

·信息研究·

# 孕期吸烟与先天性唇腭裂关系的 Meta 分析

丁学强<sup>1</sup>, 陈丹<sup>1</sup>, 王安训<sup>1</sup>, 陈宇<sup>1</sup>, 骆福添<sup>2</sup>

(中山医科大学 1. 附属第一医院口腔科, 2 统计学教研室, 广东广州 510080)

**摘要:**【目的】探讨孕期吸烟与先天性唇腭裂发生的关系。【方法】采用 Meta 分析法对收集到的国内外有关先天性唇腭裂与孕期吸烟关系的研究进行综合的定性和定量研究。【结果】先天性唇腭裂与孕期吸烟存在相关关系, 先天性唇腭裂(CLP)、唇裂伴或不伴腭裂(CL±P)以及腭裂(CP)与孕期吸烟关系的合并优势比(ORc 值)分别为 1.369, 1.387, 1.269。【结论】该研究结果显示孕期吸烟可增加先天性唇腭裂发生的危险性。

关键词: 吸烟; 唇裂; 腭裂; 统计学; Meta 分析

中图分类号: R782 文献标识码: A 文章编号: 1000-257X(2002)02-0154-04

**Meta-analysis of the Relationship Between Maternal Cigarette Smoking During Pregnancy and Congenital Cleft Lip/Palate** DING Xue-qiang<sup>1</sup>, CHEN Dan<sup>1</sup>, WANG An-xun<sup>1</sup>, CHEN Yu<sup>1</sup>, LUO Fu-tian<sup>2</sup>. (1. Department of Stomatology, First Affiliated Hospital, 2. Department of Statistics, Sun Yat-sen University of Medical Sciences, Guangzhou, 510080, China)

**Abstract** 【Objective】To study the relationship between congenital cleft lip/palate and maternal cigarette smoking during pregnancy. 【Methods】Documents about the relationship between congenital cleft lip/palate and maternal cigarette smoking during pregnancy were collected. Synthetic quantitative and qualitative analysis were used to analyze these documents by means of meta-analysis. 【Results】Statistically significant association between maternal cigarette smoking during pregnancy and congenital cleft lip/palate was found. The overall odds ratio was 1.369 for CLP (cleft lip/palate), 1.387 for CL±P (cleft lip with or without cleft palate) and 1.269 for CP (cleft palate). 【Conclusion】Maternal cigarette smoking during pregnancy increase the risk of having a child with CLP.

Key words: cigarette smoking; cleft lip; cleft palate; statistics; Meta analysis

先天性唇腭裂(CLP)是一种常见的先天性畸形,大量的流行病学及遗传学研究均显示 CLP 是遗传因素和环境因素相互作用的多基因遗传病。许多环境因素如维生素缺乏、药物的使用等均可引起先天性唇腭裂的发生。关于孕期吸烟与 CLP 的关系<sup>[1~16]</sup>,部分研究显示它们之间存在相关关系<sup>[1~10]</sup>。为了综合评价孕期吸烟与先天性唇腭裂的关系,本研究采用 Meta 分析法对其进行综合分析。

## 1 资料和方法

### 1.1 文献资料的收集

通过《Medline》和《中国生物医学文献数据库》,并辅以追溯法及其它途径收集 1976~2001 年发表的有关先天性唇腭裂和孕期吸烟关系的病例对照研究或队列研究文献,文献纳入研究的标准:吸烟是指母亲怀孕期间吸烟;病例组为先天性唇腭裂患者(不伴其它畸形)的母亲,先天性唇腭裂

(CLP)分类为唇裂伴或不伴腭裂(CL±P)和单纯的腭裂(CP);对照组为正常健康无畸形婴儿的母亲。检测到的相关文献共有 55 篇,不符合标准者 39 篇,其主要原因为:无原始数据,未区分伴有其它畸形或综合征性的唇腭裂,动物实验,非病例对照研究或队列研究等等。最后纳入研究的文献资料见表 1、2、3。

### 1.2 统计方法

用 Fisher 法定性综合分析孕期吸烟与先天性唇腭裂之间的相关关系<sup>[17]</sup>( $\chi^2 = -2\sum \ln P_i$ ,  $\nu = 2k$ , 其中  $k$  为研究的项目数,查表得  $P$  值)。用 Meta 定量分析法分析时,先进行齐性检验再进行效应模型的选择<sup>[18]</sup>。对统计量(效应尺度)的齐性检验及效应模型的选择采用如下公式:

$$y_i = \ln(OR_i), w_i = (1/a_i + 1/b_i + 1/c_i + 1/d_i)^{-1}, \bar{y}_w = \sum w_i y_i / \sum w_i, Q = \sum w_i (y_i - \bar{y}_w)^2.$$

收稿日期: 2001-07-11

基金项目: 广东省科委攻关项目(2KM 044048)

作者简介: 丁学强(1954-),男,辽宁大连人,副主任医师,硕士生导师。

表1 先天性唇腭裂(CLP)和孕期吸烟关系的研究文献

Table 1 Documents about the relationship between maternal cigarette smoking during pregnancy and congenital cleft lip/palate cases

Author	Reference	Smoking		No-smoking		OR <sub>i</sub>	χ <sup>2</sup>	P
		CLP(a <sub>i</sub> )	Control(b <sub>i</sub> )	CLP(c <sub>i</sub> )	Control(d <sub>i</sub> )			
Chung	1	468	657	1 739	3 757	1.54	41.67	< 0.001
Kallen	2	485	272 582	1 073	730 160	1.21	12.24	< 0.001
Lorente	3	49	299	84	807	1.57	5.65	0.017
Show	4	165	169	322	562	1.70	16.99	< 0.001
Christersen <sup>1)</sup>	5	143	239	153	312	1.22	1.89	0.169
Christersen <sup>2)</sup>	5	114	175	166	356	1.40	4.80	0.028
Lieff	6	388	684	684	1 611	1.34	13.74	< 0.001
Saxen	7	48	29	416	427	1.70	4.76	0.029
Ericson	8	41	56	17	61	2.63	8.13	0.004
Khoury	9	29	65	24	133	2.47	8.52	0.003
Khoury	10	102	2 018	126	3 600	1.44	7.37	0.007
Beaty	11	29	13	92	73	1.77	2.42	0.119
Hwang	12	67	81	116	203	1.45	3.36	0.067
Kelsey	13	480	980	889	1 988	1.10	1.75	0.186
Evans	14	57	27 971	54	35 730	1.35	2.49	0.114
Shiono	15	15	9 088	41	24 322	0.98	0.01	0.944
Werler	16	179	694	273	1 185	1.12	1.11	0.293

1) Results from interview; 2) Results from birth record; OR<sub>i</sub>: odds ratio

表2 先天性唇裂伴或不伴腭裂(CL±P)和孕期吸烟关系的研究文献

Table 2 Documents about the relationship between maternal cigarette smoking during pregnancy and congenital cleft lip with or without palate cases

Author	Reference	Smoking		No-smoking		OR <sub>i</sub>	χ <sup>2</sup>	P
		CL±P(a <sub>i</sub> )	Control(b <sub>i</sub> )	CL±P(c <sub>i</sub> )	Control(d <sub>i</sub> )			
Kallen	2	313	272 582	733	730 160	1.14	3.96	0.047
Lorente	3	35	299	55	807	1.72	5.81	0.016
Show	4	119	169	227	562	1.74	15.22	< 0.001
Beaty	11	18	13	57	73	1.77	2.02	0.154
Hwang	12	41	81	73	203	1.41	2.12	0.145
Christersen <sup>1)</sup>	5	111	239	107	312	1.35	3.58	0.058
Christersen <sup>2)</sup>	5	88	175	115	356	1.56	6.89	0.009
Lieff	6	307	684	521	1 611	1.39	14.85	< 0.001
Saxen	7	26	15	206	215	1.81	3.13	0.077
Kelsey	13	480	980	889	1 988	1.10	1.75	0.186
Evans	14	57	27 971	54	35 730	1.35	2.49	0.114
Ericson	8	30	40	14	51	2.73	6.92	0.008
Shiono	15	10	9 088	22	24 322	1.22	0.26	0.607
Khoury	9	15	65	12	133	2.56	5.33	0.021
Khoury	10	79	934	96	1 875	1.59	8.65	0.003
Werler	16	124	694	172	1 185	1.23	2.68	0.102

1) Results from interview; 2) Results from birth record

表3 先天性腭裂(CP)和孕期吸烟关系的研究文献

Table 3 Documents about the relationship between maternal cigarette smoking during pregnancy and congenital cleft palate cases

Author	Reference	Smoking		No-smoking		OR <sub>i</sub>	χ <sup>2</sup>	P
		CP(a <sub>i</sub> )	Control(b <sub>i</sub> )	CP(c <sub>i</sub> )	Control(d <sub>i</sub> )			
Kallen	2	172	272 582	340	730 160	1.36	10.62	< 0.001
Lorente	3	14	299	29	807	1.30	0.64	0.425
Show	4	46	169	95	562	1.61	5.74	0.017
Beaty	11	11	13	35	73	1.76	1.55	0.212
Hwang	12	26	81	43	203	1.52	2.20	0.138
Christersen <sup>1)</sup>	5	32	239	46	312	0.91	0.15	0.695
Christersen <sup>2)</sup>	5	26	175	51	356	1.04	0.02	0.888
Lieff	6	81	684	163	1 611	1.17	1.21	0.272
Saxen	7	22	14	210	212	1.59	1.71	0.191
Ericson	8	11	16	3	10	2.29	1.17	0.279
Shiono	15	5	9 088	19	24 322	0.70	0.49	0.483
Khoury	9	14	65	12	133	2.39	4.43	0.035
Khoury	10	26	1 084	30	1 725	1.38	1.42	0.233
Werler	16	55	694	101	1 185	0.93	0.17	0.676

1) Results from interview; 2) Results from birth record

其中,  $y_i$  为第  $i$  项的效应尺度,  $OR_i$  为第  $i$  项的优势比,  $w_i$  为第  $i$  项的权重,  $\bar{y}_w$  为效应尺度的加权均数,  $Q$  值服从  $\nu = k - 1$  的  $\chi^2$  分布,  $P < 0.05$  时选择随机效应模型;  $P > 0.05$  时选择固定效应模型。

统计量的加权合并计算如下:

$$\bar{y} = \frac{\sum w_i y_i}{\sum w_i}, s_{\mu}^2 = (\sum w_i)^{-1}$$

固定效应模型时采用  $w_i$ , 随机效应模型时采用  $w_i^*$ ,  $w_i^* = (w_i^{-1} + s_{\mu}^2)^{-1}$ 。

$$s_{\mu}^2 = \begin{cases} (Q - k + 1) / (\sum w_i - \sum w_i^2 / \sum w_i) & s_{\mu}^2 > 0 \\ 0 & s_{\mu}^2 < 0 \end{cases}$$

$\hat{OR}_c = \exp(\bar{y})$ , 95% 的可信区间为  $\exp(\bar{y} \pm 1.96s_{\bar{y}})$ 。 $\bar{y}$  和  $s_{\mu}^2$  分别为效应尺度的加权均数和

方差,  $\hat{OR}_c$  为合并估计的  $OR$  值。

采用 SPSS 10.0 统计学软件处理数据。

## 2 结 果

Fisher 法结果如表 4,  $P$  值均小于 0.005, 也即先天性唇腭裂与孕期吸烟存在相关关系。关于 CLP 和 CL±P 的研究,  $P < 0.05$ , 故 Meta 定量分析选择随机效应模型; 而关于 CP 的研究,  $P > 0.05$ , 故选择固定效应模型。结果显示各种类型 CLP 的合并优势比分别为: 1.369 (CLP), 1.387 (CL±P) 和 1.269 (CP), 说明母亲孕期吸烟生育先天性唇腭裂患儿的优势约为孕期无吸烟生育先天性唇腭裂患儿的优势的 1.369 (CLP), 1.387 (CL±P) 和 1.269 (CP) 倍。

表 4 先天性唇腭裂与孕期吸烟关系的 Meta 分析结果

Table 4 Meta analysis data of the relationship between maternal cigarette smoking during pregnancy and congenital cleft lip/palate

	Fisher analysis			Homogeneity of variance		Combined weight of variance		
	$\chi^2$	$k$	$P_1$	$Q$	$P_2$	$\bar{y}$	$\hat{OR}_c$	(95% CI)
CLP	133.74	17	< 0.005	33.93	< 0.005	0.3143	1.369	(1.249 ~ 1.501)
CL±P	112.14	16	< 0.005	27.08	< 0.05	0.3270	1.387	(1.248 ~ 1.541)
CP	52.04	14	< 0.005	13.53	> 0.05	0.2379	1.269	(1.135 ~ 1.417)

CI: confidence interval

## 3 讨 论

流行病学研究常存在着样本选择偏差、检测偏差以及回顾性偏差, 不同资料来源、样本量大小、唇腭裂分类以及临床记载的准确性等诸多偏差的影响往往使研究结果差异很大。目前已有大量关于孕期吸烟与先天性唇腭裂相关性的流行病学研究<sup>[1~16]</sup>, 但研究结果差异很大。产生该问题的主要原因常有以下几个方面: ①样本量的大小; ②孕期吸烟的定义标准不同, 包括吸烟的量或吸烟的时间; ③未考虑不同类型先天性唇腭裂病因学的异质性, 单纯性唇裂与先天性唇裂伴腭裂具有共同的胚胎学缺陷, 而与单纯性腭裂存在不同的胚胎学基础, 因而两者在病因学上是不相同的; ④未区别综合征性或伴有其它畸形的 CLP; ⑤其它干扰因素, 如母亲的生育年龄、孕期的服药史和患病史等。表 1~3 显示纳入研究的 17 项研究中仅 10 项先天性唇腭裂与孕期吸烟存在相关关系<sup>[1~10]</sup>, 其中 16 项 CL±P 研究中 8 项两者间存在相关关系, 而 14 项 CP 研究中仅 3 项两者间存在相关关系。由于研

究的重复性和结果的多样性, 因此需要对现有的研究结果进行综合评价并作出判断。

传统的、叙述性的文献综述只能定性而不能定量综合分析, 且易受主观判断、偏爱的影响或趋同于个别权威的试验结果。Meta 分析正是针对这些问题而发展起来的一种定量综合研究方法, 通过统计学方法的处理得出一新的总的效果。Meta 分析常用于评价病因学研究中因果关系的强度与特异度<sup>[19]</sup>。本研究 Fisher 法定性研究结果显示孕期吸烟与 CLP 的发生存在相关关系, 同样孕期吸烟与 CL±P 或 CP 的发生也存在相关关系。应用 Meta 定量分析显示各种类型 CLP 的合并优势比分别为 1.369 (CLP)、1.387 (CL±P) 和 1.269 (CP)。也即母亲孕期吸烟生育先天性唇腭裂患儿的危险性分别是孕期无吸烟者的 1.369 倍 (CLP), 1.387 倍 (CL±P) 和 1.269 倍 (CP)。

唇腭部的发育形成于怀孕的第 6~12 周, 因此在这段时间或之前任何致畸物质的作用将可能导致 CLP 的形成。烟草中含有多种致突变的因子; 本研究虽并不能直接得出吸烟是直接的致畸因素,

但以上的结果显示孕期吸烟具有较高的先天性唇腭裂发生的危险性,因此吸烟是先天性唇腭裂潜在致病因素。虽然总的效应尺度均较小,合并的 OR 值仅为 1.2~1.4 之间,但由于先天性唇腭裂的发病率较高,为 0.18%;同时先天性唇腭裂的发生给患儿及其家庭带来严重的经济负担和心理压力,因此对其发病危险因素的研究和控制具有重要的意义。

#### 参考文献:

- [1] Chung K C, Kowalski C P, Kim H M, *et al.* Maternal cigarette smoking during pregnancy and the risk of having a child with cleft lip/palate[J]. *Plast Reconstr Surg*, 2000, 105(2): 485.
- [2] Kallen K. Maternal smoking and orofacial clefts[J]. *Cleft Palate Craniofac J*, 1997, 34(1): 11.
- [3] Lorente C, Cordier S, Goujard J, *et al.* Tobacco and alcohol use during pregnancy and risk of oral clefts[J]. *Am J Public Health*, 2000, 90(3): 415.
- [4] Shaw G M, Wasserman C R, Lammer E J, *et al.* Orofacial clefts, parental cigarette smoking, and transforming growth factor-alpha gene variants[J]. *Am J Hum Genet*, 1996, 58(3): 551.
- [5] Christensen K, Olsen J, Norgaard Pedersen B, *et al.* Oral clefts, transforming growth factor alpha gene variants, and maternal smoking: population-based case-control study in Denmark, 1991-1994[J]. *Am J Epidemiol*, 1999, 149(3): 248.
- [6] Lief S, Olshan A F, Werler M, *et al.* Maternal cigarette smoking during pregnancy and risk of oral clefts in new borns[J]. *Am J Epidemiol*, 1999, 150(7): 683.
- [7] Saxen I. Cleft lip and palate in Finland: parental histories, course of pregnancy and selected environmental factors[J]. *Int J Epidemiol*, 1974, 3(3): 263.
- [8] Ericson A, Kallen B, Westerholm P. Cigarette smoking as an etiologic factor in cleft lip and palate[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 1979; 135(3): 348.
- [9] Khoury M J, Weinstein A, Panny S, *et al.* Maternal cigarette smoking and oral clefts: a population-based study[J]. *Am J Public Health*, 1987, 77(5): 623.
- [10] Khoury M J, Gomez Farias M, Mulinare J. Does maternal cigarette smoking during pregnancy cause cleft lip and palate in offspring[J]. *Am J Dis Child*, 1989, 143(3): 333.
- [11] Beaty T H, Maestri N E, Hetmanski J B, *et al.* Testing for interaction between maternal smoking and TGFA genotype among oral cleft cases born in Maryland 1992-1996[J]. *Cleft Palate Craniofac J*, 1997, 34(5): 447.
- [12] Hwang S J, Beaty T H, Panny S R, *et al.* Association study of transforming growth factor alpha (TGF alpha) Taq I polymorphism and oral clefts: indication of gene-environment interaction in a population based sample of infants with birth defects[J]. *Am J Epidemiol*, 1995, 14(7): 629.
- [13] Kelsey J L, Dwyer T, Holford T R, *et al.* Maternal smoking and congenital malformations: an epidemiological study[J]. *J Epidemiol Community Health*, 1978, 32(2): 102.
- [14] Evans D R, Newcombe R G, Campbell H. Maternal smoking habits and congenital malformations: an epidemiological study[J]. *BM J*, 1979, 2(6183): 171.
- [15] Shiono P H, Klebanoff M A, Berendes H W. Congenital malformations and maternal smoking during pregnancy[J]. *Teratology*, 1986, 34(1): 65.
- [16] Werler M M, Lammer E J, Rosenberg L, *et al.* Maternal cigarette smoking during pregnancy in relation to oral clefts[J]. *Am J Epidemiol*, 1990, 132(5): 926.
- [17] 洪明晃. 统计测量评价(DME)[M]. 广州: 中山大学出版社, 1994. 35~38.
- [18] 方积乾. 医学统计学与电脑实验[M]. 上海: 上海科技出版社, 2001. 345~360.
- [19] 王安训, 丁学强, 许鸿生. 血清铜与复发性口腔溃疡关系的 Meta 分析[J]. *中山医科大学学报*, 1998, 19(1): 67.

(编辑 刘清海)

## · 简 讯 ·

### 连头婴分离术后康复出院

我国首例脑部相联的连头婴在中山大学附属第一医院施行分离术后,经医务人员两个多月的精心治疗和护理,于2002年1月21日康复出院。出院当天,中山一院开会对这一“史无前例”的手术进行了总结,部分参与手术的医护人员与患儿及其家属合影留念送患儿出院。

这一手术获得成功后,引起全国各地新闻媒介的广泛关注,据不完全统计,先后有27家新闻单位进行了45次的相关报道,也引起了国内医学界的重视。据2001年12月13日的《羊城晚报》报道,这一手术的成功实施被评为(全国)2001年卫生界十件大事之一。

(学校新闻中心)