DOI:10.13210/j.cnki.jhmu.20230325.001
网络出版地址:https://kns.cnki.net/kcms/detail/46.1049.r.20230325.1639.002.html

传统与新型全氟化合物对育龄期女性生殖激素的影响

林彩云[1],谢美华[1],尹飞飞[2,3],曾良英[1],张 军[4],杨 华[1]✉
(1.海南省妇女儿童医学中心,海南 海口 570206;2.海南医学院热带转化医学教育部重点实验室,海南 海口 571199;3.海南医学院-香港大学热带传染病联合实验室,海南 海口 571199;4.上海交通大学医学院附属新华医院环境与儿童健康教育部与上海市重点实验室,上海 200092)

[摘要] **目的**:探讨传统与新型全氟化合物(per-and polyfluoroalkyl substances,PFAS)在育龄女性中的暴露水平及对育龄期女性生殖激素的影响。**方法**:采用横断面调查研究设计,于2013~2015年间对433名正常育龄期女性进行问卷调查,收集其年龄、月经初潮年龄、产次、BMI、教育水平和家庭收入情况等信息,同时采集血液样本检测生殖激素水平,利用超高效液相色谱-串联质谱法测定血浆中PFAS浓度。采用多元线性回归和Quantile g-computation模型来评估PFAS混合暴露与生殖激素的关联。**结果**:研究人群血浆中全氟和多氟烷醚类化合物:6:2全氟聚醚磺酸(6:2 Cl-PFESA)、8:2全氟聚醚磺酸(8:2 Cl-PFESA)和六氟环氧丙烷二聚酸(HFPO-DA)的检出率分别为100%,99.8%和99.9%。且全氟和多氟烷醚类化合物的浓度:6:2 Cl-PFESA(2.27 ng/mL)、8:2 Cl-PFESA(0.07 ng/mL)和HFPO-DA(0.03 ng/mL)处于较高水平。多元线性回归结果发现支链PFAS异构体与孕酮成正相关:1m-PFOS (β=0.131, 95% *CI*: 0.021, 0.242),br-PFOS (β=0.119, 95% *CI*: 0.005, 0.234),混合暴露模型中发现PFAS与孕酮呈正相关(β=0.549, 95% *CI*: 0.323, 0.774)。**结论**:本研究采用混合暴露模型的分析方法评估PFAS混合物的联合作用,反应了多种环境PFAS暴露与生殖激素的关联,发现了育龄期妇女新型PFAS浓度处于较高水平,证实PFAS暴露可能与育龄期女性生殖激素紊乱有关。

[关键词] 全氟化合物;生殖激素;混合暴露;横断面研究
[中图分类号] R114 [文献标识码] A [文章编号] 1007-1237(2023)13-0997-06

Association of novel and legacy PFAS with reproductive hormones in women of child-bearing age

LIN Cai-yun[1], XIE Mei-hua[1], YIN Fei-fei[2,3], ZENG Liang-ying[1], ZHANG Jun[4], YANG Hua[1]✉
(1. *Hainan Women and Children's Medical Center, Haikou* 570206, *China*; 2. *Key Laboratory of Tropical Translational Medicine of Ministry of Education, Hainan Medical University, Haikou* 571199, *China*; 3. *Hainan Medical University-The University of Hong Kong Joint Laboratory of Tropical Infectious Diseases, Hainan Medical University, Haikou* 571199, *China*; 4. *MOE-Shanghai Key Laboratory of Children's Environmental Health, Xinhua Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai* 200092, *China*)
[*Foundation Project*]: *Hainan Clinical Medical Center Construction Project* (*Qiongwei Yihan* [2021] *No.* 75)
[*Author*]: *LIN Cai-yun, E-mail: lincaiyun@hainmc.edu.cn.*
[*Correspondence to*]: *YANG Hua, Chief Physician, E-mail: yanghua@hainmc.edu.cn.*
Received: 2023-01-23 *Revised*: 2023-03-23 *JHMU*, 2023;29(13):997-1002

View from specialist: It is creative, and of certain scientific and educational value.

[ABSTRACT] **Objective**: To evaluate the legacy and novel per- and polyfluoroalkyl substances (PFAS) exposure in women of reproductive age, and to explore the effects on female reproductive hormones. **Methods**: We used cross-sectional data of 433 normal women of reproductive age from 2013 to 2015.Data of age, age at menarche, parity, BMI, education, and income were collected through questionnaires, serum samples were collected for reproductive hormones, and plasma samples for PFAS mea-

[基金项目] 海南省临床医学中心建设项目(琼卫医函[2021]75号)
[作者简介] 林彩云,E-mail:lincaiyun@hainmc.edu.cn。
[通讯作者] 杨华,主任医师,E-mail: yanghua@hainmc.edu.cn。
[收稿日期] 2023-01-23 [修回日期] 2023-03-23 网络出版时间:2023-03-27 14:31:23

surement by ultraperformance liquid chromatography - tandem mass spectrometer (UPLC-MS/MS). Multiple linear regression and quantile g-computation were adopted to analyze the association between PFAS and reproductive hormones. **Results**: The detection rates of 6:2 Cl-PFESA, 8:2 Cl-PFESA and HFPO-DA in the plasma were 100%, 99.8% and 99.9%, respectively. The median concentrations of these chemicals were 2.27 ng/mL, 0.07 ng/mL and 0.03 ng/mL, respectively. Multiple linear regression analysis showed a positive association between branched PFOS [1m-PFOS (β=0.131, 95% *CI*: 0.021, 0.242), br-PFOS (β=0.119, 95% *CI*: 0.005, 0.234)] and progesterone. In addition, mixed exposure model suggested that PFAS had a positive association with progesterone (β=0.549, 95% *CI*: 0.323, 0.774). **Conclusion**: In this study, a mixed exposure model was used to evaluate the combined effects of PFAS mixtures, reflecting the association between multiple environmental PFAS exposure and reproductive hormones, and a higher concentration of novel PFAS was found in women of reproductive age, confirming that PFAS exposure may be related to reproductive hormone disorders in women of reproductive age.

[**KEYWORDS**] PFAS; Female reproductive hormones; Mixtures; Cross-sectional study

当前我国育龄女性总和生育率呈现持续下降的趋势,人口出生率的下降是我国社会发展面临的关键问题,确定新的影响育龄人群生殖健康可干预的因素可能在很大程度上降低生育率的下行风险,具有重大的社会发展和公共卫生意义。全氟化合物(per-and polyfluoroalkyl substances, PFAS)是一类主要由碳氟原子构成的有机化合物,被广泛用于纺织、表面活性剂、食品包装、不粘涂层、灭火泡沫等领域,但因其具有高热稳定性和化学稳定性,可在环境中持久存在,几乎不被生物降解[1]。PFAS暴露与包含生殖和发育毒性在内的多种不良结局有关[2],动物和细胞实验表明PFAS作为潜在的内分泌干扰物可能会影响生殖激素的功能。PFAS家族包括:(1)全氟烷基物质,主要是全氟烷基酸;(2)多氟烷基物质如氟调聚体单体[3]。传统PFAS的代表性化合物包括全氟辛烷磺酸(perfluorooctane sulfonate, PFOS)和全氟辛酸(perfluorooctanoic acid, PFOA)等,因其环境持久性、生物累积性和多种潜在毒性已被《斯德哥尔摩国际公约》列入禁用和限用名录,从而催生了全氟和多氟烷醚类化合物(perfluoropolyethers, PFPEs)等替代品的研发应用[4]。近年来,多种PFPEs替代品在人体及饮用水中被频繁检出,引起环境科学界对其安全性的关注[3,5,6]。但其是否对备孕女性的生殖激素水平产生显著的影响,进而影响女性生育力,研究甚少,故本文探讨了新型PFAS与备孕女性生殖激素的相关性。

1 资料与方法

1.1 研究对象

本研究采用横断面调查研究方法,在2013~2015年于山东和浙江两家医院收集育龄期备孕女性作为研究对象。研究纳入标准:(1)有生育计划的健康女性;(2)无内科和产科其它病症;(3)无服用激素类药物。排除标准:不具备完整临床资料者。总体有433名女性纳入研究。

1.2 研究方法

1.2.1 问卷调查 采用统一的结构化问卷收集,例如年龄、受教育程度、家庭经济收入、身高、体重等纳入信息采集。该研究通过新华医院伦理会批准,各参加医院伦理委员会备案,所有参与对象均签订知情同意书。

1.2.2 PFAS检测 收集空腹外周静脉血样,离心分离血浆后,将样本于-80℃储存备用。采用安捷伦1290高效液相色谱仪和安捷伦6495C三重串联四级杆质谱联用仪检测研究对象血浆中的23种PFAS浓度,包括3种新型PFAS替代品:6:2全氟聚醚磺酸(6:2 chlorinated Polyfluorinated Ether Sulfonate, 6:2 Cl-PFESA)、8:2全氟聚醚磺酸(8:2 chlorinated Polyfluorinated Ether Sulfonate, 8:2 Cl-PFESA)和六氟环氧丙烷二聚酸(hexafluoropropylene oxide dimer acid, HFPO-DA),8种传统PFAS:PFOS、PFOA、全氟己烷磺酸(perfluorohexanesulfonic acid, PFHxS)、全氟庚烷磺酸(perfluorohexanesulfonic acid, PFHpS)、全氟壬烷羧酸(perfluorononanoic acid, PFNA)、全氟癸烷羧酸(perfluorodecanoic acid, PFDA)、全氟十一烷羧酸(perfluoroundecanoic acid, PFUdA)、全氟十二烷羧酸(perfluorododecanoic acid, PFDoA),8种直链和支链PFAS异构体:n-PFOS、1m-PFOS、3m-PFOS、4m-PFOS、5m-PFOS、6m-PFOS、n-PFHxS和br-PFHxS,4种短链PFAS:全氟丁烷羧酸(perfluorobutanesulfonic acid, PFBA)、全氟丁烷羧酸(perfluorobutanesulfonic acid, PFBS)、全氟己烷羧酸(perfluorohexanoic acid, PFHxA)和全氟庚烷羧酸(perfluoroheptanesulfonic acid, PFHpS)。PFAS的检测限(limits of detection, LOD)定义为信噪比(signal-to-noise, S/N)等于3时的浓度,范围为0.002~0.008 3 ng/mL。

1.2.3 生殖激素测定 选择研究对象的月经第2~

5天中某天早上采取静脉血进行检测,该血样同时用于PFAS检测。采用罗氏E170全自动免疫分析仪及配套试剂检测血清中卵泡刺激素(follicle-stimulating hormone, FSH)、黄体生成素(luteinizint hormone, LH)、垂体催乳素(prolactin, PRL)、雌二醇(estradiol, E_2)、睾酮(total testosterone, TT)及孕酮(progesterone, P)水平。

1.3 统计方法

采用SAS 9.4软件和R语言4.0.3软件分析数据,以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示符合正态分布的计量资料,以中位数(四分位间距)表示非正态分布的计量资料,以数量(百分比)表示分类变量。采用卡方χ^2检验、t检验对数据进行对比分析,利用多元线性回归分析和quantile g-computation模型分别分析单个PFAS及PFAS混合暴露与生殖激素的关联,P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 研究对象基本情况

本研究共纳入433名育龄期女性,平均年龄为29.6岁,平均初潮年龄为14.1岁,BMI为(22.7±3.4)kg/m^2,生殖激素水平符合该年龄段的整体水平标准。见表1。

表1 研究人群一般流行病学特征(n=433)

Tab 1 General epidemiological characteristics of the study population (n=433)

变量	结果
年龄(岁,$\bar{x}\pm s$)	29.6±4.7
体重指数(kg/m^2,$\bar{x}\pm s$)	22.7±3.4
月经初潮年龄(岁,$\bar{x}\pm s$)	14.1±1.4
产次 ≥1	136 (31.4%)
教育水平	
小学	60 (13.9%)
中学	245 (56.5%)
中学以上	128 (29.6%)
家庭收入/元	
≤100 K	276 (63.7%)
>100 K	99 (22.9%)
缺失	58 (13.4%)
生殖激素水平[IU/L,$M(P_{25}, P_{75})$]	
FSH [(IU/L) (P_{25}, P_{75})]	6.29 (5.35, 7.40)
LH [(IU/L) (P_{25}, P_{75})]	5.08 (3.99, 6.70)
E2 [(pg/mL) $M(P_{25}, P_{75})$]	35.75 (26.40, 65.70)
P[(ng/mL) $M(P_{25}, P_{75})$]	0.73 (0.5, 1.43)
TT [(ng/mL) $M(P_{25}, P_{75})$]	0.26 (0.17, 0.40)
PRL [(mIU/L) $M(P_{25}, P_{75})$]	16.40 (11.39, 21.16)
样本点	
山东	283 (65.36%)
浙江	150 (34.64%)

2.2 PFAS含量情况

根据PFAS结构及使用情况PFAS分为传统PFAS、PFAS异构体、短链PFAS及PFAS替代品4类。研究结果显示,6∶2 Cl-PFESA、n-PFHxS、n-PFOS、1m-PFOS、∑3,4,5m-PFOS、6m-PFOS、PFOA、PFOS、PFNA、PFDA、PFHxS和PFUdA均被全部检出,PFAS替代品的检出率均超过98%,短链PFAS的检出率均超过80%。PFOA的中位浓度最高(6.16 ng/mL),其次为总PFOS(4.11 ng/mL)、n-PFOS(3.0 ng/mL)和6∶2 Cl-PFESA(2.27 ng/mL)。其余PFAS的浓度较低,介于0.01~0.61 ng/mL。见表2。

2.3 PFAS与生殖激素水平

表2 研究人群中PFAS浓度水平(ng/mL,n=433)

Tab 2 PFAS concentration levels in the study population (ng/mL, n=433)

PFAS	LOD	检出率(%)	P_{25}	P_{50}	P_{75}
PFAS异构体					
n-PFHxS	0.006 6	100.0	0.12	0.20	0.35
br-PFHxS	0.002 5	42.3	0.01	0.01	0.02
n-PFOS	0.004 4	100.0	1.65	3.00	5.22
6m-PFOS	0.001 3	100.0	0.17	0.26	0.42
1m-PFOS	0.004 4	100.0	0.07	0.11	0.17
∑3,4,5m-PFOS	0.000 5	100.0	0.27	0.51	0.85
br-PFOS	/	100.0	0.54	0.89	1.53
PFAS替代品					
6:2 Cl-PFESA	0.002 7	100.0	1.00	2.27	5.20
8:2 Cl-PFESA	0.005 4	99.8	0.04	0.07	0.11
HFPO-DA	0.006 4	99.9	0.01	0.03	0.04
传统PFAS					
PFOA	0.008 3	100.0	2.94	6.16	12.00
PFOS	/	100.0	2.37	4.11	6.55
PFNA	0.003 7	100.0	0.37	0.61	0.97
PFDA	0.001 7	100.0	0.26	0.51	1.02
PFHxS	/	100.0	0.13	0.21	0.38
PFHpS	0.005 1	99.7	0.06	0.08	0.11
PFDoA	0.003 8	99.8	0.08	0.11	0.16
PFUdA	0.007 2	100.0	0.25	0.46	0.80
短链PFAS					
PFBS	0.003 0	87.1	0.02	0.04	0.07
PFHpA	0.002 0	97.9	0.03	0.07	0.11
PFBA	0.006 0	97.4	0.06	0.09	0.12
PFHxA	0.002 0	82.0	0.01	0.02	0.04

注:PFOS和PFHxS分别为其直链和支链之和,未计算LOD;3m-PFOS、4m-PFOS和5m-PFOS未在色谱图上完全分离,放在一起进行分析。

表 3 研究人群中PFAS浓度与生殖激素间的关联

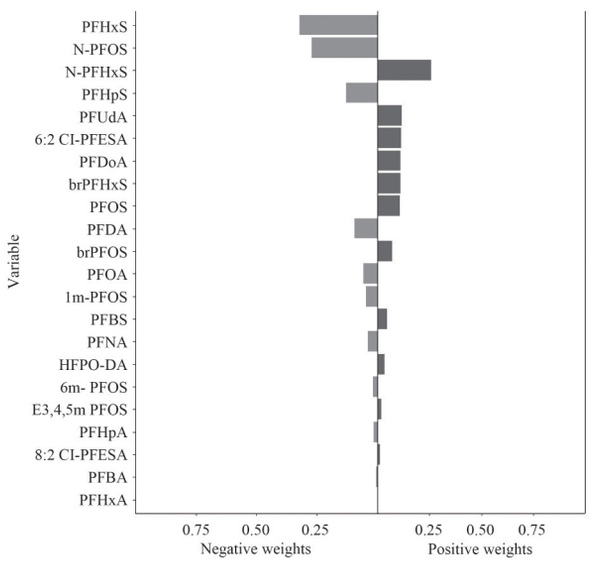
Tab 3 Correlation between PFAS concentration and reproductive hormones in the study population

变量	FSH (*n*=324)	LH (*n*=324)	E2 (*n*=322)	孕酮 (*n*=231)	TT (*n*=305)	PRL (*n*=316)
n-PFHxS	0.033 (-0.046, 0.112)	0.047 (-0.056, 0.150)	0.018 (-0.083, 0.119)	0.098 (-0.028, 0.223)	-0.020 (-0.153, 0.114)	0.037 (-0.038, 0.112)
Br-PFHxS	0.036 (-0.052, 0.124)	0.052 (-0.062, 0.167)	-0.111 (-0.223, 0.001)	0.059 (-0.081, 0.199)	-0.093 (-0.245, 0.059)	-0.002 (-0.086, 0.081)
6m-PFOS	0.003 (-0.056, 0.061)	-0.055 (-0.130, 0.021)	-0.047 (-0.120, 0.027)	0.042 (-0.057, 0.141)	-0.038 (-0.135, 0.059)	-0.008 (-0.063, 0.048)
1m-PFOS	-0.044 (-0.113, 0.024)	-0.073 (-0.162, 0.016)	-0.005 (-0.093, 0.082)	**0.131 (0.021, 0.242)**	0.031 (-0.085, 0.146)	-0.052 (-0.117, 0.014)
∑3,4, 5m-PFOS	-0.007 (-0.059, 0.044)	-0.042 (-0.109, 0.025)	-0.023 (-0.089, 0.042)	0.082 (-0.008, 0.171)	0.012 (-0.073, 0.097)	-0.006 (-0.055, 0.042)
BrPFOS	-0.038 (-0.106, 0.030)	-0.081 (-0.170, 0.008)	-0.033 (-0.119, 0.054)	**0.119 (0.005, 0.234)**	0.008 (-0.107, 0.122)	-0.043 (-0.108, 0.022)
n-PFOS	-0.024 (-0.087, 0.039)	-0.059 (-0.141, 0.024)	-0.012 (-0.092, 0.068)	0.009 (-0.095, 0.112)	-0.016 (-0.121, 0.089)	-0.039 (-0.098, 0.021)
6:2 Cl-PFESA	-0.019 (-0.069, 0.030)	**-0.075 (-0.139, -0.012)**	-0.010 (-0.072, 0.052)	-0.008 (-0.088, 0.073)	-0.049 (-0.131, 0.033)	**-0.051 (-0.097, -0.005)**
8:2 Cl-PFESA	-0.029 (-0.109, 0.051)	-0.080 (-0.184, 0.023)	0.041 (-0.059, 0.142)	-0.088 (-0.211, 0.034)	-0.060 (-0.197, 0.076)	-0.058 (-0.133, 0.018)
HFPO-DA	0.007 (-0.045, 0.058)	0.035 (-0.031, 0.102)	0.045 (-0.020, 0.109)	-0.065 (-0.151, 0.021)	0.029 (-0.057, 0.114)	0.032 (-0.016, 0.080)
PFBS	0.008 (-0.038, 0.053)	0.005 (-0.054, 0.064)	0.011 (-0.046, 0.068)	0.002 (-0.073, 0.078)	0.026 (-0.049, 0.101)	-0.017 (-0.060, 0.026)
PFHpA	0.010 (-0.037, 0.056)	-0.003 (-0.063, 0.058)	-0.018 (-0.077, 0.041)	0.046 (-0.030, 0.121)	-0.014 (-0.093, 0.064)	0.002 (-0.043, 0.047)
PFBA	0.024 (-0.028, 0.075)	-0.005 (-0.072, 0.062)	0.000 (-0.065, 0.065)	0.067 (-0.020, 0.155)	-0.009 (-0.095, 0.078)	0.020 (-0.029, 0.068)
PFHxA	-0.013 (-0.046, 0.020)	0.003 (-0.040, 0.045)	0.037 (-0.005, 0.078)	0.017 (-0.037, 0.070)	0.044 (-0.011, 0.100)	-0.013 (-0.044, 0.018)
PFOA	-0.008 (-0.063, 0.048)	-0.009 (-0.081, 0.063)	-0.042 (-0.112, 0.028)	0.023 (-0.069, 0.116)	0.040 (-0.053, 0.132)	**0.055 (0.003, 0.107)**
PFOS	-0.035 (-0.105, 0.035)	-0.080 (-0.170, 0.011)	-0.015 (-0.103, 0.074)	0.046 (-0.070, 0.161)	-0.005 (-0.122, 0.112)	-0.051 (-0.117, 0.016)
PFNA	-0.050 (-0.125, 0.024)	-0.072 (-0.168, 0.025)	-0.008 (-0.103, 0.086)	0.094 (-0.028, 0.217)	0.019 (-0.106, 0.144)	-0.007 (-0.078, 0.064)
PFDA	-0.026 (-0.090, 0.038)	-0.077 (-0.159, 0.006)	-0.027 (-0.108, 0.054)	0.024 (-0.080, 0.127)	-0.009 (-0.116, 0.097)	-0.048 (-0.107, 0.012)
PFHxS	0.036 (-0.047, 0.118)	0.050 (-0.057, 0.156)	0.010 (-0.096, 0.114)	0.103 (-0.028, 0.233)	-0.032 (-0.171, 0.107)	0.037 (-0.041, 0.115)
PFHpS	-0.046 (-0.146, 0.055)	-0.010 (-0.140, 0.120)	0.073 (-0.052, 0.199)	0.131 (-0.030, 0.291)	-0.061 (-0.230, 0.109)	0.029 (-0.066, 0.123)
PFDoA	-0.034 (-0.086, 0.017)	-0.020 (-0.087, 0.047)	0.049 (-0.016, 0.114)	0.076 (-0.009, 0.160)	0.007 (-0.078, 0.093)	-0.022 (-0.070, 0.027)
PFUdA	-0.036 (-0.110, 0.038)	-0.053 (-0.149, 0.043)	-0.001 (-0.094, 0.092)	0.084 (-0.046, 0.215)	0.010 (-0.112, 0.133)	-0.027 (-0.096, 0.043)

注：粗体表明有统计学意义（$P<0.05$），调整女性年龄，初潮年龄，产次，BMI，研究地区，教育和收入水平。

调整女性年龄、初潮年龄、产次、BMI、研究地区、教育和收入水平等混杂因素后，将PFAS和生殖激素均进行自然对数转换后，多元线性结果显示，6:2 Cl-PFESA每增加一个自然对数单位浓度，LH降低0.075（ln-IU/L），95% *CI*（−0.139，−0.012）；1m-PFOS和brPFOS每增加一个自然对数单位浓度，孕酮分别改变0.131（95% *CI*：0.021，0.242）和0.119（95% *CI*：0.005，0.234）。见表3。

此外，利用 quantile g-computation 模型也发现混合 PFAS 暴露与孕酮水平呈正相关[0.549（95% *CI*：0.322，0.774）]，见图 1。但未发现 PFAS 混合暴露与其余生殖激素的关联。



调整女性年龄，初潮年龄，产次，BMI，研究地区，教育和收入水平

图 1　PFAS 混合暴露与孕酮的关联（n=433）

Fig 1　Association between PFAS mixed exposure and progesterone（n=433）

3　讨论

本研究调查了山东和浙江两个不同地区中育龄期妇女血浆 PFAS 的浓度，结果发现除了 brPFHxS 外，其余 PFAS 的检出率均在 80% 以上，提示这两个地区存在较高水平的 PFAS 污染。此外本次研究检测出较高浓度的新型 PFAS 替代品，并且其浓度仅次于 PFOA 和 PFOS，提示新型 PFAS 替代品正在取代传统 PFAS 应用到人类生活生产中，并且进入人体。本次研究发现 PFAS 与孕酮水平呈正相关，提示 PFAS 可能具有干扰生殖激素稳态的潜能。

本研究结果显示两个地区女性血浆中新型替代品 6∶2 Cl-PFESA 浓度（2.27 ng/mL）高于沈阳（1.75 ng/mL）[7]、山西（0.34 ng/mL）[8]和武汉（1.54 ng/mL）[8]地区在血浆中检测到的浓度，与广州地区血浆中 6∶2 Cl-PFESA 浓度（2.405 ng/mL）相近[9]，但低于天津（5.48 ng/mL）[9]、湖州（3.7 ng/mL）[10]和淄博（5.48 ng/mL）[11] 地区。8∶2 Cl-PFESA 在本次研究女性血浆中的浓度为 0.07 ng/mL，高于沈阳（0.01 ng/mL）[11]、武汉（0.01 ng/mL）[12]、广州（0.001 ng/mL）[9]、湖州（0.0068 ng/mL）[9]和淄博（0.06 ng/mL）[11]地区样本浓度，低于天津（0.15 ng/mL）[13]地区检测结果。HFPO-DA 的浓度为 0.03 ng/mL，天津和淄博地区均未有该物质检出。替代品的浓度不完全一样的原因可能是跟不同地区替代品的污染程度、使用时间、人群的生活方式、饮食模式等因素不一致有关。

本文研究发现 PFAS 与孕酮水平呈正相关，这与既往人群研究结果不完全一致。一项挪威的研究招募 178 名 25～35 岁健康女性，结果发现 PFOS 与雌二醇呈负相关，未发现 PFAS 与孕酮的关联[14]。另外一项研究通过利用 C8 计划招募 13 458 名 18～42 岁女性，发现随着 PFOS 浓度增高，雌二醇浓度有下降趋势[15]。适量的孕酮能促进子宫内膜的分化，有利于妊娠，但增高的孕酮水平可能会引起女性排卵障碍，降低子宫内膜容受性、引起和加重妊娠合并症，导致女性生殖力下降[16]。

目前 PFAS 对生殖激素作用的机制尚不明确。有研究发现 5 mg/kg 的 PFOA 染毒能刺激 C57Bl/6 小鼠的孕酮分泌[17]，以及高浓度的 PFOA 和 PFOS 能轻微刺激 H259R 细胞中雌二醇和孕酮的分泌[18]，但这种效应并未在人体相关的浓度中发现[19]。推测高浓度的 PFAS 可能是通过促进 MC2R、CYP11B1、CYP11B2、和 CYP19A1 的表达来刺激激素分泌[19]。

本研究考虑到人体实际同时暴露多种污染物，故将传统 PFAS、新型 PFAS 替代品、PFAS 异构体及短链 PFAS 一起纳入研究，采用混合暴露模型的分析方法，反应了多种环境 PFAS 暴露与生殖激素的关联，并准确评估 PFAS 混合物的联合作用，为临床保护女性生育力提供新的指导依据，为降低生育率的下行风险提供新的思路，具有重大的社会经济发展和公共卫生意义。但考虑到本研究为横断面研究，在因果关联推断上存在一定局限性；其次尽管本次研究考虑了混杂因素，但因样本来自不同省份，存在民族或生活方式如饮食习惯等的不同，可能会对结果造成一定影响；最后本研究的样本量较小，后续需要在更大的人群样本中进行验证。

4　结论

当育龄期妇女体内新型 PFAS 处于较高暴露水平时，生殖激素（孕酮）的紊乱可能与 PFAS 相关。

参考文献

1　Itrc. PFAS — per- and polyfluoroalkyl substances[Z]. 2020：2020.

2　Fenton SE，Ducatman A，Boobis A，et al. Per-and polyfluoroalkyl substance toxicity and human health review：Current state of knowledge and strategies for informing

future research[J]. Environ Toxicol Chem, 2021, 40(3): 606-630.
3 De Silva AO, Armitage JM, Bruton TA, et al. PFAS exposure pathways for humans and wildlife: A synthesis of current knowledge and key gaps in understanding[J]. Environ Toxicol Chem, 2021, 40: 631-657.
4 Steindal EH, Grung M. Management of PFAS with the aid of chemical product registries-an indispensable tool for future control of hazardous substances[J]. Integr Environ Assess Manag, 2021, 17(4): 835-851.
5 Di Lorenzo M, Forte M, Valiante S, et al. Interference of dibutylphthalate on human prostate cell viability[J]. Ecotoxicol Environ Saf, 2018, 147: 565-573.
6 Zhang Q, Chen XZ, Huang X, et al. The association between prenatal exposure to phthalates and cognition and neurobehavior of children-evidence from birth cohorts[J]. Neurotoxicology, 2019, 73: 199-212.
7 Yu S, Feng WR, Liang ZM, et al. Perfluorooctane sulfonate alternatives and metabolic syndrome in adults: New evidence from the Isomers of C8 Health Project in China[J]. Environ Pollut, 2021, 283: 117078.
8 Liu X, Chen D, Wang B, et al. Does low maternal exposure to per- and polyfluoroalkyl substances elevate the risk of spontaneous preterm birth A nested case-control study in China[J]. Environ Sci Technol, 2020, 54(13): 8259-8268.
9 Chen F, Yin S, Kelly BC, et al. Chlorinated polyfluoroalkyl ether sulfonic acids in matched maternal, cord, and placenta samples: A study of transplacental transfer[J]. Environ Sci Technol, 2017, 51(11): 6387-6394.
10 Jin H, Lin S, Dai W, et al. Exposure sources of perfluoroalkyl acids and influence of age and gender on concentrations of chlorinated polyfluorinated ether sulfonates in human serum from China[J]. Environ Int, 2020, 138: 105651.
11 Pan Y, Zhang H, Cui Q, et al. First report on the occurrence and bioaccumulation of hexafluoropropylene oxide trimer acid: An emerging concern[J]. Environ Sci Technol, 2017, 51(17): 9553-9560.
12 Chu C, Zhou Y, Li QQ, et al. Are perfluorooctane sulfonate alternatives safer new insights from a birth cohort study[J]. Environ Int, 2020, 135: 105365.
13 Liu J, Gao X, Wang Y, et al. Profiling of emerging and legacy per-/polyfluoroalkyl substances in serum among pregnant women in China[J]. Environ Pollut, 2021, 271: 116376.
14 Barrett ES, Chen C, Thurston SW, et al. Perfluoroalkyl substances and ovarian hormone concentrations in naturally cycling women[J]. Fertil Steril, 2015, 103(5): 1261-1270.
15 Knox SS, Jackson T, Javins B, et al. Implications of early menopause in women exposed to perfluorocarbons[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2011, 96(6): 1747-1753.
16 Young SL. Oestrogen and progesterone action on endometrium: a translational approach to understanding endometrial receptivity[J]. Rep Biomed Online, 2013, 27(5): 497-505.
17 Zhao Y, Tan YS, Haslam SZ, et al. Perfluorooctanoic acid effects on steroid hormone and growth factor levels mediate stimulation of peripubertal mammary gland development in C57BL/6 mice[J]. Toxicol Sci, 2010, 115(1): 214-224.
18 Kraugerud M, Zimmer KE, Ropstad E, et al. Perfluorinated compounds differentially affect steroidogenesis and viability in the human adrenocortical carcinoma (H295R) in vitro cell assay[J]. Toxicol Lett, 2011, 205(1): 62-68.
19 Behr AC, Lichtenstein D, Braeuning A, et al. Perfluoroalkylated substances (PFAS) affect neither estrogen and androgen receptor activity nor steroidogenesis in human cells in vitro[J]. Toxicol Lett, 2018, 291: 51-60.

[本文编辑] 宋睿璞 宋睿璞 朱 昊