

· 论 著 ·

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

杨江帆¹, 许月珍², 李萍¹, 杨戎威¹

(1. 嘉兴市妇幼保健院新生儿科, 浙江 嘉兴 314000; 2. 嘉兴市第一人民医院特检科, 浙江 嘉兴 314000)

【摘 要】 目的 探讨新生儿先天性心脏病(先心病)患病率和妊娠初期增补叶酸的预防效果。方法 对1992年1月1日至1998年12月31日嘉兴市妇幼保健院出生的全部活婴31 470例,进行先心病前瞻性调查;调查1996年8月1日至1998年7月31日7 445例活产婴儿的母亲孕前1月至孕后3月内增补叶酸情况与先心病的发病关系;调查1994年6月1日至1998年12月31日出生的217例先心病的母亲妊娠初期增补叶酸情况。结果 31 470例新生儿中检出先心病312例,不包括单纯性动脉导管未闭和缺损直径小于5 mm的房间隔缺损(ASD)。其中彩色多普勒超声心动图(CDFM)诊断298例,尸检确诊14例,患病率9.91%。室间隔缺损(VSD)居首位(51.6%),患病率5.12%。重症复杂先心病新生儿期死亡32例,病死率10.3%。7 445例新生儿的母亲孕期增补叶酸情况与先心病患病率关系,增补叶酸组先心病患病率7.43%,未补组患病率15.17%。两组患病率差异有显著性意义, ($P < 0.01$), 相对危险度(RR)0.4898, 归因危险度(AR)0.00774, 归因危险比数(ARP)51.02%。重症复杂先心病患病率未补组为增补组的4.6倍。217例先心病中母亲孕初增补叶酸组占30.9%,未补组占69.1%。重症复杂畸形增补组7例占11.4%,未补组34例占22.7%。结论 应用CDFM是先心病检出率增加的主要原因。妊娠初期增补叶酸可减少先心病尤其重症复杂先心病的发生。作为保护因子在预防先心病中有中等强度的关联关系。

【关 键 词】 新生儿;先天性心脏病;患病率;叶酸

【中图分类号】 R181.3 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1008-8830(2000)05-0320-03

Incidence of Congenital Heart Disease in Newborns and Preventive Effect of Folic Acid on Pregnant Women

YANG Jiang-Fan, XU Yue-Zhen, LI Ping, et al.

Department of Neonatology, Maternity and Child Health Hospital of Jiaxing, Jiaxing 314000, China

Abstract: **Objective** To determine the incidence of congenital heart disease (CHD) in newborns and the role of folic acid on reducing or preventing CHD in early pregnancy. **Methods** A prospective study was conducted on all the 31 470 live-births in Jiaxing Maternity and Child Health Hospital from January 1st, 1992 to December 31st, 1998. The relationship between CHD and the maternal consumption of folic acid from 1 month before pregnancy to 3 months after pregnancy was studied. The patients recruited in the study were women who gave birth to a total of 7 445 live-births from August 1st, 1996 to July 31st, 1998. **Results** We found 312 newborns with CHD (excluding simple PDA and VSD of < 5 mm) of the 312 newborns, 298 were detected by color Doppler echocardiogram (CDFM) and 14 by autopsy. The incidence was 9.91% with VSD 5.12% topping the list of CHD. Thirty-two babies with complex heart disease died in the newborn period, with a mortality of 10.3%. The incidence of CHD was 7.43% in the folic acid group, and 15.17% in the non-folic acid group. The difference was statistically significant between the 2 groups ($P < 0.01$). RR was 0.4898, AR was 0.00774, and ARP was 51.02%. The incidence of severe complex cardiac deformity in the non-folic acid group was 4.6 times that of the folic acid group. Of the 217 women discharging babies with CHD during January

【收稿日期】 2000-03-06; **【修回日期】** 2000-08-09
【作者简介】 杨江帆(1942-),男,主任医师,新生儿科主任。

1st, 1994 and December 31st, 1998, 30.9% belonged to the folic acid group, and 69.1% to the non-folic acid group. Seven severe complex deformity belonged to the folic acid group (11.4%), and 34 the non-folic acid group (22.7%).

Conclusions The incidence of CHD was the highest in the newborn period. The incidence decreased with the death of severe complex heart disorders and the spontaneous closure of some cases of VSD and ASD. The main reason of a high detection rate of CHD was due to the application of CDFM. Taking folic acid in early pregnancy may reduce the incidence of CHD, especially the incidence of complex CHD.

Key words: Folic acid; Congenital heart diseases; Incidence; Newborn

为探讨新生儿先天性心脏病(先心病)患病率和妊娠初期增补叶酸预防先心病的效果,对自1992~1998年在嘉兴市出生的31 470例活产婴儿进行前瞻性调查,其中不包括单纯性动脉导管未闭(PDA)伴/或缺损直径小于5 mm的房间隔缺损(ASD)。

1 资料和方法

1.1 对象

1992年1月1日至1998年12月31日嘉兴市妇幼保健院出生的全部活产婴儿计31 470例。男16 215例,女15 255例。1994年6月1日至1998年12月31日检得的先心病患儿的母亲和1996年8月1日至1998年7月31日2年中出生的7 445例活产婴儿的母亲。

1.2 方法

1.2.1 先心病诊断主要依据 每例婴儿自出生至出院期间,每天由儿科医师检查,对气促、青紫、心脏杂音、肺动脉瓣第二心音亢进或减弱、上下肢血压异常、心电图和胸片等有先心病可疑者,应用HP77020AC和IMAGE PORMT彩色多普勒超声心动图仪、5 MHz探头,按超声顺序分段诊断法观察^[1]。住院期间死亡者尸检验证。尸检率91.9%。

1.2.2 病例和分组 ①1996年8月1日至1998年7月31日7 445例活产婴儿的母亲根据增补叶酸情况,分为增补组和未补组。增补组包括正规增补组,即从孕前1月至孕后3月内每天服0.4 mg;不正规增补组指上述期限内累计服叶酸超过30天,但不足3个月。未增补组指上述期限内未增补叶酸或增补量累计不足30天。②1994年6月1日至1998年12月31日活产婴儿中检得先心病病例与其母亲妊娠初期增补叶酸的关系,亦分为正规、不正规和未增补3组进行比较。

2 结果

2.1 先心病患病率

检得先心病312例,不包括单纯性PDA和缺损直径小于5 mm的ASD。其中男151例,女161例。CDFM诊断298例,尸检诊断14例,患病率9.91‰,新生儿期死亡32例,病死率10.3‰,死亡率1.02‰。1992~1998年每年先心病患病率分别为6.08‰, 8.84‰, 8.89‰, 8.74‰, 8.48‰, 11.99‰和20.78‰。若除外缺损直径小于5 mm的ASD,7年患病率为7.72‰,每年患病率分别为5.54‰, 8.46‰, 8.08‰, 6.34‰, 7.23‰, 8.80‰和10.99‰。

2.2 先心病类型

312例先心病中非青紫型253例,占81.1%,青紫型59例,占18.9%,居前三位的分别为VSD 51.6%, ASD 24.4%, 肺动脉瓣狭窄(PS) 7.1%。复杂青紫型中以法乐四联征最多13例(4.2%),完全性大血管错位5例(1.6%),主动脉缩窄5例(1.6%)和主动脉离断2例(2.2%)。先心病中VSD患病率为5.12‰,占首位。

2.3 母亲妊娠初期增补叶酸与先心病发病关系

1996年8月1日至1998年7月31日出生的7 445例活婴中2 961例母亲孕初增补叶酸,占39.8%,正规组和不正规组各1 118例和1 843例,未补组4 484例,占60.2%。发现先心病90例,患病率12.09‰;增补组为7.43‰(正规组为1.79‰、不正规组10.85‰),未补组为15.17‰。两组患病率差异的显著性检验, u 检验: $u=3.2075$, $P<0.01$,相对危险度(RR)0.4898,归因危险度(AR)0.00774,归因危险度比数(ARP)51.02%,RR值95%的可信区间(CI)0.2532~0.7264。

各组先心病类型:增补组22例中,正规组2例为VSD+ASD和ASD+PDA,不正规组20例中法乐四联征、法乐五联征各1例,患病率0.68‰。其余均为VSD, ASD。未补组68例先心病中,肺动脉瓣狭窄7例,巨大ASD+PDA、单心房+单心室各3

例, Ebstein 畸形 2 例, 巨大室缺、巨大房缺 + 室缺、肺动脉闭锁、法乐四联症、完全性大血管错位、完全性肺静脉异位引流各 1 例。其中危重和复杂的先心病 14 例, 患病率 3.12%。新生儿期死亡 4 例。

90 例先心病中伴心外畸形 5 例, 均为未补组。分别为肺动脉瓣狭窄伴唇腭裂、单心房 + 单心室伴多脾综合征、肺动脉闭锁伴喉和肛门闭锁以及肺分叶异常、VSD + ASD + PDA 伴先天愚型 21-三体综合征、法乐四联症伴后鼻孔闭锁和右足内翻。

2.4 先心病与母亲妊娠初期增补叶酸的关系

1994 年 6 月 1 日至 1998 年 12 月 31 日出生的活婴中检得先心病 217 例, 其中 67 例的母亲妊娠初期增补叶酸, 正规增补 19 例, 不正规增补 48 例。正规增补中发现 1 例主动脉缩窄, 不正规增补组发现肺动脉瓣狭窄、主肺动脉干狭窄、法乐四联症和三联症各 1 例, 法乐五联症 2 例, 共 7 例占 11.4%, 其余均为 ASD、VSD。其中 1 例法乐氏五联症为 21-三体综合征。其余 150 例(占 69.1%)母亲妊娠初期未补叶酸, 其中肺动脉瓣狭窄 9 例, 法乐四联症和大血管错位各 5 例, 单心房 + 单心室 3 例, Ebstein 畸形和主动脉缩窄各 2 例, 肺动脉闭锁、肺动脉扩张症、法乐三联症、完全性肺静脉异位引流、完全性房室共道、单心房 + 完全性房室共道、右冠状动脉异位引流和右位心各 1 例, 共 34 例占 22.7%。

推广妇女增补叶酸后, 1994 年 6 月 1 日至 1998 年 12 月 31 日出生的新生儿, 危重复杂的先心病逐年减少, 新生儿期先心病死亡率亦由 1992 年 1 月 1 日至 1994 年 5 月 31 日的 1.33% 下降至 0.80%。后者死亡的 15 例中 14 例孕初未补叶酸, 仅 1 例母亲孕初期不正规增补叶酸, 患儿为 21-三体综合征伴法乐五联症。

3 讨论

3.1 先心病的患病率

本组资料在除外单纯性 PDA 和缺损直径小于 5 mm ASD 情况下, 7 年中 31 470 例新生儿先心病患病率 9.91%。Manctti 等^[2]报道, 1975~1984 年佛罗伦萨 Carggi 产科医院 46 895 例新生儿调查, 发现 579 例先心病, 患病率 12.35%, 年度患病率自 9.5%~15.7%。Ooshima 等^[3]对随机抽样的 502 例平均日龄 1 天的新生儿采用 CDFM 检查, 发现先心病 19 例, 患病率 3.8%, 其中 8 例 VSD, 4 例 ASD 在 12 个月内自然闭合。心脏畸形的发生率 1 个月

3.2%, 6 个月 1.4%, 12 个月 1.0%。

3.2 病种特点

本组单纯性 VSD 84 例, 合并其他心脏畸形 77 例, 二者合计 VSD 患病率 5.12%。Mehta 等^[4]报道, 4 年中调查约 22 000 例新生儿, 发现单纯性 VSD 124 例, 其中 93 例 CDFM 诊断, 患病率 5.7%, 第 1 年 34% 自然闭合。本组先心病患病率和 VSD 患病率低于上述资料, 但明显高于国内刘薇廷等^[5]报道的 6.87% 和 3.88%。其主要原因与本组从婴儿出生时就开始筛查, 可疑病例应用 CDFM 检查, 在院死亡活产婴儿 91.9% 的高尸检率有关。因此出生后的尽早反复筛查, 以 CDFM 和病理检查(尸检)为主要诊断依据, 不仅可提高早期诊断的准确性, 而且可减少漏诊, 使先心病得以及时发现的机会明显增加。

3.3 妊娠初期增补叶酸预防先心病作用的评价

本课题在开展先心病发病情况的前瞻性调查中同时调查其母亲在妊娠初期增补叶酸情况。在调查中发现母亲在妊娠初期增补叶酸可减少先心病, 尤其危重复杂的先心病的发生。为进一步肯定和评价叶酸预防先心病的效果, 从 1996 年 8 月 1 日起至 1998 年 7 月 31 日继续对妇幼保健院出生的全部活产婴儿进行前瞻性先心病发病情况调查, 并对全部活产婴儿母亲妊娠初期增补叶酸情况调查。调查表明: ①妊娠初期增补叶酸可减少先心病患病率 51%。患病率差异有显著性意义。相对危险度(RR)0.4898, 反映叶酸作为保护因子在预防先心病中有中等强度的关联关系。②严重复杂先心病患病率, 未补组为增补组的 4.6 倍。综上所述妊娠初期增补叶酸可明显减少先心病患病率, 尤其可减少危重复杂的先心病的发生。临床流行病学的前瞻性定群调查可以全面正确地描述患病率, 可直接计算相对危险度和保护因子与疾病的关联强度, 不易产生调查对象的选择性偏倚, 由于是前瞻性调查, 因此常无回忆性偏倚。其远比回顾性病例对照研究可靠。总之, 先心病居出生畸形的首位, 严重危害儿童健康。妊娠初期增补叶酸可预防多种畸形, 简便易行, 值得进一步研究。

3.4 有关年度患病率问题

1992~1998 年各年度患病率居高不下。1997 年和 1998 年即使除外缺损直径 5 mm 以下的 ASD, 患病率亦有所增加, 可能与环境因素尤其是环境污染有关。近年来嘉兴市机动车急剧增加, 摩托车、助

(下转第 325 页)

腺素达到有效水平,把胎儿时甲状腺功能减低造成的中枢神经损害减小到最低程度,尽可能的避免过量对智力和行为的不利影响。每例患儿以及在其不同的治疗阶段,对药物的反应不尽相同,因此应定期监测血清 TSH 及 T_4 。一般以症状消失, $TSH < 10$ mIU/L, T_4 能维持于正常高值水平表示药量充足,适当,并以此剂量作为维持量^[5]。况且在下丘脑—垂体功能无异常时, TSH 比 T_3 , T_4 能更好地反映甲状腺的功能^[4]。下丘脑—垂体病变引起的继发性甲状腺功能减低,甲状腺素治疗易导致肾上腺皮质功能衰竭,此种患儿治疗必须以小剂量开始,逐渐谨慎加量^[5],并同时给予皮质激素来治疗。我们体会, L-甲状腺素钠的维持量存在有个体差异,应根据年龄、临床表现和 T_4 , TSH 和骨龄来调节维持量,特别注意的是在替代治疗的第一年,为了保证患儿

脑发育的正常进行, L-甲状腺素钠的剂量不应少于每日 $5 \mu\text{g}/\text{kg}$ 。

[参 考 文 献]

- [1] Geoge E, Bacon A. Practical Approach to Prediatric Endocrinology [M]. Chicago, 1990, 150-151.
- [2] Rovet JF, Ehrlich RM. Long-term effects of L-thyroxine therapy for congenital hypothyroidism [J]. J Pediatr, 1995, 126(3): 380-386.
- [3] 杜嗣廉,郭华,钱大龙,等. 30例先天性甲状腺功能减退症3~15年随访观察 [J]. 中华儿科杂志, 1988, 26(3): 129-131.
- [4] 李永昶. 甲状腺功能检查 [J]. 中国实用儿科杂志, 1993, 8(3): 276-278.
- [5] 胡皓夫. 现代儿科治疗学 [M]. 北京:人民军医出版社, 1999, 499-500.

(本文编辑:黄榕)

(上接第322页)

动车就达2万余辆,含铅汽油仍在使用的。叶酸可治疗铅中毒引起的贫血,根据近两年调查在正规增补叶酸的母亲,其婴儿先心病患病率1.79%较低,另外正规服用的母亲仅占15.0%,而绝大多数未服或不正规服。除空气污染外水污染亦可能是重要的环境因素之一。另外随着优生优育国策的深入人心, CDFM 的广泛使用,使先心病更加及时地得到发现。建议加速环境污染的治理,大力宣传妊娠初期增补叶酸可预防先天畸形。

[参 考 文 献]

- [1] 杨江帆,许月珍,李萍,等. 彩色多普勒超声心动血流图诊断新

生儿先天性心脏病142例 [J]. 中华儿科杂志, 1995, 33(3): 179.

- [2] Manetti A, Pollini I, Cecchi F, et al. The epidemiology of cardiovascular malformations, III. The prevalence and follow-up of 46 895 live births at the Careggi Maternity Hospital, Florence, in 1975-1984 [J]. G Ital Cardiol, 1993, 23(2): 145-152.
- [3] Ooshima A, Fukushige J, Ueda K. Incidence of structural cardiac disorders in neonates: an evaluation by color Doppler echocardiography and the results of a 1-year follow-up [J]. Cardiology, 1995, 86(5): 402-406.
- [4] Mehta AV, Chidambaram B. Ventricular septal defect in the first year of life [J]. Am J Cardiol, 1992, 70(3): 364-366.
- [5] 刘薇廷,宁寿葆,华邦杰,等. 上海市杨浦、徐汇区小儿先天性心脏病发病率及其特点 [J]. 中华儿科杂志, 1995, 33(6): 347-349.

(本文编辑:黄榕)