

环境内分泌干扰物与性早熟的关系

张睿彤, 宋萃

重庆医科大学附属儿童医院内分泌科, 重庆

收稿日期: 2026年2月19日; 录用日期: 2026年3月12日; 发布日期: 2026年3月24日

摘要

性早熟(Precocious Puberty, PP)指女孩7.5岁前出现乳房发育或10岁前出现月经初潮, 男孩9岁前出现睾丸增大的内分泌疾病。性早熟对儿童身心健康构成严重威胁, 其主要危害体现在: 导致骨骺提前闭合, 影响最终成年身高; 引发焦虑、自卑等心理与社会适应问题; 并显著增加未来罹患肥胖、胰岛素抵抗及多囊卵巢综合征等代谢与生殖系统疾病的风险。近年来其发病率呈显著上升趋势, 我国现有约53万性早熟儿童, 且以每年3%~5%的速度递增。尽管遗传因素及日益增长的肥胖率可能与此有关, 但环境因素的作用亦不容忽视。特别是广泛存在的内分泌干扰物(Endocrine Disrupting Compounds, EDCs)被认为可能与青春期启动提前的趋势相关。既可模拟或拮抗内源性激素的受体结合活性, 又能干扰激素的合成、代谢、转运及清除过程, 这些多重机制共同导致内分泌系统的精细调控失衡, 从而引发一系列生理病理改变。本文综述了动物和人类研究的现有证据, 这些证据表明环境中的环境内分泌污染物(EDCs)可能造成儿童性早熟。

关键词

环境内分泌干扰物, 邻苯二甲酸酯, 双酚A, 性早熟, 青春期提前

Relationship between Environmental Endocrine Disruptors and Precocious Puberty

Ruitong Zhang, Cui Song

Department of Endocrinology, Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: February 19, 2026; accepted: March 12, 2026; published: March 24, 2026

Abstract

Precocious Puberty (PP) refers to an endocrine disease in which girls have breast development

before 7.5 years old or menarche before 10 years old, and boys have testicular enlargement before 9 years old. Precocious puberty poses a serious threat to children's physical and mental health. Its main hazards are as follows: leading to early closure of the epiphysis and affecting the final adult height; it causes psychological and social adaptation problems such as anxiety and inferiority; it also significantly increases the risk of metabolic and reproductive system diseases such as obesity, insulin resistance and polycystic ovary syndrome in the future. In recent years, its incidence has shown a significant upward trend. There are about 530,000 children with precocious puberty in China, and it is increasing at a rate of 3%~5% per year. Although genetic factors and the increasing obesity rate may be related to this, the role of environmental factors cannot be ignored. In particular, the widespread presence of endocrine disrupting compounds (EDCs) is thought to be associated with an earlier onset of puberty. It can not only simulate or antagonize the receptor binding activity of endogenous hormones, but also interfere with the synthesis, metabolism, transport and clearance of hormones. These multiple mechanisms together lead to the imbalance of fine regulation of the endocrine system, which leads to a series of physiological pathology.

Keywords

Endocrine Disrupting Compounds, Phthalate Ester, Bisphenol A, Sexual Precocity, Early Puberty

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

1.1. 性早熟的概述

性早熟(PP)指女孩 7.5 岁前出现乳房发育或 10 岁前出现月经初潮, 男孩 9 岁前出现睾丸增大的内分泌疾病。在临床上主要依据病因分为中枢性(Central Precocious Puberty, CPP)与外周性(Peripheral Precocious Puberty, PPP)两类。根据下丘脑-垂体-性腺轴(HPGA)功能是否提前启动分为中枢性性早熟(GnRH 依赖性、真性、完全性性早熟)、外周性性早熟(非 GnRH 依赖性、假性性早熟)和不完全性性早熟(部分性性早熟)。性早熟的诊断需结合患儿出现性征的时间、症状、体征及实验室检查结果综合判定。中枢性性早熟的具体诊断标准为: (1) 性征提前出现, 即女童 7.5 岁前出现乳房发育或 10.0 岁前出现月经初潮, 男童 9.0 岁前出现睾丸增大; (2) 性腺增大, 即盆腔 B 超示女童子宫、卵巢容积增大且卵巢内可见多个直径 ≥ 4 mm 的卵泡, 男童睾丸容积 ≥ 4 ml; (3) 血清促性腺激素及性激素达青春期水平; (4) 骨龄提前, 骨龄超过实际年龄 ≥ 1 岁; (5) 有线性生长加速, 年生长速率高于同龄健康儿童。目前, 每 5000 名儿童中就有 1 人患有性早熟, 女孩的发病率是男孩的 10 倍。有研究报告称, 自 19 世纪以来, 性早熟的总体发病率持续增加, 青春期发育年龄呈提前趋势。性早熟有许多危害, 可导致成人身高降低、社会适应能力差和情绪障碍等[1]-[3]。若激素长期处于异常水平, 儿童患内分泌疾病甚至癌症的风险也会急剧增加[4]。

1.2. 性早熟的病因

性早熟的发生由多种因素共同驱动。除遗传易感性、营养状态及社会经济水平等传统病因外, 环境因素备受关注[5]。环境中广泛存在的内分泌干扰物(EDCs)可通过模拟/拮抗性激素、干扰表观遗传编程及影响下丘脑-垂体-性腺轴关键信号通路等方式扰乱青春期正常启动时序。然而, 由于环境暴露具有低剂量、混合暴露及窗口期特异性等特点, 其致病机制尤为复杂, 成为当前病因学研究的前沿

与难点。

EDCs 可以是植物来源的, 动物来源的, 也可以是人工合成的, 其中对人类健康产生巨大威胁的主要是人工合成的 EDCs。研究表明, EDCs 暴露可影响生命活动的各个阶段, 发育阶段的机体对 EDCs 最为敏感[6]。EDCs 可能通过干扰下丘脑 - 垂体 - 性腺轴功能及表观遗传调控等机制, 参与性早熟的发生发展, 但其具体作用路径和剂量 - 效应关系尚不明确。本综述旨在综合流行病学与动物试验证据, 探讨环境污染物与性早熟之间的关系, 并试图为制定科学的公共卫生政策、完善化学品监管体系及建立早期预警干预方案提供启示。

2. 环境污染物的分类及暴露途径

2.1. 合成有机化合物

2.1.1. 邻苯二甲酸酯

邻苯二甲酸酯(PAEs)是环境中普遍存在的增塑剂, 具有良好的脂溶性且半衰期短, 容易进入人体并迅速代谢为各自的单酯[7]。人类通过多种途径暴露于邻苯二甲酸酯, 主要包括饮食摄入、皮肤吸收、呼吸道吸入及产前暴露等, 其主要暴露途径因 PAEs 种类不同而异[8]。多数 PAEs(如 DEHP)主要通过饮食途径经口摄入[9]; 而对某些特定 PAEs 而言, 使用个人护理产品所引起的皮肤吸收及呼吸道吸入亦是重要暴露途径, 其与精子浓度及活力降低存在明确关联。

2.1.2. 双酚 A

双酚 A (BPA)是一种普遍存在的合成物质, 它用于多种工业过程中, 如聚碳酸酯塑料、饮料和罐头食品的环氧树脂、牙科密封胶和热敏纸等。BPA 主要通过饮用水暴露于人体, 可以穿过血脑屏障和胎盘屏障, 在孕妇的血清、尿液、脐带以及新生儿的血清中均可检测到[10][11]。研究表明, 特发性中枢性性早熟女童尿液中 BPA 浓度显著高于健康女童, 高 BPA 暴露女童患病风险是低暴露者的 9.07 倍, 且 BPA 浓度与促卵泡激素水平呈负相关[12]。

2.2. 重金属及类金属

金属类污染物主要包括铝、镉、砷、汞等, 它们大多有拮抗天然激素的生理作用。铝的毒性作用可能对多种器官的发育与生长产生负面影响。研究表明, 产前暴露于铝会对沙鼠前列腺的发育及形态结构造成持续性改变[13]。组织学分析显示, 宫内铝暴露可导致前列腺组织结构紊乱、上皮细胞异常增殖及基质微环境改变。这些改变与前列腺组织中雄激素及雌激素受体的表达调控异常密切相关, 提示铝可能通过干扰性激素受体信号通路, 在沙鼠模型中引发内分泌干扰效应。值得注意的是, 上述改变主要表现为生殖器官的发育畸形与组织结构损伤, 属于典型的生殖毒性效应, 而非直接导致青春期启动时间提前的性早熟机制。镉的生物半衰期达 20~30 年, 有限蓄积于肾脏与生殖系统, 可破坏血 - 睾屏障完整性并显著降低精子质量。这种精子质量下降反映了镉对生殖功能的直接损害, 但其与青春期启动时序的关系尚缺乏直接证据。砷主要通过代谢产物 - 甲基砷酸干扰睾酮合成, 当暴露浓度超过 0.01 mg/m³ 时, 生殖毒性效应显现[14]。需要强调的是, 尽管这些重金属可通过干扰性激素系统间接影响生殖发育, 但其主要作用模式是诱导器官损伤或功能异常, 而非直接激活下丘脑 - 垂体 - 性腺轴导致青春期提前。因此, 在评估环境污染物与性早熟的关联时, 应将生殖毒性效应与真正的性早熟机制加以区分。Svingen (2025)的研究指出, 雄性胎儿期雄激素信号 disrupted 与尿道下裂、隐睾、生育力降低相关, 而雌性 EDCs 暴露可能与卵巢功能改变、性早熟、PCOS 相关——这明确区分了生殖器官畸形(生殖毒性)与青春期时序改变(性早熟机制)。

2.3. 新型环境污染物

2.3.1. 全氟化合物(PFASs)

PFASs 是一类由数千种人造化学物质组成的群体, 具有优良的防水、耐污、耐高温特性, 广泛用于食品包装材料、消防泡沫、不粘锅涂层等领域, 具有极强的环境持久性, 难以被生物降解, 易在人体血液、肝脏、肾脏等组织中积蓄。研究表明, Xi 等(2025)前瞻性队列研究发现, 孕期 PFAS 暴露可影响女童肛门生殖器距离生长, 间接证实其对儿童生殖内分泌系统发育的干扰作用[15]。

2.3.2. 微塑料

微塑料是指直径小于 5 毫米的塑料颗粒, 其来源广泛, 在水体、土壤、大气及各类食品中均有检出。微塑料本身具有一定生物滞留性, 其表面易吸附其他有害物质形成复合污染体系, 通过干扰生殖内分泌相关基因表达, 从而影响儿童性发育进程。

3. 环境内分泌干扰物(EDCs)的作用机制

EDCs 对发育产生负面影响的机制可能涉及不同的途径, 包括激素信号系统和表观遗传基因调控的破坏, 以及氧化应激的诱导等。

3.1. 对下丘脑 - 垂体 - 性腺轴(HPGA)的直接干扰

脊椎动物生殖系统的成熟与功能, 核心在于下丘脑 - 垂体 - 性腺轴(HPGA)的协调指挥。该轴心是一个具有性别二态性的复杂网络, 其运作机制包含两个关键环节: 首先, HPG 轴的神经组件(包括新近发现的 kisspeptin 系统)会在妊娠期至围产期等多个关键阶段, 受内源性性腺激素驱动, 完成性别分化[16]。值得注意的是, 在啮齿类动物中, 此过程主要由雌二醇主导, 而在人类中, 雌激素与雄激素可能共同参与。继而, 这些经过性别分化的神经网络(尤其是 kisspeptin 系统), 便能实现对促性腺激素分泌的精准、性别特异的调控[17]。这一发育过程具有可塑性: 在新生关键期, 外源性激素干预可改变其走向。例如, 给予新生雌鼠雌激素会使其大脑雄性化, 丧失排卵前 GnRH 激增的能力; 反之, 对新生雄鼠进行去势, 则可阻止其大脑的去雌性化[18]。

新生儿期暴露于内分泌干扰物, 可通过扰乱 kisspeptin 等关键下丘脑通路的正常组织, 诱发雌性个体的生殖发育异常。其核心机制在于, 早期暴露会对 kisspeptin 系统造成不可逆的编程改变。例如, 有研究证实, 新生雌鼠短期暴露于豆类植物雌激素金雀异黄酮(10 mg/kg), 即可导致围青春期 GnRH 神经元周围的 kisspeptin 纤维密度显著降低, 形成一种类似雄性的分布模式[19]。该异常模式在成年后依然持续存在[20], 并直接导致了 GnRH 神经元在激素刺激下激活能力受损[21]。正因如此, kisspeptin 信号通路的发育紊乱, 被认为是联系早期 EEDs 暴露与后续一系列生殖异常(如青春期提前、动情周期不规则及过早停止排卵)的一个根本性机制。

3.2. 表观遗传学机制

家族内部及同卵双胞胎相较于异卵双胞胎在初潮年龄上表现出的高度相关性, 提示遗传因素对青春时期序存在显著影响(遗传度达 50%~70%)。全基因组关联分析表明, 不存在单一的“青春期基因”; 青春时期序更可能是通过基因 - 环境交互作用进行调控, 且需关注非经典下丘脑 - 垂体 - 肾上腺轴相关基因中的遗传变异。这类基因可能涉及与激素及类激素活性化学物质清除和降解相关的易感基因。最新研究发现, 青春启动时间与 LIN28B 基因的遗传变异存在关联, 该基因是微 RNA 加工过程的关键调控因子。最新研究表明, 女性青春期的启动受到组蛋白修饰、DNA 甲基化及非编码 RNA 等表观遗传机制的调控。虽然环境内分泌干扰物(EDCs)已被证实可干扰多种组织的表观遗传调控[22], 但其如何通过表观遗传

传途径将信息传递至调控青春期启动的下丘脑神经元, 这一具体作用通路仍需深入研究。

3.3. 氧化应激与炎症通路

在细胞氧化还原稳态中, 线粒体电子传递链是活性氧(ROS)产生的核心环节, 其生成的超氧阴离子可转化为过氧化氢, 进而通过铁催化的 Haber-Weiss 反应生成高活性羟自由基[23]; 同时, 一氧化氮与超氧阴离子反应生成过氧亚硝基, 这些高活性分子能够引发蛋白质结构异常、脂质过氧化及 DNA 损伤等氧化损害。尽管生理水平的 ROS 参与细胞信号转导与基因表达调控, 但环境毒物等外源因素导致的 ROS 过度产生将打破氧化 - 抗氧化平衡, 诱发氧化应激, 最终通过损伤生物大分子驱动细胞功能障碍与病理进程。

3.4. 对脂肪代谢与能量平衡的影响

近年来, 研究逐渐认识到部分环境内分泌干扰物(EDCs)可作为“肥胖素”, 提升糖尿病等代谢性疾病的发生风险[24]-[27]。其中, 己烯雌酚(DES)是一个典型代表。这种合成雌激素曾广泛用于孕妇安胎, 直至 20 世纪 70 年代末因被发现与阴道癌风险增加相关而停用[28]。宫内暴露 DES 的子代除面临生殖系统畸形、不育和睾丸癌等神经内分泌疾病风险外[29], 新证据显示其肥胖与代谢异常易感性也显著升高[26]。另一类公认的肥胖素是有机锡化合物, 如三丁基锡(TBT)。作为农用和工业用杀菌剂、热稳定剂和化学催化剂[30], TBT 可污染水体及食品(尤其是贝类), 并对水生生物产生内分泌干扰效应, 包括引发性别发育异常及改变性激素水平[31]。其促肥胖机制在于: TBT 作为 PPAR γ 与 RXR 受体激动剂, 可刺激前脂肪细胞分化为脂肪细胞, 并在体内调控脂肪组织与肝脏中 PPAR γ /RXR 靶基因的表达, 从而直接促进肥胖发生[32]。动物实验中, TBT 不仅增加哺乳动物体重并扰乱能量稳态相关激素水平[33][34], 近期研究还首次在活体模型中证实, 成年期口服 TBT 能特异性激活摄食调控中枢——下丘脑弓状核(ARC), 该核团作为 NPY (促进食欲)与 MSH (抑制食欲)神经环路起源, 其 c-fos 表达特异性增加提示中枢食欲调控机制被激活[35]。初步研究进一步表明, TBT 可影响 NPY 表达, 该现象在 BPA 与 DES 等其他 EDCs 中亦有发现, 提示“肥胖素”可能通过干扰中枢摄食环路, 在外周脂肪代谢调控之外, 共同参与肥胖的发病机制。

4. 流行病学证据

横断面调查从空间分布维度揭示了 EEDs 暴露水平与儿童性早熟检出率的关联性特征。Xing 等[36]纳入我国上海地区 882 例女童的血清样本, 测量了 25 种旧有和新生全氟/多氟烷基物质(PFASs)和 17 种水平, 结果显示 PFAS 暴露与雌二醇水平呈正相关, 其中 11 种 PFAS 与整体早熟青春期的概率较高有显著或微弱相关。在性早熟各亚型中, PFAS 与 PPP 的关联更为明显, 而与 CPP 的关联方向一致但未达到统计显著性。Deng 等[37]选取了 78 名中枢性性早熟患者(IPP)和 100 名对照儿童通过问卷收集生长环境数据, 并收集血清样本测试 ZEA 和 *p*, *p'*-DDE 浓度。结果显示, IPP 组的血清 ZEA 浓度、ZEA 和 *p*, *p'*-DDE 阳性率显著高于对照组。此外, 生长环境与 ZEA 存在生物相互作用, 可能增加发生 IPP 的风险。Chou 等[38]与 Zhang 等[39]的研究发现, 乳房早发育女童尿中 MMP 浓度显著高于对照组, 提示其可能与乳房发育加速有关, 但由于样本量较小($n = 89$), 该结果的代表性与可靠性仍显不足。

然而目前关于 EDCs 暴露与女童性早熟关联性的研究结论尚不一致。Lan 等[40]纳入 21 研究、累计 11,197 例研究对象开展荟萃分析, 结果显示暴露于持久性有机污染物(POPs)与女孩青春期延迟有显著关联; 亚组分析表明, 暴露于 POPs 对青春期时间的影响可能存在性别差异。关于邻苯二甲酸酯对于青春时期序研究存在争议: Colón [41]等在波多黎各的研究发现其高水平暴露与女童乳房过早发育相关, 而丹麦

[42]及美国[43]的研究则显示其与女童阴毛发育延迟存在关联, 提示其抗雄激素作用; 部分研究[44]支持其与性早熟相关, 另一些针对中枢性性早熟女童的研究却未发现此种关联[45]; 中国针对男童的研究甚至发现其与体质性青春发育延迟相关[46]; 近期韩国研究[47]亦显示, 性早熟女童体内的邻苯二甲酸酯代谢物水平显著低于青春期前对照组。

上述研究结果的不一致性可能源于多方面因素。首先, 暴露评估方法的局限性是重要原因之一: 多数研究采用单次尿液样本检测邻苯二甲酸酯代谢物浓度, 而此类化合物在人体内半衰期较短(通常仅数小时), 单次采样难以准确反映长期的真实暴露水平。其次, 研究人群的种族与遗传背景差异可能导致对EDCs的敏感性不同: 例如, 波多黎各女童与丹麦女童在代谢酶多态性、激素基线水平等方面存在差异, 可能解释为何相同暴露产生相反效应。第三, 暴露混合物效应尚未得到充分考量: 现实生活中儿童同时暴露于数百种化学物, 不同物质之间可能存在协同、相加或拮抗作用, 单一污染物的独立效应难以厘清。第四, 暴露窗口期的特异性亦不容忽视: 胎儿期、婴幼儿期及围青春期暴露可能对HPGA产生截然不同的编程效应, 而多数横断面研究无法追溯关键暴露时间点。第五, 研究终点定义差异(如乳房发育、阴毛发育、初潮年龄)可能反映不同的生物学通路, EDCs可能对雌激素依赖的乳房发育与雄激素依赖的阴毛发育产生方向相反的效应。上述复杂性提示, 未来研究需采用前瞻性队列设计、重复暴露测量及多组学整合分析, 以更精确地阐明EDCs与性早熟的因果关系。

目前在人类群体中证实内分泌干扰物对青春期发育时序的影响仍面临多重挑战。其主要原因包括: 处于青春期发育阶段的儿童通常同时暴露于数百种低剂量化学物质的混合环境中, 导致因果关系难以确立; 暴露事件可能发生于胎儿期或婴幼儿期, 致使暴露与青春期发育效应之间存在长期潜伏期; 此外, 由于不同研究关注的发育终点指标存在差异(如乳房发育与初潮年龄), 内分泌干扰物暴露产生的效应也可能呈现异质性。这种不一致性揭示了其作用机制的复杂性, 并凸显了进一步阐明其剂量-效应关系、窗口期特异性及性别差异的迫切需求。

5. 挑战与未来展望

5.1. 现有研究的局限性

当前研究仍面临低剂量混合暴露效应不明、暴露关键窗口期难以确定、以及个体易感性差异显著等挑战。未来研究亟需整合暴露组学与多组学分析技术, 构建从分子机制到人群证据的完整因果链条, 并通过前瞻性出生队列深入阐明基因-环境交互作用, 从而为儿童性早熟的精准预防和公共卫生干预提供科学依据。

5.2. 未来研究方向

本领域研究仍面临诸多挑战, 包括环境化学物的低剂量混合暴露效应、暴露窗口期特异性、以及基因-环境交互作用等复杂因素。未来研究亟需构建涵盖环境监测、生物监测与临床评估于一体的综合研究体系, 重点突破以下方向: 第一, 运用暴露组学与多组学整合分析, 揭示污染物干扰青春期启动的关键分子通路; 第二, 建立基于类器官与计算毒理学的风险评估新范式; 第三, 开展涵盖不同发育阶段的前瞻性出生队列研究, 明确关键暴露窗口期; 第四, 探索针对表观遗传重塑和氧化应激等过程的干预策略。通过多学科交叉融合, 最终为实现儿童性发育异常的精准预防与干预提供科学依据。

6. 结论与公共卫生意义

环境污染与性早熟发生发展的关联性已获得越来越多的流行病学与实验证据支持。现有研究提示, 多种环境内分泌干扰物(如邻苯二甲酸酯、双酚A、持久性卤代有机物等)可能通过干扰下丘脑-垂体-性

腺轴功能、调控表观遗传编程以及诱发氧化应激等多重途径,参与青春期启动时序的异常提前。环境内分泌干扰物对儿童群体生长发育的干扰,特别是对其性发育时序与进程的潜在危害,已成为一项重要的公共卫生问题。为应对这一挑战,需从公共卫生层面采取双重策略:一方面,加强环境源头管控,通过完善化学品监管政策、推动绿色替代材料研发与使用、强化环境污染治理等措施,减少儿童对环境内分泌干扰物的暴露机会;另一方面,建立完善的临床预警与干预体系,对已出现性发育异常的儿童实施早期筛查、诊断与及时干预,防止异常性激素水平导致的身高受损、生育能力下降等不可逆后果。这要求环境保护部门、公共卫生机构与临床医疗系统共同协作,构建贯穿“预防-监测-干预”全过程的儿童健康保障机制。

参考文献

- [1] Cheuiche, A.V., da Silveira, L.G., de Paula, L.C.P., Lucena, I.R.S. and Silveiro, S.P. (2021) Diagnosis and Management of Precocious Sexual Maturation: An Updated Review. *European Journal of Pediatrics*, **180**, 3073-3087. <https://doi.org/10.1007/s00431-021-04022-1>
- [2] Liu, Y., Yu, T., Li, X., Pan, D., Lai, X., Chen, Y., et al. (2021) Prevalence of Precocious Puberty among Chinese Children: A School Population-Based Study. *Endocrine*, **72**, 573-581. <https://doi.org/10.1007/s12020-021-02630-3>
- [3] Eckert-Lind, C., Busch, A.S., Petersen, J.H., Biro, F.M., Butler, G., Bräuner, E.V., et al. (2020) Worldwide Secular Trends in Age at Pubertal Onset Assessed by Breast Development among Girls. *JAMA Pediatrics*, **174**, e195881. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2019.5881>
- [4] Antoniazzi, F. and Zamboni, G. (2004) Central Precocious Puberty: Current Treatment Options. *Pediatric Drugs*, **6**, 211-231. <https://doi.org/10.2165/00148581-200406040-00002>
- [5] Neely, E.K. and Crossen, S.S. (2014) Precocious Puberty. *Current Opinion in Obstetrics & Gynecology*, **26**, 332-338. <https://doi.org/10.1097/gco.0000000000000099>
- [6] Heindel, J.J. (2018) The Developmental Basis of Disease: Update on Environmental Exposures and Animal Models. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, **125**, 5-13. <https://doi.org/10.1111/bcpt.13118>
- [7] Buckley, J.P., Palmieri, R.T., Matuszewski, J.M., Herring, A.H., Baird, D.D., Hartmann, K.E., et al. (2012) Consumer Product Exposures Associated with Urinary Phthalate Levels in Pregnant Women. *Journal of Exposure Science & Environmental Epidemiology*, **22**, 468-475. <https://doi.org/10.1038/jes.2012.33>
- [8] Li, C., Chen, J., Wang, J., Han, P., Luan, Y., Ma, X., et al. (2016) Phthalate Esters in Soil, Plastic Film, and Vegetable from Greenhouse Vegetable Production Bases in Beijing, China: Concentrations, Sources, and Risk Assessment. *Science of The Total Environment*, **568**, 1037-1043. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2016.06.077>
- [9] Serrano, S.E., Braun, J., Trasande, L., Dills, R. and Sathyanarayana, S. (2014) Phthalates and Diet: A Review of the Food Monitoring and Epidemiology Data. *Environmental Health*, **13**, Article No. 43. <https://doi.org/10.1186/1476-069x-13-43>
- [10] Wang, P., Huang, Y., Wang, C., Fang, L. and Chen, M. (2024) Prenatal to Preschool Exposure of Nonylphenol and Bisphenol A Exposure and Neurodevelopment in Young Children. *Pediatrics & Neonatology*, **65**, 76-84. <https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2023.04.011>
- [11] Stacy, S.L., Papandonatos, G.D., Calafat, A.M., Chen, A., Yolton, K., Lanphear, B.P., et al. (2017) Early Life Bisphenol A Exposure and Neurobehavior at 8 Years of Age: Identifying Windows of Heightened Vulnerability. *Environment International*, **107**, 258-265. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2017.07.021>
- [12] 周兰梅, 王琼瑾, 季翠芳. 双酚 A 暴露水平与学龄期女童特发性性早熟风险之间的关系[J]. 中国儿童保健杂志, 2020, 28(11): 1250-1254.
- [13] Gomes, L.S., Costa, J.R., Campos, M.S., Marques, M.R., Biancardi, M.F., Taboga, S.R., et al. (2019) Aluminum Disrupts the Prenatal Development of the Male and Female Gerbil Prostate (*Meriones unguiculatus*). *Experimental and Molecular Pathology*, **107**, 32-42. <https://doi.org/10.1016/j.yexmp.2019.01.005>
- [14] Han, X. and Jin, X. (2025) The Impact, Mechanisms and Prevention Strategies of Environmental Endocrine Disruptors on Male Reproductive Health. *Frontiers in Endocrinology*, **16**, Article 1573526. <https://doi.org/10.3389/fendo.2025.1573526>
- [15] Xi, J., Ji, H., Li, J., Li, R., Xie, Z., Jin, L., et al. (2025) Associations of Prenatal Exposure to Legacy and Emerging PFAS with Anogenital Distance Growth Trajectories during Early Childhood: A Prospective Cohort Study. *Journal of Hazardous Materials*, **495**, Article ID: 138999. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2025.138999>

- [16] Tena-Sempere, M. (2009) Roles of Kisspeptins in the Control of Hypothalamic-Gonadotropic Function: Focus on Sexual Differentiation and Puberty Onset. In: Loche, S., Cappa, M., Ghizzoni, L., Maghnie, M. and Savage, M.O., Eds., *Endocrine Development*, S. Karger AG, 52-62. <https://doi.org/10.1159/000262528>
- [17] Simerly, R.B. (2002) Wired for Reproduction: Organization and Development of Sexually Dimorphic Circuits in the Mammalian Forebrain. *Annual Review of Neuroscience*, **25**, 507-536. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.25.112701.142745>
- [18] Bakker, J. and Baum, M.J. (2008) Role for Estradiol in Female-Typical Brain and Behavioral Sexual Differentiation. *Frontiers in Neuroendocrinology*, **29**, 1-16. <https://doi.org/10.1016/j.yfrnc.2007.06.001>
- [19] Navarro, V.M., Sánchez-Garrido, M.A., Castellano, J.M., Roa, J., García-Galiano, D., Pineda, R., et al. (2008) Persistent Impairment of Hypothalamic Kiss-1 System after Exposures to Estrogenic Compounds at Critical Periods of Brain Sex Differentiation. *Endocrinology*, **150**, 2359-2367. <https://doi.org/10.1210/en.2008-0580>
- [20] Patisaul, H.B., Todd, K.L., Mickens, J.A. and Adewale, H.B. (2009) Impact of Neonatal Exposure to the ER α Agonist PPT, Bisphenol-A or Phytoestrogens on Hypothalamic Kisspeptin Fiber Density in Male and Female Rats. *NeuroToxicology*, **30**, 350-357. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2009.02.010>
- [21] Bateman, H.L. and Patisaul, H.B. (2008) Disrupted Female Reproductive Physiology Following Neonatal Exposure to Phytoestrogens or Estrogen Specific Ligands Is Associated with Decreased GNRH Activation and Kisspeptin Fiber Density in the Hypothalamus. *NeuroToxicology*, **29**, 988-997. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2008.06.008>
- [22] Lomniczi, A., Wright, H., Castellano, J.M., Matagne, V., Toro, C.A., Ramaswamy, S., et al. (2015) Epigenetic Regulation of Puberty via Zinc Finger Protein-Mediated Transcriptional Repression. *Nature Communications*, **6**, Article No. 10195. <https://doi.org/10.1038/ncomms10195>
- [23] Al-Gubory, K.H. (2014) Environmental Pollutants and Lifestyle Factors Induce Oxidative Stress and Poor Prenatal Development. *Reproductive BioMedicine Online*, **29**, 17-31. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2014.03.002>
- [24] Grün, F. and Blumberg, B. (2009) Minireview: The Case for Obesogens. *Molecular Endocrinology*, **23**, 1127-1134. <https://doi.org/10.1210/me.2008-0485>
- [25] Newbold, R.R. (2010) Impact of Environmental Endocrine Disrupting Chemicals on the Development of Obesity. *Hormones*, **9**, 206-217. <https://doi.org/10.14310/horm.2002.1271>
- [26] Newbold, R.R., Padilla-Banks, E. and Jefferson, W.N. (2009) Environmental Estrogens and Obesity. *Molecular and Cellular Endocrinology*, **304**, 84-89. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2009.02.024>
- [27] Janesick, A. and Blumberg, B. (2011) Endocrine Disrupting Chemicals and the Developmental Programming of Adipogenesis and Obesity. *Birth Defects Research Part C: Embryo Today: Reviews*, **93**, 34-50. <https://doi.org/10.1002/bdrc.20197>
- [28] Newbold, R.R. (2008) Prenatal Exposure to Diethylstilbestrol (Des). *Fertility and Sterility*, **89**, e55-e56. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.01.062>
- [29] Rubin, M.M. (2007) Antenatal Exposure to DES: Lessons Learned... Future Concerns. *Obstetrical & Gynecological Survey*, **62**, 548-555. <https://doi.org/10.1097/01.ogx.0000271138.31234.d7>
- [30] Zuo, Z., Chen, S., Wu, T., Zhang, J., Su, Y., Chen, Y., et al. (2011) Tributyltin Causes Obesity and Hepatic Steatosis in Male Mice. *Environmental Toxicology*, **26**, 79-85. <https://doi.org/10.1002/tox.20531>
- [31] Cooke, G.M., Forsyth, D.S., Bondy, G.S., Tachon, R., Tague, B. and Coady, L. (2008) Organotin Speciation and Tissue Distribution in Rat Dams, Fetuses, and Neonates Following Oral Administration of Tributyltin Chloride. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A*, **71**, 384-395. <https://doi.org/10.1080/15287390701801653>
- [32] Kanayama, T., Kobayashi, N., Mamiya, S., Nakanishi, T. and Nishikawa, J. (2005) Organotin Compounds Promote Adipocyte Differentiation as Agonists of the Peroxisome Proliferator-Activated Receptor γ /Retinoid X Receptor Pathway. *Molecular Pharmacology*, **67**, 766-774. <https://doi.org/10.1124/mol.104.008409>
- [33] Grün, F. and Blumberg, B. (2006) Environmental Obesogens: Organotins and Endocrine Disruption via Nuclear Receptor Signaling. *Endocrinology*, **147**, s50-s55. <https://doi.org/10.1210/en.2005-1129>
- [34] Si, J., Wu, X., Wan, C., Zeng, T., Zhang, M., Xie, K., et al. (2011) Peripubertal Exposure to Low Doses of Tributyltin Chloride Affects the Homeostasis of Serum T, E2, LH, and Body Weight of Male Mice. *Environmental Toxicology*, **26**, 307-314. <https://doi.org/10.1002/tox.20560>
- [35] Bo, E., Viglietti-Panzica, C. and Panzica, G.C. (2011) Acute Exposure to Tributyltin Induces C-Fos Activation in the Hypothalamic Arcuate Nucleus of Adult Male Mice. *NeuroToxicology*, **32**, 277-280. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2010.12.011>
- [36] Xing, Y., Li, Y., Sheng, N., Yin, X., Dai, J., Li, P., et al. (2023) Association between Serum Per- and Polyfluoroalkyl Substance Levels and Risk of Central and Peripheral Precocious Puberty in Girls. *Environmental Science & Technology*, **57**, 9140-9149. <https://doi.org/10.1021/acs.est.3c01271>

- [37] Deng, F., Tao, F.B., Liu, D.Y., Xu, Y.Y., Hao, J.H., Sun, Y., *et al.* (2012) Effects of Growth Environments and Two Environmental Endocrine Disruptors on Children with Idiopathic Precocious Puberty. *European Journal of Endocrinology*, **166**, 803-809. <https://doi.org/10.1530/eje-11-0876>
- [38] Chou, Y.Y., Huang, P.C., Lee, C.C., Wu, M.H. and Lin, S.J. (2009) Phthalate Exposure in Girls during Early Puberty. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, **22**, 69-78. <https://doi.org/10.1515/jpem.2009.22.1.69>
- [39] Zhang, Y., Cao, Y., Shi, H., Jiang, X., Zhao, Y., Fang, X., *et al.* (2015) Could Exposure to Phthalates Speed up or Delay Pubertal Onset and Development? A 1.5-Year Follow-Up of a School-Based Population. *Environment International*, **83**, 41-49. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2015.06.005>
- [40] Lan, H., Hu, Z., Gan, H., Wu, L., Xie, S., Jiang, Y., *et al.* (2023) Association between Exposure to Persistent Organic Pollutants and Pubertal Timing in Boys and Girls: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, **265**, Article ID: 115540. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2023.115540>
- [41] Colón, I., Caro, D., Bourdony, C.J. and Rosario, O. (2000) Identification of Phthalate Esters in the Serum of Young Puerto Rican Girls with Premature Breast Development. *Environmental Health Perspectives*, **108**, 895-900. <https://doi.org/10.1289/ehp.00108895>
- [42] Frederiksen, H., Sørensen, K., Mouritsen, A., Aksglaede, L., Hagen, C.P., Petersen, J.H., *et al.* (2012) High Urinary Phthalate Concentration Associated with Delayed Pubarche in Girls. *International Journal of Andrology*, **35**, 216-226. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2605.2012.01260.x>
- [43] Wolff, M.S., Teitelbaum, S.L., McGovern, K., Windham, G.C., Pinney, S.M., Galvez, M., *et al.* (2014) Phthalate Exposure and Pubertal Development in a Longitudinal Study of US Girls. *Human Reproduction*, **29**, 1558-1566. <https://doi.org/10.1093/humrep/deu081>
- [44] Golestanzadeh, M., Riahi, R. and Kelishadi, R. (2020) Association of Phthalate Exposure with Precocious and Delayed Pubertal Timing in Girls and Boys: A Systematic Review and Meta-analysis. *Environmental Science: Processes & Impacts*, **22**, 873-894. <https://doi.org/10.1039/c9em00512a>
- [45] Lomenick, J.P., Calafat, A.M., Melguizo Castro, M.S., Mier, R., Stenger, P., Foster, M.B., *et al.* (2010) Phthalate Exposure and Precocious Puberty in Females. *The Journal of Pediatrics*, **156**, 221-225. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2009.09.047>
- [46] Xie, C., Zhao, Y., Gao, L., Chen, J., Cai, D. and Zhang, Y. (2015) Elevated Phthalates' Exposure in Children with Constitutional Delay of Growth and Puberty. *Molecular and Cellular Endocrinology*, **407**, 67-73. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2015.03.006>
- [47] Jung, M.K., Choi, H.S., Suh, J., Kwon, A., Chae, H.W., Lee, W.J., *et al.* (2019) The Analysis of Endocrine Disruptors in Patients with Central Precocious Puberty. *BMC Pediatrics*, **19**, Article No. 323. <https://doi.org/10.1186/s12887-019-1703-4>