

DOI:10.16781/j.0258-879x.2019.05.0567

• 综述 •

空气污染对妊娠期并发症的影响及其机制

查旭东¹, 王雯雯¹, 王明宇¹, 商学军^{2*}

1. 海军军医大学(第二军医大学)基础医学院学员五队, 上海 200433

2. 解放军东部战区总医院男科, 南京 210002

[摘要] 女性妊娠期健康受多种环境和行为因素的影响。空气污染是一种重要的外暴露环境因素, 已有多项研究分析了空气污染对女性妊娠期并发症的影响, 大多数研究结果显示空气污染与妊娠期糖尿病(GDM)和妊娠期高血压疾病(HDP)的发病率升高有关。空气中的颗粒物和气溶胶污染物成分可通过炎症反应、氧化应激及其他机制导致GDM和HDP发生。孕前控制体质量指数, 补充叶酸、维生素D等微量元素, 对妊娠期并发症的预防起积极作用。本文综述了空气中各成分对妊娠期并发症的具体影响及可能机制, 为妊娠期并发症的预防提供参考。

[关键词] 空气污染; 妊娠性高血压; 妊娠糖尿病; 氧化性应激; 炎症

[中图分类号] R 714.25 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2019)05-0567-06

Effect of air pollution on complications during pregnancy and its mechanism

CHA Xu-dong¹, WANG Wen-wen¹, WANG Ming-yu¹, SHANG Xue-jun^{2*}

1. The Fifth Student Team, College of Basic Medical Sciences, Naval Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200433, China

2. Department of Andrology, General Hospital of PLA Eastern Theater Command, Nanjing 210002, Jiangsu, China

[Abstract] Pregnant women's health is vulnerable to a variety of environmental and behavioral factors. Air pollution is one of the important environmental factors for pregnant women, and many studies have analyzed its impact on complications during pregnancy. Most of the findings demonstrate that air pollution is associated with the increased incidence of gestational diabetes mellitus (GDM) and hypertensive disorders of pregnancy (HDP). The particles and aerosol contaminants in the air can cause GDM and HDP through inflammation, oxidative stress, and other mechanisms. To control body mass index before pregnancy and supplement trace elements such as folic acid and vitamin D play active roles in preventing complications during pregnancy. In this review, we discussed the effects of various components of air pollutants on complications during pregnancy, hoping to provide references for preventing complications during pregnancy.

[Key words] air pollution; pregnancy-induced hypertension; gestational diabetes; oxidative stress; inflammation

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2019, 40(5): 567-572]

空气污染于工业革命后进入研究者视线, 其高覆盖率及难治理等问题给人体健康带来巨大压力。据联合国环境规划署报道, 低收入和中等收入国家中有超过 10 万座城市的空气质量不符合世界卫生组织标准, 每年约有 600 万人因空气污染死亡^[1]。美国在 2013 年仍有 41% 的人口生活在空气污染水平较高的城市^[2]。我国环境生态部发布的公报显示, 2017 年全国 338 个地级及以上城市中仍有 239 个城市空气

质量不达标, 占 70.7% (239/338)^[3]。女性妊娠期间代谢适应过程复杂, 极易受到外界因素干扰, 作为外暴露因素之一, 空气污染对于妊娠期并发症的影响逐渐成为研究热点。妊娠期糖尿病 (gestational diabetes mellitus, GDM) 和妊娠期高血压疾病 (hypertensive disorders of pregnancy, HDP) 是孕妇围产期主要疾病。1993—2014 年, 美国 HDP 发病率从 5.3% 上升到 9.1%^[4]。与 1979—1980 年

[收稿日期] 2019-03-20 **[接受日期]** 2019-05-14

[基金项目] 国家重点研发计划重点专项(2018YFC1004300)。Supported by Key Project of National Key Research and Development Plan (2018YFC1004300)。

[作者简介] 查旭东, 海军军医大学(第二军医大学)临床医学专业 2014 级五年制本科学员。E-mail: xd99169@126.com

*通信作者(Corresponding author)。Tel: 025-54585775, E-mail: shangxj98@sina.com

相比,2008—2010年美国的GDM平均发病率从0.3%上升到5.8%^[5]。目前,此类妊娠期并发症的治疗手段有限,无法从根本上控制其发展。找出妊娠期并发症的可控危险因素,将有利于妊娠期并发症的防治。

1 空气污染对GDM的影响及机制

1.1 空气中各成分对GDM的影响

2型糖尿病是一种全球流行病,以胰岛素抵抗和胰岛素分泌受损为特征。据估计,2017年全球约有4.51亿成年糖尿病患者,预计到2045年将增至6.93亿^[6]。GDM作为妊娠期最常见并发症之一,其主要危险因素与2型糖尿病大致相同^[7]。据不完全统计,包括发展中国家在内的一些国家,从20世纪末到2007年约20年间GDM发病率增加了30%以上,成为一种新兴全球流行病^[8]。既往认为肥胖、高龄和2型糖尿病家族史等会增加GDM患病风险,但高达50%的GDM患者并无以上典型危险因素^[9]。因此,环境因素在GDM发病中的作用越来越受到重视,与妊娠并发症有关的空气污染物主要包括各种粒径的颗粒物和氮氧化物(nitrogen oxide, NO_x)、臭氧(ozone, O₃)、一氧化碳(carbon monoxide, CO)等气溶胶成分。

1.1.1 细颗粒物(fine particulate matter, PM_{2.5})对GDM的影响

PM_{2.5}是指环境空气中气体动力学当量直径<2.5 μm的颗粒物,被认为是慢性疾病发展的主要环境因素之一^[10]。流行病学证据表明,PM_{2.5}可能导致胰岛素抵抗和2型糖尿病的发生^[11],考虑到GDM与2型糖尿病的危险因素相似,PM_{2.5}可能也具有促使妊娠期妇女葡萄糖代谢紊乱的作用。然而,目前关于PM_{2.5}暴露与GDM之间关系的研究呈现出不一致的结果。部分研究支持PM_{2.5}暴露与GDM无关联,如van den Hooven等^[12]研究发现,居住于较大交通密度区域的母亲没有更高的不良出生结局或妊娠并发症风险;Fleisch等^[13]研究发现PM_{2.5}暴露与糖耐量受损呈正相关,而与GDM发病无关;Robledo等^[14]研究也发现PM_{2.5}与GDM发生风险无关。多数研究则认为PM_{2.5}暴露是GDM的危险因素,如Hu等^[15]基于对14 000余例GDM患者的调查发现,在以围绕妊娠开始为零界点的前后3个月,PM_{2.5}暴露量的增加与GDM发生风险升高显著相关[比值比(odds

ratio, OR)=1.20, 95%置信区间(confidence interval, CI): 1.13~1.26];Shen等^[16]研究也得出类似结果。此外,研究者们还发现妊娠期女性受PM_{2.5}影响致GDM发病有一些易感因素。Fleisch等^[17]调查发现,在对调查对象进行年龄分层后,只有年龄<20岁的亚群体的GDM发病率与PM_{2.5}暴露之间存在关联性,这可能与该群体较高的分钟通气量和活动水平及较多的户外时间有关。Haberzettl等^[18]则发现体质量指数(body mass index, BMI)较高的女性更易受到空气污染影响,该结果在动物实验中亦得到证实,在饮食诱导的肥胖大鼠实验中发现,PM_{2.5}暴露可抑制胰岛素刺激的骨骼肌内皮型一氧化氮合酶的磷酸化,并加速系统性胰岛素抵抗的进展。

1.1.2 NO_x对GDM的影响

NO_x的气体动力学当量直径与燃烧相关的颗粒物水平一致(<1 μm, PM₁),甚至与燃烧相关的超细颗粒物(<0.1 μm, PM_{0.1})水平相当,因以相比于PM_{2.5},NO_x对妊娠期女性GDM发病的影响可能更大。继van den Hooven等^[12]首次报道NO_x与GDM发病无关联后,Malmqvist等^[19]第1次报道了NO_x是GDM的危险因素(OR=1.69, 95% CI: 1.41~2.03)。随后支持NO_x暴露促进GDM发病这一观点的研究逐渐增多,如Robledo等^[14]发现NO_x暴露会增加GDM患病风险(OR=1.09),Pedersen等^[20]报道二氧化氮(nitrogen dioxide, NO₂)与GDM发病风险呈正相关(OR=1.24),Pan等^[21]研究发现高暴露于一氧化氮(nitric oxide, NO)的妊娠期女性患GDM的风险较其他女性高出20%,Lin等^[22]发现NO暴露与妊娠早期和妊娠中期GDM的发病风险相关[调整后OR=1.05, 95% CI: 1.02~1.08;调整后OR=1.05, 95% CI: 1.02~1.08]。

1.1.3 O₃对GDM的影响

相比于前2种空气污染物,关于O₃的专项研究并不多。Hu等^[15]研究发现,O₃暴露量与GDM患病风险呈正相关(OR=1.18, 95% CI: 1.15~1.21),且暴露危险时间窗涉及到整个孕期;但Robledo等^[14]认为O₃的暴露似乎只增加了妊娠中期GDM的患病风险,在妊娠早期与GDM的患病风险没有关联。虽然关于O₃暴露对妊娠期女性患GDM风险的研究结果不完全一致,但O₃暴露可增加妊娠期女性患GDM风险的结论不可忽视。

1.2 空气污染致 GDM 发病的可能机制 空气污染致 GDM 发病的确切机制尚不清楚,但氧化应激和全身炎症反应作为慢性病最常见的病理过程,其在空气污染致 GDM 的机制研究中也受到广泛关注。尽管空气污染物在进入气道并到达肺泡的过程中多数可被肺防御屏障清除,但仍有部分残余物可与肺泡内皮发生氧化应激反应或进入血液循环系统诱发毒性效应,刺激活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 生成。在妊娠大鼠中发现,PM_{2.5} 暴露后胰腺组织谷胱甘肽过氧化物酶水平降低,而丙二醛 (ROS 过氧化的终产物) 水平升高^[23]。空气污染物中的 O₃ 是一种已知的强氧化剂,能产生过氧化氢、羟自由基和超氧化物,加重机体抗氧化防御的失衡,且 ROS 的产生与抗氧化防御之间的不平衡被认为是胰岛素信号转导途径改变的主要原因之一^[24]。

氧化应激与炎症反应密切相关。环境污染物成分暴露使人体外周血单个核细胞显著增加,促发机体炎症反应,使体内白细胞介素 6 (interleukin 6, IL-6)、C-反应蛋白、干扰素 γ 和肿瘤坏死因子 α 等炎症因子含量增加^[25-27],促进妊娠期胰岛素抵抗和糖耐量异常,进而引发 GDM。除了释放炎症因子,炎症反应还可激活可诱导型一氧化氮合酶 (inducible nitric oxide synthase, iNOS),产生过量 NO,反向抑制过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ , PPAR γ) 的激活并降低胰岛素敏感性^[28];同时,iNOS 也能诱导超氧化物的产生,形成强氧化剂过氧亚硝酸盐,降低脂肪细胞和肌细胞中葡萄糖转运蛋白 4 的表达,引起胰岛素抵抗和内皮功能障碍,并单方面减少 β 细胞分泌或产生胰岛素^[29]。而胰岛素敏感性降低、分泌减少和抵抗性增强均可促进 GDM 的发生。

此外,在机体代谢方面,PM_{2.5} 也可使胰腺组织中的葡萄糖转运蛋白 2 转录表达减少,导致细胞外葡萄糖积聚,引起机体葡萄糖代谢紊乱及含量比例异常^[23]。急性 O₃ 暴露后大鼠肝脏和脂肪组织中 α 2-巨球蛋白、脂联素和骨桥蛋白含量增加,磷酸化胰岛素受体底物 1 减少^[30],具有诱导葡萄糖不耐受和系统代谢效应的能力。而机体代谢异常是诱发 GDM 的重要危险因素。

2 空气污染对 HDP 的影响及机制

2.1 空气污染物中各成分对 HDP 的影响 妊娠

期女性是高血压疾病易感人群,为适应胎儿发育需求,母体血容量、心脏容量会随孕期的增加而增大,心率增快,血流动力学发生变化,从而使心血管系统的压力升高。HDP 是产科医师在临床妊娠管理中重点关注的疾病之一,发病率为 5.2%~8.2%,可使其晚年患心血管疾病风险增加 1.4~3 倍^[31]。女性妊娠期间暴露于空气污染物将加重血管系统的病理改变,易患 HDP。

2.1.1 颗粒物对 HDP 的影响 与 GDM 相同,目前有关颗粒物对 HDP 影响的研究结果并不一致。2009 年,一项研究发现 PM₁₀ 和 PM_{2.5} 水平升高与分娩时患先兆子痫风险增加相关^[32];2011 年,van den Hooven 等^[33]研究发现 PM₁₀ 与整个妊娠期收缩压急剧升高相关;2014 年 Pedersen 等^[34]研究发现 PM_{2.5} 暴露后 HDP (妊娠高血压、先兆子痫或合并结局) 的发生风险增加 ($OR=1.47$, 95% CI : 1.27~1.68);2017 年,来自安全劳动/空气质量和生殖健康研究联合会的数据分析也支持暴露于空气污染物会增加 HDP 发生风险^[35]。然而,另外也有研究结果与上述研究结论不同,Savitz 等^[36]在对个体协变量、社会经济剥夺和分娩医院进行校正后,未发现妊娠早期或中期 PM_{2.5} 暴露与 HDP 存在关联;Assibey-Mensah 等^[37] 研究结果也表明 PM_{2.5}、PM_{0.1} 和聚集态颗粒暴露并没有增加患 HDP 的发生风险。

2.1.2 气溶胶成分对 HDP 的影响 关于空气污染物中气溶胶成分对 HDP 影响的研究结果也不一致。van den Hooven 等^[33]、Pedersen 等^[34]和 Zhu 等^[35]认为 NO_x 暴露量的增加与 HDP 发生风险增加相关,但 Savitz 等^[36]在对个体协变量、社会经济剥夺和分娩医院进行校正后,未发现妊娠早期或中期 NO₂ 暴露与 HDP 存在关联。在对 O₃ 的研究中,虽然有研究支持 O₃ 暴露与 HDP 患病呈正相关^[38],但对于 O₃ 暴露的危险时间窗问题并未统一。此外,Rudra 等^[39]研究发现 CO 与 HDP 发病风险存在强正相关性。

2.2 空气污染致 HDP 发病的可能机制 系统性炎症、氧化应激和内皮功能障碍被认为在妊娠早、中、晚期的 HDP 发展中起作用。当空气污染物吸入肺部后,引发局部氧化应激和炎症反应,释放细胞因子 (如与子痫前期发病机制相关的炎症因子 IL-6 等) 进入母体循环系统,并到达胎盘,导致胎盘炎

症、全身氧化应激和母体螺旋动脉重构失败^[40],致使妊娠早期胎盘异常形成。妊娠中期胎盘异常引起的胎盘灌注减少可导致缺氧胎盘释放抗血管生成因子进入母体循环,随后引发内皮功能障碍。PM_{2.5}暴露与血管内皮功能障碍标志物(细胞间黏附分子1、血管细胞黏附分子1)的血液水平升高有关^[41],同时CO可穿过胎盘,其对胎儿血红蛋白的亲合力比氧气大,因此暴露于CO可导致长期并加重缺氧状态,促进有利于HDP发病的病理条件改变,进而导致妊娠晚期HDP的临床表现。此外,妊娠早期接触空气污染物与高密度脂蛋白的增加有关,可加速动脉粥样硬化的进展,成为导致血压升高的另一途径机制^[42]。在基因层面上,N5,10-亚甲基四氢叶酸还原酶(methylenetetrahydrofolate reductase, *MTHFR*)基因C677T多态性中的纯合TT是HDP的危险基因型,该基因型与空气污染的交互作用提高了妊娠期女性对HDP的易感性^[43]。

3 针对空气污染的妊娠期防护

空气污染是一种可补救的环境触发因素,可通过人为干预减轻空气污染程度或降低人与空气污染物接触机会,做好空气污染防护工作对降低妊娠期并发症发病风险有很大益处。政府层面应加强空气质量监管能力,使空气质量信息更透明化。妊娠期妇女应减少有污染室外的活动时间,尤其是在妊娠早期应做好个人防护工作。此外,妊娠前高BMI是GDM的独立危险因素^[44],控制妊娠前BMI在正常范围内(BMI<25 kg/m²)有利于降低妊娠期并发症的发生风险。预防性地补充维生素D(正常情况下400 U/d,若缺乏可加大剂量最高至1 200 U/d)可有效降低GDM患者不良妊娠的发生风险^[45]。妊娠前口服维生素C(1 000 mg/d)、维生素E(400 U/d)有利于减轻在空气污染环境下发生氧化应激和炎症反应,加服叶酸(0.4 mg/d)、钙片(500 mg/d)对妊娠期女性患HDP有预防作用^[46]。

4 小结

虽然目前关于空气污染对妊娠期并发症影响的相关研究还不是很多,且研究结果并不完全一致,但从疾病预防的角度和多数研究结果来看,我们更倾向于认为空气污染的暴露对妊娠期女性

会产生不利影响。目前研究的矛盾主要集中于颗粒物对妊娠期并发症的发病影响,多数研究支持颗粒物暴露为危险因素的观点,少数研究则持不同看法。我们认为这种差异性很可能是各研究中空气污染严重程度不同及组成成分比例差异所造成的,Choe等^[47]的研究结果很好地佐证了这一观点,他们发现妊娠期女性越靠近交通主干道生活,其GDM的发病率就越高,且与颗粒物关联程度越大。关于气溶胶污染物成分对妊娠期并发症的影响观点大致相同,即气溶胶污染物成分为妊娠期并发症发病的危险因素。这可能与气溶胶成分本身的性质有关,气溶胶污染物相比于颗粒物进入肺部后弥散程度更大,更容易被机体吸收。对于O₃暴露危险时间窗的认识尚未达成一致,较多研究偏向于妊娠的中、晚期阶段。

空气污染对妊娠并发症影响的机制尚不明确。根据目前的研究结果,我们认为空气污染物进入体内诱发机体产生氧化应激反应为首要环节,产生ROS或自由基,从而诱发全身或局部的炎症反应,使血液循环系统内炎性因子升高,直接作用于内皮或胰腺等靶组织,或通过抑制组织细胞蛋白的转录表达(葡萄糖转运蛋白2、PPAR γ 等)间接作用加剧妊娠期并发症发病前期病理过程。另外,空气污染物也可通过直接刺激作用于靶器官从而对妊娠期女性健康造成压力。

目前有关空气污染对妊娠期并发症影响的研究仍存在以下不足之处:(1)多数空气污染研究依赖于中央空气监测站的数据,但这些数据无法充分算出空气污染物的空间对比水准;另一部分研究选择使用模型评估空气污染水平,但由于输入数据的限制,模型也会受到不确定性的影响,且大多数研究并未将所有的空气污染物进行依次分层,无法排除其他污染物对所研究对象的干扰。(2)大部分研究并未把遗传因素考虑到协变量中,而遗传因素在糖尿病和高血压病的发病风险中均占较大的比例。

我国是人口大国,空气污染状况严重,但相关的研究尤其是大规模的队列研究并不多,虽然可以借鉴他国的研究成果,但人种差异这一变量是无法忽视的,而且各国空气污染情况差异较大,因此我们还是需要构建自己的队列,开展并完善相关研究,为妊娠期并发症的防治提供强有力的依据。

[参考文献]

- [1] United Nations Environment Programme. Why does air matter?[R/OL]. [2019-03-18]. <https://www.unenvironment.org/explore-topics/air/why-does-air-matter>.
- [2] American Lung Association. State of the air 2013[R/OL]. [2019-03-18]. <http://www.lung.org/associations/states/california/assets/pdfs/sota-2013/sota-2013-full-report>.
- [3] 中华人民共和国生态环境部. 2017 中国生态环境状况公报[R/OL]. (2018-05-31)[2019-03-18]. http://www.mee.gov.cn/hjzl/tj/201805/t20180531_442197.shtml.
- [4] Centers for Disease Control and Prevention. Data on selected pregnancy complications in the United States[R/OL]. [2019-03-18]. <https://www.cdc.gov/reproductivehealth/maternalinfanthealth/pregnancy-complications-data.htm>.
- [5] LAVERY J A, FRIEDMAN A M, KEYES K M, WRIGHT J D, ANANTH C V. Gestational diabetes in the United States: temporal changes in prevalence rates between 1979 and 2010[J]. BJOG, 2017, 124: 804-813.
- [6] CHO N H, SHAW J E, KARURANGA S, HUANG Y, DA ROCHA FERNANDES J D, OHLROGGE A W, et al. IDF diabetes atlas: global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2018, 138: 271-281.
- [7] American Diabetes Association. Gestational diabetes mellitus[J]. Diabetes Care, 2003, 26(Suppl 1): S103-S105.
- [8] FERRARA A. Increasing prevalence of gestational diabetes mellitus: a public health perspective[J]. Diabetes Care, 2007, 30(Suppl 2): S141-S146.
- [9] COUSTAN D R. Gestational diabetes[M]//National Diabetes Data Group of the National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, National Institutes of Health. Diabetes in America. 2nd ed. Bethesda: National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 1995: 703-718.
- [10] RAJAGOPALAN S, BROOK R D. Air pollution and type 2 diabetes: mechanistic insights[J]. Diabetes, 2012, 61: 3037-3045.
- [11] XU X, LIU C, XU Z, TZAN K, ZHONG M, WANG A, et al. Long-term exposure to ambient fine particulate pollution induces insulin resistance and mitochondrial alteration in adipose tissue[J]. Toxicol Sci, 2011, 124: 88-98.
- [12] VAN DEN HOOVEN E H, JADDOE V W, DE KLUIZENAAR Y, HOFMAN A, MACKENBACH J P, STEEGERS E A, et al. Residential traffic exposure and pregnancy-related outcomes: a prospective birth cohort study[J/OL]. Environ Health, 2009, 8: 59. doi: 10.1186/1476-069X-8-59.
- [13] FLEISCH A F, GOLD D R, RIFAS-SHIMAN S L, KOUTRAKIS P, SCHWARTZ J D, KLOOG I, et al. Air pollution exposure and abnormal glucose tolerance during pregnancy: the project Viva cohort[J]. Environ Health Perspect, 2014, 122: 378-383.
- [14] ROBLEDO C A, MENDOLA P, YEUNG E, MÄNNISTÖ T, SUNDARAM R, LIU D, et al. Preconception and early pregnancy air pollution exposures and risk of gestational diabetes mellitus[J]. Environ Res, 2015, 137: 316-322.
- [15] HU H, HA S, HENDERSON B H, WARNER T D, ROTH J, KAN H, et al. Association of atmospheric particulate matter and ozone with gestational diabetes mellitus[J]. Environ Health Perspect, 2015, 123: 853-859.
- [16] SHEN H N, HUA S Y, CHIU C T, LI C Y. Maternal exposure to air pollutants and risk of gestational diabetes mellitus in Taiwan[J/OL]. Int J Environ Res Public Health, 2017, 14. pii: E1604. doi: 10.3390/ijerph14121604.
- [17] FLEISCH A F, KLOOG I, LUTTMANN-GIBSON H, GOLD D R, OKEN E, SCHWARTZ J D. Air pollution exposure and gestational diabetes mellitus among pregnant women in Massachusetts: a cohort study[J/OL]. Environ Health, 2016, 15: 40. doi: 10.1186/s12940-016-0121-4.
- [18] HABERZETTL P, O'TOOLE T E, BHATNAGAR A, CONKLIN D J. Exposure to fine particulate air pollution causes vascular insulin resistance by inducing pulmonary oxidative stress[J]. Environ Health Perspect, 2016, 124: 1830-1839.
- [19] MALMQVIST E, JAKOBSSON K, TINNERBERG H, RIGNELL-HYDBOM A, RYLANDER L. Gestational diabetes and preeclampsia in association with air pollution at levels below current air quality guidelines[J]. Environ Health Perspect, 2013, 121: 488-493.
- [20] PEDERSEN M, OLSEN S F, HALLDORSSON T I, ZHANG C, HJORTEBJERG D, KETZEL M, et al. Gestational diabetes mellitus and exposure to ambient air pollution and road traffic noise: a cohort study[J]. Environ Int, 2017, 108: 253-260.
- [21] PAN S C, HUANG C C, LIN S J, CHEN B Y, CHAN C C, LEON GUO Y L. Gestational diabetes mellitus was related to ambient air pollutant nitric oxide during early gestation[J]. Environ Res, 2017, 158: 318-323.
- [22] LIN Y T, JUNG C R, LEE Y L, HWANG B F. Associations between ozone and preterm birth in women who develop gestational diabetes[J]. Am J Epidemiol, 2015, 181: 280-287.
- [23] YI L, WEI C, FAN W. Fine-particulate matter (PM_{2.5}), a risk factor for rat gestational diabetes with altered blood glucose and pancreatic GLUT2 expression[J]. Gynecol Endocrinol, 2017, 33: 611-616.
- [24] LAMB R E, GOLDSTEIN B J. Modulating an oxidative-

- inflammatory cascade: potential new treatment strategy for improving glucose metabolism, insulin resistance, and vascular function[J]. *Int J Clin Pract*, 2008, 62: 1087-1095.
- [25] BROOK R D, URCH B, DVONCH J T, BARD R L, SPECK M, KEELER G, et al. Insights into the mechanisms and mediators of the effects of air pollution exposure on blood pressure and vascular function in healthy humans[J]. *Hypertension*, 2009, 54: 659-667.
- [26] VAN DEN HOOVEN E H, DE KLUIZENAAR Y, PIERIK F H, HOFMAN A, VAN RATINGEN S W, ZANDVELD P Y, et al. Chronic air pollution exposure during pregnancy and maternal and fetal C-reactive protein levels: the Generation R Study[J]. *Environ Health Perspect*, 2012, 120: 746-751.
- [27] LARINI A, BOCCI V. Effects of ozone on isolated peripheral blood mononuclear cells[J]. *Toxicol In Vitro*, 2005, 19: 55-61.
- [28] CORZO C, GRIFFIN P R. Targeting the peroxisome proliferator-activated receptor- γ to counter the inflammatory milieu in obesity[J]. *Diabetes Metab J*, 2013, 37: 395-403.
- [29] CERIELLO A, MOTZ E. Is oxidative stress the pathogenic mechanism underlying insulin resistance, diabetes, and cardiovascular disease? The common soil hypothesis revisited[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2004, 24: 816-823.
- [30] BASS V, GORDON C J, JAREMA K A, MACPHAIL RC, CASCIO W E, PHILLIPS P M, et al. Ozone induces glucose intolerance and systemic metabolic effects in young and aged Brown Norway rats[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2013, 273: 551-560.
- [31] UMESAWA M, KOBASHI G. Epidemiology of hypertensive disorders in pregnancy: prevalence, risk factors, predictors and prognosis[J]. *Hypertens Res*, 2017, 40: 213-220.
- [32] MENDOLA P, TANDON R, PARKER J, KRAVETS N, MACKAY A. Delivery hospitalization complicated by preeclampsia in relation to ambient particulate matter exposure prior to admission in the United States, 1999-2005[J/OL]. *Epidemiology*, 2009, 20: S62. doi: 10.1097/01.ede.0000362894.31975.f2.
- [33] VAN DEN HOOVEN E H, DE KLUIZENAAR Y, PIERIK F H, HOFMAN A, VAN RATINGEN S W, ZANDVELD P Y, et al. Air pollution, blood pressure, and the risk of hypertensive complications during pregnancy: the Generation R Study[J]. *Hypertension*, 2011, 57: 406-412.
- [34] PEDERSEN M, STAYNER L, SLAMA R, SØRENSEN M, FIGUERAS F, NIEUWENHUIJSEN M J, et al. Ambient air pollution and pregnancy-induced hypertensive disorders: a systematic review and meta-analysis[J]. *Hypertension*, 2014, 64: 494-500.
- [35] ZHU Y, ZHANG C, LIU D, HA S, KIM S S, POLLACK A, et al. Ambient air pollution and risk of gestational hypertension[J]. *Am J Epidemiol*, 2017, 186: 334-343.
- [36] SAVITZ D A, ELSTON B, BOBB J F, CLOUGHERTY J E, DOMINICI F, ITO K, et al. Ambient fine particulate matter, nitrogen dioxide, and hypertensive disorders of pregnancy in New York City[J]. *Epidemiology*, 2015, 26: 748-757.
- [37] ASSIBEY-MENSAH V, GLANTZ J C, HOPKE P K, JUSKO T A, THEVENET-MORRISON K, CHALUPA D, et al. Ambient wintertime particulate air pollution and hypertensive disorders of pregnancy in Monroe County, New York[J]. *Environ Res*, 2019, 168: 25-31.
- [38] HU H, HA S, ROTH J, KEARNEY G, TALBOTT E O, XU X. Ambient air pollution and hypertensive disorders of pregnancy: a systematic review and meta-analysis[J]. *Atmos Environ* (1994), 2014, 97: 336-345.
- [39] RUDRA C B, WILLIAMS M A, SHEPPARD L, KOENIG J Q, SCHIFF M A. Ambient carbon monoxide and fine particulate matter in relation to preeclampsia and preterm delivery in western Washington State[J]. *Environ Health Perspect*, 2011, 119: 886-892.
- [40] RISOM L, MØLLER P, LOFT S. Oxidative stress-induced DNA damage by particulate air pollution[J]. *Mutat Res*, 2005, 592(1/2): 119-137.
- [41] BIND M A, BACCARELLI A, ZANOBETTI A, TARANTINI L, SUH H, VOKONAS P, et al. Air pollution and markers of coagulation, inflammation, and endothelial function: associations and epigenvironment interactions in an elderly cohort[J]. *Epidemiology*, 2012, 23: 332-340.
- [42] XU X, HU H, HA S, ROTH J. Ambient air pollution and hypertensive disorder of pregnancy[J]. *J Epidemiol Community Health*, 2014, 68: 13-20.
- [43] YANG Y L, YANG H L, SHIAO S P K. Meta-prediction of *MTHFR* gene polymorphisms and air pollution on the risk of hypertensive disorders in pregnancy worldwide[J/OL]. *Int J Environ Res Public Health*, 2018, 15. pii: E326. doi: 10.3390/ijerph15020326.
- [44] 李艺,段丽娜,陈静,罗德红. 孕前体重指数与妊娠期糖尿病发生风险及妊娠结局的相关性研究[J]. *现代预防医学*, 2019, 46: 262-264, 273.
- [45] 毛书辉,王娜. 妊娠期糖尿病孕妇补充维生素D的效果及对妊娠结局影响[J]. *中国现代医生*, 2019, 57: 54-57.
- [46] 吴立涛. 叶酸及多种微量元素的补充对妊娠期高血压疾病的预防作用[J]. *中外医学研究*, 2018, 16: 20-21.
- [47] CHOE S A, KAUDERER S, ELIOT M N, GLAZER K B, KINGSLEY S L, CARLSON L, et al. Air pollution, land use, and complications of pregnancy[J]. *Sci Total Environ*, 2018, 645: 1057-1064.