

食品接触材料中增塑剂毒性研究进展

龙应根, 胡武静, 田 杰, 卢婉荧, 陈 利, 杜慧慧*

(重庆三峡学院生物与食品工程学院, 重庆 404120)

摘 要: 传统的聚氯乙烯(polyvinyl chloride, PVC)增塑剂邻苯二甲酸酯在使用过程中出现不同程度的迁移, 对人体存在潜在的致畸、致癌、致突变、生殖发育毒性等作用, 已被限制使用。新型增塑剂单独暴露毒性较低, 但新型增塑剂复合暴露是否存在毒性的问题迫切需要解决。本文主要阐述了邻苯二甲酸酯类增塑剂的生殖毒性、发育毒性, 并从结构、理化性质、单独暴露毒性方面介绍乙酰柠檬酸三丁酯、对苯二甲酸二辛酯、环己烷-1,2-二羧酸酯、聚酯 4 种食品药品领域常用的新型增塑剂及其毒性研究现状, 旨在为食品接触材料增塑剂的选择及使用提供理论参考。

关键词: 食品接触材料; 新型增塑剂; 生殖毒性

Research progress on toxicity of plasticizer in food contact materials

LONG Ying-Gen, HU Wu-Jing, TIAN Jie, LU Wan-Ying, CHEN Li, DU Hui-Hui*

(College of Food and Biological Engineering, Chongqing Three Gorges University, Chongqing 404120, China)

ABSTRACT: The traditional polyvinyl chloride (PVC) plasticizer phthalate has different degrees of migration during the use of food, which has potential teratogenic, carcinogenic, mutagenic and reproductive toxicity to human body, and has been restricted from use. The toxicity of new plasticizers exposed alone is low, but the problem of toxicity of new plasticizers exposed in combination needs to be solved urgently. This paper mainly expounded the reproductive toxicity and developmental toxicity of phthalate plasticizers, and introduced 4 kinds of new plasticizers commonly used in food and drug fields, namely acetyl tributyl citrate, dioctyl terephthalate, diisononyl cyclohexane-1,2- dicarboxylate and polyester, and their toxicity research status from the aspects of structure, physical and chemical properties and single exposure toxicity, in order to provide theoretical references for the selection and use of plasticizers for food contact materials.

KEY WORDS: food contact materials; new plasticizer; reproductive toxicity

0 引 言

增塑剂也称塑化剂, 是一种可以增加聚合物树脂的可塑性、加工性, 增加塑料制品拉伸性、柔软性的高分子

材料助剂, 通常以高沸点且难挥发的液体或者低熔点的固体存在。增塑剂按照化学结构可分为: 邻苯二甲酸酯(phthalic acid ester, PAEs)类、脂肪族二元酸酯类、柠檬酸酯类、丙烯酸酯类等。由于邻苯二甲酸酯类增塑剂具有增

基金项目: 重庆市教育委员会科学技术研究项目(KJQN201901222)、重庆三峡学院人才项目(20RC-12)

Fund: Supported by the Scientific and Technological Research Program of Chongqing Municipal Education Commission (KJQN201901222), and the High-level Talents Introduced by Chongqing Three Gorges University (20RC-12)

*通信作者: 杜慧慧, 博士, 副教授, 主要研究方向为食品质量及安全检测。E-mail: duhuihui2010@163.com

*Corresponding author: DU Hui-Hui, Ph.D, Associate Professor, College of Food and Biological Engineering, College of Food and Biological Engineering & Chongqing Three Gorges University, Chongqing Three Gorges College, No.666, Tianxing Road, Wanzhou District, Chongqing 404120, China. E-mail: duhuihui2010@163.com

塑效果好、成本低廉、无色无味、耐低温等特点,曾被广泛应用于医用制品、电子产品、食品包装材料、玩具等行业中,占据增塑剂市场份额的70%~80%^[1-2]。但因其对人体存在潜在的生殖发育毒性、神经毒性、肝脏毒性等^[3],已被限制使用。非邻苯二甲酸酯类增塑剂因其单独使用毒性较低,被广泛应用于生活中,但在多种增塑剂的复合暴露下是否存在毒性的相关研究较少。因此,增塑剂复合暴露是否存在毒性的问题需要迫切解决。本文对食品接触材料常用的非PAEs增塑剂乙酰柠檬酸三丁酯(acetyl tributyl citrate, ATBC)、聚酯、环己烷-1,2-二羧酸酯(diisononyl cyclohexane-1,2-dicarboxylate, DINCH)、对苯二甲酸二辛酯(dioctyl terephthalate, DOTP)的结构、理化性质、毒性研究进行阐述,探讨新型增塑剂的毒性及致病机制,为增塑剂复合使用提供理论依据。

1 PAEs类增塑剂及其毒性研究

PAEs又称酞酸酯,是以邻苯二甲酸为原料,在催化剂的作用下酯化而成。化学结构由一个芳烃和两个非线性脂肪侧链组成,按照化学结构主要分为邻苯二甲酸二丁酯(dibutyl phthalate, DBP)、邻苯二甲酸丁苄酯(butyl benzyl phthalate, BBP)、邻苯二甲酸二己酯(diethylhexyl phthalate, DEHP)、邻苯二甲酸二异壬酯(diisononyl phthalate, DINP)、邻苯二甲酸二异辛酯(diisooctyl ortho-phthalate, DIOP)、邻苯二甲酸二异丁酯(di-iso-butyl ortho-phthalate, DIBP)等,因其具有耐热、耐寒、耐霉性好、易生产、成本低、挥发性低、综合性能全面等特点,被广泛应用于人类生活。但PAEs类增塑剂对动物有生殖发育毒性、三致毒性、肝脏毒性、环境的污染毒性等也被大量报道^[4]。根据分子量的不同,PAEs类增塑剂毒性也不同,如低分子量的DEHP毒性比高分子量的DINP毒性强^[5]。

PAEs类增塑剂不仅会通过影响男性“下丘脑-垂体-性腺轴”这条途径影响男性的生殖健康^[6],也会对雌性动物产生生殖毒性。GODOI等^[7]将成年雌性斑马鱼暴露于0.42、4.2、42 $\mu\text{g/L}$ 的DINP 21 d,发现斑马鱼的卵黄中的卵泡DNA断裂,斑马鱼的性器官损伤,从而影响繁殖能力。另外,将不同剂量的DEHP和其代谢产物邻苯二甲酸单(2-乙基己基)酯(mono-2-ethylhexyl phthalate, MEHP)暴露人乳腺管癌细胞4 d,发现DEHP和MEHP能通过激活孕酮受体的信号增加细胞增殖,从而诱发乳腺癌^[8]。蒲诗雅^[9]报道邻苯二甲酸苄酯、邻苯二甲酸二辛酯、邻苯二甲酸二乙酯等6种PAEs类增塑剂可导致斑马鱼幼鱼的发育异常。高浓度的DEHP通过口服和静脉注射两种方式均使小鼠肺泡的发育受到抑制,口服暴露DEHP对小鼠产生了生殖毒性,而静脉注射并未发现,说明DEHP通过口服暴露的毒性可能会更强^[10]。通过对上海市性早熟女童和正常儿童血清中PAEs类增塑剂的检测比较发现,多数性早熟女童的血清

中检测出DBP和DEHP,且性早熟女童的子宫、卵巢体积与其血清中的DBP和DEHP呈正相关关系^[11],这表明DBP和DEHP是导致性早熟的一个重要原因。

不同浓度的DEHP暴露小鼠后,小鼠的肝脏组织发生了脂质过氧化损伤,DEHP对小鼠产生肝脏毒性^[12],还会导致小鼠神经元的生长和增殖受到抑制,具有神经毒性^[13],同时,也是导致儿童患哮喘的危险因素^[14],与人体致癌、致突变也有关^[4]。PAEs类增塑剂可增加塑料制品的柔韧性和可塑性,但PAEs和塑料制品主要通过物理结合且容易迁移到土壤、水体、空气中造成环境污染,从而通过食物链的富集危害人体健康^[15]。台湾“增塑剂”事件、“酒鬼酒”中检测出过量的DBP、法国品牌拉杜蓝乔的核桃油检出邻苯二甲酸酯等^[16-18],使PAEs类增塑剂成为了国际重点监管的对象,且逐渐被限制使用。因此,非PAEs类增塑剂柠檬酸酯类、聚酯类、苯多元羧酸酯类、环氧类、环己烷二羧酸酯类等被广泛开发及应用于食品、药品领域。

2 食品药品领域常用的新型增塑剂及毒性研究现状

2.1 ATBC及毒性研究现状

ATBC是以柠檬酸为原料与醇或酸发生酯化反应再经过酰化得到的化合物,属于柠檬酸酯类增塑剂,化学式为 $\text{C}_{20}\text{H}_{34}\text{O}_8$,沸点343 $^{\circ}\text{C}$,相对分子质量为390,20 $^{\circ}\text{C}$ 下的折射率为1.483,是一种可溶于有机溶剂、不溶于水、无色无味的油状液体。ATBC具有良好的相容性、低毒性,增塑性高、挥发性小、抗霉性好、可降解,已成为替代PAEs类增塑剂的理想增塑剂,被美国、日本、欧盟等国家应用于食品包装材料中,如耐光、耐热要求高的包装乳制品、居民日常食用的油脂调味品、食用饮料瓶、啤酒瓶、熟食包装聚氯乙烯(polyvinyl chloride, PVC)保鲜膜、肉类制品等,另外在医药领域也被广泛使用^[19-21]。

ATBC增塑剂的低毒性主要是生殖毒性、细胞毒性。CHI等^[22]以不同浓度的ATBC暴露大鼠后,ATBC并未对大鼠的侧腹前列腺、精囊、提肛海绵体肌、考伯腺和阴茎头产生影响。HYUNGIOO等^[23]进行了ATBC暴露细胞的毒性实验,发现5 mg/mL ATBC无显著的细胞毒性。另外ATBC对肝脏会有轻微的影响,但毒性不大^[24]。以低剂量的ATBC暴露雌性小鼠15 d后,小鼠的体重、发情周期、妊娠和产仔参数没有发生改变,但小鼠卵巢中存在的原始卵泡、初级卵泡、次级卵泡的数量减少,说明长时间暴露ATBC存在低毒性^[25]。ATBC的半数致死量(median lethal dose, LD_{50})值高于20 g/kg ,这也进一步印证ATBC增塑剂属于低毒性的增塑剂^[26]。使用低、中、高剂量的ATBC对大鼠进行静脉注射,仅高剂量的ATBC会对大鼠产生一定的毒性,并且其安全剂量为500 $\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ ^[27]。多项研究表明,ATBC在低剂量时毒性可以忽视,但是在长期中高剂量

下其毒性仍然存在。

2.2 聚酯类增塑剂及毒性研究现状

聚酯增塑剂是一种线型高分子聚合物,它是由饱和二元酸和二元醇在催化作用下发生缩聚反应得到,其分子量大多在 800~8000 之间并且可以变化,按照分子结构可被分为单体型和聚合型两种,是一种无色至淡黄色液体,由于它具有挥发性低、迁移性低、低毒等特点,聚酯类增塑剂已代替 PAEs 类增塑剂被应用于奶制品、油制品、食品包装接触材料等行业^[28-29]。

KENNEDY^[30]使用小鼠、兔等动物模型发现己二酸聚酯的己二酸并未产生发育毒性。但 UBEDA 等^[31]对两种聚酯类增塑剂进行迁移性评价发现这类聚酯类增塑剂在迁移过程中的浓度超过了 EU/10/2011 号条例规定的最高水平(10 ng/g),且对体外内分泌活性进行测定,发现存在雄性激素受体拮抗作用。虽然聚酯类增塑剂有低挥发性、低迁移性等优点,但其也存在不耐低温的缺点^[28],在其毒性研究很少的情况下若被运用到冷冻食物中是否会产生其他毒性仍需进一步研究。

2.3 DINCH 及毒性研究现状

DINCH 是由 DINP 在催化剂的作用下氢化再环化得到一类新型增塑剂,属于环己烷二羧酸酯类增塑剂,化学式为 $C_{26}H_{48}O_4$,相对分子质量为 426,20 °C 时的折射率为 1.465。DINCH 是一种不溶于水、能溶于有机溶剂、无色透明的液体,不仅广泛应用于儿童玩具制品、医疗制品、食品包装保鲜膜、化妆品等皮肤接触敏感领域,也在线缆材料、饮料吸管、卫浴管具、墙纸、护理产品等低气味的产品中得到广泛应用^[21,32-33]。

德国多家日托中心室内粉尘样本及儿童尿液样本中都大量存在 DINCH 及其代谢产物,人体存在很大的 DINCH 暴露风险^[34],可能会引起人体肥胖^[35]。但以不同浓度的 DINCH 对大鼠进行亚慢性和慢性的毒理学实验,结果并没有发现 DINCH 会使大鼠产生肥胖效应^[36]。

DINCH 主要产生免疫、肝脏、肾脏、生殖发育毒性,根据 DINCH 及其初级代谢产物在巨噬细胞中的作用,发现巨噬细胞会产生细胞应激和促炎反应,从而影响机体免疫系统^[37]。DINCH 在暴露 48 h 的肾细胞中诱导产生细胞毒性,DINCH 在暴露 3 h 的肝细胞中产生氧化性 DNA 损伤^[38]。同时,对妊娠期 14 d 到分娩期间的大鼠子宫暴露 DINCH,大鼠生殖器官的生理机能受到影响,大鼠后代在出生后 60 d 循环睾酮水平降低,在后代出生后 200 d,子代大鼠随机出现睾丸萎缩现象,这表明 DINCH 对睾丸间质细胞有长期影响,同时大鼠的肝脏代谢能力也受到了 DINCH 的影响^[39]。以不同浓度的 DINCH 暴露早期发育阶段的斑马鱼,随着 DINCH 浓度的增加,斑马鱼的卵黄、眼、脑、颈部周围有轻微的脂质积聚,脂质转运相关的基因都被

DINCH 显著改变,参与胆固醇生物合成和体内平衡的基因也受到影响,这表明 DINCH 可能存在发育神经毒性^[40]。

2.4 DOTP 及毒性研究

DOTP 是由对苯二甲酸(pure terephthalic acid, PTA)直接酯化、废聚酯降解或者对苯二甲酸二甲酯及聚对苯二甲酸酯交换法制得的非 PAEs 类增塑剂,属于对苯类增塑剂,化学式为 $C_{24}H_{38}O_4$,相对分子质量为 390,是一种不溶于水、溶于一般有机溶剂的近乎无色的油状液体。由于 DOTP 具有耐寒、难挥发、耐热等特点,目前已被应用于食品接触材料、医疗器材等行业^[21]。以气相色谱-质谱法测定 40 个含油脂类食品中的 DOTP,在植物油、芝麻酱、辣椒油、肉制品、植物油等 10 个样品有检出 DOTP,且含量为 0.64~1586.34 mg/kg^[41]。使用气相色谱-串联质谱法检测出市售的白酒中也含有 DOTP^[42]。因此,日常生活中存在 DOTP 的高暴露风险。

而目前对 DOTP 的毒性研究还比较少,LIU 等^[43]对妊娠期大鼠子宫内的胎儿暴露 DOTP 后,DOTP 并未对大鼠胎儿产生发育毒性。对妊娠 14 d 到出生后 3 d 的母猪暴露 DOTP,未发现 DOTP 引起母体毒性或者降低其产仔数,婴儿也并未发生生育畸形^[44]。现有的 DOTP 毒性研究有限,DOTP 各方面的毒性还未知。

2.5 复合增塑剂的研究现状

目前研究主要针对 ATBC、DINCH、DOTP 及聚酯类这 4 种非 PAEs 类新型增塑剂单独暴露的毒理学研究,仅在某些方面存在低毒性,如 ATBC 的低生殖发育毒性、DOTP 的低生殖发育毒性等。而增塑剂却不只以单独使用为主,FIERENS 等^[45]调查发现,比利时一些牛奶及乳制品在生产过程中会有多种增塑剂迁移到食品中,其中奶牛在被机械挤奶时,增塑剂 DEHP 会迁移到牛奶原料中,并且在包装过程中又会接触到 DIBP、DNBP、DEHP 等多种增塑剂,在这个“从农田到餐桌”的过程中牛奶及乳制品已被多种增塑剂污染。赵海娟等^[46]通过气相色谱-串联质谱法测定烟用包装材料中非 PAEs 类增塑剂,在烟用包装材料检出己二酸二乙酯、磷酸三丁酯、磷酸三苯酯、乙酰柠檬酸三丁酯、柠檬酸三丁酯 5 种增塑剂。刘峻等^[47]以气相色谱-串联质谱法测定食品塑料中的增塑剂,在检测的 16 个批次样品中有 10 个批次的样品均检测出邻苯二甲酸二乙酯、邻苯二甲酸二丁酯、1,4-苯二羧酸双(2-乙基己基)酯等多种增塑剂。FAN 等^[48]对处于冷冻 1 到 6 个月的母乳储存袋中的增塑剂进行迁移研究,以气相色谱质谱联用仪对储存袋中的增塑剂进行检测分析,结果在母乳样品中发现多种 PAEs 类增塑剂,且随着保存时间的延长,增塑剂的迁移量也在增加。运用气相色谱-质谱法对袋装烤鸡肉及烹调鸡肉的香料中的增塑剂进行分析,结果在鸡肉及香料中检测出多种 PAEs 类增塑剂,并且增塑剂以高浓度存在于香料中^[49]。以

上研究证明塑料制品中的增塑剂大多以复合形式存在,而目前对新型增塑剂复合暴露的毒性研究却很少。

3 增塑剂的检测方法

提取增塑剂的方法主要有固相萃取法、超声波萃取法、索氏提取法、振荡提取法、超临界流体萃取法、微波萃取法、加速溶剂萃取法等,其中固相萃取法、索氏提取法、加速溶剂萃取法是常规的增塑剂提取方法,但这些技术存在提取效率低、使用溶剂量大等缺点,为克服这些传统技术的缺陷,微波萃取法、超声波萃取法等增塑剂提取方法得到广泛研究。以索氏提取-气相色谱法对PVC管材中的PAEs类增塑剂进行提取,虽然这种方法提取率高、操作简单,但是同样存在提取时间长的缺点^[50]。采用超声溶剂萃取与固相萃取相结合的方法提取塑料中的邻苯二甲酸酯增塑剂,相比于索氏提取法更加高效^[51]。灵芝的孢子在采集中极易受到邻苯二甲酸酯的污染,LI等^[52]成功通过超临界萃取法提取灵芝孢子中的邻苯二甲酸酯,与常规的提取方法相比效率更高。GARCIA等^[53]通过微波萃取法提取粉尘中的增塑剂,虽然其收率与索氏提取法相当,但是这类方法更节省溶剂,而且提取时间相对较短。

一些高迁移性的增塑剂严重威胁着人体健康,开发高效可靠的增塑剂检测方法非常重要。目前常见的增塑剂检测方法主要有气相色谱法、气相色谱-质谱法、高效液相色谱法、分光光度法、荧光光度法等,其中气相色谱-质谱法是我国目前增塑剂检测最常用的方法^[41]。WEI等^[54]以超临界流体法同时测量了运动饮料中的8种PAEs类增塑剂,且方法绿色、省时、简便、选择性好、稳定性好。以气相色谱-串联质谱法测定了含乳饮料中的非PAEs类增塑剂,这种方法操作简单且高效,还可以同时测量饮料中的非PAEs类增塑剂^[55]。有报道以气相色谱-质谱法测量了27个国家77种有代表性的瓶装水,在77%的样品中检测出了塑料成分^[56]。有报道使用高效液相色谱法测定出了电子电气产品中含有的DEHP、BBP、DIBP、DBP这4种PAEs类增塑剂,精密度和准确度均较好^[57]。方益等^[58]通过超高效液相色谱-质谱法准确地测定了水产加工品中PAEs类增塑剂。周良春等^[59]建立了能够快捷、准确测量食品接触材料中的2,2,4-三甲基-1,3-戊二醇双异丁酸酯和己二酸二(2-乙基)己酯两种非PAEs类增塑剂的加速溶剂萃取-气相色谱-串联质谱法。而随着科学水平的不断发展,更加先进的增塑剂检测方法不断被开发。HU等^[60]利用等离子双金属金银核-壳纳米立方体快速检测出了白酒样品中的PAEs类增塑剂。谢利等^[61]以气相色谱氢火焰离子化检测法检测出食品级瓶盖垫圈中的5种PAEs类增塑剂,比传统检测方法更精确。

对于增塑剂的毒性研究,目前研究人员多以小鼠、大鼠、秀丽隐杆线虫、斑马鱼等动物模型为实验对象,经口

染毒、静脉注射、体外感染等方法以不同浓度的增塑剂对动物模型进行急性毒性实验、慢性毒性实验、亚慢性毒性实验等研究增塑剂的毒害效应。采用经口暴露PAEs类增塑剂的方法研究大鼠神经毒性^[62],以静脉注射大鼠方式暴露ATBC来研究大鼠对ATBC的安全耐受值^[27],通过体外实验研究PAEs类增塑剂对小鼠产生的毒性^[63]。以不同浓度DEHP暴露秀丽隐杆线虫,秀丽隐杆线虫的卵大小、卵孵化率、产卵率等发生降低,生殖细胞总数、性腺臂的相对面积降低,对线虫存在生殖毒性的影响^[64]。对斑马鱼胚胎暴露于DEHP和DBP可诱导脊柱缺损及脊髓发育基因的转录改变,斑马鱼幼鱼出现运动异常,两种增塑剂表现出对斑马鱼产生发育毒性^[65]。

4 结束语

PAEs类增塑剂具有生殖发育毒性、肝脏毒性、三致毒性等,已被限制使用,为弥补PAEs类增塑剂的空缺,非PAEs类增塑剂得到广泛的研究和应用。几种常见的PAEs类增塑剂BBP对鼠口服的LD₅₀为2330 mg/kg、DBP大于8000 mg/kg、DEHP为31000 mg/kg^[66]。非PAEs类增塑剂中DINCH研究比较少,ATBC对鼠口服的LD₅₀为4000 mg/kg、DOTP为3200 mg/kg(数据源于化学物质毒性数据库),聚酯增塑剂对鼠口服的LD₅₀>10000 mg/kg^[67]。相比之下,部分PAEs类增塑剂毒性很高,非PAEs增塑剂DOTP与ATBC的毒性次之。聚酯类增塑剂按照分子结构被分为单体型和聚合型两种,而聚合型有较高的分子量,所以有良好的耐挥发、耐迁移、耐热等特点,因此聚酯类增塑剂的毒性最低^[68]。

目前国内外对非PAEs类增塑剂的毒性研究主要集中在生殖毒性、发育毒性、肝脏毒性、肾脏毒性等,而对于非PAEs类增塑剂的神经毒性却少有研究。PAEs类增塑剂神经毒性的研究比较多。以不同浓度的DEHP暴露青春前期的小鼠,小鼠脑组织的活性氧(reactive oxygen species, ROS)水平上升、丙二醛(malondialdehyde, MDA)含量上升、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)活性下降,DEHP对小鼠产生明显的神经毒性^[69]。以不同浓度的DEHP暴露大鼠发现DEHP经口急性暴露成年雄性大鼠可能会对其产生神经毒性^[62]。在动物体外实验研究中以不同浓度的DEHP暴露妊娠期大鼠,DEHP会导致大鼠胎儿的神经管发育畸形,从而使神经系统受到损害^[63]。PAEs类增塑剂存在神经毒性,而非PAEs类增塑剂的神经毒性是否存在还无定论。随着非PAEs类增塑剂被大量使用,为了人们的健康安全,其神经毒性非常值得研究。

被使用在食品行业的增塑剂的安全性要求很高,而ATBC、DINCH、DOTP、聚酯这4种增塑剂在使用的过程中会出现不同程度的迁移,特别是ATBC和聚酯类增塑剂的迁移率会随着温度的升高而提升,长期食用受增塑剂污

染的食品,会给人体健康带来巨大威胁,所以加强食品接触材料中增塑剂的稳定性非常重要。通过增塑剂的复配使用是加强其稳定性的一种方法,如向主增塑剂中加入环保又无毒的环氧大豆油作为辅增塑剂,通过协同作用加强稳定性,而且对于 DINCH 和聚酯这两类价格昂贵的增塑剂,通过与环保无毒增塑剂复配使用还会降低生产成本。PAEs 类增塑剂不易降解,未来研究经济高效的 PAEs 降解技术非常重要。

值得注意的是,现有研究中的暴露剂量远远高于人类使用量,许多增塑剂毒理学实验主要以短时间高剂量为主,而人类长期暴露于低水平中,这样的研究效果十分有限。非 PAEs 类增塑剂短期高剂量毒性很低的结论已得到证实,但其在长期不同剂量下的研究还很少。结合生活实际而言,尤其是食品接触材料和医药方面,已存在多种增塑剂一起使用的情况,而目前对于增塑剂的毒性研究仅限于单独暴露,复合暴露的毒性研究却仍处于空白,增塑剂复合使用是否会使其毒性增强的问题还没得到解决。在这种毒性研究不足的情况下已有很多增塑剂一起复合使用,这对人类的身体健康存在极大的安全隐患,所以应尽快开展增塑剂复合暴露的毒性研究,以填补增塑剂复合暴露的毒性研究空缺,为增塑剂复合使用的安全性提供科学依据。

参考文献

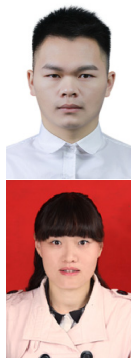
- [1] 李昭静,韩晓波,于得江. 环保增塑剂的应用及发展趋势[J]. 山东化工, 2019, 48(10): 79-80.
LI ZJ, HAN XB, YU DJ. Application and development trend of environmentally friendly plasticizers [J]. Shandong Chem, 2019, 48(10): 79-80.
- [2] 谢腾腾. 2-甲基丁二酸类聚酯增塑剂的性能研究[D]. 青岛: 青岛科技大学, 2014.
XIE TT. Study on the application performance of 2-methylsuccinic acid polyester plasticizers [D]. Qingdao: Qingdao University of Science and Technology, 2014.
- [3] 高静,李红玉,马瑾玮,等. 国内外增塑剂的研究与发展趋势[J]. 化工技术与开发, 2019, 48(12): 49-52, 57.
GAO J, LI HY, MA JW, et al. Research and development trend of plasticizer at home and abroad [J]. Technol Dev Chem, 2019, 48(12): 49-52, 57.
- [4] 王笑妍,薛燕波,者东梅,等. 邻苯二甲酸酯类增塑剂概况及法规标准现状[J]. 中国塑料, 2019, 33(6): 95-105.
WANG XY, XUE YB, ZHE DM, et al. Overview of phthalate plasticizers, current regulations and standards [J]. China Plast, 2019, 33(6): 95-105.
- [5] 张景,王竹天,樊永祥,等. 邻苯二甲酸酯类的毒性、分析方法及使用规定[J]. 中国食品卫生杂志, 2012, 24(5): 504-517.
ZHANG J, WANG ZT, FAN YX, et al. A review of toxicity, analytical methods and regulations on phthalic acid esters [J]. Chin J Food Hyg, 2012, 24(5): 504-517.
- [6] 宫雅雯,李圆龙,崔彤,等. 邻苯二甲酸酯对男性(雌性)生殖毒性的研究进展[J]. 中国计划生育学杂志, 2021, 29(3): 629-634.
GONG YW, LI YL, CUI T, et al. Advances in studies of phthalates on male reproductive health [J]. Chin J Fam Plan, 2021, 29(3): 629-634.
- [7] GODOI FGA, FORNER-PIQUER I, RANDAZZO B, et al. Effects of di-isononyl phthalate (DINP) on follicular atresia in *Zebrafish* ovary [J]. Chin J Fam Plan, 2021, 12: 677853.
- [8] CROBEDDU B, FERRARIS E, KOLASA E, et al. Di (2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) increases proliferation of epithelial breast cancer cells through progesterone receptor dysregulation [J]. Environ Res, 2019, 173: 165-173.
- [9] 蒲诗雅. 邻苯二甲酸酯对斑马鱼生长发育及糖代谢的毒性效应研究[D]. 北京: 中国科学院大学, 2020.
PU SY. Toxic effects of phthalates on development and glucose metabolism *Zebrafish* [D]. Beijing: University of Chinese Academy of Sciences, 2020.
- [10] CAMACHO L, LATENDRESSE JR, MUSKHELISHVILI L, et al. Effects of intravenous and oral di (2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) and 20% intralipid vehicle on neonatal rat testis, lung, liver, and kidney [J]. Food Chem Toxicol, 2020, 144: 111497.
- [11] 乔丽丽,郑力行,蔡德培. 上海市女童血清中邻苯二甲酸二丁酯和邻苯二甲酸-2-乙基己酯水平与性早熟关系研究[J]. 卫生研究, 2007, (1): 93-95.
QIAO LL, ZHENG LX, CAI DP. Study on the di-*n*-butyl phthalate and di-2-ethylhexyl phthalate level of girl serum related with precocious puberty in Shanghai [J]. J Hyg Res, 2007, (1): 93-95.
- [12] 陈文婕,戴红,陈敏,等. 邻苯二甲酸二乙基己酯(DEHP)对小白鼠肝脏毒性及脂质过氧化损伤[J]. 生态毒理学报, 2012, 7(1): 93-98.
CHEN WJ, DAI H, CHEN M, et al. Hepatotoxic effect and lipid oxidative damage of diethylhexyl phthalate (DEHP) on mice [J]. Asian J Ecotoxicol, 2012, 7(1): 93-98.
- [13] CHIO CM, KIM JH, LEE JK, et al. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation over trunk motor spot on balance function in stroke patients [J]. Ann Rehabil Med, 2016, 40(5): 826-834.
- [14] ZHANG J, SUN C, LU R, et al. Associations between phthalic acid esters in household dust and childhood asthma in Shanghai, China [J]. Environ Res, 2021, 200: 111760.
- [15] 牛彦琼,梁琼,高如泰,等. 邻苯二甲酸酯类环境激素的研究进展[J]. 环境污染与防治, 2014, 36(6): 111.
NIU YQ, LIANG Q, GAO RT, et al. Research progress of phthalate esters environmental hormones [J]. Environ Pollut Control, 2014, 36(6): 111.
- [16] 张静,陈会明. 邻苯二甲酸酯类增塑剂的危害及监管现状[J]. 现代化工, 2011, 31(12): 1-6.
ZHANG J, CHEN HM. Hazards and supervision status of phthalate plasticizer [J]. Mod Chem Ind, 2011, 31(12): 1-6.
- [17] 武帅峰,陈志国,杨甜婕. 食品安全事件对相关上市公司的溢出效应研究——以酒鬼酒塑化剂风波为例[J]. 财经理论与实践, 2014, 35(2): 45-50.
WU SF, CHEN ZG, YANG TJ. Spillover effect of food safety issues to intra-industry listed companies—A case study of Jiugui liquor plasticizer incident [J]. Theory Pract Financ Econ, 2014, 35(2): 45-50.
- [18] 刘回春. 法国“拉杜蓝乔”核桃油塑化剂超标事件引关注[J]. 中国质量万里行, 2019, (8): 56-58.
LIU HC. The incident of French “La du Rancho” walnut oil plasticizer exceeding the standard has attracted attention [J]. China Qual Miles, 2019, (8): 56-58.
- [19] 徐永强,高强,王海燕,等. 新一代环保型增塑剂柠檬酸三丁酯绿色合成进展[J]. 科技导报, 2019, 37(12): 79-85.
XU YQ, GAO Q, WANG HY, et al. Research progress of the synthesis of

- green plasticizer tributyl citrate catalyzed by solid acid [J]. *Sci Technol Rev*, 2019, 37(12): 79–85.
- [20] 康永. 环保型增塑剂乙酰柠檬酸三丁酯的性能及发展前景[J]. *上海塑料*, 2016, (1): 12–15.
- KANG Y. Performance and development prospects of acetyl tributyl citrate ester as environment friendly plasticizer [J]. *Shanghai Plast*, 2016, (1): 12–15.
- [21] 杨彬, 高云方, 沈小宁. 新型绿色环保增塑剂的开发与应用[J]. *聚氯乙烯*, 2021, 49(4): 1–7, 35.
- YANG B, GAO YF, SHEN XN. Development and application of new kinds of environmental friendly plasticizers [J]. *Polyvinyl Chlorid*, 2021, 49(4): 1–7, 35.
- [22] CHI RS, HYEON GK, JI YH, *et al.* Citrate ester substitutes for di-2-ethylhexyl phthalate: *In vivo* reproductive and *in vitro* cytotoxicity assessments [J]. *J Toxicol Environ Health A*, 2020, 83(17–18): 589–595.
- [23] HYUNGIOO K, KEESOO N, SUNHWA O, *et al.* Toxicological assessment of phthalates and their alternatives using human keratinocytes [J]. *Environ Res*, 2019, 175: 316–322.
- [24] HIRATA-KOIZUMI M, TAKAHASHI M, MATSUMOTO M, *et al.* Toxicity effects of phthalate substitute plasticizers used in toys [J]. *Bull Nat Inst Health Sci*, 2012, (130): 31–42.
- [25] LINDSAY MR, NIVEDITAL S, LIU XS, *et al.* Effects of oral exposure to the phthalate substitute acetyl tributyl citrate on female reproduction in mice [J]. *J Appl Toxicol*, 2017, 37(6): 668–675.
- [26] 葛德其, 胡世昌, 朱功扬, 等. 无毒增塑剂乙酰柠檬酸三正丁酯的研制[J]. *精细石油化工文摘*, 1999, (6): 65–67.
- GE DQ, HU SC, ZHU GY, *et al.* Preparation of non-toxic plasticizer acetyl tri-*n*-butyl citrate [J]. *Adv Fine Petrochem*, 1999, (6): 65–67.
- [27] 韩承航, 吴晓渊, 程云章. 大鼠对乙酰柠檬酸三丁酯的安全耐受值测定[J]. *基因组学与应用生物学*, 2017, 36(7): 2706–2711.
- HAN CH, WU XY, CHENG YZ. Determination of the security tolerance value of tributyl acetyl citrate in rats [J]. *Genomics Appl Biol*, 2017, 36(7): 2706–2711.
- [28] 张欣华, 李泽天, 王静, 等. 聚酯增塑剂增塑PVC最新研究进展[J]. *石油化工高等学校学报*, 2016, 29(4): 13–17.
- ZHANG XH, LI ZT, WANG J, *et al.* The newest research progresses of polyester plasticizer for PVC [J]. *J Petrochem Univ*, 2016, 29(4): 13–17.
- [29] 黄冬婷, 孟飞, 梁磊, 等. 聚酯增塑剂的研究进展[J]. *广州化工*, 2018, 46(8): 5–7.
- HUANG DT, MENG F, LIANG L, *et al.* Research progress on polyester plasticizers [J]. *Guangzhou Chem Ind*, 2018, 46(8): 5–7.
- [30] KENNEDY GLJ. Toxicity of adipic acid [J]. *Drug Chem Toxicol*, 2002, 25(2): 191–202.
- [31] UBEDA S, AZNAR M, POSENMAI AK, *et al.* Migration studies and toxicity evaluation of cyclic polyesters oligomers from food packaging adhesives [J]. *Food Chem*, 2020, 311: 125918.
- [32] 张丹, 刘超斌. DINP 催化加氢制 DINCH 反应工艺研究[J]. *广东化工*, 2019, 46(17): 61–62.
- ZHANG D, LIU CB. Study on the reaction process of DINP catalytic hydrogenation to DINCH [J]. *Guangdong Chem Ind*, 2019, 46(17): 61–62.
- [33] KASPER-SONNENBERG M, KOCH HM, APEL P, *et al.* Time trend of exposure to the phthalate plasticizer substitute DINCH in Germany from 1999 to 2017: Biomonitoring data on young adults from the Environmental Specimen Bank (ESB) [J]. *Int J Hyg Environ Health*, 2019, 222(8): 1084–1092.
- [34] FROMME H, SCHUTZE 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) [J]. *Int J Hyg Environ Health*, 2016, 219(1): 33–39.
- [35] ENRICO C, TAM BD, FRANCOIS D, *et al.* Cyclohexane-1,2-dicarboxylic acid diisononyl ester and metabolite effects on rat epididymal stromal vascular fraction differentiation of adipose tissue [J]. *Environ Res*, 2015, 140: 145–156.
- [36] LANGSCH A, DAVID RM, SCHNEIDER S, *et al.* Hexamoll DINCH: Lack of *in vivo* evidence for obesogenic properties [J]. *Toxicol Lett*, 2018, 288: 99–110.
- [37] SCHAFFERT A, ARNOLD J, KARKOSSA I, *et al.* The emerging plasticizer alternative DINCH and its metabolite MINCH induce oxidative stress and enhance inflammatory responses in human THP-1 macrophages [J]. *Cells*, 2021, 10(9): 2367.
- [38] VASCONCELOS AL, SILVA MJ, LOURO H. *In vitro* exposure to the next-generation plasticizer diisononyl cyclohexane-1,2-dicarboxylate (DINCH): Cytotoxicity and genotoxicity assessment in human cells [J]. *J Toxicol Environ Health Part A*, 2019, 82(9): 526–536.
- [39] CAMPIOLI E, LEE S, LAU M, *et al.* Effect of prenatal DINCH plasticizer exposure on rat offspring testicular function and metabolism [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 11072.
- [40] SAAD N, BEREKETOGLU C, PRADHAN A. Di (isononyl) cyclohexane-1,2-dicarboxylate (DINCH) alters transcriptional profiles, lipid metabolism and behavior in zebrafish larvae [J]. *Heliyon*, 2021, 7(9): 07951.
- [41] 黄孟丽, 李雪银, 邢梦珂, 等. 气相色谱-质谱法测定含油脂食品中新型增塑剂对苯二甲酸二辛酯[J]. *现代食品科技*, 2021, 37(10): 291–296, 196.
- HUANG ML, LI XY, XIANG MK, *et al.* Detection of di (2-ethylhexyl) terephthalate, a new plasticizer, in foods containing fats and oil by gas-chromatography-mass spectrometry [J]. *Mod Food Sci Technol*, 2021, 37(10): 291–296, 196.
- [42] 吴晓宗, 陈欣欣, 巩凡, 等. 白酒中邻苯二甲酸二正辛酯及其两种同分异构体含量的测定[J]. *保鲜与加工*, 2020, 20(5): 206–211.
- WU XZ, CHEN XX, GONG F, *et al.* Detection of dioctyl phthalate and the two isomerides in liquor [J]. *Storage Process*, 2020, 20(5): 206–211.
- [43] LIU KJ, LEHMANN KP, SAR M, *et al.* Gene expression profiling following in utero exposure to phthalate esters reveals new gene targets in the etiology of testicular dysgenesis [J]. *Biol Repeod*, 2005, 73(1): 180–192.
- [44] GRAY LE, OSTBY J, FURR J, *et al.* Perinatal exposure to the phthalates DEHP, BBP, and DINP, but not DEP, DMP, or DOTP, alters sexual differentiation of the male rat [J]. *Toxicol Sci*, 2000, 58(2): 350–365.
- [45] FIERENS T, HOLDERBEKE MV, WILLEMS H, *et al.* Transfer of eight phthalates through the milk chain—A case study [J]. *Environ Int*, 2013, 51: 1–7.
- [46] 赵海娟, 张文洁, 郑美玲, 等. GC-MS 法测定烟用包装材料中非邻苯酯类增塑剂[J]. *包装工程*, 2019, 40(9): 59–65.
- ZHAO HJ, ZHANG WJ, ZHENG ML, *et al.* Determination of non-phenyl ester plasticizers in packaging materials for cigarettes by GC-MS [J]. *Packag Eng*, 2019, 40(9): 59–65.
- [47] 刘峻, 许安球, 孙多志, 等. 气相色谱-串联质谱法同时测定食品接触塑料中多种增塑剂[J]. *塑料助剂*, 2021, (3): 31–35, 41.
- LIU J, XU ANQ, SUN DZ, *et al.* Simultaneous determination of multiple plasticizers in food contact plastics by gas chromatography-tandem mass spectrometry [J]. *Plast Addit*, 2021, (3): 31–35, 41.
- [48] FAN JC, REN R, HE HL, *et al.* Determination of phthalate esters in breast

- milk before and after frozen storage in milk storage bags [J]. Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess, 2020, 37(11): 1897–1905.
- [49] MIRIANY AM, LEILIANE CA, ZENILDA DLC. Analysis of plasticiser migration to meat roasted in plastic bags by SPME-GC/MS [J]. Food Chem, 2015, 178: 195–200.
- [50] 綦敬帅, 宋吉英, 史衍玺, 等. 用索氏提取-气相色谱法测定 PVC 管材中的邻苯二甲酸酯类增塑剂[J]. 塑料科技, 2014, 42(2): 100–105.
- QI JS, SONG JY, SHI YX, *et al.* Determination of phthalic acid esters in PVC pipe by soxhlet extraction-gas chromatography [J]. Plast Sci Technol, 2014, 42(2): 100–105.
- [51] LI XJ, ZENG ZR, CHEN Y, *et al.* Determination of phthalate acid esters plasticizers in plastic by ultrasonic solvent extraction combined with solid-phase microextraction using calix[4]arene fiber [J]. Talanta, 2004, 63(4): 1013–1019.
- [52] LI P, LIANG ZH, JIANG Z, *et al.* Supercritical fluid extraction effectively removes phthalate plasticizers in spores of *Ganoderma lucidum* [J]. Food Sci Biotechnol, 2018, 27(6): 1857–1864.
- [53] GARCIA M, RODRIGUE I, CELA R. Microwave-assisted extraction of organophosphate flame retardants and plasticizers from indoor dust samples [J]. J Chromatogr A, 2007, 1152(1–2): 280–286.
- [54] WEI JF, JIANG L, LOU CY, *et al.* Simultaneous determination of eight phthalate ester plasticizers in sports beverages using supercritical fluid chromatography [J]. Chin J Chromatogr, 2018, 36(7): 678–684.
- [55] 易声伟, 吴晓琴, 刘欢, 等. 气相色谱-串联质谱法测定含乳饮料中非邻苯二甲酸酯类增塑剂[J]. 现代食品, 2021, (18): 157–163, 167.
- YI SW, WU XQ, LIU H, *et al.* Determination of non-PAEs in milk beverage by GC-MS/MS [J]. Mod Food, 2021, (18): 157–163, 167.
- [56] ALBERT G, IGNACIO C, SILVIA L, *et al.* Continental bottled water assessment by stir bar sorptive extraction followed by gas chromatography-tandem mass spectrometry (SBSE-GC-MS/MS) [J]. Environ Sci Pollut Res Int, 2014, 21(4): 2846–2855.
- [57] 高坚, 高亚欣, 赵俊莎, 等. 高效液相色谱法测定电子电气产品中四种增塑剂[J]. 信息技术与标准化, 2019, (10): 34–38.
- GAO J, GAO YX, ZHAO JS, *et al.* The determination of four phthalates in the electronic and electrical product by using high performance liquid chromatography [J]. Inform Technol Stand, 2019, (10): 34–38.
- [58] 方益, 何鹏飞, 严忠雍, 等. 超高效液相色谱-质谱法测定水产加工品中酞酸酯类增塑剂的研究[J]. 中国食品, 2018, (22): 149–152.
- FANG Y, HE PF, YAN ZY, *et al.* Determination of phthalate plasticizers in aquatic products by ultra performance liquid chromatography-mass spectrometry [J]. China Food, 2018, (22): 149–152.
- [59] 周良春, 马俊辉, 张晓飞, 等. ASE-GC-MS 法测定食品接触用塑料及制品中两种非邻苯类增塑剂含量[J]. 包装与食品机械, 2020, 38(5): 68–72.
- ZHOU LC, MA JH, ZHANG XF, *et al.* Determination of two non-phenyl ester plasticizers in food contact plastics and products by ASE-GC-MS [J]. Packag Food Mach, 2020, 38(5): 68–72.
- [60] HU XY, WANG XR, GE ZP, *et al.* Bimetallic plasmonic Au@Ag nanobuboids for rapid and sensitive detection of phthalate plasticizers with label-free surface-enhanced Raman spectroscopy [J]. Analyst, 2019, 144: 3861–3869.
- [61] 谢利, 于江, 李霞, 等. GC-FID 法测定食品级瓶盖垫圈中五种邻苯二甲酸酯类增塑剂的含量[J]. 西安理工大学学报, 2011, 27(3): 290–294.
- XIE L, YU J, LI X, *et al.* Determination of five phthalic acid esters plasticizers in food-grade lid gasket by GC-FID [J]. J Xi'an Univ Technol, 2011, 27(3): 290–294.
- [62] 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.
- LI LP, ZUO F, ZHANG N, *et al.* The toxicity of di-(2-ethylhexyl) phthalate on nerve cells in adult male rats [J]. J Ningxia Med Univ, 2011, 33(8): 715–717.
- [63] 蔡林强, 胡月光. DEHP 对小鼠胚胎神经管发育的影响[C]. 贵州省医学会小儿外科分会: 贵州省医学会, 2006.
- CAI LQ, HU YG. The influence of di-(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) oil the mouse embryo nerve tube growth [C]. Pediatric surgery Branch of Guizhou Medical Association: Guizhou Medical Association, 2006.
- [64] LI J, QU M, WANG M, *et al.* Reproductive toxicity and underlying mechanisms of di (2-ethylhexyl) phthalate in nematode *Caenorhabditis elegans* [J]. J Environ Sci, 2021, 105: 1–10.
- [65] QIAN L, LIU J, LIN Z, *et al.* Evaluation of the spinal effects of phthalates in a zebrafish embryo assay [J]. Chemosphere, 2020, 249: 126144.
- [66] 陈荣圻. 邻苯二甲酸酯增塑剂对人类健康的危害性[J]. 印染助剂, 2016, 33(2): 1–7.
- CHEN RQ. Harmfulness of plasticizer phthalat esters on human health [J]. Text Aux, 2016, 33(2): 1–7.
- [67] 费柳月. 聚酯增塑剂的合成与应用[D]. 无锡: 江南大学, 2006.
- FEI LY. Synthesis and application of the polyester plasticizers [D]. Wuxi: Jiangnan University, 2006.
- [68] 李成成. 环保聚酯增塑剂的合成及应用性能研究[D]. 无锡: 江南大学, 2012.
- LI CC. Study on the synthesis and application of environment-friendly polyester plasticizers [D]. Wuxi: Jiangnan University, 2012.
- [69] 张芳艳, 赵欣欣, 辛志伟. 增塑剂 DEHP 对青春前期小鼠学习记忆和氧化应激的影响[J]. 海南医学院学报, 2012, 18(9): 1206–1209.
- ZHANG FY, ZHAO XX, XIN ZW. Effect of DEHP on learning and memory ability and lipid peroxidation in prepubertal mice [J]. J Hainan Med Univ, 2012, 18(9): 1206–1209.

(责任编辑: 张晓寒 郑 丽)

作者简介



龙应根, 硕士研究生, 主要研究方向为食品安全与加工。

E-mail: 1347863656@qq.com

杜慧慧, 博士, 副教授, 主要研究方向为食品质量及安全检测。

E-mail: duhuihui2010@163.com