专栏：儿童环境健康
Special column: Children's environmental health

钒暴露与儿童注意缺陷多动障碍症状关联的出生队列研究

童娟[a]，梁春梅[a, b, c]，黄锟[a, b, c]，伍晓艳[a, b, c]，李志娟[a]，戚娟[a]，陶芳标[a, b, c, d]

安徽医科大学 a. 公共卫生学院儿少卫生与妇幼保健学系 b. 出生人口健康教育部重点实验室 c. 人口健康与优生安徽省重点实验室 d. 国家卫生健康委配子及生殖道异常研究重点实验室，安徽 合肥 230032

摘要：

[背景] 钒是一种有毒金属元素，用途广泛，人群可普遍暴露于钒。目前尚缺乏钒暴露与子代神经发育的研究。

[目的] 了解马鞍山市孕妇和新生儿钒暴露水平，探讨钒暴露与儿童注意缺陷多动障碍（ADHD）症状发生风险之间的关联。

[方法] 依托马鞍山市优生优育队列，该队列招募2013年5月—2014年9月在马鞍山市妇幼保健院建档立卡的3 474名孕妇，最终纳入2 922对母婴对作为本研究对象。收集孕妇孕早期和孕中期外周血以及新生儿脐带血样本，使用NexION350X电感耦合等离子质谱仪测量孕妇外周血和新生儿脐带血血清钒质量浓度（浓度）。于2016年10月—2018年4月随访36月龄儿童，采用Conners简明症状问卷中文版评估其ADHD症状得分。将血清钒浓度经自然对数转换，并根据血清钒分布水平划分为低（<P_{25}）、中（P_{25}~<P_{75}）、高（≥P_{75}）水平组，运用二分类logistic回归模型分析钒暴露与儿童ADHD症状发生风险之间的关联。

[结果] 孕妇外周血和新生儿脐带血血清钒检出率均为100.00%，孕早期和孕中期外周血以及脐带血血清钒浓度的M（P_{25}~P_{75}）分别为1.46（1.29~1.65）、1.41（1.20~1.65）和1.56（1.31~1.85）μg·L^{-1}。ADHD症状评估时儿童月龄为（36.28±1.82）月，ADHD症状检出率为6.40%。调整混杂因素后，孕早期血清钒浓度自然对数值每增加1个单位，儿童ADHD症状发生风险增加至4.70（95%CI：2.04~10.80）倍；与血清钒低水平组相比，孕早期血清钒高水平组儿童ADHD症状发生风险增加（OR=2.13，95%CI：1.33~3.43）；孕中期和脐带血血清钒水平与儿童ADHD症状发生风险之间的关联均无统计学意义（均P>0.05）。性别分层分析表明，孕早期血清钒浓度自然对数值每增加1个单位，男童和女童ADHD症状发生风险分别增加至3.66（95%CI：1.31~10.25）倍和6.73（95%CI：1.65~27.40）倍；与血清钒低水平组相比，孕早期血清钒高水平组男童、女童ADHD症状发生风险增加（OR=2.03，95%CI：1.14~3.61；OR=2.44，95%CI：1.04~5.73）；孕中期和脐带血血清钒水平与男童和女童ADHD症状发生风险之间的关联均无统计学意义（均P>0.05）。

[结论] 马鞍山市孕妇普遍暴露于钒；孕早期高水平血清钒会增加儿童ADHD症状发生风险。

关键词：孕妇；钒；注意缺陷多动障碍；重复测量；队列研究

Association between vanadium exposure and children's attention deficit hyperactivity disorder symptoms: A birth cohort study

TONG Juan[a], LIANG Chunmei[a, b, c], HUANG Kun[a, b, c], WU Xiaoyan[a, b, c], LI Zhijuan[a], QI Juan[a], TAO Fangbiao[a, b, c, d] (a.Department of Maternal, Child and Adolescent Health, School of Public Health b.MOE Key Laboratory of Population Health Across Life Cycle c.Anhui Provincial Key Laboratory of Population Health and Aristogenics d.NHC Key Laboratory of Study on Abnormal Gametes and Reproductive Tract, Anhui Medical University, Hefei, Anhui 230032, China)

Abstract:

[Background] Vanadium is a toxic metal element with a wide range of applications and people can be generally exposed to vanadium. At present, studies investigating the effect of vanadium exposure on offspring's neurodevelopment are scarce.

[Objective] This study aims to determine vanadium exposure levels of pregnant women and newborns in Ma'anshan city and to explore the association of vanadium exposure with the risk of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) symptoms among children.

DOI 10.13213/j.cnki.jeom.2021.21158

组稿专家
周志俊（复旦大学公共卫生学院），E-mail：zjzhou@fudan.edu.cn
陶芳标（安徽医科大学），E-mail：fbtao@ahmu.edu.cn

基金项目
国家自然科学基金项目（81573168）

作者简介
童娟（1994—），女，博士生；
E-mail：m15755162284@163.com

通信作者
陶芳标，E-mail：fbtao@ahmu.edu.cn

伦理审批 已获取
利益冲突 无申报
收稿日期 2021-01-14
录用日期 2021-07-15

文章编号 2095-9982(2021)09-0944-08
中图分类号 R17
文献标志码 A

补充材料
www.jeom.org/article/cn/10.13213/j.cnki.jeom.2021.21158

▸引用
童娟，梁春梅，黄锟，等. 钒暴露与儿童注意缺陷多动障碍症状关联的出生队列研究[J]. 环境与职业医学，2021，38（9）：944-951.

▸本文链接
www.jeom.org/article/cn/10.13213/j.cnki.jeom.2021.21158

Funding
This study was funded.

Correspondence to
TAO Fangbiao, E-mail: fbtao@ahmu.edu.cn

Ethics approval Obtained
Competing interests None declared
Received 2021-01-14
Accepted 2021-07-15

Supplemental material
www.jeom.org/article/en/10.13213/j.cnki.jeom.2021.21158

▸To cite
TONG Juan, LIANG Chunmei, HUANG Kun, et al. Association between vanadium exposure and children's attention deficit hyperactivity disorder symptoms: A birth cohort study[J]. Journal of Environmental and Occupational Medicine, 2021, 38(9): 944-951.

▸Link to this article
www.jeom.org/article/en/10.13213/j.cnki.jeom.2021.21158

[Methods] The recruitment to the Ma'anshan Birth Cohort was between May 2013 and September 2014. A total of 3 474 women from Ma'anshan Maternal and Child Health Care Center, and 2 922 mother-newborn pairs were finally enrolled in this study. We collected maternal peripheral blood samples during the first and second trimesters and neonatal umbilical cord blood samples. The concentrations of serum vanadium in maternal peripheral blood and neonatal umbilical cord blood were determined by inductively coupled plasma mass spectrometry. Children's ADHD symptom scores were assessed by the Chinese version of the Conners Abbreviated Symptom Questionnaire at follow-up visits of 36-month-old children between October 2016 and April 2018. We converted serum vanadium concentrations by natural logarithm and divided serum vanadium concentrations into low (<P_{25}), medium (P_{25}-<P_{75}), and high (≥P_{75}) level groups according to the distribution of serum vanadium levels. Binary logistic models were performed to analyze the association between exposure to vanadium and the risk of ADHD symptoms among children.

[Results] The positive rates of vanadium in maternal peripheral serum and neonatal umbilical cord serum were both 100.00%. The *M* (P_{25}-P_{75}) concentrations of serum vanadium in the first trimester, second trimester, and umbilical cord blood were 1.46 (1.29-1.65), 1.41 (1.20-1.65), and 1.56 (1.31-1.85) μg·L^{-1}, respectively. The mean child age at the time of ADHD symptoms assessment was (36.28±1.82) months old, and the positive rate of reporting ADHD symptoms was 6.40%. After adjusting for selected confounding factors, the risk of ADHD symptoms among children increased to 4.70 (95% *CI*: 2.04-10.80) times for each unit increase of natural logarithm of serum vanadium in the first trimester; compared with the low level group, the high level group of serum vanadium in the first trimester showed an increased risk of ADHD symptoms (*OR*=2.13, 95% *CI*: 1.33-3.43); the associations between serum vanadium levels in the second trimester and umbilical cord blood and the risk of ADHD symptoms among children showed no statistical significance (all *Ps*>0.05). By sex stratification, for each unit increase of natural logarithm of serum vanadium in the first trimester, the risk of ADHD symptoms among boys and girls increased to 3.66 (95% *CI*: 1.31-10.25) times and 6.73 (95% *CI*: 1.65-27.40) times, respectively; compared with the low level group, the high level group of serum vanadium in the first trimester had an increased risk of ADHD symptoms in both boys and girls (*OR*=2.03, 95% *CI*: 1.14-3.61; *OR*=2.44, 95% *CI*: 1.04-5.73); there were no significant correlations between vanadium level in the second trimester and umbilical cord blood and the risk of ADHD symptoms in boys and girls (all *Ps*>0.05).

[Conclusion] The selected pregnant women in Ma'anshan are generally exposed to vanadium; high levels of serum vanadium exposure during the first trimester could increase the risk of ADHD symptoms among children.

Keywords: pregnant women; vanadium; attention deficit hyperactivity disorder; repeated measurement; cohort study

钒（vanadium，V）是一种有毒过渡金属元素，具备优异的物理性能和化学性能，被广泛用于制造钢铁、电池和生物医学植入物等[1]。在采矿、化石燃料燃烧和工业活动等人类活动过程中，钒会被释放到土壤、空气和水中，通过消化道和呼吸道等途径进入人体[2]。有研究指出，不同国家和地区人群体内均可检测出不同浓度水平的钒[3-4]。孕期，是育龄妇女的特殊时期，该时期暴露于有毒物质，不仅会损害母亲自身健康，还会对胎儿健康产生短期和长期不良影响[5]。已有研究显示，钒可穿过胎盘屏障，诱导活性氧的产生引发氧化应激反应，进而可能导致脑发育损伤[6-8]。

注意缺陷多动障碍（attention deficit hyperactivity disorder，ADHD）是一种以注意力不集中、多动和冲动为特征的常见儿童神经行为发育障碍，往往对儿童的学业、社会、情感和心理功能产生重要影响，为医疗保健和社会带来高成本的投入[9-10]。全球儿童青少年ADHD患病率在5%左右，不同国家和地区儿童青少年ADHD患病率不一[11]。ADHD病因复杂，遗传以及产前和产后暴露于不良环境因素等均可增加ADHD发生风险，同时，氧化应激也被认为是ADHD的重要机制之一[12-14]。目前，关于孕期钒暴露与子代ADHD之间的研究较少，本研究通过测定马鞍山市孕妇外周血和新生儿脐带血血清钒水平，探讨钒暴露与儿童ADHD症状发生风险之间的关联，为孕期保健提供依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象选择

依托马鞍山市优生优育队列（Ma'anshan Birth Cohort，MABC），选择2013年5月—2014年9月在马鞍山市妇幼保健院建档立卡的3 474名孕妇作为研究对象，具体纳入与排除标准见文献[15]。本研究排除自然流产120例，治疗性引产30例，死产10例，异位妊娠2例，双胎妊娠39例，无孕妇孕早、中期外周血和新生儿脐带血样本7例，无ADHD症状数据344例。最终纳入母婴对2 922对，分别收集孕早期外周血2 651份、孕中期外周血2 789份和脐带血2 457份。本研究通过安徽医科大学伦理委员会审批（批号：20131401），所有研究对象均被告知研究目的和性质并签署书面知情同意书。

1.2 资料收集

通过自编孕产期母婴健康记录表，在孕早期（孕14周之前）、孕中期（孕24~28周）和孕晚期（孕32~36周）分别收集孕妇人口统计学信息、既往妊娠史和疾病史以及孕期相关健康状况等资料。同时，在孕期进行问

卷调查时采集孕妇外周血，在分娩后采集新生儿脐带血。所有血液样本均在采集后4 h内离心并分离血清，分装后迅速放至-80°C冰箱保存等待检测。根据医院分娩记录收集新生儿性别、出生体重和出生胎龄等信息。于2016年10月—2018年4月随访36月龄儿童，使用婴幼儿健康记录表收集其人口统计学信息、饮食和生活方式以及心理行为发育等资料。

1.3 血清钒测定

使用NexION350X电感耦合等离子质谱仪（美国PerkinElmer）检测孕妇外周血和新生儿脐带血血清钒、铅、铊和镉等金属元素浓度，具体检测方法见参考文献[16]。钒的检出限为0.000 4 μg·L^{-1}，日间和日内相对标准偏差分别为9.44%和10.18%，加入1 μg·L^{-1}标准物后回收率为97.22%。本研究钒、铅、铊和镉的检出率均为100.00%，为保证检测准确性，使用血清微量元素质控标准品（批号1309438，挪威Seronorm）进行每日测定过程中的质量控制。

1.4 儿童ADHD症状评估

于2016年10月—2018年4月，采用Conners简明症状问卷中文版评估36月龄儿童ADHD症状。该问卷包括10个条目，每个条目按无、稍有、相当多、很多分别记录为0、1、2、3分。各个条目得分相加计为总分，将总分≥15分划分为有ADHD症状。该问卷可以有效区分ADHD儿童和正常儿童，并被用作识别和评估中国儿童ADHD症状的筛查工具[17-18]，其敏感性、准确性和特异性分别为76.0%、82.1%和92.9%[19]。经计算，该样本问卷评分的内部一致性Cronbach's α系数为0.87。

1.5 孕妇智力评估

于2013年5月—2015年3月，使用韦氏成人智力量表—中国修订版（Wechsler adult intelligence scale-Chinese revised，WAIS-RC）评估孕妇智力水平。WAIS-RC由龚耀先在韦氏成人智力量表基础上加以修订，并引入国内[20]。该量表主要包括言语智商和操作智商两部分，并在二者基础上计算出总智商。总智商得分<90分，即智力低于正常；得分介于90~<110分，即智力正常；得分≥110分，即智力高于正常。本研究中，在孕妇孕早、中或晚期，由接受过专业培训且考察合格的调查员对孕妇智力进行评估，完成评估用时约15~20 min。

1.6 质量控制

研究实施前，经多方讨论后制定调查问卷，统一培训调查员。研究实施过程中，由专人负责问卷质量控制，及时查缺补漏。数据整理时，数据均采用双录入并进行逻辑检查，专人核查并管理数据库。样本检测过程中，严格按照检测方法进行操作，确保检测结果的准确性。

1.7 敏感性分析

考虑到其他金属元素可能会影响血清钒暴露与儿童ADHD症状发生风险之间的关联，故在二分类logistic回归模型基础上，进一步纳入铅、铊、镉3种金属元素进行分析。

1.8 统计学分析

采用EpiData 3.1建立数据库，SPSS 23.0进行统计学描述和分析，GraphPad Prism 8进行绘图。孕妇纳入年龄、孕前体重指数、孕妇智力、ADHD症状评估时儿童月龄均呈近似正态分布，用$\bar{x}\pm s$表示；血清钒、铅、铊和镉水平均呈正偏态分布，用M（P_{25}~P_{75}）表示。采用卡方检验分析不同人口学特征儿童ADHD症状检出率的差异。由于血清钒质量浓度（简称浓度）呈偏态分布，以自然对数进行数据转换；同时，根据血清钒原始分布，将血清钒浓度分为低（<P_{25}）、中（P_{25}~<P_{75}）和高（≥P_{75}）水平组。调整孕妇纳入年龄、孕前体重指数、孕妇智力水平、孕妇文化程度、家庭人均月收入、儿童性别、儿童6月龄喂养方式和ADHD症状评估时儿童月龄等混杂因素，运用二分类logistic回归模型分析孕妇外周血和新生儿脐带血血清钒水平与儿童ADHD症状发生风险之间的关联。报告血清钒浓度自然对数值每增加1个单位，儿童ADHD症状发生风险的OR及其95%置信区间（CI）；以血清钒低水平组作为参照，报告血清钒中、高水平组儿童ADHD症状发生风险的OR（95%CI）；同时，将血清钒水平分组作为线性项，通过趋势性检验，报告随着血清钒水平的增加，儿童ADHD症状发生风险的变化趋势。进一步按性别分层后，调整除性别之外的上述混杂因素，探讨血清钒水平与儿童ADHD症状发生风险之间的性别差异。双侧检验，检验水准α=0.05。

2 结果

2.1 孕妇和儿童基本情况

2 922名母婴对中，孕妇纳入年龄为（26.65±3.62）岁，孕前体重指数为（20.88±2.84）kg·m^{-2}，孕妇智力为（95.92±10.67）分。ADHD症状评估时儿童月龄为（36.28±1.82）月，男童占51.27%（1 498名），低出生体重者占2.40%（70名），6月龄时母乳喂养者占

10.71%（313名）。

2.2 孕妇外周血和新生儿脐带血血清钒浓度

孕妇外周血和新生儿脐带血血清钒检出率均为100.00%，孕早期、孕中期和脐带血血清钒浓度的M（P_{25}~P_{75}）分别为1.46（1.29~1.65）、1.41（1.20~1.65）、1.56（1.31~1.85）μg·L^{-1}。见表1。孕早期、孕中期和脐带血血清铅、铊、镉浓度见补充材料表S1~S3。

表1 孕妇外周血及新生儿脐带血血清钒水平分布

Table 1 Distribution of serum vanadium levels in maternal peripheral blood and neonatal cord blood

组别 Group	调查人数 n	浓度/（μg·L^{-1}）[Concentration/（μg·L^{-1}）]			
		几何均数 Geometric mean	P_{25}	P_{50}	P_{75}
孕早期（First trimester）[a]	2651	1.47	1.29	1.46	1.65
孕中期（Second trimester）[b]	2789	1.42	1.20	1.41	1.65
脐带血（Cord blood）[c]	2457	1.54	1.31	1.56	1.85

［注］a：调查数据缺失271例；b：调查数据缺失133例；c：调查数据缺失465例。

［Note］a: Missing data in 271 cases; b: Missing data in 133 cases; c: Missing data in 465 cases.

2.3 不同人口学特征儿童ADHD症状检出情况

儿童ADHD症状检出率为6.40%（187名），男童ADHD症状检出率高于女童（P<0.001）。不同孕妇纳入年龄、智力得分、文化程度的儿童ADHD症状的检出率差异有统计学意义（均P<0.001）。不同孕前体重指数、家庭人均月收入、出生胎龄/出生体重/6月龄时喂养方式的儿童ADHD症状检出率差异均无统计学意义（均P>0.05）。见表2。

2.4 血清钒水平与儿童ADHD症状发生风险的关联

调整混杂因素后发现，孕早期血清钒浓度自然对数值每增加1个单位，儿童ADHD症状发生风险增加（OR=4.70，95%CI：2.04~10.80）。此外，与血清钒低水平组相比，孕早期血清钒高水平组儿童ADHD症状发生风险增加（OR=2.13，95%CI：1.33~3.43），且趋势性分析具有统计学意义（P=0.001）。但孕中期和脐带血血清钒水平与儿童ADHD症状发生风险之间的关联均无统计学意义（均P>0.05）。性别分层分析表明，孕早期血清钒浓度自然对数值每增加1个单位，男童和女童ADHD症状发生风险分别增加至3.66（95%CI：1.31~10.25）倍和6.73（95%CI：1.65~27.40）倍。同时，与血清钒低水平组相比，孕早期血清钒高水平组男童、女童ADHD症状发生风险均增加（OR=2.03，95%CI：1.14~3.61；OR=2.44，95%CI：1.04~5.73），且男童和女童趋势性分析均具有统计学意义（均P<0.05）。孕中期和脐带血血清钒水平与男童和女童ADHD症状发生风险之间的关联均无统计学意义（均P>0.05）。见表3。

表2 不同人口学特征儿童ADHD症状检出情况比较

Table 2 Comparison of positive ADHD symptoms among children with different demographic characteristics

人口学特征 Demographic characteristic	调查人数 n	ADHD症状（ADHD symptoms）			
		检出人数 Positive number	检出率/% Positive rate/%	χ^2	P
孕妇纳入年龄/岁 Maternal age at enrollment/years				21.83	**<0.001**
<24	481	53	11.02		
24~	1918	111	5.79		
30~	523	23	4.40		
孕前体重指数/（kg·m^{-2}） Pre-pregnancy body mass index/（kg·m^{-2}）				2.86	0.239
<18.5	555	29	5.23		
18.5~	2010	139	6.92		
24.0~	357	19	5.32		
家庭人均月收入/元 Family monthly income per capita/yuan				3.03	0.220
<2500	795	45	5.66		
2500~	1229	90	7.32		
4000~	898	52	5.79		
孕妇智力/分 Maternal intelligence quotient/score				29.99	**<0.001**
<90	803	83	10.34		
90~	1823	94	5.16		
110~	296	10	3.38		
孕妇文化程度 Maternal education level				37.56	**<0.001**
初中及以下 Junior high school or below	565	57	10.09		
高中或中专（High school）	652	60	9.20		
大专（Junior college）	913	43	4.71		
本科及以上（University or above）	792	27	3.41		
儿童性别（Child sex）				14.44	**<0.001**
男（Boy）	1498	121	8.08		
女（Girl）	1424	66	4.63		
儿童出生胎龄/孕周 Child gestational age/weeks				1.46	0.228
<37	122	11	9.02		
37~	2800	176	6.29		
儿童出生体重/g（Child birth weight/g）				0.07	0.802
<2500	70	5	7.14		
2500~	2852	182	6.38		
儿童6月龄时喂养方式[a] Child feeding patterns at 6 months old[a]				1.63	0.443
母乳喂养（Breastfeeding）	313	21	6.71		
混合喂养（Mixed feeding）	1632	93	5.70		
人工喂养（Artificial feeding）	897	62	6.91		
合计（Total）	2922	187	6.40		

［注］a：调查数据缺失80例。

［Note］a: Missing data in 80 cases.

表3 血清钒水平与儿童ADHD症状发生风险的二分类logistic回归模型分析

Table 3 Binary logistic regression model analysis on serum vanadium levels and the risk of ADHD symptoms among children

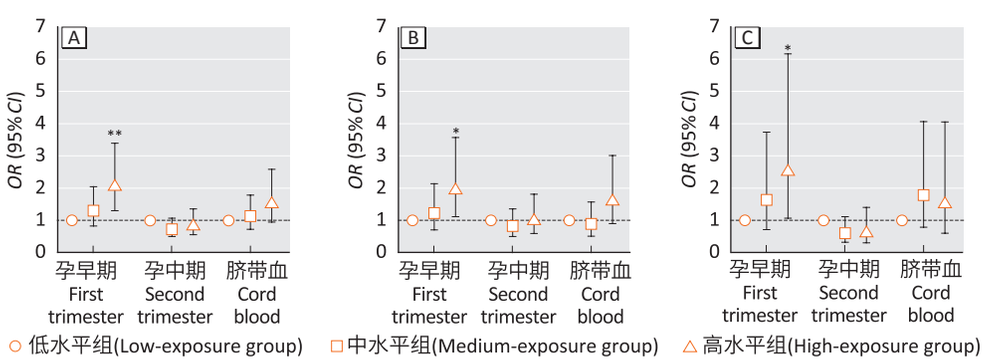
血清钒水平 Serum vanadium level	合计[a] Total[a]		男童[b] Boys[b]		女童[b] Girls[b]	
	OR (95%*CI*)	*P*	*OR* (95%*CI*)	*P*	*OR* (95%*CI*)	*P*
孕早期 (First trimester)						
每增加一个单位[c] (Increase per unit[c])	4.70 (2.04~10.80)	**<0.001**	3.66 (1.31~10.25)	**0.014**	6.73 (1.65~27.40)	**0.008**
低 (Low)	1.00		1.00		1.00	
中 (Medium)	1.32 (0.84~2.07)	0.230	1.23 (0.71~2.14)	0.454	1.59 (0.70~3.58)	0.265
高 (High)	2.13 (1.33~3.43)	**0.002**	2.03 (1.14~3.61)	**0.016**	2.44 (1.04~5.73)	**0.041**
趋势性检验 (Trend test)	1.48 (1.17~1.88)	**0.001**	1.45 (1.09~1.94)	**0.012**	1.56 (1.03~2.34)	**0.034**
孕中期 (Second Trimester)						
每增加一个单位[c] (Increase per unit[c])	0.91 (0.46~1.79)	0.783	1.41 (0.61~3.25)	0.422	0.41 (0.13~1.31)	0.133
低 (Low)	1.00		1.00		1.00	
中 (Medium)	0.76 (0.52~1.11)	0.152	0.89 (0.54~1.45)	0.633	0.60 (0.33~1.11)	0.103
高 (High)	0.87 (0.56~1.34)	0.519	2.08 (0.62~1.86)	0.797	0.61 (0.29~1.28)	0.192
趋势性检验 (Trend test)	0.93 (0.74~1.16)	0.511	1.04 (0.79~1.38)	0.776	0.76 (0.51~1.11)	0.156
脐带血 (Cord blood)						
每增加一个单位[c] (Increase per unit[c])	1.24 (0.63~2.45)	0.534	1.69 (0.72~3.99)	0.228	0.87 (0.28~2.67)	0.809
低 (Low)	1.00		1.00		1.00	
中 (Medium)	1.10 (0.70~1.74)	0.673	0.88 (0.50~1.54)	0.646	1.85 (0.82~4.18)	0.142
高 (High)	1.52 (0.93~2.47)	0.096	1.67 (0.93~2.98)	0.085	1.47 (0.57~3.79)	0.430
趋势性检验 (Trend test)	1.24 (0.97~1.59)	0.088	1.33 (0.98~1.81)	0.070	1.17 (0.77~1.80)	0.463

[注] 根据血清钒浓度，将研究对象划分为血清钒低 (<P_{25})、中 (P_{25}~<P_{75})、高 (≥P_{75}) 水平组。a：控制变量包括孕妇纳入年龄、孕前体重指数、孕妇智力、文化程度、家庭人均月收入、儿童性别、儿童6月龄喂养方式和ADHD症状评估时儿童月龄；b：控制变量包括孕妇纳入年龄、孕前体重指数、孕妇智力、文化程度、家庭人均月收入、儿童6月龄喂养方式和ADHD症状评估时儿童月龄；c：钒浓度的自然对数值。

[Note] The serum vanadium level is divided into low (<P_{25}), medium (P_{25}-<P_{75}), and high (≥P_{75}) level groups. a: The adjusted variables are maternal age at enrollment, pre-pregnancy body mass index, maternal intelligence quotient, maternal education level, family monthly income per capita, child sex, child feeding patterns at 6 months old, and child age at the time of ADHD symptoms assessment; b: The adjusted variables are maternal age at enrollment, pre-pregnancy body mass index, maternal intelligence quotient, maternal education level, family monthly income per capita, child feeding patterns at 6 months old, and child age at the time of ADHD symptoms assessment; c: Natural logarithm of vanadium concentration.

2.5 敏感性分析

在二分类logistic回归模型基础上，进一步调整孕妇和新生儿血清铅、铊和镉元素的水平（由于血清铅、铊和镉浓度均呈偏态分布，故将其分别划分为<P_{25}、P_{25}~<P_{75}、≥P_{75}等3组纳入模型），发现血清钒暴露与儿童ADHD症状发生风险之间的关联无明显改变，性别分层后，该关联依然无明显改变。见图1。



[注] A：合计；B：男童；C：女童。根据血清钒浓度，将研究对象划分为血清钒低 (<P_{25})、中 (P_{25}~<P_{75})、高 (≥P_{75}) 水平组。控制变量包括孕妇纳入年龄、孕前体重指数、孕妇智力、文化程度、家庭人均月收入、儿童性别、儿童6月龄喂养方式、ADHD症状评估时儿童月龄、孕妇和新生儿血清铅、铊和镉水平。*：P<0.05，**：P<0.01。

[Note] A: Total; B: Boys; C: Girls. The serum vanadium level is divided into low (<P_{25}), medium (P_{25}-<P_{75}), and high (≥P_{75}) level groups. The adjusted variables are maternal age, pre-pregnancy body mass index, maternal intelligence quotient, maternal education level, family monthly income per capita, child sex, child feeding patterns at 6 months old, child age at the time of ADHD symptoms assessment, and maternal and neonatal serum lead, thallium, and cadmium levels. *: P<0.05, **: P<0.01.

图1 钒暴露与儿童ADHD症状发生风险关联的敏感性分析

Figure 1 Sensitivity analysis on the association between vanadium exposure and the risk of ADHD symptoms among children

3 讨论

本研究基于MABC，调查了马鞍山市孕妇外周血和新生儿脐带血血清钒水平，发现孕妇外周血和新生儿脐带血血清钒的检出率均为100.00%，表明马鞍山市孕妇普遍暴露于钒。本研究中孕妇和新生儿血清钒四分位数浓度为1.20~1.85 μg·L^{-1}，处于中国参考值范围内（0.02~2.32 μg·L^{-1}）[3]，孕妇孕期外周血血清钒浓度明显高于西澳大利亚州孕妇（<0.25 μg·L^{-1}）[4]，却低于中国上海市孕妇（>2.15 μg·L^{-1}）[21]，新生儿脐带血血清钒浓度高于中国北京市新生儿（0.37 μg·L^{-1}）[22]。此外，本研究中孕中期钒浓度低于孕早期和脐带血钒，这可能是孕期血容量增加导致生理稀释引起的[23]。本研究发现，马鞍山市儿童ADHD检出率为6.40%，这一结果与中国儿童ADHD检出率一致[24]，但略高于全球儿童ADHD检出率[11]，这可能与评估工具、纳入研究人群不同有关。

国内外研究多关注孕期钒暴露与子代不良出生结局之间的关联，包括低出生体重、早产、胎膜早破等[25-27]，很少有研究关注孕期钒暴露与子代神经发育的关联。本研究发现孕妇高水平血清钒会增加儿童ADHD症状发生风险，可能的原因是马鞍山市作为全国十大钢铁基地之一，拥有丰富的矿产资源，在钢铁冶炼的过程中向环境中释放含钒废渣，钒通过食物链进入孕妇体内，产生了一定影响。目前尚没有队列研究探讨孕期钒暴露与儿童神经发育之间的关联。一项横断面研究显示，职业钒暴露会影响工人正常的神经行为学功能，包括情感、认知、注意力、短期记忆、反应速度、准确性和协调能力[28]。动物研究已证实，钒暴露会损伤海马、纹状体和小脑神经元等组织，影响小鼠学习记忆等功能[29-30]。然而，一项在中国六安市开展的老年人健康与环境危险因素队列研究检测了1 217名60岁以上老年人全血钒浓度，采用简短精神状态检查量表评估老年人认知功能，发现高浓度钒是老年人认知功能障碍的保护因素[31]。得出不同结论的可能原因是研究人群和暴露时期不同：本研究人群是学龄前儿童，选择的是多个时点的钒暴露；而老年人健康与环境危险因素队列研究人群是老年人，选择的是单个时点的钒暴露。本研究仅在孕早期发现高水平钒暴露增加儿童ADHD症状发生风险，可能的原因是孕早期是胎儿神经元发生、迁移和突触连接形成的开始，此时期暴露于有毒物质，对胎儿和儿童的神经发育有深远影响[32]。目前，钒暴露与子代神经发育损伤的相关机制尚不明确。但有研究指出，钒是一种促炎剂，可通过增加活性氧产生，诱导氧化应激反应，激活丝裂原活化蛋白激酶级联反应和核因子κB信号，或者直接穿过胎盘屏障，影响儿童神经发育[33-36]。本研究还探讨了儿童性别对血清钒暴露与儿童ADHD关联的影响，但并未发现钒的神经毒性存在性别差异。

本研究是首个探讨钒暴露与儿童神经发育之间关联的前瞻性大样本队列研究，为进一步揭示钒暴露的神经毒性提供了流行病学证据。此外，通过重复测量不同时期钒浓度，减少暴露错误分类。但本研究尚存在以下不足：（1）孕晚期钒水平未被测量，不能进一步分析整个孕期钒暴露与子代神经发育之间的关联；（2）其他可能影响钒水平与儿童神经发育的混杂因素未被纳入分析。

综上，本研究发现马鞍山市孕妇普遍暴露于钒，孕早期高水平血清钒暴露会增加儿童ADHD症状发生风险。

参考文献

[1] World Health Organization，Regional office for Europe . Air quality guidelines for Europe［M］. 2nd ed. Copenhagen：WHO Regional Office for Europe，2000.

[2] ZWOLAK I. Protective effects of dietary antioxidants against vanadium-induced toxicity：a review［J］. Oxid Med Cell Longev，2020，2020：1490316.

[3] LIU X，ZHANG Y，PIAO J，et al. Reference values of 14 serum trace elements for pregnant Chinese women：a cross-sectional study in the China nutrition and health survey 2010—2012［J］. Nutrients，2017，9（3）：309.

[4] HINWOOD A L，STASINSKA A，CALLAN A C，et al. Maternal exposure to alkali，alkali earth，transition and other metals：concentrations and predictors of exposure［J］. Environ Pollut，2015，204：256-263.

[5] GLUCKMAN P D，HANSON M A，COOPER C，et al. Effect of in utero and early-life conditions on adult health and disease［J］. N Engl J Med，2008，359（1）：61-73.

[6] UNDERWOOD E J. Trace metals in human and animal health［J］. Int J Food Sci Nutr，1981，35（1）：37-48.

[7] EHRLICH V A，NERSESYAN A K，HOELZL C，et al. Inhalative exposure to vanadium pentoxide causes DNA damage in workers：results of a multiple end point study［J］. Environ Health Perspect，2008，116（12）：1689-1693.

[8] USENDE I L，OLOPADE J O，EMIKPE B O，et al. Oxidative

stress changes observed in selected organs of African giant rats (*Cricetomys gambianus*) exposed to sodium metavanadate [J]. Int J Vet Sci Med, 2018, 6 (1): 80-89.

[9] American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders [M]. 5th ed. Washington DC: American Psychiatric Publishing, 2013.

[10] DU RIETZ E, KUJA-HALKOLA R, BRIKELL I, et al. Predictive validity of parent- and self-rated ADHD symptoms in adolescence on adverse socioeconomic and health outcomes [J]. Eur Child Adolesc Psychiatry, 2017, 26 (7): 857-867.

[11] POLANCZYK G, DE LIMA M S, HORTA B L, et al. The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and metaregression analysis [J]. Am J Psychiatry, 2007, 164 (6): 942-948.

[12] BONVICINI C, FARAONE S V, SCASSELLATI C. Common and specific genes and peripheral biomarkers in children and adults with attention-deficit/hyperactivity disorder [J]. World J Biol Psychiatry, 2018, 19 (2): 80-100.

[13] UCHIDA M, SPENCER T J, FARAONE S V, et al. Adult outcome of ADHD: an overview of results from the MGH longitudinal family studies of pediatrically and psychiatrically referred youth with and without ADHD of both sexes [J]. J Atten Disord, 2018, 22 (6): 523-534.

[14] HESS J L, AKUTAGAVA-MARTINS G C, PATAK J D, et al. Why is there selective subcortical vulnerability in ADHD? Clues from postmortem brain gene expression data [J]. Mol Psychiatry, 2018, 23 (8): 1787-1793.

[15] LIANG C, WU X, HUANG K, et al. Domain- and sex-specific effects of prenatal exposure to low levels of arsenic on children's development at 6 months of age: findings from the Ma'anshan birth cohort study in China [J]. Environ Int, 2020, 135: 105112.

[16] 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.

[17] HUANG Y, ZHENG S, XU C, et al. Attention-deficit hyperactivity disorder in elementary school students in Shantou, China: prevalence, subtypes, and influencing factors [J]. Neuropsychiatr Dis Treat, 2017, 13: 785-792.

[18] CHEN L, HUANG X, LEI D, et al. Microstructural abnormalities of the brain white matter in attention-deficit/hyperactivity disorder [J]. J Psychiatry Neurosci, 2015, 40 (4): 280-287.

[19] 欧萍, 陈曦, 钱沁芳. Conners' 简明症状问卷在儿童注意缺陷多动障碍诊断中的价值 [J]. 中国儿童保健杂志, 2001, 9 (3): 201.
OU P, CHEN X, QIAN Q F. The value of Conners' abbreviated symptom questionnaire in the diagnosis of attention-deficit/hyperactivity disorder [J]. Chin J Child Health Care, 2001, 9 (3): 201.

[20] 龚耀先, 戴晓阳. 韦氏智力量表的简式用法 [J]. 湖南医学院学报, 1984, 9 (4): 393-401.
GONG Y X, DAI X Y. Application of the short forms of Wechsler intelligence scale [J]. Bull Hunan Med Coll, 1984, 9 (4): 393-401.

[21] 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.

[22] LI A, ZHUANG T, SHI J, et al. Heavy metals in maternal and cord blood in Beijing and their efficiency of placental transfer [J]. J Environ Sci, 2019, 80: 99-106.

[23] KING J C. Physiology of pregnancy and nutrient metabolism [J]. Am J Clin Nutr, 2000, 71 (5): 1218S-1225S.

[24] WANG T, LIU K, LI Z, et al. Prevalence of attention deficit/hyperactivity disorder among children and adolescents in China: a systematic review and meta-analysis [J]. BMC Psychiatry, 2017, 17 (1): 32.

[25] BASU R, PEARSON D, EBISU K, et al. Association between $PM_{2.5}$ and $PM_{2.5}$ constituents and preterm delivery in California, 2000—2006 [J]. Paediatr Perinat Epidemiol, 2017, 31 (5): 424-434.

[26] JIN S, XIA W, JIANG Y, et al. Urinary vanadium concentration in relation to premature rupture of membranes: a birth cohort study [J]. Chemosphere, 2018, 210: 1035-1041.

[27] HU J, PENG Y, ZHENG T, et al. Effects of trimester-specific exposure to vanadium on ultrasound measures of fetal growth and birth size: a longitudinal prospective prenatal cohort study [J]. Lancet Planet Health, 2018, 2 (10): e427-e437.

[28] LI H, ZHOU D, ZHANG Q, et al. Vanadium exposure-induced neurobehavioral alterations among Chinese workers [J]. Neurotoxicology, 2013, 36: 49-54.

[29] SUN L, WANG K, LI Y, et al. Vanadium exposure-induced striatal learning and memory alterations in rats [J]. Neurotoxicology, 2017, 62: 124-129.

[30] FOLARIN O R, SNYDER A M, PETERS D G, et al. Brain metal

distribution and neuro-inflammatory profiles after chronic vanadium administration and withdrawal in mice [J]. Front Neuroanat, 2017, 11: 58.

[31] GU L, YU J, FAN Y, et al. The association between trace elements exposure and the cognition in the elderly in China [J]. Biol Trace Elem Res, 2021, 199 (2): 403-412.

[32] BORSANI E, DELLA VEDOVA A M, REZZANI R, et al. Correlation between human nervous system development and acquisition of fetal skills: an overview [J]. Brain Dev, 2019, 41 (3): 225-233.

[33] CAPELLA L S, GEFÉ M R, SILVA E F, et al. Mechanisms of vanadate-induced cellular toxicity: role of cellular glutathione and NADPH [J]. Arch Biochem Biophys, 2002, 406 (1): 65-72.

[34] SANNA D, SERRA M, MICERA G, et al. Interaction of antidiabetic vanadium compounds with hemoglobin and red blood cells and their distribution between plasma and erythrocytes [J]. Inorg Chem, 2014, 53 (3): 1449-1464.

[35] CHEN F, DEMERS L M, VALLYATHAN V, et al. Vanadate induction of NF-κB involves IκB kinase β and SAPK/ERK kinase 1 in macrophages [J]. J Biol Chem, 1999, 274 (29): 20307-20312.

[36] LI Q, ENGELHARDT J F. Interleukin-1β induction of NF κB is partially regulated by H_2O_2-mediated activation of NFκB-inducing kinase [J]. J Biol Chem, 2006, 281 (3): 1495-1505.

（英文编辑：汪源；责任编辑：王晓宇）

·告知栏·

喜讯：《环境与职业医学》进入《世界期刊影响力指数（WJCI）报告》（2020科技版）期刊目录

据最新发布的《世界期刊影响力指数（WJCI）报告（2020科技版）》，《环境与职业医学》作为优秀中文期刊代表，成功进入“环境卫生学”“职业卫生”两个三级类，上述两类名单分别包含31、86种期刊，其中中文期刊分别为2种和5种。

《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。作为中文期刊，《环境与职业医学》提供700字左右英文长摘要。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。

WJCI期刊索引目录：

https://wjci.cnki.net/Home/JournalList

关于“世界期刊影响力指数”

《世界期刊影响力指数（WJCI）报告（2020科技版）》是中国科协课题《面向国际的科技期刊影响力综合评价方法研究》的研究成果，由中国科学技术信息研究所等单位联合研发，从世界各国R&D投入、科研论文产出、科研人员数量、期刊规模和水平四个维度确定各国入编来源期刊的比例，确定了应从全球6.3万余种活跃科技学术期刊中遴选各国最具地区代表性、学科代表性、行业代表性的优秀期刊1.5万种左右为来源期刊的目标。课题组在充分调研国内外多个索引数据库期刊分类体系基础上，确定了以《中华人民共和国学科分类及代码》为总纲，参考《中图图书馆分类法》《学位授予和人才培养学科目录》等自主创编了包含5个一级类，45个二级类，279个三级类，全面覆盖科学技术各领域的、体现新兴、交叉学科发展的期刊分类体系。项目组还得到国际上CrossRef、Digital Science的支持，建立了计算指标用的2019年《世界引文数据库》，获得了知网、万方部分下载数据和Altmetric等期刊网络使用数据。在此基础上，项目组研制了综合引证和网络使用的新的期刊影响力评价指标——“世界期刊影响力指数（WJCI）”。