DOI：10.12287/j.issn.2096-8965.20250104

孕期多金属暴露与子代健康

周叶欣怡[1]，金岚菲[2]，陈光弟[1]*

（1.浙江大学公共卫生学院，浙江 杭州 310058；
2.浙江大学医学院附属邵逸夫医院，浙江 杭州 310020）

【摘要】近年来，孕期金属暴露对子代健康的影响已引起广泛关注。胎儿时期是环境污染物暴露的敏感窗口，即使低剂量的金属暴露也可能影响胎儿的正常生长发育，进而影响儿童期乃至成年期的健康。最新研究提示胎盘在金属暴露与子代健康的关联中起重要作用。在实际暴露情境中，孕妇常同时暴露于多种金属，因此，本文旨在系统梳理多金属暴露与子代健康之间的流行病学研究现状，并探讨胎盘在这一过程中可能涉及的潜在生物学机制。

【关键词】孕期；多金属暴露；子代健康

中图分类号：R114 **文献标识码**：A **文章编号**：2096-8965（2025）01-0029-07

Prenatal multi-metal exposure and offspring health

Zhou Yexinyi[1], Jin Lanfei[2], Chen Guangdi[1]*

(1. School of Public Health, Zhejiang University, Hangzhou 310058, Zhejiang, China;
2. Sir Run Run Shaw Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310020, Zhejiang, China)

【**Abstract**】In recent years, the effects of prenatal metal exposure on offspring health have attracted widespread attention. The fetal period is a sensitive window for exposure to environmental pollutants, during which even low-dose metal exposure may disrupt normal growth and development, with potential health consequences extending from childhood into adulthood. Recent research has highlighted the crucial role of the placenta in mediating the relationship between metal exposure and offspring health. In real-world exposure scenarios, pregnant women are often exposed to multiple metals simultaneously. This review aims to systematically summarize current epidemiological research on the association between prenatal multi-metal exposure and offspring health and to explore the potential biological mechanisms involving the placenta in this process.

【**Keywords**】Pregnancy; Multi-metal exposure; Offspring health

0 前言

近年来，环境污染物对母婴健康的长期影响逐渐成为公共卫生研究的关注点。胎儿发育阶段因其快速的细胞分化和器官形成特征，被认为是环境毒性物质作用的敏感窗口期。即使低剂量的环境污染物暴露也可能对胎儿产生不利影响，导致低出生体重、早产等不良出生结局[1]。生命早期作为个体生

收稿日期：2025-02-10；**修回日期**：2025-03-03

通信作者：陈光弟（1979-），男，浙江瑞安人，教授，主要从事环境理化因素健康效应及机制方面的研究，E-mail: chenguangdi@zju.edu.cn

长发育的关键时期，此时的健康状况不仅反映个体当下的情况，还与成年后的心血管疾病、肥胖、糖尿病等疾病的发生密切相关[2]。因此，探究影响胎儿生长发育的环境危险因素至关重要。

金属是一类长期存在于环境中的潜在污染物质，孕期母体可能通过饮食、呼吸道吸入等途径暴露于金属。孕期多金属暴露指孕期同时暴露于2种及以上的金属。日常生活中，人类通常会同时接触多种化学物质，而非仅接触单一金属。多金属混合暴露的效应可能与单一金属效应之和存在差异。研究[3-4]表明，部分金属可通过胎盘从母亲转移到胎儿，或蓄积于胎盘干扰胎盘功能，从而对胎儿产生影响。

因此，本文旨在系统梳理金属混合暴露与子代健康之间的流行病学研究现状，并探讨胎盘在这一过程中可能涉及的潜在生物学机制。

1 孕期多金属暴露与出生结局

1.1 早产

早产是指妊娠不足37周分娩。全球范围内早产的发生率约为11%，且呈逐年上升趋势。每年由于早产及其相关并发症导致的死亡，占新生儿（出生28天内）死亡的35%，占5岁以下儿童死亡的18%，是导致儿童死亡的首要原因[5]。

孕期多金属暴露与早产风险增加显著相关。上海的一项巢式病例对照研究[6]检测了孕早期血样中的6种金属元素，多种混合暴露模型结果均提示孕期暴露于金属混合物与早产风险显著增加相关，其中钒（V）对早产的效应最大。美国一项基于417例母子对的研究[7]根据全血、血清和尿液中24种金属的暴露模式，将参与者分为6个亚组，与对照组（最低暴露亚组）相比，最高暴露亚组的早产风险增加至2.9倍（95%*CI*：1.1~6.1）。基于青藏高原的一项研究[8]检测了孕期尿液中22种金属元素，贝叶斯核机器回归（Bayesian Kernel Machine Regression，BKMR）模型表明镁（Mg）、铜（Cu）和锡（Sn）混合物与早产风险增加显著相关。基于武汉的一项巢式病例对照研究[9]发现，孕期暴露于18种金属的混合物与早产风险升高显著相关，且混合暴露对早产的效应随着所有金属累积暴露水平的增加而升高，即具有剂量-反应关系，其中铬（Cr）和V是对混合效应贡献最大的金属。Xu等[10]检测了孕早期41种金属元素，BKMR模型表明，锰（Mn）、铁（Fe）、Cu、汞（Hg）、铅（Pb）和钕（Nd）金属混合物与早产风险呈正相关关系。两项基于血样和尿样中金属浓度计算环境风险评分（Environmental Risk Scores，ERS）的研究[11-12]均提示，较高的ERS与早产风险增加显著相关。

目前，也有研究提示孕期多金属暴露与早产风险呈负相关关系。北京的一项巢式病例对照研究[13]基于497例母子对，通过检测头发中的金属元素水平评估孕期暴露，发现营养性微量元素，锌（Zn）、Fe、Cu和硒（Se）的金属混合物与早产风险呈显著负相关关系，其中Fe和Zn对这种关联的贡献最大，相对重要性指数（Proportional Importance of Parameters，PIP）Fe为0.716；Zn为0.563。Zhao等[14]基于南京的292例母子对，采用包含混合暴露分析在内的多步骤统计分析策略，发现孕中期血样中Hg每增加一个单位（1 ng/mL-log转化）与分娩孕周增加1.82周相关。

由此可见，产前母体暴露于多金属混合物可能增加子代早产的风险，但也有部分研究提示相反的结果。Fe、Cu、Hg等金属，在不同研究中与早产风险呈现出不同的关联模式。除了金属种类和剂量外，金属之间的相互作用也可能影响研究结果。例如，某些金属可能具有协同毒性作用，而另一些金属则可能具有拮抗作用。此外，研究设计上的差异，例如样本量、暴露评估方法，以及对混杂因素的控制等，也可能导致研究结果的差异。因此，未来的研究需更加关注金属的种类、剂量、相互作用，以及研究设计等因素，以更准确地评估孕期多金属暴露对早产风险的影响。

1.2 出生体重

新生儿出生体重是反映胎儿生长发育的重要指标，也是评估围产儿健康状况的重要依据。不良出生体重与围产期发病率和死亡率密切相关，且与成年后多种慢性疾病的发生存在显著关联[15]。

目前，已有研究探究了孕期暴露于金属混合物与出生体重的关联。日本一项基于72 317例母子对的研究[16]提示，孕期血样中较高的Pb、镉（Cd）和Hg水平与低出生体重风险呈正相关关系。南京的一项出生队列研究[14]提示，孕期暴露于砷（As）与出生体重呈负相关关系（β=−188.83，95%*CI*：−368.27~−9.39），而暴露于Hg与出生体重呈正相关关系（β=533.65，95%*CI*：179.40~887.90）。基于青藏高原1 069例母子对的研究[17]检测了孕晚期的29种金属暴露，发现Cu、Mg和Fe混合物与体重小于胎龄儿发生风险呈显著正相关关系（*OR*=1.36，

95%*CI*：1.05~1.75）。一项基于579例母子对的研究[18]发现，胎粪中Hg、Pb、Cd和As混合物与出生体重呈显著负相关关系。一项纳入3个出生队列的研究[19]显示，母亲孕中期尿样中锑（Sb）、Hg和Sn混合物与胎龄矫正体重呈线性负相关关系，而镍（Ni）则与其呈正相关关系。基于日本环境与儿童队列93 739例母子对的研究[20]与加拿大一项纳入1 857例母子对的研究[21]均表明，孕期混合金属浓度增加与出生体重降低相关，且Pb在其中的贡献最大。另一项美国的研究[22]也揭示相似结果。Hou等[23]开展的巢式病例对照研究显示，15种血清金属混合物与低出生体重风险呈正相关关系（*OR*=5.14，95%*CI*：2.81~9.40）。研究[24]使用母亲趾甲中检测的金属水平评估孕期金属暴露，发现以As和Cd为主的多金属指数与小于胎龄儿风险呈正相关关系（*OR*=2.73，95%*CI*：1.04~7.18）。Cassidy-Bushrow等[25]通过儿童牙本质生长线的高分辨率微空间制图评估宫内的金属暴露，发现Pb、Mg和Zn的混合物与出生体重显著相关，这种关联大部分（75%）归因于Mg。也有研究[26-27]提示金属混合物与出生体重之间的关联不显著。

孕期多金属暴露与出生体重的关联存在性别特异性。美国一项出生队列研究[28]揭示，胎盘中金属混合暴露与出生体重呈负相关关系，其中，对女婴出生体重效应最大的金属是Se，对男婴出生体重效应最大的金属是铝（Al）。Wu等[29]纳入了2 394例母子对，检测了母亲尿液中的10种金属，发现产前接触金属混合物与女婴的胎龄矫正体重呈显著负相关关系，其中铊（Tl）对此效应的贡献最大（PIP=0.764）。一项纳入多个队列的研究[19]仅在女婴中发现钴（Co）与出生体重呈反J形关联。基于波士顿526例母子对的研究[30]提示，母亲尿样中Co和Pb仅在男婴中与胎龄校正体重呈正相关关系，而Ni与男婴胎龄校正体重呈负相关关系。Rahman等[31]检测了1 391例母子对孕早期红细胞中的11种金属，发现孕期较高的As暴露与男婴出生体重较低相关，且Mn和As在与男婴出生体重的关联中呈现出协同效应。

由此可见，现有研究提示产前暴露于金属混合物与出生体重呈负相关关系，与低出生体重或小于胎龄儿发生风险呈正相关关系。也有部分研究未发现显著关联。研究异质性可能源于金属混合物组成及金属间交互作用、暴露评估方法（样本类型/检测技术）、人群特征（营养/遗传因素）和统计模型差异（共暴露控制方式）等。孕期多金属暴露与出生体重的关联在女婴和男婴间存在差异。

2 孕期多金属暴露与儿童健康

2.1 儿童体格测量指标

生命早期的生长情况，是儿童正常发育和成年后健康状况的重要指标[5]。儿童生长发育迟缓与近期及远期的体格及认知功能损害相关[32]，而生长速度过快或出现“追赶生长”轨迹的儿童则更有可能出现肥胖、2型糖尿病和心血管疾病等各种健康问题[33]。

目前，有部分研究探究了孕期金属暴露与子代儿童期身高、体重、头围、体质指数（Body Mass Index，BMI）等体格测量指标的关联，但多数研究侧重于单金属对儿童生长的影响，将多金属混合效应纳入分析的研究相对有限。基于杭州出生队列743例母子对的一项研究[34]检测了孕中期血样中的11种金属，主成分分析结果提示主要受Sb、Pb、锶（Sr）、Mn浓度影响的主成分与1~18月龄女童的体重增长呈正相关关系（β=0.035，95%*CI*：0.017~0.050）。Yang等[35]基于武汉的7 118例母子对，检测了孕晚期尿样中18种金属，根据子代0~2岁重复测量的BMI划分出5种生长轨迹，发现正向加权分位数和（Weighted Quantile Sum，WQS）与BMI属于低-增长轨迹正相关（*RR*=1.26，95%*CI*：1.04~1.53），其中Tl（34.80%）权重最高。而负向WQS指数与BMI属于低-增长轨迹负相关（*RR*=0.81，95%*CI*：0.67~0.97），其中Sr（49.50%）权重最高。一项基于中国407例母子对的研究[36]检测了孕早期血清中7种金属，发现母亲Zn水平较高且Cu水平较低的儿童在出生后第一年BMI轨迹为正常-快速增长型的可能性较高。Huang等[37]基于波士顿1 442例母子对的研究表明，Hg、Pb和Cd宫内共同暴露与儿童超重及肥胖发生风险呈显著正相关关系，且具有剂量-反应关系。

由此可见，孕期多金属暴露可能影响儿童生命早期生长轨迹。未来还需要更多前瞻性队列研究，进一步探究孕期多金属暴露与儿童体格测量指标及生长轨迹的关联。

2.2 儿童神经发育指标

胎儿期是神经发育的关键时期。发育中的人类大脑对环境污染物的暴露尤为敏感，即使是对成人不会产生不良影响的低浓度环境污染物，也可能干扰胎儿的神经发育[38]，进而影响出生后的神经发育

轨迹，造成长期的认知损害[39]。

目前，有部分研究探究了孕期多金属暴露与儿童神经发育指标的关联。Gu等[40]基于广西壮族出生队列，检测了孕期血清中17种金属，结果提示，母体血清中10种非必需金属的混合物与子代3~6岁时韦氏儿童智力量表得分呈负相关关系（β=−7.003，95%*CI*：−12.928~−1.078）。中国一项基于2 887例母子对的研究[41]发现，孕期血清V、Mn和Pb混合物与子代神经发育迟缓呈显著正相关关系（*OR*=1.55，95%*CI*：1.23~1.95）。一项基于美国3个地区的研究[42]纳入了326例母子对，分层贝叶斯加权分位数和模型结果表明，孕期尿样As、Mn、Cd、Pb和Sb混合物与儿童认知得分之间呈显著负相关关系。Liu等[43]对广西的703例母子对进行了随访，BKMR模型结果提示，孕期血清中Al浓度与儿童2~3岁时语言发育呈负相关关系。韩国的一项研究[44]基于523例母子对发现，孕期金属暴露对子代神经发育的影响存在协同效应，孕晚期Hg浓度越高，孕期Pb暴露与6月龄子代的心理发展指数（Mental Developmental Index，MDI）和心理运动发展指数（Psychomotor Developmental Index，PDI）评分的负面关联就越显著。Doherty等[45]检测了371例母子对中母亲趾甲的多种金属浓度，混合暴露模型提示母亲产后趾甲As水平与3岁儿童不良行为发育相关。Li等[46]基于544例母子对发现，在多金属模型中，Sr浓度与MDI呈正相关关系，Mn浓度与PDI呈负相关关系。也有研究[47]表明，孕期金属混合物与子代神经发育相关指标关联不显著。

由此可见，孕期暴露于金属混合物可能对子代神经发育存在不利影响，但也有研究提示相反或不显著的结果。未来还需更多前瞻性队列研究探索孕期多金属暴露与子代神经发育的关联。

3 孕期金属暴露通过胎盘影响子代健康的生物学机制

胎盘是孕期连接母体与胎儿的关键器官，分泌多种关键激素，对维持胎儿宫内生长发育至关重要[48]。流行病学研究[49]提示，胎盘在产前Cd暴露与低出生体重的关联中发挥中介作用，产前暴露于多金属混合物导致的胎盘基因表达改变与多项子代重要健康指标呈负相关关系[50]。提示孕期金属暴露可能通过胎盘影响子代健康。

目前，关于孕期金属暴露如何影响胎盘功能和子代健康的研究已取得一定进展，其作用机制主要涉及氧化应激、表观遗传、内分泌干扰和炎症反应等方面：（1）氧化应激。研究[51-52]表明，Cd选择性触发氧化应激，引起滋养层细胞线粒体损伤、DNA损伤、G0/G1期停滞，诱导细胞凋亡和胎儿生长受限。（2）表观遗传。研究[53]发现，产前Pb暴露与胎盘DNA总甲基化和羟甲基化水平有关；产前Cu和Mn暴露导致极低胎龄新生儿胎盘的表观遗传学妊娠年龄加速，还与胎盘中能量稳态和炎症反应相关基因中RPC CpGs的甲基化有关[54]。（3）内分泌干扰。研究[55]发现，Cd能够与雌孕激素受体竞争性结合从而抑制激素的功能，还可通过激活蛋白激酶RNA样内质网激酶调节的线粒体自噬，下调胎盘滋养细胞中孕酮合成酶的表达，抑制孕酮合成，从而诱导胎儿生长受限[56]。（4）炎症反应。研究[57]表明，产前Tl暴露导致胎盘炎性细胞因子表达上调；Cd通过激活小鼠胎盘和人滋养层细胞中的Akt信号诱导炎性因子表达[58]。而胎盘炎症被认为与子代心脏发育[59]、神经发育[60]、行为发育[61]和糖脂代谢[62]等多方面健康问题有关。

然而，在现实环境中，孕妇往往同时暴露于多种金属，这种复合暴露可能产生协同或拮抗效应。因此，未来需要更多研究关注孕期多金属混合暴露，探讨其对胎盘和胎儿健康的综合影响。

4 总结与展望

综上，孕期多金属暴露可能增加早产及出生体重降低的风险，且与儿童期体格生长和神经发育相关。胎盘可能在此关联中发挥作用。

现有的研究存在一定的局限性。首先，不同金属对子代健康的影响存在差异，部分研究将所有金属作为整体分析，可能掩盖其中特定种类金属对结局的影响。第二，目前评估孕期多金属混合暴露对产后儿童健康影响的研究相对有限，且多数仅随访至学龄前，孕期多金属暴露与儿童远期健康的关联有待进一步探索。第三，多数研究检测为单一时间节点的孕期金属暴露水平，孕期多金属的关键暴露窗口未确定。最后，目前的研究中，检测的金属均为生物样本中的总浓度，但部分金属，如Cr或As，不同形式的毒性作用差异极大，需要进一步研究评估不同形式存在的金属元素对子代健康的影响。

今后研究中，第一，可根据金属特性对混合金属适当分类，同时考虑暴露之间的相互作用。第二，需要更多研究对子代长期随访。第三，需要对孕期暴露进行多时间节点的检测。第四，未来需对

金属的存在形式进行区分。今后还需要更多大样本、多中心的前瞻性队列研究探究孕期多金属暴露与子代近期及远期健康的关联。且需要进一步的流行病学与实验研究探索孕期金属暴露与子代健康关联的生物学机制。

参考文献

[1] DING G, GAO Y, KAN H, et al. Environmental exposure and child health in China[J]. Environ Int, 2024, 187: 108722.

[2] BARKER D J. The origins of the developmental origins theory[J]. J Intern Med, 2007, 261(5): 412-417.

[3] DONG J, HU Y, LIU S, et al. Arsenic induces ferroptosis in HTR-8/SVneo cells and placental damage[J]. Sci Total Environ, 2024, 955: 176885.

[4] GENG H X, WANG L. Cadmium: Toxic effects on placental and embryonic development[J]. Environ Toxicol Pharmacol, 2019, 67: 102-107.

[5] WALANI S R. Global burden of preterm birth[J]. Int J Gynaecol Obstet, 2020, 150(1): 31-33.

[6] WU T, LUO C, LI T, et al. Effects of exposure to multiple metallic elements in the first trimester of pregnancy on the risk of preterm birth[J]. Matern Child Nutr, 2024, 20 (4): e13682.

[7] HOOVER J H, COKER E S, ERDEI E, et al. Preterm birth and metal mixture exposure among pregnant women from the Navajo Birth Cohort Study[J]. Environ Health Perspect, 2023, 131(12): 127014.

[8] ZHAO L, WANG S, LIU M, et al. Maternal urinary metal (loid)s and risk of preterm birth: A cohort study in the Tibetan Plateau[J]. Environ Pollut, 2023, 333: 122085.

[9] LIU J, RUAN F, CAO S, et al. Associations between prenatal multiple metal exposure and preterm birth: Comparison of four statistical models[J]. Chemosphere, 2022, 289: 133015.

[10] XU R, MENG X, PANG Y, et al. Associations of maternal exposure to 41 metals/metalloids during early pregnancy with the risk of spontaneous preterm birth: Does oxidative stress or DNA methylation play a crucial role?[J]. Environ Int, 2022, 158: 106966.

[11] ASHRAP P, WATKINS D J, MUKHERJEE B, et al. Performance of urine, blood, and integrated metal biomarkers in relation to birth outcomes in a mixture setting[J]. Environ Res, 2021, 200: 111435.

[12] 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.

[13] REN M, ZHAO J, WANG B, et al. Associations between hair levels of trace elements and the risk of preterm birth among pregnant women: A prospective nested case-control study in Beijing Birth Cohort (BBC), China[J]. Environ Int, 2022, 158: 106965.

[14] ZHAO S, YANG X, XU Q, et al. Association of maternal metals exposure, metabolites and birth outcomes in newborns: A prospective cohort study[J]. Environ Int, 2023, 179: 108183.

[15] MOHSENI R, MOHAMMED S H, SAFABAKHSH M, et al. Birth weight and risk of cardiovascular disease incidence in adulthood: A dose-response Meta-analysis [J]. Curr Atheroscler Rep, 2020, 22(3): 12.

[16] OKUBO H, NAKAYAMA S F. Periconceptional maternal diet quality influences blood heavy metal concentrations and their effect on low birth weight: The Japan Environment and Children's Study[J]. Environ Int, 2023, 173: 107808.

[17] ZHAO L, LI T, WANG H, et al. Association of co-exposure to metal(loid)s during pregnancy with birth outcomes in the Tibetan plateau[J]. Chemosphere, 2023, 342: 140144.

[18] VIGEH M, YOKOYAMA K, NISHIOKA E, et al. Prenatal exposure to metal mixture and birth weight; a Bayesian kernel machine regression analysis of two cohort studies in Japan and Iran[J]. J Environ Health Sci Eng, 2025, 23 (1): 8.

[19] HOWE C G, NOZADI S S, GARCIA E, et al. Prenatal metal(loid) mixtures and birth weight for gestational age: A pooled analysis of three cohorts participating in the ECHO program[J]. Environ Int, 2022, 161: 107102.

[20] 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.

[21] HU J, ARBUCKLE T E, JANSSEN P, et al. Prenatal exposure to endocrine disrupting chemical mixtures and infant birth weight: A Bayesian analysis using kernel machine regression[J]. Environ Res, 2021, 195: 110749.

[22] SIGNES-PASTOR A J, DOHERTY B T, ROMANO M E, et al. Prenatal exposure to metal mixture and sex-specific birth outcomes in the New Hampshire Birth Cohort Study [J]. Environ Epidemiol, 2019, 3(5): e068.

[23] HOU Q, HUANG L, GE X, et al. Associations between multiple serum metal exposures and low birth weight infants in Chinese pregnant women: A nested case-control study[J]. Chemosphere, 2019, 231: 225-232.

[24] DEYSSENROTH M A, GENNINGS C, LIU S H, et al. Intrauterine multi-metal exposure is associated with

reduced fetal growth through modulation of the placental gene network[J]. Environ Int, 2018, 120: 373-381.

[25] CASSIDY-BUSHROW A E, WU K H, 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.

[26] MICHAEL T, KOHN E, DANIEL S, et al. Prenatal exposure to heavy metal mixtures and anthropometric birth outcomes: A cross-sectional study[J]. Environ Health, 2022, 21(1): 139.

[27] EGUCHI A, YANASE K, YAMAMOTO M, et al. The relationship of maternal PCB, toxic, and essential trace element exposure levels with birth weight and head circumference in Chiba, Japan[J]. Environ Sci Pollut Res Int, 2019, 26(15): 15677-15684.

[28] ZHAO J Z, BAI W L, YUAN M, et al. Association between heavy metal mixed exposure and neonatal birth weight in pregnancy[J]. Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi, 2024, 58(7): 1055-1061.

[29] WU Y, ZENG F, LI J, et al. Sex-specific relationships between prenatal exposure to metal mixtures and birth weight in a Chinese birth cohort[J]. Ecotoxicol Environ Saf, 2023, 262: 115158.

[30] ZHANG X, CHIU Y M, KANNAN S, et al. Joint associations among prenatal metal mixtures and nutritional factors on birth weight z-score: Evidence from an urban U.S. population[J]. Environ Res, 2022, 208: 112675.

[31] RAHMAN M L, OKEN E, HIVERT M F, et al. Early pregnancy exposure to metal mixture and birth outcomes- A prospective study in Project Viva[J]. Environ Int, 2021, 156: 106714.

[32] DE ONIS M, BRANCA F. Childhood stunting: A global perspective[J]. Matern Child Nutr, 2016, 12(Suppl 1): 12-26.

[33] SUMMERMATTER S, MARCELINO H, ARSENIJEVIC D, et al. Adipose tissue plasticity during catch-up fat driven by thrifty metabolism: Relevance for muscle-adipose glucose redistribution during catch-up growth[J]. Diabetes, 2009, 58(10): 2228-2237.

[34] ZHOU Y, ZHOU J, HE Y, et al. Associations between prenatal metal exposure and growth rate in children: Based on Hangzhou Birth Cohort Study[J]. Sci Total Environ, 2024, 916: 170164.

[35] YANG C, SUN X, LIU H, et al. Prenatal exposure to metal mixtures, body mass index trajectories in early life and effect modifiers: Insights from a prospective birth cohort study[J]. J Hazard Mater, 2024, 477: 135220.

[36] LIU Y, CHEN H, ZHOU Y, et al. The association of serum toxic metals and essential elements during early pregnancy with body mass index trajectory of infants during the first years: A prospective study[J]. Ecotoxicol Environ Saf, 2024, 269: 115766.

[37] HUANG W, IGUSA T, WANG G, et al. In-utero co-exposure to toxic metals and micronutrients on childhood risk of overweight or obesity: New insight on micronutrients counteracting toxic metals[J]. Int J Obes (Lond), 2022, 46 (8): 1435-1445.

[38] GRANDJEAN P, LANDRIGAN P J. Neurobehavioural effects of developmental toxicity[J]. The Lancet Neurology, 2014, 13(3): 330-338.

[39] VILLAR J, GUNIER R B, TSHIVUILA-MATALA C, et al. Fetal cranial growth trajectories are associated with growth and neurodevelopment at 2 years of age: INTERBIO-21st Fetal Study[J]. Nat Med, 2021, 27(4): 647-652.

[40] GU J, HUANG H, TANG P, et al. Association between maternal metal exposure during early pregnancy and intelligence in children aged 3-6 years: Results from a Chinese birth cohort[J]. Environ Res, 2024, 261: 119685.

[41] YU L, ZHANG H, LIU J, et al. Thyroid-stimulating hormone (TSH) mediates the associations between maternal metals and neurodevelopment in children: A prospective cohort study[J]. Environ Pollut, 2024, 363(Pt 1): 125150.

[42] ROSA M J, FOPPA P N, GOLDSON B, et al. Integrating data across multiple sites in the northeastern United States to examine associations between a prenatal metal mixture and child cognition[J]. Am J Epidemiol, 2024, 193(4): 606-616.

[43] LIU C, HUANG L, HUANG S, et al. Association of both prenatal and early childhood multiple metals exposure with neurodevelopment in infant: A prospective cohort study[J]. Environ Res, 2022, 205: 112450.

[44] SHAH-KULKARNI S, LEE S, JEONG K S, et al. Prenatal exposure to mixtures of heavy metals and neurodevelopment in infants at 6 months[J]. Environ Res, 2020, 182: 109122.

[45] DOHERTY B T, ROMANO M E, GUI J, et al. Periconceptional and prenatal exposure to metal mixtures in relation to behavioral development at 3 years of age[J]. Environ Epidemiol, 2020, 4(4): e0106.

[46] LI C, XIA W, JIANG Y, et al. Low level prenatal exposure to a mixture of Sr, Se and Mn and neurocognitive development of 2-year-old children[J]. Sci Total Environ, 2020, 735: 139403.

[47] SKOGHEIM T S, WEYDE K, ENGEL S M, et al. Metal and essential element concentrations during pregnancy and associations with autism spectrum disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder in children[J]. Environ Int, 2021, 152: 106468.

[48] MALTEPE E, FISHER S J. Placenta: The forgotten organ [J]. Annu Rev Cell Dev Biol, 2015, 31: 523-552.
[49] 赵浩 . 孕期重金属暴露、胎盘基因表达水平及胎盘形态特征的关系研究[D]. 杭州: 浙江大学, 2021.
[50] EAVES L A, BULKA C M, RAGER J E, et al. Metal mixtures modeling identifies birth weight-associated gene networks in the placentas of children born extremely preterm [J]. Chemosphere, 2023, 313: 137469.
[51] ZHU H L, DAI L M, XIONG Y W, et al. Gestational exposure to environmental cadmium induces placental apoptosis and fetal growth restriction via Parkin-modulated MCL-1 degradation[J]. J Hazard Mater, 2022, 424(Pt A): 127268.
[52] DONG F, XIAO P, LI X, et al. Cadmium triggers oxidative stress and mitochondrial injury mediated apoptosis in human extravillous trophoblast HTR-8/SVneo cells[J]. Reprod Toxicol, 2021, 101: 18-27.
[53] TUNG P W, KENNEDY E M, BURT A, et al. Prenatal lead (Pb) exposure is associated with differential placental DNA methylation and hydroxymethylation in a human population[J]. Epigenetics, 2022, 17(13): 2404-2420.
[54] HUFF K K, ROELL K R, EAVES L A, et al. Prenatal exposure to metals is associated with placental decelerated epigenetic gestational age in a sex-dependent manner in infants born extremely preterm[J]. Cells, 2025,14(4): 306.
[55] LI Y, LIU J, RAN N, et al. Potential pathological mechanisms and pharmacological interventions for cadmium-induced miscarriage[J]. Ecotoxicol Environ Saf, 2024, 273: 116118.
[56] ZHU H L, SHI X T, XU X F, et al. Environmental cadmium exposure induces fetal growth restriction via triggering PERK-regulated mitophagy in placental trophoblasts[J]. Environ Int, 2021, 147: 106319.
[57] ZHU Y D, LIANG C M, HU Y B, et al. Repeated measures of prenatal thallium exposure and placental inflammatory cytokine mRNA expression: The Ma'anshan birth cohort (MABC) study[J]. Chemosphere, 2020, 246: 125721.
[58] HU J, WANG H, HU Y F, et al. Cadmium induces inflammatory cytokines through activating Akt signaling in mouse placenta and human trophoblast cells[J]. Placenta, 2018, 65: 7-14.
[59] WARD E J, BERT S, FANTI S, et al. Placental inflammation leads to abnormal embryonic heart development[J]. Circulation, 2023, 147(12): 956-972.
[60] CHEN C, LU D, XUE L, et al. Association between placental inflammatory pathology and offspring neurodevelopment at 8 months and 4 and 7 years of age[J]. J Pediatr, 2020, 225: 132-137.
[61] ZHOU J, TENG Y, ZHANG F, et al. Sex-specific association between placental inflammatory cytokine mRNA expression and preschoolers' behavioral development: The Ma'anshan birth cohort study[J]. Brain Behav Immun, 2022, 104: 110-121.
[62] ZHOU J, TENG Y, OUYANG J, et al. Associations of placental inflammation and oxidative stress biomarkers with glucolipid metabolism in children: A Birth Cohort Study in China[J]. J Am Heart Assoc, 2024, 13(17): e035754.

（上接第28页）

the polymeric tapestry and assessing developmental implications[J]. Journal of Hazardous Materials, 2024, 477: 135271.
[88] XUE J, XU Z, HU X, et al. Microplastics in maternal amniotic fluid and their associations with gestational age [J]. The Science of the Total Environment, 2024, 920: 171044.
[89] AMEREH F, AMJADI N, MOHSENI-BANDPEI A, et al. Placental plastics in young women from general population correlate with reduced foetal growth in IUGR pregnancies[J]. Environmental Pollution, 2022, 314: 120174.
[90] MEDLEY E A, SPRATLEN M J, YAN B, et al. A systematic review of the placental translocation of micro- and nanoplastics[J]. Current Environmental Health Reports, 2023, 10(2): 99-111.
[91] LUO T, ZHANG Y, WANG C, et al. Maternal exposure to different sizes of polystyrene microplastics during gestation causes metabolic disorders in their offspring[J]. Environmental Pollution, 2019, 255(Pt 1): 113122.
[92] DOU Y, ZHANG M, ZHANG H, et al. Lactating exposure to microplastics at the dose of infants ingested during artificial feeding induced reproductive toxicity in female mice and their offspring[J]. The Science of the Total Environment, 2024, 949: 174972.
[93] SHANG Q, WU H, WANG K, et al. Exposure to polystyrene microplastics during lactational period alters immune status in both male mice and their offspring[J]. The Science of the Total Environment, 2024, 951: 175371.