

鄰苯二甲酸酯類(Phthalate Esters)環境荷爾蒙對生物的影響

前言

目前世界衛生組織(WHO)所屬的國際癌症研究所宣佈可塑劑(Plasticizer)苯二酸二(2-乙基己基)酯(D2-Ethylhexyl)phthalate(簡稱DEHP, 國內業者以DOP稱之), 不是可能致癌物質, 並歸類為非人類致癌物質。鄰苯二甲酸酯類化合物(Phthalate Esters)製造廠商, 可說是鬆了一口氣。

去年底日本可塑劑工業會亦曾針對被日本環境廳列名為所謂環境荷爾蒙之一的可塑劑己二酸二辛酯(Di-2-ethylhexyl Adipate, 簡稱DOA)進行生物體之子宮肥大法雌性激素活性篩選試驗, 確定不具活性。

DEHP或DOA是PVC加工時最常被拿來添加的PVC可塑劑, 由於PVC的濫用更與戴奧辛的污染息息相關因此國際上環保之士仍持續的關注其有關的安全問題, 上述的二項宣佈似未減少環保衛士的關注熱度。

美國環保署(EPA)過去多年來即針對鄰苯二甲酸酯類進行一系列的安全評估研究, 特別是其中的七種: 鄰苯二甲酸丁酯苯甲酯(Butyl Benzyl Phthalate), 苯二甲酸二辛酯(di-n-Octyl phthalate), 苯二甲酸二丁酯(di-n-Butyl Phthalate), 苯二甲酸二(2-乙基己基)酯(di-(2-ethyl hexyl) phthalate) 苯二甲酸二異葵酯(Diisodecyl phthalate) 苯二甲酸二異壬酯(Diisononyl ththalate) 苯二甲酸二己酯(Di-n-Hexyl Phthalate)。

去年美國EPA主導國家毒物計畫(National Toxicology Program, NTP), 由國家環境健康科學研究所(National Institute of Environmental Health Sciences, NIEHS)所屬人體生育風險評估中心(Center for the Evaluation of Risks to Human Reproduction, CERHR)二次召集美國專家公開討論DEHP等七種並獲致該類化合物以實驗模擬對人體生殖及發育毒性仍無具體結論之初步看法, CERHR擬就每一種化合物完成有關評估的個別報告。美國EPA於去年底剛公布其中之DEHP評估個別報告。

在國內外市場上泛用可塑劑仍以DEHP產量最多, 因此如果說人類濫用PVC, 那廉價的DEHP也會充斥在生活環境中。舉凡生活中, 建築產品如地板、人行道、屋頂、壁紙、管線、電線, 汽車產品如坐椅、椅套等、衣服、玩具、醫療設備等等。美加地區已禁止於口腔會直接觸碰之玩具使用, 另歐盟亦禁止三歲以下幼兒之口腔玩具添加, 顯見其安全性仍受到歐美國家的關注。

二、 環境釋放

DEHP於生產過程、販賣或添加至PVC樹脂時而釋放至環境中, 另亦可經由工業或都市廢棄物掩埋或焚化以消費產品於使用中或使用後流入環境中。直接排入大氣應為DEHP釋放至環境最重要的模式。由於DEHP為實驗室儀器設備最常見的污染物, 各種來源之監測數據處理應特別注意。

由於DEHP具低蒸汽壓及低水溶解度之物性, 一般大氣中濃度約 $10^0 \sim 10^2$ ng/m³, 水中約101~10-3ppb, 而監測值常在檢測極限以下。DEHP易吸附在底泥及粒狀污染物(aerosol)並贅積在無脊椎動物魚類及植物體內。由於DEHP代謝速率快, 未有生物放大的效應。在富營養的自然環境中數週即會經由好氧生物過程分解, 但在厭氧環境下分解極慢, 多年不分解。

三、 人體暴露途徑

人體暴露途徑為經由食品、水以及空氣接觸(皮膚及呼吸), 其中以食入為主, 室內空氣次之。飲食主要以含脂肪之食物如乳製品、豆類、肉類及食用油又之生物贅積作用為主。另外DEHP加工、包裝以及貯存之溶出物亦會殘留在食物中。由於兒童及嬰兒生理及組織細胞仍在成長, 其暴露反應與成人不同, 表1為加拿大衛生部門的估計值。惟國內由於飲食習慣與國外不同且DEHP加工包裝技術亦異於國外, 其暴露量應高於國外。1999年美國EPA概估排除因醫療及職業的來源外, 一般人體暴露量約為30mg/kg/day(詳如表2人體暴露量估計)。職業上的暴露主要為DEHP製造及加工工人的直接呼吸暴露。醫療方面, 由於血漿或其組成成分貯存在PVC容器, DEHP經由注射進入人體, 至今未有完整的研究可參考。DEHP的暴露量可由一單次的輸血之十分之幾mg/kg到長期輸血病人每年約為數十克。

四、 生物及毒性資料

不同動物對DEHP毒性反應差異極大。其中老鼠及小鼠最敏感, 再依次為倉鼠以及天竺鼠。而對猴類動物(monkeys)以連續餵食劑量14-25天或狨(marmoset)以高劑量(2500mg/kg/day)餵食13週對肝均無影響。

齧齒類動物多重餵食(3, 13, 104週)顯示肝之過氧化酸體會有激增的現象。104週的老鼠及小鼠致癌研究亦發現有肝細胞腺瘤及癌瘤。目前資料仍相當有限。

伍、 毒性機制(Toxicokinetics)

老鼠口服DEHP會經由腸道內脂酸水解為Mono ethyl Hexyl phthalate (MEHP), 並以單酯以及2-ethyl hexanol吸附於腸內。包括人類在內的靈長類因脂酸活性低只有少部分之DEHP會水解成單酯, 主動代謝物為MEHP及IX(二次醇)。呼吸之DEHP吸附至肺上

而皮膚吸附DEHP作用很慢，只要DEHP一進入血液則DEHP及其代謝物馬上分布至全身，不會在組織累積。DEHP及MEHP可通過盤胎，而流入乳哺動物的乳液中，因注射或呼吸所引起之DEHP血液含量較口服吸入量為高。但肝及肺之脂酸都可將之水解為單酯及醇類化合物。靈長類之解毒過程為以葡萄糖醛酸 (gecuronides)之代謝物型態以尿或糞便排泄。

表1 · D E H P 每日攝入估計量

	估計攝入量(mg/kg/day)	
	0.5歲	20歲
媒介		
空氣 (加拿大五大湖區)	0.00003~0.0003	0.00003~0.0003
室內空氣	0.99	0.85
飲用水	0.06~0.18	0.02~0.06
食品	17.8	4.9
土壤	0.00004	0.000003
兒童製品	<0.0089到4.07	

表2 · 人體暴露量估計(摘錄)

暴露來源	暴露量(mg/kg/day)
一般暴露	3 0
職業呼吸暴露(最大量)	7 0 0
新生兒換血：短時間	< 1 7 0 0
成人：長時間血液透析	1 0 0 ~ 1 4 0

(美國環保署資料)

鄰苯二甲酸酯類毒性試驗結果

Di(2-ethyl hexyl)phthalate (DEHP)

1 魚急毒試驗

- (1)100mg/L，96小時流動暴露，虹鱒未呈現反應。
- (2)34 mg/L，96小時流動暴露，魚條魚未呈現反應。
- (3)86mg/L，96小時靜置，淡水藍太陽魚(bluegill)未呈現反應。
- (4)210mg/L，96小時靜置暴露，魚條魚未呈現反應。

2 蝦急毒試驗86mg/L，48小時靜置暴露，蟹蝦類Mysid未呈現反應。

3 藻類急毒試驗1409.4ppm,6天靜置暴露，綠藻未呈現反應。

4 水蚤Daphnid急毒試驗水蚤Daphnia magna 48小時靜置暴露其LC50值 > 0.32mg/L,但慢性毒試驗則顯示80mg/L,流動暴露21天未呈毒性反應。

5 86.3 mg/L，48小時暴露，淡黃搖蚊(chironomid)未呈現反應。

6 生物分解

- (1)於碳當量濃度4mg下，振盪培養28天，測CO2產量，初步分解可達90%以上，55%可完全分解。
- (2)1mg/L濃度及23℃培養24小時並測CO2產量，初步分解至少50%。

7 突變試驗(Mutagenicity Study)

對老鼠試驗未呈現clastogenic影響，特性對中國倉鼠卵巢 (CHO)未呈現致突 變性，以Salmonella typhimurium 常用菌株測試均未呈現活性。慢性毒試驗則以小老鼠(rats)以21天餵食0.01~2.5%DEHP，供試驗之雌性或雄性老鼠均減輕體重，肝明顯變重，且雄性鼠肝內細胞質嗜鹼性白血球增多症(cytoplasmic basophilia)減少。

Butyl benzyl phthalate

- 1 無脊椎動物Mayfly的急毒試驗96小時暴露試驗顯示1.6mg/L會導致失衡的行為反應，NOEC值<0.082mg/L，並導致部分蜉 蝣mayfly的死亡。
- 2 Daphnid magna48小時的暴露其LC50值大於1.4mg/L。
- 3 無脊椎動物溪蝦Crayfish急毒試驗96小時流動暴露EC50值大於2.4 mg/L，NOEC值2.4mg/L。
- 4 牡蠣Oyster急毒試驗96小時暴露1.4mg/L下新殼生長減少53%;96小時暴露EC50值為1.3mg/L。
- 5 無脊椎動物Hydra急毒試驗96小時流動暴露EC50值為1.1mg/L，於2.0mg/L，死亡率為35%，NOEC值0.5mg/L。
- 6 魚條魚的96小時暴露急毒試驗LC50值1.5mg/L。
- 7 oyster的生物濃縮效應值(BCF)為135。
- 8 虹鱒的暴露生長(0.20mg/L)測試顯示，35天及60天會使魚苗生長減緩。
- 9 Mysid Shrimp慢性毒試驗28天0.75mg/L濃度下存活率及繁殖率減緩，28天MATC值為0.075~0.17mg/L。
- 10 水蚤(Daphnia magna)21天慢性毒試驗其MATC值為0.63mg/L。
- 11 microcosm30天之生物分解試驗結果為初步分解之半生期(T1/2)為2天以下。
- 12 小白鼠(rats)動物試驗顯示對雌性或雄性生物均有致癌活性。
- 13 對老鼠L5178 Y細胞 不管是否有代謝活化在1250 n/mg或625 n/mg均有顯示有毒，且5000 n/mg或2500 n/mg可致死。
- 14 小白鼠的亞急性試驗顯示以1%以上餵食21天可導致雌或雄性小白鼠生長受損。

Dibutyl phthalate

- 1 蝦(mysid Shrimp)急毒試驗靜置暴露96小時(0.056~86.0mg/L)96小時的LC50值 為0.75mg/L。
- 2 魚條魚(Fathead minnow)急毒試驗
 - (1)靜置暴露96小時(<0.037-210mg/L)LC50 3.0mg/L。
 - (2)流動暴露96小時(0.08-60ppm)極限溶解度值以下未呈現急毒性。
- 3 藻類急毒試驗 以綠藻靜置暴露6天(0.05-1409.4ppm)EC50值0.75mg/L。
- 4 對藍色淡水太陽魚其96小時暴露LC50為0.85mg/L，魚條魚96小時暴露LC50值為0.92mg/L，紅鱒魚96小時(暴露)LC50值為1.6mg/L。
- 5 對搖蚊48小時暴露LC50值為0.75mg/L，且對幼蚊有毒。
- 6 對蝦(Daphnid)48小時暴露LC50值為3-4mg/L
- 7 對虹鱒魚進行99天的暴露試驗顯示0.26mg/L可明顯使魚體重量及長度下降。
- 8 慢毒性試驗顯示對Daphnid magna最大影響濃度(MATC)為1.5mg/L。
- 9 生物分解特性：23℃，24小時內90%以上可初步分解，55%可完全分解。
- 10 致突變性試驗以老鼠L5178 Y細胞作體外暴露顯示劑量在156ng/mg可致死

(東吳大學 張碧芬教授 檢驗所 袁紹英)

本網頁於097/07/23編輯發行，最新檢視日期：102/03/01。
【資料內容為已確認之文件，非屬應即時更新之統計資訊】

