

健康成年人群尿中对硝基酚水平对甲状腺功能的影响——基于美国 NHANES 数据库

史书晓¹, 张妍¹, 肖萍², 田英¹

1. 上海交通大学公共卫生学院环境与健康系, 上海 200025

2. 上海市疾病预防控制中心, 上海 200336

DOI 10.13213/j.cnki.jeom.2021.21095

摘要:

[背景] 对硝基酚(PNP)是有机磷农药对硫磷和甲基对硫磷主要的特异性代谢产物。既往的研究发现对硫磷和甲基对硫磷可能具有内分泌干扰作用,但证据较为有限。

[目的] 探讨健康成年人群尿中 PNP 浓度与甲状腺功能的相关性及是否存在性别差异。

[方法] 基于 2007—2008 年美国国家营养与健康调查,将 1071 例同时具有尿 PNP、血清甲状腺功能指标的 20~64 岁健康成年人纳入本研究。收集血清甲状腺刺激素(TSH)、游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)、游离甲状腺激素(FT4)、总三碘甲状腺原氨酸(TT3)、总甲状腺激素(TT4)、甲状腺球蛋白(TG)、甲状腺球蛋白抗体(TG-Ab)数据以评估甲状腺功能。采用广义线性模型分析尿 PNP 与血清甲状腺功能指标的关系及剂量-反应关系,并分析性别差异。

[结果] 总人群中尿 PNP 的检出率为 92.5%,肌酐校正后质量分数中位数为 $0.62 \mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ 。男性和女性肌酐校正后尿 PNP 质量分数中位数分别是 0.60 、 $0.66 \mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ 。总人群中主要甲状腺功能指标 TSH、FT3、FT4、TT3、TT4 的活性或质量浓度中位数分别为 $1500.00 \mu\text{IU}\cdot\text{L}^{-1}$ 、 $3200.00 \text{pg}\cdot\text{L}^{-1}$ 、 $8.00 \text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$ 、 $1140.00 \text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$ 、 $76.00 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 。在总人群中,尿 PNP 每增加一个对数单位,血清 FT3、FT4、TT3 分别下降 $1050.00 \text{pg}\cdot\text{L}^{-1}$ ($b=-0.02$, 95% CI: $-0.02\sim-0.01$)、 $10.50 \text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$ ($b=-0.02$, 95% CI: $-0.03\sim-0.01$) 和 $10.50 \text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$ ($b=-0.02$, 95% CI: $-0.03\sim-0.01$),且存在剂量-反应关系(均 $P_{\text{趋势}} < 0.05$)。性别分层后发现,在男性中,尿 PNP 每增加一个对数单位,血清 TG-Ab 水平增加 $1100.00 \text{IU}\cdot\text{L}^{-1}$ ($b=0.04$, 95% CI: $0.00\sim0.08$),血清 FT3 水平降低 $1020.00 \text{pg}\cdot\text{L}^{-1}$ ($b=-0.01$, 95% CI: $-0.02\sim0.00$),且存在剂量-反应关系(均 $P_{\text{趋势}} < 0.05$)。在女性中,尿 PNP 每增加一个对数单位,血清 FT3 下降 $1050.00 \text{pg}\cdot\text{L}^{-1}$ ($b=-0.02$, 95% CI: $-0.03\sim-0.01$),FT4 下降 $10.50 \text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$ ($b=-0.02$, 95% CI: $-0.03\sim0.00$),TT3 下降 $10.70 \text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$ ($b=-0.03$, 95% CI: $-0.05\sim-0.01$),TT4 下降 $10.50 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ ($b=-0.02$, 95% CI: $-0.04\sim0.00$),且尿 PNP 水平与血清 FT3 和 TT3 水平均呈现剂量-反应关系(均 $P_{\text{趋势}} < 0.001$)。

[结论] 尿中 PNP 浓度变化会导致血清 FT4、FT3、TT3 水平变化,并表现出性别差异。

关键词: 对硫磷; 甲基对硫磷; 对硝基酚; 甲状腺功能

Effect of *para*-nitrophenol concentration in urine of healthy adults on thyroid function based on US NHANES SHI Shuxiao¹, ZHANG Yan¹, XIAO Ping², TIAN Ying¹ (1. Department of Environmental Health, School of Public Health, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200025, China; 2. Shanghai Municipal Center for Disease Control and Prevention, Shanghai 200336, China)

Abstract:

[Background] Parathion and methyl parathion are typical organophosphorus insecticides and *para*-nitrophenol (PNP) is their main specific metabolite. Previous studies have shown that parathion and methyl parathion may play a role as endocrine disrupting chemicals, but the evidence is limited.

[Objective] Our aim is to evaluate association between urinary PNP concentration and thyroid function among healthy adults and whether this association has gender differences.

[Methods] The study was based on the 2007—2008 US National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES). A total of 1071 subjects aging from 20 to 64 years with data on both urinary PNP and serum thyroid function indicators were finally enrolled. Thyroid function was evaluated

基金项目

上海市公共卫生体系建设三年行动计划重点学科建设(GWV-10.1-XK11);上海交通大学多学科交叉项目(YG2019ZDA29)

作者简介

史书晓(1998—),女,本科生;
E-mail: 1546315481@qq.com

通信作者

肖萍, E-mail: xiaoping@scdc.sh.cn
田英, E-mail: tianmiejp@sjtu.edu.cn

伦理审批 不需要

利益冲突 无申报

收稿日期 2021-03-14

录用日期 2021-11-04

文章编号 2095-9982(2021)12-1350-06

中图分类号 R12

文献标志码 A

引用

史书晓, 张妍, 肖萍, 等. 健康成年人群尿中对硝基酚水平对甲状腺功能的影响——基于美国 NHANES 数据库[J]. 环境与职业医学, 2021, 38(12): 1350-1355.

本文链接

www.jeom.org/article/cn/10.13213/j.cnki.jeom.2021.21095

Funding

This study was funded.

Correspondence to

XIAO Ping, E-mail: xiaoping@scdc.sh.cn
TIAN Ying, E-mail: tianmiejp@sjtu.edu.cn

Ethics approval Not required

Competing interests None declared

Received 2021-03-14

Accepted 2021-11-04

To cite

SHI Shuxiao, ZHANG Yan, XIAO Ping, et al. Effect of *para*-nitrophenol concentration in urine of healthy adults on thyroid function based on US NHANES[J]. Journal of Environmental and Occupational Medicine, 2021, 38(12): 1350-1355.

Link to this article

www.jeom.org/article/en/10.13213/j.cnki.jeom.2021.21095

by measuring serum thyroid stimulating hormone (TSH), free triiodothyronine (FT3), free thyroxine (FT4), total triiodothyronine (TT3), total thyroxine (TT4), thyroglobulin (TG), and thyroglobulin antibody (TG-Ab). A generalized linear model was used to analyze the relationship between urinary PNP and serum thyroid function indicators and the dose-response relationship. Gender differences were also explored.

[Results] In the total population, the positive rate of PNP was 92.5%, and the median urinary PNP concentration adjusted for urinary creatinine was $0.62 \mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$. The median creatinine-adjusted urinary PNP concentrations in the male and female populations were 0.60 and $0.66 \mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ respectively. The median activities or concentrations of serum thyroid function indicators TSH, FT3, FT4, TT3, and TT4 in the total population were $1500.00 \mu\text{IU}\cdot\text{L}^{-1}$, $3200.00 \text{pg}\cdot\text{L}^{-1}$, $8.00 \text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$, $1140.00 \text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$, and $76.00 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ respectively. In the total population, a logarithmic unit increase of urinary PNP was associated with $1050.00 \text{pg}\cdot\text{L}^{-1}$ decrease in serum FT3 levels ($b=-0.02$, 95% CI: $-0.02--0.01$), $10.50 \text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$ decrease in FT4 levels ($b=-0.02$, 95% CI: $-0.03--0.01$), and $10.50 \text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$ decrease in TT3 levels ($b=-0.02$, 95% CI: $-0.03--0.01$), all in a dose-response manner (all $P_{\text{trend}} < 0.05$). After sex stratification, for every logarithmic unit increase of urinary PNP, the serum TG-Ab level was increased by $1100.00 \text{IU}\cdot\text{L}^{-1}$ ($b=0.04$, 95% CI: $0.00-0.08$) and the serum FT3 level was reduced by $1020.00 \text{pg}\cdot\text{L}^{-1}$ ($b=-0.01$, 95% CI: $-0.02-0.00$) among males, and both showed dose-response relationships (both $P_{\text{trend}} < 0.05$); every logarithmic unit increase of urinary PNP was associated with $1050.00 \text{pg}\cdot\text{L}^{-1}$ decrease in FT3 levels ($b=-0.02$, 95% CI: $-0.03--0.01$), $10.50 \text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$ decrease in FT4 levels ($b=-0.02$, 95% CI: $-0.03-0.00$), $10.70 \text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$ decrease in TT3 levels ($b=-0.03$, 95% CI: $-0.05--0.01$), and $10.50 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ decrease in TT4 levels ($b=-0.02$, 95% CI: $-0.04-0.00$) among females, and there were dose-response relationships of urinary PNP concentration with serum FT3 and TT3 levels (both $P_{\text{trend}} < 0.001$).

[Conclusion] Changes in the concentration of PNP in urine are associated with changes in serum FT4, FT3, and TT3 levels and the results also show gender differences.

Keywords: parathion; methyl parathion; *para*-nitrophenol; thyroid function

对硫磷和甲基对硫磷类属有机磷农药, 常用于消灭和控制农作物中的害虫^[1], 可通过皮肤接触、呼吸系统、消化系统进入人体, 继而产生毒性效应^[2-4]。由于其对人体的高毒性, 美国已于 2006 年完全禁止了对硫磷的使用, 而甲基对硫磷仅可在部分农作物中使用^[2]。尽管对硫磷和甲基对硫磷在许多地区仅限于户外使用, 但由于其在环境中长期存在并且由于部分地区的非法使用, 人类暴露于这些化学物质的风险仍然存在^[5]。

包括对硫磷和甲基对硫磷在内的有机磷农药可能具有一定的内分泌干扰作用^[1-2, 6], 但目前探讨对硫磷或甲基对硫磷与甲状腺功能关系的研究结果并不一致: Shrestha 等^[7-8]在男性和女性杀虫剂施用者均中发现甲状腺功能减退与对硫磷暴露之间存在相关性; Goldner 等^[9]在 22 246 名男性杀虫剂施用者中并未发现甲状腺疾病和对硫磷暴露之间存在关联。而非职业暴露人群中相关研究较为缺乏。此外, 部分研究也发现了性别差异, 在有机磷暴露下, 男性血清总甲状腺激素(total thyroxine, TT4)水平降低, 而在女性中并未发现^[10-11], 因此应关注对硫磷和甲基对硫磷的性别差异。在人体中对硫磷和甲基对硫磷可以迅速代谢为特异性的代谢物对硝基酚(*para*-nitrophenol, PNP), 以及硫代硫酸二乙酯、磷酸二乙酯等非特异性代谢产物, 美国疾病预防控制中心将尿中 PNP 作为对硫磷和甲基对硫磷的代谢产物检测指标^[12]。PNP 的来源主要是含有苯硝基类有机磷农药(苯硫磷、对硫磷、甲基对

硫磷)^[13], 尽管还有其他来源, 但 PNP 已被相关研究作为对硫磷、甲基对硫磷暴露最敏感的生物标志^[14]。鉴于此, 本研究旨在探讨健康成年人群中尿中 PNP 浓度是否对甲状腺功能有影响以及是否存在性别差异, 从人群流行病学角度为二者关系提供证据。

1 材料与方法

1.1 研究人群数据

本研究所使用的数据来自美国国家健康与营养调查(National Health and Nutrition Examination Survey, NHANES)。NHANES 数据库是由美国疾病预防控制中心进行的一项横断面调查, 旨在收集美国普通人群的健康和营养状况的信息。本研究选取 2007—2008 年度 NHANES 中同时具有尿 PNP 浓度和血清甲状腺功能指标的 20~64 岁健康成年人($n=1400$)作为研究对象, 研究类型为横断面调查。排除妊娠期妇女($n=10$)、甲状腺疾病患者($n=61$)、甲状腺功能指标异常者(甲状腺过氧化物酶活性 $> 20000 \text{IU}\cdot\text{L}^{-1}$ 或甲状腺球蛋白抗体活性 $> 35000 \text{IU}\cdot\text{L}^{-1}$, $n=80$)。进一步剔除无尿液 PNP($n=46$)、无甲状腺功能相关指标($n=92$)、无尿碘($n=40$)数据的研究对象。最终共有 1071 名研究对象被纳入分析。研究对象纳入和排除流程见图 1。

1.2 数据收集

收集 NHANES 的人口学资料^[15], 包括种族、教育水平。过去一年中饮酒状态可从 NHANES 的问卷资料

中获取^[16]。血清可替宁、尿碘、尿 PNP、尿肌酐以及血清甲状腺刺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)、游离三碘甲状腺原氨酸(free triiodothyronine, FT3)、游离甲状腺激素(free thyroxine, FT4)、总三碘甲状腺原氨酸(total triiodothyronine, TT3)、TT4、甲状腺球蛋白(thyroglobulin, TG)、甲状腺球蛋白抗体(thyroglobulin antibody, TG-Ab)来自 NHANES 的实验室资料^[17]。

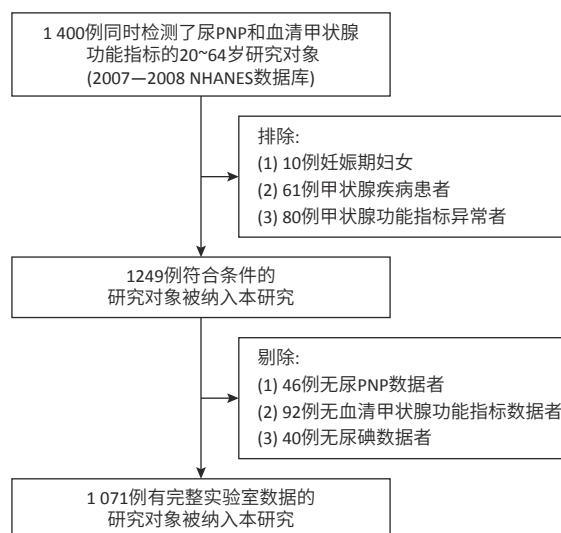


图1 研究对象筛选流程

Figure 1 Flowchart depicting the inclusion process

1.3 统计学分析

研究对象的人口学信息、肌酐校正前后的尿 PNP 浓度、血清甲状腺功能指标水平采用中位数(P_{25} , P_{75})来描述。采用广义线性回归模型来评估肌酐校正后尿 PNP 浓度与血清甲状腺功能指标之间的关系,并进一步分性别进行分析。由于尿 PNP 浓度和血清甲状腺功能指标为非正态分布,故将这些指标进行对数转换之后再纳入回归模型。此外,根据尿 PNP 的四分位数将研究对象分为四组,以最低四分位数组作为参照组,将 PNP 浓度作为分类变量纳入回归模型,探讨剂量-反应关系。根据既往文献^[18-21],将以下变量作为混杂因素:种族、性别、碘状态(碘充足:尿碘质量浓度 $\geq 100 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$;碘缺乏:尿碘质量浓度 $< 100 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)和吸烟状态(非吸烟者:血清可替宁质量浓度 $< 10 \text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$;吸烟者:血清可替宁质量浓度 $\geq 10 \text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$)。采用 SPSS 25.0 软件进行统计分析,检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 一般人口学信息

共有 1071 名研究对象被纳入本研究,其中男性 574 例(53.6%),非西班牙裔白人 447 例(41.7%),高中

或大专及以上者分别有 464 例(43.3%)、499 例(46.6%),超过一半的研究对象为非吸烟者(65.3%)、碘充足者(69.7%)、饮酒者(66.8%)。见表 1。

表 1 2007—2008 年 NHANES 数据库中 20~64 岁健康成年人的一般人口学特征($n=1071$)

Table 1 General demographic characteristics of healthy adults aged 20-64 years from the NHANES 2007-2008 ($n=1071$)

特征	<i>n</i>	构成比/%
性别		
男性	574	53.6
女性	497	46.4
种族		
墨西哥裔美国人	212	19.8
其他西班牙裔	125	11.7
非西班牙裔白人	447	41.7
非西班牙裔黑人	225	21.0
其他种族	62	5.8
教育水平		
初中及以下	108	10.1
高中	464	43.3
大专及以上	499	46.6
吸烟状态		
吸烟者	372	34.7
非吸烟者	699	65.3
碘状态		
碘充足	747	69.7
碘缺乏	324	30.3
饮酒状态		
是	715	66.8
否	170	15.9
缺失	186	17.3

2.2 尿 PNP 和血清甲状腺功能指标的分布

总人群中尿 PNP 的检出率为 92.5%。总人群、男性和女性肌酐校正后尿 PNP 质量分数中位数分别是 0.62、0.60、0.66 $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ 。总人群中血清甲状腺功能指标 TSH、FT3、FT4、TT3、TT4 的活性或质量浓度中位数分别为 1500.00 $\mu\text{IU}\cdot\text{L}^{-1}$ 、3200.00 $\text{pg}\cdot\text{L}^{-1}$ 、8.00 $\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$ 、1140.00 $\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$ 、76.00 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 。见表 2。

2.3 尿 PNP 和血清甲状腺功能指标的相关性

在总人群中,尿 PNP 每增加一个对数单位,血清 FT3 下降 1050.00 $\text{pg}\cdot\text{L}^{-1}$ ($b=-0.02$, 95% CI : -0.02~-0.01),血清 FT4 下降 10.50 $\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$ ($b=-0.02$, 95% CI : -0.03~-0.01),血清 TT3 下降 10.50 $\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$ ($b=-0.02$, 95% CI : -0.03~-0.01)。以 Q1 作为参照组,PNP 的 Q4 组与血清 FT3($b=-0.02$, 95% CI : -0.03~-0.01)、FT4($b=-0.02$, 95% CI : -0.03~0.00)、TT3($b=-0.03$, 95% CI : -0.04~-0.01)呈负相关,且存在剂量-反应关系(均 $P_{\text{趋势}} < 0.05$)。

表2 2007—2008年NHANES数据库中20~64岁健康成年人尿PNP浓度和血清甲状腺功能指标水平[中位数(P_{25} , P_{75})]

Table 2 Urinary PNP concentration and serum thyroid function indicator levels of healthy adults aged 20-64 years from the NHANES 2007—2008 [M (P_{25} , P_{75})]

检测指标	总人群($n=1071$)	男性($n=574$)	女性($n=497$)
PNP			
肌酐校正前尿PNP质量浓度/ $(\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1})$	0.76 (0.34, 1.50)	0.85 (0.42, 1.60)	0.66 (0.26, 1.37)
肌酐校正后尿PNP质量分数/ $(\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1})$	0.62 (0.34, 1.20)	0.60 (0.35, 1.13)	0.66 (0.33, 1.28)
甲状腺功能			
TSH活性/ $(\mu\text{IU}\cdot\text{L}^{-1})$	1500.00 (1020.00, 2220.00)	1460.00 (990.00, 2220.00)	1520.00 (1050.00, 2220.00)
FT3质量浓度/ $(\text{pg}\cdot\text{L}^{-1})$	3200.00 (3000.00, 3500.00)	3300.00 (3100.00, 3600.00)	3100.00 (2900.00, 3400.00)
FT4质量浓度/ $(\text{ng}\cdot\text{L}^{-1})$	8.00 (7.00, 8.00)	8.00 (7.00, 8.00)	8.00 (7.00, 8.00)
TT3质量浓度/ $(\text{ng}\cdot\text{L}^{-1})$	1140.00 (1020.00, 1280.00)	1160.00 (1040.00, 1290.00)	1120.00 (990.00, 1260.00)
TT4质量浓度/ $(\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1})$	76.00 (66.00, 86.00)	74.00 (65.00, 84.00)	79.00 (69.00, 89.00)
TG质量浓度/ $(\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1})$	10.46 (6.53, 16.92)	10.12 (6.62, 15.87)	10.94 (6.31, 18.27)
TG-Ab活性/ $(\text{IU}\cdot\text{L}^{-1})$	600.00 (600.00, 2100.00)	600.00 (600.00, 1290.00)	600.00 (600.00, 3220.00)

在男性中,尿PNP每增加一个对数单位,血清TG-Ab增加 $1100.00\text{ IU}\cdot\text{L}^{-1}$ ($b=0.04$, 95% CI : $0.00\sim 0.08$),血清FT3降低 $1020.00\text{ pg}\cdot\text{L}^{-1}$ ($b=-0.01$, 95% CI : $-0.02\sim 0.00$)。与Q1组相比,尿PNP的Q4组与血清TG-Ab水平 ($b=0.06$, 95% CI : $0.02\sim 0.10$)呈正相关,与血清FT3水平 ($b=-0.02$, 95% CI : $-0.03\sim -0.10$)呈负相关。此外,尿PNP分别与TG-Ab和FT3存在剂量-反应关系 ($P_{\text{趋势}}=0.002$ 、 0.003)。在女性中,尿PNP每增加一个对数单位,血清FT3下降 $1050.00\text{ pg}\cdot\text{L}^{-1}$ ($b=-0.02$, 95% CI : $-0.03\sim -0.01$),FT4下降 $10.50\text{ ng}\cdot\text{L}^{-1}$ ($b=-0.02$, 95% CI : $-0.03\sim 0.00$),TT3下降 $10.70\text{ ng}\cdot\text{L}^{-1}$ ($b=-0.03$, 95% CI : $-0.05\sim -0.01$),TT4下降 $10.50\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ ($b=-0.02$, 95% CI : $-0.04\sim 0.00$)。以Q1组为参考,尿PNP的Q4组与血清FT3浓度 ($b=-0.02$, 95% CI : $-0.04\sim -0.01$)呈负相关,Q3组 ($b=-0.02$, 95% CI : $-0.04\sim 0.00$)和Q4组 ($b=-0.04$, 95% CI : $-0.06\sim -0.02$)与血清TT3浓度呈负相关。此外,尿PNP水平与血清FT3和TT3水平均呈现剂量-反应关系(均 $P_{\text{趋势}} < 0.001$)。见表3。

表3 2007—2008年NHANES数据库中20~64岁健康成年人尿PNP浓度和血清甲状腺功能指标水平的相关性 [b (95% CI)]
Table 3 Correlation of urinary PNP concentration and serum thyroid function indicator levels of healthy adults aged 20-64 years from the NHANES 2007—2008 [b (95% CI)]

PNP	lgTSH ^a	lgFT3 ^a	lgFT4 ^a	lgTT3 ^a	lgTT4 ^a	lgTG ^a	lgTG-Ab ^a
总人群 ($n=1071$)							
连续变量 ^b	0.01(-0.03~0.05)	-0.02(-0.02~-0.01)**	-0.02(-0.03~-0.01)*	-0.02(-0.03~-0.01)*	-0.01(-0.02~0.00)	0.02(-0.01~0.05)	0.02(-0.04~0.07)
分类变量 ^c							
Q1	参照	参照	参照	参照	参照	参照	参照
Q2	-0.01(-0.05~0.04)	0.00(-0.01~0.00)	-0.01(-0.02~0.00)	-0.01(-0.02~0.01)	-0.01(-0.02~0.00)	0.01(-0.02~0.05)	-0.02(-0.08~0.04)
Q3	-0.01(-0.06~0.04)	-0.01(-0.02~0.00)	-0.01(-0.02~0.00)	-0.02(-0.03~-0.01)*	-0.01(-0.02~0.01)	0.00(-0.04~0.04)	0.01(-0.05~0.07)
Q4	2.00(-0.05~0.05)	-0.02(-0.03~-0.01)**	-0.02(-0.03~0.00)*	-0.03(-0.04~-0.01)**	-0.01(-0.02~0.01)	0.02(-0.01~0.06)	0.01(-0.06~0.07)
$P_{\text{趋势}}$	0.811	<0.001	0.021	<0.001	0.242	0.287	0.657
男性 ($n=575$)							
连续变量 ^b	0.02(-0.03~0.08)	-0.01(-0.02~0.00)*	-0.01(-0.03~0.00)	-0.01(-0.02~0.01)	0.00(-0.02~0.01)	0.02(-0.05~0.08)	0.04(0.00~0.08)*
分类变量 ^c							
Q1	参照	参照	参照	参照	参照	参照	参照
Q2	-0.22(-0.09~0.04)	-0.01(-0.02~0.00)	-0.01(-0.02~0.01)	0.00(-0.02~0.02)	0.00(-0.02~0.02)	0.02(-0.06~0.10)	-0.01(-0.05~0.04)
Q3	-0.04(-0.10~0.02)	-0.01(-0.02~0.01)	-0.01(-0.03~0.00)	-0.02(-0.03~0.00)	-0.01(-0.02~0.01)	0.05(-0.03~0.12)	-0.02(-0.07~0.02)
Q4	0.02(-0.04~0.09)	-0.02(-0.03~-0.01)*	-0.01(-0.03~0.00)	-0.01(-0.03~0.01)	0.00(-0.02~0.02)	0.01(-0.07~0.08)	0.06(0.02~0.10)*
$P_{\text{趋势}}$	0.259	0.003	0.144	0.166	0.933	0.926	0.002
女性 ($n=497$)							
连续变量 ^b	0.00(-0.06~0.05)	-0.02(-0.03~-0.01)*	-0.02(-0.03~0.00)*	-0.03(-0.05~-0.01)*	-0.02(-0.04~0.00)*	0.01(-0.07~0.09)	0.00(-0.05~0.05)
分类变量 ^c							
Q1	参照	参照	参照	参照	参照	参照	参照
Q2	0.01(-0.06~0.08)	-0.01(-0.02~0.01)	-0.01(-0.03~0.01)	-0.02(-0.04~0.01)	-0.01(-0.03~0.01)	-0.04(-0.14~0.05)	0.02(-0.04~0.09)
Q3	0.04(-0.03~0.11)	-0.01(-0.03~0.00)	-0.01(-0.03~0.01)	-0.02(-0.04~0.00)*	-0.01(-0.03~0.01)	0.03(-0.07~0.13)	-0.03(-0.09~0.04)
Q4	-0.02(-0.09~0.06)	-0.02(-0.04~-0.01)*	-0.02(-0.04~0.00)	-0.04(-0.06~-0.02)*	-0.02(-0.04~0.00)	0.01(-0.09~0.12)	-0.01(-0.08~0.05)
$P_{\text{趋势}}$	0.562	<0.001	0.128	<0.001	0.108	0.587	0.431

[注]*: $P < 0.05$; **: $P < 0.001$ 。a: 协变量为种族、性别、吸烟状态、碘状态。b: 肌酐校正后的PNP质量分数经lg10转换。c: 肌酐校正后的PNP质量分数分为Q1($<0.34\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$)、Q2($0.34\sim 0.62\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$)、Q3($0.62\sim 1.20\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$)、Q4($\geq 1.20\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$)组。其中男性分为Q1($<0.35\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$)、Q2($0.35\sim 0.59\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$)、Q3($0.59\sim 1.13\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$)、Q4($\geq 1.13\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$)组;女性分为Q1($<0.33\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$)、Q2($0.33\sim 0.66\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$)、Q3($0.66\sim 1.29\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$)、Q4($\geq 1.29\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$)组。

3 讨论

本研究以 2007—2008 年 NHANES 数据库中 20~64 岁的健康成年人群为研究对象,探究尿中 PNP 浓度与甲状腺功能的关系。本研究人群的肌酐校正后尿 PNP 质量分数中位数为 $0.62 \mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$, 低于 2018 年所报道的希腊 ($1.4 \mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$)、沙特阿拉伯 ($1.6 \mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$)、中国 ($5.8 \mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$) 和印度 ($9.1 \mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$) 的水平^[22]。结果的差异可能与不同国家使用的农药种类不同(如发展中国家会使用较多的混配农药^[23])和研究对象选取原则不同有关。本研究的暴露水平同样也低于 2010—2014 年美国人群的暴露水平 ($1.3 \mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$)^[22] 及美国部分非法使用对硫磷农药地区的人群暴露水平 ($26 \mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$)^[24]。分性别来看,本研究中男性非职业人群的暴露水平与美国其他报道相比较为一致 ($0.60 \mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ vs $0.47 \mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$)^[25], 而低于泰国男性职业人群 ($2.2 \mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$)^[26]。本研究中女性的暴露水平也与 2009—2010 年 NHANES 数据库中的报道较为接近 ($0.66 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ vs $0.4 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)^[27]。

甲状腺功能指标包括 T3、T4 和 TSH 等,在人体内内分泌系统、免疫系统和神经发育中发挥着重要作用^[28-30], TG、TG-Ab 也与多种临床疾病相关^[31]。目前尚缺乏甲基对硫磷暴露与甲状腺功能关联的流行病学研究,仅有动物实验发现甲基对硫磷暴露可能会对甲状腺功能产生不良影响。连续给予 Wistar 大鼠灌胃甲基对硫磷药物 30 d 后,随着染毒剂量的增高,大鼠血清 T3 呈下降趋势, T4 和 TSH 呈上升趋势^[32],提示甲基对硫磷暴露对甲状腺功能具有一定的内分泌干扰作用。本研究发现对硫磷或甲基对硫磷暴露可能引起人血清 FT3、TT3、FT4 水平的下降,但并未发现尿 PNP 浓度和血清 TSH 水平具有相关性,尚需进一步研究确认。此外,本研究首次探讨了尿 PNP 浓度和血清 TG-Ab 水平之间的相关性,结果提示在男性群体中,尿中 PNP 浓度和血清 TG-Ab 水平呈正相关,该结果有待更多流行病学研究的证据支持。

目前关于对硫磷和甲基对硫磷影响甲状腺功能的机制仍不明确。甲状腺激素水平的变化可能是由于有机磷农药作用于甲状腺激素,与甲状腺受体结合而引起的,一些杀虫剂会诱导甲状腺激素代谢相关的酶,如 5'-二磷酸葡萄糖醛酸转移酶,进而促进甲状腺激素在肝脏中的代谢,最终引起血清 T4 水平下降,而血清甲状腺激素水平的下降则会反向促进血清 TSH 水平升高^[33-34]。因此,还需要更多的体内和体外研究来探讨有机磷影响甲状腺功能的机制。

一方面对硫磷和甲基对硫磷在环境中的半衰期

较长(对硫磷为 130 d, 甲基对硫磷为 74 d),另一方面在世界范围内 PNP 在成年人群中仍有检出,且还有国家并未禁用这两种物质,因此,本研究为对硫磷或甲基对硫磷暴露对甲状腺功能的毒性作用提供了证据,并具有一定的实际指导意义。首先,本研究结果基于大样本,分性别评估了这两种农药的特异性代谢物与非职业暴露的健康成年人甲状腺功能指标的关系,为后续研究提供了基础数据。其次, TG-Ab 与多种代谢疾病紧密相关,具有一定的临床意义^[35],但既往的研究较少关注该指标与尿 PNP 浓度之间的相关性,本研究提供了一定的研究证据。本研究也存在以下不足。首先,单时点测定尿液 PNP 浓度不能反映对硫磷或甲基对硫磷的长期暴露情况。如果受访者保持着相对稳定的生活环境,则其暴露水平则也相对稳定^[35],这种情况下单时点测量的尿 PNP 浓度仍具有一定意义。其次,本研究设计为横断面调查,今后应开展更多大规模的纵向队列研究,探讨有机磷农药暴露对于甲状腺功能的影响。

综上所述,本研究的结果提示尿 PNP 浓度变化会导致血清 FT4、FT3、TT3 水平变化,并表现出性别差异,提示其可能具有内分泌干扰作用。在男性中,尿 PNP 浓度与血清 TG-Ab 呈正相关,而与血清 FT3 水平呈负相关;在女性中,尿 PNP 浓度与血清 FT3、FT4、TT3、TT4 呈负相关。

参考文献

- [1] Parathion[J]. IARC Monogr Eval Carcinog Risk Chem Hum, 1983, 30: 153-181.
- [2] CCANCCAPA A, MASIÁ A, ANDREU V, et al. Spatio-temporal patterns of pesticide residues in the Turia and Júcar Rivers (Spain)[J]. *Sci Total Environ*, 2016, 540: 200-210.
- [3] GARCIA SJ, ABU-QARE AW, MEEKER-O'CONNELL WA, et al. Methyl parathion: a review of health effects[J]. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev*, 2003, 6(2): 185-210.
- [4] Methyl parathion[J]. IARC Monogr Eval Carcinog Risk Chem Hum, 1983, 30: 131-152.
- [5] EDWARDS FL, YEDJOU CG, TCHOUNWOU PB. Involvement of oxidative stress in methyl parathion and parathion-induced toxicity and genotoxicity to human liver carcinoma (HepG₂) cells[J]. *Environ Toxicol*, 2013, 28(6): 342-348.
- [6] COCCO P. On the rumors about the silent spring. Review of the scientific evidence linking occupational and environmental pesticide exposure to endocrine disruption health effects[J]. *Cad Saude Publica*, 2002, 18(2): 379-402.
- [7] SHRESTHA S, PARKS CG, GOLDNER WS, et al. Incident thyroid disease in female spouses of private pesticide applicators[J]. *Environ Int*, 2018, 118: 282-292.
- [8] SHRESTHA S, PARKS CG, GOLDNER WS, et al. Pesticide use and incident hypothyroidism in pesticide applicators in the

- agricultural health study[J]. *Environ Health Perspect*, 2018, 126(9): 097008.
- [9] GOLDNER WS, SANDLER DP, YU F, et al. Hypothyroidism and pesticide use among male private pesticide applicators in the Agricultural Health Study[J]. *J Occup Environ Med*, 2013, 55(10): 1171-1178.
- [10] SANTOS R, PICCOLI C, CREMONESE C, et al. Thyroid and reproductive hormones in relation to pesticide use in an agricultural population in Southern Brazil[J]. *Environ Res*, 2019, 173: 221-231.
- [11] FORTENBERRY GZ, HU H, TURYSK M, et al. Association between urinary 3, 5, 6-trichloro-2-pyridinol, a metabolite of chlorpyrifos and chlorpyrifos-methyl, and serum T4 and TSH in NHANES 1999-2002[J]. *Sci Total Environ*, 2012, 424: 351-355.
- [12] Centers for Disease Control and Prevention. Third national report on human exposure to environmental chemicals[R]. Atlanta, GA: NCEH Publication, 2005.
- [13] JAIN RB. Variability in the levels of 3-phenoxybenzoic acid by age, gender, and race/ethnicity for the period of 2001-2002 versus 2009-2010 and its association with thyroid function among general US population[J]. *Environ Sci Pollut Res Int*, 2016, 23(7): 6934-6939.
- [14] LI L, ZHAI Z, LIU J, et al. Estimating industrial and domestic environmental releases of perfluorooctanoic acid and its salts in China from 2004 to 2012[J]. *Chemosphere*, 2015, 129: 100-109.
- [15] Centers for Disease Control and Prevention. National health and nutrition examination survey, 2007-2008 data documentation, codebook, and frequencies demographic variables & sample weights[EB/OL]. (2009-09). https://wwwn.cdc.gov/Nchs/Nhanes/2007-2008/DEMO_E.htm.
- [16] Centers for Disease Control and Prevention. NHANES 2007-2008 laboratory data [EB/OL]. [2021-02-15]. <https://wwwn.cdc.gov/Nchs/Nhanes/Search/DataPage.aspx?Component=Laboratory&CycleBeginYear=2007>.
- [17] OLSSON AO, BAKER SE, NGUYEN JV, et al. A liquid chromatography-tandem mass spectrometry multiresidue method for quantification of specific metabolites of organophosphorus pesticides, synthetic pyrethroids, selected herbicides, and deet in human urine[J]. *Anal Chem*, 2004, 76(9): 2453-2461.
- [18] TAMANG MK, GELAL B, TAMANG B, et al. Excess urinary iodine concentration and thyroid dysfunction among school age children of eastern Nepal: a matter of concern[J]. *BMC Res Notes*, 2019, 12(1): 294.
- [19] World Health Organization. Indicators for assessing iodine deficiency disorders and their control through salt iodization[M]. Geneva: WHO (World Health Organization), 1994.
- [20] JAIN RB. Association between thyroid function and urinary levels of 3, 5, 6-trichloro-2-pyridinol: data from NHANES 2007-2008[J]. *Environ Sci Pollut Res*, 2017, 24(3): 2820-2826.
- [21] HU Y, ZHANG Z, QIN K, et al. Environmental pyrethroid exposure and thyroid hormones of pregnant women in Shandong, China[J]. *Chemosphere*, 2019, 234: 815-821.
- [22] LI A J, KANNAN K. Urinary concentrations and profiles of organophosphate and pyrethroid pesticide metabolites and phenoxyacid herbicides in populations in eight countries[J]. *Environ Int*, 2018, 121(Pt 2): 1148-1154.
- [23] CHANG C, CHEN M, GAO J, et al. Current pesticide profiles in blood serum of adults in Jiangsu Province of China and a comparison with other countries[J]. *Environ Int*, 2017, 102: 213-222.
- [24] BARR D B, TURNER W E, DIPIETRO E, et al. Measurement of p-nitrophenol in the urine of residents whose homes were contaminated with methyl parathion[J]. *Environ Health Perspect*, 2002, 110 Suppl 6 (Suppl 6): 1085-1091.
- [25] CHIU YH, WILLIAMS PL, MÍNGUEZ-ALARCÓN L, et al. Comparison of questionnaire-based estimation of pesticide residue intake from fruits and vegetables with urinary concentrations of pesticide biomarkers[J]. *J Expo Sci Environ Epidemiol*, 2018, 28(1): 31-39.
- [26] PANUWET P, PRAPAMONTOL T, CHANTARA S, et al. Concentrations of urinary pesticide metabolites in small-scale farmers in Chiang Mai province, Thailand[J]. *Sci Total Environ*, 2008, 407(1): 655-668.
- [27] WYLIE BJ, AE-NGIBISE KA, BOAMAH EA, et al. Urinary concentrations of insecticide and herbicide metabolites among pregnant women in rural Ghana: a pilot study[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2017, 14(4): 354.
- [28] JARA EL, MUÑOZ-DURANGO N, LLANOS C, et al. Modulating the function of the immune system by thyroid hormones and thyrotropin[J]. *Immunol Lett*, 2017, 184: 76-83.
- [29] PREZIOSO G, GIANNINI C, CHIARELLI F. Effect of thyroid hormones on neurons and neurodevelopment[J]. *Horm Res Paediatr*, 2018, 90(2): 73-81.
- [30] FITZGERALD SP, BEAN NG, FALHAMMAR H, et al. Clinical parameters are more likely to be associated with thyroid hormone levels than with thyrotropin levels: a systematic review and meta-analysis[J]. *Thyroid*, 2020, 30(12): 1695-1709.
- [31] WU Y, SHI X, TANG X, et al. The correlation between metabolic disorders and Tpoab/Tgab: a cross-sectional population-based study[J]. *Endocr Pract*, 2020, 26(8): 869-882.
- [32] 刘苹, 文卫华, 宋肖肖, 等. 氯氟菊酯和甲基对硫磷混配大鼠内分泌和免疫系统的影响——I. 剂量-效应关系[J]. *卫生研究*, 2006, 35(3): 257-260.
- LIU P, WEN W, SONG X, et al. Effects of mixed cypermethrin and methylparathion on endocrine hormone levels and immune functions in rats: I. Dose-response relationship[J]. *J Hyg Res*, 2006, 35(3): 257-260.
- [33] BOGAZZI F, RAGGI F, ULTIMIERI F, et al. Effects of a mixture of polychlorinated biphenyls (Aroclor 1254) on the transcriptional activity of thyroid hormone receptor[J]. *J Endocrinol Invest*, 2003, 26(10): 972-978.
- [34] QATANANI M, ZHANG J, MOORE DD. Role of the constitutive androstane receptor in xenobiotic-induced thyroid hormone metabolism[J]. *Endocrinology*, 2005, 146(3): 995-1002.
- [35] MEEKER JD, BARR DB, RYAN L, et al. Temporal variability of urinary levels of nonpersistent insecticides in adult men[J]. *J Expo Sci Environ Epidemiol*, 2005, 15(3): 271-281.

(英文编辑: 汪源; 责任编辑: 汪源)