

· 综述 ·

砷暴露与自然流产关联的流行病学研究进展

裴航, 马执彬, 廖继芸, 杨晨 综述; 刘兴荣 审校

兰州大学公共卫生学院, 甘肃 兰州 730000

摘要: 砷和砷的化合物被列为有毒有害的环境污染物之一, 饮水、食用海产品、使用化妆品和吸入烟草烟雾等是人类砷暴露的主要途径。砷对妊娠结局的不良影响备受关注, 研究表明, 孕产妇产前暴露于高水平砷可使自然流产的发生风险增加。本文收集1992—2020年国内外砷暴露与自然流产关联的流行病学研究文献, 对砷暴露与自然流产的关联进行综述, 并探讨砷暴露导致自然流产的机制, 为自然流产的早期预防提供依据。

关键词: 砷; 自然流产; 妊娠结局

中图分类号: R714.21

文献标识码: A

文章编号: 2096-5087 (2022) 10-1011-05

Association between arsenic exposure and spontaneous abortion: a review of epidemiological studies

PEI Hang, MA Zhibin, LIAO Jiyun, YANG Chen, LIU Xingrong

School of Medicine, Lanzhou University, Lanzhou, Gansu 730000, China

Abstract: Arsenic and arsenic compounds have been listed as one of the toxic and harmful environment pollutants, and drinking, seafood intake, use of skincare products and inhalation of tobacco smoke are main routes of exposure to human arsenic exposure. The adverse effects of arsenic on pregnant outcomes have been paid much attention. Prenatal exposure to high-level arsenic has been found to increase the risk of spontaneous abortion among pregnant women. Based on national and international epidemiological studies on the correlation between arsenic exposure and spontaneous abortion during the period between 1992 and 2020, we review the association between arsenic exposure and spontaneous abortion and describe the mechanisms underlying spontaneous abortion caused by arsenic exposure, so as to provide insights into early prevention of spontaneous abortion.

Keywords: arsenic; spontaneous abortion; pregnancy outcome

自然流产指孕28周前在非人为因素作用下出现妊娠终止, 且胎儿体重不足1000g的现象。有研究表明砷可通过胎盘, 孕产妇产前暴露于高水平砷可增加自然流产风险^[1-4]; 但也有研究认为砷暴露与自然流产之间不存在关联^[5]。现有研究通常以饮用水砷含量作为反映砷暴露水平的间接指标, 但相较于人体血液、尿液和头发中的砷含量, 饮用水砷含量并不能准确地代表砷在人体内的真实暴露水平^[6], 因此砷暴露与不良妊娠结局之间的关系尚未得到广泛认可, 有关砷暴露的防治政策与措施需要更充足的证据支撑。本研究收集1992—2020年不同国家开展的流行

病学研究文献, 对砷暴露与自然流产之间的流行病学关联进行综述, 并初步探讨砷暴露导致自然流产的机制, 为自然流产的早期预防提供依据。

1 砷暴露途径和标志物

砷广泛分布于地壳, 土壤、水、矿物、植物和人体组织中都存在微量的砷。砷的化合物分为无机砷和有机砷, 自然界多以五氧化二砷、三氧化二砷及其对应的水化物——砷酸和亚砷酸形式存在。无机砷暴露多见于当地饮用水砷浓度偏高地区, 如孟加拉国、印度西孟加拉邦和智利北部等高水砷地区; 有机砷(如砷烷)暴露则常发生在食用海产品过程中。此外使用化妆品, 接触砷污染的土壤, 吸入烟草烟雾、燃煤发电厂排放物, 以及职业接触也是人类砷暴露的重要途径^[7-8]。

砷可以通过消化道、呼吸道和皮肤进入人体, 砷

DOI: 10.19485/j.cnki.issn2096-5087.2022.10.008

基金项目: 甘肃省社科规划重点招标课题(20ZD017); 兰州大学“一带一路”专项经费资助项目(2018年)

作者简介: 裴航, 硕士研究生在读

通信作者: 刘兴荣, E-mail: liuxr@lzu.edu.cn

进入血液后先与血红蛋白结合,再随血液分布到各组织器官。目前,砷暴露标志物研究多集中在血砷、尿砷、发砷和指(趾)甲砷,其中血砷和尿砷分别代表砷的内吸收剂量和机体对砷的代谢能力^[9-10]。研究表明,孕产妇砷内暴露水平与年龄、孕期烟草暴露、职业、饮食习惯和居住地区有关^[11]。

2 砷暴露与自然流产关联的流行病学研究

2.1 横断面研究

国内王瑞霞等^[12]研究发现,相较于正常孕早期和未孕女性,孕早期自然流产患者与暴露于高浓度的砷、锑、铋等元素有关。谢利傲等^[13]研究发现相对于正常孕早期女性,同年龄段、同孕周的稽留流产患者血清砷水平较高。

国外砷暴露与自然流产关联的研究数量较多。SEN等^[14]在印度的一项研究表明,饮用水砷浓度较高($>10\ \mu\text{g/L}$)与较低($<10\ \mu\text{g/L}$)的孕产妇相比,发生自然流产的风险较高。BÖRZSÖNYI等^[15]在匈牙利东南部的一项饮用水砷暴露对妊娠结局的影响研究表明,孕产妇发生自然流产与1 000例活产的比例在砷高暴露(砷浓度 $>0.1\ \text{mg/L}$)和砷低暴露(砷浓度 $<0.1\ \text{mg/L}$)地区分别为69.57%和51.14%,且差异有统计学意义。该研究检测了部分研究对象发样中的砷含量,发现其与饮用水中的砷含量相当,在一定程度上克服了饮用水砷浓度作为暴露指标带来的不确定性;同时该研究选取了在遗传背景、生活方式和社会经济地位方面相似的研究对象,能更准确地分析砷暴露与孕产妇自然流产之间的关联。与之相似的是,AHMAD等^[16]在孟加拉国的一项横断面研究将饮用水砷浓度 $>0.1\ \text{mg/L}$ 和 $<0.02\ \text{mg/L}$ 的女性分别纳入暴露组和非暴露组,结果显示暴露组和非暴露组发生自然流产与1 000例活产的比例分别为68.8%和23.7%,差异有统计学意义。MILTON等^[17]在孟加拉国的一项横断面研究结果表明,饮用水砷浓度较高会增加孕产妇自然流产风险,而且暴露年限越长,这一风险越高。相较于BÖRZSÖNYI等的研究,该研究使用单井水测量表征每个研究对象的慢性砷暴露,并计算了特定管井使用期间的个体砷暴露持续时间,使评估更加精确。

VON EHRENSTEIN等^[18]在饮用水砷污染严重的印度西孟加拉邦地区开展了一项横断面研究,评估了孕产妇第一次怀孕以来至少6个月的所有水源暴露史,从而确定每个怀孕月份砷的外暴露水平。结果发现,孕产妇暴露于饮用水高浓度砷与死产风险相关,而与自然流产风险没有关联。

上述研究存在共同的局限性。首先,横断面研究无法确定砷暴露和自然流产的时序关系,即砷暴露是否发生在自然流产之前;其次,饮用水砷浓度作为外暴露指标并不能准确反映研究对象体内砷的真实负荷水平,且部分研究仅测量了某个时间点饮用水砷浓度,代表性不足,可能存在测量偏倚;研究地区大多经济条件落后,缺少系统医疗记录,孕产妇妊娠结局资料的收集以研究对象自我报告为主,可能存在回忆偏倚和信息偏倚。

2.2 病例对照研究

BLOOM等^[19]在罗马尼亚以孕5~20周发生自然流产的女性为病例组,正常妊娠女性为对照组进行病例对照研究,结果显示饮用水砷浓度较低($<10\ \mu\text{g/L}$)时,砷暴露并不能增加自然流产的发生风险。李圆圆等^[20]以复发性自然流产患者为病例组,正常妊娠女性为对照组,分析血液中砷浓度与复发性自然流产的关系,结果显示,病例组和对照组的血砷几何均值分别为 $1.68\ \mu\text{g/L}$ (95%CI: 1.50~1.86)和 $1.26\ \mu\text{g/L}$ (95%CI: 1.17~1.37),病例组血砷浓度显著高于对照组;调整了孕期烟草暴露、孕前体质指数和近5年住宅装修的影响后,血砷浓度较高($>1.50\ \mu\text{g/L}$)与较低($<1.00\ \mu\text{g/L}$)的孕产妇相比,不明原因复发性流产的患病风险OR值为2.56(95%CI: 1.06~6.24)。

2.3 队列研究

RAHMAN等^[21]对孟加拉国29 134名孕妇进行砷暴露与妊娠结局的队列研究,结果显示与饮用水砷浓度 $<50\ \mu\text{g/L}$ 的孕产妇相比,饮用水砷浓度 $>50\ \mu\text{g/L}$ 的孕产妇自然流产风险增加了14%(RR=1.14, 95%CI: 1.04~1.25)。SHIH等^[22]选择肌酐调整后的尿总砷浓度作为反映研究对象产前来源于水、食物和空气的综合砷暴露指标,同样在孟加拉国进行了一项队列研究,结果表明,较高的产前尿总砷浓度($>555\ \mu\text{g/g}$ 肌酐)会增加不良妊娠结局(定义为死产、自然流产等)风险(OR=1.59, 95%CI: 1.02~2.46)。然而,RAHMAN等^[5]对孟加拉国2 924名孕妇进行的队列研究结果显示,在调整了社会经济指标、季节性和营养状况后,与低尿砷浓度($<33\ \mu\text{g/L}$)相比,较高的尿砷浓度(249~1 253 $\mu\text{g/L}$)不会增加自然流产风险。该研究以单个时间点(孕8周)的尿砷浓度代表个体暴露水平,且孟加拉国食物中砷的暴露量相当高,可能对应约20~50 $\mu\text{g/L}$ 的尿砷浓度^[23-24],因此很难将该研究的砷暴露范围与其他研究比较。AHMED等^[25]对1 616名孕妇砷暴露影响的前瞻性队列研究则弥补了这一不足。他们采用阶跃函数模型分别探讨了饮水砷、尿砷含量与不良妊娠结

局之间的关联,结果表明,控制了家庭收入、母亲教育和蛋白质摄入等混杂因素后,孕妇饮用水砷含量的自然对数每增加1个单位,自然流产增加的危险比在孕25~28周最高($HR=1.7$, $95\%CI: 1.4\sim 2.2$);当模型中纳入尿砷含量时,结果相似。最重要的是,该研究探讨了不同阶段砷暴露对母体妊娠的影响,对于研究砷暴露导致不良生殖结局的机制具有重大意义。

关于职业性砷暴露的研究相对较少,坦桑尼亚北部小型金矿(ASGM)砷暴露研究较为典型。NYANZA等^[26-27]的队列研究共纳入了961名女性(暴露组788人,对照组173人),记录至出现妊娠结局。结果显示,暴露组女性的中位尿总砷含量为 $9.4\mu g/L$,显著高于对照组女性的 $6.28\mu g/L$;暴露组孕产妇发生自然流产的相对风险是对照组的1.53倍($RR=1.53$, $95\%CI: 1.28\sim 1.83$)。

3 砷暴露导致自然流产的机制

流行病学研究显示,长期砷暴露可使自然流产、死产和新生儿死亡风险增加^[28]。然而,砷暴露导致不良妊娠结局的作用机制目前尚不十分明确。有研究表明,砷会与抗氧化剂相互作用,增加炎症反应,导致自由基在细胞内积累,从而诱发氧化应激^[29]。砷造成氧自由基的积累和抗氧化剂的消耗导致氧化应激反应失衡可能是砷影响胚胎发育的重要机制之一^[30]。砷的毒性作用机制还包括降低端粒酶活性,缩短端粒,进而诱发细胞凋亡^[31];干扰DNA切除修复;影响启动子甲基化和雌激素的表达等^[32]。以上机制和毒性作用对孕产妇产内细胞基因调控和胎儿发育意义重大,会造成孕产妇不良妊娠结局的发生^[33]。

另外,砷也是一种雄性生殖毒物,可影响下丘脑-垂体-睾丸轴的调节功能,抑制睾酮的产生和分泌,引起精子质量下降,可能导致胎盘停育引发流产^[34-35]。三氧化二砷是毒性较强的砷的化合物。体外细胞实验表明,三氧化二砷参与破坏血管生成的多个阶段,包括内皮细胞迁移、增殖和管形成,还可干扰一系列参与血管生成的关键信号分子,如下调血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的表达^[36]。VEGF可特异地促进内皮细胞分裂增殖并增加其血管通透性,当砷诱导VEGF表达不足时,损伤的内皮细胞得不到修复与增殖,胎盘血管生成减少,损伤的血管内皮细胞使一氧化氮生成减少,进一步促使胎盘血液灌注不足,胎盘发育停滞,导致自然流产。CHIOU等^[37]研究发现,三氧化二砷

可下调小鼠睾丸中胆固醇侧链裂解酶的转录水平,导致睾酮合成抑制、生精小管萎缩、精子活力减弱及精子发生障碍。CESAR等^[38]发现Wistar大鼠饮水砷暴露后会引发脂质过氧化,引起下腹部脂肪组织囤积,导致睾丸温度高于自身核心温度,破坏精子生存环境,最终诱导睾酮生成减少和精子生成障碍,导致自然流产^[39]。

4 结 语

目前大多数研究表明砷暴露与自然流产存在关联,砷暴露会增加孕产妇发生自然流产的风险;但也有少部分研究认为两者之间没有关联。研究结果的异质性可能与研究地区、研究类型、研究对象和砷暴露标志物等的不同有关。为明确孕产妇砷暴露与自然流产之间的关联,需要进一步的体外实验从分子水平阐述砷暴露导致自然流产发生的机制。现有研究多从女性砷暴露导致自然流产这一角度出发,但砷暴露也会对男性生殖产生不良影响,男性暴露于砷和其配偶发生自然流产之间的关联有必要深入研究,以便全面认识砷暴露和孕产妇自然流产之间的关联。

参考文献

- [1] CONCHA G, VOGLER G, LEZCANO D, et al. Exposure to inorganic arsenic metabolites during early human development [J]. *Toxicol Sci*, 1998, 44 (2): 185-190.
- [2] HALL M, GAMBLE M, SLAVKOVICH V, et al. Determinants of arsenic metabolism: blood arsenic metabolites, plasma folate, cobalamin, and homocysteine concentrations in maternal-newborn pairs [J]. *Environ Health Perspect*, 2007, 115 (10): 1503-1509.
- [3] MILTON A H, HUSSAIN S, AKTER S, et al. A review of the effects of chronic arsenic exposure on adverse pregnancy outcomes [J/OL]. *Int J Environ Res Public Health*, 2017, 14 (6) [2022-07-17]. <https://doi.org/10.3390/ijerph14060556>.
- [4] 徐文珍, 罗亚翠, 张海君, 等. 微波消解-电感耦合等离子体质谱法测定胎盘组织17种元素 [J]. *预防医学*, 2022, 34 (5): 534-539. XU W Z, LUO Y C, ZHANG H J, et al. Determination of 17 elements in placenta by microwave digestion-inductively coupled plasma mass spectrometry [J]. *Prev Med*, 2022, 34 (5): 534-539.
- [5] RAHMAN A, PERSSON L, NERMELL B, et al. Arsenic exposure and risk of spontaneous abortion, stillbirth, and infant mortality [J]. *Epidemiology*, 2010, 21 (6): 797-804.
- [6] QUANSAH R, ARMAH F A, ESSUMANG D K, et al. Association of arsenic with adverse pregnancy outcomes/infant mortality: a systematic review and meta-analysis [J]. *Environ Health Perspect*, 2015, 123 (5): 412-421.
- [7] 朱泓, 曹露露, 杨祖菁. 妊娠期重金属暴露水平对母儿的影响及相关因素分析 [J]. *中国医师杂志*, 2010, 12 (11): 1485-1489. ZHU H, CAO L L, YANG Z J. The impact of heavy metal expo-

- sure on mother–infant health during pregnancy and its related factors [J]. *Chin J Med Doct*, 2010, 12 (11): 1485–1489.
- [8] 廖雅芬, 叶坚, 杨业洲. 肇庆市城市饮用水化学物质健康风险评估 [J]. *预防医学*, 2021, 33 (9): 951–954.
- LIAO Y F, YE J, YANG Y Z. Health risk assessment on chemicals in urban drinking water in Zhaoqing [J]. *Prev Med*, 2021, 33 (9): 951–954.
- [9] 覃利梅, 苏旭. 尿砷检测方法的应用进展 [J]. *中国临床新医学*, 2013, 6 (4): 387–390.
- QIN L M, SU X. The method overview of determination of arsenic in urine [J]. *Chin J New Clin Med*, 2013, 6 (4): 387–390.
- [10] 丁娜娜. 职业性砷暴露工人尿砷水平及影响因素的研究 [D]. 昆明: 昆明医科大学, 2016.
- DING N N. Study of urinary arsenic and influencing factors in workers of arsenic exposure [D]. Kunming: Kunming Medical University, 2016.
- [11] 李园园. 重金属、邻苯二甲酸酯内暴露水平及氧化应激与不明原因复发性自然流产关系研究 [D]. 北京: 中国疾病预防控制中心, 2019.
- LI Y Y. Study on association of heavy metals and phthalates exposure and oxidative stress with unexplained recurrent spontaneous abortion [D]. Beijing: Chinese Center for Disease Control and Prevention, 2019.
- [12] WANG R, ZHANG L, CHEN Y, et al. Elevated non-essential metals and the disordered metabolism of essential metals are associated to abnormal pregnancy with spontaneous abortion [J/OL]. *Environ Int*, 2020, 144 [2022-07-17]. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2020.106061>.
- [13] 谢利傲, 姚鉴玲, 朱天垣, 等. 血清中铜、锌、镍、镉、锰等微量元素对稽留流产影响的研究 [J]. *中华疾病控制杂志*, 2020, 24 (4): 489–492.
- XIE L A, YAO J L, ZHU T Y, et al. Study on the effect of trace elements such as copper, zinc, nickel, iron and manganese in serum on the missed abortion [J]. *Chin J Dis Control Prev*, 2020, 24 (4): 489–492.
- [14] SEN J, CHAUDHURI A B. Arsenic exposure through drinking water and its effect on pregnancy outcome in Bengali women [J]. *Arh Hig Rada Toksikol*, 2008, 59 (4): 271–275.
- [15] BÖRZSÖNYI M, BEREZKY A, RUDNAI P, et al. Epidemiological studies on human subjects exposed to arsenic in drinking water in southeast Hungary [J]. *Arch Toxicol*, 1992, 66 (1): 77–78.
- [16] AHMAD S A, SAYED M H, BARUA S, et al. Arsenic in drinking water and pregnancy outcomes [J]. *Environ Health Perspect*, 2001, 109 (6): 629–631.
- [17] 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.
- [18] VON EHRENSTEIN O S, GUHA MAZUMDER D N, HIRASMITH M, et al. Pregnancy outcomes, infant mortality, and arsenic in drinking water in West Bengal, India [J]. *Am J Epidemiol*, 2006, 163 (7): 662–669.
- [19] BLOOM M S, NEAMTIU I A, SURDU S, et al. Consumption of low–moderate level arsenic contaminated water does not increase spontaneous pregnancy loss: a case control study [J/OL]. *Environ Health*, 2014, 13 [2022-07-17]. <https://doi.org/10.1186/1476-069X-13-81>.
- [20] 李园园, 陈素文, 赵峰, 等. 砷与不明原因复发性自然流产关联的病例对照研究 [J]. *中华预防医学杂志*, 2019, 53 (5): 470–474.
- LI Y Y, CHEN S W, ZHAO F, et al. Association of arsenic with unexplained recurrent spontaneous abortion: a case–control study [J]. *Chin J Prev Med*, 2019, 53 (5): 470–474.
- [21] RAHMAN A, VAHTER M, EKSTRÖM E C, et al. Association of arsenic exposure during pregnancy with fetal loss and infant death: a cohort study in Bangladesh [J]. *Am J Epidemiol*, 2007, 165 (12): 1389–1396.
- [22] SHIH Y H, ISLAM T, HORE S K, et al. Associations between prenatal arsenic exposure with adverse pregnancy outcome and child mortality [J]. *Environ Res*, 2017, 158: 456–461.
- [23] VAHTER M E, LI L, NEMELL B, et al. Arsenic exposure in pregnancy: a population–based study in Matlab, Bangladesh [J]. *J Health Popul Nutr*, 2006, 24 (2): 236–245.
- [24] LINBERG A L, EKSTRÖM E C, NERMELL B, et al. Gender and age differences in the metabolism of inorganic arsenic in a highly exposed population in Bangladesh [J]. *Environ Res*, 2008, 106 (1): 110–120.
- [25] AHMED S M, NOBLE B N, JOYA S A, et al. A prospective cohort study examining the associations of maternal arsenic exposure with fetal loss and neonatal mortality [J]. *Am J Epidemiol*, 2019, 188 (2): 347–354.
- [26] NYANXA E C, BEMIER F P, MANYAMA M, et al. Maternal exposure to arsenic and mercury in small–scale gold mining areas of Northern Tanzania [J]. *Environ Res*, 2019, 173: 432–442.
- [27] NYANZA E C, DEWEY D, MANYAMA M, et al. Maternal exposure to arsenic and mercury and associated risk of adverse birth outcomes in small–scale gold mining communities in Northern Tanzania [J/OL]. *Environ Int*, 2020, 137 [2022-07-17]. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2019.105450>.
- [28] RAHMAN A, KUMARATHASAN P, GOMES J. Infant and mother related outcomes from exposure to metals with endocrine disrupting properties during pregnancy [J]. *Sci Total Environ*, 2016, 569/570: 1022–1031.
- [29] FLORA S J. Arsenic–induced oxidative stress and its reversibility [J]. *Free Radic Biol Med*, 2011, 51 (2): 257–281.
- [30] 欧婕. 孕妇重金属暴露对早期妊娠结局的影响及其机制研究 [D]. 北京: 北京协和医学院, 2020.
- OU J. Exploration of effects of heavy metals on early pregnancy outcomes in pregnant women and its mechanism [D]. Beijing: Peking Union Medical College, 2020.
- [31] ZHANG T C, SCHMITT M T, MUMFORD J L. Effects of arsenic on telomerase and telomeres in relation to cell proliferation and apoptosis in human keratinocytes and leukemia cells *in vitro* [J]. *Carcinogenesis*, 2003, 24 (11): 1811–1817.