

# 不同孕期尿双酚 A 与孕妇甲状腺功能指标关联的初步研究

何欣, 廖萍, 郑杨, 徐继英, 刘茶珍, 王文静

## 摘要:

[目的] 探讨上海市不同孕期孕妇的双酚 A (BPA) 暴露现状及其与甲状腺功能指标的关联。

[方法] 收集上海市 7 个区共 210 名孕妇(孕早、中、晚期各三分之一)的尿样, 采用固相萃取-高效液相色谱串联质谱法(HPLC-MS/MS)测定尿液总 BPA 质量浓度, 并检测血清中 5 个甲状腺功能指标的水平: 游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)、游离甲状腺素(FT4)、促甲状腺素(TSH)、甲状腺球蛋白抗体(TGAb)、甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)。了解不同孕期孕妇的 BPA 暴露水平, 采用 Pearson 相关及多元线性回归分析尿 BPA 与血清甲状腺功能指标的关联。

[结果] 被检孕妇的尿液 BPA 检出率为 95.7%, 质量浓度范围为未检出~11.99  $\mu\text{g/L}$ , 整体水平呈偏态分布, 经尿比重校正后 BPA 质量浓度  $M(P_{25}, P_{75})$  为 0.53 (0.36, 0.83)  $\mu\text{g/L}$ , 孕早、中、晚期 BPA 质量浓度差异无统计学意义。通过 Pearson 相关分析发现, 孕早、晚期经尿比重校正的尿 BPA 质量浓度与血清 TGAb 水平呈正相关( $r=0.396, P=0.002$ ;  $r=0.440, P=0.000$ )。调整年龄、孕中 BMI、孕周这些协变量后, 两者仍呈正相关( $b=0.369, 95\%CI: 0.206\sim 0.532, P=0.000$ )。尿 BPA 与其他甲状腺功能指标无相关性。

[结论] 上海市孕妇普遍存在 BPA 暴露, 孕期 BPA 暴露可能影响血清 TGAb 水平。

关键词: 双酚 A; 高效液相色谱串联质谱; 甲状腺激素; 甲状腺球蛋白抗体

引用: 何欣, 廖萍, 郑杨, 等. 不同孕期尿双酚 A 与孕妇甲状腺功能指标关联的初步研究[J]. 环境与职业医学, 2017, 34(7): 571-576.  
DOI: 10.13213/j.cnki.jeom.2017.17220

**Primary study on associations between urinary bisphenol A and indices of thyroid function among pregnant women during different trimesters of pregnancy** HE Xin, LIAO Ping, ZHENG Yang, XU Jiyang, LIU Cha-zhen, WANG Wen-jing (Division of Chronic Non-communicable Disease and Injury Prevention, Shanghai Municipal Center for Disease Control and Prevention, Shanghai 200336, China). Address correspondence to WANG Wen-jing, E-mail: wangwenjing@scdc.sh.cn · The authors declare they have no actual or potential competing financial interests.

## Abstract:

[Objective] To assess the status of bisphenol A (BPA) exposure among pregnant women during different trimesters of pregnancy in Shanghai and the relationship between urinary BPA and indices of thyroid function.

[Methods] The study participants included 210 (70 for each trimester) pregnant women from seven districts of Shanghai, China. Maternal urinary total BPA was detected by solid phase extraction-high performance liquid chromatography tandem mass spectrometry (HPLC-MS/MS). Serum indices of thyroid function including free triiodothyronine (FT3), free thyroxine (FT4), thyroid stimulating hormone (TSH), thyroglobulin antibody (TGAb) and thyroid peroxidase antibody (TPOAb) were detected. Associations between urinary BPA and serum indices of thyroid function were estimated by Pearson correlation analysis and multiple linear regression analysis.

[Results] The positive rate of urinary BPA of studied pregnant women was 95.7%. The mass concentrations of urinary BPA ranged from undetected to 11.99  $\mu\text{g/L}$ , and showed a skewed distribution. The median ( $P_{25}, P_{75}$ ) of urinary BPA mass concentration after adjusting for urine specific gravity was 0.53 (0.36, 0.83)  $\mu\text{g/L}$ . There was no significant difference of urinary BPA mass concentrations among the pregnant women grouped by different trimesters of pregnancy. The results of Pearson correlation analysis showed that adjusted urinary BPA mass concentration was positively related to serum TGAb level in the first and third trimesters, respectively ( $r=0.396, P=0.002$ ;  $r=0.440, P=0.000$ ). After adjusting for age, body mass index in pregnancy, and gestational weeks,

·作者声明本文无实际或潜在的利益冲突。

[基金项目]上海市卫生计生委面上项目(编号: 201440617); 第四轮公共卫生三年行动计划重点学科(编号: 15GWZK0801)

[作者简介]何欣(1984—),女,博士,主管技师;研究方向:分子流行病学;E-mail: hexin@scdc.sh.cn

[通信作者]王文静, E-mail: wangwenjing@scdc.sh.cn

[作者单位]上海市疾病预防控制中心慢性非传染病与伤害防治所,上海 200336

the results of multiple linear regression analysis suggested that they were still positively related ( $b=0.369$ , 95%CI: 0.206-0.532,  $P=0.000$ ). There was no significant association between urinary BPA and other selected thyroid function indices.

[ Conclusion ] Shanghai pregnant women are exposed to BPA generally. BPA exposure during pregnancy may affect the level of serum TGAb.

**Keywords:** bisphenol A; high performance liquid chromatography tandem mass spectrometry; thyroid hormone; thyroglobulin antibody

**Citation:** HE Xin, LIAO Ping, ZHENG Yang, et al. Primary study on associations between urinary bisphenol A and indices of thyroid function among pregnant women during different trimesters of pregnancy[J]. Journal of Environmental and Occupational Medicine, 2017, 34(7): 571-576.

**DOI:** 10.13213/j.cnki.jeom.2017.17220

双酚 A (bisphenol A, BPA) 是一种已明确的环境内分泌干扰物, 被广泛应用于生产聚碳酸酯塑料和环氧树脂罐装内涂层。日常生活中, 人们可通过饮食、呼吸、皮肤接触等途径暴露 BPA, BPA 进入体内主要通过肝脏葡萄糖醛酸化快速代谢, 经尿液排泄<sup>[1]</sup>。在人类血清、羊水、卵泡液以及脐带血、胎盘和母乳中也可检测到 BPA<sup>[2-3]</sup>。加拿大、美国和多个亚洲国家, 如中国、泰国等地的研究数据显示, 一般自然人群的尿 BPA 检出率达 85% 以上<sup>[4-7]</sup>。同样, 孕妇(胎儿)及儿童的 BPA 暴露情况也不容乐观<sup>[8-9]</sup>。

鉴于 BPA 的广泛暴露和内分泌干扰作用, 其潜在的健康危害日益受到公众关注。近来, 已有动物实验和人群调查证实了 BPA 暴露不仅可以影响下丘脑-垂体-甲状腺轴的作用, 干扰甲状腺功能, 表现为甲状腺功能的亢进或减退; 而且也可以通过直接和间接途径增强甲状腺的自身免疫功能<sup>[10-12]</sup>。但是, 针对 BPA 暴露对孕期妇女的甲状腺功能, 尤其是甲状腺自身免疫功能的影响, 相关研究资料仍很匮乏。

本研究采用“中国成人慢性病与营养监测(2015)”项目抽取的上海市 210 名孕期妇女(孕早、中、晚期各占三分之一)作为研究对象, 收集其尿液并检测总 BPA 质量浓度, 同时检测血清甲状腺激素和抗体水平, 包括: 游离三碘甲状腺原氨酸(free triiodothyronine, FT3)、游离甲状腺素(free thyroxine, FT4)、促甲状腺素(thyroid stimulating hormone, TSH)和甲状腺球蛋白抗体(thyroglobulin antibody, TGAb)、甲状腺过氧化物酶抗体(thyroid peroxidase antibody, TPOAb), 初步探讨上海地区孕妇在孕早、中、晚期的 BPA 暴露现状, 及其与甲状腺功能指标的关联。

## 1 对象与方法

### 1.1 对象

将 2015 年 9—12 月进行的“中国成人慢性病与营

养监测”项目中按城乡分层抽取的上海市 7 个监测点(黄浦区、长宁区、普陀区、闵行区、松江区、奉贤区、金山区)纳入研究。每个监测点的区级妇幼保健机构按照简单随机抽样原则抽取 30 名建卡的常住孕妇(户籍人口和来沪居住 6 个月以上), 要求早、中、晚孕期各 10 名(怀孕 0~12 周为孕早期, 13~27 周为孕中期, 28 周及以后为孕晚期), 共 210 名孕妇。调查对象均签署《知情同意书》, 排除有甲状腺疾病或正在服用甲状腺相关药物的孕妇。

### 1.2 方法

1.2.1 医学体检 医学体检(身高、体重、血压、心率测量)由调查员按照《中国成人慢性病与营养监测工作手册(2015)》要求的标准方法集中进行。

1.2.2 样本采集 上午 7:00—9:00, 收集研究对象随机尿(中段)约 10 mL 于聚丙烯离心管(经检测 BPA 低于检测下限 10 倍以下)。采集空腹静脉血 4 mL, 1811 × g 离心 10 min 分离血清。尿液、血清样品均立即冻于 -20 ℃, 避光保存, 再转移至 -80 ℃ 冻存至检测分析。

1.2.3 尿 BPA 检测 (1) 尿液样品处理。向离心管中加入 1 mol/L (pH 值为 6.5) 醋酸铵缓冲液 500 μL、200 ng/mL 混合 Bisphenol A-D16 (Sigma, 美国) 同位素内标工作液 100 μL、200 U/mL β-葡萄糖苷酶溶液 200 μL, 于 37 ℃ 酶解 90 min。酶解后, 冷却至室温, 向尿样中加入氨水 1 mL, 待用。MAX 固相萃取柱依次用乙腈 3 mL、水 3 mL 活化后, 将酶解尿样以 1 mL/min 速度上样过柱, 再依次用水 3 mL、乙腈 3 mL 淋洗小柱, 并干燥 5 min。最后用含 2% (体积分数, 下同) 甲酸的乙腈/乙酸乙酯(体积比为 1:1) 3 mL 洗脱, 并收集洗脱液。洗脱液在 50 ℃ 条件下氮气吹干后加入 20% 乙腈溶液 200 μL 复溶, 涡旋振荡 30 s, 复溶液取 10 μL 进样分析。(2) HPLC-MS/MS 条件。色谱柱: Agilent SB-phenyl RRHD 柱(2.1 × 100 mm, 1.8 μm); 柱温: 40 ℃。

流动相 A : 10 mmol 乙酸铵水溶液 ; 流动相 B : 乙腈 ; 梯度洗脱程序 :  $t=0\text{ min}$  , 40%B ;  $t=4\text{ min}$  , 95%B ;  $t=7\text{ min}$  , 40%B。流速 : 0.25 mL/min , 运行时间 7 min ; 进样体积 : 10  $\mu\text{L}$ 。(3)其他条件。电离源 : 电喷雾 ; 电离模式 : 负离子模式 ; 干燥气温度 : 130 ; 干燥气流量 : 11 L/min ; 雾化气压力 : 172 kPa ; 鞘流气温度 : 390 ; 鞘流气流量 : 12 L/min ; 毛细管电压 : 3 000 V ; 喷嘴电压 : 1 500 V ; 裂解电压 : 380 V ; 采用多反应监测模式进行扫描。(4)定量分析。使用内标标准曲线法进行定量分析 , 通过比较未知物与内标物的面积比值和标准物与内标物的面积比值来测定未知物的浓度 , 标准曲线线性相关系数高于 0.99 , 方法检测下限 ( limit of detection , LOD ) 达 0.2  $\mu\text{g/L}$ 。配置人工模拟尿样<sup>[13]</sup>加标回收样品 , 加标回收率在 96%~105% 之间 , 精密度 <8%。采用尿液分析仪 ( 优利特 Urit-500B , 中国 ) 检测尿比重 , 用于校正尿液 BPA 质量浓度。按下式对 BPA 质量浓度进行校正<sup>[14]</sup> :

$P_c = P_i [(SG_m - 1) / (SG_i - 1)]$  ,  $P_c$  : 经尿比重校正后 BPA 质量浓度 ;  $P_i$  : 检测直接观察到的 BPA 质量浓度 ;  $SG_m$  : 本人群尿比重的平均值 ;  $SG_i$  : 个体  $i$  样本的尿比重。

1.2.4 生化检测 采用电化学发光免疫分析法 ( 罗氏 cobas 8000 , cobas e602 , 德国 ) 检测血清 TSH、FT3、FT4、TGAb、TPOAb 水平。采用胆固醇氧化酶法测定胆固醇 ( total cholesterol , TC ) , 采用磷酸甘油氧化酶 4- 氯酸法测定甘油三酯 ( triglycerides , TG ) , 采用直接法测定高密度脂蛋白胆固醇 ( high-density lipoprotein , HDL-C ) 和低密度脂蛋白胆固醇 ( low-density lipoprotein , LDL-C ) , 以上均由罗氏 cobas 8000 仪器完成。

### 1.5 统计学分析

采用 SPSS 17.0 统计软件进行数据分析 , 符合正态分布的计量资料用  $\bar{x} \pm s$  表示 , 采用单因素方差分析进行 3 组比较 ; 偏态分布的计量资料用  $M ( P_{25} , P_{75} )$  表示 , 采用 Kruskal-Wallis  $H$  检验进行 3 组比较。偏态分布的计量资料经常用对数 ( lg ) 转换成符合正态分布的数据后 , 用 Pearson 相关法进行相关性分析 , 使用协方差分析对干扰因素 [ 年龄、孕中体质指数 ( BMI )、孕周 ] 进行校正。并采用多元线性回归模型分析尿 BPA 水平与血清甲状腺激素和抗体水平间的关联。低于 LOD 的样本赋予其浓度值为 1/2 LOD , 统计检验水准  $\alpha=0.05$ 。

## 2 结果

### 2.1 孕妇基本信息

本研究纳入 210 名孕妇 , 年龄为 ( 29.02  $\pm$  3.96 ) 岁 ; 孕早、中、晚期的孕妇各占 1/3 ; 有 57.1% 的孕妇居住在市区 , 其余居住在郊区 ; 孕妇心率、血压、血脂检查结果均在正常范围内 ; 其他体检信息见表 1。

表 1 孕妇基本信息

Table 1 Characteristics of participating pregnant women

指标 ( Index )	人数 <i>n</i>	$\bar{x} \pm s, M ( P_{25}, P_{75} )$
		构成比 ( % ) $\bar{x} \pm s, M ( P_{25}, P_{75} )$ , or proportion
年龄 ( 岁 ) Age , years <sup>a</sup>	180	29.02 $\pm$ 3.96
20~	20	11.11
25~	90	50.00
30~	48	26.67
35~40	22	12.22
孕期 ( 周 ) Gestational weeks )	210	20.43 $\pm$ 5.06
孕早期 ( First trimester )	70	33.33
孕中期 ( Second trimester )	70	33.33
孕晚期 ( Third trimester )	70	33.33
一般体检信息 ( General medical examination index )		
心率 ( 次 / 分 ) Heart rate , beat/min )	210	84.20 $\pm$ 9.03
收缩压 ( Systolic blood pressure , mmHg )	210	106.86 $\pm$ 10.45
舒张压 ( Diastolic blood pressure , mmHg )	210	66.52 $\pm$ 8.71
血脂 ( Blood lipid )		
总胆固醇 ( Total cholesterol , mmol/L )	210	4.99 $\pm$ 1.27
低密度脂蛋白 ( Low-density lipoprotein , mmol/L )	210	2.66 $\pm$ 0.89
高密度脂蛋白 ( High-density lipoprotein , mmol/L )	210	1.58 $\pm$ 0.38
甘油三酯 ( Triglycerides , mmol/L )	210	2.02 $\pm$ 1.39
甲状腺功能指标 ( Index of thyroid function )		
游离三碘甲状腺原氨酸 ( pmol/L ) Free triiodothyronine	210	4.52 $\pm$ 0.63
游离甲状腺素 ( pmol/L ) Free thyroxine	205	14.76 $\pm$ 2.69
促甲状腺激素 ( mIU/L ) Thyroid stimulating hormone	207	2.00 $\pm$ 1.24
甲状腺球蛋白抗体 ( $\times 10^3$ IU/L ) Thyroglobulin antibody	208	11.80 ( 10.00 , 17.93 )
甲状腺过氧化物酶抗体 ( $\times 10^3$ IU/L ) Thyroid peroxidase antibody	206	10.19 ( 8.51 , 12.31 )
尿 BPA 水平 ( Urinary BPA level , $\mu\text{g/L}$ )	210	0.49 ( 0.34 , 0.79 )
校正后尿 BPA 水平 ( Adjusted urinary BPA level , $\mu\text{g/L}$ )	210	0.53 ( 0.36 , 0.83 )

[ 注 ] a : 去除年龄信息缺失者 30 人。

[ Note ] a : Thirty participants with incomplete information on age are excluded.

### 2.2 不同孕期孕妇尿 BPA 水平及甲状腺功能指标的分布特征

本研究对象中所测得的血清 FT3、FT4、TSH 水平呈正态分布 , 尿 BPA、血清 TGAb、血清 TPOAb 水平呈偏态分布。由于甲状腺激素在妊娠不同阶段有特殊的生理水平 , 故将研究人群按照孕周分成孕早、中、晚期 3 组。本研究中孕妇的尿 BPA 质量浓度范围在未检

出~11.99 μg/L间,检出率达95.7%; $M(P_{25}, P_{75})$ 为0.49 (0.34, 0.79) μg/L; 经尿比重校正后的BPA( $BPA_{adj}$ )的 $M(P_{25}, P_{75})$ 为0.53 (0.36, 0.83) μg/L(见表1), 经lg转换后,几何均数为0.56 (95%CI: 0.21~4.17) μg/L。孕早、中、晚期的 $BPA_{adj}$ 分别为0.56 (0.41, 0.83)

0.50 (0.34, 0.70) 0.58 (0.35, 0.91) μg/L, 差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )。随着孕期增加, 孕妇血清的TSH水平略有增加, 甲状腺自身免疫抗体TGAAb和TPOAb水平略有下降, 但3个孕期间的差异均无统计学意义 ( $P>0.05$ )。见表2。

表2 不同孕期孕妇的BPA质量浓度及甲状腺功能指标分布特征( $n=70$ )

Table 2 Distribution characteristics of urinary BPA level and indices of thyroid function among pregnant women during different trimesters

指标 (Index)	孕早期 (First trimester)	孕中期 (Second trimester)	孕晚期 (Third trimester)	F or H*	P
游离三碘甲状腺原氨酸 (Free triiodothyronine, pmol/L)	4.45 ± 0.57	4.49 ± 0.62	4.58 ± 0.62	0.745	0.476
游离甲状腺素 (Free thyroxine, pmol/L)	14.50 ± 2.54	14.85 ± 3.10	14.81 ± 2.53	0.282	0.755
促甲状腺激素 (Thyroid stimulating hormone, mIU/L)	1.88 ± 1.24	1.93 ± 1.15	2.28 ± 1.35	1.839	0.162
校正尿BPA水平 (Adjusted urinary BPA level, μg/L)	0.56 (0.41, 0.83)	0.50 (0.34, 0.70)	0.58 (0.35, 0.91)	1.373	0.241
甲状腺球蛋白抗体 (Thyroglobulin antibody, × 10 <sup>3</sup> IU/L)	13.39 (10.00, 22.30)	10.70 (10.00, 21.25)	10.70 (10.00, 21.25)	0.409	0.523
甲状腺过氧化物酶抗体 (Thyroid peroxidase antibody, × 10 <sup>3</sup> IU/L)	11.02 (8.77, 13.04)	10.24 (8.73, 12.91)	9.69 (8.26, 11.65)	1.717	0.196

[注]\*: 正态分布资料采用单因素方差分析, 偏态分布资料采用Kruskal-Wallis H检验进行比较。

[Note]\*: Data of normal distribution are analyzed by one-way ANOVA, and data of skewed distribution are analyzed by Kruskal-Wallis H test.

### 2.3 校正后尿BPA水平与甲状腺功能指标的关联

通过Pearson相关分析法对尿 $BPA_{adj}$ 水平与甲状腺激素和抗体水平进行相关分析, 结果表明孕妇尿 $BPA_{adj}$ 水平与血清TGAAb水平呈正相关 ( $r=0.319, P=0.000$ ); 进一步分析, 在孕早、晚期, 孕妇尿 $BPA_{adj}$ 水平与血清TGAAb水平也呈正相关 ( $r=0.396, P=0.002; r=0.440, P=0.000$ )。尿 $BPA_{adj}$ 水平与血清FT3、FT4、TSH、TPOAb水平不相关。见表3。

通过多元线性回归模型对尿 $BPA_{adj}$ 水平与血清甲状腺激素 (FT3、FT4、TSH) 和抗体 (TPOAb、TGAAb) 水平的关联进行分析。如表4所示, 控制协变量前, 孕妇尿 $BPA_{adj}$ 水平与血清TGAAb水平呈正相关 ( $F=23.419, b=0.367, 95\%CI: 0.217\sim0.516, P=0.000$ ); 调整年龄、孕中期BMI和孕周这些协变量后, 两者依然呈正相关 ( $F=5.477, b=0.369, 95\%CI: 0.206\sim0.532, P=0.000$ )。

表3 孕妇校正尿BPA质量浓度与血清甲状腺激素和抗体水平的Pearson相关分析结果

Table 3 Pearson correlation between specific-gravity-adjusted urinary BPA and serum thyroid indices in pregnant women

指标 Index	全体 ( $n=210$ ) Full term pregnancy		孕早期 ( $n=70$ ) First trimester		孕中期 ( $n=70$ ) Second trimester		孕晚期 ( $n=70$ ) Third trimester	
	r	P	r	P	r	P	r	P
游离三碘甲状腺原氨酸 (Free triiodothyronine)	0.026	0.709	0.217	0.096	-0.011	0.934	0.046	0.727
游离甲状腺素 (Free thyroxine)	-0.032	0.645	-0.049	0.717	-0.111	0.410	0.045	0.732
促甲状腺激素 (Thyroid stimulating hormone)	0.041	0.558	-0.085	0.525	-0.033	0.808	0.067	0.610
甲状腺球蛋白抗体 (Thyroglobulin antibody)	0.319	0.000	0.396	0.002	0.087	0.514	0.440	0.000
甲状腺过氧化物酶抗体 (Thyroid peroxidase antibodies)	0.113	0.104	0.230	0.083	-0.088	0.511	0.120	0.357

表4 孕妇尿 $BPA_{adj}$ 与血清甲状腺激素及抗体水平的多元线性回归

Table 4 Multiple linear regression of adjusted urinary BPA and serum thyroid indices in pregnant women

指标 (Index)	未校正模型 (Unadjusted model)			校正模型 <sup>a</sup> (Adjusted model)		
	b	95%CI	P	b	95%CI	P
游离三碘甲状腺原氨酸 (Free triiodothyronine)	0.005	-0.020~0.029	0.709	0.005	-0.022~0.031	0.740
游离甲状腺素 (Free thyroxine)	-0.008	-0.040~0.025	0.645	-0.005	-0.040~0.030	0.763
促甲状腺激素 (Thyroid stimulating hormone)	0.059	-0.138~0.256	0.558	0.056	-0.159~0.270	0.506
甲状腺球蛋白抗体 (Thyroglobulin antibody)	0.367	0.217~0.516	0.000	0.369	0.206~0.532	0.000
甲状腺过氧化物酶抗体 (Thyroid peroxidase antibody)	0.101	-0.021~0.223	0.104	0.095	-0.037~0.227	0.159

[注]数据为预计变化绝对值(95%CI); a: 校正年龄、孕中期BMI、孕周。

[Note] Data are predicted absolute values (95%CI); a: Adjusted for age, body mass index in the second trimester, and gestational week.

### 3 讨论

孕期生活方式和生理特性的改变可能对环境化学物的暴露剂量和生物累积效应造成影响。同时,孕妇的BPA暴露水平也能在一定程度上反映胎儿在子宫内的BPA暴露程度。本研究聚焦孕妇这一特殊人群,分析上海地区孕妇BPA的暴露现状,探讨尿BPA水平与甲状腺激素和抗体水平的关联。研究发现,上海地区孕妇尿BPA检出率高达95.7%,尿BPA暴露水平的 $M(P_{25}, P_{75})$ 为0.53(0.36, 0.83) $\mu\text{g/L}$ ,几何均数为0.56(95%CI: 0.21~4.17) $\mu\text{g/L}$ 。相较于我国2010年成人慢性病监测报道的社区人群尿BPA水平几何均数0.81(95%CI: 0.47~1.43) $\mu\text{g/L}$ <sup>[5]</sup>,本研究中上海市孕妇的尿BPA水平低于调查的全国自然人群尿BPA水平。另外,与多项国外孕妇人群调查相比<sup>[9, 15-18]</sup>,本研究中孕妇人群的尿BPA水平也偏低。这表明,上海地区孕妇的BPA暴露虽然比较普遍,但暴露强度不高。

BPA暴露对孕妇及新生儿甲状腺激素有何影响,对此目前人群研究结论并不一致。Chevrier等<sup>[17]</sup>在一项476名妇女参加的研究中发现,孕妇在怀孕期间暴露于BPA可使自身的总甲状腺素(TT4)水平减少,并使男性新生儿的TSH水平下降。一项回顾性研究没有发现孕妇尿BPA水平与自身血清甲状腺激素水平之间的相关性,但发现其与女性新生儿的TSH水平呈负相关<sup>[18]</sup>。安徽马鞍山市的一项出生队列研究表明,孕早期妇女的血清BPA与自身总TT4、FT4水平呈负相关,而与TSH水平呈正相关<sup>[19]</sup>。本研究未发现孕期妇女尿BPA水平与甲状腺激素水平存在相关性,可能与样本量较小有关。

TPOAb与TGAAb是最常见的甲状腺自身抗体,其出现与甲状腺内淋巴细胞浸润有关,也与自身免疫性甲状腺病的发生、发展和转归密切相关,被认为是胎儿发育障碍和产后甲状腺炎的重要危险因素<sup>[20]</sup>。孕期母体免疫状态发生巨大变化,母体会对胎儿携带的父母双方的主要相容性复合体抗原产生免疫排斥,为了保护胎儿,母体会处于适度的免疫抑制状态,因此孕晚期TGAAb、TPOAb的水平会有所下降,阳性率较低<sup>[20]</sup>。本研究发现,孕早、晚期妇女的尿BPA水平与血清TGAAb水平呈正相关,提示BPA暴露可能会增强孕妇甲状腺的自身免疫反应。BPA可能通过模拟雌激素作用、增强血清催乳素水平、破坏细胞色素P450或增强炎症反应等直接和间接途径增强自身免疫反应<sup>[12]</sup>。以往

的人群调查主要关注BPA暴露与母婴甲状腺激素的联系,常常忽略其对甲状腺抗体的影响<sup>[17-19, 21]</sup>,本研究的结果提示今后的调查也需要关注BPA暴露对甲状腺抗体的影响。

本研究的优势在于调查的孕妇涵盖孕早期、孕中期和孕晚期,能较全面地反映整个孕期情况。另外,本研究检测了血清甲状腺激素(FT3、FT4、TSH)和2个抗体(TGAAb、TPOAb)水平,能较好地反映孕妇甲状腺功能。当然,本研究的不足之处也需注意:首先,本研究仅是一个横断面研究,由于BPA在体内的半衰期仅6h,单次的随机尿样本无法较好地反映受试者一段时间内BPA的暴露量。所以本研究在调查中要求尿样采集均在早晨7:00—9:00间进行,且用尿比重校正BPA水平,尽量避免一天不同时段BPA暴露的差异和尿液浓度差异对BPA水平检测的影响。其次,本研究没有考虑其他对甲状腺有影响且广泛使用的环境内分泌干扰物水平(比如邻苯二甲酸酯等)。最后,本研究纳入的受试者仅210人,人数较少,且对受试者的社会经济水平及碘摄入情况等混杂因素考虑不足。

本研究发现上海孕妇人群中BPA暴露情况普遍存在,BPA可能影响甲状腺球蛋白抗体水平,引发环境介导的甲状腺自身免疫功能改变,影响母婴健康。因而,孕前和孕期减少BPA暴露非常必要。

(志谢:感谢“中国成人慢性病与营养监测(2015)”上海项目组成员。)

### 参考文献

- [1] Provencher G, Bérubé R, Dumas P, et al. Determination of bisphenol A, triclosan and their metabolites in human urine using isotope-dilution liquid chromatography—tandem mass spectrometry[J]. J Chromatogr A, 2014, 1348: 97-104.
- [2] Vandenberg LN, Chahoud I, Heindel JJ, et al. Urinary, circulating, and tissue biomonitoring studies indicate widespread exposure to bisphenol A[J]. Environ Health Perspect, 2010, 118(8): 1055-1070.
- [3] Hines EP, Mendola P, von Ehrenstein OS, et al. Concentrations of environmental phenols and parabens in milk, urine and serum of lactating North Carolina women[J]. Reprod Toxicol, 2015, 54: 120-128.
- [4] LaKind JS, Naiman DQ. Daily intake of bisphenol A and potential sources of exposure: 2005-2006 national health and

- nutrition examination survey[J]. *Journal of Exposure Science and Environmental Epidemiology*, 2011, 21(3): 272-279.
- [ 5 ]Ning G ,Bi Y ,Wang T ,et al. Relationship of urinary bisphenol A concentration to risk for prevalent type 2 diabetes in Chinese adults[J]. *Ann Int Med*, 2011, 155(6): 368-374.
- [ 6 ]Bushnik T ,Haines D ,Levallois P ,et al. Lead and bisphenol A concentrations in the Canadian population[J]. *Health Rep*, 2010, 21(3): 7-18.
- [ 7 ]Sriphrapradan C ,Chailurkit LO ,Aekplakorn W ,et al. Association between bisphenol A and abnormal free thyroxine level in men[J]. *Endocrine*, 2013, 44(2): 441-447.
- [ 8 ]Yang TC ,Peterson KE ,Meeker JD ,et al. Bisphenol A and phthalates in utero and in childhood : association with child BMI z-score and adiposity[J]. *Environ Res*, 2017, 156: 326-333.
- [ 9 ]Arbuckle TE ,Davis K ,Marro L ,et al. Phthalate and bisphenol A exposure among pregnant women in Canada—results from the MIREC study[J]. *Environ Int*, 2014, 68: 55-65.
- [ 10 ]Boas M ,Feldt-Rasmussen U ,Main KM. Thyroid effects of endocrine disrupting chemicals[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2012, 355(2): 240-248.
- [ 11 ]Henrichs J ,Ghassabian A ,Peeters RP ,et al. Maternal hypothyroxinemia and effects on cognitive functioning in childhood : how and why?[J]. *Clin Endocrinol*, 2013, 79(2): 152-162.
- [ 12 ]Chailurkit LO ,Aekplakorn W ,Ongphiphadhanakul B. The association of serum bisphenol A with thyroid autoimmunity [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2016, 13(11): 1153.
- [ 13 ]朱效宁 ,汪国权 ,周志俊 ,等. 尿中 13 种邻苯二甲酸酯代谢物的高效液相色谱串联质谱测定法[J]. *环境与职业医学*, 2015, 32(3): 265-270.
- [ 14 ]Just AC ,Adibi JJ ,Rundle AG ,et al. Urinary and air phthalate concentrations and self-reported use of personal care products among minority pregnant women in New York City[J]. *J Expo Sci Environ Epidemiol*, 2010, 20(7): 625-633.
- [ 15 ]Mahalingaiah S ,Meeker JD ,Pearson KR ,et al. Temporal variability and predictors of urinary bisphenol A concentrations in men and women[J]. *Environ Health Perspect*, 2008, 116(2): 173-178.
- [ 16 ]Ye X ,Pierik FH ,Hauser R ,et al. Urinary metabolite concentrations of organophosphorous pesticides , bisphenol A , and phthalates among pregnant women in Rotterdam , the Netherlands : the Generation R study[J]. *Environ Res*, 2008, 108(2): 260-267.
- [ 17 ]Chevrier J ,Gunier RB ,Bradman A ,et al. Maternal urinary bisphenol A during pregnancy and maternal and neonatal thyroid function in the CHAMACOS study[J]. *Environ Health Perspect*, 2013, 121(1): 138-144.
- [ 18 ]Romano ME ,Webster GM ,Vuong AM ,et al. Gestational urinary bisphenol A and maternal and newborn thyroid hormone concentrations : The HOME study[J]. *Environ Res*, 2015, 138: 453-460.
- [ 19 ]朱若平. 孕妇血清双酚 A 水平与甲状腺功能的关联研究 [D]. 合肥 : 安徽医科大学 ,2015.
- [ 20 ]赵集群. 不同孕期妇女甲状腺功能及自身抗体分析[J]. *国际检验医学杂志*, 2015, 36(10): 1412-1413.
- [ 21 ]Duntas LH ,Stathatos N. Toxic chemicals and thyroid function : hard facts and lateral thinking[J]. *Rev Endocr Metab Disord*, 2015, 16(4): 311-318.

(收稿日期: 2017-03-15; 录用日期: 2017-05-23)

(英文编辑: 汪源; 编辑: 丁瑾瑜; 校对: 陈姣)