

# 环境内分泌干扰物影响儿童青少年青春发动时相的研究进展

汪洁<sup>1,2,3</sup>, 罗玲<sup>1,2,3</sup>, 陶芳标<sup>1,2,3</sup>, 严双琴<sup>1,2,4</sup>

1. 安徽医科大学公共卫生学院儿少卫生与妇幼保健学系, 合肥 230032;

2. 出生人口健康教育国家重点实验室; 3. 环境与人口健康安徽省重点实验室; 4. 马鞍山市妇幼保健院保健部

**【摘要】** 为探讨不同环境内分泌干扰物(EEDs)对儿童青少年青春发动时相的影响,本研究介绍了国内外儿童青少年青春发动时相的提前趋势,儿童青少年常接触的双酚 A、有机磷酸酯、邻苯二甲酸酯和多氟或全氟化合物等 EEDs 对青春发动时相异常的影响,并从 EEDs 对神经内分泌轴的直接干扰、受体介导的激素模拟与拮抗、表观遗传编程改变、肥胖与炎症介导的间接通路等方面阐述了相关机制,旨在为 EEDs 暴露方面对儿童青少年青春发动时相异常制定预防措施提供科学依据,以促进儿童青少年健康。

**【关键词】** 内分泌干扰物; 青春期发育; 儿童; 青少年

**【中图分类号】** R 179 R 339.3<sup>+5</sup> B 845.6 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-9817(2026)05-0751-05

## Research progress on effects of environmental endocrine disruptors on pubertal timing in children and adolescents

WANG Jie, LUO Ling, TAO Fangbiao, YAN Shuangqin

Department of Maternal, Child & Adolescent Health, School of Public Health, Anhui Medical University, Hefei 230032, Anhui Province, China

**【Abstract】** In order to explore the influence of different environmental endocrine disruptors (EEDs) on the onset of youth in children and adolescents, the study introduces the advance trend of the onset of youth in children and adolescents at home and abroad, and the influence of EEDs, such as bisphenol A, organophosphate esters, phthalic acid esters, per- and polyfluoroalkyl substances, which children and adolescents often contact on the onset of youth. The related mechanisms are expounded from the aspects of direct interference of EEDs on neuroendocrine axis, hormone simulation and antagonism mediated by receptors, epigenetic programming changes, indirect pathways mediated by obesity and inflammation, etc., in order to provide scientific basis for formulating preventive measures for abnormal puberty onset of children and adolescents in EEDs exposure and promote their health.

**【Keywords】** Endocrine disruptors; Adolescent development; Child; Adolescent

青春发动时相是指在儿童青少年青春期的早期阶段初现如乳房发育、月经来潮、遗精等生理变化事件的时间,个体青春发动时相与群体相比可分为提前、适时和推迟,常用于评价儿童青少年个体青春期发育的相对水平<sup>[1]</sup>。青春发动时相的影响因素十分复杂,受遗传、环境和内分泌等多种因素及其相互作用的影响<sup>[2]</sup>。在影响青春发动时相的环境因素中,环境内分泌干扰物(environmental endocrine disruptors, EEDs)暴露是导致其异常的重要因素之一<sup>[3]</sup>。EEDs是指一类可干扰负责身体平衡、生殖、发育和行为的天然激素的合成、分泌、转运、结合、作用或消除的外源性化学物质或化学物质的混合物,可导致个体生长、发育功能障碍<sup>[4-5]</sup>。随着工业化进程的发展,EEDs在人们的生活中频繁出现并通过多种途径进入身体。儿童青少年正处于生长发育的关键时期,对低浓度

EEDs暴露具有独特的脆弱性,更易产生不良健康结局<sup>[6]</sup>。近年来,探讨关于 EEDs 对儿童青少年青春发动时相提前影响的文献报道逐渐增多,但不同 EEDs 与青春发动时相提前的具体关联并不一致,具体内容综述如下。

### 1 青春发动时相的评估及青春发动时相提前流行现状

1.1 青春发动时相的评估 国内外各项研究对青春发动时相进行评估的方法较多,如通过儿童青春发育体格检查进行评估、儿童自评或父母评估和激素检测评估等<sup>[7]</sup>。通过体格检查进行青春发动时相评估的方法包括儿童性征发育如女童乳房发育、男童睾丸容积的 Tanner 分期评价法、身高速度高峰评价法<sup>[8]</sup>。通过儿童自评或父母评估的方法包括儿童青春发育自评量表评价法和青春期发育图谱的自评或父母评

**【基金项目】** 国家自然科学基金项目(U22A20361);马鞍山市科技计划项目(YL-2023-13);2024 年度马鞍山市“揭榜挂帅”重点医学科技攻关项目

**【作者简介】** 汪洁(2000-),女,安徽安庆人,在读硕士,主要研究方向为儿童青少年健康。

**【通信作者】** 严双琴, E-mail: 470862302@qq.com

价法,根据儿童自述月经初潮时间、首次遗精年龄和变声年龄等进行判断<sup>[9]</sup>,此外还可通过性激素的实验室检测结果进行评估<sup>[10]</sup>。当前研究多使用月经初潮时间评估女童青春发动时相<sup>[11]</sup>,而男童青春发动时相的评估多采用 Prader 睾丸计测量睾丸容积来判断<sup>[12]</sup>。

**1.2 青春发动时相提前的趋势** 近期大量研究显示,国内外儿童青少年的青春发动时相均呈现提前的长期趋势。女童的月经初潮年龄(age at menarche, AAM)是青春期启动的标志之一。美国女性 AAM 从 1995 年到 2017 年由 12.1 岁提前至 11.9 岁<sup>[13]</sup>。韩国女性 AAM 同样呈现提前趋势,从 2001 年到 2011 年由 13.4 岁提前至 12.4 岁<sup>[14]</sup>。中国女性的 AAM 在 1979 年为 13.5 岁,2000 年为 12.63 岁,2005 年为 12.27 岁<sup>[15]</sup>。印度女性 AAM 由 1980 年的 13.5 岁提前至 2006 年的 13.3 岁<sup>[16]</sup>。一项在尼日利亚开展的研究表明 1967 年出生女性 AAM 为 14.45 岁,2003 年出生女性 AAM 提前到了 13.78 岁<sup>[17]</sup>。由此可见,近 30 年来全球女童的青春发动时相在整体上呈现出提前的长期趋势。

## 2 EEDs 对青春发动时相的影响

越来越多的研究显示,EEDs 暴露与儿童青少年青春发动时相异常相关<sup>[18]</sup>。EEDs 包括双酚类化合物、有机磷酸酯(organophosphate esters,OPEs)、邻苯二甲酸酯(phthalic acid esters,PAEs)和多氟或全氟化合物(per- and polyfluoroalkyl substances,PFAS)等,普遍存在于自然环境,尤其是食品包装、玩具和儿童用品等儿童青少年频繁接触的物品中<sup>[19]</sup>,可通过食物、呼吸道或皮肤接触等多种途径进入身体,直接造成儿童青少年内分泌系统功能的紊乱,直接或间接影响青春发动时相。

**2.1 双酚 A(bisphenol A,BPA)对青春发动时相提前的影响** 双酚类化合物中最常见的是 BPA。流行病学研究显示,与低 BPA 暴露的男生相比,中度 BPA 暴露的男生生殖器发育较早<sup>[20]</sup>,表明 BPA 暴露会导致男童青春发动时相提前。在中国上海进行的一项研究有相同的结果,在尿液样本中检测到中、高度 BPA 暴露的小于 12 岁女童更多达到乳房发育的 Tanner II 期<sup>[21]</sup>。BPA 暴露可能通过干扰特定受体表现出激素样特征的能力,影响身体正常调节功能、诱发潜在后遗症,具体表现为儿童青少年食欲增强以及肠道微生物群组成和功能产生改变,从而导致肥胖<sup>[22]</sup>。BPA 暴露与儿童青少年青春发动时相提前存在一定的关联,该关联可能由肥胖介导,更全面的关联机制需更多研究来探索发现。

**2.2 OPEs 对青春发动时相提前的影响** OPEs 作为阻燃剂被释放到各种环境中,也常被用于婴儿产品和

玩具中,因此皮肤暴露是儿童接触 OPEs 的主要途径<sup>[23]</sup>。有研究表明,母亲孕期暴露于 OPEs 与儿童成长呈负相关,会改变儿童青春早期的生长轨迹<sup>[24]</sup>。OPEs 作为一种内分泌干扰物具有内分泌干扰性和发育毒性,能通过干扰儿童内分泌系统的功能造成青春发动时相异常<sup>[25]</sup>。OPEs 与性激素之间关系密切,可能通过干扰性激素的合成和活动机制来影响儿童青少年的生长发育。如 OPEs 浓度与女童体内促黄体生成素和卵泡刺激素等性激素水平呈正相关<sup>[26]</sup>。性激素在儿童青少年的青春发育中起重要作用,女童体内性激素浓度达一定值可作为青春期启动指标<sup>[27]</sup>。

**2.3 PAEs 对青春发动时相延迟的影响** 在各种环境介质如空气、水和土壤中都能检测到 PAEs 的存在<sup>[28]</sup>。国内一项纵向队列研究发现,长期暴露于 PAEs 的 278 名男生和 193 名女生中,分别有 24.8% 和 25.6% 出现青春发动时相提前<sup>[29]</sup>。一项横断面研究显示,儿童青少年尿液中 PAEs 的代谢物邻苯二甲酸单乙酯(mono-ethyl phthalate,MEP)的浓度对青春发动时相提前有正向作用<sup>[30]</sup>。但德国的一项队列研究结果显示 PAEs 的代谢物邻苯二甲酸二(2-乙基)己酯[di(2-ethylhexyl) phthalate,DEHP]浓度与女童 AAM 呈负相关<sup>[31]</sup>,表明该代谢物能导致女童的青春发动时相延迟。同时,中国台湾的一项出生队列研究表明 MEP 与乳房发育提前有关,而 DEHP 及其代谢物可能与乳房发育延迟有关<sup>[32]</sup>,说明 PAEs 暴露既可能导致青春发动时相提前也可能导致其推迟。大多数研究结果显示 PAEs 暴露与儿童青少年青春发动时相异常有密切关联,但具体影响尚不明确,今后需进一步开展更多对其相关机制的调查研究。

**2.4 PFAS 对青春发动时相延迟的影响** PFAS 被称为“永久化学品”,可在大气、土壤、水和生物体等多种环境介质中被检出,可通过呼吸、饮食摄入等多种途径进入人体并在体内蓄积<sup>[33]</sup>。有研究者对妊娠早期母体血液样本进行检测,结果表明母亲孕期暴露于 FPAS 中的每种物质都与女生 AAM 和其他青春期变量呈正相关,说明暴露于 FPAS 可导致女生青春发动时相延迟<sup>[34]</sup>。在一项针对美国儿童的前瞻性研究中也发现女生童年中期特定 PFAS 的血浆浓度较高与青春发动时相延迟有关<sup>[35]</sup>。

**2.5 其他潜在新型 EEDs 对青春发动时相异常的影响** 除上述几种 EEDs 外,其他几种潜在的新型 EEDs 也被证实对青春发动时相有影响。如对羟基苯甲酸酯是日常消费品中常见的合成 EEDs,有研究表明对羟基苯甲酸酯与男童的性腺功能延迟有关,同时还表明儿童在产前暴露于另一种新型 EEDs 三氯生(triclosan,TCS)会增加青春发动时相提前的可能<sup>[36]</sup>。另一项研究表明甲基对羟基苯甲酸酯与女童的乳房发

育、阴毛发育和初潮提前有关;丙基对羟基苯甲酸酯也与月经初潮提前有关;且产前暴露于 TCS 同样与女童初潮提前有关<sup>[37]</sup>。另一种日常生活中常接触的新型 EEDs 是重金属,大量研究表明重金属会导致儿童青春发动时相延迟。2015 年进行的一项研究显示,产前暴露于铅能导致女童乳房发育、阴毛生长和月经初潮延迟,同时也会导致男童青春期延迟<sup>[38]</sup>。有研究表明女童尿液中镉浓度高会导致月经初潮延迟<sup>[39]</sup>。另一项研究表明,女童中期高水平铁浓度同样会导致月经初潮延迟<sup>[40]</sup>。

### 3 EEDs 影响青春发动时相的相关机制

EEDs 暴露与儿童青少年青春发动时相异常之间已被证实具有密切的关联,这种异常既包括青春发动时相的提前也包括推迟。

**3.1 对神经内分泌轴的直接干扰** 部分 EEDs 可穿过血脑屏障,直接作用于下丘脑,通过直接干扰儿童青少年的神经内分泌轴影响青春发动时相。一项动物研究表明,小鼠产前暴露于 BPA 会抑制下丘脑 *Kiss1* 基因的表达,导致 *Kisspeptin* 信号减弱,从而延迟或扰乱促性腺激素释放激素 (*gonadotropin-releasing hormone, GnRH*) 的脉冲式释放<sup>[41]</sup>。*GnRH* 是促性腺激素脉动分泌的关键调节因子,对青春期和生育的调节至关重要。可见 EEDs 能直接干扰儿童青少年的下丘脑-垂体-性腺 (*hypothalamic-pituitary-gonadal axis, HPG*) 轴,从而影响青春发动时相。

研究发现部分 EEDs 还可直接干扰儿童青少年的 HPG 轴。一些体外实验结果和动物模型可以表明 PFAS 具有甲状腺干扰作用,且 PFAS 很容易穿过胎盘屏障,可通过脐带血清或哺乳期母亲乳汁作用于儿童青少年的甲状腺<sup>[42]</sup>。PFAS 等物质结构与甲状腺激素相似,可与甲状腺激素转运蛋白竞争性结合,降低循环中游离甲状腺激素水平;同时可作为甲状腺激素受体拮抗剂,干扰下游基因转录<sup>[43]</sup>。而甲状腺激素对全身代谢和发育至关重要。北加州的一项纵向队列研究发现较高的甲状腺激素浓度可导致女童的青春发动时相提前<sup>[44]</sup>。甲状腺功能减退会通过复杂的神经内分泌网络影响 HPG 轴的张力,可能导致青春发动时相延迟。

**3.2 受体介导的激素模拟与拮抗** 雌激素在生殖功能的发育和维持中起关键作用。EEDs 的类雌激素效应是研究最广泛的机制之一。BPA 对雌激素受体  $\alpha$  (*estrogen receptor alpha, ER $\alpha$* ) 和雌激素受体  $\beta$  (*estrogen receptor beta, ER $\beta$* ) 均具有弱亲和力,但在高暴露或敏感窗口期(如胎儿期),其持续的信号可能激活雌激素应答基因<sup>[45]</sup>。这种不适时的、外源性的雌激素信号是导致女童乳房发育提前的重要原因。此外,部分

EEDs 可以作为受体拮抗剂来抑制或阻断内源性激素的作用。在男性青春发育中,抗雄激素作用尤为关键。部分 PAEs 已被证实是雄激素受体 (*androgen receptor, AR*) 拮抗剂,可通过占据 AR 配体结合域,阻止双氢睾酮的正常结合,从而干扰雄激素依赖性基因的表达<sup>[46]</sup>。这可以解释部分研究中 PAEs 暴露与男童生殖器发育延迟、首次遗精年龄推迟的关联。

**3.3 表观遗传编程改变** 一些动物实验发现,产前暴露于 BPA 会导致子代下丘脑中 *Kiss1* 基因启动子区发生低甲基化,使其在青春期前表达水平异常升高,从而错误地提前激活 HPG 轴<sup>[47]</sup>。可见,部分 EEDs 可在 *Kiss1*、*ER $\alpha$* 、*GnRH* 等关键基因的启动子区域增加或减少甲基化,永久性沉默或过度激活该基因,从而影响儿童青少年的青春发动时相。此外,还有一些研究发现某些 EEDs 能影响组蛋白去乙酰化酶活性,导致生殖细胞或下丘脑神经元中与性激素合成及信号传导相关基因的染色质开放状态发生改变<sup>[48]</sup>。这种改变很大程度上会导致儿童青少年体内的性激素稳态失调,从而影响青春发动时相。

**3.4 肥胖与炎症介导的间接通路** EEDs 也可能通过介导肥胖这一潜在因素间接影响青春发动时相<sup>[49]</sup>。脂肪组织会分泌瘦素,其作用于下丘脑可增强 *Kisspeptin* 神经元活性,为 HPG 轴启动提供能量充足的信号,导致儿童青少年的青春发动时相提前<sup>[50]</sup>。同时,脂肪组织中芳香化酶活性增强,可将雄激素转化为雌激素,导致局部和全身雌激素水平升高,这会导致女童青春发动时相提前,但在男童中,雌激素的增多可能会抑制睾丸激素的产生并延缓其青春发动<sup>[51]</sup>。一项基于丹麦出生队列的兄弟姐妹匹配研究发现,较高的体质质量指数能导致儿童青少年的青春发动时相提前<sup>[52]</sup>。

胰岛素抵抗是连接 EEDs 暴露与青春发动时相异常的另一桥梁。高胰岛素血症可直接刺激卵巢卵泡膜细胞产生雄激素,并抑制肝脏合成性激素结合球蛋白。性激素结合球蛋白水平降低会导致血液循环中游离的雌激素和雄激素比例增高,从而放大性激素信号,导致青春发动时相提前<sup>[53]</sup>。一项针对肥胖男童的研究表明,过多的体脂会导致第二性征发育加快,使其青春期启动年龄早于同龄体重正常儿童<sup>[54]</sup>。

## 4 总结

儿童青少年的青春发动时相在不同时间、地区和性别人群中均有较大差异,且在近 200 年间呈现提前的长期趋势。随着 EEDs 在日常生活中的存在趋于普遍,针对 EEDs 暴露采取可行的预防措施来减少对儿童青少年青春发动时相的异常影响是有必要的。目前仍缺乏不同种类 EEDs 对男生和女生青春发动时相

影响机制的研究,未来可继续探索,为减缓青春发动时相提前的异常趋势和促进儿童青少年身心健康提供更多的科学依据。

**利益冲突声明** 所有作者声明无利益冲突。

## 参考文献

- 陶芳标. 青春发动时相提前与青少年卫生系列述评(1):早期生长模式与青春发动时相提前[J]. 中国学校卫生, 2008, 29(3): 193-195, 199.
- TAO F B. A series of comments on the early onset of youth and adolescent health (1): early growth mode and early onset of youth[J]. Chin J Sch Health, 2008, 29(3):193-195, 199. (in Chinese)
- 杨菲, 马薇. 青春发动时相影响因素研究进展[J]. 中国儿童保健杂志, 2024, 32(1):64-67, 72.
- YANG F, MA W. Research advance in the influencing factors of pubertal timing[J]. Chin J Child Health Care, 2024, 32(1):64-67, 72. (in Chinese)
- LUCACCIONI L, TREVISANI V, MARROZZINI L, et al. Endocrine-disrupting chemicals and their effects during female puberty: a review of current evidence[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(6):2078.
- AHN C, JEUNG E B. Endocrine - disrupting chemicals and disease endpoints[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(6):5342.
- 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]. Rev Endocr Metab Disord, 2020, 21(1):127-147.
- GHASSABIAN A, VANDENBERG L, KANNAN K, et al. Endocrine-disrupting chemicals and child health[J]. Annu Rev Pharmacol Toxicol, 2022, 62:573-594.
- 汪姗姗, 孙莹, 陶芳标. 儿童青春期发育时相评价方法研究进展[J]. 中国学校卫生, 2023, 44(6):951-955, 960.
- WANG S S, SUN Y, TAO F B. Advances in evaluation methods of pubertal timing in children[J]. Chin J Sch Health, 2023, 44(6): 951-955, 960. (in Chinese)
- THOMSEN A H, GAML-SØRENSEN A, BRIX N, et al. Gender incongruence and timing of puberty: a population-based cohort study [J]. Fertil Steril, 2022, 118(5):938-945.
- SUIKKANEN J, NURHONEN M, COLE T J, et al. Preterm birth and subsequent timing of pubertal growth, menarche, and voice break[J]. Pediatr Res, 2022, 92(1):199-205.
- FASSLER C S, GUTMARK-LITTLE I, XIE C, et al. Sex hormone phenotypes in young girls and the age at pubertal milestones [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2019, 104(12):6079-6089.
- ECKERT-LIND C, BUSCH A S, PETERSEN J H, et al. Worldwide secular trends in age at pubertal onset assessed by breast development among girls: a systematic review and Meta-analysis[J]. JAMA Pediatr, 2020, 174(4):e195881.
- BRIX N, GAML-SØRENSEN A, ERNST A, et al. Timing of puberty in relation to semen characteristics, testicular volume, and reproductive hormones: a cohort study[J]. Fertil Steril, 2023, 120(4):823-833.
- RIVAS P M, TORRES M B M, TORRES C N. Age of the onset of menarche and its complications: a literature review[J]. Int J Gynecol Obstet, 2023, 162(1):244-255.
- LEE M H, KIM S H, OH M, et al. Age at menarche in Korean adolescents: trends and influencing factors[J]. Reprod Health, 2016, 13(1):121.
- YE X, PAN W, ZHAO Y, et al. Association of pyrethroids exposure with onset of puberty in Chinese girls [J]. Environ Pollut, 2017, 227:606-612.
- MEHER T, SAHOO H. Secular trend in age at menarche among Indian women[J]. Sci Rep, 2024, 14(1):5398.
- GARENNE M. Age at menarche in Nigerian demographic surveys[J]. J Biosoc Sci, 2021, 53(5):745-757.
- CZARNYWOJTEK A, JAZ K, OCHMAŃSKA A, et al. The effect of endocrine disruptors on the reproductive system - current knowledge [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2021, 25(15):4930-4940.
- KONIECZNA A, RUTKOWSKA A, RACHON D. Health risk of exposure to bisphenol A (BPA) [J]. Rocz Panstw Zakl Hig, 2015, 66(1):5-11.
- WANG Z, LI D, MIAO M, et al. Urine bisphenol A and pubertal development in boys [J]. Int J Hyg Environ Health, 2017, 220(1): 43-50.
- MIAO M, WANG Z, LIU X, et al. Urinary bisphenol A and pubertal development in Chinese school-aged girls: a cross-sectional study [J]. Environ Health, 2017, 16(1):80.
- DALAMAGA M, KOUNATIDIS D, TSILINGIRIS D, et al. The role of endocrine disruptors bisphenols and phthalates in obesity: current evidence, perspectives and controversies [J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(1):675.
- BERGER K, ESKENAZI B, KOGUT K, et al. Association of prenatal urinary concentrations of phthalates and bisphenol A and pubertal timing in boys and girls [J]. Environ Health Perspect, 2018, 126(9):097004.
- HU Z, YIN L, WEN X, et al. Organophosphate esters in China: fate, occurrence, and human exposure [J]. Toxics, 2021, 9(11):310.
- ZHANG R, LI N, LI J, et al. Percutaneous absorption and exposure risk assessment of organophosphate esters in children's toys [J]. J Hazard Mater, 2022, 440:129728.
- LIU W, LUO D, ZHOU A, et al. Prenatal exposure to organophosphate esters and growth trajectory in early childhood [J]. Sci Total Environ, 2024, 912:169080.
- CHEUICHE A V, DA SILVEIRA L G, DE PAULA L C P, et al. Diagnosis and management of precocious sexual maturation: an updated review [J]. Eur J Pediatr, 2021, 180(10):3073-3087.
- 胡雄星, 韩中豪, 刘必寅, 等. 邻苯二甲酸酯的毒性及其在环境中的分布 [J]. 环境科学与管理, 2007, 32(1):37-40.
- HU X X, HAN Z H, LIU B Y, et al. Distribution of phthalic acid esters in environment and its toxicity [J]. Environ Sci Manag, 2007, 32(1):37-40. (in Chinese)
- LIU J, GAO D, WANG H, et al. Long-term exposure to exogenous phthalate, masculinity and femininity trait, and gender identity in children: a Chinese 3-year longitudinal cohort study [J]. Environ Health, 2023, 22(1):81.
- 蒋佳佳. 重庆市某城区男女童 PAEs 暴露对青春发动时相提前的影响研究 [D]. 重庆: 重庆医科大学, 2017.
- JIANG J J. A study on the effects of phthalate esters exposure on the early pubertal timing in urban area of Chongqing City [D]. Chongqing: Chongqing Medical University, 2017. (in Chinese)
- KASPER-SONNENBERG M, WITTSIEPE J, WALD K, et al. Prepubertal exposure with phthalates and bisphenol A and pubertal devel-

- opment[J]. *PLoS One*, 2017, 12(11):e0187922.
- [32] SU P, HUANG J, WANG S J, et al. Phthalates exposure and pubertal development in a 15-year follow-up birth cohort study in Taiwan [J]. *Front Endocrinol*, 2023, 14:1065918.
- [33] EVICH M G, DAVIS M J B, MCCORD J P, et al. Per- and polyfluoroalkyl substances in the environment [J]. *Science*, 2022, 375(6580):eabg9065.
- [34] ANASTASIADIS X, MATSAS A, PANOSKALTSIS T, et al. Impact of chemicals on the age of menarche: a literature review [J]. *Children*, 2023, 10(7):1234.
- [35] CARWILE J L, SESHASAYEE S M, ARIS I M, et al. Prospective associations of mid-childhood plasma per- and polyfluoroalkyl substances and pubertal timing [J]. *Environ Int*, 2021, 156:106729.
- [36] FREIRE C, CASTIELLO F, BABARRO I, et al. Association of prenatal exposure to phthalates and synthetic phenols with pubertal development in three European cohorts [J]. *Int J Hyg Environ Health*, 2024, 261:114418.
- [37] HARLEY K G, BERGER K P, KOGUT K, et al. Association of phthalates, parabens and phenols found in personal care products with pubertal timing in girls and boys [J]. *Hum Reprod*, 2019, 34(1):109-117.
- [38] LIU Y, TÉLLEZ-ROJO M M, SÁNCHEZ B N, et al. Early lead exposure and pubertal development in a Mexico City population [J]. *Environ Int*, 2019, 125:445-451.
- [39] REYNOLDS P, CANCHOLA A J, DUFFY C N, et al. Urinary cadmium and timing of menarche and pubertal development in girls [J]. *Environ Res*, 2020, 183:109224.
- [40] EKWUOCHA I, PEREIRA A, CORVALÁN C, et al. Dietary iron intake in relation to age at menarche: a prospective cohort study in Chilean girls [J]. *J Nutr*, 2023, 153(1):253-259.
- [41] BONALDO B, CASILE A, BETTARELLI M, et al. Perinatal exposure to bisphenol A or S alters differently sexual behavior and kisspeptin system in mice [J]. *Environ Res*, 2025, 269:120888.
- [42] COPERCHINI F, CROCE L, RICCI G, et al. Thyroid disrupting effects of old and new generation PFAS [J]. *Front Endocrinol*, 2021, 11:612320.
- [43] COPERCHINI F, TELITI M, GRECO A, et al. Per-polyfluoroalkyl substances (PFAS) as thyroid disruptors: is there evidence for multi-transgenerational effects? [J]. *Expert Rev Endocrinol Metab*, 2024, 19(4):307-315.
- [44] WILKEN J A, GREENSPAN L C, KUSHI L H, et al. Thyroid hormones and timing of pubertal onset in a longitudinal cohort of females, northern California, 2006 - 11 [J]. *Paediatr Perinat Epidemiol*, 2016, 30(3):285-293.
- [45] LA MERRILL M A, VANDENBERG L N, SMITH M T, et al. Consensus on the key characteristics of endocrine-disrupting chemicals as a basis for hazard identification [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2020, 16(1):45-57.
- [46] MA X, YANG J, JIA H, et al. Androgenic/antiandrogenic activities of PAEs determined by a novel AR-mediated reporter gene assay based on LLC-MK2 cells [J]. *Toxicol Res*, 2019, 8(4):522-530.
- [47] LOPEZ-RODRIGUEZ D, FRANSSSEN D, BAKKER J, et al. Cellular and molecular features of EDC exposure: consequences for the GnRH network [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2021, 17(2):83-96.
- [48] DUTTA S, SIVAKUMAR K K, ERWIN J W, et al. Alteration of epigenetic methyl and acetyl marks by postnatal chromium(VI) exposure causes apoptotic changes in the ovary of the F1 offspring [J]. *Reprod Toxicol*, 2024, 123:108492.
- [49] KIM J T, LEE H K. Childhood obesity and endocrine disrupting chemicals [J]. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*, 2017, 22(4):219-225.
- [50] KYTHREOTIS A K, NICOLAOU M, MITSINGA E, et al. The interplay between body weight and the onset of puberty [J]. *Children*, 2025, 12(6):679.
- [51] SONG Y, KONG Y, XIE X, et al. Association between precocious puberty and obesity risk in children: a systematic review and Meta-analysis [J]. *Front Pediatr*, 2023, 11:1226933.
- [52] BRIX N, ERNST A, LAURIDSEN L L B, et al. Childhood overweight and obesity and timing of puberty in boys and girls: cohort and sibling-matched analyses [J]. *Int J Epidemiol*, 2020, 49(3):834-844.
- [53] AYDIN B, WINTERS S J. Sex hormone-binding globulin and metabolic syndrome in children and adolescents: a focus on puberty [J]. *Metabolites*, 2025, 15(8):494.
- [54] CALCATERRA V, TIRANINI L, MAGENES V C, et al. Impact of obesity on pubertal timing and male fertility [J]. *J Clin Med*, 2025, 14(3):783.
- 收稿日期:2025-11-07 修回日期:2026-02-18 本文编辑:顾璇
- +++++
- (上接第 750 页)
- [24] 高若伊, 许惠玉, 罗慧娟, 等. 中国六省市中小学生电子屏幕使用与近视的关联 [J]. *中国学校卫生*, 2024, 45(6):882-886.
- GAO R Y, XU H Y, LUO H J, et al. Correlation analysis of electronic screen use and myopia among primary and secondary school students in six provinces and cities of China [J]. *Chin J Sch Health*, 2024, 45(6):882-886. (in Chinese)
- [25] NAGATA J. For preteens, more screen time is tied to depression, anxiety later [J]. *BMC Public Health*, 2024, 24(1):1-8.
- [26] JEE D, MORGAN I G, KIM E C. Inverse relationship between sleep duration and myopia [J]. *Acta Ophthalmol*, 2016, 94(3):e204.
- [27] 苗城源, 韩璐鸾, 班晓蕾, 等. 河南省 9~22 岁大、中、小学生不同睡眠指标与近视的关系 [J]. *郑州大学学报(医学版)*, 2024, 59(4):480-483.
- MIAO C Y, HAN L L, BAN X L, et al. Relationship between different sleep indicators and myopia in 9 to 22 years old students at different stages of learning in Henan Province [J]. *J Zhengzhou Univ (Med Sci)*, 2024, 59(4):480-483. (in Chinese)
- [28] 叶盛, 杨月, 卢雪蕾, 等. 睡眠昼夜节律紊乱与中小学生抑郁焦虑症状共存的相关性 [J]. *中国学校卫生*, 2025, 46(10):1478-1483.
- YE S, YANG Y, LU X L, et al. Association of sleep and circadian rhythm disruption with co-occurring depressive and anxiety symptoms among primary and secondary school students [J]. *Chin J Sch Health*, 2025, 46(10):1478-1483. (in Chinese)
- 收稿日期:2026-01-14 修回日期:2026-02-16 本文编辑:顾璇