调查研究
Investigation

脐带血重金属水平与胎儿生长发育情况的典型相关分析

丁秀丽[1]，张亚萍[1]，牛婷婷[1]，吴琪[1]，阮晔[1]，张莉[1]，牛静萍[1]，邱慧英[2]，杨晓棠[3]

1. 兰州大学公共卫生学院，甘肃 兰州 730000
2. 金昌市中西医结合医院妇产科，甘肃 金昌 737100
3. 张掖市人民医院妇产科，甘肃 张掖 734000

DOI 10.13213/j.cnki.jeom.2020.19641

摘要：

[背景] 孕期重金属环境暴露可以影响不同孕期胎儿生长发育情况，重金属暴露对哪一孕期影响最大以及综合评判孕期胎儿生长发育情况与脐带血重金属水平之间的相关关系的研究较为少见。

[目的] 了解重金属暴露状态下，不同孕期胎儿生长发育情况及与脐带血重金属水平之间的相关关系。

[方法] 2013 年 1 月至 2016 年 12 月期间，选择甘肃省某重金属污染地区（污染区）及其毗邻的位于污染地区上风侧的另一地区（对照区）作为研究地区，经知情同意后，纳入自愿配合且年龄在 22~35 周岁、在研究地点连续居住两年以上的单胎妊娠孕产妇。通过问卷调查收集孕妇的基本情况，利用 B 型超声检查不同时期胎儿双顶径、股骨长度、胎心率等，采用电感耦合等离子质谱仪测定所有孕妇分娩时新生儿脐带血镍、铜、砷水平，采用典型相关分析胎儿双顶径、股骨长度、胎心率与脐带血镍、铜、砷水平两组指标间的相关性。

[结果] 孕中、晚期和分娩时分别纳入研究对象 42、58、71 名（污染区）和 58、91、169 名（对照区）。两地区孕妇的基本情况除了孕晚期、分娩时的被动吸烟情况［污染区（84.5%、85.9%）高于对照区（44.0%、47.3%）（均 $P<0.001$）］和孕中期、分娩时的孕妇妊娠期合并症［污染区（40.5%、38.0%）高于对照区（19.0%、17.8%）（$P=0.018$，$P=0.001$）］及分娩时孕妇居住地距马路≤300 m 者和孕妇服用药物的比例［污染区（60.6%、29.6%）高于对照区（45.0%、12.4%）（$P=0.027$，$P=0.001$）］差异存在统计学意义外，其他方面差异均无统计学意义。孕中期、孕晚期、分娩时入选的污染区新生儿脐带血砷水平（0.77、0.75、0.73 μg·L^{-1}）高于对照区（0.29、0.34、0.35 μg·L^{-1}）（$P<0.001$）；孕中期、孕晚期、分娩时污染区胎儿股骨长度（35.0、60.0、70.0 mm）小于对照区（41.5、63.0、72.0 mm）（$P<0.01$）。孕中期胎儿生长发育与新生儿脐带血重金属水平存在典型相关关系，其典型相关关系式为：$U_1=0.617X_1+0.349X_2-0.430X_3$（$X_{1\text{-}3}$ 分别为双顶径、股骨长度、胎心率）；$W_1=-0.545Y_1-0.109Y_2-0.897Y_3$（$Y_{1\text{-}3}$ 分别为镍、铜、砷水平）。即胎儿双顶径、股骨长度与新生儿脐带血镍、铜、砷水平为负相关，胎儿胎心率与新生儿脐带血镍、铜、砷水平为正相关；胎儿双顶径、股骨长度与新生儿脐带血砷水平的相关性最密切。

[结论] 脐带血的重金属水平作为内暴露剂量与孕中期胎儿双顶径、股骨长度存在负相关，孕期重金属暴露对孕中期胎儿的不良影响较大。

关键词：镍；铜；砷；胎儿；生长发育；典型相关

Canonical correlation analysis between heavy metal levels in umbilical cord blood and fetal growth and development

DING Xiu-li[1], ZHANG Ya-ping[1], NIU Ting-ting[1], WU Qi[1], RUAN Ye[1], ZHANG Li[1], NIU Jing-ping[1], QIU Hui-ying[2], YANG Xiao-tang[3] (1.School of Public Health, Lanzhou University, Lanzhou, Gansu 730000, China; 2.Department of Obstetrics and Gynecology, Jinchang Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Hospital, Jinchang, Gansu 737100, China; 3.Department of Obstetrics and Gynecology, Zhangye People's Hospital, Zhangye, Gansu 734000, China)

Abstract:

[Background] Environmental exposure to heavy metals during pregnancy can affect the growth and development of fetuses at different pregnancy stages. However, few studies have been

基金项目
国家自然科学基金项目（81273025）

作者简介
丁秀丽（1994—），女，硕士生；
E-mail：dingxl18@lzu.edu.cn

通信作者
牛静萍，E-mail：niujingp@lzu.edu.cn

伦理审批 已获取
利益冲突 无申报
收稿日期 2019-09-20
录用日期 2020-02-11

文章编号 2095-9982(2020)04-0368-06
中图分类号 R122
文献标志码 A

▸引用
丁秀丽，张亚萍，牛婷婷，等.脐带血重金属水平与胎儿生长发育情况的典型相关分析[J].环境与职业医学，2020，37（4）：368-373.

▸本文链接
www.jeom.org/article/cn/10.13213/j.cnki.jeom.2020.19641

Funding
This study was funded.

Correspondence to
NIU Jing-ping, E-mail: niujingp@lzu.edu.cn

Ethics approval Obtained
Competing interests None declared
Received 2019-09-20
Accepted 2020-02-11

▸To cite
DING Xiu-li, ZHANG Ya-ping, NIU Ting-ting, et al. Canonical correlation analysis between heavy metal levels in umbilical cord blood and fetal growth and development[J]. Journal of Environmental and Occupational Medicine, 2020, 37(4): 368-373.

▸Link to this article
www.jeom.org/article/en/10.13213/j.cnki.jeom.2020.19641

conducted to evaluate which pregnancy stage is most affected and what are the correlations between fetal growth and development during pregnancy and the levels of heavy metals in umbilical cord blood.

[Objective] This study is conducted to investigate the correlation between fetal growth and development during pregnancy and heavy metal levels in umbilical cord blood under heavy metal exposure.

[Methods] A heavy metal contaminated area (pollution area) in Gansu Province and another adjacent area (control area) on the windward side of the polluted area were selected as study areas from January 2013 to December 2016. With informed consent, pregnant women with a single fetus, aged 22-35 years, and who volunteered to cooperate the study and lived in the study areas for more than two years were included. Through a questionnaire survey the basic information of the pregnant women were collected. Fetal double top diameter, femur length, and fetal heart rate at different stages were measured by ultrasonic examination. The levels of nickle (Ni), copper (Cu), and arsenic (As) in newborns' umbilical cord blood were measured during delivery with inductively coupled plasma mass spectrometer. The correlations between fetal growth and development indicators (double top diameter, femoral length, and fetal heart rate) and heavy metal levels in umbilical cord blood (Ni, Cu, and As) were analyzed by canonical correlation.

[Results] During the second trimester, the third trimester, and delivery, there were respectively 42, 58, and 71 pregnant women from the pollution area and 58, 91, and 169 pregnant women from the control area recruited in the study. Except that the pregnant women's passive smoking rates during the third trimester and delivery in the pollution area (84.5% and 85.9%, respectively) were higher than those in the control area (44.0% and 47.3%, respectively) ($Ps<0.001$), the complication rates during the second trimester and delivery in the pollution area (40.5% and 38.0%, respectively) were higher than those in the control area (19.0% and 17.8%, respectively) (P=0.018, P=0.001), and the rates of women's residential address ≤300 m away from streets and women taking medicine during pregnancy in the pollution area (60.6% and 29.6%, respectively) were higher than those in the control area (45.0% and 12.4%, respectively) (P=0.027, P=0.001), there were no significant differences in other aspects of general information between the women in the two study areas. The levels of umbilical cord blood As of subjects during the second trimester, the third trimester, and delivery in the pollution area (0.77, 0.75, and 0.73 $\mu g \cdot L^{-1}$, respectively) were higher than those in the control area (0.29, 0.34, and 0.35 $\mu g \cdot L^{-1}$, respectively) ($P<0.001$). The femoral lengths of fetuses during the second trimester, the third trimester, and delivery in the pollution area (35.0, 60.0, and 70.0 mm, respectively) were less than those in the control area (41.5, 63.0, and 72.0 mm, respectively) ($P<0.01$). Fetal growth and development in the second trimester was canonically correlated with heavy metal levels in umbilical cord blood: $U_1=0.617X_1+0.349X_2-0.430X_3$ ($X_{1\text{-}3}$ were double top diameter, femoral length, and fetal heart rate, respectively); $W_1=-0.545Y_1-0.109Y_2-0.897Y_3$ ($Y_{1\text{-}3}$ were Ni, Cu, and As levels, respectively). In other words, double top diameter and femoral length were negatively correlated with Ni, Cu, and As levels in umbilical cord blood, fetal heart rate was positively correlated with Ni, Cu, and As levels in umbilical cord blood, and fetal double top diameter and femoral length were most correlated with As level in umbilical cord blood.

[Conclusion] Heavy metal levels in umbilical cord blood as internal exposure doses are negatively correlated with double top diameter and femoral length of the second-trimester fetuses, indicating that metal exposure during pregnancy have a strong adverse health effect on the second-trimester fetuses.

Keywords: Ni; Cu; As; fetus; growth and development; canonical correlation

胎儿期细胞增生分化十分活跃，是生长发育的关键时期，因此对许多化学性、生物学、物理性等因素的易感性较高[1]。孕期胎儿的生长发育情况对胎儿产前、产后的健康起关键作用。目前已有许多研究表明孕期暴露于重金属环境对宫内胎儿发育及妊娠结局是一个重要的危险因素，$PM_{2.5}$中的重金属对孕妇的影响较大，导致其不良妊娠结局的发生率增高[2-3]。但是国内外就孕期重金属暴露对哪一个时期影响最大以及综合评判孕期胎儿生长发育情况与脐带血重金属水平之间的相关关系研究较为少见，且简单的正相关系数和负相关系数只能反映两个变量之间的关系。为了从整体上研究胎儿生长发育情况与重金属水平这两类因素之间的相关情况，本研究以脐带血重金属水平作为长期内暴露水平，运用典型相关分析（canonical correlation analysis）来探讨孕期胎儿重金属水平与胎儿生长发育情况的关系，为我国制定重金属防控措施，提高新生儿出生质量提供依据。

1 对象与方法

1.1 研究现场

本研究污染区和对照区是甘肃省两个毗邻的城市。其中：污染区矿储量丰富，矿产资源的开采、冶炼使得环境空气中的镍、砷、铜元素含量较高；而对照区位于污染区的上风侧，环境空气中的镍、砷、铜元素含量较低。

1.2 研究对象

本研究采用前瞻性队列研究的方法，选取2013年1月至2016年12月期间，污染区和对照区自愿配合且年龄在22~35周岁的孕妇。分别在孕中期（孕21~24周）、孕晚期（孕31~35周）、分娩时（孕39~40周）进行B型超声检查，且两地区研究对象的具体B超检查时间无差异（排除两组数据因孕周时间不同对胎儿

生长发育指标造成的影响）；在所有孕妇分娩时采集新生儿脐带血进行金属含量检测。排除已明确诊断存在妊娠合并症、并发症的观察对象，排除分娩时出现死产、死胎的观察对象，最终孕中期入选研究对象100名（污染区42名，对照区58名），孕晚期入选研究对象149名（污染区58名，对照区91名），分娩时入选研究对象240名（污染区71名，对照区169名）。本研究已获兰州大学公共卫生学院伦理委员会审查通过，研究过程中所有对象均知情同意。

1.3 血样采集

于所有孕妇分娩后即采集5 mL脐带血置于EDTA（乙二胺四乙酸）真空采血管中，-80℃分装储存备用。

1.4 孕妇问卷调查及胎儿相关信息

问卷调查内容包括孕妇的身高、体重、具体孕周、居住地离马路的距离、居住地附近有无工厂、主动和被动（二手烟）吸烟、饮酒、放射线接触、妊娠期合并症（妊娠期合并感冒、咳嗽、发烧等）、服用药物（非补品或营养补充剂）、孕期配方奶粉食用等情况。收集孕中期、孕晚期、分娩时B超检查的胎儿双顶径、股骨长度及胎心率资料。

1.5 实验仪器与材料

高速低温离心机（Beckman，德国），电感耦合等离子质谱仪（Agilent，美国），10 mL的EDTA真空采血管（Becton Dickinson，美国），5、2 mL的低温冻存管（Corning，美国）。

1.6 样本检测

脐带血样中镍、铜、砷含量的测定委托北京大学公共卫生学院中心仪器室利用电感耦合等离子质谱法测定。

1.7 统计学分析

采用EpiData 3.1建立数据库进行数据录入，采用SPSS 24.0统计软件进行分析。正态分布资料数据用$\bar{x}\pm s$表示，比较采用两样本t检验、完全随机设计资料的方差分析；偏态分布资料数据用M（P_{25}~P_{75}）表示，采用Mann-Whitney U检验进行比较。由于脐带血清重金属和胎儿生长发育参数指标的关系错综复杂，为了综合评判，对两组变量进行了典型相关分析，典型相关分析是把两个随机变量X、Y的相关性推广到两个随机向量$X_{p\times1}$、$Y_{q\times1}$相关关系的一种多元统计分析方法，本文中X代表孕期胎儿生长发育指标（1~3分别为双顶径、股骨长度、胎心率），Y代表脐带血重金属含量（1~3分别为镍、铜、砷），以X_1~X_3为典型变量U，以Y_1~Y_3为典型变量W。双侧检验，检验水准α=0.05。

2 结果

2.1 污染区与对照区孕妇一般特征及孕期基本情况

两地区孕妇的基本情况见表1和表2。两地区间

表1 两地区孕妇基本情况［人数（构成比/%）］

因素	分类	孕中期入选				孕晚期入选				分娩时入选			
		污染区（n=42）	对照区（n=58）	χ^2	P	污染区（n=58）	对照区（n=91）	χ^2	P	污染区（n=71）	对照区（n=169）	χ^2	P
居住地距马路距离/m	≤300	23 (54.8)	23 (39.7)	2.238	0.135	33 (56.9)	47 (51.6)	0.392	0.531	43 (60.6)	76 (45.0)	4.863	**0.027**
	>300	19 (45.2)	35 (60.3)			25 (43.1)	44 (48.4)			28 (39.4)	93 (55.0)		
附近有无工厂	有	5 (11.9)	2 (3.4)	1.535	0.215	5 (8.6)	3 (3.3)	1.067	0.302	6 (8.5)	7 (4.1)	1.068	0.301
	无	37 (88.1)	56 (96.6)			53 (91.4)	88 (96.7)			65 (91.5)	162 (95.9)		
主动吸烟	是	0 (0.0)	2 (3.4)	—	0.508*	1 (1.7)	1 (1.1)	—	1.000*	1 (1.4)	2 (1.2)	<0.001	1.000
	否	42 (100.0)	56 (96.6)			57 (98.3)	90 (98.9)			70 (98.6)	167 (98.8)		
被动吸烟	是	22 (47.6)	23 (39.7)	1.594	0.207	49 (84.5)	40 (44.0)	24.188	**<0.001**	61 (85.9)	80 (47.3)	30.703	**<0.001**
	否	20 (52.4)	35 (60.3)			9 (15.5)	51 (56.0)			10 (14.1)	89 (52.7)		
个人饮酒	是	6 (14.3)	14 (24.1)	1.478	0.224	11 (19.0)	14 (15.4)	0.325	0.568	16 (22.5)	34 (20.1)	0.177	0.674
	否	36 (85.7)	44 (75.9)			47 (81.0)	77 (84.6)			55 (77.5)	135 (79.9)		
妊娠期合并症	有	17 (40.5)	11 (19.0)	5.591	**0.018**	18 (31.0)	16 (17.6)	3.640	0.056	27 (38.0)	30 (17.8)	11.351	**0.001**
	无	25 (59.5)	47 (81.0)			40 (69.0)	75 (82.4)			44 (62.0)	139 (82.2)		
孕期服用药物	是	12 (28.6)	10 (17.2)	1.822	0.177	13 (22.4)	11 (12.1)	2.795	0.095	21 (29.6)	21 (12.4)	10.187	**0.001**
	否	30 (71.4)	48 (82.8)			45 (77.6)	80 (87.9)			50 (70.4)	148 (87.6)		
放射线接触	是	3 (7.1)	4 (6.9)	<0.001	1.000	4 (6.9)	8 (8.8)	0.011	0.916	8 (11.3)	11 (6.5)	1.553	0.213
	否	39 (92.9)	54 (93.1)			54 (93.1)	83 (91.2)			63 (88.7)	158 (93.5)		
配方奶粉食用	是	4 (9.5)	9 (15.5)	0.774	0.379	6 (10.3)	5 (5.5)	0.613	0.434	8 (11.3)	17 (10.1)	0.078	0.780
	否	38 (90.5)	49 (84.5)			52 (89.7)	86 (94.5)			63 (88.7)	152 (89.9)		
孕周	≤37	1 (2.4)	0 (0.0)	—	0.420*	3 (5.2)	2 (2.2)	0.267	0.605	1 (1.4)	3 (1.8)	<0.001	1.000
	>37	41 (97.6)	58 (100.0)			55 (94.8)	89 (97.8)			70 (98.6)	166 (98.2)		

［注］*：Fisher精确法。

除了孕晚期、分娩时孕妇的被动吸烟情况和孕中期、分娩时的孕妇妊娠期合并症及分娩时孕妇居住地距马路距离和孕妇服药情况的差异存在统计学意义（$P<0.05$）外，其他方面差异均无统计学意义。

2.2 两地区胎儿生长发育情况及分娩时新生儿脐带血镍、铜、砷的暴露水平

两地区胎儿生长发育情况见表2。孕中期B超检查结果污染区胎儿双顶径、股骨长度均低于对照区（$P<0.001$），而胎心率高于对照区（$P<0.01$）。孕晚期和分娩时的污染区胎儿股骨长度均低于对照区（$P<0.01$），但双顶径均高于对照区，且差异具有统计学意义（$P<0.05$）。

两地区新生儿脐带血镍、铜、砷水平见表2。孕中期、孕晚期和分娩时入选孕妇的新生儿脐带血除砷水平在污染区均高于对照区（$P<0.001$）外，镍和铜的水平在两地区间差异均无统计学意义。

表2 两地区孕妇及胎儿的一般情况 [M (P_{25}, P_{75})]

因素	孕中期入选				孕晚期入选				分娩时入选			
	污染区（n=42）	对照区（n=58）	Z	P	污染区（n=58）	对照区（n=91）	Z	P	污染区（n=71）	对照区（n=169）	Z	P
孕妇一般情况												
BMI/kg·m^{-2}	22.70 (20.70, 24.80)	23.40 (20.60, 25.80)	-1.048	0.295	22.66 (20.39, 23.63)	22.86 (20.20, 25.53)	-0.716	0.474	22.41 (20.31, 24.09)	22.77 (20.57, 25.74)	-1.569	0.117
B超检查孕周	22.1 (21.9, 22.3)	22.7 (21.0, 23.5)	-1.608	0.108	32.4 (32.1, 34.5)	33.3 (31.7, 34.6)	-0.516	0.606	39.0 (39.0, 40.0)	40.0 (39.0, 40.0)	-1.321	0.186
胎儿生长发育												
双顶径/mm	55 (51, 56)	57 (55, 59)	-3.836	**<0.001**	85 (83, 88)	82 (80, 89)	2.348	**0.019**	94 (93, 97)	94 (92, 95)	2.691	**0.007**
股骨长度/mm	35.0 (33.0, 37.0)	41.5 (38.0, 44.0)	-6.414	**<0.001**	60.0 (59.0, 62.0)	63.0 (58.0, 69.0)	-3.280	**0.001**	70.0 (68.0, 71.0)	72.0 (71.0, 74.0)	-6.819	**<0.001**
胎心率/次·min^{-1}	148 (146, 151)	145 (140, 150)	2.654	**0.008**	142 (140, 145)	142 (136, 148)	0.900	0.368	140 (137, 145)	140 (136, 146)	0.414	0.679
新生儿脐带血重金属水平/μg·L^{-1}												
镍	1.33 (0.71, 2.08)	1.42 (0.86, 2.30)	-1.058	0.290	1.37 (0.94, 1.89)	1.31 (0.78, 2.14)	0.066	0.947	1.32 (0.91, 1.69)	1.40 (0.78, 2.23)	-0.901	0.367
铜	559.43 (517.08, 601.10)	576.90 (541.95, 602.23)	-1.372	0.170	581.90 (522.80, 695.40)	575.30 (538.20, 601.40)	0.547	0.584	553.10 (518.50, 600.30)	570.00 (534.90, 603.50)	-1.220	0.222
砷	0.77 (0.38, 1.10)	0.29 (0.20, 0.56)	5.232	**<0.001**	0.75 (0.52, 0.95)	0.34 (0.18, 0.50)	6.195	**<0.001**	0.73 (0.42, 0.95)	0.35 (0.23, 0.56)	6.218	**<0.001**

2.3 新生儿脐带血重金属水平与胎儿生长发育情况之间的典型相关分析

新生儿脐带血的重金属水平与胎儿不同时期生长发育情况的典型相关分析结果见表3。两变量组之间的典型相关分析分别得出3对典型变量，只有孕中期入选者的第1对典型变量相关性存在统计学意义。

表3 脐带血重金属水平与胎儿生长发育的典型相关系数及其假设检验结果

分期	序号	典型相关系数	特征值	近似F值	P
孕中期入选（n=100）	1	0.34	0.129	2.23	**0.021**
	2	0.26	0.072	2.01	0.095
	3	0.12	0.014	1.30	0.258
孕晚期入选（n=149）	1	0.24	0.060	1.22	0.280
	2	0.13	0.017	0.64	0.632
	3	0.04	0.001	0.18	0.673
分娩时入选（n=240）	1	0.21	0.046	1.71	0.083
	2	0.11	0.012	1.18	0.320
	3	0.09	0.008	1.82	0.179

对孕中期胎儿生长发育指标与新生儿脐带血重金属水平的第1对典型相关分析进一步研究，结果显示见表4。

表4 脐带血重金属水平与孕中期胎儿生长发育指标的标准化典型相关系数

变量	U_1	U_2	U_3	变量	W_1	W_2	W_3
双顶径（X_1）	0.617	-0.037	1.290	镍（Y_1）	-0.545	0.703	-0.504
股骨长度（X_2）	0.349	0.524	-1.289	铜（Y_2）	-0.109	0.707	0.723
胎心率（X_3）	-0.430	0.910	0.093	砷（Y_3）	-0.897	-0.376	-0.252

第一对典型变量与原始指标的标准化线性组合为：$U_1=0.617X_1+0.349X_2-0.430X_3$（$X_{1\text{-}3}$分别为双顶径、股骨长度、胎心率）；$W_1=-0.545Y_1-0.109Y_2-0.897Y_3$（$Y_{1\text{-}3}$分别为镍、铜、砷水平）。

孕中期胎儿双顶径、股骨长度与新生儿脐带血镍、铜、砷水平均为负相关，胎心率与脐带血镍、铜、砷水平呈正相关。孕中期胎儿双顶径、股骨长度和胎心率与新生儿脐带血砷水平的相关性最密切，即脐带血中砷的水平升高，孕中期胎儿双顶径、股骨长度减小，而胎儿心率升高。

3 讨论

砷是一种环境中无处不在的元素，在自然界中主要以硫化物的形式存在，如雌黄和雄黄，在生物体中主要以三价和五价状态存在。重金属镍、铜是人体所

必需的微量元素，对于维持人体正常的生理功能发挥着重要的意义，但是过量的摄入会对人体健康产生不良影响。胚胎发育是人类生命在较短时间内进行一系列快速而又复杂变化的过程，极易受环境因素的不良刺激而导致发育异常[4]。许多动物实验及人群流行病学研究表明，砷具有潜在的发育毒性，砷对母体和胚胎会产生双重毒害作用并且影响子代的健康，砷可通过母体胎盘屏障进入到胚胎[5]，产生相关胚胎毒性，严重者会造成畸形和死亡。Cabrera-Rodríguez 等[6]在探讨脐带血中金属水平与新生儿生长发育指标之间关系的研究表明，脐带血中镍水平与新生儿的出生体重之间呈现负相关关系。动物实验也发现，孕期暴露于镍元素的小鼠其后代小鼠病死率增高[7]，同时部分毒性还可以通过母乳传给后代，对后代造成极大的危害。此外，镍还具有胚胎毒性，能对发育中的胚胎造成严重危害[8]，高暴露状态下会增加骨骼畸变，包括胎鼠鼻骨、额骨、顶骨、顶内骨、颅骨、腕骨、掌骨、跗骨、跖骨和趾骨缺乏或者骨化减少。因此，本研究欲探讨孕妇暴露于镍、铜、砷环境对不同孕期胎儿生长发育的影响。

孕妇孕期的暴露环境、个人生活习惯、孕期营养状况及孕周等和胎儿的生长发育息息相关。孕期暴露于重金属污染空气时，羊水中金属含量和孕妇年龄与具体怀孕周期存在关联[9]。本研究于孕中期（孕21~24周）、孕晚期（孕31~35周）、分娩时（孕39~40周）对孕妇进行B超检查，污染区和对照区孕妇孕周差异无统计学意义，使得两地区的胎儿生长发育指标具有可比性。胎儿的股骨长度是孕中期超声的一项常规检查项目，常常用来估计妊娠龄大小，评估胎儿宫内生长情况，诊断胎儿骨骼发育状况[10]。一些研究表明，孕中期孤立型股骨短会导致不良妊娠结局，比如：小于胎龄儿、足月低出生体重儿、早产和轻度子痫前期[11-13]。本研究发现污染区新生儿脐带血砷水平（0.77、0.75、0.73 μg·L^{-1}）高于对照区（0.29、0.34、0.35 μg·L^{-1}），污染区孕中、孕晚、分娩时胎儿股骨长度（35.0、60.0、70.0 mm）均低于对照（41.5、63.0、72.0 mm），这提示金属砷会影响胎儿股骨长度的发育。这与 Kippler 等[14]的一项纵向人群研究结果一致：母体砷暴露与胎儿的大小呈负相关，尤其是胎儿的头部和股骨的长度。对于主要影响机制，Mikelson 等[15]的研究认为母体的微量金属状态与11β 羟基类固醇脱氢酶2型（11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2，11β-HSD2）的表达有关，胎盘11β-HSD2的表达与胎儿的生长潜能有关。

典型相关是研究两组变量之间相关关系的一种多元统计方法。它借助主成分分析的思想，分别寻找两组变量线性组合，使生成的新综合变量能代表原始变量的大部分信息，且使两组变量生成的新的两个综合变量的相关程度最大，这样新的综合变量成为第一对典型相关变量。同样的方法可以找到第二对、第三对或者更多对的典型相关变量。利用各对综合变量之间的相关性更加全面地反映原来两组变量之间的整体相关性。梁翠玲等[16]利用典型相关分析了血清重金属含量与中国年轻男性精液质量之间的关系；Olivares-Rubio 等[17]利用典型相关分析了污染水的重金属含量与水中鱼的雌激素响应之间的关系；Peng 等[18]利用典型相关分析了养殖场猪粪便中重金属含量与微生物群落组成之间的关系；Pereir 等[19]利用典型相关方法分析了水污染环境下鱼鳃的病理组织变化和氧化应激之间的关系。脐带血清重金属和胎儿生长发育参数指标的关系错综复杂，为了综合评判，本研究对两组变量进行了典型相关分析。只有孕中期的胎儿生长发育指标与脐带血重金属含量之间存在典型相关，孕中期胎儿双顶径、股骨长度与脐带血砷的水平相关性最高，且为负向相关。提示脐带血中砷的水平升高，孕中期胎儿双顶径、股骨长度减小，而胎儿胎心率升高。孕中期胎儿双顶径、股骨长度与脐带血镍水平也为负向相关。

综上，孕妇在孕期暴露于镍、砷环境下可能会影响胎儿的生长发育，降低胎儿在孕中期的双顶径以及孕中期、孕晚期、分娩时的股骨长度。脐带血的重金属水平作为内暴露剂量与孕中期胎儿生长发育情况存在典型相关。

本研究从整体上通过典型相关分析胎儿生长发育与重金属水平这两类因素之间的相关情况，并探讨了孕期重金属暴露对不同孕期胎儿生长发育的影响，可为后续重金属与健康关联性的研究提供一些新的分析思路。但本研究也存在一定局限性：一方面本研究以新生儿脐带血作为内暴露剂量不能完全代表孕中期、孕晚期胎儿的暴露水平；另一方面，本研究的样本量略显不足，故可能对结果造成一定的影响。

参考文献

[1] 马宁，李丽华. 胎儿期环境因素对脑发育的影响 [J]. 中国儿童保健杂志，2015，23（8）：821-823.

[2] 刘涛，付丽，杨心怡，等. 孕妇不同孕期 $PM_{2.5}$ 暴露对胎儿生长发育的影响 [C] //2018 环境与健康学术会议 —— 精准环境健康：跨学科合作的挑战论文汇编. 北京：中国毒理学会，2018：426-427.

[3] 张远，裴丽君. $PM_{2.5}$ 污染与低出生体重发生风险关联的研究进展 [J]. 中国生育健康杂志，2019，30 (1)：79-82.

[4] HEI M Y，YI Z W. Environmental factors for the development of fetal urinary malformations [J]. World J Pediatr，2014，10 (1)：17-23.

[5] 王晓明，孙振高，杨毅，等. 重金属与胚胎停育相关性研究进展 [J]. 中国优生与遗传杂志，2016，24 (11)：5-7.

[6] CABRERA-RODRÍGUEZ R，LUZARDO O P，GONZÁLEZ-ANTUÑA A，et al. Occurrence of 44 elements in human cord blood and their association with growth indicators in newborns [J]. Environ Int，2018，116：43-51.

[7] SAINI S，NAIR N，SAINI M R. Effects of gestational administration of nickel on postnatal development in Swiss albino mice [J]. Hum Exp Toxicol，2014，33 (12)：1199-1208.

[8] SAINI S，NAIR N，SAINI M R. Prenatal exposure to nickel on pregnant Swiss albino mice and fetal development [J]. Toxicol Environ Chem，2014，96 (4)：650-659.

[9] SULIBURSKA J，KOCYŁOWSKI R，KOMOROWICZ I，et al. Concentrations of mineral in amniotic fluid and their relations to selected maternal and fetal parameters [J]. Biol Trace Elem Res，2016，172 (1)：37-45.

[10] 孙晓燕. 怀孕中期胎儿孤立型股骨短的临床意义 [J]. 分子影像学杂志，2015，38 (3)：211-213.

[11] GOETZINGER K R，CAHILL A G，MACONES G A，et al. Isolated short femur length on second-trimester sonography：a marker for fetal growth restriction and other adverse perinatal outcomes [J]. J Ultrasound Med，2012，31 (12)：1935-1941.

[12] VENTURA W，HUAMAN J，NAZARIO C E，et al. Perinatal outcomes after sonographic detection of isolated short femur in the second trimester [J]. J Clin Ultrasound，2012，40 (2)：63-67.

[13] VERMEER N，BEKKER M N. Association of isolated short fetal femur with intrauterine growth restriction [J]. Prenat Diagn，2013，33 (4)：365-370.

[14] KIPPLER M，WAGATSUMA Y，RAHMAN A，et al. Environmental exposure to arsenic and cadmium during pregnancy and fetal size：a longitudinal study in rural Bangladesh [J]. Reprod Toxicol，2012，34 (4)：504-511.

[15] MIKELSON C，KOVACH M J，TROISI J，et al. Placental 11β-Hydroxysteroid dehydrogenase type 2 expression：Correlations with birth weight and placental metal concentrations [J]. Placenta，2015，36 (11)：1212-1217.

[16] 梁翠玲，武俊青，高尔生，等. 中国年轻男性精液质量与血清重金属含量的典型相关分析 [J]. 中国卫生统计，2003，20 (3)：133-136.

[17] OLIVARES-RUBIO H F，DZUL-CAAMAL R，GALLEGOS-RANGEL M E，et al. Relationship between biomarkers and endocrine-disrupting compounds in wild *Girardnichthys viviparus* from two lakes with different degrees of pollution [J]. Ecotoxicology，2015，24 (3)：664-685.

[18] PENG Z，ZHANG J，FANNING S，et al. Effects of metal and metalloid pollutants on the microbiota composition of feces obtained from twelve commercial pig farms across China [J]. Sci Total Environ，2019，647：577-586.

[19] PEREIR S，PINTO A L，CORTES R，et al. Gill histopathological and oxidative stress evaluation in native fish captured in Portuguese northwestern rivers [J]. Ecotoxicol Environ Saf，2013，90：157-166.

（**英文编辑**：汪源；**编辑**：丁瑾瑜；**校对**：王晓宇）