

综述

邻苯二甲酸二(2-乙基己基)酯的内分泌干扰作用及神经毒性研究进展

王永俊^{1,2}, 马宁¹, 李永宁¹, 贾旭东¹

(1. 国家食品安全风险评估中心 卫生部食品安全风险评估重点实验室, 北京 100021;

2. 中国疾病预防控制中心, 北京 100050)

摘 要: 邻苯二甲酸二(2-乙基己基)酯(DEHP)是一种使用广泛的邻苯二甲酸酯类增塑剂,该物质可以通过塑料制品迁移到环境中,亦可以通过食品包装材料直接迁移到食品中,从而对空气、水、土壤和食品造成污染。DEHP具有生殖和发育毒性、免疫毒性、胚胎毒性、肝脏毒性、神经毒性及致癌性等,同时可对内分泌系统造成一定的干扰。本文就DEHP的内分泌干扰作用和神经毒性及其两者间的相互作用关系进行综述。

关键词: 邻苯二甲酸二(2-乙基己基)酯; 内分泌干扰; 神经毒性; 毒性机制; 增塑剂; 食品污染物; 食品安全

中图分类号: R155; TQ414.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1004-8456(2014)05-0515-05

DOI: 10.13590/j.cjfh.2014.05.026

Research advances in endocrine-disrupting property and neurological toxicity of di-(2-ethylhexyl)-phthalate

WANG Yong-jun, MA Ning, LI Yong-ning, JIA Xu-dong

(Key Laboratory of Food Safety Risk Assessment of Ministry of Health, China National Center for Food Safety Risk Assessment, Beijing 100021, China)

Abstract: Di-(2-ethylhexyl)-phthalate (DEHP) is a widely used phthalic acid esters plasticizer, which might migrate to environment through plastic products or directly migrate from packaging materials to food, polluting the air, water, soil and food. DEHP can induce reproductive and developmental toxicity, immunotoxicity, embryotoxicity, hepatotoxicity, neurotoxicity and carcinogenicity. At the same time, it can also impose a certain influence on the endocrine system. The endocrine-disrupting property and neurotoxicity of DEHP and the interaction between them was reviewed in this paper.

Key words: Di-(2-ethylhexyl)-phthalate; endocrine-disrupting; neurotoxicity; toxic mechanism; plasticizing agent; food contaminant; food safety

邻苯二甲酸酯类物质(PAEs)是生产塑料制品时使用的一种化学添加剂,加入该类物质可增加塑料的可塑性和柔韧性,可增强塑料制品的强度。目前,塑料制品中添加的增塑剂多为PAEs,过去一直认为该类化合物毒性低且有良好的理化特性,而对其使用的安全性未曾给予足够关注。但近些年的研究表明^[1-4],该类物质仅靠分子间作用与高分子塑料结合,随着时间的推移会逐渐地从塑料制品中释放出来,从而对环境、生物与食品造成污染,并可通过呼吸、饮食和皮肤接触等暴露途径进入人体内对人体健康造成危害。PAEs增塑剂中,以邻苯二甲酸二(2-乙基己基)酯[di-(2-ethylhexyl)-phthalate,

DEHP]的用量最大,约占总量的40%左右^[5]。一些动物试验研究结果显示^[6-7],DEHP具有生殖毒性、发育毒性、免疫毒性、胚胎毒性、肝脏毒性、神经毒性及致癌性等,同时可对内分泌系统造成一定干扰。但目前,对该物质的神经发育毒性终点及其内分泌干扰机制的研究资料甚少。本文将对该物质的神经毒性和内分泌干扰作用,及两者间相互作用进行综述,以便为今后进一步开展该物质的神经发育毒性研究提供参考。

1 理化特性与用途

DEHP是邻苯二甲酸酯类物质中的一种,常温下为澄清的液态油性化合物,分子量390.56,密度0.985 g/ml(20℃),难溶于水,易溶于脂肪烃和芳香烃等大多数有机溶剂^[8]。该物质可增加塑料产品的可塑性,提高其韧性,因此又被称为增塑剂,它主要用于聚氯乙烯(PVC)塑料制品中,如保鲜膜、食品包装材料、玩具等,也存在于一些医用塑料用

收稿日期:2014-03-04

基金项目:国家自然科学基金(81202212)

作者简介:王永俊 男 硕士生 研究方向为营养与食品卫生学

E-mail: wangyongjun519@163.com

通讯作者:贾旭东 男 研究员 研究方向为食品毒理

E-mail: jiaxudong@cfsa.net.cn

品中,如导管、输液袋等。由于其物理、化学性质良好,且成本低廉,在塑料加工中有着广泛的应用。

2 吸收、分布、代谢和排泄

大量研究显示^[9-11],DEHP 可经胃肠道、呼吸道、皮肤吸收以及静脉输液等多种途径进入人体,通常以胃肠道为主要吸收途径。Ito 等^[12]研究表明,DEHP 在动物体内首先会在脂肪酶的作用下水解为邻苯二酸-单-2-乙基己酯(single-ethylhexyl phthalate, MEHP)和 2-乙基己醇(2-ethyl hexanol, 2-EH),然后 MEHP 和 2-EH 在尿苷二磷酸葡萄糖醛基转移酶、醇脱氢酶和醛脱氢酶的作用下,转变为水溶性代谢产物,通过尿液排出体外。DEHP 在体内的半衰期平均为 12 h,而在脂肪组织中长达 156 h。进入体内的 DEHP 及其代谢产物可分布于肝脏、肾脏、胃肠道及脂肪等器官或组织中。DEHP 亦可通过胎盘屏障进入胎儿体内,在胎儿体内聚集,也可直接作用于胎儿^[13-14]。在人类羊水中发现 DEHP 的代谢产物 MEHP,意味着胎儿宫内暴露的可能^[15],从母乳中测试出可测定浓度的 DEHP,提示 DEHP 可通过乳汁途径传递给子代,对人体胚胎产生影响^[16]。

3 内分泌干扰作用

环境中有许多化学物质可以通过模拟人体内天然激素的生化及生理等作用,干扰人体内正常的内分泌平衡,从而产生毒性作用,这类化学物质被称为环境内分泌干扰物(environmental endocrine disruptors, EEDs)^[17]。EEDs 可以与体内相应的受体结合,模拟激素的作用,进而激活受体引发相应的生物效应,或者阻断以及减少体内性激素的受体结合力和生物活性^[18]。DEHP 作为一种环境内分泌干扰物,对内分泌系统产生干扰,引发机体内分泌功能紊乱,导致生殖和发育损害^[19]。

SHI 等^[20]对扬子江水源中内分泌扰乱物质进行分析发现,某些地点高浓度的 DEHP 和邻苯二甲酸二丁酯(di-butyl phthalate, DBP)可能与水源甲状腺受体 fTR 的拮抗活性相关。Botelho 等^[21]研究发现,饲喂 DEHP 的大鼠出现甲状腺组织病理学改变、血浆中游离甲状腺素(T₄)浓度降低,总三碘甲状腺原氨酸(T₃)水平保持不变。Meeker 等^[22]测定了 408 位生育能力低下男性尿液中 DEHP 代谢产物 MEHP 及其他代谢产物的浓度,发现尿液中 MEHP 的浓度与被研究者血清中 T₃、T₄ 的浓度呈负相关,推测 DEHP 可能会改变男性体内甲状腺激素水平。对接触 DEHP 的职业工人尿液中 DEHP 与血清睾酮

含量的调查,发现二者之间呈现负相关^[23]。

DEHP 对雌性动物的内分泌干扰作用主要表现为大鼠阴道开放时间推后,动情期缩短及动情间期延长,血浆中雌二醇(estradiol, E₂)和卵泡刺激素(follicle-stimulating hormone, FSH)含量下降($P < 0.01$),其机制可能是 DEHP 影响与雌二醇相关的 mRNA 合成和雌二醇受体的运输过程,进而干扰激素的释放过程^[24]。另有研究表明^[25],DEHP 雌性生殖内分泌毒作用主要是通过其代谢产物 MEHP 影响大鼠卵巢功能,卵巢颗粒细胞是其主要作用位点。经口给予 SD 大鼠 DEHP 可明显抑制排卵前期颗粒细胞产生 E₂、影响自然排卵周期^[26]。由于血中 E₂ 水平降低,反馈性促使 FSH 水平再升高,所以不能刺激黄体生成素峰的出现,从而导致无排卵性周期发生或排卵延迟,同时出现动情周期延长、颗粒细胞萎缩导致卵泡变小和多囊卵巢。另有体外试验结果表明^[27],在培养卵巢颗粒细胞时使用 MEHP 染毒,可使类固醇合成通路中芳香化酶的绝对量及活性改变,从而抑制睾酮转化为 E₂,使 E₂ 合成减少。

DEHP 对雄性动物的内分泌干扰作用方面,Christiansen 等^[28]对暴露于 DEHP 的 Wistar 大鼠的研究发现,DEHP 具有内分泌干扰物的低剂量效应,给予大鼠每天 3 mg/kg·BW 的 DEHP 可引起轻度外生殖器发育不全,每天 10 mg/kg·BW 的 DEHP 可引起乳头保留增加、生殖器与肛门距离减小、轻度外生殖器发育不全及提肛肌/球海绵体肌重量减轻等抗雄激素效应;高剂量暴露则导致前列腺和睾丸重量减轻,以及雄激素相关基因表达降低等睾丸组织病理学变化。Moore 等^[29]在研究中发现 DEHP 可以引起大鼠雄性胚胎睾丸发育的内分泌功能障碍,该时期睾丸发育异常会对成体生殖功能各方面(包括精子数量)造成终生影响。Kasahara 等^[30]研究结果显示经口给予 DEHP 可增加睾丸活性氧的产生并伴有谷胱甘肽和抗坏血酸浓度的下降,同时选择性地诱导精母细胞的凋亡,从而引起睾丸的萎缩。

4 神经毒性作用

目前,有关 DEHP 暴露对人类神经行为影响的研究十分有限。Yolton 等^[31]对美国 350 名孕妇在怀孕 16 和 26 周时尿液中双酚 A 和 PAEs 含量进行测定,并与其所产婴儿在 5 周龄之前的神经行为量表得分进行比对,发现 PAEs 与婴儿的神经行为有关联,作用效果取决于 PAEs 的类型,尿液中较高水平的 DEHP 代谢产物影响 26 周男婴的反射功能。Cho 等^[32]调查发现男性学龄儿童尿液中 DEHP 代谢物影响儿童智力,DEHP 代谢物含量与其智商得分成反比。

在动物体内试验研究方面,蔡林强等^[33]发现,大鼠妊娠期暴露于 DEHP 可导致胎鼠神经管发育畸形,从而损害神经系统。当 DEHP 染毒剂量高于 1 000 mg/kg·BW 时,胎鼠出现中枢神经系统畸形,主要表现为脑膨出或露脑,妊娠第 8 d (GD8) 时,致畸率分别为 21.88% (1 000 mg/kg·BW)、20.69% (1 200 mg/kg·BW)、34.78% (1 500 mg/kg·BW)。脑膨出仔鼠的脑组织 HE 染色后镜下观察可见片状出血、点状坏死灶、红色神经元、神经细胞肿胀及噬神经细胞现象等神经细胞变性和坏死的病理改变。潘亮等^[34]通过大鼠孕期暴露 DEHP 建立子代大鼠神经系统损伤的动物模型观察发现,胚胎期暴露 DEHP 的子代大鼠出现神经细胞凋亡,出生后 7 d 子代大鼠的海马神经细胞凋亡率要明显高于出生后 21 d,且出生后 7 d 时,随着 DEHP 染毒剂量的增加,子代大鼠海马神经元的细胞凋亡率有一定的上升趋势。同时,不同剂量的 DEHP 染毒对海马组织和细胞色素 P450 基因的表达产生影响。李丽萍等^[35]研究 DEHP 对成年雄性大鼠脑神经细胞的毒性作用,得出 DEHP 经口短期重复染毒对成年雄性大鼠脑组织可能会产生毒性作用的结论。刘艳华等^[36]研究发现,DEHP 胚胎期暴露可影响子代大鼠神经系统发育,造成神经行为改变,其中每天 500 mg/kg·BW DEHP 组负趋地性反射试验达标时间延迟;每天 100、500 mg/kg·BW DEHP 组空中翻正试验达标时间延迟;各 DEHP 组水迷宫试验错误次数增加,潜伏期延长;各 DEHP 组电穿梭试验电击次数增加、主动逃避时间延长,与对照组相比差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。同时指出 DEHP 所致海马神经元内钙离子浓度改变,可能是其发育神经毒性的机制之一。梁添等^[37]利用旷场和高架十字迷宫动态测试染毒前后 SD 大鼠行为学变化,发现 DEHP 短期重复暴露对大鼠神经行为有一定毒性作用,可影响自主活动和探索行为。唐佳琦等^[38]使用 DEHP 染毒后对小鼠进行 Morris 水迷宫试验,并测定其脑组织氧化损伤情况,结果显示较高剂量 (50 和 500 mg/kg·BW) DEHP 会对脑组织产生氧化损伤;同时水迷宫检测结果显示,高剂量 DEHP 对于小鼠学习与记忆行为具有明显的影响,导致学习与记忆障碍。

在体外试验方面,Hokanson 等^[39]通过培养人类 MCF-7 细胞株,探讨 DEHP 对基因表达的影响,结果表明 DEHP 可以影响对胚胎大脑发育有非常重要作用的 *FGD1* 基因和 *PAFAH1B1* 基因的表达,造成基因表达下调:分别下降到正常值的 12.5% 和 25%。韦月娇^[40]采用无血清培养方法对 Wistar 大鼠胎鼠

海马神经元进行培养,形态观察和 MTT 试验结果表明 DEHP 造成海马神经元形态改变和细胞活力下降,并与 DEHP 浓度具有量-效关系,其中 3 mmol/L DEHP 组的细胞活力为用胎牛血清培养的神经元组细胞的活力的 52%。Hoechst 33258 染色后发现,细胞 DNA 皱缩,并出现凋亡小体,且 Caspase-3 活性明显升高,表明 DEHP 诱导海马神经元出现凋亡。

5 内分泌干扰作用与神经毒性机制

5.1 神经系统对内分泌系统的作用

神经系统对内分泌系统具有调控作用,主要体现在下丘脑-腺垂体-靶细胞调节系统:下丘脑分泌促垂体激素作用于腺垂体,导致腺垂体分泌促激素作用于靶腺的分泌细胞,使之分泌激素。同时下丘脑作为神经冲动接受者,受到更高级中枢,如海马、大脑皮层等部位的调节^[41]。

5.2 内分泌系统对神经系统的作用

内分泌系统通过自身分泌的激素影响神经系统的功能活动。内分泌系统产生的性激素和甲状腺激素对下丘脑、海马和皮层等中枢神经系统的发育起关键作用。有研究显示^[42],性激素(特别是 E2)是下丘脑控制生殖的重要调节剂,因此 E2 可通过影响脑垂体促性腺素释放激素系统而影响生殖;E2 还是脑皮层神经元生长、发挥功能及存活的促进因素;E2 亦可影响大脑海马神经元的生长发育。E2 是一种对脑有保护作用的激素,因此 E2 及其受体与免疫和内分泌物质一样广泛分布于包括海马在内的中枢神经系统,能够促进神经元与神经胶质细胞的存活与分化,还可以通过降低单胺氧化酶活力,促进 5-羟色胺和去甲肾上腺素的表达,以增强学习和记忆能力^[43]。内分泌系统的另一激素,甲状腺激素(thyroid hormone, TH)可以调节机体的一系列生物过程,对生长、发育和分化,尤其是大脑的发育起到至关重要的作用。研究显示^[44-45],T3、T4 可影响神经细胞增殖、迁移和分化,还会影响突触生长。围产期甲状腺机能减退,可影响胎儿海马发育。因此,在发育期性激素和甲状腺激素水平发生改变可影响神经系统的发育,导致脑组织形态发生改变,进而影响成年期中枢神经系统功能,如胎儿期甲状腺机能减退可导致成年后认知能力下降。

5.3 二者之间的相互作用

神经系统和内分泌系统是密切联系又互相影响的两个系统,一方面内分泌系统是体内重要的生理调节系统,可分泌多种激素,并与神经系统一起调节机体内各种代谢过程及多项生理功能;另一方面神经系统受到环境化学物质的直接影响时,会促

使内分泌系统发育异常。这一系列连锁影响可使人或动物行为异常,包括繁殖、感知、种群、运动及认知等行为。

由于现有研究显示^[46-48] DEHP 既具有神经毒性,又是内分泌干扰物,因此 DEHP 很可能同其他大多数内分泌干扰物一样,通过其内分泌干扰作用影响中枢神经系统的发育和功能。如 3 所述,在培养的卵巢颗粒细胞中加入 DEHP 代谢产物 MEHP 可使类固醇合成通路中芳香化酶的量 and 活性改变,抑制睾酮转化为雌二醇,导致雌二醇合成减少^[27]。Botelho 等^[49]发现,DEHP 可以通过干扰胆固醇代谢平衡,抑制类固醇激素生成;同时 DEHP 引起血清中胆固醇含量变化,会导致睾酮合成不足和甲状腺功能低下,引起甲状腺激素合成减少。研究证实^[50]睾酮及其受体在人及动物脑中广泛存在,并参与对神经系统功能的调节和保护,睾酮的缺乏可能会造成神经损害。此外,由于内源性激素还具有生殖功能以外的其他调节作用,如对胚胎发育、脑的性别分化和成年后的神经活动及心血管等调节,而具有拟雌激素和抗雄激素活性的 DEHP 对内源性激素在这些方面的调节具有一定的干扰作用,因此 DEHP 的内分泌干扰作用可能是其神经毒性的产生机制之一,但现在相关研究较少,还有待进一步研究证实。

6 展望

目前对于 DEHP 的神经毒性研究较少,从内分泌作用方面对神经毒性产生机制的探究尚属空白。利用不同发育期动物模型,从内分泌毒性和神经发育毒性角度研究 DEHP 对大鼠神经系统发育的影响及其可能机制,探索 DEHP 的神经发育毒性特点和早期神经毒性效应标志物,确定神经毒性敏感期,分析内分泌与发育神经毒性之间可能机制,为邻苯二甲酸酯类物质神经毒性研究积累数据,以便开展进一步毒理学评价,为该类物质的风险评估与风险管理提供科学依据,进而减少人群的危害暴露。

参考文献

[1] Asakura H, Matsuto T. Experimental study of behavior of endocrine-disrupting chemicals in leachate treatment process and evaluation of removal efficiency[J]. Waste Management,2009,29(6):1852-1859.

[2] Genuis S J, Beesoon S, Lobo R A, et al. Human elimination of phthalate compounds; blood, urine and sweat (BUS) study[J]. Scientific World Journal,2012,6:15068.

[3] Sampson J, De Korte D. DEHP-plasticised PVC: relevance to blood services[J]. Transfusion Medicine,2011,21(2):73-83.

[4] Win-Shwe T T, Yanagisawa R, Koike E, et al. Expression levels of neuroimmune biomarkers in hypothalamus of allergic mice after

phthalate exposure[J]. Journal of Applied Toxicology,2012,33(10):1070-1078.

[5] Singh S, Li S S. Bisphenol A and phthalates exhibit similar toxic genomics and health effect[J]. Gene,2012,494(1):85-91.

[6] Ilona Q, Madeleine R B, Margot Van de B. The dynamics of autism spectrum disorders: how neurotoxic compounds and neurotransmitters interact[J]. Environ Res Public Health,2013,10(8):3384-3408.

[7] Guyton K Z, Chiu W A, Bateson T F, et al. A reexamination of the PPAR-alpha activation mode of action as a basis for assessing human cancer risks of environmental contaminants [J]. Environmental Health Perspectives,2009,117(11):1664-1672.

[8] DU Y B, In K L, Byung M L. Toxicological characterization of phthalic acid[J]. Toxicol Res,2011,27(4):191-203.

[9] Martino-Andrade A J, Chahoud I. Reproductive toxicity of phthalate esters[J]. Mol Nutr Food Res,2010,54(1):148-157.

[10] Howdeshell K L, Wilson V S, Furr J, et al. Mixture of five phthalate esters inhibits fetal testicular testosterone production in the sprague-dawley rat in a cumulative, dose-additive manner [J]. Toxicol Sci,2008,105(1):153-165.

[11] Wittassek M, Koch H M, Angerer J, et al. Assessing exposure to phthalates-the human biomonitoring approach [J]. Molecular Nutrition & Food Research,2011,55(1):7-31.

[12] Ito Y, Yokota H, WANG R, et al. Species differences in the metabolism of di (2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) in several organs of mice, rats, and marmosets [J]. Arch Toxicol,2005,79(3):147-154.

[13] Andrade A J, Grande S W, Talsness C E, et al. A dose response study following in utero and lactational exposure to di-(2-ethylhexyl)-phthalate (DEHP): non-monotonic dose response and low dose effects on rat brain aromatase activity [J]. Toxicology,2006,227(3):185-192.

[14] XU I Y, Kanipp G T, Cook T J, et al. Effect of di-(2-ethylhexyl)-phthalate and its metabolites on the lipid profiling in rat HRP-1 trophoblastic cells [J]. Arch Toxicol,2006,80(5):293-298.

[15] Silva M J, Reidy J A, Herbert A R, et al. Detection of phthalate metabolites in human amniotic fluid [J]. Bull Environ Contam Toxicol,2004,72(6):1226-1231.

[16] ZHU J, Phillips S P, FENG Y L, et al. Phthalate esters in human milk: concentration variations over a 6-month postpartum time [J]. Environ Sci Technol,2006,40(17):5276-5281.

[17] 宋晓峰. 医用塑料增塑剂 DEHP 安全性研究及对策 [J]. 国外医学卫生学分册,2005,32(6):358-361.

[18] National Industrial Chemicals Notification and Assessment. DIBP hazard assessment-draft for comment [R]. Australia: NICNAS,2007:1-20.

[19] 张超. 邻苯二甲酸二(2-乙基)己酯 (DEHP) 致附睾生殖毒性及锌保护作用研究 [D]. 重庆:重庆医科大学,2007.

[20] SHI W, WANG X, HU G, et al. Bioanalytical and instrumental analysis of thyroid hormone disrupting compounds in water sources along the Yangtze River [J]. Environmental Pollution,2011,159(2):441-448.

[21] Botelho G G, Golini M, Bufalo A C, et al. Reproductive effects of di(2-ethylhexyl)phthalate in immature male rats and its relation

- to cholesterol testosterone, and thyroxin levels [J]. Archives of Environmental Contamination and Toxicology, 2009, 57 (4): 777-784.
- [22] Meeker J D, Calafat A M, Hauser R, et al. Di(2-ethylhexyl)phthalate metabolites may alter thyroid hormone levels in men [J]. Environmental Health Perspectives, 2007, 115(7): 1029-1034.
- [23] PAN G, Hanaoka Z, Yoshimura M, et al. Decreased serum free testosterone in workers exposed to high levels of di-n-butyl phthalate (DBP) and di-(2-ethylhexyl)-phthalate (DEHP): a cross-sectional study in China [J]. Environ Health Perspect, 2006, 114(11): 1643-164.
- [24] Hirose N, Yano K, Suzuki Y, et al. Endocrine disrupting effect of di-(2-ethylhexyl)-phthalate on female rats and proteome analyses of their pituitaries [J]. Proteomics, 2006, 3(6): 958-971.
- [25] YANG X, ZHOU Y, PENG S, et al. Differentially expressed plasma micro RNAs in premature ovarian failure patients and the potential regulatory function of mir-23a in granulosa cell apoptosis [J]. Reproduction, 2012, 144(2): 235-244.
- [26] Davi B J, Maronpot R R, Heindel J J. Di-(2-ethylhexyl)-phthalate suppresses estradiol and ovulation in cycling rats [J]. Toxicol Appl Pharmacol, 1994, 128(2): 216-223.
- [27] Davis B J, Weaver R, Gaines L J. Mono-(2-ethylhexyl) phthalate suppresses estradiol production independent of FSH-cAMP stimulation in rat granulosa cells [J]. Toxicol Appl Pharmacol, 1994, 128(2): 224-228.
- [28] Christiansen S, Boberg J, Axelstad M, et al. Low-dose perinatal exposure to di(2-ethylhexyl) phthalate induces anti-androgenic effects in male rats [J]. Reproductive Toxicology, 2010, 30(2): 313-321.
- [29] Moore R W, Rudy T A, LIN T M, et al. Abnormalities of sexual development in male rats with in utero and lactational exposure to the antiandrogenic plasticizer di (2-ethylhexyl) phthalate [J]. Environmental Health Perspectives, 2001, 109(3): 229-237.
- [30] Kasahara E, Sato E F, Miyoshi M, et al. Role of oxidative stress in germ cell apoptosis induced by di (2-ethylhexyl) phthalate [J]. Biochem J, 2002, 365(3): 849-856.
- [31] Yolton K, XU Y Y, Strauss D, et al. Prenatal exposure to bisphenol A and phthalates and infant neurobehavior [J]. Neurotoxicology and Teratology, 2011, 33(5): 558-566.
- [32] Cho S C, Bhang S Y, HONG Y C, et al. Relationship between environmental phthalate exposure and the intelligence of school-age children [J]. Environmental Health Perspectives, 2010, 118(7): 1027-1032.
- [33] 蔡林强, 胡月光. DEHP 对小鼠胚胎神经管发育的影响 [G]. 中国西南地区第九届小儿科学术会议论文汇编, 贵阳, 2008.
- [34] 潘亮. DEHP 胚胎期暴露对大鼠子代神经行为发育的影响 [D]. 沈阳: 中国医科大学, 2011.
- [35] 李丽萍, 左锋, 张宁, 等. 邻苯二甲酸二(2-乙基己基)酯对雄性成年大鼠脑神经细胞的毒性作用 [J]. 宁夏医科大学学报, 2011, 33(8): 715-717.
- [36] 刘艳华, 刘秋芳. 邻苯二甲酸二(2-乙基)己酯 (DEHP) 胚胎期暴露对子代大鼠神经行为发育的影响 [J]. 毒理学杂志, 2011, 25(6): 414-417.
- [37] 梁添, 欧阳俊彦, 羿利华, 等. 邻苯二甲酸二(2-乙基)己酯短期重复暴露对大鼠行为的影响 [J]. 南方医科大学学报, 2013, 33(3): 401-405.
- [38] 唐佳琦, 张平, 袁烨, 等. 增塑剂邻苯二甲酸二乙基己酯对小鼠学习和记忆能力的影响 [J]. 玉林师范学院学报: 自然科学版, 2011, 32(2): 7-11.
- [39] Hokanson R, Hanneman W, Hennessey M, et al. DEHP, bis (2)-ethylhexyl phthalate, alters gene expression in human cells: possible correlation with initiation of fetal developmental abnormalities [J]. Hum Exp Toxicol, 2006, 25(12): 687-695.
- [40] 韦月娇. 邻苯二甲酸(2-乙基己基)酯对原代培养的大鼠海马神经元的毒性研究 [D]. 济南: 山东师范大学, 2012.
- [41] 张凌燕. 神经系统与内分泌系统的相互影响与协同作用 [J]. 生物学通报, 2006, 41(7): 24-25.
- [42] Bansal R, Zoeller R T. Polychlorinated biphenyls (Aroclor 1254) do not uniformly produce agonist actions on thyroid hormone responses in the developing rat brain [J]. Endocrinology, 2008, 149(8): 4001-4008.
- [43] 陈龙. 邻苯二甲酸二丁酯对子代大鼠海马神经细胞发育的影响 [J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 2010, 28(7): 530-533.
- [44] Steinberg R M, Walker D M, Juenger T E, et al. The effects of perinatal PCBs on adult female rat reproduction: development, reproductive physiology, and second generation effects [J]. Biology of Reproduction, 2008, 78(6): 1091-1101.
- [45] Gussekloo J, Van Exel E, De Craen A J, et al. Thyroid status, disability and cognitive function, and survival in old age [J]. JAMA, 2004, 292(21): 2591-2599.
- [46] Do R P, Stahlhut R W, Ponzi D, et al. Non-monotonic dose effects of in utero exposure to di (2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) on testicular and serum testosterone and anogenital distance in male mouse fetuses [J]. Reprod Toxicol, 2012, 34(4): 614-621.
- [47] Biemann R, Navarrete S A, Riemann D, et al. Endocrine disrupting chemicals affect the adipogenic differentiation of mesenchymal stem cells in distinct ontogenetic windows [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2012, 417(2): 747-752.
- [48] LU Y, ZHANG P, LI C, et al. Characterisation of immune-related gene expression in clam (*Venerupis philippinarum*) under exposure to di(2-ethylhexyl) phthalate [J]. Fish Shellfish Immunol, 2013, 34(1): 142-146.
- [49] Botelho G G, Golin M, Bufalo A C, et al. Reproductive effects of di(2-ethylhexyl) phthalate in immature [J]. Arch Environ Contam Toxicol, 2009, 57(4): 777-784.
- [50] Beyenburg S, Watzka M, Clusmann H, et al. Androgen receptor mRNA expression in the human hippocampus [J]. Neuroscience Letters, 2000, 294(1): 25-28.

《中国食品卫生杂志》2015 年征稿征订启事

《中国食品卫生杂志》创刊于 1989 年,由中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会主管,中华预防医学会、中国疾病预防控制中心营养与食品安全所主办,国内公开发行人。为中文核心期刊、中国科技核心期刊。被中国知网(CNKI)中国期刊全文数据库收录。2011 年版影响因子 1.031,在预防医学领域影响因子连续 8 年排前 7 名。是中国食品卫生专业唯一的核心期刊。该杂志于 2003—2004、2005—2006 和 2007—2008 年度连续获得中华预防医学会优秀期刊一等奖;获得卫生部首届医药卫生优秀期刊三等奖。

所设栏目有:专家述评、论著、研究报告、实验技术与方法、监督管理、调查研究、食品安全标准、风险评估、风险交流、食物中毒、综述等,及时报道食品卫生领域的最新科研动向、食品安全监管、事件处理以及国内、国际有关食品卫生的政策、法律法规和标准等最新信息。

刊发周期:审稿通过后 3 个月左右能刊出。对具有创新性的优秀论文开绿色通道,加急审稿、优先发表。

欢迎投稿、欢迎订阅。

在线投稿:<http://www.zgspws.com>

订阅:由北京报刊发行局发行,邮发代号为 82-450。双月刊,每期定价 28 元,全年 168 元。可汇款到编辑部订阅过刊(免费邮寄、挂号加收 3 元)。

地址:北京市朝阳区广渠路 37 号院 2 号楼 803 室 《中国食品卫生杂志》编辑部

电话/传真:010-52165449/5456 **邮政编码:**100021 **E-mail:**spws462@163.com

欢迎订阅 2015 年《中国酿造》杂志

《中国酿造》创刊于 1982 年,由中国商业联合会主管,中国调味品协会及北京食品研究院主办的综合性科技期刊。《中国酿造》历次被评为中文核心期刊、中国科技核心期刊,被中国知网、万方、中文科技期刊、美国《化学文摘》、美国《乌利希期刊指南》(UPD)、中国核心学术期刊(RCCSE)、中国科学引文(CSCD)遴选数据库等全文收录。

《中国酿造》重点刊登调味品、酿酒、生物工程技术、生物化工、食品生物技术等研究方向的新工艺、新技术、新设备以及分析检测、安全法律法规及标准、综合利用、质量保障体系等方面的基础理论、应用研究及综述文章。主要栏目有:研究报告、专论综述、创新与借鉴、经验交流、分析与检测、产品开发、酿造文化、海外文摘等。

《中国酿造》为月刊,大 16 开,每期 200 页,20 元/期,全年 240 元(免邮费)。

订阅方式:

直接联系北京中酿杂志社订阅:电话:010-83152308/83152738、010-63026114 邮箱:zgznzzz@163.com

网上订阅:登陆中国酿造主页 www.chinabrewing.net.cn

全国各地邮政局(所)均可订阅:

邮发代号 2-124 国内统一连续出版物号 CN 11-1818/TS 国际标准连续出版物号 ISSN 0254-5071

汇款方式:

银行转账:开户行:建行陶然亭支行 账户:北京中酿杂志社 账号:1100 1189 5000 5250 0191

邮局汇款:北京市西城区禄长街头条 4 号《中国酿造》编辑部 邮编:100050

欢迎订阅、投稿、刊登广告!