

锰与妊娠期并发症和出生结局的研究进展

吴 研¹, 王苏苏², 冉秀芳², 颜崇淮^{1,2}

(1. 上海交通大学公共卫生学院, 上海 200025; 2. 上海交通大学医学院附属新华医院/
教育部和上海市环境与儿童健康重点实验室, 上海 200092)

[摘 要] 锰是一种人体必需微量元素, 参与骨形成、糖脂代谢、抗氧化防御及神经递质合成等关键生理过程, 并且其生物学效应呈现的典型剂量依赖性双向调节特征使其具有深度研究的价值。日益严重的环境污染加剧了人群锰暴露, 而孕妇和胎儿因胎盘主动转运和生理需求增加成为高危人群。本文总结了近年来锰暴露与母婴健康的研究进展, 综述了锰与妊娠并发症和胎儿出生结局之间复杂的关联, 为深入研究锰暴露与母婴健康关系提供了重要的工作基础和思路。

[关键词] 锰; 暴露; 妊娠期并发症; 出生结局

Doi: 10.3969/j.issn.1673-5293.2026.01.002

[中图分类号] R173

[文献标识码] A

[文章编号] 1673-5293(2026)01-0011-07

Research progress on the associations between manganese exposure and pregnancy complications and birth outcomes

WU Yan¹, WANG Susu², RAN Xiufang², YAN Chonghuai^{1,2}

(1. Shanghai Jiao Tong University School of Public Health, Shanghai 200025, China; 2. Ministry of Education-Shanghai Key Laboratory of Children's Environmental Health, Xinhua Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200092, China)

[Abstract] Manganese (Mn), an essential trace element, plays a crucial role in various physiological processes including osteogenesis, carbohydrate and lipid metabolism, antioxidant defense, and neurotransmitter synthesis. Its biological effects are characterized by a dose-dependent biphasic regulatory pattern, which warrants further investigation. With the increasing levels of environmental pollution, population-wide exposure to Mn has risen significantly, particularly affecting pregnant women and fetuses who are considered high-risk groups due to enhanced placental transport capacity and increased physiological requirements during pregnancy. This review summarizes recent research advances on Mn exposure and maternal and child health (MCH) and discusses the complex associations between Mn and pregnancy complications as well as fetal birth outcomes. It aims to provide a comprehensive foundation and conceptual framework for future studies on the impact of Mn exposure on MCH.

[Key words] manganese; exposure; pregnancy complication; fetal birth outcome

锰是人体必需微量元素, 在生长、发育和维持健康方面发挥重要作用, 作为多种酶(如超氧化物歧化酶、精氨酸酶等)的重要构成要素参与营养素的代谢、骨形成、血糖调节、自由基防御系统, 以及脑的氨清除和神经递质合成等过程, 其摄入的主要途径是膳食和饮水^[1]。当摄入量低于必需阈值时可能引发锰缺乏相关症候群。然而, 锰也是一种潜在的毒性物质, 过量锰暴露会干扰身体的自我平衡机制, 产生不良结果, 如神经、代谢、肝脏等毒性损害。因此, 锰元素的生物学效应存在显著的双向调节特性, 其生

理作用呈现典型的剂量依赖性特征, 表现为 U 型曲线^[2-3]。在工业化进程加速推进的背景下, 锰污染已演变为全球性环境健康风险, 对孕妇和婴幼儿等易感人群的影响尤为显著。本文就近十年来锰与母婴健康关系的研究进展作一综述。

1 锰的来源与人体摄入

1.1 环境锰污染的来源

锰的用途十分广泛, 涉及医药、化肥、钢铁、化工、电池、玻璃、陶瓷、烟火和合金等行业, 锰矿开采

[收稿日期] 2025-08-01

[基金项目] 国家重点研发计划项目(2017YFC1600500); 国家自然科学基金(82304087)

[作者简介] 吴 研(2001—), 女, 硕士研究生, 研究方向: 环境与儿童健康。

[通讯作者] 颜崇淮, 主任医师。

和冶炼、化石燃料燃烧等是环境中锰污染的主要来源^[4]。此外,汽油中使用甲基环戊二烯三羰基添加剂曾经造成部分国家大气中锰的严重污染^[5]。

1.2 人体锰来源与摄入标准

锰元素的常见来源是食物,锰天然存在于各种食物中,包括绿色蔬菜、全谷物、大米、坚果、茶叶和动物产品等。饮用水中的锰也是重要来源之一,水中锰浓度因地区而异,范围在1~100 $\mu\text{g/L}$ 。人类通过饮食和饮水摄入很容易满足人体锰需求,因此在一般人群中锰缺乏症极为罕见^[6]。锰作为人体必需微量元素,每日摄入量有一定的限制。美国医学研究所(Institute of Medicine, IOM)的膳食营养素参考摄入量(Dietary Reference Intakes, DRIs)指出,成人锰的适宜摄入量约为男性2.0mg/天,女性1.8mg/天;儿童为1.2~1.5mg/天;但是孕妇和哺乳期妇女因为复杂的生理因素对锰的需求量增加,DRIs分别为2.0和2.6mg/天。另外将9~11mg/天列为成人摄入的可耐受上限(tolerable upper intake level, UL),儿童UL为2~6mg/天,根据年龄不同而变化,该剂量范围可能不会对人体健康造成不良影响。世界卫生组织建议饮用水中的锰含量为 $\leq 0.08\text{mg/L}$ ^[7]。我国饮用水中锰含量的限值执行国家标准《生活饮用水卫生标准》(GB 5749-2022)为 $\leq 0.1\text{mg/L}$ ^[8]。如果通过饮食和饮水摄入过量的锰,可能产生健康风险。

2 锰水平的测定范围

2.1 锰的代谢与生物检测

实验室通常用全血、血浆、血清、红细胞、尿液等生物样本评估体内锰水平,常用检测方法为原子吸收光谱法和电感耦合等离子体质谱法。人体锰吸收主要在小肠,特别是十二指肠,吸收率约3%~5%,吸收后大部分与 β 球蛋白、转铁蛋白、白蛋白等结合进入肝脏^[9]。血液中锰主要以 Mn^{2+} 存在,可迅速被二价金属转运蛋白1主动摄入红细胞,并与血红蛋白结合,约占全血锰含量的三分之二,血小板和白细胞中锰主要以Mn-SOD的形式存在于线粒体中,约占全血锰的30%^[7-8]。全血锰水平是反映体内锰营养状态的重要生物标志物;血清和血浆中锰比全血锰约低一个数量级^[9-10]。鉴于锰由消化道经粪便的排泄占比高达95%,只有少量锰通过尿液排出,因此

尿锰不宜作为锰暴露的首选生物标志物^[11]。

2.2 人体锰水平

美国罗切斯特马约临床实验室提出正常人群全血锰参考值范围为4.7~18.3 $\mu\text{g/L}$ ^[12];18岁及以上人群血清锰水平参考值范围为0.5~1.2 $\mu\text{g/L}$ ^[13];孕晚期全血锰水平参考值范围为4.9~20.3 $\mu\text{g/L}$ ^[14]。健康人尿锰水平的正常范围通常小于1 $\mu\text{g/g}$ 肌酐^[11]。美国政府工业卫生学家会议(American Conference of Governmental Industrial Hygienists, ACGIH)基于神经毒性风险确定全血锰的生物暴露指数为50 $\mu\text{g/L}$ ^[15]。

锰水平也可能因研究对象的生活环境、年龄、性别和健康状况而异。Rükgauer等^[16]检测不同年龄组儿童血中必需微量元素的水平,发现血清锰浓度随年龄增长而降低,儿童早期血清锰呈现相对较高水平,这一现象或归因于新生儿及婴儿肠道对锰的吸收效率显著高于成人。Oulhote等^[17]分析2011—2012年美国NHANES数据发现,在所有年龄段女性血锰水平都显著高于男性,可能是女性比男性对锰的吸收率更高所致。此外,妊娠期女性血锰水平显著高于非妊娠期女性,这可能反映了妊娠期由于胎儿生长需求增加了孕妇对锰的吸收,并且血锰水平会随孕龄的增加逐步升高,分娩前达到高峰^[10,15-16]。

3 锰与母婴健康的关系

孕妇需要充足的营养来维持自身和胎儿的需求,妊娠期间的任何营养素的缺乏或者过剩可能影响正常的妊娠过程,产生妊娠期并发症、不良出生结局等^[18]。在妊娠期,锰可跨胎盘屏障从母体进入胎儿体内,因此,孕妇的锰营养状况可能会影响孕妇自身及胎儿的生长发育,接下来将探讨孕期锰营养状况与母婴健康的关系。

3.1 母体锰水平与妊娠并发症的关联

3.1.1 妊娠高血压综合征

有关孕期锰水平与妊娠高血压综合征(pregnancy-induced hypertension, PIH)关系研究发现,锰与PIH之间存在相关性,但结果尚不一致。

Hernandez-Castro等^[19]基于美国Project Viva前瞻性队列研究发现,孕妇妊娠早期红细胞锰中位数为16.2ng/g(折算为全血锰8.4 $\mu\text{g/L}$)。随着锰水

平升高,妊娠期高血压(gestational hypertension, GH)发生风险存在降低趋势,但是未达到统计学显著水平($OR=0.89, 95\%CI:0.56\sim1.41$)。Borghese 等^[20]发现妊娠早期血锰水平每增加 1 倍, GH 风险显著降低 33%。然而,也有研究提示妊娠中期锰水平增高可能是 PIH 发生的潜在危险因素。Soomro 等^[21]基于加拿大 APrON 队列($n=420$)研究发现妊娠中期全血锰几何均数为 $15.42\mu g/L$,随着锰浓度增加, PIH 发病风险显著升高($OR=1.07, 95\%CI:1.01\sim1.14$),提示妊娠中期锰暴露与 PIH 风险呈正相关。

Liu 等^[22]基于 Project Viva 队列($n=1\,312$)研究发现,孕早期红细胞锰中位数为 $16.2ng/g$,与锰水平在低三分位组($Q1, \leq 14.3ng/g$)的孕妇相比, Q2 组($14.4\sim18.7ng/g$)及 Q3 组($\geq 18.8ng/g$)孕妇发生先兆子痫(preeclampsia, PE)的风险分别降低 19%($P>0.05$)和 50%($P<0.05$),说明妊娠早期红细胞锰浓度越高, PE 的发生风险越低,且呈剂量依赖性。Hernandez-Castro 等^[19]研究发现,随着妊娠早期红细胞锰含量的增加, PE 风险降低 58%($P>0.05$)。同时, Borghese 等^[20]发现妊娠早、晚期随着全血锰水平的升高, PE 的发生风险早期降低 13%($P>0.05$),晚期降低 6%($P>0.05$)。虽然发现该两项研究结果未达到统计学意义的显著性,但显示较高锰水平可能降低 PE 发生的风险,提示较高的血锰水平是 PE 的保护性因素。

综上,由于检测样本、样本量、暴露窗口期和锰暴露水平等因素的不同,可能会影响不同研究中锰与 GH 和 PE 存在不同的关联,但是总体上呈现妊娠早期高锰水平是 PIH 的保护性因素。这种关联的可能机制是抗氧化酶 Mn-SOD 负责清除与高血压相关的线粒体氧化应激中的活性氧(reactive oxygen species, ROS)^[23],并且胎盘线粒体中的氧化应激可能参与 PE 发生发展的病理过程^[24]。而低锰水平可能会降低 Mn-SOD 的活性,最终导致 ROS 的积累,从而发展为 GH 甚至严重到发展成 PE^[23]。同理,妊娠早期相对较高血锰水平可以通过增强 Mn-SOD 的活性降低 GH 和 PE 的发生风险。

3.1.2 妊娠期糖尿病

现有多项研究探讨锰元素与妊娠期糖尿病(ges-

tational diabetes mellitus, GDM)之间的关系。Tatsuta 等^[25]在日本 JECS 项目中发现, 78 964 名孕妇妊娠中晚期全血锰浓度最高五分位组($Q5, 19.50\sim51.80ng/g$)与最低五分位组($Q1, 3.06\sim11.90ng/g$)相比,结果显示 GDM 发病风险显著升高 33%,提示孕中晚期锰暴露可能是 GDM 发病的一个潜在危险因素。Li 等^[26]基于中国 TJMCH 队列发现 2 327 名孕妇妊娠早期的血浆锰水平中位数为 $6.01\mu g/L$, GDM 组($7.33\mu g/L$)显著高于非 GDM 组($5.90\mu g/L$);与血浆锰水平处于最低四分位数组($Q1, <4.64\mu g/L$)孕妇相比, Q3 组($6.01\sim8.04\mu g/L$)孕妇患 GDM 的风险是其 2.31 倍; Q4 组($\geq 8.04\mu g/L$)孕妇患 GDM 的风险更是高达 3.35 倍;并且血浆锰水平每增加 1 个标准差($0.53\mu g/L$), GDM 风险升高 28%,说明 GDM 的风险随锰水平升高而增加。

然而,也有其他研究未发现妊娠期间高锰状态与 GDM 风险增加存在显著关联。Wu 等^[27]进行单因素分析未发现血浆锰与 GDM 之间存在显著相关性,但多因素分析模型在纳入其他微量元素(V、Cr、Co、Ni、Se)后,锰与 GDM 风险呈显著正相关($OR=1.83, 95\%CI:1.30\sim2.59$),提示锰可能受其他元素协同作用促进 GDM 的发展。

体外实验为高锰水平影响胰岛素分泌的机制提供了更直接的证据。在大鼠胰岛素瘤细胞系(INS-1832/13 细胞)模拟胰腺 β 细胞的实验发现,不同浓度的锰暴露组($12.5\mu M, 25.0\mu M, 50.0\mu M$)均显著抑制葡萄糖刺激的胰岛素分泌,胰岛素分泌量较对照组降低 57%~64%。研究发现进入线粒体的锰抑制了呼吸链关键酶活性,减少三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)生成,阻断葡萄糖刺激的胰岛素分泌信号通路。这一机制在高糖环境下尤为显著,提示在高锰暴露下线粒体功能障碍是诱导糖代谢紊乱的核心环节。但该实验中锰浓度远高于人体正常血锰水平,提示锰在高暴露(如职业接触或环境污染)情况下可能通过该机制增加患糖尿病的风险^[28]。

综上,细胞实验发现过量高锰暴露会抑制胰岛素分泌;流行病学研究虽然部分结果没有达到显著性,但是总体上呈现高锰会促进 GDM 发展的趋势,可能由于不同项目的研究类型、检测样本、样本量、暴露窗口等造成干扰,因此还需要进一步大型前瞻性队列研究和动物实验来验证。高锰会促进 GDM

发展的机制可能是过量锰可以诱导 ROS 生成,抑制 Mn-SOD 活性,加剧 β 细胞线粒体的氧化应激,诱导炎症因子,干扰胰岛素信号传导,导致 β 细胞功能障碍和胰岛素分泌受损^[29];过量锰也可以通过激活超氧化物解偶联蛋白 2 通路,抑制葡萄糖刺激的胰岛素分泌^[30]。

3.1.3 流产

锰在妊娠和胎儿发育中起重要作用,生理范围内母体锰水平与婴儿出生体重直接相关,过量锰暴露会产生胚胎毒性,甚至可能增加流产风险。马勇等^[31]对锰作业男性开展病例对照实验,发现焊工妻子的自然流产率显著高于对照组($OR=1.94, 95\%CI: 1.23\sim3.06$),控制混杂因素后锰暴露是引起自然流产的唯一危险因素。而在普通人群的横断面研究中并未发现这一关联。Lu 等^[32]在中国南京研究了 195 名妊娠 12 周内的孕妇(92 例流产病例,103 例正常对照)全血锰水平,发现对照组孕妇锰中位数为 $4.33\mu g/L$,流产组为 $4.09\mu g/L$,两组锰浓度无显著差异;与最低四分位数组(对照组 $Q1\leq 3.30\mu g/L$;流产组 $Q1\leq 2.42\mu g/L$)相比,其他各组的流产风险均无统计学差异。Skalnaya 等^[33]也发现血清锰水平与流产之间无显著关联。提示普通人群血锰浓度范围内的锰水平与流产风险之间并无显著关联。

目前关于锰暴露对流产影响的流行病学和实验机制类研究国内外报道较少,在已有流行病学研究中,多数都是采用横断面调查,样本量小,观察期短,对结局的观察主要依靠被访者的回顾,可能存在偏倚。由于高水平锰对胚胎可能具有致死性,因此职业性锰暴露是流产的危险因素;同时锰作为必需微量元素,在普通人群中,锰与流产的关系还需进一步观察和研究。

3.2 锰水平与胎儿不良出生结局的关联

3.2.1 低出生体重

近年来多项研究致力于探讨孕期锰暴露与胎儿出生体重之间复杂的剂量-效应关系,发现其关联呈现非线性关系且受人群特征影响。Cassidy-Bushrow 等^[34]基于 WHEALS 队列($n=145$),通过检测每一颗乳牙的不同位置锰含量可反映不同孕期的锰暴露情况,结果发现,妊娠中晚期锰水平每增加 1 个单位,出生体重 Z 评分显著增加 0.21,且在女性胎儿

中关联更强,提示该研究所涉及的宫内锰暴露水平可能促进胎儿的生长并存在性别差异。然而,更多研究支持锰水平与低出生体重(low birth weight, LBW)之间存在 U 型关联,与出生体重呈倒 U 型关联。Xia 等^[35]在中国湖北的巢式病例对照研究($n=816$)中发现,孕妇尿锰与 LBW 呈 U 型关联,拐点为 $0.43\mu g/g$ 肌酐。与尿锰中三分位组($0.30\sim1.16\mu g/g$ 肌酐)相比,最低($\leq 0.30\mu g/g$ 肌酐)和最高三分位组($\geq 1.16\mu g/g$ 肌酐)均与 LBW 风险增加相关,仅最高三分位组具有显著性($OR=2.04, 95\%CI: 1.12\sim3.72$),且在女性胎儿和年轻母亲(<28 岁)中更显著。Eum 等^[3]通过韩国 MOCEH 队列($n=331$)报道母亲分娩时血锰水平与出生体重呈倒 U 型关联,峰值在 $30\sim35\mu g/L$,低于 $16.9\mu g/L$ 或高于 $26.9\mu g/L$ 均增加 LBW 风险。另两项研究也提示孕妇全血锰与婴儿出生体重呈倒 U 型关系,拐点分别为 $31\mu g/L$ 和 $41.8\mu g/L$,偏离拐点时出生体重开始下降^[34-35]。

值得注意的是,不同暴露窗口期和所检测的指标可能影响关联方向。Ashley-Martin 等^[15]基于加拿大 MIREC 队列($n=1\ 519$)发现,与中间暴露组($8.2\sim18.1\mu g/L$)相比,妊娠晚期全血锰 $<8.2\mu g/L$ (第 10 百分位)时,出生体重平均降低 83.3g;脐血/母血锰比值为 $0.5\sim12.3$,且每增加 1 单位,出生体重降低 29.4g;结果提示孕晚期低锰及脐带血高锰均可能抑制胎儿生长。而 Chen 等^[36]的研究未发现脐血锰与出生体重的显著关联,提示母体锰监测可能比脐带血锰更具预测价值。

在动物实验中也观察到孕期锰暴露与出生体重之间存在关联。Sanchez 等^[37]为研究孕期锰暴露对母鼠和胎鼠的毒性作用,在小鼠孕期第 6 至 15 天,每天皮下注射不同浓度的氯化锰,第 18 天处死孕鼠获得胎鼠称量体重,研究发现与未暴露组相比,母体锰暴露($\geq 4mg/kg/day$)时每窝胎鼠的平均体重呈剂量依赖性下降。总结上述研究发现锰与低出生体重存在 U 型关联,可能因母体金属锰暴露与妊娠过程的基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)相关,而部分 MMPs 是炎症和氧化应激的标志物,结果提示锰可能通过 MMPs 介导的途径影响胎儿出生体重^[38]。

3.2.2 早产

孕期锰暴露与自发性早产 (spontaneous preterm birth, SPB) 的关系受到广泛关注, 且存在一定争议。Han 等^[39] 基于北京出生队列的巢式病例对照研究 (含 244 例 SPB 及 1:1 匹配对照) 发现, 孕晚期血浆锰浓度最高三分位组 ($>1.470\mu\text{g/L}$) 的 SPB 风险显著增加 65%; 亚组分析显示, 该关联存在于正常体重产妇 ($OR=2.07, 95\%CI: 1.18\sim3.61$), 无胎膜早破产妇 ($OR=3.93, 95\%CI: 2.00\sim7.74$), 且在无胎膜早破产妇中存在剂量依赖关系 ($P<0.01$)。类似地, Hao 等^[40] 在中国山西巢式病例对照研究中发现, 孕早期血清锰最高四分位组 ($>4.299\mu\text{g/L}$) 的 SPB 风险增至 2.46 倍, 提示孕早期高锰暴露对 SPB 具有潜在风险。Ashrap 等^[41] 基于波多黎各 PROTECT 队列的研究, 综合考虑了社会心理因素的影响, 发现在心理应激的孕妇中, 全血锰水平每增加一个四分位距 (interquartile range, IQR), SPB 发病风险升高 268%, 提示心理应激可能会放大锰的生殖毒性。

Kim 等^[42] 分析美国 LIFECODES 队列数据 ($n=390$) 发现孕晚期尿锰每增加一个 IQR, SPB 发病风险升高 14%, 但未达到显著性 ($P>0.05$)。Tsuji 等^[43] 利用 JECS 大数据亦未发现全血锰与早产的关联, 该研究推测可能与人群锰暴露水平未达毒性阈值有关。值得注意的是, 不同研究的差异可能源于研究设计类型、测定锰水平的生物样本、锰暴露水平、暴露窗口和人群差异等。

总体而言, 高锰暴露可能会导致 SPB 的风险显著增加。早产的发生与炎症和氧化应激密切相关。锰暴露通过产生 ROS 破坏氧化还原平衡, 可损伤线粒体功能并消耗抗氧化防御系统, 诱导胎盘和子宫肌层氧化应激, 导致宫缩启动和胎膜早破^[39,44]。锰通过激活 NF- κ B 通路促进促炎细胞因子 (如 IL-1 β 、IL-6) 释放, 产生宫缩, 引发早产^[45]。

3.2.3 小于胎龄儿

关于锰与小于胎龄儿 (small for gestational age, SGA) 关联的研究结论尚存在争议。Ashrap 等^[46] 基于 PROTECT 队列 ($n=812$) 探讨妊娠早期和晚期锰暴露与 SGA 的关联, 发现与全血锰最低三分位组 ($<10.1\mu\text{g/L}$) 相比, 最高三分位 ($\geq 12.8\mu\text{g/L}$) 组发生 SGA 的风险降低 15% ($P>0.05$); 研究还发

现锰与 SGA 的关联可能存在时间窗口效应, 孕早期锰水平与 SGA 无显著关联, 而孕晚期锰水平每增加 1 个 IQR, SGA 风险降低 38% ($P<0.05$), 提示孕晚期适当锰暴露可能存在保护作用。Takatani 等^[47] 基于 JECS 队列 93 739 对母婴数据, 探讨孕妇妊娠中期/晚期金属铅、镉、汞、硒和锰暴露与 SGA 发生风险的关联, 锰浓度最高四分位组 ($\geq 18.70\text{ng/g}$) 比最低四分位组 ($\leq 12.60\text{ng/g}$) 的 SGA 风险显著降低 7.5%; 金属混合效应分析发现, 锰是唯一对 SGA 发生有显著负向贡献的金属元素, 且权重最高, 而铅、硒等呈正向贡献。Freire 等^[48] 基于西班牙 INMA 项目中 327 个母婴对 (其中 SGA 为 20 人), 分析了胎盘组织锰水平与出生结局的关联, 发现与最低三分位组相比, 最高三分位组 SGA 的发生风险降低 4% ($P>0.05$)。

这些研究提示, 妊娠晚期锰水平适当升高是 SGA 的保护性因素, 且发现锰与 SGA 的关联可能有时间窗口效应。机制研究发现, 锰作为 Mn-SOD 的必需辅因子, 适量的高锰水平可减少胎盘氧化应激, 维持胎儿生长环境。并且胎盘锰浓度每增加 10%, 孕周延长 0.04 周 ($95\%CI: 0.01\sim0.07$), 间接支持锰通过延长孕期促进胎儿成熟, 降低 SGA 风险^[48]。

4 结论与展望

综上所述, 锰作为人体非常重要的必需微量元素, 兼具生理功能与潜在毒性, 其生物学效应呈现显著的剂量依赖特征和双向调节特性。母体锰水平与母婴健康的关系十分复杂。本研究讨论的孕妇锰暴露情况均是正常人群的环境锰暴露水平, 在妊娠并发症方面, 孕妇适当的高血锰水平与妊娠高血压综合征发生风险降低相关; 但过量锰暴露则会促进妊娠期糖尿病的发展; 锰与流产是否存在关联目前尚不明确。在出生结局方面, 锰与低出生体重基本呈 U 型关联; 高水平锰暴露会导致自发性早产的风险显著增加; 孕晚期适当高锰水平是 SGA 的保护因素。

值得注意的是, 由于研究类型、研究方法、生物样本、样本量、检测方法、暴露窗口期、指标、混杂因素等不同, 各研究所得出的结论具有一定局限性, 因此分析锰的暴露情况相对复杂。另外, 现有研究仍然存在很多空白, 如锰的作用机制未完全明确、暴露窗口期动态评估不足等未得到充分探讨, 以及混合

金属暴露的交互作用易被忽视。并且关于锰这种必需微量元素分析,应该考虑采用线性和非线性结合的分析方式,更能全面客观地反映锰对结局的影响。未来需要深入研究机制、优化研究方案,通过多学科协作,为锰暴露相关母婴健康风险的精准预防与控制提供科学依据。

[参考文献]

- [1] Obeng S K, Kulháněk M, Balík J, et al. Manganese: from soil to human health—a comprehensive overview of its biological and environmental significance[J]. *Nutrients*, 2024, 16(20): 3455.
- [2] Aschner M, Guilarte T R, Schneider J S, et al. Manganese: recent advances in understanding its transport and neurotoxicity[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2007, 221(2): 131-147.
- [3] Eum J H, Cheong H K, Ha E H, et al. Maternal blood manganese level and birth weight: a MOCEH birth cohort study[J]. *Environ Health*, 2014, 13(1): 31.
- [4] 李婉赫, 张林, 刘建文, 等. 锰与儿童健康研究进展[J]. *微量元素与健康研究*, 2023, 40(1): 64-68.
- [5] Barceloux D G. Manganese[J]. *J Toxicol Clin Toxicol*, 1999, 37(2): 293-307.
- [6] Horning K J, Caito S W, Tipps K G, et al. Manganese is essential for neuronal health[J]. *Annu Rev Nutr*, 2015, 35: 71-108.
- [7] WHO. Guidelines for drinking-water quality: small water supplies. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240088740>.
- [8] 国家市场监督管理总局、中国国家标准化管理委员会. 生活饮用水卫生标准(GB 5749-2022)[S]. 2022.
- [9] Au C, Benedetto A, Aschner M. Manganese in Seukaryotes: the role of dmt1[J]. *Neurotoxicology*, 2008, 29(4): 569-576.
- [10] Milne D B, Sims R L, Ralston N V. Manganese content of the cellular components of blood[J]. *Clin Chem*, 1990, 36(3): 450-452.
- [11] Baj J, Flieger W, Barbachowska A, et al. Consequences of disturbing manganese homeostasis[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(19): 14959.
- [12] Mayo Clinic Laboratories Rochester. Manganese, Blood. <https://mml.testcatalog.org/show/MNB>.
- [13] Mayo Clinic Laboratories Rochester. Manganese, Serum. <https://mml.testcatalog.org/show/MNS>.
- [14] Ashley-Martin J, Dodds L, Arbuckle T E, et al. Maternal and cord blood manganese (Mn) levels and birth weight: the MIREC birth cohort study[J]. *Int J Hyg Environ Health*, 2018, 221(6): 876-882.
- [15] American Conference of Governmental Industrial Hygienists. 2025 TLVs and BEIs[M]. ACGIH, 2025.
- [16] Rügauer M, Klein J, Kruse-Jarres J D. Reference values for the trace elements copper, manganese, selenium, and zinc in the serum/plasma of children, adolescents, and adults[J]. *J Trace Elem Med Biol*, 1997, 11(2): 92-98.
- [17] Oulhote Y, Mergler D, Bouchard M F. Sex- and age-differences in blood manganese levels in the U.S. general population: national health and nutrition examination survey 2011-2012[J]. *Environ Health*, 2014, 13: 87.
- [18] Wrottesley S V, Lamper C, Pisa P T. Review of the importance of nutrition during the first 1 000 days: maternal nutritional status and its associations with fetal growth and birth, neonatal and infant outcomes among African women[J]. *J Dev Orig Health Dis*, 2016, 7(2): 144-162.
- [19] Hernandez-Castro I, Rifas-Shiman S L, Lin P-ID, et al. First trimester prenatal metal mixtures, vitamins, and hypertensive disorders of pregnancy in the project viva cohort Viva[J]. *Environ Int*, 2024, 190: 108909.
- [20] Borghese M M, Fisher M, Ashley-Martin J, et al. Individual, independent, and joint associations of toxic metals and manganese on hypertensive disorders of pregnancy: results from the MIREC Canadian pregnancy cohort[J]. *Environ Health Perspect*, 2023, 131(4): 47014.
- [21] Soomro M H, England-Mason G, Liu J, et al. Associations between the chemical exposome and pregnancy induced hypertension[J]. *Environ Res*, 2023, 237: 116838.
- [22] Liu T, Hivert M F, Rifas-Shiman S L, et al. Prospective association between manganese in early pregnancy and the risk of preeclampsia[J]. *Epidemiol*, 2020, 31(5): 677-680.
- [23] Li L, Yang X. The essential element manganese, oxidative stress, and metabolic diseases: links and Interactions [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2018, 2018: 7580707.
- [24] Wang Y, Walsh S W. Placental mitochondria as a source of oxidative stress in pre-eclampsia[J]. *Placenta*, 1998, 19(8): 581-586.
- [25] Tatsuta N, Iwai-Shimada M, Nakayama S F, et al. Association between whole blood metallic elements concentrations and gestational diabetes mellitus in Japanese

- women; the Japan environment and children's study[J]. *Environ Res*, 2022, 212: 113231.
- [26] Li Q, Zhang G, Lin L, et al. Plasma manganese levels and risk of gestational diabetes mellitus: a prospective cohort study[J]. *Environ Sci Technol*, 2022, 56(22): 15860-15868.
- [27] Wu T, Li T, Zhang C, et al. Association between plasma trace element concentrations in early pregnancy and gestational diabetes mellitus in Shanghai, China [J]. *Nutrients*, 2022, 15(1): 115.
- [28] Dover E N, Patel N Y, Stýblo M. Impact of in vitro heavy metal exposure on pancreatic β -cell function[J]. *Toxicol Lett*, 2018, 299: 137-144.
- [29] O'Neal S L, Zheng W. Manganese toxicity upon overexposure: a decade in review [J]. *Curr Environ Health Rep*, 2015, 2(3): 315-328.
- [30] Anetor J I, Asiribo O A, Adedapo K S, et al. Increased plasma manganese, partially reduced ascorbate, 1 and absence of mitochondrial oxidative stress in type 2 diabetes mellitus: implications for the superoxide uncoupling protein 2 (UCP-2) pathway [J]. *Biol Trace Elem Res*, 2007, 120(1-3): 19-27.
- [31] 马勇, 王虔. 锰对电焊男工生殖结局的影响[J]. *中华劳动卫生职业病杂志*, 1996, 14(1): 37-38.
- [32] Lu Y, Zhang Y, Guan Q, et al. Exposure to multiple trace elements and miscarriage during early pregnancy: a mixtures approach[J]. *Environ Int*, 2022, 162: 107161.
- [33] Skalnaya M G, Tinkov A A, Lobanova Y N, et al. Serum levels of copper, iron, and manganese in women with pregnancy, miscarriage, and primary infertility [J]. *J Trace Elem Med Biol*, 2019, 56: 124-130.
- [34] Cassidy-Bushrow A E, Wu K-HH, Sitarik A R, et al. In utero metal exposures measured in deciduous teeth and birth outcomes in a racially-diverse urban cohort [J]. *Environ Res*, 2019, 171: 444-451.
- [35] Xia W, Zhou Y, Zheng T, et al. Maternal urinary manganese and risk of low birth weight: a case-control study [J]. *BMC Public Health*, 2016, 16: 142.
- [36] Chen L, Ding G, Gao Y, et al. Manganese concentrations in maternal-infant blood and birth weight [J]. *Environ Sci Pollut Res Int*, 2014, 21(9): 6170-6175.
- [37] Sánchez D J, Domingo J L, Llobet J M, et al. Maternal and developmental toxicity of manganese in the mouse [J]. *Toxicol Lett*, 1993, 69(1): 45-52.
- [38] Au F, Bielecki A, Blais E, et al. Blood metal levels and third trimester maternal plasma matrix metalloproteinases (MMPs) [J]. *Chemosphere*, 2016, 159: 506-515.
- [39] Han W, Zheng W, Wang A, et al. Association of maternal plasma manganese with the risk of spontaneous preterm birth: a nested case-control study based on the Beijing birth cohort study (BBCS) in China [J]. *Nutrients*, 2023, 15(6): 1413.
- [40] Hao Y, Yan L, Pang Y, et al. Maternal serum level of manganese, single nucleotide polymorphisms, and risk of spontaneous preterm birth: a nested case-control study in China [J]. *Environ Pollut*, 2020, 262: 114187.
- [41] Ashrap P, Aker A, Watkins D J, et al. Psychosocial status modifies the effect of maternal blood metal and metalloid concentrations on birth outcomes [J]. *Environ Int*, 2021, 149: 106418.
- [42] Kim S S, Meeker J D, Carroll R, et al. Urinary trace metals individually and in mixtures in association with preterm birth [J]. *Environ Int*, 2018, 121: 582-590.
- [43] Tsuji M, Shibata E, Morokuma S, et al. The association between whole blood concentrations of heavy metals in pregnant women and premature births: The Japan Environment and Children's Study (JECS) [J]. *Environ Res*, 2018, 166: 562-569.
- [44] Martinez-Finley E J, Gavin C E, Aschner M, et al. Manganese neurotoxicity and the role of reactive oxygen species [J]. *Free Radic Biol Med*, 2013, 62: 65-75.
- [45] Di Renzo G C, Tosto V, Giardina I. The biological basis and prevention of preterm birth [J]. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2018, 52: 13-22.
- [46] Ashrap P, Watkins D J, Mukherjee B, et al. Maternal blood metal and metalloid concentrations in association with birth outcomes in northern puerto rico [J]. *Environ Int*, 2020, 138: 105606.
- [47] Takatani T, Eguchi A, Yamamoto M, et al. Individual and mixed metal maternal blood concentrations in relation to birth size: an analysis of the Japan Environment and Children's Study (JECS) [J]. *Environ Int*, 2022, 165: 107318.
- [48] Freire C, Amaya E, Gil F, et al. Placental metal concentrations and birth outcomes: the Environment and Childhood (INMA) project [J]. *Int J Hyg Environ Health*, 2019, 222(3): 468-478.

[专业责任编辑: 杨文方]

[中文编辑: 刘昕田; 英文编辑: 孙梦菲]