

孕婦對羥基苯甲酸酯暴露之生物偵測及其對新生兒出生結果之健康影響

梁海薇¹ 張嘉晃¹ 黃鈺芳^{1,2} 王培瑋³
黃禮偉⁴ 楊文理⁵ 陳美蓮^{1,*}

目標：對羥基苯甲酸酯具防腐之特性，故常被應用於各式消費產品中，造成民眾暴露機會大增。對羥基苯甲酸酯為已知的環境干擾物質，對於健康之影響，目前結果仍不明確。因此，本研究將建立台灣第一份對羥基苯甲酸酯之暴露資料、探討可能之暴露來源、並了解產前對羥基苯甲酸酯暴露與嬰兒出生指標之相關性。**方法：**本研究追蹤241位孕婦及其嬰兒、蒐集第三孕期尿液、並使用高效能液相層析串聯四極柱飛行時間式質譜儀檢測尿液中甲基、乙基、丙基、及丁基四種常見之對羥基苯甲酸酯。**結果：**對羥基苯甲酸酯（甲、乙、丙、丁基）的幾何平均濃度分別是37.3、1.00、3.04、0.84 ng/mL。與國外研究相比，本研究檢測濃度較低。乳液使用頻率及每周蔬菜攝入量較多者，對羥基苯甲酸酯暴露量較高。總對羥基苯甲酸酯高暴露組，對胎兒體重具相關性；乙基對羥基苯甲酸酯高暴露組，對胎兒體長具相關性。**結論：**本研究為台灣首次對羥基苯甲酸酯之暴露資料。可提供孕婦減少使用含對羥基苯甲酸酯產品之建議，以維護嬰兒健康發展。（台灣衛誌 2017；36(6)：603-612）

關鍵詞：對羥基苯甲酸酯、產前暴露、體重、體長、頭圍

前 言

對羥基苯甲酸酯（Parabens）是對羥基苯甲酸（Parahydroxybenzoic acid）的酯類化合物。常見的化學物質依據烷基鏈上所接之碳的數量，又可分為甲基對羥基苯甲酸酯（Methyl paraben, MP）、乙基對羥基

苯甲酸酯（Ethyl paraben, EP）、丙基對羥基苯甲酸酯（Propyl paraben, PP）、及丁基對羥基苯甲酸酯（Butyl paraben, BP）[1]。對羥基苯甲酸酯因具有穩定性、水溶性、及抗菌防腐之特性，因而常作為防腐劑添加於藥品、食品、及個人保養品（Personal care products, PCPs）中[2]。

其中，對羥基苯甲酸酯暴露又以個人保養品為其主要來源[3]。個人保養品被用來做為保護或維持個人健康之產品，可分為第一類的藥物保養品，例如：解熱鎮痛藥，及第二類的個人照護保養品，例如：防曬乳、乳液、化妝品、洗髮精……等。這類產品相當平易近人，民眾每天都能夠接觸到這類產品，進而造成對羥基苯甲酸酯暴露之機會上升。

雖然對羥基苯甲酸酯被視為安全的化學品且作為防腐劑添加至各式產品中多年，

¹ 國立陽明大學環境與職業衛生研究所

² 聯合大學環境與安全工程系

³ 台北市立聯合醫院和平院區小兒科

⁴ 台北市立聯合醫院和平院區婦產科

⁵ 台北市立聯合醫院陽明院區小兒科

* 通訊作者：陳美蓮

地址：台北市北投區立農街二段155號

E-mail: mlchen@ym.edu.tw

投稿日期：2017年8月1日

接受日期：2017年11月21日

DOI:10.6288/TJPH201736106089



但仍有部分研究認為，對羟基苯甲酸酯是一種內分泌干擾物質（Endocrine disruptors, EDs），可能會干擾體內荷爾蒙之作用，進而影響正常生理情形並導致健康異常之狀況[4,5]。其中，又以易感受族群的孕婦及其胎兒之暴露影響最受矚目。過去研究指出，胎兒會經胎盤暴露到環境干擾物質，使得胎兒在母體內之成長過程就可能受到該類物質之影響。目前，產前對羟基苯甲酸酯暴露與嬰兒出生指標之影響結果皆不一致，故本研究之研究目的為：(1)建立台灣第一份產前對羟基苯甲酸酯之暴露資料。(2)與其它國家比較對羟基苯甲酸酯之暴露情形。(3)推測對羟基苯甲酸酯之暴露可能來源。(4)了解產前對羟基苯甲酸酯與嬰兒出生指標之相關性。

材料與方法

一、研究對象及檢體

本研究之收案期間為2014年三月至2015年八月，於孕婦產檢時，由婦產科醫師詢問是否加入本研究，一共招募到261位北台灣某醫院婦產科之第三孕期（27-38周）孕婦作為受試者並追蹤其嬰兒作為配對。納入條件為健康無疾病之孕婦，並排除可能於職業暴露到對羟基苯甲酸酯之孕婦。每一位受試孕婦皆須填寫問卷，內容包括：社經—人口學資料（年齡、身高、體重、教育程度……等）、飲食習慣、運動習慣、個人保養品使用頻率……等。嬰兒出生指標取自於出生時之醫療紀錄，內容包括：體重、體長、頭圍、胸圍。最終，共有241位孕婦參與本研究。本研究之檢體為第三孕期之尿液樣本，並以棕色玻璃瓶儲存於-80°C冰箱內直至分析。

二、檢體處理方法

本研究之前處理方法參考Lee等人[6]並經部分修正。吸取1500 μL 之尿液樣本，並添加25 μL 之2 ppm混合 $^{13}\text{C}_6\text{MP}$ 、 $^{13}\text{C}_6\text{EP}$ 、 $^{13}\text{C}_6\text{PP}$ 、 $^{13}\text{C}_6\text{BP}$ 內標準品後，以4,000 rpm

轉速離心5分鐘。吸取上清液至乾淨玻璃瓶中，添加0.5 mL 1M醋酸鉍溶液及20 μL 葡萄糖醛酸酵素，放置於37°C之水浴槽15小時。添加pH=3之1N鹽酸溶液0.3 mL後，以PH固相萃取管柱進行萃取（Agilent, USA）。固相萃取管柱須先以2 mL之甲醇及1 mL之酸化去離子水進行活化，接著，添加經前處理之樣本，以1 mL去離子水進行清洗，最後，以1 mL之甲醇進行沖提。經固相萃取純化、濃縮之樣本需再經0.25 μm 聚四氟乙烯過濾網過濾後，裝填至2 mL之上機玻璃瓶內，存於-20°C直至上機分析。

三、上機分析方法

本研究之樣本以高效能液向層析-飛行時間質譜儀進行上機分析。高效能液向層析儀之固定相為C18管柱（Waters, USA），移動相為乙腈及去離子水以梯度沖提。飛行時間質譜儀以負電模式進行離子化噴灑（Electrospray ionization, ESI）。

四、品保（Quality assurance, QA）及品管（Quality control, QC）

本研究每一批次之分析，皆含與樣本相同實驗步驟之添加已知濃度高（100 ng/mL）、低（50 ng/mL）人工尿液樣本及50 ng/mL之對羟基苯甲酸酯標準品，用以確認了解實驗過程及儀器分析過程之正確性。本研究檢量線之標準品範圍為0.5至500 ng/mL共11個濃度，並以0.5至50 ng/mL共6個濃度製作低濃度檢量線、50至500 ng/mL共5個濃度製作高濃度檢量線，所有的決定係數 R^2 值皆大於0.998。高低濃度之人工尿液樣本回收率皆大於95%，其變異係數皆小於4.5%。

五、統計分析

本研究以Excel 2013進行建檔及整理，以SAS統計軟體version 9.4進行統計分析，顯著水準設定為 $\alpha=0.05$ 。為使對羟基苯甲酸酯濃度呈現常態分布，將數據以Log做轉換。低於偵測極限（Limit of detection, LOD）之濃度以LOD/ $\sqrt{2}$ 做數值之取代。本

研究使用Wilcoxon rank-sum檢定分析連續變項、卡方檢定（Chi-square）類別變項、並以多變項羅吉斯迴歸分析經校正干擾因子後，比較高低對經基苯甲酸酯之暴露組別的勝算比。

結 果

一、孕婦及其配對嬰兒之人口學資料

本研究共納入241位孕婦，其平均年齡為33.05歲，產前身體質量指數（Body mass index, BMI）平均為21.88 kg/m²，孕期平均增重為12.1公斤，平均妊娠年齡為38.65周，90%以上之孕婦皆有大專以上之教育

水準，其中7%之孕婦於孕期間發生異常健康情形（例如：妊娠糖尿病、妊娠高血壓……等）。64.32%孕婦之嬰兒為自然產，男女性別比為1.09：1，其中12位嬰兒為低出生體重、9位為早產兒。出生指標分別是為體重：3103.50 ± 342.96克、體長：49.43 ± 1.76公分、頭圍：34.17 ± 1.12公分、胸圍：34.17 ± 1.12公分。（表一）

二、尿液樣本中對經基苯甲酸酯之濃度

表二為尿液樣本中對經基苯甲酸酯之濃度。本研究之檢出率以甲基對經基苯甲酸酯最高，其值為100%、以丁基對經基苯甲酸酯最低，其值為67%。幾何平均濃度為甲

表一 孕婦及胎兒之人口學資料

	n	%	平均值±標準差
母親(N=241)			
年齡	241		33.1 ± 3.6
產前BMI(kg/m ²)	240		
<18.5	34	14.2	
18.5-24.9	167	69.6	
≥25	39	16.3	
孕期增重	238		12.1 ± 4.0
教育程度	229		
高中	20	8.7	
大學	154	67.3	
研究所以上	44	24.0	
妊娠週數	222		38.7 ± 1.3
胎次	233		
頭胎	120	49.6	
非頭胎	113	46.7	
妊娠疾病	17	7	
嬰兒(N=241)			
性別			
男嬰	127	52.1	
女嬰	114	48.0	
出生方式			
自然產	155	64.3	
剖腹產	80	33.2	
出生指標			
體重	240		3103.5 ± 343.0
體長	240		49.4 ± 1.8
頭圍	239		34.2 ± 1.1
胸圍	239		32.4 ± 1.3

基對羥基苯甲酸酯：37.3 ng/mL、乙基對羥基苯甲酸酯：1.00 ng/mL、丙基對羥基苯甲酸酯：3.04 ng/mL、丁基對羥基苯甲酸酯：1.29 ng/mL。而所有的對羥基苯甲酸酯間具有顯著正相關 ($p < 0.05$)。

本研究之暴露濃度與其他國家相比，大部分對羥基苯甲酸酯之幾何平均濃度皆低於其他國家，包括美國、韓國、希臘……等，而丁基對羥基苯甲酸酯，因其它研究的檢出率較低，故無法比較。（圖一）

三、對羥基苯甲酸酯暴露與個人保養品使用頻率

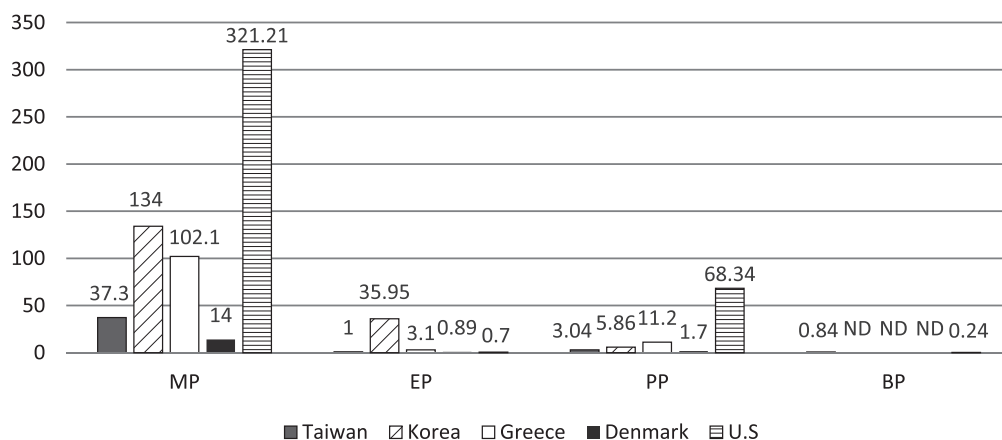
本研究以濃度中位數將甲、乙、丙、丁基之對羥基苯甲酸酯區分為高、低暴露組後發現，甲、乙、丙基及總對羥基苯甲酸酯之高暴露組別，有較高的乳液使用頻率，丁基對羥基苯甲酸酯之高暴露組別則有較高的髮膠使用頻率。（表三）

四、對羥基苯甲酸酯暴露與飲食習慣

本研究以濃度中位數將甲、乙、丙、丁基之對羥基苯甲酸酯區分為高、低暴露組後發現，甲基對羥基苯甲酸酯之高暴露組別，有較高的肉類及蔬菜攝入情形，丙基對羥基苯甲酸酯之高暴露組別，有較高的蔬菜攝入情形。（表四）

五、產前對羥基苯甲酸酯暴露與嬰兒出生指標

表五以四分位數作為切點，將甲、乙、丙、丁基對羥基苯甲酸酯之濃度區分成較低、低、高、較高的暴露組別，並以濃度較低之組別為參考組別。將生長指標區以中位數做切點，分為兩個組別，並視低於中位數之組別為參考組別。經校正可能的干擾因子（孕婦年齡、產前BMI、孕期增重、胎次、嬰兒性別、妊娠疾病）後，顯示相較於較低暴露的總對羥基苯甲酸酯嬰兒組，其他組別



圖一 各國尿液樣本中對羥基苯甲酸酯幾何平均值濃度 (ng/mL) 之比較

表二 尿液樣本中對羥基苯甲酸酯之濃度

(ng/mL)	N	檢出率 (%)	平均值±標準差	幾何平均值
MP	249	100	272.8 ± 2,411.5	37.3
EP	249	81	8.8 ± 21.7	1.0
PP	249	86	43.2 ± 172.5	3.0
BP	249	67	31.5 ± 155.5	0.8
Total paraben	249		356.3 ± 2428.0	

表三 對羥基苯甲酸酯高低暴露組與個人保養品使用頻率之關係

	MP		EP		PP		BP		Total paraben	
	低暴露組	高暴露組	低暴露組	高暴露組	低暴露組	高暴露組	低暴露組	高暴露組	低暴露組	高暴露組
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
乳液使用頻率										
不用/少用	4 (3.6)	1 (0.8)	5 (4.4)	0 (0)	5 (4.4)	0 (0)	3 (2.7)	2 (1.6)	5 (4.4)	0 (0)
1-2次/週	26 (23.4)	12 (9.9)	25 (21.9)	13 (11.0)	25 (21.9)	13 (11.0)	18 (16.2)	20 (16.5)	26 (23.2)	12 (10.0)
3-4次/週	20 (18.0)	13 (10.7)	18 (15.8)	15 (12.7)	20 (17.6)	13 (11.0)	16 (14.4)	17 (14.1)	19 (17.0)	14 (11.7)
>7次/週	61 (55.0)	95 (78.6)	66 (57.9)	90 (76.3)	64 (56.1)	92 (78.0)	74 (66.7)	82 (67.8)	62 (55.4)	94 (78.3)
p-value	0.002		0.005		0.002		0.957		0.001	
指甲油使用頻率										
不用/少用	92 (84.4)	93 (76.9)	94 (83.2)	91 (77.8)	93 (83.0)	92 (78.0)	95 (86.4)	90 (75.0)	94 (85.4)	91 (75.8)
1-2次/週	16 (14.7)	25 (20.7)	18 (15.9)	23 (19.7)	16 (14.3)	25 (21.2)	14 (12.7)	27 (22.5)	15 (13.6)	21 (21.7)
3-4次/週	1 (0.9)	1 (0.8)	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (1.8)	0 (0)	0 (0)	2 (1.7)	1 (1.0)	1 (0.8)
>7次/週	0 (0)	2 (1.6)	0 (0)	2 (1.6)	1 (0.9)	1 (0.8)	1 (0.9)	1 (0.8)	0 (0)	2 (1.7)
p-value	0.339		0.459		0.281		0.120		0.206	
髮膠使用頻率										
不用/少用	104 (94.6)	102 (85.0)	103 (90.4)	103 (88.8)	107 (94.7)	99 (84.6)	106 (95.5)	100 (84.0)	103 (92.8)	103 (86.6)
1-2次/週	5 (4.6)	14 (11.7)	8 (7.0)	11 (9.4)	5 (4.4)	14 (12.0)	4 (3.6)	15 (12.6)	5 (4.5)	14 (11.8)
3-4次/週	0 (0)	3 (2.5)	2 (1.8)	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (1.7)	1 (0.9)	2 (1.7)	2 (1.8)	1 (0.8)
>7次/週	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.9)	0 (0)	2 (1.7)	0 (0)	2 (1.7)	1 (0.9)	1 (0.8)
p-value	0.077		0.852		0.077		0.035		0.229	

表四 對羥基苯甲酸酯高低暴露組與飲食習慣之關係

(份數/周)	MP		EP		PP		BP		Total paraben	
	低暴露組	高暴露組	低暴露組	高暴露組	低暴露組	高暴露組	低暴露組	高暴露組	低暴露組	高暴露組
	Median (range)	Median (range)	Median (range)	Median (range)	Median (range)	Median (range)	Median (range)	Median (range)	Median (range)	Median (range)
罐頭食品	0 (0-5)	0 (0-6)	0 (0-4)	0 (0-6)	0 (0-5)	0 (0-6)	0 (0-5)	0 (0-6)	0 (0-5)	0 (0-6)
p-value	0.430		0.409		0.268		0.276		0.430	
奶類	2 (1-21)	1 (1-17.5)	2 (1-21)	1 (1-17.5)	2 (1-14)	1 (1-21)	1 (1-14)	2 (1-21)	1 (1-21)	1 (1-17.5)
p-value	0.341		0.438		0.090		0.150		0.482	
米飯類	14 (0-49)	12 (0-98)	14 (0-49)	12 (0-98)	14 (0-49)	12 (0-98)	14 (0-98)	12 (0-70)	14 (0-49)	14 (0-98)
p-value	0.330		0.499		0.303		0.150		0.493	
肉類	7 (0-49)	7 (1-70)	7 (0-49)	7 (1-70)	7 (0-49)	7 (1-70)	7 (0-70)	7 (0-35)	7 (0-49)	7 (1-70)
p-value	0.040		0.465		0.070		0.383		0.169	
蛋類	4 (0.5-49)	5 (1-35)	5 (0.5-49)	4 (1-35)	5 (0.5-49)	4 (1-35)	5 (0.5-49)	4 (1-14)	5 (0.5-49)	4 (1-35)
p-value	0.135		0.142		0.447		0.425		0.475	
蔬菜類	11 (4-98)	14 (4-95)	12 (4-98)	12 (4-95)	10 (4-98)	14 (4-95)	12 (4-98)	12 (4-42)	12 (4-98)	14 (4-95)
p-value	0.050		0.280		0.034		0.241		0.104	
水果類	7 (1-77)	7 (1-35)	6 (1-77)	7 (1-35)	67 (1-77)	7 (1-35)	7 (1-77)	6 (1-28)	7 (2-77)	7 (1-35)
p-value	0.343		0.139		0.301		0.082		0.440	
海鮮類	0 (0-6)	0 (0-15)	0 (0-7)	0 (0-6)	0 (0-4)	0 (0-7)	0 (0-7)	0 (0-6)	0 (0-7)	0 (0-6)
p-value	0.290		0.209		0.486		0.191		0.450	

表五 羥基苯甲酸酯暴露與嬰兒出生指標之關係

	n	體重		體長		頭圍		胸圍	
		OR	95% CI	OR	95% CI	OR	95% CI	OR	95% CI
MP (μg/g Cr)									
≤16.97	58	1.00		1.00		1.00		1.00	
16.97-64.58	59	1.25	0.42 - 3.79	1.82	0.53 - 6.23	0.79	0.26 - 2.39	0.70	0.23 - 2.08
64.58-178.77	62	2.91	0.91 - 9.29	1.55	0.43 - 5.53	1.57	0.51 - 4.78	1.13	0.37 - 3.43
>178.77	60	2.82	0.73 - 10.93	1.19	0.27 - 5.27	2.92	0.78 - 11.01	1.49	0.40 - 5.58
EP (μg/g Cr)									
≤0.23	57	1.00		1.00		1.00		1.00	
0.23-1.26	58	1.57	0.61 - 4.04	4.45**	1.46 - 13.58	0.61	0.25 - 1.53	1.97	0.78 - 4.97
1.26-7.54	62	0.70	0.27 - 1.83	7.87**	2.52 - 24.55	0.36*	0.14 - 0.96	0.79	0.31 - 2.05
>7.54	62	0.68	0.24 - 1.95	4.94*	1.42 - 17.16	0.55	0.20 - 1.54	0.62	0.22 - 1.80
PP (μg/g Cr)									
≤0.67	60	1.00		1.00		1.00		1.00	
0.67-4.51	62	1.67	0.65 - 4.33	1.13	0.39 - 3.29	0.80	0.31 - 2.07	1.49	0.58 - 3.83
4.51-32.82	61	1.98	0.67 - 5.88	1.00	0.30 - 3.32	1.30	0.44 - 3.88	2.11	0.71 - 6.31
>32.82	56	1.55	0.46 - 5.22	1.09	0.28 - 4.18	0.70	0.21 - 2.38	3.23	0.95 - 10.93
BP (μg/g Cr)									
≤0.12	53	1.00		1.00		1.00		1.00	
0.12-0.83	63	0.84	0.34 - 2.07	1.15	0.43 - 3.13	0.54	0.22 - 1.30	0.41	0.17 - 1.02
0.83-10.42	63	2.25	0.88 - 5.80	1.20	0.43 - 3.32	0.90	0.36 - 2.24	0.80	0.32 - 2.01
>10.42	60	0.56	0.21 - 1.50	0.31	0.11 - 1.05	0.30*	0.11 - 0.82	0.30*	0.11 - 0.82
TP (μg/g Cr)									
≤30.75	58	1.00		1.00		1.00		1.00	
30.75-100.47	60	2.70*	1.09 - 6.65	2.82*	1.08 - 7.36	0.71	0.30 - 1.69	1.33	0.56 - 3.16
100.47-300.32	59	3.08*	1.26 - 7.49	2.32	0.90 - 5.94	0.96	0.41 - 2.24	1.43	0.61 - 3.34
>300.32	62	2.72*	1.12 - 6.61	1.49	0.56 - 3.99	1.21	0.52 - 2.80	1.66	0.71 - 3.90

*p-value< 0.05; **p-value< 0.01

皆有較高的機會體重較重 (OR=2.70, 3.08, 2.72)、相較於較低暴露的乙基對羥基苯甲酸酯嬰兒組, 其他組別皆有較高的機會體長較長 (OR=4.93, 8.07, 5.76)、暴露較高的丁基對羥基苯甲酸酯之組別有較高的機會頭圍 (OR=0.3) 及胸圍較短 (OR=0.3)。

討 論

本研究對羥基苯甲酸酯之濃度, 普遍相較於其他國家來的低, 我們推測可能的原因為: (1)相較於韓國及其他歐美國家, 台灣人使用化妝品的頻率來的較低。(2)種族的差異、氣候的不同、及文化的影響, 會使民眾在個人保養品的種類與質地有不同的

選擇依據[7]。(3)相較於其他國家, 台灣於之國內生產總質 (Gross Domestic Product, GDP) 較低[8], 可能在個人保養品之消費力也相對會較低, 進而造成使用量較少、暴露量較低。

為避免細菌孳生, 對羥基苯甲酸酯常作為防腐劑, 添加於個人保養品中。Guo等人[9]檢測中國所有種類的個人保養品, 發現所有的乳霜、乳液及臉部清潔產品皆能測出甲基及丙基對羥基苯甲酸酯, 其中又以甲基的濃度最高。Larsson等人[10]則發現尿中甲基、丙基對羥基苯甲酸酯濃度與每天使用乳液組別之使用量呈現正相關。Den Hond等人[11]亦指出乳夜使用量與尿中對羥基苯甲

酸酯濃度呈現顯著相關性。台灣目前尚未有個人保養品中對羥基苯甲酸酯濃度之相關研究，但根據衛福部所訂定之化粧品中防腐劑成分使用及限量規定基準表，甲基及乙基對羥基苯甲酸酯之單獨添加量需小於0.4%、混合添加量需小於0.8%，丙基及丁基對羥基苯甲酸酯之總添加量需小於0.14%，且當產品為非立即沖洗之產品，不得使用於三歲以下孩童之尿布部位[12]。本研究雖然是以問卷詢問受試者之個人保養品使用情形，但仍發現使用乳液頻率較高的組別，有較高的對羥基苯甲酸酯暴露情形，與上述其他研究結果一致。

除了個人保養品外，對羥基苯甲酸酯亦可添加於食品當中，作為食品添加物，因此也成為民眾暴露到這類物質的來源之一。根據衛福部食藥署所訂定之食品添加物使用範圍及限量暨規格標準，乙基、丙基、及丁基羥基苯甲酸酯可使用於：豆皮豆乾類及醬油，需小於0.25 g/kg、醋及不含碳酸飲料，需小於0.1 g/kg、鮮果及果菜，需小於0.012 g/kg[13]。本研究發現甲基與丙基對羥基苯甲酸酯暴露與蔬菜之關係，可能與法規有關連，亦曾有研究發現，某些植物組織內可檢測出對羥基苯甲酸酯之濃度[14]。台灣目前尚沒有食物中對羥基苯甲酸酯之檢測，但Liao等人[15,16]檢測中國與美國食物中對羥基苯甲酸酯濃度後發現，肉類及蔬菜類的甲基對羥基苯甲酸酯檢出類為100%。此外，相較於其他種類的食物，丙基對羥基苯甲酸酯濃度在蔬菜中呈現最高值之結果，亦可對應於本研究結果。

對羥基苯甲酸酯已長時間廣泛地應用於各式消費產品中，包括上述討論之個人保養品及作為食品添加物，但是，其對於健康之影響卻於近幾年才開始漸漸受到關注，特別是成長中胎兒的發展影響。對羥基苯甲酸酯為一種環境干擾物質，亦為一種致肥胖物質（obesogen）[17]。過去研究曾發現這類物質會藉由促進過氧化物酶體增植物活化受體 γ 之轉譯作用（Peroxisome proliferator-activated receptor gamma, PPAR- γ ）進而刺激3T3-L1脂肪細胞之分化。本研究發

現孕婦尿液中對羥基苯甲酸酯與胎兒出生體重成非線性之正相關，可能與其致肥胖之影響（Adipogenic effect）有關[18]。內分泌荷爾蒙睪固酮及雌激素可透過交互作用，影響骨骼之生長。過去研究曾發現骨骼生長亦會受到環境汙染物，如：戴奧辛（Tetrachlorodibenzo-p-dioxin, TCDD）、多氯聯苯（Polychlorinated, PCB）、雙酚A（Bisphenol A, BPA）等環境荷爾蒙之影響[19-21]。然而，Hu等人[22]卻發現對羥基苯甲酸酯會抑制具分化潛力之C3H10T1/2幹細胞分化成促進骨骼成長之造骨細胞（Osteoblasts），但是該結果是否會影響骨骼之生長仍有爭議。因此，本研究發現孕婦尿液中乙基對羥基苯甲酸酯暴露與胎兒出生體長成非線性之正相關的機制仍需更進一步之討論。

孕婦尿液中對羥基苯甲酸酯暴露與胎兒出生指標的影響仍無一致之結果。於法國世代研究中發現，孕婦對羥基苯甲酸酯暴露與胎兒出生指標無顯著關係[23]；於美國研究中發現，孕婦暴露較多之丁基對羥基苯甲酸酯會減少胎兒之妊娠週數[24]；於中國研究中則發現孕婦暴露較多之甲基對羥基苯甲酸酯會增甲男嬰肢體長[25]。本研究結果與其他國家皆不一致，可能的原因為不同的種族、不同的研究設計及校正不同的干擾因子所導致。

本研究之研究限制包括：(1)本研究招募之受試者為北台灣之孕婦及其配對嬰兒，故此結果可能無法代表整個台灣的對羥基苯甲酸酯暴露情形及對嬰兒之影響。(2)本研究收集第三孕期之單點尿液，可能無法代表孕婦整個孕期的對羥基苯甲酸酯暴露情形。(3)本研究之問卷缺乏部分資訊，例如：個人保養品種類及其使用量、飲食品率問卷過於精簡，故可能無法完整了解孕婦對羥基苯甲酸酯之暴露來源。(4)共暴露效應可能會影響本研究之結果。

本研究為台灣第一篇產前暴露對羥基苯甲酸酯相關之研究。對羥基苯甲酸酯暴露越高者，其個人保養品使用頻率越高且特定食物食用量也越高，但台灣目前尚沒有個人保

養品及食品內對羥基苯甲酸酯濃度之檢測，故仍需進一步研究，了解民眾對羥基苯甲酸酯之暴露來源。另外，幾何平均濃度雖較大部分國家來的低，但仍可發現對嬰兒出生指標具有影響力。未來研究若能確認其因果相關，將有助於提供孕婦減少使用含對羥基苯甲酸酯之個人保養品之參考建議，以維護嬰兒之健康發展。

參考文獻

1. Kang S, Kim S, Park J, et al. Urinary paraben concentrations among pregnant women and their matching newborn infants of Korea, and the association with oxidative stress biomarkers. *Sci Total Environ* 2013;**461**:214-21. doi:10.1016/j.scitotenv.2013.04.097.
2. Myridakis A, Fthenou E, Balaska E, Vakinti M, Kogevinas M, Stephanou EG. Phthalate esters, parabens and bisphenol - a exposure among mothers and their children in Greece (Rhea cohort). *Environ Int* 2015;**83**:1-10. doi:10.1016/j.envint.2015.05.014.
3. Soni M, Carabin I, Burdock G. Safety assessment of esters of p-hydroxybenzoic acid (parabens). *Food Chem Toxicol* 2005;**43**:985-1015. doi:10.1016/j.fct.2005.01.020.
4. Prusakiewicz JJ, Harville HM, Zhang Y, Ackermann C, Voorman RL. Parabens inhibit human skin estrogen sulfotransferase activity: possible link to paraben estrogenic effects. *Toxicology* 2007;**232**:248-56. doi:10.1016/j.tox.2007.01.010.
5. Miller KP, Borgeest C, Greenfeld C, Tomic D, Flaws JA. In utero effects of chemicals on reproductive tissues in females. *Toxicol Appl Pharm* 2004;**198**:111-31. doi:10.1016/j.taap.2003.07.016.
6. Lee SY, Son E, Kang JY, et al. Development of a quantitative analytical method for determining the concentration of human urinary paraben by LC-MS/MS. *B Kor Chem Soc* 2013;**34**:1131-6. doi:10.5012/bkcs.2013.34.4.1131.
7. Kessler R. More than cosmetic changes: taking stock of personal care product safety. *Environ Health Perspect* 2015;**123**:A120-7. doi:10.1289/ehp.123-A120.
8. Times S. Projected GDP ranking (2016-2020). Available at: <http://statisticstimes.com/economy/projected-world-gdp-ranking.php>. Accessed July 27, 2017.
9. Guo Y, Wang L, Kannan K. Phthalates and parabens in personal care products from China: concentrations and human exposure. *Arch Environ Contam Toxicol* 2014;**66**:113-9. doi:10.1007/s00244-013-9937-x.
10. Larsson K, Björklund KL, Palm B, et al. Exposure determinants of phthalates, parabens, bisphenol A and triclosan in Swedish mothers and their children. *Environ Int* 2014;**73**:323-33. doi:10.1016/j.envint.2014.08.014.
11. Den Hond E, Paulussen M, Geens T, et al. Biomarkers of human exposure to personal care products: results from the Flemish Environment and Health Study (FLEHS 2007-2011). *Sci Total Environ* 2013;**463-464**:102-10. doi:10.1016/j.scitotenv.2013.05.087.
12. 衛生福利部食品藥物管理署：化粧品中防腐劑成分使用及限量規定基準表。https://www.fda.gov.tw/TC/siteListContent.aspx?sid=1152&id=8568。引用 2017/07/27。
Food and Drug Administration, Ministry of Health and Welfare, R.O.C. (Taiwan). Standards for application and limitation of preservatives in cosmetics. Available at: <https://www.fda.gov.tw/TC/siteListContent.aspx?sid=1152&id=8568>. Accessed July 27, 2017. [In Chinese]
13. 衛生福利部食品藥物管理署：食品添加物使用範圍及限量暨規格標準。http://law.moj.gov.tw/LawClass/LawContent.aspx?pcode=L0040084。引用 2017/07/27。
Food and Drug Administration, Ministry of Health and Welfare, R.O.C. (Taiwan). Standards for Specification, Scope, Application and Limitation of Food Additives. Available at: <http://law.moj.gov.tw/LawClass/LawContent.aspx?pcode=L0040084>. Accessed July 27, 2017.
14. Bais HP, Vepachedu R, Vivanco JM. Root specific elicitation and exudation of fluorescent β -carbolines in transformed root cultures of *Oxalis tuberosa*. *Plant Physiol Bioch* 2003;**41**:345-53. doi:10.1016/S0981-9428(03)00029-9.
15. Liao C, Chen L, Kannan K. Occurrence of parabens in foodstuffs from China and its implications for human dietary exposure. *Environ Int* 2013;**57**:68-74. doi:10.1016/j.envint.2013.04.001.
16. Liao C, Lee S, Moon HB, Yamashita N, Kannan K. Parabens in sediment and sewage sludge from the United States, Japan, and Korea: spatial distribution and temporal trends. *Environ Sci Technol* 2013;**47**:10895-902. doi:10.1021/es402574k.
17. Grun F, Blumberg B. Environmental obesogens: organotins and endocrine disruption via nuclear

- receptor signaling. *Endocrinology* 2006;**147**(6 Suppl):s50-5. doi:10.1210/en.2005-1129.
18. Boberg J, Taxvig C, Christiansen S, Hass U. Possible endocrine disrupting effects of parabens and their metabolites. *Reprod Toxicol* 2010;**30**:301-12. doi:10.1016/j.reprotox.2010.03.011.
 19. Miettinen HM, Pulkkinen P, Jämsä T, et al. Effects of in utero and lactational TCDD exposure on bone development in differentially sensitive rat lines. *Toxicol Sci* 2005;**85**:1003-12. doi:10.1093/toxsci/kfi136.
 20. Alvarez-Lloret P, Lind PM, Nyberg I, Örberg J, Rodríguez-Navarro AB. Effects of 3, 3', 4, 4', 5-pentachlorobiphenyl (PCB126) on vertebral bone mineralization and on thyroxine and vitamin D levels in Sprague-Dawley rats. *Toxicol Lett* 2009;**187**:63-8. doi:10.1016/j.toxlet.2009.01.030.
 21. Lejonklou MH, Christiansen S, Örberg J, et al. Low-dose developmental exposure to bisphenol A alters the femoral bone geometry in wistar rats. *Chemosphere* 2016;**164**:339-46. doi:10.1016/j.chemosphere.2016.08.114.
 22. Hu P. Exploring novel environmental link to obesity: role of parabens in adipogenesis in vitro and in vivo [Thesis]. Knoxville: University of Tennessee, 2015.
 23. Philippat C, Mortamais M, Chevrier C, et al. Exposure to phthalates and phenols during pregnancy and offspring size at birth. *Environ Health Persp* 2012;**120**:464-70. doi:10.1289/ehp.1103634.
 24. Geer LA, Pycke BF, Waxenbaum J, Sherer DM, Abulafia O, Halden RU. Association of birth outcomes with fetal exposure to parabens, triclosan and triclocarban in an immigrant population in Brooklyn, New York. *J Hazard Mater* 2017;**323**:177-83. doi:10.1016/j.jhazmat.2016.03.028.
 25. Wu C, Huo W, Li Y, et al. Maternal urinary paraben levels and offspring size at birth from a Chinese birth cohort. *Chemosphere* 2017;**172**:29-36. doi:10.1016/j.chemosphere.2016.12.131.

Biological monitoring of parabens in pregnant women and the health effects on newborns

HAI-WEI LIANG¹, CHIA-HUANG CHANG¹, YU-FANG HUANG^{1,2}, PEI-WEI WANG³,
LI-WEI HUANG⁴, WINNIE YANG⁵, MEI-LIEN CHEN^{1,*}

Objectives: Parabens are a group of esters of parahydroxybenzoic acid and widely used as antimicrobial preservatives. Human can be easily exposed to them through food additives and personal care products (PCPs). However, epidemiological studies on the adverse effects of paraben are limited. This study was to determine parabens levels in urine of pregnant women in Taiwan for the first time and the growth of newborns. **Methods:** In this study, pregnant women and their fetuses were followed-up. Maternal urine samples were collected at the third pregnancy trimester. We measured four common parabens (methyl, ethyl, propyl, butyl) in urine extract using off-line solid phase extraction-Ultra performance liquid chromatography- Quadrupole time of-flight mass spectrometer method and the concentrations were adjusted with creatinine. **Results:** The geometric mean levels of urinary MP, EP, PP, and BP were 37.3, 1.00, 3.04 and 0.84 ng/mL, respectively, which were lower than levels measured in most of other countries. Higher paraben exposure was associated with the frequency of using cosmetics and the weekly vegetable intake. Birth weight was associated with total paraben exposure ($p < 0.05$) and birth length was associated with ethyl paraben exposure ($p < 0.01$). **Conclusions:** Although the parabens exposures in pregnant women were lower in Taiwan than in western, the exposure may have association with fetus growth. Future study is needed to confirm the causal correlation, and we suggested reducing the use of parabens in PCPs products during pregnancy. (*Taiwan J Public Health*. 2017;**36**(6):603-612)

Key words: paraben, prenatal exposure, birth weight, birth length, head circumference

¹ Institute of Environmental and Occupational Health Sciences, National Yang Ming University, No. 155, Sec. 2, Linong St., Beitou Dist., Taipei, Taiwan, R.O.C.

² Department of Safety, Health and Environmental Engineering, National United University, Miaoli, Taiwan, R.O.C.

³ Department of Pediatrics, Taipei City Hospital, Heping Fuyou Branch, Taipei, Taiwan, R.O.C.

⁴ Department of Obstetrics and Gynecology, Taipei City Hospital, Heping Fuyou Branch, Taipei, Taiwan, R.O.C.

⁵ Division of Pediatrics, Taipei City Hospital, Yangming Branch, Taipei, Taiwan, R.O.C.

* Correspondence author. E-mail: mlchen@ym.edu.tw

Received: Aug 1, 2017 Accepted: Nov 21, 2017

DOI:10.6288/TJPH201736106089