

# 母亲孕期多环芳烃暴露对其子女神经行为发育的影响

曹晓敏, 李金玉, 刘成娟, 聂继盛

山西医科大学公共卫生学院劳动卫生学教研室, 山西 太原 030001

DOI 10.13213/j.cnki.jeom.2020.19851

## 摘要:

**[背景]** 多环芳烃是普遍存在于环境中的一种污染物, 孕期多环芳烃暴露是不良神经行为发育的危险因素。

**[目的]** 探究母亲孕期多环芳烃暴露对其子女神经行为发育的影响。

**[方法]** 在太原市的两家医院共招募 158 对孕晚期的孕妇及其新生儿, 并在其子女 2 岁时进行随访。待产孕妇住院后收集其产前尿样, 儿童在 2 岁时随访并收集尿样, 测定尿比重后, 应用高效液相色谱-串联质谱法检测尿中 11 种多环芳烃羟基代谢物 (OH-PAHs)。应用盖赛尔发育量表评估 2 岁儿童智力发育水平。盖赛尔发育量表主要分为动作能、言语能、应物能和应人能行为 4 个分量表, 且每个分量表均可得到一个发育商数 (DQ)。DQ 的标准化值是  $100 \pm 15$ , 通常  $DQ < 85$  被认为是发育迟缓; 其中, DQ 在 70~84 之间表示中度神经行为发育障碍,  $DQ < 70$  表示重度神经行为发育障碍。正态分布的连续性变量用  $\bar{x} \pm s$  描述, 非正态分布的连续性变量用  $M (P_{25}, P_{75})$  或几何均数描述; 分类变量用频数和构成比描述。应用限制性立方样条模型分析母亲孕期多环芳烃暴露与其子女 2 岁时的神经行为发育水平之间的剂量-反应关系, 应用广义线性模型分析母亲孕期多环芳烃暴露对其子女 2 岁时神经行为发育的影响。

**[结果]** 2 岁儿童的动作能、言语能、应物能和应人能行为的 DQ 分别是  $116.00 \pm 14.53$ 、 $113.22 \pm 16.37$ 、 $114.70 \pm 13.94$  和  $115.67 \pm 14.26$ ; 4 项分量表中  $DQ < 85$  的分别有 2、5、2 和 2 人, 其中言语能、应物能和应人能各有 1 人的  $DQ < 70$ 。因孕妇尿中 3- 羟基蒽、6- 羟基蒽和 9- 羟基苯并 [a] 芘的检出率低于 50%, 故仅对另 8 种 OH-PAHs 进行分析。其中, 几何均数浓度以 2- 羟基菲为最高 ( $0.09 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ ), 其次是 2- 羟基萘和 1- 羟基芘 (均为  $0.07 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ )。孕妇尿中 OH-PAHs 总水平 ( $\Sigma\text{OH-PAHs}$ ) 的几何均数是  $0.62 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 。调整混杂因素后, 孕妇尿中的 2- 羟基萘与动作能 DQ 之间,  $\Sigma\text{OH-PAHs}$  与动作能 DQ 之间均存在剂量-反应关系。控制相关的混杂因素后, 经自然对数转换后的 2- 羟基萘每增加一个单位, 动作能 DQ 下降, 其回归系数及其 95% 可信区间 [ $b$  (95% CI)] 为  $-1.41 (-2.74 \sim -0.08)$ ; 经自然对数转换后的  $\Sigma\text{OH-PAHs}$  每增加一个单位, 动作能 DQ 下降, 其  $b$  (95% CI) 为  $-2.09 (-3.96 \sim -0.21)$ 。

**[结论]** 母亲孕期多环芳烃暴露与其子女 2 岁时神经行为发育水平降低存在关联性。

**关键词:** 多环芳烃; 孕妇; 儿童; 神经行为; 发育

**Effect of prenatal maternal exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons on children's neurobehavioral development** CAO Xiao-min, LI Jin-yu, LIU Cheng-juan, NIE Ji-sheng (Department of Occupational Health, School of Public Health, Shanxi Medical University, Taiyuan, Shanxi 030001, China)

## Abstract:

**[Background]** Polycyclic aromatic hydrocarbons are a common group of pollutants in the environment. Exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons during pregnancy is a risk factor for adverse neurobehavioral development outcomes.

**[Objective]** This study is designed to evaluate the association between maternal exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons during pregnancy and children's neurobehavioral development.

**[Methods]** A total of 158 mother-newborn pairs were collected from two hospitals in Taiyuan City, and the children were interviewed at age two. Urine samples were collected from the pregnant women waiting for delivery in hospital and the two-year-old children, and after the specific gravity of urine was measured, 11 urinary monohydroxylated polycyclic aromatic hydrocarbon

## 基金项目

国家自然科学基金项目 (81673143)

## 作者简介

曹晓敏 (1993—), 女, 硕士生;  
E-mail: 201700510668@b.sxmu.edu.cn

## 通信作者

聂继盛, E-mail: niejisheng@126.com

伦理审批 已获取

利益冲突 无申报

收稿日期 2019-12-09

录用日期 2020-03-16

文章编号 2095-9982(2020)06-0539-07

中图分类号 R114

文献标志码 A

## 引用

曹晓敏, 李金玉, 刘成娟, 等. 母亲孕期多环芳烃暴露对其子女神经行为发育的影响 [J]. 环境与职业医学, 2020, 37 (6): 539-545.

## 本文链接

[www.jeom.org/article/cn/10.13213/j.cnki.jeom.2020.19851](http://www.jeom.org/article/cn/10.13213/j.cnki.jeom.2020.19851)

## Funding

This study was funded.

## Correspondence to

NIE Ji-sheng, E-mail: niejisheng@126.com

**Ethics approval** Obtained

**Competing interests** None declared

**Received** 2019-12-09

**Accepted** 2020-03-16

## To cite

CAO Xiao-min, LI Jin-yu, LIU Cheng-juan, et al. Effect of prenatal maternal exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons on children's neurobehavioral development [J]. Journal of Environmental and Occupational Medicine, 2020, 37(6): 539-545.

## Link to this article

[www.jeom.org/article/en/10.13213/j.cnki.jeom.2020.19851](http://www.jeom.org/article/en/10.13213/j.cnki.jeom.2020.19851)

metabolites (OH-PAHs) were detected by high performance liquid chromatography with tandem mass spectrometry. Children's neurobehavioral development was measured by Gesell Developmental Schedules. The Gesell Developmental Schedules consisted of four sub-scales: motor development, language development, adaptive behavior development, and personal-social behavior development, and each sub-scale generated a developmental quotient (DQ). DQ was standardized to  $100 \pm 15$ ; a  $DQ < 85$  indicated growth retardation; a DQ of 70-84 indicated moderate neurobehavioral development disorder; a  $DQ < 70$  indicated severe neurobehavioral development disorder. We used mean and standard deviation to describe continuous variables with normal distribution, median (interquartile range) or geometric mean (G) to describe continuous variables with skewed distribution, and frequency and proportion to describe categorical variables. Restricted cubic spline models were applied to assess the dose-response relationships between maternal prenatal polycyclic aromatic hydrocarbons exposure and children's neurobehavioral development at two years old. Generalized linear models were applied to evaluate the effect of exposure to maternal prenatal polycyclic aromatic hydrocarbons exposure on children's neurobehavioral development at two years old.

**[Results]** The motor, language, adaptive, and personal-social DQs were  $116.00 \pm 14.53$ ,  $113.22 \pm 16.37$ ,  $114.70 \pm 13.94$ , and  $115.67 \pm 14.26$ , respectively. There were 2, 5, 2, and 2 children generating a  $DQ < 85$  for the four sub-scales respectively, and there was 1 child with a  $DQ < 70$  for the language sub-scale, 1 child with a  $DQ < 70$  for the adaptive sub-scale, and 1 child with a  $DQ < 70$  for the personal-social sub-scale. Because the positive rates of 3-hydroxychrysene, 6-hydroxychrysene, and 9-hydroxybenzo[a]pyrene were all lower than 50%, the study included the other eight OH-PAHs for further analysis. The G level of 2-hydroxyphenanthrene was the highest ( $0.09 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ ), followed by 2-hydroxynaphthalene ( $0.07 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ ), and 1-hydroxypyrene ( $0.07 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ ) in maternal urine. The G level of total OH-PAHs ( $\Sigma\text{OH-PAHs}$ ) in maternal urine was  $0.62 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ . After adjusting for selected confounding factors, there were dose-response associations between maternal urinary 2-hydroxynaphthalene and children's motor DQ as well as between  $\Sigma\text{OH-PAHs}$  and motor DQ; a unit increase in urinary ln (2-hydroxynaphthalene) ( $b = -1.41$ , 95% CI:  $-2.74 - -0.08$ ) or ln ( $\Sigma\text{OH-PAHs}$ ) ( $b = -2.09$ , 95% CI:  $-3.96 - -0.21$ ) was associated with a decrease in motor DQ.

**[Conclusion]** Maternal exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons during pregnancy is associated with decreased children's neurobehavioral development at two years old.

**Keywords:** polycyclic aromatic hydrocarbons; pregnant woman; child; neurobehavior; development

多环芳烃 (polycyclic aromatic hydrocarbons, PAHs) 主要由有机物的不完全燃烧产生, 是环境中普遍存在的一种污染物<sup>[1-3]</sup>, 具有致癌性、发育毒性等毒作用, 可对人体的健康产生不良影响<sup>[4-6]</sup>。PAHs 存在于多种环境介质中, 如空气、水和食物<sup>[7-8]</sup>, 可通过呼吸道、皮肤和消化道 3 种途径进入人体内<sup>[9]</sup>。进入人体后的 PAHs 可被生物转化形成多环芳烃羟基代谢物 (monohydroxylated polycyclic aromatic hydrocarbon metabolites, OH-PAHs), 并且可通过尿液排出体外。尿中 OH-PAHs 可用作内暴露生物标志物来评价个体 PAHs 暴露水平<sup>[10]</sup>。

胎儿时期是人体发育的关键时期, 孕妇体内的 PAHs 可通过胎盘屏障和血脑屏障进入到胎儿的体内<sup>[11-13]</sup>。由于发育中的胎儿免疫应答能力及对有害物质的解毒能力有限, 因此胎儿时期对 PAHs 暴露引起的损害作用较为敏感<sup>[14-16]</sup>。PAHs 是一种神经发育毒物, 胎儿期是神经发育的关键期, 神经功能轻微的改变可能导致成年期神经功能不可逆的损伤, 因此, 孕期 PAHs 持续暴露可对胎儿的神经发育及出生后儿童的认知功能产生不良影响<sup>[17-19]</sup>。流行病学调查研究发现孕期 PAHs 暴露可引起 3~7 岁儿童智力发育迟缓<sup>[20-22]</sup>。

本研究以孕妇尿样中 OH-PAHs 为内暴露指标, 以其子女 2 岁时的神经行为发育指标为结局指标, 探究母亲孕期 PAHs 暴露对其子女 2 岁时的神经行为发育的影响。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

本研究是一项出生队列研究。在 2009 年 11 月—2011 年 4 月间, 根据研究对象的纳入标准从太原市两家医院选择待产的孕妇。纳入标准: 在太原市居住超过 1 年; 无吸烟饮酒史, 怀孕前无高血压、糖尿病等慢性病史; 怀孕期间无高血压、妊娠期糖尿病等合并症; 单胎妊娠。共选择 205 对孕妇及其新生儿; 且在其子女 2 岁时进行随访, 共随访到 158 对孕妇-儿童。除了新生儿的出生身长、胎龄和分娩类型外, 随访到的人群与未随访到的人群在基线人口统计学特征上差异没有统计学意义。本研究经过山西医科大学伦理委员会批准 (编号: 2016LL087), 所有纳入研究的对象均签署知情同意书。

### 1.2 研究方法

**1.2.1 尿样的收集** 孕妇入院待产后, 用无菌尿杯收集孕妇尿样 50 mL, 立刻送实验室测定尿比重, 分装后置于  $-80^\circ\text{C}$  冰箱保存待检。为校正 2 岁随访儿童出生后暴露于环境中 PAHs 的水平, 在随访时, 同样收集 2 岁儿童尿样。

**1.2.2 问卷调查** 在孕妇产后的第 2~6 天, 对孕妇进行面对面问卷调查。调查问卷的内容包括: 孕妇及其配偶的人口统计学特征 (年龄、民族、受教育程度、疾病史及家庭经济情况等), 孕妇的生活和行为方式 (主

动和被动吸烟情况、饮酒情况、饮食情况等), 孕妇及其配偶的身高、体重和孕妇头围(其中, 孕妇孕前的身高、体重是从入院记录中获得, 为孕妇自报的怀孕前最近一次体检测得的数据, 其配偶的身高、体重也为自报数据; 对孕妇进行问卷调查时, 由经过专业培训的人员测量孕妇的头围)。体重指数 (body mass index, BMI) = 体重 / 身高<sup>2</sup> (kg·m<sup>-2</sup>)。婴儿出生时的基本信息通过医院的病例记录获得。为保证调查问卷质量, 调查人员进行问卷调查前均经过专门的培训, 保证问卷调查过程和术语使用的规范性, 并且调查时间必须超过 45 min。

**1.2.3 儿童神经行为发育的评估** 用盖赛尔发育量表 (Gesell Developmental Scale, GDS) 评估儿童的神经行为发育。GDS 已经由中国儿童协会修订, 更加适用于我国 0~3 岁儿童神经行为和智力发育的评估<sup>[23-24]</sup>。本调查使用的修订版 GDS 主要包括 4 个分量表: 动作能行为、言语能行为、应物能行为和应人能行为。4 个分量表都可以得到一个发育商数 (developmental quotient, DQ)。DQ 的标准化值是 100±15; DQ<85 被认为是发育迟缓, 其中, DQ 在 70~84 之间表示中度神经行为发育障碍, DQ<70 表示重度神经行为发育障碍<sup>[25]</sup>。为保证神经行为测试的质量, 此次的神经行为测试由一位具有神经行为发育评估资质的测试人员完成。

**1.2.4 孕妇及儿童尿样中 OH-PAHs 的检测** 将 -80℃ 保存的尿样在室温下解冻之后, 进行酶解、固相萃取、洗脱和定容等步骤, 然后应用高效液相-串联质谱联用仪 8050 (日本岛津公司) 检测尿样中 11 种 OH-PAHs 的水平<sup>[26-27]</sup>。孕妇尿样中 11 种 OH-PAHs 工作曲线的回归系数范围在 0.997~0.999 之间。用基质尿加标法测定孕妇尿样中 11 种 OH-PAHs 的加标回收率, 加标回收率的范围是 72.18%~112.60%。同一样品连续测 6 个平行样, 计算日内相对标准偏差 (relative standard deviation, RSD), 日内 RSD 为 3.61%~6.88%。同一样品连续检测 6 d, 计算日间 RSD, 日间 RSD 为 2.35%~9.54%。以三倍信噪比计算检出限 (limit of detection, LOD), LOD 为 0.001~0.010 ng·mL<sup>-1</sup>。为了控制样品测定过程中的质量, 每次做 21 个样品、1 个空白质控样、1 个低浓度质控样和 1 个高浓度质控样。

**1.2.5 尿比重测定及校正** 用 UG-α 便携式尿比重仪 (日本爱拓公司) 测尿样的尿比重。尿比重校正系数  $k = (1.020 - 1.000) / (\text{实际测尿比重值} - 1.000)$ <sup>[28]</sup>。尿中

11 种 OH-PAHs 浓度 = 实际测得的浓度 × k。

### 1.3 统计学分析

用 SAS 9.4 软件进行统计分析, 用 EpiData 3.1 软件将调查问卷进行双录入。符合正态分布的连续性变量用  $\bar{x} \pm s$  表示, 非正态分布的连续性变量用  $M (P_{25}, P_{75})$  或几何均数 (G) 表示, 分类变量用例数及构成比表示。为校正偏态分布, 孕妇尿中 OH-PAHs 的水平经自然对数转换后纳入分析; 2 岁儿童神经行为测试得分以原始数据的形式纳入分析。孕妇和儿童尿中 OH-PAHs 总水平 ( $\Sigma$ OH-PAHs) 为 11 种 OH-PAHs 的总和。应用限制性立方样条模型分析孕妇尿中 OH-PAHs 与其子女 2 岁时的神经行为发育之间的剂量-反应关系, 应用广义线性模型分析母亲孕期 PAHs 暴露对其子女 2 岁时神经行为发育的影响。检验水准为  $\alpha = 0.05$ 。

## 2 结果

### 2.1 研究对象的基本信息

158 位孕妇的年龄为 (27.81±3.98) 岁, 孕妇孕前体重指数为 (21.50±3.33) kg·m<sup>-2</sup>, 孕妇的头围为 (55.07±5.63) cm, 52.53% 的孕妇为大学及大学以上的学历, 51.90% 的孕妇家庭人均年收入在 3~6 万元之间, 46.84% 的孕妇在分娩时选择剖宫产术, 73.42% 的孕妇为第一胎, 一半孕妇在怀孕期间仍做饭。158 位儿童中 51.90% 是男孩, 儿童动作能、言语能、应物能和应人能 DQ 分别是 116.00±14.53、113.22±16.37、114.70±13.94 和 115.67±14.26。动作能、言语能、应物能和应人能的 DQ<85 的分别有 2、5、2 和 2 人; 其中, 言语能、应物能和应人能各有 1 人的 DQ<70。见表 1。

表 1 2009 年太原市调查孕妇与其 2 岁随访子女和家庭的基本信息 (n=158)

Table 1 The basic characteristics of pregnant women in Taiyuan City in 2009 and their two-year-old children in follow-up visits (n=158)

对象和变量 Subject & variable	例数 Number	构成比/% Proportion
孕妇 (Pregnant woman)		
年龄 / 岁 (Age/years) ( $\bar{x} \pm s$ )	27.81 ± 3.98	
孕前体重指数 / kg·m <sup>-2</sup> ( $\bar{x} \pm s$ ) Body mass index before pregnancy / kg·m <sup>-2</sup> ( $\bar{x} \pm s$ )	21.50 ± 3.33	
头围 / cm (Maternal head circumference / cm) ( $\bar{x} \pm s$ )	55.07 ± 5.63	
受教育程度 (Education level)		
初中及以下 (Middle school and below)	40	25.32
中专及高中 Secondary vocational school and high school	35	22.15
大学及以上 (College and above)	83	52.53
孕期做饭 (Cooking during pregnancy)	79	50.00
分娩方式为剖宫产术 (Caesarean birth)	74	46.84
胎次 (n>1) (Parity)	42	26.58

续表 1

对象和变量 Subject & variable	例数 Number	构成比/% Proportion
丈夫 (Husband)		
年龄/岁 (Age/years) ( $\bar{x}\pm s$ )	29.71 ± 5.17	
体重指数/kg·m <sup>-2</sup> (Body mass index/kg·m <sup>-2</sup> ) ( $\bar{x}\pm s$ )	24.26 ± 3.28	
吸烟状况/支·d <sup>-1</sup> (Smoking status/cigarettes·d <sup>-1</sup> )		
0	72	45.57
<10	57	36.08
≥10	29	18.35
家庭 (Family)		
距离居住地 35 m 内有交通主干道 Residential proximity to major roadway <35 m	76	50.67
人均年收入/元 (Income per person per year/yuan)		
≤30000	66	41.77
>30000~60000	82	51.90
>60000	10	6.33
儿童 (Child)		
性别 (Sex)		
男性 (Boy)	82	51.90
女性 (Girl)	76	48.10
胎龄/d (Gestational age/d) ( $\bar{x}\pm s$ )	280.38 ± 8.40	
发育商数 (Developmental quotient)		
动作能 (Motor) ( $\bar{x}\pm s$ )	116.00 ± 14.53	1.27*
言语能 (Language) ( $\bar{x}\pm s$ )	113.22 ± 16.37	3.16*
应物能 (Adaptive) ( $\bar{x}\pm s$ )	114.70 ± 13.94	1.27*
应人能 (Personal-social) ( $\bar{x}\pm s$ )	115.67 ± 14.26	1.27*
脐血铅浓度/μg·L <sup>-1</sup> (Cord blood lead/μg·L <sup>-1</sup> ) [ <i>M</i> ( <i>P</i> <sub>25</sub> , <i>P</i> <sub>75</sub> )]	23.20 (19.06, 28.51)	

[注] \* : 为 DQ<85 分者占比。

[Note] \*: Proportion of the children with a DQ<85.

### 2.2 孕妇尿样中 OH-PAHs 水平的分布

在本研究中共检测了孕妇尿中 11 种 OH-PAHs, 其中 3-羟基蒽、6-羟基蒽和 9-羟基苯并[a]芘的检出率低于 50%, 遂未纳入研究和分析中。另 8 种 OH-PAHs 中, 2-羟基萘的几何均数浓度最高 (0.09 μg·L<sup>-1</sup>), 其次是 2-羟基萘和 1-羟基萘 (均为 0.07 μg·L<sup>-1</sup>), 1-羟基萘和 1-羟基菲的几何均数浓度最低 (均为 0.03 μg·L<sup>-1</sup>)。见表 2。

表 2 2009 年太原市调查孕妇与其 2 岁随访子女尿中多环芳烃羟基代谢物水平的分布 (n=158) /μg·L<sup>-1</sup>

Table 2 Distribution of urinary PAHs metabolites in pregnant women from Taiyuan City in 2009 and their two-year-old children in follow-up visits (n=158)/μg·L<sup>-1</sup>

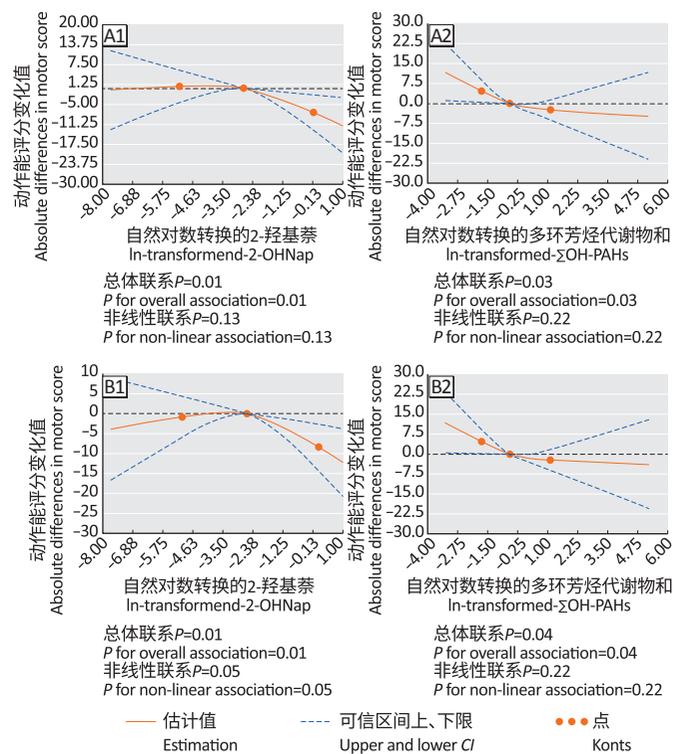
多环芳烃羟基代谢物 (OH-PAHs)	G±SD*	P <sub>25</sub>	M	P <sub>75</sub>
2-羟基萘 (2-OHNap)	0.07±1.77	0.02	0.07	0.25
1-羟基萘 (1-OHNap)	0.03±1.42	0.01	0.04	0.13
3-羟基芘 (3-OHFlu)	0.04±1.32	0.02	0.06	0.10
2-羟基芘 (2-OHFlu)	0.06±1.57	0.02	0.07	0.18
2-羟基菲 (2-OHPhe)	0.09±1.34	0.04	0.09	0.22
9-羟基菲 (9-OHPhe)	0.05±1.35	0.02	0.06	0.11
1-羟基菲 (1-OHPhe)	0.03±1.61	0.01	0.04	0.10
1-羟基芘 (1-OHPyr)	0.07±1.50	0.03	0.05	0.12
孕妇羟基代谢物总水平 Pregnant women's ΣOH-PAHs	0.62±1.20	0.27	0.53	1.29
儿童羟基代谢物总水平 Children's ΣOH-PAHs	0.63±0.79	0.40	0.58	0.96

[注] \* : SD 为自然对数转换后的标准差。

[Note] \*: In-transformed standard deviation.

### 2.3 孕妇尿中 OH-PAHs 浓度与 2 岁儿童神经行为发育水平的关系

图 1 显示, 在限制性立方样条模型分析中, 模型 A 调整了孕妇年龄、受教育程度、孕前体重指数、胎次、胎龄、分娩方式及儿童出生性别; 在模型 A 的基础上, 模型 B 进一步调整父亲吸烟情况、孕妇孕期是否做饭、距离居住地点 35 m 内是否有交通主干道、脐血铅浓度和 2 岁儿童尿液中 ΣOH-PAHs 浓度后, 孕妇尿中 2-羟基萘、ΣOH-PAHs 浓度与 2 岁儿童动作能评分之间依然存在剂量-反应关系 (均 P<0.05)。



[注] A : 调整了孕妇年龄、受教育程度、孕前体重指数、胎次、胎龄、分娩方式及儿童出生性别; B : 在 A 的基础上调整了孕妇配偶的吸烟情况、孕妇孕期是否做饭、家庭居住地 35 m 内是否有交通主干道、新生儿脐血铅浓度和 2 岁儿童尿液中羟基多环芳烃代谢物总水平。虚线表示 95% CI, 红点分别代表第 10、第 50 和第 90 百分位数时尿 OH-PAHs 浓度。

[Note] A : Model A is adjusted for mother's age, education level, body mass index before pregnancy, parity, gestational age, delivery type, and newborn's sex; B : Model B is adjusted for father's smoking status, mother's cooking during pregnancy, residential proximity to major roadway <35 m, newborns' cord blood Pb, and child's total urinary PAHs metabolites at 24 months, in addition to Model A. Dashed lines represent 95% CIs. The red knots represent urinary OH-PAHs concentrations at the 10th, 50th, and 90th percentiles, respectively.

图 1 孕妇尿中 2-羟基萘 (1)、总羟基代谢产物 (2) 水平与其 2 岁随访子女动作能评分的剂量反应关系

Figure 1 Dose-response relationships between 2-hydroxynaphthalene (1) and ΣOH-PAHs (2) in maternal urine and their 2-year-old children's motor score in follow-up visits

广义线性模型分析显示,在调整相关的混杂因素后,经ln转换的孕妇尿中2-羟基萘和羟基代谢物总水平每增加一个单位,2岁儿童动作能DQ的变化仍有统计学意义( $P<0.05$ ),分别减少1.41和2.09。见表3。

表3 孕妇尿中多环芳烃羟基代谢物水平与其2岁随访子女盖塞尔发育量表得分之间的联系 [b (95%CI)]  
Table 3 Associations between PAHs metabolites levels in maternal urine and their 2-year-old children's Gesell Developmental Schedules score in follow-up visits [b (95%CI)]

多环芳烃代谢物 PAHs metabolites	未调整 (Unadjusted)				调整后 (Adjusted) <sup>a</sup>			
	动作能 (Motor)	应物能 (Adaptive)	言语能 (Language)	应人能 (Personal-social)	动作能 (Motor)	应物能 (Adaptive)	言语能 (Language)	应人能 (Personal-social)
2-羟基萘 (2-OHNaP)	<b>-1.37<sup>*</sup> (-2.63, -0.11)</b>	-0.70 (-1.93, 0.52)	-0.80 (-2.24, 0.64)	<b>-1.68<sup>*</sup> (-2.91, -0.45)</b>	<b>-1.41<sup>*</sup> (-2.74, -0.08)</b>	-0.30 (-1.64, 1.05)	0.06 (-1.51, 1.63)	-1.13 (-2.43, 0.17)
1-羟基萘 (1-OHNaP)	-1.11 (-2.69, 0.48)	-1.27 (-2.79, 0.25)	-1.35 (-3.14, 0.44)	-0.90 (-2.46, 0.66)	-1.17 (-2.75, 0.41)	-1.16 (-2.73, 0.42)	-1.02 (-2.87, 0.82)	-0.60 (-2.14, 0.95)
3-羟基芴 (3-OHFlu)	<b>-1.71<sup>*</sup> (-3.41, -0.01)</b>	-0.63 (-2.28, 1.02)	-0.59 (-2.53, 1.35)	-0.44 (-2.13, 1.25)	-1.42 (-3.22, 0.38)	0.02 (-1.78, 1.82)	0.45 (-1.65, 2.55)	0.36 (-1.40, 2.12)
2-羟基芴 (2-OHFlu)	-0.74 (-2.18, 0.70)	-0.17 (-1.56, 1.21)	0.69 (-0.94, 2.31)	0.55 (-0.87, 1.96)	-0.98 (-2.43, 0.46)	0.09 (-1.35, 1.53)	1.24 (-0.44, 2.91)	0.72 (-0.68, 2.12)
2-羟基菲 (2-OHPhe)	-0.53 (-2.22, 1.16)	-0.34 (-1.96, 1.28)	-0.54 (-2.44, 1.36)	-0.21 (-1.87, 1.44)	-1.29 (-3.01, 0.43)	-0.28 (-2.00, 1.44)	-0.87 (-2.87, 1.13)	-0.63 (-2.31, 1.05)
9-羟基菲 (9-OHPhe)	0.71 (-0.96, 2.38)	0.18 (-1.42, 1.78)	0.13 (-1.75, 2.01)	1.03 (-0.61, 2.66)	-0.26 (-1.97, 1.45)	-0.19 (-1.89, 1.50)	-0.54 (-2.51, 1.46)	0.30 (-1.36, 1.96)
1-羟基菲 (1-OHPhe)	-0.61 (-2.01, 0.79)	-0.20 (-1.55, 1.15)	-0.07 (-1.66, 1.51)	0.62 (-0.76, 1.99)	-0.81 (-2.18, 0.57)	0.06 (-1.31, 1.44)	0.44 (-1.16, 2.05)	0.88 (-0.46, 2.21)
1-羟基芘 (1-OHPyr)	-0.88 (-2.38, 0.63)	-0.52 (-1.96, 0.93)	-0.45 (-2.15, 1.25)	0.25 (-1.23, 1.73)	-1.13 (-2.63, 0.36)	-0.16 (-1.66, 1.33)	-0.002 (-1.75, 1.75)	0.61 (-0.86, 2.07)
羟基代谢物总水平 ΣOH-PAHs	<b>-2.02<sup>*</sup> (-3.88, -0.17)</b>	-0.75 (-2.55, 1.05)	-0.85 (-2.96, 1.27)	-0.86 (-2.70, 0.99)	<b>-2.09<sup>*</sup> (-3.96, -0.21)</b>	-0.28 (-2.17, 1.61)	-0.004 (-2.21, 2.21)	-0.18 (-2.03, 1.67)

[注] #: 调整了孕妇年龄、孕妇受教育程度、孕前体重指数、胎次、胎龄、分娩方式、出生性别、父亲吸烟情况、孕期是否做饭、距离居住地点35m内是否有交通主干道、脐血铅浓度和2岁儿童尿液中羟基多环芳烃代谢物总水平; \* :  $P<0.05$ 。

[Note] #: Adjusted for mother's age, education level, maternal body mass index before pregnancy, parity, gestational age, delivery type, newborn's sex, father's smoking status, mother's cooking during pregnancy, residential proximity to major roadway <35 m, child's cord blood Pb, child's total urinary PAHs metabolites at 24 months. \*:  $P<0.05$ .

### 3 讨论

本研究从流行病学调查的角度,建立队列研究,旨在探讨孕期PAHs暴露对儿童神经行为发育的影响。研究表明:孕妇尿中2-羟基萘和OH-PAHs与2岁儿童动作能DQ降低存在关联。

人体暴露于PAHs的机会较多。有报道一般非吸烟者约70%的暴露来源是通过摄入PAHs污染的食物,吸烟者主要通过吸入PAHs污染的空气暴露于环境中的PAHs;职业暴露人群主要通过皮肤途径暴露于环境中的PAHs<sup>[29-31]</sup>。孕期是胎儿生长发育的关键期,孕妇孕期PAHs暴露可能主要通过摄入PAHs污染的食物或吸入环境中的PAHs所致。在本研究中检测了多种OH-PAHs,孕妇体内2-羟基菲的浓度( $0.09 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ )与波多黎各孕妇( $0.11 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ )相似,比捷克共和国孕妇( $0.16 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ )低<sup>[31-32]</sup>。本研究中,孕妇体内1-羟基芘的浓度( $0.07 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ )比来自纽约市孕妇体内的浓度( $0.15 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ )低<sup>[28]</sup>。不同地区孕妇体内PAHs代谢物的浓度不同,可能是由于不同地区环境污染程度不同所致。此外人体PAHs的代谢可能受年龄、性别、体重指数、身体特征和生活方式等多种个体因素的影响,尿中OH-PAHs的水平会随着时间的变化而变化,所以也可能造成孕妇体内PAHs代谢物水平的不同<sup>[31]</sup>。

早期儿童神经行为和认知功能的发育对个体后天学习和各种环境资源的利用能力至关重要<sup>[33-34]</sup>。本课题组前期数据研究结果发现孕妇尿中OH-PAHs与新

生儿的神经行为评分呈负相关关系<sup>[27]</sup>。本研究的结果发现孕妇尿中OH-PAHs与2岁儿童神经行为发育呈负相关。提示孕期PAHs暴露对新生儿及儿童的神经行为和认知功能发育可能有持续的影响。铜梁出生队列的研究结果发现脐血PAHs-DNA加合物水平与动作能评分和言语能评分存在关联<sup>[25, 35]</sup>。本研究发现孕妇尿中2-羟基萘与动作能评分存在关联,进一步说明孕期PAHs暴露可导致儿童神经行为发育迟缓。推测PAHs暴露引起儿童不良神经发育结局可能的生物学机制:先前的研究发现孕期暴露PAHs可以改变全基因组DNA甲基化水平;PAHs可以诱导细胞色素P450酶系,进而产生活性氧,发生脂质过氧化进而损伤神经细胞;PAHs活性代谢产物反式二羟环氧苯并[a]芘[(+)-benzo[a]pyrene-7, 8-dihydrodiol-9, 10-epoxide, BPDE]引起的氧化损伤可造成DNA损伤,激发凋亡通路,致磷酸化Tau蛋白表达增加<sup>[35-37]</sup>。另有动物实验研究也证实,母鼠怀孕期间接触苯并[a]芘会产生多种神经发育毒性效应,例如损害子代的记忆能力和学习能力<sup>[25, 38]</sup>。流行病学调查研究发现,孕期PAHs暴露可以导致3岁儿童智力发育指数降低和5岁儿童认知功能发育迟缓,影响6~7岁儿童认知功能和行为的发育<sup>[20-22, 33, 39-40]</sup>。本研究发现PAHs的神经毒性作用可在儿童早期表现出来,提示减少PAHs的排放将改善儿童的神经行为发育水平。

本研究是一项前瞻性队列研究,在研究中同时检

测了多种OH-PAHs,但依然存在以下不足。第一,仅在孕妇入院待产时收集孕妇尿样,收集尿样的时间点单一,不能反映整个孕期PAHs的暴露水平。第二,本研究只检测了孕妇尿中OH-PAHs水平,没有检测孕妇孕期PAHs的外暴露水平,不能反映孕妇体内PAHs的具体来源。第三,本研究的样本量小,能检测出有意义结果的统计效能较低。第四,影响儿童神经行为发育的因素较多,如重金属或其他环境污染物,在本研究中均未考虑到。

综上,本研究发现孕妇尿中PAHs代谢产物可以引起2岁儿童动作能评分值降低。减少孕妇孕期PAHs暴露可有利于改善儿童神经行为的发育。

### 参考文献

- [1] LI Z, SANDAU CD, ROMANOFF LC, et al. Concentration and profile of 22 urinary polycyclic aromatic hydrocarbon metabolites in the US population [J]. *Environ Res*, 2008, 107 (3) : 320-331.
- [2] ROSSELLA F, CAMPO L, PAVANELLO S, et al. Urinary polycyclic aromatic hydrocarbons and monohydroxy metabolites as biomarkers of exposure in coke oven workers [J]. *Occup Environ Med*, 2009, 66 (8) : 509-516.
- [3] HUO X, WU Y, XU L, et al. Maternal urinary metabolites of PAHs and its association with adverse birth outcomes in an intensive e-waste recycling area [J]. *Environ Pollut*, 2019, 245 : 453-461.
- [4] ANNAMALAI J, NAMASIVAYAM V. Endocrine disrupting chemicals in the atmosphere : their effects on humans and wildlife [J]. *Environ Int*, 2015, 76 : 78-97.
- [5] RENGARAJAN T, RAJENDRAN P, NANDAKUMAR N, et al. Exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons with special focus on cancer [J]. *Asian Pac J Trop Biomed*, 2015, 5 (3) : 182-189.
- [6] YANG P, GONG YJ, CAO WC, et al. Prenatal urinary polycyclic aromatic hydrocarbon metabolites, global DNA methylation in cord blood, and birth outcomes : a cohort study in China [J]. *Environ Pollut*, 2018, 234 : 396-405.
- [7] WANG W, HUANG MJ, KANG Y, et al. Polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) in urban surface dust of Guangzhou, China : status, sources and human health risk assessment [J]. *Sci Total Environ*, 2011, 409 (21) : 4519-4527.
- [8] YANG P, SUN H, GONG YJ, et al. Repeated measures of urinary polycyclic aromatic hydrocarbon metabolites in relation to altered reproductive hormones : a cross-sectional study in China [J]. *Int J Hyg Environ Health*, 2017, 220 (8) : 1340-1346.
- [9] HOSEINI M, NABIZADEH R, DELGADO-SABORIT JM, et al. Environmental and lifestyle factors affecting exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons in the general population in a Middle Eastern area [J]. *Environ Pollut*, 2018, 240 : 781-792.
- [10] THAI PK, HEFFERNAN AL, TOMS LL, et al. Monitoring exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons in an Australian population using pooled urine samples [J]. *Environ Int*, 2016, 88 : 30-35.
- [11] AL-SALEH I, ALSABBAHEN A, SHINWARI N, et al. Polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) as determinants of various anthropometric measures of birth outcome [J]. *Sci Total Environ*, 2013, 444 : 565-578.
- [12] QIU C, CHENG S, XIA Y, et al. Effects of subchronic benzo (a) pyrene exposure on neurotransmitter receptor gene expression in the rats hippocampus related with spatial learning and memory change [J]. *Toxicology*, 2011, 289 (2/3) : 83-90.
- [13] WU J, HOU H, RITZ B, et al. Exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons and missed abortion in early pregnancy in a Chinese population [J]. *Sci Total Environ*, 2010, 408 (11) : 2312-2318.
- [14] ANDERSON LM, DIWAN BA, FEAR NT, et al. Critical windows of exposure for children's health : cancer in human epidemiological studies and neoplasms in experimental animal models [J]. *Environ Health Perspect*, 2000, 108 (S3) : 573-594.
- [15] BARR DB, BISHOP A, NEEDHAM LL. Concentrations of xenobiotic chemicals in the maternal-fetal unit [J]. *Reprod Toxicol*, 2007, 23 (3) : 260-266.
- [16] TANG D, LITY, LIU JJ, et al. PAH-DNA adducts in cord blood and fetal and child development in a Chinese cohort [J]. *Environ Health Perspect*, 2006, 114 (8) : 1297-1300.
- [17] MORTAMAI M, PUJOL J, VAN DROOGE BL, et al. Effect of exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons on basal ganglia and attention-deficit hyperactivity disorder symptoms in primary school children [J]. *Environ Int*, 2017, 105 : 12-19.
- [18] SAUNDERS CR, DAS SK, RAMESH A, et al. Benzo (a) pyrene-induced acute neurotoxicity in the F-344 rat : role of oxidative stress [J]. *J Appl Toxicol*, 2006, 26 (5) : 427-438.

- [19] WORMLEY D D, RAMESH A, HOOD D B. Environmental contaminant-mixture effects on CNS development, plasticity, and behavior [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2004, 197 (1) : 49-65.
- [20] PERERA F P, RAUH V, WHYATT R M, et al. Effect of prenatal exposure to airborne polycyclic aromatic hydrocarbons on neurodevelopment in the first 3 years of life among inner-city children [J]. *Environ Health Perspect*, 2006, 114 (8) : 1287-1292.
- [21] EDWARDS S C, JEDRYCHOWSKI W, BUTSCHER M, et al. Prenatal exposure to airborne polycyclic aromatic hydrocarbons and children's intelligence at 5 years of age in a prospective cohort study in Poland [J]. *Environ Health Perspect*, 2010, 118 (9) : 1326-1331.
- [22] PERERA F P, TANG D, WANG S, et al. Prenatal polycyclic aromatic hydrocarbon (PAH) exposure and child behavior at age 6-7 years [J]. *Environ Health Perspect*, 2012, 120 (6) : 921-926.
- [23] TANG D, LI T Y, CHOW J C, et al. Air pollution effects on fetal and child development : a cohort comparison in China [J]. *Environ Pollut*, 2014, 185 : 90-96.
- [24] 崔红, 侯金珍, 马国英. 教育方式对婴儿早期智力发育的影响 [J]. *卫生研究*, 2001, 30 (6) : 362-364.
- [25] TANG D, LI T Y, LIU J J, et al. Effects of prenatal exposure to coal-burning pollutants on children's development in China [J]. *Environ Health Perspect*, 2008, 116 (5) : 674-679.
- [26] ZHAO G, CHEN Y, WANG S, et al. Simultaneous determination of 11 monohydroxylated PAHs in human urine by stir bar sorptive extraction and liquid chromatography/tandem mass spectrometry [J]. *Talanta*, 2013, 116 : 822-826.
- [27] NIE J, LI J, CHENG L, et al. Prenatal polycyclic aromatic hydrocarbons metabolites, cord blood telomere length, and neonatal neurobehavioral development [J]. *Environ Res*, 2019, 174 : 105-113.
- [28] HERBSTMAN J B, TANG D, ZHU D, et al. Prenatal exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons, benzo [a] pyrene-DNA adducts, and genomic DNA methylation in cord blood [J]. *Environ Health Perspect*, 2012, 120 (5) : 733-738.
- [29] MA Y, HARRAD S. Spatiotemporal analysis and human exposure assessment on polycyclic aromatic hydrocarbons in indoor air, settled house dust, and diet : a review [J]. *Environ Int*, 2015, 84 : 7-16.
- [30] MOUSTAFA G A, XANTHOPOULOU E, RIZA E, et al. Skin disease after occupational dermal exposure to coal tar : a review of the scientific literature [J]. *Int J Dermatol*, 2015, 54 (8) : 868-879.
- [31] URBANCOVA K, LANKOVA D, ROSSNER P, et al. Evaluation of 11 polycyclic aromatic hydrocarbon metabolites in urine of Czech mothers and newborns [J]. *Sci Total Environ*, 2017, 577 : 212-219.
- [32] CATHEY A, FERGUSON K K, MCELRATH T F, et al. Distribution and predictors of urinary polycyclic aromatic hydrocarbon metabolites in two pregnancy cohort studies [J]. *Environ Pollut*, 2018, 232 : 556-562.
- [33] JEDRYCHOWSKI W A, PERERA F P, CAMANN D, et al. Prenatal exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons and cognitive dysfunction in children [J]. *Environ Sci Pollut Res*, 2015, 22 (5) : 3631-3639.
- [34] MOFFITT T E, GABRIELLI W F, MEDNICK S A, et al. Socioeconomic status, IQ, and delinquency [J]. *J Abnorm Psychol*, 1981, 90 (2) : 152-156.
- [35] LEE J, KALIA V, PERERA F, et al. Prenatal airborne polycyclic aromatic hydrocarbon exposure, LINE1 methylation and child development in a Chinese cohort [J]. *Environ Int*, 2017, 99 : 315-320.
- [36] WU J, RAMESH A, NAYYAR T, et al. Assessment of metabolites and AhR and CYP1A1 mRNA expression subsequent to prenatal exposure to inhaled benzo (a) pyrene [J]. *Int J Dev Neurosci*, 2003, 21 (6) : 333-346.
- [37] NIE J, DUAN L, YAN Z, et al. Tau hyperphosphorylation is associated with spatial learning and memory after exposure to benzo [a] pyrene in SD rats [J]. *Neurotox Res*, 2013, 24 (4) : 461-471.
- [38] WORMLEY D D, CHIRWA S, NAYYAR T, et al. Inhaled benzo (a) pyrene impairs long-term potentiation in the F1 generation rat dentate gyrus [J]. *Cell Mol Biol (Noisy-le-Grand)*, 2004, 50 (6) : 715-721.
- [39] PERERA F P, LI Z, WHYATT R, et al. Prenatal airborne polycyclic aromatic hydrocarbon exposure and child IQ at age 5 years [J]. *Pediatrics*, 2009, 124 (2) : e195-e202.
- [40] PERERA F P, WANG S, VISHNEVETSKY J, et al. Polycyclic aromatic hydrocarbons-aromatic DNA adducts in cord blood and behavior scores in New York city children [J]. *Environ Health Perspect*, 2011, 119 (8) : 1176-1181.

(英文编辑：汪源；责任编辑：丁瑾瑜)