

DOI: 10.7524/AJE.1673-5897.20200410001

孙蕾, 李洪祥, 刘敏, 等. DINP的健康效应及机理研究进展[J]. 生态毒理学报, 2021, 16(2): 100-105

Sun L, Li H X, Liu M, et al. Advances in health effects of DINP and its mechanisms [J]. Asian Journal of Ecotoxicology, 2021, 16(2): 100-105 (in Chinese)

DINP的健康效应及机理研究进展

孙蕾¹, 李洪祥¹, 刘敏¹, 叶婷^{2, #}, 王佳^{1, *}

1. 山东第一医科大学(山东省医学科学院), 泰安 271016

2. 贵阳学院, 贵阳 550005

收稿日期: 2020-04-10 录用日期: 2020-05-28

摘要: 增塑剂邻苯二甲酸二异壬酯(di-isononyl phthalate, DINP)广泛应用于聚氯乙烯塑料消费品和工业产品中, 因其对人体多个系统均有毒性作用, DINP的健康效应成为研究热点。笔者对近年来国内外的相关研究进行综述, 对DINP的内分泌毒性、生殖发育毒性、心血管毒性、免疫毒性及神经毒性等多种毒作用及机理进行了系统阐述, 并针对存在的问题进行了总结和展望, 有望为环境DINP相关的人体健康效应及防治提供参考。

关键词: DINP; 人体暴露与代谢; 内分泌毒性; 生殖发育毒性; 分子机理

文章编号: 1673-5897(2021)2-100-06 **中图分类号:** X171.5 **文献标识码:** A

Advances in Health Effects of DINP and Its Mechanisms

Sun Lei¹, Li Hongxiang¹, Liu Min¹, Ye Ting^{2, #}, Wang Jia^{1, *}

1. Shandong First Medical University & Shandong Academy of Medical Sciences, Tai'an 271016, China

2. Guiyang University, Guiyang 550005, China

Received 10 April 2020 **accepted** 28 May 2020

Abstract: The plasticizer DINP is widely used in PVC consumer and industrial products. The health effect of DINP has become a research hotspot for its toxicity on multiple systems of human body. In this paper, the research progresses in related fields of study for recent years were reviewed. The endocrine toxicity, reproductive and developmental toxicity, cardiovascular toxicity, immunotoxicity, neurotoxicity and other toxic effects of DINP and its mechanisms were systematically described. The existing problems were summarized and future research directions was prospected. This study may provide references for the prevention and control of human health effects related to environmental DINP exposure.

Keywords: DINP; human exposure and metabolism; endocrine toxicity; reproductive and developmental toxicity; molecular mechanism

基金项目: 国家自然科学基金青年基金项目(21507099); 贵州青年科技人才成长项目(黔教合 KY 字[2019]096); 贵州省科学技术基金项目(黔科合基础[2018]1005); 山东省自然科学基金资助项目(ZR2015PB011); 国家级大学生创新创业训练计划项目(201810439001, 201710439230, 201610439234)

第一作者: 孙蕾(1997—), 女, 学士, 研究方向为预防医学, E-mail: 1621051379@qq.com

*** 通讯作者 (Corresponding author),** E-mail: 65251296@qq.com

共同通讯作者 (Co-corresponding author), E-mail: 1125037857@qq.com

邻苯二甲酸二异壬酯(di-isononyl phthalate, DINP)是一种高分子量的人工合成增塑剂,95%添加于常见的聚氯乙烯(polyvinyl chloride, PVC)塑料制品中增加塑料的可塑性和耐久性,包括食品包装、化妆品、玩具、油漆、聚氯乙烯地板、润滑油和粘合剂等^[1]。DINP与塑料基质以非共价形式结合,易释放到环境中,并通过呼吸吸入、皮肤接触和饮食摄入等多种途径被人体吸收^[2-3]。动物实验以及流行病学研究发现,DINP具有危害内分泌系统、生殖发育系统、皮肤、消化系统、神经系统、呼吸系统和免疫系统等多种毒性作用^[4]。DINP等增塑剂污染已成为威胁人类健康的重要问题,受到国内外越来越多的关注。美国环境保护局(US Environmental Protection Agency, US EPA)已将包括DINP在内的多种邻苯二甲酸盐列入潜在内分泌干扰物清单^[5]。我国积极修订中华人民共和国国家标准《玩具安全 第1部分:基本规范》(GB 6675.1—2014),控制DINP在儿童护理用品及玩具中的添加量^[6]。

本文结合国内外文献,从一般毒性、内分泌毒性及生殖发育毒性等角度系统地对比DINP的毒性作用及机制研究进行综述,为DINP的健康风险评估及毒理学研究提供依据和参考。

1 DINP 的人体暴露与代谢 (Human exposure and metabolism of DINP)

随着PVC塑料制品的使用,DINP不断进入生态环境中,DINP可通过消化道、呼吸道和皮肤接触多种途径进入人体,婴幼儿、儿童由于接触塑料玩具等制品,DINP暴露量通常高于成人^[7]。Al Qasmi等^[8]研究了卡塔尔11个家庭及1个医院室内粉尘中的邻苯二甲酸盐浓度,发现家庭DINP浓度中值为101 $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$,占总邻苯二甲酸盐的23%;医院大楼DINP浓度中值为19 626 $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$,占总邻苯二甲酸盐的94%;进一步研究了成人、婴幼儿体内的非饮食暴露量,发现婴幼儿每日暴露量(1 736 $\text{ng}\cdot\text{kg}^{-1}$)远高于成人(225 $\text{ng}\cdot\text{kg}^{-1}$),其原因可能是婴幼儿比成人更容易通过地板灰尘接触邻苯二甲酸酯、婴幼儿体表面积与体积之比高于成人以及他们之间行为和生理差异。Zhang等^[9]对中国天津市和沧州市农村家庭室内尘埃中邻苯二甲酸酯(phthalate esters, PAEs)的含量进行了研究,发现天津市家庭室内尘埃中PAEs的含量远高于沧州市农村地区;DINP、DEP和DNBP的浓度中值分别为0.28、0.31和42.6 $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$,且DINP浓度与现代地板材料(胶合板/木地板)

的使用密切相关($P<0.05$)。

DINP在一期代谢过程形成初级代谢物水解单酯,进一步经过氧化反应生成次级代谢物邻苯二甲酸单羧基异辛酯(MCIOP)、邻苯二甲酸单羟基异壬酯(MHINP)和邻苯二甲酸单异壬酯(MOINP)。人类生物监测研究表明,几乎所有受试尿液样本都检测到DINP的主要代谢产物MHINP,只有约10%的样本检测到初级代谢物邻苯二甲酸单(3,5,5-三甲基己基)酯(MiNP),表明次级代谢产物可作为检测DINP暴露的敏感生物标志物^[10]。Iwata等^[11]进行DINP药物代谢动力学研究,发现人源化肝脏小鼠与对照组TK-NOG小鼠的主要循环代谢产物不同,分别是MiNP的氧化产物(羧基MiNP、羟基MiNP和氧代MiNP)及其葡萄糖醛酸苷和MiNP,表明不同物种肝脏代谢的差异可能是影响DINP在体内代谢处置的决定因素。

2 DINP 的健康效应 (Health effects of DINP)

2.1 内分泌毒性作用

动物实验研究表明,DINP存在明显的内分泌干扰活性作用。Forner-Piquer等^[12]研究了DINP对成年雄性吉列海鲷内分泌功能的影响,考察了DINP对内源性大麻素系统(endocannabinoid system, ECS)的调节作用。结果表明,DINP通过参与脂质生物合成影响ECS代谢基因转录水平,进而改变肝脏内大麻素和大麻素样介质的水平使得成年雄性吉列海鲷的内分泌调节紊乱。食用DINP的海鲷肝脏结构和生化成分发生了改变,脂质和甘油三酯的含量增加,糖原和磷脂的含量降低。Ghisari和Bonefeld-Jorgensen^[13]利用甲状腺激素(thyroid hormone, TH)依赖性大鼠垂体GH3细胞增殖实验研究了DINP、邻苯二甲酸(2-乙基己基酯)(diethylhexyl phthalate, DEHP)、邻苯二甲酸二丁酯(dibutyl phthalate, DBP)、邻苯二甲酸二异癸酯(diisodecyl phthalate, DIDP)、邻苯二甲酸二辛酯(dioctyl phthalate, DOP)和邻苯二甲酸丁基苄酯(butyl benzyl phthalate, BBP)等6种增塑剂的甲状腺激素干扰活性作用,并利用雌激素受体(estrogen receptor, ER)荧光素酶报告载体稳定转染的MVLN细胞分析了这些增塑剂的雌激素干扰活性作用,发现这些增塑剂具有内分泌干扰作用,此作用是通过干扰雌激素和甲状腺激素系统调节的。Duan等^[14]对自身免疫性甲状腺疾病(autoimmune thyroid diseases, AITD)模型大鼠腹腔注射不同浓度DINP,研究发现,高剂量DINP(1.5 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 和

15 mg·kg⁻¹)暴露加剧氧化应激,激活 Akt/mTOR 信号转导通路,进而抑制正常自噬过程、促进甲状腺中 IL-17 高表达,加剧了自身免疫性甲状腺疾病。

2.2 生殖发育毒性作用

越来越多的证据表明,DINP 具有危害生殖健康的毒性作用。流行病学研究发现,男性在出生前、后接触邻苯二甲酸盐与生殖发育异常密切相关,可能是 DINP 强烈的抗雄激素作用所致^[15]。国内外动物实验研究表明,DINP 可引起大鼠/小鼠睾丸组织病理学损伤及生理生化指标改变。Borch 等^[16]用 DINP(750 mg·kg⁻¹)对妊娠期和哺乳期大鼠每天进行灌胃处理,结果显示,妊娠第 21 天雄性子代睾丸和血浆中睾酮水平降低。陈莹莹等^[17]研究发现,20 mg·kg⁻¹或更高剂量的 DINP 灌胃处理导致成年昆明系雄性小鼠(23~25 g)睾丸组织病理损伤,损伤程度与暴露剂量呈正相关。DINP 对雌性的影响具有双重性,低剂量时主要干扰类固醇的生成和卵母细胞生长,而高剂量则影响卵母细胞的成熟^[18]。Boberg 等^[19]对妊娠期 Wistar 大鼠进行 DINP 灌胃处理(妊娠第 7 天至产后第 17 天),利用 Morris 水迷宫研究发现,DINP 暴露影响子代大鼠的空间学习能力,并导致雌性子代的行为具有雄性化特征。对于亚慢性接触 DINP 的研究,Chiang 和 Flaws^[20]对成年 CD-1 雌性小鼠连续灌胃 DINP(20 μg·kg⁻¹~200 mg·kg⁻¹)10 d,分别在给药结束后、3 个月后和 9 个月后与雄鼠配对进行育种试验,结果显示,DINP 暴露对雌性小鼠生殖系统有不利影响(包括生殖器官重量变化、动情周期中断、生育力降低、交配行为变化以及产仔结果的变化)。目前,人们可在较短时间内通过检测邻苯二甲酸盐暴露的敏感生物标志物测定人体暴露于 DINP 引起的生殖发育方面的影响^[15]。

另外,DINP 暴露还会对肠道及骨骼发育产生不利影响。Setti 等^[21]用 DINP(380 mg·kg⁻¹)对 Wistar 雌性大鼠(妊娠第 8 天到出生后第 30 天)灌胃处理,发现 DINP 处理组大鼠机体和器官的质量显著降低($P<0.001$),且十二指肠中缺乏肠腺,小肠绒毛萎缩严重。Carnevali 等^[22]采用 DINP 污染的饲料喂养乌颊鱼并观察对其肌肉大分子组成和质地变化的影响,发现 DINP(15 μg·kg⁻¹)暴露引起饱和链和不饱和链甘油三酯减少、脂肪含量降低、钙蛋白和组织蛋白酶水平降低、协调蛋白的转换紊乱,这表明 DINP 污染的饮食会导致骨骼肌成分和质地改变。

2.3 免疫毒性

流行病学调查研究表明,接触邻苯二甲酸盐会促进儿童过敏性疾病发展^[23],增加患过敏性皮炎的概率,甚至使其变为易感染体质或加重病情^[24]。动物实验研究表明,DINP 可以加剧小鼠过敏性皮炎症状。Kang 等^[25]研究发现,经口摄入 DINP 加重异硫氰酸荧光素(fluorescein isothiocyanate, FITC)引起的小鼠变应性接触性皮炎,促进小鼠皮肤水肿加重,血清总免疫球蛋白 E 和辅助性 T 细胞(helper T cell, Th2)增加,这种促皮炎作用通过核因子 κB(nuclear factor κB, NF-κB)信号通路调节。张焕云等^[26]研究发现,小鼠经皮肤持续暴露于 DINP(14 mg·kg⁻¹和 140 mg·kg⁻¹)40 d,加重了由 FITC 和 DBP 混合致敏剂引起的机体氧化应激和炎症反应,且呈剂量依赖性,表明 DINP 对小鼠过敏性皮炎有明显的佐剂作用。另外,DINP 与过敏性哮喘的疾病发展密切相关。Li 等^[27]研究发现,Balb/c 小鼠经口饲喂 DINP(2~200 mg·kg⁻¹)与卵清蛋白(ovalbumin, OVA)15 d,诱导气道高反应性,加重气道壁重塑,该症状与免疫球蛋白 E 和 Th2 细胞因子分泌增加有关,表明 DINP 可以影响肺功能、引起肺组织病理学变化、诱导免疫分子表达及引起肺组织氧化损伤,从而与 OVA 协同(或佐剂作用)促进过敏性哮喘的免疫应答,并推测 DINP 的佐剂效应可能是由 Th1/Th2 免疫应答失衡引起的。

2.4 心血管毒性

近年来,有关 PAEs 与心血管危险因素(如肥胖、II 型糖尿病和高血压)关系的研究越来越多^[28]。已有研究发现,PAEs 通过其与过氧化物酶体增殖剂激活受体(peroxisome proliferators-activated receptors, PPARγ)受体的结合和激活导致脂肪细胞生成的上升,从而导致肥胖。DEHP 的主要代谢物邻苯二甲酸单乙基己基酯(mono-2-ethylhexyl phthalate, MEHP)直接结合并激活 PPARγ 受体,从而促进脂肪生成;PAEs 干扰胰岛素信号通路,促进氧化应激,诱导胰岛素抵抗的发生;对 2003—2008 年参与美国健康与营养调查的 6~19 岁儿童的研究表明,DEHP 暴露与血压密切相关。DEHP 的代谢物邻苯二甲酸单苄酯(monobenzyl phthalate, MBzP)以及 DBP 的代谢物邻苯二甲酸单乙酯(monoethyl phthalate, MEP)与舒张压密切相关。最近研究表明,PAEs 在动脉粥样硬化和高血压发病过程中起重要作用,PAEs 相关的高血压可能与动脉粥样硬化斑块回声增加、内膜中

层增厚和回声增加有关^[28]。血管紧张素Ⅱ1型受体(angiotensinⅡ type 1 receptor, AT1R)属于G蛋白偶联受体(G protein-coupled receptor, GPCR)超家族成员,AT1R的激活能诱发高血压、动脉粥样硬化及心衰等心血管疾病^[29]。Deng等^[30]发现C57/BL6小鼠经口及皮下注射方式暴露于DINP(0.15~15 mg·kg⁻¹)6周后,血管紧张素转化酶表达增加,AT1R受体活化,eNOS的表达降低和NO的生成减少,血管阻力增加,增强血管收缩,进而引起血压升高。PAEs暴露对心血管健康的影响与机制仍需进一步研究。

2.5 神经毒性

人类神经系统中的成熟神经元不能增殖以进行自我修复,因而很容易受到环境污染物的影响。尽管DINP暴露相关的其他毒性效应研究较多,但神经毒性作用研究较少。Ma等^[31]研究了口服DINP对5~6周龄昆明鼠的神经毒性作用,通过Morris水迷宫实验及旷场试验发现,DINP(20 mg·kg⁻¹和200 mg·kg⁻¹)可引起小鼠运动减少、认知缺陷及焦虑等行为学改变;脑组织病理学研究表明,DINP显著增加小鼠脑组织中肿瘤坏死因子- α 和白细胞介素-1 β 水平,诱导活性氧(reactive oxygen species, ROS)生成,并引起小鼠大脑海马CA1区锥体细胞损伤、脑细胞凋亡增加,细胞损伤的表现包括导致细胞排列松散无序、细胞形状肿胀变形、顶树突缩短甚至消失和尼氏体减少等;免疫组化结果显示,DINP引起半胱氨酸蛋白酶-3在CA1区和大脑海皮的表达均增加,星形胶质细胞标志物GFAP的表达急剧增加,激活了星形胶质细胞,改变了运动神经元的形状和功能,从而,炎症的增加引发氧化应激并最终导致小鼠脑损伤及行为改变。

3 DINP的毒作用机理(Toxic effect of DINP and its mechanism)

3.1 DINP活化NF- κ B,促进ROS生成

NF- κ B是许多信号通路中的关键因子,比如炎症、免疫、细胞增殖和凋亡等。NF- κ B通路的激活与内分泌有关且能促进炎症因子的表达^[32]。Kang等^[33]研究发现,小鼠经FITC致敏的同时经口暴露DINP,激活NF- κ B信号通路促进胸腺基质淋巴细胞生成素(thymic stromal lymphopoietin, TSLP)的生成,进而激活瞬时受体电位锚蛋白1(transient receptor potential ankyrin 1, TRPA1)的活性,提高TRPA1表达,促进IL-6和Th2等细胞因子的分泌,从而加剧小鼠过敏性皮炎症状。另外,他们发现DINP与

FITC混合暴露能促进ROS生成,激活转录激活因子3(signal transducer and activator of transcription3, STAT3)、STAT5和STAT6,进而开启致敏过程、加重变态反应性皮炎^[24]。Duan等^[32]研究发现DINP和甲醛均可引起氧化应激及NF- κ B活化,从而导致脑内促炎症因子表达增加,加重大脑神经炎症。

3.2 DINP调节Th1/Th2平衡

辅助性T细胞可分泌细胞因子并参与人体多种免疫,其中Th1介导细胞免疫,Th2介导体液免疫,Th1/Th2在体内处于动态平衡,从而保证人体免疫系统处于平衡状态。当有病原菌侵入时,Th1/Th2平衡发生相对偏移,导致人体免疫倾向于细胞免疫或者体液免疫,达到杀灭病原体的作用,之后再分泌有抑制作用的细胞因子,使之恢复平衡,防止免疫作用扩大。Hwang等^[34]研究发现,DINP通过调节Th1/Th2平衡诱导哮喘发生,DINP促进CD4⁺T细胞对Th2的极化、抑制Th1极化,打破Th1/Th2平衡进而诱导哮喘。另外,DINP可诱导Th2型免疫应答相关细胞因子(IL-4和IL-5等)及免疫球蛋白(IgE和IgG1)表达增加,降低Th1应答相关的IFN- γ 和IgG2a水平,并且促进炎症细胞浸润和过碘酸-雪夫(periodic acid-Schiff stain, PAS)阳性的杯状细胞增生,诱导半胱氨酸-天冬氨酸蛋白酶(caspase)-1和caspase-3的表达,从而诱导气道炎症。

3.3 DINP激活PI3K/Akt/mTOR信号转导通路

磷酸肌醇3激酶/丝氨酸苏氨酸蛋白激酶/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B/mammalian target of rapamycin, PI3K/Akt/mTOR)信号通路参与调控细胞的存活、生长增殖、迁移及糖代谢等过程。Chen等^[35]研究发现,DINP(50 mg·kg⁻¹)促进幼鼠肺阻力增加、Akt磷酸化和NF- κ B核转位增强,Th2细胞因子水平增加,这表明DINP通过激活PI3K/Akt信号通路提高Th2细胞因子水平,进而增强OVA诱导的过敏性气道反应。哺乳动物的mTOR可负调控甲状腺细胞的自噬,Akt/mTOR通路可直接调控自噬。DINP(15 mg·kg⁻¹)抑制甲状腺细胞的正常自噬和IL-17的表达,提高甲状腺中ROS水平加重氧化应激,激活Akt/mTOR通路,进而加重自身免疫性甲状腺疾病,采用维生素E阻断氧化应激或Akt/mTOR通路阻断剂雷帕霉素可减轻自身免疫性甲状腺病(AITD)的病情和抑制正常的自噬作用^[14]。

3.4 DINP 影响内源性大麻素系统

内源性大麻素系统 (endocannabinoid system, ESC) 是细胞内一种信号系统, 影响睡眠、食欲、疼痛、炎症、记忆、情绪和生殖等, 有助于调节人体所有主要系统的平衡, 确保所有系统能彼此协同工作。随着脂肪酰胺水解酶 (fatty acid amide hydrolase, FAAH) 活性的增加, DINP ($1.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) 降低了内源性大麻素和内源性大麻素类介质的水平, 通过降低 11-酮基睾酮 (11-ketotestosterone, 11-KT) 显著影响类固醇生成, 从而在繁殖季节对雄性平头海燕的内分泌系统产生不利影响^[6]。

4 总结展望 (Conclusion and prospects)

塑化剂 DINP 的暴露在人类整个生命周期中广泛存在, DINP 能通过激活 NF- κ B、促进 ROS 生成、调节 Th1/Th2 平衡、激活 PI3K/Akt/mTOR 信号通路等过程作用于人体, 在一定程度上对机体的生殖发育系统、内分泌系统、心血管系统、免疫系统和神经系统等产生不利影响, 减少 DINP 暴露对于降低上述系统疾病发病率具有重要意义。目前有关 DINP 毒性及其机理的研究存在以下问题。(1) DINP 是生活用品中常见的添加物, 因生殖毒性等毒性作用显著低于 DEHP 和 DBP 等被认为是安全的; 虽然 DINP 生物半减期短、短时间内低剂量接触对机体无明显的不利健康影响, 但长期接触使用含有 DINP 的物品可能对机体健康造成潜在风险。(2) 与 DEHP 等邻苯二甲酸酯类物质相比, DINP 相关的体内、外研究较少, 并且缺乏人群暴露控制实验研究; 加强 DINP 重复暴露及重复健康随访之间关系的纵向研究, 可能为 DINP 暴露对人体健康(如心血管健康等)的影响提供有力证据。(3) DINP 暴露所致有害作用的最低剂量和安全限值尚未确定, 尤其婴幼儿产品及职业环境中 DINP 的安全限值亟待确定。(4) DINP 是否具有特殊毒性作用目前尚无报道。因此, 有必要针对 DINP 的毒作用及机理开展进一步动物实验研究及人群流行病学研究, 建立健全 DINP 环境暴露相关卫生标准, 为 DINP 相关疾病的防治提供更多的科学证据。

通讯作者简介: 王佳(1983—), 女, 博士, 副教授, 主要研究方向为环境毒理学。

共同通讯作者简介: 叶婷(1988—), 女, 博士, 副教授, 主要研究方向为环境毒理学。

参考文献 (References):

- [1] Forner-Piquer I, Santangeli S, Maradonna F, et al. Disruption of the gonadal endocannabinoid system in zebrafish exposed to diisononyl phthalate [J]. *Environmental Pollution*, 2018, 241: 1-8
- [2] Ginsberg G L, Belleggia G. Use of Monte Carlo analysis in a risk-based prioritization of toxic constituents in house dust [J]. *Environment International*, 2017, 109: 101-113
- [3] Radke E G, Braun J M, Meeker J D, et al. Phthalate exposure and male reproductive outcomes: A systematic review of the human epidemiological evidence [J]. *Environment International*, 2018, 121(Pt 1): 764-793
- [4] Li W C, Chow C F. Adverse child health impacts resulting from food adulterations in the Greater China Region [J]. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 2017, 97(12): 3897-3916
- [5] Qureshi M S, Yusoff A R, Wirzal M D, et al. Methods for the determination of endocrine-disrupting phthalate esters [J]. *Critical Reviews in Analytical Chemistry*, 2016, 46(2): 146-159
- [6] 中华人民共和国国家质量监督检验检疫总局, 中国国家标准化管理委员会. 玩具安全 第1部分: 基本规范: GB 6675.1—2014 [S]. 北京: 中国标准出版社, 2016
- [7] Wang Y, Zhu H K, Kannan K. A review of biomonitoring of phthalate exposures [J]. *Toxics*, 2019, 7(2): E21
- [8] Al Qasbi N N, Al-Thaiban H, Helaleh M I H. Indoor phthalates from household dust in Qatar: Implications for non-dietary human exposure [J]. *Environmental Science and Pollution Research International*, 2019, 26(1): 421-430
- [9] Zhang Q H, Sun Y X, Zhang Q N, et al. Phthalate exposure in Chinese homes and its association with household consumer products [J]. *Science of the Total Environment*, 2020, 719: 136965
- [10] Saravanabhavan G, Murray J. Human biological monitoring of diisononyl phthalate and diisodecyl phthalate: A review [J]. *Journal of Environmental and Public Health*, 2012, 2012: 810501
- [11] Iwata H, Goto M, Sakai N, et al. Predictability of human pharmacokinetics of diisononyl phthalate (DINP) using chimeric mice with humanized liver [J]. *Xenobiotica; the Fate of Foreign Compounds in Biological Systems*, 2019, 49(11): 1311-1322
- [12] Forner-Piquer I, Mylonas C C, Caldach-Giner J, et al. Endocrine disruptors in the diet of male *Sparus aurata*: Modulation of the endocannabinoid system at the hepatic and central level by Di-isononyl phthalate and bisphenol A [J]. *Environment International*, 2018, 119: 54-65
- [13] Ghisari M, Bonefeld-Jorgensen E C. Effects of plasticizers and their mixtures on estrogen receptor and thyroid hormone functions [J]. *Toxicology Letters*, 2009, 189(1): 67-77

- [14] Duan J F, Deng T, Kang J, et al. DINP aggravates autoimmune thyroid disease through activation of the Akt/mTOR pathway and suppression of autophagy in Wistar rats [J]. *Environmental Pollution*, 2019, 245: 316-324
- [15] Swan S H. Environmental phthalate exposure in relation to reproductive outcomes and other health endpoints in humans [J]. *Environmental Research*, 2008, 108(2): 177-184
- [16] Borch J, Ladefoged O, Hass U, et al. Steroidogenesis in fetal male rats is reduced by DEHP and DINP, but endocrine effects of DEHP are not modulated by DEHA in fetal, prepubertal and adult male rats [J]. *Reproductive Toxicology*, 2004, 18(1): 53-61
- [17] 陈莹莹, 葛淑珍, 黄健, 等. 增塑剂邻苯二甲酸二异壬酯对雄性小鼠生殖毒性的氧化损伤机制[J]. *生态毒理学报*, 2018, 13(5): 281-287
- Chen Y Y, Ge S Z, Huang J, et al. The oxidative damage mechanism of plasticizer diisononyl phthalate on reproductive system in male mice [J]. *Asian Journal of Ecotoxicology*, 2018, 13(5): 281-287 (in Chinese)
- [18] Santangeli S, Maradonna F, Zanardini M, et al. Effects of diisononyl phthalate on *Danio rerio* reproduction [J]. *Environmental Pollution*, 2017, 231(Pt 1): 1051-1062
- [19] Boberg J, Christiansen S, Axelstad M, et al. Reproductive and behavioral effects of diisononyl phthalate (DINP) in perinatally exposed rats [J]. *Reproductive Toxicology*, 2011, 31(2): 200-209
- [20] Chiang C, Flaws J A. Subchronic exposure to di(2-ethylhexyl) phthalate and diisononyl phthalate during adulthood has immediate and long-term reproductive consequences in female mice [J]. *Toxicological Sciences*, 2019, 168(2): 620-631
- [21] Setti Ahmed K, Kharoubi O, Aoues A E K, et al. Effect of gestational and lactational exposure to DEHP, DINP, and DEP on intestinal morphology, disaccharidases, and alkaline phosphatase in rats during postnatal development [J]. *American Journal of Perinatology*, 2018, 35(13): 1251-1259
- [22] Carnevali O, Giorgini E, Canuti D, et al. Diets contaminated with bisphenol A and di-isononyl phthalate modify skeletal muscle composition: A new target for environmental pollutant action [J]. *Science of the Total Environment*, 2019, 658: 250-259
- [23] Kimber I, Dearman R J. An assessment of the ability of phthalates to influence immune and allergic responses [J]. *Toxicology*, 2010, 271(3): 73-82
- [24] 吴卓. 邻苯二甲酸二异壬酯皮肤暴露对小鼠过敏性皮肤炎症的影响[D]. 武汉: 华中师范大学, 2016: 33
- Wu Z. Adverse effect of diisononyl phthalate on allergic dermatitis of mice via long-term dermal exposure [D]. Wuhan: Central China Normal University, 2016: 33 (in Chinese)
- [25] Kang J, Song J, Shen S P, et al. Diisononyl phthalate aggravates allergic dermatitis by activation of NF- κ B [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(51): 85472-85482
- [26] 张焕云, 吴卓, 戴佳佳, 等. DINP 皮肤暴露对小鼠过敏性皮肤炎症的佐剂作用[J]. *中国环境科学*, 2015, 35(12): 3804-3809
- Zhang H Y, Wu Z, Dai J J, et al. Adjuvant effect of skin DINP exposure on mice with allergic dermatitis [J]. *China Environmental Science*, 2015, 35(12): 3804-3809 (in Chinese)
- [27] Li C Y, Song P, Lei F, et al. The synergistic or adjuvant effect of DINP combined with OVA as a possible mechanism to promote an immune response [J]. *Food and Chemical Toxicology*, 2020, 140: 111275
- [28] Muscogiuri G, Colao A. Phthalates: New cardiovascular health disruptors? [J]. *Archives of Toxicology*, 2017, 91(3): 1513-1517
- [29] 徐金玲, 赵林双. 血管紧张素 II 1 型受体自身抗体与心血管疾病的研究进展[J]. *华南国防医学杂志*, 2015, 29(10): 804-808
- [30] Deng T, Xie X M, Duan J F, et al. Exposure to diisononyl phthalate induced an increase in blood pressure through activation of the ACE/AT1R axis and inhibition of NO production [J]. *Toxicology Letters*, 2019, 309: 42-50
- [31] Ma P, Liu X D, Wu J L, et al. Cognitive deficits and anxiety induced by diisononyl phthalate in mice and the neuroprotective effects of melatonin [J]. *Scientific Reports*, 2015, 5: 14676
- [32] Duan J F, Kang J, Qin W, et al. Exposure to formaldehyde and diisononyl phthalate exacerbate neuroinflammation through NF- κ B activation in a mouse asthma model [J]. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 2018, 163: 356-364
- [33] Kang J, Ding Y, Li B Z, et al. TRPA1 mediated aggravation of allergic contact dermatitis induced by DINP and regulated by NF- κ B activation [J]. *Scientific Reports*, 2017, 7: 43586
- [34] Hwang Y H, Paik M J, Yee S T. Diisononyl phthalate induces asthma via modulation of Th1/Th2 equilibrium [J]. *Toxicology Letters*, 2017, 272: 49-59
- [35] Chen L, Chen J, Xie C M, et al. Maternal diisononyl phthalate exposure activates allergic airway inflammation via stimulating the phosphoinositide 3-kinase/Akt pathway in rat pups [J]. *Biomedical and Environmental Sciences*, 2015, 28(3): 190-198
- [36] Forner-Piquer I, Mylonas C C, Fakriadis I, et al. Effects of diisononyl phthalate (DiNP) on the endocannabinoid and reproductive systems of male gilthead sea bream (*Sparus aurata*) during the spawning season [J]. *Archives of Toxicology*, 2019, 93(3): 727-741 ◆