

生命早期邻苯二甲酸酯暴露与儿童肥胖关系的研究进展

范赟, 王旭, 夏彦恺

南京医科大学公共卫生学院, 江苏 南京 211166

摘要:

邻苯二甲酸酯 (PAEs) 是一类具有致畸性、致癌性、致突变性和生殖毒性的环境污染物, 严重影响人类的健康。作为重要的工业增塑剂之一, 其广泛暴露导致的儿童超重和肥胖等不良健康效应已经引起人们的关注。生命早期阶段环境污染物暴露可以影响胎儿与新生儿的发育可塑性或发育编程, 从而使儿童对环境污染物敏感性显著增强, 甚至能够导致成年后一系列相关疾病的发生与恶化。本文主要介绍了 PAEs 的使用、暴露和测量评估的现状, 有害效应机制, 以及生命早期 PAEs 暴露的原因和影响, 分别从人群流行病学研究和动物研究归纳了生命早期 PAEs 暴露与儿童脂肪过多/肥胖的关系及可能作用机制的研究进展; 同时, 揭示了生命早期 PAEs 暴露致儿童肥胖可能的跨代遗传效应, 提出了目前研究中尚存在的化学物混合暴露、暴露错误分类、混杂因素以及性别差异问题及相应的解决方法, 并对减少生命早期 PAEs 暴露以预防儿童肥胖进行了展望。

关键词: 邻苯二甲酸酯; 生命早期; 儿童肥胖; 跨代遗传; 混合暴露

Research progress on association between early-life exposure to phthalates and childhood obesity FAN Yun, WANG Xu, XIA Yan-kai (School of Public Health, Nanjing Medical University, Nanjing, Jiangsu 211166, China)

Abstract:

Phthalates (PAEs) are environmental pollutants with teratogenicity, carcinogenicity, mutagenicity, and reproductive toxicity, which seriously affect human health. As one of the important industrial plasticizers, the adverse health effects linked to their extensive exposure, such as childhood overweight and obesity, have aroused wide concern. Exposure to environmental pollutants in the early stage of life may affect the developmental plasticity or developmental programming of fetuses and newborns, significantly increasing the sensitivity of children to environmental pollutants and even leading to the occurrence and deterioration of a series of related diseases in adulthood. This article introduced the current status of usage, exposure, and measurement of PAEs, the proposed mechanisms of harmful effects of PAEs, the causes and effects of PAEs exposure in early life, and the relationships between early-life PAEs exposure and childhood fat excess/obesity from the perspectives of epidemiological and animal studies and the underlying mechanism of action. At the same time, the article revealed the potential transgenerational genetic effects of PAEs exposure in early life on childhood obesity, pointed out the problems including exposure to chemical mixtures, exposure misclassification, confounders, and sexual dimorphism in current research and corresponding solutions, and prospected for future studies on reducing early-life PAEs exposure to prevent childhood obesity.

Keywords: phthalates; early life; childhood obesity; transgenerational inheritance; exposure to chemical mixtures

DOI 10.13213/j.cnki.jeom.2019.18647

基金项目

国家自然科学基金项目 (81330067, 81630085)

作者简介

范赟 (1991—), 男, 博士生;
E-mail: yunfan_njmu@163.com

通信作者

夏彦恺, E-mail: yankaixia@njmu.edu.cn

利益冲突 无申报

收稿日期 2018-10-08

录用日期 2018-12-06

文章编号 2095-9982(2019)02-0141-10

中图分类号 R174

文献标志码 A

引用

范赟, 王旭, 夏彦恺. 生命早期邻苯二甲酸酯暴露与儿童肥胖关系的研究进展 [J]. 环境与职业医学, 2019, 36 (2): 141-150.

本文链接

www.jeom.org/article/cn/10.13213/j.cnki.jeom.2019.18647

Funding

This study was funded.

Correspondence to

XIA Yan-kai, E-mail: yankaixia@njmu.edu.cn

Competing interests None declared

Received 2018-10-08

Accepted 2018-12-06

To cite

FAN Yun, WANG Xu, XIA Yan-kai. Research progress on association between early-life exposure to phthalates and childhood obesity[J]. Journal of Environmental and Occupational Medicine, 2019, 36(2): 141-150.

Link to this article

www.jeom.org/article/en/10.13213/j.cnki.jeom.2019.18647

肥胖和超重已成为 21 世纪全球公共卫生面临的严重问题, 人类肥胖的患病率逐步增加^[1]。2010 年, 世界卫生组织估计全世界有超过 7 亿人患有肥胖症, 约有 20 亿人超重^[2]。儿童肥胖的患病率也在增加, 且发展为成人肥胖的一个重要危险因素^[3]。我国目前超重和肥胖儿童已超过 1 200 万, 约占世界肥胖儿童人口的十三分之一, 如不及时预防控制, 很快会发展至高水平^[4-5]。关注肥胖问题, 预防儿童肥胖是控制疾病发展的关键步骤。

健康和疾病发育起源 (Developmental Origins of Health and Disease, DOHaD) 理论提出, 机体早期接触环境化学物质可以改变发育途径, 从而导致日后疾病和/或功能障碍^[6]。越来越多的研究表明, 生命早期包括妊娠期、婴儿期和幼儿早期所接触的环境因素是儿童期和成年期疾病的危险因素^[7-8]。这些研究表明, 在不同的发育阶段, 环境因素暴露对敏感个体生物的干扰可能会增加几年或几十年后出现不良健康结局的风险。例如, 早期接触环境化学物、药物、烟草烟雾、酒精和压力会增加肥胖、2型糖尿病、生殖疾病、神经发育障碍以及癌症的患病风险^[9-15]。已报道的例子包括出生前暴露于己烯雌酚后产生的透明细胞癌, 产前或童年期暴露于铅或汞引起的儿童认知减退, 以及吸烟者后代中的儿童肥胖 (尽管其出生体重是降低的)^[9-11, 16]。

此外, 生命早期是一个“可塑”阶段的敏感期, 应对环境应激源的细胞和组织分化的改变非常敏锐, 激素和生长因子水平或作用的改变, 都可能会导致基因表达和蛋白质水平的变化。产前暴露于环境中的化学物质可以改变正常细胞和组织的发育和功能, 甚至是干细胞的发育水平。例如, 已发现宫内暴露于某些致肥胖化学物会加速多能干细胞分化成成熟脂肪细胞的进程^[17]。

如果部分环境内分泌干扰物 (endocrine disrupting chemicals, EDCs) 的暴露发生在发育早期, 就会干扰敏感的代谢过程, 从而导致肥胖、2型糖尿病和代谢综合征^[6]。在常见的EDCs中, 邻苯二甲酸酯 (phthalates, PAEs) 主要用于增加塑料产品的柔软性和柔韧性, 并用作化妆品中香料的载体。几项体内和体外研究表明, PAEs可通过抗雄激素作用, 抗甲状腺激素活性和/或介导过氧化物酶体增殖物激活受体 (peroxisome proliferator-activated receptors, PPARs) 来诱导肥胖的发生。流行病学证据也表明, PAEs可能是导致儿童肥胖的致肥胖因子。一项国内横断面研究显示, 尿液中邻苯二甲酸单-2-乙基己酯 [mono (2-ethylhexyl) phthalate, MEHP] 和邻苯二甲酸单乙酯 (monoethyl phthalate, MEP) 水平与中国学龄儿童的体重指数 (body mass index, BMI) 和腰围呈正相关^[18]。

因此, DOHaD的概念提供了一种致肥胖的框架来评估生命早期致肥胖化学物质暴露对长期健康的影响。本综述旨在探讨生命早期PAEs暴露在儿童肥胖流行中的作用, 包括流行病学和实验数据的最新研究以

及它们可能的作用机制; 同时揭示研究中存在的普遍问题, 为进一步的科学研究和设计开拓思路。

1 PAEs的使用、暴露和测量

据报道, 全球每年PAEs的使用量大约700万t^[19]。PAEs广泛存在于各种家用产品或个人护理产品中, 包括建筑材料、浴帘、儿童玩具、食品包装和医疗设备^[20]。其中, 高相对分子质量的PAEs, 例如邻苯二甲酸二-2-乙基己酯 [di-(2-ethylhexyl) phthalate, DEHP] 和邻苯二甲酸二异壬酯 (diisononyl phthalate, DiNP) 主要用于制造食品包装、建筑材料和医疗装置的聚氯乙烯塑料。低相对分子质量的PAEs, 例如邻苯二甲酸二乙酯 (diethyl phthalate, DEP) 和邻苯二甲酸丁基苄酯 (butyl benzyl phthalate, BBzP) 通常用于制造个人护理产品 (包括香水、乳液、化妆品、洗发剂)、油漆和黏合剂。PAEs不断从聚氯乙烯和塑料材料中排出, 导致室内空气、室内灰尘或食物污染^[19, 21]。PAEs可通过摄入、吸入或皮肤吸收途径暴露于人体^[22-24], 通常低相对分子质量的PAEs主要通过吸入或皮肤接触暴露; 而高相对分子质量的PAEs主要通过摄入受污染的食物或灰尘暴露^[20], 并且高相对分子质量的PAEs也可以穿过母体胎盘屏障导致胎儿宫内暴露^[25]。来自世界各地的生物监测研究表明, 孕妇、婴儿和儿童中普遍存在PAEs暴露^[26-34]。

PAEs暴露进入人体后, 将迅速水解为其各自的单酯代谢物, 经尿液和粪便排泄^[35]。邻苯二甲酸二异丁酯 (di-iso-butyl ortho-phthalate, DIBP)、邻苯二甲酸二正丁酯 (dibutyl phthalate, DBP) 和DEP等低相对分子质量的PAEs通过与葡萄糖苷酸或硫酸酯结合, 水解为单酯, 随尿液和粪便排泄; 而高相对分子质量的PAEs, 如DEHP和DiNP在结合和排泄之前需进一步的酶促氧化。尽管PAEs生物半衰期短 (<24h), 在体内停留时间较短, 但会存在重复、偶发和长期暴露^[20]。尽管在尿液、血液、粪便、母乳中均能检测到PAEs代谢物, 由于其主要在尿液中排泄, 血液水平相对较低且易受外源性污染, 因此PAEs暴露通常通过尿液生物样本进行评估。

2 PAEs的有害效应机制

PAEs是一类具有致畸性、致癌性、致突变性和生殖毒性的环境污染物^[36-37], 已被美国环境保护署和中国环境监测总站列为一类优先控制污染物。作为代

表性 EDCs 之一, PAEs 主要干扰机体激素生理代谢与合成(例如糖皮质激素、甲状腺激素和雄激素),从而 影响机体内环境的稳态并危害健康。已有研究表明, 部分 PAEs 具有扰乱糖皮质激素的作用, 表现为抑制 11- β -羟基类固醇脱氢酶 2, 从而使皮质醇失活^[38]。部分 PAEs 通过调节参与类固醇生成和运输的相关基因 水平来降低睾丸中睾酮的水平以发挥抗雄性激素的 作用^[39]。体内外研究同样表明, 一些 PAEs 作用于甲 状腺激素通路可能会降低孕妇和儿童的甲状腺素和三 碘甲状腺原氨酸(triiodothyronine, T3) 浓度^[40-42], 拮 抗 T3 与甲状腺受体 β 结合^[43], 进一步减少细胞 T3 摄 取^[44], 并阻碍钠-碘转运蛋白的转录^[45]。除内分泌干 扰效应外, PAEs 也被报道可影响机体产生氧化应激的 生物过程^[46], 或通过重新编程改变胎儿和胎盘的表 观遗传信息进而影响子代的健康^[47]。例如, MEHP 可 通过诱导活性氧释放从而引起氧化应激和/或削弱抗 氧化防御^[48-51]。人群横断面研究发现, 一些 PAEs 代 谢物与血清胆红素(一种强效抗氧化剂)和氧化应激 系统标志物(包括血清 γ 谷氨酰转移酶、尿丙二醛和 8- 羟基脱氧鸟苷)之间也存在一定的关联^[52-54]。在一项 针对 54 名分娩妇女胎盘的研究中, 分娩妇女尿液中 PAEs 代谢物的浓度与胎盘滋养层分化和类固醇生成 相关的靶基因表达有关^[55]。因此, 作为重要的环境污 染物, 广泛的 PAEs 暴露与多种疾病的发生密不可分。

3 生命早期 PAEs 暴露的原因及影响

胎儿、婴儿或儿童比成年人对 PAEs 暴露更加敏 感, 主要原因如下。第一, 由于妊娠是敏感阶段, 孕妇 是 PAEs 主要的暴露人群。根据 PAEs 可以穿过胎盘屏障 的生物学特性, 孕妇自身 PAEs 暴露可以纵向传递给胎 儿引起宫内暴露, 进而对胎儿的正常生长发育造成不 良的影响。并且, 研究发现, 母乳喂养的婴儿可能具有 比母亲更高的持久性 PAEs 暴露^[56]。第二, 由于饮食、 行为、生理、解剖和毒物动力学等方面的差异, 婴儿 和儿童会比成人消耗更多的水和食物, 呼吸交换率更 高, 肠道屏障吸收更快, 身体表面积与体积比也更高, 手对嘴的活动更频繁^[57], 因此婴儿和儿童可能比成 年人更容易接触某些 PAEs^[58]。第三, 除了更多地暴露 于 PAEs 之外, 成年前后毒代动力学的差异表明在给定 剂量情况下 PAEs 更易在生命早期的机体中循环或蓄 积。例如, 与成人相比, 胎儿具有较低水平的代谢外 源环境化学物和药物的几种细胞色素 P450 酶, 导致其

对 PAEs 的解毒能力更弱, 在同等暴露水平下更易受 PAEs 影响^[59-60]。而研究表明, 表观遗传机制(其中一 些受激素调节)可能介导了早期 PAEs 暴露对长期健康 影响的某些过程^[61]。因此, 人们担心早期暴露于 PAEs 可能增加部分儿童疾病的风险, 包括神经发育障碍和 肥胖^[2, 62]。

生命早期 PAEs 暴露可能影响生长、能量代谢、食 欲、脂肪形成和葡萄糖-胰岛素稳态有关的神经内分泌 系统, 促使儿童肥胖、心脏代谢功能障碍和肝功能 障碍的发生^[7, 63-65]。这些干扰可能导致“节约表型”的 产生, 即更有效地促进能量储存, 进而早期快速增加 体重并储存过量脂肪^[66-72]。

4 PAEs 和儿童脂肪过多/肥胖

4.1 人群研究

三项来自西班牙、哥伦比亚儿童环境健康中心、 纽约城市前瞻性队列研究分别调查了产前 PAEs 暴露和 儿童脂肪过多之间的关系^[34, 73-74]。其中一项报道, 产 前 DEHP 暴露与男孩 BMI 下降和女孩 BMI 增加有关^[73], 而另一项研究发现非 DEHP 的 PAEs 暴露与男孩 BMI 下 降相关, 与女孩 BMI 无关^[34]。第三项研究没有报告产 前 PAEs 暴露与儿童肥胖之间的任何关联^[74]。在一项汇 总队列中, 包括来自前面提到的两项队列研究的美国 参与者, 均表现出在妊娠期孕妇尿液中邻苯二甲酸单 (3-羧基丙基) 酯 [mono (3-carboxypropyl) phthalate, MCPP] 浓度增加与超重或肥胖风险呈正相关^[75]。

有四项研究检测了儿童邻苯二甲酸盐暴露和肥 胖^[73, 76-78]。其中三项研究称, 儿童时期接触 DEHP 与 过度肥胖、肥胖或过量肥胖患病率增加有关^[76-78], 但 另一项研究则没有报道^[73]。在一项超过 1000 名美国 女孩的前瞻性队列研究中, 6~8 岁时的 DEHP 更高暴露 与 7~13 岁时的 BMI 和腰围增加相关^[77]。在一项美国 儿童的横断面研究中, 尿中低相对分子质量 PAEs 浓度 的升高与肥胖患病率增加有关^[79]。

4.2 动物研究

在动物模型中, DEHP 或其代谢物 MEHP 与肥胖症 存在关联^[80]。孕期暴露于 DEHP 将导致胎儿期和新生 儿期小鼠体重增加, 脂肪细胞的数量增加、体积增大, 雄性后代出现 PPAR γ 活化, 表明这种影响存在性别差 异^[80]。这项研究报告了 DEHP 暴露对小鼠体重的影响 为非单调的剂量反应, 低剂量 [0.05、0.5 mg/(kg·d)] 没 会导致体重增加, 但在高剂量 [500 mg/(kg·d)] 没

有影响。生命早期暴露于 DEHP, 会导致不同品系小鼠 BMI 增加并一直影响至成年^[81]。这些体内结果在 3T3-L1 脂肪前体细胞系中已被证实^[82]。此外, 邻苯二甲酸单己基酯 (monohexylphthalate) 或 DEHP 诱导 PPAR γ 及目标基因的表达以及促进这些细胞分化成脂肪细胞^[80, 83-85]。当成年小鼠灌服 DEHP [0.5、5、500 mg/(kg·d)] 8 周时, 小鼠食物摄入量和体重增加, 血浆中瘦素含量升高, 脂肪病理提示脂肪细胞肥大^[81]。这些数据表明, 在发育期间和成年期, PAEs 具有增加脂肪组织质量的能力, 但 PAEs 在这些时期的作用机制和敏感性可能有所不同。

4.3 潜在致肥胖机制

大量人群和动物研究均表明 PAEs 是一类“环境致肥胖因子”, 在目前已报道中, PPARs 被认为是各种亲脂性激素、脂肪酸和脂肪酸代谢物的生物代谢传感器, 可以控制脂肪细胞的增殖和分化^[86], 并且这种传感器在不同器官中发挥协同作用, 从而调节基因表达以适应机体设定的代谢状态^[87-89]。PPAR α 和 PPAR β 通过促进具有高代谢率的组织 (例如肝脏或肌肉) 中的脂肪酸氧化, 在控制分解代谢中具有部分重叠的功能。而 PPAR γ 通过促进脂肪细胞的分化和存活来控制脂肪组织中的脂肪储存, 并且在控制胰岛素敏感性中起着重要作用。体内外研究表明 PAEs 致肥胖的分子机制研究主要集中于 PAEs 可能诱导 PPARs 激活其靶基因的表达水平以及促进 3T3-L1 前脂肪细胞向脂肪细胞的分化, 最终导致成熟脂肪细胞的过度分化和脂质的堆积^[81, 83-85]。围产期暴露于 MEHP 的动物模型研究显示, MEHP 可能通过激活雄性小鼠脂肪组织和肝脏组织 PPAR γ 及其靶基因的表达水平诱导脂肪组织的大量聚积, 同时在 3T3-L1 细胞模型中也得到了同样的结论^[80]。但是, 脂肪细胞分化潜能增加只是说明机体具有形成肥胖的倾向性, 而肥胖发生的根本原因仍然是能量摄入增加或能量消耗不足。肝脏、棕色脂肪组织和白色脂肪组织是控制机体能量代谢的关键代谢器官^[90-92]。甲状腺功能在调节机体 BMI 的过程中发挥了重要的作用, 比如促甲状腺激素或甲状腺素水平在正常范围内的微小变化可导致慢性甲状腺功能减退患者静息能量消耗的差异, 进而与体重的变化有关^[93-94]。一项长期暴露于 DEHP [5、50、200 mg/(kg·d)] 的动物研究中, DEHP 通过扰乱下丘脑神经肽表达、甲状腺功能以及抑制棕色脂肪产热基因 (*UCP1*), 打破机体能量平衡从而诱导肥胖^[95]。这些研究结果表明, 某些 PAEs 具

有选择性地激活不同组织中 PPARs 及其靶基因表达的功能, 亦或可扰乱机体的能量代谢诱导肥胖, 同时还存在性别差异, 其复杂的致肥胖机制有待进一步探索。

4.4 肥胖跨代遗传效应

上述大量的体内、体外研究表明, PAEs 可能促进儿童肥胖的发展。另有研究表明, 在胎儿发育的某些时期发生的化学物质暴露可以产生持续的跨代表型^[96]。即使这一系列表型可能无法追溯基因起源, 但由于 DNA 通常在低剂量的 EDCs 暴露中不会被破坏, 相反它会导致表观遗传的改变, 这可能会遗传给后代。近年来, 大量支持肥胖跨代遗传概念的实验证据开始出现。例如, 产前暴露于三丁基锡的小鼠体内脂肪和脂肪细胞的数量增加, 且三代内脂肪肝出现的概率也增加。暴露于滴滴涕^[97]、双酚 A 和 DEHP 和一种碳氢化合物混合物的跨代遗传也已被证明。围产期暴露于 MEHP [0.5、0.25、0.05 mg/(kg·d)] 可能会以一种性别依赖的方式增加子代雄鼠肥胖的发生率, 并可能成为肥胖和肥胖相关疾病的潜在化学压力源^[80]。而在另一项动物模型研究中发现, 孕期 DEHP 暴露 [0.05、5 mg/(kg·d)] 可以引起子代小鼠体重和内脏脂肪组织的增加^[81]。虽然跨代遗传的机制还远未被理解, 但可能涉及到表观遗传信息的传递。事实上, 维持种系表观遗传程序所需的完全去甲基化, 并因此重新设置配子的表观基因组在多发性发育期间是不完整的。在人类和啮齿类动物的生殖细胞系中, 部分基因位点可能抵抗 DNA 去甲基化, 从而为跨代表观遗传创造了“有利条件”^[98]。综上所述, 至少生命早期暴露在某些致肥胖物质中可能会产生永久和跨代效应。正因为这种肥胖的跨代遗传效应的存在, 用流行病学队列来研究生命早期化学物暴露对子代肥胖的影响存在一定的优势。

5 研究中存在的问题

在生命早期 PAEs 暴露与儿童肥胖的研究中, 化学物混合暴露、暴露错误分类、混杂因素以及性别差异是几项影响因果推断的挑战。

5.1 化学物混合暴露

在实际生活中, 由于研究手段的局限, 科研工作者往往仅能检测有限的化学物暴露, 这种单一化学物暴露在某种程度上使我们对 EDCs 混合暴露的相互作用和累积健康影响知之甚少。因此, 针对这一挑战, 我们需要明确三个问题。第一, 鉴于人类接触的环境因素数量众多, 需要确定哪些是与儿童健康结局最为

密切相关的因素,特别是当关于个体暴露毒性的数据很少时。第二,多个EDCs可能通过破坏生物体补偿机制的稳态而与健康结局具有协同关系。第三,当混合物的各个组分通过共同的生物途径发挥作用并且累积暴露于这些单独的成分足以引起不利影响时,累积暴露于某些类别的EDCs(例如PAEs)就可能对儿童健康产生危害。

针对化学物混合暴露这一问题,有学者提出以下几种参考方法。其一,采用加权分位数和回归的方法,量化EDCs暴露的累积效应,同时还可估计混合物的各个组分对目标结局的相对贡献度^[99]。其二,采用最小绝对收缩,选择算子和弹性网络方法可以识别与健康结局及其相互作用相关的各个EDCs,同时控制混合污染物混杂^[100]。其三,贝叶斯回归的方法可以估计关注的单个EDCs的健康影响,同时还检验潜在的相互作用,非线性剂量反应函数和混合污染物混淆^[101]。在PAEs暴露研究中,加权分位数法^[102]和用数学方法将混合物中各个成分的总和除以它们的生物效力^[103]也被用来评估其混合暴露对健康的影响。然而,尽管存在理论上的合理性,这些方法的稳定性尚未得到充分评估,某些模拟研究甚至发现其中一些方法可能产生很高的假阳性率^[104],使得目前绝大部分研究仍局限于单一PAEs的暴露,难以充分说明实际生活中PAEs混合暴露模式下的不良健康效应。

5.2 暴露错误分类

许多EDCs和其生物标志物在生物体内的生物半衰期较短,可导致暴露的错误分类。暴露错误分类代表了一个信噪比问题。在这个问题中,错误分类导致对个体暴露的估计不够准确,使得在研究中对每个个体的暴露评估更加困难。如果错误分类后的环境因素在儿童健康效应方面没有系统性差异,则该研究将降低用于检测关联性的统计学能力,并且由此观察到的关联将趋于无效。由于PAEs生物半衰期短以及通过饮食(例如DEHP)或个人护理产品(例如DEP)暴露于PAEs的偶发性质,目前PAEs暴露评估常需要收集和分析多个时点的尿样以提高暴露评估的稳定性和精确性^[105]。例如一项模拟研究表明,为确保足够的统计效能,尤其是对于像DEHP这样的化学物暴露,每人需要至少10次暴露估计值,但是这极大地增加了项目的检测成本和时间成本,却收效甚微。一种备选方案是在特定发育阶段(例如妊娠的第二、三个月)从同一个体收集多个尿液样本,然后使用来自其重复样

本的等体积样本为每个个体创建一个混合样本^[105]。迄今研究使用回归校正方法来校正PAEs暴露错误分类尚未被广泛运用,但部分有关大气污染物的研究已成功地使用这些方法,研究了大气污染对各种健康结局的影响。

5.3 混杂因素

在流行病学研究中,潜在混杂因素的存在会影响研究因素与研究结局真正的关系。而对于混杂因素的选择具有一定的局限性。一方面,根据经验通常无法完整地评估究竟哪些因素可能产生混杂效应,从而有效地纳入必要的变量。例如,社会经济因素是儿童健康和化学物暴露的重要决定因素。而在肥胖的情况下,许多较强的肥胖决定因素(如饮食)与生活方式因素(如母亲饮食)也可能与PAEs暴露有关。因此,在确定PAEs是否具有肥胖效应的关联研究中,往往无法避免因为纳入混杂因素(饮食、身体活动和母乳喂养等因素)的不完整性所导致的偏倚。另一方面,某些解释变量之间的内部共线性使得过多地纳入了一些变量,这种过度的调整一定程度上会导致统计模型失去其真实检验功能,进而掩盖研究主题的关系^[106]。例如,产前接触PAEs与出生体重较低和儿童肥胖风险增加均有关。出生体重被报道是儿童肥胖风险的决定性因素^[107]。因此,根据出生体重进行调整可能会使PAEs与儿童肥胖风险存在偏差。实际研究中,过少和过多地调整混杂因素都可能造成结果的不准确,但是实际研究中却很难使研究模型达到完美的状态。

5.4 性别差异

不管是在人群研究还是动物模型研究中,部分PAEs暴露与儿童肥胖之间的关联是存在性别差异的。例如,在一个前瞻性队列研究中,产前暴露于抗雄性激素的PAEs与男孩游戏行为减少相关,但在女孩中则未见此关联^[33]。同样在动物模型中这种性别依赖效应依旧存在^[80]。在流行病学研究中鉴定性别特异性效应需要更大的样本量才具有说服力;而在动物模型中,阐明部分PAEs作为性腺激素在两性性状形成过程中发挥的重要作用变得尤为迫切。

6 展望

近年来,约20多种环境化学物质已被证实具有致肥胖的作用。目前,中国已成为世界上PAEs产量和消费量最大的国家。PAEs作为致肥胖化学物质的一种,其广泛暴露所引起的人体不良健康效应已成为不

容忽视的问题。纵观 PAEs 与儿童肥胖的研究, 我们提出在发育过程中(孕期和生命早期几年), PAEs 的暴露会导致个体在发育过程中出现营养过剩和身体活动减少的现象, 从而创造出理想的致肥胖环境, 进而导致世界范围内肥胖症的流行^[108]。不仅如此, 在整个生命过程中, 持续暴露于 PAEs, 会干扰控制新陈代谢的内分泌系统, 从而加剧肥胖症的流行。应对儿童肥胖问题需要更多的研究, 以了解环境化学物暴露如何影响脂肪组织发育和功能及其基本机制。同时, 评估化学物混合暴露, 纠正暴露错误分类, 降低偏倚以及明确暴露影响的性别差异是几项亟待解决的挑战。考虑到治疗肥胖的困难, 通过减少生命早期化学物暴露作为其预防措施的肥胖假说为解决全球健康问题的难题打开了希望之门。

参考文献

- [1] HEBERT JR, ALLISON DB, ARCHER E, et al. Scientific decision making, policy decisions, and the obesity pandemic [J]. *Mayo Clin Proc*, 2013, 88 (6): 593-604.
- [2] HEINDEL JJ, NEWBOLD R, SCHUG TT. Endocrine disruptors and obesity [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2015, 11 (11): 653-661.
- [3] PULGARON ER, DELAMATER AM. Obesity and type 2 diabetes in children: epidemiology and treatment [J]. *Curr Diab Rep*, 2014, 14: 508.
- [4] 王冬, 胡小琪. 儿童少年超重肥胖的世界流行趋势 [J]. *国外医学(卫生学分册)* 2006, 33 (5): 257-260.
- [5] 张丽娟. 学龄儿童肥胖原因解析 [J]. *牡丹江大学学报*, 2013, 22 (5): 179-181.
- [6] DIAMANTI-KANDARAKIS E, BOURGUIGNON JP, GIUDICE LC, et al. Endocrine-disrupting chemicals: an Endocrine Society scientific statement [J]. *Endocr Rev*, 2009, 30 (4): 293-342.
- [7] BARKER DJP. Developmental origins of chronic disease [J]. *Public Health*, 2012, 126 (3): 185-189.
- [8] HEINDEL JJ, BALBUS J, BIRNBAUM L, et al. Developmental Origins of Health and Disease: Integrating Environmental Influences [J]. *Endocrinology*, 2015, 156 (10): 3416-3421.
- [9] LANPHEAR BP, HORNING R, KHOURY J, et al. Low-level environmental lead exposure and children's intellectual function: an international pooled analysis [J]. *Environ Health Perspect*, 2005, 113 (7): 894-899.
- [10] AXELRAD DA, BELLINGER DC, RYAN LM, et al. Dose-response relationship of prenatal mercury exposure and IQ: an integrative analysis of epidemiologic data [J]. *Environ Health Perspect*, 2007, 115 (4): 609-615.
- [11] HOOVER RN, HYER M, PFEIFFER RM, et al. Adverse health outcomes in women exposed in utero to diethylstilbestrol [J]. *N Engl J Med*, 2011, 365 (14): 1304-1314.
- [12] EUBIG PA, AGUIAR A, SCHANTZ SL. Lead and PCBs as risk factors for attention deficit/hyperactivity disorder [J]. *Environ Health Perspect*, 2010, 118 (12): 1654-1667.
- [13] FRIED PA, O'CONNELL CM, WATKINSON B. 60- and 72-month follow-up of children prenatally exposed to marijuana, cigarettes, and alcohol: cognitive and language assessment [J]. *J Dev Behav Pediatr*, 1992, 13 (6): 383-391.
- [14] TANG-PÉRONARD JL, ANDERSEN HR, JENSEN TK, et al. Endocrine-disrupting chemicals and obesity development in humans: a review [J]. *Obes Rev*, 2011, 12 (8): 622-636.
- [15] RONALD A, PENNELL CE, WHITEHOUSE AJ. Prenatal maternal stress associated with ADHD and autistic traits in early childhood [J]. *Front Psychol*, 2010, 1: 223.
- [16] OKEN E, LEVITAN EB, GILLMAN MW. Maternal smoking during pregnancy and child overweight: systematic review and meta-analysis [J]. *Int J Obes (Lond)*, 2008, 32 (2): 201-210.
- [17] KIRCHNER S, KIEU T, CHOW C, et al. Prenatal exposure to the environmental obesogen tributyltin predisposes multipotent stem cells to become adipocytes [J]. *Mol Endocrinol*, 2010, 24 (3): 526-539.
- [18] WANG H, ZHOU Y, TANG C, et al. Urinary phthalate metabolites are associated with body mass index and waist circumference in Chinese school children [J]. *PLoS One*, 2013, 8 (2): e56800.
- [19] CALAFAT AM, MCKEE RH. Integrating biomonitoring exposure data into the risk assessment process: phthalates [diethyl phthalate and di (2-ethylhexyl) phthalate] as a case study [J]. *Environ Health Perspect*, 2006, 114 (11): 1783-1789.
- [20] KIM SH, PARK MJ. Phthalate exposure and childhood obesity [J]. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*, 2014, 19 (2): 69-75.
- [21] WORMUTH M, SCHERINGER M, VOLLENWEIDER M, et al. What are the sources of exposure to eight frequently used

- phthalic acid esters in Europeans? [J]. *Risk Anal*, 2006, 26 (3): 803-824.
- [22] RUDEL RA, GRAY JM, ENGEL CL, et al. Food packaging and bisphenol A and bis (2-ethylhexyl) phthalate exposure: findings from a dietary intervention [J]. *Environ Health Perspect*, 2011, 119 (7): 914-920.
- [23] BORNEHAG CG, LUNDGREN B, WESCHLER CJ, et al. Phthalates in indoor dust and their association with building characteristics [J]. *Environ Health Perspect*, 2005, 113 (10): 1399-1404.
- [24] BRAUN JM, JUST AC, WILLIAMS PL, et al. Personal care product use and urinary phthalate metabolite and paraben concentrations during pregnancy among women from a fertility clinic [J]. *J Expo Sci Environ Epidemiol*, 2014, 24 (5): 459-466.
- [25] SINGH AR, LAWRENCE WH, AUTIAN J. Maternal-fetal transfer of 14C-di-2-ethylhexyl phthalate and 14C-diethyl phthalate in rats [J]. *J Pharm Sci*, 1975, 64 (8): 1347-1350.
- [26] ENGEL SM, MIODOVNIK A, CANFIELD RL, et al. Prenatal phthalate exposure is associated with childhood behavior and executive functioning [J]. *Environ Health Perspect*, 2010, 118 (4): 565-571.
- [27] WHYATT RM, LIU X, RAUH VA, et al. Maternal prenatal urinary phthalate metabolite concentrations and child mental, psychomotor, and behavioral development at 3 years of age [J]. *Environ Health Perspect*, 2012, 120 (2): 290-295.
- [28] MIODOVNIK A, ENGEL SM, ZHU C, et al. Endocrine disruptors and childhood social impairment [J]. *NeuroToxicology*, 2011, 32 (2): 261-267.
- [29] KIM Y, HA EH, KIM EJ, et al. Prenatal exposure to phthalates and infant development at 6 months: prospective Mothers and Children's environmental Health (MOCEH) study [J]. *Environ Health Perspect*, 2011, 119 (10): 1495-1500.
- [30] FACTOR-LITVAK P, INSEL B, CALAFAT AM, et al. Persistent associations between maternal prenatal exposure to phthalates on child IQ at age 7 years [J]. *PLoS One*, 2014, 9 (12): e114003.
- [31] 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.
- [32] HUANG HB, CHEN HY, SU PH, et al. Fetal and childhood exposure to phthalate diesters and cognitive function in children Up to 12 years of age: taiwanese maternal and infant cohort study [J]. *PLoS One*, 2015, 10 (6): e0131910.
- [33] SWAN SH, LIU F, HINES M, et al. Prenatal phthalate exposure and reduced masculine play in boys [J]. *Int J Androl*, 2010, 33 (2): 259-269.
- [34] VALVI D, CASAS M, ROMAGUERA D, et al. Prenatal phthalate exposure and childhood growth and blood pressure: evidence from the spanish INMA-sabadell birth cohort study [J]. *Environ Health Perspect*, 2015, 123 (10): 1022-1029.
- [35] GRAY TJ, BEAMAND JA. Effect of some phthalate esters and other testicular toxins on primary cultures of testicular cells [J]. *Food Chem Toxicol*, 1984, 22 (2): 123-131.
- [36] MATSUMOTO M, HIRATA-KOIZUMI M, EMA M. Potential adverse effects of phthalic acid esters on human health: a review of recent studies on reproduction [J]. *Regul Toxicol Pharmacol*, 2008, 50 (1): 37-49.
- [37] GE RS, CHEN GR, TANRIKUT C, et al. Phthalate ester toxicity in Leydig cells: developmental timing and dosage considerations [J]. *Reprod Toxicol*, 2007, 23 (3): 366-373.
- [38] YE L, GUO J, GE RS. Environmental pollutants and hydroxysteroid dehydrogenases [J]. *Vitam Horm*, 2014, 94: 349-390.
- [39] O'CALLAGHAN ME, RAYMOND E, CAMPBELL J, et al. Tools for predicting patient-reported outcomes in prostate cancer patients undergoing radical prostatectomy: a systematic review of prognostic accuracy and validity [J]. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2017, 20 (4): 378-388.
- [40] YAO HY, HAN Y, GAO H, et al. Maternal phthalate exposure during the first trimester and serum thyroid hormones in pregnant women and their newborns [J]. *Chemosphere*, 2016, 157: 42-48.
- [41] BOAS M, FREDERIKSEN H, FELDT-RASMUSSEN U, et al. Childhood exposure to phthalates: associations with thyroid function, insulin-like growth factor I, and growth [J]. *Environ Health Perspect*, 2010, 118 (10): 1458-1464.
- [42] JOHNS LE, FERGUSON KK, SOLDIN OP, et al. Urinary

- phthalate metabolites in relation to maternal serum thyroid and sex hormone levels during pregnancy: a longitudinal analysis [J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2015, 13: 4.
- [43] GHISARI M, BONEFELD-JORGENSEN E C. Effects of plasticizers and their mixtures on estrogen receptor and thyroid hormone functions [J]. *Toxicol Lett*, 2009, 189 (1): 67-77.
- [44] SHIMADA N, YAMAUCHI K. Characteristics of 3, 5, 3'-triiodothyronine (T3) -uptake system of tadpole red blood cells: effect of endocrine-disrupting chemicals on cellular T3 response [J]. *J Endocrinol*, 2004, 183 (3): 627-637.
- [45] BREOUS E, WENZEL A, LOOS U. The promoter of the human sodium/iodide symporter responds to certain phthalate plasticisers [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2005, 244 (1-2): 75-78.
- [46] FERGUSON K K, MCEL RATH T F, CHEN Y H, et al. Urinary phthalate metabolites and biomarkers of oxidative stress in pregnant women: a repeated measures analysis [J]. *Environ Health Perspect*, 2015, 123 (3): 210-216.
- [47] LAROCCA J, BINDER A M, MCEL RATH T F, et al. First-trimester urine concentrations of phthalate metabolites and phenols and placenta miRNA expression in a cohort of U.S. Women [J]. *Environ Health Perspect*, 2016, 124 (3): 380-387.
- [48] ERKEKOGLU P, RACHIDI W, YUZUGULLU O G, et al. Evaluation of cytotoxicity and oxidative DNA damaging effects of di (2-ethylhexyl) -phthalate (DEHP) and mono (2-ethylhexyl) -phthalate (MEHP) on MA-10 Leydig cells and protection by selenium [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2010, 248 (1): 52-62.
- [49] KASAHARA E, SATO E F, MIYOSHI M, et al. Role of oxidative stress in germ cell apoptosis induced by di (2-ethylhexyl) phthalate [J]. *Biochem J*, 2002, 365 (3): 849-856.
- [50] TETZ L M, CHENG A A, KORTE C S, et al. Mono-2-ethylhexyl phthalate induces oxidative stress responses in human placental cells *in vitro* [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2013, 268 (1): 47-54.
- [51] ZHAO Y, AO H, CHEN L, et al. Mono- (2-ethylhexyl) phthalate affects the steroidogenesis in rat Leydig cells through provoking ROS perturbation [J]. *Toxicol in Vitro*, 2012, 26 (6): 950-955.
- [52] FERGUSON K K, LOCH-CARUSO R, MEEKER J D. Urinary phthalate metabolites in relation to biomarkers of inflammation and oxidative stress: NHANES 1999-2006 [J]. *Environ Res*, 2011, 111 (5): 718-726.
- [53] FERGUSON K K, LOCH-CARUSO R, MEEKER J D. Exploration of oxidative stress and inflammatory markers in relation to urinary phthalate metabolites: NHANES 1999-2006 [J]. *Environ Sci Technol*, 2012, 46 (1): 477-485.
- [54] HONG Y C, PARK E Y, PARK M S, et al. Community level exposure to chemicals and oxidative stress in adult population [J]. *Toxicol Lett*, 2009, 184 (2): 139-144.
- [55] ADIBI J J, WHYATT R M, HAUSER R, et al. Transcriptional biomarkers of steroidogenesis and trophoblast differentiation in the placenta in relation to prenatal phthalate exposure [J]. *Environ Health Perspect*, 2010, 118 (2): 291-296.
- [56] GRANDJEAN P, JENSEN A A. Breastfeeding and the weanling's dilemma [J]. *Am J Public Health*, 2004, 94 (7): 1075.
- [57] SELEVAN S G, KIMMEL C A, MENDOLA P. Identifying critical windows of exposure for children's health [J]. *Environ Health Perspect*, 2000, 108 Suppl 3: 451-455.
- [58] MILLER M D, MARTY M A, ARCUS A, et al. Differences between children and adults: implications for risk assessment at California EPA [J]. *Int J Toxicol*, 2002, 21 (5): 403-418.
- [59] CRESTEIL T. Onset of xenobiotic metabolism in children: toxicological implications [J]. *Food Addit Contam*, 1998, 15 Suppl: 45-51.
- [60] HAKKOLA J, TANAKA E, PELKONEN O. Developmental expression of cytochrome P450 enzymes in human liver [J]. *Pharmacol Toxicol*, 1998, 82 (5): 209-217.
- [61] BACCARELLI A, BOLLATI V. Epigenetics and environmental chemicals [J]. *Curr Opin Pediatr*, 2009, 21 (2): 243-251.
- [62] SCHUG T T, BLAWAS A M, GRAY K, et al. Elucidating the links between endocrine disruptors and neurodevelopment [J]. *Endocrinology*, 2015, 156 (6): 1941-1951.
- [63] GILLMAN M W. Early infancy as a critical period for development of obesity and related conditions [J]. *Nestle Nutr Workshop Ser Pediatr Program*, 2010, 65: 13-24.
- [64] ORNOYA. Prenatal origin of obesity and their complications: Gestational diabetes, maternal overweight and the paradoxical effects of fetal growth restriction and macrosomia [J]. *Reprod Toxicol*, 2011, 32 (2): 205-212.

- [65] PAINTER RC, ROSEBOOM TJ, BLEKER OP. Prenatal exposure to the Dutch famine and disease in later life: an overview [J]. *Reprod Toxicol*, 2005, 20 (3): 345-352.
- [66] BARKER DJ. The developmental origins of adult disease [J]. *J Am Coll Nutr*, 2004, 23 (S6): 588S-595S.
- [67] ADAIR LS, MARTORELL R, STEIN AD, et al. Size at birth, weight gain in infancy and childhood, and adult blood pressure in 5 low- and middle-income-country cohorts: when does weight gain matter? [J]. *Am J Clin Nutr*, 2009, 89 (5): 1383-1392.
- [68] DRUET C, STETTLER N, SHARP S, et al. Prediction of childhood obesity by infancy weight gain: an individual-level meta-analysis [J]. *Paediatr Perinat Epidemiol*, 2012, 26 (1): 19-26.
- [69] MONTEIRO PO, VICTORA CG. Rapid growth in infancy and childhood and obesity in later life-a systematic review [J]. *Obes Rev*, 2005, 6 (2): 143-154.
- [70] GISHTI O, GAILLARD R, MANNIESING R, et al. Fetal and infant growth patterns associated with total and abdominal fat distribution in school-age children [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99 (7): 2557-2566.
- [71] CHOMTHO S, WELLS JC, WILLIAMS JE, et al. Infant growth and later body composition: evidence from the 4-component model [J]. *Am J Clin Nutr*, 2008, 87 (6): 1776-1784.
- [72] DE LUCIA ROLFE E, LOOS RJ, DRUET C, et al. Association between birth weight and visceral fat in adults [J]. *Am J Clin Nutr*, 2010, 92 (2): 347-352.
- [73] MARESCA MM, HOEPNER LA, HASSOUN A, et al. Prenatal exposure to phthalates and childhood body size in an urban cohort [J]. *Environ Health Perspect*, 2016, 124 (4): 514-520.
- [74] BUCKLEY JP, ENGEL SM, MENDEZ MA, et al. Prenatal phthalate exposures and childhood fat mass in a New York City cohort [J]. *Environ Health Perspect*, 2016, 124 (4): 507-513.
- [75] BUCKLEY JP, ENGEL SM, BRAUN JM, et al. Prenatal phthalate exposures and body mass index among 4- to 7-Year-old children: a pooled analysis [J]. *Epidemiology*, 2016, 27 (3): 449-458.
- [76] TEITELBAUM SL, MERVISH N, MOSHIER EL, et al. Associations between phthalate metabolite urinary concentrations and body size measures in New York City children [J]. *Environ Res*, 2012, 112: 186-193.
- [77] DEIERLEIN AL, WOLFF MS, PAJAK A, et al. Longitudinal associations of phthalate exposures during childhood and body size measurements in young girls [J]. *Epidemiology*, 2016, 27 (4): 492-499.
- [78] TRASANDE L, ATTINA TM, SATHYANARAYANA S, et al. Race/ethnicity-specific associations of urinary phthalates with childhood body mass in a nationally representative sample [J]. *Environ Health Perspect*, 2013, 121 (4): 501-506.
- [79] HATCH EE, NELSON JW, QURESHI MM, et al. Association of urinary phthalate metabolite concentrations with body mass index and waist circumference: a cross-sectional study of NHANES data, 1999-2002 [J]. *Environ Health*, 2008, 7: 27.
- [80] HAO C, CHENG X, XIA H, et al. The endocrine disruptor mono- (2-ethylhexyl) phthalate promotes adipocyte differentiation and induces obesity in mice [J]. *Biosci Rep*, 2012, 32 (6): 619-629.
- [81] SCHMIDT JS, SCHAEDELICH K, FIANDANESE N, et al. Effects of di (2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) on female fertility and adipogenesis in C3H/N mice [J]. *Environ Health Perspect*, 2012, 120 (8): 1123-1129.
- [82] BIEMANN R, FISCHER B, NAVARRETE SA. Adipogenic effects of a combination of the endocrine-disrupting compounds bisphenol A, diethylhexylphthalate, and tributyltin [J]. *Obes Facts*, 2014, 7 (1): 48-56.
- [83] FEIGE JN, GELMAN L, ROSSI D, et al. The endocrine disruptor monoethyl-hexyl-phthalate is a selective peroxisome proliferator-activated receptor γ modulator that promotes adipogenesis [J]. *J Biol Chem*, 2007, 282 (26): 19152-19166.
- [84] HURST CH, WAXMAN DJ. Activation of PPAR α and PPAR γ by environmental phthalate monoesters [J]. *Toxicol Sci*, 2003, 74 (2): 297-308.
- [85] BIEMANN R, NAVARRETE SA, NAVARRETE SA, et al. Endocrine disrupting chemicals affect the adipogenic differentiation of mesenchymal stem cells in distinct ontogenetic windows [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2012, 417 (2): 747-752.
- [86] HAUSER R, CALAFAT AM. Phthalates and human health [J]. *Occup Environ Med*, 2005, 62 (11): 806-818.
- [87] DESVERGNE B, MICHALIK L, WAHLI W. Be fit or be sick: peroxisome proliferator-activated receptors are down the

- road [J]. *Mol Endocrinol*, 2004, 18 (6): 1321-1332.
- [88] FEIGE J N, GELMAN L, MICHALIK L, et al. From molecular action to physiological outputs: peroxisome proliferator-activated receptors are nuclear receptors at the crossroads of key cellular functions [J]. *Prog Lipid Res*, 2006, 45 (2): 120-159.
- [89] EVANS R M, BARISH G D, WANG Y X. PPARs and the complex journey to obesity [J]. *Nat Med*, 2004, 10 (4): 355-361.
- [90] RUI L. Energy metabolism in the liver [J]. *Compr Physiol*, 2014, 4 (1): 177-197.
- [91] GUILHERME A, VIRBASIS J V, PURI V, et al. Adipocyte dysfunctions linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2008, 9 (5): 367-377.
- [92] CANNON B, NEDERGAARD J. Brown adipose tissue: function and physiological significance [J]. *Physiol Rev*, 2004, 84 (1): 277-359.
- [93] AL-ADSANI H, HOFFER L J, SILVA J E. Resting energy expenditure is sensitive to small dose changes in patients on chronic thyroid hormone replacement [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1997, 82 (4): 1118-1125.
- [94] KNUDSEN N, LAURBERG P, RASMUSSEN L B, et al. Small differences in thyroid function may be important for body mass index and the occurrence of obesity in the population [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, 90 (7): 4019-4024.
- [95] LV Z, CHENG J, HUANG S, et al. DEHP induces obesity and hypothyroidism through both central and peripheral pathways in C3H/He mice [J]. *Obesity (Silver Spring)*, 2016, 24 (2): 368-378.
- [96] GUERRERO-BOSAGNA C, SKINNER M K. Environmentally induced epigenetic transgenerational inheritance of phenotype and disease [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2012, 354 (1-2): 3-8.
- [97] SKINNER M K, MANIKKAM M, TRACEY R, et al. Ancestral d, dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT) exposure promotes epigenetic transgenerational inheritance of obesity [J]. *BMC Med*, 2013, 11: 228.
- [98] DAXINGER L, WHITELAW E. Transgenerational epigenetic inheritance: more questions than answers [J]. *Genome Res*, 2010, 20 (12): 1623-1628.
- [99] CHRISTENSEN K L, CARRICO C K, SANYAL A J, et al. Multiple classes of environmental chemicals are associated with liver disease: NHANES 2003-2004 [J]. *Int J Hyg Environ Health*, 2013, 216 (6): 703-709.
- [100] BRAUN J M. Early-life exposure to EDCs: role in childhood obesity and neurodevelopment [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2017, 13 (3): 161-173.
- [101] BOBB J F, VALERI L, CLAUS H B, et al. Bayesian kernel machine regression for estimating the health effects of multi-pollutant mixtures [J]. *Biostatistics*, 2015, 16 (3): 493-508.
- [102] ROMANO M E, ELIOT M N, ZOELLER R T, et al. Maternal urinary phthalate metabolites during pregnancy and thyroid hormone concentrations in maternal and cord sera: The HOME Study [J]. *Int J Hyg Environ Health*, 2018, 221 (4): 623-631.
- [103] BARR D B, SILVA M J, KATO K, et al. Assessing human exposure to phthalates using monoesters and their oxidized metabolites as biomarkers [J]. *Environ Health Perspect*, 2003, 111 (9): 1148-1151.
- [104] AGIER L, PORTENGEN L, CHADEAU-HYAM M, et al. A systematic comparison of linear regression-based statistical methods to assess exposome-health associations [J]. *Environ Health Perspect*, 2016, 124 (12): 1848-1856.
- [105] PERRIER F, GIORGIS-ALLEMAND L, SLAMA R, et al. Within-subject pooling of biological samples to reduce exposure misclassification in biomarker-based studies [J]. *Epidemiology*, 2016, 27 (3): 378-388.
- [106] SCHISTERMAN E F, COLE S R, PLATT R W. Overadjustment bias and unnecessary adjustment in epidemiologic studies [J]. *Epidemiology*, 2009, 20 (4): 488-495.
- [107] YU Z B, HAN S P, ZHU G Z, et al. Birth weight and subsequent risk of obesity: a systematic review and meta-analysis [J]. *Obes Rev*, 2011, 12 (7): 525-542.
- [108] HEINDEL J J, SCHUG T T. The perfect storm for obesity [J]. *Obesity (Silver Spring)*, 2013, 21 (6): 1079-1080.

(英文编辑: 汪源; 编辑: 王晓宇; 校对: 童玲)