

# 邻苯二甲酸酯暴露与人群健康：流行病学和机制研究新证据

周钰涵, 张蕴晖

复旦大学公共卫生学院环境卫生教研室, 上海 200032

## 摘要：

邻苯二甲酸酯 (phthalates, PAEs) 作为一种人工合成的增塑剂, 广泛应用于塑料加工、食品包装以及化妆品生产等领域。PAEs 可从各种塑料制品中逸出, 迁移至各类食物或食材, 并通过膳食、饮水、皮肤以及呼吸等途径进入人体。作为一种常见的环境内分泌干扰物, 流行病学与毒理学证据均表明, PAEs 对机体健康多个方面均有不良的影响, 具体表现为生殖发育毒性、胰岛素抵抗、肥胖、神经行为发育异常、哮喘和过敏性疾病, 甚至内分泌系统相关肿瘤等。PAEs 对机体健康影响的毒性效应较为复杂, 通过抑制睾酮的生成、破坏卵泡的生长及功能, 从而对男性及女性的生殖系统均会产生影响; 通过影响神经元以及相关受体基因的表达, PAEs 对神经发育也有不良影响; 通过一些表观遗传的改变, 可以促进糖尿病以及肥胖的产生。因此本文综述了 PAEs 的暴露途径, 并归纳总结了 PAEs 对人群健康不同方面的影响以及相关的毒性机制, 从而为 PAEs 的人群健康损害的防治提供依据。

**关键词：**邻苯二甲酸酯；增塑剂；健康效应；证据；机制

**Impact of phthalates on human health: Epidemiological evidences and plausible mechanisms of action** ZHOU Yu-han, ZHANG Yun-hui (Department of Environmental Health, School of Public Health, Fudan University, Shanghai 200032, China)

## Abstract:

As a kind of synthetical plasticizer, phthalates (PAEs) are widely used in plastic processing, food packaging, cosmetics producing, etc. PAEs can escape from various kinds of plastic products into foods, and migrate into the body through diet, drinking water, skin contact, and breathing. As a class of common environmental endocrine disruptors, epidemiological and toxicological evidences have suggested their adverse effects on human health including reproductive developmental toxicity, insulin resistance, obesity, abnormalities in neurobehavioral development, asthma, allergic diseases, and even tumors of endocrine system. The toxic effects of PAEs on human health are relatively complex. By inhibiting the generation of testosterone and damaging the growth and function of follicles, PAEs affect both male and female reproductive systems; by affecting the expressions of neurons and related receptor genes, PAEs also have adverse effects on neural development; through certain epigenetic changes, PAEs promote diabetes and obesity. For this reason, PAEs exposure routes, effects on human health, and related mechanism were reviewed in this article, aiming to provide reference for controlling the pollution and adverse effects of PAEs on human health.

**Keywords:** phthalates; plasticizer; health effect; evidence; mechanism

随着工业化进程的加快, 越来越多的人造化学品进入我们的日常生活中, 增加生活便捷性的同时, 也增加了环境负荷和人群健康风险。目前, 世界范围内约有 80000 种人造化学品, 2863 种高产量 (生产和进口总量达到 100 万 t 以上) 工业化学品中仅 7% 有符合危害评估基本要求的数据, 即进行过急性毒性、生态毒性、环境行为、慢性毒性、致突变性和生殖发育毒性评估。对美国环保署认为存在健康威胁的 1400 个化学物进行统计发现, 只有 84 种化学物 (包括药物和个人护理用品等) 有人群暴露数据, 其中敏感人群 (儿童、孕妇、老人等) 的暴露数据也不完整<sup>[1-2]</sup>。

DOI 10.13213/j.cnki.jeom.2019.19108

## 组稿专家

张蕴晖 (复旦大学公共卫生学院),  
E-mail: yhzhang@shmu.edu.cn  
厉曙光 (复旦大学公共卫生学院),  
E-mail: leeshuguang@fudan.edu.cn

## 基金项目

国家重点研发计划青年项目 (2016YFC0206800); 国家自然科学基金项目 (21577026, 81872581)

## 作者简介

周钰涵 (1994—), 女, 硕士生;  
E-mail: 17211020018@fudan.edu.cn

## 通信作者

张蕴晖, E-mail: yhzhang@shmu.edu.cn

利益冲突 无申报

收稿日期 2019-02-28

录用日期 2019-03-12

文章编号 2095-9982(2019)04-0295-05

中图分类号 R12

文献标志码 A

## 引用

周钰涵, 张蕴晖. 邻苯二甲酸酯暴露与人群健康: 流行病学和机制研究新证据 [J]. 环境与职业医学, 2019, 36 (4): 295-299.

## 本文链接

www.jeom.org/article/cn/10.13213/j.cnki.jeom.2019.19108

## Funding

This study was funded.

## Correspondence to

ZHANG Yun-hui, E-mail: yhzhang@shmu.edu.cn

**Competing interests** None declared

**Received** 2018-02-28

**Accepted** 2019-03-12

## To cite

ZHOU Yu-han, ZHANG Yun-hui. Impact of phthalates on human health: Epidemiological evidences and plausible mechanisms of action[J]. Journal of Environmental and Occupational Medicine, 2019, 36(4): 295-299.

## Link to this article

www.jeom.org/article/en/10.13213/j.cnki.jeom.2019.19108

增塑剂邻苯二甲酸酯 (phthalates, PAEs) 被广泛应用于地板和墙面涂层、食品容器包装、医疗器械、个人护理品、油漆和涂料等产品的溶剂、药品缓释剂等。通过氢键或者范德华力, PAEs 与塑料高分子材料结合, 因此极易从塑料制品中溢出<sup>[3]</sup>。作为一种环境内分泌干扰物, PAEs 能干扰激素合成、分泌、结合和代谢, 具有抗雄激素和拟雌激素样活性, 其主要毒性效应包括生殖发育毒性、胰岛素抵抗、肥胖、神经行为发育异常、哮喘和过敏性疾病, 甚至内分泌系统相关肿瘤。在过去 5 年里, 全球 PAEs 的交易额上升了 30%, 从 2014 年的 103.9 亿美元上升到 138.9 亿美元, 产量也从 535 万 t 上升至 676 万 t。在市售的十余种 PAEs 中, 高相对分子质量 PAEs 占据了 75% 的市场, 其中邻苯二甲酸二 (2-乙基己基) 酯 (DEHP) 最早研制成功 (20 世纪 20 年代), 并作为聚氯乙烯增塑剂进入市场 (1931 年), 占据了约 50% 的市场份额<sup>[4-5]</sup>。

基于我国生产量与消耗量巨大的国情, 以及 PAEs 易逸出进入环境的性质, 人群长期暴露可能导致安全隐患。然而, PAEs 的健康效应及机制较为复杂, 使得人们缺乏对其危害的系统认识, 且文献报道中一些效应还存在不一致的现象。因此本文综述近年来报道的 PAEs 的健康效应及相关机制, 从而为 PAEs 的防控提供基础资料。

## 1 人群 PAEs 暴露途径

环境中的 PAEs 可通过膳食、呼吸、皮肤接触、医疗等途径进入人体, 有证据表明高相对分子质量 PAEs 主要通过膳食途径进入人体, 而低相对分子质量 PAEs 主要通过个人护理用品、室内空气等非膳食途径进入人体<sup>[6]</sup>。美国环保署推荐的人群 PAEs 接触限值分别为: 邻苯二甲酸单甲酯 (MMP) 3 500  $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ , 邻苯二甲酸二乙酯 (DEP) 800  $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ , 邻苯二甲酸二丁酯 (DBP) 100  $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ , 邻苯二甲酸丁基苄酯 (BBP) 200  $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ , 邻苯二甲酸二异壬酯 (DINP) 120  $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ , 邻苯二甲酸二正辛酯 (DnOP) 3 500  $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ , DEHP 及其代谢物 80  $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ , 也就是说 DEHP 的四种代谢物邻苯二甲酸单 (2-乙基己基) 酯 (MEHP)、邻苯二甲酸单 (2-乙基-5-羟己基) 酯 (MEHHP)、邻苯二甲酸单 (2-乙基-5-氧己基) 酯 (MEOHP)、邻苯二甲酸单 (2-羧甲基) 己基酯 (MECHP) 每种接触限值平均不超过 20  $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ , 对于一个 70 kg 的成年人来讲, DEHP 代谢物一天的接触量不超过 5.6 mg<sup>[7]</sup>。然而, 实际情

况是多种 PAEs 的长期混合暴露, 普通人群 1 d 的接触总量预计超过 1 g, 经常食用快餐的人群、接受透析治疗的患者可能更高。与成人相比, 儿童因其特殊的手-口接触途径成为 PAEs 暴露的敏感人群。有报道显示, 54% 的美国学龄前儿童 PAEs 接触量超过接触限值, 同样的情况也发生在其他地区儿童和青少年群体中<sup>[8-10]</sup>。因此, 儿童接触 PAEs 所造成的健康风险更高。

## 2 PAEs 生殖毒性及机制

鉴于 PAEs 的抗雄激素及拟雌激素样的活性, 雄性生殖毒性是其最受关注的毒性作用之一。在 PAEs 染毒动物模型中表现出的尿道下裂、隐睾、肛殖距缩短、精子数量和质量下降、不育和睾丸癌等与临床上“睾丸发育不全”的症状较为吻合, 被称为“邻苯二甲酸酯症候群”。人群流行病学证据发现, 新生男婴肛殖距缩短、陷睾症发生率增加与胚胎期 PAEs [邻苯二甲酸单乙酯 (MEP)、邻苯二甲酸单丁酯 (MBP)、邻苯二甲酸单苄酯 (MBzP)、邻苯二甲酸单异丁酯 (MiBP)] 暴露存在关联<sup>[11]</sup>; 这些男童成长至青春期表现出较少的典型男性游戏行为, 说明 PAEs 暴露对睾酮合成的影响具有持久性<sup>[12]</sup>。也有研究观察了 PAEs 暴露对男童青春期发育的影响, 发现男童青春期接触该类化学物质与其 Tanner 分期和阴毛发育减缓存在关联, 进一步在青春期延迟男童的病例-对照研究中发现, 青春期延迟男童尿液中的 PAEs 代谢物含量明显高于对照组, 高 PAEs 暴露的男童青春期延迟发病风险明显增加, 且睾酮水平介导了两者间的关联<sup>[13-14]</sup>。此外, 由于人处于多种物质联合暴露的复杂环境, 有研究将 PAEs 与多氯联苯联合暴露, 发现确实能够引起雄性精子质量的下降, 提示了多暴露的不良后果<sup>[15]</sup>。

睾丸的间质细胞和支持细胞是 PAEs 生殖毒性的主要靶细胞。PAEs 降低睾丸合成和分泌雄性激素的机制主要包括: ①通过降低 3 $\beta$ -羟基类固醇脱氢酶的活性、抑制间质细胞增殖、促进细胞死亡、减少细胞数量影响睾酮合成和分泌; ②干扰下丘脑-垂体-性腺轴的平衡, 降低黄体生成素水平, 进而通过细胞受体通路对间质细胞合成睾酮的过程产生抑制作用; ③作用于支持细胞, 使其旁分泌功能受限, 进而间接影响间质细胞, 导致睾酮的合成下降<sup>[16-17]</sup>。

PAEs 可破坏卵泡发育及生长、影响卵泡功能, 对女性生殖系统的影响包括女童阴毛初现延迟、子宫内膜异位症、卵母细胞成熟受抑制、早产、流产、不育

等。卵巢颗粒细胞是PAEs雌性生殖毒性的主要靶细胞。Lovekamp-Swan等<sup>[18]</sup>的实验结果显示,向颗粒细胞培养液中加入DEHP的代谢物MEHP,类固醇合成通路中芳香化酶的绝对量和活性会发生改变,颗粒细胞雌二醇合成量减少;MEHP可降低芳香酶mRNA的表达水平,同时发现雌二醇合成减少,证实MEHP是通过抑制芳香酶mRNA的转录而降低雌二醇的分泌。另外,PAEs通过抑制细胞周期蛋白(Ccne1、Ccna2、Ccnb1)的表达以及增加细胞周期依赖性激酶抑制酶1A抑制卵泡生长<sup>[19]</sup>。

### 3 PAEs对神经发育的影响及机制

PAEs可通过胎盘和血脑屏障,影响子代体格和神经发育。流行病学调查显示,胚胎期PAEs暴露与婴幼儿神经行为异常和疾病的发生存在关联。例如,产前暴露于较高水平的低相对分子质量PAEs与4~9岁儿童的攻击性行为、注意力问题、抑郁症、外化问题量表以及儿童家长评定行为量表的整体评分较差有关,PAEs的代谢物浓度还与学龄儿童智力得分呈负相关<sup>[20-21]</sup>。病例-对照研究结果显示,DEHP暴露可增加儿童患注意力缺陷多动障碍的风险<sup>[22]</sup>。此外,儿童自闭症的发生与DEHP暴露也存在明显关联,DEHP二级代谢物5-oxo-MEHP用于识别自闭症儿童的特异度达到91%<sup>[23]</sup>。动物实验发现,PAEs能抑制小鼠神经元的生长和增殖,促进神经细胞的分化,损伤大脑海马体的结构与功能,导致神经系统的发育受损<sup>[24]</sup>;DEHP能抑制幼鼠中脑和纹状体表达多巴胺D4受体,下调多巴胺及其转运体的表达<sup>[25]</sup>;DEHP也能抑制芳香化酶基因的表达,同时调节 $\gamma$ -氨基丁酸受体和N-甲基-D-天冬氨酸造成神经类固醇的合成减少,导致学习、认知能力的下降<sup>[26]</sup>。

### 4 PAEs对糖代谢及肥胖的影响及机制

作为一种环境致胖因子,PAEs可增加人群胰岛素抵抗、肥胖和糖尿病的风险。PAEs对体重的影响存在性别和年龄差异,男童体内PAEs暴露量约高于女童30%,低相对分子质量PAEs及其代谢物(MEP、MnBP、MiBP)与男童和青少年的肥胖存在关联,而高相对分子质量PAEs代谢物(MEHP、MECPP、MEHHP、MEOHP、MBzP、MCNP、MCOP)与成人肥胖有关<sup>[27-28]</sup>。运用HOMA胰岛素抵抗指数,Trasande等<sup>[29]</sup>评估了PAEs暴露与青少年胰岛素抵抗间的关联,发现DEHP

能明显增加胰岛素抵抗,并升高其血压。队列研究结果也表明,低年龄段组的女性尿中PAEs代谢物浓度与2型糖尿病的发病有密切关联,其中DEHP和DnBP与2型糖尿病发病的关联性最为明显<sup>[30]</sup>。

过氧化物酶体增殖物激活受体(peroxisome proliferator-activated receptor, PPARs)是一种配体激活的核转录因子超家族成员,它包括 $\alpha$ 、 $\beta/\delta$ 、 $\gamma$ 三种表型,在炎症、动脉粥样硬化、胰岛素抵抗、糖代谢调节、肿瘤和肥胖中起重要作用,并可通过磷脂酰肌醇-3激酶、脂联素、瘦素等信号通路参与葡萄糖内稳态的调节。作为PPARs的配体,PAEs直接激活PPAR $\alpha$ 和PPAR $\beta$ 促进脂肪生成,其代谢物是PPAR $\gamma$ 的选择性调节剂,而PPAR $\gamma$ 与维甲酸X受体形成功能转录因子复合物后促进前脂肪细胞的分化、影响葡萄糖摄取和三酰甘油的沉积,并对肝脏和骨骼肌等多个器官组织中的多个关键脂肪形成基因具有调节作用<sup>[31]</sup>。此外,DEHP可抑制胰岛素受体底物IRS-1基因的表达和磷酸化,诱发磷酸化丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶pAkt<sup>Ser473</sup>减少,降低转录因子固醇调节元件结合蛋白-1水平,降低细胞膜结构上葡萄糖转运蛋白4的含量,进而使胰岛素向细胞内的转运受阻,影响空腹血糖和糖原含量,造成胰岛素抵抗<sup>[32]</sup>。

去甲基化过程是基因表观遗传重编程所必需的,也直接参与许多重要的疾病机制,如肿瘤进展和糖尿病的发生。PAEs毒性的表观遗传机制包括影响DNA甲基化和组蛋白修饰等。动物实验表明,Wistar孕鼠暴露于DEHP后,DNA甲基化水平升高,谷氨酸启动子区域染色质结构紧密,Ser488位点谷氨酸磷酸化水平升高,葡萄糖转运蛋白的表达下调,从而严重影响葡萄糖稳态并使胰岛素信号通路受损,诱导子代成年后糖代谢功能障碍的发生<sup>[33]</sup>;孕鼠暴露于DEHP将会导致DNA甲基化,下调胰岛素样激素-3的表达,从而影响睾丸激素的产生<sup>[34]</sup>;产前暴露于PAEs将会引起父源性Igf2基因和母源性H19基因的严重去甲基化,进而对胎儿宫内生长产生不良影响,胎盘Igf2、LINE-1基因DNA甲基化介导了DEHP暴露与胎儿宫内发育迟缓间的关联<sup>[35-37]</sup>。此外,PAEs可以与组蛋白结合,从而改变组蛋白包裹DNA的程度,并影响基因的激活<sup>[34]</sup>;PAEs还可影响蛋白磷酸化,例如,DEHP可以降低连接蛋白Connexin 43磷酸化,下调间隙连接细胞间通讯,抑制支持细胞TM5 Sertoli的凋亡,进而促进肿瘤进展<sup>[38]</sup>。这些证据都表明,PAEs介导的表观遗传调控可能通

过改变基因表达,重新编码表观遗传印记,进而引起成年期疾病(肥胖、糖尿病、肿瘤等)的发生。

## 5 总结与展望

目前PAEs的健康危害及可能的机制大多来源于动物证据,人群证据还相对匮乏,且受限于样本大小与样本类型,有限的人群证据间还存在着不一致性。鉴于组学技术(代谢组、表观组、肠道微生物组等)的快速发展,未来需要在大量样本的队列人群基础上深入研究环境PAEs暴露对人群健康风险的影响,特别是对敏感人群的健康影响及作用机制。更为重要的是,现实环境中的PAEs不是单一物质的暴露,而是和其他环境内分泌干扰物的联合、长期暴露,高通量筛选检测技术也将会极大降低检测成本,计算毒理学的发展有望为PAEs的混合暴露和人群健康危害关系的研究打开新的局面,其与组学技术的结合,将精确预测靶基因的升降情况,从而使预测结果更为准确。此外,各个地区的PAEs暴露情况因人群饮食与生活方式的差异会有所不同,因此,加强地区间的合作,建立完善的暴露评估制度,将有助于消弭研究之间的不一致性,得到更为准确的健康风险评估结果,为政府部门制定相关环境基准和进行污染防控提供更有力的数据支持。

## 参考文献

- [1] HARTUNG T. Toxicology for the twenty-first century [J]. *Nature*, 2009, 460 (7252) : 208-212.
- [2] JUDSON R, RICHARD A, DIX D J, et al. The toxicity data landscape for environmental chemicals [J]. *Environ Health Perspect*, 2009, 117 (5) : 685-695.
- [3] YOST E E, EULING S Y, WEAVER J A, et al. Hazards of diisobutyl phthalate (DIBP) exposure : a systematic review of animal toxicology studies [J]. *Environ Int*, 2019, 125 : 579-594.
- [4] FORMAN S L, STINCHCOMB G E. Views on grand research challenges for quaternary geology, geomorphology and environments [J]. *Front Earth Sci*, 2015, 3 : 47.
- [5] Grand View Research. Phthalic anhydride market analysis by application (phthalate plasticizers, unsaturated polyesters, alkyd resins) and segment forecasts to 2020 [EB/OL]. [2019-02-01]. <http://www.grandviewresearch.com/industry-analysis/phthalic-anhydride-market>.
- [6] KOCH H M, LORBER M, CHRISTENSEN K L, et al. Identifying sources of phthalate exposure with human biomonitoring : results of a 48 h fasting study with urine collection and personal activity patterns [J]. *Int J Hyg Environ Health*, 2013, 216 (6) : 672-681.
- [7] Phthalates research:biomonitoring [EB/OL]. [2019-02-01]. <https://phthalates.americanchemistry.com/Biomonitoring/>.
- [8] KOCH H M, WITTASSEK M, BRÜNING T, et al. Exposure to phthalates in 5-6 years old primary school starters in Germany—a human biomonitoring study and a cumulative risk assessment [J]. *Int J Hyg Environ Health*, 2011, 214 (3) : 188-195.
- [9] LIN L C, WANG S L, CHANG Y C, et al. Associations between maternal phthalate exposure and cord sex hormones in human infants [J]. *Chemosphere*, 2011, 83 (8) : 1192-1199.
- [10] FREDERIKSEN H, AKSGLAEDE L, SORENSEN K, et al. Urinary excretion of phthalate metabolites in 129 healthy Danish children and adolescents : estimation of daily phthalate intake [J]. *Environ Res*, 2011, 111 (5) : 656-663.
- [11] SWAN S H. Environmental phthalate exposure in relation to reproductive outcomes and other health endpoints in humans [J]. *Environ Res*, 2008, 108 (2) : 177-184.
- [12] SWAN S H, LIU F, HINES M, et al. Prenatal phthalate exposure and reduced masculine play in boys [J]. *Int J Androl*, 2010, 33 (2) : 259-269.
- [13] ZHANG Y, CAO Y, SHI H, et al. Could exposure to phthalates speed up or delay pubertal onset and development? A 1.5-year follow-up of a school-based population [J]. *Environ Int*, 2015, 83 : 41-49.
- [14] XIE C, ZHAO Y, GAO L, et al. Elevated phthalates' exposure in children with constitutional delay of growth and puberty [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2015, 407 : 67-73.
- [15] SUMNER R N, TOMLINSON M, CRAIGON J, et al. Independent and combined effects of diethylhexyl phthalate and polychlorinated biphenyl 153 on sperm quality in the human and dog [J]. *Sci Rep*, 2019, 9 (1) : 3409.
- [16] THOMPSON C J, ROSS S M, GAIDO K W. Di (n-butyl) phthalate impairs cholesterol transport and steroidogenesis in the fetal rat testis through a rapid and reversible mechanism [J]. *Endocrinology*, 2004, 145 (3) : 1227-1237.
- [17] HOWDESHELL K L, WILSON V S, FURR J, et al. A mixture of five phthalate esters inhibits fetal testicular testosterone

- production in the sprague-dawley rat in a cumulative, dose-additive manner [J]. *Toxicol Sci*, 2008, 105 (1) : 153-165.
- [18] LOVEKAMP-SWAN T, DAVIS B J. Mechanisms of phthalate ester toxicity in the female reproductive system [J]. *Environ Health Perspect*, 2003, 111 (2) : 139-145.
- [19] CRAIG Z R, HANNON P R, WANG W, et al. Di-n-butyl phthalate disrupts the expression of genes involved in cell cycle and apoptotic pathways in mouse ovarian antral follicles [J]. *Biol Reprod*, 2013, 88 (1) : 23.
- [20] ENGEL S M, MODOVNIK A, CANFIELD R L, et al. Prenatal phthalate exposure is associated with childhood behavior and executive functioning [J]. *Environ Health Perspect*, 2010, 118 (4) : 565-571.
- [21] CHO S C, BHANG S Y, HONG Y C, et al. Relationship between environmental phthalate exposure and the intelligence of school-age children [J]. *Environ Health Perspect*, 2010, 118 (7) : 1027-1032.
- [22] CHOI C M, KIM J H, LEE J K, et al. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation over trunk motor spot on balance function in stroke patients [J]. *Ann Rehabil Med*, 2016, 40 (5) : 826-834.
- [23] TESTA C, NUTI F, HAYEK J, et al. Di-(2-ethylhexyl) phthalate and autism spectrum disorders [J]. *ASN Neuro*, 2012, 4 (4) : e00089.
- [24] MASUO Y, ISHIDO M, MORITA M, et al. Effects of neonatal treatment with 6-hydroxydopamine and endocrine disruptors on motor activity and gene expression in rats [J]. *Neural Plast*, 2004, 11 (1/2) : 59-76.
- [25] WU Y, LI K, ZUO H, et al. Primary neuronal-astrocytic co-culture platform for neurotoxicity assessment of di-(2-ethylhexyl) phthalate [J]. *J Environ Sci*, 2014, 26 (5) : 1145-1153.
- [26] CARBONE S, SAMANIEGO Y A, CUTRERA R, et al. Different effects by sex on hypothalamic-pituitary axis of prepubertal offspring rats produced by in utero and lactational exposure to di-(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) [J]. *Neurotoxicology*, 2012, 33 (1) : 78-84.
- [27] BUSER M C, MURRAY H E, SCINICARIELLO F. Age and sex differences in childhood and adulthood obesity association with phthalates : analyses of NHANES 2007-2010 [J]. *Int J Hyg Environ Health*, 2014, 217 (6) : 687-694.
- [28] ZHANG Y, MENG X, CHEN L, et al. Age and sex-specific relationships between phthalate exposures and obesity in Chinese children at puberty [J]. *PLoS One*, 2014, 9 (8) : e104852.
- [29] TRASANDE L, SPANIER A J, SATHYANARAYANA S, et al. Urinary phthalates and increased insulin resistance in adolescents [J]. *Pediatrics*, 2013, 132 (3) : E646-E655.
- [30] SUN Q, CORNELIS M C, TOWNSEND M K, et al. Association of urinary concentrations of bisphenol A and phthalate metabolites with risk of type 2 diabetes : a prospective investigation in the nurses' health study (NHS) and NHSII cohorts [J]. *Environ Health Perspect*, 2014, 122 (6) : 616-623.
- [31] FEIGE J N, GELMAN L, ROSSI D, et al. The endocrine disruptor monoethyl-hexyl-phthalate is a selective peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  modulator that promotes adipogenesis [J]. *J Biol Chem*, 2007, 282 (26) : 19152-19166.
- [32] RAJESH P, SATHISH S, SRINIVASAN C, et al. Phthalate is associated with insulin resistance in adipose tissue of male rat : role of antioxidant vitamins [J]. *J Cell Biochem*, 2013, 114 (3) : 558-569.
- [33] RAJESH P, BALASUBRAMANIAN K. Phthalate exposure in utero causes epigenetic changes and impairs insulin signalling [J]. *J Endocrinol*, 2014, 223 (1) : 47-66.
- [34] WU S, ZHU J, LI Y, et al. Dynamic effect of Di-2- (Ethylhexyl) phthalate on testicular toxicity : epigenetic changes and their impact on gene expression [J]. *Int J Toxicol*, 2010, 29 (2) : 193-200.
- [35] ZHAO Y, CHEN J, WANG X, et al. Third trimester phthalate exposure is associated with DNA methylation of growth-related genes in human placenta [J]. *Sci Rep*, 2016, 6 : 33449.
- [36] ZHAO Y, SHI H J, XIE C M, et al. Prenatal phthalate exposure, infant growth, and global DNA methylation of human placenta [J]. *Environ Mol Mutagen*, 2015, 56 (3) : 286-292.
- [37] BECKER K, GÜEN T, SEIWERT M, et al. GerES IV : phthalate metabolites and bisphenol A in urine of German children [J]. *Int J Hyg Environ Health*, 2009, 212 (6) : 685-692.
- [38] KANG K S, LEE Y S, KIM H S, et al. Di-(2-ethylhexyl) phthalate-induced cell proliferation is involved in the inhibition of gap junctional intercellular communication and blockage of apoptosis in mouse Sertoli cells [J]. *J Toxicol Env Heal A*, 2002, 65 (5/6) : 447-459.

(英文编辑：汪源；编辑：王晓宇；校对：汪源)