

广州孕妇孕期邻苯二甲酸酯暴露水平及其与妊娠结局的关系

陈甘讷, 黄伟雯, 李洪庆, 黄婉平

广州市花都区妇幼保健院保健部, 广东 广州 510800

摘要:

[背景] 邻苯二甲酸酯 (PAEs) 是普遍存在的化学增塑剂, 是已知的内分泌干扰素, 具有生殖毒性。

[目的] 了解广州地区 PAEs 暴露对妊娠结局的影响。

[方法] 以 2017 年 10 月—2019 年 6 月期间进入广州市花都区早产儿出生队列的孕妇作为研究对象, 共纳入 848 对母子。利用问卷调查孕妇基本信息、生活行为方式及妊娠结局等信息。并在分娩后采集母亲静脉血和脐带血, 采用高效液相色谱串联质谱法测定母血和脐血 5 种 PAEs 代谢物含量, 包括邻苯二甲酸 (2-乙基己基) (MEHP)、邻苯二甲酸单苄基酯 (MBzP)、邻苯二甲酸单丁酯 (MnBP)、邻苯二甲酸单甲酯 (MMP)、邻苯二甲酸单乙酯 (MEP), 并分析其对足月儿出生体重 Z 评分以及自发早产、小于胎龄儿的影响。

[结果] 5 种 PAEs 代谢物在母血和脐血中都有检出。除 MBzP 检出率较低外, 其他 4 种检出率都达 98.94% 及以上。母血中 MEHP、MnBP、MMP、MEP 质量浓度的几何均数 (95% CI) 为 11.48 (11.04~11.95)、27.50 (26.07~29.01)、1.98 (1.89~2.07)、0.30 (0.29~0.32) $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$, 脐血中为 6.78 (6.45~7.12)、36.22 (34.61~37.91)、2.54 (2.41~2.67)、0.34 (0.33~0.36) $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 。脐血中 4 种代谢物的浓度都与母血呈正相关 ($P<0.001$): 相关系数最大为 MMP ($r=0.585$), 最小为 MEHP ($r=0.286$)。在控制孕妇年龄、孕期被动吸烟时间、妊娠并发症等相关因素后, 母血中只有 MEHP 浓度与 747 例足月儿出生体重 Z 评分呈负相关 ($b=-0.129$, 95% CI: $-0.219\sim-0.038$); 脐血中 MEP 是自发早产的保护因素 ($OR=0.655$, 95% CI: $0.436\sim0.985$), 但又是小于胎龄儿的危险因素 ($OR=1.574$, 95% CI: $1.063\sim2.331$)。

[结论] 广州市孕妇普遍暴露于 PAEs, 新生儿宫内暴露较严重。宫内暴露影响妊娠结局, 在增加胎龄的同时减少了出生体重。

关键词: 邻苯二甲酸酯; 代谢物; 孕妇血清; 脐带血; 妊娠结局

Phthalate exposure during pregnancy and its relationship with birth outcomes in Guangzhou
CHEN Ganne, HUANG Weiwen, LI Hongqing, HUANG Wanping (Department of Health, Guangzhou Huadu District Maternal and Child Health Hospital, Guangzhou, Guangdong 510800, China)

Abstract:

[Background] Phthalates (PAEs) are ubiquitous chemical plasticizers and are known endocrine disruptors that are toxic to reproduction.

[Objective] This study aims to investigate the effect of exposure to PAEs on birth outcomes among pregnant women in Guangzhou.

[Methods] The participants were 848 pregnant women from a premature birth cohort in Huadu District, Guangzhou City from October 2017 to June 2019. Questionnaires were distributed to collect the demographic information, lifestyle, and birth outcomes of pregnant women, and maternal blood and cord blood samples were also collected after delivery. The concentrations of five PAEs metabolites in maternal blood and cord blood were determined by high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry, including mono(2-ethylhexyl) phthalate (MEHP), monobenzyl phthalate (MBzP), monobutyl phthalate (MnBP), monomethyl phthalate (MMP), and monoethyl phthalate (MEP). The correlations of PAEs metabolites with the birth weight Z-score of term infants, spontaneous premature, and small for gestational age (SGA) were evaluated.

[Results] The selected five PAEs were all positive in maternal blood and cord blood samples.

DOI 10.13213/j.cnki.jeom.2021.20588

基金项目

广州市科学专项 (201707010239)

作者简介

陈甘讷 (1978—), 女, 硕士, 副主任医师;
E-mail: 64530286@qq.com

通信作者

黄婉平, E-mail: 972205635@qq.com

伦理审批 已获取

利益冲突 无申报

收稿日期 2020-12-18

录用日期 2021-03-30

文章编号 2095-9982(2021)06-0573-07

中图分类号 R17

文献标志码 A

►引用

陈甘讷, 黄伟雯, 李洪庆, 等. 广州孕妇孕期邻苯二甲酸酯暴露水平及其与妊娠结局的关系 [J]. 环境与职业医学, 2021, 38 (6): 573-579.

►本文链接

www.jeom.org/article/cn/10.13213/j.cnki.jeom.2021.20588

Funding

This study was funded.

Correspondence to

HUANG Wanping, E-mail: 972205635@qq.com

Ethics approval Obtained

Competing interests None declared

Received 2020-12-18

Accepted 2021-03-30

►To cite

CHEN Ganne, HUANG Weiwen, LI Hongqing, et al. Phthalate exposure during pregnancy and its relationship with birth outcomes in Guangzhou[J]. Journal of Environmental and Occupational Medicine, 2021, 38(6): 573-579.

►Link to this article

www.jeom.org/article/en/10.13213/j.cnki.jeom.2021.20588

The positive rates were all above 98.94% except for MBzP. The concentrations (geometric mean and 95% CI) of MEHP, MnBP, MMP, and MEP in maternal blood were 11.48 (11.04-11.95), 27.50 (26.07-29.01), 1.98 (1.89-2.07), and 0.30 (0.29-0.32) $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$, respectively; while the concentrations in cord blood were 6.78 (6.45-7.12), 36.22 (34.61-37.91), 2.54 (2.41-2.67), and 0.34 (0.33-0.36) $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$, respectively. The concentrations of the four PAEs metabolites in cord blood were all correlated to the concentrations in maternal blood ($P<0.001$): The largest correlation coefficient was for MMP ($r=0.585$), and the smallest was for MEHP ($r=0.286$). After controlling for pregnant age, passive smoking time during pregnancy, pregnancy complications, and other related factors, the birth weight Z-score of the 747 term infants was negatively associated with MEHP concentration in maternal blood ($b=-0.129$, 95% CI: -0.219 - -0.038). In cord blood, a greater MEP concentration was associated with a lower risk for spontaneous preterm ($OR=0.655$, 95% CI: 0.436-0.985), but with a higher risk for SGA ($OR=1.574$, 95% CI: 1.063-2.331).

[Conclusion] The pregnant women in Guangzhou are widely exposed to PAEs and intrauterine exposure level is high. Intrauterine exposure to PAEs affect pregnancy outcomes by increasing gestational age while reducing birth weight.

Keywords: phthalate; metabolite; maternal serum; cord blood; birth outcome

邻苯二甲酸酯 (phthalates, PAEs) 是普遍存在的化学增塑剂, 可以从各种塑料制品中逸出, 迁移至环境和食物中, 并通过膳食、饮水、皮肤和呼吸等途径进入人体。PAEs 被我国环境监测总站和美国国家环保署列为环境优先控制污染物。PAEs 是已知的环境内分泌干扰素, 具有神经发育毒性、细胞毒性、生殖毒性等^[1], 可引起卵泡和类固醇生成缺陷。最近的研究已经确定卵巢是 PAEs 毒性的靶标^[2]。PAEs 暴露在我国孕妇中很普遍^[3], 其与妊娠结局的关系尤其令人关注, 因为胎儿发育过程中激素的紊乱^[4]可能影响胎儿的生长^[5], 导致不良的妊娠结局^[6], 并对健康有潜在的长期影响^[7-8]。本研究基于队列研究数据, 通过对孕妇分娩时母血和脐血血清中 5 种 PAEs 代谢物 (phthalate metabolites, MPAEs) —— 邻苯二甲酸 (2-乙基己基) [mono (2-ethylhexyl) phthalate, MEHP]、邻苯二甲酸单苄基酯 (monobenzyl phthalate, MBzP)、邻苯二甲酸单丁酯 (mono-n-butyl phthalate, MnBP)、邻苯二甲酸单甲酯 (monomethyl phthalate, MMP)、邻苯二甲酸单乙酯 (monoethyl phthalate, MEP) 含量的检测, 探讨母血和脐血中 MPAEs 与新生儿出生体重、小于胎龄儿 (small for gestational age, SGA) 和自发早产之间的关系。

1 对象与方法

1.1 研究对象

2017 年 10 月—2019 年 6 月期间进入广州市花都区早产儿出生队列的孕妇。纳入妊娠结局为胎龄 ≥ 24 周、单胎活产的孕妇。排除多胎、死胎、出生缺陷和信息不完整的孕妇。共采集了 860 对母子的血液标本, 其中 4 对标本因不合格未进行检测, 1 对只有脐血检测结果故排除, 7 例出生缺陷被排除, 共有 848 对母子

被纳入本次研究当中。本研究获得了广州市花都区妇幼保健院伦理委员会的批准 (批号: 201707010239), 所有进入队列的孕妇都签署了知情同意书。

1.2 研究方法

1.2.1 调查方法 采用自行设计的量表, 在分娩后, 由调查员对住院分娩孕妇进行面对面访谈并填写。问卷内容包括: 孕妇的基本信息、生活行为方式、妊娠情况及新生儿基本情况等。血液样本在孕妇分娩后立即进行采集, 用干燥管采集母亲静脉血和脐带血各 5 mL, 并在样本采集后 2 h 内, 以 $3000\times g$ 的速度离心 30 min 以分离血清, 每天在低温条件下外送至广州市达安临床检验中心, 置于在 -80°C 冰箱中保存待用。

1.2.2 PAEs 的测定 采用酶解代谢物、液液萃取、高效液相色谱-串联质谱法的方法检测 5 种 MPAEs (MEHP、MBzP、MnBP、MMP、MEP)。邻苯二甲酸单酯标准品购于美国 AccuStandard 公司, 使用 ^{13}C 标记的 5 种 MPAEs 标准物质作为内标物, 内标物质均购于美国剑桥同位素实验室。预先配制标准溶液, 血清样品处理方法和液液萃取方法参考文献 [9], 200 μL 血清样本加入同位素内标, 用乙腈萃取后干燥, 用磷酸二氢钠缓冲液 ($\text{pH}=4.66$) 复溶, 加入 β -葡萄糖苷酸酶溶液 37°C 90 min, 以避免检测过程中的外源性干扰, 经乙酸乙酯萃取后上样检测; 采用高效液相色谱-串联质谱法测定母血和脐血 5 种 PAEs 代谢物含量, 测定方法参考 Kato 等^[10]改进的方法, 使用日本岛津公司超高效液相色谱仪 Nexera UHPLC LC-30A、美国 SCIEX 公司 Triple QuadTM 6500+MS/MS 系统进行定量分析。MEHP、MBzP、MnBP、MMP、MEP 的检出限 (limit of detection, LOD) 为 $0.1\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$, 如果质量浓度 (后简称“浓度”) 在其对应的检出限以下, 则浓度计为 $\text{LOD}/\sqrt{2}$ 。为减少污染, 所用器材经重铬酸浸泡, 高纯水洗涤,

甲醇润洗, 高温烘烤备用, 并进行空白检测。

1.2.3 标准及分组 以2015年我国新生儿平均出生体重为标准^[11], 根据性别和胎龄调整出生体重, 以Z评分表示, 出生体重Z评分组排除胎龄小于37周者。低于同胎龄同性别参照值第10百分位数为SGA, 高于第90百分位数为大于胎龄儿。SGA组排除大于胎龄儿和胎龄大于42周者。自发性早产是指20至37周的早产, 没有医学或产科并发症^[12]。早产组排除医源性早产。规范产检是指孕妇建卡时间 $\leq$ 孕12⁺₆周, 且整个孕期产检次数 $\geq$ 5次。孕前体重指未怀孕时体重, 根据公式计算孕前体重指数 (body mass index, BMI)。孕期增重=分娩前体重-孕前体重。孕妇身高/体重、新生儿出生体重/身长、妊娠并发症、胎龄等由病历获得。

1.3 质量控制

问卷设计经过多次专家论证会讨论及预调查, 根据预调查对问卷进行修改、确定。调查员均进行统一培训。问卷经过与住院病历核对、补填、逻辑纠错后回收。5种MPAEs通过与标准的保留时间(2%以内)和选择离子的峰面积比例(20%以内)比较进行定性确认, 并采用最高丰度或背景干扰最少的选择离子进行定量分析。添加1个基质空白、1个质控样、1个1/2质控样以及1个质控样加标回收作为质量控制, 进行4次质控检测, 空白无目标化合物检出。5种MPAEs的质控样平均回收率分别是93.3%~104.3%, 相对标准偏差 (relative standard deviation, RSD) 范围4.3%~12.2%, 质控样加标平均回收率92.4%~118.0%, RSD范围1.2%~12.0%。

1.4 统计学分析

利用EpiData 3.1建立数据库, 数据库进行双录入核查、逻辑检查, 发现错误查找原始调查表进行纠正。用SPSS 21.0软件进行统计分析。对研究对象的基本情况、MPAEs的检测情况进行描述性分析, 因其浓度分布为非正态, 因此计算其几何均值G和95%CI。在分

析前进行自然对数转换, 以出生体重Z评分作为应变变量进行简单和多元线性回归分析; 以SGA和早产作为应变变量进行非条件logistic回归分析。单因素结果纳入多因素回归的入选标准为 $P<0.05$, 通过多因素回归模型调整混杂因素, 进一步探讨MPAEs对妊娠结局的影响。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 基本情况

848名孕妇年龄为(28.34 $\pm$ 4.95)岁, 孕前BMI为(20.51 $\pm$ 3.01) kg $\cdot$ m⁻², 孕期增重(13.36 $\pm$ 4.31) kg, 316名(37.26%)孕妇为初产妇, 胎龄(271.40 $\pm$ 11.45) d (197~289 d)。被动吸烟时间由孕前(2.17 $\pm$ 6.62) h $\cdot$ 周⁻¹逐渐减少到孕晚期第28周及以后的(1.64 $\pm$ 5.85) h $\cdot$ 周⁻¹。新生儿出生体重为(3 114.03 $\pm$ 439.90) g, 747例足月儿出生体重Z评分为-0.22 $\pm$ 0.77, 自发早产的发生率为11.32% (96/848), SGA的发生率为7.55% (64/848)。

血清中的PAEs代谢物除了MBzP外 (MBzP检出率较低, 不进入后续的分析), 检出率都较高, 母血中为98.94%~100.00%, 脐血中为99.29%~100.00%。其中MnBP的浓度最高, MEP的浓度最低; 除MEHP和MBzP外, 其他3种代谢物在脐血中的浓度中位数高于母血。见表1。

2.2 母血与脐血中MPAEs浓度的关系

对母血和脐血中的MPAEs浓度进行相关分析, 结果显示脐血中4种MPAEs浓度都与母血中的浓度相关, 相关系数最大是MMP, 为0.585; 最小是MEHP, 为0.286 (均 $P<0.001$)。以脐血中的MPAEs的浓度为应变变量, 母血中的MPAEs浓度为自变量进行简单线性回归分析, 结果显示脐血中4种MPAEs的浓度都随着母血中MPAEs的浓度增加而增加, 最高的为MMP, 母血中浓度增加一个单位, 脐血中浓度增加0.658个单位; 最低的为MnBP, 母血中浓度增加一个单位, 脐血中浓度增加0.290个单位 (均 $P<0.001$)。见表2。

表1 848名孕妇MPAEs检出情况

Table 1 MPAEs detection results among 848 pregnant women

单位 (Unit): $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$

MPAEs	母血 (Maternal blood)						脐血 (Cord blood)					
	检出人数 Number	检出率/% Positive rate/%	G (95%CI)	P ₂₅	M	P ₇₅	检出人数 Number	检出率/% Positive rate/%	G (95%CI)	P ₂₅	M	P ₇₅
MEHP	848	100.00	11.48 (11.04~11.95)	7.98	11.00	15.20	848	100.00	6.78 (6.45~7.12)	4.04	6.88	11.00
MBzP	58	6.84	0.07 (0.07~0.08)	<LOD	<LOD	<LOD	62	7.31	0.07 (0.07~0.08)	<LOD	<LOD	<LOD
MnBP	848	100.00	27.50 (26.07~29.01)	14.90	25.40	47.73	848	100.00	36.22 (34.61~37.91)	22.13	34.05	55.68
MMP	844	99.53	1.98 (1.89~2.07)	1.38	1.98	2.90	842	99.29	2.54 (2.41~2.67)	1.65	2.56	4.09
MEP	839	98.94	0.30 (0.29~0.32)	0.20	0.27	0.40	846	99.76	0.34 (0.33~0.36)	0.23	0.31	0.45

表2 848名孕妇母血和脐血MPAEs浓度的相关性和简单线性回归分析结果

Table 2 Correlation analysis and simple linear regression analysis of MPAEs concentrations in maternal blood and cord blood among 848 pregnant women

母血MPAEs MPAEs in maternal blood	<i>r</i>	<i>P</i> ₁	<i>b</i>	95% <i>CI</i>	<i>R</i> ²	<i>P</i> ₂
MEHP	0.286	<0.001	0.358	0.277~0.439	0.080	<0.001
MnBP	0.340	<0.001	0.290	0.236~0.344	0.114	<0.001
MMP	0.585	<0.001	0.658	0.597~0.720	0.341	<0.001
MEP	0.403	<0.001	0.371	0.314~0.427	0.161	<0.001

[注] *P*₁为相关分析的*P*值, *P*₂为简单线性回归分析的*P*值。

[Note] *P*₁ is the *P* value for correlation analysis; *P*₂ is the *P* value for simple linear regression analysis.

2.3 血清MPAEs浓度与妊娠结局的关系

以出生体重*z*评分为应变量, 母血和脐血中的

MPAEs的浓度为自变量进行线性回归分析。单因素分析显示, 母血中MEHP浓度与出生体重*z*评分呈负相关, MEHP浓度增加一个单位, 出生体重*z*评分降低0.124个单位。根据单因素分析结果, 调整母亲年龄等混杂因素后, 分析显示MEHP浓度增加一个单位, 出生体重*z*评分降低0.129个单位。

分别以自发早产和SGA为应变量进行非条件logistic回归分析, 单因素分析显示脐血中MnBP和MEP是自发早产的保护因素, MEP是SGA的危险因素。调整母亲年龄等混杂因素后, 发现MEP是自发早产的保护因素(*OR*=0.655, 95% *CI*: 0.436~0.985), 但又是SGA的危险因素(*OR*=1.574, 95% *CI*: 1.063~2.331)。见表3。

表3 孕妇血清MPAEs与妊娠结局的多元回归分析结果

Table 3 Multiple regression analysis between serum MPAEs and pregnancy outcomes

MPAEs	出生体重 <i>z</i> 评分 (Birth weight <i>Z</i> -scores) ^a		自发早产 (Spontaneous preterm birth) ^b		SGA ^b	
	调整前 <i>b</i> (95% <i>CI</i>) Crude <i>b</i> (95% <i>CI</i>)	调整后 <i>b</i> (95% <i>CI</i>) Adjusted <i>b</i> (95% <i>CI</i>)	调整前 <i>OR</i> (95% <i>CI</i>) Crude <i>OR</i> (95% <i>CI</i>)	调整后 <i>OR</i> (95% <i>CI</i>) Adjusted <i>OR</i> (95% <i>CI</i>)	调整前 <i>OR</i> (95% <i>CI</i>) Crude <i>OR</i> (95% <i>CI</i>)	调整后 <i>OR</i> (95% <i>CI</i>) Adjusted <i>OR</i> (95% <i>CI</i>)
母血 (Maternal blood)						
MEHP	-0.124 (-0.219~-0.030) *	-0.129 (-0.219~-0.038) *	0.757 (0.515~1.112)	0.826 (0.565~1.207)	1.243 (0.823~1.878)	1.313 (0.857~2.011)
MnBP	-0.057 (-0.128~0.014)	-0.006 (-0.080~0.091)	0.874 (0.665~1.150)	1.139 (0.823~1.578)	1.109 (0.805~1.528)	1.038 (0.680~1.586)
MMP	-0.065 (-0.148~0.018)	-0.061 (-0.170~0.049)	0.948 (0.692~1.299)	1.107 (0.683~1.796)	1.198 (0.810~1.770)	1.348 (0.882~2.059)
MEP	0.026 (-0.054~0.106)	0.040 (-0.047~0.127)	0.699 (0.492~0.993)	0.849 (0.571~1.260)	0.778 (0.518~1.168)	0.651 (0.412~1.027)
脐血 (Cord blood)						
MEHP	-0.012 (-0.088~0.063)	0.023 (-0.079~0.125)	0.781 (0.582~1.048)	1.147 (0.745~1.767)	1.051 (0.744~1.484)	0.943 (0.642~1.384)
MnBP	-0.002 (-0.085~0.080)	-0.010 (-0.128~0.107)	0.668 (0.479~0.930) *	0.730 (0.518~1.028)	1.087 (0.747~1.580)	1.170 (0.665~2.057)
MMP	-0.051 (-0.124~0.022)	-0.009 (-0.104~0.086)	0.896 (0.680~1.181)	1.212 (0.849~1.732)	1.118 (0.793~1.574)	0.876 (0.552~1.390)
MEP	-0.005 (-0.091~0.082)	0.017 (-0.076~0.111)	0.593 (0.399~0.882) *	0.655 (0.436~0.985) *	1.363 (1.054~1.947) *	1.574 (1.063~2.331) *

[注] 调整孕妇年龄、是否规范产检、孕早/中/晚期被动吸烟、孕次、产次、孕前健康教育、产检大于5次、妊娠高血压疾病、妊娠糖尿病、子痫前期、孕前BMI、孕期体重增长、胎龄(早产组不调整胎龄)的值。*: *P*<0.05。a: *n*=747, b: *n*=848。

[Note] Maternal age, standardized prenatal care, passive smoking during the first, second, and third trimesters, gravidity, parity, pre-pregnancy health education, pregnancy checkups greater than 5 times, hypertension in pregnancy, diabetes in pregnancy, preeclampsia, pre-pregnancy body mass index (BMI), weight gain during pregnancy, gestational age (gestational age is not adjusted in the premature group) are adjusted. *: *P*<0.05. a: *n*=747, b: *n*=848.

3 讨论

本研究中, 母血中除MBzP检出率较低外, 其余4种MPAEs在血清中的检出率为98.94%~100.00%。除MEP的中位浓度与吴皖珂等^[13]报道安徽马鞍山地区1492名单胎孕妇的检测结果基本一致外(0.27 μg·L⁻¹ vs 0.26 μg·L⁻¹), 其余几种代谢物高于国内其他报道: MnBP浓度约为安徽马鞍山地区的5倍(25.40 μg·L⁻¹ vs 5.94 μg·L⁻¹), 为广西壮族人群出生队列中950名孕妇的10倍(25.40 μg·L⁻¹ vs 2.19 μg·L⁻¹)^[9]; 高于韩国一项婴儿先天性甲状腺功能研究中20名健康孕妇的检测结果(25.40 μg·L⁻¹ vs 19.87 μg·L⁻¹)^[14]。MEHP浓度约为安徽和广西的2倍(11.00 μg·L⁻¹ vs 5.95 μg·L⁻¹和4.09 μg·L⁻¹); 与日

本北海道318名孕妇的检测结果基本一致(11.00 μg·L⁻¹ vs 11.70 μg·L⁻¹)^[15]。MMP的浓度为广西(<0.1 μg·L⁻¹)的近20倍。脐血中除MBzP外, MPAEs的检出率高达99.29%~100.00%。MMP的中位浓度与苗宏健等^[16]对北京161名新生儿脐血的检测结果基本一致(2.56 μg·L⁻¹ vs 2.45 μg·L⁻¹); MnBP、MEP、MEHP的浓度中位数都远远高于该报道, 其中MnBP的浓度最高, 约为北京的16倍(34.05 μg·L⁻¹ vs 2.68 μg·L⁻¹), 也高于我国台湾地区30名新生儿脐血的检测(34.05 μg·L⁻¹ vs 23.9 μg·L⁻¹)水平^[17]。这说明广州地区孕妇和新生儿普遍暴露于PAEs, 与广东是制造大省, 经济发达, PAEs在环境中暴露较广, 珠江三角洲地区环境PAEs污染较为严重,

含量较高有关^[18-20]。

在脐血中检测到MPAEs,说明MPAEs可通过胎盘。上海的一项研究发现包括MEHP在内的非持久性有机污染物通过胎盘运输程度高,胎盘作为屏障保护胎儿免受这些污染物影响的作用有限^[21]。母亲—胎盘转移取决于胎盘的功能、子宫和脐带的血流,以及位于膜上的转运蛋白、跨膜的化学梯度、化合物的理化性质等。其中理化性质包括分子质量、亲脂性、电离程度、蛋白结合等。一般来说,摩尔质量在 $1000\text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ 以下的中性化合物都可以自由地通过胎盘扩散。本研究中MEHP为长链MPAEs, MnBP、MMP、MEP为短链MPAEs; MEHP的摩尔质量低于 $300\text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$; MnBP、MMP、MEP的摩尔质量都低于 $250\text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ 。Mose等^[22]在胎盘体外灌注实验中发现,胎盘转移依赖于灌注介质。MMP等短链MPAEs与白蛋白结合后可缓慢通过胎盘,而MEHP等长链MPAEs未观察到胎盘转移,因为胎盘内葡萄糖醛酸化可减少游离MEHP的数量和胎盘转移。孕妇在孕期反复暴露,可导致PAEs在胎儿中的蓄积^[23]。与本研究发现的短链MPAEs相关系数大于长链MPAEs,脐血中MPAEs随母血中浓度的增加而增加,含量高于母血相符。

PAEs可作为干扰内分泌的化合物来调节胎盘功能,继而影响妊娠结局。胎盘的发育取决于妊娠前三个月滋养层的侵袭性,人类胎盘的侵袭性滋养细胞与成功妊娠的结果密切相关^[24]。过氧化物酶体增殖物激活受体(peroxisome proliferators-activated receptors, PPAR γ)是生殖和发育途径的主要调节剂,其在胎盘中,特别是在滋养层细胞中的表达,对胎盘的发育和功能至关重要,其参与滋养细胞的分化和侵袭,并进一步调节滋养细胞中脂质运输和代谢^[25],进而发挥重要的抗炎作用,抑制胎儿组织的炎症反应,降低早产的风险。MPAEs可以激活PPAR γ ,调节滋养细胞的分化,可能会干扰与分娩时机有关的信号传导^[26]。在纽约市多种族队列中,对尿中MPAEs的检测发现低分子质量的MPAEs暴露与胎龄呈正相关^[27],与本研究脐血中MEP是自发早产的保护因素相符。但Huang等^[28]研究中国妇女分娩时脐带血中15种邻苯二甲酸盐水平发现PAEs与孕周缩短和早产有关。研究结果的不一致可由研究方法和检测方法不同造成。如采血孕周的不同,可导致MPAEs的含量有差异^[15]。孕期食用鱼油已被证实可延长妊娠时间^[29],因为鱼油中的n-3长链多不饱和脂肪酸是PPAR γ 的配体,可能有助于抑制

妊娠后期的炎症反应^[30]。所以摄入的MPAEs和脂肪酸可能存在竞争性相互作用,但本研究不能证实这一点。因此,PAEs与早产的关系还需要进一步研究。

本研究显示在足月儿中,母血中MEHP与出生体重z评分呈负相关,与波士顿一项纵向出生队列研究一致^[31]。该研究中DEHP总浓度每增加1个四分位间距,胎儿体重就降低0.13个标准差。对尿液中MPAEs的研究发现产前暴露于邻苯二甲酸盐与宫内发育迟缓的风险增加有关^[32-33],与本研究MEP是SGA的危险因素的结果相一致。MPAEs暴露导致出生体重下降可能与活性氧有关。活性氧是参与细胞增殖、分化和凋亡的信号转导途径的核心元素之一,而抗氧化剂可以抵抗活性氧引起的对脂质、蛋白质和DNA的损害。活性氧的产生和抗氧化剂系统之间的不平衡会导致氧化应激,氧化应激可促进与妊娠有关的疾病,如胎儿生长受限、早产和低出生体重等^[34]。MEHP可以刺激胎盘细胞的氧化应激反应^[35],并通过氧化应激改变细胞信号传导和/或损害了细胞大分子,导致不良妊娠结局的发生^[36]。

本研究存在不足:数据虽然来源于队列研究,但是对PAEs的检测是现况调查,只是对孕晚期孕妇PAEs的暴露情况进行了检测,未探讨孕早和孕中期情况。

综上,本研究显示广州市孕妇普遍暴露于PAEs,新生儿宫内暴露较严重。宫内暴露影响妊娠结局,在增加胎龄的同时减少了出生体重。

参考文献

- [1] 周钰涵, 张蕴晖. 邻苯二甲酸酯暴露与人群健康: 流行病学和机制研究新证据[J]. 环境与职业医学, 2019, 36(4): 295-299.
ZHOU YH, ZHANG YH. Impact of phthalates on human health: epidemiological evidences and plausible mechanisms of action[J]. J Environ Occup Med, 2019, 36(4): 295-299.
- [2] HANNON PR, FLAWS JA. The effects of phthalates on the ovary[J]. Front Endocrinol, 2015, 6: 8.
- [3] GAO H, ZHU YD, XU YY, et al. Season-dependent concentrations of urinary phthalate metabolites among Chinese pregnant women: repeated measures analysis[J]. Environ Int, 2017, 104: 110-117.
- [4] LIN LC, WANG SL, CHANG YC, et al. Associations between maternal phthalate exposure and cord sex hormones in

- human infants [J]. *Chemosphere*, 2011, 83 (8) : 1192-1199.
- [5] ZHANG Y, LIN L, CAO Y, et al. Phthalate levels and low birth weight : a nested case-control study of Chinese newborns [J]. *J Pediatr*, 2009, 155 (4) : 500-504.
- [6] FERGUSON KK, MCEL RATH TF, MEEKER JD. Environmental phthalate exposure and preterm birth [J]. *JAMA Pediatr*, 2014, 168 (1) : 61-67.
- [7] BUSER MC, MURRAY HE, SCINICARIELLO F. Age and sex differences in childhood and adulthood obesity association with phthalates : analyses of NHANES 2007-2010 [J]. *Int J Hyg Environ Health*, 2014, 217 (6) : 687-694.
- [8] TORRES-OLASCOAGA LA, WATKINS D, SCHNAAS L, et al. Early gestational exposure to high-molecular-weight phthalates and its association with 48-month-old children's motor and cognitive scores [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2020, 17 (21) : 8150.
- [9] 盛勇红. 孕妇血清中邻苯二甲酸酯暴露水平与妊娠期高血压疾病发生风险的关系 [D]. 南宁 : 广西医科大学, 2019.
- SHENG YH. Phthalate levels in pregnant women serum and risk of hypertensive disorder complicating pregnancy [D]. Nanning : Guangxi Medical University, 2019.
- [10] KATO K, SILVA MJ, NEEDHAM LL, et al. Quantifying phthalate metabolites in human meconium and semen using automated off-line solid-phase extraction coupled with on-line SPE and isotope-dilution high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry [J]. *Anal Chem*, 2006, 78 (18) : 6651-6655.
- [11] 朱丽, 张蓉, 张淑莲, 等. 中国不同胎龄新生儿出生体重曲线研制 [J]. *中华儿科杂志*, 2015, 53 (2) : 97-103.
- ZHU L, ZHANG R, ZHANG SL, et al. Chinese neonatal birth weight curve for different gestational age [J]. *Chin J Pediatr*, 2015, 53 (2) : 97-103.
- [12] BUKOWSKI R, MALONE FD, PORTER FT, et al. Preconceptional folate supplementation and the risk of spontaneous preterm birth : a cohort study [J]. *Obstet Gynecol Surv*, 2009, 64 (10) : 635-636.
- [13] 吴皖珂, 许媛媛, 鲍慧惠, 等. 孕妇邻苯二甲酸酯暴露及其影响因素 [J]. *中国公共卫生*, 2014, 30 (8) : 1026-1030.
- WU WK, XU YY, BAO HH, et al. Phthalates exposure and its influencing factors among pregnant women [J]. *Chin J Public Health*, 2014, 30 (8) : 1026-1030.
- [14] JUNG H, HONG Y, LEE D, et al. The association between some endocrine disruptors in human plasma and the occurrence of congenital hypothyroidism [J]. *Environ Toxicol Pharmacol*, 2013, 35 (2) : 278-283.
- [15] JIA X, HARADA Y, TAGAWA M, et al. Prenatal maternal blood triglyceride and fatty acid levels in relation to exposure to di (2-ethylhexyl) phthalate : a cross-sectional study [J]. *Environ Health Prev Med*, 2015, 20 (3) : 168-178.
- [16] 苗宏健, 张磊, 赖建强, 等. 北京市161名新生儿脐带血中邻苯二甲酸酯代谢物含量与出生指标的关联分析 [J]. *中华预防医学杂志*, 2020, 54 (7) : 768-773.
- MIAO HJ, ZHANG L, LAI JQ, et al. A study on the correlation of phthalate metabolites in umbilical cord blood of 161 newborns with birth indicators in Beijing [J]. *Chin J Prev Med*, 2020, 54 (7) : 768-773.
- [17] LIN S, KU HY, SU PH, et al. Phthalate exposure in pregnant women and their children in central Taiwan [J]. *Chemosphere*, 2011, 82 (7) : 947-955.
- [18] 周自严, 黄仁德, 钟巍, 等. 广州市饮用水中双酚A及邻苯二甲酸酯的调查 [J]. *环境与健康杂志*, 2015, 32 (1) : 43-45.
- ZHOU ZY, HUANG RD, ZHONG Y, et al. Investigation of bisphenol A and phthalates in drinking water in Guangzhou [J]. *J Environ Health*, 2015, 32 (1) : 43-45.
- [19] CHEN L, ZHAO Y, LI L, et al. Exposure assessment of phthalates in non-occupational populations in China [J]. *Sci Total Environ*, 2012, 427-428 : 60-69.
- [20] YAO Y, CHEN D, WU Y, et al. Urinary phthalate metabolites in primary school starters in Pearl River Delta, China : occurrences, risks and possible sources [J]. *Environ Res*, 2019, 179 : 108853.
- [21] LI LX, CHEN L, MENG XZ, et al. Exposure levels of environmental endocrine disruptors in Mother-Newborn pairs in China and their placental transfer characteristics [J]. *PLoS One*, 2013, 8 (5) : e62526.
- [22] MOSE T, KNUDSEN LE, HEDEGAARD M, et al. Transplacental transfer of monomethyl phthalate and mono (2-ethylhexyl) phthalate in a human placenta perfusion system [J]. *Int J Toxicol*, 2007, 26 (3) : 221-229.
- [23] MOSE T, MORTENSEN GK, HEDEGAARD M, et al. Phthalate monoesters in perfusate from a dual placenta perfusion

- system, the placenta tissue and umbilical cord blood [J]. *Reprod Toxicol*, 2007, 23 (1) : 83-91.
- [24] MOSER G, HUPPERTZ B. Implantation and extravillous trophoblast invasion : from rare archival specimens to modern biobanking [J]. *Placenta*, 2017, 56 : 19-26.
- [25] SCHAIFF WT, BARAK Y, SADOVSKY Y. The pleiotropic function of PPAR γ in the placenta [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2006, 249 (1/2) : 10-15.
- [26] ADIBI JJ, HAUSER R, WILLIAMS PL, et al. Maternal urinary metabolites of Di- (2-Ethylhexyl) phthalate in relation to the timing of labor in a us multicenter pregnancy cohort study [J]. *Am J Epidemiol*, 2009, 169 (8) : 1015-1024.
- [27] WOLFF MS, ENGEL SM, BERKOWITZ GS, et al. Prenatal phenol and phthalate exposures and birth outcomes [J]. *Environ Health Perspect*, 2008, 116 (8) : 1092-1097.
- [28] HUANG Y, LI J, GARCIA JM, et al. Phthalate levels in cord blood are associated with preterm delivery and fetal growth parameters in Chinese women [J]. *PLoS One*, 2014, 9 (2) : e87430.
- [29] OLSEN SF, HALLDORSSON TI, LI M, et al. Examining the effect of fish oil supplementation in Chinese pregnant women on gestation duration and risk of preterm delivery [J]. *J Nutr*, 2019, 149 (11) : 1942-1951.
- [30] SCHAIFF WT, KNAPP JR FF, BARAK Y, et al. Ligand-activated peroxisome proliferator activated receptor γ alters placental morphology and placental fatty acid uptake in mice [J]. *Endocrinology*, 2007, 148 (8) : 3625-3634.
- [31] FERGUSON KK, MEEKER JD, CANTONWINE DE, et al. Urinary phthalate metabolite and bisphenol A associations with ultrasound and delivery indices of fetal growth [J]. *Environ Int*, 2016, 94 : 531-537.
- [32] ZHAO Y, CHEN L, LI L X, et al. Gender-specific relationship between prenatal exposure to phthalates and intrauterine growth restriction [J]. *Pediatr Res*, 2014, 76 (4) : 401-408.
- [33] 胡小娅, 赵岩, 陈北涛, 等. 邻苯二甲酸酯暴露对产妇 11 β -羟基类固醇脱氢酶活性的影响 [J]. *中华预防医学杂志*, 2014, 48 (9) : 800-804.
- HU XY, ZHAO Y, CHEN BT, et al. 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 2 enzyme activity effect after exposures phthalate esters in maternal [J]. *Chin J Prev Med*, 2014, 48 (9) : 800-804.
- [34] AL-GUBORY KH, FOWLER PA, GARREL C. The roles of cellular reactive oxygen species, oxidative stress and antioxidants in pregnancy outcomes [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2010, 42 (10) : 1634-1650.
- [35] TETZ LM, CHENG AA, KORTE CS, et al. Mono-2-ethylhexyl phthalate induces oxidative stress responses in human placental cells in vitro [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2013, 268 (1) : 47-54.
- [36] XIE C, JIN R, ZHAO Y, et al. Paraoxonase 2 gene polymorphisms and prenatal phthalates' exposure in Chinese newborns [J]. *Environ Res*, 2015, 140 : 354-359.

(英文编辑：汪源；责任编辑：王晓宇)