专栏：环境内分泌干扰物与生殖健康
Special column: Environmental endocrine disrupting chemicals and reproductive health

孕晚期母血多溴二苯醚水平与8岁儿童生长发育的关联性研究

潘承谕[1]，卢婍[1]，姚谦[1]，田英[1,2]，高宇[1]

1. 上海交通大学医学院公共卫生学院环境与健康系，上海 200025
2. 上海交通大学医学院附属新华医院环境与儿童健康教育部和上海市重点实验室，上海 200092

摘要：

[背景] 多溴二苯醚（PBDEs）是一种新型内分泌干扰物，在我国各地区的人群样本中均有检出。近年来有国外研究提示孕妇孕期PBDEs暴露对儿童发育可能存在不良影响，然而目前研究较少，结论尚不一致。

[目的] 了解我国PBDEs生产工业区的孕妇体内PBDEs暴露水平，并进一步分析孕期母血PBDEs暴露对8岁儿童生长发育的影响。

[方法] 研究对象来源于山东莱州湾出生队列（LWBC），该队列于2010年9月—2013年12月招募符合标准的待产孕妇及其新生儿。纳入121对符合标准的孕妇及其子代（2019年7—9月随访期间满8岁者），收集孕晚期孕妇血样本，采用气相色谱-负化学电离源-质谱检测孕期母血中8种PBDEs（BDE-28、BDE-47、BDE-85、BDE-99、BDE-100、BDE-153、BDE-154、BDE-183）水平；并将检出率>85%的5种PBDE同系物（BDE-28、BDE-47、BDE-99、BDE-100、BDE-153）水平之和作为Σ_5PBDEs。于2019年7—9月随访8岁儿童，测量其身高、体重、腰围、体脂百分比，计算体重指数（BMI）。采用多元线性回归分析孕晚期母血PBDEs暴露水平与8岁儿童生长发育的关系。

[结果] 所有血清样本均可检测到PBDEs，且上述8种PBDEs同系物都有不同程度的检出，其中BDE-153、BDE-99的检出率最高，皆为95.87%，其质量分数（后称：水平）的中位数M及第25、75百分位数（P_{25}，P_{75}）分别为4.86（2.97，9.43）、3.54（2.16，5.35）ng·g^{-1}。儿童年龄为（8.14±0.47）岁。孕期母血BDE-85、BDE-99水平与8岁儿童体重呈正相关，回归系数b及其95%可信区间（CI）分别为8.63（0.95~16.30）、8.50（0.06~16.94）。BDE-47、BDE-85、BDE-99、BDE-153及Σ_5PBDEs水平与8岁儿童身高呈正相关，其b（95%CI）分别为7.79（1.74~13.85）、6.12（0.01~12.24）、9.69（3.17~16.21）、6.75（0.21~13.29）、12.30（4.26~20.34）。BDE-85水平与8岁儿童腰围呈正相关，b（95%CI）为12.94（3.70~22.19）。进一步性别分层后发现：在男孩中，BDE-47、BDE-99、BDE-100、Σ_5PBDEs水平与身高呈正相关，BDE-85水平与腰围呈正相关，均$P<0.05$；在女孩中，上述指标间关联均无统计学意义。BDE-47、BDE-99、BDE-153、Σ_5PBDEs与身高及BDE-85与腰围关联性的性别差异有统计学意义（$P_{int}<0.05$）。

[结论] LWBC孕妇普遍暴露于PBDEs同系物；孕晚期母血PBDEs暴露可能会对8岁儿童的生长发育造成影响，主要表现在体重、身高、腰围的增加，且可能存在性别差异。

关键词：多溴二苯醚；8岁儿童；生长发育；性别差异

Polybrominated diphenyl ethers exposure in late pregnancy and child growth at 8 years of age

PAN Cheng-yu[1], LU Qi[1], YAO Qian[1], TIAN Ying[1,2], GAO Yu[1] (1.Department of Environmental Health, School of Public Health, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200025, China; 2.MOE-Shanghai Key Laboratory of Children's Environmental Health, Xinhua Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200092, China)

Abstract:

[Background] Polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) are a new class of endocrine disruptors and have been detected in various types of human biological samples across China. Recently, prenatal exposure to PBDEs has been associated with child growth deviation. However, the quantity of such studies is limited and conclusions are inconsistent.

[Objective] The study is conducted to detect exposure levels of PBDEs in pregnant women in PBDE production areas and examine the potential association between PBDEs exposure in pregnancy and child growth at 8 years of age.

DOI 10.13213/j.cnki.jeom.2020.20281

组稿专家
田英（上海交通大学医学院公共卫生学院，上海交通大学医学院附属新华医院环境与儿童健康教育部和上海市重点实验室），E-mail：tianmiejp@sjtu.edu.cn
高宇（上海交通大学医学院公共卫生学院），E-mail：gaoyu_ciel@sjtu.edu.cn

基金项目
国家自然科学基金项目（41991314，81773387，81630085）

作者简介
潘承谕（1997—），男，硕士；
E-mail：panchengyu@sjtu.edu.cn

通信作者
高宇，E-mail：gaoyu_ciel@sjtu.edu.cn

伦理审批 已获取
利益冲突 无申报
收稿日期 2020-06-07
录用日期 2020-08-20

文章编号 2095-9982(2020)11-1042-08
中图分类号 R181.3+4
文献标志码 A

▸引用
潘承谕，卢婍，姚谦，等.孕晚期母血多溴二苯醚水平与8岁儿童生长发育的关联性研究[J].环境与职业医学，2020，37（11）：1042-1049.

▸本文链接
www.jeom.org/article/cn/10.13213/j.cnki.jeom.2020.20281

Funding
This study was funded.

Correspondence to
GAO Yu, E-mail: gaoyu_ciel@sjtu.edu.cn

Ethics approval Obtained
Competing interests None declared
Received 2020-06-07
Accepted 2020-08-20

▸To cite
PAN Cheng-yu, LU Qi, YAO Qian, et al. Polybrominated diphenyl ethers exposure in late pregnancy and child growth at 8 years of age[J]. Journal of Environmental and Occupational Medicine, 2020, 37(11): 1042-1049.

▸Link to this article
www.jeom.org/article/en/10.13213/j.cnki.jeom.2020.20281

[Methods] The study included 121 mother-child pairs in Laizhou Wan Birth Cohort (LWBC), a cohort enrolled form September 2010 through December 2013 in Shandong, China. Serum samples were collected in the third trimester. Concentrations of PBDEs (BDE-28, BDE-47, BDE-85, BDE-99, BDE-100, BDE-153, BDE -154, BDE-183) in the samples were measured by gas chromatography-electron capture negative ion-mass spectrometry, and the concentration of Σ_5PBDEs was calculated (sum of five PBDEs of detection rates >85%: BDE-28, BDE-47, BDE-99, BDE-100, and BDE-153). Child height, weight, waist circumference, and body fat percentage were measured and body mass index (BMI) was calculated at follow-up visits during July to September 2019. The association between PBDEs exposure levels in late pregnancy and child growth at 8 years of age were quantified by multiple linear regression models.

[Results] The PBDEs congeners were detected in all maternal serum samples to varying degrees. The detection frequencies of BDE-153 and BDE-99 were both 95.87%, which were the highest among the congeners, and the medians (P_{25}, P_{75}) were 4.86 (2.97, 9.43) and 3.54 (2.16, 5.35) $ng \cdot g^{-1}$, respectively. The mean child age was (8.14±0.47) years. Maternal serum BDE-85 and BDE-99 concentrations were positively associated with child weight, and the regression coefficient *b* and 95% confidence interval (*CI*) were 8.63 (0.95-16.30) and 8.50 (0.06-16.94) respectively. Maternal serum BDE-47, BDE-85, BDE-99, BDE-153, Σ_5PBDEs concentrations were positively associated with child height, and the *b* and 95% *CI* were 7.79 (1.74-13.85), 6.12 (0.01-12.24), 9.69 (3.17-16.21), 6.75 (0.21-13.29), and 12.30 (4.26-20.34), respectively. Maternal serum BDE-85 concentration was positively associated with child waist circumference, and the *b* and 95% *CI* was 12.94 (3.70-22.19). After sex stratification, maternal serum BDE-47, BDE-99, BDE-100, and Σ_5PBDEs concentrations were positively associated with boys' height, and maternal serum BDE-85 concentration was positively associated with boys' waist circumference ($P<0.05$). While no associations were found in girls. There were sex-specific associations between maternal serum BDE-47, BDE-99, BDE-153, and Σ_5PBDEs concentrations and child height, and between maternal serum BDE-85 concentration and child waist circumference ($P_{int}<0.05$).

[Conclusion] Pregnant women in LWBC are generally exposed to PBDEs. PBDEs exposure in late pregnancy may significantly and sex-specifically increase the weight, height, waist circumference in 8-year-old children.

Keywords: polybrominated diphenyl ethers; 8-year-old child; growth and development; sex-specific association

多溴二苯醚（polybrominated diphenyl ethers，PBDEs）是一种含溴原子的内分泌干扰物，具有优异的阻燃性能，因此20世纪60年代以来被广泛应用于电子设备、家具和工业产品（如塑料和纺织品等）等领域中[1]。PBDEs稳定性强，具有高脂溶性和长距离迁移性，可长期分布于空气[2]、土壤[3]、水[4]等环境介质并通过食物链等方式进入人体。PBDEs在全球范围内的自然环境和不同人群中均有不同程度的检出[5-6]。此外，有研究表明，PBDEs具有生殖毒性[7]、发育毒性[8]、神经毒性[9]等。

出于对PBDEs可能引起不良健康影响的考虑，《斯德哥尔摩持久性有机污染物公约》缔约方于2009年5月决定将商用四溴二苯醚、五溴二苯醚和七溴二苯醚列为优先控制物质，并于2017年在新型POPs名单中添加了十溴二苯醚。目前，欧洲、加拿大、美国已全面禁用了PBDEs。2014年，我国的《电子信息产品污染控制管理办法》禁止了电子产品中部分PBDEs（四溴二苯醚、五溴二苯醚、六溴二苯醚、七溴二苯醚）的生产和使用，但并没有对其他产品的PBDEs使用进行限制。PBDEs在我国上海、广州、浙江等地区的人群样本中有不同程度的检出[10]。近年来，有研究提示孕期PBDEs暴露可能会通过血脑或胎盘屏障传递至胎儿体内[11]，从而对胎儿及出生后的生长发育造成影响。作为PBDEs生产和使用大国，我国孕期母血PBDEs对儿童生长发育的影响尚未得到全面探讨。我国莱州湾地区是PBDEs生产区，既往研究提示人群普遍暴露于较高的PBDEs[12]。因此，本研究依托于山东莱州湾出生队列（Laizhou Wan Birth Cohort，LWBC），研究孕期母血PBDEs暴露水平与其生育子女8岁时生长发育指标之间的关联。

1 对象与方法

1.1 对象

研究对象来源于山东莱州湾出生队列，于2010年9月—2013年12月招募该队列中符合标准的待产孕妇及其新生儿。本研究孕妇具体纳入标准如下：①≥18岁，单胎妊娠；②当地居住时间满3年，并有长期定居计划；③既往无辅助生殖以及无妊娠前/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至2019年7—9月随访期间其生育子女满8周岁。最终纳入人口学资料完整及经过PBDEs孕期母血检测的121对孕妇及其子代8岁儿童。本研究已通过上海交通大学医学院公共卫生与护理学院科研伦理委员会审查（SJUPN-201701），研究对象均同意参与并自愿配合相关调查与研究（均签署知情同意书）。

1.2 调查内容与方法

1.2.1 问卷调查　由受过专业培训的护士以面谈的方式对孕妇及其丈夫进行问卷调查，收集研究对象信

息。具体包括：孕妇及其丈夫的基本人口学特征，如年龄、文化程度、职业、家庭收入，孕妇孕期吸烟情况、蔬果摄入情况等。孕妇身高、分娩前体重、产次、分娩方式、孕周等信息由护士摘抄自病历。

1.2.2 PBDEs检测 孕妇血液样本于入院待产期间采集。采集孕妇产前静脉血15 mL。10 mL用于分离血清，5 mL用于保存全血（EDTA抗凝），分别分装至2 mL冻存管中，存放于-20℃冰箱保存。

使用气相色谱-负化学电离源-质谱仪（型号6890N-5975N，Agilent，美国）对母血PBDEs同系物进行测定，其中8种同系物的检出率较高［因2，2′，3，3′，4，4′，5，5′，6，6′-十溴二苯醚（BDE-209）检出率低（9.18%），故未纳入后续分析］，具体为：2，4，4′-三溴二苯醚（BDE-28）、2，2′，4，4′-四溴二苯醚（BDE-47）、2，2′，3，4，4′-五溴二苯醚（BDE-85）、2，2′，4，4′，5-五溴二苯醚（BDE-99）、2，2′，4，4′，6-五溴二苯醚（BDE-100）、2，2′，4，4′，5，5′-六溴二苯醚（BDE-153）、2，2′，4，4′，5，6′-六溴二苯醚（BDE-154）、2，2′，3，4，4′，5′，6-七溴二苯醚（BDE-183）。具体检测方法在本课题组之前研究[13]中已阐明。采用内标法定量PBDEs，母离子和子离子对为79.0和81.0，以监测每种目标分析物，使用$^{13}C_{12}$-BDE-139作为替代标准品，平均加标回收率为（102.7±10.8）%。每次检测采用5点校正曲线法制备标准曲线，所有校准曲线的决定系数大于0.9990。PBDE各同族体的检出限定义为空白样品标准偏差的3倍，将信噪比大于10的峰作为定量峰。PBDEs质量分数（后简称：水平）检测结果统一以$ng \cdot g^{-1}$（以脂重计，后略）为单位进行描述。BDE-28、BDE-47、BDE-154和BDE-85的检出限为0.36 $ng \cdot g^{-1}$，BDE-100、BDE-99的检出限为0.24 $ng \cdot g^{-1}$，BDE-153、BDE-183的检出限为0.48 $ng \cdot g^{-1}$。

1.2.3 生长发育指标测量 8岁儿童的体重、身高、腰围、体脂百分比由受过培训的调查人员参考《实用儿科学》中的方法进行测量。使用体重身高秤测量儿童身高、体重，让儿童脱掉鞋袜，穿贴身衣服进行测量，测量值精确到0.1 cm、0.1 kg。使用皮尺测量儿童腰围，皮尺经肚脐绕腹部一周，贴紧皮肤，测量值精确到0.1 cm。使用人体成分分析仪（型号S10，Inbody CO. Ltd）测量儿童体脂百分比，测量值精确到0.01%。体重指数（body mass index，BMI）的计算公式如下：BMI=体重/身高^2（$kg \cdot m^{-2}$）。

1.2.4 统计学分析 本研究中除PBDEs外，其他连续资料均服从正态分布，因此采用均值±标准差描述变量特征。分类资料采用例数（构成比）描述。对孕晚期母血PBDEs水平进行K-S正态检验，呈正偏态分布，因此对PBDEs水平进行常用对数（lg）转换，并采用中位数M和四分位数间距（P_{25}，P_{75}）的形式描述其分布情况。低于检出限（limit of detection，LOD）的PBDEs水平以LOD/$\sqrt{2}$计。将检出率>85%的5种PBDE同系物（BDE-28、BDE-47、BDE-99、BDE-100、BDE-153）水平之和作为$\sum_5$PBDEs。采用多元线性回归模型分析孕晚期母血PBDEs水平和8岁儿童生长发育指标的关联性。考虑到PBDEs对儿童生长发育的影响可能存在性别差异[14-16]，模型中纳入PBDEs与性别的交互项以检验孕晚期母血PBDEs与8岁儿童生长发育的关联是否有性别差异，并进行性别分层分析。为了研究孕妇孕晚期PBDEs暴露对儿童生长发育影响的剂量-效应关系，将PBDEs按三分位数分组［Q1（低水平组）为参照组］，并将其按分类变量纳入多元线性回归模型分析。结局变量包括8岁儿童的体重、身高、BMI、腰围、体脂百分比，自变量为lg转换后的孕期母血PBDEs水平。将既往文献中已知相关的混杂因素作为候选协变量[15]，使用单因素分析进一步筛选与结局变量或孕期母血PBDEs相关的协变量（P<0.2认为差异有统计学意义），最后纳入的协变量为：孕妇年龄、孕期每天摄入水果情况、孕期被动吸烟情况、孕周、父亲受教育程度、儿童年龄、性别、家庭月收入。此外，在分析孕晚期母血PBDEs暴露和8岁儿童体重、身高时分别额外调整父、母亲的体重、身高；在分析孕晚期母血PBDEs暴露和8岁儿童BMI、腰围、体脂百分比的关系时额外调整父、母亲的BMI。根据病历信息及自我报告的身高、体重计算父、母亲BMI，并进行分组：BMI <18.5 $kg \cdot m^{-2}$为低体重，18.5≤BMI<24 $kg \cdot m^{-2}$为正常体重，BMI≥24 $kg \cdot m^{-2}$为超重或肥胖。所有分析均使用SAS 9.2统计软件实现，使用GraphPad Prism 8作图。所有检验均为双侧检验，检验水准α=0.05。

1.2.5 质量控制 ①为信息收集、实验室检测等过程制定标准操作手册，调查人员严格按照手册进行操作。②PBDEs检测开始前，以蒸馏水为基质，进行空白加标回收率测定，同时测量4份，验证方法回收率。满足EPA1614（Environmental Protection Agenmethod 1614）标准要求的回收率和标准偏差及空白样品低于定量要求，实际样品才可分析。③所有数据进行双录入及一致性和逻辑检查，发现错误及时溯源、修改，以确

保信息无误。

1.2.6 敏感性分析 考虑到其他环境污染物可能会影响孕妇孕期PBDEs暴露对儿童生长发育的影响效应，模型中进一步控制铅、双酚A后进行分析。

2 结果

2.1 研究对象的人口学特征

孕妇的年龄为（28.33±4.83）岁，孕前BMI为（21.77±2.92）kg·m^{-2}。父亲的BMI为（23.85±3.31）kg·m^{-2}。在8岁儿童的随访中，男孩比例（52.89%）比女孩（47.11%）稍高，年龄为（8.14±0.47）岁。儿童体重、身高、BMI、腰围、体脂百分比分别为（28.74±7.02）kg、（131.25±6.46）cm、（16.51±2.93）kg·m^{-2}、（59.99±8.45）cm、（20.32±8.77）%，具体见表1。

表1 研究对象（父母及其子女）一般人口学特征

Table 1 Demographic characteristics of study subjects (parents and children)

人口学特征 Demographic characteristic	例数 n	$\bar{x}\pm s$ 或构成比/% $\bar{x}\pm s$ or proportion/%
母亲（Mother）		
年龄/岁（Age/years）	121	28.33±4.83
<25	33	27.27
25~	73	60.33
35~	15	12.40
孕期每天摄入水果（Daily fruit intake during pregnancy）		
否（No）	67	55.37
是（Yes）	54	44.63
孕期被动吸烟（Passive smoking during pregnancy）		
否（No）	95	78.51
是（Yes）	26	21.49
家庭月收入/元（Family monthly income/yuan）		
<3000	86	71.07
3000~	26	21.49
5000~	9	7.44
身高/cm（Height/cm）	121	162.55±4.37
体重/kg（Weight/kg）	121	57.65±8.16
孕前BMI/（kg·m^{-2}） Pre-pregnant BMI/（kg·m^{-2}）	121	21.77±2.92
<18.5	13	10.74
18.5~	72	59.50
24~	36	29.76
父亲（Father）		
受教育程度（Education）		
高中以下学历（Below high school）	39	32.23
高中学历（High school）	46	38.02
高中以上学历（Above high school）	36	29.75
身高/cm（Height/cm）	121	175.71±5.21
体重/kg（Weight/kg）	121	73.58±71.00
BMI/（kg·m^{-2}）	121	23.85±3.31
<18.5	0	0
18.5~	54	44.63
24~	67	55.37

续表1

人口学特征 Demographic characteristic	例数 n	$\bar{x}\pm s$ 或构成比/% $\bar{x}\pm s$ or proportion/%
8岁儿童（8-year-old child）		
性别（Sex）		
男（Male）	64	52.89
女（Female）	57	47.11
孕周/周（Gestational week/weeks）		
<37	2	1.65
≥37	119	98.35
年龄/岁（Age/years）	121	8.14±0.47
体重/kg（Weight/kg）	121	28.74±7.02
身高/cm（Height/cm）	121	131.25±6.46
BMI/（kg·m^{-2}）	121	16.51±2.93
腰围/cm（Waist circumference/cm）	121	59.99±8.45
体脂百分比/%（Body fat percentage/%）	121	20.32±8.77

2.2 孕妇血清PBDEs水平

所有血清样本均可检测到PBDEs。对检出率>90%的PBDEs从高到低排序为BDE-153、BDE-99、BDE-100、BDE-28，其M（P_{25}，P_{75}）分别为4.86（2.97，9.43）、3.54（2.16，5.35）、2.08（1.00，4.70）、1.99（1.28，3.69）ng·g^{-1}。BDE-85、BDE-154检出率较低，分别为67.77%、55.37%，M（P_{25}，P_{75}）分别为0.84（0.25，1.85）、0.42（0.25，1.71）ng·g^{-1}。Σ_5PBDEs的M（P_{25}，P_{75}）为16.39（10.79，29.77）ng·g^{-1}。具体见表2。

表2 孕晚期孕妇血清中PBDEs水平（n=121）

Table 2 Maternal serum concentrations of PBDEs in late pregnancy (n=121)

PBDEs	检出率/% Detection rate/%	PBDEs质量分数/（ng·g^{-1}）（以脂重计） PBDEs concentration/（ng·g^{-1}）（in lipid）				
		最小值 Min	P_{25}	M	P_{75}	最大值 Max
BDE-28	91.74	0.25	1.28	1.99	3.69	22.74
BDE-47	89.26	0.25	0.95	1.99	3.12	50.15
BDE-85	67.77	0.25	0.25	0.84	1.85	18.77
BDE-99	95.87	0.17	2.16	3.54	5.35	75.85
BDE-100	94.21	0.17	1.00	2.08	4.70	30.45
BDE-153	95.87	0.34	2.97	4.86	9.43	125.14
BDE-154	55.37	0.25	0.25	0.42	1.71	20.30
BDE-183	74.38	0.34	0.34	1.83	3.09	36.88
Σ_5PBDEs*	100.00	1.19	10.79	16.39	29.77	148.45

[注]*：指BDE-28、BDE-47、BDE-99、BDE-100、BDE-153水平之和。

[Note] *: Sum of BDE-28, BDE-47, BDE-99, BDE-100, and BDE-153 concentrations.

2.3 孕妇血清PBDEs水平与8岁儿童生长发育的关联

控制混杂因素后发现，孕期母血BDE-85、BDE-99水平与8岁儿童体重呈正相关，BDE-85、BDE-99水平增加至10倍，体重增加值及其95%CI为8.63（0.95~16.30）、8.50（0.06~16.94）kg。BDE-47、BDE-85、BDE-99、BDE-153、Σ_5PBDEs与8岁儿童身高呈正相关，

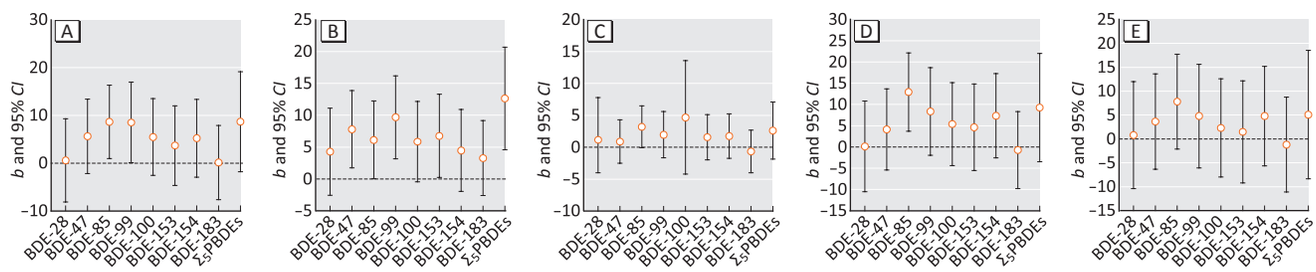
各PBDEs同系物及Σ_5PBDEs水平增加至10倍，儿童的身高增加值及其95%*CI*为7.79（1.74~13.85）、6.12（0.01~12.24）、9.69（3.17~16.21）、6.75（0.21~13.29）、12.30（4.26~20.34）cm。此外，孕晚期母血BDE-85水平与8岁儿童腰围呈正相关，BDE-85水平每增加10倍，腰围增加值及其95%*CI*为12.94（3.70~22.19）cm。具体结果见图1。

性别分层后分析结果显示：在男孩中，孕晚期母血BDE-47、BDE-99、BDE-100及Σ_5PBDEs水平增加至10倍，身高增加值及其95%*CI*为3.02（0.37~5.67）、4.18（1.60~6.76）、3.71（1.04~6.37）、5.05（1.73~8.36）cm，在女孩中关联无统计学意义；BDE-47、BDE-99、BDE-153、Σ_5PBDEs与身高关联的性别差异有统计学意义（均$P_{int}<0.05$）。孕晚期母血BDE-85水平增加至10倍，男孩腰围增加值及其95%*CI*为4.99（0.70~9.28）cm，在女孩中关联无统计学意义（b=-4.00，95%*CI*：-10.08~2.10），性别差异有统计学意义（P_{int}=0.009）。具体结果见图2。

将PBDEs按三分位数分层后分析结果显示，孕期母血BDE-99、Σ_5PBDEs Q3组与Q1组相比，身高增加值及其95%*CI*为3.74（0.78~2.72）、3.44（0.59~6.29）cm。BDE-85 Q3组与Q1组相比，腰围增加值及其95%*CI*为5.57（1.24~9.90）cm。除此以外，并未发现孕晚期母血PBDEs水平与8岁儿童其他生长发育指标存在剂量-效应关系。见图3。

2.4 敏感性分析

在模型中进一步控制铅、双酚A后发现，孕期母血PBDEs与8岁儿童生长发育指标之间的关联结果均无明显改变，详见补充材料（http://jeom.org/article/cn/10.13213/j.cnki.jeom.2020.20281）。

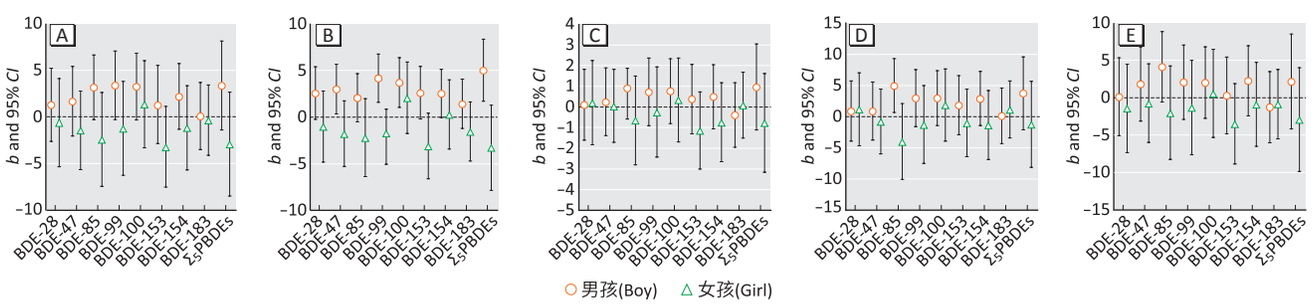


[注] A：体重；B：身高；C：BMI；D：腰围；E：体脂百分比。控制变量：孕妇年龄、孕期每天摄入水果情况、孕期被动吸烟情况、孕周、父亲受教育程度、儿童年龄、性别、家庭月收入。在分析孕期母血PBDEs暴露和8岁儿童体重、身高时分别额外调整父母亲的体重、身高；在分析孕期母血PBDEs暴露和8岁儿童BMI、腰围、体脂百分比的关系时额外调整父母亲的BMI。

[Note] A: Weight; B: Height; C：BMI；D: Waist circumference; E: Body fat percentage. All models are adjusted for maternal age, daily fruit intake during pregnancy, passive smoking during pregnancy, gestational week, father's education, child's age, sex, and family monthly income. Weight and height models are additionally adjusted for parents' weight and height respectively. Other models are additionally adjusted for parents' BMI.

图1 孕晚期母血PBDEs水平与8岁儿童生长发育的关联

Figure 1 Associations between maternal serum concentrations of PBDEs in late pregnancy and child growth at 8 years of age

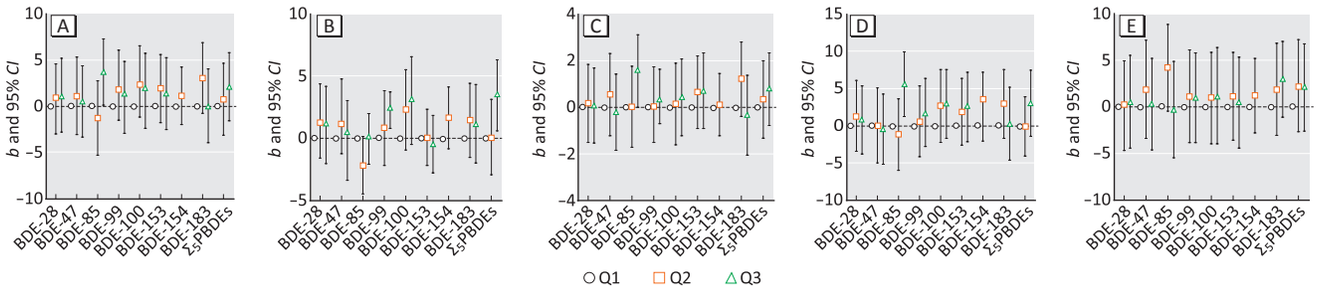


[注] A：体重；B：身高；C：BMI；D：腰围；E：体脂百分比。控制变量：孕妇年龄、孕期每天摄入水果情况、孕期被动吸烟情况、孕周、父亲受教育程度、儿童年龄、性别、家庭月收入。在分析孕期母血PBDEs暴露和8岁儿童体重、身高时分别额外调整父母亲的体重、身高；在分析孕期母血PBDEs暴露和8岁儿童BMI、腰围、体脂百分比的关系时额外调整父母亲的BMI。

[Note] A: Weight; B: Height; C：BMI；D: Waist circumference; E: Body fat percentage. All models are adjusted for maternal age, daily fruit intake during pregnancy, passive smoking during pregnancy, gestational week, father's education, child's age, sex, and family monthly income. Weight and height models are additionally adjusted for parents' weight and height respectively. Other models are additionally adjusted for parents' BMI.

图2 孕期母血PBDEs水平与8岁儿童生长发育的关联（性别分层）

Figure 2 Associations between maternal serum concentrations of PBDEs in late pregnancy and child growth at 8 years of age (sex stratification)



[注] A：体重；B：身高；C：BMI；D：腰围；E：体脂百分比。控制变量：孕妇年龄、孕期每天摄入水果情况、孕期被动吸烟情况、孕周、父亲受教育程度、儿童年龄、性别、家庭月收入。在分析孕期母血PBDEs暴露和8岁儿童体重、身高时分别额外调整父母亲的体重、身高；在分析孕期母血PBDEs暴露和8岁儿童BMI、腰围、体脂百分比的关系时额外调整父母亲的BMI。

[Note] A: Weight; B: Height; C：BMI；D: Waist circumference; E: Body fat percentage. All models are adjusted for maternal age, daily fruit intake during pregnancy, passive smoking during pregnancy, gestational week, father's education, child's age, sex, and family monthly income. Weight and height models are additionally adjusted for parents' weight and height respectively. Other models are additionally adjusted for parents' BMI.

图3 孕期母血PBDEs水平（三分类）与8岁儿童生长发育的关联

Figure 3 Association between maternal serum concentrations of PBDEs (group by tertiles) in late pregnancy and child growth at 8 years of age

3 讨论

本研究人群来自我国莱州湾PBDEs生产区，该地区大气、土壤的PBDEs暴露水平较高[3]，检出范围分别为0.017~1.17 ng·m^{-3}、73~2 629 ng·g^{-1}。研究发现孕期母血中PBDEs同系物普遍检出，Σ_5PBDEs的M（P_{25}，P_{75}）为16.39（10.79，29.77）ng·g^{-1}，高于我国广州地区一般人群暴露水平（3.9 ng·g^{-1}），但远低于我国台州电子垃圾处理厂人群暴露水平（123.7 ng·g^{-1}）[17]。与国外一般人群相比，本研究PBDEs暴露水平高于日本（3.0 ng·g^{-1}）[18]、韩国（2.07 ng·g^{-1}）[19]等地区，但低于美国（61.0 ng·g^{-1}）[20]。

本研究提示孕期母血PBDEs暴露可能会对8岁儿童的生长发育造成影响，主要表现在体重、身高、腰围的增加，按性别分层后，PBDEs与男孩的身高、腰围呈正相关；在女孩中关联无统计学意义，且可能存在性别差异。关于孕妇PBDEs暴露和儿童体格发育指标关系的流行病学研究较少，且结果并不一致。Erkin-Cakmak等[21]在CHAMACOS队列研究中检测了206例孕妇孕中期血清PBDEs暴露水平，BDE-47、BDE-99、BDE-100、BDE-153 4者的中位数水平为24.3 ng·g^{-1}，发现孕期母血上述PBDEs及其4者之和与7岁儿童的年龄别体重Z评分、年龄别BMI Z评分、年龄别腰围Z评分无关。按照性别分层后，孕期母血PBDEs与男孩的BMI Z评分呈正相关，在女孩中则相反，提示孕期PBDEs水平对儿童生长发育的影响可能具有性别差异，这与本研究结果类似。Hoffman等[15]的研究检测了246例母乳中PBDEs的暴露水平，发现母乳中BDE-47水平最高，BDE-28则最低，中位数分别为26.8、2.0 ng·g^{-1}，此外母乳PBDEs水平与3~36个月大婴幼儿的年龄别体重Z评分、年龄别身高Z评分、身高别体重Z评分无关。按照性别分层后发现，BDE-28、BDE-47、BDE-100与男孩的年龄别体重Z评分、身高别体重Z评分呈负相关，在女孩中则相反。这与本研究的结果不一致，可能是因为该研究通过母乳样本检测的PBDEs暴露水平远高于本研究，且研究对象为婴幼儿。此外，Vuong等[16]的研究报道了孕中期母血PBDEs与儿童生长之间存在微弱关联。Vuong在HOME出生队列研究中检测了318例孕期母血PBDEs的暴露水平，发现仅有BDE-153与4~8岁儿童年龄别BMI Z评分、年龄别腰围Z评分呈负相关，且与8岁儿童的高体脂百分比有关，按照性别分层后则没有发现PBDEs与年龄别BMI Z评分、年龄别腰围Z评分、体脂百分比有关。该研究中BDE-28、BDE-47、BDE-99、BDE-100、BDE-153这5种同系物（Σ_5PBDE）水平的中位数为35.8 ng·g^{-1}，较CHAMACOS队列研究及本研究高，但仅发现了微弱的关联，人种差异一定程度上可能导致了与本研究结果的不同。

有动物研究表明，产前PBDEs暴露与子代体重呈正相关，且存在性别差异[22-23]。Bondy等[22]用0.5、5、25 mg·kg^{-1}的五溴二苯醚混合物BDE-71对F0代SD大鼠产前连续灌胃染毒21周，结果发现0.5 mg·kg^{-1}染毒组的F1代雄鼠和5 mg·kg^{-1}染毒组的F1代雌鼠体重显著增加。Gao等[23]用0.1、1 mg·kg^{-1}的BDE-47对F0代SD雌鼠连续灌胃染毒31 d至子代断奶，结果发现在染毒组中F1代雄鼠体重增加，而在雌鼠中未观察到此现象。然而也有动物研究出现了不一致的结果，Kodavanti[24]和Kim[25]等发现孕期PBDEs暴露会导致雄鼠体重下降，在雌鼠中未观察到此现象。造成性别

差异的潜在机制尚不清晰。作为一种已知的内分泌干扰物，PBDEs可能通过作用于类固醇受体的方式，扰乱性激素分泌系统，影响子代生长发育，而性类固醇及其受体在中枢神经系统及脂肪富集组织中的分布存在着性别二态性[26]，这可能是造成性别差异的原因。此外，PBDEs与多氯联苯有着相似的结构和毒理学效应，因此有学者认为PBDEs和PCBs对子代生长发育影响的作用机制也相似[16]。而多氯联苯可通过破坏大鼠的下丘脑-生长激素-类胰岛素生长因子轴，减少生长激素及类胰岛素生长因子分泌，延缓生长[27]。

虽然有些国家对PBDEs进行了管制，但在电子废物处置过程中，PBDEs还会被回收利用并重新生产，并继续严重危害着生态环境和人群健康，这将是全球范围内科学界及公共卫生领域面临的长期挑战。目前在国内相关研究仍缺乏，本研究基于莱州湾出生队列，在我国暴露水平较高的地区研究孕期母血PBDEs暴露与儿童生长发育关系具有重要的意义。本研究的创新点：①研究依托前瞻型出生队列，人员稳定、便于随访，可较好地探究暴露与结局的关联并提供人群证据。②人口学信息采用自行编制的问卷由专业的调查人员进行收集，可较好地控制回忆和信息偏倚；③研究对象在国内最大的溴化阻燃剂生产源区唯一一家具有产科病房的二甲医院招募，该医院承担当地大部分孕妇的生产问题，一定程度上保证了样本来源的稳定性。本研究存在的局限性：①本研究虽只考虑了孕妇孕晚期单时点的血清，但有学者发现，不同孕期及脐带血清的PBDEs水平之间有较高的相关性[28-29]，因此一定程度上可评估整个孕期的PBDEs水平与儿童生长发育的关联。②PBDE可通过胎盘屏障进入儿童体内，本研究尚未考虑儿童体液中PBDEs的水平，无法探究儿童期PBDEs暴露对本研究结果的影响。③本研究仅提供了8岁儿童生长发育情况，对于婴幼儿时期发育迟缓，后续成长期出现的追赶生长现象可能会影响本研究结果。④其他的一些混杂因素（如，饮食、运动等），由于信息的缺失或不完整，未被控制；本研究儿童的生长发育指标尚未经过Z评分转换（可根据性别、年龄、地区等基本特征进行标准化转换），这两者一定程度上都增加了混杂偏倚。⑤本研究未分析BDE-209及其他同系物潜在的健康效应。

综上，本研究发现，LWBC孕妇普遍暴露于PBDEs同系物；孕期母血PBDEs暴露可能会对8岁儿童的生长发育造成影响，主要表现在体重、身高、腰围的增加。需要在进一步研究中继续扩大样本量，验证当前结论，并依托队列跟踪随访，继续研究孕期母血及儿童体液PBDEs水平与其多个时点生长发育的关联。

参考文献

[1] STAPLETON H M，KLOSTERHAUS S，KELLER A，et al. Identification of flame retardants in polyurethane foam collected from baby products [J]. Environ Sci Technol，2011，45 (12)：5323-5331.

[2] MA W L，LI W L，ZHANG Z F，et al. Occurrence and source apportionment of atmospheric halogenated flame retardants in Lhasa City in the Tibetan Plateau，China [J]. Sci Total Environ，2017，607-608：1109-1116.

[3] JIN J，WANG Y，LIU W，et al. Polybrominated diphenyl ethers in atmosphere and soil of a production area in China：levels and partitioning [J]. J Environ Sci，2011，23 (3)：427-433.

[4] SUN H，GIESY J P，JIN X，et al. Tiered probabilistic assessment of organohalogen compounds in the Han River and Danjiangkou Reservoir，central China [J]. Sci Total Environ，2017，586：163-173.

[5] DARROW L A，JACOBSON M H，PRESTON E V，et al. Predictors of serum Polybrominated Diphenyl ether (PBDE) concentrations among children Aged 1-5 years [J]. Environ Sci Technol，2017，51 (1)：645-654.

[6] TANG J，ZHAI J X. Distribution of polybrominated diphenyl ethers in breast milk，cord blood and placentas：a systematic review [J]. Environ Sci Pollut Res，2017，24 (27)：21548-21573.

[7] 刘焙，耿天，孙发. 多溴联苯醚男性生殖毒性研究进展 [J]. 中华男科学杂志，2019，25 (12)：1131-1134.

[8] OUIDIR M，BUCK LOUIS G M，KANNER J，et al. Association of maternal exposure to persistent organic pollutants in early pregnancy with fetal growth [J]. JAMA Pediatr，2020，174 (2)：149-161.

[9] LAM J，LANPHEAR B P，BELLINGER D，et al. Developmental PBDE exposure and IQ/ADHD in childhood：a systematic review and meta-analysis [J]. Environ Health Perspect，2017，125 (8)：086001.

[10] JIANG Y，YUAN L，LIN Q，et al. Polybrominated diphenyl ethers in the environment and human external and internal exposure in China：a review [J]. Sci Total Environ，2019，

696：133902.

[11] JARACZEWSKA K，LULEK J，COVACI A，et al. Distribution of polychlorinated biphenyls，organochlorine pesticides and polybrominated diphenyl ethers in human umbilical cord serum，maternal serum and milk from Wielkopolska region，Poland [J]. Sci Total Environ，2006，372 (1)：20-31.

[12] 陈丽梅. 孕期多溴联苯醚暴露对婴幼儿神经行为发育的影响及机制研究 [D]. 上海：上海交通大学，2016.

[13] CUI C，TIAN Y，ZHANG L，et al. Polybrominated diphenyl ethers exposure in breast milk in Shanghai，China：levels，influencing factors and potential health risk for infants [J]. Sci Total Environ，2012，433：331-335.

[14] LEIJS M M，KOPPE J G，VULSMA T，et al. Alterations in the programming of energy metabolism in adolescents with background exposure to dioxins，dl-PCBs and PBDEs [J]. PLoS One，2017，12 (9)：e0184006.

[15] HOFFMAN K，MENDEZ M，SIEGA-RIZ A M，et al. Lactational exposure to Polybrominated Diphenyl ethers and its relation to early childhood anthropometric measurements [J]. Environ Health Perspect，2016，124 (10)：1656-1661.

[16] VUONG A M，BRAUN J M，SJÖDIN A，et al. Prenatal Polybrominated Diphenyl ether exposure and body mass index in children up to 8 years of age [J]. Environ Health Perspect，2016，124 (12)：1891-1897.

[17] LEUNG A O，CHAN J K，XING G H，et al. Body burdens of polybrominated diphenyl ethers in childbearing-aged women at an intensive electronic-waste recycling site in China [J]. Environ Sci Pollut Res，2010，17 (7)：1300-1313.

[18] KAWASHIRO Y，FUKATA H，OMORI-INOUE M，et al. Perinatal exposure to brominated flame retardants and polychlorinated biphenyls in Japan [J]. Endocr J，2008，55 (6)：1071-1084.

[19] KANG C S，LEE J H，KIM S K，et al. Polybrominated diphenyl ethers and synthetic musks in umbilical cord serum，maternal serum，and breast milk from Seoul，South Korea [J]. Chemosphere，2010，80 (2)：116-122.

[20] FOSTER W G，GREGOROVICH S，MORRISON K M，et al. Human maternal and umbilical cord blood concentrations of polybrominated diphenyl ethers [J]. Chemosphere，2011，84 (10)：1301-1309.

[21] ERKIN-CAKMAK A，HARLEY K G，CHEVRIER J，et al. *In utero* and childhood polybrominated diphenyl ether exposures and body mass at age 7 years：the CHAMACOS study [J]. Environ Health Perspect，2015，123 (6)：636-642.

[22] BONDY G S，LEFEBVRE D E，AZIZ S，et al. Toxicologic and immunologic effects of perinatal exposure to the brominated diphenyl ether (BDE) mixture DE-71 in the Sprague-Dawley rat [J]. Environ Toxicol，2013，28 (4)：215-228.

[23] GAO H，LI P，LIU L，et al. Perigestational low-dose BDE-47 exposure alters maternal serum metabolome and results in sex-specific weight gain in adult offspring [J]. Chemosphere，2019，233：174-182.

[24] KODAVANTI P R，COBURN C G，MOSER V C，et al. Developmental exposure to a commercial PBDE mixture，DE-71：neurobehavioral，hormonal，and reproductive effects [J]. Toxicol Sci，2010，116 (1)：297-312.

[25] KIM T H，LEE Y J，LEE E，et al. Effects of gestational exposure to decabromodiphenyl ether on reproductive parameters，thyroid hormone levels，and neuronal development in Sprague-Dawley rats offspring [J]. J Toxicol Environ Health Part A，2009，72 (21/22)：1296-1303.

[26] GRUN F，BLUMBERG B. Perturbed nuclear receptor signaling by environmental obesogens as emerging factors in the obesity crisis [J]. Rev Endocr Metab Disord，2007，8 (2)：161-171.

[27] AHMED R G. Early weaning PCB 95 exposure alters the neonatal endocrine system：thyroid adipokine dysfunction [J]. J Endocrinol，2013，219 (3)：205-215.

[28] FREDERIKSEN M，THOMSEN C，FRØSHAUG M，et al. Polybrominated diphenyl ethers in paired samples of maternal and umbilical cord blood plasma and associations with house dust in a Danish cohort [J]. Int J Hyg Environ Health，2010，213 (4)：233-242.

[29] FISHER M，ARBUCKLE T E，LIANG C L，et al. Concentrations of persistent organic pollutants in maternal and cord blood from the maternal-infant research on environmental chemicals (MIREC) cohort study [J]. Environ Health，2016，15 (1)：59.

（英文编辑：汪源；责任编辑：丁瑾瑜）