

DOI:10.7524/j.issn.0254-6108.2021060706

刘燕香, 林晓亚, 张英杰, 等. 双酚 A 二缩水甘油醚的环境分布与毒性特征[J]. 环境化学, 2022, 41(10): 3353-3364.

LIU Yanxiang, LIN Xiaoya, ZHANG Yingjie, et al. Environmental distribution and toxicity characteristics of bisphenol A diglycidyl ether[J]. Environmental Chemistry, 2022, 41 (10): 3353-3364.

双酚 A 二缩水甘油醚的环境分布与毒性特征*

刘燕香 林晓亚 张英杰 郭英**

(暨南大学环境学院, 广东省环境污染与健康重点实验室, 广州, 510632)

摘要 环氧树脂单体双酚 A 二缩水甘油醚 (epoxy bisphenol A diglycidyl ether, BADGE) 是一些食品接触材料中聚合物的单体, 主要用于食品罐头等容器的涂层中, 也可用于有机溶剂类容器的涂层。BADGE 可从涂层中迁移, 并发生水解等化学反应生成以 BADGE·2H₂O、BADGE·H₂O 为主的几种衍生物 BADGEs。目前, 废水处理厂水体 (水相和颗粒物)、室内空气、灰尘等环境介质中都发现了 BADGEs 的踪迹, 尤其是牙齿密封胶中其浓度水平较高。此外, 在实验室模式生物、海洋哺乳动物以及人体血液、尿液、脂肪中均能够检出 BADGEs, 表明其可被生物体吸收。相关毒性实验表明, 与内分泌干扰物双酚 A 类似, BADGEs 具有一定的内分泌干扰性、细胞毒性、生殖发育毒性等。人体对 BADGE 暴露的情况可通过监测其尿液中 BADGEs 的浓度水平来体现。从现有数据看, 人体对 BADGEs 的暴露水平不高, 每日有效摄入量低于欧洲食品安全局于 2004 年规定的每日最大摄入量 10 mg·(kg·Bw·d)⁻¹, 其暴露主要来源于罐装食品。BADGEs 属于增塑剂, 可能会通过胎盘屏障, 考虑到其毒性特征, 建议孕妇少食罐装和袋装食品, 以减少相关暴露。此外, 需进一步研究 BADGEs 生物毒性和相关作用机理。

关键词 双酚 A 二缩水甘油醚, 环境污染特征, 毒性特征, 人体暴露与来源。

Environmental distribution and toxicity characteristics of bisphenol A diglycidyl ether

LIU Yanxiang LIN Xiaoya ZHANG Yingjie GUO Ying**

(Key Laboratory of Environmental Pollution and Health of Guangdong Province, School of Environment, Jinan University, Guangzhou, 510632, China)

Abstract Epoxy bisphenol A diglycidyl ether (BADGE) is a polymer monomer in some food packaging materials, mainly used in the coating of food cans, as well as the coating of organosol containers. BADGE can migrate from the coating and undergo chemical reactions such as hydrolysis to generate several derivatives (defined as BADGEs), which are mainly BADGE·2H₂O and BADGE·H₂O. By far, BADGEs were found in various environmental mediums, such as wastewater (both water phase and particles), indoor air and indoor dust, especially with high concentration levels in dental sealant. Besides, BADGEs were also detected in model animals in the labs, sea mammals, and human body (urine, blood and lipid), which indicated they could be accumulated by biota. The results of toxic experiments demonstrated that similar to bisphenol A, BADGEs have cytotoxic, reproductive and development toxicities, and the potential to disrupt endocrine system. Urinary

2021年6月7日收稿(Received: June 7, 2021).

* 国家自然科学基金优秀青年基金(21822604)资助。

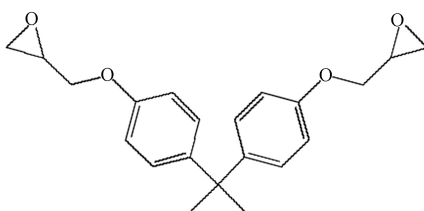
Supported by the Outstanding Youth Fund of the National Natural Science Foundation of China (21822604).

** 通信联系人 Corresponding author, E-mail: yingguo2004@jnu.edu.cn

BADGEs were usually determined to monitor human exposure. The available data showed human were exposed to BADGEs at a relative low level, and the daily intakes were lower than the maximum value of $10 \text{ mg}\cdot(\text{kg}\cdot\text{Bw}\cdot\text{d})^{-1}$ suggested by the European Food Safety Agency in 2004. Canned foods are the main exposure source. BADGEs are plasticizers and may pass through the placental barrier. Considering their toxicity characteristics, we suggest pregnant women should eat less canned and bagged foods to reduce related exposure. Besides, we call for more researches on the biological toxicity of BADGEs and related mechanisms.

Keywords bisphenol A diglycidyl ether, environmental distribution, toxic characteristics, human exposure and source.

环氧树脂双酚 A 二缩水甘油醚 (epoxy bisphenol A diglycidyl ether, BADGE) 是由环氧氯丙烷与双酚 A (bisphenol A, BPA) 在氢氧化钠存在下缩合反应合成的工业化合物^[1], 其结构如下所示。



BADGE 被用于罐头食品和饮料的包装涂层超过半个世纪. 在罐装食品中, 涂层对于防止食品在生产 and 贮存过程中腐蚀包装材料以及防止金属迁移至食品中至关重要, BADGE 是形成环氧树脂最基本的单体, 也用作消除 PVC 生产中过量盐酸的添加剂^[2]. BADGE 广泛用于我们的日常生活中, 如家具涂料、油漆、牙科密封胶等. 2003 年, BADGE 的全球年产量高达 95.7 万吨^[3].

2005 年, 美国国家职业安全与健康研究所将 BADGE 认定为第三类致癌物和诱变剂, 即认为对人类没有致癌性^[4]. 然而, 随着环境流行病学和毒理学的发展, 越来越多的研究表明 BADGE 具有遗传毒性和致癌性. 如 BADGE 能够与 DNA 形成加合物, 还可以通过诱变作用影响细胞基因的表达, 并在体外实验中发现其具有致畸作用^[5]. 据报道, BADGE 及其水解产物对人淋巴细胞微核具有诱导作用, 且 BADGE 能促进 mcf-7 乳腺癌细胞的增殖^[6]. 作为一类增塑剂, BADGE 可直接穿过胎盘到达胎儿, 并具有破坏胎盘细胞脂质基因的能力等^[1].

BADGE 及其衍生物 (统称为 BADGEs) 在环境中广泛存在, 如水环境^[7-8], 室内空气和灰尘^[9-11] 等. 此外, 作为涂层成分, BADGEs 能够从包装涂层中迁移到食品中, 造成食品污染^[12-15]. 这些污染物通过各种暴露途径进入人体, 在人体尿液^[3, 16-17]、血浆、血清、卵泡和脂肪^[18-19] 等组织中频繁检出. 因此, 明晰 BADGEs 等在环境介质、食品中的污染状态, 了解该类物质的生物学毒性, 对评估该类物质对环境和人体健康的影响有重要意义.

1 BADGE 及其衍生物 (BADGE and its derivatives)

BADGE 是淡黄色油状液体, 分子量为 340. BADGE 水溶性较好 ($5 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$, $25 \text{ }^\circ\text{C}$), 同时也具有一定的脂溶性 (辛醇-水分配系数为 3.7—3.9), 因此需要在高温条件下添加固化剂, 以获得足够的稳定性. 经过与交联剂固化, 环氧树脂体系基本上是惰性的, 对各种材料具有优异的附着力、耐腐蚀性和耐化学性, 以及优良的热绝缘和电绝缘性能等^[20]. 但是当聚合条件或固化过程不充分时, 可能会有部分 BADGE 处于未反应的状态. BADGE 具有反应活性, 倾向于从涂层中迁移到食品中, 也会在加工和存储过程中发生各种反应: 小部分 BADGE 可能被水解; 当环氧涂料与水基或酸性食品接触时, 通常会形成 BADGE 的水合衍生物; 此外, 大部分的 BADGE 将与氨基酸, 蛋白质, 脂质等发生反应^[12].

BADGE 衍生物主要包括 $\text{BADGE}\cdot\text{H}_2\text{O}$ 、 $\text{BADGE}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 、 $\text{BADGE}\cdot\text{HCl}\cdot\text{H}_2\text{O}$ 、 $\text{BADGE}\cdot\text{HCl}$ 、 $\text{BADGE}\cdot 2\text{HCl}$ 等^[21]. 氯化衍生物 $\text{BADGE}\cdot\text{HCl}$ 和 $\text{BADGE}\cdot 2\text{HCl}$ 生成于罐头内衬层热镀过程中, 而 $\text{BADGE}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 和 $\text{BADGE}\cdot\text{HCl}\cdot\text{H}_2\text{O}$ 是 BADGE 的稳定水解产物, 其中 $\text{BADGE}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 是主要的水解产物. 图 1 显示了 BADGE 及其衍生物之间的转化关系. 在不同的基质中, BADGEs 存在的形式与浓度水平不尽相同^[22].

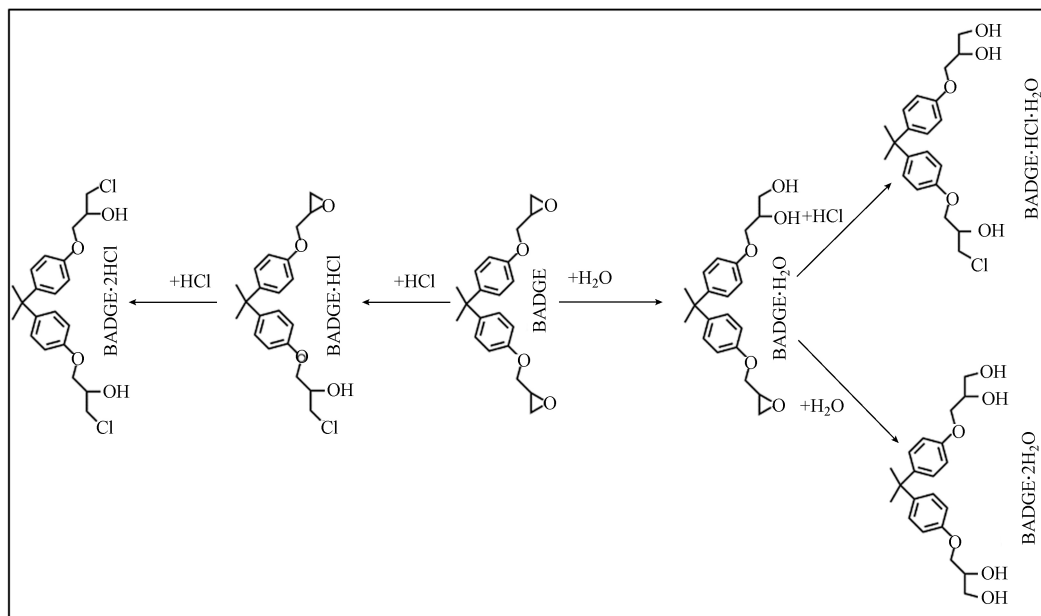


图 1 BADGE 及衍生物之间的转化关系

Fig.1 Chemical conversion relationship between BADGE and its derivatives

研究普遍认为, 罐头涂层如使用 BADGE 为单体的环氧树脂涂料会产生双酚 A (BPA)^[2]. BPA 主要用于生产聚碳酸酯塑料、用于金属罐线的环氧树脂, 以及许多塑料消费品, 包括玩具、水管、饮水容器、眼镜镜片、运动安全设备、牙科单体、医疗设备和管子以及消费电子产品^[23]. BPA 具有潜在的内分泌干扰性, 因而欧盟于 2011 年开始禁止 BPA 在婴儿奶瓶的制造和销售中的使用, 而法国则禁止在所有食品包装材料中使用 BPA.

2 密封胶、环境介质中 BADGEs 的污染状态 (BADGEs in sealant and environmental media)

BADGE 作为环氧树脂的原料, 广泛应用食品包装涂层和牙科涂层等, 经人体代谢和地球化学循环, 释放到环境介质中. 目前, 已经在水体 (包括水相和颗粒物), 空气, 粉尘等环境介质中检测到 BADGEs 的存在.

2.1 牙科密封胶中的 BADGEs

牙科密封胶是 BADGEs 一个特殊的来源. 牙科密封胶可使得牙齿形成易于清洁的光滑表面, 在牙科领域广泛用于预防蛀牙. 由于儿童蛀牙的概率较大, 牙科密封胶在儿童中使用更加普遍. 自 1988 年以来, 美国儿童使用牙科密封胶的人数稳步增长. 密封胶和复合树脂填充物会发生聚合. 然而, 研究表明这些聚合物在化学上不稳定, 可以释放 BADGEs 到口腔环境中. Xue 等报道了不同国家牙科密封胶中 BADGEs 的污染水平 (表 1)^[24].

表 1 不同国家牙科密封胶中 BADGEs 的几何平均浓度 ($\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$)Table 1 Geometric mean concentration ($\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$) of bisphenol A diglycidyl ether and its derivatives (BADGEs) in dental sealants from different countries

国家 Country	n	BADGE	BADGE·2H ₂ O	BADGE·H ₂ O	BADGE·HCl	BADGE·2HCl	BADGE·HCl·H ₂ O	BADGEs
美国	51	0.30	12.5	1.36	0.30	2.10	1.96	50.2
韩国	10	0.29	15.9	2.28	1.24	3.99	12.0	54.3
希腊	4	n.d.	31.1	n.d.	n.d.	n.d.	8.15	41.5
列支敦士登	1	n.d.	6.29	n.d.	n.d.	n.d.	2.46	10.7
列支敦士登	1	n.d.	1780	n.d.	n.d.	3.67	35.2	1820
日本	1	n.d.	1.45	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	3.64

注: n.d. 表示样品的平均浓度低于检出限 (MLOQ) 或定量限 (LOQ); BADGE·2H₂O、BADGE·H₂O、BADGE、BADGE·HCl·H₂O、BADGE·HCl 和 BADGE·2HCl 的检出限分别为 1.31、2.19、0.44、0.44、0.44、0.88 $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$.

Note: n.d. means the average concentration of the sample is lower than the limit of detection (MLOQ) or limit of quantification (LOQ); The limits of detection of BADGE·2H₂O, BADGE·H₂O, BADGE, BADGE·HCl·H₂O, BADGE·HCl and BADGE·2HCl are 1.31, 2.19, 0.44, 0.44, 0.44, 0.88 $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$, respectively.

这项研究包括了来自 5 个国家的 70 个树脂基牙科密封胶, 每个样本中至少有一种 BADGEs 被检出。BADGEs 的总浓度范围为 $<MLOQ-1820 \mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$, 其主要的衍生物为 $\text{BADGE}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$, $\text{BADGE}\cdot\text{HCl}\cdot\text{H}_2\text{O}$ 和 $\text{BADGE}\cdot 2\text{HCl}$ (按浓度递减)^[24]。观察到 BADGE 和其他所有除 $\text{BADGE}\cdot\text{H}_2\text{O}$ 的衍生物浓度之间存在显著的负相关。这表明可能所有 BADGE 衍生物都源自母体化合物 BADGE。不同国家的牙科密封胶 BADGEs 的浓度水平存在显著差异, 美国样品的各类衍生物的浓度水平和检出率都较高。同样地, 同一国家不同品牌之间的 BADGEs 浓度也有很大差异, 如列支敦士登两个不同品牌之间的 BADGEs 的总浓度相差两个数量级。牙科密封剂中 BADGEs 的浓度比双酚高 2—3 个数量级。从牙科密封胶浸出到唾液中可能是人类接触 BADGEs 的途径^[24]。

2.2 罐装食品中的 BADGEs

作为环氧树脂的常用原料, BADGE 常用于罐头涂层中。但是如果涂料配制不当, 该化合物可能会溶出迁移, 并造成食品污染。食品包装涂层中的 BADGE 在加工、存储过程中可以发生各种反应。例如, 在弱酸性条件下, 如果罐头食物中存在食盐, BADGE 可形成盐酸盐化合物; 在富含蛋白质和碳水化合物的食品中还观察到 BADGE 的快速降解^[2]。BADGE 的迁移、水解和氯化衍生物的形成主要发生在灭菌过程中, 而 BADGE 与食品蛋白反应主要发生在加工和存储过程中, 前者占 BADGE 迁移总量的小部分, 而后者占据主要部分^[12]。这无疑是一个令人担忧的问题, 一方面, BADGE 与蛋白质加成产物的化学结构、毒性和过敏原潜力尚不清楚; 另一方面, 相关的法规只考虑 BADGE 及其水解产物和氯化产物的迁移上限, 而忽视了与蛋白质结合进入食物的大部分 BADGE^[12]。此外, 一项模拟研究表明, 在使用中性和 NaCl 溶液对罐头进行灭菌的过程中, 可以生成 $\text{BADGE}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 和 $\text{BADGE}\cdot\text{H}_2\text{O}$; 而在使用含乙酸, 盐酸以及氯化钠的酸性溶液进行灭菌时, 发现可以产生 $\text{BADGE}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 和 $\text{BADGE}\cdot\text{HCl}\cdot\text{H}_2\text{O}$ ^[25]。

在罐装食品中, 主要存在的是衍生物 $\text{BADGE}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 和 $\text{BADGE}\cdot\text{HCl}\cdot\text{H}_2\text{O}$, Cao 等的研究发现其含量最高分别可达 $675 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 和 $274 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$, 而 BADGE、 $\text{BADGE}\cdot\text{HCl}$ 、 $\text{BADGE}\cdot 2\text{HCl}$ 和 $\text{BADGE}\cdot\text{H}_2\text{O}$ 的含量极低或未检出^[26]。与食品相比, 罐装饮料中的 BADGE 迁移量要低得多, 这是因为其杀菌条件相对来说比较温和。 $\text{BADGE}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 通常是罐装饮料中唯一能被检测到的 BADGEs^[26]。

BADGEs 的迁移速率直接影响食品中 BADGEs 的含量, 进而影响人体暴露水平^[27]。BADGEs 的迁移速率与以下因素密切相关: 首先, 加工温度。大多数罐头食品需要通过高温消毒, 此时部分 BADGE 会转化为水合衍生物和氯化衍生物, 这在一定程度上影响了其迁移速率^[27]。其次, 储存时间和储存温度。一项对墨西哥罐头涂料中 BADGE 向食品模拟物中迁移的研究发现, 热处理可以提高 BADGE 的迁移速率。根据罐中食物的不同, 迁移率和温度之间的关系不尽相同。此外, BADGE 迁移速率还受其在食品模拟物中水解敏感性的影响^[28]。需要注意的是, 罐中食品的脂肪含量与 BADGEs 的迁移速率显著相关, 脂肪含量越高, 迁移速度越快^[28]。

2.3 室内粉尘中的 BADGEs

目前关于室内粉尘中 BADGEs 的报道有限, 但 BADGEs 在粉尘中的含量并不低, 其浓度水平一般为 $1.0 \mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ 。部分室内粉尘可通过呼吸道, 消化道和皮肤进入人体, 是人体暴露于 BADGEs 的潜在来源。

目前, 美国和亚洲一些国家报道了室内灰尘样本中 BADGEs 的污染情况(表 2)。在室内粉尘中能检测到的 BADGEs 包括: $\text{BADGE}\cdot\text{H}_2\text{O}$ 、 $\text{BADGE}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 和 $\text{BADGE}\cdot\text{HCl}\cdot\text{H}_2\text{O}$, 其中 $\text{BADGE}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 和 $\text{BADGE}\cdot\text{HCl}\cdot\text{H}_2\text{O}$ 是 BADGE 的稳定水解产物, $\text{BADGE}\cdot\text{H}_2\text{O}$ 则由 BADGE 与大气中的水分反应所形成^[11]。如表 2 所示, 不同国家室内灰尘中 BADGEs 浓度水平存在显著差异。越南样本中 BADGEs 的总浓度范围为 $23.0-1750 \text{ ng}\cdot\text{g}^{-1}$, 平均浓度为 $184 \text{ ng}\cdot\text{g}^{-1}$, 其均值分别比美国 ($1350 \text{ ng}\cdot\text{g}^{-1}$)、中国 ($1410 \text{ ng}\cdot\text{g}^{-1}$)、韩国 ($2380 \text{ ng}\cdot\text{g}^{-1}$) 和日本 ($2020 \text{ ng}\cdot\text{g}^{-1}$) 低了 7、8、11、13 倍^[11]。在美国、中国、韩国和日本中, 4 种 BADGEs 的浓度分布情况相似: $\text{BADGE}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 是最主要的化合物, 占总浓度的 44%—80%; 其次是 $\text{BADGE}\cdot\text{HCl}\cdot\text{H}_2\text{O}$ 和 $\text{BADGE}\cdot\text{H}_2\text{O}$, 几何平均浓度分别为 $131-444 \text{ ng}\cdot\text{g}^{-1}$ 和 $21.0-80.0 \text{ ng}\cdot\text{g}^{-1}$; 母体化合物 BADGE 的浓度较低, 尤其是对于美国 ($<LOQ-12.0 \text{ ng}\cdot\text{g}^{-1}$) 和日本 ($<LOQ-8.20 \text{ ng}\cdot\text{g}^{-1}$) 的粉尘样品。值得注意的是, BADGE 的浓度与 BADGEs 的总浓度之间不存在显著相关性, 这可能是与 BADGE 及其水解产物发生复杂转化反应有关。但是 $\text{BADGE}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 和 $\text{BADGE}\cdot\text{HCl}\cdot\text{H}_2\text{O}$ 的浓度总和与 BADGE 的浓度呈正相关, 表明这些化合物的释放具有同源性^[10]。

表 2 不同国家室内粉尘中 BADGEs 的浓度 ($\text{ng}\cdot\text{g}^{-1}$) 以及检出率 (100%)Table 2 Concentration ($\text{ng}\cdot\text{g}^{-1}$) and detection rate (%) of bisphenol A diglycidyl ether and its derivatives (BADGEs) in indoor dust from different countries

国家(年份) Country (year)	样品数 Sample number	地点 Location	BADGE	BADGE \cdot 2H ₂ O	BADGE \cdot H ₂ O	BADGE \cdot HCl \cdot H ₂ O	BADGEs	文献 Reference
美国 (2006,2010)	40		1.30(77.5)	1060(100)	21.0(100)	132(100)	1300	[10]
	3	停车场		1080(33.0)				
	4	汽车修理厂		2940(75.0)				
	7	车内		3680(42.9)				
美国(2014)	5	理发店		1000(20.0)				[9]
	13	公共场所		7770(69.2)				
	26	住宅		4760(65.4)				
	12	实验室		3540(66.7)				
	13	办公室		7460(61.5)				
中国(2010)	55		5.60(100)	997(100)	67.0(100)	131(100)	1380	[10]
韩国(2012)	41		13.0(100)	2300(100)	80.0(100)	352(100)	2890	[10]
日本(2012)	22		1.54(77.3)	1990(100)	24.0(95.5)	444(100)	2760	[10]
	16	住宅	9.00(68.8)	243(100)	27.4(100)	44.2(100)	324	
越南(2014)	18	商店超市	35.1(72.2)	343(100)	74.3(100)	39.6(94.4)	491	[11]
	7	化验室	32.5(100)	226(100)	67.7(100)	38.9(100)	365	
	5	办公室	12.5(80.0)	168(100)	29.9(100)	8.21(100)	219	

2.4 污水处理厂环境中的 BADGEs

BADGEs 经过下水道系统到达污水处理厂. 经污水处理厂排出的 BADGEs 约占其生产量的 3.5%, 因此污水处理厂排放是这些化合物从水体环境释放到其他环境介质的主要渠道^[29]. BADGE 及其衍生物在废水体系(废水、颗粒物、污泥)中可被检出. 以美国两个污水处理厂为例, 与大部分环境介质中类似, BADGE \cdot 2H₂O 是废水中 BADGEs 的主要成分, 两个污水处理厂进水水相中 BADGE \cdot 2H₂O 的几何平均浓度分别为 $6.48 \text{ ng}\cdot\text{L}^{-1}$ 和 $2.25 \text{ ng}\cdot\text{L}^{-1}$, 其次为 BADGE \cdot H₂O, 进水中几何平均浓度分别为 $1.50 \text{ ng}\cdot\text{L}^{-1}$ 和 $1.94 \text{ ng}\cdot\text{L}^{-1}$; 而在颗粒物中, BADGE 和 BADGE \cdot 2H₂O 都是主要成分, 其浓度也相近. 一般而言, BADGE 在水相中的浓度较低, 但在颗粒相中其浓度接近 BADGE \cdot 2H₂O, 这是因为 BADGE 倾向吸附于颗粒物. 两个污水处理厂进水颗粒物中 BADGE 的几何平均浓度分别为 $63.4 \text{ ng}\cdot\text{g}^{-1}$ 和 $25.6 \text{ ng}\cdot\text{g}^{-1}$, BADGE \cdot 2H₂O 的几何平均浓度分别为 $66.7 \text{ ng}\cdot(\text{g}\cdot\text{dw})^{-1}$ 和 $36.4 \text{ ng}\cdot(\text{g}\cdot\text{dw})^{-1}$; 在污泥中, 两个污水处理厂 BADGE \cdot 2H₂O 的平均浓度分别为 $505 \text{ ng}\cdot(\text{g}\cdot\text{dw})^{-1}$ 和 $388 \text{ ng}\cdot(\text{g}\cdot\text{dw})^{-1}$, BADGE 的平均几何浓度分别为 $89.0 \text{ ng}\cdot(\text{g}\cdot\text{dw})^{-1}$ 和 $41.0 \text{ ng}\cdot(\text{g}\cdot\text{dw})^{-1}$ ^[8].

美国污水处理厂的研究还发现, 经污水处理厂处理后 BADGE 的去除率分别为 18% 和 -21%, 这表明污水处理厂的工艺对于去除 BADGE 并不理想, 负去除效率则说明了污水处理厂中存在其他前驱物可形成 BADGE^[8]. 分析发现, 其中一个污水处理厂污泥中 BADGE \cdot HCl 和 BADGE \cdot 2HCl 浓度之间存在显著正相关 ($P < 0.05$), 这表明, 污水处理厂进水中存在的氯离子有利于 BADGE \cdot HCl 和 BADGE \cdot 2HCl 的形成, 并最终沉积在污泥中. 此外, 对比美国两个污水处理厂在工作日和周末之间、夏季和冬季之间, 污泥样品中 BADGE 的浓度均未观察到显著差异^[8]. 值得注意的是, 污泥主要用于土地施肥, 这将对土壤造成一定程度的污染. 据估算, 每年全美污水处理厂排放约 2600 kg 的 BADGEs, 其中 50% 到 60% 转移至土壤中^[29].

3 生物体中的 BADGEs (BADGEs in biota)

如上所述, BADGEs 在环境介质、罐装食品和水环境中广泛存在, 使得这类污染物有可能进入生

物体或人体,在一定条件下对其健康产生威胁.因此需要了解生物体中 BADGEs 的污染情况.

BADGE 在生物基质中的稳定性较差,作为其主要且稳定的代谢产物, $\text{BADGE}\cdot\text{H}_2\text{O}$ 和 $\text{BADGE}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 是指示生物暴露于 BADGE 的最佳标志物.低温下 ($-30\text{ }^\circ\text{C}$), BADGE 在血浆和尿液基质中能稳定存储 5 d^[12]; 而室温条件下存储 18 h 后, BADGE 在血浆基质中的回收率仅为 2.4%, 在尿液基质中为 60.7%. 同时,随着 BADGE 含量的减少, $\text{BADGE}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 的含量没有增加,因此无法通过水解产物的形成来解释 BADGE 的损失.由于 BADGE 会与食品中的蛋白质发生反应,猜测 BADGE 的损失可能是因为与基质中的氨基酸和蛋白质发生了反应^[12]. 在另外一项研究中观察到, BADGE 及其水解产物在生物基质中的稳定性为: $\text{H}_2\text{O} > \text{尿液} > \text{血浆}$, 这也证实了 BADGE 倾向于与基质中的其他成分发生更复杂的反应. 由于反应中心是环氧基团,因而在上述生物基质中, $\text{BADGE}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 相对稳定,其次为 $\text{BADGE}\cdot\text{H}_2\text{O}$, 而 BADGE 最不稳定. 因此,除了广泛的新陈代谢,体内与氨基酸, 肽, 蛋白质和其他成分的反应可能是在生物样品中 BADGE 检出频率较低的重要原因^[30].

3.1 BADGE 的生物代谢

Bentley 等研究了 BADGE 在动物体内的代谢,发现 BADGE 可被小鼠体内的环氧化物水解酶迅速水解,且皮肤微粒体活性比在皮肤细胞溶胶中发现的微粒体活性高约 10 倍^[31]. 而使用从小鼠,大鼠和兔子获得的肝脏馏分进行体外实验,也可将 BADGE 的两个环氧基团迅速地水解以形成相应的双二醇,即 $\text{BADGE}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$. 这些实验均未观察到 BADGE 形成 BPA 的现象. 在人、大鼠和小鼠的肝、肺和皮肤制剂中检查 5 种不同的缩水甘油醚的代谢,结果也未发现 BADGE 形成 BPA 的明显证据^[32]. 同样地,对小鼠进行口服或经皮给药研究 BADGE 的代谢,发现小鼠进食 BADGE 后, BADGE 迅速大量排泄,尿液和粪便中鉴定出的代谢产物模式与体外研究结果一致,并证实了 BADGE 代谢的主要产物是相应的双二醇,该双二醇被进一步偶联或转化为相应的羧酸,且在排泄物中也未检测到 BPA. 这些体内外研究说明 BADGE 无法在生物体代谢过程中转化为 BPA^[33].

3.2 动物体内的 BADGEs

BADGEs 可被生物吸收. 近期一项研究在美国沿海水域的海洋哺乳动物体内发现了 BADGEs 的踪迹. Xue 等人以从美国佛罗里达州,加利福尼亚州,华盛顿州和阿拉斯加沿海水域采集的 8 种海洋哺乳动物(北极熊、宽吻海豚、斑纹海豚、糙齿海豚、白鳍豚、小抹香鲸、南方海獭和北方海獭)为对象,检测了包括肝脏,肾脏,脂肪和大脑在内的 121 个组织样品. 结果显示,在 10 个北极熊肝脏样品中有 9 个检测到 $\text{BADGE}\cdot 2\text{HCl}$, 平均浓度为 $(162 \pm 124)\text{ ng}\cdot\text{g}^{-1}$. 在 20 个鲸类动物肝脏样品中,其中 16 个发现了 $\text{BADGE}\cdot 2\text{HCl}$. 该物质在雄宽吻海豚、雌宽吻海豚、斑纹海豚、糙齿海豚、白鳍豚、小抹香鲸的肝脏中平均浓度分别为 $(275 \pm 284)\text{ ng}\cdot\text{g}^{-1}$ 、 $(388 \pm 361)\text{ ng}\cdot\text{g}^{-1}$ 、 $(467 \pm 151)\text{ ng}\cdot\text{g}^{-1}$ 、 $(286 \pm 165)\text{ ng}\cdot\text{g}^{-1}$ 、 $(956 \pm 450)\text{ ng}\cdot\text{g}^{-1}$ 及 $(91.7 \pm 110)\text{ ng}\cdot\text{g}^{-1}$. 具有年龄数据的样品中没有发现 $\text{BADGE}\cdot 2\text{HCl}$ 的浓度与动物年龄存在相关性^[34]. 该研究在动物脑中未发现 $\text{BADGE}\cdot 2\text{HCl}$, 平均浓度为 $364\text{—}264\text{ ng}\cdot\text{g}^{-1}$, 表明这种化合物通过了血脑屏障.

海洋哺乳动物含有 BADGEs 的原因可能是包括船舶和建筑油漆在内的多种海洋设施都使用 BADGE 作为涂层材料. 据估计,2004 年全球消耗的环氧树脂中,约有 8.4% 用于海上建筑. 而与在其他介质中不同,在海洋生物中 $\text{BADGE}\cdot 2\text{HCl}$ 的浓度较高,这可能是因为反应性的环氧基氯离子存在于海水中,氯化物与环氧基团的反应速度比与水的反应速度快. $\text{BADGE}\cdot 2\text{HCl}$ 优先在肝脏中积累,一般在肝脏中含量最高,但是在脑和肾脏中也存在相当高的浓度. 该研究在沿海和边远海域的海洋哺乳动物中均发现 $\text{BADGE}\cdot 2\text{HCl}$, 表明 BADGEs 在海洋环境中的分布广泛^[34].

3.3 人体中的 BADGEs

BADGEs 进入人体后,可以进行一系列代谢转化、再分布. 目前,在人体尿液,血液以及脂肪样本中均发现了 BADGEs 的存在.

尿液是测试人体 BADGEs 暴露最常用的基质,美国、中国、希腊、印度等国家都报道了 BADGEs 在人体尿液中的浓度水平(表 3). 从表 3 可以看出,尿液中 $\text{BADGE}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 为主要物质. 除从食物中直接摄入 $\text{BADGE}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 外, BADGE 和其他前体物质在人体内的代谢也可以促进 $\text{BADGE}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 的形成. 该物质在希腊、中国(2010)、中国(2012)、美国、印度样本中几何平均浓度分别为 0.700、0.515、0.502、

0.601、12.2 ng·mL⁻¹^[17]. 美国人群尿液中 BADGEs 总浓度的几何平均值 3.00 ng·mL⁻¹, 是中国成人 (1.33 ng·mL⁻¹) 和儿童 (1.07 ng·mL⁻¹) 的平均浓度的 2—3 倍; 而希腊尿液样品 BADGEs 的总浓度的几何平均浓度为 0.9 ng·mL⁻¹, 与中国相仿.

表 3 人体基质中 BADGEs 的浓度 (ng·mL⁻¹) 以及检出率 (%)

Table 3 The concentration (ng·mL⁻¹) and detection rate (%) of BADGEs in human matrix

基质 Matrix	国家(年份) Country year	BADGE	BADGE·2H ₂ O	BADGE·H ₂ O	BADGE·HCl	BADGE·2HCl	BADGE·HCl·H ₂ O	文献 References
尿液	中国(2010)	0.0930(100)	0.515(96.2)	0.0760(92.3)			0.0350(53.8)	[3]
	中国(2012)	0.139	0.502	0.0460			0.0420	[3]
	美国(2011)	0.121(100)	0.601(100)	0.0650(93.5)			0.0520(63.5)	[3]
	希腊(2012)	n.d.	0.700(90.0)	n.d.(9)			n.d.(19.0)	[17]
	印度(2012)	24.8(99.0)	12.2(78.0)					[17]
脂肪	美国(2002)	n.d.(25.0)	3.44(60.0)	n.d.(15.0)	n.d.(5.00)	n.d.(5.00)	n.d.(20.0)	[18]
血浆	美国(2003)	n.d.	7.15(70.0)	2.26(65.0)	n.d.	n.d.	n.d.	[18]
血清1	韩国	0.628	0.439					[19]
血清2	韩国	0.457	0.154					[19]

注: 目标物在尿液的浓度为几何平均浓度, 在脂肪和血浆的浓度为中位数浓度; 血清1为非石油化工厂工人样本, 血清2为石油化工厂工人样本;

Note: The concentration in urine is the geometric mean concentration, and the concentration in fat and plasma is the median concentration; Serum 1 is a sample of non-petrochemical factory workers, and serum 2 is a sample of petrochemical factory workers;

此外, Xue 等分析了不同人群尿液中 BADGEs 的分布, 发现孕妇尿液中 BADGE 占总 BADGEs 的比重高于男性. 同时, 从含量上看, 经肌酐调节后的 BADGE 浓度水平女性高于男性, 这种现象在女童和男童身上也得到了验证. 这种性别差异可能是由男性和女性对 BADGEs 不同的代谢途径引起的^[16].

血浆和脂肪中 BADGEs 的报道相对较少, 但 BADGE 及其 5 种衍生物均可被检出(表 3). 脂肪样本中, BADGE·2H₂O 的检出率为 60%, 最大浓度为 45.4 ng·g⁻¹(湿重); BADGE 的检出率为 25%, 最大浓度为 5.16 ng·g⁻¹; 而 BADGE 的氯醇衍生物, 包括 BADGE·H₂O·HCl, BADGE·HCl 和 BADGE·2HCl 只在极少数样本中检出 (<20%). 此外, 在所分析的 70% 的血浆样品中至少发现了 6 种 BADGE 中的一种, 而这 6 种 BADGEs 的浓度总和范围为 0.78—64.6 ng·g⁻¹, 中位数浓度值为 4.80 ng·g⁻¹. BADGE 的水合衍生物的检出率约为 65%, BADGE·2H₂O 的中位数浓度为 7.15 ng·mL⁻¹, 是 BADGE·H₂O 中位数浓度 (2.26 ng·mL⁻¹) 的 3 倍.

环氧树脂是石油化工厂的常见原料, 在制造生产过程中极有可能出现 BADGE. 一项研究测定了韩国石油化工厂工人和非石油化工厂工人血清中 BADGE 的暴露水平(表 3). 比较两组人群血清之间的浓度可以发现, 非石油化工厂工人血清的 BADGE 和 BADGE·2H₂O 浓度相对高于石化厂工人^[19].

4 BADGEs 的毒性特征和潜在不良健康影响 (Toxicity characteristics and potential adverse health effects of BADGEs)

物质的结构决定物理化学性质. 环氧化合物的毒性强度主要取决于未反应的环氧基的浓度. 单体 BADGE 在其结构中存在两个环氧基, 而 BADGE·H₂O 和 BADGE·2H₂O 仅存在一个环氧基, 因而理论上 BADGE 的毒性作用要强于 BADGE·H₂O 和 BADGE·2H₂O. BADGE·2HCl 的情况有所不同, 该化合物虽然不具有任何环氧基, 但其毒性与 BADGE·H₂O 相当, 这可能是由于氯基的存在^[35].

4.1 BADGEs 的细胞毒性

BADGE 暴露可降低胞质分裂阻滞增殖指数. Ramilo 等以人体双核细胞为研究对象, 将其暴露于 BADGE 中, 该研究表明当 BADGE 浓度增加时, 胞质分裂阻滞增殖指数显著降低^[36]. 同样的, 在人体的外周血淋巴细胞的微核试验中, 使用能产生细胞毒性效应剂量的 BADGE 染毒, 也发现胞质分裂阻滞增殖指数随 BADGE 剂量增加而下降^[35].

BADGE 暴露对细胞增殖的作用不一致. 例如: BADGE 会导致 MCF-7 乳腺癌细胞增殖, 并导致肿

瘤细胞死亡或凋亡,而 BADGE 在人结肠直肠癌 Caco-2 细胞中会减少细胞增殖并诱导形态变化以及发生细胞脱离^[37-38]。

BADGE 暴露具有致突变性。Hemminki 等通过伤寒沙门氏菌、大肠杆菌和酵母菌等评估了 BADGE 的致突变性。发现 BADGE 在原核生物中具有致突变性,但无论酵母菌(真核生物)是否具有代谢活性, BADGE 都不会对其产生致突变性^[39-40]。当将 BADGE 应用于大鼠肝细胞时,发现它会增加细胞姐妹染色单体交换和染色单体间隙的百分比^[41]。在一项针对果蝇的研究中发现,果蝇在整个发育过程中长期暴露于 BADGE 会导致基因的转录数量发生重大变化。在含 BADGE 的食物上饲养的幼虫,血细胞数量显著增加,但造血组织没有明显的物理病变^[42]。此外, BADGEs 可以通过多种途径诱导大肠杆菌 A-T 碱基对的取代,其中, BADGE·H₂O 的诱变作用比 BADGE 弱, BADGE·2H₂O 和 BADGE·2HCl 则没有诱变活性^[41]。

BADGE 暴露可能是肥胖的一个因素。早期研究表明 BADGE 是过氧化物酶体增殖物活化受体 (PPAR γ) 的抑制剂,而 PPAR γ 是脂肪细胞基因表达和分化的主要协调者,即 BADGE 会抑制脂肪细胞的生成^[43]。但是近期研究发现 BADGE 可以通过一种高效、选择性的且 PPAR γ 拮抗剂不能抑制的机制,诱导骨髓间充质干细胞和前脂肪细胞的脂肪生成^[44]。在体外试验中也发现, BADGE 会促进人和小鼠骨髓间充质干细胞向脂肪细胞分化,但是尽管如此, BADGE 在生物体内的浓度较低,尚不足以引起发胖^[44]。

4.2 BADGEs 的一般毒性和发育毒性

Hutler 等首次在动物胚胎(鞭毛虫)研究中发现了 BADGE 的致死和亚致死作用,在 336 h 连续暴露生物测定中,早期发育的囊胚是对 BADGE 最敏感的阶段,其急性毒性最高。在慢性毒性期,只有暴露于 BADGE 浓度低于 0.5 mg·L⁻¹ 的鞭毛虫胚胎才能存活,但是存活的胚胎会发生形态学改变。BADGE 对幼虫的毒性显著低于对胚胎的毒性,当暴露于 10 mg·L⁻¹ 浓度的 BADGE 时,幼虫在数小时后表现出神经学变化,但在 336 h 连续测定过程中不会死亡,而所有暴露于 15 mg·L⁻¹ BADGE 的幼虫在暴露几小时后都会出现麻醉,然后死亡^[6]。BADGE 对胚胎和幼虫致畸能力的差异与发育阶段的形态发生变化的速率降低有关^[45],胚胎的亚致死效应主要表现为细胞分裂和发育迟缓,而幼虫的亚致死效应主要与神经毒性有关,主要表现为对刺激的恐惧反应和麻醉效应^[6]。

高剂量 BADGE 暴露可导致大鼠死亡。在一项对孕鼠的研究中,以 0、375、1500、3000 mg·(kg·d)⁻¹ 浓度 BADGE 与玉米油充分混合后饲养孕鼠。21 d 后,3000 mg·(kg·d)⁻¹ 高剂量暴露实验组所有大鼠死亡,1500 mg·(kg·d)⁻¹ 中等剂量暴露实验组 70% 大鼠死亡,而 375 mg·(kg·d)⁻¹ 低剂量暴露实验组与对照组中,大鼠未发现明显的器官和组织学毒理变化^[4]。在另一项为期 3 个月的亚慢性饮食研究中,雄性大鼠的 BADGE 饮食暴露浓度分别为 0、150、450、1500、4500 mg·(kg·d)⁻¹。服用最高剂量水平的大鼠(即 4500 mg·(kg·d)⁻¹) 出现绝食行为,并在饲养 20 周时全部死亡,但肉眼和组织病理学检查未发现毒性表征。解剖死鼠后发现,这些大鼠表现出营养不良的现象,肝脏和肾脏的重量略有增加。除了增加肾脏重量之外,150 mg·(kg·d)⁻¹ 和 450 mg·(kg·d)⁻¹ 实验组的大鼠中未显示出与对照组的显著差异^[21]。一项对怀孕大鼠的研究中,发现低剂量地服用 BADGE 会产生一些轻微的母体毒性,如服用 BADGE 浓度为 500 mg·kg⁻¹ 的大鼠会产生流涎现象,且孕鼠每日进食略有减少^[21]。

除了口服暴露外, Breslin 等通过皮肤接触途径使用新西兰白兔进行 BADGE 毒性研究:每天以 0、100、300、500 mg·kg⁻¹ 的剂量将纯度为 99.3% 的 BADGE 施用于孕兔的皮肤上。结果表明,在任何测试剂量下,在孕兔中均未观察到对胚胎的毒性作用。但是,在 300 mg·kg⁻¹ 和 500 mg·(kg·d)⁻¹ 剂量组的处理中,孕兔产生了皮肤刺激性毒性,表现出剂量相关的红斑增加,皮肤开裂,开放性伤口和水肿等现象^[46]。在随后的确定性发展研究中,检查妊娠 28 d 后的胎兔的外部、内脏和骨骼变化,与对照组相比,在任何实验组中均未观察到胎鼠畸形或变异的统计学显著增加^[47],即未观察到 BADGE 的发育毒性。

4.3 BADGEs 的生殖毒性

尽管 BADGE 的雌激素活性比 BPA 低约 100 倍,但 Lyons 的报告表明 BADGE·2HCl 和 BADGE·2H₂O 的雌激素活性比 BPA 的雌激素活性还高^[47]。Nakazawa 等用人体乳腺癌细胞进行雌激素受体竞争结合实验研究了 BADGE·2HCl 和 BADGE·2H₂O 的雌激素活性,结果也证实了其雌激素活性高于 BPA,这意

味着 BADGEs 的雌激素活性影响不能被忽视, 且有必要研究这些 BADGEs 对生殖功能是否有害^[45]. 许多研究证实了 BADGEs 的雌激素活性导致的生殖毒性. 例如, 进食 BADGE 会导致大鼠精子数量减少, 生理断精和精子活力下降, 甚至导致雄鼠不育^[21]. 此外, 还发现了 BADGE 会破坏雄性睾丸的发育, 在一项对雄性大鼠的睾丸大研究中, 以浓度为 500、750、1000、2000 mg·kg⁻¹ 的 BADGE 喂食大鼠, 结果表明 750、1000、2000 mg·kg⁻¹ 实验组的雄性大鼠, 睾丸上未成熟精子的占比明显增加^[48]. 另一项对人体的研究也发现暴露于 BADGEs 的男性工人的卵泡刺激素水平低于非暴露人群, 而卵泡刺激素的降低会影响精子的形成^[49].

5 BADGEs 的人体暴露评估(Human exposure assessment of BADGEs)

BADGE 遍布于各种环境介质中, 表明人们每天都在接触 BADGEs. BADGEs 可以通过摄入(食物或粉尘), 吸入(空气或颗粒)和皮肤吸收(粉尘)等途径进入人体. 可以直接通过潜在环境来源的 BADGEs 含量计算或从人尿中的 BADGEs 来估算 BADGEs 的每日摄入量(DI). DI 的计算如公式 1 所示:

$$DI = C \times V / M \quad (1)$$

$$EDI = DI \times f \times p \quad (2)$$

式中, C 为尿液中 BADGE 的浓度水平($\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$), V 为每日排出尿液总量(L), M 为人体体重(kg). 该计算方法假设所有摄入的 BADGE 都经过尿液排出, 而实际只有游离 BADGE 可通过尿液 100% 排出体外, 而共轭 BADGE 将留在体内. 因此此种计算摄入量的方法有一定误差. 为了更精确地评估摄入量 Wang 等^[3] 提出有效日摄入量 EDI (公式 2), 其中, f 为 BADGE 的分布系数, p 为 BADGE 的组成系数.

表 4 列出了部分国家居民对 BADGEs 的每日暴露量及可能来源. 由表 4 可见, 人体通过粉尘摄入 BADGEs 的剂量随年龄的增长而降低, 儿童通过灰尘每日摄入的 BADGEs 比成人摄入的剂量高 2.7 倍. 对人体摄入 BADGEs 贡献最大的是罐头食品. 根据美国罐头食品中 BADGEs 的浓度水平推算 EDI 为 $590 \text{ ng} \cdot (\text{kg} \cdot \text{Bw} \cdot \text{d})^{-1}$. 美国、中国、希腊成年人 BADGEs 的 EDI 分别为 690、280、410 $\text{ng} \cdot (\text{kg} \cdot \text{Bw} \cdot \text{d})^{-1}$ ^[17]. 表中来源于食品罐头的 EDI 大于总 EDI, 这可能是由不同的样本以及不同的推算方法导致的. 各种潜在来源中, 通过衣物每日被人体吸收的 BADGEs 剂量很低^[50]. 牙科密封胶使用人数虽然有限, 不属于常规暴露, 但是通过牙科密封胶进入人体中的 BADGEs 与通过罐头食品摄入的剂量处于同一数量级, 比通过粉尘摄入的剂量高两个数量级, 比通过衣物进入人体的剂量高 4 个数量级, 且牙科密封胶在儿童中的使用量较大. 对比表中各个国家之间的 EDIs 发现, 不同国家人群的 BADGEs 摄入水平相差不大, 基本处于同一数量级, 且 EDIs 远低于欧洲食品安全局于 2004 年规定的每日最大摄入量 $10 \text{ mg} \cdot (\text{kg} \cdot \text{Bw} \cdot \text{d})^{-1}$. 但是应该注意的是, 这个数据是根据尿液中 BADGEs 的浓度估算的暴露剂量, 而未考虑到排便. 因此, 这个数据可能低于实际暴露剂量.

表 4 不同国家居民对 BADGEs 的每日暴露剂量 ($\text{ng} \cdot (\text{kg} \cdot \text{bw} \cdot \text{d})^{-1}$)

Table 4 Estimated daily exposure doses of BADGEs based on potential sources in different countries ($\text{ng} \cdot (\text{kg} \cdot \text{bw} \cdot \text{d})^{-1}$)

国家 Country	年龄 Age	粉尘 ^[3,9] Dust	衣物 ^[50] Clothing	罐头食品 ^[26] Canned food	牙科密封胶 ^[24] Dental sealant	总量 ^[17] Total
越南	婴儿	0.690				
	幼儿	0.736				
	儿童	0.409				
	青少年	0.221				
	成人	0.158				
美国	婴儿	9.58	25.8			
	幼儿	11.41	20.9			
	儿童	5.70			835	
	青少年	2.24				
	成人	0.90		590	239	690

续表 4

国家 Country	年龄 Age	粉尘 ^[3,9] Dust	衣物 ^[50] Clothing	罐头食品 ^[26] Canned food	牙科密封胶 ^[24] Dental sealant	总量 ^[17] Total
中国	儿童	3.22				280
	成人	0.66				
韩国	儿童	6.77			845	
	成人	1.38			241	
日本	儿童	6.45				
	成人	1.40				
希腊	儿童				825	410
	成人				236	

6 结论与展望(Conclusions and perspectives)

作为广泛应用的涂料, BADGEs 已经在各种环境介质以及生物体中被广泛检出. 罐头食品、室内粉尘和牙科密封胶等是人体暴露于 BADGEs 的潜在来源, 其中罐头食品的摄入是主要来源. BADGEs 在各个基质中的分布与转化不同, 例如不是所有的基质都能检测到 BADGE 及其衍生物. 上个世纪针对 BADGEs 对人体健康影响做了许多的研究: 基于现有的毒理学数据和消费者的低暴露水平, 2002 年, 欧洲委员会得出结论, BADGE 不会对人体生殖或发育产生毒性作用; 欧洲食品安全局在 2004 年报告表明, BADGEs 无内分泌毒性, 且对人的胚胎和胎儿发育没有致畸作用或不利影响; 2005 年美国国家职业安全与健康研究所将 BADGE 认定为第三类致癌物和诱变剂, 即对人体无致癌性. 但相关研究表明 BADGEs 仍具有一定的细胞毒性和生殖毒性, 且广泛存在于环境中, BADGEs 的雌激素作用以及对细胞增殖的影响引起了学者的关注. 2012 年首次在人体尿液中发现了 BADGEs 的存在, 2016 年首次发现了 BADGEs 对动物胚胎的致死作用, 虽然目前没有直接的证据表明 BADGEs 对人体的健康危害, 但仍应对其引起重视. 鉴于 BADGEs 的潜在毒性, 并主要通过食品罐头进入人体, 建议孕妇以及婴幼儿尽量少食用罐头食品. 目前, 由于 BADGEs 在环境介质中的报道相对较少, 应进一步研究 BADGEs 在环境中的迁移转化及其相关机理; 此外, 由于 BADGE 与蛋白质加成产物的化学结构、毒性和过敏原潜力尚不清楚, 应进一步研究 BADGE 与蛋白质的加成机理, 避免因忽略与蛋白质的作用产物而低估 BADGE 的毒性作用.

参考文献 (References)

- [1] MARQUEÑO A, PÉREZ-ALBALADEJO E, FLORES C, et al. Toxic effects of bisphenol A diglycidyl ether and derivatives in human placental cells [J]. *Environmental Pollution*, 2019, 244: 513-521.
- [2] LINTSCHINGER J, RAUTER W. Simultaneous determination of bisphenol A-diglycidyl ether, bisphenol F-diglycidyl ether and their hydrolysis and chlorohydroxy derivatives in canned foods [J]. *European Food Research and Technology*, 2000, 211(3): 211-217.
- [3] WANG L, WU Y H, ZHANG W, et al. Widespread occurrence and distribution of bisphenol A diglycidyl ether (BADGE) and its derivatives in human urine from the United States and China [J]. *Environmental Science & Technology*, 2012, 46(23): 12968-12976.
- [4] HYOUNG U J, YANG Y J, KWON S K, et al. Developmental toxicity by exposure to bisphenol A diglycidyl ether during gestation and lactation period in sprague-dawley male rats [J]. *Journal of Preventive Medicine and Public Health*, 2007, 40(2): 155.
- [5] KWON S K, YANG Y J, CHUN Y J, et al. Decreased of clusterin mRNA expression of epididymis following exposure to bisphenol A diglycidyl ether during gestation and lactation in Sprague-Dawley rats [J]. *Environmental Health and Toxicology* 2008, 23(4): 291-299.
- [6] HUTLER WOLKOWICZ I, SVARTZ G V, ARONZON C M, et al. Developmental toxicity of bisphenol A diglycidyl ether (epoxide resin badge) during the early life cycle of a native amphibian species [J]. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 2016, 35(12): 3031-3038.
- [7] BALLESTEROS-GÓMEZ A, RUIZ F J, RUBIO S, et al. Determination of bisphenols A and F and their diglycidyl ethers in wastewater and river water by coextractive extraction and liquid chromatography-fluorimetry [J]. *Analytica Chimica Acta*, 2007, 603(1): 51-59.
- [8] XUE J C, KANNAN K. Mass flows and removal of eight bisphenol analogs, bisphenol A diglycidyl ether and its derivatives in two wastewater treatment plants in New York State, USA [J]. *Science of the Total Environment*, 2019, 648: 442-449.
- [9] XUE J C, WAN Y J, KANNAN K. Occurrence of bisphenols, bisphenol A diglycidyl ethers (BADGEs), and novolac glycidyl ethers (NOGEs) in indoor air from Albany, New York, USA, and its implications for inhalation exposure [J]. *Chemosphere*, 2016, 151: 1-8.

- [10] 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.
- [11] TRAN T M, MINH T B, KUMOSANI T A, et al. Occurrence of phthalate diesters (phthalates), p-hydroxybenzoic acid esters (parabens), bisphenol A diglycidyl ether (BADGE) and their derivatives in indoor dust from Vietnam: Implications for exposure [J]. *Chemosphere*, 2016, 144: 1553-1559.
- [12] PETERSEN H, BIEREICHEL A, BURSEG K, et al. Bisphenol A diglycidyl ether (BADGE) migrating from packaging material 'disappears' in food: Reaction with food components [J]. *Food Additives & Contaminants. Part A, Chemistry, Analysis, Control, Exposure & Risk Assessment*, 2008, 25(7): 911-920.
- [13] CIRILLO T, ESPOSITO F, FASANO E, et al. BPA, BPB, BPF, BADGE and BFDGE in canned beers from the Italian market [J]. *Food Additives & Contaminants: Part B*, 2019, 12(4): 268-274.
- [14] YONEKUBO J, HAYAKAWA K, SAJIKI J. Concentrations of bisphenol A, bisphenol A diglycidyl ether, and their derivatives in canned foods in Japanese markets [J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2008, 56(6): 2041-2047.
- [15] CABADO A G, ALDEA S, PORRO C, et al. Migration of BADGE (bisphenol A diglycidyl-ether) and BFDGE (bisphenol F diglycidyl-ether) in canned seafood [J]. *Food and Chemical Toxicology*, 2008, 46(5): 1674-1680.
- [16] XUE J C, WU Q, SAKTHIVEL S, et al. Urinary levels of endocrine-disrupting chemicals, including bisphenols, bisphenol A diglycidyl ethers, benzophenones, parabens, and triclosan in obese and non-obese Indian children [J]. *Environmental Research*, 2015, 137: 120-128.
- [17] ASIMAKOPOULOS A G, THOMAIDIS N S, KANNAN K. Widespread occurrence of bisphenol A diglycidyl ethers, p-hydroxybenzoic acid esters (parabens), benzophenone type-UV filters, triclosan, and triclocarban in human urine from Athens, Greece [J]. *Science of the Total Environment*, 2014, 470/471: 1243-1249.
- [18] WANG L, XUE J C, KANNAN K. Widespread occurrence and accumulation of bisphenol A diglycidyl ether (BADGE), bisphenol F diglycidyl ether (BFDGE) and their derivatives in human blood and adipose fat [J]. *Environmental Science & Technology*, 2015, 49(5): 3150-3157.
- [19] KIM S I, YANG Y J, HONG Y P, et al. Distribution of serum bisphenol A diglycidyl ether and its metabolite in Korean adult men and its association with reproductive hormone levels [J]. *Molecular & Cellular Toxicology*, 2015, 11(1): 71-78.
- [20] BELLO A, XUE Y L, BELLO D. Urinary biomonitoring of occupational exposures to Bisphenol A Diglycidyl Ether (BADGE) - based epoxy resins among construction painters in metal structure coating [J]. *Environment International*, 2021, 156: 106632.
- [21] POOLE A, van HERWIJNEN P, WEIDELI H, et al. Review of the toxicology, human exposure and safety assessment for bisphenol A diglycidylether (BADGE) [J]. *Food Additives & Contaminants*, 2004, 21(9): 905-919.
- [22] HEMMINKI K. Binding of styrene oxide to amino acids, human serum proteins and hemoglobin[C]//*Toxic Interfaces of Neurones, Smoke and Genes*, 1986.
- [23] VANDENBERG L N, HAUSER R, MARCUS M, et al. Human exposure to bisphenol A (BPA) [J]. *Reproductive Toxicology*, 2007, 24(2): 139-177.
- [24] XUE J C, KANNAN P, KUMOSANI T A, et al. Resin-based dental sealants as a source of human exposure to bisphenol analogues, bisphenol A diglycidyl ether, and its derivatives [J]. *Environmental Research*, 2018, 162: 35-40.
- [25] ZHANG J, LV C, LI Z L, et al. Interactions of bisphenol diglycidyl ethers with estrogen receptors α : Fluorescence polarization, reporter gene, and molecular modeling investigations [J]. *Toxicology Letters*, 2020, 332: 14-19.
- [26] CAO X L, DUFRESNE G, CLEMENT G, et al. Levels of bisphenol A diglycidyl ether (BADGE) and bisphenol F diglycidyl ether (BFDGE) in canned liquid infant formula products in Canada and dietary intake estimates [J]. *Journal of Aoac International*, 2009, 92(6): 1780-1789.
- [27] MUNGUIA-LOPEZ E M, SOTO-VALDEZ H. Effect of heat processing and storage time on migration of bisphenol A (BPA) and bisphenol A-diglycidyl ether (BADGE) to aqueous food simulant from Mexican can coatings [J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2001, 49(8): 3666-3671.
- [28] SAFTA M, LIMAM I, BOUAJINA A, et al. Characterization of the migration of bisphenol A and F diglycidyl ethers from epoxy-coated containers to food simulants [J]. *Analytical Letters*, 2018, 51(3): 296-311.
- [29] XUE J C, VENKATESAN A K, WU Q, et al. Occurrence of bisphenol A diglycidyl ethers (BADGEs) and novolac glycidyl ethers (NOGEs) in archived biosolids from the US EPA's targeted national sewage sludge survey [J]. *Environmental Science & Technology*, 2015, 49(11): 6538-6544.
- [30] CHANG Y, NGUYEN C, PARANJPE V R, et al. Analysis of bisphenol A diglycidyl ether (BADGE) and its hydrolytic metabolites in biological specimens by high-performance liquid chromatography and tandem mass spectrometry [J]. *Journal of Chromatography B*, 2014, 965: 33-38.
- [31] BENTLEY P, BIERI F, KUSTER H, et al. Hydrolysis of bisphenol A diglycidylether by epoxide hydrolases in cytosolic and

- microsomal fractions of mouse liver and skin: Inhibition by bis epoxycyclopentylether and the effects upon the covalent binding to mouse skin DNA [J]. *Carcinogenesis*, 1989, 10(2): 321-327.
- [32] BOOGAARD P J, DENNEMAN M A, van SITTEERT N J. Dermal penetration and metabolism of five glycidyl ethers in human, rat and mouse skin [J]. *Xenobiotica*, 2000, 30(5): 469-483.
- [33] CLIMIE I J G, HUTSON D H, STOYDIN G. Metabolism of the epoxy resin component 2, 2-bis[4-(2, 3-epoxypropoxy)phenyl]propane, the diglycidyl ether of bisphenol a (DGEBA) in the mouse.;Part I. A comparison of the fate of a single dermal application and of a single oral dose of 14C-DGEBA [J]. *Xenobiotica*, 1981, 11(6): 391-399.
- [34] XUE J C, KANNAN K. Novel finding of widespread occurrence and accumulation of bisphenol A diglycidyl ethers (BADGEs) and novolac glycidyl ethers (NOGEs) in marine mammals from the United States coastal waters [J]. *Environmental Science & Technology*, 2016, 50(4): 1703-1710.
- [35] SUÁREZ S, SUEIRO R A, GARRIDO J. Genotoxicity of the coating lacquer on food cans, bisphenol A diglycidyl ether (BADGE), its hydrolysis products and a chlorohydrin of BADGE [J]. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 2000, 470(2): 221-228.
- [36] RAMILO G, VALVERDE I, LAGO J, et al. Cytotoxic effects of BADGE (bisphenol A diglycidyl ether) and BFDGE (bisphenol F diglycidyl ether) on Caco-2 cells *in vitro* [J]. *Archives of Toxicology*, 2006, 80(11): 748-755.
- [37] BROWN S H J, EATHER S R, FREEMAN D J, et al. A lipidomic analysis of placenta in preeclampsia: Evidence for lipid storage [J]. *PLoS One*, 2016, 11(9): e0163972.
- [38] RUSSO G, CAPUOZZO A, BARBATO F, et al. Cytotoxicity of seven bisphenol analogues compared to bisphenol A and relationships with membrane affinity data [J]. *Chemosphere*, 2018, 201: 432-440.
- [39] HEMMINKI K, VAINIO H. Alkylation of nucleic acid bases by epoxides and glycidyl ethers [J]. *Developments in Toxicology and Environmental Science*, 1980, 8: 241-244.
- [40] CANTER D A, ZEIGER E, HAWORTH S, et al. Comparative mutagenicity of aliphatic epoxides in *Salmonella* [J]. *Mutation Research/Genetic Toxicology*, 1986, 172(2): 105-138.
- [41] SUEIRO R A, SUÁREZ S, ARAUJO M, et al. Study on mutagenic effects of bisphenol A diglycidyl ether (BADGE) and its derivatives in the *Escherichia coli* tryptophan reverse mutation assay [J]. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 2006, 609(1): 11-16.
- [42] WILLIAMS M J, CAO H, LINDKVIST T, et al. Exposure to the environmental pollutant bisphenol A diglycidyl ether (BADGE) causes cell over-proliferation in *Drosophila* [J]. *Environmental Science and Pollution Research*, 2020, 27(20): 25261-25270.
- [43] WRIGHT H M, CLISH C B, MIKAMI T, et al. A synthetic antagonist for the peroxisome proliferator-activated receptor gamma inhibits adipocyte differentiation [J]. *The Journal of Biological Chemistry*, 2000, 275(3): 1873-1877.
- [44] CHAMORRO-GARCÍA R, KIRCHNER S, LI X, et al. Bisphenol A diglycidyl ether induces adipogenic differentiation of multipotent stromal stem cells through a peroxisome proliferator-activated receptor gamma-independent mechanism [J]. *Environmental Health Perspectives*, 2012, 120(7): 984-989.
- [45] NAKAZAWA H, YAMAGUCHI A, INOUE K, et al. In vitro assay of hydrolysis and chlorohydroxy derivatives of bisphenol A diglycidyl ether for estrogenic activity [J]. *Food and Chemical Toxicology*, 2002, 40(12): 1827-1832.
- [46] BRESLIN W J, KIRK H D, JOHNSON K A. Teratogenic evaluation of diglycidyl ether of bisphenol A (DGEBA) in New Zealand White rabbits following dermal exposure [J]. *Fundamental and Applied Toxicology*, 1988, 10(4): 736-743.
- [47] LYONS G. Bisphenol A: A Known Endocrine Disruptor. A WWF European Toxics Programme Report 2000 [EB/OL]. <https://wwfeu.awsassets.panda.org/downloads/bisphenol.pdf>.
- [48] YANG Y J, LEE S Y, KIM K Y, et al. Acute testis toxicity of bisphenol A diglycidyl ether in Sprague-Dawley rats [J]. *Journal of Preventive Medicine and Public Health*, 2010, 43(2): 131-137.
- [49] HANAOKA T, KAWAMURA N, HARA K, et al. Urinary bisphenol A and plasma hormone concentrations in male workers exposed to bisphenol A diglycidyl ether and mixed organic solvents [J]. *Occupational and Environmental Medicine*, 2002, 59(9): 625-628.
- [50] XUE J C, LIU W B, KANNAN K. Bisphenols, benzophenones, and bisphenol A diglycidyl ethers in textiles and infant clothing [J]. *Environmental Science & Technology*, 2017, 51(9): 5279-5286.