

不良妊娠史和多环芳烃-DNA 加合物对胎停育的交互作用

张嘉宇¹, 籍静茹², 刘莎¹, 武嫣斐², 常可为¹, 韩梅¹, 魏俊妮¹

1. 山西医科大学公共卫生学院流行病学教研室, 山西 太原 030001

2. 山西医科大学第一医院, 山西 太原 030001

摘要:

[背景] 胎停育发生率逐年上升, 但病因尚未完全阐明, 不良妊娠史及多环芳烃 (PAHs) 的暴露均有可能增加胎停育的发病风险。

[目的] 探讨不良妊娠史和 PAHs 暴露对孕早期胚胎停育的影响及交互作用, 为胎停育病因研究提供依据。

[方法] 选取 2019 年 3—12 月在山西医科大学第一医院产科诊断为胚胎停育的 114 名孕妇作为病例组, 选择同医院同期自愿要求人工流产的 139 名正常妊娠妇女作为对照组, 收集研究对象的基本情况以及流产、死胎和宫内生长发育迟缓等不良妊娠史, 采集流产绒毛组织检测组织中 PAH-DNA 加合物水平, 按孕次及不良妊娠史分层并以四分位数法进行分组, 依次为 Q_1 ($< 404.61 \text{ ng} \cdot \text{L}^{-1}$)、 Q_2 ($404.61 \sim 453.75 \text{ ng} \cdot \text{L}^{-1}$)、 Q_3 ($453.76 \sim 506.72 \text{ ng} \cdot \text{L}^{-1}$)、 Q_4 ($\geq 506.73 \text{ ng} \cdot \text{L}^{-1}$)。采用 SPSS 25.0 统计软件进行 χ^2 检验和多因素 logistic 回归, 采用相加和相乘模型探讨不良妊娠史和 PAH-DNA 加合物对胎停育影响的交互作用。将 PAH-DNA 加合物按三分位数法和四分位数法分组, 分别以 P_{33} 、 P_{50} 、 P_{67} 及 P_{75} 作数据切点进行敏感性分析。

[结果] 怀孕次数 ≥ 2 次的 160 名研究对象中, 病例组孕妇不良妊娠史占比 (57.81%) 高于对照组 (17.71%) ($P < 0.001$)。按孕次分层对两组间不同 PAH-DNA 加合物水平进行 χ^2 检验, 结果显示孕 ≥ 2 次者 PAH-DNA 加合物水平与胎停育有关 ($\chi^2 = 10.14$, $P = 0.017$)。在孕次 ≥ 2 次的研究对象中进一步按有无不良妊娠史分层分析, 无不良妊娠史者 PAH-DNA 加合物与胎停育有关 ($\chi^2 = 9.70$, $P = 0.021$)。调整变量后多因素 logistic 回归分析结果表明不良妊娠史 ($OR = 5.88$, 95%CI: 2.79~12.39) 和 PAH-DNA 加合物 ($OR = 3.01$, 95%CI: 1.22~7.40) 可能会增加胎停育发生的风险, 但未发现两者的交互作用, 交互作用超额相对危险度 (RERI)、交互作用归因百分比 (AP)、交互作用指数 (SI) 及其 95%CI 分别为 0.60 (−0.58~1.77)、0.74 (−0.83~2.30)、0.20 (0.01~5.43)。

[结论] 不良妊娠史和 PAH-DNA 加合物可能会增加胎停育的风险, 但尚未发现两者与胎停育的发生存在交互作用。

关键词: 不良妊娠史; 多环芳烃; 多环芳烃-DNA 加合物; 胎停育; 交互作用

Interaction between adverse pregnancy history and polycyclic aromatic hydrocarbon-DNA adducts on missed abortion ZHANG Jiayu¹, JI Jingru², LIU Sha¹, WU Yanfei², CHANG Kewei¹, HAN Mei¹, WEI Junni¹ (1. Department of Epidemiology, School of Public Health, Shanxi Medical University, Taiyuan, Shanxi 030001, China; 2. First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan, Shanxi 030001, China)

Abstract:

[Background] The incidence rate of missed abortion is increasing year by year, but the etiology has not been fully elucidated. Adverse pregnancy history and exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) may increase the risk of missed abortion.

[Objective] To investigate the interaction between adverse pregnancy history and PAHs exposure on missed abortion in early pregnancy, and to provide evidence for the etiologic research of missed abortion.

[Methods] A total of 114 pregnant women diagnosed with missed abortion in the Department of Obstetrics of the First Hospital of Shanxi Medical University from March to December 2019 were selected as the case group, and 139 pregnant women who visited the same hospital for



DOI 10.11836/JEOM21473

基金项目

山西省应用基础研究项目 (201901D111206);
山西省卫健委科研计划项目 (2020086)

作者简介

张嘉宇 (1998—), 女, 硕士生;
E-mail: 1375006703@qq.com

通信作者

魏俊妮, E-mail: junni.wei@sxmu.edu.cn

伦理审批

已获取

利益冲突

无申报

收稿日期

2021-09-30

录用日期

2022-03-20

文章编号

2095-9982(2022)06-0659-06

中图分类号

R173

文献标志码

A

补充材料

www.jeom.org/article/cn/10.11836/JEOM21473

► 引用

张嘉宇, 籍静茹, 刘莎, 等. 不良妊娠史和多环芳烃-DNA 加合物对胎停育的交互作用 [J]. 环境与职业医学, 2022, 39(6): 659-664.

► 本文链接

www.jeom.org/article/cn/10.11836/JEOM21473

Funding

This study was funded.

Correspondence to

WEI Junni, E-mail: junni.wei@sxmu.edu.cn

Ethics approval

Obtained

Competing interests

None declared

Received

2021-09-30

Accepted

2022-03-20

Supplemental material

www.jeom.org/article/en/10.11836/JEOM21473

► To cite

ZHANG Jiayu, JI Jingru, LIU Sha, et al. Interaction

between adverse pregnancy history and poly-

cyclic aromatic hydrocarbon-DNA adducts on

missed abortion[J]. Journal of Environmental

and Occupational Medicine, 2022, 39(6): 659-

664.

► Link to this article

www.jeom.org/article/en/10.11836/JEOM21473

voluntary induced abortion in the same period as the control group, to collect basic information and medical information of abortion, stillbirth, intrauterine growth retardation, and other adverse pregnancy history. Abortion villus tissues were collected to detect PAH-DNA adducts levels, stratified by pregnancy and adverse pregnancy history and grouped by quartile method: Q_1 ($<404.61 \text{ ng}\cdot\text{L}^{-1}$), Q_2 ($404.61\text{--}453.75 \text{ ng}\cdot\text{L}^{-1}$), Q_3 ($453.76\text{--}506.72 \text{ ng}\cdot\text{L}^{-1}$), and Q_4 ($\geq 506.73 \text{ ng}\cdot\text{L}^{-1}$). SPSS 25.0 statistical software was used for χ^2 test and multiple logistic regression, and additive and multiplicative models were used to investigate the interaction between adverse pregnancy history and PAH-DNA adducts level on missed abortion. The PAH-DNA adducts were grouped by tertiles and quartiles, and P_{33} , P_{50} , P_{67} and P_{75} were used as data cut points for sensitivity analysis.

[Results] The proportion of adverse pregnancy history in the case group (32.46%) was higher than that in the control group (12.23%) ($P < 0.001$). Among 160 subjects with ≥ 2 pregnancies, the proportion of adverse pregnancy history in the case group (57.81%) was higher than that in the control group (17.71%) ($P < 0.001$). The results of χ^2 test stratified by pregnancy for different PAH-DNA adducts levels between the two groups showed that the PAH-DNA adducts level was associated with missed abortion in subjects with ≥ 2 pregnancies ($\chi^2=10.14$, $P=0.017$). Being further stratified by adverse pregnancy history, the PAH-DNA adducts level in subjects with no adverse pregnancy history was associated with missed abortion ($\chi^2=9.70$, $P=0.021$). The results of logistic regression analysis showed that adverse pregnancy history ($OR=5.88$, 95%CI: 2.79–12.39) and PAH-DNA adducts ($OR=3.01$, 95%CI: 1.22–7.40) increased the risk of missed abortion, but no interaction between them was found. The relative excess risk of interaction (RERI), the attributable percentage of interaction (AP), and the synergy index (SI) and its 95%CI were 0.60 (95%CI: -0.58–1.77), 0.74 (95%CI: -0.83–2.30), and 0.20 (95%CI: 0.01–5.43), respectively.

[Conclusions] Adverse pregnancy history and PAH-DNA adducts in pregnant women may increase the risk of missed abortion. The effect of the interaction between them on the occurrence of missed abortion is not supported by the current study.

Keywords: adverse pregnancy history; polycyclic aromatic hydrocarbons; PAH-DNA adducts; missed abortion; interaction

胎停育又称稽留流产,是胚胎在未产出的情况下发生的未被识别的宫内死亡^[1],可于妊娠 20 周内出现,但多在孕 12 周内发生^[2],约占临床诊断妊娠的 10%~15%^[3]。近年来,胎停育发生率明显增加^[4],对孕妇的身心健康及家庭生活产生极大影响^[5]。胎停育的病因研究一直是医学界的重要课题,但其机制仍未阐明。尽管父母染色体异常、母亲生殖器官畸形和感染等与胎停育的关系已经明确,但这些都并非胎停育发生的特异因素。

有不良妊娠史,即既往出现流产、死胎死产、出生缺陷等不良妊娠结局者会影响再次妊娠成功。已有研究表明有不良妊娠史的妇女再次发生不良妊娠结局的风险大大增加,不良妊娠结局占妊娠总数的 5%~20%^[6-7],是胎停育不容忽视的危险因素,但其与胎停育的关系研究仍显不足,特别是和胎停育其他危险因素的效应修饰作用研究较少。近年来,随着人们对环境污染问题的关注,越来越多的证据指出环境污染物的暴露在胚胎发育中存在严重的不良影响,同时临床上也发现一些没有染色体异常、感染和免疫缺陷等已知的危险因素及不良妊娠史的胎停育病例,提示胎停育的发生可能与环境污染物暴露有关。多环芳烃(polycyclic aromatic hydrocarbons, PAHs)广泛分布于生产、生活环境中,除了有明确的三致效应(致癌、致畸、致突变)外,也被证明与多种不良妊娠结局相关^[8-9]。而妊娠早期的孕妇及其胚胎对 PAHs 非常敏感,暴露后最容易受到影响。多环芳烃可通过吸入、饮食以及皮肤接触

等多种途径进入人体,经过代谢活化形成 DNA 加合物,它在体内半衰期为 10~12 周^[10],会对机体造成潜在危害,是一种重要的暴露标志,对生物监测和流行病学研究具有重要意义。苯并[a]芘(benzo[a]pyrene, BaP)作为一种典型的 PAHs,有研究表明母体外周血中 BaP-DNA 加合物会增加胎停育发病风险^[11],另有研究发现绒毛组织中的 PAH-DNA 加合物与胎停育有关^[12],但上述研究均未探讨与其他因素是否存在相互作用。

综上,不良妊娠史和 PAHs 暴露可能会增加胎停育的发生风险,但它们是否存在交互作用?是一个亟待探讨的问题。为此,本研究拟通过比较胎停育病例组和对照组不良妊娠史、PAH-DNA 加合物水平的差异,并结合相乘和相加模型分析两者对胎停育影响的交互效应,为胎停育危险因素的有效干预提供理论基础。

1 对象与方法

1.1 研究对象

连续收集 2019 年 3—12 月在山西医科大学第一医院妇产科就诊的孕妇作为研究对象。选取孕周 ≤ 12 周,经临床及 B 超确诊为胎停育的孕妇为病例组;同期同医疗机构收集的孕周 ≤ 12 周,经超声诊断为正常宫内早孕,但自愿要求人工流产者为对照组。纳入标准:两组均为单胎妊娠,无先兆流产史,年龄 18~45 岁,均为当地常驻居民。排除标准:有生殖道发育异常、感染、染色体异常、内分泌紊乱、免疫性疾病及子宫肌瘤等病史者。于 2019 年 3—12 月连续收集病

例组 114 名孕妇, 同季节、同医疗机构及同诊室对照组孕妇 139 名。本研究通过了山西医科大学伦理委员会批准(编号: 2019S11022), 且遵循知情同意原则。

1.2 研究方法

1.2.1 流行病学资料收集 通过面对面问卷调查收集信息, 问卷由本课题组自行设计, 问卷调查内容包括一般情况、疾病史、不良妊娠史等。不良妊娠史指孕妇怀孕次数 ≥ 2 次, 且既往有 1 次及以上的流产、死胎、死产、宫内生长迟缓或出生缺陷等不良妊娠结局。进行此次调查的相关人员均通过统一培训, 问卷当场完成, 经仔细核对后收回。

1.2.2 组织标本采集 经产科护士协助下由负压吸引术获得绒毛组织, 用生理盐水冲洗去除残留的血迹和杂质(术后 0.5 h 内采集完毕)。经冰盒运送回实验室后转移至 -80°C 冰箱内保存, 严格遵循生物样本收集和保存的质量控制原则。

1.2.3 试剂与仪器 试剂: 生理盐水, 双抗夹心法 ELISA 检测试剂盒(江苏宝莱生物科技有限公司, 中国)等。仪器: S10 型高速匀浆机(宁波新芝生物科技有限公司, 中国), 高速离心机(Eppendorf 公司, 德国), ZXDP-B2050 电热恒温箱(上海智诚分析仪器制造有限公司, 中国), Infinite M200 Pro 多功能酶标仪(Tecan 公司, 瑞士)等。

1.2.4 实验室检测 称取绒毛组织样本(不小于 50 mg), 按 10%比例加入生理盐水(即组织与生理盐水的比例为 1:9), 使用组织匀浆器进行匀浆, 随后将匀浆液离心后取上清液待测。采用双抗夹心酶联免疫吸附试验法检测 PAH-DNA 加合物, 严格按照说明书要求操作和质量控制, 设置标准品孔、样本孔和空白孔, 对实验检测结果不佳的标本分析原因并重复实验。

1.3 统计学分析

采用 Epidata 3.1 进行问卷录入, 采用 SPSS 25.0 进行统计学分析, 正态分布资料采用 $\bar{x} \pm s$ 描述, 计量资料组间比较采用 t 检验; 偏态分布资料采用中位数(M)及第 25、75 百分位数(P_{25} , P_{75})表示, 组间比较采用 Mann-Whitney U 检验; 组间率的比较采用 χ^2 检验。以 PAH-DNA 加合物水平的四分位数($P_{25}=404.61 \text{ ng}\cdot\text{L}^{-1}$, $P_{50}=453.76 \text{ ng}\cdot\text{L}^{-1}$, $P_{75}=506.73 \text{ ng}\cdot\text{L}^{-1}$)将孕妇分为 Q1、Q2、Q3 和 Q4 共四组, 按孕次及有无不良妊娠史分层对两组 PAH-DNA 加合物水平的分布差异采用 χ^2 检验进行比较。以 PAH-DNA 加合物水平的 P_{25} ($404.61 \text{ ng}\cdot\text{L}^{-1}$)为界, 分为 PAH-DNA 加合物水平较低组和较高组, 纳入 logistic 回归进行多因素分析及交互作用分析。相

乘交互作用分析以是否胎停育作为应变量, 将不良妊娠史、PAH-DNA 加合物水平、不良妊娠史与 PAH-DNA 加合物水平的乘积作为自变量纳入 logistic 回归模型, 用 OR 及其 95% CI 的值来评估。 OR 的 95% CI 不包括 1 表示具有相乘交互作用; 相加交互作用分析参考文献 [13], 以是否胎停育作为应变量, 将有无不良妊娠史和 PAH-DNA 加合物水平交互设置哑变量纳入回归模型, 得到 OR 及其 95% CI 的值, 并采用 Excel 软件计算相加交互效应的评价指标及其 95% CI : 超额相对危险度(relative excess risk of interaction, RERI)、交互作用归因百分比(attributable proportion, AP)、交互作用指数(synergy index, SI)。当 RERI 及 AP 的 95% CI 包含 0 且 SI 的 95% CI 包含 1 时, 两因素间不存在相加交互作用。PAH-DNA 加合物按三分位数法和四分位数法分组, 分别以 P_{33} 、 P_{50} 、 P_{67} 、 P_{75} 为数据切点进行敏感性分析。检验水准 $\alpha=0.05$ (双侧检验)。

2 结果

2.1 基本情况

本次研究共纳入 253 名研究对象, 平均年龄(29.92 ± 5.70)岁, 两组间年龄、户籍、文化程度及疾病史等差异均无统计学意义($P > 0.05$)。病例组 PAH-DNA 加合物浓度的 $M(P_{25}, P_{75})$ 为 $466.26 (424.55, 507.53) \text{ ng}\cdot\text{L}^{-1}$, 对照组为 $446.51 (384.14, 506.19) \text{ ng}\cdot\text{L}^{-1}$, 病例组 PAH-DNA 加合物浓度高于对照组, 差异有统计学意义($Z=-2.10, P=0.036$)。研究对象均不吸烟。结果见表 1。

2.2 不良妊娠史与胎停育的关系

进一步对孕 ≥ 2 次的 160 名研究对象(其中病例组 64 名, 对照组 96 名)进行分析, 病例组 37 名有不良妊娠史, 占比 57.81%; 对照组 17 名有不良妊娠史, 占 17.71%; 病例组不良妊娠史高于对照组, 差异有统计学意义($\chi^2=27.62, P<0.001$)。其 OR 及 95% CI 为 $6.37 (3.10 \sim 13.10)$, 经年龄、户籍、文化程度和疾病史调整后的 OR 及 95% CI 为 $6.02 (2.91 \sim 12.49)$ 。

2.3 PAH-DNA 加合物水平与胎停育的关系

按孕次 ≥ 2 和孕次=1 分层, 对 PAH-DNA 水平进行组间比较, 其中孕 ≥ 2 次的研究对象中病例组高水平 PAH-DNA 加合物占比较高, 两组差异有统计学意义($\chi^2=10.14, P=0.017$)。孕 1 次的研究对象中组间 PAH-DNA 加合物差异无统计学意义($P > 0.05$), 见补充材料表 S1。在孕 ≥ 2 次的研究对象中进一步按有无不良妊娠史分层分析发现, 无不良妊娠史者 PAH-DNA 加合物水平与胎停育有关($\chi^2=9.70, P=0.021$), 见补充材料表 S2。

表 1 研究对象基本情况 (n=253)
Table 1 Basic information of participants (n=253)

变量 Variable	病例组(n=114) Case group	对照组(n=139) Control group	$\chi^2/t/Z$	P
年龄/岁 Age/years ($\bar{x} \pm s$)	30.68±5.08	29.29±6.11	3.30	0.071
户籍[n(%)] Census register				
农村(Rural)	51(44.74)	64(46.04)	0.04	0.899
城镇(City)	63(55.26)	75(53.96)		
流产季节 Season of abortion [n(%)]				
春季(Spring)	48(42.11)	82(58.99)	7.19	0.066
夏季(Summer)	28(24.56)	24(17.27)		
秋季(Fall)	25(21.93)	21(15.11)		
冬季(Winter)	13(11.40)	12(8.63)		
文化程度[n(%)] Education				
高中或中专及以下 High school, technical secondary school or below	34(29.82)	41(29.49)	0.003	1.000
大学或大专及以上 University, college or above	80(70.18)	98(70.51)		
既往疾病史[n(%)] Medical history				
是(Yes)	6(5.26)	7(5.04)	0.007	0.577
否(No)	108(94.74)	132(94.96)		
月经规律[n(%)] Normal menstruation				
是(Yes)	91(79.82)	119(85.61)	1.49	0.242
否(No)	23(20.18)	20(14.39)		
是否痛经[n(%)] Dysmenorrhea				
是(Yes)	49(42.98)	49(35.25)	1.58	0.243
否(No)	65(57.02)	90(64.75)		
怀孕次数[n(%)] Number of pregnancy				
1	50(43.86)	43(30.93)	5.97	0.051
2	33(28.95)	40(28.78)		
3	31(27.19)	56(40.29)		
孕期锻炼[n(%)] Exercise during pregnancy				
从不(Never)	67(58.77)	89(64.03)	0.77	0.679
偶尔(Occasionally)*	31(27.19)	32(23.02)		
经常(Often)*	16(14.04)	18(12.95)		
孕期熬夜[n(%)] Staying up late during pregnancy				
从不(Never)	59(51.75)	68(48.92)	3.21	0.071
偶尔(Occasionally)*	40(35.09)	41(29.50)		
经常(Often)*	15(13.16)	30(21.58)		
PAH-DNA加合物含量 PAH-DNA adducts content/(ng·L ⁻¹) [P ₂₅ (P ₂₅ , P ₇₅)]	466.26 (424.55, 507.53)	446.51 (384.14, 506.19)	-2.10	0.036

[注]*: 偶尔 (1~2 次·周⁻¹); 经常 (≥3 次·周⁻¹)。
[Note]*: Occasionally (1-2 times per week); Often (≥ 3 times per week).

2.4 多因素 logistic 回归分析

以是否发生胎停育为应变量, 将不良妊娠史 (1=有, 0=无) 和 PAH-DNA 加合物水平 (1=PAH-DNA 加合物水平 ≥ P₂₅, 0=PAH-DNA 加合物水平 < P₂₅) 等自变量纳入 logistic 回归模型, 入选标准 α=0.05, 剔除标准 α=0.10。调整变量后结果显示不良妊娠史 (OR=5.88, 95%CI: 2.79~12.39) 及 PAH-DNA 加合物 (OR=3.01, 95%CI: 1.22~7.40) 均可能使胚胎停育风险增高 (P<0.05), 详见表 2。

表 2 不良妊娠史与 PAH-DNA 加合物对胎停育影响的 logistic 回归分析 (n=160)

变量 Variable	b	S _b	Wald χ^2	P	OR(95%CI)	OR ^a (95%CI)
不良妊娠史 Adverse pregnancy history	1.08	0.38	22.93	0.001	6.08 (2.90~12.71)	5.88 (2.79~12.39)
PAH-DNA加合物 PAH-DNA adducts	1.12	0.45	6.14	0.013	3.05 (1.26~7.37)	3.01 (1.22~7.40)
常量 Constant	-3.02	0.85	12.80	<0.001	0.05	0.03

[注] a: 调整因素包括年龄、户籍、文化程度和疾病史。
[Note] a: Adjustment factors include age, census register, education, and medical history.

2.5 不良妊娠史和 PAH-DNA 加合物对胎停育的交互作用

2.5.1 相乘交互作用 调整混杂因素后, 不良妊娠史 (OR=7.08, 95%CI: 3.23~15.51, P<0.001) 和 PAH-DNA 加合物 (OR=3.27, 95%CI: 1.37~8.28, P=0.008) 对胎停育均有统计学意义; 但不良妊娠史和 PAH-DNA 加合物之间无相乘交互效应, 其 OR (95%CI) 为 0.23 (0.03~1.72) (P>0.05)。

2.5.2 相加交互作用 调整混杂因素后以无不良妊娠史且低水平 PAH-DNA 加合物为对照, 其余三组发生胎停育的风险均高于对照: 有不良妊娠史但加合物低水平组的 OR (95%CI) 为 14.73 (2.58~84.14), 无不良妊娠史但加合物高水平组的 OR (95%CI) 为 4.87 (1.33~17.83), 有不良妊娠史且加合物高水平组的 OR (95%CI) 为 22.78 (5.75~90.33)。但未发现两因素存在交互作用 (RERI=0.60, 95%CI: -0.58~1.77; AP=0.74, 95%CI: -0.83~2.30; SI=0.20, 95%CI: 0.01~5.43), 见表 3。

2.6 敏感性分析

分别以 PAH-DNA 加合物 P₃₃、P₅₀、P₆₇、P₇₅ 作为数据切点, 结果显示: 调整混杂因素后不良妊娠史均与胎停育的发生有关 (P<0.001), 但均未发现 PAH-DNA 加合物与胎停育的发生存在关联 (P>0.05), 见补充材料表 S3。

表3 不良妊娠史和 PAH-DNA 加合物对胎停育的相加交互作用及评价指标

Table 3 Additive interaction of adverse pregnancy history and PAH-DNA adducts on missed abortion and related evaluation indicators

组合 Group	不良妊娠史 Adverse pregnancy history	PAH-DNA加合物水平 PAH-DNA adduct level	病例组(n=64) Case group	对照组(n=96) Control group	OR(95%CI)	OR ^a (95%CI)	P
1	无(No)	低(Low)	3	30	1	1	—
2	有(Yes)	低(Low)	6	4	15.00 (2.65~85.01)	14.73 (2.58~84.14)	0.002
3	无(No)	高(High)	24	49	4.90 (1.36~17.68)	4.87 (1.33~17.83)	0.015
4	有(Yes)	高(High)	31	13	23.85 (6.17~92.17)	22.78 (5.75~90.33)	< 0.001

[注] a: 表示调整因素年龄、户籍、文化程度和疾病史。RERI(95%CI): 0.60(-0.58~1.77); AP(95%CI): 0.74(-0.83~2.30); SI(95%CI): 0.20(0.01~5.43)。
[Note] a: Adjustment factors include age, census register, education, and medical history. RERI(95%CI): 0.60(-0.58~1.77); AP(95%CI): 0.74(-0.83~2.30); SI(95%CI): 0.20(0.01~5.43).

3 讨论

胎停育病因复杂,已经明确的病因有遗传因素(主要是父母染色体异常)、生殖器感染、免疫缺陷等,但仍有一半左右的胎停育病因不明。近年来早孕人群不良妊娠结局发生率逐年升高,其大部分患者有既往不良妊娠史,其中最常见的为自然流产史和胎停育史。研究发现有不明原因多次不良妊娠史的妇女再次发生不良结局的风险大大增加^[14-16]。本研究结果显示,具有不良妊娠史的孕妇再次发生胎停育的风险大大增加,是无不良妊娠史的6.37倍,与上述文献报道一致。可能是由于有流产史或有家族流产史的女性,其子宫内膜易发生脱落,发生先兆流产及出血的风险会增加^[17],进而容易导致胚胎种植和发育异常^[18],加大胎停育的风险。

随着人们环境危害因素认识的深入,环境暴露对人类生殖的影响日益受到关注。研究发现,一些不良妊娠结局可能与典型的PAHs暴露有关^[19],且有文献报道PAHs对儿童早期的出生结局和认知发育有不良影响,这些疾病包括胎儿发育迟缓^[20]、早产^[21],以及儿童的神经认知发育^[22]。其他的研究结果表明PAHs高暴露会增加胎停育风险^[23-24],为探究环境因素与胎停育的关系提供了线索。由于仅通过大气污染的监测值不能很好地反映孕妇个体的PAHs暴露,而PAH-DNA加合物半衰期达数月,可反映个体较长时间的PAHs暴露^[25],因此以绒毛组织PAH-DNA加合物来代表胚胎PAHs暴露水平,探究其与胎停育的关系。经分层分析,孕1次研究对象中未发现PAH-DNA加合物对胎停育存在影响,但在孕2次及以上的研究对象及多因素分析中表明PAH-DNA加合物是胎停育的可能危险因素。这一结果提示有不良妊娠史者可能对PAHs暴露更为敏感,可以为胎停育的病因预防提供参考。

不良妊娠史与PAH-DNA加合物在胎停育发病风

险中是否具有交互作用,国内外研究尚不充分。本研究通过探究两因素与胎停育发生的交互作用,旨在为胎停育的有效干预提供科学依据。在流行病学研究中,相乘交互作用是指2个或以上危险因素对疾病的联合作用不等于它们的独立作用之积,同理,若两个危险因素对疾病的联合作用不等于它们单独作用之和,说明两者之间存在相加交互作用^[26]。通过logistic回归模型纳入的相乘项未发现不良妊娠史与PAH-DNA加合物对胎停育存在相乘交互作用。相加模型结果表明有不良妊娠史且高PAH-DNA加合物水平者发生胎停的风险高于无不良妊娠史且低PAH-DNA加合物水平者,但交互作用评价指标无统计学意义,未发现两者存在相加交互效应。按PAH-DNA加合物 P_{33} 、 P_{67} 、 P_{50} 、 P_{75} 作为数据切点进行敏感性分析,结果显示各数据切点分组时不良妊娠史均是胎停育的危险因素,但均未发现PAH-DNA加合物与胎停育发生存在关联,提示以 P_{25} 分组时进行多因素分析可以发现PAH-DNA加合物对胎停育的不良影响,其余分组可能会缩小两组PAHs暴露率的差异,从而减弱其与胎停育的关联。

本研究有以下不足,一是仅收集了研究对象主动吸烟资料,没有调查被动吸烟的情况;二是没有进一步对不良妊娠类型进行分析;三,只是在同季节同时收集了病例组和对照组,未考虑季节因素对胎停育的影响。尽管有这些不足,但本研究通过选取有可比性的对照组,使研究得到的结果可以提示不良妊娠史和PAHs暴露与胎停育的关联,且两因素间无效应修饰作用。尽管有上述不足,但本研究的结果进一步证明绒毛组织中的多环芳烃DNA加合物是胚胎多环芳烃内暴露的生物学标志,妊娠早期胚胎暴露于高浓度的多环芳烃可能导致胚胎发育停滞,其生物学作用机制有待进一步明确。

参考文献

- [1] 孙小杰. 孕期邻苯二甲酸酯暴露与胎儿内分泌激素及婴幼儿生长发育的关联研究[D]. 武汉: 华中科技大学, 2019.
- SUN X J. Associations of prenatal exposure to phthalates with fetal hormones and early childhood growth[D]. Wuhan: Huazhong University of Science and Technology, 2019.
- [2] 骆诗灵, 赵宏利. 阴超预测妊娠早期胚胎停育研究进展[J]. 浙江中西医结合杂志, 2020, 30(2): 174-176.
- LUO SL, ZHAO HL. Research progress in the prediction of early gestation embryo termination by negative ultrasound[J]. J Zhejiang Integr Tradit Western Med, 2020, 30(2): 174-176.
- [3] 王红. 胚胎停育相关因素分析及防治措施[J]. 中外女性健康研究, 2020(3): 131-132.
- WANG H. Analysis of related factors and prevention measures of embryo interruption[J]. Chin Foreign Women's Health Res, 2020(3): 131-132.
- [4] 闫园园, 李心蕾, 宗宇桐, 等. 药物暴露对胎停育影响的研究现状[J]. 中国临床药理学杂志, 2019, 35(19): 2483-2486.
- YAN YY, LI XL, ZONG YT, et al. Research progress of the effect of drug exposure on missed abortion[J]. Chin J Clin Pharmacol, 2019, 35(19): 2483-2486.
- [5] 曹爱娣, 麦炜碧. 人文关怀护理在人工流产患者中的应用效果观察[J]. 中国妇幼健康研究, 2017, 28(S1): 517-518.
- CAO AD, MAI WB. Observation on the application effect of humanistic care nursing in artificial abortion patients[J]. Chin J Woman Child Health Res, 2017, 28(S1): 517-518.
- [6] 郑玉, 朱焱, 辛丽梅, 等. 贵州省农村育龄妇女不良妊娠结局现状及影响因素分析[J]. 现代预防医学, 2018, 45(2): 247-250, 258.
- ZHENG Y, ZHU Y, XIN LM, et al. Analysis on the status and influencing factors of adverse pregnancy outcomes among rural women childbearing age in Guizhou[J]. Mod Prev Med, 2018, 45(2): 247-250, 258.
- [7] 王玲玲, 柏如海, 刘倩, 等. 陕西省不良妊娠结局的流行病学研究[J]. 中华流行病学杂志, 2016, 37(10): 1379-1382.
- WANG LL, BAI RH, LIU Q, et al. Epidemiological study on adverse pregnancy outcomes in Shaanxi province[J]. Chin J Epidemiol, 2016, 37(10): 1379-1382.
- [8] 李健, 钟红秀, 杨帆, 等. 多环芳烃代谢酶基因多态性对妊娠结局的影响[J]. 中国妇幼保健, 2011, 26(25): 3920-3922.
- LI J, ZHONG HX, YANG F, et al. Effects of gene polymorphisms of polycyclic aromatic hydrocarbon metabolic enzymes on pregnancy outcome[J]. Mater Child Health Care, 2011, 26(25): 3920-3922.
- [9] PRATT MM, JOHN K, MACLEAN AB, et al. Polycyclic aromatic hydrocarbon (PAH) exposure and DNA adduct Semi-quantitation in archived human tissues[J]. Int J Environ Res Public Health, 2011, 8(7): 2675-2691.
- [10] 王君, 陆一夫, 丁昌明, 等. 母体苯并(a)芘负荷水平与脐带血DNA加合物的关系[J]. 环境卫生学杂志, 2014, 4(3): 213-217.
- WANG J, LU YF, DING CM, et al. Relationship between burden of BaP in maternal and cord serum and PAH-DNA adducts in cord blood[J]. J Environ Hyg, 2014, 4(3): 213-217.
- [11] WU J, HOU H, RITZ B, et al. Exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons and missed abortion in early pregnancy in a Chinese population[J]. Sci Total Environ, 2010, 408(11): 2312-2318.
- [12] 常可为. 多环芳烃代谢酶基因多态性、端粒长度与胎停育相关性研究[D]. 太原: 山西医科大学, 2021.
- CHANG K W. Study on the relationship between polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) metabolic enzyme gene polymorphism and telomere length and missed abortion [D]. Taiyuan, Shanxi Medical University, 2021.
- [13] ANDERSSON T, ALFREDSSON L, KÄLLBERG H, et al. Calculating measures of biological interaction[J]. Eur J Epidemiol, 2005, 20(7): 575-579.
- [14] 龙春燕, 邵红, 周燕, 等. 乌鲁木齐免费体检不良妊娠结局与孕前危险因素暴露关系研究[J]. 新疆医学, 2015, 45(10): 1404-1406, 1403.
- LONG CY, SHAO H, ZHOU Y, et al. A study on the relationship between the risk factors and adverse pregnancy outcomes by free Progesterone medical examination in Urumqi[J]. Xinjiang Med Sci, 2015, 45(10): 1404-1406, 1403.
- [15] 温小鲜, 梁建文, 陈凤仪, 等. 孕前保健对某地区出生缺陷及其他不良妊娠结局影响的观察[J]. 中国医药科学, 2014, 4(19): 24-27.
- WEN XX, LIANG JW, CHEN FY, et al. Effect of preconception care on birth defect and other adverse pregnancy outcomes in A certain area[J]. China Med Pharm, 2014, 4(19): 24-27.
- [16] 魏小华, 雷春梅, 闫慧, 等. 孕产妇不良妊娠结局危险因素的病例对照研究[J]. 中国妇幼健康研究, 2016, 27(1): 23-25.
- WEI XH, LEI CM, YAN H, et al. Risk factors of maternal adverse pregnancy outcomes based on a case-control study[J]. Chin J Woman Child Health Res, 2016, 27(1): 23-25.
- [17] 张军喜, 蒋丽芳, 柴健, 等. 河南省农村育龄妇女不良妊娠结局影响因素分析[J]. 郑州大学学报(医学版), 2017, 52(1): 54-57.
- ZHANG JX, JIANG LF, CHAI J, et al. Influencing factors of adverse pregnancy outcomes among women of child-bearing age in rural areas of Henan Province[J]. J Zhengzhou Univ (Med Ed), 2017, 52(1): 54-57.
- [18] 银萍, 徐福霞, 周琳, 等. 单胎稽留流产628例危险因素分析[J]. 实用医学杂志, 2012, 37(7): 953-957.
- YIN P, XU FX, ZHOU L, et al. Analysis of risk factors of 628 singleton missed abortion cases[J]. J Pract Med, 2012, 37(7): 953-957.
- [19] DETMAR J, JURISICOVA A. Embryonic resorption and polycyclic aromatic hydrocarbons: putative immune-mediated mechanisms[J]. Syst Biol Reprod Med, 2010, 56(1): 3-17.
- [20] DEJMEK J, SOLANSKY I, BENES I, et al. The impact of polycyclic aromatic hydrocarbons and fine particles on pregnancy outcome[J]. Environ Health Perspect, 2000, 108(12): 1159-1164.
- [21] SANYAL MK, LI YL. Deleterious effects of polynuclear aromatic hydrocarbon on blood vascular system of the rat fetus[J]. Birth Defects Res Part B Dev Reprod Toxicol, 2007, 80(5): 367-373.
- [22] PERERA FP, TANG D, RAUH V, et al. Relationships among polycyclic aromatic hydrocarbon-DNA adducts, proximity to the World Trade Center, and effects on fetal growth[J]. Environ Health Perspect, 2005, 113(8): 1062-1067.
- [23] 侯海燕, 杨振华, 邹晓萍, 等. 绒毛组织二氢二醇环氧苯并(a)芘-DNA加合物与孕早期胚胎停育[J]. 中华围产医学杂志, 2011, 14(8): 459-462.
- HOU HY, YANG ZH, ZOU XP, et al. Relationship between villus BaP-DNA adducts level and blighted ovum in early pregnancy[J]. Chin J Perinat Med, 2011, 14(8): 459-462.
- [24] 常可为, 魏俊妮, 贺娟娟, 等. 绒毛组织PAH-DNA加合物水平与孕早期胚胎停育的相关性[J]. 现代预防医学, 2020, 47(24): 4465-4468.
- CHANG KW, WEI JN, HE JJ, et al. Correlation between the level of PAH-DNA adducts in villi and missed abortion in early pregnancy[J]. Mod Prev Med, 2020, 47(24): 4465-4468.
- [25] 陈小兰, 李智文. 孕期多环芳烃暴露对早产影响的研究进展[J]. 中华预防医学杂志, 2015, 49(7): 665-668.
- CHEN XL, LI ZW. Research on exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons during pregnancy and risk of preterm birth[J]. Chin J Prev Med, 2015, 49(7): 665-668.
- [26] 袁悦, 李楠, 任爱国, 等. 流行病学研究中相加和相乘尺度交互作用的分析[J]. 现代预防医学, 2015, 42(6): 961-965, 975.
- YUAN Y, LI N, REN AG, et al. Analysis of the interaction between additive and multiplicative scales in epidemiological studies[J]. Mod Prev Med, 2015, 42(6): 961-965, 975.

(英文编辑: 汪源; 责任编辑: 陈姣, 丁瑾瑜)