

2009–2010年南澳大利亚州神经管缺陷报告病例增加

Louise Flood^a, Wendy Scheil^a, Anh-Minh Nguyen^b, Leonie Sage^a和Joan Scott^a

通讯作者: Louise Flood (e-mail: louise.flood@health.sa.gov.au)。

简介: 在南澳大利亚州, 对妊娠已达20周或出生体重达400克的活产或死产婴儿以及终止妊娠和先天性畸形者都要求进行报告。我们使用从几个监测系统获取的数据, 描述了对2009年和2010年南澳大利亚州报告神经管缺陷(NTDs)增加情况调查的结果。

方法: 回顾了1966–2010年神经管缺陷妊娠的趋势数据。将2009年和2010年神经管缺陷妊娠情况与2003–2008年的神经管缺陷妊娠情况以及2009年和2010年所有妊娠情况进行了比较。使用泊松回归分析、卡方检验或Fisher精确检验进行统计分析。

结果: 发生神经管缺陷妊娠的流行率2010年为1.95/1000名出生儿童(39例), 2009年为1.91/1000名出生儿童(38例), 这是自1991年以来最高的。病例比较分析表明, 与2003–2008年发生神经管缺陷妊娠的妇女相比, 2009年和2010年发生神经管缺陷妊娠的妇女较少为白种人。与出生于大洋洲地区的妇女相比, 出生于中东和非洲地区的妇女($n=7$) 2009年和2010年发生神经管缺陷妊娠的可能性明显为高(相对危险度为3.03; 95%可信区间为1.39-6.62)。

讨论: 来自中东和非洲地区妇女人数的增加只能部分解释神经管缺陷报告病例的增加, 没有发现其它可能原因。本文分析突显了应加强预防工作、改进监测数据的重要性。

神经管通常会在婴儿出生前28天关闭, 如果关闭不完全或关闭不正确则导致畸形, 即神经管缺陷(neural tube defects, NTDs)^[1,2]。神经管缺陷有重有轻, 最重的表现为无脑畸形, 一般活不过新生儿期, 最轻的表现为隐性脊柱裂, 可能没有任何临床表现^[1]。

从全球来看, 伴有神经管缺陷的出生率的差异与地理^[3,4]、人种和种族^[2,3]以及社会经济地位^[3,5-9]有关。绝大部分神经管畸形是无症状的, 母亲的许多危险因素可使后代发生神经管缺陷的可能性增加, 这些因素包括: 怀孕前后叶酸缺乏^[10,11]、母亲维生素B12低下^[10,12,13]、既往神经管缺陷妊娠史^[3,4,14]、糖尿病^[11]、怀孕期间药物暴露史^[14,16]、超重和肥胖^[3,17-19]、叶酸相关基因突变^[2-4]、暴露于环境污染物^[20,21]和妊娠早期产妇产温过高^[3,11,20,22]。

怀孕前后补充叶酸已被证明可减少发生神经管缺陷的风险^[23,24]。要减少发生神经管缺陷的风险, 建议在怀孕前1个月至怀孕后3个月补充叶酸^[4,25-27]。在澳大利亚, 从1995年起允许对选定食物自愿进行叶酸强化, 从2009年9月起强制性要求对非有机的、用于制作面包的面粉进行强化^[7]。

在南澳大利亚州, 所有出生信息、引产终止妊娠(induced termination of pregnancy, ITOP)以及先

天性畸形都要求通过出生缺陷登记监测系统向南澳大利亚州卫生和老年局妊娠结局室(Pregnancy Outcome Unit, POU)进行报告^[28]。

2009年和2010年观察到南澳大利亚州神经管畸形报告数量出现增加^[28,29], 分别为39例和38例, 而2003-2008年间平均每年报告病例数为21-25例。为了确定这一增加是否代表了病例数的真正增长, 对1966年以来的数据进行了回顾。为了发现导致增长的原因, 提出干预目标, 将2009年和2010年神经管缺陷妊娠与2003-2008年神经管缺陷妊娠及2009年和2010年的所有妊娠结局进行了比较。

方法

资料来源

从出生缺陷登记监测数据库获取了1966–2010年神经管缺陷趋势数据。神经管缺陷妊娠(不包括隐性脊柱裂)的信息来自三种渠道:

- 堕胎统计数据收集自医生证明及报告表(ITOP程序表)。报告内容中“终止妊娠原因”应为“胎儿疑似存在医学问题”。
- 围产期统计数据收集自医院和家庭助产士出生记录, 该记录给出妊娠至少20周或出生体重

^a 南澳大利亚州卫生和老年局流行病学处妊娠结局室, 南澳大利亚州阿德莱德市。

^b 南澳大利亚州卫生和老年局流行病学处卫生统计室, 南澳大利亚州阿德莱德市。

投稿日期: 2012年10月9日; 刊发日期: 2013年6月30日

doi: 10.5365/wpsar.2012.3.1.007

400克的所有出生结局，包括活产和死产，并会记录婴儿有无明显的先天性畸形。

- 出生缺陷登记，使用先天畸形表登记出生第一年的神经管缺陷报告，由医务人员、助产士或南澳大利亚州出生缺陷登记员填报。

虽然对出生、引产终止妊娠和先天性畸形的报告是法律要求的，但信息还是经常不完整。为了保证2003–2010年报告神经管缺陷数据尽可能准确、完整，将数据与下列资料进行了验证：

- (1) 开放式临床信息系统(Open Architecture Clinical Information System)，这一公共系统包含医院出院小结、化验室调查和放射科电子记录；
- (2) 南澳大利亚州活动集成数据 (Integrated South Australian Activity Collection)，为南澳大利亚州所有住院者的信息数据库，用于确定是否土著和出生国家；
- (3) 孕产妇和/或子女情况说明；
- (4) 该妇女的主治医生。

妊娠结局室不允许直接与母亲进行联络。

分析

为了确定2009年和2010年报告神经管缺陷的女性是否存在系统差异，进行了以下比较：

- (1) 2009年和2010年神经管缺陷病例与2003–2008年神经管缺陷病例的比较；
- (2) 按照出生队列，对2009年和2010年报告神经管缺陷与2009年和2010年南澳大利亚州所有非神经管缺陷妊娠结局进行比较。

比较项目包括人口学特征(年龄、人种、出生国家、居住地)、既往妊娠情况(产次、胎次以及既往终止妊娠数、活产数和死产数)，医疗史(辅助生殖疗法[assisted reproductive therapies, ART]、糖尿病和癫痫病史)、吸烟状况以及体质指数(body mass index, BMI)。出生国家分组使用澳大利亚标准国家分类^[30]。只有神经管缺陷妊娠妇女有使用叶酸的数据，因此，使用叶酸的比较只能在病例之间进行。由于相当数量的病例没有关于BMI的数据，没有计算其相对危险性。

南澳大利亚州在2009年初时经历了一次特别严重的热浪袭击^[31]，在进行病例比较时也分析了气象学的影响。每日最高环境温度来自澳大利亚政府气象局网站^[32]，它提供了南澳大利亚州全境14个气象观测站的资料。每个神经管缺陷妊娠妇女均被归组到最近的气象站，阿德莱德大都市的妇女则被归组到肯特城气象站(位于阿德莱德中心)。估计受孕日期根据末次月经日期(如果知道的话)或者根据预计分娩日期推算。比较2009–2010年神经管缺陷妊娠妇女与2003–2008年神经管缺陷妊娠妇女从受孕至28天环境温度达35°C或以上的天数。

使用Stata12软件进行统计分析。以5%为显著性水平。使用泊松回归进行神经管缺陷流行趋势分析。其他分析使用卡方检验，如果期望值小于5则使用Fisher精确检验。缺失数据不纳入分析。

本调查通过了南澳大利亚州卫生伦理委员会和南澳大利亚州原住民卫生委员会的伦理审查。

结果

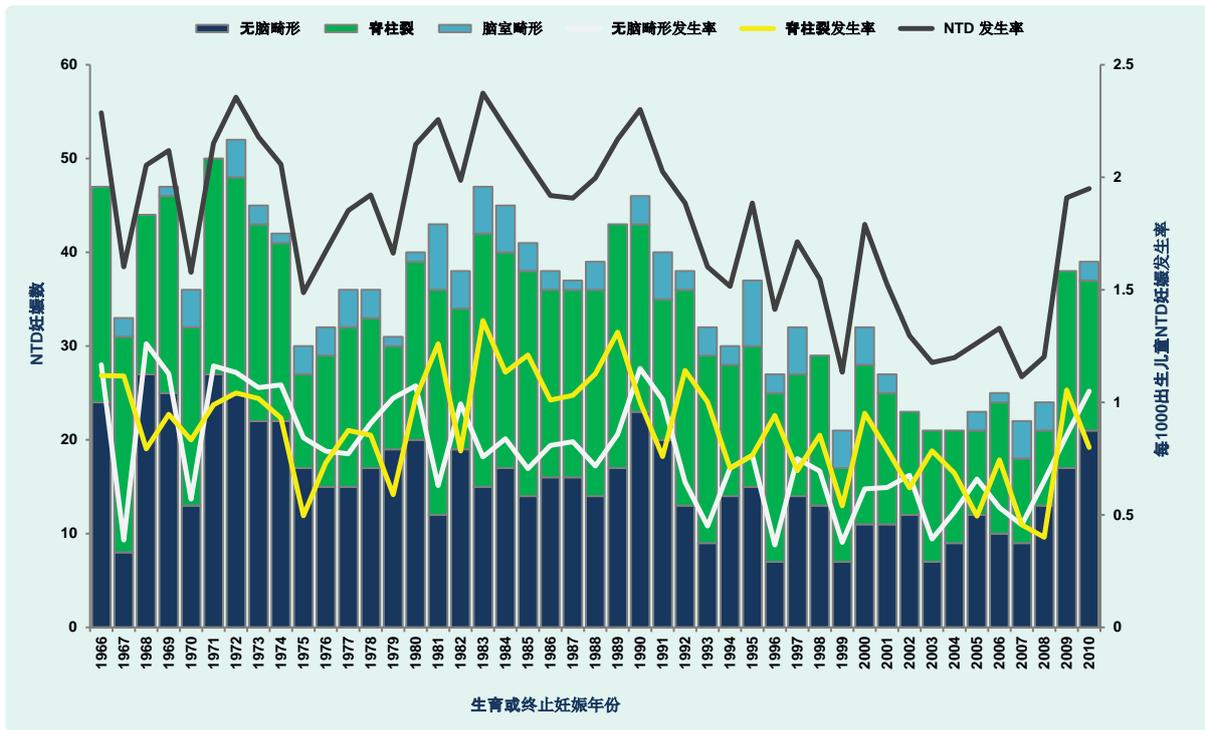
神经管缺陷流行率

1966–1990年间，神经管缺陷流行率相对稳定，此后则出现显著下降(1966年到2010年泊松回归， $P < 0.001$)。即使包含2009年和2010年报告病例，1990年后的长期趋势数据继续呈下降趋势，但下降速率降低(从1990–2010年的2.8%，降至1990–2008年的1.8%)。每1000名出生儿童的神经管缺陷妊娠年发生率2009年为1.91，2010年为1.95，这是自1991年(2.03/1000名出生儿童)以来的最高水平。出生(包括出生和引产终止妊娠)者无脑畸形、脊柱裂、脑室畸形和所有神经管缺陷的流行率不同年份之间差异较大。脊柱裂和无脑畸形是最常见的神经管缺陷(图1)。

2009年和2010年与2003–2008年神经管缺陷妊娠的比较

2009年和2010年神经管缺陷妊娠妇女与2003–2008年神经管缺陷妊娠妇女相比，两者在年龄、婚姻状况、每胎婴儿数、孕次和是否土著方面相似。大多数妇女是白人，然而，与2003–2008年相比，2009年和2010年神经管缺陷妊娠妇女中白人显著较少($P = 0.01$)。两个时段患者的出生地也有显著性差异($P = 0.01$)。地区分析表明，2009年和2010年

图1. 1966-2010年南澳大利亚州神经管缺陷、脊柱裂、无脑畸形和脑室畸形的流行率(包括出生和终止妊娠)



NTD – 神经管缺陷

注：南澳大利亚州于1994年10月至1995年8月开展了叶酸推广活动。

神经管缺陷妊娠妇女更可能出生在中东和非洲地区 ($P=0.04$)。是否有癫痫症或糖尿病无显著性差异。由于相当数量的病例没有关于ART和BMI的资料，没有能够对其进行分析(表1)。

2009年和2010年，有36名神经管缺陷妊娠妇女(46.8%)在妊娠初期没有遇到任何最高环境温度为35°C或以上的高热天气，与之相比，2003–2008年则有70名妇女(51.5%)。2009年和2010年神经管缺陷妊娠妇女妊娠初期经历高热天气天数(无高热天数与至少有一天高热相比)与2003–2008年相比无显著性差异。

2009–2010年神经管缺陷妊娠妇女与2003–2008年神经管缺陷妊娠妇女相比较，较少报道吃了不含叶酸的饮食，两者分别为6名(7.8%)和19名(14.0%)，但是两者分别有18名(23.4%)和51名(37.5%)妇女没有关于叶酸使用的数据(表2)。

2009年和2010年神经管缺陷妊娠与2009年和2010年所有妊娠的比较

与2009年和2010年所有妊娠妇女(除外神经管缺陷妊娠者)相比，神经管缺陷妊娠的妇女显著地更可能出生

在中东和非洲地区(相对危险性[RR]为3.03; 95%可信区间[CI]为1.39–6.62)。在7名出生于亚洲的神经管缺陷妊娠妇女中，4名来自印度(57%)。2009年和2010年神经管缺陷妊娠妇女比2009年和2010年生育的妇女也更可能报告使用ART(RR为4.89, 95%CI为1.97–12.14, $P=0.0002$)(表3)。

2009年和2010年神经管缺陷妊娠妇女与同年份其他生育妇女相比，不太可能为已婚或同居关系(21%比60%)。从其它方面看，2009年和2010年神经管缺陷妊娠妇女与同年份其他生育妇女在年龄、每胎产数、是否土著、白种人、孕次、产次和大城市居住等方面均相似(表3)。分析是否存在癫痫或糖尿病差异不显著。

讨论

本研究旨在调查经常规监测收集到的2009年和2010年南澳大利亚州神经管缺陷妊娠数量的增加。并没有发现可以完全解释导致神经管缺陷报告增加的原因，但是，也发现了可能影响其增加的一些因素。与2003–2008年神经管缺陷妊娠妇女相比，2009年和2010年神经管缺陷妊娠妇女不太可能是白种人。出生在中东和非洲地区的妇女比出生在大洋洲的女性更可能在2009年和2010年出现神经管缺陷妊娠。

表1. 2003–2008年及2009–2010年南澳大利亚州神经管缺陷妊娠(出生及终止妊娠)妇女的特征

特征	2003–2008年		2009–2010年		p值
	数量	%	数量	%	
年龄					
< 30岁	64	47.1	38	49.4	P = 0.75
≥ 30岁	72	52.9	39	50.6	
婚姻状况					
结婚/同居	114	83.8	62	80.5	P = 0.39
其它	20	14.7	15	19.5	
不详	2	1.5	0	0.0	
每胎产婴情况					
单生	131	96.3	76	98.7	P = 0.66
多生	4	2.9	1	1.3	
人种					
白种人	121	89.0	61	79.2	P = 0.01
非白种人	11	8.1	16	20.8	
不详	4	2.9	0	0.0	
出生地区					
大洋洲	114	83.8	60	77.9	P = 0.01
欧洲、美洲和前苏联	11	8.1	1	1.3	
中东和非洲	3	2.2	7	9.1	
亚洲	7	5.1	7	9.1	
不详	1	0.7	2	2.6	
土著状态					
原著民和/或托雷斯海峡岛民	2	1.5	3	3.9	P = 0.36
非原著民或托雷斯海峡岛民	131	96.3	74	96.1	
不详	3	2.2	0	0.0	
孕次					
初次怀孕	41	30.1	26	33.8	P = 0.59
非初次怀孕	95	69.9	51	66.2	
产次					
第一次生产	60	44.1	36	46.8	P = 0.71
非第一次生产	76	55.9	41	53.2	
辅助生育疗法					
有	10	7.4	5	6.5	N/A†
无	84	61.8	61	79.2	
不详	42	30.9	11	14.3	
体质指数					
体重偏低或正常 (< 25 kg/m ²)	14	10.3	14	18.2	N/A†
过重或肥胖 (≥ 25 kg/m ²)	19	14.0	30	39.0	
不详	103	75.7	33	42.9	
居住地*					
大城市	100	75.8	52	71.2	P = 0.48
非大城市	32	24.2	21	28.8	

注：使用Pearson卡方检验，或当频数很小时用Fisher精确检验。

N/A – 不适用

* 未显示跨州居民 (n = 8例)。

† 由于大量不详，没有进行统计。

报告数量的增加有可能是由于发现方法的改变、报告方式的改变或疾病的实际增长。鉴于大部分神经管缺陷病例都较严重，绝大多数神经管缺陷病例都在产前或在出生后一年内得到诊断^[1]；因此，不太可能是由于发现方法的变化导致了神经管缺陷报告数量的增加。自1998年以来，南澳大利亚州的出生缺陷登记系统一直针对儿童入院资料进行漏报调查；因此，

也不可能是由于报告方式的变化导致了报告的增加。神经管缺陷报告数量的增加很可能反映了神经管缺陷妊娠的实际增长，因此应该进行进一步的调查。

与2003–2008年神经管缺陷妊娠妇女相比，本研究中的2009年和2010年神经管缺陷妊娠妇女不太可能是白种人，但更可能是出生在中东和非洲

表2. 2003–2008年和2009–2010年南澳大利亚州神经管缺陷妊娠(出生及引产终止妊娠)妇女叶酸摄入情况

叶酸摄入		生育或终止妊娠年份				合计	
		2003–2008年		2009–2010年		数量	%
		数量	%	数量	%		
受孕前后摄入叶酸	妊娠前及妊娠初期	35	25.7	21	27.3	56	26.3
	仅在妊娠初期	16	11.8	11	14.3	27	12.7
	时间不详	15	11.0	21	27.3	36	16.9
未摄入叶酸		19	14.0	6	7.8	25	11.7
叶酸摄入不详		51	37.5	18	23.4	69	32.4
合计		136	100.0	77	100.0	213	100.0

表3. 2009年和2010年南澳大利亚州神经管缺陷妊娠(出生及终止妊娠)及所有妊娠妇女的特征

特征	神经管缺陷		出生 [‡]		每1000出生 儿童风险	相对危险性 [§] (95% CI)	
	数量	%	数量	%			
年龄							
	< 30岁	38	49.4	19 302	48.4	1.97	
	≥ 30岁	39	50.6	20 567	51.6	1.90	1.04 (0.66–1.62)
婚姻状况							
	已婚/同居	62	80.5	35 448	88.9	1.75	0.52 (0.29–0.91)
	其它	15	19.5	4420	11.1	3.39	
	不详	0	0.0	1	0.0		
每胎产孕情况							
	单生	76	98.7	38 617	96.9	1.97	
	多生	1	1.3	1252	3.1	0.80	2.46 (0.34–17.68)
人种							
	白种人	61	79.2	33 451	83.9	1.82	0.73 (0.42–1.27)
	非白种人	16	20.8	6418	16.1	2.49	
出生地区							
	大洋洲	60	77.9	32 471	81.4	1.85	1.00
	欧洲、美洲和前苏联	7	9.1	3795	9.5	1.84	1.00 (0.46–2.18)
	中东和非洲	7	9.1	1245	3.1	5.60	3.03 (1.39–6.62)
	亚洲	2	2.6	1	0.0		
	不详	1	1.3	2357	5.9		
土著状态							
	原著民和/或托雷斯海峡岛民	3	3.9	1245	3.1	2.41	1.26 (0.40–3.98)
	非原著民或托雷斯海峡岛民	74	96.1	38 624	96.9	1.92	
孕次							
	初产妇	26	33.8	12 153	30.5	2.14	1.16 (0.73–1.86)
	经产妇	51	66.2	27 716	69.5	1.84	
每胎婴儿数							
	只一个孩子	36	46.8	16 781	42.1	2.15	1.21 (0.77–1.89)
	生过多个孩子	41	53.2	23 088	57.9	1.78	
辅助生育疗法							
	有	5	6.5	653	1.6	7.66	4.89 (1.97–12.14)
	无	61	79.2	39 216	98.4	1.56	
	不详	11	14.3	0	0.0		
体质指数							
	体重偏低或正常 (< 25 kg/m ²)	14	18.2	14 838	37.2		N/A [†]
	过重或肥胖 (≥ 25 kg/m ²)	30	39.0	15 373	38.6		N/A [†]
	不详	33	42.9	9658	24.2		N/A [†]
居住地 [*]							
	大城市	52	71.2	29 657	74.9	1.75	0.83 (0.50–1.38)
	非大城市	21	28.8	9959	25.1	2.10	

CI – 可信区间; N/A – 不适用。

^{*} 排除了跨州居民 (病例 4例; 对照出生者 253人)。[†] 由于大量缺失数据, 没有统计。[‡] 2009-2010年有34例神经管缺陷报告被除外。[§] 计算相对危险性时不详除外。

地区。2009–2010年出生在中东和非洲地区的妇女与出生在大洋洲的妇女相比，显著性地更可能出现神经管缺陷妊娠。受孕前后叶酸补充对于预防神经管缺陷是一种重要的可改变的危险因素，好几项研究显示少数民族妇女相比多族裔妇女妊娠时进行叶酸补充的要少^[33,34]。语言能力差也有可能是进行足够叶酸补充的障碍^[34]。对2009年和2010年神经管缺陷妊娠的中东和非洲裔妇女及亚洲出生的妇女进行仔细研究，并未发现在妊娠期间有一致性的叶酸摄入减少。

在2009年和2010年神经管缺陷妊娠妇女中，69%报告使用了叶酸(妊娠期间没有使用叶酸的8%，23%数据缺失)。南澳大利亚州监控和监测系统的近期数据表明，在2010年现时妊娠和过去三年中妊娠的妇女中，有92.6% (95%CI为88.4%–95.6%)报告在妊娠时进行了叶酸补充^[35]。尽管这些数据不能直接比较，但有证据表明需要继续教育妇女受孕前后摄入叶酸的重要性。

2003–2010年间，有3名妇女出现过2次神经管缺陷妊娠。发生1次神经管缺陷妊娠的妇女，再次发生神经管缺陷妊娠的概率为2%–3%^[14]。对于多产妇女来说，在前次妊娠时可能接触过有关叶酸的健康促进信息，这样对受孕前后需要摄入叶酸的意识更强^[34]。然而，在我们的研究中，在胎次或产次与神经管缺陷妊娠间没有显著性差异^[33]。很重要的一点是，以前有过神经管缺陷妊娠或有过神管缺陷妊娠家族史等神经管缺陷妊娠风险增加的育龄妇女，应每天口服5毫克的叶酸，而对于风险正常的妇女，建议叶酸摄入量为每天0.5毫克^[25-27]。对卫生服务者来说，这可能是告知孕妇在未来妊娠时要在受孕前后进行叶酸补充的重要机会。

维生素B12不足也可能与神经管缺陷风险增加有关^[10,12,13,36]。维生素B12缺乏可能是全球发达国家和发展中国家共性的公共健康问题，然而，对于这一问题缺乏基于人群的流行率研究^[37]。在南澳大利亚州对最近抵达难民进行的一项研究中，从中东及南亚和中亚国家来的生育年龄(15-44岁)妇女没有发现有叶酸缺乏(血清叶酸<7nmol/L)，但大约有26.1%者存在维生素B12缺乏(血清维生素B12<150pmol/L)(阿德莱德移民卫生服务处高级医学官员Jillian Benson博士，2012年7月24日个人通信)。目前还没有在妊娠期间进行维生素B12补充的试验，因此，目前不清楚补充维生素B12对于预防神经管缺陷是否有效^[36]。对于这类群体来说，要最大程度地降低神经管缺陷风险，除了补充叶酸外，还可能也需要补充维生素B12。

与其他生育妇女相比，已婚或同居妇女2009–2010年发生神经管缺陷妊娠的可能性较小。不过，这一观察结果更可能反映了堕胎统计数据库的特点，而非神经管缺陷的危险因素。2003–2008年和2009–2010年病例比较显示，两者的婚姻状况相似。

2009年和2010年的神经管缺陷妊娠妇女较2009年和2010年生育妇女更多报道使用ART。然而，由于测量偏倚特别是回忆偏倚，出生数据中ART使用信息与报告的神经管缺陷数据相比可能不完整，从而很可能导致暴露分类的错误。在南澳大利亚州2009–2010年的出生数据中，生育者报告ART使用率为1.6%，而据澳大利亚卫生和福利研究所估计，澳大利亚有4.0%的生育者使用了ART^[38,39]。因此，2009–2010年出生资料中，很可能一直存在ART使用资料不完全的情况。此外，接受ART的妇女除了ART外，可能在其他影响神经管缺陷的风险因素方面也不相同。使用南澳大利亚州数据的最近一项研究发现，接受ART的妊娠者发生神经性先天性异常的风险与所有妊娠者相比没有显著性差异^[40]。

产妇在妊娠初期体温过高与神经管缺陷妊娠风险增加有关^[3,11,20,22]。南澳大利亚州于2009年年初经历了一次极端的热浪天气^[31]，因此，在分析2009年和2010年神经管缺陷妊娠妇女人数增加时，将气象因素影响也作为一个可能的原因。然而，结果没有发现有显著性差异。改进分析方法以确定气象因素与先天性异常之间的关系十分重要，因为随着气候变化，澳大利亚很可能将经历包括热浪在内的更多的极端气候影响^[31]。

本研究基于监测及其它常规收集数据，存在一些不足。数据来自三个不同的来源，每个来源都有其不同的侧重点和不同的变量。数据缺失也是一个问题，特别是对于BMI、ART和叶酸状态，使得对这些因素的解释比较困难。仅对神经管缺陷妊娠妇女常规收集叶酸使用情况，且数据常常缺失。临床医生报告说，他们不愿意询问神经管缺陷妊娠者受孕前后叶酸摄入情况，特别是那些要求进行引产终止妊娠的妇女，因为在此情况下过于敏感。由于法律上POU不允许与妇女进行联系，本文分析只有依赖报告的数据。

此外，可能存在测量误差，因为对没有并发症的妊娠报告的监督常比有先天性畸形妊娠报告的监督要松。与没有并发症的妊娠妇女相比，有神经管缺陷妊娠的妇女对医疗程序(例如ART)的回忆可能更仔细。将既往有神经管缺陷的妇女排除后进行分析，结果没有

明显差异。由于本研究是基于观察到的人群，涉及数量较少，因此，未能进行多变量分析以控制潜在的混杂因素。

本研究有几个优点。一是报告资料包含所有妊娠者，即既包括引产终止妊娠者，也包括正常生育者。由于有强制性报告要求，并常规进行漏报调查，神经管缺陷妊娠(不包括早期流产)报告可能相当完全。纳入引产终止妊娠对于分析神经管缺陷流行病学十分必要，因为2003-2010年间南澳大利亚州有84%的神经管缺陷妊娠进行了引产终止妊娠。本研究利用常规收集数据为基础，能够将2009年和2010年神经管缺陷妊娠，与2009年和2010年的所有妊娠以及2003-2008年的神经管缺陷妊娠进行大量人口学和风险因素的比较。此外，用于分析神经管缺陷流行率趋势的数据超过40年。

总之，出生在中东和非洲地区的妇女报告神经管缺陷妊娠有小数量但是有显著性的增加，可部分解释南澳大利亚州2009年和2010年报告神经管缺陷妊娠的上升。但是，这并不能完全解释观测到的报告神经管缺陷的增加，这两年报告病例的增加有可能是一个偶然事件，而并非预示着流行病学特征的转变。本研究突显了加强先天性异常监测系统的重要性，以能够对这种增加作出反应。研究还提醒应注意改进全民健康促进信息，如妊娠者受孕前后应补充叶酸，并进一步调查其他潜在的营养素如维生素B12缺乏症，尤其是那些在中东和非洲地区出生的妇女。

引用本文地址：

Flood L et al. An increase in neural tube defect notifications, South Australia, 2009–2010. *Western Pacific Surveillance and Response Journal*, 2013, 4(3). doi:10.5365/wpsar.2012.3.3.006

利益冲突

未申报。

基金

无。

致谢

We thank the current and previous staff of the Pregnancy Outcome Unit and South Australia Birth Defects Register for data collection and collation, as well as those who notified to the Registers. We also acknowledge Graeme

Tucker and Britt Catchside of the Health Statistics Unit, Epidemiology Branch, South Australia Health for assistance with data analysis.

我们感谢妊娠结局室和南澳大利亚州出生缺陷登记处目前和以前的员工在资料收集和整理方面提供的帮助，并感谢那些报告这些数据的人。我们也感谢南澳大利亚州卫生与老年局流行病学处卫生统计室的Graeme Tucker和Britt Catchside在资料分析过程中提供的帮助。

参考文献：

1. Abeywardana S, Sullivan EA. Neural tube defects in Australia: an epidemiological report. Cat. No. PER 45. Sydney, National Perinatal Statistics Unit Australian Institute of Health and Welfare, 2008 (<http://www.aihw.gov.au/WorkArea/DownloadAsset.aspx?id=6442458964>, 7 July 2012).
2. Green NS. Folic acid supplementation and prevention of birth defects. *The Journal of Nutrition*, 2002, 132 Suppl;2356S–2360S. PMID:12163692
3. Frey L, Hauser WA. Epidemiology of neural tube defects. *Epilepsia*, 2003, 44 Suppl 3;4–13. doi:10.1046/j.1528-1157.44.s3.2.x PMID:12790881
4. Hesecker HB et al. Not all cases of neural-tube defect can be prevented by increasing the intake of folic acid. *The British Journal of Nutrition*, 2009, 102:173–180. doi:10.1017/S0007114508149200 PMID:19079944
5. Macdonell JE, Campbell H, Stone DH. Lead levels in domestic water supplies and neural tube defects in Glasgow. *Archives of Disease in Childhood*, 2000, 82:50–53. doi:10.1136/adc.82.1.50 PMID:10630913
6. McGuire M et al. Prevalence and predictors of periconceptual folic acid uptake—prospective cohort study in an Irish urban obstetric population. *Human Reproduction (Oxford, England)*, 2010, 25:535–543. doi:10.1093/humrep/dep398 PMID:19910320
7. Abeywardana S et al. Prevalence of neural tube defects in Australia prior to mandatory fortification of bread-making flour with folic acid. *Australian and New Zealand Journal of Public Health*, 2010, 34:351–355. doi:10.1111/j.1753-6405.2010.00565.x PMID:20649773
8. Smithells RW, Sheppard S, Schorah CJ. Vitamin deficiencies and neural tube defects. *Archives of Disease in Childhood*, 1976, 51:944–950. doi:10.1136/adc.51.12.944 PMID:1015847
9. Li Z et al. A population-based case-control study of risk factors for neural tube defects in four high-prevalence areas of Shanxi province, China. *Paediatric and Perinatal Epidemiology*, 2006, 20:43–53. doi:10.1111/j.1365-3016.2006.00694.x PMID:16420340
10. Zhang T et al. Maternal serum vitamin B12, folate and homocysteine and the risk of neural tube defects in the offspring in a high-risk area of China. *Public Health Nutrition*, 2009, 12:680–686. doi:10.1017/S1368980008002735 PMID:18547453
11. Mitchell LE et al. Spina bifida. *Lancet*, 2004, 364:1885–1895. doi:10.1016/S0140-6736(04)17445-X PMID:15555669
12. Ray JG, Blom HJ. Vitamin B12 insufficiency and the risk of fetal neural tube defects. *QJM*, 2003, 96:289–295. doi:10.1093/qjmed/hcg043 PMID:12651973
13. Molloy AM et al. Maternal vitamin B12 status and risk of neural tube defects in a population with high neural tube defect prevalence

- and no folic acid fortification. *Pediatrics*, 2009, 123:917–923. doi:10.1542/peds.2008-1173 pmid:19255021
14. Owen TJ, Halliday JL, Stone CA. Neural tube defects in Victoria, Australia: potential contributing factors and public health implications. *Australian and New Zealand Journal of Public Health*, 2000, 24:584–589. doi:10.1111/j.1467-842X.2000.tb00521.x pmid:11215005
 15. Jentink J et al.; EUROCAT Antiepileptic Study Working Group. Valproic acid monotherapy in pregnancy and major congenital malformations. *The New England Journal of Medicine*, 2010, 362:2185–2193. doi:10.1056/NEJMoa0907328 pmid:20558369
 16. Hernández-Díaz S et al. Neural tube defects in relation to use of folic acid antagonists during pregnancy. *American Journal of Epidemiology*, 2001, 153:961–968. doi:10.1093/aje/153.10.961 pmid:11384952
 17. Shaw GM et al. Maternal height and prepregnancy body mass index as risk factors for selected congenital anomalies. *Paediatric and Perinatal Epidemiology*, 2000, 14:234–239. doi:10.1046/j.1365-3016.2000.00274.x pmid:10949215
 18. Shaw GM, Carmichael SL. Prepregnant obesity and risks of selected birth defects in offspring. *Epidemiology (Cambridge, Mass.)*, 2008, 19:616–620. doi:10.1097/EDE.0b013e3181761fa3 pmid:18552593
 19. Watkins ML et al. Maternal obesity and risk for birth defects. *Pediatrics*, 2003, 111:1152–1158. pmid:12728129
 20. Ren A et al. Association of selected persistent organic pollutants in the placenta with the risk of neural tube defects. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2011, 108:12770–12775. doi:10.1073/pnas.1105209108 pmid:21768370
 21. Liao Y et al. Spatial analysis of neural tube defects in a rural coal mining area. *International Journal of Environmental Health Research*, 2010, 20:439–450. doi:10.1080/09603123.2010.491854 pmid:21161805
 22. Moretti ME et al. Maternal hyperthermia and the risk for neural tube defects in offspring: systematic review and meta-analysis. *Epidemiology (Cambridge, Mass.)*, 2005, 16:216–219. doi:10.1097/01.ede.0000152903.55579.15 pmid:15703536
 23. Czeizel AE, Dudás I. Prevention of the first occurrence of neural-tube defects by periconceptional vitamin supplementation. *The New England Journal of Medicine*, 1992, 327:1832–1835. doi:10.1056/NEJM199212243272602 pmid:1307234
 24. MRC Vitamin Study Research Group. Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study. *Lancet*, 1991, 338:131–137. doi:10.1016/0140-6736(91)90133-A pmid:1677062
 25. Chan AC et al. Folate awareness and the prevalence of neural tube defects in South Australia, 1966–2007. *The Medical Journal of Australia*, 2008, 189:566–569. pmid:19012555
 26. Knudsen VK et al. Low compliance with recommendations on folic acid use in relation to pregnancy: is there a need for fortification? *Public Health Nutrition*, 2004, 7:843–850. doi:10.1079/PHN2004630 pmid:15482608
 27. South Australian Perinatal Practice Guidelines Workgroup. *Vitamin and mineral supplementation in pregnancy*. Adelaide, Department of Health, 2011 (<http://www.health.sa.gov.au/PPG/Default.aspx?tabid=169&PageID=813>, accessed 10 July 2012).
 28. Scheil W et al. *Pregnancy outcome in South Australia 2010*. Adelaide, South Australian Department of Health, Pregnancy Outcome Unit, 2012 (<http://www.sahealth.sa.gov.au/wps/wcm/connect/9cead9004bb189b7a998eb501ddc6524/Pregnancy+Outcome+in+South+Australia+2010.pdf?MOD=AJPERES&CACHEID=9cead9004bb189b7a998eb501ddc6524>, accessed 10 July 2012).
 29. Chan A et al. *Pregnancy outcome in South Australia 2009*. Adelaide, South Australian Department of Health, Pregnancy Outcome Unit, 2011 (<http://www.sahealth.sa.gov.au/wps/wcm/connect/349eb60047edf25c9d6a9df22c7c1033/pregnancy+outcome+sa+2009-operations-pou-20110815.pdf?mod=ajperes&cacheid=349eb60047edf25c9d6a9df22c7c1033>, 10 July 2012).
 30. Harper P. *Standard Australian Classification of Countries (SACC) Second edition*. Australian Bureau of Statistics, 2008 ([http://www.ausstats.abs.gov.au/Ausstats/subscriber.nsf/0/9A9C459F46EF3076CA25744B0015610A/\\$File/12690_second%20edition.pdf](http://www.ausstats.abs.gov.au/Ausstats/subscriber.nsf/0/9A9C459F46EF3076CA25744B0015610A/$File/12690_second%20edition.pdf), accessed 12 November 2012).
 31. Williams S, Nitschke M, Tucker G, Bi P. Extreme heat arrangements in South Australia: an assessment of trigger temperatures. *Health Promotion Journal of Australia*, 2011, 22 Spec No:S21–27. pmid: 22518915
 32. *Climate data online*. Canberra, Australian Government, Bureau of Meteorology, 2012 (<http://www.bom.gov.au/climate/data/index.shtml>, accessed 20 May 2012).
 33. Timmermans S et al. Determinants of folic acid use in early pregnancy in a multi-ethnic urban population in The Netherlands: the Generation R study. *Preventive Medicine*, 2008, 47:427–432. doi:10.1016/j.ypmed.2008.06.014 pmid:18644404
 34. Baraka MA et al. Determinants of folic acid use in a multi-ethnic population of pregnant women: a cross-sectional study. *Journal of Perinatal Medicine*, 2011, 39:685–692. doi:10.1515/JPM.2011.085 pmid:21801033
 35. Population Research and Outcome Studies Unit. *The South Australian Monitoring and Surveillance System (SAMSS). Folate Awareness in South Australia, 2003–2011*. Adelaide, South Australian Department of Health, 2011 (Unpublished report).
 36. Dror DK, Allen LH. Interventions with vitamins B6, B12 and C in pregnancy. *Paediatric and Perinatal Epidemiology*, 2012, 26 Suppl 1:55–74. doi:10.1111/j.1365-3016.2012.01277.x pmid:22742602
 37. McLean E, de Benoist B, Allen LH. Review of the magnitude of folate and vitamin B12 deficiencies worldwide. *Food and Nutrition Bulletin*, 2008, 29 Suppl:S38–51. pmid:18709880
 38. Wang YA et al. *Assisted reproductive technology in Australia and New Zealand. Assisted reproduction series number 15. Cat. No. PER 51*. Canberra, Australian Institute of Health and Welfare, 2011 (<http://www.aihw.gov.au/publication-detail?id=10737420465&tab=2>, accessed 12 June 2012).
 39. Li Z et al. Australia's mothers and babies 2009. *Perinatal statistics series no. 25. Cat. No. PER 52*. Canberra, Australian Institute of Health and Welfare, 2011 (<http://www.aihw.gov.au/publication-detail?id=10737420870>, 22 June 2012).
 40. Davies MJ et al. Reproductive technologies and the risk of birth defects. *The New England Journal of Medicine*, 2012, 366:1803–1813. doi:10.1056/NEJMoa1008095 pmid:22559061