

空气污染对育龄女性的生殖健康影响

韩莹莹, 王旭, 夏彦恺

南京医科大学公共卫生学院, 江苏 南京 211166

摘要:

空气污染对人体的不良健康影响已受到国内外学者的广泛关注, 以往研究多集中在呼吸、循环系统疾病发病以及全人群的死亡风险。近几年越来越多的研究开始关注大气污染物对女性生殖健康的影响, 但其对生殖健康的不良影响尚无明确结论。基于污染物对人体生殖系统的毒性作用, 本文综述了近年来常见的空气污染物(颗粒物、CO、SO₂、NO₂等)对育龄女性生殖结局的影响及可能生物机制的相关流行病学研究, 发现: 空气污染物暴露与育龄女性生殖健康之间存在关联, 但具体污染物种类和作用时期仍存在争议。有关女性生殖健康结局包括了生育能力、孕期疾病和不良出生结局三大类。各项研究通过建立不同的空气污染物暴露评估模型, 对育龄女性在生育时期由于空气污染所致的各种不良健康结局进行分析总结, 充分阐述了空气污染这一严峻的公共卫生问题对育龄女性人群影响的不可忽视性。提示育龄期女性在备孕期间需要关注空气污染对自身及子代的影响。

关键词: 空气污染; 孕期; 女性; 生殖健康; 妊娠结局

Effects of air pollution on reproductive health in women of childbearing age HAN Ying-ying, WANG Xu, XIA Yan-kai (School of Public Health, Nanjing Medical University, Nanjing, Jiangsu 211166, China)

Abstract:

The adverse health effects of air pollution on human body have been widely concerned by researchers. Previous studies have focused on the adverse effects of air pollution on the incidence of respiratory and circulatory diseases and mortality risk in the entire population. In recent years, a growing number of studies have been exploring the impact of atmospheric pollutants on the female reproductive system, but no clear conclusion has been drawn yet. Based on the toxic effects of air pollutants on human reproductive system, this paper reviewed recent epidemiological studies concerning some common atmospheric pollutants (particulate matter, CO, SO₂, NO₂, etc.) and the reproductive health in women of childbearing age in order to clarify the health effects and potential biological mechanisms. It was found that there was a correlation between the exposure to air pollutants and the reproductive health in women of reproductive age, but the specific types of air pollutants and the action periods were still controversial. Various studies established different exposure assessment models to analyze the adverse health outcomes, including fertility, pregnancy disorders, and adverse birth outcomes, due to the air pollution exposure throughout their pregnancy, elaborating the effects of air pollution on women of childbearing age, a serious public health problem to be reckoned with. It is recommended that women of childbearing age should pay attention to the effects of air pollution on themselves and their next generations when preparing for pregnancy.

Keywords: air pollution; pregnancy; woman; reproductive health; pregnancy outcome

随着城市化和工业化的迅猛发展, 空气污染已成为全球公共健康问题之一。空气中包含上千种物质, 考虑到其中有害物质繁多, 我国采用了国际通用的AQI指数来评估空气质量, 主要包括6种污染物, 分别是细颗粒物(PM_{2.5})——空气动力学直径小于等于2.5μm的颗粒物, 可吸入颗粒物(PM₁₀)——空气动力学直径小于等于10μm的颗粒物, 二氧化硫(SO₂), 一氧化碳(CO), 氮氧化物(NO_x), 臭氧(O₃)。近年来, 随着雾霾的加重, 研究人员开始关注空气污染对人体健康的潜在危害。据报道, 每年有超过200万人的过早死亡可归因于大气污染, 全世界有91%人口居住环境的空气质量不符合世界卫生组织制定的标准^[1]。

DOI 10.13213/j.cnki.jeom.2019.18654

基金项目

国家自然科学基金(81330067, 81630085)

作者简介

韩莹莹(1993—), 女, 硕士生;
E-mail: hanyingying37@163.com

通信作者

夏彦恺, E-mail: yanxiaxia@njmu.edu.cn

利益冲突 无申报

收稿日期 2018-10-08

录用日期 2018-12-11

文章编号 2095-9982(2019)01-0035-08

中图分类号 R17

文献标志码 A

引用

韩莹莹, 王旭, 夏彦恺. 空气污染对育龄女性的生殖健康影响[J]. 环境与职业医学, 2019, 36(1): 35-42.

▶ 本文链接

www.jeom.org/article/cn/10.13213/j.cnki.jeom.2019.18654

Funding

This study was funded.

Correspondence to

XIA Yan-kai, E-mail: yanxiaxia@njmu.edu.cn

Competing interests None declared

Received 2018-10-08

Accepted 2018-12-11

▶ To cite

HAN Ying-ying, WANG Xu, XIA Yan-kai. Effects of air pollution on reproductive health in women of childbearing age[J]. Journal of Environmental and Occupational Medicine, 2019, 36(1): 35-42.

▶ Link to this article

www.jeom.org/article/en/10.13213/j.cnki.jeom.2019.18654

广泛的流行病学证据均表明空气污染对人体健康的危害不可忽视。先前的研究多集中在空气污染对人群各种疾病发病和死亡的影响^[2-3]，近年来空气污染对女性健康潜在影响的研究逐渐增多。育龄期女性面临诸多的生殖健康问题，主要包括不孕不育症，妊娠期糖尿病、妊娠期高血压疾病、胎膜早破、妊娠期贫血等妊娠期病理状态，以及流产、早产、低出生体重、胎儿宫内发育迟缓等不良妊娠结局这三个方面。一些研究表明，怀孕期间暴露于空气污染可能会对母体健康和胎儿发育产生严重且深远的影响^[4-5]。

尽管空气污染对女性生殖健康影响的流行病学研究逐渐增多，但当前的研究结论不一，空气污染致女性生殖健康损害的研究证据仍不充分，因此本文就目前国内外有关空气污染与女性生殖健康领域的流行病学研究进行综述，以了解相关研究进展。

1 女性不孕不育

在世界范围，不孕不育的发病率约为10%。多种不良因素的共同作用构成了这一复杂的生殖系统疾病。除机体本身的不良因素，环境因素也被认为是导致女性不孕不育的原因之一，且推测环境污染物的内分泌干扰作用和氧化活性刺激作用可能是触发不孕不育的潜在机制。

空气污染对女性生殖能力影响的研究表明：颗粒物上附着的内分泌干扰物（如多氯联苯）可能会损害卵巢储备，破坏卵母细胞受精，损坏胚胎质量^[6-8]。有关空气污染物对卵巢功能的研究主要基于动物实验^[9-10]，对女性生殖能力的影响主要来自大样本人群的队列分析^[11-12]。一些研究通过开展队列纳入育龄期妇女，分析其生殖能力（不孕不育率、生育率）与大气污染物的关联后发现，大气中颗粒物和氮氧化物对生殖能力的影响较为显著^[13-14]。一项中国的研究结合2010年全国人口普查数据，分析中国大陆地区的空气污染数据发现，PM_{2.5}暴露与人口的出生率存在负相关^[15]。通过筛选并分析美国健康护士队列中36 294名女性的健康数据发现，居住区和交通干道之间的距离与生殖能力有相关性，通过COX比例风险回归模型分析后发现距离交通干道越近的女性，不孕不育的风险比越大，HR为1.11 (95%CI: 1.02~1.22)^[16]。

由于人群样本量大小和暴露评估方式的差异，无法准确得出空气污染对女性生殖健康的效应大小和确切差异。但已有研究均提示，生活在污染程度较高

的区域对女性的生殖能力有害无益，具体的原因和机制还有待进一步研究和探讨。

2 妊娠期并发症

妊娠期并发症是妊娠期妇女特有的疾病种类，包括妊娠期糖尿病、妊娠期高血压疾病、胎膜早破等等。严重的妊娠期并发症如若未加干预，会对母体和胎儿产生不良健康效应。妊娠期并发症是机体遗传因素以及环境因素综合作用的结果。孕妇孕期的生理特性使其对各种环境因素的干扰尤为敏感，有证据表明空气污染使妊娠期并发症的发生风险升高^[17-19]。

2.1 妊娠期糖尿病

妊娠期糖尿病是指在孕24~28周时首次发现的孕妇糖代谢异常，是妊娠期最常见的并发症之一。妊娠期糖尿病如果不加以控制，会使巨大儿、大于胎龄儿的发生风险升高，甚至影响子代后期的生长发育^[20]。全球范围内妊娠期糖尿病的发病率约为9.3%~25.5%^[21-22]。

近年来空气污染与妊娠期糖尿病是否存在相关性争论不一，相关的致病机制也并未明确。可能的生物学机制主要包括以下方面：血管内皮功能紊乱，肝脏胰岛素抵抗，血红蛋白水平升高，血压升高，自主神经功能失调引起胰岛素抵抗等^[23]。

中国台湾的一项病例对照研究^[24]和丹麦的一项队列研究^[25]均显示孕期的空气污染会增加妊娠期糖尿病的发生风险，而在荷兰^[26]和日本^[27]分别开展的出生队列研究却并未发现交通干道的空气污染与妊娠期糖尿病的发生有明显关联。中国台湾的研究中分别对6 717名病例组和6 717名对照组采用克里金插值进行暴露评估，分析发现PM_{2.5}和SO₂对妊娠期糖尿病的发生有影响^[24]。而荷兰的学者在7 339名孕妇中通过距离权重和临近交通干道两种方式综合评估了个体的暴露情况，结果并未发现居住地区的交通污染会引起孕妇妊娠期并发症的风险升高^[26]。污染物暴露评估方式的差异可能会影响研究结论。在中国台湾^[24]和丹麦^[25]的研究中采用插值法估计个体暴露，暴露评估较为精确，而在荷兰^[26]和日本^[27]的研究中通过居住区与公路的距离远近粗略估计空气污染暴露，从而得出阴性结论。另外，不同污染物的健康效应也有所差别。在中国台湾^[24]和丹麦^[25]的研究中，主要分析PM_{2.5}、SO₂和NO₂这3种污染物，而在荷兰^[26]和日本^[27]的研究中，交通来源的空气污染中所包含的污染物种类繁多，可能对结局的影响并非直接

作用所致。

2.2 妊娠期高血压疾病

妊娠期高血压疾病是有关妊娠期血压的一组疾病,包括妊娠期高血压、子痫、子痫前期、慢性高血压合并妊娠以及慢性高血压合并子痫前期,发病率为5%~15%。妊娠期高血压是指孕妇在怀孕前血压正常,而在妊娠期间收缩压 ≥ 140 mmHg或/和舒张压 ≥ 90 mmHg的疾病,而子痫前期是在妊娠期高血压的基础上,出现尿蛋白和其他并发症^[28-29]。这是一组严重危害母婴健康的疾病,可导致围生期胎儿发育障碍,甚至流产、死胎^[29]。

空气污染与妊娠期高血压疾病的可能发生机制为:空气污染物通过促进炎症反应和氧化应激增强交感神经活性,从而改变血管张力,升高血压,氧化应激还可能通过增加免疫因子,诱导血管内皮功能不全,使得总外周阻力升高,引起血压升高^[29-31]。为适应胎儿的发育,孕妇孕期血容量、心率以及血液流速都相应增加^[32],使得心血管系统和内皮压力增加而导致血压升高。

与上述妊娠期糖尿病风险的研究不同,荷兰^[31]和日本^[27]的研究中发现,妊娠期高血压疾病的发生与空气污染明显关联。同时,不同污染物致妊娠期高血压疾病的发生风险也有差异。meta分析发现,PM_{2.5}和NO₂增加子痫的发生风险,OR及其95%CI分别为1.31 (1.14~1.50)和1.07 (1.02~1.13),均 $P < 0.05$,而其余污染物如PM₁₀、SO₂等并未发现有明显关联,PM_{2.5}、NO₂对子痫发生的致病机制需进一步明确^[33-34]。

2.3 胎膜早破

胎膜早破是指孕妇在临近分娩前发生了胎膜破裂,可导致孕妇绒毛膜羊膜炎、子宫内感染、早产风险升高、新生儿败血症风险升高^[35-36]。

目前孕期空气污染与胎膜早破的研究较少,相关的致病机制也尚不清楚。有关空气污染引起胎膜早破的研究机制大多推测与感染有关。大气污染物通过影响子宫内炎症因子导致感染,使得胎膜发育不全,从而引发胎膜早破。另外,PM_{2.5}中的重金属有机化合物等可引发氧化应激反应,释放出大量氧自由基,进一步引起炎性介质释放和DNA损伤^[37-38]。

在2002—2008年间开展的一项队列研究中发现,整个孕期CO暴露引起胎膜早破的RR为1.09 (95%CI: 1.04~1.14),SO₂暴露的RR为1.15 (95%CI: 1.06~1.25),分娩当天的O₃暴露引起胎膜早破的RR为1.06 (95%CI:

1.02~1.09)。产前5h的PM_{2.5}和O₃暴露与胎膜早破的发生也存在相关性^[39]。在日本静冈市对19077名孕妇的研究发现,居住在距交通干道200m以内的孕妇胎膜早破的发生风险上升了1.6倍^[27]。

以上不同国家和不同疾病的研究表明,孕期空气污染暴露与妊娠期并发症的发生相关,但仍有待更多的流行病学和基础研究证据支持。

3 不良妊娠结局

目前有关空气污染导致不良出生结局的机制主要包括氧化应激、血管内皮功能紊乱、炎症反应、血流动力学反应等^[40]。

不良妊娠结局指妊娠期间的病理状态和胎儿娩出的不良状态,主要包括早产、低出生体重、小于胎龄儿、大于胎龄儿、流产、死产和其他的妊娠结局^[41]。在孕期空气污染暴露的研究中,以不良出生结局的研究居多,但研究结论并不一致。有些研究指出了特定污染物在特定时期的危害^[42-43],还有些研究却并未发现相关的空气污染物对子代的不良影响^[44-45]。

3.1 早产

早产是指妊娠时长不满37周的分娩。据估计,每年有1500万早产儿降生,全球各国发生率为4%~15%不等^[46]。

与早产有关的因素众多,包括社会经济地位、种族、遗传、医疗条件、精神障碍、环境暴露等^[47]。近年来在早产的危险因素研究中,空气污染研究逐渐增多。在加拿大安大略省^[48]以及在中国^[49]开展的大样本人群回顾性队列研究显示,妊娠期间PM_{2.5}暴露对子代早产有一定影响。本课题组在中国无锡地区所开展的回顾性队列研究也发现孕期空气污染物暴露与子代早产的发生也存在相关性^[50],并发现此效应在高龄产妇中更加明显,提示年龄与空气污染物之间的交互作用对子代早产有一定的影响。另外,也有一些研究发现孕期空气污染与子代早产的关联并无统计学意义^[4, 51-52]。

尽管研究结论不一,但大部分的研究均解释了空气污染与子代早产的不良健康效应间存在生物学合理性。大气污染物影响孕妇子宫胎盘血流状态,阻碍体内氧气运输和营养物质输送到胎盘;PM_{2.5}可能会造成氧化应激和DNA损伤,导致胎盘发育功能障碍;气态污染物如SO₂、CO通过进入胎盘屏障,干扰胎儿氧合作用,对胎儿的生长发育形成损伤;O₃等可能导

致脂质过氧化和炎症介质释放增多,引起孕妇血液循环不畅,影响胎儿生长^[53-54]。

3.2 低出生体重

低出生体重是指新生儿出生时体重小于2500g。低出生体重对新生儿的后期生活质量影响巨大,是5岁以下儿童死亡的主要原因^[55]。低出生体重也是目前空气污染研究的主要不良出生结局。

国内一项meta分析发现,PM_{2.5}每升高10μg/m³,妊娠早、中、晚期和整个妊娠期低出生体重儿的合并OR均大于1,表明妊娠期大气颗粒物的暴露可增加低出生体重的发生风险^[56]。2013—2014年在上海开展的大样本人群研究表明,颗粒物暴露与低出生体重存在相关性,且足月儿低出生体重的风险(OR)大于1^[57]。与之类似的,在印度开展的母婴队列研究也有一致的结论^[58]。

关于空气污染引起出生体重下降的生物学解释,可能是空气中的污染物或者小分子有害物质通过进入胎盘,造成胎盘发育不全,引起出生体重下降^[40, 59-61]。这些研究虽然效应不一,窗口期不同,但均指出空气污染对子代出生体重造成不良影响。

3.3 小于胎龄儿

小于胎龄儿(small for gestational age, SGA)反映了胎儿宫内生长的情况,所以在国内也称为宫内发育迟缓。SGA是指按照胎龄分类,出生体重处于相同胎龄平均体重的第10百分位以下的新生儿。

在日本西部开展的空气污染研究发现,孕早期的O₃暴露与子代SGA风险升高存在相关性^[62]。在美国12城市开展的大样本人群研究中,通过污染物成分分析发现污染物中的元素碳使得SGA的风险升高4%^[63]。美国康涅狄克州开展的队列研究也表明妊娠期PM₁₀暴露会引起SGA风险上升^[64]。美国北卡罗来纳州的人群研究也发现妊娠晚期O₃暴露对子代小于胎龄和低出生体重的风险升高^[65]。综合之前的研究,O₃和颗粒物的暴露对SGA的风险有统计学意义^[51],而其他污染物较少有意义,这些不同的污染物和效应均提示应该进一步开展大样本人群研究以验证大气中不同污染物的效应以及不同窗口期的效应是否存在。

3.4 流产和死产

流产是指妊娠时长未达到28周时胎儿死亡,胎儿体重不足1000g,多数发生在妊娠早期。死产是指妊娠满28周以上的胎儿在分娩过程中死亡。流产和死产不仅严重危害孕妇的身心健康,而且也给家庭

和国家带来严重的经济负担,特别是对低收入家庭而言。

有证据表明,空气污染暴露与育龄期女性流产和死产有关。国内研究发现孕期空气污染物暴露与胎儿死亡有一定关联^[66-67]。在伊朗阿瓦士开展的时间序列研究表明,急性空气污染与研究人群的自然流产、早产和死产有关^[68]。通过检索美国新泽西当地医院的出生登记和产科记录,发现空气污染与死产相关^[69]。

在流产、死产与污染物的研究中,以颗粒物居多。可能是颗粒物的组成成分复杂,包含了各种有机和无机成分,又含有一些重金属物质。另外,也有体外培养发现,污染物暴露可能会破坏胎盘屏障,从而导致胎儿生长发育受到损伤,引起流产和死胎发生^[38]。未来需要进一步的污染物成分分析,明确其中的致病机制。

由于研究设计和方法学差异,孕期空气污染暴露与妊娠结局的研究结论复杂繁多且并未达成一致。因此通过更精确的人群研究结合动物实验来确证和量化空气污染物对妊娠结局的影响,并寻找其中合理准确的生物学解释是未来工作的重点。

4 结语和展望

生殖健康是21世纪人类关注的重要公共卫生问题,多项研究证据表明空气污染可导致女性不良生殖健康结局。目前相关研究虽然取得一定的进展,但证据不足,研究结果也不尽相同。各类研究的异质性主要在于:研究设计的差异(前瞻性队列研究、病例对照研究、随机对照实验等),暴露评估模型的选择(土地利用回归、卫星遥感技术、插值法、个体暴露监测等),暴露的连续性,不同的污染物种类和分析方法(单一污染物分析、混合暴露分析、各种污染物成分分析)和不同的暴露窗口期(怀孕前、孕早期、中期、晚期等)等等。本文将大气污染与育龄女性生殖健康的相关性研究结果整理见表1。

在后续的研究中,应当注重人群流行病学研究和动物实验相结合,先在动物中进行染毒实验,明确空气污染物的毒性效应,再开展大规模的前瞻性队列研究;在暴露评估方面,应采用更加精确的个体暴露方法(比如佩戴小型个体采样器);同时,以代谢组学方法检测血液、尿液等样本中有关空气污染物的成分和浓度,将体外暴露和体内暴露相结合,探索个体暴露与育龄女性生殖结局的关联。

表1 大气污染与育龄女性生殖健康的相关性研究

研究结局	空气污染物种类	研究来源	暴露周期	暴露评估方法
生育率	PM _{2.5} ^[15]	横断面调查	年均值	卫星遥感数据
	交通污染物 ^[16]	队列研究	年均值	时空模型
	粗颗粒物 ^[13]	横断面调查	年均值	土地利用回归模型
妊娠期糖尿病	NO ₂ ^[25]	队列研究	孕早期	扩散模型
	PM _{2.5} , SO ₂ ^[24]	病例对照研究	孕前, 孕早中晚期	克里金插值
妊娠期高血压疾病	PM ₁₀ ^[31]	队列研究	孕中晚期	时空扩散模型
	交通污染物 ^[27]	医疗记录	孕期	临近交通干道距离
	NO ₂ ^[33]	队列研究	孕早期	扩散模型
胎膜早破	PM _{2.5} , PM ₁₀ , SO ₂ , CO, NO ₂ , O ₃ ^[39]	队列研究	孕期、分娩当天和分娩前	区域多尺度空气质量模型
	交通污染 ^[27]	医疗记录	孕期	临近交通干道距离
早产	PM _{2.5} ^[48]	回顾性队列研究	分娩当天	监测站点数据
	PM _{2.5} ^[49]	回顾性队列研究	孕期, 孕早中晚期	监测站点数据
	PM ₁₀ , O ₃ ^[50]	回顾性队列研究	孕期, 孕早期	反距离插值
低出生体重	PM _{2.5} ^[58]	队列研究	孕期	直接测量
	PM _{2.5} , SO ₂ , NO ₂ , O ₃ ^[61]	医疗记录	孕早中晚期	监测站点数据
	PM ₁₀ , SO ₂ ^[60]	队列研究	孕早期	监测站点
	PM ₁₀ ^[63]	横断面调查	孕中期, 孕期	区域多尺度空气质量模型
小于胎龄儿	O ₃ ^[62]	出生登记	孕期, 孕早期	临近监测站点数据
	元素碳 ^[63]	产科记录	—	区域多尺度空气质量模型
	PM ₁₀ ^[64]	队列研究	孕中期, 孕期	反距离插值
	O ₃ ^[65]	队列研究	孕晚期	区域多尺度空气质量模型
流产	SO ₂ , TSP ^[66]	病例对照研究	孕早期	监测站点数据
	PM ₁₀ ^[67]	医疗记录	孕晚期	监测点数据
	SO ₂ ^[68]	医疗记录	滞后0~9d	时间序列
死产	NO ₂ ^[69]	医疗记录	孕期, 孕早期	监测站点数据

当今及未来的科学研究中, 研究者需要不断改进研究方案, 提升暴露评估模型的精确性, 注意控制混杂和偏倚, 不仅关注污染物本身, 还需要进一步进行成分分析, 验证关联存在的真实性, 为公共卫生政策制定提供证据支持和指导打下坚实的基础。

参考文献

[1] OSTRO B, SPADARO JV, GUMY S, et al. Assessing the recent estimates of the global burden of disease for ambient air pollution: Methodological changes and implications for low- and middle-income countries [J]. *Environ Res*, 2018, 166: 713-725.

[2] BRUGHA R, GRIGG J. Urban air pollution and respiratory infections [J]. *Paediatr Respir Rev*, 2014, 15 (2): 194-199.

[3] WEICHENTHAL S, HOPPIN JA, REEVES F. Obesity and the cardiovascular health effects of fine particulate air pollution [J]. *Obesity*, 2014, 22 (7): 1580-1589.

[4] FLEISCHER NL, MERIALDI M, VAN DONKELAAR A, et al.

Outdoor air pollution, preterm birth, and low birth weight: analysis of the world health organization global survey on maternal and perinatal health [J]. *Environ Health Perspect*, 2014, 122 (4): 425-430.

[5] ZHANG H, CHANG Q, GAO S, et al. The impact of prenatal exposure to air pollution on childhood wheezing and asthma: A systematic review [J]. *Environ Res*, 2017, 159: 519-530.

[6] BLOOM MS, FUJIMOTO VY, STORM R, et al. Persistent organic pollutants (POPs) in human follicular fluid and *in vitro* fertilization outcomes, a pilot study [J]. *Reprod Toxicol*, 2017, 67: 165-173.

[7] 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.

[8] DEMKO ZP, SIMON AL, MCCOY RC, et al. Effects of maternal age on euploidy rates in a large cohort of

- embryos analyzed with 24-chromosome single-nucleotide polymorphism-based preimplantation genetic screening [J]. *Fertil Steril*, 2016, 105 (5): 1307-1313.
- [9] OGLIARI K S, DE FARIA COIMBRA LICHTENFELS A J, DE MARCHI M R, et al. Intrauterine exposure to diesel exhaust diminishes adult ovarian reserve [J]. *Fertil Steril*, 2013, 99 (6): 1681-1688.e2.
- [10] VERAS M M, DAMACENO-RODRIGUES N R, GUIMARÃES SILVA R M, et al. Chronic exposure to fine particulate matter emitted by traffic affects reproductive and fetal outcomes in mice [J]. *Environ Res*, 2009, 109 (5): 536-543.
- [11] PERIN P M, MALUF M, CZERESNIA C E, et al. Effects of exposure to high levels of particulate air pollution during the follicular phase of the conception cycle on pregnancy outcome in couples undergoing *in vitro* fertilization and embryo transfer [J]. *Fertil Steril*, 2010, 93 (1): 301-303.
- [12] TOMEI G, CIARROCCA M, FORTUNATO B R, et al. Exposure to traffic pollutants and effects on 17- β -estradiol (E2) in female workers [J]. *Int Arch Occup Environ Health*, 2006, 80 (1): 70-77.
- [13] NIEUWENHUIJSEN M J, BASAGAÑA X, DADVAND P, et al. Air pollution and human fertility rates [J]. *Environ Int*, 2014, 70: 9-14.
- [14] SLAMA R, BOTTAGISI S, SOLANSKY I, et al. Short-term impact of atmospheric pollution on fecundability [J]. *Epidemiology*, 2013, 24 (6): 871-879.
- [15] XUE T, ZHANG Q. Associating ambient exposure to fine particles and human fertility rates in China [J]. *Environ Pollut*, 2018, 235: 497-504.
- [16] MAHALINGAIAH S, HART J E, LADEN F, et al. Adult air pollution exposure and risk of infertility in the Nurses' Health Study II [J]. *Hum Reprod*, 2016, 31 (3): 638-647.
- [17] XU X, HU H, HA S, et al. Ambient air pollution and hypertensive disorder of pregnancy [J]. *J Epidemiol Community Health*, 2014, 68 (1): 13-20.
- [18] MIRANDA R A, DA SILVA FRANCO C C, PREVIATE C, et al. Particulate matter exposure during perinatal life results in impaired glucose metabolism in adult male rat offspring [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 49 (1): 395-405.
- [19] SAVITZ D A, ELSTON B, BOBB J F, et al. Ambient fine particulate matter, nitrogen dioxide, and hypertensive disorders of pregnancy in New York City [J]. *Epidemiology*, 2015, 26 (5): 748-757.
- [20] TIEU J, MCPHEE A J, CROWTHER C A, et al. Screening for gestational diabetes mellitus based on different risk profiles and settings for improving maternal and infant health [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017, 8: CD007222.
- [21] SENAT M V, DERUELLE P. Gestational diabetes mellitus [J]. *Gynecol Obstet Fertil*, 2016, 44 (4): 244-247.
- [22] WEI Y, YANG H, ZHU W, et al. International association of diabetes and pregnancy study group criteria is suitable for gestational diabetes mellitus diagnosis: further evidence from China [J]. *Chin Med J*, 2014, 127 (20): 3553-3556.
- [23] ESPOSITO K, PETRIZZO M, MAIORINO M I, et al. Particulate matter pollutants and risk of type 2 diabetes: a time for concern? [J]. *Endocrine*, 2016, 51 (1): 32-37.
- [24] SHEN H N, HUA S Y, CHIU C T, et al. Maternal exposure to air pollutants and risk of gestational diabetes mellitus in Taiwan [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2017, 14 (12): 1604.
- [25] PEDERSEN M, OLSEN S F, HALLDORSSON T I, et al. Gestational diabetes mellitus and exposure to ambient air pollution and road traffic noise: A cohort study [J]. *Environ Int*, 2017, 108: 253-260.
- [26] VAN DEN HOOVEN E H, JADDOE V W, DE KLUIZENAAR Y, et al. Residential traffic exposure and pregnancy-related outcomes: a prospective birth cohort study [J]. *Environ Health*, 2009, 8: 59.
- [27] YORIFUJI T, NARUSE H, KASHIMA S, et al. Residential proximity to major roads and obstetrical complications [J]. *Sci Total Environ*, 2015, 508: 188-192.
- [28] American College of Obstetricians and Gynecologists, Task Force on Hypertension in Pregnancy. Hypertension in pregnancy. Report of the American college of obstetricians and gynecologists' task force on hypertension in pregnancy [J]. *Obstet Gynecol*, 2013, 122 (5): 1122-1131.
- [29] STEEGERS E A, VON DAELSZEN P, DUVEKOT J J, et al. Pre-eclampsia [J]. *Lancet*, 2010, 376 (9741): 631-644.
- [30] BROOK R D, RAJAGOPALAN S, POPE III C A, et al. Particulate matter air pollution and cardiovascular disease: An update to the scientific statement from the American Heart Association [J]. *Circulation*, 2010, 121 (21): 2331-2378.
- [31] VAN DEN HOOVEN E H, DE KLUIZENAAR Y, PIERIK F H, et al. Air pollution, blood pressure, and the risk of hypertensive

- complications during pregnancy: the generation R study [J]. *Hypertension*, 2011, 57 (3): 406-412.
- [32] YODER S R, THORNBURG L L, BISOGNANO J D. Hypertension in pregnancy and women of childbearing age [J]. *Am J Med*, 2009, 122 (10): 890-895.
- [33] PEDERSEN M, HALLDORSSON T I, OLSEN S F, et al. Impact of road traffic pollution on pre-eclampsia and pregnancy-induced hypertensive disorders [J]. *Epidemiology*, 2017, 28 (1): 99-106.
- [34] PEDERSEN M, STAYNER L, SLAMA R, et al. Ambient air pollution and pregnancy-induced hypertensive disorders: a systematic review and meta-analysis [J]. *Hypertension*, 2014, 64 (3): 494-500.
- [35] TCHIRIKOV M, SCHLABRITZ-LOUTSEVITCH N, MAHER J, et al. Mid-trimester preterm premature rupture of membranes (PPROM): etiology, diagnosis, classification, international recommendations of treatment options and outcome [J]. *J Perinat Med*, 2018, 46 (5): 465-488.
- [36] BRUMBAUGH J E, COLAIZY T T, NUANGCHAMNONG N, et al. Neonatal survival after prolonged preterm premature rupture of membranes before 24 weeks of gestation [J]. *Obstet Gynecol*, 2014, 124 (5): 992-998.
- [37] TOPINKA J, ROSSNER P JR P, MILCOVA A, et al. DNA adducts and oxidative DNA damage induced by organic extracts from PM2.5 in an acellular assay [J]. *Toxicol Lett*, 2011, 202 (3): 186-192.
- [38] FAIZ A S, RHOADS G G, DEMISSIE K, et al. Does ambient air pollution trigger stillbirth? [J]. *Epidemiology*, 2013, 24 (4): 538-544.
- [39] WALLACE M E, GRANTZ K L, LIU D, et al. Exposure to ambient air pollution and premature rupture of membranes [J]. *Am J Epidemiol*, 2016, 183 (12): 1114-1121.
- [40] KANNAN S, MISRA D P, DVONCH J T, 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.
- [41] KRAMER M S. The epidemiology of adverse pregnancy outcomes: an overview [J]. *J Nutr*, 2003, 133 (5): 1592S-1596S.
- [42] 刘文渊, 施丹华, 吴军华, 等. 宁波市6种大气污染物暴露与孕妇早产关系的时间序列分析 [J]. *环境与职业医学*, 2018, 35 (1): 19-23.
- [43] LIU A, QIAN N, YU H, et al. Estimation of disease burdens on preterm births and low birth weights attributable to maternal fine particulate matter exposure in Shanghai, China [J]. *Sci Total Environ*, 2017, 609: 815-821.
- [44] JIANG L L, ZHANG Y H, SONG G X, et al. A time series analysis of outdoor air pollution and preterm birth in Shanghai, China [J]. *Biomed Environ Sci*, 2007, 20 (5): 426-431.
- [45] HUANG C, NICHOLS C, LIU Y, et al. Ambient air pollution and adverse birth outcomes: a natural experiment study [J]. *Popul Health Metr*, 2015, 13: 17.
- [46] LAWN J E, GRAVETT M G, NUNES T M, et al. Global report on preterm birth and stillbirth (1 of 7): definitions, description of the burden and opportunities to improve data [J]. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2010, 10 Suppl 1: S1.
- [47] SAVITZ D A, HARMON Q, SIEGA-RIZ A M, et al. Behavioral influences on preterm birth: integrated analysis of the pregnancy, infection, and nutrition study [J]. *Matern Child Health J*, 2012, 16 (6): 1151-1163.
- [48] LAVIGNE É, BURNETT R T, STIEB D M, et al. Fine particulate air pollution and adverse birth outcomes: effect modification by regional nonvolatile oxidative potential [J]. *Environ Health Perspect*, 2018, 126 (7): 077012.
- [49] GUO T, WANG Y, ZHANG H, et al. The association between ambient PM2.5 exposure and the risk of preterm birth in China: A retrospective cohort study [J]. *Sci Total Environ*, 2018, 633: 1453-1459.
- [50] HAN Y, JIANG P, DONG T, et al. Maternal air pollution exposure and preterm birth in Wuxi, China: Effect modification by maternal age [J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2018, 157: 457-462.
- [51] HANNAM K, MCNAMEE R, BAKER P, et al. Air pollution exposure and adverse pregnancy outcomes in a large UK birth cohort: use of a novel spatio-temporal modelling technique [J]. *Scand J Work Environ Health*, 2014, 40 (5): 518-530.
- [52] RITZ B, WILHELM M. Ambient air pollution and adverse birth outcomes: methodologic issues in an emerging field [J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2008, 102 (2): 182-190.
- [53] NEMEC M, SLOTER E, STUMP D, et al. Prenatal developmental toxicity studies of inhaled methyl iodide

- vapor in rabbits reveal a susceptible window of exposure inducing late gestational fetotoxicity [J]. *Inhal Toxicol*, 2009, 21 (6): 449-461.
- [54] ESTARLICH M, BALLESTER F, AGUILERA I, et al. Residential exposure to outdoor air pollution during pregnancy and anthropometric measures at birth in a multicenter cohort in Spain [J]. *Environ Health Perspect*, 2011, 119 (9): 1333-1338.
- [55] Ezziane Z. The impact of air pollution on low birth weight and infant mortality [J]. *Rev Environ Health*, 2013, 28 (2/3): 107-115.
- [56] 冯仁杰, 吴然, 钟佩璐, 等. 孕期大气颗粒物暴露对新生儿低出生体重影响的Meta分析 [J]. *中华预防医学杂志*, 2017, 51 (3): 203-208.
- [57] LIU W, HUANG C, CAI J, et al. Household environmental exposures during gestation and birth outcomes: A cross-sectional study in Shanghai, China [J]. *Sci Total Environ*, 2018, 615: 1110-1118.
- [58] BALAKRISHNAN K, GHOSH S, THANGAVEL G, et al. Exposures to fine particulate matter (PM_{2.5}) and birthweight in a rural-urban, mother-child cohort in Tamil Nadu, India [J]. *Environ Res*, 2018, 161: 524-531.
- [59] FLEISCH A F, RIFAS-SHIMAN S L, KOUTRAKIS P, et al. Prenatal exposure to traffic pollution: associations with reduced fetal growth and rapid infant weight gain [J]. *Epidemiology*, 2015, 26 (1): 43-50.
- [60] DUGANDZIC R, DODDS L, STIEB D, et al. The association between low level exposures to ambient air pollution and term low birth weight: a retrospective cohort study [J]. *Environ Health*, 2006, 5: 3.
- [61] CHEN G, GUO Y, ABRAMSON M J, et al. Exposure to low concentrations of air pollutants and adverse birth outcomes in Brisbane, Australia, 2003–2013 [J]. *Sci Total Environ*, 2018, 622-623: 721-726.
- [62] MICHIKAWA T, MOROKUMA S, FUKUSHIMA K, et al. Maternal exposure to air pollutants during the first trimester and foetal growth in Japanese term infants [J]. *Environ Pollut*, 2017, 230: 387-393.
- [63] 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.
- [64] PEREIRA G, BRACKEN M B, BELL M L. Particulate air pollution, fetal growth and gestational length: The influence of residential mobility in pregnancy [J]. *Environ Res*, 2016, 147: 269-274.
- [65] VINIKOOR-IMLER L C, DAVIS J A, MEYER R E, 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.
- [66] HOU H Y, WANG D, ZOU X P, et al. Does ambient air pollutants increase the risk of fetal loss? A case-control study [J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2014, 289 (2): 285-291.
- [67] 张燕萍, 刘旭辉, 任展宏, 等. 太原市大气污染对妊娠结局的影响 [J]. *环境与健康杂志*, 2007, 24 (3): 128-131.
- [68] DASTOORPOOR M, IDANI E, GOUDARZI G, et al. Acute effects of air pollution on spontaneous abortion, premature delivery, and stillbirth in Ahvaz, Iran: a time-series study [J]. *Environ Sci Pollut Res Int*, 2017, 25 (6): 5447-5458.
- [69] FAIZ A S, RHOADS G G, DEMISSIE K, et al. Ambient air pollution and the risk of stillbirth [J]. *Am J Epidemiol*, 2012, 176 (4): 308-316.

(英文编辑: 汪源; 编辑: 陈非儿, 丁瑾瑜; 校对: 汪源)