

10岁学龄儿童尿中对羟基苯甲酸酯浓度与肥胖的关系

许思楠^{1a,1b}, 张济明^{1a,1b}, 戴一鸣^{1a,1b}, 王铮^{1a,1b}, 张磊^{1a,1b}, 郭剑秋^{1a,1b}, 齐小娟^{1a,2}, 常秀丽^{1a,1b}, 卢大胜³, 邬春华^{1a,1b}, 周志俊^{1a,1b}

1. 复旦大学 a. 公共卫生学院 b. 教育部公共卫生安全重点实验室, 上海 200032
2. 浙江省疾病预防控制中心, 浙江 杭州 310051
3. 上海市疾病预防控制中心, 上海 200336



DOI 10.11836/JEOM23132

摘要:

[背景] 对羟基苯甲酸酯 (PBs) 是一类广泛使用的防腐剂, 作为新型环境内分泌干扰物, 具有一定生殖毒性和发育毒性, 被怀疑为环境致肥因子。

[目的] 评估 10 岁学龄儿童尿中 5 种 PBs 暴露负荷及其与肥胖指标的关联。

[方法] 以“射阳小型出生队列”参与 10 岁随访的 471 名儿童作为研究对象。问卷调查儿童的人口学信息、运动情况、膳食摄入等信息, 采集儿童尿样并测量儿童身高、体重和腰围等体格指标, 计算经年龄性别校正的体重指数 Z 评分 (BMI-Z 评分)。应用气相色谱-串联质谱法 (GC-MS/MS) 测定儿童尿样中对羟基苯甲酸甲酯 (MeP)、对羟基苯甲酸乙酯 (EtP)、对羟基苯甲酸丙酯 (PrP)、对羟基苯甲酸丁酯 (BuP) 和对羟基苯甲酸苄酯 (BzP) 5 种 PBs 浓度。采用广义线性模型 (GLM) 和贝叶斯核函数回归模型 (BKMR) 分别分析 PBs 单一/混合暴露与儿童 BMI-Z 评分和腰围的关联。

[结果] 儿童尿中 5 种 PBs 检出率范围为 78.98%~98.94%, 浓度几何均值范围为 0.31~5.43 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 。10 岁儿童 BMI-Z 评分和腰围的均值 (标准差) 分别为 0.56 (1.40) 和 67.62 (10.07) cm。GLM 结果显示儿童尿中 BzP 浓度与其腰围 ($b=-0.08$, 95%CI: $-0.14\sim-0.02$, $P=0.01$) 呈负相关。性别分层分析发现, 男童尿中 BzP 分别与 BMI-Z 评分 ($b=-0.59$, 95%CI: $-0.88\sim-0.30$, $P<0.001$) 以及腰围 ($b=-0.80$, 95%CI: $-1.23\sim-0.37$, $P<0.001$) 呈负相关; 未在女童中观察到显著关联。BKMR 结果同样发现儿童尿中 BzP 浓度与其 BMI-Z 评分和腰围呈负相关, 与 GLM 结果具有一致性。

[结论] 本研究发现 PBs 在研究地区 10 岁儿童体内暴露普遍, PBs 暴露对 10 岁儿童肥胖指标存在潜在影响并具有性别差异。

关键词: 对羟基苯甲酸酯; 对羟基苯甲酸苄酯; 暴露水平; 贝叶斯核回归模型; 儿童肥胖

Associations between urinary paraben levels and obesity of 10-year-old children XU Sinan^{1a,1b}, ZHANG Jiming^{1a,1b}, DAI Yiming^{1a,1b}, WANG Zheng^{1a,1b}, ZHANG Lei^{1a,1b}, GUO Jianqiu^{1a,1b}, QI Xiaojuan^{1a,2}, CHANG Xiuli^{1a,1b}, LU Dasheng³, WU Chunhua^{1a,1b}, ZHOU Zhijun^{1a,1b} (1.a. School of Public Health b. Key Laboratory of Public Health Safety of Ministry of Education, Fudan University, Shanghai 200032, China; 2. Zhejiang Provincial Center for Disease Control and Prevention, Hangzhou, Zhejiang 310051, China; 3. Shanghai Municipal Center for Disease Control and Prevention, Shanghai 200336, China)

Abstract:

[Background] Parabens, a widely used class of preservatives, are suspected to be potential obesogens as emerging endocrine disrupting chemicals with reproductive and developmental toxicity.

[Objective] To analyze five urinary parabens (PBs) and estimate the associations of exposure to PBs with adiposity measures in 10-year-old school-age children.

[Methods] A total of 471 school-age children aged 10 years from the Sheyang Mini Birth Cohort were enrolled in this study. A questionnaire survey was conducted to collect socio-demographic information, physical activity, and dietary intake. Weight, height, and waist circumference of children were measured, and age- and sex-adjusted body mass index (BMI-Z score) was calculated. Spot urine samples were collected during the follow-up visits. Urinary concentrations of five PBs including methyl-paraben (MeP), ethyl-paraben (EtP), propyl-paraben (PrP), butyl-

基金项目

上海市自然科学基金项目 (18ZR1404200); 上海市公共卫生三年行动计划重点学科建设项目 (GWV-10.1-XK11)

作者简介

许思楠 (1997-), 女, 硕士生;
E-mail: 20211020174@fudan.edu.cn

通信作者

邬春华, E-mail: chwu@shmu.edu.cn

作者中包含编委会成员 有

伦理审批 已获取
利益冲突 无申报
收稿日期 2023-04-23
录用日期 2023-05-30

文章编号 2095-9982(2023)07-0782-06

中图分类号 R179

文献标志码 A

补充材料

www.jeom.org/article/cn/10.11836/JEOM23132

引用

许思楠, 张济明, 戴一鸣, 等. 10 岁学龄儿童尿中对羟基苯甲酸酯浓度与肥胖的关系 [J]. 环境与职业医学, 2023, 40(7): 782-787.

本文链接

www.jeom.org/article/cn/10.11836/JEOM23132

Funding

This study was funded.

Correspondence to

WU Chunhua, E-mail: chwu@shmu.edu.cn

Editorial Board Members' authorship Yes

Ethics approval Obtained

Competing interests None declared

Received 2023-04-23

Accepted 2023-05-30

Supplemental material

www.jeom.org/article/en/10.11836/JEOM23132

To cite

XU Sinan, ZHANG Jiming, DAI Yiming, et al. Associations between urinary paraben levels and obesity of 10-year-old children [J]. Journal of Environmental and Occupational Medicine, 2023, 40(7): 782-787.

Link to this article

www.jeom.org/article/en/10.11836/JEOM23132

paraben (BuP), and benzyl-paraben (BzP) were detected by gas chromatography-tandem mass spectrometry (GC-MS/MS). Generalized linear models (GLMs) and Bayesian kernel machine regression (BKMR) models were applied to estimate associations of individual/overall urinary PBs concentrations with BMI Z-score and waist circumference.

[Results] The positive rates of selected five urinary PBs were in the range from 78.98% to 98.94%. The urinary PBs concentrations (geometric mean) were in the range of 0.31-5.43 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$. The children's BMI Z-score and waist circumference (mean \pm standard deviation) were (0.56 \pm 1.40) and (67.62 \pm 10.07) cm respectively. The GLMs results showed that the urinary BzP concentration was negatively associated with waist circumference ($b=-0.08$, 95%CI: -0.14, -0.02; $P=0.01$). In sex-stratified analysis, the urinary concentration of BzP was negatively associated with BMI-Z score ($b=-0.59$, 95%CI: -0.88, -0.30; $P<0.001$) and waist circumference ($b=-0.80$, 95%CI: -1.23, -0.37; $P<0.001$) in boys, but not in girls. The BKMR results also found significant negative correlations of urinary BzP concentrations with BMI-Z score and waist circumference, which were consistent with the GLM results.

[Conclusion] The selected 10-year-old children are extensively exposed to PBs in the study area. Furthermore, childhood PBs exposure may have potential impacts on childhood adiposity measures with sex-specific effects.

Keywords: parabens; benzyl-paraben; exposure level; Bayesian kernel machine regression; childhood obesity

对羟基苯甲酸酯(parabens, PBs)因其化学性质稳定、成本低廉、广谱抗菌性等特点被作为防腐剂广泛用于食品、药品和个人护理产品中^[1]。常见 PBs 包括对羟基苯甲酸甲酯(methyl-paraben, MeP)、对羟基苯甲酸乙酯(ethyl-paraben, EtP)、对羟基苯甲酸丙酯(propyl-paraben, PrP)、对羟基苯甲酸丁酯(butyl-paraben, BuP)、对羟基苯甲酸苄酯(benzyl-paraben, BzP)及其钠盐。环境监测数据显示 PBs 在水体、土壤、灰尘等多种环境介质中均有检出^[2]。PBs 主要通过皮肤、消化道和呼吸道^[1]途径进入人体,在肝脏、肾脏迅速水解为对羟基苯甲酸,与甘氨酸、磷酸盐或葡萄糖苷酸结合经尿液排出体外,其生物半衰期小于 24 h^[3],因此尿液常作为评估人群 PBs 内暴露负荷的基质。

儿童肥胖已成为一个影响我国儿童身心健康的重大公共卫生问题,儿童期肥胖可延续至成年,是心血管疾病、代谢综合征等慢性疾病的危险因素^[4]。肥胖作为一种多因素疾病,除遗传因素、生活方式因素外,环境因素也被认为是导致儿童肥胖的影响因素之一^[5]。PBs 作为一类新型环境内分泌干扰物,具有类雌激素作用,可通过干扰生物体新陈代谢和脂肪功能进而导致代谢功能障碍,被怀疑为环境致肥因子^[6]。既往研究发现孕期 PBs 暴露与子代儿童期超重肥胖有关^[7-8],然而目前国内外有关儿童期 PBs 暴露与肥胖相关的流行病学研究极为有限^[9-10]。美国国家健康与营养调查(National Health and Nutrition Examination Survey, NHANES)^[9]发现 6~17 岁儿童尿中 MeP 浓度与其腰围呈显著性负相关,而加拿大健康监测调查^[10]未发现 PBs 暴露与儿童体重指数 Z 评分(body mass index Z score, BMI-Z)和腰围之间存在统计学关联。课题组前期研究发现射阳小型出生队列 3 岁儿童 EtP 暴露与体重 Z 评分呈正相关^[11],然而 7 岁儿童期 MeP 高浓度暴

露组较低浓度暴露组,其肥胖发生风险降低^[12]。本研究基于队列基础,通过检测儿童尿样中 5 种 PBs 代谢物评估 10 岁儿童 PBs 体内暴露负荷,探究其单独暴露以及混合暴露与儿童肥胖的关系,为 PBs 人群健康风险评估,预防肥胖保护儿童健康提供科学依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象

2009—2010 年,课题组在江苏省射阳县建立“射阳小型出生队列”开展研究^[13],于 2019 年继续随访队列中的 10 岁儿童共 501 人。随访内容包括问卷调查、儿童尿液样本采集以及儿童体格评估。排除体格发育指标缺失者 8 人,出生缺陷儿童 4 人,母亲孕期患有妊娠期高血压和妊娠期糖尿病 8 人,双胞胎 10 人,本研究最终纳入 471 名儿童。儿童监护人均已签署知情同意书,并协助完成相关调查。该项目获得复旦大学公共卫生学院伦理审查委员会批准(批准号: IRB#2021-02-0875)。

1.2 问卷调查

采用课题组自行编制的调查问卷,由统一培训的调查员通过面对面询问方式向儿童与其监护人采集信息。问卷调查内容主要包括:儿童基本社会人口学信息、运动情况、居住环境信息和 24 小时膳食回顾。母亲孕期相关信息通过调取孕期间卷调查获得。

1.3 尿样采集与 PBs 检测

调查员在研究现场用 50 mL 离心管(美国 Corning)采集儿童随机中段尿样,迅速转移至 -20 °C 低温冰箱,避光冷链转移至实验室 -80 °C 超低温冰箱保存直至样本测定。

PBs 检测的仪器与试剂包括气相色谱仪(Agilent 7890A, 美国),三重四极杆质谱仪(Agilent 7000B QQQ

质谱仪, 美国), DB-5MS 毛细管色谱柱 (30 m×0.25 mm×0.25 μm, Agilent, 美国), 正己烷、甲基叔丁基醚、丙酮 (色谱级, Anpel, 德国), 衍生化试剂双(三甲基硅基)三氟乙酰胺 [bis(trimethylsilyl)trifluoroacet-amide, BSTFA](Regsil, 美国), 浓盐酸(国药集团化学试剂有限公司, 中国)。

采用气相色谱-串联质谱法(gas chromatography-tandem mass spectrometry, GC-MS/MS) 技术进行检测儿童尿样中 MeP、EtP、PrP、BuP 和 BzP 的浓度^[14]。将尿样解冻至室温后, 经盐酸水解后加萃取液(正己烷: 甲基叔丁基醚=1:1, 体积比)液液萃取, 通过碱性硅胶柱净化后进一步衍生化, 上机进样定量检测 PBs 浓度水平。PBs 检出限均为 0.01 μg·L⁻¹。5 种 PBs 加标尿液基质回收率为 73%~107%, 各校准曲线 R² > 0.999, 相对标准偏差为 2%~16%, 方法满足普通人群的 PBs 生物监测要求。

尿肌酐水平采用南京建成科技有限公司的血、尿肌酐测定试剂盒(除蛋白法)测定。

1.4 体格指标测量

在 10 岁儿童随访时, 由接受标准方法培训的研究人员测量儿童的体格指标。使用电子测量仪测量儿童的身高(脱鞋)及体重, 结果精确至 0.1 cm 和 0.01 kg, 并计算 BMI(kg·m⁻²) 评估儿童全身性肥胖; 使用弹性软尺在儿童的髂骨嵴处测量腰围以评估儿童向心性肥胖, 结果精确至 0.1 cm。根据世界卫生组织儿童生长标准^[15], 计算得到儿童经性别年龄标准化的 BMI-Z 评分, 将 BMI-Z 评分大于 2 的儿童定义为肥胖儿童。

1.5 统计学分析

采用均值±标准差及频数(构成比)描述研究对象的基本人口学信息。采用几何均值(GM)和 95%置信区间(95%CI)及百分位数描述儿童尿中 PBs 质量浓度(简称浓度)分布情况。低于检出限(limit of detection, LOD)的尿液 PBs 浓度采用 LOD/√2赋值, 5 种 PBs 的物质的量浓度加和以获得 PBs 总物质的量浓度(C_{PBs}, μmol·L⁻¹)。由于尿中 PBs 浓度呈偏态分布, 采用自然对数转换使其服从正态分布, 使用 Pearson 相关分析检验各 PBs 浓度之间的关联性。

协变量的选择根据既往文献^[9-10]或与 PBs 暴露和肥胖指标相关联的信息。主要包括儿童性别、年龄、运动情况、能量摄入水平、尿肌酐水平、被动吸烟情况、母亲年龄、母亲孕前 BMI、孕期增重情况、母亲学历、家庭年收入、居住地。采用广义相加模型评价

PBs 浓度与 BMI-Z 评分和腰围的线性关系, 未观察到非线性关联(见补充材料表 S1); 进一步应用广义线性模型(general linear model, GLM)分析 PBs 儿童期暴露与肥胖指标的关系, 并进行性别分层分析。使用方差膨胀因子诊断模型的多重共线性。此外, 考虑遗传因素影响, 敏感性分析在主模型基础上额外纳入母亲孕前父亲 BMI 检验模型的稳健性。使用贝叶斯核函数回归模型(Bayesian kernel machine regression, BKMR)^[16-17]探究: (1) PBs 的混合效应; (2) PBs 的单暴露效应; (3) PBs 间的交互作用。

使用 SPSS 19.0 和 R 软件(3.5.1 版本)进行统计学分析, 双侧检验水准设定为 α=0.05。

2 结果

2.1 基本情况

如表 1 所示, 在研究纳入的 471 名 10 岁儿童中, 男童 247 名(52.44%), 女童 224 名(47.56%), 平均 BMI-Z 评分和腰围分别为 0.56 和 67.62 cm, 共有 80 名(16.99%)肥胖儿童。47.56%的儿童存在被动吸烟情况, 35.03%的儿童每周运动时长不足 3 h, 儿童 24 h 平均能量摄入 6372.87 kJ, 31.63%的家庭年收入不足 50000 元, 近一半(47.77%)儿童居住在农村地区。

表 1 10 岁儿童基本情况(n=471)

Table 1 General characteristics of children aged 10 years (n=471)

基本信息 (Characteristic)	n[构成比 (proportion)/%] or ($\bar{x} \pm s$)	基本信息 (Characteristic)	n[构成比 (proportion)/%] or ($\bar{x} \pm s$)
年龄/岁 (Age/years)	9.86±0.17	BMI-Z评分(BMI-Z score)	0.56±1.40
性别(Sex)		肥胖儿童(Obese children)	80 (16.99)
男(Boy)	247 (52.44)	非肥胖儿童(Non-obese children)	391 (83.01)
女(Girl)	224 (47.56)	腰围(Waist circumference)/cm	67.62±10.07
能量摄入(Energy intake)/kJ	6372.87±3087.35	家庭年收入/元(Household annual income/yuan)	
运动情况(Physical activity)/(h·week ⁻¹)		<50 000	149 (31.63)
<3	165 (35.03)	50 000~100 000	167 (35.46)
3~7	135 (28.66)	>100 000	155 (32.91)
≥7	171 (36.31)	居住地(Residence)	
被动吸烟(Passive smoking)		城区(Urban)	153 (32.48)
是(Yes)	224 (47.56)	集镇(Suburb)	93 (19.75)
否(No)	247 (52.44)	农村(Rural)	225 (47.77)

2.2 儿童尿中 PBs 暴露水平

10 岁儿童尿中 PBs 浓度分布如表 2 所示, 除 BzP 检出率为 78.98%外, 其他 PBs 在儿童尿样中检出率均高于 90%。儿童 PBs 尿中浓度(质量浓度)由高到低依次为

MeP(5.43 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)、EtP(2.20 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)、BuP(2.02 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)、BzP(0.66 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)、PrP(0.31 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)。儿童尿样中 PBs 浓度变异程度较大,存在较大的个体差异。

表 2 儿童尿中 5 种 PBs 浓度分布情况

Table 2 Distribution of concentrations of five PBs in children's urine

PBs	检出率(Positive rate)/%	浓度(Concentration)/($\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)				
		GM (95%CI)	P_{25}	P_{50}	P_{75}	范围(Range)
MeP	98.30	5.43 (4.61~6.39)	2.15	5.23	12.47	<LOD~1706.05
EtP	97.88	2.20 (1.83~2.63)	0.56	2.62	7.8	<LOD~808.76
PrP	91.51	0.31 (0.27~0.37)	0.14	0.32	0.75	<LOD~524.52
BuP	98.94	2.02 (1.78~2.31)	0.89	2.18	4.66	<LOD~247.91
BzP	78.98	0.66 (0.50~0.88)	0.09	1.03	6.44	<LOD~339.93
C_{PBs}	—	0.14 (0.13~0.16)	0.07	0.12	0.26	<LOD~14.23

[注]*: 5 种 PBs 物质的量浓度之和,单位为 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 。LOD: 检出限。

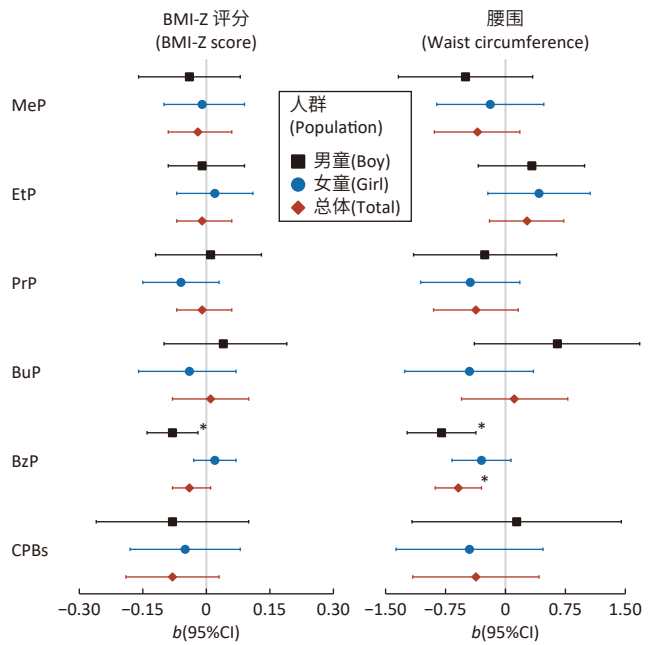
[Note]*: The sum of molar concentrations of five PBs congeners, unit: $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$. LOD: Limit of detection.

5 种 PBs 间的相关性分析结果如补充材料图 S1 所示, MeP 与 PrP($r=0.72, P<0.05$)为强正相关,而 MeP 与 EtP($r=0.12, P<0.05$)之间为弱正相关,其他 PBs 之间无统计学关联。

2.3 PBs 暴露水平与儿童肥胖指标的关系

2.3.1 GLM 单暴露模型分析 10 岁儿童 PBs 暴露与其肥胖指标的关联 如图 1 所示,校正潜在混杂因素后,发现 BzP 暴露与儿童腰围($b=-0.08, 95\%CI: -0.14\sim-0.02, P=0.01$)呈负相关。敏感性分析校正了母亲孕前父亲 BMI 后, PBs 浓度与肥胖指标的关联方向和强度未发现明显变化,结果见补充材料表 S2。性别分层后,仅在男孩中观察到 PBs 暴露与肥胖指标之间的相关性。BzP 与男童 BMI-Z 评分($b=-0.59, 95\%CI: -0.88\sim-0.30, P<0.001$)和腰围($b=-0.80, 95\%CI: -1.23\sim-0.37, P<0.001$)均呈负相关。

2.3.2 BKMR 模型分析 10 岁儿童 PBs 暴露与肥胖指标的关联 PBs 混合暴露的累积效应与肥胖指标呈负相关, BMI-Z 评分和腰围随 PBs 混合浓度增加呈下降趋势,但结果无统计学意义, PBs 混合暴露与儿童肥胖指标的关系见补充材料图 S2。每种 PBs 的单一暴露效应如图 2 所示,此时其他 PBs 都固定在某个特定百分位数上(第 25、50 或 75 百分位数),结果显示儿童尿中 BzP 浓度水平与其 BMI-Z 评分和腰围呈负相关。上述结果与 GLM 模型结果具有一致性。此外,探究 PBs 间交互作用与儿童腰围的关系时(见补充材料图 S3)发现各第一 PBs 暴露-反应函数的斜率随第二 PBs 在不同百分位数上改变而改变,表明 PBs 间存在不同程度的交互作用。

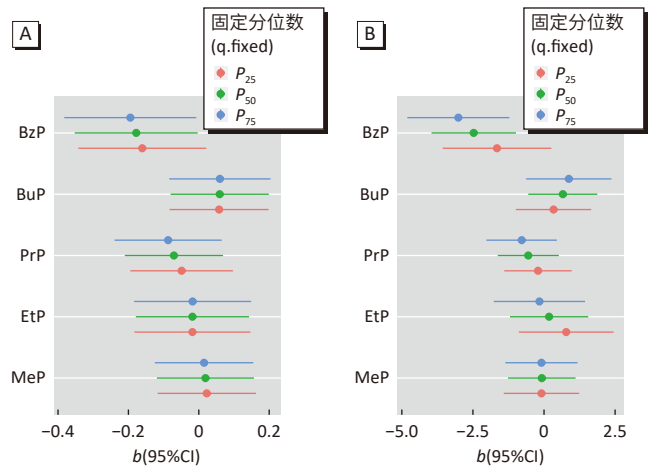


[注] 模型经过儿童性别、年龄、运动情况、能量摄入、尿肌酐水平、被动吸烟情况、母亲年龄、孕前 BMI、孕期增重、母亲学历、家庭年收入、居住地校正。

[Note] The models are adjusted for children's sex, age, physical activity, energy intake, urinary creatinine, and passive smoking status, as well as maternal age, pre-pregnancy body mass index, gestational weight gain, education, annual household income, and residence.

图 1 10 岁儿童尿液中 PBs 暴露水平与儿童肥胖指标间的广义线性模型分析结果 [b(95%CI)]

Figure 1 Associations between urinary PBs concentrations and adiposity measures of 10-year-old children in GLMs [b(95%CI)]



[注] A: BMI-Z 评分; B: 腰围; 当其他 PBs 水平分别处于第 25、50 和 75 百分位时,单一 PBs 浓度每增加一个四分位数间距时, BMI-Z 评分或腰围的改变量与 95%置信区间; 模型经过儿童性别、年龄、运动情况、能量摄入、尿肌酐水平、被动吸烟情况、母亲年龄、孕前 BMI、孕期增重、母亲学历、家庭年收入、居住地校正。

[Note] A: BMI-Z score; B: Waist circumference; The change in BMI-Z scores or waist circumference with 95%CI for each IQR increase of single PBs concentrations when other PBs levels are fixed at the 25th, 50th, and 75th percentiles, respectively; The models are adjusted for children's sex, age, physical activity, energy intake, urinary creatinine, and passive smoking status, as well as maternal age, pre-pregnancy body mass index, gestational weight gain, education, annual household income, and residence.

图 2 BKMR 模型分析尿 PBs 浓度与肥胖指标的单暴露效应
Figure 2 Single exposure effects of PBs on adiposity measures in BKMR models

性别分层分析同样仅在男孩中观察到其尿中 BzP 浓度水平与其 BMI-Z 评分和腰围呈负相关(见补充材料图 S4)。

3 讨论

本研究基于射阳小型出生队列,以 GC-MS/MS 技术测定 10 岁儿童尿样中 5 种 PBs 浓度水平,分析其与儿童肥胖指标之间的关系。研究发现 10 岁儿童尿液中 5 种 PBs 代谢物高检出,提示其在儿童体内广泛暴露,但个体暴露水平变异较大。与国内外同类研究人群尿液 PBs 浓度对比(见补充材料表 S3),本研究儿童 PBs 总体处于较低暴露水平,MeP 浓度显著低于上海地区^[18]、美国^[9]和智利^[19]等国家的儿童水平,而 BuP 浓度在同类研究中呈较高水平。研究发现中国 13 类食品均检测到 PBs 存在但含量没有统计学差异^[20],因此除护肤品接触外,食品摄入也是 PBs 暴露的主要途径之一,而不同地区儿童暴露水平差异可能与暴露评估方法、各国政策限制、生活方式等差异有关^[21]。

目前关于 PBs 儿童期暴露于与儿童肥胖的流行病学研究极为有限,美国国家健康与营养调查^[9]发现儿童尿中 MeP 浓度与其腰围呈负相关,比利时探究环境对早期衰老影响的出生队列^[22]也观察到儿童尿中 MeP 浓度与 BMI-Z 评分存在负相关,上述研究儿童尿中 MeP 浓度(NHANES 中位数: $52.40 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$; ENVIRON-AGE 中位数: $32.60 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)均高于本研究(中位数: $5.23 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$),这可能是我们未观察到上述关联的原因。本研究未观察到 MeP、EtP、PrP 和 BuP 暴露与儿童 BMI-Z 评分和腰围之间存在统计学关联,这与加拿大健康监测调查^[10]以及西班牙^[23]、韩国^[21]等研究结果一致。值得注意的是,我们观察到 10 岁儿童尿中 BzP 水平与其腰围呈负相关。性激素在脂肪的分布和肥胖相关的代谢异常中起重要作用,动物实验提示 BzP 以低剂量给药仍具有较高的拟雌激素作用^[24],而 PBs 具有中等亲脂性,可能在脂肪组织中蓄积,因此在尿液中的排泄量降低^[25],这可在一定程度上解释 BzP 浓度与肥胖指标之间的负相关关系。然而既往流行病学研究均未探讨 BzP 与肥胖的关系,因此使用灵敏度更高的检测方法探究 BzP 暴露与儿童肥胖的关系十分有必要。

PBs 暴露与肥胖相关的生物学机制尚未阐明。PBs 可以通过激活过氧化物酶体增殖物激活受体(peroxisome proliferator-activated receptors, PPARs)影响脂肪的稳态代谢,包括诱导调节脂肪生成的转录因子表达促进脂肪生成^[26-27]和抑制脂肪酸酰胺水解酶减少

脂肪分解^[28]。此外,瘦素是由脂肪组织分泌的一种激素,被认为是肥胖相关并发症的潜在生物标志^[29]。动物实验提示 MeP 暴露可增加幼年雌性小鼠血清瘦素水平^[30],课题组既往研究同样发现孕期 BzP 暴露与脐带血清瘦素水平正相关^[31]。因此由 PBs 影响体内瘦素水平,进而诱导下丘脑摄食控制区产生饱腹感^[32]也可能是其影响儿童体格生长的潜在机制。

PBs 作为一类环境内分泌干扰物具有拟雌激素作用,性别差异是其内分泌干扰作用较为典型的特征,这可归因于性别不同儿童的激素受体分布模式存在较大差异,其结合效率和毒性作用也不尽相同^[33]。本研究中男童 BMI-Z 评分(男童均值: 0.84, 女童均值: 0.26)和腰围(男童均值: 67.62 cm, 女童均值: 65.79 cm)均高于女童,这可能是本研究在性别分层后仅观察到男孩 BzP 暴露与肥胖指标存在负相关的原因。而丹麦欧登塞出生队列^[8]中在男孩中观察到 BuP 宫内暴露与体脂率呈正相关,德国探究生活方式和环境因素对新生儿过敏风险影响的队列^[7]发现孕期 BuP 暴露会增加儿童 2~8 岁生长过程中超重的风险,且在女孩中存在更显著的关联。因此 PBs 暴露对儿童肥胖的性别差异结论尚不一致,还需要流行病学和毒理学研究进一步验证。

人体在环境中通常是同时暴露于多种 PBs,相对传统的 GLM 模型由于化学物间存在共线性可能导致结果扭曲,本研究应用较为新颖的 BKMR 模型评估 PBs 混合暴露对儿童肥胖指标的总效应。GLM 和 BKMR 结果均提示该地区 PBs 暴露可能对儿童肥胖存在潜在健康风险,但在结论的推广上本研究亦存在局限性。首先,由于本研究的横断面特征,无法推断 PBs 暴露与儿童肥胖的先后时序。一方面, PBs 暴露可能通过致肥胖效应影响儿童肥胖;另一方面,不能排除 PBs 蓄积在脂肪组织中导致尿中 PBs 浓度降低。其次,鉴于 PBs 的生物半衰期为 8~24 h,使用单时点尿液可能出现暴露错分偏倚,尽管研究表明普通人群在无生活方式改变的情况下 PBs 暴露水平一般波动变化不大^[34],但研究结论外推时仍需谨慎。

综上,本研究基于 GC-MS/MS 高灵敏度检测方法准确评估儿童尿中 PBs 的暴露负荷,发现该地区 10 岁儿童体内 PBs 暴露普遍存在。肥胖受多种因素共同作用,本研究控制儿童膳食能量摄入水平、体力活动以及母亲遗传因素等协变量后,发现 BzP 暴露与儿童腰围存在负相关,且存在性别差异。未来研究需要开展多中心、长时间的队列随访研究,同时结合毒理学研究深入探讨 PBs 致肥胖机制,为公共卫生政策和儿童

卫生保健措施提供科学依据。

参考文献

- [1] WEI F, MORTIMER M, CHENG H, et al. Parabens as chemicals of emerging concern in the environment and humans: a review[J]. *Sci Total Environ*, 2021, 778: 146150.
- [2] SONI M G, CARABIN I G, BURDOCK G A. Safety assessment of esters of *p*-hydroxybenzoic acid (parabens)[J]. *Food Chem Toxicol*, 2005, 43(7): 985-1015.
- [3] MOOS R K, ANGERER J, DIERKES G, et al. Metabolism and elimination of methyl, *iso*- and *n*-butyl paraben in human urine after single oral dosage[J]. *Arch Toxicol*, 2016, 90(11): 2699-2709.
- [4] BRAUN J M. Early-life exposure to EDCs: role in childhood obesity and neurodevelopment[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2017, 13(3): 161-173.
- [5] HEINDEL J J, HOWARD S, AGAY-SHAY K, et al. Obesity II: establishing causal links between chemical exposures and obesity[J]. *Biochem Pharmacol*, 2022, 199: 115015.
- [6] VEIGA-LOPEZ A, PU Y, GINGRICH J, et al. Obesogenic endocrine disrupting chemicals: identifying knowledge gaps[J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2018, 29(9): 607-625.
- [7] LEPPERT B, STRUNZ S, SEIWERT B, et al. Maternal paraben exposure triggers childhood overweight development[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 561.
- [8] HØJSAGER F D, KYHL H B, FREDERIKSEN H, et al. Prenatal exposure to butyl paraben is associated with fat percentage in 7-year-old boys[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2021, 106(7): e2633-e2638.
- [9] QUIRÓS-ALCALÁ L, BUCKLEY J P, BOYLE M. Parabens and measures of adiposity among adults and children from the U. S. general population: NHANES 2007-2014[J]. *Int J Hyg Environ Health*, 2018, 221(4): 652-660.
- [10] KIM J, CHEVRIER J. Exposure to parabens and prevalence of obesity and metabolic syndrome: an analysis of the Canadian Health Measures Survey[J]. *Sci Total Environ*, 2020, 713: 135116.
- [11] GUO J, WU C, LU D, et al. Urinary paraben concentrations and their associations with anthropometric measures of children aged 3 years[J]. *Environ Pollut*, 2017, 222: 307-314.
- [12] 李闻婷. 生命早期对羟基苯甲酸酯暴露与学龄期儿童肥胖的关系[D]. 上海: 复旦大学, 2020.
LI W T. Associations of early life exposure to parabens with obesity of school-age children[D]. Shanghai: Fudan University, 2020.
- [13] 齐小娟. 宫内铅、镉及拟除虫菊酯类杀虫剂暴露对婴幼儿生长发育的影响[D]. 上海: 复旦大学, 2011.
QI X J. Impact of prenatal lead, cadmium and pyrethroid exposure on development of offspring[D]. Shanghai: Fudan University, 2011.
- [14] LU D, FENG C, WANG D, et al. Analysis of twenty phenolic compounds in human urine: hydrochloric acid hydrolysis, solid-phase extraction based on K₂CO₃-treated silica, and gas chromatography tandem mass spectrometry[J]. *Anal Bioanal Chem*, 2015, 407(14): 4131-4141.
- [15] DE ONIS M, ONYANGO A W, BORGI E, et al. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents[J]. *Bull World Health Organ*, 2007, 85(9): 660-667.
- [16] BERGER K, HYLAND C, AMES J L, et al. Prenatal exposure to mixtures of phthalates, parabens, and other phenols and obesity in five-year-olds in the CHAMACOS cohort[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2021, 18(4): 1796.
- [17] VALERI L, MAZUMDAR M M, BOBB J F, et al. The joint effect of prenatal exposure to metal mixtures on neurodevelopmental outcomes at 20-40 months of age: evidence from rural Bangladesh[J]. *Environ Health Perspect*, 2017, 125(6): 067015.
- [18] 卢宜, 丁国栋. 上海地区学龄前儿童对羟基苯甲酸酯类物质暴露与肺功能的相关性研究[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2022, 42(8): 1103-1109.
HU Y, DING G D. Associations between paraben exposure and pulmonary function in preschool children in Shanghai[J]. *Journal of Shanghai Jiaotong University (Medical Science)*, 2022, 42(8): 1103-1109.
- [19] YOON L S, BINDER A M, PEREIRA A, et al. Variability in urinary phthalates, phenols, and parabens across childhood and relation to adolescent breast composition in Chilean girls[J]. *Environ Int*, 2022, 170: 107586.
- [20] LIAO C, CHEN L, KANNAN K. Occurrence of parabens in foodstuffs from China and its implications for human dietary exposure[J]. *Environ Int*, 2013, 57-58: 68-74.
- [21] KANG H S, KYUNG M S, KO A, et al. Urinary concentrations of parabens and their association with demographic factors: a population-based cross-sectional study[J]. *Environ Res*, 2016, 146: 245-251.
- [22] REIMANN B, SLEURS H, DOCKX Y, et al. Exposure to endocrine disruptors and cardiometabolic health effects in preschool children: urinary parabens are associated with wider retinal venular vessels[J]. *Chemosphere*, 2023, 328: 138570.
- [23] MOSCOSO-RUIZ I, GÁLVEZ-ONTIVEROS Y, SAMANIEGO-SÁNCHEZ C, et al. Presence of parabens in different children biological matrices and its relationship with body mass index[J]. *Nutrients*, 2023, 15(5): 1154.
- [24] HU Y, ZHANG Z, SUN L, et al. The estrogenic effects of benzylparaben at low doses based on uterotrophic assay in immature SD rats[J]. *Food Chem Toxicol*, 2013, 53: 69-74.
- [25] ARTACHO-CORDÓN F, ARREBOLA J P, NIELSEN O, et al. Assumed non-persistent environmental chemicals in human adipose tissue; matrix stability and correlation with levels measured in urine and serum[J]. *Environ Res*, 2017, 156: 120-127.
- [26] HU P, OVERBY H, HEAL E, et al. Methylparaben and butylparaben alter multipotent mesenchymal stem cell fates towards adipocyte lineage[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2017, 329: 48-57.
- [27] CHOI S I, KWON H Y, HAN X, et al. Environmental obesogens (bisphenols, phthalates and parabens) and their impacts on adipogenic transcription factors in the absence of dexamethasone in 3T3-L1 cells[J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2021, 214: 105994.
- [28] ELMORE S E, CANO-SANCHO G, LA MERRILL M A. Disruption of normal adipocyte development and function by methyl- and propyl- paraben exposure[J]. *Toxicol Lett*, 2020, 334: 27-35.
- [29] OBRADOVIC M, SUDAR-MILOVANOVIC E, SOSKIC S, et al. leptin and obesity: role and clinical implication[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021, 12: 585887.
- [30] HU P, KENNEDY R C, CHEN X, et al. Differential effects on adiposity and serum marker of bone formation by post-weaning exposure to methylparaben and butylparaben[J]. *Environ Sci Pollut Res Int*, 2016, 23(21): 21957-21968.
- [31] ZHANG L, ZHANG J, DAI Y, et al. Prenatal exposure to parabens in association with cord serum adipokine levels and offspring size at birth[J]. *Chemosphere*, 2022, 301: 134725.
- [32] MANTZOROS C S. The role of leptin in human obesity and disease: a review of current evidence[J]. *Ann Intern Med*, 1999, 130(8): 671-680.
- [33] GILLIES G E, MCARTHUR S. Estrogen actions in the brain and the basis for differential action in men and women: a case for sex-specific medicines[J]. *Pharmacol Rev*, 2010, 62(2): 155-198.
- [34] SMITH K W, BRAUN J M, WILLIAMS P L, et al. Predictors and variability of urinary paraben concentrations in men and women, including before and during pregnancy[J]. *Environ Health Perspect*, 2012, 120(11): 1538-1543.

(英文编辑: 汪源; 责任编辑: 陈姣)