

DOI: 10.7524/AJE.1673-5897.20241231003 CSTR: 32064.14.AJE.1673-5897.20241231003

马佳欣, 文仁霜, 魏嘉, 等. 邻苯二甲酸酯对水生动物毒性效应研究进展[J]. 生态毒理学报, 2025, 20(4): 475-483.

MA J X, WEN R S, WEI J, et al. Research progress on the toxic effects of phthalates on aquatic animals [J]. Asian journal of ecotoxicology, 2025, 20(4): 475-483.

## 邻苯二甲酸酯对水生动物毒性效应研究进展

马佳欣, 文仁霜, 魏嘉, 王旭璞, 董薇薇, 许晴, 于翠平\*

东北林业大学野生动物与自然保护地学院, 哈尔滨 150040

收稿日期: 2024-12-31 录用日期: 2025-03-04

**摘要:** 邻苯二甲酸酯(PAEs)作为塑料工业中广泛使用的增塑剂,因其环境持久性及生物累积性对水生生态系统构成潜在威胁。本文综述了 PAEs 对水生动物的多方面毒性效应及其分子机制。综合分析发现,不同物种及发育阶段对 PAEs 的敏感性存在显著差异,其中水生动物在早期发育阶段对 PAEs 的暴露更为敏感。胚胎发育过程中,PAEs 通过干扰心血管、神经及内分泌系统的正常功能,显著降低孵化率并增加畸形率。生殖毒性方面,PAEs 通过扰乱雌激素受体(ER)信号通路、诱导氧化应激及生殖相关基因表达异常,导致性腺功能损伤、繁殖成功率下降及跨代生殖障碍。免疫毒性表现为免疫细胞吞噬功能抑制、促炎因子和抗炎因子表达失衡及脾脏组织结构破坏,其机制与线粒体功能障碍及活性氧(ROS)介导的氧化应激密切相关。遗传毒性研究揭示,PAEs 暴露显著提升水生动物红细胞微核率及 DNA 损伤水平,与 ROS 积累密切相关。在此需要说明的是,每种 PAE 产生的毒性效应在一定程度上与自身理化性质有关。未来研究需聚焦于构建 PAEs 结构-活性关系模型以预测新型类似物的生态风险,结合表观遗传学及多组学技术解析低剂量长期暴露的跨代效应,并探究 PAEs 与微塑料、重金属等污染物的复合协同机制。本文旨在为评估 PAEs 对水生生态系统的影响提供科学依据,同时也为制定有效的污染防控策略和保护水生动物多样性提供参考。

**关键词:** 邻苯二甲酸酯;水生动物;毒性效应

文章编号: 1673-5897(2025)4-475-09 中图分类号: X171.5 文献标识码: A

## Research Progress on the Toxic Effects of Phthalates on Aquatic Animals

MA Jiaxin, WEN Renshuang, WEI Jia, WANG Xupu, DONG Weiwei, XU Qing, YU Cuiping\*

College of Wildlife and Protected Area, Northeast Forestry University, Harbin 150040, China

Received 31 December 2024 accepted 4 March 2025

**Abstract:** Phthalates (PAEs), widely used as plasticizers in the plastic industry, pose potential threats to aquatic ecosystems due to their environmental persistence and bioaccumulation. This paper reviews the multifaceted toxic effects of PAEs on aquatic animals and their molecular mechanisms. A comprehensive analysis reveals significant differences in the sensitivity of different species and developmental stages to PAEs. Notably, aquatic animals exhibit heightened sensitivity to PAEs during their early developmental stages. During embryonic development, PAEs significantly reduce hatching rates and increase malformation rates by interfering with the normal functions of the cardiovascular, nervous, and endocrine systems. In terms of reproductive toxicity, PAEs damage gonadal function, decrease reproductive success rates, and cause transgenerational reproductive disorders by disrupting the estrogen

基金项目: 中央高校基本科研业务费专项资金项目(2572022BE01)

第一作者: 马佳欣(2000—),女,硕士研究生,研究方向为生态毒理学, E-mail: jiaxinma0503@163.com

\* 通信作者( Corresponding author), E-mail: yucuiqing1987@sina.com

receptor (ER) signaling pathway, inducing oxidative stress, and causing abnormal expression of reproductive-related genes. Immunotoxicity is manifested by the inhibition of phagocytic function of immune cells, an imbalance in the expression of pro-inflammatory and anti-inflammatory factors, and the destruction of spleen tissue structure. These mechanisms are closely related to mitochondrial dysfunction and reactive oxygen species (ROS)-mediated oxidative stress. Genotoxicity indicates that PAEs exposure significantly increases the erythrocyte micronucleus rate and DNA damage levels in aquatic animals, which are closely associated with ROS accumulation. It should be mentioned that the toxic effects of each PAE are related to their specific physicochemical properties to some extent. Future research should focus on establishing structure-activity relationship models for PAEs to predict the ecological risks of novel analogs, elucidating transgenerational effects under chronic low-dose exposure through epigenetics and multi-omics technologies, and investigating synergistic interactions between PAEs and co-contaminants such as microplastics and heavy metals. This review aims to provide a scientific basis for assessing the impacts of PAEs on aquatic ecosystems. Additionally, it offers references for formulating effective pollution prevention and control strategies, as well as for protecting aquatic biodiversity.

**Keywords:** phthalates; aquatic animals; toxic effects

## 0 引言

邻苯二甲酸酯(phthalates, PAEs)是一类重要的工业有机化合物,主要作为增塑剂被广泛应用于塑料制品的生产过程中,以增加塑料的柔韧性和可塑性<sup>[1]</sup>。常见的 PAEs 种类包括邻苯二甲酸二甲酯(dimethyl phthalate, DMP)、邻苯二甲酸二乙酯(diethyl phthalate, DEP)、邻苯二甲酸二丁酯(dibutyl phthalate, DBP)、邻苯二甲酸二异丁酯(diisobutyl phthalate, DiBP)、邻苯二甲酸苄基丁酯(butyl benzyl phthalate, BBP)、邻苯二甲酸二(2-乙基己基)酯(di-2-ethylhexyl phthalate, DEHP)、邻苯二甲酸二辛酯(dioctyl phthalate, DOP)等。随着工业生产的快速发展以及塑料制品的大量使用和不当处置,PAEs 已经在水环境中广泛分布,并在海洋、河流、湖泊以及工业污水等各类水体中均有检出<sup>[2-8]</sup>。例如,在海洋方面,大连近海海域表层海水中 6 种优控 PAEs( $\Sigma_6$ PAEs,即 DMP、DEP、DBP、BBP、DEHP、DOP)总浓度处于 86.40 ~ 7 683 ng·L<sup>-1</sup> 范围,其中 DBP 检出浓度最高,平均浓度为 538.1 ng·L<sup>-1</sup><sup>[7]</sup>;河流方面,潮白河再生水补给区地表水在枯水期  $\Sigma_6$ PAEs 总浓度为 603.84 ~ 12 580.17 ng·L<sup>-1</sup>,此时 DEHP 检出浓度最高,平均浓度为 2 343.68 ng·L<sup>-1</sup>,丰水期时  $\Sigma_6$ PAEs 总浓度为 1 548.58 ~ 51 667.95 ng·L<sup>-1</sup>,DBP 检出浓度最高,平均浓度为 6 500.58 ng·L<sup>-1</sup><sup>[5]</sup>;湖泊方面,太湖流域地表水中  $\Sigma_6$ PAEs 总浓度为 0.740 ~ 13.0  $\mu$ g·L<sup>-1</sup>,DBP 检出浓度最高,平均浓度为 1.59  $\mu$ g·L<sup>-1</sup><sup>[8]</sup>;工业污水方面,陕西省 51 个污水处理厂进水的 14 种 PAEs 总浓度为 1.51 ~ 125.18  $\mu$ g·L<sup>-1</sup>,BBP 检出浓度

最高,平均浓度为 32.97  $\mu$ g·L<sup>-1</sup>,出水总浓度为 0.25 ~ 119.39  $\mu$ g·L<sup>-1</sup>,DiBP 检出浓度最高,平均浓度为 18.07  $\mu$ g·L<sup>-1</sup><sup>[3]</sup>。由于其化学稳定性难以自然降解<sup>[9]</sup>,PAEs 在环境中持久存在,对水生生态系统造成潜在威胁。大量研究表明,PAEs 对水生动物具有显著的毒性作用<sup>[10-12]</sup>。其毒性效应涵盖了多个方面,从急性毒性导致的死亡,到慢性毒性引发的生长发育异常、生殖功能障碍、免疫功能抑制以及遗传物质损伤等。这些毒性效应不仅影响个体水生动物的生存和繁衍,还可能对整个水生生态系统的结构和功能产生深远影响。故本文从半致死浓度、胚胎毒性、生殖毒性、免疫毒性和遗传毒性 5 个方面总结了 PAEs 对水生动物的毒性作用,旨在为评估 PAEs 对水生生态系统的影响提供科学依据,同时也为制定有效的污染防控策略和保护水生动物多样性提供参考。

## 1 半致死浓度

半致死浓度(median lethal concentration, LC<sub>50</sub>)是衡量 PAEs 对水生动物毒性的关键指标,对于评估环境风险和制定相关标准具有重要意义。不同鱼类对 PAEs 的敏感性不同,即使是同一种 PAEs,对不同鱼类的 LC<sub>50</sub> 也存在差异。例如,DEP、DBP、DEHP、DOP 对鲤鱼(*Cyprinus carpio*)幼鱼 96 h 的 LC<sub>50</sub> 分别为 41.5 ~ 53 mg·L<sup>-1</sup><sup>[13-14]</sup>、16.3 ~ 35 mg·L<sup>-1</sup><sup>[14-15]</sup>、37.95 mg·L<sup>-1</sup><sup>[15]</sup>、7.95 mg·L<sup>-1</sup><sup>[13]</sup>,而 DEP、DBP、DEHP、DMP 对三角鲂(*Magalobrama tarminalis*)幼鱼 96 h 的 LC<sub>50</sub> 分别为 6.6 mg·L<sup>-1</sup>、2.08 mg·L<sup>-1</sup>、5.41

$\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 、 $3.29\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ <sup>[16]</sup>。此外,这种毒性差异还与鱼类所处的发育阶段有关,DBP 对成年斑马鱼(*Danio rerio*)96 h 的  $\text{LC}_{50}$  为  $8.51\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ <sup>[17]</sup>,对斑马鱼胚胎 96 h 的  $\text{LC}_{50}$  为  $0.545\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ <sup>[18]</sup>,说明鱼类在早期发育阶段对 PAEs 的暴露更为敏感。PAEs 对其他水生动物 96 h 的  $\text{LC}_{50}$  见表 1。由表 1 可知,非鱼类的水生动物对不同的 PAEs 的敏感性也不同,其中水蚤对 PAEs 更为敏感。

2 胚胎毒性

PAEs 对水生动物的胚胎发育具有多方面的影响,主要体现在生长发育、心血管系统、神经系统、肌肉运动系统和内分泌系统等方面。生长发育方面,PAEs 会对水生动物胚胎的生长发育指标产生显著影响,如 DMP 暴露会导致斑马鱼胚胎孵化率降低、畸形率增加、体长缩短<sup>[31]</sup>,BBP 暴露也会使斑马鱼胚胎孵化和存活率下降,以及引起形态异常<sup>[32]</sup>;发育进程上,DBP 单独及和双酚 A(bisphenol A, BPA)联合暴露会加快斑马鱼胚胎的孵化进程<sup>[33]</sup>。心血管系统中,PAEs 会对水生动物胚胎的心脏和血管发育造成不良影响,如 DMP 和 DEHP 暴露分别会导致斑

马鱼胚胎<sup>[31]</sup>和热带爪蟾(*Xenopus tropicalis*)胚胎<sup>[34]</sup>出现心包水肿、心率降低等现象,以及影响心脏功能相关基因表达,并且 DMP 暴露还会使斑马鱼胚胎肠下静脉(subintestinal vein, SIV)长度缩短、血流速度减慢<sup>[31]</sup>。神经系统方面,PAEs 会干扰水生动物胚胎神经元的正常发育,DBP 暴露使斑马鱼胚胎的初级运动神经元和感觉神经元发育异常<sup>[35]</sup>,BBP 暴露会影响斑马鱼胚胎侧线神经丘的发育<sup>[36]</sup>。肌肉与运动系统中,DBP 暴露会使斑马鱼胚胎肌肉结构受损,影响运动能力<sup>[35]</sup>。内分泌系统方面,PAEs 具有内分泌干扰特性,DBP 和 DiBP 暴露会影响斑马鱼甲状腺激素(T3 和 T4)水平,改变下丘脑-垂体-甲状腺(hypothalamic-pituitary-thyroid axis, HPT)轴相关基因的转录<sup>[18]</sup>。对于其他水生动物,PAEs 暴露也会降低大型蚤(*Daphnia magna*)和九孔鲍(*Haliotis diversicolor supertexta*)的胚胎孵化率,增加畸形率,破坏胚胎膜结构,改变相关基因表达,进而阻碍胚胎正常发育<sup>[37-38]</sup>。总之,不同种类的 PAEs 对水生动物胚胎发育的影响具有特异性。各类 PAEs 在降低水生动物胚胎孵化率、增加畸形率以及导致生理系统发育异常等方面,表现出不同的毒性效应和作用途径。

表 1 邻苯二甲酸酯对其他水生动物 96 h 的半致死浓度

Table 1 The 96 h median lethal concentration of phthalates on other aquatic animals.

| 物种          |                                         | 邻苯二甲酸酯(PAEs) | 半致死浓度( $\text{LC}_{50}$ )/( $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ ) | 参考文献 |
|-------------|-----------------------------------------|--------------|-------------------------------------------------------------|------|
| 鱼类          | 褐牙鲈( <i>Paralichthys olivaceus</i> )    | DEP          | 31.92                                                       | [19] |
|             | 大黄鱼( <i>Larimichthys crocea</i> )       | DBP          | 5.23                                                        | [20] |
|             |                                         | DOP          | 6.57                                                        | [20] |
|             | 尼罗罗非鱼( <i>Oreochromis niloticus</i> )   | DBP          | 11.8                                                        | [21] |
|             | 红鳍笛鲷( <i>Lutjanus erythropterus</i> )   | DBP          | 6.66                                                        | [22] |
|             | 汉氏梭鲈( <i>Thryssa hamiltonii</i> )       | DBP          | 0.94                                                        | [23] |
|             | <i>Lepidocephalichthys thermalis</i>    | DEP          | 44.53                                                       | [24] |
|             | <i>Indoreonectes evezardi</i>           | DEP          | 34.63                                                       | [24] |
|             | 革胡子鲶( <i>Clarias gariepinus</i> )       | DBP          | 22.44                                                       | [25] |
|             | 露斯塔野鲮( <i>Labeo rohita</i> )            | DEP          | 4.38                                                        | [26] |
| 非鱼类<br>水生动物 | 凡纳滨对虾( <i>Litopenaeus vannamei</i> )    | DMP          | 19.14                                                       | [27] |
|             |                                         | DEP          | 15.38                                                       | [27] |
|             |                                         | DBP          | 6.06                                                        | [27] |
|             |                                         | DOP          | 4.47                                                        | [27] |
|             | 栉孔扇贝( <i>Chlamys farreri</i> )          | BBP          | 123.16                                                      | [28] |
|             | 菲律宾蛤仔( <i>Ruditapes philippinarum</i> ) | BBP          | >2 010                                                      | [28] |
|             | 日本虎斑猛水蚤( <i>Tigriopus japonicus</i> )   | DBP          | 1.23                                                        | [29] |
|             | 近亲真宽水蚤( <i>Eurytemora affinis</i> )     | DEHP         | 0.511                                                       | [30] |

注:DEP 表示邻苯二甲酸二乙酯;DBP 表示邻苯二甲酸二丁酯;DOP 表示邻苯二甲酸二辛酯;DMP 表示邻苯二甲酸二甲酯;BBP 表示邻苯二甲酸苯基丁酯;DEHP 表示邻苯二甲酸二(2-乙基己基)酯。

### 3 生殖毒性

PAEs对水生动物生殖系统的毒性作用主要表现在生殖激素水平、生殖细胞发育、生长繁殖等方面。研究表明,DBP暴露会使雄性 *Melanotaenia fluviatilis* 睾丸中精原细胞比例增加、脑中芳香化酶活性增加、血浆中卵黄蛋白原水平升高以及肝脏中雌激素受体(estrogen receptor, ER)和绒毛膜促性腺激素基因表达上调<sup>[39]</sup>,DBP暴露还会使雌性 *Melanotaenia fluviatilis* 卵巢组织结构改变,如卵巢折叠、卵质收缩、卵黄生成受损、肉芽肿性炎症和间质纤维化等,以及血浆中卵黄蛋白原水平显著降低<sup>[40]</sup>。同时,DEHP暴露会使日本青鳉(*Oryzias latipes*)幼鱼存活率降低,繁殖成功率下降;性腺组织学出现异常,如雌鱼卵巢卵泡发育抑制、雄鱼精子发生干扰<sup>[41]</sup>。DEHP和苯并芘的复合暴露还会表现出协同毒性,使雌性鮡鲫(*Gobiocypris rarus*)的睾酮(testosterone, T)含量升高但雌二醇(estradiol, E2)含量下降, *fsh*、*vtg*、*cyp17*和 $17\beta$ -*hsd*基因表达量上调,*cyp19a*下调<sup>[42]</sup>。除了鱼类外,PAEs对其他水生动物的生殖健康也产生负面影响。如BBP<sup>[37]</sup>、DEHP、DOP<sup>[43]</sup>等暴露会使大型蚤的存活率降低、体长减小、首次繁殖时间提前、后代数量减少且异性率增加、卵黄蛋白原基因转录水平下调等。此外,BBP和DEHP的长期暴露可能会影响岸溪摇蚊(*Chironomus riparius*)的繁殖<sup>[44]</sup>。

其作用机制主要涉及以下3个方面:(1)性激素受体。多数研究认为PAEs可能与ER、雄激素受体(androgen receptor, AR)等结合,影响激素的合成、代谢和信号传导<sup>[45]</sup>。如DBP可与ER结合,影响雌激素信号通路,导致雄性 *Melanotaenia fluviatilis* 出现雌激素样效应<sup>[39]</sup>,同时也干扰了雌性 *Melanotaenia fluviatilis* 的雌激素调节过程<sup>[40]</sup>。(2)氧化应激。部分研究指出,PAEs暴露会引发氧化应激,导致细胞内活性氧(reactive oxygen species, ROS)水平升高,抗氧化酶活性改变,脂质过氧化产物增加,进而影响生殖细胞的存活和功能<sup>[46]</sup>。如DEHP暴露能诱导斑马鱼睾丸中ROS的产生、脂质过氧化和 $\gamma$ -谷氨酰转肽酶(gamma glutamyl transpeptidase, GGT)活性来促进氧化应激<sup>[47]</sup>。(3)基因表达。PAEs暴露还可能导致生殖相关基因表达异常,影响生殖细胞的增殖、分化和凋亡等过程<sup>[48]</sup>。通过转录组学分析发现,PAEs暴露可使斑马鱼卵巢中许多基因的表达发生显著变化<sup>[49]</sup>,涉及细胞信号传导、代谢、细胞周期等多个生物学过程,这些基因表达的改变可能是PAEs导致

生殖毒性的分子基础。

综上所述,不同种类的PAEs可能通过不同的作用机制导致水生动物生殖毒性,其中DBP以ER介导的激素紊乱为核心,通过干扰雌激素信号通路同时影响雄性和雌性性腺功能;在雄性中诱导精原细胞增殖异常与雌激素效应增强,在雌性中则导致卵黄生成障碍及卵巢病理改变。

### 4 免疫毒性

PAEs对水生动物的免疫功能产生多方面影响,包括免疫细胞功能、免疫相关基因表达、免疫器官结构等。在免疫细胞功能方面,DEHP暴露使鲤鱼中性粒细胞吞噬率降低,还会使中性粒细胞中炎症因子相关基因的表达发生改变,如白细胞介素-6(interleukin-6, *IL-6*)、白细胞介素-8(interleukin-8, *IL-8*)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , *TNF- $\alpha$* )等促炎因子的mRNA表达水平显著下降,而白细胞介素-10(interleukin-10, *IL-10*)等抗炎因子的表达水平增加<sup>[50]</sup>,DEP暴露会使鲤鱼白细胞的吞噬活性和吞噬指数降低<sup>[51]</sup>。这表明PAEs能够干扰鱼类免疫细胞的正常吞噬功能,削弱其对病原体的清除能力,进而影响机体的免疫防御机制。在免疫相关基因表达方面,DEHP暴露改变斑马鱼脾脏中与先天免疫相关的基因如干扰素 $\gamma$ (interferon- $\gamma$ , *IFN- $\gamma$* )、白细胞介素-1 $\beta$ (interleukin-1 $\beta$ , *IL-1 $\beta$* )、*TNF- $\alpha$* 等的表达<sup>[52]</sup>,以及黄颡鱼(*Pelteobagrus fulvidraco*)肝脏中*IL-8*、*IFN*、*TNF*的表达<sup>[53]</sup>,且存在剂量-效应关系,这些基因在免疫调节、炎症反应等过程中发挥着关键作用。在免疫器官组织学结构方面,DEHP暴露致斑马鱼脾脏红细胞减少、黑色素巨噬细胞增加、结构松散异常,影响其免疫应答<sup>[52]</sup>。红细胞减少影响能量供应,巨噬细胞增加或致炎症失调,结构异常破坏免疫细胞微环境。对于其他水生动物,如锯齿新米虾(*Neocaridina denticulate*)<sup>[54]</sup>、罗氏沼虾(*Macrobrachium rosenbergii*)<sup>[55]</sup>和凡纳滨对虾(*Litopenaeus vannamei*)<sup>[27]</sup>,邻苯二甲酸二丙酯(dipropyl phthalate, DPrP)、邻苯二甲酸二苯酯(diphenyl phthalate, DPP)、邻苯二甲酸二己酯(dihexyl phthalate, DHP)、DEP、DMP、DBP、DOP暴露能影响其酸性磷酸酶、 $\beta$ -葡萄糖醛酸酶、血清酚氧化酶、血清蛋白和血细胞总数等多项免疫参数。

PAEs能通过诱导氧化应激和损害线粒体功能来影响水生动物的免疫功能。氧化应激与炎症反应之间存在相互作用,氧化应激产生的ROS等产物能够激活炎症细胞,释放炎症因子,加剧炎症反应,同

时炎症反应也能加剧氧化应激<sup>[56]</sup>。如 DEHP 的代谢产物邻苯二甲酸单乙基己基酯(mono-2-ethylhexyl phthalate, MEHP)诱导草鱼肝细胞(L8824)产生过量的 ROS,破坏了 L8824 细胞抗氧化系统的平衡,从而引起氧化应激,同时 L8824 细胞的氧化应激也导致线粒体自噬、铁死亡和免疫功能障碍<sup>[57]</sup>。线粒体参与先天性免疫的调控,其中含有的线粒体 DNA (mitochondrial DNA, mtDNA)是一种强大的免疫激动剂,当线粒体受损时,mtDNA 从线粒体中释放并激活一系列免疫信号通路,导致促炎细胞因子的释放,诱导炎症反应<sup>[58]</sup>。如 DEHP 暴露使斑马鱼脾脏细胞线粒体膜电位下降、嵴结构不清,生物合成等相关基因表达改变,从而干扰先天性免疫功能<sup>[52]</sup>。

综上所述,PAEs 能够通过诱导氧化应激、损害线粒体功能等途径,干扰水生动物的免疫平衡,但不同 PAEs 的具体作用方式和程度可能存在差异。在免疫诱导初期,机体大量分泌促炎细胞因子,激活免疫细胞活性。但随着炎症发展,机体为防止炎症过度损伤,会分泌抗炎细胞因子。若抗炎细胞因子占主导,就会抑制免疫细胞活性,导致免疫抑制。

## 5 遗传毒性

多项研究表明,PAEs 对水生动物具有潜在的遗传毒性影响。在对尼罗罗非鱼(*Oreochromis niloticus*)的研究中,暴露于亚致死浓度( $10\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ )的 DBP 中 24 h 和 96 h 后,DBP 组和阳性对照组(甲基磺酸乙酯,ethyl methane-sulfonate, EMS)的红细胞微核平均频率显著高于对照组和溶剂对照组,96 h 暴露后,DBP 组的红细胞微核频率变化更为明显,且凹口核频率显著增加<sup>[59]</sup>。DEP 对鲤鱼的研究显示,DEP 暴露使鲤鱼的微核频率以及核异常总发生率显著升高<sup>[61]</sup>。在邻苯二甲酸二异戊酯(diisopentyl phthalate, DiPeP)对银鲶鱼(*Rhamdia quelen*)的研究中,虽然微核形成频率较低且与阴性对照组无统计学显著差异,但观察到了如凹口、泡状等核异常情况,且在所有处理组中泡状核异常频率较高<sup>[60]</sup>。这些研究表明,PAEs 暴露会致使水生动物红细胞微核率升高,核异常情况加剧。由于红细胞微核率常被用于衡量遗传物质的损伤程度,这一结果进一步揭示了 PAEs 对水生动物遗传物质可能造成的损害。此外,PAEs 暴露还会造成 DNA 损伤。DEHP 可诱导斑马鱼幼鱼的 DNA 链断裂,在最高亚致死浓度( $10\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ )下,DNA 损伤率达 31.13%<sup>[61]</sup>。同时,在银鲶鱼的研究中,发现头肾细胞在暴露于 DiPeP

后 DNA 损伤显著增加,而在肝脏中,通过氧化彗星试验未观察到肝细胞 DNA 氧化损伤增加,但在亚慢性暴露下,DiPeP 对肝脏细胞的遗传物质可能产生了一定影响,不过未表现为明显的 DNA 链断裂或氧化损伤增加<sup>[60]</sup>。这项研究还表明 DNA 损伤与 ROS 的大量积累有关,而 8-羟基脱氧鸟苷(8-hydroxydeoxyguanosine, 8-OHdG)是 ROS 攻击 DNA 分子产生的氧化性加合物,是评估 DNA 氧化损伤的常见指标。在成年斑马鱼的大脑中,长期暴露于 DBP 会导致 8-OHdG 含量发生变化<sup>[62]</sup>。除鱼类外,DBP 暴露也能在分子水平上损害东亚三角涡虫(*Dugesia japonica*)的抗氧化系统,导致过量的 ROS 积累,引起氧化应激和 DNA 损伤<sup>[63]</sup>。总之,PAEs 会导致细胞内的 ROS 大量积累,而 ROS 能够攻击 DNA 分子,引发 DNA 链断裂、碱基损伤和 DNA 交联等问题,最终产生遗传毒性。但不同 PAEs 在诱导 ROS 积累的程度、对不同水生动物不同组织细胞的 DNA 损伤表现形式及程度等方面,可能存在差异。

## 6 展望

基于对 PAEs 多方面毒性效应的综合性评述,本文从半致死浓度、胚胎发育障碍、生殖功能抑制、免疫稳态失衡及遗传损伤 5 个层面整合了 PAEs 对水生动物的毒性作用特征,明确了其毒性效应的差异性。然而,现有研究仍面临毒性机制解析不深入、跨学科整合不足以及复合污染协同机制研究匮乏等挑战。为建立 PAEs 污染从分子机制到生态风险的预测预警体系,未来亟需聚焦以下方向深化探索。

(1)结构-活性关系与毒性预测模型构建:基于 PUBCHEM 中 6 种典型 PAEs(DEHP、DBP、BBP、DMP、DEP、DOP)的物化参数,如疏水性、分子体积等,结合分子对接技术与机器学习算法,量化取代基修饰与核受体亲和力的相关性,建立高精度定量构效关系模型,预测新型 PAEs 类似物的内分泌干扰潜力,为工业替代品的环境安全性评估提供理论工具。

(2)低剂量慢性暴露的跨代与表观遗传效应:针对环境相关浓度,设计跨世代水生动物暴露实验,结合全基因组甲基化测序和单细胞转录组分析,阐明 PAEs 对性腺发育关键基因(如芳香化酶和卵黄蛋白原基因)表观遗传修饰的长期影响。重点探讨非编码 RNA 调控网络在跨代毒性传递中的作用,评估种群水平上的生态风险演变趋势。

(3)复合污染协同作用机制与生态效应:探究

PAEs与微塑料、重金属等污染物的复合暴露效应,揭示其在环境介质中的吸附-解吸动力学及其对生物可利用性的影响。通过多组学联用技术,解析复合污染通过肠道屏障损伤、氧化应激级联反应及炎症通路激活等途径加剧毒性的协同机制,明确关键生物标志物的响应阈值。

## 7 结束语

PAEs因其难降解性而持续威胁水生生态系统。本文揭示了PAEs对水生动物的多方面毒性效应:涵盖急性致死、胚胎发育异常、生殖功能损伤、免疫抑制及遗传损伤。这些效应不仅威胁个体生存与繁殖能力,还可能通过种群衰退与基因损伤累积,动摇水生生态系统的稳定性。当前研究虽明确了PAEs的毒性特征,但其分子机制、跨代效应及复合污染的协同作用仍需深入解析。未来需融合多组学技术与环境毒理学模型,建立PAEs污染从分子机制到生态风险的预测预警体系,以期PAEs污染防控、替代品开发及水生生物多样性保护提供科学支撑。唯有深化机理认知与强化综合治理,方能缓解这一“隐性威胁”对水生生态的深远影响。

通信作者简介:于翠平(1987—),女,博士,副教授,主要研究方向为生态毒理学。

## 8 参考文献

- [1] 任家楠, 孟祥周. 河流水体中邻苯二甲酸酯的污染特征与毒性研究进展[J]. 广东化工, 2022, 49(16): 127-129.  
REN J N, MENG X Z. Research progress on pollution and toxicology of phthalates in river water[J]. Guangdong chemical industry, 2022, 49(16): 127-129.
- [2] GAO D W, LI Z, WANG H, et al. An overview of phthalate acid ester pollution in China over the last decade: environmental occurrence and human exposure[J]. Science of the total environment, 2018, 645: 1400-1409.
- [3] WANG X Y, HU E, YANG C H, et al. Occurrence, distribution and risk assessment of phthalate esters in 51 urban wastewater treatment plants in Shaanxi Province, China[J]. Journal of environmental chemical engineering, 2023, 11(3): 110075.
- [4] ZHAO K, WANG S W, BAI M X, et al. Distribution, seasonal variation and ecological risk assessment of phthalates in the Yitong River, a typical urban water-course located in Northeast China[J]. Science of the total environment, 2024, 930: 172696.
- [5] 杜俊佩, 李炳华, 操信春, 等. 潮白河再生水补给区地表水中邻苯二甲酸酯生态风险评估[J]. 环境生态学, 2024, 6(3): 25-32.  
DU J P, LI B H, CAO X C, et al. Ecological risk assessment of phthalates in surface water of Chaobai River reclaimed water replenishment area[J]. Environmental ecology, 2024, 6(3): 25-32.
- [6] ZHANG Z M, ZHANG J, ZHANG H H, et al. Pollution characteristics, spatial variation, and potential risks of phthalate esters in the water-sediment system of the Yangtze River estuary and its adjacent East China Sea[J]. Environmental pollution, 2020, 265(Pt A): 114913.
- [7] 佟磊, 杨甲甲, 金静, 等. 典型东北城市近海海域中邻苯二甲酸酯的污染分布特征[J]. 海洋环境科学, 2024, 43(6): 889-897.  
TONG L, YANG J J, JIN J, et al. Distribution characteristics of phthalates in coastal seawater from Northeast China[J]. Marine environmental science, 2024, 43(6): 889-897.
- [8] GAO X Y, LI J, WANG X N, et al. Exposure and ecological risk of phthalate esters in the Taihu Lake basin, China[J]. Ecotoxicology and environmental safety, 2019, 171: 564-570.
- [9] 徐玉金, 黄辉, 孔博宁, 等. 邻苯二甲酸酯在水环境中的分布及去除技术研究进展[J]. 净水技术, 2022, 41(2): 24-33, 149.  
XU Y J, HUANG H, KONG B N, et al. Research advances in distribution and removal technology of phthalic acid esters in water environment[J]. Water purification technology, 2022, 41(2): 24-33, 149.
- [10] ZHANG Y, JIAO Y Q, LI Z X, et al. Hazards of phthalates (PAEs) exposure: a review of aquatic animal toxicology studies[J]. Science of the total environment, 2021, 771: 145418.
- [11] 王晓南, 张瑜, 王婉华, 等. 邻苯二甲酸二乙基己酯(DEHP)污染及其毒性研究进展[J]. 生态毒理学报, 2017, 12(3): 135-150.  
WANG X N, ZHANG Y, WANG W H, et al. Environmental pollution and toxicity of DEHP[J]. Asian journal of ecotoxicology, 2017, 12(3): 135-150.
- [12] 吴红松. DEHP暴露对鲤鱼肾脏生物标志物的影响[J]. 生态毒理学报, 2016, 11(2): 732-741.  
WU H S. Effect of diethyl phthalate on the biochemical markers of kidney and brain in *Cyprinus carpio* Linnaeus[J]. Asian journal of ecotoxicology, 2016, 11(2): 732-741.
- [13] 祁明亮, 朱敏, 赵晓祥. DEP、DOP暴露对鲤鱼的酸性磷酸酶的影响[J]. 安全与环境学报, 2012, 12(2): 10-

13.  
QI M L, ZHU M, ZHAO X X. Effects of DEP and DOP exposure on the acid phosphatase and alkaline phosphatase in the carp [J]. Journal of safety and environment, 2012, 12(2): 10-13.
- [14] POOPAL R K, RAMESH M, MARUTHAPPAN V, et al. Potential effects of low molecular weight phthalate esters ( $C_{16}H_{22}O_4$  and  $C_{12}H_{14}O_4$ ) on the freshwater fish *Cyprinus carpio* [J]. Toxicology research, 2017, 6(4): 505-520.
- [15] ZHAO X X, GAO Y, QI M L. Toxicity of phthalate esters exposure to carp (*Cyprinus carpio*) and antioxidant response by biomarker [J]. Ecotoxicology, 2014, 23(4): 626-632.
- [16] 张威振, 赖子尼, 赵李娜, 等. 邻苯二甲酸酯类(PAEs)对三角鲂的急性毒性研究 [J]. 生物学杂志, 2015, 32(1): 26-29, 33.  
ZHANG W Z, LAI Z N, ZHAO L N, et al. Acute toxicity study of phthalate esters (PAEs) on the *Magalobrama terminalis* [J]. Journal of biology, 2015, 32(1): 26-29, 33.
- [17] 李文英, 熊丽, 刘荣, 等. 邻苯二甲酸二丁酯(DBP)对斑马鱼(*Brachydanio rerio*)生理生化特性的影响 [J]. 生态毒理学报, 2007, 2(1): 117-122.  
LI W Y, XIONG L, LIU R, et al. Effects of DBP on physiological and biochemical characteristics of *Brachydanio rerio* [J]. Asian journal of ecotoxicology, 2007, 2(1): 117-122.
- [18] TAO H Y, SHI J H, ZHANG J W, et al. Developmental toxicity and mechanism of dibutyl phthalate and alternative diisobutyl phthalate in the early life stages of zebrafish (*Danio rerio*) [J]. Aquatic toxicology, 2024, 272: 106962.
- [19] XIAO Q, LI D Z, GUO R, et al. *In vivo in vitro* *Paralichthys olivaceus* and toxicities of diethyl phthalate to flounder fish and its gill cell line (FG cells) [J]. Journal of environmental biology, 2018, 39(1): 73-81.
- [20] 李磊, 蒋玫, 王云龙. 邻苯二甲酸二丁酯和邻苯二甲酸二辛酯对大黄鱼受精卵及仔鱼的急性毒性效应 [J]. 海洋渔业, 2019, 41(3): 346-353.  
LI L, JIANG M, WANG Y L. Toxic effects of DBP and DOP on early life stage of *Pseudosciaena crocea* [J]. Marine fisheries, 2019, 41(3): 346-353.
- [21] KHALIL S R, ABD ELHAKIM Y, EL-MURR A E. Sub-lethal concentrations of di-n-butyl phthalate promote biochemical changes and DNA damage in juvenile Nile tilapia (*Oreochromis niloticus*) [J]. The Japanese journal of veterinary research, 2016, 64(1): 67-80.
- [22] 秦洁芳, 陈海刚, 蔡文贵, 等. 邻苯二甲酸二丁酯对红鳍笛鲷幼鱼的胁迫效应 [J]. 中国水产科学, 2011, 18(5): 1125-1131.
- QIN J F, CHEN H G, CAI W G, et al. Effects of di-n-butyl phthalate (DBP) on activity of enzymes in different tissues of crimson snapper (*Lutjanus erythropterus*) [J]. Journal of fishery sciences of China, 2011, 18(5): 1125-1131.
- [23] 秦洁芳, 陈海刚, 蔡文贵, 等. 邻苯二甲酸二丁酯对汉氏棱鲷生化指标的影响 [J]. 南方水产科学, 2011, 7(2): 29-34.  
QIN J F, CHEN H G, CAI W G, et al. Effect of di-n-butyl phthalate (DBP) on biochemistry indicators of *Thryssa hamiltoni* [J]. South China fisheries science, 2011, 7(2): 29-34.
- [24] KUMKAR P, PISE M, VERMA C R, et al. Micro-contaminant, but immense impact: source and influence of diethyl phthalate plasticizer on bottom-dwelling fishes [J]. Chemosphere, 2022, 306: 135563.
- [25] OGUNWOLE G A, ADEYEMI J A, SALIU J K, et al. A computational analysis of the molecular mechanisms underlying the effects of ibuprofen and dibutyl phthalate on gene expression in fish [J]. Heliyon, 2024, 10(11): e31880.
- [26] LATIF M, FAHEEM M, HOSEINIFAR S H, et al. Protective efficacy of *Nigella sativa* seeds against diethyl phthalate induced growth retardation, oxidative stress and histo-biochemical damages in *Labeo rohita* [J]. Aquaculture, 2021, 533: 736065.
- [27] 王兴强, 曹梅, 阎斌伦, 等. 塑料增塑剂对凡纳滨对虾存活、生长和免疫的影响 [J]. 生态毒理学报, 2010, 5(1): 69-75.  
WANG X Q, CAO M, YAN B L, et al. Effects of plastic plasticizers on survival, growth and immune factors of *Litopenaeus vannamei* [J]. Asian journal of ecotoxicology, 2010, 5(1): 69-75.
- [28] 李禹含, 苗晶晶, 魏守祥, 等. 对氯苯胺、1,2-二氯乙烷、邻苯二甲酸丁苄酯和1-苯乙醇对两种海洋贝类急性毒性及其物种敏感度分布的研究 [J]. 海洋环境科学, 2020, 39(5): 732-737.  
LI Y H, MIAO J J, WEI S X, et al. Acute toxicity and species sensitivity distribution of p-chloroaniline, 1, 2-dichloroethane, butyl benzyl phthalate and 1-phenylethyl alcohol on two marine bivalves [J]. Marine environmental science, 2020, 39(5): 732-737.
- [29] LI Z C, ZHOU H, LIU Y, et al. Acute and chronic combined effect of polystyrene microplastics and dibutyl phthalate on the marine copepod *Tigriopus japonicus* [J]. Chemosphere, 2020, 261: 127711.
- [30] FORGET-LERAY J, LANDRIAU I, MINIER C, et al.

- Impact of endocrine toxicants on survival, development, and reproduction of the estuarine copepod *Eurytemora affinis* (Poppe)[J]. Ecotoxicology and environmental safety, 2005, 60(3): 288-294.
- [31] CAO B N, KONG H T, SHEN C L, et al. Dimethyl phthalate induced cardiovascular developmental toxicity in zebrafish embryos by regulating MAPK and calcium signaling pathways [J]. Science of the total environment, 2024, 926: 171902.
- [32] SUN G J, LI Y Q. Molecular mechanisms of developmental toxicity induced by BBP in zebrafish embryos[J]. Toxicology, 2022, 466: 153078.
- [33] 王济佳, 高妮, 边重千, 等. DBP 和 BPA 对斑马鱼早期发育、运动行为和神经系统的影响[J]. 生态学报, 2025, 45(4): 1748-1762.
- WANG J J, GAO N, BIAN C Q, et al. Effects of DBP and BPA on early development, locomotor behavior and nervous system in zebrafish [J]. Acta ecologica sinica, 2025, 45(4): 1748-1762.
- [34] 潘欣颖, 郑莉, 许燕滨, 等. 邻苯二甲酸二辛酯对热带爪蛙胚胎发育和心脏毒性效应研究[J]. 环境科学学报, 2022, 42(10): 483-495.
- PAN X Y, ZHENG L, XU Y B, et al. Toxic effect of di-(2-ethylhexyl) phthalate on development and heart of *Xenopus tropicalis* embryos[J]. Acta scientiae circumstantiae, 2022, 42(10): 483-495.
- [35] PAQUETTE E, RODRIGUES A, FUMO M, et al. Di-butyl phthalate disrupts muscle, motor and sensory neuron development in embryonic zebrafish[J]. Neurotoxicology and teratology, 2023, 97: 107179.
- [36] PAQUETTE E, GIACALONE J P, FUMO M, et al. Butylbenzyl phthalate (BBP) disrupts neuromast development in embryonic zebrafish[J]. Environmental toxicology and pharmacology, 2024, 106: 104392.
- [37] LI J, LI H T, LIN D D, et al. Effects of butyl benzyl phthalate exposure on *Daphnia magna* growth, reproduction, embryonic development and transcriptomic responses [J]. Journal of hazardous materials, 2021, 404: 124030.
- [38] ZHOU J, CAI Z H, XING K Z. Potential mechanisms of phthalate ester embryotoxicity in the abalone *Haliotis diversicolor supertexta* [J]. Environmental pollution, 2011, 159(5): 1114-1122.
- [39] BHATIA H, KUMAR A, OGINO Y, et al. Di-n-butyl phthalate causes estrogenic effects in adult male Murray rainbowfish (*Melanotaenia fluviatilis*)[J]. Aquatic toxicology, 2014, 149: 103-115.
- [40] BHATIA H, KUMAR A, DU J, et al. Di-n-butyl phthalate causes antiestrogenic effects in female Murray rainbowfish (*Melanotaenia fluviatilis*)[J]. Environmental toxicology and chemistry, 2013, 32(10): 2335-2344.
- [41] YUEN B B H, QIU A B, CHEN B H. Transient exposure to environmentally realistic concentrations of di-(2-ethylhexyl)-phthalate during sensitive windows of development impaired larval survival and reproduction success in Japanese medaka[J]. Toxicology reports, 2020, 7: 200-208.
- [42] 付娟娟, 郭勇勇, 韩建, 等. 苯并芪和邻苯二甲酸二(2-乙基己基)酯复合暴露对稀有鮡鲫的内分泌干扰效应研究[J]. 生态毒理学报, 2019, 14(6): 93-103.
- FU J J, GUO Y Y, HAN J, et al. Endocrine disruption effects of benzo(a) pyrene and di-2-ethylhexyl phthalate on Chinese rare minnow (*Gobiocypris rarus*)[J]. Asian journal of ecotoxicology, 2019, 14(6): 93-103.
- [43] CHEN Y, KONG H Y, GIESY J P, et al. Isomers are more likely to cause collapse of *Daphnia magna* populations than di-(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP)[J]. Aquatic toxicology, 2023, 265: 106757.
- [44] PLANELLÓ R, HERRERO O, MARTÍNEZ-GUITARTE J L, et al. Comparative effects of butyl benzyl phthalate (BBP) and di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) on the aquatic larvae of *Chironomus riparius* based on gene expression assays related to the endocrine system, the stress response and ribosomes[J]. Aquatic toxicology, 2011, 105 (1/2): 62-70.
- [45] 邱爽, 宋明明, 刘畅. 邻苯二甲酸酯的生殖毒性及分子机制研究进展[J]. 生命科学, 2023, 35(7): 935-946.
- QIU S, SONG M M, LIU C. Research progress on reproductive toxicity and molecular mechanism of phthalates esters[J]. Chinese bulletin of life sciences, 2023, 35(7): 935-946.
- [46] 徐广龙, 周立权. 邻苯二甲酸酯对男性(雄性)生殖损伤的研究进展[J]. 中华男科学杂志, 2024, 30(1): 66-71.
- XU G L, ZHOU L Q. Male reproductive damage caused by phthalate esters: progress in research[J]. National journal of andrology, 2024, 30(1): 66-71.
- [47] BATISTA-SILVA H, DAMBRÓS B F, RODRIGUES K, et al. Acute exposure to bis(2-ethylhexyl) phthalate disrupts calcium homeostasis, energy metabolism and induces oxidative stress in the testis of *Danio rerio*[J]. Biochimie, 2020, 175: 23-33.
- [48] 罗艺文, 高盼, 闫路, 等. 邻苯二甲酸二(异)丁酯及其替代品的内分泌干扰效应研究进展[J]. 环境化学, 2021, 40(1): 11-27.
- LUO Y W, GAO P, YAN L, et al. Research progress on endocrine disruption effect of di-n-butyl phthalate, di-

- isobutyl phthalate and substitutes[J]. *Environmental chemistry*, 2021, 40(1): 11-27.
- [49] CHEN H, FENG W W, CHEN K, et al. Transcriptomic analysis reveals potential mechanisms of toxicity in a combined exposure to dibutyl phthalate and diisobutyl phthalate in zebrafish (*Danio rerio*) ovary[J]. *Aquatic toxicology*, 2019, 216: 105290.
- [50] WANG S T, CAO Y R, WANG S C, et al. DEHP induces immunosuppression through disturbing inflammatory factors and CYPs system homeostasis in common carp neutrophils[J]. *Fish & shellfish immunology*, 2020, 96: 26-31.
- [51] ZHANG G S, WANG Y L. Genotoxic effects of diethyl phthalate on the non-specific immune function of carp[J]. *Toxin reviews*, 2014, 33(4): 139-145.
- [52] LYU L, TAO Y, ABAKIL K, et al. Novel insights into DEHP-induced zebrafish spleen damage: cellular apoptosis, mitochondrial dysfunction, and innate immunity[J]. *Science of the total environment*, 2024, 912: 169324.
- [53] 张木子, 袁莉霞, 黎明, 等. 急性邻苯二甲酸二(2-乙基)己酯(DEHP)暴露对黄颡鱼(*Pelteobagrus fulvidraco*)幼鱼炎症反应相关基因表达的影响[J]. *生物学杂志*, 2019, 36(6): 51-54.
- ZHANG M Z, YUAN L X, LI M, et al. Effect of acute di-2-ethylhexyl phthalate (DEHP) exposure on gene expression involved in inflammatory response in juvenile yellow catfish (*Pelteobagrus fulvidraco*)[J]. *Journal of biology*, 2019, 36(6): 51-54.
- [54] SUNG H H, LIN Y H, HSIAO C Y. Differential immune responses of the greenneon shrimp (*Neocaridina denticulata*) to dipropyl phthalate[J]. *Fish & shellfish immunology*, 2011, 31(3): 511-515.
- [55] CHEN W L, SUNG H H. The toxic effect of phthalate esters on immune responses of giant freshwater prawn (*Macrobrachium rosenbergii*) via oral treatment[J]. *Aquatic toxicology*, 2005, 74(2): 160-171.
- [56] LI S, HONG M, TAN H Y, et al. Insights into the role and interdependence of oxidative stress and inflammation in liver diseases[J]. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2016, 2016(1): 4234061.
- [57] WANG X D, GAO M C, LU X N, et al. Resveratrol alleviates mono-2-ethylhexyl phthalate-induced mitophagy, ferroptosis, and immunological dysfunction in grass carp hepatocytes by regulating the Nrf2 pathway[J]. *Journal of environmental management*, 2024, 371: 123235.
- [58] 毛旭明, 孙英杰, 武玮, 等. 线粒体调控先天性免疫机制研究进展[J]. *中国动物传染病学报*, 2019, 27(1): 104-109.
- MAO X M, SUN Y J, WU W, et al. Progress in regulation of innate immunity by mitochondria[J]. *Chinese journal of veterinary parasitology*, 2019, 27(1): 104-109.
- [59] BENLI A Ç K, ERKMEN B, ERKOÇ F. Genotoxicity of sub-lethal di-n-butyl phthalate (DBP) in Nile tilapia (*Oreochromis niloticus*)[J]. *Archives of industrial hygiene and toxicology*, 2016, 67(1): 25-30.
- [60] OYA-SILVA L F, GUILSKI I C, VICARI T, et al. Evidence of genotoxicity, neurotoxicity, and antioxidant imbalance in silver catfish *Rhamdia quelen* after subchronic exposure to diisopentyl phthalate[J]. *Mutation research/genetic toxicology and environmental mutagenesis*, 2023, 892: 503702.
- [61] BORAN H, TERZI S. Bis(2-ethylhexyl) phthalate induces DNA strand breaks and gene expression alterations in larval zebrafish *Danio rerio*[J]. *Toxicology and industrial health*, 2019, 35(8): 520-529.
- [62] JIANG N, SONG P P, LI X X, et al. Dibutyl phthalate induced oxidative stress and genotoxicity on adult zebrafish (*Danio rerio*) brain[J]. *Journal of hazardous materials*, 2022, 424: 127749.
- [63] WU F, KONG Z H, GE P, et al. Ecotoxicological evaluation and regeneration impairment of planarians by dibutyl phthalate[J]. *Environmental research*, 2024, 257: 119403.