

doi: 10.3969/j.issn.1004-4957.2019.11.005

珠三角地区人群血浆中邻苯二甲酸酯的暴露水平研究

陶斯湄¹, 朱冬林², 陈艳华³, 吴惠勤⁴, 周熙⁴, 徐长志²,
谢芝芝², 陶玲¹, 席云^{2*}

(1. 中山大学附属第三医院 药剂科, 广东 广州 510630; 2. 中山大学附属第三医院 检验科, 广东 广州 510630; 3. 广州博康生物技术有限公司, 广东 广州 510440; 4. 广东省测试分析研究所 广东省化学危害应急检测技术重点实验室, 广东省分析测试技术公共实验室, 广东 广州 510070)

摘要: 采用高效液相色谱-串联质谱(HPLC-MS/MS)法对珠三角地区人群血浆中16种邻苯二甲酸酯(PAEs)的暴露情况进行分析。样品预处理采用乙腈沉淀蛋白, 正己烷液液萃取。结果表明, 血浆中检出邻苯二甲酸二甲酯(DMP)、邻苯二甲酸二异丁酯(DiBP)、邻苯二甲酸二正丁酯(DnBP)、邻苯二甲酸丁基苯基酯(BBP)、邻苯二甲酸二环己基酯(DCHP)与邻苯二甲酸二(2-乙基己基)酯(DEHP)。其中DEHP的检出率为100%; 其次为DiBP、DnBP与DMP, 检出率分别为98.0%、62.0%和49.0%; DCHP与BBP的检出率最低, 均为5.00%。 Σ PAEs的含量为12.4~1399 ng/g, 中值与平均值分别为39.8、57.7 ng/g。6种PAEs中DEHP占比最高, 为90.01%~99.96%。对不同性别与年龄人群的PAEs暴露水平进行研究, 发现女性与低年龄组(≤ 40 岁)人群血浆中的PAEs浓度较高, 但仅DMP存在显著性差异。

关键词: 邻苯二甲酸酯; 珠三角地区; 血浆; 高效液相色谱-串联质谱

中图分类号: O657.7; O657.63 **文献标识码:** A **文章编号:** 1004-4957(2019)11-1315-06

Investigation on Exposure Levels of Phthalates in Human Plasma Collected from the Pearl River Delta

TAO Si-mei¹, ZHU Dong-lin², CHEN Yan-hua³, WU Hui-qin⁴, ZHOU Xi⁴,
XU Chang-zhi², XIE Zhi-zhi², TAO Ling¹, XI Yun^{2*}

(1. Department of Pharmacy, The Third Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510630, China; 2. Department of Clinical Laboratory, The Third Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510630, China; 3. Guangzhou Borcon Biotechnology Co., Ltd., Guangzhou 510440, China; 4. Guangdong Provincial Public Laboratory of Analysis and Testing Technology, Guangdong Provincial Key Laboratory of Emergency Test for Dangerous Chemicals, Guangdong Institute of Analysis, Guangzhou 510070, China)

Abstract: A high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometric (HPLC-MS/MS) method was developed for the investigation on exposure levels of 16 phthalates (PAEs) in human plasma collected from the Pearl River Delta. Plasma samples were pretreated by protein precipitation with acetonitrile, and followed by liquid-liquid extraction with *n*-hexane. Results demonstrated that 6 PAEs, i. e. dimethyl phthalate (DMP), diisobutyl phthalate (DiBP), di-*n*-butyl phthalate (DnBP), butyl benzyl phthalate (BBP), dicyclohexyl phthalate (DCHP) and di-(2-ethyl hexyl) phthalate (DEHP) were detected in plasma samples. The detection rates for DEHP, DiBP, DnBP, DMP, DCHP and BBP were 100%, 98.0%, 62.0%, 49.0%, 5.00% and 5.00%, respectively. Contents for Σ PAEs were in the range of 12.4-1399 ng/g, in which median and mean were 39.8 ng/g and 57.7 ng/g, respectively. DEHP occupied the highest ratio among the 6 PAEs, which was in the range of 90.01% - 99.96%. By comparing the concentrations of PAEs in different sex and age groups, PAEs in female and less than 40 years old groups were detected with higher concentrations, and significant differences occurred only in DMP concentrations of different sex and age groups.

Key words: phthalates; Pearl River Delta; plasma; high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry

收稿日期: 2019-06-02; 修回日期: 2019-08-02

* 通讯作者: 席云, 硕士, 副主任技师, 研究方向: 临床检验诊断学, E-mail: xiyun1993@163.com

塑化剂, 亦称增塑剂, 是一种用于增加物品柔软性和伸展性的高分子材料助剂, 被广泛应用于食品包装、玩具、家具、洗化用品中。目前常见的塑化剂有 200 多种, 其中邻苯二甲酸酯类 (PAEs) 占比最多, 约占总产量的 80%^[1-2]。研究表明, PAEs 具有致癌、致畸、致突变等效应^[3-4], 摄入过量可损害肺、肾脏、睾丸等器官^[5-7]。PAEs 的分子结构具有芳香族基团, 有一定的类雌激素活性, 因此被称为环境类雌激素。其在人体内过量累积会使男性的雄激素水平下降, 使女童发育性早熟。2007 年, 欧盟开始在玩具和儿童用品的生产中禁止使用邻苯二甲酸丁基苄基酯 (BBP)、邻苯二甲酸二丁酯 (DBP)、邻苯二甲酸二(2-乙基己基)酯 (DEHP), 以及限制使用邻苯二甲酸二异壬酯 (DiNP)、邻苯二甲酸二异癸酯 (DiDP)、邻苯二甲酸二正辛酯 (DnOP)^[8]。2011 年 6 月起, 我国也将 PAEs 列入非法和滥用的食品添加剂名单^[9]。

由于 PAEs 在塑料中与高聚物基质间以非共价键的形式连接, 相互作用力较弱, 导致 PAEs 在塑料制品的生产、使用与储存过程中极易释放到环境中^[10]。研究证实, PAEs 广泛存在于大气、土壤、水等环境介质^[11-13], 在食物中也有检出^[14-15]。人体可通过皮肤、消化道和肺部等途径吸收食品与环境中的 PAEs^[16-17]。通过生物监测技术研究人体生物样品(血液、唾液、尿液等)中 PAEs 的浓度水平和指纹特征, 能够反映该人群对污染物暴露的情况, 而血液是研究 PAEs 暴露水平的重要介质^[18-19]。

珠三角地区人口密集, 经济发展快速, 塑料制品用量大, 因此人群 PAEs 暴露具有潜在的健康风险, 但相关研究较少。本文采用高效液相色谱-串联质谱 (HPLC-MS/MS) 法对随机采集的珠三角地区人群血浆中的 16 种 PAEs 进行分析, 发现该地区人群血浆中 PAEs 的暴露水平相比其它地区较低, 但 DEHP 具有较高水平, 需引起重点关注。

1 实验部分

1.1 仪器与试剂

1290-6590 高效液相色谱-三重四极杆串联质谱 (美国 Agilent 公司)。16 种 PAEs 混标 (1 000 $\mu\text{g}/\text{mL}$): 邻苯二甲酸二甲酯 (DMP)、邻苯二甲酸二乙酯 (DEP)、邻苯二甲酸二异丁酯 (DiBP)、邻苯二甲酸二正丁酯 (DnBP)、邻苯二甲酸二(2-甲氧基乙基)酯 (DMEP)、邻苯二甲酸二(4-甲基-2-戊基)酯 (BMPP)、邻苯二甲酸二(2-乙氧基乙基)酯 (DEEP)、邻苯二甲酸二戊酯 (DPP)、邻苯二甲酸二己酯 (DHXP)、邻苯二甲酸丁基苄基酯 (BBP)、邻苯二甲酸二环己基酯 (DCHP)、邻苯二甲酸二(2-乙基己基)酯 (DEHP)、邻苯二甲酸二苯酯 (DPhP)、邻苯二甲酸二正辛酯 (DnOP)、邻苯二甲酸二壬酯 (DNP)、邻苯二甲酸二(2-丁氧基)乙酯 (DBE), 以及对应的 16 种 D₄-PAEs 混标 (10 $\mu\text{g}/\text{mL}$) 均购于天津阿尔塔科技有限公司。正己烷、乙腈 (色谱纯, 美国 Thermo Fisher 公司); 甲酸 (色谱纯, 美国 Sigma-Aldrich 公司)。

1.2 样品采集与前处理

随机采集 100 例珠三角地区人群的血浆样品 (53 例女性、47 例男性, 年龄在 1~92 岁)。样品进行抗凝处理后, 以 3 000 r/min 离心 10 min, 将上层血浆转移至玻璃离心管, 于 4 $^{\circ}\text{C}$ 保存待测。

在 1.0 g 血浆样品中加入 2 ng PAEs 内标, 涡旋混匀, 用 0.5 mL 乙腈沉淀蛋白后, 加入 1 mL 正己烷, 涡旋 1 min, 3 000 r/min 离心 5 min 后, 取上层清液。重复萃取 3 次, 合并上清液, 浓缩至干, 用 0.2 mL 乙腈复溶, 以 2 000 r/min 离心 5 min 后, 上清液进行 HPLC-MS/MS 分析。

1.3 HPLC-MS/MS 测定条件

色谱条件: 捕集柱: Agilent ZORBAX Eclipse Plus RRHD (2.1 mm \times 50 mm, 1.8 μm); 色谱柱: Agilent Extend C₁₈ RRHD (2.1 mm \times 100 mm, 1.8 μm); 柱温: 40 $^{\circ}\text{C}$; 流动相: A 为 0.2% 甲酸水溶液, B 为乙腈; 流速: 0.45 mL/min; 洗脱梯度: 0~1.0 min, 35% B; 1.0~7.5 min, 35%~57% B; 7.5~10.0 min, 57%~80% B; 10.0~11.0 min, 80%~90% B; 11.0~14.5 min, 90%~95% B; 14.5~15.0 min, 95%~100% B; 15.0~16.0 min, 100% B; 16.0~18.0 min, 100%~35% B; 进样量: 2 μL 。

质谱条件: 电喷雾 (ESI) 正离子模式扫描, 多反应监测 (MRM) 模式采集; 干燥气温度: 350 $^{\circ}\text{C}$; 干燥气流量: 8 L/min; 雾化气压力: 3.1 MPa; 鞘气温度: 350 $^{\circ}\text{C}$; 鞘气流量: 11 L/min; 毛细管电压: 4 000 V。16 种 PAEs 的质谱参数见表 1。

表1 16种PAEs的质谱参数
Table 1 Mass spectrometric acquisition parameters of 16 PAEs

No.	Compound	Precursor ion(<i>m/z</i>)	Product ion(<i>m/z</i>)	Collision energy(eV)
1	DMP	195.1	163.0*, 77.0	8, 36
2	DEP	223.1	177.1, 149.1*	12, 25
3	DiBP/DnBP	279.2	205.0, 149.0*	4, 16
4	DMEP	283.1	207.1*, 59.1	4, 16
5	DBEP	367.2	249.1*, 101.1	4, 8
6	DHXP	335.2	149.0*, 65.0	24, 60
7	BMPP	335.2	149.0*, 65.1	28, 60
8	DCHP	331.2	167.0, 149.0*	12, 24
9	DPhP	319.1	225.1*, 77.1	12, 45
10	BBP	313.2	205.1*, 149.0	4, 12
11	DEEP	311.2	221.1, 73.1*	4, 12
12	DPP	307.2	219.1*, 149.0	4, 12
13	DEHP/DnOP	391.3	279.0, 149.0*	5, 20
14	DNP	419.3	275.1, 149.0*	4, 20

* quantitative ion

1.4 质量控制

在每个样品分析前加入同位素内标, 采用内标法定量, 以3倍标准偏差为检出限。每20个样品添加1个方法空白样品。为降低实验空白, 实验过程避免使用塑料制品。所有玻璃仪器均采用丙酮超声清洗后, 以正己烷淋洗。

1.5 数据处理

采用SPSS 18.0进行统计分析。未检出PAEs的样品, 则以1/2方法检出限(MDL)对应的浓度进行分析。不同性别与年龄人群的血浆中PAEs浓度采用*t*检验与单因素方差分析进行差异性比较。结果均以*P* < 0.05作为差异显著性检验水平。

2 结果与讨论

2.1 HPLC-MS/MS测定血浆中PAEs

目前, HPLC-MS/MS法是检测血浆中PAEs的常用方法。但由于血浆样品基质复杂, 需结合高效的样品前处理方法以降低基质效应。然而, 由于PAEs广泛存在于环境中, 因此复杂的前处理过程(如固相萃取)易造成较大空白, 对血浆中低浓度PAEs的测定结果影响较大。本实验采用简单的蛋白沉淀和液液萃取前处理方法, 通过加入同位素内标校正基质的干扰, 同时降低了实验空白, 提高了定量准确度。

在“1.3”优化条件下, 16种PAEs标准样品的MRM色谱图见图1。16种PAEs的分离度良好, 且3对同分异构体实现了基线分离, 方法检出限为0.001~2.00 ng/g。空白样品中检出DMP、DiBP、DnBP与DEHP, 检出量分别为(0.07 ± 0.02) ng/g、(0.07 ± 0.02) ng/g、(0.49 ± 0.03) ng/g与(1.00 ± 0.43) ng/g。实验结果经空白扣除。

2.2 人群血浆中PAEs的暴露水平

采用本方法对“1.2”的100例血浆中16种PAEs的残留量进行测定, 结果如表2所示。其中检出DMP、DiBP、DnBP、DEHP、DCHP与BBP。100例样品中均有PAEs检出, 上述6种PAEs的检出总量(∑PAEs)为12.4~1399 ng/g, 中值与平均值分别为39.8 ng/g与57.7 ng/g。其中DEHP的含量最高, 检出率为100%, 检出量为11.1~1398 ng/g, 中值与平均值分别为38.7 ng/g与57.0 ng/g。DiBP与DnBP两种同分异构体的检出量为<MDL~6.69 ng/g, 检出率分别为98.0%与62.0%, 平均检出量分别为0.16、0.46 ng/g。DMP的检出率为49.0%, 中值与平均值分别为0.17 ng/g与0.10 ng/g。DCHP与BBP的检出量较低(<MDL~0.22 ng/g), 其检出率均为5.00%, 说明DCHP与BBP使用量较少, 暴露水平低。

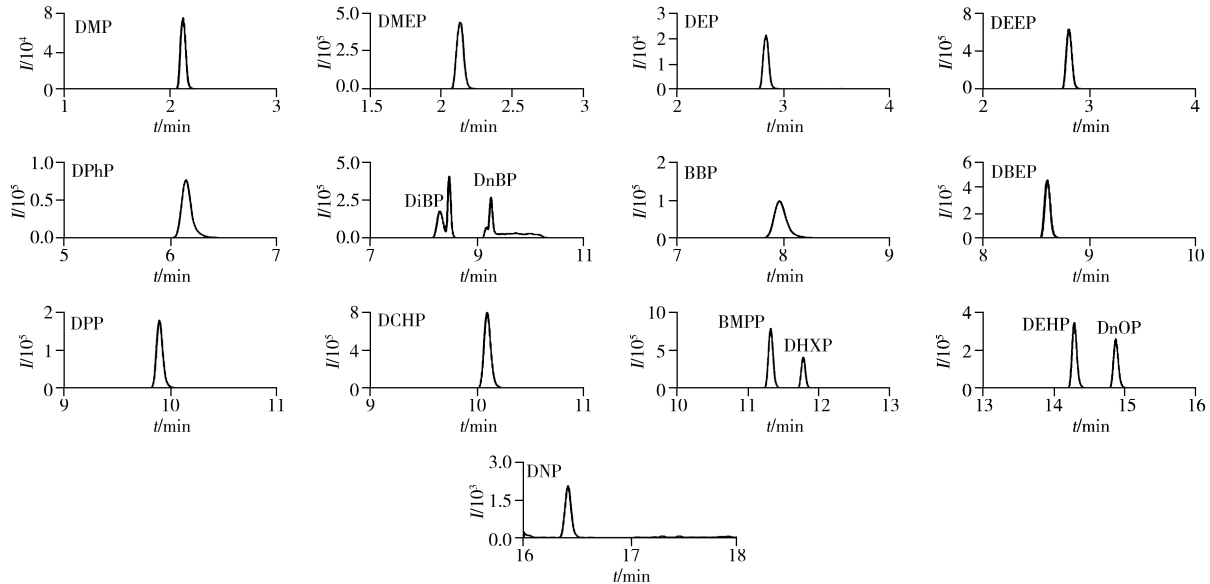


图 1 标准样品中 PAEs 的 MRM 色谱图

Fig. 1 MRM chromatograms of PAEs in standard sample

DMP、DiBP、DnBP 与 DEHP 是血液中常见的 4 种 PAEs。王帅等^[20]在哈尔滨市孕妇血液中检出上述 4 种 PAEs, 其质量浓度分别为 84 ~ 622 ng/mL、87 ~ 876 ng/mL、116 ~ 833 ng/mL 与 87 ~ 1 264 ng/mL。除 DEHP 外, 其它 3 种 PAEs 的暴露水平显著高于本实验。同时, 本实验 DMP、DiBP、DnBP 与 DEHP 的暴露水平也低于黄晓群等^[21]的报道值。近年来, 随着对 PAEs 毒性研究的深入, 以及对含 PAEs 制品监控力度的加大, 环境中 PAEs 的水平逐渐降低。研究显示, 我国室内灰尘中 DEHP 的含量从 2012 年的 1 190 $\mu\text{g/g}$ 下降至 2018 年的 25.6 $\mu\text{g/g}$ ^[22]。同时, 我国卫生部也将 DEHP 等 17 种 PAEs 列为违法添加的非食用物质, 禁止在食品中使用。而食品是人体 PAEs 暴露的重要来源之一^[23]。随着环境介质与食品中 PAEs 浓度的降低, 人体内 PAEs 的暴露水平也逐渐下降。因此, 与早期的研究结果相比, 本实验在珠三角地区人群血浆中检测的 PAEs 暴露水平较低。

由于 DEHP 的使用量较大, 且在环境中的降解速率低于短链 PAEs, 导致其在人体中具有较高的暴露水平。研究表明, DEHP 对肝脏、肾脏及甲状腺等均有明显的毒性效应^[24-25]。同时, 还具有生殖毒性, 可引起男性不育症^[26]。人体血浆中 DEHP 的高暴露水平预示了其潜在的健康风险, 需引起重点关注。

表 2 人群血浆中 PAEs 的暴露水平
Table 2 PAEs exposure level in human plasma

Compound	Detection rate(%)	Minimum(ng/g)	Maximum(ng/g)	Median(ng/g)	Mean(ng/g)
DMP	49.0	-*	0.57	0.17	0.10
DiBP	98.0	-	0.54	0.09	0.16
DnBP	62.0	-	6.69	0.44	0.46
DEHP	100	11.1	1 398	38.7	57.0
DCHP	5.00	-	0.03	0.000 7	0.001
BBP	5.00	-	0.22	0.002	0.005
Σ PAEs	100	12.4	1 399	39.8	57.7

* not detected

2.3 血浆样品中 PAEs 的组成特征

血浆中 PAEs 的组成特征见图 2。结果显示, DMP、DiBP、DnBP、DEHP、DCHP 与 BBP 的占比分别为 0 ~ 1.44%、0 ~ 0.59%、0 ~ 15.65%、90.01% ~ 99.96%、0 ~ 0.24% 和 0 ~ 1.53%, 其平均值分别为 0.29%、0.33%、1.25%、98.09%、0.003% 和 0.02%。所有样品中 DEHP 的占比均大于 90%。DEHP 是生产和消费量最大的 PAEs, 占 PAEs 总量的 70% 以上^[26]。同时, 由于长链 PAEs 的代谢速率较短链 PAEs 慢^[27], 使得其易在血液中累积。

2.4 性别与年龄对 PAEs 暴露的影响

不同性别与年龄人群血浆样品中 PAEs 的暴露水平见图 3。采用 *t* 检验法与单因素方差分析分别研究不同性别与年龄组间 PAEs 暴露水平的差异。图 3A 结果显示, 检出率较高的 4 种 PAEs (DMP、DiBP、DnBP 与 DEHP) 在女性血浆中的平均暴露水平高于男性, 但仅 DMP 在两组样品中存在显著性差异 ($P < 0.05$)。研究表明, PAEs 在人体内的暴露水平与人群生活习惯有关。相对于男性, 女性处于室内环境的时间可能较长, 而室内空气与灰尘是人体 PAEs 暴露的另一重要来源^[28]。另外, 个人护理品也是人体 PAEs 暴露的重要来源, 而女性个人护理品的使用量相对于男性较高。

比较上述 4 种 PAEs 在不同年龄段人群的暴露水平发现(图 3B), DMP 在 21~40 岁年龄段人群的暴露水平显著高于 41~60 岁人群, DiBP 在 0~20 岁人群的暴露水平显著高于 >60 岁年龄段人群 ($P < 0.05$)。其它年龄段人群的暴露水平则无显著差异。有文献对比了同一地区儿童、青年与成人体的 PAEs 代谢物浓度, 发现儿童与青年的 PAEs 暴露水平高于成人^[29], 这与本实验结果类似。不同年龄人群的 PAEs 暴露水平影响因素较多。室内灰尘与饮食是人群 PAEs 暴露的主要途径^[23]。研究表明, 儿童通过室内灰尘暴露的 PAEs 水平显著高于成人^[22]。而我国不同年龄人群通过饮食暴露 PAEs 的水平差异研究较少, 需在后续实验中进行研究。

3 结论

本文采用 HPLC-MS/MS 法研究了珠三角地区人群血浆中 PAEs 的暴露情况。结果表明, DMP、DiBP、DnBP、DEHP、DCHP 与 BBP 等 6 种 PAEs 检出。其中 DEHP 的检出率为 100%。DMP、DiBP 与 DnBP 的检出率分别为 49.0%、98.0%、62.0%。仅 5.00% 的样品中检出 DCHP 与 BBP。 Σ PAEs 为 12.4~1 399 ng/g, 其中 DEHP 所占比例最高, 为 90.01%~99.96%。女性与低年龄组 (≤ 40 岁) 人群的血浆中 PAEs 浓度较高, 但仅 DMP 存在显著性差异。除 DEHP 外, 珠三角地区人群的 PAEs 暴露水平较低。但 DEHP 暴露水平较高, 显示具有潜在的健康风险, 需引起重点关注。

参考文献:

- [1] Zhang Y M, Zhang M H, Li H M, Luo J, Xu M C, Xiong Y, Hu J Y. *Occup. Health* (张玉美, 张明洪, 李红梅, 罗靖, 徐买成, 熊缘, 胡珈毓. 职业与健康), **2018**, 34(1): 32-35, 39.
- [2] Zhang N, Wang Y, Wang W W, Xiao H, Yan C. *Prog. Mod. Biomed.* (张宁, 王彦, 王薇薇, 肖汉, 闫超. 现代生物医学进展), **2018**, 18(14): 2623-2630, 2622.
- [3] She Y, Jiang L, Zheng L L, Zuo H M, Chen M, Sun X C, Li Q J, Geng C Y, Yang G, Jiang L J, Liu X F. *Chem. Biol. Interact.*, **2017**, 265: 8-15.

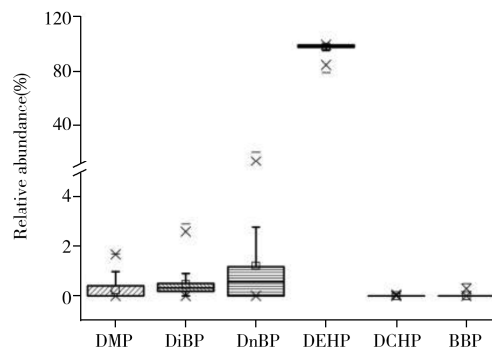


图2 血浆中 PAEs 的组成特征

Fig. 2 Component characteristics of PAEs in plasma

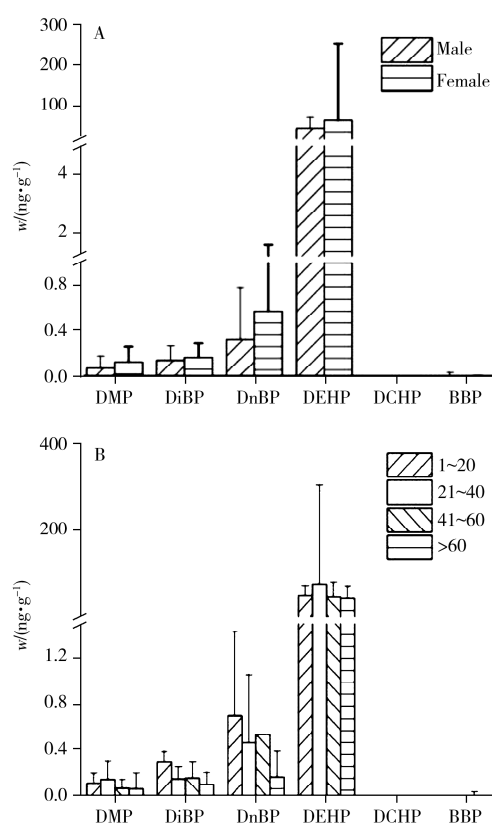


图3 不同性别(A)与不同年龄(B)人群血浆中的 PAEs 含量

Fig. 3 Contents of PAEs in human plasma with different sexes(A) and different ages(B)

- [4] Ma T, Zhou W, Chen L K, Wu L H, Christie P, Zhang H B, Luo Y M. *PLoS One*, **2017**, 12(3): 1–12.
- [5] Anderson D, Yu T W, Hincal F. *Teratog. Carcinog. Mutagen.*, **1999**, 19(4): 275–280.
- [6] Howdeshell K L, Wilson V S, Furr J, Lambright C R, Rider C V, Blystone C R, Hotchkiss A K, Jr. L E G. *Toxicol. Sci.*, **2008**, 105(1): 153–165.
- [7] Kral J B, Kuttke M, Schrottmaier W C, Birnecker B, Warszawska J, Wernig C, Paar H, Salzmann M, Sahin E, Brunner J S, Österreicher C, Knapp S, Assinger A, Schabbauer G. *Sci. Rep.*, **2016**, 6: 23034.
- [8] Blystone C R, Kissling G E, Bishop J B, Chapin R E, Wolfe G W, Foster P M D. *Toxicol. Sci.*, **2010**, 116(2): 640–646.
- [9] GB/T 21911–2008. Determination of Phthalate Esters in Foods. National Standards of the People's Republic of China (食品中邻苯二甲酸酯的测定. 中华人民共和国国家标准).
- [10] Silva M J, Barr D B, Reidy J A, Malek N A, Hodge C C, Caudil S P, Brock J W, Needhan L L, Calafat A M. *Environ. Health Perspect.*, **2004**, 112(3): 331–338.
- [11] Liu H, Cui K, Zeng F, Chen L X, Cheng Y T, Li H R, Li S C, Zhou X, Zhu F, Ouyang G F, Luan T G, Zeng Z F. *Mar. Pollut. Bull.*, **2014**, 83(1): 358–365.
- [12] Xie Z, Lakaschus S, Ebinghaus R, Caba A, Ruck W. *Environ. Pollut.*, **2006**, 142(1): 170–180.
- [13] Zeng F, Cui K Y, Xie Z Y, Wu L N, Liu M, Sun G Q, Lin Y J, Luo D L, Zeng Z X. *Environ. Pollut.*, **2008**, 156: 425–434.
- [14] Sun B G, Sun J Y. *J. Chin. Inst. Food Sci. Technol.* (孙宝国, 孙金沅. 中国食品学报), **2011**, 11(8): 1–8.
- [15] Wu H Q, Zhu Z X, Huang X L, Lin X S, Huang F, Ma Y F, Luo H T, Deng X, Pan L J. *J. Instrum. Anal.* (吴惠勤, 朱志鑫, 黄晓兰, 林晓珊, 黄芳, 马叶芬, 罗辉泰, 邓欣, 潘亮君. 分析测试学报), **2011**, 30(10): 1079–1087.
- [16] Wittassek M, Angerer J. *Int. J. Androl.*, **2008**, 31(2): 131–138.
- [17] Li X Y, Sun H W. *Environ. Chem.* (栗笑迎, 孙红文. 环境化学), **2018**, 37(4): 636–643.
- [18] Dobrzynska M M. *Rocz. Panstw. Zakl. Hig.*, **2016**, 67(2): 97–103.
- [19] Yang S H, Hua J, Na X L, Wang Z Y. *Chin. J. School Health* (杨世宏, 华近, 那晓琳, 王智勇. 中国学校卫生), **2018**, 39(3): 470–472.
- [20] Wang S, Dong S Y, Sun K, Sun Z R, Cao J. *J. Environ. Occup. Med.* (王帅, 董淑英, 孙阔, 孙卓茹, 曹佳. 环境与职业医学), **2014**, 31(3): 210–212, 216.
- [21] Huang X Q, Liu H H, Wang H. *China Trop. Med.* (黄晓群, 刘红河, 王晖. 中国热带医学), **2007**, 7(8): 1443–1445.
- [22] Zhu Q Q, Jia J B, Zhang K G, Liao C Y, Jiang G B. *Sci. Total Environ.*, **2019**, 652: 1187–1194.
- [23] Gao C J, Jia L L, Wu P R, Wu H, Guo Y. *J. Jinan Univ. : Nat. Sci. Med. Ed.* (高崇婧, 贾璐璐, 吴鹏冉, 武鸿, 郭英. 暨南大学学报: 自然科学与医学版), **2017**, 38(2): 93–103.
- [24] Xie Q S, Wang S S, Cai F Y, Ai Y, Yang X. *J. Pub. Health Prev. Med.* (谢沁珊, 王杉杉, 蔡凤云, 艾燕, 杨旭. 公共卫生与预防医学), **2010**, 21(5): 19–22.
- [25] Hu S E, Zhang Z H, Yang M L, Li W L, Huang J K, Lu Y, Wang F Y, Dong H P. *J. Toxicol.* (胡帅尔, 张紫虹, 杨美玲, 李文立, 黄建康, 陆彦, 王凤岩, 董活波. 毒理学杂志), **2014**, 28(2): 87–90.
- [26] Meeker J D, Calafat A M, Hauser R. *J. Androl.*, **2009**, 30(3): 287–297.
- [27] Lin L, Huang D M, Huang M L, Wu Y L, Huang D P, Zhao F F. *J. Guangxi Med. Univ.* (林琳, 黄大敏, 黄明立, 吴月莲, 黄东萍, 赵芳芳. 广西医科大学学报), **2018**, 35(6): 869–872.
- [28] Weiss J M, Gustafsson A, Gerde P, Bergman A, Kindh C H, Kraus A M. *Chemosphere*, **2018**, 208: 40–49.
- [29] Hartmann C, Uhl M, Weiss S, Koch H M, Scharf S, König J. *Int. J. Hyg. Environ. Health*, **2015**, 218: 489–499.

(责任编辑: 丁 岩)