

## 尿液塑化剂残留在自然流产风险评估中的临床应用

崔亚文<sup>1†</sup>, 周阁<sup>1†</sup>, 沈宁<sup>2,3</sup>, 赵宁伟<sup>1,2\*</sup>

1. 南京中医药大学附属医院, 南京 210029

2. 中国暴露组学研究所(筹), 上海 200120

3. 南通市第四人民医院, 南通 226005

† 同等贡献

\* 联系人: mass.zhao@exposomics-institute.com

收稿日期: 2025-4-3; 接受日期: 2025-9-9

**摘要:** 日常生活中日益增多的塑化剂暴露对女性生殖系统存在潜在危害, 因此临床上关于环境塑化剂(主要成分是邻苯二甲酸酯)暴露影响女性生殖健康的问题越来越受到人们的关注。文章基于总结国内外文献系统评价尿液塑化剂残留水平与自然流产风险的相关性, 探讨邻苯二甲酸酯作为风险评估指标的临床应用价值。

**关键词:** 尿液塑化剂、邻苯二甲酸酯、自然流产

近年来, 我国的人口结构面临着严峻挑战。20 世纪 90 年代以来, 我国总生育率呈现持续走低趋势。根据第七次全国人口普查公报数据显示, 2020 年我国总和生育率仅为 1.3<sup>[1]</sup>, 远低于维持人口稳定所需的 2.1 的自然更替水平。自 2022 年起, 我国人口增长趋势逐渐趋近于负增长, 且这一趋势长期难以逆转。在低生育率形势日益严峻的背景下, 党的二十届三中全会审议通过的《中共中央关于进一步全面深化改革、推进中国式现代化的决定》<sup>[2]</sup>明确提出: “完善生育支持政策体系和激励机制, 推动建设生育友好型社会”, 以促进适度生育水平的实现, 推动人口高质量发展。

自然流产是临床上常见的一种女性妊娠期疾病, 相关研究发现育龄期女性发生 1 次自然流产的风险约为 10%<sup>[3]</sup>, 而复发性流产(一对夫妇发生 2 次及 2 次以上的临床妊娠丢失)的发病率约为 1%~5%, 且复发风险随流产次数增加而上升<sup>[4]</sup>。自然流产发病率的逐年攀升已成为我国人口增长减速的重要因素之一。因此, 早期筛查自然流产的潜在危险因素对备孕夫妇至关重要。然而自然流产的发病机制较为复杂, 目前尚未完全明确其相关发病因素<sup>[5]</sup>, 在临床上不明原因的自然流产仍较为常见, 早期患者往往难以得到及时有效的干预, 最终导致自然流产的发生。临床上多认为孕妇高龄、遗传免疫因素、吸烟饮酒史、环境污染物暴露等是导致自然流产发生的独立高危因素<sup>[6]</sup>。对于有吸烟饮酒史的孕妇, 主动乃至被动的烟草接触

均会增加母体血液中一氧化碳及烟碱的含量，诱发胎儿缺氧及其炎症反应，从而影响胎儿的正常生长发育，最终导致流产<sup>[7]</sup>。酒精的摄入会通过损害胎儿中枢神经系统发育导致胚胎发育异常甚至死亡<sup>[8]</sup>。环境污染物如 PM<sub>2.5</sub> 等具有明确的卵巢毒性；重金属（铅、砷、汞和镉等）和某些药物如免疫检查点抑制剂等可干扰人体内分泌系统；农药、塑化剂等化学物质则通过诱发孕妇体内的氧化应激和免疫失衡，从而引发自然流产<sup>[9-11]</sup>。因此，临床医生现在把多数不明原因的自然流产的发生归结于孕期环境化学污染物暴露的影响。

## 1 环境化学污染物暴露危害

化工业快速发展的同时，城市环境污染也随之加剧，大量化学污染物会不断地排入人类居住环境，渗透到人类的日常衣食居住等各个方面，从而长期危害人类健康。环境化学污染物主要包括环境激素、重金属、有机溶剂等。环境激素是指外因性干扰生物体内分泌的化学物质，在机体内可模拟天然激素，与其受体相结合，从而引起激素水平异常和内分泌失调，如杀虫剂、多氯联苯、多环芳烃、塑化剂、食品添加剂等。国内外关于环境化学污染物暴露与流产发生的研究主要集中在有机溶剂和重金属，证明两者确与自然流产的发生存在剂量-效应关系<sup>[12]</sup>。大多数职业暴露调查研究表明孕妇易于接触有机溶剂、环境激素和重金属等，从而增加了不良孕产事件的发生率。美国妇产科学会（ACOG）和美国生殖医学协会（ASRM）在关于“暴露与毒性环境化学物质”的联合委员会意见中强调了环境化学物质暴露的普遍性及孕前暴露对生殖系统健康的危害性<sup>[13]</sup>。相关领域学者及临床医生均认为必须及时调查环境化学物质暴露情况，并采取必要措施减少暴露。

目前，人类每日接触最多的环境化学污染物是塑化剂，其主要成分是邻苯二甲酸酯（PAEs），它隐藏在被广泛使用的塑料制品中。其中，邻苯二甲酸二（2-乙基己基）酯是生活中最普遍存在的邻苯二甲酸酯，曾被美国环保署和欧盟共同列为人体致癌物<sup>[14]</sup>。由于其化学结构中的苯环侧链较长，也使得其形成的代谢物种类复杂多样。PAEs 及其代谢物具备放大效应和生物累积效应，能够利用食物链直接进入人体内，产生急、慢性毒性反应，常见的临床表现包括恶心、呕吐、腹痛、头痛、皮疹和中枢神经系统抑制等症状<sup>[15]</sup>。此外，PAEs 具有类雌激素样和抗雄激素作用<sup>[16]</sup>，可导致生殖发育障碍、内分泌紊乱、神经发育缺陷和癌症等。日常生活中，PAEs 的长期暴露极易损害女性卵巢功能，降低女性生育力。

## 2 塑化剂暴露与自然流产

PAEs 是一种在工业上广泛使用的高分子材料塑化剂，多用于提高产品的延展性和可塑性<sup>[17]</sup>。PAEs 大量存在工业生产和人类日常生活用品中，如家具内饰、食品包装袋、儿童玩具、婴儿用品、化妆品及个人护理用品等，且以黏稠液体形态存在，其气味较特殊，不溶于水。日常生活用品中所含的 PAEs 极易释放至环境中<sup>[18]</sup>，其主要通过食物摄入、皮肤接触、口鼻呼吸等途径而进入生物机体内<sup>[19]</sup>。目前被公认有害并限制使用的 PAEs 共有 23 种，包括：邻苯二甲酸二异壬酯（DINP）、邻苯二甲酸二（2-乙基己基）酯（DEHP）、邻苯二甲酸二正丁酯（DBP）、

邻苯二甲酸二异癸酯 (DIDP)、邻苯二甲酸二异丁酯 (DIBP)、邻苯二甲酸丁苄酯 (BBP)、邻苯二甲酸二辛酯 (DNOP)、邻苯二甲酸二异辛酯 (DIOP)、邻苯二甲酸二甲酯 (DMP)、邻苯二甲酸二戊酯 (DPP)、邻苯二甲酸二乙酯 (DEP)、邻苯二甲酸二环己酯 (DCHP)、邻苯二甲酸二丙酯 (DPRP)、邻苯二甲酸二壬酯 (DNP)、邻苯二甲酸二异丙酯 (DIPP)、邻苯二甲酸二苄酯 (DBzP)、邻苯二甲酸二苯酯 (DPHP)、邻苯二甲酸二己酯 (DHP)、邻苯二甲酸二(2-甲氧基)乙酯 (BMEP)、邻苯二甲酸二烯丙酯(DAP)、邻苯二甲酸辛癸酯 (DODP)、邻苯二甲酸二癸酯 (DNDP)、邻苯二甲酸二异戊酯 (DIPP)。PAEs 一旦被人体摄入,可迅速生成 PAEs 代谢物,扩散至人体相应的靶器官。研究<sup>[17]</sup>数据表明成人平均每日 PAEs 摄入量为 3.6  $\mu\text{g/kg}$ ,且来自住宅和工作环境的暴露总风险分别为 26%-78%和 9%-35%。人群流行病学调查研究<sup>[20]</sup>认为,尿液中 PAEs 代谢物的含量可被用来评估人体内塑化剂的暴露水平。

体内外研究均指出 PAEs 针对女性群体具有内分泌干扰特性,其可通过扰乱女性体内性激素的正常分泌,导致生殖内分泌功能的异常及自然流产的发生。女性卵巢是 PAEs 的重要靶器官之一,PAEs 对卵巢的毒性机制主要为氧化应激、雌激素样效应、细胞周期阻滞、细胞凋亡自噬和表观遗传修饰的异常<sup>[21,22]</sup>,其通过多靶点、多信号通路干扰女性生殖功能,且此毒理学效应具有累积性和延迟性。它对原始生殖细胞 (PGCs)、各阶段的卵泡发育、卵母细胞减数分裂进程及跨代遗传效应均具有不良影响。

DIOP 会在线虫体内引发氧化应激水平的升高,导致其产卵能力的下降<sup>[23]</sup>。DEP 的暴露会导致罗非鱼和普通鲤鱼体内卵黄蛋白原 (VTG) 表达的下调<sup>[24]</sup>,而卵母细胞成熟的延迟则与 VTG 的低表达显著相关。DEP 的暴露还会干扰促卵泡生成素 (FSH) 受体的信号转导,从而抑制斑马鱼卵巢颗粒细胞的增殖,降低抗缪勒管激素 (AMH) 的分泌<sup>[25]</sup>。BBP 的暴露可通过影响非编码 RNA 等重要表观遗传调控因子的表达导致代谢失调,并进一步通过诱导 VTG 基因的异常表达,从而危害大型蚤卵子的生长<sup>[26]</sup>。酵母遗传筛选实验显示, DAP 的毒性具有持久性,其类雌激素作用会造成激素代谢的紊乱,从而破坏生殖内分泌系统<sup>[27]</sup>。

DBP 的暴露可干扰小鼠卵巢颗粒细胞中细胞周期和凋亡相关基因的表达,从而诱导卵泡闭锁,导致细胞周期停滞,成熟卵泡数量的降低和生育力的下降<sup>[28,29]</sup>。DEHP 被证明可通过延迟印记基因的甲基化,诱导小鼠卵母细胞减数分裂缺陷的发生,抑制卵母细胞的成熟<sup>[30,31]</sup>。DEHP 的暴露还可破坏小鼠卵母细胞氧化还原稳态的平衡,诱导氧化应激的发生,从而降低卵母细胞的活力<sup>[32]</sup>,且以剂量依赖的方式损害卵母细胞的发育潜能<sup>[33]</sup>。体外试验<sup>[34]</sup>发现当牛卵子暴露于 50  $\mu\text{M}$  的 MEHP (邻苯二甲酸单(2-乙基己)酯, DEHP 的一种代谢物)时, MEHP 会通过诱发氧化应激,影响卵母细胞核及胞质的成熟,导致卵子发育异常、胚胎分裂和囊胚形成受阻。雌性大鼠于妊娠第 7-21 天经消化道摄入 DIBP (600 mg/kg/day) 后,会表现出卵巢芳香化酶的功能异常和性激素的失衡<sup>[35]</sup>。

女性尿液中 PAEs 的含量与其卵泡液中细胞外囊泡-miRNAs (EV-miRNAs) 表达的改变有关,也与其卵泡的发育和卵子的成熟相关<sup>[36]</sup>。体外实验证明 PAEs 可通过诱导线粒体和 DNA 损伤,加速卵巢的衰老<sup>[37]</sup>。暴露于 DEP 的人源 MCF-7 细胞,其芳香化酶基因的转录水平也明显增高<sup>[38]</sup>,可导致性激素的紊乱。DPHP 的潜在靶器官包括肾脏、肝脏、甲状腺、垂体和

肾上腺，虽然其生殖毒性相对弱于 DEHP<sup>[39]</sup>，但它在 MCF-7 细胞中也具有雌激素受体（ER）激动剂的效果，可干扰人体生殖内分泌系统<sup>[40]</sup>。

此外，PAEs 可通过影响女性生殖系统中子宫这一重要生育器官，而导致妊娠丢失现象。有研究已证实塑化剂可通过刺激机体内前列腺素的分泌，从而触发子宫收缩，并通过诱导子宫内病变，最终引发妊娠女性的自然流产<sup>[41,42]</sup>。同时，PAEs 的暴露还可能与子宫内膜疾病的发生相关<sup>[43]</sup>。DEHP 可通过降低超氧化物歧化酶（SOD）、谷胱甘肽过氧化物酶（GPX）、血红素加氧酶（HO）和过氧化氢酶（CAT）等抗氧化基因的表达，从而诱导子宫内膜基质细胞的氧化损伤<sup>[44]</sup>。Yu Z 等<sup>[45]</sup>让怀孕小鼠暴露于不同剂量的 DEHP，结果显示即使暴露于较低剂量 DEHP 的怀孕小鼠也会出现胎盘宫内生长受限的现象，提高了其流产发生的风险。上海新华医院的一项临床研究<sup>[46]</sup>表明，患者尿液中 DEHP 的暴露水平与其子宫内膜异位症的发生息息相关。意大利锡耶纳大学针对 55 例子宫内膜异位症患者的一项研究<sup>[47]</sup>也发现，患者血液中 PAEs 含量明显高于对照组，且 DEHP 的暴露水平与子宫内膜异位症的发生存在显著相关性。CA125 是目前临床上子宫内膜癌诊断的常用辅助指标，有研究证明 DBP、DEP、DEHP、DPP 和 DIBP 的暴露与 CA125 的表达呈正相关性，表明塑化剂的暴露可能与子宫内膜癌的罹患有关<sup>[48]</sup>。美国国家卫生与营养检查调查（NHANES）的数据<sup>[49]</sup>同样显示子宫平滑肌瘤患者体内 MBP（邻苯二甲酸单正丁酯，DBP 的一种代谢物）的暴露水平相对较高，且其长期暴露与子宫内膜肿瘤的发生有显著相关性<sup>[50]</sup>。

因此，PAEs 所诱导的相关病变，可能会提高自然流产发生的风险，且流产，尤其是复发性流产会通过性激素紊乱和子宫内膜受损，反过来进一步加剧女性生殖内分泌系统的破坏。

### 3 尿液塑化剂残留水平与自然流产风险

研究数据表明<sup>[51]</sup>，PAEs 的暴露会导致受试者尿液中 PAEs 代谢物含量的显著增加，且该变化与受试者血清中炎症因子 mRNA 表达的变化保持同步。迄今为止，已有多项临床监测研究报告显示，女性尿液样本中 PAEs 的浓度水平相比男性更高<sup>[52]</sup>，且妊娠女性相较于未妊娠女性而言，更易受到环境污染的影响而导致不良妊娠结局。一项针对 3220 例中国怀孕女性的前瞻性队列研究表明，其尿液中 DEHP 和 DEP 代谢物的含量与患者自然流产的风险呈正相关<sup>[53]</sup>。Mu D 等<sup>[54]</sup>通过检测 132 例自然流产患者尿液中 PAEs 的暴露水平，发现至少 95% 的患者尿液中存在 DMP、DEP、DBP、DIBP 和 DEHP 的代谢物，且 DBP、DIBP 和 DEP 代谢物的含量均显著高于正常妊娠组。Toft G 等<sup>[55]</sup>针对丹麦奥胡斯大学医院 239 名备孕女性的一项研究也发现其尿液中 DEHP 代谢物含量与患者自然流产的风险呈正相关（优势比（OR 值）为 2.9），与亚临床胚胎丢失风险的相关性更大（OR 值为 40.7）。He J J 等<sup>[56]</sup>通过检测 123 例稽留流产患者尿液中 4 种 PAEs 的暴露水平，发现其 DMP 代谢物含量显著高于正常妊娠组（OR 值为 2.85）。Messerlian C 等<sup>[57]</sup>针对美国麻省总医院生殖中心 303 例怀孕事件的一项研究则发现女性孕周中尿液 DEHP 代谢物的浓度与稽留流产的发生存在正相关，其相对危险度（RR 值）最高可达 3.4。Yi H 等<sup>[58]</sup>通过检测 150 例稽留流产患者尿液中 13 种 PAEs 的暴露水平，也发现其 DEHP 和 DMP 含量均显著高于正常妊娠组，其 OR 值分别为 2.28 和 1.78。Aimuzi R

等<sup>[59]</sup>通过检测 594 例不明原因反复流产患者尿液中 9 种 PAEs 的暴露水平, 发现其 DEHP 和 DEP 代谢物含量均显著高于对照组, DEHP 对复发性流产风险的贡献值达到了 80%。Peng F L 等<sup>[60]</sup>在江苏省南京市的不明原因反复流产患者中发现, 其尿液中 DEHP 和 DIBP 的含量均显著高于对照组。Liao K W 等<sup>[61]</sup>在 103 例台湾省妊娠女性中, 也观察到其复发性流产的发生均与尿液 DHEP 的高暴露水平有关。

#### 4 尿液塑化剂检测在自然流产风险评估中的应用前景

目前临床上针对女性自然流产的风险评估主要依赖多维度检测方式<sup>[62]</sup>, 其中常规妊娠维持监测项目包括: (1) 血清激素水平动态监测, 如血清人绒毛膜促性腺激素 (HCG) 的测定, 可用来评估胚胎活性及黄体功能; (2) 超声影像学检查, 通过孕囊大小形态、胚芽长度及胎心搏动情况判断胚胎的发育状况。后期流产因素筛查项目包括: (1) 胚胎染色体核型分析, 在 <15 孕周的自然流产患者中, 染色体异常的发生率超过 50%, 而在 15-24 孕周间发生的自然流产患者中, 染色体异常的发生率约占 20%<sup>[63]</sup>。卫生专业技术人员应用染色体微阵列技术对胚胎绒毛染色体进行核型分析, 为患者的下次妊娠提供精准的遗传学指导; (2) 凝血功能检测 (如 D-二聚体、血小板聚集、血栓弹力图等), 可用来筛查易栓症风险; (3) 免疫学指标检测 (如抗心磷脂抗体、抗核抗体及抗 $\beta$ 糖蛋白抗体等), 可用来排查免疫相关的致病因素; (4) TORCH 感染八项筛查、宫颈管分泌物支原体、衣原体等检测, 可用来排查病原微生物相关的致病因素。上述项目均能有效识别母体内分泌异常、胚胎遗传缺陷、血栓前状态及病原微生物感染等高危风险因素, 但临床上针对环境化学污染物暴露这一类新兴风险因素尚缺乏系统性评估。

PAEs 及其代谢物在人体体液、组织等样本中均能被检测到, 包括尿液、血液、头发、指甲、唾液、精液、母乳、羊水甚至胎盘、胎粪。血液是最常见的生物指标检测样本, 临床上常采集血液进行血常规检查和肿瘤标志物检查<sup>[64]</sup>。然而, 血液检查这种侵入性的采集方式限制了生物指标检测的重复性和再现性, 还增加了患者感染的风险<sup>[65]</sup>。与血浆、羊水、脑脊液、淋巴液等体液样本相比, 尿液的采集方式是无创的, 采集方法也非常简单, 更易于患者接受, 特别是对于患有凝血功能障碍和依从性差的患者而言, 非侵入性的尿液生物标志物检查更具有适用性<sup>[66]</sup>。因此, 尿液作为监测人体内 PAEs 含量的生物样本, 在临床上具有较大的应用前景。由于人体新陈代谢迅速, 尿液代谢物的含量通常高于其他类型的样本, 使得尿液塑化剂的检测也更加精确<sup>[67]</sup>。单个尿液样本足以代表 6 个月内的个体暴露情况, 并可将其作为流行病学研究中的暴露估计值<sup>[68]</sup>。虽然尿液样本易于采集, 但其主要缺点是目标分析物的浓度易受尿液稀释<sup>[69]</sup>。一项关于人类尿液中 PAEs 检测的研究<sup>[70]</sup>表明, 暴露 48 小时后其通过尿液排泄的含量仅占摄入量的 74.3%, 且其在尿液中的含量随着暴露时间的推移显著下降, 所以检测人员需要采用高灵敏度的检测方法, 这也导致了尿液塑化剂检测的成本相对较高。

目前, PAEs 的主要检测方法与临床上新生儿遗传代谢病筛查方法相同, 为液相色谱-串联质谱 (LC-MS/MS) 技术, 其他检测方法包括: 分子印迹技术、红外光谱技术、气相色谱-

质谱技术、酶联免疫检测技术、离子迁移谱技术及毛细管电泳技术等<sup>[71]</sup>。Giovanoulis G<sup>[72]</sup>等通过 Xevo TQ-S LC-MS/MS 法对 61 名挪威成年人的尿液样本进行了靶向暴露物分析,发现大多数的 PAEs 代谢物在几乎所有受试者的尿液样本中均能被检测到。国内学者研究<sup>[73]</sup>采用 API 4000 LC-MS/MS 法也对尿液 PAEs 代谢物进行了检测,发现该方法具有回收率和精密度高、生物基质干扰小等优点,可满足人体尿液中目标化合物的分析需求。这些尝试均为 PAEs 的人体暴露及健康风险评估提供了重要的实践经验。2024 年 3 月,上海市药品监督管理局批准将 LC-MS/MS 法体外定量检测人尿液 MBP、MEHP 和双酚 A (BPA) 纳入第二类医疗器械管理(告知号: 20240319006),预期为备孕女性和孕妇提供针对自然流产风险的早期预警筛查依据,可作辅助诊断用。

表 1 邻苯二甲酸酯检测技术及应用研究

Table 1 Methods and applications for the detemination of PAEs

| 检测技术      | 相关应用研究                                                                                                                                                |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 分子印迹技术    | 兰小波等发明了一种分子印迹光子晶体传感芯片,可特异性识别 PAEs,其灵敏度可达 10 μM <sup>[74]</sup> 。                                                                                      |
| 红外光谱技术    | 胡旭东采用红外光谱法对电线包裹材料聚氯乙烯(PVC)中的 PAEs 的含量进行了快速测定 <sup>[75]</sup> 。                                                                                        |
| 气相色谱-质谱技术 | 莫月香等采用气相色谱-质谱(GC-MS)技术建立了纺织品中 13 种邻苯二甲酸酯的检测方法,回收率在 100±20%之内 <sup>[76]</sup> 。                                                                        |
| 酶联免疫检测技术  | 万宇平等建立了间接竞争酶联免疫法(ELISA)检测白酒中的 DBP 的方法,其灵敏度可达 100 ppb <sup>[77]</sup> 。                                                                                |
| 离子迁移谱技术   | 李艳志等将电喷雾离子迁移谱法(ESI-IMS)应用于塑化剂 DEHP、DBP 和 DINP 的检测,其灵敏度可达 75.6 ppb(DEHP)、49.3 ppb(DBP)和 0.81 ppm(DINP) <sup>[78]</sup> 。                               |
| 毛细管电泳技术   | 陈惠等采用毛细管电泳技术对 5 种 PAEs(DMP、DEP、DBP、DEHP 和 DOP)进行了分离检测,其灵敏度可达 0.13 ppm(DMP)、0.14 ppm(DEP)、0.38 ppm(DBP)、0.13 ppm(DEHP)和 0.1 ppm(DOP) <sup>[79]</sup> 。 |

总结与展望

目前,塑化剂的毒理性及使用安全性评估已成为医学和化学等领域的研究热点。多项研究表明,尿液塑化剂残留水平与女性自然流产发生风险之间存在较强关联,通过检测尿液中的塑化剂代谢物,可以早期筛查自然流产的潜在风险,为临床干预提供依据。尿液样本作为最常用的生物基质,其目标化合物的检测具有无创、低成本等优点。临床上已开发出多种检测尿液中塑化剂代谢产物的方法,如 LC-MS/MS 技术、GC-MS 技术等。这些技术的应用使

得检测人体内更低浓度的塑化剂代谢物成为可能。然而, 目前的研究仍存在一些局限性, 例如, 塑化剂代谢产物在尿液样本中的浓度较低, 且其浓度易受尿液稀释及采集时间等因素影响, 同时针对塑化剂诱导自然流产发生的相关临床研究尚不够丰富。因此, 未来需要开发更高灵敏度、高准确性和高重现性的检测技术, 并进一步扩大样本量, 开展大规模前瞻性队列研究, 从而更有效地筛查自然流产的环境暴露因素, 为临床针对性干预和提高活产率提供更可靠的生物监测基础。虽然我国目前尚无针对性法规应对环境激素暴露所致女性不良妊娠问题, 但《新污染物治理行动方案》和《中国妇女儿童发展纲要》为减少环境暴露影响已经提供了政策指导。同时, 我们呼吁全社会应加强对环境激素污染的监管, 减少塑化剂等有害物质的排放, 保护女性生殖健康, 切实提升我国目前持续下降的生育率。

## 参考文献

- [1] Tong Y F. Research on the latest dynamics and trends of population in China——An analysis combined with the seventh national census data. *J China Univ of Labor Relat*, 2021, 35(4): 15-25 [童玉芬. 中国人口的最新动态与趋势——结合第七次全国人口普查数据的分析. *中国劳动关系学院学报*, 2021, 35(4): 15-25]
- [2] Shi Z L, Wang Z, Wei S, et al. Incentive effect and underpinning effect of fertility subsidy policy: Evidence from field experiment of fertility subsidy policy. *Econ Res J*, 2024, 59(11): 175-191 [石智雷, 王璋, 魏爽, 等. 生育补贴政策的激励效应与托底效应——来自生育补贴政策田野实验的证据. *经济研究*, 2024, 59(11): 175-191]
- [3] Qin L, Gao R. Interpretation of Chinese expert consensus on the diagnosis and treatment of spontaneous abortion (2020). *Med J West China*, 2021, 33(5): 625-631 [秦朗, 高睿.《自然流产诊治中国专家共识 (2020年版)》评述. *西部医学*, 2021, 33(5): 625-631]
- [4] Sun Y, Du H L, Li R, et al. Guideline for diagnosis and treatment of recurrent spontaneous abortion with integrated traditional Chinese and western medicine. *China J Chin Mater Med*, 2024, 49(9): 2544-2556 [孙莹, 杜惠兰, 李蓉, 等. 复发性流产中西医结合诊疗指南. *中国中药杂志*, 2024, 49(9): 2544-2556]
- [5] Du L L, Deng W B, Zeng S S, et al. Single-cell transcriptome analysis reveals defective decidua stromal niche attributes to recurrent spontaneous abortion. *Cell Prolif*, 2021, 54(11): e13125
- [6] Pang D M, Li X, Zhang L Y. Related studies on high-risk factors for embryonic arrest. *Chin J Fam Plan*, 2016, 24(6): 428-431 [庞东眉, 李想, 张丽颖. 胚胎停育高危因素的相关研究. *中国计划生育学杂志*, 2016, 24(6): 428-431]
- [7] Ye L C. Analysis for the risk factors and epidemiological characteristics of missed abortion. *Jilin Med J*, 2014, 35(25): 5711-5712 [叶丽婵. 分析稽留流产的危险因素及流行病学特征. *吉林医学*, 2014, 35(25): 5711-5712]
- [8] Zhang X Y, Li J, Gu Y Q, et al. A pilot study on environmental and behavioral factors related to missed abortion. *Environ Health Prevnet Med*, 2011, 16 (4): 273-278

- [9] Peng H, Zhao X H, Bi T T, et al. PM<sub>2.5</sub> obtained from urban areas in Beijing induces apoptosis by activating nuclear factor-kappa B. *Mil Med Res*, 2017, 4(1): 27
- [10] Ouyang P P, Yang W T, Sun J Q, et al. Endocrine toxicity of immune checkpoint inhibitors: a network meta-analysis of the current evidence. *Acta Materia Medica*, 2024, 3(1): 1-19
- [11] Xu Y Q, Wang T, Yin J, et al. The silent threat and countermeasures: Navigating the mixture risk of endocrine-disrupting chemicals on pregnancy loss in China. *Eco-Environment & Health*, 2024, 3(3): 266-270
- [12] Gardella J R, Hill J A 3rd. Environmental toxins associated with recurrent pregnancy loss. *Semin Reprod Med*, 2000, 18(4): 407-424
- [13] Du Y Y. Follicular fluid and urinary concentrations of phthalate metabolites among infertile women and associations with in vitro fertilization parameters. Dissertation for Master's Degree. Wuhan: Huazhong University of Science and Technology, 2016 [杜瑶瑶. 不孕女性邻苯二甲酸酯类代谢产物暴露与试管婴儿结局的相关性研究. 硕士学位论文. 武汉: 华中科技大学, 2016]
- [14] Chen Y, Lv D, Li X H, et al. PM<sub>2.5</sub>-bound phthalates in indoor and outdoor air in Beijing: Seasonal distributions and human exposure via inhalation. *Environ Pollut*, 2018, 241: 369-377
- [15] Wang H. Association between urinary phthalate metabolites and hyperuricemia in US adults. Dissertation for Master's Degree. Qingdao: Qingdao University, 2023 [王浩. 成年人尿中邻苯二甲酸酯代谢产物与高尿酸血症的关联研究. 硕士学位论文. 青岛: 青岛大学, 2023]
- [16] Gao H T, Xu R, Cao W X, et al. Effects of six priority controlled phthalate esters with long-term low-dose integrated exposure on male reproductive toxicity in rats. *Food Chem Toxicol*, 2017, 101: 94-104
- [17] Bu Z M, Mmereki D, Wang J H, et al. Exposure to commonly-used phthalates and the associated health risks in indoor environment of urban China. *Sci Total Environ*. 2019, 658: 843-853
- [18] Mikula P, Svobodová Z, Smutná M. Phthalates: Toxicology and food safety-A review. *Czech J Food Sci*, 2005, 23: 217-223
- [19] Rowdhwal S S S, Chen J X. Toxic effects of di-2-ethylhexyl phthalate: An overview. *Biomed Res Int*, 2018, 2018: 1750368
- [20] Preay J L, Wong L Y, Silva M J, et al. Variability over 1 week in the urinary concentrations of metabolites of diethyl phthalate and di (2-ethylhexyl) phthalate among eight adults: An observational study. *Environ Health Perspect*, 2010, 118(12): 1748-1754
- [21] Jiang H H, Du Y Y, Li Y F. Ovarian toxicity and epigenetic mechanisms of phthalates and their metabolites. *Curr Med Sci*, 2021, 41(2): 236-249
- [22] Hou J W. To Investigate the pathogenesis of PCOS with phlegm-dampness based on the concentration of phthalate metabolites in follicular fluid. Dissertation for Master's Degree. Jinan: Shandong University of Traditional Chinese Medicine, 2023 [侯金伟. 基于卵泡液邻苯二甲酸酯代谢物浓度探讨痰湿型 PCOS 的发病机制. 硕士学位论文. 济南: 山东中医药大学, 2023]
- [23] Luo S Y, Li J N, Zhou Y Q, et al. Diisooctyl phthalate (DIOP) exposure leads to cell apoptosis to HUVEC cells and toxicity to *Caenorhabditis elegans* through increasing the oxidative stress. *Ecotoxicol Environ Saf*,

- [24] Chen J P, Wu S M, Tsai S C, et al. Changes in vitellogenin and estrogen receptor expression and 17 $\beta$ -estradiol concentration in male juvenile tilapia can be used to evaluate endocrine-disrupting chemicals. *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol*, 2020, 229: 108682
- [25] Tsai S C, Tseng Y J, Wu S M. Reproductive and developmental alterations on zebrafish (*Danio rerio*) upon long-term exposure of di-ethyl phthalate (DEP), di-isononyl phthalate (DINP) and di (2-ethylhexyl) phthalate (DEHP). *Bull Environ Contam Toxicol*, 2023, 110(2): 49
- [26] 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 Hazard Mater*, 2021, 404: 12
- [27] Harris C A, Henttu P, Parker M G, et al. The estrogenic activity of phthalate esters in vitro. *Environ Health Perspect*, 1997, 105(8): 802-811
- [28] Rasmussen L M, Sen N, Vera J C, et al. Effects of in vitro exposure to dibutyl phthalate, mono-butyl phthalate, and acetyl tributyl citrate on ovarian antral follicle growth and viability. *Biol Reprod*, 2017, 96(5): 1105-1117
- [29] Craig Z R, Hannon P R, Wang W, et al. Di-n-butyl phthalate disrupts the expression of genes involved in cell cycle and apoptotic pathways in mouse ovarian antral follicles. *Biol Reprod*, 2013, 88(1): 23
- [30] Absalan F, Saremy S, Mansouri E, et al. Effects of mono-(2-ethylhexyl) phthalate and di-(2-ethylhexyl) phthalate administrations on oocyte meiotic maturation, apoptosis and gene quantification in mouse model. *Cell J*, 2016, 18(4): 503-513
- [31] Zhang X F, Zhang L J, Li L, et al. Diethylhexyl phthalate exposure impairs follicular development and affects oocyte maturation in the mouse. *Environ Mol Mutagen*, 2013, 54
- [32] Bonilla E, Mazo D J. Dereglulation of the Sod1 and Nd1 genes in mouse fetal oocytes exposed to mono-(2-ethylhexyl) phthalate (MEHP). *Reprod Toxicol*, 2010, 30(3): 387-392
- [33] Kalo D, Carvalho V A, Archilla C, et al. Mono (2-ethylhexyl) phthalate (MEHP) induces transcriptomic alterations in oocytes and their derived blastocysts. *Toxicology*, 2019, 421: 59-73
- [34] Kalo D, Roth Z. Effects of mono (2-ethylhexyl) phthalate on cytoplasmic maturation of oocytes--The bovine model. *Reprod Toxicol*. 2015, 53: 141-151
- [35] Boberg J, Metzdorff S, Wortziger R, et al. Impact of diisobutyl phthalate and other PPAR agonists on steroidogenesis and plasma insulin and leptin levels in fetal rats. *Toxicology*. 2008, 250(2-3): 75-81
- [36] Martinez R M, Hauser R, Liang L M, et al. Urinary concentrations of phenols and phthalate metabolites reflect extracellular vesicle microRNA expression in follicular fluid. *Environ Int*, 2019, 123: 20-28
- [37] Panagiotou E M, Ojasalo V, Damdimopoulou P. Phthalates, ovarian function and fertility in adulthood. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2021, 35(5): 101552
- [38] Kumar N, Sharan S, Srivastava S, et al. Assessment of estrogenic potential of diethyl phthalate in female reproductive system involving both genomic and non-genomic actions. *Reprod Toxicol*, 2014, 49C: 12-26
- [39] Zhang Y J, Wu L H, Wang F, et al. DNA oxidative damage in pregnant women upon exposure to

conventional and alternative phthalates. *Environ Int*, 2021, 156: 106743

- [40] Lv C Y, Wei Z Y, Yue B J, et al. Characterization of diphenyl phthalate as an agonist for estrogen receptor: an in vitro and in silico study. *Toxicol Mech Methods*, 2021, 32(4): 280-287
- [41] Pinkas A, Gonçalves C L, Aschner M. Neurotoxicity of fragrance compounds: A review. *Environ Res*, 2017, 158: 342-349
- [42] Hliseníková H, Petrovičová I, Kolena B, et al. Effects and mechanisms of phthalates' action on reproductive processes and reproductive health: A literature review. *Int J Environ Res Public Health*, 2020, 17(18): 6811
- [43] Kim Y H, Kim S H, Lee H W, et al. Increased viability of endometrial cells by in vitro treatment with di-(2-ethylhexyl) phthalate. *Fertil Steril*, 2010, 94(6): 2413-2416
- [44] Cho Y J, Park S B, Han M. Di-(2-ethylhexyl)-phthalate induces oxidative stress in human endometrial stromal cells in vitro. *Mol Cell Endocrinol*, 2015, 407: 9-17
- [45] Yu Z, Han Y, Shen R, et al. Gestational di-(2-ethylhexyl) phthalate exposure causes fetal intrauterine growth restriction through disturbing placental thyroid hormone receptor signaling. *Toxicol Lett*, 2018, 294: 1-10
- [46] Ao J J, Zhu W T, Jiang W, et al. The mixture of non-persistent endocrine-disrupting chemicals in relation to endometriosis. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2024, 286: 117129
- [47] Cobellis L, Latini G, Felice C D, et al. High plasma concentrations of di-(2-ethylhexyl)-phthalate in women with endometriosis. *Hum Reprod*, 2003, 18(7): 1512-1515
- [48] Hou X J, Yu X Y, He B, et al. Correlation between the exposure level of phthalates and endometrial carcinoma. *J Harbin Med Univ*, 2022, 56(1): 80-83 [侯学佳, 于欣玥, 何宝, 等. 邻苯二甲酸酯的暴露水平与子宫内膜癌的相关性. 哈尔滨医科大学学报, 2022, 56(1): 80-83]
- [49] Weuve J, Hauser R, Calafat A M, et al. Association of exposure to phthalates with endometriosis and uterine leiomyomata: Findings from NHANES, 1999-2004. *Environ Health Perspect*, 2010, 118: 825-832
- [50] Benjamin S, Masai E, Kamimura N, et al. Phthalates impact human health: Epidemiological evidences and plausible mechanism of action. *J Hazard Mater*, 2017, 34: 360-383
- [51] Li Z Y. Changes of phthalate metabolites and inflammatory factors in the urine of the population: a study of dietary intervention behavior. Dissertation for Master's Degree. Nanning: Guangxi Medical University, 2020 [李志颖. 人群尿中邻苯二甲酸酯代谢物及炎症因子水平变化: 饮食行为干预研究. 硕士学位论文. 南宁: 广西医科大学, 2020]
- [52] Crinnion W J. The CDC fourth national report on human exposure to environmental chemicals: what it tells us about our toxic burden and how it assist environmental medicine physicians. *Altern Med Rev*, 2010, 15(2): 101-109
- [53] Gao H, Zhang Y W, Huang K, et al. Urinary concentrations of phthalate metabolites in early pregnancy associated with clinical pregnancy loss in Chinese women. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 6800
- [54] Mu D, Gao F M, Fan Z L, et al. Levels of phthalate metabolites in urine of pregnant women and risk of clinical pregnancy loss. *Environ Sci Technol*, 2015, 49(17): 10651-10657
- [55] Toft G, Jönsson B A G, Lindh C H, et al. Association between pregnancy loss and urinary phthalate levels

around the time of conception. *Environ Health Perspect*, 2012, 120(3): 458-463

- [56] He J J, Chang K W, Liu S, et al. Phthalate levels in urine of pregnant women and their associated missed abortion risk. *Reprod Biol*, 2021, 21(1): 100476
- [57] Messerlian C, Wylie B J, Mínguez-Alarcón L, et al. Urinary concentrations of phthalate metabolites and pregnancy loss among women conceiving with medically assisted reproduction. *Epidemiology*, 2016, 27(6): 879-888
- [58] Yi H, Gu H, Zhou T, et al. A pilot study on association between phthalate exposure and missed miscarriage. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2016, 20(9): 1894-1902
- [59] Aimuzi R, Huang S Y, Luo K, et al. Levels and health risks of urinary phthalate metabolites and the association between phthalate exposure and unexplained recurrent spontaneous abortion: a large case-control study from China. *Environ Res*, 2022, 212(Pt C): 113393
- [60] Peng F L, Ji W L, Zhu F, et al. A study on phthalate metabolites, bisphenol A and nonylphenol in the urine of Chinese women with unexplained recurrent spontaneous abortion. *Environ Res*, 2016, 150: 622-628
- [61] Liao K W, Kuo P L, Huang H B, et al. Increased risk of phthalates exposure for recurrent pregnancy loss in reproductive-aged women. *Environ Pollut*, 2018, 241: 969-977
- [62] Family Planning Branch of Chinese Medical Association. Expert consensus on perioperative examination and eugenics examination for missed miscarriage in early pregnancy. *Chin J Pract Gynecol Obstet*, 2020, 36(12): 1168-1171 [中华医学会儿科学分会. 早期妊娠稽留流产围手术期检查及优生检查建议专家共识. *中国实用妇科与产科杂志*, 2020, 36(12): 1168-1171]
- [63] Xiong L. Study on the diagnosis of chromosome number aberration by STR using DHPLC technology. Dissertation for Master's Degree. Guangzhou: Southern Medical University, 2009 [熊丽. 基于 STR 的自然流产常见染色体数目异常的 DHPLC 技术研究. 硕士学位论文. 广州: 南方医科大学, 2009]
- [64] Wan X H, Lu X F. *Diagnostics*, 8th ed. Beijing: People's Health Press, 2013. 309-314 [万学红, 卢雪峰. 诊断学, 第 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2013. 309-314]
- [65] Nolen B M, Orlichenko L S, Marrangoni A, et al. An extensive targeted proteomic analysis of disease-related protein biomarkers in urine from healthy donors. *PLoS One*, 2013, 8(5): e63368
- [66] Shen Z Y, Gao Y H. Urine is the next-generation biomarker source. *Chin J Biochem Mol Bio*, 2022, 38(12): 1571-1585 [沈梓芸, 高友鹤. 尿液蛋白质组作为下一代生物标志物的潜力. *中国生物化学与分子生物学报*, 2022, 38(12): 1571-1585]
- [67] Hauser R, Meeker J D, Park S, et al. Temporal variability of urinary phthalate metabolite levels in men of reproductive age. *Environ Health Perspect*, 2004b, 112: 1734-1740
- [68] Teitelbaum S L, Britton J A, Calafat A M, et al. Temporal variability in urinary concentrations of phthalate metabolites, phytoestrogens and phenols among minority children in the United States. *Environ Res*, 2008, 106: 257-269
- [69] Fromme H, Schütze A, Lahrz T, et al. Non-phthalate plasticizers in German daycare centers and human biomonitoring of DINCH metabolites in children attending the centers (LUPE 3). *Int J Hyg Environ Health*,

2016, 219(1): 33-39

- [70] Koch H M, Rossbach B, Drexler H, et al. Internal exposure of the general population to DEHP and other phthalates--determination of secondary and primary phthalate monoester metabolites in urine. *Environ Res*, 2003, 93(2): 177-185
- [71] Zhang C X, Zhou J, Ma T T, et al. Advances in application of sensors for determination of phthalate esters. *Chin Chem Lett*, 2023, 34(4): 107670
- [72] Giovanoulis G, Alves A, Papadopoulou E, et al. Evaluation of exposure to phthalate esters and DINCH in urine and nails from a Norwegian study population. *Environ Res*, 2016, 151: 80-90
- [73] Yu H, Xiang J, Fu C Z, et al. Development and validation of an HPLC-MS/MS method for the simultaneous analysis of phthalate ester and alternative plasticizer metabolites in human urine. *Environ Chem*, 2025, 44(4): 1370-1382 [于辉, 向军, 付成忠, 等. 尿液中邻苯二甲酸酯和替代型塑化剂代谢物同步分析方法的建立. *环境化学*, 2025, 44(4): 1370-1382]
- [74] Lan X B, Zhao W B, Wang M F, et al. Preparation of molecularly imprinted photonic crystal sensor and its application in determination of phthalate esters. *Chin J Anal Chem*, 2015, 43(4): 471-478 [兰小波, 赵文斌, 王梦凡, 等. 分子印迹光子晶体传感芯片的制备及对邻苯二甲酸酯类化合物的检测. *分析化学*, 2015, 43(4): 471-478]
- [75] Hu X D. Rapid Determination of phthalate in polyvinyl chloride in wire wrapped materials by infrared spectroscopy. *Synthetic Mater Aging Appl*, 2018, 47(5): 96-99 [胡旭东. 红外光谱法快速检测电线包裹材料聚氯乙烯中的邻苯二甲酸酯类增塑剂的研究方法. *合成材料老化与应用*, 2018, 47(5): 96-99]
- [76] Mo Y X, Luo J, Yang X H. Determination of the phthalate in textiles by SFE CO<sub>2</sub> /GC-MS. *Chin J Anal Lab*, 2018, 37(9): 1066-1070 [莫月香, 罗峻, 杨欣卉. 超临界 CO<sub>2</sub> 萃取/气相色谱-质谱联用测定纺织品中邻苯二甲酸酯. *分析实验室*, 2018, 37(9): 1066-1070]
- [77] Wan Y P, Tao G C, Li Y, et al. Establishment of detecting the residues of dibutyl phthalate (plasticizing agent) by enzyme-linked immunosorbent assay. *Food Ind*, 2013, 34(9): 194-196 [万宇平, 陶光灿, 李勇, 等. 邻苯二甲酸二丁酯 (塑化剂) ELISA 检测方法的研究. *食品工业*, 2013, 34(9): 194-196]
- [78] Li Y Z, Gao X G, Jia J, et al. Detection of phthalates based on electrospray ionization-ion mobility spectrometry. *Instrum Tech Sensor*, 2015(5): 86-89 [李艳志, 高晓光, 贾建, 等. 基于电喷雾离子迁移率谱的邻苯二甲酸酯检测方法. *仪表技术与传感器*, 2015(5): 86-89]
- [79] Chen H, Jia R, Jia L, et al. Analysis of phthalates in food-packaging bags by micellar electrokinetic capillary chromatography. *J Anal Sci*, 2007, 23(1): 21-24 [陈惠, 贾蕊, 贾丽, 等. 胶束电动毛细管色谱测定塑料食品包装袋中邻苯二甲酸酯类化合物的研究. *分析科学学报*, 2007, 23(1): 21-24]

# Risk assessment of spontaneous abortion by urinary plasticizers

Cui Yawen<sup>1†</sup>, Zhou Ge<sup>1†</sup>, Shen Ning<sup>2,3</sup>, Zhao Ningwei<sup>1,2\*</sup>

1. Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210029, China

2. China Exposomics Institute, Shanghai 200120, China

3. Nantong 4th People's Hospital, Nantong 226005, China

† Contributed equally to this work

\* Corresponding author, E-mail: mass.zhao@exposomics-institute.com

The increasing exposure to plasticizers in daily life poses potential hazards to the female reproductive system. Consequently, the impact of environmental plasticizer exposure—particularly phthalates, the major constituents—on female reproductive health has attracted growing attention in clinical practice. This review systematically evaluated the associations between urinary plasticizer levels and the risk of spontaneous abortion reported in existing literature. Furthermore, it explored the potential of urinary phthalates as clinical indicators for risk assessment in reproductive health.

**Keywords:** urinary plasticizers, phthalates, spontaneous abortion