

论著·公共卫生

孕期多种环境污染物暴露现状——基于山东莱州湾出生队列的生物监测数据

秦凯丽^{1*}, 刘安明^{2*}, 袁崇刚³, 施蓉¹, 姚谦¹, 蔡辰⁴, 周义军¹, 田英^{1,5}, 张妍^{1#}, 高宇^{1#}

1. 上海交通大学公共卫生学院环境与健康系, 上海 200025; 2. 山东省潍坊市滨海经济技术开发区人民医院, 潍坊 262737; 3. 山东省潍坊市滨海经济技术开发区社会事业局, 潍坊 262737; 4. 同济大学附属东方医院儿科, 上海 200120; 5. 上海交通大学医学院附属新华医院环境与儿童健康重点实验室, 上海 200092

[摘要] **目的**·阐明孕妇体内传统污染物(铅、汞、有机磷农药)和新型污染物(全氟化合物和三氯生)的暴露水平并分析各污染物间的相关性。**方法**·于2010年9月至2013年12月间在山东莱州湾地区建立出生队列,收集孕妇的生物样本进行污染物检测。将149例同时完成问卷调查及以下指标检测的孕妇纳入研究:血铅、血汞、尿有机磷农药代谢产物[包括磷酸二甲酯(dimethylphosphate, DMP)、二甲硫代磷酸酯(dimethylthiophosphate, DMTP)、磷酸二乙酯(diethylphosphate, DEP)、二乙基硫代磷酸酯(diethylthiophosphate, DETP)等]、血清全氟化合物[全氟辛酸(perfluorooctanoic acid, PFOA)和全氟辛烷磺酸(perfluorooctane sulfonate, PFOS)]、尿三氯生。描述各污染物的暴露水平,采用Spearman相关分析及余弦聚类分析研究污染物之间的相关性。**结果**·铅、DMP、PFOA和PFOS的检出率均为100.0%;汞、DMTP、DEP、DETP和三氯生的检出率分别为89.3%、81.2%、97.3%、96.6%、59.1%。铅、汞、PFOA、PFOS、三氯生的浓度中位数(范围)分别为28.40(11.30~65.70)μg/L、0.85(<LOD~10.98)μg/L、39.54(1.16~273.68)μg/L、4.56(0.55~15.38)μg/L、0.58(<LOD~58.01)μg/g。DMP、DMTP、DEP、DETP的浓度中位数(范围)分别为36.33(0.55~1331.04)μg/g、2.65(<LOD~128.84)μg/g、14.70(<LOD~585.05)μg/g、1.84(<LOD~86.21)μg/g。DMP和DEP的暴露水平总体高于发达国家;PFOA的水平高于国外其他研究数据,而PFOS和三氯生的水平低于国外其他研究数据。对各污染物进行相关性分析并结合余弦聚类分析后发现,汞与PFOA($r=0.36$, $P=0.000$)和PFOS($r=0.42$, $P=0.000$)呈正相关。**结论**·孕妇体内各污染物暴露普遍,汞与全氟化合物之间可能存在一定相关性。在关注传统污染物的同时,也应对全氟化合物和三氯生等新型污染物多加重视。

[关键词] 孕妇;重金属;有机磷农药;全氟化合物;三氯生;相关性分析

[DOI] 10.3969/j.issn.1674-8115.2019.04.017 **[中图分类号]** R126 **[文献标志码]** A

Exposure status of multiple environmental pollutants during pregnancy: based on biomonitoring data from Laizhou Wan Birth Cohort in Shandong

QIN Kai-li^{1*}, LIU An-ming^{2*}, YUAN Chong-gang³, SHI Rong¹, YAO Qian¹, CAI Chen⁴, ZHOU Yi-jun¹, TIAN Ying^{1,5}, ZHANG Yan^{1#}, GAO Yu^{1#}

1. Department of Environmental Health, Shanghai Jiao Tong University School of Public Health, Shanghai 200025, China; 2. People's Hospital of Weifang Binhai Economic and Technological Development Zone, Shandong Province, Weifang 262737, China; 3. Social Affairs Bureau of Weifang Binhai Economic and Technological Development Zone, Shandong Province, Weifang 262737, China; 4. Department of Pediatrics, Shanghai East Hospital, Tongji University, Shanghai 200120, China; 5. MOE and Shanghai Key Laboratory of Children's Environmental Health, Xinhua Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200092, China

[Abstract] **Objective**·To evaluate the levels of environmental pollutants including lead, mercury, organophosphorus pesticides (OPs), perfluoroalkyl and polyfluoroalkyl substances (PFASs) and triclosan (TCS) and further analyze the correlation between these pollutants in pregnant women.

Methods·Pregnant women were recruited from the Laizhou Wan Birth Cohort (LWBC) in Shandong from September 2010 to December 2013. A total of 149 pregnant women were finally enrolled who completed questionnaires and provided sufficient biological samples for pollutants measurement including blood lead, blood mercury, urinary metabolites of OPs [dimethylphosphate (DMP), dimethylthiophosphate (DMTP), diethylphosphate (DEP), diethylthiophosphate (DETP), etc.], serum perfluorooctanoic acid (PFOA) and perfluorooctane sulfonate (PFOS), as well as urinary TCS. Spearman correlation analysis and cosine cluster analysis were used to explore the correlation between pollutants. **Results**·The detection rates of lead, DMP, PFOA and PFOS were all 100.0%. And the detection rates of mercury, DMTP, DEP, DETP and TCS were 89.3%, 81.2%, 97.3%, 96.6% and 59.1%, respectively. The median and range of concentrations for lead, mercury, PFOA, PFOS and TCS were 28.40 (11.30–65.70) μg/L, 0.85 (<LOD–10.98) μg/L, 39.54 (1.16–273.68) μg/L, 4.56 (0.55–15.38) μg/L, 0.58 (<LOD–58.01) μg/g, respectively. The median and range of concentrations for DMP, DMTP, DEP and DETP were 36.33 (0.55–1331.04) μg/g, 2.65 (<LOD–128.84) μg/g, 14.70 (<LOD–585.05) μg/g, 1.84 (<LOD–86.21) μg/g, respectively. The concentrations of DMP and DEP were generally higher than those in developed countries. The concentration of PFOA was much higher than those in foreign studies, while the concentrations of PFOS and TCS were relatively lower. Correlation analysis and cosine cluster analysis revealed that mercury was positively correlated with PFOA ($r=0.36$, $P=0.000$) and PFOS ($r=0.42$, $P=0.000$). **Conclusion**·The population in LWBC is widely exposed to multiple pollutants and there are certain correlations between mercury and PFASs, suggesting that attention should be paid to emerging pollutants besides traditional ones.

[Key words] pregnant woman; heavy metal; organophosphorus pesticides (OPs); perfluoroalkyl and polyfluoroalkyl substances (PFASs); triclosan; correlation analysis

[基金项目] 国家自然科学基金青年项目(81602823);上海市科学技术委员会自然科学基金(17ZR1415800);上海市卫生和计划生育委员会面上项目(201640174)(Young Scientists Fund in National Natural Science Foundation of China, 81602823; Natural Science Foundation of Science and Technology Commission of Shanghai Municipality, 17ZR1415800; Scientific Research Program of Shanghai Municipal Commission of Health and Family Planning, 201640174)。

[作者简介] 秦凯丽(1993—),女,硕士生;电子信箱:qinkaili@sjtu.edu.cn。刘安明(1964—),男,副主任检验师,学士;电子信箱:sdwflam@163.com。*为共同第一作者。

[通信作者] 张妍,电子信箱:yan_262@shsmu.edu.cn。高宇,电子信箱:gaoyu_ciel@sjtu.edu.cn。#为共同通信作者。



我国正处于经济快速发展时期, 经济发展不可避免带来各种环境污染。我国环境污染现状复杂多样, 污染物的种类和数量日益增多。新型污染物与传统污染物共同存在, 其对人类健康尤其是孕妇、儿童等易感人群健康的危害受到越来越多的关注。传统污染物如重金属铅和汞、有机磷农药 (organophosphorus pesticides, OPs) 可以通过胎盘屏障, 对正处于器官发生、发育阶段的胎儿造成不良影响^[1-2]; 此外, 随着工业发展, 全氟化合物 (perfluoroalkyl and polyfluoroalkyl substances, PFASs)、三氯生 (triclosan, TCS) 等新型污染物也在人体中检出。各国对新型污染物愈加关注。2009 年《斯德哥摩公约》将部分 PFASs 列为新型持久性有机污染物^[3]。2012 年世界卫生组织 (WHO) 将 TCS 列为新型环境内分泌干扰物^[4]。人群研究^[5-6]发现孕期 PFASs 和 TCS 暴露可影响胎儿的生长发育。动物实验^[7]也发现子宫内 PFASs 暴露可降低子代出生体质量。TCS 可干扰早期生殖发育, 引起胚泡种植失败和胚胎发育异常^[8-9]。孕妇作为易感人群极易受到上述环境污染物的不良影响, 并使胎儿健康也受到影响, 因此明确孕妇体内各污染物的水平至关重要。采集母体尿液、血液等生物样本并进行相应污染物浓度检测不仅可用以评估产前污染物暴露水平, 也为探讨孕期暴露对母婴健康带来的可能影响提供依据。

目前研究大多关注 1 种或数种同类污染物对某结局的影响, 但人体往往同时暴露于多种污染物。同类污染物可能具有相似的暴露来源或代谢途径, 故在人体内的水平存在一定的相关性, 甚至不同类污染物间也可能存在某种相关性。研究不同污染物之间是否存在相关性对人群研究中建立合理的统计模型具有重要意义。综上所述, 本研究调查孕妇体内多种污染物的水平以反映所研究地区孕期环境污染物的暴露特征, 并探索孕妇体内不同污染物暴露水平间的相关性。

1 对象与方法

1.1 研究对象

本研究依托前期在山东省渤海莱州湾南岸的普通人群中建立的莱州湾出生队列 (Laizhou Wan Birth Cohort, LWBC)。选取当地唯一有产科病房的二级甲等医院, 以 2010 年 9 月至 2013 年 12 月期间入该院生产的孕妇为研究对象。纳入标准: ①年龄大于 18 岁, 单胎妊娠。②在当地居住满 3 年, 且计划在该地长期定居。③既往无辅助生殖、妊娠前/妊娠期糖尿病、慢性高血压/妊娠期高血压、人类免疫缺陷病毒 (HIV) 感染等疾病, 无唐氏综合征等家族史, 未使用过违禁药物。④配偶无严重疾病。⑤同意

参与并自愿配合相关调查与研究 (签署知情同意书)。最终将 149 例完成血汞、血铅、尿 OPs 代谢产物、血清全氟辛酸 (perfluorooctanoic acid, PFOA) 和全氟辛烷磺酸 (perfluorooctane sulfonate, PFOS)、尿 TCS 和尿肌酐检测的孕妇纳入研究。本研究已通过上海交通大学医学院附属新华医院伦理委员会审查。

1.2 资料收集

研究对象在接受过专门培训的调查员的指导下, 独立填写研究者自编的孕期健康影响因素调查问卷, 或由调查员面对面询问填写。问卷内容包括: ①孕妇基本情况, 如年龄、身高、孕前体质量、文化程度、婚姻状况、吸烟饮酒史、职业史、月经史、既往孕产史等。②配偶基本情况, 如年龄、身高、体质量、文化程度、吸烟饮酒史、职业等。③孕妇生活环境及起居情况, 如家庭收入、住房条件、家庭毗邻情况等。问卷录入时采用双录入方法, 并进行逻辑检查。

1.3 生物样本采集

于孕妇入院待产时收集尿液和血液样本。采集随机中段尿, 用清洁玻璃瓶收集, 置于 -80°C 冰箱保存。采集静脉血, 一部分保留全血, 用抗凝剂乙二胺四乙酸 (EDTA) 抗凝; 另一部分分离血清, 置于 -80°C 冰箱中保存。

1.4 环境污染物检测

使用原子吸收光谱仪 (型号 M6, Thermo, 美国) 通过石墨炉原子吸收光谱法 (graphic furnace atomic absorption spectrometry, GFAAS) 测定孕妇全血中铅浓度, 其检出限 (limit of detection, LOD) 为 $0.1\text{ }\mu\text{g/L}$ ^[10]。使用自动汞分析仪 (型号 DMA-80, Milestone Inc., 意大利) 通过冷原子吸收光谱法 (cold vapor atomic absorption spectrometry, CVAAS) 测定孕妇全血中汞浓度, 其 LOD 为 $0.3\text{ }\mu\text{g/L}$ ^[11]。

使用气相色谱-质谱 (gas chromatography-mass spectrometer, GC-MS) 仪 (型号 TRACE, Thermo, 美国) 测定孕妇尿液样品中以下 6 种 OPs 非特异性代谢产物的浓度。磷酸二甲酯 (dimethylphosphate, DMP)、二甲基硫代磷酸酯 (dimethylthiophosphate, DMTP)、二甲基二硫代磷酸酯 (dimethyldithiophosphate, DMDTP)、磷酸二乙酯 (diethylphosphate, DEP)、二乙基硫代磷酸酯 (diethylthiophosphate, DETP) 和二乙基二硫代磷酸酯 (diethyldithiophosphate, DEDTP) 的 LOD 分别为 0.18、0.30、0.30、0.06、0.06、0.09 $\mu\text{g/L}$ 。将尿肌酐校正后的 DMP、DMTP、DEP 和 DETP 浓度, 分别除以各物质的

摩尔质量, 所得数值相加, 即为总二烷基磷酸酯化合物 (dialkylphosphate metabolites, DAPs) 的摩尔浓度^[12]。

使用高效液相色谱-质谱联用 (high performance liquid chromatography-mass spectrometry/mass spectrometry, HPLC-MS/MS) 仪 (型号 Agilent 1290-6490, Agilent Technologies Inc., 美国) 检测孕妇血清中 PFOA、PFOS 和 TCS 水平, 其 LOD 分别为 0.09、0.09、0.10 $\mu\text{g/L}$ ^[13-14]。

使用肌酐 (酶法) 测定试剂盒 (日本和光纯药工业株式会社) 和全自动生化分析仪 (型号 7100, Hitachi, 日本) 检测孕妇尿肌酐含量。并使用尿肌酐校正 OPs 代谢产物和 TCS 水平。

在检测各污染物前, 先对仪器进行校正。每次检测均使用空白样本和待测样本同时检测, 并随机选取 10% 的样本进行重测验证, 保证两者符合率达 95% 以上。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 16.0 软件进行数据分析, 使用四分位数

(Q_{25} 、 Q_{50} 、 Q_{75})、几何均数、范围 (最小值~最大值) 描述各污染物在孕妇体内的分布水平。采用秩相关分析计算 Spearman 相关系数 (r) 描述各污染物间的相关性。为了排除单纯数值上的相关性及数值单位的影响, 使用聚类分析中的夹角余弦法对各污染物间的相关性进行验证。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 一般人口学信息

149 例孕妇的平均年龄为 (28.17 ± 4.12) 岁。孕前体质量指数 (body mass index, BMI) 平均为 $(22.15 \pm 3.67) \text{ kg/m}^2$, 孕期平均增加体质量为 $(16.21 \pm 4.86) \text{ kg}$ 。97 例 (65.1%) 为初产妇。在孕前和孕期均仅 1 例 (0.7%) 孕妇主动吸烟, 孕前被动吸烟者 53 例 (35.5%), 孕期被动吸烟者 51 例 (34.2%); 所有孕妇均不饮酒。其他人口学信息详见表 1。

表 1 研究对象的一般人口学信息 (N=149)
Tab 1 Demographic information of the subjects (N=149)

项目	总体 /n (%)	项目	总体 /n (%)
产次		孕前吸烟情况	
0 次	97 (65.1)	不吸烟	95 (63.8)
≥ 1 次	52 (34.9)	被动吸烟	53 (35.5)
学历		主动吸烟	1 (0.7)
初中及以下	66 (44.3)	饮酒情况	
高中或中专	46 (30.9)	饮酒	0 (0)
大专及以上	37 (24.8)	不饮酒	149 (100.0)
孕期吸烟情况		家庭平均月收入	
不吸烟	97 (65.1)	$< 3\,000$ 元	83 (55.7)
被动吸烟	51 (34.2)	$3\,000 \sim 4\,999$ 元	48 (32.2)
主动吸烟	1 (0.7)	$\geq 5\,000$ 元	18 (12.1)

2.2 各环境污染物的暴露水平

孕妇血铅检出率为 100.0%, 浓度中位数为 $28.40 \mu\text{g/L}$; 血汞检出率为 89.3%, 浓度中位数为 $0.85 \mu\text{g/L}$ 。尿 OPs 代谢产物 DMP、DMTP、DEP 和 DETP 的检出率分别为 100.0%、81.2%、97.3% 和 96.6% (DMDTP 和 DEDTP 的检出率均低于 5%, 故未列出); 经尿肌酐校正后, DMP、DMTP、DEP 和 DETP 的浓度中位数分别为 36.33、2.65、14.70、1.84 $\mu\text{g/g}$ 。PFOA 和 PFOS 的检出率均为 100.0%; PFOA 的浓度中位

数为 $39.54 \mu\text{g/L}$, PFOS 的浓度中位数为 $4.56 \mu\text{g/L}$ 。TCS 检出率 59.1%, 经肌酐校正后其浓度中位数为 $0.58 \mu\text{g/g}$ 。各环境污染物的暴露水平详见表 2。各 OPs 代谢产物和 PFAS 的暴露水平与其他研究报道数据的比较情况见表 3、表 4。其中, DMP 和 DEP 的浓度中位数较辽宁沈阳、日本及欧洲 6 个出生队列的孕妇的报道水平高; PFOA 的浓度中位数较江苏金湖、日本、挪威、丹麦、美国的报道水平高; 而 PFOS 的浓度中位数低于国外研究的报道水平。

表 2 LWBC 孕妇体内各污染物的暴露水平分布情况
Tab 2 Exposure levels of various pollutants in pregnant women from LWBC

污染物	四分位数			几何均数	范围
	Q_{25}	Q_{50}	Q_{75}		
铅 / (μg/L)	22.83	28.40	34.86	28.45	11.30 ~ 65.70
汞 / (μg/L)	0.44	0.85	1.18	0.75	<LOD ~ 10.98
OPs 代谢产物 / (μg/g)					
DMP	14.87	36.33	63.99	31.08	0.55 ~ 1 331.04
DMTP	1.20	2.65	7.12	3.32	<LOD ~ 128.84
DEP	6.05	14.70	33.12	12.61	<LOD ~ 585.05
DETP	0.90	1.84	10.02	2.99	<LOD ~ 86.21
PFASs / (μg/L)					
PFOA	23.05	39.54	70.86	36.06	1.16 ~ 273.68
PFOS	3.00	4.56	5.92	4.06	0.55 ~ 15.38
TCS / (μg/g)	<LOD	0.58	1.90	0.76	<LOD ~ 58.01

表 3 不同研究报道的 OPs 代谢产物暴露水平的比较
Tab 3 Comparison of OPs metabolites levels among different reports

地区	招募年份	N	浓度中位数 / (μg/g)				参考文献
			DMP	DMTP	DEP	DETP	
山东莱州湾 ^①	2010—2013	149	36.33	2.65	14.70	1.84	—
辽宁沈阳	2011—2012	249	26.86	13.39	8.58	8.20	[15]
日本	—	62	0.80	2.40	2.90	0.41	[16]
欧洲	—	1 301	8.37	4.96	3.33	0.58	[17]

注：^①本次调查。

表 4 不同研究报道的 PFOA 和 PFOS 暴露水平的比较
Tab 4 Comparison of PFOA and PFOS levels between different reports

地区	招募年份	N	浓度中位数 / (μg/L)		参考文献
			PFOA	PFOS	
山东莱州湾 ^①	2010—2013	149	39.54	4.56	—
江苏金湖	2009	50	1.26	2.92	[18]
美国	2003—2006	100	5.50	13.00	[19]
挪威	2003—2004	487	2.11	12.80	[20]
丹麦	2008—2013	1 438	2.00	8.23	[21]
日本	2010—2013	392	1.20	5.20	[22]

注：^①本次调查。

2.3 各环境污染物及代谢产物的相关性分析

通过 Spearman 相关性分析发现：PFOA 与 PFOS 之间呈正相关 ($r=0.69$, $P=0.000$)；铅和汞之间呈负相关 ($r=-0.21$, $P=0.009$)；汞与 DAPs 呈负相关 ($r=-0.30$, $P=0.000$)；汞与 PFOA ($r=0.36$, $P=0.000$) 和 PFOS ($r=0.42$, $P=0.000$) 均呈正相关；PFOS 与 DAPs 呈负相关 ($r=-0.17$, $P=0.045$)；TCS 与 DAPs 呈正相关 ($r=0.21$, $P=0.011$) (表 5)。通过余弦聚类分析对多种环境污染物进一步分析发现：汞与 PFOA 和 PFOS 的余弦距离相对较近，提示其可分为一类；而铅、DAPs 和 TCS 各自为一类 (图 1)。结合余弦聚类分析和相关性分析结果，发现汞与 PFOA 和 PFOS 之间的相关性较强，而铅与汞、汞与 DAPs、PFOS 与 DAPs、TCS 与 DAPs 无法分至一类，尚不认为其具有相关性。

表 5 各污染物间的相关矩阵
Tab 5 Correlation matrix between pollutants

项目	铅		汞		PFOA		PFOS		TCS		DAPs	
	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值
铅	1	—	−0.21	0.009	−0.06	0.481	−0.14	0.085	−0.06	0.459	−0.01	0.947
汞	—	—	1	—	0.36	0.000	0.42	0.000	−0.20	0.810	−0.30	0.000
PFOA	—	—	—	—	1	—	0.69	0.000	−0.10	0.205	−0.07	0.406
PFOS	—	—	—	—	—	—	1	—	−0.07	0.408	−0.17	0.045
TCS	—	—	—	—	—	—	—	—	1	—	0.21	0.011
DAPs	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1	—

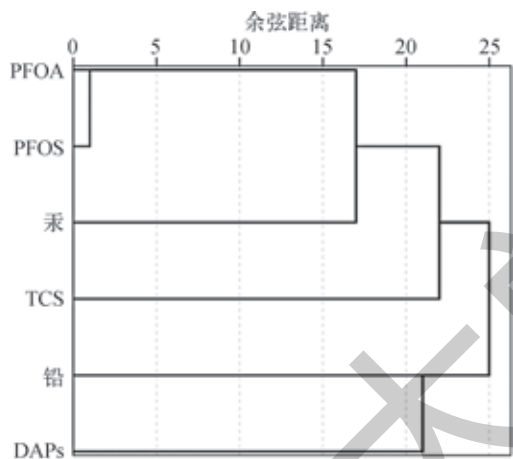


图 1 各污染物间余弦聚类分析的树状图
Fig 1 Dendrogram of cosine cluster analysis between pollutants

3 讨论

本研究基于 LWBC 检测了孕晚期孕妇血液及尿液中多种环境污染物(铅、汞、OPs 代谢产物、PFASs、TCS) 的浓度, 评价该地区环境污染物在孕妇中的暴露水平及相关性。

铅、汞及 OPs 作为传统污染物一直备受重视。本研究孕妇血铅浓度中位数为 28.40 $\mu\text{g/L}$, 低于郑州孕妇的血铅水平 (40.04 $\mu\text{g/L}$)^[23], 高于深圳 (16.74 $\mu\text{g/L}$)^[24] 和杭州 (10.60 $\mu\text{g/L}$)^[25] 样本的血铅水平, 约为加拿大 (5.60 $\mu\text{g/L}$)^[26]、希腊 (10.00 $\mu\text{g/L}$)^[27] 研究中报道的数据的 3 ~ 4 倍。孕妇血汞水平 (0.85 $\mu\text{g/L}$) 低于上海 (1.35 $\mu\text{g/L}$)^[28]、大连 (1.99 $\mu\text{g/L}$)^[28] 和深圳 (1.40 $\mu\text{g/L}$)^[24] 样本的水平, 也低于希腊 (1.50 $\mu\text{g/L}$)^[27] 研究中报道的水平, 但略高于加拿大 (0.56 $\mu\text{g/L}$)^[26] 研究中孕妇的血汞水平。有研究^[29] 发现渤海水样中铅含量超过中国海水质量标准一级限值。本研究中孕妇较高的血铅水平可能与当地环境中铅含量较高有关; 血汞水平低于国内南方地区的同类研究数据, 可能由于

南方地区人群摄入汞含量较高的大米及鱼类水产品^[30-31]。本研究中孕妇的血铅水平均在美国疾病控制中心制定的儿童血铅标准 (100 $\mu\text{g/L}$) 之内^[32]。1 例 (0.67%) 血汞水平超过美国国家环保局制定的血汞标准 (5.8 $\mu\text{g/L}$)^[33]。然而现有研究^[34] 认为, 低水平铅暴露同样会对婴幼儿产生负面影响。与铅类似, 低水平汞暴露对胎儿的生长发育仍可产生影响^[35], 且汞半衰期较长, 在体内蓄积, 其潜在危害尤其是对胎儿的危害仍不可忽视。

本研究中 OPs 代谢产物检出率总体较高, 其中 DMP 和 DEP 的水平显著高于国内外相关研究^[15-17]; DMTP 和 DETP 与其他研究持平或稍低于其他研究中的孕妇暴露水平。我国农药使用管理的相关规范不尽完善, 农药不合理使用及蔬菜水果中高残留现象普遍^[36]。故传统污染物的暴露仍值得关注。

PFASs 是一类人工合成有机物, 在生活中应用广泛。PFOA 和 PFOS 是 2 种主要的 PFASs。本研究中其检出率均为 100.0%; 与其他研究比较, PFOA 浓度中位数较其他研究约高 40 倍^[18-22]; 而 PFOS 的浓度中位数低于美国等发达国家水平^[19-22], 高于江苏金湖^[18] 孕妇血清 PFOS 水平。值得注意的是, 本研究孕妇 PFOA 的浓度中位数约为 PFOS 的 9 倍, 该分布与其他研究中孕妇血清 PFOA 和 PFOS 的分布特点呈相反趋势。有报道^[37] 称 PFOA 是莱州湾及附近河流中的水体沉积物中 PFASs 里的主要成分, 提示本研究孕妇中 PFOA 的暴露水平较高。

TCS 是一种广谱抗菌剂, 广泛应用于日用化学品中。其浓度中位数 (0.58 $\mu\text{g/g}$) 与广州一项研究^[38] 报道的水平 (0.60 $\mu\text{g/L}$) 接近; 显著低于美国 (6.5 $\mu\text{g/L}$)^[39]、加拿大 (25.3 $\mu\text{g/L}$)^[40] 的研究中报道的 TCS 水平。普通人群主要通过使用日用化学品接触 TCS^[41]。有研究^[42] 表明来自中国的个人护理用品中 TCS 含量低于来自美国的同类产品。另有研究^[43] 认为收入、学历等指标与 TCS 暴露水平呈正相

关。而本研究中 55.7% 的孕妇家庭月收入较低 (<3 000 元)。由此推测, TCS 水平较低可能主要与不同国家个人护理用品中的 TCS 含量、个人护理用品使用习惯及经济状况等因素有关。近年来 PFASs 和 TCS 生产和使用广泛, 其对于易感人群的健康危害应引起更多关注。

通过相关性分析发现铅与汞、汞与 DAPs、PFOS 与 DAPs 之间存在负相关, 而 TCS 与 DAPs 之间存在正相关, 但该结果并未在聚类分析中得到验证。还需扩大样本量进行进一步研究分析。值得注意的是, 相关性分析结果显示汞与 PFOA 和 PFOS 之间存在较强的正相关, 且在聚类分析树状图中显示三者可分为一类, 提示三者可能具有相似的暴露来源。摄入鱼类等水产品是普通人群接触汞或 PFASs 的主要暴露途径^[30, 44]。另一方面, 汞和 PFASs 均可穿透胎盘屏障, 可能会对某些健康效应如出生结局等产生相似影响^[1, 5]。目前研究大多关注 1 种或数种同类污染物的暴露水平, 对不同类污染物的暴露水平及污染物之间相关性的研究较少。本研究在多种不同污染物中发现汞和 PFASs 呈正相关, 两者可能对人体健康产生协同效应。该结果提示今后应用本队列研究多种环境污染物暴露对健康

效应的影响时, 应充分考虑到不同种污染物之间的混杂作用, 尤其是具有较强相关性的污染物, 这对环境污染物的健康风险评估具有重要意义。

本研究尚存在一些局限性: 一方面, 受到检测污染物种类的限制, 纳入研究的样本量较小, 今后将进一步扩大样本量, 并进行多中心研究; 另一方面, OPs 非特异性代谢产物水平不能完全代表农药暴露水平, 将通过测定农药原物及特异性代谢产物以弥补这一不足。

综上所述, 传统污染物铅、汞和 OPs 在 LWBC 孕妇体内普遍检出, 且 DMP 和 DEP 暴露水平高于部分发达国家报道的数据, 仍需继续关注; 新型污染物 PFASs 中 PFOA 与 PFOS 的暴露水平具有与国外同类研究相反的趋势, 产生该分布特点的原因也值得进一步探讨。在污染物相关性方面, 本研究发现同类污染物之间的暴露水平显著相关, 且不同种污染物间如汞与 PFOA 和 PFOS 的暴露水平也呈正相关。提示在关注传统污染物的同时, 也应更加重视新型污染物在孕妇、儿童等敏感人群的暴露情况。此外, 在研究多种污染物对儿童健康结局的影响时, 需考虑具有相关性的不同污染物带来的混杂作用。

参 考 文 献

- [1] Bellés M, Albina ML, Sánchez DJ, et al. Interactions in developmental toxicology: effects of concurrent exposure to lead, organic mercury, and arsenic in pregnant mice[J]. Arch Environ Contam Toxicol, 2002, 42(1): 93-98.
- [2] Whyatt RM, Camann D, Perera FP, et al. Biomarkers in assessing residential insecticide exposures during pregnancy and effects on fetal growth[J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2005, 206(2): 246-254.
- [3] Paul AG, Jones KC, Sweetman AJ. A first global production, emission, and environmental inventory for perfluorooctane sulfonate[J]. Environ Sci Technol, 2009, 43(2): 386-392.
- [4] Bergman A, Heindel JJ, Jobling S, et al. State of the science of endocrine disrupting chemicals[R]. Geneva: United Nations Environment Programme and World Health Organization, 2013.
- [5] Liew Z, Ritz B, Bonfeldt-Jørgensen EC, et al. Prenatal exposure to perfluoroalkyl substances and the risk of congenital cerebral palsy in children[J]. Am J Epidemiol, 2014, 180(6): 574-581.
- [6] Philippat C, Botton J, Calafat AM, et al. Prenatal exposure to phenols and growth in boys[J]. Epidemiology, 2014, 25(5): 625-635.
- [7] Wolf CJ, Fenton SE, Schmid JE, et al. Developmental toxicity of perfluorooctanoic acid in the CD-1 mouse after cross-foster and restricted gestational exposures[J]. Toxicol Sci, 2007, 95(2): 462-473.
- [8] Crawford BR, Decatanzaro D. Disruption of blastocyst implantation by triclosan in mice: impacts of repeated and acute doses and combination with bisphenol-A[J]. Reprod Toxicol, 2012, 34(4): 607-613.
- [9] Geiß C, Ruppert K, Heidebach T, et al. The antimicrobial agents triclocarban and triclosan as potent modulators of reproduction in *Potamopyrgus antipodarum* (Mollusca:Hydrobiidae)[J]. J Environ Sci Health A Tox Hazard Subst Environ Eng, 2016, 51(13): 1173-1179.
- [10] Xie X, Ding G, Cui C, et al. The effects of low-level prenatal lead exposure on birth outcomes[J]. Environ Pollut, 2013, 175: 30-34.
- [11] Cizdziel JV, Hinners TA, Pollard JE, et al. Mercury concentrations in fish from Lake Mead, USA, related to fish size, condition, trophic level, location, and consumption risk[J]. Arch Environ Contam Toxicol, 2002, 43(3): 309-317.
- [12] Wang Y, Zhang Y, Ji L, et al. Prenatal and postnatal exposure to organophosphate pesticides and childhood neurodevelopment in Shandong, China[J]. Environ Int, 2017, 108: 119-126.
- [13] Han W, Gao Y, Yao Q, et al. Perfluoroalkyl and polyfluoroalkyl substances in matched parental and cord serum in Shandong, China[J]. Environ Int, 2018, 116: 206-213.
- [14] Wang C, Chen L, Zhao S, et al. Impacts of prenatal triclosan exposure on fetal reproductive hormones and its potential mechanism[J]. Environ Int, 2017, 111: 279-286.
- [15] 苏微, 张莹, 梁多宏, 等. 沈阳市产妇产期有机磷农药暴露水平及其影响因素[J]. 中国公共卫生, 2017(2): 279-283.
- [16] Hioki K, Ito Y, Oya N, et al. Intra-individual variations of organophosphate pesticide metabolite concentrations in repeatedly collected urine samples from pregnant women in Japan[J]. Environ Health and Prev Med, 2019, 24(1): 7.
- [17] Haug LS, Sakhi AK, Cequier E, et al. In-utero and childhood chemical exposure in six European mother-child cohorts[J]. Environ Int, 2018, 121(Pt 1): 751-763.
- [18] Liu J, Li J, Liu Y, et al. Comparison on gestation and lactation exposure of perfluorinated compounds for newborns[J]. Environ Int, 2011, 37(7): 1206-1212.
- [19] Braun JM, Kalkbrenner AE, Just AC, et al. Gestational exposure to endocrine-disrupting chemicals and reciprocal social, repetitive, and stereotypic behaviors in 4- and 5-year-old children: the HOME study[J]. Environ Health Perspect, 2014, 122(5): 513-520.
- [20] Brantster AL, Whitworth KW, Ydersbond TA, et al. Determinants of plasma concentrations of perfluoroalkyl substances in pregnant Norwegian women[J]. Environ Int, 2013, 54(3): 74-84.
- [21] Bjerregaard-Olesen C, Bach CC, Long M, et al. Determinants of serum levels of perfluorinated alkyl acids in Danish pregnant women[J]. Int J Hyg Environ Health, 2016, 219(8): 867-875.
- [22] Kato S, Itoh S, Yuasa M, et al. Association of perfluorinated chemical exposure in utero with maternal and infant thyroid hormone levels in the Sapporo cohort of Hokkaido Study on the environment and children's health[J]. Environ Health Prev Med, 2016, 21(5): 334-344.
- [23] 刘俊晓, 王孟丽. 孕妇血铅暴露水平及影响因素分析[J]. 中国现代药物应用, 2016, 10(9): 278-279.
- [24] 余淑英, 季佳佳, 刘宁, 等. 产妇和新生儿体内重金属水平及其影响因素分析[J]. 环境与健康杂志, 2016, 33(12): 1073-1076.

- [25] 季海冰, 张志群, 潘珊珊, 等. 杭州地区非职业暴露孕妇全血中重金属浓度及其影响因素调查[J]. 环境与健康杂志, 2016, 33(8): 735-738.
- [26] Arbuckle TE, Liang CL, Morisset AS, et al. Maternal and fetal exposure to cadmium, lead, manganese and mercury: the MIREC study[J]. Chemosphere, 2016, 163: 270-282.
- [27] Vardavas CI, Patelarou E, Grandér M, et al. The association between active/passive smoking and toxic metals among pregnant women in Greece[J]. Xenobiotica, 2011, 41(6): 456-463.
- [28] 施蓉, 王沛, 王筱金, 等. 孕妇及新生儿汞暴露水平及影响因素分析[J]. 中国公共卫生, 2010, 26(1): 5-6.
- [29] Zhang Y, Song JM, Yuan HM, et al. Biomarker responses in the bivalve (*Chlamys farreri*) to exposure of the environmentally relevant concentrations of lead, mercury, copper[J]. Environ Toxicol Pharmacol, 2010, 30(1): 19-25.
- [30] Zhang L, Wong MH. Environmental mercury contamination in China: sources and impacts[J]. Environ Int, 2007, 33(1): 108-121.
- [31] Li P, Feng X, Yuan X, et al. Rice consumption contributes to low level methylmercury exposure in southern China[J]. Environ Int, 2012, 49(1): 18-23.
- [32] Centers for Disease Control and Prevention. Preventing lead poisoning in young children[R]. Atlanta: U.S. Department of Health and Human Services, 1991: 1-10.
- [33] Butler WJ, Houseman J, Seddon L, et al. Maternal and umbilical cord blood levels of mercury, lead, cadmium, and essential trace elements in Arctic Canada[J]. Environ Res, 2006, 100(3): 295-318.
- [34] Koller K, Brown T, Spurgeon A, et al. Recent developments in low-level lead exposure and intellectual impairment in children[J]. Environ Health Perspect, 2004, 112(9): 987-994.
- [35] Thomas S, Arbuckle TE, Fisher M, et al. Metals exposure and risk of small-for-gestational age birth in a Canadian birth cohort: the MIREC study[J]. Environ Res, 2015, 140: 430-439.
- [36] Wang Y, Chen L, Wang C, et al. Association between organophosphate pesticide exposure and thyroid hormones in pregnant women[J]. Epidemiology, 2017, 28: S35-S40.
- [37] Zhao Z, Tang J, Xie Z, et al. Perfluoroalkyl acids (PFAAs) in riverine and coastal sediments of Laizhou Bay, North China[J]. Sci Total Environ, 2013, 447(1): 415-423.
- [38] Huo W, Xia W, Wu C, et al. Urinary level of triclosan in a population of Chinese pregnant women and its association with birth outcomes[J]. Environ Pollut, 2017, 233: 872-879.
- [39] Philippat C, Wolff MS, Calafat AM, et al. Prenatal exposure to environmental phenols: concentrations in amniotic fluid and variability in urinary concentrations during pregnancy[J]. Environ Health Perspect, 2013, 121(10): 1225-1231.
- [40] Arbuckle TE, Weiss L, Fisher M, et al. Maternal and infant exposure to environmental phenols as measured in multiple biological matrices[J]. Sci Total Environ, 2015, 508: 575-584.
- [41] 黄珍茹, 王彩凤, 田英. 三氯生在环境与人体中的暴露情况研究进展[J]. 环境与职业医学, 2015, 32(8): 795-800.
- [42] Liao C, Kannan K. A survey of alkylphenols, bisphenols, and triclosan in personal care products from China and the United States[J]. Arch Environ Contam Toxicol, 2014, 67(1): 50-59.
- [43] Calafat AM, Ye X, Wong LY, et al. Urinary concentrations of triclosan in the U.S. population: 2003–2004[J]. Environ Health Perspect, 2008, 116(3): 303-307.
- [44] Jensen AA, Leffers H. Emerging endocrine disruptors: perfluoroalkylated substances[J]. Int J Androl, 2008, 31(2): 161-169.

[收稿日期] 2018-12-24

[本文编辑] 崔黎明

学术快讯

上海交通大学医学院附属仁济医院共同主办干细胞与癌症研究前沿国际会议

2019年4月9日,由上海市肿瘤研究所癌基因及相关基因国家重点实验室和上海交通大学医学院附属仁济医院Med X—仁济临床干细胞研究中心、泌尿外科共同主办的干细胞与癌症研究前沿国际会议、新型精准医疗癌症模型和个性化治疗研究进展研讨会在沪举行。美国科学院院士、美国斯坦福大学干细胞生物学和再生医学研究所主任 Irving Weissman 教授,荷兰科学院院士、乌得勒支大学医学中心马西玛公主肿瘤学中心主任 Hans Clevers 教授,中国科学院院士、陆军军医大学第一附属医院病理科主任卞修武教授等中外7位院士和20余位世界干细胞领域的学术专家共聚上海,探讨干细胞和癌症研究领域前沿问题。

会上,大会主席、附属仁济医院干细胞中心主任高维强教授介绍,肿瘤的发生和发展与肿瘤干细胞密切相关。Med X—仁济临床干细胞中心的各研究团队与附属仁济医院神经内科、消化科等各个临床科室开展广泛合作,利用完善的生物样本库资源和临床优势获得的系列研究成果已引起国内外同行关注。大会主席、附属仁济医院泌尿外科主任薛蔚教授表示,作为国内最早开展前列腺癌根治术、国内最早建立前列腺癌临床信息数据库和生物样本库单位之一,干细胞中心与泌尿科医师联合组成的研究团队利用样本库已收集保存激素敏感性和去势抵抗性前列腺癌患者2500余例、生物样本30000余份,研究进展显著。

据悉,Med X—仁济临床干细胞研究中心成立于2010年,致力于干细胞发育和组织修复、肿瘤干细胞与肿瘤发生发展研究。在干细胞分裂模式、干细胞干性维持、组织干细胞的异质性分析、组织干细胞作为癌起源细胞的能力验证、肿瘤干细胞和上皮间质转化、免疫与肿瘤等多个领域已取得可喜成绩。

