

孕期铊暴露对胎儿生长发育影响的出生队列研究

王航^a, 周钰涵^a, 王彭彭^a, 史慧静^b, 张蕴晖^a

复旦大学公共卫生学院 a. 环境卫生学教研室 b. 妇幼与儿少卫生教研室, 上海 200032

DOI 10.13213/j.cnki.jeom.2021.21005

摘要:

[背景] 流行病学研究发现孕期铊暴露会导致不良出生结局。

[目的] 探讨孕期铊暴露对胎儿生长发育和出生结局的影响及铊暴露健康效应的关键窗口期。

[方法] 基于上海市亲子队列, 共 146 对母子纳入本研究中。采用自制的问卷调查研究对象的人口学信息以及母婴健康数据。在孕早、中、晚期抽取孕妇血液, 分娩后立刻采集新生儿脐血, 通过电感耦合等离子质谱法检测不同孕期孕妇血液及脐血中铊浓度。采用混合效应模型探究孕期铊暴露对胎儿生长发育(双顶径、头围、腹围、股骨长、肱骨长)的影响, 进一步运用线性回归模型探索铊暴露健康效应的关键窗口期。

[结果] 血液样本中铊的检出率均大于 99.0%。孕早、中、晚期母血铊质量浓度的 $M(P_{25}, P_{75})$ 分别为 38.7 (32.3, 50.1)、44.3 (34.3, 56.7)、45.0 (34.9, 54.6) $\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$, 全孕期母血中铊质量浓度为 42.7 (34.2, 53.3) $\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$, 脐血铊质量浓度为 23.8 (17.2, 35.0) $\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$ 。调整混杂因素后, 混合效应模型分析结果发现, 孕期铊暴露与胎儿双顶径呈负相关 ($b=-0.91$, 95% $CI: -1.78\sim-0.02$), 与其余指标关联均无统计学意义 ($P>0.05$); 校正铅、镉、钙、锰的影响后, 关联一致。对铊暴露水平进行四分位数法分组, 发现孕早期血液中铊质量浓度每增加一个四分位数, 孕早期胎儿双顶径、头围、股骨长和肱骨长分别减少 3.0、10.9、2.6、3.1 mm; 孕晚期胎儿头围、腹围分别增加 8.3、16.3 mm; 孕晚期血液中铊质量浓度每增加一个四分位数, 孕晚期胎儿腹围、股骨长分别增加 7.3、2.1 mm; 脐血铊质量浓度每增加一个四分位数, 胎儿出生体长增加 0.07 mm, 其余指标关联均无统计学意义 ($P>0.05$)。

[结论] 孕期铊暴露对胎儿宫内生长发育及出生结局存在不良影响, 孕早期为铊暴露健康效应的关键窗口期。

关键词: 铊; 孕期暴露; 胎儿生长发育; 出生队列

Prenatal thallium exposure and fetal growth: A prospective birth cohort study WANG Hang^a, ZHOU Yuhang^a, WANG Pengpeng^a, SHI Huijing^b, ZHANG Yunhui^a (a. Department of Environment Health b. Department of Maternal, Child and Adolescent Health, School of Public Health, Fudan University, Shanghai 200032, China)

Abstract:

[Background] Epidemiological studies have revealed that prenatal thallium exposure can lead to adverse birth outcomes.

[Objective] This study is designed to explore the effects of prenatal thallium exposure on fetal growth and birth outcomes, and assess the critical window period for the health effects of thallium exposure.

[Methods] A total of 146 pregnant women and their children participated in this study, who were recruited to the Shanghai Maternal-Child Pairs Cohort (MCPC). Information of demographic characteristics and mother and child health was collected by self-designed questionnaires. Inductively coupled plasma mass spectrometry (ICP-MS) was used to detect the concentration of thallium in maternal blood in different gestational periods and cord blood of newborns. A mixed-effect model was used to explore the effect of thallium exposure during pregnancy on fetal growth and development (such as double top diameter, head circumference, abdominal circumference, femur length, and humerus length), and a linear regression model was further used to explore the critical window period for the health effects of thallium exposure.

[Results] The positive rate of thallium in blood samples was more than 99.0%. The median (P_{25}, P_{75})

基金项目

上海市第五轮公共卫生体系建设三年行动计划重点学科项目 (GWV-10.1-XK08)

作者简介

王航 (1997-), 女, 硕士生;
E-mail: 20111020036@fudan.edu.cn

通信作者

张蕴晖, E-mail: yhzhang@shmu.edu.cn

伦理审批 已获取

利益冲突 无申报

收稿日期 2021-01-05

录用日期 2021-04-06

文章编号 2095-9982(2021)05-0454-06

中图分类号 R17

文献标志码 A

引用

王航, 周钰涵, 王彭彭, 等. 孕期铊暴露对胎儿生长发育影响的出生队列研究 [J]. 环境与职业医学, 2021, 38 (5): 454-459.

本文链接

www.jeom.org/article/cn/10.13213/j.cnki.jeom.2021.21005

Funding

This study was funded.

Correspondence to

ZHANG Yunhui, E-mail: yhzhang@shmu.edu.cn

Ethics approval Obtained

Competing interests None declared

Received 2021-01-05

Accepted 2021-04-06

To cite

WANG Hang, ZHOU Yuhang, WANG Pengpeng, et al. Prenatal thallium exposure and fetal growth: A prospective birth cohort study [J]. Journal of Environmental and Occupational Medicine, 2021, 38(5): 454-459.

Link to this article

www.jeom.org/article/en/10.13213/j.cnki.jeom.2021.21005

values of thallium in maternal blood were 38.7 (32.3, 50.1), 44.3 (34.3, 56.7), and 45.0 (34.9, 54.6) $\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$ in the first, second, and third trimesters of pregnancy, respectively. The thallium concentrations in maternal blood during whole pregnancy were 42.7 (34.2, 53.3) $\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$, and 23.8 (17.2, 35.0) $\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$ in umbilical cord blood. After adjusting for confounding factors, the results of mixed-effect model showed that the exposure level of thallium during pregnancy was negatively correlated with fetal double top diameter ($b=-0.91$, 95% CI : -1.78 - -0.02), and not correlated with the other fetal growth indicators ($P>0.05$); the results were consistent after excluding the influence of lead, cadmium, manganese, and calcium. After thallium concentration was grouped by quartiles, it was found that when thallium concentration was increased by one quartile in the first trimester, the fetal double top diameter, head circumference, femur length, and humerus length were reduced by 3.0, 10.9, 2.6, and 3.1 mm, and the head circumference and abdominal circumference of the fetuses were increased by 8.3 and 16.3 mm, respectively; the fetal abdominal circumference and femur length were increased by 7.3 and 2.1 mm for each quartile increase of thallium concentration in blood in the third trimester, respectively; each quartile increase in thallium concentration in umbilical cord blood resulted in an increase in birth body length of 0.07 mm, but was not associated with other indicators ($P>0.05$).

[Conclusion] Thallium exposure during pregnancy has a negative effect on intrauterine growth and development and birth outcomes of the fetuses. The first trimester might be the critical exposure window for thallium to affect fetal growth and development.

Keywords: thallium; prenatal exposure; fetal growth; birth cohort

疾病的胚胎起源学说认为, 儿童期和成人期的疾病和健康损害源自胚胎期暴露的影响, 包括物质环境因素和社会环境因素。在胚胎发育期, 快速发育的个体容易受到环境污染物的影响, 产生发育迟滞和不良出生结局等问题, 并可能对后续的发育和代谢性疾病的发生造成持续的影响。因此, 关注胚胎发育敏感期的环境污染物暴露, 特别是低剂量混合暴露对胚胎发育的影响及其可能机制, 对于解释出生后及成年期疾病的发生和进展具有非常重要的意义。

作为一种新型污染物, 铊 (thallium, Tl) 呈银白色, 是一种质地较软但剧毒的重金属元素, 主要以化合物的形式存在于各种环境介质中^[1]。铊是一种伴生元素, 自然界中含量较低, 大陆地壳中平均质量分数为 $490.0\text{ ng}\cdot\text{g}^{-1}$, 海水中平均质量分数为 $13.0\text{ ng}\cdot\text{g}^{-1}$ ^[2], 河水中平均质量分数为 $6.6\text{ ng}\cdot\text{g}^{-1}$ ^[3]。目前土壤中的铊元素主要来源于成土母质及人类活动。随着工业的快速发展, 铊及其化合物被广泛运用于现代工业, 包括制造特种保险丝及超导材料, 以及运用于国防科技和医学领域。据统计, 在全球范围内, 每年释放到环境中的铊约为 5000 t ^[4]。

人群主要通过食物及饮用水接触铊, 其主要吸收部位为消化道、呼吸道和皮肤黏膜, 随后进入血液并扩散至全身各个器官, 从而导致多种疾病, 如食道癌、肺癌、大肠癌等^[1]。铊在人体中具有蓄积性, 主要蓄积在肾脏、肝脏和骨骼中, 并通过泌尿道及胃肠道排出^[5]。铊在动物体内的分布与在人体内大致相同。通过放射自显影技术观察发现, 铊可以通过妊娠小鼠的胎盘屏障, 在胚胎组织中蓄积^[1]。人群流行病学研究发现, 孕期铊暴露会导致不良出生结局, 如胎儿死亡率升高、早产和低出生体重等^[1]。

不同孕期对环境暴露的易感性不同, 在妊娠的不

同阶段接触污染物, 即使剂量相当, 产生的影响可能也完全不同^[6]。此前的研究发现胎儿生长发育会受到孕期铊暴露的影响^[1], 但目前国内外关于环境铊暴露对人群健康影响的数据十分有限, 关于低剂量铊暴露与胎儿生长发育关联的人群研究证据较少。因此, 本研究在上海市亲子队列 (Maternal-Child Pairs Cohort, MCPC) 研究的基础上, 评估孕妇孕早、中、晚期血液和脐血铊暴露水平, 探讨孕期铊暴露对胎儿生长发育和出生结局的影响及铊暴露健康效应的关键窗口期。

1 对象与方法

1.1 研究对象

研究对象为 MCPC 研究中的孕产妇及其子代。MCPC 纳入标准: (1) 年满 20 周岁且沟通无障碍; (2) 孕前在上海的居住时间超过一年; (3) 计划在项目指定的两家医院开展后续产检和分娩。排除标准: (1) 计划 3 年内离开上海的妇女; (2) 已确诊患有慢性疾病的妇女 (例如高血压、糖尿病、心脏病等)。在孕早 (16~18 周)、中 (24~28 周)、晚 (30~34 周) 期和分娩期分别采集母亲血液及脐血样本。

上海市 MCPC 研究于 2016 年 4 月开始在上海市松江区妇幼保健院和上海市浦东医院同时开展队列人群的招募工作, 截止至 2018 年 12 月, 剔除宫外孕、流产、死胎死产、双胞胎妊娠后, 本研究共纳入 146 名孕妇, 分析样本数分别为孕早期 82 例, 孕中期 93 例, 孕晚期 107 例, 脐带血 101 例。本研究经复旦大学伦理委员会批准 (批准号: IRB#2016-04-0587-EX, 国际注册号: IRB00002408&FWA00002399), 所有研究对象均签署知情同意书。

1.2 问卷调查和母婴健康数据获取

由经过统一培训的护士对研究对象进行面对面

的问卷调查, 问卷内容包括: 家庭年收入、母亲受教育程度、孕妇年龄、孕前身体质量指数 (body mass index, BMI)、分娩方式、胎儿性别、产次、生活行为因素 (吸烟、饮酒、体育锻炼等)。

使用医院病历系统收集孕妇产前健康状况 (末次月经时间和孕前体重)、妊娠并发症 (如妊娠期高血压综合征、妊娠期糖尿病、贫血等)、分娩信息 (如分娩孕周、产次、分娩方式等), 以及婴儿性别、出生结局数据 (双顶径、头围、腹围、股骨长、肱骨长、出生体重、出生体长)。

1.3 血液样本中铊含量测定

在孕早、中、晚期抽取孕妇血液, 分娩后立即采集新生儿脐血, 随后将血液样品储存于聚丙烯试管并保存于 -80°C 冰箱中。实验分析时, 使用 $0.14\text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 硝酸制作目标元素的标准溶液, 并且用 $0.14\text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 硝酸制作内标。随后在室温下解冻样品, 并将 1 mL 样品与 2% (质量分数) 硝酸一起转移至 15 mL 聚丙烯锥形离心管中, 使得最终体积达到 5 mL , 完成过夜硝化。之后采用电感耦合等离子质谱法 (Agilent 7700, 安捷伦科技公司, 美国) 检测样品中铊元素质量浓度 (后称: 浓度)^[7]。以 $0.0005\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 为定量检测限。本研究中, 若低于检出限, 则使用 $1/\sqrt{2}$ 检出限 ($0.0005\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$) 替代^[8]。

1.4 统计学分析

采用 EpiData 3.1 建立统一数据库, 现场调查问卷经统一编号和核对后, 实施数据双录入。使用 R 3.5.3 软件进行数据分析。首先使用 K-W 检验分析不同特征孕妇及新生儿铊浓度分布的差异; 随后调整混杂因素 (孕妇年龄、孕前 BMI、胎儿性别、产次、受教育程度、家庭经济状况、分娩方式、是否患有妊娠期高血压综合征及妊娠期糖尿病、检测孕周或分娩孕周、被动吸烟和金属铅、镉、钙、锰浓度), 采用混合效应模型分析孕期铊暴露对胎儿生长发育的影响; 最后对铊元素浓度进行四分位数分组, 通过线性回归模型, 探究不同孕期暴露对胎儿生长发育及出生结局的影响是否存在区别。计算 b 及其 95% 可信区间 (confidence interval, CI), 检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 不同特征孕妇及新生儿的铊浓度分布

本研究纳入 146 对母婴, 孕妇年龄为 (30.1 ± 4.4) 岁, 孕前 BMI 为 $(21.6\pm 3.1)\text{ kg}\cdot\text{m}^{-2}$, 分娩孕周为 (39.0 ± 1.9) 周, 无孕妇吸烟。K-W 检验显示不同特征孕妇的全孕期铊浓度分布差异无统计学意义 (均 $P>0.050$), 不同

出生体重的新生儿的铊浓度分布差异有统计学意义 ($P=0.046$), 见表 1。

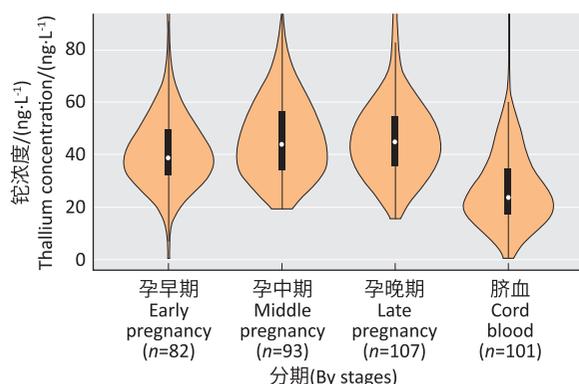
表 1 不同特征孕妇及新生儿的铊浓度分布比较

Table 1 Comparison of thallium concentration distribution in pregnant women and newborns with different characteristics

变量 Variable	人数 <i>n</i>	构成比/% Proportion/ %	铊孕期平均浓度/ ($\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$) Thallium concentration during pregnancy/ ($\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$) ($\bar{x}\pm s$)	<i>P</i>
孕妇受教育程度 (Maternal education)				0.385
初中 (Middle school)	1	0.7	37.5 \pm 0.0	
中专或高中 Secondary technical school and high school	12	8.2	50.2 \pm 18.1	
大专 (College)	33	32.9	41.2 \pm 12.5	
大学及以上 (Bachelor and above)	100	58.2	45.7 \pm 17.5	
家庭年收入 / 万元 Family annual income/ $\times 10^4$ yuan				0.655
<10	12	8.2	46.3 \pm 12.7	
10~30	121	82.9	45.2 \pm 17.4	
>30	13	8.9	41.3 \pm 11.9	
产次 (Parity)				0.145
0	83	56.9	43.6 \pm 14.8	
≥ 1	63	43.2	46.8 \pm 18.6	
妊娠期高血压综合征 Pregnancy-induced hypertension syndrome				0.736
是 (Yes)	2	1.4	70.2 \pm 56.3	
否 (No)	144	98.6	44.6 \pm 15.7	
妊娠期糖尿病 (Gestational diabetes)				0.083
是 (Yes)	20	13.7	52.0 \pm 20.7	
否 (No)	126	86.3	43.8 \pm 15.6	
分娩孕周 / 周 Gestational age of delivery/weeks				0.537
<37	4	2.7	48.7 \pm 13.9	
≥ 37	142	97.3	44.9 \pm 16.7	
新生儿出生体重 (Newborn's birth weight)				0.046
低出生体重 (Low birth weight)	10	6.9	35.5 \pm 16.6	
正常出生体重 (Normal birth weight)	126	86.3	44.9 \pm 15.2	
巨大儿 (Giant)	10	6.9	54.9 \pm 27.2	
新生儿性别 (Newborn's sex)				0.191
男 (Boy)	63	43.2	47.6 \pm 19.2	
女 (Girl)	83	56.9	42.9 \pm 14.0	
是否被动吸烟 (Passive smoking)				0.078
是 (Yes)	39	26.7	41.6 \pm 12.9	
否 (No)	107	73.3	46.2 \pm 17.6	
合计 (Total)	146	100.0	45.0 \pm 16.6	

2.2 铊暴露水平分布特征

本研究所使用的血液样本中铊的检出率均大于 99.0% 。孕早、中、晚期母血铊浓度的 $M (P_{25}, P_{75})$ 分别为 $38.7 (32.3, 50.1)$ 、 $44.3 (34.3, 56.7)$ 、 $45.0 (34.9, 54.6)\text{ ng}\cdot\text{L}^{-1}$, 见图 1。全孕期母血中铊浓度为 $42.7 (34.2, 53.3)\text{ ng}\cdot\text{L}^{-1}$, 脐血铊浓度为 $23.8 (17.2, 35.0)\text{ ng}\cdot\text{L}^{-1}$; 经计算可得其 F-M 比值 (fetus-maternal ratio) 为 0.6 。



[注] 图中白点代表 M 。黑色矩形是 $P_{25} \sim P_{75}$ 的范围；上下贯穿的黑线代表最小非异常值到最大非异常值的区间；橙色形状为核密度估计，图形纵轴方向长度代表数据弥散程度，横轴方向长度代表在某纵坐标位置数据分布量。

[Note] White dot in the figure represents the median. The black rectangle is the range from $P_{25} \sim P_{75}$. The black line running through the top and bottom represents the interval from the minimum non-outliers to the maximum non-outliers. The outer shape of the orange rectangle is the kernel density estimation. The length along the vertical axis of the graph represents the degree of data dispersion, and the length along the horizontal axis represents the data distribution at a certain ordinate position.

图1 样本铊浓度分布

Figure 1 Sample thallium concentration distribution

2.3 孕期铊暴露对胎儿生长发育影响的纵向分析结果

重复测量数据的混合效应模型分析结果表明，调整混杂因素后，孕妇孕期铊暴露与胎儿双顶径呈负相关 ($b = -0.91$, 95% $CI: -1.78 \sim -0.02$)，即血液中铊浓度每增加 $10 \text{ ng} \cdot \text{L}^{-1}$ ，双顶径减少 0.91 mm 。而孕妇孕期铊暴露与胎儿头围、腹围、股骨长、肱骨长关联无统计学意义 (均 $P > 0.05$)，见表2。校正铅、镉、钙的影响后，结果一致。

表2 孕期铊暴露与胎儿生长发育的关联

Table 2 Association between thallium exposure during pregnancy and fetal growth and development

生长发育 Growth and development	b	95% CI	p	校正 P Adjusted P
双顶径 (Double top diameter)	-0.91	(-1.78~-0.02)	0.049	0.029
头围 (Head circumference)	-2.56	(-5.15~0.13)	0.066	0.055
腹围 (Abdominal circumference)	-2.75	(-6.94~1.36)	0.199	0.248
股骨长 (Femur length)	-0.32	(-1.03~0.43)	0.403	0.406
肱骨长 (Humerus length)	-0.33	(-2.08~1.43)	0.724	0.709

[注] 协变量：孕妇年龄、孕前BMI、母亲受教育程度、家庭经济状况、检测孕周、是否患有妊娠期高血压综合征、是否患有高血压、分娩方式、产次、胎儿性别、是否被动吸烟；校正时增加金属铅、镉、锰、钙的浓度。

[Note] Covariates: maternal age, pre-pregnancy BMI, maternal education, family economic status, gestational age, pregnancy-induced hypertension, hypertension, delivery mode, parity, newborn's sex, and passive smoking. The concentrations of lead, cadmium, manganese, and calcium are added for further adjustment.

2.4 不同孕期铊暴露水平对胎儿生长发育的影响

母血各期铊暴露水平四分位组的 $M (P_{25}, P_{75})$ 分

别为：孕早期 $29.4 (26.6, 30.7)$ 、 $36.4 (34.9, 37.3)$ 、 $43.2 (40.9, 5.9)$ 、 $56.0 (51.2, 63.9) \text{ ng} \cdot \text{L}^{-1}$ ，孕中期 $29.7 (28.2, 32.2)$ 、 $38.8 (36.2, 42.1)$ 、 $49.6 (47.1, 51.1)$ 、 $63.3 (59.2, 72.0) \text{ ng} \cdot \text{L}^{-1}$ ，孕晚期 $29.0 (24.8, 33.6)$ 、 $39.7 (37.1, 42.1)$ 、 $48.5 (46.7, 51.7)$ 、 $62.0 (58.3, 68.2) \text{ ng} \cdot \text{L}^{-1}$ 。

在调整混杂因素 (孕妇年龄、孕前BMI、胎儿性别、产次、受教育程度、家庭经济状况、分娩方式、是否患有妊娠期高血压综合征及妊娠期糖尿病、检测孕周或分娩孕周、是否被动吸烟、分析孕中晚期时校正孕妇孕早期暴露铊暴露水平) 后，以低暴露水平 (Q_1) 为参照，孕早期孕妇血液中铊浓度每增加一个四分位数，孕早期胎儿双顶径减少 3.0 mm ，头围减少 10.9 mm ，股骨长减少 2.6 mm ，肱骨长减少 3.1 mm ；孕晚期胎儿头围增加 8.3 mm ，腹围增加 16.3 mm 。孕晚期孕妇血液中铊浓度每增加一个四分位数，孕晚期胎儿腹围增加 7.3 mm ，股骨长增加 2.1 mm 。见图2。

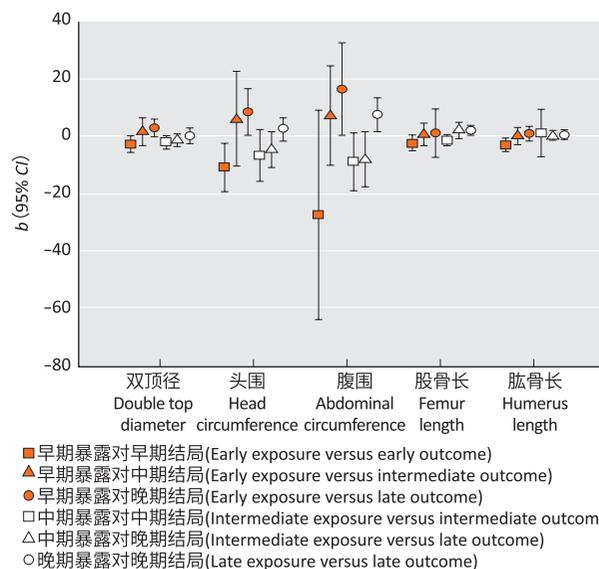


图2 不同孕期铊暴露水平每增加一个四分位数胎儿生长发育指标的变化

Figure 2 Associations between each interquartile increase of thallium exposure in different gestational periods and fetal growth and development

2.5 不同孕期铊暴露水平对新生儿出生结局的影响

脐带血铊浓度四分位组的 $M (P_{25}, P_{75})$ 分别为 $13.8 (11.5, 15.3)$ 、 $20.2 (18.3, 21.7)$ 、 $27.1 (24.9, 30.0)$ 、 $44.1 (37.7, 51.1) \text{ ng} \cdot \text{L}^{-1}$ 。调整混杂因素 (孕妇年龄、孕前BMI、胎儿性别、产次、受教育程度、家庭经济状况、分娩方式、是否患有妊娠期高血压综合征及妊娠期糖尿病、分娩孕周或检测孕周、是否被动吸烟和孕妇三个孕期血及脐带血中铅、镉、锰、钙浓度，在分析孕中晚期时校正孕妇孕早期铊暴露水平) 后，

脐血铊暴露与胎儿出生体长呈正相关, 铊浓度每增加一个四分位数, 胎儿出生体长增加 0.07 mm; 而孕妇孕早、中、晚期铊暴露水平与出生结局指标关联均无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 3。

表 3 孕期铊暴露对新生儿出生结局的影响 [b (95%CI)]
Table 3 Effects of thallium exposure during pregnancy on birth outcomes [b (95%CI)]

孕期 Pregnancy	出生体重 Birth weight	出生体长 Birth body length	胎盘厚度 Placental thickness
孕早期 (Early)	22.18 (-69.80~114.16)	-0.02 (-0.10~0.06)	-0.26 (-1.28~0.76)
孕中期 (Middle)	50.67 (-38.06~139.39)	-0.01 (-0.04~0.03)	-0.57 (-1.43~0.29)
孕晚期 (Late)	31.30 (-64.67~127.27)	0.03 (-0.07~0.12)	0.38 (-0.61~1.37)
脐血 (Cord blood)	78.77 (-19.16~176.71)	0.07 (0.01~0.14)	—

[注] 协变量: 孕妇年龄、孕前 BMI、母亲受教育程度、家庭经济状况、是否患有糖尿病、是否患有高血压、分娩方式、产次、胎儿性别、分娩孕周 (胎盘厚度调整检测孕周)、是否被动吸烟和孕妇三个孕期及脐血中铅、镉、锰、钙浓度, 在分析孕中晚期时校正孕妇孕早期暴露铊暴露水平。

[note] Covariates: maternal age, pre-pregnancy BMI, maternal education, family economic status, diabetes, hypertension, delivery mode, parity, newborn's sex, gestational age at delivery (gestational age is adjusted for placental thickness), passive smoking, and maternal lead, cadmium, manganese, and calcium levels in blood during three stages of pregnancy and in cord blood. Thallium exposure level in the first trimester is adjusted when analyzing for the second and the third trimesters.

3 讨论

近年来, 铊的健康效应逐渐被人们关注, 但目前关于孕期铊暴露水平的研究仍较少。本研究检测了孕妇孕早、中、晚期血液及脐血中的铊暴露浓度, 其中位数分别为 38.7、44.3、45.0、23.8 ng·L⁻¹, 该结果低于深圳市某医院产妇血中铊浓度 ($M=80.0$ ng·L⁻¹)^[9], 但高于意大利孕妇孕期血中铊浓度 ($M=20.0$ ng·L⁻¹)^[10]。本研究发现随着孕期进程, 孕妇体内铊浓度逐渐上升; 而以往研究发现铊暴露水平从孕早期至孕中期轻度下降, 两者的结果有所区别^[11-12]。这可能是由于研究所处地区不同, 研究对象的暴露方式有所区别, 而造成结果差异。本研究发现脐血中铊暴露水平相较于孕期明显下降, F-M 比值小于 1, 说明胎盘屏障可阻碍部分铊及其化合物的转运, 与以往研究的结论一致。如 Hu 等^[12]报道, 中国孕妇母血中的铊浓度高于脐血铊浓度。大连地区胎儿脐血中铊浓度低于母血浓度, 且脐血中铊浓度与母血铊浓度呈正相关, 即母体铊暴露水平越高, 胎儿体内的铊浓度越高^[13]。

目前孕期铊暴露对子代健康影响的流行病学研究主要集中在出生结局。如基于中国马鞍山市优生优育队列开展的研究发现, 孕早期铊暴露水平与胎儿出生头围呈负相关, 在本研究中也发现了类似结果^[14],

且结果差距不大。本研究结果显示孕妇孕期铊暴露水平越高, 胎儿双顶径越小。为了进一步验证该效应, 将铊暴露水平按四分位数进行分组, 以低暴露组为参照, 发现孕早期血液中铊浓度每增加一个四分位数, 胎儿双顶径、头围、股骨长、肱骨长减少。目前关于铊影响头围大小的机制尚不明确, 有研究表明铊可以破坏线粒体功能, 使线粒体内膜周围铊浓度增加, 从而引起线粒体肿胀, 影响胎儿头围的发育^[15]。另外, 有动物实验证据表明, 在仔鼠出生后的 24 h 内对其注射醋酸铊, 可影响其骨骼系统, 如软骨组织的形态变化, 骨组织的生理学改变等, 并且造成明显的骨骼生长缓慢^[16], 这可佐证本研究中发现的孕早期铊暴露与胎儿股骨长、肱骨长呈负相关的结果。据报道, 孕期铊暴露可以降低母鼠外周循环中甲状腺激素的水平, 影响子代骨骼系统的发育^[17]。关于铊的毒作用机制, 目前有一种假说认为铊可以影响机体的生长发育, 尤其是骨骼系统, 与本研究结果契合^[18]。

本研究发现孕早期铊暴露对孕早、中、晚期结局的影响逐渐减弱, 孕中期暴露也有类似规律, 说明金属铊在人体内呈现一种不断代谢, 又因为持续的暴露而不断累积的过程。本研究未发现孕期铊暴露与胎儿出生体重有关联, 这与马鞍山出生队列的研究结果一致^[14]。以往研究中关于孕期铊暴露与出生体重的关系结论不一, 如有研究显示其具有性别特异性, 可造成女童出生体重下降^[19], 另两篇研究则表明两者关联无统计学意义^[12, 20]。造成不同研究结论不一致的原因可能有样本量不一致、研究设计不同、样本类型不同等。本研究结果显示脐血中铊浓度与胎儿出生体长呈正相关, 但影响较小。以往研究显示脐血中铊浓度与女婴出生体长呈负相关, 存在性别差异^[14]。但本研究在有限的样本量下进行性别分层未得到有统计学意义的结果。

本研究为队列研究, 以其前瞻性和偏倚性较少的优点使得因果推断的效力大大增强。研究发现孕期铊暴露对胎儿生长发育及出生结局的不良影响, 可以为环境铊污染的管控及降低疾病负担提供数据支持。然而, 本研究仅测定了 146 对母婴的生物样本中铊暴露浓度, 虽然发现孕期变化特征和对胎儿发育影响的证据, 但样本量相对较小, 研究结果仍需大样本的队列研究证据进一步支持和验证。

综上所述, 本研究结果显示孕妇孕期铊暴露与胎儿出生双顶径呈负相关, 且高暴露水平对胎儿生长发育及出生结局的影响更大; 孕早期为孕期铊暴露健康效应的关键窗口期。需要采取进一步的措施对环境

铊污染进行管控,以降低相应的疾病负担。

参考文献

- [1] 戚娟. 孕期铊暴露对婴幼儿体格发育影响的出生队列研究 [D]. 合肥: 安徽医科大学, 2019.
QI J. Prenatal thallium exposure and poor physical growth in early childhood: a prospective birth cohort study [D]. Hefei: Anhui Medical University, 2019.
- [2] ESKANDARI MR, MASHAYEKHI V, ASLANI M, et al. Toxicity of thallium on isolated rat liver mitochondria: the role of oxidative stress and MPT pore opening [J]. *Environ Toxicol*, 2015, 30 (2): 232-241.
- [3] NIELSEN S G, REHKÄMPER M, PORCELLI D, et al. Thallium isotope composition of the upper continental crust and rivers—an investigation of the continental sources of dissolved marine thallium [J]. *Geochim Cosmochim Acta*, 2005, 69 (8): 2007-2019.
- [4] KARBOWSKA B. Presence of thallium in the environment: sources of contaminations, distribution and monitoring methods [J]. *Environ Monit Assess*, 2016, 188 (11): 640.
- [5] PETER A L, VIRARAGHAVAN T. Thallium: a review of public health and environmental concerns [J]. *Environ Int*, 2005, 31 (4): 493-501.
- [6] CHENG L, ZHANG B, ZHENG T, et al. Critical windows of prenatal exposure to cadmium and size at birth [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2017, 14 (1): 58.
- [7] LIANG C, LI Z, XIA X, et al. Determine multiple elements simultaneously in the sera of umbilical cord blood samples—a very simple method [J]. *Biol Trace Elem Res*, 2017, 177 (1): 1-8.
- [8] ZHOU Y, ZHU Q, MA W, et al. Prenatal vanadium exposure, cytokine expression, and fetal growth: a gender-specific analysis in Shanghai MCPC study [J]. *Sci Total Environ*, 2019, 685: 1152-1159.
- [9] 余淑苑, 彭朝琼, 季佳佳, 等. 产妇血和新生儿脐带血重金属及其他元素水平调查 [J]. *环境与健康杂志*, 2012, 29 (12): 1108-1111.
YU SY, PENG CQ, JI JJ, et al. Investigation of heavy metals, other elements levels in maternal and umbilical cord blood and influencing factors [J]. *J Environ Health*, 2012, 29 (12): 1108-1111.
- [10] BOCCA B, MATTEI D, PINO A, et al. Italian network for human biomonitoring of metals: preliminary results from two Regions [J]. *Ann Ist Super Sanita*, 2010, 46 (3): 259-265.
- [11] FORNS J, FORT M, CASAS M, et al. Exposure to metals during pregnancy and neuropsychological development at the age of 4 years [J]. *Neurotoxicology*, 2014, 40: 16-22.
- [12] HU X, ZHENG T, CHENG Y, et al. Distributions of heavy metals in maternal and cord blood and the association with infant birth weight in China [J]. *J Reprod Med*, 2015, 60 (1/2): 21-29.
- [13] 邵小翠, 朴丰源, 关怀, 等. 大连地区母血和脐血铊浓度及其相关的影响因素 [J]. *癌变·畸变·突变*, 2010, 22 (2): 119-122.
SHAO XC, PIAO FY, GUAN H, et al. Blood thallium levels of maternal and umbilical cord blood and the related factors in Dalian [J]. *Carcinog, Teratog Mutagen*, 2010, 22 (2): 119-122.
- [14] 戚娟, 梁春梅, 严双琴, 等. 铊暴露与出生结局的关联研究 [J]. *中华流行病学杂志*, 2018, 39 (8): 1112-1116.
QI J, LIANG CM, YAN SQ, et al. Study on the relationship of thallium exposure and outcomes of births [J]. *Chin J Epidemiol*, 2018, 39 (8): 1112-1116.
- [15] 王姣, 聂志勇, 田甜, 等. 铊中毒机制的研究进展 [J]. *临床军医杂志*, 2015, 43 (9): 984-986.
WANG J, NIE ZY, TIAN T, et al. Research progress on the mechanism of thallium poisoning [J]. *Clin J Med Offic*, 2015, 43 (9): 984-986.
- [16] BARROSO-MOGUEL R, VILLEDA-HERNÁNDEZ J, MÉNDEZ-ARMENTA M, et al. Osteochondral lesions in developing rats intoxicated with thallium twenty four hours after birth [J]. *Arch Med Res*, 1992, 23 (3): 129-133.
- [17] 梁春梅, 马丽娅, 邓芬, 等. 孕期铊暴露的不良母婴健康效应 [J]. *中华预防医学杂志*, 2020, 54 (3): 332-336.
LIANG CM, MA LY, DENG F, et al. Adverse maternal and infant health effects caused by thallium exposure during pregnancy [J]. *Chin J Prev Med*, 2020, 54 (3): 332-336.
- [18] YORITA CHRISTENSEN KL. Metals in blood and urine, and thyroid function among adults in the United States 2007-2008 [J]. *Int J Hyg Environ Health*, 2013, 216 (6): 624-632.
- [19] GOVARTS E, REMY S, BRUCKERS L, et al. Combined effects of prenatal exposures to environmental chemicals on birth weight [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2016, 13 (5): 495.
- [20] ZHENG G, ZHONG H, GUO Z, et al. Levels of heavy metals and trace elements in umbilical cord blood and the risk of adverse pregnancy outcomes: a population-based study [J]. *Biol Trace Elem Res*, 2014, 160 (3): 437-444.

(英文编辑: 汪源; 责任编辑: 汪源)