

# 邻苯二甲酸丁基苄酯的雄性生殖和发育毒性研究

王晓阳, 戴家银, 张红霞\*

中国科学院动物研究所, 中国科学院动物生态与保护生物学重点实验室, 北京 100101

\* 联系人, E-mail: zhanghx@ioz.ac.cn

收稿日期: 2015-07-23; 接受日期: 2015-08-20

国家自然科学基金(批准号: 21477127)资助

**摘要** 邻苯二甲酸丁基苄酯(BBP)是邻苯二甲酸酯的一种, 作为常用的增塑剂和溶剂, 广泛应用于医疗、化工、食品、装修材料等产品, 并在环境介质及人体中广泛检出. BBP被认为具有类雌激素作用, 具有一定的生殖发育毒性. 本文主要对BBP的代谢暴露水平、BBP及其主要代谢产物在雄性生殖发育毒性方面的研究进展进行了综述.

**关键词** 邻苯二甲酸丁基苄酯, 雄性生殖毒性, 发育毒性

邻苯二甲酸酯(phthalates, PAEs), 又称酞酸酯, 作为常用的增塑剂、载体和稳定剂广泛用于橡胶、医疗用品及一些化工产品、化妆品及装修材料中. 由于人类社会的大量生产和广泛使用, 邻苯二甲酸酯已成为地球上存在最广泛的环境污染物之一. 据估计, 目前PAEs的全球产量已达到几百万吨, 并且将会继续增长<sup>[1]</sup>, 因此PAEs作为普遍存在的污染物, 广泛分布于各种环境区域中<sup>[2,3]</sup>. 过去一直认为PAEs的毒性低, 但近年来随着研究的深入, 发现多种PAEs具有毒性作用, 部分PAEs对动物有致畸、致突变或内分泌干扰作用<sup>[4]</sup>. PAEs引起的环境污染和潜在健康危害已受到全球性关注, 1997年世界野生动物基金会(World Wildlife Fund, WWF)列出的68种环境激素类物质中包括8种PAEs. 欧洲联盟于1999年就开始限制某些塑料产品邻苯二甲酸酯的使用<sup>[5]</sup>, 美国也于2005年将6种PAEs列入重点控制的污染物, 禁止在本国生产.

邻苯二甲酸丁基苄酯又称邻苯二甲酸苯基丁酯(benzyl butyl phthalate, BBP)(图1), 属于PAEs, 被认为是环境内分泌干扰物<sup>[6]</sup>. 相关研究发现, BBP可以引起肝脏肿大, 具有明显的类雌激素效应、睾丸毒性、胚胎毒性、可以引发血清中睾酮减少、促卵泡激素增加及子宫增大, 并影响性别分化等<sup>[7]</sup>, 但其作用机制还不清楚. 虽然现在已有一些人群流行病学的研究, 但目前有关BBP的污染及危害的研究较少, 并且由于研究范围的片面性和使用剂量的局限性, 致使BBP对人类健康的影响尚无定论. 本文重点针对BBP的暴露、内分泌干扰作用和雄性生殖发育毒性方面进行综述.

## 1 BBP的代谢和暴露水平

### 1.1 BBP的代谢

BBP同其他PAEs一样, 在生物体内主要代谢为

引用格式: 王晓阳, 戴家银, 张红霞. 邻苯二甲酸丁基苄酯的雄性生殖和发育毒性研究. 中国科学: 生命科学, 2016, 46: 113-119  
Wang X Y, Dai J Y, Zhang H X. Effect of butyl benzyl phthalate on male reproductive and developmental Toxicity. Sci Sin Vitae, 2016, 46: 113-119, doi: 10.1360/N052015-00249

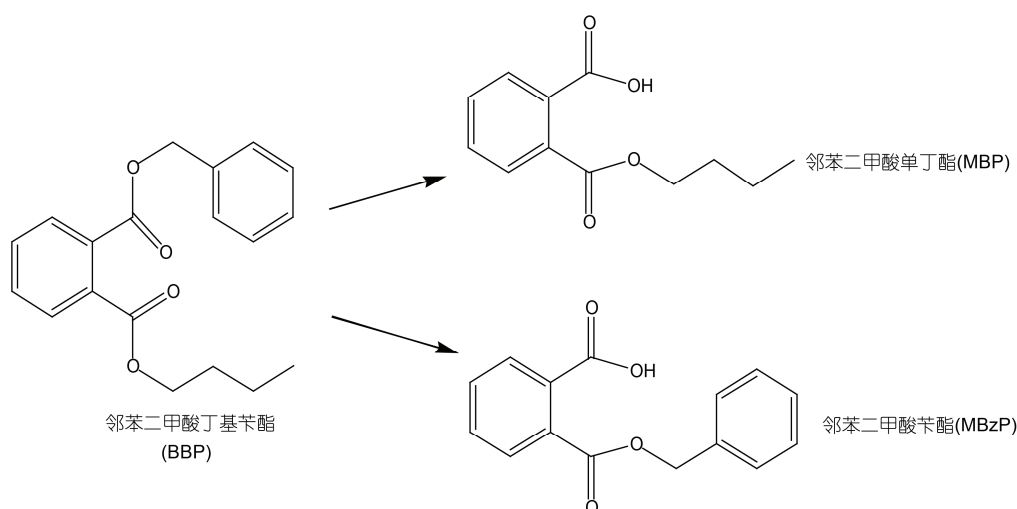


图1 BBP 及其主要代谢物 MBP 和 MBzP 结构图

单酯。体外实验发现, BBP 可以被乳腺癌细胞 MCF-7 代谢, 其代谢中间产物为邻苯二甲酸单丁酯 (mono-n-butyl phthalate, MBP, 25%)、邻苯二甲酸苄酯 (monobenzyl phthalate, MBzP, 48%), 邻苯二甲酸 (phthalic acid, PA, 6%) 和苯甲酸 (benzoic acid, BA, 3%) (图 1)<sup>[8]</sup>。而体内实验发现, 对 BBP 经口染毒后 Wistar 雌性大鼠 (*Rattus norvegicus*) 的尿液进行分析, 发现的 BBP 代谢产物有 6 种之多: MBP, MBzP, 马尿酸 (HA), PA, BA 和一种 MBP 的  $\omega$ -氧化代谢物<sup>[9]</sup>。另外, 对 Fischer-344 大鼠进行不同剂量 <sup>14</sup>C 标记的 BBP 染毒, 发现 BBP 经吸收代谢后迅速排出体外, 4 天代谢率达到 92%; 其中, 在 24 h 内, 低浓度 (2~200 mg/kg) 组 BBP 主要从尿液消除 (61%~74%), 而高浓度 (2000 mg/kg) BBP 主要通过粪便消除 (57%); 同时, 不同剂量的 BBP 各代谢产物的含量不同, 由此说明 BBP 的剂量影响其代谢规律 (这种影响主要是含量而非代谢产物种类的改变); 通过 20 mg/kg <sup>14</sup>C-BBP 注射实验发现, BBP 在血清中的半衰期为 10 min<sup>[10]</sup>。另外, 国内学者李文兰等人<sup>[11]</sup>通过体外匀浆的方法研究了 BBP 在动物不同脏器中的代谢规律, 发现 BBP 主要在动物的肝脏、血清和小肠中代谢, MBP 和 MBzP 是主要的代谢产物, 而 BBP 在人工胃液和肠液中不代谢, 说明小肠可能是 BBP 经口染毒途径的第一代谢转化场所。

## 1.2 BBP 在环境及人体中的暴露水平

BBP 作为较高级的塑化剂, 用量小于 1%, 在地

板、油漆、黏合剂等装修材料中含量很高, 特别是在油漆中的含量达到 37333 mg/kg<sup>[12]</sup>。人们最容易接触 BBP 的途径是通过食用塑料包装的食品, 实验表明, 成人每天 BBP 的最大暴露量可达 2  $\mu$ g/kg, 而婴儿和儿童还可以通过接触塑料玩具等摄入 BBP, 其摄入量可以达到成人摄入的 3 倍<sup>[13-16]</sup>。2001 年, 莫测辉等人<sup>[17]</sup>在我国一些城市 (如广州、珠海、深圳和北京等) 污水处理厂的污泥中检测出多种 PAEs, 其中 BBP 无论是最高含量、还是平均含量均在我国部分城市居第二位, 仅次于邻苯二甲酸正二辛酯 (di-n-octyl-phthalate, DnOP)。然而 BBP 在我国大部分地区的土壤含量很少<sup>[1-3]</sup>。Sun 等人<sup>[18]</sup>通过检测珠江三角洲地区部分河流 PAEs 含量时发现 BBP 浓度会随季节产生较大变化: 旱季含量为 0.34~4.8 ng/L, 而雨季含量可达 30~260 ng/L。Li 等人<sup>[19]</sup>通过检测垃圾压缩站及对照地区空气 PAEs 含量时发现, 5 种主要的 PAEs (diethyl phthalate, DEP; di-iso-butyl phthalate, DiBP; di-n-benzyl phthalate, DnBP; di(2-ethylhexyl) phthalate, DEHP; dimethyl phthalate, DMP) 占 15 种 PAEs 总含量的 98% 以上, 因此 BBP 在空气中的含量可忽略不计。“塑化剂事件”曝光后, 为加强对塑化剂的管理, 台湾环保署将 BBP 和邻苯二甲酸二正丁酯 (dibutyl phthalate, DBP) 等归为第一类毒化物, 对此类物质的使用进行了管制。但目前我国大陆地区还没有对 BBP 的使用进行相关限制<sup>[20]</sup>。

目前, 国际上评估人体内 PAEs 的暴露水平主要是通过分析尿液和血液中邻苯二甲酸酯的单体代谢

产物的含量<sup>[21]</sup>. 美国、德国、日本等发达国家已经开展了人群中邻苯二甲酸酯暴露水平的监测, 发现尿液和血液样品中, 邻苯二甲酸单乙酯(monoethyl phthalate, MEP), MBP, MBzP 和邻苯二甲酸单(2-乙基己酯)酯(mono(2-ethylhexyl)phthalate, MEHP)是浓度最高的4种代谢物, 分别对应的前体物质为邻苯二甲酸二乙酯(diethyl phthalate, DEP), DBP/BBP, BBP, 邻苯二甲酸二(2-乙基己基)酯(di(2-ethylhexyl) phthalate, DEHP). 其中, MBzP 在纽约非裔美国孕妇尿中的含量最高可达到 403.4  $\mu\text{g/L}$ <sup>[22]</sup>, 另外有研究发现, 母亲血液中 PAEs 能通过胎盘转移到胎儿<sup>[23]</sup>并通过母乳进入新生儿体内<sup>[24]</sup>. 同时, Main 等人<sup>[24]</sup>在研究 1997~2001 年期间芬兰和丹麦母乳样品中 PAEs 单酯含量与婴儿隐睾症、性激素含量等的相关关系时, 发现芬兰母乳样品中 MEHP 含量最高, 为 4.0~1410  $\mu\text{g/L}$ ; 而丹麦母乳样品中 MBP 含量最高, 最高达到 10900  $\mu\text{g/L}$ .

## 2 BBP 的类雌激素作用

BBP 是一种环境内分泌干扰物, 经证明它是一种具有雌激素效应的化合物, 是雌激素受体的部分激动剂<sup>[25-27]</sup>. Harris 等人<sup>[28]</sup>通过体外酵母双杂交实验发现, 一些 PAEs 具有弱的雌激素活性, 其引起的雌激素活性顺序为 BBP>DBP>邻苯二甲酸二异丁酯(diisobutyl phthalate, DIBP)>DEP>邻苯二甲酸二壬酯(diisononyl phthalate, DINP), 而 PAEs 的代谢产物如 MBP, MBzP 及 MEHP 等没有雌激素样作用. 而 BBP 加入到雄性蟾蜍的原代肝细胞后也未引起卵黄蛋白原(vitellogenin, VTG)的升高, 这也证明了 BBP 的代谢产物可能是非雌激素样物质<sup>[29]</sup>. 有学者认为, 区别于传统意义的内分泌干扰物, 邻苯二甲酸酯并非直接结合性激素受体, 而是通过与过氧化物酶体增殖剂激活受体(peroxisome proliferators-activated receptors, PPAR)受体的特异性结合影响与激素合成的相关通路, 从而最终产生生殖毒性<sup>[30]</sup>. BBP 能够降低 17 $\beta$ -雌二醇(自然存在的雌激素)与受体的结合效率, 它还能够直接促进雌激素受体的转录水平<sup>[25]</sup>. 雌激素类物质可以通过调节特定基因的表达影响目标细胞的生理应答<sup>[31]</sup>. 过早暴露于自然或人工合成雌激素, 能够对人类健康产生不利影响, 尤其是会影响生殖周期以及生殖功能. 雌激素类物质(包括 BBP)累

积暴露能够导致雄性生殖系统紊乱, 降低精子数量<sup>[25]</sup>. 由此可见, 研究 BBP 的内分泌干扰作用和生殖毒性, 尤其是对雄性动物的生殖毒性至关重要.

## 3 BBP 的雄性生殖发育毒性

### 3.1 动物实验研究

动物研究发现, BBP 可以直接造成雄性生殖系统的损伤, 从而影响个体发育. 成年大鼠用含 BBP 的饲料喂养 14 天后, 大鼠睾丸、前列腺及精囊重量均下降, 同时出现输精管内腔坏死, 且最早病变位于睾丸<sup>[32]</sup>. Sharpe 等人<sup>[33]</sup>也发现, BBP 经饮用水暴露给雄性大鼠时能够影响睾丸的大小并能引起每天精子产生量显著减少(10%~21%). 说明 BBP 可能通过损伤生殖系统进一步影响其生育功能.

近年来, 一些生殖毒理学家通过对胎鼠进行 PAEs 暴露以评估 PAEs 对人类男性生殖健康的影响. Ahmad 等人<sup>[34]</sup>对孕 14 天大鼠灌胃染毒 BBP(4, 20 和 100 mg/kg), 发现孕期显著增加, 子代出生体重降低, 最高浓度组 F1 代雄性大鼠附睾和前列腺重量减轻, 精子质量下降, 血清睾酮水平降低, 这些结果均表明, 孕期 BBP 暴露可以影响子代的发育, 以及性成熟后的精子生成和激素合成. 同时, BBP 暴露可以降低雄性大鼠精子数目以及 F1 代的交配率、繁殖率和怀孕率<sup>[35]</sup>. 当 BBP 经食物暴露(750 mg/kg)怀孕大鼠后, 能够显著缩短 F1 和 F2 雄性后代的肛殖距, 降低 F1 雄鼠生殖器官(包括睾丸、附睾、前列腺、精索等)的绝对和相对重量, 甚至造成生殖系统畸形, 推迟 F1 代仔鼠青春期. BBP 也被证明对大鼠和小鼠(*Mus musculus*)有致畸效应, 且不同怀孕时期 BBP 暴露的大鼠会造成不同的发育致畸效应, 例如, 怀孕期第 7~9 天暴露 BBP(1000 mg/kg)会导致胎鼠脊椎和肋骨发育畸形, 而第 13~15 天暴露 BBP(750 mg/kg)则会导致腭裂和胸骨融合<sup>[36]</sup>. 以上结果说明, BBP 毒性效应与暴露时期及剂量均具有相关关系. 据估计, BBP 的无明显损害作用水平为 250 mg/kg<sup>[35]</sup>.

另外, 孕期大鼠暴露 BBP 的单酯代谢物 MBzP 后, 幼鼠隐睾发生率显著增加, 说明 BBP 代谢产物 MBzP 也可以影响雄性后代生殖系统的发育<sup>[37]</sup>. 但是, 用另一种 BBP 的代谢物 MBP 暴露孕期狨猴(*Marmoset*)后, 新生幼猴未发现隐睾、尿道下裂以及睾酮减少现象<sup>[38]</sup>; 而对新生狨猴单独进行 MBP 暴露

后,血清睾酮水平下降<sup>[39]</sup>,说明不同暴露方式也会影响 MBP 的毒性效应。

### 3.2 细胞实验研究

在成年动物中,睾丸支持细胞的数量决定了睾丸的大小和精子数量<sup>[40]</sup>。雄鼠的睾丸支持细胞在睾丸分化(约为妊娠后第 15 天)后随之开始增殖,并一直持续到分娩后第 15 天左右,到第 21 天左右也可能会有少量的细胞增殖,但是在此之后睾丸支持细胞就不再进一步增殖了。因此,在产后第 22 天睾丸大小就提前决定了<sup>[40]</sup>。Yu 等人<sup>[41]</sup>发现睾丸支持细胞和生殖母细胞共培养并染毒 BBP(200  $\mu\text{mol/mL}$ ), 24 h 后细胞形态发生改变,细胞生存力显著降低。基因表达结果表明, BBP 等能够持续干扰类固醇生成相关基因如类固醇合成快速调节蛋白(steroidogenic acute regulatory protein, STAR), 芳香化酶(aromatase, CYP19a1), 羟类固醇 17 $\beta$ 脱氢酶(17 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase, 17 $\beta$ -HSD), 及核受体蛋白 Nr4a3 等的表达,进而影响类固醇的合成。另外, 1 mmol/L MBP 感染毒 48 h 可以显著降低大鼠原代睾丸支持细胞的成活率、膜完整性和凋亡率<sup>[42]</sup>。由此可见, BBP 及其代谢物 MBP 可以通过直接损伤生殖细胞而影响其功能。

睾丸间质细胞是睾酮分泌的场所。用不同剂量 MBP 染毒小鼠睾丸间质细胞瘤细胞(MLTC-1)24 h 后,发现低浓度 MBP 刺激睾酮分泌,而高剂量 MBP 抑制睾酮分泌,睾酮生成基因胆固醇侧链裂解酶 P450<sub>scc</sub> 和羟类固醇 3 $\beta$ 脱氢酶(3 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase, 3 $\beta$ -HSD)及间质细胞的标志蛋白胰岛素样因子 3(insulin-like 3, INSL3)表达显著降低<sup>[43]</sup>,说明 MBP 可以通过直接抑制小鼠间质细胞的分化来抑制雄激素的合成。

另外, PAEs 所诱导的雄激素干扰效应具有种属特异性,其中 PAEs 对小鼠睾丸和人类睾丸的毒性具有一定的相似性,二者均对 PAEs 所诱导的睾酮生成下降具有耐受性<sup>[44]</sup>。而离体实验发现, MBP 暴露可以显著抑制经 HCG 刺激的胎鼠睾丸间质细胞睾酮的生成,而同样剂量的 MBP 对人类胎儿睾丸间质细胞的睾酮生成的抑制无显著性<sup>[39]</sup>。

### 3.3 流行病学调查研究

人群流行病学研究发现, PAEs 暴露与男性生殖

系统疾病有关,围生期母亲接触环境中的 PAEs 也可能对男婴健康产生不良影响。研究发现, MBP 含量与精子数量降低和运动能力低下有浓度效应关系, MBzP 含量也与精子数量降低有关;而其他几种代谢物,如 MEHP、邻苯二甲酸单辛酯(mono-n-octyl phthalate, MOP), 及邻苯二甲酸单壬酯(mono-isononyl phthalate, MINP)等与精子参数均无显著相关性<sup>[45-47]</sup>。Swan 等人<sup>[48,49]</sup>通过测定 134 名 2~36 月龄男婴的肛殖距(anogenital distance, AGD),发现尿液中 4 种 PAEs 代谢物(包括 MEP, MBP, MBzP 和 MiBP)浓度与肛殖指数(anogenital distance index, AGI, AGI=AGD/体重(mm/kg))之间成反比关系。然而, Jonsson 等人<sup>[50]</sup>研究显示,年轻、健康的军队志愿者精液质量与 PAEs 暴露之间未发现显著相关关系。因此, PAEs 的暴露是否影响人体生殖健康,需要进一步研究。

Main 等人<sup>[24]</sup>对丹麦、芬兰出生婴儿血清及母乳的调查研究,虽然未发现单酯的暴露水平与隐睾症相关性,但发现 MBP 的含量与性激素结合球蛋白(sex hormone binding globulin, SHBG)和 LH/睾酮比率显著正相关,与睾酮含量显著负相关。以上研究说明,人体 Leydig 细胞的发育和功能可能在围产期就受到了 PAEs 暴露的影响。另外有研究发现,儿童多动症<sup>[51]</sup>以及湿疹<sup>[22]</sup>等也与胎儿期暴露 BBP 具有相关关系,说明 BBP 暴露可能对人的神经行为及生理病理产生影响。

## 4 小结和展望

BBP 作为一种重要的邻苯二甲酸酯类塑化剂,广泛应用于日常生活中,具有环境雌激素效应,属于一种常见的环境内分泌干扰物。它能够不同程度干扰动物正常发育和生殖系统。它在动物体内的代谢物主要为 MBP 和 MBzP。虽然关于 PAEs 的雄性生殖毒性的研究逐渐增多,相对于 DEHP 或 DBP 等产量较大的 PAEs,关于 BBP 的毒理学研究相对较少,其详细的毒性机制尚不清楚,特别是关于 BBP 的代谢物 MBzP 的毒性机制研究甚少。为了阐明 BBP 的毒性机制,需要对其及代谢物进行更深入的研究,例如, BBP 与其代谢产物 MBP 及 MBzP 毒性效应的比较、BBP 暴露对动物不同发育阶段的影响、以及暴露后生物体对 BBP 的清除机制等方向的研究。

欧盟和美国等部分西方发达国家已对邻苯二甲酸类物质的应用进行了限制<sup>[5]</sup>, 然而, 目前我国还没有对 **BBP** 的使用量进行限制<sup>[20]</sup>, 需要加快该领域的立法和监管.

## 参考文献

- 1 Yang H J, Xie W J, Liu Q, et al. Distribution of phthalate esters in topsoil: a case study in the yellow river delta, China. *Environ Monit Assess*, 2013, 185: 8489–8500
- 2 Zeng F, Cui K Y, Xie Z Y, et al. Distribution of phthalate esters in urban soils of subtropical city, Guangzhou, China. *J Hazard Mater*, 2009, 164: 1171–1178
- 3 Liu W L, Shen C F, Zhang Z, et al. Distribution of phthalate esters in soil of e-waste recycling sites from Taizhou city in China. *Bull Environ Contam Toxicol*, 2009, 82: 665–667
- 4 Lyche J L, Gutleb A C, Bergman A, et al. Reproductive and developmental toxicity of phthalates. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev*, 2009, 12: 225–249
- 5 董夫银, 闫杰. 欧盟及美国禁用邻苯二甲酸酯的法规及其出台始末. *检验检疫科学*, 2006, 16: 78–80
- 6 van Wezel A P, van Vlaardingen P, Posthumus R, et al. Environmental risk limits for two phthalates, with special emphasis on endocrine disruptive properties. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2000, 46: 305–321
- 7 Piersma A H, Verhoef A, te Biesebeek J D, et al. Developmental toxicity of butyl benzyl phthalate in the rat using a multiple dose study design. *Reprod Toxicol*, 2000, 14: 417–425
- 8 Picard K, Lhuguenot J C, Lavier-Canivenc M C, et al. Estrogenic activity and metabolism of n-butyl benzyl phthalate *in vitro*: identification of the active molecule(s). *Toxicol Appl Pharmacol*, 2001, 172: 108–118
- 9 Nativelle C, Picard K, Valentin I, et al. Metabolism of n-butyl benzyl phthalate in the female wistar rat. Identification of new metabolites. *Food Chem Toxicol*, 1999, 37: 905–917
- 10 Eigenberg D A, Bozigan H P, Carter D E, et al. Distribution, excretion, and metabolism of butylbenzyl phthalate in the rat. *J Toxicol Environ Health*, 1986, 17: 445–456
- 11 李文兰, 季宇彬, 姜安玺, 等. 环境激素邻苯二甲酸丁基苯酯在动物脏器中的代谢. *哈尔滨工业大学学报*, 2005, 37: 1674–1677
- 12 Wormuth M, Scheringer M, Vollenweider M, et al. What are the sources of exposure to eight frequently used phthalic acid esters in europeans? *Risk Anal*, 2006, 26: 803–824
- 13 Koch H M, Drexler H, Angerer J. An estimation of the daily intake of di(2-ethylhexyl)phthalate (dehp) and other phthalates in the general population. *Int J Hyg Environ Health*, 2003, 206: 77–83
- 14 Organization W H. Butyl benzyl phthalate. *Environ Sci Technol*, 1999, 14: 249–256
- 15 Government of Canada. Priority substance list assessment report. Butylbenzylphthalate. Health Canada, 1999
- 16 Kavlock R, Boekelheide K, Chapin R, et al. Ntp center for the evaluation of risks to human reproduction: phthalates expert panel report on the reproductive and developmental toxicity of butyl benzyl phthalate. *Reprod Toxicol*, 2002, 16: 453–487
- 17 莫测辉, 蔡全英, 吴启堂, 等. 我国城市污泥中邻苯二甲酸酯的研究. *中国环境科学*, 2001, 21: 362–366
- 18 Sun H, An T, Li G, et al. Distribution, possible sources, and health risk assessment of svoc pollution in small streams in pearl river delta, China. *Environ Sci Pollut Res Int*, 2014, 21: 10083–10095
- 19 Li G, Sun H, Zhang Z, et al. Distribution profile, health risk and elimination of model atmospheric svocs associated with a typical municipal garbage compressing station in guangzhou, south China. *Atmos Environ*, 2013, 76: 173–180
- 20 郭永梅. 邻苯二甲酸酯的毒性及相关限制法规. *广州化学*, 2012, 37: 75–79
- 21 Calafat A M, McKee R H. Integrating biomonitoring exposure data into the risk assessment process: phthalates (diethyl phthalate and di(2-ethylhexyl) phthalate) as a case study. *Environ Health Perspect*, 2006, 114: 1783–1789
- 22 Just A C, Whyatt R M, Perzanowski M S, et al. Prenatal exposure to butylbenzyl phthalate and early eczema in an urban cohort. *Environ Health Perspect*, 2012, 120: 1475–1480
- 23 Mose T, Knudsen L E, Hedegaard M, et al. Transplacental transfer of monomethyl phthalate and mono(2-ethylhexyl) phthalate in a human placenta perfusion system. *Int J Toxicol*, 2007, 26: 221–229
- 24 Main 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. *Environ Health Perspect*, 2006, 114: 270–276
- 25 Jobling S, Reynolds T, White R, et al. A variety of environmentally persistent chemicals, including some phthalate plasticizers, are weakly estrogenic. *Environ Health Perspect*, 1995, 103: 582–587

- 26 Andersen H R, Andersson A M, Arnold S F, et al. Comparison of short-term estrogenicity tests for identification of hormone-disrupting chemicals. *Environ Health Perspect*, 1999, 107 Suppl 1: 89–108
- 27 Zacharewski T R, Meek M D, Clemons J H, et al. Examination of the *in vitro* and *in vivo* estrogenic activities of eight commercial phthalate esters. *Toxicol Sci*, 1998, 46: 282–293
- 28 Harris C A, Henttu P, Parker M G, et al. The estrogenic activity of phthalate esters *in vitro*. *Environ Health Perspect*, 1997, 105: 802–811
- 29 Nomura Y, Mitsui N, Bhawal U K, et al. Estrogenic activity of phthalate esters by *in vitro* VTG assay using primary-cultured *Xenopus* Hepatocytes. *Dent Mater J*, 2006, 25: 533–537
- 30 Corton J C, Lapinskas P J. Peroxisome proliferator-activated receptors: mediators of phthalate ester-induced effects in the male reproductive tract? *Toxicol Sci*, 2005, 83: 4–17
- 31 Parker M G. Mortyn jones memorial lecture. Structure and function of the oestrogen receptor. *J Neuroendocrinol*, 1993, 5: 223–228
- 32 Agarwal D K, Maronpot R R, Lamb J C 4th, et al. Adverse effects of butyl benzyl phthalate on the reproductive and hematopoietic systems of male rats. *Toxicology*, 1985, 35: 189–206
- 33 Sharpe R M, Fisher J S, Millar M M, et al. Gestational and lactational exposure of rats to xenoestrogens results in reduced testicular size and sperm production. *Environ Health Perspect*, 1995, 103: 1136–1143
- 34 Ahmad R, Gautam A K, Verma Y, et al. Effects of in utero di-butyl phthalate and butyl benzyl phthalate exposure on offspring development and male reproduction of rat. *Environ Sci Pollut Res Int*, 2014, 21: 3156–3165
- 35 Tyl R W, Myers C B, Marr M C, et al. Reproductive toxicity evaluation of dietary butyl benzyl phthalate (bbp) in rats. *Reprod Toxicol*, 2004, 18: 241–264
- 36 Ema M, Kurosaka R, Amano H, et al. Comparative developmental toxicity of n-butyl benzyl phthalate and di-n-butyl phthalate in rats. *Arch Environ Contam Toxicol*, 1995, 28: 223–228
- 37 Ema M, Miyawaki E, Hirose A, et al. Decreased anogenital distance and increased incidence of undescended testes in fetuses of rats given monobenzyl phthalate, a major metabolite of butyl benzyl phthalate. *Reprod Toxicol*, 2003, 17: 407–412
- 38 McKinnell C, Mitchell R T, Walker M, et al. Effect of fetal or neonatal exposure to monobutyl phthalate (mbp) on testicular development and function in the marmoset. *Hum Reprod*, 2009, 24: 2244–2254
- 39 Hallmark N, Walker M, McKinnell C, et al. Effects of monobutyl and di(n-butyl) phthalate *in vitro* on steroidogenesis and leydig cell aggregation in fetal testis explants from the rat: comparison with effects *in vivo* in the fetal rat and neonatal marmoset and *in vitro* in the human. *Environ Health Perspect*, 2007, 115: 390–396
- 40 Knobil E N J. *The Physiology of Reproduction*. 2nd ed. New York: Raven Press, 1994. 1363–1434
- 41 Yu X, Hong S, Moreira E G, et al. Improving *in vitro* sertoli cell/gonocyte co-culture model for assessing male reproductive toxicity: lessons learned from comparisons of cytotoxicity versus genomic responses to phthalates. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2009, 239: 325–336
- 42 Hu Y, Wang R, Xiang Z, et al. Antagonistic effects of a mixture of low-dose nonylphenol and di-n-butyl phthalate (monobutyl phthalate) on the sertoli cells and serum reproductive hormones in prepubertal male rats *in vitro* and *in vivo*. *PLoS One*, 2014, 9: e93425
- 43 Chen X, Zhou Q H, Leng L, et al. Effects of di(n-butyl) and monobutyl phthalate on steroidogenesis pathways in the murine Leydig tumor cell line MLTC-1. *Environ Toxicol Pharmacol*, 2013, 36: 332–338
- 44 Johnson K J, Heger N E, Boekelheide K. Of mice and men (and rats): phthalate-induced fetal testis endocrine disruption is species-dependent. *Toxicol Sci*, 2012, 129: 235–248
- 45 Matsumoto M, Hirata-Koizumi M, Ema M. Potential adverse effects of phthalic acid esters on human health: a review of recent studies on reproduction. *Regul Toxicol Pharmacol*, 2008, 50: 37–49
- 46 Duty S M, Silva M J, Barr D B, et al. Phthalate exposure and human semen parameters. *Epidemiology*, 2003, 14: 269–277
- 47 Liu L, Bao H, Liu F, et al. Phthalates exposure of chinese reproductive age couples and its effect on male semen quality, a primary study. *Environ Int*, 2012, 42: 78–83
- 48 Swan S H. Environmental phthalate exposure in relation to reproductive outcomes and other health endpoints in humans. *Environ Res*, 2008, 108: 177–184
- 49 Swan S H, Main K M, Liu F, et al. Decrease in anogenital distance among male infants with prenatal phthalate exposure. *Environ Health Perspect*, 2005, 113: 1056–1061
- 50 Jonsson B A, Richthoff J, Rylander L, et al. Urinary phthalate metabolites and biomarkers of reproductive function in young men. *Epidemiology*, 2005, 16: 487–493
- 51 Engel S M, Miodovnik A, Canfield R L, et al. Prenatal phthalate exposure is associated with childhood behavior and executive functioning. *Environ Health Perspect*, 2010, 118: 565–571

## **Effect of Butyl Benzyl Phthalate on Male Reproductive and Developmental Toxicity**

WANG XiaoYang, DAI JiaYin & ZHANG HongXia

*Key Laboratory of Animal Ecology and Conservation Biology, Institute of Zoology, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China*

Butyl benzyl phthalate (BBP) is one member of phthalates (PAEs), which are used as plasticizers, solvent and stabilizers in industry, medicine, building and consumer products. The widespread use of PAEs contributes to their omnipresent detection in the environment and human beings. BBP has been reported to be one of the homologous estrogen chemicals and it can induce reproductive and developmental toxicity. The present paper mainly reviews the exposure levels of BBP, male reproductive and developmental toxicity of BBP and its main metabolites.

**butyl benzyl phthalate (BBP), male reproductive toxicity, developmental toxicity**

doi: 10.1360/N052015-00249