

# 邻苯二甲酸酯暴露对儿童健康影响的流病学研究进展

何东玲, 高思雨, 周甲颖, 张娟利\*

西安医学院临床医学院, 陕西 西安

收稿日期: 2024年2月8日; 录用日期: 2024年3月2日; 发布日期: 2024年3月12日

## 摘要

近年来, 儿童健康问题越来越受关注, 儿童健康与遗传、环境等多种因素密切相关。邻苯二甲酸酯(PAEs)作为一种环境激素, 可通过皮肤、呼吸、胎盘等多种途径造成儿童多系统疾病, 其危害也受到国内外研究者的日益关注, 本文通过国内外学者的流行病学调查研究, 从儿童过敏性疾病、内分泌疾病、新生儿疾病、神经系统疾病等方面总结了PAEs对儿童健康的不良影响并对未来治疗儿童疾病做出展望。

## 关键词

邻苯二甲酸酯, 儿童健康, 环境内分泌干扰物

# Epidemiological Research Progress on Effects of Phthalate Exposure on Children's Health

Dongling He, Siyu Gao, Jiaying Zhou, Juanli Zhang\*

School of Clinical Medicine, Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

Received: Feb. 8<sup>th</sup>, 2024; accepted: Mar. 2<sup>nd</sup>, 2024; published: Mar. 12<sup>th</sup>, 2024

## Abstract

In recent years, more and more attention has been paid to children's health, which is closely related to genetic, environmental and other factors. Phthalates (PAEs), as an environmental hormone, can cause multi-system diseases in children through skin, respiratory, placenta and other

\*通讯作者。

文章引用: 何东玲, 高思雨, 周甲颖, 张娟利. 邻苯二甲酸酯暴露对儿童健康影响的流病学研究进展[J]. 临床医学进展, 2024, 14(3): 181-189. DOI: 10.12677/acm.2024.143683

ways, and its harm has attracted increasing attention from researchers at home and abroad. This paper summarizes the adverse effects of PAEs on children's health from children's allergic diseases, endocrine diseases, neonatal diseases and nervous system diseases, and makes a prospect for the future treatment of children's diseases.

## Keywords

Phthalate Ester, Child Health, Environmental Endocrine Disruptors

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

环境内分泌干扰物(environmental endocrine disruptors, EEDs)是一类能够干扰并调节人体或其后代内分泌系统稳态的外源性物质。邻苯二甲酸酯(phthalates, PAEs)是众多 EEDs 中最典型、人类接触最广泛的一种,它是一类现代工业常用的增塑剂软化聚氯乙烯(polyvinyl chloride, PVC)的材料,广泛存在于各种日用品中,如玩具、食品包装、塑料容器、装饰材料、医疗器材、粉尘等。几种常见的 PAEs 及应用范围见表 1,它们可以通过呼吸道、消化道及皮肤接触暴露,还可以母体暴露,通过胎盘、脐带血及乳汁进入人体,导致人体内主要 PAEs 代谢物检出率常超过 80% [1] [2] [3]。流行病学调查显示,我国居民普遍存在 PAEs 暴露,且暴露量随年龄增加而逐步下降,因此儿童较成人更易 PAEs 暴露[4]。基于尿液代谢物评估,流行病学研究已发现 PAEs 与肥胖、哮喘、出生缺陷、智力发育、糖尿病、青春期时相提前、不孕不育等一系列不良健康效应有关[5]。本文主要综述 PAEs 暴露对儿童健康的不良影响。

**Table 1.** Names of several common phthalates and their applications

**表 1.** 几种常见的邻苯二甲酸酯名称及其应用

名称	简称	应用范围
邻苯二甲酸二甲酯	DMP	醋酸纤维树脂、乙烯基树脂、橡胶、防水剂、驱蚊剂
邻苯二甲酸二乙酯	DEP	纤维素树脂、乙烯基树脂、香料稀释剂、润滑剂、气相色谱固定液
邻苯二甲酸二异丁酯	DiBP	纤维素树脂、乙烯基树脂、橡胶、油墨、化妆品、人造革
邻苯二甲酸二正丁酯	DnBP	聚氯乙烯、醋酸乙烯、醇酸树脂、乙基纤维、纤维素树脂、乙烯基树脂
邻苯二甲酸丁基苄基酯	BBzP	聚氯乙烯、聚乙烯共聚物、纤维素树脂、PVC 地板、油漆、人造革
邻苯二甲酸二-(2-乙基己基)酯	DEHP	乙酸纤维素、聚乙酸乙烯、薄膜、薄板、人造革、电缆、模塑品、食品包装材料、医疗设备
邻苯二甲酸二异壬酯	DiNP	聚氯乙烯、聚乙烯共聚物、醋酸纤维、乙基纤维素、合成橡胶、玩具、电线、电缆
邻苯二甲酸二异癸酯	DiDP	橡胶、PVC 地板、电线、电缆

## 2. PAEs 暴露与儿童过敏性疾病

### 2.1. 过敏性哮喘

近年来,世界范围内的哮喘患病率快速增长,大量国内外实验室研究以及人群调查显示,PAEs 暴露是哮喘发病的危险因素之一[6] [7] [8] [9] [10]。

国外 Navaranjan 等[6]通过加拿大 3455 名儿童的队列研究发现,婴幼儿时期 3~4 个月暴露于室内粉

尘中的 DEHP, 可致儿童期哮喘风险显著增加; Odebeatu 等[7] 2019 年评估了参与 2007~2012 年全国健康与营养调查(NHANES)的儿童其尿中 PAEs 代谢产物与儿童当前哮喘之间的关系, 发现 PAEs 代谢产物邻苯二甲酸单乙酯(MEP)与儿童哮喘发生风险呈正相关, 并且研究发现这一相关性与性别有关, MEP 与男孩患哮喘几率呈正相关而与女孩患哮喘无相关性。

国内近年来研究得出一致结论。Zhu C [8]等调查了儿童哮喘与从中国天津地区室内尘埃样本中不同浓度 PAEs 代谢产物之间的关系, 研究发现哮喘儿童家庭室内 DiBP 浓度较高, DiBP 浓度与哮喘诊断显著相关, 并且两者具剂量反应关系。2022 年 Huang PC 等[9]采取倾向评分匹配的病例对照研究, 评估了 615 名台湾儿童和青少年, 研究结果与以前的研究一致, 即使在较低的剂量下, 邻苯二甲酸酯暴露与哮喘之间存在关联。2021 年 Jialing Zhang 等[10]研究了中国上海室内粉尘样品中 PAEs 浓度与儿童哮喘之间的关系, 研究发现高浓度高分子量 PAEs 与儿童诊断哮喘显著相关( $P < 0.05$ ), 并且在女孩的相关性高于男孩, 因此认为暴露于 PAEs 可能是儿童, 特别是女孩哮喘发病的危险因素之一。

综上所述, 大量研究表明 PAEs 暴露与儿童哮喘发病有关, 但在性别分层上, 相关研究较少, 研究结果存在争议, 需要进一步探讨。

## 2.2. 过敏性鼻炎

鼻炎(AR)与哮喘为“同一气道, 同一疾病”, 现有研究较多揭示产前或儿童期 PAEs 暴露均与过敏性鼻炎具有相关性, 在一项全球系统评价中包含 109 篇文章和 4061 个样本, 他们分析了不同水源中 PAE 及其代谢产物暴露与儿童疾病的发病风险, 发现超过 75%的成人和儿童均有风险[11]。Jøhnk 等[12]运用丹麦前瞻性出生队列的数据, 研究了母体尿 PAEs 代谢物浓度与 5 岁子代鼻炎之间的关系, 发现母亲孕期暴露于 DiNP 和 DEHP 可能增加子代 AR 的患病风险; Granum 等[13]研究发现, 欧洲孕母产前暴露于 PAEs 的儿童, 在 6~11 岁患 AR 的风险与 DiNP 的浓度呈正相关; 国内时文明等[14]对 419 名儿童进行问卷调查, 并对尿液 PAEs 及其代谢产物浓度测定, 发现中国上海儿童尿中 PAEs 及其代谢产物浓度与 AR 患病率具有显著相关性; Jialing Zhang 等[15]收集了 266 个上海家庭灰尘样本, 分析了 PAEs 暴露与儿童鼻炎之间的关联, 发现暴露于室内沉降尘埃中高浓度 DBP、DEHP 和 HMW-PAEs (高分子量邻苯二甲酸酯)是儿童, 尤其是男孩鼻炎的危险因素。Zhu 等[8]通过队列研究对天津市儿童进行采样, 分析室内尘埃中 PAEs 含量与儿童过敏相关症状之间的关联, 发现家庭中 DEP 浓度与儿童患鼻炎呈正相关。

综合所述, PAEs 暴露可能会增加儿童患过敏性鼻炎的风险, 且这一相关性与性别有关。

## 3. PAEs 暴露与儿童内分泌疾病

PAEs 是一种环境激素, 可干扰人体激素水平, 对于内分泌系统还未发育完善的儿童, 暴露于 PAEs 更易导致多种内分泌疾病。

### 3.1. 中枢性性早熟

Hashemipour 等人[16]进行了一项横向研究, 旨在探讨 PAEs 暴露与儿童性早熟的关系, 研究发现性早熟女孩尿中 DEHP 和 DnBP 浓度显著高于未成熟女孩, 提示 PAEs 的暴露与女孩中枢性性早熟有关; 国内 Fang Zhou 等[17]在一项病例对照研究也得出一致结论, 即 PAEs 暴露与女孩性早熟之间存在相关性; Buluş 等人[18]采用回顾性病例对照研究, 结果显示患有中枢性性早熟的儿童尿液中 DEHP 和 MEHP 水平显著高于对照组。国内金薇等[19]的研究结果也表明中国女童尿液中 PAEs 代谢物水平与性早熟风险呈正相关。

然而 Jung 等[20]运用多中心病例对照研究得出不同的结论。他们纳入了 47 名患中枢性性早熟女孩和 47 名对照组, 检测晨尿中 PAEs 代谢物含量, 并未发现与对照组存在明显差异, 并且中枢性性早熟组女

孩晨尿中 PAEs 代谢物浓度反而低于对照组。

综上,大部分研究均显示 PAEs 暴露与女童中枢性性早熟的发生存在相关性,但也有不一致的结论,需要进一步证实。

### 3.2. 单纯性乳房早发育

国外 Harley 等[21]开展了一项通过队列研究,纳入 338 名儿童(159 名男孩和 179 名女孩),结果显示 PAEs 暴露与女孩乳房发育时间提前有关,而在男孩这一相关性较低; Binder 等[22]同样进行队列研究,纳入 389 名女孩,利用双 X 射线吸收测定法测量乳房密度并测量其尿液中 PAES 浓度,研究发现 MEP 暴露对女孩乳房发育有影响; Golestanzadeh [23]等人研究发现 PAEs 代谢物 MEHHP 和 MEOHP 与女孩乳房发育有关。

国内报道与国外研究一致。龚湘玲[24]通过病例对照研究分析了 240 名患有单纯性乳房早发育的女婴临床资料,发现 DEHP 可能是女婴乳房早发育的独立危险因素;郑秀鑫[25]发现 DEHP 的暴露程度与乳房发育进展呈正相关;而黄淑容[26]在 2021 年采用横断面研究,发现 DEP、MEP 可能与女童青春期乳房发育提前有关。

以上研究结果均显示 PAEs 及其代谢产物与儿童单纯性乳房发育相关,国内外的研究均采用了类似的研究设计和化学物质检测方法。

### 3.3. 肥胖

研究表明,孕期 PAEs 暴露与子代肥胖之间具有相关性[27][28]。最近一项荟萃分析[27]纳入 22 项纵向研究和 17 项横断面研究,研究发现产前暴露于 DEHP 与子代体重指数(BMI)呈显著负相关,而儿童期邻苯二甲酸盐暴露与肥胖之间关系的研究并不一致。

Zettergren 等[29]纳入来自瑞典出生队列的 100 名儿童,调查其 4 岁时尿 PAEs 代谢物水平与儿童期至青年期肥胖之间的关系,发现 4 岁时尿中 DiNP 代谢物水平升高与 24 岁前超重/肥胖以及 24 岁时 BMI、腰围、体脂率等升高之间存在显著关联。Dong Y 等[30]2021 年对中国厦门 2298 名 7~13 岁儿童进行了巢式病例对照研究,发现中国儿童广泛暴露于 PAEs,儿童期暴露于 PAEs 可显著增加超重和肥胖的风险,并呈剂量-反应关系,尤其是女孩;Wang ZH 等[31]通过一项横断面研究发现超过 80%的中国儿童和青少年在尿液中有可检测的几个 PAEs 代谢产物。

Vrijheid 等[32]的暴露组学研究采用了全面性暴露评估的方法,发现某些 PAEs 与儿童 BMI 增加呈正相关关系,而另外一项研究发现二者之间无关联,但这一结果可能与实验过程中存在衰减偏倚有一定关系,不同的研究出现不同的结果提示这一研究方法存在一定的缺点,一些研究采用的是单次暴露评估方法,无法考虑长期暴露累积效应,其次可能由于暴露评估和肥胖评估的标准差异导致了研究结果的不一致性,未来的研究方向可加强暴露评估和肥胖评估的标准化精细化,建立长期追踪,探究 PAEs 与儿童肥胖的剂量-反应关系。

### 3.4. 儿童甲状腺疾病

大量流行病学证据显示 PAEs 暴露对甲状腺功能产生影响,与儿童甲状腺疾病有显著相关性[33]。

国内杨德红等[34]采集了中国 30 个家庭室内灰尘样品利用高效液相色谱-质谱联用技术发现 DBP 和 BBP 是最主要的甲状腺激素干扰物质,提示 PAEs 暴露与甲状腺疾病相关。Morgenstern 等[35]对纽约 3~6 岁儿童进行了交叉设计研究,发现学龄前儿童 PAEs 及其多种代谢物如 MBzP、DiNP 等的暴露水平与其血清中 FT4 浓度呈负相关,且具有性别特异性,即相关性存在于女孩,而男孩未观察到二者之间存

在关联。Sur 等[36]研究土耳其地区儿童,发现 PAEs 代谢物 DBP 与小儿桥本甲状腺炎有关;而 iR 团队[37]的一项出生队列研究显示 DEHP 暴露同游离甲状腺激素和甲状腺激素均无关联,出现这一结果可能是因为追踪时间太长,研究设计数据较为复杂,所以产生与其他研究者不同的研究结果,但这一研究旨在为改善儿童健康提供科学依据,故也有重要意义。

## 4. PAEs 与新生儿疾病

大量研究表明,产前邻苯二甲酸酯暴露可导致不良妊娠结局,如早产、低出生体重。

### 4.1. 早产

国外许多学者研究了 PAEs 暴露与胎儿早产之间存在关联:Zhang 等[38]通过前瞻性队列研究分析了父母孕前尿液中 PAEs 及其代谢产物,并利用 Cox 比例风险模型评估父母孕前 PAEs 暴露与早产的关联,发现怀孕前 DEHP 的暴露与早产风险增加显著相关;Broe 等[39]对 2016 年至 2017 年丹麦出生的儿童进行回顾性队列研究,纳入 1965 例早产患儿,结果显示孕期接触某些含邻苯二甲酸酯类药物与早产儿出生风险增加有关,尤其是孕晚期风险最高。Ferguson 等[40]在美国 1090 名女性的 PROTECT 出生队列中,发现孕妇产前 DBP、DiBP 暴露与早产几率增加有关;Gao 等[41]招募了 3266 名中国孕妇,探讨产前邻苯二甲酸盐暴露与早产风险的关系,研究结果表明随着孕妇体内邻苯二甲酸酯代谢物浓度的增加,总体早产风险上升。最近一项包括 59 项研究的荟萃分析表明,母体接触邻苯二甲酸盐与早产风险增加有关(2021 IF: 9.988) [42]。

相比之下,Hu JMY 等[43]在 2008 年至 2011 年期间纳入了 1857 名加拿大孕妇,结果却没有发现妊娠早期邻苯二甲酸酯代谢物浓度与早产之间存在关联的证据。Qi Zhong [44]检索了 2020 年 3 月 31 日前 4 大数据库共 49 篇相关文章,结果表明,邻苯二甲酸盐水平较高的孕妇早产风险增加,但这些结果存在争议,没有统计学意义(2021 IF: 8.943)。

综上所述,产前邻苯二甲酸盐暴露与早产的关系的仍然不确定。大量研究结果存在异质性,可能与研究设计不同,各纳入研究的样本量、暴露标志物、时间窗等存在差异有关。因此建议进行多中心队列研究,采用一致的方法来揭示产前邻苯二甲酸盐暴露与出生结果的复杂关联。

### 4.2. 新生儿低出生体重

目前研究大多测量妊娠中期或晚期的 PAEs 及代谢产物浓度,较为一致的结论是妊娠中晚期暴露于 PAEs 会损害胎儿的生长参数,对胎儿或新生儿生长的总体呈负面影响[45] [46]。

Zhang 等[45]评估了一个由 3474 名孕妇及其单胎婴儿组成的出生队列:孕母怀孕中晚期,MEHP 和 MEOHP 暴露浓度与男婴低出生体重呈负相关,MMP 和 MEP 暴露浓度与女婴低出生体重呈负相关,特别在妊娠中期 PAEs 暴露与新生儿出生体重的负相关性最强。Strømme 等[46]对低出生体重儿和正常体重儿的母亲进行 PAEs 代谢物检测,发现低出生体重儿母亲血液中 DEHP 和 DBP 浓度较高,提示孕期 PAEs 暴露与新生儿低出生体重有关联。

此外,一些研究不仅指出 PAEs 暴露会对新生儿出生体重产生影响,且存在性别差异。Wu 等[47]分别检测了双胞胎婴儿和单胎婴儿以及孕期母体卵泡液中 PAEs 代谢产物浓度,发现 MBzP、MEOHP 暴露与双胞胎出生体重具有负相关,且在男孩中最显著;而 MEP、MEHHP、DEHP 暴露与单胎女婴出生体重呈显著正相关;Sathyanarayana 等[48]人在一项前瞻性多中心妊娠队列研究中,评估孕早期 PAEs 暴露与出生体重之间的关系。研究观察到孕早期 PAEs 暴露对足月和早产儿出生体重有性别特异性影响。对于足月儿,孕期 MCiOP 暴露,仅与男婴出生体重增加有关。对于早产儿,DEHP 暴露与女婴出生体重呈正



相关, 而 MBP 暴露与男婴出生体重呈负相关。

最近的一项流病学调查[49], 采用 604 例单胎妊娠的前瞻性妊娠队列研究, 却发现怀孕期间平均的邻苯二甲酸盐暴露与出生体重几乎没有显著相关性, 并且没有观察到性别差异(2021 IF: 13.352)。

目前文献中关于婴儿性别对邻苯二甲酸酯-胎儿生长关联的影响, 几乎没有一致性, 可能是由于暴露浓度、人群样本量、研究设计方法和怀孕期间暴露时间等流行病学混杂因素的差异所致。

## 5. PAEs 与儿童神经系统疾病

PAEs 具有神经毒性; 越来越多证据表明产前 PAEs 暴露对儿童神经行为发育存在损害, PAEs 暴露与儿童注意缺陷多动障碍、智力水平、自闭症谱系障碍等存在关联。

国外 Nassan 等[50]通过前瞻性队列研究发现, 女性尿液中 DBP、MEHP 等 PAEs 代谢产物浓度与其尿液中一种与神经系统疾病致病机理有关的物质喹啉酸(QA)的浓度呈正相关, 且在怀孕期间相关性更强, 因此推测 PAEs 及其代谢产物可能与儿童神经系统疾病有关; Choi 等[51]利用前瞻性队列研究发现母亲怀孕期间 PAEs 暴露与后代较差的个体行为、意识监督管理和调控, 即执行能力有关, 且在男孩表现显著; Thistle 等[52]在挪威国家公共研究所的母婴队列研究(MoBa, 挪威母婴队列研究, 是目前全球规模最大的母婴队列研究)中也得出相同结论。国内复旦大学许思楠等[53]通过横断面研究发现 PAEs 在江苏农村地区 2 岁幼儿体内暴露普遍, 且 PAEs 暴露对 2 岁幼儿神经发育存在潜在影响并具有性别差异, 表现在幼儿尿中 MEHP 浓度仅与男童动作能区评分及 DQ 平均分呈正相关。

Haggerty 等[54]利用社交反应量表(SRS-2)研究了 PAEs 及其代谢产物与儿童自闭症谱系障碍(ASD)之间的关系, 发现 MEP 仅与男孩的 SRS-2 t 分数显著相关, 提示二者存在相关性但这一相关性存在性别差异; Day 等[55]研究了 501 对母子, 测量了妊娠早期和晚期母亲尿液 PAEs 及其代谢产物并使用儿童行为评估系统(BASC-2)的复合 T 评分以及 SRS-2 评估了儿童 4~5 岁时的行为并衡量了与自闭症特征一致的社交障碍, 发现妊娠早期 PAEs 暴露与儿童自闭症谱系障碍(ASD)之间有相关性, 二人的研究均提示 PAEs 早期暴露可能是 ASD 症状发生发展的潜在危险因素之一。

综上所述, 以上研究均提示 PAEs 暴露与儿童神经系统疾病具有相关性, 但具体机制还有待深入研究。

## 6. 结语

综上, PAEs 暴露对儿童的影响值得关注, 它与多种疾病的发生有关, 而且它的暴露无处不在, 对于尚处在成长期的儿童一直是潜在的危险因素。随着国内外研究者一直在不断探索 PAEs 暴露与疾病之间的关联, 也许未来我们会找到预防和治疗许多相应疾病的方法, 例如如何通过具有特异性和预警性的生物标记物进行检测和评估[56], 以避免儿童长时间暴露在高水平 PAEs 环境中; 或者在个人和公共层面上采取有效的措施, 降低儿童的 PAEs 暴露风险, 包括改善室内空气质量和饮食习惯等。此外, 我们可以通过多学科合作, 推动 PAEs 相关疾病的预防和治疗方法的研发和应用, 从而保障儿童健康和幸福成长。

## 基金项目

西安医学院校级教改课题(2020JG-19); 陕西省大学生创新创业训练计划项目(S202111840065)。

## 参考文献

- [1] Shoaib, H., et al. (2019) The Role of Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma (PPAR $\gamma$ ) in Mono (2-ethylhexyl) Phthalate (MEHP)-Mediated Cytotrophoblast Differentiation. *Environmental Health Perspectives Journal*, 127, Article ID: 27003. <https://doi.org/10.1289/EHP3730>

- [2] Philippat, C., *et al.* (2019) Prenatal Exposure to Select Phthalates and Phenols and Associations with Fetal and Placental Weight among Male Births in the EDEN Cohort (France). *Environmental Health Perspectives Journal*, **127**, Article ID: 17002. <https://doi.org/10.1289/EHP3523>
- [3] Tang, Z.R., Xu, X.L., Deng, S.L., Lian, Z.X. and Yu, K. (2020) Oestrogenic Endocrine Disruptors in the Placenta and the Fetus. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, Article 1519. <https://doi.org/10.3390/ijms21041519>
- [4] 高崇婧, 贾璐璐, 吴鹏冉. 中国居民对邻苯二甲酸酯类增塑剂暴露的现状分析[J]. 暨南大学学报(自然科学与医学版), 2017, 38(2): 93-103.
- [5] Benjamin, S., *et al.* (2017) Phthalates Impact Human Health: Epidemiological Evidences and Plausible Mechanism of Action. *Journal of Hazardous Materials*, **340**, 360-383. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2017.06.036>
- [6] Navaranjan, G., Diamond, M.L., Harris, S.A., *et al.* (2021) Early Life Exposure to Phthalates and the Development of Childhood Asthma among Canadian Children. *Environmental Research*, **197**, Article ID: 110981. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2021.110981>
- [7] Odebeatu, C.C., Taylor, T., Fleming, L.E. and Osborne, N.J. (2019) Phthalates and Asthma in Children and Adults: US NHANES 2007-2012. *Environmental Science and Pollution Research*, **26**, 28256-28269. <https://doi.org/10.1007/s11356-019-06003-2>
- [8] Zhu, C., Sun, Y., Zhao, Y., *et al.* (2022) Associations between Children's Asthma and Allergic Symptoms and Phthalates in Dust in Metropolitan Tianjin, China. *Chemosphere*, **302**, Article ID: 134786. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2022.134786>
- [9] Huang, P.C., Cheng, P.K., Chen, H.C., *et al.* (2022) Are Phthalate Exposure Related to Oxidative Stress in Children and Adolescents with Asthma? A Cumulative Risk Assessment Approach. *Antioxidants*, **11**, Article 1315. <https://doi.org/10.3390/antiox11071315>
- [10] Zhang, J., *et al.* (2021) Associations between Phthalic Acid Esters in Household Dust and Childhood Asthma in Shanghai, China. *Environmental Research*, **200**, Article ID: 111760. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2021.111760>
- [11] Vasseghian, Y., Alimohamadi, M., Dragoi, E.N. and Sonne, C. (2023) A Global Meta-Analysis of Phthalate Esters in Drinking Water Sources and Associated Health Risks. *Science of the Total Environment*, **903**, Article ID: 166846. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2023.166846>
- [12] Jøhnik, C., Høst, A., Husby, S., *et al.* (2020) Maternal Phthalate Exposure and Asthma, Rhinitis and Eczema in 552 Children Aged 5 Years: A Prospective Cohort Study. *Environmental Health*, **19**, Article No. 32. <https://doi.org/10.1186/s12940-020-00586-x>
- [13] Granum, B., Oftedal, B., Agier, L., *et al.* (2020) Multiple Environmental Exposures in Early-Life and Allergy-Related Outcomes in Childhood. *Environment International*, **144**, Article ID: 106038. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2020.106038>
- [14] Shi, W., *et al.* (2018) Urinary Phthalate Metabolites in Relation to Childhood Asthmatic and Allergic Symptoms in Shanghai. *Environment International*, **121**, 276-286. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2018.08.043>
- [15] Zhang, J., Sun, C., Lu, R., *et al.* (2022) Association of Childhood Rhinitis with Phthalate Acid Esters in Household Dust in Shanghai Residences. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, **95**, 629-643. <https://doi.org/10.1007/s00420-021-01797-6>
- [16] Hashemipour, M., Kelishadi, R., Amin, M.M., *et al.* (2018) Is There Any Association between Phthalate Exposure and Precocious Puberty in Girls? *Environmental Science and Pollution Research*, **25**, 13589-13596. <https://doi.org/10.1007/s11356-018-1567-4>
- [17] Zhou, F., Jin, Z., Zhu, L., *et al.* (2022) A Preliminary Study on the Relationship between Environmental Endocrine Disruptors and Precocious Puberty in Girls. *Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism*, **35**, 989-997. <https://doi.org/10.1515/jpem-2021-0691>
- [18] Buluş, A.D., Aşci, A., Erkekoglu, P., *et al.* (2016) The Evaluation of Possible Role of Endocrine Disruptors in Central and Peripheral Precocious Puberty. *Toxicology Mechanisms and Methods*, **26**, 493-500. <https://doi.org/10.3109/15376516.2016.1158894>
- [19] 金薇, 王红丽, 邓庆先, 等. 女童尿液邻苯二甲酸酯水平与性早熟的关系研究[J]. 中国初级卫生保健, 2021, 35(7): 60-62.
- [20] Jung, M.K., Choi, H.S., Suh, J., *et al.* (2019) The Analysis of Endocrine Disruptors in Patients with Central Precocious Puberty. *BMC Pediatrics*, **19**, Article No. 323. <https://doi.org/10.1186/s12887-019-1703-4>
- [21] Harley, K.G., Berger, K.P., Kogut, K., *et al.* (2019) Association of Phthalates, Parabens and Phenols Found in Personal Care Products with Pubertal Timing in Girls and Boys. *Human Reproduction*, **34**, 109-117. <https://doi.org/10.1093/humrep/dey337>
- [22] Binder, A.M., Corvalan, C., Pereira, A., *et al.* (2018) Prepubertal and Pubertal Endocrine-Disrupting Chemical Expo-

- sure and Breast Density among Chilean Adolescents. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, **27**, 1491-1499. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-17-0813>
- [23] Golestanzadeh, M., Riahi, R. and Kelishadi, R. (2020) Association of Phthalate Exposure with Precocious and Delayed Pubertal Timing in Girls and Boys: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Environmental Science: Processes & Impacts*, **22**, 873-894. <https://doi.org/10.1039/C9EM00512A>
- [24] 龚湘玲. 女婴幼儿单纯乳房早发育与环境内分泌干扰物临床相关性研究[D]: [硕士学位论文]. 南昌: 南昌大学, 2018.
- [25] 郑秀鑫. 尿邻苯二甲酸酯与女童乳房早发育及其进展关系的研究[D]: [硕士学位论文]. 沈阳: 中国医科大学, 2021.
- [26] 黄淑容. 青春发育提前女童骨成熟特征及与邻苯二甲酸酯的相关性研究[D]: [硕士学位论文]. 汕头: 汕头大学, 2021.
- [27] Kahn, L.G., Philippat, C., Nakayama, S.F., *et al.* (2020) Endocrine-Disrupting Chemicals: Implications for Human Health. *For*, **8**, 703-718. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30129-7](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30129-7)
- [28] Lee, D.W., Lim, H.M., Lee, J.Y., Min, K.B., Shin, C.H., Lee, Y.A. and Hong, Y.C. (2022) Prenatal Exposure to Phthalate and Decreased Body Mass Index of Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Scientific Reports*, **12**, Article No. 8961. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-13154-9>
- [29] Zettergren, A., Andersson, N., Larsson, K., *et al.* (2021) Exposure to Environmental Phthalates during Preschool Age and Obesity from Childhood to Young Adulthood. *Environmental Research*, **192**, Article ID: 110249. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2020.110249>
- [30] Dong, Y., Gao, D., Li, Y., *et al.* (2022) Effect of Childhood Phthalates Exposure on the Risk of Overweight and Obesity: A Nested Case-Control Study in China. *Environment International*, **158**, Article ID: 106886. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2021.106886>
- [31] Wang, Z.H., Gao, D. and Zou, Z.Y. (2023) The Association of Phthalate Metabolites with Childhood Waist Circumference and Abdominal Obesity. *European Journal of Pediatrics*, **182**, 803-812. <https://doi.org/10.1007/s00431-022-04751-x>
- [32] Vrijheid, M., Fossati, S., Maitre, L., *et al.* (2020) Early-Life Environmental Exposures and Childhood Obesity: An Exposome-Wide Approach. *Environmental Health Perspectives*, **128**, Article ID: 67009. <https://doi.org/10.1289/EHP5975>
- [33] Chang, W.H., *et al.* (2021) The Effects of Phthalate Ester Exposure on Human Health: A Review. *The Science of the Total Environment*, **786**, Article ID: 147371. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.147371>
- [34] 杨德红, 张晓玲, 陆晓梅, 等. 居室内灰尘甲状腺激素干扰活性及其成分分析[J]. 中华疾病控制杂志, 2017, 21(1): 84-88.
- [35] Morgenstern, R., Whyatt, R.M., Insel, B.J., *et al.* (2017) Phthalates and Thyroid Function in Preschool Age Children: Sex Specific Associations. *Environment International*, **106**, 11-18. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2017.05.007>
- [36] Sur, U., Erkekoglu, P., Bulus, A.D., *et al.* (2019) Oxidative Stress Markers, Trace Elements, and Endocrine Disrupting Chemicals in Children with Hashimoto's Thyroiditis. *Toxicology Mechanisms and Methods*, **29**, 633-643. <https://doi.org/10.1080/15376516.2019.1646367>
- [37] Kishi, R., Araki, A., Minatoya, M., *et al.* (2017) The Hokkaido Birth Cohort Study on Environment and Children's Health: Cohort Profile-Updated 2017. *Environmental Health and Preventive Medicine*, **22**, Article No. 46. <https://doi.org/10.1186/s12199-017-0654-3>
- [38] Zhang, Y., Mustieles, V., Yland, J., *et al.* (2020) Association of Parental Preconception Exposure to Phthalates and Phthalate Substitutes with Preterm Birth. *JAMA Network Open*, **3**, e202159. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.2159>
- [39] Broe, A., Pottegård, A., Hallas, J., *et al.* (2019) Phthalate Exposure from Drugs during Pregnancy and Possible Risk of Preterm Birth and Small for Gestational Age. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, **240**, 293-299. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2019.07.023>
- [40] Ferguson, K.K., Rosen, E.M., Rosario, Z., *et al.* (2019) Environmental Phthalate Exposure and Preterm Birth in the PROTECT Birth Cohort. *Environment International*, **132**, Article ID: 105099. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2019.105099>
- [41] Gao, H., Wang, Y.F., *et al.* (2019). Prenatal Phthalate Exposure in Relation to Gestational Age and Preterm Birth in a Prospective Cohort Study. *Environmental Research*, **176**, Article ID: 108530. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2019.108530>
- [42] Wu, Y., Wang, J. and Wei, Y. (2022) Maternal Exposure to Endocrine Disrupting Chemicals (EDCs) and Preterm Birth: A Systematic Review, Meta-Analysis, and Meta-Regression Analysis. *Environmental Pollution*, **292**, Article ID:



118264. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2021.118264>
- [43] Hu, J.M.Y., Arbuckle, T.E., *et al.* (2020) Associations of Prenatal Urinary Phthalate Exposure with Preterm Birth: The Maternal-Infant Research on Environmental Chemicals (MIREC) Study. *Canadian Journal of Public Health*, **111**, 333-341. <https://doi.org/10.17269/s41997-020-00322-5>
- [44] Zhong, Q., Liu, H.L., Fu, H., *et al.* (2021) Prenatal Exposure to Phthalates with Preterm Birth and Gestational Age: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Chemosphere*, **282**, Article ID: 130991. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2021.130991>
- [45] Zhang, Y.W., Gao, H., Mao, L.J., *et al.* (2018) Effects of the Phthalate Exposure during Three Gestation Periods on Birth Weight and Their Gender Differences: A Birth Cohort Study in China. *Science of the Total Environment*, **613-614**, 1573-1578. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2017.08.319>
- [46] Strømmen, K., Lyche, J.L., Blakstad, E.W., *et al.* (2016) Increased Levels of Phthalates in Very Low Birth Weight Infants with Septicemia and Bronchopulmonary Dysplasia. *Environment International*, **89-90**, 228-234. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2016.01.024>
- [47] Wu, L.J., Teng, X.M., Yao, Y.C., *et al.* (2020) Maternal Preconception Phthalate Metabolite Concentrations in Follicular Fluid and Neonatal Birth Weight Conceived by Women Undergoing *In Vitro* Fertilization. *Environmental Pollution*, **267**, Article ID: 115584. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2020.115584>
- [48] Sathyanarayana, S., Barrett, E., Nguyen, R., *et al.* (2016) First Trimester Phthalate Exposure and Infant Birth Weight in the Infant Development and Environment Study. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, **13**, Article 945. <https://doi.org/10.3390/ijerph13100945>
- [49] Stevens, D.R., Bommarito, P.A., Keil, A.P., *et al.* (2022) Urinary Phthalate Metabolite Mixtures in Pregnancy and Fetal Growth: Findings from the Infant Development and the Environment Study. *Environment International*, **163**, Article ID: 107235. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2022.107235>
- [50] Nassan, F.L., Gunn, J.A., Hill, M.M., *et al.* (2020) Association of Urinary Concentrations of Phthalate Metabolites with Quinolinic Acid among Women: A Potential Link to Neurological Disorders. *Environment International*, **138**, Article ID: 105643. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2020.105643>
- [51] Choi, G., Villanger, G.D., Drover, S.S.M., *et al.* (2021) Prenatal Phthalate Exposures and Executive Function in Preschool Children. *Environment International*, **149**, Article ID: 106403. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2021.106403>
- [52] Thistle, J.E., Ramos, A., Roell, K.R., *et al.* (2022) Prenatal Organophosphorus Pesticide Exposure and Executive Function in Preschool-Aged Children in the Norwegian Mother, Father and Child Cohort Study (MoBa). *Environmental Research*, **212**, Article ID: 113555. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2022.113555>
- [53] 许思楠, 郭剑秋, 张济明, 朱效宁, 刘萍, 王彦娜, 常秀丽, 邬春华, 周志俊. 邻苯二甲酸酯暴露与 2 岁幼儿神经发育的关联[J]. 环境与职业医学, 2021, 38(9): 972-978.
- [54] Haggerty, D.K., Strakovsky, R.S., Talge, N.M., *et al.* (2021) Prenatal Phthalate Exposures and Autism Spectrum Disorder Symptoms in Low-Risk Children. *Neurotoxicology and Teratology*, **83**, Article ID: 106947. <https://doi.org/10.1016/j.ntt.2021.106947>
- [55] Day, D.B., Collett, B.R., Barrett, E.S., *et al.* (2021) Phthalate Mixtures in Pregnancy, Autistic Traits, and Adverse Childhood Behavioral Outcomes. *Environment International*, **147**, Article ID: 106330. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2020.106330>
- [56] Salthammer, T. (2020) Emerging Indoor Pollutants. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, **224**, Article ID: 113423. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2019.113423>