

孕早期邻苯二甲酸酯和多环芳烃暴露与早产的队列研究

陈 瑾¹, 欧子暄¹, 冯琪源¹, 彭恋淇¹, 陈晋宇¹, 熊 凡¹,
刘春艳¹, 赵 凯¹, 章慧平¹, 商学军², 方毅为¹

(1. 华中科技大学同济医学院生殖健康研究所, 湖北 武汉 430030;

2. 南京大学医学院附属金陵医院/东部战区总医院泌尿外科, 江苏 南京 210002)

【摘要】 目的: 探究孕妇邻苯二甲酸酯(PAE)和多环芳烃(PAH)暴露和早产的关系。**方法:** 以湖北省妇幼保健院孕早期检查 821 例孕妇为研究对象, 基线问卷调查、收集晨尿并随访至妊娠结局, 定量分析尿样 PAE 和 PAH 代谢物各 10 种。采用曼惠特尼 U 检验、 χ^2 检验、Logistic 回归分析。**结果:** PAE 中 5 种暴露物检出率 > 80%, 仅邻苯二甲酸单苄酯(MBzP)检出率 < 50%。PAH 中 5 种暴露物的检出率 > 80%, 其中 3-羟基菲(3-OHPHE)检出率最高, 为 86.91%, 仅 4-羟基菲(4-OHPHE)检出率 < 50%。Logistic 回归分析发现 MBzP 高暴露组的孕妇早产的风险高于相应的低暴露组(aOR = 2.26, 95% CI: 1.17, 4.39)。**结论:** MBzP 高水平暴露可能是导致早产发生的高危因素。

【关键词】 邻苯二甲酸酯; 多环芳烃; 早产

中图分类号: R714.21 文献标志码: A doi: 10.13263/j.cnki.nja.2022.10.002 ①

Association of phthalate and polycyclic aromatic hydrocarbon exposure during early pregnancy with premature delivery: A cohort study

CHEN Jin¹, OU Zi-xuan¹, FENG Qi-yuan¹, PENG Lian-qi¹, CHEN Jin-yu¹, XIONG Fan¹,
LIU Chun-yan¹, ZHAO Kai¹, ZHANG Hui-ping¹, SHANG Xue-jun², FANG Yi-wei¹

1. Research Institute of Reproductive Health, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, Hubei 430030, China; 2. Department of Urology, Jinling Hospital, Nanjing University School of Medicine / General Hospital of Eastern Theater Command, Nanjing, Jiangsu 210002, China

【Abstract】 Objective: To explore the relationship of the exposure to phthalate esters (PAE) and polycyclic aromatic hydrocarbons (PAH) with clinical premature delivery during early pregnancy. **Methods:** We conducted a baseline questionnaire survey among 821 pregnant women undergoing prenatal examination in Hubei Provincial Maternal and Child Health Care Hospital, collected their morning urine samples and followed them up to the outcomes of pregnancy. We quantitatively analyzed 10 PAE and 10 PAH metabolites in the urine samples, followed by Mann-Whitney U test, chi-square test, and logistic regression analysis. **Results:** The detection rate of the 5 factors exposed to was >80% while that of phthalic acid monobenzyl ester (MBzP) was <50% in PAEs; that of the 5 factors exposed to was >80%, that of 3-hydroxyphenanthrene (3-OHPHE) was 86.91% while that of 4-hydroxyphenanthrene (4-OHPHE) was <50% in PAHs. Logistic regression analysis showed that the risk of premature delivery was higher in the high MBzP- than in the low MBzP-exposed group.

① 基金项目: 国家重点研发计划项目(2018YFC1004300, 2018YFC1004304)

作者简介: 陈 瑾(1999-), 女, 山西长治市人, 硕士研究生, 从事妇产科学专业。

通讯作者: 商学军, Email: shangxj98@163.com; 方毅为, Email: evayfang@163.com

sure group (aOR = 2.26, 95% CI: 1.17–4.39). **Conclusion:** High MBzP-exposure may be a risk factor for premature delivery.

【Key words】 phthalate; polycyclic aromatic hydrocarbon; premature delivery

Supported by grants from National Key Program for Research and Development (2018YFC1004300 and 2018YFC1004304).

Correspondence to: SHANG Xue-jun, email: shangxj98@163.com; FANG Yi-wei, email: evayfang@163.com

Received: July 10, 2022; accepted: August 30, 2022

邻苯二甲酸酯 (phthalate, PAE) 往往被用作增塑剂,也常出现于个人护理产品中^[1]。PAE 可以通过调节雌激素受体和雄激素受体的活性,具有内分泌干扰作用^[2]。PAE 由于其在生殖和发育方面的毒性,近年来受到了广泛关注^[2]。有研究者指出,PAE 暴露可以影响成年男性的精子质量以及一些生殖激素的含量,血清中的 PAE 代谢物还可以作为男性不育的良好预测指标^[3]。此外还有学者指出 PAE 暴露可能会导致母体子宫内膜异位症、妊娠期糖尿病等疾病^[4-5],且增加新生儿低出生体重、心血管系统疾病、隐睾症等风险^[6],而关于孕妇 PAE 暴露水平和生殖健康效应的可靠研究较少,需要进一步探究。

多环芳烃 (polycyclic aromatic hydrocarbons, PAH) 主要由各种有机物的不完全燃烧或高温热解产生,非燃烧源 (如石油泄漏) 也可产生。目前全球多环芳烃的污染主要来源于与城市发展相关的大量人为排放,其具有毒性、诱变性和致癌性^[7-9],已被列入“中国环境优先污染物黑名单”。目前人们对 PAH 的研究主要集中在其致癌性和光致毒效应上,对其生殖毒性效应的了解并不深入。

早产是指妊娠满 28 周而不足 37 周的分娩^[10],其发生率在过去几十年里一直处于上升趋势。据报道其趋势可能与内分泌干扰物有关,但两者具体关系仍然未知^[11-12]。本研究目的为评估孕早期人群 PAH 和 PAE 这两类内分泌干扰物的内暴露水平与早产之间的关系,为降低早产风险、保护生殖健康提供思路。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选取 2020 年 8~12 月在湖北省妇幼保健院参加产前检查并决定住院分娩的 821 例孕妇建立队列。入组标准如下:①年龄≥18 岁;②自愿加入队列且完整填写问卷;③在湖北省妇幼保健院完成产检及分娩;④无重大基础疾病如心脏病、肺结核、精神疾患等。所有研究对象均严格履行知情同意。排除信息不完整 70 例,无 PAH 和 PAE 数据 20 例,双胎 5 例,共 726 例纳入研究。

1.2 研究方法

1.2.1 资料收集 问卷内容包括年龄、文化程度、习惯及生活环境等。妊娠结局从住院系统获取。

1.2.2 PAH 和 PAE 浓度检测 按 Liao 等^[13]报道的方法采用高效气相色谱质谱法定量检测孕妇尿样中 PAE 和 PAH 浓度。PAE 10 种:邻苯二甲酸单乙酯 (MEP)、邻苯二甲酸单丁酯 (MBP)、邻苯二甲酸单异丁酯 (MiBP)、邻苯二甲酸单卞酯 (MBzP)、邻苯二甲酸单辛酯 (MOP)、邻苯二甲酸单 (2-乙基己基) 酯 (MEHP)、邻苯二甲酸单 (2-乙基-5-氧基己基) 酯 (MEOHP)、邻苯二甲酸单 (2-乙基-5-羟基己基) 酯 (MEHHP)、邻苯二甲酸单 (2-乙基-5-羟基戊基) 酯 (MECPP) 和邻苯二甲酸单甲酯 (MMP)。PAH 10 种:1-羟基萘 (1-OHNAP)、2-羟基萘 (2-OHNAP)、2-羟基茚 (2-OHFLE)、9-羟基茚 (9-OHFLE)、1-羟基菲 (1-OHPHE)、2-羟基菲 (2-OHPHE)、3-羟基菲 (3-OHPHE)、4-羟基菲 (4-OHPHE)、9-羟基菲 (9-OHPHE) 和 1-羟基芘 (1-OHPYR)。采用尿液分析仪 (AU5800, Beckman 公司) 定量分析孕妇尿样中肌酐浓度。

1.3 统计学分析 采用 EpiData 3.0 对数据进行双人双录入整理信息。运用 SPSS 22.0 版本软件进行统计学分析,将所有检验水平均设置为 0.05。对纳入本次调查的孕妇进行社会人口学特征、生活行为习惯和周围环境描述性分析。采用曼惠特尼 *U* 检验对计量资料进行分析,采用中位数 (P25, P75) 来表示非正态分布,采取 χ^2 检验以及 Fisher 确切概率法分析计数资料。对 PAE 和 PAH 暴露水平进行描述性分析后,采用 Spearman 秩相关系数对于各暴露物之间的相关性来进行分析,若得出高相关 ($P < 0.05$),则两种暴露物不可同时纳入后续分析。其次,根据暴露物体积质量分数的三分位数将暴露水平分为低、中、高 3 组,采用二项 Logistic 回归模型 1 (Model 1) 分析尿液 PAE 和 PAH 浓度与早产是否相关。调整单因素分析有统计学关联的协变量后,另建立二项 Logistic 回归模型 2 (Model 2) 分析两者之间的关联。

2 结果

2.1 样本人群基本信息特征 726 例研究对象年

龄为 20 ~ 43 (29.59 ± 3.48) 岁,孕周为 24 ~ 41 (38.45 ± 1.75) 周,孕前 BMI (20.83 ± 2.62) kg/m²。按照诊断标准,有 63 例诊断为早产,患病率 8.8%。早产组年龄大于非早产组,差异具有统计学意义(χ^2

= 13.745, $P < 0.01$);早产组怀孕期间每周工作时间多于非早产组,差异具有统计学意义($Z = -2.772$, $P < 0.01$);早产组比非早产组吸烟次数更多($\chi^2 = 12.553$, $P < 0.01$)。见表 1。

表 1 研究对象基本特征描述

Table 1. Basic characteristics of the subjects in the premature delivery (PD) and non-PD groups

Variable	PD group, n(%)	Non-PD group, n(%)	χ^2/Z	P
Age of the subjects (yr) ^a			13.745	<0.01
<25	1(3.03)	32(96.97)		
25-29	27(7.76)	321(92.24)		
30-34	21(7.39)	263(92.61)		
≥35	14(22.95)	47(77.05)		
Pre-pregnancy BMI (kg/m ²) ^a			1.985	0.35
Underweight (< 18.50)	12(9.16)	119(90.84)		
Normal (18.5-24.99)	44(8.10)	499(91.90)		
Overweight (≥25.00)	7(13.46)	45(86.54)		
Education ^a			8.700	0.07
Primary school or below	1(100.00)	0(0)		
Junior high school	4(19.05)	17(80.95)		
High school	5(7.58)	61(92.42)		
Junior college	17(7.66)	205(92.34)		
University degree or above	36(8.65)	380(91.35)		
Working time during pregnancy (h/wk) ^b	23.14(2, 40)	29.81(8, 40)	-2.772	<0.01
Smoking before pregnancy ^a			12.553	<0.01
Yes	4(40.00)	6(60.00)		
No	59(8.24)	657(91.76)		
Home to factory distance ^a			4.694	0.03
10 km	13(14.77)	75(85.23)		
>10 km	50(7.84)	588(92.16)		

a: The P value was obtained by Chi-square test or Fisher exact probability test. b: The P values of the continuity variable and median were obtained by Mann-Whitney U test.

2.2 孕早期 PAE 和 PAH 暴露水平 在 PAE 中,5 种暴露物检出率 > 80%,其中 MBP 高达 100%,仅 MBzP 检出率 < 50%。PAH 中 5 种暴露物的检出率 > 80%,其中 3-OHPHE 检出率最高,为 86.91%,仅 4-OHPHE 检出率 < 50%。肌酐校正后的具体各暴露物在妊娠早期孕妇尿液浓度分布见表 2。

2.3 PAE 和 PAH 代谢物间的相关性分析 MEO-HP、MEHP、MECPP、MMP、MOP 之间有轻度相关关

系(Spearman's r : 0.01 ~ 0.27);MBP、MEP、MiBP 之间有中度相关关系(Spearman's r : 0.45 ~ 0.69)。见表 3。

1-OHPYR 和其他的 PAH 都有轻度的相关关系(Spearman's r : 0.04 ~ 0.24);1-OHNAP、2-OHFLU、9-OHFLU、1-OHPHE、2-OHPHE、3-OHPHE 之间有中度相关关系(Spearman's r : 0.31 ~ 0.74),未发现高度相关的暴露物。见表 4。

表 2 肌酐校正后毒物分布情况

Table 2. Distribution of the factors exposed to in the urine of the subjects after creatinine adjustment

Factors exposed to	Detection (%)	Geometric mean (95% CI)	P5	P25	P50	P75	P95	Maximum
MEP	98.21	21.05(51.33, 67.86)	1.88	8.71	21.26	68.86	227.31	1 450.58
MBP	100.00	101.38(169.18, 200.18)	13.83	52.77	111.43	236.71	629.31	1377.80
MiBP	98.62	23.06(39.19, 51.11)	4.32	13.31	26.16	51.22	132.25	1261.07
MBzP	45.73	0.06(0.12, 0.21)	0.03	0.03	0.03	0.12	0.56	8.40
MOP	71.21	0.15(0.24, 0.30)	0.04	0.04	0.15	0.32	0.89	5.21
MEHP	86.64	1.93(5.93, 8.42)	0.02	0.97	3.41	7.49	26.34	346.50
MEOHP	52.07	2.08(4.86, 7.12)	0.76	0.76	1.21	4.92	22.80	199.98
MEHHP	97.66	5.04(4.30, 30.92)	0.54	3.02	5.76	11.30	34.13	4 892.18
MECPP	79.48	116.17(608.01, 1163.31)	16.57	28.57	88.62	315.04	3 456.22	63 974.46
MMP	77.96	1.33(7.03, 11.53)	0.03	0.26	2.40	8.06	37.97	654.32
1-OHNAP	56.74	0.04(0.41, 0.92)	0.00	0.00	0.08	0.42	2.49	65.20
2-OHNAP	59.37	0.08(1.20, 2.25)	0.00	0.00	0.35	1.37	5.81	140.68
2-OHFLU	83.06	0.08(0.26, 0.14)	0.00	0.03	0.14	0.33	1.16	27.54
9-OHFLU	78.10	0.09(0.33, 0.75)	0.00	0.02	0.22	0.47	1.46	67.75
1-OHPHE	85.12	0.02(0.08, 0.11)	0.00	0.00	0.02	0.09	0.38	3.17
2-OHPHE	83.75	0.02(0.10, 0.22)	0.00	0.01	0.03	0.10	0.42	15.21
3-OHPHE	86.91	0.05(0.23, 0.62)	0.00	0.01	0.05	0.30	1.48	67.73
4-OHPHE	37.05	0.01(0.02, 0.03)	0.00	0.01	0.01	0.02	0.07	1.28
9-OHPHE	81.54	0.03(0.09, 0.13)	0.00	0.01	0.03	0.10	0.42	2.63
1-OHPYR	76.72	0.00(0.02, 0.01)	0.00	0.00	0.01	0.02	0.37	4.09

The corrected exposure concentration is equal to the original detected concentration divided by the creatinine concentration. The unit is $\mu\text{g/g Cr}$.

表 3 PAE 相关性分析结果

Table 3. Results of correlation analysis of phthalate esters (PAE)

	MBP	MiBP	MBzP	MOP	MEHP	MEOHP	MEHHP	MECPP	MMP
MEP	0.45	0.51	0.12	0.21	0.24	0.15	0.20	0.61	0.38
MBP		0.67	0.14	0.21	0.42	0.27	0.35	0.26	0.34
MiBP			0.19	0.18	0.44	0.27	0.35	0.34	0.35
MBzP				0.29	0.23	0.41	0.33	0.16	0.09
MOP					0.22	0.22	0.20	0.27	0.08
MEHP						0.39	0.54	0.20	0.27
MEOHP							0.53	0.22	0.03
MEHHP								0.18	0.18
MECPP									0.21

$P < 0.01$.

2.4 PAE 和 PAH 暴露和早产的关联 为了探索与早产相关的 PAE 和 PAH, 本研究进一步通过 Logistic 回归模型分析。在未调整任何混杂因素的 Model 1 中, 如表 5 所述: PAE 中发现 MBzP 高暴露组的孕

妇发生早产的风险是相应的低暴露组孕妇(对照组)的 2.15 倍($OR = 2.15, 95\% CI: 1.13 \sim 4.08$)。而在 PAH 暴露中并未发现不同暴露剂量与早产的关联性。Model 2 在 Model 1 基础上调整了孕妇年

龄、怀孕前是否吸烟、怀孕期间每周工作时间(小时)、住房周围(10 公里之内)是否有工厂 4 项混杂因素。Model 2 结果见表 6: MBzP 高暴露组孕妇发

生早产的风险是低暴露组的 2.26 倍 ($aOR = 2.26$, $95\% CI: 1.17 \sim 4.39$), 即调整混杂因素后 MBzP 暴露与早产的关联性仍然存在。

表 4 PAH 相关性分析结果

Table 4. Results of correlation analysis of polycyclic aromatic hydrocarbons (PAH)

	2-OHNAP	2-OHFLU	9-OHFLU	1-OHPHE	2-OHPHE	3-OHPHE	4-OHPHE	9-OHPHE	1-OHPYR
1-OHNAP	0.27	0.31	0.46	0.36	0.40	0.34	0.31	0.14	0.13
2-OHNAP		0.38	0.57	0.23	0.40	0.49	0.17	0.10	-0.17
2-OHFLU			0.64	0.58	0.57	0.53	0.48	0.51	-0.24
9-OHFLU				0.56	0.62	0.60	0.46	0.35	-0.24
1-OHPHE					0.61	0.50	0.62	0.61	-0.22
2-OHPHE						0.74	0.60	0.53	-0.21
3-OHPHE							0.41	0.41	-0.22
4-OHPHE								0.45	-0.14
9-OHPHE									-0.23

$P < 0.01$.

表 5 孕早期 PAE 和 PAH 浓度与早产 Logistic 回归分析 (Model 1)

Table 5. Correlation of the concentrations of phthalate esters (PAE) and polycyclic aromatic hydrocarbons (PAH) with premature delivery in early pregnancy: Results of logistic regression analysis (Model 1)

Factors exposed to	Low, $n(\%)$	Medium concentration			High concentration		
		$n(\%)$	OR (95% CI)	P	$n(\%)$	OR (95% CI)	P
MEP	16(6.61)	26(10.74)	1.83(0.82, 4.10)	0.14	21(8.68)	2.40(0.85, 6.81)	0.10
MBP	19(7.85)	22(9.09)	0.77(0.34, 1.73)	0.53	22(9.09)	0.77(0.31, 1.90)	0.57
MBP	16(6.61)	23(9.50)	1.18(0.52, 2.68)	0.69	24(9.92)	1.11(0.42, 2.93)	0.84
MBzP	24(9.92)	7(2.89)	1.33(0.52, 3.39)	0.55	32(13.22)	2.15(1.13, 4.08)	0.02 *
MOP	24(9.92)	19(7.85)	0.80(0.40, 1.62)	0.54	20(8.26)	0.77(0.38, 1.58)	0.48
MEHP	19(7.85)	20(8.26)	0.73(0.34, 1.53)	0.40	24(9.92)	0.70(0.30, 1.63)	0.41
MEOHP	27(11.16)	7(2.89)	0.55(0.22, 1.38)	0.20	29(11.98)	1.27(0.63, 2.58)	0.51
MEHHP	16(6.61)	26(10.74)	1.48(0.71, 3.12)	0.30	21(8.68)	0.73(0.30, 1.78)	0.48
MECPP	23(9.50)	18(7.44)	0.60(0.29, 1.23)	0.17	22(9.09)	0.76(0.33, 1.75)	0.52
MMP	18(7.44)	20(8.26)	0.90(0.42, 1.91)	0.78	25(10.33)	1.18(0.51, 2.71)	0.69
1-OHNAP	21(8.68)	11(4.55)	0.88(0.36, 2.13)	0.78	31(12.81)	1.80(0.80, 4.02)	0.15
2-OHNAP	20(8.26)	13(5.37)	1.49(0.51, 4.35)	0.46	30(12.40)	1.80(0.64, 5.07)	0.26
2-OHFLU	16(6.61)	17(7.02)	0.88(0.37, 2.11)	0.78	30(12.40)	1.50(0.58, 3.85)	0.40
9-OHFLU	16(6.61)	23(9.50)	0.62(0.23, 1.71)	0.37	24(9.92)	0.89(0.27, 2.92)	0.85
1-OHPHE	19(7.85)	18(7.44)	1.40(0.59, 3.30)	0.45	26(10.74)	1.35(0.51, 3.59)	0.55
2-OHPHE	24(9.92)	13(5.37)	1.48(0.53, 4.12)	0.46	26(10.74)	1.25(0.41, 3.83)	0.69
3-OHPHE	21(8.68)	16(6.61)	0.85(0.36, 1.99)	0.71	26(10.74)	1.16(0.44, 3.11)	0.76
4-OHPHE	38(15.70)	1(0.41)	0.39(0.05, 3.17)	0.38	24(9.92)	0.66(0.31, 1.41)	0.28
9-OHPHE	22(9.09)	19(7.85)	0.58(0.26, 1.29)	0.18	22(9.09)	0.55(0.23, 1.33)	0.18
1-OHPYR	22(9.09)	20(8.26)	0.79(0.36, 1.73)	0.55	21(8.68)	0.74(0.33, 1.66)	0.47

Confounding factors were not adjusted. * : $P < 0.05$.

表 6 孕早期 PAE 和 PAH 浓度与早产 Logistic 回归分析 (Model 2)

Table 6. Correlation of the concentrations of phthalate esters (PAE) and polycyclic aromatic hydrocarbons (PAH) with premature delivery in early pregnancy: Results of logistic regression analysis (Model 2)

Factors exposed to	Medium concentration		High concentration	
	aOR (95% CI)	P	aOR (95% CI)	P
MEP	1.81 (0.78, 4.18)	0.17	2.51 (0.85, 7.39)	0.10
MBP	0.72 (0.31, 1.69)	0.46	0.76 (0.29, 1.97)	0.57
MiBP	1.24 (0.52, 2.91)	0.63	1.06 (0.38, 2.97)	0.91
MBzP	1.25 (0.47, 3.32)	0.66	2.26 (1.17, 4.39)	0.02 *
MOP	0.77 (0.37, 1.61)	0.49	0.79 (0.37, 1.66)	0.53
MEHP	0.63 (0.29, 1.38)	0.24	0.62 (0.26, 1.47)	0.27
MEOHP	0.50 (0.19, 1.29)	0.15	1.09 (0.51, 2.33)	0.82
MEHHP	1.55 (0.70, 3.39)	0.28	0.83 (0.33, 2.08)	0.70
MECPP	0.60 (0.28, 1.27)	0.18	0.76 (0.32, 1.83)	0.54
MMP	0.82 (0.37, 1.82)	0.62	1.28 (0.53, 3.09)	0.59
1-OHNAP	0.89 (0.35, 2.25)	0.80	1.90 (0.82, 4.40)	0.13
2-OHNAP	1.87 (0.59, 5.91)	0.28	2.10 (0.69, 6.38)	0.19
2-OHFLU	1.00 (0.41, 2.45)	0.99	1.46 (0.52, 4.07)	0.47
9-OHFLU	0.73 (0.26, 2.05)	0.55	1.02 (0.29, 3.55)	0.98
1-OHPHE	1.31 (0.53, 3.24)	0.56	1.14 (0.40, 3.23)	0.80
2-OHPHE	1.39 (0.48, 4.02)	0.54	1.09 (0.33, 3.59)	0.88
3-OHPHE	0.90 (0.37, 2.15)	0.81	1.35 (0.48, 3.79)	0.57
4-OHPHE	0.30 (0.03, 2.86)	0.29	0.58 (0.26, 1.30)	0.19
9-OHPHE	0.65 (0.28, 1.52)	0.32	0.61 (0.24, 1.51)	0.28
1-OHPYR	0.61 (0.26, 1.41)	0.24	0.76 (0.32, 1.77)	0.52

Adjusted for the categorical variables "Whether there is a factory within 10 km from the house", "smoking before pregnancy" and "age of the pregnant woman" and the continuous variable "weekly working hours during pregnancy"; *: $P < 0.05$; aOR: adjusted odds ratio.

3 讨论

环境内分泌干扰物会对人体健康产生巨大影响。PAE 和 PAH 属于内分泌干扰物,会危害人体健康。有研究发现 PAE 可能通过诱导氧化应激的产生,介导母胎界面的免疫炎症和细胞的凋亡,增加早产的风险^[14]。但也有研究表明随着 PAE 暴露浓度的增加,早产的几率降低^[15]。PAH 也被发现可能通过干扰氧化防御系统,间接性诱导女性早产^[16]。人群研究发现 PAH 可能通过与 DNA 结合形成共价加合物或者通过表观遗传的变化,影响基因的表达和胎儿的正常发育过程^[17]。同时它们也会导致胎儿和母体的缺氧和氧化应激水平升高,导致胎盘功能不全和胎儿缺氧,乳酸脱氢酶 (LDH) 和一氧化氮 (NO) 含量升高,尤其影响滋养层的正常增殖和分化,改变羊膜的完整性和促进宫颈过早成熟,诱发早

产^[18]。目前虽然已有一些关于 PAE 和 PAH 与早产关联的研究,但均是单独检测,并未在同一孕妇群体中同时检测 PAE 和 PAH 的暴露水平,且研究结果之间略有差别。因此本次研究具有一定的必要性以及完备性。

本研究通过对 726 例孕妇妊娠早期尿液检测,发现孕妇广泛暴露于 PAE 和 PAH 两大类内暴露物,其中检出率 >50% 的有 18 种,检出率 >80% 的有 10 种,甚至 MBP 等检出率高达或接近 100%。尽管 MBzP 的检出率较低 (45.73%),但在进一步的分析中发现 MBzP 可能是导致早产的重要暴露物。由于本研究未发现除 MBzP 外的其他内暴露物对早产风险的影响具有统计学差异,因此暂不能支持其他内暴露物增大或降低早产风险。

怀孕期间 MBzP 的升高,也被证明会增加妊娠晚期血压升高的风险^[19],妊娠期高血压是早产的重

要危险因素,因此 MBzP 的高暴露水平可能通过此途径间接导致早产的发生。MBzP 在母体中的暴露与新生儿出生体重显著相关,且与男性和女性新生儿头围呈负相关^[20],这也间接说明了 MBzP 的暴露促进了不良妊娠结局的发生。本研究通过数据直观表现了 MBzP 会增加早产的相关风险,但是关于 MBzP 的具体作用机制还有待研究。

其他关于 PAE 和早产的研究发现 PAE 的代谢物 MEHP、MECPP 和 Σ DEHP 与早产几率显著增加有关^[21],另一项研究则发现 MBP、MBzP 和 MEHP 在早产患者尿液中的含量较高^[22]。这些研究的孕妇尿液收集的时间点不同,研究对象的地区也不同,不同地区 PAE 的暴露水平可能会有差异。此外不同种族人群内部的代谢也具有差异,因此得到的与早产相关的 PAE 的代谢物不同。

关于 PAH 暴露与早产的关联分析,之前的研究发现在孕妇分娩前 6 周的暴露水平与早产之间存在关联^[23],最近有研究证实 PAH 通过氧化应激途径导致早产的发生。但在本研究中并未发现 PAH 和早产的关联,可能是由于研究地区和人群的不同,所接触的暴露物浓度和种类有所差异。此外本研究的数据量如果进一步扩大,或许可能发现 PAH 对早产的影响效应。

本研究通过 GC-MS/MS 分析,定量检测了孕早期尿液中 PAE 和 PAH 的含量。在进行多因素分析前,同时考虑了一些潜在的混杂因素,并且调整混杂因素前后具有相似的结果,说明本研究的结果具有较高的稳定性。此外,以往的一些研究是大多数是横断面研究,本研究基于一项前瞻性妊娠期队列研究,探索了 PAE 和 PAH 暴露与早产风险的关系,较横断面研究而言具有更强的因果联系。当然研究也存在一些局限性。本次研究测量的 PAE 和 PAH 的浓度来自单次尿样,以此评估 PAE 和 PAH 的暴露水平有失偏颇。此外,本研究可能考虑的混杂因素有限,特别是潜在的父源性混杂因素本研究未有涉及,在后续的研究中应当继续完善。

参考文献

- [1] Zota AR, Calafat AM, Woodruff TJ. Temporal trends in phthalate exposures; Findings from the national health and nutrition examination survey, 2001-2010. *Environ Health Perspect*, 2014, 122(3): 235-241.
- [2] Engel A, Buhre T, Imber F, *et al.* Agonistic and antagonistic effects of phthalates and their urinary metabolites on the steroid hormone receptors ER α , ER β , and AR. *Toxicol Lett*, 2017, 277: 54-63.

- [3] Wang B, Qin X, Xiao N, *et al.* Phthalate exposure and semen quality in infertile male population from Tianjin, China: Associations and potential mediation by reproductive hormones. *Sci Total Environ*, 2020, 744: 140673.
- [4] Chou YC, Chen YC, Chen MJ, *et al.* Exposure to mono-n-butyl phthalate in women with endometriosis and its association with the biological effects on human granulosa cells. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(5): 1794.
- [5] Yan D, Jiao Y, Yan H, *et al.* Endocrine-disrupting chemicals and the risk of gestational diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Environ Health*, 2022, 21(1): 53.
- [6] Tang ZR, Xu XL, Deng SA, *et al.* Oestrogenic endocrine disruptors in the placenta and the fetus. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(4): 1519.
- [7] Wang C, Zhou S, Wu S, *et al.* Exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) in people living in urban and rural areas as revealed by hair analysis. *Chemosphere*, 2020, 246: 125764.
- [8] Wang C, Zhou S, Song J, *et al.* Human health risks of polycyclic aromatic hydrocarbons in the urban soils of Nanjing, China. *Sci Total Environment*, 2018, 612: 750-757.
- [9] Wang C, Wu S, Zhou S, *et al.* Characteristics and source identification of polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) in urban soils: A review. *Pedosphere*, 2017, 27(1): 17-26.
- [10] Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, *et al.* Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet*, 2008, 371(9606): 75-84.
- [11] Chen Y, Xiao H, Namat A, *et al.* Association between trimester-specific exposure to thirteen endocrine disrupting chemicals and preterm birth: Comparison of three statistical models. *Sci Total Environ*, 2022, 851: 158236.
- [12] Padmanabhan V, Song W, Puttabyatappa M. Praegnatio perturbation-impact of endocrine-disrupting chemicals. *Endocrine Rev*, 2021, 42(3): 295-353.
- [13] Liao J, Fang D, Liu Y, *et al.* Exposure characteristics of phthalate metabolites among the Zunyi cohort of pregnant women in Southwest China. *Environ Sci Pollut Res Int*, 2022, 29(39): 58869-58880.
- [14] Ferguson KK, Chen YH, Vanderweele TJ, *et al.* Mediation of the relationship between maternal phthalate exposure and preterm birth by oxidative stress with repeated measurements across pregnancy. *Environ Health Perspect*, 2017, 125(3): 488-494.
- [15] Shoaff JR, Romano ME, Yolton K, *et al.* Prenatal phthalate exposure and infant size at birth and gestational duration. *Environ Res*, 2016, 150: 52-58.
- [16] Agarwal P, Singh L, Anand M, *et al.* Association between placental polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs), oxidative stress, and preterm delivery: A case-control study. *Arch Environ Contamin Toxicol*, 2018, 74(2): 218-227.
- [17] Suter MA, Aagaard KM, Coarfa C, *et al.* Association between elevated placental polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) and PAH-DNA adducts from Superfund sites in Harris County, and increased risk of preterm birth (PTB). *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 516(2): 344-349.

- [18] Porpora MG, Piacenti I, Scaramuzzino S, *et al.* Environmental contaminants exposure and preterm birth: A systematic review. *Toxics*, 2019, 7(1): 11.
- [19] Wu H, Kupsco A, Just A, *et al.* Maternal phthalates exposure and blood pressure during and after pregnancy in the PROGRESS study. *Environ Health Perspect*, 2021, 129(12): 127007.
- [20] Darvishmotevalli M, Moradnia M, Hosseini R, *et al.* Association between prenatal phthalate exposure and anthropometric measures of newborns in a sample of Iranian population. *Environ Sci Pollut Res Int*, 2021, 28(36): 50696-50706.
- [21] Ferguson KK, McElrath TF, Meeker JD. Environmental phthalate exposure and preterm birth. *JAMA Pediatr*, 2014, 168(1): 61-67.
- [22] Meeker JD, Hu H, Cantonwine DE, *et al.* Urinary phthalate metabolites in relation to preterm birth in Mexico city. *Environ Health Perspect*, 2009, 117(10): 1587-1592.
- [23] Padula AM, Noth EM, Hammond SK, *et al.* Exposure to airborne polycyclic aromatic hydrocarbons during pregnancy and risk of preterm birth. *Environ Res*, 2014, 135: 221-226.

(收稿日期: 2022-07-10; 接受日期: 2022-08-30)

(本文编辑: 陈 赟)

作者 · 读者 · 编者

本刊可直接使用的医学缩略语

缩写	英文全称	中文全称
BPH	Benign prostate hyperplasia	良性前列腺增生
ED	Erectile dysfunction	勃起功能障碍
SABC	Streptavidin-biotin complex	链霉亲和素-生物素酶复合物
PSA	Prostate specific antigen	前列腺特异性抗原
RT-PCR	Reverse transcription-PCR	逆转录-聚合酶链反应
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay	酶联免疫吸附实验
DAB	Diaminobenzidine	二氨基联苯胺盐酸盐
ICSI	Intra-cytoplasmic sperm injection	卵细胞胞质内单精子注射
IIEF	International index of erectile function	国际勃起功能指数
LH	Luteinizing hormone	黄体生成素
FSH	Follicle-stimulating hormone	卵泡刺激素
T	Testosterone	睾酮
E2	Estradiol	雌二醇
PRL	Prolactin	泌乳素
EPS	Expressed prostate secretion	前列腺按摩液
WBC	White blood cell	白细胞
NO	Nitric oxide	一氧化氮
NOS	Nitric oxide synthase	一氧化氮合酶
eNOS	Epithelial NOS	内皮型一氧化氮合酶
nNOS	Neuronal NOS	神经型一氧化氮合酶
iNOS	Inducible NOS	诱导型一氧化氮合酶
TUNEL	TdT mediated dUTP nick end labelling	脱氧核苷酸转移酶介导的 dUTP 缺口末端标记法
NIH-CPSI	NIH-Chronic prostatitis symptom index	美国国立卫生研究院-慢性前列腺炎症状指数
ROS	Reactive oxygen species	活性氧
PCa	Prostate cancer	前列腺癌
PBS	Phosphate buffer solution	磷酸盐缓冲液
H ₂ O ₂	Hydrogen peroxide	过氧化氢
hCG	Human chorionic gonadotropin	人绒毛膜促性腺激素
FCM	Flow cytometry	流式细胞术
IPSS	International prostate symptom score	国际前列腺症状评分