

舟山海岛地区先天性心脏病危险因素的巢式病例对照研究

吴金华¹, 陈海兰¹, 陈坤², 缪凡²

摘要: **目的** 了解浙江省舟山海岛地区先天性心脏病(CHD)的相关影响因素,为寻找降低该地区CHD患病率的防治措施提供线索。**方法** 采用基于人群的巢式病例对照研究设计,从2000-2006年舟山市海岛地区以人群为基础的出生缺陷监测数据库中选择45例先天性心脏病病例,采用1:3频数匹配随机从数据库中抽取对照135名,进行回顾性分析。**结果** 多因素logistic回归分析结果显示,丈夫年龄、孕前6个月内服避孕药和梅毒检测试验被纳入最后的模型中。与≤25岁组相比,孕妇丈夫年龄26~30岁者会显著增高胎儿患CHD的风险性,OR值为9.61(95%CI:1.17~78.94),而31岁组与其比较差异则无统计学意义。孕前6个月内服避孕药和梅毒感染也都具有危险效应,OR值分别为5.48(95%CI:1.48~20.30)、4.36(95%CI:1.26~15.05)。**结论** 孕前6个月内服用避孕药和梅毒检测阳性对孕妇分娩先天性心脏病患儿的危险性增加,需要采取措施进行干预。

关键词: 出生缺陷监测;巢式病例对照研究;先天性心脏病

中图分类号:R541.1

文献标识码:A

文章编号:1003-9961(2008)08-0510-05

Nested case-control study of risk factors of congenital heart disease in Zhoushan archipelago
WU Jin-hua*, CHEN Hai-lan, CHEN Kun, MIAO Fan. *Zhoushan Municipal Women and Children Health Care Center, Zhoushan 316000, China

Corresponding author: WU Jin-hua, Email: wjh964567@zj.com

Abstract: **Objective** The study was conducted to identify the risk factors of congenital heart disease (CHD) in Zhoushan Archipelagoes, providing evidence for the development of corresponding preventive strategies. **Methods** The nested case-control study was population-based and retrospective, with 45 CHD patients recruited according to the data from the birth defect surveillance database in Zhoushan from 2000 to 2006, and 135 randomized control subjects collected, the ratio of frequency being 1:3. **Results** According to the results of multivariate logistic regressions, the paternal age, oral contraceptives used within 6 months before pregnancy, and maternal syphilis infections were considered influential variables. Compared with the younger group (with the paternal age ≤25), pregnant women who had 26-to-30-year-old spouses presented significantly higher risks to have CHD fetuses, the OR being 9.61 (95% CI: 1.17-78.94), whereas no distinguishable difference was shown when comparing to the 31-year-old group. Exposure to contraceptives or syphilis infections within 6 months before pregnancy also added to the risks, the OR being 5.48 (95% CI: 1.48-20.30) and 4.36 (95% CI: 1.26-15.05), respectively. **Conclusion** Exposure to contraceptives or syphilis infections within 6 months before pregnancy would add to the risks of having fetuses with congenital heart diseases. Therefore, preventive intervention shall be given.

Key words: birth defects surveillance; nested case-control study; congenital heart disease

先天性心脏病(congenital heart disease, CHD)是由于胚胎时期心脏和大血管发育异常引起的结构和/或功能障碍。目前,只有通过避免接触CHD的危

险因素来降低其在围产儿中的患病率。本研究通过对舟山市出生缺陷监测资料分析,了解海岛地区CHD的危险因素,为海岛地区CHD防治措施的制定提供线索。

基金项目:浙江省舟山市医药卫生科技计划项目(05B07)

作者单位:1.浙江省舟山市妇幼保健院,浙江舟山316000;2.浙江

大学公共卫生学院流行病学教研室

作者简介:吴金华,男,江西省萍乡人,主要从事妇幼保健工作

通讯作者:吴金华, Tel: 0580-2065007, Email: wjh964567@zj.com

收稿日期:2008-04-20

1 材料与方法

1.1 研究人群 选择浙江省舟山市定海区为研究现场,舟山本地户口妇女在婚前检查进行“围产保健册”登记,并根据妇女所处围产保健的相应阶段填写

“围产保健册”中相应的内容。孕妇在分娩结束后,围产保健册上交到舟山市妇幼保健医院档案科,然后进行资料的计算机录入。从2000年1月1日至2006年12月31日,总计录入21 520条孕妇的围产保健册内容,其中资料完整18 486条,有效率为85.90%。

1.2 研究方法 “围产保健册”由中美预防神经管畸形合作项目办公室制定。“围产保健册”的内容主要包括“一般情况表”、“初次孕产期检查表”、“产前复查表”、“产时至出院前情况表”等。

一般情况表包括填表日期、孕妇出生日期、职业、民族、文化程度、既往病史、月经史、与丈夫有无血缘关系、丈夫母亲是否生育过畸形儿、既往婚育史,其中在既往病史内的疾病种类包括心脏病、结核病、肾病、肝病、慢性高血压、糖尿病、贫血、甲状腺功能亢进(甲亢)、精神病,月经史包括初潮年龄、周期、月经量、经血颜色、痛经情况。

初次孕产期检查表内容包括孕次、产次、既往孕产史、早孕异常情况、血压、身高、体重、辅助实验室检查结果,其中既往孕产史包括早产次数、生育畸形儿次数、死胎死产次数、自然流产次数、人工流产次数等,早孕异常情况包括怀孕前6个月内服避孕药、阴道出血、剧烈呕吐(以尿酮体阳性为标准)、发热(体温 ≥ 38.5 ℃,持续 ≥ 24 h),辅助实验室检查内容包括血红蛋白量、尿蛋白、尿糖、乙型肝炎病毒表面抗原(HBsAg)、血型、梅毒检测。

1.3 病例的选择 本研究的CHD病例从出生缺陷登记表中获得,根据出生缺陷登记表中的围产保健册编码,从舟山市定海区围产保健册信息库中获得孕妇的基本信息。本研究的CHD包括室间隔缺损、房间隔缺损、大血管错位、法洛四联症、肺动脉狭窄、动脉导管未闭、动脉干等所有心脏先天畸形,总计49例,有4例病例因电子数据不完整被剔除,最后进入分析的为45例。

1.4 对照的选择 对照信息来自于定海区围产保健册电子资料库。根据病例对照研究样本量计算公式,考虑病例数较少,对照采用1:3频数匹配,根据每年中CHD的发生例数,按照比率相应随机抽取对照。为防止对照因数据不全导致信息缺失,每个对照均选择3个候补对照,具体做法就是根据所选对照所在填写围产保健册日期依次往下寻找3个对照,并依次编码为候补1、候补2、候补3,最后总计获得有效对照135例。

1.5 质量控制 所有参与项目的妇产科医生均进

行“围产保健册”填写的培训工作,并对培训结果进行考核,不合格者进行再次培训,直到合格为止。对于定海区孕妇围产保健册资料,填写完毕后审核,若发现有疑问者及时补充调查。

1.6 数据整理及统计分析 有关变量进行必要的编码后建立数据库。二分类变量与CHD的关系采用Pearson χ^2 统计分析,采用趋势性检验分析多有序分类变量与CHD之间的关系。采用单因素logistic回归计算各变量比值比(odds ratio, OR)和95%的可信区间(confidence interval, CI)。在单因素统计分析的基础上,纳入有统计学意义及专业上有意义的变量,采用前向逐步法(Forward: LR),变量进入值采用0.05,变量剔除值采用0.10,进行多因素logistic回归模型拟合。以上分析在SPSS 13.0软件和Excel软件中进行。

2 结果

2.1 研究对象基本情况 本研究的CHD共45例,其中单一CHD 43例,复合畸形2例,其中1例合并21-三体综合征,1例合并唇腭裂。45例CHD中,2001年1例,2002年4例,2003年14例,2004年7例,2005年11例,2006年8例。对照为135例,其所分娩的胎儿均为正常胎儿。

180名妇女均为汉族,在围产保健册中糖尿病、心脏病、肾病、肝病、慢性高血压、贫血、甲亢、精神病选项均显示“无”,孕妇与其丈夫均无血缘关系,其丈夫的母亲均未生育过畸形儿。180名孕妇平均年龄在病例组中为26.36岁,对照组中平均年龄为26.46,两组差异无统计学意义;孕妇与其丈夫平均年龄,病例组为29.91岁,对照组为29.39岁,差异无统计学意义。

2.2 单因素分析结果 表1显示孕妇怀孕时年龄、孕妇BMI指数、孕妇初潮年龄、孕妇文化程度、孕妇职业与CHD之间不存在统计学关联,同时趋势性检验显示病例组与对照组各因素均衡性较好。孕妇的有无自然流产史与CHD存在统计学关联,OR值为3.37(95%CI:1.11~10.21)。孕妇丈夫26~30岁组与 ≤ 25 岁组相比,其OR值为8.96(95%CI:1.15~69.75),但 ≥ 31 岁组与 ≤ 25 岁组相比则无统计学意义($P=0.073$)。

2.3 早孕异常情况与CHD 在妊娠早孕异常情况中,主要包括孕前6个月内服避孕药、剧烈呕吐、发热、痛经、阴道出血5个选项。统计结果显示孕妇是否剧烈呕吐、痛经、阴道出血与CHD不存在统

表 1 人口学状况的单因素回归分析结果

Table 1 Univariate regression analysis of demographic characteristics

统计参数	对照	病例	χ^2 值	P 值	OR 值	95%CI
孕妇年龄(岁)						
≤25	62	24			1.00	ref.
26~30	56	12	3.549	0.170	0.55	0.25~1.21
≥31	17	9			1.37	0.54~3.48
趋势检验				P=1.0		
孕妇 BMI 指数						
<20	61	13			1.00	ref.
20~25	63	28	3.738	0.154	2.09	0.99~4.40
>25	11	4			1.71	0.47~6.21
趋势检验				P=0.18		
孕妇初潮年龄						
≤15	93	27	1.193	0.275	1.00	ref.
>15	42	18			1.48	0.73~2.97
孕妇文化程度						
初中及以下	76	22			1.00	ref.
高中	40	17	1.061	0.588	1.47	0.70~3.08
大学及以上	19	6			1.09	0.39~3.07
趋势检验				P=0.592		
妇女职业						
农民	93	27	1.193	0.275	1.00	ref.
非农民	42	18			1.48	0.73~2.97
自然流产史						
否	128	38			1.00	
是	7	7	4.61	0.047	3.37	1.11~10.21 ⁽¹⁾
丈夫年龄						
≤25	21	1			1.00	ref.
26~30	68	29	6.155	0.046	8.96	1.15~69.75 ⁽¹⁾
≥31	46	15			6.85	0.85~55.31
趋势检验				P=0.257		
合计	135	45				

注:(1) $P<0.05$,常数项不在结果中列出

计学关联,而孕前 6 个月内服避孕药则会引起孕妇分娩 CHD 患儿的风险性加大,OR 值为 6.03(95%CI:1.68~21.71),孕妇在早孕期发热也与 CHD 存在统计学关联,OR 值为 6.49(95%CI:1.15~36.71)。见表 2。

2.4 早孕期辅助检查与 CHD 在孕妇早孕期辅助检查的结果中,孕妇尿糖阳性、梅毒检测阳性均会显著增高孕妇分娩 CHD 胎儿的风险性,OR 值分别为 6.49(95%CI:1.15~36.71)、3.37(95%CI:1.11~10.21),HBsAg 阳性与 CHD 之间的关联性还不能确定($P=0.05$)。孕妇 O 型血与 A 型血相比,其分娩 CHD 胎儿的风险性较低,OR 值为 0.40(95%CI:0.17~0.93),未发现 B 型血、AB 型血与 A 型血之间的差异有统计学意义。同时,也未发现血红蛋白值、尿蛋白检测与分娩 CHD 患儿存在统计学关联。见表 3。

表 2 妊娠早孕期异常情况与 CHD 之间的关系

Table 2 Relationship between preterm pregnancy abnormalities and CHD

体检结果	对照	病例	χ^2 值	P 值	OR 值	95%CI
孕前 6 个月内服避孕药						
否	131	38			1.00	ref.
是	4	7	-	0.006 ⁽²⁾	6.03	1.68~21.71 ⁽¹⁾
剧烈呕吐						
否	135	45				
是	0	0				
发热						
否	133	41			1.00	ref.
是	2	4	-	0.034 ⁽²⁾	6.49	1.15~36.71 ⁽¹⁾
痛经						
否	115	43	3.38	0.066	1.00	ref.
是	20	2			0.27	0.06~1.19
阴道出血						
否	127	43			1.00	ref.
是	8	2	-	1.000	0.74	0.15~3.61
合计	135	45				

注:(1) $P<0.05$;(2) Fisher 精确概率法计算结果

表 3 早孕期妇女辅助检查结果与 CHD 之间的关系

Table 3 Relationship of laboratory tests of preterm pregnant women and CHD

体检结果	对照	病例	χ^2 值	P 值	OR 值	95%CI
血红蛋白值						
<10.5 g	8	3			1.00	ref.
10.5~13.5 g	122	38	1.865	0.394	0.83	0.21~3.29
>13.5 g	5	4			2.13	0.33~13.81
趋势检验				P=0.440		
尿蛋白						
阴性	120	37	1.323	0.250	1.00	ref.
阳性	15	8			1.73	0.68~4.40
尿糖						
阴性	133	41	4.47	0.034	1.00	ref.
阳性	2	4			6.49	1.15~36.71 ⁽¹⁾
HBsAg						
阴性	123	36	3.844	0.050	1.00	ref.
阳性	12	9			2.56	1.00~6.56 ⁽¹⁾
ABO 血型						
A	42	22			1.00	ref.
B	29	8	4.974	0.174	0.53	0.21~1.34
O	48	10			0.40	0.17~0.93 ⁽¹⁾
AB	16	5			0.60	0.19~1.84
梅毒检测试验						
阴性	128	38	4.611	0.032	1.00	ref.
阳性	3	7			3.37	1.11~10.21 ⁽¹⁾
合计	135	45				

注:(1) $P<0.05$

2.5 多因素 logistic 回归分析 将以上有统计学意义的相关变量包括孕妇年龄、孕妇自然流产史、丈夫年龄、孕前 6 个月内服避孕药情况、早孕期发热情

况、尿糖、HBsAg、血型、梅毒检测等纳入 logistic 模型进行拟合,多因素回归分析结果见表 4,丈夫年龄、孕前 6 个月内服避孕药、梅毒检测试验被纳入最后的模型中。与 ≤25 岁组相比,孕妇丈夫年龄 26~30 岁之间者会显著增高胎儿患 CHD 的风险性,OR 值为 9.61(95%CI:1.17~78.94),而 31 岁组与其比较则差异无统计学意义。孕前 6 个月内服避孕药和梅毒感染也都具有危险效应,OR 值分别为 5.48(95%CI:1.48~20.30)、4.36(95%CI:1.26~15.05)。

表 4 CHD 影响因素多因素 logistic 回归分析

Table 4 Results of multivariate logistic regressions of CHD

变量	B	s _e	Wald	df	P 值	OR 值	95%CI
丈夫年龄(岁)							
≤25	-	-	4.564	2	0.102	1.00	ref.
26~30	2.263	1.074	4.437	1	0.035	9.61	1.17~78.94
>31	2.034	1.101	3.410	1	0.065	7.64	0.88~66.16
孕前 6 个月内服避孕药	1.701	0.668	6.483	1	0.011	5.48	1.48~20.30
梅毒检测试验	1.473	0.632	5.429	1	0.020	4.36	1.26~15.05
Constant	-3.394	1.061	10.237	1	0.001	0.03	

3 讨论

由于胚胎发育是人体发育过程中的最敏感时期,心脏发育各个阶段的异常均会导致各种类型的先天性心脏病^[1]。对于胎儿心脏发育的基础研究表明,心脏的胚胎发育受一系列复杂的转录因子网络所调节,转录因子将信号通路与基因表达联系起来,共同参与心脏肌肉的形成、心房心室的分隔、瓣膜的形成、部分组织的退化等等,NK2-MEF2-GATA-Tbx-Hand 是其调控网络的核心,另外还有其他修饰基因参与其中,在环境因素或者自身 NDA 复制错误引起心脏基因调控网络的突变,则会引起心脏先天畸形^[2]。由于目前还不能通过对心脏转录因子的调控而达到预防和治疗先天性心脏病的目的,只有通过避免接触先天性心脏病的危险因素来降低其在围产儿中的患病率。

3.1 人口学状况与 CHD

3.1.1 孕妇职业暴露与 CHD 目前对于母亲职业是否与 CHD 存在关联暂无明确结论。Thulstrup, Bonde^[3]对 2005 年来 Medline 收录的有关母亲暴露和出生缺陷结局进行了综述,未发现职业暴露与先天性心脏病强有力的证据。华盛顿州一项基于人群的病例对照研究^[4],对 3489 例单独室间隔缺损和 13 290 名对照进行分析,未发现不同职业与室间隔缺损存在关联。本次研究也未发现职业暴露与 CHD

关联有统计学意义。这可能是由于舟山海岛女性人口除了部分从事于公检法文教卫等六大部门外,大多数从事商业买卖、家庭事务等,职业环境暴露因素不明显。

3.1.2 孕妇妊娠年龄与 CHD 国内有研究认为,母亲高孕龄年龄与 CHD 存在统计学关联^[5]。美国亚特兰大出生缺陷项目组(MACDP)一项病例对照研究表明,在控制了母亲种族、婴儿性别、出生年份后,进行了多因素回归模型拟合,与 25~29 岁组相比,35~40 组与非染色体型先天性心脏病存在统计学关联,OR 值为 1.12(95%CI:1.03~1.22)。夏威夷基于人群的出生缺陷登记资料研究表明^[6],在排除了已知染色体突变的 CHD 后,>35 岁年龄组与<34 岁年龄组相比,室间隔缺损、房间隔缺损、左心发育不全综合征的 RR 值分别为 1.25 (95% CI:1.06~1.46)、1.29 (1.01~1.61)、2.21 (1.06~4.07),但在其他 CHD 类型中未发现显著性差异。在瑞典 1992~2001 年一项基于人群的前瞻性队列研究中^[7],在 6346 例 CHD 母亲妊娠年龄与所有 770 355 例分娩孕妇妊娠年龄相比,6 个年龄段构成比不存在统计学差异。本次研究未发现孕妇妊娠年龄与先天性心脏病存在统计学关联。

3.1.3 孕妇 BMI 指数与 CHD Cedergren, Kallen^[8]研究发现,妇女 BMI 指数>29 具有危险效应。在本次研究中,描述性统计数据显示 180 例研究对象 BMI 指数平均为 20.8,标准差为 2.9,几乎不存在肥胖问题,这可能与舟山居民长期摄入海洋鱼类、贝类等优质蛋白质、较少摄入猪肉脂肪等有关联,这可能是本次研究未发现 BMI 指数与 CHD 存在关联的原因。

3.1.4 孕妇学历和 CHD 在孕妇学历与 CHD 的关系的研究中,刘世炜等^[9]发现孕妇高学历可以降低分娩 CHD 患儿的风险性,OR 值为 0.31(95%CI:0.15~0.67)。Verkleij-Hagoort 等^[10]通过病例对照研究发现,高学历组妇女其分娩 CHD 患儿的风险性要低于低学历组,可能原因是由于高学历的母亲倾向于服用维他命营养素,而此类物质存在一定的健康效应。本次研究没有发现孕妇学历高低与 CHD 存在统计学关联,可能是随着围产保健水平的提高,以及计划生育使得妇女对胎儿格外的重视,学历低的妇女可以通过医生的健康教育和健康促进工作,补充因学历低所缺围产保健知识,使得两者的分娩结局没有存在明显差异。

3.2 孕早期异常情况与 CHD 本次研究发现,孕妇孕早期发热是 CHD 的危险效应。将发热与梅毒感

染检测进行关联检验, $P=0.018<0.05$, 相关系数 $r=0.177$, 说明孕妇发热可能是由于病毒感染引起的; 梅毒感染与 CHD 存在显著的统计学关联, OR 值为 $4.36(95\%CI: 1.26\sim 15.05)$ 。

此外, 本次研究发现, 怀孕前 6 个月内服用避孕药会增高胎儿患 CHD 的风险性。虽然目前有很多研究表明孕妇服用抗癫痫、抗抑郁等药物具有危险效应^[1], 但未见报道孕妇服用避孕药与 CHD 存在统计学关联, 可能有两种原因: (1) 部分妇女采用药物避孕, 由于避孕失败导致怀孕, 这些未按照计划进行怀孕出生的胎儿, 在其发育早期往往会受到各种因素的干扰, 而有计划进行怀孕的男女双方, 往往会采取一些措施(戒酒、戒烟), 有意识加强身体锻炼等, 这些措施都有助于胎儿的健康生长。(2) 避孕药确实会使胎儿患 CHD 的风险性增高。为了降低出生缺陷患病率, 有必要建议妇女采取有计划的方式怀孕, 这样可以知道自己已经怀孕的情况下, 避免接触各种已知的致畸物质。

在单因素 logistic 回归中, 自然流产史有无与 CHD 存在统计学关联, OR 值为 $3.37(95\%CI: 1.11\sim 10.21)$, 但未进入多因素 logistic 回归分析结果。

本次研究显示, 孕早期剧烈呕吐、阴道出血、痛经与 CHD 没有统计学关联, 可能是这些情况都是妊娠早期的正常反应, 不会影响到胎儿在母体子宫的生长发育。

3.3 孕妇辅助检查结果与 CHD 单因素 logistic 回归结果显示, 在辅助检查结果中, 孕妇的血红蛋白值、尿蛋白与 CHD 之间没有统计学关联, 同时暂不能肯定 HBsAg 阳性是 CHD 的危险因素, 因为其 P 值 $=0.05$ 。研究表明^[2], 母亲糖尿病是胎儿先天性心脏病的影响因素, 同时也是早产、低出生体重儿的影响因素。

除了目前已知的致畸因素外, 随着工业对海洋污染的加剧, 鱼类对重金属、有机毒物具有富集作用, 使得海洋鱼类体内重金属含量升高, 但有研究表明^[3], 除镍超标以外, 舟山海域 9 种经济鱼类体内重金属及六六六、DDT 毒物均符合生物卫生质量指数。尽管如此, 由于特殊的饮食习惯和海岛居住环境, 在累计摄入鱼类等海洋性食品方面, 舟山人群要远远高于非沿海地区人群, 使得舟山孕妇及胎儿在生长发育过程中对于此类物质的暴露明显要高于内陆人群, 这是否与 CHD 的高发生率有关联, 还有待

于进一步的研究证实。

参考文献

- [1] Zhang GZ, Geng B. Echocardiography[M]. Beijing: China Medical Science and Technology Press, 2004:4-10. (in Chinese)
张桂珍, 耿斌主编. 实用胎儿超声心动图学[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2004:4-10.
- [2] Olson EN. Gene regulatory networks in the evolution and development of the heart [J]. Science, 2006, 313 (5795): 1922-1927.
- [3] Thulstrup AM, Bonde JP. Maternal occupational exposure and risk of specific birth defects[J]. Occup Med, 2006, 56(8): 532-543.
- [4] Batra M, Heike CL, Phillips RC, et al. Geographic and occupational risk factors for ventricular septal defects: Washington State, 1987-2003[J]. Arch Pediat Adol Med, 2007, 161(1): 89-95.
- [5] Qiu XQ, Qin YM, Xie XY, et al. Investigation on the risk factors for 1286 cases of congenital heart diseases[J]. Acta Univ Med Tongji, 1999, 28(5):399-401. (in Chinese)
仇小强, 覃益敏, 谢晓宇, 等. 1286 例先天性心脏病患儿致病因素的调查研究[J]. 同济医科大学学报, 1999, 28(5): 399-401.
- [6] Forrester MB, Merz RD. Descriptive epidemiology of selected congenital heart defects, Hawaii, 1986-1999 [J]. Paed Perinat Epidemiol, 2004, 18(6): 415-424.
- [7] Cedergren MI, Kallen BA. Obstetric outcome of 6346 pregnancies with infants affected by congenital heart defects[J]. Europ J Obst, Gynecol Reprod Biol, 2006, 125(2): 211-216.
- [8] Cedergren MI, Kallen BA. Maternal obesity and infant heart defects [J]. Obes Res, 2003, 11(9): 1065-1071.
- [9] Liu SW, Chen JW, Ji JF, et al. Matched case-control study on the risk factors of congenital heart disease [J]. Chinese Journal of Natural Medicine, 2004, 6(4): 219-223. (in Chinese)
刘世炜, 陈景武, 季加芬. 先天性心脏病危险因素的 1:2 病例对照研究[J]. 中国自然医学杂志, 2004, 6(4): 219-223.
- [10] Verkleij-Hagoort AC, de Vries JH, Ursem NT, et al. Dietary intake of B-vitamins in mothers born a child with a congenital heart defect[J]. Europ J Nutr, 2006, 45(8): 478-486.
- [11] Sipek A, Gregor V, Horacek J, et al. Birth defects' occurrence in offspring of mothers taking 1st trimester medication in the Czech Republic in 1996-2004 [J]. Ceska gynekologie/Ceska levarska spolecnost J Ev, 2006, 71(4): 284-291.
- [12] Abu-Sulaiman RM, Subaih B. Congenital heart disease in infants of diabetic mothers: echocardiographic study [J]. Ped Cardiol, 2004, 25(2): 137-140.
- [13] Wang JY, Tong ZD, Yan JB. Study on the relationship between contents of poison in fishes and the levels of ocean pollutants in Zhoushan fishery[J]. Chin J Epidemiol, 2005, 26(1):18-21. (in Chinese)
王建跃, 仝振东, 严剑波. 舟山渔场鱼类毒物含量与海洋环境污染状况的关系研究[J]. 中华流行病学杂志, 2005, 26(1):18-21.