

妊娠期空气污染物暴露与子代先天性心脏病的关联研究进展

周洁娜¹, 郭静², 陈光弟^{1,2}

1. 浙江大学公共卫生学院, 浙江 杭州 310058

2. 浙江大学医学院附属妇产科医院, 浙江 杭州 310003

摘要:

先天性心脏病(CHD)是最普遍的出生缺陷,全球平均患病率约为9.4‰,也是导致新生儿死亡的主要原因之一。本文回顾了现有的流行病学研究,发现妊娠期空气污染物暴露增加子代CHD发病风险,由于CHD不同亚型的发育和病因学存在异质性,空气污染物与CHD亚型的关联存在不一致性。妊娠期空气污染物暴露增加室间隔缺损、动脉导管未闭、肺动脉瓣狭窄、法洛四联症和大动脉转位的风险;然而,空气污染物与房间隔缺损(ASD)的关联性存在矛盾:母体可吸入颗粒物、二氧化氮暴露与ASD存在正向关联,细颗粒物、一氧化碳暴露则会对ASD起保护效应,而二氧化硫暴露与ASD的关联结果不一致。在暴露窗口期方面,空气污染物暴露影响心脏发育不仅限于第3—8周,妊娠早期颗粒物、氮氧化物暴露对胎儿心脏发育产生不利影响,妊娠早期一氧化碳暴露与心脏发育的关联强度则出现低谷,而二氧化硫和臭氧在整个妊娠期都会影响心脏发育。综上,基于妊娠期空气污染物暴露与CHD的关联研究进展,本文分析了现有研究存在的局限性,提出未来应该关注前瞻性队列研究和纵向研究、构建精确的暴露评估内容和方法、增加CHD亚型的独立研究,从而为减少环境暴露、预防CHD发病提供科学依据。

关键词: 空气污染物; 先天性心脏病; 妊娠期; 流行病学研究

Advances on associations of exposure to air pollutants during pregnancy with congenital heart disease in offspring ZHOU Jiena¹, GUO Jing², CHEN Guangdi^{1,2} (1. School of Public Health, Zhejiang University, Hangzhou, Zhejiang 310058, China; 2. Women's Hospital, School of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou, Zhejiang 310003, China)

Abstract:

Congenital heart disease (CHD) is the most common birth defect and one of the major causes of neonatal death, with an average prevalence of 9.4‰ worldwide. We reviewed recent epidemiological studies and found that exposure to air pollutants is associated with increased CHD risks, but the associations are inconsistent between exposure to air pollutants and different subtypes of CHD due to developmental and etiological heterogeneity among different subtypes of CHD. It has been reported that air pollutants are associated with increased risks of ventricular septal defect, patent ductus arteriosus, pulmonary stenosis, tetralogy of Fallot, and transposition of the great arteries. However, associations between maternal exposure to air pollutants and atrial septal defect (ASD) are contradictory, with significantly positive associations of inhalable particulate matter and nitrogen dioxide exposure, negative associations of fine particulate matter and carbon monoxide, and mixed associations of sulfur dioxide. Adverse effects of air pollutant on cardiac development cover a wide time window beyond 3-8 weeks during gestation; particulate matter and nitrogen oxide are more likely to affect fetal heart in early pregnancy, while the association strength of carbon monoxide shows a trough in early pregnancy, and sulfur dioxide and ozone affect cardiac health throughout pregnancy. In addition, we discussed the limitations of previous studies on the associations between maternal air pollutant exposure and CHD, and highlighted the application of precise assessment on exposure to air pollutants, the performance of prospective cohort studies and longitudinal studies, and the necessity of studies on CHD subtypes, in order to provide scientific evidence to control exposure to environmental pollutants and CHD occurrence.

Keywords: air pollutant; congenital heart disease; gestation period; epidemiological study



DOI 10.11836/JEOM22359

基金项目

浙江省卫生创新人才培养项目(2020-18)

作者简介

周洁娜(1994—),女,硕士生;
E-mail: zhoujn9410@163.com

通信作者

陈光弟, E-mail: chenguangdi@zju.edu.cn

作者中包含编委会成员 无

伦理审批 不需要

利益冲突 无申报

收稿日期 2022-08-27

录用日期 2022-11-21

文章编号 2095-9982(2023)03-0362-06

中图分类号 R12

文献标志码 A

补充材料

www.jeom.org/article/cn/10.11836/JEOM22359

引用

周洁娜, 郭静, 陈光弟. 妊娠期空气污染物暴露与子代先天性心脏病的关联研究进展 [J]. 环境与职业医学, 2023, 40(3): 362-367.

本文链接

www.jeom.org/article/cn/10.11836/JEOM22359

Funding

This study was funded.

Correspondence to

CHEN Guangdi, E-mail: chenguangdi@zju.edu.cn

Editorial Board Members' authorship No

Ethics approval Not required

Competing interests None declared

Received 2022-08-27

Accepted 2022-11-21

Supplemental material

www.jeom.org/article/en/10.11836/JEOM22359

To cite

ZHOU Jiena, GUO Jing, CHEN Guangdi. Advances on associations of exposure to air pollutants during pregnancy with congenital heart disease in offspring[J]. Journal of Environmental and Occupational Medicine, 2023, 40(3): 362-367.

Link to this article

www.jeom.org/article/en/10.11836/JEOM22359

先天性心脏病(congenital heart disease, CHD)是指胚胎发育时期由于心脏和/或大血管的形成障碍或发育异常而引起的解剖结构异常,或出生后应自动关闭的通道未能闭合^[1-2]。CHD 作为最常见的出生缺陷,不仅会导致婴幼儿和成人的残疾,甚至造成死亡。据估计,全球 CHD 的平均患病率约为 9.4%,其中亚洲的患病率最高^[3]。在中国,每 1000 例活产儿中有 8.98 例患有 CHD,总体患病率约为 9.0%^[3-4]。常见的 CHD 亚型包括室间隔缺损(ventricular septal defect, VSD)、房间隔缺损(atrial septal defect, ASD)、动脉导管未闭(patent ductus arteriosus, PDA)、心内膜垫缺损(endocardial cushion defect, ECD)、大动脉转位(transposition of the great arteries, TGA)、肺动脉瓣狭窄(pulmonary stenosis, PS)、主动脉缩窄(coarctation of the aorta, COA)和左心发育不全综合征(hypoplastic left heart syndrome, HLHS)^[5]。研究表明,约 20%的 CHD 是由于染色体异常、孟德尔综合征或非综合征单基因等遗传因素导致,其余 80%受到遗传和环境等多因素交互作用的影响^[6]。流行病学研究显示,妊娠期空气污染物暴露增加胎儿出生缺陷的风险,包括心脏、口面部和神经管缺陷^[5, 7-8]。然而,空气污染物中的颗粒物、气体及其组分非常复杂,目前空气污染物与 CHD 相关性的研究结果尚有争议。因此,本文对妊娠期空气污染物暴露与 CHD 的关联研究进行综述,总结以往研究中存在的问题,为未来研究方向提供参考。

1 空气污染颗粒物与 CHD 的关联

颗粒物是分散悬浮在空气中的液态或固态物,其粒径大约在 0.0002~100 μm 之间,以气溶胶、烟、尘、雾和炭烟等多种形态存在,包括可吸入颗粒物(inhalable particulate matter, PM_{10})、细颗粒物(fine particulate matter, $\text{PM}_{2.5}$)、超细颗粒物(ultrafine particle, UFP)等。人群研究提示妊娠期环境颗粒物暴露增加 CHD 的发病风险,动物实验显示颗粒物通过氧化应激、DNA 损伤和分子信号或表观遗传事件的改变诱导心脏缺陷的发生^[9]。

1.1 PM_{10} 与 CHD

PM_{10} 是粒径在 10 μm 以下的颗粒物。人体长期 PM_{10} 暴露与健康损伤效应密切相关,女性在孕期接触 PM_{10} 会增加出生缺陷的风险^[10]。人群研究结果表明,妊娠期 PM_{10} 暴露是 CHD 的危险因素^[3, 11-13]。以色列的一项大型出生队列研究发现母亲孕第 3—8 周暴露于 PM_{10} 的浓度每增加 10 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$,子代 CHD 发病风

险增加 5%^[14]。国内外多项人群研究观察到母亲妊娠早期的 PM_{10} 暴露水平与子代 ASD、PDA 的发病风险呈正向关联^[5, 15-17]。美国加利福尼亚的病例-对照研究发现孕期 0—8 周暴露于 PM_{10} 会增加子代 VSD、PS 的发病风险^[18],但 Hansen 等^[19]在澳大利亚的病例-对照研究则报道孕期 3—8 周 PM_{10} 暴露与 VSD 的负向关联。此外,Zhang 等^[8]基于中国武汉的队列研究中并未发现妊娠早期 PM_{10} 暴露与 CHD 风险的统计学关联。动物研究证据表明,孕鼠暴露于颗粒物会破坏心脏-神经嵴迁移或改变心脏细胞的甲基化模式,从而增加子代 VSD 的风险。但人群研究中孕期 PM_{10} 暴露与 CHD 关联仍存在不一致结果,可能是由于暴露评估方法、CHD 的诊断等存在异质性。

1.2 $\text{PM}_{2.5}$ 与 CHD

$\text{PM}_{2.5}$ 是空气动力学当量直径 $\leq 2.5 \mu\text{m}$ 的颗粒物。流行病学研究观察到了妊娠期 $\text{PM}_{2.5}$ 暴露增加子代 CHD 的发病风险^[3-4, 6, 12, 20-21]。美国佛罗里达州和中国武汉的两项队列研究显示妊娠 3—8 周暴露于较高浓度 $\text{PM}_{2.5}$ 时,子代 CHD 的发病风险增加,但在妊娠 10 周后,两者的关联性减弱^[8, 22]。美国加利福尼亚和西班牙巴塞罗那的病例-对照研究提示妊娠早期(孕 0—8 周)暴露于 $\text{PM}_{2.5}$ 与 TGA 呈正向关联^[18, 23]。此外,美国 and 我国的病例-对照研究均报道持续的高温暴露会增强孕早期 $\text{PM}_{2.5}$ 暴露对 VSD 的不利影响^[4, 24]。动物实验研究发现 $\text{PM}_{2.5}$ 暴露会导致小鼠氧化应激增加,从而改变神经嵴细胞迁移,导致流出道缺陷^[6]。斑马鱼实验提示 $\text{PM}_{2.5}$ 可以通过激活芳香烃受体(aromatic hydrocarbon receptor, AHR)、抑制经典 Wnt/ β -catenin 信号传导导致斑马鱼胚胎的心脏发育畸形^[25-26]。胚胎学研究认为妊娠 3—8 周是人类大部分器官发育时期并且容易受到环境暴露或致畸剂的影响,这也提示妊娠早期可能是 $\text{PM}_{2.5}$ 暴露的关键窗口期。

然而,Vinikoor-imler 等^[27]在美国得克萨斯州开展的一项病例-对照研究中分析了孕早期母体的空气污染物暴露情况,发现妊娠早期 $\text{PM}_{2.5}$ 暴露会使子代心脏间隔缺损、阻塞性心脏缺陷的发生风险降低,美国加州和中国的两项队列研究及美国的一项病例-对照研究中也提示了孕早期 $\text{PM}_{2.5}$ 暴露与 ASD 的负向关联^[18, 20, 28]。孕早期 $\text{PM}_{2.5}$ 暴露与 ASD 风险的负向关联可能是由于“空气污染悖论”,即母亲接触 $\text{PM}_{2.5}$ 会增加孕期不良后果,如自然流产,导致更多未患 ASD 的胎儿存活,而 ASD 只能在出生后诊断,因此引起 $\text{PM}_{2.5}$ 暴露与 ASD 的负向关联^[28]。

1.3 其他颗粒物与 CHD

颗粒物 $PM_{1.0}$ 是空气中直径 $\leq 1 \mu m$ 的固体颗粒或液滴, 大多含有重金属等有毒物质。Yang 等^[3]在中国南方筛选了 7055 例 CHD 胎儿和 6423 例健康胎儿, 报道妊娠早期 $PM_{1.0}$ 暴露和 CHD 风险呈正向关联, 且存在剂量-效应关系。UFP 是当量粒径小于 $0.1 \mu m$ 的物质。2006—2012 年, 加拿大多伦多的一项回顾性队列研究观察到孕 2—8 周期间 UFP 暴露浓度每增加一个四分位数, 子代 VSD 的发病风险增加 13%^[9]。当量粒径较小的颗粒物具有更高的表面积与质量比, 易携带更多的有毒成分, 孕期暴露则增加血液黏度, 诱导血管内皮功能受损, 导致胎盘炎症和影响胎盘功能, 引起胎儿心脏畸形^[6]。

2 空气污染气体与 CHD 的关联

2.1 氮氧化物(nitrogen oxide, NO_x)与 CHD 的关联

NO_x 是一种刺激性气体, 空气污染物中的 NO_x 通常指一氧化氮(nitric oxide, NO)和二氧化氮(nitrogen dioxide, NO_2)。流行病学研究表明, 妊娠期接触 NO_2 会增加 CHD 的发病风险^[29-33]。美国和西班牙的病例-对照研究均观察到了妊娠期 3—8 周 NO_x 暴露与 COA 发生风险的统计学正向关联^[20, 23], 另一项美国的病例-对照研究结果显示孕早期 NO 暴露可能增加胎儿 VSD、法洛四联症(tetralogy of Fallot, TF)的风险^[34]。中国的大样本队列研究报道母亲整个妊娠期的 NO_2 暴露浓度每增加 $10 \mu g \cdot m^{-3}$, 子代 ASD 发病风险升高 33%^[28]。以往的动物研究也表明适度水平的 NO 对调节正常胎儿发育和心脏形态至关重要; 但高水平的 NO 与小鼠胚胎的细胞凋亡、体外抑制小鼠胚胎发育和体内植入、滋养细胞功能受损相关^[35-36]。尽管有人群研究提示孕早期 NO_2 暴露与 VSD 发病率的负向关联^[16], 但目前的研究证据基本支持孕期暴露于 NO_x 会使 CHD 部分亚型的发病风险升高, 且对胎儿发育的不利影响可能持续整个孕期, 并在胚胎发育早期表现出最强关联^[28]。

2.2 二氧化硫(sulfur dioxide, SO_2)与 CHD 的关联

SO_2 是一种有毒的空气污染物, 影响人体的呼吸系统、循环系统等健康。人群研究表明妊娠早期暴露于 SO_2 与子代 CHD 发病率增加相关^[4, 12, 29, 32]。国内外多项队列研究和病例-对照研究的结果提示妊娠期接触 SO_2 会导致 ASD、VSD、PS 等 CHD 亚型的发生风险增加^[16, 19, 28], 但 Gilboa 等^[16]在美国得克萨斯州的人群研究中发现妊娠 3—8 周 SO_2 暴露降低了 ASD 的发生风险。然而, 也有流行病学研究报道了孕早期 SO_2 暴

露与 CHD 的负向关联^[37-38]。小鼠实验结果提示 SO_2 暴露对小鼠的心脏等多个器官造成氧化应激和 DNA 损伤, 氧化应激可通过基因转录的改变和/或突变机制对胚胎-胎儿发育产生不利影响^[39]。因此, 尽管存在不一致结果, 但可观察到母体在妊娠前三个月暴露于 SO_2 与 VSD、PS 存在显著关联, 而 SO_2 暴露与 ASD 的不一致结果, 可能与 ASD 的“空气污染悖论”有关。

2.3 一氧化碳(carbon monoxide, CO)与 CHD 的关联

CO 的主要来源是汽车尾气排放。人群研究提示女性怀孕前 13 周接触 CO 的水平与血液中碳氧血红蛋白直接相关, 可能会导致胎儿 CHD 风险增加^[4, 40]。多项队列研究和病例-对照研究都发现母亲在妊娠 3—8 周暴露于 CO 与新生儿 VSD 的发病风险呈正向关联^[34, 37, 41]。美国得克萨斯州的病例-对照研究结果显示妊娠 3—8 周接触 CO 会增加 TF 的发生风险, 但会降低子代 ASD 的发生率^[16]。Padula^[18]和 Hansen 等^[19]也观察到了妊娠早期(0—8 周)CO 暴露对 ASD 的保护作用。一项全国性人群研究结果显示整个妊娠期的 CO 暴露与 ASD 存在显著正向关联, 但在妊娠早期关联强度出现低谷, 猜测胚胎在早期发育过程中不需要太多氧气^[28]。据报道, 与母体组织相比, 胎儿由于母体暴露于 CO 而更容易缺氧, 即使在对母体无毒的 CO 水平下, 也可能发生胎儿毒性^[34]。溶解在母体血浆中的 CO 可以穿过胎盘屏障导致胎儿 CO 中毒, 而氧气供应减少可能会对心脏功能产生不利影响甚至导致心脏畸形^[28]。因此, 上述研究中 CO 暴露与 ASD 关联结果的不一致性可能是由于研究的暴露窗口集中在妊娠 0—8 周, 在后续研究中可以关注不同孕期 CO 对子代心脏发育的影响。

2.4 臭氧(ozone, O_3)与 CHD 的关联

O_3 是一种光化学污染物, 由挥发性有机化合物和 NO_x 在阳光下反应形成。人群研究提示妊娠早期接触较高浓度的 O_3 与 CHD 的发生风险有关^[31-33, 42]。中国佛山的一项队列研究发现妊娠期 0—4 周 O_3 暴露水平每增加 $10 \mu g \cdot m^{-3}$, 子代 CHD 的发生风险增加 3%, 且母亲肥胖会增强两者的关联性^[26]。此外, 母体在妊娠早期暴露于 O_3 与 CHD 的部分亚型(VSD、PS 和 TF)也存在正向关联^[5, 19, 37, 41]。但是, 美国得克萨斯州的两项人群研究提示妊娠早期 O_3 暴露与间隔缺损存在负向关联^[16, 27]。有假设认为 O_3 产生的超氧化物、过氧化氢和羟基自由基有助于氧化应激的发生, 从而对心脏发育产生影响^[34, 41]。动物研究表明 O_3 暴露会破坏维持心脏代谢稳态的微小 RNA(micro ribonucleic acid, miRNA)

表达谱^[43]；同时，O₃ 作为活泼的强氧化剂，会对大鼠产生胚胎杀伤作用，引起胎儿器官发育异常^[39]。现有的研究证据基本表明孕早期 O₃ 暴露与 CHD 及其部分亚型的正向关联，部分研究的负向关联可能与 CHD 亚型在发育和病因学上的一致性有关。

3 室内空气污染物暴露与 CHD

室内的装饰材料、烹饪、清洁等会排放出颗粒物、挥发性有机物(如甲醛、苯等)等空气污染物，孕妇妊娠期大部分时间在室内环境中度过，已有研究表明母体产前暴露于室内空气污染会增加出生缺陷的风险^[44-45]。我国华东地区的一项病例对照研究显示 CHD 病例组产前接触室内装修的时间显著高于对照组，而通风时间和烟雾通风机使用时间低于对照组。研究认为，室内装修材料中的颗粒物和挥发性有机化合物会对胎儿的心血管产生不利影响^[46]。此外，烹饪产生的燃料燃烧也是室内空气污染物的重要来源之一，Zhao 等^[47]调查了我国西北地区的烹饪和炉灶使用情况，发现 CHD 患者的母亲在妊娠期更倾向于使用电磁炉、煤炉或柴火炉，且烹饪频率更高。煤炭、柴火等生物燃料的燃烧过程会产生 NO_x、硫化物、多环芳烃等空气污染物，母亲妊娠期使用频率高会增加室内污染物的暴露水平，从而导致子代 CHD 的发病率升高。

4 空气污染物组成成分与 CHD 的关联

空气污染物一般以混合物的形式存在。研究发现，铅、锌、铜、铬、镍、锰、镉和铁等重金属是大气颗粒物的重要组成部分。附着在颗粒物中的重金属超过一定浓度就会对人体健康造成严重损害^[48-50]。此外，空气中携带的苯也会导致子代 CHD 风险增加^[22]。

4.1 重金属与 CHD

重金属是指密度大于 4.5 g·cm⁻³ 的金属，在空气中一般以蒸气的形式附着在悬浮颗粒物上^[49]。流行病学研究提示，妊娠期重金属暴露是子代 CHD 的危险因素^[51]。我国的人群研究发现孕期暴露于较高浓度的镉会使锥体缺损的风险增加^[52]。流行病学研究证据表明孕期高浓度铅、汞、硒暴露会增加子代 CHD 的发生风险^[53-54]，尤其当孕妇暴露于金属混合物，子代 CHD 的风险随着混合物浓度的增加而增加。动物实验表明，孕期汞暴露会导致神经损伤、器官损伤等出生结局。铅、镉等重金属能够穿过胎盘屏障，从母体转移至发育中的胎儿，可能影响细胞增殖和凋亡，抑制 DNA 修复、改变 DNA 甲基化，导致不良出生结局的风险增

加^[52-53]。由此可见，空气污染物中的重金属暴露会对胎儿的心脏发育产生不利影响，但由于空气污染物重金属含量评估和组分解析具有一定的技术要求，因此关于空气污染物重金属暴露与 CHD 相关性的人群研究缺乏，需开展更多前瞻性研究。

4.2 苯与 CHD

苯是一种已知的人类致癌物，也被认为是先天性异常的潜在危险因素^[55]。环境大气中的苯主要来自交通及工业设施或加油站的排放物^[56]。室内空气中苯的主要来源是烟草烟雾、装修和家用产品^[57]。美国佛罗里达州的一项队列研究观察了 1917 155 例单胎婴儿，发现孕期苯暴露与子代肺动脉闭锁风险负向关联^[22]。美国俄克拉荷马州的大样本队列研究未发现孕期苯暴露与 CHD 的关联性^[55]。目前的研究证据尚未发现妊娠期苯暴露与 CHD 的明确关联，但有证据表明苯会穿过胎盘，且胎儿中的苯含量可能高于母亲^[58]。此外，孕妇在室内的活动时间可能大于室外，因此孕妇在室内的空气污染物暴露浓度可能高于环境大气，而苯是室内空气污染物的主要物质之一，但目前产前室内空气污染暴露与 CHD 的关联研究较少，相关证据缺乏。

5 总结与展望

本文回顾了空气污染物与 CHD 的关联性研究(见补充材料表 S1)，多数流行病学研究证据表明妊娠期暴露于空气污染物(颗粒物、NO_x、SO₂、CO、O₃、重金属等)会增加子代 CHD 的发生风险。但是，由于 CHD 不同亚型的发育和病因学存在异质性，空气污染物与 CHD 亚型的关联也存在不一致性(见补充材料表 S2)。总体而言，妊娠期空气污染物暴露会增加 VSD、PDA、PS、TF 和 TGA 的风险，但空气污染物与 ASD 的关联性存在矛盾。我们观察到母体 PM₁₀、NO₂ 暴露与 ASD 存在正向关联，PM_{2.5}、CO 暴露则会对 ASD 起保护效应，而 SO₂ 暴露与 ASD 的关联结果不一致。妊娠期空气污染物暴露与 CHD 及其亚型的关联结果不一致可能是由于“空气污染悖论”，而 ASD 只能在出生后诊断，因此 ASD 的“空气污染悖论”较其他 CHD 亚型更为明显。此外，我们通常认为孕 3—8 周是胚胎心脏发育的关键窗口期，但是研究发现空气污染物暴露对心脏发育的不利影响可能不仅限于 3—8 周，颗粒物、NO_x 更容易在妊娠早期对胎儿心脏产生影响，但妊娠早期 CO 暴露的关联强度出现低谷，而 SO₂ 和 O₃ 在整个妊娠期都会影响心脏发育^[28]。

虽然现有的研究结果并不完全一致，但多数研究

提示母体暴露于空气污染物会对胎儿心脏发育产生不利影响,总结先前研究的局限性:(1)研究设计及实施存在偏倚。现有的研究基本是病例-对照研究和回顾性队列研究,缺乏大样本的前瞻性研究,因果论证力欠缺。研究中纳入人群是至少达到20周妊娠的婴儿,但房室间隔缺损、三尖瓣发育不良等可引起宫内充血性心力衰竭,增加宫内胎儿死亡的风险,影响胎儿的存活率^[15,37],导致自然流产。此外,多数CHD是通过产前超声检查或出生后的体格检查确诊的,但在新生儿时期可能无法诊断部分缺陷^[39],使这些病例未被纳入研究,导致选择偏倚。(2)暴露评估。大部分研究通过出生地的空气质量监测获得空气污染物的水平,且基于统计学模型评估空气污染物的个体外暴露水平存在一定误差,会导致暴露的错分偏倚。现有研究的暴露评估多数集中于妊娠早期,但不同空气污染物影响心脏发育的窗口期可能不同,可能会导致关联强度的评估出现偏倚。此外,不同地区污染物中携带的重金属和有机物成分不同,而研究未对污染物进行组成成分分析,因此可能没有真实反映空气污染物与CHD的相关性。室内高浓度的空气污染物会对孕妇健康造成影响,且孕妇妊娠期有较多时间在室内度过,但目前对室内空气的研究缺乏,所以妊娠期空气污染物暴露数据的评估尚不全面。已有研究发现高温等其他环境因素会增强空气污染物对心脏发育的不利影响,但现有的污染物的联合暴露与CHD关联研究较少,在暴露评估时值得进一步关注。(3)CHD的分类。CHD有多种不同的亚型,不同亚型的病因和机制不相同,部分既往研究CHD结局分类粗略或评估种类有限,因此与空气污染物的因果关联存在异质性。

因此,今后的研究中建议:(1)完善研究设计。开展前瞻性队列研究和纵向研究,以更好地获得暴露与结局的因果关联。研究设计时严格控制人群的纳入和排除标准,获取妊娠前20周由于CHD而流产的胎儿数据。(2)精确的暴露评估。构建污染物评估模型,获得更准确的关键窗口期的动态污染物暴露水平,评估每周空气污染物与CHD的特定关联,以及对颗粒物中的有害成分(重金属等)单独分析,同时关注室内空气污染物和污染物联合暴露的影响,结合流行病学研究的贝叶斯核函数回归等方法分析联合暴露的风险。(3)关注CHD特定亚型。结局的选择侧重于对特定CHD亚型的严格分类,在未来增加空气污染物暴露与CHD特定亚型的实验和人群研究,更深入了解空气污染物导致不同亚型发病风险的机制。

参考文献

- [1] GORINI F, CHIAPPA E, GARGANI L, et al. Potential effects of environmental chemical contamination in congenital heart disease[J]. *Pediatr Cardiol*, 2014, 35(4): 559-568.
- [2] LIANG Q, GONG W, ZHENG D, et al. The influence of maternal exposure history to virus and medicine during pregnancy on congenital heart defects of fetus[J]. *Environ Sci Pollut Res Int*, 2017, 24(6): 5628-5632.
- [3] YANG BY, QU Y, GUO Y, et al. Maternal exposure to ambient air pollution and congenital heart defects in China[J]. *Environ Int*, 2021, 153: 106548.
- [4] JIANG W, LIU Z, NI B, et al. Independent and interactive effects of air pollutants and ambient heat exposure on congenital heart defects[J]. *Reprod Toxicol*, 2021, 104: 106-113.
- [5] HWANG B F, LEE Y L, JAAKKOLA J J K. Air pollution and the risk of cardiac defects: a population-based case-control study[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2015, 94(44): e1883.
- [6] HUANG C C, CHEN B Y, PAN S C, et al. Prenatal exposure to PM_{2.5} and congenital heart diseases in Taiwan[J]. *Sci Total Environ*, 2019, 655: 880-886.
- [7] HALL K C, ROBINSON J C. Association between maternal exposure to pollutant particulate matter 2.5 and congenital heart defects: a systematic review[J]. *JBI Database System Rev Implement Rep*, 2019, 17(8): 1695-1716.
- [8] ZHANG B, LIANG S, 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.
- [9] LAVIGNE E, LIMA I, HATZOPOULOU M, et al. Spatial variations in ambient ultrafine particle concentrations and risk of congenital heart defects[J]. *Environ Int*, 2019, 130: 104953.
- [10] KIM O J, HA E H, KIM B M, et al. PM₁₀ and pregnancy outcomes: a hospital-based cohort study of pregnant women in Seoul[J]. *J Occup Environ Med*, 2007, 49(12): 1394-1402.
- [11] YU G, CHEN Y, TANG J, et al. Meta-analyses of maternal exposure to atmospheric particulate matter and risk of congenital anomalies in offspring[J]. *Environ Sci Pollut Res Int*, 2021, 28(40): 55869-55887.
- [12] ZHANG Q, SUN S, SUI X, et al. Associations between weekly air pollution exposure and congenital heart disease[J]. *Sci Total Environ*, 2021, 757: 143821.
- [13] WANG L, XIANG X, MI B, 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.
- [14] AGAY-SHAY K, FRIGER M, LINN S, et al. Air pollution and congenital heart defects[J]. *Environ Res*, 2013, 124: 28-34.
- [15] STRICKLAND M J, KLEIN M, CORREA A, et al. Ambient air pollution and cardiovascular malformations in Atlanta, Georgia, 1986-2003[J]. *Am J Epidemiol*, 2009, 169(8): 1004-1014.
- [16] GILBOA S M, MENDOLA P, OLSHAN A F, et al. Relation between ambient air quality and selected birth defects, seven county study, Texas, 1997-2000[J]. *Am J Epidemiol*, 2005, 162(3): 238-252.
- [17] LIU C B, HONG X R, SHI M, et al. Effects of prenatal PM₁₀ exposure on fetal cardiovascular malformations in Fuzhou, China: a retrospective case-control study[J]. *Environ Health Perspect*, 2017, 125(5): 057001.
- [18] PADULA A M, TAGER I B, CARMICHAEL S L, et al. Ambient air pollution and traffic exposures and congenital heart defects in the San Joaquin Valley of California[J]. *Paediatr Perinat Epidemiol*, 2013, 27(4): 329-339.
- [19] HANSEN C A, BARNETT A G, JALALUDIN B B, et al. Ambient air pollution and birth defects in brisbane, australia[J]. *PLoS One*, 2009, 4(4): e5408.
- [20] STINGONE J A, LUBEN T J, DANIELS J L, et al. Maternal exposure to criteria air pollutants and congenital heart defects in offspring: results from the national birth defects prevention study[J]. *Environ Health Perspect*, 2014,

- 122(8): 863-872.
- [21] GIRGIS M S, STRICKLAND M J, HU X, et al. Maternal exposure to traffic-related air pollution and birth defects in Massachusetts[J]. *Environ Res*, 2016, 146: 1-9.
- [22] TANNER J P, SALEMI J L, STUART A L, et al. Associations between exposure to ambient benzene and PM_{2.5} during pregnancy and the risk of selected birth defects in offspring[J]. *Environ Res*, 2015, 142: 345-353.
- [23] SCHEMBARI A, NIEUWENHUIJSEN M J, SALVADOR J, et al. Traffic-related air pollution and congenital anomalies in Barcelona[J]. *Environ Health Perspect*, 2014, 122(3): 317-323.
- [24] SIMMONS W, LIN S, LUBEN T J, et al. Modeling complex effects of exposure to particulate matter and extreme heat during pregnancy on congenital heart defects: A U. S. population-based case-control study in the national birth defects prevention study[J]. *Sci Total Environ*, 2022, 808: 152150.
- [25] REN F, JI C, HUANG Y, et al. AHR-mediated ROS production contributes to the cardiac developmental toxicity of PM_{2.5} in zebrafish embryos[J]. *Sci Total Environ*, 2020, 719: 135097.
- [26] YANG Y, LIN Q, LIANG Y, et al. Maternal air pollution exposure associated with risk of congenital heart defect in pre-pregnancy overweighted women [J]. *Sci Total Environ*, 2020, 712: 136470.
- [27] VINIKOOR-IMLER L C, STEWART T G, LUBEN T J, et al. An exploratory analysis of the relationship between ambient ozone and particulate matter concentrations during early pregnancy and selected birth defects in Texas[J]. *Environ Pollut*, 2015, 202: 1-6.
- [28] YAN F, LIU H, ZHANG H, et al. Association between maternal exposure to gaseous pollutants and atrial septal defect in China: a nationwide population-based study[J]. *Environ Res*, 2021, 200: 111472.
- [29] VRIJHEID M, MARTINEZ D, MANZANARES S, et al. Ambient air pollution and risk of congenital anomalies: a systematic review and meta-analysis[J]. *Environ Health Perspect*, 2011, 119(5): 598-606.
- [30] CHEN E K C, ZMIROU-NAVIER D, PADILLA C, et al. Effects of air pollution on the risk of congenital anomalies: a systematic review and meta-analysis[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2014, 11(8): 7642-7668.
- [31] LI S S, ZHANG R, LAN X, et al. Prenatal exposure to ambient air pollution and congenital heart disease: a meta-analysis[J]. *Chin J Epidemiol*, 2017, 38(8): 1121-1126.
- [32] ZHU P F, ZHANG Y, BAN J, et al. Air pollution and adverse birth outcome in China: a comprehensive review[J]. *Chin J Epidemiol*, 2017, 38(3): 393-399.
- [33] HU C Y, HUANG K, FANG Y, et al. Maternal air pollution exposure and congenital heart defects in offspring: a systematic review and meta-analysis[J]. *Chemosphere*, 2020, 253: 126668.
- [34] DADVAND P, RANKIN J, RUSHTON S, et al. Ambient air pollution and congenital heart disease: a register-based study[J]. *Environ Res*, 2011, 111(3): 435-441.
- [35] CHEN H W, JIANG W S, TZENG C R. Nitric oxide as a regulator in preimplantation embryo development and apoptosis[J]. *Fertil Steril*, 2001, 75(6): 1163-1171.
- [36] KIM B H, KIM C H, JUNG K Y, et al. Involvement of nitric oxide during *in vitro* fertilization and early embryonic development in mice[J]. *Arch Pharm Res*, 2004, 27(1): 86-93.
- [37] ZHANG B, ZHAO J, YANG R, et al. Ozone and other air pollutants and the risk of congenital heart defects[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 34852.
- [38] RANKIN J, CHADWICK T, NATARAJAN M, et al. Maternal exposure to ambient air pollutants and risk of congenital anomalies[J]. *Environ Res*, 2009, 109(2): 181-187.
- [39] GIANICOLO E A L, MANGIA C, CERVINO M, et al. Congenital anomalies among live births in a high environmental risk area—a case-control study in Brindisi (southern Italy)[J]. *Environ Res*, 2014, 128: 9-14.
- [40] VECOLI C, PULIGNANI S, ANDREASSI M G. Genetic and epigenetic mechanisms linking air pollution and congenital heart disease[J]. *J Cardiovasc Dev Dis*, 2016, 3(4): 32.
- [41] RITZ B, YU F, FRUIN S, et al. Ambient air pollution and risk of birth defects in southern California[J]. *Am J Epidemiol*, 2002, 155(1): 17-25.
- [42] MA Z, CAO X, CHANG Y, et al. Association between gestational exposure and risk of congenital heart disease: a systematic review and meta-analysis [J]. *Environ Res*, 2021, 197: 111014.
- [43] FRY R C, RAGER J E, BAUER R, et al. Air toxics and epigenetic effects: ozone altered microRNAs in the sputum of human subjects[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2014, 306(12): L1129-L1137.
- [44] ZHANG Y, QIU J, ZHOU M, et al. Cooking stoves and risk of birth defects in urban China[J]. *Environ Res*, 2021, 194: 110731.
- [45] LEE K K, BING R, KIANG J, et al. Adverse health effects associated with household air pollution: a systematic review, meta-analysis, and burden estimation study[J]. *Lancet Glob Health*, 2020, 8(11): e1427-e1434.
- [46] SUN J, WANG J, YANG J, et al. Association between maternal exposure to indoor air pollution and offspring congenital heart disease: a case-control study in East China[J]. *BMC Public Health*, 2022, 22(1): 767.
- [47] ZHAO D, YAN M, GUO L, et al. Cooking stoves and risk of congenital heart disease in Northwest China: a case-control study[J]. *Sci Total Environ*, 2022, 816: 151564.
- [48] LI C, DU D, GAN Y, et al. Foliar dust as a reliable environmental monitor of heavy metal pollution in comparison to plant leaves and soil in urban areas [J]. *Chemosphere*, 2022, 287(Pt 3): 132341.
- [49] UZOEKWE S A, IZAH S C, AIGBERUA A O. Environmental and human health risk of heavy metals in atmospheric particulate matter (PM₁₀) around gas flaring vicinity in Bayelsa State, Nigeria[J]. *Toxicol Environ Health Sci*, 2021, 13(4): 323-335.
- [50] OU J, ZHENG L, TANG Q, et al. Source analysis of heavy metals in atmospheric particulate matter in a mining city[J]. *Environ Geochem Health*, 2022, 44(3): 979-991.
- [51] ZHANG N, CHEN M, LI J, et al. Metal nickel exposure increase the risk of congenital heart defects occurrence in offspring: a case-control study in China[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(18): e15352.
- [52] JIN X, TIAN X, LIU Z, et al. Maternal exposure to arsenic and cadmium and the risk of congenital heart defects in offspring[J]. *Reprod Toxicol*, 2016, 59: 109-116.
- [53] OU Y, BLOOM M S, NIE Z, et al. Associations between toxic and essential trace elements in maternal blood and fetal congenital heart defects[J]. *Environ Int*, 2017, 106: 127-134.
- [54] WANG C, PI X, YIN S, et al. Maternal exposure to heavy metals and risk for severe congenital heart defects in offspring[J]. *Environ Res*, 2022, 212 (Pt C): 113432.
- [55] JANITZ A E, DAO H D, CAMPBELL J E, et al. Association between benzene and congenital anomalies in Oklahoma, 1997–2009[J]. *Occup Environ Med*, 2018, 75(11): 822-829.
- [56] FERRERO A, ESPLUGUES A, ESTARLICH M, et al. Infants' indoor and outdoor residential exposure to benzene and respiratory health in a Spanish cohort [J]. *Environ Pollut*, 2017, 222: 486-494.
- [57] VARDOLAKIS S, GIAGLOGLOU E, STEINLE S, et al. Indoor exposure to selected air pollutants in the home environment: a systematic review[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2020, 17(23): 8972.
- [58] LUPO P J, SYMANSKI E, WALLER D K, et al. Maternal exposure to ambient levels of benzene and neural tube defects among offspring: Texas, 1999–2004[J]. *Environ Health Perspect*, 2011, 119(3): 397-402.

(英文编辑: 汪源; 责任编辑: 王晓宇)