

产前和出生后双酚 A 暴露对儿童心理行为问题影响研究进展

徐洪吕, 陶芳标

安徽医科大学公共卫生学院儿少卫生与妇幼保健学系/人口健康与优生安徽省重点实验室, 合肥 230032

【文献标识码】 A

【中图分类号】 R 179 B 844.1

【文章编号】 1000-9817(2018)09-1429-05

【关键词】 精神卫生; 行为; 儿童

1891 年, 人类首次合成双酚 A (bisphenol A, BPA)^[1]。1936 年, Dodds 等^[2]使用卵巢切除的大鼠模型证实了 BPA 的雌激素活性。2000 年, Ashby 等^[3]再次证实了 BPA 是一种典型的环境内分泌干扰物 (environmental endocrine disrupting, EEDs), 能干扰人体正常的生理活动, 甚至威胁后代的健康^[4-5]。当前 BPA 广泛用于食品塑料包装材料、牙科密封剂、化妆品等各类生活用品的生产, 人类生命的各个阶段均可暴露, 而饮食是 BPA 主要的暴露源^[6-8]。在高温、酸性、碱性等物理条件下, 连接 BPA 分子的酯键被水解^[9], 游离的 BPA 释放到食物中导致人体的暴露。研究显示, BPA 暴露与心血管疾病、代谢性疾病、免疫功能降低、神经行为障碍等疾病发生有关, 还会影响心理行为^[10-14]。

1 产前 BPA 暴露对儿童心理行为问题影响

首先, BPA 暴露增加儿童的外化和内化行为问题, 但有性别差异。Harley 等^[14]研究显示, 产前 BPA 暴露与 7 岁儿童行为问题有关联, 包括儿童焦虑、抑郁和注意缺陷多动障碍。尿 BPA 浓度与男童内化行为问题的发生呈正相关, 包括焦虑和抑郁, 但与女童内化行为关联无统计学意义; 同时, BPA 浓度与儿童内化行为问题、注意力集中困难和多动症状, 以及女童的外化行为问题发生呈正相关。美国俄亥俄州多种族队列研究中, 使用儿童行为评估系统-2 (Behavioral Assessment System for Children-2, BASC-2)、执行功能行为评估量表 (Behavior Rating Inventory of Execu-

tive Function, BRIEF) 和韦氏儿童智力量表-IV (Wechsler Intelligence Scale for Children-IV, WISC-IV) 评估产前 BPA 暴露的 8 岁儿童行为问题, 结果显示, 尿 BPA 浓度增加 10 倍与女童外化行为问题发生有关, 但对男童影响的关联无统计学意义^[15]。Roen 等^[16]使用 Achenbach 儿童行为量表 (Child Behavioral Checklist, CBCL) 对 7~9 岁的儿童评估也显示, 产前 BPA 暴露增加女童的外化行为问题。另外, 在美国俄亥俄州开展的产前 BPA 暴露与 2 岁儿童外化行为关系的研究^[17]得出相似的结论。此外, 加拿大覆盖 10 座城市的一项观察产前 BPA 暴露与 3 岁儿童心理行为关系的前瞻性队列研究显示, 产前 BPA 暴露与男童内化行为问题和躯体化行为问题的关联有统计学意义, 而与女童内化行为问题和躯体化行为问题的关联无统计学意义^[18]。

其次, BPA 暴露增加儿童焦虑和抑郁症状、注意缺陷多动障碍 (attention deficit hyperactivity disorder, ADHD)。Braun 等^[19]研究结果表明, 产前 BPA 暴露影响 3 岁儿童的行为和情绪调节; 尿 BPA 浓度每增加 10 倍, 出现更多的焦虑和抑郁症状, 情绪控制和抑制能力更差, 且与女童的关联更显著; BPA 浓度越高, 儿童的社会反应量表 TM-2 (Social Responsiveness Scale TM-2, SRS-2) 评分越差。Evans 等^[20]使用父母完成的 CBCL 评估产前暴露与 6~10 岁儿童行为的关系, 结果显示, 母亲尿 BPA 浓度与部分 CBCL 得分相关有统计学意义, 主要表现为儿童的外化行为、攻击性行为、焦虑症、对立违抗性障碍和品行障碍, 且与男童关联更强。一项来自西班牙的研究发现, 产前 BPA 暴露与 1 和 4 岁儿童的认知发育水平关联无统计学意义, 但与 1 岁时精神运动评分降低相关, 同时与 4 岁男童 ADHD 增加、女童 ADHD 降低相关联; 追踪随访到 7 岁时, 之前的关联无统计学意义, 也未出现其他行为问题^[21]。Philippat 等^[22]使用长处和困难问卷 (Strength and Difficulties Questionnaire, SDQ) 评估产前暴露 BPA 对男童行为的影响, 研究表明, BPA 浓度与 3 岁男童“关系问题”分量表评分和 5 岁“多动注意力缺陷”分量表评分呈正相关。因此, 妇女妊娠期间应尽量减少 BPA 的暴露, 不吃塑料制品包装 (盛装)

【基金项目】 国家自然科学基金重点项目 (81330068)。

【作者简介】 徐洪吕 (1985-), 男, 云南曲靖人, 在读博士, 主治医师, 主要研究方向为儿童青少年行为与健康。

【通讯作者】 陶芳标, E-mail: fbtao@ahmu.edu.cn。

DOI: 10.16835/j.cnki.1000-9817.2018.09.046

的食物,尤其是热的食物,减少化妆品的使用以及塑料制品的接触。

但并非所有的同类研究均获得阳性结果。美国辛辛那提一项队列研究中,由母亲完成的儿童社会反应量表(Social Responsiveness Scale, SRS)评估结果显示,产前 BPA 暴露与 4~5 岁儿童的自闭症行为关联无统计学意义^[23]。美国西奈山儿童环境健康研究结果表明,产前 BPA 暴露与 7~9 岁儿童自闭症行为的关联无统计学意义^[24]。

2 出生后 BPA 暴露对儿童心理行为问题影响

横断面研究显示,出生后 BPA 暴露与儿童 ADHD、学习发展、不良行为、焦虑/抑郁发生等有关联。加拿大一项全国性健康测量调查(Canadian Health Measures Survey, CHMS)研究显示^[25],6~11 岁儿童学习障碍、注意力缺陷障碍(attention deficit disorder, ADD)和 ADHD 的患病率分别为 8.7%、1.5%和 2.8%;SDQ 中的多动注意力缺陷、情绪症状和总困难评分检出率分别为 16.9%、15.0%和 13.0%;BPA 暴露与儿童服用精神药物有关($OR = 1.59$)。鉴于此,推断,6~11 岁儿童 BPA 暴露与行为问题显著相关,其尿中 BPA 是与不良行为问题指标相关的主要化学物质。韩国首尔大学 Hong 等^[26]使用 CBCL 和学习障碍量表(Learning Disability Evaluation Scale, LDES)评估 1 089 名 8~11 岁儿童 BPA 暴露与行为和学习特征的关联发现,尿中 BPA 浓度与 CBCL 总问题得分呈正相关,与 LDES 学习商数呈负相关,与 CBCL 焦虑/抑郁评分呈线性相关,与 LDES 听力评分呈二次方相关。由此,研究者认为,环境 BPA 暴露可能与儿童行为和学习发展有关,且呈现多样的、非单调的相关关系。此外,美国一项全国性横断面研究显示,使用 DSM-IV 评估儿童 ADHD,患病率为 7.1%^[27]。该研究还发现,与尿 BPA 浓度<中位数的儿童相比,尿 BPA 浓度 $\geq$ 中位数的儿童 ADHD 患病率更高(2.9%和 11.2%);较高的尿中 BPA 浓度与 ADHD 发生的相关有统计学意义($OR = 5.68$),且与女童相比,男童的关联有更显著的统计学意义($OR = 10.9$)。

病例对照研究也表明,出生后 BPA 暴露与儿童 ADHD 发生相关,且有性别差异。中国广州一项研究环境 BPA 暴露与 6~12 岁儿童行为问题关联的病例对照研究中,以诊断为 ADHD 的儿童为病例组、健康儿童为对照组,结果表明,病例组儿童尿 BPA 浓度高于对照组(3.44 和 1.70 $\mu\text{g/L}$),且随着儿童尿 BPA 浓度的增大,ADHD 发生风险增大。以“尿 BPA 浓度 $\leq P_{25}$ ”为对照组,“ $>P_{25} \sim <P_{50}$ ”“ $P_{50} \sim <P_{75}$ ”和“ $\geq P_{75}$ ”3

个组的 OR 值分别为 1.79、7.44 和 9.41。分层分析中男童和女童 ADHD 患病率随着尿中 BPA 浓度的增加而增加,且该关联强度男童高于女童^[28]。另外,Weissenberger 等^[29]研究显示,儿童 ADHD 是一种神经发育障碍,是环境因素、社会因素等相互作用的结果,BPA 暴露是主要的环境因素。

队列研究显示,出生后 BPA 暴露与儿童社交沟通障碍、社会问题、情绪调节等有关联。在韩国 2008—2011 年开展的一项队列研究中,研究者使用社会交往问卷(Social Communication Questionnaire, SCQ)评估 BPA 暴露的 4 岁儿童社交障碍,结果显示,产后 BPA 暴露与社交沟通障碍有关,且呈现统计学意义的剂量反应关系,BPA 暴露量每增加 2 倍,女童的社交沟通障碍增加 11.8%^[30]。可以认为,产后 BPA 暴露与 4 岁儿童的社交沟通障碍相关,与男童相比,女童的关联更密切。西班牙格拉纳达一项“环境暴露与儿童心理行为”出生队列研究结果表明,儿童出生后随访到 9~11 岁,监测尿 BPA 浓度和行为特征(由父母完成 CBCL),结果显示,在调整重要协变量后的线性回归模型中,较高的儿童尿 BPA 浓度与较差的行为得分相关;与 $<P_{25}$ 的 BPA 浓度相比, $\geq P_{25}$ 尿 BPA 浓度与儿童躯体不适、社会问题和思维问题的关联有统计学意义^[31]。此外,美国俄亥俄州大辛辛那提出生队列^[19]研究表明,儿童普遍存在暴露 BPA 的风险(尿 BPA 浓度中位数为 4.12 $\mu\text{g/L}$),尿液样品中 BPA 检出率 $> 97\%$,且 BPA 暴露影响 3 岁儿童的行为和情绪调节。

然而,现有同类研究结果不一致,如美国一项队列研究显示,出生后 BPA 暴露与儿童的抑郁和焦虑症状发生关联无统计学意义^[32]。美国一项为期 5 年的纵向研究表明,使用牙齿密封剂导致的 BPA 暴露与 5 岁及以上儿童的行为问题、神经心理发育障碍和身体发育不良的关联无统计学意义^[33]。

3 BPA 暴露对儿童心理行为影响机制

在 2007 年第十一届国际神经毒理学协会会议上,专家提出 EEDs 暴露影响人类认知行为的观点^[34]。之后,EEDs 暴露影响人类心理行为,尤其是对焦虑和抑郁的影响^[35],成为全世界研究的热点。目前国内外研究中,BPA 产前和(或)产后暴露对儿童心理行为影响的可能机制主要有以下方面。

3.1 降低脑神经递质水平和相关受体的活性

Narita 等^[36]研究显示,BPA 影响小鼠大脑边缘区域的中枢多巴胺(dopamine, DA)能系统的发育。在器官形成或哺乳期间暴露于 BPA 能增强吗啡诱导的兴奋性运动和奖赏反应,能上调 DA 受体功能以激活小鼠边缘前

脑中的 G 蛋白,表明器官形成和哺乳期比任何其他时期对 BPA 都更敏感。同时,胎儿期和新生期 BPA 暴露影响各种 DA 能过程,以增强中脑内膜 DA 活性,导致多动症、注意力缺陷。小鼠围产期 BPA 暴露诱导子代抗焦虑行为,与 DA 能和 N-甲基-D-天冬氨酸(N-methyl-D-aspartic acid, NMDA)能系统的变化有关,包括增加了尾状核壳(CPu)中的 D2 受体结合;降低 DA 转运体的结合,同时还降低额叶皮层和海马 CA1, CA3 和 DG 的 NMDA 受体结合^[37]。BPA 引起的焦虑行为增加可能与大脑中 DA 代谢物的降低有关,且有性别差异。主要表现为增加成年小鼠背侧海马和延髓(medulla oblongata, MED)中 DA 水平;降低成年小鼠海马、杏仁核和 MED 中的二羟苯乙酸(DOPAC)与 DA 的比值^[38]。

另外,妊娠期和哺乳期暴露 BPA 抑制小鼠海马和杏仁核中 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸(AMPA)受体亚基 GluR1 的表达,而在妊娠期暴露使杏仁核中 NMDA 受体亚基 NR1 的水平升高,但在哺乳期暴露的雌性小鼠海马中 NMDA 受体亚基 NR1 的水平降低^[39]。不同功能 NMDA 受体拮抗剂与认知、情感以及对多种情绪反应有关^[40]。NMDA 拮抗剂可通过增加海马 AMPA 的量来发挥快速的抗抑郁作用^[41]。

3.2 影响突触结构修饰及突触可塑性 兴奋性突触长度由 AMPA, NMDA 等突触后谷氨酸受体的功能和数量来调控。Xu 等^[42]研究显示,围产期暴露于 BPA 抑制突触发生并影响出生后的突触结构修饰;BPA 降低突触密度、改变锥体细胞突触界面的结构、扩大突触间隙,缩短活动区和突触界面的曲率。同时, BPA 能快速增加树突状伪足的运动和密度,并在 30 min 内增强培养的海马神经元中 NMDA 受体亚基 NR2B 的磷酸化,影响海马神经元的发育^[43]。另外, BPA 暴露导致雄性小鼠海马中突触密度的降低和对突触界面结构参数的负面影响,包括扩大的突触间隙和活性区,以及突触后膜致密物厚度的缩短^[44]。

3.3 激素错误印记与表观遗传机制 鉴于 EEDs 对人体具有内分泌干扰作用,因此在 DNA 分子水平上研究其潜在机制显得尤为重要^[45]。有研究显示, BPA 在发育过程中破坏基因表达的表观遗传编程,母亲 BPA 暴露导致出生后 DNA 甲基化状态的改变,同时改变后代特定基因的表达^[46]。同时, Csaba^[47] 研究显示,在围产期、发育关键时期等暴露 BPA 等外源性 EEDs 会造成激素错误印记,导致受体与激素结合改变,甚至造成终身影响,包括脑功能、免疫力、骨骼发育等多方面,还能通过表观遗传过程遗传给子代。BPA 等

EEDs 的持久效应可能导致人类发育特征的改变,引起的围产期印记在表观遗传学上传播给子代,影响后代受体的药物敏感性。该研究者还强调,如果 BPA 引起的表观遗传变化不断传递给后代,可能影响人类的进化。此外, Li 等^[48] 研究发现, BPA 通过母体暴露来诱导 F1 后代的表观遗传变化和破坏葡萄糖的体内平衡,孕期和哺乳期的 BPA 暴露可以通过精子传递诱导子代的葡萄糖体内平衡受损。提示, BPA 暴露可能会通过表观遗传等机制影响后代的心理行为。

4 研究局限性

产前和(或)产后 BPA 暴露对儿童心理行为有一定的影响。但现有的研究存在以下方面的问题。首先,暴露及其暴露程度影响儿童心理行为的潜在机制缺乏充分的了解,已有的研究机制不明确^[48],作用很复杂^[49]。目前 BPA 暴露影响心理行为的机制研究数据大多来自于动物实验,而来自流行病学方面的因果关联研究和来自临床的证据鲜见。当然,这些不足可能与人类研究的可行性在伦理学问题上受到限制^[50]有关。鉴于人体与啮齿动物身体结构和生理功能的不同, BPA 对儿童心理行为的作用机制可能与动物有显著差异,且从动物实验外推到人存在较大的不确定性。然而新的社会—心理—生物医学模式让人们更重视心理因素及周围环境对疾病的影响。其次, BPA 对人类的最低无危害效应剂量(no-observed-adverse-effect level, NOAEL)尚无定论。所以,在今后的研究中,需要结合 BPA 生物半衰期短等特点,进行广泛的、大样本的人群流行病学研究,以明确不同的途径暴露后 BPA 对儿童心理行为影响的相关性、剂量反应关系和作用机制,并制定 NOAEL、容许摄入量,以及儿童预防接触 BPA 的措施。

5 参考文献

- [1] WOLSTENHOLME J T, RISSMAN E F. The role of bisphenol A in shaping the brain, epigenome and behavior[J]. *Horm Behav*, 2011, 59(3): 296-305.
- [2] DODDS E C, LAWSON W. Synthetic oestrogenic agents without the phenanthrene nucleus[J]. *Nature*, 1936(137): 996-996.
- [3] ASHBY J, ODUM J, PATON D, et al. Re-evaluation of the first synthetic estrogen, 1-keto-1, 2, 3, 4-tetrahydrophenanthrene, and bisphenol A, using both the ovariectomised rat model used in 1933 and additional assays[J]. *Toxicol Lett*, 2000, 115(3): 231-238.
- [4] LETISSIER P R, MOLLARD P. Bisphenol a effects on gonadotroph function: disruption of pituitary cell-cell communication? [J]. *Endocrinology*, 2016, 157(4): 1324-1325.
- [5] OLEA N, OLEA-SERRANO F, LARDELLI-CLARET P, et al. Inadvertent exposure to xenoestrogens in children[J]. *Toxicol Ind Health*, 1999, 15(1/2): 151-158.

- [6] HARVEY P W. Regulation of endocrine-disrupting chemicals: critical overview and deficiencies in toxicology and risk assessment for human health[J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2006, 20(1): 145–165.
- [7] SOOD S, SHEKHAR S. Dimorphic placental stress: a repercussion of interaction between endocrine disrupting chemicals (EDCs) and fetal sex[J]. *Med Hypotheses*, 2017, 99(2): 73–75.
- [8] CORREIA-SÁ L, KASPER-SONNENBERG M, SCHÜTZE A, et al. Exposure assessment to bisphenol A (BPA) in Portuguese children by human biomonitoring[J]. *Environ Sci Pollut Res Int*, 2017, 24(35): 27502–27514.
- [9] HOWDESHELL K L, PETERMAN P H, JUDY B M, et al. Bisphenol A is released from used polycarbonate animal cages into water at room temperature[J]. *Environ Health Perspect*, 2003, 111(9): 1180–1187.
- [10] KASNECI A, LEE J S, YUN T J, et al. From the Cover: lifelong exposure of c57bl/6n male mice to bisphenol a or bisphenol s reduces recovery from a myocardial infarction[J]. *Toxicol Sci*, 2017, 159(1): 189–202.
- [11] CASAS M, FORNS J, MARTÍNEZ D, et al. Exposure to bisphenol A during pregnancy and child neuropsychological development in the IN-MA-Sabadell cohort[J]. *Environ Res*, 2015, 142(10): 671–679.
- [12] KIMBER I. Bisphenol A and immunotoxic potential: a commentary[J]. *Regul Toxicol Pharmacol*, 2017, 90(9): 358–363.
- [13] ROSENFELD C S. Neuroendocrine disruption in animal models due to exposure to bisphenol A analogues[J]. *Front Neuroendocrinol*, 2017, 47(8): 123–133.
- [14] HARLEY K G, GUNIER R B, KOGUT K, et al. Prenatal and early childhood bisphenol a concentrations and behavior in school-aged children[J]. *Environ Res*, 2013, 126(7): 43–50.
- [15] STACY S L, PAPANDONATOS G D, CALAFAT A M, et al. Early life bisphenol A exposure and neurobehavior at 8 years of age: identifying windows of heightened vulnerability[J]. *Environ Int*, 2017, 107(7): 258–265.
- [16] ROEN E L, WANG Y, CALAFAT A M, et al. Bisphenol A exposure and behavioral problems among inner city children at 7–9 years of age[J]. *Environ Res*, 2015, 142(10): 739–745.
- [17] BRAUN J M, YOLTON K, DIETRICH K N, et al. Prenatal bisphenol A exposure and early childhood behavior[J]. *Environ Health Perspect*, 2009, 117(12): 1945–1952.
- [18] BRAUN J M, MUCKLE G, ARBUCKLE T, et al. Associations of prenatal urinary bisphenol A concentrations with child behaviors and cognitive abilities[J]. *Environ Health Perspect*, 2017, 125(6): 067008.
- [19] BRAUN J M, KALKBRENNER A E, CALAFAT A M, et al. Impact of early-life bisphenol A exposure on behavior and executive function in children[J]. *Pediatrics*, 2011, 128(5): 873–882.
- [20] EVANS S F, KOBROSLY R W, BARRETT E S, et al. Prenatal bisphenol A exposure and maternally reported behavior in boys and girls[J]. *Neurotoxicology*, 2014, 45(10): 91–99.
- [21] CASAS M, FORNS J, MARTÍNEZ D, et al. Exposure to bisphenol A during pregnancy and child neuropsychological development in the IN-MA-Sabadell cohort[J]. *Environ Res*, 2015, 142(10): 671–679.
- [22] PHILIPPAT C, NAKIWALA D, CALAFAT A M, et al. Prenatal exposure to nonpersistent endocrine disruptors and behavior in boys at 3 and 5 years[J]. *Environ Health Perspect*, 2017, 125(9): 097014.
- [23] BRAUN J M, KALKBRENNER A E, JUST A C, et al. Gestational exposure to endocrine-disrupting chemicals and reciprocal social, repetitive, and stereotypic behaviors in 4- and 5-year-old children: the HOME study[J]. *Environ Health Perspect*, 2014, 122(5): 513–520.
- [24] MIODOVNIK A, ENGEL S M, ZHU C, et al. Endocrine disruptors and childhood social impairment[J]. *Neurotoxicology*, 2011, 32(2): 261–267.
- [25] ARBUCKLE T E, DAVIS K, BOYLAN K, et al. Bisphenol A, phthalates and lead and learning and behavioral problems in Canadian children 6–11 years of age: CHMS 2007–2009[J]. *Neurotoxicology*, 2016, 54(5): 89–98.
- [26] HONG S B, HONG Y C, KIM J W, et al. Bisphenol A in relation to behavior and learning of school-age children[J]. *J Child Psychol Psychiatry*, 2013, 54(8): 890–899.
- [27] TEWAR S, AUINGER P, BRAUN J M, et al. Association of bisphenol a exposure and attention-deficit/hyperactivity disorder in a national sample of US children[J]. *Environ Res*, 2016, 150(10): 112–118.
- [28] LI Y, ZHANG H, KUANG H, et al. Relationship between bisphenol A exposure and attention-deficit/hyperactivity disorder: a case-control study for primary school children in Guangzhou, China[J]. *Environ Pollut*, 2017, 235(12): 141–149.
- [29] WEISSENBERGER S, PTACEK R, KLICPEROVA-BAKER M, et al. ADHD, lifestyles and comorbidities: a call for an holistic perspective from medical to societal intervening factors[J]. *Front Psychol*, 2017, 8(4): 454–454.
- [30] LIM Y H, BAE S, KIM B N, et al. Prenatal and postnatal bisphenol A exposure and social impairment in 4-year-old children[J]. *Environ Health*, 2017, 16(1): 79–79.
- [31] PEREZ-LOBATO R, MUSTIELES V, CALVENTE I, et al. Exposure to bisphenol A and behavior in school-age children[J]. *Neurotoxicology*, 2016, 53(3): 12–19.
- [32] PERERA F, NOLTE E L, WANG Y, et al. Bisphenol A exposure and symptoms of anxiety and depression among inner city children at 10–12 years of age[J]. *Environ Res*, 2016, 151(11): 195–202.
- [33] MASEREJIAN N N, SHRADER P, TRACHTENBERG F L, et al. Dental sealants and flowable composite restorations and psychosocial, neuropsychological, and physical development in children[J]. *Pediatric Dent*, 2014, 36(1): 68–75.
- [34] LI A A, BAUM M J, MCINTOSH L J, et al. Building a scientific framework for studying hormonal effects on behavior and on the development of the sexually dimorphic nervous system[J]. *Neurotoxicology*, 2008, 29(3): 504–519.
- [35] WALF A A. Estradiol reduces anxiety- and depression-like behavior of aged female mice[J]. *Physiol Behav*, 2010, 99(2): 169–174.
- [36] NARITA M, MIYAGAWA K, MIZUO K, et al. Changes in central dopaminergic systems and morphine reward by prenatal and neonatal exposure to bisphenol-A in mice: evidence for the importance of exposure period[J]. *Addict Biol*, 2007, 12(2): 167–172.
- [37] TIAN Y H, BAEK J H, LEE S Y. Prenatal and postnatal exposure to bisphenol a induces anxiolytic behaviors and cognitive deficits in mice[J]. *Synapse*, 2010, 64(6): 432–439.
- [38] MATSUDA S, MATSUZAWA D, ISHII D, et al. Effects of perinatal exposure to low dose of bisphenol A on anxiety like behavior and dopamine metabolites in brain[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psych*

- chiatry, 2012, 39(2):273-279.
- [39] XU X, HONG X, XIE L, et al. Gestational and lactational exposure to bisphenol-A affects anxiety-and depression-like behaviors in mice[J]. Horm Behav, 2012, 62(4):480-490.
- [40] DINH L, NGUYEN T, SALGADO H, et al. Norepinephrine homogeneously inhibits alpha-amino-3-hydroxyl-5-methyl-4-isoxazole-propionate-(AMPA-) mediated currents in all layers of the temporal cortex of the rat[J]. Neurochem Res, 2009, 34(11):1896-1906.
- [41] MAENG S, ZARATE CA, DU J, et al. Cellular mechanisms underlying the antidepressant effects of ketamine; role of alpha-amino-3-hydroxy-5-methylisoxazole-4-propionic acid receptors[J]. Biol Psychiat, 2008, 63(4):349-352.
- [42] XU X, XIE L, HONG X, et al. Perinatal exposure to bisphenol-A inhibits synaptogenesis and affects the synaptic morphological development in offspring male mice[J]. Chemosphere, 2013, 91(8):1073-1081.
- [43] XU X, LU Y, ZHANG G, et al. Bisphenol A promotes dendritic morphogenesis of hippocampal neurons through estrogen receptor-mediated ERK1/2 signal pathway[J]. Chemosphere, 2014, 96(2):129-137.
- [44] XU X, LIU X, ZHANG Q, et al. Sex-specific effects of bisphenol-A on memory and synaptic structural modification in hippocampus of adult mice[J]. Horm Behav, 2013, 63(5):766-775.
- [45] YANG H, HUANG Y, LIU J, et al. Binding modes of environmental endocrine disruptors to human serum albumin: insights from STD-NMR, ITC, spectroscopic and molecular docking studies[J]. Sci Rep, 2017, 7(1):11126.
- [46] KUNDAKOVIC M, CHAMPAGNE F A. Epigenetic perspective on the developmental effects of bisphenol A[J]. Brain Behav Immun, 2011, 25(6):1084-1093.
- [47] CSABA G. Vitamin-caused faulty perinatal hormonal imprinting and its consequences in adult age[J]. Physiol Int, 2017, 104(3):217-225.
- [48] LI G, CHANG H, XIA W, et al. F0 maternal BPA exposure induced glucose intolerance of F2 generation through DNA methylation change in Gck[J]. Toxicol Lett, 2014, 228(3):192-199.
- [49] FARABOLLINI F, PORRINI S. Perinatal exposure to the estrogenic pollutant bisphenol A affects behavior in male and female rats[J]. Pharmacol Biochem Behav, 1999, 64(4):687-694.
- [50] PRUSINSKI L, AL-HENDY A, YANG Q. Developmental exposure to endocrine disrupting chemicals alters the epigenome: Identification of reprogrammed targets[J]. Gynecol Obstet Res, 2016, 3(1):1-6.

收稿日期:2018-03-16;修回日期:2018-05-03

• 疾病控制 •

一起水果表面石蜡致幼儿园急性胃肠炎暴发调查

龚利强, 王冬月, 任宇花, 沈明珠, 张华

江苏省常熟市疾病预防控制中心, 215500

【文献标识码】 A

【中图分类号】 R 155.3 R 725.7

【文章编号】 1000-9817(2018)09-1433-03

【关键词】 疾病暴发流行; 学生; 胃肠炎

2016 年 11 月 23 日, 常熟市疾病预防控制中心(以下简称“疾控中心”)接到某幼儿园校医电话报告, 该园部分班级数十名学生出现腹痛、腹泻等症状。为明确感染原因, 确定影响范围, 防止事件扩大并制定有效控制措施, 疾控中心立即组织专业人员前往调查处理, 同时根据事件性质、病例特征及波及范围, 及时启动突发公共卫生事件Ⅳ级响应。在市、镇两级人民政府以及卫生、教育等部门单位的共同努力下, 积极采取综合防控措施, 有效控制了本次事件。现将有关情况报道如下。

1 基本情况

常熟市某幼儿园共有小班、中班、大班共 3 个年级 16 个班级, 其中小班 5 个班级, 中班 6 个班级, 大班 5 个班级。该园共有人员 667 名, 其中幼儿 606 名, 教师 36 名, 保育员 16 名, 食堂工作人员 6 名, 门卫 3 名。每班配备 2 名教师和 1 名保育员。

该园幼儿午餐、上下午点心为统一供应, 仅 11 月 22 日下午供应的水果不一样, 小班为苹果, 中班和大班为梨。教职工午餐除汤之外不同于幼儿。幼儿饮水由电热水器加热后分发至各班级保温桶, 其中小班和中班共用 1 个热水器, 大班单独用 1 个热水器。

学校有南北 2 栋教学楼, 南栋教学楼一楼为小班, 二楼为中班, 北栋教学楼一楼为大班。教室均为南北向门窗, 通风情况良好。每个班级设学习区、午休区, 并自带 1 个蹲式卫生间。

1.2 方法

1.2.1 病例搜索 11 月 23 日, 调查组通过调查校医就诊记录、学校因病缺课登记、附近医院门诊日志等方式展开病例搜索。疑似病例为自 11 月 21—23 日,

【作者简介】 龚利强(1979—), 男, 江苏常熟人, 在职研究生, 副主任医师, 主要研究方向为传染病防制与卫生应急。

DOI: 10.16835/j.cnki.1000-9817.2018.09.047