

DOI: 10.7524/j.issn.0254-6108.2017102301

栗笑迎 孙红文.天津市孕妇胎盘中邻苯二甲酸单酯的分布特征[J].环境化学,2018,37(4):636-643.

LI Xiaoying, SUN Hongwen. Distribution characteristics of phthalate metabolites in placenta from pregnant women in Tianjin[J]. Environmental Chemistry, 2018, 37(4): 636-643.

天津市孕妇胎盘中邻苯二甲酸单酯的分布特征*

栗笑迎 孙红文**

(南开大学环境科学与工程学院,教育部环境污染过程与基准重点实验室,天津,300350)

摘 要 作为母体与胎儿间物质传递的重要器官,胎盘中化学品的分布特征可反映妊娠期胎儿对污染物的宫内暴露特征,并可作为评价胎儿暴露状况的一个重要指标.本研究在天津市共采集了 78 个孕妇胎盘样品,利用 HPLC-MS/MS 测定了孕妇胎盘中 11 种邻苯二甲酸单酯(phthalate metabolites, mPAEs)的含量,分析了其组成特征,并通过 Spearman 相关性分析探究了各 mPAEs 性质和社会人口统计学特征对胎盘中 mPAEs 含量的影响.本研究所检出 5 种 mPAEs,分别是 3-羧丙基邻苯二甲酸单酯(mono-(3-carboxypropyl) phthalate, MCPP),邻苯二甲酸单丁酯(mono-(*n*-butyl) phthalate, MBP),邻苯二甲酸单异丁酯(mono-(2-isobutyl) phthalate, MiBP),邻苯二甲酸单乙酯(mono-ethyl phthalate, MEP)和邻苯二甲酸单(2-乙基己基)酯(mono-(2-ethylhexyl) phthalate, MEHP).胎盘中 Σ mPAEs 含量中值(范围)为 3.23 (0.0138—17.8) $\text{ng} \cdot \text{g}^{-1}$ dry weight. 不同种类 mPAEs 含量的 Spearman 相关性分析结果表明, MiBP 和 MBP 之间具有强相关性($r=0.804$, $P<0.01$),这是由于它们具有相似的来源——其母体化合物互为同分异构体.同时, MBP 和 MCPP 之间具有较强的相关性($r=0.292$, $P<0.05$),这进一步印证了人体内部分 MCPP 是由 MBP 转化来的.胎盘中 mPAEs 含量与所选择社会人口统计学特征间无相关性($P>0.05$),而与 $\lg K_{ow}$ 则显著相关($P<0.05$), mPAEs 在胎盘中的分布除了与化合物性质有关,还受到母体化合物用量、人体暴露、体内分布与代谢等多因素联合影响.

关键词 胎盘, 邻苯二甲酸单酯, 增塑剂, 分布特征, 天津市.

Distribution characteristics of phthalate metabolites in placenta from pregnant women in Tianjin

LI Xiaoying SUN Hongwen**

(MOE Key Laboratory of Pollution Processes and Environmental Criteria, College of Environmental Science and Engineering, Nankai University, Tianjin, 300350, China)

Abstract: Placenta is a vital organ for the exchange of substances between mothers and fetuses and the distribution of chemicals in placenta can reflect fetuses' interior exposure to contaminants and can be used as an index to evaluate fetuses' interior exposure. In this study, placenta samples from 78 pregnant women in Tianjin were collected, and the concentrations of 11 phthalate metabolites (mPAEs) were analyzed by HPLC-MS/MS. Profiles of mPAEs concentrations in the placenta and their possible association with selected socio-demographic characteristics and chemical properties were explored using Spearman analyses. Five mPAEs, i. e. mono-(3-carboxypropyl) phthalate (MCPP), mono-(*n*-butyl) phthalate (MBP), mono-(2-isobutyl) phthalate (MiBP), mono-ethyl phthalate (MEP), and mono-(2-ethylhexyl) phthalate (MEHP), were detected in the placenta and

2017 年 10 月 23 日收稿(Received: October 23, 2017).

* 中国教育部 111 项目(T2017002)资助.

Supported by 111 Program, Ministry of Education, China (T2017002).

** 通讯联系人, Tel: 022-23509241, E-mail: sunhongwen@nankai.edu.cn

Corresponding author, Tel: 022-23509241, E-mail: sunhongwen@nankai.edu.cn

Σ mPAEs median concentration (range) was 3.23 (0.0138—17.8) $\text{ng} \cdot \text{g}^{-1}$ dry weight. The results of Spearman analyses on the relationships between different mPAEs showed that MiBP and MBP had significant correlation ($r=0.804$, $P<0.01$), probably due to the fact that their parent compounds are isomers. MBP had a strong correlation with MCPP ($r=0.292$, $P<0.05$), confirming the finding in previous studies that MBP could be biotransformed into MCPP. mPAEs concentrations in the placenta samples had no significant correlations with selected socio-demographic characteristics ($P>0.05$), but showed a significant correlation with $\lg K_{ow}$ ($P<0.05$). Besides the properties of chemicals, mPAEs distributions in placenta depend on multiple factors such as the application, human exposure, internal distribution in human body and metabolism of their parent compounds.

Keywords: placenta, phthalate metabolites, plasticizer, distribution characteristics, Tianjin.

邻苯二甲酸酯(phthalates, PAEs)作为增塑剂,因其具有耐磨、柔韧和抗冲击等特性,而常被用于塑料袋、家装耗材、玩具和个人护理品等工业和消费产品中^[1-2]。然而,由于PAEs和高聚物基质间不以化合键的形式连接,因此极易释放到环境中,经皮肤接触、消化道吸收和肺部呼吸等途径进入人体内^[3]。进入人体内的大部分PAEs会在24 h内迅速代谢为其对应的产物——邻苯二甲酸单酯(phthalate metabolites, mPAEs)^[4-6]。因此,在尿液、母乳等人体样品中mPAEs已被广泛检出^[7-8]。尽管有研究表明,PAEs可损害肝脏、肾脏、睾丸等器官^[9-10],但是人体内的mPAEs较其母体化合物PAEs则具有更强的毒性^[11-12]。Piechal等^[13]报道了尿液中mPAEs含量与高血压、糖尿病、血脂异常等疾病的相关性,同时Messerlian等^[14]也报道了尿液中mPAEs含量与生化妊娠、婴儿睾酮分泌异常等生殖系统损伤疾病的联系。动物实验也进一步表明,与邻苯二甲酸单(2-乙基己基)酯(mono-(2-ethylhexyl) phthalate, MEHP)的母体化合物——邻苯二甲酸二(2-乙基己基)酯(di(2-ethylhexyl) phthalate, DEHP)相比,MEHP更易与过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 结合,进而引起动物体内脂肪酸紊乱^[15-16]。

流行病学调查表明,mPAEs产前暴露和人胎盘基因表达之间存在显著的相关性^[17]。作为母体与胎儿间物质传递的重要器官,胎盘中化学品污染特征可反映妊娠期胎儿对污染物的宫内暴露特征,因此,开展胎盘中mPAEs暴露状况的评估具有重要意义。目前在胎盘中已检出多环芳烃、滴滴涕等多种有机污染物^[18-19],而胎盘中mPAEs的检测及分布特征仍未见报道。同时有研究表明,相对分子质量小于600 Da且 $\lg K_{ow}$ 在0.9—5间的非离子型化合物或高脂溶性的化合物易通过被动扩散的方式穿透胎盘膜^[20-23]。大部分mPAEs均符合该特征,但不同种类mPAEs的物化性质对胎盘穿透能力的影响还未见报道。Mose等^[24]在胎盘灌注试验中发现mPAEs具有穿透性。赵雅辉^[25]在人绒毛膜组织中也检出MEHP、邻苯二甲酸单苄基酯(mono-benzyl phthalate, MBzP)、邻苯二甲酸单甲酯(mono-methyl phthalate, MMP)、邻苯二甲酸单丁酯(mono-(n-butyl) phthalate, MBP)和邻苯二甲酸单乙酯(mono-ethyl phthalate, MEP),其中MEHP占比最大,约为35.3%,其母体化合物(DEHP)在中国塑化剂年产量中占比最大,约为70%^[1-2]。这些研究为胎盘中mPAEs的检出提供了依据。但是目前尚未有研究全面评价mPAEs性质与胎盘中浓度的关系。除了化合物的性质外,母亲和胎儿的身体潜在干扰因素也可能是影响化合物分布的重要因素。而胎盘中mPAEs的分布特征和社会人口学特征(如孕妇的年龄、学历、身体质量指数、孕周、孕次、产次、胎儿的性别和体重等)对mPAEs含量的影响目前仍未有研究。

作为我国经济社会发展最快的地区之一,天津市工业活动较发达、生活水平高,塑料产品的大量生产、使用和循环利用,进一步增加了该地区人群mPAEs的暴露水平,而目前该地区孕妇胎盘中mPAEs含量及分布特征仍未有研究。因此,本研究以天津市孕妇为主要研究对象,分析了胎盘中11种mPAEs的分布特征,同时运用Spearman相关性分析探究了mPAEs物化性质和社会人口学特征对胎盘中mPAEs含量的影响。本研究可为相关化学品的健康风险评估和污染控制管理提供科学依据。

1 材料与方法(Materials and methods)

1.1 样品采集

本研究于2015年10—11月在天津市共采集了78个健康胎盘样品。用铝箔纸将其包裹,置于塑料袋

中,在冷藏条件下运回实验室. 胎盘样品除去脐带,经清洗、剪切、冷冻干燥等操作后,用研钵将其研磨为粉末状固体,密封在棕色玻璃瓶中,并置于-20 ℃冰箱中保存. 本研究中所有孕妇志愿者均为健康人群,年龄范围为 24—37 周岁,无任何传染病史,且无偶然或职业性接触任何 PAEs 的历史,胎盘成熟度为Ⅱ级,其人口统计学特征详见表 1.

表 1 本研究选取的 78 个孕妇和婴儿的社会人口统计学特征

Table 1 Selected socio-demographic characteristics of 78 pregnant women and infants in this study									
孕妇 (<i>n</i> = 78)	产前身体 质量指数 (平均值±标准差)	孕周(平均值± 标准差)	孕妇年龄 (平均值± 标准差)	按年龄分类		孕次		产次	
	Body mass index	Gestational weeks	Maternal age	Age groups		Gravidity		Parity	
	(Mean±SD)/ (kg·m ⁻²)	(Mean±SD) / weeks	(Mean±SD)/ years	24—31 岁/ <i>n</i> (%)	31—37 岁/ <i>n</i> (%)	<i>N</i> = 1—2/ <i>n</i> (%)	<i>N</i> = 3—7/ <i>n</i> (%)	<i>N</i> = 0/ <i>n</i> (%)	<i>N</i> = 1—3/ <i>n</i> (%)
	29.3±4.49	38.3±1.27	31.8±4.50	36(46.2)	42(53.8)	34(43.6)	44 (56.4)	39(50)	39 (50)
婴儿 (<i>n</i> = 83)	婴儿出生体重 (平均值±标准差)	婴儿身高 (平均值±标准差)	出生头围 (平均值±标准差)	性别 Gender					
	Fetal birth weight	Fetal height	Fetal head circumference			男 Male/ <i>n</i> (%)	女 Female/ <i>n</i> (%)		
	(Mean±SD)/g	(Mean±SD)/cm	(Mean±SD)/cm			<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)		
	3330±349	52±2.5	34±1.5			40 (51.3)	38 (48.7)		

注: *N*: 次数; *n*: 人数.

1.2 试剂与材料

11 种 mPAEs 标液(纯度均大于 95%),包括 MEHP、MEP、MMP、MBzP、MBP、3-羧丙基邻苯二甲酸单酯(mono-(3-carboxypropyl) phthalate, MCPP)、邻苯二甲酸单异丁酯(mono-(2-isobutyl) phthalate, MiBP)、邻苯二甲酸单(2-乙基-5-羧基戊基)酯(mono-(2-ethyl-5-carboxypentyl) phthalate, MECPP)、邻苯二甲酸单(2-羧基甲基己基)酯(mono-[(2-carboxymethyl) hexyl] phthalate, MCMHP)、邻苯二甲酸单(2-乙基-5-氧己基)酯(mono-(2-ethyl-5-oxohexyl) phthalate, MEOHP)和邻苯二甲酸单(2-乙基-5-羟基己基)酯(5-mono-(2-ethyl-5-hydroxyhexyl) phthalate, MEHHP),均购自加拿大的 Toronto Research Chemicals.3 种内标包括 ¹³C₄-MBP、和 ¹³C₄-MECPP(纯度均≥99%),购自美国的 Cambridge Isotope Laboratories. ¹³C₄-MECPP 用作 MECPP、MCMHP、MEHHP、MEOHP、MEHP 和 MCPP 的内标, ¹³C₄-MBP 用作 MBzP、MBP 和 MiBP 的内标,同时 ¹³C₄-MEP 用以校正 MEP 和 MMP.醋酸铵和碳酸氢钠购自天津化学试剂批发公司.色谱甲醇和 Poly-Sery MAX (150 mg/6 mL)购自中国的上海安谱实验科技股份有限公司.

1.3 样品处理

前处理方法参照已有文献[7,24],并进行优化.准确称量 1.00 g 干燥的胎盘样品,加入 5 mL 的 70% 乙腈水溶液和 50 mL 的混合内标(500 ng·mL⁻¹、¹³C₄-MBP、¹³C₄-MEP 和 ¹³C₄-MECPP)后超声 20 min,以 3500 r·min⁻¹离心后移取上清液,转移至干净玻璃管中,再用 5 mL 的 70% 甲醇水溶液对胎盘样品进行提取,超声 20 min,离心取上清液,混合两次上清液.随后用 CNW Poly-Sery MAX 固相萃取柱(150 mg/6 mL, CNW ANPEL (Shanghai, China))进行浓缩和净化,萃取柱先用 4 mL 甲醇和 4 mL 超纯水预处理,随后将混合上清液加入固相萃取柱中,用 4 mL 超纯水和 4 mL NaHCO₃ 缓冲溶液(50 mmol·L⁻¹, pH = 8.5±0.1)洗去杂质,将固相萃取柱氮吹至干燥.再用 5 mL 含 2% 甲酸的甲醇进行洗脱,收集洗脱液并氮吹至近干.用 0.5 mL 10% 的乙腈水溶液再次溶解,加盖密封,置于-20 ℃冷冻保存,待 HPLC-MS/MS 分析.

1.4 仪器参数和流动相条件

本研究采用高效液相色谱-三重四极杆串联质谱联用仪(HPLC-MS/MS)(Agilent 1200/Agilent G6410B)检测目标化合物的实际浓度.

液相条件:选用的色谱分离柱为 BETASIL C18 柱(100 mm×2.1 mm×5 μm, Thermo Scientific, PA, USA),进样量为 5 mL,流动相为含 0.1% 乙酸的水(A)和含 0.1% 乙酸的乙腈(B),流速为 0.3 mL·min⁻¹. 流动相梯度为:0—5 min, 10% B/90% A; 5—7 min, 35% B/65% A; 7—12 min, 45% B/55% A; 12—16 min, 90% B/10% A; 16—26 min, 10% B/90% A.

质谱条件:在负离子多反应监测模式下对 mPAEs 进行定量检测,离子源为电喷雾离子源,柱温控制在 25 ℃,毛细管电压为 3.00 kV,离子源温度为 150 ℃,干燥气流速 300 L·min⁻¹,鞘气温度和流量分别为 350 ℃和 10 L·min⁻¹,碰撞气体为氮气.目标化合物的质谱参数见表 2.

表 2 本研究中所选取的 11 种 mPAEs 的质谱参数及物化性质

mPAEs	质谱参数			物化性质		
	Mass spectrometric parameters			Physicochemical properties		
	母离子/子离子 Precursor ion/ Product ion	碰撞能 Collision energies/eV	碎裂电压 Fragmentation voltage/V	相对分子质量 The relative molecular mass	lgK _{ow}	水溶性 Solubility/ (mg·L ⁻¹)
MECPP	307.2/159.1	45	3	309	3.49	28.25
MBP	221.1/77.10	40	12	222	2.84	125.7
MiBP	221.1/77.0	35	16	222	2.77	145.2
MEP	193.1/77.0	55	13	194	1.86	1212
MEHP	277.2/134.0	70	6	278	4.73	1.492
MMP	179.1/77.0	50	15	180	1.13	5958
MBzP	255.1/183.0	75	4	256	3.07	51.66
MCPP	251.1/103.1	40	3	252	—	—
MCMHP	307.0/159.1	60	8	308	3.49	28.25
MEOHP	291.2/121.0	75	8	292	2.68	69.76
MEHHP	293.2/121.0	70	13	294	3.19	80.38

1.5 质量控制

为了确保数据质量,每 40 个样品分析一组标准曲线,用 1.00 g 色谱纯硅藻土作为空白进行相同的提取分析,在程序空白和仪器空白实验中均未检出 mPAEs.每个样品均加入 25 ng 内标(50 μL, 500 ng·mL⁻¹溶于乙腈),以校正和消除实验操作过程中的波动对分析结果产生的影响,保证实验分析结果的准确性.胎盘中 11 种 mPAEs 回收率经内标校正后范围为 65%±14%(MCPP)—82%±9%(MMP).因 mPAEs 在空白中未检出,故方法检出限(method detection limit, MDL)以仪器定量限计,MDL 范围为 0.0100(MECPP)—0.100(MEHP) ng·g⁻¹ dry weight(dw).

2 结果与讨论(Results and discussion)

2.1 天津市孕妇胎盘中 mPAEs 的含量及分布特征

在孕妇胎盘中,共检出 5 种 mPAEs,分别为 MEP、MiBP、MBP、MCPP 和 MEHP,检出率为 83.3%—100%,这说明胎儿普遍暴露在 mPAEs 环境中.而 MMP、MECPP、MBzP、MCMHP、MEOHP、MEHHP 在孕妇胎盘中则均未检出.这与 mPAEs 对应的母体化合物的人体暴露水平有关,同时还受胎盘屏障对不同 PAEs 以及 mPAEs 同系物穿透胎盘能力的影响.本研究第一次报道了天津市孕妇胎盘中 mPAEs 的存在.如图 1 所示,本研究胎盘中 ΣmPAEs 的中值含量为 3.23 ng·g⁻¹ dw,范围为 0.0138—17.8 ng·g⁻¹ dw.由图 1 可知,MEHP 为本研究胎盘中 mPAEs 的主要成分,约占胎盘中 ΣmPAEs 含量的 60%,其含量中值为 6.12 ng·g⁻¹ dw.与本研究相似,有研究报道了 MEHP 是人绒毛膜组织和人体血清样品中 mPAEs 的主要成分^[6,8,18,24] 其次,MBP 和 MEP 分别占胎盘中 ΣmPAEs 含量的 21.0%和 12.0%,含量中值分别为 2.14 ng·g⁻¹ dw 和 1.19 ng·g⁻¹ dw. MBP 和 MEP 在人绒毛膜组织中也有检出^[24].在本研究中 MMP 和 MBzP 未检出,而 Mose 等^[24] 在脐带血样品中发现了 MEHP、MBP、MEP、MMP 和 MBzP.这与不同种类化合物(PAEs 或者 mPAEs)的存在形式和转化率,以及其在不同组织间的分配与传递能力(胎盘屏障作用)有关.尿液中 mPAEs 的检出率较高^[24],而在血液中除主要成分 MEHP 外,还检出了 MiBP、MEP、MMP 和 MCPP^[8].在这些不同人体样品的不同种类 mPAEs 的对比中,MEHP 含量均占较高比例,这与国内塑化剂产品中 DEHP 大量使用密切相关.

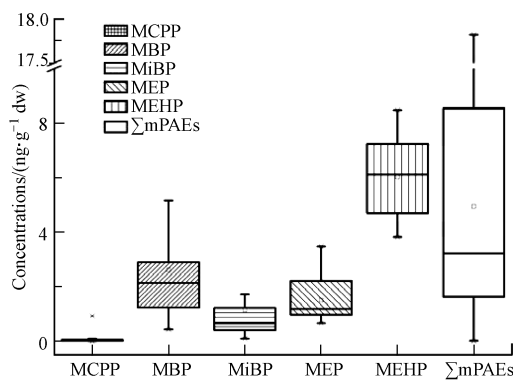


图1 天津市孕妇胎盘中 mPAEs 的含量及分布特征

Fig.1 Levels and distribution of mPAEs in the placenta samples from pregnant women in Tianjin

人体样品中的 mPAEs 大部分由食物或室内灰尘中的 PAEs 进入人体后经生物转化而来. MEHP 是 DEHP 初级代谢产物, MBP 是邻苯二甲酸二正丁酯 (di-*n*-butyl phthalate, DBP) 的代谢产物. 在塑料产品的生产和使用中, DEHP 占中国塑化剂年产量的比例最大, 约为 70%^[1-2]. 其次为 DBP, 这是本研究胎盘中 MEHP 和 MBP 含量较高的主要原因. 而 MEP 的母体化合物邻苯二甲酸二乙酯 (diethyl phthalate, DEP) 则多用于个人护理品中^[1-2]. 与 MBP、MiBP、MEP、MEHP 的含量相比, MCPP 含量处于较低水平, 平均含量为 0.0539 ng·g⁻¹ dw, 这和 MCPP 是 MBP 和 BBzP 的多级代谢产物有关^[4,6]. 综上所述, 虽然 mPAEs 的水溶性较高, 易通过尿液排出体外^[4-6], 但是仍有一部分 mPAEs 或 PAEs 可进入人体并通过胎盘转运到胎儿体内. 在本研究中 MBzP 和 MMP 未检出, 而赵雅辉^[25] 在人绒毛膜组织中检出了 MBzP 和 MMP. 在 PAHs 的研究中也有相似的现象, 这是由于样本种类和结构的差异, 污染物在不同样本中的富集、代谢和分布规律也存在差异^[26]. 尽管有研究报道了孕妇尿液中 mPAEs 的含量和胎盘性状、大小以及生长相关基因表达的关系^[27-28], 但是目前仍没有胎盘中 mPAEs 含量的直接数据, 本研究为胎儿的 mPAEs 暴露状况提供了直接依据.

2.2 不同辖区对胎盘中 mPAEs 含量的影响

按天津市的辖区和其他省市将胎盘分为 5 类, 包括天津市区 (和平区、河西区、河北区、河东区、南开区、红桥区)、天津郊区 (东丽区、西青区、津南区、北辰区)、天津县区 (武清、宝坻、蓟县、静海、宁河)、天津市开发区 (塘沽、大港、汉沽)、其他省市 (河南、辽宁、吉林、安徽、北京、福建). 如图 2 所示, 天津经济开发区的 ΣmPAEs 含量最高, 其几何平均值为 6.13 ng·g⁻¹ dw, 而其他省市的 ΣmPAEs 含量最低, 其几何平均值为 1.09 ng·g⁻¹ dw. 天津市经济开发区胎盘样品的含量较高, 这可能与该区域人群中含 PAEs 的塑化剂产品的大量使用紧密联系.

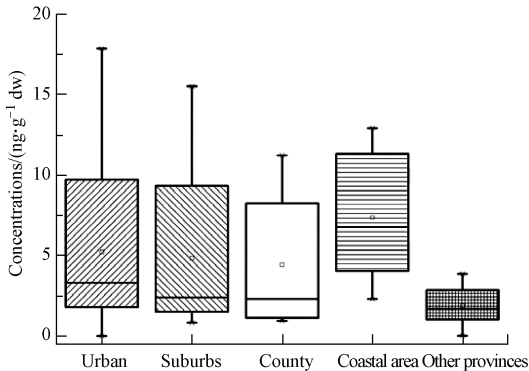


图2 天津市不同辖区及其他省市妇女胎盘中 ΣmPAEs 含量的对比

Fig.2 Comparison of ΣmPAEs concentrations in the placenta from different districts in Tianjin and other provinces

尽管人体内的 mPAEs 能反映短期内 PAEs 暴露状况, 但是由于样品数量的限制, 以及不同人群的生活习惯和环境的差异, 也会影响人体样品中 mPAEs 的含量. 而天津市作为直辖市, 工业活动较为发达、

生活水平较高,塑料产品的大量使用也进一步影响了人体内 mPAEs 的浓度,这可能是天津市胎盘中 mPAEs 高于其他省市人群胎盘中 mPAEs 含量的重要原因.但国内外目前均无胎盘中 mPAEs 的分析研究,外界环境对胎儿暴露环境的影响仍需进一步探研.

2.3 胎盘中各种 mPAEs 含量间的相关性分析

运用 Spearman 相关性分析的方法,分析了孕妇胎盘中 5 种 mPAEs 含量间的相关性.由图 3 可知,MCPP 和 MBP 之间具有正相关性($r=0.292, P<0.05$),说明 MBP 和 MCPP 具有相同或相近的来源.而有研究发现 MBP 可转化为 MCPP^[5],这是它们具有相关性的重要原因.MBP 和 MiBP 间具有强正相关性($r=0.804, P<0.01$) (图 4),说明 MBP 和 MiBP 具有相似的来源或相近的代谢途径,而它们及其母体化合物 DBP 和 DiBP 均互为同分异构.其他 mPAEs 间则没有明显的相关性($P>0.05$),表明经胎盘进入胎儿体内的 mPAEs 同系物间存在差异,与每种同系物的使用量、水溶性以及其蓄积能力有关.而在胎盘中 PAHs 的研究发现,不同种类的 PAHs 间有较强的相关性($P<0.05$)^[29],这与化合物的半衰期、来源及代谢路径密切相关.同时,除 MEP($r=-0.0385, P>0.05$)外,MCPP、MBP、MiBP、MEHP 与 Σ mPAEs 均有较强相关性($r=0.569, P<0.01; r=0.836, P<0.01; r=0.825, P<0.01; r=0.769, P<0.01$).

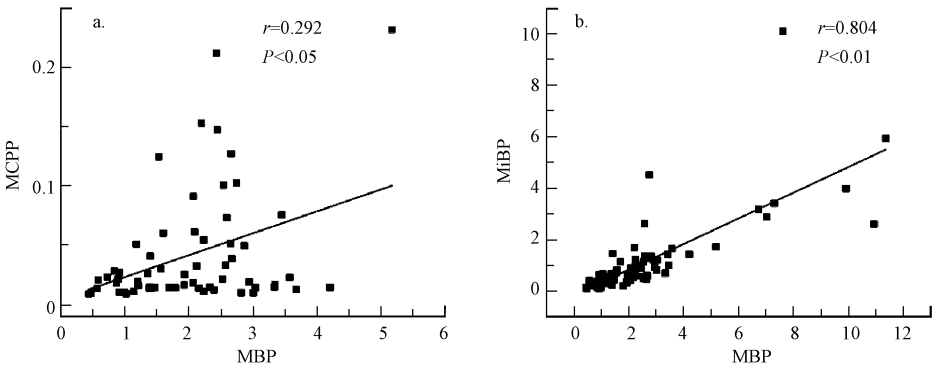


图 3 天津市孕妇胎盘中 MBP 和 MCPP (a) 或 MiBP (b) 的相关性

Fig.3 Associations between MBP and MCPP (a) or MiBP (b) in placenta based on Spearman correlations in 78 pregnant women in Tianjin

2.4 胎盘中 mPAEs 的含量与其化学性质及人口学参数的相关性

有研究发现,非离子型化合物或者高脂溶性化合物 ($MW \leq 600 \text{ Da}, \lg K_{ow} = 0.9-5$) 易通过被动扩散的作用穿透胎盘膜^[20-23].本研究中所分析的 11 种 mPAEs 均符合该特征,同时运用 Spearman 相关性分析探讨了孕妇胎盘中 mPAEs 中值含量和对应 mPAEs 的物化性质(相对分子质量,溶解度及 $\lg K_{ow}$) 的关系,见表 3.在本研究中, $\lg K_{ow}$ 和孕妇胎盘中不同种类的 mPAEs 含量间具有较强的相关性($r=0.900, P<0.05$),这说明 $\lg K_{ow}$ 是影响不同种类的 mPAEs 在胎盘中分布的一个重要参数,但这也可能是由不同种类 PAEs (mPAEs 的母体化合物)的使用量的差异造成的,而且还会受到 PAEs 在不同人体内的暴露差异、组织分布及代谢效率的影响.尽管本研究发现 $\lg K_{ow}$ 和胎盘中 mPAEs 具有一定相关关系,但由于样本量和污染物种类的限制,特别是没有同时分析 mPAEs 在不同组织的分布差异,因此胎盘中 mPAEs 的含量和 mPAEs 物化性质的关系仍需进一步探究.敬焯等^[29]报道了上海市孕妇胎盘中多环芳烃含量,发现分子量小的多环芳烃(菲、芴)检出率较高.本研究胎盘中所检出的 mPAEs 多为 PAEs 的初级代谢产物,多级代谢产物除 MCPP 外其他均未检出,而胎盘中 mPAEs 浓度和分子量间并无明显关联.

本研究还运用 ANOVA 探索了孕妇年龄、学历、身体质量指数、孕周、孕次、产次、胎儿的性别和出生体重等社会人口学特征对胎盘中 mPAEs 含量的影响,并无显著性差异($P>0.05$).与本研究结果类似,胎盘中 PAHs 含量并未随某一人体生理参数显著变化^[29],多因素暴露途径及生理参数的复合作用共同构成了污染物在胎盘中的特殊分布.有限的样品数量和孕妇年龄范围,以及近期污染物暴露状况,都是影响该结果的可能原因.

表 3 孕妇胎盘中各种 mPAEs 含量与对应 mPAEs 性质(相对分子质量,溶解度及 lgK_{ow}) 间的相关性分析

Table 3 Spearman correlation coefficients and *p*-values between median concentrations of mPAEs in placenta and the chemical properties (molecular weight, solubility and lgK_{ow})

	中值含量 Median concentrations/ (ng·mL ⁻¹)	相对分子质量 The relative molecular mass	lgK _{ow}	溶解度 Solubility/ (mg·L ⁻¹)
中值含量	1	-0.205	0.900 **	0.500
Median concentrations/(ng·mL ⁻¹)	—	(<i>P</i> >0.05)	(<i>P</i> <0.05)	(<i>P</i> >0.05)
相对分子质量		1	-0.359	0.200
Relative molecular mass		—	(<i>P</i> >0.05)	(<i>P</i> >0.05)
lgK _{ow}			1	0.200
			—	(<i>P</i> >0.05)
水溶性				1
Solubility/(mg·L ⁻¹)				—

3 结论(Conclusion)

(1) 在孕妇胎盘中共检出 5 种 mPAEs,包括 MCPP、MBP、MiBP、MEP、MEHP, Σ mPAEs 含量中值为 3.23 ng·g⁻¹ dw (0.0138—17.8 ng·g⁻¹ dw).

(2) 在胎盘中各 mPAEs 相关性分析中,发现 MiBP 和 MBP 之间具有强相关性(*r*=0.804, *P*<0.01), 这是由于它们具有相似的来源——其母体化合物互为同分异构体. 同时,MBP 和 MCPP 之间具有较强的相关性(*r*=0.292, *P*<0.05),这进一步印证了人体内部分 MCPP 是由 MBP 转化来的.

(3) 检出的 5 种 mPAEs 中值含量和其 lgK_{ow} 具有较强的相关性(*r*=0.900, *P*<0.01),这说明 lgK_{ow} 是影响不同种类 mPAEs 在胎盘中分布的一个重要因素,但 mPAEs 在胎盘的分布还与不同种类 PAEs (mPAEs 的母体化合物)使用量、人体暴露、组织分配及代谢有关.

参考文献(References)

[1] GOMEZ-HENS A, AGUILAR-CABALLOS M P. Social and economic interest in the control of phthalic acid esters[J]. TrAC Trends in Analytical Chemistry, 2003, 22: 847-857.

[2] GUO Y, WANG L, KANNAN K. Phthalates and parabens in personal care products from China: Concentrations and human exposure[J]. Archives of Environment Contamination and Toxicology, 2014, 66(1): 113-119.

[3] MATTHIAS W, JURGEN A. Phthalates; Metabolism and exposure[J]. International Journal of Andrology, 2008, 31(2), 131-138.

[4] KOCH H, PREUSS R, ANGERER J. Di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP): Human metabolism and internal exposure-an update and latest results[J]. International Journal of Andrology, 2006, 29(1): 155-165.

[5] KOCH H, CHRISTENSEN K L, HARTH V, et al. Di-*n*-butyl phthalate (DnBP) and diisobutyl phthalate (DiBP) metabolism in a human volunteer after single oral doses[J]. Archives of Toxicology, 2012, 86(12): 1829-1839.

[6] KOCH H M, BLOT H M, PREUSS R, et al. New metabolites of di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) in human urine and serum after single oral doses of deuterium-labelled DEHP[J]. Archives of Toxicology, 2005, 79(7): 367-376.

[7] GUO Y, WU Q, KANNAN K. Phthalate metabolites in urine from China, and implications for human exposures[J]. Environmental International, 2011, 37(5): 893-898.

[8] HINES E P, CALAFAT A M, SILVA M J, et al. Concentrations of phthalate metabolites in milk, urine, saliva, and serum of lactating North Carolina women[J]. Environmental Health Perspective, 2009, 117(1): 86-92.

[9] ANDERSON D, YU T W, HINCAL F. Effect of some phthalate esters in human cells in the comet assay[J]. Teratogenesis Carcinogenesis & Mutagenesis, 1999, 19: 275-280.

[10] HOWDESHELL K L, WILSON V S, FURR J, et al. A mixture of five phthalate esters inhibits fetal testicular testosterone production in the sprague-dawley rat in a cumulative, dose-additive manner[J]. Toxicological Sciences, 2008, 105(1): 153-165.

[11] DEES J H, GAZOULI M, PAPADOPOULOS V. Effect of mono-ethylhexyl phthalate on MA-10 leydig tumor cells[J]. Toxicological Sciences, 2001, 15(2): 171-187.

[12] AGARWAL D K, EUSTIS S J, LAMB C I, et al. Effects of di(2-ethylhexyl) phthalate on the gonadal pathophysiology, sperm morphology,

- and reproductive performance of male rats[J]. *Environmental Health Perspective*, 1986, 65: 343-350.
- [13] PIECHAL R, SVACINA S, MALY M, et al. Urine Levels of phthalate metabolites and bisphenol A in relation to main metabolic syndrome components: Dyslipidemia, hypertension and type 2 diabetes. A pilot study[J]. *Central European Journal of Public Health*, 2016, 24(4): 297-301.
- [14] MESSERLIAN C, WYLIE B J, MINGUES-ALARCON L, et al. Urinary concentrations of phthalate metabolites and pregnancy loss among women conceiving with medically assisted reproduction[J]. *Epidemiology*, 2016, 27(6): 879-888.
- [15] ZHANG H, ZHANG Z, NAKANISHI T, et al. Structure-dependent activity of phthalate esters and phthalate monoesters binding to human constitutive androstane receptor[J]. *Chemical Research in Toxicology*, 2015, 28(6): 1196-1204.
- [16] MALONEY E, WAXMAN D. Trans-activation of PPAR α and PPAR γ by structurally diverse environmental chemicals[J]. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 1999, 161: 209-218.
- [17] ADIBI J J, WHYATT R M, HAUSER R, et al. Transcriptional biomarkers of steroidogenesis and trophoblast differentiation in the placenta in relation to prenatal phthalate exposure[J]. *Environmental Health Perspective*, 2010, 118(2): 291-296.
- [18] ZHANG X L, LI X J, JING Y, et al. Transplacental transfer of polycyclic aromatic hydrocarbons in paired samples of maternal serum, umbilical cord serum, and placenta in Shanghai, China[J]. *Environmental Pollution*, 2017, 222: 267-275.
- [19] YU Y X, WANG B, WANG X L, et al. Hexachlorocyclohexanes (HCHs) in placenta and umbilical cord blood and dietary intake for women in Beijing, China[J]. *Environmental Pollution*, 2013, 179: 75-80.
- [20] VIZAINO E, GRIMALT J O, FERNANDEZ-SOMOANO A, et al. Transport of persistent organic pollutants across the human placenta[J]. *Environmental International*, 2014, 65: 107-115.
- [21] MYLLYNNEN P, PASANEN M, PELKONEN O. A human organ for developmental toxicology research and biomonitoring[J]. *Placenta*, 2005, 26(5): 361-371.
- [22] NEEDHAM L, GRANDJEAN P, HEINZOW B. Partition of environmental chemicals between maternal and fetal blood and tissues[J]. *Environmental Science & Technology*, 2011, 45: 1121-1126.
- [23] MATHEW R, MCGRATH J A, DITORO D M. Modeling polycyclic aromatic hydrocarbon bioaccumulation and metabolism in time variable early life stage exposures[J]. *Environmental Toxicology Chemical*, 2008, 27: 1515-1525.
- [24] MOSE T, MORTENSEN G K, HEDEGAARD M, et al. Phthalate monoesters in perfusate from a dual placenta perfusion system, the placenta tissue and umbilical cord blood[J]. *Reproductive Toxicology*, 2007, 23: 83-91.
- [25] 赵雅辉. 人体绒毛组织中邻苯二甲酸酯类及其代谢产物的研究[D]. 北京:北京工业大学, 2011.
- ZHAO Y H. The research of phthalate and its metabolites in human chorion tissues[D]. Beijing: Beijing University of Technology, 2011 (in Chinese).
- [26] MADHAVAN N D, NAIDU K A. Polycyclic aromatic hydrocarbons in placenta, maternal blood, umbilical cord blood and milk of Indian women[J]. *Human Experimental Toxicology*, 1995, 14: 503-506.
- [27] ZHU Y D, GAO H, HUANG K, et al. Prenatal phthalate exposure and placental size and shape at birth: A birth cohort study[J]. *Environmental Research*, 2018, 160: 239-246.
- [28] ZHAO Y, CHEN J, WANG X, et al. Third trimester phthalate exposure is associated with DNA methylation of growth-related genes in human placenta[J]. *Scientific Reports*, 2016, 6: 33449.
- [29] 敬烨. 上海市地区多环芳烃的母婴暴露及人体传递特征研究[D]. 上海:上海大学, 2015.
- JING Y. The Exposure and transfer characteristics of polycyclic aromatic hydrocarbons on mother-infant in Shanghai [D]. Shanghai: Shanghai University, 2015 (in Chinese).