

大学生尿液邻苯二甲酸酯水平与睡眠时型的关联

闻星^{1a}, 徐洪吕^{1b, 1c, 1d}, 伍晓艳^{1a, 1b, 1c, 1d}, 陶舒曼^{1b, 1c, 1d}, 杨娅娟^{1b, 1c, 1d}, 盛杰^{1b, 1c, 1d}, 詹凯², 齐云霞², 刘雯雯^{1a}, 邹立巍^{1a}, 谢阳^{1a}, 李婷婷^{1a}, 陶芳标^{1a, 1b, 1c, 1d}

1. 安徽医科大学 a. 公共卫生学院儿少卫生与妇幼保健学系 b. 出生人口健康教育重点实验室 c. 人口健康与优生安徽省重点实验室 d. 国家卫生健康委配子及生殖道异常研究重点实验室, 安徽 合肥 230032
2. 安徽省农业科学院畜牧兽医研究所安徽省畜禽产品安全工程重点实验室, 安徽 合肥 230032

DOI 10.13213/j.cnki.jeom.2021.21156

摘要:

[背景] 研究发现内分泌干扰物邻苯二甲酸酯 (PAEs) 与睡眠紊乱有关。大学生处于青春期末期, 睡眠相位向夜晚型转变并达到顶峰。

[目的] 探讨大学生 PAEs 暴露与睡眠时型的关联。

[方法] 采用横断面调查设计, 于 2019 年 10—11 月在安徽省和江西省 2 所高校共 1 152 名大学生中开展问卷调查和收集尿液样本, 纳入问卷信息完整和有尿液样本的 713 人进行分析。采用自编的大学生健康相关行为电子问卷、清晨型与夜晚型量表 (MEQ-5) 分别调查大学生基本信息和睡眠时型 (清晨型、夜晚型、中间型)。采用高效液相色谱串联质谱法检测尿液中 6 种 PAEs 代谢物浓度。使用卡方检验比较不同人口学特征的大学生之间的睡眠时型差异, 采用广义线性模型按性别分层分析 PAEs 代谢物与睡眠时型的关联。根据三分位数, 将 PAEs 代谢物浓度分为低 ($<P_{33.3}$)、中 ($P_{33.3} \sim P_{66.7}$) 和高 ($\geq P_{66.7}$) 水平组。以睡眠时型的类型作为有序分类变量, PAEs 代谢物浓度作为连续性变量和分类变量分别纳入分析。

[结果] 大学生夜晚型、中间型、清晨型睡眠时型的检出率分别为 8.0%、68.0% 和 24.0%。不同性别、专业、家庭居住地、独生子女以及体力活动分组大学生的睡眠时型分布差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。尿液中邻苯二甲酸单甲酯 (MMP)、邻苯二甲酸单乙酯 (MEP)、邻苯二甲酸-单-(2-乙基-5-羟己基) 酯 (MEHHP)、邻苯二甲酸单丁酯 (MBP)、邻苯二甲酸-单-(2-乙基-5-氧己基) 酯 (MEOHP) 和邻苯二甲酸单(2-乙基己) 酯 (MEHP) 的检出率分别为 97.5%、97.9%、98.6%、98.6%、98.7% 和 80.5%, 尿比重调整后质量浓度中位数分别为 16.02、24.61、15.33、263.25、12.19、2.94 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 。广义线性模型发现, 控制混杂因素后, 女性 MMP 与睡眠时型呈负向关联 ($OR=0.55$, 95% $CI: 0.33 \sim 0.89$), 高水平组 MMP 与睡眠时型呈负向关联 ($OR=0.51$, 95% $CI: 0.28 \sim 0.92$), 且 MMP 趋势性分析有统计学意义 ($P < 0.05$)。未发现 6 种 PAEs 代谢物与男性睡眠时型的关联。

[结论] 大学生普遍暴露于多种 PAEs, MMP 与女性夜晚型睡眠时型有关。

关键词: 睡眠时型; 邻苯二甲酸酯; 代谢物; 大学生

Relationships between urinary phthalate metabolite concentrations and chronotypes of college students WEN Xing^{1a}, XU Honglyu^{1b, 1c, 1d}, WU Xiaoyan^{1a, 1b, 1c, 1d}, TAO Shuman^{1b, 1c, 1d}, YANG Yajuan^{1b, 1c, 1d}, SHENG Jie^{1b, 1c, 1d}, ZHAN Kai², QI Yunxia², LIU Wenwen^{1a}, ZOU Liwei^{1a}, XIE Yang^{1a}, LI Tingting^{1a}, TAO Fangbiao^{1a, 1b, 1c, 1d} (1.a.Department of Maternal, Child and Adolescent Health, School of Public Health b.MOE Key Laboratory of Population Health Across Life Cycle c.Anhui Provincial Key Laboratory of Population Health and Aristogenics d.NHC Key Laboratory of Study on Abnormal Gametes and Reproductive Tract, Anhui Medical University, Hefei, Anhui 230032, China; 2.Anhui Key Laboratory of Livestock and Poultry Product Safety Engineering, Institute of Animal Husbandry and Veterinary Medicine, Anhui Academy of Agricultural Science, Hefei, Anhui 230032, China)

Abstract:

[Background] Studies have found that endocrine disruptors phthalates are related to sleep disorder. College students are in late adolescence, and their chronotypes shift to the night type at its peak.

[Objective] This study examines the associations between phthalates exposure and chronotypes

基金项目

国家自然科学基金 (82073578); 安徽省教育厅 2020 年度高校优秀人才支持计划重点项目 (gxyqZD2020011)

作者简介

闻星 (1996—), 女, 硕士生;
E-mail: xwen0207@gmail.com

通信作者

陶芳标, E-mail: fbtao@ahmu.edu.cn

伦理审批

已获取

利益冲突

无申报

收稿日期

2021-04-14

录用日期

2021-07-27

文章编号

2095-9982(2021)10-1119-07

中图分类号

R12

文献标志码

A

► 引用

闻星, 徐洪吕, 伍晓艳, 等. 大学生尿液邻苯二甲酸酯水平与睡眠时型的关联 [J]. 环境与职业医学, 2021, 38 (10): 1119-1125.

► 本文链接

www.jeom.org/article/cn/10.13213/j.cnki.jeom.2021.21156

Funding

This study was funded.

Correspondence to

TAO Fangbiao, E-mail: fbtao@ahmu.edu.cn

Ethics approval

Obtained

Competing interests

None declared

Received

2021-04-14

Accepted

2021-07-27

► To cite

WEN Xing, XU Honglyu, WU Xiaoyan, et al. Relationships between urinary phthalate metabolite concentrations and chronotypes of college students[J]. Journal of Environmental and Occupational Medicine, 2021, 38(10): 1119-1125.

► Link to this article

www.jeom.org/article/en/10.13213/j.cnki.jeom.2021.21156

in college students.

[Methods] From October to November 2019, a questionnaire survey and urine sample collection was conducted among 1 152 college students from 2 universities in Anhui and Jiangxi provinces. Finally, 713 participants with complete questionnaire information and urine samples were enrolled in the study. The basic information was investigated with self-designed electronic questionnaires on health-related behaviors of college students. Chronotypes (morning type, night type, or intermediate type) were assessed by the Morning and Evening Questionnaire (MEQ). Concentrations of six phthalates metabolites in urine were determined by high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry (HPLC-MS/MS). Chi-square test was used to examine the differences of chronotypes among college students with different demographic characteristics. A generalized linear model (GLM) was used to evaluate the sex-stratified relationships between phthalates metabolites and chronotypes. According to the tertiles, concentrations of phthalates metabolites were divided into low ($<P_{33.3}$), medium ($P_{33.3}-P_{66.7}$), and high ($\geq P_{66.7}$) level groups. Chronotypes were modelled as a categorical variable. Phthalates metabolites were included as a continuous variable or a categorical variable.

[Results] The positive rates of night type, intermediate type, and morning type of selected college students were 8.0%, 68.0%, and 24.0%, respectively. There were statistically significant differences in the distribution of chronotypes in different sex, academic major, residence, only-child, and physical activity groups ($P < 0.05$). The positive rates of urinary monomethyl phthalate (MMP), monoethyl phthalate (MEP), mono(2-ethyl-5-hydroxyhexyl)phthalate (MEHHP), monobutyl phthalate (MBP), mono(2-ethyl-5-oxohexyl)phthalate (MEOHP), and mono-2-ethylhexyl phthalate (MEHP) were 97.5%, 97.9%, 98.6%, 98.6%, 98.7%, and 80.5%, respectively, and the specific gravity standardized median concentrations were 16.02, 24.61, 15.33, 263.25, 12.19, and 2.94 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$, respectively. After controlling confounding factors, MMP was negatively associated with chronotypes in female ($OR=0.55$; 95% CI : 0.33-0.89) by the GLM; MMP was negatively associated with chronotypes in female with high-level group ($OR=0.51$; 95% CI : 0.28-0.92), and the trend test result of MMP was statistically significant ($P < 0.05$). No association was found between selected six phthalates metabolites and chronotypes in male.

[Conclusion] The selected college students are widely exposed to multiple phthalates. MMP was associated with night type in female college students.

Keywords: chronotype; phthalate; metabolite; college student

昼夜节律紊乱是一种内源性生物钟与环境光、暗循环失调的状态^[1],常见的表现形式为睡眠紊乱,多项研究显示昼夜节律紊乱与儿童青少年的身心健康密切相关,如肥胖、心血管疾病、代谢功能异常、内分泌失调、抑郁等^[2-3]。睡眠时型是评价昼夜节律的一种方法^[4]。邻苯二甲酸酯(phthalic acid esters, PAEs)是一种环境内分泌干扰物,作为增塑剂广泛应用于个人护理产品、家居摆设、食品药品等包装材料中^[5],人群研究发现PAEs暴露与睡眠紊乱如失眠、睡眠中断有关^[6],动物研究发现环境内分泌干扰物可引起动物昼夜活动模式改变,降低活动水平^[7]。目前关于PAEs暴露与人群昼夜节律的研究较少。昼夜偏好在青春期启动时开始向“夜晚型”转变,在青春期结束时达到顶峰^[8]。本研究拟以处于青春期晚期的大学生为研究对象,分析大学生尿液PAEs代谢物与睡眠时型之间的关联。

1 对象与方法

1.1 研究对象

本研究在2019年10—11月对中国江西省上饶市1所综合类学校和安徽省合肥市1所医科类院校的学生进行了横断面调查,采用随机整群抽样的方法,以专业为抽样单位,抽取1 152名调查对象进行问卷

调查和采集尿样。回收问卷1 151份,排除4份无效问卷后,最终纳入有效问卷1 147份,有效回收率为99.7%。收集晨尿样本721份。纳入问卷信息完整和有尿液样本的713人进行分析。在调查前所有参与者均签署了知情同意书。本研究获得安徽医科大学生物医学伦理委员会的批准(批号:20200965)。

1.2 方法

1.2.1 问卷调查 研究对象分批次集中在教室中,通过手机扫描指定的二维码获取自编的大学生健康相关行为电子问卷,在调查人员说明填写要求后填写问卷,填写时间为20~30 min。调查内容包括一般人口学特征(年龄、性别、专业、父母文化程度等)、家庭经济状况(与周围同学相比,自评家庭经济状况)、最近一个月内吸烟和饮酒情况(有或无)、最近一个月内影响睡眠的因素(如吃夜宵、喝咖啡、喝茶等)的发生频率、体力活动水平(使用国际体力活动问卷^[9]评估)。

1.2.2 睡眠时型评估 采用清晨型与夜晚型量表(Morning and Evening Questionnaire-5, MEQ-5)调查研究对象的睡眠时型^[10]。MEQ-5由5个条目所构成,总分范围为4~25分,其中4~11分为夜晚型、12~17分为中间型、18~25分为清晨型^[10]。清晨型指早睡早起,并且起床后保持精力充沛;相反,夜晚型指晚睡晚

起,在起床后一段时间感觉疲倦,而在晚上发挥最佳状态;中间型介于两者之间;与清晨型相比,夜晚型的昼夜节律延迟 $2\sim 12\text{h}$ ^[11-12]。研究发现,MEQ-5在不同年龄人群中均具有良好的效度和信度^[13-14]。本研究中,该量表的Cronbach's α 系数为0.74。

1.2.3 尿样收集与检测 将已经编号的试管和聚丙烯尿杯在采集尿样前1d分发给研究对象,次日清晨由调查人员前往学生宿舍回收装有晨尿的试管。晨尿经离心后用聚丙烯冻存管分装上清液,置于 -80°C 冷冻柜冷冻保存。检测时取冷冻储存的尿液,在室温下解冻,采用固相萃取法^[15]前处理尿液中6种PAEs代谢物:邻苯二甲酸单甲酯(monomethyl phthalate, MMP)、邻苯二甲酸单乙酯(monoethyl phthalate, MEP)、邻苯二甲酸-单-(2-乙基-5-羟己基)酯[mono(2-ethyl-5-hydroxyhexyl) phthalate, MEHHP]、邻苯二甲酸单丁酯(monobutyl phthalate, MBP)、邻苯二甲酸-单-(2-乙基-5-氧己基)酯[mono(2-ethyl-5-oxohexyl) phthalate, MEOHP]和邻苯二甲酸单(2-乙基己)酯(mono-2-ethylhexyl phthalate, MEHP)。使用高效液相色谱串联质谱法同时测量6种PAEs代谢物的浓度^[16],采用手持式折射计(ATAGO,日本)测量尿比重^[17]。

1.3 质量控制

按照相同的标准统一培训调查员。大学生按照专业分别集中到教室,通过现场扫描二维码填写线上问卷,有问题及时解答;线上问卷设置一个学号只能填写一次;大学生独立填写问卷,不能互相讨论。调查人员通过问卷系统后台核对问卷信息的完整性和填写质量。

在采样、离心、分装、运输以及检测等各个环节严格遵循操作规范,避免环境污染。选用聚丙烯材质的尿杯采集样品,首先是因为聚丙烯尿杯中PAEs含量较低;其次,尿中的酶没有水解PAEs的能力,不影响PAEs代谢物的检测;最后,用质谱级水重复采样过程,跟尿样一同采用尿管采集、离心和储存,上机检测未检出目标代谢物。在实验室中每一个步骤尽量由同一个人完成,减少实验误差。实验使用的玻璃制品清洗干净防止交叉污染。每天做质控样品检测反映实验的精密度,其日内、日间变异系数分别为 $1.9\%\sim 9.0\%$ 和 $1.3\%\sim 6.8\%$ 。在前处理过程中采用前加标回收率来评价实验的准确度, $40、60、80\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 的前加标回收率为 $90.7\%\sim 114.9\%$ 。不同PAEs代谢物的

检出限(limit of detection, LOD)以仪器3倍信噪比估算,LOD为 $0.046\sim 1.194\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ ^[18]。PAEs代谢物水平低于LOD时,分析计算时以LOD/2表示。采用尿比重来校正个体尿液PAEs代谢物浓度^[19],对校正后的浓度进行log₁₀转换。

1.4 统计学分析

用EpiData 3.1软件建立数据库,SPSS 23.0软件进行数据分析。对6种PAEs代谢物浓度的分布进行描述性统计。非正态分布的数据用中位数和四分位数间距表示。采用卡方检验比较不同人口学特征研究对象之间的睡眠时型差异。根据三分位数,将PAEs代谢物浓度分为低($<P_{33.3}$)、中($P_{33.3}\sim P_{66.7}$)和高($\geq P_{66.7}$)水平组。将睡眠时型作为应变量,PAEs代谢物浓度作为自变量,学校、家庭居住地、独生子女、父母文化程度、吸烟、饮酒、睡眠影响因素以及体力活动等混杂因素为分类变量,使用广义线性回归分析PAEs代谢物与睡眠时型之间的关联,并按性别进行分层分析,同时做趋势性检验。其中睡眠时型的类型作为有序分类变量、PAEs代谢物浓度作为连续性变量和分类变量分别纳入分析。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 大学生睡眠时型的分布特征

大学生夜晚型、中间型、清晨型睡眠时型的检出率分别8.0%、68.0%和24.0%。不同性别、专业、家庭居住地、独生子女以及体力活动水平分组大学生的睡眠时型分布差异有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

2.2 大学生尿液PAEs代谢物检出情况

大学生尿液中MMP、MEP、MEHHP、MBP、MEOHP、MEHP的检出率分别为97.5%、97.9%、98.6%、98.6%、98.7%和80.5%,尿比重调整后质量浓度中位数分别为16.02、24.61、15.33、263.25、12.19、 $2.94\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 。见表2。

2.3 大学生PAEs代谢物与睡眠时型的关联

广义线性回归模型性别分层分析结果显示,女大学生PAEs代谢物浓度与睡眠时型存在关联,男性中未发现此关联。在控制混杂变量后,女性MMP与睡眠时型呈负向关联($OR=0.55$, 95%CI: $0.33\sim 0.89$),MEHHP与睡眠时型呈负向关联($OR=0.24$, 95%CI: $0.06\sim 0.93$)。将PAEs代谢物浓度作为分类变量进行分析发现,与低水平组MMP比较,女性高水平组MMP与睡眠时型呈负向关联($OR=0.51$, 95%CI: $0.28\sim 0.92$),

且MMP趋势性分析结果有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表3。

表1 不同人口学特征的大学生睡眠时型分布 [n (%)]

Table 1 Distribution of chronotypes among college students with different demographic characteristics [n (%)]

| 人口学特征 | 调查人数 ($n=713$) | 睡眠时型 | | | χ^2 | P |
|----------------------------------|---------------------|-------------------|--------------------|--------------------|------------------|-----|
| | | 夜晚型 ($n=57$) | 中间型 ($n=485$) | 清晨型 ($n=171$) | | |
| 性别 | | | | 6.42 | 0.040 | |
| 男 | 327 (45.9) | 18 (5.5) | 222 (67.9) | 87 (26.6) | | |
| 女 | 386 (54.1) | 39 (10.1) | 263 (68.1) | 84 (21.8) | | |
| 专业 | | | | 10.07 | 0.039 | |
| 公共卫生 | 226 (31.7) | 21 (9.3) | 165 (73.0) | 40 (17.7) | | |
| 体育 | 266 (37.3) | 24 (9.0) | 168 (63.2) | 74 (27.8) | | |
| 化学 | 221 (31.0) | 12 (5.4) | 152 (68.8) | 57 (25.8) | | |
| 家庭居住地 | | | | 22.76 | <0.001 | |
| 农村 | 415 (58.2) | 24 (5.8) | 277 (66.7) | 114 (27.5) | | |
| 城镇/县城 | 201 (28.2) | 15 (7.5) | 148 (73.6) | 38 (18.9) | | |
| 市区 | 97 (13.6) | 18 (18.5) | 60 (61.9) | 19 (19.6) | | |
| 家庭经济状况 | | | | 2.70 | 0.609 | |
| 差 | 173 (24.3) | 10 (5.8) | 124 (71.7) | 39 (22.5) | | |
| 中等 | 506 (71.0) | 43 (8.5) | 338 (66.8) | 125 (24.7) | | |
| 好 | 34 (4.7) | 4 (11.8) | 23 (67.6) | 7 (20.6) | | |
| 独生子女 | | | | 8.33 | 0.016 | |
| 是 | 157 (22.0) | 19 (12.1) | 111 (70.7) | 27 (17.2) | | |
| 否 | 556 (78.0) | 38 (6.8) | 374 (67.3) | 144 (25.9) | | |
| 父亲文化程度 | | | | 6.10 | 0.192 | |
| 小学及以下 | 154 (21.6) | 9 (5.9) | 108 (70.1) | 37 (24.0) | | |
| 初中 | 347 (48.7) | 25 (7.2) | 230 (66.3) | 92 (26.5) | | |
| 高中及以上 | 212 (29.7) | 23 (10.9) | 147 (69.3) | 42 (19.8) | | |
| 母亲文化程度 | | | | 2.30 | 0.681 | |
| 小学及以下 | 290 (40.7) | 22 (7.6) | 193 (66.5) | 75 (25.9) | | |
| 初中 | 274 (38.4) | 22 (8.0) | 185 (67.5) | 67 (24.5) | | |
| 高中及以上 | 149 (20.9) | 13 (8.7) | 107 (71.8) | 29 (19.5) | | |
| 吸烟 | | | | 3.08 | 0.214 | |
| 无 | 627 (87.9) | 53 (8.5) | 429 (68.4) | 145 (23.1) | | |
| 有 | 86 (12.1) | 4 (4.7) | 56 (65.1) | 26 (30.2) | | |
| 饮酒 | | | | 0.17 | 0.918 | |
| 无 | 466 (65.4) | 37 (7.9) | 315 (67.6) | 114 (24.5) | | |
| 有 | 247 (34.7) | 20 (8.1) | 170 (68.8) | 57 (23.1) | | |
| 影响睡眠的因素/ (次·周 ⁻¹) | | | | 6.90 | 0.141 | |
| 无 | 437 (61.3) | 38 (8.7) | 282 (64.5) | 117 (26.8) | | |
| <1 | 168 (23.6) | 10 (6.0) | 125 (74.4) | 33 (19.6) | | |
| ≥1 | 108 (15.1) | 9 (8.3) | 78 (72.2) | 21 (19.5) | | |
| 体力活动水平 | | | | 13.27 | 0.010 | |
| 低强度 | 78 (11.0) | 6 (7.7) | 43 (55.1) | 29 (37.2) | | |
| 中等强度 | 254 (35.6) | 24 (9.5) | 184 (72.4) | 46 (18.1) | | |
| 高强度 | 381 (53.4) | 27 (7.1) | 258 (67.7) | 96 (25.2) | | |

表2 大学生尿液PAEs代谢物质量浓度分布

Table 2 Distribution of urinary phthalate metabolite concentrations among college students

| PAEs代 谢物 | 质量浓度/ ($\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$) | P_{10} | P_{25} | P_{50} | P_{75} | P_{90} | 检出率/ % |
|-------------|--|----------|----------|----------|----------|----------|-----------|
| MMP | 未校正 | 4.56 | 8.81 | 15.82 | 29.92 | 57.74 | 97.5 |
| | 校正 | 6.24 | 10.06 | 16.02 | 29.28 | 56.32 | |
| MEP | 未校正 | 5.33 | 10.75 | 24.35 | 71.74 | 251.90 | 97.9 |
| | 校正 | 7.01 | 12.15 | 24.61 | 67.94 | 254.05 | |
| MEHHP | 未校正 | 4.78 | 8.62 | 14.64 | 25.14 | 47.78 | 98.6 |
| | 校正 | 6.16 | 10.33 | 15.33 | 24.16 | 45.91 | |
| MBP | 未校正 | 92.96 | 151.40 | 255.81 | 390.52 | 585.15 | 98.6 |
| | 未校正 | 111.15 | 173.41 | 263.25 | 406.66 | 565.95 | |
| MEOHP | 校正 | 4.65 | 7.49 | 11.74 | 17.74 | 27.29 | 98.7 |
| | 未校正 | 6.34 | 8.79 | 12.19 | 16.97 | 26.90 | |
| MEHP | 校正 | 0.04 | 0.63 | 2.89 | 5.92 | 12.48 | 80.5 |
| | 未校正 | 0.04 | 0.78 | 2.94 | 6.05 | 11.54 | |

[注] MMP: 邻苯二甲酸单甲酯, MEP: 邻苯二甲酸单乙酯, MEHHP: 邻苯二甲酸-单-(2-乙基-5-羟己基)酯, MBP: 邻苯二甲酸单丁酯; MEOHP: 邻苯二甲酸-单-(2-乙基-5-氧己基)酯, MEHP: 邻苯二甲酸单(2-乙基己)酯。

表3 大学生PAEs代谢物与睡眠时型关联的广义线性回归模型分析

Table 3 Relationships between phthalate metabolites and chronotypes among college students by generalized linear model

| PAEs代谢物 | 男 | | 女 | |
|---------|------------------|-------|------------------|--------------|
| | OR (95% CI) | P | OR (95% CI) | P |
| MMP | | | | |
| 每增加一个单位 | 1.15 (0.60~2.19) | 0.676 | 0.55 (0.33~0.89) | 0.015 |
| 低 | 1.00 | | 1.00 | |
| 中 | 1.00 (0.54~1.86) | 0.996 | 0.75 (0.41~1.37) | 0.352 |
| 高 | 1.45 (0.76~2.75) | 0.256 | 0.51 (0.28~0.92) | 0.027 |
| 趋势性检验 | | 0.296 | | 0.032 |
| MEP | | | | |
| 每增加一个单位 | 1.31 (0.85~2.03) | 0.226 | 1.01 (0.71~1.44) | 0.970 |
| 低 | 1.00 | | 1.00 | |
| 中 | 0.84 (0.47~1.53) | 0.574 | 0.98 (0.54~1.80) | 0.955 |
| 高 | 1.71 (0.88~3.29) | 0.111 | 0.90 (0.50~1.62) | 0.730 |
| 趋势性检验 | | 0.157 | | 0.745 |
| MEHHP | | | | |
| 每增加一个单位 | 1.47 (0.76~2.83) | 0.255 | 0.24 (0.06~0.93) | 0.039 |
| 低 | 1.00 | | 1.00 | |
| 中 | 0.92 (0.45~1.90) | 0.820 | 0.85 (0.44~1.65) | 0.624 |
| 高 | 1.57 (0.74~3.34) | 0.242 | 0.48 (0.19~1.22) | 0.123 |
| 趋势性检验 | | 0.247 | | 0.138 |
| MBP | | | | |
| 每增加一个单位 | 0.60 (0.26~1.42) | 0.246 | 1.48 (0.77~2.85) | 0.239 |
| 低 | 1.00 | | 1.00 | |
| 中 | 0.94 (0.52~1.67) | 0.822 | 1.48 (0.81~2.68) | 0.200 |
| 高 | 0.53 (0.27~1.05) | 0.067 | 1.19 (0.65~2.21) | 0.572 |
| 趋势性检验 | | 0.083 | | 0.634 |

续表 3

| PAEs 代谢物 | 男 | | 女 | |
|--------------|------------------|-------|-------------------|-------|
| | OR (95%CI) | P | OR (95%CI) | P |
| MEOHP | | | | |
| 每增加一个单位 | 0.36 (0.12~1.09) | 0.071 | 4.13 (0.81~21.09) | 0.089 |
| 低 | 1.00 | | 1.00 | |
| 中 | 1.22 (0.61~2.44) | 0.580 | 1.36 (0.71~2.63) | 0.355 |
| 高 | 0.81 (0.33~1.97) | 0.635 | 1.92 (0.80~4.60) | 0.142 |
| 趋势性检验 | | 0.737 | | 0.179 |
| MEHP | | | | |
| 每增加一个单位 | 1.23 (0.84~1.81) | 0.281 | 1.09 (0.79~1.51) | 0.598 |
| 低 | 1.00 | | 1.00 | |
| 中 | 1.53 (0.77~3.02) | 0.222 | 1.55 (0.86~2.80) | 0.145 |
| 高 | 0.97 (0.45~2.09) | 0.934 | 1.89 (0.89~3.98) | 0.097 |
| 趋势性检验 | | 0.700 | | 0.081 |

[注] 对 PAEs 代谢物浓度进行 log10 转换。MMP：邻苯二甲酸单甲酯，MEP：邻苯二甲酸单乙酯，MEHHP：邻苯二甲酸-单-(2-乙基-5-羟己基)酯，MBP：邻苯二甲酸单丁酯；MEOHP：邻苯二甲酸-单-(2-乙基-5-氧己基)酯，MEHP：邻苯二甲酸单(2-乙基己)酯。将尿中 PAEs 水平分为低 (<P_{33.3})、中 (P_{33.3}~P_{66.7})、高 (≥P_{66.7}) 水平组。控制的混杂变量包括专业、家庭居住地、家庭经济状况、独生子女、父母文化程度、吸烟、饮酒、影响睡眠的因素和体力活动水平。

3 讨论

本研究中大学生 6 种 PAEs 代谢物在尿液中的检出率为 80.5%~98.7%，表明研究对象普遍暴露于 PAEs。国内外研究结果显示的 PAEs 代谢物浓度并不一致，可能与检测方法或纳入人群不同有关，但多数研究结果均提示 MBP、MEP 的暴露水平较高^[20-22]。PAEs 与塑料制品的结合不稳定，容易迁移到环境中，从而导致人体的暴露^[23]。

美国国家健康和营养检查调查 (National Health and Nutrition Examination Surveys, NHANES) 发现，PAEs 代谢物与成年人夜间醒来有关，且多种内分泌干扰物与睡眠紊乱有关^[24]。其内在机制目前尚不明确，有研究认为内分泌干扰物能够与雌激素受体结合，引起肥胖相关问题，间接导致睡眠紊乱^[25]。睡眠紊乱是昼夜节律紊乱的一种常见表现形式，本研究用睡眠时型来评价昼夜节律，发现大学生清晨型的检出率 (24.0%) 高于夜晚型 (8.0%)。然而在另一项美国大学生研究中，夜晚型的比例 (28.6%) 高于清晨型 (12.7%)^[26]。Haraden 等^[27] 针对美国儿童青少年的研究发现，清晨型与夜晚型的检出率接近，分别为 10% 和 11%。睡眠时型的差异可能与研究地区、人群有关。本研究发现 MMP 与女性夜晚型睡眠时型有关，未发现任何 PAEs 代谢物与男性睡眠时型相关。夜晚型作息与多种不良心理和身体健康结果有关^[28-29]。

睡眠时型的影响因素很多。最近研究关注到内分泌干扰物与昼夜节律的关联，提示内分泌干扰物可能扰乱昼夜节律，引起昼夜活动模式改变^[7, 30]。有研究表明女童比男童更早进入青春期，青春期结束也更早^[31]。在青春期启动时，睡眠相位由儿童时期早睡早起逐渐向晚睡晚起转变^[8]。同时，大量研究发现 PAEs 暴露与女童青春发动时相提前有关^[32-33]，促使女童较早进入青春期。昼夜活动模式的相位、振幅和周期由雌激素和雄激素调节^[34]，PAEs 可能通过类雌激素作用调控昼夜节律^[35]，或者通过刺激下丘脑促性腺激素释放，调节青春期发生发展，从而间接调控昼夜节律^[36]，促使女童较早向夜晚型睡眠时型转变。昼夜节律的产生与转录-翻译反馈循环有关，此循环受到一系列基因或蛋白质调控，包括钟基因 (circadian locomotor output cycles kaput, *Clock*)、脑和肌肉芳香烃受体核转运样蛋白 1 基因 (brain and muscle ARNT-like 1, *Bmal1*)、隐色素基因 (cryptochrome, *Cry*) 和周期基因 (period, *Per*)^[37]。动物研究结果发现，PAEs 代谢物可直接上调雌鼠子代下丘脑视交叉上核的 *Clock*、*Per1* 基因的表达，从而调控雌鼠昼夜节律^[38]。在斑马鱼研究中发现，暴露于内分泌干扰物双酚 A 和雌二醇后，斑马鱼昼夜节律均发生改变，雌二醇暴露后还观察到斑马鱼活动模式发生改变^[30]。

本研究检测了大学生尿液中多种 PAEs 代谢物，结果具有良好的准确度和精确度；并且，本研究首次报告了大学生 PAEs 暴露与睡眠时型的关联。然而，研究也存在局限性：首先，本研究只采集了单个时点的尿液样本，因为 PAEs 生物半衰期短，几乎在 24 h 内完全代谢^[39]，所以不能代表每日接触 PAEs 的平均水平；其次，本研究采用自填问卷的方式评价睡眠时型，可能无法避免报告偏倚；此外，睡眠时型的影响因素很多，虽然本研究将一些可能影响睡眠时型的因素纳入分析，但不能排除还有其他混杂因素未纳入研究而造成偏倚；本研究为横断面研究，未来需要开展纵向研究来验证 PAEs 暴露对睡眠时型的影响以及性别差异，并且还需开展实验研究了解其生物学机制。

综上，大学生普遍暴露于多种 PAEs，MMP 暴露与女大学生夜晚型睡眠时型有关。

参考文献

[1] PARK N, CHEON S, SON GH, et al. Chronic circadian disturbance by a shortened light-dark cycle increases mortality [J].

- Neurobiol Aging, 2012, 33 (6) : 1122.e11-1122.e22.
- [2] KERVEZEE L, KOSMADOPOULOS A, BOIVIN D B. Metabolic and cardiovascular consequences of shift work : the role of circadian disruption and sleep disturbances [J] . Eur J Neurosci, 2020, 51 (1) : 396-412.
- [3] SALGADO-DELGADO R, TAPIA OSORIO A, SADERI N, et al. Disruption of circadian rhythms : a crucial factor in the etiology of depression [J] . *Depress Res Treat*, 2011, 2011 : 839743.
- [4] MELO M C A, ABREU R L C, LINHARES NETO V B, et al. Chronotype and circadian rhythm in bipolar disorder : a systematic review [J] . *Sleep Med Rev*, 2017, 34 : 46-58.
- [5] WANG Y, ZHU H, KANNAN K. A review of biomonitoring of phthalate exposures [J] . *Toxics*, 2019, 7 (2) : 21.
- [6] HATCHER K M, SMITH R L, CHIANG C, et al. Associations of phthalate exposure and endogenous hormones with self-reported sleep disruptions : results from the Midlife Women's Health Study [J] . *Menopause*, 2020, 27 (11) : 1251-1264.
- [7] WEBER D N, HOFFMANN R G, HOKE E S, et al. Bisphenol A exposure during early development induces sex-specific changes in adult zebrafish social interactions [J] . *J Toxicol Environ Health A*, 2015, 78 (1) : 50-66.
- [8] JANKOWSKI K S, FAJKOWSKA M, DOMARADZKA E, et al. Chronotype, social jetlag and sleep loss in relation to sex steroids [J] . *Psychoneuroendocrinology*, 2019, 108 : 87-93.
- [9] PUCIATO D, BORYSIUK Z, ROZPARA M. Quality of life and physical activity in an older working-age population [J] . *Clin Interv Aging*, 2017, 12 : 1627-1634.
- [10] RAOOF A M, ASAAD Y A, AL-HADITHI T S. Distribution of chronotypes among a sample of Iraqi Kurdish medical students [J] . *Sultan Qaboos Univ Med J*, 2014, 14 (3) : e356-e360.
- [11] ADAN A, ARCHER S N, HIDALGO M P, et al. Circadian typology : a comprehensive review [J] . *Chronobiol Int*, 2012, 29 (9) : 1153-1175.
- [12] TAILLARD J, PHILIP P, CHASTANG J F, et al. Validation of Horne and Ostberg morningness-eveningness questionnaire in a middle-aged population of French workers [J] . *J Biol Rhythms*, 2004, 19 (1) : 76-86.
- [13] CARCIOFO R, DU F, SONG N, et al. Age-related chronotype differences in Chinese, and reliability assessment of a reduced version of the Chinese Morningness–Eveningness Questionnaire [J] . *Sleep Biol Rhythms*, 2012, 10 (4) : 310-318.
- [14] 李伟霞, 穆叶色·艾则孜, 谢植涛, 等. 清晨型与夜晚型量表-5项测评技工学校学生的效度和信度 [J] . *中国心理卫生杂志*, 2016, 30 (6) : 406-412.
- LI W X, MUYESE A, XIE Z T, et al. Validity and reliability of the Chinese version of Morningness/Eveningness Questionnaire-5 items (MEQ-5) in students of technical schools [J] . *Chin Mental Health J*, 2016, 30 (6) : 406-412.
- [15] 高慧, 许媛媛, 孙丽, 等. 高效液相色谱-串联质谱法同时测定人尿液中7种邻苯二甲酸酯代谢物 [J] . *色谱*, 2015, 33 (6) : 622-627.
- GAO H, XU Y Y, SUN L, et al. Determination of seven phthalate metabolites in human urine by high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry [J] . *Chin J Chromatogr*, 2015, 33 (6) : 622-627.
- [16] DING S, ZHANG Z, CHEN Y, et al. Urinary levels of phthalate metabolites and their association with lifestyle behaviors in Chinese adolescents and young adults [J] . *Ecotoxicol Environ Saf*, 2019, 183 : 109541.
- [17] MUSTIELES V, WILLIAMS P L, FERNANDEZ M F, et al. Maternal and paternal preconception exposure to bisphenols and size at birth [J] . *Hum Reprod*, 2018, 33 (8) : 1528-1537.
- [18] XU H, WU X, LIANG C, et al. Association of urinary phthalates metabolites concentration with emotional symptoms in Chinese university students [J] . *Environ Pollut*, 2020, 262 : 114279.
- [19] BRAUN J M, MUCKLE G, ARBUCKLE T, et al. Associations of prenatal urinary bisphenol a concentrations with child behaviors and cognitive abilities [J] . *Environ Health Perspect*, 2017, 125 (6) : 067008.
- [20] 高慧, 黄锟, 伍晓艳, 等. 学龄前儿童邻苯二甲酸酯暴露的累积风险评估 [J] . *中华流行病学杂志*, 2019, 40 (5) : 585-589.
- GAO H, HUANG K, WU X Y, et al. Cumulative risk assessment of phthalates exposure in preschool children [J] . *Chin J Epidemiol*, 2019, 40 (5) : 585-589.
- [21] ITOH H, IWASAKI M, HANAOKA T, et al. Urinary phthalate monoesters and endometriosis in infertile Japanese women [J] . *Sci Total Environ*, 2009, 408 (1) : 37-42.

- [22] KOCH H M, ROSSBACH B, DREXLER H, et al. Internal exposure of the general population to DEHP and other phthalates—determination of secondary and primary phthalate monoester metabolites in urine [J]. *Environ Res*, 2003, 93 (2) : 177-185.
- [23] 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.
- [24] SHIUE I. Urinary arsenic, pesticides, heavy metals, phthalates, polyaromatic hydrocarbons, and polyfluoroalkyl compounds are associated with sleep troubles in adults : USA NHANES, 2005—2006 [J]. *Environ Sci Pollut Res Int*, 2017, 24 (3) : 3108-3116.
- [25] BEYDOUN HA, BEYDOUN MA, JENG HA, et al. Bisphenol-a and sleep adequacy among adults in the national health and nutrition examination surveys [J]. *Sleep*, 2016, 39 (2) : 467-476.
- [26] GLAVIN EE, CENEUS M, CHANOWITZ M, et al. Relationships between sleep, exercise timing, and chronotype in young adults [J]. *J Health Psychol*, 2020, doi : 10.1177/1359105320926530.
- [27] HARADEN DA, MULLIN BC, HANKIN BL. The relationship between depression and chronotype : a longitudinal assessment during childhood and adolescence [J]. *Depress Anxiety*, 2017, 34 (10) : 967-976.
- [28] TAYLOR BJ, HASLER BP. Chronotype and mental health : recent advances [J]. *Curr Psychiatry Rep*, 2018, 20 (8) : 59.
- [29] GARIÉPY G, DORÉ I, WHITEHEAD RD, et al. More than just sleeping in : a late timing of sleep is associated with health problems and unhealthy behaviours in adolescents [J]. *Sleep Med*, 2019, 56 : 66-72.
- [30] WANG J, WANG X, XIONG C, et al. Chronic bisphenol A exposure alters behaviors of zebrafish (*Danio rerio*) [J]. *Environ Pollut*, 2015, 206 : 275-281.
- [31] ROSENFELD RL, LIPTON RB, DRUM ML. Thelarche, pubarche, and menarche attainment in children with normal and elevated body mass index [J]. *Pediatrics*, 2009, 123 (1) : 84-88.
- [32] BINDER AM, CORVALAN C, CALAFAT AM, et al. Childhood and adolescent phenol and phthalate exposure and the age of menarche in Latina girls [J]. *Environ Health*, 2018, 17 (1) : 32.
- [33] HASHEMIPOUR M, KELISHADI R, AMIN MM, et al. Is there any association between phthalate exposure and precocious puberty in girls? [J]. *Environ Sci Pollut Res Int*, 2018, 25 (14) : 13589-13596.
- [34] KRIZO JA, MINTZ EM. Sex differences in behavioral circadian rhythms in laboratory rodents [J]. *Front Endocrinol*, 2015, 5 : 234.
- [35] KRUIJVER FP, SWAAB DF. Sex hormone receptors are present in the human suprachiasmatic nucleus [J]. *Neuroendocrinology*, 2002, 75 (5) : 296-305.
- [36] LIU T, WANG Y, YANG M, et al. Di-(2-ethylhexyl) phthalate induces precocious puberty in adolescent female rats [J]. *Iran J Basic Med Sci*, 2018, 21 (8) : 848-855.
- [37] HASTINGS MH, BRANCACCIO M, MAYWOOD ES. Circadian pacemaking in cells and circuits of the suprachiasmatic nucleus [J]. *J Neuroendocrinol*, 2014, 26 (1) : 2-10.
- [38] 易青, 高娜, 张立颖, 等. 出生前邻苯二甲酸二(2-乙基己基)酯暴露对成年后子代大鼠下丘脑昼夜节律相关基因表达的影响 [J]. *环境与健康杂志*, 2018, 35 (10) : 867-870.
- YI Q, GAO N, ZHANG LY, et al. Effects of prenatal exposure to di-(2-ethylhexyl) phthalate on expression of circadian rhythms-related genes in hypothalamus of adult offspring rats [J]. *J Environ Health*, 2018, 35 (10) : 867-870.
- [39] 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.

(英文编辑：汪源；责任编辑：汪源)