

# 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

陈文婕<sup>1</sup>, 戴红<sup>1,\*</sup>, 陈敏<sup>2</sup>, 吴茂聪<sup>3</sup>, 刘鹏<sup>3</sup>, 胡月玲<sup>1</sup>

1. 内蒙古医学院公共卫生学院环境卫生职业医学教研室 呼和浩特 010059

2. 大连医科大学公共卫生学院食品与营养学教研室 大连 116044

3. 大连医科大学公共卫生学院劳动卫生环境卫生教研室 大连 116044

**摘要:** 为研究邻苯二甲酸二乙基己酯( DEHP) 对小鼠肝脏的毒性及脂质过氧化损伤作用机制 选择昆明 4 周龄小鼠 80 只 雌雄各半, 随机分为 4 组。经食饵连续自然给食染毒, 于染毒第 4 周末处死。测量小鼠肝脏和体重的变化, 测定不同 DEHP 染毒剂量组小鼠的血液、肝脏中谷胱甘肽过氧化物酶( GPX)、过氧化氢(  $H_2O_2$ ) 和丙二醛( MDA) 超氧化物歧化酶( SOD) 的变化。将实验数据进行 ANOVA 分析处理。结果表明 随着染毒剂量的增加 小鼠体重逐渐减少(  $p < 0.01$ ) 高剂量组肝脏系数明显上升(  $p < 0.01$ )。苏木精-伊红染色法( 简称 HE 染色) 可见高剂量组肝脏组织有明显损伤。与对照组相比, DEHP 3 个剂量染毒组小鼠血液(  $75\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  组除外) 及肝脏中 GPX 活性降低(  $p < 0.05$ ,  $p < 0.01$ )  $H_2O_2$  含量增加(  $p < 0.05$ ,  $p < 0.01$ ) ; 肝组织中(  $75\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  组除外) SOD 活性降低(  $p < 0.05$ ,  $p < 0.01$ ) MDA 含量增加(  $p < 0.01$ )。以上结果说明 DEHP 对小鼠肝脏的毒性作用机制可能为脂质过氧化反应。

**关键词:** DEHP; 肝脏; 脂质过氧化损伤

文章编号: 1673-5897( 2012) 1-093-06

中图分类号: X171.5

文献标识码: A

## Hepatotoxic Effect and Lipid Oxidative Damage of Diethylhexyl Phthalate ( DEHP) on Mice

Chen Wenjie<sup>1</sup>, Dai Hong<sup>1,\*</sup>, Chen Min<sup>2</sup>, Wu Maocong<sup>3</sup>, Liu Peng<sup>3</sup>, Hu Yuelin<sup>1</sup>

1. Department of Occupational and Environmental Health, School of Public Health, Inner Mongolia Medical College, Hohhot, 010059, China

2. Department of Food and Nutrition, School of Public Health, Dalian Medical University, Dalian, 116044, China

3. Department of Occupational and Environmental Health, School of Public Health, Dalian Medical University, Dalian, 116044, China

Received 19 July 2011

accepted 23 September 2011

**Abstract:** To study the liver toxicity mechanism and lipid peroxidation induced by diethylhexyl phthalate ( DEHP) on mice, eighty Kunming mice were divided into 4 groups randomly, which male was half. The animals were exposed to DEHP for 4 weeks. Then changes in liver and weight of the mice were detected. In the meantime, the activities of GPX and SOD, the contents of  $H_2O_2$  and MDA in the blood and liver tissue were measured. The results of ANOVA test show that the weight of mice decreased significantly with increase of DEHP (  $p < 0.01$  ). The coefficient of liver/body with high dose group increased significantly. There were evident liver tissue damages in high dose group by HE staining. GPX activities of DEHP exposure groups in the blood tissue ( except the  $75\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  group) and liver tissue, the contents of  $H_2O_2$ , the contents of MDA and the activities of SOD in the liver tissue ( except the  $75\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  group) were significantly different(  $p < 0.05$ ,  $p < 0.01$ ) from the control group. Therefore, it was deduced that the liver toxicity mechanism of DEHP to mice was the lipid peroxidation.

收稿日期: 2011-07-19 录用日期: 2011-09-23

作者简介: 陈文婕( 1985-) 女, 硕士, 研究方向: 流行病与卫生统计 E-mail: chenwenjie850624@126.com;

\* 通讯作者( Corresponding author), E-mail: bennidai@yahoo.com.cn

**Keywords:** DEHP; liver; lipid peroxidation

邻苯二甲酸二乙基己酯( DEHP) 属于邻苯二甲酸酯( phthalatic acid esters PAEs 又称酞酸酯) 类物质, 主要用于塑料生产的增塑剂和软化剂, 如某些食品包装容器和医疗器皿; 也是农药、化妆品、染料、香料和医疗器械的生产原料。PAEs 是目前公认的环境内分泌干扰物, 具有雌激素效应。它可通过多种途径( 空气、土壤、水和食物等) 进入生物体内产生毒性作用; 而 DEHP 则为其最为广泛使用的代表物。DEHP 可经消化道和呼吸道等途径进入机体, 对健康产生多方面不利影响, 其对机体健康的损害作用一直是有关学者研究的热点。

国内外研究显示, DEHP 灌胃染毒小鼠 LD50 为  $30 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ , 大鼠 LD50 为  $30.6 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ ; DEHP 腹腔注射大鼠 LD50 为  $5 \sim 30 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$  [1]。研究结果显示, DEHP 可对实验动物的生殖器官、血液、肾脏、肺脏和肝脏等多种器官造成损伤 [2]。DEHP 主要是作为环境内分泌干扰物对多种生物具有毒性, 具体表现为雄性、雌性生殖内分泌毒性、胚胎发育毒性、免疫毒性和遗传毒性、神经毒性。DEHP 对雄性生殖功能的影响已成为全球学者研究的新热点。研究表明, DEHP 对雄性生殖系统的损害显著, 主要为睾丸损害 [3]。通过影响血中雌二醇( estradiol, E2) [4] 和卵泡刺激素( follicle stimulating hormone, FSH) 含量 [5]、孕激素水平、动情周期( 动情期缩短及动情间期延长) 和子宫等对机体产生雌性生殖毒性。王心等 [6-8] 的研究表明, DEHP 具有明显的胚胎发育毒性和致畸作用, 对孕期和泌乳期雌鼠进行灌胃染毒, 可对子代的生殖系统造成损害。王黎明等 [9] 对小鼠的研究及马建红等 [10] 对果蝇的研究均表明 DEHP 具有遗传毒性。Deuschle 等 [11] 认为 DEHP 可能通过增强大鼠气道反应性以及嗜酸性粒细胞浸润, 诱导哮喘发生。Bornehag 等 [12] 的流行病学调查研究也证实了 DEHP 和哮喘发病具有相关性。国外学者 [13-14] 的研究表明 DEHP 具有神经毒性。本研究主要探讨 DEHP 对肝脏的毒性及其氧化损伤作用机制。

## 1 材料与方法( Materials and methods)

### 1.1 材料

#### 1.1.1 实验动物

健康昆明 4 周龄小鼠 80 只, 雌雄各半, 体质量  $(20 \pm 2) \text{ g}$  ( 大连医科大学实验动物中心提供, 清洁级动物)。

#### 1.1.2 实验试剂与仪器

DEHP 分析纯试剂( SCRC 国药集团化学试剂有限公司); 谷胱甘肽过氧化物酶( GPX)、过氧化氢(  $\text{H}_2\text{O}_2$ )、丙二醛( MDA) 和超氧化物歧化酶( SOD) 等检验试剂盒均购自南京建成生物工程研究所; 实验仪器则选用 JY92-II 超声波细胞破碎仪, 722N 可见分光光度计, TGL-46B 型高速台式离心机, ALC210.2 电子天平, EMUC6 型超薄切片机, 日本 Olympus 显微镜。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 动物分组及处理

健康昆明小鼠 80 只, 雌雄各半, 随机分为 4 组, 每组 20 只。设阴性对照组( O 组); A、B、C 3 组为 DEHP 染毒组, 染毒剂量分别为 A 组  $750 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 、B 组  $1500 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  和 C 组  $3000 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ , 换算成 DEHP 重/食饵质量即分别为 0.25%、0.5% 和 1% 的 DEHP 染毒食饵。动物每天经食饵连续自然给食染毒, 连续 4 周。每日记录水消耗量、食饵消耗量及小鼠自然状态, 每周测量体质量 1 次。小鼠于染毒第 4 周末断头处死, 取血并迅速剖腹取出肝脏, 称量并计算脏器系数。脏器系数的计算公式为:

$$\text{脏器系数}(\%) = \frac{\text{脏器湿重}}{\text{体质量}} \times 100\%$$

及时切取一定体积的肝脏组织块甲醛固定, 用于制备组织切片。并称取一定部位和质量肝脏组织用于制备组织匀浆。

#### 1.2.2 标本处理

将采集的部分血液用肝素抗凝制备全血溶液, 另一部分离心制备血清。称取一定部位和重量的肝脏组织按 1:9 的比例加冰冷的生理盐水用电动匀浆器制备 10% 组织匀浆, 再以  $4000 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$  离心 15 min 后取上清液进行有关指标测定。

#### 1.2.3 血及肝脏中 GPX、 $\text{H}_2\text{O}_2$ 、SOD 及 MDA 指标的测定

GPX 活性测定采用改良 DNTB 直接法,  $\text{H}_2\text{O}_2$ 、MDA 及 SOD 测定采用南京建成生物工程研究所提供的试剂盒, 按说明书要求进行。

#### 1.2.4 组织切片制备及 HE 染色

将选定的肝脏用手术刀将其切成  $1 \text{ cm} \times 1 \text{ cm} \times 0.2 \text{ cm}$  的组织块, 放入盛有 10% 甲醛溶液的清洁瓶内, 固定 24 h 以上; 将组织洗涤、脱水、透明、浸蜡、包埋和切片。HE 染色, 光镜下观察。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 13.0 统计分析软件 ,在  $p = 0.05$  的置信水平对 GPX、SOD 活性及  $H_2O_2$ 、MDA 含量的变化情况进行单因素方差分析 ( One-Way ANOVA Dunnett 法) ,在以下各表格中 ,实验结果以  $\bar{x} \pm s$  表示 ,\* ,\*\* 分别表示: 与对照组相比  $p < 0.05$ 、 $p < 0.01$ 。

2 结果( Results)

2.1 DEHP 对小鼠体重及肝脏脏器系数的影响

DEHP 暴露后与对照组比较 ( 表 1) ,A、B、C 3 组小鼠体质量均减少 ,并具有显着性统计学意义 (  $p < 0.01$  ) ,C 组肝脏脏器系数与对照组比较差异有显着性统计学意义 (  $p < 0.01$  )。其他染毒剂量组肝脏器系数与对照组相比都有增加。

2.2 DEHP 对小鼠肝脏组织形态学的影响

光镜下观察各组小鼠肝脏组织切片发现: O 组肝小叶及肝细胞结构正常 ,未见炎性细胞浸润及水肿变性。肝细胞呈多边形以中央静脉为中心放射状排列形成肝细胞索 ,胞质内可见很多红紫色的肝糖

表 1 DEHP 对小鼠体质量及肝脏脏器系数的影响

组 别	体质量/ $g^3$		肝脏脏器系数
	染毒前	染毒后	
O	24.95 $\pm$ 2.66	35.65 $\pm$ 5.25	5.85 $\pm$ 0.67
A	24.80 $\pm$ 2.52	33.88 $\pm$ 4.23	6.02 $\pm$ 0.60
B	24.90 $\pm$ 2.38	30.51 $\pm$ 3.33 **	6.41 $\pm$ 0.53
C	24.65 $\pm$ 3.10	29.52 $\pm$ 4.28 **	6.44 $\pm$ 0.50 **

与对照组相比 ,\*\* :  $P < 0.01$ 。

原颗粒。肝细胞索吻合成网 ,并可见窦状隙、血窦和毛细胆管。A 组肝细胞胞体轻度水肿 ,可见少量炎细胞浸润 ,个别细胞出现空泡和脂肪变性。B 组肝细胞水肿 ,胞浆比较清亮 ;有炎细胞浸润和空泡样变。组织轻度充血。C 组肝细胞明显广泛浊肿 ,胞体肿大 ,细胞内水分增多 ,胞浆比较清亮 ,肝细胞呈水样变性 ;有炎细胞浸润 ,轻度细胞坏死现象 ( 细胞核消失) 。在淤血周围个别细胞出现空泡 ,脂肪变性 ;肝中央静脉扩张充血 ,见图 1。

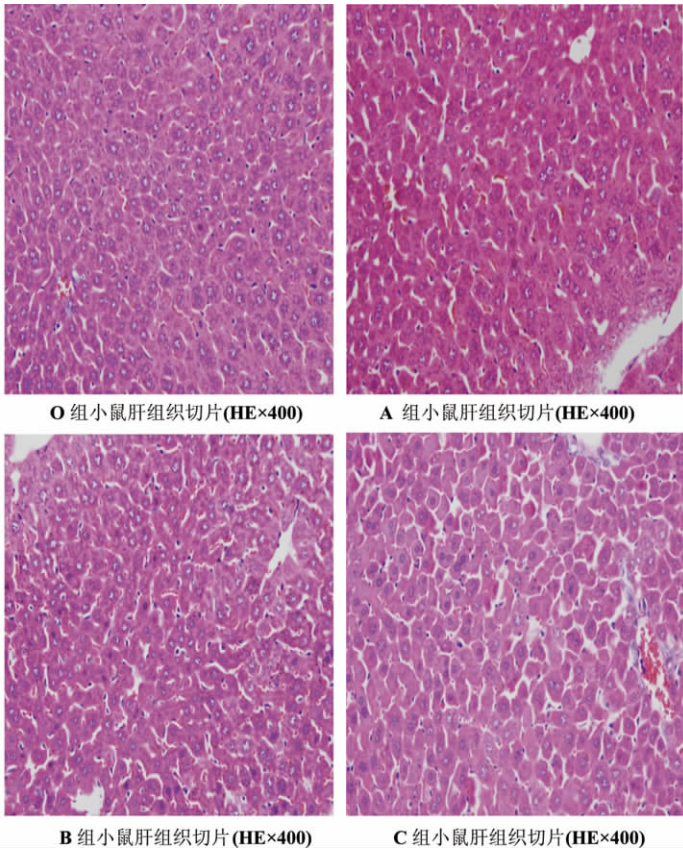


图 1 DEHP 染色对小鼠肝脏的影响  
Fig. 1 Effect of DEHP on liver of mice

### 2.3 DEHP 对小鼠血液及肝脏 GPX 活性的影响

DEHP 染毒后,与阴性对照组相比,A、B、C3 组血液中 GPX 活性均降低,B、C 两组与对照组相比差异有统计学意义( $p < 0.01$ ),而 A 组与对照组相比差异不显著。所有的 DEHP 染毒组的肝脏 GPX 活性均降低,与对照组相比差异均有统计学意义( $p < 0.05$   $p < 0.01$ ),见表 2。

表 2 DEHP 对小鼠血液及肝脏 GPX 活性的影响

Table 2 Effect of DEHP on activities of GPX in blood tissue and liver tissue of mice

组 别	血液/(U·mL <sup>-1</sup> )	肝脏/(U·mgprot <sup>-1</sup> )
O	462.24 ± 85.73	143.27 ± 19.58
A	415.00 ± 88.08	90.89 ± 17.21*
B	376.05 ± 87.20**	4.25 ± 34.38**
C	234.58 ± 68.63**	75.84 ± 17.42**

与对照组相比,\*: $p < 0.05$ ; \*\*: $p < 0.01$ 。

### 2.4 DEHP 对小鼠血液及肝脏 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 含量的影响

DEHP 染毒后,与阴性对照组相比,B、C 两组血液中 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 含量显著增加( $p < 0.01$ ),而 A 组虽升高,但差异无统计学意义;肝脏中 3 组 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 含量增加均有统计学意义( $p < 0.05$   $p < 0.01$ ),见表 3。

表 3 DEHP 对小鼠血液及肝脏 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 含量的影响

Table 3 Effect of DEHP on content of H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> in blood tissue and liver tissue of mice

组 别	血液/(mmol·mL <sup>-1</sup> )	肝脏/(mmol·mgprot <sup>-1</sup> )
O	185.25 ± 208.66	1820.71 ± 334.94
A	835.73 ± 904.78	1877.76 ± 122.37*
B	1301.75 ± 663.34**	2015.96 ± 737.37**
C	1129.40 ± 931.46**	2030.98 ± 741.52**

与对照组相比,\*: $p < 0.05$ ; \*\*: $p < 0.01$ 。

### 2.5 DEHP 对小鼠肝脏 SOD 活性的影响

DEHP 染毒后,与阴性对照组相比,B、C 两组肝脏组织中 SOD 活性降低,差异有统计学意义( $p < 0.05$   $p < 0.01$ ),而 A 组差异无统计学意义。见表 4。

表 4 DEHP 对小鼠肝脏 SOD 活性和 MDA 含量的影响

Table 4 Effect of DEHP on activities of SOD and content of MDA in liver tissue of mice

组 别	SOD/(U·mgprot <sup>-1</sup> )	MDA/(nmol·mgprot <sup>-1</sup> )
O	154.35 ± 38.00	1.78 ± 0.59
A	160.27 ± 30.45	2.98 ± 1.92
B	144.77 ± 42.70*	2.80 ± 0.55**
C	127.17 ± 38.51**	3.19 ± 0.51**

与对照组相比,\*: $p < 0.05$ ; \*\*: $p < 0.01$ 。

### 2.6 DEHP 对小鼠肝脏 MDA 含量的影响

DEHP 染毒后,与阴性对照组相比,B、C 两组肝脏组织中 MDA 含量增加,差异有显著性意义( $p < 0.01$ ),而 A 组差异无显著性意义,见表 4。

## 3 讨论(Discussion)

### 3.1 DEHP 对小鼠肝脏的毒性作用

本研究结果显示:DEHP 染毒对小鼠肝脏具有损伤作用,表现为肝脏明显肿大,脏器系数明显增加。肝脏是毒物代谢和转运的主要器官,小剂量 DEHP 作用于小鼠后,随着染毒剂量的增加,部分肝细胞受损,其余肝细胞代偿性增生;当毒物剂量过大超过肝脏的代偿能力可造成毒物代谢缓慢或失活,从而延长毒物在体内的作用时间,这说明 DEHP 暴露可能会对小鼠的肝组织造成损伤。光镜下观察 HE 染色组织切片也证实了上述观点,镜下可发现肝脏中出现氧自由基诱导的脂质过氧化反应的空泡细胞。与 Kim 等<sup>[15]</sup>对 SD 大鼠进行的 DEHP 经口染毒实验结果相符。

### 3.2 DEHP 对小鼠的脂质过氧化损伤作用

大量的研究结果显示活性氧(reactive oxygen species,ROS)在某些生理现象的调节中发挥重要的作用,在细胞稳态的调节等细胞生命活动中作为第 2 信使参与各种因子细胞生物学效应的启动<sup>[16-17]</sup>,然而过量的 ROS 可引起细胞膜多聚不饱和脂肪酸发生脂质过氧化(LPO),脂质过氧化作用不仅把活性氧转化为活性化学物质,而且通过链式和链式支链反应,放大活性氧的作用,影响细胞功能的正常发挥。在正常情况下,机体的抗氧化系统使体内的 ROS 保持动态平衡。如果外源性物质干扰了体内 ROS 的平衡,则可引起相应组织或器官的过氧化损伤。

超氧化物歧化酶(SOD)对机体的氧化和抗氧化平衡起着至关重要的作用,此酶能清除超氧阴离子自由基,保护细胞免受损伤。谷胱甘肽过氧化物酶(GPX)也一起共同清除体内活性氧,减轻和阻止活性氧的过氧化作用,众多研究说明 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 的清除主要依赖 GPX<sup>[18]</sup>,在灭活过氧化生成的大量 ROS 过程中,因 GPX 过量消耗致使其活性下降。MDA 含量可反映机体内脂质过氧化的程度,间接地反映出细胞损伤的情况。MDA 常与 SOD 的测定同时进行,SOD 活力的高低反映了机体清除自由基的能力,而 MDA 的高低又间接反映了机体细胞受自由基攻击的严重程度。本实验结果表明,随着 DEHP 染毒剂量的

增加,血液及肝组织中  $H_2O_2$  含量逐渐增加,而 GPX 的活性却明显降低。这说明 DEHP 可能引起了组织的氧化应激,从而消耗了抗氧化物质 GPX。与阴性对照组相比,B、C 两组肝组织 SOD 活性降低,而 MDA 含量增加( $p < 0.05$ ,  $p < 0.01$ ),这说明 DEHP 可诱发机体脂质过氧化作用,使小鼠体内过氧化物增多,抗氧化酶活性降低。与赵伟等<sup>[19]</sup>和王蕊等<sup>[20]</sup>的研究结果相符。这说明 DEHP 能够抑制体内抗氧化酶的活性,促使生物体内过氧化物酶体增生,产生细胞毒性,致肝细胞受损。Yokota 等<sup>[21]</sup>的对雄性大鼠的 2 周 DEHP 经口染毒及 Pogribny 等<sup>[22]</sup>对雄性大鼠的 DEHP 染毒研究中均看到与上述一致的结论。目前,大量研究已经证实,DEHP 是一种过氧化物酶体增殖剂。由此推测,DEHP 很可能是通过激活生物体内的过氧化物酶体增殖剂激活受体(PPAR),引起编码过氧化物酶体内各种酶的基因的选择性转录,其中编码氧化酶的基因的表达远远超过编码过氧化氢酶的基因的表达,造成两种酶的活性不成比例,打破了包括以活性氧 ROS 为主的各种自由基产生和消除的平衡,最终导致细胞内 ROS 水平升高<sup>[23]</sup>。

本研究中,经 DEHP 染毒的小鼠肝脏组织发生了脂质过氧化损伤,并且随着染毒剂量的升高,出现了过氧化物含量增加,抗氧化酶活性降低。这说明 DEHP 是一种过氧化物酶体增殖剂,破坏了体内 ROS 为主的自由基的动态平衡,引起了脂质过氧化损伤,进而造成细胞毒性和组织损伤。人们对近日来台湾岛内外出现的以添加塑化剂(PAEs)取代起云剂的毒饮料事件应予以高度的重视。同时,加快进一步探讨其毒作用机制和生物标志的研究也是十分必要的。

通讯作者简介:戴红(1958—),女,医学博士,教授,主要研究方向为细菌流行病学与环境流行病学,发表学术论文 30 余篇。

#### 参考文献:

- [1] Lewis R J. Sax's Dangerous Properties of Industrial Materials (7th Edition) [M]. New York: John Wiley & Sons, 1989, 1244
- [2] 陈莉,李学彬,杨光涛,等. 邻苯二甲酸二乙基己酯(DEHP)对金鲫鱼脑细胞 DNA 的损伤[J]. 生态毒理学报, 2008, 3(2): 144-148  
Chen L, Li X B, Yang G T, et al. DNA damage in brain cells of gold crucian carp induced by di-(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) [J]. Asian Journal of Ecotoxicology, 2008, 3(2): 144-148 (in Chinese)
- [3] 王珥梅,常兵. 邻苯二甲酸二乙基己酯对雄性生殖系统的毒性作用[J]. 现代预防医学, 2008, 35(3): 401-408  
Wang E M, Chang B. The toxic effect of DEHP on the male reproductive system [J]. Modern Preventive Medicine, 2008, 35(3): 401-408 (in Chinese)
- [4] Howdeshell K L, Wilson V S, Furr J, et al. A mixture of five phthalate esters inhibits fetal testicular testosterone production in the sprague dawley rat in a cumulative, dose additive manner [J]. Toxicological Sciences, 2008, 105(1): 153-165
- [5] Hirose N, Yano K, Suzuki Y, et al. Endocrine disrupting effect of di-(2-ethylhexyl) phthalate on female rats and proteome analyses of their pituitaries [J]. Proteomics, 2006, 6(3): 958-971
- [6] 王心. 邻苯二甲酸二-(2-乙基己基)酯的雌性生殖毒性研究[D]. 西安: 第四军医大学, 2009  
Wang X. The study of female reproductive toxicity induced by DEHP [D]. Xi'an: The Fourth Military Medical University, 2009 (in Chinese)
- [7] Gray K M, Mortensen G K, Kaleva M M, et al. Human breast milk contamination with phthalates and alterations of endogenous reproductive hormones in infants three months of age [J]. Environmental Health Perspectives, 2006, 114(2): 270-276
- [8] Grande S W, Andrade A J, Talsness C E, et al. A dose response study following in utero and lactational exposure to di-(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP): Reproductive effects on adult female offspring rats [J]. Toxicology, 2007, 229(1-2): 114-122
- [9] 马建红,吕立夏,厉曙光. 邻苯二甲酸二酯诱导果蝇脑组织基因差异表达谱的研究[J]. 环境与职业医学, 2005, 22(2): 91-94  
Ma J H, Lu L X, Li S G. Study on the gene expressed profile of di-(2-ethylhexyl) phthalate-induced brain tissue in *Drosophila melanogaster* [J]. Journal of Occupational and Environmental Medicine, 2005, 22(2): 91-94 (in Chinese)
- [10] 王黎明,丁书茂,吴杨,等. 邻苯二甲酸二乙基己酯对小鼠不同脏器 DNA 的损伤作用[J]. 华中师范大学学报, 2007, 41(3): 440-443  
Wang L Y, Ding S M, Wu Y, et al. Damage effects of Di-(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) on DNA in cells from various organs of mice [J]. Journal of Huazhong Normal University, 2007, 41(3): 440-443 (in Chinese)
- [11] Deutschle T, Reiter R, Butte W, et al. A controlled challenge study on di-(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) in house dust and the immune response in human nasal

- mucosa of allergic subjects [J]. *Environmental Health Perspectives*, 2008, 116(11): 1487–1493
- [12] Bornehag C G, Sundell J, Charles J, et al. The association between Asthma and allergic symptoms in children and phthalates in house dust: A nested case control study [J]. *Environmental Health Perspectives*, 2004, 112(14): 1393–1397
- [13] Andrade A J, Grande S W. A dose-response study following in utero and lactational exposure to di-(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP): Non monotonic dose response and low dose effects on rat brain aromatase activity [J]. *Toxicology*, 2006, 227(3): 185–192
- [14] Hokanson R, Hanneman W. DEHP, bis(2)-ethylhexyl phthalate, alters gene expression in human cells: Possible correlation with initiation of fetal developmental abnormalities [J]. *Human & Experimental Toxicology*, 2006, 25(12): 687–695
- [15] Kim N Y, Kim T H, Lee E, et al. Functional role of phospholipase D (PLD) in di-(2-ethylhexyl) phthalate induced hepatotoxicity in Sprague Dawley rats [J]. *Journal of Toxicology and Environmental Health Part A*, 2010, 73(21–22): 1560–1569
- [16] Burdon R H. Superoxide and hydrogen peroxide in relation to mammalian cell proliferation [J]. *Free Radical Biology and Medicine*, 1995, 18(4): 775–794
- [17] Rhee S G. Redox signaling: Hydrogen peroxide as intracellular messenger [J]. *Experimental and Molecular Medicine*, 1999, 31(1): 53–59
- [18] Aitken R J, Harkiss D, Buckingham D. Relationship between iron-catalysed lipid peroxidation potential and human sperm function [J]. *Journal of Religion and Health*, 1993, 98(1): 257–265
- [19] Orbea A, Ortiz Zarragoitia M, Cajaraville M P. Interactive effects of benzo(a)pyrene and cadmium and effects of di-(2-ethylhexyl) phthalate on antioxidant and peroxisomal enzymes and peroxisomal volume density in the digestive gland of mussel *Mytilus galloprovincialis* Lmk [J]. *Biomarkers*, 2002, 7(1): 33–48
- [20] 赵伟, 童丽丽, 乔永康, 等. 邻苯二甲酸二乙基己酯对小鼠血液中的SOD及MDA的影响[J]. *公共卫生与预防医学*, 2007, 18(1): 12–15
- Zhao W, Tong L L, Qiao Y K, et al. Effect of di-(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) on the activity of superoxide dismutase (SOD) and the concentration of malondialdehyde (MDA) in the red blood cell and the serum of the mice [J]. *Journal of Preventive Medicine and Public Health*, 2007, 18(1): 12–15 (in Chinese)
- [21] 王蕊, 李厚勇, 郭启明, 等. DEHP对大鼠脂质过氧化反应的影响[J]. *中国公共卫生*, 2001, 17(1): 1011–1012
- Wang R, Li H Y, Guo Q M, et al. Effect of DEHP on lipid peroxidation in rats [J]. *China Public Health*, 2001, 17(1): 1011–1012 (in Chinese)
- [22] Yokota S, Harguchi C M, Oda T. Induction of peroxisomal Pmp70 in rat liver after di-(2-ethylhexyl) phthalate treatment [J]. *Histochemistry and Cell Biology*, 2008, 129(1): 73–83
- [23] Pengribny I P, Tryndyak V P, Boureiko A, et al. Mechanisms of peroxisome proliferator induced DNA hypomethylation in rat liver [J]. *Mutation Research*, 2008, 644(1–2): 17–23 ◆