

# 有机磷阻燃剂对人群健康影响的研究进展

朱元申, 杨敏娟, 黄云彪, 赵宜静

上海市浦东新区疾病预防控制中心/复旦大学浦东新区预防医学研究院, 上海 200136



DOI 10.11836/JEOM22215

## 摘要:

有机磷阻燃剂(OPFRs)的污染和健康危害是一个全球关注的问题。本文回顾了近年来OPFRs在暴露评估和健康效应两方面的流行病学证据;概述和比较了全球范围内不同人群经呼吸道和胃肠道暴露于OPFRs的水平以及其在体内的负荷水平;归纳和总结了长期低水平的OPFRs暴露对儿童神经发育、成年人的生殖系统以及甲状腺功能等方面的潜在危害。目前流行病学研究发现中国人群的OPFRs暴露水平相对较低,但食用大米可能是我国人群暴露OPFRs的一个重要途径;以磷酸三(1-氯-2-丙基)酯和三(2-氯乙基)磷酸酯为主的OPFRs具有神经毒性和生殖毒性,同时可能影响成年人的甲状腺功能以及增加儿童气喘和湿疹的发生风险。最后,本文对OPFRs人群暴露和健康效应的未来研究重点提出了展望。

**关键词:** 有机磷阻燃剂;环境暴露;神经发育;甲状腺;生殖系统;流行病学

**Recent research development on human health associated with organophosphorus flame retardants** ZHU Yuanshen, YANG Minjuan, HUANG Yunbiao, ZHAO Yijing (Pudong New Area Center for Disease Control and Prevention/Fudan University Pudong Institute of Preventive Medicine, Shanghai 200136, China)

## Abstract:

Organophosphorus flame retardants (OPFRs) pollution and its impacts on human health are of global concern. The review briefly reviewed the current state-of-knowledge on exposure assessment and epidemiological evidence of OPFRs-related health effects. Specifically, this paper provided an overview and comparison of the levels of respiratory and gastrointestinal exposure to OPFRs and their body burden in different populations worldwide; summarized potential adverse effects of long-term low-level OPFRs exposure on children's neurodevelopment, adults' reproductive system, and thyroid function. Available epidemiological studies have revealed that the OPFRs exposure level of Chinese population is low, and rice consumption may be a potential source of exposure to OPFRs; OPFRs such as tris (1-chloro-2-propyl) phosphate (TCIPP) and tris (2-chloroethyl) phosphate (TCEP) have both neurotoxicity and reproductive toxicity, and possibly affect the thyroid function in adults and increase the risk of wheezing and eczema in children. Finally, the future research focus on population exposure and health effects of OPFRs was prospected.

**Keywords:** organophosphorus flame retardants; environmental exposure; neurodevelopment; thyroid; reproductive system; epidemiology

随着溴代阻燃剂(多溴二苯醚为主)作为持续性有机污染物在全球范围内被不同程度地禁止和限制使用<sup>[1]</sup>,有机磷阻燃剂(organophosphorus flame retardants, OPFRs)逐步替代了溴代阻燃剂在消防安全生产过程中的使用,同时在增塑剂和润滑剂的生产中得到了广泛应用<sup>[2]</sup>。在欧洲,OPFRs是每年产量最高的化学品(超过1000 t·年<sup>-1</sup>),而作为阻燃剂的消耗量仅次于氢氧化铝(约9万 t·年<sup>-1</sup>)<sup>[3]</sup>。中国是全球主要的OPFRs生产国之一,同时需求量也在逐年上升,2020年已升至15.45万 t<sup>[4]</sup>。近年来中国电子废弃物回收产业发展迅速,电子电器的拆解破碎已经成为我国南方地区环境中OPFRs的另一个重要来源<sup>[5]</sup>。应用领域和规模的日益增长、环境多介质迁移以及全球贸易行为使得OPFRs污染逐渐成为一个全球性问题。

OPFRs通过直接添加而非化学键结合的方式加入产品中,故可能因挥发、

## 基金项目

2020年度浦东新区科技发展基金民生科研专项资金(医疗卫生)项目(PKJ2020-Y62)

## 作者简介

朱元申(1995—),男,硕士,医师;  
E-mail: 18211020127@fudan.edu.cn

## 通信作者

赵宜静, E-mail: yjzhao@pdcdc.sh.cn

伦理审批 不需要

利益冲突 无申报

收稿日期 2022-05-25

录用日期 2022-11-03

文章编号 2095-9982(2022)11-1310-08

中图分类号 R12

文献标志码 A

## 补充材料

[www.jeom.org/article/cn/10.11836/JEOM22215](http://www.jeom.org/article/cn/10.11836/JEOM22215)

## 引用

朱元申, 杨敏娟, 黄云彪, 等. 有机磷阻燃剂对人群健康影响的研究进展 [J]. 环境与职业医学, 2022, 39(11): 1310-1317.

## 本文链接

[www.jeom.org/article/cn/10.11836/JEOM22215](http://www.jeom.org/article/cn/10.11836/JEOM22215)

## Funding

This study was funded.

## Correspondence to

ZHAO Yijing, E-mail: yjzhao@pdcdc.sh.cn

Ethics approval Not required

Competing interests None declared

Received 2022-05-25

Accepted 2022-11-03

## Supplemental material

[www.jeom.org/article/en/10.11836/JEOM22215](http://www.jeom.org/article/en/10.11836/JEOM22215)

## To cite

ZHU Yuanshen, YANG Minjuan, HUANG Yunbiao, et al. Recent research development on human health associated with organophosphorus flame retardants [J]. Journal of Environmental and Occupational Medicine, 2022, 39(11): 1310-1317.

## Link to this article

[www.jeom.org/article/en/10.11836/JEOM22215](http://www.jeom.org/article/en/10.11836/JEOM22215)

浸出和/或磨损释放到环境中<sup>[6]</sup>。这使得 OPFRs 在环境中无处不在: OPFRs 的生物累积性和持久性导致其在鱼类、家禽和米等食物和饮用水中检出<sup>[7-11]</sup>; OPFRs 在各类日常消费品(家具、纺织品、建筑材料以及电子产品等)中的广泛应用,使其普遍存在于室内环境中(特别是积尘)。因此,人体可能通过灰尘接触、空气吸入、皮肤接触以及食物摄入等途径暴露 OPFRs。近年来有综述总结了 OPFRs 在环境、动物及人体内暴露的相关研究,包括环境水平、动力学、生物标志物以及毒性效应等,但是一般仅涉及 1~2 个方面,且主要为欧美地区<sup>[12-15]</sup>。

相较于西方国家,我国在产业结构、政策法规以及生活习惯等方面存在明显的地域特征,因此本文将侧重于中国人群的 OPFRs 暴露情况及受到关注的种类,综述近年来关于 OPFRs 的暴露评估以及人群健康效应的研究进展,并针对 OPFRs 的人群暴露和健康效应对未来研究重点进行展望。

## 1 暴露评估

为了评估 OPFRs 对人群健康的风险,建立定量的剂量-反应关系是非常关键的(其中剂量在人群研究中一般表达为暴露水平)。通常有两种方法用于评估人群暴露水平:第一种是通过检测食物、空气、灰尘或水等环境样本中 OPFRs 的浓度并乘以暴露频率(例如日均摄入量或吸入量)来估计外暴露剂量;第二种方法是通过检测尿液、头发或乳汁等生物样本中 OPFRs 代谢物的浓度来估计体内负荷程度。

### 1.1 暴露途径

风险评估中一般基于 OPFRs 的呼吸道和胃肠道两种暴露途径来反映国家或地区层面一般人群的 OPFRs 暴露水平。

**1.1.1 经呼吸道暴露** 磷酸三苯酯(triphenylphosphate, TPHP)、磷酸三(2-丁氧基)乙酯(tris(2-butoxyethyl)phosphate, TBOEP)、三氯乙基磷酸酯(tris(2-chloroethyl)phosphate, TCEP)、磷酸三(1,3-二氯-2-丙基)酯(tris(1,3-dichloro-2-propyl)phosphate, TDCIPP)、磷酸三(2-氯丙基)酯(tris(2-chloropropyl)phosphate, TCIPP)和异丙基磷酸三芳基酯(isopropylated triaryl phosphate, ITP)是全球范围内室内空气和灰尘中最常检测到且浓度较高的 OPFRs<sup>[16-19]</sup>。经室内灰尘暴露 OPFRs 时,一般假设吸入的 OPFRs 被 100%吸收,然后根据不同人群的基本情况(年龄、工作时间、体力活动等)来确定灰尘中 OPFRs 水平对总暴露量的贡献程度,

运用公式(1)计算得到估计每日摄入量(estimated daily intake, EDI)<sup>[20-21]</sup>。

$$\sum_{(evdi)} = [(C_H F_H) + (C_O F_O) + (C_E F_E)] m_{IR} / m_{BW} \quad (1)$$

其中:  $\sum_{(evdi)}$  为通过灰尘暴露 OPFRs 的总量( $\text{ng}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ , 以每 kg 体重计,余同),  $C_H$ 、 $C_O$ 和 $C_E$ 分别为家庭、工作场所和其他场所中灰尘的 OPFRs 质量分数(后简称为浓度)( $\text{ng}\cdot\text{g}^{-1}$ ),  $F_H$ 、 $F_O$ 和 $F_E$ 分别为在该场所的暴露时长占一天中的比例,  $m_{IR}$ 为日均灰尘暴露量( $\text{g}\cdot\text{d}^{-1}$ ),  $m_{BW}$ 为体重(kg)。

在风险评估中,一般将婴幼儿和学龄前儿童视作 OPFRs 呼吸道暴露的高危人群,因为相较于成年人,他们的手更可能频繁地接触嘴部,体重更轻,以及更长时间处于室内环境<sup>[18, 22-23]</sup>。对儿童和成年人进行分组分析的研究中,儿童 OPFRs 呼吸道暴露量比成年人高 10 倍左右<sup>[19]</sup>。考虑到各个国家和地区在日常消费品的选择、室内灰尘清除的频率以及室内装潢材料的监管等方面的差异,不同研究结果具有较大的异质性。中国成年人和儿童的  $\sum$  OPFRs 呼吸道平均暴露水平分别是 2.12 和 11.06  $\text{ng}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ <sup>[19]</sup>, 与埃及接近(成年人: 1.14  $\text{ng}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ ; 儿童: 14.8  $\text{ng}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ )<sup>[16]</sup>, 低于日本(成年人: 14.1  $\text{ng}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ ; 儿童: 61.7  $\text{ng}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ )<sup>[19]</sup>和美国(成年人: 9.24  $\text{ng}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ ; 儿童: 155  $\text{ng}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ )<sup>[24]</sup>。此外,中国人群暴露的 OPFRs 在构成种类上与其他国家同样存在明显差异,中国人群通过灰尘暴露的 OPFRs 主要是 TCIPP 和 TCEP(合计约占 60%)<sup>[19, 25]</sup>, 而日本和美国则主要是 TBOEP(约占 77%)<sup>[18, 24]</sup>。OPFRs 的参考剂量(reference dose, *RfD*)由相关研究中报道的慢性无可见有害作用水平(no observed adverse effect level, NOAEL)或无可见作用水平(no observed effect level, NOEL)除以安全系数 10000 得到,其中不同种类的 OPFRs 在相应研究中对于效应指标的选择存在特异性(例如 TCEP 为肝脏和肾脏的重量)<sup>[26]</sup>。Van den Eede 等<sup>[26]</sup>根据保守原则(假设婴幼儿和无业人员的 OPFRs 暴露全部来源于灰尘吸入,而有工作的人群设定为 66.7%)结合相关的研究数据计算得到一般人群经呼吸道暴露  $\sum$  OPFRs 的 *RfD* 为 22.6  $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 。尽管 OPFRs 在空气被检出,但质量浓度(后简称为浓度)较低(13~20 300  $\text{pg}\cdot\text{m}^{-3}$ )<sup>[1]</sup>, 因而相较于灰尘,其对呼吸道暴露的贡献常被忽略不计。

**1.1.2 经胃肠道暴露** 近年来有研究通过计算 OPFRs 胃肠道的暴露量来评估其对人类健康可能造成的风险,但是报道的研究结果仍然较少。考虑到食物链的生物富集和放大作用,全球范围内的调查发现部分地

区鱼类体内的 OPFRs 质量分数可高达 15 000 ng·g<sup>-1</sup>[23]。国外通常把鱼类作为成年人 OPFRs 经胃肠道暴露的主要来源,特别是对于沿海地区或者鱼类摄入较多的人群。Sundkvist 等[27]根据鱼类一周推荐摄入量(375 g)计算得到成年人平均 OPFRs 胃肠道暴露量为 20 ng·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>,分析了瑞典的湖泊和沿海地区中不同吸收途径对 OPFRs 总暴露量的贡献程度,发现通过食用鱼类暴露 OPFRs 的贡献程度不如吸入室内灰尘[27]。Cequier 等[28]得出同样的结论,家庭环境中吸入相较于日常饮食是更为重要的 OPFRs 暴露途径。不过仍然需要更多的生物监测研究来进一步讨论不同的 OPFRs 吸收途径对人群暴露的贡献程度。

OPFRs 在饮用水和食品包装袋中检出,提示饮水和包装材料的使用可能会增加 OPFRs 的暴露风险[8,29-30],但与膳食暴露相比处于较低的水平(成年人平均暴露水平为 1.81 ng·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>) [31]。母乳是婴幼儿(<6 月龄)OPFRs 暴露的重要来源[32-33]。Sundkvist 等[27]假设婴幼儿每日摄入 1 L 母乳并计算得到暴露水平为 0.67 μg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>。Kim 等[34]检测了来自日本、菲律宾和越南共 89 份母乳样本中 10 种 OPFRs 的浓度,发现其中 TCEP 和 TPhP 的占比超过 60%,而浓度较高的 TBOEP 和 TDCIPP 平均暴露水平分别为 1380 ng·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup> 和 980 ng·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>(按照 5 kg 重婴幼儿每日摄入 700 g 母乳计算)。

在中国,经胃肠道暴露于 OPFRs 可能存在更高的健康风险。Ding 等[35]计算得到中国东部地区的成年人平均 OPFRs 膳食暴露量为 55 ng·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>; Li 等[19]调查了天津成年男性的日常饮食情况,发现平均 OPFRs 膳食暴露量为 539 ng·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>,其中包括大米 312.08 ng·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>、蔬菜 115.40 ng·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>、水果 35.57 ng·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>、饮料 29.11 ng·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>、肉类 9.16 ng·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>、谷物 7.19 ng·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup> 以及乳制品 0.49 ng·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>。以大米为主食可能是我国膳食 OPFRs 暴露水平高于灰尘暴露水平的一个重要因素,但仍然需要更多的研究来精确地估计暴露量。

## 1.2 生物标志物

考虑到外暴露估计中存在较高的不确定性,为了评估 OPFRs 对健康的影响,通常在建立剂量-反应关系时将体内 OPFRs 代谢物的水平作为暴露生物标志物。经呼吸道、胃肠道以及皮肤等途径进入体内后,OPFRs 可以通过 I 相和 II 相的生物转化被代谢为更加亲水且易清除的代谢产物,包括 O-脱烷基化、羟基化和氧化脱卤 3 种方式[36]。OPFRs 的二酯类和单酯类是多数 OPFRs 的主要代谢物,包括 TPhP 的代谢物磷酸

二苯酯(diphenyl phosphate, DPhP)、TCEP 的代谢物磷酸二-2-氯乙酯(bis-2-chloroethyl phosphate, BCEP)、TDCIPP 的代谢物双(1,3-二氯-2-丙基)磷酸酯(bis(1,3-dichloro-2-propyl)phosphate, BDCIPP)、TCIPP 的代谢物双(1-氯-2-丙基)磷酸酯(bis(1-chloro-2-propyl)phosphate, BCIPP)以及 ITP 的代谢物异丙苯基苯基磷酸酯(isopropyl-phenyl phenyl phosphate, ip-PPP),其在人体内的分布情况能够提供有关 OPFRs 药代动力学方面的有价值信息[37]。一般而言,相较于多溴联苯醚,OPFRs 具有更短的半衰期,所以在生物体内的蓄积潜力较低[38]。尿液、粪便以及呼出的气体是 OPFRs 代谢物的主要清除途径[39],而目前的研究一般采用尿液中的二酯类和单酯类作为评估 OPFRs 内暴露的生物标志物,同时可以运用公式(2)将尿液中的代谢物水平转化为 OPFRs 的 EDI[38,40]。

$$m_{\text{EDI}} = (C_{\text{urine}} \times V_{\text{excr}} / F_{\text{UE}}) \times (M_p / M_m) \quad (2)$$

其中:  $m_{\text{EDI}}$  为单个 OPFRs 的估计每日暴露量(ng·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>),  $C_{\text{urine}}$  为单个 OPFRs 代谢物的平均尿液浓度(μg·L<sup>-1</sup>),  $V_{\text{excr}}$  为每日排出尿液的体积(mL·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>),  $F_{\text{UE}}$  为尿液中代谢物相对于其原形的摩尔分数占比,  $M_p$  和  $M_m$  分别是 OPFRs 及其代谢物的摩尔质量(g·mol<sup>-1</sup>)。

采用全身定量放射性自显影技术或者全身放射性自显影技术可以更好地识别 OPFRs 内暴露特征及其代谢物的体内分布情况[41]。目前有关 OPFRs 的代谢研究仅限于动物实验和体外试验,并且除尿液中二酯类和单酯类外其他有关体内 OPFRs I 相和 II 相代谢物(即羟基化代谢物、葡萄糖醛酸和硫酸盐结合物)的研究资料和数据仍然十分缺乏。

先前已经有很多研究对不同人群的尿液 OPFRs 代谢物进行了定量分析,中位浓度一般在 ng·mL<sup>-1</sup> 的范围内[42-45]。广州和深圳是中国 OPFRs 暴露水平较高的地区,6~14 岁儿童尿液中主要涉及的 OPFRs 为 BCEP、BCIPP 和 DPhP,其代谢物中位浓度分别是 1.04、0.15 和 0.28 μg·L<sup>-1</sup>,并且不存在性别差异[46]。此外,该研究运用公式(2)估计单个 OPFRs 的每日暴露量时发现儿童的 TCEP 暴露水平较高[46],这与其他研究中灰尘 OPFRs 的检测结果相一致(TCEP 占比较高)[19]。

Xu 等[44]采用线性混合模型分析了灰尘样本中和晨尿中 OPFRs 代谢物浓度之间的相关性,发现不同 OPFRs 内外暴露关联的  $R^2$  均小于 0.5 ( $R^2$ : 0.06~0.21,  $p < 0.02$ )。同时,有研究分析发现 OPFRs 的内外暴露关联具有一定的化学结构特异性,而且这种关联在不同人群中也存在差异[47]。相较于灰尘,采用腕带能够

更好地预测 OPFRs (特别是 TDCIPP) 的内暴露水平<sup>[47]</sup>。因此, 需要进一步提升外暴露评估准确性, 从而更加有效地识别和管理高风险人群。

综上所述, 尽管我国人群的 OPFRs 暴露相较于国外仍处于较低的水平, 但是经胃肠道的暴露途径需要得到重视。考虑到社会和经济因素, 通常选择估计外暴露量的方法来评估人群的 OPFRs 暴露水平, 但这种方式存在较大的不确定性。

## 2 健康效应

OPFRs 的神经和生殖毒性以及增加湿疹、哮喘和肿瘤的风险是近年来流行病学研究的重点, 见补充材料表 S1。OPFRs 可以通过胎盘屏障和血脑屏障<sup>[48]</sup>, 所以妊娠期是 OPFRs 暴露的敏感窗口期。过去十年中, 许多研究报告了产前低水平的 OPFRs 暴露会对儿童的健康造成不良影响, 包括早产、低出生体重和儿童生长发育迟缓<sup>[49-51]</sup>。此外, 宫内发育不良对儿童神经发育有不利影响, 并且会增加成年后慢性疾病的患病风险<sup>[52]</sup>。OPFRs 暴露对成年人健康的直接影响则主要在激素生成、生育能力和肿瘤等方面。

### 2.1 神经发育

目前关于神经发育结局研究主要涉及的 OPFRs 是 TDCIPP (代谢物 BDCIPP)、TPhP (代谢物 DPhP)、TCEP (代谢物 BCEP) 和 ITP (代谢物 ip-PPP)。由于美国 20 世纪 70 年代起广泛使用 FM550<sup>®</sup> (一种常用的阻燃剂, 同时含有溴和有机磷成分) 近 36 年 (1977—2013), 21 世纪研究者通过在加利福尼亚州、北卡罗来纳州和俄亥俄州所建立的萨利纳斯母亲和儿童健康评估中心 (the Center for the Health Assessment of Mothers and Children of Salinas, CHAMACOS) 出生队列 (1999—2000), 怀孕、感染和营养研究的第三阶段 (the third phase of the Pregnancy, Infection, and Nutrition Study, PIN3) 孕产队列 (2001—2002), 环境的健康结果和措施 (the Health Outcomes and Measures of the Environment, HOME) 出生队列 (2003—2006) 分析了产前 OPFRs 暴露水平与生命早期神经发育的关联性。CHAMACOS 出生队列采用韦氏儿童智力量表第 4 版评估儿童 7 岁时的神经发育情况, 发现母亲孕期尿液中  $\sum$ OPFRs 浓度和 DPhP 浓度的增高均与儿童智力的降低存在相关性 ( $\sum$ OPFRs 暴露水平每增加 10 倍, 量表得分减少 3.8 分, 95%CI: -8.2~0.5,  $p < 0.1$ ; DPhP 暴露水平每增加 10 倍, 量表得分减少 2.9 分, 95%CI: -6.3~0.5,  $p < 0.1$ ), 特别是工作记忆功能区 ( $\sum$ OPFRs 暴

露水平每增加 10 倍, 量表得分减少 4.6 分, 95%CI: -8.9~-0.3,  $p < 0.05$ ; DPhP 暴露水平每增加 10 倍, 量表得分减少 3.9 分, 95%CI: -7.3~-0.5,  $p < 0.05$ )<sup>[53]</sup>。该队列同时采用儿童行为评估系统量表第二版评价儿童的行为和自我认知情况, 发现母亲孕期 TDCIPP 暴露可能会增加后代注意力问题发生的风险 ( $\beta=1.1$ , 95%CI: -0.1~2.3,  $p < 0.1$ ), 但未发现与儿童患注意力缺陷多动症之间存在具有统计学意义的关联性<sup>[53]</sup>。在母亲填写的问卷中, 发现母亲孕期尿液中 ip-PPP 浓度与后代注意力缺陷多动症得分之间呈正相关性 ( $\beta=2.4$ , 95%CI: 0.1~4.7), 但二者关联在教师填写的问卷中未发现<sup>[53]</sup>。PIN3 孕产队列采用麦克阿瑟沟通发展量表和马伦早期学习发展量表评估 2~3 岁儿童的发育进展, 发现母亲孕期尿液中 ip-PPP 浓度与 36 月龄儿童的认知水平之间存在一定的负相关, 特别是精细动作的认知得分 ( $\beta=-0.38$ , 95%CI: -5.26~-0.91)<sup>[54]</sup>。HOME 出生队列采用韦氏儿童智力量表第 4 版评估 8 岁儿童的认知水平, 调整了母亲的人种、收入、体重指数、智商 (intelligence quotient, IQ) 后仍然发现母亲孕期尿液中 BCEP 浓度与儿童的 IQ 得分之间存在一定的正相关 (暴露水平每增加 1n 单位, IQ 增加 0.81 分, 95%CI: 0.00~1.61), 其他 OPFRs 与各项 IQ 分数之间未发现相关性<sup>[55]</sup>。武汉的一项孕产队列 ( $n=184$ ) 通过检测母亲在孕早、晚期尿液中 OPFRs 浓度和采用贝莉婴幼儿发展量表评估儿童 2 岁时神经发育进展, 发现尿液 BDCIPP 浓度平均每增加 2 倍会导致 PDI 和 MDI 得分分别降低 3.50 (95%CI: -5.86~-1.14) 分和 5.75 (95%CI: -8.94~-2.55) 分, 而相对应的氯化烷基类 OPFRs 的平均浓度与 PDI 得分 ( $\beta=-3.24$ , 95%CI: -5.95~-0.53) 和 MDI 得分 ( $\beta=-5.86$ , 95%CI: -9.52~-2.20) 同样呈负相关<sup>[51]</sup>。此外, 研究发现产前 TDCIPP 和  $\sum$ OPFRs 暴露与神经发育进展之间的关联存在性别差异, 该关联仅在男童中发现 (PDI 得分,  $\beta=-3.96$ , 95%CI: -7.32~-0.60; MDI 得分,  $\beta=-9.37$ , 95%CI: -13.74~-4.99)<sup>[51]</sup>。

### 2.2 甲状腺功能

目前关于甲状腺功能的研究主要涉及的 OPFRs 是 TDCIPP (代谢物 BDCIPP)、TPhP (代谢物 DPhP) 以及 TCEP (代谢物 BCEP)。一项美国的现况研究采用方便抽样招募了 51 名成年人 (26 名男性和 25 名女性) 并依次在 2010 年的 1、6、12 月份收集血液和尿液样本, 检测分析后发现尿液中 DPhP 浓度与血清总甲状腺素水平的上升存在关联性 ( $\beta=0.43 \mu\text{g}\cdot\text{dL}^{-1}$ , 95%CI: 0.15~0.72), 且在女性中上升程度更高 ( $\beta=0.91 \mu\text{g}\cdot\text{dL}^{-1}$ , 95%CI:

0.47~1.36)<sup>[56]</sup>。此外还发现被观察者体内 DPhP 浓度变异度较高(组内相关系数范围: 0.13~0.39; kappa 值范围: 0.16~0.39)<sup>[56]</sup>。一项美国的病例对照研究(病例组和对照组各 70 例)发现,通过室内灰尘暴露于 OPFRs (主要是 TCEP)可能会增加女性罹患乳突性甲状腺癌的风险及其恶性程度 [OR(95%CI) 为 2.42(1.10~5.33)]<sup>[57]</sup>。但在另外一项病例对照研究(病例组和对照组各 100 例)中未发现女性暴露于 OPFRs 与罹患乳突性甲状腺癌之间存在关联<sup>[58]</sup>。值得注意的是,OPFRs 暴露对甲状腺功能的影响可能在生命早期就已经发生。一项武汉的出生队列发现,产前 DPhP 和 TBOEP 暴露可能导致新生儿促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)水平的增加,并且这种关联性在女婴中更加显著<sup>[59]</sup>。另一项美国的队列研究发现,孕妇尿液中 BDCIPP 浓度的增加分别与孕妇和新生儿的血清三碘甲状腺原氨酸(T<sub>3</sub>)水平与甲状腺素(T<sub>4</sub>)水平的减少以及血清 TSH 水平的增加具有相关性,且不存在新生儿的性别差异<sup>[60]</sup>。

### 2.3 生殖系统

目前关于影响生育能力的研究所涉及的 OPFRs 主要是 TDCIPP(代谢物 BDCIPP)、TPhP(代谢物 DPhP)以及 ITP(代谢物 ip-PPP)。尽管已经有大量的动物实验和体外试验证实了暴露 OPFRs 会损害内分泌系统以及导致宫内发育不良,但是关于 OPFRs 暴露与生育能力以及妊娠结局的流行病学研究仍然十分少,且主要在接受体外受精联合胚胎移植技术(*in vitro* fertilization, IVF)的人群中开展。一项美国的队列研究(2005—2015)纳入了 211 名接受 IVF 的女性,在体外受精期间收集尿液样本并观察相应的 IVF 结局,发现 DPhP 浓度与成功受精的概率(受精后 17~20 h 存在具有两个原核的受精卵母细胞)、囊胚着床成功(取卵约 17 d 后血清人绒毛膜促性腺激素浓度 > 6 mIU·mL<sup>-1</sup>)、临床妊娠(约 6 孕周时通过 B 超确认存在宫内妊娠)和活产(妊娠不低于 24 周的新生儿)之间均存在负相关<sup>[61]</sup>。此外,该队列纳入 201 对接受 IVF 的夫妇,发现男性尿液 BDCIPP 浓度的上升会降低成功受精的概率约 8% (95%CI: 0.01~0.12; *P*<sub>趋势</sub>=0.06),但未发现尿液中其他 OPFRs 代谢物浓度与 IVF 结局之间的关联<sup>[61]</sup>。PIN 孕产队列(2001—2006)分析了 349 对母亲和孩子,发现母亲孕期尿液 BDCIPP 和 ip-PPP 浓度的上升与女婴早产风险的增加存在关联性,但是这种关联在男婴中呈现相反的方向<sup>[62]</sup>。产前 TPhP 暴露分组中发现,暴露水平最高组的男婴相较于最低组约晚 5 天出生<sup>[62]</sup>。

### 2.4 其他健康结局

OPFRs 除了对神经发育、甲状腺功能以及生育能力具有毒作用外,还可能造成呼吸系统损害、免疫损伤、皮肤疾病以及性激素水平改变等,见补充材料表 S1。一项日本的现况研究(296 名儿童)发现室内灰尘样本中的 TDCIPP 浓度与 7 岁儿童哮喘发生风险的上升存在相关性 [OR(95%CI) 为 1.22(1.00~1.48)]<sup>[63]</sup>,但是另一项瑞士的病例对照研究(病例组和对照组各 110 例)未发现其与 4~8 岁儿童哮喘的发生风险存在关联<sup>[64]</sup>。另一项日本的现况研究发现 128 名 6~12 岁儿童尿液中 BCIPP(TDCIPP 的代谢物)浓度与鼻结膜炎患病风险之间呈正相关:第 4 分位数 vs. 第 1 分位数,OR(95%CI) 为 5.01(1.53~6.5),同时发现室内灰尘样本中磷酸三丁基酯浓度的上升可能会增加过敏性鼻炎的发生风险<sup>[65]</sup>。此外,该研究还发现室内灰尘样本中 TDCIPP 浓度和儿童尿液中的 TBOEP 浓度均与儿童湿疹发生风险的上升存在相关性 [OR(95%CI) 分别为 3.75(1.39~10.2)、2.86(1.04~7.85)]<sup>[65]</sup>。一项美国的现况研究(来源于 2013—2014 年 NHANES 队列的调查数据)发现 OPFRs 的暴露可能使女性体内的性激素水平升高(包括儿童、青少年和成年人)<sup>[66]</sup>。

综上所述,大量毒理学研究已经证实 OPFRs 对神经发育存在明显的不良影响<sup>[15]</sup>,但是目前全球范围内相关的前瞻性研究仍然十分有限。在产前暴露和认知评估方面,不同的研究在选择时间节点上的差异可能导致各研究结果不一致,提示可能存在某些更敏感的窗口期,即婴幼儿这时期容易受到 OPFRs 在特定功能区域上神经毒性作用的影响。另外,尽管有大量研究报道了人群生物标志物(比如尿液)中 OPFRs 代谢物的浓度与甲状腺功能、呼吸系统以及生殖系统中相关症状的指标(比如 TSH、T<sub>3</sub>、T<sub>4</sub>、气喘、受精成功率等)之间存在关联性,但目前仍没有确切的流行病学证据表明 OPFRs 暴露会增加相应疾病结局(比如肿瘤、哮喘、不孕症等)的发生风险。目前绝大多数有关 OPFRs 暴露对人群健康效应的研究来源于发达国家,未来更多的研究需要在特定亚人群中(特别是具有不同经济、文化以及政治背景)开展,从而更加全面地评估 OPFRs 对健康的影响。

### 3 展望

由于 OPFRs 的应用领域和规模日益增长,全球范围内各种微环境中均可发现其存在。本综述试图梳理目前全球范围内发表的与 OPFRs 暴露相关的人类健

康问题的研究,但不同地区的研究因在 OPFRs 的种类、评估方法以及效应指标等方面选择上的差异而导致其结果间的不一致。之前人类花费了近 40 年才最终确定多溴联苯醚的危害并让其市场上消失,但是人群广泛且持续的暴露仍然存在。为了类似的情况不再发生,研究人员和卫生从业人员需要更加紧密地合作,继续为政策制定者提供科学依据。今后针对 OPFRs 环境暴露及毒性的探索可以从以下几个方面进行重点研究: (1) 需要进一步提高人群可吸入颗粒和膳食暴露量估计的准确性,例如可以使用腕带代替灰尘收集; (2) 尚未充分评估潜在的暴露途径,例如食用大米、饮水以及使用湿纸巾。需要更多国家和地区的研究结果来评估潜在途径对人群暴露水平的影响程度; (3) 与其他污染物联合暴露的综合影响,例如可吸入颗粒物上的 OPFRs 与重金属、OPFRs 与多氯联苯、OPFRs 与多环芳烃等; (4) 需要继续研究低水平 OPFRs 暴露对儿童健康的影响。不同的研究之间需要努力协调暴露和效应的各种参数,例如生物标志物的代表性和神经发育的评估时间及其工具的选择; (5) 需要进一步识别 OPFRs 对成年人内分泌系统(特别是甲状腺功能)的影响以及其可能造成的远期效应。

## 参考文献

- [ 1 ] WEI GL, LI DQ, ZHUO MN, et al. Organophosphorus flame retardants and plasticizers: sources, occurrence, toxicity and human exposure[J]. *Environ Pollut*, 2015, 196: 29-46.
- [ 2 ] BLUM A, BEHL M, BIRNBAUM LS, et al. Organophosphate ester flame retardants: are they a regrettable substitution for polybrominated diphenyl ethers?[J]. *Environ Sci Technol Lett*, 2019, 6(11): 638-649.
- [ 3 ] PINFA. Non-halogenated phosphorus, inorganic and nitrogen flame retardants[EB/OL]. [2022-06-20]. [https://www.pinfa.eu/wp-content/uploads/2018/05/pinfa\\_BC\\_edit-2017-web.pdf](https://www.pinfa.eu/wp-content/uploads/2018/05/pinfa_BC_edit-2017-web.pdf).
- [ 4 ] 产业信息网. 中国有机磷阻燃剂市场特点呈现稳定增长, 预计到2027年市场规模将超过45亿元[EB/OL]. (2021-07-30)[2022-02-22]. <https://www.chyxx.com/industry/202107/966094.html>.
- [ 5 ] 李静. 环境灰尘中有机磷阻燃剂和增塑剂的分布特征研究[D]. 苏州: 苏州科技大学, 2018.  
LI J. Study on distribution characteristics of organophosphorus flame retardants and plasticizers in environmental dust[D]. Suzhou: Suzhou University of Science and Technology, 2018.
- [ 6 ] 万千. 电子废弃物拆解车间重金属和有机磷阻燃剂的分布特征及风险评估[D]. 上海: 上海第二工业大学, 2021.  
WAN Q. Pollution characteristics and risk assessment of heavy metals and organophosphate flame retardants in indoor dust from e-waste dismantling workshops[D]. Shanghai: Shanghai Polytechnic University, 2021.
- [ 7 ] ZHANG S, LI Y, YANG C, et al. Application of Hi-throat/Hi-volume SPE technique in analyzing occurrence, influencing factors and human health risk of organophosphate esters (OPEs) in drinking water of China[J]. *J Environ Manage*, 2021, 291: 112714.
- [ 8 ] ZHANG S, YANG C, LIU M, et al. Occurrence of organophosphate esters in surface water and sediment in drinking water source of Xiangjiang River, China[J]. *Sci Total Environ*, 2021, 781: 146734.
- [ 9 ] WU D, ZHOU Y, LU G, et al. The Occurrence and Risks of Selected Emerging Pollutants in Drinking Water Source Areas in Henan, China[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2019, 16(21): 4109.
- [ 10 ] ZHANG X, ZOU W, MU L, et al. Rice ingestion is a major pathway for human exposure to organophosphate flame retardants (OPFRs) in China[J]. *J Hazard Mater*, 2016, 318: 686-693.
- [ 11 ] FERNIE KJ, PALACE V, PETERS LE, et al. Investigating endocrine and physiological parameters of captive American kestrels exposed by diet to selected organophosphate flame retardants[J]. *Environ Sci Technol*, 2015, 49(12): 7448-7455.
- [ 12 ] BIKA SH, ADENIJI AO, OKOH AI, et al. Spatiotemporal distribution and analysis of organophosphate flame retardants in the environmental systems: a review[J]. *Molecules*, 2022, 27(2): 573.
- [ 13 ] DU J, LI H, XU S, et al. A review of organophosphorus flame retardants (OPFRs): occurrence, bioaccumulation, toxicity, and organism exposure[J]. *Environ Sci Pollut Res Int*, 2019, 26(22): 22126-22136.
- [ 14 ] CHUPEAU Z, BONVALLOT N, MERCIER F, et al. Organophosphorus flame retardants: a global review of indoor contamination and human exposure in Europe and epidemiological evidence[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2020, 17(18): 6713.
- [ 15 ] 周启星, 赵梦阳, 来子阳, 等. 有机磷阻燃剂的环境暴露与动物毒性效应[J]. *生态毒理学报*, 2017, 12(5): 1-11.  
ZHOU QX, ZHAO MY, LAI ZY, et al. Researching progress in toxic effects of organophosphorus flame retardants released into the environment[J]. *Asian J Ecotoxicol*, 2017, 12(5): 1-11.
- [ 16 ] ABDALLAH MA E, COVACI A. Organophosphate flame retardants in indoor dust from Egypt: implications for human exposure[J]. *Environ Sci Technol*, 2014, 48(9): 4782-4789.
- [ 17 ] CEQUIER E, MARCÉR M, BECHER G, et al. A high-throughput method for determination of metabolites of organophosphate flame retardants in urine by Ultra Performance liquid chromatography-high resolution mass spectrometry[J]. *Anal Chim Acta*, 2014, 845: 98-104.
- [ 18 ] TAJIMA S, ARAKI A, KAWAI T, et al. Detection and intake assessment of organophosphate flame retardants in house dust in Japanese dwellings[J]. *Sci Total Environ*, 2014, 478: 190-199.
- [ 19 ] LI W, WANG Y, ASIMAKOPOULOS AG, et al. Organophosphate esters in indoor dust from 12 countries: Concentrations, composition profiles, and human exposure[J]. *Environ Int*, 2019, 133: 105178.
- [ 20 ] YADAV IC, DEVI NL, ZHONG G, et al. Occurrence and fate of organophosphate ester flame retardants and plasticizers in indoor air and dust of Nepal: Implication for human exposure[J]. *Environ Pollut*, 2017, 229: 668-678.
- [ 21 ] KLEPEIS NE, NELSON WC, OTT WR, et al. The national human activity pattern survey (NHAPS): a resource for assessing exposure to environmental pollutants[J]. *J Expo Anal Environ Epidemiol*, 2001, 11(3): 231-252.
- [ 22 ] ALI N, DIRTU AC, VAN DEN EEDE N, et al. Occurrence of alternative flame retardants in indoor dust from New Zealand: indoor sources and human exposure assessment[J]. *Chemosphere*, 2012, 88(11): 1276-1282.
- [ 23 ] HOU R, XU Y, WANG Z. Review of OPFRs in animals and humans: Absorption, bioaccumulation, metabolism, and internal exposure research[J]. *Chemosphere*, 2016, 153: 78-90.
- [ 24 ] KIM UJ, WANG Y, LI W, et al. Occurrence of and human exposure to organophosphate flame retardants/plasticizers in indoor air and dust from

- various microenvironments in the United States[J]. *Environ Int*, 2019, 125: 342-349.
- [25] WU M, YU G, CAO Z, et al. Characterization and human exposure assessment of organophosphate flame retardants in indoor dust from several microenvironments of Beijing, China[J]. *Chemosphere*, 2016, 150: 465-471.
- [26] VAN DEN EEDE N, DIRTU A C, NEELS H, et al. Analytical developments and preliminary assessment of human exposure to organophosphate flame retardants from indoor dust[J]. *Environ Int*, 2011, 37(2): 454-461.
- [27] SUNDKVIST A M, OLOFSSON U, HAGLUND P. Organophosphorus flame retardants and plasticizers in marine and fresh water biota and in human milk[J]. *J Environ Monit*, 2010, 12(4): 943-951.
- [28] CEQUIER E, SAKHI A K, MARCÉ R M, et al. Human exposure pathways to organophosphate triesters - a biomonitoring study of mother-child pairs[J]. *Environ Int*, 2015, 75: 159-165.
- [29] LI J, YU N, ZHANG B, et al. Occurrence of organophosphate flame retardants in drinking water from China[J]. *Water Res*, 2014, 54: 53-61.
- [30] CAMPONE L, PICCINELLI A L, ÖSTMAN C, et al. Determination of organophosphorous flame retardants in fish tissues by matrix solid-phase dispersion and gas chromatography[J]. *Anal Bioanal Chem*, 2010, 397(2): 799-806.
- [31] KIM U J, KANNAN K. Occurrence and distribution of organophosphate flame retardants/plasticizers in surface waters, tap water, and rainwater: implications for human exposure[J]. *Environ Sci Technol*, 2018, 52(10): 5625-5633.
- [32] CHEN X, ZHAO X, SHI Z. Organophosphorus flame retardants in breast milk from Beijing, China: Occurrence, nursing infant's exposure and risk assessment[J]. *Sci Total Environ*, 2021, 771: 145404.
- [33] MA J, ZHU H, KANNAN K. Organophosphorus flame retardants and plasticizers in breast milk from the United States[J]. *Environ Sci Technol Lett*, 2019, 6(9): 525-531.
- [34] KIM J W, ISOBE T, MUTO M, et al. Organophosphorus flame retardants (PFRs) in human breast milk from several Asian countries[J]. *Chemosphere*, 2014, 116: 91-97.
- [35] DING J, DENG T, XU M, et al. Residuals of organophosphate esters in food-stuffs and implication for human exposure[J]. *Environ Pollut*, 2018, 233: 986-991.
- [36] VAN DEN EEDE N, MAHO W, ERRATICO C, et al. First insights in the metabolism of phosphate flame retardants and plasticizers using human liver fractions[J]. *Toxicol Lett*, 2013, 223(1): 9-15.
- [37] GREAVES A K, LETCHER R J. Comparative body compartment composition and *in ovo* transfer of organophosphate flame retardants in North American Great Lakes herring gulls[J]. *Environ Sci Technol*, 2014, 48(14): 7942-7950.
- [38] BASTIAENSEN M, GYS C, MALARVANNAN G, et al. Short-term temporal variability of urinary biomarkers of organophosphate flame retardants and plasticizers[J]. *Environ Int*, 2021, 146: 106147.
- [39] LYNN R K, WONG K, GARVIE-GOULD C, et al. Disposition of the flame retardant, tris(1, 3-dichloro-2-propyl) phosphate, in the rat[J]. *Drug Metab Dispos*, 1981, 9(5): 434-441.
- [40] FROMME H, LAHRZ T, KRAFT M, et al. Organophosphate flame retardants and plasticizers in the air and dust in German daycare centers and human biomonitoring in visiting children (LUPE 3)[J]. *Environ Int*, 2014, 71: 158-163.
- [41] POTCHOIBA M J, NOCERINI M R. Utility of whole-body autoradioluminography in drug discovery for the quantification of tritium-labeled drug candidates[J]. *Drug Metab Dispos*, 2004, 32(10): 1190-1198.
- [42] SUN Y, GONG X, LIN W, et al. Metabolites of organophosphate ester flame retardants in urine from Shanghai, China[J]. *Environ Res*, 2018, 164: 507-515.
- [43] ZHANG T, BAI X Y, LU S Y, et al. Urinary metabolites of organophosphate flame retardants in China: Health risk from tris(2-chloroethyl) phosphate (TCEP) exposure[J]. *Environ Int*, 2018, 121: 1363-1371.
- [44] XU F, EULAERS I, ALVES A, et al. Human exposure pathways to organophosphate flame retardants: associations between human biomonitoring and external exposure[J]. *Environ Int*, 2019, 127: 462-472.
- [45] HE C, ENGLISH K, BADUEL C, et al. Concentrations of organophosphate flame retardants and plasticizers in urine from young children in Queensland, Australia and associations with environmental and behavioural factors[J]. *Environ Res*, 2018, 164: 262-270.
- [46] CHEN Y, FANG J, REN L, et al. Urinary metabolites of organophosphate esters in children in South China: concentrations, profiles and estimated daily intake[J]. *Environ Pollut*, 2018, 235: 358-364.
- [47] XIE Q, GUAN Q, LI L, et al. Exposure of children and mothers to organophosphate esters: prediction by house dust and silicone wristbands[J]. *Environ Pollut*, 2021, 282: 117011.
- [48] WANG X, CHEN P, ZHAO L, et al. Transplacental behaviors of organophosphate Tri- and Diesters based on paired human maternal and cord whole blood: efficiencies and impact factors[J]. *Environ Sci Technol*, 2021, 55(5): 3091-3100.
- [49] LUO D, LIU W, WU W, et al. Trimester-specific effects of maternal exposure to organophosphate flame retardants on offspring size at birth: a prospective cohort study in China[J]. *J Hazard Mater*, 2021, 406: 124754.
- [50] LUO D, LIU W, TAO Y, et al. Prenatal exposure to organophosphate flame retardants and the risk of low birth weight: a nested case-control study in China[J]. *Environ Sci Technol*, 2020, 54(6): 3375-3385.
- [51] LIU W, LUO D, XIA W, et al. Prenatal exposure to halogenated, aryl, and alkyl organophosphate esters and child neurodevelopment at two years of age[J]. *J Hazard Mater*, 2021, 408: 124856.
- [52] FOX D A, GRANDJEAN P, DE GROOT D, et al. Developmental origins of adult diseases and neurotoxicity: epidemiological and experimental studies[J]. *NeuroToxicology*, 2012, 33(4): 810-816.
- [53] CASTORINA R, BRADMAN A, STAPLETON H M, et al. Current-use flame retardants: maternal exposure and neurodevelopment in children of the CHAMACOS cohort[J]. *Chemosphere*, 2017, 189: 574-580.
- [54] DOHERTY B T, HOFFMAN K, KEIL A P, et al. Prenatal exposure to organophosphate esters and cognitive development in young children in the Pregnancy, Infection, and Nutrition Study[J]. *Environ Res*, 2019, 169: 33-40.
- [55] PERCY Z, VUONG A M, XU Y, et al. Prenatal exposure to a mixture of organophosphate esters and intelligence among 8-year-old children of the HOME Study[J]. *NeuroToxicology*, 2021, 87: 149-155.
- [56] PRESTON E V, MCCLEAN M D, HENN B C, et al. Associations between urinary diphenyl phosphate and thyroid function[J]. *Environ Int*, 2017, 101: 158-164.
- [57] HOFFMAN K, LORENZO A, BUTT C M, et al. Exposure to flame retardant chemicals and occurrence and severity of papillary thyroid cancer: a case-control study[J]. *Environ Int*, 2017, 107: 235-242.
- [58] DEZIEL N C, YI H, STAPLETON H M, et al. A case-control study of exposure to organophosphate flame retardants and risk of thyroid cancer in women[J]. *BMC Cancer*, 2018, 18(1): 637.
- [59] TAO Y, HU L, LIU L, et al. Prenatal exposure to organophosphate esters

- and neonatal thyroid-stimulating hormone levels: a birth cohort study in Wuhan, China[J]. *Environ Int*, 2021, 156: 106640.
- [60] PERCYZ, VUONG A M, XU Y, et al. Maternal urinary organophosphate esters and alterations in maternal and neonatal thyroid hormones[J]. *Am J Epidemiol*, 2021, 190(9): 1793-1802.
- [61] CARIGNAN C C, MÍNGUEZ-ALARCÓN L, WILLIAMS P L, et al. Paternal urinary concentrations of organophosphate flame retardant metabolites, fertility measures, and pregnancy outcomes among couples undergoing in vitro fertilization[J]. *Environ Int*, 2018, 111: 232-238.
- [62] HOFFMAN K, STAPLETON H M, LORENZO A, et al. Prenatal exposure to organophosphates and associations with birthweight and gestational length[J]. *Environ Int*, 2018, 116: 248-254.
- [63] AIT BAMA I Y, ARAKI A, NOMURA T, et al. Association of filaggrin gene mutations and childhood eczema and wheeze with phthalates and phosphorus flame retardants in house dust: The Hokkaido study on Environment and Children's Health[J]. *Environ Int*, 2018, 121: 102-110.
- [64] CANBAZ D, VAN VELZEN M J M, HALLNER E, et al. Exposure to organophosphate and polybrominated diphenyl ether flame retardants via indoor dust and childhood asthma[J]. *Indoor Air*, 2016, 26(3): 403-413.
- [65] ARAKI A, BASTIAENSEN M, AIT BAMA I Y, et al. Associations between allergic symptoms and phosphate flame retardants in dust and their urinary metabolites among school children[J]. *Environ Int*, 2018, 119: 438-446.
- [66] WEI B, O'CONNOR R, GONIEWICZ M, et al. Association between urinary metabolite levels of organophosphorus flame retardants and serum sex hormone levels measured in a reference sample of the US general population[J]. *Expo Health*, 2020, 12(4): 905-916.

(英文编辑: 汪源; 责任编辑: 汪源)

· 告知栏 ·

## 《环境与职业医学》出版伦理声明

《环境与职业医学》遵循出版道德委员会(Committee on Publication Ethics, COPE)的指导方针调查和处理不当行为的指控或怀疑。

### 对于作者:

①所投稿件必须是作者的原创作品,之前不得以印刷或在线形式发表,或同时投给其他出版物。如文中使用先前发表的资料(如图、表格)需要提供相关的归属权和许可证明。

②作者应保证所投稿件不存在任何学术不端行为。学术不端行为定义见CY/T 174—2019《学术出版规范——期刊学术不端行为界定》。

③所有作者在投稿时需签署“利益冲突声明”,声明是否存在实际或潜在的利益冲突。

④每位作者都对其工作有实质性的贡献。所有作者也必须对自己的贡献负责,且对其作为合著者的贡献确认无疑。通信作者负责确保作者贡献的描述准确且所有作者均无异议。为了提高研究贡献的透明性和可发现性,建议采用贡献者角色分类法(Contributor Role Taxonomy, CRediT)准确、详细描述每个作者的具体贡献。更多CRediT分类法信息,详见<http://credit.niso.org/>。

### 对于编辑与审稿人:

编辑和审稿人必须公开任何实际或潜在的竞争性利益,包括所有被合理视为与审稿有关的经济利益或非经济利益。有关竞争性利益和其他道德问题的更详细信息,请参阅COPE指导方针。

《环境与职业医学》编辑部

2022年11月25日