

孕期 PM_{2.5} 暴露对子代影响的研究进展

丁丽娜 李志华*

(广州医科大学附属第三医院 胎儿医学科、广东省产科重大疾病重点实验室、广东省普通高校生殖与遗传重点实验室,广东 广州 510150)

【摘要】 工业化、城市化和全球化进程的加快带来新的健康问题已成为全球关注的焦点。孕期 PM_{2.5} 暴露所致的子代出生缺陷问题已经引起人们的广泛关注,如胚胎时期胚胎染色体异常、先天性结构畸形、胎儿炎症、早产、低体重儿,远期并发症如呼吸系统疾病、神经系统发育异常、高血压、糖尿病、生殖功能异常、肥胖和对子代寿命的影响等。PM_{2.5} 对子代影响的作用机制有氧化应激、DNA 甲基化、线粒体 DNA 含量改变、内分泌紊乱等,但其具体作用机制大多尚未被阐述明确。本文就孕期 PM_{2.5} 暴露所致子代结构或功能异常的研究进展进行综述,以期对临床产前干预及控制出生缺陷提供指导。

【关键词】 孕期; PM_{2.5}; 空气污染; 胎儿疾病

【中图分类号】 R714.53 **【文献标识码】** A

1 PM_{2.5} 简介

PM_{2.5} 一般指环境空气中空气动力学当量直径 $\leq 2.5\mu\text{m}$ 的颗粒物,燃煤和交通排气均是城市 PM_{2.5} 的主要来源,其化学成分包括元素碳、有机碳、无机成分和微量重金属元素,其中重金属和多环芳烃类物质是 PM_{2.5} 的主要毒性成分,一些具有潜在毒性的元素,如铅、镉、镍、锰、钒、溴、锌及苯并芘等,主要吸附在 $\leq 2.5\mu\text{m}$ 的颗粒物上,而这些小颗粒易沉积于肺泡区,容易被血液吸收。毒理学实验已经表明金属元素是大气颗粒物中造成健康危害的可能性成分,其中铅暴露是胎儿各类先天畸形及神经系统畸形发生的原因之一^[1]。PM_{2.5} 通过呼吸进入母体血液循环,影响母体的内分泌及免疫系统。此外,吸附在颗粒物上的毒性物质可通过胎盘直接渗透,引起胚胎或胎儿氧化应激和遗传物质改变^[2]。虽然目前已经针对普通人群开展了空气污染预警预报,在一定程度上提高了人群的自我防护意识,但与普通人群相比,孕妇对 PM_{2.5} 更为敏感,受到的不良影响后果也更严重。然而,目前还没有针对孕妇

这一特殊人群的空气污染预警预报标准。

2 孕期 PM_{2.5} 暴露对子代的影响

许多学者在流行病学和动物实验方面对孕期 PM_{2.5} 暴露与子代结构或功能异常的关系进行了研究,结合临床统计数据分析及动物实验研究,孕期 PM_{2.5} 暴露对子代的影响分为胚胎期胚胎染色体异常、先天性结构畸形、胎儿炎症、早产及低体重儿和远期并发症如出生后呼吸系统疾病、高血压疾病、糖尿病、肥胖、神经系统疾病、生殖功能及子代寿命。

2.1 PM_{2.5} 与子代染色体异常 有研究报道,PM_{2.5} 对子代染色体和 DNA 等遗传物质产生毒性作用,包括染色体结构与数目畸变、DNA 突变等。动物实验发现,空气颗粒物污染可引起亲代小鼠的生殖细胞发生基因突变,进而将这种突变遗传给子代^[3]。此外, Jurewicz 等^[4]发现 PM_{2.5} 与子代 XYY 综合征和 21-三体综合征的发生有关,这表明 PM_{2.5} 具有遗传毒性,可能增加动物繁殖过程中的遗传物质基因突变。鉴于空气污染物的种类繁多和染色体异常致病原因的复杂性,空气污染对染色体异常相关性的研究较为困难,至今仅有少量证据证明二者具有相关性,仍需要更多的研究证实。

2.2 PM_{2.5} 与子代先天结构畸形 先天结构畸形

DOI: 10.13470/j.cnki.cjpd.2020.03.010

基金项目:广东省自然科学基金(No:2018A0303130298)

* 通讯作者:李志华, E-mail:zhihuili2004@163.com

是导致流产、死胎、死产及新生儿死亡的重要原因,遗传、环境因素和宫内感染均可导致先天性结构畸形的发生。最近,美国一项对俄亥俄州2006~2010年出生婴儿的先天异常与PM_{2.5}的浓度进行分析,并对复杂危险因素进行了归一化,发现孕期PM_{2.5}暴露的增加与先天性畸形风险的增加有关,并证实了最易受影响的时间是在受孕前后1个月,且PM_{2.5}最易导致的结构畸形是腹壁缺损和尿道下裂^[5]。同样的,我国西安地区一项孕期空气污染与出生缺陷相关性的调查发现孕早期环境空气污染物暴露使新生儿出生缺陷风险增加10.3%/10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$,并与子代先天性心脏病、唇裂伴或不伴腭裂有关^[6]。然而,中国银川的一项研究提示孕期PM_{2.5}暴露对子代肌肉骨骼异常的影响不显著^[7]。这可能与子代不同组织器官对空气污染物敏感程度不一致所致。此外,多项研究表明孕期空气污染物可造成子代心血管疾病的增加。中国武汉出生队列研究发现孕期暴露空气污染与胎儿心血管疾病有关^[8],随着PM_{2.5}暴露的增加,子代患先天性心脏病的风险增加,尤其是室间隔缺损(ventricular septal defect, VSD)^[9]、以及心脏功能的改变,如左心室体积分数增加、左心房总体积减少、心肌细胞体积增加等,并且其对心功能及相关胎儿/胎盘参数的影响取决于PM_{2.5}暴露的妊娠期^[10]。此外,另有研究报道孕早期PM_{2.5}暴露可对子代心血管产生不良影响。Tanwar等^[11]研究表明PM_{2.5}对妊娠早期心血管的影响最为显著,动物实验发现PM_{2.5}可通过引发胚胎小鼠心脏的急性炎症反应,从而激活心肌中的基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMPs),尤其是MMP-9,从而降解心肌细胞外基质(extracellular matrix, ECM)中的胶原蛋白,进而沉积在心肌细胞,引起心肌基质重塑,导致成年鼠心脏结构和功能发生改变,主要表现在心肌收缩力减弱、心肌纤维化和心肌组织质量降低等方面,最终引发不同程度的心功能障碍^[12]。类似的,Warren等^[13]研究表明妊娠第53天PM_{2.5}暴露增加与胎儿法洛四联症发生之间存在相关性。上述研究表明PM_{2.5}暴露与子代心血管疾病的相关性,其分子机制有如下报道阐明。Stapleton等^[10]研究发现PM_{2.5}暴露可导致

胎儿表观遗传修饰的改变,影响胎儿多种基因表达,进而导致细胞各种不良反应,包括氧化应激和释放促炎介质。Chen等^[14]通过动物实验研究发现孕期PM_{2.5}的暴露可以降低胚胎小鼠心脏发育过程中转录因子GATA-4和Nkx2-5的表达水平,这两者都是心脏形成的关键因子,其表达下调会增加胚胎心脏组织结构异常的风险,出现心血管畸形,会导致出生后先天性心血管疾病。综上所述,PM_{2.5}暴露可能对子代心血管疾病发生发展具有重要作用,提示加强对孕期空气污染物的监管以及限制产前空气污染物暴露可能降低子代心血管疾病的发病风险。

2.3 PM_{2.5}与胎儿炎症 胎儿炎症反应综合征是胎儿体内先天免疫系统被激活的一种状态,可导致早产、围生儿死亡和胎肺不成熟等不良后果,最新研究表明空气污染可导致新生儿的炎症状态。Liu等^[15]的临床研究发现,PM_{2.5}暴露导致胎盘血管血栓和绒毛膜炎,而二者在胎盘损伤中起重要作用。氧化应激可能是PM_{2.5}介导胎儿炎症的一种分子机制,最近研究表明孕期PM_{2.5}暴露会影响母体和胎儿血液中氧化应激生物标志物线粒体8-羟基-2'-脱氧鸟苷(8-OHdG)水平^[16]。另有研究报道,PM_{2.5}导致的胎儿炎症还可通过免疫细胞发挥作用,妊娠大鼠长期暴露在PM_{2.5}环境中,会增加母鼠的免疫细胞,导致细胞因子和自由基迅速积聚在羊水中,影响胎儿发育。PM_{2.5}还可以通过胎盘表观遗传学机制影响胎儿炎症。瘦素(Leptin, LEP)是一种参与胎儿生长发育的能量调节激素,其表达水平的降低可影响胎儿发育,研究发现胎盘LEP基因启动子甲基化状态与妊娠中期PM_{2.5}暴露呈负相关,与胎盘氧化应激的标志物3-NTp呈负相关^[17]。以上研究表明,PM_{2.5}暴露对胎儿炎症的影响主要通过母体免疫、母体血液和胎盘的氧化应激等介导。

2.4 PM_{2.5}与早产 早产(preterm birth)指妊娠满28周至不足37周间分娩者。加拿大一项孕妇大样本调查发现,当孕妇PM_{2.5}暴露浓度仅增加2 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 时,发生早产的风险增加4%,如果孕妇伴有糖尿病、先兆子痫时会使早产的风险分别增加10.6%和8.3%^[18]。此外,DeFranco等^[19]研究发现孕期暴露于高水平的PM_{2.5}可导致子代早产的

风险增加19%,而Kingsley等的调查发现孕妇暴露于低浓度的PM_{2.5}(2.5 μg/m³)时,发生早产的风险升高1.04倍,且新生儿的体重平均减少15.9g,2项研究提示暴露影响与暴露的剂量有关。然而,Kingsley等^[20]认为妊娠期暴露PM_{2.5}虽可降低新生儿体重,但与早产没有明显的相关性(OR=0.86)。同样,Pereira等^[21]研究提示妊娠中期PM_{2.5}暴露较高的孕妇发生胎膜早破的风险比其他低暴露的孕妇高,但是没有足够的证据表明其与早产有关。以上研究结果不一致的原因可能与PM_{2.5}暴露时长、浓度和颗粒物所含成分以及所采用调查方法、统计分析方法不同有关,需要统一大样本研究背景、方法或动物实验去验证。

2.5 PM_{2.5}与低体重儿 世界卫生组织将低体重儿定义为出生时体重不足2499g的婴儿^[22]。多项研究报道^[23-27]孕期暴露于污染空气会导致低体重儿,其与胎儿生长受限有关^[28],影响胎儿双顶径及股骨长度等生长发育指标,进而影响胎儿的出生体重^[25]。Janssen等^[29]研究提示甲状腺激素对胎儿的发育和生长至关重要,而PM_{2.5}暴露与脐血甲状腺激素水平呈负相关。Zhu等^[30]认为PM_{2.5}通过影响NO和ET-1的表达,影响脐静脉血管舒缩功能,通过改变脐带血管结构,降低其直径和管腔面积,增加血管壁厚度,随着PM_{2.5}的增加,胎儿血栓性脉管炎发生率增加^[31],故胎儿可能因血供不足而导致低体重的发生。Kingsley等^[32]研究提示母亲暴露在PM_{2.5}与胎盘印迹基因(胎儿生长的重要调节因子)表达的变化有关。以上研究表明PM_{2.5}可通过不同作用机制影响胎儿体重。

2.6 PM_{2.5}与子代呼吸系统疾病 孕期PM_{2.5}暴露可增加子代呼吸系统疾病发病风险。最近研究发现PM_{2.5}暴露可增加胎儿窘迫的风险,胎儿窘迫是一种有害的胎儿状态,可能导致胎儿脑损伤,甚至胎儿死亡,孕妇暴露于每10μg/m³的PM_{2.5}水平使胎儿窘迫的风险增加25%^[33]。此外,孕期PM_{2.5}暴露可使胎儿出生后容易患呼吸系统疾病^[34-36],比如增加儿童患哮喘的风险,尤其是心理压力增加情况下,对男孩的影响大于女孩^[37]。Tang等^[38]通过动物实验,揭示母鼠孕期暴露PM_{2.5}会导致胎儿肺

部功能障碍,其中肺上皮细胞上皮-间充质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)可能在母亲PM_{2.5}暴露的胎儿肺部病理过程中扮演重要角色。上皮细胞结构是多细胞动物胚胎结构的一个显著特征,EMT的参与可使上皮细胞移行到胚胎内部,重新产生一个新的细胞群体,具备更强的塑形能力和活跃的移动能力,可以自由改变形态并移动到其他位置,对胚胎的发育尤为重要,同时也和损伤修复及纤维化疾病的发生密切相关,可见EMT与机体生理、病理有着共同的分子学基础,其与ROS、TGF-β/Smad3信号通路的激活相关,故PM_{2.5}可通过影响胚胎期EMT而对出生后肺相关疾病产生潜在影响。de Barros Mendes Lopes等^[39]研究认为,首先PM_{2.5}导致肺弹性较高,肺泡数较少,从而导致呼吸功能异常,其次PM_{2.5}对子宫内生物分子的影响如DNA损伤及其调控、炎症和细胞增殖调控相关的变化,最终导致成年小鼠肺泡数量减少,肺功能受损。

2.7 PM_{2.5}与子代高血压疾病 孕期PM_{2.5}暴露会导致子代高血压,但具体机制尚不清楚。有研究报道肾多巴胺D1受体(D1R)受G蛋白偶联受体激酶(GRK4)调控,在肾钠转运和血压调节中发挥重要作用,而在子宫中暴露PM_{2.5}会增加ROS和GRK4的表达,损害D1R介导的钠排泄,并增加后代的高血压发生风险。因此,D1R功能的正常化可能是妊娠期PM_{2.5}暴露母亲子女高血压防治的目标之一^[40]。

2.8 PM_{2.5}与子代糖尿病 孕期PM_{2.5}暴露与子代罹患糖尿病的风险有相关研究。美国一项研究提示PM_{2.5}影响子代对胰岛素的敏感性,并且显著降低了葡萄糖诱导的胰岛素分泌(GIIS)。这种胰岛素分泌的不足被精氨酸诱导的胰岛素分泌的显著减少所证实,且胰岛素分泌的减少是伴随着胰岛β细胞的减少,从而导致血糖调节受到影响^[41]。此外,Madhloum等^[42]研究提示母孕期暴露于PM_{2.5}与出生时脐带血胰岛素水平升高有关,会导致脐带血胰岛素水平在生命早期发生变化,进而增加子代胰岛素抵抗的风险,并可能是导致日后罹患代谢疾病(如葡萄糖耐受不良或2型糖尿病)的危险因素。关

于孕期暴露 PM_{2.5} 对子代糖尿病的影响需要进一步研究。

2.9 PM_{2.5} 与子代肥胖 肥胖已经成为一种难以控制的全球流行病。目前许多研究表明,包括肥胖在内的疾病可能源于胎儿或新生儿发育早期生活环境的改变。越来越多的证据表明,孕期暴露在 PM_{2.5} 环境中与胎儿发育异常有关。孕期暴露于高浓度 PM_{2.5} 环境下的雄性后代脂肪细胞的瘦素启动子甲基化显著增加,而雌性后代无显著差异。母亲暴露在 PM_{2.5} 环境中,可能通过改变瘦素基因启动子区域的甲基化,导致男性后代肥胖^[43]。

2.10 PM_{2.5} 与子代神经系统疾病 妊娠期暴露于污染空气可对胎儿及儿童的神经系统发育造成潜在危害^[44],PM_{2.5} 具有潜在的神经毒性,其超微颗粒可以吸入肺,穿过气血屏障进入循环系统,穿过胎盘屏障和血脑屏障,从而引起神经炎。研究发现,PM_{2.5} 可以通过直接和间接途径引起胎儿的神经炎症。直接途径为 PM_{2.5} 进入孕鼠体循环后,直接穿过胎盘屏障,损伤胎儿的血脑屏障,导致子鼠的神经炎症^[45],间接途径为 PM_{2.5} 直接诱导母体的炎症反应释放炎症因子 IL-1 β 和 TNF- α ,炎症因子通过胎盘屏障,进而穿过胎儿的血脑屏障引起神经炎症^[46]。生命早期是中枢神经系统形成的关键时期,孕期母体暴露于 PM_{2.5} 危害子代神经系统的正常发育,有研究报道 PM_{2.5} 暴露增加了海马区 miR-3560 和 let-7b-5p 的含量,并分别调节基因 *Oxct1* 和 *Lin28b* 表达,控制酮生成和糖基化,以及神经细胞分化,而 miR-99b-5p、miR-92b-5p、miR-99a-5p 表达下降,导致 *Kbtbd8* 和 *Adam11* 表达减少,从而降低细胞有丝分裂、迁移和分化,抑制胎儿出生后的学习能力和运动协调能力^[47],因此,PM_{2.5} 暴露增加,可能与记忆力和注意力区域功能较差有关^[48]。Yu 等^[49] 研究发现随着子宫 PM_{2.5} 暴露量的增加,胎盘表达神经发育轨迹相关的基因 *BDNF* 和 *SYN1* 水平降低,同样提示 PM_{2.5} 暴露与子代神经系统发育有关。此外,孕期 PM_{2.5} 暴露使子鼠大脑皮层炎症因子(TNF- α 、IFN- γ 、NF- κ B p65 等)升高^[45,50],而 HMGB1/NF- κ B 通路可能起关键作用^[50]。因此,孕期 PM_{2.5} 暴露影响子代脑发育是多机制调节

的复杂过程,了解其对子代脑发育的影响对提高空气污染预防意识及尽早建立孕妇和胎儿特异监测指标有重要意义。

2.11 PM_{2.5} 与子代生殖功能 PM_{2.5} 暴露可导致男性生殖毒性,导致相关不良妊娠结局^[23]。近期有研究发现母体接触空气污染物可能通过 miRNA 和 mRNA 的异常表达而破坏胚胎睾丸内免疫功能,从而导致 f2 雄性小鼠精子发生损伤^[51]。此外,研究报道 PM_{2.5} 通过上调 PI3K/Akt 信号通路,导致睾丸组织和支持细胞发生氧化应激损伤,使支持细胞凋亡增加,血睾屏障完整性被破坏,精子发生的微环境受损,影响精子生成质量,最终造成雄性不育^[52]。相关研究还发现随着暴露 PM_{2.5} 浓度的增加,子宫组织中 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 含量不断升高,Nrf-2 信号通路被激活,推测 PM_{2.5} 对胚胎生殖系统的损伤与其诱发的子宫炎症反应有关^[53]。

2.12 PM_{2.5} 与子代寿命 端粒长度是生物老化的标志,它可能提供细胞对氧化应激和炎症暴露的记忆。出生时端粒的长度与预期寿命有关。新生儿脐带血和胎盘端粒长度与妊娠中期 PM_{2.5} 暴露呈显著负相关,母亲暴露在更高水平的 PM_{2.5} 下,生下的新生儿端粒长度更短。出生前空气污染暴露对新生儿端粒丢失的观察结果表明出生前空气污染的暴露会影响未来个体的寿命。因此空气质量的改善可以促进子代寿命的延长。产前空气污染暴露与出生时端粒长度之间的关系,为环境对子代寿命的影响提供新的见解^[54]。

3 结论与展望

综上所述,孕期 PM_{2.5} 对子代的影响有近期及远期影响,如胚胎时期胚胎染色体异常、先天性结构畸形、胎儿炎症、早产、低体重儿、远期并发症如呼吸系统疾病、神经系统发育异常、高血压、糖尿病、生殖功能异常、肥胖和对子代寿命的影响等。氧化应激、DNA 甲基化、线粒体 DNA 含量改变、内分泌紊乱等都可能是 PM_{2.5} 对子代影响作用的机制^[23]。由于胚胎发育时期缺乏抗氧化机制,胎儿在胚胎发育阶段更容易受到空气污染的影响从而导致氧化应激,在这一脆弱时期(胚胎阶段)的任何损伤都会对

子代的健康产生不良影响,但其具体作用机制大多尚未被阐述明确。研究孕期 PM_{2.5} 对子代影响的作用机制,对产前环境暴露进行干预,有利于降低出生缺陷,提高人口素质,增加全民福祉。

参 考 文 献

- [1] 赵灵琴. 铅、汞等重金属元素和微量元素对胎儿先天畸形及早期自然流产影响的流行病学研究[D]. 上海:复旦大学, 2018.
- [2] 吴思雨, 侯海燕, 陈娟, 等. PM_{2.5} 与不良妊娠结局[J]. 国际妇产科学杂志, 2016, 43: 221-225.
- [3] SOMERSCM, MCCARRYBE, MALEKF, et al. Reduction of particulate air pollution lowers the risk of heritable mutations in mice[J]. Science, 2004, 304(5673):1008-1010.
- [4] JUREWICZJ, RADWANM, SOBALAW, et al. The relationship between exposure to air pollution and sperm disomy[J]. Environ Mol Mutagen, 2015, 56(1): 50-59.
- [5] RENS, HAYNESE, HALLE, et al. Periconception exposure to air pollution and risk of congenital malformations[J]. J Pediatr, 2018, 193:76-84.
- [6] WANG L L, XIANG X M, MI BB, et al. Association between early prenatal exposure to ambient air pollution and birth defects: evidence from newborns in Xi'an, China[J]. J Public Health (Oxf), 2019, 41(3):494-501.
- [7] LIU C, LIQ, YAN L, et al. The association between maternal exposure to ambient particulate matter of 2.5 μm or less during pregnancy and fetal congenital anomalies in Yinchuan, China: a population-based cohort study [J]. Environ Int, 2019, 122:316-321.
- [8] YANG S, TAN Y, MEI H, et al. Ambient air pollution the risk of stillbirth: a prospective birth cohort study in Wuhan, China[J]. Int J Hyg Environ Health, 2018, 221(3):502-509.
- [9] ZHANG B, LIANGS, ZHAO J, et al. Maternal exposure to air pollutant PM_{2.5} and PM₁₀ during pregnancy and risk of congenital heart defects[J]. J Expo Sci Environ Epidemiol, 2016, 26(4):422-427.
- [10] STAPLETON PA, WINGARD CJ, NURKIEWICZ TR, et al. Cardiopulmonary consequences of gestational toxicant exposure: Symposium overview at the 56th annual SOT meeting, Baltimore, MD[J]. Reprod Toxicol, 2018, 79: 16-20.
- [11] TANWAR V, ADELSTEIN JM, GRIMMER JA, et al. PM_{2.5} exposure in utero contributes to neonatal cardiac dysfunction in mice[J]. Environ Pollut, 2017, 230:116-124.
- [12] TANWAR V, GORR MW, VELTEN M, et al. In utero particulate matter exposure produces heart failure, electrical remodeling, and epigenetic changes at adulthood[J]. J Am Heart Assoc, 2017, 6(4):e005796.
- [13] WARREN JL, STINGONEJA, HERRING AH, et al. Bayesian multinomial probit modeling of daily windows of susceptibility for maternal PM_{2.5} exposure and congenital heart defects[J]. Stat Med, 2016, 35(16):2786-2801.
- [14] CHEN H, CHEN X, HONG X, et al. Maternal exposure to ambient PM_{2.5} exaggerates fetal cardiovascular maldevelopment induced by homocysteine in rats[J]. Environ Toxicol, 2017, 32(3):877-889.
- [15] LIU Y, WANG L, WANG F, et al. Effect of fine particulate matter (pm_{2.5}) on rat placenta pathology and perinatal outcomes[J]. Med Sci Monit, 2016, 22:3274-3280.
- [16] GREVENDONK L, JANSSEN BG, VANPOUCKE C, et al. Mitochondrial oxidative DNA damage and exposure to particulate air pollution in mother-newborn pairs[J]. Environ Health, 2016, 15:10.
- [17] SAENEN ND, VRIJENS K, JANSSEN BG, et al. Lower placental leptin promoter methylation in association with fine particulate matter air pollution during pregnancy and placental nitrosative stress at birth in the environagecohort [J]. Environ Health Perspect, 2017, 125(2):262-268.
- [18] LAVIGNE E, YASSEEN AS, STIEB DM, et al. Ambient air pollution and adverse birth outcomes: Differences by maternal comorbidities [J]. Environmental research, 2016, 148: 457-466.
- [19] DeFranco E, Moravec W, Xu F, et al. Exposure to airborne particulate matter during pregnancy is associated with preterm birth: a population-based cohort study[J]. Environ Res, 2016, 15:6.
- [20] KINGSLEY SL, ELIOT MN, GLAZER K, et al. Maternal ambient air pollution, preterm birth and markers of fetal growth in Rhode Island: results of a hospital-based linkage study[J]. J Epidemiol Community Health, 2017, 71(12): 1131-1136.
- [21] PEREIRA G, BELL ML, BELANGER K, et al. Fine particulate matter and risk of preterm birth and pre-labor rupture of membranes in Perth, Western Australia 1997-2007: a longitudinal study[J]. Environ Int, 2014, 73: 143-149.
- [22] GAI HF, AN JX, QIAN XY, et al. Ovarian damages produced by aerosolized fine particulate matter (pm_{2.5})

- pollution in mice; possible protective medications and mechanisms[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2017, 130(12):1400-1410.
- [23] LI Z, TANG Y, SONG X, et al. Impact of ambient PM_{2.5} on adverse birth outcome and potential molecular mechanism [J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2018, 169:248-254.
- [24] LI X, HUANG S, JIAO A, et al. Association between ambient fine particulate matter and preterm birth or term low birth weight: an updated systematic review and meta-analysis [J]. *Environ Pollut*, 2017, 227: 596-605.
- [25] CLEMENS T, TURNER S, DIBBEN C. Maternal exposure to ambient air pollution and fetal growth in North-East Scotland: a population-based study using routine ultrasound scans[J]. *Environ Int*, 2017, 107: 216-226.
- [26] GOYAL N, AND CANNING D. Exposure to ambient fine particulate air pollution in utero as a risk factor for child stunting in Bangladesh[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2017, 15(1):22.
- [27] VINIKOOR-IMLER LC, DAVIS JA, MEYER RE, et al. Associations between prenatal exposure to air pollution, small for gestational age, and term low birthweight in a state-wide birth cohort[J]. *Environ Res*, 2014, 132: 132-139.
- [28] PEDERSEN M, GIORGIS-ALLEMAND L, BERNARD C, et al. Ambient air pollution and low birthweight: a European cohort study (ESCAPE)[J]. *Lancet Respir Med*, 2013, 1(9):695-704.
- [29] JANSSEN BG, SAENEN ND, ROELS HA, et al. Fetal thyroid function, birth weight, and in utero exposure to fine particle air pollution: a birth cohort study [J]. *Environ Health Perspect*, 2017, 125(4):699-705.
- [30] ZHU X, HOU L, ZHANG J, et al. The structural and functional effects of fine particulate matter from cooking oil fumes on rat umbilical cord blood vessels[J]. *Environ Sci Pollut Res Int*, 2016, 23(16):16567-16578.
- [31] WYLIE BJ, MATECHI E, KISHASHU Y, et al. Placental pathology associated with household air pollution in a cohort of pregnant women from Dar Es Salaam, Tanzania [J]. *Environmental Health Perspectives*, 2017, 125:134-140.
- [32] KINGSLEY SL, DEYSENROTH MA, KELSEY KT, et al. Maternal residential air pollution and placental imprinted gene expression[J]. *Environ Int*, 2017, 125(1):204-211.
- [33] LIU H, LIAO J, JIANG Y, et al. Maternal exposure to fine particulate matter and the risk of fetal distress[J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2018, 170:253-258.
- [34] VIEIRA SE. The health burden of pollution; the impact of prenatal exposure to air pollutants[J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2015, 10:1111-1121.
- [35] MORALES E, GARCIA-ESTEBAN R, DE LA CRUZ OA, et al. Intrauterine and early postnatal exposure to outdoor air pollution and lung function at preschool age [J]. *Thorax*, 2015, 70(1):64-73.
- [36] SAHA P, JOHNY E, DANGI A, et al. Impact of maternal air pollution exposure on children's lung health: an Indian perspective[J]. *Toxics*, 2018, 6(4):68.
- [37] LEE A, LEON HSU HH, MATHILDA CHIU, et al. Prenatal fine particulate exposure and early childhood asthma: Effect of maternal stress and fetal sex[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2018, 141(5):1880-1886.
- [38] TANG W, DU L, SUN W, et al. Maternal exposure to fine particulate air pollution induces epithelial-to-mesenchymal transition resulting in postnatal pulmonary dysfunction mediated by transforming growth factor-beta/Smad3 signaling [J]. *Toxicol Lett*, 2017, 267: 11-20.
- [39] DE BARROS MENDES LOPES T, GROTH EE, Veras M, et al. Pre- and postnatal exposure of mice to concentrated urban PM_{2.5} decreases the number of alveoli and leads to altered lung function at an early stage of life[J]. *Environ Pollut*, 2018, 241:511-520.
- [40] YE Z, LU X, DENG Y, et al. In utero exposure to fine particulate matter causes hypertension due to impaired renal dopamine D1 receptor in offspring[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 46(1): 148-159.
- [41] CHEN M, LIANG S, QIN X, et al. Prenatal exposure to diesel exhaust PM_{2.5} causes offspring beta cell dysfunction in adulthood[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2018, 315(1):E72-E80.
- [42] MADHLOUM N, JANSSEN B, MARTENS DS, et al. Cord plasma insulin and in utero exposure to ambient air pollution [J]. *Environ Int*, 2017, 105:126-132.
- [43] CHEN M, WANGX, HU Z, et al. Programming of mouse obesity by maternal exposure to concentrated ambient fine particles[J]. *Part Fibre Toxicol*, 2017, 14(1):20.
- [44] LIU F, HUANG Y, ZHANG F, et al. Macrophages treated with particulate matter PM_{2.5} induce selective neurotoxicity through glutaminase-mediated glutamate generation [J]. *J Neurochem*, 2015, 134:315-326.
- [45] 王婷婷, 郑昕蕊, 李文燕, 等. 母源性 PM_{2.5} 暴露致子代鼠大脑皮层神经炎症与星形胶质细胞和小胶质细胞激活[J]. *中国组织化学与细胞化学杂志*, 2018, 313-320.
- [46] SCHAAFSMA W, BASTERRA LB, JACOBS S, et al.

- Maternal inflammation induces immune activation of fetal microglia and leads to disrupted microglia immune responses, behavior, and learning performance in adulthood [J]. Neurobiol Dis, 2017,106: 291-300.
- [47] CHAO M W, YANG C H, LIN P T. et al. Exposure to PM_{2.5} causes genetic changes in fetal rat cerebral cortex and hippocampus[J]. Environ Toxicol, 2017, 32:1412-1425.
- [48] CHIU YH, HSU HH, COULL BA, et al. Prenatal particulate air pollution and neurodevelopment in urban children: examining sensitive windows and sex-specific associations[J]. Environ Int, 2016, 87:56-65.
- [49] SAENEN ND, PLUSQUIN M, BIJNENS E, et al. In utero fine particle air pollution and placental expression of genes in the brain-derived neurotrophic factor signaling pathway: an environment birth cohort study[J]. Environ Health Perspect, 2015, 123: 834-840.
- [50] 李文燕, 郭亚楠, 郑昕蕊, 等. 孕期 PM_{2.5} 暴露影响子代大脑发育中 HMGB1/NF- κ B 通路的作用及机制研究[J]. 中国医药导报, 2018, 15(10):22-24,28.
- [51] MENG P, TANG X, JIANG X, et al. Maternal exposure to traffic pollutant causes impairment of spermatogenesis and alterations of genome-wide mRNA and microRNA expression in F2 male mice[J]. Environ Toxicol Pharmacol, 2018, 64:1-10.
- [52] 曹希宁. 大气细颗粒物 PM_{2.5} 暴露致雄性生殖功能损伤及其机制的研究[J]. 重庆:重庆医科大学博士学位论文, 2017.
- [53] 张丰泉, 赵杉, 董恩恒, 等. 核转录因子 NF-E2 相关因子 2 信号通路在 PM_{2.5} 致雌性大鼠生殖损伤中的作用[J]. 中国实验动物学报, 2018, 26:639-643.
- [54] Martens DS, Cox B, Janssen BG, et al. Prenatal air pollution and newborns' predisposition to accelerated biological aging [J]. JAMA Pediatrics, 2017, 171:1160-1167.

(收稿日期:2020-04-07)

编辑:刘邓浩

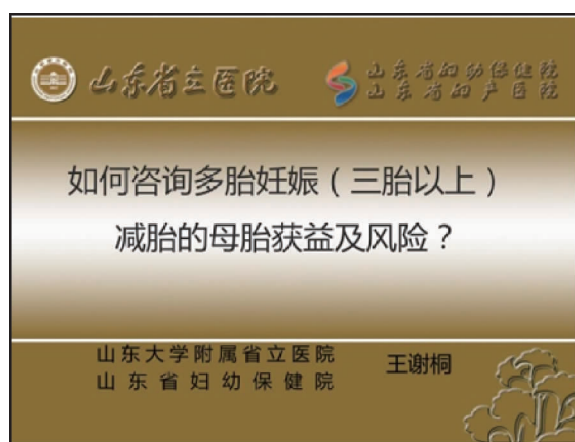
· 视频导读 ·

如何咨询多胎妊娠(三胎以上)减胎的母胎获益及风险

王谢桐

(山东大学附属省立医院, 山东 济南 250021; 山东省妇幼保健院, 山东 济南 250014)

DOI: 10.13470/j.cnki.cjpd.2020.03.012



本视频中,山东大学附属省立医院王谢桐教授就如何咨询多胎妊娠(三胎以上)减胎的母胎获益及风险做了讲解。多胎妊娠随着辅助生殖技术的开展逐年上升。若不减胎,早产及低出生体重儿的风险增加,围产儿发病率及死亡率增加。王教授介绍了多胎妊娠的种类及减胎方案的选择、手术指征、适应证、禁忌证。通过减胎,可减少母体妊娠期并发症(高血压、糖尿病等)的发生风险,也降低了早产或流产风险。对于选择减胎的患者,需告知减胎后全部妊娠丢失的可能,也不能进行性别选择减胎。随后王教授介绍了他们中心的减胎结局及术后处理的经验,包括

三绒毛膜三羊膜囊、双绒毛膜三羊膜囊、三绒毛膜四羊膜囊等。减胎需要非导向性的咨询和知情同意。王教授认为对于多胎中一胎染色体异常的病例,若没有减胎等后续宫内干预能力,对于多胎妊娠的羊水穿刺需谨慎之又慎。