

不同胎龄神经管缺陷患儿脐带组织内甲基汞和总汞含量的比较

佟明坤^{1,2}, 刘明³, 于锦慧^{1,2}, 孙颖^{1,2}, 苏在明^{1,2}, 李智文^{1,2}, 王琳琳^{1,2}, 任爱国^{1,2}, 陈来国³, 靳蕾^{1,2}

1. 北京大学生育健康研究所/国家卫健委生育健康重点实验室, 北京 100191

2. 北京大学公共卫生学院流行病学与卫生统计学系, 北京 100191

3. 生态环境部华南环境科学研究所城市生态环境研究中心, 广东 广州 510655

DOI 10.13213/j.cnki.jeom.2019.19083

摘要:

[背景] 神经管缺陷是由遗传因素和环境因素共同导致的一组严重出生缺陷, 除叶酸缺乏外, 其他致病因素仍有待探索。前期研究发现胎盘组织中高水平的甲基汞与总汞会增加神经管缺陷发病风险。在通过脐带组织甲基汞和总汞含量观察孕期汞暴露与神经管缺陷发病风险关联的病例对照研究中, 因病例组与对照组存在明显胎龄差异, 故需先探明脐带组织甲基汞、总汞含量是否受胎龄影响, 但先前仅见一项小样本相关研究。

[目的] 比较不同胎龄期神经管缺陷患儿脐带组织中甲基汞和总汞含量, 分析胎龄与甲基汞和总汞含量的关系, 为描述甲基汞和总汞在胎儿体内的代谢和分布规律提供信息。

[方法] 以全自动甲基汞分析系统和手动总汞分析系统检测 177 例产前诊断引产或分娩时诊断的神经管缺陷患儿的冻干脐带组织中甲基汞与总汞含量。采用中位数 M 和百分位数间距 ($P_{25} \sim P_{75}$) 表示甲基汞和总汞含量 (单位 ng/g, 以干重计) 的平均水平和离散程度。按胎龄分为 4 组 (13~23 周、24~29 周、30~35 周和 36~43 周), 比较不同胎龄组间甲基汞和总汞含量差异。用 Spearman 相关分析胎龄与脐带组织甲基汞和总汞含量的相关性。通过自然对数转换将脐带组织甲基汞含量转为正态分布后, 采用多元线性回归模型分析甲基汞含量随胎龄的变化情况, 调整的混杂因素包括母亲年龄、文化程度、职业、引产或分娩年份、孕期饮酒以及孕期食用海产品情况。

[结果] 脐带组织甲基汞浓度的 M ($P_{25} \sim P_{75}$) 为 1.99 (1.30~3.20) ng/g; 总汞浓度的 M ($P_{25} \sim P_{75}$) 为 5.85 (4.11~8.48) ng/g。甲基汞含量在不同胎龄组间存在差异 ($P=0.015$), 随着胎龄增大, 甲基汞含量从 1.73 ng/g 增加至 3.04 ng/g。胎龄与甲基汞含量呈正相关 ($r_s=0.188$, $P=0.012$), 调整母亲年龄、文化程度、职业、引产或分娩年份、孕期饮酒和孕期食用海产品后, 脐带组织中甲基汞含量仍随胎龄改变而增大 ($b=0.024$, $P<0.001$)。脐带组织甲基汞的蓄积效应在男性和女性患儿以及脊柱裂亚型中均存在。未发现脐带组织总汞含量在不同胎龄组间存在差异。

[结论] 甲基汞在神经管缺陷患儿脐带组织中随着胎龄增大存在一定的蓄积效应, 未发现总汞含量随胎龄而变化。

关键词: 脐带; 甲基汞; 总汞; 胎龄; 神经管缺陷

Comparison of methylmercury and total mercury concentrations in umbilical cord tissues of fetuses with neural tube defects at different gestational ages TONG Ming-kun^{1,2}, LIU Ming³, YU Jin-hui^{1,2}, SUN Ying^{1,2}, SU Zai-ming^{1,2}, LI Zhi-wen^{1,2}, WANG Lin-lin^{1,2}, REN Ai-guo^{1,2}, CHEN Lai-guo³, JIN Lei^{1,2} (1. Institute of Reproductive and Child Health/National Health Commission of the People's Republic of China Key Laboratory of Reproductive Health, Peking University, Beijing 100191, China; 2. Department of Epidemiology and Biostatistics, School of Public Health, Peking University, Beijing 100191, China; 3. Urban Environment and Ecology Research Center, South China Institute of Environmental Science, Ministry of Ecology and Environment, Guangzhou, Guangdong 510655, China)

Abstract:

[Background] Neural tube defects (NTDs) are a group of severe birth defects caused by both

基金项目

国家重点研发计划 (2016YFC1000501)

作者简介

佟明坤 (1993—), 女, 硕士;
E-mail: tongmk@bjmu.edu.cn

通信作者

靳蕾, E-mail: jinlei@bjmu.edu.cn

伦理审批 已获取

利益冲突 无申报

收稿日期 2019-02-22

录用日期 2019-04-16

文章编号 2095-9982(2019)06-0519-07

中图分类号 R722

文献标志码 A

引用

佟明坤, 刘明, 于锦慧, 等. 不同胎龄神经管缺陷患儿脐带组织内甲基汞和总汞含量的比较 [J]. 环境与职业医学, 2019, 36 (6): 519-525.

本文链接

www.jeom.org/article/cn/10.13213/j.cnki.jeom.2019.19083

Funding

This study was funded.

Correspondence to

JIN Lei, E-mail: jinlei@bjmu.edu.cn

Ethics approval Obtained

Competing interests None declared

Received 2019-02-22

Accepted 2019-04-16

To cite

TONG Ming-kun, LIU Ming, YU Jin-hui, et al. Comparison of methylmercury and total mercury concentrations in umbilical cord tissues of fetuses with neural tube defects at different gestational ages [J]. Journal of Environmental and Occupational Medicine, 2019, 36(6): 519-525.

Link to this article

www.jeom.org/article/en/10.13213/j.cnki.jeom.2019.19083

genetic and environmental factors, and in addition to maternal folate deficiency, other risk factors remain to be explored. Previous studies have found that high levels of methylmercury (MeHg) and total mercury (T-Hg) in placental tissues increase the risk of NTDs. In a case-control study evaluating the association between prenatal mercury exposure and the risk of NTDs by detecting the concentrations of MeHg and T-Hg in umbilical cord tissues, it is necessary to determine whether the MeHg or T-Hg in umbilical cord tissues is affected by gestational age because of the significant difference in gestational age between two groups. But to our knowledge, only one related study with a small sample size is available.

[Objective] This study is to compare the concentrations of MeHg and T-Hg in umbilical cord tissues of fetuses with NTDs at different gestational ages, evaluate relationships of gestational age with MeHg or T-Hg, and describe the metabolism and distribution characteristics of MeHg and T-Hg in fetuses.

[Methods] Automated methylmercury system and manual total mercury system were used to measured MeHg and T-Hg in frozen-dried umbilical cord tissue samples of 177 fetuses with NTDs who were diagnosed prenatally or at birth. Median (*M*) and interquartile range (P_{25} - P_{75}) were used to describe the average level and dispersion of MeHg and T-Hg (ng/g, in terms of dry weight). According to gestational age, the samples were divided into four groups (13-23, 24-29, 30-35, and 36-43 weeks old) to compare MeHg and T-Hg concentrations. Spearman rank correlation was used to evaluate the correlations of gestational age with MeHg and T-Hg concentrations. Multivariate linear regression was used to evaluate the relationship between gestational age and MeHg concentrations after natural log transformation, adjusting for confounders including maternal age, education level, occupation, year of induction labor or delivery, and drinking alcohol and consumption of seafood during pregnancy.

[Results] The MeHg and T-Hg concentrations in *M* (P_{25} - P_{75}) were 1.99 (1.30-3.20) ng/g and 5.85 (4.11-8.48) ng/g, respectively. The MeHg concentrations among the four groups of different gestational ages were significantly different ($P=0.015$), and raised from 1.73 ng/g to 3.04 ng/g with the increasing of gestational age. Gestational age was positively correlated with MeHg concentration in umbilical cord ($r_s=0.188$, $P=0.012$), and after adjusting for maternal age, education level, occupation, year of induction labor or delivery, and drinking alcohol and consumption of seafood during pregnancy, MeHg concentration in umbilical cord still increased with older gestational age ($b=0.024$, $P<0.001$). The accumulation trend of MeHg consistently existed in male or female NTDs fetuses and spina bifida subtype. No significant difference in T-Hg concentration was found among the four groups of different gestational ages.

[Conclusion] MeHg might accumulate in the umbilical cord tissues of NTDs fetuses in a gestational age-dependent manner, but T-Hg concentration does not follow such pattern.

Keywords: umbilical cord; methylmercury; total mercury; gestational age; neural tube defects

神经管缺陷 (neural tube defects, NTDs) 是由于胚胎发育早期 (受孕后 21~28 d) 神经管未闭合或闭合不全所造成的一组严重出生缺陷^[1]。NTDs 由遗传因素与环境因素共同导致, 除叶酸缺乏外, 其他致病因素与 NTDs 发病的关系仍有待进一步探索^[2]。有毒重金属汞可分为有机汞 (如甲基汞等) 和无机汞 (如元素汞、汞离子等)^[3], 均具有慢性神经毒性^[4], 其中以甲基汞的神经毒性最为显著。在孕妇体内, 甲基汞可与 L-半胱氨酸的硫原子结合形成复合物, 通过中性氨基酸载体主动转运穿过胎盘屏障进入胎儿体内^[5], 损害胎儿大脑发育^[6]。

本课题组前期研究发现胎盘组织中高水平的甲基汞与总汞会增加 NTDs 的发病风险^[7-8], 为观察胎儿体内甲基汞与总汞暴露水平与 NTDs 发病风险的关系, 我们拟以属于胎儿身体组成部分的脐带组织为生物标本进行孕期汞暴露与 NTDs 发病风险关联的病例对照研究。但研究中发现 NTDs 病例大多数为产前诊断引产的患儿, 对照则为足月分娩的健康新生儿, 两组的胎龄存在明显差异。若脐带组织甲基汞和总汞含量

随胎龄变化, 则胎龄差异会干扰研究结果的可靠性。检索国内外文献仅发现一项研究观察了 31 例不同胎龄死胎的 5 种组织 (肝、脑、肾、心、肺) 甲基汞含量, 未发现甲基汞含量随胎龄不同而有差异^[9]。但该研究样本量较小, 且未考虑母亲及胎儿其他暴露相关因素的作用。并且, 未见有关 NTDs 胎儿与正常胎儿甲基汞或总汞代谢是否存在差异的研究报道。因此, 本研究拟比较不同胎龄期 NTDs 患儿脐带组织中甲基汞和总汞含量, 分析胎龄与甲基汞和总汞含量的关系, 为后续研究奠定基础, 同时为描述甲基汞和总汞在胎儿体内的代谢和分布规律提供初步信息。

1 对象与方法

1.1 研究对象

研究对象为 2004—2016 年于山西省平定县、泽州县、太谷县、昔阳县、寿阳县、长治市与太原市经产前诊断 NTDs 而引产或出生时诊断为 NTDs 的患儿, 共 177 例。调查前经患儿父母知情同意并签署书面知情同意书。研究方案通过北京大学生物医学伦理委员

会审查批准。

1.2 问卷调查与标本采集

由经过培训的调查员使用结构式调查表对患儿母亲进行面对面问答式调查。调查内容主要包括社会人口学资料、孕育史、生活习惯以及有害物质暴露史等。由产科医生在终止妊娠或分娩时采集脐带组织标本5~10 cm, 装入聚乙烯袋中, 立即置于-20°C冰箱冷冻保存。后期在全程干冰保持低温条件下转运标本至实验室, 到达实验室后立即置于-30°C冰箱保存。

1.3 甲基汞与总汞的检测

前处理: 冷冻状态下分离湿重约2 g的脐带组织, 经超纯水洗净附着血凝块后剪碎放入干净的聚乙烯自封袋中, 置于-80°C冰箱冷冻24 h后在CHRIST真空冷冻干燥机(W2-100SP, 德国)中冻干备用。甲基汞检测: 准确称取冻干脐带组织约0.1 g, 经碱液消解, CH₂Cl₂萃取、反萃取后, 使用全自动甲基汞分析仪(MERX™, Brooks Rand Lab, 美国)检测。总汞检测: 准确称取冻干脐带组织约0.1 g, 经混酸(浓硫酸与浓硝酸)消解、BrCl氧化、富集后使用手动总汞分析系统(Brooks Rand Lab, 美国)检测。每批次实验标本的选取与排序采用盲法随机抽取, 并通过空白加标(回收率80%~104%)、基质加标(回收率76%~123%)、平行样(变异率<15%)和标准物质(DORM-4, 回收率80%~84%)进行质量控制。最终完成甲基汞检测177例, 总汞检测164例, 浓度单位使用ng/g(以干重计)表示。

1.4 统计学分析

使用SPSS 20.0软件进行统计分析。脐带组织甲基

汞与总汞含量呈非正态分布, 故采用中位数M与百分位数间距(P₂₅~P₇₅)描述其平均浓度和离散趋势。以孕周的第2.5至第97.5百分位数(18~41周)范围为界值, 再补上两端极少数量的孕周, 将胎龄分为4组(13~23周、24~29周、30~35周和36~43周), 采用Pearson χ^2 检验或Fisher确切概率法比较不同胎龄组研究对象及其母亲的特征差异, 采用Kruskal-Wallis H检验比较不同胎龄组的脐带组织甲基汞与总汞含量差异。使用Spearman等级相关分析胎龄与甲基汞或总汞含量的相关性。通过自然对数转换将甲基汞含量转换为正态分布, 采用多元线性回归模型分析胎龄与脐带组织甲基汞含量的关系, 多元线性回归模型中调整的混杂因素包括母亲年龄、文化程度、职业、引产或分娩年份、孕期饮酒和孕期食用海产品情况。统计学检验均为双侧检验, 检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 研究对象及其母亲基本特征

66.2%的患儿母亲年龄小于30岁, 23.4%的母亲文化程度为高中及以上, 农民占76.2%。53.4%的母亲在取暖季怀孕; 每周至少食用一次海产品的母亲占23.6%; 患儿脊柱裂亚型最常见, 占64.4%。13~23周、24~29周、30~35周和36~43周胎龄的比例分别为25.4%、29.4%、24.3%和20.9%。不同胎龄组研究对象及其母亲的基本特征见表1, 仅引产或分娩年份在不同胎龄组间的差异有统计学意义, 相比于2010年前, 2010—2016年引产的胎龄较小。

表1 不同胎龄组研究对象及其母亲基本特征
Table 1 Characteristics of fetuses of different gestational ages and their mothers

特征 ^a (Characteristics)	全体 (Total) (n=177)	胎龄 (周) (Gestational age, weeks)				P
		13~23 (n=45)	24~29 (n=52)	30~35 (n=43)	36~43 (n=37)	
年龄 (岁) (Age, years)						0.979
17~	65 (37.1)	16 (35.5)	18 (36.0)	18 (41.9)	13 (35.1)	
25~	51 (29.1)	12 (26.7)	15 (30.0)	13 (30.2)	11 (29.8)	
30~42	59 (33.7)	17 (37.8)	17 (34.0)	12 (27.9)	13 (35.1)	
文化程度 ^b (Education level)						0.479
小学及以下 (Primary school or below)	19 (10.9)	5 (11.4)	4 (7.7)	6 (13.9)	4 (11.1)	
初中 (Middle school)	115 (65.7)	24 (54.5)	38 (73.1)	27 (62.8)	26 (72.2)	
高中及以上 (High school or above)	41 (23.4)	15 (34.1)	10 (19.2)	10 (23.3)	6 (16.7)	
职业 (Occupation)						0.536
农民 (Farmer)	131 (76.2)	30 (68.2)	38 (77.6)	34 (79.1)	29 (80.6)	
其他 (Others)	41 (23.8)	14 (31.8)	11 (22.4)	9 (20.9)	7 (19.4)	

续表 1

特征 ^a (Characteristics)	全体 (Total) (n=177)	胎龄 (周) (Gestational age, weeks)				P
		13~23 (n=45)	24~29 (n=52)	30~35 (n=43)	36~43 (n=37)	
孕前 BMI ^b (Pre-pregnancy body mass index, kg/m ²)						0.163
<18.5	12 (6.9)	3 (6.7)	3 (5.8)	5 (12.2)	1 (2.8)	
18.5~	81 (46.6)	26 (57.8)	22 (42.3)	19 (46.3)	14 (38.9)	
24.0~	60 (34.5)	14 (31.1)	21 (40.4)	13 (31.7)	12 (33.3)	
≥28.0	21 (12.1)	2 (4.4)	6 (11.5)	4 (9.8)	9 (25.0)	
引产或分娩年份 (年) (Year of induction labor or delivery, year)						0.002
2004—	54 (30.9)	5 (11.4)	12 (23.5)	21 (48.8)	16 (43.2)	
2010—	62 (35.4)	19 (43.2)	17 (33.3)	14 (32.6)	12 (32.4)	
2013—2016	59 (33.7)	20 (45.5)	22 (43.2)	8 (18.6)	9 (24.3)	
孕次 (Gravidity)						0.176
1	72 (40.9)	23 (51.1)	18 (34.6)	20 (46.5)	11 (30.6)	
≥2	104 (59.1)	22 (48.9)	34 (65.4)	23 (53.5)	25 (69.4)	
产次 (Parity)						0.494
1	101 (58.4)	27 (61.4)	29 (56.9)	28 (65.1)	17 (48.6)	
≥2	72 (41.6)	17 (38.6)	22 (43.1)	15 (34.9)	18 (51.4)	
怀孕在取暖期 (Pregnancy in heating season)						0.257
否 (No)	81 (46.6)	22 (52.4)	29 (55.8)	16 (38.1)	14 (38.9)	
是 (Yes)	93 (53.4)	20 (47.6)	23 (44.2)	26 (61.9)	22 (61.1)	
孕期被动吸烟 (次/周) (Passive smoking during pregnancy, times/week)						0.979
<1	64 (38.8)	16 (38.1)	18 (36.7)	17 (40.5)	13 (40.6)	
≥1	101 (61.2)	26 (61.9)	31 (63.3)	25 (59.5)	19 (59.4)	
孕期饮酒 (Drinking alcohol during pregnancy)						0.366
否 (No)	148 (86.0)	36 (83.7)	41 (80.4)	39 (90.7)	32 (91.4)	
是 (Yes)	24 (14.0)	7 (16.3)	10 (19.6)	4 (9.3)	3 (8.6)	
孕期饮茶 (次/周) (Drinking tea during pregnancy, times/week)						0.500
<1	147 (87.5)	37 (88.1)	45 (90.0)	34 (80.9)	31 (91.2)	
≥1	21 (12.5)	5 (11.9)	5 (10.0)	8 (19.1)	3 (8.8)	
孕期食用海产品 (次/周) (Consumption of seafood during pregnancy, times/week)						0.107
<1	133 (76.4)	37 (84.1)	39 (76.5)	34 (80.9)	23 (62.2)	
≥1	41 (23.6)	7 (15.9)	12 (23.5)	8 (19.1)	14 (37.8)	
围孕期接触有毒物质 ^b (Exposure to toxic substances during pregnancy)						0.174
否 (No)	167 (94.9)	40 (88.9)	49 (96.1)	41 (95.4)	37 (100.0)	
是 (Yes)	9 (5.1)	5 (11.1)	2 (3.9)	2 (4.6)	0 (0.0)	
胎儿性别 (Gender of fetuses)						0.951
男 (Male)	80 (49.1)	20 (50.0)	23 (46.9)	20 (52.6)	17 (47.2)	
女 (Female)	83 (50.9)	20 (50.0)	26 (53.1)	18 (47.4)	19 (52.8)	
神经管缺陷亚型 ^b (Subtype of NTDs)						0.137
无脑畸形 (Anencephaly)	49 (27.7)	15 (33.3)	16 (30.8)	13 (30.2)	5 (13.5)	
脊柱裂 (Spina bifida)	114 (64.4)	24 (53.3)	33 (63.4)	29 (67.4)	28 (75.7)	
脑膨出 (Encephalocele)	14 (7.9)	14 (13.3)	3 (5.8)	1 (2.3)	4 (10.8)	

[注] a: 部分特征存在缺失值; b: 组间比较采用 Fisher 确切概率法, 其余使用 Pearson χ^2 检验。

[Note] a: There are missing values in some characteristics; b: Fisher's exact probability test is used for the comparison among groups, and Pearson χ^2 test is used for comparison if not indicated.

2.2 不同胎龄组脐带组织甲基汞与总汞含量

NTDs 患儿脐带组织甲基汞含量的 $M (P_{25} \sim P_{75})$ 为 1.99 (1.30~3.20) ng/g, 总汞含量为 5.85 (4.11~8.48) ng/g。不同胎龄组脐带组织甲基汞与总汞的含量见表 2。随着胎龄增大, 脐带组织中甲基汞含量从 1.73 ng/g 增

加至 3.04 ng/g ($P=0.015$); 但总汞含量在不同胎龄组间差异无统计学意义 ($P=0.475$)。在脊柱裂亚型和男性 NTDs 患儿中得到一致的结果。女性患儿脐带组织甲基汞含量在不同胎龄组间差异尚无统计学意义 ($P=0.335$)。

表2 不同胎龄期神经管缺陷患儿脐带组织甲基汞与总汞含量 (ng/g, 以干重计)

Table 2 Concentrations of MeHg and T-Hg in umbilical cord of fetuses with NTDs in groups of different gestational ages (ng/g, in dry weight)

对象 Subjects	胎龄(周) Gestational age (Weeks)	甲基汞 (MeHg)			总汞 (T-Hg)			甲基汞/总汞 (MeHg/T-Hg, %)
		<i>n</i>	<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ ~ <i>P</i> ₇₅)	<i>P</i>	<i>n</i>	<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ ~ <i>P</i> ₇₅)	<i>P</i>	
全部神经管缺陷 (Total NTDs)	13~	45	1.73 (1.31~2.80)	0.015	41	6.72 (4.32~10.4)	0.475	31 (15~44)
	24~	52	1.87 (1.23~3.03)		44	5.69 (4.09~8.71)		36 (19~54)
	30~	43	2.36 (1.17~2.92)		42	6.16 (3.50~10.3)		34 (20~55)
	36~43	37	3.04 (1.81~4.36)		37	5.70 (3.95~7.21)		61 (35~69)
男性 ^a (Male)	13~	20	1.87 (1.25~3.10)	0.037	19	6.72 (4.32~11.3)	0.942	27 (13~45)
	24~	23	1.81 (1.26~3.03)		19	5.40 (4.20~8.63)		36 (23~55)
	30~	20	2.32 (1.02~3.04)		20	6.67 (3.86~10.3)		31 (18~49)
	36~43	17	3.04 (1.87~4.52)		17	5.69 (5.13~7.88)		53 (35~64)
女性 ^a (Female)	13~	20	1.62 (1.26~2.52)	0.335	18	6.00 (4.27~8.48)	0.547	34 (21~44)
	24~	26	1.93 (1.21~2.70)		22	5.10 (3.43~7.69)		39 (18~53)
	30~	18	2.13 (1.21~4.13)		17	6.46 (3.00~7.79)		36 (24~58)
	36~43	19	3.10 (1.31~4.36)		19	4.61 (3.44~7.12)		64 (34~70)
脊柱裂亚型 (Spina bifida)	13~	24	1.55 (1.18~2.46)	0.002	21	4.78 (3.45~8.48)	0.761	34 (22~45)
	24~	33	1.77 (1.26~2.66)		27	5.40 (4.20~8.80)		36 (18~55)
	30~	29	2.50 (1.53~2.92)		28	6.31 (3.66~10.3)		34 (21~56)
	36~43	28	3.15 (1.87~4.85)		28	5.90 (4.42~7.73)		61 (35~68)

[注] a: 性别缺失 14 例。

[Note] a: There are 14 missing values in gender.

2.3 胎龄与脐带组织甲基汞和总汞含量的关系

经过相关性分析 (表 3), 胎龄与脐带组织甲基汞含量呈正相关 ($P=0.012$), 相关系数为 0.188; 胎龄与总汞含量无相关性 ($P=0.069$)。在胎龄与脐带组织甲基汞含量的线性回归分析中, 纳入可能的潜在影响因素, 包括单因素线性回归 (表 4) 中 $P<0.10$ 的研究对象母亲的特征因素 (母亲年龄、文化程度、职业、引产或分娩年份、孕期饮酒) 和可能的暴露来源 (孕期食用海产品), 调整上述因素后, 胎龄仍是脐带组织甲基汞含量的影响因素 ($P<0.001$), 其他因素不变的情况下, 胎龄每增大 1 周, 甲基汞含量增加 2.4%。男性与女性患儿以及脊柱裂亚型中得到一致结果 (表 5)。

表3 胎龄与脐带组织甲基汞、总汞含量的 Spearman 相关性分析

Table 3 Spearman correlation analysis of gestational age with MeHg and T-Hg in umbilical cord

对象 Subjects	甲基汞 (MeHg)			总汞 (T-Hg)		
	<i>n</i>	相关系数 <i>r_s</i>	<i>P</i>	<i>n</i>	相关系数 <i>r_s</i>	<i>P</i>
		Correlation coefficient			Correlation coefficient	
全部神经管缺陷 (Total NTDs)	177	0.188	0.012	164	-0.142	0.069
男性 ^a (Male)	80	0.243	0.030	75	-0.067	0.570
女性 ^a (Female)	83	0.164	0.139	76	-0.162	0.163
脊柱裂亚型 (Spina bifida)	114	0.326	<0.001	104	0.035	0.726

[注] a: 性别缺失 14 例。

[Note] a: There are 14 missing values in gender.

表4 研究对象母亲特征因素与脐带组织甲基汞含量的线性回归分析

Table 4 Linear regression analysis of maternal characteristics and concentration of MeHg in umbilical cord

母亲特征因素 Maternal characteristics	回归系数 Regression coefficient	SE	<i>P</i>
年龄 Age	-0.021	0.009	0.017
文化程度 Education level	0.145	0.088	0.100
职业 Occupation	0.218	0.120	0.073
孕前 BMI Pre-pregnancy body mass index	-0.008	0.015	0.599
引产或分娩年份 Year of induction labor or delivery	0.028	0.015	0.066
孕次 Gravidity	-0.074	0.106	0.486
产次 Parity	-0.125	0.106	0.240
怀孕在取暖期 Pregnancy in the heating season	0.092	0.105	0.383
孕期被动吸烟 Passive smoking during pregnancy	-0.025	0.107	0.817
孕期饮酒 Drinking alcohol during pregnancy	-0.323	0.150	0.033
孕期饮茶 Drinking tea during pregnancy	-0.011	0.156	0.944
孕期食用海产品 Consumption of seafood during pregnancy	0.152	0.117	0.196
围孕期接触有毒物质 Exposure to toxic substances during pregnancy	0.009	0.211	0.966

表5 胎龄与脐带组织甲基汞含量的多元线性回归分析

Table 5 Multivariate linear regression analysis of gestational age and concentration of MeHg in umbilical cord

对象 Subjects	n	未调整 Unadjusted			调整后 ^a Adjusted		
		回归系数 Regression coefficient	SE	P	回归系数 Regression coefficient	SE	P
全部神经管缺陷 (Total)	177	0.016	0.007	0.018	0.024	0.007	<0.001
男性 ^b (Male)	80	0.022	0.009	0.021	0.027	0.010	0.007
女性 ^b (Female)	83	0.014	0.011	0.179	0.023	0.010	0.026
脊柱裂亚型 (Spina bifida)	114	0.026	0.008	<0.001	0.031	0.008	<0.001

[注] a : 调整母亲年龄、文化程度、职业、引产或分娩年份、孕期饮酒和孕期食用海产品 ; b : 性别缺失 14 例。

[Note] a: Adjusting for maternal age, education level, occupation, year of induction labor or delivery, and drinking alcohol and consumption of seafood during pregnancy; b: There are 14 missing values in gender.

3 讨论

本研究通过检测 177 例不同胎龄的 NTDs 患儿冻干脐带组织中甲基汞与总汞的含量, 发现随着胎龄增大甲基汞含量有一定程度增加, 但未发现总汞含量随胎龄增大而改变。在脊柱裂亚型以及不同性别患儿中结论一致。

虽然未见胎龄与胎儿体内甲基汞和总汞含量关系的研究报道, 但也有相关研究可以支持我们的发现。日本的两项研究分别纳入 116 例和 54 例健康足月分娩的产妇, 在分娩后立即采集母血、脐血与胎儿侧脐带组织检测甲基汞与总汞的含量, 发现甲基汞和总汞的含量均为脐带组织 > 脐带血 > 母血, 且脐带组织的含量约为脐带血的 9~10 倍^[10-11], 说明甲基汞与总汞可在脐带组织中蓄积。一项动物实验结果也支持我们的发现, 该研究对 SD 大鼠腹腔注射氯化甲基汞, 在相同剂量下, 暴露 24 h 的大鼠脑组织中汞含量高于暴露 20 min 的脑组织, 说明甲基汞可在脑组织中蓄积^[12]。人群研究与动物实验均报道过甲基汞代谢的性别差异^[13-14], 如男性的代谢率与尿液排泄率高于女性, 但本研究发现甲基汞的蓄积性在男性与女性中均存在。

本研究未发现脐带组织总汞随胎龄蓄积, 可能与研究人群对甲基汞和总汞的暴露量不同及甲基汞占总汞百分比有关。上述两项日本的研究中, 脐带组织甲基汞约占总汞含量的 90%~95%, 即总汞中绝大部分为甲基汞, 蓄积的主要物质为甲基汞。本研究中, 接近足月和已足月的胎儿 (36~43 周胎龄) 甲基汞占比的中位数为 61%; 而在较小胎龄组, 甲基汞在总汞中的百分比波动于 31%~36%。甲基汞的主要暴露途径是进食受污染鱼类或水稻。日本妇女鱼类摄入量, 主要暴露于甲基汞, 而本研究的对象来自北方内陆地

区山西省, 人群对鱼类、大米的摄入均较少, 而由于当地煤矿开采和生活燃煤等造成的无机汞暴露较多^[15], 在汞暴露中甲基汞占比较低, 未能观察到总汞随胎龄蓄积。此外, 在相同地区进行的 NTDs 与唇腭裂患儿胎盘组织中也未发现总汞含量随胎龄增大而增加^[7, 16]。

本研究首次以 NTDs 患儿脐带组织为样本, 比较不同胎龄 NTDs 患儿的甲基汞和总汞含量, 分析胎龄与甲基汞和总汞含量的关系。选择冻干脐带组织甲基汞或总汞作为产前汞暴露指标, 较使用湿重脐带组织的准确性和稳定性更好^[17]。但本研究也存在局限性, 首先, 研究对象均为 NTDs 患儿, 并非健康胎儿。虽然尚无研究认为 NTDs 患儿与健康胎儿对甲基汞或总汞的代谢有差异, 但若将结果直接推广到一般胎儿也需慎重; 其次, 本研究样本量有限, 而且仅利用不同胎龄期的患儿脐带组织评估甲基汞或总汞暴露水平, 而非跟踪观察胎儿在不同胎龄时期的甲基汞或总汞水平, 但在无法通过随访进行观察的情况下, 本研究可在一定程度上提示胎儿胎龄可能与甲基汞或总汞相关。

(志谢: 感谢项目实施中参与标本与问卷信息采集的各县众多医护人员, 感谢参与标本运输、问卷录入与清理的研究所的老师与同学们)

参考文献

- [1] BOTTO LD, MOORE CA, KHOURY MJ, et al. Neural-tube defects [J]. N Engl J Med, 1999, 341 (20): 1509-1519.
- [2] BLOM HJ, SHAW GM, DEN HEIJER M, et al. Neural tube defects and folate: case far from closed [J]. Nat Rev Neurosci, 2006, 7 (9): 724-731.
- [3] CLARKSON TW, VYAS JB, BALLATORI N. Mechanisms of mercury disposition in the body [J]. Am J Ind Med, 2007,

- 50 (10) : 757-764.
- [4] 钱浩骏, 叶细标, 傅华. 汞及其化合物的慢性神经毒性 [J]. 环境与职业医学, 2005, 22 (2) : 160-162, 166.
- [5] KAJIWARA Y, YASUTAKE A, ADACHI T, et al. Methylmercury transport across the placenta via neutral amino acid carrier [J]. Arch Toxicol, 1996, 70 (5) : 310-314.
- [6] CLARKSON T W. The three modern faces of mercury [J]. Environ Health Perspect, 2002, 110 (Suppl 1) : 11-23.
- [7] JIN L, ZHANG L, LI Z, et al. Placental concentrations of mercury, lead, cadmium, and arsenic and the risk of neural tube defects in a Chinese population [J]. Reprod Toxicol, 2013, 35 : 25-31.
- [8] JIN L, LIU M, ZHANG L, et al. Exposure of methyl mercury in utero and the risk of neural tube defects in a Chinese population [J]. Reprod Toxicol, 2016, 61 : 131-135.
- [9] 关铭, 张立, 张贵荣, 等. 不同孕周胎儿5种脏器中甲基汞含量的测定与研究 [J]. 中国公共卫生学报, 1997, 16 (2) : 87-89.
- [10] SAKAMOTO M, KANEOKA T, MURATA K, et al. Correlations between mercury concentrations in umbilical cord tissue and other biomarkers of fetal exposure to methylmercury in the Japanese population [J]. Environ Res, 2007, 103 (1) : 106-111.
- [11] SAKAMOTO M, MURATA K, DOMINGO JL, et al. Implications of mercury concentrations in umbilical cord tissue in relation to maternal hair segments as biomarkers for prenatal exposure to methylmercury [J]. Environ Res, 2016, 149 : 282-287.
- [12] 胡卫萱, 王文华, 贾金平. 甲基汞在脑组织中的积累和脂质过氧化作用 [J]. 环境与职业医学, 2003, 20 (5) : 331-333.
- [13] HIRAYAMA K, YASUTAKE A. Sex and age differences in mercury distribution and excretion in methylmercury-administered mice [J]. J Toxicol Environ Health, 1986, 18 (1) : 49-60.
- [14] National Research Council (US) Committee on the Toxicological Effects of Methylmercury. Toxicological effects of methylmercury [M]. Washington, DC : National Academies Press, 2000.
- [15] 田琳, 郭慧芬, 罗宏, 等. 山西某地区汞环境污染及对居民肾功能的影响 [J]. 环境与职业医学, 2008, 25 (5) : 417-419.
- [16] PI X, QIAO Y, WEI Y, et al. Concentrations of selected heavy metals in placental tissues and risk for neonatal orofacial clefts [J]. Environ Pollut, 2018, 242 : 1652-1658.
- [17] GRANDJEAN P, BUDTZ-JØRGENSEN E, JØRGENSEN P J, et al. Umbilical cord mercury concentration as biomarker of prenatal exposure to methylmercury [J]. Environ Health Perspect, 2005, 113 (7) : 905-908.

(英文编辑: 汪源; 编辑: 童玲; 校对: 丁瑾瑜)