专栏：气候变化与人群健康
Special column: Climate change and population health

极端气温与早产关系的流行病学研究进展

李畅畅[1,2]，任萌[1]，董昊天[1]，王琼[1]，黄存瑞[1]

1. 中山大学公共卫生学院卫生管理学系，广东 广州 510085
2. 南方医科大学皮肤病医院性病预防控制科，广东 广州 510096

摘要：

早产引起的并发症是导致新生儿及5岁以下儿童死亡的首要原因。流行病学研究表明，孕妇在妊娠期暴露于极端气温可能增加早产的风险，但不同极端气温类型（高温、低温、温度变化）与早产之间的关系尚不明确。在气候变化背景下，未来发生极端气温事件的频率和强度均会增加，亟须阐明妊娠期内极端气温暴露对早产的影响及其作用路径，从而为科学指导孕妇预防极端气温的危害提供依据。本文通过系统回顾高温、低温、温度变化与早产关系的流行病学研究，发现当前的研究主要关注极端高温对早产的影响，妊娠期内极端高温（> 日均气温 P_{90}）暴露可增加孕妇发生早产的风险，且高温效应受暴露孕周、区域气候条件和孕妇健康状况等因素影响。极端低温（< 日均气温 P_{10}）和温度变化暴露与早产的研究证据有限，且研究结论尚不一致。未来研究应进一步加强极端气温与早产关系的研究，并评估不同孕周、不同气候区域，以及不同人群中各类型极端气温与早产的暴露-反应关系模式差异，阐明极端气温诱发早产的影响机制，为临床上开展干预，降低早产风险提供依据。

关键词：极端气温；气候变化；早产；暴露-反应关系；生物学机制

Epidemiological research progress on association of maternal exposure to ambient temperature extremes and preterm birth

LI Chang-chang[1,2], REN Meng[1], DONG Hao-tian[1], WANG Qiong[1], HUANG Cun-rui[1] (1.Department of Health Policy and Management, School of Public Health, Sun Yat-sen University, Guangzhou, Guangdong 510085, China; 2.Department of Sexually Transmitted Disease Prevention and Control, Dermatology Hospital of Southern Medical University, Guangzhou, Guangdong 510096, China)

Abstract:

Complications of preterm birth is the leading cause of deaths in newborns and children under the age of 5 years. Epidemiological evidence indicates that maternal exposure to ambient temperature extremes is associated with a higher risk of preterm birth, but the relationships between different kinds of ambient temperature extremes (heat, cold, and temperature variation) and preterm birth are still unclear. In the climate change context, the frequency and intensity of temperature extremes will increase; therefore, the impacts and pathways of exposure to extreme temperature events during pregnancy on preterm birth require to be elucidated, so as to provide scientific guidance for pregnant women against the health hazards of temperature extremes. Through reviewing epidemiological evidence on associations of preterm birth with heat, cold, and temperature variation, we found current studies mainly focused on heat; i.e., exposure to heat (> P_{90} of daily mean temperature) during pregnancy increased the risk of preterm birth, and the effect was modified by exposure window, regional climate, and maternal health. However, evidence on the risk of preterm birth caused by cold (< P_{10} of daily mean temperature) and temperature variation was limited and inconsistent. In the future, more efforts on the research of exposure-response relationship between temperature extremes and preterm birth among mothers at different gestational ages, in regions with different climate regimes, and for different populations, and pathways of temperature extremes leading to preterm birth are urgently needed for developing clinical interventions to reduce the risk of preterm birth.

Keywords: ambient temperature extremes; climate change; preterm birth; exposure-response relationship; biological mechanism

DOI 10.13213/j.cnki.jeom.2020.19506

组稿专家
童世庐（上海交大医学院附属上海儿童医学中心，安徽医科大学公共卫生学院，昆士兰科技大学公共卫生与社会工作学院），E-mail：tongshilu@scmc.com.cn

基金项目
国家重点研发计划（2018YFA0606200）

作者简介
李畅畅（1987—），女，博士，讲师；E-mail：nihaolichangchang@126.com

通信作者
黄存瑞，E-mail：huangcr@mail.sysu.edu.cn

利益冲突 无申报
收稿日期 2019-07-25
录用日期 2019-11-30

文章编号 2095-9982(2020)01-0015-08
中图分类号 R122.2
文献标志码 A

▸引用
李畅畅，任萌，董昊天，等. 极端气温与早产关系的流行病学研究进展 [J]. 环境与职业医学，2020，37（1）：15-22.

▸本文链接
www.jeom.org/article/cn/10.13213/j.cnki.jeom.2020.19506

Funding
This study was funded.

Correspondence to
HUANG Cun-rui, E-mail: huangcr@mail.sysu.edu.cn

Competing interests None declared
Received 2019-07-25
Accepted 2019-11-30

▸To cite
LI Chang-chang, REN Meng, DONG Hao-tian, et al. Epidemiological research progress on association of maternal exposure to ambient temperature extremes and preterm birth[J]. Journal of Environmental and Occupational Medicine, 2020, 37(1): 15-22.

▸Link to this article
www.jeom.org/article/en/10.13213/j.cnki.jeom.2020.19506

早产（< 37 孕周）引起的并发症是导致新生儿与5岁以下儿童死亡的首要原因[1]。与足月产儿相比，早产儿患伤残以及成年期患慢性非传染性疾病（如高血压）的风险更高，给家庭和社会带来沉重的疾病负担[2-4]。早产病因复杂，

遗传、环境、感染、行为等因素均可增加早产的风险[4]。人群流行病学研究发现，妊娠期极端气温暴露与早产的发生密切相关[5-15]，例如：澳大利亚[5]和中国广州[9]的研究证据显示，气温与早产发生的关系呈“U”型。在气候变化背景下，极端气温事件发生的频率和强度都将持续增加，并对人群健康产生重要影响。研究表明，高温热浪、低温寒潮、温度变化加剧可增加人群死亡、发病的风险[16-17]。孕产妇是气候变化的脆弱人群[18]，受极端气温的影响大，需要针对性地制定适应性措施以降低极端气温的危害。阐明极端气温与早产关系是科学制定适应性策略，预防极端气温危害的基础。

近年来，全球极端气温与早产关系的人群流行病学证据逐渐增多，尤其是在欧美国家[6, 8, 10, 12, 14, 19-25]、澳大利亚[5, 11]和中国[7, 9, 13, 15, 26]，研究的极端气温事件包括高温[5-15, 19-25, 27]、低温[6-7, 9, 13, 19-20, 22-24]与温度变化[26-27]。但不同研究中对同一极端气温的定义不一致，例如：高温研究中，Auger等[21]将当日温度绝对值大于或等于32℃定义为高温，Wang等[11]将当日气温高于研究时间段气温的P_{90}、P_{98}或P_{99}定义为高温；另外，研究设计也有所不同，且同一类型研究的结论也不一致，常见的研究设计有“时间-事件”研究[5, 9-11, 14, 21, 23]、时间序列研究[12-13, 18-20, 22]、时间分层的病例-交叉研究[6, 8, 25]和病例对照研究[6-7, 15]。瑞典的时间序列研究[19]发现即使是中高温（大于日均气温P_{75}）暴露也会增加早产的风险，但中国深圳[13]的时间序列研究未发现高温（大于日均气温P_{95}）对早产风险的影响。总而言之，极端气温事件与早产的关系仍不明确，科学界尚不清楚导致早产风险增加的极端气温事件类型以及影响极端气温与早产关系的因素。

为阐明极端气温与早产关系的研究现状，本研究检索了PubMed、Web of Science、中国知网、万方数据库2019年6月之前收录的有关极端气温与早产的中英文文献，系统回顾了高温、低温、温度变化与早产关系的流行病学研究证据，并对妊娠期极端气温暴露导致早产风险的生物学机制进行综述，旨在为未来研究提供方向与思路，同时为临床上开展围生期妇幼保健提供科学依据。

1 孕期极端气温暴露与早产的关联

目前，全球有关极端气温与早产的研究主要关注高温、低温和温度变化的研究证据有限，各研究间极端气温的定义和阈值标准不同，观测暴露的时点和时长也不相同。现有研究信息主要见表1。

表1 极端气温与早产关系的流行病学研究证据

Table 1 Summary of existing epidemiological studies on ambient temperature extremes and preterm birth

参考文献及研究地点（时间段）Reference and study area（time）	研究人群及样本量 Study subjects and sample size	研究设计 Study design	暴露指标 Exposure index	暴露时期选择 Exposure window	危险度（Hazard ratio，*HR*）/相对危险度（Relative ratio，*RR*）/优势比（Odds ratio，*OR*）及其95%可信区间（95% confidence interval，95%*CI*）
[5]：澳大利亚，布里斯班（2005—2009）	单胎产孕妇 *n*=101 870	“时间-事件”研究	当周日均气温 高温：27℃；低温：15℃ 参考气温：21℃	分娩前4周	28~36孕周早产 $HR_{高温}$=1.2*
[6]：美国12个临床中心（2002—2008）	孕23周及之后分娩的单胎产孕妇 *n*=223 375	病例对照研究	日均气温 高温：>P_{90} 低温：<P_{10} 参考气温：P_{10}~P_{90}	分娩前3个月 第1~7孕周 第8~14孕周 第15~21孕周 第22~28孕周 全孕周	高温 <34孕周早产： $RR_{1\sim7孕周}$=1.11（1.01~1.21）；$RR_{15\sim21孕周}$=1.18（1.01~1.21） 34~36孕周早产： $RR_{分娩前3个月}$=1.09（1.02~1.16）；$RR_{第15\sim21孕周}$=1.18（1.11~1.27） 低温 <34孕周早产：$RR_{1\sim7孕周}$=1.20（1.11~1.30） 34~36孕周早产：$RR_{1\sim7孕周}$=1.09（1.04~1.15）
		时间分层的病例-交叉研究	当周平均气温每上升5°F	分娩前1周	暖季 <34孕周早产：*OR*=1.16（1.12~1.19） 34~36孕周早产：*OR*=1.12（1.10~1.15） 冷季 <34孕周早产：*OR*=0.95（0.93~0.97） 34~36孕周早产：*OR*=0.96（0.95~0.98）
[7]：中国132个城市（2010—2013）	单胎产孕妇 *n*=1 020 471	病例对照研究	日均气温 高温：>P_{95} 低温：<P_5 参考气温：P_5~P_{95}	分娩前3个月 第1~7孕周 第8~14孕周 第1~-21孕周 第22~28孕周 分娩前4周 分娩前1周 全孕周	高温区域 高温： $OR_{孕前3个月}$=1.23（1.17~1.30）；$OR_{1\sim7孕周}$=1.11（1.05~1.17）； $OR_{8\sim14孕周}$=1.15（1.09~1.21）；$OR_{15\sim21孕周}$=1.11（1.05~1.17） 低温： $OR_{孕前3个月}$=0.78（0.73~0.83）；$OR_{1\sim7孕周}$=0.85（0.80~0.91）； $OR_{8\sim14孕周}$=1.22（1.17~1.27）；$OR_{分娩前1周}$=1.07（1.01~1.13） 中温区域 高温：$OR_{孕前3个月}$=0.94（0.90~1.00）；$OR_{分娩前4周}$=1.16（1.10~1.22） 低温：$OR_{8\sim14孕周}$=0.86（0.81~0.91）；$OR_{15\sim21孕周}$=0.92（0.87~0.98） 低温区域 低温：$OR_{15\sim21孕周}$=0.90（0.89~0.99）

续表 1

参考文献及研究地点（时间段）Reference and study area（time）	研究人群及样本量 Study subjects and sample size	研究设计 Study design	暴露指标 Exposure index	暴露时期选择 Exposure window	危险度（Hazard ratio，*HR*）/ 相对危险度（Relative ratio，*RR*）/ 优势比（Odds ratio，*OR*）及其 95% 可信区间（95% confidence interval，95%*CI*）
[8]：美国城市，加利福尼亚（1999—2006）	5 月 1 日 —9 月 30 日期间发生早产的孕妇 *n*=58 681	时间分层的病例 - 交叉研究	平均每周表观温度 每上升 5.6℃	分娩前 1 周	北部地区：早产发生增加 =12.1%（7.5%~16.8%） 南部地区：早产发生增加 =6.9%（3.7%~10.1%） 沿海地区：早产发生增加 =7.9%（4.1%~11.9%） 内陆地区：早产发生增加 =8.7%（5.5%~13.1%）
[9]：中国，广州（2001—2011）	单胎产孕妇 *n*=838 146	“时间 - 事件”研究	当周平均每日平均气温 极高温：$>P_{99}$，31.9℃ 中高温：$>P_{95}$，30.7℃ 中低温：$<P_5$，11.2℃ 极低温：$<P_1$，7.6℃ 参考气温：24.4℃	20 孕周至分娩 20 孕周后每 1 个孕周 20 孕周后每 4 个孕周	极高温：$HR_{每4周}$=1.10（1.03~1.18）；$HR_{孕晚期}$=1.10（1.21~1.18） 中高温：$HR_{孕晚期}$=1.07（1.02~1.13） 中低温：$HR_{每1周}$=1.10（1.06~1.14）；$HR_{每4周}$=1.13（1.07~1.19）；$HR_{孕晚期}$=1.09（1.03~1.15） 极低温：$HR_{每1周}$=1.14（1.09~1.20）；$HR_{每4周}$=1.18（1.10~1.26）；$HR_{孕晚期}$=1.12（1.05~1.21）
[10]：美国，马萨诸塞州（2000—2008）	分娩时胎龄 >22 孕周且单胎产的孕妇 *n*=450 407	“时间 - 事件”研究	日均气温 高温：每上升 2.7℃	全孕期	*OR*=1.07（0.87~1.27）
[11]：澳大利亚，布里斯班（2000—2010）	自发性分娩发动且胎龄为 20~43 孕周的单胎产孕妇 *n*=50 848	病例对照研究	热浪定义：每日最高气温的 P_{90}（30.38℃），P_{95}（32.32℃）、P_{95}（32.52℃）及其持续时间（2，3，4 d） 定义 1：$>P_{90}$，持续 2 d；定义 2：$>P_{90}$，持续 3 d；定义 3：$>P_{90}$，持续 4 d；定义 4：$>P_{95}$，持续 2 d；……；定义 9：$>P_{98}$，持续 4 d	分娩前 1 周	$HR_{定义1}$=1.28*；$HR_{定义2}$=1.19*；$HR_{定义3}$=1.13（1.03~1.24）；$HR_{定义4}$=1.16*；$HR_{定义5}$=1.15*；$HR_{定义6}$=1.30*；$HR_{定义7}$=1.23*；$HR_{定义8}$=1.19*；$HR_{定义9}$=2.00（1.37~2.91）
[12]：比利时，佛兰德斯（1998—2011）	单胎产孕妇 *n*=807 835	时间序列研究	每日最高气温 每日最低气温 高温：$>P_{95}$ 或 $>P_{99}$ 低温：$<P_1$ 或 $<P_5$ 参考气温：气温中位数（8.3℃）	分娩前 1 周： 滞后 0、1、2、3、4、5、6 d	每日最低气温 $>P_{95}$：$RR_{滞后0d}$=1.072（1.015~1.133） $<P_5$：$RR_{滞后1d}$=1.056（1.006~1.108） 每日最高气温 $>P_{95}$：$RR_{滞后1d}$=1.107（1.024~1.196） $<P_5$：$RR_{滞后2d}$=1.069（0.982~1.163）
[13]：中国，深圳（2005—2011）	20~44 孕周单胎活产儿 *n*=1 040 638	时间序列研究	日均气温 高温：$>P_{95}$（29.9℃）或 $>P_{99}$（30.7℃） 低温：$<P_1$（9℃）或 $<P_5$（12.5℃）， 参考气温：气温中位数（24.5℃）	分娩前 1 个月： 滞后 0 d 滞后 5 d 滞后 10 d 滞后 15 d 滞后 20 d 滞后 25 d 滞后 30 d	高温 $>P_{95}$（29.9℃）： $RR_{滞后10d}$=0.99（0.97~1.00）；$RR_{滞后15d}$=0.99（0.98~1.00）； $RR_{滞后20d}$=0.99（0.98~1.00）；$RR_{滞后25d}$=0.99（0.98~1.00）； $RR_{滞后30d}$=0.99（0.97~1.00）；$RR_{累积30d}$=0.69（0.60~0.80） 高温 $>P_{99}$（30.7℃）： $RR_{滞后30d}$=0.98（0.96~1.00）；$RR_{累积30d}$=0.62（0.52~0.74） 低温 $<P_5$（12.5℃）： $RR_{滞后0d}$=1.49（1.35~1.63）；$RR_{滞后5d}$=1.05（1.03~1.07）； $RR_{滞后15d}$=1.01（1.00~1.02）；$RR_{滞后20d}$=1.01（1.00~1.02）； $RR_{滞后25d}$=1.01（1.00~1.02）；$RR_{累积30d}$=1.96（1.60~2.39） 低温 $<P_1$（9℃）： $RR_{滞后0d}$=1.54（1.36~1.75）；$RR_{滞后5d}$=1.03（1.00~1.07）； $RR_{滞后25d}$=1.01（1.00~1.03）；$RR_{滞后30d}$=1.04（1.00~1.07）； $RR_{累积30d}$=1.72（1.28~2.33）
[14]：欧洲 11 个国家（1994—2011）	活产 *n*=71 493	“时间 - 事件”研究	高温： >15℃；10~14.9℃； 5~9.9℃；参考气温：<5℃	孕早期；孕中期；孕晚期；全孕期	孕早期 >15℃：*OR*=1.13（1.00~1.27）；10~14.9℃：*OR*=1.14（0.99~1.33）； 5~9.9℃：*OR*=1.20（0.99~1.45）；全孕期：*P*<0.005
[15]：中国，132 个城市（2010—2013）	*n*=5 564	多中心病例对照研究	高温：$>P_{95}$ 低温：$<P_5$ 参考气温 $=P_5$~P_{95}	孕前 3 个月 第 1~7 孕周 第 8~14 孕周 第 15~21 孕周 分娩前 1 周 分娩前 4 周	高温 孕前 3 个月：*OR*=1.208（1.039~1.404） 第 1~7 孕周：*OR*=1.194（1.026~1.390） 分娩前 1 周：*OR*=1.809（1.553~2.107） 分娩前 4 周：*OR*=1.823（1.562~2.127） 低温 第 15~21 孕周：*OR*=0.812（0.695~0.948） 分娩前 1 周：*OR*=1.237（1.073~1.426） 分娩前 4 周：*OR*=1.365（1.187~1.570）
[18]：西班牙，巴塞罗那（2001—2005）	自发性分娩发动的单胎产 *n*=7 585	病例对照研究	热力指数 $>P_{90}$；$>P_{95}$；$>P_{99}$	分娩前 1 周： 滞后 0、1、2、3、4、5、6 d	$>P_{90}$：回归系数$_{滞后2d}$=−1.0（−2.1~0.0） $>P_{95}$：回归系数$_{滞后0d}$=−0.2（−0.4~0.1） $>P_{99}$：回归系数$_{滞后0d}$=−5.3（−10.1~0.5）
[19]：瑞典，斯德哥尔摩（1998—2006）	单胎且为自发性分娩发动的孕妇 *n*=95 069	时间序列研究	日均气温 极高温：$>P_{99}$；中高温：$>P_{75}$； 中低温：$<P_{25}$；极低温：$<P_1$； 参考：年均气温中位数（7.7℃）	分娩前 4 周	极高温：$RR_{滞后26d}$=1.01（0.98~1.05） 中高温：$RR_{滞后26d}$=1.05（1.00~1.11） 中低温：$RR_{滞后26d}$=1.00（0.98~1.02） 极低温：$RR_{滞后26d}$=0.98（0.98~1.02）
[20]：西班牙，巴伦比亚（2006—2010）	所有自发性分娩的单胎产 *n*=20 148	时间序列研究	每日最高气温 每日最低气温 高温：$>P_{90}$ 或 $>P_{99}$	分娩前 3 周	每日最高气温 P_{90}：$RR_{滞后2d}$=1.23（1.00~1.52） 每日最低气温 P_{90}：$RR_{滞后4d}$=1.06（1.00~1.12）
[21]：加拿大，蒙特利尔（1981—2010）	活产儿 *n*=12 390	“时间 - 事件”研究	当周最大每日气温（连续变量）：参考气温 =20℃ 热浪：连续 3 d 以上每日气温≥ 32℃，或每日气温≥ 32℃，累计天数	分娩前 1 周	热浪：连续 3 d 以上每日气温≥ 32℃： *OR*=0.92（0.74~1.14） 每日气温≥ 32℃，累计天数： OR_{1d}=0.98（0.91~1.06）；OR_{2d}=1.03（0.90~1.18）； OR_{3d}=0.91（0.72~1.15）；$OR_{4\sim7d}$=0.82（0.55~1.21）

续表 1

参考文献及研究地点（时间段）Reference and study area（time）	研究人群及样本量 Study subjects and sample size	研究设计 Study design	暴露指标 Exposure index	暴露时期选择 Exposure window	危险度（Hazard ratio，*HR*）/ 相对危险度（Relative ratio，*RR*）/ 优势比（Odds ratio，*OR*）及其 95% 可信区间（95% confidence interval，95% *CI*）
[22]：意大利，罗马（2001—2010）	自发性分娩发动的单胎活产 *n*=132 691	时间序列研究	每日最高表观温度 每日最低表观温度 热浪：持续 2 d 及以上最高表观温度超过当月 P_{90}；或持续 2 d 以上最低表观温度超过当月 P_{90}	分娩前 2 d	暖季 最高表观温度： 每上升 1℃，早产发生增加 =1.87%（0.86%~2.87%） 早产发生增加 =19.21%（7.91%~31.69%） 冷季 最低表观温度： 早产发生增加 =0.85%（-0.14%~1.85%）
[23]：瑞典，乌普萨拉（1915—1929）	队列开始时胎龄 >22 孕周或结束胎龄 <45 周的孕妇 *n*=13 657	“时间 - 事件”研究	日均气温 高温：≥ P_{75}；低温：≤ P_{25} 每上升 1℃	全孕期	高温：*HR*=1.52（1.22~1.90） 低温：*HR*=0.60（0.51~0.71）
[24]：德国，勃兰登堡、萨克森（2012—2010）（2005—2009）	20~44 孕周单胎产新生儿 *n*=291 517	时间序列研究	日均气温 高温：每增加一个五分位数间距，参考气温 = 第 1 个五分位数间距 高温：每增加 1℃	第 1 个孕月 孕早期 分娩前 1 周	勃兰登堡 第 1 孕月：$OR_{每上升1℃}$=0.94（0.85~1.04） *OR*=0.94（0.86~1.02）[a]；*OR*=0.95（0.84~1.06）[b]；*OR*=0.93（0.79~1.09）[c]；*OR*=0.91（0.75~1.10）[d] 孕早期：$OR_{每上升1℃}$=0.97（0.84~1.12） *OR*=1.00（0.92~1.09）[a]；*OR*=0.91（0.79~1.04）[b]；*OR*=1.01（0.85~1.20）[c]；*OR*=0.92（0.75~1.13）[d] 分娩前 1 周：$OR_{每上升1℃}$=1.00（0.93~1.08） *OR*=1.04（0.96~1.12）[a]；*OR*=0.97（0.87~1.07）[b]；*OR*=0.97（0.84~1.12）[c]；*OR*=0.93（0.79~1.08）[d] 萨克森 第 1 孕月：$OR_{每上升1℃}$=1.03（0.94~1.14） *OR*=1.01（0.94~1.09）[a]；*OR*=0.98（0.87~1.09）[b]；*OR*=1.07（0.92~1.25）[c]；*OR*=1.11（0.92~1.32）[d] 孕早期：$OR_{每上升1℃}$=1.06（0.94~1.21） *OR*=0.93（0.87~1.01）[a]；*OR*=0.99（0.88~1.11）[b]；*OR*=1.02（0.87~1.19）[c]；*OR*=1.13（0.92~1.37）[d] 分娩前 1 周：$OR_{每上升1℃}$=1.00（0.94~1.07） *OR*=1.01（0.94~1.09）[a]；*OR*=1.06（0.96~1.18）[b]；*OR*=1.04（0.92~1.18）[c]；*OR*=1.04（0.90~1.19）[d]
[25]：美国，加利福尼亚（1999—2006）	胎龄在 20~37 孕周的单胎活产儿 *n*=14 466	时间分层的病例 - 交叉研究	平均每周表观温度 每上升 5.6℃	分娩前 1 周	暖季：风险增加$_{滞后0\sim6d}$=11.63%（4.08%~19.72%） 冷季：风险增加$_{滞后0\sim6d}$=6.18%（-2.96%~16.18%）
[26]：中国，武汉（2012—2014）	单胎活产，胎龄 <42 周且妊娠期居住在武汉的孕妇 *n*=11 056	回顾性队列研究	平均每日温度日较差 连续变量：每上升 1℃ 分类变量：8.0~<10.0℃ ≥ 10.0℃ 参考温度为 <8℃	分娩前 1 d 分娩前 1~3 d 分娩前 1 周 分娩前第 2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13 周	分娩前第 2 周 每上升 1℃：*OR*=1.054（1.006~1.104） 8.0~<10.0℃：*OR*=1.349（1.076~1.692） ≥ 10.0℃：*OR*=1.420（1.078~1.870）
[27]：以色列，内盖夫（1999）	所有分娩的孕妇 *n*=11 979	时间序列研究	每日最高气温 温度日较差	分娩当日 分娩前 3 d	回归系数 =-0.09，标准误 =0.03，*P*=0.008 回归系数 =0.90，标准误 =0.30，*P*=0.003

[注] 表中仅列出文献的部分指标和数据。*：原文中未列出 95% 可信区间；a，b，c，d：分别表示第 2、3、4、5 五分位间距 *OR* 值。

[Note] Not all indicators are shown in this table. *: Studies do not report 95% confidence intervals; a, b, c, d: *OR* for the second, third, fourth, fifth quintiles.

1.1 高温与早产

高温对早产的影响研究最早，也最为受到关注[5-15，19-25，27]。Yackerson 等[27]最早在以色列开展的时间序列研究发现，当日早产数与前一个月的日均最高气温相关（回归系数 =-0.09，标准误 =0.03，*P*=0.008）。随后瑞典的时间序列研究[19]发现，中高温（> 日均气温 P_{75}）暴露会增加早产的风险，暴露滞后 26d 时早产风险达到最高，与年均气温（7.7℃）相比，中高温暴露后早产风险增加 5%［*RR* 及其 95% *CI*：1.05（1.00~1.11）］；尤其是在夏季，中高温暴露 30 d 后早产的累积风险增加 150%（*RR*=2.5，95% *CI*：1.02~6.15）。Wang 等[11]在澳大利亚开展的病例对照研究发现，持续高温（热浪）暴露的效应随着温度阈值上升而升高，受高温持续天数的影响不大，例如：分娩前 1 周中，持续 4 d 且当日最高气温超过 P_{98} 的热浪效应最大（*HR*=2.00，95% *CI*：1.37~2.91）。中国的“时间 - 事件”研究证据显示：妊娠期高温暴露主要影响 <32 孕周的早产和 32~34 孕周的中度轻型早产，与当地气温中位数（24.4℃）相比，孕晚期每 4 周的平均气温超过极高温（>P_{99}，31.9℃）时，21~32 孕周、32~34 孕周早产的风险分别增加 45%（*HR*=1.45，95% *CI*：1.15~1.83）、29%（*HR*=1.29，95% *CI*：1.08~1.54）[9]；美国的时间分层的病例 - 交叉研究发现，在暖季，分娩前 1 周高温暴露会增加所有胎龄早产的风险，当周日均气温每上升 5°F，<34 孕周早产和 34~36 孕周早产的风险分别上升 16%（*OR*=1.16，95% *CI*：1.12~1.19）和 12%（*OR*=1.12，

95% *CI*：1.10~1.15）[6]；澳大利亚布里斯班的研究[5]发现，与21℃相比，分娩前4周的高温（27℃）暴露后28~36孕周早产的风险增加20%。另外，加拿大的“时间-事件”研究[21]发现，高温不会增加早产的风险，但是会增加早期足月产（37~38孕周）的风险。虽然大量研究报告了妊娠期高温（27℃）暴露会增加早产风险[6-7, 9]，但中国深圳的研究[13]显示分娩前30 d有高温暴露可降低早产的风险，例如与中位气温（24.5℃）相比，高温暴露滞后30 d里，早产的风险累积降低31%（$RR_{累积30d}$=0.69，95% *CI*：0.60~0.80）；德国的时间序列研究[24]发现高温与早产的关联无统计学意义。

1.2 低温与早产

全球极端天气的疾病负担研究表明：低温仍然是影响人群健康的首要危害因素[16]，但目前有关低温与早产的研究较少，而且研究结论不一致。来自中国广州的“时间-事件”研究[9]和深圳的时间序列研究[13]、瑞典乌普萨拉的“时间-事件”研究[23]、美国的病例对照研究[6]均表明妊娠期低温暴露会增加早产的风险。例如：中国广州的研究证据显示，29孕周后，当周日均气温低于P_5（11.2℃）时，早产的风险增加（*HR*=1.10，95% *CI*：1.06~1.14），低于P_1（7.6℃）时早产风险更高（*HR*=1.14，95% *CI*：1.09~1.20）[9]。除急性效应之外，Ha等的病例对照研究[6]进一步分析孕早期、孕中期、分娩前1周低温暴露与早产的关系发现，仅孕早期（1~7孕周）低温（<P_{10}）暴露会增加早产的风险，与P_{10}~P_{90}温度相比，低温条件下早期早产（<34孕周）和晚期早产（34~36孕周）的*RR*分别为1.20（95% *CI*：1.11~1.30）和1.09（95% *CI*：1.04~1.15）。但斯德哥尔摩[19]、西班牙[20]、意大利[22]的时间序列研究显示低温与早产之间的关联无统计学意义，中国的多中心研究证据表明孕前3个月和第1~7孕周低温暴露不仅不会增加早产风险，还会降低高温地区孕妇发生早产的风险（$OR_{孕前3个月}$=0.78，95% *CI*：0.73~0.83）（$OR_{1\sim7孕周}$= 0.85，95% *CI*：0.80~0.91）[7]。尚无研究评估持续性低温（寒潮）与早产的关联。

1.3 温度变化与早产

除了高温和低温以外，近期流行病学研究证据表明人体的机能和行为难以快速应对温度的改变，温度变化（包括温度日较差和隔日平均温差）也会影响人体健康[17, 28-29]。温度日较差为当日最高温度与当日最低温度的差值；隔日平均温差为当日平均温度与前一日平均温度的差值。目前，有关温度变化与早产的研究证据很少，仅中国[26]和以色列[27]的研究评估了温度日较差对早产的影响，尚无研究评估隔日平均温差对早产的影响。以色列的时间序列研究[27]，发现分娩前3 d的温度日较差增大与当日早产发生数上升有关（回归系数=0.9，标准误=0.3，*P*=0.003）。中国武汉的回顾性队列研究发现，控制每日平均温度、湿度、孕妇社会经济学特征和身体健康状况后，分娩前第2周每日平均温度日较差每增加1℃，早产的风险上升5.4%（*OR*=1.054，95% *CI*：1.006~1.104）[26]。

2 孕期极端气温暴露与早产关联的主要影响因素

2.1 暴露时点

目前，尚无研究专门评估不同暴露时点极端气温与早产关系的关联是否存在不同，尚不明确极端气温暴露增加早产风险的窗口期，以及风险最大的敏感窗口期。中国、欧洲、美国的研究发现在孕前3个月、孕早期、孕中期或部分特定孕周，极端气温暴露会增加早产风险，但风险最大的窗口期不一致[6-7, 14]。中国的多中心研究证据表明，在高温地区，孕妇在孕前3个月和妊娠期内高温（>日均气温P_{95}）暴露均会增加早产的风险，其中孕前3个月高温（>日均气温P_{95}）暴露的风险更大（孕前3个月：*OR*=1.23，95% *CI*：1.17~1.30；孕早期：*OR*=1.11，95% *CI*：1.05~1.17；孕中期：*OR*=1.11，95% *CI*：1.05~1.17）[7]。欧洲的多中心研究发现，全孕期、孕早期、孕中期3个窗口期里，孕早期高温对早产的影响最大，该窗口期里平均气温在10℃以下时，气温每上升1℃早产的风险上升3%（*OR*=1.03，95% *CI*：1.01~1.04）[14]。美国的研究进一步发现，仅第1~7孕周（*RR*=1.11，95% *CI*：1.01~1.21）、第15~21孕周（*RR*=1.18，95% *CI*：1.01~1.21）的高温（>日均气温的P_{90}）暴露，以及第1~7孕周（<34孕周早产：*RR*=1.20，95% *CI*：1.11~1.30；34~36孕周早产：*RR*=1.09，95% *CI*：1.04~1.15）的低温（<日均气温的P_{10}）暴露会增加早产的风险；冷季分娩的孕妇分娩前1周日均气温每上升5°F，早产的风险下降4%~5%，提示低温可能增加早产风险[6]。但孕晚期采用的是病例交叉分析，分析方法与其他窗口期不同，因此极端气温的效应不能直接与其他窗口期进行比较。

2.2 人群易感性

研究区域的气候特征和人群易感性是影响极端气温对人群健康效应的主要因素：同样，极端气温

与早产的研究证据也表明，不同气候条件和不同人群中，高温或低温暴露对早产的效应类型（危险或保护）以及效应值存在差异；但区域以及孕妇个人特征修饰气温与早产暴露-反应关系的研究证据还很少。中国的多中心研究发现，在高温地区孕前3个月、第1~7孕周、第8~14孕周、第15~21孕周高温（>日均气温 P_{95}）暴露早产的风险分别增加23%、11%、15%和11%，但在低温地区高温与早产之间的关联无统计学意义；中温地区仅分娩前4周高温暴露会增加早产风险（*OR*=1.16，95% *CI*：1.10~1.22）；低温、中温地区孕前3个月、第1~7孕周低温（<日均气温 P_5）暴露与早产的关联无统计学意义；但高温地区，孕前3个月和第1~7孕周低温暴露后早产风险分别降低22%（*OR*=0.78，95% *CI*：0.73~0.83）和15%（*OR*=0.85，95% *CI*：0.80~0.91）[7]；该研究结果提示区域气候条件可能影响人群对极端气温的反应程度，导致不同区域极端气温与早产的关系存在差异。此外，美国和中国的研究证据还发现，年龄、种族以及身体健康状况也会影响极端气温对早产的影响。例如：美国的研究显示气温每上升5.6°C，年轻（<20岁）孕妇、黑人、亚洲人群中早产的风险分别增加14%（95% *CI*：6.6%~22.0%）、14.9%（95% *CI*：5.0%~25.8%）、10.2%（95% *CI*：2.0%~-19.1%），其风险高于>35岁年龄组（11.0%）、白种人（6.6%），且差异有统计学意义[8]。Wu等[26]的研究比较不同年龄、不同身体质量指数水平以及不同季节分娩的人群，暴露温度日较差与早产的风险差异，各亚组暴露日较差与早产风险的*OR*值如下：$OR_{\geqslant 20\,kg/m^2}$=1.104，95% *CI*：1.036~1.176；$OR_{<20\,kg/m^2}$=0.997，95% *CI*：0.931~1.308；$OR_{\geqslant 28\,岁}$= 1.075，95% *CI*：1.001~1.154；$OR_{<28\,岁}$=1.037，95% *CI*：0.975~1.103；$OR_{冷季}$=1.100，95% *CI*：1.033~1.171；$OR_{暖季}$=1.036，95% *CI*：0.956~1.123。

3 极端气温诱发早产的生物学机制

研究发现，高温和低温环境暴露与孕妇宫缩、宫内羊水量减少以及子宫血流速度减慢相关。例如：Khamis等[30]的小样本人群研究发现，孕妇暴露高温后，宫缩水平明显增加，子宫活动力从暴露前的37.35蒙得维的亚单位（Montevideo unit，MU）上升至62.21 MU；Stan等[31]发现，高温导致脱水后，子宫血液流动减慢，并引起垂体分泌催产素；来自巴黎的研究（*n*=42）提示，羊水量受环境温度影响，羊水过少与热浪暴露有关[32]。20世纪90年代的研究发现：孕产妇在接触冷水后，子宫动脉的血流速度会减慢[33-34]。近期Simčič等[35]通过动物实验发现，大马哈鱼胚胎期暴露于高温后，胚胎的氧消耗和新陈代谢率增加，且这种效应在胚胎早期更明显，发眼卵期的氧消耗是前3个月幼体期的6.29倍，新陈代谢率是前三个月幼体期的2倍。

早产机制学说认为：氧化应激可以引起孕妇及胎盘的内皮细胞功能受损，诱发妊娠期并发症（子痫前期和子痫）[36]；应激条件下子宫血流速度的减慢会促使孕妇垂体分泌前列腺素，前列腺素一方面可以促进宫缩和宫颈成熟，引起早产，另一方面可以使胎盘中的催产素受体增加，促进胎膜早破，引起早产[37]；羊水中存在多种细胞因子，具有抗感染能力，羊水量减少可导致细胞因子丢失，导致羊水抗感染能力减弱，加重宫内感染，从而引起胎膜早破[38]。

美国的人群流行病学研究证据发现：分娩前1周平均气温每上升1 °C，未足月胎膜早破的风险增加5%（95% *CI*：3%~6%）[39-40]。Beltran[41]的系统综述结果显示虽然暖季和冷季里温度与早产的关联均无统计学意义，但研究结果提示暖季怀孕的孕妇发生子痫前期的风险更高，例如：6月怀孕的女性患子痫前期的风险为1.33（95% *CI*：0.78~2.27），而12月怀孕的女性患子痫前期的风险为1.06（95% *CI*：0.84~1.33）。高温低湿月份分娩的孕妇妊娠期高血压发生率更高，在相同湿度条件下，6月分娩的孕妇妊娠期高血压患病率是3月的1.77倍（66.4/37.6）[36]。上述研究证据提示极端气温可通过影响胎膜早破、妊娠期并发症、分娩发生等早产诱因引起早产，但目前尚无有关极端气温-早产诱因-早产机制路径的直接证据。

4 总结

在全球气候变化背景下，极端气温对早产影响的研究已逐渐受到学术界重视，但极端气温暴露影响早产的生物学机制仍然不明，全球高温、低温与早产暴露-反应关系的研究结论尚不一致，低温、温度变化与早产的研究证据很缺乏，仍需要进一步积累流行病学证据，阐明不同气候区域、不同个体特征孕妇、不同暴露窗口期极端气温对早产影响。

已有的流行病学研究存在研究方法局限，研究结论可能存在偏倚。①暴露测量标准不统一：当前研究中极端气温的定义不同，而且测量极端气温暴露的窗

口期不一致，一方面可能因暴露测量不全引起效应漏估导致研究结果存在测量偏倚，另一方面可能因各暴露时点孕妇的敏感性不同而引起极端气温致早产的风险不同；②暴露估计不准确：极端环境气温暴露量受个人行为模式（例如：户外暴露时点及时长）、温度调节措施使用（例如：空调）等个人因素影响，当前研究气温的数据来源均为气象监测数据，根据分娩日期和个人地址估算个体暴露，未考虑个人行为模式以及温度调节设备使用情况，可能引起错分偏倚，从而掩盖极端温度的效应；③研究设计以时间序列研究为主，研究结果可能存在生态学谬误。

为进一步阐明妊娠期内极端气温暴露对早产的影响，科学指导临床上制定极端气温适应性策略以预防早产，建议未来的研究中注意以下几方面：首先，采用个体研究设计，减少生态学谬误，提升研究证据质量，尤其是需要考虑妊娠期环境暴露的时变性，以及早产是时间和事件双重维度的研究结局，建议使用“时间-事件”研究设计；第二，全面测量孕前、孕期内各窗口期暴露的极端气温，收集个人行为模式和地理定位信息，借助数学模型等方法提升暴露估计精确度，从而提升研究证据的可靠性和可比性；第三，基于多地区的数据源进一步完善高温、低温、温度变化与早产的暴露-反应关系证据，阐明不同区域、不同人群间极端气温与早产的关系模式，以识别影响早产的极端气温事件，以及对极端气温事件更敏感的脆弱地区和脆弱人群；最后，建立孕产妇-胎儿的前瞻性队列，观测极端气温暴露对孕妇、胎儿、宫腔环境的影响，以验证极端气温引起早产的影响机制并识别敏感窗口期。

参考文献

[1] LIU L，OZA S，HOGAN D，et al. Global，regional，and national causes of child mortality in 2000-13，with projections to inform post-2015 priorities：an updated systematic analysis [J]. Lancet，2015，385（9966）：430-440.

[2] World Health Organization. Born too soon：the global action report on preterm birth [R]. Geneva：WHO，2012.

[3] BLENCOWE H，LEE A C，COUSENS S，et al. Preterm birth-associated neurodevelopmental impairment estimates at regional and global levels for 2010 [J]. Pediatr Res，2013，74（S1）：17-34.

[4] GOLDENBERG R L，CULHANE J F，IAMS J D，et al. Epidemiology and causes of preterm birth [J]. Lancet，2008，371（9606）：75-84.

[5] STRAND L B，BARNETT A G，TONG S. Maternal exposure to ambient temperature and the risks of preterm birth and stillbirth in Brisbane，Australia [J]. Am J Epidemiol，2012，175（2）：99-107.

[6] HA S，LIU D，ZHU Y，et al. Ambient temperature and early delivery of singleton pregnancies [J]. Environ Health Perspect，2017，125（3）：453-459.

[7] GUO T，WANG Y，ZHANG H，et al. The association between ambient temperature and the risk of preterm birth in China [J]. Sci Total Environ，2018，613-614：439-446.

[8] BASU R，MALIG B，OSTRO B. High ambient temperature and the risk of preterm delivery [J]. Am J Epidemiol，2010，172（10）：1108-1117.

[9] HE J R，LIU Y，XIA X Y，et al. Ambient temperature and the risk of preterm birth in Guangzhou，China（2001-2011）[J]. Environ Health Perspect，2015，124（7）：1100-1106.

[10] KLOOG I，MELLY S J，COULL B A，et al. Using satellite-based spatiotemporal resolved air temperature exposure to study the association between ambient air temperature and birth outcomes in Massachusetts [J]. Environ Health Perspect，2015，123（10）：1053-1058.

[11] WANG J，WILLIAMS G，GUO Y，et al. Maternal exposure to heatwave and preterm birth in Brisbane，Australia [J]. BJOG，2013，120（13）：1631-1641.

[12] COX B，VICEDO-CABRERA A M，GASPARRINI A，et al. Ambient temperature as a trigger of preterm delivery in a temperate climate [J]. J Epidemiol Community Health，2016，70（12）：1191-1199.

[13] LIANG Z，LIN Y，MA Y，et al. The association between ambient temperature and preterm birth in Shenzhen，China：a distributed lag non-linear time series analysis [J]. Environ Health，2016，15（1）：84.

[14] GIORGIS-ALLEMAND L，PEDERSEN M，BERNARD C，et al. The influence of meteorological factors and atmospheric pollutants on the risk of preterm birth [J]. Am J Epidemiol，2017，185（4）：247-258.

[15] 郭桐君，张亚，王媛媛，等. 极端环境温度暴露对早产的影响 [J]. 中国妇幼健康研究，2017，28（12）：1521-1524.

[16] GASPARRINI A，GUO Y，SERA F，et al. Projections of temperature-related excess mortality under climate change scenarios [J]. Lancet Planet Health，2017，1（9）：e360-e367.

[17] GUO Y，GASPARRINI A，ARMSTRONG B，et al. Temperature variability and mortality：a multi-country study [J]. Environ

Health Perspect，2016，124（10）：1554-1559.

[18] DADVAND P，BASAGAÑA X，SARTINI C，et al. Climate extremes and the length of gestation [J]. Environ Health Perspect，2011，119（10）：1449-1453.

[19] VICEDO-CABRERA A M，OLSSON D，FORSBERG B. Exposure to seasonal temperatures during the last month of gestation and the risk of preterm birth in Stockholm [J]. Int J Environ Res Public Health，2015，12（4）：3962-3978.

[20] VICEDO-CABRERA A M，IÑÍGUEZ C，BARONA C，et al. Exposure to elevated temperatures and risk of preterm birth in Valencia，Spain [J]. Environ Res，2014，134：210-217.

[21] AUGER N，NAIMI A I，SMARGIASSI A，et al. Extreme heat and risk of early delivery among preterm and term pregnancies [J]. Epidemiology，2014，25（3）：344-350.

[22] SCHIFANO P，LALLO A，ASTA F，et al. Effect of ambient temperature and air pollutants on the risk of preterm birth，Rome 2001-2010 [J]. Environ Int，2013，61：77-87.

[23] BRUCKNER T A，MODIN B，VÅGERÖ D. Cold ambient temperature *in utero* and birth outcomes in Uppsala，Sweden，1915-1929 [J]. Ann Epidemiol，2014，24（2）：116-121.

[24] WOLF J，ARMSTRONG B. The association of season and temperature with adverse pregnancy outcome in two German states，a time-series analysis [J]. PLoS One，2012，7（7）：e40228.

[25] BASU R，CHEN H，LI D K，et al. The impact of maternal factors on the association between temperature and preterm delivery [J]. Environ Res，2017，154：109-114.

[26] WU M，SONG L，ZHENG X，et al. Prenatal exposure of diurnal temperature range and preterm birth：findings from a birth cohort study in China [J]. Sci Total Environ，2019，656：1102-1107.

[27] YACKERSON N，PIURA B，SHEINER E. The influence of meteorological factors on the emergence of preterm delivery and preterm premature rupture of membrane [J]. J Perinatol，2008，28（10）：707-711.

[28] LIN S，INSAF T Z，LUO M，et al. The effects of ambient temperature variation on respiratory hospitalizations in summer，New York State [J]. Int J Occup Environ Health，2012，18（3）：188-197.

[29] CHENG J，XU Z，BAMBRICK H，et al. The mortality burden of hourly temperature variability in five capital cities，Australia：time-series and meta-regression analysis [J]. Environ Int，2017，109：10-19.

[30] KHAMIS Y，SHAALA S，DAMARAWY H，et al. Effect of heat on uterine contractions during normal labor [J]. Int J Gynaecol Obstet，1983，21（6）：491-493.

[31] STAN C M，BOULVAIN M，PFISTER R. Hydration for treatment of preterm labour [J]. Cochrane Database Syst Rev，2013（11）：CD003096.

[32] LUTON D，ALRAN S，FOURCHOTTE V，et al. Paris heat wave and oligohydramnios [J]. Am J Obstet Gynecol，2004，191（6）：2103-2105.

[33] WOISETSCHLÄGER C，WALDENHOFER U，BUR A，et al. Increased blood pressure response to the cold pressor test in pregnant women developing pre-eclampsia [J]. J Hypertens，2000，18（4）：399-403.

[34] KIMURA Y，OKAMURA K，WATANABE T，et al. The effect of cold stress on uterine artery blood flow velocity waveforms in late pregnant women with and without preeclampsia [J]. Tohoku J Exp Med，1998，186（2）：71-77.

[35] SIMČIČ T，JESENŠEK D，BRANCELJ A. Effects of increased temperature on metabolic activity and oxidative stress in the first life stages of marble trout（*Salmo marmoratus*）[J]. Fish Physiol Biochem，2015，41（4）：1005-1014.

[36] MAKHSEED M，MUSINI V M，AHMED M A，et al. Influence of seasonal variation on pregnancy-induced hypertension and/or preeclampsia [J]. Aust N Z J Obstet Gynaecol，1999，39（2）：196-199.

[37] CUFFE J S，XU Z C，PERKINS A V. Biomarkers of oxidative stress in pregnancy complications [J]. Biomark Med，2017，11（3）：295-306.

[38] SNEGOVSKIKH V，PARK J S，NORWITZ E R. Endocrinology of parturition [J]. Endocrinol Metab Clin North Am，2006，35（1）：173-191.

[39] PORRECO R P，HEYBORNE K D，SHAPIRO H. Amniocentesis in the management of preterm premature rupture of the membranes：a retrospective cohort analysis [J]. J Matern Fetal Neonatal Med，2008，21（8）：573-579.

[40] HA S，LIU D，ZHU Y，et al. Acute associations between outdoor temperature and premature rupture of membranes [J]. Epidemiology，2018，29（2）：175-182.

[41] BELTRAN A J，WU J，LAURENT O. Associations of meteorology with adverse pregnancy outcomes：a systematic review of preeclampsia，preterm birth and birth weight [J]. Int J Environ Res Public Health，2013，11（1）：91-172.

（英文编辑：汪源；编辑：韩凤婵、汪源；校对：丁瑾瑜）