

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2109053

论著·临床研究

孕期重金属元素和微量元素水平与子代先天性心脏病相关性的前瞻性队列研究

刘婧婷¹ 周亚威² 王文第¹ 毛宝宏¹ 虎亚光³

(甘肃省妇幼保健院 1. 妇幼保健科研中心; 2. 临床检验中心; 3. 药学部 甘肃兰州 730050)

[摘要] **目的** 探讨孕期重金属元素和微量元素水平与子代先天性心脏病(简称先心病)的相关性,并建立孕期重金属元素和微量元素水平与子代先心病发生概率的预测模型。**方法** 基于2010~2012年在甘肃省妇幼保健院开展的前瞻性出生队列研究,采用巢式病例对照研究方法,对14 359名孕妇进行随访观察,以随访观察期内其子代确诊先心病的97名孕妇为先心病组,从队列人群中以1:2的比例匹配194名子代未患先心病的孕妇为对照组。采用电感耦合等离子体质谱测定孕母孕20~24周时血液样本和胎儿脐血样本中的重金属元素和微量元素水平。采用多因素logistic回归分析评估重金属元素和微量元素水平与子代先心病之间的关联,并构建孕期重金属元素和微量元素水平与子代先心病发生概率的列线图预测模型。**结果** 与对照组相比,先心病组孕妇血液样本中铝(aluminium, Al)、钠(natrium, Na)、钙(calcium, Ca)、钛(titanium, Ti)、硒(selenium, Se)、锶(strontium, Sr)、锡(stannum, Sn)、锑(stibium, Sb)、钡(barium, Ba)、钍(thorium, Th)水平较高,差异有统计学意义($P<0.05$);先心病组脐血样本中Al、锌(zinc, Zn)、镁(magnesium, Mg)、钾(kalium, K)、Ca、Ti、铬(chromium, Cr)、铜(copper, Cu)、砷(arsenic, As)、Se、Sr、银(argentum, Ag)、镉(cadmium, Cd)、Sn、铅(plumbum, Pb)水平显著高于对照组($P<0.05$)。多因素logistic回归分析显示,孕妇血液样本中Sb水平升高,其子代患先心病的风险显著增加($^*OR=4.81, P=0.004$);而在脐血样本中,高浓度水平的Al($^*OR=4.22, P=0.013$)、Mg($^*OR=8.00, P=0.014$)、Pb($^*OR=3.82, P=0.049$)与先心病的发生风险增加存在关联。孕期重金属元素和微量元素水平与子代先心病的预测模型中纳入的变量有:孕妇血Al、Th、Sb水平和脐血Al、Mg、Pb水平,绘制的列线图预测模型的校正曲线趋近于理想曲线。**结论** 孕期Al、Th、Sb、Mg、Pb水平升高提示子代罹患先心病的风险增加,联合以上指标构建的列线图预测模型可以预测子代先心病的发生概率。

[中国当代儿科杂志, 2022, 24(2): 147-154]

[关键词] 先天性心脏病; 重金属; 微量元素; 危险因素; 孕妇; 子代

Association of the levels of heavy metals and trace elements during pregnancy with congenital heart defects in offspring: a prospective cohort study

LIU Jing-Ting, ZHOU Ya-Wei, WANG Wen-Di, MAO Bao-Hong, HU Ya-Guang. Maternal and Child Health Care Research Center, Gansu Provincial Maternity and Child Care Hospital, Lanzhou 730050, China (Hu Y-G, Email: 16742012@qq.com)

Abstract: Objective To study the association of the levels of heavy metals and trace elements during pregnancy with congenital heart defects (CHD) in offspring, and to establish a model for predicting the probability of CHD based on the levels of heavy metals and trace elements during pregnancy. **Methods** Based on the prospective birth cohort study in Gansu Provincial Maternal and Child Health Hospital in 2010-2012, a nested case-control study was conducted for the follow-up observation of 14 359 pregnant women. Among the pregnant women, 97 pregnant women whose offspring were diagnosed with CHD during follow-up were enrolled as the CHD group, and 194 pregnant women whose

[收稿日期] 2021-09-10; [接受日期] 2021-12-26

[基金项目] 甘肃省重点研发计划项目(20YF8WA095); 甘肃省自然科学基金(21JR1RA043)。

[作者简介] 刘婧婷,女,硕士研究生,主管检验师。

[通信作者] 虎亚光,男,副主任药师。Email: 16742012@qq.com。

offspring had no CHD were selected as the control group. Inductively coupled plasma mass spectrometry was used to measure the levels of heavy metals and trace elements in maternal blood samples and fetal umbilical cord blood samples. A multivariate logistic regression analysis was used to evaluate the association between heavy metal and trace elements and CHD in offspring. A nomogram model for predicting the probability of CHD in offspring was established based on the levels of heavy metals and trace elements during pregnancy. **Results** Compared with the control group, the CHD group had significantly higher levels of aluminum (Al), sodium (Na), calcium (Ca), titanium (Ti), selenium (Se), strontium (Sr), stannum (Sn), stibium (Sb), barium (Ba), and thorium (Th) in maternal blood samples ($P<0.05$), as well as significantly higher levels of Al, zinc (Zn), magnesium (Mg), potassium (K), Ca, Ti, chromium (Cr), copper (Cu), arsenic (As), Se, Sr, argentum (Ag), cadmium (Cd), Sn, and plumbum (Pb) in umbilical cord blood ($P<0.05$). The multivariate logistic regression analysis showed that the increase in the Sb level in maternal blood was associated with the increase in the risk of CHD in offspring [adjusted odds ratio ($^{\circ}OR$)=4.81, 95% confidence interval (CI): 1.65-14.07, $P=0.004$], while in umbilical cord blood, the high levels of Al ($^{\circ}OR=4.22$, 95% CI : 1.35-13.16, $P=0.013$), Mg ($^{\circ}OR=8.00$, 95% CI : 1.52-42.08, $P=0.014$), and Pb ($^{\circ}OR=3.82$, 95% CI : 0.96-15.23, $P=0.049$) were significantly associated with the risk of CHD in offspring. The levels of Al, Th, and Sb in maternal blood and levels of Al, Mg, and Pb in umbilical cord blood were included in the predictive model for CHD in offspring based on the levels of heavy metals and trace elements during pregnancy, and the calibration curve of the nomogram predictive model was close to the ideal curve. **Conclusions** Increases in the levels of Al, Th, Sb, Mg, and Pb during pregnancy may indicate the increase in the risk of CHD in offspring, and the nomogram predictive model based on these indices can be used to predict the probability of CHD in offspring.

[Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2022, 24(2): 147-154]

Key words: Congenital heart disease; Heavy metal; Trace element; Risk factor; Pregnant woman; Offspring

先天性心脏病 (congenital heart disease), 简称先心病, 是一种心血管系统的结构异常, 其特征表现为心脏及大血管解剖异常, 是新生儿最常见的出生缺陷。在每1 000个活产新生儿中, 就有6~12人罹患先心病^[1]。在婴幼儿中, 先心病占出生缺陷病死率的30%~50%^[2]。作为造成儿童发病和死亡的主要原因, 先心病越来越引起广泛关注。流行病学文献研究表明, 许多非遗传性风险因素, 例如孕妇吸烟史^[3]、肥胖^[4]、妊娠前糖尿病、孕产妇药物暴露及环境暴露史^[2]等可能增加子代先心病的风险。

在中国, 重金属污染和微量元素缺乏是一个重要的公共卫生问题。随着信息技术的发展和工业化进程的加快, 人群中铅 (plumbum, Pb) 的暴露也随之增加。研究表明, 孕期铅暴露水平与子代发生先心病的风险相关^[5-6]。锌 (zinc, Zn) 对儿童成长发育有关键影响。Zhu等^[7]的研究证实, 在孤立性室间隔缺损 (ventricular septum defects, VSD) 患儿中存在锌元素的缺乏, 且患儿Zn水平与主动脉直径之间存在显著关联。然而, 关于孕期重金属暴露及微量元素缺乏与子代先心病相关性的观察性研究多为回顾性研究^[5-7], 结果可能存在一定偏倚。本研究为前瞻性出生队列研究, 通过评估甘肃地区母亲孕期重金属元素暴露及微量元素水平与新生儿罹患先心病风险之间的关系, 建立孕期重金属元素暴露和微量元素缺乏与子代先心病发生概率的预测模型, 进而为孕产妇妊娠

期环境暴露、生活习惯等提供一些建议, 以期提高出生人口质量。

1 资料与方法

1.1 研究对象

2010~2012年我院联合耶鲁大学开展了一项出生队列研究。对我院定期产检直至分娩的孕妇进行随访, 使用标准化和结构化的问卷收集孕妇一般人口统计学信息、既往病史、生育史及饮食习惯、孕早/中/晚期是否有主动或被动吸烟、孕早/中/晚期是否饮酒、孕早/中/晚期叶酸及维生素补充情况等。该项队列研究共纳入研究对象14 359名, 共有10 542名孕妇 (73.42%) 完成了问卷调查。研究人群的相关详细描述见Qiu等^[8]的研究。本研究从其中10 087例单胎活产的孕产妇 (已排除多胎、死胎或其他出生缺陷等) 中收集到子代罹患先心病者97名作为先心病组, 对照组按照1:2的比例进行配比。为保证研究人群的环境暴露因素相似, 尽可能选择与先心病组同年龄组、同小区 (如不符合同小区, 则在研究对象家庭住址5 km内选择) 的194名孕妇作为对照组 (子代未患先心病)。所有产前诊断为先心病的活产婴儿在分娩后均接受超声心动图检查以确定诊断, 至少有2名资深儿科心脏病专家在分娩后通过相关临床检查确诊为先心病。本研究已征得孕妇本人知情同意, 并获得我院医学伦理委员会批准 [(2021) GSFY伦审(09)号]。

1.2 血液样本的采集、贮存与检测

采集孕妇孕20~24周静脉血，胎儿脐带血在分娩后立即采集，均置于EDTA抗凝管中。所有样本经程序性冷冻后置于-80℃下冷冻，并在我院中心实验室保存，然后运送至中科院兰州化学物理研究所进行化学元素分析。使用电感耦合等离子体质谱法 (inductively coupled plasma-mass spectrometry, ICP-MS) 检测孕妇血液样本及胎儿脐血样本中钴 (cobalt, Co)、镍 (nickel, Ni)、铝 (aluminium, Al)、Zn、锰 (manganese, Mn)、钠 (natrium, Na)、镁 (magnesium, Mg)、钾 (kalium, K)、钙 (calcium, Ca)、钛 (titanium, Ti)、钒 (vanadium, V)、铬 (chromium, Cr)、铁 (ferrum, Fe)、铜 (copper, Cu)、镓 (gallium, Ga)、砷 (arsenic, As)、硒 (selenium, Se)、锶 (strontium, Sr)、钼 (molybdenum, Mo)、银 (argentum, Ag)、镉 (cadmium, Cd)、锡 (stannum, Sn)、锑 (stibium, Sb)、钡 (barium, Ba)、汞 (mercury, Hg)、铊 (thallium, Tl)、Pb、钍 (thorium, Th) 28种化学元素的浓度。

1.3 统计学分析

对孕妇的年龄分布、受教育程度、家庭人均月收入情况、孕期是否有吸烟及饮酒史等分类变量，使用百分比 (%) 描述，组间比较使用 χ^2 检验或Fisher确切概率法检验。各样本中化学元素的水平等连续变量，因不符合正态分布，故使用中位数和四分位数间距 [P_{50} (P_{25} , P_{75})] 表示，组间比较采用Wilcoxon-Mann-Whitney U 检验。为了探究重金属元素和微量元素水平与子代先心病的相关性，采用多因素logistic回归模型分析预测子代罹患先心病的相关因素并构建预测模型，绘制相应的列线图。使用R软件，先将所有数据按75%:25%的比例划分为测试集和训练集，调用“glm ()”函数建模分析。为了检验模型的预测效果，使用R软件“caret”包下的“confusionMatrix ()”函数输出模型校正后的OR (°OR) 值、95%CI及P值。对于所有纳入分析的变量，使用“glm ()”函数建立分析模型，调用“rms”包中的“nomogram ()”函数绘制列线图^[9]。对于列线图的内部验证采用Bootstrap自抽样法，迭代1 000次进行内部验证^[9]。使用IBM SPSS Statistics 22.0软件 (IBM公司，芝加哥，美国) 和R 4.0.2软件及其扩展包进行统计学分析， $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 研究对象的人口学资料

先心病组和对照组孕妇的年龄分布、受教育程度、孕产史、家庭人均月收入情况、孕前体重指数、孕期是否工作、孕期是否有吸烟史、孕期是否有饮酒史及胎儿性别等方面的比较差异均无统计学意义 ($P>0.05$)；先心病组妊娠高血压比例及妊娠糖尿病比例均高于对照组，差异有统计学意义 ($P<0.05$)。见表1。

表1 两组孕妇一般资料的比较 [例 (%)]

项目	对照组 (n=194)	先心病组 (n=97)	χ^2 值	P值
年龄(岁)				
≤25	48(24.7)	25(25.8)	3.410	0.333
26~	78(40.2)	31(32.0)		
31~	50(25.8)	26(26.8)		
≥36	18(9.3)	15(15.5)		
文化水平				
初中以下	9(4.6)	8(8.2)	1.721	0.456
初中至大学专科	117(60.3)	57(58.8)		
大学本科及以上	65(33.5)	29(29.9)		
缺失	3(1.5)	3(3.1)		
妊娠期是否工作				
是	91(46.9)	47(48.5)	0.062	0.901
否	103(53.1)	50(51.5)		
人均月收入(元)				
<3 000	107(55.2)	57(58.8)	0.609	0.753
3 000~	50(25.8)	21(21.6)		
>5 000	37(19.1)	19(19.6)		
孕产史				
初产妇	129(66.5)	66(68.0)	0.070	0.895
经产妇	65(33.5)	31(32.0)		
孕前体重指数(kg/m ²)				
<18.5	37(19.1)	16(16.5)	3.191	0.354
18.5~	138(71.1)	66(68.0)		
≥24	19(9.8)	15(15.5)		
妊娠高血压				
是	0(0)	8(8.2)	17.004	<0.0001
否	190(97.9)	84(86.6)		
缺失	4(2.1)	5(5.2)		
妊娠糖尿病				
是	0(0)	6(6.2)	12.253	0.001
否	194(100)	91(93.8)		
孕期主动/被动吸烟				
是	33(17.0)	19(19.6)	0.293	0.628
否	161(83.0)	78(80.4)		
孕期饮酒				
是	4(2.1)	0(0)	5.323	0.308
否	189(97.4)	93(95.9)		
缺失	1(0.5)	4(4.1)		

表 1 (续)

项目	对照组 (n=194)	先心病组 (n=97)	χ^2 值	P值
孕期补充叶酸及维生素				
是	123(63.4)	57(58.8)	0.590	0.446
否	71(36.6)	40(41.2)		
胎儿性别				
男	82(42.3)	46(47.4)	0.531	0.527
女	105(54.1)	49(50.5)		
缺失	7(3.6)	2(2.1)		

2.2 孕妇血液样本和胎儿脐血样本中重金属元素和微量元素水平

与对照组相比,先心病组孕妇血液样本中 Al、Na、Ca、Ti、Se、Sr、Sn、Sb、Ba、Th 水平较高,差异有统计学意义 ($P<0.05$),见表 2。先心病组胎儿脐血样本中 Al、Zn、Mg、K、Ca、Ti、Cr、Cu、As、Se、Sr、Ag、Cd、Sn、Pb 水平较对照组升高,差异有统计学意义 ($P<0.05$),见表 3。

表 2 先心病组与对照组孕妇血液化学元素水平的比较 [P_{50} (P_{25} , P_{75}), $\mu\text{g/L}$]

化学元素	对照组 (n=194)	先心病组 (n=97)	Z值	P值
Al	2 117(1 564, 2 891)	2 450(1 730, 4 147)	-2.887	0.004
Na	441 921(344 196, 585 236)	533 451(395 959, 606 953)	-2.470	0.014
Ca	9 928(6 480, 12 440)	10 635 (7 050, 17 655)	-2.171	0.030
Ti	302(217, 390)	372(189, 659)	-2.485	0.013
Se	56(31, 96)	88(38, 131)	-2.563	0.010
Sr	180(114, 295)	231(135, 564)	-2.811	0.005
Sn	9(7, 13)	10 (7, 23)	-2.053	0.040
Sb	12(9, 17)	14 (9, 20)	-2.062	0.039
Ba	84(56, 136)	109(52, 256)	-2.415	0.016
Th	0.66(0.50, 0.87)	0.72(0.52, 1.21)	-2.173	0.030

注: [Al] 铝; [Na] 钠; [Ca] 钙; [Ti] 钛; [Se] 硒; [Sr] 锶; [Sn] 锡; [Sb] 锑; [Ba] 钡; [Th] 钍。

表 3 先心病组与对照组胎儿脐血化学元素水平的比较 [P_{50} (P_{25} , P_{75}), $\mu\text{g/L}$]

化学元素	对照组 (n=194)	先心病组 (n=97)	Z值	P值
Al	1 654(1 282, 2 419)	2 575(1 510, 3 644)	-4.083	<0.0001
Zn	1 636(1 304, 1 979)	2 153(1 479, 2 405)	-4.132	<0.0001
Mg	30 349(26 613, 35 138)	37 843(28 915, 44 463)	-4.540	<0.0001
K	896 354(628 591, 11 069 600)	1 057 864(758 661, 1 229 898)	-3.161	0.002
Ca	9 590(7 966, 12 021)	11 649(8 405, 16 349)	-3.147	0.002
Ti	317(246, 394)	370(265, 460)	-3.059	0.002
Cr	115(80, 208)	153(85, 250)	-2.058	0.040
Cu	497(425, 588)	593(467, 760)	-4.701	<0.0001
As	2(1, 5)	4(1, 5)	-2.462	0.014
Se	85(50, 141)	126(59, 159)	-2.547	0.011
Sr	129(66, 353)	212(74, 545)	-2.123	0.034
Ag	32(1,10)	7(1, 22)	-3.164	0.002
Cd	0.00(0.00, 0.03)	0.02(0.00, 0.14)	-3.822	<0.0001
Sn	11(7, 18)	19(8, 53)	-3.872	<0.0001
Pb	42(25, 65)	66(28, 85)	-2.618	0.009

注: [Al] 铝; [Zn] 锌; [Mg] 镁; [K] 钾; [Ca] 钙; [Ti] 钛; [Cr] 铬; [Cu] 铜; [As] 砷; [Se] 硒; [Sr] 锶; [Ag] 银; [Cd] 镉; [Sn] 锡; [Pb] 铅。

2.3 孕妇血液样本和胎儿脐血样本中重金属元素和微量元素水平与子代先心病的相关性

首先,对上述经秩和检验分析差异有统计学的化学元素,取对数后使用 R 软件中的“glm ()”

函数进行 logistic 分析,结果显示孕妇全血中的 Al 和 Th 的水平可能与子代先心病的发病相关 ($P<0.05$); 胎儿脐血中的 Al 与 Cd 水平可能与先心病的发病相关 ($P<0.05$)。见表 4~5。

表4 孕妇全血中化学元素水平与先心病的相关性

化学元素	回归系数	标准误	Z值	P值
Al	2.650	0.994	2.665	0.008
Na	2.154	1.184	1.819	0.069
Ca	2.008	1.754	1.145	0.252
Ti	-3.640	1.963	-1.854	0.064
Se	0.779	0.440	1.769	0.077
Sr	0.240	0.880	0.273	0.785
Sn	-1.243	0.685	-1.815	0.070
Sb	0.215	0.933	0.230	0.818
Ba	-0.015	0.777	-0.019	0.985
Th	1.980	0.797	2.485	0.013

注: [Al] 铝; [Na] 钠; [Ca] 钙; [Ti] 钛; [Se] 硒; [Sr] 锶; [Sn] 锡; [Sb] 锑; [Ba] 钡; [Th] 钍。回归系数是由普通最小二乘法计算出来的估计回归系数; 标准误是估计的回归系数的标准误差。

表5 胎儿脐血中化学元素水平与先心病的相关性

化学元素	回归系数	标准误	Z值	P值
Al	1.384	0.627	2.209	0.027
Zn	1.393	1.186	1.175	0.240
Mg	2.172	2.433	0.893	0.372
K	-0.885	1.434	-0.617	0.537
Ca	-0.116	2.149	-0.054	0.957
Ti	-1.216	1.717	-0.708	0.479
Cr	-0.430	0.572	-0.751	0.453
Cu	2.307	1.364	1.691	0.091
As	-0.026	0.441	-0.059	0.953
Se	0.046	0.493	0.092	0.926
Sr	-0.066	0.674	-0.098	0.922
Ag	0.414	0.430	0.965	0.335
Cd	-0.762	0.336	-2.266	0.024
Sn	-0.105	0.584	-0.180	0.857
Hg	-1.527	0.845	-1.807	0.071
Pb	-0.107	0.488	-0.219	0.827

注: [Al] 铝; [Zn] 锌; [Mg] 镁; [K] 钾; [Ca] 钙; [Ti] 钛; [Cr] 铬; [Cu] 铜; [As] 砷; [Se] 硒; [Sr] 锶; [Ag] 银; [Cd] 镉; [Sn] 锡; [Pb] 铅。回归系数是由普通最小二乘法计算出来的估计回归系数; 标准误是估计的回归系数的标准误差。

由于体内微量元素和金属元素的水平受性别、年龄、地区等多种因素的影响, 且各元素间也存在相互影响^[10-12], 国内没有统一的针对母血和脐血化学元素的参考范围, 本研究使用本研究中对照组孕妇血液样本及胎儿脐血样本的化学元素浓度, 按其浓度分布的四分位数进行划分, 以 $P_{25} \sim P_{75}$

间距为参考标准, 低于 P_{25} 为低浓度水平, 高于 P_{75} 为高浓度水平, 进行下一步分析。

多因素logistic回归分析显示, 在调整表1基线资料比较中差异有统计学意义的混杂因素后, 针对孕妇血液样本中化学元素的水平, 与中等浓度Sb水平相比, 高浓度Sb水平的孕妇其子代患先心病的风险显著增加($^aOR=4.81$, $95\%CI: 1.65 \sim 14.07$, $P=0.004$), 见表6。而在胎儿脐血样本中, 高浓度水平的Al($^aOR=4.22$, $95\%CI: 1.35 \sim 13.16$, $P=0.013$)、Mg($^aOR=8.00$, $95\%CI: 1.52 \sim 42.08$, $P=0.014$)、Pb($^aOR=3.82$, $95\%CI: 0.96 \sim 15.23$; $P=0.049$)与先心病的发生风险增加存在关联, 见表7。

表6 孕妇全血中化学元素水平与先心病之间关系的多因素logistic回归分析

化学元素	低浓度 ^a		高浓度 ^a	
	^a OR(95%CI)	P值	^a OR(95%CI)	P值
Al	0.81(0.25~2.65)	0.729	1.06(0.38~2.99)	0.911
Na	1.01(0.37~2.78)	0.989	0.83(0.28~2.45)	0.730
Ca	0.66(0.10~4.43)	0.672	1.13(0.32~3.99)	0.849
Ti	5.53(0.88~34.78)	0.068	3.40(0.98~11.82)	0.055
Se	0.60(0.19~1.90)	0.385	1.70(0.55~5.27)	0.356
Sr	0.99(0.29~3.36)	0.995	3.73(0.81~17.25)	0.092
Sn	2.39(0.86~6.69)	0.097	0.73(0.21~2.57)	0.622
Sb	2.11(0.76~5.85)	0.151	4.81(1.65~14.07)	0.004
Ba	2.82(0.76~10.42)	0.121	0.48(0.12~1.87)	0.288
Th	0.33(0.10~1.09)	0.070	1.71(0.61~4.81)	0.311

注: [Al] 铝; [Na] 钠; [Ca] 钙; [Ti] 钛; [Se] 硒; [Sr] 锶; [Sn] 锡; [Sb] 锑; [Ba] 钡; [Th] 钍。^aOR的调整变量为妊娠高血压及妊娠糖尿病这两项混杂因素。^a以中等浓度元素为参照。

表7 胎儿脐血中化学元素水平与先心病之间关系的多因素logistic回归分析

化学元素	低浓度 ^a		高浓度 ^a	
	^a OR(95%CI)	P值	^a OR(95%CI)	P值
Al	0.45(0.13~1.51)	0.196	4.22(1.35~13.16)	0.013
Zn	1.94(0.48~7.76)	0.35	2.40(0.75~7.68)	0.141
Mg	1.40(0.26~7.46)	0.694	8.00(1.52~42.08)	0.014
K	0.87(0.15~4.94)	0.879	0.99(0.29~3.41)	0.996
Ca	1.44(0.39~5.34)	0.586	0.67(0.11~4.06)	0.662
Ti	0.52(0.06~4.24)	0.538	0.22(0.04~1.12)	0.069
Cr	1.83(0.49~6.80)	0.369	1.04(0.29~3.73)	0.958
Cu	1.19(0.35~4.12)	0.778	1.74(0.61~4.99)	0.300

表 7 (续)

化学元素	低浓度*		高浓度*	
	^a OR(95%CI)	P值	^a OR(95%CI)	P值
As	0.86(0.25~2.94)	0.813	0.32(0.10~1.06)	0.063
Se	1.15(0.25~5.23)	0.859	1.33(0.42~4.16)	0.628
Sr	1.59(0.41~6.21)	0.507	0.99(0.25~3.88)	0.983
Ag	1.83(0.50~6.72)	0.36	0.83(0.22~3.17)	0.781
Sn	0.67(0.16~2.89)	0.592	3.41(0.98~11.83)	0.054
Pb	0.58(0.15~2.31)	0.442	3.82(0.96~15.23)	0.049

注: [Al] 铝; [Zn] 锌; [Mg] 镁; [K] 钾; [Ca] 钙; [Ti] 钛; [Cr] 铬; [Cu] 铜; [As] 砷; [Se] 硒; [Sr] 锶; [Ag] 银; [Sn] 锡; [Pb] 铅。^aOR 的调整变量为妊娠高血压及妊娠糖尿病这两项混杂因素。*以中等浓度元素为参照。

2.4 孕期重金属元素暴露和微量元素水平与子代先心病的预测模型

根据以上分析, 孕期重金属元素和微量元素水平与子代先心病的预测模型中纳入的变量有: 孕妇血 Al、Th、Sb 水平和胎儿脐血 Al、Mg、Pb 水平, 绘制的列线图见图 1。列线图模型中将各元素的浓度以对照组孕妇血液样本及胎儿脐血样本浓度 P_{25} ~ P_{75} 间距为参考标准, 低于 P_{25} 为低浓度水平, 高于 P_{75} 为高浓度水平。使用方法: 每个预测指标

的数值所在区间对应本指标线段的某个刻度, 由该刻度向评分标准的线段作垂直线即可得到相应的分值, 总分即所有指标分值相加。再以总分线段上的对应分值点向先心病发生概率线段作垂直线, 即可得到孕期重金属元素和微量元素不同浓度条件下子代先心病的发生概率。例如, 孕妇其外周血 Al 浓度为 1 700 $\mu\text{g/L}$, 对应 Al (孕妇血) 线段“1 564.48~2 891.03”的刻度, 因此该指标得分约为 10 分; Th 浓度 0.6 $\mu\text{g/L}$, 对应 Th (孕妇血) 线段“0.5~0.87”的刻度, 该指标得分约为 30 分; Sb 浓度 6 $\mu\text{g/L}$, 对应 Sb (孕妇血) 线段“<8.8”的刻度, 得分约为 20 分; 胎儿脐血中 Al 浓度为 1 500 $\mu\text{g/L}$, 对应 Al (脐血) 线段“1 282.37~2 418.72”的刻度, 因此该指标得分约为 10 分; Mg 浓度为 3 600 $\mu\text{g/L}$, 对应 Mg (脐血) 线段“>35 138.35”的刻度, 该指标得分约为 75 分; Pb 浓度为 40 $\mu\text{g/L}$, 对应 Pb (脐血) 线段“25.45~65.06”的刻度, 得分约为 50 分。依次累计各指标的得分为 195 分, 故对应的发生概率为 35%~40%。该列线图预测子代先心病模型的校正曲线趋近于理想曲线, 见图 2。

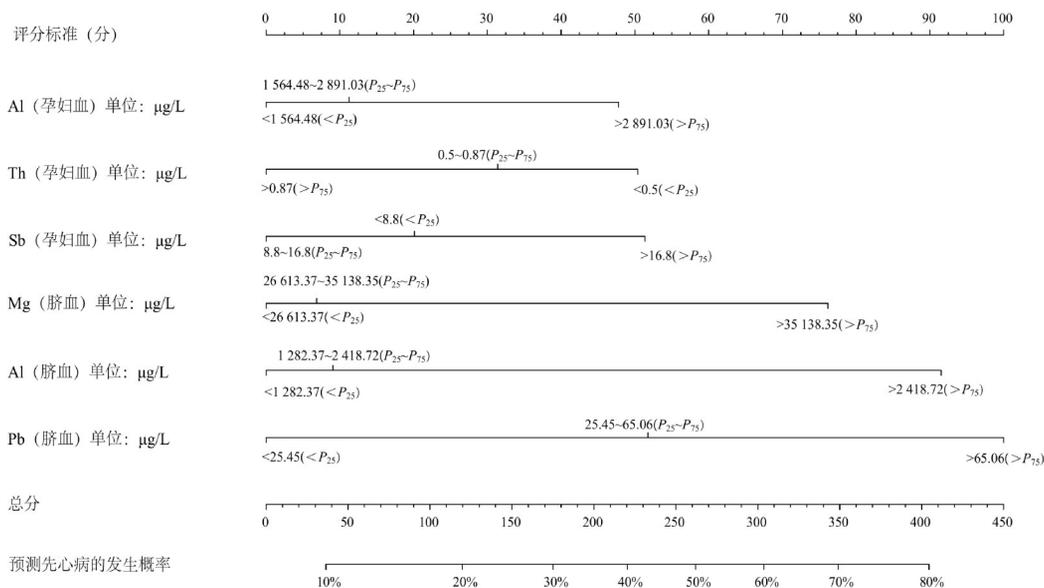


图 1 预测子代先心病列线图模型 每个预测指标的数值所在区间对应某个刻度, 该刻度向评分标准的线段作垂直线即可得到相应的分值, 总分即所有指标分值相加。以总分线段上的对应分值点向先心病发生概率线段作垂直线, 即可得到孕期重金属元素和微量元素不同浓度条件下子代先心病的发生概率。[Al] 铝; [Th] 钍; [Sb] 锑; [Mg] 镁; [Pb] 铅。

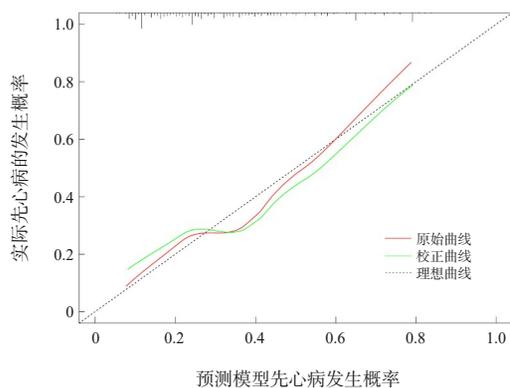


图 2 列线图预测子代先心病模型的校正曲线

3 讨论

本研究显示,先心病组孕妇血液中 Al、Na、Ca、Ti、Se、Sr、Sn、Sb、Ba、Th 的含量均高于对照组。多因素 logistic 回归分析显示,血液样本中 Sb 处于高水平的孕妇,其子代患先心病的风险显著增加 ($^aOR=4.81, P=0.004$);而在胎儿脐血样本中,高浓度水平的 Al ($^aOR=4.22, P=0.013$)、Mg ($^aOR=8.00, P=0.014$)、Pb ($^aOR=3.82, P=0.049$) 与先心病的发生风险增加存在关联。研究表明,先心病组的孕妇,其头发 Pb 含量(中位数 $0.670 \mu\text{g}/\text{mg}$)明显高于对照组 ($0.461 \mu\text{g}/\text{mg}$), logistic 回归分析显示孕妇 Pb 暴露水平与子代发生先心病的风险相关 ($^aOR=3.07$)^[6],本研究结果与之类似。Jackson 等^[13]的研究表明,孕妇 Pb 暴露的水平与其子代发生完全肺静脉异常回流的可能性有关。Liu 等^[14]的研究显示,先心病组患儿脐血 Al 水平明显高于对照组 ($P=0.004$),尤其是圆锥动脉干畸形、左/右心室流出道畸形及其他心脏结构异常的先心病患儿脐血 Al 水平与对照组有显著差异。并且,与 Al 低水平组相比,Al 高水平组子代先心病患病风险较高 ($^aOR=2.08, 95\% CI: 1.11\sim 3.88$),本研究结果与之一致。此外,Liu 等^[14]还观察到,随着脐血 Al 浓度升高,超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) 活性显著降低 ($R^2=0.019, P=0.012$),丙二醛 (malondialdehyde, MDA) 水平显著升高 ($R^2=0.018, P=0.016$),说明孕母 Al 暴露对子代先心病发生的风险可能与氧化应激失衡有关。林元等^[15]的研究显示,先心病组孕妇头发中 Sb 的含量高于对照组 ($P<0.0001$),并且孕妇头发 Sb 升高其子代发生先心病的风险增加 ($OR=33.833; 95\% CI: 4.060\sim 281.929$)。陈小红^[16]的研究也得到类似的结果,先心病组孕妇头发 Sb

元素含量较对照组显著升高 ($P<0.0001$),Sb 水平升高与子代罹患先心病风险较高相关 ($OR=3.000, 95\% CI: 1.348\sim 6.678, P=0.007$)。杨文庆等^[17]的研究显示,早产儿动脉导管未闭组血清 Mg 水平显著高于对照组,母亲产前使用硫酸镁可能增加早产儿发生动脉导管未闭的风险,且存在剂量效应关系。然而,Yalçin 等^[18]的研究结果显示,先心病组患儿全血 Mg 水平比对照组低 [$(41.4 \pm 5.3) \text{mg}/\text{L}$ vs $(37.8 \pm 3.2) \text{mg}/\text{L}, P=0.001$],在调整了儿童年龄、性别、身高/年龄比和体重指数/年龄比等混杂因素后,先心病组患儿全血 Mg 水平比对照组低 [$(41.3 \pm 0.7) \text{mg}/\text{L}$ vs $(39.5 \pm 2.1) \text{mg}/\text{L}, P=0.027$]。因此,孕妇 Mg 水平与子代先心病的患病风险之间的相关关系有待进一步研究。此外,本研究还显示,孕妇血液中 Th 的水平与其子代先心病患病风险存在一定相关性,然而,国内外鲜有文献报道这二者之间的关系。关于孕妇 Th 水平与子代先心病的风险关联有待流行病学或动物实验进一步证实。

综上所述,孕妇血液标本与胎儿脐血标本中化学元素水平可用于预测子代罹患先心病的风险。孕妇血液样本中 Sb 水平升高,其子代患先心病的风险显著增加。而在脐血样本中,高浓度水平的 Al、Mg、Pb 与先心病的发生风险增加存在关联。结合 logistic 回归模型,纳入孕妇血 Al、Th、Sb 水平和脐血 Al、Mg、Pb 水平等指标构建的列线图模型对于预测子代先心病的发生概率有良好的准确性及一致性,有助于制定相应干预措施,提早对于高危因素暴露下的孕产妇加强产前监测,以期对子代先心病进行早期识别并给予干预治疗。然而,本研究仍存在一些不足。首先,胚胎心脏的发育在孕 3~8 周就基本完成,本研究未能获得孕早期生物样本,因此很难反映孕早期的真实暴露水平。其次,本研究的生物样本及临床信息收集于 10 年前,代表当时的环境暴露水平,可能与当前的环境暴露情况存在一定偏差,且本研究为单中心研究,未能纳入其他中心同标准人群进行模型的外部验证,导致结论可能存在一定偏倚。因此,该列线图模型的实用价值仍有待于前瞻性、大样本量、多中心的研究进一步验证。

[参 考 文 献]

- [1] Donofrio MT, Moon-Grady AJ, Hornberger LK, et al. Diagnosis and treatment of fetal cardiac disease: a scientific statement from

- the American Heart Association[J]. *Circulation*, 2014, 129(21): 2183-2242. PMID: 24763516.
DOI: 10.1161/01.cir.0000437597.44550.5d.
- [2] Meller CH, Grinenco S, Aiello H, et al. Congenital heart disease, prenatal diagnosis and management[J]. *Arch Argent Pediatr*, 2020, 118(2): e149-e161. PMID: 32199055.
DOI: 10.5546/aap.2020.eng.e149.
- [3] Correa A, Levis DM, Tinker SC, et al. Maternal cigarette smoking and congenital heart defects[J]. *J Pediatr*, 2015, 166(4): 801-804. PMID: 25681204. PMCID: PMC4406351.
DOI: 10.1016/j.jpeds.2015.01.013.
- [4] Persson M, Razaz N, Edstedt Bonamy AK, et al. Maternal overweight and obesity and risk of congenital heart defects[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 73(1): 44-53. PMID: 30621950.
DOI: 10.1016/j.jacc.2018.10.050.
- [5] Barbosa F Jr, Tanus-Santos JE, Gerlach RF, et al. A critical review of biomarkers used for monitoring human exposure to lead: advantages, limitations, and future needs[J]. *Environ Health Perspect*, 2005, 113(12): 1669-1674. PMID: 16330345. PMCID: PMC1314903. DOI: 10.1289/ehp.7917.
- [6] Liu Z, Yu Y, Li XH, et al. Maternal lead exposure and risk of congenital heart defects occurrence in offspring[J]. *Reprod Toxicol*, 2015, 51: 1-6. PMID: 25462788.
DOI: 10.1016/j.reprotox.2014.11.002.
- [7] Zhu Y, Xu C, Zhang YX, et al. Associations of trace elements in blood with the risk of isolated ventricular septum defects and abnormal cardiac structure in children[J]. *Environ Sci Pollut Res Int*, 2019, 26(10): 10037-10043. PMID: 30746621.
DOI: 10.1007/s11356-019-04312-0.
- [8] Qiu J, He XC, Cui HM, et al. Passive smoking and preterm birth in urban China[J]. *Am J Epidemiol*, 2014, 180(1): 94-102. PMID: 24838804. PMCID: PMC4070933.
DOI: 10.1093/aje/kwu092.
- [9] Lubsen J, Pool J, van der Does E. A practical device for the application of a diagnostic or prognostic function[J]. *Methods Inf Med*, 1978, 17(2): 127-129. PMID: 661607.
- [10] 刘成武, 黄汉林, 李娟, 等. 广东省正常人群全血中锰、钴、硒参考值调查[J]. *中国职业医学*, 2012, 39(3): 197-201.
- [11] 曹清芸, 王兵, 徐旭. 6 620 例早、中期妊娠妇女不同年龄段全血微量元素分析[J]. *中国计划生育学杂志*, 2019, 27(7): 952-954. DOI: 10.3969/j.issn.1004-8189.2019.07.031.
- [12] 姜薇. 承德某县一般人群 19 种全血微量元素调查研究[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2013.
- [13] Jackson LW, Correa-Villaseñor A, Lees PSJ, et al. Parental lead exposure and total anomalous pulmonary venous return[J]. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*, 2004, 70(4): 185-193. PMID: 15108245. DOI: 10.1002/bdra.20014.
- [14] Liu Z, He CH, Chen M, et al. The effects of lead and aluminum exposure on congenital heart disease and the mechanism of oxidative stress[J]. *Reprod Toxicol*, 2018, 81: 93-98. PMID: 30031113. DOI: 10.1016/j.reprotox.2018.07.081.
- [15] 林元, 陈小玲, 林晓文, 等. 镉元素与先天性心脏病关系的病例对照研究[J]. *中国工程科学*, 2014, 16(5): 73-78.
DOI: 10.3969/j.issn.1009-1742.2014.05.016.
- [16] 陈小玲. 福建省孕妇头发化学元素含量及其相关因素与胎儿先天性心脏病关系[D]. 福州: 福建医科大学, 2014.
- [17] 杨文庆, 杨长仪, 陈涵强. 孕母产前应用硫酸镁与早产儿动脉导管未闭的关系[J]. *中华围产医学杂志*, 2010, 13(6): 483-487. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-9408.2010.06.010.
- [18] Yalçın SS, Dönmez Y, Aypar E, et al. Element profiles in blood and teeth samples of children with congenital heart diseases in comparison with healthy ones[J]. *J Trace Elem Med Biol*, 2021, 63: 126662. PMID: 33126039.
DOI: 10.1016/j.jtemb.2020.126662.

(本文编辑: 邓芳明)