

综述

邻苯二甲酸二环己酯的健康风险研究进展

田亚茹^{1,2}, 施妙盈², 李永宁², 隋海霞², 杨辉^{1,2}, 贾旭东², 杨杏芬¹, 吴永宁^{1,2}(1. 南方医科大学公共卫生学院, 食品安全与健康研究中心, 广东省热带病重点实验室, 广东广州 510515;
2. 国家食品安全风险评估中心, 北京 100021)

摘要: 邻苯二甲酸二环己酯(DCHP)是邻苯二甲酸酯的一种, 主要应用于塑料加工、印刷油墨、油漆涂料、黏合剂等方面, 目前在食物、水源、空气、降尘、土壤中均可检测到。本文主要介绍 DCHP 的应用管理情况, 在结合国内外现有研究基础上, 对其污染特征进行描述, 并进一步对 DCHP 的体内代谢过程及肝脏、生殖系统、内分泌系统等危害及相关机制研究进展进行阐述, 并提出存在的问题及进一步的研究方向。

关键词: 邻苯二甲酸二环己酯; 污染特征; 健康风险

中图分类号: R155 文献标识码: A 文章编号: 1004-8456(2023)12-1810-06

DOI: 10.13590/j.cjfh.2023.12.018

Research progress on health risks of dicyclohexyl phthalate

TIAN Yaru^{1,2}, SHI Miaoying², LI Yongning², SUI Haixia², YANG Hui^{1,2}, JIA Xudong²,
YANG Xingfen¹, WU Yongning^{1,2}

(1. Food Safety and Health Research Center, Guangdong Key Laboratory of Tropical Disease Research, School of Public Health, Southern Medical University, Guangdong Guangzhou 510515, China; 2. China National Center for Food Safety Risk Assessment, Beijing 100021, China)

Abstract: Dicyclohexyl phthalate (DCHP) is a phthalic acid esters. It has been widely used in plastic processing and as a component in printing ink, paints, coatings, adhesives, and so on. DCHP can be detected in food, water, soil, air and dust. The application and management of DCHP was introduced, and its pollution characteristics based on existing research at home and abroad was described in this paper. And the research progress of DCHP's metabolic processes *in vivo* and the hazard of liver, reproductive system, endocrine system and related mechanisms were further elaborated. And the existing problems and further research directions will be discussed.

Key words: Dicyclohexyl phthalate; pollution characteristics; health risks

邻苯二甲酸酯(Phthalic acid esters, PAEs)最早于 20 世纪 20 年代生产, 已被作为增塑剂(俗称塑化剂)广泛用于食品接触材料、医疗设备、家装建材等, PAEs 与塑料间为非共价键结合^[1], 在产品反复使用、加热和清洗时可能迁移到食物、空气、水、土壤、灰尘中, 从而导致人体的接触。PAEs 种类较多, 邻苯二甲酸二环己酯(Dicyclohexyl phthalate, DCHP, CAS No.: 84-61-7)是其中一种, DCHP 具有肝毒性、生殖毒性和内分泌干扰效应。目前 DCHP 的不良

健康效应已引起了诸多的关注和研究, 本文对 DCHP 的应用管理、污染特征及不良效应进行综述, 以期对 DCHP 的安全性评价及风险评估提供参考。

1 DCHP 的应用及管理

DCHP 主要用于工业化学品, 其用途包括塑料加工、印刷油墨、油漆涂料及黏合剂等。作为固体塑化剂, DCHP 具有一般液体塑化剂不可代替的性能和用途, 与液体塑化剂并用可起到防止塑化剂挥发的作用^[2]。据美国环境保护局(Environmental Protection Agency, EPA)统计, DCHP 总产量从 1986 年至 1994 年为 450~4 500 吨/年, 1998 年至 2019 年为 227~450 吨/年^[3]; 欧洲化学品管理局(European Chemicals Agency, ECHA)最新登记数据显示, 生产和(或)进口到欧盟的 DCHP 的数量在 100~1 000 吨/年^[4], 目前我国尚未见 DCHP 工业化生产的报告, 其使用主

收稿日期: 2022-12-22

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(82173564)

作者简介: 田亚茹 女 硕士研究生 研究方向为食品毒理学 E-mail: tianyarusmile@163.com

通信作者: 吴永宁 男 研究员 研究方向为化学污染监控技术、食品污染与人体健康关系的风险评估研究 E-mail: wuyongning@cfsa.net.cn

要依赖进口^[5]。美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)已经批准 DCHP 单独用于食品包装材料^[6],但我国尚未允许 DCHP 作为添加剂用于食品接触材料及制品^[7]。

在风险管理方面,EPA 从产量或产量的显著变化、使用条件或使用条件的显著变化、潜在暴露或易感亚群、持久性和生物蓄积性、在重要饮用水源附近的储存情况、潜在危险及潜在暴露等 7 个方面对 DCHP 进行评估,最终将 DCHP 列为高优先级风险评估物质^[8]。基于 DCHP 对生殖系统的有害效应,ECHA 已将其列为生殖毒性 1B 类物质^[9]。虽然 ECHA 最新登记数据显示生产和(或)进口到欧盟的 DCHP 已减少至 100~1 000 吨/年,但鉴于 DCHP 的生殖毒性、内分泌干扰效应及其他因素,欧盟最终将 DCHP 确定为一种需要高度关注的物质^[10]。

2 DCHP 的污染特征

2.1 水中 DCHP 的检出情况

我国南海区 30 份水源水的调查研究发现,在纳入检测范围的 24 种 PAEs 中检出 9 种 PAEs,检出浓度最高为邻苯二甲酸二正丁酯(Dibutyl phthalate, DBP),检出浓度为 17.30 $\mu\text{g/L}$,检出率 96.7%;DCHP 的检出率为 76.7%,检出浓度均值为 0.30 $\mu\text{g/L}$ ^[11]。淮安市不同时期不同水体的水样中均发现 DCHP,枯水期出厂水和末梢水中未检出 DCHP,二次供水中检出浓度为 0.083 $\mu\text{g/L}$;丰水期出厂水、末梢水、二次供水中均检测出 DCHP,浓度范围为 0.089~0.204 $\mu\text{g/L}$ ^[12]。北京 10 个品牌 60 个瓶装饮用水样本中 PAEs 含量检测结果显示,21 种 PAEs 中有 17 种 PAEs 在所有样本中均可检测到,DBP(0.20 $\mu\text{g/L}$)平均检出浓度最高;邻苯二甲酸二辛酯[Di-(2-ethylhexyl)phthalate, DEHP]、DCHP 的平均检出浓度相当,分别为 0.018、0.015 $\mu\text{g/L}$ ^[1]。某地区 7 处集中式地表水饮用水源地 16 种 PAEs 分布特征显示,DCHP 在不同地区检出率为 11%~44%,检出浓度较低,最高检出浓度为 0.09 $\mu\text{g/L}$ ^[13]。总体来看,DCHP 在不同地区不同水样中的检出率差异较大,但检出浓度均相对较低。

2.2 食物中 DCHP 的检出情况

挪威 37 种食品和饮料中 PAEs 存在情况的调查显示,10 种 PAEs 中检出率最高为邻苯二甲酸二异壬酯(Diisononyl phthalate, DINP, 84%),其次为 DEHP(65%),DCHP 检出率为 11%;成年人 PAEs 的膳食暴露量评估研究显示,10 种 PAEs 中暴露水平最高为 DEHP(384 $\text{ng/kg}\cdot\text{BW/d}$),DCHP 的暴露水平为 15.5 $\text{ng/kg}\cdot\text{BW/d}$;DCHP 膳食暴露贡献从高到

低的食物种类依次为肉及肉制品(23%)、脂肪和油脂(23%)、奶酪(12%)、蛋糕和饼干(9%)^[14]。根据纽约市售食品中 PAEs 的检出浓度及食物消费量推算 DEHP、DCHP 的每日膳食摄入量分别为 0.673、0.008 $\mu\text{g/kg}\cdot\text{BW/d}$ ^[15]。比利时学龄前儿童和成人的 PAEs 膳食暴露研究显示,根据食物消费量及 PAEs 在不同食物中的含量计算人群的摄入量,结果显示,学龄前儿童及成年人摄入量最高的 PAEs 皆为 DEHP(摄入水平分别为 3.76、1.59 $\mu\text{g/kg}\cdot\text{BW/d}$),学龄前儿童 DCHP 摄入量为 0.056 $\mu\text{g/kg}\cdot\text{BW/d}$,成人摄入量为 0.019 $\mu\text{g/kg}\cdot\text{BW/d}$;无论是成人还是学龄前儿童,对 DCHP 膳食暴露贡献较多的食物均为奶酪、牛奶、蛋糕和饼干^[16]。针对 PAEs 通过牛奶供应链转移的个案研究表明,在农场层面,机械挤奶过程污染、奶牛摄入含 PAEs 的饲料可能是污染原因;在工业和零售层面,包括包装材料在内的接触材料是牛奶和乳制品的污染源^[17]。来自巴伐利亚母乳监测的结果显示,母乳中 PAEs 检出率最高的是邻苯二甲酸二异丁酯(Di-isobutyl phthalate, DIBP),检出率 82%,检出量平均值为 1.5 ng/g ;DCHP 的检出率较低(17%),检出水平在 4.0~9.1 ng/g 之间,该研究认为婴儿从母乳中接触包括 DCHP 在内的 PAEs 不太可能构成重大的健康风险,但是在婴儿期要注意防范暴露于其他来源的 PAEs^[18]。总体来看,DCHP 在食物中的检出率及检出浓度均相对较低。

2.3 气相和颗粒相中 DCHP 的检出情况

PAEs 属于半挥发性有机化合物,在气相和颗粒相中均存在^[19],降尘中 DCHP 的检出水平为 0.005~634 $\mu\text{g/g}$ ^[20-23]。对住宅和宿舍粉尘中 PAEs 含量的研究显示,DCHP 的每日估计摄入量范围为 0.0015~0.3 $\text{ng/kg}\cdot\text{BW/d}$ ^[24]。日本儿童邻苯二甲酸盐摄入及住宅空气暴露的研究显示,住宅空气中 DCHP 的最大检出水平为 0.027 $\text{ng/kg}\cdot\text{BW/h}$,该研究认为吸入途径对儿童暴露 DCHP 的贡献较少^[25]。

2.4 人体生物样本中 DCHP 的检出情况

珠三角地区人群血浆中 PAEs 暴露水平研究显示,DCHP 的检出率为 5%,最大浓度为 0.03 ng/g ^[26]。哈尔滨市民 PAEs 暴露水平研究显示,血清中 DCHP 检出率 99.82%,检出浓度为 14.46 ng/mL ^[27]。分娩女性脐带血中 PAEs 水平研究显示,DCHP 的检出率为 88.89%,平均检出浓度为 125.02 $\mu\text{g/L}$,与 DEHP 的检出水平相近(100%,187.16 $\mu\text{g/L}$)^[28]。DCHP 的代谢产物邻苯二甲酸单环己酯(Monocyclohexyl phthalate, MCHP)在尿中的总体特征是检出率(1.7%~6%)和检出浓度(0.3 $\mu\text{g/L}$)均较低^[29-30]。

3 DCHP的毒性效应及其机制

3.1 代谢过程

DCHP毒代动力学研究有限,基于结构相似性,DCHP吸收、分布、代谢、排泄或可遵循PAEs毒代动力学规律,经肠道和肺吸收后迅速分布到动物和人体的各种器官和组织,在肠道及肝脏中通过酯酶和脂肪酶代谢为单酯,再经氧化反应后由尿苷5'-二磷酸葡萄糖醛酸基转移酶催化形成亲水性葡萄糖醛酸偶联物,之后随尿液排出^[31]。牛或猪胰腺胆固醇酯酶可在6 h内将DCHP水解为MCHP^[32];有研究表明,大鼠、狒狒及人的肠道及肝脏均可将DCHP水解为MCHP和环己醇^[33]。

3.2 肝毒性

Sprague Dawley (SD)大鼠经口、经皮肤LD₅₀均大于2 000 mg/kg,属于低毒物质^[34],但长期暴露于DCHP可引起肝毒性。7 d灌胃试验表明,500、1 000、1 500、2 000、2 500 mg/kg·BW/d的DCHP处理SD大鼠后,所有剂量组大鼠均出现肝重增加、肝小叶中心细胞肥大现象,并且观察到肝小叶中心细胞滑面内质网增殖和肝代谢酶活性增加^[35]。21 d灌胃试验表明,4 170 mg/kg·BW/d DCHP处理可导致大鼠(品系未知)肝脏肿大、前胃鳞状细胞增殖及斑秃等^[36];用240、1 200、6 000 ppm DCHP饲喂SD大鼠10周后发现,在2 000、6 000 ppm DCHP组中雌性和雄性SD大鼠肝脏重量均增加^[37];90 d灌胃试验表明,25~200 mg/kg·BW/d DCHP处理后,大鼠(品系未知)肝脏重量增加但无组织病理学的变化^[36]。一项早期研究用添加0、0.075%、0.1%、0.15%、1% DCHP的饲料饲喂大鼠90 d,结果显示饲喂0.15% DCHP的大鼠肝脏重量略有增加,因此ECHA将DCHP的无效应水平(No observed effect level, NOEL)定为0.15%(75 mg/kg·BW/d),基于肝脏效应,将未观察到有害作用水平(No observed adverse effect level, NOAEL)定为0.1%(50 mg/kg·BW/d)^[34]。

用DCHP的代谢产物MCHP、环己醇分别饲喂SD大鼠,结果显示,MCHP和环己醇均可使大鼠肝脏重量增加,还可刺激肝脏联苯4-羟化酶及乙氧基香豆素脱乙基酶的活性^[35]。由此可推测,DCHP的肝毒性可能是其代谢产物影响肝脏相关酶的产生所致。

3.3 生殖发育毒性

SD大鼠7 d灌胃试验发现,高剂量的DCHP(2 500 mg/kg·BW/d)可导致雄性大鼠睾丸萎缩^[35]。DCHP对SD大鼠两代生殖毒性的研究中用240、1 200、6 000 ppm DCHP饲喂亲代大鼠10周后发现,6 000 ppm DCHP处理组F0亲代雄性大鼠出现精小

管弥漫性或局灶性萎缩,1 200 ppm和6 000 ppm DCHP处理组F1、F2子代雄性大鼠出现精子数量减少、肛门生殖距离(Anogenital distance, AGD)减小和雌性样乳晕/乳头滞留现象^[37]。在动物胚胎性别分化过程中暴露于部分PAEs导致雄性大鼠睾酮及相关基因的表达减少,从而出现AGD减小、雌性样乳晕/乳头滞留等现象,称为邻苯二甲酸盐综合征^[38]。一项孕期暴露DCHP对SD大鼠雄性后代睾丸间质细胞分布、功能以及睾丸发育影响的研究显示,大于等于10 mg/kg剂量的DCHP均可降低雄性胎鼠类固醇生成相关基因(*Star*、*Hsd3b1*、*Hsd17b3*)、睾丸下降相关基因(*Insl3*)的表达水平^[39]。另一项关于DCHP对成年SD雄性大鼠间质细胞再生影响的研究也显示,大于10 mg/kg剂量的DCHP可剂量依赖性地下调间质细胞睾酮合成相关基因(*Lhcgr*、*Scarb1*、*Star*、*Cyp11a1*、*Hsd3b1*、*Cyp17a1*、*Hsd17b3*、*Hsd11b1*和*Insl3*)及其蛋白的表达,降低磷酸化细胞外调节蛋白激酶1/2与细胞外调节蛋白激酶1/2的比率(pERK1/2/ERK1/2);DCHP在100 mg/kg剂量时降低磷酸化蛋白激酶与蛋白激酶的比率(pAKT1/AKT1)^[40]。由此可推测,DCHP可能通过影响睾丸间质细胞睾酮合成、睾丸下降等相关基因或通路的表达来影响生殖发育功能。

3.4 内分泌干扰作用

3.4.1 干扰糖脂代谢

在HepG2细胞中DCHP可与糖皮质激素受体(Glucocorticoid receptor, GR)结合,10 μmol/L DCHP可抑制*FAS*、*GILZ*和*MKP-1*的表达,100 nmol/L、1 μmol/L DCHP可抑制地塞米松诱导的糖皮质激素响应基因(*G6Pase*、*PEPCK*)和*G6Pase*、*PEPCK*蛋白的表达,进而影响肝脏糖异生过程^[41]。DCHP可刺激3T3-L1前脂肪细胞GR活性,促进3T3-L1细胞脂质堆积引起糖脂代谢紊乱^[42]。

用10 mg/kg·BW DCHP灌胃处理C57BL/6 WT小鼠7 d后,小鼠血浆总胆固醇及高密度脂蛋白胆固醇水平升高;全身孕烷X受体(Pregnane X receptor, *PXR*)基因和肠特异性*PXR*基因敲除后,小鼠未发生高脂血症,这提示DCHP对脂质稳态的影响可能是由肠道*PXR*信号通路介导^[43]。此外,DCHP激活*PXR*还可促进巨噬细胞脂质摄取,干扰脂质代谢使泡沫细胞形成增加,从而导致动脉粥样硬化风险增加^[44]。

3.4.2 干扰激素分泌

DCHP对SD大鼠两代生殖毒性的研究中发现,240 ppm DCHP组中F1亲代雌性大鼠的促卵泡生长激素降低;6 000 ppm DCHP剂量组F0亲代雌

性大鼠出现发情周期延长^[37]。DCHP 可与雌激素受体相互作用,基于 MMV-Luc 细胞系的研究显示,DCHP 具有雌激素受体激动作用^[45]。DCHP 可抑制 MCF-7 细胞增殖表现出抗雌激素活性,且活性高于包括 DEHP 在内的 7 种 PAEs 等;DCHP 的代谢产物 MCHP 也可抑制 MCF-7 细胞增殖表现出抗雌激素活性^[46]。DCHP 在人类乳腺癌细胞 MCF-7 中作为两种雌激素受体的抑制剂,起到抗雌激素的作用^[47],在中国仓鼠细胞 CHO-K1 中亦得出相似结论^[48]。

4 问题及展望

目前在食物、水、空气、降尘等介质中不仅可检测到 DCHP,部分介质中还可检测到 DCHP 的代谢产物 MCHP,这些代谢产物可能来源于消费品中的杂质、DCHP 的降解或者商业应用。虽然需要证据证实该假设,但若简单地将环境中 MCHP 的存在归咎于 DCHP 的降解,将会导致忽视人体暴露于非生物来源 MCHP 的风险,因此未来 DCHP 的环境调查和生物监测研究需考虑 MCHP^[49]。

人体主要经口暴露于 DCHP,而关于其他暴露途径的资料较少,包括个人护理产品、化妆品、医疗设备和药品,未来需要阐明 DCHP 的经口及非经口暴露途径及每日暴露水平,特别是儿童和孕妇等易感人群^[50]。

参考文献

- [1] LI H, LI C M, AN L H, et al. Phthalate esters in bottled drinking water and their human exposure in Beijing, China[J]. Food Additives & Contaminants: Part B, 2019, 12(1): 1-9.
- [2] 郑维彬,代玉林.邻苯二甲酸二环己酯的生产及应用[J].湖北化工, 2002, 19(4): 29-31.
ZHENG W B, DAI Y L. Production and application of dicyclohexyl phthalate plasticizer[J]. Hubei Chemical Industry, 2002, 19(4): 29-31.
- [3] EPA. Chemical data reporting under the toxic substances control act[EB/OL]. (2023-01-26)[2023-04-02]. <https://www.epa.gov/chemical-data-reporting/access-cdr-data>.
- [4] ECHA. ECHA's responses to the comments received during the consultation on its draft recommendation to include dicyclohexyl phthalate in Annex XIV of the REACH regulation[EB/OL]. (2021-04-14)[2023-04-02]. https://echa.europa.eu/documents/10162/17232/10th_recom_respdoc_dchp_21911en.pdf/5a093c7f-2c3e-f220-b3a3-5f5310da7a30.
- [5] LIU H, HUANG H Y, XIAO X M, et al. Effects of phthalate esters (PAEs) on cell viability and Nrf2 of HepG2 and 3D-QSAR studies[J]. Toxics, 2021, 9(6): 134.
- [6] Colorado Department of Public Health and Environment. Toxicity review of Dicyclohexyl phthalate (DCHP)[EB/OL]. (2010-10-24)[2023-04-02]. https://echa.europa.eu/documents/10162/17232/10th_recom_respdoc_dchp_21911en.pdf/5a093c7f-2c3e-f220-b3a3-5f5310da7a30.
- [7] 国家卫生和计划生育委员会.食品安全国家标准 食品接触材料及制品用添加剂使用标准:GB 9685—2016[S].北京:中国标准出版社,2017.
National Health and Family Planning Commission. National food safety standard- Standard for the use of additives for food contact materials and products: GB 9685—2016[S]. Beijing: Standards Press of China, 2017.
- [8] EPA. Proposed designation of dicyclohexyl phthalate (CASRN 84-61-7) as a high-priority substance for risk evaluation[EB/OL]. (2019-08-26)[2023-04-02]. <https://www.regulations.gov/document/EPA-HQ-OPPT-2018-0504-0009>.
- [9] ECHA. Brief Profile-ECHA Dicyclohexyl phthalate[EB/OL]. (2023-03-18)[2023-04-02]. <https://echa.europa.eu/brief-profile/-/briefprofile/100.001.405https://echa.europa.eu/brief-profile/-/briefprofile/100.001.405>.
- [10] Official Journal of the European Union. Commission implementing decision (EU) 2018/636 of 17 April 2018 on the identification of dicyclohexyl phthalate (DCHP) as a substance of very high concern according to Article 57(c) and (f) of Regulation (EC) No 1907/2006 of the European Parliament and of the Council[EB/OL]. (2018-04-25)[2023-04-02]. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32018D0636>.
- [11] 冯耀基,黎少映,吴雪梅,等.佛山市南海区水源水邻苯二甲酸酯污染现状与风险分析[J].微量元素与健康研究, 2022, 39(3): 54-57.
FENG Y J, LI S Y, WU X M, et al. Status and risk analysis of phthalate esters in source water of Nanhai District, Foshan City[J]. Studies of Trace Elements and Health, 2022, 39(3): 54-57.
- [12] 吴珺玮,姚海波,霍宗利,等.淮安市不同水体中邻苯二甲酸酯的固相萃取-超高效液相色谱-串联质谱法测定及其污染特征研究[J].理化检验-化学分册, 2021, 57(5): 436-443.
WU J W, YAO H B, HUO Z L, et al. Determination of phthalic acid esters in different water bodies in Huai'an by SPE-UHPLC-MS/MS and study on their pollution characteristics[J]. Physical Testing and Chemical Analysis Part B (Chemical Analysis), 2021, 57(5): 436-443.
- [13] 马武生,韦林洪,王征远,等.集中式饮用水源地邻苯二甲酸酯类物质分布特征与健康风险评估[J].中国环境监测, 2017, 33(6): 69-77.
MA W S, WEI L H, WANG Z Y, et al. Distribution and health risk assessment of phthalate esters in centralized drinking water source[J]. Environmental Monitoring in China, 2017, 33(6): 69-77.
- [14] SAKHI A K, LILLEGAARD I T L, VOORSPOELS S, et al. Concentrations of phthalates and bisphenol A in Norwegian foods and beverages and estimated dietary exposure in adults[J]. Environment International, 2014, 73: 259-269.
- [15] SCHECTER A, LORBER M, GUO Y, et al. Phthalate concentrations and dietary exposure from food purchased in New York State[J]. Environmental Health Perspectives, 2013, 121(4): 473-494.

- [16] SIOEN I, FIERENS T, VAN HOLDERBEKE M, et al. Phthalates dietary exposure and food sources for Belgian preschool children and adults[J]. *Environment International*, 2012, 48: 102-108.
- [17] FIERENS T, VAN HOLDERBEKE M, WILLEMS H, et al. Transfer of eight phthalates through the milk chain—A case study[J]. *Environment International*, 2013, 51: 1-7.
- [18] FROMME H, GRUBER L, SECKIN E, et al. Phthalates and their metabolites in breast milk—Results from the Bavarian Monitoring of Breast Milk (BAMBI)[J]. *Environment International*, 2011, 37(4): 715-722.
- [19] XU Y, LIANG Y, URQUIDI J R, et al. Semi-volatile organic compounds in heating, ventilation, and air-conditioning filter dust in retail stores[J]. *Indoor Air*, 2015, 25(1): 79-92.
- [20] 吴在星. 北京高校宿舍降尘中邻苯二甲酸酯污染特征及暴露研究[D]. 北京: 北京建筑大学, 2020.
WU Z X. Study on pollution characteristics and exposure of phthalate esters in dustfall of dormitories in Beijing universities [D]. Beijing: Beijing University of Civil Engineering and Architecture, 2020.
- [21] 王立鑫, 王可欣, 卓思华, 等. 大学生宿舍降尘中邻苯二甲酸酯的污染特征[J]. *科学技术与工程*, 2021, 21(1): 417-422.
WANG L X, WANG K X, ZHUO S H, et al. Pollution characteristics of phthalates in dust in the college students' dormitories[J]. *Science Technology and Engineering*, 2021, 21(1): 417-422.
- [22] 渠美楠. 儿童家庭和学校降尘相PAEs污染特征及暴露研究[D]. 北京: 北京建筑大学, 2021.
QU M N. Study on pollution characteristics and exposure of PAEs in dustfall phase of children's families and schools [D]. Beijing: Beijing University of Civil Engineering and Architecture, 2021.
- [23] 卜素贝. 邻苯二甲酸酯空气污染特性及与颗粒物关联研究[D]. 哈尔滨: 哈尔滨工业大学, 2018.
BU S B. Study on air pollution characteristics of phthalate esters and its correlation with particulate matter [D]. Harbin: Harbin Institute of Technology, 2018.
- [24] XU S, LI C. Phthalates in house and dormitory dust: Occurrence, human exposure and risk assessment[J]. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 2021, 106(2): 393-398.
- [25] YOSHIDA T, MIMURA M, SAKON N. Intakes of phthalates by Japanese children and the contribution of indoor air quality in their residences[J]. *Environmental Science and Pollution Research*, 2020, 27(16): 19577-19591.
- [26] 陶斯涓, 朱冬林, 陈艳华, 等. 珠三角地区人群血浆中邻苯二甲酸酯的暴露水平研究[J]. *分析测试学报*, 2019, 38(11): 1315-1320.
TAO S M, ZHU D L, CHEN Y H, et al. Investigation on exposure levels of phthalates in human plasma collected from the Pearl River Delta[J]. *Journal of Instrumental Analysis*, 2019, 38(11): 1315-1320.
- [27] 王宇希, 王艳梅, 董淑英. 哈尔滨市民经饮水和呼吸途径暴露邻苯二甲酸酯水平及健康风险评估[J]. *环境卫生学杂志*, 2019, 9(2): 143-147.
WANG Y X, WANG Y M, DONG S Y. Daily exposure levels of phthalates and health risk assessment for children and adults in Harbin through drinking water and inhalation routes [J]. *China Industrial Economics*, 2019, 9(2): 143-147.
- [28] HUANG Y J, LI J N, GARCIA J M, et al. Phthalate levels in cord blood are associated with preterm delivery and fetal growth parameters in Chinese women [J]. *PLoS One*, 2014, 9(2): e87430.
- [29] PORRAS S P, KOPONEN J, HARTONEN M, et al. Non-occupational exposure to phthalates in Finland [J]. *Toxicology Letters*, 2020, 332: 107-117.
- [30] SCHWEDLER G, RUCIC E, LANGE R, et al. Phthalate metabolites in urine of children and adolescents in Germany. Human biomonitoring results of the German Environmental Survey GerES V, 2014—2017 [J]. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 2020, 225: 113444.
- [31] Zhang Y J, Guo J L, Xue J, et al. Phthalate metabolites: Characterization, toxicities, global distribution, and exposure assessment[J]. *Environmental Pollution*, 2021, 291: 118106.
- [32] SAITO T, HONG P, TANABE R, et al. Enzymatic hydrolysis of structurally diverse phthalic acid esters by porcine and bovine pancreatic cholesterol esterases [J]. *Chemosphere*, 2010, 81(11): 1544-1548.
- [33] LAKE B G, PHILLIPS J C, LINNELL J C, et al. The *in vitro* hydrolysis of some phthalate diesters by hepatic and intestinal preparations from various species [J]. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 1977, 39(2): 239-248.
- [34] ECHA. Brief-profile of dicyclohexyl phthalate [EB/OL]. (2023-03-18) [2023-04-02]. <https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/13726/7/3/1>
- [35] LAKE B G, FOSTER J R, COLLINS M A, et al. Studies on the effects of orally administered dicyclohexyl phthalate in the rat [J]. *Acta Pharmacologica et Toxicologica*, 1982, 51(3): 217-226.
- [36] Ministry of Economy Trade And Industry. Hazard assessment of dicyclohexyl phthalate [EB/OL]. [2023-04-02]. <https://www.meti.go.jp/english/report/downloadfiles/gED0304e.pdf>.
- [37] HOSHINO N, IWAI M, OKAZAKI Y. A two-generation reproductive toxicity study of dicyclohexyl phthalate in rats [J]. *The Journal of Toxicological Sciences*, 2005, 30(S): 79-96.
- [38] HANNAS B R, LAMBRIGHT C S, FURR J, et al. Genomic biomarkers of phthalate-induced male reproductive developmental toxicity: A targeted RT-PCR array approach for defining relative potency [J]. *Toxicological Sciences*, 2012, 125(2): 544-557.
- [39] LI X H, CHEN X M, HU G X, et al. Effects of *in utero* exposure to dicyclohexyl phthalate on rat fetal leydig cells [J]. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 2016, 13(3): 246.
- [40] LV Y, FANG Y, CHEN P, et al. Dicyclohexyl phthalate blocks Leydig cell regeneration in adult rat testis [J]. *Toxicology*, 2019, 411: 60-70.
- [41] LENG Y, SUN Y H, HUANG W, et al. Identification of dicyclohexyl phthalate as a glucocorticoid receptor antagonist by molecular docking and multiple *in vitro* methods [J]. *Molecular Biology Reports*, 2021, 48(4): 3145-3154.
- [42] SARGIS R M, JOHNSON D N, CHOUDHURY R A, et al.

- Environmental endocrine disruptors promote adipogenesis in the 3T3-L1 cell line through glucocorticoid receptor activation [J]. *Obesity* (Silver Spring, Md), 2010, 18(7): 1283-1288.
- [43] SUI Y P, MENG Z J, CHEN J Z, et al. Effects of dicyclohexyl phthalate exposure on PXR activation and lipid homeostasis in mice[J]. *Environmental Health Perspectives*, 2021, 129(12): 127001.
- [44] LIU J W, HERNANDEZ R, LI X C, et al. Pregnane X receptor mediates atherosclerosis induced by dicyclohexyl phthalate in LDL receptor-deficient mice[J]. *Cells*, 2022, 11(7): 1125.
- [45] WIELOGÓRSKA E, ELLIOTT C T, DANAHER M, et al. Endocrine disruptor activity of multiple environmental food chain contaminants [J]. *Toxicology in Vitro: An International Journal Published in Association with BIBRA*, 2015, 29(1): 211-220.
- [46] OKUBO T, SUZUKI T, YOKOYAMA Y, et al. Estimation of estrogenic and anti-estrogenic activities of some phthalate diesters and monoesters by MCF-7 cell proliferation assay *in vitro* [J]. *Biological & Pharmaceutical Bulletin*, 2003, 26(8): 1219-1224.
- [47] OKAZAKI H, TAKEDA S, MATSUO S, et al. Inhibitory modulation of human estrogen receptor α and β activities by dicyclohexyl phthalate in human breast cancer cell lines [J]. *The Journal of Toxicological Sciences*, 2017, 42(4): 417-425.
- [48] TAKEUCHI S, IIDA M, KOBAYASHI S, et al. Differential effects of phthalate esters on transcriptional activities via human estrogen receptors alpha and beta, and androgen receptor [J]. *Toxicology*, 2005, 210(2-3): 223-233.
- [49] LIU X T, PENG C F, SHI Y M, et al. Beyond phthalate diesters: Existence of phthalate monoesters in South China house dust and implications for human exposure [J]. *Environmental Science & Technology*, 2019, 53(20): 11675-11683.
- [50] WANG W, LEUNG A O W, CHU L H, et al. Phthalates contamination in China: Status, trends and human exposure with an emphasis on oral intake [J]. *Environmental Pollution*, 2018, 238: 771-782.