

广州市孕妇孕期日夜复合热暴露与早产的关联及机制

周鹤^{1,2}, 李致兴^{1,3}, 陈桂敏^{1,4}, 刘欣¹, 董墨染¹, 王嘉琪¹, 陈邓周¹, 肖建鹏¹, 何冠豪¹, 胡建雄¹, 容祖华¹, 马文军^{1,3}, 刘涛^{1,3}

1. 广东省疾病预防控制中心广东省公共卫生研究院, 广东 广州 511430

2. 广东药科大学公共卫生学院, 广东 广州 510310

3. 暨南大学基础医学与公共卫生学院, 广东 广州 510632

4. 南方医科大学公共卫生学院, 广东 广州 510515



DOI 10.11836/JEOM21456

摘要：

[背景] 全球变暖可能会增加日夜复合热的频率, 但目前尚缺乏日夜复合热与早产关系的研究, 且生物学机制也不明了。

[目的] 分析孕妇孕期日夜复合热暴露对早产的影响, 并探讨炎症反应、氧化应激和内皮功能改变在日夜复合热与早产关系中的作用。

[方法] 所有研究孕妇来自前期在广州开展的产前环境与后代健康前瞻性出生队列。本次研究选取在 2014—2017 年暖季(5—10 月)分娩的 2449 名产妇为研究对象, 其中 311 名早产($n=43$)和足月产($n=268$)孕妇在分娩时提供了血样。日热和夜热定义为日最高温/日最低温分别高于研究期间日最高温/日最低温排序的第 90 百分位数, 日夜复合热定义为一个炎热的夜晚伴随一个炎热的白天。气象数据来源于中国气象科学数据共享服务平台, 并利用 Anusplin 空间插值方法获得所有孕妇居住地的日最高温、日最低温和相对湿度。利用酶联免疫分析法检测孕妇血清中 C 反应蛋白(CRP)、内皮素-1(ET-1)和丙二醛(MDA)3 种生物标志物的水平, 并进行对数转换。采用分布滞后非线性模型分析不同滞后天数内日热、夜热和日夜复合热引起早产的平均效应, 并采用 logistic 回归模型分析 3 种生物标志物与早产的关系。

[结果] 研究对象中早产的发生率为 6.2%。与非高温天气相比, 日夜复合热在滞后 3、7 和 14 d 引起早产的平均 $RR(95\%CI)$ 分别为 1.43(1.12~1.84)、1.24(1.08~1.43)和 1.17(1.05~1.30), 并且日夜复合热在滞后 14 d 时与孕妇血清中 CRP、ET-1 和 MDA 水平呈正相关, 累积效应(% difference)(95%CI)分别为 0.33%(-0.45%~1.12%)、0.59%(0.11%~1.07%)和 0.57%(0.09%~1.05%), 后两者具有统计学意义。与孕妇血清中 CRP、ET-1 和 MDA 浓度的最低四分位数 Q1 组相比, 最高四分位数 Q4 组发生早产的 $RR(95\%CI)$ 分别为 1.27(0.5~3.22)、1.51(0.61~3.72)和 2.07(0.81~5.27), 但上述改变均无统计学意义。

[结论] 孕妇孕期暴露于日夜复合热可能增加早产的风险, 日夜复合热与孕妇血清 CRP、ET-1 和 MDA 水平呈正相关关系, 这 3 种生物标志物与早产也呈正相关关系。但是上述结论仍需要进一步研究去证实。

关键词： 日夜复合热；早产；生物学机制；出生队列研究

Association of maternal exposure to compound hot extreme during pregnancy with preterm birth and the potential biological mechanisms in Guangzhou ZHOU He^{1,2}, LI Zhixing^{1,3}, CHEN Guimin^{1,4}, LIU Xin¹, DONG Moran¹, WANG Jiaqi¹, CHEN Dengzhou¹, XIAO Jianpeng¹, HE Guanhao¹, HU Jianxiong¹, RONG Zuhua¹, MA Wenjun^{1,3}, LIU Tao^{1,3} (1. Guangdong Provincial Institute of Public Health, Guangdong Provincial Center for Disease Control and Prevention, Guangzhou, Guangdong 511430, China; 2. School of Public Health, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou, Guangdong 510310, China; 3. School of Medicine, Jinan University, Guangzhou, Guangdong 510632, China; 4. School of Public Health, Southern Medical University, Guangzhou, Guangdong 510515, China)

Abstract:

[Background] Global warming may increase the frequency of compound hot extreme (CHE).

组稿专家

马文军(暨南大学基础医学与公共卫生学院), E-mail: mawj@gdiph.org.cn

基金项目

国家重点研发计划项目(2018YFA0606200); 国家自然科学基金项目(81874276); 广东省自然科学基金项目(2019A1515011264); 广州市科技计划项目(202102080565)

作者简介

周鹤(1991—), 女, 硕士生;

E-mail: zh136839@126.com

通信作者

刘涛, Email: gzt_2002@163.com

伦理审批 已获取

利益冲突 无申报

收稿日期 2021-09-26

录用日期 2022-02-09

文章编号 2095-9982(2022)03-0289-08

中图分类号 R112

文献标志码 A

►引用

周鹤, 李致兴, 陈桂敏, 等. 广州市孕妇孕期日夜复合热暴露与早产的关联及机制[J]. 环境与职业医学, 2022, 39(3): 289-295, 303.

►本文链接

www.jeom.org/article/cn/10.11836/JEOM21456

Funding

This study was funded.

Correspondence to

LIU Tao, E-mail: gzt_2002@163.com

Ethics approval Obtained

Competing interests None declared

Received 2021-09-26

Accepted 2022-02-09

► To cite

ZHOU He, LI Zhixing, CHEN Guimin, et al. Association of maternal exposure to compound hot extreme during pregnancy with preterm birth and the potential biological mechanisms in Guangzhou[J]. Journal of Environmental and Occupational Medicine, 2022, 39(3): 289-295, 303.

► Link to this article

www.jeom.org/article/en/10.11836/JEOM21456

However, there is still a lack of studies assessing the associations between CHE and preterm birth (PTB), and the underlying biological mechanisms remain unclear.

[Objective] To estimate the association of exposure to CHE during pregnancy with PTB, and to explore the roles of inflammatory, endothelial dysfunction, and oxidative stress in the association between CHE and PTB.

[Methods] All participants were selected from the Prenatal Environments and Offspring Health (PEOH), a prospective birth cohort conducted in Guangzhou. In this study, a total of 2 449 participants who gave birth from May to October in 2014 to 2017 were enrolled, and among them blood samples were collected from 311 preterm ($n=43$) and full-term ($n=268$) pregnant women at the time of delivery. A hot day/night was identified as a day when the daily maximum temperature/minimum temperature was higher than its 90th percentile in the study period, and a CHE was defined as having both a hot night and a following hot day. The meteorological data were obtained from the China Meteorological Data Sharing Service System. Anusplin was used to assess the daily maximum temperature, daily minimum temperature, and relative humidity of the participant residence. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was used to measure C reactive protein (CRP), endothelin-1 (ET-1), and malondialdehyde (MDA) levels in maternal serum, and their results were transformed by natural logarithm. A distributed lag nonlinear model was used to investigate the associations of exposures to hot day, hot night, and CHE during pregnancy with PTB at different lag days, and a logistic regression model was used to investigate the associations of CRP, ET-1, and MDA with PTB.

[Results] The incidence rate of PTB was 6.2% in all selected participants. Compared with the non-hot day, the *RRs* (95%*CI*s) of CHE in lag 3, 7, and 14 days on PTB were 1.43 (1.12-1.84), 1.24 (1.08-1.43), and 1.17 (1.05-1.30), respectively, and the cumulative effects (% difference) (95%*CI*) of CHE in lag 14 days on maternal serum CRP, ET-1, and MDA were 0.33% (-0.45%-1.12%), 0.59% (0.11%-1.07%), and 0.57% (0.09%-1.05%), respectively. Compared with the Q1 (lowest quartile) for CRP, ET-1 and MDA, the *RRs* (95%*CI*s) of Q4 (highest quartile) for PTB were 1.27 (0.50-3.22), 1.51 (0.61-3.72), and 2.07(0.81-5.27), respectively.

[Conclusion] Maternal exposure to CHE during pregnancy might be associated with an increased risk of PTB. Prenatal exposure to CHE is positively associated with maternal serum CRP, ET-1, and MDA, and the three biochemical indicators are also positively associated with PTB. However, the above conclusions still need further confirmation.

Keywords: compound hot extreme; preterm birth; biological mechanism; birth cohort study

早产(孕周 < 37 周)及其并发症是导致新生儿及 5 岁以下儿童死亡的首要原因^[1],也是导致婴幼儿生长发育迟缓、脑瘫等并发症和后遗症的高危因素,而且与成年期高血压、糖尿病和冠心病等密切相关^[2-4]。2014 年,中国总体早产率为 6.9%(117 万人),占全球早产的 7.8%^[5]。据世界卫生组织报告,2017 年中国早产人数位居世界第二^[6]。

早产的病因复杂,以往的研究表明遗传、环境、感染、行为等因素均可增加早产的风险^[2,7]。近年来流行病学研究发现,环境高温暴露影响人群健康^[8-9],且妊娠期极端气温暴露与早产的发生也密切相关^[10-12]。在全球变暖的背景下,日最高温和最低温呈显著增加趋势^[13],导致全球和区域范围内日热、夜热以及日夜复合热的频率增加^[14-15]。近年来,越来越多的研究表明日夜复合热与人群健康相关^[16-17]。胎儿正处在关键生长发育期,细胞繁殖速度快,器官发育不成熟,新陈代谢不断变化,这些都会使胎儿更容易受到环境温度的影响,造成早产等不良妊娠结局^[18]。孕妇作为一种特殊人群,也更容易受到环境因素的影响,可能难以进行热调节,并且在高温下容易脱水,导致子宫血流减少,进而导致早产的发生^[19]。然而,目前很少有研究调查日夜复合热事件对早产的影响,并且关于日热复合

热引起早产的生物学机制也不完全明确。

越来越多的证据表明母体的炎症反应、内皮功能改变以及氧化应激可能是高温导致早产的潜在机制^[20-22]。C 反应蛋白(C reactive protein, CRP)是全身炎症反应急性期的一种非特异性标志^[23];内皮素-1(endothelin-1, ET-1)是间接评估内皮功能常用的指标^[24];氧化应激反应常用丙二醛(malondialdehyde, MDA)来衡量^[25]。然而目前关于日夜复合热事件与 3 种生化指标之间的关联还不清楚。因此,有必要研究日夜热复合热事件与 3 种生化指标之间的关系以及 3 种生化指标与早产发生风险之间的关系,这可为进一步阐明环境高温暴露引起早产的生物学机制提供依据。

本研究基于前瞻性出生队列探讨孕期日夜复合热暴露对早产的影响,并分析孕妇血清中 CRP、ET-1 和 MDA 水平变化在复合热引起早产中的作用。

1 对象与方法

1.1 研究设计和研究对象

本次研究的对象来自前期在广州开展的产前环境与后代健康(Prenatal Environments and Offspring Health, PEOH)队列。于广州市番禺区中心医院产科门诊招募研究对象,纳入条件:①孕 13 周前的孕妇;

②当地常住居民,并在该医院进行常规产检;③孕妇年龄为 18~50 岁;④孕妇无糖尿病、高血压、甲亢、肺结核、心脏病和精神性疾病等重大疾病。本研究已得到广东省疾病预防控制中心伦理审查委员会的批准(批准号:W96-027E-2015001),并在中国临床试验注册中心注册(ChiCTR-ROC-17013496)。所有研究对象均签署了知情同意书。

该出生队列基线调查共招募了 4928 名孕妇,其中对 4279 人(86.8%)在住院分娩期间进行了随访调查。本次研究排除了多胞胎、死胎和关键变量信息缺失的研究对象,以及在冷季(11 月至次年 4 月)分娩的研究对象,最后纳入 2449 名孕妇作为研究对象。为了进一步阐明 CRP、ET-1 和 MDA 在分娩前日夜复合热暴露与早产风险关系中的作用,本研究从 1184 名在分娩时提供了血液样本的孕妇中选择所有早产孕妇作为病例组($n=43$),随机从足月产孕妇中选择对象作为对照组($n=268$)。研究对象纳入与排除流程见图 1。

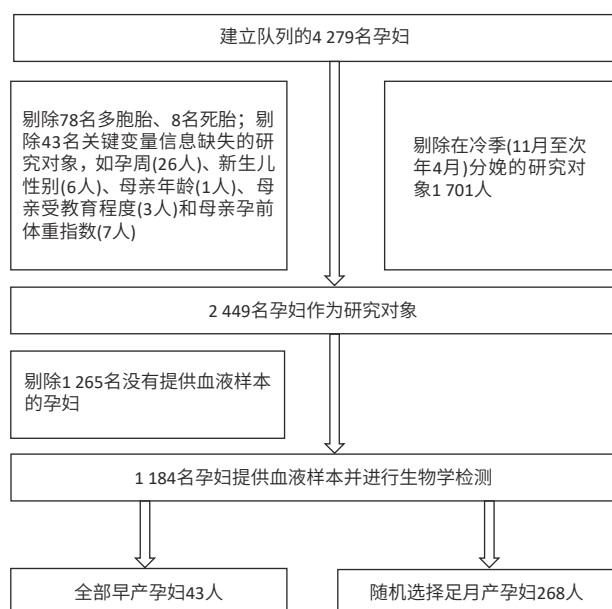


图 1 研究对象纳入与排除流程图

Figure 1 Flow chart describing the inclusion and exclusion of participants

1.2 基线调查和随访

所有孕妇被纳入研究后,由统一培训的调查员进行面对面的问卷调查,内容包括孕妇的人口学特征、家庭住址、孕期的生活行为和饮食等,签署知情同意书并建立随访档案。所有的研究对象在其住院分娩时完成一次随访,并采集产妇的静脉血,于 -80°C 下集中储存待检。从产妇病历中提取新生儿的出生信息。

1.3 研究结局

研究对象的孕周是通过 B 超检查或者出生日期减去末次月经日期来计算。当两者不一致时,以 B 超检查结果为准。早产儿的定义为孕周小于 37 周的新生儿。

1.4 日夜复合热的暴露评估

1.4.1 气象数据及插值分析 从中国气象科学数据共享服务平台(<http://data.cma.cn/>)获取广东省内 35 个气象站点的每日气象数据,包括日最高温、日最低温、相对湿度数据。为了获得每个研究对象更精确的气象数据,运用气象空间插值 Anusplin 法对气象数据进行插值,形成分辨率为 $0.01^{\circ}\times 0.01^{\circ}$ 的全国每日气温和相对湿度栅格数据。该方法是基于薄板样条函数模型,将经纬度作为自变量,将海拔作为协变量进行空间插值^[26]。该模型经过十折交叉方法验证,结果显示日最高温、日最低温及相对湿度的拟合优度的决定系数 R^2 分别为 0.94、0.94、0.81。然后根据每个研究对象居住地址的经纬度提取其在每年 5—10 月期间的日最高温、日最低温和日均相对湿度数据。

1.4.2 日热、夜热、日夜复合热定义 分别对研究地区整个研究期间,即 2016—2017 年的 5—10 月的日最高温和日最低温进行排序,把日最高温或日最低温超过其对应排序的第 90 百分位数的天定义为“日热”或者“夜热”,把同时具有“日热”和“夜热”的天定义为“日夜热”。基于该定义,本研究将所有的天数分为四类:日热,一个正常的夜晚伴随一个炎热的白天;夜热,一个炎热的夜晚伴随一个正常的白天;日夜复合热,一个炎热的夜晚伴随一个炎热的白天;其余天数为非高温天气,作为对照组。

1.5 产妇血清 CRP、ET-1 和 MDA 的测定

分别采用人 CRP、ET-1 和 MDA 酶联免疫分析试剂盒来测定孕妇血清中 CRP、ET-1 和 MDA 的水平。3 种因子的检测原理和步骤一致,以 CRP 检测为例:在检测时用纯化的人 CRP 捕获抗体包被微孔板,制成固相抗体,往包被的微孔中依次加入人 CRP,再与辣根过氧化物酶(horseradish peroxidase, HRP)标记的检测抗体结合,形成抗体-抗原-酶标抗体复合物,经过彻底洗涤后加底物 3, 3', 5, 5'-四甲基联苯胺(3, 3', 5, 5'-tetramethylbenzidine, TMB)显色。TMB 在 HRP 酶的催化下转化成蓝色,并在酸的作用下转化成最终的黄色。颜色的深浅和样品中的人 CRP 水平呈正相关。用酶标仪在 450 nm 波长下测定光密度,通过标准曲线计算样品中人 CRP 的水平。

1.6 协变量的选择

根据 Liu 等^[11]的研究,将相对湿度、母亲年龄、产次、家庭收入状况、母亲被动吸烟、蔬菜摄入频次以及孕期饮茶与否作为协变量纳入模型来分析日夜复合热与早产的关系。将相对湿度、母亲年龄、新生儿性别、产次、家庭收入状况、母亲被动吸烟作为协变量纳入模型分析日夜复合热与人 CRP、ET-1 和 MDA 的关系,以及 3 种生化指标与早产之间的关系。

1.7 统计学分析

采用构成比描述分类变量的分布情况,偏态分布资料采用中位数(M)和第 25、75 百分位数(P_{25} 、 P_{75})来描述分布情况。由于 CRP、ET-1 和 MDA 浓度呈偏态分布,对其进行对数转换,即 $\ln\text{CRP}$ 、 $\ln\text{ET-1}$ 和 $\ln\text{MDA}$,以表示 CRP、ET-1 和 MDA 的百分比变化 [% difference (95%CI)] 采用分布滞后非线性模型分析日夜复合热事件对早产风险及 CRP、ET-1 和 MDA 这 3 种生化指标的影响。该模型由 Gasparrini 等^[27]于 2010 年引入气温效应研究,其特点是可同时考虑暴露因素的滞后效应和暴露-反应关系的非线性关系。其表达式为:

$$Y = \alpha + \beta_t T_{t,l} + F_{ns}(V_{rh}, 3) + \beta_1 X_1 + \cdots + \beta_n X_n + e$$

式中: Y 为早产或者 CRP、ET-1 和 MDA 的浓度; α 为截距; β_t 为 $T_{t,l}$ 日夜复合热事件回归系数组成的向量; $T_{t,l}$ 为热事件与滞后事件的二维矩阵; F_{ns} 为自然立方样条函数; V_{rh} 为日相对湿度; $\beta_1 \cdots \beta_n$ 为协变量的回归系数; $X_1 \cdots X_n$ 为协变量; e 为残差。根据赤池信息量准则 (Akaike information criterion, AIC), AIC 值越小,模型拟合越好^[27]。参考以往大多数气温对早产的研究,滞后作用考虑 2 周以内^[28],本研究选择滞后 3、7、14 d,结果报告不同滞后天数内日热、夜热、日夜复合热引起早产的平均效应 [相对危险度 (relative risk, RR) 及其 95% 置信区间 (confidence interval) CI] 以及 3 种细胞因子的累积效应。

采用 logistic 回归模型分析 CRP、ET-1 和 MDA 与早产之间的关系。将 3 种生化指标分别除以其四分位数间距 (interquartile range, IQR), 报告每增加 1 个 IQR 单位,早产的发生风险 (RR 及其 95%CI); 根据 3 种生化指标的四分位数将其分为 4 组 (Q1: $<P_{25}$; Q2: $P_{25} \sim P_{50}$; Q3: $P_{50} \sim P_{75}$; Q4: $>P_{75}$), 报告与 Q1 组相比, Q2、Q3、Q4 组的孕妇早产发生的风险 (RR 及其 95%CI)。

所有统计学分析采用 R 软件 (3.6.1 版本) 进行。双侧检验, 检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 基本情况

本研究最终纳入分析的研究对象有 2 449 人, 152 (6.2%) 名新生儿为早产儿, 2 298 (93.8%) 名孕妇年龄超过 25 岁, 1 308 (53.4%) 例为男胎, 643 (26.3%) 名孕妇在怀孕期间有二手烟暴露。分娩前 14 d 内有日热、夜热和复合热暴露的孕妇人数分别为 234 人 (9.6%)、201 人 (8.2%) 和 246 人 (10.0%)。见表 1。检测了 311 名研究对象血清中 CRP、ET-1 和 MDA 的浓度, 其 $M(P_{25}, P_{75})$ 分别为 12.50 (9.5, 21.36) $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 、148.74 (133.59, 167.43) $\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$ 和 9.62 (8.50, 11.64) $\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。

表 1 总体研究对象中早产和足月产的分布

Table 1 Distribution of preterm births and term births in the total participants.

变量(Variable)	总体 Total [n(%)]	早产 Preterm birth [n(%)]	足月产 Term birth [n(%)]	χ^2	P
孕妇年龄/岁 Maternal age/years				13.54	0.004
18~24	151(6.2)	5(3.3)	146(6.4)		
25~30	831(33.9)	40(26.3)	791(34.4)		
31~35	874(35.7)	53(34.9)	821(35.7)		
36~50	593(24.2)	54(35.5)	539(23.5)		
胎儿性别(Fetus sex)				1.95	0.163
男(Boy)	1 308(53.4)	90(59.2)	1 218(53)		
女(Girl)	1 141(46.6)	62(40.8)	1 079(47)		
产次(Parity)				31.90	<0.001
1	641(26.2)	27(17.8)	614(26.7)		
2	1 412(57.7)	76(50)	1 336(58.2)		
≥3	396(16.2)	49(32.2)	347(15.1)		
家庭年均收入/元 Household yearly income/yuan				12.25	0.007
<30 000	158(6.5)	20(13.2)	138(6.0)		
30 000~100 000	1 413(57.7)	80(52.6)	1 333(58.0)		
100 000~200 000	712(29.1)	43(28.3)	669(29.1)		
≥200 000	133(5.4)	7(4.6)	126(5.5)		
不回答/缺失 No answer/missing	33(1.4)	2(1.3)	31(1.3)		
母亲受教育程度 Maternal education				1.97	0.373
初中及以下 Middle school and below	974(39.8)	64(42.1)	910(39.6)		
高中/中专 High school or secondary technical school	835(34.1)	44(28.9)	791(34.4)		
大学及以上 College and above	640(26.1)	44(28.9)	596(25.9)		
孕前体重指数/($\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$) Prepregnancy body mass index/($\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$)				4.75	0.191
<18.5	525(21.4)	31(20.4)	494(21.5)		
18.5~23.9	1 560(63.7)	92(60.5)	1 468(63.9)		
24~27.9	288(11.8)	20(13.2)	268(11.7)		
≥28	76(3.1)	9(5.9)	67(2.9)		

续表 1

变量(Variable)	总体 Total [n(%)]	早产 Preterm birth [n(%)]	足月产 Term birth [n(%)]	χ^2	P
被动吸烟(Passive smoking)				4.72	0.030
否(No)	1806(73.7)	124(81.6)	1682(73.2)		
是(Yes)	643(26.3)	28(18.4)	615(26.8)		
蔬菜摄入频率/(次·周 ⁻¹) Vegetable consumption frequency/(times·week ⁻¹)				12.61	0.002
≤7	225(9.2)	26(17.1)	199(8.7)		
8~14	930(38.0)	53(34.9)	877(38.2)		
>14	1269(51.8)	70(46.1)	1199(52.2)		
不回答/缺失 No answer/missing	25(1.0)	3(1.9)	22(0.9)		
饮茶(Tea consumption)				5.57	0.018
否(No)	2188(89.3)	145(95.4)	2043(88.9)		
是(Yes)	261(10.7)	7(4.6)	254(11.1)		
热事件(Hot extreme event)				8.38	0.039
非高温天气 Non-hot extreme	1768(72.2)	97(63.8)	1671(72.7)		
日热(Hot day)	234(9.6)	14(9.2)	220(9.6)		
夜热(Hot night)	201(8.2)	18(11.8)	183(8)		
日夜复合热 Compound hot extreme	246(10.0)	23(15.1)	223(9.7)		

2.2 日夜复合热与早产的关系

表 2 显示不同滞后天数日热、夜热和日夜复合热与早产的关系。与非高温天气相比,单独的日热和单独的夜热在滞后 3、7 和 14 d 与早产间不存在统计学关联,而日夜复合热在滞后 3、7 和 14 d 会增加早产发生的风险,其平均效应 $RR(95\%CI)$ 分别为 1.43(1.12~1.84)、1.24(1.08~1.43)和 1.17(1.05~1.30)。

2.3 日夜复合热对 CRP、ET-1 和 MDA 的影响

图 2 显示不同滞后天数日热、夜热和日夜复合热对孕妇血清中 CRP、ET-1 和 MDA 的累积效应。在滞后 14 d,日夜复合热对血清中 CRP 水平的影响没有统计学意义,而血清 ET-1 和 MDA 水平的增加有统计学意义,累积效应(% difference)(95%CI)分别为 -0.45%(-0.45%~1.12%)、0.59%(0.11%~1.07%)和 0.57%(0.09%~1.05%)。

2.4 血清 CRP、ET-1 和 MDA 与早产的关系

表 3 显示血清 CRP、ET-1 和 MDA 与早产发生风险之间的关系。每增加一个 IQR 单位的 CRP、ET-1 和 MDA 引起早产的 $RR(95\%CI)$ 分别为 1.04(0.85~1.28)、0.99(0.90~1.10)和 1.00(0.87~1.16)。与 Q1 组相比, Q4 组的 CRP、ET-1 和 MDA 引起早产的 $RR(95\%CI)$ 分别为 1.27(0.5~3.22)、1.51(0.61~3.72)和 2.07(0.81~5.27)。但上述改变均无统计学意义。

表 2 分娩前不同滞后天数日夜复合热暴露引起早产的平均效应 [$RR(95\%CI)$]

Table 2 The average effect of exposure to compound hot extreme with different lag days before delivery on preterm birth [$RR(95\%CI)$]

热事件(Hot extreme)	未校正(Unadjusted)	校正(Adjusted) ^a
滞后3 d (Lag 3 days)		
非高温天气(Non-hot extreme)	1	1
日热(Hot day)	0.77(0.53~1.11)	0.93(0.63~1.37)
夜热(Hot night)	1.14(0.88~1.48)	1.17(0.88~1.55)
日夜复合热(Compound hot extreme)	1.41(1.14~1.74)*	1.43(1.12~1.84)*
滞后7 d (Lag 7 days)		
非高温天气(Non-hot extreme)	1	1
日热(Hot day)	0.85(0.71~1.03)	0.97(0.78~1.19)
夜热(Hot night)	0.98(0.83~1.16)	1.02(0.84~1.22)
日夜复合热(Compound hot extreme)	1.2(1.06~1.36)*	1.24(1.08~1.43)*
滞后14 d (Lag 14 days)		
非高温天气(Non-hot extreme)	1	1
日热(Hot day)	0.90(0.80~1.01)	0.97(0.85~1.11)
夜热(Hot night)	0.96(0.85~1.09)	0.98(0.86~1.12)
日夜复合热(Compound hot extreme)	1.17(1.07~1.27)*	1.17(1.05~1.30)*

[注] a: 校正的变量有相对湿度、母亲年龄、产次、家庭收入状况、母亲被动吸烟、蔬菜摄入频次以及孕期饮茶与否。*: $P<0.05$ 。

[Note] a: Adjusted variables are relative humidity, maternal age, parity, family income, maternal passive smoking, vegetable consumption frequency, and tea consumption. *: $P<0.05$.

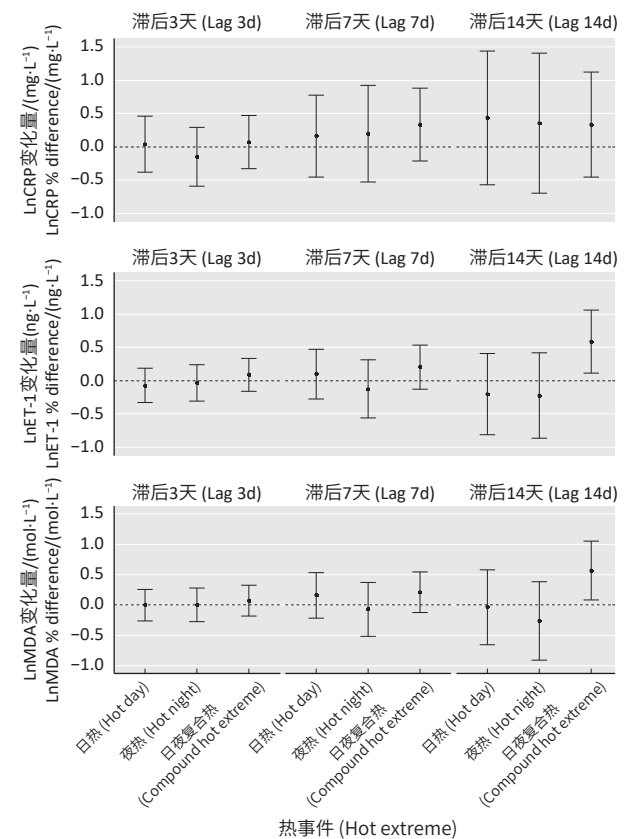


图 2 不同滞后天数日热、夜热和日夜复合热对孕妇血清中 CRP、ET-1 和 MDA 的累积效应

Figure 2 Cumulative effect of exposure to hot day, hot night, and compound hot extreme with different lag days on serum CRP, ET-1, and MDA

表3 母亲血清 CRP、ET-1 和 MDA 水平与早产发生风险之间的关系 [RR(95%CI)]

Table 3 The associations between CRP, ET-1, and MDA levels in maternal serum and preterm birth [RR (95%CI)]

血清生化指标 Serum biochemical indicator	未校正(Unadjusted)	校正(Adjusted) ^a
CRP/(mg·L ⁻¹)		
每增加1个IQR(12.26 mg·L ⁻¹) Per IQR (12.26 mg·L ⁻¹) change	1.04(0.85~1.27)	1.04(0.85~1.28)
Q1 (≤9.90)	1	1
Q2 (9.91~13.31)	1.99(0.88~4.53)	2.25(0.97~5.23)
Q3 (13.32~22.16)	0.34(0.09~1.28)	0.31(0.08~1.20)
Q4 (>22.16)	1.22(0.50~2.99)	1.27(0.50~3.22)
ET-1/(ng·L ⁻¹)		
每增加IQR(37.65 ng·L ⁻¹) Per IQR (37.65 ng·L ⁻¹) change	0.99(0.89~1.09)	0.99(0.90~1.10)
Q1 (≤137.53)	1	1
Q2 (137.54~151.16)	0.59(0.23~1.48)	0.55(0.21~1.41)
Q3 (151.17~175.18)	0.80(0.32~1.97)	0.83(0.33~2.10)
Q4 (>175.19)	1.22(0.52~2.85)	1.51(0.61~3.72)
MDA/(mol·L ⁻¹)		
每增加IQR(3.43 mol·L ⁻¹) Per IQR (3.43 mol·L ⁻¹) change	0.99(0.86~1.13)	1.00(0.87~1.16)
Q1 (≤8.76)	1	1
Q2 (8.77~10.08)	0.8(0.32~1.98)	0.76(0.30~1.92)
Q3 (10.09~12.19)	0.93(0.37~2.31)	1.06(0.41~2.71)
Q4 (>12.20)	1.5(0.64~3.55)	2.07(0.81~5.27)

[注] a: 校正的变量有相对湿度、母亲年龄、新生儿性别、产次、家庭收入状况、母亲被动吸烟。

[Note] a: Adjusted variables are relative humidity, maternal age, infant sex, parity, family income, maternal passive smoking.

3 讨论

本研究通过一项前瞻性出生队列研究评估孕妇孕期日夜复合热暴露与早产的关系,并进一步分析了CRP、ET-1和MDA这3种生物标志物的作用。研究结果提示,日夜复合热暴露会增加早产发生的风险,日夜复合热与CRP、ET-1和MDA水平呈正相关关系,CRP、ET-1和MDA与早产也呈正相关关系。本研究结果对预防早产具有一定意义,也为进一步揭示高温事件引起早产的生物学机制提供新的思路。

近年来越来越多的证据表明分娩前短期高温暴露会增加早产发生的风险,但是大部分研究只关注高温暴露与早产的关系。例如,Wang等^[29]发现孕期热浪暴露会增加早产发生的风险,Vicedo-Cabrera等^[30]发现孕妇孕期高温暴露也会增加早产发生的风险。目前未发现日夜复合热与早产关联的相关研究,但是有研究表明夜热或者复合热会增加心血管疾病、呼吸系统疾病以及总死亡的风险^[16]。妊娠期孕妇的生理功能

发生改变,可能使其更容易受到高温暴露的影响。本次研究结果表明日夜复合热暴露可能增加早产发生的风险。在全球变暖的背景下,日夜复合热事件将会增加^[31],因此在关注高温热浪的同时也应该重视日夜复合热的暴露,加强孕妇对复合热健康危害的健康教育,减少不良妊娠事件的发生。

目前,环境高温暴露引起早产的机制尚不清楚。越来越多的证据表明母体的炎性反应、内皮功能改变以及氧化应激可能是高温引起早产的生物学机制^[20-22]。近几年的研究显示通过测定某些生化指标的变化,可以从某种程度上揭示高温引起早产的机制^[32]。为此,本研究测定了孕妇血清CRP、ET-1和MDA水平,探讨其在日夜复合热暴露与早产关系中的作用。本次研究发现日夜复合热在滞后14d与CRP、ET-1和MDA呈正相关,其中与CRP的关联没有统计学意义,孕妇血清中这3种生物标志物与早产发生风险也呈正相关,但是均无统计学意义。这些结果表明,CRP、ET-1和MDA三种生物标志物水平的改变可能是日夜复合热引起早产的机制之一,还有待更多的研究进行探索。一些研究表明炎热的夜晚可影响孕妇的睡眠质量及人体的生理过程^[33],而随后的日间高温可进一步加重孕妇的身体负担。高温暴露可使机体处于热应激状态,进而发生氧化应激^[34]、炎症反应^[35]以及内皮功能改变^[36]等反应。

CRP是全身炎症反应急性期的一种非特异性标志物^[23]。Davand等^[37]的研究发现热应激会导致人体释放热休克蛋白,进而促进促炎细胞因子如CRP、自由基、白细胞介素等的释放,使得母体发生炎症反应,炎症反应进一步干扰滋养细胞入侵和垂体肾上腺素-胎盘系统,使得子宫血流减慢,最终导致早产的发生^[11],提示CRP的改变可能是日夜复合热引起早产的机制路径之一。ET-1是间接评估内皮功能常用的指标^[24]。研究发现,热应激可引起机体发生氧化应激反应,进而引起孕妇的内皮细胞功能受损^[34],受损的内皮细胞进一步生成和释放内皮素如ET-1、ET-2和ET-3。ET-1与分娩发动密切相关^[24],可促进子宫肌内动脉收缩,发挥催产作用,导致妊娠并发症及先兆子痫的发生,最终导致早产,提示ET-1的改变可能是日夜复合热引起早产的机制路径之一。MDA可作为衡量氧化应激水平的标志之一^[25],是自由基作用于脂质发生过氧化反应的产物。MDA通过改变蛋白活性、损伤线粒体、抑制膜电位等作用来诱导胎盘细胞凋亡,进而导致早产的发生^[38],提示MDA的改变可能是日夜复合热引

起早产的机制路径之一。

本研究的优势是：基于一项前瞻性出生队列研究，可为孕妇孕期日夜复合热暴露与早产的关系提供充分的证据。然而本研究也存在局限性：第一，研究对象均来自同一家医院，因此影响了结果的外推性。第二，用于测量 CRP、ET-1 和 MDA 的样本量较少，因此统计学功效较低，这可能是这 3 种生物标志物与早产之间的关联没有统计学意义的原因。第三，本研究没有收集孕妇孕期感染数据，因此没办法控制孕妇感染因素对结果的影响。第四，本研究缺乏精确的个体温度暴露数据，使用 Anusplin 插值的气象数据替代个体暴露，可能使得结果存在一定偏差。第五，虽然本研究发现日夜复合热暴露与早产、孕妇血清生物标志物之间的关联，但是部分结果没有统计学意义，不满足中介效应分析的条件，无法进一步分析。第六，本研究在三种机制途径中只选择一个常见的指标进行研究，未来可以纳入更多代表性指标进行分析。

综上，本研究发现孕妇短期日夜复合热暴露会增加早产发生的风险，日夜复合热与孕妇血清 CRP、ET-1 和 MDA 呈正相关关系，CRP、ET-1 和 MDA 与早产也呈正相关关系，但是部分结果没有统计学意义，提示 CRP、ET-1 和 MDA 可能是日夜复合热引起早产的机制路径之一。

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] GOLDENBERG RL, CULHANE JF, IAMS JD, et al. Epidemiology and causes of preterm birth[J]. *Lancet*, 2008, 371(9606): 75-84.
- [3] BLENCOWE H, LEE AC, COUSENS S, et al. Preterm birth-associated neurodevelopmental impairment estimates at regional and global levels for 2010[J]. *Pediatr Res*, 2013, 74(1): 17-34.
- [4] HOWSON CP, KINNEY MV, MCDUGALL L, et al. Born too soon: preterm birth matters[J]. *Reprod Health*, 2013, 10(S1): S1.
- [5] CHAWANPAIBOON S, VOGEL JP, MOLLER AB, et al. Global, regional, and national estimates of levels of preterm birth in 2014: a systematic review and modelling analysis[J]. *Lancet Glob Health*, 2019, 7(1): e37-e46.
- [6] World Health Organization. Preterm Birth[EB/OL]. [2021-07-10]. <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth>.
- [7] 韩莹莹, 王旭, 夏彦恺. 空气污染对育龄女性的生殖健康影响[J]. *环境与职业医学*, 2019, 36(1): 35-42.
- [8] 陈思齐, 许燕君, 胡建雄, 等. 用不同指标度量隔日气温变异对居民寿命损失年影响的比较研究[J]. *环境与职业医学*, 2020, 37(7): 636-642.
- [9] LIU T, ZHOU CL, ZHANG HM, et al. Ambient temperature and years of life lost: a national study in China[J]. *Innovation*, 2021, 2(1): 100072.
- [10] 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.
- [11] GUO TJ, ZHANG Y, WANG YY, et al. Influence of extreme ambient temperature exposure on preterm birth[J]. *Chin J Woman Child Health Res*, 2017, 28(12): 1521-1524.
- [12] LIU X, XIAO JP, SUN XL, et al. Associations of maternal ambient temperature exposures during pregnancy with the risk of preterm birth and the effect modification of birth order during the new baby boom: a birth cohort study in Guangzhou, China[J]. *Int J Hyg Environ Health*, 2020, 225: 113481.
- [13] 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.
- [14] LI CC, REN M, DONG HT, et al. Epidemiological research progress on association of maternal exposure to ambient temperature extremes and preterm birth[J]. *J Environ Occup Med*, 2020, 37(1): 15-22.
- [15] PACHAURI R K, ALLEN M R, BARROS V R, et al. Climate change 2014 synthesis report. Contribution of working groups I, II and III to the fifth assessment report of the intergovernmental panel on climate change[M]. Geneva: IPCC, 2014.
- [16] DONAT MG, ALEXANDER LV, YANG H, et al. Updated analyses of temperature and precipitation extreme indices since the beginning of the twentieth century: the HadEX2 dataset[J]. *J Geophys Res Atmos*, 2013, 118(5): 2098-2118.
- [17] LU CH, SUN Y, WAN H, et al. Anthropogenic influence on the frequency of extreme temperatures in China[J]. *Geophys Res Lett*, 2016, 43(12): 6511-6518.
- [18] HE GH, XU YJ, HOU ZL, et al. The assessment of current mortality burden and future mortality risk attributable to compound hot extremes in China[J]. *Sci Total Environ*, 2021, 777: 146219.
- [19] LI ZX, HU JX, MENG RL, et al. The association of compound hot extreme with mortality risk and vulnerability assessment at fine-spatial scale[J]. *Environ Res*, 2021, 198: 111213.
- [20] BACKES CH, NELIN T, GORR MW, et al. Early life exposure to air pollution: how bad is it?[J]. *Toxicol Lett*, 2013, 216(1): 47-53.
- [21] CAROLAN MC, DAVEY MA, BIRO M, et al. Very advanced maternal age and morbidity in Victoria, Australia: a population based study[J]. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2013, 13(1): 80.
- [22] OLGUN NS, REZNIK SE. The matrix metalloproteases and endothelin-1 in infection-associated preterm birth[J]. *Obstet Gynecol Int*, 2010, 2010: 657039.
- [23] MOORE TA, AHMAD IM, ZIMMERMAN MC. Oxidative stress and preterm birth: an integrative review[J]. *Biol Res Nurs*, 2018, 20(5): 497-512.
- [24] ROSS KM, BAER RJ, RYCKMAN K, et al. Second trimester inflammatory and metabolic markers in women delivering preterm with and without preeclampsia[J]. *J Perinatol*, 2019, 39(2): 314-320.
- [25] 曾燕, 江景, 刘义. 孕中期血清中C反应蛋白与胎膜早破、早产的相关性研究[J]. *医学研究杂志*, 2017, 46(6): 158-160,171.
- [26] ZENG Y, JIANG J, LIU Y. Correlation of pregnant metaphase Serum CRP and premature rupture of membranes and preterm Birth[J]. *J Med Res*, 2017, 46(6): 158-160,171.
- [27] 朱崇密. 内皮素-1与早产及分娩发动临床研究[J]. *临床医学*, 2011, 31(10): 26-27.
- [28] ZHU CM. Relationship between endothelin - I and premature labor[J]. *Clin Med*, 2011, 31(10): 26-27.

(下转第 303 页)