

PM_{2.5}对雌鼠生殖内分泌水平和妊娠结局的影响

张丰泉¹,董恩恒¹,王茂²,张红阳¹,吴卫东^{1*}

(1. 新乡医学院公共卫生学院新乡市大气污染健康效应与干预重点实验室,河南 新乡 453000; 2. 新乡医学院第三附属医院门诊部,河南 新乡 453000)

【摘要】 目的 研究PM_{2.5}对雌性大鼠生殖内分泌激素水平和妊娠结局的影响。方法 30只雌鼠随机分为对照组(生理盐水)、低剂量PM_{2.5}组(1.5 mg/kg)和高剂量PM_{2.5}组(37.5 mg/kg)。PM_{2.5}暴露10 d,采集孕前血液后合笼,妊娠第19天时,处死大鼠,采集并分离血清,用ELISA试剂盒测定妊娠前后血清中雌二醇(estradiol, E2)、孕酮(progesterone, PROG)、绒毛膜促性腺激素(chorionic gonadotropin, CG)、黄体生成素(luteinizing hormone, LH)和促卵泡生成素(follicle-stimulating hormone, FSH)激素水平;剖宫观察胎鼠情况。**结果** 对照组、低剂量组和高剂量组的活胎率分别为90.77%、59.49%和60.27%。与对照组相比,低剂量组和高剂量组胎鼠的活胎率均明显降低($P < 0.05$)。与对照组相比,PM_{2.5}能够明显降低各暴露组雌鼠妊娠前后血中E2、PROG、CG和LH水平($P < 0.05$)。与对照组相比,低剂量PM_{2.5}暴露组雌鼠妊娠前血中FSH变化不明显($P > 0.05$),但高剂量组血中FSH明显降低($P < 0.05$)。**结论** PM_{2.5}可能通过影响内分泌激素分泌水平而影响妊娠结局。

【关键词】 PM_{2.5}; 激素; 妊娠结局; 大鼠

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-4847(2017) 04-0455-06

Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2017.04.019

Effects of PM_{2.5} on reproductive hormone levels and pregnancy outcome in female rats

ZHANG Feng-quan¹, DONG En-heng¹, WANG Mao², ZHANG Hong-yang¹, WU Wei-dong^{1*}

(1. Key Laboratory for Air Pollution Health Effects and Intervention of Xinxiang, School of Public Health, Xinxiang Medical University, Xinxiang 453000, China; 2. Outpatient Department, the Third Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University, Xinxiang 453000)

【Abstract】 Objective To study the effects of PM_{2.5} on reproductive hormone levels and pregnancy outcome in female rats. **Methods** Thirty healthy 4-week old female Sprague-Dawley rats were randomly divided into the control group (normal saline), low dose of PM_{2.5} (1.5 mg/kg) group and high dose of PM_{2.5} (37.5 mg/kg) group. After the blood samples were collected, the animals were exposed to PM_{2.5} for 10 days, and then the rats were mated. On the 19th day of pregnancy, the rats were sacrificed for pregnancy outcome observation and blood samples were collected for hormone test. The blood hormone levels were detected using an ELISA kit. **Results** The live fetus rates in the control, low dose PM_{2.5} and high dose PM_{2.5} groups were 90.77%, 59.49% and 60.27%, respectively ($P < 0.05$). The live fetus rates in the low dose PM_{2.5} and high dose PM_{2.5} groups were significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$). PM_{2.5} decreased the levels of E2, PROG, CG and LH ($P < 0.05$), compared with that in the control group. Although the blood levels of FSH were not significantly different between the low dose and control groups ($P > 0.05$), the level of FSH in the high dose group was significantly decreased ($P < 0.05$). **Conclusions** PM_{2.5} may affect pregnancy outcome through influencing the hormone levels.

【Key words】 PM_{2.5}; Hormone; Pregnancy outcome; Rats

Corresponding author: WU Wei-dong. Email: wdwu2013@126.com

[基金项目] 河南省高校科技创新团队支持计划(14IRTSTHN017)。

[作者简介] 张丰泉(1985-),男,实验师,硕士,研究方向:颗粒物对健康的影响。Email: zhangfengquan29@126.com

[通讯作者] 吴卫东(1963-),男,教授,研究方向:空气污染与健康。Email: wdwu2013@126.com

最新发布的环境公报显示,2014 年我国 161 个检测城市中,90% 以上的城市年空气质量未能达标,主要空气污染物是颗粒物^[1]。颗粒物中尤其是 PM_{2.5} 对人体的健康有广泛的损害效应,是 I 型糖尿病^[2]、心血管疾病^[3]、呼吸系统疾病^[4]、哮喘^[5] 等疾病的发生、发展中均起重要作用的环境危害因子。颗粒物的健康损害效应成为热点研究内容之一。

PM_{2.5} 是空气动力学直径小于 2.5 μm 的细颗粒物。相比于 PM₁₀ 和总悬浮微粒,PM_{2.5} 因其能够进入肺泡,且有 50% 的 PM_{2.5} 会滞留肺泡中并进入血液,因而 PM_{2.5} 对人体的危害性更大^[6]。目前 PM_{2.5} 是否会对孕妇及胎儿发育产生有害影响还存在很大的争议,流行病学调查结果表明 PM_{2.5} 能够影响妊娠结局,当孕妇暴露 PM_{2.5} 时,胎儿的发育会受到抑制,致使早产儿和低出生体重新生儿^[7,8]。但 Darrow 等^[9] 和 Gehring 等^[10] 的研究却得出相反的结果,他们发现孕妇暴露于 PM_{2.5} 并未影响胎儿的发育。而且目前鲜有关于 PM_{2.5} 对机体内分泌和妊娠结局相关性影响的研究报道。本文将雌性大鼠暴露 PM_{2.5},观察其对雌性大鼠妊娠前后体内激素水平和妊娠结局的影响,从而证明 PM_{2.5} 是否对雌鼠具有一定的生殖毒性作用。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物

30 只 4 周龄清洁级 SD 雌性大鼠,体重 80 ~ 100 g,购于北京维通利华实验动物技术有限公司【SCXK(京)2012-0001】,大鼠饲养于河南省生物精神病学重点实验室【SYXK(豫)2014-0005】。

1.1.2 实验仪器与试剂

大流量粉尘采样器(TE6070,美国 Tisch Environmental);真空冷冻干燥机(2-4LD Plus,德国 Marin Christ 公司);酶标仪(Enspire,美国 PerkinElmer 公司);超声清洗器(KQ-500E,昆山市超声仪器有限公司);ELISA 试剂盒(EK-Bioscience,上海酶研生物科技有限公司)。

1.2 方法

1.2.1 PM_{2.5} 收集和悬液制备

用大流量粉尘采样器于新乡医学院高层建筑楼顶(采样点周边无明显遮挡物及污染源)将 PM_{2.5} 收集在聚四氟乙烯滤膜上。采样时间:2015 年 12 月 1 日至 2016 年 1 月 31 日,每次连续采样 24 h。采样

结束后将滤膜取下并用锡纸包裹,置于干燥器中 48 h。然后将滤膜剪成 1 cm² 左右的小块,放入含有 50 mL 超纯水的烧杯中,超声震荡 30 min × 2 次,8 层纱布过滤震荡液,将滤液置于真空冷冻干燥机中冻干。将收集到的 PM_{2.5} 用生理盐水配置成不同浓度的 PM_{2.5} 悬液(对照:0 mg/mL、低浓度:2 mg/mL 和高浓度:50 mg/mL),4℃ 保存,用前摇匀。

1.2.2 实验动物分组

适应性喂养 1 周后,将 30 只雌鼠随机分为对照组(生理盐水)、低剂量组(1.5 mg/kg)和高剂量组(37.5 mg/kg),每组 10 只。

1.2.3 雌鼠 PM_{2.5} 气管滴注

采用吸入式大鼠气管滴注法^[11]对雌鼠进行 PM_{2.5} 吸入暴露。乙醚将大鼠麻醉后,称量大鼠体重,用棉线挂住上切牙垂直悬空,用镊子将大鼠舌头拉出,移液器吸取 PM_{2.5} 悬液并注入舌根部,然后快速捏住大鼠的鼻腔,迫使其通过口腔呼吸从而使 PM_{2.5} 悬液吸入肺内,当听到湿罗音时,则表明滴注成功。滴注完成后,将大鼠放回鼠笼,自由饮水、进食。大鼠连续滴注 PM_{2.5} 悬液 10 d,然后进行后续实验。

1.2.4 大鼠采血

第 10 天滴注 PM_{2.5} 悬液完成 24 h 后,将大鼠用乙醚麻醉,采用眶静脉丛取血法收集大鼠血液约 5 mL,静置 20 min,1000 r/min × 15 min 离心收集血清,标记为妊娠前血清,-80℃ 储存待测。

1.2.5 雌鼠妊娠结局观察

雌鼠采血 24 h 后,阴道涂片法观察雌鼠发情情况,将处于发情期的雌鼠按 2:1 的比例与雄鼠合笼,于第 2 天观察阴道是否有精子,如有则表示已完成交配,并记作妊娠第 0.5 天。当妊娠第 19 天时,将雌鼠麻醉并解剖,先采用心脏取血法收集血液约 5 mL,分离血清,标记为妊娠后血清。同时解剖子宫,观察妊娠结局,记录胎鼠总数量、活胎数、非活胎数(死胎/畸胎/吸收胎)。

1.2.6 雌鼠内分泌相关激素检测

收集血清后,用 ELISA 试剂盒检测血清中 E2、PROG、CG、LH 和 FSH 含量。按照试剂盒说明进行操作,将各激素标准品梯度稀释,取 50 μL 标准品和样品分别加入酶标包被板中,37℃ 温育 30 min,洗涤液洗涤各孔,弃去洗涤液,加入 50 μL 酶标试剂(空白对照不加),温育 30 min 后,充分洗涤并加入显色剂,37℃ 避光显色 10 min。用酶标

仪检测各孔吸光值,绘制标准曲线,计算样品血清中激素含量。

1.3 统计分析

应用 SPSS 12.0 分析软件进行统计学分析。妊娠结局的数据采用卡方检验进行分析;多组间内分泌相关结果采用单因素方差分析,组间比较时,方差齐时采用 LSD 法检验,方差不齐时采用 Games-Howell 法检验。以 $P < 0.05$ 为差异有显著性。

2 结果

2.1 $PM_{2.5}$ 对妊娠结局的影响

表 1 不同剂量 $PM_{2.5}$ 对妊娠结局的影响

Tab. 1 Effects of different doses $PM_{2.5}$ on pregnancy outcome in the rats

组别 Groups	活胎 Live birth		非活胎 Non-live birth	
	活胎数 Number	活胎率/% Rate	胎数 Number	死胎/畸胎/吸收胎/% Fetal resorption rate
对照组 CON	59	90.77	6	9.23
低剂量组 Low dose	47	59.49	32	40.51 *
高剂量组 High dose	44	60.27	29	39.73 *

注: * $P < 0.05$ vs 对照组。

Note. * $P < 0.05$, vs the control group.

2.2 $PM_{2.5}$ 对雌鼠生殖内分泌激素的影响

2.2.1 $PM_{2.5}$ 对雌鼠体内雌二醇水平的影响

对照组、低剂量组和高剂量组雌鼠暴露 $PM_{2.5}$ 10 d 后,血清中 E2 的含量分别是 (241.88 ± 32.04) 、 (139.16 ± 22.41) ng/L 和 (109.08 ± 16.36) ng/L。与对照组相比,妊娠前低剂量组和高剂量组雌鼠血中 E2 均明显降低,差异有显著性 ($P = 0.011$ 和 0.003) (图 1)。

妊娠后三组雌鼠血中的 E2 均不同程度的升高。对照组、低剂量组和高剂量组雌鼠妊娠后血中 E2 的含量分别是 (620.49 ± 69.39) 、 (416.69 ± 53.97) ng/L 和 (318.47 ± 30.99) ng/L。妊娠后 E2 在三组间的变化情况与妊娠前相似,与对照组相比,妊娠后低剂量组和高剂量组雌鼠血中 E2 均明显降低 ($P = 0.023$ 和 0.005) (图 1)。

虽然与低剂量组相比,高剂量组雌鼠血中 E2 的含量有所降低,但两者之间的差异无显著性 ($P > 0.05$)。

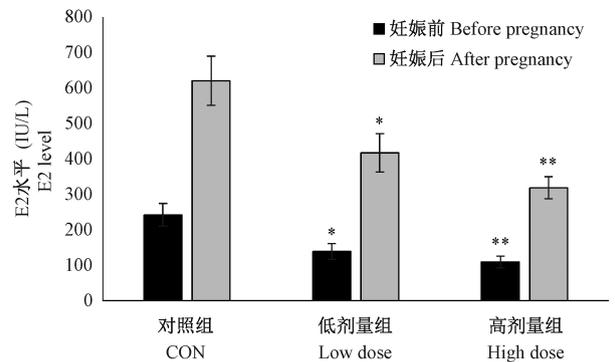
2.2.2 $PM_{2.5}$ 对雌鼠体内孕酮水平的影响

不同剂量 $PM_{2.5}$ 对雌鼠体内 PROG 水平的影响见图 2。与对照组血清中 PROG (5543.89 ± 283.02) pmol/L 相比,妊娠前低剂量 $PM_{2.5}$ 暴露组血中 PROG (5379.27 ± 404.66) pmol/L 水平变化不明显 ($P = 0.718$),而高剂量 $PM_{2.5}$ 暴露组血中 PROG (4309.24

不同剂量 $PM_{2.5}$ 对妊娠结局的影响结果见表 1。对照组、低剂量组和高剂量组的活胎率分别为 90.77%、59.49% 和 60.27%。与对照组相比,低剂量组和高剂量组的活胎率均明显降低,而非活胎(死胎/畸胎/吸收胎)率明显升高 ($\chi^2 = 17.957, P = 0.000$ 和 $\chi^2 = 16.892, P = 0.000$)。高剂量 $PM_{2.5}$ 暴露组的活胎率高于低剂量 $PM_{2.5}$ 暴露组的活胎率,但差异无显著性 ($\chi^2 = 0.087, P = 0.768$)。

± 222.64) pmol/L 则明显降低 ($P = 0.021$),同时高剂量 $M_{2.5}$ 暴露组血中 PROG 也明显低于低剂量 $M_{2.5}$ 暴露组,差异有显著性 ($P = 0.039$)。

与对照组相比,妊娠后低剂量组和高剂量组血中 PROG 水平均明显降低,差异有显著性 ($P = 0.022$ 和 0.036)。低剂量组和高剂量组血中 PROG 水平变化差异无显著性 ($P = 0.898$)。



注: * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ VS 对照组。

图 1 不同剂量 $PM_{2.5}$ 对 E2 水平的影响

Note. * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, vs the control group.

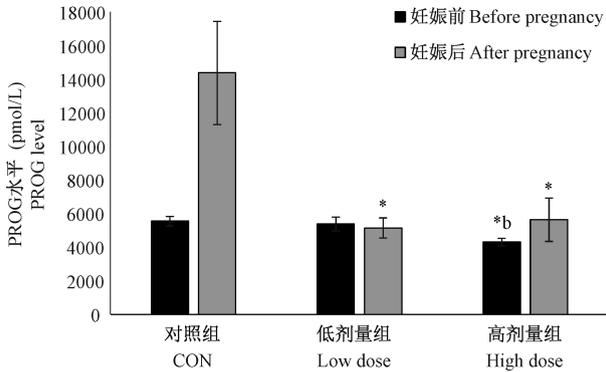
Fig. 1 Effects of different doses $PM_{2.5}$ on the E2 levels in the rats

2.2.3 $PM_{2.5}$ 对雌鼠体内绒毛膜促性腺激素水平的影响

妊娠前对照组、低剂量组和高剂量组雌鼠血中

CG 含量分别为 (152.86 ± 14.60) IU/L、 (108.96 ± 6.29) IU/L 和 (101.98 ± 6.14) IU/L。与对照组相比低剂量组和高剂量组雌鼠血中 CG 均明显降低 ($P = 0.021$ 和 0.016)。妊娠后低剂量组 CG 含量 (28.65 ± 2.08) IU/L 和高剂量组 CG 含量 (25.94 ± 1.42) IU/L 均低于对照组 CG 含量 (39.81 ± 3.19) IU/L ($P = 0.009$ 和 0.003) (图 3)。

低剂量组血中 CG 和高剂量组血中 CG 水平变化不明显, 差异无显著性 ($P > 0.05$)。



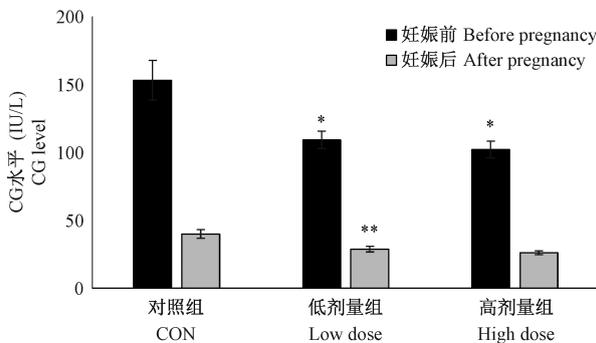
注: * $P < 0.05$, vs 对照组, ^b $P < 0.05$, vs 低剂量组。

图 2 不同剂量 PM_{2.5} 对 PROG 水平的影响

Note. * $P < 0.05$, vs the control group;

^b $P < 0.05$, vs the low dose PM_{2.5} group.

Fig. 2 Effects of different doses of PM_{2.5} on the PROG level in the rats



注: * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, vs 对照组。

图 3 不同剂量 PM_{2.5} 对 CG 水平的影响

Note. * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, vs the control group.

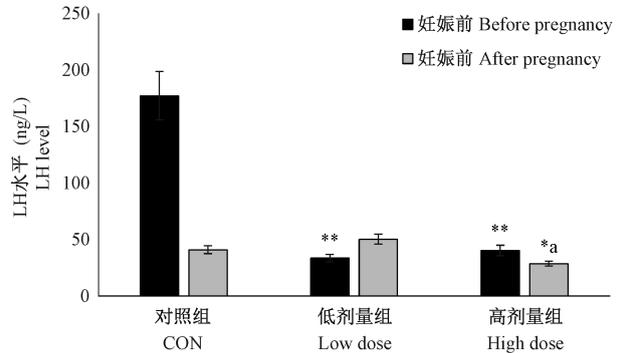
Fig. 3 Effects of different doses PM_{2.5} on the CG level in the rats

2.2.4 PM_{2.5}对雌鼠体内促黄体生成素水平的影响

妊娠前对照组、低剂量组和高剂量组雌鼠血中 LH 含量分别为 (177.01 ± 21.29) ng/L、 (33.51 ± 3.38) ng/L 和 (40.14 ± 4.69) ng/L。与对照组相比,低剂量组和高剂量组雌鼠血中 LH 均明显降低

($P = 0.000$ 和 0.000)。虽然低剂量组血中 LH 高于高剂量组,但差异无显著性 ($P = 0.697$) (图 4)。

妊娠后对照组、低剂量组和高剂量组雌鼠血中 LH 含量分别为 (40.88 ± 3.63) ng/L、 (50.01 ± 4.44) ng/L 和 (28.53 ± 2.23) ng/L。低剂量组血中 LH 水平高于对照组,但差异无显著性 ($P > 0.05$);高剂量组血中 LH 水平则明显低于对照组和低剂量组 ($P = 0.030$ 和 0.001) (图 4)。



注: * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ vs 对照组。

图 4 不同剂量 PM_{2.5} 对 LH 水平的影响

Note. * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, vs the control group; ^a $P < 0.01$, vs the low dose PM_{2.5} group.

Fig. 4 Effects of different doses PM_{2.5} on the LH level in the rats

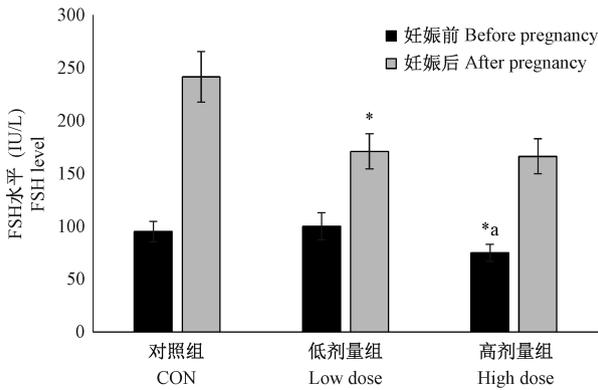
2.2.5 PM_{2.5}对雌鼠体内促卵泡激素水平的影响

不同剂量 PM_{2.5} 对雌鼠体内 FSH 水平的影响见图 5。妊娠前对照组、低剂量组和高剂量组雌鼠血中 FSH 含量分别为 (95.07 ± 9.61) IU/L、 (99.98 ± 12.79) IU/L 和 (74.84 ± 8.11) IU/L。与对照组相比,只有高剂量组雌鼠血中 FSH 明显降低了 ($P = 0.006$)。妊娠后,与对照组 (241.59 ± 24.05) IU/L 相比,低剂量组 (170.89 ± 16.54) IU/L 和高剂量组 (166.27 ± 16.74) IU/L 均明显降低 ($P = 0.043$ 和 0.048)。

妊娠前低剂量组血中 FSH 水平明显高于高剂量组血中 FSH 水平 ($P = 0.003$),妊娠后两组间 FSH 水平变化不明显,差异无显著性 ($P = 0.901$)。

3 讨论

我国近些年来空气污染越来越严重,特别是颗粒物已成为主要的污染物,严重威胁人群健康。PM_{2.5}是颗粒物的重要组成成分,其能进入肺泡,并进入血液循环系统中,从而对多器官造成损害。已有研究证实,PM_{2.5}不仅对心肺系统有明显的损伤作



注: * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, vs 对照组

组, ^a $P < 0.01$, vs 低剂量组。

图 5 不同剂量 $PM_{2.5}$ 对 FSH 水平的影响

Note. * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, vs the control group, ^a $P < 0.01$, vs the low dose $PM_{2.5}$ group.

Fig. 5 Effects of different doses $PM_{2.5}$ on the FSH level in the rats

用^[3-5], Wong 等^[12]的研究表明 $PM_{2.5}$ 能使癌症的发病率明显升高。另外有研究证实 $PM_{2.5}$ 对卵巢细胞有损伤作用,能够降低卵巢细胞的活性,并诱发细胞内的氧化应激反应^[13]。但目前关于 $PM_{2.5}$ 对女性生殖系统及妊娠结局的相关性还存在争议。本研究以收集的自然大气 $PM_{2.5}$ 为暴露因素,研究 $PM_{2.5}$ 对雌鼠内分泌和妊娠结局的影响。

颗粒物可在人一生的任何阶段产生作用,妊娠期是胎儿发育的重要时期。Saenen 等^[14]调查发现妊娠期暴露 $PM_{2.5}$ 可使胎盘中 3-硝基酪氨酸水平升高,诱发胎盘的氮化应激,进而影响妊娠结局。本研究结果显示,对照组胎鼠的活胎率达到了 90.77%,而低剂量 $PM_{2.5}$ 暴露组和高剂量 $PM_{2.5}$ 暴露组胎鼠的活胎率分别只有 59.49% 和 60.27%,活胎率明显低于对照组的活胎率,由此可见,孕前暴露 $PM_{2.5}$ 同样能够影响妊娠结局,能显著降低活胎率。这一结果与已有研究报道^[7,8,14]相一致,提示我们无论是妊娠前暴露 $PM_{2.5}$ 还是妊娠时暴露 $PM_{2.5}$ 均会对母体及胎儿产生不良影响。另外,本次研究中,高剂量 $PM_{2.5}$ 暴露组和低剂量 $PM_{2.5}$ 暴露组间的活胎率虽有差别,但差异无显著性,这可能是由于雌鼠对 $PM_{2.5}$ 比较敏感,较低浓度的 $PM_{2.5}$ 即可使雌鼠发生明显的不良反应,严重影响妊娠结局。洪新如等^[15]在研究 $PM_{2.5}$ 对小鼠妊娠结局影响时,发现胎鼠的活胎率随 $PM_{2.5}$ 暴露剂量的增加而降低,这一结果与本次实验的结果不太一致,本次实验低剂量的 $PM_{2.5}$ 即可以明显降低胎鼠的存活率,对孕鼠的妊娠结局产生明显的影

响,而更高剂量的 $PM_{2.5}$ 并未使活胎率进一步降低,这可能与不同种属实验动物对 $PM_{2.5}$ 的敏感性不同有关,另外不同季节的 $PM_{2.5}$ 的化学组成成分也是有差异^[16],这也会对实验结果有一定的影响,但具体的原因还有待进一步研究证实。

颗粒物毒性作用机制主要包含细胞的氧化损伤、促炎性反应、DNA 损伤、促凝血作用^[17]。研究发现胎盘中瘦素基因甲基化和氧化应激与 $PM_{2.5}$ 的作用有相关性^[14,18]。Liu 等^[19]研究结果显示当孕鼠暴在妊娠的第 10 天和 18 天时暴露于 15 mg/kg $PM_{2.5}$,孕鼠胎盘炎症反应和血液高凝状态增强,而氧化应激反应则不明显。由此可见颗粒物对妊娠的影响机制是复杂的。雌鼠体内生殖相关内分泌激素主要通过下丘脑—腺垂体—卵巢轴进行调节^[20],内分泌水平变化对妊娠及结局起重要作用。本研究结果显示, $PM_{2.5}$ 能明显降低 E2、PROG、CG、LH 和 FSH 水平,且妊娠前后 5 种激素的变化趋势相似,高剂量 $PM_{2.5}$ 暴露组和低剂量 $PM_{2.5}$ 暴露组激素水平均较对照组激素水平明显降低,由此可见 $PM_{2.5}$ 能够影响雌鼠体内内分泌激素的分泌水平,进而影响雌鼠的妊娠结局。但雌鼠血中各激素水平并随 $PM_{2.5}$ 暴露剂量的增大而进一步明显降低,高剂量 $PM_{2.5}$ 组和低剂量 $PM_{2.5}$ 组间的激素水平变化无差异,这一结果与本研究妊娠结局相一致。

由本次研究的结果,我们推测 $PM_{2.5}$ 可通过影响生殖内分泌激素分泌水平而影响妊娠结局。

参 考 文 献

- [1] 中华人民共和国环境保护部. 2014 中国环境状况公报 [EB/OL]. <http://jcs.mep.gov.cn/hjzl/zkgb/2013zkbg>, 2015-5-19.
- [2] Malmqvist E, Larsson HE, Jonsson I, et al. Maternal exposure to air pollution and type 1 diabetes-accounting for genetic factors [J]. Environ Res, 2015, 140: 268-274.
- [3] Du YX, Xu XH, Chu M, et al. Air particulate matter and cardiovascular disease: the epidemiological, biomedical and clinical evidence [J]. J Thorac Dis. 2016, 8(1): E8-E19.
- [4] Li R, Jiang N, Liu Q, et al. Impact of air pollutants on outpatient visits for acute respiratory outcomes [J]. Int J Environ Res Public Health. 2017, 14(1): E47.
- [5] Dales R, Chen L, Frescura AM et al. Acute effects of outdoor air pollution on forced expiratory volume in 1s: A panel study of schoolchildren with asthma [J]. Eur Respir J. 2009, 34(2): 316-323.
- [6] Valavanidis A, Fiotakis K, Vlachogianni T. Airborne particulate matter and human health: toxicological assessment and importance of size and composition of particles for oxidative damage and

- carcinogenic mechanisms [J]. *J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev.* 2008, 26(4): 339–362.
- [7] Rappazzo KM, Daniels JL, Messer LC, et al. Exposure to fine particulate matter during pregnancy and risk of preterm birth among women in New Jersey, Ohio, and Pennsylvania, 2000–2005 [J]. *Environ Health Perspect.* 2014, 122(9): 992–997.
- [8] Warren J, Fuentes M, Herring A, et al. Spatial-temporal modeling of the association between air pollution exposure and preterm birth: identifying critical windows of exposure [J]. *Biometrics.* 2012, 68(4): 1157–1167.
- [9] Darrow LA, Klein M, Flanders WD, et al. Ambient air pollution and preterm birth: a time-series analysis [J]. *Epidemiology.* 2009, 20(5): 689–698.
- [10] Gehring U, Wijga AH, Fischer P, et al. Traffic-related air pollution, preterm birth and term birth weight in the PIAMA birth cohort study [J]. *Environ Res.* 2011, 111(1): 125–135.
- [11] 晋乐飞, 吴卫东, 张巧, 等. 吸入式气管滴注法的建立 [J]. *郑州大学学报(医学版)*, 2015, 50(1): 75–78.
- [12] Wong CM, Tsang H, Lai HK, et al. Cancer mortality risks from long-term exposure to ambient fine particle [J]. *Cancer Epidem Bioma.* 2016, 25(5): 839–845.
- [13] 郭辰, 毕婷婷, 陈世杰, 等. 大气细颗粒物对 CHO 细胞的损伤作用及天然物质的拮抗机制 [J]. *生态毒理学报*, 2015, 10(3): 101–111.
- [14] Saenen ND, Vrijens K, Janssen BG, et al. Placental nitrosative stress and exposure to ambient air pollution during gestation: a population study [J]. *Am J Epidemiol.* 2016, 184(6): 442–449.
- [15] 洪新如, 王育梅, 刘超斌, 等. 大气颗粒物暴露对小鼠妊娠和胚胎发育的影响 [J]. *中华妇产科杂志*, 2011, 46(1): 45–51.
- [16] 胡丙鑫, 汤莉莉, 张宁红, 等. 南京市不同季节大气亚微米颗粒物化学组分在线观测研究 [J]. *环境科学学报*, 2017, 37(3): 853–862.
- [17] Nel A, Xia T, Mädler L, et al. Toxic potential of materials at the nanolevel [J]. *Science.* 2006, 311(5761): 622–627.
- [18] Saenen ND, Vrijens K, Janssen BG, et al. Lower placental leptin promoter methylation in association with fine particulate matter air pollution during pregnancy and placental nitrosative stress at birth in the ENVIRONAGE Cohort [J]. *Environ Health Perspect.* 2017, 125(2): 262–268.
- [19] Liu Y, Wang L, Wang F, et al. Effect of fine particulate matter (PM_{2.5}) on rat placenta pathology and perinatal outcomes [J]. *Med Sci Monit.* 2016, 22: 3274–3280.
- [20] 姚慧娟, 徐嘉兴, 马尚清, 等. 雌、雄大鼠去势对 HPA 轴分泌功能影响的比较 [J]. *中国实验动物学报*, 2015, 23(1): 97–100.

[收稿日期] 2017–05–04