

产前滴滴涕或多氯联苯暴露与出生缺陷风险相关性的 Meta 分析



林瑜^{1#}, 张小芬^{1#}, 何洁², 赵本华¹, 赖圳宾², 赵泽宇¹, 于晓姗¹, 陈江慧¹, 林修羽¹, 苏艳华¹, 刘刚¹

1. 厦门大学公共卫生学院预防医学系/分子疫苗学和分子诊断学国家重点实验室(福建厦门 361002)

2. 厦门市第二医院消化内科(福建厦门 361021)

【摘要】 目的 系统评价孕妇产前暴露于滴滴涕 (DDT) 或多氯联苯 (PCBs) 与新生儿出生缺陷风险之间的关系。方法 计算机检索 PubMed、EMbase、WanFang Data、VIP 和 CNKI 数据库, 搜集有关产前 DDT 或 PCBs 暴露与出生缺陷关系的病例-对照研究, 检索时限均从建库至 2017 年 2 月。由 2 名研究者独立筛选文献、提取资料并评价纳入研究的偏倚风险后, 采用 Stata 13.0 软件进行 Meta 分析。结果 共纳入 14 个研究, 包括 2 238 例出生缺陷新生儿和 2 355 例对照新生儿。Meta 分析结果显示: 产前暴露于高水平的 DDT 会导致新生儿隐睾发生率增加 [OR=1.12, 95%CI (1.09, 1.15), $P<0.001$]。而 DDT 暴露与尿道下裂和神经管畸形发生没有相关性。产前暴露于高水平的 PCBs 与隐睾、尿道下裂、神经管畸形发生也没有相关性。结论 孕妇产前暴露于高水平的 DDT 可能是隐睾发生的危险因素。受纳入研究数量和质量的限制, 上述结论尚待更多高质量研究予以验证。

【关键词】 滴滴涕; 多氯联苯; 产前暴露; 出生缺陷; 系统评价; Meta 分析; 病例-对照研究

The association between prenatal exposure to dichlorodiphenyltrichloroethane(DDT) or polychlorinated biphenyls (PCBs) and the risk of congenital anomalies: a meta-analysis

LIN Yu¹, ZHANG Xiaofen¹, HE Jie², ZHAO Benhua¹, LAI Zhenbin², ZHAO Zeyu¹, YU Xiaoshan¹, CHEN Jianghui¹, LIN Xiuyu¹, SU Yanhua¹, LIU GANG¹

1. Department of Preventive Medicine, School of Public Health, Xiamen University; National Key Laboratory of Molecular Vaccinology and Molecular Diagnostics, Xiamen, 361002, P.R.China

2. Department of Gastroenterology, The 2nd Hospital of Xiamen City, Xiamen, 361021, P.R.China

Corresponding author: SU Yanhua, Email: suyanhua813@xmu.edu.cn; LIU GANG, Email: gangliu.cmitm@xmu.edu.cn

【Abstract】 Objective To systematically review the association between prenatal exposure to dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT) or polychlorinated biphenyls (PCBs) and the risk of congenital anomalies. **Methods** PubMed, EMbase, WanFang Data, VIP and CNKI databases were electronically searched to collect case-control studies on the relationship between prenatal exposure to DDT or PCBs and congenital anomalies from inception to February 2017. Two reviewers independently screened literature, extracted data and assessed the risk of bias of included studies, then, meta-analysis was performed by using Stata 13.0 software. **Results** A total of 14 studies involving 2 238 infants with defect and 2 355 infants without defect were included. The results of meta-analysis showed that: the prenatal exposure to high level of DDT increased the incidence of cryptorchidism (OR=1.12, 95% CI 1.09 to 1.15, $P<0.001$). However, DDT exposure had no correlation to hypospadias and neural tube defects. The associations between prenatal exposure to PCBs and cryptorchidism, hypospadias, neural tube defects were not discovered. **Conclusion** Prenatal exposure to high levels of DDT may be a risk factor for cryptorchidism. Due to limited quality and quantity of the included studies, more high-quality studies are needed to verify above conclusion.

DOI: 10.7507/1672-2531.201707129

基金项目: 厦门市科技计划项目 (编号: 3502Z20163006); 厦门市集美区科技计划项目 (编号: 20142C01)

通信作者: 苏艳华, Email: suyanhua813@xmu.edu.cn; 刘刚, Email: gangliu.cmitm@xmu.edu.cn

#共同第一作者

【Key words】 Dichlorodiphenyltrichloroethane; Polychlorinated biphenyls; Prenatal exposure; Congenital anomalies; Systematic review; Meta-analysis; Case-control study

滴滴涕 (dichlorodiphenyltrichloroethane, DDT) 和多氯联苯 (polychlorinated biphenyls, PCBs) 是典型的持续性有机污染物 (persistent organic pollutants, POPs)。这类物质的共同特点是可通过食物链 (网) 累积, 能持久存在于环境中, 具有较长半衰期、生物蓄积性及生物放大效应, 且可对人类健康造成各种有害影响^[1]。二战前后, DDT 凭借其低廉的成本和良好的杀虫效果, 在全世界大规模使用, 但人们逐渐发现 DDT 可对环境生态及物种多样性造成严重破坏, 并具有长达 8 年的生物半衰期^[2]。虽然大部分国家已全面禁止使用 DDT 多年, 但直至今日, 绝大部分人群的母乳和血液中依然可检测到 DDT^[3,4], 即使远在南极的企鹅体内也可检测到 DDT 的存在^[5]。此外, 近年来疟疾的卷土重来, 导致非洲一些国家又恢复了 DDT 的使用^[6]。和 DDT 类似, PCBs 也是难以降解的环境污染物, 20 世纪 70 年代前在发达国家应用广泛。1968 年和 1979 年, PCBs 在日本和台湾造成了两起灾难性的米糠油事件。此后大部分国家也禁止了 PCBs 的生产和使用。但 PCBs 至今仍可在大多数人体中检测到^[7]。

像 DDT 和 PCBs 这类 POPs 具有较强的生物蓄积性, 可干扰人体内源激素的产生和代谢过程, 对人体神经系统、免疫系统和生殖系统产生影响, 进而导致各种疾病发生。有研究表明 POPs 可能与新生儿各种出生缺陷有关。Gaspari 等^[8]发现曾经从事过抗疟、杀虫工作的父母, 生出的男孩发生生殖器畸形的比例更高。Longnecker 等^[9]研究显示妊娠期流产与母体内高水平 DDT 有关。Bornman 等^[10]发现在曾喷洒过 DDT 地方居住的母亲, 后代泌尿生殖道畸形发病率更高。Govarts 等^[11]研究表明, 母体血清内 PCBs 含量较高会导致新生儿的出生体重偏低。但是, 一项丹麦和芬兰的队列研究结果却显示 PCBs 对于降低新生儿隐睾的发病风险具有一定的保护作用^[12]。目前有关 DDT 和 PCBs 的原始研究数量虽多, 但结论尚不统一。因此, 本文系统评价产前 DDT 和 PCBs 暴露与出生缺陷的关系, 以期为临床实践提供依据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 国内外公开发表的病例-对照研究。

1.1.2 研究对象 病例组: 有出生缺陷的患儿; 对照组: 出生于同一家医院或是与病例组处于同一个出生队列、没有出生缺陷的婴幼儿。病例组与对照组在母亲年龄, 孕前体重指数 (BMI)、血压、糖尿病、吸烟情况、母亲职业、教育水平等方面相匹配。

1.1.3 暴露因素 通过检测母亲或婴幼儿生物样本中的 DDT 或 PCBs 水平, 来判断母亲产前是否暴露于高水平的 DDT 或 PCBs。

1.1.4 结局指标 隐睾、尿道下裂、神经管畸形等出生缺陷发生率。

1.1.5 排除标准 ① 非流行病学研究, 如体外细胞研究或动物实验; ② 暴露因素是职业暴露, 或者暴露的因素不是 DDT 或 PCBs; ③ 结局指标不是出生缺陷; ④ 原始研究未提供 OR 值, 且没有提供可以计算它们的原始数据。

1.2 文献检索策略

参考 MOOSE (meta-analysis of observational studies in epidemiology) 报告规范^[13]进行 Meta 分析。计算机检索 PubMed、EMbase、WanFang Data、VIP 和 CNKI 数据库, 搜集有关产前 DDT 或 PCBs 暴露与出生缺陷关系的病例-对照研究, 检索时限均从建库至 2017 年 2 月。中文检索词包括: DDT、滴滴涕、双对氯苯基三氯乙烷、有机氯农药、PCBs、多氯联苯、持久性有机污染物、先天畸形、出生缺陷、产前异常、先天性心脏病、唇裂、神经管畸形、隐睾、尿道下裂等; 英文检索词包括: dichlorodiphenyltrichloroethane、DDT、organochlorine pesticide、polychlorinated biphenyls、PCBs、persistent organic pollutants、congenital abnormalities、birth defects、congenital anomalies、cardiac anomalies、congenital heart disease、oral clefts、neural tube defects、cryptorchidism、hypospadias 等。以 PubMed 为例, 具体检索策略见框 1。

1.3 文献筛选与资料提取

由 2 名研究者独立筛选文献、提取资料并交叉核对。若有分歧, 则通过讨论或与第三方协商解决。如有需要, 通过邮件、电话联系原始研究作者获取未确定但对本研究非常重要的信息。资料提取内容包括: ① 纳入研究的基本信息: 研究题目、第一作者、研究所在地等; ② 研究对象的基线特

框 1 PubMed 检索策略

- #1 DDT [MeSH Terms]
- #2 dichlorodiphenyltrichloroethane
- #3 organochlorine pesticide
- #4 polychlorinated biphenyls [MeSH Terms]
- #5 PCBs
- #6 persistent organic pollutants
- #7 congenital abnormalities [MeSH Terms]
- #8 birth defects
- #9 congenital anomalies
- #10 cardiac anomalies
- #11 congenital heart disease
- #12 oral clefts
- #13 neural tube defects
- #14 cryptorchidism
- #15 hypospadias
- #16 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6
- #17 #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15
- #18 #16 AND #17

征；③ 偏倚风险评价的关键要素；④ 所关注的结局指标和结果测量数据。

1.4 纳入研究的偏倚风险评价

由 2 位研究者独立评价纳入研究的偏倚风险，

并交叉核对结果。对病例-对照研究的偏倚风险评价采用渥太华-纽卡斯尔 (NOS) 量表^[14]进行。

1.5 统计分析

采用 Stata 13.0 软件进行统计分析。二分类变量采用比值比 (OR) 为效应分析统计量, 各效应量均提供其 95%CI。纳入研究结果间的异质性采用 χ^2 检验进行分析 (检验水准为 $\alpha=0.1$), 同时结合 *I* 定量判断异质性大小。若各研究结果间无统计学异质性, 则采用固定效应模型进行 Meta 分析; 若各研究结果间存在统计学异质性, 则进一步分析异质性来源, 在排除明显临床异质性的影响后, 采用随机效应模型进行 Meta 分析。Meta 分析的水准设为 $\alpha=0.05$ 。明显的临床异质性采用亚组分析或敏感性分析等方法进行处理, 或只行描述性分析。

2 结果

2.1 文献筛选流程及结果

初检共获得相关文献 1 334 篇, 经逐层筛选后, 最终纳入 14 个病例-对照研究^[15-28]。文献筛选流程及结果见图 1。

2.2 纳入研究基本特征与偏倚风险评价结果

纳入研究的基本特征见表 1, 偏倚风险评价结果见表 2。

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 DDT 暴露与隐睾发生风险的相关性 共纳

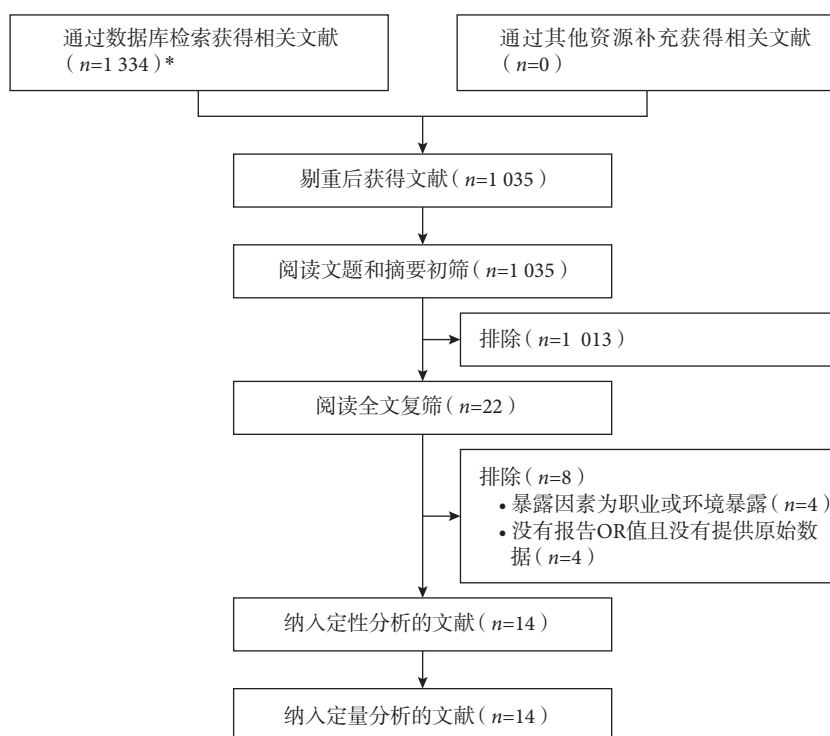


图 1 文献筛选流程及结果

表 1 纳入研究的基本特征

纳入研究	研究地	病例组例数	对照组例数	暴露因素	生物样本采集部位	随访时间(年份)	出生缺陷类型	协变量调整
Rignell-Hydbom 2012 ^[15]	瑞典	237	237	PCBs, DDT	母体血样	1986~2002	②	产妇年龄、出生年份、孕早期吸烟
Suarez 2005 ^[16]	美国德州	87	101	PCBs	母体血样	1993~1999	③	母亲年龄、BMI、生产次数
Bhatia 2005 ^[17]	美国	168	283	DDT	母体血样	1959~1967	①②	产妇年龄、孕前 BMI、胎次、孕产妇种族、孕产妇出生地、孕前职业、出生体重、胎龄、抽血日期、出生季节
Longnecker 2002 ^[18]	美国	640	599	DDT	母体血样	1959~1965	①②④	出生季节、母亲年龄、胎次、社会经济指数、孕前 BMI、体重增加和吸烟、孕期雌激素、孕激素使用、孕吐、妊高症、月经初潮、不孕史、月经周期、分娩方法、血清钠水平
Carmichael 2010 ^[19]	美国	20	28	DDT, PCBs	母体血样	2003~2006	②	产妇种族、受教育程度、年龄、以前的活产数、采血与分析之间、样本分析和储存之间的时间
Koskenniemi 2015 A ^[20]	芬兰	30	27	PCBs	脂肪组织	2002~2006	①	生产年龄、孕前体重、胎次、生活方式、饮食、母乳喂养总时间、手术年龄、儿童生长状况
Koskenniemi 2015 B ^[20]	丹麦	14	9	PCBs	脂肪组织	2004~2005	①	生产年龄、孕前体重、胎次、生活方式、饮食、母乳喂养总时间、手术年龄、儿童生长状况
Brucker-Davis 2008 ^[21]	法国	78	86	PCBs, DDT	乳汁	2002~2005	①	胎龄、出生体重、孕前 BMI、孕产妇年龄、出生季节、父亲隐睾史
Fernandez 2007 ^[22]	西班牙	44	114	DDT	胎盘	2000~2002	①②	居住地、产妇年龄、孕前 BMI、出生体重、母亲职业、以前胎次和死胎数、孕吐等怀孕期间的问题、父亲化学暴露、孕期出血、妊娠体重增加、胎龄、怀孕前口服避孕药、产前吸烟、分娩方式
McGlynn 2009 ^[23]	美国	450	599	PCBs	母体血样	1959~1965	①②	出生季节、母亲年龄、胎次、社会经济指数、孕前 BMI、体重增加和吸烟、孕期雌激素、孕激素使用、孕吐、妊高症、月经初潮、不孕史、月经周期、分娩方法、血清钠水平
Giordano 2010 ^[24]	意大利	37	21	PCBs, DDT	母体血样	2005~2007	②	胎龄、出生体重、过低出生体重儿、母亲在受孕时的 BMI、月经初潮、父亲的教育水平
Waliszewski 2005 ^[25]	墨西哥	30	30	DDT	母体血样	-	①	-
Ren 2011 ^[26]	中国	80	50	DDT	胎盘	2005~2007	③	母亲职业、年龄、教育水平、产次、叶酸补充、被动吸烟、怀孕早期发烧或流感、受孕季节、母亲住所、婴儿性别
Ma 2012 ^[27]	中国	80	50	PCBs	胎盘	2005~2007	③	母亲职业、年龄、教育水平、产次、叶酸补充、被动吸烟、怀孕早期发烧或流感、受孕季节、母亲住所、婴儿性别
Wang 2014 ^[28]	中国	117	121	DDT	母体血样	2010~2013	③	孕职业、年龄、受教育水平、BMI、叶酸补充、主动或被动吸烟、孕期饮酒、妊娠早期发热或流感

—: 未描述; ①: 隐睾; ②: 尿道下裂; ③: 神经管畸形; ④: 多乳头; BMI: 体重指数。

入 5 个研究^[17, 18, 21, 22, 25], 包括病例组 485 例, 对照组 1 112 例。固定效应模型 Meta 分析结果显示: 母亲孕期暴露于高水平的 DDT, 其产下的男婴隐睾发生风险更高[OR=1.12, 95%CI (1.09, 1.15), P<0.001] (图 2)。

2.3.2 PCBs 暴露与隐睾发生风险的相关性 共纳入 3 个研究^[20, 21, 23], 包括病例组 368 例, 对照组 721 例。随机效应模型 Meta 分析结果显示: 产前 PCBs 暴露与隐睾畸形发生风险的相关性无统计学意义 [OR=1.49, 95%CI (0.79, 2.81), P=0.213] (图 3)。

2.3.3 DDT 暴露与尿道下裂发生风险的相关性

共纳入 5 个研究^[15, 17-19, 24], 包括病例组 588 例, 对照组 1 254 例。固定效应模型 Meta 分析结果显示: 孕期 DDT 暴露与尿道下裂发生风险的相关性无统计学意义 [OR=1.00, 95%CI (0.99, 1.01), P=0.944]。

2.3.4 PCBs 暴露与尿道下裂发生风险的相关性 共纳入 4 个研究^[15, 19, 23, 24], 包括病例组 513 例, 对照组 885 例。固定效应模型 Meta 分析结果显示: 产前 PCBs 暴露与尿道下裂发生风险的相关性无统计学意义 [OR=1.00, 95%CI (0.98, 1.03), P=0.761] (图 5)。

2.3.5 DDT、PCBs 暴露与神经管畸形发生风险的

表 2 纳入研究的偏倚风险评价结果

纳入研究	病例组与对照组的选择方法					接触暴露的评估方法			NOS 总分 (分)
	病例定义的恰当性	病例的代表性	对照的选择	对照的定义	病例与对照的可比性	暴露的调查与评估方法	病例与对照的调查方法是否相同	无应答率	
Rignell-Hydbom 2012 ^[15]	1	1	1	1	1	1	1	1	8
Suarez 2005 ^[16]	1	1	1	1	1	1	1	0	7
Bhatia 2005 ^[17]	1	1	0	1	2	1	1	1	8
Longnecker 2002 ^[18]	1	1	1	1	2	1	1	0	8
Carmichael 2010 ^[19]	1	1	1	1	2	1	1	0	8
Koskenniemi 2015 ^[20]	1	1	0	1	1	1	1	1	7
Brucker-Davis 2008 ^[21]	1	1	0	1	2	1	1	1	8
Fernandez 2007 ^[22]	1	1	0	1	1	1	1	1	7
McGlynn 2009 ^[23]	1	1	1	1	2	1	1	0	8
Giordano 2010 ^[24]	1	1	1	1	2	1	1	0	8
Waliszewski 2005 ^[25]	1	1	0	0	0	1	1	1	5
Ren 2011 ^[26]	1	1	1	0	1	1	1	0	6
Ma 2012 ^[27]	1	1	1	0	1	1	1	0	6
Wang 2014 ^[28]	1	1	1	0	1	1	1	1	7

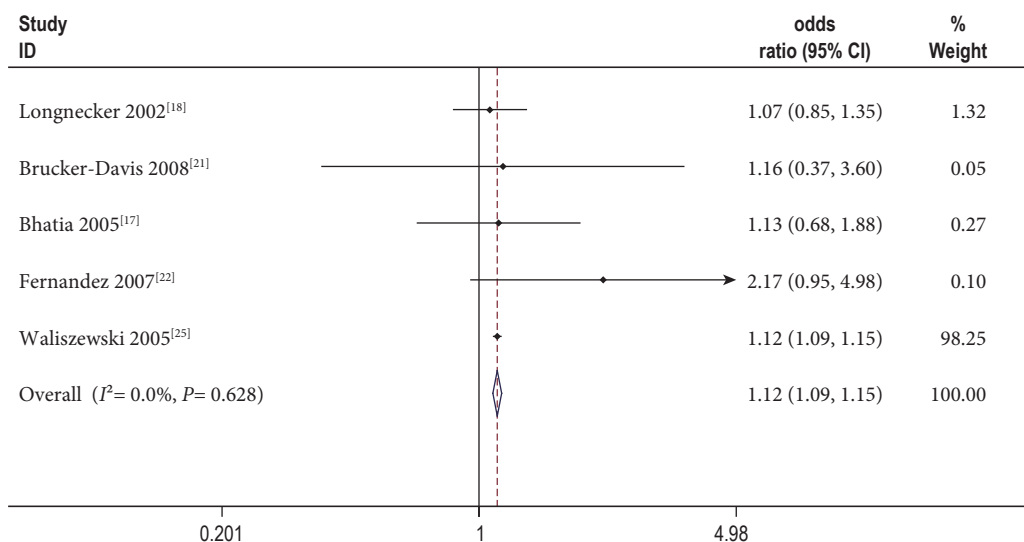


图 2 产前 DDT 暴露与隐聋发生风险相关性的 Meta 分析

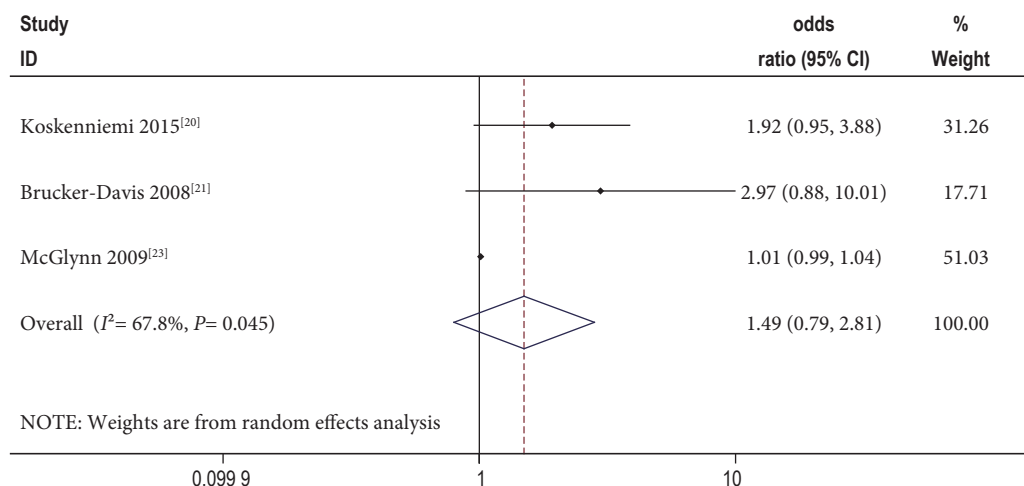


图 3 产前 PCBs 暴露与隐聋发生风险相关性的 Meta 分析

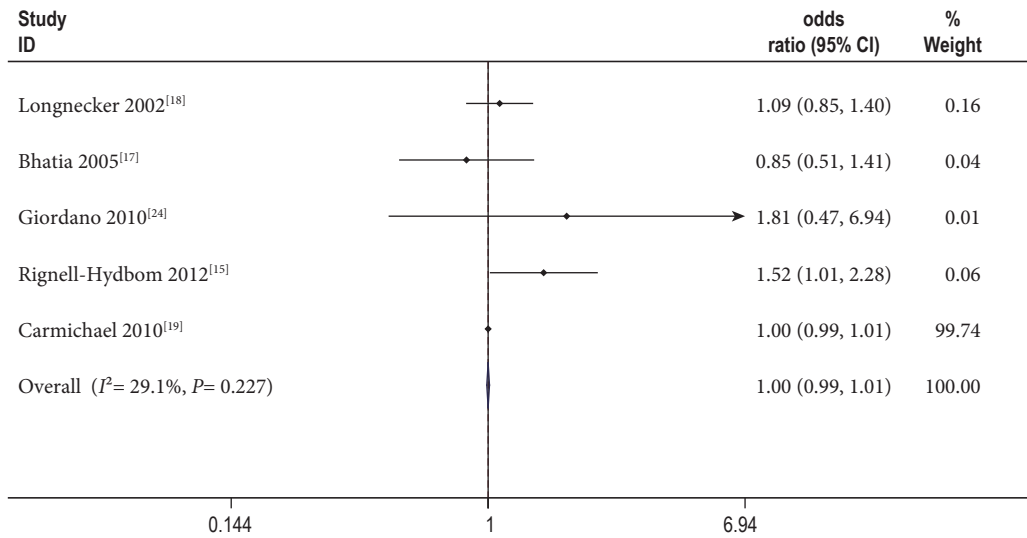


图 4 产前 DDT 暴露与尿道下裂发生风险相关性的 Meta 分析

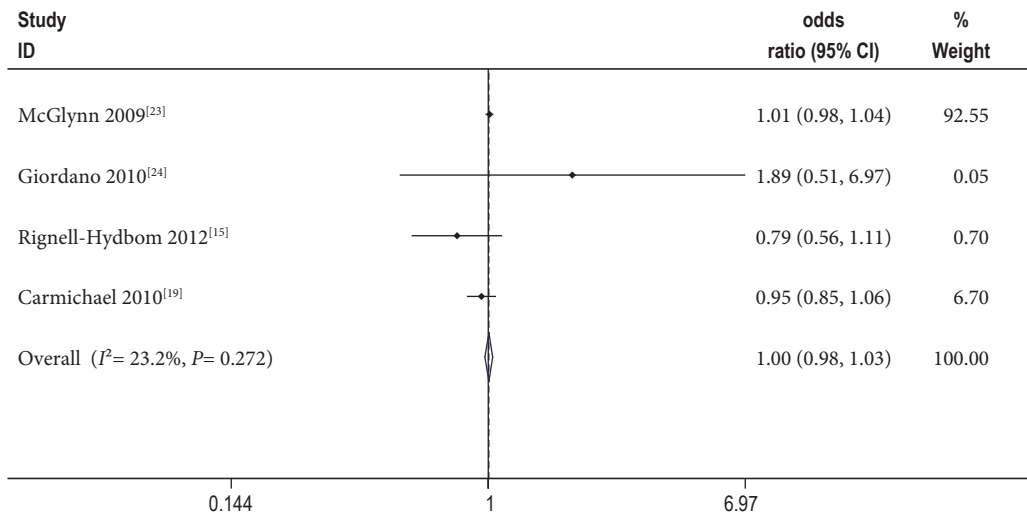


图 5 产前 PCBs 暴露与尿道下裂发生风险相关性的 Meta 分析

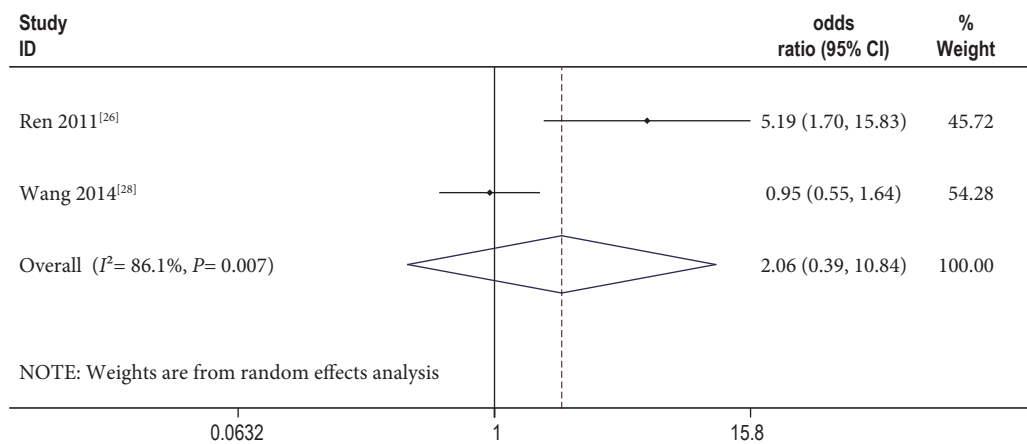


图 6 产前 DDT 暴露与神经管畸形发生风险相关性的 Meta 分析

相关性 神经管畸形有不同的类型, 包括无脑儿、脑膨出、脑脊髓膜膨出、脊柱裂等, 但本 Meta 分析

仅纳入 2 个研究^[26, 28], 针对的神经管畸形类型也不同。随机效应模型 Meta 分析结果提示 DDT 暴露

与神经管畸形的相关性无统计学意义(图6)。另有2个研究^[16, 27]报道了PCBs暴露与神经管畸形发生风险的相关性,固定效应模型Meta分析结果显示两者的相关性无统计学意义[OR=0.86, 95%CI (0.61, 1.22)]。

3 讨论

DDT和PCBs是典型的POPs,能持久存在于人体内。本Meta分析纳入研究检测了DDT与PCBs暴露水平的生物样本包括妊娠晚期的母体血样、出生时的胎盘、出生后进行手术儿童的脂肪组织和哺乳期母乳等。有研究表明POPs可在母体和胎儿之间转移,母体和胎儿接触到的POPs存在比例关系^[29]。一项研究显示DDT代谢产物的浓度在脂肪组织和血清之间有正相关关系^[30];一项来自中国的研究发现脂肪组织和相对应的血清样品的化合物水平高度相关^[31]。因此,尽管纳入研究使用的生物样本不同,但均可用来评估胎儿在宫内接触到的DDT或PCBs的水平。因POPs的生物半衰期较长,在几个月的时间内其在体内的水平几乎没有明显波动,故在婴儿出生前后一定时间内,其检测水平可以代表孕早期母体内的暴露水平。

本研究显示出出生缺陷主要包括隐睾、尿道下裂和神经管畸形。有研究提出,隐睾和尿道下裂的发生受不同基因遗传的影响,但同时也受环境因素影响^[32]。DDT和PCBs属于内分泌干扰物,也被称为环境雌激素,可通过干扰体内正常激素的作用,导致睾丸间质细胞和支持细胞难以成熟,进而导致隐睾等出生缺陷的发生。9~12周是胎儿在母体内性别分化时期,对外源性雌激素极为敏感,因此DDT和PCBs等环境内分泌干扰物极可能在胚胎时期对胎儿的正常发育过程产生影响。Kelce等^[33]发现63.6ng/mL的DDE(DDT代谢产物之一)已足以抑制体外雄激素受体的转录活性。Bowerman等^[34]的研究发现,秃鹫生殖力的变化趋势与同龄群体血浆中测定的DDE水平成反比。由于神经管畸形的病因非常复杂,虽然目前已知补充叶酸可降低胎儿神经管畸形风险。但另有30%~50%的神经管畸形发生补充叶酸无法预防,其潜在的危险因素仍在探讨之中。有流行病学研究已提示了职业农药暴露与神经管畸形风险之间可能存在关联性^[35, 36]。因本Meta分析纳入标准较严格,仅纳入必须检测生物样本中POPs含量的文献,故符合要求的文献数量较少。虽然本Meta分析结果说明孕期暴露于DDT不是神经管畸形发病的危险因素,但这一结果可能

存在较大偏倚,应当谨慎对待。

本系统评价还存在一定的局限性:①纳入的文献均为英文文献,可能存在发表偏倚;②各纳入研究测定生物样本中DDT或PCBs水平的方法和仪器存在差异,可能导致测量偏倚;③尽管纳入研究数量有14个,但是针对不同因素与不同疾病相关性研究的数量较少,而且方法学质量不高,影响结果的准确性。

综上所述,当前证据表明,产前暴露于高水平的DDT可能是隐睾发生的危险因素,建议继续禁用DDT类有机氯农药。DDT暴露与尿道下裂和神经管畸形没有明显相关关系;PCBs暴露与隐睾、尿道下裂和神经管畸形也没有明显相关关系。受纳入研究数量和质量的限制,上述结论尚待更多高质量研究予以验证。

参考文献

- 1 Yu HY, Bao LJ, Liang Y, *et al.* Field validation of anaerobic degradation pathways for dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT) and 13 metabolites in marine sediment cores from China. *Environ Sci Technol*, 2011, 45(12): 5245-5252.
- 2 Magulova K, Priceputu A. Global monitoring plan for persistent organic pollutants (POPs) under the Stockholm Convention: Triggering, streamlining and catalyzing global POPs monitoring. *Environ Pollut*, 2016, 217: 82-84.
- 3 Krauthacker B, Alebić-Kolbah T, Buntić A, *et al.* DDT residues in samples of human milk, and in mothers' and cord blood serum, in a continental town in Croatia (Yugoslavia). *Int Arch Occup Environ Health*, 1980, 46(3): 267-273.
- 4 Koepke R, Warner M, Petreas M, *et al.* Serum DDT and DDE levels in pregnant women of Chiapas, Mexico. *Arch Environ Health*, 2004, 59(11): 559-565.
- 5 Lubick N. DDT levels in Antarctic penguins present a complex mystery. *Environ Sci Technol*, 2008, 42(11): 3909.
- 6 WHO. WHO gives indoor use of DDT a clean bill of health for controlling malaria. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2006/pr50/en/>.
- 7 Afful S, Anim AK, Serfor-Armah Y. Spectrum of organochlorine pesticide residues in fish samples from the Densu Basin. *Res J Environ Earth*, 2010, 2(3): 133-138.
- 8 Gaspari L, Sampaio DR, Paris F, *et al.* High prevalence of micropenis in 2710 male newborns from an intensive-use pesticide area of Northeastern Brazil. *Int J Androl*, 2012, 35(3): 253-264.
- 9 Longnecker MP, Klebanoff MA, Dunson DB, *et al.* Maternal serum level of the DDT metabolite DDE in relation to fetal loss in previous pregnancies. *Environ Res*, 2005, 97(2): 127-133.
- 10 Bornman R, de Jager C, Worku Z, *et al.* DDT and urogenital malformations in newborn boys in a malarial area. *BJU Int*, 2010, 106(3): 405-411.
- 11 Govarts E, Nieuwenhuijsen M, Schoeters G, *et al.* Birth weight and prenatal exposure to polychlorinated biphenyls (PCBs) and dichlorodiphenyl-dichloroethylene (DDE): a meta-analysis within

- 12 European Birth Cohorts. *Environ Health Perspect*, 2012, 120(2): 162-170.
- 13 Krysiak-Baltyn K, Toppari J, Skakkebaek NE, *et al.* Association between chemical pattern in breast milk and congenital cryptorchidism: modelling of complex human exposures. *Int J Androl*, 2012, 35(3): 294-302.
- 14 Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, *et al.* Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. *JAMA*, 2000, 283(15): 2008-2012.
- 15 Han Y, Xia Z, Guo S, *et al.* Laparoscopically assisted anorectal pull-through versus posterior sagittal anorectoplasty for high and intermediate anorectal malformations: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 2017, 12(1): e0170421.
- 16 Rignell-Hydbom A, Lindh CH, Dillner J, *et al.* A nested case-control study of intrauterine exposure to persistent organochlorine pollutants and the risk of hypospadias. *PLoS One*, 2012, 7(9): e44767.
- 17 Suarez L, Gilani Z, Felkner M, *et al.* Exposure to polychlorinated biphenyls and risk of neural-tube defects in a Mexican American population. *Int J Occup Environ Health*, 2005, 11(3): 233-237.
- 18 Bhatia R, Shiao R, Petreas M, *et al.* Organochlorine pesticides and male genital anomalies in the child health and development studies. *Environ Health Perspect*, 2005, 113(2): 220-224.
- 19 Longnecker MP, Klebanoff MA, Brock JW, *et al.* Maternal serum level of 1,1-dichloro-2,2-bis(p-chlorophenyl)ethylene and risk of cryptorchidism, hypospadias, and polythelia among male offspring. *Am J Epidemiol*, 2002, 155(4): 313-322.
- 20 Carmichael SL, Herring AH, Sjödin A, *et al.* Hypospadias and halogenated organic pollutant levels in maternal mid-pregnancy serum samples. *Chemosphere*, 2010, 80(6): 641-646.
- 21 Koskenniemi JJ, Virtanen HE, Kiviranta H, *et al.* Association between levels of persistent organic pollutants in adipose tissue and cryptorchidism in early childhood: a case-control study. *Environ Health*, 2015, 14: 78.
- 22 Brucker-Davis F, Wagner-Mahler K, Delattre I, *et al.* Cryptorchidism at birth in Nice area (France) is associated with higher prenatal exposure to PCBs and DDE, as assessed by colostrum concentrations. *Hum Reprod*, 2008, 23(8): 1708-1718.
- 23 Fernandez MF, Olmos B, Granada A, *et al.* Human exposure to endocrine-disrupting chemicals and prenatal risk factors for cryptorchidism and hypospadias: a nested case-control study. *Environ Health Perspect*, 2007, 115(Suppl 1): 8-14.
- 24 McGlynn KA, Guo X, Graubard BI, *et al.* Maternal pregnancy levels of polychlorinated biphenyls and risk of hypospadias and cryptorchidism in male offspring. *Environ Health Perspect*, 2009, 117(9): 1472-1476.
- 25 Giordano F, Abballe A, De Felip E, *et al.* Maternal exposures to endocrine disrupting chemicals and hypospadias in offspring. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*, 2010, 88(4): 241-250.
- 26 Waliszewski SM, Infanzon RM, Arroyo SG, *et al.* Persistent organochlorine pesticides levels in blood serum lipids in women bearing babies with undescended testis. *Bull Environ Contam Toxicol*, 2005, 75(5): 952-959.
- 27 Ren A, Qiu X, Jin L, *et al.* Association of selected persistent organic pollutants in the placenta with the risk of neural tube defects. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011, 108(31): 12770-12775.
- 28 Ma J, Qiu X, Ren A, *et al.* Using placenta to evaluate the polychlorinated biphenyls (PCBs) and polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) exposure of fetus in a region with high prevalence of neural tube defects. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2012, 86: 141-146.
- 29 Wang B, Yi D, Jin L, *et al.* Organochlorine pesticide levels in maternal serum and risk of neural tube defects in offspring in Shanxi Province, China: a case-control study. *Sci Total Environ*, 2014, 490: 1037-1043.
- 30 Needham LL, Gerthoux PM, Patterson DG Jr, *et al.* Exposure assessment: serum levels of TCDD in Seveso, Italy. *Environ Res*, 1999, 80(2 Pt 2): S200-S206.
- 31 Arrebola JP, Cuellar M, Claire E, *et al.* Concentrations of organochlorine pesticides and polychlorinated biphenyls in human serum and adipose tissue from Bolivia. *Environ Res*, 2012, 112: 40-47.
- 32 Lv QX, Wang W, Li XH, *et al.* Polychlorinated biphenyls and polybrominated biphenyl ethers in adipose tissue and matched serum from an E-waste recycling area (Wenling, China). *Environ Pollut*, 2015, 199: 219-226.
- 33 Weidner IS, Møller H, Jensen TK, *et al.* Risk factors for cryptorchidism and hypospadias. *J Urol*, 1999, 161(5): 1606-1609.
- 34 Kelce WR, Stone CR, Laws SC, *et al.* Persistent DDT metabolite p,p'-DDE is a potent androgen receptor antagonist. *Nature*, 1995, 375(6532): 581-585.
- 35 Bowerman WW, Giesy JP, Best DA, *et al.* A review of factors affecting productivity of bald eagles in the Great Lakes region: implications for recovery. *Environ Health Perspect*, 1995, 103(Suppl 4): 51-59.
- 36 Brender JD, Felkner M, Suarez L, *et al.* Maternal pesticide exposure and neural tube defects in Mexican Americans. *Ann Epidemiol*, 2010, 20(1): 16-22.
- 37 Shaw GM, Wasserman CR, O'Malley CD, *et al.* Maternal pesticide exposure from multiple sources and selected congenital anomalies. *Epidemiology*, 1999, 10(1): 60-66.

收稿日期: 2017-07-30 修回日期: 2018-01-11
本文编辑: 熊鹰