

北京地区神经管畸形的描述流行病学研究

北京医学院流行病学教研室 连志浩 杨慧英

出生缺陷可引起死胎、死产,在我国城市新生儿死因中占第一或第二位,也是婴儿死亡之要因。它给母亲、家庭及社会带来痛苦和负担。在各种出生缺陷中,神经管畸形(简称NTD,下同)危害严重,其发生率据国外报导为0.7%至8.7%^[1,2]。为了搞好计划生育、围产期保健及优生,加强关于出生缺陷的研究和防治,十分重要。可是迄今国内有关于出生缺陷的研究报导甚少,至于NTD的专门研究报告,更未见到。本研究的目的是收集和分析北京地区NTD的资料,以反映本地区发生情况,并初步查明其流行特征及影响因素,供进一步流行病学病因方面研究时参考。

材 料 和 方 法

原始材料取自北京市西城、东城及海淀区的产科纪录较完整的北医第一、第三附属医院、人民医院、首都医院、海淀医院及北京市两个远郊县和一个邻县的三所医院。查阅上述城市医院1970~1973年和1980~1983年(分别代表70、80年代)及郊县医院1980~1983年的产科纪录本,摘录妊娠28周以上,在医院分娩的所有产妇的年龄、妇科和产科情况。还抄录产儿(包括活产、死产、死胎及双胎)的出生年月、性别及先天缺陷、产次、体重等。出生缺陷系出生后7天内的诊断(常参阅婴儿室纪录)。每遇一例NTD,同时抄录4名同院同日出生、未发现畸形的正常儿的资料,供产次影响等分析用。1980~1983年8所医院的总出生数为55,550,其中NTD 346例;1970~1973年4所医院的总出生数为20,681名,其中NTD 114例。两阶段总出生数为76,231,NTD共460例。

由于农村孕产妇在县医院分娩者只占总数

之20~50%,有明显的选择偏性。故还对由北京五个医疗单位合作在甲县进行的7个公社早孕期、围产期保健试点中发现NTD的情况进行了解;取其NTD发生率,供我们校正农村NTD率时用。〔以下NTD发生率均简称“NTD率”〕。

结 果

这次调查在8所医院的总畸形率,城市为8—10%左右,农村为15—26%。在发现的出生缺陷中,NTD率总占第一位。在大多数情况下,NTD占总畸形率之34~57%不等(表2、3)。

一、NTD的种类、性别及双胎情况

460例NTD中,有无脑儿(简称AN,下同)275例,占59.8%,脊柱裂(简称SB,下同)162例,占35.2%,脑(脊膜)膨出23例,占5%; $AN/SB=1.7$ 或 $SB/AN=0.59$,与孟卖、墨西哥城及墨尔本相似^[1]。有合并其它畸形者128例,占NTD总例数之27.8%;合并缺陷主要是脑积水,其它有唇、腭裂、足内翻、肢体畸形及内脏膨出等。

人们早已注意到NTD,尤其AN,病例中女性的优势^[1,8,10]。我们的NTD据286例性别统计,无论AN、SB或有并发症畸形之NTD,都是女多于男,它们男/女比值分别为0.34,0.49及0.42。

本次调查的NTD病例中,有4例是双胎,但都是双胎中只1胎为无脑儿,另一胎正常。据妇产科纪录,其中2对为同卵双胎。

二、NTD与母亲年龄、NDT与产次的关系

在观察发生NTD与母亲年龄的关系时要考虑产次可能也对NTD的发生有影响。故宜用产次基本相同的产妇资料来分析,以防止局外因子干扰。近年来,一胎率占总分娩数之95%以上。现只用80年代城、乡有年龄记载

的产妇资料,分析母亲年龄与发生NTD的关系(见表1)。从表1可见30岁以上的母亲的

新生儿NTD率比29岁及以下母亲的显著地高些,相对危险度为9.58/6.11,即1.57,其95%

表1 神经管畸形发生率按母亲年龄组的分布(北京80年代)

母亲年龄(岁)	产妇总数	有NTD	无NTD	NTD率(%)	卡方	差异(P)
≤24	4,091	28	4,063	6.8	} 0.412 } 7.870 } 0.002	不显著
25~	25,330	152	25,178	6.0		显著(<0.01)
30~	4,686	45	4,641	9.6		
35~	532	5	527	9.4		不显著

可信限为1.15~2.15。

为了检验多产对NTD率是否有影响,曾控制母亲年龄(分30岁以下及30岁以上),用分层分析的方法,对比149例NTD和594例匹配的对照。结果生第二或多胎时发生NTD的Mantel-Haenszel优势比(OR_{mh} ,又称总结优势比)^[6]等于1.08,表明此危险度未因产次不同而有所升高或降低。

三、NTD的城乡分布

5所城市医院基本上收城市居民中的产妇,而3所县医院只收农村和县镇的产妇。所以这些城、乡医院的资料可以分别反映这个地区城市和农村NTD的发生情况。近年来本地区城市孕妇全部在医院分娩,农村孕妇到县医院分娩的日益增多。例如1983年甲县在县医院分娩的,已接近全县出生数的50%。兹将5所城

表2 城市医院出生的NTD率与总畸形率

年代	医院	总出生数	NTD数	NTD率±1.96S(%)	总畸形率(%)
1970~1973	北医一院	6,538	23	3.5±1.39	7.5±2.06
	北医三院	6,645	40	6.0±1.75	10.4±2.40
	海淀医院	4,088	34	8.3±2.77	12.5±3.39
	首都医院	3,410	17	5.0±2.32	10.3±3.34
	合计	20,681	114	5.51±0.88	9.9±1.24
1980~1983	北医一院	8,897	14	1.6±0.62	4.4±1.24
	北医三院	7,675	23	3.0±1.07	9.8±2.15
	海淀医院	7,736	24	3.1±1.07	6.5±1.75
	人民医院	3,896	11	2.8±1.64	9.5±3.03
	首都医院	3,575	13	3.6±1.96	13.4±3.72
	合计	31,779	85	2.67±0.55	7.8±0.88

表3 农村医院的NTD率和总畸形率(1980~1983)

县医院	总出生数	NTD数	NTD率(%)		总畸形率(%)
			登记的	校正的	
甲	12,918	125	9.7±1.64	7.1	15.7±2.06
乙	7,340	106	14.4±2.70	10.5	26.2±3.61
丙	3,513	30	8.5±2.97	6.2	14.8±3.97
合计	23,771	261	11.0±1.24	8.05	18.8±1.64

区医院登记的NTD和总畸形情况,整理如表2。又将1980~1983年3所县医院的NTD和总出生缺陷率列如表3。县医院资料有选择性,可使其登记的NTD率较实际偏高。因此,参考甲县基层保健试点工作组在现场观察的数据,对县医院登记的NTD率进行了调整。方法是对比甲县NTD登记率与试点工作所得调查率,算出“高估率”=(登记率-调查率)/登记率。然后,校正率=登记率(1-高估率)。据甲县7个公社1981年度试点资料,2239名总产(此数与自妇幼保健所获的总出生数极为接近)中,发生NTD16例,NTD率为 $7.1 \pm 3.45\%$,即以此7.1%作为甲县的NTD校正率。甲县的高估率=(9.7-7.1)/9.7=26.8%。乙县、丙县及合计均按高估26.8%计算,得出NTD校正率分别等于10.5、6.2及8.05(如表3第5栏)。甲县试点包含7个公社的每个村庄,并是从早孕期开始保健管理。所以,按这种地区为基础的(population-based)数据进行校正,是合理的。

农村NTD校正率(8.05%)远比城市同时期的NTD率(2.67%,见表2)高些,差别非常显著,相对危险度等于3.0。

四、NTD的时间分布:

(一)长期变迁:因这几所县医院缺70年代资料,故利用城市医院资料,来研究NTD的长期变动趋势。结果从表4可见,城市80年

表4 相隔10年两阶段城区医院神经管畸形率的变化

年 代	神经管畸形率(%)	无脑儿率(%)
1970~1973	5.51(114/20681)	3.28(68/20681)
1980~1983	2.67(85/31779)	1.45(46/31779)
下降百分比	51.5%	55.8%

代的NTD率和无脑儿率均比70年代的相应率有明显的下降,下降幅度高达50%左右。因考虑到母亲年龄构成可能对畸形率的长期变动有混淆作用,就用三所年龄记载较全的城市医院的资料,按母亲年龄分层进行分析,结果如表5。在占出生总数大部份的小于30岁组,80

年代NTD率有非常显著的下降,幅度为44%。

表5 按母亲年龄分层后不同年代NTD率的比较

年龄(岁)	年 代	NTD	总 生 出 数	NTD率(‰)	χ^2	P
<30	七十	43	9,298	4.62	7.28	<0.01
	八十	40	15,501	2.58		
≥30	七十	37	7,187	5.15	0.06	>0.05
	八十	16	3,349	4.78		

这可能是造成NTD率总的下降趋势的主要原因,但由于表1提示母亲<30岁者NTD的危险度较小,就不能不同时看到小于30岁的母亲由70年代的占56.4%上升至82.2%,是这种率下降趋向的另一个原因。

(二)季节性:由于恐合并其他畸形的NTD属于另一疾病单位,故将它剔除,另行统计。为了修匀,每个月份的畸形率用邻近3个月的率的均值(moving average)表示,并制图。

1. NTD:见图1,农村(80年代)NTD平均率为8.59%,有明显的季节性波动,九、十月最高,一、二月最低;最高与最低月份的发生率之比为1.69(若无修匀,比值为2.8)。图1中农村和城市共3条曲线的波动趋势很相

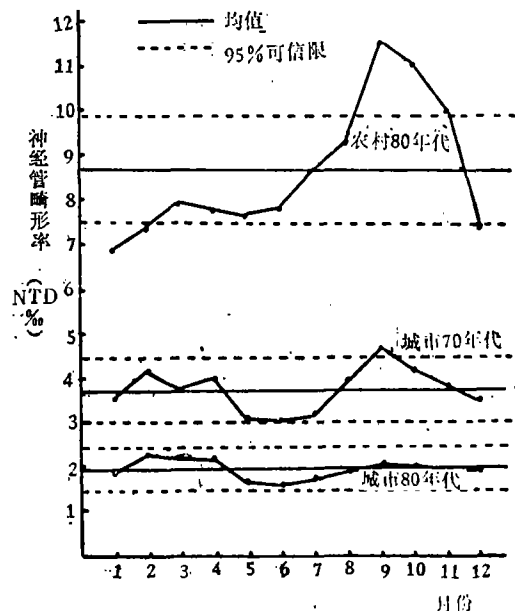


图1 城乡的神经管畸形的季节分布(北京)

分析和讨论

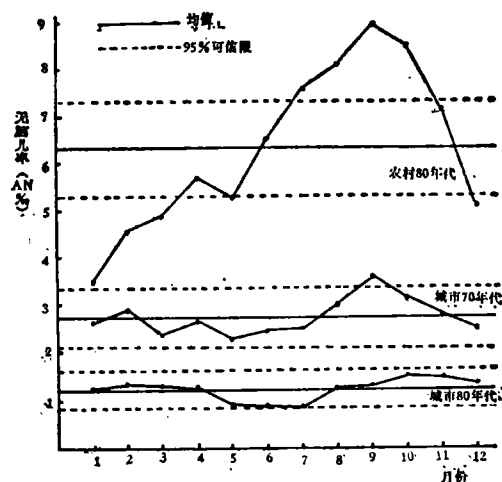


图2 城乡的无脑儿的季节分布(北京)

似,只是程度不同。NTD平均率越低,季节性波动越弱。至于城市,除70年代的九月稍高出95%可信限外,各月的率波动小,即城市资料没有明显的季节性。

图3上部的曲线表明并发其他畸形的NTD也无季节性波动。

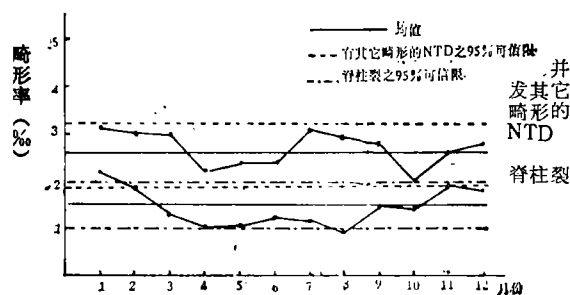


图3 农村并发其它畸形的和NTD脊柱裂的季节分布(北京1980—1983)

2. 无脑儿: 图2无脑儿的三条曲线与图1的曲线有相似的变动趋势,即九、十月高峰,唯农村(80年代)无脑儿平均率为6.32%,峰值与谷值之比更大一些,达2.58,若无修匀,该比为5。总之,和NTD相类似,农村无脑儿有九、十月的高峰和显著的季节性;但城市无脑儿,无论70或80年代,均无显著季节性升高。

3. 脊柱裂: 图3下部的曲线表明,它没有按月份的畸形率升高。

一、每个新生儿出生后,均有产科医生或助产士按规定及时在产科纪录本上登记。本研究即利用医院产科的这种常规纪录。这种资料的特点是:分母总出生数(包括活产、死胎及死产)是确实的,畸形儿的性别、出生年月及产次等,也是可靠的。故适宜于用它来研究出生缺陷的母亲和畸形儿的特点以及流行病学诸分布。当研究较容易诊断并给人深刻印象的缺陷,如NTD等,尤其是如此。因此,我们建议广泛采用这种依靠医院常规资料的研究方法,对出生缺陷进行流行病学研究。

二、世界上NTD率历来以英伦三岛著名,其中尤以北爱尔兰高达6.4%(1976),其贝尔法斯特市高达8.7%(1979)。按出生缺陷监测系统国际情报交换处提供的18个国家和地区1981年的数据^[3],NTD率唯有北爱尔兰仍高达3.77%,其次匈牙利、新西兰各为1.7%左右。其他国家和地区该率在0.4至1.57%之间。本文的结果,80年代NTD率,城市为2.67%,农村的校正率为8%左右,都比国外的高,且居本地区出生缺陷的首位。试与国内有限的资料相比^[9],NTD率河北为13%,天津为4.8%^[10],河南为5.9—6.6%,山西7%,哈尔滨为7.3%;南方的广州、江西、上海、武汉及台湾等NTD率均在0.63~1.5%。因此,北京地区(尤其农村)的NTD率与我华北及东北的率很接近,但远高于南方各地。像英、美及加拿大,我国NTD似乎亦存在国内的地域差异。我华北与东北地区是高发区,这个流行区的范围有待调查确定。

关于NTD的城乡比较,国外报导甚少。据报导英国和北爱尔兰的工业城市无脑儿发生率高于农村^[1]。本次研究表明农村NTD率显著高于同时期城市的。这是本次调查发现的关于NTD分布的一个重要线索。可是本资料的缺点是选择的城乡医院不是随机的,更重要的是县医院内的出生有一定的选择性,不能代表农村的全貌,以致不得不利用基层现场试点资

料进行NTD率的校正。此外,不同医院在出生缺陷漏登、漏诊上的可能差别,或许也带来偏性。最好有在同一医院出生的城市的和农村的产妇的资料作比较。最近我们调查了近郊酒仙桥某大企业职工医院(同时有城市产妇和农民产妇分娩)的1973~1983共11年的出生缺陷资料。结果农民总出生数5259中,NTD率为7.8%,非农民总出生数8136中,该率仅3.3%,二者差别显著($\chi^2=4.06$, $P<0.05$),相对危险度等于2.4。这可以作为前述北京地区NTD率农村高于城市的一个佐证。假若有更多的调查证实NTD农村多于城市这一点,加上城乡NTD季节性表现完全不同,就会提示农村环境中比城市较多的危险因子。这将对我国NTD的病因研究有大的启示。华北地区一般农民新鲜蔬菜摄食量较城市居民为低。NTD的城、乡差别是否与文献报导的叶酸及其他维生素缺乏的可能病因有关,值得研究。

三、时间分布:本次资料表明城市的无论NTD率或无脑儿率80年代均比70年代下降50%(最近我们调查一所保存了70年代纪录的县医院12年的出生资料,也有类似下降)。此种下降趋势亦见于英、美、威尔士、北爱尔兰及澳大利亚^[3]。下降的原因不甚清楚。英国等地资料表明低社会阶层和经济收入低的家庭有较高的NTD率^[1,4]。因此,近年来生活水平普遍提高,可能是我地区NTD减少的一个原因。近年来有些医院实施产前诊断及发现无脑儿后作终止妊娠,可能是另一个原因,但非主要原因,因这类措施的实行在本地区还很不普遍。

国外关于NTD季节性的报导,各地结果常互相矛盾^[1,7]。我们观察到农村80年代NTD率有明显的9~11月的高峰,而且它是由无脑儿的秋季升高造成的。这点与Elwood在贝尔法斯特市的观察结果相符^[7]。从无脑儿出生高峰向后推至胚胎1月龄的可发生NTD的敏感期,正是12月下旬至2月份。此时期最寒冷,且农民摄食新鲜蔬菜特别不足,通过叶酸、维生素C等缺乏,可导致出生无脑儿机率升高。季节性问题的研究还启发我们思索的一个问题

是:季节性之有无和城乡分布之差异是否意味着在不同场合NTD的危险因子在质和量上有差别;或者甚至反映不同的疾病单位——如无脑儿和脊柱裂以及包含无脑儿或脊柱裂的畸形综合症。

四、NTD率在我国也有地区差异,且本文发现它还有城乡差别;在本地区80年代NTD比70年代有所减少,并且无脑儿似乎有秋季高峰。这些均支持外环境因素(如饮食等等)在NTD的发生中有着十分重要的作用。因此,只要研究清楚这些因子,预防和控制神经管畸形,将会有多种途径,并且是很有希望的。

结 语

利用北京地区8所城、乡医院历年产科7万6千余总出生的常规纪录,进行流行病学调查分析,发现各医院登记的出生缺陷中,无例外地神经管畸形总占第一位。460例神经管畸形中,无脑儿最多,占59.8%,脊柱裂占35.2%;病例中男:女的比值在AN和SB分别为0.34和0.49。本地区城市NTD率(2.7~5.5%)高于西方国家(一般在1.5%以下),而且比国内南方高些。本地区农村NTD率(8%左右)超过接近世界上著名的NTD高发区北爱尔兰的相应率。这些说明本地区,特别是农村,有神经管畸形流行。本地区农村NTD率远高于城市,相对危险度为3.0,80年代本地区NTD率比70年代下降约50%;农村NTD和无脑儿均呈现九、十月高峰。这些结果均支持发生NTD与外环境有很密切的关系的论点。此外,本文还简略地讨论了关于NTD的研究和预防的展望。

致谢 北医第一、第三附属医院、人民医院、首都医院、海淀医院、顺义县医院、房山及香河等县医院的妇产科,热情为我们提供了产科等登记记录。本教研室李宁华同志和房山县防疫站王砚英大夫参加了资料收集工作。在此一并致谢。

参 考 文 献

1. Elwood JM and Elwood JH, Epidemiology of Anencephalus and spina Bifida, Oxford University press, New York, 1980, Chap 7, 8, 9

(下转17页)

表 1

全球水质监测分析质量控制样品测定结果

世界卫生组织主办, 美国环保局环境监测与支持实验室发放未知控制样品 (1984年3月)

指标名称	水样 编号	真值	合格范围	长江 (湖北省环境 卫生监测站)		黄河 (山东站)		珠江 (广东站)		太湖 (江苏站)		全世界概况		
				测定值	是否合格	测定值	是否合格	测定值	是否合格	测定值	是否合格	参加 监测站 总数	合格 站数	合格率 (%)
铜 微克/升	1	32.5	26.0~39.0			31	合格	34	合格	28.8	合格	39	9	24
铜 "	2	2.60	1.60~3.60			2.8	"	2.8	"	2.2	"	36	8	25
汞 "	1	6.11	4.89~7.33	5.4	合格	5.8	"	5.9	"	6.0	"	30	11	37
汞 "	2	0.797	0.638~0.956	0.66	"	0.75	"	0.83	"	0.71	"	30	14	47
铅 "	1	210	168~252			198	"	200	"	197	"	38	15	38
铅 "	2	27.1	21.7~32.5			25	"	27	"	26.9	"	39	18	50
pH	3	5.45	5.35~5.55	5.42	合格	5.48	"	5.50	"	5.45	"	68	16	24
"	4	6.45	6.35~6.55	6.48	"	6.52	"	6.52	"	6.51	"	68	16	24
比电导 25°C微姆欧	1	136	~1240	153	"	144	"	139	"	142	"	54	6	11
"	2	568	~1670	562	"	576	"	561	"	577	"	54	3	6
总硬度 CaCO ₃ 计毫克/升	1	29.3	23.4~35.2					29.3	"	31.1	"	56	7	13
"	2	142	114~170					142.1	"	153	"	56	5	9
总碱度 "	1	18.4	14.7~22.1	18.8	合格	18.4	合格	18.0	"	21.3	"	65	11	17
"	2	84.9	67.9~102	82.5	"	82.7	"	85.5	"	82.7	"	65	7	11
氯化物 "	1	24.1	19.3~28.9	24.3	"	25.8	"	24.6	"	23.6	"	66	14	15
"	2	83.8	67.0~101	85.2	"	85.5	"	85.0	"	83.9	"	65	6	9
氟化物 "	1	0.147	0.0470~0.247							0.17	"	44	7	18
"	2	1.05	0.840~1.25							1.03	"	44	8	18
氨 氮 "	1	0.663	0.530~0.796	0.68	合格	0.68	合格	0.65	合格	0.68	"	51	17	33
"	2	2.51	2.01~3.01	2.50	"	2.48	"	2.50	"	2.52	"	52	14	27
硝酸盐氮 "	1	4.3	3.44~5.16	4.25	"	4.31	"	4.48	"	4.27	"	51	16	31
"	2	0.352	0.252~0.452	0.37	"	0.36	"	0.38	"	0.33	"	52	25	48
正磷酸盐 "	1	2.19	1.75~2.63	2.24	"	2.20	"	2.24	"	2.22	"	48	19	21
"	2	3.69	2.95~4.43	3.70	"	3.71	"	3.72	"	3.88	"	49	11	22
生化需氧量 "	1	26.7	21.4~32.0			26.5	"	28.0	"			43	24	55
"	2	61.1	48.9~73.3			48.3	不合格	57.0	"			42	24	57
艾氏剂 微克/升	1	0.118	0.0944~0.142			0.086	"					10	8	80
"	2	0.591	0.473~0.709			0.41	"					10	9	90
滴滴涕 "	1	0.312	0.112~0.312	0.138	合格	0.20	合格	0.224	合格	0.199	合格	13	2	15
"	2	0.397	0.297~0.497	0.375	"	0.36	"	0.447	"	0.440	"	13	3	23
滴滴涕 "	1	0.131	0.0310~0.231	0.129	"	0.12	"	0.127	"	0.129	"	13	2	15
"	2	0.507	0.406~0.608	0.546	"	0.45	"	0.518	"	0.541	"	13	3	23
滴滴涕 "	1	0.290	0.190~0.390	0.269	"	0.27	"	0.290	"	0.279	"	13	2	15
"	2	0.958	0.766~1.15	0.956	"	0.91	"	1.057	"	0.987	"	13	4	31
非滤过性残渣, 毫克/升	1	31.6	25.3~37.9			28.4	"	40.5	不合格			39	13	33
"	2	44.2	35.4~53.0			42.4	"	51.8	合格			39	11	28

(卫生部卫生防疫司供稿)

(上接35页)

2. Elwood JH et al, Brit J prev Soc Med, 27:73-80, 1973
3. International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring Systems. 1981 Annual Report, Swedish National Board of Health and Welfare, Stockholm, 1983, pp. 10-22, 40-43
4. Navin NC et al, Dev Med Child Neurol, 23:155-159,

1981

5. Lan Leck, Brit Med Journal, May 28, 1983, 1679-1680.
6. Mantel. N et al, J natl Cancer Inst 22:719-748, 1959
7. Elwood JH, Brit J Prev Soc Med 24:78-88, 1970.
8. 山西省卫生厅、山西医学院等, 中华流行病学杂志, 5(2):75-80, 1984
9. 全国围产期医学讨论会资料, 上海, 1982
10. 北京医学院卫生系毕业论文 内部资料(1979级, 1984).