

脐带血元素水平对早产和足月婴幼儿神经行为发育影响的队列研究

王兆坤¹, 张文楼¹, 曾晓雯², 楚楚², 李青青², 崔鑫鑫², 吴奇桢², 董光辉², 黄金波³, 孔敏莉³, 邓芙蓉¹

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. 中山大学公共卫生学院劳动卫生与环境卫生学系, 广东, 广州 510080
3. 茂名市妇幼保健院妇产科, 广东, 茂名 525000

摘要:

[背景] 在胎儿发育进程中, 必需和非必需元素对中枢神经系统发育有重要影响。早产儿由于大脑发育的不完善, 对元素暴露更加敏感, 是神经行为发育异常的高危人群。然而, 宫内元素暴露水平对胎儿出生后神经行为发育的影响在足月儿和早产儿中是否有差异尚不明确。

[目的] 评估脐带血元素水平与 6~24(校正)月龄婴幼儿神经行为发育的纵向关联, 并比较其在早产儿和足月儿中的差异。

[方法] 依托 2015 年 10 月至 2018 年 12 月在广东省茂名市开展的茂名市出生队列研究(MBCS), 采用前瞻性研究设计, 测定 197 例早产儿和 297 例足月儿脐带血中 20 种元素, 包括 11 种必需微量元素: 钒(V)、铬(Cr)、锰(Mn)、钴(Co)、镍(Ni)、铜(Cu)、锌(Zn)、硒(Se)、锶(Sr)、锡(Sn)、铁(Fe), 以及 9 种非必需微量元素: 铝(Al)、砷(As)、铊(Tl)、铅(Pb)、铀(U)、铈(Ce)、锑(Sb)、镉(Cd)、钇(Y)。分别在胎儿出生后 6、12、24 月龄时采用年龄与发育进程问卷第三版(ASQ-3)评估婴幼儿神经行为发育状况。采用广义估计方程(GEE)模型评估足月儿和早产儿脐带血元素与 ASQ-3 问卷各能区发育异常的纵向关联。

[结果] 脐带血中 10 种元素(Mn、Cu、Zn、Se、Sr、Fe、Sb、Tl、Pb 和 As)的检出率大于 80%。GEE 结果显示, 校正协变量后, 在早产儿中, 脐带血元素自然对数浓度每增加 1 个四分位距(IQR), As 与沟通和问题能区发育异常风险的调整后比值比(OR)及其 95%置信区间(CI)分别为 1.36(1.03~1.80)和 1.55(1.10~2.20); Sb 与精细动作和沟通能区发育异常风险的调整后 OR 及其 95%CI 分别为 1.44(1.00~2.07)和 1.76(1.09~2.84); Se 与沟通能区发育异常风险的调整后 OR 及其 95%CI 为 1.37(1.09~1.74)。未观察到脐带血元素水平与足月儿神经行为发育异常的关联有统计学意义。按照性别进行分层分析, 结果显示脐带血元素(As、Se、Sb)水平与婴幼儿神经行为发育异常风险的关联仅在女性早产儿中有统计学意义。

[结论] 孕期 As、Se 和 Sb 暴露可能增加 6~24 月龄早产儿神经行为发育异常风险, 且女性早产儿更易受到影响。

关键词: 脐带血; 微量元素; 早产; 婴幼儿; 神经行为发育

Effects of cord blood element levels on neurodevelopment of preterm and full-term children: A cohort study WANG Zhaokun¹, ZHANG Wenlou¹, ZENG Xiaowen², CHU Chu², LI Qingqing², CUI Xinxin², WU Qizhen², DONG Guanghui², HUANG Jinbo³, KONG Minli³, DENG Furong¹ (1. Department of Occupational and Environmental Health Sciences, School of Public Health, Peking University, Beijing 100191, China; 2. Department of Occupational and Environmental Health, School of Public Health, Sun Yat-sen University, Guangzhou, Guangdong 510080, China; 3. Department of Gynaecology and Obstetrics, Maternal and Child Health Hospital of Maoming City, Maoming, Guangdong 525000, China)

Abstract:

[Background] Essential and non-essential elements have an important impact on the development of the central nervous system during fetal development. Due to their less developed brain, preterm infants are more sensitive to element exposure, and are high-risk



DOI 10.11836/JEOM2020

基金项目

国家重点研发计划项目(2018 YFC1004302, 2018 YFE0106900); 国家自然科学基金项目(82173471, 82073503, 82003409, 819504106 33)

作者简介

王兆坤(1997—), 男, 硕士生;
E-mail: 1510306223@pku.edu.cn

通信作者

邓芙蓉, E-mail: lotus321321@126.com

伦理审批

已获取
利益冲突 无申报
收稿日期 2022-01-18
录用日期 2022-05-19

文章编号

2095-9982(2022)07-0723-07
中图分类号 R12
文献标志码 A

补充材料

www.jeom.org/article/cn/10.11836/JEOM2020

►引用

王兆坤, 张文楼, 曾晓雯, 等. 脐带血元素水平对早产和足月婴幼儿神经行为发育影响的队列研究[J]. 环境与职业医学, 2022, 39(7): 723-729.

►本文链接

www.jeom.org/article/cn/10.11836/JEOM2020

Funding

This study was funded.

Correspondence to

DENG Furong, E-mail: lotus321321@126.com

Ethics approval

Obtained
Competing interests None declared
Received 2022-01-18
Accepted 2022-05-19

Supplemental material

www.jeom.org/article/en/10.11836/JEOM2020

► To cite

WANG Zhaokun, ZHANG Wenlou, ZENG Xiaowen, et al. Effects of cord blood element levels on neurodevelopment of preterm and full-term children: A cohort study[J]. Journal of Environmental and Occupational Medicine, 2022, 39(7): 723-729.

► Link to this article

www.jeom.org/article/en/10.11836/JEOM2020

groups of neurodevelopmental abnormalities. However, it is not clear whether the effects of element exposure *in utero* on postpartum neurodevelopment are different between full-term infants and preterm infants.

[Objective] To evaluate the effects of element exposure levels during pregnancy on neurodevelopment of children aged 6-24 months (of corrected age), and compare the effects between preterm and full-term children.

[Methods] A prospective study design was adopted and this study was conducted based on the Maoming Birth Cohort Study (MBCS) in Maoming City, Guangdong Province. Twenty elements in cord blood of 197 preterm infants and 297 full-term infants were measured, including 11 essential trace elements [vanadium (V), chromium (Cr), manganese (Mn), cobalt (Co), nickel (Ni), copper (Cu), zinc (Zn), selenium (Se), strontium (Sr), tin (Sn), and iron (Fe)], and 9 non-essential trace elements [aluminum (Al), arsenic (As), thallium (Tl), lead (Pb), uranium (U), cerium (Ce), antimony (Sb), cadmium (Cd), and yttrium (Y)]. The neurodevelopment of the children at 6, 12, and 24 months were evaluated by the Ages and Stages Questionnaires-the Third Edition (ASQ-3). A generalized estimating equation (GEE) model was adopted to evaluate the associations between elements and neurodevelopment in full-term and preterm children separately.

[Results] The positive rates of 10 elements (Mn, Cu, Zn, Se, Sr, Fe, Sb, Tl, Pb, and As) in cord blood were greater than 80%. Among the preterm birth children, the results of GEE analysis showed that after adjusting for the covariates, for each increase of interquartile range (IQR) in ln-transformed concentration, As was associated with problems/delay in the communication and problem-solving sub-scales, with the adjusted odds ratios (OR) and 95% confidence intervals (CI) of 1.36 (1.03-1.80) and 1.55 (1.10-2.20), respectively; the adjusted OR (95%CI) of problems/delay in the fine motor and problem-solving sub-scales were 1.44 (1.00-2.07) and 1.76 (1.09-2.84) for Sb, respectively; the adjusted OR (95%CI) of problems/delay in the communication sub-scale was 1.37 (1.09-1.74) for Se. No statistically significant associations between umbilical cord blood element concentrations and neurodevelopment indicators were observed among full-term children. The results of stratified analysis by sex showed that the associations between umbilical cord blood element concentrations and neurodevelopment problems/delay were only significant among female preterm children.

[Conclusion] Exposures to As, Se, and Sb during pregnancy may increase the risk of neurodevelopment problems/delay in preterm children aged 6-24 months, and female seem to be more vulnerable.

Keywords: cord blood; trace element; preterm birth; infant; neurodevelopment

由于发育的不完全,早产儿在婴幼儿阶段的死亡和发病风险明显高于足月儿,同时也是神经行为发育异常的高危群体,是儿童保健重点关注的人群^[1]。近年来,随着围产医学的发展,早产儿群体存活率明显提升,但仍面临着长期神经行为发育异常的风险,给家庭和社会带来沉重的负担^[2]。有研究表明,与足月儿相比,早产儿在婴幼儿阶段出现认知、运动、语言、社会情感等领域发育迟缓的风险增加^[3-4]。

元素对神经行为发育有重要影响。一方面,必需微量元素在神经元增殖、髓鞘形成等神经发育过程中起重要作用^[5];另一方面,中枢神经系统对化学损伤十分敏感,在既往研究中,包括铅、铝、砷在内的多种环境暴露中常见的非必需元素已经被证实具有神经毒性,并可能增加婴幼儿出生后神经行为发育异常的风险^[6-7]。然而,当前研究多关注孕期元素暴露水平对一般人群神经行为发育不良的影响,孕期必需和非必需元素对早产儿出生后神经行为发育的影响目前尚缺乏研究。有研究表明,早产儿大脑发育尚未成熟,与足月儿相比,早产儿大脑有更高的可塑性,可能更容易受到负面环境因素的不良影响和从积极的环境条件中受益^[8]。因而,探索早产儿产后神经行为发育是否更易受孕期元素暴露水平影响,对于提早采取针对性措

施控制产前元素暴露,减少婴幼儿神经发育异常,维护早产儿健康有重要意义。

本研究依托广东省茂名市出生队列研究(Maoming Birth Cohort Study, MBCS),前瞻性地观察了脐带血元素水平对6~24月龄婴幼儿神经行为发育的影响,并比较其在早产儿和足月儿中的差异,以期深入阐明早产儿神经行为发育的影响因素提供科学依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象

研究对象来自MBCS,研究时期为2015年10月至2018年12月,队列详细信息已在既往研究中说明^[9]。纳入标准:①拟在茂名市妇幼保健院分娩;②愿意在孕早期接受问卷调查,同意分娩时采集脐带血样本及接受产后定期随访;③孕妇未患有精神类疾病及乙肝、梅毒、甲亢、艾滋病等疾病。采用结构式问卷调查研究对象的一般人口统计学信息、生活饮食习惯、居住环境等信息,从医院记录中获取孕妇分娩孕周信息。简单随机选取队列中提供了脐带血的515例单胎早产(28周≤胎龄<37周)的孕妇及595例单胎足月产(37周≤胎龄<42周)的孕妇所产婴儿,在其6、12、24月龄(早产儿依照校正月龄计算,以下均称月龄)时

进行面对面随访问卷调查,最终获取 197 例早产儿和 297 例足月儿神经行为发育信息。研究方案通过中山大学公共卫生学院生物医学研究伦理审查委员会批准(批准号:中大公卫医伦[2020]第 028 号),所有研究对象均签署了知情同意书。

1.2 调查内容和方法

1.2.1 脐带血元素测定 分娩时由专业医护人员立即收集研究对象脐带血样本,于 -80°C 冰箱保存。采用电感耦合等离子体质谱法测定新生儿脐带血全血中 20 种元素,包括 11 种必需微量元素[钒(V)、铬(Cr)、锰(Mn)、钴(Co)、镍(Ni)、铜(Cu)、锌(Zn)、硒(Se)、锶(Sr)、锡(Sn)、铁(Fe)]和 9 种非必需微量元素[铝(Al)、砷(As)、铊(Tl)、铅(Pb)、铀(U)、铈(Ce)、铈(Sb)、镉(Cd)、钇(Y)]。所有测定元素标准曲线确定系数 >0.99 ;每 20 个样品设置平行样和质控样,测定结果相对标准偏差 $<5\%$;样品测定中加入内标(Agilent 5190-8593,美国),加标回收率在 $80\%\sim 120\%$ 之间;各元素检出限(limits of detection, LOD)定义为各元素 3 倍信噪比的浓度。

1.2.2 婴幼儿神经行为发育评估 在 6、12 和 24 月龄时采用年龄与发育进程问卷第三版(Ages and Stages Questionnaires-the Third Edition, ASQ-3)中文版问卷重复测量婴幼儿神经行为发育情况。ASQ-3 可用于 1~66 校正月龄婴幼儿的神经行为发育测定,问卷分为沟通、粗大运动、精细运动、解决问题和个人-社会共 5 个能区,每个能区有 6 个条目,可依据实际情况选择是、有时是、否三个答案,分别计 10、5、0 分,各条目得分之和即为该能区得分。各能区得分低于标准化均数减 1 个标准差的为“需要密切注意”,低于标准化均数减 2 个标准差的为“建议进行诊断性评估”。在后续分析中,将以上两种情况定义为发育异常纳入研究。依据既往研究,本问卷具有良好的内部一致性(Cronbach's $\alpha = 0.80$)和重测信度($r = 0.80$),对于神经行为发育异常筛查具有良好的敏感度和特异度(早产儿:敏感度 75%,特异度 81%;足月儿:敏感度 87.50%,特异度 84.48%)^[10-11]。

1.3 统计学分析

采用 R4.0.0 软件进行统计学分析。人口统计学特征计数资料采用百分比描述,卡方检验比较两者差异;计量资料采用算术均数和标准差($\bar{x} \pm s$)描述,student-t 检验比较两者差异。通过几何均数(G)、中位数(M)、百分位数(P_x)描述脐带血中元素浓度分布,Wilcoxon 秩和检验比较早产儿组和足月儿组元素浓度差异。随

后,将检出率超过 80%的元素浓度进行自然对数转换后纳入模型进行后续分析,低于 LOD 的值以 $\text{LOD}/\sqrt{2}$ 表示。

使用广义估计方程(generalized estimating equation, GEE)分析脐带血元素与 6、12、24 月龄婴幼儿神经行为发育异常的纵向关联。GEE 可处理重复测量数据中应变量相关的问题,已被用于孕期环境暴露与产后神经行为发育纵向关联的研究中^[12]。将各能区发育状况(正常 = 0,异常 = 1)作为应变量,将脐带血元素浓度作为自变量,并依据既往研究和生物学合理性,选择儿童性别、母亲年龄、母亲教育水平、二手烟暴露、是否为初产妇、家庭年收入、母亲孕前体重指数(body mass index, BMI)作为协变量,建立 GEE 模型,连接函数采用 logit 函数,相关矩阵选择独立相关结构。考虑到子代性别可能对脐带血元素与神经行为发育异常的关联有效应修饰作用,在 GEE 模型中纳入元素与婴幼儿性别的交互作用项,并依据婴幼儿性别进行分层分析。所有检验均为双侧检验,检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 研究对象基本特征

在纳入研究的 494 名研究对象中,早产儿 197 例,足月儿 297 例;其中 6 月龄、12 月龄和 24 月龄分别随访到 386、333、247 例,早产儿和足月儿的胎龄分别为(34.47 ± 2.28)周和(39.42 ± 1.03)周。足月儿母亲相对早产儿母亲,较年轻,大专及以上学历和初产妇的比例较高($P < 0.05$);早产儿和足月儿母亲孕前 BMI、二手烟暴露、家庭年收入和婴幼儿性别的差异无统计学意义。见表 1。

2.2 研究对象脐带血元素水平

本研究检测了脐带血中 20 种元素,其中 Mn、Cu、Zn、Se、Sr、Fe、Sb、Tl、Pb 和 As 这 10 种元素检出率超过 80%,纳入进一步统计学分析。元素的检测值、检出限和检出率信息见补充材料表 S1。比较早产儿和足月儿脐带血元素水平,发现早产儿组 Zn、Sr 和 Pb 水平低于足月儿组($P < 0.05$),而 Cu、Tl 和 Sb 水平高于足月儿组($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 早产和足月儿脐带血元素水平及不同随访时间段的神经行为发育异常状况

比较早产儿和足月儿在 3 个随访时间段神经行为发育异常比例,发现早产儿 12 月龄和 24 月龄时沟通能区和 12 月龄时个人-社会能区异常率高于足月儿($P < 0.05$)。见表 3。

表 1 研究对象的人口统计学特征
Table 1 Characteristics of the study population

特征 Characteristic	早产儿 Preterm birth [n (%)](n = 197)	足月儿 Full-term birth [n(%)](n = 297)	t/ χ^2	P
ASQ-3问卷时间/月龄 ASQ-3 interview time/ months of age				
6	157	229		
12	126	207		
24	87	160		
性别 (Sex)			0.60	0.437
男 (Male)	110 (55.8)	154 (51.9)		
女 (Female)	87 (44.2)	143 (48.1)		
母亲怀孕年龄/岁 ($\bar{x} \pm s$) Mother's pregnancy age/years ($\bar{x} \pm s$)	29.75 $\pm$ 5.85	28.61 $\pm$ 5.11	2.33	0.022
母亲孕前BMI/($\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$)($\bar{x} \pm s$) Mother's BMI before pregnancy/ ($\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$) ($\bar{x} \pm s$)	21.16 $\pm$ 4.47	21.55 $\pm$ 12.67	-0.49	0.677
孕周/周 ($\bar{x} \pm s$) Gestational age/weeks ($\bar{x} \pm s$)	34.47 $\pm$ 2.28	39.42 $\pm$ 1.03	-28.67	<0.001
母亲受教育程度 Mother's education level			19.42	<0.001
初中及以下 Middle school and below	59 (29.9)	58 (19.5)		
高中 (High school)	57 (28.9)	81 (27.3)		
大专及以上 Higher education	55 (27.9)	136 (45.8)		
未报告 (Unknown)	26 (13.2)	22 (7.4)		
孕期二手烟暴露 Second-hand smoke exposure during pregnancy			4.08	0.130
是 (Yes)	92 (46.7)	140 (47.1)		
否 (No)	76 (38.6)	130 (43.8)		
未报告 (Unknown)	29 (14.7)	27 (9.1)		
产次 (Parity)			22.07	<0.001
初产妇 (Nulliparous)	85 (43.1)	193 (65.0)		
经产妇 (Multiparous)	112 (56.9)	104 (35.0)		
家庭年收入/元 Family annual income/yuan			8.42	0.134
$\leq 10\,000$	31 (15.7)	31 (10.4)		
$>10\,000 \sim$	31 (15.7)	30 (10.1)		
$>30\,000 \sim$	66 (33.5)	106 (35.7)		
$>100\,000 \sim$	17 (8.6)	29 (9.8)		
$>150\,000$	4 (2.0)	10 (3.4)		
未报告 (Unknown)	48 (24.4)	91 (30.6)		

[注] BMI: 体重指数。连续性变量采用 Student-t 检验, 分类变量采用卡方检验。母亲教育水平、孕期二手烟暴露和家庭年收入存在缺失数据。

[Note] BMI: Body mass index. Student-t test and χ^2 test were used for continuous and categorical variables, respectively. Missing data in mother's education level, second-hand smoke exposure during pregnancy, and family annual income.

表 2 早产儿和足月儿脐带血元素浓度比较 [$M(P_{25}, P_{75})$]
Table 2 Cord blood element concentration comparison between
preterm birth group and full-term birth group[$M(P_{25}, P_{75})$]

元素 Element	早产儿 (Preterm birth) (n = 197)	足月儿 (Full-term birth) (n = 297)	P
Mn/($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	47.23(37.90, 60.08)	44.55(35.48, 57.73)	0.240
Cu/($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	559.73(486.73, 626.33)	526.42(460.88, 585.25)	<0.001
Zn/($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	1 412.20(1 287.58, 1 574.72)	1 606.26(1 429.15, 1 829.50)	<0.001
Se/($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	96.62(85.00, 112.72)	97.72(85.45, 114.62)	0.576
Sr/($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	14.88(11.78, 19.43)	17.10(13.35, 21.23)	<0.001
Fe/($\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$)	433.29(346.26, 540.18)	445.40(377.99, 535.20)	0.101
Sb/($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	5.65(4.10, 6.97)	4.85(3.35, 6.40)	0.001
Tl/($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	0.05(0.02, 0.08)	0.05(0.02, 0.05)	<0.001
Pb/($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	8.48(1.38, 12.40)	10.60(7.38, 14.35)	<0.001
As/($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	1.52(0.98, 2.52)	1.55(0.92, 2.52)	0.705

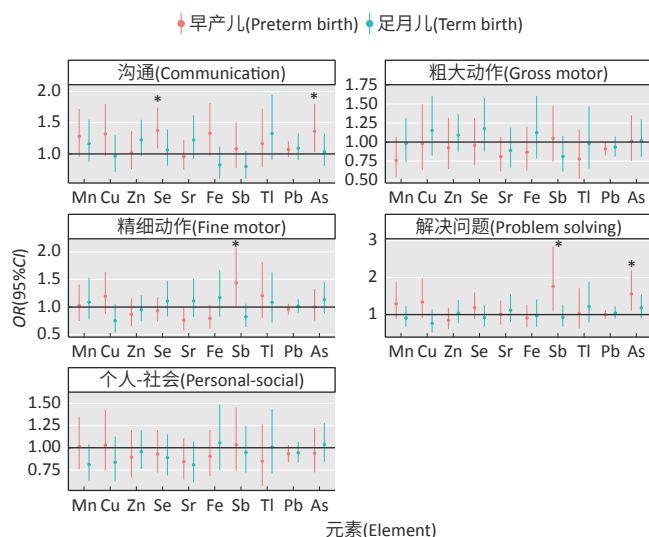
表 3 早产儿和足月儿不同随访月龄神经行为发育异常结果比较
Table 3 ASQ-3 result comparison between preterm birth group
and full-term birth group at different follow-up months

发育问题/延迟 Neurodevelopment problems/delay	早产儿	足月儿	χ^2	P
	Preterm birth	Full-term birth		
	例数(发生率/%) Number(Rate/%)	例数(发生率/%) Number(Rate/%)		
6月龄 (6 months)				
n	157	229		
沟通 (Communication)	41(26.1)	48(21.0)	1.12	0.290
粗大动作 (Gross motor)	53(33.8)	77(33.6)	0.00	0.999
精细动作 (Fine motor)	22(14.0)	17(7.4)	3.76	0.053
解决问题 (Problem solving)	23(14.6)	26(11.4)	0.64	0.424
个人-社会 (Personal-social)	64(40.8)	78(34.1)	1.52	0.217
12月龄 (12 months)				
n	126	207		
沟通 (Communication)	32(25.4)	21(10.1)	12.50	<0.001
粗大动作 (Gross motor)	37(29.4)	49(23.7)	1.04	0.307
精细动作 (Fine motor)	41(32.5)	50(24.2)	2.37	0.124
解决问题 (Problem solving)	33(26.2)	48(23.2)	0.24	0.626
个人-社会 (Personal-social)	43(34.1)	44(21.3)	6.07	0.014
24月龄 (24 months)				
n	87	160		
沟通 (Communication)	35(40.2)	36(22.5)	7.80	0.005
粗大动作 (Gross motor)	8(9.2)	8(5.0)	1.02	0.313
精细动作 (Fine motor)	27(31.0)	35(21.9)	2.05	0.152
解决问题 (Problem solving)	9(10.3)	19(11.9)	0.02	0.879
个人-社会 (Personal-social)	12(13.8)	17(10.6)	0.28	0.595

2.4 脐带血元素水平与 6~24 月龄婴幼儿神经行为发育异常的关联

GEE 结果显示, 校正协变量后, 在早产儿中, 脐带血元素自然对数浓度每增加 1 个四分位距(interquartile

range, *IQR*), As 与沟通能区和解决问题能区发育异常风险的调整后比值比(odds ratio, *OR*)及其 95%置信区间(confidence interval, *CI*)分别为 1.36(1.03~1.80)和 1.55(1.10~2.20); Sb 与精细动作能区和解决问题能区发育异常风险的调整后 *OR* 及其 95%*CI* 分别为 1.44(1.00~2.07)和 1.76(1.09~2.84); Se 与沟通能区发育异常风险调整后 *OR* 及其 95%*CI* 为 1.37(1.09~1.74)。未观察到脐带血元素与足月儿神经行为发育异常的关联有统计学意义。见图 1。



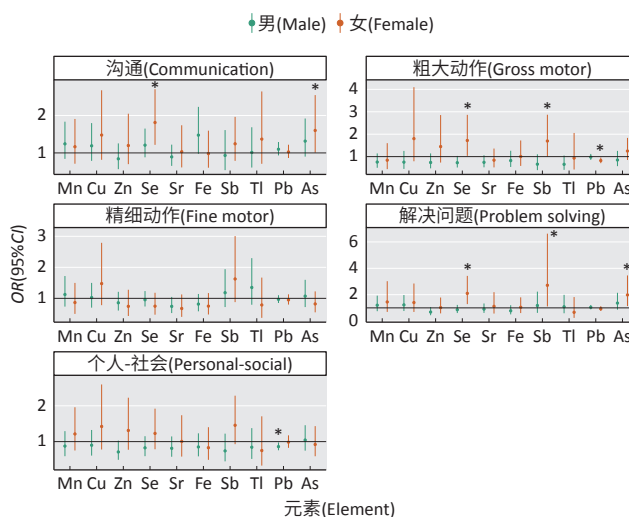
[注(Notes)] *: $P < 0.05$ 。

图 1 脐带血元素浓度与 6~24 月龄早产儿和足月儿神经行为发育异常的关联

Figure 1 Associations between cord blood element concentrations and preterm or full-term infants' neurodevelopmental abnormalities at 6-24 months old

2.5 脐带血元素浓度与 6~24 月龄不同性别早产儿神经行为发育异常的关联

对早产儿按照性别进行分层分析,结果显示,在女性早产儿中,调整协变量后,脐带血元素自然对数浓度每增加 1 个 *IQR*, As 与沟通能区和解决问题能区发育异常的 *OR* 及其 95%*CI* 分别为 1.60(1.01~2.54)和 1.98(1.13~3.46); Se 与沟通能区、粗大动作能区和解决问题能区发育异常的 *OR*(95%*CI*) 分别为 1.81(1.22~2.70)、1.72(1.03~2.86)和 2.09(1.28~3.42); Sb 与粗大动作能区和解决问题能区的 *OR*(95%*CI*) 分别为 1.70(1.00~2.87)和 2.71(1.11~6.63)。此外,发现 Pb 对女性早产儿粗大动作和男性早产儿个人-社会能区异常率呈负向关联, *OR*(95%*CI*) 分别为 0.82(0.70~0.96)和 0.86(0.76~0.98),但性别交互项无统计学意义。见图 2。



[注(notes)] *: $P < 0.05$

图 2 脐带血元素浓度与 6~24 月龄不同性别早产儿神经行为发育异常的关联

Figure 2 Associations between cord blood element concentrations and sex-specific preterm infants' neurodevelopmental abnormalities at 6-24 months old

3 讨论

早产儿神经发育更易受到环境的影响,具有更高的可塑性^[8],但宫内元素暴露对早产儿出生后神经行为发育的影响尚缺乏研究。本研究依托 MBSCs,前瞻性地研究了脐带血元素水平与胎儿出生后 6、12 和 24 月龄神经行为发育异常的关联,并比较其在早产儿和足月儿间的差异。结果发现,脐带血 As、Sb、Se 水平可能与早产儿出生后神经行为发育异常风险增加相关,且关联仅在女性早产儿中具有统计学意义。提示相较于足月儿和男性早产儿,孕前元素暴露对女性早产儿神经行为发育的影响可能较大。

既往研究表明,早产对两岁时婴幼儿的认知、语言和运动发育可产生负面影响^[3]。本研究也观察到早产儿各能区发育异常比例均高于足月儿,但仅在部分能区发育阶段有统计学意义。这可能归因于样本量的不足、早产儿和足月儿间的人口统计学差异及早产儿的追赶生长。

As 是一种重要的神经毒物,对于婴幼儿神经发育有显著的负面影响。与以往研究相比,本研究中脐带血 As 浓度(中位数浓度 $1.55 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)与国内马鞍山市($1.87 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)^[13]和北京市开展的研究($1.53 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)^[14]相当,低于日本一项研究($3.68 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)^[15]。动物研究表明,慢性 As 暴露可导致大脑成熟延迟,并与运动学习和记忆障碍有关^[16];孟加拉国一项前瞻性队列研究表明脐带血 As、Mn 和 Pb 的整体暴露水平对 20~40 月龄儿

童认知有负面影响, As 可能是锰毒性的增强剂^[17]。有研究表明, 产前母体来源的 As 暴露是胎儿生命过程中砷暴露的重要来源^[18], 然而, 产前 As 暴露与早产儿神经行为发育关联的证据有限。本研究发现脐带血 As 与沟通和问题能区发育异常风险呈正相关。甲基化是 As 的重要代谢和解毒机制, 因此体内 As 甲基化能力不足可能增加儿童因 As 暴露导致神经发育异常的风险^[19]。由于早产儿发育不完善, 其体内 As 甲基化能力相对足月儿和成人较差, 可能是 As 导致早产儿神经行为发育异常的原因之一。

本研究发现脐带血 Sb 与早产儿精细动作和解决问题能区发育异常呈正相关。动物研究表明, Sb 可能通过影响神经递质系统和诱导氧化应激导致神经毒性^[20], 美国墨西哥市一项研究发现孕中期母体暴露于 Sb 与婴幼儿出生后 6~24 月贝利婴儿发育量表(BSID-III)得分呈负相关^[21]。但本研究脐带血 Sb 浓度(中位数浓度 $5.41 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)高于其他国家的检测浓度, 如日本($0.39 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)^[15]和孟加拉国($3.55 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)^[22], 因此需要在其他低 Sb 暴露地区重复研究以验证本研究结论。

本研究也发现脐带血 Se 与早产儿沟通能区发育异常呈正相关。Se 是人体必需的微量元素, 具有抗氧化活性, 有研究表明 Se 可拮抗甲基汞等毒物的神经毒性, 并对胎儿神经发育具有保护作用^[23], 但也有研究表明, 过量 Se 暴露可能导致对神经系统功能的广泛不利影响^[24], 未来需要进一步深入研究 Se 与神经行为发育的关联。

本研究并未发现早产儿和足月儿间 As、Se 水平存在差异, 表明虽然孕期这些元素暴露可能不会引起早产风险的增加, 但由于早产儿神经发育对部分元素的敏感性, 仍可能导致其出生后神经行为发育异常, 在早产儿出生后保健中仍需要关注这些元素的过度暴露。此外, 本研究结果也显示脐带血 Pb 可能与男性早产儿或女性早产儿部分能区发育异常存在负向关联, 但效应较弱, 可能与本研究人群早产儿和足月儿脐带血 Pb 水平差异有关, 需要进一步研究确定。

分层分析结果显示, 脐带血元素与早产儿神经行为发育不良的关联主要在女婴中显著。既往研究表明孕期元素暴露对产后神经行为发育的影响存在性别差异。武汉一项前瞻性队列研究($n = 545$)发现母亲尿液中 Sr、Se 和 Mn 浓度增加与 2 岁女婴贝利婴儿发育量表(BSID-II)心理发育指数呈正相关, 但在男婴中并未发现关联^[25]。孟加拉国一项研究发现产前和产后 As 暴露仅与 5 岁女童智力发育水平呈负相关, 但与男

童无关^[26]。然而, 孕期元素暴露与出生后婴幼儿神经行为发育异常关联中性别差异的机制研究和流行病学证据存在不一致^[27], 需要更进一步研究证实。

本研究有以下优势: 首先, 本研究采用重复测量神经行为发育数据, 有助于探索孕期元素暴露与不同儿童发育阶段发育不良的纵向关联; 其次, 既往很少有研究关注孕期元素暴露对早产儿神经发育的不良影响, 本研究弥补了现有研究的空缺。同时, 本研究存在一些不足: 首先, 本研究仅关注了脐带血全血中元素水平, 未能考虑研究对象出生后喂养方式、环境暴露等因素的影响, 然而既往研究已表明产前元素暴露水平可能显著影响产后神经行为发育^[17-25], 且脐带血全血已被用于多种元素宫内暴露水平的测量^[28]; 其次, 若孕晚期脐带血元素水平出现生理性改变, 可能导致胎龄对元素和神经行为发育关联的混杂偏倚^[29]; 再次, 由于产前元素暴露也与早产有关, 因此元素与神经发育的关联也可能由胎龄中介, 本研究结果仅可用于脐带血元素水平对早产儿神经行为发育的预测, 其潜在机制需要进一步分析证实。

综上, 本研究表明产前元素暴露水平对产后 6~24 个月早产儿和足月儿神经行为发育的影响可能存在差异, 脐带血元素对早产儿出生后神经行为发育的影响更为明显, 且主要在女性早产儿中有关联。该研究结果可为采取有针对性的措施保护早产儿出生后神经行为健康发育提供一定的科学依据。

参考文献

- [1] KOULLALI B, OUDJIK MA, NIJMAN TA J, et al. Risk assessment and management to prevent preterm birth[J]. *Semin Fetal Neonatal Med*, 2016, 21(2): 80-88.
- [2] CHUNG EH, CHOU J, BROWN KA. Neurodevelopmental outcomes of preterm infants: a recent literature review[J]. *Transl Pediatr*, 2020, 9(S1): S3-S8.
- [3] CHEONG JL, DOYLE LW, BURNETT AC, et al. Association between moderate and late preterm birth and neurodevelopment and social-emotional development at age 2 years[J]. *JAMA Pediatr*, 2017, 171(4): e164805.
- [4] DE JONG M, VERHOEVEN M, VAN BAAR AL. School outcome, cognitive functioning, and behaviour problems in moderate and late preterm children and adults: a review[J]. *Semin Fetal Neonatal Med*, 2012, 17(3): 163-169.
- [5] PRADO EL, DEWEY KG. Nutrition and brain development in early life[J]. *Nutr Rev*, 2014, 72(4): 267-284.
- [6] DÓREA JG. Environmental exposure to low-level lead (Pb) co-occurring with other neurotoxins in early life and neurodevelopment of children[J]. *Environ Res*, 2019, 177: 108641.
- [7] VRIJHEID M, CASAS M, GASCON M, et al. Environmental pollutants and

- child health-a review of recent concerns[J]. *Int J Hyg Environ Health*, 2016, 219(4/5): 331-342.
- [8] DEMASTER D, BICK J, JOHNSON U, et al. Nurturing the preterm infant brain: leveraging neuroplasticity to improve neurobehavioral outcomes[J]. *Pediatr Res*, 2019, 85(2): 166-175.
- [9] XIAO X, GAO M, ZHOU Y, et al. Is greener better? Associations between greenness and birth outcomes in both urban and non-urban settings[J]. *Int J Epidemiol*, 2022, 51(1): 88-98.
- [10] 魏梅, 卞晓燕, JANE S, 等. 年龄与发育进程问卷中国常模及心理测量学特性研究[J]. *中华儿科杂志*, 2015, 53(12): 913-918.
- WEI M, BIAN XY, JANE S, et al. Studies of the norm and psychometrical properties of the ages and stages questionnaires, third edition, with a Chinese national sample[J]. *Chin J Pediatr*, 2015, 53(12): 913-918.
- [11] SCHONHAUT L, ARMIJO I, SCHÖNSTEDT M, et al. Validity of the ages and stages questionnaires in term and preterm infants[J]. *Pediatrics*, 2013, 131(5): e1468-e1474.
- [12] TONG J, LIANG CM, WU XY, et al. Prenatal serum thallium exposure and cognitive development among preschool-aged children: a prospective cohort study in China[J]. *Environ Pollut*, 2022, 293: 118545.
- [13] LIANG CM, WU XY, HUANG K, et al. Trace element profiles in pregnant women's sera and umbilical cord sera and influencing factors: repeated measurements[J]. *Chemosphere*, 2019, 218: 869-878.
- [14] LI AJ, ZHUANG TF, SHI JB, et al. Heavy metals in maternal and cord blood in Beijing and their efficiency of placental transfer[J]. *J Environ Sci (China)*, 2019, 80: 99-106.
- [15] IWAI-SHIMADA M, KAMEO S, NAKAI K, et al. Exposure profile of mercury, lead, cadmium, arsenic, antimony, copper, selenium and zinc in maternal blood, cord blood and placenta: the Tohoku Study of Child Development in Japan[J]. *Environ Health Prev Med*, 2019, 24(1): 35.
- [16] DHAR P, MOHARI N, MEHRA RD. Preliminary morphological and morphometric study of rat cerebellum following sodium arsenite exposure during rapid brain growth (RBG) period[J]. *Toxicology*, 2007, 234(1/2): 10-20.
- [17] VALERI L, MAZUMDAR MM, BOBB JF, et al. The joint effect of prenatal exposure to metal mixtures on neurodevelopmental outcomes at 20-40 months of age: evidence from rural Bangladesh[J]. *Environ Health Perspect*, 2017, 125(6): 067015.
- [18] LAINE JE, BAILEY KA, RUBIO-ANDRADE M, et al. Maternal arsenic exposure, arsenic methylation efficiency, and birth outcomes in the Biomarkers of Exposure to ARsenic (BEAR) pregnancy cohort in Mexico[J]. *Environ Health Perspect*, 2015, 123(2): 186-192.
- [19] SHEN H, NIU Q, XU MC, et al. Factors affecting arsenic methylation in arsenic-exposed humans: a systematic review and meta-analysis[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2016, 13(2): 205.
- [20] XIA SY, ZHU XH, YAN YP, et al. Developmental neurotoxicity of antimony (Sb) in the early life stages of zebrafish[J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2021, 218: 112308.
- [21] LIU SH, BOBB JF, HENN BC, et al. Bayesian varying coefficient kernel machine regression to assess neurodevelopmental trajectories associated with exposure to complex mixtures[J]. *Stat Med*, 2018, 37(30): 4680-4694.
- [22] HUANG H, WEI LM, CHEN X, et al. Cord serum elementomics profiling of 56 elements depicts risk of preterm birth: evidence from a prospective birth cohort in rural Bangladesh[J]. *Environ Int*, 2021, 156: 106731.
- [23] AL-SALEH I, AL-MOHAWES S, AL-ROUQI R, et al. Selenium status in lactating mothers-infants and its potential protective role against the neurotoxicity of methylmercury, lead, manganese, and DDT[J]. *Environ Res*, 2019, 176: 108562.
- [24] NADERI M, PUAR P, ZONOUZI-MARAND M, et al. A comprehensive review on the neuropathophysiology of selenium[J]. *Sci Total Environ*, 2021, 767: 144329.
- [25] LI CH, XIA W, JIANG YQ, et al. Low level prenatal exposure to a mixture of Sr, Se and Mn and neurocognitive development of 2-year-old children[J]. *Sci Total Environ*, 2020, 735: 139403.
- [26] HAMADANI JD, TOFAL F, NERMELL B, et al. Critical windows of exposure for arsenic-associated impairment of cognitive function in pre-school girls and boys: a population-based cohort study[J]. *Int J Epidemiol*, 2011, 40(6): 1593-1604.
- [27] LLOP S, LOPEZ-ESPINOSA MJ, REBAGLIATO M, et al. Gender differences in the neurotoxicity of metals in children[J]. *Toxicology*, 2013, 311(1/2): 3-12.
- [28] BOCCA B, RUGGIERI F, PINO A, et al. Human biomonitoring to evaluate exposure to toxic and essential trace elements during pregnancy. Part A. Concentrations in maternal blood, urine and cord blood[J]. *Environ Res*, 2019, 177: 108599.
- [29] GULSON B, MIZON K, KORSCH M, et al. Revisiting mobilisation of skeletal lead during pregnancy based on monthly sampling and cord/maternal blood lead relationships confirm placental transfer of lead[J]. *Arch Toxicol*, 2016, 90(4): 805-816.

(英文编辑: 汪源; 责任编辑: 丁瑾瑜)