

妇女孕期化肥暴露与其子代低出生体重发生风险关联研究

王妮 武继磊 张远 林是琦 乔若杨 樊儒经 裴丽君

100871 北京大学人口研究所

通信作者:裴丽君, Email: peilj@pku.edu.cn

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2018.10.007

【摘要】 目的 了解农村化肥施用量与低出生体重(LBW)发生风险的关系,为LBW的预防,提高出生人口素质提供参考。方法 利用山西省平定县2007年10月至2012年9月的出生人口监测数据,随访获得153例早产LBW病例和179例足月LBW病例。从同时期出生、无任何体表缺陷、孕周 ≥ 37 周的正常体重(2 500~4 000 g)新生儿中,随机选择204例作为对照组。将早产LBW和足月LBW组分别与对照组比较,采用分层多因素logistic回归分析,探索LBW发生风险与母亲化肥暴露之间的关联。结果 2007—2012年总出生数为18 749例,LBW总发生率为48.5%,其中早产和足月LBW发生率分别为19.4%和29.1%。早产LBW病例对照研究结果显示,调整混杂因素后,村级水平年化肥施用量达到 ≥ 100 吨的妇女生育早产LBW婴儿的风险是村级水平年化肥施用量 < 50 吨妇女的2.51(95%CI: 1.05~5.99)倍,妇女家庭年化肥施用量与早产LBW风险间关联无统计学意义。足月LBW病例和对照研究结果显示,调整混杂因素后,村级水平年化肥施用量达到 ≥ 100 吨的妇女生育足月LBW婴儿风险是村级水平年化肥施用量 < 50 吨妇女的4.03(95%CI: 1.63~9.92)倍;妇女家庭年化肥施用量与足月LBW风险间关联无统计学意义。结论 妇女孕期暴露于化肥与LBW发生风险存在关联,提示农村化肥施用可能与其他不良妊娠结局发生风险有关,建议在妇女孕期尽量避免化肥暴露,减少农村地区的化肥施用。

【关键词】 早产低出生体重; 足月低出生体重; 村级水平化肥施用量; 家庭化肥施用量

基金项目:国家自然科学基金(41871360); 2015年达能营养中心膳食营养研究与宣教基金(DIC2015-05)

Associations between maternal exposure to chemical fertilizers during pregnancy and the risk of offspring's low birth weights Wang Ni, Wu Jilei, Zhang Yuan, Lin Shiqi, Qiao Ruoyang, Fan Rujing, Pei Lijun

Institute of Population Research, Peking University, Beijing 100871, China

Corresponding author: Pei Lijun, Email: peilj@pku.edu.cn

【Abstract】 Objective To explore the association between the consumption of chemical fertilizers and the risk of low birth weight (LBW), to provide references for prevention programs on LBW and to improve the birth outcomes. **Methods** Stratified multivariate logistic regression method was used in this study involving 153 preterm LBW infants, 179 term LBW infants and 204 normal control infants that were randomly selected from the birth monitoring data between October 2007 and September 2012 in Pingding county, Shanxi province. Associations between the risk of LBW and maternal exposure to chemical fertilizers during pregnancy were identified. A normal control group was set up to compare results between preterm and term LBW groups. **Results** Totally, 18 749 infants were born between 2007 and 2012, with the total incidence rates of LBW as 48.5%, preterm LBW as 19.4%, and term LBW as 29.1%. Concerning the case control study on preterm LBW, after adjustment for confounding factors, the risk of preterm LBW appeared 2.51 (95%CI: 1.05-5.99) times higher in villages with annual consumption of chemical fertilizer ≥ 100 tons than those villages that using chemical fertilizer less than 50 tons. No significant statistical associations were found between the amounts of household chemical fertilizer consumption and the risks of preterm LBW. Regarding the case control study on term LBW, after adjustment for confounding factors, in villages with ≥ 100 tons annual consumption of chemical fertilizers, the risk of term LBW was 4.03 (95%CI: 1.63-9.92) times of the risk in villages where the annual use of chemical fertilizers was less than 50 tons. There

was no significant association between household consumption of chemical fertilizers and the risk of term LBW. **Conclusions** Maternal exposure to chemical fertilizers during pregnancy was associated with the risk of LBW. Our findings suggested that the amount of chemical fertilizer consumption in rural areas seemed also associated with the risks of other adverse pregnancy outcomes. Women should avoid the chance of exposure to chemical fertilizers during pregnancy and the consumption of chemical fertilizers should be carefully managed.

【Key words】 Preterm low birth weight; Term low birth weight; Village chemical fertilizer consumption; Household chemical fertilizer consumption

Fund programs: National Natural Science Foundation of China (41871360); Dietary Nutrition Research and Education Fund of Danone Nutrition Center in 2015 (DIC2015-05)

根据健康与疾病的发育起源 (developmental origins of health and disease) 理论, 人类在生命早期, 特别是胚胎发育早期暴露于不良因素, 可能对其成年期慢性疾病的发生与发展产生远期影响。低出生体重 (low birth weight, LBW) 是反映胎儿早期生长发育的重要指标, 大量研究表明, LBW 与其成年期肥胖、心血管疾病、呼吸系统疾病、糖尿病、代谢综合征、精神和行为异常等存在关联^[1-5]。国内外针对 LBW 发生的遗传与环境因素开展了大量研究, 但有关 LBW 与母体孕期暴露于农业环境因素化肥之间的关联研究少有文献提及。本研究选择山西省平定县作为研究现场, 探索农村化肥施用量与 LBW 发生风险的关联, 为开展环境危险因素内暴露及发生机制研究提供明确的研究假设线索, 为 LBW 一级预防、提高出生人口素质提供参考。

资料与方法

1. 资料来源: LBW 资料来源于山西省平定县 2007 年 10 月至 2012 年 9 月期间以人群为基础的出生人口监测系统。监测对象包括监测地区所有具有本地户口或在本地居住 1 年以上的妇女, 以及研究期间在各医院、卫生院及家庭分娩的 ≥ 20 孕周至出生后 7 d 内所有活产、死胎、死产及因不良妊娠结局引产的胎儿。本研究经北京大学医学伦理学委员会审查批准, 所有参与调查的妇女均签署知情同意书。

2. 研究对象: 本研究从上述出生人口监测系统中选择 LBW 病例进行随访, 随访获得 153 例早产 LBW、179 例足月 LBW 和 204 例正常体重儿为对照组。病例对照的选择标准: ①早产 LBW: 出生体重 $< 2 500$ g, 无任何体表缺陷、明确诊断的内脏畸形及代谢性疾病, < 37 孕周的活产新生儿; ②足月 LBW: 出生体重 $< 2 500$ g, 无任何体表缺陷、明确诊断的内脏畸形及代谢性疾病, ≥ 37 孕周的新生儿; ③对照组: 与病例同期出生、居住在同一个村、无任何体表缺陷、明确诊断的内脏畸形及代谢性疾病、体重 \geq

2 500 g 且 $< 4 000$ g、 ≥ 37 孕周的新生儿。

3. 数据收集: 调查问卷由经过统一培训的妇幼保健医生对出生人口监测系统的新生儿母亲进行随访完成。母体孕期暴露因素通过面对面访谈, 填写育龄妇女孕期环境因素暴露调查问卷。妇女孕期环境因素暴露信息包括妇女人口学特征、家庭经济状况、围孕期疾病史、孕前或孕早期用药史、膳食营养素摄入情况及孕期周围环境空气质量、家庭年农药或化肥施用量、家庭土地耕种面积; 妇女所在村级水平的农村用电量、村级化肥施用量及其他污染源暴露情况来源于同时期《平定县国民经济统计年鉴 2010》。为保证问卷的填写质量, 制订统一的填写说明, 对调查员进行统一培训; 制订自查清单, 监测人员实时对现场调查问卷进行检查和核实, 避免人为错误。

4. 统计学方法: 采用 EpiData 3.0 软件双录入建立数据库, 使用 Stata 13 软件进行统计学分析。单因素分析采用 OR 值及其 95% CI, 自变量使用村级的化肥使用量。将单因素分析中差异有统计学意义 ($P < 0.05$) 的变量纳入分层多因素 logistic 回归模型, 采用随机截距模型进行多因素分析。

结 果

1. LBW 病例和对照组人口学分布特征: 本研究监测期间共有 18 749 例新生儿出生, LBW 总发生率为 48.5%, 其中早产 LBW 363 例 (19.4%), 足月 LBW 546 例 (29.1%)。与对照研究的单因素结果显示, 母亲年龄、产次、父母文化程度与早产 LBW 风险存在关联; 而父母文化程度、家庭年收入与足月 LBW 风险存在关联 (表 1)。

2. LBW 病例和对照组母体孕期暴露因素分析: 单因素结果显示, 家庭年化肥施用量和村级年化肥施用量与早产 LBW 风险存在关联, 孕妇吃蛋或奶频率、吃新鲜蔬菜频率、家庭年化肥施用量和村级年化肥施用量与足月 LBW 风险存在关联, 其他因素在 LBW 组和对照组差异无统计学意义 (表 2)。

表 1 低出生体重(LBW)病例组和对照组的人口学分布特征

影响因素	对照组 人数(%)	早产 LBW 组		足月 LBW 组	
		人数(%)	OR 值(95%CI)	人数(%)	OR 值(95%CI)
母亲年龄组(岁)					
15 ~	83(40.69)	48(31.37)	0.79(0.49 ~ 1.27)	67(37.43)	0.94(0.61 ~ 1.45)
25 ~	98(48.04)	71(46.41)	1.00	84(46.93)	1.00
≥35	23(11.27)	34(22.22)	2.04(1.10 ~ 3.75) ^a	28(15.64)	1.42(0.76 ~ 2.65)
胎儿性别 ^b					
女	98(48.04)	72(48.00)	1.00	95(53.07)	1.00
男	106(51.96)	78(52.00)	1.00(0.66 ~ 1.53)	84(46.93)	0.82(0.55 ~ 1.22)
产次(次) ^b					
1	103(50.74)	66(43.14)	1.00	83(46.37)	1.00
2	83(40.89)	58(37.91)	1.09(0.69 ~ 1.72)	78(43.57)	1.17(0.76 ~ 1.78)
≥3	17(8.37)	29(18.95)	2.66(1.36 ~ 5.22) ^a	18(10.06)	1.31(0.64 ~ 2.71)
职业					
农民 ^c	57(27.94)	51(33.33)	1.00	65(36.31)	1.00
非农民 ^d	147(72.06)	102(66.67)	0.78(0.49 ~ 1.22)	114(63.69)	0.68(0.44 ~ 1.05)
母亲文化程度 ^b					
小学及以下	18(8.82)	32(21.05)	1.00	32(18.08)	1.00
初中	150(73.53)	93(61.19)	0.35(0.19 ~ 0.66) ^a	118(66.67)	0.44(0.24 ~ 0.83) ^a
高中及以上	36(17.65)	27(17.76)	0.42(0.20 ~ 0.90) ^a	27(15.25)	0.42(0.20 ~ 0.90) ^a
父亲文化程度 ^b					
小学及以下	11(5.39)	23(15.23)	1.00	23(12.92)	1.00
初中	158(77.45)	98(64.90)	0.30(0.14 ~ 0.64) ^a	118(66.29)	0.36(0.17 ~ 0.76) ^a
高中及以上	35(17.16)	30(19.87)	0.41(0.17 ~ 0.98) ^a	37(20.79)	0.51(0.22 ~ 1.19)
家庭年收入(元)					
≤10 000	35(17.16)	19(12.42)	1.00	42(23.46)	1.00
10 001 ~	52(25.49)	57(37.25)	2.02(1.03 ~ 3.96)	56(31.29)	0.90(0.50 ~ 1.61)
20 000 ~	55(26.96)	44(28.76)	1.47(0.74 ~ 2.92)	43(24.02)	0.65(0.36 ~ 1.19)
≥30 000	62(30.39)	33(21.57)	0.98(0.49 ~ 1.97)	38(21.23)	0.51(0.28 ~ 0.93) ^a

注:^a $P < 0.05$; ^b已剔除各组相关信息缺失者; ^c包括林业和渔业; ^d包括工人、教师、医生、技术人员、从事商业或服务业、机关、企事业单位管理人员及一般业务人员

3. LBW 病例对照分层多因素 logistic 回归分析: 分层模型分析结果显示, 调整了母亲年龄、产次、父母文化程度后, 孕妇所在村的村级年化肥施用量 ≥ 100 吨生育早产 LBW 婴儿的风险是年化肥施用量 < 50 吨者的 2.51 (95%CI: 1.05 ~ 5.99) 倍; 调整了父母文化程度、家庭年收入、吃蛋或奶的频率(次/周)、吃新鲜蔬菜的频率(次/周)后, 孕妇所在村的村级年化肥施用量 ≥ 100 吨生育 LBW 婴儿的风险是化肥施用量 < 50 吨者的 4.03 (95%CI: 1.63 ~ 9.92) 倍。见表 3。

讨 论

本研究结果显示, 孕期妇女村级水平化肥施用量与早产 LBW 发生风险呈正关联。一项关于化肥纯碱机械行业女职工的研究结果显示, 工厂中有害因素的综合暴露能够损害女性生殖系统, 暴露于有害因素的妇女生育早产儿的风险是未暴露妇女的 5.0 倍^[6], 但其没有分开统计化肥、纯碱、机械厂等有害因素单独暴露对早产 LBW 的影响。村级化肥施

用量对早产 LBW 有影响, 但未观察到妇女家庭年化肥施用量对早产 LBW 影响, 其机制尚不清楚。

本研究结果显示, 孕期妇女村级水平化肥施用量与足月 LBW 发生风险呈正关联。一项关于妇女职业对生殖结局的研究结果显示, 从事农业生产的妇女生育 LBW 婴儿的概率 (89.16%) 显著高于从事行政管理工作的妇女 (37.24%), 且差异有统计学意义, 从事农业生产的妇女生育 LBW 婴儿的风险是从事行政管理工作的妇女的 2.39 倍^[7], 可能与从事农业生产的妇女暴露于化肥、农药等有机污染物有关。

在制造化肥的原料中, 有多种重金属及放射性物质, 如铜、锌、砷、镉、铅、铬、汞等。这些重金属通过饮食、皮肤接触等途径进入育龄妇女体内, 然后通过胎盘进入胎儿体内。施用化肥时, 化肥中的重金属会随之进入土壤, 造成土壤的污染。如施用磷肥过多, 会使土壤含镉量增加^[8], 孕期镉暴露损害胎盘滋养层细胞, 对胎儿的生长发育不利, 也会对胎儿的体重有负面影响^[9]。大量研究表明, 即使是正常范围内的胎儿体重下移, 对儿童早期甚至成年的健康

表2 低出生体重(LBW)病例和对照组母亲暴露因素分析

暴露因素	对照组 人数(%)	早产LBW组		足月LBW组	
		人数(%)	OR值(95%CI)	人数(%)	OR值(95%CI)
孕期患病 ^a					
否	192(94.12)	140(92.11)	1.00	168(94.38)	1.00
是	12(5.88)	12(7.89)	1.37(0.60 ~ 3.14)	10(5.62)	0.95(0.40 ~ 2.26)
孕期服药 ^b					
否	198(97.06)	146(96.05)	1.00	169(94.94)	1.00
是	6(2.94)	6(3.95)	1.36(0.43 ~ 4.29)	9(5.06)	1.76(0.61 ~ 5.04)
被动吸烟					
无	76(38.19)	65(43.34)	1.00	61(36.09)	1.00
偶尔	77(38.69)	44(29.33)	0.67(0.41 ~ 1.10)	56(33.14)	0.91(0.56 ~ 1.47)
每天	46(23.12)	41(27.33)	1.04(0.61 ~ 1.78)	52(30.77)	1.41(0.84 ~ 2.37)
吃肉类(次/周)					
≤1	120(59.11)	102(66.67)	1.42(0.59 ~ 3.37)	125(69.83)	2.60(0.98 ~ 6.93)
2~	68(33.50)	42(27.45)	1.03(0.41 ~ 2.56)	48(26.82)	1.76(0.64 ~ 4.88)
≥4	15(7.39)	9(5.88)	1.00	6(3.35)	1.00
吃蛋或奶(次/周)					
≤3	69(33.82)	59(38.56)	1.09(0.64 ~ 1.86)	94(52.52)	2.08(1.23 ~ 3.51) ^c
4~	80(39.22)	51(33.34)	0.82(0.48 ~ 1.39)	49(27.37)	0.94(0.54 ~ 1.62)
≥6	55(26.96)	43(28.10)	1.00	36(20.11)	1.00
吃新鲜蔬菜(次/周)					
≤3	17(8.33)	25(16.34)	1.74(0.86 ~ 3.49)	36(20.11)	2.54(1.31 ~ 4.94) ^c
4~	109(53.43)	62(40.52)	0.67(0.43 ~ 1.06)	78(43.58)	0.86(0.55 ~ 1.33)
≥6	78(38.24)	66(43.14)	1.00	65(36.31)	1.00
吃新鲜水果(次/周)					
≤3	54(26.47)	48(31.37)	1.16(0.68 ~ 1.98)	56(31.46)	1.22(0.73 ~ 2.03)
4~	82(40.20)	53(34.64)	0.85(0.51 ~ 1.39)	64(35.96)	0.92(0.57 ~ 1.48)
≥6	68(33.33)	52(33.99)	1.00	58(32.58)	1.00
村级用电量(万度)					
<50	125(61.27)	77(50.32)	1.00	91(50.84)	1.00
50~	37(18.14)	35(22.88)	1.53(0.89 ~ 2.64)	44(24.58)	1.63(0.97 ~ 2.73)
≥100	42(20.59)	41(26.80)	1.58(0.94 ~ 2.65)	44(24.58)	1.43(0.87 ~ 2.37)
家庭土地拥有量(亩 ^d)					
<2.0	121(59.31)	82(53.59)	1.00	71(44.94)	1.00
2.0~	38(18.63)	33(21.57)	1.28(0.74 ~ 2.21)	42(26.58)	1.45(0.87 ~ 2.43)
≥4.0	45(22.06)	38(24.84)	1.25(0.74 ~ 2.09)	45(28.48)	1.32(0.80 ~ 2.16)
家庭化肥使用量(kg/年)					
不使用	126(61.77)	74(48.37)	1.00	90(50.28)	1.00
<100	18(8.82)	18(11.76)	1.70(0.83 ~ 3.48)	18(10.06)	1.40(0.69 ~ 2.84)
≥100	60(29.41)	61(39.87)	1.73(1.10 ~ 2.74) ^e	71(39.66)	1.66(1.07 ~ 2.57) ^e
村级化肥使用量(吨/年)					
<50	107(57.52)	57(41.60)	1.00	75(45.18)	1.00
50~	48(25.81)	41(29.93)	1.60(0.94 ~ 2.71)	33(19.88)	0.98(0.57 ~ 1.67)
≥100	31(16.67)	39(28.47)	2.36(1.33 ~ 4.17) ^e	58(34.94)	2.66(1.57 ~ 4.51) ^e

注：^a感冒或高热(体温≥38.5℃持续24h以上)/其他传染性疾病(如肺炎、肠炎)；^b避孕药，抗癫痫、镇静药物，抗生素类药物，解热镇痛类药物；^cP<0.05；^d1亩=666.7m²

都会产生不良影响^[10]。研究显示，母血与脐血中的重金属(砷、铍、铬和镍)浓度呈正相关^[11]，表明进入孕妇体内的重金属不仅对母体健康产生危害，而且对胎儿发育也产生影响，可能导致不良妊娠结局的发生^[12]。同时，化肥中的硝酸盐和亚硝酸盐可以随着土壤内水的流动污染地下水，而地下水中硝酸盐含量与LBW存在显著相关，高暴露组(>14 mg/L)

LBW发生风险是低暴露组(<14 mg/L)的2.40倍^[13]。

已有研究表明，孕前或孕期农药接触与LBW发生风险存在关联^[14]，母亲孕前接触农药是LBW的危险因素，其OR值为7.43(95%CI: 5.27 ~ 10.47)，父、母亲在孕前均接触农药与LBW呈正相关(OR=3.65, 95%CI: 1.51 ~ 8.84)。本研究监测期间，研究地区的妇女家庭尚未使用农药，并且统计年鉴中也缺

表3 低出生体重(LBW)病例的分层多因素 logistic 回归分析

暴露因素	早产 LBW		足月 LBW	
	OR 值(95%CI)	P 值	OR 值(95%CI)	P 值
家庭化肥使用量(kg/年)				
不使用	1.00	-	1.00	-
<100	1.67(0.65 ~ 4.27)	0.27	1.22(0.44 ~ 3.38)	0.69
≥100	1.64(0.85 ~ 3.16)	0.13	1.80(0.95 ~ 3.40)	0.06
村级化肥使用量(吨/年)				
<50	1.00	-	1.00	-
50 ~	1.32(0.58 ~ 3.00)	0.50	0.66(0.27 ~ 1.62)	0.37
≥100	2.51(1.05 ~ 5.99) ^a	0.03	4.03(1.63 ~ 9.92) ^a	0.00

注:^aP<0.05

乏村级水平农药使用量的记录,所以本研究仅分析了家庭及村级水平的化肥施用量与LBW发生风险的关系,本研究提示,妇女孕期农药暴露可能是不良妊娠结局的重要危险因素。因此,后续研究将进一步关注农药外环境施用量与妇女、胎儿体内的内暴露水平及各种不良妊娠结局的关系,为不良妊娠结局的早期预防和干预提供依据,为有效降低其发生率提供合理的建议。

本研究病例对照来源于一个较大样本量的出生人口监测数据,采用队列内病例对照研究方法,对照是从全人群监测数据中随机选取,因此选择偏倚影响较小。妇女家庭化肥施用量、耕种面积等环境因素的收集是由具备丰富现场调查经验、经过统一培训的高素质医护人员对出生队列人群中的妇女进行随访获得,回忆偏倚影响较低。而村级水平的化肥施用总量来源于该地区同时期的社会经济统计年鉴,因此化肥暴露信息较为可靠。然而,因本研究采用的是病例对照研究方法,只能得出妇女暴露于家庭化肥或村级水平化肥施用量与LBW发生风险之间的关联,但不能推断因果关联。因此,有关育龄妇女农药或化肥暴露与不良妊娠结局的关联研究假设,有待较大规模的前瞻性出生队列研究进行检验。

利益冲突 无

参 考 文 献

[1] Yeung EH, Robledo C, Boghossian N, et al. Developmental origins of cardiovascular disease[J]. *Curr Epidemiol Rep*, 2014, 1(1):9-16. DOI:10.1007/s40471-014-0006-4.

[2] Kvehaugen AS, Dechend R, Ramstad HB, et al. Endothelial function and circulating biomarkers are disturbed in women and children after preeclampsia[J]. *Hypertension*, 2011, 58(1):63. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.172387.

[3] Pei L, Chen G, Mi J, et al. Low birth weight and lung function in adulthood: retrospective cohort study in China, 1948-1996[J]. *Pediatrics*, 2010, 125(4):e899-905. DOI:10.1542/peds.2008-3086.

[4] Martyn CN, Greenwald SE. Impaired synthesis of elastin in walls of aorta and large conduit arteries during early development as an

initiating event in pathogenesis of systemic hypertension[J]. *Lancet*, 1997, 350(9082):953-955. DOI:10.1016/S0140-6736(96)10508-0.

[5] Silverwood RJ, Pierce M, Hardy R, et al. Low birth weight, later renal function, and the roles of adulthood blood pressure, diabetes, and obesity in a British birth cohort[J]. *Kidney Int*, 2013, 84(6):1262-1270. DOI:10.1038/ki.2013.223.

[6] 张蓬英. 纯碱化肥机械行业中部分职业接触有害因素对女工及其子代健康影响的调查[J]. *中国卫生统计*, 1994, 11(1):64. Zhang PY. Investigation on health effects of some occupational exposure harmful factors on women workers and their offspring in soda-fertilizer machinery industry[J]. *Chin J Health Stat*, 1994, 11(1):64.

[7] 李芝兰, 马力, 吴真, 等. 职业妇女生殖结局及子代出生缺陷的调查[J]. *工业卫生与职业病*, 1995, 21(4):220-222. DOI:10.13692/j.cnki.gywszyzb.1995.04.012. Li ZL, Ma L, Wu Z, et al. Investigation on reproductive outcomes and birth defects of professional women[J]. *Ind Health Occup Dis*, 1995, 21(4):220-222. DOI:10.13692/j.cnki.gywszyzb.1995.04.012.

[8] 王红茹. 化肥污染与防治[J]. *内蒙古环境科学*, 2009, 21(2):15-17. DOI:10.3969/j.issn.1007-0370.2009.02.005. Wang HR. Chemical fertilizers and pollution prevention control[J]. *Inner Mongol Environ Sci*, 2009, 21(2):15-17. DOI:10.3969/j.issn.1007-0370.2009.02.005.

[9] Yang KP, Julan L, Rubio F, et al. Cadmium reduces 11 β-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 activity and expression in human placental trophoblast cells[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2006, 290(1):E135-142. DOI:10.1152/ajpendo.00356.2005.

[10] Shirai S, Suzuki Y, Yoshinaga J, et al. Maternal exposure to low-level heavy metals during pregnancy and birth size[J]. *J Environ Sci Health*, 2010, 45(11):1468-1474. DOI:10.1080/10934529.2010.500942.

[11] 肖瑶, 朴朴源, 关怀, 等. 孕妇血与新生儿脐血重金属水平相关性分析[J]. *中国公共卫生*, 2009, 25(12):1426-1427. DOI:10.11847/zgggws2009-25-12-10. Xiao Y, Piao FY, Guan H, et al. Determination of As, Be, Cr and Ni levels in maternal and umbilical cord blood[J]. *Chin J Public Health*, 2009, 25(12):1426-1427. DOI:10.11847/zgggws2009-25-12-10.

[12] 李红, 马海燕, 王教辰, 等. 不同阶段铅暴露孕末期血铅水平与妊娠结局的关系[J]. *青岛大学医学院学报*, 2006, 42(3):234-236. DOI:10.3969/j.issn.1672-4488.2006.03.017. Li H, Ma HY, Wang JC, et al. Blood lead level and pregnant outcome of lead exposure during different gestation periods[J]. *Acta Acad Med Qingdao Univ*, 2006, 42(3):234-236. DOI:10.3969/j.issn.1672-4488.2006.03.017.

[13] Bukowski J, Somers G, Bryanton J. Agricultural contamination of groundwater as a possible risk factor for growth restriction or prematurity[J]. *J Occup Environ Med*, 2001, 43(4):377-383. DOI:10.1097/00043764-200104000-00016.

[14] 曲翌敏, 陈适, 李娟娟, 等. 农药接触与不良妊娠结局: 中国农村地区的一项前瞻性队列研究[J]. *中华流行病学杂志*, 2017, 38(6):732-736. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2017.06.008. Qu YM, Chen S, Li JJ, et al. Relationship between pesticide exposure and adverse pregnancy outcomes among reproductive couples in rural areas of China[J]. *Chin J Epidemiol*, 2017, 38(6):732-736. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2017.06.008.

(收稿日期:2018-01-15)

(本文编辑:李银鸽)