

上海某社区婴儿邻苯二甲酸酯暴露与神经行为发育的关系

邱竞逸¹, 吴昊¹, 毛斌¹, 唐传喜², 陈波³

1. 上海市普陀区长风街道白玉社区卫生服务中心, 上海 200063
2. 上海市长宁区疾病预防控制中心公共卫生监测科, 上海 200051
3. 复旦大学公共卫生学院, 上海 200032

摘要：

[目的] 邻苯二甲酸酯 (PAEs) 被广泛应用于塑料等日常生活用品中, 在环境中广泛存在且不易降解, 造成了食物、水源和空气等生活媒介的普遍污染, 其在人群中的暴露水平及潜在健康危害值得关注。婴儿期是人体环境暴露后易于出现不良健康效应的敏感时期。本研究旨在调查哺乳期婴儿 PAEs 的暴露水平, 并探索其与婴儿神经行为发育的关系, 为 PAEs 污染防控和优生优育提供科学依据。

[方法] 采用前瞻性随访研究设计, 于 2013 年 3 月至 6 月对上海 154 名调查期间处于 0~8 月龄本市常住人口且健康状况良好的婴儿采集尿样并搜集基本信息, 并统一在 9 月龄的 2 周内进行年龄与发育进程问卷 (ASQ-C) 调查, 获得婴儿沟通、粗大动作、精细动作、解决问题和个人-社会五大能区的得分情况。通过婴儿家长把尿的方法用一次性尿杯收集尿液, 对于年龄过小或不会把尿的婴儿采用集尿袋收集尿液。采用超高效液相色谱-串联质谱法检测尿中 PAEs 代谢物的质量浓度。使用 logistic 回归方程对尿中 PAEs 代谢物浓度与 ASQ-C 量表结果进行相关分析。

[结果] 婴儿尿液中 PAEs 代谢物浓度中位数的前五位依次是邻苯二甲酸单异丁酯 (MiBP, 35.10 g/L)、邻苯二甲酸单正丁酯 (MnBP, 34.70 g/L)、邻苯二甲酸单乙酯 (MEP, 12.15 g/L)、邻苯二甲酸单 (2-乙基己基) 酯 (MEHP, 7.85 g/L) 和邻苯二甲酸单甲酯 (MMP, 4.73 g/L); 几何均数的前五位的依次是 MiBP (30.90 g/L)、MnBP (26.92 g/L)、MEP (11.22 g/L)、单 (2-乙基-5-羟基己基) 邻苯二甲酸酯 (MEHHP, 8.13 g/L) 和单 (2-乙基-5-羧基己基) 邻苯二甲酸酯 (MECPP, 3.63 g/L)。婴儿沟通能区、解决问题能区、粗大动作能区、精细动作能区、个人-社会能区的平均得分分别为 48.54、46.98、51.49、49.06 和 48.34 分。沟通能区与解决问题能区异常率相对较低, 分别为 11.7% 和 12.3%; 粗大动作能区和精细动作能区异常率相对较高, 分别为 24.0% 和 16.9%; 而个人-社会能区的异常率则为 14.3%。婴儿尿中 MEP 的质量浓度与粗大动作能区 ($OR=2.90$, $95\%CI: 1.15\sim 7.33$)、解决问题能区 ($OR=5.34$, $95\%CI: 1.17\sim 24.44$) 和个人-社会能区 ($OR=4.18$, $95\%CI: 1.18\sim 14.80$) 的异常率升高明显相关 ($P<0.05$); 此外, 婴儿神经行为粗大动作能区的异常率也受 MiBP ($OR=3.72$, $95\%CI: 1.07\sim 12.91$) 和 MEHHP ($OR=1.90$, $95\%CI: 1.01\sim 14.09$) 质量浓度的影响 ($P<0.05$)。

[结论] 哺乳期 PAEs (如 MEP、MiBP、MEHHP) 暴露可能是婴儿神经行为发育的危险因素。

关键词： 邻苯二甲酸酯；婴儿；哺乳期；神经行为发育；年龄和发育进程问卷

Correlation between phthalates exposure and neurobehavioral development in infants from a community of Shanghai QIU Jing-yi¹, WU Hao¹, MAO Bin¹, TANG Chuan-xi², CHEN Bo³ (1. Baiyu Community Health Service Center of Changfeng Sub-district, Putuo District, Shanghai 200063, China; 2. Department of Public Health, Shanghai Changning District Center for Disease Prevention and Control, Shanghai 200051, China; 3. School of Public Health, Fudan University, Shanghai 200032, China)

Abstract:

[Objective] Phthalates (PAEs) are widely used in plastics and other daily necessities. Their ubiquitous presence in the environment and high degradation resistance have led to the widespread pollution in food, water, and air; therefore, their exposure levels and potential adverse health effects are concerning. Sensitive periods, such as infancy, are most likely to be

DOI 10.13213/j.cnki.jeom.2019.18539

组稿专家

张蕴晖 (复旦大学公共卫生学院),
E-mail: yhzhang@shmu.edu.cn
厉曙光 (复旦大学公共卫生学院),
E-mail: leeshuguang@fudan.edu.cn

基金项目

上海市普陀区科学技术委员会 2015 年普陀区科技发展基金 (卫生项目) (普科委【2015】27 号, 普通项目 18 号)

作者简介

邱竞逸 (1981—), 女, 学士, 主管医师;
E-mail: qiujingyi999@163.com

通信作者

陈波, E-mail: chenb@fudan.edu.cn

伦理审批 已获取

利益冲突 无申报

收稿日期 2018-08-30

录用日期 2018-12-06

文章编号 2095-9982(2019)04-0300-06

中图分类号 R174

文献标志码 A

► 引用

邱竞逸, 吴昊, 毛斌, 等. 上海某社区婴儿邻苯二甲酸酯暴露与神经行为发育的关系 [J]. 环境与职业医学, 2019, 36 (4): 300-305.

► 本文链接

www.jeom.org/article/cn/10.13213/j.cnki.jeom.2019.18539

Funding

This study was funded.

Correspondence to

CHEN Bo, E-mail: chenb@fudan.edu.cn

Ethics approval Obtained

Competing interests None declared

Received 2018-08-30

Accepted 2018-12-06

► To cite

QIU Jing-yi, WU Hao, MAO Bin, et al. Correlation between phthalates exposure and neurobehavioral development in infants from a community of Shanghai [J]. Journal of Environmental and Occupational Medicine, 2019, 36(4): 300-305.

► Link to this article

www.jeom.org/article/en/10.13213/j.cnki.jeom.2019.18539

affected by PAEs. This study aims to explore the correlation between PAEs exposure and infant neurobehavioral development through the exposure assessment of PAEs in lactating infants, aiming to provide a scientific basis for the prevention and control of PAEs pollution and eugenics.

[Methods] Using a prospective follow-up survey design, we collected urine samples and basic information at baseline survey from 154 healthy infants aged 0-8 months in Shanghai from March to June 2013, who had permanent residence in Shanghai. We also evaluated the neurobehavioral development of the infants within 2 weeks of the age of 9 months by the Chinese version of Ages & Stages Questionnaire (ASQ-C), and calculated the score of five individual skills including communication, gross motor, fine motor, problem solving, and personal-social skills. Urine samples were collected either under their parent's help in disposable cups or with urine collection bags if the babies were too young to pee with parents' help. Ultra-high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry was used to detect the concentrations of PAEs metabolites in urine. Logistic regression analysis was used to analyze the correlation between urinary concentrations of PAEs metabolites and ASQ-C results.

[Results] The top five median concentrations of PAEs metabolites in babies were as follows: monoisobutyl phthalate (MiBP, 35.10 g/L), mono-n-butyl phthalate (MnBP, 34.70 g/L), monoethyl phthalate (MEP, 12.15 g/L), mono-2-ethylhexyl phthalate (MEHP, 7.85 g/L), and monomethyl phthalate (MMP, 4.73 g/L). The top five geometric mean concentrations of PAEs metabolites were MiBP (30.90 g/L), MnBP (26.92 g/L), MEP (11.22 g/L), MEHP (8.13 g/L), and mono-2-ethyl-5-carboxypentyl phthalate (MECPP, 3.63 g/L). The average scores of communication, problem solving, gross motor, fine motor, and personal-social skills were 48.54, 46.98, 51.49, 49.06, and 48.34, respectively. The abnormal rates of communication (11.7%) and problem-solving (12.3%) were relatively low; the abnormal rates of gross motor (24.0%) and fine motor (16.9%) were relatively high; the abnormal rate of personal-social was 14.3%. Infants' urinary concentration of MEP was positively associated with the abnormal rates of gross motor skill ($OR=2.90$, 95%CI: 1.15-7.33), problem solving skill ($OR=5.34$, 95%CI: 1.17-24.44), and personal-social skill ($OR=4.18$, 95%CI: 1.18-14.80) ($P<0.05$). The abnormal rate of gross motor skill was also positively associated with the urinary concentrations of MiBP ($OR=3.72$, 95%CI: 1.07-12.91) and MEHP ($OR=1.90$, 95%CI: 1.01-14.09).

[Conclusion] Lactational PAEs exposure such as MEP, MiBP, and MEHP may be a risk factor of delayed neurobehavioral development in infants.

Keywords: phthalates; infant; lactational period; neurobehavioral development; Ages & Stages Questionnaire

邻苯二甲酸酯 (phthalates, PAEs) 作为增塑剂用于塑料等生活和工业用品, 在环境中广泛存在, 污染食物、水和空气等生活媒介, 导致人群的持续暴露^[1-2], 造成健康损害。PAEs 进入人体后代谢迅速, 其代谢物大部分通过尿液排出体外, 因此目前人群流行病学研究主要采用尿液作为生物监测样本, 进行 PAEs 暴露评估^[3], 以此反映短期内的暴露。但也有专家认为 PAEs 在日常生活中广泛暴露且人民生活习惯相对稳定, 因此尿液代谢物评估通常也可反映相对长期 (如三个月内) 的暴露水平^[4]。基于尿液代谢物评估, 流行病学研究已发现 PAEs 与肥胖、出生缺陷、智力发育、糖尿病、青春期时相提前、不孕不育等一系列不良健康效应有关^[5]。PAEs 的这些危害在敏感期和敏感效应上表现更为突出, 而婴儿则是关注的重点人群。婴儿的神经行为发育作为 PAEs 接触的敏感效应之一, 已被广泛报道与出生前的宫内暴露有关^[6], 但是否也与哺乳期的 PAEs 暴露有关, 目前缺乏文献支持。

本研究采集了 154 例婴儿的尿样, 评估其于 0~8 月龄期间某个时间段的 PAEs 暴露, 并采用年龄与发育进程问卷 (Ages and Stages Questionnaire, ASQ) 统一于婴儿 9 月龄时评价其神经行为的发育状况, 前瞻性地观察哺乳期的 PAEs 暴露是否会影响婴儿的神经行

为发育, 从而为优生优育和 PAEs 的污染防治提供科学数据。

1 对象与方法

1.1 研究对象

2013 年 3—6 月, 于上海市普陀区、静安区和长宁区, 通过儿童预防保健系统随机筛选 154 名调查期间处于 0~8 月龄本市常住人口 (本市户籍或长期居住的非本市户籍婴儿), 调查对象在入组时采集尿样, 并统一在 9 月龄时开展神经行为问卷调查。本项目已获得复旦大学公共卫生学院医学研究伦理委员会审批通过, 并取得婴儿父母或养育人同意并签署知情同意书。

1.2 研究方法

1.2.1 尿样采集及尿中 PAEs 代谢产物检测 本研究通过婴儿把尿的方法用一次性尿杯采集尿液; 对于年龄过小或不会把尿的婴儿用集尿袋采集尿液, 采集婴儿中段尿液并立即转移 10 mL 至玻璃试管内, 立即放入含冰袋的生物样品盒运输, 储存在 -40°C 冰箱内以待分析。用于尿样采集和前处理的玻璃试管在浓硫酸: 重铬酸钾为 2:1 的酸缸中浸泡 8 h 以上, 蒸馏水洗涤烘干, 马弗炉 500°C 高温消化 1 h, 以除去 PAEs 及其代谢物本底, 获得最终浓度。一次性尿杯的材质为聚丙烯

(PP), 而集尿袋材质为一次性医用聚乙烯 (PE), 一次性尿杯和集尿袋预先经双蒸水清洗, 并检测 PAEs 代谢物的污染本底。

本研究采用超高效液相色谱-串联质谱法 (ultra-high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry, UPLC-MS/MS) 进行尿中 PAEs 的检测。

尿样解冻混匀加入 β -葡萄糖醛酸苷酶进行酶解, 再用固相萃取柱萃取后进行检测, 具体方法见文献 [7]。本研究共检测 10 种 PAEs 的代谢产物, 其中英文全称、英文简写、检测限、定量限、样本平均加标回收率、精密度 [采用相对标准偏差 (relative standard deviation, RSD) 表示] 见表 1。

表 1 PAEs 代谢物名称、检测限、定量限、样本平均加标回收率及精密度

Table 1 Names, limits of detection, limits of quantitation, average sample recoveries of standard added, and relative standard deviations of PAEs metabolites

PAEs 代谢物中文名称 PAEs metabolites in Chinese	PAEs 代谢物英文名称 PAEs metabolites in English	英文简称 Abbreviation	检测限 ($\mu\text{g/L}$) Limit of detection	定量限 ($\mu\text{g/L}$) Limit of quantitation	样本平均加标回收率 (%) Average sample recovery of standard added	精密度 (%) Relative standard deviation
邻苯二甲酸单甲酯	Monomethyl phthalate	MMP	0.02	0.10	83.5	1.2
邻苯二甲酸单乙酯	Monoethyl phthalate	MEP	0.20	0.60	80.8	5.5
邻苯二甲酸单异丁酯	Monoisobutyl phthalate	MiBP	0.04	0.10	109.1	1.7
邻苯二甲酸单正丁酯	Mono-n-butyl phthalate	MnBP	0.04	0.10	106.2	1.7
邻苯二甲酸单 (2-乙基己基) 酯	Mono-2-ethylhexyl phthalate	MEHP	0.20	0.60	89.5	1.2
单 (2-乙基-5-氧代己基) 邻苯二甲酸酯	Mono-2-ethyl-5-oxohexyl phthalate	MEOHP	0.10	0.40	71.5	5.7
单 (2-乙基-5-羧基戊基) 邻苯二甲酸酯	Mono-2-ethyl-5-carboxypentyl phthalate	MECPP	0.20	1.00	85.0	2.0
单 (2-乙基-5-羟基己基) 邻苯二甲酸酯	Mono-2-ethyl-5-hydroxyhexyl phthalate	MEHHP	0.03	0.10	95.1	7.4
单 (2-羧基己基) 邻苯二甲酸酯	Mono-2-carboxymethyl-hexyl phthalate	MCMHP	0.50	1.00	79.6	3.0
邻苯二甲酸单苄基酯	Mono-benzyl phthalate	MBzP	0.60	1.00	82.6	5.0

1.2.2 年龄与发育进程问卷 (ASQ-C) 评分 采用中文版年龄与发育进程问卷 (Chinese version of ASQ, ASQ-C) [8] 进行婴儿神经行为发育状况的评价, 对所有纳入调查的婴儿在满 9 月龄的 2 周内使用 ASQ-C 问卷开展调查。ASQ-C 问卷具有良好的信度和效度, 其信度 Cronbach α 系数为 0.77, 效度 Cronbach α 系数则为 0.86 [8]。

ASQ-C 问卷针对儿童的五个能区分别设计量表, 操作简单方便。这五个能区分别包括: 沟通, 通过婴儿发声、模仿声音、听懂语言等情况来判断婴儿对语言的理解和口头表达能力; 粗大动作, 通过婴儿手扶玩具站立、下蹲、坐下及弯腰捡玩具等情况, 判断婴儿大肌肉的运动能力; 精细动作, 通过婴儿手和手指拿小玩具、捡豌豆、捡绳子等情况, 判断婴儿手和手指的运动和协调的能力; 解决问题, 通过让婴儿来回递交玩具, 用玩具敲击桌子上的另一个玩具, 玩具相互敲击, 找到被遮盖住的玩具等任务的完成情况, 来判断婴儿玩玩具和解决问题的能力; 个人-社会, 通过让婴儿与家长的交流, 如拿杯子喝水、牛奶, 吃饼干, 穿衣服时是否会把手臂穿过袖子, 伸手向婴儿要他手里的玩具时, 他能否松开手将玩具放在家长手里

等情况, 判断单独/社交性玩耍、玩玩具、自助技能以及与其他人互动的能力。上述五个能区各有 6 题, 每个题目由父母或养育人根据婴儿近期的日常行为表现给予“是”或“有时是”或“否”的回答。“是”表示经常能, 计 10 分; “有时是”表示刚刚会还不熟练或有时会有时不会, 计 5 分; “否”表示还不会, 计 0 分; 相应分值相加即为能区的分值。五个能区即沟通、粗大动作、精细动作、解决问题和个人-社会的界值分别为 22.87、30.07、37.97、32.51 和 27.25。根据能区总分与界值的关系, 判断发育为“发育正常”“发育异常”或“需给予发育监测”。本研究将后两种结局统一判定为婴儿神经发育异常。

1.3 统计学分析

使用软件 SPSS 21.0 进行分析。对 154 名婴儿尿样中 PAEs 代谢物浓度先进行正态性检验, 本研究尿中 PAEs 代谢产物质量浓度 (后称“浓度”) 呈偏态分布, 故采用百分位数 P 以及几何均数 (geometric mean, GM) 进行统计描述。所有未检出数据用 $1/2$ 检测限 (limit of detection, LOD) 替代。而婴儿 ASQ-C 量表五个能区的分类变量 (正常与否) 使用人数和百分比 [n (%)] 进行统计描述。采用多因素 logistic 回归方程模型分析

婴儿尿样中PAEs水平与婴儿神经行为发育状况的相关性,结果提供比值比(odds ratio, OR)和95%可信区间(95% confidence interval, 95%CI)。多因素模型纳入所有代谢物指标。所有检验均为双侧检验,检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 研究对象基本信息

纳入的154名婴儿中,本市户籍与非本市户籍人数基本平衡,分别占50.6%和49.4%;5~8月龄婴儿为86人,占55.8%;男女比例基本平衡,分别占55.2%和44.8%;婴儿生长发育情况正常,身高60cm以上占比72.1%,体重5kg以上占比90.3%;体质指数(body mass index, BMI)均值为(17.62±2.39) kg/m²,如表2所示。

2.2 尿液中PAEs代谢物浓度

婴儿尿液中PAEs代谢物浓度中位数的前五位依次是MiBP、MnBP、MEP、MEHP和MMP;几何均数的

前五位的依次是MiBP、MnBP、MEP、MEHP和MECPP。见表3。

表2 婴儿基本情况 (n=154)
Table 2 Basic information of recruited infants

特征 Characteristic	类别 Category	分布描述 [n (%)] Distribution
户籍 (Registered permanent residence)	本市 (Local)	78 (50.6)
	非本市 (Non-local)	76 (49.4)
月龄 (Age in months) *	0~4	67 (43.5)
	5~8	86 (55.8)
性别 (Sex)	男 (Boy)	85 (55.2)
	女 (Girl)	69 (44.8)
目前身高情况 (Body length, cm)	50~	43 (27.9)
	60~	95 (61.7)
	70~	16 (10.4)
目前体重情况 (Weight, kg)	<5	15 (9.7)
	5~	72 (46.8)
	7.5~	60 (39.0)
	10~	7 (4.5)
BMI (kg/m ² , $\bar{x}\pm s$)		17.62±2.39

[注] * : 数据有缺失。

[Note] *: Data missing.

表3 婴儿尿样中PAEs代谢物质量浓度分布 (n=154, $\mu\text{g/L}$)
Table 3 Distribution of urinary concentrations of PAEs metabolites in infants

PAEs 代谢物 PAEs metabolites	检出 (Detection)		质量浓度分布 (Concentration distribution)							GM
	人数 Number	率 (%) Rate	Min	P ₅	P ₂₅	P ₅₀	P ₇₅	P ₉₅	Max	
MMP	148	96.1	<LOD	0.03	1.26	4.73	11.43	37.70	644.00	2.95
MEP	152	98.7	<LOD	1.24	4.75	12.15	30.20	107.00	537.00	11.22
MiBP	154	100.0	2.73	4.33	10.55	35.10	91.45	238.25	440.00	30.90
MnBP	154	100.0	2.46	3.84	8.38	34.70	73.35	192.00	1700.00	26.92
MEHP	154	100.0	3.05	4.00	5.61	7.85	9.82	19.50	95.00	8.13
MEOHP	154	100.0	0.19	0.32	0.71	1.42	3.10	10.70	119.00	1.62
MECPP	154	100.0	0.26	0.67	1.84	3.40	6.88	29.88	289.00	3.63
MEHHP	154	100.0	0.07	0.33	0.97	2.07	5.38	16.05	214.00	2.24
MCMHP	154	100.0	0.52	0.54	0.62	0.79	1.12	3.90	92.70	0.82
MBzP	128	83.1	<LOD	<LOD	0.66	0.76	0.90	1.78	6.15	0.61

[注] LOD : 检出限。

[Note] LOD: Limit of detection.

2.3 神经行为的发育状况

婴儿的神经行为发育状况通过ASQ-C五个能区评分判定,沟通能区、解决问题能区、粗大动作能区、精细动作能区、个人-社会能区的平均得分分别为48.54、46.98、51.49、49.06和48.34分。沟通能区与解决问题能区异常率相对较低,分别为11.7%和12.3%;粗大动作能区和精细动作能区异常率相对较高,分别为24.0%和16.9%;而个人-社会能区的异

常率则为14.3%,如表4所示。需要说明的是,这里的异常率代表发育异常或者需要进行发育监测。

2.4 神经行为发育状况评分与PAEs暴露的关系

以ASQ-C沟通能区、粗大动作能区、精细动作能区、解决问题能区、个人-社会能区作为应变量(均以正常为0、异常为1),以婴儿尿样中PAEs代谢物浓度作为自变量,分别纳入多因素logistic回归模型中,并以表2中的婴儿基本情况作为协变量。结果

发现, PAEs代谢物与沟通能区异常情况的关系无统计学意义 ($P>0.05$)。代谢物 MEP ($OR=2.90$, $95\%CI: 1.15\sim7.33$)、MiBP ($OR=3.72$, $95\%CI: 1.07\sim12.91$) 和 MEHHP ($OR=1.90$, $95\%CI: 1.01\sim14.09$) 可能是导致婴儿粗大动作能区异常率升高的危险因素 ($P<0.05$) ; 代谢物 MEP 可能是导致婴儿解决问题能区 ($OR=5.34$, $95\%CI: 1.17\sim24.44$) 和个人-社会能区 ($OR=4.18$, $95\%CI: 1.18\sim14.80$) 异常率升高的危险因素 ($P<0.05$)。结果详见表5。

表5 婴儿尿样中PAEs代谢物与各能区指标的logistic多因素模型回归分析 [OR (95%CI)]

Table 5 Multiple logistic regression analysis on infants' urinary PAEs metabolites and scores of ASQ-C domains

PAEs 代谢物 PAEs metabolites	沟通 Communication	粗大动作 Gross motor	精细动作 Fine motor	解决问题 Problem solving	个人-社会 Personal-social
MMP	2.15 (0.41~11.28)	1.58 (0.53~4.73)	2.53 (0.83~7.71)	1.57 (0.30~8.10)	0.54 (0.13~2.32)
MEP	2.18 (0.54~8.87)	2.90 (1.15~7.33) *	1.82 (0.70~4.79)	5.34 (1.17~24.44) *	4.18 (1.18~14.80) *
MiBP	1.65 (0.20~13.68)	3.72 (1.07~12.91) *	1.56 (0.48~5.04)	1.65 (0.26~10.20)	0.72 (0.13~3.91)
MnBP	2.51 (0.24~26.53)	0.24 (0.05~1.16)	0.59 (0.16~2.71)	1.73 (0.24~12.47)	6.80 (0.97~47.68)
MEHP	0.86 (0.29~2.55)	0.85 (0.39~1.89)	0.66 (0.28~1.54)	0.35 (0.12~1.02)	0.39 (0.14~1.06)
MEOHP	0.93 (0.12~7.26)	0.45 (0.11~1.86)	2.65 (0.59~11.97)	0.38 (0.05~2.71)	0.92 (0.14~5.86)
MECPP	0.92 (0.28~2.96)	1.20 (0.45~3.21)	0.92 (0.32~2.66)	0.87 (0.24~3.12)	2.91 (0.76~11.22)
MEHHP	1.24 (0.21~7.38)	1.90 (1.01~14.09) *	1.11 (0.29~4.31)	2.73 (0.51~14.69)	1.03 (0.22~4.79)
MCMHP	0.56 (0.17~1.84)	3.76 (0.28~1.65)	0.39 (0.16~0.99) *	1.07 (0.36~3.17)	0.72 (0.27~1.94)
MBzP	1.20 (0.42~3.43)	0.68 (0.85~4.26)	0.89 (0.39~2.00)	1.66 (0.59~4.71)	1.26 (0.48~3.29)

[注 (Note)] * : $P<0.05$ 。

3 讨论

关于PAEs的神经毒性,在动物实验中,啮齿类动物在胚胎期和成年期暴露于PAEs会出现神经行为的损伤^[9-10],以及学习和记忆功能损伤^[11]。在人群流行病学研究中,韩国一项研究显示,产前暴露于PAEs,可能会对6月龄婴儿的心理和精神发育产生负面影响^[12];与之相佐证的是美国另一项研究显示,孕妇暴露于PAEs可能会延缓儿童智力和运动的发育^[13]。上述研究均为探讨妊娠期PAEs暴露对子代神经行为的影响,然而目前国内外依然缺乏文献报道哺乳期PAEs暴露对婴幼儿神经行为的影响,而哺乳期和妊娠期均为人体生长发育的关键时期(敏感期),该时期PAEs暴露可能更易于造成健康损伤。本研究中:婴儿尿液中的PAEs代谢物浓度在肌酐校正前与一项国外的研究^[14]相比差异并不大;MiBP中位浓度(35.10 g/L)低于国内的一项研究结果(51.7 g/L)^[15],可能是由于暴露来源和受调查者年龄上存在差异。本研究显示哺乳期PAEs暴露会对婴儿的粗大动作、解决问题、个人-社会能区产生负面的健康效应。虽然这些影响只反映在MEP、MiBP和MEHHP等少数代谢物指标上,

表4 婴儿神经行为发育各能区评分及判定结果 (n=154)

Table 4 Infants' neurobehavioral development evaluated by scores of ASQ-C domains

问卷能区 Questionnaire domains	平均得分 Average score	正常人数 [n (%)] Normal number	异常人数 [n (%)] Abnormal number
沟通 (Communication)	48.54	136 (88.3)	18 (11.7)
粗大动作 (Gross motor)	46.98	117 (76.0)	37 (24.0)
精细动作 (Fine motor)	51.49	128 (83.1)	26 (16.9)
解决问题 (Problem solving)	49.06	135 (87.7)	19 (12.3)
个人-社会 (Personal-social)	48.34	132 (85.7)	22 (14.3)

但仍不能忽略PAEs暴露对婴儿神经发育的影响。另一项韩国的研究^[16]显示,儿童长期暴露于PAEs会对其行为产生不良影响,并且6~11岁的儿童更敏感。作者指出,婴幼儿神经行为的发育除了与胚胎期的环境暴露有关之外,出生后长期时间内的环境暴露同样不可忽视。

在本研究多因素logistic回归模型中,神经行为发育状况更多地与MEP这一指标有关,MEP与粗大动作能区、解决问题能区和个人-社会能区共3个能区异常率的升高都有关联,提示MEP在婴儿神经行为发育异常中可能具有普遍意义。MEP的来源可能主要与个人护理产品的使用有关^[17],后续研究应进一步关注个人护理产品的使用是否会增加MEP的暴露而对婴儿的神经行为造成不良影响。本研究也观察到粗大动作能区较其他能区更容易受PAEs的影响(相较于其他能区,粗大动作能区异常率与更多的PAEs代谢物呈正相关),提示PAEs的神经行为发育毒性可能更多地影响婴儿的动作发育,这一点需要进一步的研究加以佐证。

本研究存在着一些不足和局限,这制约了本研究

结果和结论的推广价值：首先，样本量不够大，仅有154名婴儿样本，统计分析可能会因为离群值而造成偏倚；其次，仅采集了一次随机尿样，暴露评估结果随机性大，可能不能很好地反映研究对象真实的暴露水平，后续研究如果能够采用24h尿进行评估，或者采集多次尿样进行评估，结果将更为准确；再次，婴儿父母或养育人在回答ASQ-C问卷问题时，可能会因为自身的心理因素或其他原因，导致在提供婴儿神经行为发育信息时存在一定的信息偏倚。

本研究采用前瞻性流行病学调查探索了哺乳期婴儿PAEs暴露对其神经行为发育状况的影响，研究设计和研究结果均具有一定的新颖性，结果有助于为PAEs的暴露风险评估和优生优育提供一定的参考。

参考文献

- [1] GUO Y, ALOMIRAH H, CHO HS, et al. Occurrence of phthalate metabolites in human urine from several Asian countries [J]. *Environ Sci Technol*, 2011, 45 (7) : 3138-3144.
- [2] FERGUSON KK, 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.
- [3] ESTEBAN M, CASTAÑO A. Non-invasive matrices in human biomonitoring : a review [J]. *Environ Int*, 2009, 35 (2) : 438-449.
- [4] WITTASSEK M, KOCH H M, ANGERER J, et al. Assessing exposure to phthalates-the human biomonitoring approach [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2011, 55 (1) : 7-31.
- [5] BENJAMIN S, MASAI E, KAMIMURA N, et al. Phthalates impact human health : epidemiological evidences and plausible mechanism of action [J]. *J Hazard Mater*, 2017, 340 : 360-383.
- [6] ROSENFELD CS. Bisphenol A and phthalate endocrine disruption of parental and social behaviors [J]. *Front Neurosci*, 2015, 9 : 57.
- [7] 张晗. 上海社区居民邻苯二甲酸酯累积暴露风险评估 [D]. 上海 : 复旦大学, 2016.
- [8] 卞晓燕, 姚国英, SQUIRES J, 等. 年龄与发育进程问卷上海市儿童常模及心理测量学特性研究 [J]. *中华儿科杂志*, 2010, 48 (7) : 492-496.
- [9] 梁添, 欧阳俊彦, 羿利华, 等. 邻苯二甲酸二(2-乙基)己酯短期重复暴露对大鼠行为的影响 [J]. *南方医科大学学报*, 2013, 33 (3) : 401-405.
- [10] 庄梅珠, 李元锋, 李涛, 等. 环境类激素邻苯二甲酸丁苄酯对大鼠神经行为发育的影响 [C] // 中国毒理学会第二届全国中青年学者科技论坛会议论文集. 杭州 : 中国毒理学会, 2007 : 103.
- [11] MA N, LIU S, GAO P, et al. Effect of diisobutyl phthalate on learning and memory behavior and apoptosis of hippocampus cells in mice [J]. *J Hyg Res*, 2013, 42 (1) : 57-60.
- [12] KIM Y, HA E H, KIM E J, 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.
- [13] WHYATT R M, LIU X, RAUH V A, 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.
- [14] KIM Y, HA E H, KIM E J, 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.
- [15] GUO Y, WU Q, KURUNTHACHALAM K, et al. Phthalate metabolites in urine from China, and implications for human exposures [J]. *Environ Int*, 2011, 37 (5) : 893-898.
- [16] WON E K, KIM Y, HA M, et al. Association of current phthalate exposure with neurobehavioral development in a national sample [J]. *Int J Hyg Environ Health*, 2016, 219 (4/5) : 364-371.
- [17] BAO J, WANG M, NING X, et al. Phthalate concentrations in personal care products and the cumulative exposure to female adults and infants in Shanghai [J]. *J Toxicol Environ Health A*, 2015, 78 (5) : 325-341.

(英文编辑 : 汪源 ; 编辑 : 王晓宇 ; 校对 : 汪源)