

大气污染与先天性心脏病关系的研究进展

郜燕芳, 刘东伟, 刘华民, 王立新

摘要:

一些流行病学研究表明, 大气污染在一定程度上影响胎儿生长发育。近年来, 有关孕期大气污染物暴露对妊娠不良结局的影响越来越引起重视, 污染物与先天性心脏病的关系是其中重要的研究课题之一。目前一些研究初步证实了母亲孕期污染物暴露与先天性心脏病有关, 但研究证据不足, 且关于某一种污染物暴露对某一种先天性心脏病的影响尚无定论, 相关的评估框架亟待总结和梳理。本文从大气污染对先天性心脏病发生风险的完整评估框架(暴露评估、暴露指标、量化方法、剂量-反应关系)的4个环节入手, 系统评述了大气污染与先天性心脏病关系的国内外研究进展。针对目前在污染物暴露评估方法、剂量-反应量化方法和先天性心脏病风险的量化指标选取等方面研究的不足进行了总结剖析。旨在通过建立统一、精准的污染物暴露评估方法, 选择确切的污染物暴露剂量和合理的暴露风险评估值, 完善传统的量化方法, 最终客观、真实地揭示大气污染物暴露与先天性心脏病之间的剂量-反应关系。最后, 提出目前该研究领域所面临的诸多问题以及未来发展的趋势。以期在今后大气污染对先天性心脏病的影响评价指明方向, 并为预防先天性心脏病、降低儿童死亡率等提供决策依据。

关键词: 大气污染物暴露; 风险评估; 剂量-反应关系; 先天性心脏病

引用: 郜燕芳, 刘东伟, 刘华民, 等. 大气污染与先天性心脏病关系的研究进展[J]. 环境与职业医学, 2017, 34(12): 1111-1116, 1122.
DOI: 10.13213/j.cnki.jeom.2017.17378

Research progress on association between ambient air pollution and congenital heart disease GAO Yan-fang, LIU Dong-wei, LIU Hua-min, WANG Li-xin (College of Environment and Resource, Inner Mongolia University, Hohhot, Inner Mongolia 010021, China). Address correspondence to LIU Dong-wei, E-mail: ldw001@foxmail.com · The authors declare they have no actual or potential competing financial interests.

Abstract:

Epidemiological studies show that ambient air pollution may affect the growth of fetus. In recent years, the potential impacts of exposure to air pollutants during pregnancy on adverse outcomes attract increasing attention, among which the relationship between air pollutants and congenital heart disease is an important research topic. Studies have preliminarily proved that exposure to certain pollutants during pregnancy is related to congenital heart disease, but the evidence is limited and there is no definite effect of exposure to specific air pollutant on specific congenital heart disease subtype, thus relevant assessment frameworks are warranted. This paper reviewed research progress on this issue in four aspects—exposure assessment, exposure index, quantitative method, and dose-response relationship, which comprised the framework of risk assessment of exposure to air pollution on congenital heart disease. This paper also analyzed the shortcomings of published studies on pollutant exposure assessment methods, dose-response quantification, and quantitative index selection, aiming to establish a unified and accurate assessment method of pollutant exposure, define pollutant exposure levels and exposure risk estimates, improve traditional quantitative methods, and objectively assess the dose-response relationship between air pollutant exposure and congenital heart disease. Finally, problems in this field and research trends were probed. We look forward to figure out guidelines for assessing the effects of air pollution on congenital heart disease, and provide scientific references to prevent congenital heart disease and reduce child mortality.

Keywords: air pollution exposure; risk assessment; dose-response relationship; congenital heart disease

Citation: GAO Yan-fang, LIU Dong-wei, LIU Hua-min, et al. Research progress on association between ambient air pollution and congenital heart disease[J]. Journal of Environmental and Occupational Medicine, 2017, 34(12): 1111-1116, 1122. DOI: 10.13213/j.cnki.jeom.2017.17378

· 作者声明本文无实际或潜在的利益冲突。

[基金项目] 国家自然科学基金项目(编号: 41571090, 41201539)

[作者简介] 郜燕芳(1990—), 女, 硕士生; 研究方向: 污染物毒理效应;
E-mail: gaoyf@reis.ac.cn

[通信作者] 刘东伟, E-mail: ldw001@foxmail.com

[作者单位] 内蒙古大学生态与环境学院, 内蒙古 呼和浩特 010021

先天性心脏病(congenital heart disease)是一种常见的新生儿出生缺陷疾病, 主要表现为心血管结构异常, 实际或潜在影响心功能的正常运转^[1]。先天性畸形是导致婴儿死亡的主要原因之一, 而先天性心脏病在所有主要的先天性畸形中占比近1/3^[2]。先天性

心脏病可导致流产、死胎、死产及新生儿死亡^[3], 严重威胁婴幼儿的身心健康。一般情况下, 先天性心脏病需通过手术矫正来治疗, 给社会和家庭带来了巨大的经济负担。全国性的调查数据显示, 我国活产儿先天性心脏病的发病率为0.7%~0.8%^[4]。2005年、2010年、2011年围产期先天性心脏病发生率均高于其他出生缺陷, 且先天性心脏病的发生率呈逐年上升的趋势, 由2000年的11.44/万上升到2011年的40.95/万^[5]。

当前, 全球快速发展的经济和不断扩张的工业企业加剧了大气污染。许多流行病学研究表明, 大气污染可能引发呼吸道感染、心脏病、慢性肺病、中风以及肺癌等疾病^[6]。动物研究也表明, 大气污染可导致子宫内胎儿畸形^[7-8]。大气污染物暴露与妊娠不良结局之间的关系已成为研究热点, 越来越多的流行病学研究证据表明, 妊娠期的大气污染物暴露会对胎儿和新生儿产生不利影响^[8-10]。已有文献证实: 大气污染会对孕妇的呼吸、心血管等系统造成影响, 进而影响子宫、胎盘和脐血血流, 导致胎盘的葡萄糖和氧气运输障碍, 以及阻碍胰岛素和胎盘的营养输送, 从而对胎儿造成损伤^[10]; 颗粒物可能通过改变氧化应激、炎症、凝血、血流动力学反应等心血管机制, 引发低出生体重、早产以及出生缺陷等不良妊娠结局^[10-11]。

近年来, 关于大气污染与先天性心脏病的研究日益增多。研究发现, 孕妇大气污染物暴露与先天性心脏病的发生有关, 但是关于孕妇某一种污染物暴露对同一种先天性心脏病分型的影响持有不同的观点。因此, 目前该领域的评估框架亟待总结和梳理。本文从大气污染对先天性心脏病风险评估框架的4个环节(暴露评估、暴露指标、量化方法、剂量-反应关系)入手, 分别阐述国内外研究现状。通过对目前在暴露评估、量化方法和先天性心脏病风险的量化指标方面存在的不足进行剖析, 提出该领域的未来研究发展方向, 为科学、精确地评估大气污染物暴露与先天性心脏病之间的剂量-反应关系提供参考。

1 污染物暴露评估方法

污染物暴露是研究污染物对先天性心脏病影响的基础科学问题, 对孕期污染物暴露进行精准且高效地评估, 是探索其与先天性心脏病患病风险的关键。污染物暴露评估包括直接法和间接法。直接法, 如个体采样法、生物标志物法等, 由于受限条件多、可行性与操作性差等原因, 不常被应用于孕期污染物暴露

评估研究中。相较于直接法, 间接法在物力、财力和时间等方面均可节约成本, 还具有简单易行等优点, 因此被广泛作为评估孕期污染物暴露的方法。

1.1 大气质量监测法

大气质量监测法为评估大气污染物暴露常见的间接方法之一。随着地理信息系统技术的不断发展, 借助该技术而开发的暴露评估模型正在逐步应用于孕期污染物暴露评估工作中。

采用大气质量监测法来评估孕期大气污染与先天性心脏病的关系是较为常见的方法。人群到监测站暴露距离的合理确定是大气质量监测法的核心问题。然而, 目前研究对于确定孕妇与监测站点的距离并没有统一的意见。最早, Ritz等^[12]采用距离孕妇住址最近的大气监测站点数据来评估其各种污染物暴露; 为了量化距离监测站远的孕妇产生的零污染暴露误差, Hansen等^[13]改进了Ritz等仅根据最近邻法评定的污染物暴露距离, 将孕妇到监测站的暴露距离分别设定为6 km和12 km进行敏感性分析; Stingone等^[14]则将50 km作为孕妇到监测站的暴露距离。在国内, 一些研究者直接将研究区监测站点污染物的平均值作为整个孕妇人群的暴露水平^[15-16], 但这不利于不同地域孕妇污染物暴露的横向比较。总之, 运用大气质量监测法来评估孕期污染物暴露虽简单易行, 但该方法忽略了微环境下污染物浓度的空间变化, 且污染物监测站与孕妇之间距离难以确定等问题的存在, 不可避免地会对暴露评估造成较大的偏差。

1.2 暴露评估模型法

采用邻近大气监测站污染物数据来评估孕期暴露水平精准度较低, 新发展的暴露评估模型法从模型尺度角度分为时间法、空间法以及时空法, 这些方法依托现有污染物监测站点数据, 借助地理信息系统技术, 可以有效模拟研究区空间污染物浓度的局部变化, 为孕妇暴露评估提供了新方向。Farhi等^[17]利用普通克里金空间插值方法得出孕妇居住地区连续的污染物浓度, 并计算每个孕妇居住地址对应点位的大气污染物暴露水平, 评估了二氧化硫(sulfur dioxide, SO₂)、氮氧化物等污染物对于先天性心脏病发生的风险; 每周反距离权重时空法^[7]、土地利用回归模型时空法^[18]等, 也被用来评估妊娠3~8周暴露于环境大气污染与先天性心脏缺陷风险之间的联系。国内研究者应用暴露评估模型法来进行暴露评估较少见。

尽管暴露评估模型法精度有所提高, 但一样面临

暴露评估误差问题,因为暴露评估模型本身存在一些局限性,例如:常规设置的监测站点较稀疏,难以满足插值模型的数据要求;时间调整土地利用模型往往无法模拟出污染源附近污染物浓度的极端变化。暴露评估误差可能会影响污染物与先天性心脏病真实的关系,这对暴露模型参数设定的进一步完善提出了更高的要求。

2 污染物暴露剂量和暴露风险的选取

选取精准的污染物暴露剂量和合理的暴露风险值,对揭示大气污染物与先天性心脏病间的剂量-效应关系具有重要意义。污染物暴露剂量可以表征孕妇暴露状况,而污染物暴露风险则揭示了污染物与先天性心脏病的关系。暴露值的选取与评价目标群体的实际暴露状况越接近,越能提高暴露剂量的评价准确度,则暴露风险评价的结果也越可信。

对于污染物暴露剂量的评估,大多数研究者将日均污染物浓度的平均值作为孕妇关键暴露窗口期的暴露水平^[7-8, 12-13],国内许多研究者也借鉴了这一评估方法^[15-16, 19]。然而,日均浓度可能不能反映孕妇真实的暴露水平,如孕妇可能对极端值浓度更敏感。已有致畸模型表明:环境刺激存在阈值,低于该阈值对胎儿不会造成影响^[20]。基于过去的致畸模型,考虑到以日最大值污染物浓度代表较高暴露量可能与心脏发育障碍更为相关,Stingone等^[14]以日污染物浓度最大值的平均值作为关键妊娠期的暴露水平。一般认为环境因子对健康的影响是一个低剂量、长期暴露的过程^[21],所以今后研究也需考虑污染物在关键暴露窗口期的累积剂量,而不仅仅限于平均剂量。

污染物暴露风险指标决定了污染物与先天性心脏病的量化关系。纵观国内外研究现状,关于暴露风险等级划分和划分依据并没有统一、明确的标准。分位数法和浓度评估法是较常见的风险评估方案。研究者们往往将孕妇人群关键孕期暴露的污染物平均浓度进行分位数划分,常见划分方法为四分位数法^[12, 22],来分析污染物暴露的分位数增加对先天性心脏病发生的风险。此外,一些研究者也分析了污染物最高四分位数暴露比最低分位数暴露对于先天性心脏病增加的风险^[12, 22]。利用分位数法对暴露风险进行等级划分的好处是没有严格限制暴露-风险关系的形状,但同时却降低了解释力。此外,分位数法不确定性较强,也就是说不同的分位数划分可能会影响评估结果。相

较于分位数法,将污染物暴露效应作为连续暴露,具有两点好处:一是如果二者之间存在对数线性关联,那么由该曲线可以看出,暴露增加将会带来一个不断增加的风险;二是当选择的切入点将暴露分割为实际的不同暴露水平时,分位数法才会给出较好的结果,而连续暴露不存在合理划分的问题。对于评估常规污染物连续暴露对先天性心脏病发生的风险,研究连续暴露的单位并不一致,其中增加1个四分位数^[13, 18],增加10 μg/L^[17, 23-24]、增加1 μg/L/1 mg/L^[23, 25]为较多见的评估剂量-反应关系的单位;对于颗粒物与先天性心脏病的关系,通常评估颗粒物暴露每增加10 μg/m³时对先天性心脏病发生的风险^[7, 25-26]。

3 剂量-反应量化方法

目前,有关大气污染与先天性心脏病关系的研究主要采用病例-对照^[12-14]和队列^[26-27]的设计方法。然而,病例-对照研究存在选择性困难:病例常不能代表全部病例,对照也常不能代表所属的人群,易产生选择偏倚;此外,病例-对照研究易发生回忆偏倚。队列研究不存在回忆偏倚,但在随访过程中难以避免失访偏倚。先天性心脏病属于罕见的一种疾病,队列研究不适用于少见疾病的病因研究,因此病例-对照研究应用范围更广。

logistic回归模型可以给出大气污染物暴露对先天性心脏病发生的比值比(odds ratio, OR),近似表示相对危险度,即相对于大气污染物低暴露的孕妇,大气污染物高暴露的孕妇其婴儿发生先天性心脏病的概率增加或者减少的程度,这样的OR值对结果的解读和推广具有实际意义,因此被广泛应用于大气污染物暴露与先天性心脏病关系的研究中。许多研究者着重评估污染物每增加1个暴露单位对于先天性心脏病发生的风险^[23-25]。但是,运用logistic回归方法来评估污染物对先天性心脏病发生的风险存在样本量受限问题,在进行logistic回归建模之前,总样本量和事件数需满足一定的要求,原则上要求事件数为自变量数的10倍以上,总样本数则为自变量数的20~30倍^[28],然而很多研究忽略了这一点;拟合优度检验是评价logistic回归拟合效果优劣的关键问题,好的拟合效果说明预测值与观测值之间具有较高的一致性,从而得出的结论才具有较强的可靠性,反之则相反。目前该研究领域缺乏拟合优度检验,因此评估所得风险结果是否符合事实值得进一步推敲;逻辑回归对于分类不平衡

的数据预测能力较弱,预测出的OR值可能存在偏差,然而目前研究并没有考虑模型中先天性心脏病发生与否,是否存在类间比例失衡问题。

母亲孕期污染物暴露对于先天性心脏病的发生可能是多污染物综合作用的结果,然而,国内外关于多污染物综合效应的研究少之又少。Stingone等^[14]采用主成分分析评估了多污染物共存下某一种污染物对先天性心脏病分型的影响,但是并未报道多污染物的风险结果。未来针对多污染物暴露与先天性心脏病关系的研究方法还需进一步探索。

4 剂量-反应关系

4.1 气态污染物与先天性心脏病的关系

对于气态污染物与先天性心脏病的关系研究起步较早。2002年,Ritz等^[12]首次发现大气污染物暴露与先天性心脏病存在剂量-反应关系,孕妇妊娠第2个月一氧化碳(carbon monoxide, CO)四分位数暴露的增加扩大了新生儿患室间隔缺损的风险,臭氧则与主动脉及主动脉瓣缺损、肺动脉及肺动脉瓣缺损相关,这为之后有关大气污染与先天性心脏病的关系的定量研究奠定了基础。之后,Gilboa等^[22]研究发现孕妇妊娠第3~8周CO最高四分位数暴露比最低四分位数暴露增加了法洛四联症发生的风险,同样的暴露比显示SO₂、CO是室间隔缺损的危险因素。这与Ritz等研究结果类似,然而Gilboa等同时也发现孕妇CO最高四分位数暴露比最低四分位数暴露降低了房间隔缺损发生的风险,臭氧和室间隔缺损的关系也呈负相关。Rankin等^[29]则发现SO₂与总体先天性心脏病(包括动脉导管未闭)的发生呈负相关,而与其他具体亚型的关系并不明显。这三项研究将孕妇污染物暴露作为分类变量来处理,降低了污染物暴露剂量对于先天性心脏病发生的解释力,且考虑到分类变量的结果存在不确定性。Hansen等^[13]则将孕妇污染物暴露作为连续暴露来评估污染物每增加一个四分位数对先天性心脏病发生的风险,研究发现距离监测点6 km内的孕妇SO₂暴露每升高0.6 μg/L增加了主动脉和动脉瓣畸形发生的风险,臭氧暴露每增加5 μg/L则与肺动脉和动脉瓣畸形的增加有关。2011年,Dadvand等^[25]研究表明:孕妇妊娠第3~8周CO暴露每增加1 mg/m³与室间隔缺损、肺动脉瓣狭窄的关系呈正相关,一氧化碳每增加1 μg/m³扩大了心脏隔膜畸形、法洛四联症发生的风险。随着研究的深入,为了避免采用最近邻大气

质量监测法来评估孕期污染物暴露产生的较大误差,一些新型的暴露评估模型法,如克里金插值法、反距离加权法、土地利用回归模型等由于具有反映污染物局部地区变化的优势,正在逐步被应用于污染物暴露评估中。2014年,Farhi等^[17]利用普通克里金法,根据孕妇的居住地点对每个孕妇在妊娠前3个月和整个孕期的污染物浓度暴露进行评估,研究结果显示孕妇整个孕期氮氧化物暴露每增加10 μg/L轻微提高了先天性心脏病的风险(OR=1.03, 95%CI: 1.01~1.04)。同年,Schembari等^[18]则利用土地利用模型来评估每个孕妇在孕早期3~8周的时间和时空污染物暴露水平,研究发现二氧化氮每增加1个四分位数(12.2 μg/m³)增加了新生儿患主动脉缩窄的风险。最新的两篇meta分析结果显示:二氧化氮与主动脉缩窄的风险相关(每10 μg/L OR=1.20, 95%CI: 1.02~1.4)^[30];孕妇二氧化氮暴露每升高10 μg/L以及SO₂暴露每升高1 μg/L均会增加新生儿患主动脉缩窄、法洛四联症的风险^[23]。

上述许多研究均表明孕妇大气污染物暴露与先天性心脏病发生有关,但是研究结果仍旧存在一些争议,研究结果的不一致可能与研究设计、关键暴露窗口期、暴露评估方法、污染物风险评估指标的不一致等原因有关。

4.2 大气颗粒物与先天性心脏病的关系

大气颗粒物与先天性心脏病的关系也逐渐引起了研究者的重视。尽管多项研究报告了孕妇暴露于可吸入颗粒物(inhalable particles, PM₁₀)可增加其后代患主动脉和动脉瓣畸形^[13](PM₁₀暴露:每4 mg/m³为增量)、混合型先天性心脏病^[7](PM₁₀暴露:每10 μg/m³为增量)、房间隔缺损(Gilboa等^[22]以PM₁₀最高四分位数暴露与最低四分位数暴露的比值作为暴露风险指标,Vrijheid等^[23]以PM₁₀暴露每增加10 μg/m³为风险评估单位)以及动脉导管未闭^[24](PM₁₀暴露:每14.2 μg/m³为增量)的风险,但是关于PM₁₀对于先天性异常影响的证据仍十分有限。2016年,Zhang等^[26]最新的研究结果表明:孕妇在关键妊娠月暴露的PM₁₀浓度不会对总体先天性心脏病、室间隔缺损或者法洛四联症的发生产生明显的影响。

目前关于孕期细颗粒物(fine particulate matter, PM_{2.5})暴露与先天性心脏病的关联的研究相对较少,在2013年^[23]和2014年^[30]的meta分析中也没有评估PM_{2.5}与先天性心脏病的关系。已有的几篇报道对于PM_{2.5}暴露与先天性心脏病亚型的结论也并不一致。

Agay-Shay 等^[7]研究发现, PM_{2.5} 暴露每增加 5 μg/m³ 降低了动脉导管未闭发生的风险; Stingone 等^[14]则发现孕妇 PM_{2.5} 暴露与左心发育不全综合征呈正相关, 而与房间隔缺损呈负相关(PM_{2.5} 暴露风险指标: 90%/10% 分位数暴露); Padula 等^[31]也发现 PM_{2.5} 暴露与房间隔缺损、室间隔缺损均呈负相关(PM_{2.5} 暴露风险指标: 最高/最低四分位数暴露)。Zhang 等^[26]的研究结果却显示: 孕妇妊娠第 7~10 周 PM_{2.5} 暴露每增加 10 μg/m³ 扩大了室间隔缺损发生的风险(OR 值变化范围 1.1~1.7)。许多研究已经发现 PM₁₀ 与先天性心脏病的亚型有关^[22-24]。众所周知, 细颗粒的空气动力学直径比粗颗粒的空气动力学直径要小得多, 与粗颗粒相比, 超细和细颗粒对死亡以及心血管和呼吸系统的影响更大^[32]。因此, PM_{2.5} 对先天性心脏病的影响有待进一步探讨研究。

5 问题与展望

目前研究主要存在以下几个问题:

(1) 污染物暴露评估存在误差。目前研究主要用到的污染物暴露评估方法为大气质量监测法和暴露评估模型法。大气质量监测法对于邻近大气污染物监测站的孕妇可以给出较精确的暴露评估, 而较远者容易出现较大的暴露误差。暴露评估模型法虽然可以模拟每个孕妇居住地址对应点位的大气污染物暴露水平, 但是由于模型本身的局限以及孕妇的活动情况等原因不可避免地干扰了污染物暴露的精准评估。最终, 高估或低估孕妇污染物暴露量均会影响评价结果的准确性。

(2) 细颗粒物与先天性心脏病发生的剂量-反应关系的量化研究不足。目前研究多关注常见的污染物与先天性心脏病分型的关系, 虽然各研究暴露评估方法、污染物暴露风险指标侧重不同, 但初步结果表明常见污染物暴露的增加扩大了新生儿患先天性心脏病的风险。然而, 有关颗粒物, 尤其是细颗粒物对于先天性心脏病发生风险的证据仍十分受限。关于细颗粒暴露浓度与先天性心脏病发生的剂量-反应关系目前报道较少, 且少数取得的研究成果也难以进行比较。

(3) 发展中国家大气污染与先天性心脏病发生关系的量化研究目前很不成熟。总体上, 目前大多数研究主要集中在发达国家, 然而发达国家可能具有较低的污染水平和较窄的污染范围而影响最终的评价结果。相反, 对于污染浓度严重的发展中国家, 关于污

染物暴露与先天性心脏病的研究还比较少。因此, 在非常高的污染水平下, 大气污染与先天性心脏病的关系仍不清楚。

基于目前大气污染物对于先天性心脏病评估研究的现状和存在的问题, 今后该领域的研究可从以下几个方面开展:

(1) 完善的暴露评估模型成为未来精准评估孕妇污染物暴露水平的有效手段。目前该领域的污染物暴露评估方法并没有考虑孕妇自身活动等行为, 这也是导致暴露评估出现误差的根本原因。未来暴露评估应将孕妇个体行为纳入到暴露评估模型中, 合理调整模型参数, 这样可以大大提高污染物暴露评估的精度。

(2) 多污染物与先天性心脏病关系的机制研究。孕妇污染物暴露种类并不是单一的, 目前单污染物与先天性心脏病的关系研究可能存在偏差。多污染物共存下, 哪种污染物对先天性心脏病影响更大, 多污染物的累积效应对于先天性心脏病的影响等问题亟待解决。

(3) 遗传与污染物的交互作用对先天性心脏病的影响研究。先天性心脏病的研究除了受环境因素的影响, 还应考虑遗传因素的作用, 尝试建立“遗传-污染物”的交互作用对于先天性心脏病的发生效应, 才能更深入探索先天性心脏病的病因机制。

综上所述, 大气污染对先天性心脏病的影响越来越引起学者们的重视, 目前研究对孕妇同一种污染物暴露与先天性心脏病分型存在剂量-反应关系持有不同的观点, 因此仍需进一步深入探索。充分、客观地评估大气污染对先天性心脏病的影响, 对于预防先天性心脏病、降低儿童死亡率以及提高出生人口素质具有重要意义。

参考文献

- [1] Mitchell SC, Sellmann AH, Westphal MC, et al. Etiologic correlates in a study of congenital heart disease in 56, 109 births[J]. Am J Cardiol, 1971, 28(6): 653-657.
- [2] van der Linde D, Konings EE, Slager MA, et al. Birth prevalence of congenital heart disease worldwide: a systematic review and meta-analysis[J]. J Am Coll Cardiol, 2011, 58(21): 2241-2247.
- [3] Juul A, Dalgaard P, Blum WF, et al. Serum levels of insulin-like growth factor(IGF)-binding protein-3(IGFBP-3) in healthy infants, children, and adolescents: the relation to

- IGF-I, IGF-II, IGFBP-1, IGFBP-2, age, sex, body mass index, and pubertal maturation[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1995, 80(8): 2534-2542.
- [4] Hu Z, Yuan X, Rao K, et al. National trend in congenital heart disease mortality in China during 2003 to 2010: a population-based study[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2014, 148(2): 596-602.
- [5] 卫生部. 中国出生缺陷防治报告(2012)[R]. 北京: 卫生部, 2012.
- [6] World Health Organization. 7 million premature deaths annually linked to air pollution[EB/OL]. [2017-04-10]. <http://www.portal.pmnch.org/mediacentre/news/releases/2014/air-pollution/en/>.
- [7] Agay-Shay K, Friger M, Linn S, et al. Air pollution and congenital heart defects[J]. *Environ Res*, 2013, 124: 28-34.
- [8] Ritz B, Wilhelm M. Ambient air pollution and adverse birth outcomes: methodologic issues in an emerging field[J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2008, 102(2): 182-190.
- [9] Perera FP, Rauh V, Whyatt RM, et al. Molecular evidence of an interaction between prenatal environmental exposures and birth outcomes in a multiethnic population[J]. *Environ Health Perspect*, 2004, 112(5): 626-630.
- [10] 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 effect modification by nutrition[J]. *Environ Health Perspect*, 2007, 115(6): 1591-1602.
- [11] Ritz B. Air pollution and congenital anomalies[J]. *Occup Environ Med*, 2010, 67(4): 221-222.
- [12] 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.
- [13] Hansen CA, Barnett AG, Jalaludin BB, et al. Ambient air pollution and birth defects in Brisbane, Australia[J]. *PLoS One*, 2009, 4(4): e5408.
- [14] Stingone JA, Luben TJ, Daniels JL, et al. Maternal exposure to criteria air pollutants and congenital heart defects in offspring: results from the national birth defects prevention study[J]. *Environ Health Perspect*, 2014, 122(8): 863-872.
- [15] 张燕萍, 刘旭辉, 任展宏, 等. 太原市大气污染对妊娠结局的影响[J]. *环境与健康杂志*, 2007, 24(3): 128-131.
- [16] 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.
- [17] Farhi A, Boyko V, Almagor J, et al. The possible association between exposure to air pollution and the risk for congenital malformations[J]. *Environ Res*, 2014, 135: 173-180.
- [18] Schembari A, Nieuwenhuijsen MJ, Salvador J, et al. Traffic-related air pollution and congenital anomalies in barcelona[J]. *Environ Health Perspect*, 2014, 122(3): 317-323.
- [19] Wang JF, Li XH, Christakos G, et al. Geographical detectors-based health risk assessment and its application in the neural tube defects study of the Heshun region, China[J]. *International J Geogr Inf Sci*, 2010, 24(1): 107-127.
- [20] Dolk H, Vrijheid M. The impact of environmental pollution on congenital anomalies[J]. *British Med Bull*, 2003, 68(1): 25-45.
- [21] 杨克敌. 环境卫生学学习指导[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2004.
- [22] Gilboa SM, Mendola P, Olshan AF, et al. Relation between ambient air quality and selected birth defects, seven county study, Texas, 1997-2000[J]. *Am J Epidemiol*, 2005, 162(3): 238-252.
- [23] Vrijheid M, Martinez D, Manzanares S, et al. Ambient air pollution and risk of congenital anomalies: a systematic review and meta-analysis[J]. *Environ Health Perspect*, 2011, 119(5): 598-606.
- [24] Strickland MJ, Klein M, Correa A, et al. Ambient air pollution and cardiovascular malformations in Atlanta, Georgia, 1986-2003[J]. *Am J Epidemiol*, 2009, 169(8): 1004-1014.
- [25] Dadvand P, Rankin J, Rushton S, et al. Ambient air pollution and congenital heart disease: a register-based study[J]. *Environ Res*, 2011, 111(3): 435-441.
- [26] Zhang B, Liang S, Zhao J, et al. Maternal exposure to air pollutant PM_{2.5} and PM₁₀ during pregnancy and risk of congenital heart defects[J]. *J Exposure Sci Environ Epidemiol*, 2016, 26(4): 422-427.
- [27] Dolk H, Armstrong B, Lachowycz K, et al. Ambient air pollution and risk of congenital anomalies in England, 1991-1999[J]. *Epidemiology*, 2010, 20(4): 223-227.
- [28] Peduzzi P, Concato J, Kemper E, et al. A simulation study of the number of events per variable in logistic regression analysis

Guangzhou, China[J]. Environ Pollut, 2017, 220 : 487-494.

[25]Shin HH, Stieb DM, Jessiman B, et al. A temporal, multicity model to estimate the effects of short-term exposure to ambient air pollution on health[J]. Environ Health Perspect, 2008, 116(9) : 1147-1153.

[26]王文韬, 孙庆华, 覃健, 等. 中国5个城市2013-2015年空气质量健康指数模拟研究[J]. 中华流行病学杂志, 2017, 38(3) : 314-319.

[27]陈仁杰, 陈秉衡, 阚海东. 我国113个城市大气颗粒物污染的健康经济学评价[J]. 中国环境科学, 2010, 30(3) : 410-415.

[28]Gao T, Wang XC, Chen R, et al. Disability adjusted life year (DALY) : a useful tool for quantitative assessment of environmental pollution[J]. Sci Total Environ, 2015, 511 : 268-287.

[29]Simoni M, Baldacci S, Maio S, et al. Adverse effects of outdoor pollution in the elderly[J]. J Thorac Dis, 2015, 7(1) : 34-45.

(收稿日期 : 2017-05-22 ; 录用日期 : 2017-07-20)
(英文编辑 : 汪源 ; 编辑 : 王晓宇 ; 校对 : 葛宏妍)

(上接第1116页)

[J]. J Clin Epidemiol, 1996, 49(12) : 1373-1379.

[29]Rankin J, Chadwick T, Natarajan M, et al. Maternal exposure to ambient air pollutants and risk of congenital anomalies[J]. Environ Res, 2009, 109(2) : 181-187.

[30]Chen EKC, Zmirou-Navier D, Padilla C, et al. Effects of air pollution on the risk of congenital anomalies : a systematic review and meta-analysis[J]. Int J Environ Res Public Health, 2014, 11(8) : 7642-7668.

[31]Padula AM, Tager IB, Carmichael SL, et al. Ambient air pollution and traffic exposures and congenital heart defects in the san joaquin valley of california[J]. Paediatr Perinat Epidemiol, 2013, 27(4) : 329-339.

[32]Kampa M, Castanas E. Human health effects of air pollution[J]. EnvironPollut, 2008, 151(2) : 362-367.

(收稿日期 : 2017-06-01 ; 录用日期 : 2017-08-11)
(英文编辑 : 汪源 ; 编辑 : 王晓宇 ; 校对 : 陶黎纳)

【告知栏】

《环境与职业医学》杂志发表论文可直接使用的英文缩写名单

本刊发表论文可直接使用的英文缩写如下。

常用名词 : ICR 小鼠、SD 大鼠、AIDS(获得性免疫缺陷综合征)、WHO(世界卫生组织)、HE 染色、SPF(无特定病原体)

培养基 : RPMI-1640、DMEM/F12、DMEM、DEME、IMDM、MEM、OPTI

实验方法 : ELISA、PCR、MTT、TUNEL、Bradford、Lowry

试剂 : Tris、Tris-HCl、Triton X-100、EDTA、EDTA-2Na\EDTA-Na2、TBST、TBS、PBS、Annexin V、Annexin V-FITC、RNase、DNase