

妊娠期PM_{2.5}暴露影响胎儿生长的前瞻性队列研究

黄磊^{1,2} 吕红^{1,3,4} 徐欣^{1,2} 孙天宇^{1,3} 陈逸源^{1,3} 张彦杰^{1,3} 杨波^{1,3} 陆群^{1,2}
蒋杨倩^{1,2} 蒋涛^{1,5} 杜江波^{1,3,4} 王晓艳⁶ 马红霞^{1,3,4} 胡志斌^{1,3,4} 林苑^{1,2,4}

¹南京医科大学/生殖医学与子代健康全国重点实验室,南京 211166;²南京医科大学公共卫生学院全球健康中心/儿少卫生与妇幼保健学系,南京 211166;³南京医科大学公共卫生学院全球健康中心/流行病学系,南京 211166;⁴南京医科大学姑苏学院/南京医科大学附属苏州医院(苏州市立医院)/生殖医学与子代健康全国重点实验室苏州分中心,苏州 215002;⁵南京医科大学公共卫生学院生物统计学系,南京 211166;⁶南京医科大学姑苏学院/南京医科大学附属苏州医院(苏州市立医院)产科,苏州 215002

通信作者:林苑,Email:yuanlin@njmu.edu.cn

【摘要】 目的 探讨妊娠期PM_{2.5}及其组分暴露对胎儿生长的影响,并进一步识别暴露效应窗口。方法 选取江苏出生队列2016年1月至2019年10月招募的4 089对母子对,收集其基线信息、妊娠期诊疗信息、妊娠期PM_{2.5}及其组分暴露信息、妊娠满20周后的胎儿B超检查(头围、腹围、股骨长和估计体重)信息。利用广义线性混合模型进行暴露效应的估计,利用分布滞后非线性模型探讨暴露效应窗口。结果 妊娠期PM_{2.5}暴露浓度每升高10 μg/m³,胎儿头围、腹围和估计体重Z评分分别减小0.025($\beta=-0.025$, 95%CI: -0.048~-0.001)、0.026($\beta=-0.026$, 95%CI: -0.049~-0.003)和0.028($\beta=-0.028$, 95%CI: -0.052~-0.004),头围和估计体重生长受限风险分别增加8.5%(RR=1.085, 95%CI: 1.010~1.165)和13.5%(RR=1.135, 95%CI: 1.016~1.268)。PM_{2.5}组分中黑碳、有机物、硝酸盐、硫酸盐、铵盐暴露浓度升高均与头围Z评分减小显著相关,同时硫酸盐暴露的增加还与股骨长的Z评分减小有关。妊娠期PM_{2.5}暴露影响胎儿头围生长效应窗口为第2~5周,腹围为第4~13周以及第19~40周,股骨长为第4~13周以及第23~37周,估计体重为第4~12周以及第20~40周。结论 妊娠期PM_{2.5}及其组分暴露可能对胎儿生长产生不利影响,影响胎儿不同生长指标的效应窗口不完全一致。

【关键词】 胎儿生长; PM_{2.5}; 组分; 前瞻性队列; 效应窗口

基金项目:国家重点研发计划(2021YFC2700705, 2022YFC3702702);国家自然科学基金青年基金(82103854);江苏省自然科学基金青年基金(BK20210533)

Association between prenatal exposure to PM_{2.5} and fetal growth: a prospective cohort study

Huang Lei^{1,2}, Lyu Hong^{1,3,4}, Xu Xin^{1,2}, Sun Tianyu^{1,3}, Chen Yiyuan^{1,3}, Zhang Yanjie^{1,3}, Yang Bo^{1,3}, Lu Qun^{1,2}, Jiang Yangqian^{1,2}, Jiang Tao^{1,5}, Du Jiangbo^{1,3,4}, Wang Xiaoyan⁶, Ma Hongxia^{1,3,4}, Hu Zhibin^{1,3,4}, Lin Yuan^{1,2,4}

¹State Key Laboratory of Reproductive Medicine and Offspring Health, Nanjing Medical University, Nanjing 211166, China; ²Department of Maternal, Child and Adolescent Health, Center for Global Health, School of Public Health, Nanjing Medical University, Nanjing 211166, China; ³Department of Epidemiology, Center for Global Health, School of Public Health, Nanjing Medical University, Nanjing 211166, China; ⁴State Key Laboratory of Reproductive Medicine and Offspring Health (Suzhou Centre),

DOI:10.3760/cma.j.cn112338-20240131-00055

收稿日期 2024-01-31 本文编辑 万玉立

引用格式:黄磊,吕红,徐欣,等.妊娠期PM_{2.5}暴露影响胎儿生长的前瞻性队列研究[J].中华流行病学杂志,2024,45(6):794-801. DOI:10.3760/cma.j.cn112338-20240131-00055.

Huang L, Lyu H, Xu X, et al. Association between prenatal exposure to PM_{2.5} and fetal growth: a prospective cohort study [J]. Chin J Epidemiol, 2024, 45(6):794-801. DOI:10.3760/cma.j.cn112338-20240131-00055.



the Affiliated Suzhou Hospital of Nanjing Medical University, Suzhou Municipal Hospital, Gusu School, Nanjing Medical University, Suzhou 215002, China; ⁵ Department of Biostatistics, School of Public Health, Nanjing Medical University, Nanjing 211166, China; ⁶ Department of Obstetrics, The Affiliated Suzhou Hospital of Nanjing Medical University, Suzhou Municipal Hospital, Gusu School, Nanjing Medical University, Suzhou 215002, China

Corresponding author: Lin Yuan, Email: yuanlin@njmu.edu.cn

【Abstract】 Objective To investigate the association of exposure to PM_{2.5} and its constituents during pregnancy and fetal growth and to further identify critical windows of exposure for fetal growth. **Methods** We included 4 089 mother-child pairs from the Jiangsu Birth Cohort Study between January 2016 and October 2019. Data of general characteristics, clinical information, daily average PM_{2.5} exposure, and its constituents during pregnancy were collected. Fetal growth parameters, including head circumference (HC), abdominal circumference (AC), and femur length (FL), were measured by ultrasound after 20 weeks of gestation, and then estimated fetal weight (EFW) was calculated. Generalized linear mixed models were adopted to examine the associations of prenatal exposure to PM_{2.5} and its constituents with fetal growth. Distributed lag nonlinear models were used to identify critical exposure windows for each outcome. **Results** A 10 μg/m³ increase in PM_{2.5} exposure during pregnancy was associated with a decrease of 0.025 (β=-0.025, 95%CI: -0.048- -0.001) in HC Z-score, 0.026 (β=-0.026, 95%CI: -0.049- -0.003) in AC Z-score, and 0.028 (β=-0.028, 95%CI: -0.052- -0.004) in EFW Z-score, along with an increased risk of 8.5% (RR=1.085, 95%CI: 1.010-1.165) and 13.5% (RR=1.135, 95%CI: 1.016-1.268) for undergrowth of HC and EFW, respectively. Regarding PM_{2.5} constituents, prenatal exposure to black carbon, organic matter, nitrate, sulfate (SO₄²⁻) and ammonium consistently correlated with decreased HC Z-score. SO₄²⁻ exposure was also associated with decreased FL Z-scores. In addition, we found that gestational weeks 2-5 were critical windows for HC, weeks 4-13 and 19-40 for AC, weeks 4-13 and 23-37 for FL, and weeks 4-12 and 20-40 for EFW. **Conclusions** Our findings demonstrated that exposure to PM_{2.5} and its constituents during pregnancy could adversely affect fetal growth and the critical windows for different fetal growth parameters are not completely consistent.

【Key words】 Fetal growth; PM_{2.5}; Constituents; Prospective cohort; Critical windows

Fund programs: National Key Research and Development Program of China (2021YFC2700705, 2022YFC3702702); Young Scientists Fund of National Natural Science Foundation of China (82103854); Young Scientists Fund of Natural Science Foundation of Jiangsu Province (BK20210533)

以PM_{2.5}为主要特征的大气污染带来的健康问题一直是人们关注的焦点^[1]。妊娠期作为胎儿生长发育的关键时期,对PM_{2.5}等环境暴露更为敏感^[2]。已有大量流行病学研究发现妊娠期PM_{2.5}高暴露会对胎儿生长产生不良影响,这些研究大多通过出生时的体格测量指标来评估胎儿生长状况,如出生体重、低出生体重等^[3-4]。然而,出生指标并不能完全反映胎儿动态生长模式,且受分娩孕周影响较大。因此,近年来有研究通过超声检查指标评估妊娠期PM_{2.5}暴露与胎儿生长的关联,相关研究已揭示妊娠期PM_{2.5}高暴露与胎儿双顶径、腹围、头围、估计体重等指标降低有关^[5-8],甚至与胎儿宫内生长受限风险增加有关^[9-10],但由于研究地区、PM_{2.5}暴露水平、结局指标定义等的差异,研究结论并不统一。此外,PM_{2.5}是由多种无机和有机成分组成的混合物,其对健康的影响很大程度上取决于其组分,已有研究报道PM_{2.5}中硝酸盐(NO₃⁻)和部分金

属成分暴露与出生体重的降低有关^[11],但鲜有研究探讨各组分与胎儿超声指标的关联^[10]。本研究基于江苏出生队列,收集胎儿宫内发育多时点超声测量数据,研究孕妇妊娠期PM_{2.5}暴露与胎儿超声指标的关联,探讨PM_{2.5}不同组分所发挥的作用,并进一步识别暴露效应窗口。

对象与方法

1. 研究对象:来自江苏出生队列,该队列的建立旨在通过招募自然受孕和通过辅助生殖受孕的夫妇,比较其妊娠期并发症、围产期结局和子代健康的差异,并系统性评估临床、遗传和环境因素对结局的影响^[12]。本研究选取江苏出生队列中2016年1月至2019年10月在南京医科大学附属妇产医院(南京)和南京医科大学附属苏州医院(苏州)招募且成功分娩的孕妇。纳入标准:①妊娠结

局明确,为单胎活产;②妊娠满 20 周后至少进行一次超声检查;③常住地址为南京市或苏州市。所有研究对象自愿参加且签署知情同意书,所有研究方法和方案已通过南京医科大学伦理委员会审查(批准文号:南医大伦审[2014]248 号)。本研究最终纳入 4 089 对母子对,共计 17 820 次超声检查。

2. 研究方法:使用标准化调查问卷收集研究对象的基线信息,包括社会人口学指标(胎儿出生日期、家庭年收入、孕妇受教育年限等)、体格测量指标(身高和体重)和生活方式(妊娠期吸烟和妊娠期饮酒)。妊娠早(8~14 周)、中(22~26 周)、晚(30~34 周)期通过现场随访采集孕期生活方式等信息,通过医院电子病历摘录收集妊娠期及分娩期诊疗信息,包括妊娠期并发症、分娩孕周、胎儿性别、出生体重等^[12]。

暴露指标为研究对象孕期 PM_{2.5} 及其组分的平均暴露浓度(μg/m³)。根据研究对象家庭住址信息,利用基于卫星遥感反演的高时空分辨率(1 km×1 km)暴露评估模型,计算每名研究对象从未次月经日期到超声检查日之间 PM_{2.5} 及其组分平均浓度^[13]。使用加拿大达尔豪斯大学大气成分分析小组的 V4.CH.02 暴露评估模型产品,该模型基于多来源卫星遥感反演的气溶胶光学厚度产品、结合 GEOS-Chem 化学传输模型,估算 PM_{2.5} 中 6 种主要组分[黑碳(BC)、有机物(OM)、NO₃⁻、硫酸盐(SO₄²⁻)、铵盐(NH₄⁺)、土壤组分(Dust)]的浓度^[14-15]。由于 V4.CH.02 暴露评估模型产品数据时间跨度截至 2018 年,因此,仅获取了 2018 年 12 月之前 PM_{2.5} 各组分的数据,涉及 3 155 对母子对。

结局指标为妊娠满 20 周后的常规超声测量指标,主要指标包括头围、腹围和股骨长,并利用 21 世纪国际胎儿和新生儿生长联盟胎儿生长标准(INTERGROWTH-21st)计算胎儿估计体重^[16]。为消除孕周带来的影响,依据 INTERGROWTH-21st 对各超声指标原始值进行了 Z 评分转换,并根据各指标所处百分位数定义胎儿生长受限(低于同胎龄 P₁₀)^[16-17]。

3. 统计学分析:

(1)研究对象一般特征:采用 $\bar{x} \pm s$ 描述连续性变量的分布,采用频数(百分比)描述分类变量的分布。

(2)协变量调整:通过有向无环图确定调整变量,包括孕妇妊娠时年龄(岁)、孕妇孕前 BMI (<18.5、18.5~、24.0~、≥28.0 kg/m² 分别代表偏瘦、正

常、超重、肥胖)、孕妇受教育年限(≤12、>12 年)、家庭年收入(<5、5~、10~、≥20 万元)、居住地区(农村、城镇)、研究中心(南京、苏州)、产次(初产妇、经产妇)、妊娠季节[4~9 月(暖季)、10 月至次年 3 月(冷季)]。此外校正了既往文献报道中对胎儿生长有重要影响的因素,包括受孕方式(自然受孕、辅助受孕)、糖尿病(包含慢性糖尿病和妊娠期糖尿病,是/否)、高血压(包含慢性高血压、子痫前期、子痫和妊娠期高血压,是/否)、胎儿性别(男、女)。

(3)妊娠期 PM_{2.5} 及其组分暴露与胎儿超声测量指标的关联分析:由于同一孕妇多次超声检查数据属于重复测量资料,多次检查数据彼此之间并不独立,存在内部相关性,故不宜采用一般线性模型进行分析。而广义线性混合模型除可估计一般线性模型中自变量的固定效应外,还将数据间的非独立性作为随机效应纳入模型,从而更好地实现效应的估计,因此采用广义线性混合模型分析 PM_{2.5} 及其组分暴露对于胎儿生长的影响。模型公式:

$$Y = X\beta + Z\gamma + \varepsilon \quad (1)$$

式中, Y 为胎儿生长指标,即头围、腹围、股骨长和估计体重经 INTERGROWTH-21st 转化之后的 Z 评分; Xβ 为模型的固定效应部分, X 为固定效应自变量设计矩阵,即 PM_{2.5} 或其组分暴露值, β 为固定效应参数(回归系数); Zγ 为模型随机效应部分, Z 为随机效应变量的设计矩阵, γ 为高水平的随机效应向量值; ε 为模型的残差部分。

(4)暴露效应窗探索:PM_{2.5} 污染对人群健康的影响有一定的持续性和滞后性,而传统模型仅能考虑到暴露因素在某一特定时期内的效应。为减少传统分析对于效应估计的偏差,本研究采用分布滞后非线性模型(DLNM)分析妊娠期每周 PM_{2.5} 暴露与胎儿生长之间的暴露-滞后-效应关联,并识别 PM_{2.5} 暴露对结局影响的暴露效应窗^[18]。DLNM 利用交叉基函数,为暴露-结局和滞后-结局关系分别选择恰当的基函数,并求得二者的张力积,用以描述结局变量在自变量维度和滞后维度的分布。模型公式:

$$Y = cb(\text{PM}_{2.5}, \text{lag}) + \varepsilon \quad (2)$$

式中, Y 为胎儿生长指标,即头围、腹围、股骨长和估计体重经 INTERGROWTH-21st 转化之后的 Z 评分; cb(PM_{2.5}, lag) 为 PM_{2.5} 浓度与滞后周数的交叉基函数,其中包含 1 个带有 3 个内部节点(PM_{2.5} 浓度的

P_{25} 、 P_{50} 、 P_{75})的自然样条函数以及 1 个包含滞后效应的自然样条函数,由于选取的 B 超检查孕周最迟为第 40 周,为获取总体的 $PM_{2.5}$ 滞后效应,最大滞后周数设定为 40 周。自然样条函数自由度的选择依据既往文献报道; ε 为模型的残差部分。

(5) 分层分析及敏感性分析:分别根据研究中心、受孕方式和胎儿性别进行了分层分析;排除糖尿病、高血压及早产人群进行敏感性分析。

所有统计学分析采用 R 4.1.0 软件进行,使用 R 包“nlme”构建混合效应模型,使用 R 包“dlnm”构建 DLNM。双侧检验,检验水准 $\alpha=0.05$ 。

结 果

1. 一般情况:孕妇妊娠时年龄为(30.20±3.92)岁,孕前 BMI 为(21.50±2.95)kg/m²,分娩孕周为(39.37±1.46)周。86.5%的孕妇受教育年限>12 年,0.7%的孕妇妊娠期吸烟,1.2%的孕妇妊娠期饮酒。孕妇大多为初产妇(75.7%),74.6%的孕妇为自然受孕,30.2%的孕妇患有糖尿病,4.6%的孕妇患有高血压。4.8%的孕妇出现早产,男婴的构成比(53.0%)略高于女婴(47.0%)。见表 1。孕妇妊娠期 $PM_{2.5}$ 日暴露浓度为(46.22±8.33)μg/m³,6 种组分中 NO_3^- 日暴露浓度最高[(10.62±2.58)μg/m³],其他组分日暴露浓度:OM 为(9.20±1.90)μg/m³,Dust 为(7.13±0.94)μg/m³, SO_4^{2-} 为(6.70±0.98)μg/m³,BC 为(6.46±1.16)μg/m³, NH_4^+ 为(5.54±0.79)μg/m³。

2. 妊娠期 $PM_{2.5}$ 暴露与胎儿超声测量指标的关联分析:调整孕妇妊娠年龄、孕妇孕前 BMI、孕妇受教育年限、家庭年收入、居住地区、研究中心、产次、妊娠季节后,妊娠期 $PM_{2.5}$ 暴露浓度每升高 10 μg/m³ 与胎儿头围、腹围和估计体重的 Z 评分减小显著相关,其 β 值(95%CI)分别为-0.027(-0.052~-0.002)、-0.029(-0.053~-0.005)和-0.031(-0.055~-0.007);同时也与头围、腹围和估计体重生长受限风险增加有关,其 RR 值(95%CI)分别为 1.111(1.033~1.196)、1.077(1.076~1.078)和 1.137(1.015~1.274)。进一步调整受孕方式、糖尿病、高血压、胎儿性别后,关联结果稳定,妊娠期 $PM_{2.5}$ 每升高 10 μg/m³ 与头围($\beta=-0.025$, 95%CI: -0.048~-0.001)、腹围($\beta=-0.026$, 95%CI: -0.049~-0.003)和估计体重($\beta=-0.028$, 95%CI: -0.052~-0.004)减小显著相关,与头围生长受限(RR=1.085, 95%CI: 1.010~1.165)和估计体重生长受限(RR=1.135, 95%CI: 1.016~

表 1 研究对象的一般特征

特 征	人数(构成比,%)
孕妇孕前 BMI(kg/m ²) ^a	
<18.5	531(13.0)
18.5~	2 838(69.6)
24.0~	564(13.8)
≥28.0	148(3.6)
孕妇受教育年限(年) ^a	
≤12	550(13.5)
>12	3 534(86.5)
家庭年收入(万元) ^a	
<5	178(4.4)
5~	938(23.1)
10~	1 734(42.6)
≥20	1 214(29.9)
居住地区	
农村	651(15.9)
城镇	3 438(84.1)
研究中心	
南京	2 433(59.5)
苏州	1 656(40.5)
妊娠期吸烟 ^a	
否	4 054(99.3)
是	28(0.7)
妊娠期饮酒 ^a	
否	4 033(98.8)
是	48(1.2)
产次 ^a	
初产妇	2 975(75.7)
经产妇	954(24.3)
妊娠季节	
冷季	1 901(46.5)
暖季	2 188(53.5)
受孕方式	
辅助受孕	1 039(25.4)
自然受孕	3 050(74.6)
糖尿病 ^b	
否	2 854(69.8)
是	1 235(30.2)
高血压 ^c	
否	3 900(95.4)
是	189(4.6)
早产	
否	3 894(95.2)
是	195(4.8)
胎儿性别	
男	2 168(53.0)
女	1 921(47.0)

注:^a数据有缺失,构成比以实际人数进行计算;^b包括慢性糖尿病以及妊娠期糖尿病;^c包括慢性高血压、子痫前期、子痫和妊娠期高血压

1.268)风险增加显著相关,但与腹围生长受限无统计学关联($RR=1.032, 95\%CI: 0.888\sim 1.200$)。见表 2。分别根据研究中心、受孕方式以及胎儿性别进行分层分析,各亚组间效应差异无统计学意义(异质性检验均 $P>0.05$)。见表 3。排除糖尿病、高血压及早产人群进行敏感性分析,结果亦未见明显变化。

3. 妊娠期 $PM_{2.5}$ 组分暴露与胎儿超声测量指标的关联分析:BC、OM、 NO_3^- 、 SO_4^{2-} 和 NH_4^+ 的暴露增加

均与胎儿头围Z评分减小显著相关($P<0.05$),其中 NH_4^+ 效应最强,每升高 $1 \mu g/m^3$,头围Z评分减小 $0.041 (\beta=-0.041, 95\%CI: -0.069\sim -0.013)$;此外, SO_4^{2-} 暴露的增加与胎儿股骨长Z评分减小显著相关。见表 4。

4. 妊娠期 $PM_{2.5}$ 暴露影响胎儿生长的效应窗口识别:妊娠期 $PM_{2.5}$ 暴露影响胎儿头围效应窗口为第 2~5 周(β 值为 $-0.060\sim -0.070$);腹围效应窗口为第 4~13 周(β 值为 $-0.061\sim -0.101$)以及第 19~40 周

表 2 妊娠期 $PM_{2.5}$ 暴露与胎儿生长指标的关联分析

组别	Z评分				生长受限			
	模型 1		模型 2		模型 1		模型 2	
	β 值(95%CI)	P值	β 值(95%CI)	P值	RR值(95%CI)	P值	RR值(95%CI)	P值
头围	-0.027(-0.052~-0.002)	0.031	-0.025(-0.048~-0.001)	0.043	1.111(1.033~1.196)	0.005	1.085(1.010~1.165)	0.025
腹围	-0.029(-0.053~-0.005)	0.016	-0.026(-0.049~-0.003)	0.029	1.077(1.076~1.078)	<0.001	1.032(0.888~1.200)	0.681
股骨长	-0.005(-0.029~-0.020)	0.710	-0.001(-0.025~-0.023)	0.917	0.995(0.870~1.139)	0.946	1.030(0.902~1.176)	0.664
估计体重	-0.031(-0.055~-0.007)	0.013	-0.028(-0.052~-0.004)	0.021	1.137(1.015~1.274)	0.026	1.135(1.016~1.268)	0.025

注:模型 1:调整变量为通过有向无环图确定的推荐调整变量,包括孕妇妊娠年龄、孕妇孕前 BMI、孕妇受教育年限、家庭年收入、居住地区、研究中心、产次、妊娠季节;模型 2:在模型 1 的基础上进一步调整受孕方式、糖尿病、高血压、胎儿性别

表 3 妊娠期 $PM_{2.5}$ 暴露与胎儿生长指标关联的分层分析

组别	头围		腹围		股骨长		估计体重	
	β 值(95%CI)	P值	β 值(95%CI)	P值	β 值(95%CI)	P值	β 值(95%CI)	P值
研究中心								
南京	-0.017(-0.045~-0.011)	0.226	-0.015(-0.043~-0.012)	0.280	-0.010(-0.039~-0.018)	0.483	-0.017(-0.045~-0.012)	0.254
苏州	-0.037(-0.081~-0.006)	0.095	-0.037(-0.079~-0.004)	0.079	0.020(-0.024~-0.063)	0.378	-0.041(-0.084~-0.002)	0.060
异质性 P 值	0.447		0.388		0.262		0.349	
受孕方式								
辅助受孕	0.010(-0.040~-0.061)	0.690	-0.005(-0.057~-0.046)	0.838	0.040(-0.012~-0.091)	0.132	-0.007(-0.058~-0.044)	0.777
自然受孕	-0.033(-0.060~-0.006)	0.016	-0.029(-0.055~-0.003)	0.029	-0.012(-0.039~-0.015)	0.388	-0.031(-0.058~-0.004)	0.024
异质性 P 值	0.139		0.425		0.083		0.424	
胎儿性别								
男	-0.033(-0.067~-0.000)	0.053	-0.032(-0.065~-0.002)	0.063	-0.017(-0.051~-0.017)	0.321	-0.036(-0.070~-0.002)	0.040
女	-0.016(-0.049~-0.016)	0.330	-0.019(-0.051~-0.013)	0.244	0.016(-0.018~-0.050)	0.362	-0.019(-0.052~-0.014)	0.259
异质性 P 值	0.477		0.592		0.178		0.492	

注:模型调整协变量为孕妇妊娠年龄、孕妇孕前 BMI、孕妇受教育年限、家庭年收入、居住地区、研究中心、产次、妊娠季节、受孕方式、糖尿病、高血压、胎儿性别(分层变量除外)

表 4 妊娠期 $PM_{2.5}$ 组分暴露与胎儿生长指标的关联分析

$PM_{2.5}$ 组分	头围		腹围		股骨长		估计体重	
	β 值(95%CI)	P值	β 值(95%CI)	P值	β 值(95%CI)	P值	β 值(95%CI)	P值
BC	-0.021(-0.039~-0.003)	0.025	-0.006(-0.024~-0.013)	0.540	-0.006(-0.025~-0.012)	0.501	-0.010(-0.029~-0.009)	0.299
OM	-0.015(-0.027~-0.004)	0.010	-0.007(-0.018~-0.005)	0.254	-0.006(-0.018~-0.006)	0.313	-0.010(-0.022~-0.002)	0.103
NO_3^-	-0.010(-0.018~-0.001)	0.025	-0.003(-0.011~-0.006)	0.554	-0.002(-0.011~-0.006)	0.624	-0.005(-0.013~-0.004)	0.262
SO_4^{2-}	-0.036(-0.067~-0.005)	0.023	-0.027(-0.057~-0.003)	0.076	-0.036(-0.067~-0.005)	0.021	-0.030(-0.061~-0.000)	0.052
NH_4^+	-0.041(-0.069~-0.013)	0.005	-0.015(-0.043~-0.013)	0.286	-0.018(-0.046~-0.011)	0.226	-0.023(-0.051~-0.005)	0.107
Dust	-0.015(-0.038~-0.007)	0.181	-0.004(-0.026~-0.018)	0.734	0.000(-0.023~-0.023)	0.989	-0.005(-0.027~-0.018)	0.686

注:模型调整协变量为孕妇妊娠年龄、孕妇孕前 BMI、孕妇受教育年限、家庭年收入、居住地区、研究中心、产次、妊娠季节、受孕方式、糖尿病、高血压、胎儿性别;BC:黑碳;OM:有机物; NO_3^- :硝酸盐; SO_4^{2-} :硫酸盐; NH_4^+ :铵盐;Dust:土壤组分

(β 值为 $-0.072 \sim -0.156$)；股骨长效应窗口为第 4~13 周 (β 值为 $-0.076 \sim -0.154$) 以及第 23~37 周 (β 值为 $-0.074 \sim -0.100$)；估计体重暴露效应窗口为第 4~12 周 (β 值为 $-0.066 \sim -0.108$) 以及第 20~40 周 (β 值为 $-0.075 \sim -0.170$)。见图 1。

讨 论

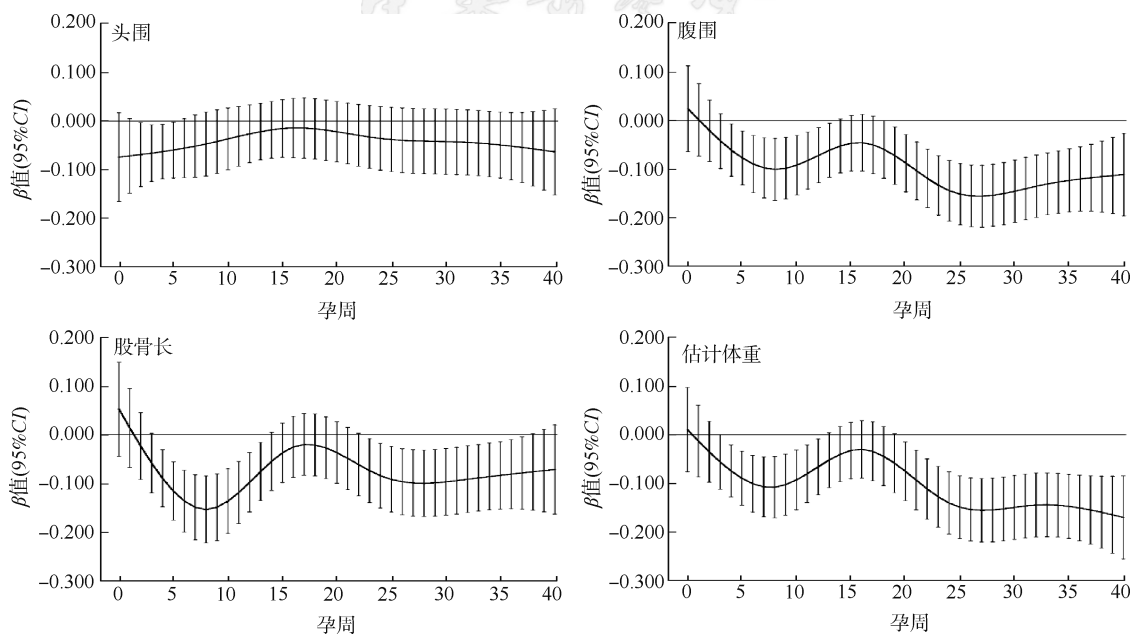
本研究基于前瞻性江苏出生队列,探讨了妊娠期 $PM_{2.5}$ 及其组分暴露与胎儿生长的关联,并进一步明确了暴露效应窗口。结果显示,妊娠期 $PM_{2.5}$ 暴露对胎儿头围、腹围和估计体重发育具有不利影响;胎儿头围更易受各种 $PM_{2.5}$ 组分 (BC 、 OM 、 NO_3^- 、 SO_4^{2-} 和 NH_4^+) 的影响,而 SO_4^{2-} 暴露还与胎儿股骨长减小相关;妊娠期 $PM_{2.5}$ 暴露影响胎儿头围生长效应窗口为第 2~5 周,腹围为第 4~13 周以及第 19~40 周,股骨长为第 4~13 周以及第 23~37 周,估计体重为第 4~12 周以及第 20~40 周。

近年来,国内外已有研究使用超声检查指标全面评估妊娠期 $PM_{2.5}$ 暴露与胎儿生长的关联,结论与本研究基本一致,但影响指标存在差异。本研究发现胎儿头围的减小与孕妇 $PM_{2.5}$ 高暴露有关,Zhou 等^[10] 和 Zhao 等^[19] 的研究支持该结论,Leung 等^[7] 和 Peterson 等^[20] 的研究并未发现二者关联,这可能与 $PM_{2.5}$ 暴露浓度相关,本研究中 $PM_{2.5}$ 暴露浓

度与 Zhou 等^[10] 的研究浓度相近 ($46.28 \mu g/m^3$),略低于 Zhao 等^[19] 的研究浓度 ($50.80 \mu g/m^3$),而 Leung 等^[7] 和 Peterson 等^[20] 的研究浓度约为 $10 \mu g/m^3$ 。另外,妊娠期 $PM_{2.5}$ 暴露与胎儿腹围及估计体重减少的关联在多项研究中均有报道^[8-9,21-22]。目前, $PM_{2.5}$ 暴露影响胎儿宫内生长发育的机制尚不完全明确。现阶段多倾向于 $PM_{2.5}$ 可能是通过氧化应激、炎症、内皮功能以及血液动力学反应进而影响经胎盘的氧气以及营养物质的运输,从而对胎儿宫内生长造成损害^[23-26]。

$PM_{2.5}$ 组分构成的不同可能是 $PM_{2.5}$ 暴露影响胎儿生长的关键。Zhou 等^[10] 的研究评估了 $PM_{2.5}$ 组分对胎儿超声测量指标的影响^[10],该研究所估算的 5 种组分[有机碳(OC)、元素碳(EC)、 SO_4^{2-} 、 NH_4^+ 和 NO_3^-] 的暴露与胎儿头围、腹围、股骨长和估计体重的 Z 评分均呈负相关,同时可能会增加各指标生长受限的风险。该研究结果与本研究并不完全一致,除本身人群异质性外, $PM_{2.5}$ 浓度及其组分构成也可能是原因之一。既往研究显示,京津冀城市群 $PM_{2.5}$ 浓度显著高于长三角城市群,且京津冀城市群 OC(相当于本研究中的 OM)的含量以及 OC 与 EC 的比例(相当于本研究的 OM/BC)更高^[27]。

胎儿宫内生长发育是连续动态的过程,各器官及组织的发育存在一定时序性,准确识别妊娠期 $PM_{2.5}$ 暴露影响胎儿生长的效应窗口有利于干预措



注:模型调整协变量为孕妇妊娠年龄、孕妇孕前 BMI、孕妇受教育年限、家庭年收入、居住地区、研究中心、产次、妊娠季节、受孕方式、糖尿病、高血压、胎儿性别

图 1 妊娠期 $PM_{2.5}$ 暴露对胎儿生长的影响

施的实施及生物学机制的探索。既往探讨相关暴露效应窗口的研究较少,且研究结果不一致。Leung 等^[7]认为妊娠早期(第 1~16 周)为暴露效应窗口,而 Peterson 等^[20]使用分布滞后模型,识别出妊娠第 4~16 周及第 1~23 周分别为胎儿估计体重和腹围减少的效应窗口。在此基础上,本研究进一步利用优化后的 DLNM 进行了暴露效应窗口的探索,研究结论与 Chen 等^[8]使用该模型识别的妊娠早期(第 1~7 周)为腹围和估计体重减少的效应窗口存在交叉。另有研究通过 DLNM 分析认为妊娠晚期(第 27~33 周和第 31~34 周)是 PM_{2.5} 暴露影响出生体重的暴露效应窗口,也从侧面支持了本研究的结果^[28-29]。除此之外,本研究结果显示,头围的效应窗口不同于其他指标,结果有待进一步验证且相关机制也有待解析。

本研究基于大型前瞻性出生队列,研究结果具有一定的代表性。广义线性混合模型以及 DLNM 的应用更好地估计了暴露的动态影响。本研究存在局限性。第一,采用大气监测数据代替个人暴露,未对孕妇整个妊娠期的活动情况进行考量记录,可能出现错误分类的可能。但既往研究表明,孕妇的家庭住址以及工作地之间距离一般较近,且妊娠中晚期孕妇居家时间更多^[30],因而错误分类的可能性较小。第二,本研究无法排除由于技术人员操作而导致的测量误差,但该误差的出现呈随机性,且与暴露无关,故产生的影响有限。第三,妊娠早期 B 超检查多用于准确评估胎龄^[31],无法准确判断胎儿生长情况^[32],临床常规从妊娠中期开始进行常规 B 超检查来评估胎儿生长,因此对于妊娠早期胎儿宫内生长,本研究无法进行准确评估。第四,无法排除未知混杂因素的影响。

综上所述,本研究结果显示,妊娠期 PM_{2.5} 及其组分暴露与胎儿生长指标减小有关,并可能造成胎儿宫内生长受限,且 PM_{2.5} 影响不同生长指标的效应窗口并不完全一致。本研究结果有助于探索 PM_{2.5} 暴露影响胎儿不同生长指标的潜在机制,为降低妊娠期大气污染不利影响的政策的制定提供流行病学证据。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

志谢 感谢所有参加江苏出生队列研究项目的队列成员和各研究中心的调查员;感谢复旦大学公共卫生学院阚海东教授课题组在 PM_{2.5} 暴露评估方面的指导

作者贡献声明 黄磊、吕红:统计分析、论文撰写;徐欣、孙天宇、陈逸源、张彦杰、杨波:数据整理/分析;陆群、蒋杨倩、蒋涛、杜江波、王晓艳、马红霞:研究指导、论文修改;胡志斌、林苑:研究设计/指导、

经费支持

参 考 文 献

- [1] Cohen AJ, Brauer M, Burnett R, et al. Estimates and 25-year trends of the global burden of disease attributable to ambient air pollution: an analysis of data from the Global Burden of Diseases Study 2015[J]. *Lancet*, 2017, 389(10082):1907-1918. DOI:10.1016/S0140-6736(17)30505-6.
- [2] Segal TR, Giudice LC. Before the beginning: environmental exposures and reproductive and obstetrical outcomes[J]. *Fertil Steril*, 2019, 112(4): 613-621. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2019.08.001.
- [3] Song SX, Gao Z, Zhang XA, et al. Ambient fine particulate matter and pregnancy outcomes: An umbrella review[J]. *Environ Res*, 2023, 235: 116652. DOI: 10.1016/j.envres.2023.116652.
- [4] Johnson NM, Hoffmann AR, Behlen JC, et al. Air pollution and children's health—a review of adverse effects associated with prenatal exposure from fine to ultrafine particulate matter[J]. *Environ Health Prev Med*, 2021, 26(1):72. DOI:10.1186/s12199-021-00995-5.
- [5] Clemens T, Turner S, Dibben C. Maternal exposure to ambient air pollution and fetal growth in North-East Scotland: A population-based study using routine ultrasound scans[J]. *Environ Int*, 2017, 107:216-226. DOI: 10.1016/j.envint.2017.07.018.
- [6] Lamichhane DK, Ryu J, Leem JH, et al. Air pollution exposure during pregnancy and ultrasound and birth measures of fetal growth: A prospective cohort study in Korea[J]. *Sci Total Environ*, 2018, 619-620:834-841. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2017.11.058.
- [7] Leung M, Weisskopf MG, Laden F, et al. Exposure to PM_{2.5} during pregnancy and fetal growth in Eastern Massachusetts, USA[J]. *Environ Health Perspect*, 2022, 130(1):017004. DOI:10.1289/EHP9824.
- [8] Chen WJ, Rector AM, Guxens M, et al. Susceptible windows of exposure to fine particulate matter and fetal growth trajectories in the Spanish INMA (Infancia y Medio Ambiente) birth cohort[J]. *Environ Res*, 2023, 216(Pt 2):114628. DOI:10.1016/j.envres.2022.114628.
- [9] Shao XW, Cheng HX, Zhou J, et al. Prenatal exposure to ambient air multi-pollutants significantly impairs intrauterine fetal development trajectory[J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2020, 201: 110726. DOI: 10.1016/j.ecoenv.2020.110726.
- [10] Zhou S, Li TT, Han N, et al. The associations of prenatal exposure to PM_{2.5} and its constituents with fetal growth: A prospective birth cohort in Beijing, China[J]. *Environ Res*, 2022, 214(Pt 4): 114196. DOI: 10.1016/j.envres.2022.114196.
- [11] Sun XL, Luo XP, Zhao CM, et al. The associations between birth weight and exposure to fine particulate matter PM_{2.5} and its chemical constituents during pregnancy: A meta-analysis[J]. *Environ Pollut*, 2016, 211: 38-47. DOI: 10.1016/j.envpol.2015.12.022.
- [12] Du JB, Lin Y, Xia YK, et al. Cohort profile: the Jiangsu Birth cohort[J]. *Int J Epidemiol*, 2023, 52(6): e354-363. DOI: 10.1093/ije/dyad139.
- [13] Meng X, Liu C, Zhang LN, et al. Estimating PM_{2.5} concentrations in Northeastern China with full

- spatiotemporal coverage, 2005-2016[J]. *Remote Sens Environ*, 2021, 253: 112203. DOI: 10.1016/j.rse.2020.112203.
- [14] van Donkelaar A, Martin RV, Brauer M, et al. Global estimates of fine particulate matter using a combined geophysical-statistical method with information from satellites, models, and monitors[J]. *Environ Sci Technol*, 2016, 50(7):3762-3772. DOI:10.1021/acs.est.5b05833.
- [15] van Donkelaar A, Martin RV, Li C, et al. Regional estimates of chemical composition of fine particulate matter using a combined geoscience-statistical method with information from satellites, models, and monitors[J]. *Environ Sci Technol*, 2019, 53(5): 2595-2611. DOI: 10.1021/acs.est.8b06392.
- [16] Papageorghiou AT, Ohuma EO, Altman DG, et al. International standards for fetal growth based on serial ultrasound measurements: the Fetal Growth Longitudinal Study of the INTERGROWTH-21 st project[J]. *Lancet*, 2014, 384(9946):869-879. DOI:10.1016/S0140-6736(14)61490-2.
- [17] 中华医学会围产医学分会胎儿医学学组, 中华医学会妇产科学分会产科学组. 胎儿生长受限专家共识(2019版)[J]. *中国产前诊断杂志: 电子版*, 2019, 11(4): 78-98. DOI: 10.13470/j.cnki.cjpd.2019.04.017.
- Fetal Medicine Subgroup, Society of Perinatal Medicine, Chinese Medical Association Obstetrics Subgroup, Society of Obstetrics and Gynecology, Chinese Medical Association. Official consensus-based recommendations on fetal growth restriction(2019 Version) [J]. *Chin J Prenatal Diagn: Electr Ver*, 2019, 11(4): 78-98. DOI: 10.13470/j.cnki.cjpd.2019.04.017.
- [18] Gasparrini A. Modeling exposure-lag-response associations with distributed lag non-linear models[J]. *Stat Med*, 2014, 33(5):881-899. DOI:10.1002/sim.5963.
- [19] Zhao YY, Wang PP, Zhou YH, et al. Prenatal fine particulate matter exposure, placental DNA methylation changes, and fetal growth[J]. *Environ Int*, 2021, 147: 106313. DOI: 10.1016/j.envint.2020.106313.
- [20] Peterson AK, Habre R, Niu ZZ, et al. Identifying pre-conception and pre-natal periods in which ambient air pollution exposure affects fetal growth in the predominately Hispanic MADRES cohort[J]. *Environ Health*, 2022, 21(1):115. DOI:10.1186/s12940-022-00925-0.
- [21] Cao ZJ, Meng LL, Zhao Y, et al. Maternal exposure to ambient fine particulate matter and fetal growth in Shanghai, China[J]. *Environ Health*, 2019, 18(1): 49. DOI: 10.1186/s12940-019-0485-3.
- [22] Lin LZ, Li Q, Yang J, et al. The associations of particulate matters with fetal growth in utero and birth weight: A birth cohort study in Beijing, China[J]. *Sci Total Environ*, 2020, 709:136246. DOI:10.1016/j.scitotenv.2019.136246.
- [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] Bell ML, Belanger K, Ebisu K, et al. Prenatal exposure to fine particulate matter and birth weight: variations by particulate constituents and sources[J]. *Epidemiology*, 2010, 21(6): 884-891. DOI: 10.1097/EDE.0b013e3181f2f405.
- [25] Ebisu K, Bell ML. Airborne PM_{2.5} chemical components and low birth weight in the northeastern and mid-Atlantic regions of the United States[J]. *Environ Health Perspect*, 2012, 120(12):1746-1752. DOI:10.1289/ehp.1104763.
- [26] Basu R, Harris M, Sie L, et al. Effects of fine particulate matter and its constituents on low birth weight among full-term infants in California[J]. *Environ Res*, 2014, 128: 42-51. DOI:10.1016/j.envres.2013.10.008.
- [27] 刘晟东, 史君楠, 程勇, 等. 中国典型城市群 PM_{2.5} 污染特征研究进展[J]. *环境科学研究*, 2020, 33(2):243-251. DOI: 10.13198/j.issn.1001-6929.2019.08.29.
- Liu SD, Shi JN, Cheng Y, et al. Review of pollution characteristics of PM_{2.5} in Chinese representative megacities[J]. *Res Environ Sci*, 2020, 33(2):243-251. DOI: 10.13198/j.issn.1001-6929.2019.08.29.
- [28] Wu H, Jiang BF, Zhu P, et al. Associations between maternal weekly air pollutant exposures and low birth weight: a distributed lag non-linear model[J]. *Environ Res Lett*, 2018, 13(2): 024023. DOI: 10.1088/1748-9326/aaa346.
- [29] Yuan L, Zhang Y, Wang WD, et al. Critical windows for maternal fine particulate matter exposure and adverse birth outcomes: The Shanghai birth cohort study[J]. *Chemosphere*, 2020, 240: 124904. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2019.124904.
- [30] Nethery E, Brauer M, Janssen P. Time-activity patterns of pregnant women and changes during the course of pregnancy[J]. *J Expo Sci Environ Epidemiol*, 2009, 19(3): 317-324. DOI:10.1038/jes.2008.24.
- [31] 李胜利, 邓学东. 产前超声检查指南(2012)[J]. *中华医学超声杂志: 电子版*, 2012, 9(7):574-580. DOI:10.3877/cma.j.issn.1672-6448.2012.07.002.
- Li SL, Deng XD. Guidelines for prenatal ultrasonography (2012) [J]. *Chin J Med Ultrasound: Electr Ed*, 2012, 9(7): 574-580. DOI:10.3877/cma.j.issn.1672-6448.2012.07.002.
- [32] Papageorghiou AT, Ohuma EO, Gravett MG, et al. International standards for symphysis-fundal height based on serial measurements from the Fetal Growth Longitudinal Study of the INTERGROWTH-21 st Project: prospective cohort study in eight countries[J]. *BMJ*, 2016, 355:i5662. DOI:10.1136/bmj.i5662.