

邻苯二甲酸二-(2-乙基己基)酯母体暴露对子代生殖发育的影响

赵伶俐¹, 徐涛², 张善宇¹, 孙聪聪¹

1. 安徽医科大学公共卫生学院卫生毒理学系 / 环境毒理学安徽普通高校重点实验室, 安徽 合肥 230032
2. 合肥学院生物与环境工程系, 安徽 合肥 230601

摘要:

邻苯二甲酸二-(2-乙基己基)酯 [di(2-ethyl-hexyl) phthalate, DEHP] 是一种广泛使用的增塑剂, 容易被机体吸收。DEHP 暴露不仅对亲代有毒性作用, 还可通过亲代暴露对子代甚至多代产生生殖发育毒性。本文从人群、哺乳动物和非哺乳动物研究的角度, 阐述了 DEHP 母体暴露对子代生殖发育的影响。人群研究发现 DEHP 母体暴露影响子代神经发育, 与儿童注意缺陷多动障碍有关联。哺乳动物研究发现, DEHP 母体暴露导致子代 (F1 代) 生长发育迟缓, 疾病易感性增加, F1~F3 代行为学改变, 并通过雌性子代和雄性子代产生多代生殖发育毒性。非哺乳动物研究发现, DEHP 胚胎暴露可改变鱼类生长, DEHP 母体暴露导致线虫神经损伤和行为失常, 并造成子代甚至多代生殖功能的紊乱。本文通过总结子代生长发育迟缓和功能缺陷 (包括疾病易感性和行为学改变) 及雌性和雄性生殖毒性的传代效应, 阐明 DEHP 母体暴露对子代生殖发育的影响, 并对今后的研究热点和方向予以展望。

关键词: 邻苯二甲酸二-(2-乙基己基)酯; 母体暴露; 子代; 生殖发育毒性; 疾病易感性; 行为

Effects of maternal exposure to di(2-ethyl-hexyl) phthalate on offspring reproductive development ZHAO Ling-li¹, XU Tao², ZHANG Shan-yu¹, SUN Cong-cong¹ (1. Department of Health Toxicology, Key Laboratory of Environmental Toxicology of Anhui Higher Education Institutes, School of Public Health, Anhui Medical University, Hefei, Anhui 230032, China; 2. Department of Biological and Environmental Engineering, Hefei University, Hefei, Anhui 230601, China)

Abstract:

Di(2-ethyl-hexyl) phthalate is a widely used plasticizer easily absorbed by human body. DEHP exposure not only has toxic effects on parents, but also generates reproductive and developmental toxicity to the next or even more generations through parental exposure. From the perspectives of human population, mammals, and non-mammals, this paper expounded the universality of the effects of DEHP maternal exposure on the reproductive development of offspring. Population-based studies have found that maternal exposure to DEHP affects the neurodevelopment of offspring and is associated with attention deficit hyperactivity disorder in children. Mammalian studies have found that maternal exposure to DEHP results in growth retardation and increased susceptibility to disease in the F1 generation, behavioral changes in F1-F3 generations, and reproductive and developmental toxicity to multiple generations through female and male offspring. Non-mammalian studies have found that DEHP embryo exposure changes the growth of fish, and DEHP maternal exposure leads to nerve damage and behavioral disorders of nematodes, as well as causes reproductive dysfunction of offspring or even multiple generations. In this review, the effects of maternal exposure to DEHP on the reproductive development of offspring were clarified by summarizing the transgenerational effects on offspring growth retardation, functional deficiencies (including disease susceptibility and behavioral changes), and reproductive toxicity to females and males. Future research directions and hotspots in the field were prospected as well.

Keywords: di(2-ethyl-hexyl) phthalate; maternal exposure; offspring; reproductive developmental toxicity; disease susceptibility; behavior

DOI 10.13213/j.cnki.jeom.2019.18566

基金项目

安徽省自然科学基金项目 (1608085MH218)

作者简介

赵伶俐 (1979—), 女, 博士, 副教授;
E-mail: zhaolingli@ahmu.edu.cn

通信作者

赵伶俐, E-mail: zhaolingli@ahmu.edu.cn

利益冲突 无申报

收稿日期 2018-09-05

录用日期 2018-12-24

文章编号 2095-9982(2019)02-0134-07

中图分类号 R114

文献标志码 A

► 引用

赵伶俐, 徐涛, 张善宇, 等. 邻苯二甲酸二-(2-乙基己基)酯母体暴露对子代生殖发育的影响 [J]. 环境与职业医学, 2019, 36 (2): 134-140.

► 本文链接

www.jeom.org/article/cn/10.13213/j.cnki.jeom.2019.18566

Funding

This study was funded.

Correspondence to

ZHAO Ling-Li, E-mail: zhaolingli@ahmu.edu.cn

Competing interests None declared

Received 2018-09-05

Accepted 2018-12-24

► To cite

ZHAO Ling-li, XU Tao, ZHANG Shan-yu, et al. Effects of maternal exposure to di(2-ethyl-hexyl) phthalate on offspring reproductive development[J]. Journal of Environmental and Occupational Medicine, 2019, 36(2): 134-140.

► Link to this article

www.jeom.org/article/en/10.13213/j.cnki.jeom.2019.18566

邻苯二甲酸二-(2-乙基己基)酯[di(2-ethyl-hexyl) phthalate, DEHP]是一种增塑剂,以非共价键形式结合在聚氯乙烯塑料制品中,含量可达40%,容易从塑料转移到外界环境中,并被机体吸收^[1]。人体通过胃肠道、呼吸道、皮肤和注射吸收DEHP,其中输血、输液和透析等行为可以使机体直接暴露于高剂量的DEHP^[2]。DEHP在机体中可快速代谢并经尿排泄,尿液中邻苯二甲酸单甲酯、邻苯二甲酸单乙酯、邻苯二甲酸单丁酯、邻苯二甲酸单苄酯、邻苯二甲酸-单-乙基己基酯、邻苯二甲酸-单-(2-乙基-5-羟基己基)酯和邻苯二甲酸-单-(2-乙基-5-酮基己基)酯等DEHP代谢物的量,可以反映机体DEHP的暴露量,很多人群研究都利用高效液相-质谱连用的方法,检测尿液中DEHP暴露与毒效应间的关联^[3-4],发现人类很多疾病与DEHP暴露具有关联性^[5-6]。最为重要的是,DEHP可通过胎盘屏障进入胎儿体内,羊水和母乳中也能检测到DEHP或其代谢物^[7-10]。DEHP是环境内分泌干扰物,动物实验^[11-12]和人群研究^[13]都发现DEHP母体暴露可对子代生殖发育产生危害,直接影响后代的质量,对种群的延续极为不利。因此研究DEHP对机体的毒性作用是公共卫生的一个重要课题。近年来除了DEHP暴露对机体自身的毒性效应研究外,DEHP的母体暴露对下一代甚至下几代的生殖发育毒性也受到广泛关注。

发育毒性指出生前后暴露于外源化学物,子代个体发育为成体前出现的有害作用,表现为结构异常、生长迟缓、功能缺陷(包括代谢、免疫、神经活动及行为的缺陷或异常)和死亡。生殖毒性指胎儿从娩出后的新生儿期、哺乳期直至性成熟的过程中,外源化学物对雌性或雄性生殖系统的解剖学结构、功能、成熟和行为造成损害的能力^[14]。生殖系统从宫内发育时期就已经开始发育,所以要严格区分发育毒性和生殖毒性非常困难。因此,本文将DEHP母体暴露对子代的生殖和发育毒性合并综述。

1 DEHP母体暴露对子代生殖发育影响的人群研究

由于人群研究的影响因素较多,周期过长,所以目前DEHP母体暴露对子代影响的研究主要集中在对第一代的发育影响上。人类孕期母体DEHP暴露对子代出生体重影响的研究较多,但结论并不统一:有研究认为DEHP暴露会降低胎儿出生体重^[15-16];也有研究认为会增加胎儿出生体重,体重的增加具有

性别依赖性,即只对男性胎儿有影响,对女性胎儿没有影响^[17];还有研究认为DEHP暴露与胎儿出生体重没有关联^[18]。但相关的机制目前尚不清楚。

子代的行为异常属于发育毒性的功能缺陷,DEHP的母体暴露对子代的行为也会产生影响。人群研究发现母体孕前暴露时期可能是子代神经发育的重要窗口期^[19]。利用2003—2008年挪威母婴队列进行的巢式病例对照研究,发现孕中期母亲尿液中DEHP及其代谢物的总量与儿童注意缺陷多动障碍有关联^[20]。

2 DEHP母体暴露对子代生殖发育影响的哺乳动物研究

利用动物实验解释DEHP母体暴露对子代生殖发育的影响,可以对人群研究结果进行验证和机制探索。

2.1 导致F1代生长发育迟缓

研究发现,小鼠孕期DEHP暴露可降低F1代胎鼠出生体重,且没有性别依赖性^[21],因此推测孕期DEHP暴露可能通过影响胎盘功能导致胎鼠发育受限。DEHP母体暴露抑制了小鼠胎盘*Ascl2*、*Esx1*和*Fosl1*基因的mRNA表达水平,*Ascl2*表达减少损害海绵滋养层和迷路层的血管结构,*Esx1*和*Fosl1*的表达在迷路层发育中具有重要作用^[22]。另外,DEHP母体暴露扰乱胎盘MAPK信号,影响胎盘细胞的增殖和凋亡。因此,DEHP母体暴露可抑制胎盘细胞增殖,促进胎盘细胞凋亡,阻碍小鼠胎盘发育,破坏胎盘血管生成,从而影响胎鼠发育^[21-22]。

2.2 导致F1代疾病易感性的改变

外源化学物对子代免疫、内分泌和代谢的影响属于发育毒性中的功能缺陷。DEHP母体暴露通过影响子代免疫、内分泌和代谢等功能,导致疾病易感性的改变。

Lee等^[23]指出:生命早期低剂量DEHP暴露损害内分泌系统(第一次打击),会增加后期暴露的敏感性(第二次打击)并导致疾病的发生。他们利用大鼠模型证实,宫内低剂量DEHP暴露导致成年后雄性大鼠肾上腺内分泌损伤,再用过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 的拮抗剂T0070907对宫内DEHP暴露的成年子代进行压力处理,相对于没有宫内暴露的子代而言,宫内暴露组子代血清醛固酮水平降低。说明第二次打击的靶点在过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 或胆固醇生物合成途径。为了揭示早期DEHP暴露造成“第一次打击”的影响,他们分析了胎儿期和成年期都暴露于DEHP的动物中基因表达的变化,发现钾离子通

道 *Kcnk5* 和视黄素 X 受体基因的表达降低, 说明与内分泌损伤有关。研究组认为: 生命早期环境剂量的 DEHP 暴露通过损伤子代机体内分泌功能, 改变生命晚期动物的疾病易感性。

母体 DEHP 暴露会增加子代前列腺癌易感性。Xia 等^[24]利用大鼠模型发现: 孕期和哺乳期 DEHP 暴露会破坏子代睾酮和雌激素间的平衡, 增加前列腺癌的敏感性。DEHP 可减少前列腺干细胞抗原的 DNA 甲基化水平, 低甲基化的前列腺干细胞抗原介导 DEHP 对大鼠前列腺癌的敏感性。

母体 DEHP 暴露与哮喘反应敏感性可能有关联。Wang 等^[25]发现: 大鼠母体 DEHP 孕期暴露加重子代卵清蛋白诱导的哮喘反应, 这一反应与胸腺基质淋巴细胞生成素-胸腺基质淋巴细胞生成素受体-白介素-7 受体 (TSLP/TSLPR/IL-7R) 及其下游信号途径有关。与之相反, Shin 等^[26]研究发现: 小鼠母体孕期暴露于 DEHP 可减少后代由卵清蛋白诱导的哮喘反应, 这与 Th2 免疫应答和诱导型一氧化氮合酶 (iNOS) 表达的抑制密切相关。两个研究组实验结果的差异可能与研究所选物种不同有关。

母体 DEHP 暴露与代谢疾病具有关联。Hunt 等^[27]发现: DEHP 母体暴露以增殖细胞核抗原依赖的方式影响脂肪和胰岛素耐受, 与代谢综合征和肥胖发生率的增加有关。Lee 等^[28]以小鼠为模型发现: 母体暴露于 DEHP 的后代, 内皮 iNOS 的磷酸化水平减少, 后代血管紧张素 1 受体水平上调, 导致血压升高; 白色脂肪细胞体积增大, 棕色脂肪细胞数量增加, 导致肥胖; 肝脏胆固醇清除能力降低, 使血清胆固醇水平增加。Lin 等^[29]研究发现, 孕期 DEHP 暴露的 Wistar 大鼠, 后代 B 细胞超微结构异常、数量减少, 胰岛素含量降低, 以及断奶后胰腺发育和参与 B 细胞功能的基因表达改变。Rajesh 等^[30-31]研究发现: 孕期 DEHP 暴露的 Wistar 大鼠, 其 F1 代表现出血糖升高、血清胰岛素、葡萄糖耐量和胰岛素耐受性降低, 出生后第 60 天肌肉中胰岛素受体减少, 同时肌肉细胞对葡萄糖摄取也减少, 胰岛素信号分子水平及其磷酸化水平下调。在 DEHP 暴露组中, 基因组 DNA 甲基化水平增加, 而胰岛中参与 B 细胞发育和功能作用的基因表达下调。说明 DEHP 通过下调关键基因的表达, 引起 F1 代的 B 细胞功能障碍和全身葡萄糖代谢异常。

2.3 对子代行为的影响

围产期 DEHP 暴露增加子代小鼠焦虑样社交行

为。DEHP 暴露的小鼠 F1 代肩并肩坐和单独坐的频率高于对照组, 探索鼠笼的行为比对照组少。与对照组相比, DEHP 暴露的小鼠 F3 代行为模式发生转换, 肩并肩坐和单独坐的频率降低, 探索鼠笼的行为增加, 社交互动增加, 个体行为减少, 刨挖行为更多, 自我修饰行为更少^[32-33]。宫内和哺乳期暴露于低剂量的 DEHP 影响后代小鼠空间记忆能力, 抑制海马 N-甲基-D-天冬氨酸受体^[34]。产前暴露于 DEHP 会通过海马神经元引起氧化损伤和炎症导致神经变性, 并通过降低血清睾酮浓度与大脑中雄激素受体的表达引起后代焦虑行为和识别记忆受损^[35]。母体孕期暴露于 DEHP, 新生雄性大鼠的下丘脑中有 11 个基因表达下调, 在成年后雄鼠前房室周核、内侧视前核和弓状核中检测到 14 个基因的改变, 这些结果表明孕期 DEHP 暴露可能扰乱雄性后代下丘脑基因表达, 而下丘脑是重要的神经发育和内分泌的器官^[36]。因此, DEHP 的母体暴露影响 F1 代甚至 F3 代的子代行为。

2.4 对雌性子代生殖发育传代效应的影响

DEHP 的母体暴露可通过 F1 代雌性子代对多代的生殖发育产生影响。

F0 代母体孕期和哺乳期 DEHP 暴露可导致雌性 F1 代成年雌鼠原始卵泡储备减少, 腔前卵泡量增加, 有腔卵泡减少, 卵泡闭锁发生率增加, 也导致卵泡数量减少; F2 和 F3 代成年雌鼠也出现了同样的表型。此外, 还增加多代雌性小鼠 1 岁时卵巢囊肿的发生率, 影响促性腺激素水平^[37]。利用卵母细胞体外胚胎发育实验发现: F0 代母体 DEHP 暴露降低卵母细胞质量并抑制胚胎发育能力; 子代卵巢中促性腺激素的水平受到影响; F1 代促性腺激素应答和甾类生成相关基因 *Fsh-R*、*Lh-R*、*Cyp19a1* 和 *Pgr* 的 mRNA 表达水平显著降低, 但接下来的几代没有改变, 这说明母体 DEHP 暴露对子代脑垂体-性腺轴具有直接影响; F1~F3 代的卵泡生成相关基因 *Gdf9*、卵泡和卵母细胞发育相关基因 *Cdx2* 和 *Eomes* 以及胚胎植入基因 *Lif-R* 的 mRNA 表达增加, 说明 DEHP 的 F0 代暴露导致卵泡和卵母细胞发育相关基因和胚胎植入基因调控异常^[38]。Li 等^[39]发现: DEHP 母体暴露显著降低雌性和雄性子代原始生殖细胞中 *Igf2r* 和 *Peg3* 差异甲基化区域中甲基化 CpG 位点的百分比, 而且卵母细胞中 *Igf2r* 和 *Peg3* 的 DNA 甲基化减少在 F2 代中也很明显, 这表明 DEHP 对卵母细胞发育的影响是可遗传的。所以, DEHP 母体暴露对子代生殖发育的影响可沿着雌性子代发生传代效应^[37-39]。

2.5 对雄性子代生殖发育传代效应的影响

DEHP 母体暴露对子代生殖发育的影响也可沿雄性子代发生传代效应。Doyle 等^[40] 研究发现, F0 代 CD1 小鼠孕期第 7~14 天 DEHP 暴露, F1~F4 代睾丸相关生殖细胞受到破坏, 精子数量减少, 运动能力降低。利用精原细胞移植技术发现, 与未处理组作为供体相比, F0 代母体孕期 DEHP 暴露的 F3 代小鼠作为生殖细胞供体时, 生殖细胞在曲精小管中精子发生的恢复能力显著降低, 其精子发生被阻碍在精原细胞分化前, 说明 F0 代母体 DEHP 暴露致 F3 代精原干细胞功能被破坏; F0 代母体 DEHP 暴露的 F3 代生殖细胞移植的睾丸再生时, 睾丸形态类似于 F0 代母体 DEHP 暴露的 F1~F3 代, 说明生殖细胞紊乱的表型来源于 F3 代的干细胞。所以, DEHP 胚胎暴露使多代雄性小鼠睾丸生殖细胞结构和精原细胞功能受到破坏。Chen 等^[41] 研究发现, 在 SD 大鼠中, 母体 DEHP 暴露可导致雄性子代隐睾症的隔代遗传。F1 代隐睾率为 30%, F2 代 12.5%, F3 和 F4 代恢复正常。免疫组化实验发现 F1 代雄性仔鼠生精上皮萎缩, F2 代有所恢复, F3 和 F4 代基本正常。实时定量 PCR 法和甲基化 DNA 免疫沉淀-序列分析法发现, DEHP 母体暴露影响子代睾丸中 DNA 甲基转移酶的表达, 导致基因组甲基化模式的改变, 并传递给下一代, 雄性子代生殖系统关键发育基因失衡, 导致后代隐睾症。因此, DEHP 母体暴露可通过雄性子代发生传代效应。

虽然很多研究认为, DEHP 造成的多代生殖发育损伤是由于表观遗传学改变所造成的, 但利用转基因小鼠 TgOG2 和近交系小鼠 FVB、129S1 以及 JF1 进行研究时发现, 母体 DEHP 暴露只影响 F1 代生殖细胞的 DNA 甲基化, F2 代通过重编程修复 F1 代的表观遗传学改变, 防止环境化学物对机体生殖发育的损伤产生传代效应^[42]。因此, DEHP 母体暴露造成的传代效应机制还需要进一步的研究。

3 DEHP 母体暴露对子代生殖发育影响的非哺乳动物研究

3.1 对子代生长的影响

塑料制品是水体中重要污染源之一, 污染物会通过食物链的富集作用被人体吸收, 因此研究 DEHP 及其代谢物对鱼类的毒性作用十分重要^[43]。斑马鱼胚胎暴露于 DEHP 的代谢物邻苯二甲酸单乙基己基酯, 其脂肪生成途径和胚胎发育途径相关基因发生富集

的 DNA 甲基化, 在 F2 代中也存在, 具有传代效应^[44]。青鳉鱼生命早期的 DEHP 暴露影响体重和身长, 抗氧化物如超氧化物歧化酶、过氧化氢酶、谷胱甘肽过氧化物酶、谷胱甘肽-s-转移酶和过氧化物酶体增殖物活化受体、类视黄醇 x 受体基因转录水平被强烈抑制。P53 通路中 P53、P21 和 BCL-2 的 mRNA 表达上调, caspase-3 表达下调, DEHP 通过对氧化应激和凋亡途径的联合影响改变鱼类的生长发育^[45]。

3.2 对子代行为的影响

秀丽隐杆线虫 F0 代急性暴露于 2、20 mg/L 的 DEHP 24 h 后, 身体弯曲和摇头次数显著减少。使用 0.2、2、20 或 100 mg/L 的 DEHP 对秀丽隐杆线虫进行幼虫 L1 期 (相当于哺乳动物新生儿) 到成虫共 72 h 暴露时, 同样发现 F0 代身体弯曲和摇头次数显著减少, 并具有剂量依赖性和传代效应。F1~F5 代身体弯曲和摇头次数都显著减少, 直到 F5 代才稍有缓和, H3K4me2 去甲基化酶的编码基因 *Spr5* (调控相关生殖发育基因的表达水平) 表达降低, *Spr5* 与早老蛋白的表达有关, 早老蛋白通过 notch 通路调控神经元发育, 因此 H3Kme2 去甲基化酶功能紊乱是 DEHP 暴露导致线虫多代神经损伤和行为失常的部分原因^[46]。

青鳉鱼生命早期的 DEHP 暴露使乙酰胆碱酯酶 mRNA 表达呈现剂量依赖性增加, 导致特异的幼虫运动模式改变^[45]。

3.3 对子代生殖的影响

Li 等^[46] 用 0.2、2、20 或 100 mg/L 的 DEHP 对秀丽隐杆线虫幼虫 L1 期到成虫进行 72h 暴露, 成虫每窝产卵数 (反映线虫的生殖功能) 随着 DEHP 的增加而减少, 表明 F0 代生殖功能受损。F0 代母体 DEHP 暴露不仅影响 F0 代本身的生殖功能, 也抑制了 F1~F4 代的生殖功能, 直到 F5 代, 生殖功能才部分恢复。功能的可恢复性暗示 DEHP 可能造成表观遗传学改变。DEHP 母体暴露线虫的 F0 代和 F1 代中, 卵黄生成素 (vitellogenin, Vit) 对每窝产卵数具有重要调控作用, F0 代暴露于 DEHP 后, F1~F4 代的 *Vit2* 和 *Vit6* 基因的 mRNA 表达水平降低, F5 代部分恢复。所以表观遗传改变和卵黄蛋白生成不足可能是 DEHP 暴露导致线虫子代甚至多代生殖功能紊乱的部分原因。

4 存在的问题和研究展望

在人群和动物研究中都发现 DEHP 母体暴露可致子代的生殖和发育 (包括生长发育迟缓、疾病易感

性和行为) 毒性, 甚至会产生多代的传递效应。父体暴露也会通过降低整体DNA的甲基化水平对子代产生可传代的生殖发育毒性^[47], 但父体暴露的研究目前还比较少, 是未来研究的一个方向。

另外, 包括DEHP在内的环境内分泌干扰物, 在低剂量和高剂量暴露时可能对机体产生不同的毒效应, 具有非典型性剂量依赖关系^[12, 48-49], 说明高剂量和低剂量的DEHP可能通过不同的机制对机体产生毒效应, 这种复杂的效应也是未来环境内分泌干扰物研究的一个方向。

参考文献

- [1] NARDELLI TC, ALBERT O, LALANCETTE C, et al. In utero and lactational exposure study in rats to identify replacements for Di(2-ethylhexyl) phthalate [J]. *Sci Rep*, 2017, 7 (1): 3862.
- [2] SHELBY MD. NTP-CERHR monograph on the potential human reproductive and developmental effects of di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) [J]. *Ntp Cerhr Mon*, 2006, 18: v, vii-7, II-iii-xiii passim.
- [3] KOCH HM, BOLT HM, PREUSS R, et al. New metabolites of di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) in human urine and serum after single oral doses of deuterium-labelled DEHP [J]. *Arch Toxicol*, 2005, 79 (7): 367-376.
- [4] ZHANG YW, GAO H, MAO LJ, et al. Effects of the phthalate exposure during three gestation periods on birth weight and their gender differences: A birth cohort study in China [J]. *Sci Total Environ*, 2018, 613-614: 1573-1578.
- [5] SHI W, LIN Z, LIAO C, et al. Urinary phthalate metabolites in relation to childhood asthmatic and allergic symptoms in Shanghai [J]. *Environ Int*, 2018, 121: 276-286.
- [6] ZOTA AR, GELLER RJ, CALAFAT AM, et al. Phthalates exposure and uterine fibroid burden among women undergoing surgical treatment for fibroids: a preliminary study [J]. *Fertil Steril*, 2018, doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.09.009.
- [7] ANDRADE AJ, GRANDE SW, TALSNESS CE, et al. A dose-response study following in utero and lactational exposure to di- (2-ethylhexyl) -phthalate (DEHP): non-monotonic dose-response and low dose effects on rat brain aromatase activity [J]. *Toxicology*, 2006, 227 (3): 185-192.
- [8] XU Y, KNIPP GT, COOK TJ. Effects of di- (2-ethylhexyl) -phthalate and its metabolites on the lipid profiling in rat HRP-1 trophoblast cells [J]. *Arch Toxicol*, 2006, 80 (5): 293-298.
- [9] SILVA MJ, REIDY JA, HERBERT AR, et al. Detection of phthalate metabolites in human amniotic fluid [J]. *Bull Environ Contam Toxicol*, 2004, 72 (6): 1226-1231.
- [10] ZHU J, PHILLIPS SP, FENG YL, et al. Phthalate esters in human milk: concentration variations over a 6-month postpartum time [J]. *Environ Sci Technol*, 2006, 40 (17): 5276-5281.
- [11] CARBONE S, PONZO OJ, GOBETTO N, et al. Antiandrogenic effect of perinatal exposure to the endocrine disruptor di-(2-ethylhexyl) phthalate increases anxiety-like behavior in male rats during sexual maturation [J]. *Horm Behav*, 2013, 63 (5): 692-699.
- [12] CHRISTIANSEN S, BOBERG J, AXELSTAD M, et al. Low-dose perinatal exposure to di(2-ethylhexyl) phthalate induces anti-androgenic effects in male rats [J]. *Reprod Toxicol*, 2010, 30 (2): 313-321.
- [13] JENSEN TK, FREDERIKSEN H, KYHL HB, et al. Prenatal exposure to phthalates and anogenital distance in male infants from a low-exposed danish cohort (2010-2012) [J]. *Environ Health Perspect*, 2016, 124 (7): 1107-1113.
- [14] KLAASSEN CD, Watkins III JB. Casarett & Doull's essentials of toxicology [M]. 3rd ed. New York: McGraw-Hill Education, 2015.
- [15] HUANG Y, LI J, GARCIA JM, et al. Phthalate levels in cord blood are associated with preterm delivery and fetal growth parameters in Chinese women [J]. *PLoS One*, 2014, 9 (2): e87430.
- [16] KIM JH, PARK H, LEE J, et al. Association of diethylhexyl phthalate with obesity-related markers and body mass change from birth to 3 months of age [J]. *J Epidemiol Community Health*, 2016, 70 (5): 466-472.
- [17] ZHU Y, WAN Y, ZHANG B, et al. Relationship between maternal phthalate exposure and offspring size at birth [J]. *Sci Total Environ*, 2018, 612: 1072-1078.
- [18] SATHYANARAYANA S, BARRETT E, NGUYEN R, et al. First trimester phthalate exposure and infant birth weight in the infant development and environment study [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2016, 13 (10): 945.
- [19] MESSERLIAN C, BELLINGER D, MÍNGUEZ-ALARCÓN L, et al. Paternal and maternal preconception urinary phthalate metabolite concentrations and child behavior [J]. *Environ Res*, 2017, 158: 720-728.
- [20] ENGEL SM, VILLANGER GD, NETHERY RC, et al. Prenatal

- phthalates, maternal thyroid function, and risk of attention-deficit hyperactivity disorder in the norwegian mother and child cohort [J]. *Environ Health Perspect*, 2018, 126 (5): 057004.
- [21] SHEN R, ZHAO LL, YU Z, et al. Maternal di- (2-ethylhexyl) phthalate exposure during pregnancy causes fetal growth restriction in a stage-specific but gender-independent manner [J]. *Reprod Toxicol*, 2017, 67: 117-124.
- [22] ZONG T, LAI L, HU J, et al. Maternal exposure to di- (2-ethylhexyl) phthalate disrupts placental growth and development in pregnant mice [J]. *J Hazard Mater*, 2015, 297: 25-33.
- [23] LEE S, MARTINEZ-ARGUELLES DB, CAMPIOLI E, et al. Fetal exposure to low levels of the plasticizer DEHP predisposes the adult male adrenal gland to endocrine disruption [J]. *Endocrinology*, 2017, 158 (2): 304-318.
- [24] XIA B, WANG Y, WANG X, et al. In utero and lactational exposure of DEHP increases the susceptibility of prostate carcinogenesis in male offspring through PSCA hypomethylation [J]. *Toxicol Lett*, 2018, 292: 78-84.
- [25] WANG B, LIU F, DONG J, et al. Maternal exposure to environmental DEHP exacerbated OVA-induced asthmatic responses in rat offspring [J]. *Sci Total Environ*, 2018, 615: 253-261.
- [26] SHIN IS, LEE MY, CHO ES, et al. Effects of maternal exposure to di (2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) during pregnancy on susceptibility to neonatal asthma [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2014, 274 (3): 402-407.
- [27] HUNT B G, WANG Y L, CHEN M S, et al. Maternal diethylhexyl phthalate exposure affects adiposity and insulin tolerance in offspring in a PCNA-dependent manner [J]. *Environ Res*, 2017, 159: 588-594.
- [28] LEE KI, CHIANG CW, LIN HC, et al. Maternal exposure to di- (2-ethylhexyl) phthalate exposure deregulates blood pressure, adiposity, cholesterol metabolism and social interaction in mouse offspring [J]. *Arch Toxicol*, 2016, 90 (5): 1211-1224.
- [29] LIN Y, WEI J, LI Y, et al. Developmental exposure to di (2-ethylhexyl) phthalate impairs endocrine pancreas and leads to long-term adverse effects on glucose homeostasis in the rat [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2011, 301 (3): E527-E538.
- [30] RAJESH P, BALASUBRAMANIAN K. Gestational exposure to di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) impairs pancreatic β -cell function in F1 rat offspring [J]. *Toxicol Lett*, 2015, 232 (1): 46-57.
- [31] RAJESH P, BALASUBRAMANIAN K. Phthalate exposure in utero causes epigenetic changes and impairs insulin signalling [J]. *J Endocrinol*, 2014, 223 (1): 47-66.
- [32] QUINNIES KM, HARRIS EP, SNYDER RW, et al. Direct and transgenerational effects of low doses of perinatal di- (2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) on social behaviors in mice [J]. *PLoS One*, 2017, 12 (2): e0171977.
- [33] QUINNIES KM, DOYLE TJ, KIM KH, et al. Transgenerational effects of Di- (2-Ethylhexyl) phthalate (DEHP) on stress hormones and behavior [J]. *Endocrinology*, 2015, 156 (9): 3077-3083.
- [34] DAI Y, YANG Y, XU X, et al. Effects of uterine and lactational exposure to di- (2-ethylhexyl) phthalate on spatial memory and NMDA receptor of hippocampus in mice [J]. *Horm Behav*, 2015, 71: 41-48.
- [35] BARAKAT R, LIN PC, PARK CJ, et al. Prenatal exposure to DEHP induces neuronal degeneration and neurobehavioral abnormalities in adult male mice [J]. *Toxicol Sci*, 2018, 164 (2): 439-452.
- [36] GAO N, HU R, HUANG Y, et al. Specific effects of prenatal DEHP exposure on neuroendocrine gene expression in the developing hypothalamus of male rats [J]. *Arch Toxicol*, 2018, 92 (1): 501-512.
- [37] BREHM E, RATTAN S, GAO L, et al. Prenatal exposure to Di (2-Ethylhexyl) phthalate causes long-term transgenerational effects on female reproduction in mice [J]. *Endocrinology*, 2018, 159 (2): 795-809.
- [38] POCAR P, FIANDANESE N, BERRINI A, et al. Maternal exposure to di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) promotes the transgenerational inheritance of adult-onset reproductive dysfunctions through the female germline in mice [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2017, 322: 113-121.
- [39] LI L, ZHANG T, QIN XS, et al. Exposure to diethylhexyl phthalate (DEHP) results in a heritable modification of imprint genes DNA methylation in mouse oocytes [J]. *Mol Biol Rep*, 2014, 41 (3): 1227-1235.
- [40] DOYLE TJ, BOWMAN JL, WINDELL VL, et al. Transgenerational effects of di- (2-ethylhexyl) phthalate on testicular germ cell associations and spermatogonial stem cells in mice [J]. *Biol Reprod*, 2013, 88 (5): 112.
- [41] CHEN J, WU S, WEN S, et al. The mechanism of environmental endocrine disruptors (DEHP) induces epigenetic transgenerational

inheritance of cryptorchidism [J]. PLoS One, 2015, 10 (6): e0126403.

[42] IQBAL K, TRAN DA, LI AX, et al. Deleterious effects of endocrine disruptors are corrected in the mammalian germline by epigenome reprogramming [J]. Genome Biol, 2015, 16: 59.

[43] MA YB, JIA PP, JUNAID M, et al. Reproductive effects linked to DNA methylation in male zebrafish chronically exposed to environmentally relevant concentrations of di-(2-ethylhexyl) phthalate [J]. Environ Pollut, 2018, 237: 1050-1061.

[44] KAMSTRA JH, SALES LB, ALESTROM P, et al. Differential DNA methylation at conserved non-genic elements and evidence for transgenerational inheritance following developmental exposure to mono (2-ethylhexyl) phthalate and 5-azacytidine in zebrafish [J]. Epigenetics Chromatin, 2017, 10: 20.

[45] YANG WK, CHIANG LF, TAN SW, et al. Environmentally relevant concentrations of di(2-ethylhexyl) phthalate exposure alter larval growth and locomotion in medaka fish via multiple pathways [J]. Sci Total Environ, 2018, 640-641: 512-522.

[46] LI SW, HOW CM, LIAO VH. Prolonged exposure of di (2-ethylhexyl) phthalate induces multigenerational toxic effects in Caenorhabditis elegans [J]. Sci Total Environ, 2018, 634: 260-266.

[47] RATTAN S, BREHM E, GAO L, et al. Prenatal exposure to di(2-ethylhexyl) phthalate disrupts ovarian function in a transgenerational manner in female mice [J]. Biol Reprod, 2018, 98 (1): 130-145.

[48] DE SOUZA MACHADO AA, ZARFL C, REHSE S, et al. Low-dose effects: nonmonotonic responses for the toxicity of a Bacillus thuringiensis biocide to Daphnia magna [J]. Environ Sci Technol, 2017, 51 (3): 1679-1686.

[49] XU Z, LIU J, WU X, et al. Nonmonotonic responses to low doses of xenoestrogens: A review [J]. Environ Res, 2017, 155: 199-207.

(英文编辑: 汪源; 编辑: 汪源; 校对: 丁瑾瑜)

告知栏

《环境与职业医学》杂志再次入选“中文核心期刊”

2018年9月,北京大学图书馆《中文核心期刊要目总览》2017年版编委会依据文献计量学的原理和方法,经研究人员对相关文献的检索、统计和分析,以及学科专家评审,公布了最新入选的中文核心期刊,《环境与职业医学》蝉联“预防医学、卫生学”类的核心期刊。

评选核心期刊的工作,是运用科学方法对各种刊物在一定时期内所刊载论文的学术水平和学术影响力进行综合评价的一种科研活动,采用定量评价和定性评审相结合的方法。定量评价指标体系采用了被摘量(全文、摘要)、被摘率(全文、摘要)、被引量、他引量(期刊、博士论文、会议)、影响因子、他引影响因子、5年影响因子、5年他引影响因子、特征因子、论文影响分值、论文被引指数、互引指数、获奖或被重要检索工具收录、基金论文比(国家级、省部级)、Web下载量、Web下载率16个评价指标,选作评价指标统计源的数据库及文摘刊物达49种,统计到的文献数量共计93亿余篇次,涉及期刊13953种。参加核心期刊评审的学科专家近8千位。经过定量筛选和专家定性评审,从我国正在出版的中文期刊中评选出1981种核心期刊。

多年来,本刊持续入选中文核心期刊,离不开各位编委、审稿专家、作者和读者的支持和关注,特此志谢!衷心希望广大读者和作者一如既往支持本刊工作,踊跃投稿!

