

## 空气污染物对胎儿生长发育影响的研究进展

王伟业 赵荣仙 郭恒 陈实 张伟华 杨素莲 王可 孟瑜 黄娇 魏晟

430030 武汉,华中科技大学同济医学院公共卫生学院流行病学与卫生统计学系

通信作者:魏晟, Email: ws2008cn@gmail.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2017.01.024

**【摘要】** 胎儿生长发育迟缓与围产期、儿童时期及成年后的多种疾病相关,是重要的公共卫生问题。随着空气污染物长期暴露测量技术的进步,近年来陆续有流行病学研究观察了孕期空气污染物暴露水平对胎儿生长发育的影响。笔者通过查阅 Medline、Web of Science 数据库,对近年来空气污染物与胎儿生长发育关系的研究进展做综述。

**【关键词】** 空气污染; 胎儿生长; 环境健康

**A review of progress in research of effect of air pollutants on fetal growth** Wang Weiye, Zhao Rongxian, Guo Heng, Chen Shi, Zhang Weihua, Yang Sulian, Wang Ke, Meng Yu, Huang Jiao, Wei Sheng  
Department of Epidemiology and Biostatistics, School of Public Health, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China  
Corresponding author: Wei Sheng, Email: ws2008cn@gmail.com

**【Abstract】** Slow fetal growth is a global public health concern because it might be associated with many diseases later in life. With the progress of technology to measure long-term air pollution exposure. Many epidemiological studies have evaluated the effects of maternal air pollutant exposure on fetal growth. In this paper, we summarize the research progress in this field after the analysis on the related literatures retrieved from the databases of Medline and Web of Science.

**【Key words】** Air pollution; Fetal growth; Environmental health

胎儿生长发育迟缓与出生后很多疾病相关,是当前全球重要的公共卫生问题<sup>[1]</sup>。有研究报道,胎儿生长发育迟缓与死胎、围产期胎儿死亡等有关,也与成年后高血压、慢性肾脏疾病等多种慢性病相关<sup>[2-3]</sup>。大量流行病学研究报道,空气污染会引起很多疾病,包括肺癌、哮喘、心脑血管疾病等<sup>[4]</sup>。近年来,全球各地陆续有研究报道了空气污染与胎儿生长发育的关系,研究的空气污染物主要包括二氧化氮(NO<sub>2</sub>)、氮氧化物(NO<sub>x</sub>)、二氧化硫(SO<sub>2</sub>)、臭氧(O<sub>3</sub>)、一氧化碳(CO)、可吸入颗粒物(PM<sub>10</sub>)和细颗粒物(PM<sub>2.5</sub>)等,为深入了解该领域的研究进展,笔者在 Medline 和 Web of Science 数据库查阅了有关文献(暴露的检索词为“air pollutant”、“air pollutants”、“air pollution”、“nitrogen dioxide”、“particulate matter”、“particulate”、“sulfur dioxide”或“benzene”,结局的检索词为“fetal growth”、“fetal measurement”、“intrauterine growth”、“birth weight”或“birth length”)并进行综述。

1. 空气污染物与胎儿出生生长指标间的关系:Stieb 等<sup>[5]</sup>分析了1999—2008年加拿大300万新生儿数据,并采用土地利用回归(land use regression, LUR)模型估计母亲PM<sub>2.5</sub>暴露水平,利用广义估计方程分析了PM<sub>2.5</sub>与胎儿出生生长指标[主要包括出生体重、出生身长、出生头围、低出生体重(LBW)和小于胎龄儿(SGA)]间的关系。发现随着孕期PM<sub>2.5</sub>暴露水平每增加10 μg/m<sup>3</sup>,胎儿发生SGA的风险增加4%(OR=1.04, 95%CI: 1.01~1.07)。

Yorifuji 等<sup>[6]</sup>在日本开展的一项生态学研究分析了空气污染物与胎儿生长的关系。该研究共调查44 109对母子,以母亲分娩前9个月内的居住地平均空气污染水平作为其孕期暴露水平;研究将所有孕妇按空气污染物(NO<sub>2</sub>或SO<sub>2</sub>)暴露水平进行四等分。结果显示,NO<sub>2</sub>暴露水平每增加一个四分位数间距,胎儿LBW发生风险上升11%(95%CI: 0.99~1.26);SO<sub>2</sub>暴露水平每增加一个四分位数间距,胎儿LBW发生风险上升71%(95%CI: 1.18~2.46)。

Panasevich 等<sup>[7]</sup>在挪威开展了17 533名孕妇的母婴队列研究,根据孕妇的常住地址计算其孕期NO<sub>2</sub>暴露水平。研究结果显示,随着母亲孕期NO<sub>2</sub>暴露水平每增加10 μg/m<sup>3</sup>,胎儿的出生体重下降43.6(95%CI: 31.5~55.8) g。

Rich 等<sup>[8]</sup>比较了2007—2009年北京市空气污染水平和胎儿出生信息,分析空气污染物浓度与胎儿出生体重间的关系。显示北京奥运会期间(2008年8月8日至9月24日)各项空气污染物的平均浓度均低于2007年和2009年同时期平均浓度,继而对比了在2007—2009年出生的胎儿出生体重大小。发现孕期第8个月处于北京奥运会期间的孕妇,其胎儿出生体重比2007、2009年同期高23(95%CI: 5~40) g。研究还发现,随着母亲孕期PM<sub>2.5</sub>、CO、SO<sub>2</sub>和NO<sub>2</sub>暴露水平每升高一个四分位数间距,胎儿出生体重分别下降18(95%CI: 3~32)、17(95%CI: 6~28)、23(95%CI: 10~36)和34(95%CI: 3~70) g。

而另一些研究并未观察到空气污染物与胎儿出生生长指标间存在相关<sup>[9-10]</sup>。可能与样本量、空气污染物暴露水平、研究设计等不同有关。2015年一项对孕期颗粒物暴露水平与不良出生结局关系的荟萃分析(共纳入44项研究,其中18项研究分析了母亲孕期颗粒物暴露水平与出生体重的关系)发现<sup>[11]</sup>,在调整了吸烟因素后,孕期PM<sub>2.5</sub>暴露水平每升高10 μg/m<sup>3</sup>,胎儿出生体重下降22.17(95%CI: 6.41~37.93) g;孕期PM<sub>10</sub>暴露水平每升高10 μg/m<sup>3</sup>,胎儿出生体重下降10.31(95%CI: 3.13~13.57) g。

2. 空气污染物与胎儿宫内生长指标的关系:空气污染物对各孕期胎儿宫内生长发育的影响可能不同,研究不同孕期的危害大小,可为探索有关的生物学机制提供重要帮助<sup>[12]</sup>。然而,仅研究胎儿出生时的体重、身长、头围等指标并不能准确地捕捉到胎儿在子宫内生长发育的变化情况。近年来,陆续有研究借助超声检查,观察了空气污染物对胎儿宫内生长发育的影响。

Hansen等<sup>[13]</sup>在澳大利亚对14 734名孕妇开展现况调查,其中收集15 623张超声检查单,按孕30、61~90、91~120 d三个时期估算每名孕妇每天SO<sub>2</sub>、PM<sub>10</sub>、O<sub>3</sub>和NO<sub>2</sub>的暴露水平及空气污染物平均暴露水平。发现在孕91~120 d的PM<sub>10</sub>暴露水平与同期胎儿的头围、腹围存在负相关,孕30、91~120 d的PM<sub>10</sub>暴露水平与同时期胎儿股骨长存在负相关。此外,孕30 d的O<sub>3</sub>暴露水平与同时期胎儿腹围存在负相关,至孕30 d的SO<sub>2</sub>暴露水平与同期胎儿双顶径存在负相关,孕61~90 d的SO<sub>2</sub>暴露水平与同期胎儿腹围存在负相关。但未观察到NO<sub>2</sub>与各胎儿生长指标间存在相关。

Slama等<sup>[14]</sup>在法国开展的队列研究共纳入271名孕妇,观察苯系物暴露与胎儿宫内生长的关系。研究中每名孕妇均在孕中期连续1周佩戴便携式污染物测定仪,其测定均值作为整个孕期苯系物暴露的估计值。结果发现,孕期苯系物暴露水平与孕中期(孕19~27周)、孕晚期(孕29~36周)胎儿的头围均存在负相关。

van den Hooven等<sup>[15]</sup>在荷兰鹿特丹市开展的一项前瞻性队列研究,共纳入7 772名孕妇,收集24 055张超声检查单,采用分散模型技术估算每名孕妇孕期PM<sub>10</sub>和NO<sub>2</sub>的平均暴露水平。结果显示,母亲孕期PM<sub>10</sub>暴露水平与胎儿孕中期、晚期的头围、身长和体重存在负相关,NO<sub>2</sub>暴露水平与胎儿孕中期的身长存在负相关,与胎儿孕晚期的头围、身长和体重均存在负相关。

Ritz等<sup>[16]</sup>在洛杉矶市开展的队列研究采用LUR模型技术估算孕妇CO、NO<sub>2</sub>和NO暴露水平,观察多种空气污染物与胎儿宫内双顶径的关系。研究中也采用CALINE4技术对孕妇的NO<sub>2</sub>暴露水平进行估算,此外还利用空气污染物监测点数据估算孕妇各孕期的CO暴露水平。结果显示,孕妇29~37周CO、NO<sub>2</sub>及NO暴露水平均与胎儿孕37周双顶径存在负相关。

Iniguez等<sup>[17]</sup>在西班牙4个城市同时开展了一项多中心的前瞻性队列研究,并将结果做汇总分析。共纳入2 478名

孕妇,收集7 602张超声检查单,通过LUR模型技术估算每名孕妇各孕期的NO<sub>2</sub>暴露水平。结果显示,至孕12周孕妇的NO<sub>2</sub>暴露水平与孕12周胎儿的腹围和体重及孕34周胎儿的双顶径、腹围和体重均存在负相关,孕12~20周NO<sub>2</sub>暴露水平与孕34周胎儿的双顶径、腹围存在负相关;此外,孕20~34周NO<sub>2</sub>暴露水平与胎儿孕34周的体重存在负相关。

3. 潜在的效应修饰因子:在研究空气污染物对胎儿生长的影响时,理论上所有的调整因素都是潜在的效应修饰因子。近年来,有报道了一些具有修饰作用的因素,包括吸烟、胎儿性别、妊娠时长、膳食因素和BMI。

(1)吸烟: Iniguez等<sup>[17]</sup>开展的队列研究在观察NO<sub>2</sub>暴露对胎儿生长发育的影响时,按照母亲是否吸烟做了分层分析。结果显示,在吸烟的母亲中,NO<sub>2</sub>对胎儿的双顶径和体重影响更大,提示吸烟可能是NO<sub>2</sub>影响胎儿发育的效应修饰因子。吸烟作为效应修饰因子的生物学机制仍未完全明确,一种可能的解释是吸烟与空气污染物对胎儿的生长发育都有负面影响,且两者同时暴露时具有协同作用<sup>[18]</sup>。

(2)胎儿性别: Bertin等<sup>[19]</sup>开展的队列研究,分别观察比较了NO<sub>2</sub>对男女婴出生指标的影响。发现女婴受到NO<sub>2</sub>的影响更大,随着母亲孕期NO<sub>2</sub>暴露水平的升高,女婴出生体重和出生头围下降比男婴更明显。Malmqvist等<sup>[20]</sup>在瑞典开展的一项大样本出生队列研究也得出类似结果。该研究通过分析81 110名新生儿出生信息及母亲的NO<sub>2</sub>暴露水平,观察到母亲孕期NO<sub>2</sub>暴露水平与SGA发生风险呈正相关;此外,分层分析发现NO<sub>2</sub>对女婴的危害比男婴更大。造成这种现象的生物学机制仍不明确,有报道其可能是由于性激素的作用引起<sup>[21]</sup>。

(3)妊娠时长: Winckelmans等<sup>[22]</sup>在比利时收集525 635对母子信息开展一项大样本人群研究,通过母亲家庭住址计算每个孕期的PM<sub>10</sub>暴露水平,发现妊娠时长对PM<sub>10</sub>危害胎儿生长具有效应修饰作用。该研究按妊娠时长将孕妇分为重度早产组(分娩孕周<32周)、中度早产组(分娩孕周32~36周)和正常组(分娩孕周>36周),分别在每组中观察母亲孕期PM<sub>10</sub>暴露水平对胎儿出生体重及SGA的影响。结果显示,随着母亲孕期PM<sub>10</sub>暴露水平每增高10 μg/m<sup>3</sup>,中度早产组胎儿出生体重下降39(95%CI: 26.4~51.5) g,SGA的发生风险增加19%(OR=1.19, 95%CI: 1.07~1.32);而正常组胎儿出生体重下降24(95%CI: 20.9~27.2) g,SGA的发生风险增加9%(OR=1.09, 95%CI: 1.06~1.12),交互作用分析显示差异均有统计学意义(P<0.05),提示妊娠时长可能是效应修饰因子。

(4)膳食因素: Kannan等<sup>[23]</sup>综述膳食因素作为效应修饰因子,修饰空气污染物对胎儿生长影响的有关研究。认为母亲不同膳食模式可导致胎儿对空气污染物的敏感性差异。波兰开展的一项队列研究调查493对母子,分析母亲孕前膳食因素对空气污染危害的修饰作用。结果发现,母亲孕前维生素A摄入水平越高,空气污染物对胎儿出生身长和出生体重的损害越小<sup>[24]</sup>。此外, Iniguez等<sup>[17]</sup>经队列研究发现,与母

亲蔬菜摄入较少组相比,母亲蔬菜摄入较多组的胎儿股骨长受NO<sub>2</sub>损害更小。可能与蔬菜、水果等食物中含有多种抗氧化物,能抵抗空气污染物引起的氧化作用有关<sup>[24]</sup>。

(5)BMI:Lakshmanan等<sup>[25]</sup>在希腊对670对母子开展出生队列研究。该研究利用LUR模型技术,根据母亲的住址计算出其孕期PM<sub>2.5</sub>暴露水平,结果显示,随着母亲孕期PM<sub>2.5</sub>暴露水平的上升,胎儿LBW发生风险显著增加。该研究还按孕前BMI(kg/m<sup>2</sup>)将母亲分为肥胖(≥30.0)、超重(25.0~29.9)和正常(<24.9)三组,并通过分层分析发现,与体重正常组相比,肥胖组中PM<sub>2.5</sub>对LBW的危害更大,交互作用分析显示差异有统计学意义(P=0.02),提示孕前BMI可能是效应修饰因子。

4. 展望:当前的研究主要观察了空气污染物对胎儿生长发育的影响,其中包含多种不同的空气污染物,并观察了胎儿在子宫内、出生时等不同时期的生长状况,但仍存在一些不足。首先,研究中均未观察空气污染物自身的独立效应,也未探讨不同空气污染物相互间的协同效应,其研究的空气污染物对胎儿生长造成的影响并非仅由该空气污染物自身引起;其次,当前的研究大多在发达国家开展,调查地区的空气污染处于较低水平,而在空气污染较严重的发展中国家开展的类似研究数量较少;此外,空气污染物与胎儿生长发育之间可能存在阈值效应,目前仍缺乏相关研究分析。

利益冲突 无

#### 参 考 文 献

- [1] Gluckman PD, Hanson MA, Cooper C, et al. Effect of in utero and early-life conditions on adult health and disease [J]. *N Engl J Med*, 2008, 359(1): 61-73. DOI: 10.1056/NEJMra0708473.
- [2] Katz J, Lee ACC, Kozuki N, et al. Mortality risk in preterm and small-for-gestational-age infants in low-income and middle-income countries: a pooled country analysis [J]. *Lancet*, 2013, 382(9890): 417-425. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60993-9.
- [3] Ruggajo P, Skrunes R, Svarstad E, et al. Familial Factors, Low Birth Weight, and Development of ESRD: A Nationwide Registry Study [J]. *Am J Kid Dis*, 2016, 67(4): 601-608. DOI: 10.1053/j.ajkd.2015.11.015.
- [4] Pope CA, Turner MC, Burnett RT, et al. Relationships between fine particulate air pollution, cardiometabolic disorders, and cardiovascular mortality [J]. *Circ Res*, 2015, 116(1): 108-115. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.305060.
- [5] Stieb DM, Chen L, Beckerman BS, et al. Associations of Pregnancy Outcomes and PM<sub>2.5</sub> in a National Canadian Study [J]. *Environ Health Perspect*, 2016, 124(2): 243-249. DOI: 10.1289/ehp.1408995.
- [6] Yorifuji T, Kashima S, Doi H. Outdoor air pollution and term low birth weight in Japan [J]. *Environ Int*, 2015, 74: 106-111. DOI: 10.1016/j.envint.2014.09.003.
- [7] Panasevich S, Häberg SE, Aamodt G, et al. Association between pregnancy exposure to air pollution and birth weight in selected areas of Norway [J]. *Arch Public Health*, 2016, 74: 26. DOI: 10.1186/s13690-016-0138-8.
- [8] Rich DQ, Liu KB, Zhang JL, et al. Differences in Birth Weight Associated with the 2008 Beijing Olympics Air Pollution Reduction: results from a natural experiment [J]. *Environ Health Perspect*, 2015, 123(9): 880-887. DOI: 10.1289/ehp.1408795.
- [9] Hannam K, McNamee R, Baker P, et al. Air pollution exposure and adverse pregnancy outcomes in a large UK birth cohort: use of a novel spatio-temporal modelling technique [J]. *Scand J Work Environ Health*, 2014, 40(5): 518-530. DOI: 10.5271/sjweh.3423.
- [10] Gehring U, Wijga AH, Fischer P, et al. Traffic-related air pollution, preterm birth and term birth weight in the PIAMA birth cohort study [J]. *Environ Res*, 2011, 111(1): 125-135. DOI: 10.1016/j.envres.2010.10.004.
- [11] Lamichhane DK, Leem JH, Lee JY, et al. A meta-analysis of exposure to particulate matter and adverse birth outcomes [J]. *Environ Health Toxicol*, 2015, 30: e2015011. DOI: 10.5620/ehp.e2015011.
- [12] Slama R, Darrow L, Parker J, et al. Meeting report: atmospheric pollution and human reproduction [J]. *Environ Health Perspect*, 2008, 116(6): 791-798. DOI: 10.1289/ehp.11074.
- [13] Hansen CA, Barnett AG, Pritchard G. The effect of ambient air pollution during early pregnancy on fetal ultrasonic measurements during mid-pregnancy [J]. *Environ Health Perspect*, 2008, 116(3): 362-369. DOI: 10.1289/ehp.10720.
- [14] Slama R, Thiebaugeorges O, Goua V, et al. Maternal personal exposure to airborne benzene and intrauterine growth [J]. *Environ Health Perspect*, 2009, 117(8): 1313-1321. DOI: 10.1289/ehp.0800465.
- [15] van den Hooven EH, Pierik FH, de Kluienaar Y, et al. Air pollution exposure during pregnancy, ultrasound measures of fetal growth, and adverse birth outcomes: a prospective cohort study [J]. *Environ Health Perspect*, 2012, 120(1): 150-156. DOI: 10.1289/ehp.1003316.
- [16] Ritz B, Qiu JH, Lee PC, et al. Prenatal air pollution exposure and ultrasound measures of fetal growth in Los Angeles, California [J]. *Environ Res*, 2014, 130: 7-13. DOI: 10.1016/j.envres.2014.01.006.
- [17] Iniguez C, Esplugues A, Sunyer J, et al. Prenatal exposure to NO<sub>2</sub> and ultrasound measures of fetal growth in the Spanish INMA Cohort [J]. *Environ Health Perspect*, 2016, 124(2): 235-242. DOI: 10.1289/ehp.1409423.
- [18] Mauderly JL, Samet JM. Is there evidence for synergy among air pollutants in causing health effects? [J]. *Environ Health Perspect*, 2009, 117(1): 1-6. DOI: 10.1289/ehp.11654.
- [19] Bertin M, Chevrier C, Serrano T, et al. Sex-specific differences in fetal growth in newborns exposed prenatally to traffic-related air pollution in the PELAGIE mother-child cohort (Brittany, France) [J]. *Environ Res*, 2015, 142: 680-687. DOI: 10.1016/j.envres.2015.09.006.
- [20] Malmqvist E, Rignell-Hydbom A, Tinnerberg H, et al. Maternal exposure to air pollution and birth outcomes [J]. *Environ Health Perspect*, 2011, 119(4): 553-558. DOI: 10.1289/ehp.1002564.
- [21] Clougherty JE. A growing role for gender analysis in air pollution epidemiology [J]. *Environ Health Perspect*, 2010, 118(2): 167-176. DOI: 10.1289/ehp.0900994.
- [22] Winkelmann E, Cox B, Martens E, et al. Fetal growth and maternal exposure to particulate air pollution—More marked effects at lower exposure and modification by gestational duration [J]. *Environ Res*, 2015, 140: 611-618. DOI: 10.1016/j.envres.2015.05.015.
- [23] Kannan S, Misra DP, Dvonch JT, et al. Exposures to airborne particulate matter and adverse perinatal outcomes: a biologically plausible mechanistic framework for exploring potential effect modification by nutrition [J]. *Environ Health Perspect*, 2006, 114(11): 1636-1642. DOI: 10.1289/ehp.9081.
- [24] Jedrychowski W, Masters E, Choi H, et al. Pre-pregnancy dietary vitamin A intake may alleviate the adverse birth outcomes associated with prenatal pollutant exposure: epidemiologic cohort study in Poland [J]. *Int J Occup Environ Health*, 2007, 13(2): 175-180. DOI: 10.1179/oeh.2007.13.2.175.
- [25] Lakshmanan A, Chiu YHM, Coull BA, et al. Associations between prenatal traffic-related air pollution exposure and birth weight: Modification by sex and maternal pre-pregnancy body mass index [J]. *Environ Res*, 2015, 137: 268-277. DOI: 10.1016/j.envres.2014.10.035.

(收稿日期:2016-07-12)

(本文编辑:张林东)