

论著 文章编号:1004-9231(2022)07-0623-06

· 健康危害因素监控 ·

典型邻苯二甲酸酯类物质暴露与孕期雌激素稳态的联系

吴琳媛¹, 杨紫宸², 宣栋樑¹, 王国平², 田婧¹, 王溢², 韩明慧², 王和兴², 彭谦¹, 姜庆五²

1. 上海市嘉定区疾病预防控制中心, 上海 201899; 2. 复旦大学公共卫生学院, 上海 200032

摘要:

【目的】研究孕妇 2 种典型邻苯二甲酸酯类化合物(PAEs)[邻苯二甲酸二正丁基酯(DBP)和邻苯二甲酸二(2-乙基己基)酯(DEHP)]暴露与雌激素稳态之间的关系。【方法】2021 年,在将上海市嘉定区分为东、西、南、北、中 5 个地理区域后,从每个区域随机选取全孕期孕妇,共抽取 151 名孕妇,进行问卷调查,采集孕妇孕早、中和晚期随机尿样。采用超高效液相色谱串联四级杆飞行时间质谱法分析尿液中 1 种 DBP 代谢产物[邻苯二甲酸单丁基酯(MBP)]、2 种 DEHP 代谢产物[邻苯二甲酸单乙基己基酯(MEHP)和邻苯二甲酸单(2-乙基-5-氧己基)酯(MEOHP)]和 3 种雌激素[雌酮(E_1)、17 β -雌二醇(E_2)、雌三醇(E_3)]。在 PAEs 代谢产物水平和雌激素浓度经自然对数转换后,应用多元线性回归校正潜在混杂因素,分析 PAEs 代谢产物水平与雌激素浓度的关系。【结果】孕妇尿液中 3 种 PAEs 代谢产物检出率超过 98%。MBP、MEHP、MEOHP 肌酐校正浓度中位数分别为 5.18、0.59、4.23 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 。在全孕期孕妇中,MEOHP 与 E_1 呈正相关($\beta=0.450$, 95%CI: 0.057~0.844); MBP 与 E_3 呈正相关($\beta=0.250$, 95%CI: 0.034~0.465)。按孕期分层后,孕早期时,MBP 与 E_3 呈正相关($\beta=0.428$, 95%CI: 0.103~0.752); 孕中期时,MEOHP 与 E_1 呈正相关($\beta=0.734$, 95%CI: 0.130~0.752),并在孕晚期时与 E_1 呈正相关趋势($\beta=0.744$, 95%CI: -0.140~1.629)。此外,MEHP 在孕中期与 E_1 呈负相关趋势($\beta=-0.498$, 95%CI: -1.063~0.066); MEOHP 在孕晚期与 E_2 ($\beta=0.628$, 95%CI: -0.101~1.356)呈正相关趋势。【结论】PAEs 暴露可能干扰孕期雌激素稳态,而且在不同孕期存在差异。鉴于本研究为横断面研究,需要更多研究验证该发现。

关键词: 邻苯二甲酸酯; 雌激素; 雌激素稳态; 孕妇; 孕期

中图分类号: R173

文献标志码: A

DOI: 10.19428/j.cnki.sjpm.2022.22030

引用格式: 吴琳媛,杨紫宸,宣栋樑,等.典型邻苯二甲酸酯类物质暴露与孕期雌激素稳态的联系[J].上海预防医学,2022,34(7):623-628.

Effect of exposure to typical phthalate esters on estrogen homeostasis during pregnancy

WU Linying¹, YANG Zichen², XUAN Dongliang¹, WANG Yuanping², TIAN Jing¹, WANG Yi², HAN Minghui²,
WANG Hexing², PENG Qian¹, JIANG Qingwu²

1. Jiading District for Disease Control and Prevention, Shanghai 201899, China; 2. School of Public Health, Fudan University, Shanghai 200032, China

Abstract: [Objective] To study the relationship between the exposure to two kinds of phthalate esters (PAEs) [Di-*N*-butyl phthalate, (DBP) and Di-(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP)] and estrogen homeostasis in pregnant women. [Methods] In 2021, we classified the Jiading District of Shanghai into five geographical areas, east, west, south, north and central. A total of 151 pregnant women from each area were selected for questionnaire survey, with random urine samples during first, second, and third trimesters collected. A DBP metabolite [Mono-*N*-butyl phthalate (MBP)] and two DEHP metabolites [Mono(2-ethylhexyl) phthalate (MEHP), Mono(2-ethyl5-oxohexyl) phthalate, (MEOHP)] and three estrogens [estrone (E_1), 17 β -estradiol (E_2), and estriol (E_3)] in urine were determined by ultra-performance liquid chromatography tandem quadrupole time-of-flight mass spectrometry. After a natural logarithmic transformation of PAEs metabolite levels and estrogen concentration, multivariable linear regression was used to control potential confounders and determine the relationship between PAEs metabolite levels and estrogen concentration. [Results] The detection rates of three PAEs metabolites in urine of pregnant women were more than 98%. The median corrected concentrations of MBP, MEHP and MEOHP were 5.18, 0.59 and 4.23 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, respectively. During the whole pregnancy, MEOHP was positively correlated with E_1 ($\beta=0.450$, 95%CI: 0.057~0.844), and MBP was positively correlated with E_3 ($\beta=0.250$, 95%CI: 0.034~0.465). Stratified by trimesters, MBP was positively correlated with E_3 in the first trimester ($\beta=0.428$, 95%CI: 0.103~0.752). MEOHP was positively correlated with E_1 in the second trimester ($\beta=0.734$, 95%CI: 0.130~0.752), and had a positive trend with E_1 in the third trimester ($\beta=0.744$, 95%CI: -0.140~1.629). In addition, MEHP had a negative correlation with E_1 in the second trimester ($\beta=-0.498$, 95%CI: -1.063~0.066). MEOHP had a positive correlation trend with E_2 ($\beta=0.628$, 95%CI: -0.101~1.356) in the third trimester. [Conclusion] PAEs exposure may interfere with estrogen homeostasis during pregnancy and differs by trimesters. Given the cross-sectional nature of this study, it warrants further study to validate the findings.

Keywords: phthalate; estrogen; estrogen homeostasis; pregnant woman; pregnancy

邻苯二甲酸酯类化合物(phthalate esters,PAEs)是 产中。由于其与塑料大分子聚合物结合不牢固,PAEs 使用量最大的增塑剂,被广泛用于各种塑料制品的生 易从塑料中溶出,从而污染食品和环境^[1]。进入人体

【基金项目】国家自然科学基金(82073638)

【作者简介】吴琳媛,女,硕士,主管技师;研究方向:理化检验技术及其在公共卫生领域的应用;E-mail: 310516300@qq.com。

杨紫宸,女,硕士在读;研究方向:食品安全;E-mail: 21211020152@m.fudan.edu.cn。并列第一作者

【通信作者】彭谦,E-mail: peng59991569@163.com;王和兴,E-mail: wanghexing@fudan.edu.cn。并列通信作者

的PAEs可被肝脏快速代谢形成单酯,而且与葡萄糖醛酸结合,随尿液及粪便排出体外,故可通过检测尿液中PAEs代谢产物估计人体PAEs暴露水平^[2]。为避免环境PAEs本底污染的影响,大部分人群研究均以其代谢产物作为暴露生物标志。当前流行病学调查显示我国儿童、成人和孕妇均广泛暴露多种PAEs^[3],其中以邻苯二甲酸二正丁基酯(di-*N*-butyl phthalate, DBP)和邻苯二甲酸二(2-乙基己基)酯[di-(2-ethylhexyl)phthalate, DEHP]暴露水平较高^[4]。

孕期雌激素稳态是指能够维持正常妊娠和胎儿生长,对孕妇与子代健康不产生有害影响的孕期雌激素水平相对稳定状态^[5]。雌激素包括一系列有类固醇结构的化合物,其中典型雌激素是雌酮(E₁)、17β-雌二醇(E₂)和雌三醇(E₃)^[5]。雌激素稳态失衡可导致多种不良妊娠结局和子代疾病,如妊娠期高血压、子痫前期、早产、胎儿生长受限、胎儿生殖器发育异常、低出生体重、子代代谢紊乱等^[5-8]。PAEs是潜在的环境内分泌干扰物(EDCs),可通过干扰雌激素稳态,影响孕妇和子代健康^[9]。目前已有研究报道孕期PAEs暴露可能与多种不良妊娠结局与子代疾病有关,例如妊娠期子痫前期、妊娠期子宫出血、妊娠期糖尿病、胎儿生长受限、儿童肥胖、儿童哮喘和儿童性早熟等^[1,10-11]。

尿液中雌激素不存在稳态调节作用,是机体排泄雌激素的主要途径^[12]。当机体雌激素稳态受到干扰时,雌激素稳态调节机制可维持体内雌激素水平不发生明显变化,如血清雌激素,但尿液中雌激素水平可明显改变^[12]。目前关于PAEs暴露与孕期雌激素稳态关系的研究报道有限,且结果并不一致,内容多与血液中雌激素的关系^[13-14]。DBP和DEHP是人群主要暴露的PAEs,在一定程度上可代表PAEs的暴露状况^[4]。DBP的主要代谢产物为邻苯二甲酸单丁基酯(mono-*N*-butyl phthalate, MBP),DEHP的主要代谢物为邻苯二甲酸单乙基己基酯[mono(2-ethylhexyl) phthalate, MEHP]和邻苯二甲酸单(2-乙基-5-氧己基)酯[mono(2-ethyl-5-oxohexyl) phthalate, MEOHP]等^[3]。为此,本研究基于社区选择上海市嘉定区孕妇为研究对象,进行问卷调查,检测尿液中MBP、MEHP和MEOHP以及3种雌激素E₁、E₂和E₃的浓度,探究孕期PAEs暴露与雌激素稳态间的关系。

1 对象与方法

1.1 研究对象

本研究依托于2021年上海市嘉定区人群碘营养状况监测项目。该项目得到复旦大学公共卫生学院伦

理委员会批准,且所有研究对象均提供书面知情同意书。该调查以上海市嘉定区连续居住时间超过12个月的孕妇为研究对象。首先将嘉定区按照东、西、南、北、中划分为5个抽样片区后,从每个片区各随机抽取1个街道(镇)。从每个街道(镇)选择约30名孕妇,进行问卷调查和随机尿样采集,其中孕早期(0~12周)、孕中期(13~27周)和孕晚期(28周及以后)孕妇各占1/3。本研究共选择151名孕妇,其中孕早、中、晚期孕妇人数分别为54、52、45人。

1.2 问卷调查

经过培训的调查人员采用自编调查问卷,对孕妇进行面对面调查。问卷内容包括年龄、文化程度、职业、收入、吸烟状况、二手烟接触状况和孕周等基本信息。在问卷调查完成后,立即检查问卷编号、调查内容等是否完整清楚。对于出现问题的问卷,尽快弥补纠正。

1.3 尿样采集

经过培训的调查人员给每位孕妇发放尿样采集瓶、采集杯、试管架等采样设备以及采样指南,解释采样方法,由孕妇自己完成中段随机尿液采集。采集尿样时,需要避免孕妇大量饮水后憋尿造成的尿液稀释。在尿样采集后,立即检查标签是否清楚准确,检查尿量是否达到10 mL。对于不满足要求的尿样,尽快重新采集。合格尿样尽快冷藏运输至实验室,置于-20℃冷冻保存直至分析。

1.4 尿液中肌酐检测

按照WS/T 98—1996《尿中肌酐反相高效液相色谱测定方法》^[15],进行尿肌酐检测。取0.05 mL尿样,用流动相稀释定容至10 mL,涡旋混合均匀,经0.45 μm微孔滤膜过滤后,采用配备二极管阵列检测器的高效液相色谱仪(Agilent 1200,美国Agilent公司)分析,外标法定量。每批尿样分析时均制备1份纯水空白和1份加标尿样以进行质量控制。纯水空白中均未检测出背景杂质干扰。尿样加标回收率在99%~103%,精密密度为2%。

1.5 尿液中PAEs代谢产物和雌激素检测

采用超高效液相色谱串联四级杆飞行时间质谱法(UPLC-Q/TOF MS)(SYNAPT G2,美国Waters公司)检测尿液中3种PAEs代谢产物(MBP、MEHP和MEOHP)和3种雌激素(E₁、E₂和E₃)^[16]。取1 mL尿液,加入3种PAEs代谢产物同位素内标(MBP-d₄、MEHP-d₄和MEOHP-d₄)和2种雌激素同位素内标(E₂-d₃和E₃-d₃)后,用β-葡萄糖醛酸酶水解尿样。采用HLB固相萃取小柱(150 mg/6 mL,美国Waters公司)对水解的尿样进

行净化后,使用 UPLC-Q/TOF MS 分别检测 PAEs 代谢产物和雌激素。PAEs 代谢产物和雌激素均采用反相 C₁₈ 色谱柱分离和阴离子质谱模式下检测,但 PAEs 检测采用的流动相为含有乙酸(0.1%)的乙腈和水,而雌激素检测采用的流动相为乙腈和水。基于保留时间和精确分子量,进行 PAEs 代谢产物和雌激素的定性分析。采用同位素内标标准曲线法定量。基于 3 倍信噪比计算的 PAEs 代谢产物和雌激素检出限(LOD)在 0.2~1.5 μg·L⁻¹。为监测分析质量,每批尿样分析时均同时制备 2 份纯水空白和 2 份加标尿样。纯水空白中均未检测出背景杂质干扰。尿样加标回收率在 76%~106%,精密度在 6%~11%。

1.6 统计分析

采用 SPSS 26.0 软件进行统计分析。为调整尿液稀释度,使用尿肌酐浓度对尿 PAEs 及尿雌激素浓度进行校正: $C_{校正}=C_{PAEs}/C_{Cr}$,式中: $C_{校正}$ 为校正浓度,μg·g⁻¹; C_{PAEs} 为尿 PAEs 浓度,μg·L⁻¹; C_{Cr} 为尿肌酐浓度,g·L⁻¹。使用 LOD/√2 作为小于 LOD 的代替值。以中位数及四

分位数区间对 PAEs 代谢产物和雌激素浓度进行描述性分析,并使用频数和构成比描述分类资料。由于 PAEs 代谢产物和雌激素浓度资料呈偏态分布,故对其进行自然对数转换后,进行不同组别间的方差分析。纳入年龄、孕期、文化程度、职业、收入、二手烟接触情况等一般人口学信息作为协变量,采用多元线性回归分析尿 PAEs 与雌激素水平间的关系。

2 结果

2.1 孕妇基本特征

本研究共调查 151 名孕妇,年龄最小为 20 岁,最大为 44 岁,平均年龄 29.7 岁。大专及以上学历文化程度者共 101 人,占 66.9%。从事家务劳动或待业者有 53 人,占 35.1%。88 名孕妇在怀孕期间不曾接触过二手烟,63 名孕妇在孕期内不同程度接触过二手烟。家庭年收入在 150 000 元以下、150 000~250 000 元和 250 000 元以上的人数分别为 39(25.8%)、71(47.0%)和 41(27.2%)。见表 1。

表 1 孕妇基本特征与尿液中肌酐校正 PAEs 代谢产物的关系

Table 1 Relationship between basic characteristics of pregnant women and corrected creatinine PAEs metabolites in urine

基本特征 Basic characteristics	孕妇 ^a Pregnant women ^a	PAEs		
		MBP ^a	MEHP ^a	MEOHP ^a
年龄/岁 Age/years				
<30	72(47.7)	5.05(4.66)	0.51(0.55)	4.71(3.86)
≥30	79(52.3)	4.73(5.82)	0.56(0.76)	4.34(4.84)
P 值 ^b P value		0.761(0.200)	0.659(0.110)	0.968(0.727)
孕期 Pregnancy				
孕早期 First trimester	54(35.8)	5.05(4.76)	0.67(0.55)	5.33(3.27)
孕中期 Second trimester	52(34.4)	4.07(4.71)	0.51(0.61)	4.02(3.96)
孕晚期 Third trimester	45(29.8)	5.10(6.60)	0.50(0.62)	4.35(6.05)
P 值 ^b P value		0.154(0.009)	0.482(0.590)	0.868(0.126)
文化程度 Educational level				
大专及以上 College and above	101(66.9)	3.83(4.84)	0.54(0.59)	4.23(4.07)
大专以下 Less than college	50(33.1)	7.19(7.03)	0.55(0.60)	4.82(4.47)
P 值 ^b P value		0.074(0.061)	0.657(0.832)	0.505(0.177)
职业 Occupation				
家务或待业 Housework or unemployed	53(35.1)	5.74(4.74)	0.59(0.69)	6.25(5.26)
其他 Else	98(64.9)	4.62(5.22)	0.53(0.57)	4.01(3.77)
P 值 ^b P value		0.114(0.727)	0.180(0.644)	0.014(0.041)
是否接触二手烟 Exposure to passive smoking				
否 No	88(58.3)	5.58(5.46)	0.59(0.57)	4.57(4.91)
是 Yes	63(41.7)	3.72(4.58)	0.52(0.63)	4.19(3.87)
P 值 ^b P value		0.149(0.056)	0.959(0.470)	0.478(0.065)
家庭收入/元 Family incomes/yuan				
<150 000	39(25.8)	7.10(7.19)	0.54(0.65)	5.82(4.43)
150 000~	71(47.0)	4.44(4.28)	0.54(0.56)	4.23(3.87)
>250 000	41(27.2)	3.78(5.47)	0.62(0.65)	4.37(4.60)
P 值 ^b P value		0.208(0.237)	0.987(0.708)	0.457(0.799)
合计 Total	151	5.00(5.18)	0.54(0.59)	4.37(4.23)

【注】a: 括号外为未校正质量浓度中位数(μg·L⁻¹), 括号内为尿肌酐校正中位数(μg·g⁻¹); b: 括号外为经自然对数转化的未校正的 PAEs 代谢产物的方差分析 P 值, 括号内为经自然对数转化的校正的 PAEs 代谢产物的方差分析 P 值。

[Note] a: crude median concentration, μg·L⁻¹ (adjusted with median concentration, μg·g⁻¹); b: ANOVA of uncorrected PAEs metabolites transformed by natural logarithm (ANOVA of corrected PAEs metabolites transformed by natural logarithm).

2.2 尿液中PAEs浓度水平

所有孕妇尿液中MBP、MEHP和MEOHP的检出率均高于98%,未校正浓度中位数分别为5.00、0.54、4.37 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$,而肌酐校正浓度中位数分别为5.18、0.59、4.23 $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ 。按孕期分层后,孕妇尿液中MBP的肌酐校正浓度在孕早、中、晚期分别为4.76、4.71、6.60 $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$;方差分析显示,孕晚期与孕早、中期MBP浓度存在差异,而此种差异在MEHP、MEOHP的结果中并未出现。对一般情况进行方差分析显示,文化程度为大专以下、不接触二手烟的孕妇与文化程度为大专及以上、接触二手烟的孕妇相比,尿液中MBP浓度更高;进行家务工作、不接触二手烟的孕妇与其他类型工作、接触二手烟的孕妇相比,尿液中MEOHP浓度更高。见表1。

2.3 尿液中雌激素浓度水平

E_1 、 E_2 和 E_3 在孕妇尿液中全部检出。经肌酐校正后,所有孕妇中 E_1 、 E_2 和 E_3 的检出范围分别为0.28~414.06、0.06~177.00和0.62~2 145.03 $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$,中位浓度分别为39.10、20.23、129.59 $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ 。孕早、中、晚期孕妇尿液中 E_1 、 E_2 和 E_3 浓度中位数均呈现上升趋势。见表2。

2.4 全部孕妇尿液中PAEs代谢产物与雌激素的关系

将偏态分布的尿液中PAEs代谢产物和雌激素肌酐校正浓度数据进行对数转换后,以雌激素浓度为因变量,PAEs代谢产物为自变量,进行多重线性回归分

表2 按孕期分层的孕妇尿液中雌激素浓度分布情况(N=151)

Table 2 Estrogen concentration in urine of pregnant women stratified by trimesters (N=151)

孕期 Trimesters	E_1	E_2	E_3
孕早期(n=54) First trimester(n=54)	20.74(15.98)	13.60(8.61)	47.62(30.79)
孕中期(n=52) Second trimester(n=52)	56.89(75.64)	30.14(31.28)	380.22(283.03)
孕晚期(n=45) Third trimester(n=45)	56.86(93.96)	29.75(36.60)	392.85(571.88)

【注】括号外为未校正中位浓度($\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$),括号内为校正中位浓度($\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$)。

[Note] Crude median concentration, $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ (adjusted with median concentration, $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$).

析。在校正协变量后,MBP与 E_3 呈正相关趋势($\beta=0.250, 95\%CI:0.034\sim0.465$);MEOHP与 E_1 呈正相关趋势($\beta=0.450, 95\%CI:0.057\sim0.844$)。见表3。

2.5 按孕期分层的孕妇尿液中PAEs代谢产物与雌激素的关系

在校正协变量后,MBP在孕早期与 E_3 呈正相关($\beta=0.428, 95\%CI:0.103\sim0.752$),MEOHP在孕中期与 E_1 呈正相关($\beta=0.734, 95\%CI:0.130\sim1.337$),在孕晚期与 E_1 呈正相关($\beta=0.744, 95\%CI:-0.140\sim1.629$),这些关联与上述全孕期结果一致。与全孕期结果相比,按孕期分层后发现MEHP在孕中期与 E_1 呈负相关($\beta=-0.498, 95\%CI:-1.063\sim0.066$);MEOHP在孕晚期与 E_2 呈正相关($\beta=0.628, 95\%CI:-0.101\sim1.356$)。见表4。

表3 孕妇尿液中经自然对数转化的PAEs代谢产物与雌激素浓度的多元线性回归分析

Table 3 Multivariable linear regression of natural logarithmic transformed PAEs metabolites and estrogen concentration in urine of pregnant women

代谢产物 Metabolite	统计模型 Models	LnE_1		LnE_2		LnE_3	
		$\beta(95\%CI)$	P值 P value	$\beta(95\%CI)$	P值 P value	$\beta(95\%CI)$	P值 P value
LnMBP	未校正模型 ^a Crude model ^a	0.028(-0.194~0.251)	0.801	0.004(-0.179~0.187)	0.968	0.500(0.229~0.771)	<0.001
	校正模型 ^b Adjusted model ^b	-0.123(-0.326~0.079)	0.231	-0.118(-0.286~0.050)	0.168	0.250(0.034~0.465)	0.024
LnMEHP	未校正模型 ^a Crude model ^a	-0.449(-0.851~-0.047)	0.029	-0.237(-0.567~0.093)	0.157	-0.391(-0.880~0.097)	0.115
	校正模型 ^b Adjusted model ^b	-0.208(-0.577~0.161)	0.267	-0.087(-0.393~0.219)	0.576	-0.171(-0.564~0.222)	0.391
LnMEOHP	未校正模型 ^a Crude model ^a	0.839(0.422~1.256)	<0.001	0.472(0.130~0.814)	0.007	0.533(0.026~1.040)	0.040
	校正模型 ^b Adjusted model ^b	0.450(0.057~0.844)	0.025	0.205(-0.121~0.531)	0.215	0.067(-0.352~0.486)	0.751

【注】a:未纳入控制变量;b:纳入年龄、孕期、文化程度、职业、收入、二手烟接触情况作为控制变量。

[Note] a: Variables were not included for adjustment; b: Age, pregnancy, educational level, occupation, income, and exposure to passive smoking were included for adjustment.

表4 按孕期分层的孕妇尿液中经自然对数转化的PAEs代谢产物与雌激素浓度的多元线性回归分析

Table 4 Multivariable linear regression of natural logarithmic transformed PAEs metabolites and estrogen concentration in urine of pregnant women stratified by trimester

代谢产物 Metabolite	雌激素 Estrogen	孕早期 First trimester		孕中期 Second trimester		孕晚期 Third trimester	
		$\beta^*(95\%CI)$	P值 P value	$\beta^*(95\%CI)$	P值 P value	$\beta^*(95\%CI)$	P值 P value
LnMBP	LnE_1	-0.139(-0.508~0.230)	0.449	-0.296(-0.607~0.016)	0.062	0.266(-0.223~0.755)	0.275

表 4(续) Table 4(continued)

代谢产物 Metabolite	雌激素 Estrogen	孕早期 First trimester		孕中期 Second trimester		孕晚期 Third trimester	
		β^a (95%CI)	P 值 P value	β^a (95%CI)	P 值 P value	β^a (95%CI)	P 值 P value
LnMEHP	LnE ₂	-0.193(-0.555~0.169)	0.287	-0.157(-0.386~0.073)	0.175	0.133(-0.270~0.536)	0.505
	LnE ₃	0.428(0.103~0.752)	0.011	0.190(-0.102~0.482)	0.196	0.429(-0.101~0.960)	0.109
	LnE ₁	-0.205(-0.882~0.471)	0.542	-0.498(-1.063~0.066)	0.082	-0.307(-1.111~0.496)	0.441
	LnE ₂	0.079(-0.585~0.744)	0.810	-0.271(-0.687~0.144)	0.195	-0.261(-0.923~0.401)	0.427
LnMEOHP	LnE ₃	0.076(-0.519~0.672)	0.796	-0.139(-0.668~0.390)	0.598	-0.570(-1.441~0.301)	0.192
	LnE ₁	0.432(-0.328~1.191)	0.257	0.734(0.130~1.337)	0.018	0.744(-0.140~1.629)	0.096
	LnE ₂	0.065(-0.680~0.810)	0.861	0.305(-0.139~0.750)	0.172	0.628(-0.101~1.356)	0.089
	LnE ₃	-0.454(-1.122~0.241)	0.177	0.306(-0.260~0.871)	0.281	0.525(-0.434~1.484)	0.272

【注】a:校正年龄、文化程度、职业、收入和二手烟接触情况的回归系数。

[Note] a: Adjusted regression coefficients for age, education, occupation, income, and exposure to passive smoking.

3 讨论

本研究于 2021 年在上海市嘉定区 151 名孕妇尿液中普遍检出 MBP、MEHP 和 MEOHP,但其浓度水平低于其他大多数研究结果。嘉定区全孕期孕妇尿液中 MBP、MEHP 和 MEOHP 的未校正浓度中位数分别为 5.00、0.54、4.37 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$,低于 2013 年安徽马鞍山全孕期孕妇尿液中 MBP(41.0 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)、MEHP(3.0 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)和 MEOHP(6.4 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)的浓度^[17]。孕中期孕妇尿液中 MBP 和 MEHP 未校正浓度分别为 4.07、0.51 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$,低于 2016—2019 年纽约市 450 名孕中期孕妇尿液中 MBP(12.75 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)和 MEHP(1.27 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)浓度^[18]。孕早期孕妇尿液中 MBP 和 MEHP 的肌酐校正浓度中位数分别为 4.76、0.55 $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$,低于 2013 年 1 020 名厦门市孕早期孕妇尿液中 MBP(17.56 $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$)和 MEHP(3.91 $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$)浓度^[19]。此种差异的产生可能与我国采取的减少 PAEs 使用的相关政策有关。如在 2014 年我国颁布的 GB 6675.1—2014《玩具安全 第 1 部分:基本规范》,要求自 2016 年 1 月 1 日起,DBP 和 DEHP 在所有玩具产品中的总含量不超过 0.1%^[4]。此外,差异的产生还可能与地区 PAEs 环境和食品污染水平、人群膳食特征、生活方式以及 PAEs 代谢产物的检测方法等有关。

本研究发现孕妇尿液中 E₁、E₂ 和 E₃ 的浓度随孕期增加呈现上升趋势,这与血清中雌激素随孕期的变化一致^[20]。在校正协变量后,本研究发现孕早期尿液中 MBP 与 E₃、孕中期 MEOHP 与 E₁ 的浓度呈现正相关,提示 PAEs 暴露可能干扰孕期雌激素稳态。目前,尿液中 PAEs 与雌激素关系的直接研究较少。一项在 2013—2018 年调查 439 名美国孕妇孕早期尿液中 PAEs 与雌激素的关系的研究发现,尿液中 DBP 和 DEHP 代谢物浓度与尿液中总雌激素水平呈正相关^[8]。

有研究报道绝经前妇女血清与尿液中雌激素呈现中度相关关系,其中 E₁ 和 E₂ 的相关系数分别为 0.60、0.40^[12],因此将本研究结果与血清中雌激素的发现进

行比较,发现部分研究支持本研究的发现。Sathyanarayana 等^[8]于 2010—2012 年对 591 名美国孕早期孕妇尿液中 PAEs 代谢产物与血清中雌激素进行检测,发现 DEHP 代谢物浓度与 E₁ 和 E₂ 浓度呈正相关。Chiang 等^[21]在 2006—2015 年对 718 名 45~54 岁美国妇女的一项研究显示,尿液中 DEHP 代谢产物浓度与血清 E₂ 浓度呈正相关。但也有研究发现不一致的结果。Huang 等^[22]在 2011—2012 年对 207 名重庆市孕妇进行检测发现,脐带血中 DBP 和 DEHP 水平与雌激素含量呈负相关。这些差异可能与研究人群、生物样本、样本量和检测方法等多种因素有关。

此外,本研究的结果也得到一些实验室研究结果的支持。例如,13.3 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 的 DEHP 暴露使中国稀有米诺鱼的雌性成鱼血浆中 E₂ 水平明显上升^[14];1 000 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 的邻苯二甲酸二正丁酯(DnBP)暴露使成年雄性彩虹鱼脑内芳香酶活性增强,诱导雌激素生成^[23]。但也有动物和细胞研究结果与本研究结果不一致。例如,暴露于 2 $\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 的 DEHP 使雌性大鼠 E₂ 合成减少^[24];暴露于 80 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的 DBP 使大鼠卵巢颗粒细胞分泌的 E₂ 及黄体酮水平下降^[25]。这些不一致的结果可能与物种、实验设计(体内和体外实验)和暴露剂量等差异有关。

本研究表明上海市嘉定区孕妇广泛暴露于 PAEs。PAEs 暴露可能影响机体雌激素稳态,而且此种影响存在孕期差异。本研究纳入孕早、中、晚期孕妇,可评价不同孕期 PAEs 暴露和雌激素变化情况,研究不同孕期 PAEs 暴露对雌激素稳态的影响。然而,由于本研究采用横断面研究设计,且样本量较小,尚需更多研究进一步验证本研究的发现。

(作者声明本文无实际或潜在的利益冲突)

参考文献

[1] BASAK S, DAS M K, DUTTARROY A K. Plastics derived endocrine-disrupting compounds and their effects on early development [J]. Birth Defects Res, 2020, 112(17): 1308-1325.

- [2] SILVA M J, BARR D B, REIDY J A, et al. Glucuronidation patterns of common urinary and serum monoester phthalate metabolites [J]. Arch Toxicol, 2003, 77(10): 561-567.
- [3] DING M Y, KANG Q Y, ZHANG S Y, et al. Contribution of phthalates and phthalate monoesters from drinking water to daily intakes for the general population [J]. Chemosphere, 2019, 229: 125-131.
- [4] 沈一蕊, 沈曙光, 应佳颖, 等. 法规及政策对增塑剂市场的影响与未来发展趋势[J]. 塑料助剂, 2021(2): 1-13.
SHEN Y R, SHEN S G, YING J Y, et al. Current situation and prospect of plasticizers in China under the background of "List of Priorly Controlled Chemicals" [J]. Plast Addit, 2021(2): 1-13.
- [5] GAILLY-FABRE E, KERLAN V, CHRISTIN-MAITRE S. Hormones, grossesse et relation materno-fœtale [J]. Ann Endocrinol, 2015, 76(S6): S39-S50.
- [6] PACYGA D C, GARDINER J C, FLAWS J A, et al. Maternal phthalate and phthalate alternative metabolites and urinary biomarkers of estrogens and testosterone across pregnancy [J]. Environ Int, 2021, 155: 106676.
- [7] 黎杨坚, 李燕姬, 伦妙容. 妊娠期血清雌激素和孕激素水平的变化及其与胎儿宫内发育情况的关系[J]. 实用医技杂志, 2019, 26(5): 564-565.
LI Y J, LI Y J, LUN M R. Changes of serum estrogen and progesterone levels during pregnancy and their relationship with fetal intrauterine development [J]. J Pract Med Technol, 2019, 26(5): 564-565.
- [8] SATHYANARAYANA S, BUTTS S, WANG C, et al. Early prenatal phthalate exposure, sex steroid hormones, and birth outcomes [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2017, 102(6): 1870-1878.
- [9] TURNER W, DIPIETRO E S, WELCH S W, et al. Third national report on human exposure to environmental chemicals - PCB levels from NHANES 2001-2002 [J]. Organohalogen Compd, 2005, 67: 1582-1584.
- [10] ROLFO A, NUZZO A M, DE AMICIS R, et al. Fetal-maternal exposure to endocrine disruptors: correlation with diet intake and pregnancy outcomes [J]. Nutrients, 2020, 12(6): 1744.
- [11] BRAUN J M, SATHYANARAYANA S, HAUSER R. Phthalate exposure and children's health [J]. Curr Opin Pediatr, 2013, 25(2): 247-254.
- [12] COBURN S B, STANCZYK F Z, FALK R T, et al. Comparability of serum, plasma, and urinary estrogen and estrogen metabolite measurements by sex and menopausal status [J]. Cancer Causes Control, 2019, 30(1): 75-86.
- [13] 黄玉晶, 陈济安, 谭瑶, 等. 孕期暴露DEHP对大鼠胎盘雌激素合成酶及基质金属蛋白酶基因表达的影响及PPARG在其中的作用[J]. 环境卫生学杂志, 2016, 6(5): 319-323.
HUANG Y J, CHEN J A, TAN Y, et al. Effects of DEHP on expression of estrogen synthetase and matrix metalloproteinases in placenta: possible involvement of PPARG [J]. J Environ Hyg, 2016, 6(5): 319-323.
- [14] GUO Y Y, YANG Y J, GAO Y, et al. The impact of long term exposure to phthalic acid esters on reproduction in Chinese rare minnow (*Gobiocypris rarus*) [J]. Environm Pollut, 2015, 203: 130-136.
- [15] 尿中肌酐的反相高效液相色谱测定方法: WS/T98—1996 [S]. 北京: 中国标准出版社, 1997.
Urine—determination of creatinine—reversed-phase high performance liquid chromatographic method: WS/T 98—1996 [S]. Beijing: Standards Press of China, 1997.
- [16] YANG J Q, WANG H X, DU H Y, et al. Serum bisphenol A, glucose homeostasis, and gestational diabetes mellitus in Chinese pregnant women: a prospective study [J]. Environ Sci Pollut Res Int, 2021, 28(10): 12546-12554.
- [17] GAO H, ZHU Y D, XU Y Y, et al. Season-dependent concentrations of urinary phthalate metabolites among Chinese pregnant women: repeated measures analysis [J]. Environ Int, 2017, 104: 110-117.
- [18] LIU H X, WANG Y Y, KANNAN K, et al. Determinants of phthalate exposures in pregnant women in New York City [J]. Environ Res, 2022, 212: 113203.
- [19] SU Y H, CHENG Q J, HUANG Z X, et al. Factors associated with internal phthalate exposure among pregnant women [EB/OL]. [2022-03-29]. <http://dpi-journals.com/index.php/dteees/article/view/10616>.
- [20] YANG J Q, WANG H X, DU H Y, et al. Exposure to perfluoroalkyl substances was associated with estrogen homeostasis in pregnant women [J]. Sci Total Environ, 2022, 805: 150360.
- [21] CHIANG C, PACYGA D C, STRAKOVSKY R S, et al. Urinary phthalate metabolite concentrations and serum hormone levels in pre- and perimenopausal women from the Midlife Women's Health Study [J]. Environ Int, 2021, 156: 106633.
- [22] HUANG Y J, GARCIA J M, SHU W Q, et al. Peroxisome proliferator activated receptor gamma in human placenta may mediate the adverse effects of phthalates exposure in pregnancy [J]. Reprod Toxicol, 2018, 75: 121-126.
- [23] BHATIA H, KUMAR A, OGINO Y, et al. Di-N-butyl phthalate causes estrogenic effects in adult male Murray rainbowfish (*Melanotaenia fluviatilis*) [J]. Aquat Toxicol, 2014, 149: 103-115.
- [24] DAVIS B J, MARONPOT R R, HEINDEL J J. Di-(2-ethylhexyl) phthalate suppresses estradiol and ovulation in cycling rats [J]. Toxicol Appl Pharmacol, 1994, 128(2): 216-223.
- [25] 王雪金, 周云清, 罗湘闽, 等. 邻苯二甲酸二丁酯对雌性大鼠卵巢颗粒细胞分泌功能的影响 [J]. 中国组织工程研究, 2014, 18(42): 6779-6783.
WANG X J, ZHOU Y Q, LUO X M, et al. Dibutyl phthalate influences the secretion of rat ovarian granulosa cells [J]. Chin J Tissue Eng Res, 2014, 18(42): 6779-6783.

(收稿日期: 2022-04-06; 网络首发: 2022-07-19)

(责编: 洪琪, 伦宜然; 校对: 洪琪)



食安360 | 厉教授小课堂教您养生又消暑