

用 HOPE-MED8050 动式染尘控制系统建立大鼠矽肺模型

王晔^{1,2}, 杨茜¹, 程薇波^{1,2}, 梁锐超¹, 薛灵抒¹, 曹莹莹¹

摘要: [目的] 采用动式染尘控制系统建立大鼠矽肺模型。[方法] 40 只 SD 大鼠随机分为 1 d、3 d、7 d、2 周、4 周、8 周、12 周及对照组, 每组 5 只; 大鼠暴露的染尘浓度为 170~190 mg/m³, 每天染尘 2 h, 至各组相应的染尘时间段处死动物(对照组于 12 周末处死), 称量体重与肺脏重量, 计算肺脏系数, 检测肺组织羟脯氨酸(Hyp)含量并对肺组织进行病理组织学观察。[结果] 染尘室浓度稳定持久。肺脏系数随染尘时间延长而逐渐增加; 1 d 组肺组织轻度充血、水肿; 7 d 组血管周围可见较多炎细胞围绕, 以单核细胞和淋巴细胞为主; 2 周组可见肺泡内有红染物及泡沫细胞; 4 周组巨噬细胞呈结节状, 肺泡上皮细胞部分脱落, 少量纤维组织增生; 8 周组纤维性增生更甚, 同时可见肺泡 II 型上皮细胞腺管样增生; 12 周组出现纤维性结节, 而对照组的大鼠肺部无明显异常。肺组织内 Hyp 含量随染尘时间延长而增加。[结论] 采用动式染尘控制系统可建立大鼠矽肺模型。

关键词: 矽肺; 动物模型; 动式染毒

Rats Silicosis Model with Dynamic Inhalation Exposure to Silica Dust by HOPE-MED8050 System
WANG Ye^{1,2}, YANG Xi¹, CHENG Wei-bo^{1,2}, LIANG Rui-chao¹, XUE Ling-shu¹, CAO Ying-ying¹ (1. West China School of Public Health, Sichuan University, Sichuan 610041, China; 2. Food Safety Monitoring and Risk Assessment Key Laboratory of Sichuan Province, Sichuan 610041, China) • The authors declare they have no actual or potential competing financial interests.

Abstract: [Objective] To establish a rat silicosis model by a dynamic silica dust exposure control system. [Methods] Forty SD rats were randomly divided into control group, and 1 d, 3 d, 7 d, 2-week, 4-week, 8-week, and 12-week groups, 5 rats for each group. The rats were exposed to silica dust for 2 h a day in a dynamic control system at the concentration of 170-190 mg/m³. After the exposure, the animals were sacrificed according to the assigned group and the control group rats did after 12 weeks. The body weight and lung weight were recorded to calculate lung/body coefficients. Hydroxy proline (Hyp) in the lung tissue was detected and pathological changes were observed. [Results] The concentration of silica dust in the exposure chamber was maintained stable. The lung coefficient gradually increased with the time of exposure. Mild congestion and edema were observed in the lung tissue in the 1 d group; inflammatory cells around blood vessels were recorded in the 7 d group, most of them were monocytes and lymphocytes. In the 2-week group, red dye and foam cells were found in the alveoli. In the 4-week group, dropped-off alveolar epithelial cells, phagocytes-formed nodules, and a small amount of fibrous tissue hyperplasia were identified. In the 8-week group, more fibrous hyperplasia were observed, plus the gland-like hyperplasia of type II alveolar epithelial cells. Fibrous nodules appeared in the 12-week group, and no abnormality in lung was identified in the control group. The level of Hyp in the lung tissue increased gradually along with the exposure duration to silica dust. [Conclusion] The rats silicosis model could be well established by the dynamic control system.

Key Words: silicosis; animal model; dynamic exposure

尘肺病是我国大陆最严重的职业病, 占职业病报告总例数的 87.42%, 其发病工龄有缩短的趋势, 超过半数的病例分布在中小型企业^[1]。矽肺是尘肺的一种, 因劳动者长期吸入大量游离二氧化硅粉尘而引起的以肺弥漫性纤维化为主的全身性疾病^[2]。2010 年共报告尘肺病新发病例 23 812 例(死亡 679 例),

其中矽肺 9 879 例, 占 41.45%。由于对矽肺确切的发病机制知之不多, 因而目前尚无特效治疗矽肺的方法, 仅能对症治疗相关并发症。为确切了解矽肺的发病机制, 需要一个科学合理的动物模型。而目前, 国内外常用气管内注入建立矽肺模型的方法, 其虽能在短期内造成速发型矽肺模型, 但是从矽肺发病机理和病理学特征而言其并不符合人体矽肺的实际发生过程, 且其实验操作技术要求较高以及会对动物造成损伤和并发症等, 因而并非最理想的矽肺动物模型。也有学者用超声雾化二氧化硅悬浮液让动物吸入来建立矽肺模型, 认为可替代气管内注入模型^[3-4], 但超声雾化很难控制雾化后空气中二氧化硅的浓度, 可重复性差。看来科学合理的矽肺动物模型尚需进一步研究。

[基金项目] 教育部博士点基金(新教师)(编号: 20100181120096); 四川省基础研究项目(编号: 2011JY0019)

[作者简介] 王晔(1973—), 男, 博士, 讲师; 研究方向: 环境医学; E-mail: yellpath007@scu.edu.cn

[作者单位] 1. 四川大学华西公共卫生学院, 四川 610041; 2. 食品安全监测与风险评估四川省重点实验室, 四川 610041

本研究拟采用动式染尘的方式建立大鼠矽肺模型, 以期建立稳定合理且可重复的矽肺动物模型提供思路。实验研究判断动物模型是否成功, 最为直接可靠的依据就是病理形态学变化; 因羟脯氨酸 (Hyp) 是在胶原蛋白中含量丰富, 很多学者也亦将肺组织内 Hyp 的水平变化作为肺纤维化的评判指标之一^[5]。因此, 本研究以病理形态学变化作为判断模型成功的主要依据, 并用 Hyp 为辅助指标。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物 雄性健康 2~3 月龄 SD 大鼠, 体重 185~210 g, 由四川大学华西实验动物中心提供。

1.1.2 主要试剂 石英粉尘: 粒径 <5 μm 占 99.5%, 游离 SiO₂ 为 97% (美国 Sigma 公司产品)。考马斯亮兰, Hyp 试剂盒 (南京建成生物工程研究所提供)。

1.1.3 主要仪器 HOPE-MED 8050 动式染毒控制系统 (天津开发区合普工贸有限公司产品); 721 可见分光光度计, 酶标仪, 千分之一电子天平等。

1.2 方法

1.2.1 动式染毒系统 由两部分组成, 即液体动式染毒系统和固体粉尘染毒系统。本研究用的是固体粉尘染毒系统, 其发生机理为: 粉尘置于一底部有孔的圆柱形容器内, 该容器内有可自动控制转速的旋转搅拌装置, 该容器下紧接一个转速可自动控制的转盘, 转盘上有一个环状的槽, 槽上方接吸尘管的一端, 吸尘管道另一端接入染毒室, 同时与一个进气口紧邻 (染毒室内为负压), 搅拌装置与转盘同时转动 (但转速不一样), 搅拌装置内的粉尘通过小孔达到转盘的槽内, 因染毒室内为负压而被吸入染毒室, 同时由进气口进来的空气将粉尘吹入染毒室, 由于共有 6 个进气口同时进气, 从而使得染毒室内粉尘分布均匀。染毒室的侧壁还有一个采样孔, 外接一自动检测器, 该检测器通过感应染毒室内气流速度, 根据搅拌器的转速和转盘的转速从而计算出染毒室内粉尘浓度。染毒室底端是排气口 (由抽风机将室内空气抽走), 运转时使染毒室内略为负压 (-50 Pa), 排气管先接一多层过滤装置后再经管道到达水池净化后排入外界空气中。控制参数: 染毒室容积 0.3 m³, 柜内温度 20~25 ℃, 湿度 70%~75%, 压力 -50 Pa~+50 Pa, 氧气浓度 20%, 进气流速 7.0~7.5 m³/h, 粉尘进入速度为 2.0~2.5 mL/min, 柜内粉尘质量浓度为 170~190 mg/m³。

1.2.2 模型的建立 选取健康的 40 只雄性大鼠, 适应性喂养一周后, 随机分对照组、1d、3d、7d、2周、4周、8周、12周组, 共

8 组, 每组 5 只。按相应的时间进行动式染尘, 将动物成笼放入染毒室内染尘, 每次放入 3 组动物, 每只动物每天染尘 2 h; 至相应时段处死大鼠, 对照组不染尘, 正常喂养 12 周后处死。

1.2.3 检测指标 处死前称量体重并观察动物的一般状况; 处死后称取肺脏重量, 计算肺脏系数 [肺脏体比 (%) = (肺重 / 体重) × 100]; 取右肺 (取下后即进行全肺组织匀浆) 检测肺组中的 Hyp, Hyp 的检测按试剂说明书进行操作; 取左肺下叶作常规病理切片, 进行苏木精-伊红 (HE) 染色观察, 对典型结节按照五级法描述, 即尘细胞灶、细胞性结节、细胞纤维性结节、纤维细胞性结节、纤维性结节, 其余用直接客观描述; 使用简易偏光装置, 观察肺泡、细支气管或间质内双折光二氧化硅粉尘。

1.2.4 统计分析方法 各组数据以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 用 SPSS 19.0 的软件进行单因素方差分析, 组间两两比较采用 SNK 检验, 并进行直线相关分析和直线回归分析, $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 大鼠临床表现及肺脏系数

与对照组相比, 染尘各组大鼠毛色, 精神、食欲欠佳, 饮水较多。染尘组大鼠随着动式染尘时间的延长, 肺重逐渐增加 (直线回归方程为 $\hat{Y}=0.0836X+1.1925$, $r=0.9889$, $P=0.0000$); 肺脏系数亦随染尘时间的增加呈现出逐渐增加的趋势 (直线回归方程为 $\hat{Y}=0.0144X+0.5645$, $r=0.9798$, $P=0.0000$)。其中 7d 组与 3d 组比较、4 周组与 8 周组比较、8 周组与 12 周组比较, 差异有统计学意义 ($P<0.05$), 见表 1。

表 1 不同时段动式染尘后大鼠脏体比

组别	动物数 (n)	肺重 (g)	体重 (g)	脏体比
对照组	5	1.98 ± 0.66	542.20 ± 45.97	0.37 ± 0.11
1d	5	1.19 ± 0.17	184.60 ± 24.61	0.64 ± 0.12
3d	5	1.35 ± 0.15	195.88 ± 12.50	0.69 ± 0.17*
7d	5	1.48 ± 0.01	205.33 ± 8.38	0.72 ± 0.29*#
2周	5	2.09 ± 0.41#	262.00 ± 39.12	0.79 ± 0.22*
4周	5	3.19 ± 0.69*#	329.20 ± 42.12	0.97 ± 0.28*
8周	5	6.22 ± 0.69*#	470.50 ± 68.50	1.32 ± 0.24*#
12周	5	8.17 ± 1.64*#	456.60 ± 74.89	1.79 ± 0.36*#

[注] 用 SNK 检验, *: 与对照组比较, $P<0.05$; #: 与上一时间段组比较, $P<0.05$ 。

2.2 Hyp 水平变化及病理变化

与正常对照组比较, 肺组织 Hyp 随染尘时间延长而逐渐升高 (直线回归方程为: $\hat{Y}=0.5282X+22.9119$, $r=0.9892$, $P=0.000$)。病理学表现随染毒时间增长而明显, 见表 2。

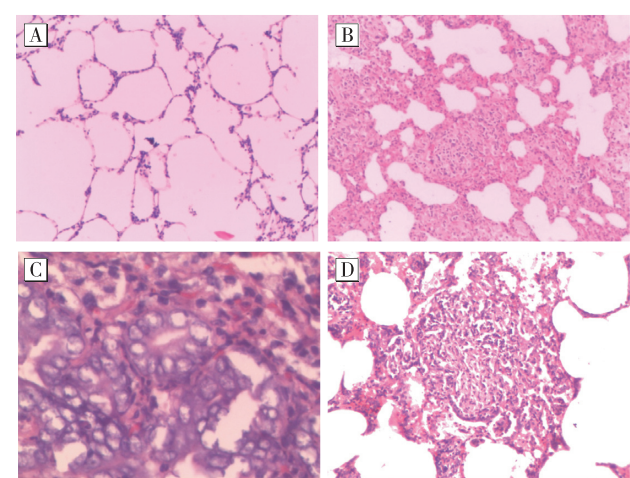
表 2 不同时段动式染尘后大鼠肺重、肺 Hyp 及病理变化

组别	肺重 (g)	Hyp (μg/g)	病理学改变		
			肉眼观	普通显微镜下观	偏光镜下观
对照组	1.98 ± 0.66	21.94 ± 2.17	大鼠双肺呈粉红色, 表面光滑, 弹性好, 质地软	肺组织结构形态正常 (见图 1A)	未见亮白色折光性颗粒或针状物
1d	1.19 ± 0.17	22.94 ± 4.17	双肺体积稍大、苍白, 弹性可	肺间隔较正常对照组增宽、充血, 少量淋巴细胞及单核巨噬细胞浸润; 肺泡壁完整, I 型和 II 型肺泡上皮细胞形态正常, 肺泡内可见少量不规则红细胞, 未见肺泡巨噬细胞浸润	大鼠左肺切片弥散可见少量亮白色具双折光性颗粒物及少许针状物, 分布于细支气管与肺泡内, 大部分贴在细支气管壁和肺泡壁上; 少部分位于肺泡中央区, 分布于细支气管内的针状物长度较肺泡内的略大。这些双折光的物质大多位于细胞外, 仅少量位于巨噬细胞细胞内

续表 2

组别	肺重(g)	Hyp(μg/g)	病理学改变		
			肉眼观	普通显微镜下观	偏光镜下观
3 d	1.35 ± 0.15	23.94 ± 4.62	与 1 d 组相似	稍严重, 尘细胞灶	与 1 d 组相似, 颗粒数目稍多, 巨噬细胞内颗粒增多
7 d	1.48 ± 0.01	25.65 ± 2.57	与 3 d 组相似	稍严重	与 3 d 组相似, 颗粒数目稍多
2 周	2.09 ± 0.41 [*]	31.78 ± 4.39 [*]	与 7 d 组相似, 稍严重	肺组织出现局灶性巨噬细胞浸润, 大部分巨噬细胞内可见粉尘颗粒, 多见于小血管周围及细支气管周围; 肺间质增宽, 肺泡内红染物增加; 部分上皮脱落, 局部肺泡塌陷, 较多巨噬细胞浸润, 可见少量泡沫细胞, 但未见Ⅱ型上皮增生, 也无结节形成	与 7 d 组相似, 但数目稍多
4 周	3.19 ± 0.69 ^{*#}	42.13 ± 5.28 [*]	与 2 周组相似, 稍严重	肺组织内可见较多巨噬细胞浸润, 部分为泡沫细胞; 可见细胞性结节, 以类上皮细胞、淋巴细胞为主(见图 1B)	除 2 周组相似外, 另在肺间隔内可观察到亮白色颗粒或短针; 部分位于巨噬细胞内
8 周	6.22 ± 0.69 ^{*#}	48.59 ± 8.73 [*]	双肺体积大、苍白, 表面可见出血点, 质地较硬, 弹性差, 有时可触及硬性结节	满肺可见弥漫性巨噬细胞肺浸润, 肺泡内见较多红染物, 肺泡上皮细胞重度脱落, 肺泡塌陷, 可见大量泡沫细胞, Ⅱ型肺泡上皮增生明显, 高柱状, 甚至呈腺管样(图 1C); 可见成纤维细胞增生, 形成细胞纤维性结节	与 4 周组相似, 另在偶尔在小血管内也发现亮白色颗粒或细短针状物
12 周	8.17 ± 1.64 ^{*#}	68.26 ± 9.61 [*]	与 8 周组相似, 但程度更严重	出现纤维结节(见图 1D)	与 8 周组相似, 亮白色颗粒或细短针状物数目更多

[注] 用 SNK 检验, * : 与对照组比较, $P < 0.05$; # : 与上一时间段组比较, $P < 0.05$ 。



[注] A : 对照组; B : 4 周组; C : 8 周组; D : 12 周组。
图 1 不同时段动式染尘后大鼠肺组织(HE 染色, × 100; 图 1C × 400)

3 讨论

建立动物疾病或损伤模型的意义在于最大程度地模仿致病因素引发疾病或损伤的病理过程。因此判断动物模型优劣的决定因素在于与人体实际患病的近似程度。矽肺系因通过呼吸道吸入游离二氧化硅粉尘而致病, 必然会出现一定的临床表现和病理形态学改变, 并可能出现功能异常和代谢异常, 其中病理改变最为客观、直接、可靠, 是迄今为止临床诊断的“金标准”。因此, 理想的矽肺模型可在动物身上观察到如下四个方面的内容: (1) 在肺内观察到或检测出二氧化硅粉尘; (2) 出现一定的病理形态学改变, 即早期以巨噬细胞浸润为特征的肺泡性炎, 随染尘时间延长, 出现纤维组织增生, 有结节性和弥漫性两种形态, 可能同时或分别出现; (3) 出现一定的代谢异常或损伤指标; (4) 一定的临床表现或功能异常^[6-7]。

本研究表明, 染尘各组大鼠毛色、精神、食欲欠佳, 说明实验大鼠在该动式染尘系统中因吸入二氧化硅粉尘而对其健

康产生影响, 即出现一定的临床表现。同时, 我们发现肺脏器系数随染尘时间延长呈增加, 特别是 8 周后增加显著, 肺脏器系数增加说明肺重的增加大于体重的增加。肺脏器系数的增加有两方面的因素, 即一方面吸入的粉尘本身具有一定的重量, 偏光显微镜下可见二氧化硅粉尘所占整个视野面积甚微, 因而不是肺重增加的主要因素; 另一方面吸入的粉尘可以引起炎症反应, 渗出增多及纤维组织增生, 肺的重量增加的主要因素。本研究中发现肺泡内的红染物, 可能为炎症反应引起的渗出物, 这与前人的研究基本一致^[8]。组织学观察显示染尘后 2 周内, 肺泡间隔增宽, 肺泡和肺间质内充满炎症细胞。说明吸入二氧化硅粉尘后产生炎症反应, 主要是肺间隔因炎症细胞浸润增宽, 而肺泡上皮细胞正常, 肺泡内少量渗出, 此时的炎症主要为间质性肺炎。2 周后肺泡腔内出现红染物, 巨噬细胞逐渐增多, 肺泡上皮细胞脱落, Ⅱ型肺泡上皮细胞代偿性增生, 肺间隔增宽伴有纤维母细胞增生; 4 周组可见局部大片肺组织有巨噬细胞浸润, 部分尘细胞聚集成结节; 8 周时Ⅱ型肺泡上皮细胞呈腺管样增生, 12 周时出现纤维性结节。以上病理形态学改变表明矽肺病变呈进行性加重, 符合人体矽肺的特点, 我们发现 4 周以内病变以渗出性炎症的表现为主, 与周效宝^[6]的研究基本一致, 而 4 周以后主要以纤维组织增生及纤维结节形成成为主要病理改变, 与李永强等^[7]用犬做模型的病理学改变基本一致。偏光显微镜下早期发现肺内有亮白色颗粒物及少许针状物, 随染尘时间延长而有增加的趋势, 且肺泡内的针状物长度较细支气管内者短, 这是因为细支气管内径较肺泡管大的缘故因, 也说明了病理改变系吸入二氧化硅粉尘所致。另外随染尘的继续, 在肺泡间隔内也发现亮白色颗粒, 甚至偶尔在血管内亦可见到, 这可能系这些颗粒物被巨噬细胞吞噬后游走进入肺间隔, 巨噬细胞死亡后遗留在肺间隔内, 或随淋巴回流入血。

此外, 本研究还检测了反映肺纤维化的 Hyp, 发现染尘 2 周以上组动物肺内 Hyp 含量逐渐增加, 这与病理组织学变化基本一致, 支持黎希等^[9]的研究。从基本病变来看, 本研究所建

模型符合人体矽肺的病理改变的一般规律。至于矽肺的发病机制尚未完全明了,目前一般认为系矽尘被吸入肺内后,由肺内巨噬细胞吞噬,而二氧化硅表面的矽烷醇基团与其次级溶酶体膜上脂蛋白形成氢链,从而改变膜的通透性,使膜裂解,水解酶被释放入胞浆,使线粒体受损害,促使肺泡巨噬细胞崩解死亡,其崩解产物激活成纤维细胞生长因子和激活因子促使成纤维细胞大量增生^[10]。本研究亦可看到2周后肺泡腔内有较多巨噬细胞,随着染尘时间的延长,炎性渗出物逐渐增多,肺泡内逐渐出现泡沫细胞,可认为这些泡沫细胞系巨噬细胞吞噬脂质后转变而来,支持CASTRANOVA等人的研究^[11]。

HOPE-MED8050 动式染尘控制系统具有灵活自如的调控电路,搅拌装置和转盘的转速可精确调控,数据准确;由于有多个进气系统,使得染尘室内粉尘分布均匀,因而受试环境具有持久的稳定性,可随时观察并记录相关参数。此外,该系统操作安全、方便、易清洗,染尘空间较大,达0.3 m³,因而用该系统可以稳定可靠地建立小型实验动物矽肺模型。

综上所述,用动式染尘控制系统可以建立起较为理想的矽肺模型,其优点在于该动式染尘系统可设定一定的粉尘浓度,且由动物自行吸入,属无创性动物模型,且操作简单。但该设备属大型仪器,价格较高,仅适合于高校或大型研究所或企业研究用。

·作者声明本文无实际或潜在的利益冲突。

参考文献:

- [1] 欧文. 卫生部通报2010年职业卫生防治工作情况和2011年重点工作[J]. 安全与健康, 2011, 7(13): 31.
- [2] 牛侨. 职业卫生与职业医学[M]. 2版. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2007: 197-202.
- [3] LAKATOS HF, BURGESS HA, THATCHER TH, et al. Oropharyngeal aspiration of a silica suspension produces a superior model of silicosis in the mouse when compared to intratracheal instillation[J]. Exp Lung Res, 2006, 32(5): 181-199.
- [4] 谷仿丽, 陈乃富, 鲁山, 等. 矽肺大鼠模型的动态研究[J]. 海峡药理学, 2009, 21(7): 65-67.
- [5] 秦孝发, 刘世杰. 石英染尘大鼠早期肺灌洗液细胞中羧脯氨酸等指标变化[J]. 中华预防医学杂志, 1994, 28(2): 88-90.
- [6] 周效宝, 张玮, 王瑞, 等. 染矽尘大鼠早期肺组织病理变化观察[J]. 工业卫生与职业病, 2012, 38(1): 4-8.
- [7] 李永强, 栗永萍, 李蓉, 等. 建立矽肺犬动物模型的实验研究[J]. 第三军医大学学报, 2012, 34(12): 1189-1191.
- [8] 魏茂提, 王世鑫, 张国辉, 等. 染矽尘大鼠肺脏器系数和肺胶原含量的变化[J]. 工业卫生与职业病, 2001, 27(6): 351-353.
- [9] 黎希, 辛建保, 彭清, 等. 沙利度胺对矽肺大鼠肺组织中羧脯氨酸及FIZZ1表达的影响[J]. 中国工业医学杂志, 2009, 22(5): 332-335.
- [10] LANGLEY RJ, MISHRA NC, PEÑA-PHILIPPIDES JC, et al. Granuloma formation induced by low-dose chronic silica inhalation is associated with an anti-apoptotic response in Lewis rats[J]. J Toxicol Environ Health A, 2010, 73(10): 669-683.
- [11] CASTRANOVA V, PORTER D, MILLECCHIA L, et al. Effect of inhaled crystalline silica in a rat model: time course of pulmonary reactions[J]. Mol Cell Biochem, 2002, 234-235(1/2): 177-184.

(收稿日期: 2012-12-20)

(英文编审: 金克峙; 编辑: 洪琪; 校对: 王晓宇)

【EHP 专栏】

产前和产后双酚 A 暴露和童年体质指数

Kim G. Harley, Raul Aguilar Schall, Jonathan Chevrier, Kristin Tyler, Helen Aguirre, Asa Bradman, Nina T. Holland, Robert H. Lustig, Antonia M. Calafat, Brenda Eskenazi

摘要: [背景] 双酚 A(BPA)是一种广泛使用的内分泌干扰化学物,与啮齿类动物体重增加和脂肪沉积有关联。

[目的] 在CHAMACOS纵向队列的9岁儿童组($n=311$)中,研究产前和产后尿BPA浓度与体质指数(BMI)、腰围、体脂肪率和肥胖间的关联。[方法] 采集母亲怀孕期间现场收集的两次尿样以及5岁和9岁儿童的尿样,测量BPA浓度。[结果] 产前尿BPA浓度与9岁女孩BMI降低有关联,但在男孩中无此关联。在女孩中,位于产前BPA浓度最高的三分位数与BMI z 分值降低($\beta=-0.47$, 95%CI: $-0.87\sim-0.07$)和体脂肪率降低($\beta=-4.36$, 95%CI: $-8.37\sim-0.34$)有关联;与位于最低三分位数组的女孩相比,超重/肥胖的风险下降[比值比(OR)=0.37, 95%CI: 0.16~0.91]。这些发现在青春前期前的女孩中最强。5岁时的尿BPA浓度与5岁或9岁时任何人体测量学参数没有相关性,在9岁时的BPA浓度与男孩和女孩9岁时的BMI、腰围、脂肪量、超重/肥胖呈正相关。[结论] 本研究的发现与其他横断面研究相一致,9岁时尿BPA浓度较高与9岁时肥胖增加相关联。然而,母亲怀孕期间BPA浓度增加与他们的女儿9岁时BMI、体内脂肪和超重/肥胖降低有关联。

关键词: 双酚 A; BMI; CHAMACOS; 儿童; 肥胖

原文详见 *Environmental Health Perspectives*, 2013, 121(4): 514-520.