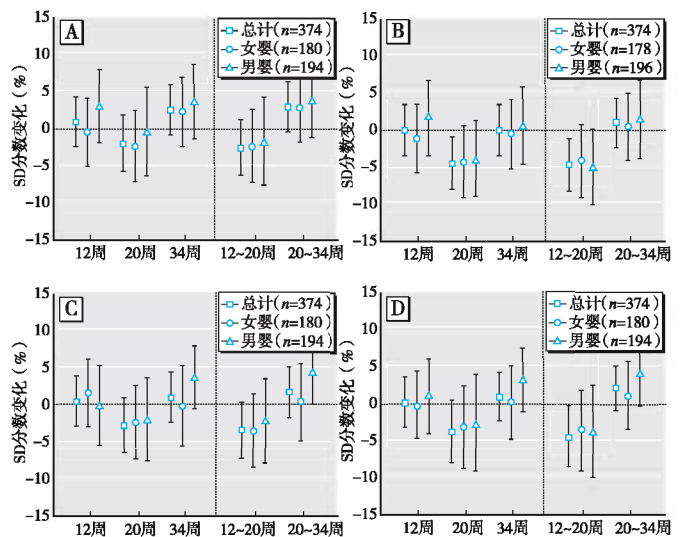


INMA-Sabadell队列中孕期双酚A及邻苯二甲酸酯暴露与胎儿发育的超声测量(续完)

Maribel Casas^{1,2,3}, Damaskini Valvi^{1,2,3}, Ana Ballesteros-Gomez⁴, Mireia Gascon^{1,2,3,5}, Mariana F. Fernández^{3,6,7}, Raquel Garcia-Esteban^{1,2,3}, Carmen Iñiguez^{3,7,8}, David Martínez^{1,2,3}, Mario Murcia^{3,7}, Nuria Monfort⁹, Noelia Luque⁴, Soledad Rubio⁴, Rosa Ventura^{2,9}, Jordi Sunyer^{1,2,3}, Martine Vrijheid^{1,2,3}

暴露于 Σ LMWpM与任何胎儿大小或胎儿发育结局(见补充材料,表8)及所评估的出生结局(表2及补充材料表S7)都没有显著相关性。代谢物MnBP与12~20孕周HC增长降低有显著相关性(-4.88%; 95%CI: -8.36, -1.36),且与EFW增长减低也有显著相关性(-4.32%; 95%CI: -8.33, -0.27)(图3及补充材料表S8)。MnBP与男婴AC(4.29%; 95%CI: 0.01, 8.53)及EFW(4.27%; 95%CI: -0.18, 8.68)增长有相关性,但在女婴中该相关性不显著(AC: 0.39%; 95%CI: -4.76, 5.54; EFW: 1.22%; 95%CI: -3.36, 5.78),差异无统计学意义(交互作用 P 分别为0.21及0.31)(图3)。MnBP与男婴出生体重呈正相关(57g; 95%CI: 3, 110),但女婴中无相关性(11g; 95%CI: -40, 62)(交互作用 $P=0.29$)(见补充材料,表S7)。而且,代谢物MiBP与女婴出生体重较低相关(-73g; 95%CI: -137, -9),但在男婴中不相关(19g; 95%CI: -35, 74)(交互作用 $P=0.08$)(见补充材料,表S6)。个体LMWP代谢物与全体、男婴或女婴中其他出生结局无统计学意义的相关性(见补充材料,表S7)。在所有经初步分析有统计学意义的结果中,只

有MnBP与12~20孕周HC发育的相关性达到了一致性的标准(见补充材料,表S4和S5)。



[注] MnBP, 邻苯二甲酸单丁酯。MnBP水平(经log2转换)每增加1倍的SD分数的平均百分数差异。股骨长模型校正母亲年龄、母亲身高、父亲体重、母亲出生国、母亲教育程度、孕期吸烟情况、产次、分娩季节和孕期尿液中可替宁水平。头围模型校正母亲年龄、母亲身高/体重、父亲体重、母亲教育程度、孕期吸烟情况、产次、出生季节和孕期尿液中可替宁水平。腹围模型校正母亲年龄、母亲身高/体重、父亲体重、母亲出生国、母亲教育程度、孕期吸烟情况、产次、分娩季节和孕期尿液中可替宁水平。胎儿体重估值模型校正母亲年龄、母亲身高、父亲体重、母亲出生国、母亲教育程度、孕期吸烟情况、产次、分娩季节和孕期尿液中可替宁水平。

图3 孕妇尿液中MnBP水平($\mu\text{g/L}$)与所有婴儿、女婴和男婴的胎儿大小和发育参数的校正相关性: 股骨长(A)、头围(B)、腹围(C)和胎儿体重估值(D)

4 讨论

在这个普遍暴露于BPA和邻苯二甲酸酯代谢物的孕妇人群中,我们发现这些混合物与胎儿发育及出生结局不相关。在全体人群中LMWpM MBzP与20~34

[作者单位] 1.Centre for Research in Environmental Epidemiology (CREAL), Barcelona, Spain; 2.Universitat Pompeu Fabra (UPF), Barcelona, Spain; 3.CIBER Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Madrid, Spain; 4.Department of Analytical Chemistry, University of Cordoba, Cordoba, Spain; 5.ISGlobal, Barcelona Centre for International Health Research (CRESIB), Hospital Clínic-Universitat de Barcelona, Barcelona, Spain; 6.Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada (Granada. ibs), University of Granada, Granada, Spain; 7.Foundation for the Promotion of Health and Biomedical Research in the Valencian Region, FISABIO/CSISP, Valencia, Spain; 8.Universidad de Valencia, Valencia, Spain; 9.Hospital del Mar Medical Research Institute (IMIM), Barcelona, Spain

孕周FL增长升高有显著相关性,且在男婴中与出生体重增加有显著相关性,但女婴中无该关联。相反,在全体人群中HMWpM MBzP与12~20孕周HC增长降低有显著相关性,且没有性别差异。该相关性经敏感性分析后仍保持不变,包括对其他污染物进行校正。母亲尿液中BPA及DEHPm的浓度与胎儿期或出生时的发育结局都不相关。

我们研究的人群中孕妇BPA的暴露浓度与其他评估BPA与胎儿发育结局的研究相似(Lee等, 2008; Philippat等, 2014; Snijder等, 2013)。其中两项研究结果显示,产前高浓度BPA暴露与低胎儿发育相关,但这两项研究的样本量都较小[$n=125$ (Lee等, 2008); $n=80$ (Snijder等, 2013)]。并且,此两项研究也没有评估性别差异及其他污染物的影响。在只纳入了男婴的EDEN队列研究中,没有发现BPA与胎儿发育的关联(Philippat等, 2014)。尽管在本研究中我们发现产前BPA暴露与FL、AC及EFW的相关性具有显著的性别差异,但该关联在敏感性分析中都没有达到我们对于稳健性的要求。我们也没有发现BPA与出生时人体测量学指标相关。关于出生结局的流行病学研究也有相悖的结果,部分研究表明人体测量学指标升高(Lee等, 2014; Philippat等, 2012),也有些研究表明人体测量学指标降低(Chou等, 2011; Miao等, 2011)及不相关(Wolff等, 2008)。动物研究中,BPA对胎儿体重增长及骨骼发育的影响也存在不一致性(Agas等, 2013; Kim等, 2001; Somme等, 2009)。在INMA-Sabadell出生队列中,产前BPA暴露与4岁时的腰围及BMI呈正相关,但年龄更小时无此相关性(Valvi等, 2013)。所以,产前暴露于BPA是否在孕期就影响胎儿发育,但其效应会在几年之后才被观察到,需要更加深入的研究(Unüvar和Büyükgöbüz, 2012)。

本研究人群孕妇尿液中邻苯二甲酸酯代谢物的浓度范围与其他评估邻苯二甲酸酯与出生结局的研究相似(Philippat等, 2012; Suzuki等, 2010; Wolff等, 2008)。还有两项研究测量了血中邻苯二甲酸酯母体(非代谢物)的浓度,所以很难与本研究中的浓度进行比较(Huang等, 2014; Zhang等, 2009)。与BPA相同,邻苯二甲酸酯与出生结局的研究结果也存在争议:一项研究结果显示出生时胎儿身长及头围增加(Wolff等, 2008);也有研究提示出生体重、身长及头围降低(Huang等, 2014; Zhang等, 2009);还有研究表示没

有发现暴露与出生结局的相关性(Philippat等, 2012; Suzuki等, 2010)。据我们所知,目前还没有研究评估超声测量参数与邻苯二甲酸酯孕期暴露的关系。我们发现,暴露于高分子量邻苯二甲酸酯代谢物MBzP与20~34孕周胎儿FL发育呈正相关(整个人群),在男婴中出生体重较高,女婴中无相关性。这一结果与毒理学及动物研究一致:暴露于MBzP或母体邻苯二甲酸丁苄酯(BBP)会促进脂肪形成及刺激成骨细胞增生(Agas等, 2013; Hurst和Waxman, 2003)。相反,暴露于低分子量邻苯二甲酸酯代谢物MnBP似乎与孕早期胎儿HC降低呈正相关。Huang等(2014)观察到暴露于邻苯二甲酸二丁酯(DBP)(MnBP的前体)与出生时头围及其他胎儿参数减小相关。Zhang等(2009)测量出生体重并发现低出生体重风险增加与DBP暴露相关,然而,此两项研究都测量了血液中邻苯二甲酸酯的暴露,暴露估值的可信度降低。在啮齿动物中也观察到暴露于DBP后发育迟缓(Marsman, 1995)。在INMA-Sabadell出生队列中,男孩胎儿期暴露于高浓度HMWpM与其出生至7岁间超重和肥胖的风险降低相关,但没有发现与暴露于LMWpM的相关性(Valvi等, 2015a)。与出生体重较低的儿童相比,出生体重较高的儿童在生命的第一年生长更慢,且其在童年或成人期患肥胖的风险更低(Labayen等, 2012)。需要更多的研究来揭示孕期邻苯二甲酸酯暴露对于胎儿及儿童发育的潜在影响。

本研究也存在一些局限性。第一,虽然我们采用了两次孕期BPA或邻苯二甲酸酯测量的平均值,但这些化合物的个体内、日内、日间高变异性说明暴露的错误分类还是无法排除。我们研究结局可能随机出现错误分类,并且很可能削弱相关的强度(Pollack等, 2013)。第二,我们将BPA及邻苯二甲酸酯暴露纳入一个模型中,并得出与胎儿发育及出生结局相关性最强的代谢物是MBzP和MBnP。第三,由于35孕周之后超声检查的次数较少,因此,我们无法评估BPA及邻苯二甲酸酯暴露在孕后期(35~38孕周)对胎儿发育的影响,在此期间,胎儿发育的参数也会发生较大变化(Hindmarsh等, 2002)。第四,相比于未纳入此研究的参与者,纳入此研究的INMA-Sabadell队列参与者大多数为西班牙人,教育程度较高,且社会经济阶级背景也较高。在本研究人群中,教育程度较低和社会经济背景较低者尿液中BPA和邻苯二甲酸酯代谢物的浓度更高(Casas等, 2013; Valvi等, 2015b),且不

良妊娠结局风险更高(de Graaf等, 2013); 所以, 暴露程度最高及敏感性最高的女性本应排除在本研究人群之外。最终, 我们进行了大量暴露与结局的比较, 这可能会混淆我们的结果。

本研究一大优点在于其前瞻性的研究设计及对胎儿参数的反复测量。同时, 我们也在孕早期及孕晚期对500名孕妇BPA及邻苯二甲酸酯进行重复测量。据我们所知, 这是该命题下最大量和广泛的研究。最后, 我们有大量的潜在混杂因素数据。

5 结论

本研究是首次将暴露生物标志重复测量与孕期多种发育参数测量结合起来的研究。虽然邻苯二甲酸酯代谢物MBzP和MnBP与一些胎儿发育参数相关, 但我们也没有发现BPA和邻苯二甲酸酯暴露与胎儿发育相关的一致或有力证据。这些发现还需重复证

明。在某些国家中, BPA及一些邻苯二甲酸酯已经被禁止生产, 或被其BPA类似物BPE或BPF代替, 但这些物质也具有内分泌干扰活性(Rosenmai等, 2014)。由于BPA与邻苯二甲酸酯具有相似的结构和作用机制, 对于其影响的研究将会提高相关儿童健康影响的认识, 也将进一步对其监管提供有效的指南。

(续完)

翻译: 袁亚群; 审校: 金泰康

参考文献(略)

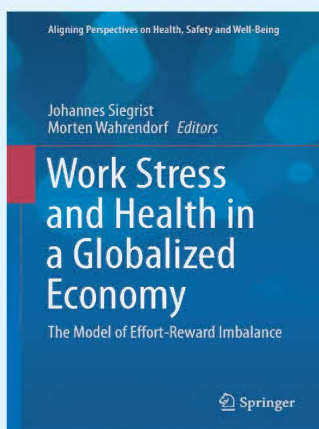
本文原文刊登于EHP杂志, 需要者务必引用英文原文, 详见 Casas M, Valvi D, Ballesteros-Gomez A, et al. Exposure to bisphenol A and phthalates during pregnancy and ultrasound measures of fetal growth in the INMA-Sabadell cohort. Environ Health Perspect, 2016, 124(4): 521-528.

本文原文及参考文献请浏览<http://dx.doi.org/10.1289/ehp.1409190>

(编辑: 汪源; 校对: 陶黎纳)

【告知栏】

新书介绍: *Work Stress and Health in a Globalized Economy*



*Work Stress and Health in a Globalized Economy*一书是由德国杜塞尔多夫大学的Johannes Siegrist教授主编, 该书是由20余位工作压力与健康研究领域的国际知名专家联合撰写, 已于2016年8月由Springer出版社在全球范围内出版发行。

在过去的二三十年间, Johannes Siegrist教授提出的Model of Effort-Reward Imbalance(付出-回报失衡模式)在工作压力与健康关系的研究中应用广泛, 相关成果备受瞩目。基于此模式, *Work Stress and Health in a Globalized Economy*一书回顾总结了在全球化经济的形势下, 雇佣条件、工作环境以及职业紧张对工人健康的影响。该书突出展现了三个新颖之处: (1)目前这方面的研究在欧美国家开展很多, 书中同时也包括了来自一些经济新兴国家和地区的研究成果, 例如日本、中国(该章节由旅德中国学者李健博士撰写)及拉丁美洲; (2)除了常规的研究外, 该书也介绍了目前在工作压力与健康研究领域的最新进展, 例如拓展到生命全程视角, 以及与宏观层面的国家劳动和社会政策相挂钩; (3)关于工作压力的预防和职业健康的促进, 该书从地区、国家以及国际三个层面进行了阐述, 提供了大量翔实的数据。

*Work Stress and Health in a Globalized Economy*一书可供专业学术研究和教学人员学习参考, 也可相关政策制定者提供理论依据。该书目前只出版了英文版, 中文书名可暂译为《全球化经济下的工作压力与健康》。英文版可通过Springer出版社直接购买, 网址: <http://www.springer.com/de/book/9783319329352>; 也可以通过亚马逊购买, 网址: <https://www.amazon.com/Work-Stress-Health-Globalized-Economy/dp/3319329359/>。

(木子 供稿)