

# 血清双酚 A 含量与复发性流产的 1:2 病例对照研究

郑艳敏 王燕 赵静 戴以恒 罗晓明 沈宗姬 陈昕 袁伟 沈月平

**【摘要】** 目的 探讨血清中双酚 A 含量与不明原因复发性流产的关系。方法 采用以医院为基础的 1:2 病例对照研究,对 62 例不明原因复发性流产者按年龄 $\pm 2$ 岁、同一地区、同一孕周进行匹配。以柱前荧光-高效液相色谱法检测 62 例不明原因复发性流产者(病例组)和 108 名正常怀孕妇女(对照组)血清中双酚 A 的含量。按年龄、体重指数(BMI)、孕周、文化程度、职业分布和吸烟状况进行分组比较。结果 病例组和对照组血清双酚 A 含量(中位数 $\pm$ 四分位数间距)分别是(0.009 $\pm$ 0.002)、(0.004 $\pm$ 0.012) $\mu\text{g/ml}$ ,差异有统计学意义( $Z=3.506, P=0.0005$ )。在调整年龄、职业、文化程度、BMI、被动吸烟等因素后,以双酚 A 浓度 $\leq 0.004 \mu\text{g/ml}$ 为参比,双酚 A 浓度在 0.004~0.012  $\mu\text{g/ml}$ 之间的 OR 值为 4.39(95%CI: 1.15~16.71),双酚 A 浓度 $\geq 0.012 \mu\text{g/ml}$ 的 OR 值为 4.95(95%CI: 1.77~13.82),且随着双酚 A 水平的升高,发生复发性流产的风险也在增加( $P=0.0024$ );经秩转换方差分析 SNK 法检验发现,正常妊娠者、复发性流产 2 次与 $\geq 3$ 次者之间差异有统计学意义(双酚 A 含量分别为 0.004、0.008、0.018  $\mu\text{g/ml}$ , $F=8.92, P=0.0002$ )。结论 血清中高水平的双酚 A 含量可能与不明原因复发性流产之间存在关联。

**【关键词】** 复发性流产;双酚 A;病例对照研究

**Association between serum bisphenol-A and recurrent spontaneous abortion: a 1:2 case-control study, China** ZHENG Yan-min<sup>1</sup>, WANG Yan<sup>2</sup>, ZHAO Jing<sup>2</sup>, DAI Yi-heng<sup>2</sup>, LUO Xiao-ming<sup>3</sup>, SHEN Zong-ji<sup>4</sup>, CHEN Xin<sup>5</sup>, YUAN Wei<sup>6</sup>, SHEN Yue-ping<sup>1</sup>. 1 Department of Epidemiology and Health Statistics, Public Health School of Soochow University, Suzhou 215123, China; 2 The Seven-Year Radiology Medical Students, Soochow University Radiology and Protection Institute; 3 Maternal and Child Health Care Hospital of Kunshan; 4 Gynaecology and Obstetrics, the First Affiliated Hospital of Soochow University; 5 Gynaecology and Obstetrics, the Second Affiliated Hospital of Soochow University; 6 Shanghai Institute of Planned Parenthood Research

Corresponding author: SHEN Yue-ping, Email: syp\_shen@yahoo.com.cn

This work was supported by a grant from the National Undergraduates Innovating Experimentation Project (No. 5731503110).

**【Abstract】** **Objective** This study was to investigate the association between serum Bisphenol-A (BPA) and unexplained recurrent spontaneous abortion (RSA). **Methods** A hospital-based 1:2 matched case-control study was conducted. Sixty-two patients with unexplained recurrent abortion were included and matched with 2 normal controls by factors as age ( $\pm 2$  years), living in the same district and the same gestational age. The levels of BPA in serum for 62 cases and 108 controls were detected under high performance liquid chromatography after fluorescent derivatization. Levels of serum BPA in each case was compared with that in control of age, BMI, education levels, occupation, exposure for passive smoking. **Results** The values of serum BPA in cases and controls were (0.009 $\pm$ 0.002) and (0.004 $\pm$ 0.012) $\mu\text{g/ml}$ , respectively. The levels of serum BPA in cases was significantly higher than in controls ( $Z=3.506, P=0.0005$ ). After adjusted by age, BMI, education levels, occupation, passive smoking history and other factors, when compared to BPA below 0.004  $\mu\text{g/ml}$ . The adjusted ORs were 4.39 (1.15-16.71) for BPA levels between 0.004  $\mu\text{g/ml}$  and 0.012  $\mu\text{g/ml}$ , and 4.95 (1.77-13.82) for BPA over 0.012  $\mu\text{g/ml}$ . The risk of unexplained recurrent

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2012.08.019

基金项目:国家大学生创新性实验计划项目(5731503110)

作者单位:215123 苏州大学医学部公共卫生学院流行病与卫生统计教研室(郑艳敏、沈月平),放射医学七年制(王燕、赵静、戴以恒);江苏省昆山市妇幼保健所(罗晓明);苏州大学附属第一人民医院妇产科(沈宗姬),附属第二人民医院妇产科(陈昕);上海计划生育科学研究所(袁伟)

通信作者:沈月平, Email: syp\_shen@yahoo.com.cn

spontaneous abortion increased progressively with the growth of serum BPA levels ( $\chi^2=9.179$ , trend test  $P=0.0024$ ). There were significant differences on BPA among controls that with histories of two, three or more abortions (the levels were 0.004, 0.008, 0.018  $\mu\text{g/ml}$ , respectively,  $F=8.92$ ,  $P=0.0002$ ). **Conclusion** High BPA level might be associated with unexplained recurrent spontaneous abortion.

**【Key words】** Recurrent spontaneous abortion; Bisphenol A; Case-control study

双酚A(BPA)是聚碳酸酯和环氧树脂的重要单体。前者广泛应用于多种生活消费品的制造,如水杯、婴儿奶瓶、医疗器械和家用电器等,后者通常用于一些食品和饮料罐的内涂层及制作胶片、地板砖、水管、汽车零件等。BPA相关产品的广泛应用,使得人类对其暴露无处不在。一般人群主要是由于生活消费品的包装、加热消毒、反复冲洗及酸、碱腐蚀等使BPA溶解释放而暴露。近10年来,国内外已有报道证实BPA具有强烈的抗雄激素作用、弱雌激素样作用和胚胎毒性。这些效应包括激素分泌紊乱、生殖器官及其细胞形态学和功能的变化<sup>[1,2]</sup>、性发育紊乱和子代雌雄性别失调等<sup>[3]</sup>。也有研究表明,一定剂量的BPA对小鼠精子具有致畸作用<sup>[4]</sup>,对早期胚胎具有致死和亚致死毒性<sup>[5]</sup>,从而导致流产的发生。

目前国际上将 $\geq 2$ 次发生在妊娠20周之前的妊娠产物或胎儿丢失(体重 $\leq 500\text{g}$ )称为复发性自然流产(RSA)。其中发生 $\geq 2$ 次RSA者约占生育期妇女的5%,而 $\geq 3$ 次者占1%~2%,其发病率还在不断攀升。RSA病因复杂,仍有少数RSA病因不明<sup>[6,7]</sup>。目前有关血清BPA含量与RSA关系的研究仅见2005年日本的报道<sup>[8]</sup>,为此本研究采用1:2病例对照方法,对血清BPA水平与不明原因RSA的关系进行探讨。

### 对象与方法

1. 研究对象:为2008年8月至2010年10月在苏州大学附属第一人民医院和昆山市妇幼保健所门诊就诊的不明原因RSA患者(病例组),共62例,年龄21~37岁。纳入标准:妊娠20周前连续发生自然流产 $\geq 2$ 次,本次流产在1个月内;经染色体核型检测双方染色体有异常;B型超声检查生殖系统解剖畸形;内分泌检查(包括促卵泡生成素、促黄体生成素、催乳素、雌二醇、孕酮、睾酮)异常;阴道分泌物检查(包括滴虫性、霉菌性、细菌性阴道炎等)患有生殖道感染和自身免疫疾病(如抗核抗体、抗磷脂抗体、抗卵巢抗体、抗精子抗体阳性等)。在RSA患者的医院按1:2配以2名对照(对照组)。配比条件:年龄 $\pm 2$ 岁、同一地区、同一孕周、已婚正在妊娠的健康妇女共108例;入组条件:有至少1次活产史(无先天畸形、死胎、低出生体重和早产等不良妊娠结局),

本次B超显示胎儿、胎心正常,并在随访中顺利娩婴。获得所有入组对象的知情同意。

#### 2. 检测方法:

(1)血样采集:于流产后1周内空腹取静脉血5~10 ml,置玻璃负压管中低速离心(1000 r/min),上层血清移至抗冻玻璃管中于 $-80\text{ }^\circ\text{C}$ 冰箱保存(操作过程中未接触任何塑料制品)。对照满足配比条件后,于3 d内空腹抽血。两组人群血清样品收集率和BPA检测率均为100%。

(2)样品预处理:吸取0.5 ml血清置5 ml具塞玻璃刻度离心管[甲醇(德国Merck公司)润洗并烘干]中,加乙酸钠缓冲液350  $\mu\text{l}$ ,加入 $\beta$ -glucuronidase酶(美国Sigma公司)20  $\mu\text{l}$ 水解过夜,空白对照只取乙酸钠缓冲液350  $\mu\text{l}$ ;水解后每管加入3 ml乙醚,利用涡旋混匀器振荡混匀,将萃取的有机层移入10 ml具塞玻璃刻度离心管(甲醇润洗并烘干)中,重复萃取一次;将萃取物于弱氮气流下吹干;吹干后加入0.02 g/ml 0.1 ml的对硝基苯甲酸(美国Sigma公司)-乙腈(德国Merck公司)溶液,漩涡混合1 min后置暗处30 min;然后加入乙腈和水(30:70, v/v)混合液0.4 ml,充分混匀后用玻璃注射器针尖吸出,经微孔滤膜过滤器后,上样。

(3)高效液相色谱条件:使用Waters 2695(美国Waters公司)高效液相色谱仪附Waters 2475(美国Waters公司)荧光检测器检测。色谱柱(美国Waters公司)为C18柱(5  $\mu\text{m}$ , 250 mm $\times$ 4.6 mm),柱温 $25\text{ }^\circ\text{C}$ ,流率为1.0 ml/min;激发波长228 nm,发射波长316 nm;流动相为乙腈-水,梯度洗脱程序为:30%乙腈(v/v)0~12 min线性上升到70%乙腈,然后从12~12.3 min将乙腈由70%上升到100%,保持到25 min,分析周期结束。BPA保留时间为10.8 min,采用外标法定量。

3. 标准曲线及血清BPA浓度的计算: BPA标准品(美国Sigma公司)用甲醇溶解,配制成0.5  $\mu\text{g/ml}$ 标准应用液。分别取0、10、20、40、80、100、400、800  $\mu\text{l}$ 标准应用液于8支10 ml的具塞玻璃试管中,于弱氮气流下吹干。按本文“预处理方法”衍生并进样20  $\mu\text{l}$ 。将测得的峰面积对相应浓度绘制标准曲线并求出回归方程,即可由样品BPA的峰面积得到

其浓度。标准品和血清样品中BPA色谱图见图1(保留时间:10.8 min)。本文标准曲线为:  $Y = -1351.25 + 901.89x$ , 回归系数  $r = 0.997$ , 线性范围上限:  $2.0 \times 10^3$  ng/ml, 检测限(LOD)为0.90 ng/ml, 接近已有的报道水平<sup>[9, 10]</sup>。回收率为87.42% ~ 96.56%, 精密度为2.01% ~ 3.55%。

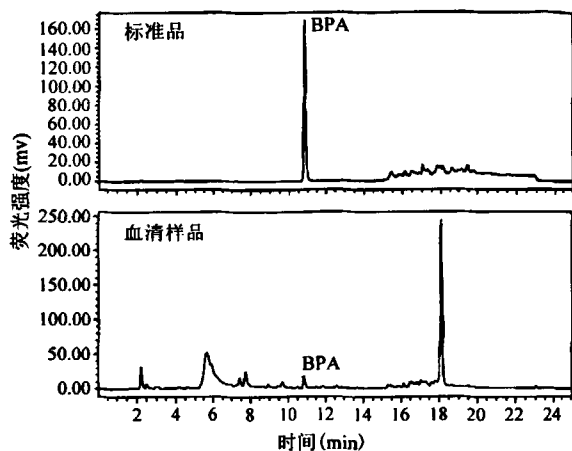


图1 标准品和血清样品BPA的高效液相-荧光色谱图

4. 统计学分析: 使用SAS 9.2软件分析数据。所有分析均为双侧检验( $\alpha = 0.05$ )。计量资料的统计描述采用  $\bar{x} \pm s$  或  $M \pm Q$  ( $M$  为中位数;  $Q$  为四分位数间距, 即  $P_{25} \sim P_{75}$ ), 计数资料采用  $\chi^2$  检验或 Fisher 确切概率法。由于BPA水平在两组均呈非正态分布, 因此组间比较采用 Wilcoxon 秩和检验。多组分布比较采用秩转换方差分析 SNK 法。分别用单因素和多因素非条件 logistic 回归模型分析 BPA 与 RSA 的关联强度<sup>[11]</sup>。

对于 BPA 含量水平, 以对照组  $\leq P_{50}$ 、 $P_{50} \sim P_{75}$  和  $\geq P_{75}$  转换成 3 个水平等级变量 ( $\leq 0.004$ 、 $0.004 \sim 0.012$  和  $\geq 0.012$   $\mu\text{g/ml}$ ), 以  $\leq 0.004$   $\mu\text{g/ml}$  为参比组 (最低暴露组), 在调整相应的混杂因素后, 可得出不同暴露组水平相对于参比组的 aOR 值及其 95% CI, 同时对不同暴露组的 aOR 值进行趋势检验<sup>[11]</sup>。

### 结 果

1. 人口学指标均衡性检验: 病例组平均年龄 ( $27.49 \pm 3.47$ ) 岁, 对照组 ( $27.12 \pm 3.27$ ) 岁, 差异无统计学意义 ( $Z = 1.030, P = 0.3029$ )。病例组平均孕周 ( $9.53 \pm 3.23$ ) 周, 对照组为 ( $9.27 \pm 3.12$ ) 周, 差异无统计学意义 ( $Z = 0.463, P = 0.6431$ )。病例组自然流产次数为 ( $2.37 \pm 0.73$ ) 次。两组人口学指标均衡性检验除 BMI 分布状况的差异有统计学意义外, 其余基本一致 (表 1)。

表1 两组人群人口学指标均衡性检验

变量	病例组(n=62)		对照组(n=108)		Z值	P值
	人数	构成比(%)	人数	构成比(%)		
年龄(岁)					1.830	0.6085
≤25	15	24.19	29	26.85		
≤27	16	25.81	34	31.48		
≤29	15	24.19	26	24.07		
>29	16	25.81	19	17.59		
BMI(kg/m <sup>2</sup> )					-	0.0060
<18.5	5	8.06	27	25.00		
18.5~24	51	82.26	77	71.30		
24~28	6	9.68	3	2.78		
≥28	0	0.00	1	0.93		
孕周					0.151	0.6975
≤12	49	79.03	88	81.48		
<20	13	20.97	20	18.52		
文化程度					7.724	0.0521
初中及以下	16	25.81	13	12.04		
高中	14	22.58	34	31.48		
大专	16	25.81	40	37.04		
本科及以上	16	25.81	21	19.44		
婚姻状况					2.647	0.1038
未婚	1	1.61	10	8.41		
在婚或同居	61	98.39	98	91.59		
职业					2.545	0.6367
工人	9	14.52	9	8.33		
商业/服务业	19	30.65	43	39.81		
科技工作	18	29.03	28	25.93		
无业/待业	12	19.35	22	20.37		
其他	4	6.45	6	5.56		
民族					0.000	1.0000
汉族	61	98.39	105	97.22		
其他	1	1.61	3	2.78		

注: \* 确切概率法

2. 血清 BPA 水平比较: 病例组和对照组血清 BPA 的中位水平分别是 0.009、0.004  $\mu\text{g/ml}$ , 差异有统计学意义 ( $Z = 3.506, P = 0.0005$ )。两组人群血清 BPA 浓度的频数分布见图 2, 两组分布均呈非正态分布, 而对照组的分布 ( $< 0.012$   $\mu\text{g/ml}$ ) 所占比例较大。

病例组 BPA 检出率为 90.32% (56/62), 对照组为 69.44% (75/108), 差异有统计学意义 ( $\chi^2 = 9.712, P = 0.0018$ )。经 Wilcoxon 秩和检验发现 (表 2), 两组间 BPA 水平在  $\leq 25$  岁、 $\leq 27$  岁和  $\leq 29$  岁 3 个年龄组差异无统计学意义,  $> 29$  岁组分布差异有统计学意义 ( $Z = 2.877, P = 0.0040$ ); 两组间 BPA 水平在  $18.5 \leq \text{BMI} < 24$  组差异有统计学意义 ( $Z = 2.774, P = 0.0055$ ), 但在  $< 18.5$ 、 $18.5 \leq \text{BMI} < 24$  组差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。两组间 BPA 水平在两孕周组分布差异有统计学意义 [ $\leq 12$  孕周 ( $Z = 2.572, P = 0.0101$ ) 和  $12 < \text{孕周} < 20$  孕周 ( $Z = 2.542, P = 0.0110$ )]。两组间 BPA 水平在初中及以下组、高中

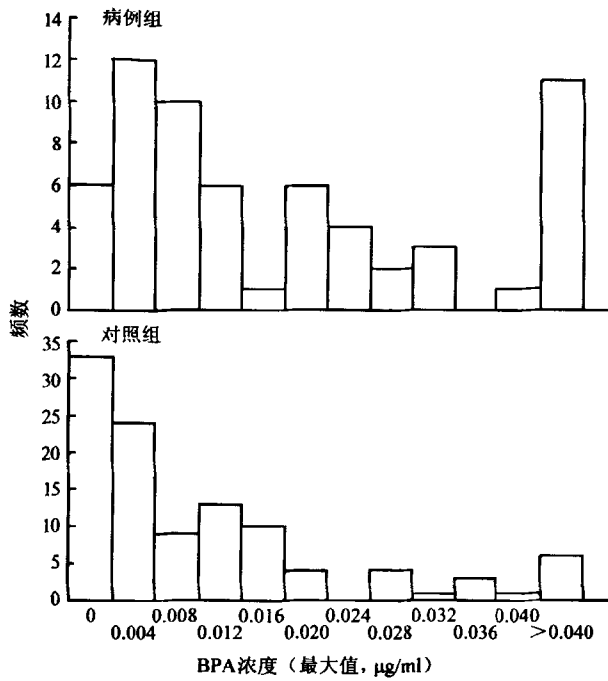


图2 病例组和对照组血清中BPA水平频数分布

组和大专组分布差异有统计学意义(分别为  $Z=3.506, P=0.0005; Z=3.066, P=0.0022$  和  $Z=2.303,$

$P=0.0214$ ),本科及以上者分布差异无统计学意义。两组间BPA水平在工人或农民组、商业或服务组及无业或待业者组分布差异无统计学意义( $P>0.05$ ),科技人员组BPA水平分布差异有统计学意义( $Z=2.129, P=0.0332$ ),其他职业组BPA分布差异有统计学意义( $Z=2.025, P=0.0428$ )。两组在无被动吸烟者组中差异有统计学意义( $Z=3.387, P=0.0007$ ),在被动吸烟者组中差异无统计学意义。

3. BPA与RSA的关联强度:表3显示,在调整年龄、文化程度、职业、BMI及被动吸烟等因素后,以BPA水平 $\leq 0.004 \mu\text{g/ml}$ 为参比,  $0.004 \sim 0.012 \mu\text{g/ml}$ 水平  $OR=4.39(95\%CI: 1.15 \sim 16.71)$ ,  $\geq 0.012 \mu\text{g/ml}$ 水平  $OR=4.95(95\%CI: 1.77 \sim 13.82)$ 。表明随BPA水平升高,发生RSA的风险在增加( $\chi^2=9.179, P=0.0024$ )。

4. 不同流产次数的BPA水平分布:经秩转换方差分析SNK法检验发现,正常妊娠、RSA 2次与 $\geq 3$ 次间的差异有统计学意义( $F=8.920, P=0.0002$ ),但正常妊娠与RSA 2次间BPA水平的差异无统计学意义(表4)。

表2 两组人群血清BPA水平( $\mu\text{g/ml}$ )分布

变量	病例组(n=62)			对照组(n=108)			Z值	P值
	受检人数	检出率(%)	BPA水平 [M(P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> )]	受检人数	检出率(%)	BPA水平 [M(P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> )]		
年龄(岁)								
≤25	15	93.33	0.007(0.002, 0.017)	29	65.52	0.002(<LOD, 0.011)	1.148	0.2510
≤27	16	75.00	0.007(<LOD, 0.020)	34	67.65	0.003(<LOD, 0.012)	0.959	0.3374
≤29	15	100.00	0.018(0.008, 0.026)	26	76.92	0.008(<0.001, 0.014)	1.477	0.1396
>29	16	93.75	0.019(0.003, 0.072)	19	68.42	0.002(<LOD, 0.007)	2.876	0.0040
BMI(kg/m <sup>2</sup> )								
<18.5	5	100.00	0.019(0.008, 0.020)	27	62.96	0.003(<LOD, 0.012)	1.792	0.0731
18.5~24	51	88.24	0.008(0.002, 0.030)	77	71.43	0.004(<LOD, 0.012)	2.774	0.0055
24~28	6	100.00	0.007(0.003, 0.026)	3	66.67	0.012(<LOD, 0.014)	-0.130	0.8973
≥28	0	-	-	1	100.00	-	-	-
孕周								
≤12	49	87.76	0.008(0.003, 0.021)	88	71.59	0.004(<LOD, 0.012)	2.572	0.0101
<20	13	100.00	0.013(0.005, 0.041)	20	60.00	0.004(<LOD, 0.013)	2.542	0.0110
文化程度								
初中及以下	16	81.25	0.009(0.003, 0.026)	13	76.92	0.004(<LOD, 0.012)	3.506	0.0005
高中	14	100.00	0.016(0.007, 0.041)	34	58.82	0.001(<LOD, 0.010)	3.066	0.0022
大专	16	93.75	0.013(0.004, 0.029)	40	75.00	0.004(<LOD, 0.012)	2.303	0.0213
本科及以上	16	87.50	0.017(0.007, 0.041)	21	71.43	0.009(<LOD, 0.013)	1.741	0.0812
职业								
工人或农民	9	77.78	0.006(0.003, 0.011)	9	44.44	0(<LOD, 0.007)	1.274	0.2028
商业/服务业	19	84.21	0.008(0.002, 0.026)	43	74.42	0.004(<LOD, 0.012)	1.067	0.2858
科技工作	18	100.00	0.017(0.007, 0.031)	28	78.57	0.006(0.001, 0.012)	2.129	0.0332
无业/待业	12	91.67	0.012(0.001, 0.020)	22	54.55	<LOD(<LOD, 0.013)	1.851	0.0641
其他	4	100.00	0.083(0.022, 0.347)	6	83.33	0.008(0.002, 0.015)	2.025	0.0428
被动吸烟								
否	47	91.49	0.009(0.003, 0.030)	94	69.15	0.004(<LOD, 0.013)	3.387	0.0007
是	15	86.67	0.008(0.002, 0.025)	14	71.43	0.007(<LOD, 0.011)	-1.070	0.2829

表 3 血清 BPA 水平与 RSA 关系的单因素和多因素非条件 logistic 回归分析

BPA 水平 ( $\mu\text{g/ml}$ )	病例组 <sup>a</sup> ( $n=62$ )	对照组 <sup>a</sup> ( $n=108$ )	OR 值(95%CI)	aOR 值(95%CI)	$\chi^2$ 值	P 值
$\leq 0.004$	18(29.03)	57(52.78)	1.00	1.00		
$\sim 0.012$	16(25.81)	22(20.37)	3.28(1.15 ~ 9.39)	4.39(1.15 ~ 16.71)	4.703	0.0301
$\geq 0.012$	28(45.16)	29(26.85)	4.18(1.75 ~ 9.99)	4.95(1.77 ~ 13.82)	9.303	0.0023
趋势检验					9.179	0.0024

注:<sup>a</sup>括号外数据为人数,括号内数据为百分率(%);调整因素为年龄、职业、文化程度、BMI、被动吸烟

表 4 血清 BPA 水平在正常妊娠与不同 RSA 次数间的分布

妊娠情况	受检人数	检出例数	检出率 (%)	BPA 水平( $\mu\text{g/ml}$ ) <sup>a</sup> [ $M(P_{25}, P_{75})$ ]	F 值	P 值
正常妊娠	108	75	69.44	0.004(<LOD, 0.012)		
RSA 2 次	45	39	86.67	0.008(0.003, 0.021)	8.920	0.0002
$\geq 3$ 次	17	17	100.00	0.018(0.007, 0.060)		

注:<sup>a</sup>为秩转换方差分析 SNK 法三组两两比较结果

## 讨 论

BPA 检测常用方法有气相色谱-质谱法、液相色谱-质谱法和质谱分析法<sup>[12,13]</sup>。本研究采用液相萃取技术进行样品预处理和高效液相色谱荧光检测器检测。

本研究病例组血清 BPA 水平( $M=0.009 \mu\text{g/ml}$ )明显高于对照组( $0.004 \mu\text{g/ml}$ )。这一结果略高于日本的报道<sup>[8]</sup>(两组人群 BPA 水平平均数分别为  $2.59 \text{ ng/ml}$  和  $0.77 \text{ ng/ml}$ ),明显低于国内报道的环氧树脂生产工人和其他工种人员的水平<sup>[14]</sup>(均数分别为  $64.6 \mu\text{g/L}$  和  $11.6 \mu\text{g/L}$ )。本研究病例组 BPA 水平高于 Lee 等<sup>[15]</sup>(妊娠妇女,  $M=2.73 \mu\text{g/L}$ )和石峻岭等<sup>[16]</sup>(普通人群,  $95\% \text{ CI}: 0 \sim 6.8 \text{ ng/ml}$ )报道的水平。经分组分析,发现病例组和对照组的 BPA 水平在年龄  $> 29$  岁组,  $18.5 \leq \text{BMI} < 24$  组,  $\leq 12$  周孕组和  $12 < \text{孕周} < 20$  周组,文化程度在初中及以下、高中、大专组、科技人员组、无被动吸烟组间的差异有统计学意义。提示这些人群组的 BPA 水平相对较高,而发生不明原因 RSA 的风险可能较高。

本研究发现血清 BPA 水平越高发生 RSA 的风险越大。在调整年龄、文化程度、职业、BMI 及被动吸烟等因素后,以  $\text{BPA} \leq 0.004 \mu\text{g/ml}$  为参比,  $0.004 \sim 0.012 \mu\text{g/ml}$  水平  $OR=4.39$ ,  $> 0.012 \mu\text{g/ml}$  水平  $OR=4.98$ ;在 BPA 水平与流产次数间的关联性分析中发现, RSA 次数与 BPA 水平间存在显著的统计学关联(趋势检验,  $P=0.0024$ ),提示血清 BPA 水平高可能与不明原因 RSA 有一定关联。在同人进行的另一项研究,也得到类似结论<sup>[7]</sup>。本研究还发现正常妊娠组、RSA 2 次与  $\geq 3$  次间 BPA 水平差异有统计学意义,说明正常妊娠组与  $\text{RSA} \geq 3$  次间、RSA 2

次与  $\geq 3$  次间的 BPA 水平有差异。此结果也与先前研究结果相似<sup>[7]</sup>。但正常妊娠组与 RSA 2 次间 BPA 水平的差异无统计学意义。

本研究采用 1:2 病例对照研究探讨血清 BPA 水平与 RSA 的关系,结果发现血清 BPA 水平高可能与不明原因 RSA 有关联,为今后研究提供了科学依据。

## 参 考 文 献

- [1] Deng MX, Wu DS, Chen XG, et al. Experimental studies on male reproductive toxicity of bisphenol A in vitro and vivo. Chin J Prev Med, 2004, 38(6):383-387. (in Chinese) 邓茂先,吴德生,陈祥贵,等.双酚 A 雄性生殖毒性的体内外实验研究.中华预防医学杂志,2004,38(6):383-387.
- [2] Herath CB, Jin W, Watanabe G, et al. Adverse effects of environmental toxicants, octylphenol and bisphenol A, on male reproductive functions in pubertal rats. Endocrine, 2004, 25(2):163-172.
- [3] Stoker C, Rey F, Rodriguez H, et al. Sex reversal effects on Caiman latirostris exposed to environmentally relevant doses of the xenoestrogen bisphenol A. Gen Comp Endocrinol, 2003, 133(3):287-296.
- [4] Sun YX, Liu JF, Song XF, et al. Effects of bisphenol A on reproductive toxicity of male mice. Chin J Comp Med, 2008, 18(7):33-35. (in Chinese) 孙延霞,刘基芳,宋祥福,等.双酚 A 对雄性小鼠生殖毒性的影响.中国比较医学杂志,2008,18(7):33-35.
- [5] Duan ZH, Zhang BT, Zhu L, et al. The toxicity and bioaccumulation of bisphenol A on developmental stages of zebrafish embryo. Chin Environ Sci, 2008, 28(3):260-263. (in Chinese) 端正花,张斌田,朱琳,等.双酚 A 对斑马鱼胚胎发育阶段的毒性及生物蓄积.中国环境科学,2008,28(3):260-263.
- [6] Zhang JP, Wu XX. Prothrombotic state and recurrent spontaneous abortion. Chin J Pract Gynecol Obstet, 2007, 23(12):917-920. (in Chinese) 张建平,吴晓霞.血栓前状态与复发性流产.中国实用妇科与产科杂志,2007,23(12):917-920.
- [7] Liu YM, Shen YP, Liang H, et al. A correlative study on bisphenol A and recurrent spontaneous abortion. Chin J Prev Med, 2011, 45(4):344-349. (in Chinese) 刘银梅,沈月平,梁红,等.双酚 A 与复发性流产的相关性.中华预防医学杂志,2011,45(4):344-349.
- [8] Sugiura-Ogasawara M, Ozaki Y, Sonta S, et al. Exposure to bisphenol A is associated with recurrent miscarriage. Human Reproduction, 2005, 20(8):2325-2329.
- [9] Calafat AM, Ye X, Wong LY, et al. Exposure of the US population to bisphenol A and 4-tertiary-octylphenol: 2003-2004. Environ Health Perspect, 2008, 116(1):39-44.
- [10] Engel SM, Levy B, Liu Z, et al. Xenobiotic phenols in early pregnancy amniotic fluid. Reproduct Toxicol, 2006, 21(1):110-112.
- [11] Gao G, Shen YP, Li WL. Modern practical health statistics. Suzhou: Suzhou University Press, 2006. (in Chinese) 高歌,沈月平,李伟林.现代实用卫生统计学.苏州:苏州大学出版社,2006.
- [12] Zhang J, Cooke GM, Curran IH, et al. GC-MS analysis of bisphenol A in human placental and fetal liver samples. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci, 2011, 879(2):209-214.
- [13] Yi B, Kim C, Yang M. Biological monitoring of bisphenol A with HPLC/FLD and LC/MS/MS assays. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci, 2010, 878(27):2606-2610.
- [14] Xiao GB, Shi JL, He GH, et al. Investigation into serum BPA and sex hormone level of workers in epoxy resin manufacture. Environ Occupat Med, 2006, 22(4):295-298. (in Chinese) 肖国兵,石峻岭,何国华,等.环氧树脂生产工人血清双酚 A 与性激素水平的调查.环境与职业医学,2006,22(4):295-298.
- [15] Lee YJ, Ryu HY, Kim HK, et al. Maternal and fetal exposure to bisphenol A in Korea. Reproduct Toxicol, 2008, 25(4):413-419.
- [16] Shi JL, Yang SL, Xiao GB, et al. Detection of serum bisphenol A level in general population. Environ Occupat Med, 2004, 21(3):190-193. (in Chinese) 石峻岭,杨水莲,肖国兵,等.普通人群血清双酚 A 水平的测定.环境与职业医学,2004,21(3):190-193.

(收稿日期:2012-03-20)

(本文编辑:张林东)