

# 广州孕妇孕期硒暴露水平与孕晚期胎儿头围的关系

陈邓周<sup>1,2</sup>, 王嘉琪<sup>2</sup>, 周鹤<sup>2</sup>, 董墨染<sup>2</sup>, 刘欣<sup>2</sup>, 马文军<sup>2</sup>, 张波<sup>3</sup>, 刘涛<sup>2</sup>, 曾转萍<sup>1</sup>

1. 广东药科大学公共卫生学院, 广东 广州 510310

2. 广东省疾病预防控制中心广东省公共卫生研究院, 广东 广州 511430

3. 南方医科大学公共卫生学院, 广东 广州 510515

## 摘要:

**[背景]** 硒(Se)是人体必需的元素,但过量的硒会产生毒性。孕妇孕期硒暴露水平与胎儿发育的关系目前尚不明确。

**[目的]** 了解广州市孕妇孕期硒暴露与孕晚期胎儿头围的关系。

**[方法]** 所有孕妇均来自2016年起在广州进行的产前环境与后代健康(PEOH)队列。研究对象分别在孕早期(孕周 $\leq 13$ 周)完成基线调查并建立随访档案,在孕晚期(孕周 $\geq 28$ 周)进行随访。调查包括面对面采访的问卷调查并从医院信息系统中提取孕妇的产前护理记录,另分别收集孕早期和孕晚期孕妇各15.0 mL尿液,孕晚期对胎儿进行超声检查,记录胎儿头围的生长发育情况。根据是否提供尿样及所有资料的完整性,孕早期和孕晚期分别剔除部分对象后,研究共纳入2739名孕妇;其中孕早期和孕晚期各纳入孕妇2138、1383名,分别分析孕早、晚期孕妇硒暴露与孕晚期胎儿头围的关系。尿硒浓度( $\omega_{\text{Se}}$ )通过尿肌酐校正(计量单位为: $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ ,以肌酐计,后同),并经自然对数转换为 $\ln\omega_{\text{Se}}$ 。调整孕妇年龄、受教育程度、家庭收入和孕前体重指数、孕次、孕周数、胎儿性别、二手烟暴露、钙片的摄入、肉与海鲜的摄入等因素后,应用多重线性回归模型估算孕妇硒暴露水平与胎儿头围之间的关系,并进一步分性别进行分析。

**[结果]** 在2739名孕妇中,年龄 $\geq 30$ 岁的有1926人(70.3%),男胎有1474人(53.8%),受教育程度在高中及以上的有2313人(84.4%),怀孕期间有二手烟暴露的871人(31.8%),孕周 $\geq 37$ 周的有2637人(96.3%)。孕早期和孕晚期孕妇的硒暴露水平的中位数及第25、75百分位数分别为38.5(30.1, 44.5)  $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ 和38.9(28.7, 54.0)  $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ 。孕晚期胎儿头围为(218.1 $\pm$ 41.4) mm。经多重线性回归模型分析,未观察到孕早期的硒暴露与孕晚期胎儿头围的关联有统计学意义。但孕晚期孕妇尿 $\ln\omega_{\text{Se}}$ 每增加一个单位,胎儿头围减小值及其95%可信区间(CI)为7.04(3.41~10.67) mm ( $P < 0.001$ )。在孕晚期,孕妇硒暴露根据 $\ln\omega_{\text{Se}}$ 的四分位数分为四组(Q1~Q4),与Q1组相比,Q4组者胎儿的头围减小19.47(12.50~26.43) mm ( $P < 0.001$ )。孕晚期孕妇尿中 $\ln\omega_{\text{Se}}$ 每增加一个单位,男胎和女胎的头围分别减小5.06(0.48~9.63) mm ( $P = 0.031$ )、11.30(5.32~17.27) mm ( $P < 0.001$ ),且男女差异为6.24(1.69~10.79) mm;与硒暴露Q1组相比,Q4组者男胎和女胎的头围分别减小18.13(8.45~27.81) mm、21.26(11.23~31.30) mm (均 $P < 0.001$ )。

**[结论]** 在本人群的暴露水平下,孕晚期孕妇较高尿硒水平与孕晚期胎儿头围减小有关。

**关键词:** 硒;微量元素;头围;出生队列研究;孕期

**Associations between selenium exposure level during pregnancy and fetal head circumference in third trimester of pregnancy** CHEN Dengzhou<sup>1,2</sup>, WANG Jiaqi<sup>2</sup>, ZHOU He<sup>2</sup>, DONG Moran<sup>2</sup>, LIU Xin<sup>2</sup>, MA Wenjun<sup>2</sup>, ZHANG Bo<sup>3</sup>, LIU Tao<sup>2</sup>, ZENG Zhuanping<sup>1</sup> (1.School of Public Health, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou, Guangdong 510310, China; 2.Guangdong Provincial Institute of Public Health, Guangdong Provincial Center for Disease Control and Prevention, Guangzhou, Guangdong 511430, China; 3.School of Public Health, Southern Medical University, Guangzhou, Guangdong 510515, China)

## Abstract:

**[Background]** Selenium (Se) is an essential element for humans, but an excessive intake can also produce toxic effects. The association between Se exposure and fetal growth is currently unclear.

DOI 10.13213/j.cnki.jeom.2021.20431

## 基金项目

国家自然科学基金(81874276, 81502819);广东省自然科学基金-面上项目(2019A1515011264)

## 作者简介

陈邓周(1993—),男,硕士;  
E-mail: chen\_dengzhou@163.com

## 通信作者

曾转萍, E-mail: 1141518464@qq.com

## 伦理审批

已获取

利益冲突 无申报

收稿日期 2020-09-13

录用日期 2021-02-04

文章编号 2095-9982(2021)04-0361-07

中图分类号 R174

文献标志码 A

## 引用

陈邓周,王嘉琪,周鹤,等.广州孕妇孕期硒暴露水平与孕晚期胎儿头围的关系[J].环境与职业医学,2021,38(4):361-367.

## 本文链接

www.jeom.org/article/cn/10.13213/j.cnki.jeom.2021.20431

## Funding

This study was funded.

## Correspondence to

ZENG Zhuanping, E-mail: 1141518464@qq.com

**Ethics approval** Obtained

**Competing interests** None declared

**Received** 2020-09-13

**Accepted** 2021-02-04

## To cite

CHEN Dengzhou, WANG Jiaqi, ZHOU He, et al. Associations between selenium exposure level during pregnancy and fetal head circumference in third trimester of pregnancy[J]. Journal of Environmental and Occupational Medicine, 2021, 38(4): 361-367.

## Link to this article

www.jeom.org/article/en/10.13213/j.cnki.jeom.2021.20431

**[Objective]** The study is conducted to investigate the associations between exposure to Se during pregnancy and head circumference of fetus in the third trimester.

**[Methods]** All participants were selected from the Prenatal Environment and Offspring Health (PEOH) cohort conducted since 2016 in Guangzhou, China. They completed face-to-face interviews at baseline in their first trimester ( $\leq 13$  gestational weeks) and at follow-up visits in their third trimester ( $\geq 28$  gestational weeks). Their prenatal records were retrieved from the hospital information system, and 15.0 mL spot urine samples were collected in the first and the third trimesters respectively. Fetal head circumference was measured by ultrasound examination in the third trimester. A total of 2 739 pregnant women, including 2 138 and 1 383 participants in the first trimester and the third trimester respectively, were finally included to estimate the associations between fetal head circumference in the third trimester with Se exposure in the first and the third trimesters, respectively. The urinary Se concentrations ( $\omega_{\text{Se}}$ ) were corrected by creatinine ( $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ , thereafter) and transformed by natural logarithm ( $\ln\omega_{\text{Se}}$ ). After adjusting the maternal age, education, family income, pre-pregnancy body mass index, gravidity, gestational weeks, fetal sex, second-hand smoke exposure, calcium intake, and meat and seafood intake, multiple linear regression models were applied to estimate the overall and sex-specific associations between Se exposure level and fetal head circumference.

**[Results]** Among the 2 739 pregnant women, there were 1 926 pregnant women aged  $\geq 30$  years (70.3%), 1 474 male fetuses (53.8%), 2 313 pregnant women with high school education and above (84.4%), 871 pregnant women exposed to passive smoke during pregnancy (31.8%), and 2 637 pregnant women with gestational age  $\geq 37$  weeks (95.6%). The median ( $P_{25}$ ,  $P_{75}$ ) of urinary Se level was 38.5 (30.1, 44.5)  $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$  in the first trimester and 38.9 (28.7, 54.0)  $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$  in the third trimester, respectively. The head circumference of fetuses in the third trimester was (218.1 $\pm$ 41.4) mm. According to the results of multiple linear regression models, no association was found between the Se level in the first trimester and the fetal head circumference in the third trimester. For each unit increase of urinary  $\ln\omega_{\text{Se}}$  in the third trimester, the decrease in fetal head circumference and its 95% confidence interval (CI) were 7.04 (3.41-10.67) mm ( $P<0.001$ ). The participants were divided into four groups (Q1-Q4) according to the quartiles of  $\ln\omega_{\text{Se}}$  in the third trimester. Compared with the Q1 group, the head circumference of fetuses in the Q4 group decreased by 19.47 (12.50-26.43) mm ( $P<0.001$ ). In the third trimester of pregnancy, for each unit increase in  $\ln\omega_{\text{Se}}$ , the head circumference of male and female fetuses decreased by 5.06 (0.48-9.63) mm ( $P=0.031$ ) and 11.30 (5.32-17.27) mm ( $P<0.001$ ) respectively, and the difference between male and female fetuses was 6.24 (1.69-10.79) mm; compared with the Q1 group, the head circumference of male and female fetuses in the Q4 group was reduced by 18.13 (8.45-27.81) mm ( $P<0.001$ ) and 21.26 (11.23-31.30) mm ( $P<0.001$ ) respectively.

**[Conclusion]** Under the exposure level of the selected population, a higher urinary Se level in the third trimester is associated to a reduction of fetal head circumference in the third trimester.

**Keywords:** selenium; trace element; head circumference; birth cohort study; pregnancy

硒 (selenium, Se) 是人体中必不可少的微量元素<sup>[1]</sup>, 存在于地壳中, 可通过土壤进入水和食物链<sup>[2-3]</sup>。人体血浆中硒的正常水平低于  $100 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ , 尿液中的浓度在  $10\sim 85 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$  之间<sup>[4]</sup>。由于环境污染, 中国沿海与河口地区的微量金属含量升高<sup>[5]</sup>, 同时, 沿海地区居民的日常饮食常常含有海鲜, 而海鲜是硒摄入的主要来源<sup>[6]</sup>。因此长期在沿海地区生活人群的硒暴露可能过量。过量摄入硒会造成硒中毒, 急性硒中毒引起呼吸窘迫、腹痛、腹泻等, 慢性硒中毒会引起肝脏、心脏和肾脏等全身多个脏器的损伤<sup>[7-8]</sup>。硒通过形成氨基酸硒代半胱氨酸参与人体的抗氧化和抗炎过程<sup>[4]</sup>, 并在维持硒依赖性谷胱甘肽过氧化物酶活性中起重要作用<sup>[9]</sup>。先前的研究已经观察到硒缺乏会导致流产、先兆子痫和不利的儿童神经发育<sup>[7-8, 10]</sup>。但是, 孕妇暴露于过量的硒也会产生毒性。研究发现, 过量的硒暴露可能会增加宫内生长受限、早产<sup>[11]</sup>和头围减小的风险<sup>[2]</sup>。尽管人们对硒致健康的影响进行了广泛研究, 但很少有研究分析孕期孕妇硒暴露与胎儿发育之间的关系。

生命早期的人体测量指标可预测不良的妊娠结

局, 这与婴儿期以及以后生命中的其他慢性疾病的高死亡率、发病率和致残率相关<sup>[12]</sup>。胎儿的头围 (head circumference) 与其脑总量之间有着密切的关系<sup>[13]</sup>, 头围大小直接影响胎儿的神经发育<sup>[14]</sup>。重金属污染是导致胎儿头围减小的危险因素之一, 许多研究发现了头围减小和镉 (Cd)、铊 (Tl) 和铅 (Pb) 的关系<sup>[15-17]</sup>。然而, 硒暴露与头围的关系仍不清楚。因此, 有必要研究产前硒暴露对头围的影响, 这可以为制定政策控制硒污染和防止硒暴露对胎儿健康的不利影响提供证据。

本研究基于从 2016 年开始在广州进行的产前环境和后代健康的出生队列 (Birth Cohort Study on Prenatal Environments and Offspring Health, PEOH 出生队列), 探讨孕妇孕期硒暴露与孕晚期胎儿的头围的关系。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象选择

所有研究对象来自在广州开展的 PEOH 出生队列。选择广州市番禺中心医院作为研究地点, 从 2016 年 1 月—2017 年 6 月期间在产前保健门诊招募孕妇, 纳入标准如下: (1) 孕周  $<13$  周; (2) 年龄  $>18$  岁且  $<50$  岁;

(3) 无甲亢、心脏病、慢性肾脏疾病、肺结核、精神疾病等严重疾病。排除标准为：(1) 从事硒暴露相关工作；(2) 有沟通困难。

该研究得到广东省疾病预防控制中心伦理审查委员会的批准(批准号：W96-027E)，所有参与者均签署知情同意书。这项PEOH出生队列研究已在中国临床试验注册中心进行了注册(注册号：ChiCTR-ROC-17013496)。

### 1.2 基线调查、随访和结局指标

所有研究对象均在孕早期(孕周<13周)被纳入研究，并进行基于面对面采访式的问卷调查，内容包括孕妇的人口社会学特征、生活行为、活动模式、家庭住址、工作地址、家庭环境、饮食和疾病史等，要求对完成基线调查的所有参与者收集15.0 mL尿液，并为他们建立随访档案。在孕晚期(孕周≥28周)对每个参与者进行随访，完成第二轮问卷调查，并向每位参与者收集15.0 mL的尿液。后从医院信息系统中提取参与者的产前护理记录。

选取孕妇在孕晚期(孕周≥28周)对胎儿进行超声检查的产检信息，记录胎儿头围，单位为mm。

### 1.3 研究对象筛选结果

基线调查共招募了4928名孕妇，随访到4279名孕妇(86.8%)。根据是否提供尿样及所有资料的完整性，孕早期和孕晚期分别剔除部分对象后，最终本研究共纳入2739名孕妇。其中：孕早期剔除2141人，其中未采集孕早期尿样的孕妇2053人，缺失信息包括孕晚期胎儿头围(50人)、胎儿性别(1人)、孕前体重指数(body mass index, BMI)(2人)以及多胎妊娠(35人)，共88人，最后共2138名孕妇被纳入分析孕早期硒暴露与孕晚期胎儿头围的关系；孕晚期共剔除2896人，其中未采集孕晚期尿样的孕妇2827人，缺失信息包括孕晚期胎儿头围(36人)、胎儿性别(2人)、孕前BMI(3人)、孕周(16人)和多胎妊娠(12人)，共69人，最后共1383名孕妇被纳入分析孕晚期硒暴露与孕晚期胎儿头围的关系。研究对象排除与纳入流程图见图1。纳入与排除的研究对象的基本特征比较请见补充材料([www.jeom.org/article/cn/10.13213/j.cnki.jeom.2021.20431](http://www.jeom.org/article/cn/10.13213/j.cnki.jeom.2021.20431))。

### 1.4 尿硒和肌酐浓度测定

分别在孕早期和孕晚期收集孕妇的尿液，并将所有收集的尿液样本保存在-80℃的聚丙烯试管中。在测量之前，所有尿液样品均在室温下完全融化。根据

尿液金属和肌酐浓度测量的详细方法<sup>[18]</sup>，在广东省疾病预防控制中心的实验室使用电感耦合等离子体质谱仪(ICP-MS)(Agilent 7700x, 安捷伦科技公司, 中国)测量尿液中的硒浓度。ICP-MS的测量条件包括RF功率1550 W, 等离子体气体流量15.00 L·min<sup>-1</sup>, 载气流量1.14 L·min<sup>-1</sup>, 氦气流量4.5 L·min<sup>-1</sup>等。硒的检出限为0.1 μg·L<sup>-1</sup>, 未检测到的样品被推定为检测限的一半。采用尿肌酐来校准尿中硒的浓度。根据改良的Jaffe反应, 通过自动生化分析仪(Hitachi 7600-020, 日本)检测尿肌酐浓度, 以校正尿量差异和个体差异。通过尿肌酐校正的尿硒质量分数(后称: 浓度; 计量单位为: μg·g<sup>-1</sup>, 以肌酐计; 后同), 以 $\omega_{se}$ 表示。

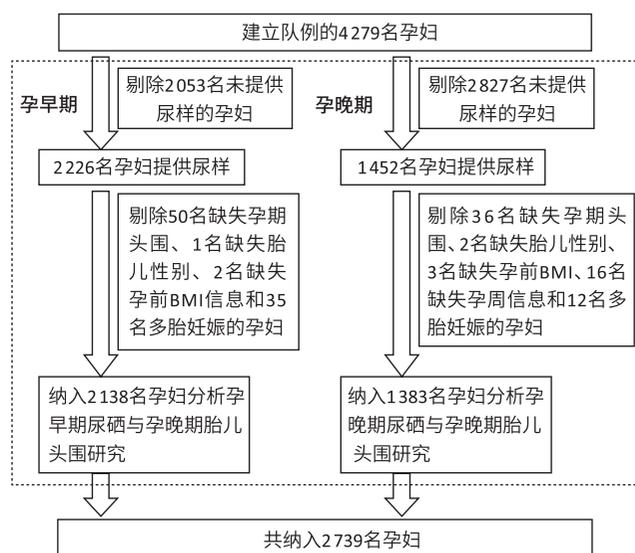


图1 研究对象排除与纳入流程图

Figure 1 Flow chart of subject exclusion and inclusion

### 1.5 协变量

根据以往的研究<sup>[11, 19-20]</sup>, 以下变量被视为潜在的混杂因素: 孕妇年龄、教育和家庭收入、孕前BMI、胎次、孕周数、胎儿性别、二手烟暴露、钙片的摄入和肉与海鲜的摄入, 并在多因素分析中作为协变量进行校正。

### 1.6 统计学分析

正态分布资料采用均数±标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示, 并采用方差分析或t检验来比较各组的分布差异; 偏态分布资料采用中位数(M)和第25、75百分位数( $P_{25}$ 、 $P_{75}$ )。由于尿肌酐校正的硒浓度( $\omega_{se}$ )呈偏态分布, 以自然对数进行数据转换, 即 $\ln\omega_{se}$ 。根据 $\ln\omega_{se}$ 的四分位数将硒浓度分为四组(Q1~Q4)。采用多重线性回归模型估计 $\ln\omega_{se}$ 与孕晚期胎儿头围的关系。报告 $\ln\omega_{se}$ 每增加一个单位时, 孕晚期胎儿头围的变化b及其95%可信区间(CI); 与Q1组的 $\ln\omega_{se}$ 相比, Q2、Q3

和 Q4 组  $\ln\omega_{se}$  的孕妇, 其孕晚期胎儿头围的变化  $b$  (95% CI); 进一步按性别分层, 研究不同尿硒暴露水平者不同性别胎儿孕晚期头围的差异, 以及男胎与女胎之间的变化差异, 以  $b$  (95% CI) 表示。

所有分析均在 R3.6.1 进行。统计检验为双侧检验, 检验水准  $\alpha=0.05$ 。

## 2 结果

### 2.1 孕妇不同特征分布及相应孕晚期胎儿头围

在最终纳入的 2 739 位孕妇中, 年龄  $\geq 30$  岁的有 1 926 人 (70.3%), 教育程度在高中及以上的有 2 313 人 (84.4%), 孕周  $\geq 37$  周的有 2 637 人 (96.3%), 男胎有 1 474 人 (53.8%), 怀孕期间有二手烟暴露的有 871 人 (31.8%)。孕晚期胎儿头围的  $\bar{x}\pm s$  为 (218.1 $\pm$ 41.4) mm。受访者的一般特征分布及相应孕晚期胎儿头围见表 1。孕早期和孕晚期孕妇硒暴露水平的中位数分别为 38.5  $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$  和 38.9  $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ , 如表 2。

表 1 不同特征研究对象分布及其孕晚期胎儿头围的比较  
Table 1 Distribution of subjects with different characteristics and fetal head circumference in the third trimester

变量 (Variable)	<i>n</i> (%)	头围/mm ( $\bar{x}\pm s$ ) Head circumference/mm ( $\bar{x}\pm s$ )	<i>t/F</i>	<i>P</i>
孕妇年龄 / 岁 (Maternal age/years)			0.17 <sup>a</sup>	0.680
< 25	73 (2.7)	222.3 $\pm$ 38.2		
25~	740 (27.0)	219.0 $\pm$ 41.2		
30~	1060 (38.7)	217.2 $\pm$ 39.7		
35~	650 (23.7)	217.5 $\pm$ 39.1		
$\geq 40$	216 (7.9)	220.4 $\pm$ 55.8		
孕次 (Gravidity)			7.71 <sup>a</sup>	0.006
1	748 (27.3)	220.8 $\pm$ 40.6		
2	1093 (39.9)	218.7 $\pm$ 42.3		
3	595 (21.7)	215.5 $\pm$ 41.8		
$\geq 4$	303 (11.1)	214.7 $\pm$ 38.6		
孕周数 / 周 (Gestational age/weeks)			10.29 <sup>b</sup>	0.001
< 37	102 (3.7)	205.3 $\pm$ 30.1		
$\geq 37$	2637 (96.3)	218.6 $\pm$ 41.7		
胎儿性别 (Fetus sex)			9.62 <sup>b</sup>	0.002
男 (Male)	1474 (53.8)	220.4 $\pm$ 39.9		
女 (Female)	1265 (46.2)	215.5 $\pm$ 43.0		
孕妇教育程度 Education level of pregnant women			0.17 <sup>a</sup>	0.681
初中及以下 Middle school and below	424 (15.5)	217.5 $\pm$ 39.9		
高中、中专或大专 High school, secondary technical school, or Junior college	1570 (57.3)	218.2 $\pm$ 43.6		
本科及以上 (College and above)	743 (27.1)	218.3 $\pm$ 37.0		
不回答 / 缺失 No answer/missing	2 (0.1)	261.0 $\pm$ 91.9		

续表 1

变量 (Variable)	<i>n</i> (%)	头围/mm ( $\bar{x}\pm s$ ) Head circumference/mm ( $\bar{x}\pm s$ )	<i>t/F</i>	<i>P</i>
孕妇职业 Occupation of pregnant women			0.84 <sup>a</sup>	0.358
手工工人 (Manual worker)	139 (5.1)	221.3 $\pm$ 46.0		
政府职员 Government official and clerk	48 (1.8)	210.1 $\pm$ 40.1		
家庭主妇 (Housewife)	252 (9.2)	219.8 $\pm$ 39.9		
待业 (Unemployment)	205 (7.5)	216.9 $\pm$ 38.0		
技术人员 (Technician)	544 (19.9)	214.2 $\pm$ 41.7		
商人 (Businesswoman)	1468 (53.6)	218.6 $\pm$ 40.9		
其他 (Others)	83 (3.0)	235.4 $\pm$ 49.0		
家庭年收入 / 万元 Household annual income/10000 yuan			1.50 <sup>a</sup>	0.221
< 3	109 (4.0)	236.2 $\pm$ 49.9		
3~	1664 (60.8)	216.2 $\pm$ 39.0		
10~	816 (29.8)	217.7 $\pm$ 38.2		
20~	130 (4.7)	223.6 $\pm$ 66.4		
不回答 / 缺失 No answer/missing	20 (0.7)	265.1 $\pm$ 51.5		
孕妇孕前 BMI / ( $\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$ ) Pre-pregnancy BMI / ( $\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$ )			0.50 <sup>b</sup>	0.480
< 18.5	597 (21.8)	217.3 $\pm$ 40.8		
18.5~	1747 (63.8)	219.0 $\pm$ 42.8		
24~	316 (11.5)	217.2 $\pm$ 37.2		
$\geq 28$	79 (2.9)	210.2 $\pm$ 27.4		
二手烟暴露 Passive smoking exposure			3.53 <sup>b</sup>	<0.001
无 (No)	1868 (68.2)	220.0 $\pm$ 44.4		
有 (Yes)	871 (31.8)	214.1 $\pm$ 34.7		
每周肉与海鲜的摄入次数 Consumption of meat and seafood weekly			0.27 <sup>b</sup>	0.787
< 7	79 (2.9)	216.9 $\pm$ 32.4		
$\geq 7$	2660 (97.1)	218.5 $\pm$ 41.6		
每周钙片摄入次数 Consumption of calcium tablets weekly			1.87 <sup>b</sup>	0.062
< 7	1189 (43.4)	219.8 $\pm$ 41.6		
$\geq 7$	1550 (56.6)	216.8 $\pm$ 41.2		
合计 (Total)	2739 (100.0)	218.1 $\pm$ 41.4		

[注] a : *F* 值 ; b : *t* 值。

[Note] a : *F* value; b : *t* value.

表 2 孕妇孕早期和孕晚期的尿硒水平

Table 2 Distribution of urinary selenium levels of pregnant women in the first and the third trimesters

孕期 Pregnancy	样本例数 Number	检出率 / % Detection rate / %	检测值 / ( $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ ) Concentration / ( $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ )				
			最小值 Min	<i>P</i> <sub>25</sub>	<i>M</i>	<i>P</i> <sub>75</sub>	最大值 Max
孕早期 First trimester	2 138	100	0.2	30.1	38.5	44.5	351.6
孕晚期 Third trimester	1 383	100	0.1	28.7	38.9	54.0	589.9

相关性分析表明, 孕晚期胎儿的头围与孕早期的  $\ln\omega_{se}$  水平 ( $r=-0.0018$ ,  $P=0.958$ )、孕晚期  $\ln\omega_{se}$  水平

( $r=-0.0290$ ,  $P=0.418$ ) 均无相关关系, 孕早期的  $\ln\omega_{se}$  水平与孕晚期  $\ln\omega_{se}$  水平呈正相关 ( $r=0.1094$ ,  $P=0.002$ )。

### 2.2 孕妇孕早、晚期硒暴露与孕晚期胎儿头围的关系

表3显示了未校正和校正的孕妇孕早、晚期硒暴露与孕晚期胎儿头围的关系。孕晚期孕妇尿液  $\ln\omega_{se}$  每增加1个单位, 胎儿孕晚期头围减小值及其95% CI 为 7.04 (3.41~10.67) mm ( $P<0.001$ )。此外,  $\ln\omega_{se}$  作为分类变量分析时, 与  $\ln\omega_{se}$  的 Q1 组相比, Q2 组的  $b$  及其95% CI 为 -5.40 (-12.36~1.53) ( $P=0.127$ ), Q3 组为 -10.68 (-17.59~-3.78) ( $P=0.002$ ), Q4 组为 -19.47 (-26.43~-12.50) ( $P<0.001$ ); 与低水平硒暴露相比, 高水平硒暴露的孕晚期胎儿头围减小更大, 且趋势分析具有统计学意义 [-6.60 (-4.41~-8.78) ( $P<0.001$ )]。但未观察到孕早期孕妇硒暴露与孕晚期胎儿头围的关联有统计学意义。

表3 孕妇孕早期硒暴露水平与孕晚期胎儿头围的关系

Table 3 Relationship between selenium exposure level during pregnancy and fetal head circumference in the third trimester

$\ln\omega_{se}$	未校正 (Unadjusted)		校正 (Adjusted) *	
	$b$ (95%CI)	$P$	$b$ (95%CI)	$P$
孕早期 ( $n=2138$ ) First trimester				
每增加1个单位 Increase per unit	1.10 (-1.63~3.83)	0.415	0.62 (-2.16~3.40)	0.634
Q1	—	—	—	—
Q2	0.97 (-2.60~4.54)	0.720	0.77 (-2.82~4.36)	0.817
Q3	1.88 (-1.69~5.60)	0.341	1.38 (-2.24~4.99)	0.474
Q4	1.51 (-2.06~5.08)	0.402	1.10 (-2.53~4.73)	0.546
趋势性检验 Trend test	-0.56 (-1.69~0.56)	0.325	-0.42 (-1.57~0.72)	0.505
孕晚期 ( $n=1383$ ) Third trimester				
每增加1个单位 Increase per unit	-9.42 (-13.05~-5.79)	<0.001	-7.04 (-10.67~-3.41)	<0.001
Q1	—	—	—	—
Q2	-9.45 (-16.31~-2.60)	0.007	-5.42 (-12.36~1.53)	0.127
Q3	-13.94 (-20.78~-7.10)	<0.001	-10.68 (-17.59~-3.78)	0.002
Q4	-24.85 (-31.70~-18.01)	<0.001	-19.47 (-26.43~-12.50)	<0.001
趋势性检验 Trend test	-7.90 (-10.07~-5.74)	<0.001	-6.60 (-4.41~-8.78)	<0.001

[注] \*: 校正的变量有孕妇年龄、孕妇孕前体质指数、孕次、胎儿性别、孕周、家庭收入、孕妇职业、二手烟暴露、钙片的摄入和肉与海鲜的摄入。

[Note] \*: The adjusted variables are age, pre-pregnancy body mass index, gravidity, fetal sex, gestational age, family income, mother's occupation, second-hand smoke exposure, calcium intake, and meat and seafood intake.

### 2.3 孕晚期孕妇硒暴露与男、女胎孕晚期头围的关系

表4显示了校正的孕晚期硒暴露与不同性别胎儿

孕晚期头围的关系。校正混杂因素后, 孕晚期硒暴露与男胎和女胎的头围均呈现减小状态且有统计学关联。孕妇尿液  $\ln\omega_{se}$  每增加1个单位, 男胎和女胎的孕晚期头围均有减小。当  $\ln\omega_{se}$  浓度作为分类变量分析时, 无论男、女胎, 与 Q1 组相比, Q3、Q4 组孕晚期胎儿头围均有减小, 但 Q2 组变化未见统计学意义。趋势性分析男、女胎也均具有统计学意义。男胎与女胎之间的孕晚期头围差异为 6.24 (1.69~10.79) mm。

表4 孕妇孕晚期硒暴露水平与不同性别胎儿孕晚期头围的关系

Table 4 Sex-specific relationship between selenium exposure level in the third trimester and fetal head circumference in the third trimester

	$\ln\omega_{se}$	$b$ (95%CI) *	$P$
男胎 (Male) ( $n=1474$ )			
每增加1个单位 (Increase per unit)		-5.06 (-9.63~-0.48)	0.031
Q1		—	—
Q2		-4.47 (-13.82~4.87)	0.348
Q3		-12.39 (-21.95~-2.83)	0.011
Q4		-18.13 (-27.81~-8.45)	<0.001
趋势性检验 (Trend test)		-6.23 (-9.28~-3.17)	<0.001
女胎 (Female) ( $n=1265$ )			
每增加1个单位 (Increase per unit)		-11.30 (-17.27~-5.32)	<0.001
Q1		—	—
Q2		-5.51 (-15.52~4.50)	0.281
Q3		-10.41 (-20.32~-0.50)	0.040
Q4		-21.26 (-31.30~-11.23)	<0.001
趋势性检验 (Trend test)		-6.96 (-10.11~-3.82)	<0.001

[注] \*: 校正的变量有孕妇年龄、孕妇孕前体质指数、胎次、胎儿性别、孕周、家庭收入、孕妇职业、二手烟暴露、钙片的摄入和肉与海鲜的摄入。

[Note] \*: The adjusted variables are age, pre-pregnancy body mass index, gravidity, fetal sex, gestational age, family income, mother's occupation, second-hand smoke exposure, calcium intake, and meat and seafood intake.

## 3 讨论

本次研究通过一项前瞻性出生队列研究评估了孕妇不同孕期硒暴露对孕晚期胎儿头围的影响, 发现孕妇孕晚期的尿硒暴露水平与孕晚期胎儿头围的减小相关, 提示孕妇孕晚期较高水平的尿硒暴露可能是影响胎儿生长发育的不良因素。

硒虽然是人群必需微量营养素, 但是其安全剂量范围很小, 少量或过量摄入均会产生毒性<sup>[7, 21-22]</sup>。目前较少研究探索孕妇孕期硒暴露对胎儿头围的影响, Lozano等<sup>[3]</sup>和Tian等<sup>[1]</sup>的研究发现孕妇孕期硒暴露与婴儿出生头围呈负相关, 这与本次研究的发现相似; 但Mikelson等<sup>[15]</sup>的研究未发现孕妇孕期硒暴露

与婴儿出生头围相关。这些研究发现的不同可能是研究设计、暴露评估方法、研究人群和孕期硒暴露水平等不同所导致。其中,孕期硒暴露水平可能更为重要。此外,一些研究还测量了各种组织(包括尿液,脐带血和胎盘组织)中的硒暴露水平,这也可能导致硒暴露与胎盘重量之间的关系发生变化。例如,有研究发现孕妇的尿液和脐带血样品的硒水平有差异<sup>[19]</sup>。

本次研究发现孕晚期低水平硒暴露与胎儿头围的关系无统计学意义,高水平的硒暴露会导致头围减小。这可能是由于广州作为沿海城市,这里的孕妇摄入较多含硒食物,如海鲜<sup>[6, 23]</sup>,导致孕妇在孕期硒暴露水平较高,产生了一定影响。目前对孕妇孕期硒暴露水平与胎儿头围关系的生物学机制尚未明晰。Tang等<sup>[2]</sup>发现在孕晚期孕妇硒暴露水平与新生儿的头围呈负相关。孕晚期是胎儿头围快速生长发育的时期,对其发育的子宫环境比较敏感。一种可能的机制是硒通过降低细胞色素C氧化酶的活性而导致的氧化应激反应<sup>[11]</sup>。高水平硒暴露会降低细胞色素C氧化酶的活性,可能导致胎盘缺氧并影响其正常功能,并最终导致胎儿头围减小<sup>[24-26]</sup>。另外,硒浓度的增加可能导致人体中铜和锌的浓度降低,并间接影响超氧化物歧化酶的产生<sup>[27]</sup>,这与胎盘的抗氧化功能密切相关,并最终限制了胎儿的生长<sup>[28]</sup>。

本研究还发现,孕晚期尿硒暴露水平与男胎、女胎的头围减小风险增高有统计学关联,且女胎的关联程度比男胎的更高。目前还没有孕晚期尿硒暴露水平对不同性别胎儿影响的研究,但有研究表明,在面对不良的子宫环境时,不同性别的胎儿反应不同,男胎会继续发育而产生更高的后续风险,女胎则会减小宫内生长以适应不良的子宫环境<sup>[29]</sup>。因此在孕期硒暴露较高的情况下,男胎头围可能保持生长,但导致男胎的不良妊娠结局风险增大;女胎头围则可能减缓生长。潜在的生物学机制可能是男胎和女胎在怀孕期间应对不良子宫环境的方式不同,这种差异很可能是由胎盘介导的,并且由胎盘基因、蛋白质、类固醇和结构的调控和表达中的性别特异性差异所造成。在应对母亲的不良子宫环境时,女胎胎盘产生了多种基因改变,这些基因改变与许多信号网络相互连接,其中一些基因的改变可能导致生长缓慢,而男胎则只是最小胎盘基因发生改变,这可能使得男胎在不良子宫环境中继续生长。

本研究的优点如下:首先,这是一项前瞻性出生

队列研究,该研究可以为孕妇硒暴露与孕晚期胎儿头围的关系提供更充分的证据;其次,通过详细的问卷调查,充分控制了潜在的混杂因素。本研究的局限性在于所有参与者都是从一家医院招募的,这可能会限制研究结果的推广性;第三,较高水平的硒暴露与早产和流产相关<sup>[11, 22]</sup>,这提示较高水平硒暴露的孕妇可能会提前终止妊娠,导致本研究结果可能存在一定的选择偏倚;此外,研究的样本量不足以确定母体硒暴露的安全阈值。

综上所述,本研究通过一项出生队列研究探讨了广州市孕妇孕期硒暴露与孕晚期胎儿头围的关系,发现孕妇孕晚期暴露于较高水平的硒可能与胎儿头围减小有关。建议孕妇孕期应关注微量元素硒暴露对胎儿的影响,合理控制硒的摄入,从而促进优生优育。然而,鉴于本研究可能存在研究对象的选择偏倚等问题,还需要更多的研究来进一步证实孕妇硒暴露与胎儿头围关系,并阐明其中的生物学机制。

#### 参考文献

- [1] TIAN FY, EVERSON TM, LESTER B, et al. Selenium-associated DNA methylation modifications in placenta and neurobehavioral development of newborns: an epigenome-wide study of two U.S. birth cohorts [J]. *Environ Int*, 2020, 137: 105508.
- [2] TANG M, XU C, LIN N, et al. Toxic effects of trace elements on newborns and their birth outcomes [J]. *Sci Total Environ*, 2016, 550: 73-79.
- [3] LOZANO M, MURCIA M, SOLER-BLASCO R, et al. Prenatal Se concentrations and anthropometry at birth in the INMA study (Spain) [J]. *Environ Res*, 2020, 181: 108943.
- [4] HADRUP N, RAVN-HAREN G. Acute human toxicity and mortality after selenium ingestion: a review [J]. *J Trace Elem Med Biol*, 2020, 58: 126435.
- [5] PAN K, WANG WX. Trace metal contamination in estuarine and coastal environments in China [J]. *Sci Total Environ*, 2012, 421-422: 3-16.
- [6] GILMAN CL, SOON R, SAUVAGE L, et al. Umbilical cord blood and placental mercury, selenium and selenoprotein expression in relation to maternal fish consumption [J]. *J Trace Elem Med Biol*, 2015, 30: 17-24.
- [7] POLANSKA K, HANKE W, KROL A, et al. Micronutrients during pregnancy and child psychomotor development:

- opposite effects of Zinc and Selenium [J]. *Environ Res*, 2017, 158 : 583-589.
- [ 8 ] AL-KUNANI AS, KNIGHT R, HASWELL SJ, et al. The selenium status of women with a history of recurrent miscarriage [J]. *Br J Obstet Gynaecol*, 2001, 108 (10) : 1094-1097.
- [ 9 ] NAASH MI, ANDERSON RE. Glutathione-dependent enzymes in intact rod outer segments [J]. *Exp Eye Res*, 1989, 48 (2) : 309-318.
- [10] RAYMAN MP. Selenium and human health [J]. *Lancet*, 2012, 379 (9822) : 1256-1268.
- [11] ZADROZNA M, GAWLIK M, NOWAK B, et al. Antioxidants activities and concentration of selenium, zinc and copper in preterm and IUGR human placentas [J]. *J Trace Elem Med Biol*, 2009, 23 (2) : 144-148.
- [12] ZHENG T, ZHANG J, SOMMER K, et al. Effects of environmental exposures on fetal and childhood growth trajectories [J]. *Ann Glob Health*, 2016, 82 (1) : 41-99.
- [13] LAMPL M, JOHNSON ML. Infant head circumference growth is saltatory and coupled to length growth [J]. *Early Hum Dev*, 2011, 87 (5) : 361-368.
- [14] EHRENKRANZ RA, DUSICK AM, VOHR BR, et al. Growth in the neonatal intensive care unit influences neurodevelopmental and growth outcomes of extremely low birth weight infants [J]. *Pediatrics*, 2006, 117 (4) : 1253-1261.
- [15] MIKELSON CK, TROISI J, LALONDE A, et al. Placental concentrations of essential, toxic, and understudied metals and relationships with birth outcomes in Chattanooga, TN [J]. *Environ Res*, 2019, 168 : 118-129.
- [16] KIPPLER M, ENGSTRÖM K, MLAKAR SJ, et al. Sex-specific effects of early life cadmium exposure on DNA methylation and implications for birth weight [J]. *Epigenetics*, 2013, 8 (5) : 494-503.
- [17] GUNDAKER C, FRÖHLICH S, GRAF-ROHRMEISTER K, et al. Perinatal lead and mercury exposure in Austria [J]. *Sci Total Environ*, 2010, 408 (23) : 5744-5749.
- [18] ZHANG Q, LI X, LIU X, et al. Association between maternal antimony exposure and risk of gestational diabetes mellitus : a birth cohort study [J]. *Chemosphere*, 2020, 246 : 125732.
- [19] SUN H, CHEN W, WANG D, et al. The effects of prenatal exposure to low-level cadmium, lead and selenium on birth outcomes [J]. *Chemosphere*, 2014, 108 : 33-39.
- [20] PUNSHON T, LI Z, JACKSON BP, et al. Placental metal concentrations in relation to placental growth, efficiency and birth weight [J]. *Environ Int*, 2019, 126 : 533-542.
- [21] AMORÓS R, MURCIA M, BALLESTER F, et al. Selenium status during pregnancy : influential factors and effects on neuropsychological development among Spanish infants [J]. *Sci Total Environ*, 2018, 610-611 : 741-749.
- [22] SAINT-AMOUR D, ROY MS, BASTIEN C, et al. Alterations of visual evoked potentials in preschool Inuit children exposed to methylmercury and polychlorinated biphenyls from a marine diet [J]. *Neurotoxicology*, 2006, 27 (4) : 567-578.
- [23] SAKAMOTO M, YASUTAKE A, DOMINGO JL, et al. Relationships between trace element concentrations in chorionic tissue of placenta and umbilical cord tissue : potential use as indicators for prenatal exposure [J]. *Environ Int*, 2013, 60 : 106-111.
- [24] SCHOOTS MH, GORDIJN SJ, SCHERJON SA, et al. Oxidative stress in placental pathology [J]. *Placenta*, 2018, 69 : 153-161.
- [25] MATSUBARA S, MINAKAMI H, SATO I, et al. Decrease in cytochrome c oxidase activity detected cytochemically in the placental trophoblast of patients with pre-eclampsia [J]. *Placenta*, 1997, 18 (4) : 255-259.
- [26] SIES H. Strategies of antioxidant defense [J]. *Eur J Biochem*, 1993, 215 (2) : 213-219.
- [27] KING JC. Determinants of maternal zinc status during pregnancy [J]. *Am J Clin Nutr*, 2000, 71 (5 Suppl) : 1334S-1343S.
- [28] KANTOLA M, PURKUNEN R, KRÖGER P, et al. Accumulation of cadmium, zinc, and copper in maternal blood and developmental placental tissue : differences between Finland, Estonia, and St. Petersburg [J]. *Environ Res*, 2000, 83 (1) : 54-66.
- [29] CLIFTON VL. Review : sex and the human placenta : mediating differential strategies of fetal growth and survival [J]. *Placenta*, 2010, 31 (Suppl) : S33-S39.

(英文编辑 : 汪源 ; 责任编辑 : 丁瑾瑜)