

· 综述 ·

双酚类化合物暴露及健康影响研究进展

胡焯¹, 王晓峰², 陈志健², 徐沛维²综述; 楼晓明²审校

1. 宁波大学医学院, 浙江 宁波 315000; 2. 浙江省疾病预防控制中心, 浙江 杭州 310051

摘要: 双酚类化合物 (BPs) 主要用于生产制造聚碳酸酯和环氧树脂, 是自然环境中常见的内分泌干扰物。人体主要通过摄入和皮肤接触途径暴露, 现有研究在人的尿液、血清和乳汁中检出 BPs, 孕妇和儿童的暴露水平较高。本文查阅国内外 2009 年以来关于 BPs 的研究文献, 对 BPs 在人群尿液、血清和乳汁的暴露情况, 以及在神经内分泌功能、氧化应激和表观遗传学等方面的损伤机制进行综述, 为降低 BPs 暴露和健康风险提供依据。

关键词: 双酚类化合物; 内分泌干扰物; 人群暴露; 健康影响

中图分类号: R114 **文献标识码:** A **文章编号:** 2096-5087 (2022) 08-799-04

Exposure to and health effects of bisphenols: a review

HU Yang¹, WANG Xiaofeng², CHEN Zhijian², XU Peiwei², LOU Xiaoming²

1. School of Medicine, Ningbo University, Ningbo, Zhejiang 315000, China; 2. Zhejiang Provincial Center for Disease Control and Prevention, Hangzhou, Zhejiang 310051, China

Abstract: Bisphenols (BPs), which are mainly used in the production of polycarbonates and epoxy resins, are common endocrine disruptors (EDCs) in natural environments. Human mainly exposes to BPs via ingestion and skin. Previous studies have detected BPs in human urine, serum, and milk samples, and children and pregnant women have a high level of exposure to BPs. Based on international and national publications pertaining to BPs since 2009, this review describes the exposure to BPs in human urine, serum, and milk and summarizes neuroendocrine dysfunctions, oxidative stress injury and epigenetics changes caused by BPs, so as to provide insights into reducing the exposure to and health risk of BPs.

Keywords: bisphenols; endocrine disruptor; human exposure; health effect

双酚类化合物 (bisphenols, BPs) 是常见的自然环境内分泌干扰物, 主要包括双酚 A (BPA)、双酚 F (BPF)、双酚 S (BPS)、双酚 B (BPB)、双酚 AF (BPAF) 和双酚 P (BPP) 等。BPA 是生产聚碳酸酯、环氧树脂等高分子材料的主要原料^[1]。2009 年以来, 美国、欧盟、中国已禁止 BPA 在婴儿奶瓶及婴儿食品包装材料中的使用, 但并未限制 BPA 的其他用途。在各类环境介质及人体生物样品中常能检出 BPA, 具有潜在的健康风险。对 BPA 的监管限制刺激了其替代物的开发和使用, 如 BPS、BPB 和 BPF 等, 但研究发现这些替代物与 BPA 有相似毒性^[2]。因此, 了解 BPs 的人群暴露水平及健康风险, 对于有效管理 BPs 和降低 BPs 潜在风险尤为重要。本文查阅国内外 2009 年以来关于 BPs 的研究文献, 对

BPs 在人群尿液、血清和乳汁中的暴露情况, 以及对神经内分泌功能、氧化应激和表观遗传学等方面的影响进行综述。

1 BPs 人群暴露水平

1.1 自然环境 BPs 水平 全球局部地区的地表水可检出 BPs。YAMAZAKI 等^[3]对亚洲国家的研究显示, 2013—2014 年中国珠江 BPA 浓度最高为 73 ng/L, 日本东京湾地表水最高为 431 ng/L, 韩国汉江为 4.6~272 ng/L, 印度科马莫运河为 835~1 950 ng/L; BPA 类似物在其他国家地表水中也有检出, 以 BPS 和 BPF 为主, 其中 2013—2014 年印度库姆河和阿德亚尔河 BPS 浓度最高达到 3 640 ng/L 和 7 200 ng/L, 同期日本玉川河 BPF 浓度为 90~2 850 ng/L。

BPs 多以附着在固体颗粒上的形式出现在空气中。RUDEL 等^[4]对 120 个家庭的调查发现, 86% 的室内尘埃样本中含有 0.2~17.6 μg/g 的 BPA。

DOI: 10.19485/j.cnki.issn2096-5087.2022.08.009

作者简介: 胡焯, 硕士研究生在读

通信作者: 楼晓明, E-mail: xmlou@cdc.zj.cn

LARSSON 等^[5]在瑞典学龄前儿童学校的尘埃中发现了非常高浓度的 BPA 和 BPS, 均值分别为 2.3 $\mu\text{g/g}$ 和 0.8 $\mu\text{g/g}$ 。LIAO 等^[6]在韩国检测了 41 份室内尘埃样品, BPAF 检出率达 75.6%。

土壤 BPs 浓度的调查较少。CHAKRABORTY 等^[7]调查显示, 印度城市电子垃圾回收场和露天城市垃圾场的表层土壤中 BPA 含量为 41~459 ng/g 。XU 等^[8]在中国 21 个省份农村和城市的 29 个土壤样品中检出 12 种 BPs, 其中 BPA、BPF 和 BPP 含量分别高达 166.0 ng/g 、212.9 ng/g 和 78.2 ng/g 。

1.2 人尿液 BPs 水平 BPs 作为非持久性污染物, 经摄入和皮肤接触途径进入人体后通过尿液排出, 几乎 100% 的 BPs 可以在 24 h 内从尿液中回收。尿 BPs 水平可反映不同来源和途径的综合暴露, 且样本采集方便, 为常用指标^[9-10]。新加坡一项研究发现 BPA 和 BPS 在成年人尿液中普遍存在, 检出率在 85% 以上^[11]。2012—2013 年对中国孕妇的调查显示, 尿 BPA 浓度中位数为 2.40 $\mu\text{g/g Cr}$ ^[12]。韩国 2011—2012 年研究显示, 22~46 岁孕妇尿 BPA 浓度中位数为 4.55 $\mu\text{g/g Cr}$, 新生儿高达 10.10 $\mu\text{g/g Cr}$ ^[13]。PHILIPS 等^[14]发现孕妇尿 BPs 总浓度升高与妊娠中晚期体重增加较少有关。CALAFAT 等^[9]检测 42 名早产儿尿 BPA 平均浓度为 30 $\mu\text{g/L}$, 比美国普通人群高出 1 倍, 是治疗期间接触的医疗器械或产品所致。KATARIA 等^[15]检测 41 名儿童尿 BPS 浓度中位数高达 2.06 $\mu\text{g/L}$, 并且发现 BPS 的高水平与白蛋白和肌酐值的升高有关。

1.3 人血清 BPs 水平 BPs 通过代谢进入血液。一项在广东清远市某邻近电子废物拆解厂小镇的调查发现, 老年人血清 BPA 检出率为 100%; 电子废物拆解工人的血清 BPA 几何均数浓度为 3.2 $\mu\text{g/L}$, 高于对照区人群的 2.8 $\mu\text{g/L}$ ($P<0.05$)^[16]。ZHANG 等^[17]在该地的另一项研究分析了 106 名 18~40 岁孕妇的母体和脐带血清, 结果显示 BPA 浓度和检出率在所有酚类化合物中为最高 (脐带血清, 1.2 $\mu\text{g/L}$, 88%; 母体血清, 0.5 $\mu\text{g/L}$, 76%)。LIU 等^[18]对 61 名孕妇的研究发现母体和脐带血清 BPS 检出率分别为 7% 和 12%, 提示 BPS 虽然暴露量较低, 但仍可通过胎盘屏障。

1.4 人母乳 BPs 水平 母乳是毒素暴露研究的重要样本, 可用于评估母乳喂养婴儿的环境暴露^[19]。美国一项研究对 21 名哺乳期母亲的乳汁进行分析, 有 62% 的乳汁样本检出游离 BPA, 为 0.22~10.8 $\mu\text{g/L}$, 中位数为 0.68 $\mu\text{g/L}$ ^[20]。NIU 等^[21]从中国各省市采

集了 181 名健康女性的乳汁样本, 检测到 BPA、BPF 和 BPS, 均值分别为 0.444 $\mu\text{g/L}$ 、0.107 $\mu\text{g/L}$ 和 0.027 $\mu\text{g/L}$ 。另一项在杭州市的研究采集了 190 名女性的乳汁, 检测到 BPA、BPS 和 BPAF, 均值分别为 2.5 $\mu\text{g/L}$ 、0.19 $\mu\text{g/L}$ 和 0.092 $\mu\text{g/L}$ ^[22]。

2 BPs 的健康风险

BPA 是最早使用的 BPs, 其致病机制研究较多、较全面, 故将其作为代表性物质进行介绍。

2.1 神经内分泌功能紊乱 BPA 作为一种内分泌干扰物, 可以扰乱激素的合成、分泌、释放和运输^[23]。研究表明, BPA 可以通过与转运蛋白结合完全替代内源性激素, 并改变血浆中游离和结合激素的浓度^[24]。DE FILIPPIS 等^[25]研究发现, 在 BPA 暴露下分化的成熟脂肪细胞显示出胰岛素抵抗和较低的葡萄糖摄取率, 提示 BPA 暴露可能是糖尿病和肥胖的危险因素。BPA 引起的内分泌紊乱也可导致性别特异性精神障碍和行为改变。脱氢表雄酮是一种神经活性类固醇, 研究者发现暴露于 BPA 的男性脱氢表雄酮水平较低, 提示抑郁倾向^[26]。BPA 还是一种外源性雌激素, 它能够结合类固醇受体, 如雌激素受体 (estrogen receptor, ER) α 和 β , 干扰组织生长、发育和内环境稳定^[27]。BPA 与 ER 相互作用通过 Stat3 和 ERK1/2 信号通路增加卵巢癌患病风险^[28]。

2.2 免疫损伤和氧化应激 BPA 暴露会导致先天性和适应性免疫系统的免疫细胞群及其功能改变, 包括 T 淋巴细胞减少, 促炎和抗炎细胞因子及趋化因子上调^[29]。BPA 还参与调节免疫功能和肠道微生物群, 这与 1 型糖尿病发病率增加相关^[30]。氧化应激是 BPA 的另一种毒性机制, BPA 可通过抑制抗氧化酶活性、增加自由基和过氧化脂质, 损害抗氧化系统平衡, 产生氧化应激损伤^[31]。动物实验中, 慢性 BPA 暴露增加成年雄性大鼠肺组织中丙二醛含量, 并降低超氧化物歧化酶水平, 可能导致氧化应激的肺部炎症性疾病^[32]。

2.3 酶功能障碍 除了抗氧化酶外, BPA 还能影响其他酶的活性。ZBUCKA-KRETOWSKA 等^[33]证实 BPA 可抑制脂肪酰胺水解酶, 可能导致血浆内源性大麻素水平升高, 增加流产风险。MA 等^[34]研究发现, BPA 通过直接结合和激活黄嘌呤氧化酶改变肝脏尿酸合成, 引发高尿酸血症。

2.4 遗传毒性 BPA 被证实可通过抑制端粒酶活性导致 DNA 损伤, 而端粒酶在维持染色体稳定性和细胞活力方面起着重要作用。HERZ 等^[35]发现, 在外

周血单个核细胞中的 BPA 抑制了端粒酶的活性。BPA 的遗传毒性还包括在减数分裂期间发生的染色体突变,将严重影响后代发育。有研究发现,BPA 浓度与可能导致男性不育的精子性染色体二倍体呈正相关^[36]。

2.5 表观遗传学修饰 在动物实验中,BPA 可诱导启动子中的 DNA 甲基转移酶表达上调和 DNA 甲基化,同时降低妊娠小鼠 WNT2/β-连环蛋白的表达,这些变化将改变胎盘的形,导致类似先兆子痫的特征^[37]。BPA 诱导的表观遗传学变化对激素依赖性恶性肿瘤(如乳腺癌和前列腺癌)的发病机制具有决定性作用。研究发现,在 BPA 介导的 MCF-7 细胞增殖中,致癌性 miR-19a 和 miR-19b 的表达增加,进而增加乳腺癌发生风险^[38]。啮齿类动物模型的全基因组 DNA 甲基化分析表明,新生小鼠接触 BPA 可导致 86 个基因的永久性差异甲基化,并增加前列腺癌的易感性^[39]。

3 小结

BP_s 在水、土壤、空气等环境介质中均可检出,环境中的 BP_s 可通过各种暴露途径进入人体。人体检测一般采用尿液、血清和乳汁作为生物样本,其中尿液是人群 BP_s 暴露水平监测的首选样本。现有的人群研究发现孕妇和儿童的尿 BPA、BPS、BPF 水平普遍较高,并且以血清和母乳为生物样本的研究也证明了孕妇暴露 BP_s 的高风险性。动物和细胞机制研究发现,BPA 可通过神经内分泌功能紊乱、免疫损伤、氧化应激、酶功能障碍、遗传毒性和表观遗传修饰等机制影响人体健康,导致炎症、生殖障碍和恶性肿瘤等不良结局。

目前对 BP_s 健康影响的研究多为横断面和病例对照研究,存在一定的局限性,BPA 以外的 BP_s 研究较少。今后应增加动物实验、细胞学研究和因果论证能力强的前瞻性研究,进一步探索 BP_s 的作用机制和健康影响。对于目前存在的 BP_s 暴露,应制定合理有效的管理方案,寻找更优的替代品,预防或降低 BP_s 的潜在公共健康风险。

参考文献

[1] MURATA M, KANG J H. Bisphenol A (BPA) and cell signaling pathways [J]. *Biotechnol Adv*, 2018, 36 (1): 311-327.
 [2] CHEN D, KANNAN K, TAN H, et al. Bisphenol analogues other than BPA: environmental occurrence, human exposure, and toxicity—a review [J]. *Environ Sci Technol*, 2016, 50 (11): 5438-5453.

[3] YAMAZAKI E, YAMASHITA N, TANIYASU S, et al. Bisphenol A and other bisphenol analogues including BPS and BPF in surface water samples from Japan, China, Korea and India [J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2015, 122: 565-572.
 [4] RUDEL R A, CAMANN D E, SPENGLER J D, et al. Phthalates, alkylphenols, pesticides, polybrominated diphenyl ethers, and other endocrine-disrupting compounds in indoor air and dust [J]. *Environ Sci Technol*, 2003, 37 (20): 4543-4553.
 [5] LARSSON K, LINDH C H, JÖNSSON B A, et al. Phthalates, non-phthalate plasticizers and bisphenols in Swedish preschool dust in relation to children's exposure [J]. *Environ Int*, 2017, 102: 114-124.
 [6] LIAO C, LIU F, GUO Y, et al. Occurrence of eight bisphenol analogues in indoor dust from the United States and several Asian countries: implications for human exposure [J]. *Environ Sci Technol*, 2012, 46 (16): 9138-9145.
 [7] CHAKRABORTY P, SAMPATH S, MUKHOPADHYAY M, et al. Baseline investigation on plasticizers, bisphenol A, polycyclic aromatic hydrocarbons and heavy metals in the surface soil of the informal electronic waste recycling workshops and nearby open dumpsites in Indian metropolitan cities [J]. *Environ Pollut*, 2019, 248: 1036-1045.
 [8] XU Y, HU A, LI Y, et al. Determination and occurrence of bisphenol A and thirteen structural analogs in soil [J/OL]. *Chemosphere*, 2021, 277 [2022-06-13]. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2021.130232>.
 [9] CALAFAT A M, WEUVE J, YE X, et al. Exposure to bisphenol A and other phenols in neonatal intensive care unit premature infants [J]. *Environ Health Perspect*, 2009, 117 (4): 639-644.
 [10] HE Y, MIAO M, HERRINTON L J, et al. Bisphenol A levels in blood and urine in a Chinese population and the personal factors affecting the levels [J]. *Environ Res*, 2009, 109 (5): 629-633.
 [11] WANG X, WANG X, CHEN Q, et al. Urinary bisphenol A concentration and gestational diabetes mellitus in Chinese women [J]. *Epidemiology*, 2017, 28 (Suppl.1): S41-S47.
 [12] LEE J, CHOI K, PARK J, et al. Bisphenol A distribution in serum, urine, placenta, breast milk, and umbilical cord serum in a birth panel of mother-neonate pairs [J]. *Sci Total Environ*, 2018, 626: 1494-1501.
 [13] LIU M, JIA S, DONG T, et al. The occurrence of bisphenol plasticizers in paired dust and urine samples and its association with oxidative stress [J]. *Chemosphere*, 2019, 216: 472-478.
 [14] PHILIPS E M, SANTOS S, STEGERS E A P, et al. Maternal bisphenol and phthalate urine concentrations and weight gain during pregnancy [J/OL]. *Environ Int*, 2020, 135 [2022-06-13]. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2019.105342>.
 [15] KATARIA A, LEVINE D, WERTENTEIL S, et al. Exposure to bisphenols and phthalates and association with oxidant stress, insulin resistance, and endothelial dysfunction in children [J]. *Pediatr Res*, 2017, 81 (6): 857-864.
 [16] SONG S, DUAN Y, ZHANG T, et al. Serum concentrations of bisphenol A and its alternatives in elderly population living around e-

- waste recycling facilities in China: associations with fasting blood glucose [J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2019, 169: 822–828.
- [17] ZHANG B, HE Y, ZHU H, et al. Concentrations of bisphenol A and its alternatives in paired maternal–fetal urine, serum and amniotic fluid from an e–waste dismantling area in China [J/OL]. *Environ Int*, 2020, 136 [2022–06–13]. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2019.105407>.
- [18] LIU J, LI J, WU Y, et al. Bisphenol A metabolites and bisphenol S in paired maternal and cord serum [J]. *Environ Sci Technol*, 2017, 51 (4): 2456–2463.
- [19] KIM S, LEE J, PARK J, et al. Concentrations of phthalate metabolites in breast milk in Korea: estimating exposure to phthalates and potential risks among breast–fed infants [J]. *Sci Total Environ*, 2015, 508: 13–19.
- [20] ZIMMERS S M, BROWNE E P, O'KEEFE P W, et al. Determination of free bisphenol A (BPA) concentrations in breast milk of U. S. women using a sensitive LC/MS/MS method [J]. *Chemosphere*, 2014, 104: 237–243.
- [21] NIU Y, WANG B, YANG R, et al. Bisphenol analogues and their chlorinated derivatives in breast milk in China: occurrence and exposure assessment [J]. *J Agric Food Chem*, 2021, 69 (4): 1391–1397.
- [22] JIN H, XIE J, MAO L, et al. Bisphenol analogue concentrations in human breast milk and their associations with postnatal infant growth [J/OL]. *Environ Pollut*, 2020, 259 [2022–06–13]. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2019.113779>.
- [23] MHAOUTY–KODJA S, BELZUNCES L P, CANIVENC M C, et al. Impairment of learning and memory performances induced by BPA: evidences from the literature of a MoA mediated through an ED [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2018, 475: 54–73.
- [24] WISNIEWSKI P, ROMANO R M, KIZYS M M, et al. Adult exposure to bisphenol A (BPA) in Wistar rats reduces sperm quality with disruption of the hypothalamic–pituitary–testicular axis [J]. *Toxicology*, 2015, 329: 1–9.
- [25] DE FILIPPIS E, LI T, ROSEN E D. Exposure of adipocytes to bisphenol–A *in vitro* interferes with insulin action without enhancing adipogenesis [J/OL]. *PLoS One*, 2018, 13 (8) [2022–06–13]. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0201122>.
- [26] XIN F, FISCHER E, KRAPP C, et al. Mice exposed to bisphenol A exhibit depressive–like behavior with neurotransmitter and neuroactive steroid dysfunction [J]. *Horm Behav*, 2018, 102: 93–104.
- [27] WEHBE Z, NASSER S A, EL–YAZBI A, et al. Estrogen and bisphenol A in hypertension [J/OL]. *Curr Hypertens Rep*, 2020, 22 (3) [2022–06–13]. <https://doi.org/10.1007/s11906-020-1022-z>.
- [28] PTAK A, GREGORASZCZUK E L. Bisphenol A induces leptin receptor expression, creating more binding sites for leptin, and activates the JAK/Stat, MAPK/ERK and PI3K/Akt signalling pathways in human ovarian cancer cell [J]. *Toxicol Lett*, 2012, 210 (3): 332–337.
- [29] XU J, HUANG G, GUO T L. Developmental bisphenol A exposure modulates immune–related diseases [J/OL]. *Toxics*, 2016, 4 (4) [2022–06–13]. <https://doi.org/10.3390/toxics4040023>
- [30] XU J, HUANG G, NAGY T, et al. Sex–dependent effects of bisphenol A on type 1 diabetes development in non–obese diabetic (NOD) mice [J]. *Arch Toxicol*, 2019, 93 (4): 997–1008.
- [31] OLUKOLE S G, LANIPEKUN D O, OLA–DAVIES E O, et al. Melatonin attenuates bisphenol A–induced toxicity of the adrenal gland of Wistar rats [J]. *Environ Sci Pollut Res Int*, 2019, 26 (6): 5971–5982.
- [32] ABDELHAFEEZ A S, EL–AZIZ E A A, AZIZ M A A, et al. Lung injury induced by bisphenol A: a food contaminant, is ameliorated by selenium supplementation [J]. *Pathophysiology*, 2017, 24 (2): 81–89.
- [33] ZBUCKA–KRETOWSKA M, ZBUCKI R, PARFIENIUK E, et al. Evaluation of bisphenol A influence on endocannabinoid system in pregnant women [J]. *Chemosphere*, 2018, 203: 387–392.
- [34] MA L, HU J, LI J, et al. Bisphenol A promotes hyperuricemia via activating xanthine oxidase [J]. *FASEB J*, 2018, 32 (2): 1007–1016.
- [35] HERZ C, TRAN H T T, SCHLOTZ N, et al. Low–dose levels of bisphenol A inhibit telomerase via ER/GPR30–ERK signalling, impair DNA integrity and reduce cell proliferation in primary PBMC [J/OL]. *Sci Rep*, 2017, 7 (1) [2022–06–13]. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-15978-2>.
- [36] RADWAN M, WIELGOMAS B, DZIEWIRSKA E, et al. Urinary bisphenol A levels and male fertility [J]. *Am J Mens Health*, 2018, 12 (6): 2144–2151.
- [37] YE Y, TANG Y, XIONG Y, et al. Bisphenol A exposure alters placentation and causes preeclampsia–like features in pregnant mice involved in reprogramming of DNA methylation of WNT2 [J]. *FASEB J*, 2019, 33 (2): 2732–2742.
- [38] LI X, XIE W, XIE C, et al. Curcumin modulates miR–19/PTEN/AKT/p53 axis to suppress bisphenol A–induced MCF–7 breast cancer cell proliferation [J]. *Phytother Res*, 2014, 28 (10): 1553–1560.
- [39] CHEONG A, ZHANG X, CHEUNG Y Y, et al. DNA methylome changes by estradiol benzoate and bisphenol A links early–life environmental exposures to prostate cancer risk [J]. *Epigenetics*, 2016, 11 (9): 674–689.

收稿日期: 2022–02–21 修回日期: 2022–06–13 本文编辑: 徐文璐