

儿童哮喘与邻苯二甲酸酯暴露关系的研究

陈丽, 赵岩, 李露茜, 张蕴晖

摘要: 在过去 30 年里儿童哮喘的发病率快速增长, 而在同一时期包括邻苯二甲酸酯在内的环境化学物质的污染状况也越来越严重, 这提示, 邻苯二甲酸酯的暴露可能与儿童哮喘的高发有关。本文概述邻苯二甲酸酯的儿童内暴露状况与儿童哮喘发病情况之间的关系。其中, 邻苯二甲酸酯儿童暴露与过敏性疾病的流行病学研究, 为儿童哮喘的环境归因研究提供了一定的线索和研究方向; 相关的动物实验和体外细胞实验, 为探索邻苯二甲酸酯暴露所致包括过敏性哮喘在内的健康损害及可能的机制提供了一定的科学依据。虽然目前的研究显示, 邻苯二甲酸酯暴露在哮喘发作过程中起到了佐剂的作用, 但对于研究结果存在不一致性未得到明确结论。因此, 在未来的研究中仍需要继续探索邻苯二甲酸酯对儿童罹患哮喘的影响, 并进一步分析其可能的作用机制。

关键词: 邻苯二甲酸酯; 儿童哮喘; 流行病学研究; 动物实验; 体外研究

Associations between Childhood Asthma and Phthalate Exposure CHEN Li, ZHAO Yan, LI Lu-xi, ZHANG Yun-hui (School of Public Health/Key Laboratory of Public Health Safety of Ministry of Education, Fudan University, Shanghai 200032, China). Address correspondence to ZHANG Yun-hui, E-mail: yhzhang@shmu.edu.cn • The authors declare they have no actual or potential competing financial interests.

Abstract: In the last three decades, the incidence rate of childhood asthma has risen dramatically, and a great deal of data shows an increasing amount of environmental pollutants including phthalates, suggesting that phthalate exposure is probably associated with asthma attack in children. This review focused on the correlation between pediatric phthalate exposure and childhood asthma. Epidemiologic studies, animal experiments and *in vitro* studies on phthalates and allergic asthma were discussed. Despite that a majority of studies supported the adjuvant effects of phthalates on asthma, it is unclear if phthalate exposure could be the underlying reason of the rising prevalence of asthma in children. Therefore, more efforts should be made to investigate the impact of phthalates on childhood asthma and explore the possible related mechanisms in further studies.

Key Words: phthalate; childhood asthma; epidemiologic study; animal experiment; *in vitro* study

儿童哮喘是近年来十分引人关注的全球公共健康问题, 也是儿童患病率较高的一种慢性疾病。根据世界卫生组织 (World Health Organization, WHO) 2000 年 1 月发布的信息表明, 美国、英国、澳大利亚、新西兰等发达国家近 12 个月内儿童哮喘患病率均在 10% 至 30% 之间^[1]。中国大陆儿童哮喘的患病情况也十分不容乐观。全国儿童哮喘防治协作组 2000 年对中国大陆 31 个省份 43 个城市儿童哮喘发病率的调查报告显示, 0~15 岁儿童哮喘的平均患病率为 1.97%, 其中重庆和上海儿童的患病率最高, 已分别达到 4.63% 和 4.52%^[2]; 2009 年北京市儿童哮喘的患病率为 2.88%^[3]; 2010 年, 长春城区 6~12 岁儿童哮喘患病率为 3.05%^[4]。

儿童哮喘不仅有较高的患病率, 其急剧上升的发病率也越来越引起各界的重视。据美国国家健康统计中心 (National

Center for Health Statistics, NCHS) 的报告, 在过去的 25 年里, 美国 4 岁以下儿童哮喘的发病率增长了 160%, 5~14 岁儿童增长了 74%^[5-6]。我国大陆 0~14 岁儿童哮喘的发病率上升速度非常快, 其中上海已成为全国之最, 6~14 岁学龄期儿童哮喘的患病率在 6 年间 (2002—2008 年) 上升了 77%^[7]。儿童期是哮喘发作的敏感阶段, 因此重视儿童哮喘的防治意义重大。

儿童哮喘是一种由多种细胞特别是 T 淋巴细胞、肥大细胞、嗜酸性粒细胞、气道上皮细胞和 IgE、IgG1 等多种炎性因子共同参与的慢性气道炎症, 是以气道重塑, 炎性浸润和气道高反应性为特征的疾病^[8-9]。从免疫学角度来说, 是因机体接触过敏源而引发的 I 型超敏反应, 也叫变态反应或速发型超敏反应。值得注意的是, 机体在接触过敏源的同时如接触一些佐剂因子可增强哮喘发作的强度, 而最常见的佐剂因子为包括邻苯二甲酸酯 (phthalates) 在内的环境化学物以及环境微生物^[10]。

儿童哮喘的发病率急剧上升, 已不能单用基因的变化来解释, 因此, 哮喘的环境归因研究已成为当今的研究热点。近期的流行病学证据表明, 邻苯二甲酸酯的儿童高暴露可能是儿童哮喘发病率增高的原因之一。本文就邻苯二甲酸酯的暴露与儿童哮喘关联的流行病学研究和可能机制做一综述报道。

[基金项目] 上海市卫生局局级项目; 国家自然科学基金项目 (编号: 81072263)

[作者简介] 陈丽 (1987—), 女, 硕士研究生; 研究方向: 儿童环境卫生学; E-mail: 10211020015@fudan.edu.cn

[通信作者] 张蕴晖副教授, E-mail: yhzhang@shmu.edu.cn

[作者单位] 复旦大学公共卫生学院, 公共卫生安全教育部重点实验室, 上海 200032

1 流行病学研究

流行病学研究提示,邻苯二甲酸酯的日常暴露可能是当今儿童哮喘高发病率的环境危险因素之一(表1)。自1991年 JAAKKOLA 等^[11]发现室内塑料墙体材料的使用与儿童呼吸系统疾病的发生存在正相关关系以来,相继出现了一些针对邻苯二甲酸酯暴露和儿童哮喘发病之间关系的科学研究。研究发现,室内塑料装修材料及聚氯乙烯(polyvinyl chloride, PVC)地板的使用可对儿童呼吸系统产生危害,并与儿童哮

喘的发生存在正相关关系^[12-14]。2004年及2008年的两项研究表明,屋尘(house dust)的邻苯二甲酸二(2-乙基己基)酯[di-(2-ethylhexyl)phthalate, DEHP]暴露水平与儿童哮喘及儿童喘息症状的发生存在正相关关系^[15-16]。HSU 等^[17]发现,屋尘中邻苯二甲酸丁基苄基酯(butylbenzyl phthalate, BBP)的暴露与儿童哮喘的发生有关,且尿液中的邻苯二甲酸二丁酯(dibutyl phthalate, DBP)及其代谢物暴露是邻苯二甲酸酯影响儿童哮喘发作的标志物。

表1 邻苯二甲酸酯及PVC材料暴露与儿童过敏性疾病(含过敏性哮喘)的流行病学研究

时间(年)	设计类型	研究人群	暴露物质或标志物	研究结果	作者
1991	现况调查	2568例1~7岁的儿童	室内塑料墙体材料	室内塑料墙体材料的暴露可危害儿童呼吸系统[喘息: $OR=3.42$, 95% $CI=(1.13, 10.36)$; 咳嗽: $OR=2.41$, 95% $CI=(1.04, 5.63)$; 粘液: $OR=2.76$, 95% $CI=(1.03, 7.41)$]	JAAKKOLA 等 ^[11]
1992—1993	配对病例-对照研究	病例组: 251例支气管阻塞的患儿; 对照组: 251例根据出生日期配对的正常儿童	PVC地板; 家纺墙体材料	PVC地板的使用可能和儿童的支气管阻塞有关[$OR=1.89$; 95% $CI=(1.14, 3.14)$]; 家纺墙体材料的使用可能和儿童的支气管阻塞有关[$OR=1.58$, 95% $CI=(0.98, 2.54)$]	JAAKKOLA 等 ^[12]
1996—1997	现况调查	5951例8~12岁儿童	新油毡地板、合成地毯	新油毡地板的使用与儿童哮喘[$OR=1.13$, 95% $CI=(0.44, 2.04)$]、喘息[$OR=1.36$, 95% $CI=(1.00, 1.86)$]及过敏[$OR=1.31$, 95% $CI=(1.05, 1.65)$]的发生有关; 新合成地毯的使用与儿童哮喘[$OR=1.84$, 95% $CI=(0.73, 4.65)$]、喘息[$OR=1.70$, 95% $CI=(1.21, 2.40)$]及过敏[$OR=1.39$, 95% $CI=(1.07, 1.80)$]的发生有关	JAAKKOLA 等 ^[13]
2000	队列研究	4779例1~3岁儿童	卧室内的PVC地板	卧室内PVC地板的使用是导致儿童哮喘发生的危险因素[$OR=1.52$, 95% $CI=(0.99, 2.35)$]	LARSSON 等 ^[14]
2001—2002	巢式病例-对照研究	病例组: 198例存在持续过敏症状的3~8岁儿童; 对照组: 202例无持续过敏症状的3~8岁儿童	屋尘中的邻苯二甲酸酯	屋尘内BBP的暴露与儿童鼻炎($P=0.001$)和湿疹($P=0.001$)的发生正相关; DEHP的暴露与儿童哮喘的发生存在正相关关系($P=0.022$)	BORNEHAG 等 ^[15]
2004	问卷调查; 巢式病例-对照研究	病例组: 在过去12个月里患有喘息, 过敏性鼻炎及湿疹的102例2~7岁患儿; 对照组: 82例未患有上述疾病的儿童	屋尘中的邻苯二甲酸酯	屋尘内DEHP的暴露与学龄前儿童的喘息发作有关($P=0.035$)	KOLARIK 等 ^[16]
2005—2006	现况调查	101例3~9岁儿童	屋尘及尿液中的邻苯二甲酸酯	屋尘内BBP的暴露与儿童哮喘发作正相关($P=0.01$); 尿液中的DBP及其代谢物是邻苯二甲酸酯暴露影响儿童哮喘发作的标志物[$OR=1.16$, 95% $CI=(1.01, 1.32)$]	HSU 等 ^[17]

2 动物实验研究

邻苯二甲酸酯对哮喘发作主要起着佐剂作用,但也有研究表明,其存在免疫抑制作用,或对哮喘发作不造成任何明显影响,这些结果的差异很大程度上取决于所研究邻苯二甲酸酯类化合物的种类、染毒剂量和染毒方式(表2)。皮下注射DEHP、DBP、邻苯二甲酸二异壬酯(di-isooctyl phthalate, DINP)、邻苯二甲酸二异癸酯(di-isodecyl phthalate, DIDP)、邻苯二甲酸二正辛酯(di-n-octyl phthalate, DNOP)和邻苯二甲酸单-2-乙基己酯(mono-2-ethylhexyl phthalate, MEHP)、邻苯二甲酸单异壬基酯(mono-isooctyl phthalate, MiNP)、邻苯二甲酸单(正)辛基酯(mono-n-octyl phthalate, MOP)均发现对哮喘发作存在免疫佐剂的作用; MEHP、MiNP、MOP皮下注射剂量为5 mg/kg时也可表现出免疫抑制作用^[18-20]; 而BBP皮下注射则不表现明显的免疫调节效应^[21]。腹腔注射也是比较常用的邻苯二甲酸酯动物染毒方式, DEHP染毒剂量为5 mg/kg时表现出佐剂效应; 当剂量达到250 mg/kg,可发现实验动物的肺组织存在明显的损伤^[22-23]。

为模拟人类的暴露途径,研究者们探索了皮肤接触、呼吸道吸入、经口摄入邻苯二甲酸酯等对哮喘发作的影响。局部皮肤接触一定量的DEHP、DINP、BBP和邻苯二甲酸二异己酯

(diisohexyl phthalate, DIHP)均无明显的免疫调节作用^[24-25],但当暴露于化学纯的BBP时,即可表现出哮喘佐剂的作用^[26]。BALB/c小鼠肺部吸入较高浓度的DEHP和MEHP,可对哮喘发作产生佐剂作用^[27-29]。经口染毒高剂量的DEHP也可增加哮喘发作的强度^[30-31]。

综合上述结果,可见邻苯二甲酸酯在哮喘发作过程中起着一定的免疫调节作用。邻苯二甲酸酯暴露种类、接触剂量、染毒方式的差异可导致不同的免疫调节效果。邻苯二甲酸酯高剂量暴露可能产生免疫抑制的作用,而相对较低剂量的染毒则产生佐剂效应。通常,长链邻苯二甲酸酯(如DEHP、DINP等)可表现出免疫调节作用,而短链邻苯二甲酸酯(如BBP染毒)则不能调节哮喘发作的强度,原因在于不同的邻苯二甲酸酯类化合物可能是通过不同的信号通路发挥效应^[21]。

虽然邻苯二甲酸酯类的皮下和腹腔注射可影响实验动物哮喘发作的强度,但是这两种途径并不能反映人类的实际暴露情况;如实验动物通过和人类相同的途径暴露于邻苯二甲酸酯,则只能在较高的染毒剂量下才可出现阳性结果,而这一剂量往往远超过人类实际暴露剂量的数百甚至数千倍。从动物实验的研究结果看,单一邻苯二甲酸酯的环境暴露可能并非人类哮喘高发病的环境危险因素,但混合暴露对哮喘发作的影响尚待进一步评估。

表 2 邻苯二甲酸酯类暴露与过敏性哮喘的动物实验研究

实验动物	邻苯二甲酸酯类化合物及染毒方式	抗原及接触方式	结论	作者
BALB/c 小鼠	DEHP; 皮下注射	卵清白蛋白(ovalbumin, OVA); 皮下注射	佐剂作用(5 mg/kg 和 10mg/kg)	LARSEN 等 ^[18]
BALB/c 小鼠	MOP、MEHP、MiNP、邻苯二甲酸单(正) 丁酯(mono-n-butyl phthalate, MBP)、邻苯二甲酸单异癸基酯(mono-isodecyl phthalate, MiDP); 皮下注射	OVA; 皮下注射	佐剂作用(MEHP、MOP、MiNP: 50~50 μg/kg); 免疫抑制作用(MEHP、MOP、MiNP: 5 mg/kg)	LARSEN 等 ^[19]
BALB/c 小鼠	DBP、DINP、DIDP、DNOP; 皮下注射	OVA; 皮下注射	佐剂作用(0.05~5 mg/kg)	LARSEN 等 ^[20]
BALB/c 小鼠	BBP; 皮下注射	OVA; 皮下注射	未观察到明显的佐剂作用或免疫抑制作用	LARSEN 等 ^[21]
PPARα 缺陷型 129/Sv 小鼠	DEHP; 腹腔注射	OVA; 腹腔注射	佐剂作用(5 mg/kg)	LARSEN 等 ^[22]
昆明纯系小鼠	DEHP; 腹腔注射	无	对肺组织有损伤作用(250 mg/kg)	王黎明 ^[23]
B6C3F1 小鼠	DEHP、DINP、DIHP、BBP; 耳部皮肤染毒	无	未观察到任何效应(25%, 50%, 100%)	BUTALA 等 ^[24]
BALB/c 小鼠	DEHP; 颈背皮肤染毒	OVA; 皮下注射	未观察到明显的佐剂作用或免疫抑制作用	DEARMAN 等 ^[25]
BALB/c 小鼠	BBP; 颈部皮肤染毒	OVA; 皮下注射	佐剂作用(化学纯, 50 μL)	DEARMAN 等 ^[26]
BALB/c 小鼠	MEHP; 吸入染毒	无	未观察到气道刺激症状但存在肺刺激反应(>0.3 mg/m ³); BALF 中巨噬细胞显著增多(30 mg/m ³)	LARSEN 等 ^[27]
BALB/cJ 小鼠	MEHP; 吸入染毒	OVA; 呼吸道吸入	佐剂作用(0.4 mg/m ³)	HANSEN 等 ^[28]
BALB/c 小鼠	DEHP; 吸入染毒	OVA; 呼吸道吸入	佐剂作用(13 mg/m ³)	LARSEN 等 ^[29]
BALB/c 小鼠	DEHP; 灌胃染毒	OVA; 皮下注射	佐剂作用(30~3 000 μg/kg)	GUO 等 ^[30]
Wistar 大鼠	DEHP; 灌胃染毒	OVA; 皮下注射	佐剂作用(0.7~70 mg/kg)	杨光涛等 ^[31]

3 毒理学机制研究-体外实验

邻苯二甲酸酯类化合物对于哮喘的佐剂或抑制作用的机制研究多限于体外研究(表 3)。研究证实, 邻苯二甲酸酯类可影响细胞(特别是免疫细胞) 的增殖、分化和细胞因子的分泌。包括 DEHP、DINP、MEHP、MiNP、DBP 等在内的多种邻苯二甲酸酯类染毒均可增强抗原介导的免疫活化作用, 主要表现为促进肥大细胞的脱粒作用、T 淋巴细胞白介素-4(interleukin-4, IL-4) 和胸腺基质淋巴细胞生成素(thymic stromal lymphopoietin, TSLP) 蛋白的表达、外周血单核细胞 IL-4 的分泌和嗜碱性粒细胞组胺的释放^[32-37]。同时, HONG 及 OHNISHI 等^[38-39]发现, DEHP、MEHP、BBP、DBP 等具有抑制脂多糖(lipopolysaccharide, LPS) 所介导巨噬细胞活化的作用。

体外研究结果不仅再次验证了流行病学及动物实验研究所发现的邻苯二甲酸酯类免疫促进/免疫抑制的作用, 同时首次发现邻苯二甲酸酯类可作为免疫源直接刺激或抑制免疫细

胞的活化。刺激免疫细胞的活化作用表现在 DEHP 和 MEHP 的暴露诱导了中性粒细胞、BMDC、脾淋巴细胞、肥大细胞等的分化和各细胞因子的分泌^[40-44]; 而 DEHP 及 MEHP 也可抑制巨噬细胞和白细胞的吞噬作用, 诱导 B 细胞的凋亡, 显示出邻苯二甲酸酯类对免疫细胞的直接抑制作用^[45-49]。另外, JEPSON 等^[50]发现邻苯二甲酸酯的免疫刺激或抑制作用很大程度上取决于其暴露剂量的高低, 研究结果显示, 邻苯二甲酸酯低剂量染毒可促进人肺上皮细胞 IL-6、IL-8 的表达, 而高剂量暴露则抑制 IL-6、IL-8 的表达。

关于邻苯二甲酸酯类对哮喘影响的作用机制研究, 虽然大量体外证据支持免疫刺激/活化作用, 但无不同邻苯二甲酸酯类及不同剂量与不同作用的比较, 缺乏一致性的结论, 特别是儿童哮喘的发病呈进程性, 很难用单一体外测试系统来解释包括邻苯二甲酸酯在内的环境化学物的作用, 在未来的研究中可以采用体内、外测试结合的方案来深入探讨其作用机制。

表 3 邻苯二甲酸酯类影响哮喘发作的体外细胞实验

细胞来源	细胞	邻苯二甲酸酯类	抗原	结论(作用剂量)	作者
大鼠	RBL-2H3 肥大细胞	DBP、DEHP、邻苯二甲酸二异丁酯(diisobutyl phthalate, DIBP)	抗-二硝基苯(dinitrophenyl, DNP)IgE	可增强抗原介导的的致脱粒作用(50~500 μmol/L)	NAKAMURA 等 ^[32]
小鼠	T 细胞	DEHP、DINP	钥孔虫咸血蓝蛋白(keyhole limpet hemocyanin, KLH)	可增强 KLH 诱导的 IL-4 的表达(1~10 μmol/L)	LEE 等 ^[33]
小鼠	T 细胞	DBP	异硫氰酸荧光素(fluorescein isothiocyanate, FITC)	增强抗原介导的 TSLP 蛋白的表达	SHIGENO 等 ^[34]
小鼠	原代 T 淋巴细胞	DEHP	KLH+ 氢氧化铝	促进 T 细胞的分化及 IL-4 的表达(50~100 μmol/L)	OH 等 ^[35]
人	THP-1 单核细胞; 外周血单核细胞	邻苯二甲酸单丁酯(Monobutyl phthalate, MBP)、MEHP、MOP、MiNP、MiDP、邻苯二甲酸单苄酯(mono-n-benzyl phthalate, MBEP)	LPS	MBUP 可增强外周血单核细胞 LPS 诱导的 IL-4 的表达(2~20 μg/mL)	GLUE 等 ^[36]
人	原代嗜碱性粒细胞	MBP、DBP、MOP、邻苯二甲酸二辛酯(dioctyl phthalate, DOP)、MEHP、DEHP、MiNP、DINP、DIDP	猫毛提取物; 抗-IgE 抗体	增强 IgE 介导的组胺释放(0.2~20 μg/mL)	GLUE 等 ^[37]
小鼠	巨噬细胞	BBP	LPS	抑制 LPS 诱导的 TNF-α 的表达(10 μg/mL)	HONG 等 ^[38]

续表 3

细胞来源	细胞	邻苯二甲酸酯类	抗原	结论(作用剂量)	作者
小鼠	巨噬细胞	BBP、DBP、DOP 邻苯二甲酸二环己酯(dicyc-hexyl phthalate, DCHP)、邻苯二甲酸二乙酯(diethyl phthalate, DEP)、邻苯二甲酸二庚酯(diheptyl phthalate, DHP)、邻苯二甲酸双戊酯(dipentyl phthalate, DPP)、邻苯二甲酸二丙酯(dipropyl phthalate, DPrP)	LPS	抑制 LPS 介导的巨噬细胞 的激活(100 μmol/L)	OHNISHI 等 ^[39]
大鼠, 人	中性粒细胞	DEHP	无	可增强 CD11b 的表达(1~ 3 mg/L)	GOURLAY 等 ^[40]
小鼠	BMDc; 脾 淋巴细胞	DEHP	无	增强 BMDc 的分化; 增强 脾淋巴细胞 TCR、CD3 和 IL-4 的表达及细胞增殖的 能力(10~100 μmol/L)	KOIKE 等 ^[41]
人	肥大细胞	DEHP	无	诱导 IL-4 和 TNF-α 的表达 (100 μmol/L)	LEE 等 ^[42]
人	脐静脉内皮 细胞	DEHP	无	诱 导 IL-6、IL-8 和 ICAM-1 的表达(25 μmol/L)	WANG 等 ^[43]
小鼠	巨噬细胞	MEHP	无	诱导 TNF-α 的表达和巨噬 细胞的分化(0.3~1 μmol/L)	BØLLING 等 ^[44]
小鼠	骨髓 B 细胞	MEHP	无	诱导 B 细胞凋亡	SCHLEZINGER 等 ^[45]
小鼠	骨髓 B 细胞	MEHP	无	诱导 B 细胞凋亡(150 μmol/L)	BISSONNETTE 等 ^[46]
兔	巨噬细胞	DEHP	无	抑制巨噬细胞对金黄色葡 萄球菌的杀伤作用(0.95~ 2 mg/100 mL)	SHERTZER 等 ^[47]
人	原代中性粒 细胞; 单核 细胞	MEHP	无	在 pH 为 5.4 时, MEHP 抑制 白细胞的吞噬作用	FISCHER 等 ^[48]
小鼠	B 细胞	MEHP	无	抑制细胞增殖, 诱导细胞 凋亡(10~150 μmol/L)	SCHLEZINGER 等 ^[49]
人	A549 肺上 皮细胞	MBP、MOP、MEHP、MiNP	无	低剂量促进 IL-6、IL-8 的表 达(15.6~1 000 μg/mL); 高 剂量抑制 IL-6、IL-8 的表达 (1 000~2 000 μg/mL)	JEPSEN 等 ^[50]

4 结语

随着邻苯二甲酸酯类增塑剂需求量的逐渐增加, 其对儿童健康的影响已越来越受关注。流行病学研究显示, 邻苯二甲酸酯类的日常暴露可能与儿童哮喘病的高发存在正相关关系; 而相关动物实验和体外实验虽然缺乏一致性的结论, 但多数研究均认为邻苯二甲酸酯类在儿童哮喘的发作过程中起着免疫佐剂的作用, 并且不同的暴露方式、暴露剂量及暴露物质均可导致不同的健康效应。这些研究结果的出现为解释邻苯二甲酸酯类如何影响儿童哮喘发作提供了一定的科学依据。

然而, 目前的研究仍存在一些不足。大量的人群流行病学研究均聚焦于邻苯二甲酸酯类暴露所致健康危害, 而邻苯二甲酸酯类对儿童哮喘的作用机制仍少有涉及, 未能从根本上解决儿童哮喘的环境归因问题; 其次, 现有的研究模式仍为单暴露、单效应的方式, 而环境污染物的现实暴露多为混合暴露, 故将实验研究结果外推到实际暴露人群仍有许多不确定因素。因此, 在未来的科学研究中, 应试着将研究重点倾向于探索邻苯二甲酸酯类暴露如何影响儿童哮喘的发作及可能的作用机制, 并设计出合理的混合暴露模型以模拟人群对环境污染物的真实暴露状况, 以期更好地将动物实验及体外实验的研究结果外推到人, 为切实降低儿童哮喘的疾病负担及邻苯二甲酸酯类的替代和污染控制提供理论基础和科学依据。

·作者声明本文无实际或潜在的利益冲突。

参考文献:

- [1] 世界卫生组织. Bronchial asthma, fact sheet No 206[EB/OL]. (2000-01-25). [2012-11-20]. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs206/en>.
- [2] 全国儿童哮喘防治协作组. 中国城区儿童哮喘患病率调查[J]. 中华儿科杂志, 2003, 41(2): 123-127.
- [3] 向莉, 申昆玲, 王建生, 等. 北京 0~14 岁社区儿童哮喘患病率及相关症状分析[J]. 中国公共卫生, 2011, 27(6): 673-675.
- [4] 谢贵会. 长春市城区 6~12 岁儿童哮喘流行病学分析[D]. 长春: 吉林大学, 2011.
- [5] JAAKKOLA JJ, KNIGHT TL. The role of exposure to phthalates from polyvinyl chloride products in the development of asthma and allergies: a systematic review and meta-analysis[J]. Environ Health Perspect, 2008, 116(7): 845-853.
- [6] CUNNINGHAM J, O'CONNOR GT, DOCKERY DW, et al. Environmental tobacco smoke, wheezing, and asthma in children in 24 communities[J]. Am J Respir Crit Care Med, 1996, 153(1): 218-224.
- [7] 李红, 徐东群. 室内空气污染物对儿童哮喘影响的研究进展[J]. 卫生研究, 2009, 38(2): 247-250.
- [8] BEASLEY R, CRANE J, LAI CKW, et al. Prevalence and etiology of asthma[J]. J Allergy Clin Immunol, 2000, 105(2 Pt 2): S466-472.
- [9] MEDOFF BD, THOMAS SY, LUSTER AD. T cell trafficking in allergic asthma: the ins and outs[J]. Annu Rev Immunol, 2008, 26:

- 205-232.
- [10] GALLI SJ, TSAI M, PILIPONSKY AM. The development of allergic inflammation[J]. *Nature*, 2008, 454(7203): 445-454.
- [11] JAAKKOLA JJ, VERKASALO PK, JAAKKOLAN. Plastic wall materials in the home and respiratory health in young children[J]. *Am J Public Health*, 2000, 90(5): 797-799.
- [12] JAAKKOLA JJ, OIE L, NAFSTAD P, et al. Interior surface materials in the home and the development of bronchial obstruction in young children in Oslo, Norway[J]. *Am J Public Health*, 1999, 89(2): 188-192.
- [13] JAAKKOLA JJ, PARISE H, KISLITSIN V, et al. Asthma, wheezing, and allergies in Russian school children in relation to new surface materials in the home[J]. *Am J Public Health*, 2004, 94(4): 560-562.
- [14] LARSSON M, HÄGERHED-ENGMAN L, KOLARIK B, et al. PVC-as flooring material-and its association with incident asthma in a Swedish child cohort study[J]. *Indoor Air*, 2010, 20(6): 494-501.
- [15] BORNEHAG CG, SUNDELL J, WESCHLER CJ, et al. The association between asthma and allergic symptoms in children and phthalates in house dust: a nested case-control study[J]. *Environ Health Perspect*, 2004, 112(14): 1393-1397.
- [16] KOLARIK B, NAYDENOV K, LARSSON M, et al. The association between phthalates in dust and allergic diseases among Bulgarian children[J]. *Environ Health Perspect*, 2008, 116(1): 98-103.
- [17] HSU NY, LEE CC, WANG JY, et al. Predicted risk of childhood allergy, asthma, and reported symptoms using measured phthalate exposure in dust and urine[J]. *Indoor Air*, 2012, 22(3): 186-199.
- [18] LARSEN ST, LUND RM, NIELSEN GD, et al. Di-(2-ethylhexyl) phthalate possesses an adjuvant effect in a subcutaneous injection model with BALB/c mice[J]. *Toxicol Lett*, 2001, 125(1-3): 11-18.
- [19] LARSEN ST, HANSEN JS, THYGESEN P, et al. Adjuvant and immuno-suppressive effect of six monophthalates in a subcutaneous injection model with BALB/c mice[J]. *Toxicology*, 2001, 169(1): 37-51.
- [20] LARSEN ST, LUND RM, NIELSEN GD, et al. Adjuvant effect of di-n-butyl-, di-n-octyl-, di-iso-nonyl- and di-iso-decyl phthalate in a subcutaneous injection model using BALB/c mice[J]. *Pharmacol Toxicol*, 2002, 91(5): 264-272.
- [21] LARSEN ST, LUND RM, THYGESEN P, et al. Investigation of the adjuvant and immuno-suppressive effects of benzyl butyl phthalate, phthalic acid and benzyl alcohol in a murine injection model[J]. *Food Chem Toxicol*, 2003, 41(3): 439-446.
- [22] LARSEN ST, NIELSEN GD. The adjuvant effect of di-(2-ethylhexyl) phthalate is mediated through a PPARalpha-independent mechanism [J]. *Toxicol Lett*, 2007, 170(3): 223-228.
- [23] 王黎明. 邻苯二甲酸二乙基己酯对小鼠遗传毒性和免疫毒性的研究[D]. 武汉: 华中师范大学, 2008.
- [24] BUTALA JH, DAVID RM, GANS G, et al. Phthalate treatment does not influence levels of IgE or Th2 cytokines in B6C3F1 mice[J]. *Toxicology*, 2004, 201(1-3): 77-85.
- [25] DEARMAN RJ, BERESFORD L, BAILEY L, et al. Di-(2-ethylhexyl) phthalate is without adjuvant effect in mice on ovalbumin[J]. *Toxicology*, 2008, 244(2-3): 231-241.
- [26] DEARMAN RJ, BETTS CJ, BERESFORD L, et al. Butyl benzyl phthalate: effects on immune responses to ovalbumin in mice[J]. *J Appl Toxicol*, 2009, 29(2): 118-125.
- [27] LARSEN ST, HANSEN JS, HAMMER M, et al. Effects of mono-2-ethylhexyl phthalate on the respiratory tract in BALB/c mice[J]. *Hum Exp Toxicol*, 2004, 23(11): 537-545.
- [28] HANSEN JS, LARSEN ST, POULSEN LK, et al. Adjuvant effects of inhaled mono-2-ethylhexyl phthalate in BALB/c mice[J]. *Toxicology*, 2007, 232(1-2): 79-88.
- [29] LARSEN ST, HANSEN JS, HANSEN EW, et al. Airway inflammation and adjuvant effect after repeated airborne exposures to di-(2-ethylhexyl) phthalate and ovalbumin in BALB/c mice[J]. *Toxicology*, 2007, 235(1-2): 119-129.
- [30] GUO J, HAN B, QIN L, et al. Pulmonary toxicity and adjuvant effect of di-(2-ethylhexyl) phthalate in ovalbumin-immunized BALB/c mice [J]. *Plos One*, 2012, 7(6): 1-9.
- [31] 杨光涛, 徐东群, 毛彩霞, 等. DEHP对哮喘模型大鼠气道高反应性和肺嗜酸性粒细胞浸润的影响[J]. *环境科学学报*, 2008, 28(5): 995-1000.
- [32] NAKAMURA R, TESHIMA R, SAWADA J. Effect of dialkyl phthalates on the degranulation and Ca²⁺ response of RBL-2H3 mast cells[J]. *Immunol Lett*, 2002, 80(2): 119-124.
- [33] LEE MH, PARK J, CHUNG SW, et al. Enhancement of interleukin-4 production in activated CD⁴⁺ T cells by diphtalate plasticizers via increased NF-AT binding activity[J]. *Int Arch Allergy Immunol*, 2004, 134(3): 213-222.
- [34] SHIGENO T, KATAKUSE M, FUJITA T, et al. Phthalate ester-induced thymic stromal lymphopoietin mediates allergic dermatitis in mice[J]. *Immunology*, 2009, 128(1 Suppl): e849-857.
- [35] OH PS, LIM KT. Suppressive effect of CTB glycoprotein(75 kDa) on IL-4 expression in primary-cultured lymphocytes treated with di-(2-ethylhexyl) phthalate[J]. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 2009, 380(2): 115-124.
- [36] GLUE C, MILLNER A, BODTGER U, et al. *In vitro* effects of monophthalates on cytokine expression in the monocytic cell line THP-1 and in peripheral blood mononuclear cells from allergic and non-allergic donors[J]. *Toxicol In Vitro*, 2002, 16(6): 657-662.
- [37] GLUE C, PLATZER MH, LARSEN ST, et al. Phthalates potentiate the response of allergic effector cells[J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2005, 96(2): 140-142.
- [38] HONG CC, SHIMOMURA-SHIMIZU M, MUROI M, et al. Effect of endocrine disrupting chemicals on lipopolysaccharide-induced tumor necrosis factor-alpha and nitric oxide production by mouse macrophages [J]. *Biol Pharm Bull*, 2004, 27(7): 1136-1139.
- [39] OHNISHI T, YOSHIDA T, IGARASHI A, et al. Effects of possible

- endocrine disruptors on MyD88-independent TLR4 signaling [J]. FEMS Immunol Med Microbiol, 2008, 52(2): 293-295.
- [40] GOURLAY T, SAMARTZIS I, STEFANOUD, et al. Inflammatory response of rat and human neutrophils exposed to di-(2-ethyl-hexyl)-phthalate-plasticized polyvinyl chloride [J]. Artif Organs, 2003, 27(3): 256-260.
- [41] KOIKE E, INOUE K, YANAGISAWA R, et al. Di-(2-ethylhexyl) phthalate affects immune cells from atopic prone mice *in vitro* [J]. Toxicology, 2009, 259(1-2): 54-60.
- [42] LEE J, OH PS, LIM KT. Allergy-Related cytokines (IL-4 and TNF- α) are induced by di-(2-ethylhexyl) phthalate and attenuated by plant-originated glycoprotein (75 kDa) in HMC-1 Cells [J]. Environ Toxicol, 2011, 26(4): 364-372.
- [43] WANG J, LIAO Y, FAN J, et al. Apigenin inhibits the expression of IL-6, IL-8, and ICAM-1 in DEHP-stimulated human umbilical vein endothelial cells and *in vivo* [J]. Inflammation, 2012, 35(4): 1466-1476.
- [44] BØLLING A K, OVREVIK J, SAMUELSEN JT, et al. Mono-2-ethylhexylphthalate (MEHP) induces TNF- α release and macrophage differentiation through different signalling pathways in RAW264.7 cells [J]. Toxicol Lett, 2012, 209(1): 43-50.
- [45] SCHLEZINGER JJ, EMBERLEY JK, BISSONNETTE SL, et al. An L-tyrosine derivative and PPAR gamma agonist, GW7845, activates a multifaceted caspase cascade in bone marrow B cells [J]. Toxicol Sci, 2007, 98(1): 125-136.
- [46] BISSONNETTE SL, TEAGUE JE, SHERR DH, et al. An endogenous prostaglandin enhances environmental phthalate-induced apoptosis in bone marrow B cells: activation of distinct but overlapping pathways [J]. J Immunol, 2008, 181(3): 1728-1736.
- [47] SHERTZER HG, BALLY MB, OPHEIM DJ. Inhibition of alveolar macrophage killing by di-(2-ethylhexyl) phthalate [J]. Arch Environ Contam Toxicol, 1985, 14(5): 605-608.
- [48] FISCHER FP, MACHLEIDT C, RETTENMEIER A W, et al. Plasticizers and inhibition of leukocyte function *in vitro* [J]. Perit Dial Int, 1998, 18(6): 620-625.
- [49] SCHLEZINGER JJ, HOWARD GJ, HURST CH, et al. Environmental and endogenous peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonists induce bone marrow B cell growth arrest and apoptosis: interactions between mono-(2-ethylhexyl) phthalate, 9-cis-retinoic acid, and 15-deoxy-Delta12, 14-prostaglandin J2 [J]. J Immunol, 2004, 173(5): 3165-3177.
- [50] JEPSEN KF, ABILDTRUP A, LARSEN ST. Monophthalates promote IL-6 and IL-8 production in the human epithelial cell line A549 [J]. Toxicol In Vitro, 2004, 18(3): 265-269.
- (收稿日期: 2012-11-23)
(英文编审: 金克峙; 编辑: 徐新春; 校对: 葛宏妍)

【EHP 专栏】

邻苯二甲酸酯浓度和膳食暴露

Arnold Schechter, Matthew Lorber, Ying Guo, Qian Wu, Se Hun Yun, Kurunthachalam Kannan, Madeline Hommel, Nadia Imran, Linda S. Hynan, Dunlei Cheng, Justin A. Colacino, Linda S. Birnbaum

摘要: [背景] 邻苯二甲酸酯存在于许多个人护理和工业产品中, 但以前没有报道表明其存在于美国食品中。邻苯二甲酸盐是广泛存在的人工合成的化合物, 因此很难测量其在食品中的痕量水平。邻苯二甲酸酯与内分泌紊乱和发育改变相关联。[目的] 首次报告美国食品中邻苯二甲酸酯的浓度, 具体而言是在纽约州奥尔巴尼购买的 72 份食物样本中 9 种邻苯二甲酸酯类物质的水平, 并将这些结果与其他国家的相关研究进行比较, 估计膳食邻苯二甲酸盐的摄入量。[方法] 采用购自纽约州超市经常食用的食物作为方便抽样样本。使用气相色谱-质谱法分析这些食物。用食物食用率和该种食物中邻苯二甲酸盐浓度的乘积来估计邻苯二甲酸盐膳食摄入量。[结果] 食物中各邻苯二甲酸酯类物质的检出率范围从邻苯二甲酸二环己酯 (DCHP) 的 6% 到邻苯二甲酸二-2-乙基己酯 (DEHP) 的 74%。在除牛肉以外的所有食品中, DEHP 是浓度最高的邻苯二甲酸酯 [在牛肉中, 邻苯二甲酸二正辛酯 (DnOP) 是浓度最高的邻苯二甲酸酯], 猪肉中的平均浓度估计值在所有食物组中最高 (平均 300 ng/g, 最大为 1158 ng/g)。成人摄入估计平均值范围从 0.004 $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 邻苯二甲酸二甲酯 (DMP) 至 0.673 $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ DEHP。[结论] 邻苯二甲酸酯广泛存在于美国食物中, 虽然这项研究中的邻苯二甲酸酯个体摄入估计值比美国环境保护局的参考剂量低一个数量级, 但对邻苯二甲酸酯的累积暴露仍需要关注, 同时需要进行更具代表性的美国食品调查。

关键词: BBzP; DEHP; DEP; DiBP; 市场需求调查; 邻苯二甲酸酯暴露

原文详见 *Environmental Health Perspectives*, 2013, 121(4): 473-479.