

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2019.02.009
文章编号: 1005-8982 (2019) 02-0044-06

新进展研究·论著

湖北某地新生儿神经管畸形的病例对照研究*

宁雨欣¹, 刘雪晗¹, 尹家保², 王瑜², 安鹏², 窦青云², 尹平¹

(1. 华中科技大学同济医学院 公共卫生学院, 湖北 武汉 430030; 2. 湖北医药学院附属襄阳市第一人民医院 超声影像科, 湖北 襄阳 441000)

摘要: 目的 探讨湖北省襄阳市南漳县新生儿神经管畸形(NTDs)高发的危险因素, 为有效控制和降低该地区新生儿NTDs发病率提供科学的参考依据。**方法** 采用1:1配对病例对照研究方法, 选取2013年1月1日—2016年12月30日湖北省襄阳市南漳县孕检并分娩的NTDs 463例活产儿作为病例组, 在相同医院孕检、与畸形患儿性别相同、畸形诊断时孕周相差7 d内的463例健康无缺陷活产儿作为对照组。收集孕妇孕前后临床资料, 结合问卷调查进行多因素逐步Logistic回归分析。**结果** 多因素分析显示, 居住地位于污染区域 [$\hat{OR}=9.404$ (95%CI: 2.732, 32.363), $P=0.000$]、孕早期孕妇暴露于放射线环境 [$\hat{OR}=3.179$ (95%CI: 1.568, 6.447), $P=0.001$]、孕早期孕妇暴露于重金属环境 [$\hat{OR}=19.098$ (95%CI: 6.087, 59.923), $P=0.000$]、孕前父亲暴露于放射线环境 [$\hat{OR}=1.198$ (95%CI: 1.198, 4.681), $P=0.013$] 是本地区NTDs发生的危险因素, 而孕早期孕妇补充叶酸和维生素B₁₂为保护因素 [$\hat{OR}=0.018$ (95%CI: 0.003, 0.122), $P=0.000$]。**结论** 环境污染、暴露于重金属及放射线环境可能是该地区NTDs患儿多发的危险因素, 对该地区新生儿出生缺陷可能造成一定的影响, 控制与消除该地区的环境污染对有效控制与降低NTDs患儿的发生具有重大的公共卫生学意义。

关键词: 神经系统畸形; 环境污染; 先天性遗传性新生儿疾病和畸形; 病例对照研究

中图分类号: R722.1

文献标识码: A

Risk factors of neonatal neural tube defects in a region of Hubei: a case-control study*

Yu-xin Ning¹, Xue-han Liu¹, Jia-bao Yin², Yu Wang², Peng An², Qing-yun Dou², Ping Yin¹

(1. School of Public Health, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, Hubei 430030, China; 2. Department of Ultrasonography, Xiangyang No.1 People's Hospital Affiliated to Hubei University of Medicine, Xiangyang, Hubei 441000, China)

Abstract: Objective To explore the risk factors of high incidence of neonatal neural tube defects (NTDs) in a region of Hubei and to provide evidences for prevention and treatment of the diseases. **Methods** Patients were enrolled from hospitalized neonates in a local hospital from January 1, 2013 to December 30, 2016. A case-control study was performed by enrolling 463 newborns with neural tube defects and 463 neonates without defects. Questionnaires were completed by the parents of the infants. Univariate and multivariate logistic regression analyses were used to identify the risk factors of the malformations. **Results** Multi-factor analysis showed that living in the polluted area [$\hat{OR} = 9.404$ (95% CI: 2.732, 32.363), $P = 0.000$], exposure of pregnant women to radiation in early pregnant stage [$\hat{OR} = 3.179$ (95% CI: 1.568, 6.447), $P = 0.001$], exposure of pregnant women to environmental

收稿日期: 2018-08-04

* 基金项目: 国家自然科学基金 (No: 81573262)

[通信作者] 尹平, E-mail: pingyin2000@126.com; Tel: 13098818499

heavy metals [$\hat{OR} = 19.098$ (95% CI: 6.087, 59.923), $P = 0.000$], and pre-pregnant exposure of father to radiation environment [$\hat{OR} = 1.198$ (95% CI: 1.198, 4.681), $P = 0.013$] were the risk factors for the occurrence of NTDs in this area, while the early maternal supplementation of folic acid and vitamin B₁₂ was the protective factor [$\hat{OR} = 0.018$ (95% CI: 0.003, 0.122), $P = 0.000$]. **Conclusions** Environmental pollution, environmental heavy metals and radiation exposure are the important risk factors for neonatal neural tube malformations in this area, which may have a certain impact on the birth defects in this area. Controlling and eliminating the environmental pollution in this area is of great public health significance for the effective control and reduction of neonatal neural tube malformations.

Keywords: neural tube defects; environmental pollution; congenital, hereditary, and neonatal diseases and abnormalities; case-control study

神经管畸形 (neural tube defects, NTDs) 是一种高发的先天畸形, 是指在胚胎发育过程中, 神经管闭合不全所引起的一组缺陷 (包括无脑畸形、脑膨出及脊柱裂等)。NTDs 是多因素疾病, 发病率高, 后果严重, 是遗传、环境、生物、化学及药物等因素共同作用的结果^[1]。根据 29 省市自治区出生缺陷监测资料, 我国 NTDs 发病率约为 2.74%^[2]。湖北省襄阳市南漳县人口约 40 万, 选取当地人民医院、妇幼保健院等 4 家县级医院收集的孕检、住院及生产 (引产) 孕妇资料 68 147 例, 其中 NTDs 患儿为 491 例, 发病率为 0.72%, 发病率高于文献报道结果^[3]。现对上报的 463 例 NTDs 活产儿进行配对病例对照分析, 本研究基于本地区环境暴露等因素进行新生儿 NTDs 多发的危险因素分析, 以引起社会及当地政府的重视。

1 资料与方法

1.1 地区简介

湖北省襄阳市南漳县位于湖北省西北部, 地处荆山山脉东麓, 是鄂西山区向汉水中游平原过渡的地带。地形西高东低, 境内水资源丰富。县区辖 10 个城镇, 工业较为发达, 相关产业聚集地集中, 促进了当地经济发展和就业率的提高。

1.2 资料来源

选取 2013 年 1 月 1 日—2016 年 12 月 30 日湖北省南漳县人民医院、妇幼保健院等 4 家县级医院上报的 463 例 NTDs 活产儿作为病例组, 均为单胎妊娠。其中, 男性 217 例, 女性 246 例; 早产儿 77 例。463 例新生儿均经产前超声诊断为 NTDs, 产后新生儿经超声、CT 等诊断证实。采用 1 : 1 配对方式选取在相同医院孕检、畸形诊断时孕周相差 ≤ 7 d、同性别的 463 例健康无缺陷的活产儿作为对照组。两组畸形诊断时孕周和胎儿性别比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。

1.3 方法

1.3.1 调查方法 制定详尽问卷调查。经专业培训调查员按调查表以询问和查阅病历相结合的方式对病例组和对照组父母逐一调查。调查时应注意: ①两组父母调查方式和态度保持一致; ②基于隐私的考虑, 除调查者和患儿父母外不得有他人在场; ③向患儿父母做好解释工作以消除对敏感问题的顾虑。

1.3.2 调查内容 ①基本病例信息: 孕周、性别、出生体重、B 超生物参数和诊断报告、住院 / 门诊病历信息; ②母亲: 年龄、生育史、患病史; ③父母亲: 家族史、遗传史、有无服药、发烧、饮酒、精神刺激、接触射线或化学试剂、职业和家庭潜在暴露因素等; ④生活方式: 居住地、搬迁史、饮用水来源、食物来源。

1.3.3 病例分类方法 采用国际疾病分类标准 ICD-9 收集 NTDs 患者资料, 主要分为无脑畸形、脑膨出、高位脊柱裂和低位脊柱裂, 高位和低位脊柱裂以颈胸 / 腰骶水平划分^[4]。

1.3.4 污染区定义方法及检测依据 对水质抽样采用多次重复测量法, 为期 1 个月, 每隔 3 d 分别对本县 10 个所属镇区内饮用地下水源进行抽样, 每镇抽取 10 瓶水样, 共计 100 瓶。对水样中所含金属进行检测, 去掉离群值影响。将所检测金属项目大于标准值视为污染区, 标准值参考中国地下水质量标准 III 类: 以人体健康基准值为依据, 适用于集中式生活饮用水水源及工、农业用水。检测项目选择通过环境 (大气、水、食品等) 污染进入人体, 长期蓄积并能产生危害的重金属 (汞、镉、铅、铬、砷等^[5])。将辖区内水质检测超标的地区定义为污染区。

1.4 统计学方法

数据分析采用 SAS 9.4 统计软件, 计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 比较用配对 t 检验; 计数资料以率 (%) 表示, 比较用 χ^2 检验, 影响因素的分析采用多因素逐步 Logistic 回归分析, $P < 0.05$ 为差异

有统计学意义。

2 结果

2.1 畸形类型

463 例 NTDs 患儿中, 不同性别低位脊柱裂比例

比较, 经 χ^2 检验, 差异有统计学意义 ($\chi^2=6.623$, $P=0.010$), 女性多于男性。单纯型与复合型高、低位脊柱裂比例比较, 经 χ^2 检验, 差异有统计学意义 ($\chi^2=16.443$ 和 58.443 , 均 $P=0.000$); 单纯型多于复合型。见表 1、2。

表 1 病例组不同性别畸形类型比较 例 (%)

性别	无脑儿	高位脊柱裂	低位脊柱裂	脑膨出	NTDs 合并其他畸形 [†]	合计
男	2 (0.92)	67 (30.88)	65 (29.95)	14 (6.45)	69 (31.80)	217 (100.00)
女	7 (2.85)	68 (27.64)	102 (41.46)	27 (10.98)	42 (17.07)	246 (100.00)
合计	9 (1.94)	135 (29.16)	167 (36.07)	41 (8.86)	111 (23.97)	463 (100.00)

注: † 其他畸形包括唇腭裂、先心病、肠管扩张及法洛四联症等

表 2 病例组畸形复杂程度比较 例 (%)

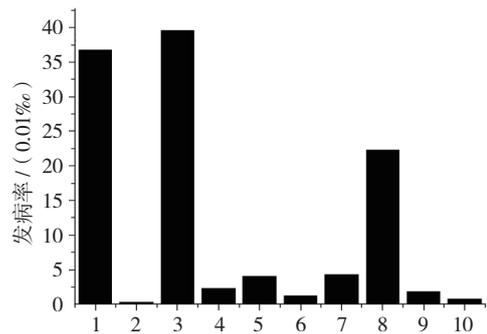
类型	无脑儿	高位脊柱裂	低位脊柱裂	脑膨出	NTDs 合并其他畸形	合计
单纯型	8 (88.89)	98 (72.59)	136 (81.44)	27 (65.85)	0 (0.00)	269 (58.10)
合并型	1 (11.11)	37 (27.41)	31 (18.56)	14 (34.15)	111 (100.00)	194 (41.90)
合计	9 (100.00)	135 (100.00)	167 (100.00)	41 (100.00)	111 (100.00)	463 (100.00)

2.2 地区分布

对纳入病例组 463 例孕妇的居住地按照本县市辖区进行分类, 病例组孕妇居住地集中趋势较明显, 主要分布在城关镇、九集镇及武安镇。见附图。

2.3 水质情况检测

本辖区内地下水主要重金属元素检测结果见表 3。主要重金属元素水质健康值: 铅 ≤ 0.05 mg/L, 砷 ≤ 0.05 mg/L, 镉 ≤ 0.01 mg/L, 汞 ≤ 0.001 mg/L, 铬 ≤ 0.05 mg/L。



1: 城关镇; 2: 薛坪镇; 3: 九集镇; 4: 肖堰镇; 5: 东巩镇; 6: 巡检镇; 7: 板桥镇; 8: 武安镇; 9: 长坪镇; 10: 李庙镇

附图 病例组孕妇居住地分布

表 3 辖区内水质检测情况 (mg/L, $\bar{x} \pm s$)

地区	铅	砷	镉	汞	铬
城关镇	2.951 ± 1.621 [†]	3.752 ± 0.732 [†]	1.214 ± 0.784 [†]	0.711 ± 0.37 [†]	2.041 ± 0.123 [†]
薛坪镇	0.012 ± 0.057	0.009 ± 0.145	0.011 ± 0.062	0.009 ± 0.002	0.011 ± 0.024
九集镇	3.315 ± 2.113 [†]	3.972 ± 0.246 [†]	1.413 ± 1.122 [†]	0.366 ± 1.212 [†]	3.368 ± 2.274 [†]
肖堰镇	0.022 ± 0.011	0.041 ± 0.022	0.006 ± 0.040	0.004 ± 0.002	0.011 ± 0.022
东巩镇	0.024 ± 0.172	0.044 ± 0.262	1.770 ± 2.641 [†]	0.001 ± 0.001	0.791 ± 0.214 [†]
巡检镇	1.221 ± 0.225 [†]	0.014 ± 0.061	0.006 ± 0.121	0.237 ± 0.111 [†]	0.044 ± 0.085
板桥镇	0.022 ± 0.182	0.022 ± 0.110	1.162 ± 1.443 [†]	0.008 ± 0.010	2.641 ± 0.711 [†]
武安镇	2.161 ± 1.152 [†]	2.116 ± 1.675 [†]	0.876 ± 1.329 [†]	0.161 ± 0.312 [†]	1.622 ± 0.762 [†]
长坪镇	0.041 ± 0.043	3.223 ± 0.662 [†]	0.005 ± 1.011	0.002 ± 0.002	0.031 ± 0.101
李庙镇	0.024 ± 0.017	0.044 ± 0.011	0.028 ± 0.037	0.001 ± 0.004	0.017 ± 0.071

注: † 超过水质健康临界值

2.4 单因素分析

两组居住地位于地下水污染区域、孕前及孕早期孕妇贫血、高热工作环境、暴露于放射线环境、暴露于重金属环境、早期补充叶酸和维生素 B₁₂、孕早期丈夫吸烟和酗酒、孕前丈夫暴露于放射线环境、孕前及孕早期家养宠物情况比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

两组孕妇年龄、孕前 BMI、孕次、胎次、NT 值、孕早期孕妇患糖尿病、家族史 (父母双方)、孕早期孕妇吸烟及饮酒、流产史、孕早期孕妇患高血压、孕早期孕妇服用中药、孕早期孕妇病毒感染及服用抗病毒抗生素情况比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 4。

表 4 两组单因素分析参数 (n=463)

组别	年龄 / (岁, $\bar{x} \pm s$)		孕前 BMI / (kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)		孕次 / ($\bar{x} \pm s$)		胎次 / ($\bar{x} \pm s$)		NT 值 / ($\bar{x} \pm s$)	
病例组	30.57 ± 5.85		20.77 ± 4.90		1.64 ± 0.63		1.35 ± 0.51		0.13 ± 0.11	
对照组	30.73 ± 8.01		20.87 ± 5.86		1.62 ± 0.66		1.37 ± 0.52		0.13 ± 0.12	
t 值	1.278		1.852		1.184		1.334		0.473	
P 值	0.202		0.065		0.237		0.183		0.637	

组别	居住地位于地下水污染区域 / 例		孕早期孕妇高热工作环境 / 例		孕早期孕妇患糖尿病 / 例		家族史 (父母双方) / 例		孕早期孕妇暴露于重金属环境 / 例	
	是	否	是	否	是	否	是	否	是	否
病例组	450	13	317	146	23	430	76	387	369	94
对照组	317	146	112	251	17	446	59	404	110	353
χ ² 值	42.293		10.776		0.250		1.471		9.270	
P 值	0.000		0.001		0.617		0.225		0.002	

组别	孕早期孕妇吸烟、饮酒 / 例		孕早期孕妇补充叶酸及维生素 B ₁₂ / 例		流产史 / 例		孕早期孕妇患高血压 / 例		孕早期丈夫吸烟、酗酒 / 例	
	是	否	是	否	是	否	是	否	是	否
病例组	82	381	117	346	76	387	97	366	366	97
对照组	66	397	278	185	59	404	112	351	329	134
χ ² 值	0.067		5.224		1.471		0.600		4.568	
P 值	0.793		0.022		0.225		0.439		0.033	

组别	孕前丈夫暴露于放射线环境 / 例		孕早期孕妇暴露于放射线环境 / 例		孕早期孕妇服用中药 / 例		孕早期孕妇病毒感染、服用抗病毒抗生素 / 例		孕前及孕早期孕妇贫血 / 例		孕前及孕早期家养宠物 / 例	
	是	否	是	否	是	否	是	否	是	否	是	否
病例组	165	298	219	244	44	419	49	414	59	404	179	284
对照组	116	347	168	295	39	424	37	426	41	422	227	236
χ ² 值	10.256		5.667		1.800		1.600		5.233		9.680	
P 值	0.001		0.017		0.180		0.206		0.022		0.002	

2.5 多因素逐步 Logistic 回归分析

以新生儿是否发生 NTDs 为因变量 (是=1, 否=0), 将单因素分析有统计学意义的因素作为自变量进行逐步 Logistic 回归分析, 纳入或剔除变量的标准均为 $\alpha = 0.05$ 。发现居住地位于地下水污染

区域、孕早期孕妇暴露于放射线环境、孕早期孕妇暴露于重金属环境、孕前丈夫暴露于放射线环境是该地区 NTDs 发生的危险因素 ($P < 0.05$), 而孕早期孕妇补充叶酸及维生素 B₁₂ 为保护因素 ($P < 0.05$)。见表 5。

表 5 多因素逐步 Logistic 回归分析参数

因素	<i>b</i>	<i>S_b</i>	Wald χ^2	<i>P</i> 值	\hat{OR}	95%CI	
						下限	上限
居住地位于地下水污染区域	2.241	0.631	12.631	0.000	9.404	2.732	32.363
孕早期孕妇暴露于放射线环境	1.156	0.361	10.281	0.001	3.179	1.568	6.447
孕早期孕妇暴露于重金属环境	2.950	0.583	25.559	0.000	19.098	6.087	59.923
孕前丈夫暴露于放射线环境	0.862	0.348	6.142	0.013	1.198	1.198	4.681
孕早期孕妇补充叶酸及维生素 B ₁₂	-3.996	0.966	17.104	0.000	0.018	0.003	0.122

3 讨论

NTDs 指患儿颅脑或脊柱畸形,可导致流产、死胎,新生儿 NTDs 致残、致死率高^[6]。NTDs 是世界范围内一个重要的公共卫生问题,其既影响人口素质,又威胁妇女儿童身心健康,给家庭和社会造成沉重负担。国外多研究基因突变所致 NTDs,国内多研究环境污染因素所致 NTDs^[7-8]。据报道,NTDs 男胎数多于女胎,与本文结果相悖^[9],本研究中低位脊柱裂性别比较有差异,高位脊柱裂和低位脊柱裂性别比例比较有差异,NTDs 女胎多于男胎,可能预示本地区有特殊致病因素^[9-10]。本研究中单纯型 NTDs 发病率高,与既往研究相符,单纯 NTDs 受环境因素影响较大,而合并其他畸形 NTDs 受环境因素影响相对较小^[11-12]。

将孕妇居住地按辖区分类,主要分布在城关镇、九集镇及武安镇。当地农作物自给自足,多饮用地下水,多次随机抽样检测各辖区地下水相关重金属元素含量,各辖区多项指标超过国家地下水质量标准。结合 NTDs、工厂分布及地下水抽样检测结果,当地 NTDs 高发可能与环境污染有一定关联。回归分析结果表明,居住地、孕早期孕妇及配偶暴露于放射线环境是本地 NTDs 发生的危险因素,孕早期孕妇补充叶酸及维生素 B₁₂ 是保护因素。

据报道,铅、砷、镉、汞、铬等重金属元素与 NTDs 发病率相关,孕妇孕前及孕早期若长期暴露在不良环境中,NTDs 风险大^[13-14]。孕妇暴露于高浓度含铅环境,流产及 NTDs 风险大,即使暴露于低浓度环境,也会对胎儿生长发育造成影响^[15]。SANDERS 等^[16]研究表明,妊娠期暴露于含砷环境会增加后代 NTDs 风险。JONAH 等^[17]通过大鼠静脉注射硫酸镉发现,低剂量可致大鼠肢体异常,大剂量可致后代 NTDs。汞

对人类最典型的危害当属日本水俣湾排放大量含汞污水而导致的水俣病。实验表明,汞环境会导致后代 NTDs 的发生^[18]。IHEDIOHA 等^[19]研究发现,六价铬可穿过细胞膜影响卵黄囊的功能造成后代 NTDs。孕早期为胎儿发育敏感时期,接触大剂量放射线可造成胎儿畸形等。

作为当地经济支撑的工厂,在解决劳动力、促进经济发展的同时,可能会造成一定污染。工厂环境大多有高温、噪音、射线及刺激气体的暴露,长期处于不良环境中可能会影响胎儿正常发育。服用叶酸预防 NTDs 已被广泛证实^[20],这与本文结果一致。研究表明,补充叶酸和维生素 B₁₂ 可使胎儿 NTDs 发病率降低 70%^[21]。文献报道,孕早期孕妇病毒感染、持续高热、吸烟、饮酒等是潜在的致畸因素^[6, 22-23]。本研究在上述方面无差异,这与孕产期保健的宣传和政府的强制落实,以及当地的文化背景及生活习惯有关。

降低当地 NTDs 的发病率,应重视以下问题:①加强水质监测,提高饮用水纯净度对于预防子代畸形具有十分重要的意义;②孕妇及其配偶在备孕前应避免高危污染工作(如电镀业、皮革厂及冶炼业等)减少不良暴露,以降低畸形胎儿率;③促进经济发展的同时,应保护环境。

环境污染可能是导致 NTDs 的因素,有效控制环境污染有助于人口素质提升,减少社会抚养压力。在发展地区经济的同时,忽视或放纵环境污染成为发展中国家提高人口素质,减少畸形发病率需要切实面对的严峻问题。

参 考 文 献:

- [1] 胡文婕,李晓菲,吴青青.孕早期超声诊断胎儿神经管畸形的应用进展[J].中国生育健康杂志,2017(1):85-87.
- [2] 刘建新,钟柏茂,隗伏冰,等.东莞市 2004~2014 年出生缺陷

- 调查[J]. 中国现代医学杂志, 2016, 26(1): 141-144.
- [3] 张鑫丽, 阳鑫妙, 薛建英. 湖州地区 80256 例胎儿神经管畸形筛查的结果分析[J]. 中国优生与遗传杂志, 2018, 26(8): 79-80.
- [4] 张玉玲. 四维彩超在胎儿神经管畸形孕早期诊断的临床研究[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2017, 20(8): 95-96.
- [5] 张驰, 秦榕璘. 污染场地土壤与地下水筛选值及标准应用[J]. 广东化工, 2018, 45(6): 147-148.
- [6] 李旭, 梁平. 儿童神经管缺陷的病因及危险因素分析[J]. 临床小儿外科杂志, 2015, 14(3): 241-243.
- [7] 周林, 何俊峰, 王伟, 等. 贵州省神经管畸形与基因多态性及环境因素关系[J]. 中国公共卫生, 2015, 31(9): 1139-1142.
- [8] 张彦. 山西省神经管畸形发生的时空分布研究及其环境影响因子探测[D]. 徐州: 中国矿业大学, 2015.
- [9] 魏锁, 邹武庆, 王颖初, 等. 池州地区 2009 年~2014 年围产儿出生缺陷监测资料分析[J]. 中国优生与遗传杂志, 2015, 23(11): 92-93.
- [10] 马娟峰, 路彬. 甘肃省静宁县 2001-2015 年围产儿出生缺陷监测分析[J]. 中国妇幼卫生杂志, 2017, 8(1): 65-68.
- [11] REN A G. Prevention of neural tube defects with folic acid: the Chinese experience[J]. World Journal of Clinical Pediatrics, 2015, 4(3): 41-44.
- [12] ZAPOROZHAN V N, MARRICHEREDA V G, CAVALLI P, et al. Association of RFC-1 80A→G and MTHFR 677C→T polymorphisms with neural tube defects in Ukrainian population[J]. 中国现代医学杂志, 2014, 24(13): 1-7.
- [13] 张彦, 廖一兰, 徐冰, 等. 环境重金属元素对神经管畸形的影响研究进展[J]. 环境与健康杂志, 2014, 31(12): 1100-1104.
- [14] 张桂彬. 母体孕期镉暴露诱发胎儿神经管畸形和生长受限的机制[D]. 合肥: 安徽医科大学, 2017.
- [15] ZHENG G C, ZHONG H X, GUO Z Z, et al. Levels of heavy metals and trace elements in umbilical cord blood and the risk of adverse pregnancy outcomes: a population-based study[J]. Biol Trace Elem Res, 2014, 160: 437-444.
- [16] SANDERS A P, DESROSIERS T A, WARREN J L, et al. Association between arsenic, cadmium, manganese, and lead levels in private wells and birth defects prevalence in North Carolina a semi-ecologic study[J]. BMC Public Health, 2014, 14: 955.
- [17] JONAH S A, BARIKPOAR E, MAXWELL A I. Toxicological effects of cadmium during pregnancy in Wistar albino rats[J]. Toxicol Environ Health, 2014, 6: 16-24.
- [18] JIN L, ZHANG L, LI Z W, et al. Placental concentrations of mercury, lead, cadmium, and arsenic and the risk of neural tube defects in a Chinese population[J]. Reprod Toxicol, 2013, 35: 25-31.
- [19] IHEDIOHA J N, OKOYE C O B, ONYECHI U A. Health risk assessment of zinc, chromium, and nickel from cow meat consumption in an urban Nigerian population[J]. Int J Occup Environ Health, 2014, 20: 281-288.
- [20] 计国平. 安徽省叶酸服用行为与神经管畸形发生率的线性关系分析[J]. 中国计划生育学杂志, 2017, 25(10): 662-665.
- [21] 熊静, 陈卓, 沈小卜, 等. 保健路径管理新模式在增补叶酸预防神经管缺陷项目中的应用研究[J]. 中国妇幼保健, 2017, 32(3): 435-438.
- [22] 李旭, 梁平. 儿童神经管缺陷的病因及危险因素分析[J]. 临床小儿外科杂志, 2015, 14(3): 241-243.
- [23] 贾书花, 王炯, 王改琴, 等. 山西某地区近年先天畸形发生情况及相关因素分析[J]. 长治医学院学报, 2015, 29(1): 11-13.

(唐勇 编辑)