孕前3个月至孕早期。主动吸烟: 在目标时间内平均每天主动吸食香烟数 ≥ 1 支^[11]。被动吸烟: 在目标时间内每周至少有一天暴露于他人呼出的烟雾, 且暴露时间不少于15 min^[12]。饮酒: 在目标时间内至少饮用了一种酒精饮品, 且酒精含量超过10 g^[13]。

1.4 统计学分析

计数资料采用频数和百分率/构成比 (%) 描述, 组间比较采用卡方检验, 等级资料的比较采用Wilcoxon秩和检验。采用单因素和多因素logistic回归以及倾向性评分匹配 (propensity score matching, PSM) 后的logistic回归分析, 分别计算优势比 (odds ratio, OR) 及95%可信区间 (confidence interval, CI), 以检验父母围孕期吸烟及饮酒与子代CHD的关联强度。此外, 根据两组基线资料比较时存在差异的变量进行亚组分析, 再次检验围孕期吸烟及饮酒与子代CHD的关联, 完成敏感性分析。同时, 采用logistic回归进一步分析父母双方围孕期吸烟及饮酒在子代CHD发生中的交互作用及叠加效应。采用SPSS 26.0软件完成统计分析, 以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 病例组和对照组一般资料的比较

本研究最终纳入683例单纯性CHD患儿父母为病例组, 740例健康儿童父母为对照组, 纳入流

程见图 1。两组间一般资料比较见表 1。结果显示，两组在母亲民族、教育程度、不良妊娠史、妊娠并发症史、围孕期叶酸补充、本次妊娠期并发症、

围孕期环境污染物接触史、染发或烫发、家族成员患先天性畸形史以及父亲教育程度等指标的比较中差异有统计学意义 ($P<0.05$)。

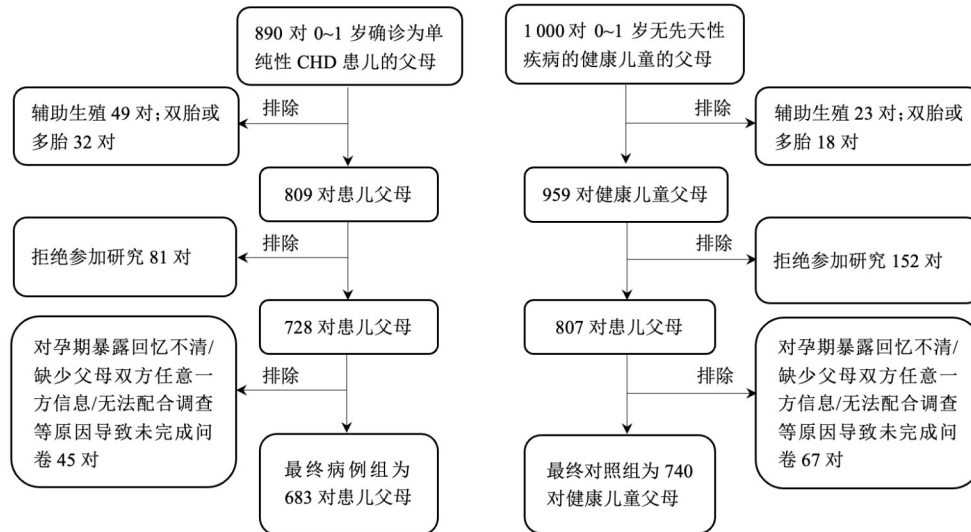


图 1 研究对象纳入流程图

表 1 病例组和对照组一般资料的比较 [n (%)]

指标	对照组 (n=740)	病例组 (n=683)	χ^2/Z 值	P值
怀孕年龄 ≥ 35 岁	105(14.2)	88(12.9)	0.516	0.486
少数民族	63(8.5)	119(17.4)	25.27	<0.001
不良妊娠史	329(44.5)	373(54.6)	14.65	<0.001
妊娠并发症史	65(8.8)	192(28.1)	89.66	<0.001
妊娠糖尿病	29(3.9)	607(88.9)	27.01	<0.001
妊娠期高血压疾病	25(3.4)	51(7.5)	11.75	0.001
长期居住地附近可疑的环境污染源	53(7.2)	135(19.8)	49.21	<0.001
居住房屋新装修	65(8.2)	37(5.4)	6.05	0.014
染发或烫发	45(6.1)	86(12.6)	18.01	<0.001
围孕期服用叶酸	687(92.8)	577(84.5)	24.99	<0.001
家族成员先天畸形史	7(0.9)	44(6.4)	31.05	<0.001
父亲年龄 ≥ 35 岁	247(33.4)	233(34.1)	0.086	0.779
母亲教育水平*				
初中或以下	153(20.7)	380(55.6)	222.63	<0.001
高中或中专	246(33.2)	196(28.7)		
大专或本科及以上	341(46.1)	107(15.7)		
父亲教育水平*				
初中或以下	180(24.3)	405(59.3)	190.76	<0.001
高中或中专	255(34.5)	163(23.9)		
大专或本科及以上	305(41.2)	115(16.8)		

注：*采用 Wilcoxon 秩和检验。

2.2 父母围孕期吸烟及饮酒与子代 CHD 的关联分析

父母围孕期吸烟及饮酒与子代 CHD 的关联分

析结果如表 2 所示。多因素 logistic 回归分析显示，母亲围孕期主动吸烟 ($OR=2.91$)、被动吸烟 ($OR=1.94$)、饮酒 ($OR=2.59$) 以及父亲吸烟

($OR=1.52$)、饮酒 ($OR=1.48$) 均与子代 CHD 风险增加有关。将表 1 中差异有统计学意义的变量作为调整变量进行 PSM，经 PSM 后的各变量组间差异无统计学意义，PSM 后得到结果与多因素分析一致。敏感性分析显示父母围孕期吸烟及饮酒与子代 CHD 的关联总体较为稳健 (表 3)。

表 2 父母围孕期吸烟及饮酒与子代 CHD 的关联分析

围孕期吸烟及饮酒	单因素分析 [n(%)]			logistic 回归 OR (95%CI)*	PSM后 logistic 回归 OR (95%CI)
	对照组 (n=740)	病例组 (n=683)	未调整的 OR(95%CI)		
母亲主动吸烟					
否	724(97.8)	633(92.7)	参考	参考	参考
是	16(2.2)	50(7.3)	3.57(2.02~6.34)	2.91(1.60~5.30)	2.16(1.10~4.25)
母亲被动吸烟					
否	470(63.5)	322(47.1)	参考	参考	参考
是	270(36.5)	361(52.9)	1.95(1.58~2.41)	1.94(1.56~2.42)	1.80(1.34~2.40)
母亲饮酒					
否	666(90.0)	542(79.4)	参考	参考	参考
是	74(10.0)	141(20.6)	2.34(1.73~3.17)	2.59(1.89~3.54)	2.47(1.66~3.67)
父亲吸烟					
否	348(47.0)	249(36.5)	参考	参考	参考
是	392(53.0)	434(63.5)	1.55(1.25~1.91)	1.52(1.22~1.90)	1.35(1.01~1.45)
父亲饮酒					
否	406(54.9)	301(44.1)	参考	参考	参考
是	334(45.1)	382(55.9)	1.54(1.25~1.90)	1.48(1.19~1.84)	1.38(1.03~1.83)

注：^{*}调整表 1 一般资料比较中差异有统计学意义的变量。[PSM] 倾向性评分匹配。

表 3 父母围孕期吸烟及饮酒与子代 CHD 关联的敏感性分析

分层变量	OR (95% CI) [*]				
	母亲主动吸烟	母亲被动吸烟	母亲饮酒	父亲吸烟	父亲饮酒
民族					
汉族	4.09(2.53~7.29)	1.87(1.04~2.10)	2.25(1.64~3.01)	1.46(1.16~1.85)	1.73(1.17~2.01)
少数民族	1.57(0.44~5.03)	3.42(1.87~6.29)	4.12(1.36~12.34)	2.12(1.13~3.97)	1.75(0.91~3.73)
教育程度					
初中或以下	2.32(0.67~8.61)	1.29(1.36~2.53)	1.75(0.95~3.24)	1.52(0.69~3.52)	1.84(1.04~3.25)
高中或中专	1.25(0.82~1.90)	2.05(1.18~5.39)	2.83(1.12~3.99)	0.93(0.61~1.44)	1.27(0.77~2.09)
大专或本科及以上	1.76(1.09~3.21)	2.08(1.18~3.63)	3.16(1.53~7.27)	1.32(0.62~3.39)	1.41(0.92~2.17)
不良妊娠史					
否	5.85(1.74~19.79)	1.40(0.75~2.59)	7.94(3.16~19.97)	1.62(1.96~2.49)	1.41(0.76~2.59)
是	1.41(0.91~2.17)	2.71(0.73~10.11)	1.05(0.75~1.99)	1.42(1.07~5.12)	1.92(1.41~3.34)
妊娠并发症史					
否	3.00(1.88~4.77)	1.98(1.56~2.50)	2.78(1.89~4.10)	1.49(1.13~1.94)	1.66(1.26~2.20)
是	3.21(1.43~7.19)	2.57(0.43~15.21)	1.81(0.44~7.45)	1.18(0.31~4.44)	2.32(0.73~8.41)
本次妊娠糖尿病					
否	3.95(2.82~5.65)	1.55(1.19~3.62)	2.54(1.78~3.62)	1.37(0.71~2.65)	1.45(1.12~1.88)
是	1.17(0.96~1.52)	1.26(0.28~5.76)	0.84(0.64~1.12)	1.41(0.76~2.61)	0.69(0.24~1.74)
本次妊娠期高血压疾病					
否	3.57(2.24~5.98)	2.08(1.39~3.09)	2.68(1.76~4.11)	1.41(1.09~1.81)	1.33(0.70~2.54)
是	1.15(0.89~1.51)	4.54(3.16~6.52)	0.86(0.29~2.51)	2.68(1.70~4.23)	2.37(1.68~3.97)
长期居住地附近有可疑的环境污染源					
否	2.58(1.68~3.97)	1.50(1.14~2.01)	2.68(1.70~4.22)	1.27(0.97~1.66)	1.68(1.34~2.89)
是	1.33(0.70~2.54)	2.60(1.40~3.09)	1.57(1.21~2.03)	1.31(0.37~6.01)	2.68(1.76~4.11)

表 3 (续)

分层变量	OR(95%CI)*				
	母亲主动吸烟	母亲被动吸烟	母亲饮酒	父亲吸烟	父亲饮酒
居住房屋新装修					
否	2.85(1.98~4.11)	1.72(1.31~2.24)	2.24(1.49~3.37)	1.52(0.84~2.75)	1.25(0.97~1.63)
是	1.71(1.31~2.24)	4.23(2.98~6.00)	0.87(0.66~1.15)	3.55(2.23~5.67)	8.06(3.32~19.57)
染发或烫发					
否	3.22(1.93~5.39)	1.52(1.16~2.01)	2.16(1.51~3.10)	1.19(0.09~1.76)	1.42(0.97~2.10)
是	2.02(1.36~3.02)	1.25(0.71~2.25)	1.38(0.67~2.87)	0.58(0.23~1.37)	0.89(0.67~1.21)
围孕期服用叶酸					
否	3.97(2.79~5.64)	1.64(1.27~2.13)	2.39(1.69~3.40)	1.48(1.14~1.94)	1.65(1.26~2.16)
是	1.63(0.85~3.11)	2.31(1.64~3.25)	1.35(1.05~1.73)	3.29(2.03~5.37)	0.88(0.68~1.16)
家族成员患先天畸形					
否	2.20(1.16~4.19)	1.69(1.33~2.16)	2.41(1.71~3.39)	1.18(0.92~1.51)	1.35(1.06~1.72)
是	1.71(1.19~2.48)	1.78(1.23~2.57)	2.73(1.79~4.18)	1.23(0.97~1.58)	1.26(0.98~1.61)
父亲教育水平					
初中或以下	0.64(0.27~1.49)	1.48(1.01~2.18)	1.79(1.06~3.04)	1.16(0.77~1.74)	1.37(0.93~2.03)
高中或中专	2.86(0.91~9.05)	1.58(1.01~2.47)	3.47(2.01~5.99)	1.07(0.68~1.67)	1.33(0.85~2.06)
大专或本科及以上	1.21(1.05~1.63)	2.83(1.67~4.79)	3.55(1.56~8.16)	1.08(0.65~1.81)	1.73(1.05~2.84)

注：*调整表 1 一般资料比较中差异有统计学意义的变量。

2.3 父母围孕期吸烟及饮酒在子代 CHD 中的交互作用分析

母亲围孕期吸烟及饮酒与父亲吸烟及饮酒的交互作用分析如表 4 所示。多因素分析显示，母亲围孕期主动吸烟、被动吸烟及饮酒与父亲吸烟和饮酒在子代 CHD 发生风险中尚未发现存在交互作用 ($P>0.05$)。

2.4 父母围孕期吸烟及饮酒与子代 CHD 关联的叠加效应分析

父母围孕期吸烟及饮酒与子代 CHD 关联的叠加效应分析见表 5。对母亲主动吸烟、母亲被动吸烟、母亲饮酒、父亲吸烟和父亲饮酒共 5 种行为进行赋分，无相关行为赋 0 分，存在 1 种行为赋 1 分，以此类推，赋分范围为 0~5 分，分析父母吸烟及饮酒行为叠加数量与子代 CHD 的关联。结果显示，

父母围孕期吸烟及饮酒行为越多，则子代 CHD 发生风险越高 ($OR=1.50$, $95\%CI$: $1.36\sim1.65$)，具有 1 种行为、2 种行为、3 种行为和 ≥ 4 种行为的父母其子代发生 CHD 的风险分别是没有相关行为者的 1.03 倍、2.46 倍、2.91 倍和 3.60 倍。

表 4 父母围孕期吸烟及饮酒在子代 CHD 中的交互作用分析

母亲	父亲	交互作用分析	
		OR(95%CI)*	P 值
主动吸烟	吸烟	1.42(0.31~5.02)	0.713
主动吸烟	饮酒	1.28(0.39~4.46)	0.638
被动吸烟	吸烟	1.20(0.71~1.82)	0.591
被动吸烟	饮酒	0.76(0.41~1.53)	0.317
饮酒	吸烟	0.62(0.31~1.57)	0.304
饮酒	饮酒	0.68(0.37~1.33)	0.287

注：*调整表 1 一般资料比较中差异有统计学意义的变量。

表 5 父母围孕期吸烟及饮酒与子代 CHD 关联的叠加效应分析

父母围孕期吸烟及饮酒行为 (种)	单因素分析 [n(%)]			logistic 回归 OR(95%CI)*
	对照组 (n=740)	病例组 (n=683)	未调整 OR(95%CI)	
0	174(23.5)	78(11.4)	参考	参考
1	231(31.2)	132(19.3)	1.28(0.91~1.80)	1.03(0.70~1.50)
2	185(25.0)	238(34.8)	2.87(2.07~3.99)	2.46(1.71~3.53)
3	121(16.4)	184(26.9)	3.39(2.39~4.82)	2.91(1.99~4.27)
$\geq 4^{\#}$	29(3.9)	51(7.5)	3.92(2.31~6.65)	3.60(2.16~6.11)

注：*调整表 1 一般资料比较中差异有统计学意义的变量；[#]由于行为数为 5 的样本量过少，本研究将行为数为 4 和 5 的样本合为一组进行分析。

3 讨论

目前,吸烟饮酒引起的健康问题已成为全球公共卫生问题。众所周知,烟草与酒精均存在致畸作用,越来越多的研究对父母吸烟饮酒是否会增加子代CHD的风险感兴趣。本研究基于病例对照研究设计,发现父母围孕期吸烟和饮酒均与子代CHD风险增加相关,且这些风险行为之间存在叠加效应。此外,本研究未发现母亲围孕期主动吸烟、被动吸烟及饮酒与父亲吸烟和饮酒在子代CHD风险上存在显著的交互作用。这些发现有助于CHD的一级预防,为降低CHD发病率提供科学依据。

孕期烟草暴露被认为对胚胎发育具有致畸效应^[14]。随着吸烟者人数的增加,父母吸烟与CHD之间的联系引起了许多关注^[15]。既往研究表明母亲主动/被动吸烟与子代CHD风险存在关联,Kuciene等^[16]的研究发现与不吸烟的母亲相比,吸烟母亲的子代CHD的风险是其2.2倍。Malik等^[17]的研究结果显示,暴露于母亲孕早期主动吸烟的胎儿患CHD的风险显著高于未暴露者,且暴露与风险呈剂量反应关系。研究发现孕期母亲被动吸烟与子代CHD的发生存在明显的相关性^[18-19],但也有研究者认为母亲主动吸烟会增加CHD的风险而被动吸烟与其无关^[20-21]。关于父亲吸烟与CHD关系的研究则较少,一项病例对照研究认为随着父亲吸烟程度的增加,其后代CHD发生的风险也越大^[22],也有研究尚未得出这一结论^[9]。本研究结果显示,母亲主动吸烟、被动吸烟及父亲吸烟均与子代CHD风险增加相关,这一结论与一项包含125个研究的荟萃分析结果^[23]一致。此外,敏感性分析进一步确认了父母吸烟与子代CHD风险之间的显著联系。父母吸烟与子代CHD之间的确切机制仍不清楚,值得进一步研究。既往研究提出几个原因:一是烟草中的一氧化碳使孕妇血液中碳氧血红蛋白的浓度升高,血红蛋白携带及运输氧的能力下降,导致胎儿缺氧;二是烟草中的尼古丁的血管收缩作用会诱发胎儿缺氧,提高胎儿血压水平,减少流向胎盘的血流量,进一步影响主动脉中肌肉细胞和心肌的功能^[24];另外,尼古丁、一氧化碳和多环芳烃具有人类卵母细胞和精子的致畸作用或干扰胎儿心脏发育^[24-25]。

自1973年Jones和Smith首次报告胎儿酒精谱系障碍的研究以来^[26],许多研究已经探索了母亲

饮酒与出生结局之间的关联。一篇荟萃分析表明母亲围孕期饮酒可导致子代CHD的发生风险增加,且两者存在非线性剂量反应关系^[27]。Zhu等^[28]按酒精消费的类型和时间以及CHD不同亚型对孕妇饮酒与CHD之间的联系进行了评估,结果显示对于大部分研究对象来说,与母亲围孕期饮酒关联的CHD发生风险在统计学意义上并不显著,这可能与摄入酒精含量较低有关。本研究显示父母饮酒均与子代CHD显著相关,与Savitz等^[29]和Nie等^[10]的研究结果一致。尽管乙醇暴露的致畸作用已得到充分证明,但父母酒精暴露与子代CHD关联的潜在机制仍不确定。既往研究表明,酒精的致畸作用可能会诱发遗传变化^[30-31]。Serrano等^[32]证实,母体酒精暴露会影响Wnt/ β -catenin信号通路,该通路促进正常基因激活^[33]。此外,父亲接触酒精会影响精子中DNA甲基化的变化,这可能导致酶活性的降低和沉默基因的异常激活,进而增加子代先天性异常的风险。

本研究进一步探讨了父母围孕期吸烟、饮酒的交互作用以及这些行为的叠加效应对子代CHD风险的影响。本研究未发现母亲围孕期主动吸烟、被动吸烟及饮酒与父亲吸烟和饮酒在子代CHD风险上存在交互作用。Mateja等^[34]发现孕早期母亲饮酒会增加子代CHD的风险,如果母亲在这期间还存在吸烟行为,那么这个关联性将增加。Nie等^[10]的研究表明,父母吸烟与饮酒之间存在明显的交互作用。除此之外,更重要的是本研究发现父母围孕期存在的这些风险行为越多,子代发生CHD的风险就越高。这一结论强调了父母在围孕期健康生活行为方式养成的重要性,在未来健康宣教中应强调减少相关的风险行为,倡导戒烟戒酒,从而降低子代CHD的发生。

本研究存在一些局限性:本研究为病例对照研究,通过问卷访谈的方式收集父母围孕期的环境暴露信息,可能存在回忆偏倚;作为一项基于医院的病例对照研究,不可避免地存在选择偏倚;没有定量收集父母吸烟及饮酒的频率和强度,无法探索与CHD风险之间的剂量反应效应;另外,考虑到细化分析CHD亚型,样本量可能不足,本研究只评估相关行为暴露对总CHD发生的影响,没有分析具体CHD亚型。考虑到上述局限性,未来需要前瞻性、大样本队列研究以进一步完善证据。

本研究旨在探索父母围孕期吸烟、饮酒及其

交互作用对子代CHD的影响,结果表明围孕期母亲主动吸烟、被动吸烟和饮酒及父亲吸烟和饮酒均与子代CHD风险增加有关。此外,本研究还显示,父母围孕期吸烟饮酒行为存在越多,子代发生CHD的风险越高。因此,应积极倡导围孕期戒烟戒酒等健康行为方式,从这些可干预的行为方式的角度出发,有效降低子代CHD的发生。

作者贡献声明:李柳莹负责研究设计、数据收集、分析及论文撰写与修改;罗曼君负责分析数据及论文修改;阮霄睿负责数据收集、论文修改;刘涵君负责数据收集、资料分析;唐嘉鹏负责数据收集;杨贵红负责现场协调及数据收集;秦家碧负责选题、研究设计、论文修改、课题指导及经费支持。

利益冲突声明:所有作者声明无任何利益冲突。

[参 考 文 献]

- [1] Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, et al. Heart disease and stroke statistics—2012 update: a report from the American Heart Association[J]. *Circulation*, 2012, 125(1): e2-e220. PMID: 22179539. PMCID: PMC4440543. DOI: 10.1161/CIR.0b013e31823ac046.
- [2] Gilboa SM, Salemi JL, Nembhard WN, et al. Mortality resulting from congenital heart disease among children and adults in the United States, 1999 to 2006[J]. *Circulation*, 2010, 122(22): 2254-2263. PMID: 21098447. PMCID: PMC4911018. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.947002.
- [3] Liu Y, Chen S, Zühlke L, et al. Global birth prevalence of congenital heart defects 1970-2017: updated systematic review and meta-analysis of 260 studies[J]. *Int J Epidemiol*, 2019, 48(2): 455-463. PMID: 30783674. PMCID: PMC6469300. DOI: 10.1093/ije/dyz009.
- [4] Zhao L, Chen L, Yang T, et al. Birth prevalence of congenital heart disease in China, 1980-2019: a systematic review and meta-analysis of 617 studies[J]. *Eur J Epidemiol*, 2020, 35(7): 631-642. PMID: 32519018. PMCID: PMC7387380. DOI: 10.1007/s10654-020-00653-0.
- [5] Shillingford AJ, Glanzman MM, Ittenbach RF, et al. Inattention, hyperactivity, and school performance in a population of school-age children with complex congenital heart disease[J]. *Pediatrics*, 2008, 121(4): e759-e767. PMID: 18381503. DOI: 10.1542/peds.2007-1066.
- [6] 潘飞霞,徐玮泽,李嘉斌,等.中国先天性心脏病疾病负担三十年变化分析[J]. *浙江大学学报(医学版)*, 2022, 51(3): 267-277. PMID: 36207836. PMCID: PMC10251186. DOI: 10.3724/zdxbyxb-2022-0072.
- [7] Bolin EH, Gokun Y, Romitti PA, et al. Maternal smoking and congenital heart defects, national birth defects prevention study, 1997-2011[J]. *J Pediatr*, 2022, 240: 79-86.e1. PMID: 34508749. PMCID: PMC8712361. DOI: 10.1016/j.jpeds.2021.09.005.
- [8] Taylor K, Wootton RE, Yang Q, et al. The effect of maternal BMI, smoking and alcohol on congenital heart diseases: a Mendelian randomisation study[J]. *BMC Med*, 2023, 21(1): 35. PMID: 36721200. PMCID: PMC9890815. DOI: 10.1186/s12916-023-02731-y.
- [9] Taylor K, Elhakeem A, Thorbjørnsrud Nader JL, et al. Effect of maternal prepregnancy/early-pregnancy body mass index and pregnancy smoking and alcohol on congenital heart diseases: a parental negative control study[J]. *J Am Heart Assoc*, 2021, 10(11): e020051. PMID: 34039012. PMCID: PMC8483540. DOI: 10.1161/JAHA.120.020051.
- [10] Nie Z, Qu Y, Han F, et al. Evaluation of interactive effects between paternal alcohol consumption and paternal socioeconomic status and environmental exposures on congenital heart defects[J]. *Birth Defects Res*, 2020, 112(16): 1273-1286. PMID: 32696579. DOI: 10.1002/bdr2.1759.
- [11] 郑保义.世界卫生组织关于吸烟行为调查的基本原则[J]. *中国健康教育*, 1992, 8(5): 2-6.
- [12] 王雪茵,张小松,周敏,等.孕期被动吸烟对妊娠并发症及妊娠结局的影响[J]. *中华疾病控制杂志*, 2020, 24(4): 419-423. DOI: 10.16462/j.cnki.zhjbkz.2020.04.010.
- [13] 卢士军,杜松明,马冠生.“标准饮酒单位”制定的进展[J]. *卫生研究*, 2015, 44(1): 163-166. DOI: 10.19813/j.cnki.weishengyanjiu.2015.01.043.
- [14] Correa A, Levis DM, Tinker SC, et al. Maternal cigarette smoking and congenital heart defects[J]. *J Pediatr*, 2015, 166(4): 801-804. PMID: 25681204. PMCID: PMC4406351. DOI: 10.1016/j.jpeds.2015.01.013.
- [15] Ng M, Freeman MK, Fleming TD, et al. Smoking prevalence and cigarette consumption in 187 countries, 1980-2012[J]. *JAMA*, 2014, 311(2): 183-192. PMID: 24399557. DOI: 10.1001/jama.2013.284692.
- [16] Kuciene R, Dulskiene V. Parental cigarette smoking and the risk of congenital heart septal defects[J]. *Medicina (Kaunas)*, 2010, 46(9): 635-641. PMID: 21252599.
- [17] Malik S, Cleves MA, Honein MA, et al. Maternal smoking and congenital heart defects[J]. *Pediatrics*, 2008, 121(4): e810-e816. PMID: 18381510. DOI: 10.1542/peds.2007-1519.
- [18] 邓鹏飞,仲瑗玲,黄河浪,等.儿童先天性心脏病环境暴露因素的病例对照研究[J]. *中华疾病控制杂志*, 2015, 19(11): 1135-1137, 1141. DOI: 10.16462/j.cnki.zhjbkz.2015.11.014.
- [19] 郭彦珍,刘俊,郑玲芳,等.2011-2014年西安咸阳地区先天性心脏病危险因素分析[J]. *临床误诊误治*, 2016, 29(1): 80-83. DOI: 10.3969/j.issn.1002-3429.2016.01.030.
- [20] 江燕萍,欧艳秋,韩凤珍,等.孕母全血中硒浓度与子代先天性心脏病发生的关系[J]. *中华疾病控制杂志*, 2017, 21(10): 1066-1070. DOI: 10.16462/j.cnki.zhjbkz.2017.10.023.
- [21] 魏磊,刘金华,朱伟,等.新疆伊犁州儿童先天性心脏病2:1配

- 对病例对照病因分析[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2013, 33(1): 78-82.
- [22] Deng K, Liu Z, Lin Y, et al. Periconceptional paternal smoking and the risk of congenital heart defects: a case-control study[J]. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*, 2013, 97(4): 210-216. PMID: 23554276. DOI: 10.1002/bdra.23128.
- [23] Zhao L, Chen L, Yang T, et al. Parental smoking and the risk of congenital heart defects in offspring: an updated meta-analysis of observational studies[J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2020, 27(12): 1284-1293. PMID: 30905164. DOI: 10.1177/2047487319831367.
- [24] Gianicolo EA, 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. PMID: 20550501. DOI: 10.2174/138161210792062849.
- [25] IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Tobacco smoke and involuntary smoking[J]. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum*, 2004, 83: 1-1438. PMID: 15285078. PMCID: PMC4781536.
- [26] Jones KL, Smith DW. Recognition of the fetal alcohol syndrome in early infancy[J]. *Lancet*, 1973, 302(7836): 999-1001. PMID: 4127281. DOI: 10.1016/s0140-6736(73)91092-1.
- [27] Zhang S, Wang L, Yang T, et al. Parental alcohol consumption and the risk of congenital heart diseases in offspring: an updated systematic review and meta-analysis[J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2020, 27(4): 410-421. PMID: 31578093. DOI: 10.1177/2047487319874530.
- [28] Zhu Y, Romitti PA, Caspers Conway KM, et al. Maternal periconceptional alcohol consumption and congenital heart defects[J]. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*, 2015, 103(7): 617-629. PMID: 26118863. PMCID: PMC7668305. DOI: 10.1002/bdra.23352.
- [29] Savitz DA, Schwingl PJ, Keels MA. Influence of paternal age, smoking, and alcohol consumption on congenital anomalies[J]. *Teratology*, 1991, 44(4): 429-440. PMID: 1962288. DOI: 10.1002/tera.1420440409.
- [30] Burd L, Deal E, Rios R, et al. Congenital heart defects and fetal alcohol spectrum disorders[J]. *Congenit Heart Dis*, 2007, 2(4): 250-255. PMID: 18377476. DOI: 10.1111/j.1747-0803.2007.00105.x.
- [31] Grewal J, Carmichael SL, Ma C, et al. Maternal periconceptional smoking and alcohol consumption and risk for select congenital anomalies[J]. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*, 2008, 82(7): 519-526. PMID: 18481814. PMCID: PMC2861577. DOI: 10.1002/bdra.20461.
- [32] Serrano M, Han M, Brinez P, et al. Fetal alcohol syndrome: cardiac birth defects in mice and prevention with folate[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2010, 203(1): 75.e7-75.e15. PMID: 20451895. DOI: 10.1016/j.ajog.2010.03.017.
- [33] Day J, Savani S, Krempley BD, et al. Influence of paternal preconception exposures on their offspring: through epigenetics to phenotype[J]. *Am J Stem Cells*, 2016, 5(1): 11-18. PMID: 27335698. PMCID: PMC4913293.
- [34] Mateja WA, Nelson DB, Kroelinger CD, et al. The association between maternal alcohol use and smoking in early pregnancy and congenital cardiac defects[J]. *J Womens Health (Larchmt)*, 2012, 21(1): 26-34. PMID: 21895513. DOI: 10.1089/jwh.2010.2582.

(本文编辑: 邓芳明)

(版权所有©2024中国当代儿科杂志)