

双酚 A 人体内外暴露现状及对健康的影响

陈瑶 综述; 黄红, 沈理笑 审校

摘要: 双酚 A 是一种环境内分泌干扰物, 主要用于生产聚碳酸酯 (polycarbonate, PC) 和环氧树脂 (epoxy resin, ER)。二者均广泛用于日常生活用品的生产, 如太空杯、桶装水设备及食品罐内外壁涂层等。这些用品在使用和存放过程中, 可能会有双酚 A 溶出进入食品和饮用水中, 进而通过消化道进入体内, 对人体健康造成影响。本文就双酚 A 的体内、外暴露现状及对健康的影响进行综述, 并提出若干需要重视的问题与展望。

关键词: 双酚 A; 内暴露; 外暴露; 健康; 影响

Human Internal and External Exposure to Bisphenol A and the Impacts on Health CHEN Yao, HUANG Hong, SHEN Li-xiao (Department of Child and Adolescent Healthcare, Xinhua Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University School of Medicine/Shanghai Key Laboratory of Children's Environmental Health, Shanghai 200092, China). Address correspondence to HUANG Hong, E-mail: huanghong@smhb.gov.cn

Abstract: Bisphenol A (BPA), an endocrine disruptor, is commonly used in the production of polycarbonate (PC) and epoxy resin (ER). Both PC and ER are widely used in the manufacturing of various household supplies, such as PC bottles and inside/outside coating of food cans. BPA could migrate into foods or drinks in daily usage and enter human body to manifest adverse health effects. The present paper reviewed recent studies on the impact of internal and external BPA exposures on human health. Some critical issues and prospects were also proposed.

Key Words: bisphenol A; internal exposure; external exposure; health; impact

双酚 A (bisphenol A, BPA), 又称 2, 2-双酚基丙烷, 与雌二醇化学结构相似, 是一种环境内分泌干扰物。双酚 A 是世界上产量最大的一种有机化工原料, 全球每年产量超过 6 万亿磅, 而其中 100 余吨以各种形式排放到环境中^[1]。双酚 A 主要用于生产聚碳酸酯和环氧树脂, 二者占双酚 A 消耗总量的 90% 以上。聚碳酸酯多用于生产一次性塑料水瓶和重用塑料水瓶等塑料制品; 环氧树脂多用于食品罐内外壁涂层、贮槽内外壁防腐涂料、压力罐防腐和牙科填充材料等。近年来, 关于双酚 A 对健康的不利影响及其安全性问题已成为人们关注的热点话题。

1 双酚 A 的外暴露现状

1.1 一般人群的外暴露现状

一般人群的双酚 A 接触方式主要为经口途径。塑料矿泉水瓶、饮料瓶及食品罐内外壁涂层等在使用和存放过程中, 可能会有双酚 A 溶出进入食品和饮用水中, 进而通过消化道进入体内, 对机体健康造成影响。

1.1.1 水中双酚 A 的含量 双酚 A 在生产过程中通过废水排放进入江河、湖泊, 从而污染水环境。近年来, 世界各地包括我国江

河、湖泊水体中均有双酚 A 被检出的报道。QUEDNOW 等^[2]对德国黑森里德地区的 4 条淡水小溪共 227 份水样进行检测, 其中 30 份水样有双酚 A 被检出, 浓度为 <20~1 927 ng/L。VOUTSA 等^[3]对瑞士格拉特河的水样进行检测, 双酚 A 浓度为 9~76 ng/L。GONG 等^[4]对位于珠江三角洲的珠江和东江共 30 份地表水样进行检测, 双酚 A 浓度为 43.5~639.1 ng/L。WANG 等^[5]对辽河 21 个采样点地表水样进行检测, 双酚 A 浓度为 12.3~755.6 ng/L。

近年来, 关于生活用水中双酚 A 被检出的报道日渐增多。IGNATIUS 等^[6]对尼日利亚南部埃努古市的饮用水进行检测, 随机采集了 4 种不同来源的饮用水水样, 包括 38 份自来水、36 份井水、18 份河水和 24 份雨水, 不同水源中双酚 A 的平均浓度分别为 200、210、180 和 400 ng/L。汤先伟等^[7]对沈阳市 9 个自来水厂 21 份出厂水样进行检测, 双酚 A 浓度为 14.7~161.9 ng/L。我国大陆目前生活饮用水水质参考指标及限值中规定, 双酚 A 限值为 10⁴ ng/L。但值得注意的是体外细胞实验已证实, 在远低于通常认为安全的剂量下 (4 nM=4 nmol/L, 即相当于 913.2 ng/L), 双酚 A 仍可产生明显不良反应^[8]。

1.1.2 食品及食品包装袋中双酚 A 的溶出 双酚 A 广泛应用于食品包装材料和饮料容器等的生产。其为高脂溶性而非水溶性, 且在高温及酸碱环境中更易从材料中溢出, 通过食品包装材料和塑料容器渗入食品和饮料中, 从而进入人体内引起各种病变。FERRER 等^[9]对意大利和西班牙市场上的 10 种奶粉及婴幼儿配方奶进行检测, 双酚 A 的浓度为 7 × 10⁴~1.29 × 10⁶ ng/kg。CUNHA 等^[10]对葡萄牙市场上的 30 种罐装饮料和 7 种婴幼儿

[作者简介] 陈瑶 (1987—), 女, 硕士; 研究方向: 青少年健康教育; E-mail: chenyaol3945@163.com

[通信作者] 黄红教授, E-mail: huanghong@smhb.gov.cn

[作者单位] 上海交通大学医学院新华医院儿童与青少年保健科, 上海市环境与儿童健康重点实验室, 上海 200092

奶粉分别进行检测,结果其中 21 种饮料(浓度为 30~470 ng/L)和 2 种奶粉(浓度分别为 230 ng/L 和 400 ng/L)中均有双酚 A 被检出。LI 等^[11]对广州市场上 4 种品牌的婴幼儿奶瓶进行检测,结果发现 4 种奶瓶中均有双酚 A 溶出;检测过程中还发现,在 24℃、40℃、100℃ 三种不同温度条件下,随温度升高溶出量有明显增高,且第一个 24 h 内的溶出量明显高于第 3、5、7 天的溶出量。

欧盟委员会发布的 2002/16(EC)指令《关于某些环氧衍生物在食品包装中的使用》,规定欧盟成员国从 2005 年 12 月 31 日起禁止生产含有双酚 A 类物质的食品罐内涂料和食品包装用黏合剂,也禁止含有这类成分的产品进入欧盟市场。目前美国和日本等国家也严令限制双酚 A 这类化合物在包装材料、有机涂层和黏合剂中的使用^[12]。

1.1.3 牙科填充材料中双酚 A 的溶出 目前,公认存在问题的牙科填充材料是复合树脂和封闭剂,这两种材料主要成份的合成原料就是双酚 A。JOSKOW 等^[13]通过研究发现,受试者牙齿施以封闭剂 1 h 后其唾液及尿液中均可检出双酚 A。但是,关于牙科填充材料中双酚 A 对人体的危害目前尚缺乏直接证据。FLEISCH 等^[14]对于牙科材料中双酚 A 暴露的文献进行系统回顾后认为,双酚 A 的暴露属微量,建议在严格遵守操作原则的前提下可继续使用,同时提出任何时候孕妇应慎用。

1.1.4 塑料玩具中双酚 A 的溶出 塑料玩具中的添加剂种类多且含量变化大,多属于环境雌激素类物质,双酚 A 即是其中常用的一种。孙春云等^[15]从市场随机购得塑胶动物、响具、吹塑及球类等常见的儿童塑料玩具共 23 件用以检测环境雌激素的含量,其中双酚 A 的检出率高达 73.9%,含量为 $2.5 \times 10^3 \sim 5 \times 10^5$ ng/kg。儿童经口接触玩具后,双酚 A 可通过消化道摄入体内,对儿童身体健康造成隐患。

1.2 职业人群的外暴露现状

职业人群的双酚 A 接触方式主要为吸入接触和皮肤接触。吸入高浓度的双酚 A 粉尘是职业人群接触的一个主要途径。

吴同俊^[16]对湖南某树脂厂的环氧树脂生产车间进行定点采样测定双酚 A 的粉尘浓度。结果发现,车间的粉尘浓度与车间的工种存在密切的关系,接尘量最高的工种粉尘浓度为 3.13~22.41 mg/m³。在环氧树脂的生产车间,接触粉尘的量从高到低依次为投料、粉碎、包装,接尘最低的为化工操作工。同时为了能更准确真实地反映个体的接尘情况,还对不同工种的个体佩戴个体采样器,结果发现,投料工的接尘量仍然为最高(未检出~18.49 mg/m³),个体接触粉尘的量的顺序同定点采样的结果。同时还指出,已有研究发现远低于该检测浓度的粉尘能够造成雌激素样效应,目前接触水平下的潜在危害必须引起重视。

2 双酚 A 的体内代谢和内暴露现状

双酚 A 的暴露是多途径的,职业人群的接触方式主要为吸入接触和皮肤接触,非职业人群主要为经口摄入。双酚 A 应用广泛,在日常生活中无处不在,使得对人群外暴露剂量的估计显得相对困难。而事实上,双酚 A 内暴露剂量与其对机体的影响关系更紧密,因此,双酚 A 内暴露剂量的估计则显得尤为重

要。目前,双酚 A 内暴露剂量的估计主要采用血液和尿液。

2.1 双酚 A 的体内代谢

KUREBAYASHI 等^[17]发现双酚 A 经口摄入途径有明显的“首关效应”(首关效应,指某些药物经胃肠道给药,在尚未吸收入入血循环之前,在肠黏膜和肝脏被代谢,而使进入血循环的原形药量减少的现象,也称第一关卡效应)。

POTTENGER 等^[18]通过动物实验代谢研究表明,大鼠经口给予 ¹⁴C 标记的双酚 A 后发现 ¹⁴C 双酚 A 主要经粪便和尿液途径排泄;其存在形式在粪便中主要为游离双酚 A 原型,在尿液中主要为葡萄糖苷酸结合型双酚 A。SNYDER 等^[19]通过动物实验得出相同结果,并得出在血液中主要存在形式为葡萄糖苷酸结合型双酚 A,少量为游离双酚 A 原型。POTTENGER 等^[18]和 SAKAMOTO 等^[20]通过动物实验发现,大鼠经口摄入双酚 A 后,在胃肠道和肝之间形成游离双酚 A 和葡萄糖苷酸结合型双酚 A 的肝肠循环,使双酚 A 在大鼠体内的排泄延迟。

VÖLKEL 等^[21]通过人体代谢研究表明,经口摄入的双酚 A 快速被胃肠道吸收,并在肝脏中被代谢为葡萄糖苷酸结合型双酚 A,迅速经尿液排泄,半衰期不超过 6 h。这一代谢数据表明,双酚 A 在人体内的代谢不存在肝肠循环,葡萄糖苷酸结合型双酚 A 可以很快从人体内排出。

双酚 A 的雌激素实验表明,葡萄糖苷酸结合型双酚 A 在检测得到的浓度范围内,不具有雌激素样作用^[19]。游离型双酚 A 才被认为是具有生物活性的结构^[22]。故双酚 A 的葡萄糖苷酸化可以被看作是对游离双酚 A 的灭活。

双酚 A 经口摄入后经首关效应、葡萄糖苷酸化以及不用经过肝肠循环即快速经尿液排泄的过程,使人体避免长时间游离双酚 A 暴露的危害。这或许可以在一定程度上解释,为什么在体内研究中尚未能观察到双酚 A 对人体的直接影响^[19]。

2.2 双酚 A 的血清检测

TAKEUCHI 等^[23]在日本的人群研究表明,普通人群体内血清游离双酚 A 浓度男性平均为 1.49×10^3 ng/L,女性平均为 640 ng/L。汪莉等^[24]选取深圳市双酚 A 职业性密切接触者 and 无任何双酚 A 职业接触的普通人各 100 名进行双酚 A 血清含量的检测,结果职业性密切接触者血清中双酚 A 检出率为 100%,浓度为 $27.16 \times 10^3 \sim 41.61 \times 10^3$ ng/L,非职业接触者检出率为 51%,浓度为 $580 \sim 13.54 \times 10^3$ ng/L,二者检出率差异有统计学意义($\chi^2=15.583$, $P<0.05$)。

2.3 双酚 A 的尿液检测

CALAFAT 等^[25]对 2517 名年龄 ≥ 6 岁美国公民尿液双酚 A 浓度的调查显示,高达 92.6% 的尿液样本中有双酚 A 检出,总双酚 A 浓度为 $400 \sim 149 \times 10^3$ ng/L。CARWILE 等^[26]对哈佛大学的 77 名大学生进行人体试验发现,经过一星期禁用聚碳酸酯瓶(瓶底编号为 7 号)饮用冰饮料的洗脱期后,尿液双酚 A 浓度几何平均数(geometric mean, GM)为 1.3×10^3 ng/L,继续干预一星期(只能使用聚碳酸酯瓶饮用冰饮料),结果发现尿液双酚 A 浓度 GM 为 2.1×10^3 ng/L,干预后较干预前升高了 2/3 倍。

由于双酚 A 在体内代谢快(半衰期不超过 6 h),随机尿样本双酚 A 浓度只能说明检测对象的近期暴露水平,而不能反映个体的长期暴露状况。但大样本的人群调查显示,随机尿液与

24h 尿液中的双酚 A 浓度存在很好的相关性^[27]。此外, HE 等^[28]通过研究发现, 血液和尿液中的双酚 A 浓度也存在很好的相关性 (Spearman 相关系数 $r_s=0.144$, $P<0.01$)。故随机尿液被认为更适合用来评估双酚 A 的人体内暴露状况^[27-28]。

由此可见, 人体内暴露现状已十分明确, 而在当前暴露条件下, 对人体健康的影响及作用机制尚有待进一步探讨和研究。

3 双酚 A 对健康的影响

目前众多关于双酚 A 对健康影响的研究, 还主要集中在离体细胞实验和动物实验中, 双酚 A 对人群健康的影响还有待更多研究证据的支持。

3.1 双酚 A 对生殖系统的影响

由于双酚 A 拟雌激素样作用, 人们最早认识到的便是其生殖系统毒性。从细胞实验到动物实验再到人群的研究, 关于双酚 A 生殖毒性的研究已开展得十分广泛。

SOHONI 等^[29]进行体外重组酵母细胞系统实验表明, 双酚 A 的雌激素活性为雌二醇活性的 1/10 000, 同时具有强的抗雄激素活性。

CABATON 等^[30]对 CD-1 雌性小鼠从孕 8d 到哺乳 16d 通过皮下放置双酚 A 药泵的方式进行持续暴露, 分组为 0ng/[(kg·bw)/day] (空白对照组)、25 ng/[(kg·bw)/day] 组、250 ng/[(kg·bw)/day] 组以及 25×10^3 ng/[(kg·bw)/day] 组。结果发现围生期双酚 A 持续暴露可使雌性小鼠生育能力下降, 使生育仔鼠数量减少, 且呈现明显剂量依赖关系。

MENDIOLA 等^[31]首次进行了关于人体尿液中双酚 A 浓度与男性生殖功能关系的研究, 结果发现尿液中双酚 A 浓度与精子质量虽无明显相关, 但与游离雄性激素指数 (free androgen index, FAI, 偏回归系数 $\beta=-0.05$, $P \leq 0.05$) 及游离雄性激素指数 (FAI)/黄体生成素 (luteinizing hormone, LH) ($\beta=-0.11$, $P \leq 0.01$) 呈明显负相关, 与性激素结合球蛋白水平 (sex hormone-binding globulin, SHBG, $\beta=0.07$, $P \leq 0.05$) 呈明显正相关。由此可见, 环境中双酚 A 的低剂量暴露可能对反映男性性激素水平的标记物存在轻度影响, 但临床上尚没有证据可以证明其对男性生殖功能可以产生明显的影响。

而 LI 等^[32]研究了 218 名非职业及职业暴露男性尿液双酚 A 浓度与精液质量的关系, 首次得到双酚 A 对精液质量有不良影响的流行病学证据。该项人群研究表明, 尿液双酚 A 浓度与男性精子浓度 ($\beta=-15.6$, $P<0.001$)、精子总数 ($\beta=-42.1$, $P=0.004$)、精子活力 ($\beta=-4.6$, $P<0.001$) 和精子动力 ($\beta=-3.1$, $P<0.001$) 呈明显负相关, 而与精液量 ($\beta=0.1$, $P=0.40$) 及精子形态 ($\beta=0.05$, $P=0.95$) 无明显相关性。

3.2 双酚 A 对胚胎发育的影响

胚胎发育时期通过细胞分裂和分化组建各种组织和器官, 是发育中的稚嫩和敏感时期, 对各种外界刺激的抵抗力、适应力很差。胚胎发育时期的发育是否正常将直接影响到各器官系统的建成。目前不少胚胎培养模型的研究表明, 双酚 A 可能对胚胎的生长发育产生不良影响。

XING 等^[33]采用全胚胎培养模型, 将 9.5 日龄 Crl: CD(SD) 大鼠胚胎置入含不同浓度双酚 A 的无菌 Hank's 溶液中进行

培养, 溶液中双酚 A 浓度分别为 25.6×10^6 、 32.0×10^6 、 40.0×10^6 、 50.0×10^6 、 62.5×10^6 和 78.1×10^6 ng/L。结果发现双酚 A 浓度为 32.0×10^6 ng/L 时开始出现对胚胎发育的抑制作用, 且呈现浓度依赖关系。

谢军等^[34]采用全胚胎培养模型, 对 9.5 日龄大鼠胚胎分别以 10^8 ng/L 双酚 A 染毒 6、16、26、48 h, 结果发现早期暴露 6 h 对体外培养的大鼠胚胎的生长发育无不良影响, 染毒 16 h 即可影响大鼠胚胎的生长发育, 染毒 26 h 和 48 h 对胚胎生长发育和形态分化均有明显的抑制作用。光镜下发现只有染毒 26 h 以上才出现卵黄囊及大鼠胚胎脑组织结构的变化, 表明体外实验条件下, 双酚 A 对器官形成期大鼠胚胎的毒性作用具有明显的时间-效应关系。

3.3 双酚 A 对行为发育的影响

近年来的研究表明, 围生期雌鼠暴露于低剂量双酚 A 并不影响生殖系统小于人体日允许摄入量 50×10^3 ng/(kg·bw), 却可能使子代大鼠的性行为和社会行为发生改变, 并影响行为的性别分化, 这说明发育中的脑是对双酚 A 敏感的器官^[35]。

FUJIMOTO 等^[36]在大鼠产前最后一周, 通过饮水给予约 15×10^6 ng/[(kg·bw)/day] 的双酚 A 暴露。对子代大鼠在青春期 (6~9 周龄) 给予旷场行为观测圆场测试、高架十字迷宫测试、被动回避反应测试及强迫游泳测试, 结果提示产前最后一周对双酚 A 暴露较敏感, 会干扰子代大鼠探索行为的性别分化, 并增加焦虑行为的发生率。

BRAUN 等^[37]首次进行了关于妊娠妇女产前双酚 A 暴露与儿童行为关系的研究。研究人员在美国俄亥俄州辛辛那提采集了 249 位孕妇妊娠 16 周、26 周及临产前的尿液进行双酚 A 检测, 并随访其子女至 2 岁时运用儿童行为评估系统 2 (the second edition of the Behavioral Assessment System for Children, BASC-2) 进行行为评估。将母亲妊娠期尿液双酚 A 浓度与儿童行为评估结果进行线性回归分析发现, 产前双酚 A 暴露可能与儿童 2 岁时外向型行为表现有关, 在女童中表现更为明显。

3.4 双酚 A 对机体的其他影响

近年来研究已证实雌二醇不仅对性生殖系统发挥着重要作用, 它还广泛作用于心血管、骨骼肌肉、免疫及中枢神经等全身各大系统^[38]。一般认为, 环境内分泌干扰物对机体的影响与其拟雌激素样作用有关, 其产生的生物学效应很大程度上与雌激素作用相似^[39]。故有理由认为, 双酚 A 对健康的影响也会是全身的、多系统的。

SAKAZAKI 等^[40]通过研究发现, 双酚 A 浓度在 10^{-6} ~ 10^{-5} mol/L 时可以抑制小鼠淋巴细胞的有丝分裂; 并认为双酚 A 可能通过 B 细胞和 T 细胞上雌激素受体 α (estrogen receptor α , ER α) 介导抑制淋巴细胞有丝分裂, 进而影响机体免疫系统功能。

WENG 等^[8]通过体外细胞实验发现, 将乳腺干细胞暴露于 4 nmol/L 低剂量双酚 A 后, 可观察到对 ER α 核定位可有遗传影响, 以及在初始乳腺上皮细胞之间出现基因表达差异。同时指出双酚 A 的暴露可能增加乳腺癌的患病风险。

LANG 等^[41]对 2003—2004 年美国全国健康和营养调查的数据进行横断面分析, 检测了 1 455 名 18~74 岁美国公民的尿液双酚 A 浓度、尿液肌酐浓度及血液生化指标 (包括肝功能、

血糖代谢、炎症及血脂代谢)。结果发现,高尿双酚 A 浓度与心血管疾病、糖尿病及肝 γ 谷氨酰转转移酶和碱性磷酸酶浓度异常均相关。

4 问题和展望

4.1 双酚 A 对儿童健康的影响

MIELKE 等^[42]建立了一个基于生理学基础的双酚 A 外暴露模拟模型,结果表明在相同外暴露水平下,新生儿由于葡萄糖苷酸化功能尚未发育完全以及尚不能通过硫酸盐化旁路完全代偿,其血液中的双酚 A 浓度预计是成人的 3 倍。VANDENBERG 等^[43]通过综合分析文献指出,许多动物研究提示胚胎期和儿童时期对双酚 A 十分敏感,同时游离双酚 A 的暴露水平也更高。BUSHNIK 等^[44]对 2007—2009 年加拿大健康评估调查数据进行分析也发现,在 5476 名 6~79 岁的加拿大公民中,6~11 岁儿童较其他年龄组尿液肌酸酐校正后双酚 A 浓度的 GM 明显更高。为此,儿童作为易感人群应引起高度关注,进一步研究儿童双酚 A 暴露易感因素及相关社会人口学资料统计显得尤为重要。

4.2 双酚 A 的危险评估

当前,部分管理机构仅仅参照药物动力学模型的研究结果来对双酚 A 进行危险评估。然而,VANDENBERG 等^[43]对 80 多篇关于人体生物监测的研究结果和 2 篇药物动力学的研究结果进行综合比较分析后发现,许多人体生物监测的研究结果与药物动力学模型的研究结果并不相符,而这 2 篇药物动力学模型的研究也存在明显缺陷。因此,仅仅依据药物动力学模型的研究结果来进行双酚 A 的危险评估显然是不合理的。

张晖等^[45]通过实验证明,17 α -乙炔基雌二醇、17 β -雌二醇、双酚 A 和辛基苯酚在低于单个化合物的有效作用浓度下也会产生显著混合物效应。说明现行只对单个化合物进行的环境风险评估可能低估了混合物的环境风险,有待今后进一步完善。

虽然,现在双酚 A 对人体的影响仍存在多方面的争议,但是双酚 A 在日常生活中仍将长期存在,尤其是它与其他内分泌干扰物同时存在时可引起混合效应,故其危害不可低估。环境雌激素的研究,将涉及环境化学、毒理学、卫生学、生理学、生殖学及公共卫生管理学等多学科领域,因此,只有通过多学科的相互融合和共同努力,才可能使双酚 A 带来的健康危害问题得以圆满解决。

参考文献:

- [1] VANDENBERG LN, MAFFINI MV, SONNENSCHN C, et al. Bisphenol-A and the great divide: a review of controversies in the field of endocrine disruption[J]. *Endocr Rev*, 2009, 30(1): 75-95.
- [2] QUEDNOW K, PÜTTMANN W. Endocrine disruptors in freshwater streams of Hesse, Germany: changes in concentration levels in the time span from 2003 to 2005[J]. *Environ Pollut*, 2008, 152(2): 476-483.
- [3] VOUTSA D, HARTMANN P, SCHAFFNER C, et al. Benzotriazoles, alkylphenols and bisphenol A in municipal wastewaters and in the Glatt River, Switzerland[J]. *Environ Sci Pollut Res Int*, 2006, 13(5): 333-341.
- [4] GONG J, RAN Y, CHEN D, et al. Occurrence and environmental risk of endocrine-disrupting chemicals in surface waters of the Pearl River, South China[J]. *Environ Monit Assess*, 2009, 156(1-4): 199-210.
- [5] WANG L, YING G G, ZHAO J L, et al. Assessing estrogenic activity in surface water and sediment of the Liao River system in northeast China using combined chemical and biological tools[J]. *Environ Pollut*, 2011, 159(1): 148-156.
- [6] IGNATIUS C M, FRANCIS E E, EMEKA E N, et al. BPA and environmental estrogen in potable water sources in Enugu municipality, South-East, Nigeria[J]. *Bull Environ Contam Toxicol*, 2010, 85(5): 534-537.
- [7] 汤先伟,金一和,张颖花,等. 沈阳市自来水中的烷基酚类污染物[J]. *环境与健康杂志*, 2005, 22(3): 190-191.
- [8] WENG Y I, HSU P Y, LIYANARACHCHI S, et al. Epigenetic influences of low-dose bisphenol A in primary human breast epithelial cells[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2010, 248(2): 111-121.
- [9] FERRER E, SANTONI E, VITTORI S, et al. Simultaneous determination of bisphenol A, octylphenol, and nonylphenol by pressurised liquid extraction and liquid chromatography-tandem mass spectrometry in powdered milk and infant formulas[J]. *Food Chemistry*, 2011, 126(1): 360-367.
- [10] CUNHA S C, ALMEIDA C, MENDES E, et al. Simultaneous determination of bisphenol A and bisphenol B in beverages and powdered infant formula by dispersive liquid-liquid micro-extraction and heart-cutting multidimensional gas chromatography-mass spectrometry[J]. *Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess*, 2011, 28(4): 513-526.
- [11] LI X, YING G G, SU H C, et al. Simultaneous determination and assessment of 4-nonylphenol, bisphenol A and triclosan in tap water, bottled water and baby bottles[J]. *Environ Int*, 2010, 36(6): 557-562.
- [12] 卫碧文, 廖俊闻, 于文佳. 气相色谱-质谱法分析食品包装材料中双酚 A[J]. *分析实验室*, 2009, 28(1): 107-109.
- [13] JOSKOW R, BARR DB, BARR JR, et al. Exposure to bisphenol A from bis-glycidyl dimethacrylate-based dental sealants[J]. *J Am Dent Assoc*, 2006, 137(3): 353-362.
- [14] FLEISCH A F, SHEFFIELD P E, CHINN C, et al. Bisphenol A and related compounds in dental materials[J]. *Pediatrics*, 2010, 126(4): 760-768.
- [15] 孙春云, 张克荣, 郑波, 等. 市售塑料玩具 7 种环境雌激素含量调查[J]. *中国卫生检验杂志*, 2006, 16(8): 974-979.
- [16] 吴同俊. 双酚 A 职业接触评估[D]. 上海: 复旦大学, 2006.
- [17] KUREBAYASHI H, NAGATSUKA S, NEMOTO H, et al. Disposition of low doses of 14C-bisphenol A in male, female, pregnant, fetal, and neonatal rats[J]. *Arch Toxicol*, 2005, 79(5): 243-252.
- [18] POTTENGER L H, DOMORADZKI J Y, MARKHAM D A, et al. The relative bioavailability and metabolism of bisphenol A in rats is dependent upon the route of administration[J]. *Toxicol Sci*, 2000,

- 54(1): 3-18.
- [19] SNYDER RW, MANESS SC, GAIDO KW, et al. Metabolism and disposition of bisphenol A in female rats[J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2000, 168(3): 225-234.
- [20] SAKAMOTO H, YOKOTA H, KIBE R, et al. Excretion of bisphenol A-glucuronide into the small intestine and deconjugation in the cecum of the rat[J]. Biochim Biophys Acta, 2002, 1573(2): 171-176.
- [21] VÖLKEL W, COLNOT T, CSANÁDY GA, et al. Metabolism and kinetics of bisphenol A in humans at low doses following oral administration[J]. Chem Res Toxicol, 2002, 15(10): 1281-1287.
- [22] Environment Canada and Health Canada. Screening assessment for Phenol, 4, 4'-(1-methylethylidene)bis-(Bisphenol A)[EB/OL]. 2008. http://www.ec.gc.ca/substances/ese/eng/challenge/batch2/batch2_80-05-7_en.pdf.
- [23] TAKEUCHI T, TSUTSUMI O. Serum bisphenol A concentrations showed gender differences, possibly linked to androgen levels[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2002, 291(1): 76-78.
- [24] 汪莉, 何继宝, 李风华, 等. 深圳市人群中双酚 A 含量的血清学调查[J]. 实用预防医学, 2005, 12(2): 241-242.
- [25] CALAFAT AM, YE X, WONG LY, et al. Exposure of the U.S. population to bisphenol A and 4-tertiary-octylphenol: 2003-2004[J]. Environ Health Perspect, 2008, 116(1): 39-44.
- [26] CARWILE JL, LUU HT, BASSETT LS, et al. Polycarbonate bottle use and urinary bisphenol A concentrations[J]. Environ Health Perspect, 2009, 117(9): 1368-1372.
- [27] DEKANT W, VÖLKEL W. Human exposure to bisphenol A by biomonitoring: methods, results and assessment of environmental exposures[J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2008, 228(1): 114-134.
- [28] HE Y, MIAO M, HERRINTON LJ, 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.
- [29] SOHONI P, SUMPTER JP. Several environmental oestrogens are also anti-androgens[J]. J Endocrinol, 1998, 58(3): 327-339.
- [30] CABATON NJ, WADIA PR, RUBIN BS, et al. Perinatal exposure to environmentally relevant levels of bisphenol A decreases fertility and fecundity in CD-1 mice[J]. Environ Health Perspect, 2011, 119(4): 547-552.
- [31] MENDIOLA J, JØRGENSEN N, ANDERSSON AM, et al. Are environmental levels of bisphenol A associated with reproductive function in fertile men?[J]. Environ Health Perspect, 2010, 118(9): 1286-1291.
- [32] LI DK, ZHOU Z, MIAO M, et al. Urine bisphenol-A(BPA) level in relation to semen quality[J]. Fertil Steril, 2011, 95(2): 625-630.
- [33] XING L, XU Y, XIAO Y, et al. Embryotoxic and teratogenic effects of the combination of bisphenol A and genistein on *in vitro* cultured postimplantation rat embryos[J]. Toxicol Sci, 2010, 115(2): 577-588.
- [34] 谢军, 李小玲, 陈宏. 双酚 A 致体外培养大鼠胚胎发育毒性的时间-效应关系研究[J]. 实用预防医学, 2010, 17(8): 1649-1651.
- [35] 张婧, 徐晓虹, 王亚民, 等. 围生期双酚 A 暴露对不同性别子代小鼠行为的影响[J]. 心理学报, 2009, 41(9): 832-841.
- [36] FUJIMOTO T, KUBO K, AOU S. Prenatal exposure to bisphenol A impairs sexual differentiation of exploratory behavior and increases depression-like behavior in rats[J]. Brain Res, 2006, 1068(1): 49-55.
- [37] BRAUN JM, YOLTON K, DIETRICH KN, et al. Prenatal bisphenol A exposure and early childhood behavior[J]. Environ Health Perspect, 2009, 117(12): 1945-1952.
- [38] HELDRING N, PIKE A, ANDERSSON S, et al. Estrogen receptors: how do they signal and what are their targets[J]. Physiol Rev, 2007, 87(3): 905-931.
- [39] 段志文, 马明月, 裴秀丛, 等. 低剂量双酚 A 及邻苯二甲酸二乙基己酯对 PC3 细胞增殖的影响[J]. 沈阳医学院学报, 2009, 11(2): 68-71.
- [40] SAKAZAKI H, UENO H, NAKAMURO K. Estrogen receptor alpha in mouse splenic lymphocytes: possible involvement in immunity[J]. Toxicol Lett, 2002, 133(2-3): 221-229.
- [41] LANG IA, GALLOWAY TS, SCARLETT A, et al. Association of urinary bisphenol A concentration with medical disorders and laboratory abnormalities in adults[J]. JAMA, 2008, 300(11): 1303-1310.
- [42] MIELKE H, GUNDERT-REMY U. Bisphenol A levels in blood depend on age and exposure[J]. Toxicol Lett, 2009, 190(1): 32-40.
- [43] VANDENBERG LN, CHAHOUD I, HEINDEL JJ, et al. Urinary, circulating, and tissue biomonitoring studies indicate widespread exposure to bisphenol A[J]. Environ Health Perspect, 2010, 118(8): 1055-1070.
- [44] BUSHNIK T, HAINES D, LEVALLOIS P, et al. Lead and bisphenol A concentrations in the Canadian population[J]. Health Rep, 2010, 21(3): 7-18.
- [45] 张晖, 孔繁翔, 王世和, 等. 环境雌激素联合作用的分析与预测[J]. 东南大学学报(自然科学版), 2008, 38(3): 488-492.

(收稿日期: 2011-07-06)

(英文编审: 金克峙; 编辑: 丁瑾瑜; 校对: 张晶)