

出生缺陷环境影响因素研究进展*

曲红梅¹,于国伟²

关键词: 出生缺陷; 环境影响因素

据全国妇幼卫生监测结果统计,我国出生缺陷发生率从1996年的87.3万上升到2004年的128.38万^[1],每年有20~30万肉眼可见先天畸形儿出生,加上出生后数月 and 数年才显现的缺陷,先天残疾儿童总数高达80~120万,先天残疾儿童占每年出生人口总数的4%~6%^[2]。我国出生缺陷高发的现状不仅仅是一个严重的公共卫生问题,而且已成为影响我国经济发展和人口素质的重要问题。因此,我国政府颁布了一系列法律法规、采取了一系列干预措施以控制出生缺陷的发生。出生缺陷(Birth Defects)主要影响因素包括遗传因素(即染色体畸变、基因突变)和环境因素,或者两者共同作用所致。20世纪,在日本、欧美等国家发生达万例由于母亲孕早期服用反应停引起的海豹畸形事件后,环境因素与先天缺陷的关系才被得以肯定,同时出生缺陷与环境影响的研究也开始引起广泛关注。本文对国内外出生缺陷影响因素的研究进展综述如下。

1 国内外出生缺陷与环境影响的研究

1.1 物理因素 出生缺陷的物理因素主要包括电磁辐射、噪声、X射线、高温和视屏辐射等。

1.1.1 电离辐射 1945年美国在日本广岛和长崎爆炸原子弹,婴儿1年内死亡率达25%,存活孕妇约28%发生流产,出生婴儿中有25%存在畸形。调查研究发现,其中死产、先天性畸形、乳儿的死亡率及出生时的体重都与高剂量辐射有很大关系。目前已经确认电离辐射是强烈的致畸因子之一。Petova A等对切尔诺贝利核暴露结局研究发现:电离辐射严重的地区新生儿先天畸形的发生率明显高于电离辐射轻的地区^[3]。在孕前接受低水平的电离辐射可能对生殖结果有不利影响,可导致出生缺陷的发生^[4]。

1.1.2 噪声 早在20世纪70年代,有关噪声对生殖功能影响的研究报道,机场噪声可能对早产、低出生体重及先天缺陷的发生有影响。保毓书等研究观察到不同职业人群孕期职业接触噪声,妊娠高血压综合征、早产、低出生体重及宫内发育迟缓发病率增高,但并不认为会引起先天畸形发生率的升高^[5],故噪声是否引起出生缺陷尚有争议。

1.1.3 X射线 X射线照射与出生缺陷发生有关。妊娠期X线照射,与剂量、密度、时间有关,在排卵期易发生卵细胞突变,在早期易造成胚胎致死中引起畸形,而对神经系统的畸形尤为突出^[6]。因此,在孕期甚致排卵期应避免X线照射。

1.1.4 高温 高温也可能是一种人类致畸因素,不管何种原

因引起的母体体温升高,胚胎受到高温环境的影响,都可能引起人类的先天畸形。流行病学报道,孕妇早期存在高热史,子代出生缺陷尤其是神经管畸形(NTDs)的发生率均高于正常人群^[7]。Bottó等在亚特兰大选择病例905例,对照3029例,进行了母亲孕期发烧与子代先天性心脏病关系的病例对照研究。结果表明,母亲在孕早期发烧与子代先天性心脏病发生的相对危险度 $RR=1.8(95\%CI=1.4\sim 2.4)$ ^[8]。尽管一些临床病例报道和回顾性流行病学调查都表明,母亲妊娠期发热引发子代先天畸形的危险度升高。但是,目前对畸形发生是胚胎内环境高温作用或是引起母体发热的某些病因所致仍存争议。

1.1.5 视频辐射 随着计算机使用范围越来越广泛,人类接受视频辐射也随之增加,但视频辐射是否是出生缺陷发生的确定因素尚不确定。王仙菊的研究发现,孕早期长期在电脑前工作的孕妇有出生缺陷发生^[9]。

1.2 化学因素 随着经济与工业的高速发展,化学因素导致的环境污染问题日益严重,这些因素对出生缺陷的影响应该引起重视。如各种微量元素(铁、锌、铜、碘、铝等)、农药(有机磷、有机氯、有机汞等)、激素类药物(乙烯雌酚、睾丸酮、孕酮等)、镇静药(反应停、丙戊酸、碳酸锂、苯妥因钠等)、染发剂、中成药(蜈蚣、水蛭、虻虫、麝香、巴豆、牵牛、附子、朱砂、乌头、川椒、雄黄)均可能导致出生缺陷发生率增高。

1.2.1 微量元素 微量元素对胚胎的发育有着重要作用,缺乏或过多均影响胚胎及胎儿的正常分化和发育,导致先天性畸形或死亡。铁缺乏可引起胎儿慢性缺氧,导致胎儿宫内发育迟缓并会增加围产儿死亡率。妊娠母体缺锌,可能会引起一些不良妊娠发生。动物和人体实验均表明,锌缺乏与胎儿宫内发育迟缓有关;如在妊娠期缺铜,可引起先天性心血管畸形,还可引起死胎、流产^[10]。城市中铅污染对出生缺陷有一定的影响,早期文献报道铅作业工人不孕、自然流产、死产及婴儿死亡率高,新生儿体重低,婴儿发育迟缓、智力低下。我国出生监测研究指出,在妊娠前3个月接触铅,与中枢神经系统畸形有关。有报道,先天性铅中毒与母亲围产期铅暴露有关^[11]。

1.2.2 农药 杀虫剂也对出生缺陷的发生有一定的影响。Vincent F Garry在2002年对美国明尼苏达州红河谷地区的研究发现,在春天怀孕,出生缺陷的发生增多,与春天杀虫剂的使用多有关系,除草剂是出生缺陷发生的一个因素;杀真菌剂的使用也是影响红河谷地区出生缺陷婴儿性别的重要因素,2种不同的杀虫剂对生殖有不同的影响^[12]。研究发现,高暴露于敌敌畏(DDT)的孕期妇女出生缺陷儿的危险增加,但在低暴露水平的普通人群却没有发现这种情况^[13]。

1.2.3 其他环境污染 近年来随着城市化进程的加速,环境污染的问题日益突出。环境污染对生育的危害报道较多,已

*基金项目: 国家科技基础条件平台建设科学数据共享重大项目(2005DKA32407-03)

作者单位: 1. 西北民族大学现代教育技术学院,兰州 730030; 2. 西北民族大学医学院

作者简介: 曲红梅(1978-),女,甘肃人,讲师,硕士,主要从事环境健康影响评价研究。

通讯作者: 于国伟

经为研究所证实。长期从事某种职业,其工作环境和劳动过程中的各种因素,对劳动者以及子代的健康会产生影响。Maureen Orr^[14]首次报道了加利福利亚长期暴露于垃圾场的其他人种妇女所生婴儿的出生缺陷发生率明显高于白种人,原因可能是垃圾场暴露与环境危险物质有关,它们之间最大的关联在于,其他人种妇女潜在暴露于细胞色素氧化物抑制剂、硝酸盐与亚硝酸盐、无机化合物、有机化合物、小分子有机化合物、杀虫剂的机率较高。

1.3 生物因素 生物因素主要是病毒、细菌、寄生虫等微生物感染,以病毒感染最常见。孕早期感染较孕中、后期更易致胎儿出生异常,是造成出生缺陷的重要原因之一。人类巨细胞病毒、弓形体、风疹病毒、单纯疱疹病毒、梅毒螺旋体最为常见。人类巨细胞病毒感染与出生缺陷、婴幼儿期神经系统智力障碍、发育迟缓、听力障碍等有密切关系;弓形虫病等可以导致胎儿流产、死产及出生后婴儿发育异常;风疹病毒可致先天性风疹综合征,还可影响到神经系统等其他系统^[15]。单纯疱疹病毒 可造成小头畸形、脉络膜视网膜炎等先天畸形。此外,乙型肝炎病毒、人类疱疹病毒、流感病毒、水痘病毒、脊髓灰质炎病毒、柯萨奇病毒 B,其他如支原体感染可造成自然流产、死胎和出生缺陷发生率增高。

1.4 母亲因素 近年来,出生缺陷监测资料表明,出生缺陷的发生与母亲的健康和生活习惯,孕龄、孕次、职业经济状况等因素密切相关。

1.4.1 健康状况 母亲有妊娠并发症、患慢性病和孕期营养不良都可导致出生缺陷^[16];用胰岛素治疗的患糖尿病的母亲与妊娠的糖尿病母亲有生育出生缺陷儿的危险,尤其是神经系统、心血管系统、骨骼系统畸形^[17]。母亲用抗惊厥药(治疗癫痫)可使 NTDs 发生的危险度增加^[18];用癫痫药的母亲发生 NTDs 的机率由不用药的 3% 上升到用药时的 9%,用 3 种或 3 种以上的药物时这种机率上升到 28%^[19]。母体内缺乏微量元素锌时,可使胎儿生长发育减慢及智能发育落后,甚至发生先天性畸形;铜缺乏会对胚胎的中枢神经系统造成损害等^[20];母亲怀孕前 4 个月缺乏叶酸及维生素 B 可发生 NTDs,如在怀孕前 4 个月补充叶酸和维生素 B 可减少 NTDs 发生率。

1.4.2 生育年龄 生育年龄 >35 岁父母有生育出生缺陷婴儿的危险,随着父亲、母亲生育年龄的增长,生育出生缺陷儿的危险增加^[21]。

1.4.3 孕次 孕产次与出生缺陷发生有关,特别是孕次与出生缺陷的发生有较强关联。孕次 >2 次且孕期营养不良对出生缺陷的发生有一定影响,可以导致出生缺陷发生的危险度上升^[22]。

1.4.4 职业 近年来,有越来越多的人从事与计算机密切接触的职业。美国伯克利大学的学者 Suzan L. carnichael^[23]首次研究提出了从事与计算机密切接触的母亲对神经管畸形的发生有潜在危险。究其原因有种族、社会环境因素(收入、职业等),与这种职业本身的高压力、忧郁、对自身健康更少的关注以及神经内分泌等因素有关。

1.4.5 生活方式 研究发现,不良生活方式如吸烟、酗酒及孕期体力劳动过重可增加出生缺陷的发生率^[16]。国外研究^[24]发现,母亲长期暴露于吸烟环境,出生婴儿体重可减轻 25~40 g。

2 出生缺陷环境影响研究中亟待解决的几个问题

尽管近年来已经发现了大量出生缺陷发生相关的环境影

响因素,但其作用机制大多不是很清楚,而且有很多潜在危险因素仍未发现,出生缺陷与环境因素关系方面的很多问题仍然没有定论,存在以下一些亟待解决的问题:(1)国内现在出生缺陷监测采用以医院为主的方法,监测范围小,仅将 132 个市县的 460~480 所医院纳入监测体系,监测结果仅能部分反映监测地区出生缺陷的发展水平和趋势,再加之漏报现象十分严重,给出生缺陷的环境因素研究带来一定的困难。出生缺陷环境影响研究首先应该解决的问题是获得出生缺陷监测完整的数据。(2)出生缺陷是多因子病,即同时受环境因素、遗传因素的影响,在出生缺陷的登记中缺乏专门设置母亲既往生育史、家族遗传史的调查项目,这对于研究环境影响出生缺陷发生率的关系时,不能排除遗传因素对出生缺陷的影响。(3)目前出生缺陷大多数研究建立在统计分析基础之上,而对于危险因子的环境影响机制缺乏深入的研究,只有从多角度、多学科交叉并结合多种机制分析才能清楚、全面地认识造成出生缺陷的环境因素,进而找到更加有效的干预手段。

3 小结

我国是出生缺陷高发国家。出生缺陷不仅让很多父母、家庭背负着痛苦、无望和经济负担,而且给社会和国家带来巨大的经济负担,同时影响到整个中华民族素质的提高。虽然出生缺陷环境影响因素研究取得了一定进展,为出生缺陷的人工干预提供了一定的理论依据,但对出生缺陷环境影响因素还有待更广泛深入的研究,尤其是地处黄土高原,经济落后、交通闭塞的西北少数民族地区,对出生缺陷研究甚少。另外发现,出生缺陷的研究对于城市和农村研究区分的不是太明确,对于经济发达地区与经济欠发达地区区分的也不是很明确,多倾向于对较为发达的地区进行出生缺陷的研究。出生缺陷的资料来源于监测医院,因而材料并不能完全反应出生缺陷的实际情况。因此,建议关注经济欠发达地区和少数民族地区出生缺陷的研究,以便能更全面掌握我国出生缺陷的环境影响因素,采取有效的干预措施,提高出生人口素质,实现我国人口、资源、环境可持续发展。

参考文献

- [1] 中华人民共和国卫生部妇幼与社区卫生司,全国妇幼卫生监测办公室. 1996-2004 中国妇幼卫生监测主要结果 [DB/OL]. http://www.mchscn.org/Article_Show.asp?ArticleID=67.
- [2] 吴晶晶. 出生缺陷干预应加大力度 [N]. 新华社每日电讯, 2008, 03-06-(7).
- [3] Petrova A, Gnedko T, Maistrova I, et al. Morbidity in a large cohort study of children born to mothers exposed to radiation from Chernobyl [J]. Stem Cells, 1997, 15(2): 141-150.
- [4] 谭盛葵, 仇小强. 神经管畸形的环境致畸因素研究进展 [J]. 中国公共卫生, 2006, 22(8): 1020-1022.
- [5] 保毓书, 胡永华, 李宏. 孕期职业接触噪声对妊娠经过和结局影响的研究 [J]. 工业卫生与职业病, 2001, 27(2): 68-71.
- [6] 邱洁, 温瑞英, 冀德文. 婚检率与孕期疾病筛查及出生缺陷发生情况分析 [J]. 中国妇幼保健, 2006, 16(21): 2198-2199.
- [7] 凌秀凤. 神经管缺陷的研究进展 [J]. 国外医学妇幼保健分册, 2000, 12(3): 98.
- [8] Botto LD, Lynberg MC, Erichson JD, et al. Congenital heart defects, maternal febrile illness, and multivitamin use: a population-based study [J]. Epidemiology, 2001, 12(5): 485-490.
- [9] 王仙菊, 刘桂平. 运城市 1322 例出生缺陷致畸因素分析 [J]. 中国妇幼保健, 2007, 22(8): 1052-1053.
- [10] 李万立, 罗海吉. 微量元素铜与人类疾病关系的研究进展 [J]. 微量元素与健康研究, 2008, 25(1): 62-65.
- [11] 颜世铭. 铅暴露与出生缺陷 [J]. 广东微量元素科学, 2007, 14

(1): 22 - 22

[12] Garry VF, Harkins ME, Erickson LL. Birth defects, season of conception, and sex of children born to pesticide applicators living in the Red River Valley of Minnesota[J]. USA Environmental Health Perspectives Supplements, 2002, 110(3): 441 - 449.

[13] Salazar-García F, Gallardo-Díaz E, Ceron-Mireles E, et al Reproductive effects of occupational DDT exposure among male malaria control workers[J]. Environmental Health Perspectives, 2004, 112(5): 542 - 547.

[14] Orr-Mauren, Bove F, Kaye W, et al Elevated birth defects in racial or ethnic minority children of women living near hazardous waste sites[J]. International Journal of Hygiene and Environmental Health, 2002, 205: 19 - 27.

[15] 郑飞云, 杜季梅, 胡燕. 妊娠期风疹病毒感染对孕妇及胎儿的影响[J]. 中华妇产科杂志, 2002, 37(7): 391 - 394.

[16] 覃丹丹, 仇小强, 张志勇, 等. 广西 2000年缺陷环境致畸因素危险度评价[J]. 环境与职业医学, 2004, 21(2): 135 - 138.

[17] Ramos-Arroyo MA, Rodríguez-Pinilla E, Cordero JF. Maternal diabetes: the risk for specific birth defects[J]. European Journal of Epidemiology, 1992, 8: 503 - 508.

[18] Detroit ER, George TM, Etchevers HC, et al Human neural tube

defects: developmental biology epidemiology, and genetics [J]. Neurotoxicology and Teratology, 2005, 27: 515 - 524.

[19] Kaneko S, Battino D, Andemann E, et al Congenital malformations due to antiepileptic drugs[J]. Epilepsy Research, 1999, 33: 145 - 158.

[20] 张朝华, 贾存英. 铜与缺铜对机体的影响[J]. 微量元素与健康研究, 2003, 20(1): 58 - 59.

[21] Dinesh RD, Pavithran K, Henry PY, et al Correlation of age and birth order of parent with chromosomal anomalies in children[J]. Genetika, 2003, 39(6): 834 - 839.

[22] 郑晓英, 景枫, 李成福, 等. 无锡市出生缺陷发生的主要环境危险因素[J]. 中国计划生育学杂志, 2007, 139(5): 273 - 274.

[23] Camichael SL, Shaw GM, Neri E, et al Social networks and risk of neural tube defects[J]. European Journal of Epidemiology, 2003, 18: 129 - 133.

[24] Lindholm ML, Salminen M, Taskinen H. Effects of exposure to environmental tobacco smoke on reproductive health[J]. Scandinavian Journal of Work Environment Health, 2002, 28(2): 84 - 96.

收稿日期: 2008-10-26

(宋艳萍编辑 潘雯校对)

文章编号: 1001-0580(2009)06-0764-02 中图分类号: R 364 文献标志码: A

【实验研究】

硫辛酸对大鼠脑氧化损伤保护作用

车千红¹, 孟艳², 郭佳琦¹, 贾丽红¹

摘要: 目的 探讨硫辛酸(LA)在体外对过氧化氢(H₂O₂)引起大鼠脑氧化损伤的保护作用。方法 新鲜的大鼠脑匀浆分为LA组和LA+H₂O₂组;LA组在脑匀浆中分别给予不同浓度的LA;LA+H₂O₂组在脑匀浆中给予上述各浓度的LA同时加入终浓度100 μmol/L H₂O₂,上述反应作用1 h后测定大鼠脑匀浆中脂质过氧化产物丙二醛(MDA)和谷胱甘肽(GSH)的含量。结果 与对照组(LA和H₂O₂浓度均为0)比较,100 μmol/L H₂O₂能使脑匀浆MDA含量增加到(11.85 ± 0.83) μmol/(g·pro),GSH含量下降到(21.21 ± 4.91) μmol/(g·pro),差异均有统计学意义(P < 0.05);与模型组(单独给予100 μmol/L H₂O₂)比较,同时加入100~300 μmol/L LA可使MDA含量平均下降20.2%~28.1%,GSH含量平均升高50.1%~63.3%,差异均有统计学意义(P < 0.05)。结论 一定浓度LA对H₂O₂引起的大鼠脑组织氧化损伤有明显的保护作用,可能与提高其GSH含量,降低MDA含量有关。

关键词: 硫辛酸;氧化损伤;谷胱甘肽;过氧化氢(H₂O₂)

Protective effect of lipoic acid on rat brain homogenate and its mechanism in vitro CHE Qian-hong, Meng Yan, Guo Jia-qi, et al Nutrition Research Section, Shengjing Hospital, China Medical University (Shenyang 110004, China)

Abstract Objective To study the protective effect and mechanism of lipoic acid (LA) on oxidative damage of rat brain homogenate induced by H₂O₂. **Methods** Fresh rat brain homogenates were divided into LA group and LA + H₂O₂ group. The rat brain homogenate of LA groups was treated with 0, 100, 200 and 300 μmol/L LA and the rat brain homogenate of LA + H₂O₂ groups was treated with 100 μmol/L H₂O₂ and 0, 100, 200 and 300 μmol/L LA, respectively. The treatment time was one hour. The levels of MDA and GSH were measured. **Results** 100 μmol/L H₂O₂ increased the level of MDA to 11.85 ± 0.83 μmol/(g·pro). The levels of GSH was decreased to 21.21 ± 4.91 μmol/(g·pro) compared with that of the control (P < 0.05). 100 - 300 μmol/L LA could decrease the level of MDA from 20.2 to 28.1 percent. The level of GSH increased from 50.1 to 63.3 percent compared with 100 μmol/L H₂O₂ group with significant difference (P < 0.05). **Conclusion** A certain level of LA can inhibit significantly the oxidative damage of rat brain homogenate induced by H₂O₂. Its mechanism may be the increase of GSH level and decrease of MDA level through the role of elevation GSH level.

Key words: lipoic acid (LA); oxidative damage; glutathione (GSH); hydrogen peroxide (H₂O₂)

氧化损伤在多种慢性退行性疾病,如心脑血管疾病、糖尿病、老年痴呆等的发病机制中起重要作用^[1]。因此,目前有关抗氧化研究成为预防慢性退行性疾病的热点之一。硫辛酸(lipoic acid, LA)是受到广泛关注的抗氧化剂,具有

水溶性及脂溶性的双重特性,能清除O²⁻、ROO⁻等自由基和活性氧^[1],并且硫辛酸对辐射损伤有拮抗作用^[2],已经广泛用于肝功能障碍、亚急性坏死性脑病等治疗。有研究显示,LA对神经系统病变和糖尿病引起的多发性神经炎有较好的治疗作用^[1,3],但作用机制尚不十分清楚。本研究采用体外实验,通过过氧化氢(H₂O₂)诱导建立大鼠脑氧化损伤模型,探讨不同浓度LA在体外对大鼠脑氧化损伤的保护作用及可能机制。

作者单位: 1. 中国医科大学附属盛京医院营养研究室,沈阳 110004; 2. 吉林大学白求恩医学院病理生理教研室

作者简介: 车千红(1974-),女,山东人,助理研究员,本科,研究方向:儿少卫生与妇幼保健。

通讯作者: 贾丽红