

# 孕母全血中铅浓度与子代发生先天性心脏病风险的病例对照研究

高向民, 聂志强, 欧艳秋, 麦劲壮, 吴 勇, 曲艳吉, 刘小清

[广东省心血管病研究所心外科流行病学研究室 广东省人民医院(广东省医学科学院), 广州 510100]

**摘要:**目的 探讨孕母全血中铅浓度与子代发生先天性心脏病(先心病)风险的关系。方法 以医院为基础的病例对照研究, 纳入 120 例患儿与 108 对照胎儿。采用非条件 Logistic 回归分析校正了协变量, 研究全部先心病与不同血铅浓度的剂量效应。结果 非条件 Logistic 多因素回归模型分析显示, 校正了孕母年龄、孕前体质指数、孕前是否吸烟、样本收集的孕周以及是否服用叶酸等混杂因素后, 发现孕母全血中的铅浓度较高浓度组和最高浓度组相对于低浓度组子代: (1) 发生总的先心病风险的 aOR(95%CI) 值分别为 5.53(2.50~12.27) 和 6.51(4.08~22.15); (2) 发生间隔缺损风险的 aOR(95%CI) 值分别为 5.60(2.18~14.36) 和 10.39(3.90~27.68); (3) 圆锥干缺损风险的 aOR(95%CI) 值分别为 7.33(2.22~24.18) 和 9.09(2.71~30.48); (4) 左心室流出道畸形风险的 aOR(95%CI) 值分别为 6.52(1.16~36.75) 和 0.58(0.05~7.00); (5) 右心室流出道畸形风险的 aOR(95%CI) 值分别为 33.95(3.15~366.12) 和 72.10(6.15~845.19), 差异均有统计学意义( $P<0.05$ ;  $P<0.01$ )。结论 孕母全血中铅浓度与子代发生先心病的风险增加有关, 提示我们需要关注由此带来的公共卫生问题。

**关键词:** 孕母血铅; 心脏缺损, 先天性; 病例对照

中图分类号: R514.7 文献标志码: A 文章编号: 1007-9688(2016)02-0184-04

## Case-control study for association between maternal blood lead exposure and risk of congenital heart defect in the offspring

GAO Xiang-min, NIE Zhi-qiang, OU Yan-qiu, MAI Jing-zhuang, WU Yong, QU Yan-ji, LIU Xiao-qing  
(Department of Cardiac Surgery Epidemiology, Guangdong Cardiovascular Institute, Guangdong General Hospital, Guangdong Academic of Medical Sciences, Guangzhou 510100, China)

**Abstract: Objectives** To evaluate the association between maternal blood lead exposure and congenital heart defect (CHD) in the offspring. **Methods** This hospital-based case-control study included 120 case and 108 control fetus. Unconditional Logistic regression was used to assess the relationship between maternal whole blood lead (BPb) concentration and fetus' total CHDs and subtype of CHDs with extensive adjustment for potential confounders. **Results** After adjusting for maternal age, pre-pregnant body mass index (BMI), maternal smoking, gestational week at blood sample collection and folate acid intake, there was a dose-response association between maternal BPb concentration (Napierian logarithm transformed) and CHDs. The mothers exposed to high concentration and median concentration of BPb had increased risk for all types of CHDs in the offspring, with an adjusted odds ratio (aOR) (95%CI) of 5.53 (2.50-12.27) and 6.51 (4.08-22.15) in total CHDs, 5.60 (2.18-14.36) and 10.39 (3.90-27.68) in isolated septal defect, 7.33 (2.22-24.18) and 9.09 (2.71-30.48) in conotruncal defects, 6.52 (1.16-36.75) and 0.58 (0.05-7.00) in left ventricle outflow tract obstruction, 33.95 (3.15-366.12) and 72.10 (6.15-845.19) in right ventricle outflow tract obstruction, respectively ( $P<0.05$ ;  $P<0.01$ ). **Conclusions** There is a statistically significant association between maternal blood lead concentration and risk of CHD in the offspring, which may be an emerging risk factor for CHDs.

**Key words:** maternal blood lead; congenital heart defect; case-control study

作者简介: 高向民(1968-), 男, 主治医师, 研究方向为流行病学研究; 共同第一作者: 聂志强(1986-), 男, 住院医师, 硕士, 研究方向为流行病学研究。

通信作者: 刘小清, email: drxqliu@163.com

先天性心脏病 (congenital heart defect, CHD) 是常见的先天性畸形, 发病率在 5%~15%, 占新生儿死亡率、致残率的首要原因<sup>[1]</sup>。铅是对人体有害的重金属元素, 在我们环境的各个部分都可以找到铅, 它大部分来源于人类活动, 如采矿业和渔牧

业,严重危及着公共卫生健康<sup>[2]</sup>。处于快速生长发育过程中的胎儿对铅有更高的易感性,如常见神经管畸形等<sup>[3]</sup>。Goyer 等<sup>[4-6]</sup>报道,脐全血中铅浓度相当于孕母分娩时血铅浓度的 85%~90%,证实了母-胎铅转运途径。汤国英等<sup>[4]</sup>研究显示在孕中期、分娩前血铅浓度与脐血血铅浓度之间强相关。一直以来研究较多的是铅对神经、消化、呼吸、血液、肾脏等的毒性作用,而对胎儿心脏发育方面影响的研究较少,尤其是孕母全血中铅浓度与子代发生 CHD 风险的关系的研究较少。本研究采用病例对照的研究方法建立研究队列,利用在广东省人民医院产科收集的资料和生物样本,探讨孕母全血中铅浓度与子代发生 CHD 风险的关系,旨在为 CHD 的病因研究提供依据。

## 1 资料和方法

### 1.1 资料和方法

纳入标准:选择 2012 年至 2013 年间在广东省人民医院经胎儿心脏超声诊断的 CHD 的胎儿,并按 1:1 比例寻找检查结果正常的胎儿作为对照。产前诊断为 CHD 的活产儿产后将接受 B 型超声心动图检查,以明确诊断,其他的活产儿在出院前进行例行的妇产科和儿科医生评估。每一个 CHD 胎儿的诊断是由至少两个资深心儿科医师双核实,必要时通过计算机断层扫描,心导管,手术或尸检(为死胎和流产病例)确认 CHD。按照孕母年龄、样本收集孕周、孕前体质量指数(body mass index, BMI)等可比的原则,选择出生后身体健康的对照儿。病例组排除标准:(1)胎儿的母亲拒绝;(2)胎儿没有一个具体的诊断,或仅有轻度瓣膜病变,或非结构性畸形;(3)胎儿染色体有畸形或综合征或家族出生缺陷史;(4)胎儿的母亲患有糖尿病;(5)胎儿产前诊断 CHD,但出生后正常。根据国际疾病与分类标准第 10 版(ICD-10)Q20~Q28 进行了编码。本研究共收集病例组 120 例,对照组 108 例。

### 1.2 方法

1.2.1 调查内容 采用统一表格对所有研究对象进行问卷调查,应用问卷的形式调查 CHD 危险因素,问卷包括基本人口资料、孕前 3 个月至孕早期产母危险因素接触情况、父亲危险因素接触情况、父母既往疾病与家族史等。

1.2.2 实验方法 问卷调查后,收集每位研究对象孕母的外周血,混匀并保存于-80℃冰箱。检测

前样品解冻,并通过涡旋充分混匀,接着用稀释液以 1:19 比例稀释。采用电感耦合等离子体质谱法(Agilent 7700x ICP/MS 系统, Agilent Technologies)进行检测。

### 1.3 统计学分析

原始数据的录入采用 EPIDATA 数据库系统,资料的整理和分析采用 SPSS 版本 23.0 软件(SPSS Inc., IBM, Chicago, USA)。分析过程中为减小数据分布的变异,将两组孕母全血中测得的铅(Pb)浓度进行自然对数变换(LnPb),并利用三分位将 LnPb 三等分。在描述性分析的基础上,对非正态计数资料行 Mann-Whitney *U* 检验,对二分类及有序多分类数据进行 CMH $\chi^2$  和线性趋势  $\chi^2$  分析, Monte Carlo 法无偏估计 *P* 值。结合专业知识纳入单因素非条件 Logistic 回归分析中有意义的变量,行 CHD 危险因素的多因素非条件 Logistic 回归分析(向前 LR 法)。利用有序多分类数据绘制 logit *P* 散点图,对不符合线性前提变量设置哑变量,采用同进同出原则。变量纳入标准为  $P \leq 0.05$ ,排除标准为  $P > 0.10$ 。采用双侧检验,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 病例组与对照组一般情况比较

病例组与对照组的孕母年龄、取样孕周、孕前 BMI 比较,详见表 1。病例组与对照组胎儿性别比例、孕母吸烟比例、孕母孕前和孕早期服用叶酸比例、孕母孕前和孕早期服用复合维生素比例比较,

表 1 病例组与对照组孕母年龄、取样孕周、孕前 BMI 比较

项 目	[ $\bar{x} \pm s$ ]			
	病例组	对照组	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
<i>n</i>	120	108	-	-
孕母年龄/岁	28.1±4.5	29.0±3.9	1.67	0.103
取样孕周/周	27.5±3.8	28.0±1.0	1.07	0.291
孕前 BMI/kg·m <sup>-2</sup>	23.5±3.4	22.8±2.5	1.69	0.095

详见表 2。

### 2.2 两组不同血铅浓度的孕母比例比较

根据孕母全血中铅浓度(Pb 和 LnPb)将孕母分为三组:最低组 Pb < 33.3  $\mu\text{g/L}$  (LnPb < 3.30  $\mu\text{g/L}$ )、较高组 33.3  $\mu\text{g/L}$  < Pb < 66.7  $\mu\text{g/L}$  (3.30  $\mu\text{g/L}$  < LnPb < 3.67  $\mu\text{g/L}$ ) 和最高组 Pb > 66.7  $\mu\text{g/L}$  (LnPb > 3.67  $\mu\text{g/L}$ )。两组最低、较高、最高血铅浓度孕母的比例比较,差异有统计学意义 ( $\chi^2=50.77, P <$

**表 2 两组胎儿性别比例、孕母吸烟、孕前和孕早期服用叶酸、复合维生素的比例比较 [n(%)]**

项目	病例组	对照组	$\chi^2$ 值	P 值
n	120	108	-	-
胎儿性别				
男	25(20.8)	50(46.3)	19.27	<0.001
女	27(22.5)	24(22.2)		
未知	68(56.7)	34(31.5)		
孕母是否吸烟				
是	17(14.2)	1(0.9)	13.71	<0.001
否	103(85.8)	107(99.1)		
孕母孕前和孕早期服用叶酸				
是	103(85.8)	101(93.5)	3.57	0.061
否	17(14.2)	7(6.5)		
孕母孕前和孕早期服用复合维生素				
是	97(80.8)	86(79.6)	0.05	0.829
否	23(19.2)	22(20.4)		

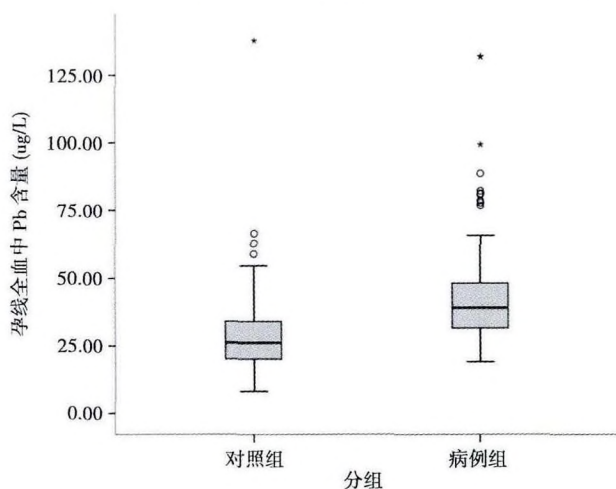
**表 3 两组不同血铅浓度的孕母比例比较 [n(%)]**

项目	病例组	对照组	$\chi^2$ 值	P 值
n	120	108	-	-
最低组 Pb <33.3 $\mu\text{g/L}$ (LnPb <3.30 $\mu\text{g/L}$ )	16(13.3)	60(55.6)		
较高组 33.3 $\mu\text{g/L}$ < Pb < 66.7 $\mu\text{g/L}$ (3.30 $\mu\text{g/L}$ < LnPb < 3.67 $\mu\text{g/L}$ )	45(37.5)	31(28.7)	50.77	<0.001
最高组 Pb > 66.7 $\mu\text{g/L}$ (LnPb > 3.67 $\mu\text{g/L}$ )	59(49.2)	17(15.7)		

0.001), 详见表 3。

### 2.3 病例组与对照组孕母血铅浓度比较

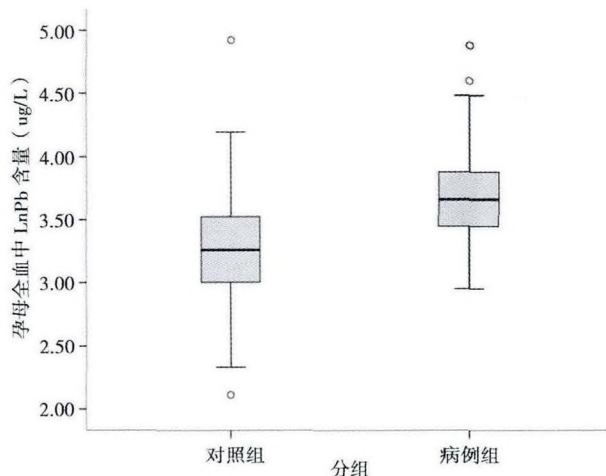
病例组孕母全血铅浓度(Pb 和 LnPb)均高于



**图 1 对照组和病例组孕母全血铅浓度比较图**

对照组, 见图 1 和图 2。

### 2.4 孕母全血铅浓度与子代发生 CHD 风险的单因素及多因素分析结果



**图 1 对照组和病例组孕母全血 LnPb 浓度比较图**

将病例组和对照组孕母全血中测得的铅浓度转换成自然对数并计算三分位数, 分别得出低浓度组(LnPb < 3.30  $\mu\text{g/L}$ )、较高浓度组(LnPb: 3.30~3.67  $\mu\text{g/L}$ )和最高浓度组(LnPb > 3.67  $\mu\text{g/L}$ )3 组。以低浓度组作为参照组, 应用非条件 Logistic 单因素回归模型分析计算, 结果[cOR (95%CI)]见表 4。以低浓度组为参照组, 应用非条件 Logistic 多因素回归模型分析计算, 校正了孕母年龄、孕前 BMI、孕前是否吸烟、样本收集的孕周以及是否服用叶酸等混杂因素后, 结果[aOR (95%CI)]见表 4。

### 3 讨论

铅是一种已知的容易穿过胎盘从母亲转移到发育中的胎儿的重金属, 然而, 到目前为止铅作用于 CHD 的生物机制尚不明确, 是否产前铅暴露会影响心脏特异性基因的 DNA 甲基化谱有待进一步研究。环境中的铅污染已成为广东, 乃至全中国的公共健康问题, 确定铅浓度和 CHD 之间的关联, 并设定截断点, 将有助于重金属剂量效应的产前筛查方案结合胎儿超声心动图精准筛查出高风险的母亲。本研究采用病例对照的研究方法建立研究队列, 利用在广东省人民医院产科收集的資料和生物样本, 探讨孕母全血中铅浓度与子代发生 CHD 风险的关系, 为 CHD 的病因学研究提供流行病学证据。

本研究非条件 Logistic 多因素回归模型分析显示, 校正了孕母年龄、孕前体质量指数、孕前是否吸烟、样本收集的孕周以及是否服用叶酸等混杂因素后, 发现孕母全血中的铅浓度较高浓度组和最高浓度组相对于低浓度组子代:(1)发生总的

表 4 Logistic 模型分析孕母全血中 LnPb 浓度与子代发生 CHD 风险的结果

	低浓度组 LnPb<3.30 μg/L	较高浓度组 LnPb3.30~3.67 μg/L	最高浓度组 LnPb>3.67 μg/L
所有病例 (N)			
cOR(95%CI)	1.00	5.44(2.66~11.15)**	13.02(6.02~28.15)**
aOR(95%CI)	1.00	5.53(2.50~12.27)**	6.51(4.08~22.15)**
间隔缺损 (N)			
cOR(95%CI)	1.00	4.65(1.97~10.93)**	11.65(4.79~28.34)**
aOR(95%CI)	1.00	5.60(2.18~14.36)*	10.39(3.9~27.68)*
圆锥干缺损 (N)			
cOR(95%CI)	1.00	5.81(2.09~16.11)**	12.35(4.30~35.48)**
aOR(95%CI)	1.00	7.33(2.22~24.18)**	9.09(2.71~30.48)**
左心室流出道畸形(N)			
cOR(95%CI)	1.00	4.84(1.40~16.69)*	2.65(0.54~12.99)
aOR(95%CI)	1.00	6.52(1.16~36.75)*	0.58(0.05~7.00)
右心室流出道畸形(N)			
cOR(95%CI)	1.00	29.03(3.66~230.11)**	63.63(7.90~510.78)**
aOR(95%CI)	1.00	33.95(3.15~366.12)**	72.10(6.15~845.19)**
其他畸形(N)			
cOR(95%CI)	1.00	9.68(1.08, 86.50)*	17.65(1.93, 161.44)*
aOR(95%CI)	1.00	11.81(0.95, 147.13)	16.18(1.31, 199.70)*

注:Logistic 模型经校正孕母年龄、孕前 BMI、是否吸烟、样本收集孕周以及是否服用叶酸等因素;\*\*表示在 0.01 级别(双尾)相关性显著; \*表示在 0.05 级别(双尾)相关性显著

先心病风险的 aOR(95%CI)值分别为 5.53(2.50~12.27)和 6.51(4.08~22.15);(2)发生间隔缺损风险的 aOR(95%CI)值分别为 5.60(2.18~14.36)和 10.39(3.90~27.68);(3)圆锥干缺损风险的 aOR(95%CI)值分别为 7.33(2.22~24.18)和 9.09(2.71~30.48);(4)右心室流出道畸形风险的 aOR(95%CI)值分别为 33.95(3.15~366.12)和 72.10(6.15~845.19), 均有统计学意义 (P<0.05;P<0.01), 提示孕母全血中铅浓度与子代发生 CHD 的风险增加有关。

这次研究的局限性在于孕中晚期收集血样, 如果能在心脏发育关键期收集, 效能将会更高。尽管回忆偏倚难以避免, 但是我们已采取多种措施, 尽量减少此类偏倚, 并且我们采用怀孕日历和一个多级结构式问卷, 有助于提醒怀孕和特定时点的一些重要事件。

本研究是为数不多的评估中国产妇铅的内暴露与 CHD 剂量效应关系的研究之一。我们发现, 即使孕母存在低水平的铅暴露, 其孕育 CHD 胎儿的风险比正常母亲高。我们的研究结果与 Liu 等<sup>[7]</sup>的结论高度一致, 表明母体铅暴露与子代发生 CHD 的风险有关联, 提示我们需要高度重视日常

生活中的铅暴露。

参考文献:

- [1] SHILIANG L, JOSEPH K S, SARKA L, et al. Association between maternal chronic conditions and congenital heart defects: a population-based cohort study [J]. Circulation, 2013, 128(6): 583-589.
- [2] TANG M, XU C, LIN N, et al. Lead, mercury, and cadmium in umbilical cord serum and birth outcomes in Chinese fish consumers[J]. Chemosphere, 2016, 148: 270-275.
- [3] CARRILLO-PONCE MDE L, MART NEZ-ORDAZ V A, VELASCO-RODR GUEZ V M, et al. Serum lead, cadmium, and zinc levels in newborns with neural tube defects from a polluted zone in Mexico[J]. Reprod Toxicol, 2004, 19(2): 149-154.
- [4] 汤国英, 顾萍, 丁来娣, 等. 孕期低水平铅暴露对胎儿的影响[J]. 临床儿科杂志, 2001, 19(4): 242-242.
- [5] 么宏彦. 铅污染对妊娠结局的影响[J]. 中华妇产科杂志, 2002, 37(2): 119-121.
- [6] GOYER R A. Transplacental transport of lead [J]. Environ Health Perspect, 1990, 89: 101-105.
- [7] LIU Z, YU Y, LI X, et al. Maternal lead exposure and risk of congenital heart defects occurrence in offspring [J]. Reprod Toxicol, 2015, 51: 1-6.

(收稿日期:2016-03-10)