

# 孕前和孕期大气 NO<sub>2</sub> 暴露与小于胎龄儿和大于胎龄儿发生风险关联的易感暴露窗口识别

陈娟<sup>1</sup>, 徐洲阳<sup>1</sup>, 邓芙蓉<sup>1</sup>, 郭新彪<sup>1</sup>, 郭丽琼<sup>2,3,4</sup>, 吴少伟<sup>5</sup>

1. 北京大学公共卫生学院劳动卫生与环境卫生学系, 北京 100191
2. 天津大学应急医学研究院, 天津 300072
3. 天津市应急医学技术重点实验室, 天津 300072
4. 天津大学温州安全(应急)研究院, 浙江 温州 325000
5. 西安交通大学公共卫生学院劳动卫生与环境卫生学系, 陕西 西安 710049

## 摘要:

**[背景]** 大气二氧化氮(NO<sub>2</sub>)暴露可能会增加小于胎龄儿(SGA)和大于胎龄儿(LGA)的发生风险。然而,既往研究在推测孕期大气污染暴露影响的易感窗口时,主要是将孕期划分为相对较长的暴露时期,如孕早、中、晚期或者妊娠月。目前尚无研究探索过怀孕前后大气 NO<sub>2</sub> 每周暴露水平与 SGA 和 LGA 发生风险的关联。

**[目的]** 评估孕前和孕期大气 NO<sub>2</sub> 暴露对 SGA 和 LGA 发生风险的影响,并细化暴露窗口为每周,以更为准确地分析 NO<sub>2</sub> 暴露的易感窗口。

**[方法]** 本研究依托在天津市开展的“环境和生活因素在人整个生命轨迹中对代谢健康的影响研究(ELEFANT)”项目建立出生队列,获取末次月经日期和分娩日期均在 2014 年 6 月至 2016 年 6 月期间且孕周为 24~42 周的 10 916 名单胎妊娠孕妇信息。基于中国空气质量再分析数据集(CAQRA),获得每名孕妇孕前和整个孕期 NO<sub>2</sub> 日均暴露水平。应用分布式滞后模型结合 Cox 比例风险回归模型,调整孕妇年龄、民族、文化程度、职业、孕前体重指数、居住地、怀孕次数、生产次数、吸烟和饮酒情况,丈夫吸烟情况,怀孕季节等潜在混杂因素,评估孕前 12 周和孕期 NO<sub>2</sub> 每周暴露水平与 SGA 和 LGA 发生风险的关系。回归结果以 NO<sub>2</sub> 每增加 3 μg·m<sup>-3</sup>, SGA 和 LGA 发生风险的危险比(HRs)及其 95%置信区间(CIs)表示。

**[结果]** 研究对象孕前期、孕早期、孕中期、孕晚期和整个孕期 NO<sub>2</sub> 平均暴露水平分别为(39.6±10.8)、(42.7±10.5)、(44.8±12.7)、(37.7±11.1)和(41.6±4.8) μg·m<sup>-3</sup>。孕早期 NO<sub>2</sub> 暴露水平每增加 3 μg·m<sup>-3</sup>, SGA 发生风险升高 19.0%(95%CI: 8.0%~32.0%)。孕前、孕早期和整个孕期 NO<sub>2</sub> 暴露水平每增加 3 μg·m<sup>-3</sup>, LGA 发生风险分别升高 7.0%(95%CI: 1.0%~13.0%)、37.0%(95%CI: 29.0%~46.0%)和 19.0%(95%CI: 9.0%~31.0%)。SGA 的 NO<sub>2</sub> 暴露易感窗口为怀孕前第 7~12 周和孕期第 6~12 周,其中在怀孕前第 12 周的估计效应值最大,NO<sub>2</sub> 暴露水平每增加 3 μg·m<sup>-3</sup>, SGA 发生风险升高 6.0%(95%CI: 3.2%~8.9%)。LGA 的 NO<sub>2</sub> 暴露易感窗口为怀孕前第 1~12 周和孕期第 1~6 周,其中在怀孕前第 12 周的估计效应值最大,NO<sub>2</sub> 暴露水平每增加 3 μg·m<sup>-3</sup>, LGA 发生风险升高 6.1%(95%CI: 4.5%~7.8%)。

**[结论]** 大气 NO<sub>2</sub> 暴露可增加 SGA 和 LGA 发生的风险,其细化到周的易感窗口期位于孕前 12 周和孕早期内。

**关键词:** 二氧化氮;小于胎龄儿;大于胎龄儿;易感暴露窗;孕前

**Identifying susceptible exposure windows for ambient nitrogen dioxide before and during pregnancy and increased risks of small/large for gestational age** CHEN Juan<sup>1</sup>, XU Zhouyang<sup>1</sup>, DENG Furong<sup>1</sup>, GUO Xinbiao<sup>1</sup>, GUO Liqiong<sup>2,3,4</sup>, WU Shaowei<sup>5</sup> (1. Department of Occupational and Environmental Health Sciences, School of Public Health, Peking University, Beijing 100191, China; 2. Institute of Disaster and Emergency Medicine, Tianjin University, Tianjin 300072, China; 3. Tianjin Key Laboratory of Disaster Medicine Technology, Tianjin 300072, China; 4. Wenzhou Safety (Emergency) Institute, Tianjin University, Wenzhou, Zhejiang 325000, China; 5. Department of Occupational and Environmental Health, School of Public Health, Xi'an Jiaotong University, Xi'an, Shaanxi 710049, China)



DOI 10.11836/JEOM21273

## 基金项目

中国国家重点研究发展计划(2018YFC1004300, 2018YFC1004301);国家自然科学基金(81971416);天津市自然科学基金(18JJCQN11700, 18ZXBBSY00190)

## 作者简介

陈娟(1994—),女,博士生;  
E-mail: chenjuan94@bjmu.edu.cn

## 通信作者

郭丽琼, E-mail: yingqidao@163.com  
吴少伟, E-mail: shaowei\_wu@xjtu.edu.cn

伦理审批 已获取

利益冲突 无申报

收稿日期 2021-06-11

录用日期 2021-12-21

文章编号 2095-9982(2022)02-0119-08

中图分类号 R122

文献标志码 A

## 补充材料

[www.jeom.org/article/cn/10.11836/JEOM21273](http://www.jeom.org/article/cn/10.11836/JEOM21273)

## 引用

陈娟, 徐洲阳, 邓芙蓉, 等. 孕前和孕期大气 NO<sub>2</sub> 暴露与小于胎龄儿和大于胎龄儿发生风险关联的易感暴露窗口识别 [J]. 环境与职业医学, 2022, 39(2): 119-126.

## 本文链接

[www.jeom.org/article/cn/10.11836/JEOM21273](http://www.jeom.org/article/cn/10.11836/JEOM21273)

## Funding

This study was funded.

## Correspondence to

GUO Liqiong, E-mail: yingqidao@163.com

WU Shaowei, E-mail: shaowei\_wu@xjtu.edu.cn

Ethics approval Obtained

Competing interests None declared

Received 2021-06-11

Accepted 2021-12-21

## Supplemental material

[www.jeom.org/article/en/10.11836/JEOM21273](http://www.jeom.org/article/en/10.11836/JEOM21273)

## To cite

CHEN Juan, XU Zhouyang, DENG Furong, et al. Identifying susceptible exposure windows for ambient nitrogen dioxide before and during pregnancy and increased risks of small/large for gestational age[J]. Journal of Environmental and Occupational Medicine, 2022, 39(2): 119-126.

## Link to this article

[www.jeom.org/article/en/10.11836/JEOM21273](http://www.jeom.org/article/en/10.11836/JEOM21273)

**Abstract:**

**[Background]** Exposure to ambient nitrogen dioxide (NO<sub>2</sub>) could increase the risks of small for gestational age (SGA) and large for gestational age (LGA). Nevertheless, previous published studies usually use a time period over relatively long durations as the exposure window, such as trimester-specific or gestational months, to identify adverse pregnancy outcomes related susceptible exposure windows for ambient air pollution. At present, no study has explored associations of weekly-specific ambient air NO<sub>2</sub> exposure around pregnancy with SGA and LGA.

**[Objective]** To evaluate the associations of exposure to ambient NO<sub>2</sub> over the preconception and entire pregnancy period with risks of SGA and LGA, as well as to explore critical windows of NO<sub>2</sub> exposure by refining exposure period to specific weeks.

**[Methods]** Based on a birth cohort established by the project Environmental and LifeStyle Factors in metabolic health throughout life-course Trajectories (ELEFANT) situated in Tianjin, 10 916 singleton pregnant women whose dates of the last menstrual period and delivery were both between June 2014 and June 2016, and whose gestational age were within 24-42 completed gestational weeks were included in this study. Each pregnant woman's exposures to ambient NO<sub>2</sub> throughout 12 weeks before pregnancy and pregnancy period were matched with daily average NO<sub>2</sub> concentrations obtained from the Chinese air quality reanalysis datasets (CAQRA). Distributed lag models incorporated in Cox proportional hazard regression models were applied to explore the associations of maternal exposure to weekly ambient NO<sub>2</sub> throughout 12 weeks before pregnancy and pregnancy period with risks of SGA and LGA after controlling for potential confounders including maternal age, ethnicity, educational level, occupation, body mass index before pregnancy, residence, times of gravidity and parity, smoking, alcohol consumption, husband smoking, and season of conception. Hazard ratios (HRs) with 95% confidence intervals (CIs) were calculated per 3 μg·m<sup>-3</sup> increase in ambient NO<sub>2</sub> concentrations.

**[Results]** The average levels of maternal exposure to NO<sub>2</sub> over the preconception, first trimester, second trimester, third trimester, and entire pregnancy periods were (39.6±10.8), (42.7±10.5), (44.8±12.7), (37.7±11.1), and (41.6±4.8) μg·m<sup>-3</sup>, respectively. For a 3 μg·m<sup>-3</sup> increase in NO<sub>2</sub> over the first trimester, the risk of SGA increased by 19.0% (95%CI: 8.0%-32.0%). For a 3 μg·m<sup>-3</sup> increase in NO<sub>2</sub> over the preconception, first trimester, and entire pregnancy, the associated risks of LGA increased by 7.0% (95%CI: 1.0%-13.0%), 37.0% (95%CI: 29.0%-46.0%) and 19.0% (95%CI: 9.0%-31.0%), respectively. For SGA, the susceptible exposure windows for NO<sub>2</sub> were observed during the 7<sup>th</sup> to 12<sup>th</sup> preconceptional weeks and the 6<sup>th</sup> to 12<sup>th</sup> gestational weeks, with the strongest association found at the 12<sup>th</sup> preconceptional week, when the risk of SGA increased by 6.0% (95%CI: 3.2%-8.9%) for a 3 μg·m<sup>-3</sup> increase in NO<sub>2</sub>. For LGA, the susceptible exposure windows for NO<sub>2</sub> were observed during the 1<sup>st</sup> to 12<sup>th</sup> preconceptional weeks and the 1<sup>st</sup> to 6<sup>th</sup> gestational weeks, with the strongest association found at the 12<sup>th</sup> preconceptional week, when the risk of LGA increased by 6.1% (95%CI: 4.5%-7.8%) for a 3 μg·m<sup>-3</sup> increase in NO<sub>2</sub>.

**[Conclusion]** Exposure to ambient NO<sub>2</sub> is associated with increased risks of both SGA and LGA, and the most susceptible weekly exposure windows are nested within the 12 weeks before pregnancy and early pregnancy.

**Keywords:** nitrogen dioxide; small for gestational age; large for gestational age; susceptible exposure window; before pregnancy

大气污染可危害人体健康,引起心血管、呼吸、神经、内分泌、生殖等系统的损伤,增加人群死亡风险<sup>[1-4]</sup>。最新发表的全球疾病负担报告指出,2019年全球大气污染相关死亡人数达到546万,占全球总死亡人数的11.8%<sup>[5]</sup>。近二十年来,随着我国工业化和城镇化的快速发展,大气污染状况严重。《2019年中国生态环境状况公报》报道,中国337个城市中有180个城市环境空气质量超标(占比53.4%)<sup>[6]</sup>。二氧化氮(nitrogen dioxide, NO<sub>2</sub>)是环境空气质量监测的重要大气污染物之一,主要来源于高温燃烧过程的释放,如机动车尾气、燃料燃烧和工业生产排放等。暴露于NO<sub>2</sub>可刺激呼吸系统,诱发心肺疾病、全身炎症反应、神经性疾病等,增加人群死亡率和住院率<sup>[7-8]</sup>。而在我国NO<sub>2</sub>污染最严重的是京津冀地区<sup>[9]</sup>。

胎儿期对环境污染物的暴露较为敏感。小于胎龄儿(small for gestational age, SGA)是常用的反映胎

宫内发育迟缓的指标。近些年环境流行病学调查研究发现,随着母亲孕期NO<sub>2</sub>暴露水平的增加,其新生儿出现SGA的风险也越高<sup>[10-11]</sup>。SGA是胎儿发育异常的表现,该类新生儿在幼儿期出现神经发育迟缓、代谢紊乱和免疫缺陷的风险要高于胎儿期正常发育的新生儿<sup>[12-16]</sup>。大于胎龄儿(large for gestational age, LGA)是反映胎儿宫内生长过度的指标,也是胎儿发育异常的表现之一。LGA会增加母亲生产过程中产道损伤、产后出血和难产的风险<sup>[17-18]</sup>,也会增加新生儿成长过程中出现代谢紊乱、心血管疾病和癌症的风险<sup>[19-21]</sup>。但目前有关孕期NO<sub>2</sub>暴露和LGA发生风险之间的研究相对较少。

目前国内外有关大气污染和不良出生结局风险的研究在推测孕期大气污染暴露影响的易感窗口时,主要是将孕期划分为一些相对较长的暴露时期,例如孕早、中、晚期或者妊娠月。然而,有学者提出,较长

暴露时期的划分忽略了可能跨越多个孕期的潜在窗口,其推测出来的易感暴露窗会存在偏差。越来越多研究已经开始尝试并建议进一步细化暴露时期以更准确地判断大气污染物产生健康损害的关键暴露窗口。然而目前国内外还没有对大气 NO<sub>2</sub> 暴露与 SGA 和 LGA 发生风险的暴露窗口进行细化研究。因此本研究基于在天津开展的出生队列研究,探索孕前和孕期大气 NO<sub>2</sub> 暴露与 SGA 和 LGA 发生风险的关系,并细化暴露时期以更为准确地判断 NO<sub>2</sub> 暴露影响的易感窗口。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

本研究依托于在天津市开展的“环境和生活方式因素在人整个生命轨迹中对代谢健康的影响研究 (Environmental and LifeStyle Factors in metabolic health throughout life-course Trajectories, ELEFANT)”项目。该项目主要由 3 个队列人群构成: 出生队列 (Baby ELEFANT), 成年队列 (Young ELEFANT), 老年队列 (Elderly ELEFANT)。其中 Baby ELEFANT 出生队列人群由在天津市辖区内政府指定医院进行免费孕前健康检查的已婚夫妇及其新生儿组成。已婚夫妇进行孕前健康检查时由专业人员通过问卷调查, 面对面询问获取其孕前信息, 之后定期随访收集其出生结局信息。本研究选取了 Baby ELEFANT 出生队列中末次月经日期和分娩日期均在 2014 年 6 月至 2016 年 6 月期间的研究对象, 在排除多胎妊娠、胎龄小于 24 周或者大于 42 周、治疗性分娩、胎儿为先天性畸形或死亡、数据缺失、怀孕期间家庭住址发生变化的孕妇后, 最终纳入 10 916 对母婴对。为了评估研究样本量是否足够, 本研究应用 PASS 软件中 Cox 回归分析模块进行了统计学效能检验。结果显示, 基于 10 916 名研究对象, 在检验水准为 0.05 (双侧) 的情况下, 得出 SGA 和 LGA 发生风险比为 1.06 的统计学效能接近于 100%, 说明研究样本量足够。本研究已通过天津医科大学伦理委员会 (批准号: TMUHEC2016022) 审批, 所有研究对象均自愿参加研究并签署知情同意书。

### 1.2 出生结局

新生儿胎龄根据母亲在第一次妊娠检查中报告的末次月经期的第一天至分娩时间的妊娠周数确定。SGA 和 LGA 根据中国出生体重曲线, 分别定义为出生体重低于同性别同胎龄平均体重的第 10 百分位数和

高于同性别同胎龄平均体重的第 90 百分位数<sup>[22]</sup>。

### 1.3 环境暴露资料

大气污染物暴露评估基于中国空气质量再分析数据集 (Chinese air quality reanalysis datasets, CAQRA)。CAQRA 应用自行开发的化学数据同化系统, 采用后处理模式将来自中国国家环境监测中心 1 000 多个地面空气质量监测站点同化分析进而得出时空分辨率为 15 km×15 km, 时间分辨率为每小时的全国大气污染暴露数据集<sup>[23]</sup>。根据研究对象家庭住址经纬度, 采用邻近模型, 匹配 CAQRA 暴露数据中离研究对象家庭住址最近的大气污染物暴露数据, 获得研究对象孕前 12 周和孕期 NO<sub>2</sub>、细颗粒物 (fine particulate matter, PM<sub>2.5</sub>)、粗颗粒物 (coarse particulate matter, PM<sub>10</sub>)、二氧化硫 (sulfur dioxide, SO<sub>2</sub>)、一氧化碳 (carbon monoxide, CO) 和最大 8 h 臭氧 (ozone, O<sub>3</sub>) 日均暴露水平。气象数据来源于国家气象数据中心, 包括气温 (°C) 和平均露点 (%), 露点可作为衡量大气湿度的指标。根据研究对象家庭住址经纬度, 采用邻近模型匹配获取研究对象日均气温和露点数据资料。

### 1.4 统计学分析

SGA 和 LGA 均为二元分类变量。本研究首先运用 Cox 比例风险回归模型分别分析孕前期 (末次月经日期前 12 周)、孕早期 (1~13 妊娠周)、孕中期 (14~26 妊娠周)、孕晚期 (第 27 妊娠周至生产) 和整个孕期 NO<sub>2</sub> 累积暴露与 SGA 和 LGA 发生风险的关联。随后运用分布滞后线性模型 (distributed lag models, DLMS) 结合 Cox 比例风险回归模型评估怀孕前 12 周和孕期 NO<sub>2</sub> 周均暴露水平与 SGA 和 LGA 发生风险之间的暴露-滞后-效应关系, 识别其细化的暴露窗口。在滞后分布模型中, 本研究假设 NO<sub>2</sub> 暴露与出生结局的关联随着每周的推移平稳变化, 并采用自然立方样条函数, 基于最小赤池量信息准则 (Akaike Information Criteria, AIC), 调整 NO<sub>2</sub> 的滞后分布, 自由度最终设置为 6<sup>[24-26]</sup>。参考既往文献 [27-28], 本研究所有模型中均校正了孕妇年龄、民族、文化程度、职业、孕前体重指数 (body mass index, BMI)、居住地、怀孕次数、生产次数、吸烟和饮酒情况, 丈夫吸烟情况和怀孕季节, 并应用自然立方样条函数校正温度和露点的非线性混杂作用, 自由度均设置为 3。回归结果以 NO<sub>2</sub> 每增加 3 μg·m<sup>-3</sup>, SGA 和 LGA 发生风险的危险比 (hazard ratios, HRs) 及其 95% 置信区间 (confidence intervals, CIs) 表示。

为了验证模型结果的稳定性, 本研究对细化暴露

窗口的识别分析进一步进行了敏感性分析。首先应用双污染物模型探究单污染物模型结果的稳定性。其次,将孕前 BMI $\leq 18.50$  或者 $\geq 30.00$  kg·m<sup>-2</sup>者( $n=1047$ )、孕妇本身或丈夫吸烟( $n=2286$ )、患有慢性或感染性疾病( $n=50$ )的研究对象分别排除之后再进行分析。应用统计软件 SAS 9.4 和 R 3.6.4 进行数据整理与分析,使用的 R 包有“dlnm”“splines”和“survival”。检验水准均为  $\alpha=0.05$ (双侧)。

## 2 结果

### 2.1 基本特征

表 1 展示了 10 916 对母亲和新生儿的基本情况。募集的孕妇中,85.6%的孕妇年龄在 19~34 岁之间;98.8%是汉族;98.6%为高中学历及以下;68.7%的孕妇孕前 BMI 在 18.51~23.99 kg·m<sup>-2</sup> 之间;从事体力劳动的占 81.3%;79.4%居住在农村;54.8%为首次怀孕;59.5%为首次生产。怀孕期间孕妇饮酒(2.7%)和吸烟(0.5%)均很少。不过有 20.8%的丈夫在妻子怀孕期间吸烟。新生儿的出生体重( $\bar{x} \pm s$ )为(3 432.0 $\pm$ 338.3)g,其中男孩占 50.5%;SGA 占 1.8%,LGA 占 4.6%。

### 2.2 环境暴露情况

如表 2 所示,本研究孕妇孕前期、孕早期、孕中期、孕晚期和整个孕期 NO<sub>2</sub> 平均暴露水平分别为(39.6 $\pm$ 10.8)、(42.7 $\pm$ 10.5)、(44.8 $\pm$ 12.7)、(37.7 $\pm$ 11.1)和(41.6 $\pm$ 4.8) $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ 。孕妇平均 NO<sub>2</sub> 暴露水平接近或超过国家日均二级标准限值(40  $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ )。

### 2.3 NO<sub>2</sub> 累积暴露与 SGA 和 LGA 发生风险的关联

表 3 展示了研究期不同时间窗口 NO<sub>2</sub> 累积暴露与 SGA 和 LGA 发生风险的关联。校正潜在混杂因素后的结果显示,孕早期 NO<sub>2</sub> 累积暴露水平与 SGA 发生风险有关,NO<sub>2</sub> 暴露水平每增加 3  $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ ,SGA 发生风险升高 19.0%(95%CI: 8.0%~32.0%)。孕前期、孕早期和整个孕期 NO<sub>2</sub> 累积暴露水平与 LGA 发生风险有关,NO<sub>2</sub> 暴露水平每增加 3  $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ ,LGA 发生风险分别升高 7.0%(95%CI: 1.0%~13.0%)、37.0%(95%CI: 29.0%~46.0%) 和 19.0%(95%CI: 9.0%~31.0%)。

### 2.4 NO<sub>2</sub> 周均暴露与 SGA 和 LGA 发生风险的关联

DLMS 结合 Cox 比例风险回归模型结果显示,孕前期和孕早期 NO<sub>2</sub> 周均暴露水平与 SGA 和 LGA 的发生风险有关。SGA 的 NO<sub>2</sub> 暴露易感窗口为怀孕前第 7~12 周和孕期第 6~12 周,其中在孕前第 12 周的估计效应值最大,NO<sub>2</sub> 暴露水平每增加 3  $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ ,SGA 发生风险将升高 6.0%(95%CI: 3.2%~8.9%)。LGA 的 NO<sub>2</sub> 暴

露易感窗口为怀孕前第 1~12 周和孕期第 1~6 周,其中在孕前第 12 周的估计效应值最大,NO<sub>2</sub> 暴露水平每增加 3  $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ ,LGA 发生风险将升高 6.1%(95%CI: 4.5%~7.8%)。见图 1。

表 1 研究对象基本信息( $n=10\ 916$ )  
Table 1 Basic information of participants ( $n=10\ 916$ )

变量(Variable)	$n$ (%)	变量(Variable)	$n$ (%)
孕妇年龄/岁 Maternal age/years		孕妇民族 Maternal ethnicity	
19~34	9343(85.6)	汉族(Han)	10785(98.8)
$\geq 35$	1573(14.4)	少数民族(Minority)	131(1.2)
孕妇文化程度 Maternal educational level		怀孕前体重指数/(kg·m <sup>-2</sup> ) Maternal BMI before pregnancy/(kg·m <sup>-2</sup> )	
高中以下 Less than high school	5489(50.3)	$\leq 18.50$	853(7.8)
高中(High school)	5275(48.3)	18.51~	7502(68.7)
高中以上 Above high school	152(1.4)	$\geq 24$	2561(23.5)
孕妇职业 Maternal employment		孕妇家庭住址 Maternal residence	
体力劳动(Manual labor)	8880(81.3)	城市(Urban)	2249(20.6)
非体力劳动或无工作 and unemployed	2036(18.7)	农村(Rural)	8667(79.4)
孕妇怀孕次数 Maternal gravidity		孕妇生产次数 Maternal parity	
1	5980(54.8)	1	6536(59.9)
$\geq 2$	4936(45.2)	$\geq 2$	4380(40.1)
孕妇吸烟 Maternal smoking		丈夫吸烟 Husband smoking	
否(No)	10862(99.5)	否(No)	8644(79.2)
是(Yes)	54(0.5)	是(Yes)	2272(20.8)
孕妇饮酒 Maternal drinking		新生儿性别 Neonatal sex	
否(No)	10621(97.3)	女性(Female)	5406(49.5)
是(Yes)	295(2.7)	男性(Male)	5510(50.5)
怀孕季节 Season of conception		小于胎龄儿(SGA)	
春季(Spring)	2621(24.0)	否(No)	10720(98.2)
夏季(Summer)	4990(45.7)	是(Yes)	196(1.8)
秋季(Autumn)	1572(14.4)	大于胎龄儿(LGA)	
冬季(Winter)	1733(15.9)	否(No)	10412(95.4)
		是(Yes)	504(4.6)

### 2.5 敏感性分析

在分别校正 PM<sub>2.5</sub>、PM<sub>10</sub>、SO<sub>2</sub>、CO 或 O<sub>3</sub> 周均暴露水平后,SGA 和 LGA 的 NO<sub>2</sub> 暴露易感窗口出现些许改变,如校正 PM<sub>2.5</sub> 暴露水平之后,SGA 的 NO<sub>2</sub> 暴露易感窗口改变为怀孕前第 11~12 周和孕期第 5~15 周,LGA 的 NO<sub>2</sub> 暴露易感窗口改变为孕前第 1~12 周和孕

期第 1~4 周,但整体上双污染物模型识别的 NO<sub>2</sub> 易感暴露窗口仍然在孕前期和孕早期范围内(具体分析结果见补充材料图 S1~图 S5)。分别剔除孕前 BMI ≤ 18.50 或 ≥ 30.00 kg·m<sup>-2</sup>(n=1047)、孕妇本身或丈夫吸

烟(n=2 286)、诊断有慢性或感染性疾病(n=50)的研究对象,以及在原有模型上增加校正新生儿出生年份后,其结果与原模型结果相一致(具体分析结果见补充材料图 S6~图 S9)。

表 2 孕妇孕前和孕期 NO<sub>2</sub> 和气象因素暴露水平

Table 2 Summary levels of maternal exposure to NO<sub>2</sub> and meteorological factors over the preconception and entire pregnancy periods

暴露窗口 Exposure window	暴露物 Exposure	$\bar{x}$	s	百分位数(Percentile)				
				P <sub>5</sub>	P <sub>25</sub>	P <sub>50</sub>	P <sub>75</sub>	P <sub>95</sub>
孕前期(Preconception)	ρ <sub>NO<sub>2</sub></sub> /(μg·m <sup>-3</sup> )	39.6	10.8	25.2	31.2	38.0	46.9	60.8
	温度(Temperature)/°C	16.1	9.1	0.7	7.2	19.2	24.3	26.8
	露点(Dew point)/%	5.0	10.2	-11.6	-4.7	7.2	13.8	18.7
孕早期(First trimester)	ρ <sub>NO<sub>2</sub></sub> /(μg·m <sup>-3</sup> )	42.7	10.5	24.5	34.7	43.9	50.7	58.6
	温度(Temperature)/°C	17.9	8.7	1.3	10.7	21.0	25.4	26.5
	露点(Dew point)/%	8.0	10.4	-10.9	-0.9	11.4	17.8	18.5
孕中期(Second trimester)	ρ <sub>NO<sub>2</sub></sub> /(μg·m <sup>-3</sup> )	44.8	12.7	25.0	33.0	46.1	56.4	62.2
	温度(Temperature)/°C	12.3	9.3	-0.8	4.0	10.4	21.5	26.4
	露点(Dew point)/%	2.8	10.0	-11.3	-6.5	1.6	12.2	18.4
孕晚期(Third trimester)	ρ <sub>NO<sub>2</sub></sub> /(μg·m <sup>-3</sup> )	37.7	11.1	23.8	28.3	35.1	44.6	60.0
	温度(Temperature)/°C	10.4	9.0	-0.4	2.5	8.6	18.6	25.7
	露点(Dew point)/%	-0.3	9.9	-11.2	-9.1	-3.3	8.3	17.5
整个孕期(Entire pregnancy)	ρ <sub>NO<sub>2</sub></sub> /(μg·m <sup>-3</sup> )	41.6	4.8	33.7	38.3	41.9	45.2	48.9
	温度(Temperature)/°C	13.4	2.6	10.4	11.3	12.5	15.8	17.8
	露点(Dew point)/%	3.4	3.1	-0.7	0.8	2.7	6.0	8.3

[注] 孕前期数据是怀孕前 12 周数据。

[Note] Data for the preconception period are obtained up to 12 weeks before pregnancy.

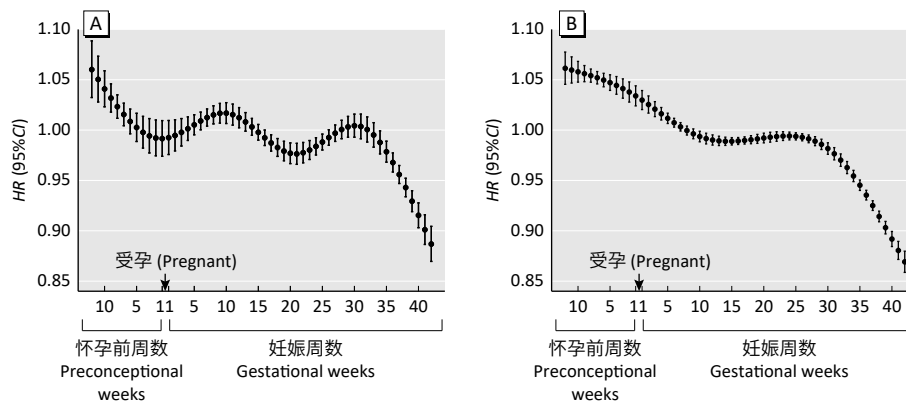
表 3 研究期不同时间窗口 NO<sub>2</sub> 累积暴露与 SGA 和 LGA 发生风险的关联分析

Table 3 Associations of cumulative NO<sub>2</sub> exposure over different exposure windows during study period with risks of SGA and LGA

暴露窗口(Exposure window)	小于胎龄儿(SGA)		大于胎龄儿(LGA)	
	HR <sup>a</sup> (95%CI)	HR <sup>b</sup> (95%CI)	HR <sup>a</sup> (95%CI)	HR <sup>b</sup> (95%CI)
孕前期(Preconception)	0.71(0.61~0.82)	0.86(0.78~0.95)	0.90(0.83~0.98)	1.07(1.01~1.13)
孕早期(First trimester)	0.91(0.80~1.04)	1.19(1.08~1.32)	1.06(0.97~1.15)	1.37(1.29~1.46)
孕中期(Second trimester)	1.19(1.06~1.33)	0.92(0.84~1.00)	1.15(1.07~1.23)	0.97(0.92~1.03)
孕晚期(Third trimester)	1.06(0.94~1.20)	0.81(0.73~0.91)	1.06(0.98~1.15)	0.93(0.87~1.00)
整个孕期(Entire pregnancy)	1.57(1.14~2.17)	0.89(0.77~1.03)	1.94(1.59~2.37)	1.19(1.09~1.31)

[注] 孕前期数据是怀孕前 12 周数据;应用 Cox 比例风险回归模型计算 NO<sub>2</sub> 在不同时间窗口每增加 3 μg·m<sup>-3</sup> 的 HR(95%CI); a: 模型未校正混杂因素; b: 模型校正了孕妇年龄、民族、文化程度、职业、孕前体重指数、居住地、怀孕次数、生产次数、吸烟和饮酒情况,丈夫吸烟情况,怀孕季节等因素,并应用自然立方样条函数校正温度和露点的影响。

[Note] Data for the preconception are obtained up to 12 weeks before pregnancy; Cox proportional hazard regression model is used to calculate HR (95%CI) per 3 μg·m<sup>-3</sup> increment in NO<sub>2</sub> over different exposure windows; a: models are not adjusted any confounders; b: models are adjusted for maternal age, ethnicity, educational level, occupation, body mass index before pregnancy, residence, times of gravidity and parity, maternal smoking and alcohol consumption, husband smoking, season of conception, and natural cubic splines are used for mean ambient temperature and dew point.



[注] 孕前期数据是怀孕前 12 周数据; 应用 DLMs 结合 Cox 比例风险回归模型结合计算孕前期和孕期大气  $\text{NO}_2$  每增加  $3 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$  对应的  $HR(95\%CI)$ , 并使用自然立方样条函数拟合  $\text{NO}_2$  的滞后分布, 自由度设置为 6; 所有模型均校正了孕妇年龄、民族、文化程度、职业、孕前体重指数、居住地、怀孕次数、生产次数、吸烟和饮酒情况, 丈夫吸烟情况, 怀孕季节等因素, 并应用自然立方样条函数校正温度和露点的影响。

[Note] Data for the preconception are obtained up to 12 weeks before pregnancy; DLMs incorporated in Cox proportional hazard regression model is used to calculate  $HR(95\%CI)$  per  $3 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$  increment in  $\text{NO}_2$  over the preconception and entire pregnancy period, and lag distribution for  $\text{NO}_2$  modelled as natural cubic splines with six degrees of freedom; all models are adjusted for maternal age, ethnicity, educational level, occupation, body mass index before pregnancy, residence, times of gravidity and parity, smoking and alcohol consumption, husband smoking, season of conception, and natural cubic splines are used for mean ambient temperature and dew point.

图 1 孕前期和孕期  $\text{NO}_2$  周均暴露水平与 SGA (A) 和 LGA (B) 发生风险的关联

Figure 1 Associations of weekly  $\text{NO}_2$  exposure over the preconception and entire pregnancy periods with risks of SGA (A) and LGA (B)

### 3 讨论

本研究结果显示, 孕前期和孕早期大气  $\text{NO}_2$  暴露与 SGA 和 LGA 的发生有关。目前大多数研究在探索  $\text{NO}_2$  与不良出生结局关系时, 其研究暴露窗局限于全孕期, 很少有研究探索孕前  $\text{NO}_2$  暴露对不良出生结局的影响。受孕是女性在排卵期排出卵泡后, 与进入体内的精子融合形成受精卵并成功植入子宫, 发育形成胚胎的过程。因此精子与卵子的质量对于所形成胚胎质量具有决定性作用。有证据表明,  $\text{NO}_2$  暴露会导致精子和卵子质量下降, 影响所形成的胚胎质量, 不利于胚胎发育<sup>[29-30]</sup>。本研究结果也显示孕前  $\text{NO}_2$  暴露会增加 SGA 和 LGA 发生风险, 这可能与孕前  $\text{NO}_2$  暴露对卵子和精子质量的影响有关。

孕早期是胎儿着床和胎盘形成的关键时期, 易受环境污染物的影响。在美国密歇根州底特律开展的一项研究报道, 孕期第一个月  $\text{NO}_2$  暴露浓度超过 6.8 ppb ( $1 \text{ ppb} = 1.88 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ ) 将增加 SGA 的发生风险, 其  $HR(95\%CI)$  值为 1.11 (1.03~1.21)<sup>[13]</sup>。在广州市开展的一项出生队列研究发现, 孕早期  $\text{NO}_2$  暴露与 SGA 和 LGA 发生风险的增加显著相关, 其  $HR(95\%CI)$  值分别为 1.04 (1.01~1.09) 和 1.09 (1.05~1.13)<sup>[11]</sup>。这与本研究结果得出的孕早期  $\text{NO}_2$  暴露增加 SGA 和 LGA 的发生风险的结果相一致。

识别大气污染暴露对不良出生结局影响的关键易感暴露窗对于理解其危害产生的潜在生物学机制, 以及优化相关产前保健的预防和管理策略具有重要

意义。本研究首次探索了大气  $\text{NO}_2$  周暴露与 SGA 和 LGA 发生风险关系, 而目前已发表的研究主要是将孕期分为孕早、中、孕晚期三个暴露时间段以识别  $\text{NO}_2$  暴露影响 SGA 和 LGA 发生的易感暴露窗<sup>[11]</sup>。本研究通过对较长时间窗口  $\text{NO}_2$  累积暴露评估结果显示, 孕早期  $\text{NO}_2$  暴露与 SGA 发生风险的增加相关; 孕前期和孕早期  $\text{NO}_2$  暴露与 LGA 发生风险的增加相关。本研究进一步细化  $\text{NO}_2$  暴露时间段, 分析  $\text{NO}_2$  周暴露与 SGA 和 LGA 发生风险关系, 结果显示,  $\text{NO}_2$  暴露影响 SGA 发生的易感窗口为怀孕前第 7~12 周和孕期第 6~12 周, 影响 LGA 发生的易感窗口为怀孕前第 1~12 周和孕期第 1~6 周。可以看到, 通过细化暴露时期, 得到了更为精确的易感窗口, 有助于识别由于划分的暴露时期较长而被忽略的潜在易感窗口。

$\text{NO}_2$  引起胎儿异常发育的具体机制目前还没有得出确切的结论。 $\text{NO}_2$  引起的氧化应激可能是导致胎儿发育异常的主要机制之一。 $\text{NO}_2$  可氧化组织成分, 例如蛋白质和脂质, 并抑制抗氧化保护系统<sup>[31]</sup>。有研究提出孕期  $\text{NO}_2$  暴露会增加母体和脐带血中的脂质过氧化, 进而通过氧化应激干扰子宫内胚胎的正常生长发育<sup>[32]</sup>。但其导致 SGA 和 LGA 发生的具体机制应该不同, 前者可能是通过影响胎盘功能<sup>[33]</sup>, 后者可能是通过影响孕妇糖脂代谢<sup>[34]</sup>。后续需要进一步针对不同的效应终点, 开展实验性研究以便为流行病学研究结果提供机制性支持。

目前, 大部分研究主要关注大气污染暴露对宫内

胎儿发育迟缓的影响,较少有研究关注大气污染暴露与宫内胎儿发育过速的关系。在本研究人群中,SGA的发生率仅为1.8%,而大于胎龄儿的发生率高达4.6%。本研究分析结果也显示,NO<sub>2</sub>暴露不仅与SGA的发生相关,还与LGA的发生相关,提示在关注NO<sub>2</sub>暴露对宫内胎儿发育迟缓的影响同时,同时也需要关注其对宫内胎儿发育过速的影响。

本研究存在一定局限性。第一,本研究环境暴露数据来自对环境监测站数据的模型转换,不能完全反映个体暴露情况,可能存在暴露错分问题。此外,女性在怀孕后,可能会采取一定防护措施以减少怀孕期间对空气污染的暴露程度,例如在空气污染严重的日子外出时戴口罩或在家中使用空气净化器。但是在本次研究中,本研究没有采集孕妇相关行为改变的信息。第二,孕妇体重增加可能会增加脐血瘦素水平,改变与胎儿生长加快有关的孕妇胰岛素样生长因子的表达<sup>[35-36]</sup>。在本次研究中,虽然没有获取到孕妇怀孕期间体重增加的信息,但在模型分析中对孕妇孕前的BMI进行了控制。第三,本研究选择的研究对象是计划怀孕的妇女,存在一定局限性。因此需要进行更大样本量和更大人群覆盖率的研究,以进一步来重复和证实本研究的发现。

综上,本研究应用DLMs细化NO<sub>2</sub>暴露时期为每周暴露,更为准确的鉴别了NO<sub>2</sub>暴露对SGA和LGA影响的易感窗口。分析结果显示,孕前期和孕早期NO<sub>2</sub>暴露可能增加SGA和LGA发生的风险。研究结果可为本地区及类似高污染地区制定大气污染健康危害防护措施提供一定科学依据。

## 参考文献

- [1] HEFT-NEAL S, BURNEY J, BENDAVID E, et al. Robust relationship between air quality and infant mortality in Africa[J]. *Nature*, 2018, 559(7713): 254-258.
- [2] BRUNEKREEFF B, HOLGATE ST. Air pollution and health[J]. *Lancet*, 2002, 360(9341): 1233-1242.
- [3] BROOK RD, RAJAGOPALAN S. Chronic air pollution exposure and endothelial dysfunction: what you can't see—can harm you[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 60(21): 2167-2169.
- [4] RAJAGOPALAN S, AL-KINDI SG, BROOK RD. Air pollution and cardiovascular disease: JACC state-of-the-art review[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 72(17): 2054-2070.
- [5] GBD 2019 Risk Factors Collaborators. Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019[J]. *Lancet*, 2020, 396(10258): 1223-1249.
- [6] 中华人民共和国生态环境部. 2019中国生态环境状况公报[EB/OL]. [2021-05-18]. <http://www.luoshan.gov.cn/ueditor/php/upload/file/20200603/1591143599925042.pdf>.
- [7] MILLS IC, ATKINSON RW, KANG S, et al. Quantitative systematic review of the associations between short-term exposure to nitrogen dioxide and mortality and hospital admissions[J]. *BMJ Open*, 2015, 5(5): e006946.
- [8] CHEN R, SAMOLI E, WONG CM, et al. Associations between short-term exposure to nitrogen dioxide and mortality in 17 Chinese cities: the China Air Pollution and Health Effects Study (CAPES)[J]. *Environ Int*, 2012, 45: 32-38.
- [9] GEDDES JA, MARTIN RV, BOYS BL, et al. Long-term trends worldwide in ambient NO<sub>2</sub> concentrations inferred from satellite observations[J]. *Environ Health Perspect*, 2016, 124(3): 281-289.
- [10] MELODY S, WILLS K, KNIBBS LD, et al. Adverse birth outcomes in Victoria, Australia in association with maternal exposure to low levels of ambient air pollution[J]. *Environ Res*, 2020, 188: 109784.
- [11] WANG Q, BENMARHNIJA T, LI C, et al. Seasonal analyses of the association between prenatal ambient air pollution exposure and birth weight for gestational age in Guangzhou, China[J]. *Sci Total Environ*, 2019, 649: 526-534.
- [12] YUAN L, ZHANG Y, GAO Y, et al. Maternal fine particulate matter (PM<sub>2.5</sub>) exposure and adverse birth outcomes: an updated systematic review based on cohort studies[J]. *Environ Sci Pollut Res Int*, 2019, 26(14): 13963-13983.
- [13] LE HQ, BATTERMAN SA, WIRTH JJ, et al. Air pollutant exposure and preterm and term small-for-gestational-age births in Detroit, Michigan: long-term trends and associations[J]. *Environ Int*, 2012, 44: 7-17.
- [14] STIEB DM, CHEN L, BECKERMAN BS, et al. Associations of pregnancy outcomes and PM<sub>2.5</sub> in a national Canadian study[J]. *Environ Health Perspect*, 2016, 124(2): 243-249.
- [15] HA S, ZHU Y, LIU D, et al. Ambient temperature and air quality in relation to small for gestational age and term low birthweight[J]. *Environ Res*, 2017, 155: 394-400.
- [16] LIN L, LI Q, YANG J, et al. The associations of particulate matters with fetal growth in utero and birth weight: a birth cohort study in Beijing, China[J]. *Sci Total Environ*, 2020, 709: 136246.
- [17] BOUBRED F, PAULY V, ROMAIN F, et al. The role of neighbourhood socioeconomic status in large for gestational age[J]. *PLoS One*, 2020, 15(6): e0233416.
- [18] SCIFRES CM, FEGHALI M, DUMONT T, et al. Large-for-gestational-age ultrasound diagnosis and risk for cesarean delivery in women with gestational diabetes mellitus[J]. *Obstet Gynecol*, 2015, 126(5): 978-986.
- [19] JOHNSON IW, HAGLUND B, AHLSSON F, et al. A high birth weight is associated with increased risk of type 2 diabetes and obesity[J]. *Pediatr Obes*, 2015, 10(2): 77-83.
- [20] CHEN S, YANG L, PU F, et al. High birth weight increases the risk for bone tumor: a systematic review and meta-analysis[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2015, 12(9): 11178-11195.
- [21] MULLETT MD, COTTRELL L, LILLY C, et al. Association between birth characteristics and coronary disease risk factors among fifth graders[J]. *J Pediatr*, 2014, 164(1): 78-82.
- [22] 朱丽, 张蓉, 张淑莲, 等. 中国不同胎龄新生儿出生体重曲线研制[J]. *中华儿科杂志*, 2015, 53(2): 97-103.
- [23] ZHU L, ZHANG R, ZHANG SL, et al. Chinese neonatal birth weight curve for different gestational age[J]. *Chin J Pediatr*, 2015, 53(2): 97-103.
- [24] KONG L, TANG X, ZHU J, et al. A 6-year-long (2013-2018) High-resolution air quality reanalysis dataset in China based on the assimilation of surface observations from CNEMC[J]. *Earth Syst Sci Data*, 2021, 13(2): 529-570.

- [24] WANG Q, BENMARHNIYA T, ZHANG H, et al. Identifying windows of susceptibility for maternal exposure to ambient air pollution and preterm birth[J]. *Environ Int*, 2018, 121: 317-324.
- [25] WU H, JIANG B, ZHU P, et al. Associations between maternal weekly air pollutant exposures and low birth weight: a distributed lag non-linear model[J]. *Environ Res Lett*, 2018, 13(2): 024023.
- [26] WILSON A, CHIU YH M, HSU HH L, et al. Potential for bias when estimating critical windows for air pollution in children's health[J]. *Am J Epidemiol*, 2017, 186(11): 1281-1289.
- [27] GUO P, CHEN Y, WU H, et al. Ambient air pollution and markers of fetal growth: a retrospective population-based cohort study of 2.57 million term singleton births in China[J]. *Environ Int*, 2020, 135: 105410.
- [28] WANG Y, LI Q, GUO Y, et al. Association of long-term exposure to airborne particulate matter of 1  $\mu\text{m}$  or less with preterm birth in China[J]. *JAMA Pediatr*, 2018, 172(3): e174872.
- [29] JUREWICZ J, RADWAN M, SOBALA W, et al. The relationship between exposure to air pollution and sperm disomy[J]. *Environ Mol Mutagen*, 2015, 56(1): 50-59.
- [30] MOHALLEM SV, DE ARAÚJO LOBO DJ, PESQUERO CR, et al. Decreased fertility in mice exposed to environmental air pollution in the city of Sao Paulo[J]. *Environ Res*, 2005, 98(2): 196-202.
- [31] GAMON LF, WILLE U. Oxidative damage of biomolecules by the environmental pollutants  $\text{NO}_2$  and  $\text{NO}_3$ [J]. *Acc Chem Res*, 2016, 49(10): 2136-2145.
- [32] TABACOVA S, BAIRD DD, BALABAEVA L. Exposure to oxidized nitrogen: lipid peroxidation and neonatal health risk[J]. *Arch Environ Health*, 1998, 53(3): 214-221.
- [33] KANNAN S, MISRA DP, DVONCH JT, et al. Exposures to airborne particulate matter and adverse perinatal outcomes: a biologically plausible mechanistic framework for exploring potential effect modification by nutrition[J]. *Environ Health Perspect*, 2006, 114(11): 1636-1642.
- [34] SLAMA R, DARROW L, PARKER J, et al. Meeting report: atmospheric pollution and human reproduction[J]. *Environ Health Perspect*, 2008, 116(6): 791-798.
- [35] KARAKOSTA P, GEORGIU V, FTHENOU E, et al. Maternal weight status, cord blood leptin and fetal growth: a prospective mother-child cohort study (Rhea study)[J]. *Paediatr Perinat Epidemiol*, 2013, 27(5): 461-471.
- [36] FERRARO ZM, QIU Q, GRUSLIN A, et al. Excessive gestational weight gain and obesity contribute to altered expression of maternal insulin-like growth factor binding protein-3[J]. *Int J Womens Health*, 2013, 5: 657-665.

(英文编辑: 汪源; 责任编辑: 陈姣)

· 告知栏 ·

## 《环境与职业医学》被 Scopus、DOAJ 数据库同时收录

由上海市疾病预防控制中心主办的《环境与职业医学》杂志(*Journal of Environmental and Occupational Medicine, JEOM*)被国际数据库 Scopus 和 DOAJ 同时收录!这是继本刊今年进入《世界期刊影响力指数报告》和 EBSCO 数据库后的又一重要进展。

《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,以刊登中文文献为主(含英文摘要),月刊。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](http://www.jeom.org)。

作为中文期刊,《环境与职业医学》提供 700 字左右英文长摘要。被两大国际数据库 Scopus 和 DOAJ 同时收录,意味着本刊的期刊方针、声望、学术内容等获得了国际数据库的认可,促进了本刊国际化传播的力度,提高论文在国内外的被引频次,提高作者、期刊、工作单位在国内外的学术地位和知名度。特别感谢支持《环境与职业医学》的各位专家、作者及读者,我们将不忘初心,砥砺前行!

Scopus(<https://www.scopus.com/>)数据库是由全球最大的出版社——爱思唯尔(Elsevier)推出的科研管理、学科规划数据库,是目前全球规模最大的文摘和引文数据库,具有严格的评审标准。期刊被 Scopus 数据库收录将有利于提升其国际知名度和影响力,打通与国际主流学术平台交流的通道,增强国际学术话语权。

DOAJ(<https://doaj.org/about/>)由瑞典隆德大学图书馆设立于 2003 年 5 月,收录经同行评审的开放存取期刊,涵盖了科学、技术、医学、社会科学、艺术和人文的所有领域。DOAJ 的使命是在全球范围内提高高质量、经同行评审的开放性学术研究期刊的知名度、可及性、声誉、使用率和影响力,不受学科、地理或语言的限制。

《环境与职业医学》编辑部

2022 年 2 月 25 日