

大气污染与不良妊娠结局关系的研究进展

曾强 李国星 潘小川

【关键词】 大气污染; 不良妊娠结局; 窗口期; 毒性机制
Research progress on the association of ambient air pollution and adverse birth outcomes: a review Zeng Qiang^{1, 2}, Li Guoxing², Pan Xiaochuan². 1 Tianjin Centers for Disease Control and Prevention, Tianjin 300011, China; 2 Department of Occupational and Environmental Health, School of Public Health, Peking University Health Science Center
Corresponding author: Pan Xiaochuan, Email: xcpa@bjmu.edu.cn
This work was supported by grants from the National Natural Science Foundation of China (No. 81379250, No. 81273033).

【Key words】 Ambient air pollution; Adverse birth outcomes; Window period; Mechanisms of toxicity

流行病学研究发现大气污染对人群健康已造成一定影响^[1]。但以往学者多关注大气污染对成人死亡率和呼吸道疾病发病率的影响,而与不良妊娠结局关系的研究近期才得以重视。不良妊娠结局指正常妊娠以外所有的病理妊娠及分娩期并发症,包括早产、胎膜早破、自然流产、低出生体重、出生缺陷和新生儿窒息等孕产妇及围产儿的不良结局。本文将对大气主要污染物大气颗粒物(PM)、氮氧化物(NO_x)、二氧化硫(SO₂)、一氧化碳(CO)和臭氧(O₃)与不良妊娠结局的低出生体重、早产、出生缺陷、流产、死产和婴儿期死亡之间关系进行综述。

1. 研究方法与暴露评价:目前在大气污染与不良妊娠结局关系研究中多采用环境流行病学的设计方法,比较特殊的研究设计包括时间序列研究、空间流行病学和聚集性分析等。时间序列的数据分析主要采用广义相加模型^[2];空间流行病学有4种主要研究类型:疾病地图、地理相关研究、聚集性探测和点源研究;其他比较通用的研究方法包括病例对照采用logistic回归模型^[3]、队列研究则采用Cox比例风险模型或logistic回归模型^[4]。

除了可靠的研究设计外,准确评估妊娠人群的大气污染暴露是关键问题。评估母体妊娠期大气污染暴露常见的方法为大气质量监测法。地理信息系统(GIS)技术如空间插值、近似模型^[5]、大气扩散模型^[6]、土地利用回归模型等的应用促进了大气污染暴露评估方法的发展^[7]。近年来随着高分辨率、多光谱卫星遥感的发展,可实时有效地对城市进行

大气污染监测,卫星遥感对城市大气污染的宏观分析相对于地面监测站所进行的单点监测更有意义,弥补了地面监测污染物分布的空间变异,可快速、大范围、低成本、周期性动态监测大气污染变化。已有学者利用美国国家航空和太空管理局(NASA)发布的中分辨率成像光谱仪(MODIS)10 km分辨率的Levle2气溶胶光学厚度(AOD)反衍大气污染物暴露浓度^[8]。

2. 大气污染与不良妊娠结局:

(1)低出生体重:是指活产儿体重不足2 500 g,包括足月分娩的低出生体重儿和妊娠期<37周的低出生体重儿,后者通常与早产相伴随。低出生体重是影响婴儿后期健康的重要危险因素,并导致婴儿死亡率增加^[9]。

大气污染物中的多种成分可造成胎儿低出生体重。Pedersen等^[10]采用随机效应模型,对欧洲12国14个母婴队列合并研究发现,母亲孕期暴露于PM_{2.5}浓度提升5 μg/m³,低出生体重的OR值为1.18(95%CI: 1.06~1.33)、PM₁₀浓度提升10 μg/m³的OR值为1.16(95%CI: 1.00~1.35)和NO₂浓度提升10 μg/m³的OR值为1.09(95%CI: 1.00~1.19),可见PM_{2.5}、PM₁₀和NO₂均可增加胎儿体重下降的危险性。Brauer等^[11]分析大温哥华都市内77 342名妇女整个孕期污染物暴露的大气污染情况和妊娠结局,发现高速路50 m内的居民暴露于大气污染物(PM_{2.5}、PM₁₀、NO_x、SO₂和CO),未足月婴幼儿低出生体重发生率增加26%,足月婴幼儿低出生体重发生率提高11%。北京市大气污染与低出生体重关系研究发现,妊娠后第1个月SO₂浓度每升高100 μg/m³,对低出生体重影响的OR值为1.50(95%CI: 1.09~2.05)^[12]。

大多数研究确认PM和SO₂是造成低出生体重的原因,而NO₂是否能够造成低出生体重在不同的研究中存在一定差异。Lepeule等^[13]研究母体妊娠第1期暴露于大气污染物时,利用大气质量监测站法和临时调整地理统计法均发现NO_x能明显降低出生体重,但仅表现在距监测点2 km的人群。而Hannam等^[4]用新型大气污染暴露监测技术(novel S-T model)对英国的母婴队列研究发现,母亲孕前和整个孕期暴露于NO_x与低出生体重均无关系;北京市大气污染与低出生体重关系调查时,母亲妊娠前3个月,妊娠后第1、2、3月,分娩前第1、2月,分娩前3个月暴露于NO₂与婴儿低出生体重也无关系^[12]。研究结果的不一致可能与采用的方法、受试者暴露时间不一致等原因有关。

同样,O₃与低出生体重的关系还需要继续研究。Dugandzic等^[14]对大气污染物与低出生体重关系的Meta分析发现,O₃与低出生体重之间无显著性相关,但Gray等^[15]研究大气污染物与美国北加州2002—2006年出生人群妊娠结

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2014.10.022

基金项目:国家自然科学基金(81379250,81273033)

作者单位:300011 天津市疾病预防控制中心(曾强);北京大学医学部公共卫生学院劳动卫生与环境卫生学系(曾强、李国星、潘小川)

通信作者:潘小川, Email: xcpa@bjmu.edu.cn

局关系时却发现O₃可致出生体重下降,而Laurent等^[16]也发现O₃与低出生体重密切相关。但上述两项研究均未提及暴露窗口期的问题。

各项研究中不同污染物引起低出生体重的暴露窗口期亦不相同。Bell等^[17]发现妊娠第1期接触PM₁₀、NO₂和SO₂,第1期和第3期接触CO,第2期和第3期接触PM_{2.5}可诱导婴儿低出生体重,而Salam等^[18]则发现妊娠第3期暴露于PM₁₀,第1期暴露于CO可致低出生体重。

上述研究中,不同的大气污染物在不同的窗口期造成的低出生体重危险性存在差异,甚至出现无关联现象,这可能与各研究采用的污染物浓度、个体暴露窗口期、研究统计方法存在差异有关。

(2)早产:目前国内外对早产的定义不尽相同。在我国,早产为自末次月经的第1日开始计算,妊娠在孕28周至不满37足周;WHO则将妊娠37周或不足37周分娩定义为早产;而发达国家将早产定义为妊娠满20周(22周)至不足37周。早产是胎盘和胎儿发育紊乱的标志,也是婴幼儿甚至成年期死亡的重要危险因素。

Ritz等^[19]研究美国加州南部大气污染物PM₁₀、NO₂、CO、O₃与早产之间的关系,在控制婴儿性别、母亲年龄、教育程度、种族、孕期保健、早产史和吸烟史等混杂因素后,仅发现孕期第1个月和胎儿出生前6周孕妇暴露于PM₁₀会导致早产,浓度每提高50 μg/m³,早产率分别增加16%和20%(RR=1.16,95%CI:1.06~1.26;RR=1.20,95%CI:1.09~1.33),而CO也有可能致早产。我国广州地区大气污染和早产关系的研究也发现,PM₁₀、NO₂和SO₂均为致早产的危险因素,并均有潜在的急性影响^[2,20]。但Fleischer等^[21]分析了WHO对22个国家2004—2008年PM_{2.5}与不良妊娠关系的调查结果,发现除中国的PM_{2.5}浓度达到惊人的36.5 μg/m³时可影响早产外,其他调查均未发现PM_{2.5}有致早产的能力。Hyder等^[22]利用地面监测和卫生监测等方法研究PM_{2.5}致不良妊娠情况,也未发现妊娠第1、2和3期暴露于PM_{2.5}能致早产。

尽管研究结论不一致,但目前仍认为PM₁₀、NO₂、SO₂和CO浓度升高均可致早产风险增加,但对O₃和PM_{2.5}存在较大争议。研究结论的差异也可能与采用不同的污染物浓度、个体暴露窗口期、研究统计方法有关。

前兆子痫是重要的妊娠并发症,除可造成死胎、宫内胎儿发育迟缓等,也可导致早产。Wu等^[23]对美国洛杉矶市、橘子郡和加州1997—2006年81 186名单胎婴儿研究发现,大气污染物可致前兆子痫发病风险增加。Malmqvist等^[24]对瑞典南部1995—2005年81 110名单胎婴儿研究发现,妊娠第3期暴露于NO_x可发生前兆子痫,高浓度(>22.7 μg/m³)与低浓度(2.5~8.9 μg/m³)相比,调整OR值为1.51(95%CI:1.32~1.73)。因此大气污染物导致的前兆子痫可能是大气污染物致早产的一个重要原因。

(3)出生缺陷:目前认为造成出生缺陷的主要原因是遗传因素,但6%~8%的出生缺陷与环境因素有关^[25],其中大气污染是致出生缺陷的重要因素。van den Hooven等^[26]对荷

兰7 772名母婴队列研究发现,妊娠第3期暴露于PM₁₀和NO₂可减少胎儿头围,即浓度每增加1 μg/m³,胎儿头围分别减少0.18(95%CI:0.12~0.24)mm和0.12(95%CI:0.06~0.17)mm,并且妊娠第2和3期暴露于NO₂可致胎儿股骨长度降低,即浓度每增加1 μg/m³,第2和3期胎儿股骨长度分别减少0.02(95%CI:0.01~0.03)mm和0.02(95%CI:0.01~0.04)mm。Hansen等^[25]对澳大利亚15 308名新生儿进行大气污染与先天性心脏病及唇(腭)裂关系研究,暴露期均包括发生先天缺陷的关键期(孕3~8周),未发现大气污染与先天性心脏病的关系,却发现监测点6 km内的孕妇暴露于SO₂可导致主动脉和动脉瓣畸形增加,即浓度每提高0.6 ppb,OR=10.76(95%CI:1.50~17.98),而暴露于O₃可明显导致新生儿肺动脉和动脉瓣畸形增加,即浓度每提高5 ppb,OR=2.96(95%CI:1.34~7.52);而12 km内的孕妇,PM₁₀每增加4 mg/m³,主动脉和动脉瓣畸形的OR值为1.83(95%CI:1.16~2.98),大气污染物PM₁₀、NO₂、SO₂、CO和O₃中,只有SO₂可导致发生唇裂,浓度每增加0.6 ppb,OR=1.27(95%CI:1.01~1.62)。施森等^[3]对畸形胎儿的病例对照研究发现,妊娠1~3个月PM₁₀暴露浓度越高,胎儿血管畸形的危险性越高。暴露浓度每增加1个四分位数,胎儿心血管畸形的OR值为2.218(95%CI:1.232~3.994)。Ritz等^[27]对美国加州1987—1993年出生的新生儿研究发现,孕期第2月暴露于CO可致室间隔缺损,而同期暴露于O₃可引起主动脉、主动脉瓣、肺动脉、肺动脉瓣缺损和圆锥动脉干畸形,这是目前已知首篇将大气污染物窗口期与胎儿畸形联系的研究报道。而郑金艳等^[28]发现产妇妊娠前3个月及妊娠初3个月暴露于NO₂可致先天性心脏病,妊娠前3个月及围妊娠期暴露于NO₂可致多指(趾)畸形,但其未发现妊娠前3个月及围妊娠期暴露于SO₂与出生缺陷的发生有关,因此SO₂可能是通过别的窗口期造成出生缺陷。

(4)流产、死产和婴儿期死亡:流产是指妊娠<28周中断,胎儿体重不足1 000 g;而过期流产又称为稽留流产,多数发生在妊娠早期,是指胚胎或胎儿在子宫中已经死亡但尚未排出者。死产是指妊娠满28周及以上的胎儿在分娩过程中死亡。婴儿期死亡是指出生婴儿在1年内发生死亡,又分为新生儿死亡和新生儿后死亡。流产、死产和婴儿期死亡均是不良妊娠结局的指标,而大气污染也是造成流产、死产和婴儿期死亡的危险因素。

侯海燕等^[29]对天津市大气颗粒物与妊娠早期稽留流产的关系利用回顾性病例对照研究,经校正妊娠妇女年龄、妊娠产次后,发现围妊娠期高浓度总悬浮颗粒物(TSP,≥0.996 mg/m³)的暴露可能增加稽留流产发生的危险性(OR=1.40,95%CI:1.06~1.86),但未发现妊娠前后PM₁₀的暴露与发生稽留流产的相关性,而Enkmaa等^[30]对蒙古大气污染物浓度和2009—2011年1 219名流产妇女相关性分析表明,PM_{2.5}、PM₁₀、NO₂、SO₂和CO均与自然流产密切相关($r>0.8$ 、 $r>0.9$ 、 $r>0.8$ 、 $r>0.9$ 和 $r>0.9$)。

大气污染物除可引起流产,也可引起死产。Faiz等^[31]研

究了美国新泽西州 1998—2004 年死产与大气污染物($PM_{2.5}$ 、 NO_2 、 SO_2 和 CO) 的关系,发现 NO_2 、 SO_2 和 CO 浓度升高均可导致死产风险增加。即孕期和妊娠第 1 期暴露于 NO_2 ,其浓度每增加 10 ppb,调整 OR 值分别为 1.27(95% CI :1.04~1.55) 和 1.16(95% CI :1.03~1.31);妊娠第 1 和 3 期暴露于 SO_2 ,浓度每增加 3 ppb,调整 OR 值分别为 1.13(95% CI :1.01~1.28) 和 1.26(95% CI :1.03~1.37);妊娠第 2 和 3 期暴露于 CO ,浓度每增加 0.4 ppb,调整 OR 值分别为 1.14(95% CI :1.01~1.28) 和 1.14(95% CI :1.06~1.24)。Faiz 等^[32]还发现急性暴露于大气污染物也可引起死产风险增加,分娩前 2 d 暴露 $PM_{2.5}$ 、 NO_2 、 SO_2 和 CO ,浓度每提高一个四分位数, OR 值分别为 1.07(95% CI :0.93~1.22)、1.11(95% CI :0.97~1.26)、1.11(95% CI :1.02~1.22) 和 1.20(95% CI :1.05~1.37)。

Glinianaia 等^[33]就大气颗粒物与婴儿期死亡关系进行研究,未发现大气颗粒物与新生儿死亡之间的联系,但确认了大气颗粒物与新生后死亡之间存在明显相关。

3. 大气污染对精子质量的影响: Hansen 等^[34]研究暴露于 $PM_{2.5}$ (各观测点 24 h 平均浓度为 10.9~14.2 $\mu g/m^3$) 和 O_3 (各观测点 8 h 最高浓度为 25.1~36.8 $\mu g/m^3$) 90 d 后的男性精子质量,发现 $PM_{2.5}$ 对精子头形态和胞质滴产生不良影响,但控制暴露季节和温度后,未观察到这种损伤作用,而 O_3 可损伤精子浓度和数量。而 Hammoud 等^[35]证实,暴露于 $PM_{2.5}$ 2~3 个月后,精子能动性下降, Sokol 等^[36]则在研究捐精前 0~9、10~14、70~90 d 暴露于 PM_{10} (浓度均值为 35.74 $\mu g/m^3$)、 NO_2 (30.11 ppb)、 CO (1.18 ppb) 和 O_3 (21.68 ppb) 的捐精者精子质量时,仅发现 O_3 可损伤精子质量和精子浓度。动物实验也发现部分大气污染物可影响精子质量,王慧阳等^[37]即发现 SO_2 体内衍生物可降低正常精子数量和诱导多种类型的精子畸形。

大气污染物对精子的影响主要体现在对 DNA 的损伤上, Rubes 等^[38]发现间歇性暴露于大气污染物(PM_{10} 、 NO_x 、 SO_2 和多环芳烃-PAH) 可致男性精子 DNA 损伤,而 Yauk 等^[39]采用大气颗粒物(TSP 平均浓度 93.8 $\mu g/m^3$, 金属离子平均浓度 3.6 $\mu g/m^3$ 和 PAH 平均浓度 8.3 ng/m^3) 暴露于小鼠,发现大气颗粒物可致精子 DNA 链损伤,增加 DNA 甲基化和突变。

4. 大气污染致不良妊娠结局的机制: 大气污染会影响孕妇的呼吸、心血管等系统及一般健康状况,进而影响子宫、胎盘和脐血血流,阻碍胎盘的葡萄糖和氧气运输及胰岛素和胎盘的营养输送受损均可对胎儿造成损伤^[40]。

(1) PM : 首先 PM 可直接或通过其携带的金属离子间接诱导氧化应激的发生,进而造成早期胚胎损伤,甚至造成 DNA 损伤, Tillett^[41]发现宫内 PM_{10} 暴露可导致线粒体 DNA 受损。另外 PM 还可与许多胎盘生长因子的受体结合造成胎盘炎症反应,造成胎儿胎盘氧气营养物质的交换障碍, PM 也会造成血凝变化、内皮功能和血流动力学的变化等,这些机制可单独或联合起作用影响胎盘和胎儿之间营养物质的交流,造成胎儿损伤^[32]。

(2) CO : CO 具有与氧竞争结合血红蛋白的功能,另外可

损伤白细胞、血小板和内皮等,因此导致氧运输和电子传递障碍,孕妇暴露于 CO 后, CO 可穿透胎盘屏障,干扰婴儿的氧合作用,另外, CO 致母体携氧能力下降,宫内氧供不足,血液黏度改变,胎儿与母体营养物质交流出现障碍^[42,43]。产前 CO 的暴露还可影响胎儿脑干胆碱能和儿茶酚胺能通路,另外可致胎儿脑桥和髓质中去甲肾上腺素浓度下降^[44],以上机制均可对胎儿的生长发育造成损伤。

(3) SO_2 : 为水溶性刺激性气体,在体内 SO_2 可转变为亚硫酸盐或亚硫酸氢盐后入血迅速分布全身, SO_2 可致机体喘息、气短,降低对感染的抵抗力,影响呼吸道功能或引起哮喘。胚胎学研究证明,孕期(尤其是孕早期)孕妇暴露于 SO_2 ,能通过胎盘屏障进入胎儿体内,严重干扰胎儿的正常生长发育,甚至引起胎儿畸形或自发流产^[45]。

(4) NO_x : 室外 NO_x 主要来源于各种燃料燃烧,其排放主要以 NO 的形式,而 NO_2 主要来自于 NO 。 NO_2 由于其难溶于水,所以其对双眼和上呼吸道的刺激较小,更易于侵入呼吸道深部、细支气管及肺泡,大气中的 NO_2 主要肺部损伤为主,而 NO 的高铁血红蛋白血症和中枢神经损害比较明显, NO_2 可以亚硝酸根和硝酸根的形式进入血液,造成高铁血红蛋白,导致缺氧,影响胎儿与母体间的营养氧气交流^[46]。

(5) O_3 : 动物实验表明 O_3 也可引起低出生体重等不良妊娠结局,且效应受母源的炎症反应调节,暴露于 O_3 的孕鼠嗜中性染色细胞明显增多,更易患急性肺炎^[47],动物实验也证实 O_3 具有胚胎毒性^[48]。另外, O_3 可致机体循环系统中脂质过氧化物和炎症因子明显增多,这对胎盘血液循环造成不良影响,最终影响胎儿的正常生长^[49]。

本文重点关注了常见大气污染物 PM_{10} 、 $PM_{2.5}$ 、 NO_2 、 SO_2 、 CO 、 O_3 与不良妊娠结局的关系,除可以引起低出生体重、早产、出生缺陷、流产、死产和婴儿期死亡外,大气污染还可引起宫内生长迟缓等不良妊娠结局^[50]。另外,除了常见大气污染物,其他大气污染物如多环有机物质(POM)与不良妊娠结局密切相关,PAH 可通过与胎盘与 DNA 结合形成 DNA 加合物,导致胎儿 DNA 损伤,引起胎儿生长迟缓和早产等不良妊娠结局^[40,51]。另外,汽车尾气中的铅也可引起出生缺陷等不良妊娠结局^[52,53]。大气污染物致不良妊娠结局可受其他因素如人种差异^[54]、吸烟行为和母亲年龄^[55]的影响,但是大气污染与噪声在交通污染致不良妊娠结局的过程中却没有交互作用^[56]。

目前已确定大气污染物可致不良妊娠结局,而探讨不同污染物在不同的窗口期对妊娠结局的影响具有重要现实意义,但由于各研究方法、暴露浓度、暴露窗口期及混杂因素的不同,得出的研究结果存在一定的差异,这就要求进一步细化深入研究大气污染与不良妊娠结局的定量暴露反应关系,为防治大气污染和预防特殊人群健康提供科学依据。

参 考 文 献

- [1] Xu P, Chen Y, Ye X. Haze, air pollution, and health in China[J]. Lancet, 2013, 382(9910): 2067.
- [2] Zhao Q, Liang Z, Tao S, et al. Effects of air pollution on neonatal

- prematurity in Guangzhou of China: a time-series study [J]. *Environ Health*, 2011, 10(1):2.
- [3] Shi M, Liu CB, Chen XQ, et al. Fetal congenital deformity resulting from ambient inhalable particulate matters: a case-control study [J]. *Chin J Perinat Med*, 2013, 16(4):200–205. (in Chinese) 施森, 刘超斌, 陈晓秋, 等. 大气可吸入颗粒物暴露致胎儿畸形的病例对照研究 [J]. *中华围产医学杂志*, 2013, 16(4):200–205.
- [4] 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. doi: 10.5271/sjweh.3423. [Epub ahead of print]
- [5] Gray SC, Edwards SE, Miranda ML. Assessing exposure metrics for PM and birth weight models [J]. *J Expo Sci Env Epid*, 2009, 20(5):469–477.
- [6] Wu J, Wilhelm M, Chung J, et al. Comparing exposure assessment methods for traffic-related air pollution in an adverse pregnancy outcome study [J]. *Environ Res*, 2011, 111(5):685–692.
- [7] Ghosh JKC, Wilhelm M, Su J, et al. Assessing the influence of traffic-related air pollution on risk of term low birth weight on the basis of land-use-based regression models and measures of air toxics [J]. *Am J Epidemiol*, 2012, 175(12):1262–1274.
- [8] Lee HJ, Coull BA, Bell ML, et al. Use of satellite-based aerosol optical depth and spatial clustering to predict ambient PM_{2.5} concentrations [J]. *Environ Res*, 2012, 118(10):8–15.
- [9] Ezziane Z. The impact of air pollution on low birth weight and infant mortality [J]. *Rev Environ Health*, 2013, 28(2/3):107–115.
- [10] Pedersen M, Giorgis-Allemand L, Bernard C, et al. Ambient air pollution and low birthweight: a European cohort study (ESCAPE) [J]. *Lancet Respir Med*, 2013, 1(9):695–704.
- [11] Brauer M, Lencar C, Tamburic L, et al. A cohort study of traffic-related air pollution impacts on birth outcomes [J]. *Environ Health Perspect*, 2008, 116(5):680–686.
- [12] Aimaier Y, Wang JJ, Peng ZY, et al. Case-control study of ambient air pollution and adverse pregnancy outcomes of women in Beijing [J]. *J Environ Health*, 2013, 30(5):389–393. (in Chinese) 亚库甫·艾麦尔, 王佳佳, 彭振耀, 等. 北京市大气污染对不良妊娠结局影响的病例对照研究 [J]. *环境与健康杂志*, 2013, 30(5):389–393.
- [13] Lepeule J, Caini F, Bottagisi S, et al. Maternal exposure to nitrogen dioxide during pregnancy and offspring birth weight: comparison of two exposure models [J]. *Environ Health Perspect*, 2010, 118(10):1483–1489.
- [14] 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.
- [15] Gray SC, Edwards SE, Schultz BD, et al. Assessing the impact of race, social factors and air pollution on birth outcomes: a population-based study [J]. *Environ Health*, 2014, 13(1):4.
- [16] Laurent O, Wu J, Li L, et al. Investigating the association between birth weight and complementary air pollution metrics: a cohort study [J]. *Environ Health*, 2013, 12:18.
- [17] Bell ML, Ebisu K, Belanger K. Ambient air pollution and low birth weight in Connecticut and Massachusetts [J]. *Environ Health Perspect*, 2007, 115(7):1118–1124.
- [18] Salam MT, Millstein J, Li YF, et al. Birth outcomes and prenatal exposure to ozone, carbon monoxide, and particulate matter: results from the Children's Health Study [J]. *Environ Health Perspect*, 2005, 113(11):1638–1644.
- [19] Ritz B, Yu F, Chapa G, et al. Effect of air pollution on preterm birth among children born in Southern California between 1989 and 1993 [J]. *Epidemiology*, 2000, 11(5):502–511.
- [20] Zhao QG, Liang ZJ, Li B, et al. Acute effect of air pollution on preterm birth in a city [J]. *J Environ Health*, 2010, 28(6):488–492. (in Chinese) 赵庆国, 梁志江, 李兵, 等. 某市空气污染对早产急性影响的 Poisson 广义可加模型分析 [J]. *环境与健康杂志*, 2010, 28(6):488–492.
- [21] 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.
- [22] Hyder A, Lee HJ, Ebisu K, et al. PM_{2.5} exposure and birth outcomes: use of satellite-and monitor-based data [J]. *Epidemiology*, 2014, 25(1):58–67.
- [23] Wu J, Ren C, Delfino RJ, et al. Association between local traffic-generated air pollution and preeclampsia and preterm delivery in the south coast air basin of California [J]. *Environ Health Perspect*, 2009, 117(11):1773.
- [24] Malmqvist E, Jakobsson K, Tinnerberg H, et al. Gestational diabetes and preeclampsia in association with air pollution at levels below current air quality guidelines [J]. *Environ Health Perspect*, 2013, 121(4):488–493.
- [25] Hansen CA, Barnett AG, Jalaludin BB, et al. Ambient air pollution and birth defects in Brisbane, Australia [J]. *PLoS One*, 2009, 4(4):e5408.
- [26] van den Hooven EH, Pierik FH, de Kluizenaar Y, et al. Air pollution exposure during pregnancy, ultrasound measures of fetal growth, and adverse birth outcomes: a prospective cohort study [J]. *Environ Health Perspect*, 2012, 120(1):150.
- [27] 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.
- [28] Zheng JY, Hui WL, Lan XX, et al. Periconceptional exposure to air pollutants SO₂, NO₂ associated with birth effects [J]. *J Int Obstet Gynecol*, 2013, 40(1):71–74. (in Chinese) 郑金艳, 惠武利, 兰晓霞, 等. 围妊娠期暴露于空气污染物 SO₂、NO₂ 与出生缺陷的相关性研究 [J]. *国际妇产科学杂志*, 2013, 40(1):71–74.
- [29] Hou HY, Chen YQ, Wang D, et al. Association between ambient air particulate matter and missed abortion in early pregnancy in Tianjin [J]. *J Int Obstet Gynecol*, 2012, 39(6):609–612. (in Chinese)

- 侯海燕,陈亚琼,王丹,等.天津地区大气颗粒物与妊娠早期稽留流产的关系[J].国际妇产科学杂志,2012,39(6):609-612.
- [30] Enkhmaa D, Warburton N, Javzandulam B, et al. Seasonal ambient air pollution correlates strongly with spontaneous abortion in Mongolia [J]. BMC Pregnancy Childbirth, 2014, 14(1):146.
- [31] Faiz AS, Rhoads GG, Demissie K, et al. Ambient air pollution and the risk of stillbirth [J]. Am J Epidemiol, 2012, 176(4):308-316.
- [32] Faiz AS, Rhoads GG, Demissie K, et al. Does ambient air pollution trigger stillbirth? [J]. Epidemiology, 2013, 24(4):538-544.
- [33] Glinianaia SV, Rankin J, Bell R, et al. Does particulate air pollution contribute to infant death? A systematic review [J]. Environ Health Perspect, 2004, 112(14):1365-1371.
- [34] Hansen C, Luben TJ, Sacks JD, et al. The effect of ambient air pollution on sperm quality [J]. Environ Health Perspect, 2010, 118(2):203-209.
- [35] Hammoud A, Carrell DT, Gibson M, et al. Decreased sperm motility is associated with air pollution in Salt Lake city [J]. Fertil Steril, 2010, 93(6):1875-1879.
- [36] Sokol RZ, Kraft P, Fowler IM, et al. Exposure to environmental ozone alters semen quality [J]. Environ Health Perspect, 2006, 114(3):360-365.
- [37] Wang HY, Meng ZQ, Chang FB. Reproductive toxicity of sulfur dioxide derivatives on sperms of mice [J]. Chin J Appl Environ Biol, 2006, 12(3):363-366. (in Chinese)
王慧阳,孟紫强,常凤滨. 二氧化硫体内衍生物对雄性小鼠精子的毒性效应[J].应用与环境生物学报,2006,12(3):363-366.
- [38] Rubes J, Selevan SG, Evenson DP, et al. Episodic air pollution is associated with increased DNA fragmentation in human sperm without other changes in semen quality [J]. Hum Reprod, 2005, 20(10):2776-2783.
- [39] Yauk C, Polyzos A, Rowan-Carroll A, et al. Germ-line mutations, DNA damage, and global hypermethylation in mice exposed to particulate air pollution in an urban/industrial location [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2008, 105(2):605-610.
- [40] Kannan S, Misra DP, Dvonch JT, et al. Exposures to airborne particulate matter and adverse perinatal outcomes: a biologically plausible mechanistic framework for exploring potential [J]. Cien Saude Colet, 2007, 12(6):1591-1602.
- [41] Tillett T. Potential mechanism for PM₁₀ effects on birth outcomes: in utero exposure linked to mitochondrial DNA damage [J]. Environ Health Perspect, 2012, 120(9):a363.
- [42] Ziaei S, Nouri K, Kazemnejad A. Effects of carbon monoxide air pollution in pregnancy on neonatal nucleated red blood cells [J]. Paediatr Perinat Epidemiol, 2005, 19(1):27-30.
- [43] Leem JH, Kaplan BM, Shim YK, et al. Exposures to air pollutants during pregnancy and preterm delivery [J]. Environ Health Perspect, 2006, 114(6):905-910.
- [44] Lavezzi AM, Ottaviani G, Mingrone R, et al. Analysis of the human locus coeruleus in perinatal and infant sudden unexplained deaths. Possible role of the cigarette smoking in the development of this nucleus [J]. Dev Brain Res, 2005, 154(1):71-80.
- [45] 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.
- [46] 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.
- [47] Gunnison AF, Hatch GE. O₃-induced inflammation in pre-pregnant, pregnant, and lactating rats correlates with O₃ dose estimated by 18O [J]. Am J Physiol, 1999, 276(2):L332-340.
- [48] Kavlock R, Daston G, Grabowski CT. Studies on the developmental toxicity of ozone. I. Prenatal effects [J]. Toxicol Appl Pharm, 1979, 48(1):19-28.
- [49] Salam MT, Millstein J, Li YF, et al. Birth outcomes and prenatal exposure to ozone, carbon monoxide, and particulate matter: results from the Children's Health Study [J]. Environ Health Perspect, 2005, 113(11):1638-1644.
- [50] Bobak M. Outdoor air pollution, low birth weight, and prematurity [J]. Environ Health Perspect, 2000, 108(2):173.
- [51] Choi H, Rauh V, Garfinkel R, et al. Prenatal exposure to airborne polycyclic aromatic hydrocarbons and risk of intrauterine growth restriction [J]. Environ Health Perspect, 2008, 116(5):658-665.
- [52] Dong Y, Zhong CH, Li H, et al. Spatial distribution of birth defects among children aged 0 to 5 years and its relationship with soil chemical elements in Chongqing [J]. Chin J Epidemiol, 2013, 34(10):975-979. (in Chinese)
董燕,钟朝晖,李红,等.重庆市0~5岁儿童出生缺陷空间地理分布及其与土壤化学元素关系的研究[J].中华流行病学杂志,2013,34(10):975-979.
- [53] Jelliffe-Pawlowski LL, Miles SQ, Courtney JG, et al. Effect of magnitude and timing of maternal pregnancy blood lead (Pb) levels on birth outcomes [J]. J Perinatol, 2006, 26(3):154-162.
- [54] Pereira G, Belanger K, Ebisu K, et al. Fine particulate matter and risk of preterm birth in connecticut in 2000-2006: a longitudinal study [J]. Am J Epidemiol, 2014, 179(1):67-74.
- [55] Currie J, Neidell M, Schmieder JF. Air pollution and infant health: Lessons from New Jersey [J]. J Health Econ, 2009, 28(3):688-703.
- [56] Gehring U, Tamburic L, Sbihi H, et al. Impact of noise and air pollution on pregnancy outcomes [J]. Epidemiology, 2014, 25(3):351-358.

(收稿日期:2014-06-05)

(本文编辑:张林东)