

· 综 述 ·

人群邻苯二甲酸酯暴露水平研究综述

刘静¹, 徐沛维², 陈志健², 邵斌¹, 施长苗¹, 李胜¹综述; 王晓峰²审校

1. 长兴县疾病预防控制中心卫生监测科, 浙江 长兴 313100; 2. 浙江省疾病预防控制中心环境与健康所环境卫生科

摘要: 邻苯二甲酸酯 (PAEs) 是工业中常用的塑化剂和溶剂, 人体主要通过饮食摄入、皮肤接触和空气吸入三大途径暴露吸收。人体生物样本尿、血、唾液、精液和母乳等普遍含有 PAEs 及其代谢产物, 不同 PAEs 代谢产物在不同生物样本中的浓度不同。普通人群中儿童 PAEs 暴露水平高于成人, 女性 PAEs 暴露水平高于男性; 职业人群 PAEs 暴露水平高于普通人群。本文对国内外普通人群及职业暴露人群的 PAEs 相关人体生物监测研究作综述, 为减少 PAEs 暴露、降低相关健康风险提供依据。

关键词: 邻苯二甲酸酯; 生物监测; 暴露水平; 职业暴露

中图分类号: R977

文献标识码: A

文章编号: 2096-5087 (2021) 09-0906-05

The exposure levels of phthalic acid esters in population: a review

LIU Jing*, XU Peiwei, CHEN Zhijian, SHAO Bin, SHI Changmiao, LI Sheng, WANG Xiaofeng

*Department of Health Surveillance, Changxing Center for Disease Control and Prevention, Changxing, Zhejiang 313100, China

Abstract: Phthalic acid esters (PAEs) are commonly used plasticizers and solvents. Human body is exposed and absorbed mainly through diet, skin and air inhalation. The biological samples such as urine, blood, saliva, semen and breast milk generally contain PAEs and their metabolites, but the concentrations of PAEs metabolites vary in different samples. In the general population, the levels of PAEs are higher in children than in adults, and higher in women than in men; the levels of PAEs are higher in the occupational population than in the general population. In this paper, the research of PAEs related human biomonitoring in the general population and occupational population at home and abroad is reviewed, so as to provide the basis for reducing the exposure of PAEs and related health risk.

Keywords: phthalic acid esters; biomonitoring; exposure level; occupational exposure

邻苯二甲酸酯 (phthalic acid esters, PAEs) 是工业中常用的塑化剂和溶剂^[1-2]。由于 PAEs 与材质间以氢键和范德瓦耳斯力相连而非以化学键共价结合, 极易通过挥发、溶解和迁移等方式进入环境, 最终经皮肤、呼吸道和消化道进入人体^[3]。PAEs 作为一类内分泌干扰物, 长期接触可能会导致 PAEs 综合征^[4]、儿童神经发育不良^[5]和恶性肿瘤^[6]等疾病。人体生物样本中普遍含有 PAEs 及其代谢产物 (表 1), 本文对国内外普通人群和职业暴露人群的 PAEs 相关人体生物监测研究作一综述, 为减少 PAEs 暴露、降低相关健康风险提供依据。

1 普通人群 PAEs 暴露水平

1.1 尿 PAEs 水平 人类尿中 PAEs 代谢产物总浓度为 90 ~ 400 $\mu\text{g/L}$, 主要为 DEHP、DiBP、DEP 和 DnBP 的代谢产物。儿童尿中 PAEs 代谢产物浓度高于成人, 成人尿中 PAEs 代谢产物浓度随年龄增加而下降^[7]。由于 PAEs 暴露水平与生活方式有关, 推测不同年龄人群间 PAEs 浓度差异可能与生活方式改变有关。有研究表明, 女性尿中 PAEs 代谢产物浓度高于男性, 其中 DEP 的代谢产物 MEP 浓度明显高于男性^[8-9], 可能因为 DEP 是化妆品和个人护理产品中常见的 PAEs 之一^[10]。

不同国家人群体内 PAEs 代谢产物分布不同, 亚洲国家人群尿液样本中主要为 DnBP 和 DiBP 的代谢产物, 欧美国家主要为 DEHP、DEP 和 DiBP 的代谢产物。中国一项调查结果显示, 普通人群尿 PAEs 代

DOI: 10.19485/j.cnki.issn2096-5087.2021.09.010

作者简介: 刘静, 本科, 医师, 主要从事环境卫生工作

通信作者: 王晓峰, E-mail: xfwang@cdc.zj.cn

表 1 常见 PAEs 及其代谢产物

母体化合物	母体化合物英文名称	代谢产物	代谢产物英文名称
低分子量 PAEs			
邻苯二甲酸二甲酯	di-methyl phthalate, DMP	邻苯二甲酸单甲酯	mono-methyl phthalate, MMP
邻苯二甲酸二乙酯	di-ethyl phthalate, DEP	邻苯二甲酸单乙酯	mono-ethyl phthalate, MEP
邻苯二甲酸丁苄酯	butylbenzyl phthalate, BBzP	邻苯二甲酸单苄酯	mono-benzyl phthalate, MBzP
邻苯二甲酸二正丁酯	di-n-butyl phthalate, DnBP	邻苯二甲酸单正丁酯	mono-n-butyl phthalate, MnBP
邻苯二甲酸二异丁酯	di-iso-butyl phthalate, DiBP	邻苯二甲酸单异丁酯	mono-isobutyl phthalate, MiBP
高分子量 PAEs			
邻苯二甲酸二(2-乙基己基)酯	di-(2-ethylhexyl) phthalate, DEHP	邻苯二甲酸单(2-乙基己基)酯	mono-(2-ethylhexyl) phthalate, MEHP
		单-(2-乙基-5-氧代己基)邻苯二甲酸酯	mono-(2-ethyl-5-oxo-hexyl) phthalate, MEOHP
		单-(2-乙基-5-羧基戊基)邻苯二甲酸酯	mono-(2-ethyl-5-carboxy-pentyl) phthalate, MECPP
		单-(2-乙基-5-羟基己基)邻苯二甲酸酯	mono-(2-ethyl-5-hydroxy-hexyl) phthalate, MEHHP
邻苯二甲酸二异壬酯	di-iso-nonyl phthalate, DiNP	邻苯二甲酸单异壬酯	mono-isononyl phthalate, MiNP

谢产物中 MnBP 浓度最高, 中位数为 48.1 $\mu\text{g/g}$ 肌酐, 其次是 MiBP, 中位数为 25.9 $\mu\text{g/g}$ 肌酐^[11], 均远高于美国^[12]和加拿大^[8], 可能由于 DnBP 在中国使用更为广泛。加拿大普通人群尿中 MEP 浓度远高于韩国, MnBP 浓度仅为韩国的 1/2~1/3, MEHHP、MEOHP 浓度与韩国接近^[8, 13-14]。欧洲国家普通人群尿中主要 PAEs 代谢产物为 MEP、MiBP、MnBP、MEHP、MEOHP、MECPP 和 MEHHP。奥地利 272 名 18~64 岁成人尿中 MEP 浓度中位数为 32 $\mu\text{g/L}$, MiBP 为 24 $\mu\text{g/L}$, MnBP 为 7.9 $\mu\text{g/L}$, MECPP 为 7.8 $\mu\text{g/L}$, MEHHP 为 1.8 $\mu\text{g/L}$, MEOHP 为 1.2 $\mu\text{g/L}$ ^[15]。欧洲普通人群尿中 PAEs 代谢产物浓度低于北美洲和亚洲国家, 且近年来仍不断下降^[16-17]。德国 20~29 岁成人尿中 PAEs 主要代谢产物 MnBP 浓度中位数由 1980 年的 189 $\mu\text{g/L}$ 降至 2015 年的 8 $\mu\text{g/L}$ ^[17], 可能与德国 2001 年起禁止在化妆品中使用 DnBP 有关。尽管欧盟并未对 DMP 和 DEP 作出全面限制, 但是 20~29 岁成人尿中 PAEs 代谢产物水平明显下降, MMP 浓度中位数从 2007 年的 8 $\mu\text{g/L}$ 左右降至 2015 年的 3 $\mu\text{g/L}$, MEP 浓度中位数从 2007 年的 54 $\mu\text{g/L}$ 降至 2015 年的 14 $\mu\text{g/L}$, 可能是人群对无 PAEs 化妆品的使用增加所致^[17]。

1.2 血清 PAEs 水平 由于生物转化和排泄, 血清 PAEs 代谢产物的浓度仅为尿中的 1/10~1/100, 血清检出的主要代谢产物为 MEHP^[18-19]。此外, 邻苯二甲酸二酯可以被血液中的内源性酯酶切割成单酯, 邻苯二甲酸单酯血清浓度可能增加^[20]。由于血清 PAEs

代谢产物检出率较低, 实验过程中介质环境背景值易产生干扰, 血清并不是适合的人体生物监测样本。只有在缺乏尿液样本的情况下, 才使用血清评估人体 PAEs 暴露水平。

1.3 唾液 PAEs 水平 人类唾液样本作为 PAEs 代谢产物的生物监测样本, 具有非侵入性和易收集性的优点^[21-23]。唾液中主要的 PAEs 代谢产物为 MnBP 和 MiBP, 浓度低于 10 $\mu\text{g/L}$, 其余 PAEs 代谢产物低于检出限^[22]。美国 39 名成人唾液 PAEs 代谢产物检出率依次为 MnBP 85%、MiBP 79%、MEHP 46%、MBzP 44%、MEP 38% 和 MMP 8%^[21], MnBP 与 MiBP 检出率远高于其他 PAEs 代谢产物; 唾液中 MnBP 和 MiBP 浓度中位数分别为 5.0 $\mu\text{g/L}$ 和 2.4 $\mu\text{g/L}$, 低于普通人群尿中 PAEs 浓度。由于唾液含有能将邻苯二甲酸二酯水解成单酯的酶, 需收集后进行特殊处理使酶变性, 避免高估唾液中 PAEs 代谢产物浓度^[21]。

1.4 指甲 PAEs 水平 指甲可以作为评估人类 PAEs 长期暴露水平的生物监测样本, 具有非侵入性的优点, 检出的主要 PAEs 代谢产物为 MEP 和 MEHP, 浓度为 80~150 ng/g。比利时 20 名志愿者指甲检测 PAEs 代谢产物 MEP、MnBP+MiBP、MEHP 和 MBzP 的浓度中位数分别为 146.3 ng/g、136.1 ng/g、87.4 ng/g 和 5.3 ng/g^[24]。挪威一项研究显示 DEHP 的初级代谢产物 MEHP 检出率为 100%, 次级代谢物 MEHHP 和 MEOHP 的检出率分别为 71% 和 29%, 且浓度远低于 MEHP; 研究还认为指甲累积的 PAEs 代谢产物与尿液排泄的 PAEs 代谢产物之间存在平

衡, MEOHP 的检出率和浓度在尿中较高, 在指甲中则较低^[25]。

1.5 母乳 PAEs 水平 母乳中 PAEs 及其代谢产物的浓度接近或低于检出限^[26]。通常母乳中 PAEs 代谢产物浓度低于母体化合物浓度。HÖGBERG 等^[27]未观察到母乳中母体化合物与相应初级代谢产物之间存在显著相关性。

1.6 精液 PAEs 水平 精液中 PAEs 代谢产物浓度远低于尿中, MEP、MnBP 和 MEHP 浓度中位数均低于检出限。丹麦一项研究显示, 精液中 PAEs 代谢产物浓度从高到低依次为 MEHP 12.32 $\mu\text{g/L}$ 、MEP 11.16 $\mu\text{g/L}$ 、MnBP 9.64 $\mu\text{g/L}$ 、MBzP 7.97 $\mu\text{g/L}$ 、MiBP 4.97 $\mu\text{g/L}$ 、MEHHP 2.80 $\mu\text{g/L}$ 、MEOHP 1.20 $\mu\text{g/L}$ 和 MECPP 0.47 $\mu\text{g/L}$ ^[18]。

2 职业暴露人群 PAEs 暴露水平

国内外关于 PAEs 的职业暴露研究涉及聚氯乙烯 (polyvinyl chloride, PVC) 工厂^[28-31]、橡胶工厂^[29]、调味品工厂^[32]、美甲美发沙龙^[29, 33-34]、垃圾焚烧厂^[35]和电子废物回收区^[36-37]等的暴露人群, 尿中主要暴露源的代谢产物浓度为 10~3 000 $\mu\text{g/L}$, 为对照组的 1.5~20 倍。职业暴露人群尿中 PAEs 代谢产物浓度与暴露源种类、工种密切相关^[31]。

PVC 工厂工人主要的 PAEs 暴露源为 DEHP (PVC 的增塑剂)。FONG 等^[31]检测 66 名 PVC 工厂工人换班后尿中 MEHHP、MEOHP 和 MEHP 浓度中位数分别为 97.1 $\mu\text{g/g}$ 肌酐、77.4 $\mu\text{g/g}$ 肌酐和 25.1 $\mu\text{g/g}$ 肌酐, 明显高于其换班前检测水平, 也高于同一工厂行政人员的检测水平; 研究还表明, PVC 工厂工人尿中 MiBP 和 MnBP 浓度均高于普通人群。

橡胶工厂常在氯丁橡胶中使用 PAEs 以提高其耐寒性, 避免低温结晶。工人在橡胶的复合、混合、铣削、压延和固化 (或硫化) 等加工过程中均有可能暴露于 PAEs。制造橡胶软管和橡胶靴的工人尿中 MnBP 浓度中位数最高, 分别为 257 $\mu\text{g/L}$ 和 643 $\mu\text{g/L}$, 制造橡胶垫圈的工人尿中 MEP 浓度中位数最高, 为 302 $\mu\text{g/L}$ ^[29]。

美甲沙龙员工工作后尿中 MnBP、MiBP 和 MEHP 水平明显比工作前高, 而 MEOHP 和 MEHHP 水平未见明显升高^[29, 33], 提示美甲沙龙可能存在一种未知的 DEHP 来源。

垃圾焚烧厂工人主要暴露于 DnBP、DMP 和 DEP。LU 等^[35]检测 104 名垃圾焚烧厂工人尿中 MnBP、MMP 和 MEP 浓度中位数分别为 477 $\mu\text{g/L}$ 、

97.2 $\mu\text{g/L}$ 和 89.2 $\mu\text{g/L}$, 明显高于普通人群。MMP 和 MEP 提示垃圾焚烧时可能存在 PAEs 暴露。还有研究表明, 垃圾填埋场周边的土壤长期受塑化剂等污染, 里面的微生物受环境胁迫可发生基因突变, 获得利用塑化剂代谢的能力^[38], 且生物降解是 DnBP 的主要降解途径^[39]。

PAEs 主要作为电子产品中塑料的增塑剂使用, 电子废物回收区的工作人员主要暴露于 DEHP 和 DnBP^[40]。暴露人群尿中 PAEs 代谢产物浓度可能随着与电子废物回收区中心的距离增加而下降^[36-37]。电子废物回收区工作模式主要分为家庭车间式和工厂集中式, 家庭车间员工尿中 PAEs 代谢产物总和的浓度中位数明显高于集中管理工厂员工^[37], 良好的管理可以减少电子废物回收过程中的 PAEs 职业接触。

3 结 论

PAEs 代谢产物可以出现在人体尿、血、指甲、唾液、精液和母乳等生物样本中, 但不同样本中 PAEs 代谢产物是否具有相关性需要更多的研究证实。尿是 PAEs 代谢产物生物监测研究的首选样本。目前研究结果表明, 大多数情况下普通人群中儿童 PAEs 暴露水平高于成人, 女性 PAEs 暴露水平高于男性; 职业人群 PAEs 暴露水平高于普通人群, 但在有效防护下其暴露水平可显著降低。本研究仅选取了主要的 10 种 PAEs 及其代谢产物, 覆盖面尚有不足。由于非洲和南美洲的 PAEs 研究报道较少, 未对其进行归纳。职业暴露研究缺乏对工作环境中 PAEs 及其代谢产物的监测, 且人群样本量较小。

参考文献

- [1] BI C, LIANG Y, XU Y. Fate and transport of phthalates in indoor environments and the influence of temperature: a case study in a test house [J]. *Environ Sci Technol*, 2015, 49 (16): 9674-9681.
- [2] FAN J C, REN R, JIN Q, et al. Detection of 20 phthalate esters in breast milk by GC-MS/MS using QuEChERS extraction method [J]. *Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess*, 2019, 36 (10): 1551-1558.
- [3] 苗宏健, 张磊, 赖建强, 等. 北京市 161 名新生儿脐带血中邻苯二甲酸酯代谢物含量与出生指标的关联分析 [J]. *中华预防医学杂志*, 2020, 54 (7): 768-773.
- [4] BLESSINGER T D, EULING S Y, WANG L, et al. Ordinal dose-response modeling approach for the phthalate syndrome [J/OL]. *Environ Int*, 2020, 134 [2021-06-18]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31783243>. DOI: 10.1016/j.envint.2019.105287.
- [5] HOKANSON R, HANNEMAN W, HENNESSEY M, et al. DEHP, bis (2)-ethylhexyl phthalate, alters gene expression in human cells: possible correlation with initiation of fetal developmental ab-

- normalities [J]. *Hum Exp Toxicol*, 2006, 25 (12): 687-695.
- [6] LEE J W, THUY P X, HAN H K, et al. Di- (2-ethylhexyl) phthalate-induced tumor growth is regulated by primary cilium formation via the axis of H₂O₂ production-thymosin beta-4 gene expression [J]. *Int J Med Sci*, 2021, 18 (5): 1247-1258.
 - [7] RUNKEL A A, SNOJ-TRATNIK J, MAZEJ D, et al. Urinary phthalate concentrations in the Slovenian population: an attempt to exposure assessment of family units [J/OL]. *Environ Res*, 2020, 186 [2021-06-18]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32334174>. DOI: 10.1016/j.envres.2020.109548.
 - [8] SARAVANABHAVAN G, GUAY M, LANGLOIS É, et al. Bio-monitoring of phthalate metabolites in the Canadian population through the Canadian Health Measures Survey (2007-2009) [J]. *Int J Hyg Environ Health*, 2013, 216 (6): 652-661.
 - [9] PORRAS S P, KOPONEN J, HARTONEN M, et al. Non-occupational exposure to phthalates in Finland [J]. *Toxicol Lett*, 2020, 332: 107-117.
 - [10] KONIECKI D, WANG R, MOODY R P, et al. Phthalates in cosmetic and personal care products: concentrations and possible dermal exposure [J]. *Environ Res*, 2011, 111 (3): 329-336.
 - [11] DING M, KANG Q, ZHANG S, et al. Contribution of phthalates and phthalate monoesters from drinking water to daily intakes for the general population [J]. *Chemosphere*, 2019, 229: 125-131.
 - [12] JOHNS L E, FERGUSON K K, MEEKER J D. Relationships between urinary phthalate metabolite and bisphenol A concentrations and vitamin D levels in U.S. adults: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), 2005-2010 [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016, 101 (11): 4062-4069.
 - [13] PARK C, HWANG M, BAEK Y, et al. Urinary phthalate metabolite and bisphenol A levels in the Korean adult population in association with sociodemographic and behavioral characteristics: Korean National Environmental Health Survey (KoNEHS) 2012-2014 [J]. *Int J Hyg Environ*, 2019, 222 (5): 903-910.
 - [14] LEE K M, KHO Y, KIM P G, et al. Urinary levels of phthalate metabolites and associations with demographic characteristics in Korean adults [J]. *Environ Sci Pollut Res*, 2017, 24 (17): 14669-14681.
 - [15] HARTMANN C, UHL M, WEISS S, et al. Human biomonitoring of phthalate exposure in Austrian children and adults and cumulative risk assessment [J]. *Int J Hyg Environ Health*, 2015, 218 (5): 489-499.
 - [16] SILVA M J, REIDY J A, PREAU J L, et al. Measurement of eight urinary metabolites of di- (2-ethylhexyl) phthalate as biomarkers for human exposure assessment [J]. *Biomarkers*, 2006, 11 (1): 1-13.
 - [17] KOCH H M, RÜTHER M, SCHÜTZE A, et al. Phthalate metabolites in 24-h urine samples of the German Environmental Specimen Bank (ESB) from 1988 to 2015 and a comparison with US NHANES data from 1999 to 2012 [J]. *Int J Hyg Environ*, 2017, 220 (2 Pt A): 130-141.
 - [18] FREDERIKSEN H, JØRGENSEN N, ANDERSSON A M. Correlations between phthalate metabolites in urine, serum, and seminal plasma from young Danish men determined by isotope dilution liquid chromatography tandem mass spectrometry [J]. *J Anal Toxicol*, 2010, 34 (7): 400-410.
 - [19] SILVA M J, BARR D B, REIDY J A, et al. Glucuronidation patterns of common urinary and serum monoester phthalate metabolites [J]. *Arch Toxicol*, 2003, 77 (10): 561-567.
 - [20] SILVA M J, SAMANDAR E, PREAU J R, et al. Automated solid-phase extraction and quantitative analysis of 14 phthalate metabolites in human serum using isotope dilution-high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry [J]. *J Anal Toxicol*, 2005, 29 (8): 819-824.
 - [21] SILVA M J, REIDY J A, SAMANDAR E, et al. Detection of phthalate metabolites in human saliva [J]. *Arch Toxicol*, 2005, 79 (11): 647-652.
 - [22] GOMES J M, ALMEIDA T F A, DA SILVA T A, et al. Saliva biomonitoring using LPME-GC/MS method to assess dentistry exposure to plasticizers [J]. *Anal Bioanal Chem*, 2020, 412 (28): 7799-7810.
 - [23] KIDWELL D A, HOLLAND J C, ATHANASELIS S. Testing for drugs of abuse in saliva and sweat [J]. *J chromatogr B Biomed Sci Appl*, 1998, 713 (1): 111-135.
 - [24] ALVES A, COVACI A, VOORSPOELS S. Are nails a valuable non-invasive alternative for estimating human exposure to phthalate esters? [J]. *Environ Res*, 2016, 151: 184-194.
 - [25] GIOVANOU L S, ALVES A, APADOPOULOU E, et al. Evaluation of exposure to phthalate esters and DINCH in urine and nails from a Norwegian study population [J]. *Environ Res*, 2016, 151: 80-90.
 - [26] HINES E P, CALAFAT A M, SILVA M J, et al. Concentrations of phthalate metabolites in milk, urine, saliva, and serum of lactating North Carolina women [J]. *Environ Health Perspect*, 2009, 117 (1): 86-92.
 - [27] HÖGBERG J, HANBERG A, BERGLUND M, et al. Phthalate diesters and their metabolites in human breast milk, blood or serum, and urine as biomarkers of exposure in vulnerable populations [J]. *Environ Health Perspect*, 2008, 116 (3): 334-349.
 - [28] GAUDIN R, MARSAN P, ROBERT A, et al. Biological monitoring of occupational exposure to di- (2-ethylhexyl) phthalate: survey of workers exposed to plastisols [J]. *Int Arch Occup Environ Health*, 2008, 81 (8): 959-966.
 - [29] HINES C J, NILSEN HOPF N B, DEDDENS J A, et al. Urinary phthalate metabolite concentrations among workers in selected industries: a pilot biomonitoring study [J]. *Ann Occup Hyg*, 2009, 53 (1): 1-17.
 - [30] PETROVIĆ O V, I, KOLENA B, ŠIDLOVSKÁ M, et al. Occupational exposure to phthalates in relation to gender, consumer practices and body composition [J]. *Environ Sci Pollut Res*, 2016, 23 (23): 24125-24134.
 - [31] FONG J P, LEE F J, LU I S, et al. Estimating the contribution of inhalation exposure to di-2-ethylhexyl phthalate (DEHP) for PVC production workers, using personal air sampling and urinary metabolite monitoring [J]. *Int J Hyg Environ*, 2014, 217 (1):

(下转第 912 页)