

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2020.14.017

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.r.20200331.1054.008.html\(2020-03-31\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.r.20200331.1054.008.html(2020-03-31))

砷从母体到新生儿的转移及其与妊娠并发症的关系探究*

胡虹^{1,2},许凡萍³,丁爱玲^{1,2},刘玲艳²,彭娟²,董旭东^{2△}

(1. 昆明理工大学医学院 650500; 2. 云南省第一人民医院产科, 昆明 650034;

3. 漳州科技职业学院, 福建漳州 363000)

[摘要] **目的** 分析砷(As)从母体转运到新生儿的规律及胎盘屏障与妊娠期糖尿病(GDM)和妊娠期高血压(HDCP)的关系。**方法** 选取正常妊娠的产妇作为对照组($n=29$),合并有妊娠期疾病的产妇作为观察组($n=78$),并根据疾病类型将观察组再分为 GDM 组($n=27$)、HDCP 组($n=32$)及 GDM 合并 HDCP(GDM+HDCP)组($n=19$)。收集每组产妇的外周血、胎盘及脐血,检测并比较各样品间 As 水平,比较观察组与对照组各样品间 As 水平。以每个产妇母血 As/脐血 As >1 来衡量胎盘屏障功能,以每组母血 As/脐血 As >1 的产妇比例来衡量疾病对胎盘屏障功能的影响。**结果** 对照组孕妇母血 As 水平高于脐血,差异有统计学意义($P<0.01$);对照组母血 As 水平高于 GDM 组、HDCP 组及 GDM+HDCP 组,差异均有统计学意义($P<0.01$);对照组胎盘 As 水平明显高于 GDM 组、HDCP 组及 GDM&HDCP 组($P<0.05$);母血 As/脐血 As >1 的产妇比例:对照组 82.76%、观察组 50.00%、GDM 组 48.15%、HDCP 组 53.12%、GDM&HDCP 组 47.37%。**结论** 健康孕妇胎盘屏障功能较好,可阻止 As 向胎儿转运,母血中低 As 水平可能促进了母体 GDM 和 HDCP 的发生、发展。

[关键词] 糖尿病,妊娠;高血压,妊娠;砷;胎盘屏障;母血;脐血**[中图分类号]** R714.25**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2020)14-2321-05

The transfer of arsenic from mother to newborn and its relationship with pregnancy complications*

HU Hong^{1,2}, XU Fanping³, DING Ailing^{1,2}, LIU Lingyan², PENG Juan², DONG Xudong^{2△}

(1. Medical School of Kunming University of Science and Technology, Kunming, Yunnan 650500, China; 2. Department of Obstetrics, the First People's Hospital of Yunnan Province, Kunming, Yunnan 650034, China; 3. Zhangzhou College of Science and Technology, Zhangzhou, Fujian 363000, China)

[Abstract] **Objective** To analyze the regularity of arsenic (As) transport from mother to fetus and the relationship between placental barrier and gestational diabetes mellitus (GDM) and hypertension disorder complicating pregnancy (HDCP). **Methods** The parturients with normal pregnancy were selected as the control group ($n=29$), and the parturients with gestational diseases were selected as the observation group ($n=78$). The observation group was further divided into the GDM group ($n=27$), the HDCP group ($n=32$) and the GDM complicated with HDCP group (GDM & HDCP group, $n=19$). The maternal peripheral blood, placenta and umbilical cord blood of each group were collected, and the As levels among the samples were detected and compared. The levels of As between the observation group and the control group were compared, as well. The placental barrier function was measured by the ratio of maternal blood of As/umbilical blood of As >1 , and the impact of the disease on the placental barrier function was evaluated by the proportion of parturients with the ratio of maternal blood of As/umbilical blood of As >1 in each group. **Results** The level of As in maternal blood of the control group was higher than that in umbilical cord blood, and the difference was statistically significant ($P<0.01$). The level of As in maternal blood of the control group was higher than that in maternal blood of the GDM group, the HDCP group and the GDM & HDCP group, and the differences were statistically significant ($P<0.01$). The level of As in the placenta of the control group was higher than that of

* 基金项目:国际科技合作专项重点研发计划(2017IB004);云南省卫生科技计划项目(2017NS220);云南省科技人才和平台计划(S2016IC027);云南省科技人才和平台计划(2017HC008)。

△ 通信作者, E-mail: dxmail@sohu.com。

作者简介:胡虹(1992-),在读硕士研究生,主要从事环境污染对母胎体系的研究。

the placenta of the GDM group, the HDCP group and the GDM & HDCP group ($P < 0.05$). The proportion of parturients with the ratio of maternal blood As/cord blood As > 1 was 82.76% in the control group, 50.00% in the observation group, 48.15% in the GDM group, 53.13% in the HDCP group, and 47.37% in the GDM & HDCP group. **Conclusion** Healthy pregnant women have better placental barrier function, which can prevent the transfer of As to the fetus. The low As level in maternal blood may promote the occurrence and development of maternal GDM and HDCP.

[Key words] diabetes, gestational; hypertension, gestational; arsenic; placental barrier; maternal blood; cord blood

妊娠期高血压(HDCP)和妊娠期糖尿病(GDM)是人类妊娠期特有的疾病,其发病率逐年上升,且严重影响孕产妇和新生儿的健康,是孕产妇和围产儿死亡的两大主要原因。砷(As)和无机砷化合物被世界卫生组织-国际癌症研究机构(WHO-IARC)划定为一类致癌物^[1]。人体长期暴露于As环境中,会增加皮肤损伤、心血管和呼吸系统疾病、糖尿病及神经损伤等疾病的风险,而孕产妇作为特殊人群,暴露于As环境中更容易增加妊娠并发症的发生风险^[2-3]。已有动物研究显示,As还具有胚胎毒性和致畸性^[4];人群资料也显示,As在孕期的暴露可能会导致早产、死产、低体重儿的发生^[5-6]。尽管对As的有害影响存在强烈的担忧,但当前的研究仍然不能充分解释母体-胎儿系统中As的暴露,以及在胎盘中妊娠并发症对As从母体转移到胎儿的影响。本研究以昆明地区常住居民为研究对象,调查昆明地区孕妇As水平及分布规律,以及母体与胎儿间As转移的可能性与妊娠并发症的关系,以期As暴露造成的孕产妇妊娠期疾病及胎儿健康问题提供研究基础与新的视角。

1 资料与方法

1.1 一般材料

选取长期生活在云南省昆明市内,不吸烟、不滥用药物、不酗酒、没有职业接触史(如有从事采矿、石油、油漆、水泥等行业职业接触史,则排除在外),且于2015—2018年在云南省第一人民医院产科就诊分娩的107名孕妇。孕妇纳入标准:(1)20~40岁;(2)怀孕26周后被诊断为HDCP、GDM或没有妊娠并发症;(3)分娩后新生儿存活;(4)无特殊暴露史;(5)没有不良的生活习惯,如吸烟、酗酒、吸毒等。孕妇排除标准:(1)孕前合并症者,如孕前患有高血压、糖尿病、心脏病及肝肾疾病等;(2)孕期曾服用过糖皮质激素、阿司匹林等药物者;(3)有吸烟或酗酒史者;(4)胎死宫内或死产者;(5)孕妇本人文盲,无法签署知情同意书者;(6)胎儿畸形者。根据产妇的健康状况将正常妊娠的产妇分为对照组($n=29$),合并有妊娠期疾病的产妇作为观察组($n=78$)。然后根据《妇产科学》第8版的标准将观察组细分为3组,分别为GDM组($n=27$)、HDCP组($n=32$)及GDM合并HDCP(GDM & HDCP)组($n=19$)。本项目经过云南省第一人民医院伦理委员会批准开展研究。在签署知情同意书后,由专业的助产士或者产科医生收集孕妇血

液、胎盘和脐带血,并储存在 -80°C 待用。

1.2 方法

1.2.1 基线资料

通过调查问卷收集孕产妇的社会人口特征资料,包括教育水平、吸烟、饮酒、吸毒、职业、潜在的环境暴露和生活方式。本研究调查严格依据《赫尔辛基宣言》的原则进行。其他资料均来自病历,如产妇年龄、身高、体重、孕期体重、胎次、病史、妊娠并发症诊断、民族、居住地、婴儿出生日期、Apgar评分、孕周等。

1.2.2 标本收集与处理

由训练有素的助产士或产科医生在分娩完成后立即抽取10 mL产妇静脉血和6 mL脐带血置于真空采血管中,从胎盘边缘到胎儿一侧脐带附着部位中间点取10~20 g胎盘置于聚乙烯塑料袋中, -80°C 冷冻待用。在实验检测之前,将血液和胎盘置于 4°C 下解冻。用电子称在水平的桌面上称取0.5 g血液标本置于40 mL微波消解管中,再加入3 mL分析纯浓硝酸和1 mL分析纯过氧化氢;称取1 g胎盘组织(湿重)加入40 mL微波消解管中,再加入5 mL分析纯硝酸和2 mL分析纯过氧化氢之后静置。接下来进行微波消解:第1阶段,将消解系统的功率设置为600 W,分别进行5 min的爬坡和保持时间;第2阶段,消解系统的功率设置为1 400 W,分别进行5 min的爬坡和10 min保持时间;第3阶段,消解系统的功率设置为0,保持时间为15 min^[7]。消解完成并冷却至室温后,用1%的稀硝酸稀释消解液并定容至20 mL的比色管中。

1.2.3 仪器分析

采用电感耦合等离子体质谱仪(ICP-MS, NexION 350X, 美国)检测As水平。设置ICP-MS的测量条件:功率为1 050 W,载气流量为0.90 L/min,冷却气流量为15 L/min,辅助气流量为1.80 L/min;分析室真空度为 1.18×10^4 Pa,检测器脉冲电压为900 V;分辨率分别为(10%峰高)0.8 u和0.6 u,样品升程为1 mL/min,停留时间为100 min,重复3次,测量峰1次,循环10次。

1.2.4 标液

标准曲线采用阿拉丁1 000 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 认证标准单元素标准溶液和100 $\mu\text{g}/\text{g}$ As标准溶液。ICP-MS系统以铟、铊、镱为内标物进行标定。为了检查在消化过程和样品处理过程中可能存在的污染,制备了空白

表 1 观察组与对照组孕妇一般特征比较

观察指标	对照组	观察组							
	(n=29)	GDM(n=27)	P	HDCP(n=32)	P	GDM & HDCP(n=19)	P	总体(n=78)	P
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	27.9±4.7	29.9±5.2	0.244	31.3±5.0	0.044	33.2±5.7	0.005	31.5±5.4	0.004
BMI($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	25.9±2.6	28.0±2.4	0.020	27.6±1.8	0.024	29.7±4.1	0.008	28.4±3.0	0.001
体重($\bar{x} \pm s$, kg)	67.2±7.4	72.6±9.9	0.100	71.5±7.4	0.118	78.7±15.0	0.021	74.2±11.4	0.005
剖宫产率[n(%)]	6(20.6)	14(51.8)		28(87.5)		17(89.5)		62(75.6)	

表 2 观察组与对照组新生儿一般特征比较($\bar{x} \pm s$)

观察指标	对照组	观察组							
	(n=29)	GDM(n=27)	P	HDCP(n=32)	P	GDM & HDCP(n=19)	P	总体(n=78)	P
体重(kg)	3.2±0.4	3.3±0.7	0.701	2.5±0.8	0.007	3.2±0.6	0.879	3.0±0.7	0.189
身高(cm)	50.1±2.2	49.8±3.0	0.756	45.9±4.6	0.005	50.4±2.2	0.625	48.7±3.9	0.063
1 min Apgar 评分(分)	9.00±0.00	9.01±0.19	0.899	8.86±0.36	0.165	8.86±0.35	0.164	8.91±0.30	0.523
5 min Apgar 评分(分)	9.96±0.19	10.00±0.00	0.326	9.57±0.51	0.014	9.87±0.35	0.322	9.81±0.40	0.032

溶液作对照。

1.3 统计学处理

采用 SPSS17.0 分析软件进行数据的统计分析, 计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 计数资料用例数及百分率表示。采用独立样本 *t* 检验比较不同组(对照组、GDM 组、HDCP 组、GDM & HDCP 组) As 水平。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

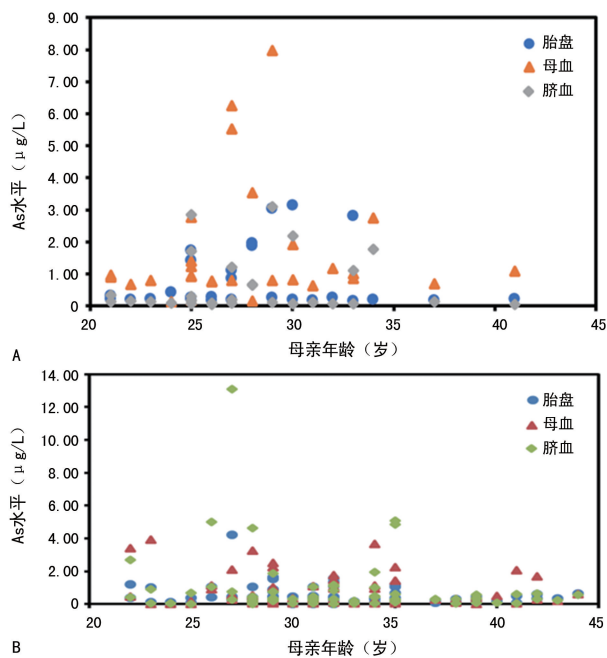
2.1 一般资料分析

观察组(GDM 组、HDCP 组、GDM & HDCP 组) 和对照组的母亲特征资料和新生儿参数, 见表 1、2。对照组($n=29$)的母亲年龄、体重和体重指数(BMI) 分别为 21~41 岁、54~79 kg、20.62~30.86 kg/m²; 观察组($n=78$)的母亲年龄、体重和 BMI 分别为 22~44 岁、55~121 kg、21.48~33.22 kg/m²。观察组总体新生儿 5 min 的 Apgar 评分明显低于对照组($P < 0.05$)。同时, 观察组的剖宫产率为 75.6%, 远高于对照组的 20.6%。

2.2 对照组与观察组母胎系统中 As 的转移

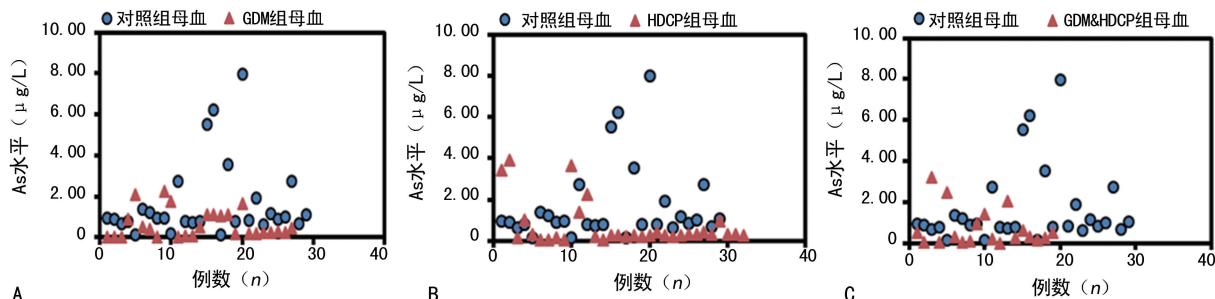
对照组与观察组母血、胎盘及脐血 As 水平见图 1。对照组母血中 As 水平明显高于胎盘($P < 0.05$) 与脐血($P < 0.01$), 差异有统计学意义。对照组母血 As 水平高于观察组, 差异有统计学意义($P < 0.05$);

对照组胎盘 As 水平高于观察组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。此外, 对照组胎盘 As 水平高于 GDM 组、HDCP 组、GDM & HDCP 组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。



A: 对照组; B: 观察组。

图 1 对照组与观察组母血、胎盘及脐血中 As 水平



A: 对照组与 GDM 组比较; B: 对照组与 HDCP 组比较; C: 对照组与 GDM & HDCP 组比较。

图 2 对照组母血与各观察组母血 As 水平比较

2.3 母血中 As 水平与 GDM 及 HDCP 的关系

对照组母血 As 水平明显高于 GDM 组、HDCP 组及 GDM & HDCP 组,差异均有统计学意义($P < 0.01$),见图 2。

2.4 As 的胎盘屏障作用

由于对照组母血 As 水平明显高于观察组,因此以母血 As/脐血 As >1 来说明胎盘的屏障作用,母血 As/脐血 As >1 认为其胎盘屏障功能正常,各组母血 As/脐血 As >1 的孕妇比例越高则该组胎盘的屏障功能越好。母血 As/脐血 As >1 的孕妇比例:对照组为 82.76%(24/29),观察组为 50.00%(39/78),GDM 组为 48.15%(13/27),HDCP 组为 53.12%(17/32),GDM&HDCP 组为 47.37%(9/19),见图 3。由此可知对照组的胎盘屏障功能优于观察组及其各亚组。

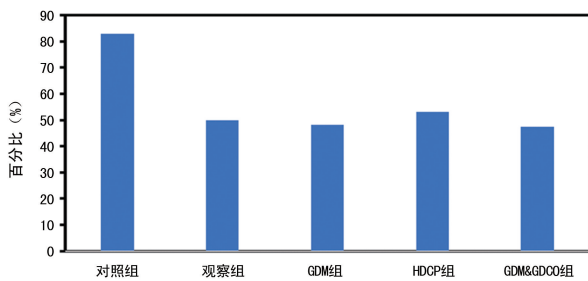


图 3 对照组与观察组母血 As/脐血 As >1 的孕妇比例

3 讨论

3.1 对照组母胎体系中 As 的转移

由于 As 主要通过肾脏和肠道排出体外,并可长期蓄积于体内^[1],因此,其在母体中蓄积时间长,在胎盘和胎儿中蓄积时间短,导致测得的母血 As 水平会比脐血和胎盘中 As 水平高。

在多项关于 As 在母胎体系的转运研究中,母血 As 水平均高于脐血。边沁^[1]研究发现,环境污染区的孕妇母体血液中 As 水平($0.73 \mu\text{g/L}$)低于脐血中 As 水平($0.77 \mu\text{g/L}$),而对照组的母体血液中 As 水平($0.37 \mu\text{g/L}$)高于脐血中 As 水平($0.32 \mu\text{g/L}$)。由此可以看出,对照组母血中 As 水平比脐血高这一现象与本研究的结果一致。此外,污染区母血与脐血中 As 水平均高于对照组,对 As 暴露易导致孕产妇妊娠期疾病具有参考性,也提示孕妇要少去污染较为严重的地区。但是 As 具有两面性,低剂量和高剂量均对人体有害,所以也应该尽量避免盲目减少 As 的摄入。

3.2 As 与 GDM 及 HDCP 的关系

As 暴露会对女性妊娠期造成影响,与 HDCP 合并心脏病的发生率增加密切相关,而且易引起早产、流产等不良妊娠结局。As 还可以在在人体内参与调节糖代谢和脂代谢过程,会对人体组织和器官的正常功能产生影响。低剂量的 As 在细胞培养和体内小鼠模型中都证实可促进内皮细胞和血管生成^[7-10],导致血管疾病(动脉粥样硬化、冠状血管疾病等)及糖尿病^[11]。而高剂量的 As 对内皮细胞有毒^[12],并抑制血

管生成^[9]。研究显示,As 不仅会影响胎儿的出生结局,还可以作用于体内循环系统,从而引起收缩压升高^[7,13]。本研究结果显示,HDCP 组母血 As 水平比对照组低,可能是因为低剂量的 As 可以引起血管疾病和收缩压升高所致。

GDM 由许多原因导致,但环境污染有毒重金属 As 的暴露是一个重要原因。As 暴露会影响胰腺的生物功能,从而导致胰岛素抵抗,若发生障碍会造成胰岛素分泌减少,通过体内代谢作用于不同的组织和器官,包括胰腺、肝脏、脂肪细胞和肌肉^[14-16]。肝脏是 As 的重要靶器官^[17],体内过量的 As 会改变肝脏糖代谢和脂代谢水平。As 暴露通过不同途径进入人体,而胎盘和脐带是连接母体与胎儿的唯一途径。FARZAN 等^[18]研究显示,As 和 GDM 之间的关联由孕前 BMI 引起,特别是在妊娠的前 3 个月 As 暴露与 GDM 的关联最大,这表明早期妊娠可能是 As 暴露的关键时期,GDM 的发生率随 As 水平的升高而上升,所以孕期前 3 个月是整个孕期最需关注 As 摄入的关键时期,也需尽量控制体重。

3.3 对照组与观察组 As 水平分析

As 的暴露可能会增加 GDM 和 HDCP 的发生风险,通过对照组和观察组中 As 水平的对比分析,可以看出观察组胎盘屏障作用较对照组弱,As 会使胎盘屏障功能受损,从而导致子宫高风险暴露于 As。胎盘屏障作用减弱会导致胎儿出生前就暴露于重金属,母体内的重金属更有可能被转运给胎儿,威胁胎儿宫内健康。孕产妇在整个孕期都应尽量配合医嘱,提前关注 GDM 和 HDCP 的危险因素,通过和医生的配合可以降低 GDM 和 HDCP 的发生率。

3.4 As 的胎盘屏障作用

健康的胎盘似乎积累或阻止了大量的重金属,从而阻止了重金属向胎儿的转移,降低了胎儿接触重金属的风险。同时,因为中国产前筛查的发展,很多有畸形或者疾病的胎儿都终止妊娠,所以收集的标本基本在正常范围内,尚不能了解妊娠期疾病引起的 As 水平变化对胎儿产生的实际影响。

前文提到 HDCP 患者母血 As 可引起收缩压升高,低剂量的 As 可以导致血管疾病及糖尿病,诱导胰岛素抵抗和减少胰岛素分泌并作用于不同的组织和器官,包括胰腺、肝脏、脂肪细胞和肌肉,结合本研究结果:对照组母血 As 水平较 GDM 组、HDCP 组、GDM&HDCP 组高,推测在孕期母血低 As 水平促进了 GDM 和 HDCP 的发生、发展。同时,健康的胎盘积累可能阻止了大量的重金属,从而阻止了重金属向胎儿的转运,降低了胎儿接触重金属的风险。此外,产前筛查和孕期检查都应关注妊娠期疾病对胎儿的影响。本课题组将持续关注环境污染物和氧化应激对孕产妇及胎盘屏障的影响。

参考文献

- [1] 边沁. 孕期重金属暴露对胎儿和新生儿生长发育的影响及胎盘屏障作用的研究[D]. 兰州: 兰州大学, 2018.
- [2] MOON K A, GUALLAR E, UMANS J G, et al. Association between exposure to low to moderate arsenic levels and incident cardiovascular disease. A prospective cohort study[J]. *Ann Intern Med*, 2013, 159(10): 649-659.
- [3] NAVAS-ACIEN A, SILBERGELD E K, PASTOR-BARRIUSO R, et al. Arsenic exposure and prevalence of type 2 diabetes in US adults[J]. *JAMA*, 2008, 300(7): 814-822.
- [4] DAI Y P, GAO X Q, MA X P, et al. Effects of chronic exposure to sodium arsenite on expressions of VEGF and VEGFR2 proteins in the epididymis of rats[J]. *BioMed Res Int*, 2017(2017): 2597256.
- [5] MILTON A H, SMITH W, RAHMAN B, et al. Chronic arsenic exposure and adverse pregnancy outcomes in Bangladesh[J]. *Epidemiology*, 2005, 16(1): 82-86.
- [6] NISHIJO M, NAKAGAWA H, HONDA R, et al. Effects of maternal exposure to cadmium on pregnancy outcome and breast milk[J]. *Occup Environ Med*, 2002, 59(6): 394-397.
- [7] KAMAT C D, GREEN D E, CURILLA S, et al. Role of HIF signaling on tumorigenesis in response to chronic low-dose arsenic administration[J]. *Toxicol Sci*, 2005, 86(2): 248-257.
- [8] KAO Y H, YU C L, CHANG L W, et al. Low concentrations of arsenic induce vascular endothelial growth factor and nitric oxide release and stimulate angiogenesis in vitro[J]. *Chem Res Toxicol*, 2003, 16(4): 460-468.
- [9] LIU B, PAN S, DONG X, et al. Opposing effects of arsenic trioxide on hepatocellular carcinomas in mice[J]. *Cancer Sci*, 2006, 97(7): 675-681.
- [10] PROZIALECK W C, EDWARDS J R, NEBERT D W, et al. The vascular system as a target of metal toxicity[J]. *Toxicol Sci*, 2007, 102(2): 207-218.
- [11] MARIE C, LÉGER S, GUTTMANN A, et al. Exposure to arsenic in tap water and gestational diabetes: a French semi-ecological study[J]. *Environ Res*, 2018, 16: 248-255.
- [12] ROBOZ G J, DIAS S, LAM G, et al. Arsenic trioxide induces dose- and time-dependent apoptosis of endothelium and may exert an anti-leukemic effect via inhibition of angiogenesis[J]. *Blood*, 2000, 96(4): 1525-1530.
- [13] ABHYANKAR L N, JONES M R, GUALLAR E, et al. Arsenic exposure and hypertension: a systematic review[J]. *Environ Health Perspect*, 2012, 120(4): 494-500.
- [14] BONAVENTURA M M, BOURGUIGNON N S, BIZZOZERO M, et al. Arsenite in drinking water produces glucose intolerance in pregnant rats and their female offspring[J]. *Food Chem Toxicol*, 2017, 100: 207-216.
- [15] MAULL E A, AHSAN H, EDWARDS J, et al. Evaluation of the association between arsenic and diabetes: a national toxicology program workshop review[J]. *Environ Health Perspect*, 2012, 120(12): 1658-1670.
- [16] THAYER K A, HEINDEL J J, BUCHER J R, et al. Role of environmental chemicals in diabetes and obesity: a national toxicology program workshop review[J]. *Environ Health Perspect*, 2012, 120(6): 779-789.
- [17] WANG W, CHENG S, ZHANG D F, et al. Association of inorganic arsenic exposure with liver cancer mortality: a meta-analysis[J]. *Environ Res*, 2014, 135: 120-125.
- [18] FARZAN S F, GOSSAI A, CHEN Y, et al. Maternal arsenic exposure and gestational diabetes and glucose intolerance in the New Hampshire birth cohort study[J]. *Environ Health*, 2016, 15(1): 106.
- (收稿日期: 2019-12-22 修回日期: 2020-02-08)
- (上接第 2320 页)
- 合检测乳腺癌组织中 PTEN、p53 和 EGFR 表达的临床病理意义[J]. *临床与实验病理学杂志*, 2015, 31(9): 986-990.
- [14] 孙建兵, 吴海龙, 唐璇, 等. XRCC 1 基因在乳腺癌中表达的临床意义及其细胞与分子机制[J]. *肿瘤*, 2019, 39(1): 36-46.
- [15] 王丽强, 朴永洪, 玄延花. 乳腺癌组织中 CD151 mRNA 和蛋白表达的临床病理学意义[J]. *中国老年学杂志*, 2016, 36(11): 2684-2687.
- (收稿日期: 2019-12-18 修回日期: 2020-02-18)