

上海市300名中老年2型糖尿病患者 邻苯二甲酸酯暴露的肝脏受损风险评估

陈玮华¹, 贾福怀², 陈婧司³, 张梅如³, 周小锋³, 吴岷³, 陈波³, 厉曙光³

1. 上海市黄浦区南京东路街道社区卫生服务中心, 上海 200003

2. 宁波御坊堂生物科技有限公司, 浙江 宁波 315012

3. 复旦大学公共卫生学院营养与食品卫生教研室, 教育部公共卫生安全重点实验室, 上海 200032

摘要:

[目的] 多种邻苯二甲酸酯 (PAEs) 被报道具有肝脏毒性。因暴露于 PAEs 而导致肝脏损伤的健康风险评估曾在一般人群中被报道, 但在2型糖尿病 (T2DM) 患者中鲜见报道, 而肝脏受损可加剧 T2DM 的发生发展。本研究旨在了解上海市社区中老年 T2DM 患者的 PAEs 暴露情况, 并评估其肝脏受损的健康风险。

[方法] 采用横断面的研究设计, 收集2016年上海市黄浦区某社区医院的300名中老年 T2DM 患者的一次随机尿样, 采用液相色谱串联质谱法对其尿中6种常见 PAEs 的10种代谢物进行检测, 并根据肌酐校正后的代谢物浓度推算其接触 PAEs 的每日估计暴露量 (EDI); 采用危害指数 (HI) 法对患者接触 PAEs 的累积暴露水平进行肝脏受损的健康风险评估, 并采用线性回归分析一般人口学特征与 PAEs 的危害商 (HQ) 和 HI 的相关性。

[结果] T2DM 患者尿中10种 PAEs 代谢物的检出率除邻苯二甲酸单甲酯 (MMP)、邻苯二甲酸单苄基酯 (MBzP) 和单 (2-羧基己基) 邻苯二甲酸酯 (MCMHP) 外, 均为100%。肌酐校正后的浓度较高的为邻苯二甲酸单乙酯 (MEP)、邻苯二甲酸单正丁酯 (MnBP) 和邻苯二甲酸单异丁酯 (MiBP), 其中位数分别为137.13、265.73、381.53 $\mu\text{g/g}$ 。MBzP 的检出率 (88.3%) 和浓度 (中位数3.70 $\mu\text{g/g}$) 均为最低。6种 PAEs 中, 邻苯二甲酸二异丁酯 (DiBP) 的 EDI 中位数 [12.95 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{d})$] 远高于其他5种 PAEs。邻苯二甲酸二 (2-乙基己基) 酯 (DEHP)、DiBP 和邻苯二甲酸二正丁酯 (DnBP) 的 HQ 中位数远高于邻苯二甲酸二乙酯 (DEP) 和邻苯二甲酸丁基苄基酯 (BBP), 分别为0.1694、0.1295和0.0818。HI ≥ 1 的患者有55名 (18.33%)。糖尿病家族史与 DEP、DiBP 和 BBP 的 HQ 呈正相关 ($P < 0.05$)。

[结论] 上海市社区中老年 T2DM 患者因接触 PAEs 而可能存在一定的肝脏受损风险, 主要来源于 DEHP。

关键词: 邻苯二甲酸酯; 2型糖尿病; 危害指数; 累积暴露风险评估; 肝脏损伤

Risk assessment of liver damage related to phthalates exposure in 300 elder diabetics from Shanghai CHEN Wei-hua¹, JIA Fu-huai², CHEN Jing-si³, ZHANG Mei-ru³, ZHOU Xiao-feng³, WU Min³, CHEN Bo³, LI Shu-guang³ (1.Nanjing East Road Community Health Service Center of Huangpu District, Shanghai 200003, China; 2.Ningbo Yofoto Biotechnology Co., Ltd., Ningbo, Zhejiang 315012, China; 3.Key Laboratory of Public Health Safety of Ministry of Education, School of Public Health, Fudan University, Shanghai 200032, China)

Abstract:

[Objective] Phthalates (PAEs) have been reported to have hepatotoxicity. Several studies have assessed the health risks of exposure to PAEs in general population, but not in patients diagnosed with type 2 diabetes mellitus (T2DM) which would be aggravated by liver damage. In this study, we aim to evaluate the levels of cumulative exposure to PAEs in elder T2DM patients and assess the health risk of liver damage related to the exposure.

[Methods] A cross-sectional study was conducted. A total of 300 spot urine samples were collected from elder T2DM patients from a community health service center of Huangpu District, Shanghai in 2016. Liquid chromatography-tandem mass spectrometry was used to determine 10 metabolites of 6 kinds of PAEs in urine. Estimated daily intake (EDI) was calculated based on the creatinine-adjusted concentrations of the 10 metabolites. Hazard index (HI) as a measure of

DOI 10.13213/j.cnki.jeom.2019.18809

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

十三五国家重点专项项目 (2016YFD0400602)

作者简介

陈玮华 (1976—), 女, 硕士生, 主治医师;
E-mail: chenwh@sh163.net

通信作者

厉曙光, E-mail: leeshuguang@fudan.edu.cn

伦理审批 已获取

利益冲突 无申报

收稿日期 2018-12-04

录用日期 2019-02-21

文章编号 2095-9982(2019)04-0306-07

中图分类号 R153

文献标志码 A

►引用

陈玮华, 贾福怀, 陈婧司, 等. 上海市300名中老年2型糖尿病患者邻苯二甲酸酯暴露的肝脏受损风险评估 [J]. 环境与职业医学, 2019, 36 (4): 306-312.

►本文链接

www.jeom.org/article/cn/10.13213/j.cnki.jeom.2019.18809

Funding

This study was funded.

Correspondence to

LI Shu-guang, E-mail: leeshuguang@fudan.edu.cn

Ethics approval Obtained

Competing interests None declared

Received 2018-12-04

Accepted 2019-02-21

►To cite

CHEN Wei-hua, JIA Fu-huai, CHEN Jing-si, et al. Risk assessment of liver damage related to phthalates exposure in 300 elder diabetics from Shanghai[J]. Journal of Environmental and Occupational Medicine, 2019, 36(4): 306-312.

►Link to this article

www.jeom.org/article/en/10.13213/j.cnki.jeom.2019.18809

health risk assessment was used to assess the liver damage induced by cumulative exposure to PAEs. The associations of demographic characteristic with hazard quotient (*HQ*) and *HI* of PAEs were analyzed using linear regression.

[Results] Except mono-methyl phthalate (MMP), mono-benzyl phthalate (MBzP), and mono-2-carboxymethyl-hexyl phthalate (MCMHP), the detection rates of the other 7 metabolites were 100% positive in urine samples of T2DM patients. Mono-ethyl phthalate (MEP), mono-n-butyl phthalate (MnBP), and monoisobutyl phthalate (MiBP) showed highest levels, with the medians of creatinine-adjusted concentrations being 137.13, 265.73, and 381.53 $\mu\text{g/g}$, respectively. Comparatively, the positive detection rate (88.3%) and the concentration (median: 3.70 $\mu\text{g/g}$) of MBzP were the lowest. The *EDI* of di-isobutyl phthalate (DiBP) was much higher than those of the others, with a median of 12.95 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{d})$. The *HQs* of di-2-ethylhexyl phthalate (DEHP), DiBP, and di-n-butyl phthalate (DnBP) were much higher than those of di-ethyl phthalate (DEP) and butyl-benzyl phthalate (BBP), with medians of 0.169 4, 0.129 5, and 0.081 8, respectively. The participants ($n=55$) with $HI \geq 1$ accounted for 18.33% of total study participants. Having a family history of diabetes was positively associated with the *HQs* of DEP, DiBP, and BBP ($P<0.05$).

[Conclusion] The exposure to PAEs may be a risk factor of liver damage among elder T2DM patients from Shanghai, and DEHP plays a dominant role.

Keywords: phthalates; type 2 diabetes mellitus; hazard index; cumulative risk assessment; liver damage

邻苯二甲酸酯 (phthalates, PAEs) 作为一类增塑剂在聚氯乙烯 (polyvinyl chloride, PVC) 等塑料材料的生产中被广泛应用, 又因塑料的广泛使用而导致空气、土壤、水和食物等环境的广泛污染, 并可经消化道、呼吸道、静脉和皮肤等途径进入人体^[1]。PAEs 为一类环境内分泌干扰物, 已有研究表明其某些类别具有肝毒性, 高暴露情况下可造成肝脏损伤, 导致肝功能异常^[2]。近年来我国 2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 的疾病负担逐渐增加。肝脏损伤与 T2DM 可以互为因果, 既可以因糖尿病而导致脂肪肝等疾病后果, 又可以因自身的肝功能异常状态干扰糖脂代谢而加剧糖尿病的发生发展, 因此研究 T2DM 患者的肝脏受损现象有助于疾病的预防和控制^[3-4]。

近年来随着检测方法的改进, PAEs 的暴露评估逐渐以尿中代谢产物检测来取代直接检测血液中 PAEs 原型, 其原因既与尿样相对容易采集, 且 PAEs 的代谢物在体内更稳定, 在尿中的半衰期更长^[5-6]。本研究旨在通过检测上海市某社区 300 名中老年 T2DM 患者尿样 PAEs 代谢物的浓度评估其接触 PAEs 的暴露水平, 并评价其肝脏受损的健康风险, 为 T2DM 的疾病预防和预后提供科学证据。

1 对象与方法

1.1 调查对象

本研究采用横断面的研究设计, 2016 年 4 月对上海市黄浦区某社区医院糖尿病管理健康档案登记在册, 年龄 50 岁及以上, 糖尿病病史 >3 个月, 无严重的心脏病、肾病等疾病的 T2DM 患者进行随机抽样, 最

终纳入 300 名患者。所有纳入对象自愿签署知情同意后, 对其进行基本信息问卷调查, 同时采集一次 10 mL 的随机尿样。问卷内容包括姓名、性别、年龄、个人病史、PAEs 的暴露情况及对 PAEs 的了解情况等。本课题已通过复旦大学公共卫生学院医学伦理委员会的伦理审查。

1.2 方法

1.2.1 尿中 PAEs 代谢物的检测方法 本研究参照 Tranfo 等^[7] 的检测方法, 采用液相色谱串联质谱法对 300 名患者尿中 10 种 PAEs 代谢物的浓度进行检测, 包括: 邻苯二甲酸单甲酯 (mono-methyl phthalate, MMP)、邻苯二甲酸单乙酯 (mono-ethyl phthalate, MEP)、邻苯二甲酸单正丁酯 (mono-n-butyl phthalate, MnBP)、邻苯二甲酸单异丁酯 (monoisobutyl phthalate, MiBP)、邻苯二甲酸单苄基酯 (mono-benzyl phthalate, MBzP)、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-oxohexyl phthalate, MEOHP)、单 (2-乙基-5-羟基己基) 邻苯二甲酸酯 (mono-2-ethyl-5-hydroxyhexyl phthalate, MEHHP)、单 (2-乙基-5-羧基戊基) 邻苯二甲酸酯 (mono-2-ethyl-5-carboxypentyl phthalate, MECPP) 和单 (2-羧基己基) 邻苯二甲酸酯 (mono-2-carboxymethyl-hexyl phthalate, MCMHP)。其中, MMP、MEP、MnBP、MiBP 和 MBzP 的原型分别为邻苯二甲酸二甲酯 (di-methyl phthalate, DMP)、邻苯二甲酸二乙酯 (di-ethyl phthalate, DEP)、邻苯二甲酸二正丁酯 (di-n-butyl phthalate, DnBP)、邻苯二甲酸二异丁酯 (di-isobutyl phthalate, DiBP) 和邻苯二甲酸丁基苄

酯 (butyl-benzyl phthalate, BBP) ; 其他 5 种代谢物的原型为邻苯二甲酸二 (2-乙基己基) 酯 (di-2-ethylhexyl phthalate, DEHP)。具体检测方法的描述见参考文献 [8], 10 种 PAEs 代谢物 MMP、MEP、MnBP、MiBP、MBzP、MEHP、MEOHP、MEHHP、MECPP 和 MCMHP 的检测限 (limits of detection, LOD) 分别为 0.02、0.20、0.04、0.04、0.20、0.60、0.10、0.20、0.03、0.50 $\mu\text{g/L}$ 。由于不同个体每日排尿量有差异, 采集的每份尿样浓缩程度均不同。因此, 采用尿肌酐校正 PAEs 代谢物的含量, 提高不同个体间的可比性。

1.2.2 PAEs 每日估计暴露量的计算 本研究参照 Kohn 等 [9] 提出的计算方法, 综合考虑尿中 PAEs 代谢物的排出量、肌酐排出量及 PAEs 的代谢分数, 对中老年 T2DM 患者 PAEs 的每日暴露量进行估算, 公式如下:

$$EDI = UC \times CE \times \frac{M_1}{M_2} \times \frac{1}{f} \times \frac{1}{1000};$$

其中, EDI 为根据肌酐校正后尿中 PAEs 代谢物浓度推算的 PAEs 估计暴露量, $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{d})$; UC 为肌酐校正后尿中 PAEs 代谢物浓度, $\mu\text{g/g}$; CE 指人体肌酐的排出量, $\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$; M_1 为 PAEs 原型的摩尔质量, g/mol , M_2 为 PAEs 代谢物的摩尔质量, g/mol ; f 为代谢分数, 指 PAEs 代谢物占其原型摄入量的摩尔分数。

CE 的取值与年龄和性别相关, 由于本课题中纳入对象年龄均大于 50 岁, CE 值基本不受年龄影响, 因此仅在推算不同性别个体的 EDI 时, CE 的取值不同: 男性为 $23 \text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$, 女性为 $18 \text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ [9]。代谢物 MMP、MEP、MnBP、MiBP、MBzP、MEHP、MEOHP、MEHHP、MECPP 和 MCMHP 的 f 值分别为 0.690、0.700、0.840、0.700、0.730、0.059、0.150、0.230、0.185 和 0.042 [10-12]。其中, DEHP 对应 5 种代谢物, 根据参考文献 [13] 的计算方法, 采用 DEHP 的二级代谢物 MEHHP 的浓度对人体 DEHP 的 EDI 值进行推算。

1.2.3 接触 PAEs 所致肝脏损伤的健康风险评估 本研究采用美国环保署 (Food and Drug Administration, FDA) 推荐的危害指数 (hazard index, HI) 法, 以肝脏损伤为效应结局, 分析多种 PAEs 共同作用的累积暴露风险 (也称为健康风险)。计算公式如下 [14]:

$$HI = \sum HQ_i = \sum EDI_i / RV_i;$$

HI 指危害指数; RV_i 为某种 PAEs 每日允许摄入量的参考限值; HQ_i 为根据 EDI 值和 RV_i 值计算出的某

种 PAEs 的危害商。由于缺乏针对 T2DM 患者人群制定的每日允许摄入量, 因此采用一般人群的参考限值代替, DnBP、DiBP、BBP 和 DEHP 致使一般人群肝脏受损的 RV_i 值分别为 100、100、200 和 $20 \mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ [15-17], DEP 致肝脏、肾脏、心脏等脏器相对质量增加的 RV_i 值为 $800 \mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ [18]。DMP 目前在国际上仅有生殖毒性的参考限值报道, 而缺乏肝肾损伤等常规毒理学观察终点的限值报道, 因此本研究未予评估。当 $HI \geq 1$ 时, 一般认为该个体 PAEs 的累积暴露超过了允许的摄入量, 可能对健康造成危害。在本研究中, 当 $HI \geq 1$ 时, 可认为 T2DM 患者长期暴露于当前浓度水平的 PAEs, 未来可能会出现肝脏受损的情况, 即因为接触 PAEs 而导致肝脏受损的健康风险不容忽视。

1.3 统计学分析

运用 IBM SPSS 22.0 对数据进行分析 and 计算。PAEs 代谢物的浓度 (包括 MMP、MBzP 和 MCMHP 的最小值) 低于 LOD 的用 $1/2$ LOD 值代替。由于 PAEs 代谢物浓度呈偏态分布, 因此使用四分位数进行描述。用线性回归分析 PAEs 的 HQ 和 HI 与人口学特征的相关性, 由于 HQ 和 HI 呈偏态分布, 分析前对数据进行自然对数转换。所有数据采用频数和四分位数进行描述。

2 结果

2.1 一般情况

300 名中老年 T2DM 患者中, 男性为 134 名 (44.7%), 女性为 166 名 (55.3%); 年龄中位数为 69 岁; 体质指数 (body mass index, BMI) 中位数为 $24.5 \text{ kg}/\text{m}^2$; 其中 44 名患者有抽烟习惯, 37 名患者有饮酒习惯; 179 名患者有糖尿病家族史, 111 名患者有手术史 (表 1)。

2.2 尿中 PAEs 代谢物的浓度

经肌酐校正后, 300 名中老年 T2DM 患者尿中 MEP、MnBP、MiBP、MEHP、MEOHP、MEHHP 和 MECPP 的检出率为 100.0%。MEP、MnBP 和 MiBP 的浓度远高于其他 PAEs 代谢物, 其中位数分别为 137.13、265.73、 $381.53 \mu\text{g/g}$ 。MBzP 的检出率 (88.3%) 和浓度 (中位数 $3.70 \mu\text{g/g}$) 均为最低。见表 2。

2.3 接触 PAEs 的每日估计暴露量

中老年 T2DM 患者 6 种 PAEs 的暴露水平由高到低依次为 DiBP、DnBP、DEP、DEHP、DMP 和 BBP。其中, DiBP 的 EDI 中位数 [$12.95 \mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{d})$] 远高于其他 5 种 PAEs (表 3)。

表1 中老年2型糖尿病患者的基本信息 ($n=300$)

Table 1 Demographic characteristics of studied elder diabetics

特征 (Characteristics)	分布 (Distribution)
性别 [Sex, n (%)]	
男 (Male)	134 (44.7)
女 (Female)	166 (55.3)
年龄 [Age, M (P_{25} , P_{75}), years]	69 (64, 76)
民族 [Ethnic group, n (%)]	
汉族 (Han)	299 (99.7)
其他 (Others)	1 (0.3)
BMI [M (P_{25} , P_{75})]	24.5 (22.2, 26.8)
文化程度 [Education, n (%)]	
大专及以上 (College and above)	43 (14.3)
高中/中专 (High school/secondary vocational school)	225 (75.0)
小学及以下 (Primary school and below)	32 (10.7)
吸烟情况 [Smoking, n (%)]	
抽烟 (Yes)	44 (14.7)
不抽烟 (No)	256 (85.3)
饮酒情况 [(Alcohol drinking, n (%)]	
饮酒 (Yes)	37 (12.3)
不饮酒 (No)	263 (87.7)
手术史 [(Surgery history, n (%)]	
有 (Yes)	111 (37.0)
无 (No)	189 (63.0)
糖尿病家族史 [(Family history of diabetes, n (%)]	
有 (Yes)	179 (59.7)
无 (No)	121 (40.3)

表2 肌酐校正后中老年2型糖尿病患者尿中PAEs代谢物浓度分布 ($n=300$, $\mu\text{g/g}$)

Table 2 Urinary creatinine-adjusted concentrations of PAEs metabolites in studied elder diabetics

PAEs 代谢物 PAEs metabolite	检出率 (%) Positive detection rate	Min	P_{25}	M	P_{75}	Max
MMP	99.7	0.02	23.70	47.44	107.41	827.90
MEP	100.0	3.81	69.16	137.13	413.72	1760.01
MiBP	100.0	14.37	216.26	381.53	696.85	2331.40
MnBP	100.0	19.86	151.02	265.73	492.44	8600.59
MBzP	88.3	0.04	1.60	3.70	6.31	78.94
MEHP	100.0	2.32	12.98	25.81	47.04	4492.69
MEOHP	100.0	0.32	6.54	13.18	24.06	1414.12
MECPP	100.0	0.46	12.83	22.89	41.18	2347.72
MEHHP	100.0	1.04	13.54	29.92	52.41	3326.20
MCMHP	96.3	0.26	5.15	9.17	16.86	744.04

表3 中老年2型糖尿病患者6种PAEs的EDI
[$n=300$, $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{d})$]

Table 3 EDI of 6 PAEs in studied elder diabetics

PAEs	Min	P_{25}	M	P_{75}	Max
DEHP	0.14	1.56	3.39	6.16	441.23
DiBP	0.59	17.39	12.95	24.75	95.50
DnBP	0.38	4.47	8.27	15.24	128.73
DEP	0.14	2.17	4.40	13.43	51.94
DMP	<0.01	0.75	1.49	3.37	23.41
BBP	0.01	0.09	0.21	0.38	5.03

2.4 PAEs致使肝脏受损的健康风险

DEHP、DiBP和DnBP的HQ的中位数远高于DEP和BBP,分别为0.1694、0.1295和0.0818。DEHP(22.0598)、DiBP(9.5497)和DnBP(2.3079)的HQ最大值均大于1。300名中老年T2DM患者的5种PAEs的HI中位数为0.4761(表4)。其中55名患者HI值大于1(18.33%),有2名患者的HI值大于10(0.67%)。

表4 中老年2型糖尿病患者接触PAEs的危害商和危害指数
($n=300$)

Table 4 HQ and HI of PAEs in studied elder diabetics

PAEs/HI	HQ				
	Min	P_{25}	M	P_{75}	Max
DEHP	0.0069	0.0781	0.1694	0.3080	22.0598
DiBP	0.0059	0.0738	0.1295	0.2464	9.5497
DnBP	0.0068	0.0447	0.0818	0.1517	2.3079
DEP	<0.0001	0.0027	0.0055	0.0170	0.0649
BBP	<0.0001	0.0004	0.0010	0.0018	0.0252
HI	0.0229	0.2316	0.4761	0.8313	24.5127

表5显示,用HQ的中位数和最大值推算5种PAEs的HI,发现风险贡献率最大的均为DEHP,其次为DiBP和DnBP,贡献率最小的为BBP。

表5 中老年2型糖尿病患者暴露于不同PAEs对危害指数的贡献率 ($n=300$, %)

Table 5 The contribution of selected PAEs to HI in studied elder diabetics

PAEs	M	Max
DEHP	39.11	64.87
DiBP	36.96	28.08
DnBP	22.38	6.79
DEP	1.35	0.19
BBP	0.20	0.07

线性回归结果显示,糖尿病家族史与DEP、DiBP和BBP的HQ呈正相关($P<0.05$)(表6)。

表6 中老年2型糖尿病患者PAEs暴露致使肝脏受损健康风险与基本信息关系的线性回归分析 [β (95%CI)]

Table 6 Linear regression models of associations between health risk of liver damage due to PAEs exposure and basic characteristics for studied elder diabetics

变量 (Variable)	HQ					HI
	DEP	DiBP	DnBP	BBP	DEHP	
性别 (Sex)	0.308 (-0.135~0.752)	0.018 (-0.230~0.265)	0.020 (-0.251~0.292)	0.231 (-0.064~0.527)	-0.069 (-0.396~0.258)	-0.003 (-0.288~0.281)
年龄 (Age)	0.005 (-0.020~0.029)	0.013 (-0.001~0.027)	0.016 (0.001~0.031)	0.002 (-0.014~0.018)	0.004 (-0.014~0.022)	0.011 (-0.04~0.027)
BMI	-0.015 (-0.068~0.039)	-0.009 (-0.038~0.021)	-0.011 (-0.044~0.021)	-0.018 (-0.054~0.018)	0.001 (-0.038~0.041)	-0.005 (-0.040~0.029)
吸烟 (Smoking)	0.122 (-0.261~0.505)	0.083 (-0.131~0.297)	-0.015 (-0.220~0.250)	-0.118 (-0.376~0.141)	0.083 (-0.200~0.366)	0.079 (-0.169~0.328)
饮酒 (Alcohol drinking)	0.392 (-0.806~0.021)	0.128 (-0.102~0.359)	-0.196 (-0.449~0.057)	-0.139 (-0.414~0.137)	-0.168 (-0.473~0.137)	-0.191 (-0.455~0.074)
糖尿病家族史 Family history of diabetes	0.305 (0.053~0.558) *	0.175 (0.034~0.316) *	-0.115 (-0.269~0.040)	0.200 (0.031~0.369) *	-0.067 (-0.253~0.119)	-0.161 (-0.324, 0.002)
手术史 (Surgery history)	0.064 (-0.332~0.460)	-0.054 (-0.275~0.034)	0.104 (-0.138~0.346)	-0.160 (0.324~0.104)	-0.218 (-0.510~0.074)	-0.082 (-0.336~0.171)

[注 (Note)] *: $P<0.05$ 。

3 讨论

国内外对PAEs暴露特征的研究大多为全人群或女性群体,但鲜见关于中老年T2DM患者的研究。本研究根据300名中老年T2DM患者尿中10种PAEs代谢物的浓度,推算其每日暴露量,并对其暴露于多种PAEs后可能受到的肝脏受损风险进行了评估。

本研究中的肌酐校正后PAEs代谢物浓度与一项针对墨西哥女性糖尿病患者的研究结果相比,MBzP的中位浓度接近(3.70 $\mu\text{g/g}$ vs 3.37 $\mu\text{g/g}$),但其他的代谢物浓度差异较大:该研究中代谢物MEP (101.3 $\mu\text{g/g}$)、MiBP (7.9 $\mu\text{g/g}$) 和MEHP (5.3 $\mu\text{g/g}$) 的中位数均低于本研究;但该研究中MEHHP (62.3 $\mu\text{g/g}$)、MEOHP (41.4 $\mu\text{g/g}$) 和MECPP (100.3 $\mu\text{g/g}$) 的中位数较高^[18]。鉴于目前国内外缺乏针对T2DM患者PAEs暴露评估的文献,尚无法判定我国T2DM患者PAEs的暴露水平。此外,本研究中肌酐校正后的代谢物浓度与我国一项针对上海社区居民(0~93岁)累积暴露风险评估的研究相比,除MCMHP外,其他9种均高于该研究的结果^[8]。有研究报道PAEs暴露是胰岛素抵抗和糖尿病患病的可能病因之一,即T2DM患者可能由于日常暴露于较高浓度的PAEs而导致患病^[20],因此这可能是本研究中的T2DM患者人群PAEs代谢物浓度高于普通人群的原因。

本研究根据尿中PAEs的代谢物浓度,推算出个体PAEs的EDI值和HI值。由于国内外缺乏针对中老年T2DM患者PAEs的风险评估文献,所以本研究采用其他人群的数据与其进行比较。本研究中DnBP和DiBP的EDI值均高于美国、德国、韩国等国家一般人群的数据,DEHP的EDI值与其他国家相似^[21-23]。本研究数据显示DiBP的HQ和糖尿病家族史呈正相关。由于本研究的人群为糖尿病人群,有糖尿病家族史的患者比

例较高(59.7%),这可能是导致EDI值略高于其他国家的原因之一。本研究中HI值的中位数(0.47)高于我国一项研究中的60岁以上的正常男性(0.06), $HI\geq 1$ 的比例(18.33%)也远高于该文献中的正常男性(1%)^[13]。这一结果提示T2DM患者如果长期暴露于本研究中的PAEs浓度水平时,未来其肝脏受损的健康风险不容忽视。肝脏是人体主要的解毒器官,PAEs主要经肝脏代谢解毒,应当注意长期相对高剂量的PAEs接触其潜在的肝脏毒性。肝脏受损和糖尿病互为因果,尽管肝脏损伤是糖尿病患病的可能后果之一,但肝脏也同时是人体糖脂代谢的重要器官,既受胰岛功能的调控,又反向影响胰岛功能,因此肝功能的损伤也可以通过导致糖脂代谢异常而加剧糖尿病的发生发展,因此本研究对T2DM病人进行PAEs暴露的肝脏受损风险评估具有一定的意义^[24-26]。

本研究结果显示上海市社区中老年T2DM患者的肝脏受损风险主要来源于DEHP:DEHP的HQ对HI的贡献率最高。这一方面与DEHP在动物实验中展示出了更高的肝脏毒性从而使得DEHP的参考限值[20 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{d})$]更低有关,另一方面也与DEHP的暴露相对较高有关,我国目前DEHP的年产量依然远高于其他的PAEs类塑化剂^[16, 27]。本研究提示应该重点关注T2DM患者暴露于DEHP的情况并评估其可能造成的肝脏受损健康风险。

本研究存在一些不足和局限。首先,样本量偏小且采样点少。本研究采集黄浦区某社区300名中老年T2DM患者的尿样,仅能反映黄浦区T2DM患者PAEs的暴露情况,不能代表上海市的暴露水平。此外,由于PAEs的半衰期较短,采集一次随机尿样仅能反映个体短期内PAEs的暴露情况,如果能够对同一监测目标多次采样,则结果会更有代表性。其次,采用横断面

的研究设计, 不能够进行PAEs与肝脏损伤的因果推断。最后, 研究显示T2DM患者PAEs暴露较一般人群更易于出现肝脏受损的情况^[28], 提示T2DM患者可能对PAEs更加敏感, 因此本研究采用一般人群的参考限值来评估糖尿病人群接触PAEs后出现肝脏受损的健康风险可能存在低估的情况。

本研究结果显示T2DM患者PAEs的暴露水平存在一定的肝损伤风险, 其中, DEHP暴露造成的健康风险较高, 提示应该关注T2DM患者的PAEs暴露情况。本研究为糖尿病人群的健康管理提供了新思路, 也为PAEs的污染控制提供了新的评估方向。

参考文献

- [1] KOO HJ, LEE BM. Human monitoring of phthalates and risk assessment [J]. *J Toxicol Environ Health, Part A*, 2005, 68 (16) : 1379-1392.
- [2] LEHMANN KP, PHILLIPS S, SAR M, et al. Dose-dependent alterations in gene expression and testosterone synthesis in the fetal testes of male rats exposed to di (n-butyl) phthalate [J]. *Toxicol Sci*, 2004, 81 (1) : 60-68.
- [3] MA RC, LIN X, JIA W. Causes of type 2 diabetes in China [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2014, 2 (12) : 980-991.
- [4] VALENTI L, BUGIANESI E, PAJVANI U, et al. Nonalcoholic fatty liver disease : cause or consequence of type 2 diabetes? [J]. *Liver Int*, 2016, 36 (11) : 1563-1579.
- [5] 陈婧司, 高曦, 郭佳林, 等. 上海市237名新生儿胎粪中邻苯二甲酸酯累积暴露的健康风险评估 [J]. *环境与职业医学*, 2017, 34 (5) : 379-384.
- [6] STARLING AP, ENGEL LS, CALAFAT AM, et al. Predictors and long-term reproducibility of urinary phthalate metabolites in middle-aged men and women living in urban Shanghai [J]. *Environ Int*, 2015, 84 : 94-106.
- [7] TRANFO G, PAPALEO B, CAPOROSSI L, et al. Urinary metabolite concentrations of phthalate metabolites in Central Italy healthy volunteers determined by a validated HPLC/MS/MS analytical method [J]. *Int J Hyg Environ Health*, 2013, 216 (4) : 481-485.
- [8] 张晗. 上海社区居民邻苯二甲酸酯累积暴露风险评估 [D]. 上海 : 复旦大学, 2016.
- [9] KOHN MC, PARHAM F, MASTEN SA, et al. Human exposure estimates for phthalates [J]. *Environ Health Perspect*, 2000, 108 (10) : A440-A442.
- [10] REMER T, NEUBERT A, MASER-GLUTH C. Anthropometry-based reference values for 24-h urinary creatinine excretion during growth and their use in endocrine and nutritional research [J]. *Am J Clin Nutr*, 2002, 75 (3) : 561-569.
- [11] ANDERSON WA, CASTLE L, HIRD S, et al. A twenty-volunteer study using deuterium labelling to determine the kinetics and fractional excretion of primary and secondary urinary metabolites of di-2-ethylhexylphthalate and di-iso-nonylphthalate [J]. *Food Chem Toxicol*, 2011, 49 (9) : 2022-2029.
- [12] GUO Y, WU Q, KANNAN K. Phthalate metabolites in urine from China, and implications for human exposures [J]. *Environ Int*, 2011, 37 (5) : 893-898.
- [13] DONG R, ZHENG J, ZHANG M, et al. The concentrations and cumulative risk assessment of phthalates in general population from Shanghai : The comparison between groups with different ages [J]. *Sci Total Environ*, 2018, 637-638 : 871-880.
- [14] 陈浩, 张晓鹏, 贾旭东, 等. 内分泌干扰物联合作用与累积风险评估研究进展 [J]. *卫生研究*, 2014, 43 (1) : 157-161.
- [15] U.S. EPA. Dibutyl phthalate ; CASRN 84-74-2 [EB/OL]. [2019-03-06]. https://cfpub.epa.gov/ncea/iris/iris_documents/documents/subst/0038_summary.pdf.
- [16] U.S. EPA. Di (2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) ; CASRN 117-81-7 [EB/OL]. [2019-03-06]. https://cfpub.epa.gov/ncea/iris/iris_documents/documents/subst/0014_summary.pdf.
- [17] U.S. EPA. Butyl benzyl phthalate (BBP) ; CASRN 85-68-7 [EB/OL]. [2019-03-06]. https://cfpub.epa.gov/ncea/iris2/chemicalLanding.cfm?substance_nmbr=293.
- [18] U.S. EPA. Diethyl phthalate ; CASRN 84-66-2 [EB/OL]. [2019-03-09]. https://cfpub.epa.gov/ncea/iris/iris_documents/documents/subst/0226_summary.pdf#nameddest=rfd.
- [19] SVENSSON K, HERNÁNDEZ-RAMÍREZ R U, BURGUETE-GARCÍA A, et al. Phthalate exposure associated with self-reported diabetes among Mexican women [J]. *Environ Res*, 2011, 111 (6) : 792-796.
- [20] KIM JH, PARK HY, BAE S, et al. Diethylhexyl phthalates is associated with insulin resistance via oxidative stress in the elderly : a panel study [J]. *PLoS One*, 2013, 8 (8) : e71392.
- [21] CHRISTENSEN KL, MAKRISS L, LORBER M. Generation of hazard indices for cumulative exposure to phthalates for use

- in cumulative risk assessment [J]. Regul Toxicol Pharmacol, 2014, 69 (3) : 380-389.
- [22] 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.
- [23] BENSON R. Hazard to the developing male reproductive system from cumulative exposure to phthalate esters—dibutyl phthalate, diisobutyl phthalate, butylbenzyl phthalate, diethylhexyl phthalate, dipentyl phthalate, and diisononyl phthalate [J]. Regul Toxicol Pharmacol, 2009, 53 (2) : 90-101.
- [24] AYDEMIR D, KARABULUT G, ŞİMŞEK G, et al. Impact of the Di (2-Ethylhexyl) phthalate administration on trace element and mineral levels in relation of kidney and liver damage in rats [J]. Biol Trace Elem Res, 2018, 186 (2) : 474-488.
- [25] PRAVEENA S M, TEH S W, RAJENDRAN R K, et al. Recent updates on phthalate exposure and human health : a special focus on liver toxicity and stem cell regeneration [J]. Environ Sci Pollut Res, 2018, 25 (12) : 11333-11342.
- [26] ZHANG W, SHEN X Y, ZHANG W W, et al. Di- (2-ethylhexyl) phthalate could disrupt the insulin signaling pathway in liver of SD rats and L02 cells via PPAR γ [J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2017, 316 : 17-26.
- [27] WANG W, XU X, FAN C Q. Health hazard assessment of occupationally di- (2-ethylhexyl) -phthalate-exposed workers in China [J]. Chemosphere, 2015, 120 : 37-44.
- [28] CHEN J, ZHOU X, ZHANG H, et al. Association between urinary concentration of phthalate metabolites and impaired renal function in Shanghai adults [J]. Environ Pollut, 2019, 245 : 149-162.
- (英文编辑：汪源；编辑：王晓宇；校对：宋琪)

· 告知栏 ·

《环境与职业医学》杂志 2019 年全新改版



自 1984 年创刊起,《环境与职业医学》杂志始终坚持以环境医学与职业医学为主体,融合相关学科的内容;以维护人群尤其是职业人群的健康为目标;以突出报道学科前沿研究成果为方向;以立足国内学术前沿,汲取国际研究精华,推进环境与职业医学学科发展,提高职业和全体人群健康水平为宗旨。

2019 年起,《环境与职业医学》杂志全新改版!

此次改版给《环境与职业医学》杂志注入了焕然一新的活力,更突出环境医学与职业医学的跨学科发展,更顺应媒体融合发展新趋势,更聚焦热点研究,更好地发挥学科引领作用,以科学可信的数据为政府决策提供依据,保障公众健康。

新封面设“本期推荐”,介绍本期的专栏、原创精选或重点推荐文章。内页全新布局,伦理审批、利益冲突、引用、链接等文章信息一目了然。此外,新的视觉效果兼顾舒适的纸质和电子阅读体验。

欢迎广大读者、作者订阅,或登录本刊官方网站 www.jeom.org 免费阅读、下载。