

孕期双酚A暴露与不良妊娠结局的流行病学研究进展

陈振烈¹, 文雪¹, 张元珍^{1,2}

1. 武汉大学中南医院妇产科, 湖北 武汉 430000

2. 湖北省产前诊断与优生临床医学研究中心, 湖北 武汉 430000

摘要：

双酚A (BPA) 是一种重要的环境内分泌干扰物, 可通过饮食、饮水、皮肤等多种途径进入孕妇体内。BPA进入孕妇体内后可发挥类雌激素样和抗雄激素等多种生物学活性, 并可能影响孕妇的妊娠结局。本综述总结了近年来关于孕期BPA暴露与孕妇不良妊娠结局的流行病学研究, 发现当前的流行病学研究所得到的结论并不完全一致, 部分研究结论提示孕期BPA暴露与不良妊娠结局存在相关性, 主要表现为孕期BPA暴露可以增加胚胎植入失败、复发性流产、早产、低出生体重儿及发育异常等不良妊娠事件的发生率。因此, 孕妇在妊娠期应减少和避免BPA暴露, 并且在可能发生的高水平BPA暴露情况下积极进行产前筛查和产前诊断。未来应进行更多的流行病学研究来探究孕期BPA暴露和不良妊娠结局的相关性, 并确定BPA暴露安全临界值和寻找BPA暴露最佳评估方法, 以便为孕妇制定更好的防护措施。

关键词：双酚A；孕期暴露；妊娠结局；流行病学研究

Effects of exposure to bisphenol A during pregnancy on adverse pregnancy outcomes: A review of epidemiological studies CHEN Zhen-lie¹, WEN Xue¹, ZHANG Yuan-zhen^{1,2} (1.Department of Obstetrics & Gynecology, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan, Hubei 430000, China; 2.Hubei Clinical Research Center for Prenatal Diagnosis and Birth Health, Wuhan, Hubei 430000, China)

Abstract:

Bisphenol A (BPA) is an important environmental endocrine disruptor that can be absorbed by pregnant women through various pathways such as diet, drinking water, and skin contact. It can exert various biological activities such as estrogen-like and anti-androgen effects, which may affect pregnancy outcomes. The epidemiological studies related to BPA exposure during pregnancy and adverse pregnancy outcomes in recent years were reviewed in the paper, and inconsistent conclusions were identified. Some research conclusions suggested a correlation between BPA exposure during pregnancy and adverse pregnancy outcomes, including increased incidences of embryo implantation failure, recurrent spontaneous abortion, preterm birth, low birth weight infants, and dysplasia. Therefore, pregnant women should avoid or reduce BPA exposure during pregnancy, and order prenatal screening and prenatal diagnosis in the event of possible high-level BPA exposure. In order to develop better protective measures for pregnant women, the paper proposed conducting more epidemiological studies in the future to evaluate the correlation between BPA exposure during pregnancy and adverse pregnancy outcomes, to determine the safety threshold for BPA exposure, and to identify the best assessment method for BPA exposure.

Keywords: bisphenol A; prenatal exposure; pregnancy outcome; epidemiological study

环境内分泌干扰物 (endocrine disrupting chemicals, EDCs) 是女性生殖健康的重要危险因素之一, 而双酚A (bisphenol A, BPA) 是一种重要的EDCs^[1-2]。BPA主要用于合成环氧树脂、聚碳酸酯和聚砜树脂等多种高分子材料, 可用于生产食品罐、饮料瓶、牙科密封剂、医疗器械、热敏纸和婴儿奶瓶等^[3-4]。BPA具有容易水解的化学性质, 可以从食品罐、饮料瓶和婴儿奶瓶等制品中释放, 并通过食物进入人体^[5]。人类主要的BPA暴露来源是日常饮食, 其中最重要的

DOI 10.13213/j.cnki.jeom.2020.20245

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 (81771543)

作者简介

陈振烈 (1995—), 男, 硕士生;
E-mail: chenchenlie@whu.edu.cn

通信作者

张元珍, E-mail: zhangyuanzhen@whu.edu.cn

利益冲突 无申报

收稿日期 2020-05-17

录用日期 2020-08-20

文章编号 2095-9982(2020)11-1070-08

中图分类号 R12

文献标志码 A

►引用

陈振烈, 文雪, 张元珍. 孕期双酚A暴露与不良妊娠结局的流行病学研究进展 [J]. 环境与职业医学, 2020, 37 (11): 1070-1077.

►本文链接

www.jeom.org/article/cn/10.13213/j.cnki.jeom.2020.20245

Funding

This study was funded.

Correspondence to

ZHANG Yuan-zhen, E-mail: zhangyuanzhen@whu.edu.cn

Competing interests None declared

Received 2020-05-17

Accepted 2020-08-20

►To cite

CHEN Zhen-lie, WEN Xue, ZHANG Yuan-zhen. Effects of exposure to bisphenol A during pregnancy on adverse pregnancy outcomes: A review of epidemiological studies[J]. Journal of Environmental and Occupational Medicine, 2020, 37(11): 1070-1077.

►Link to this article

www.jeom.org/article/en/10.13213/j.cnki.jeom.2020.20245

暴露途径可能是食用罐头食品^[6-7]，此外，热敏纸或化妆品中的BPA可通过人体皮肤吸收而进入体内^[8]，空气和灰尘中的BPA可通过呼吸而进入体内^[7]。BPA可以通过多种复杂的机制影响机体内分泌功能^[9]。BPA具有拟雌激素活性，可通过与雌激素受体结合而影响机体组织（如乳腺和生殖道）的生长与分化^[10]；其次，BPA具有抗雄激素活性，可通过干扰雄激素受体的功能而影响男性胎儿性别的分化^[11]；另外，BPA可充当甲状腺受体的拮抗剂，通过破坏甲状腺激素信号传导而导致甲状腺功能减退和大脑发育迟缓^[12-13]。现有的研究提示BPA还可能通过参与胎盘非编码RNA表达、DNA甲基化和基因组印迹变化影响人类胎盘表观遗传学特征^[14]。

孕妇是BPA暴露的高危人群，一项基于30个国家的全国性数据显示孕妇尿中BPA浓度是其他成年人的1.4倍。此外，孕妇的血清、羊水、胎盘组织、母乳和脐带血中均可检测出BPA^[15-16]。孕妇体内BPA浓度受其教育程度、职业、饮食习惯和环境因素的影响，一项基于389名孕妇尿中BPA浓度检测研究显示，受教育程度较低、职业为出纳员、消费更多罐头食品以及暴露于二手烟的孕妇尿中BPA浓度高于其他孕妇^[17]。孕妇体内BPA可以通过胎盘转运至胎儿，影响胎儿的生长发育，并可进一步导致不良妊娠结局^[18]。近年来国内外开展了许多关于BPA与妊娠结局的流行病学研究，但是这些研究结果并不一致^[19]。因此，

本文对孕期BPA暴露和不良妊娠结局（如胚胎植入失败、复发性流产、早产、低出生体重以及生殖系统发育异常）的流行病学研究进行综述，以期进一步阐明BPA与不良妊娠结局的相关性，为未来相关研究提供参考。

1 孕期BPA暴露与胚胎植入失败

不孕症是一种低生育力状态，指一对配偶未采取避孕措施，有规律性生活至少12个月，未能获得临床妊娠^[20]，其中不明原因不孕症约占不孕症的10%~30%^[21]。既往研究显示，机体内雌激素水平的细微变化可能导致胚胎植入的失败^[22]，而BPA具有拟雌激素活性，可通过与雌激素受体结合发挥生物学效应，进而可能导致胚胎着床失败^[23]。学者们进行了一系列流行病学调查探究孕期BPA暴露对体外受精（*in vitro* fertilization, IVF）过程中胚胎着床的影响，主要的研究类型为队列研究（表1）。多数研究结果显示孕期BPA暴露是IVF过程中胚胎着床失败的危险因素^[24-26]。然而，部分研究得出了不一样的结论，Mínguez-Alarcón等^[27]和Kim等^[28]的研究表明孕期BPA暴露与IVF结果无关。当前关于孕期BPA暴露与胚胎着床的流行病学研究结论不一致，可能的原因是各研究间样本含量、检测方法、分组方法等存在差异，未来还需更多的研究进一步验证BPA暴露与胚胎着床失败的关系。

表1 孕期BPA暴露与胚胎植入的流行病学研究

Table 1 Epidemiological studies on BPA exposure during pregnancy and embryo implantation

作者 (国家)	发表年份	研究类型及对象	检测样本	结果	结论
Ehrlich等 ^[24] (美国)	2012	队列 137例受试者	尿样	共纳入180个IVF周期，其中着床失败的风险与尿BPA浓度呈正相关，即与第1四分位数区间相比，第2、3和4四分位数区间者着床失败的OR分别为1.02 (0.35~2.95)、1.60 (0.70~3.78)、2.11 (0.84~5.31)	IVF女性尿中BPA浓度与着床失败呈正向的剂量-反应关系
Chavarro等 ^[25] (美国)	2016	队列 63例受试者	尿样	共纳入100个IVF周期，随着孕妇尿样中BPA浓度的升高，胚胎植入成功率下降（ <i>P</i> 趋势=0.02）	暴露高水平BPA可能是胚胎植入失败的一个危险因素
Shen等 ^[26] (中国)	2020	队列 351例受试者	尿液	共纳入351个IVF周期，与第1四分位数区间相比，第2、3和4四分位数区间者着床成功的OR分别为1.02 (0.41~2.55)、0.70 (0.27~1.80)、0.15 (0.03~0.71)（ <i>P</i> 趋势=0.02）	孕期BPA暴露对胚胎植入产生负面影响
Mínguez-Alarcón等 ^[27] (美国)	2015	队列 256例受试者	尿样	孕妇尿中BPA浓度的校正几何平均值为1.87 μg·L ⁻¹ ；共纳入375个IVF周期，在对混杂因素进行校正的模型中，未观察到尿BPA浓度与胚胎植入之间存在剂量-反应关联	尿中BPA浓度与IVF结果之间没有关联
Kim等 ^[28] (韩国)	2019	队列 146例受试者	尿样、卵泡液和血清	孕妇尿中BPA浓度的算术平均值为3.3 μg·L ⁻¹ ；共有137例女性进行胚胎移植，随着孕妇尿样、卵泡液和血清中BPA浓度的升高，临床妊娠率无明显差别（ <i>P</i> >0.05）	孕期BPA暴露与IVF结果无关联

2 孕期BPA暴露与复发性流产

我国对于复发性流产（recurrent spontaneous abortion, RSA）的定义是指与同一伴侣连续发生3次及3次以上的自然流产，而美国生殖医学学会对于RSA的

标准是2次或2次以上妊娠失败^[29]。据估计，约有5%的育龄妇女会发生2次连续的自然流产，且约有1%的育龄妇女会发生3次及以上连续的自然流产^[30]。学者就孕期BPA暴露与RSA的关联性做了流行病学研究

(表2), 其中绝大部分研究类型是病例对照研究。通过比较病例组与对照组血清中BPA浓度的差异, 多项研究指出孕期BPA暴露可能是RSA的危险因素^[31-33]。除了发现RSA与血清BPA浓度存在关联外, 学者还发现与尿液中BPA浓度也存在关联^[34-35]。然而, 有一些研究得出不同结论, Peng等^[36]的研究结果显示不明原因的RSA

患者与健康孕妇尿中BPA中位浓度的差异没有统计学意义。当前有关BPA与RSA的流行病学研究数量较少, 由于已有的研究样本含量较小, 病例纳入标准不同, 采样时间不明确, 样本来源不同且无法完全控制混杂因素, 各研究得出的结论亦不相同, 因此还需要高质量的研究来进一步探究BPA与RSA间的关系。

表2 孕期BPA暴露与复发性流产的流行病学研究
Table 2 Epidemiological studies on BPA exposure during pregnancy and recurrent spontaneous abortion

作者(国家)	发表年份	研究类型及对象	检测样本	结果	结论
王明远等 ^[31] (中国)	2017	病例对照 病例组: 80例不明原因复发性流产或胚胎停育患者 对照组: 80例正常怀孕妇女	空腹 静脉血	病例组的血清BPA中位浓度明显高于对照组(39.51 μg·L ⁻¹ vs. 3.56 μg·L ⁻¹ , $P<0.01$); BPA浓度与RSA发生风险呈正向关联($OR=2.469$, 95% $CI: 1.824\sim3.343$)	孕期BPA暴露可能是女性复发性流产(胚胎停育)的危险因素
郑艳敏等 ^[32] (中国)	2012	病例对照 病例组: 62例不明原因复发性流产者 对照组: 108例正常怀孕妇女	空腹 静脉血	病例组血清BPA浓度高于对照组($P=0.0005$); 随着BPA水平的升高, 发生复发性流产的风险也在增加($P=0.0024$)	血清中高水平的BPA含量可能与不明原因复发性流产之间存在关联
Sugiura-Ogasawara等 ^[33] (日本)	2005	病例对照 病例组: 45例具有3次或3次以上连续流产的患者 对照组: 32例无流产史的正常怀孕妇女	空腹 静脉血	病例组的BPA浓度[(2.59±5.23) μg·L ⁻¹] 高于对照组[(0.77±0.38) μg·L ⁻¹] ($P=0.024$), 且BPA暴露与抗核抗体水平有关	孕期BPA暴露与复发性流产之间可能存在关联
Shen等 ^[34] (中国)	2015	病例对照 病例组: 102例复发性流产者 对照组: 162例正常怀孕妇女	尿样	病例组尿BPA肌酐校正浓度高于对照组($Z=4.476$, $P<0.001$); 随着BPA浓度的升高, 复发性流产的风险也增加($P_{趋势}<0.001$)	孕期BPA暴露可能与复发性流产之间存在关联
刘银梅等 ^[35] (中国)	2011	病例对照 病例组: 60例不明原因复发性流产者 对照组: 60例正常怀孕妇女	尿样	病例组尿中BPA浓度(中位数: 0.10 mg·L ⁻¹) 高于对照组(中位数: 0.03 mg·L ⁻¹) ($P<0.0001$); 随着BPA水平的升高, 发生复发性流产的风险也在增加($P=0.0003$)	孕期BPA暴露可能与复发性流产之间存在关联
Peng等 ^[36] (中国)	2016	病例对照 病例组: 30例不明原因复发性流产者 对照组: 30例有过正常生育经历或怀孕超过28周妇女	尿样	病例组尿BPA肌酐校正浓度(中位数: 2.10 ng·g ⁻¹) 与对照组(中位数: 2.46 ng·g ⁻¹) 差异无统计学意义($P>0.05$)	孕期BPA暴露与复发性流产无关联

3 孕期BPA暴露与早产

早产是指妊娠达到28周但不足37周分娩者, 根据原因不同, 早产可分为自发性早产和治疗性早产^[37]。我国早产占分娩总数5%~15%, 出生1年以内死亡的婴儿约2/3为早产儿^[38]。近年来, 一些学者就孕期BPA暴露与早产的关系进行了流行病学研究(表3), 主要的研究类型为队列研究。各项流行病学研究结论并不完全一致, Huang等^[39]和Cantonwine等^[40]的研究发现尿中BPA浓度与早产的发生呈正相关。Bell等^[41]发现双胎新生儿全血中BPA浓度与胎龄呈负相关, 在单胎新生儿中无此相关性。另外, Cantonwine等^[15]和Weinberger等^[42]发现孕期BPA暴露对早产的影响与胎儿性别有关, 但两者的研究结论不同。然而, 有部分研究表明孕期BPA暴露与早产无关^[43-44]。当前针对孕期BPA暴露与早产相关性的流行病学研究有限, 各研究得出的结论有所矛盾, 其可能的原因是各研究间纳入标准、样本来源、样本含量和分组标准等的不同, 且部分研究仅定量分析孕妇体内BPA浓度与妊娠时间的关系, 并未直接研究BPA与早产的关系, 因此现有证据尚无

法充分论证孕期BPA暴露与早产的相关性。

4 孕期BPA暴露与低出生体重

低出生体重儿是指出生时体重不足2 500g的新生儿, 这些新生儿的全身组织器官多有不同程度的发育不成熟, 因此存在较高病死率、较多并发症和较高远期神经系统后遗症发生率等特点^[45]。近年来, 国内外进行了多项队列研究探究孕期BPA暴露与低出生体重的关系, 不同的研究得出的结果有所不同(表4)。部分研究结果显示孕期BPA暴露与新生儿出生体重减少有关^[46-48], 低出生体重儿胎盘BPA浓度高于正常体重的婴儿^[18]。部分流行病学研究发现, 母体内BPA浓度与低出生体重之间的关联会受新生儿性别影响^[49-51]。Huo等^[49]进行了国内首项关于孕期BPA暴露与低出生体重儿风险的队列研究, 该研究发现孕妇尿中BPA浓度升高与低出生体重儿的风险增加有关, 且在女婴中的关联比男婴明显。然而, 关于孕期BPA暴露对出生体重影响的研究, 部分学者得出不同的结论。Lee等^[52]研究结果显示BPA浓度与出生体重之间存在正

相关；一项纳入7项队列研究的荟萃分析结果也显示BPA浓度与出生体重呈正相关 ($P<0.05$)^[53]。另外，部分流行病学研究显示孕妇体内BPA浓度与胎儿出生体重之间并无关联^[54-59]。关于BPA与低出生体重的流行病学研究非常有限，且大多数研究仅定量分析孕妇体内BPA浓度与新生儿出生体重的关系，而不是直接说

明BPA与低出生体重的关系，且不同的研究得出的结论有所不同，甚至得出相反的结论，可能原因是各研究间样本来源、样本含量、样本收集时间和分组标准等的不同。因此，当前的流行病学研究尚未提供足够可靠的证据以说明孕妇孕期BPA暴露与低出生体重的关系。

表3 孕期BPA暴露与早产的流行病学研究

Table 3 Epidemiological studies on BPA exposure during pregnancy and preterm delivery

作者(国家)	发表年份	研究类型及对象	检测样本	结果	结论
Cantonwine等 ^[15] (美国)	2015	队列 380例孕妇	尿样	孕妇尿中BPA浓度升高会增加女婴早产风险($OR=1.80$, 95% CI : $1.02\sim3.13$)，而在男婴中未发现统计学关联($OR=0.89$, 95% CI : $0.47\sim1.07$)	孕期BPA暴露与女性早产儿相关
Huang等 ^[39] (中国)	2019	队列 850例孕妇	孕早、中、晚期尿样	孕妇尿BPA浓度与早产的发生呈正相关($OR=3.19$; 95% CI : $1.00\sim10.45$)	孕期BPA暴露与孕期缩短和早产的发生存在正相关
Cantonwine等 ^[40] (美国)	2010	队列 60例孕妇	尿样	分娩孕周 ≤ 37 周的孕妇尿中BPA浓度为(1.84 ± 1.86) $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ ，而分娩孕周 >37 周孕妇的尿中BPA浓度为(0.97 ± 0.92) $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$	与分娩孕周 >37 周的孕妇相比，分娩孕周 ≤ 37 周的孕妇尿中BPA浓度较高
Bell等 ^[41] (美国)	2018	队列 2 071名单胎新生儿和1 040名双胎新生儿	全血	单胎新生儿中，全血BPA浓度与胎龄无关(校正 $b=-0.04$, 95% CI : $-0.11\sim0.03$)；双胎新生儿全血BPA浓度却与胎龄呈负相关(校正 $b=-0.09$, 95% CI : $-0.16\sim-0.02$)	双胎新生儿全血BPA浓度与胎龄呈负相关
Weinberger等 ^[42] (美国)	2014	队列 72例孕妇	尿样	孕妇尿中BPA浓度每增加一个四分位数，男婴的胎龄缩短1.1 d (95% CI : $-2.1\sim-0.1$)，而在女婴未发现统计学关联($b=-1.6$, 95% CI : $-4.1\sim1.0$)	孕期BPA暴露与男性新生儿胎龄减少相关
Casas等 ^[43] (西班牙)	2016	队列 479例孕妇	孕早期和孕晚期尿样	孕期BPA暴露与早产之间未存在联系($b=1.19$, 95% CI : $-0.19\sim2.58$)	孕期BPA暴露与早产之间无关联
Padmanabhan等 ^[44] (美国)	2008	队列 40例孕妇	分娩时血液样本	孕妇血清中BPA浓度与妊娠时长未存在相关性	孕妇血清中BPA浓度与妊娠时长未存在相关性

表4 孕期BPA暴露与低出生体重的流行病学研究

Table 4 Epidemiological studies on BPA exposure during pregnancy and low birth weight

作者(国家)	发表年份	研究类型及对象	检测样本	结果	结论
Troisi等 ^[18] (美国)	2014	队列 200例孕妇及其新生儿	分娩时 胎盘组织	胎盘BPA浓度与新生儿出生体重百分位数之间存在负相关($P<0.05$)，与正常体重的婴儿相比，低出生体重儿胎盘BPA浓度更高	胎盘中BPA的浓度可能与新生儿出生体重呈负相关
Snijder等 ^[46] (荷兰)	2013	队列 219例孕妇及其新生儿	孕早、中、 晚期尿样	与BPA $<1.54\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ (以肌酐计)组的新生儿相比，BPA $>4.22\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ (以肌酐计)组的新生儿出生体重减少683 g ($P<0.05$)	孕期BPA暴露可能对胎儿和新生儿的发育有影响
Mustieles等 ^[47] (西班牙)	2018	队列 346例孕妇及其新生儿	孕早、中、 晚期尿样	孕妇尿中BPA浓度与新生儿出生体重具有负相关性，BPA浓度每增加1个对数单位时，新生儿出生体重下降119 g (95% CI : $-212\sim-27$ g)	孕妇尿中BPA浓度与新生儿出生体重呈负相关
Pinney等 ^[48] (美国)	2017	队列 130例孕妇及其新生儿	分娩时 羊水	控制混杂因素后，BPA浓度为 $0.41\sim2.0\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 的新生儿出生体重比BPA浓度 $\leq 0.25\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 的新生儿低241.8 g ($P=0.049$)	子宫内低水平的BPA暴露可能降低新生儿出生体重
Huo等 ^[49] (中国)	2015	队列 452例孕妇及其新生儿	分娩前3 d 内尿样	低出生体重儿母亲的尿中BPA中位浓度高于对照组母亲($4.70\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ vs. $2.25\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$, $P<0.05$)；条件logistic回归分析表明孕妇尿中BPA浓度升高与低出生体重儿的风险增加有关，且在女婴中的关联比男婴明显($P=0.03$)	孕期高水平BPA暴露可能会增加分娩低出生体重儿的风险，尤其是在女婴中
Veiga-Lopez等 ^[50] (美国)	2015	队列 479例孕妇及其新生儿	孕早期和 孕晚期尿样	孕早期孕妇血液中较高的未结合BPA (uBPA) 浓度与出生体重降低相关($P<0.05$)；血液中uBPA浓度每增加2倍，新生儿出生体重平均降低55 g ($P<0.05$)，其中，女性新生儿出生体重减少183 g ($P<0.005$)	孕期高水平BPA暴露会减少新生儿出生体重，尤其是女婴
Chou等 ^[51] (中国)	2011	队列 97例孕妇及其新生儿	分娩时 血清和脐带血	孕妇血清中BPA浓度与男性低出生体重儿的风险有关[第4四分位组 vs. 第1四分位组, OR (95% CI) 为 2.42 ($1.72\sim3.36$)]；而在女婴中无此统计学关联	孕期高水平BPA暴露可能会增加分娩低出生体重儿的风险，尤其是男婴
Lee等 ^[52] (韩国)	2014	队列 757例孕妇及其新生儿	孕晚期 尿样	孕妇尿中BPA几何平均浓度为 $1.29\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ ，单因素回归分析显示BPA浓度与出生体重之间存在正相关性($P<0.05$)	孕期BPA暴露可能与出生体重之间存在正相关性
Hu等 ^[54] (中国)	2019	队列 845例孕妇及其新生儿	孕早、中、 晚期尿样	孕妇尿中BPA中位浓度为 1.40 (IQR : $0.19\sim3.85\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)，线性回归分析显示尿中BPA浓度与新生儿出生体重成反比，但差异不具有统计学意义($P>0.05$)	孕期BPA暴露可能对出生体重无影响
Lester等 ^[55] (加拿大)	2018	队列 2 090例孕妇及其新生儿	孕早期 尿样	孕妇尿中BPA中位浓度为 0.99 (IQR : $0.45\sim2.0\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)，回归校准模型分析显示尿中BPA浓度与低出生体重发生风险无关($P=0.07$)	孕期BPA暴露可能对出生体重无影响
Philippat等 ^[56] (法国)	2014	队列 520例孕妇及其新生儿	孕22~29 周尿样	孕妇尿中BPA浓度与男婴的出生体重没有明显关系($b=-1.80$, 95% CI : $-45.6\sim42.0$)	孕期BPA暴露可能对出生体重无影响

5 孕期BPA暴露与生殖系统发育异常

出生缺陷是指胚胎或胎儿在发育过程中所发生的结构或功能代谢的异常，而生殖器畸形是最常见的出生缺陷病种之一。有学者就孕期BPA暴露与新生儿隐睾症和（或）尿道下裂之间的关联做了流行病学研究，主要的研究类型为病例对照研究。部分学者发现孕期BPA暴露可能是隐睾症和（或）尿道下裂的危险因素^[60]。然而，其他的一些研究结果表明BPA与隐睾症并不具有相关性^[61-62]。另外，部分流行病学研究探究了孕期BPA暴露与后代的生殖器距离（anogenital distance, AGD）之间的关联，主要的研究类型为队列研究。AGD是雄激素敏感的人体测量学参数，它与男性生殖系统疾病（如尿道下裂、隐睾症和睾丸癌）的

发生率相关，因此可以将AGD用作男性睾丸发育不全综合征的测量指标^[63-64]。研究发现AGD与女性卵泡数目之间存在正相关^[65]；部分研究表明孕期BPA暴露与子代AGD存在关联性^[66]，且对不同性别的子代所造成的影响不同^[67-68]。然而，部分学者研究结果显示孕妇体内BPA浓度与新生儿AGD并无关联^[69-70]。有限的流行病学研究评估了BPA与生殖系统发育异常的相关性，不同的流行病学得出的结论不完全一致，可能原因是各研究间纳入标准、样本来源、样本含量、样本收集时间和分组标准等的不同。仅有少数的流行病学研究直接定量分析BPA浓度与隐睾症和（或）尿道下裂发生率的关系，其中大多数研究仅探究了BPA浓度与AGD的相关性。具体研究情况见表5。

表5 孕期BPA暴露与生殖系统发育异常的流行病学研究
Table 5 Epidemiological studies on BPA exposure during pregnancy and abnormal reproductive system development

作者(国家)	发表年份	研究类型及对象	检测样本	结果	结论
Fernández等 ^[60] (西班牙)	2016	病例对照 病例组：28例隐睾症和（或）尿道下裂男性新生儿 对照组：51例男性健康新生儿	分娩时 胎盘组织	病例组胎盘BPA浓度中位数为3.40 ng·g ⁻¹ ，高于对照组胎盘BPA浓度中位数(0.89 ng·g ⁻¹) (P=0.024)；回归分析表明与胎盘BPA浓度<3.7 ng·g ⁻¹ 组相比，胎盘BPA浓度>3.7 ng·g ⁻¹ 组的隐睾症和（或）尿道下裂发生率更高，其OR值为7.23 (95%CI：1.48~35.46)	孕期BPA暴露与生殖系统发育异常之间存在关联
Chevalier等 ^[61] (美国)	2018	病例对照 病例组：50例隐睾症男性新生儿 对照组：128例男性健康新生儿	分娩时 脐带血	脐带血BPA浓度与隐睾症之间没有关联 (P=0.1)，但与胰岛素样肽3呈负相关 (P=0.01)	孕期BPA暴露与隐睾症之间无关联
Fénichel等 ^[62] (法国)	2012	病例对照 病例组：46例隐睾症男性新生儿 对照组：106例男性健康新生儿	分娩时 脐带血	病例组中脐带血BPA浓度 [(1.12±0.86) μg·L ⁻¹] 与对照组 [(1.26±1.13) μg·L ⁻¹] 相比，差异无统计学意义	孕期BPA暴露与隐睾症之间无关联
Barrett等 ^[66] (美国)	2017	队列 381例孕妇及其新生儿	孕早期 尿样	调整比重后BPA浓度对数值与新生儿肛门阴蒂距离呈负相关 (校正b=-0.56, 95%CI：-0.97~-0.15)，而与肛门阴唇系带距离无关联 (校正b=0.03, 95%CI：-0.30~0.37)	孕早期较高水平BPA暴露与女婴肛门阴蒂距离缩短有关
Mammadov等 ^[67] (塞浦路斯)	2018	队列 130例孕妇及其新生儿	分娩时 脐带血	脐带血BPA平均浓度为(4.75±2.18) μg·L ⁻¹ ；与出生时脐带血BPA浓度低于第90百分位数(8.26 μg·L ⁻¹)的男婴相比，脐血BPA浓度高于第90百分位数的男婴出生后肛门阴囊距离较短 (P=0.047)，但在女婴中差异无统计学意义	孕期BPA暴露与男性新生儿AGD相关，而在女婴中无此关联
Sun等 ^[68] (中国)	2018	队列 982例孕妇及其新生儿	孕12~16周 孕妇尿样	孕妇尿中BPA浓度只与产后12个月男婴的肛门阴囊距离和肛门阴唇距离有关 (b=-2.869, 95%CI：-5.689~-0.049和b=-4.117, 95%CI：-6.509~-1.726)，而与女婴AGD变化无关联	孕期BPA暴露与男性新生儿AGD相关，而在女婴中无此关联
Arbuckle等 ^[69] (加拿大)	2018	队列 396例孕妇及其新生儿	尿样	未发现孕妇尿中BPA浓度与AGD之间存在相关性	孕妇尿中BPA浓度与AGD无关联
Liu等 ^[70] (中国)	2016	队列 137例孕妇及其新生儿	孕晚期 尿样	孕妇尿中BPA浓度中位数为2.6 μg·L ⁻¹ ，回归分析显示log ₁₀ BPA浓度与脐带血睾酮浓度降低相关 (b=-31.09, 95%CI：-53.07~-9.11)，但尿中BPA浓度与新生儿AGD之间没有相关性	孕期BPA暴露与新生儿AGD没有关联

6 总结与展望

综上所述，当前有限的流行病学研究显示孕妇广泛地暴露于环境中的BPA，且孕妇体内BPA可以通过胎盘转运至胎儿，影响胎儿的生长发育，并可能导致不良妊娠结局。因此，医生应该充分意识到BPA和不良妊娠结局之间潜在的关联，并向孕妇提供科学合理的建议；另一方面，孕妇在妊娠期应要尽量减少和避免BPA暴露，如少吃罐头食品，不用含有BPA的化妆品，避免二手烟暴露以及减少职业暴露，如出纳员要尽量避免接触热敏纸等。然而BPA广泛存在于环境

中，孕妇要想完全避免BPA暴露几乎不可能。因此，在可能发生高水平BPA暴露的情况下，建议孕妇积极进行产前筛查和产前诊断，以尽早发现胎儿异常情况并进行相应的干预。

由于纳入标准、样本含量、检测时间、检测方法、混杂因素控制、观察结局和地域等的差异使得各研究缺乏一致性，各研究结果间可比性较差，本综述尚不能提供充足的证据证明孕期BPA暴露和不良妊娠结局的相关性。因此，未来还需要更多高质量的流行病学研究对孕期BPA暴露和不良妊娠结局的相关性进行探

究, 并确定BPA暴露安全临界值和寻找BPA暴露最佳评估方法, 为BPA的安全使用提供科学依据, 从而更好地保护孕妇, 降低不良妊娠结局的发生率。

参考文献

- [1] NELSON W, LIU D Y, YANG Y, et al. In utero exposure to persistent and nonpersistent endocrine-disrupting chemicals and anogenital distance. A systematic review of epidemiological studies [J]. *Biol Reprod*, 2020, 102 (2): 276-291.
- [2] XIONG Y, WEN X, LIU H, et al. Bisphenol a affects endometrial stromal cells decidualization, involvement of epigenetic regulation [J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2020, 200: 105640.
- [3] MIKOLAJEWSKA K, STRAGIEROWICZ J, GROMADZINSKA J. Bisphenol A-Application, sources of exposure and potential risks in infants, children and pregnant women [J]. *Int J Occup Med Environ Health*, 2015, 28 (2): 209-241.
- [4] WANG ZY, LU J, ZHANG YZ, et al. Effect of Bisphenol A on invasion ability of human trophoblastic cell line BeWo [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8 (11): 14355-14364.
- [5] VOM SAAL FS, HUGHES C. An extensive new literature concerning low-dose effects of bisphenol A shows the need for a new risk assessment [J]. *Environ Health Perspect*, 2005, 113 (8): 926-933.
- [6] VON GOETZ N, PIROW R, HART A, et al. Including non-dietary sources into an exposure assessment of the European Food Safety Authority: the challenge of multi-sector chemicals such as Bisphenol A [J]. *Regul Toxicol Pharmacol*, 2017, 85: 70-78.
- [7] GEENS T, AERTS D, BERTHOT C, et al. A review of dietary and non-dietary exposure to bisphenol-A [J]. *Food Chem Toxicol*, 2012, 50 (10): 3725-3740.
- [8] HORMANN AM, VOM SAAL FS, NAGEL SC, et al. Holding thermal receipt paper and eating food after using hand sanitizer results in high serum bioactive and urine total levels of bisphenol A (BPA) [J]. *PLoS One*, 2014, 9 (10): e110509.
- [9] FILARDI T, PANIMOLLE F, LENZI A, et al. Bisphenol A and phthalates in diet: an emerging link with pregnancy complications [J]. *Nutrients*, 2020, 12 (2): 525.
- [10] COUSE JF, KORACH KS. Estrogen receptor null mice: what have we learned and where will they lead us? [J]. *Endocr Rev*, 1999, 20 (3): 358-417.
- [11] TOPOROVA L, BALAGUER P. Nuclear receptors are the major targets of endocrine disrupting chemicals [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2020, 502: 110665.
- [12] FINI JB, LE MÉVEL S, PALMIER K, et al. Thyroid hormone signaling in the *Xenopus laevis* embryo is functional and susceptible to endocrine disruption [J]. *Endocrinology*, 2012, 153 (10): 5068-5081.
- [13] STREET ME, BERNASCONI S. Endocrine-disrupting chemicals in human fetal growth [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21 (4): 1430.
- [14] STRAKOVSKY RS, SCHANTZ SL. Impacts of bisphenol A (BPA) and phthalate exposures on epigenetic outcomes in the human placenta [J]. *Environ Epigenetics*, 2018, 4 (3): dvy022.
- [15] CANTONWINE DE, FERGUSON KK, MUKHERJEE B, et al. Urinary bisphenol A levels during pregnancy and risk of preterm Birth [J]. *Environ Health Perspect*, 2015, 123 (9): 895-901.
- [16] HUANG RP, LIU ZH, YUAN SF, et al. Worldwide human daily intakes of bisphenol A (BPA) estimated from global urinary concentration data (2000-2016) and its risk analysis [J]. *Environ Pollut*, 2017, 230: 143-152.
- [17] BRAUN JM, KALKBRENNER AE, CALAFAT AM, et al. Variability and predictors of urinary bisphenol A concentrations during pregnancy [J]. *Environ Health Perspect*, 2011, 119 (1): 131-137.
- [18] TROISI J, MIKELSON C, RICHARDS S, et al. Placental concentrations of bisphenol A and birth weight from births in the Southeastern U.S. [J]. *Placenta*, 2014, 35 (11): 947-952.
- [19] PERGIALIOTIS V, KOTROGIANNI P, CHRISTOPOULOS-TIMOIANNAKIS E, et al. Bisphenol A and adverse pregnancy outcomes: a systematic review of the literature [J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2018, 31 (24): 3320-3327.
- [20] 陈子江, 刘嘉茵, 黄荷凤, 等. 不孕症诊断指南 [J]. *中华妇产科杂志*, 2019, 54 (8): 505-511.
- [21] 杨一华, 黄国宁, 孙海翔, 等. 不明原因不孕症诊断与治疗中国专家共识 [J]. *生殖医学杂志*, 2019, 28 (9): 984-992.
- [22] YUAN M, BAI MZ, HUANG XF, et al. Preimplantation exposure to bisphenol A and triclosan may lead to implantation failure in humans [J]. *Biomed Res Int*, 2015, 2015: 184845.
- [23] PIVONELLO C, MUSCOGIURI G, NARDONE A, et al.

- Bisphenol A : an emerging threat to female fertility [J] . *Reprod Biol Endocrinol*, 2020, 18 (1) : 22.
- [24] EHRlich S, WILLIAMS P L, MISSMER S A, et al. Urinary bisphenol A concentrations and early reproductive health outcomes among women undergoing IVF [J] . *Hum Reprod*, 2012, 27 (12) : 3583-3592.
- [25] CHAVARRO J E, MÍNGUEZ-ALARCÓN L, CHIU Y H, et al. Soy intake modifies the relation between urinary bisphenol A concentrations and pregnancy outcomes among women undergoing assisted reproduction [J] . *J Clin Endocrinol Metab*, 2016, 101 (3) : 1082-1090.
- [26] SHEN J, KANG Q, MAO Y, et al. Urinary bisphenol A concentration is correlated with poorer oocyte retrieval and embryo implantation outcomes in patients with tubal factor infertility undergoing in vitro fertilisation [J] . *Ecotoxicol Environ Saf*, 2020, 187 : 109816.
- [27] MÍNGUEZ-ALARCÓN L, GASKINS A J, CHIU Y H, et al. Dietary folate intake and modification of the association of urinary bisphenol A concentrations with in vitro fertilization outcomes among women from a fertility clinic [J] . *Reprod Toxicol*, 2016, 65 : 104-112.
- [28] KIM H K, KO D H, LEE W, et al. Body fluid concentrations of bisphenol A and their association with in vitro fertilization outcomes [J] . *Hum Fertil (Camb)*, 2019 : 1-9.
- [29] 中华医学会妇产科学分会产科学组. 复发性流产诊治的专家共识 [J] . *中华妇产科杂志*, 2016, 51 (1) : 3-9.
- [30] The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Evaluation and treatment of recurrent pregnancy loss : a committee opinion [J] . *Fertil Steril*, 2012, 98 (5) : 1103-1111.
- [31] 王明远, 陈诚, 潘峰, 等. 双酚A与不明原因复发性流产发生关系的病例对照研究 [J] . *第三军医大学学报*, 2017, 39 (6) : 579-583.
- [32] 郑艳敏, 王燕, 赵静, 等. 血清双酚A含量与复发性流产的1 : 2病例对照研究 [J] . *中华流行病学杂志*, 2012, 33 (8) : 841-845.
- [33] SUGIURA-OGASAWARA M, OZAKI Y, SONTA S I, et al. Exposure to bisphenol A is associated with recurrent miscarriage [J] . *Hum Reprod*, 2005, 20 (8) : 2325-2329.
- [34] SHEN Y, ZHENG Y, JIANG J, et al. Higher urinary bisphenol A concentration is associated with unexplained recurrent miscarriage risk : evidence from a case-control study in eastern China [J] . *PLoS One*, 2015, 10 (5) : e0127886.
- [35] 刘银梅, 沈月平, 梁红, 等. 双酚A与复发性流产的相关性 [J] . *中华预防医学杂志*, 2011, 45 (4) : 344-349.
- [36] PENG F, JI W, ZHU F, et al. A study on phthalate metabolites, bisphenol A and nonylphenol in the urine of Chinese women with unexplained recurrent spontaneous abortion [J] . *Environ Res*, 2016, 150 : 622-628.
- [37] 中华医学会妇产科学分会产科学组. 早产临床诊断与治疗指南 (2014) [J] . *中华妇产科杂志*, 2014, 49 (7) : 481-485.
- [38] 谢幸, 孔北华, 段涛. 妇产科学 [M] . 9版. 北京 : 人民卫生出版社, 2016 : 95-98.
- [39] HUANG S, LI J, XU S, et al. Bisphenol A and bisphenol S exposures during pregnancy and gestational age-A longitudinal study in China [J] . *Chemosphere*, 2019, 237 : 124426.
- [40] CANTONWINE D, MEEKER J D, HU H, et al. Bisphenol a exposure in Mexico City and risk of prematurity : a pilot nested case control study [J] . *Environ Health*, 2010, 9 : 62.
- [41] BELL E M, YEUNG E H, MA W, et al. Concentrations of endocrine disrupting chemicals in newborn blood spots and infant outcomes in the upstate KIDS study [J] . *Environ Int*, 2018, 121 : 232-239.
- [42] WEINBERGER B, VETRANO A M, ARCHER F E, et al. Effects of maternal exposure to phthalates and bisphenol A during pregnancy on gestational age [J] . *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2014, 27 (4) : 323-327.
- [43] CASAS M, VALVI D, BALLESTEROS-GOMEZ A, et al. Exposure to bisphenol a and phthalates during pregnancy and ultrasound measures of fetal growth in the INMA-Sabadell cohort [J] . *Environ Health Perspect*, 2016, 124 (4) : 521-528.
- [44] PADMANABHAN V, SIEFERT K, RANSOM S, et al. Maternal bisphenol-A levels at delivery : a looming problem? [J] . *J Perinatol*, 2008, 28 (4) : 258-263.
- [45] 封志纯, 孔祥永. 低出生体重儿的预后及管理 [J] . *中国儿童保健杂志*, 2018, 26 (5) : 465-467.
- [46] SNIJDER C A, HEEDERIK D, PIERIK F H, et al. Fetal growth and prenatal exposure to bisphenol A : the generation R study [J] . *Environ Health Perspect*, 2013, 121 (3) : 393-398.
- [47] 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.
- [48] PINNEY S E, MESAROS C A, SNYDER N W, et al. Second trimester amniotic fluid bisphenol A concentration is associated with decreased birth weight in term infants [J] . *Reprod Toxicol*, 2017, 67 : 1-9.

- [49] HUO W Q, XIA W, WAN Y J, et al. Maternal urinary bisphenol A levels and infant low birth weight : A nested case-control study of the Health Baby Cohort in China [J] . Environ Int, 2015, 85 : 96-103.
- [50] VEIGA-LOPEZ A, KANNAN K, LIAO C, et al. Gender-specific effects on gestational length and birth weight by early pregnancy BPA exposure [J] . J Clin Endocrinol Metab, 2015, 100 (11) : E1394-E1403.
- [51] CHOU W C, CHEN J L, LIN C F, et al. Biomonitoring of bisphenol A concentrations in maternal and umbilical cord blood in regard to birth outcomes and adipokine expression : a birth cohort study in Taiwan [J] . Environ Health, 2011, 10 : 94.
- [52] LEE B E, PARK H, HONG Y C, et al. Prenatal bisphenol A and birth outcomes : MOCEH (Mothers and Children's Environmental Health) study [J] . Int J Hyg Environ Health, 2014, 217 (2/3) : 328-334.
- [53] ZHOU Z, LEI Y, WEI W, et al. Association between prenatal exposure to bisphenol a and birth outcomes : A systematic review with meta-analysis [J] . Medicine, 2019, 98 (44) : e17672.
- [54] HU J, ZHAO H, BRAUN J M, et al. Associations of trimester-specific exposure to bisphenols with size at birth : a Chinese prenatal cohort study [J] . Environ Health Perspect, 2019, 127 (10) : 107001.
- [55] LESTER F, ARBUCKLE T E, PENG Y, et al. Impact of exposure to phenols during early pregnancy on birth weight in two Canadian cohort studies subject to measurement errors [J] . Environ Int, 2018, 120 : 231-237.
- [56] PHILIPPAT C, BOTTON J, CALAFAT A M, et al. Prenatal exposure to phenols and growth in boys [J] . Epidemiology, 2014, 25 (5) : 625-635.
- [57] TANG R, CHEN M J, DING G D, et al. Associations of prenatal exposure to phenols with birth outcomes [J] . Environ Pollut, 2013, 178 : 115-120.
- [58] FERGUSON K K, MEEKER J D, CANTONWINE D E, et al. Urinary phthalate metabolite and bisphenol A associations with ultrasound and delivery indices of fetal growth [J] . Environ Int, 2016, 94 : 531-537.
- [59] DING G, WANG C, VINTURACHE A, et al. Prenatal low-level phenol exposures and birth outcomes in China [J] . Sci Total Environ, 2017, 607-608 : 1400-1407.
- [60] FERNÁNDEZ M F, ARREBOLA J P, JIMÉNEZ-DÍAZ I, et al. Bisphenol A and other phenols in human placenta from children with cryptorchidism or hypospadias [J] . Reprod Toxicol, 2016, 59 : 89-95.
- [61] CHEVALIER N, BRUCKER-DAVIS F, LAHLOU N, et al. A negative correlation between insulin-like peptide 3 and bisphenol A in human cord blood suggests an effect of endocrine disruptors on testicular descent during fetal development [J] . Hum Reprod, 2015, 30 (2) : 447-453.
- [62] FÉNICHEL P, DÉCHAUX H, HARTHE C, et al. Unconjugated bisphenol A cord blood levels in boys with descended or undescended testes [J] . Hum Reprod, 2012, 27 (4) : 983-990.
- [63] FOWLER P A, BELLINGHAM M, SINCLAIR K D, et al. Impact of endocrine-disrupting compounds (EDCs) on female reproductive health [J] . Mol Cell Endocrinol, 2012, 355 (2) : 231-239.
- [64] LORETO-GÓMEZ C, FARÍAS P, MORENO-MACÍAS H, et al. Anogenital distance : A longitudinal evaluation of its variants and indices in boys and girls of Sonora, Mexico [J] . Reprod Toxicol, 2017, 73 : 167-174.
- [65] MENDIOLA J, ROCA M, MÍNGUEZ-ALARCÓN L, et al. Anogenital distance is related to ovarian follicular number in young Spanish women : a cross-sectional study [J] . Environ Health, 2012, 11 : 90.
- [66] BARRETT E S, SATHYANARAYANA S, MBOWE O, et al. First-trimester urinary bisphenol A concentration in relation to Anogenital distance, an androgen-sensitive measure of reproductive development, in infant girls [J] . Environ Health Perspect, 2017, 125 (7) : 077008.
- [67] MAMMADOV E, UNCU M, DALKAN C. High prenatal exposure to bisphenol A reduces anogenital distance in healthy male newborns [J] . J Clin Res Pediatr Endocrinol, 2018, 10 (1) : 25-29.
- [68] SUN X, LI D, LIANG H, et al. Maternal exposure to bisphenol A and anogenital distance throughout infancy : A longitudinal study from Shanghai, China [J] . Environ Int, 2018, 121 : 269-275.
- [69] ARBUCKLE T E, AGARWAL A, MACPHERSON S H, et al. Prenatal exposure to phthalates and phenols and infant endocrine-sensitive outcomes : The MIREC study [J] . Environ Int, 2018, 120 : 572-583.
- [70] LIU C, XU X, ZHANG Y, et al. Associations between maternal phenolic exposure and cord sex hormones in male newborns [J] . Hum Reprod, 2016, 31 (3) : 648-656.

(英文编辑：汪源；责任编辑：陈姣)