原创精选
Selected article

妊娠期全氟化合物暴露与婴儿神经行为发育关联的队列研究

谢珍珍[1,2]，何更生[1]，栾敏[1,2]，刘晓敏[2]，曹文成[3]，陈雅菲[1,2]，袁伟[2]，苗茂华[2]，梁红[2]

1. 复旦大学公共卫生学院，公共卫生安全教育部重点实验室，上海 200032
2. 上海市计划生育科学研究所流行病学与社会医学研究室，国家卫生健康委员会计划生育药具重点实验室，上海 200237
3. 湖北省疾病预防控制中心二噁英国家参比实验室，湖北省应用毒理学重点实验室，湖北 武汉 430079

摘要：

[背景] 全氟化合物（PFASs）是一类新型持久性有机污染物。孕妇血液和羊水中均可检出该类物质，提示子代胎儿期即可暴露于PFASs。而目前关于孕期PFASs暴露对子代神经行为发育作用的人群流行病学研究结果不一致。

[目的] 探讨妊娠期PFASs暴露与婴儿神经行为发育之间的关联。

[方法] 基于2012年4—12月在上海闵行区妇幼保健院建立的闵行出生队列，本研究纳入646对母婴。使用高效液相色谱-串联质谱法测定孕妇（孕12—16周）血浆中11种PFASs质量浓度（后称为浓度），包括全氟己烷磺酸（PFHxS）、全氟辛烷磺酸（PFOS）、全氟辛酸（PFOA）、全氟壬酸（PFNA）、全氟癸酸（PFDA）、全氟十一烷酸（PFUdA）、全氟十二烷酸（PFDoA）、全氟十三烷酸（PFTrDA）、全氟十四烷酸（PFTeDA）、全氟十六烷酸（PFHxDA）和全氟癸烷磺酸（PFDS）。当婴儿6月龄时，通过家访向父母或其他看护人员询问完成年龄与发育进程问卷（ASQ-3）以评估其神经行为发育状况。采用稳健的泊松回归模型分析母亲妊娠期PFASs暴露与婴儿6月龄ASQ-3的每个能区发育问题/延迟之间的关联。

[结果] 646例孕妇体内8种PFASs检出率超过85%。PFOA和PFOS的浓度最高，中位数浓度分别为19.76 μg·L^{-1}和10.67 μg·L^{-1}。母亲孕期血浆PFOS、PFSA（包括PFHxS和PFOS）和∑PFASs的浓度（经自然对数转换后）与婴儿精细动作能区发育问题/延迟的发生风险呈正相关，调整后相对危险度（a*RR*）及其95%可信区间（95%*CI*）分别为1.60（1.03~2.48）、1.90（1.19~3.04）和2.11（1.16~3.83）。性别分层后发现母亲血浆PFOS、PFSA和∑PFASs浓度越高，女婴精细动作和解决问题能区发育问题/延迟的发生风险越高：精细动作能区，aRR_{PFOS}（95%*CI*）为2.89（1.50~5.58），aRR_{PFSA}（95%*CI*）为4.10（2.00~8.40），a$RR_{\sum PFASs}$（95%*CI*）为3.37（1.37~8.30）；解决问题能区，aRR_{PFOS}（95%*CI*）为1.82（1.06~3.13），aRR_{PFSA}（95%*CI*）为2.22（1.17~4.23），a$RR_{\sum PFASs}$（95%*CI*）为2.25（1.07~4.73）。男婴中未发现PFASs浓度与各能区发育问题/延迟风险存在关联。

[结论] 母亲妊娠期PFASs暴露可能会增加6月龄女婴精细动作和解决问题能区发育问题/延迟的发生风险。

关键词：全氟化合物；妊娠期暴露；婴儿；神经行为发育；队列研究

Associations between prenatal exposure to perfluoroalkyl substances and neurobehavioral development in infants: A cohort study

XIE Zhen-zhen[1,2], HE Geng-sheng[1], LUAN Min[1,2], LIU Xiao-min[2], CAO Wen-cheng[3], CHEN Ya-fei[1,2], YUAN Wei[2], MIAO Mao-hua[2], LIANG Hong[2] (1.Key Laboratory of Public Health Safety of Ministry of Education, School of Public Health, Fudan University, Shanghai 200032, China; 2.Department of Reproductive Epidemiology and Social Medicine, Shanghai Institute of Planned Parenthood Research, NHC Key Lab. of Reproduction Regulation, Shanghai 200237, China; 3.Hubei Provincial Key Laboratory of Applied Toxicology, National Reference Laboratory of Dioxin, Hubei Provincial Center for Disease Control and Prevention, Wuhan, Hubei 430079, China)

Abstract:

[Background] Perfluoroalkyl substances (PFASs) are persistent pollutants. These substances can be detected in pregnant women's blood and amniotic fluid, suggesting that offspring are exposed to PFASs during the fetal period. The associations between maternal PFASs exposure

DOI 10.13213/j.cnki.jeom.2020.19885

基金项目
国家自然科学基金项目（81703194）；上海市自然科学基金项目（16ZR1430100）；国家卫生健康委员会计划生育药具重点实验室科技创新导向项目（CX2017-06）

作者简介
谢珍珍（1997—），女，硕士生；
E-mail：15021687757@163.com

通信作者
梁红，E-mail：lianghong@sippr.org.cn

伦理审批 已获取
利益冲突 无申报
收稿日期 2019-12-23
录用日期 2020-04-24

文章编号 2095-9982(2020)06-0530-09
中图分类号 R12
文献标志码 A

▸引用
谢珍珍，何更生，栾敏，等. 妊娠期全氟化合物暴露与婴儿神经行为发育关联的队列研究[J]. 环境与职业医学，2020，37（6）：530-538.

▸本文链接
www.jeom.org/article/cn/10.13213/j.cnki.jeom.2020.19885

Funding
This study was funded.

Correspondence to
LIANG Hong, E-mail: lianghong@sippr.org.cn

Ethics approval Obtained
Competing interests None declared
Received 2019-12-23
Accepted 2020-04-24

▸To cite
XIE Zhen-zhen, HE Geng-sheng, LUAN Min, et al. Associations between prenatal exposure to perfluoroalkyl substances and neurobehavioral development in infants: A cohort study[J]. Journal of Environmental and Occupational Medicine, 2020, 37(6): 530-538.

▸Link to this article
www.jeom.org/article/en/10.13213/j.cnki.jeom.2020.19885

and neurobehavioral development in children are inconclusive.

[Objective] To examine the associations between maternal PFASs exposure during pregnancy and neurobehavioral development in infants.

[Methods] A total of 646 mother-infant pairs were included in the present study, based on the Shanghai-Minhang Birth Cohort Study which was conducted between April and December 2012 at the Maternal and Child Health Hospital of Minhang District in Shanghai. Eleven PFASs in pregnant women's blood (gestational 12-16 weeks), including perfluorohexane sulfonate (PFHxS), perfluorooctane sulfonate (PFOS), perfluorooctanoic acid (PFOA), perfluorononanoic acid (PFNA), perfluorodecanoic acid (PFDA), perfluoroundecanoic acid (PFUdA), perfluorododecanoic acid (PFDoA), perfluorotridecanoic acid (PFTrDA), perfluorotetradecanoic acid (PFTeDA), perfluorohexadecanoic acid (PFHxDA), and perfluorodecane sulfonate (PFDS), were quantified by high performance liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry. When the infants turned 6 months old, their parents or other caregivers were asked to complete the Ages and Stages Questionnaires (ASQ-3) to assess neurobehavioral development of their children at a home visit. Poisson regression model with robust variance estimates was used to examine the associations between maternal PFASs concentrations and each developmental problems/delay subscale of the ASQ-3.

[Results] The positive rates of eight PFASs in the 646 pregnant women exceeded 85%. The highest concentration was found in PFOA and followed by PFOS, with the median concentrations of 19.76 μg·L^{-1} and 10.67 μg·L^{-1}, respectively. Concentrations of PFOS, PFSA (PFHxS and PFOS), and ∑PFASs (after natural log transformation) tended to be positively associated with developmental problems/delay in the fine motor subscale (per natural log unit increase: aRR_{PFOS}=1.60, 95% *CI*: 1.03-2.48; aRR_{PFSA}=1.90, 95% *CI*: 1.19-3.04; a$RR_{\sum PFASs}$=2.11, 95% *CI*: 1.16-3.83). The infants' sex stratified analysis results showed that in the 6-month-old girls stratum, the positive associations between the concentrations of PFOS, PFSA, and ∑PFASs and the risk of developmental problems/delay in the fine motor and problem-solving subscales were statistically significant: aRR_{PFOS} (95% *CI*) was 2.89 (1.50-5.58), aRR_{PFSA} (95% *CI*) was 4.10 (2.00-8.40), and a$RR_{\sum PFASs}$ (95% *CI*) was 3.37 (1.37-8.30) for the fine motor subscale; aRR_{PFOS} (95% *CI*) was 1.82 (1.06-3.13), aRR_{PFSA} (95% *CI*) was 2.22 (1.17-4.23), and a$RR_{\sum PFASs}$ (95% *CI*) was 2.25 (1.07-4.73) for the problem-solving subscale. No statistically significant associations were found in the 6-month-old boys stratum.

[Conclusion] Maternal exposure to PFASs during pregnancy tends to increase the risk of developmental problems/delay in the fine motor and problem-solving subscales in 6-month-old girls.

Keywords: perfluoroalkyl substances; prenatal exposure; infant; neurobehavioral development; cohort study

全氟化合物（perfluoroalkyl substances，PFASs）是一类主要由碳原子与氟原子组成的化合物，具有疏水、疏油等性质，被大量生产并广泛应用于工业与日常生活中，如纺织品、皮革制品、地毯、家用洗涤剂、纸制食品包装材料和不粘锅涂层。PFASs具有高稳定性、环境持久性、明显的生物富集和生物链累积效应，在环境和生物体内很难被降解。环境中可检出的PFASs近20种，其中应用最为广泛并最受关注的是全氟辛酸（perfluorooctanoic acid，PFOA）和全氟辛烷磺酸（perfluorooctane sulfonate，PFOS），PFOS在2009年5月被《斯德哥尔摩公约》正式列为"持久性有机污染物"[1]。

PFASs在全世界范围内的人体血液样品中均有检出[2-4]，其在人体血液中的半衰期较长，如PFOS长达5.4年，全氟己烷磺酸（perfluorohexane sulfonate，PFHxS）长达8.5年[5]。除人体血液外，羊水和脐血中也均可检出PFASs[6-7]，提示子代在胎儿期即可暴露于PFASs。动物研究显示宫内或生命早期暴露于低剂量PFASs可引发不可逆的神经毒性效应并持续到成年期[8-9]。现有的前瞻性队列研究主要探索了孕期PFASs暴露与子代神经运动发育[10]、认知能力[11]、执行功能[12]、脑瘫[13]、儿童孤独症和注意缺陷多动障碍（attention deficit/hyperactivity disorder，ADHD）[10-14]等神经发育结局之间的关联，但未得出一致结论。而且以往研究大多关注孕妇PFOS和PFOA暴露与儿童神经发育之间的关联，缺少其他种类的PFASs暴露与子代神经发育关联的研究。本研究基于上海闵行出生队列，探讨孕期11种PFASs暴露对婴儿神经行为发育的影响。

1 对象与方法

1.1 研究对象

本研究的对象来自2012年4—12月在上海市闵行区妇幼保健院建立的闵行出生队列。该队列以孕12—16周的孕妇为研究对象。纳入标准：①有上海市户籍或上海市居住证；②无重大慢性病史；③愿意在孕中期（12—16周）和孕晚期（32—36周）分别接受问卷调查，提供尿样和血样，同意分娩时采集脐血及其新生儿出生后定期接受上门随访；④拟在闵行区妇幼保健院分娩。该队列共纳入1 292名孕妇，采用结构式问卷进行调查，收集孕妇及其配偶的一般人口学特征（如年龄、受教育程度、身高、体重等），配偶吸烟、饮酒习惯，孕妇既往生育史、疾病史和被动吸烟等信息；同时，981名孕妇在被纳入研究时提供了空腹外周静脉血样，其中423名孕妇提供孕中、晚期尿样、血样。除去流产、死产、双胎及转院分娩的研究对象，共获得1 225名单胎活产儿。在婴儿6月龄时进行入户随访，获得820名儿童的发育测量信息。本研究最终纳

入646对母婴。该研究通过上海市计划生育科学研究所伦理委员会的批准（2013-5），所有的研究对象均签署了知情同意书。

1.2 研究方法

1.2.1 孕妇血浆PFASs浓度测定 采集孕妇孕12—16周空腹外周静脉血样（采集时间为7:00—9:00），离心后将样本送至实验室于-80℃冰箱保存。所有研究对象的血浆均由湖北省疾病预防控制中心二噁英参比实验室检测，参照Liu等[15]使用的高效液相色谱-串联质谱法测定11种PFASs的质量浓度（后称为浓度），包括全氟癸烷磺酸（perfluorodecane sulfonate，PFDS）和PFHxS在内的2种短链PFASs，以及PFOS、PFOA、全氟壬酸（perfluorononanoic acid，PFNA）、全氟癸酸（perfluorodecanoic acid，PFDA）、全氟十一烷酸（perfluoroundecanoic acid，PFUdA）、全氟十二烷酸（perfluorododecanoic acid，PFDoA）、全氟十三烷酸（perfluorotridecanoic acid，PFTrDA）、全氟十四烷酸（perfluorotetradecanoic acid，PFTeDA）和全氟十六烷酸（perfluorohexadecanoic acid，PFHxDA）在内的9种长链PFASs。实验室检测人员使用离子对萃取法进行血浆样品PFASs的提取，并通过同位素内标法进行定量分析。对每批样品使用超纯水进行程序空白分析，检测到的目标化学物浓度应至少为空白样本浓度的3倍，并通过减去本研究中的空白样本浓度来校正检测物浓度。PFASs回收率为71.5%~112.3%。每种分析物均绘制0.02~20.00 μg·L^{-1}的五点校准曲线，且校准曲线在浓度范围内呈线性，所有化合物的相关系数均≥0.99。PFASs的检测限（limits of detection，LOD）定义为信噪比（signal-to-noise，S/N）等于或大于3的浓度，范围为0.01~0.02 μg·L^{-1}。关于样品制备方法、质量控制和检测限等的详细信息见Tian等[16]的研究。检测人员不了解研究对象的基本特征等信息。

1.2.2 婴儿神经行为发育评估 采用年龄与发育进程问卷（Ages and Stages Questionnaires-the Third Edition，ASQ-3）评估婴儿6月龄时的发育状况。ASQ-3包含21份问卷，可评估1~60月龄儿童的神经心理发育情况，其中6月龄问卷包含30个项目，涵盖5个发育能区：沟通、粗大动作、精细动作、解决问题和个人-社会。ASQ-3的简体中文版具有良好的内部一致性（Cronbach's α为0.80）、高重测信度（相关系数为0.8）和高有效性（灵敏度为87.50%、特异度为84.48%）[17]。在随访时，向父母或其他看护人员询问孩子是否具有所描述的行为并评估其发生程度，评分标准为：是=10分、有时是=5分和否=0分。ASQ-3的中文版以各能区得分低于标准化均值2个标准差为发育异常。但是本研究中得分低于标准化均值2个标准差的儿童极少，因而本研究以研究对象能区得分的第10百分位数为界值，将低于该值的婴儿归类为具有发育问题/延迟的潜在风险。

1.3 统计学分析

采用SAS 9.4进行统计分析。首先描述纳入人群和排除人群的人口学特征，采用成组设计资料的Student-*t*检验或χ^2检验比较两者之间的差异性。通过几何均数、几何均数标准差和百分位数描述母体血浆中PFASs浓度分布，并以自然常数为底进行对数转换，低于LOD的值以LOD/$\sqrt{2}$替代。对检出率超过80%的PFASs进一步统计分析，并根据PFASs酸性基团种类，将磺酸类PFASs（PFHxS和PFOS）之和记为PFSA，羧酸类PFASs（PFOA、PFNA、PFDA、PFUdA、PFDoA和PFTrDA）之和记为PFCA，PFSA和PFCA合记为∑PFASs。运用稳健的泊松回归分析模型，将对数转换后的PFASs作为连续性变量放入模型，估计每种PFASs与ASQ-3每个发育能区之间关联的相对危险度（relative risk，*RR*）和相应的95%置信区间（95% confidence interval，95% *CI*）。基于先前关于儿童早期发育潜在决定因素的文献[18]和本研究中的可用数据，确定潜在的混杂因素为母亲怀孕年龄、孕前体重指数（body mass index，BMI）、母亲受教育程度（初中及以下、高中、大专及以上）、父亲年龄、父亲受教育程度（初中及以下、高中、大专及以上）、父亲吸烟饮酒情况（是、否）、月人均家庭收入（<4 000、4 000~8 000、>8 000元）、孕前3个月被动吸烟者（是、否）、住所近两年装修（是、否）、孕前叶酸补充（每天一次规律服用：是、否）、孕期维生素补充（是、否）、产次（初产、经产）、孕周和婴儿性别（男孩、女孩）作为协变量放入模型中。考虑到子代性别可能具有效应修饰作用，在稳健的泊松回归模型中引入PFASs与婴儿性别的交互作用项，以评估潜在的交互效应。由于交互作用项显示出统计学意义，所以根据婴儿性别进行分层分析。由于母亲孕期抑郁情况可能会对子代神经行为发育产生影响，因而将母亲抑郁情况作为调整因素纳入稳健泊松回归模型中进行敏感性分析。采用国际通用的抑郁自评量表（Center for Epidemiologic Studies-Depression，CES-D）对母亲孕期抑郁情况进行评定，评

分小于16分判定为无明显抑郁症状。母乳喂养会影响子代出生后的PFASs暴露水平，因此调整母乳喂养时间进行敏感性分析。另外，将PFASs浓度按照其三分位数分组作为分类变量放入模型，重复上述步骤分析。检验水准α=0.05。

2 结果

2.1 研究人群的基本特征

本研究共纳入646对母婴。母亲怀孕年龄为(27.9±3.4)岁，孕前BMI为(20.5±2.5) kg·m^{-2}，父亲年龄为(29.9±4.4)岁。近80%的母亲或父亲受教育程度为大专及以上，20.7%的家庭人均月收入小于4 000元。在生活习惯和行为方式方面，41.1%的母亲在此次怀孕前3个月之内有过被动吸烟，近30%的母亲报告在此次怀孕前3个月内配偶存在吸烟行为或饮酒行为。关于妊娠相关状况，88.1%的母亲为初产妇，本次分娩孕周平均为(39.4±1.5)周。婴儿出生体重平均为(3 433.3±511.3) g，其中55.9%为男孩。与排除人群(n=579)相比，纳入人群中母亲为初产妇的比例和父亲教育程度为大专及以上的比例较高(χ^2=12.36，P<0.001；χ^2=7.16，P=0.028)，孕前3个月父亲吸烟的比例较低(χ^2=9.33，P=0.002)，其他特征在两组中分布均衡。见表1。

表1 2012年闵行出生队列纳入人群和排除人群的基本特征比较

Table 1 Demographic characteristics of included and excluded pairs of Shanghai-Minhang Birth Cohort Study in 2012

变量 Variable	纳入人群 (n=646) Included pairs	排除人群 (n=579) Excluded pairs	t/χ^2	P
母亲怀孕年龄/岁 ($\bar{x}\pm s$) Mother's age at baseline/years ($\bar{x}\pm s$)	27.9±3.4	27.8±3.4	−0.36	0.721
母亲孕前BMI/kg·m^{-2} ($\bar{x}\pm s$) Mother's BMI before pregnancy/kg·m^{-2} ($\bar{x}\pm s$)	20.5±2.5	20.5±2.3	−0.48	0.635
父亲年龄/岁 ($\bar{x}\pm s$) Father's age/years ($\bar{x}\pm s$)	29.9±4.4	30.0±4.6	0.59	0.557
儿童出生体重/g ($\bar{x}\pm s$) Child's weight at birth/g ($\bar{x}\pm s$)	3 433.3±511.3	3 410.7±441.3	−0.81	0.417
孕周/周 ($\bar{x}\pm s$) Gestational age/weeks ($\bar{x}\pm s$)	39.4±1.5	39.3±1.6	−1.19	0.233
家庭人均月收入/元 [n (%)] Family monthly income per capita/yuan [n (%)]			1.94	0.379
<4 000	133 (20.7)	120 (21.2)		
4 000~8 000	271 (42.2)	218 (38.4)		
>8 000	238 (37.1)	229 (40.4)		
母亲受教育程度 [n (%)] Mother's education level [n (%)]			3.91	0.141
初中及以下 (Middle school and below)	55 (8.5)	64 (11.1)		
高中 (High school)	86 (13.3)	89 (15.4)		
大专及以上 (College and above)	505 (78.2)	424 (73.5)		

续表1

变量 Variable	纳入人群 (n=646) Included pairs	排除人群 (n=579) Excluded pairs	t/χ^2	P
父亲受教育程度 [n (%)] Father's education level [n (%)]			7.16	**0.028**
初中及以下 (Middle school and below)	35 (5.4)	50 (8.7)		
高中 (High school)	95 (14.8)	100 (17.3)		
大专及以上 (College and above)	514 (79.8)	427 (74.0)		
孕前3个月父亲吸烟 [n (%)] Father's cigarette smoking in the first trimester [n (%)]			9.33	**0.002**
是 (Yes)	194 (30.2)	222 (38.5)		
否 (No)	449 (69.8)	355 (61.5)		
孕前3个月父亲饮酒 [n (%)] Father's alcohol consumption in the first trimester [n (%)]			0.28	0.598
是 (Yes)	203 (31.6)	190 (33.0)		
否 (No)	440 (68.4)	386 (67.0)		
孕前3个月被动吸烟 [n (%)] Passive smoking exposure in the first trimester [n (%)]			0.27	0.604
是 (Yes)	265 (41.1)	229 (39.7)		
否 (No)	379 (58.9)	348 (60.3)		
产次 (Parity) [n (%)]			12.36	**<0.001**
初产妇 (Nulliparous)	569 (88.1)	468 (80.8)		
经产妇 (Multiparous)	77 (11.9)	111 (19.2)		
婴儿性别 (Infant's sex) [n (%)]			0.93	0.334
男 (Boy)	361 (55.9)	306 (53.1)		
女 (Girl)	285 (44.1)	270 (46.9)		
母亲孕期抑郁 [n (%)] Mother's antenatal depression [n (%)]			0.01	0.935
是 (Yes)	126 (19.5)	114 (19.7)		
否 (No)	520 (80.5)	465 (80.3)		
母乳喂养时间/月 [n (%)] Breastfeeding time/months [n (%)]			0.24	0.626
0~4	95 (15.4)	51 (16.7)		
>4	521 (84.6)	255 (83.3)		

[注] 以下项目存在缺失数据：纳入人群的家庭人均月收入、父亲受教育程度、孕前3个月父亲吸烟、孕前3个月父亲饮酒、孕前3个月被动吸烟、母乳喂养时间，以及排除人群的家庭人均月收入、母亲受教育程度、父亲受教育程度、孕前3个月父亲吸烟、孕前3个月父亲饮酒、孕前3个月被动吸烟、婴儿性别、母乳喂养时间。连续性变量采用成组设计资料的Student-t检验，分类变量采用χ^2检验进行差异性检验。

[Note] Missing data in the following items: for the included pairs, family monthly income per capita, father's education level, father's cigarette smoking in the first trimester, father's alcohol consumption in the first trimester, passive smoking exposure in the first trimester, and breastfeeding time; for the excluded pairs, family monthly income per capita, mother's education level, father's education level, father's cigarette smoking in the first trimester, father's alcohol consumption in the first trimester, passive smoking exposure in the first trimester, infant's sex, and breastfeeding time. Continuous variables are analyzed by Student-t test, and categorical variables are analyzed by χ^2 test.

2.2 母亲妊娠期血浆PFASs浓度

在母亲血浆中共检测了11种PFASs，其中PFHxS、PFOS、PFOA、PFNA、PFDA、PFUdA、PFDoA和PFTrDA的检出率均超过85%，而PFTeDA、PFHxDA和PFDS的检出率较低，分别为28.79%、26.16%和37.15%。

PFOA 的中位数浓度最高（19.76 μg·L^{-1}），其次为 PFOS（10.67 μg·L^{-1}），PFHxS、PFDA、PFNA、PFUdA、PFDoA 和 PFTrDA 的中位数浓度较低，范围为 0.11~2.74 μg·L^{-1}。见表 2。

表 2　2012 年闵行出生队列母亲妊娠期血浆 PFASs 检出率及浓度（*n*=646）

Table 2　Positive rates and concentrations of plasma PFASs of mothers during pregnancy in 2012 (*n*=646)

全氟化合物 PFASs	LOD/μg·L^{-1}	检出人数 Positive mothers	检出率 /% Positive rate/%	检出水平（GM±SD）/μg·L^{-1} Concentration (GM±SD)/μg·L^{-1}	P_5/μg·L^{-1}	P_{25}/μg·L^{-1}	P_{50}/μg·L^{-1}	P_{75}/μg·L^{-1}	P_{95}/μg·L^{-1}
全氟己烷磺酸（PFHxS）	0.015	646	100.00	2.71±1.55	1.33	2.08	2.74	3.50	5.69
全氟辛烷磺酸（PFOS）	0.02	646	100.00	10.68±1.75	4.08	7.51	10.67	15.53	24.96
全氟辛酸（PFOA）	0.01	646	100.00	19.74±1.57	9.15	15.18	19.76	26.90	39.27
全氟壬酸（PFNA）	0.02	646	100.00	1.77±1.67	0.75	1.29	1.76	2.51	4.05
全氟癸酸（PFDA）	0.01	646	100.00	2.04±1.95	0.70	1.33	2.04	3.28	5.91
全氟十一烷酸（PFUdA）	0.01	646	100.00	1.53±1.98	0.50	0.94	1.52	2.54	4.32
全氟十二烷酸（PFDoA）	0.015	586	90.71	0.10±2.82	<LOD	0.06	0.12	0.21	0.38
全氟十三烷酸（PFTrDA）	0.02	560	86.69	0.09±2.87	<LOD	0.05	0.11	0.18	0.35
全氟十四烷酸（PFTeDA）	0.02	186	28.79	—	<LOD	<LOD	<LOD	0.03	0.14
全氟十六烷酸（PFHxDA）	0.02	169	26.16	—	<LOD	<LOD	<LOD	0.02	0.25
全氟癸烷磺酸（PFDS）	0.01	240	37.15	—	<LOD	<LOD	<LOD	0.02	0.05

［注］—：PFTeDA、PFHxDA 和 PFDS 的检出率低于 50%，未计算其几何均数。LOD：检出限。

［Note］—: The positive rates of PFTeDA，PFHxDA, and PFDS are lower than 50%, and the geometric means are not calculated. LOD: Limits of detection.

2.3　6 月龄婴儿 ASQ-3 评分

在 6 月龄婴儿中，不同能区发育问题 / 延迟的婴儿比例为 10.54%~16.25%，其中沟通能区的发育问题 / 延迟率最高，粗大动作能区的发育问题 / 延迟率最低。经卡方检验，发现每个能区男婴和女婴发育问题 / 延迟率的差异均无统计学意义。见表 3。

表 3　闵行出生队列 6 月龄婴儿 ASQ-3 评分及神经行为发育问题 / 延迟率（*n*=646）

Table 3　ASQ scores and developmental problems/delay of 6-month-old infants in 2013 (*n*=646)

ASQ 能区 ASQ Domain	得分［P_{50}（P_{25}，P_{75}）］ Score	合计（Total）		男婴（Boy）（*n*=361）		女婴（Girl）（*n*=285）		χ^2	*P*
		发育问题 / 延迟例数 Number of infants with developmental problems/delay	发育问题 / 延迟率 /% Rate of developmental problems/delay	发育问题 / 延迟例数 Number of infants with developmental problems/delay	发育问题 / 延迟率 /% Rate of developmental problems/delay	发育问题 / 延迟例数 Number of infants with developmental problems/delay	发育问题 / 延迟率 /% Rate of developmental problems/delay		
沟通（Communication）	50（45，55）	105	16.25	53	14.68	52	18.25	1.49	0.223
粗大动作（Gross motor）	40（35，45）	68	10.54	37	10.28	31	10.88	0.06	0.806
精细动作（Fine motor）	60（50，60）	74	11.49	38	10.56	36	12.59	0.70	0.402
解决问题（Problem solving）	50（45，60）	74	11.46	36	9.97	38	13.33	1.77	0.183
个人 - 社会（Personal-social）	45（35，55）	88	13.62	51	14.13	37	12.98	0.18	0.673

2.4　母亲妊娠期血浆 PFASs 浓度和婴儿 ASQ-3 评分的关联

调整潜在的混杂因素后，PFOS、PFSA 和 ∑PFASs 浓度以自然常数为底进行对数转换后，与婴儿精细动作能区发育问题 / 延迟发生风险的关联呈正相关，其对数转换后的浓度每增加一个单位，调整后 *RR*（95% *CI*）分别为 1.60（1.03~2.48）、1.90（1.19~3.04）和 2.11（1.16~3.83）。未观察到母亲 PFASs 浓度与婴儿其他能区发育问题 / 延迟的关联有统计学意义。见表 4。

按照性别进行分层分析，结果显示，在 6 月龄女婴中（见图 1），母亲血浆 PFOS、PFSA 和 ∑PFASs 浓度越高，精细动作和解决问题能区发育问题 / 延迟的发生风险越高，精细动作能区：调整后 *RR*（95% *CI*）分别为 2.89（1.50~5.58）、4.10（2.00~8.40）和 3.37（1.37~8.30）；解决问题能区：调整后 *RR*（95% *CI*）分别为 1.82（1.06~3.13）、2.22（1.17~4.23）和 2.25（1.07~4.73）。而在沟通、粗大动作和个人 - 社会能区发育问题 / 延迟中未发现 PFASs 浓度和婴儿 ASQ-3 评分有统计学意义的关联。在 6 月龄男婴中（见图 2），未发现 PFASs 浓度与各能区的发育问题 / 延迟风险存在有统计学意义的关联。

将 PFASs 浓度三分位数作为分类变量放入模型重复上述分析，以及调整母亲抑郁情况和母乳喂养时间进行敏感性分析后，结果与主分析结果相似（正文未显示，见补充材料 www.jeom.org/article/cn/10.13213/j.cnki.jeom.2020.19885）。

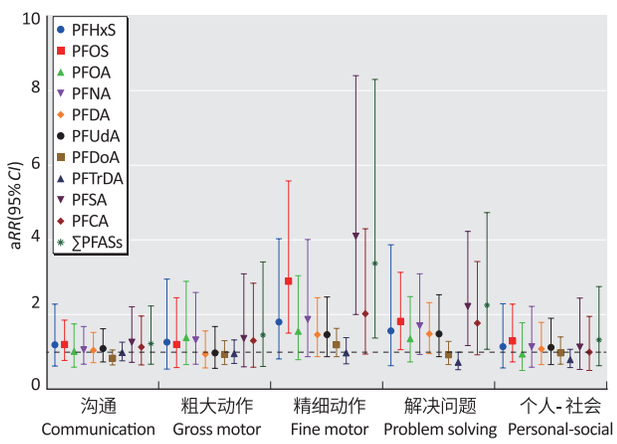
表 4 母亲妊娠期 PFASs 浓度和 6 月龄婴儿神经行为发育问题 / 延迟的关联（*n*=646）

Table 4 Association between mother's plasma PFASs concentration during pregnancy and 6-month-old infant's developmental problems/delay in ASQ scale (*n*=646)

全氟化合物 PFASs	沟通（Communication）		粗大动作（Gross motor）		精细动作（Fine motor）		解决问题（Problem solving）		个人 - 社会（Personal-social）	
	cRR（95%*CI*）	*aRR*（95%*CI*）	*cRR*（95%*CI*）	*aRR*（95%*CI*）	*cRR*（95%*CI*）	*aRR*（95%*CI*）	*cRR*（95%*CI*）	*aRR*（95%*CI*）	*cRR*（95%*CI*）	*aRR*（95%*CI*）
全氟己烷磺酸（PFHxS）	0.86（0.55~1.33）	0.89（0.55~1.44）	1.11（0.64~1.94）	1.01（0.63~1.62）	1.42（0.91~2.23）	1.29（0.77~2.15）	0.97（0.60~1.58）	1.16（0.72~1.89）	0.88（0.61~1.27）	0.89（0.61~1.29）
全氟辛烷磺酸（PFOS）	1.03（0.77~1.37）	1.07（0.77~1.48）	1.01（0.70~1.47）	1.03（0.70~1.54）	1.50（1.03~2.19）*	1.60（1.03~2.48）*	1.01（0.69~1.48）	1.09（0.71~1.66）	1.11（0.79~1.56）	1.11（0.77~1.61）
全氟辛酸（PFOA）	1.07（0.77~1.48）	1.11（0.80~1.55）	1.66（1.00~2.77）	1.60（0.98~2.61）	1.33（0.84~2.11）	1.45（0.89~2.37）	1.36（0.88~2.08）	1.57（0.92~2.69）	1.08（0.70~1.66）	1.02（0.65~1.59）
全氟壬酸（PFNA）	0.95（0.70~1.29）	0.95（0.69~1.31）	1.11（0.75~1.65）	1.13（0.76~1.67）	1.20（0.78~1.85）	1.34（0.86~2.11）	1.25（0.85~1.82）	1.45（0.94~2.25）	1.23（0.85~1.78）	1.20（0.81~1.77）
全氟癸酸（PFDA）	0.90（0.71~1.14）	0.93（0.72~1.20）	1.02（0.77~1.36）	1.01（0.76~1.36）	1.20（0.87~1.66）	1.28（0.90~1.81）	1.22（0.90~1.64）	1.28（0.93~1.78）	1.17（0.86~1.58）	1.18（0.86~1.62）
全氟十一烷酸（PFUdA）	0.90（0.70~1.16）	0.95（0.73~1.25）	1.05（0.76~1.44）	1.04（0.75~1.45）	1.23（0.88~1.74）	1.31（0.90~1.90）	1.16（0.84~1.60）	1.27（0.90~1.79）	1.20（0.89~1.61）	1.24（0.91~1.69）
全氟十二烷酸（PFDoA）	0.87（0.75~1.02）	0.90（0.77~1.06）	1.02（0.84~1.24）	0.99（0.81~1.21）	1.08（0.88~1.32）	1.07（0.85~1.33）	0.93（0.77~1.13）	0.98（0.79~1.22）	1.10（0.91~1.33）	1.10（0.88~1.36）
全氟十三烷酸（PFTrDA）	0.98（0.83~1.17）	1.01（0.83~1.23）	0.88（0.72~1.08）	0.90（0.72~1.12）	0.97（0.77~1.21）	0.98（0.76~1.27）	0.85（0.69~1.04）	0.87（0.69~1.10）	0.96（0.81~1.13）	0.96（0.79~1.15）
PFSA	0.97（0.67~1.42）	1.03（0.68~1.58）	1.08（0.69~1.68）	1.05（0.65~1.68）	1.76（1.17~2.63）*	1.90（1.19~3.04）*	0.99（0.60~1.61）	1.12（0.68~1.87）	1.04（0.68~1.60）	1.05（0.67~1.65）
PFCA	1.04（0.74~1.45）	1.10（0.77~1.57）	1.51（0.92~2.50）	1.50（0.92~2.45）	1.47（0.90~2.41）	1.67（0.99~2.83）	1.41（0.91~2.19）	1.71（0.98~2.99）	1.13（0.72~1.77）	1.09（0.68~1.74）
∑PFASs	1.03（0.71~1.52）	1.13（0.74~1.73）	1.43（0.86~2.38）	1.42（0.84~2.42）	1.80（1.06~3.06）*	2.11（1.16~3.83）*	1.30（0.79~2.13）	1.59（0.88~2.88）	1.10（0.66~1.81）	1.07（0.63~1.81）

[注] 调整母亲怀孕年龄、孕前 BMI、母亲受教育程度、父亲年龄、父亲受教育程度、父亲吸烟饮酒情况、孕前叶酸摄入、孕期维生素摄入、住所近两年装修情况、被动吸烟、家庭人均月收入、产次、孕周、婴儿性别。*cRR*：粗 *RR*；*aRR*：调整后 *RR*；PFSA=PFHxS+PFOS；PFCA=PFOA+PFNA+PFDA+PFUdA+PFDoA+PFTrDA；∑PFASs =PFSA+PFCA；*：$P<0.05$。

[Note] Adjusting for mother's age at baseline, BMI before pregnancy, mother's education level, father's age, father's education level, father's cigarette smoking and alcohol consumption, folic acid intake before pregnancy, vitamin intake during pregnancy, house decoration in past two years, passive smoking, family monthly income per capita, parity, gestational age, and infant's sex. *cRR*: crude *RR*; *aRR*: adjusted *RR*; PFSA=PFHxS+PFOS; PFCA=PFOA+PFNA+PFDA+PFUdA+PFDoA+PFTrDA; ∑PFASs =PFSA+PFCA; *: $P<0.05$.

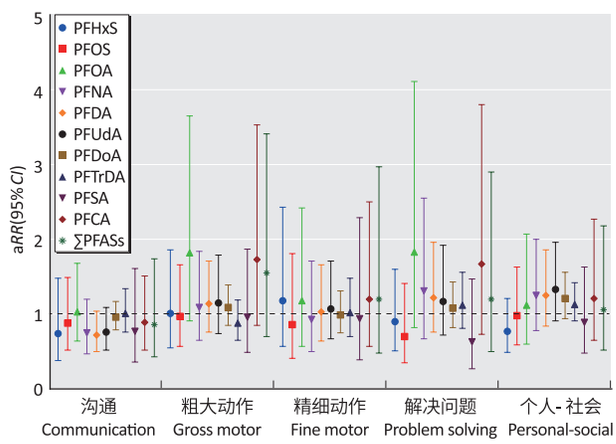


[注] 调整母亲怀孕年龄、孕前 BMI、母亲受教育程度、父亲年龄、父亲受教育程度、父亲吸烟饮酒情况、孕前叶酸摄入、孕期维生素摄入、住所近两年装修情况、被动吸烟、家庭人均月收入、产次、孕周。

[Note] Adjusting for mother's age at baseline, BMI before pregnancy, mother's education level, father's age, father's education level, father's cigarette smoking and alcohol consumption, folic acid intake before pregnancy, vitamin intake during pregnancy, house decoration in past two years, passive smoking, family monthly income per capita, parity, and gestational age.

图 1 母亲妊娠期 PFASs 浓度和 6 月龄女婴神经行为发育问题 / 延迟的关联（*n*=285）

Figure 1 Association between mother's plasma PFASs concentration during pregnancy and 6-month-old girl's developmental problems/delay in ASQ scale (*n*=285)



[注] 调整母亲怀孕年龄、孕前 BMI、母亲受教育程度、父亲年龄、父亲受教育程度、父亲吸烟饮酒情况、孕前叶酸摄入、孕期维生素摄入、住所近两年装修情况、被动吸烟、家庭人均月收入、产次、孕周。

[Note] Adjusting for mother's age at baseline, BMI before pregnancy, mother's education level, father's age, father's education level, father's cigarette smoking and alcohol consumption, folic acid intake before pregnancy, vitamin intake during pregnancy, house decoration in past two years, passive smoking, family monthly income per capita, parity, and gestational age.

图 2 母亲妊娠期 PFASs 浓度和 6 月龄男婴神经行为发育问题 / 延迟的关联（*n*=361）

Figure 2 Association between mother's plasma PFASs concentration during pregnancy and 6-month-old boy's developmental problems/delay in ASQ scale (*n*=361)

3 讨论

本研究基于上海闵行出生队列，发现孕妇血浆中8种PFASs的检出率超过85%。母亲妊娠期血浆中PFASs的浓度与6月龄婴儿的神经行为发育问题/延迟有关，具体表现为PFOS、PFSA和∑PFASs暴露浓度可能增加6月龄女婴精细动作和解决问题能区发育问题/延迟的发生风险，提示母亲妊娠期暴露于PFASs可能会影响子代的神经行为发育。

本研究检测的11种PFASs中，PFOA和PFOS浓度较高（中位数浓度分别为19.76 μg·L^{-1}和10.67 μg·L^{-1}）。这与在上海市开展的另一项研究结果相似（PFOA和PFOS浓度最高且中位数分别为11.6 μg·L^{-1}和8.2 μg·L^{-1}）[19]，但是明显高于同时期其他国家的检测浓度，如日本（PFOA：1.27 μg·L^{-1}，PFOS：3.52 μg·L^{-1}）[20]、加拿大（PFOA：1.7 μg·L^{-1}，PFOS：4.6 μg·L^{-1}）[21]、美国（PFOA：1.1 μg·L^{-1}，PFOS：2.4 μg·L^{-1}）[22]。

本研究发现母亲孕期PFOS、PFSA和∑PFASs浓度较高时，婴儿精细动作能区发育问题/延迟的发生风险增加，且效应存在性别差异，与以往部分研究的结果相似。日本北海道一项基于医院的前瞻性出生队列研究（2002—2005年）发现产前PFOA暴露可能会影响6月龄女婴的神经发育心理量表评分[23]。另一项中国台湾的母婴队列研究发现产前PFUdA或PFNA暴露与儿童智商测试得分降低相关[24]。Oulhote等[25]对7岁儿童的横断面调查分析发现，PFASs浓度与长处和困难问卷（strength and difficulties questionnaire，SDQ）评分之间的关联存在性别差异，表现为PFASs浓度与女孩SDQ分数存在正相关，而在男孩中为负相关或无关联。与本研究不同的是，Fei等[26]的研究未观察到PFOA和PFOS的背景浓度与7岁儿童的行为和运动协调问题有关；随后的研究也没有发现产前PFASs暴露与儿童ADHD或儿童孤独症发生风险的一致关联[14]。在挪威出生队列研究中，研究人员没有发现母乳中PFOA或PFOS浓度与儿童6个月或24个月时出现年龄与发育进程问卷第二版异常评分风险的关联[11]。这些研究结果的差异可能由多种原因所致。首先本研究孕妇妊娠期PFASs暴露水平高于同时期其他国家的研究，且测量的是母亲孕12—16周血浆，而血浆中PFASs的浓度较其他测量介质（如母乳）中的PFASs浓度高；其次，各个研究采用的儿童行为发育评估方法以及评估的年龄段不同；此外，不同研究的人群特征和调整的混杂因素有所不同，本研究收集了较为丰富的影响因素并予以调整，受到混杂因素的影响较小。

目前关于PFASs对神经行为发育影响的机制尚不明确。动物实验研究显示，妊娠期PFOS暴露会降低孕鼠总血清甲状腺激素（thyroxine，T4）和三碘甲腺原氨酸（3，5，3′-triiodothyronine，T3）水平[27-29]以及仔鼠总T4水平[27, 30]，这可能会损伤仔鼠的神经发育。人群研究提示，孕期暴露于PFASs的母亲血清中游离T4和总T4水平下降，TSH水平升高[31-32]，而脐血总T3和总T4水平降低[32-33]，提示PFASs暴露影响了母体和胎儿甲状腺激素的自平衡，从而对胎儿的神经行为发育产生影响。此外，体外模型研究发现PFOS可通过消耗多巴胺表型促进PC12细胞分化为乙酰胆碱表型，改变了神经元的神经递质类型，从而直接影响神经行为发育。本研究发现妊娠期PFOS暴露与女婴精细动作和解决问题能区发育问题/延迟的发生风险的关联，而其他种类的PFASs虽呈现出风险增加的趋势，但没有统计学意义，这可能与不同PFASs对神经发育的影响的机制不同有关。Slotkin等[34]通过体外模型发现不同PFASs对神经发育的影响并不相同，不太可能存在一种简单的共享机制，如上述提及PFOS影响了乙酰胆碱表型，而PFOA对表型规格几乎没有影响。而有研究显示PFOA会影响神经递质的浓度，包括脑中的血清素、多巴胺和去甲肾上腺素[35]，从而影响神经行为发育。由此可见，母亲孕期暴露的PFASs可能通过多种作用通路或途径影响子代神经行为发育，机制仍需进一步探索。

与前期研究相比，本研究为前瞻性队列研究且样本量较大，从孕期开始收集相应信息和生物样本，开展长期观察获得了结局指标，为母亲妊娠期PFASs暴露与婴儿神经行为发育的关联研究提供了较强的因果关联证据。本研究分析了11种PFASs化合物，较全面地反映了多种环境PFASs暴露对子代神经行为发育的效应。本研究通过结构式问卷的方法收集了多个潜在的混杂因素信息并进行调整，尽可能地减少残差的影响。值得注意的是，本研究失访人数较多，可能存在失访偏倚，但是研究纳入人群与排除人群的基本特征相似，后续失访不太可能导致结果产生实质性偏差。此外，婴儿的ASQ-3评分可能受父母智商影响，而本研究未收集父母智商的信息，但在模型中对父母受教育程度进行了调整，这可能部分控制了父母智商所产生的混杂影响。母亲妊娠期PFASs暴露和子代神经行为发育之间的关系可能受出生后的环境危险因素干扰，尽管调整了母乳喂养时间等

影响婴儿发育的关键因素，但是不能完全排除其他产后环境因素的影响。

综上所述，本研究发现母亲妊娠期PFASs暴露可能会增加6月龄女婴精细动作和解决问题能区发育问题/延迟的发生风险。

参考文献

[1] LOHMANN R，BREIVIK K，DACHS J，et al. Global fate of POPs：current and future research directions [J]. Environ Pollut，2007，150 (1)：150-165.

[2] LAU C，ANITOLE K，HODES C，et al. Perfluoroalkyl acids：a review of monitoring and toxicological findings [J]. Toxicol Sci，2007，99 (2)：366-394.

[3] KATO K，WONG LY，JIA LT，et al. Trends in exposure to polyfluoroalkyl chemicals in the U.S. Population：1999-2008 [J]. Environ Sci Technol，2011，45 (19)：8037-8045.

[4] KANNAN K，CORSOLINI S，FALANDYSZ J，et al. Perfluorooctanesulfonate and related fluorochemicals in human blood from several countries [J]. Environ Sci Technol，2004，38 (17)：4489-4495.

[5] OLSEN GW，BURRIS JM，EHRESMAN DJ，et al. Half-life of serum elimination of perfluorooctanesulfonate，perfluorohexanesulfonate，and perfluorooctanoate in retired fluorochemical production workers [J]. Environ Health Perspect，2007，115 (9)：1298-1305.

[6] INOUE K，OKADA F，ITO R，et al. Perfluorooctane sulfonate (PFOS) and related perfluorinated compounds in human maternal and cord blood samples：assessment of PFOS exposure in a susceptible population during pregnancy [J]. Environ Health Perspect，2004，112 (11)：1204-1207.

[7] KARRMAN A，ERICSON I，VAN BAVEL B，et al. Exposure of perfluorinated chemicals through lactation：levels of matched human milk and serum and a temporal trend，1996-2004，in Sweden [J]. Environ Health Perspect，2007，115 (2)：226-230.

[8] FUENTES S，COLOMINA MT，VICENS P，et al. Influence of maternal restraint stress on the long-lasting effects induced by prenatal exposure to perfluorooctane sulfonate (PFOS) in mice [J]. Toxicol Lett，2007，171 (3)：162-170.

[9] JOHANSSON N，FREDRIKSSON A，ERIKSSON P. Neonatal exposure to perfluorooctane sulfonate (PFOS) and perfluorooctanoic acid (PFOA) causes neurobehavioural defects in adult mice [J]. Neurotoxicology，2008，29 (1)：160-169.

[10] STEIN CR，SAVITZ DA，BELLINGER DC. Perfluorooctanoate and neuropsychological outcomes in children [J]. Epidemiology，2013，24 (4)：590-599.

[11] FORNS J，ISZATT N，WHITE RA，et al. Perfluoroalkyl substances measured in breast milk and child neuropsychological development in a Norwegian birth cohort study [J]. Environ Int，2015，83：176-182.

[12] CHEN MH，HA EH，LIAO HF，et al. Perfluorinated compound levels in cord blood and neurodevelopment at 2 years of age [J]. Epidemiology，2013，24 (6)：800-808.

[13] LIEW Z，RITZ B，BONEFELD-JØRGENSEN EC，et al. Prenatal exposure to perfluoroalkyl substances and the risk of congenital cerebral palsy in children [J]. Am J Epidemiol，2014，180 (6)：574-581.

[14] LIEW Z，RITZ B，VON EHRENSTEIN OS，et al. Attention deficit/hyperactivity disorder and childhood autism in association with prenatal exposure to perfluoroalkyl substances：a nested case-control study in the Danish National Birth Cohort [J]. Environ Health Perspect，2015，123 (4)：367-373.

[15] LIU J，LI J，LIU Y，et al. Comparison on gestation and lactation exposure of perfluorinated compounds for newborns [J]. Environ Int，2011，37 (7)：1206-1212.

[16] TIAN Y，ZHOU Y，MIAO M，et al. Determinants of plasma concentrations of perfluoroalkyl and polyfluoroalkyl substances in pregnant women from a birth cohort in Shanghai，China [J]. Environ Int，2018，119：165-173.

[17] 魏梅，卞晓燕，JANE S，等. 年龄与发育进程问卷中国常模及心理测量学特性研究 [J]. 中华儿科杂志，2015，53 (12)：913-918.

[18] ROTH N，WILKS MF. Neurodevelopmental and neurobehavioural effects of polybrominated and perfluorinated chemicals：a systematic review of the epidemiological literature using a quality assessment scheme [J]. Toxicol Lett，2014，230 (2)：271-281.

[19] BJERREGAARD-OLESEN C，BOSSI R，LIEW Z，et al. Maternal serum concentrations of perfluoroalkyl acids in five international birth cohorts [J]. Int J Hyg Environ Health，2017，220 (2)：86-93.

[20] OKADA E，KASHINO I，MATSUURA H，et al. Temporal trends of perfluoroalkyl acids in plasma samples of pregnant

women in Hokkaido，Japan，2003-2011［J］. Environ Int，2013，60：89-96.

［21］FISHER M，ARBUCKLE T E，LIANG C L，et al. Concentrations of persistent organic pollutants in maternal and cord blood from the Maternal-Infant Research on Environmental Chemicals（MIREC）cohort study［J］. Environ Health，2016，15（1）：59.

［22］STARLING A P，ADGATE J L，HAMMAN R F，et al. Perfluoroalkyl Substances during pregnancy and offspring weight and adiposity at birth：examining mediation by maternal fasting glucose in the healthy start study［J］. Environ Health Perspect，2017，125（6）：67016.

［23］GOUDARZI H，NAKAJIMA S，IKENO T，et al. Prenatal exposure to perfluorinated chemicals and neurodevelopment in early infancy：the Hokkaido study［J］. Sci Total Environ，2016，541：1002-1010.

［24］WANG Y，ROGAN W J，CHEN H Y，et al. Prenatal exposure to perfluroalkyl substances and children's IQ：the Taiwan maternal and infant cohort study［J］. Int J Hyg Environ Health，2015，218（7）：639-644.

［25］OULHOTE Y，STEUERWALD U，DEBES F，et al. Behavioral difficulties in 7-year old children in relation to developmental exposure to perfluorinated alkyl substances［J］. Environ Int，2016，97：237-245.

［26］FEI C，OLSEN J. Prenatal Exposure to Perfluorinated chemicals and behavioral or coordination problems at age 7 years［J］. Environ Health Perspect，2011，119（4）：573-578.

［27］LUEBKER D J，YORK R G，HANSEN K J，et al. Neonatal mortality from in utero exposure to perfluorooctanesulfonate（PFOS）in Sprague-Dawley rats：dose-response，and biochemical and pharamacokinetic parameters［J］. Toxicology，2005，215（1-2）：149-169.

［28］THIBODEAUX J R，HANSON R G，ROGERS J M，et al. Exposure to perfluorooctane sulfonate during pregnancy in rat and mouse. I：maternal and prenatal evaluations［J］. Toxicol Sci，2003，74（2）：369-381.

［29］WANG F，LIU W，JIN Y，et al. Interaction of PFOS and BDE-47 co-exposure on thyroid hormone levels and TH-related gene and protein expression in developing rat brains［J］. Toxicol Sci，2011，121（2）：279-291.

［30］LAU C，THIBODEAUX J R，HANSON R G，et al. Exposure to perfluorooctane sulfonate during pregnancy in rat and mouse. II：postnatal evaluation［J］. Toxicol Sci，2003，74（2）：382-392.

［31］WEBSTER G M，VENNERS S A，MATTMAN A，et al. Associations between perfluoroalkyl acids（PFASs）and maternal thyroid hormones in early pregnancy：a population-based cohort study［J］. Environ Res，2014，133：338-347.

［32］WANG Y，ROGAN W J，CHEN P C，et al. Association between maternal serum perfluoroalkyl substances during pregnancy and maternal and cord thyroid hormones：Taiwan maternal and infant cohort study［J］. Environ Health Perspect，2014，122（5）：529-534.

［33］KIM S，CHOI K，JI K，et al. Trans-placental transfer of thirteen perfluorinated compounds and relations with fetal thyroid hormones［J］. Environ Sci Technol，2011，45（17）：7465-7472.

［34］SLOTKIN T A，MACKILLOP E A，MELNICK R L，et al. Developmental neurotoxicity of perfluorinated chemicals modeled *in vitro*［J］. Environ Health Perspect，2008，116（6）：716-722.

［35］YU N，WEI S，LI M，et al. Effects of perfluorooctanoic acid on metabolic profiles in brain and liver of mouse revealed by a high-throughput targeted metabolomics approach［J］. Sci Rep，2016，6：23963.

（英文编辑：汪源；责任编辑：汪源）