

孕期吸烟与先天性腹裂胎儿关系的 Meta 分析

王来¹, 耿慧霞², 蒋建平¹

摘要: [目的] 探讨孕期吸烟与先天性腹裂胎儿的关系, 分析不同孕期和每天不同吸烟量对先天性腹裂的影响。[方法] 分别检索 6 个中英文文献数据库, 选择 6 篇符合纳入标准的文献, 通过 Review Manager 4.2 和 Stata 软件进行 Meta 分析。[结果] 孕期吸烟与先天性腹裂胎儿之间的合并效应值为 $OR=2.36$ (95% CI : 2.02~2.76); 每天吸烟量为 10~20 支及 >20 支的合并效应值分别为 $OR=2.29$ (95% CI : 1.89~2.77) 和 $OR=2.54$ (95% CI : 1.68~3.85), 吸烟量 <10 支的无统计学意义; 孕期前三个月吸烟的合并效应值为 $OR=2.46$ (95% CI : 1.52~3.98)。[结论] 孕期吸烟尤其孕期前三个月吸烟与先天性腹裂胎儿具有显著相关性, 此相关性随每天吸烟量的增加而增大。

关键词: 吸烟; 先天性腹裂; Meta 分析

A Meta-analysis on the Association between Maternal Smoking during Pregnancy and Prenatal Gastroschisis WANG Lai¹, GENG Hui-xia², JIANG Jian-ping¹ (1. Shangqiu Medical College, Shangqiu, He'nan 476100, China; 2. Department of Life Science, Shangqiu Normal University, Shangqiu, He'nan 476000, China)

Abstract: [Objective] To examine the association between maternal smoking during pregnancy and prenatal gastroschisis, also to investigate the effects of different pregnancy phases and the amount of smoking per day on gastroschisis. [Methods] Totally six studies published in Chinese and English literature databases were analyzed synthetically by Meta analysis through the Review Manager 4.2 and Stata software. [Results] The combined effect value of odds ratio (OR) between smoking during pregnancy and gastroschisis was 2.36 [95% confidence interval (CI): 2.02-2.76]. The combined effect value of OR was 2.29 (95% CI : 1.89-2.77) when the number of cigarettes smoked per day was between 10 to 20, and 2.54 (95% CI : 1.68-3.85) when more than 20. There was no statistical significance of the OR value when cigarettes smoked less than 10 per day. The value of OR was 2.46 (95% CI : 1.52-3.98) when women were smoking during the first three months of their pregnancy. [Conclusion] Smoking in the first three months during pregnancy had significant correlation with prenatal gastroschisis, and this correlation increased with the increasing daily smoking amount.

Key Words: smoking; prenatal gastroschisis; Meta analysis

先天性腹裂是一种严重的新生儿腹壁先天性畸形, 表现为前腹壁皮肤、筋膜和肌层的缺损, 缺损位于脐带一侧 (通常为右侧) 导致腹腔敞开, 小肠、结肠、胃等腹部内容物暴露并向腹腔外突出。这是危害新生儿健康的一种重要先天性疾病, 近十年来多个国家的发生率有上升的趋势, 其中在我国的发生率约为 $2.56/10^4$, 围产期死亡率高达 74.69%^[1]。流行病学调查表明, 先天性腹裂的发生与多种因素有关: ①孕妇年龄, 尤其是 <20 岁的低龄孕妇^[2]; ②基因多态性, 如参与血管发生、伤口修复、表皮真皮形成的酶的基因^[3]; ③孕期服用如麻黄碱、水杨酸类药物以及可卡因等^[4]; ④孕妇的生活习惯, 如吸烟、饮酒等^[5-6]。但孕期吸烟与先天性腹裂胎儿之间是否相关的认识迄今不一, 肯定与否定两者之间关系的观点都存在^[5-7]。本项目拟收集国内外公开发表的相关文献进行 Meta 分析, 以期了

解孕期吸烟与先天性腹裂胎儿之间的关系以及不同孕期、不同吸烟量对先天性腹裂的影响。

1 材料与方法

1.1 检索策略

共检索 6 个数据库, 以题目和摘要中含 “gastroschisis and smoking or cigarettes or tobacco” 为限制条件在美国国立生物技术信息中心 (NCBI) 的 PubMed 数据库、OVID 数据库所有 MEDLINE 子库进行检索; 在中国学术期刊网全文数据库、万方数据库、中国生物医学文献数据库 (CBM) 和维普中文科技期刊数据库的检索策略, 都同样以限制题目内 “吸烟+腹裂” 为检索词检索, 并对所有检索到的文献的参考文献再次检索, 以查全相关文献。所有检索文献截止时间为 2009 年 10 月。

1.2 文献的纳入标准和质量评价

1.2.1 纳入标准 ①均为国内外杂志上公开发表的文献; ②研究方法都是基于病例-对照的回顾性研究, 具有明确的研究年限; ③文献的语言为中文或英文; ④研究对象为吸烟的孕妇, 且有明显的对照研究; ⑤可通过文献中相关内容整理出完整

[基金项目] 河南省教育厅自然科学计划项目 (编号: 2009C310013)

[作者简介] 王来 (1979-), 男, 硕士, 讲师; 研究方向: 医学分子生物学和医学遗传学; E-mail: lawk00@163.com

[作者单位] 1. 商丘医学高等专科学校, 河南 商丘 476100; 2. 商丘师范学院生命科学系, 河南 商丘 476000

数据。经数据库初步搜索,并详细研读摘要信息,筛选出相关文献 17 篇,根据纳入标准,共获得 6 篇文献。

1.2.2 文献质量评价 根据 Newcastle-Ottawa (N-O) 质量表,主要从病例和对照的选择、可比性以及结局的确定性三方面来对文献质量进行评价。原则上最高得分为 9 分,分值越高说明质量越好。

1.3 统计分析

所有文献数据,如发表刊物、发表年份、研究类型、调查时间、调查地点、统计方法、病例和数据等,分别由二人独立收集、整理,最后两者进行核对。将核对无误的数据输入电脑建立相应数据库,应用 Meta 专用分析软件 Review Manager 4.2 完成所有资料的合并、异质性检验和森林图制作。如果各文献同质,采用固定效应模型 (Peto 法) 进行 Meta 分析;如果存在异质性,则采用随机模型 (DerSimonian-Laird 法) 计算合并的 OR 值及其 95% 可信区间 (95%CI)。采用 EGGER^[8] 等提出的方法在 Stata 软件中计算发表偏倚的 P 值, P>0.05 为无发表性偏倚。

2 结果

2.1 研究文献的基本情况

根据纳入标准,共获得有效文献 6 篇^[2, 5, 9-12], 累计调查对象 67 773 人, 其中病例 971 人, 对照 66 802 人。孕期吸烟情况分别通过调查问卷^[2, 5, 11-12], 电话寻访^[10]或者查阅医院资料^[9]的方法获得, 调查人群多涉及黑种人、英国人和西班牙人, 区域分布多为美国和英国^[5, 9, 10-11]。对纳入文献的 N-O 质量分析

显示,得分分值最高分为 8 分,最低分为 5 分。

2.2 孕期吸烟与先天性腹裂的关系

经异质性检验 $P=0.94 (P>0.05)$, 因此可认为每个研究之间同质性较好, 采用固定效应模型进行分析 (图 1)。孕期吸烟和先天性腹裂之间的合并效应值为 $OR=2.36 (95\%CI: 2.02\sim2.76)$ 。进一步分析孕期吸烟量与先天性腹裂胎儿的关系, 吸烟量 <10 支/d 的合并效应值为 $OR=1.45 (95\%CI: 0.52\sim4.02)$ 无统计学意义; 10~20 支/d 以及 >20 支/d 的合并效应值分别为 $OR=2.29 (95\%CI: 1.89\sim2.77)$ 和 $OR=2.54 (95\%CI: 1.68\sim3.85)$ 均具有统计学意义^[5, 10, 12]。对吸烟时间的分析表明, 孕期的前三个月吸烟与先天性腹裂的发生具有统计学意义, 其合并效应值为 $OR=2.46 (95\%CI: 1.52\sim3.98)$ ^[2, 12]。

2.3 发表偏倚分析

使用 Review Manager 4.2 软件制作的漏斗图观测纳入研究的文献无明显偏倚。此漏斗图是根据样本量小的文献分散在图的底部, 样本大的相对集中在图形的顶部, 由于大样本研究的效应值分布随着样本量的增加而逐渐集中变窄, 在没有偏倚的情况下, 呈现对称的倒漏斗图。从图 2 可见文献分布均匀, 未见明显偏倚。由于漏斗图没有定性的指标来精确判定, 所以每个人的观测结果可能存在偏差, 为克服这种缺陷, EGGER 等提出以线型回归模型来判断文献发表偏倚, 该模型以精确度 (标准误的倒数) 为自变量, 标准正态离差 (SND) 为应变量进行回归分析。使用 Stata 软件做 Egger 发表偏倚分析, 结果显示 $P=0.642$, 精确表明本文纳入的 6 篇文献无显著发表偏倚。

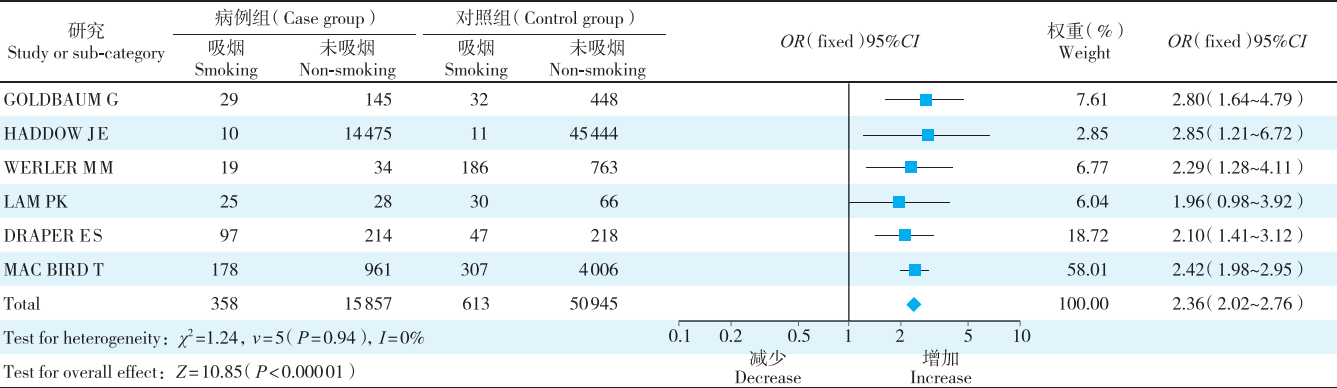


Figure 1 Results of fixed effects meta-analysis of the relative risk of gastroschisis in the offspring of mothers who smoked during pregnancy

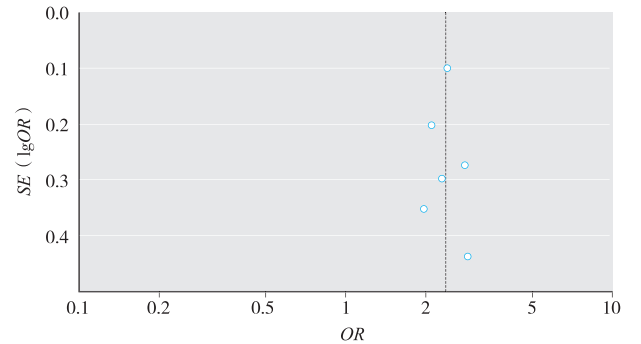


Figure 2 The funnel plot to detect possible publication bias for the association between gastroschisis and maternal smoking

3 讨论

先天性腹裂可能是由胚胎早期发育过程中脐肠系膜动脉血管发育终止造成的, 孕早期接触收缩血管的化学物质很容易导致此类疾病的发生, 如香烟烟雾中的尼古丁以及其他化合物, 另外, 像细胞凋亡和血管发生等生物学过程也参与其中^[13]。对参与血管发生、完整性维护、伤口修复、真皮和表皮形成等发育相关的 32 个酶基因多态性的研究显示, 孕期的前三个月吸烟可诱导这些基因表达导致先天性腹裂的发生, 其机制可能是吸烟直接 (或烟雾中的 Cd²⁺ 等间接) 诱导肿瘤坏死因子 (TNF)-α 的形成, 引起 SELE、ICAM-1 和 NOS 3 基因的表达, 后者使真皮和表皮的形成、修复过程削弱而引起腹裂^[3]。

虽有文献报道孕期吸烟与先天性腹裂之间并没有明显的

因果关系,但本项目的 Meta 分析表明两者之间关系密切,不同研究之间的差异可能是由于调查对象的区域性分布、对孕妇吸烟信息获得的途径以及选择的研究方法不同所造成的。对吸烟量的分析表明,超过 10 支/d 时可以明显地引起先天性腹裂胎儿的发生,吸烟量越大相关性越明显;而少于 10 支/d 的吸烟量影响效果并不明显,这可能与文献搜集的案例较少有关,也可能是调查对象不想让别人知道自己吸烟有意隐瞒真相而使分析出现偏差^[14]。另外,对不同孕期吸烟与先天性腹裂胎儿的关系分析与多篇文献报道一致^[6, 10],即孕期的前三个月吸烟可明显引起先天性腹裂胎儿的发生,其机制可能是孕期第 5 周到第 8 周之间孕妇已经发现自己怀孕,毅然戒烟而此时缺陷已经形成^[2]。

对文献异质性的分析发现,纳入文献不存在明显的异质性问题,相反同质性较好($P=0.642$),这可能与研究对象的区域性分布过于集中有关,如纳入分析的 6 篇文献中有 5 篇是美国的数据,致使此次分析结果的代表性具有一定的局限,这就需要今后对不同地区不同种族此类数据的大量调查来补充。通过对中文数据库的搜索发现,孕期吸烟与先天性腹裂胎儿之间相互关系研究国内几乎一片空白,提示我们今后需加强对此类数据的收集和研究。

综上所述,通过以上分析表明,孕期吸烟尤其是孕期的前三个月吸烟是先天性腹裂胎儿发生的危险因素。根据先天性腹裂发生机制可以推理被动吸烟的烟雾中同样存在可以诱导先天性腹裂发生相关基因表达的化学成分,这就要求医疗部门和妇幼保健机构需加强对孕妇吸烟(或被动吸烟)危害的教育,以防止先天性腹裂缺陷胎儿的出生,提高我国人口的出生素质。

参考文献:

- [1] 周光萱,朱军,代礼,等.1996 至 2000 年全国先天性腹裂畸形监测资料分析[J].中华预防医学杂志,2005,39(4): 257-259
- [2] HADDOW JE, PALOMAKI GE, HOLMAN MS. Young maternal age and smoking during pregnancy as risk factors for gastroschisis[J]. Teratology, 1993, 47(3): 225-228.
- [3] TORFS CP, CHRISTIANSON RE, IOVANNISCI DM, et al. Selected gene polymorphisms and their interaction with maternal smoking, as risk factors for gastroschisis[J]. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol, 2006, 76(10): 723-730.
- [4] TORFS CP, KATZ EA, BATESON TF, et al. Maternal medications and environmental exposures as risk factors for gastroschisis[J]. Teratology, 1996, 54(2): 84-92.
- [5] DRAPER ES, RANKIN J, TONKS AM, et al. Recreational drug use: a major risk factor for gastroschisis? [J]. Am J Epidemiol, 2007, 167(4): 485-491.
- [6] FELDKAMP ML, ALDER SC, CAREY JC. A case control population-based study investigating smoking as a risk factor for gastroschisis in Utah, 1997-2005[J]. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol, 2008, 82(11): 768-775.
- [7] ZAMAKHSHARY M, YANCHAR NL. Complicated gastroschisis and maternal smoking: a causal association? [J]. Pediatr Surg Int, 2007, 23(9): 841-844.
- [8] EGGER M, DAVEY SG, SCHNEIDER M, et al. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test [J]. BMJ, 1997, 315(7109): 629-634.
- [9] GOLDBAUM G, DALING J, MILHAM S. Risk factors for gastroschisis [J]. Teratology, 1990, 42(4): 397-403.
- [10] WERLER MM, SHEEHAN JE, MITCHELL AA. Association of vasoconstrictive exposures with risks of gastroschisis and small intestinal atresia [J]. Epidemiology, 2003, 14(3): 349-354.
- [11] LAM PK, TORFS CP. Interaction between maternal smoking and malnutrition in infant risk of gastroschisis [J]. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol, 2006, 76(3): 182-186.
- [12] MAC BIRD T, ROBBINS JM, DRUSHEL C, et al. Demographic and environmental risk factors for gastroschisis and omphalocele in the National Birth Defects Prevention Study [J]. J Pediatr Surg, 2009, 44(8): 1546-1551.
- [13] HOYME HE, HIGGINBOTTOM MC, JONES KL. The vascular pathogenesis of gastroschisis: intrauterine interruption of the omphalomesenteric artery [J]. J Pediatr, 1981, 98(2): 228-231
- [14] DIETZ PM, ADAMS MM, KENDRICK JS, et al. Completeness of ascertainment of prenatal smoking using birth certificates and confidential questionnaires: variations by maternal attributes and infant birth weight. PRAMS Working Group. Pregnancy Risk Assessment Monitoring System [J]. Am J Epidemiol, 1998, 148(11): 1048-1054.

(收稿日期: 2009-12-30)

(英文编审: 黄建权; 编辑: 徐新春; 校对: 丁瑾瑜)