

何婷,蔡凤珊,唐斌,等.广州市新生儿有机氯农药暴露特征及与激素水平的关联性初探[J].中国环境科学,2025,45(4):2264-2275.

He T, Cai F S, Tang B, et al. A preliminary study on the exposure of organochlorine pesticides in neonates and their association with hormone levels in Guangzhou [J]. China Environmental Science, 2025,45(4):2264-2275.

广州市新生儿有机氯农药暴露特征及与激素水平的关联性初探

何婷^{1,2},蔡凤珊²,唐斌²,严骁^{1,2},廖其龙²,秦瑞欣^{2,3,4},马璐¹,谢春¹,郑晶^{1,2*}(1.贵州医科大学公共卫生与健康学院,环境污染与疾病监控教育部重点实验室,贵州 贵阳 561113; 2.生态环境部华南环境科学研究所新污染物研究中心,生态环境部环境污染健康风险评估重点实验室,广东 广州 510655; 3.中国科学院广州地球化学研究所,有机地球化学国家重点实验室,广东 广州 510640; 4.中国科学院大学,北京 100049)

摘要:为探讨孕期有机氯农药(OCPs)暴露对新生儿性激素水平和出生体格的影响,以广州市271对母婴人群为研究对象,在新生儿出生后24h内采集胎粪样品,分析胎粪中10种OCPs和7种性激素含量.采用广义线性模型(GLM)分析OCPs与出生体格评分的关联,并采用中介效应模型评估性激素在OCPs暴露与出生体格评分关联的中介作用.结果显示,新生儿胎粪中主要的OCPs为2,2-双-(对氯苯基)-1,1-二氯乙烯(p,p'-DDE),其浓度范围为nd~0.25nmol/g(中值为0.05nmol/g).胎粪中孕酮(P4)、雄烯二酮(Androstenedione, AED)、睾酮(Testosterone, T)、雌酮(Estrone, E1)、雌二醇(Estradiol, E2)、雌三醇(Estriol, E3)等性激素的中值分别为1.80, 0.24, 0.13, 0.15, 0.38和8.24nmol/g. p,p'-DDE暴露水平每增加1nmol/g,胎粪中AED、T和E3分别增加1.82(95%CI: 0.34, 3.29)、1.31(95%CI: 0.03, 2.60)和8.68(95%CI: 3.99, 13.4)nmol/g.对于男性新生儿, p,p'-DDE浓度每增加1nmol/g, E3增加9.12(95%CI: 3.11, 14.9)nmol/g;女性新生儿 Σ_{10} OCPs暴露水平每增加1nmol/g, E2/T值减少11.8(95%CI: -22.8, -0.84)nmol/g. p,p'-DDE暴露可能通过调节E3对男性新生儿的生长评分(BLZ)产生影响,其间接效应为0.73,中介效应百分比为25.3%. Σ_{10} OCPs暴露则可能通过调节E2/T对女性新生儿的头围评分(HCZ)产生影响,间接效应为-0.18,中介效应百分比为19.4%.孕期OCPs暴露可能通过调节新生儿性激素水平影响其出生体格评分变化.

关键词:有机氯农药; 孕期暴露; 胎粪; 性激素; 出生体格

中图分类号: X18 文献标识码: A 文章编号: 1000-6923(2025)04-2264-12

A preliminary study on the exposure of organochlorine pesticides in neonates and their association with hormone levels in Guangzhou. HE Ting^{1,2}, CAI Feng-shan², TANG Bin², YAN Xiao^{1,2}, LIAO Qi-long², QIN Rui-xing^{2,3,4}, MA Lu¹, XIE Chun¹, ZHENG Jing^{1,2*} (1.The Laboratory of Environmental Pollution Monitoring and Disease Control, Ministry of Education, School of Public Health, Guizhou Medical University, Guiyang 561113, China; 2.The Key Laboratory of Environmental Pollution Health Risk Assessment, Ministry of Ecology and Environment of the People's Republic of China, Research Center of Emerging Contaminants, South China Institute of Environmental Sciences, Ministry of Ecology and Environment, Guangzhou 510655, China; 3.State Key Laboratory of Organic Geochemistry, Guangdong Provincial Key Laboratory of Environmental Protection and Resources Utilization, Guangzhou Institute of Geochemistry, Chinese Academy of Sciences, Guangzhou 510640, China; 4.University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China). *China Environmental Science*, 2025,45(4): 2264-2275

Abstract: To investigate the impact of organochlorine pesticides (OCPs) exposure during pregnancy on neonatal sex hormone levels and birth physique, this study recruited 271 mother-infant pairs from Guangzhou and collected meconium samples within 24hours postpartum. The levels of ten OCPs and seven sex hormones in meconium were analyzed. The generalized linear model (GLM) was employed to explore the association between OCP exposure and birth physique scores. Additionally, the mediation effect model was utilized to assess the mediating role of sex hormones in the relationship between OCP exposure and birth physique scores. The results indicated that the predominant OCPs in neonatal meconium was p,p'-DDE, with concentration range of not detected (nd) to 0.25nmol/g (median 0.05nmol/g). The median levels of progesterone (P4), androstenedione (AED), testosterone (T), estrone (E1), estradiol (E2), and estriol (E3) in meconium were 1.80, 0.24, 0.13, 0.15, 0.38, and 8.24nmol/g respectively. For each unit increase in p,p'-DDE exposure level, AED, T, and E3 in meconium increased by 1.82 (95% CI: 0.34, 3.29), 1.31 (95% CI: 0.03, 2.60), and 211 (95% CI: 120, 302), respectively. In male newborns, for each unit increase in p,p'-DDE concentration was associated with an increase of 9.12 (95% CI: 3.11, 14.9) in E3 levels. Conversely, in female newborns, for each unit increase in Σ_{10} OCPs concentration resulted in a decrease of 11.8 (95% CI: -22.8, -0.84) in the E2/T ratio. Exposure to p,p'-DDE may influence the birth length-
收稿日期: 2024-10-14

基金项目: 环境污染与疾病监控教育部重点实验室开放项目(GMU-2024-HJZ-05);中央级公益性科研院所基本科研业务专项(PM-zx703-202406-177)

* 责任作者, 研究员, zhengjing@scies.org

Zscore (BLZ) in male neonates through the regulation of E3, with an indirect effect of 0.73 and a mediation effect percentage of 25.3%. Exposure to Σ_{10} OCPs may impact head circumference-Zscore (HCZ) in female neonates via regulating E2/T ratio, with an indirect effect of -0.18 and a mediation effect percentage of 19.4%. Exposure to OCPs during pregnancy may affect the changes in birth physique scores of neonates by regulating their sex hormone levels.

Key words: organochlorine pesticides; prenatal exposure; meconium; sex hormones; birth physical

近几十年来,我国经历了快速的发展阶段,化学工业产品和农药的大规模生产和使用导致环境中积累了大量污染物.有机氯农药(OCPs)曾广泛应用于农业和虫害控制领域,直至 1983 年我国禁止使用 OCPs 时,其历史累计产量已超 40 万 t^[1],占全球总产量的 20%~30%^[2].鉴于 OCPs 具有多种毒性且对生态环境存在负面影响,《关于持久性有机污染物的斯德哥尔摩公约》(2009 年)将包括对,对'-二氯二苯三氯乙烷(p,p'-DDT)在内的有机污染物列入持久性有机污染物名单,并在全球范围内禁止生产和使用^[3].然而由于 OCPs 具有高持久性和强生物蓄积性,其仍然存在于环境介质和人体中^[3-7].近年来,包括中国在内的许多地区人群中 OCPs 呈下降趋势^[8-9],但其代谢物对,对'-二氯二苯乙烯(DDE)在人体组织中半衰期约为 8.6 年^[10].OCPs 对人体健康有不利影响^[11],并且有诸多证据显示,OCPs 能够通过胎盘屏障,产生不良妊娠结果^[12]并引发早期生命阶段的毒性作用.OCPs 的孕期暴露及其对母婴敏感人群,尤其是新生儿健康的潜在危害已成为备受关注的公共卫生议题.

孕期及发育中的胎儿对环境污染物质尤为敏感,胎儿在此阶段接触有毒有害物质可能造成永久性的健康影响.即使在极低剂量下,OCPs 也能产生作用,干扰胎儿的性发育、生长和生殖等重要生命过程^[13].流行病学研究发现,产前暴露于 OCPs 可能增加儿童患代谢综合征的风险^[14],产前低剂量二氯二苯基三氯乙烷 (DDT) 暴露与胎儿体格发育存在关联,可能导致其头围、出生体重^[15]和出生身长降低^[16],进而影响新生儿的体格指标^[17-18];妊娠妇女接触 OCPs,可能会导致出生低体重婴儿的患病率增加^[12];脐带血清 p,p'-DDE 浓度与婴儿出生后 6 个月时的身体质量指数 (BMI) 评分降低有关^[19].其暴露影响存在性别差异^[20],内分泌干扰被认为是 OCPs 暴露导致这些不良反应的重要机制之一.OCPs 可能破坏胎儿的性激素水平稳态^[21-22],其与性激素之间的关联因性别而异.性激素属于类固醇激素,在妊娠进程和胎儿发育中发挥着关键作用,主要包括孕酮

(Progesterone,P4)、雄烯二酮 (Androstenedione, AED)、睾酮(Testosterone,T)、雌酮(Estrone,E1)、雌二醇(Estradiol,E2)、雌三醇(Estriol,E3)等.在人类妊娠过程中,孕激素和雌激素水平的升高有助于子宫内膜增厚,并抑制子宫收缩,防止流产,确保胎儿的正常发育^[23-24];雄激素则有助于调节孕期激素水平,维持孕期内分泌平衡,例如,在妊娠早期,雄激素中的 T 水平的增加可以作为 E2 合成的前体^[25].细胞实验研究显示,OCPs 可能会模拟激素的合成与分泌模式,激素受体可能是 OCPs 雌激素破坏作用的关键途径^[26].动物实验表明,OCPs 在各种组织中表现出激素活性,被认为是具有雌激素作用的内分泌干扰化学物质^[27].然而,目前研究对于 OCPs 与性激素水平之间的关联尚未达成一致意见.

研究显示,中国成年人血液中 p,p'-DDE 的累积水平依旧显著高于韩国、美国和日本^[8],但低于印度^[28].这主要是由于在发达国家中,部分 OCPs 的禁用时间更早,早期中国在 OCPs 的大量生产与使用方面情况更为严重,从而暴露程度更高^[8],而在印度 DDT 继续在疟疾等病媒控制领域使用^[29].从空间分布上看,工农业发展较快的华东地区(渤海湾和长三角)和华南地区(珠江三角洲)是主要污染区域^[30].作为 DDT 的主要代谢产物,广州市居民血清中的 p,p'-DDE 脂质含量甚至高达 740.97ng/g^[31].此外,在华南地区的母乳中检测到 DDT 含量处于较高水平,其中 p,p'-DDE 的平均浓度最高^[9];且在广州市新生儿中普遍检测到 p,p'-DDE,表明新生儿在孕期暴露于 OCPs,这对当地居民的健康构成了威胁^[32].胎粪是新生儿出生后的首次排便,它在妊娠第 12~13 周至出生期间逐渐积累,由水、脂质、蛋白质、胆汁酸、羊水残留物、酶和细菌等多种成分组成,能够反映新生儿在母体内长达 6~7 个月的暴露情况^[33-35].本研究共纳入了在广州市长期居住的 271 对母婴,在入院分娩时收集了健康新生儿的胎粪样本,检测其中 10 种 OCPs 和 7 种性激素含量,旨在评估胎儿 OCPs 的暴露情况及其对性激素水平的影响,并初步探讨新生儿性激素水平在 OCPs

暴露与出生体格关系的作用。

1 材料与方法

1.1 新生儿胎粪样品采集及母婴健康调查

1.1.1 胎粪样品采集 在 2019 年 12 月至 2020 年 5 月期间,于广州市中山大学附属第六医院产科征集住院生产的产妇作为志愿者。召集志愿者时首先咨询孕妇过往病史,排除存在恶性肿瘤疾病或其它原因导致异常妊娠的母婴志愿者,共采集了 271 例新生胎粪样品。胎粪在新生儿出生后 24h 内,从尿布表面采集了新生儿首次排出的胎粪样本,并将其置于已灭菌的粪便采集器中。运送至实验室后,保存于 -80°C 超低温冰箱中,以备后续检测分析。本研究获得中山大学附属第六医院医学伦理委员会的审核批准。医护人员详细告知志愿者本研究的目的及意义,并在她们签署知情同意书的情况下完成了样本采集工作。

1.1.2 问卷及病例调查 在采集样品的同时进行详细的问卷调查,获得每一位母亲志愿者的基本信息,主要包括个人信息(年龄、职业、身高、体重),孕期情况(是否被动吸烟、是否饮酒、饮用水来源、食用海产品次数),生育情况(胎次、分娩方式),患病史等信息,在胎儿分娩后,通过医院的医疗记录采集

新生儿出生指标(性别、胎龄、出生身长、出生体重、出生头围)。

1.2 胎粪样品中目标化合物的测定

1.2.1 仪器与材料 仪器:Agilent 7890B 气相色谱-三重四极杆串联质谱仪(GC-MS/MS,安捷伦,美国);AB SCIEX API 6500 三重四极杆质谱仪(AB SCIEX,LC-MS/MS,美国);DB-5HT 毛细管柱(15m \times 0.25mm,0.10 μm)、DB-5MS 毛细管柱(30m \times 0.25mm,0.25 μm)(安捷伦,美国);Poroshell 120EC-C18(100 \times 2.7mm,5 μm ,A)(安捷伦,美国);分析天平(安亭电子仪器厂,上海);涡旋振荡器(Scientific Industries,美国);2600TH 超声机(上海安谱实验科技,中国);DL 6000B 高速离心机(湘仪离心机仪器有限公司,中国);氮吹仪(Organomation,美国)。

耗材及试剂:2mL 和 1.5mL PP 离心管;2mL 透明进样瓶;内衬管,超纯水,碳 18(C18),异辛烷(ISO),正己烷(HEX),无水硫酸钠(Na_2SO_4),乙酸乙酯(EtAC),丙酮(ACE),乙腈(ACN),色谱纯甲醇(MeOH)均购自上海安谱实验科技有限公司(中国)。

标准品:OCPs 目标化合物标准品购自美国 AccuStandard 公司;性激素目标化合物标准品购自百灵威科技公司(J&K)和天津阿尔塔科技公司,目标化合物的基本信息见表 1。

表 1 目标化合物及内标标准信息

Table 1 Information of target compounds and internal standard standards

	中文名称	英文名称	缩写	CAS	分子式	分子量
有机氯农药	α -六六六	α -Hexachlorocyclohexane	α -HCH	319-84-6	$\text{C}_6\text{H}_6\text{Cl}_6$	291
	γ -六六六	γ -Hexachlorocyclohexane	γ -HCH	58-89-9	$\text{C}_6\text{H}_6\text{Cl}_6$	291
	β -六六六	β -Hexachlorocyclohexane	β -HCH	319-85-7	$\text{C}_6\text{H}_6\text{Cl}_6$	291
	δ -六六六	δ -Hexachlorocyclohexane	δ -HCH	319-86-8	$\text{C}_6\text{H}_6\text{Cl}_6$	291
	o,p'-滴滴伊	2,4'-Dichlorodiphenyldichloroethylene	o,p'-DDE	3424-82-6	$\text{C}_{14}\text{H}_8\text{Cl}_4$	318
	o,p'-滴滴滴	2,4'-Dichlorodiphenyldichloroethane	o,p'-DDD	53-19-0	$\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{Cl}_4$	320
	o,p'-滴滴涕	2,4'-Dichlorodiphenyltrichloroethane	o,p'-DDT	789-02-6	$\text{C}_{14}\text{H}_9\text{Cl}_5$	355
	p,p'-滴滴伊	4,4'-Dichlorodiphenyldichloroethylene	p,p'-DDE	72-55-9	$\text{C}_{14}\text{H}_8\text{Cl}_4$	318
	p,p'-滴滴滴	4,4'-Dichlorodiphenyldichloroethane	p,p'-DDD	72-54-8	$\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{Cl}_4$	320
	p,p'-滴滴涕	4,4'-Dichlorodiphenyltrichloroethane	p,p'-DDT	50-29-3	$\text{C}_{14}\text{H}_9\text{Cl}_5$	355
	内标化合物	六溴二苯醚	2,2',3,3',4,4'-hexabromodiphenyl ether	BDE128	182677-28-7	$\text{C}_{12}\text{H}_4\text{Br}_6\text{O}$
性激素	孕酮	progesterone	P4	57-83-0	$\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{O}_2$	315
	羟基孕酮	17-OH progesterone	17-OHP	68-79-1	$\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{O}_3$	331
	雄烯二酮	Androstenedione	AED	63-05-8	$\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{O}_2$	286
	睾酮	Testosterone	T	58-22-0	$\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{O}_2$	288
	雌酮	Estrone	E1	53-16-7	$\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_2$	270
	雌二醇	Estradiol	E2	50-28-2	$\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{O}_2$	272
	雌三醇	Estriol	E3	50-27-1	$\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{O}_3$	288

续表 1

	中文名称	英文名称	缩写	CAS	分子式	分子量
内标化合物	雌酮-d ₂	Estrone-d ₂	E1-d ₂	56588-58-0	C ₁₈ H ₂₂ O ₂	272
	雌二醇-d ₄	Estradiol-d ₄	E2-d ₄	66789-03-5	C ₁₈ H ₂₄ O ₂	276
	雌三醇-d ₂	Estriol-d ₂	E3-d ₂	53866-32-3	C ₁₈ H ₂₄ O ₃	290
	孕酮-d ₆	Progesterone-d ₆	P4-d ₆	15775-74-3	C ₂₁ H ₃₀ O ₂	324
	睾酮-d ₃	Testosterone-d ₃	T-d ₃	77546-39-5	C ₁₉ H ₂₈ O ₂	291

1.2.2 样品前处理 OCPs 分析:称取 25mg 胎粪湿重样品至 2mL 离心管中,加入适量的研磨球.向 2mL 离心管中加入 50 μ L 同位素内标(OCPs 内标质量浓度为 100ng/mL),并在 4 $^{\circ}$ C 冰箱中静置过夜.加入 500 μ L HEX、EtAc (1:1,V/V)混合溶液,均质 4min,超声处理 20min,然后以 10000r/min 离心 10min,提取上清液.重复该步骤 3 次,将所有上清液合并.将合并后的上清液转移至装有 20mg C18 和 20mg 无水硫酸钠的尖底离心管中进行净化,均质 1min,离心取上清液.最后氮吹至近干,加入 200 μ L 异辛烷复溶,转移至带有内衬管的进样瓶中,待 GC-MS/MS 检测.

性激素分析:称取 25mg 胎粪湿重样品至 2mL 离心管中,加入 MeOH、CAN、超纯水(2:2:1,V/V)的混合溶液 500 μ L(含同位素标记内标混合物)进行蛋白质沉淀和固液萃取.样品均质 4min,超声处理 5min(冰水浴).重复该步骤 3 次后,合并上清液,并在-40 $^{\circ}$ C 下静置 1h 以去除脂质.将样品在 4 $^{\circ}$ C 下以 12000r/min 离心 15min 后,取上清液转移至带有内衬管的进样瓶中,待 LC-MS/MS 检测.

1.2.3 上机检测 OCPs 使用安捷伦 7890B GC-MS/MS 进行分析,在电子轰击源(EI)下,通过多反应监测模式(MRM)进行定量分析,使用 DB-5MS 毛细管色谱柱(30m \times 0.25mm,0.25 μ m)分离目标化合物.载气采用高纯氦气,流速设置为 1mL/min,离子源、四级杆和进样口温度分别设置为 230,150 和 290 $^{\circ}$ C.升温程序设为:初始温度 100 $^{\circ}$ C,平衡 1min,以 20 $^{\circ}$ C/min 升温至 180 $^{\circ}$ C,保持 5min,最后以 20 $^{\circ}$ C/min 升温至 310 $^{\circ}$ C,保持 3min.采用无分流进样,进样量为 1 μ L.

性激素分析采用 AB SCIEX API 6500 三重四极杆质谱仪进行分析,采用电喷雾电离源(ESI),在 MRM 模式下进行正、负离子监测,色谱柱使用 Poroshell 120EC-C18 (100 \times 2.7mm,5 μ m,Agilent) 进行分离,流动相为 0.2mol/L 氟化铵水溶液(A)和 0.2mol/L 氟化铵甲醇溶液(B),总洗脱时间 9min,流速为 0.35mL/min,进样量 5 μ L,柱温 40 $^{\circ}$ C.梯度洗脱程

序为 :0~2min,20% B;2~7min,100% B;7.0~7.1min,100% B;7.1~9min,50% B.目标化合物及内标的质谱信息见表 2.

表 2 目标化合物及内标的质谱信息

Table 2 Mass spectrometric information of target compounds and internal standards

化合物	初级离子	次级离子	保留时间	碰撞能	检测仪器
	(m/z)	(m/z)			
有机氯 农药	a-HCH	217	181	7.59	GC- MS/MS
	b-HCH	217	181	8.45	
	g-HCH	217	181	8.72	
	y-HCH	217	181	9.77	
	o,p'-DDD	235	165	12.6	
	o,p'-DDE	246	176	12.7	
	p,p'-DDD	235	165	13.1	
	p,p'-DDE	246	176	13.2	
	p,p'-DDT	235	165	13.3	
	o,p'-DDT	235	165	13.3	
内标化合物	BDE128	404	325	16.5	LC- MS/MS
P4	315	109/97	5.28	30/27	
17-OHP	331	109/97	4.86	30/28	
T	289	109/97	4.87	32/26	
AED	287	109/97	4.97	30/27	
E1	269	145/143	4.76	-47/-71	
E2	271	145/183	4.70	-47/-49	
E3	287	171/145	4.19	-45/-50	
E1-d ₂	271	145/159	4.71	-47/-71	
E2-d ₄	275	147/187	4.68	-47/-49	
E3-d ₂	289	173/147	4.17	-45/-50	
P4-d ₆	325	306	5.22	19	
T-d ₃	292	96.9/109	4.86	32/26	

1.2.4 质量控制与质量保证 方法回收率通过基质加标实验进行计算.加标设置方式为:在基质样品中加入 10ng 的 OCPs 和 100ng 性激素目标化合物.在胎粪基质加标样本中,目标化合物的平均回收率 60%~120%,相对标准差(RSD)均小于 20%.为确保仪器检测方法的质量控制,每 20 个样品注入一次标准溶液;为监测仪器的质量,每 10 个样品注入一次程序空白以评估潜在的污染情况.各目标化合物采用不少于 5 个点的校正曲线进行定量分析,标准曲线回

归方程相关性系数 r 应 ≥ 0.995 .方法定量限 (LOQ) 定义为空白样品中目标化合物浓度均值的标准偏差的 3 倍;对于在空白样品中未检测到的分析物, LOQ 定义为信噪比为 10($S/N=10$,见表 3).

表 3 基质样品目标化合物的加标回收率
Table 3 The spiked recovery rate of target compounds in matrix samples

化合物	简称	基质加标		定量限(nmol/g)
		回收率(%)	相对标准差(%)	
有机氯农药	a-HCH	72.3	8.87	0.01
	b-HCH	76.6	14.7	0.05
	g-HCH	72.7	6.62	0.02
	y-HCH	64.6	1.33	0.09
	o,p'-DDD	120	8.83	0.01
	o,p'-DDE	103	15.2	0.01
	p,p'-DDD	99.6	11.9	0.01
	p,p'-DDE	102	2.72	0.01
	p,p'-DDT	97.8	12.7	0.01
	o,p'-DDT	72.8	6.55	0.11
性激素	P4	104	1.46	0.26
	17-OHP	95.6	1.46	0.15
	AED	115	15.9	0.21
	T	109	5.55	0.06
	E1	104	8.21	0.07
	E2	112	14.3	0.01
	E3	97.4	2.49	0.02

1.2.5 统计分析 对于研究对象基本特征描述,连续变量服从正态分布用均数 \pm 标准差($\bar{X} \pm S$)描述,非正态分布变量采用中位数(M)和四分位数(P_{25}, P_{75})描述;分类变量则以频率(%)的形式描述.检出率大于 50%的 OCPs 被纳入后续统计分析,其他检出率低于 50%的 OCPs,以 Σ_{10} OCPs 纳入统计分析.采用 Mann-Whitney U 检验(两组)和 Kruskal-Wallis H 检验(多组)比较不同人口学特征组 OCPs 暴露水平;采用 Spearman 秩相关分析计算胎粪性激素间的相关系数(r),置信水平 $\alpha=0.05$,置信区间(CI)取 95%.本研究采用 INTERGROWTH-21st Project 新生儿体型计算器,对出生大小指标进行胎龄 Z 标准化,计算出生体长- Z 评分(BLZ)、出生体重- Z 评分(BWZ)和出生头围- Z 评分(HCZ).

采用广义线性模型(GLM)评估单一 OCPs 暴露与胎粪性激素及出生体格评分之间的关联.以 OCPs 暴露水平作为自变量,性激素和新生儿体格评分作为因变量,同时,母婴人口学特征作为控制变量纳入模型中;包括产妇孕前 BMI (连续变量, kg/m^2),孕期

增重(连续变量, kg),产妇年龄(连续变量,岁),职业(分类变量),胎次(初产妇或经产妇),被动吸烟(是或否),孕期每周食用海产品次数(1~3 次或 3 次以上),饮用水来源(自来水或纯净水),分娩方式(阴道分娩或剖腹产)和婴儿性别.模型用回归系数 β 值及 95% CI 描述 OCPs 暴露水平的剂量-反应关系.

为了进一步评估胎粪性激素在孕期 OCPs 暴露对新生儿体格评分影响的中介作用,采用中介效应模型分析 OCPs 暴露是否通过介导性激素水平引起新生儿出生体格评分变化.该模型通过建立暴露变量(OCPs)-中间变量(性激素)模型和暴露变量(OCPs)-结果(出生体格大小)模型,计算中介效应和总效应.利用 IBM SPSS 26 软件 Process 插件进行中介分析(model=4,bootstrap=5000)^[36].进行中介分析的筛选条件如下:(1)暴露因素与中介因素间的关联具有统计学意义;(2)中介因素与结局因素的关联具有统计学意义;(3)暴露因素与结局因素的关联具有统计学意义;(4)暴露因素、中介因素及结局因素之三者的关联具有生理学基础^[37].

2 结果与讨论

2.1 母婴人口学特征及胎儿 OCPs 暴露特征

母婴人口学特征见表 4,孕妇的平均年龄为(30 ± 4.5)岁,孕前 BMI 为(21.0 ± 2.90) kg/m^2 ,大多数孕妇的年龄在 26~34 岁之间,占 72.7%;65.7%的孕妇保持正常孕前体重.产妇在孕期的平均增重为(13.1 ± 5.65) kg ;初产妇占 57.6%,约 50.2%的产妇职业为单位职员,57.2%的产妇选择自然分娩,27.7%的产妇在孕期接触被动吸烟,每周食用 1~3 次海产品的产妇占 76.8%,60%的产妇饮用水来源为非纯净水,50%的产妇受过高等教育.新生儿的平均出生胎龄为(271 ± 11) d,男性新生儿占 56.5%.根据人口学特征进行分组后发现,饮用自来水的产妇其新生儿胎粪中 p,p'-DDE 浓度水平高于纯净水($P < 0.05$).研究表明,饮用水中有机污染物的污染水平依次为:水库水>自来水>桶装水>地下水>瓶装矿泉水,不同饮用水来源中污染物水平和成分存在差异^[38].此外,自来水中农药的总浓度高于瓶装水,且在瓶装水中检测到的农药种类较少,饮用瓶装水作为主要的日常饮用水可能是人们避免农药潜在健康风险更好的选择^[39].

本研究中,胎粪样品中只有 p,p'-DDE 的检出率超过 50%,其浓度范围为 nd~0.25nmol/g(中值 0.05nmol/g).对比不同地区和国家新生儿胎粪中 p,p'-DDE 的水平发现,本研究胎粪中 p,p'-DDE 的浓

度与澳大利亚(0.06nmol/g)相似^[40],但高于韩国(0.04nmol/g)^[34],台州路桥(浙江)(0.04nmol/g),杭州(浙江)(0.03nmol/g)和台州平桥(浙江)(0.03nmol/g)地区新生儿胎粪浓度^[41].

表 4 母婴人口学特征及分组 OCPs 分布(n=271)

Table 4 Maternal and infant demographic characteristics and distribution of grouped OCPs (n=271)

母婴人口学特征			胎粪中主要 OCPs 按人口学特征分组浓度 (nmol/g)				
特征指标	均值±标准差	频率(%)	p,p'-DDE 中值 (P ₂₅ ,P ₇₅)	P	Σ ₁₀ OCPs 中值 (P ₂₅ , P ₇₅)	P	
年龄	≤25	28 (10.3)	0.04 (0.02, 0.11)	0.40	0.07 (0.03, 0.4)	0.14	
	26~34	30 ± 4.50	197 (72.7)		0.04 (0.03, 0.08)		0.07 (0.03, 0.2)
	≥35		46 (17)		0.05(0.03, 0.11)		0.10 (0.03, 0.37)
孕前 BMI(kg/m ²)	<18.5	43 (15.9)	0.04(0.03, 0.06)	0.31	0.05(0.03,0.21)	0.67	
	18.5~23.9	21 ± 2.90	178 (65.7)		0.04 (0.03, 0.09)		0.07 (0.03, 0.18)
	≥24		34 (12.6)		0.05 (0.03, 0.11)		0.09(0.03, 0.23)
孕期增重(kg)	13 ± 5.65						
胎次	初产妇	156 (57.6)	0.04 (0.03, 0.08)	0.64	0.07 (0.03, 0.18)	0.52	
	经产妇	108 (39.9)	0.05 (0.03, 0.10)		0.07 (0.03, 0.27)		
胎龄	<37(未足月)	29 (10.7)	0.03 (0.02, 0.07)	0.36	0.06 (0.03, 0.39)	0.87	
	≥37(足月)	237 (87.5)	0.04 (0.03, 0.09)		0.07 (0.03, 0.18)		
职业	单位职员	136 (50.2)	0.04 (0.03, 0.09)	0.87	0.07 (0.03, 0.23)	0.92	
	产业工人	18 (6.64)	0.04 (0.03, 0.09)		0.06 (0.03, 0.13)		
	服务业人员	30 (11.1)	0.04 (0.02, 0.09)		0.06 (0.03, 0.38)		
	其它	83 (30.6)	0.05 (0.03, 0.10)		0.07 (0.03, 0.18)		
分娩方式	自然产	155 (57.2)	0.05 (0.03, 0.09)	0.71	0.07 (0.03, 0.18)	0.78	
	剖宫产	112 (41.3)	0.04 (0.03, 0.09)		0.06 (0.03, 0.28)		
孕期被动吸烟	是	75 (27.7)	0.05 (0.03, 0.09)	0.13	0.07 (0.04, 0.25)	0.43	
	否	173 (63.8)	0.04 (0.03, 0.09)		0.07 (0.03, 0.20)		
孕期饮酒	是	6 (2.21)	0.02 (0.00, 0.06)	0.10	0.06 (0.01, 0.30)	0.52	
	否	173 (63.8)	0.04 (0.03, 0.08)		0.07 (0.03, 0.19)		
孕期每周食用水产品次数	1~3次	208 (76.8)	0.04 (0.03, 0.09)	0.82	0.07 (0.03, 0.21)	0.54	
	3次以上	32 (11.8)	0.04 (0.03, 0.09)		0.06 (0.03, 0.17)		
饮用水来源	自来水	168 (62)	0.04 (0.03, 0.14)	<0.01	0.07 (0.03, 0.24)	0.15	
	纯净水	82 (30.3)	0.03 (0.02, 0.07)		0.06 (0.03, 0.17)		
	其他	22(8.1)					
受教育水平	大专及以下	143 (52.8)	0.04 (0.02, 0.07)	0.94	0.07 (0.03, 0.23)	0.52	
	本科及以上	111 (50)	0.04 (0.02, 0.08)		0.08 (0.03, 0.16)		
新生儿出生指标							
性别	男	153 (56.5)	0.04 (0.02, 0.13)	0.32	0.07 (0.03, 0.22)	0.58	
	女	104 (38.4)	0.05 (0.03, 0.08)		0.07 (0.03, 0.18)		
胎龄	271 ± 11.0						
出生体重 (kg)	3.10 ± 0.44						
出生体长 (cm)	49.1 ± 2.29						
出生头围 (cm)	32.5 ± 2.57						

注: P₂₅,P₇₅分别代表第25和第75分位数.

2.2 孕期胎儿胎粪中性激素的分布和组成

新生儿胎粪中性激素的浓度分布情况如表 5 所示.本研究胎粪样本中 17-OHP 检出率低于 50%,因此未对其进行统计分析.总人群胎粪性激素中位值含量由高到低依次为 E3(8.24nmol/g)>P4 (1.80nmol/

g)>E2 (0.38nmol/g)>AED (0.24nmol/g)>E1(0.15nmol/g)>T(0.13nmol/g).男性新生儿的 E2 及 E2/T 水平低于女性新生儿(P<0.05),研究表明,E2/T 比值可以反映 CYP19A1 酶的活性,其比值的增加和减少分别指示酶活性的上调和下调,从而反映雄激素与雌激素之

间的平衡变化^[42-43].性激素的结构式及合成途径及其激素之间的相关性见图 1.胎粪性激素间 Spearman 秩相关系数范围为-0.12~0.54,其中雌激素 E1 与 E3 的相关性最强($r=0.54, P<0.05$),其次是雄激素 T 与 AED 的相关性($r=0.51, P<0.05$).

通过纳入所有人口学特征指标,采用 GLM 初步筛选与性激素水平相关的主要因素,具有统计学意义的结果如表 6 所示.产妇产前 BMI、饮用水来源、孕期饮酒和孕期增重均可能影响后代胎粪中性激素水平,因此在后续 GLM 分析中均纳入人口学特征参数以调整胎儿 OCPs 暴露与胎粪性激素水平和出生体格评分的剂量-反应关系.

表 5 新生儿胎粪中性激素的浓度水平(nmol/g, n=271)
Table 5 Concentration levels of sex hormones in neonatal meconium (nmol/g, n = 271)

性激素	检出率 (%)	性激素浓度(中值, P ₂₅ , P ₇₅)			P
		总体新生儿	男性新生儿	女性新生儿	
P4	99.3	1.8 (0.47, 3.85)	1.94 (0.34, 4.04)	1.46 (0.53, 3.42)	0.44
17-OHP	17.7	nd	nd	nd	
AED	99.0	0.24 (0.10, 0.62)	0.27 (0.10, 0.72)	0.21 (0.11, 0.49)	0.19
T	86.0	0.13 (0.05, 0.25)	0.14 (0.05, 0.27)	0.11 (0.03, 0.25)	0.15
E1	95.2	0.15 (0.10, 0.26)	0.16 (0.10, 0.30)	0.15 (0.10, 0.23)	0.78
E2	95.9	0.38 (0.19, 0.61)	0.34 (0.18, 0.59)	0.50 (0.23, 0.64)	<0.01
E3	95.2	8.24 (1.45, 37.2)	8.18 (0.80, 40.0)	7.83 (2.08, 26.5)	0.83
E2/T	/	1.71 (0.43, 3.66)	1.26 (0.38, 3.11)	2.12 (0.45, 4.19)	<0.01

注:nd.未检出;P₂₅,P₇₅分别代表第25和第75分位数.

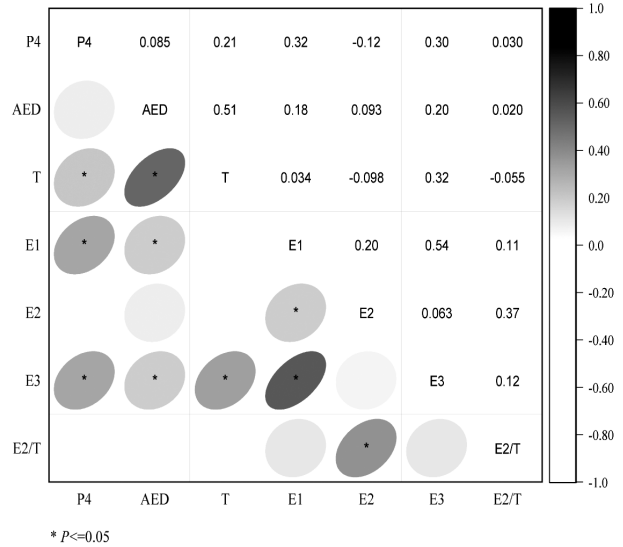
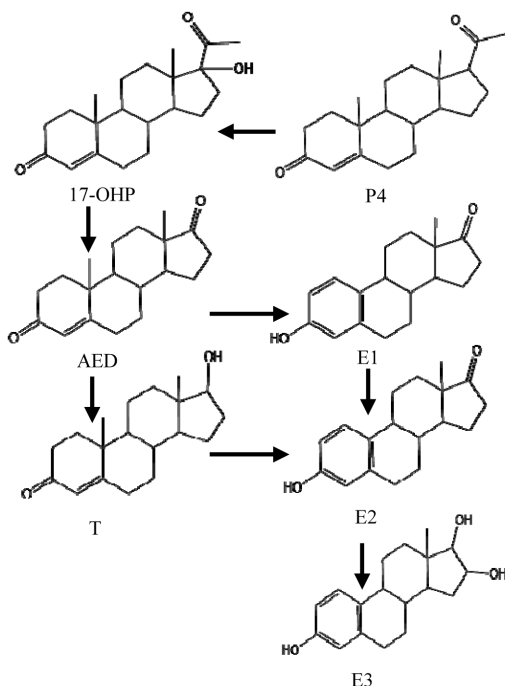


图 1 性激素的合成途径及其之间的相关性分析
Fig.1 The synthesis pathways of sex hormones and the correlations among them

表 6 影响新生儿胎粪中性激素含量的广义线性回归模型 (n=271)

Table 6 GLM for factors influencing the content of sex hormones in neonatal meconium (n=271)

性激素	影响因素	标准化系数	P
		β (95%CI)	
AED	孕前 BMI	0.05 (0.01, 0.08)	<0.01
T	饮用水来源(自来水)	-0.24 (-0.42, -0.07)	<0.01
E1	职业(产业工人)	-0.24 (-0.46, -0.01)	0.04
E2	孕期饮酒(是)	-0.62 (-1.02, -0.22)	<0.01
E2/T	孕期增重	-0.3 2(-0.61, -0.02)	0.03

2.3 OCPs 暴露与新生儿出生体格评分的关联

如图 2 所示,对于总体新生儿而言,胎粪中 Σ_{10} OCPs 浓度每增加 1nmol/g,BWZ 减少 0.11 (95%CI: -0.18, -0.04);HCZ 减少 0.17 (95%CI:-0.26, -0.08);按新生儿性别分层,胎粪中 p,p'-DDE 浓度每增加 1nmol/g,男性新生儿 BLZ 增加 3.29 (95%CI: 0.67,5.92),胎粪中 Σ_{10} OCPs 浓度每增加 1nmol/g,男性新生儿 BWZ 和 HCZ 分别减少 0.10 (95%CI:-0.20, -0.01)和 0.16 (95%CI:-0.28,-0.05);胎粪中 Σ_{10} OCPs 浓度每增加 1nmol/g,女性新生儿 BWZ 和 HCZ 分别减少 0.21 (95%CI:-0.43,-0.08) 和 0.28 (95%CI:-0.44, -0.12).

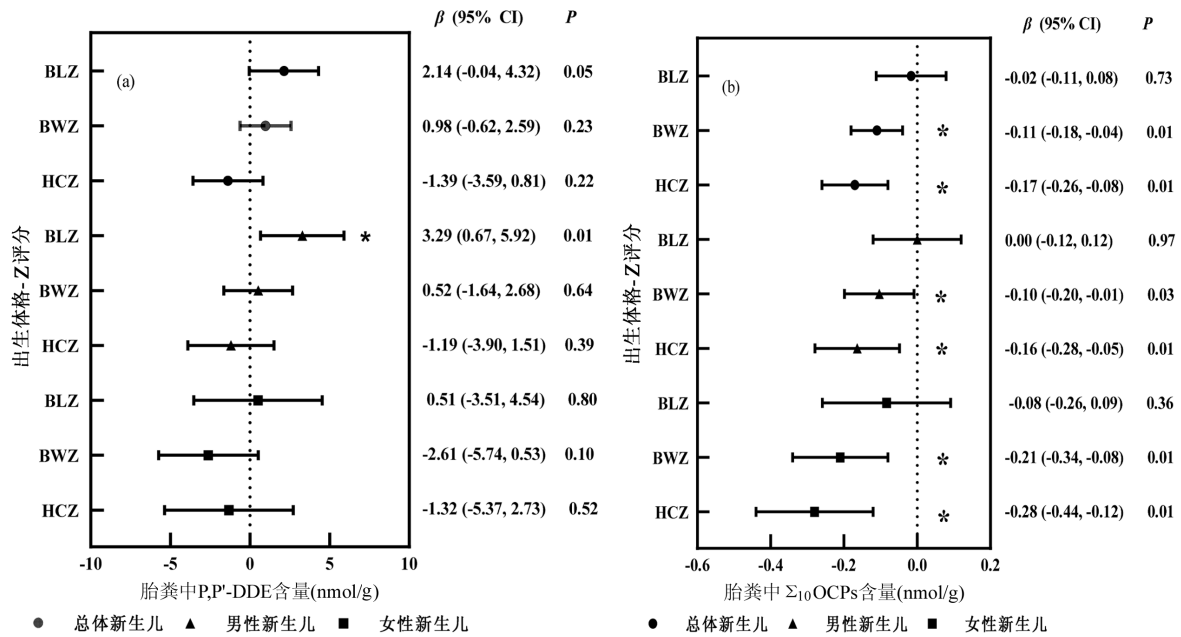


图 2 OCPs 暴露与新生儿出生体格评分的广义线性回归模型结果(n=271)

Fig.2 Results of the GLM for the association between OCPs exposure and neonatal birth physical condition scores (n=271)

BLZ: 身高评分, BWZ: 体重评分, HCZ: 头围评分. (a)和(b)分别代表 p,p'-DDE 和 Σ_{10} OCPs 与出生体格评分的关联; *P<0.05

2.4 OCPs 暴露与胎粪性激素水平的关联

如表 7 所示,对于总体新生儿而言,p,p'-DDE 浓度每增加 1nmol/g,E2/T 减少 23nmol/g (95%CI: -44, -1.95),而 AED、T 和 E3 分别增加 1.82nmol/g (95%CI: 0.34,3.29)、1.31nmol/g (95%CI:0.03,2.60)和 8.68nmol/g (95%CI:3.99,13.38).对于男性新生儿, p,p'-DDE 浓度

每增加 1nmol/g,E3 增加 9.12nmol/g (95%CI:3.11,14.9); 对于女性新生儿,p,p'-DDE 浓度每增加 1nmol/g,AED 增加 2.91nmol/g (95%CI: 0.45,5.36).此外,对于女性新生儿,当 Σ_{10} OCPs 浓度每增加 1nmol/g,E2 和 E2/T 分别减少 0.25nmol/g (95%CI:-0.46,-0.04) 和 11.8nmol/g (95%CI:-22.8, -0.84).

表 7 OCPs 暴露与胎粪性激素的广义线性回归模型结果(n= 271)

Table 7 Results of the GLM for the association between OCPs exposure and sex hormones in meconium (n=271)

性激素	总体新生儿	P	男性新生儿	P	女性新生儿	P
	β (95%CI)		β (95%CI)		β (95%CI)	
p,p'-DDE						
P4	8.91 (-2.85, 20.68)	0.14	10.3 (-4.41, 25)	0.17	5.03 (-15.7, 25.7)	0.63
AED	1.82 (0.34, 3.29)	0.02	1.43 (-0.43, 3.29)	0.30	2.91 (0.45, 5.36)	0.02
T	1.31 (0.03, 2.60)	0.04	1.30 (-0.73, 3.33)	0.21	0.01 (-1.01, 1.03)	0.99
E1	0.55 (-0.98, 2.08)	0.48	0.88 (-1.65, 3.41)	0.50	1.37 (0.49, 2.24)	<0.01
E2	-0.82 (-1.90, 0.26)	0.14	-0.46 (-2.12, 1.20)	0.59	-0.49 (-1.52, 0.53)	0.35
E3	8.68 (3.99, 13.4)	<0.01	9.12 (3.11, 14.9)	<0.01	9.70 (2.18, 17.2)	0.11
E2/T	-23 (-44, -1.95)	0.03	-17.8 (-40.2, 4.68)	0.12	-12.3 (-55.0, 30.3)	0.57
Σ_{10} OCPs						
P4	0.46 (-1.28, 2.20)	0.61	-0.44 (-2.31, 1.43)	0.64	3.23 (-1.36, 7.83)	0.17
AED	0.06 (-0.17, 0.29)	0.61	0.02 (-0.22, 0.25)	0.88	0.59 (-0.03, 1.21)	0.06
T	0.04 (-0.15, 0.22)	0.71	0.06 (-0.20, 0.31)	0.67	-0.05 (-0.28, 0.18)	0.68
E1	0.00 (-0.22, 0.22)	0.99	0.02 (-0.29, 0.34)	0.89	0.12 (-0.08, 0.32)	0.24
E2	-0.07 (-0.23, 0.09)	0.39	-0.02 (-0.23, 0.19)	0.87	-0.25 (-0.46, -0.04)	0.02
E3	0.46 (-0.25, 1.18)	0.96	0.32 (-0.46, 1.09)	0.42	1.77 (-0.02, 3.57)	0.53
E2/T	-0.92 (-3.96, 2.12)	0.55	0.37 (-2.34, 3.08)	0.79	-11.8 (-22.8, -0.84)	0.03

2.5 胎粪中性激素水平与新生儿出生体格评分的关联

如图 3 所示,对于总体新生儿而言,E3 浓度每增加 1nmol/g,BLZ 增加 0.11 (95%CI:0.03,0.18),T 水平

每增加 1nmol/g, BLZ 增加 0.32 (95%CI:0.04,0.60). 相比之下 E2 水平每增加 1nmol/g, HCZ 减少-0.50 (95%CI:-0.88,-0.13); 对于男性新生儿, E2 水平每增加 1nmol/g, BLZ、BWZ、HCZ 分别减少-0.52

(95%CI:-0.92,-0.11)、-0.39 (95%CI:-0.71,-0.07)、-0.75 (95%CI:-1.14,-0.36); 对于女性新生儿, E2/T 浓度每增加 1nmol/g, 女性新生儿 HCZ 减少-0.04 (95%CI:-0.07,-0.01).

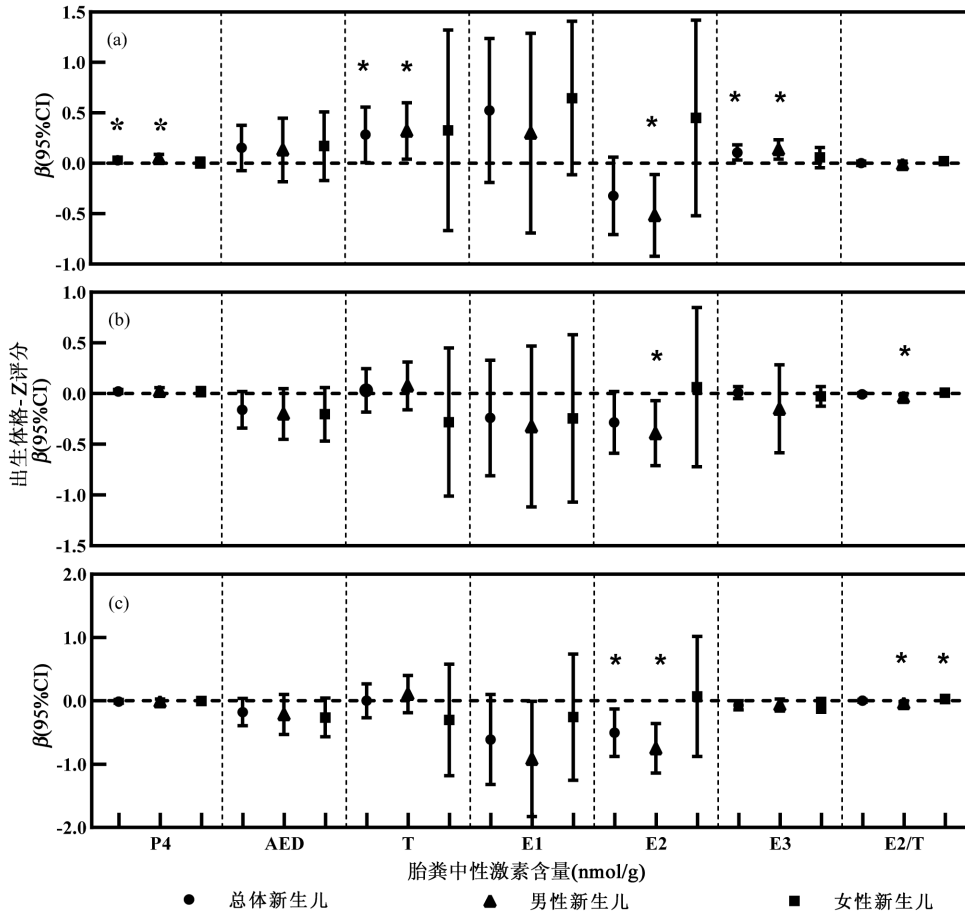


图3 胎粪中性激素与新生儿出生体格评分的广义线性回归模型结果(n=271)

Fig.3 Results of Generalized Linear Model (GLM) for sex hormones in meconium and neonatal physical examination scores at birth (n=271)

(a)、(b)和(c)分别代表性激素与 BLZ、BWZ 和 HCZ 的关联.*P<0.05

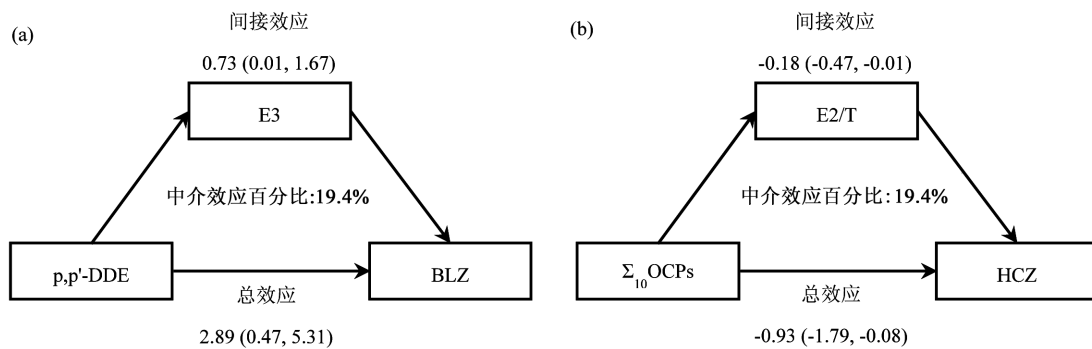


图4 胎粪性激素在 OCPs 暴露与新生儿体格评分关联中的中介效应

Fig.4 The mediating effect of sex hormones in meconium on the association between OCPs exposure and neonatal physical condition scores

(a) 男性新生儿 BLZ, (b) 女性新生儿 HCZ

2.6 胎粪性激素在 OCPs 暴露与新生儿出生体格评分关联中的中介作用

根据 OCPs 和胎粪性激素与新生儿出生体格 Z 评分的关联结果,筛选出符合条件的通路并进行了中介效应分析,中介路径如图 4 所示。 p,p' -DDE 暴露通过调节中介变量 E3 对男性新生儿的 BLZ 产生了正向的间接影响,间接效应为 0.73,在 p,p' -DDE 暴露对男性新生儿 BLZ 影响的总效应中,有 25.3%是通过调节中介变量 E3 实现。 Σ_{10} OCPs 暴露通过调节 E2/T 对女性新生儿的 HCZ 产生了负向的间接影响,间接效应为-0.18,在 Σ_{10} OCPs 暴露对女性新生儿 HCZ 的总效应中,有 19.4%是通过调节中介变量 E2/T 来实现的。

研究表明大多数 OCPs 对激素受体具有亲和力,包括雄激素受体、雌激素受体或芳烃受体^[44-45],因此,OCPs 可以模拟或阻断天然激素的作用,干扰激素的合成、运输、代谢和排泄^[46-47],这一现象在男性中表现得更为明显^[48]。本研究中 p,p' -DDE 与雌激素和雄激素呈正相关,表明孕期暴露于 OCPs 对胎儿性激素水平的具有干扰作用。 p,p' -DDE 具有稍弱的雌激素活性及抗雄激素活性^[37],由于雄激素水平的升高可能是由 p,p' -DDE 阻断 AR 引起的^[48-49],结合本研究中 Σ_{10} OCPs 与女性新生儿的 E2/T 值呈负相关,提示 p,p' -DDE 孕期暴露与体内 CYP19A1 酶活性的效应关系具有性别差异。现有的流行病学研究尚未就 OCPs 暴露对性激素的具体影响达成一致结论^[50]。在不同地区的多项研究中,OCPs 暴露对性激素的影响呈现出不同的结果:例如,于 DDT 或 DDE 的男性的 T 水平显著升高^[49],产前 OCPs 暴露可观察到新生儿 E2 水平增加^[51];日本北海道一项产前孕妇 OCPs 暴露和脐血类固醇激素相关性的研究显示, p,p' -DDE 与雄激素和 E2/T 的比例呈正相关^[42]。丹麦的另一项研究发现宫内暴露于 p,p' -DDE 与男性生殖激素水平没有统计学意义相关^[52]。目前尚未发现研究关注 OCPs 暴露对胎粪性激素水平的影响。尽管如此,本研究表明,胎粪或许是一种较有潜力的非侵入性方式用于监测 OCPs 暴露情况。

孕期性激素稳态对维持母婴健康具有重要的作用。孕期胎盘触发母体和胎儿的下丘脑-垂体-性腺轴,以此调节母体和胎儿的生理机能。性激素是通

过一系列逐步的酶促反应从母体和胎儿的胆固醇中衍生出来的,它能够维持妊娠并参与胎儿发育轨迹^[53]。因此,在孕期任何阶段偏离正常性激素合成和信号传导都可能对母婴健康产生持久影响^[54]。新生儿的体格测量和激素稳态是识别新生儿生长障碍和疾病风险的重要依据^[12]。本研究对 OCPs 暴露与新生儿出生体格评分关联中性激素的中介作用进行了探索,结果表明男性新生儿出生体格更容易受到性激素水平影响,并且 E3 可能在 OCPs 对新生儿出生头围评分的影响中起到中介作用。然而,OCPs 的内分泌干扰功能并非仅限于 E3,目前尚不能确定 OCPs 是否会干扰类固醇激素代谢的路径及上下游生理过程,进而损害胎儿的生长发育。孕期是新生儿污染物暴露的敏感窗口期,容易引发生命早期的毒性作用。鉴于 OCPs 可能对新生儿产生影响,了解其环境来源显得十分重要。研究表明,OCPs 在环境中可以吸附在悬浮颗粒或沉积物上,并在特定条件下重新释放回水体。华南地区一些水源地的几乎所有水样中都检测到了多种 OCPs^[55-56],提示母亲饮用自来水或许是新生儿接触 OCPs 的一个潜在来源^[57],考虑到 OCPs 长期暴露可能带来的危害,仍然有必要继续严格控制并尽可能消除环境中的 OCPs 暴露。

3 结论

3.1 广州市新生儿普遍暴露于 p,p' -DDE。母亲孕期饮用水来源可能是新生儿 OCPs 暴露的一个潜在的影响因素。

3.2 OCPs 与 E2/T 值呈负相关,与性激素水平呈现正相关,表明 OCPs 暴露可能影响新生儿性激素水平。

3.3 胎粪性激素在孕期 OCPs 暴露与新生儿出生体格评分的关联之间存在中介作用,提示 OCPs 可能通过改变胎儿性激素水平影响新生儿出生结局。

参考文献:

- [1] Li C, Cheng Y, Tang Q, et al. The association between prenatal exposure to organochlorine pesticides and thyroid hormone levels in newborns in Yancheng, China [J]. *Environmental Research*, 2014,129: 47-51.
- [2] Zhang G, Parker A, House A, et al. Sedimentary records of DDT and HCH in the Pearl River Delta, South China [J]. *Environmental Science*

- & Technology, 2002,36(17):3671–3677.
- [3] Dewan P, Jain V, Gupta P, et al. Organochlorine pesticide residues in maternal blood, cord blood, placenta, and breastmilk and their relation to birth size [J]. *Chemosphere*, 2013,90(5):1704–1710.
- [4] Li Q F, Lu Y L, Wang P, et al. Distribution, source, and risk of organochlorine pesticides (OCPs) and polychlorinated biphenyls (PCBs) in urban and rural soils around the Yellow and Bohai Seas, China [J]. *Environmental Pollution*, 2018,239:233–241.
- [5] Yin S J, Sun Y, Yu J H, et al. Prenatal exposure to organochlorine pesticides is associated with increased risk for neural tube defects [J]. *Science of the Total Environment*, 2021,770:145284.
- [6] Hellar–Kihampa H, De Wael K, Lugwisha E, et al. Spatial monitoring of organohalogen compounds in surface water and sediments of a rural–urban river basin in Tanzania [J]. *Science of the Total Environment*, 2013,447:186–197.
- [7] Peng F J, Hardy E M, Mezzache S, et al. Exposure to multiclass pesticides among female adult population in two Chinese cities revealed by hair analysis [J]. *Environment International*, 2020,138:105633.
- [8] Koureas M, Rousou X, Haftiki H, et al. Spatial and temporal distribution of p,p'-DDE (1dichloro 2,2bis(p chlorophenyl) ethylene) blood levels across the globe. A systematic review and meta-analysis [J]. *Science of the Total Environment*, 2019,686:440–451.
- [9] Hu L Q, Luo D, Wang L M, et al. Levels and profiles of persistent organic pollutants in breast milk in China and their potential health risks to breastfed infants: A review [J]. *Science of the Total Environment*, 2021,753:142028.
- [10] Cao X, Tan Q, Wang M, et al. Cross-sectional and longitudinal associations of dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT) metabolites exposure with lung function alternation in the Chinese general adults [J]. *Science of The Total Environment*, 2023,905:167229.
- [11] Lee H, Ko E, Shin S, et al. Differential mitochondrial dysregulation by exposure to individual organochlorine pesticides (OCPs) and their mixture in zebrafish embryos [J]. *Environmental Pollution*, 2021,277:115904.
- [12] Anand M, Taneja A. Organochlorine pesticides residue in placenta and their influence on anthropometric measures of infants [J]. *Environmental Research*, 2020,182:109106.
- [13] Qi S Y, Xu X L, Ma W Z, et al. Effects of organochlorine pesticide residues in maternal body on infants [J]. *Frontiers in Endocrinology*, 2022,13:890307.
- [14] Gueil–Oumrait N, Stratakis N, Maitre L, et al. Prenatal exposure to chemical mixtures and metabolic syndrome risk in children [J]. *JAMA Network Open*, 2024,7(5):12040.
- [15] Alvarez–Silvares E, Rubio–Cid P, González–Gómez X, et al. Determination of organic pollutants in meconium and its relationship with fetal growth. Case control study in Northwestern Spain [J]. *Journal of Perinatal Medicine*, 2021,49(7):884–896.
- [16] Al–Saleh I, Al–Doush I, Alsabbaheen A, et al. Levels of DDT and its metabolites in placenta, maternal and cord blood and their potential influence on neonatal anthropometric measures [J]. *Science of the Total Environment*, 2012,416:62–74.
- [17] Ruis M, Hoffman K, Stapleton H M. Brominated flame retardants and legacy organochlorines in archived human placenta samples: Sex differences, temporal analysis and associations with infant birth weight [J]. *Chemosphere*, 2023,322:138170.
- [18] Ouidir M, Louis G B M, Kanner J, et al. Association of maternal exposure to persistent organic pollutants in early pregnancy with fetal growth [J]. *JAMA Pediatrics*, 2020,174(2):149–161.
- [19] Yang C H, Fang J, Sun X J, et al. Prenatal exposure to organochlorine pesticides and infant growth: A longitudinal study [J]. *Environment International*, 2021,148:106374.
- [20] Yalçin S S, Gunes B, Arıkan K, et al. Exploring the levels of persistent organic pollutants in umbilical cord blood and their connection to gestational age and birth weights in Şanlıurfa, Turkey [J]. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 2024,24(1):2–16.
- [21] Yamazaki K, Itoh S, Araki A, et al. Associations between prenatal exposure to organochlorine pesticides and thyroid hormone levels in mothers and infants: The Hokkaido study on environment and children's health [J]. *Environmental Research*, 2020,189:109840.
- [22] Araki A, Miyashita C, Mitsui T, et al. Prenatal organochlorine pesticide exposure and the disruption of steroids and reproductive hormones in cord blood: The Hokkaido study [J]. *Environment International*, 2018,110:1–13.
- [23] Parisi F A O, Fenizia C A O, Introini A A O, et al. The pathophysiological role of estrogens in the initial stages of pregnancy: molecular mechanisms and clinical implications for pregnancy outcome from the periconceptional period to end of the first trimester [J]. *Human Reproduction Update*, 29(6):699–720.
- [24] Kolatorova L A O, Vitku J A O, Suchopar J, et al. Progesterone: A steroid with wide range of effects in physiology as well as human medicine. [J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2022, 23(14):7989.
- [25] Morel Y, Roucher F, Ploton I, et al. Evolution of steroids during pregnancy: Maternal, placental and fetal synthesis [J]. *Annales d'Endocrinologie*, 2016,77(2):82–89.
- [26] Wang L, Qie Y, Yang Y, et al. Binding and activation of estrogen-related receptor γ : A novel molecular mechanism for the estrogenic disruption effects of DDT and its metabolites [J]. *Environmental Science & Technology*, 2022,56(17):12358–12367.
- [27] Yilmaz B, Terekeci H, Sandal S, et al. Endocrine disrupting chemicals: exposure, effects on human health, mechanism of action, models for testing and strategies for prevention [J]. *Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders*, 2020,21(1):127–147.
- [28] van den Berg H, Manuweera G, Konradsen F. Global trends in the production and use of DDT for control of malaria and other vector-borne diseases [J]. *Malaria Journal*, 2017,16:401.
- [29] Mehta R V, Sreenivasa M A, Mathew M, et al. A mixed-methods study of pesticide exposures in Breastmilk and Community & Lactating Women's perspectives from Haryana, India [J]. *BMC Public Health*, 2020,20(1):3–14.
- [30] Kou J, Li X, Zhang M Y, et al. Accumulative levels, temporal and spatial distribution of common chemical pollutants in the blood of Chinese adults [J]. *Environmental Pollution*, 2022,311:119980.
- [31] He C T, Yan X, Wang M H, et al. Dichloro-diphenyl-trichloroethanes (DDTs) in human hair and serum in rural and urban areas in South

- China [J]. *Environmental Research*, 2017,155:279–286.
- [32] Cai F S, Tang B, Zheng J, et al. Fetal exposure to organic contaminants revealed by infant hair: A preliminary study in south China [J]. *Environmental Pollution*, 2023,316:120536.
- [33] Fernández-Cruz T, Álvarez-Silvares E, Domínguez-Vigo P, et al. Prenatal exposure to organic pollutants in northwestern Spain using non-invasive matrices (placenta and meconium) [J]. *Science of the Total Environment*, 2020,731:138741.
- [34] Jeong Y, Lee S, Kim S, et al. Occurrence and prenatal exposure to persistent organic pollutants using meconium in Korea: Feasibility of meconium as a non-invasive human matrix [J]. *Environmental Research*, 2016,147:8–15.
- [35] Ostrea E M, Bielawski D M, Posecion N C, et al. Combined analysis of prenatal (maternal hair and blood) and neonatal (infant hair, cord blood and meconium) matrices to detect fetal exposure to environmental pesticides [J]. *Environmental Research*, 2009,109(1):116–122.
- [36] 孙 瑜,宋 莉,马万里,等.石化工人多环芳烃暴露促进高血压中介机制分析 [J]. *哈尔滨工业大学学报*, 2024.
- Yu S, Li S, Wanli M, et al. Mediation analysis of hypertension induced by polycyclic aromatic hydrocarbon exposure in petrochemical workers [J]. *Journal of Harbin Institute of Technology*, 2024.
- [37] 杨晨辉.宫内有机氯农药暴露与胎儿及 0 至 2 岁儿童生长发育的关联研究 [D]. 武汉:华中科技大学, 2022.
- Yang C H. Associations of in utero organochlorine pesticides exposure with fetal growth and child growth in the first 2 years [D]. Wuhan: Huazhong University of Science and Technology, 2022.
- [38] Lu G H, Shao P W, Zheng Y, et al. Perfluoroalkyl Substances (PFASs) in rivers and drinking waters from Qingdao, China [J]. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 2022,19(9): 5722.
- [39] Yang Z, Zhang S, Wang F, et al. Occurrence and health risk assessment of organic amine pesticides in drinking water of the Yangtze River delta urban agglomeration [J]. *Journal of Environmental Sciences*, 2025,152:99–110.
- [40] Chen Y, Wang X, Li Y, et al. Persistent organic pollutants in matched breast milk and infant faeces samples [J]. *Chemosphere*, 2015,118: 309–314.
- [41] Zhao G, Xu Y, Li W, et al. Prenatal exposures to persistent organic pollutants as measured in cord blood and meconium from three localities of Zhejiang, China [J]. *Science of the Total Environment*, 2007,377(2):179–191.
- [42] Araki A, Miyashita C, Mitsui T, et al. Prenatal organochlorine pesticide exposure and the disruption of steroids and reproductive hormones in cord blood: The Hokkaido study [J]. *Environment International*, 2018,110:1–13.
- [43] Liao Q, Huang H, Tang P, et al. Associations of prenatal exposure to per- and polyfluoroalkyl substances and fetal sex hormones in the Guangxi Zhuang Birth Cohort Study: Greater effect of long-chain PFAS [J]. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 2024,272:116054.
- [44] Martyniuk C J, Mehinto A C, Denslow N D. Organochlorine pesticides: Agrochemicals with potent endocrine-disrupting properties in fish [J]. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 2020,507:110764.
- [45] Kalinina T S, Kononchuk V V, Gulyaeva L F. Expression of estrogen-, progesterone-, and androgen-responsive genes in MCF-7 and MDA-MB-231 cells treated with *o,p'*-DDT, *p,p'*-DDT, or endosulfan [J]. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, 2021,35(6): 1–8.
- [46] Kumar V, Yadav C S, Banerjee B D. Xeno-estrogenic pesticides and the risk of related human cancers [J]. *Journal of Xenobiotics*, 2022,12(4):344–355.
- [47] Mnif W, Hassine A I H, Bouaziz A, et al. Effect of endocrine disruptor pesticides: A review [J]. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 2011,8(6):2265–2303.
- [48] Yaglova N V, Tsomartova D A, Obernikhin S S, et al. Differential disrupting effects of prolonged low-dose exposure to dichlorodiphenyltrichloroethane on androgen and estrogen production in males [J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2021,22(6).
- [49] Bornman M, Delpont R, Fariás P, et al. Alterations in male reproductive hormones in relation to environmental DDT exposure [J]. *Environment International*, 2018,113:281–289.
- [50] Strand D, Nylander E, Hoeglund A, et al. Screening persistent organic pollutants for effects on testosterone and estrogen synthesis at human-relevant concentrations using H295R cells in 96-well plates [J]. *Cell Biology and Toxicology*, 2024,40(1):2–16.
- [51] Warembourg C, Debost-Légrand A, Bonvallot N, et al. Exposure of pregnant women to persistent organic pollutants and cord sex hormone levels [J]. *Human Reproduction*, 2016,31(1):190–198.
- [52] Vested A, Ramlau-Hansen C H, Olsen S F, et al. In utero exposure to persistent organochlorine pollutants and reproductive health in the human male [J]. *Reproduction*, 2014,148(6):635–646.
- [53] Dukic J, Ehlert U J E. Longitudinal course of sex steroids from pregnancy to postpartum [J]. 2023,164(8):1–25.
- [54] Pacyga D C, Papandonatos G D, Rosas L, et al. Associations of per- and polyfluoroalkyl substances with maternal early second trimester sex-steroid hormones [J]. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 2024,259:114380.
- [55] Wei L F, Yang Y Y, Li Q X, et al. Composition, distribution, and risk assessment of organochlorine pesticides in drinking water sources in South China [J]. *Water Quality, Exposure and Health*, 2015,7(1): 89–97.
- [56] Zhang F, Cui K P, Yuan X R, et al. Differentiated cognition of the effects of human activities on typical persistent organic pollutants and bacterioplankton community in drinking water source [J]. *Environmental Research*, 2024,252:118815.
- [57] Bao L J, Maruya K A, Snyder S A, et al. China's water pollution by persistent organic pollutants [J]. *Environmental Pollution*, 2012,163: 100–108.

作者简介：何 婷(2000–),女,贵州毕节人,贵州医科大学硕士研究生,研究方向为环境与健康.heting2127@163.com.