

DOI:10.7524/j.issn.0254-6108.2022032303

韩林学, 张续, 邱天, 等. 对羟基苯甲酸酯类防腐剂的环境和人体暴露研究进展[J]. 环境化学, 2023, 42(8): 2563-2575.

HAN Linxue, ZHANG Xu, QIU Tian, et al. Research progress in the study of environmental and human exposure to paraben preservatives[J]. Environmental Chemistry, 2023, 42 (8): 2563-2575.

对羟基苯甲酸酯类防腐剂的环境和人体暴露研究进展*

韩林学 张续 邱天 胡小键 朱英 林潇**

(中国疾病预防控制中心环境与人群健康重点实验室, 中国疾病预防控制中心环境与健康相关产品安全所, 北京, 100021)

摘要 对羟基苯甲酸酯(parabens, PBs)作为一类防腐剂,因其具有独特的理化性质而被广泛应用于食品、药品和个人护理品中.但随着科学技术的发展和研究的不断深入, PBs被证明在一定程度上具有与持久性有机污染物相类似的“持久性、生物富集性和生物毒性”,是潜在的内分泌干扰物.近年来此类防腐剂已经在世界范围内的环境介质和人体样本中被广泛检出,且检出浓度呈逐年上升趋势,引发国内外高度关注.本文分别从环境外暴露和人体内暴露两个方面,对国内外最新的PBs暴露相关研究成果进行归纳和总结,为开展PBs人体暴露和健康风险评估研究提供参考及思路.

关键词 对羟基苯甲酸酯, 防腐剂, 环境外暴露, 人体内暴露.

Research progress in the study of environmental and human exposure to paraben preservatives

HAN Linxue ZHANG Xu QIU Tian HU Xiaojian ZHU Ying LIN Xiao**

(China CDC Key Laboratory of Environment and Population Health, National Institute of Environmental Health, Chinese Center for Disease Control and Prevention, Beijing, 100021, China)

Abstract Parabens (PBs) are widely used as preservatives in food, pharmaceuticals and personal care products because of their unique physicochemical properties. However, with the advancement of research and technology, PBs have been proved to be “persist, bioaccumulative and biotoxic”, which is similar to persistent organic pollutants (POPs), as well as been identified as potential endocrine disrupting chemicals. In recent years, PBs have been widely detected in environmental matrices and human samples worldwide. The detection of PBs has been increasing over the years, which has aroused great concern both domestically and internationally. This review therefore focuses on the latest global research findings in the assessment of human exposure to PBs, both externally and internally to provide ideas for further research on human exposure and health risk assessment of PBs.

Keywords parabens, preservatives, environmental exposure, human exposure.

对羟基苯甲酸酯(parabens, PBs)是由对羟基苯甲酸和醇类发生酯化反应产生的一类物质,微溶于水,易溶于有机溶剂,为提高水溶性,可进一步与氢氧化物反应制成对羟基苯甲酸酯的盐类. PBs对抑制各种霉菌、酵母菌和细菌十分有效,具有无色、无味、用量小、成本低廉和安全性较好等特点,作为

2022年3月23日收稿(Received: March 23, 2022).

* 环境化学与生态毒理学国家重点实验室开放基金(KF2020-17)资助.

Supported by State Key Laboratory of Environmental Chemistry and Ecotoxicology, Research Center for Eco-Environmental Sciences, Chinese Academy of Sciences (KF2020-17).

** 通信联系人 **Corresponding author**, Tel: 010-50930164, E-mail: linxiao@nieh.chinacdc.cn

防腐剂使用已有超过 50 年的历史,被美国食品和药品管理局(Food and Drug Administration, FDA)列为“公认为安全的”(generally recognized as safe, GRAS)化合物^[1]。

目前,包括我国在内的多个国家或地区均允许在食品、药品和个人护理品的生产中添加 PBs,各领域使用较多的 PBs 主要包括对羟基苯甲酸甲酯(methyl paraben, MeP)、对羟基苯甲酸乙酯(ethyl paraben, EtP)、对羟基苯甲酸丙酯(propyl paraben, PrP)、对羟基苯甲酸丁酯(butyl paraben, BuP),以及它们的盐类。PBs 作为防腐剂的安全性很高,毒理试验表明其半数致死量(median lethal dose, LD50)为 5000—8000 mg·kg⁻¹,其它常用防腐剂,如苯甲酸及其盐类的 LD50 为 500—2000 mg·kg⁻¹,山梨酸及其盐类的 LD50 为 6—10 g·kg⁻¹,苯氧乙醇的 LD50 为 5000 mg·kg⁻¹^[2]。同时,由于 PBs 具有酚羟基结构使其抗菌性能较强,相同条件下其添加量更低,因而其使用相对更安全,风险更低^[3]。遗憾的是,虽然毒性试验显示 PBs 相对无刺激性且毒性较低,但随着人们对 PBs 认识的不断深入,该类物质被证明具有潜在的内分泌干扰作用^[4],而 PBs 在多个领域的广泛应用,已使人们处于较为复杂的 PBs 暴露态势中。识别 PBs 的暴露来源和途径,确定人体浓度分布特征及水平,对于阐明 PBs 的环境及健康风险至关重要。本文重点梳理近十年发表的 PBs 环境污染及人体暴露类研究论文,为后续开展 PBs 人体暴露和健康风险评估研究提供基础数据和思路。

1 环境外暴露(Environmental exposure)

1.1 饮食暴露

PBs 在食品行业的应用已有数十年的历史,主要用于酒精饮料、谷物制品和调味料等食品的防腐。2006 年,美国 FDA 允许将 MeP 和 PrP 作为直接食品添加剂;加拿大卫生部颁布的食品药品条例(2016)批准了 MeP 和 PrP 的使用。我国在《食品安全国家标准食品添加剂使用标准》(GB2760-2014)中规定,不同类型食品中对羟基苯甲酸甲酯钠和 EtP 及其钠盐的最大使用量(以对羟基苯甲酸计)为 0.012—0.5 g·kg⁻¹。

基于此,多数研究表明食品中可检出 PBs,如 Liao 等^[5]调查我国 9 个城市 13 种品类的 282 份食品样本中 PBs 的水平,结果显示所有类别的食品样本中均可检出至少 1 种 PBs,其中 MeP、EtP 和 PrP 的检出率分别为 99%、84% 和 79%,美国^[6]、西班牙^[7]和沙特阿拉伯^[8]等不同国家的同类研究中 PBs 也呈现出相同的分布特征。对比检出浓度发现,我国食品中总 PBs 浓度范围(<LOQ—2.53 μg·g⁻¹)略高于美国(<LOQ—0.409 μg·g⁻¹)和西班牙(<LOQ—0.28 μg·g⁻¹),而沙特阿拉伯(<LOQ—1113 μg·g⁻¹)比其他国家高约 3 个数量级,其中检出浓度最高的是谷物和调味品中的 MeP(<LOQ—495.7 μg·g⁻¹)。此外,研究显示^[6]不同类型食品,如鱼类、海产品等未加工食品和饼干、调味品等加工食品中均可不同程度检出 PBs,虽然检出浓度有很大的差异,但统计学分析显示各食物类别间没有显著差异。结果提示环境中残留的 PBs 不仅可以通过环境介质进入人体,还可进一步通过生物累积效应对人体产生间接危害。

1.2 个人护理品暴露

个人护理品中添加了大量营养物质,极易为微生物的繁殖创造条件,加入一定剂量的防腐剂,可有效防止微生物繁殖造成的产品腐败和变质。我国《化妆品安全技术规范》(2015 年版)对个人护理品中 PBs 的使用进行了严格限定,如对羟基苯甲酸异丙酯(iPrP)、对羟基苯甲酸异丁酯(iBuP)、对羟基苯甲酸苄酯(BzP)等禁用于化妆品,MeP、EtP、PrP、BuP 等的使用限值(以对羟基苯甲酸计)为单一酯 0.4% 和混合酯 0.8%,且 PrP、BuP 及其盐类之和不得超过 0.14%。通过调研个人护理品中 PBs 使用情况的文献,如杨艳伟等^[9]对 702 件各类化妆品中防腐剂的使用情况、种类和频率等进行调查,结果显示 73.7% 的化妆品加入两种或两种以上防腐剂,其中 PBs 的使用率最高,可达 65.33%。程文静等^[10]通过调查 1205 份护肤品,结果显示不同国家(中国、韩国、日本、美国和欧盟)护肤品中防腐剂的使用情况和种类分布基本一致,PBs 是除苯氧乙醇外个人护理品中使用最多的防腐剂。

生产过程中大量添加的 PBs 可经过皮肤吸收进入人体,动物实验^[11]证实高达 60% 的 MeP 和 40% 的 EtP 能够完全通过兔子的皮肤进入其体内,因此我们可以得到个人护理品是 PBs 最为重要的外暴露来源之一,尤其对于使用个人护理品频率较高的青年女性。添加 PBs 的个人护理品主要包括美容用品、身体护理、口腔用品和日化用品等,可大致分为清洗型和涂抹型产品。对于沐浴露等清洗型产品,

中国 Cheng 等^[12] 研究结果显示, 该类产品中仍是 MeP、PrP 和 EtP 的检出率较高, 其中位浓度分别为 7.23、1.48、9.99 $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ 。分析西班牙^[13] 和美国^[14] 市售的清洗型个人护理品中 PBs 的浓度, 西班牙检出水平与我国接近, 其中 MeP、EtP 和 PrP 的中位浓度分别为 13.28、9.29、7.04 $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$, 而美国研究显示, MeP(757 $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$)、EtP(95.5 $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$) 和 PrP(47.2 $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$) 的检出浓度显著高于其他国家。对于面霜等涂抹式个人护理品, 研究表明由于其脂质含量更高, 因此需要添加更多的防腐剂以保证产品的质量。Guo 等^[15] 分别对美国和中国市售身体乳和面霜中 PBs 进行检测, 结果显示中国 MeP、EtP 和 PrP 检出浓度分别为 1200、39.1、746 $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$, 美国分别为 885、246、221 $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$, 可见两国该类产品中 MeP 和 PrP 浓度处于相同数量级, 美国 EtP 的浓度含量高于中国。此外近年来已有研究表明 BuP 在某些个人护理品中被广泛使用, 在口红、面霜和洗面奶等中 BuP 的检出浓度水平在每克数十微克, 与 EtP 和 PrP 水平相当^[12], 这一结果需引起我们重点关注。

1.3 药品暴露

药品因其使用淀粉等有机物作为辅助用料, 存在变质的风险, 生产过程中需要添加一定量的防腐剂以延长保质期。上世纪 90 年代, 美国 FDA 批准 MeP 和 PrP 应用于注射用剂(包括皮下、肌肉和静脉等注射), 鼻内制剂和眼内制剂(如药膏、溶液和悬浮液)等药品。《中华人民共和国药典》(2020 年版)规定, 中药糖浆剂、合剂中对羟基苯甲酸酯的含量不得超过 0.05%。研究显示药品中检出率最高的物质仍是 MeP 和 PrP, 这与食品和个人护理品中的检测结果基本一致, 如 Ma 等^[16] 对常用的药物中 6 种 PBs 进行测定, 结果显示几乎所有的药物样本中都含有至少 1 种 PBs, 且总 PBs 中位浓度为 119 $\text{ng}\cdot\text{g}^{-1}$ 。

1.4 其他环境介质暴露

随着经济的快速发展和人们生活水平的显著提高, 我国 PBs 的生产量也在逐年上升。PBs 的大量生产和广泛使用无疑加剧了 PBs 的环境暴露风险。目前在与人们生活息息相关的多种环境介质(如水、空气、土壤、灰尘等)中均可检出 PBs。

1.4.1 水环境

工业生产和日常生活中使用的 PBs 不断地通过工业废水和生活污水排放到环境中。虽然 PBs 容易被生物降解, 但由于人类大量频繁地使用, 导致目前世界范围内的污水、地表水、地下水、饮用水中均可检测到 PBs 的残留。

城市污水处理厂(WWTPs)是向环境释放 PBs 的主要途径之一, 通过监测 WWTPs 进出水和污水污泥中 PBs 的浓度能够了解 PBs 的排放情况。通过分析近年来关于 WWTPs 中 PBs 浓度的文献数据, 发现 MeP 和 PrP 是 WWTPs 进水中最主要的 PBs, 其次是 EtP 和 BuP。如 Molins 等^[17] 和 Kapelewska 等^[18] 分别测定了 WWTPs 中的 PBs 浓度水平, 结果显示西班牙进水中 MeP 和 PrP 的最高浓度分别为 2466 $\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$ 和 5700 $\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$, 而波兰进水中 MeP、EtP 和 PrP 的最高浓度分别为 5030、4150、2730 $\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$ 。对比数据发现早期欧美国家 WWTPs 进水中 PBs 浓度水平显著高于亚洲国家, 但近些年来亚洲地区国家的浓度水平呈现快速上升特点。现阶段, 世界各国 WWTPs 进水中的 PBs 浓度水平, 特别是 MeP 和 PrP 的水平仍呈上升趋势。分析我国的同类研究发现, 不同地区 WWTPs 进水中 PBs 的水平差异也较大, 如哈尔滨的 MeP 浓度大于 1000 $\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$ ^[19], 但长沙和厦门的 PBs 浓度^[20] 明显较低。WWTPs 出水中 PBs 的浓度结果显示, WWTPs 对 PBs 的去除率虽然能够达到 96.1%—99.9%^[21], 但未被完全去除的 PBs 从污水处理厂排出后仍会进一步进入其他水环境, 如地表水、地下水, 甚至是饮用水水源。

PBs 的持续使用以及污水处理过程的不完全去除, 导致其广泛存在于地表水中。本文总结了近年来国内的研究结果, 分析我国北京城市河流^[22]、湘江^[23]、长江^[24]、九龙江^[25]、黄河和淮河^[26] 以及台湾垦丁等^[27] 几大地表水体系中 PBs 的浓度水平, 主要 PBs 的检测结果如表 1 所示。结果显示, 地表水中的主要污染物是 MeP 和 PrP, 且两类物质在大部分水系中的检出率均为 100%。湘江中检出的 PBs 最高浓度水平(MeP 为 1.4—3173.9 $\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$ 、PrP 为 <LOD—1040.4 $\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$) 远高于其他河流, 其次是北京城市河流。值得注意的是, 除了 MeP、EtP、PrP 等主要 PBs, 长江中 BzP 的检出率高达 85.3%, 湘江中 iPrP 的检出率高达 93%, 黄河则检出对羟基苯甲酸庚酯(HepP)(检出率 32%), 提示我们应对地表水中的 PBs 引起足够重视且有必要研究其来源。世界范围内波兰^[28]、斯洛文尼亚^[29]、巴基斯坦^[30] 等国家发表

过同类研究结果,显示 MeP 和 PrP 为检出率最高的两类 PBs. 结果提示目前 PBs 特别是 MeP 和 PrP 已成为全世界水生系统中无处不在的污染物,其暴露水平呈现逐步上升趋势.

表 1 国内外地表水体系中 PBs 的浓度水平分布

Table 1 Exposure levels of PBs in surface water in various regions

	MeP	EtP	PrP	BuP	Σ PBs	年份 Year	参考文献 Reference
中国北京城市河流($n=350$)							
浓度范围/($\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$)	0.81—920	<LOD—294	<LOD—565	<LOD—41.5	0.82—1654		
中位浓度/($\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$)	6.45	0.54	0.77	<LOD	9.44	2016	[22]
检出率/%	100	74.4	70.8	35	100		
中国湘江($n=86$)							
浓度范围/($\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$)	1.4—3173.9	<LOD—87.0	<LOD—1040.4	<LOD—9.5			
中位浓度/($\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$)	6.4	1.3	1.8	<LOD	—	2018	[23]
检出率/%	100	83.7	97.7	4.7			
中国长江($n=120$)							
浓度范围/($\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$)	0.23—42.1	<LOD—5.66	<LOD—18.8				
中位浓度/($\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$)	2.86	0.22	0.99	—	—	2018	[24]
检出率/%	100	95	97.5				
中国九龙江							
浓度范围/($\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$)	1.41—68.8		0.44—69.9				
检出率/%	100	—	100	—	—	2015	[25]
中国黄河($n=74$)							
浓度范围/($\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$)	1.92—32.6	0.15—1.11	1.00—21.8	0.04—0.99	3.31—55.2		
中位浓度/($\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$)	5.7	0.322	4.31	0.143	11.8	2019	[27]
检出率/%	100	88	100	100	100		
中国淮河($n=48$)							
浓度范围/($\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$)	11.0—154	0.23—0.69	2.66—12.7	<LOD—0.64	15.0—164		
中位浓度/($\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$)	39.5	0.333	6.69	0.04	47.5	2019	[26]
检出率/%	100	90	100	64	100		
中国台湾垦丁($n=24$)							
浓度范围/($\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$)	4.9—64.9	<LOD—1.56	<LOD—36.4	<LOD—0.8			
中位浓度/($\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$)	34.9	0.54	17.8	0.2	—	2018	[27]
检出率/%	100	40	100	60			

— 文献中并未开展该目标物的研究. LOD, limit of detection 检出限.

污水处理过程中未完全去除的 PBs 有可能通过污水灌溉等途径进一步污染地下水甚至是饮用水水源. Serra-Roig 等^[31]研究发现,西班牙巴塞罗那地下水中 MeP 和 PrP 的最大浓度分别为 $194 \text{ ng}\cdot\text{L}^{-1}$ 和 $61.9 \text{ ng}\cdot\text{L}^{-1}$. 赵雪等^[32]在 2021 年对我国雄安地区地下水开展调查,结果表明 MeP($3.02 \text{ ng}\cdot\text{L}^{-1}$)、EtP($2.66 \text{ ng}\cdot\text{L}^{-1}$)和 PrP($1.00 \text{ ng}\cdot\text{L}^{-1}$)是检出的主要 PBs,但含量水平较低. Caldas^[33]对巴西 48 个自来水样本进行分析,结果显示 MeP 浓度为 $234 \text{ ng}\cdot\text{L}^{-1}$,西班牙 Valcarcel 等^[34]也开展同类研究,检出 MeP 和 EtP,浓度范围分别为 $120.82—182.71 \text{ ng}\cdot\text{L}^{-1}$ 和 $4.23—11.97 \text{ ng}\cdot\text{L}^{-1}$. 上述结果表明,虽然地下水、自来水中 PBs 的检出浓度整体较低,但饮用水中的低浓度赋存水平提示饮水是 PBs 的潜在暴露途径,需要予以关注.

1.4.2 空气环境

PBs 的空气污染尚未引起足够重视,仅有个别学者关注 PBs 在空气环境中的赋存水平. 与水环境相比,空气中 PBs 的残留相对较低. Chen 等^[35]开展的室外空气中 8 种主要 PBs 的环境评估研究结果表明,哈尔滨市的室外空气样本中除 HepP 外均有检出,其中 MeP 和 EtP 在气相和颗粒相空气样品中的检出率均为 100%. 8 种 PBs 的总浓度为 $0.253—1.540 \text{ ng}\cdot\text{m}^{-3}$,平均浓度 $0.701 \text{ ng}\cdot\text{m}^{-3}$;气相和颗粒相中 PBs 的浓度范围分别为 $0.149—1.150 \text{ ng}\cdot\text{m}^{-3}$ 和 $0.083—0.391 \text{ ng}\cdot\text{m}^{-3}$,即 PBs 主要存在于气相中. 此外,伊朗^[36]和美国^[37]均开展过室内外空气中 PBs 的浓度及其相关性研究,结果表明室内空气中 PBs 的浓度明显高于室外空气,提示空气中 PBs 的污染主要来源于生活环境中 PBs 的使用,目前我国暂未开展有关室内空气中 PBs 的暴露评估研究.

此外,研究证明室内环境灰尘中也能够检测到 PBs 的残留,其主要来源可能是人们接触个人护理品的过程中释放并附着在室内灰尘上的。研究发现,不同国家和地区室内灰尘中 PBs 呈现不同特征。Zhu^[38]等在 2020 年比较了中国 6 个不同地区(北部、西部、东北、西北、中南和西南地区)的 289 份室内灰尘样本中 PBs 的浓度水平。结果显示 6 种 PBs 均有不同程度的检出,总 PBs 检出浓度范围为 8.66—21500 ng·g⁻¹,不同类型 PBs 浓度中位数水平由高到低分别是:MeP(184 ng·g⁻¹)>PrP(53.4 ng·g⁻¹)>EtP(11.0 ng·g⁻¹)>BuP(1.36 ng·g⁻¹)>BzP(0.289 ng·g⁻¹)>HepP(<LOD)。Wang^[39]等 2021 年测定 129 份北京和湖北随州室内灰尘中 PBs 浓度,结果显示北京地区 PBs 的浓度中位数(1050 ng·g⁻¹)明显高于随州地区(314 ng·g⁻¹)。根据所查阅的文献,不同国家 PBs 的检出率基本一致(MeP>PrP>EtP>BzP>HepP),但浓度水平存在一定差异,如美国^[40](140—39090 ng·g⁻¹)、韩国^[41](427—11900 ng·g⁻¹)、日本^[41](273—19900 ng·g⁻¹)和加拿大^[42](99—14450 ng·g⁻¹)室内灰尘中 PBs 的检出浓度比较接近,且普遍高于越南^[43](<LOD—1650 ng·g⁻¹)。室内灰尘中 PBs 的检出率和检出水平与个人护理品的使用习惯及消费量是否具有相关性有待进一步研究。

1.4.3 土壤环境

室外大气环境中普遍存在的 PBs 通过沉降的方式进入土壤环境,土壤是其主要的储存介质,不过对于以使用为主要暴露来源的 PBs,土壤并非直接的暴露途径,因此国内外均未大量开展相关研究。印度^[44]的一项研究结果显示,在农业土壤中可检出 MeP(0.233 ng·g⁻¹)、PrP(0.916 ng·g⁻¹)和 BuP(0.192 ng·g⁻¹),而西班牙^[45]农业土壤中 MeP(6.35 ng·g⁻¹)和 PrP(4.03 ng·g⁻¹)检出浓度与印度相比处于较高水平。于淳等^[46]于 2019 年采集 48 份哈尔滨市表层土壤进行检测,结果显示 MeP 和 PrP 的检出率最高,均为 96%,其次是 EtP、iPrP 和 BuP,分别为 67%、60% 和 56%,BzP、iBuP 和 HepP 的检出率相对较低,分别为 23%、23% 和 2%,8 种 PBs 的总平均浓度为 2.879 ng·g⁻¹。

2 人体内暴露(Human exposure)

PBs 的主要暴露途径包括呼吸道暴露(空气和灰尘)、皮肤暴露(个人护理品和灰尘等)和消化道暴露(食品、药品和饮水等)。PBs 进入人体后可通过体液循环到达肝脏和肾脏,在非专一性酯酶的作用下水解,并与体内的硫酸盐和葡萄糖醛酸等物质结合,大部分以结合态的形式随尿液排出体外,其余以胆汁和粪便形式代谢或进入血液和脂肪等组织中^[47]。虽然, PBs 代谢迅速,很少在体内蓄积,但由于个人、工农业和畜牧业大量而频繁的使用,导致 PBs 对人体暴露呈现“假性持续性现象”^[48]。目前已有研究表明包括人体尿液、血液、脂肪组织、母乳、头发、指甲、唾液、羊水和胎盘组织等多种介质中均存在 PBs 残留。

2.1 尿液

研究证实,在人体暴露 PBs 后的 24 h 内大约有 86% 的 PBs 以 4-HB 及葡萄糖醛酸结合物形式经尿液排出体外^[47],其中 4-HB 并非 PBs 专一的代谢产物,仅通过检测尿中 4-HB 来评价人体 PBs 的暴露并不全面,因此目前多数研究通常将尿中游离态和结合态的 PBs 浓度作为评估其人体内暴露的依据。此外,也有部分研究关注 OH-MeP、OH-EtP 等特异性代谢物,但相对较少。

目前,美国、德国、韩国和加拿大等国家^[49-52]均对本国居民开展了该类物质的生物监测工作。一般人群尿液中 PBs 的检测结果显示呈现一定的地区和人群差异,其中美国人群尿液中 PBs 的检出浓度显著高于其他国家。此外,比较不同性别人群浓度水平发现,女性尿液 PBs 浓度显著高于男性。分析我国一般人群内暴露调查数据也得到类似结果,如 Wang 等^[39]测定来自湖北随州和北京的 203 份一般人群尿样中 PBs 的水平,结果显示北京 PBs 浓度水平显著高于随州,且两地区目标人群中女性显著高于男性和儿童。

儿童和青少年相比成年人对 PBs 更敏感,但目前关于该类人群的研究十分有限,仅有部分已开展生物监测工作的国家数据可供参考(如图 1)。结果显示,不同国家该人群尿液中 PBs 的浓度也存在较大差异,如韩国 MeP、EtP 和 PrP 的检出率(94.6%—100%)和检出浓度(1.7—55.1 μg·g⁻¹)最高,其中 MeP(24.5 μg·g⁻¹)和 PrP(2.2 μg·g⁻¹)的检出浓度与美国水平相当,但高暴露组(95 百分位)显示出更高的

浓度水平;与加拿大、德国和法国儿童相比,韩国 MeP 平均浓度水平高出 3—10 倍,PrP 平均浓度水平高出 2 倍,值得注意的是,其他国家均检出较低浓度的 EtP,韩国亦表现出较高的检出水平.此外,3—5 岁儿童的检出率和检出浓度均高于其他年龄段,提示儿童和青少年对 PBs 可能存在特定的暴露来源,后续研究中需要引起重视.我国针对 PBs 的生物监测工作仍处于起步阶段,但 Lu 等^[53]开展小样本儿童暴露调查研究发现,MeP、EtP 和 PrP 的检出率均在 90% 以上,但中位浓度远低于韩国、美国和德国,有待通过大样本调查予以证实.

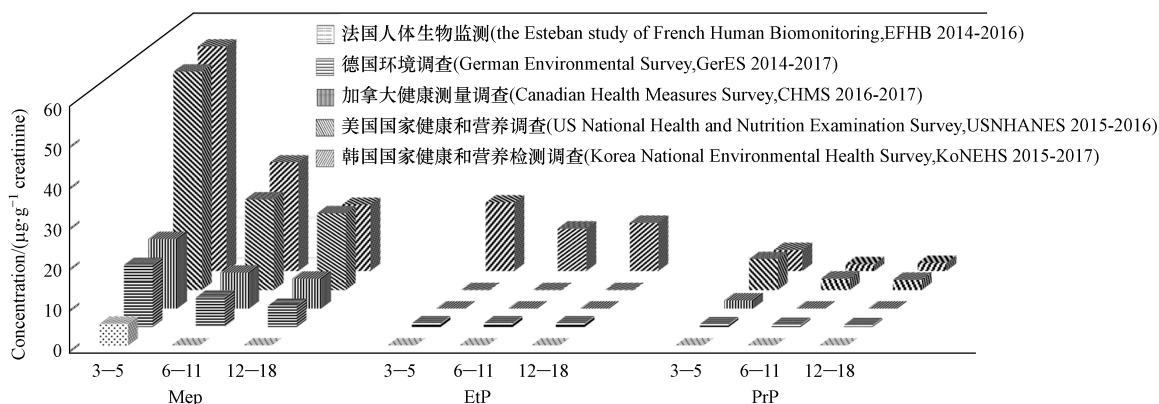


图 1 不同国家人体生物监测中儿童和青少年尿液 PBs 的浓度水平

Fig.1 Levels of urinary PBs in children and adolescents in different countries

妊娠期妇女作为一类特殊人群极易受到内分泌紊乱的影响,因此不同国家相继开展该类人群的研究.通过总结近年新发表的孕妇尿中 PBs 暴露研究发现(如图 2),包括美国在内的十多个国家孕妇尿液中测得的 PBs 中,MeP 和 PrP 的检出率均接近 100%,其中位浓度超过 $100 \text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ 和 $20 \text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ ^[54-58].对比不同国家后发现,美国人群中 PBs 的浓度水平最高,MeP 和 PrP 的最高浓度分别为 $12598 \text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ 和 $2028 \text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ ^[57],而我国孕妇尿液中该类物质的浓度远低于美国,如 Jiang 等^[58]2019 年测得 MeP 和 PrP 的最高浓度分别为 $50.58 \text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ 和 $3.08 \text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$.大多数孕妇的尿液样本中普遍检测到 EtP 和 BuP,但其含量低于 MeP 和 PrP.总体而言,MeP 和 PrP 是孕妇尿液中的主要 PBs,占 PBs 总浓度的 90%,且 PrP 与 MeP 暴露水平相关,提示上述两类 PBs 对孕妇具有相似的暴露来源.

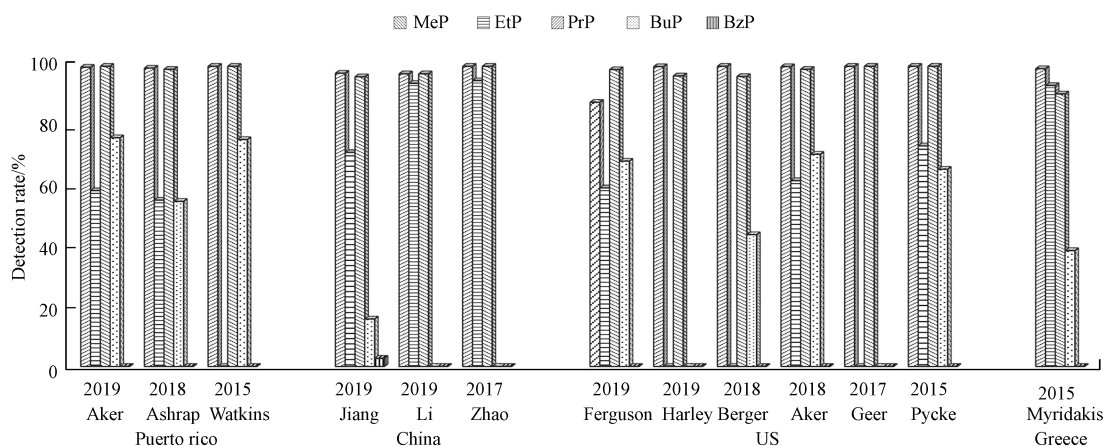


图 2 不同国家妊娠期妇女尿液中 PBs 的检出情况

Fig.2 Detection of PBs in the urine of pregnant women in different countries

2.2 血液

血液是机体转运和分布化学物质的主要载体, PBs 经过不同途径进入人体后,部分可进入血液而输送到机体的各个部分.与尿液不同,血液很少受组成变化的影响,具有足够的稳定性和准确性,因此有越来越多的研究关注血液样本(全血、血清和血浆等)尤其是特定人群血液样本中 PBs 的浓度水平(如表 2 所示).

表 2 国内外血液中 PBs 的浓度水平分布
Table 2 Exposure levels of PBs in blood samples in various countries

	MeP	EtP	PrP	BuP	年份 Year	参考文献 Reference
中国大学生(<i>n</i> =196)						
浓度范围/(ng·mL ⁻¹)	<LOD—31.8	<LOD—73.7	<LOD—12.1	<LOD—19.4		
中位浓度/(ng·mL ⁻¹)	0.84	0.17	0.70	<LOD	2020	[59]
检出率/%	82	57	77	41		
中国孕妇(<i>n</i> =162)						
浓度范围/(ng·mL ⁻¹)	0.13—14.8	0.02—9.23		0.01—0.05		
中位浓度/(ng·mL ⁻¹)	3.08	0.33	—	0.01	2019	[60]
检出率/%	88.3	68.5		0.6		
西班牙女性月经血(<i>n</i> =57)						
浓度范围/(ng·mL ⁻¹)	0.2—45.54	0.2—16.0	0.2—16.0	0.2—16.0		
中位浓度/(ng·mL ⁻¹)	1.41	0.40	0.63	0.40	2020	[61]
检出率/%	98.2	59.6	59.6	59.6		
捷克男性(<i>n</i> =57)						
浓度范围/(ng·mL ⁻¹)	<LOD—16.0	<LOD—0.36	<LOD—0.75	<LOD		
中位浓度/(ng·mL ⁻¹)	0.52	0.36	0.56	<LOD	2017	[62]
检出率/%	40	5	28	0		
丹麦孕妇(<i>n</i> =502)						
浓度范围/(ng·mL ⁻¹)	<LOD—420.5	<LOD—15.1	<LOD—19.51	<LOD—7.67		
中位浓度/(ng·mL ⁻¹)	0.85	<LOD	0.10	<LOD	2019	[63]
检出率/%	69.9	35.5	59.2	20.5		
印度孕妇(<i>n</i> =53)						
浓度范围/(ng·mL ⁻¹)	0.89—55.24	<LOD—11.24	1.08—63.58	0.47—10.22		
中位浓度/(ng·mL ⁻¹)	20.92	1.97	19.22	1.11	2016	[64]
检出率/%	100	20	88	23		
丹麦孕妇(<i>n</i> =75)						
浓度范围/(ng·mL ⁻¹)	<LOD—1.08	<LOD—0.24		<LOD		
中位浓度/(ng·mL ⁻¹)	0.38	0.10	100%	<LOD	2021	[65]
检出率/%	47.7	46.6		1.4		
中国孕妇(<i>n</i> =95)						
血浆						
浓度范围/(ng·mL ⁻¹)	<LOD—10	<LOD—6.5	<LOD—1.8	<LOD—0.47		
中位浓度/(ng·mL ⁻¹)	0.21	<LOD	<LOD	<LOD	2020	[66]
检出率/%	59	7	46	16		
脐带血清						
浓度范围/(ng·mL ⁻¹)	<LOD—9.5	<LOD—6.4	<LOD—2.6	<LOD—0.52		
中位浓度/(ng·mL ⁻¹)	0.18	<LOD	<LOD	<LOD	2020	[66]
检出率/%	58	12	40	12		
西班牙女性月经血(<i>n</i> =25)						
浓度范围/(ng·mL ⁻¹)	0.9—45.5	0.8—16.0	0.4—9.0	0.4—1.0		
检出率/%	96	60	92	56	2016	[53]

— 文献中并未开展该目标物的研究. LOD 方法检出限.

Assens 等^[63]在 2019 年对丹麦 502 名孕妇血清中的 PBs 进行分析,结果显示与尿液中一致, MeP 和 PrP 检出率最高,分别为 69.9% 和 59.2%,其中 MeP 检出浓度中位数为 0.85 ng·mL⁻¹,此外 iPrP 和 iBuP 也有个别检出,检出率为 1.6% 和 0.9%。越来越多的研究开始关注孕妇血液、尿液和羊水等配对样本,以探寻母体 PBs 暴露对胎儿生长发育的影响.如 Shekhar 等^[64]和 Brauner 等^[65]分别于 2016 和 2020 年开展此类研究,结果显示母体对 PBs 的暴露与胎儿在发育过程中的宫内暴露呈正相关且血清和羊水配对样本间的 PBs 浓度存在统计学上的明显正相关. Song 等^[66]在 2020 年对 95 份孕妇血清和脐带血清中 PBs 的浓度水平进行分析,结果表明两种基质中各类 PBs 呈现高度相关. Jiménez-Díaz 等^[67]于 2016 年首次探究女性月经血中的 PBs 暴露与月经紊乱间的关系,研究表明月经血中 PBs 的浓度为 ng·mL⁻¹ 水平,与其他生物样本中的水平一致, MeP 和 PrP 检出率最高.另有研究证实^[68], PBs 暴露可能

与子宫内膜异位症有关,月经血作为一种与子宫内膜密切接触的非损伤性生物样本,积极开展此类研究有助于进一步揭示 PBs 对女性生殖健康的影响。

2.3 人体组织

早在 2004 年 Darbre 等^[69]就在对 20 份人乳房肿瘤组织的分析中首次发现 PBs 的存在,并提示其可能与乳房肿瘤的形成有关。随后 Sajid^[70]和 Alampanos^[71]等开展过卵巢和乳腺癌组织中 PBs 的暴露分析,结果显示 MeP 和 PrP 检出浓度最高,且肿瘤组织中 PBs 的浓度至少是良性组织中的两倍。值得注意的是,我国 Shen 等^[72]研究的乳腺组织中 HepP 的检出浓度($1.5\text{—}5931.1\text{ ng}\cdot\text{g}^{-1}$,中位数为 $727.2\text{ ng}\cdot\text{g}^{-1}$)远远高于其他类型的 PBs,需要引起我们的进一步关注。

胎盘组织是一种能够直接反映 PBs 对生命早期发育影响的重要人体生物样本。Overmeire 等^[73]分析了 71 份比利时胎盘样本中 PBs 的浓度水平,研究证实 MeP、EtP 和 PrP 的中位数分别为 $4.4\text{ ng}\cdot\text{g}^{-1}$ 、 $0.7\text{ ng}\cdot\text{g}^{-1}$ 和 $1.0\text{ ng}\cdot\text{g}^{-1}$,未检出 BuP。Vela-Soria 等^[74]研究显示,在 15 份样本中 MeP(87%)和 EtP(67%)的检出浓度范围分别为 $0.5\text{—}1.5\text{ ng}\cdot\text{g}^{-1}$ 和 $0.5\text{—}2.2\text{ ng}\cdot\text{g}^{-1}$ 。Jennifer Valle-Sistac 等^[75]则在 2016 年首次在西班牙胎盘样本中检出 BzP。

鉴于人体组织的特殊性,目前仅有少数针对脂肪等人体组织的 PBs 暴露研究。Wang 等^[76]收集 20 份来自美国医疗中心的脂肪,分析其中 MeP、EtP、PrP、BuP、BzP、HepP 和 4-HB 的浓度水平,结果显示 4-HB 检出率和检出浓度(95%, $<\text{LOD}\text{—}17400\text{ ng}\cdot\text{g}^{-1}$)最高,其次为 EtP(60%, $<\text{LOD}\text{—}306\text{ ng}\cdot\text{g}^{-1}$)。Artacho-Cordón^[77]在 2018 年对 144 份来自西班牙非癌症病人的脂肪组织进行分析,结果显示 MeP、EtP、PrP、BuP 和 iBuP 的检出率分别为 100%、20%、54.2%、5.6% 和 2.1%,检出浓度均低于美国。

2.4 其他生物样本

尽管针对母乳、头发、指甲、唾液、羊水等生物样本中 PBs 的暴露研究十分有限,但仍有部分国内外研究已证实 PBs 可以在该类生物样本中检出。值得注意的是,不同生物样本具有其特定的暴露特征和研究优势,如母乳中的 PBs 水平可以间接反映哺乳期婴幼儿摄入 PBs 的浓度水平,头发采集容易、适用人群广泛且能反映过去某一段时间的暴露水平,羊水可以通过分析女性孕期 PBs 的水平而进一步研究人类生命早期的暴露等。

Dualde 等^[78]对西班牙 120 份母乳样本中 PBs 进行分析,结果显示 MeP 的检出率(89%)和检出浓度(中位数为 $0.19\text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$)最高。Park 等^[79]和 Kim 等^[80]分别在 2019 年和 2020 年对 200 份以上的母乳样本进行检测分析,结果显示 MeP、EtP、PrP 和 BuP 均有不同程度检出,其中检出率最高的是 EtP(66%),且其随母亲年龄的增长而显著增加。此外该研究还得出,随着哺乳期时间的推移,母乳中 MeP、EtP 和 BuP 水平显著降低,其中使用化妆品的母亲母乳中 PrP 水平显著高于未使用的母亲。

Martín 等^[81]收集来自西班牙的 42 份头发样本,检测结果显示 MeP($68.3\text{—}14187.3\text{ ng}\cdot\text{g}^{-1}$,中位数为 $822.1\text{ ng}\cdot\text{g}^{-1}$)和 PrP($12.5\text{—}9009.0\text{ ng}\cdot\text{g}^{-1}$,中位数为 $256.3\text{ ng}\cdot\text{g}^{-1}$)的检出率为 100%,EtP($2.9\text{—}6565.9\text{ ng}\cdot\text{g}^{-1}$,中位数为 $84.8\text{ ng}\cdot\text{g}^{-1}$)的检出率为 95%,成人头发中 PBs 的浓度高于儿童,女性头发中 PBs 浓度总和($5725\text{ ng}\cdot\text{g}^{-1}$)高于男性头发($4296\text{ ng}\cdot\text{g}^{-1}$)。Li 等^[82]收集来自中国南京的 50 份指甲样本,结果显示,MeP、EtP、PrP、BuP、BzP、HepP、4-HB、OH-EtP 和 OH-MeP 的中位数分别为 2070、785、136、17.9、1.48、0.02、0.12、0.09、 $18.2\text{ ng}\cdot\text{g}^{-1}$,且女性指甲中 PBs 及其代谢物的含量比男性指甲中高,这与血尿样本中的检测结果一致。

Song 等^[66]收集的我国 95 份孕妇羊水样本中 MeP(92%)、PrP(85%)及其代谢物 OH-MeP(100%)和 4-HB(100%)检出率较高,但检出浓度低于印度^[67]、丹麦^[68]和希腊^[83]等国家的同类研究。尽管多数研究均显示胎盘转移率较低,但仍有几种 PBs 可穿过胎盘屏障并存在于羊水中。在羊水中,它们可能与宫内环境发生作用,因此我们需要进一步研究这些物质的毒代动力学和潜在的内分泌干扰特性,以更好地评估其对发育中胎儿的健康风险。

总体而言,已有越来越多的研究集中在一些除尿液外的非破坏性样本(如头发、指甲、唾液等)和胎盘、脐带血及羊水等与生命早期发育相关的样本,但目前该类数据仍十分有限,限制了 PBs 的有效生物标志物和疾病相关研究。

3 总结与展望(Conclusions and Perspectives)

本文通过综述国内外最新的 PBs 环境外和人体内暴露研究发现, 相比于林忠洋等^[84] 的同类研究, 各类环境介质及人体生物样本中 PBs, 仍以检出 MeP 和 PrP 为主, 其次是 EtP 和 BuP。然而 PBs 的浓度水平发生了明显变化, 具体表现在多数国家人群 PBs 的检出浓度呈现进一步升高的趋势, 此外之前欧洲、美国和韩国的水平显著高于其他国家, 但近些年中国和其他亚洲地区的浓度水平显著增加, 这需要引起我们的足够重视。

随着科学研究的逐步深入, 以前被认为是无毒、安全的 PBs, 现在很多都被证明是潜在的内分泌干扰物, 会对生殖系统^[85-87]、免疫系统^[88] 和血糖水平^[87] 以及甲状腺功能^[89] 产生干扰, 并可以对隔代效应的表观遗传发挥调节作用^[90]。动物体内外实验结果表明 PBs 具有雌激素活性, 如长期暴露于 PBs 的大鼠表现出荷尔蒙分泌降低的趋势, 并会造成内分泌系统紊乱, 影响生殖器官的正常发育^[91]。啮齿类动物口服 PBs 会诱导其氧化应激, 250 mg·(kg·d)⁻¹ 的 MeP 暴露导致大鼠发生脂质过氧化反应^[92]。此外, 人体流行病学研究证实 PBs 可能与过敏^[93]、哮喘^[94]、糖尿病^[89] 以及乳腺癌^[95] 等疾病相关, 如 PBs 在乳腺肿瘤组织中可被高浓度检出、尿液中 PBs 的总水平(特别是 BuP)与女性月经周期长度之间存在着明显的负相关关系^[96]、女性体内高水平的 MeP 和 EtP 与生育能力下降有关^[97]、糖尿病与 PBs 的浓度水平呈现明显的剂量反应关系^[98] 等。大量 PBs 的健康风险评估数据提示我们确定 PBs 的来源并监测其暴露特征是至关重要的。我国正逐步成为世界上最大的 PCPs 市场之一, 我国人群 PBs 的浓度水平呈现出逐年上升的趋势。然而国内针对 PBs 开展的暴露评估工作相对缓慢, 仅有个别基于小规模样本量的暴露研究可供参考, 亟需开展基于大样本量的人群暴露监测及评估工作, 以获取具有代表性的基线数据。

对于环境外暴露研究, 通过分析最新国内外相关研究表明水环境和室内灰尘中 PBs 检出率和检出浓度远高于其他环境介质, 因此提示此后的研究重点应聚焦于这两类环境介质的暴露评估。其次, 水环境特别是地下水 and WWTPs 中 PBs 的污染特征呈现出一定的地域特点, 应结合研究地区的人口分布特征、社会发展水平等因素进一步分析可能的暴露来源。

针对人体内暴露评估, 应在做好人体尿液中 PBs 浓度水平监测工作的基础上, 积极开展其他生物样本的暴露评估工作, 根据不同生物样本具有的特定暴露特征和研究优势有针对性地开展该类研究, 以便全面了解 PBs 的人群健康风险及相关的疾病负担状况, 为环境质量标准制定和健康政策的实施提供科学依据, 切实保障人民健康。

参考文献 (References)

- [1] GARCÍA-GARCÍA R, SEARLE S S. Preservatives: food use[M]//Encyclopedia of Food and Health. Amsterdam: Elsevier, 2016: 505-509.
- [2] SUREKHA M, REDDY S M. Preservatives. classification and properties[M]// Encyclopedia of Food Microbiology, 2014: 69-75
- [3] 侯辉. 我国主要食品防腐剂安全性分析 [J]. 品牌与标准化, 2018(4): 86-88.
HOU H. Analysis on the safety of main food preservatives in China [J]. Brand & Standardization, 2018(4): 86-88(in Chinese).
- [4] GAO C J, KANNAN K. Phthalates, bisphenols, parabens, and triclocarban in feminine hygiene products from the United States and their implications for human exposure [J]. Environment International, 2020, 136: 105465.
- [5] LIAO C Y, CHEN L X, KANNAN K. Occurrence of parabens in foodstuffs from China and its implications for human dietary exposure [J]. Environment International, 2013, 57/58: 68-74.
- [6] LIAO C Y, LIU F, KANNAN K. Occurrence of and dietary exposure to parabens in foodstuffs from the United States [J]. Environmental Science & Technology, 2013, 47(8): 3918-3925.
- [7] GÁLVEZ-ONTIVEROS Y, MOSCOSO-RUIZ I, RODRIGO L, et al. Presence of parabens and bisphenols in food commonly consumed in Spain [J]. Foods (Basel, Switzerland), 2021, 10(1): 92.
- [8] MAHER H M, ALZOMAN N Z, ALMESHAL M A, et al. Quantitative screening of parabens in Ready-to-eat foodstuffs available in the Saudi market using high performance liquid chromatography with photodiode array detection [J]. Arabian Journal of Chemistry, 2020, 13(1): 2897-2911.
- [9] 杨艳伟, 刘思然, 罗嵩, 等. 化妆品中防腐剂使用情况调查 [J]. 环境卫生学杂志, 2012, 2(2): 56-59.
YANG Y W, LIU S R, LUO S, et al. Investigation on the use of preservatives in cosmetics [J]. Journal of Environmental Hygiene,

- 2012, 2(2): 56-59(in Chinese).
- [10] 程文静, 张佳婵, 杨依林, 等. 市售护肤品防腐剂使用情况调查及未来发展趋势探究 [J]. *日用化学工业*, 2021, 51(7): 679-685.
CHENG W J, ZHANG J C, YANG Y L, et al. Investigation on the use of preservatives in skin care products and exploration on the future development trend [J]. *China Surfactant Detergent & Cosmetics*, 2021, 51(7): 679-685(in Chinese).
- [11] PEDERSEN S, MARRA F, NICOLI S, et al. *In vitro* skin permeation and retention of parabens from cosmetic formulations [J]. *International Journal of Cosmetic Science*, 2007, 29(5): 361-367.
- [12] CHENG L, HUANG K, CUI H R, et al. Coiled molecularly imprinted polymer layer open-tubular capillary tube for detection of parabens in personal care and cosmetic products [J]. *Science of the Total Environment*, 2020, 706: 135961.
- [13] ESTEVE C, HERRERO L, GÓMARA B, et al. Fast and simultaneous determination of endocrine disrupting compounds by ultra-high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry [J]. *Talanta*, 2016, 146: 326-334.
- [14] GUO Y, KANNAN K. A survey of phthalates and parabens in personal care products from the United States and its implications for human exposure [J]. *Environmental Science & Technology*, 2013, 47(24): 14442-14449.
- [15] GUO Y, WANG L, KANNAN K. Phthalates and parabens in personal care products from China: Concentrations and human exposure [J]. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, 2014, 66(1): 113-119.
- [16] MA W L, ZHAO X, LIN Z Y, et al. A survey of parabens in commercial pharmaceuticals from China and its implications for human exposure [J]. *Environment International*, 2016, 95: 30-35.
- [17] MOLINS-DELGADO D, DÍAZ-CRUZ M S, BARCELÓ D. Ecological risk assessment associated to the removal of endocrine-disrupting parabens and benzophenone-4 in wastewater treatment [J]. *Journal of Hazardous Materials*, 2016, 310: 143-151.
- [18] KAPELEWSKA J, KOTOWSKA U, KARPIŃSKA J, et al. Occurrence, removal, mass loading and environmental risk assessment of emerging organic contaminants in leachates, groundwaters and wastewaters [J]. *Microchemical Journal*, 2018, 137: 292-301.
- [19] MA W L, ZHAO X, ZHANG Z F, et al. Concentrations and fate of parabens and their metabolites in two typical wastewater treatment plants in northeastern China [J]. *Science of the Total Environment*, 2018, 644: 754-761.
- [20] MAO H Y, LI H P, LI Y, et al. Four typical personal care products in a municipal wastewater treatment plant in China: Occurrence, removal efficiency, mass loading and emission [J]. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 2020, 188: 109818.
- [21] GONZÁLEZ-MARIÑO I, QUINTANA J B, RODRÍGUEZ I, et al. Evaluation of the occurrence and biodegradation of parabens and halogenated by-products in wastewater by accurate-mass liquid chromatography-quadrupole-time-of-flight-mass spectrometry (LC-QTOF-MS) [J]. *Water Research*, 2011, 45(20): 6770-6780.
- [22] LI W H, GAO L H, SHI Y L, et al. Spatial distribution, temporal variation and risks of parabens and their chlorinated derivatives in urban surface water in Beijing, China [J]. *Science of the Total Environment*, 2016, 539: 262-270.
- [23] LU J, LI H P, LUO Z F, et al. Occurrence, distribution, and environmental risk of four categories of personal care products in the Xiangjiang River, China [J]. *Environmental Science and Pollution Research*, 2018, 25(27): 27524-27534.
- [24] MA X Q, WAN Y J, WU M Y, et al. Occurrence of benzophenones, parabens and triclosan in the Yangtze River of China, and the implications for human exposure [J]. *Chemosphere*, 2018, 213: 517-525.
- [25] SUN Q, LI Y, LI M Y, et al. PPCPs in Jiulong River Estuary (China): Spatiotemporal distributions, fate, and their use as chemical markers of wastewater [J]. *Chemosphere*, 2016, 150: 596-604.
- [26] FENG J L, ZHAO J H, XI N N, et al. Parabens and their metabolite in surface water and sediment from the Yellow River and the Huai River in Henan Province: Spatial distribution, seasonal variation and risk assessment [J]. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 2019, 172: 480-487.
- [27] KUNG T A, LEE S H, YANG T C, et al. Survey of selected personal care products in surface water of coral reefs in Kenting National Park, Taiwan, China [J]. *Science of the Total Environment*, 2018, 635: 1302-1307.
- [28] CZARCZYŃSKA-GOŚLIŃSKA B, ZGOŁA-GRZEŚKOWIAK A, JESZKA-SKOWRON M, et al. Detection of bisphenol A, cumylphenol and parabens in surface waters of Greater Poland Voivodeship [J]. *Journal of Environmental Management*, 2017, 204: 50-60.
- [29] ČESEN M, AHEL M, TERZIĆ S, et al. The occurrence of contaminants of emerging concern in Slovenian and Croatian wastewaters and receiving Sava River [J]. *Science of the Total Environment*, 2019, 650: 2446-2453.
- [30] ASHFAQ M, LI Y, REHMAN M S U, et al. Occurrence, spatial variation and risk assessment of pharmaceuticals and personal care products in urban wastewater, canal surface water, and their sediments: A case study of Lahore, Pakistan [J]. *Science of the Total Environment*, 2019, 688: 653-663.
- [31] SERRA-ROIG M P, JURADO A, DÍAZ-CRUZ M S, et al. Occurrence, fate and risk assessment of personal care products in river-groundwater interface [J]. *Science of the Total Environment*, 2016, 568: 829-837.
- [32] 赵雪, 郑一, 付彩霞, 等. 雄安新区水环境中对羟基苯甲酸酯含量及风险 [J]. *中国环境科学*, 2021, 41(4): 1893-1899.
ZHAO X, ZHENG Y, FU C X, et al. Occurrence and ecological risk of parabens in water environment in Xiongan New Area [J]. *China*

- [Environmental Science](#), 2021, 41(4): 1893-1899(in Chinese).
- [33] CALDAS S, ARIAS J, ROMBALDI C, et al. Occurrence of pesticides and PPCPs in surface and drinking water in southern Brazil: Data on 4-year monitoring [J]. [Journal of the Brazilian Chemical Society](#), 2019, 30: 71-80.
- [34] VALCÁRCEL Y, VALDEHÍTA A, BECERRA E, et al. Determining the presence of chemicals with suspected endocrine activity in drinking water from the Madrid region (Spain) and assessment of their estrogenic, androgenic and thyroidal activities [J]. [Chemosphere](#), 2018, 201: 388-398.
- [35] CHEN M H, YU B, ZHANG Z F, et al. Occurrence of parabens in outdoor environments: Implications for human exposure assessment [J]. [Environmental Pollution](#), 2021, 282: 117058.
- [36] HAJZADEH Y, POURZAMANI H, EBRAHIMPOUR K, et al. Monitoring of paraben compounds in indoor and outdoor air of a populated city [J]. [Atmospheric Pollution Research](#), 2021, 12(4): 43-49.
- [37] RUDEL R A, DODSON R E, PEROVICH L J, et al. Semivolatile endocrine-disrupting compounds in paired indoor and outdoor air in two northern *California* communities [J]. [Environmental Science & Technology](#), 2010, 44(17): 6583-6590.
- [38] ZHU Q Q, WANG M, JIA J B, et al. Occurrence, distribution, and human exposure of several endocrine-disrupting chemicals in indoor dust: A nationwide study [J]. [Environmental Science & Technology](#), 2020, 54(18): 11333-11343.
- [39] WANG Y, LI G L, ZHU Q Q, et al. Occurrence of parabens, triclosan and triclocarban in paired human urine and indoor dust from two typical cities in China and its implications for human exposure [J]. [Science of the Total Environment](#), 2021, 786: 147485.
- [40] CHEN J, HARTMANN E M, KLINE J, et al. Assessment of human exposure to triclocarban, triclosan and five parabens in US indoor dust using dispersive solid phase extraction followed by liquid chromatography tandem mass spectrometry [J]. [Journal of Hazardous Materials](#), 2018, 360: 623-630.
- [41] WANG L, LIAO C Y, LIU F, et al. Occurrence and human exposure of p-hydroxybenzoic acid esters (parabens), bisphenol A diglycidyl ether (BADGE), and their hydrolysis products in indoor dust from the United States and three East Asian countries [J]. [Environmental Science & Technology](#), 2012, 46(21): 11584-11593.
- [42] FAN X H, KUBWABO C, RASMUSSEN P, et al. Simultaneous quantitation of parabens, triclosan, and methyl triclosan in indoor house dust using solid phase extraction and gas chromatography-mass spectrometry [J]. [Journal of Environmental Monitoring](#), 2010, 12(10): 1891-1897.
- [43] TRAN T M, TRAN-LAM T T, MAI H H T, et al. Parabens in personal care products and indoor dust from Hanoi, Vietnam: Temporal trends, emission sources, and non-dietary exposure through dust ingestion [J]. [Science of the Total Environment](#), 2021, 761: 143274.
- [44] SAHA S, NARAYANAN N, SINGH N, et al. Occurrence of endocrine disrupting chemicals (EDCs) in river water, ground water and agricultural soils of *India* [J]. [International Journal of Environmental Science and Technology](#), 2022: 1-16.
- [45] PÉREZ R A, ALBERO B, MIGUEL E, et al. Determination of parabens and endocrine-disrupting alkylphenols in soil by gas chromatography-mass spectrometry following matrix solid-phase dispersion or in-column microwave-assisted extraction: A comparative study [J]. [Analytical and Bioanalytical Chemistry](#), 2012, 402(7): 2347-2357.
- [46] 于淳. 哈尔滨大气环境和土壤中对羟基苯甲酸酯的污染特征和健康风险研究[D]. 哈尔滨: 哈尔滨工业大学, 2020.
YU B. Study on the pollution characteristics and health risk of parabens in atmospheric environment and soil of Harbin[D]. Harbin: Harbin Institute of Technology, 2020(in Chinese).
- [47] TSUKAMOTO H, TERADA S. Metabolism of drugs. xvii. metabolic fate of rho-hydroxybenzoic acid and its derivatives in rabbit [J]. [Chemical & Pharmaceutical Bulletin](#), 1964, 12: 765-769.
- [48] TERNES T A, MEISENHEIMER M, MCDOWELL D, et al. Removal of pharmaceuticals during drinking water treatment [J]. [Environmental Science & Technology](#), 2002, 36(17): 3855-3863.
- [49] MURAWSKI A, TSCHERSICH C, RUCIC E, et al. Parabens in urine of children and adolescents in Germany - human biomonitoring results of the German environmental survey 2014-2017 (GerES V) [J]. [Environmental Research](#), 2021, 194: 110502.
- [50] CHOI W, KIM S, BAEK Y W, et al. Exposure to environmental chemicals among Korean adults-updates from the second Korean National Environmental Health Survey (2012-2014) [J]. [International Journal of Hygiene and Environmental Health](#), 2017, 220(2): 29-35.
- [51] FILLOL C, OLEKO A, SAOUDI A, et al. Exposure of the French population to bisphenols, phthalates, parabens, glycol ethers, brominated flame retardants, and perfluorinated compounds in 2014-2016: Results from the Esteban study [J]. [Environment International](#), 2021, 147: 106340.
- [52] POLLOCK T, KARTHIKEYAN S, WALKER M, et al. Trends in environmental chemical concentrations in the Canadian population: Biomonitoring data from the Canadian Health Measures Survey 2007-2017 [J]. [Environment International](#), 2021, 155: 106678.
- [53] LU S Y, REN L, LIU Y L, et al. Urinary parabens in children from South China: Implications for human exposure and health risks [J]. [Environmental Pollution](#), 2019, 254: 113007.
- [54] BERGER K, GUNIER R B, CHEVRIER J, et al. Associations of maternal exposure to triclosan, parabens, and other phenols with prenatal maternal and neonatal thyroid hormone levels [J]. [Environmental Research](#), 2018, 165: 379-386.

- [55] FERGUSON K K, LAN Z, YU Y F, et al. Urinary concentrations of phenols in association with biomarkers of oxidative stress in pregnancy: Assessment of effects independent of phthalates [J]. *Environment International*, 2019, 131: 104903.
- [56] AKER A M, FERGUSON K K, ROSARIO Z Y, et al. A repeated measures study of phenol, paraben and Triclocarban urinary biomarkers and circulating maternal hormones during gestation in the Puerto Rico PROTECT cohort [J]. *Environmental Health*, 2019, 18(1): 28.
- [57] GEER L A, PYCKE B F G, WAXENBAUM J, et al. Association of birth outcomes with fetal exposure to parabens, triclosan and triclocarban in an immigrant population in Brooklyn, New York [J]. *Journal of Hazardous Materials*, 2017, 323: 177-183.
- [58] JIANG Y Q, ZHAO H Z, XIA W, et al. Prenatal exposure to benzophenones, parabens and triclosan and neurocognitive development at 2 years [J]. *Environment International*, 2019, 126: 413-421.
- [59] ZHANG H, QUAN Q, LI X W, et al. Occurrence of parabens and their metabolites in the paired urine and blood samples from Chinese university students: Implications on human exposure [J]. *Environmental Research*, 2020, 183: 109288.
- [60] LI A J, ZHUANG T F, ZHU Q Q, et al. Concentration and distribution of parabens, triclosan, and triclocarban in pregnant woman serum in China [J]. *Science of the Total Environment*, 2020, 710: 136390.
- [61] IRIBARNE-DURÁN L M, DOMINGO-PIÑAR S, PEINADO F, et al. Menstrual blood concentrations of parabens and benzophenones and related factors in a sample of Spanish women: An exploratory study [J]. *Environmental Research*, 2020, 183: 109228.
- [62] KOLATOROVA SOSVOROVA L, CHLUPACOVA T, VITKU J, et al. Determination of selected bisphenols, parabens and estrogens in human plasma using LC-MS/MS [J]. *Talanta*, 2017, 174: 21-28.
- [63] ASSENS M, FREDERIKSEN H, PETERSEN J H, et al. Variations in repeated serum concentrations of UV filters, phthalates, phenols and parabens during pregnancy [J]. *Environment International*, 2019, 123: 318-324.
- [64] SHEKHAR S, SOOD S, SHOWKAT S, et al. Detection of phenolic endocrine disrupting chemicals (EDCs) from maternal blood plasma and amniotic fluid in Indian population [J]. *General and Comparative Endocrinology*, 2017, 241: 100-107.
- [65] BRÄUNER E V, ULDBJERG C S, LIM Y H, et al. Presence of parabens, phenols and phthalates in paired maternal serum, urine and amniotic fluid [J]. *Environment International*, 2022, 158: 106987.
- [66] SONG S M, HE Y, ZHANG T, et al. Profiles of parabens and their metabolites in paired maternal-fetal serum, urine and amniotic fluid and their implications for placental transfer [J]. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 2020, 191: 110235.
- [67] JIMÉNEZ-DÍAZ I, IRIBARNE-DURÁN L M, OCÓN O, et al. Determination of personal care products -benzophenones and parabens- in human menstrual blood [J]. *Journal of Chromatography B*, 2016, 1035: 57-66.
- [68] PEINADO F M, OCÓN-HERNÁNDEZ O, IRIBARNE-DURÁN L M, et al. Cosmetic and personal care product use, urinary levels of parabens and benzophenones, and risk of endometriosis: Results from the EndEA study [J]. *Environmental Research*, 2021, 196: 110342.
- [69] DARBRE P D, ALJARRAH A, MILLER W R, et al. Concentrations of parabens in human breast tumours [J]. *Journal of Applied Toxicology:JAT*, 2004, 24(1): 5-13.
- [70] SAJID M, BASHEER C, NARASIMHAN K, et al. Application of microwave-assisted micro-solid-phase extraction for determination of parabens in human ovarian cancer tissues [J]. *Journal of Chromatography B*, 2015, 1000: 192-198.
- [71] ALAMPANOS V, KABIR A, FURTON K G, et al. Fabric phase sorptive extraction combined with high-performance-liquid chromatography-photodiode array analysis for the determination of seven parabens in human breast tissues: Application to cancerous and non-cancerous samples [J]. *Journal of Chromatography A*, 2020, 1630: 461530.
- [72] SHEN X, LIANG J, ZHENG L X, et al. Ultrasound-assisted dispersive liquid-liquid microextraction followed by gas chromatography-mass spectrometry for determination of parabens in human breast tumor and peripheral adipose tissue [J]. *Journal of Chromatography B*, 2018, 1096: 48-55.
- [73] van OVERMEIRE I, VRIJENS K, NAWROT T, et al. Simultaneous determination of parabens, bisphenols and alkylphenols in human placenta by ultra-high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry [J]. *Journal of Chromatography B*, 2019, 1121: 96-102.
- [74] VELA-SORIA F, GALLARDO-TORRES M E, BALLESTEROS O, et al. Assessment of parabens and ultraviolet filters in human placenta tissue by ultrasound-assisted extraction and ultra-high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry [J]. *Journal of Chromatography A*, 2017, 1487: 153-161.
- [75] VALLE-SISTAC J, MOLINS-DELGADO D, DÍAZ M, et al. Determination of parabens and benzophenone-type UV filters in human placenta. First description of the existence of benzyl paraben and benzophenone-4 [J]. *Environment International*, 2016, 88: 243-249.
- [76] WANG L, ASIMAKOPOULOS A G, KANNAN K. Accumulation of 19 environmental phenolic and xenobiotic heterocyclic aromatic compounds in human adipose tissue [J]. *Environment International*, 2015, 78: 45-50.
- [77] ARTACHO-CORDÓN F, FERNÁNDEZ M F, FREDERIKSEN H, et al. Environmental phenols and parabens in adipose tissue from hospitalized adults in Southern Spain [J]. *Environment International*, 2018, 119: 203-211.
- [78] DUALDE P, PARDO O, CORPAS-BURGOS F, et al. Biomonitoring of parabens in human milk and estimated daily intake for

- breastfed infants [J]. *Chemosphere*, 2020, 240: 124829.
- [79] PARK N Y, CHO Y H, CHOI K, et al. Parabens in breast milk and possible sources of exposure among lactating women in Korea [J]. *Environmental Pollution*, 2019, 255: 113142.
- [80] KIM J H, KIM D, MOON S M, et al. Associations of lifestyle factors with phthalate metabolites, bisphenol A, parabens, and triclosan concentrations in breast milk of Korean mothers [J]. *Chemosphere*, 2020, 249: 126149.
- [81] MARTÍN J, SANTOS J L, APARICIO I, et al. Exposure assessment to parabens, bisphenol A and perfluoroalkyl compounds in children, women and men by hair analysis [J]. *Science of the Total Environment*, 2019, 695: 133864.
- [82] LI C, CUI X Y, CHEN Y, et al. Paraben concentrations in human fingernail and its association with personal care product use [J]. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 2020, 202: 110933.
- [83] KARZI V, TZATZARAKIS M N, HATZIDAKI E, et al. Determination of prenatal exposure to parabens and triclosan and estimation of maternal and fetal burden [J]. *Toxicology Reports*, 2021, 8: 808-815.
- [84] 林忠洋, 马万里, 齐迹, 等. 对羟基苯甲酸酯类防腐剂的人体暴露 [J]. *化学进展*, 2015, 27(5): 614-622.
LIN Z Y, MA W L, QI J, et al. Human exposure to parabens [J]. *Progress in Chemistry*, 2015, 27(5): 614-622(in Chinese).
- [85] LAWS M J, NEFF A M, BREHM E, et al. Endocrine disrupting chemicals and reproductive disorders in women, men, and animal models [J]. *Advances in Pharmacology*, 2021, 92(4): 151-190.
- [86] LI X J, ZHONG Y, HE W Y, et al. Co-exposure and health risks of parabens, bisphenols, triclosan, phthalate metabolites and hydroxyl polycyclic aromatic hydrocarbons based on simultaneous detection in urine samples from Guangzhou, South China [J]. *Environmental Pollution*, 2021, 272: 115990.
- [87] TYAGI P, JAMES-TODD T, MÍNGUEZ-ALARCÓN L, et al. Identifying windows of susceptibility to endocrine disrupting chemicals in relation to gestational weight gain among pregnant women attending a fertility clinic [J]. *Environmental Research*, 2021, 194: 110638.
- [88] ASSAF VANDECASTEELE H, GAUTIER F, TOURNEIX F, et al. Next generation risk assessment for skin sensitisation: A case study with propyl paraben [J]. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 2021, 123: 104936.
- [89] LIANG J F, YANG X X, LIU Q S, et al. Assessment of thyroid endocrine disruption effects of parabens using *In vivo*, *In vitro*, and *In silico* approaches [J]. *Environmental Science & Technology*, 2022, 56(1): 460-469.
- [90] KOLATOROVA L, VITKU J, HAMPL R, et al. Exposure to bisphenols and parabens during pregnancy and relations to steroid changes [J]. *Environmental Research*, 2018, 163: 115-122.
- [91] VO T T B, YOO Y M, CHOI K C, et al. Potential estrogenic effect(s) of parabens at the prepubertal stage of a postnatal female rat model [J]. *Reproductive Toxicology*, 2010, 29(3): 306-316.
- [92] BŁĘDZKA D, GROMADZIŃSKA J, WĄSOWICZ W. Parabens. From environmental studies to human health [J]. *Environment International*, 2014, 67: 27-42.
- [93] HAFEEZ F, MAIBACH H. An overview of parabens and allergic contact dermatitis [J]. *Skin Therapy Letter*, 2013, 18(5): 5-7.
- [94] JUNGE K M, BUCHENAUER L, STRUNZ S, et al. Effects of exposure to single and multiple parabens on asthma development in an experimental mouse model and a prospective cohort study [J]. *Science of the Total Environment*, 2022, 814: 152676.
- [95] 刘慧, 徐诚, 刘倩, 等. 对羟基苯甲酸酯类内分泌干扰效应的研究进展 [J]. *卫生研究*, 2016, 45(1): 155-158,172.
LIU H, XU C, LIU Q, et al. Research progress on endocrine disrupting effects of parabens [J]. *Journal of Hygiene Research*, 2016, 45(1): 155-158,172(in Chinese).
- [96] NISHIHAMA Y, YOSHINAGA J, IIDA A, et al. Association between paraben exposure and menstrual cycle in female university students in Japan [J]. *Reproductive Toxicology*, 2016, 63: 107-113.
- [97] SMARR M M, SUNDARAM R, HONDA M, et al. Urinary concentrations of parabens and other antimicrobial chemicals and their association with couples' fecundity [J]. *Environmental Health Perspectives*, 2017, 125(4): 730-736.
- [98] LI A J, XUE J C, LIN S, et al. Urinary concentrations of environmental phenols and their association with type 2 diabetes in a population in Jeddah, Saudi Arabia [J]. *Environmental Research*, 2018, 166: 544-552.