

环境镉暴露对妊娠结局和胎儿生长发育的影响

赵永成¹, 张亚利¹, 王继先¹, 范亚光¹, 刘庆芬¹, 王耐芬², 赵金辉³

(1. 中国医学科学院中国协和医科大学放射医学研究所生物室, 天津 300192; 2. 北京大学公共卫生学院, 北京 100083; 3. 华中科技大学同济医学院, 湖北 武汉 430022)

摘要: 目的 评价环境镉暴露对妊娠结局和胎儿生长发育的可能影响。方法 于 2002 年 11 月~2003 年 1 月选择湖北省大冶市镉污染地区 and 对照地区的待产孕妇, 进行问卷调查和体格检查。同时采集孕妇静脉血、脐带血和胎盘标本测定镉含量。比较镉污染地区和对照地区早产发生率、新生儿窒息发生率、新生儿出生身长和体重差异有无显著性。结果 镉污染地区早产发生率为 20.8%, 新生儿窒息发生率为 29.2%; 对照地区分别为 10.0% 和 15.0%, 两者间差异无显著性。污染地区新生儿出生身长为 (47.88 ± 4.15) cm, 低于对照地区 (50.65 ± 2.41) cm ($P < 0.01$)。多因素线性回归分析表明, 脐血镉水平与新生儿出生身长呈显著负相关。结论 环境镉暴露可以显著降低新生儿出生身长。

关键词: 镉; 妊娠结局; 胎儿发育; 环境暴露; 早产

中图分类号: O614.242; R135 文献标识码: A 文章编号: 1002-221X(2004)04-0212-03

Effect of environmental exposure to cadmium on pregnancy outcome and fetal growth

ZHAO Yong-cheng¹, ZHANG Ya-li¹, WANG Ji-xian¹, FAN Ya-guang¹, LIU Qing-fen¹, WANG Nai-fen², ZHAO Jin-hui³

(1. Institute of Radiation Medicine, Chinese Academy of Medical Science, Tianjin 300192, China; 2. College of Public Health, Peking University, Beijing 100083, China; 3. Tongji Medical College of Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, China)

Abstract: **Objective** To evaluate the potential effect of environmental exposure to cadmium on pregnancy outcome and fetal growth. **Method** Pregnant women were selected from cadmium-polluted area and control area at Daye City in Hubei Province between November 2002 and January 2003, the data such as their age, gestational age, pregnancy history, and life style etc. were obtained from questionnaire interview. The gravidas were examined for height and weight before delivery, and the newborns were examined for Apgar score, birth height and birth weight; the whole blood of gravidas, the cord blood and the placenta were collected for the detection of cadmium levels by inductively coupled plasma emission mass spectroscopy. The incidences of premature birth (gestational age ≤ 37 weeks), neonatal asphyxia, birth height and weight of neonates were compared between gravidas from cadmium-polluted area and control area. **Result** The incidences of premature birth and neonatal asphyxia in the gravidas from cadmium-polluted area were 20.8% and 29.2% respectively, which were 10.0% and 15.0% respectively in the gravidas from control area but there was no significant difference between those two groups. While the birth height of neonates from cadmium-polluted area (47.88 ± 4.15) cm was lower than that of control area (50.65 ± 2.41) cm, ($P < 0.01$). Multiple linear regressions analysis indicated that cord blood cadmium level was significantly negatively associated with birth height. Each log-increase of cadmium level in cord blood was associated with 2.10 cm decrease in birth height of neonate. **Conclusion** Environmental exposure to cadmium could significantly lower neonatal birth height.

Key words: Cadmium; Pregnancy outcome; Fetal growth; Environmental exposure; Premature birth

镉 (Cadmium, Cd) 是环境污染物, 进入环境很难降解和消除, 可通过生物链转移到人体, 长期蓄积产生毒性作用。美国毒物管理委员会 (ATSDR) 将镉列为第七位危害人类健康的有毒物质, 联合国环境规划署 (UNEP) 也把镉列为重点研究的环境污染物^[1]。妇女妊娠状态下, 肠道镉吸收显著增加, 尿镉排泄并无明显变化, 但体内镉蓄积较非妊娠时高^[2~4]。环境镉暴露是否影响妊娠结局和胎儿生长发育值得关注。

1 方法

1.1 研究地区

湖北省某市有色金属公司冶炼厂已建成近 40 年, 以铜精矿为原料生产粗铜, 排出的污染物以镉为主。本次调查选择位于该冶炼厂南侧约 2 km 的某乡作为镉污染地区。在当地农业环境检测站选为镉污染评价的对照地区内另选一乡作为对照地区, 其位于主导风向 (东南风) 上风侧, 距冶炼厂约 30 km, 冶炼厂的废水通过灌渠排入南侧的三里七湖。对照地区居民的生活习惯、社会经济状况与镉污染地区基本相同。

1.2 研究对象

收稿日期: 2004-03-31; 修回日期: 2004-05-11

基金项目: 国际原子能机构资助项目 (基金编号: 11933/R0)

作者简介: 赵永成 (1960-), 男, 吉林省浑江人, 副研究员, 硕士, 主要从事辐射流行病学研究工作。

1.2.1 纳入标准 凡是2002年11月~2003年4月期间20~34岁的待产孕妇、单胎妊娠、居住当地15年以上并以当地自产的粮食和蔬菜为主要食品的居民。

1.2.2 排除标准 将具有职业性镉接触史,发生治疗性引产、死产,患有慢性肝、肾病和内分泌疾病等,近半年服用钙剂、铁剂、复合微量元素者剔除。

1.3 研究措施

1.3.1 问卷 内容包括孕妇的一般情况、疾病史、用药史、生育史、吸烟和饮酒习惯、本次妊娠情况等。

1.3.2 孕妇身高和产前体重的测量 测量时脱去鞋子、着单衣,身高精确到0.50 cm,体重精确到0.50 kg。

1.3.3 新生儿 Apgar 评分、出生身长和体重测量 分别在新生儿出生1 min和5 min进行2次Apgar评分。在新生儿出生24 h内完成身长和体重测定,身长精确到0.50 cm,体重精确到50 g。

1.3.4 样品采集、保存和测定 产前采集孕妇空腹静脉血3 ml,胎儿娩出后经脐带穿刺取脐静脉血3 ml,均加入肝素抗凝管,充分摇匀, -20℃冷冻保存。将胎盘经中心均分为8份,取其中对称的2份(全厚度), -20℃冷冻保存。进行元素测定前将胎盘进行冷冻干燥,研磨成粉末。孕妇全血、脐血和胎盘中镉含量的测定均采用电感耦合等离子体质谱法(ICP-MS)。孕妇全血和脐带血采用国家一级标准参考物质GBW09133、胎盘采用国家一级标准参考物质猪肝GBW08551进行质量控制,与样品全过程同步操作。同时,抽取10%的样品进行双份平行样测定,孕妇全血、脐血和胎盘样品的平均变异系数分别为8.8%、10.6%和2.0%。样品采集和测定过程的试剂均优级纯,试管等器材用1:1 HNO₃浸泡过夜后,用去离子双蒸水冲洗。

1.4 统计分析

使用Excel软件建立数据库,采用SAS 6.12软件进行单因素和多因素统计分析。多因素回归分析中设定进入模型的显著性水平为0.30,保留在模型的显著性水平为0.10。

2 结果

2.1 一般情况和生育史

本次共调查44例20~34岁孕妇,其中镉污染地区24例、对照地区20例。44例孕妇的平均身高为159.7 cm,平均产前体重为64.4 kg,70.5%为农民,初中以上文化程度者占86.7%,家庭人均年收入2343.00元。所有孕妇均无吸烟和饮酒习惯。13人怀孕两次及以上,5人有自然流产史,6人有哺乳史。镉污染地区与对照地区相比,仅文化程度构成存在显

著差异,污染地区孕妇的文化程度显著高于对照地区($\chi^2=11.22$, $P<0.05$)。

2.2 孕妇和胎儿的镉暴露水平

镉污染地区孕妇全血镉水平显著高于对照地区($t'=3.49$, $P<0.01$)。两地区的脐血镉都显著低于孕妇血镉(配对 $t_{污染}=3.48$, $P<0.01$; 配对 $t_{对照}=10.26$, $P<0.01$)。镉污染地区脐血镉水平显著高于对照地区($t=2.47$, $P<0.05$)。两地区间胎盘镉含量差异有显著性($t'=3.29$, $P<0.01$),详见表1。直线相关分析表明,孕妇血镉与胎盘镉、脐血镉与胎盘镉之间呈显著正相关($r=0.86$, $P<0.01$; $r=0.48$, $P<0.05$)。孕妇血镉与脐血镉之间呈正相关,相关系数接近显著性水平($r=0.25$, $P=0.10$)。

表1 镉污染地区与对照地区孕妇和胎儿的镉暴露水平 $\mu\text{g/L}$

镉暴露指标	镉污染地区		对照地区		t 值	P 值
	例数	$\text{GM}\pm\text{GSD}^a$	例数	$\text{GM}\pm\text{GSD}^a$		
孕妇全血镉	24	3.08 ± 1.95	20	1.49 ± 1.21	3.49 ^b	0.0017
脐血镉	24	0.59 ± 1.30	20	0.34 ± 1.21	2.47	0.0180
胎盘镉 ^c	24	0.39 ± 1.42	20	0.14 ± 1.05	3.29 ^c	0.0026

*: 胎盘镉含量以干重计; ^a $\text{GM}\pm\text{GSD}$ 为几何均数 \pm 几何标准差;

^b: 两样本方差不齐 ($F=8.37$, $P<0.01$) 故采用 t' 检验;

^c: 两样本方差不齐 ($F=6.96$, $P<0.01$) 故采用 t' 检验。

2.3 环境镉暴露对妊娠结局的影响

44例孕妇共生产男婴26例,女婴18例。所有新生儿发育均正常,未发现出生缺陷。镉污染地区 and 对照地区新生儿早产发生率分别为20.8%和10.0%。四格表精确概率计算表明,两地区早产发生率差异无显著性($P=0.29$)。按1 min Apgar评分,共有10例新生儿出现轻度窒息,其中镉污染地区新生儿窒息发生率为29.2%,对照地区为15.0%。四格表精确概率计算表明,两地区新生儿窒息发生率差异无显著性($P=0.23$)。按5 min Apgar评分,仅镉污染地区有1例新生儿出现轻度窒息,两地区间差异无显著性($P=0.56$)。采用多因素 Logistic 回归分析调整孕妇的年龄、孕次、哺乳史后,两组间早产、新生儿窒息的发生率差异均无显著性。

2.4 环境镉暴露对胎儿生长发育的影响

镉污染区新生儿出生身长显著低于对照地区($t'=2.76$, $P<0.01$) (表2)。

表2 环境镉暴露对胎儿生长发育的影响

生长发育指标	镉污染地区		对照地区		t 值	P 值
	例数	$\bar{x}\pm s$	例数	$\bar{x}\pm s$		
出生身长(cm)	24	47.88 ± 4.15	20	50.65 ± 2.41	2.76 ^a	0.0088
出生体重(g)	24	3283 ± 462	20	3610 ± 751	1.70 ^b	0.10

^a: 两样本方差不齐 ($F=2.96$, $P<0.01$) 故采用 t' 检验;

^b: 两样本方差不齐 ($F=2.64$, $P<0.01$) 故采用 t' 检验。

多因素线性回归分析显示, 脐血镉对数水平、孕妇年龄、身高、产前体重和孕周可以解释新生儿出生身长变异的 35% ($F=5.35$, $P<0.01$), 其中脐血镉与新生儿出生身长呈显著负相关 ($t=1.77$, $P=0.084$), 脐血镉水平每增加一个对数单位新生儿出生身长可平均降低 2.10 cm (表 3)。多因素线性回归分析显示脐血镉与新生儿出生体重无显著关联, 母血镉、胎盘镉与新生儿出生身长、体重无显著关联。

表 3 新生儿出生身长影响因素的多因素线性回归分析

影响因素	偏回归系数	标准偏回归系数	t 值	P 值
脐血镉对数 ($\mu\text{g/L}$)	-2.102 1	-0.231 9	-1.77	0.084
孕妇年龄 (岁)	0.343 1	0.346 1	2.56	0.015
孕妇身高 (cm)	-0.093 74	0.009 974	0.075	0.94
孕妇产前体重 (kg)	0.014 16	0.025 91	0.19	0.85
孕周	1.036 1	0.641 5	4.52	0.000 1

3 讨论

本次调查中镉污染地区孕妇全血镉显著高于对照地区, 几何均值约为对照地区的 2 倍。到目前为止, 尚无文献报道孕妇血镉的正常值或参考范围。比较各地报道的孕妇血镉水平, 我们调查的对照地区 (1.49 $\mu\text{g/L}$) 与台湾 (1.30 $\mu\text{g/L}$)、瑞典 (1.4 $\mu\text{g/L}$) 等非镉污染区相当^[5, 6], 调查的镉污染地区 (3.08 $\mu\text{g/L}$) 略低于其他严重镉污染地区 (4.4 $\mu\text{g/L}$)^[7]。与瑞典^[6]、波兰^[7]的研究结果相似, 我们发现胎盘对镉具有明显的屏障作用。尽管如此, 脐血镉水平仍呈现出显著的地区差异, 镉污染地区比对照地区约高 42.3%。胎盘镉同样具有显著的地区差异, 镉污染地区约是对照地区的 2.8 倍。

本次调查结果显示, 镉污染地区早产发生率高于对照地区, 但未达到显著性水平。分析其原因一方面可能由于观察的孕妇例数相对较少, 另一方面可能由于镉污染程度不够严重。国外一些研究报道镉暴露有可能导致早产。日本学者 Nishijo 等^[8]调查了 57 例孕妇, 结果尿镉在 2 $\mu\text{g/g Cr}$ 以上者早产发生率为 41.7%, 显著高于尿镉不足 2 $\mu\text{g/g Cr}$ 者。采用多因素回归分析调整母亲年龄后, 随着尿镉水平的增加孕龄显著下降, 提示孕妇镉暴露可增加发生早产的概率。

本次研究还发现, 镉污染地区新生儿窒息的发生率呈现增高趋势。到目前为止, 尚未见文献报道镉暴露与新生儿窒息的联系。镉暴露影响妊娠结局的机制并不十分清楚。有研究表明, 镉蓄积可以导致胎盘发生形态学改变, 如母体绒毛间隙增加、胎儿毛细血管

直径变小, 提示镉有可能影响胎盘血流和胎儿的血液供应^[9]。

调查结果显示, 镉污染地区新生儿出生身长显著低于对照地区。多因素线性回归分析表明, 新生儿出生身长随着脐血镉水平的增长而显著下降, 与母血镉、胎盘镉无显著关联。镉影响胎儿生长发育的机制并不十分清楚, 我们的研究结果提示尽管胎盘对于镉具有明显的屏障作用, 但通过胎盘的镉仍可能对胎儿的生长发育产生直接影响。日本^[8]和法国^[10]的研究人员以出生体重作为生长发育的指标, 发现随着孕妇尿镉水平、新生儿发镉水平增加, 新生儿出生体重呈下降趋势。即便在环境镉暴露水平较低的情况下, 胎儿的生长发育仍会受到影响, 母血镉、脐血镉与新生儿出生体重呈显著负相关^[11]。总之, 环境镉暴露可以影响胎儿的生长发育, 其机制尚需进一步的研究。

参考文献:

- [1] 金泰康, 孔庆瑚, 叶葶葶, 等. 镉致人体健康损害的环境流行病学研究 [J]. 环境与职业医学, 2002, 19: 10-16.
- [2] Leazer TM, Liu Y, Klaassen CD. Cadmium absorption and its relationship to divalent metal transporter-1 in the pregnant rat [J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2002, 185: 18-24.
- [3] Hernandez M, Schuhmacher M, Fernandez JD, et al. Urinary cadmium levels during pregnancy and postpartum: a longitudinal study [J]. Biol Trace Elem Res, 1996, 53: 205-212.
- [4] Bhattacharya MH, Whelton BD, Peterson DP. Gastrointestinal absorption of cadmium in mice during gestation and lactation [J]. Toxicol Appl Pharmacol, 1982, 66: 368-375.
- [5] Soong Y, Tseng R, Liu C, et al. Lead, Cadmium, Arsenic and Mercury levels in maternal and fetal cord blood [J]. J Formosan Med Assoc, 1991, 90: 59-65.
- [6] Osman K, Akesson A, Berglund M, et al. Toxic and essential elements in placentas of Swedish women [J]. Clin Biochem, 2000, 33: 131-138.
- [7] Baranowska L. Lead and cadmium in human placentas and maternal and neonatal blood (in a heavily polluted area) measured by graphite furnace atomic absorption spectrometry [J]. Occup Environ Med, 1995, 52: 229-232.
- [8] Nishijo M, Nakagawa H, Honda R, et al. Effects of maternal exposure to cadmium on pregnancy outcome and breast milk [J]. Occup Environ Med, 2002, 59: 394-397.
- [9] Bush PG, Mayhew TM, Abramovich DR, et al. A quantitative study on the effects of maternal smoking on placental morphology and cadmium concentration [J]. Placenta, 2000, 21: 247-256.
- [10] Féry N, Nessmann C, Girard F, et al. Environmental exposure to cadmium and human birthweight [J]. Toxicology, 1993, 79: 109-118.
- [11] Salpietro CD, Gangemi S, Minciullo PL, et al. Cadmium concentration in maternal and cord blood and infant birthweight: a study on healthy non-smoking women [J]. J Perinat Med, 2002, 30: 395-399.