

北京女性尿液中双酚 A 及氯代双酚 A 的浓度和风险评价

陈 默,范湛蓝,高 群,高福梅,牟 迪,胡建英* (北京大学城市与环境学院,地表过程分析与模拟教育部重点实验室,北京 100871)

摘要: 建立了有机相丹酰化衍生-UPLC-MS-MS 人体尿液样品中双酚 A(BPA)及 4 种氯代双酚 A(氯代 BPA)的检测方法,对北京地区 40 个女性尿液样品进行了检测.结果表明:BPA 和一氯、二氯、三氯、四氯 BPA 的检出率分别为 90%、96%、90%、52%和 45%;浓度分别为 (1.30±1.24),(0.40±0.37),(0.41±0.51),(0.18±1.49),(0.46±0.35) ng/mL,4 种氯代 BPA 的总浓度为 1.45ng/mL,和 BPA 浓度相仿.4 种氯代 BPA 的 BPA 等当量浓度为 4.84ng/mL,是 BPA 浓度的 2.2 倍. 40 个尿液样本 BPA 等当量浓度符合对数正态分布,超过 BPA 的糖尿病发生阈值(0.05% 发病风险)5.7ng/mL 的概率为 19.2%.人体暴露氯代 BPA 的健康风险应该引起重视.

关键词: 氯代双酚 A; 丹酰化衍生; 摄入量; 等当量; LC-MS-MS

中图分类号: X503.1 **文献标识码:** A **文章编号:** 1000-6923(2015)09-2853-08

Levels and risk assessment of bisphenol A and chlorinated BPAs in urine samples of Beijing women. CHEN Mo, FAN Zhan-lan, GAO Qun, GAO Fu-mei, MU Di, HU Jian-ying* (College of Urban and Environmental Sciences, Peking University, Beijing 100871, China). *China Environmental Science*, 2015,35(9): 2853~2860

Abstract: A derivatization UPLC-MS-MS method was used to analyze bisphenol A (BPA) and its chlorinated derivatives, including monochloro-BPA, dichloro-BPA, trichloro-BPA, and tetrachloro-BPA, in 40 urine samples of Beijing women. The detection frequencies of BPA, monochloro-BPA, dichloro-BPA, trichloro-BPA, and tetrachloro-BPA were 90%, 96%, 90%, 52%, and 45% with average concentrations of (1.30±1.24), (0.40±0.37), (0.41±0.51), (0.18±1.49), (0.46±0.35) ng/mL, respectively. While the total concentration of four chlorinated BPA was 1.45ng/mL, which was similar with that of BPA in urine, their BPA toxic equivalent quantity (TEQ_{BPA}) in urine was calculated to be 4.84ng/mL, which was 2.2 fold higher than that of BPA. The TEQ_{BPA} concentration was log-normally distributed, and the probability higher than Benchmark Dose (BMDL_{0.05}), corresponding to the increasing risk of diabetes by 0.05% due to exposure to BPA, was 19.2%. Our results indicated that chlorinated BPA might pose a relatively high risk.

Key words: chlorinated BPA; DNS derivatization; daily intake estimates (EDI); toxic equivalent quantity (TEQ); LC-MS-MS

双酚 A 是一种典型内分泌干扰物,广泛存在于各种环境介质中,在饮用水和人体中也都有检出^[1].已有文献证明,饮用水主要单元的氯消毒过程中 BPA 会转化成各种氯代消毒副产物,并且一氯和二氯 BPA 的雌激素结合活性远高于 BPA^[2],最近在全国 33 个省会城市饮用水中检出了这些氯代消毒副产物^[3],因此为了综合评价 BPA 的健康风险,有必要展开该类物质的人群暴露评价.

最近有多篇论文报道了人群中氯代 BPA 的暴露水平.在法国 21 个母乳样品中发现二氯双酚 A 的检出率高达 100%,其浓度水平(3.43ng/mL)甚至高于 BPA(1.87ng/mL)^[4].在妇女胎盘中一氯、二氯和三氯 BPA 的检出率分别为 51%、51%

和 49%,浓度范围分别为 5.1~21.4,12.7~58.8,4.0~31.2ng/g,高于 BPA 浓度水平(5.7~22.2ng/g)^[5].妇女脂肪组织样品中主要检出了二氯 BPA (9.21ng/g),平均浓度也高于 BPA(5.83ng/g)^[6].尿液样品具有便于获得、容易收集、适于大规模人群暴露调查的特点. BPA 和氯代 BPA 都是亲水性含有酚羟基物质,容易被二相酶代谢排泄,在尿液中具有较高浓度,对于这类物质,尿液是研究人群暴露量的理想生物样品.已有多篇论文尝试检测人体尿液中氯代 BPA,其检出率普遍较低(小

收稿日期: 2015-02-08

基金项目: 水体污染控制与治理科技重大专项(2014ZX07405001)

* 责任作者, 教授, hujy@urban.pku.edu.cn

于 20%)^[7-9],其主要原因之一可能是缺乏高灵敏度的检测方法。

本研究以 BPA、Cl-BPA、Cl₂-BPA、Cl₃-BPA、Cl₄-BPA 为对象物质,建立了尿液中对象物质的有机相丹酰化衍生的高灵敏度检测方法,并将其用于 40 个北京妇女尿液中上述对象物质的检测.计算了尿液样品中 BPA 的等当量浓度,并通过一个单室模型反演了总摄入量,评价了其健康风险。

1 材料与方法

1.1 样品的采集

本研究中的 40 个尿液样品于 2014 年 1 月~2015 年 2 月采集于北京大学人民医院门诊部,前来体检的志愿者尿液样品(已征得知情同意).研究表明,双酚 A 与糖尿病、甲状腺疾病、复发性流产等疾病存在相关性^[10-12].本研究的所有志愿者都没有与 BPA 有关的职业暴露、无吸烟史、无糖尿病、甲状腺疾病等代谢相关疾病、无高血压、心脏病等心血管相关疾病。

用 50mL 玻璃小烧杯收集,后转移入 8mL 棕色玻璃样品瓶,由干冰保存运输至实验室,放入 -20℃ 保存直至检测。

1.2 标准品

4 种氯代 BPA 的标准品由本实验室合成^[3],所有标样的纯度都大于 95%.物质结构式见图 1。

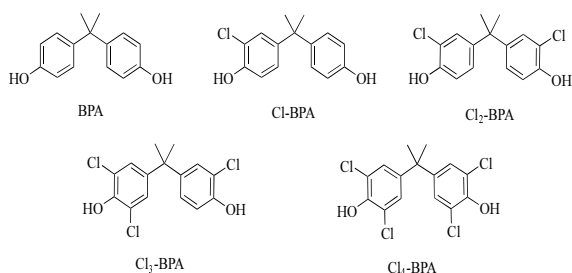


图 1 BPA 及氯代 BPA 的结构

Fig.1 Structures of BPA and chlorinated BPAs

1.3 样品前处理

尿液样品解冻后立即取 0.5mL 混合均匀后的全尿,置于 8mL 玻璃培养管中,加入 0.5ng BPA-d₁₄ 内标,0.1mL 0.14mol/L 的磷酸盐缓冲液

和 0.1mL 的葡萄糖醛酸(β-glucuronidase)-硫酸(β-arylsulfatase)混合水解酶(Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany)后,置于 37℃ 培养箱中水解反应 3h.水解后取出玻璃管,加入 0.5mL 超纯水和 3mL 叔丁基甲醚(MTBE),振荡 10min 后在 3000r/min 下离心 5min,取上层有机溶液;重复萃取一次,两次液液萃取的提取液混合后在微弱氮气下吹干,用 1mL 乙腈定容.添加 0.2mL 的 30mg/mL 的丹磺酰氯(DNS)和 4-(二甲氨基)吡啶(DMAP)混合溶液,充分振荡混合后放入 65℃ 烘箱放置 1h.反应结束后,加 1mL 超纯水、3mL 正己烷溶液,重复提取两次.得到的有机层溶液通过 6cm³,1g 规格的 Silica SPE 小柱(Waters, USA)净化,经 5mL 正己烷:二氯甲烷 1:1(体积比)溶液淋洗,用 5mL 二氯甲烷:丙酮 9:1(体积比)溶液洗脱,在微弱氮气下吹干,最后加入 0.5mL 乙腈定容用于 UPLC-MS-MS 分析。

1.4 仪器分析

表 1 双酚 A 及氯代双酚 A 的选择离子和质谱检测参数
Table 1 Multi-selected reaction monitoring (MRM) conditions for bisphenol A (BPA) and chlorinated BPA

物质名称	衍生产物	选择离子 (<i>m/z</i>)	锥孔电压 (V)	碰撞能量 (eV)
双酚 A	丹酰化双酚 A	695>171	60	30
		695>156		40
氟 14-双酚 A	氟 14-丹酰化双酚 A	709>171	60	30
		709>156		55
一氯双酚 A	丹酰化一氯双酚 A	729>171	52	50
		729>156		60
二氯双酚 A	丹酰化二氯双酚 A	763>171	55	58
		763>156		60
三氯双酚 A	丹酰化三氯双酚 A	798>171	45	55
		798>156		60
四氯双酚 A	丹酰化四氯双酚 A	833>171	44	38
		833>156		58

用 ACQUITY UPLC 超高效液相色谱仪(Waters, USA)对各目标物进行分离.液相色谱柱采用 ACQUITY UPLC BEH C₁₈ 色谱柱(2.1mm×50mm×粒径 1.7 μm)(Waters, USA),流动相为乙腈和含 0.1%甲酸的纯水,色谱柱温度为 40℃,流速 0.3mL/min,进样体积 5μL.液相梯

度洗脱条件:乙腈初始比例为 60%,在 0~0.5min 内线性增加为 75%,从 0.5~6.5min 线性增加为 80%, 6.5~7min 线性增加至 95%,保持 2min 后,在 0.5min 内线性增加到 100%,保持 2min 后,立即回到初始流动相条件平衡 1.0min.所用质谱为 Quattro Premier XE 串联四级杆质谱仪 (Waters, USA),采用正离子模式的 ESI 离子源,在 MRM 模式下对目标物进行检测.质谱参数为:毛细管电压 3.5kV;源温度 120℃;脱溶剂气温度 450℃;锥孔气流量 50L/h;脱溶剂气流量 800L/h. BPA 及氯代 BPA 的选择离子和质谱检测参数见表 1.

1.5 质量保证与质量控制(QA/QC)

本研究中对于样品中目标物质的定性主要依据:(1)与标样相比保留时间相差在 2%以内;(2)与标样相比,2 个选择离子峰面积之比相差在 20%以内.目标物质的定量选用丰度最高及背景干扰最小的 MRM 选择离子,同时用内标校正前处理和基质干扰引起的损失,并用以消除仪器波动的影响.由于双酚 A 无处不在,为了消除过程空白,前处理过程中仅使用色谱纯、农残级的有机溶剂和在马弗炉中 450℃烘烤 4h 以上的玻璃器皿.为了评估空白和基质效应,每一组(10 个)样品跟随 1 个过程空白、1 个基质加标样品作为质量控制.本研究通过向尿液样品中加入 0.05,0.5, 2ng/mL 3 个不同浓度水平的标样,用以评估本实验的回收率以及标准曲线的线性范围.

2 结果与讨论

2.1 分析方法的优化

水相 DNS 衍生 LC-MS-MS 方法不仅仅具有高灵敏度,而且能克服 LC-MS-MS 分析中常见的基质效应高的问题,该方法已经应用于环境水样中雌激素类物质和饮用水中双酚 A 及其氯代 BPA 的方法的检测^[3,13].本研究也尝试该方法用于人体尿液样品中 BPA 及氯代 BPA 的检测,但是该方法分析人体尿液样品时对于三氯、四氯双酚 A 衍生效率较低,基质效应依然严重.因此本研究参考文献^[14],采用有机相 DNS+DMAP 衍生 LC-MS-MS 检测方法分析尿液中 BPA 及氯代

BPA.

尿液通过 MTBE 液液萃取,衍生后,Silica 纯化,用 UPLC-MS-MS 进行定量,对不同添加浓度下的回收率进行了评估(表 3).在低(0.05ng/mL)、中(0.5ng/mL)、高(2ng/mL)3 种添加浓度下,BPA 及其氯代 BPA 的回收率在 62%~108%之间($n=3$),内标 BPA-d₁₄回收率分别为 76%、80%和 96%(表 2).表 3 同时比较了不衍生、水相 DNS 衍生、有机相 DNS+DMAP 衍生 LC-MS-MS 方法的检出限(LOD),发现 BPA、一氯 BPA 和二氯 BPA 的有机相 DNS+DMAP 衍生灵敏度和水相 DNS 衍生相似;但是三氯、四氯 BPA 的灵敏度相比水相 DNA 衍生提高了 5 倍.本研究的灵敏度高于文献报道方法^[8-9],特别是一氯 BPA 和二氯 BPA 的检测下线是文献的 1/100~1/9.5 种目标物质的基质抑制率在 1%~6%之间.

表 2 双酚 A 及其氯代衍生物的回收率及标准曲线参数

Table 2 Recovery and standard curve parameters of bisphenol A and chlorinated BPAs

物质名称	线性范围 (ng/mL)	线性相关 系数(R^2)	回收率($n=3$)		
			0.05ng/mL	0.5ng/mL	2ng/mL
双酚 A	0.05~10	0.9989	106±6	87±12	69±20
氘 14-双酚 A	0.05~10	0.9996	76±1	80±5	96±10
一氯双酚 A	0.05~10	0.9791	108±8	64±13	79±27
二氯双酚 A	0.05~10	0.9717	79±12	67±12	99±33
三氯双酚 A	0.05~10	0.9968	95±7	98±11	62±4
四氯双酚 A	0.05~10	0.9997	95±3	90±9	75±17

表 3 目标物质未衍生和两种衍生方法的检出限和选择离子比较

Table 3 LOD and transition monitored m/z of non-derivatization and two different derivatization methods

目标物质	检出限(ng/mL)		
	未衍生	水相 DNS 衍生	有机相 DNS+DMAP 衍生
双酚 A	0.9	0.03	0.03
一氯双酚 A	0.02	0.001	0.001
二氯双酚 A	0.01	0.001	0.001
三氯双酚 A	0.5	0.1	0.02
四氯双酚 A	0.1	0.02	0.004

2.2 人体尿液样品中 BPA 及其氯代物质浓度水平

本研究人体尿液中 BPA 的检出率为 90%, 低于比利时(96.9%, $n=66$)、美国(94%, $n=210$)、日本(100%, $n=48$)和瑞典(100%, $n=95$)女性尿样中 BPA 的检出率^[15-18],但高于我国华东和华中地区女性(44%, $n=503$)^[19]、和广州、上海、哈尔滨的女性人群相同(90%, $n=55$)^[20]。这可能与我国不同地区、同一地区不同人群的饮食习惯差异与饮水来源差异有关。

本研究人体尿液中 BPA 的平均浓度为 (1.30 ± 1.24) ng/mL(几何均值:0.84ng/mL, <MDL~5.32ng/mL), 和美国(几何均值:1.12ng/mL, <MDL~5.18ng/mL)相近,比日本(1.2ng/mL, 0.2~19.1ng/mL)、比利时(几何均值:2.40ng/mL, <MDL~23.40ng/mL), 瑞典(几何均值:1.31ng/mL)^[15-18]和广州、上海、哈尔滨(几何均值:1.00ng/mL,0.57~1.36ng/mL)^[20]女性尿液中 BPA 的水平低,但是高于我国华东和华中地区的女性

(几何均值:0.58ng/mL)^[19]。

北京人体尿液中都检出了 4 种氯代 BPA, 其典型的色谱图如图 2。二氯 BPA 的检出率最高, 为 96%, 其次是一氯 BPA(90%)、四氯 BPA(52%)、三氯 BPA(45%)。目前仅有 4 篇文献报道了尿液中氯代 BPA 的浓度水平。法国 10 个尿液样品中一氯 BPA、二氯 BPA、三氯 BPA 和四氯 BPA 的检出率分别为 30%、20%、30%、30%^[8]。美国人体尿液($n=31$)中一氯 BPA、二氯 BPA 和三氯 BPA 的检出率分别为 16.1%、19.4%、19.4%(四氯 BPA 未研究)^[7]。另一美国人群($n=224$)尿液中一氯 BPA 的检出率为 90%(二氯 BPA、三氯 BPA、四氯 BPA 未研究)^[21]。西班牙的 20 个成人尿液中没有检出氯代 BPA^[9]。本研究的一氯、二氯、三氯、四氯 BPA 的检出率均高于上述文献报道,这个可能和本研究开发方法的检出限有关。

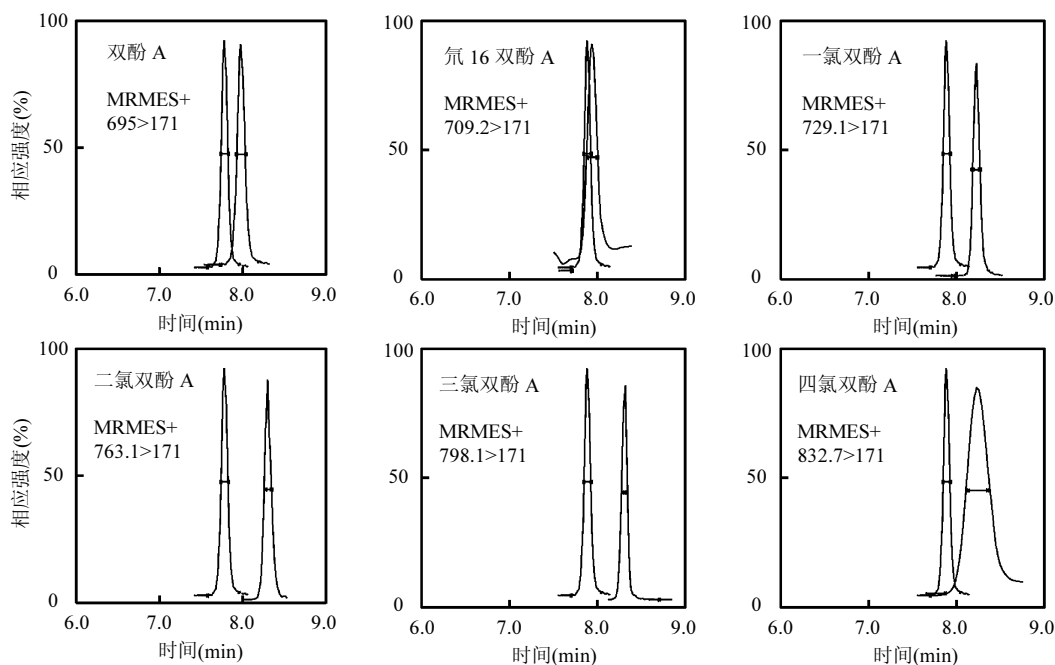


图 2 尿液样品中目标物质的典型色谱图

Fig.2 Chromatograms of target substances in urine samples

本研究尿液样品中一氯 BPA、二氯 BPA、三氯 BPA 和四氯 BPA 的浓度水平分别为 (0.40 ± 0.37) ng/mL(<MDL~1.70ng/mL,几何均值

0.01 ng/mL)、 (0.41 ± 0.51) ng/mL(<MDL~2.60ng/mL,几何均值=0.01ng/mL)、 (0.18 ± 1.49) ng/mL(<MDL~1.95ng/mL,几何均值 0.01ng/mL)、

(0.46 ± 0.35)ng/mL (<MDL~1.72ng/mL, 几何均值 0.04ng/mL), 4 种氯代物质的总浓度为 1.45ng/mL, 略高于 BPA 的浓度水平, 低于美国人群 ($n=31$) 尿液中一氯 BPA、二氯 BPA、三氯 BPA 的浓度水平 (几何均值分别为 0.049, 0.055, 0.047ng/mL, 未研究四氯 BPA)^[7], 但是略高于美国的另一个研究中报道的人群 ($n=224$) 尿液中一氯 BPA 的平均浓度 (0.083ng/mL, 未研究其他氯代 BPA)^[21] 和法国人群 ($n=10$) 尿液中四种氯代 BPA 的浓度水平 (一氯 BPA、二氯 BPA、三氯 BPA、四氯 BPA 的平均浓度分别为 0.06, 0.02, 0.21, 0.09ng/mL)^[8].

研究发现, 氯代 BPA 广泛存在于我国主要省会城市的饮用水中^[3], 一氯 BPA 和二氯 BPA 的检出率接近 100%, 三氯、四氯 BPA 检出率分别为 60% 和 50%, 这与尿液中三氯、四氯 BPA 检出率低于一氯、二氯 BPA 的趋势相似. 一氯和二氯 BPA 在尿液和饮用水中均为氯代 BPA 最主要的组成形式 (图 3), 说明饮用水可能是氯代 BPA 的来源之一. 但是尿液中氯代 BPA 的组成比例显著大于饮用水, 氯代 BPA 可能有其他暴露途径. 四氯 BPA 的检出率和浓度水平高于三氯 BPA. 四种氯代 BPA 中, 只有四氯 BPA 是工业产品, 主要作为阻燃剂添加于环氧树脂、酚醛树脂中, 有可能通过各种途径进入环境, 从而可能导致了人体尿液中四氯 BPA 的暴露量高于饮用水中的贡献.

研究发现, 一氯、二氯 BPA 的雌激素活性要高于 BPA 本身, 4 种氯代 BPA 的雌激素活性分别为 BPA 的 7.40、4.19、0.58、0.11 倍^[3] 由此计算出尿液样品的 BPA 等当量浓度为 6.14ng/mL, 约为尿液中 BPA 和 4 种氯代 BPA 的浓度总和 (2.75ng/mL) 的 2.2 倍 (图 4). 经 SPSS (v18.0) 软件中的 Shapiro-Wilk 检验, 得到本研究的 40 个尿液 BPA 等当量浓度服从对数正态分布, 几何均值 2.67ng/mL, 几何标准差为 2.38ng/mL, 分布函数如式 (1) 所示:

$$g(x) = \frac{1}{\sqrt{2\pi} \ln 2.38} e^{-\frac{(\ln x - \ln 2.67)^2}{2(\ln 2.38)^2}} \quad (1)$$

式中: x 表示尿液 BPA 等当量浓度.

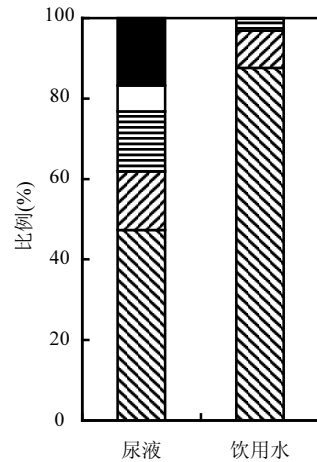


图 3 40 个人体尿液样品中 BPA 及氯代 BPA 的浓度水平及比例

Fig.3 Concentrations and proportion of Bisphenol A and chlorinated analogues in 40 human urine samples

■ BPA ▨ Cl1-BPA ▩ Cl2-BPA □ Cl3-BPA ■ Cl4-BPA

氯代 BPA 在尿液中的高检出率、高总浓度和高等当量浓度表明氯代 BPA 比 BPA 可能具有更大的健康风险, 应引起重视.

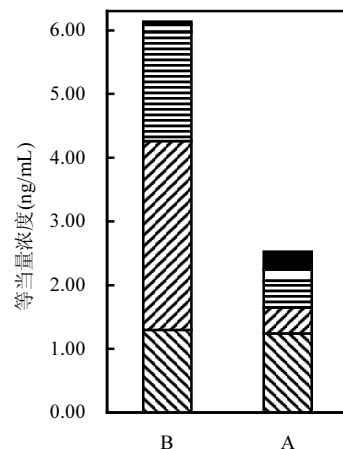


图 4 尿液浓度(A)和 BPA 等当量浓度(B)比较

Fig.4 Comparison of urine concentration (A) with toxic equivalent quantity (TEQ_{BPA}) in urine (B)

■ BPA ▨ Cl1-BPA ▩ Cl2-BPA □ Cl3-BPA ■ Cl4-BPA

2.3 BPA 及氯代 BPA 的健康风险评价

在人体中, 经口摄入的 BPA 绝大部分会在

24h 内由肝脏代谢成葡萄糖醛酸结合态和硫酸结合态,并经过尿液排出体外.经口摄入是人体暴露 BPA 的最主要暴露途径,占总暴露量的 90%以上^[22].因此可以建立一个简化的单室模型(式 1),用式(2)从尿液 BPA 含量反演计算人体 BPA 日摄入量(EDI, $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{d})$):

$$\text{EDI} = C_u \times V_u \times \frac{1}{W} \quad (2)$$

式中: C_u 为尿液中 BPA 类物质的浓度($\mu\text{g}/\text{L}$), V_u 为每日排尿量(L/d), W 为体重(kg).参考国际放射性保护委员会(ICRP)的数据,女性平均每天的排尿量为 1.2L/d^[23].参考《中国人群暴露参数手册》的数据,中国成年女性平均体重为 56.8kg^[24].假定氯代 BPA 在人体内的代谢行为和 BPA 相同,根据尿液中氯代 BPA 总浓度和等当量浓度的比例关系,计算出 BPA 等当量的 EDI 为 0.125 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{d})$.

已有报道的 BPA 毒性终点包括体重减少、子宫和子代重量减少、影响子代神经系统发育等^[25-27].其中,美国 EPA、FDA 等多家机构将体重减少作为毒性终点,其 NOEL 值为 5mg/(kg·d),并根据公式(3)计算得到日允许摄入量(TDI, mg/(kg·d))为 50 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ ^[28-29]:

$$\text{TDI} = \text{NOEL}/\text{UF} = 5(\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d}))/100 = 50\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{d}) \quad (3)$$

式中:UF 为不确定系数,包含 10 倍种间差和 10 倍的个体差异.北京妇女中的 BPA 等当量摄入量远低于 TDI 值,超过 TDI 值的概率<0.01%,处于较低的风险水平.

除了体重减少之外,美国国家毒理学项目组(NTP)专家组2012年提出了人体BPA暴露可能引起糖尿病发生^[30].许多动物实验研究也表明,BPA通过干扰胰岛素耐受性、损坏血糖稳态和胰岛细胞功能等而诱发糖尿病的发生^[31-33].另有研究发现BPA暴露能够造成小鼠脂肪细胞糖转运功能异常,从而间接增加患糖尿病风险^[34].2008年Lang等^[35]基于包括1455个样本的横断面研究,发现了尿液BPA浓度与糖尿病的发生具有显著相关关系.Silver等^[36]利用同样的样本库,将样本量增加到4389例,建立了尿液中BPA浓度与糖尿病

发生率之间的剂量效应关系(表4).

表4 文献中 BPA 尿液浓度与糖尿病的关系^[36]
Table 4 Relationship between urine BPA level and diabetes

BPA 尿液浓度(ng/mL)	模型输入值	样品个数	发病率(%)
<1.10	0.55	1121	8.3
1.10~2.20	1.60	905	10.8
2.11~4.20	3.16	977	11.2
>4.20	8.40	964	12.8

本研究采用了该文献[36]中所建立的剂量效应关系(表4).借鉴二噁英等物质对剂量区间的处理方法^[37],本研究取表4中尿液 BPA 区间浓度的平均值,和最高浓度的 2 倍,作为剂量(表4).在此基础上,利用 USEPA 的 Benchmark 软件(BMDS V2.4)对糖尿病发生为终点的尿液 BPA BMDL₅(发病风险增加 0.05%对应的浓度)进行了计算.并在计算过程中尝试采用了 Logistic、Probit 和 Quantal-Linear 3 种模型进行拟合,结果表明 Quantal-linear 模型拟合效果最好, BMDL₅ 为 5.7ng/mL.本研究 40 个尿液样本 BPA 等当量浓度符合对数正态分布,频率分布如图 5 所示:

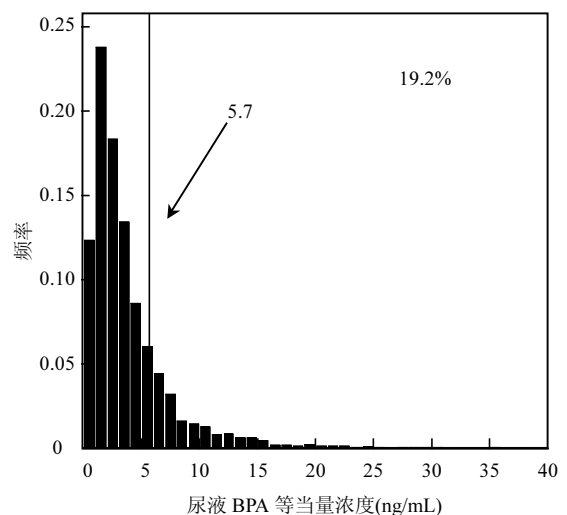


图5 北京 40 个女性尿液 BPA 等当量浓度的频率分布
Fig.5 Distribution of toxic equivalent quantity (TEQ_{BPA}) in 40 urine samples

利用尿液 BPA 等当量浓度的频率分布,可得

到本研究中北京人体样品尿液 BPA 等当量浓度超过 5.7ng/mL 的概率为 19.2%,说明目前的暴露 BPA 存在一定的糖尿病风险。

3 结论

3.1 建立了人体尿液样品中 BPA 及四种氯代 BPA 的有机相丹酰化衍生-UPLC-MS-MS 检测方法,其方法回收率为 62%~108%,检出限为 0.001~0.03ng/mL。

3.2 40 个北京地区女性尿液样品中的一氯 BPA、二氯 BPA、三氯 BPA 和四氯 BPA 的总浓度水平和 BPA 的浓度水平相仿。4 种氯代 BPA 的 BPA 等当量浓度是 BPA 浓度的 2.2 倍。

3.3 尿液样品的 BPA 等当量浓度为 6.14ng/mL,本研究人体样品中有超过了 BPA 的糖尿病发生的阈值(0.05%发病风险)的概率为 19.2%。

参考文献:

- [1] Chapin R E, Adams J, Boekelheide K, et al. NTP-CERHR expert panel report on the reproductive and developmental toxicity of bisphenol A [J]. Birth Defects Research Part B-Developmental and Reproductive Toxicology, 2008,83(3):157-179.
- [2] Hu J Y, Aizawa T, Ookubo S. Products of aqueous chlorination of bisphenol A and their estrogenic activity [J]. Environmental Science and Technology, 2002,36(9):1980-1987.
- [3] Fan Z L, Hu J Y, An W, et al. Detection and occurrence of chlorinated byproducts of bisphenol A, nonylphenol, and estrogens in drinking water of China: comparison to the parent compounds [J]. Environmental Science and Technology, 2013, 47(19):10841-10850.
- [4] Migeot V, Dupuis A, Cariot A, et al. Bisphenol A and its chlorinated derivatives in human colostrum [J]. Environmental Science and Technology, 2013,47(23):13791-13797.
- [5] Jimenez-Diaz I, Zafra-Gomez A, Ballesteros O, et al. Determination of bisphenol A and its chlorinated derivatives in placental tissue samples by liquid chromatography-tandem mass spectrometry [J]. Journal of Chromatography B-Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences, 2010, 878(32):3363-3369.
- [6] Fernandez M F, Arrebola J P, Taoufik J, et al. Bisphenol-A and chlorinated derivatives in adipose tissue of women [J]. Reproductive Toxicology, 2007,24(2):259-264.
- [7] Liao C Y, Kannan K. Determination of free and conjugated forms of bisphenol A in human urine and serum by liquid chromatography-tandem mass spectrometry [J]. Environmental Science and Technology, 2012,46(9):5003-5009.
- [8] Venisse N, Grignon C, Brunet B, et al. Reliable quantification of bisphenol A and its chlorinated derivatives in human urine using UPLC-MS/MS method [J]. Talanta, 2014,125:284-292.
- [9] Vela-Soria F, Ballesteros O, Zafra-Gomez A, et al. UHPLC-MS/MS method for the determination of bisphenol A and its chlorinated derivatives, bisphenol S, parabens, and benzophenones in human urine samples [J]. Analytical and Bioanalytical Chemistry, 2014,406(15):3773-3785.
- [10] Shankar A, Teppala S. Relationship between urinary bisphenol A levels and diabetes mellitus [J]. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 2011,96(12):3822-3826.
- [11] Wang T G, Lu J L, Xu M, et al. Urinary bisphenol A concentration and thyroid function in Chinese adults [J]. Epidemiology, 2013,24(2):295-302.
- [12] Sugiura-Ogasawara M, Ozaki Y, Sonta SI, et al. Exposure to bisphenol A is associated with recurrent miscarriage [J]. Human Reproduction, 2005,20(8):2325-2329.
- [13] 吴世闽,贾 璠,彭 辉,等.辽东湾海水中甾体雌激素的检测及生态风险评估 [J]. 中国环境科学, 2011,31(11):1904-1909.
- [14] Peng H, Hu K, Zhao F, et al. Derivatization method for sensitive determination of fluorotelomer alcohols in sediment by liquid chromatography-electrospray tandem mass spectrometry [J]. Journal of Chromatography A, 2013,1288:48-53.
- [15] Pirard C, Sagot C, Deville M, et al. Urinary levels of bisphenol A, triclosan and 4-nonylphenol in a general Belgian population [J]. Environment International, 2012,48:78-83.
- [16] Calafat A M, Kuklennyik Z, Reidy J A, et al. Urinary concentrations of bisphenol A and 4-nonylphenol in a human reference population [J]. Environmental Health Perspectives, 2005,113(4):391-395.
- [17] Ouchi K, Watanabe S. Measurement of bisphenol A in human urine using liquid chromatography with multi-channel coulometric electrochemical detection [J]. Journal of Chromatography B-Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences, 2002,780(2):365-370.
- [18] Larsson K, Bjorklund K L, Palm B, et al. Exposure determinants of phthalates, parabens, bisphenol A and triclosan in Swedish mothers and their children [J]. Environment International, 2014,73:323-333.
- [19] He Y H, Miao M H, Herrinton L J, et al. Bisphenol A levels in blood and urine in a Chinese population and the personal factors affecting the levels [J]. Environmental Research, 2009,109(5): 629-633.
- [20] Zhang Z F, Alomirah H, Cho H S, et al. Urinary bisphenol A concentrations and their implications for human exposure in

- several asian countries [J]. *Environmental Science and Technology*, 2011,45(16):7044-7050.
- [21] Kalyvas H, Andra S S, Charisiadis P, et al. Influence of household cleaning practices on the magnitude and variability of urinary monochlorinated bisphenol A [J]. *The Science of the Total Environment*, 2014,490:254-261.
- [22] Volkel W, Colnot T, Csanady G A, et al. Metabolism and kinetics of bisphenol a in humans at low doses following oral administration [J]. *Chemical Research in Toxicology*, 2002,15(10):1281-1287.
- [23] Valentin J. Basic anatomical and physiological data for use in radiological protection: reference values [J]. *Annals of the ICRP*, 2002,32(3-4):i-xi, 1-265.
- [24] 段小丽,王利敏,姜 勇,等.中国人群暴露参数手册(成人卷) [M]. 北京:中国环境出版社, 2013.
- [25] National Toxicology P. Carcinogenesis bioassay of bisphenol A (CAS No. 80-05-7) in F344Rats and B6C3F1mice (feed study) [R]. *National Toxicology Program Technical Report Series*, 1982,215:1.
- [26] Markey C M, Luque E H, de Toro M M, et al. In utero exposure to bisphenol a alters the development and tissue organization of the mouse mammary gland [J]. *Biology of Reproduction*, 2001, 65(4):1215-1223.
- [27] Talsness C, Fialkowski O, Gericke C, et al. The effects of low and high doses of bisphenol A on the reproductive system of female and male rat offspring [J]. *Congenital Anomalies*, 2000,40 (Supplement):S94-S107.
- [28] 胡建英,安 伟,曹红斌,等.化学物质的风险评价 [M]. 北京:科学出版社, 2010.
- [29] 范湛蓝.双酚 A、壬基酚、雌激素及其氯代物质在自来水和人体样品中的浓度调查与健康风险评价 [D]. 北京:北京大学, 2012.
- [30] Thayer KA, Heindel JJ, Bucher JR, et al. Role of environmental chemicals in diabetes and obesity: a National Toxicology Program workshop review [J]. *Environmental Health Perspective*, 2012, 120(6):779-789.
- [31] Nadal A, Alonso - Magdalena P, Soriano S, et al. The role of oestrogens in the adaptation of islets to insulin resistance [J]. *The Journal of Physiology*, 2009,587(21):5031-5037.
- [32] Alonso-Magdalena P, Vieira E, Soriano S, et al. Bisphenol A exposure during pregnancy disrupts glucose homeostasis in mothers and adult male offspring [J]. *Environmental Health Perspectives*, 2010,118(9):1243-1250.
- [33] Alonso-Magdalena P, Morimoto S, Ripoll C, et al. The estrogenic effect of bisphenol A disrupts pancreatic β -cell function in vivo and induces insulin resistance [J]. *Environmental Health perspectives*, 2006,106-112.
- [34] Sakurai K, Kawazuma M, Adachi T, et al. Bisphenol A affects glucose transport in mouse 3T3 - F442A adipocytes [J]. *British Journal of Pharmacology*, 2004,141(2):209-214.
- [35] Lang I A, Galloway T S, Scarlett A, et al. Association of urinary bisphenol A concentration with medical disorders and laboratory abnormalities in adults [J]. *JAMA*, 2008,300(11):1303-1310.
- [36] Silver M K, O'Neill M S, Sowers M R, et al. Urinary bisphenol A and type-2diabetes in US adults: data from NHANES 2003-2008 [J]. *PLoS One*. 2011,6(10):e26868.
- [37] Crump K S, Canady R, Kogevinas M. Meta-analysis of dioxin cancer dose response for three occupational cohorts [J]. *Environmental Health Perspectives*, 2003,111(5):681-687.

作者简介: 陈 默(1990-),男,安徽怀远人,北京大学城市与环境学院硕士研究生,主要从事环境和人体中双酚 A 类物质的行为研究。