

孕早期邻苯二甲酸酯暴露对妊娠期亚临床甲状腺功能减退症患者妊娠结局的影响

翟芬, 马白, 李惠芬, 沈红

苏州科技城医院产科, 江苏 苏州 215000

摘要: **目的** 探讨孕早期邻苯二甲酸酯(phthalates, PAEs)暴露对妊娠亚临床甲状腺功能减退症(subclinical hypothyroidism, SCH)患者妊娠结局的影响。**方法** 以2019年1月—2021年5月于南京医科大学附属苏州科技城医院孕早期检查的188例合并SCH的孕妇(胎龄0~12周)作为研究对象进行前瞻性研究。通过医院产科患者信息系统收集孕妇的一般资料并记录妊娠结局。收集产妇初次检查的尿液,采用LC-MS/MS技术测定其中10种PAEs代谢物水平并换算为PAEs的每日暴露量。采用多重线性回归分析PAEs暴露对Apgar评分影响,采用多因素logistic回归分析PAEs暴露对自发早产(spontaneous preterm birth, SPTB)和小于胎龄儿(small for gestational age, SGA)等妊娠结局的影响。**结果** SCH患者尿液中10种PAEs代谢物的检出率均超过90%,其中邻苯二甲酸单甲酯(mono-methyl phthalate, MMP)、邻苯二甲酸单乙酯(mono-ethyl phthalate, MEP)、邻苯二甲酸单正丁酯(mono-n-butyl phthalate, MnBP)、邻苯二甲酸单异丁酯(monoisobutyl phthalate, MiBP)和单(2-乙基-5-羟基己基)邻苯二甲酸酯(mono-2-ethyl-5-hydroxyhexyl phthalate, MEHHP)等PAEs代谢物的检出率为100.00%。多重线性回归分析结果表明,新生儿Apgar评分与DEHP暴露呈负相关($\beta' = -0.331, 95\%CI: -0.617 \sim -0.045$);logistic回归分析显示,DMP($OR = 1.445, 95\%CI: 1.230 \sim 1.697$)、DEP($OR = 1.606, 95\%CI: 1.204 \sim 2.143$)、DiBP($OR = 1.766, 95\%CI: 1.301 \sim 2.399$)和DEHP($OR = 1.473, 95\%CI: 1.105 \sim 1.963$)是SPTB发生的危险因素,DMP($OR = 1.583, 95\%CI: 1.132 \sim 2.212$)和DEHP($OR = 1.627, 95\%CI: 1.238 \sim 2.139$)是SGA发生的危险因素。**结论** 苏州地区的SCH妊娠妇女普遍暴露于PAEs,同时PAEs暴露会影响妊娠结局,影响胎儿发育、增加孕妇早产风险、降低新生儿出生体重。

关键词: 邻苯二甲酸酯;妊娠妇女;新生儿;亚临床甲状腺功能减退;妊娠结局

中图分类号: R714.256 **文献标识码:** A **文章编号:** 1006-3110(2023)03-0291-06 **DOI:** 10.3969/j.issn.1006-3110.2023.03.009

Impact of first-trimester exposure to phthalates on pregnancy outcomes of patients with subclinical hypothyroidism during pregnancy

ZHAI Fen, MA Bai, LI Hui-fen, SHEN Hong

Department of Obstetrics, Suzhou Science and Technology Town Hospital, Suzhou, Jiangsu 215000, China

Corresponding author: MA Bai, E-mail: zhaifen1985@163.com

Abstract: **Objective** To explore the effect of first-trimester phthalates (PAEs) exposure on pregnancy outcomes of patients with subclinical hypothyroidism (SCH) during pregnancy. **Methods** From January 2019 to May 2021, 188 pregnant women (a gestational age of 0-12 weeks) with SCH who underwent first-trimester screening in Suzhou Science and Technology Town Hospital Affiliated to Nanjing Medical University served as subjects for a prospective study. General information of the pregnant women was collected through the hospital information system for obstetric patients, and their pregnancy outcomes were recorded. Urine samples collected from obstetric patients undergoing prenatal diagnosis for the first time were measured by LC-MS/MS technology, and the levels of 10 PAEs metabolites were converted into the daily exposure doses of PAEs. The effects of PAEs exposure on Apgar score were analyzed by multiple linear regression. The impact of PAEs exposure on pregnancy outcomes like spontaneous preterm birth (SPTB) and small for gestational age (SGA) was analyzed by multi-factor logistic regression. **Results** The detection rates of 10 PAEs metabolites in urine of the SCH patients were all more than 90%, among which the detection rates of mono-methyl phthalate (MMP), mono-ethyl phthalate (MEP), mono-n-butyl phthalate (MnBP), monoisobutyl phthalate (MiBP) and mono-2-ethyl-5-hydroxyhexyl phthalate (MEHHP) were 100.00%. Multiple linear regression analysis showed that

基金项目: 苏州市医学重点扶持学科(SZFCXK202109)

作者简介: 翟芬(1985-),女,江苏邳州人,本科,主管护师,研究方向:妊娠亚临床甲状腺功能减退症。

通信作者: 马白, E-mail: zhaifen1985@163.com。

neonatal Apgar score was negatively correlated with DEHP exposure ($\beta' = -0.331$, 95% CI: $-0.617 \sim -0.045$). Logistic regression analysis displayed that DMP ($OR = 1.445$, 95% CI: $1.230 \sim 1.697$), DEP ($OR = 1.606$, 95% CI: $1.204 \sim 2.143$), DiBP ($OR = 1.766$, 95% CI: $1.301 \sim 2.399$) and DEHP ($OR = 1.473$, 95% CI: $1.105 \sim 1.963$) were risk factors for the occurrence of SPTB, and DMP ($OR = 1.583$, 95% CI: $1.132 \sim 2.212$) and DEHP ($OR = 1.627$, 95% CI: $1.238 \sim 2.139$) were risk factors for the occurrence of SGA. **Conclusion** Pregnant women with SCH in Suzhou are generally exposed to PAEs, and PAEs exposure will affect pregnancy outcome and fetal development, increase the risk of premature delivery and reduce the birth weight of newborns.

Keywords: phthalate; pregnant woman; newborn; subclinical hypothyroidism; pregnancy outcome

妊娠期妇女是亚临床甲减高发人群,据报道妊娠期亚临床甲状腺功能减退症(subclinical hypothyroidism, SCH)的发生率为 0.50%~2.50%^[1]。SCH 发病隐匿,没有明显的临床症状,但严重威胁母婴安全,造成妊娠期临床甲减,妊娠期高血压,损害婴儿神经智力发育,增加早产、自然流产、胎盘早剥、死胎风险。邻苯二甲酸酯(phthalates, PAEs)是广泛使用的化学增塑剂^[2-3],PAEs 可以从各种塑料制品中逸出,会污染空气、土壤和水源,可经由消化道、呼吸道、皮肤接触等途径进入人体^[4-6]。PAEs 可增加氧化应激水平,破坏卵泡生长模式,诱发胎儿先天畸形,导致不良的妊娠结局^[7]。现有证据^[8-10]表明,妊娠期 SCH 妇女接触 PAEs 会进一步增加不良妊娠结局的风险,但是 PAEs 暴露对 SCH 患者妊娠结局的影响尚缺乏深入的探讨。因此,本研究对妊娠期 SCH 患者孕早期尿液中的 10 种 PAEs 代谢物进行检测,评估其接触 PAEs 的暴露水平,以发掘 SCH 患者孕早期 PAEs 暴露与 Apgar 评分、自发早产(spontaneous preterm birth, SPTB)和小于胎龄儿(small for gestational age, SGA)等妊娠结局的关系。

1 对象与方法

1.1 研究对象及分组

1.1.1 研究人群 2019 年 1 月—2021 年 5 月,选择南京医科大学附属苏州科技城医院妇产科收治的妊娠早期妇女作为研究对象进行前瞻性研究。本研究最终纳入符合标准的 188 名合并 SCH 的妊娠妇女。本研究获医院伦理委员会批准。

1.1.2 研究对象 纳入标准:①于南京医科大学附属苏州科技城医院接受孕早期检查并分娩的妊娠女性;②入组时胎龄 0~12 周;③单胎活产;④孕早期进行甲状腺功能检查且孕期持续进行甲状腺功能监测;⑤合并 SCH(妊娠早期促甲状腺激素 ≥ 2.5 mIU/L^[11]);⑥临床资料完整;⑦知情同意并自愿参加本次研究。排除标准:①多胎妊娠;②合并严重的慢性疾病、自身免疫性疾病或肿瘤者;③调查过程中因各种原因退出研究的患者。

1.2 研究方法

1.2.1 患者资料调查 通过南京医科大学附属苏州科技城医院产科患者信息系统收集孕妇的年龄、孕前体质指数(body mass index, BMI)、孕期增重情况(分娩前体重-孕前体重)、产次、尿肌酐排出量(creatinine excretion, CE)等资料。

1.2.2 孕妇尿液样本的采集 所有研究对象来自该院进行首次孕产期检查时采集尿液 5 ml,于 4℃下 5 000 g 离心 30 min,吸取上清液 500 μ l 于 1 h 内检测。

1.2.3 PAEs 代谢物的测定 本研究参考 Tranfo 等^[12]的方法,尿液中的 PAEs 代谢物使用液相色谱-串联质谱法(liquid chromatography-mass spectrometry-mass spectrometry, LC-MS/MS)测定,测定的代谢物种类包括:①邻苯二甲酸单甲酯(mono-methyl phthalate, MMP);②邻苯二甲酸单乙酯(mono-ethyl phthalate, MEP);③邻苯二甲酸单正丁酯(monon-butyl phthalate, MnBP);④邻苯二甲酸单异丁酯(monoisobutyl phthalate, MiBP);⑤邻苯二甲酸单苄基酯(mono-benzyl phthalate, MBzP);⑥邻苯二甲酸单(2-乙基己基)酯(mono-2-ethylhexyl phthalate, MEHP);⑦单(2-乙基-5-氧代己基)邻苯二甲酸酯(mono-2-ethyl-5-oxohexyl phthalate, MEOHP);⑧单(2-乙基-5-羟基己基)邻苯二甲酸酯(mono-2-ethyl-5-hydroxyhexyl phthalate, MEHHP);⑨单(2-乙基-5-羧基戊基)邻苯二甲酸酯(mono-2-ethyl-5-carboxypentyl phthalate, MECPP);⑩单(2-羧基己基)邻苯二甲酸酯(mono-2-carboxymethyl-hexyl phthalate, MCMHP)。参考 Huang 等^[13]的方法,采用苯甲酸苄酯(美国 Sigma-Aldrich, Cat#B17700)作为 PAEs 代谢物测定的内标物质,样本处理步骤如下:取 1.2.2 中 100 μ l 上清液加入苯甲酸苄酯,加入 1 ml 甲醇萃取并吹干,加入 100 μ l 磷酸盐缓冲液复溶并上样。本研究采用 API 4000 系列三重四极杆串联质谱仪(美国 AB Sciex)和 Agilent 1260(美国 Agilent)高效液相色谱仪进行 LC-MS/MS 检测,色谱柱选择 Symmetry® C18 柱(美国 Waters 公司, 3.9 mm \times 150.0 mm \times 5 μ m)。

1.2.4 PAEs 暴露量的估算 本研究采用 Kohn 等^[14]

提出的公式 $E = UC \times CE \times (M_1/m^2) \times f^{-1} \times 1/1\,000$ 对孕早期的 PAEs 暴露量进行估算,公式中 E 为 PAEs 暴露量,UC 为肌酐校正后尿中 PAEs 代谢物浓度,CE 为肌酐排出量,M₁ 为 PAEs 原型的摩尔质量,M₂ 为 PAEs 原代谢物的摩尔质量,f 为 PAEs 代谢物占其原型摄入量的摩尔分数(取值范围为 0.042~0.840)。PAEs 主要包括邻苯二甲酸二甲酯(di-methyl phthalate,DMP)、邻苯二甲酸二乙酯(di-ethyl phthalate,DEP)、邻苯二甲酸二正丁酯(di-n-butyl phthalate,DnBP)、邻苯二甲酸二异丁酯(di-isobutyl phthalate,DiBP)、邻苯二甲酸丁基苄酯(butyl-benzyl phthalate,BBP)和邻苯二甲酸二(2-乙基己基)酯(di-2-ethylhexyl phthalate,DEHP)等。其 PAEs 与代谢物的对应关系及具体 f 取值见表 1。

表 1 PAEs 与代谢物的对应关系及 f 取值		
PAEs	PAEs 代谢物	f
DMP	MMP	0.690
DEP	MEP	0.700
DnBP	MnBP	0.840
DiBP	MiBP	0.700
BBP	MBzP	0.730
DEHP	MEHP	0.059
DEHP	MEOHP	0.150
DEHP	MEHHP	0.230
DEHP	MECPP	0.185
DEHP	MCMHP	0.042

1.2.5 妊娠结局的判定 ①Apgar 量表^[15]是新生儿健康状态测量工具,适合用于评价新生儿从胎内到胎外生活的适应程度,本研究选择新生儿出生 5 min 时的 Apgar 评分进行健康状态的评价,Apgar 评分=10 分表明新生儿“非常健康”,7~9 分表明新生儿“健康状况正常”,本研究未发现 Apgar 评分低于 7 分的新生儿;②SPTB 指 20~37 周的非医源性早产;③SGA 指出生体重在同胎龄出生体重的第 10 个百分位(P₁₀)以下的新生儿^[16]。

1.3 质量控制 从患者信息系统中收集到的资料导出后与患者本人进行逻辑确认和信息核对,确认无误后由两名研究者录入 Epi Data 3.1 数据库并交叉核对,发现分歧请示高级研究者、查找原始数据进行纠正。各种 PAEs 代谢物通过与对应的标准品溶液的保留时间进行比较后进行定性确认,各种 PAEs 代谢物的加标回收率为 95.87%~103.79%,相对标准偏差为 0.78%~6.54%,符合 LC-MS/MS 的定量要求^[17]。

1.4 统计学分析 使用 SPSS 25.0 软件对研究对象的基本情况和 PAEs 代谢物的检测情况进行统计分析。计量资料均先行正态性检验,Apgar 评分符合正态分布,以($\bar{x} \pm s$)描述;PAEs 代谢物浓度和 PAEs 暴露量不符合正态分布,以四分位数进行描述;计数资料以例数(n)及构成比(%)描述。将偏态分布的数据进行自然对数转化后导入线性回归模型,以 PAEs 暴露量作为自变量,Apgar 评分作为因变量进行多重线性回归;以 SPTB(是=1,否=0)、SGA(是=1,否=0)作为因变量进行 logistic 回归分析,分析 PAEs 暴露量对 SCH 患者妊娠结局的影响,双侧检验水准为 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 患者基本情况及妊娠结局 患者平均年龄(29.06±4.02)岁,其中 53 名(28.19%)患者为初次妊娠,分别有 23.94%和 19.68%的患者出现 SPTB 和 SGA 等不良妊娠结局,见表 2。

表 2 患者一般资料及临床资料	
条目	患者资料(n=188)
年龄(岁)	29.06±4.02
孕前 BMI	21.06±4.11
孕期增重(kg)	13.05±3.78
CE [mg/(kg·d)]	15.02±3.35
产次(%)	
初产	53(28.19)
经产	135(71.81)
Apgar 评分(分)	9.86±0.54
SPTB(%)	
是	45(23.94)
否	143(76.06)
SGA(%)	
是	37(19.68)
否	151(80.32)

2.2 研究对象尿液 PAEs 代谢物浓度 校正计算结果显示,研究对象尿液中 10 种 PAEs 代谢物的检出人数均超过 90%,其中 MMP、MEP、MnBP、MiBP 和 MEHHP 等 5 种常见 PAEs 代谢物的检出率为 100.00%。MEP、MnBP 和 MiBP 的尿液检出浓度远高于其他代谢物,其中位数(medium,M)分别为 141.16、348.64 和 403.56 μg/g。MCMHP 的检出率(92.02%)和尿液检出浓度(M=13.15 μg/g)最低,见表 3。

表 3 研究对象尿液 PAEs 代谢物浓度 (μg/g)

PAEs 代谢物	检出人数(%)	$P_{25} \sim P_{75}$	M
MMP	188(100. 00)	23. 15~113. 97	49. 57
MEP	188(100. 00)	69. 31~400. 35	141. 16
MnBP	188(100. 00)	197. 58~502. 26	348. 64
MiBP	188(100. 00)	201. 37~694. 39	403. 56
MBzP	179(95. 21)	11. 34~65. 77	39. 58
MEHP	180(95. 74)	13. 24~62. 17	35. 60
MEOHP	185(98. 40)	9. 38~50. 85	19. 56
MEHHP	188(100. 00)	21. 50~60. 36	39. 65
MECPP	178(94. 68)	20. 19~104. 27	57. 12
MCMHP	173(92. 02)	7. 21~25. 65	13. 15

2.3 研究对象 PAEs 暴露量计算 经过公式换算,妊娠妇女 PAEs 每日暴露量。DnBP 和 DiBP 的每日暴露量较高, M 分别为 10.13 和 40.36 mg/(kg · d);BBP 的暴露量较低[$M=0.38$ mg/(kg · d)],见表 4。

2.4 PAEs 暴露对 SCH 患者妊娠结局与影响 多重线性回归分析结果表明,新生儿 Apgar 评分与 DEHP 暴露呈负相关($\beta'=-0.331$, 95% CI : $-0.617 \sim -0.045$);多因素 logistic 回归分析显示, DMP、DEP、DiBP 和 DEHP 是 SPTB 发生的危险因素($P<0.05$), DMP 和 DEHP 是 SGA 发生的危险因素($P<0.05$),见表 5、表 6。

表 6 SCH 患者妊娠结局与 PAEs 暴露的 logistic 回归分析

自变量	SPTB		SGA	
	调整前 $OR(95\%CI)$	^b 调整后 $OR'(95\%CI)$	调整前 $OR(95\%CI)$	^b 调整后 $OR'(95\%CI)$
DMP	1. 522(1. 121~2. 067) ^a	1. 445(1. 230~1. 697) ^a	1. 723(1. 332~2. 228) ^a	1. 583(1. 132~2. 212) ^a
DEP	1. 483(1. 130~1. 946) ^a	1. 606(1. 204~2. 143) ^a	1. 306(0. 963~1. 770)	1. 275(0. 981~1. 657)
DnBP	1. 262(0. 974~1. 636)	1. 184(0. 991~1. 414)	1. 458(0. 968~2. 196)	1. 106(0. 995~1. 230)
DiBP	1. 956(1. 343~2. 850) ^a	1. 766(1. 301~2. 399) ^a	1. 084(0. 978~1. 203)	0. 965(0. 922~1. 009)
DEHP	1. 395(1. 069~1. 821) ^a	1. 473(1. 105~1. 963) ^a	1. 519(1. 139~2. 025) ^a	1. 627(1. 238~2. 139) ^a
BBP	1. 268(0. 995~1. 615)	1. 194(0. 991~1. 438)	0. 962(0. 923~1. 003)	1. 222(0. 985~1. 515)

注: a 为 $P<0.05$; b 为调整患者年龄、孕前 BMI、孕期增重、CE、产次等因素。

3 讨 论

3.1 苏州地区 SCH 患者 PAEs 暴露现状有待改善 本研究结果显示,苏州地区妊娠期 SCH 患者 PAEs 暴露较为普遍,10 种常见的 PAEs 代谢物的检出人数均超过 90%,更是有 5 种 PAEs 代谢物的检出率达到了 100%。考虑到 PAEs 的致畸毒性和卵巢靶向性, SCH 患者长期暴露于 PAEs 环境中可能提高不良妊娠结局的风险,这一现象应引起相关部门的及时关注。陈甘纳等^[18]在广州地区的调研发现,孕妇母血和脐带血中均检出了多种 PAEs 代谢物, MEHP、MnBP、MMP、MEP 的检出率均在 98.94% 以上,妊娠妇女 PAEs 暴露状况严峻,与本研究结果一致。

3.2 PAEs 暴露对 SCH 患者不良妊娠结局的影响

表 4 研究对象尿液 PAEs 暴露量 [mg/(kg · d)]

PAEs	$P_{25} \sim P_{75}$	M
DMP	0. 96~4. 73	2. 06
DEP	2. 37~13. 69	4. 83
DnBP	5. 74~14. 59	10. 13
DiBP	20. 14~69. 45	40. 36
DEHP	1. 85~8. 69	4. 97
BBP	0. 11~0. 64	0. 38

表 5 SCH 患者 Apgar 评分与 PAEs 暴露的多重线性回归分析

自变量	Apgar 评分	
	调整前 $\beta(95\%CI)$	^a 调整后 $\beta'(95\%CI)$
DMP	-0. 123(-0. 330~-0. 084)	0. 110(-0. 034~0. 254)
DEP	-0. 096(-0. 203~-0. 011)	-0. 233(-0. 355~-0. 111)
DnBP	-0. 169(-0. 354~-0. 016)	-0. 103(-0. 257~-0. 051)
DiBP	0. 014(-0. 037~-0. 065)	-0. 011(-0. 121~-0. 099)
DEHP	-0. 425(-0. 703~-0. 147) ^b	-0. 331(-0. 617~-0. 045) ^b
BBP	-0. 014(-0. 225~-0. 197)	0. 018(-0. 025~0. 061)

注: a 为调整患者年龄、孕前 BMI、孕期增重、CE、产次等因素; b 为 $P<0.05$ 。

3.2.1 PAEs 暴露对新生儿 Apgar 评分的影响 本研究发现,新生儿 Apgar 评分与 DEHP 暴露呈显著负相关。Apgar 评分反映了新生儿的发育状况,国内外多项研究^[19-21]均显示 PAEs 暴露会降低新生儿的 1 min 和 5 min Apgar 评分。Leader 等^[22]和张馨月^[23]认为无论孕龄长短,新生儿的认知能力减退、死亡等不良事件的风险随着 Apgar 评分的降低而增加。因此, PAEs 暴露可以增加孕妇体内 PAEs 代谢物水平并降低新生儿 Apgar 评分,进一步导致新生儿生物学不成熟甚至早产等事件的发生。

3.2.2 PAEs 暴露对 SCH 患者 SPTB 的影响 研究结果提示,PAEs 的暴露与 SCH 患者 SPTB 事件的发生呈正相关,表明 PAEs 暴露会导致 SCH 患者孕周缩短和

早产,与 Huang 等^[24]的报道一致。Ferguson 等^[25]的一项队列研究中,研究人员发现孕妇尿液中 PAEs 代谢物浓度与妊娠持续时间的缩短和早产概率增加有关。此外,伴有 SCH 的孕妇本身就是早产的高发人群,且内分泌系统对外界的刺激更为敏感,该群体在 PAEs 暴露下容易进一步增加发生 SPTB 的风险^[26-27],但是陈甘讷等^[18]的研究发现 PAEs 代谢物是 SPTB 的保护因素,可以增加胎龄、延长孕周。研究结论的不一致可能是由研究人群不一致、样本的类型不同、PAEs 暴露剂量是否经过换算等原因有关,PAEs 暴露对 SCH 患者 SPTB 的具体影响还需要进一步探究。

3.2.3 SCH 患者 PAEs 暴露对 SGA 的影响 SCH 患者 PAEs 暴露会增加 SGA 的发生风险,Zhao 等^[28]的研究发现孕早期暴露于 PAEs 会导致胎儿宫内发育迟缓、出生体重下降,与本研究结果一致。PAEs 暴露导致新生儿出生体重下降可能与胎盘氧化应激的改变有关;PAEs 及其代谢物可以引发胎盘细胞的氧化应激反应,提升胎盘周围环境的活性氧水平,对母婴脂质、蛋白质交换和 DNA 合成造成损害^[29]。孙婉婷^[30]的研究发现,SCH 患者的氧化应激水平较正常人群更高,会进一步放大 PAEs 对胎儿发育的阻碍作用,导致不良妊娠结局的发生。

3.3 本研究存在不足 ①不良妊娠结局很可能是由长期接触 PAEs 导致的,本研究仅对孕早期的孕妇做了调查,未全面了解孕中、晚期 PAEs 的暴露情况,因此难以探讨 PAEs 对妊娠结局的影响机制;②本研究使用的 LC-MS/MS 的检测能力有限,对于极其微量的 PAEs 代谢物的灵敏度有待提升,在一定程度上影响了最终结果的真实性。

综上所述,苏州地区的 SCH 妊娠妇女普遍暴露于 PAEs,同时 PAEs 暴露会影响妊娠期的结局,影响胎儿发育、增加孕妇早产风险、降低新生儿出生体重,这一现象应引起相关部门的及时关注。

参考文献

[1] Zhang D, Cai K, Wang G, et al. Trimester-specific reference ranges for thyroid hormones in pregnant women [J]. *Medicine*, 2019, 98(4):e14245.

[2] 李思果,黄薇,姜杰,等. 深圳市市售酒类塑化剂检测结果分析与风险评估[J]. *实用预防医学*, 2019,26(9):1031-1034.

[3] 石飞云,徐梦媛,靳艺,等. 高效液相色谱-串联质谱法同时测定尿液中 12 种邻苯二甲酸酯类代谢物的含量[J]. *理化检验*, 2022,58(6):708-714.

[4] Hlisková H, Petrovičová I, Kolena B, et al. Effects and mechanisms of phthalates' action on reproductive processes and reproductive health: a literature review [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2020,

17(18):6811.

[5] 刘国敏. 我国邻苯二甲酸酯环境污染现状及对女性(雌性)生殖健康的危害[J]. *职业卫生与应急救援*, 2020,38(3):320-324.

[6] 李思果,黄薇,姜杰,等. 深圳市市售酒类塑化剂检测结果分析与风险评估[J]. *实用预防医学*, 2019,26(9):1031-1034.

[7] Panagiotou EM, Ojasalo V, Dandimopoulou P. Phthalates, ovarian function and fertility in adulthood[J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2021,35(5):101552.

[8] 黄文乐,麻艳艳,钱益宇,等. 产前邻苯二甲酸酯暴露与妊娠相关疾病的关系[J]. *浙江医学*, 2019,41(21):2339-2342.

[9] Huang PC, Kuo PL, Guo YL, et al. Associations between urinary phthalate monoesters and thyroid hormones in pregnant women[J]. *Hum Reprod*, 2007,22(10):2715-2722.

[10] Yang EJ, Choi BS, Yang YJ. Risk of nonalcoholic fatty liver disease is associated with urinary phthalate metabolites levels in adults with subclinical hypothyroidism: Korean National Environmental Health Survey (KoNEHS) 2012-2014 [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2022,19(6):335-339.

[11] 中华医学会内分泌学分会,中华医学会围产医学分会. 妊娠和产后甲状腺疾病诊治指南(第 2 版)[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2012,35(8):636-665.

[12] Tranfo G, Papaleo B, Caporossi L, et al. Urinary metabolite concentrations of phthalate metabolites in Central Italy healthy volunteers determined by a validated HPLC/MS/MS analytical method[J]. *Int J Hyg Environ Health*, 2013,216(4):481-485.

[13] Huang G, Sun J, Chen Z, et al. Levels and sources of phthalate esters in shallow groundwater and surface water of Dongguan city, South China[J]. *Geochem J*, 2012,46(5):421-428.

[14] Kohn MC, Parham F, Masten SA, et al. Human exposure estimates for phthalates[J]. *Environ Health Perspect*, 2000, 108(10):440-442.

[15] Cnattingius S, Johansson S, Razaz N. Apgar score and risk of neonatal death among preterm infants[J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(1):49-57.

[16] 肖作源,唐新意,陈裕明,等. 小于胎龄儿临床分型及其与围生期因素相关性探讨[J]. *中国实用儿科杂志*, 2003,22(7):408-410.

[17] 刘娜,杨妍妍,李扬,等. HPLC-MS/MS 测定人血浆中尼美舒利浓度及在室间质量评价中的应用[J]. *药物分析杂志*, 2022, 42(6):1029-1036.

[18] 陈甘讷,黄伟雯,李洪庆,等. 广州孕妇产期邻苯二甲酸酯暴露水平及其与妊娠结局的关系[J]. *环境与职业医学*, 2021, 38(6):573-579.

[19] Yan X, Calafat A, Lashley S, et al. Phthalates biomarker identification and exposure estimates in a population of pregnant women[J]. *Hum Ecol Risk Assess*, 2009,15(3):565-578.

[20] 缪韵仪,张小峰,叶平. 羊水浑浊新生儿脐带血血气分析应用研究[J]. *国际检验医学杂志*, 2017,38(12):1660-1662.

[21] 宋琪,何笑笑,司婧,等. 多溴联苯醚暴露与新生儿宫内发育迟缓的巢式病例-对照研究[J]. *环境与职业医学*, 2018, 35(3):209-217.

[22] Leader J, Bajwa A, Lanes A, et al. The effect of very advanced maternal

2020—2021 年度温州市鹿城区儿童流感疫苗应用现状及安全性和保护效果研究

杨映, 张宇, 陈红, 林克武

温州市人民医院, 浙江 温州 325000

摘要: **目的** 评价 2020—2021 年度温州市鹿城区儿童流感疫苗的接种现状、安全性以及保护效果。 **方法** 以温州市人民医院 2020 年 9—12 月儿童保健科门诊接诊儿童为调查对象, 对 7 053 例 6 月龄~14 周岁受调查儿童流感疫苗接种情况进行统计, 并选取 500 例接种儿童作为观察组, 同期 500 例未接种儿童作为对照组, 观察疫苗接种不良反应情况以及疫苗的保护效果。 **结果** 7 053 例受调查儿童中, 疫苗接种率为 7.60% (536 例), 其中完全接种者占 54.10% (290/536)。接种流感疫苗的 500 例观察组儿童不良反应发生率为 3.4%, 以发热、接种部位疼痛和红肿为主。随访 1 年, 观察组患病风险是对照组的 0.43 倍, 疫苗保护效果达 62.8% (95%CI: 46.2%~74.2%)。6~35 m 组部分接种、完全接种疫苗保护效果分别为 22.2% (95%CI: 0.0%~73.9%)、59.4% (95%CI: 6.3%~82.4%); 36~59 m 组部分接种疫苗、完全接种疫苗保护效果分别为 48.7% (95%CI: 5.2%~72.2%)、79.2% (95%CI: 29.9%~93.8%); 5~14 岁组部分接种、完全接种疫苗保护效果分别为 61.1% (95%CI: 4.1%~84.2%)、79.8% (95%CI: 53.7%~91.1%)。 **结论** 2020—2021 年度温州市鹿城区儿童流感疫苗接种率相对较低, 较少完成全程免疫接种, 而接种疫苗有利于降低流感发病率, 完成全程免疫接种保护效果更佳。

关键词: 儿童; 流感疫苗; 接种情况; 不良反应; 保护效果

中图分类号: R186 **文献标识码:** A **文章编号:** 1006-3110(2023)03-0296-04 **DOI:** 10.3969/j.issn.1006-3110.2023.03.010

Application status, safety and protective effect of influenza vaccines among children in Lucheng District of Wenzhou City, 2020-2021

YANG Ying, ZHANG Yu, CHEN Hong, LIN Ke-wu

Wenzhou People's Hospital, Wenzhou, Zhejiang 325000, China

Abstract: **Objective** To evaluate the vaccination status, safety and protective effect of influenza vaccines among children in Lucheng District of Wenzhou City from 2020 to 2021. **Methods** Outpatient children from Pediatric Healthcare Department of Wenzhou People's Hospital from September to December 2020 served as the survey subjects. The vaccination status of 7,053 surveyed children aged 6 months to 14 years was statistically analyzed, and then 500 vaccinated children were selected as the observation group. At the same time, 500 un-vaccinated children were selected as the control group. The adverse reactions and protective effect of the vaccines were observed. **Results** The vaccination rate of the surveyed children was 7.60%

基金项目: 温州市科技计划项目 (Y2020468)

作者简介: 杨映 (1981-), 女, 硕士, 副主任医师, 研究方向: 儿童感染。

- age on maternal and neonatal outcomes: a systematic review[J]. J Obstet Gynaecol Can, 2018,40(9):1208-1218.
- [23] 张馨月. Apgar 评分与早产新生儿死亡[J]. 中华围产医学杂志, 2020,23(7):501.
- [24] Huang Y, Li J, Garcia JM, et al. Phthalate levels in cord blood are associated with preterm delivery and fetal growth parameters in Chinese women[J]. PLoS One, 2014,9(2):e87430.
- [25] Ferguson KK, Rosen EM, Rosario Z, et al. Environmental phthalate exposure and preterm birth in the PROTECT birth cohort [J]. Environ Int, 2019,132(1):105099.
- [26] 杨雨溪, 刘瑞霞, 阴赅宏. 妊娠期 TPO-Ab 阳性亚临床甲状腺功能减退症对妊娠结局的影响[J]. 中国妇产科临床杂志, 2021,22(1):108-110.
- [27] 刘倩, 刘婧婷, 王燕侠, 等. 妊娠期孕妇亚临床甲状腺功能减退症与早产的 meta 分析[J]. 中华新生儿科杂志, 2020,35(6):443-448.
- [28] Zhao Y, Chen L, Li LX, et al. Gender-specific relationship between prenatal exposure to phthalates and intrauterine growth restriction[J]. Pediatr Res, 2014,76(4):401-408.
- [29] Ketema RM, Ait BY, Miyashita C, et al. Phthalates mixture on allergies and oxidative stress biomarkers among children: the Hokkaido study[J]. Environ Int, 2022,160(1):107083.
- [30] 孙婉婷. 右美托咪定对老年甲状腺癌手术患者氧化应激及术后早期认知功能的影响[J]. 慢性病学杂志, 2021,22(12):1877-1879.

收稿日期: 2022-09-01