

母血和新生儿脐血锌水平与新生儿先天性心脏病发病风险的巢式病例对照研究

刘倩, 毛宝宏, 代志蓉, 王文第, 虎亚光, 刘青, 王燕侠

甘肃省妇幼保健院, 甘肃 兰州 730050



DOI 10.11836/JEOM21376

摘要:

[背景] 锌是胎儿心脏正常发育所必需的微量元素, 过量的锌会产生毒性。孕母和新生儿锌水平与新生儿发生先天性心脏病(CHD)的关系尚不明确。

[目的] 研究孕母和新生儿锌暴露水平对新生儿 CHD 发病风险的影响。

[方法] 研究对象资料及生物样本均来源于 2010—2012 年在甘肃省妇幼保健院建立的兰州地区出生队列。该队列采用问卷调查的方法在孕早期对研究对象进行基线调查并在孕中期、孕晚期及产后 42 d 分别进行随访。分别采集孕晚期孕母静脉血和分娩时新生儿脐静脉血, 并从医疗记录中提取其出生结局信息。本研究选择出生后经超声心动检查诊断并在 42 d 后随访时仍明确诊断的 97 例 CHD 患儿作为病例组, 从数据库中按照母亲年龄、地域进行 1:2 配对选择出生后健康的 194 例足月儿作为对照组。采用电感耦合等离子体质谱法分别检测孕母全血样本和新生儿脐血样本锌质量浓度(后称浓度)。根据对照组孕母全血和新生儿脐血锌浓度的第 25、75 百分位数(P_{25} 、 P_{75})将锌暴露分为低、中、高三组, 调整孕母孕早期阴道流血、孕前补充叶酸和维生素、新生儿出生体重和脐绕颈 4 项混杂因素后, 应用多因素条件 logistic 回归分析孕母和新生儿锌暴露水平与新生儿发生 CHD 的关系, 并进一步根据疾病分类进行亚组分析。

[结果] CHD 组和对照组孕母全血锌浓度的中位数 M 和(P_{25} , P_{75}) 分别为 5.034(3.456, 6.644) $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 和 4.693(3.411, 5.646) $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$, 差异具有统计学意义($P=0.029$)。CHD 组新生儿脐血锌浓度的 M (P_{25} , P_{75}) 为 2.153(1.479, 2.405) $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$, 对照组为 1.636(1.304, 1.979) $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$, 两组差异具有统计学意义($P<0.001$)。单纯型 CHD 组孕母全血和新生儿脐血锌浓度高于对照组, 差异具有统计学意义(均 $P<0.05$)。多因素条件 logistic 回归模型分析显示, 调整混杂因素后, 与孕母中等锌暴露水平组(3.41~5.65 $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$)相比, 高锌暴露水平组($>5.65 \text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$)子代 CHD 发病风险为 2.225 倍($OR=2.225$, 95% CI : 1.017~4.868)。与新生儿中等锌暴露组(1.30~1.98 $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$)相比, 高锌暴露组($>1.98 \text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$)的 CHD 发病风险也增高($OR=4.132$, 95% CI : 1.801~9.480)。亚组分析显示, 与中等锌暴露水平组相比, 高锌暴露水平孕母的子代单纯型 CHD 发病风险增高($OR=4.081$, 95% CI : 1.427~11.669), 高锌暴露水平的新生儿发生单纯型 CHD($OR=7.122$, 95% CI : 2.126~23.854)和复杂型 CHD($OR=5.165$, 95% CI : 1.859~14.346)的风险均增高。

[结论] 在本人群的暴露水平下, 孕母和新生儿高锌暴露水平可能与 CHD 的发病有关。

关键词: 先天性心脏病; 锌; 孕母; 全血; 新生儿; 脐血

A nested case-control study on zinc levels in maternal whole blood and fetal cord blood and risk of congenital heart disease in offspring LIU Qian, MAO Baohong, DAI Zhirong, WANG Wendi, HU Yaguang, LIU Qing, WANG Yanxia (Gansu Provincial Maternity and Child Care Hospital, Lanzhou, Gansu 730050, China)

Abstract:

[Background] Zinc is a trace element essential for normal fetal heart development, and excess zinc can be toxic. The relationship between maternal and fetal zinc levels and the development of congenital heart disease (CHD) in the offspring is unclear.

[Objective] To study the effects of maternal and neonatal zinc exposure levels on the risk of developing CHD in the offspring.

[Methods] The data and biological samples of the study subjects were derived from the birth

基金项目

甘肃省重点研发计划项目(20YF8WA095);
甘肃省自然科学基金(21JR1RA043)

作者简介

刘倩(1991—), 女, 硕士, 主管检验师;
E-mail: liuq62@126.com

通信作者

王燕侠, E-mail: 1091771450@qq.com

伦理审批 已获取

利益冲突 无申报

收稿日期 2021-08-15

录用日期 2022-05-18

文章编号 2095-9982(2022)06-0665-07

中图分类号 R114

文献标志码 A

引用

刘倩, 毛宝宏, 代志蓉, 等. 母血和新生儿脐血锌水平与新生儿先天性心脏病发病风险的巢式病例对照研究[J]. 环境与职业医学, 2022, 39(6): 665-671.

本文链接

www.jeom.org/article/cn/10.11836/JEOM21376

Funding

This study was funded.

Correspondence to

Wang Yanxia, E-mail: 1091771450@qq.com

Ethics approval Obtained

Competing interests None declared

Received 2021-08-15

Accepted 2022-05-18

To cite

LIU Qian, MAO Baohong, DAI Zhirong, et al. A nested case-control study on zinc levels in maternal whole blood and fetal cord blood and risk of congenital heart disease in offspring[J]. Journal of Environmental and Occupational Medicine, 2022, 39(6): 665-671.

Link to this article

www.jeom.org/article/en/10.11836/JEOM21376

cohort established by Gansu Provincial Maternity and Child Care Hospital in Lanzhou from 2010 to 2012. Questionnaire surveys were conducted at baseline in the first trimester and at follow-up visits in the second trimester, the third trimester, and 42 d after delivery. Maternal venous blood during the third trimester and neonatal umbilical venous blood at delivery were collected, and information on their birth outcomes was extracted from medical records. Ninety-seven children with CHD diagnosed by echocardiography at birth and confirmed at the follow-up after 42 d were selected as the case group, and 194 healthy full-term infants were selected as the control group, 1:2 matched for maternal age and geographical location from the database. The zinc concentrations in whole blood of pregnant mothers and umbilical cord blood of fetuses in both groups were measured by inductively coupled plasma mass spectrometry. According to the quartiles P_{25} and P_{75} of zinc levels in the whole blood of pregnant mothers and neonatal cord blood in the control group, zinc exposure was divided into three groups: low, medium, and high. After adjusting for maternal vaginal bleeding in early pregnancy, pre-pregnancy folic acid and vitamin supplementation, birth weight, and umbilical cerclage confounders, a multiple conditional logistic regression model was applied to analyze the associations between maternal whole blood and fetal umbilical cord blood zinc levels and the risk of CHD in the offspring, and a further subgroup analysis was performed by disease classification.

[Results] The medians (P_{25} , P_{75}) of maternal whole blood zinc levels in the case group and the control group were 5.034 (3.456, 6.644) and 4.693 (3.411, 5.646) $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$, respectively, with significant differences between the two groups ($P=0.029$). The medians (P_{25} , P_{75}) of neonatal cord blood zinc level was 2.153 (1.479, 2.405) $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ in the case group and 1.636 (1.304, 1.979) $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ in the control group, with significant differences between the two groups ($P<0.001$). The zinc levels of maternal whole blood and neonatal cord blood in the simple CHD group were significantly higher than those in the control group ($P<0.05$). The multiple conditional logistic regression model showed that compared with the maternal medium zinc exposure level group (3.41–5.65 $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$), the risk of offspring CHD was 2.225 times of the high exposure level group ($>5.65 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$) ($OR=2.225$, 95%CI: 1.017–4.868). Compared with the neonatal medium zinc exposure level group (1.30–1.98 $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$), the neonatal high exposure level group ($>1.98 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$) also had an increased risk of CHD ($OR=4.132$, 95%CI: 1.801–9.480). The subgroup analysis results showed that compared with corresponding medium exposure level groups, the risk of simple CHD in the offspring of the maternal high zinc exposure level group was increased ($OR=4.081$, 95%CI: 1.427–11.669), and the risks of simple CHD ($OR=7.122$, 95%CI: 2.126–23.854) and complex CHD ($OR=5.165$, 95%CI: 1.859–14.346) of neonates of the neonatal high zinc exposure level group were increased.

[Conclusion] Under the exposure levels of the study population, high concentrations of zinc exposure in pregnant mothers and neonates may be associated with the incidence of CHD.

Keywords: congenital heart disease; zinc; pregnant woman; whole blood; neonate; cord blood

先天性心脏病(congenital heart disease, CHD)为最常见的出生缺陷,是指由心脏或大血管的结构发育不良引起的心功能障碍^[1]。CHD 可影响大约 1%的活产儿,已成为导致儿童死亡的主要原因^[2]。目前 CHD 病因及发病机制尚未完全明确,普遍的观点认为其与多种遗传和环境因素有关。在妊娠期心脏及大血管形成的关键时期(第 3~8 周),环境因素对胎儿的影响最大,易导致胚胎发育畸形^[3]。

锌(zinc, Zn)是胎儿心脏正常发育所必需的微量元素,参与细胞代谢、抗氧化和抗炎等许多过程,并参与基因表达的调节和蛋白质、糖类、脂肪的代谢^[4]。锌缺乏或者锌过量均会对健康产生不良影响。锌缺乏会导致免疫力降低^[5]、胎儿生长受限^[6]以及先天畸形^[7]。虽然已知锌的毒性低于汞、铅、砷和镉等其他金属,但是锌过量后会产生急性和慢性毒性反应^[8]。过量的 Zn^{2+} 摄入会促进呼吸窘迫综合征^[9],也会降低大鼠的生殖能力^[10]。此外,过量摄入 Zn^{2+} 可能会促进 Cu^{2+} 和 Fe^{2+} 缺乏,从而导致生长不良和贫血^[11]。一些研究证据表明,人类使用锌补充剂,即使在一个相当低的浓度,也可能产生不良后果^[12]。

关于锌暴露水平对人类 CHD 发病影响的临床证

据较少,有研究报告锌水平与室间隔缺损的发生呈负相关^[13],而另一项研究未发现锌水平与 CHD 及其亚型发病相关^[14],甚至有一项研究发现在 CHD 病例中锌水平高于健康对照组^[15]。鉴于锌对心脏发育的重要性,本研究拟进一步评估孕母和新生儿锌暴露水平及其与新生儿 CHD 发病的潜在风险,以期为 CHD 的治疗提供理论依据。

1 材料与方法

1.1 研究对象

本研究是基于 2010—2012 年在甘肃省妇幼保健院进行的兰州出生队列的巢式病例对照研究,具体纳入与排除标准见文献 [16–17]。由经过培训的访员对符合出生队列纳入标准的孕妇分别在孕早期、孕中期、孕晚期及产后 42 d 进行问卷调查。收集有关人口统计、病史、居住史、吸烟和饮酒、职业、营养补充和饮食等方面的详细信息,并从医疗记录中提取其出生结局信息。该项队列研究纳入研究对象 14 359 名,共有 10 542 名孕妇(73.42%)完成了问卷调查。本研究在排除多胞胎、死胎和其他出生缺陷(非 CHD)后,从其中 10 087 例单胎活产的新生儿中收集到罹患 CHD 者

97 名作为 CHD 组,并从数据库中按照其母亲年龄、地域进行 1:2 配对选择出生后身体健康的新生儿作为对照。病例纳入标准:出生后经超声心动检查诊断为 CHD 并在 42 d 后随访时仍明确诊断为 CHD 的患儿,由两个资深儿科医师双核实诊断。根据国际疾病与分类标准第 10 版(ICD-10)对疾病进行编码。纳入本次研究的对照组均为足月儿,CHD 组有 29 例早产儿。本研究通过甘肃省妇幼保健院伦理委员会的审批,批号:(2021)GSFY 伦审 [09] 号,并获得了孕妇的书面知情同意。

1.2 血锌暴露水平的测定

于孕 28 周至分娩之前留取孕母静脉血,并在分娩时留取新生儿脐静脉血 4 mL 装入 EDTA 抗凝管,混匀并分装保存于 -80°C 冰箱。在测量之前,所有血液样品均在室温下完全融化。在中科院兰州分院化学物理研究所的实验室使用电感耦合等离子体质谱法(inductively coupled plasma mass spectrometry, ICP-MS)(iCAP RQ, 赛默飞世尔科技,美国)测量血液中的锌质量浓度(后称浓度)。血液前处理采用微波消解法。精确量取 200 μL 的解冻全血样品放入四氟内胆中,加入 68% HNO_3 1 mL(摇匀)、40% H_2O_2 (电子级)200 μL ,待聚四氟乙烯溶样内胆中的气泡完全消失以后,加盖及钢套密闭,放入烘箱中在 175°C 保持 6~8 h。冷却后,将提取液转移至 10 mL 的试管中,用去离子水稀释至 10 mL 摇匀后待上机测定。仪器检测之前至少开机 6 h(保证真空),先使用质谱调谐液在标准模式下对仪器的灵敏度、双电荷等进行调谐,达到检测要求,调谐通过后保存,再进行碰撞+动能歧视模式下的调谐,指标合格后方可进行元素检测。ICP-MS 的测量条件:射频功率为 1550 W,冷却气流速为 $13.84\text{ L}\cdot\text{min}^{-1}$,辅助气流速为 $0.795\text{ L}\cdot\text{min}^{-1}$,载气流速为 $0.93\text{ L}\cdot\text{min}^{-1}$,碰撞气流速为 $4.79\text{ L}\cdot\text{min}^{-1}$,采样深度为 5 mm,重复 3 次,停留 0.05 s。

1.3 统计学方法

应用 EpiData 3.1 软件建立数据库,由专人经培训后进行双人平行录入数据,统计分析采用 SPSS 26.0 软件。计数资料使用 χ^2 检验进行比较。偏态分布计量资料采用中位数 M 和第 25、75 百分位数(P_{25} , P_{75})进行统计学描述,组间比较采用 Wilcoxon-Mann-Whitney U 检验。使用本研究中对照组孕母全血和新生儿脐血锌浓度的 P_{25} 、 P_{75} 进行划分,以中暴露水平 $P_{25}\sim P_{75}$ 为参考标准,低于 P_{25} 为低暴露水平,高于 P_{75} 为高暴露水平。以是否患 CHD 为应变量,锌暴露水平和新生儿

体重以哑变量形式纳入模型(从临床意义考虑,极微量锌暴露水平的差异不会造成临床表型的差异,所以将体重按照临床诊断标准分为低出生体重、正常体重和巨大儿来分析),调整孕母孕早期阴道流血、孕前补充叶酸和维生素、新生儿体重和脐绕颈混杂因素后,采用二元多因素条件 logistic 回归模型分析孕母和新生儿锌水平与新生儿 CHD 发病风险之间的关联。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 研究对象基本情况

孕母和新生儿的一般特征在 CHD 组与对照组分布见表 1。CHD 组和对照组孕母孕早期阴道流血、孕前补充叶酸和维生素、新生儿体重和新生儿脐绕颈分布差异具有统计学意义(均 $P<0.05$),其他变量两组间比较差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。

2.2 孕母全血和新生儿脐血锌浓度

孕母全血锌检出率为 100.00%。CHD 组和对照组孕母全血锌浓度的 $M(P_{25}, P_{75})$ 分别为 5.034(3.456, 6.644) $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 和 4.693(3.411, 5.646) $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$, 两组差异具有统计学意义($P=0.029$)。CHD 组新生儿由 43 例一种心脏畸形的单纯型 CHD 和 54 例复杂型 CHD(即合并两种或两种以上心脏畸形)组成。亚组分析显示,单纯型 CHD 组孕母全血锌浓度高于对照组,差异具有统计学意义($P=0.039$)。见表 2。

新生儿脐血锌检出率为 100.00%。新生儿脐血锌浓度的 $M(P_{25}, P_{75})$ 在 CHD 组为 2.153(1.479, 2.405) $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$, 在对照组为 1.636(1.304, 1.979) $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$, 两组差异具有统计学意义($P<0.001$)。亚组分析显示,单纯型 CHD 和复杂型 CHD 新生儿脐血锌浓度与对照组比较差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。见表 2。

2.3 孕母全血和新生儿脐血锌水平与新生儿 CHD 发生风险的关联

表 3 显示未校正和校正的孕母锌水平与子代 CHD 发病的关系。根据对照组孕母全血锌浓度的四分位数 P_{25} 和 P_{75} 将其分为低、中、高三组,以中暴露水平(3.41~5.65 $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$)为参考标准,小于 3.41 $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 为低暴露水平,大于 5.65 $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 为高暴露水平。经调整混杂因素后,结果显示,在该孕母人群的锌暴露水平下,与中等锌暴露水平相比,高锌暴露水平的孕母其子代 CHD 发病风险为 2.225 倍($OR=2.225$, 95%CI: 1.017~4.868)。但未观察到孕母低锌暴露水平与子代 CHD 的发病有相关性。亚组分析显示,高锌暴露水平

孕母较中等暴露水平者,其子代单纯型 CHD 发病风险增高($OR=4.081$, $95\%CI$: $1.427\sim11.669$)。

表 1 CHD 组与对照人群基本特征比较
Table 1 Comparison of basic data between CHD group and control group

项目	CHD组($n=97$)		对照组($n=194$)		χ^2	P
	n	%	n	%		
母亲年龄/岁					4.038	0.257
≤ 25	25	25.77	48	24.74		
26~	57	58.76	128	65.98		
36~	15	15.47	18	9.28		
母亲文化程度					0.385	0.535
大学以下	68	70.10	129	66.49		
大学及以上	29	29.90	65	33.51		
母亲怀孕期间仍工作					2.316	0.128
是	52	53.61	122	62.89		
否	45	46.39	72	37.11		
母亲吸烟					0.098	0.754
是	20	20.62	37	19.07		
否	77	79.38	157	80.93		
母亲孕前体重指数/($\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$)					2.053	0.561
< 18.5	16	16.49	37	19.07		
18.5~	71	73.20	143	73.71		
25~	6	6.19	11	5.67		
> 30	4	4.12	3	1.55		
孕早期阴道流血					5.253	0.022
是	26	26.80	31	15.98		
否	71	73.20	163	84.02		
孕前补充叶酸和维生素					9.315	0.002
是	16	16.49	65	33.51		
否	81	83.51	129	66.49		
父亲年龄/岁					1.46	0.692
≤ 25	7	7.22	19	9.79		
26~	71	73.19	145	74.74		
36~	19	19.59	30	15.47		
父亲文化程度					0.117	0.732
大学以下	62	63.92	120	61.86		
大学及以上	35	36.08	74	38.14		
新生儿性别					0.173	0.677
男	46	47.42	87	44.85		
女	51	52.58	107	55.15		
新生儿出生体重/g					59.271	< 0.001
< 2500	25	25.77	5	2.58		
2500~	61	62.89	188	96.91		
> 4000	11	11.34	1	0.51		
新生儿脐绕颈					8.543	0.003
是	47	48.45	60	30.93		
否	50	51.55	134	69.07		

表 2 CHD 组与对照组孕母全血、新生儿脐血锌浓度比较
Table 2 Comparison of zinc levels in maternal whole blood and neonatal umbilical venous cord blood between CHD group and control group

分组	n	孕母全血锌				新生儿脐血锌			
		P_{25}	M	P_{75}	P	P_{25}	M	P_{75}	P
		单位 (Unit): $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$							
全体	291	3.421	4.701	5.966	—	1.309	1.660	2.279	—
对照组	194	3.411	4.693	5.646	—	1.304	1.636	1.979	—
CHD组	97	3.456	5.034	6.644	0.029 ^a	1.479	2.153	2.405	< 0.001
单纯型 CHD组	43	3.495	5.760	6.644	0.039 ^a	1.594	2.295	2.405	0.001
复杂型 CHD组	54	3.349	5.017	6.644	0.171	1.446	2.038	2.432	0.002

[注] a: 与对照组比较。

表 3 孕母全血锌水平与子代发生 CHD 风险的关系
Table 3 Risks of offspring CHD by maternal whole blood zinc concentrations

分组	$OR(95\%CI)$	$aOR(95\%CI)$
CHD组($n=97$)		
低浓度组(< $3.41\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$)	1.514(0.788~2.907)	1.278(0.557~2.933)
高浓度组(> $5.65\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$)	2.759(1.502~5.070) [*]	2.225(1.017~4.868) [*]
亚组分析		
单纯型CHD组($n=43$)		
低浓度组(< $3.41\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$)	2.608(0.892~7.620)	2.331(0.731~7.432)
高浓度组(> $5.65\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$)	4.104(1.575~10.697) [*]	4.081(1.427~11.669) [*]
复杂型CHD组($n=54$)		
低浓度组(< $3.41\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$)	1.085(0.467~2.518)	1.033(0.361~2.950)
高浓度组(> $5.65\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$)	2.121(0.939~4.792)	1.852(0.639~5.370)

[注] aOR : 校正后的 OR 值,校正的变量有孕早期阴道流血、孕前补充叶酸和维生素、新生儿体重和新生儿脐绕颈; * : $P < 0.05$ 。

表 4 显示未校正和校正的新生儿脐血锌水平与其 CHD 发病的关系。根据对照组新生儿脐血锌浓度的四分位数 P_{25} 和 P_{75} 将其分为低、中、高三组,以中暴露水平($1.30\sim1.98\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$)为参考标准,小于 $1.30\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 为低暴露水平,大于 $1.98\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 为高暴露水平。校正混杂因素后,在该新生儿人群的锌暴露水平下,与中等锌暴露水平相比,高锌暴露水平的新生儿 CHD 发病风险升高到 4.132 倍($OR=4.132$, $95\%CI$: $1.801\sim9.480$)。但未观察到新生儿低锌暴露水平与新生儿 CHD 的发病有相关性。亚组分析显示,高锌暴露水平的新生儿发生单纯型 CHD($OR=7.122$, $95\%CI$: $2.126\sim23.854$)和复杂型 CHD($OR=5.165$, $95\%CI$: $1.859\sim14.346$)的风险均增高。

表4 新生儿脐静脉血锌水平与其发生CHD风险的关系

Table 4 Risks of offspring CHD by neonatal cord blood zinc concentrations

分组	OR(95%CI)	aOR(95%CI)
CHD组(n=97)		
低浓度组(< 1.30 mg·L ⁻¹)	1.429(0.694~2.944)	1.268(0.479~3.356)
高浓度组(> 1.98 mg·L ⁻¹)	4.272(2.275~8.022)*	4.132(1.801~9.480)*
亚组分析		
单纯型CHD组(n=43)		
低浓度组(< 1.30 mg·L ⁻¹)	1.663(0.516~5.366)	2.610(0.613~11.114)
高浓度组(> 1.98 mg·L ⁻¹)	4.794(1.820~12.629)*	7.122(2.126~23.854)*
复杂型CHD组(n=54)		
低浓度组(< 1.30 mg·L ⁻¹)	1.294(0.516~3.242)	1.250(0.458~3.411)
高浓度组(> 1.98 mg·L ⁻¹)	3.914(1.703~8.994)*	5.165(1.859~14.346)*

[注] aOR: 校正后的OR值, 校正的变量有孕早期阴道流血、孕前补充叶酸和维生素、新生儿体重和新生儿脐绕颈; *: $P < 0.05$ 。

3 讨论

本次研究通过一项基于出生队列的巢式病例对照研究评估了孕母和新生儿锌水平与新生儿CHD发病的相关性, 结果发现在本人群的暴露水平下, 与中等锌暴露水平相比, 孕母和新生儿高锌暴露水平可能增加新生儿CHD的发病风险。

锌是大约200种酶的辅助因子, 包括金属蛋白酶、转移酶、磷酸酶和氧化还原酶等, 对免疫系统和生物体抗氧化功能有显著影响^[18]。锌作为一种必需的微量营养素, 世界卫生组织估计每天男性(64 kg)生理需要吸收的锌为1.97 mg, 女性(55 kg)为1.54 mg。怀孕和哺乳女性对锌每天的需求量分别增加到2.27和2.89 mg^[19]。研究显示孕母血清锌和新生儿脐血锌含量存在正相关关系^[20], 这主要与锌通过胎盘活性氨基酸的主动转运有关^[21]。由于地域和种族差异, 孕母全血和脐血锌的正常参考范围目前还没有统一的标准。本研究中对照组孕母孕晚期全血锌的中位数水平低于Bocca等^[22]的检测结果(6.708 mg·L⁻¹), 高于Callan等^[23]的检测结果(2.33 mg·L⁻¹); 对照组新生儿脐血锌的含量较Bocca等^[22]研究结果(2.311 mg·L⁻¹)偏低, 但高于Kopp^[24]等的报道数据(1.34 mg·L⁻¹)。本研究孕母血液样本来自孕晚期, 存在随孕期血容量扩增导致元素浓度降低的现象^[25]。

动物研究表明, 锌缺乏和锌暴露过量均可引起胚胎的心肌细胞发生形态学的异常改变, 从而导致心脏畸形的发生^[26-27]。本研究显示CHD组孕母全血和新生儿脐血锌水平高于对照组, 与Dilli等^[15]的研究结果类似, 其通过对108例CHD新生儿和103名健康新生儿

及其母亲孕早期血清叶酸、锌(该研究中唯一的金属元素)、维生素等指标比较分析发现, 与对照组相比, CHD组孕母和新生儿血清锌水平均增高。Kundak等^[28]研究观察到有椎体缺陷的CHD新生儿胎粪中的锌含量高于正常新生儿。既往对于孕母全血锌水平对子代CHD影响的研究结论尚不一致。Moghimi等^[7]的研究表明, 血清锌水平降低的母亲, 其子代先天畸形的发生风险是血清锌正常母亲的7倍多。本研究在排除混杂因素后, 发现孕母和新生儿高锌暴露是新生儿CHD发病风险增加的危险因素。关于脐血锌水平与CHD的相关性尚未见报道。这些研究发现的不同可能是研究设计、暴露评估方法、研究人群、孕期锌暴露水平以及检测样本不同所导致。其中, 孕期锌暴露水平和检测样本差异可能更为重要。例如有研究发现孕母孕早期和孕晚期的血液和尿液样本的锌水平有差异^[22]。

锌进入人体的途径主要有以下三种: 吸入、皮肤接触或摄入, 每种暴露途径都会影响身体的特定部位, 吸收不同量的锌^[29]。新生儿锌主要还是依靠孕母在孕期摄入较多含锌食物和维生素并通过胎盘主动转运, 但是环境中锌对其水平影响尚不明确。目前对锌与CHD发病的生物学机制尚未明晰。一般来说, 锌是一种无毒元素, 然而胚胎发育过程中过量的锌可能会致畸或致命^[30]。在大鼠中, 锌盐的口服半数致死量为237~623 mg·kg⁻¹, 在人类饮水或食物中大约325~650 mg的锌会出现急性毒性反应, 导致恶心、腹部绞痛、呕吐、里急后重和伴有或不伴有出血的腹泻^[31]。据报道, 含有水溶性锌的颗粒物肺暴露后会产生心脏损伤, 心脏组织基因表达谱分析表明其损伤机制涉及线粒体、Ca²⁺稳态、细胞信号传导、钾/钙和钠通道的基因以及转移酶的变化, 提示锌暴露会直接作用于心脏^[32]。除此之外, 金属元素之间会有相互作用, 如锌和铜^[33]、锌和镉^[34]等。孕母和新生儿可能以某些方式暴露于多种金属, 在发病机制中协同作用。金属元素的累积效应会使新生儿在发育过程中发生DNA甲基化, 而DNA甲基化调节与心脏发育相关的重要基因, 异常DNA甲基化可能会导致CHD^[35]。

本研究的优点如下: 首先, 这是一项基于出生队列的巢式病例对照研究, 可以为孕母和新生儿锌水平与CHD的发病提供更充分的证据; 其次, 通过详细的问卷调查, 充分控制了潜在的混杂因素。本研究的局限性在于: 所有参与者都是从一家医院招募的, 这可能会存在一定的选择偏倚; 此外, 由于目前还未建立

本检测方法下的针对孕母全血和新生儿脐血锌元素的统一参考范围,且血液锌浓度主要依赖于机体血液流通的瞬时状态和新陈代谢^[36],尚不能明确孕母和新生儿锌暴露的程度或实际锌过量或缺乏的程度;本研究的样本量少,不足以确定孕母和新生儿锌水平的安全阈值;同时,本研究分析了孕晚期孕母全血锌水平变化,但未测定孕早期、孕中期全血锌水平,且没有获得来自所有研究者孕期关于锌摄入和补充方面信息,无法进一步分析孕母锌水平对新生儿锌水平的影响;本研究没有分析锌以外的其他金属元素、环境有害因素以及遗传因素与CHD之间的关联,而这些因素可能也会对结果有影响。

综上所述,本研究通过一项基于出生队列的巢式病例对照研究,发现孕母和新生儿相对高浓度的锌水平可能与新生儿CHD发病有关。建议孕母孕期合理控制锌的摄入,从而促进优生优育。然而,鉴于本研究可能存在研究对象的选择偏倚以及难以明确本人群具体暴露水平等问题,还需要更多的研究来进一步探讨孕母和新生儿体内锌水平与新生儿CHD的发病关系,并阐明其中的生物学机制。

参考文献

- [1] LI Y, SUN Y, YANG L, et al. Analysis of biomarkers for congenital heart disease based on maternal amniotic fluid metabolomics[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2021, 8: 671191.
- [2] ZHAO Q M, LIU F, WU L, et al. Prevalence of congenital heart disease at live birth in China[J]. *J Pediatr*, 2019, 204: 53-58.
- [3] LIU C B, HONG X R, SHI M, et al. Effects of prenatal PM₁₀ exposure on fetal cardiovascular malformations in Fuzhou, China: a retrospective case-control study[J]. *Environ Health Perspect*, 2017, 125(5): 057001.
- [4] GRZESZCZAK K, KWIATKOWSKI S, KOSIK-BOGACKA D. The role of Fe, Zn, and Cu in pregnancy[J]. *Biomolecules*, 2020, 10(8): 1176.
- [5] SHANKAR A H, PRASAD A S. Zinc and immune function: the biological basis of altered resistance to infection[J]. *Am J Clin Nutr*, 1998, 68(2 Suppl): 447S-463S.
- [6] WANG H, HU Y F, HAO J H, et al. Maternal zinc deficiency during pregnancy elevates the risks of fetal growth restriction: a population-based birth cohort study[J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 11262.
- [7] MOGHIMI M, ASHRAFAZADEH S, RASSI S, et al. Maternal zinc deficiency and congenital anomalies in newborns[J]. *Pediatr Int*, 2017, 59(4): 443-446.
- [8] KHAN A T, GRAHAM T C, OGDEN L, et al. A two-generational reproductive toxicity study of zinc in rats[J]. *J Environ Sci Health B*, 2007, 42(4): 403-415.
- [9] BENNETT D R, BAIRD C J, CHAN K M, et al. Zinc toxicity following massive coin ingestion[J]. *Am J Forensic Med Pathol*, 1997, 18(2): 148-153.
- [10] JOHNSON F O, GILBREATH E T, OGDEN L, et al. Reproductive and developmental toxicities of zinc supplemented rats[J]. *Reprod Toxicol*, 2011, 31(2): 134-143.
- [11] BREWER G J, JOHNSON V D, DICK R D, et al. Treatment of Wilson's disease with zinc. XVII: treatment during pregnancy[J]. *Hepatology*, 2000, 31(2): 364-370.
- [12] TURAN B. A brief overview from the physiological and detrimental roles of zinc homeostasis via zinc transporters in the heart[J]. *Biol Trace Elem Res*, 2019, 188(1): 160-176.
- [13] ZHU Y, XU C, ZHANG Y, et al. Associations of trace elements in blood with the risk of isolated ventricular septum defects and abnormal cardiac structure in children[J]. *Environ Sci Pollut Res Int*, 2019, 26(10): 10037-10043.
- [14] HU H, LIU Z, LI J, et al. Correlation between Congenital Heart Defects and maternal copper and zinc concentrations[J]. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*, 2014, 100(12): 965-972.
- [15] DILLI D, DOĞAN N N, ÖRÜN U A, et al. Maternal and neonatal micronutrient levels in newborns with CHD[J]. *Cardiol Young*, 2018, 28(4): 523-529.
- [16] JIN L, QIU J, ZHANG Y, et al. Ambient air pollution and congenital heart defects in Lanzhou, China[J]. *Environ Res Lett*, 2015, 10(7): 074005.
- [17] MAO B, QIU J, ZHAO N, et al. Maternal folic acid supplementation and dietary folate intake and congenital heart defects[J]. *PLoS One*, 2017, 12(11): e0187996.
- [18] JYOTSNA S, AMIT A, KUMAR A. Study of serum zinc in low birth weight neonates and its relation with maternal zinc[J]. *J Clin Diagn Res*, 2015, 9(1): SC01-SC03.
- [19] ROOHANIN, HURRELL R, KELISHADIR, et al. Zinc and its importance for human health: an integrative review[J]. *J Res Med Sci*, 2013, 18(2): 144-157.
- [20] JARIWALA M, SUVARNA S, KUMAR G K, et al. Study of the concentration of trace elements Fe, Zn, Cu, Se and their correlation in maternal serum, cord serum and colostrums[J]. *Indian J Clin Biochem*, 2014, 29(2): 181-188.
- [21] SAKAMOTO M, YASUTAKE A, DOMINGO J L, et al. Relationships between trace element concentrations in chorionic tissue of placenta and umbilical cord tissue: potential use as indicators for prenatal exposure[J]. *Environ Int*, 2013, 60: 106-111.
- [22] BOCCA B, RUGGERI F, PINO A, et al. Human biomonitoring to evaluate exposure to toxic and essential trace elements during pregnancy. Part A. concentrations in maternal blood, urine and cord blood[J]. *Environ Res*, 2019, 177: 108599.
- [23] CALLAN A C, HINWOOD A L, RAMALINGAM M, et al. Maternal exposure to metals-Concentrations and predictors of exposure[J]. *Environ Res*, 2013, 126: 111-117.
- [24] KOPP R S, KUMBARTSKI M, HARTH V, et al. Partition of metals in the maternal/fetal unit and lead-associated decreases of fetal iron and manganese: an observational biomonitoring approach[J]. *Arch Toxicol*, 2012, 86(10): 1571-1581.
- [25] BAIG S, HASNAIN N U, UD-DIN Q. Studies on Zn, Cu, Mg, Ca and phosphorus in maternal and cord blood[J]. *J Pak Med Assoc*, 2003, 53(9): 417-422.
- [26] TOMAT A L, JURIO L V, GOBETTO M N, et al. Morphological and functional effects on cardiac tissue induced by moderate zinc deficiency during prenatal and postnatal life in male and female rats[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2013, 305(11): H1574-1583.
- [27] ZHU B, LIU L, LI D L, et al. Developmental toxicity in rare minnow (*Gobio-cypris rarus*) embryos exposed to Cu, Zn and Cd[J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2014, 104: 269-277.
- [28] KUNDAL A A, PEKTAS A, ZENCİROĞLU A, et al. Do toxic metals and trace elements have a role in the pathogenesis of conotruncal heart malformations? [J]. *Cardiol Young*, 2017, 27(2): 312-317.

- [29] PLUM LM, RINK L, HAASE H. The essential toxin: impact of zinc on human health[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2010, 7(4): 1342-1365.
- [30] World Health Organization. Environmental health criteria 221 Zinc[R]. Geneva: World Health Organization, 2001: 360.
- [31] MARET W, SANDSTEAD H H. Zinc requirements and the risks and benefits of zinc supplementation[J]. *J Trace Elem Med Biol*, 2006, 20(1): 3-18.
- [32] GILMOUR P S, SCHLADWEILER M C, NYSKA A, et al. Systemic imbalance of essential metals and cardiac gene expression in rats following acute pulmonary zinc exposure[J]. *J Toxicol Environ Health A*, 2006, 69(22): 2011-2032.
- [33] RAHMANIAN M, JAHED F S, YOUSEFI B, et al. Maternal serum copper and zinc levels and premature rupture of the foetal membranes[J]. *J Pak Med Assoc*, 2014, 64(7): 770-774.
- [34] VIDAL A C, SEMENOVA V, DARRAH T, et al. Maternal cadmium, iron and zinc levels, DNA methylation and birth weight[J]. *BMC Pharmacol Toxicol*, 2015, 16: 20.
- [35] ZHAO X, CHANG S, LIU X, et al. Imprinting aberrations of *SNRPN*, *ZAC1* and *INPP5F* genes involved in the pathogenesis of congenital heart disease with extracardiac malformations[J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(17): 9898-9907.
- [36] TÜRKER G, ERGEN K, KARAKOÇ Y, et al. Concentrations of toxic metals and trace elements in the meconium of newborns from an industrial city[J]. *Biol Neonate*, 2006, 89(4): 244-250.

(英文编辑: 汪源; 责任编辑: 汪源)

· 告知栏 ·

《环境与职业医学》被 Scopus、DOAJ 数据库同时收录

由上海市疾病预防控制中心主办的《环境与职业医学》杂志(*Journal of Environmental and Occupational Medicine, JEOM*)被国际数据库 Scopus 和 DOAJ 同时收录! 这是继本刊进入《世界期刊影响力指数报告》和 EBSCO 数据库后的又一重要进展。

《环境与职业医学》由上海市疾病预防控制中心主办, 主要着眼于发表环境因素(自然、社会)、职业因素与人群健康的流行病学、毒理学内容的重要研究, 以刊登中文文献为主(含英文摘要), 月刊。所有被录用的稿件均经过同行专家评议。目前保持 CSCD(核心库)、北大核心、科技核心全收录。杂志主页: www.jeom.org。

作为中文期刊,《环境与职业医学》提供 700 字左右英文长摘要。被两大国际数据库 Scopus 和 DOAJ 同时收录, 意味着本刊的期刊方针、声望、学术内容等获得了国际数据库的认可, 促进了本刊国际化传播的力度, 提高论文在国内外的被引频次, 提高作者、期刊、工作单位在国内外的学术地位和知名度。

特别感谢支持《环境与职业医学》的各位专家、作者及读者, 我们将不忘初心, 砥砺前行!

Scopus(<https://www.scopus.com/>)数据库是由全球最大的出版社——爱思唯尔(Elsevier)推出的科研管理、学科规划数据库, 是目前全球规模最大的文摘和引文数据库, 具有严格的评审标准。期刊被 Scopus 数据库收录将有利于提升其国际知名度和影响力, 打通与国际主流学术平台交流的通道, 增强国际学术话语权。

DOAJ(<https://doaj.org/about/>)由瑞典隆德大学图书馆设立于 2003 年 5 月, 收录经同行评审的开放存取期刊, 涵盖了科学、技术、医学、社会科学、艺术和人文的所有领域。DOAJ 的使命是在全球范围内提高高质量、经同行评审的开放性学术研究期刊的知名度、可及性、声誉、使用率和影响力, 不受学科、地理或语言的限制。

《环境与职业医学》编辑部

2022 年 6 月 25 日