

科技部補助專題研究計畫成果報告 期末報告

環境中雙酚 A 流佈及母體暴露對於下一代健康風險評估--
我國懷孕婦女及胎兒雙酚 A 暴露研究(I)

計畫類別：整合型計畫
計畫編號：MOST 102-2621-M-040-001-
執行期間：102年08月01日至103年12月31日
執行單位：中山醫學大學職業安全衛生學系暨碩士班

計畫主持人：毛義方

計畫參與人員：碩士級-專任助理人員：高美華
碩士班研究生-兼任助理人員：鄭宇雅
碩士班研究生-兼任助理人員：李佳芸

處理方式：

1. 公開資訊：本計畫可公開查詢
2. 「本研究」是否已有嚴重損及公共利益之發現：否
3. 「本報告」是否建議提供政府單位施政參考：否

中華民國 104 年 02 月 26 日

中文摘要：2005年以來之科學研究，陸續發現尿中雙酚A(bisphenol A, BPA)之濃度與糖尿病、心臟病及肝臟毒性有關，且婦女懷孕時之BPA內在劑量暴露亦可能降低胎兒的存活率、出生體重及其生殖能力。至今我們尚無法有效了解國人全部的暴露途徑，因此進行懷孕母親與胎兒、嬰兒之BPA內在劑量的生物偵測，以作為健康危害評估的依據。

雙酚A(BPA)主要為環氧樹脂、聚碳酸酯、塑膠等製造之原料，大量使用製造之產品，如罐裝食物容器內襯塗料、速食便當盒、食物包裝、飲料包裝之紙杯容器、牙科密封劑等。目前為商業上使用最多的化學物質之一，世界年產量320萬噸，除具雌激素活性會對人體內分泌造成干擾外，亦會造成水體物種之急毒性反應。雙酚A是2005年聯合國環境規劃署認定的12種環境荷爾蒙之一，它會從含塑膠容器內經由清潔劑、酸性、飲料果汁或高溫水液溶出，最近研究顯示美國國民90%尿液可測出BPA，同時也發現在極低BPA濃度(10ppb以下)會干擾小老鼠胎兒生長，及會造成細胞功能改變，因此BPA的污染重要性極度受到先進國家之重視。

台灣目前有關BPA之環境暴露與人體生物偵測的基本資料較缺乏，尤其懷孕婦女及胎兒嬰兒之資料尚少見到，因此本研究欲配合BPA之整合型計劃(環境中雙酚A流佈及母體暴露對其孩童健康影響評估)，以了解母親與嬰兒之環境暴露及血液、尿中之BPA濃度，作為國人BPA健康影響評估的重要資料。本第一年研究是，「我國懷孕婦女之尿中BPA濃度與環境暴露研究」。

本研究對象為某醫學中心婦產科門診懷孕婦女，使用問卷研究對象之懷孕史、人口學資料和飲食習慣等，有效問卷94份，並利用每人每日飲食攝取量計算攝入之BPA含量。收集懷孕婦女產前清晨的第一泡尿液，收集後立即冷藏送回實驗室冷凍於-70°C下直至分析；使用HPLC/Fluorencence測定尿液中BPA濃度及經過creatinine, Jaffe'方法校正尿液中BPA的濃度，BPA測定方法之偵測極限為0.04 μg/L。

研究結果，研究對象每日藉由食物之攝入雙酚A之平均攝入量為82.14±38.40 μg/day；經體重校正後，每人每日單位體重平均BPA之攝入量為1.52 ± 0.37 μg/kg BW/day。BPA普遍存在於孕婦的尿液，檢出率高達91.67%，尿液平均濃度為8.81±11.32 μg/L；經creatinine校正後，尿液中平均BPA濃度為13.58±14.29μg/g cr.。而尿液BPA濃度與職業類別、懷孕週數、懷孕胎別、教育程度、家庭收入與使用塑膠袋盛裝熱食頻率與做統計分析，發現尿中BPA濃度與職業類別有顯著差異(p<0.05)。

本研究發現我國懷孕婦女尿液中BPA檢出率很高，尿中

BPA 濃度與西班牙和澳洲比較約高出兩倍。但飲食暴露與尿液中 BPA 的濃度無顯著相關，而職業類別與尿液中 BPA 的濃度在統計上有顯著差異。

中文關鍵詞： 雙酚 A、孕婦、尿液、飲食每日攝取量

英文摘要：

英文關鍵詞：

科技部專題研究計畫成果報告

環境中雙酚 A 流佈及母體暴露對於下一代健康風險評估—

我國懷孕婦女及胎兒雙酚 A 暴露研究(I)

計畫編號：NSC 102-2621-M-040-001

執行期限：102 年 8 月 1 日至 103 年 12 月 31 日

主持人：毛義方 中山醫學大學職業安全衛生學系暨碩士班

共同主持人：陳美蓮 陽明大學環境與職業衛生研究所

計畫參與人員：鄭宇雅、李佳芸

中文摘要

2005 年以來之科學研究，陸續發現尿中雙酚 A(bisphenol A, BPA)之濃度與糖尿病、心臟病及肝臟毒性有關，且婦女懷孕時之 BPA 內在劑量暴露亦可能降低胎兒的存活率、出生體重及其生殖能力。至今我們尚無法有效了解國人全部的暴露途徑，因此進行懷孕母親與胎兒、嬰兒之 BPA 內在劑量的生物偵測，以作為健康危害評估的依據。

雙酚 A (BPA)主要為環氧樹脂、聚碳酸酯、塑膠等製造之原料，大量使用製造之產品，如罐裝食物容器內襯塗料、速食便當盒、食物包裝、飲料包裝之紙杯容器、牙科密封劑等。目前為商業上使用最多的化學物質之一，世界年產量 320 萬噸，除具雌激素活性會對人體內分泌造成干擾外，亦會造成水體物種之急毒性反應。雙酚 A 是 2005 年聯合國環境規劃署認定的 12 種環境荷爾蒙之一，它會從含塑膠容器內經由清潔劑、酸性、飲料果汁或高溫水液溶出，最近研究顯示美國國民 90%尿液可測出 BPA，同時也發現在極低 BPA 濃度 (10ppb 以下) 會干擾小老鼠胎兒生長，及會造成細胞功能改變，因此 BPA 的污染重要性極度受到先進國家之重視。

台灣目前有關 BPA 之環境暴露與人體生物偵測的基本資料較缺乏，尤其懷孕婦女及胎兒嬰兒之資料尚少見到，因此本研究欲配合 BPA 之整合型計劃(環境中雙酚 A 流佈及母體暴露對其孩童健康影響評估)，以了解母親與嬰兒之環境暴露及血液、尿中之 BPA 濃度，作為國人 BPA 健康影響評估的重要資料。本第一年研究是，「我國懷孕婦女之尿中 BPA 濃度與環境暴露研究」。

本研究對象為某醫學中心婦產科門診懷孕婦女，使用問卷研究對象之懷孕史、人口學資料和飲食習慣等，有效問卷 94 份，並利用每人每日飲食攝取量計算攝入之 BPA 含量。收集懷孕婦女產前清晨的第一泡尿液，收集後立即冷藏送回實驗室冷凍於 -70°C 下直至分析；使用 HPLC/Fluorecence 測定尿液中 BPA 濃度及經過 creatinine，Jaffe'方法校正尿液中 BPA 的濃度，BPA 測定方法之偵測極限為 0.04 µg/L。

研究結果，研究對象每日藉由食物之攝入雙酚 A 之平均攝入量為 82.14±38.40 µg/day；經體重校正後，每人每日單位體重平均 BPA 之攝入量為 1.52 ± 0.37 µg/kg BW/day。BPA 普遍存在於孕婦的尿液，檢出率高達 91.67%，尿液平均濃度為 8.81±11.32 µg/L；經 creatinine 校正後，尿

液中平均 BPA 濃度為 $13.58 \pm 14.29 \mu\text{g/g cr.}$ 。而尿液 BPA 濃度與職業類別、懷孕週數、懷孕胎別、教育程度、家庭收入與使用塑膠袋盛裝熱食頻率與做統計分析，發現尿中 BPA 濃度與職業類別有顯著差異($p < 0.05$)。

本研究發現我國懷孕婦女尿液中 BPA 檢出率很高，尿中 BPA 濃度與西班牙和澳洲比較約高出兩倍。但飲食暴露與尿液中 BPA 的濃度無顯著相關，而職業類別與尿液中 BPA 的濃度在統計上有顯著差異。

關鍵詞：雙酚 A、孕婦、尿液、飲食每日攝取量

Abstract

Since 2005, a large and well-controlled study of the possible health effect of bisphenol A (BPA) exposure on humans was conducted, they found positive associations between total urinary BPA concentration and prevalence of diabetes, heart disease, and liver toxicity.

More important, BPA can be rapidly absorbed and easily pass through the placenta that maternal exposure to BPA results in the transfer of BPA to fetal tissue and cause many health adverse effect of baby and child. The need for human BPA bio-monitoring for risk assessment is undisputed because all resource of exposure have not been identified, and thus internal exposures can not be accurately determined.

Due to an increase in the use of products that is used BPA as a material, such as in resins lining metal cans, food packaging and plastic bottles, and dental sealants, it has been showed that BPA molecules underwent

hydrolysis, resulting in the release of free BPA into food, beverages, and the environment, and increased the human exposure potential. Numerous monitoring studies now show almost ubiquitous human exposure to biologically active levels of BPA. Bisphenol A has been proposed as one of 16 persistent organic products and one of 12 endocrine disruptors by U.N. EPA in 2005. In published findings, BPA manufactures persist in describing BPA as a estrogen and insist there is little effect with human health. However, BPA has been known to leach from plastics which are cleaned with detergents or used acidic or high temperature liquids. The recent studies show that 90% of US people urine can be detected BPA and even very low levels ($< 10\text{ppb}$) of BPA can disrupt neural development in the rat fetus. Therefore, the BPA health concern rised again in the US and European countries.

The data of all BPA exposure and the bio-monitoring data are limited in Taiwan, especially, little information exist concerning maternal and fetal exposure to BPA during pregnancy. This study purposed is to evaluate the correlation between maternal and fetal exposure, and to assess exposure levels of BPA in maternal and their fetus; and provide the results of their study for the partners of intergrated research program to take health risk assessment of maternal and fetus. A project is proposed here as following:

1. First year: urinary BPA determination in pregnancy woman and environmental exposure assessment.

94 pregnant women from a medical center, Obstetrics and Gynecology Department helped to conduct this survey. These participants completed a questionnaire which codes demographic information, pregnancy history and dietary habits to estimate the BPA intake via daily food consumptions. The pregnant women provided the first void urine samples in the morning, and all the samples were frozen at -70°C until further analysis. While using HPLC / Fluorecence to detect BPA concentration in urine and using the creatinine to adjust urinary BPA level by Jaffe' method, the method detection limit was $0.04 \mu\text{g/L}$.

The results showed the averages of subjects' daily BPA intake via food consumption were $82.14 \pm 38.40 \mu\text{g} / \text{day}$ and $1.52 \pm 0.37 \mu\text{g} / \text{kg BW} / \text{day}$; the detection rate of BPA found in the urine of pregnant women was 91.67%. The average concentration of the urine was $8.81 \pm 11.32 \mu\text{g} / \text{L}$; adjusted by creatinine, the concentrations of BPA was $13.58 \pm 14.29 \mu\text{g} / \text{g cr}$. The statistical analysis does suggest that, however, compared with occupational categories, weeks of pregnancy, the birth order, levels of education, the household income and the frequency of packing food with plastic bags, the urinary BPA concentrations differ significantly from occupational categories ($p < 0.05$), while other variables are, accordingly, still with no statistical significance ($p > 0.05$).

This study also shows that the detection rate of BPA in the urine of pregnant women is approximately two times higher than the ones in Spain and Australia. There is no significant correlation between BPA exposure by diet and urinary BPA level, whereas a significant

statistical difference was seen between occupational categories and urinary BPA concentrations.

Keywords: bisphenol A, pregnant woman, urine, daily intake.

壹、前言

由於 BPA 對於人類胎兒(fetus)、嬰兒(infants)及新生兒(neonates)的器官發育及腦體內荷爾蒙的影響較為敏感(Vandenberg et al. 2009)，因此對於此些人的暴露特別關心。如何將動物實驗結果應用在人類上，BPA 生物偵測在各種不同族群的濃度則成為人類暴露評估的一個重要指標。

基本上，BPA 經口進入人體，由肝臟代謝並非 100%，因此在血液及尿中均能偵測到非結合性(unconjugated)BPA，利用生物偵測研究可以了解體內之內在劑量(internal dose)及排出濃度，可以有效計算可能的所有暴露來源。然而 BPA 的特性會影響到它存在不同檢體的濃度，有些 BPA 在血中會被酵素改變或改善成較不具毒性之物質，有些在尿中會被分解(Calafat & Needham, 2008)。

Braun et al. (2012)測得孕婦及其胎兒尿中的 BPA 濃度中位數分別為 $2.0 \mu\text{g/L}$ 及 $4.1 \mu\text{g/L}$ ，檢出率 $> 97\%$ 。Calafat et al. (2009)曾對早產兒研究，發現尿中之 BPA 濃度 11 倍高於正常成人 ($30.3 \text{ v.s. } 2.6 \text{ ng/mL}$)，其他 Becker et al.(2009)，Calafat et al.(2008)，Volk et al.(2008)，Wolff et al.(2007)之研究結果，明白指出新生兒及孩童均有較高的尿中 BPA 濃度。

至於懷孕婦女，在懷孕第三期(third trimester)的尿中 BPA 與新生兒體重有關，而母親之 BPA 尿中濃度與一般族群並無不同(Wolff et al., 2008)；但在荷蘭及美國的懷

孕婦女則比較族群有較高的尿中BPA 濃度 (Ye et al., 2009a)。墨西哥一項研究亦指出，於37 週前分娩的孕婦尿中BPA 濃度較高，且嬰兒早產的風險會隨孕婦尿中BPA 濃度的增加而提升(Cantonwine et al., 2010)。

貳、研究目的

我國是石化業很發達的國家，國人塑膠製品使用非常普遍，而BPA 是其主要原料之一。因BPA 為環境荷爾蒙且最近五年來陸續發現在低微量(0.05mg/kg/day)即可造成一些細胞、生理上、生殖上之健康危害，本計劃欲研究國人尿中BPA 濃度，進行我國孕婦尿液BPA 之生物偵測。

參、研究方法及材料

▲ 尿液

一、研究對象

本研究之研究對象為台灣中部某醫學中心之婦產科門診孕婦，共計94 名懷孕婦女，經人體試驗委員會同意，並取得受測者同意書後，採取其尿液樣本共72 個，有效尿液樣本為57 個，並填寫問卷調查，以了解其個人資料與生活習慣作為統計分析之用途。

二、研究方法

1. 尿液樣本之收集

收集受試者懷孕母親在產前第三期(third trimester)之清晨第一泡尿液約40c.c.，收集後立即冷藏運回實驗室，在-70°C 之下冷凍直到分析。

2. 分析項目：

(1) 尿中總 BPA 濃度

(2) 尿中 creatinine 濃度

3. 尿液樣本之前處理分析方法：

尿液樣本之前處理方法參考 Chen et al.(2005)之分析方法。取 10 mL 尿液樣本以醋酸酸化至 pH=5.5 後，加入 1 mL 1M 醋酸銨緩衝溶液(pH=5.3)和 125 μ L

β -glucuronidase 並均勻混合。接著將尿液樣本至於 37°C 水浴槽中震盪 15 小時，接著以超音波震碎機進行震碎 1 分鐘，再以 1M HCl 將尿液樣本酸化至 pH=3。另預先準備塞入約 2 公分玻璃棉之 PH phenyl sorbent 固相萃取管，依序加入 20mL 甲醇和 3mL 經 1M HCl 酸化至 pH=3 之去離子水進行流洗後，將上述處理過之尿液樣本通過此萃取管，再以 5 mL 去離子水清洗。接著在萃取管下端接上 PTFE 濾膜並裝置於真空抽取器上，以 3 mL 甲醇沖提出待測物，即可以 HPLC 進行分析。

4. 尿液肌酸酐測定

將依 alkaline picrate 反應呈色法 (Folin Wu method) 測定尿中肌酸酐濃度，再將中 BPA 濃度以 creatinine 濃度作校正。肌酸酐濃度介於 0.3 g/L 至 3 g/L 之間的尿液才使用，太濃或太稀樣本將廢棄不用。

5. 問卷調查

為了解懷孕婦女及胎兒體內的 BPA 含量，針對本計畫參與之懷孕婦女及胎兒所食用之日常食物、罐裝食物、飲水及塑膠瓶裝水之消費情形，以進行食物中 BPA 總攝取量之估計，採面對面進行問卷訪視。問卷內容包括個人基本資料、每日平均飲食習慣、份量、頻數以及每日平均飲水習慣、份量及罐頭食品使用頻率等(如附件)。

▲ 分析方法-尿液

尿液樣本經前處理後，利用高效能液相層析儀/螢光偵測器 (HPLC/fluorescence detection) 設定參數：

1. Column : Chromolith RP-18e (10cm \times 4.6mm ID, 5 μ m particle size) [Merck Co.]

2. Mobile phase : 30% acetonitrile and 70% D.I water

3. Flow-rate : 1.0mL/min

4. Fluorescence detector wavelength : 275 nm excitation wavelength、300 nm emission wavelength

5. Injection volume : 20 μ L

▲ 品質保證(QA)與品質管制(QC)：
依環保署環境檢驗所制訂之
QA/QC 規範進行。

(1)空白樣本

尿液真正空白樣本可能無法取得，因國人之 BPA 檢出率可能達 80%以上，因此採購人工合成尿液，每一批分析樣本皆有一個空白樣本，與樣本同樣前處理程序及測定分析。

(2)檢量線

約每一個禮拜均重新配製標準溶液，以確保標準液不因使用與存放時間過長而變質。每次檢量線每個化合物的 R 值皆 > 0.995。並設定檢量線範圍。

(3)精確度(precision)

利用添加各種濃度標準品之樣本，取三種添加濃度，添加每種濃度之樣本，重複作三次測定，以檢定其 CV(%)值，並進行同日及異日之變異係數 CV(%)。

(4)回收率之測定

利用添加 BPA 適當濃度於樣本中，經相同之樣本萃取步驟後，以 HPLC/FLD 進行分析，以此評估食物樣本、液體樣本 BPA 測定方法之回收率。

(5)偵測極限(detection limit)

配製儀器所能偵測出之最低濃度，將此濃度重複分析 7 次，求取平均值和標準差，以此標準差之 3 倍數值除以 7 個樣本之平均值後，再乘以所配製之濃度，即可得儀器偵測極限。

(6)查核樣本

每天樣本使用 HPLC/FD 分析前，皆先分析 1 個中濃度檢量線的點，確定該儀器的靈敏度沒有改變。其反應面積差異在可接受範圍(5%以內)，並於每批次樣本分析後，進行查核樣本分析。

(7)避免 BPA 污染，所有玻璃器皿之清洗、試藥配製、樣本收集、保存、前處理、標準曲線製備及儀器操作，完全不使用塑膠材料於實驗過程中，完成使用玻璃器具(pyrex Co.)，並依循標準操作程序(standard operation procedure, SOP)進行。所有程序均設法降低 BPA 之污染干擾。

肆、結果

一、尿液中 BPA 含量測定方法之建立

本實驗室已建立 HPLC/Fluorecence 之尿液中 BPA 分析方法，檢量線之濃度範圍為 0.01~1.00ppm，R 值為 0.999。

(1)尿中 BPA 之檢量線及標準品圖譜

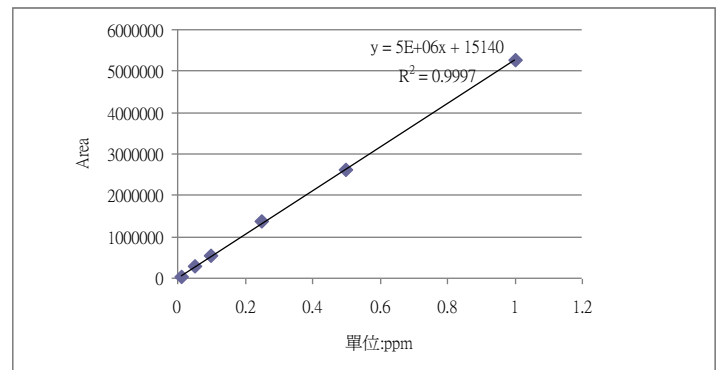


圖 1.尿中 BPA 檢量線圖譜

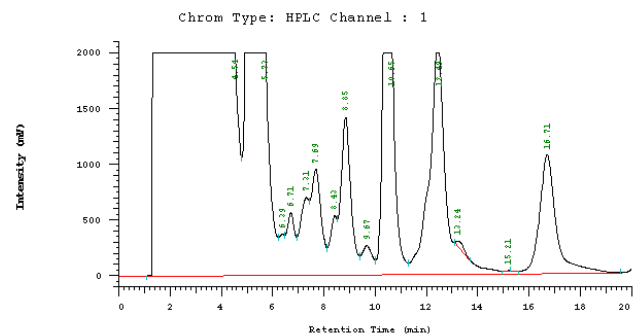


圖 2.尿液樣本中 BPA 圖譜

(2) 偵測極限：

測定檢量線最低點 0.01ppm 之水溶液後.經過計算，其方法之偵測極限為 0.04ppb。

(3) 變異係數

尿液中 BPA 測定方法之變異係數 CV 值為 0.52%。

(4) 回收率(Recovery)：

尿液中 BPA 測定方法之回收率為 88.36±0.005 %。

二、我國懷孕婦女尿液BPA濃度測定結果：

表1. 懷孕婦女尿液中BPA濃度

n=57	unadjust	adjust
detection rate	91.67%	
mean	8.81	13.58
median	4.58	8.95
concentration range	0.00-51.05	0.00-73.59

unit: $\mu\text{g/L}$, adjust : $\mu\text{g/g creatinine}$
 尿液樣本共72個，有效尿液樣本為57個

三、我國懷孕婦女每日各類食物攝取量

以問卷方式調查研究對象每日各類食物之平均攝取量，由94位懷孕婦女每日飲食份量與食用頻率計算，得知每人每日之食物攝取量，平均魚水產類 45.18 ± 38.21 g、家禽家畜類 91.74 ± 46.46 g、蛋類 52.28 ± 28.34 g、奶類 213.37 ± 129.21 mL、飲用水 1643.39 ± 600.54 mL、罐頭食品類 136.33 ± 66.68 g、新鮮蔬果類 436.17 ± 166.55 g、主食類 392.55 ± 176.10 g，每日不含流體食物之平均食物攝取量為 1157.23 ± 293.66 g，範圍 $582.10 \sim 1971.05$ g。如表2。

表2. 懷孕婦女每日各類食物攝取量

食物種類	平均值	標準差
魚水產類(g)	45.18	38.21
家禽家畜類(g)	91.74	46.46
蛋類(g)	52.28	28.34
奶類(mL)	213.37	129.21
飲用水(mL)	1643.39	600.54
罐頭食品(g)	136.33	66.68
新鮮蔬果(g)	436.17	166.55
主食類(g)	392.55	176.10
總攝取量(g)	1157.23	293.66

註:本表之總攝取量不含流體食物

四、台灣各類食物中BPA濃度及懷孕婦女尿液中BPA濃度

利用台灣各種食物中BPA含量研究(林氏, 2012)，計算研究對象每日平均經由食物攝入BPA含量之結果，如表3，平均魚水產類 9.78 ± 6.69 $\mu\text{g/day}$ ，家禽家畜類 22.07 ± 12.53 $\mu\text{g/day}$ ，蛋奶類 1.46 ± 0.68 $\mu\text{g/day}$ ，飲用水 5.48 ± 2.00 $\mu\text{g/day}$ ，罐頭食品 39.54 ± 32.36 $\mu\text{g/day}$ ，新鮮蔬果類 2.46 ± 0.94 $\mu\text{g/day}$ ，主食類 1.44 ± 0.64 $\mu\text{g/day}$ 。總平均攝取量為 82.14 ± 38.40 $\mu\text{g/day}$ ，範圍為 $21.45 \sim 264.04$ $\mu\text{g/day}$ 。經體重校正後，本研究對象每日單位體重平均BPA攝取量為 1.52 ± 0.37 $\mu\text{g/kg BW/day}$ ，範圍為 $0.41 \sim 4.40$ $\mu\text{g/kg BW/day}$ 。

表3. 台灣各類食物中BPA濃度 (單位:ng/g)

食物種類	平均值	標準差
魚水產類	18.94	1.59
家禽家畜類	5.16	3.11
蛋類	1.32	0.35
奶類	0.27	0.03
飲用水	2.89	3.72
罐頭食品	38.44	4.83
新鮮蔬果	0.71	0.32
主食類	3.66	1.09

懷孕婦女尿液中BPA濃度及creatinine校正後BPA濃度做迴歸分析(圖3、圖4)，在統計上未達顯著差異性 ($p > 0.05$)，相關性也很低 ($R^2 = 0.02$)。

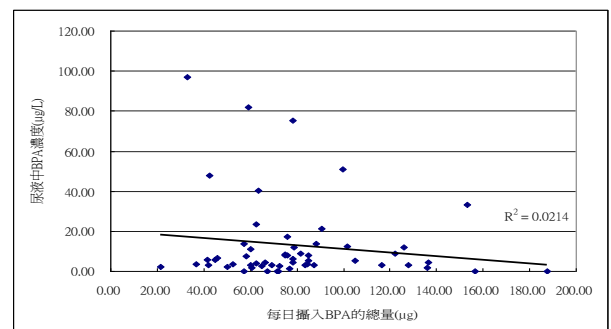


圖3 個人每日攝入BPA總量與尿液中BPA濃度迴歸分析

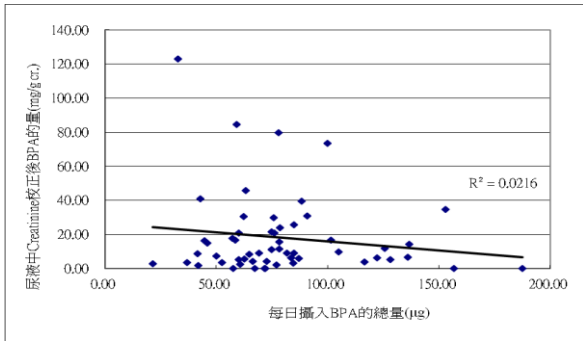


圖4 每日攝入BPA總量與尿液中creatinine校正BPA濃度迴歸分析

五、職業類別與尿液中BPA之濃度分析

由問卷得知研究對象之職業類別，尿液樣本分析結果如圖 5.6。從分析結果顯示，尿液中原始濃度最高為製造業，平均為 $19.61 \pm 17.87 \mu\text{g/L}$ ，經 creatinine 校正後，尿液中平均 BPA 濃度為 $22.44 \pm 16.63 \mu\text{g/g cr.}$ ；尿液中原始濃度最低為商業和服務業，平均為 $4.93 \pm 4.24 \mu\text{g/L}$ ，經 creatinine 校正後，尿液中平均 BPA 濃度為 $8.77 \pm 7.77 \mu\text{g/g cr.}$ 。製造業尿液中 BPA 平均濃度明顯高於其他職業，其 one way ANOVA 分析結果，其組間變異是明顯的 ($p < 0.05$)。

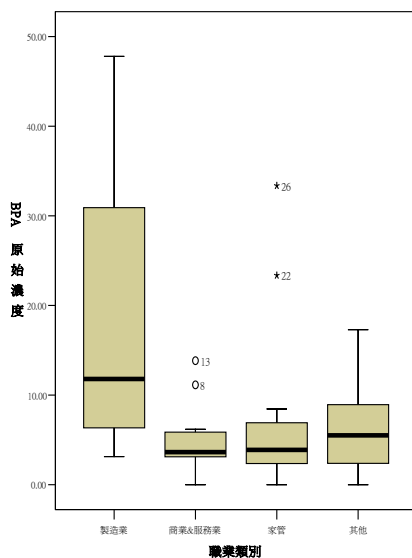


圖5 職業類別與尿液中BPA之濃度分析

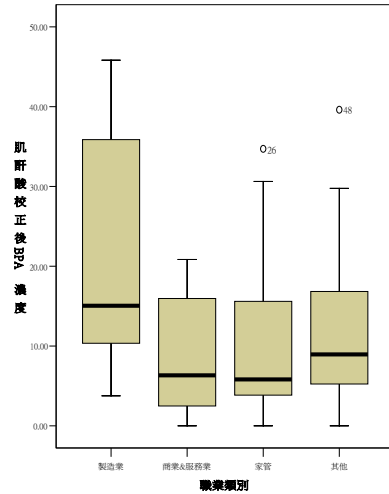


圖6 職業類別與尿液中BPA之濃度分析

六、懷孕週期與尿液樣本中BPA濃度之分析

本研究將懷孕婦女分成2組，檢測尿液中BPA濃度結果如表4，分別是(1) 1st trimester 和 2nd trimester (懷孕週數 ≤ 26 周) 之懷孕婦女尿液中BPA平均濃度為 $6.51 \pm 6.45 \mu\text{g/L}$ ，creatinine校正後BPA濃度為 $10.20 \pm 10.40 \mu\text{g/g cr.}$ ；(2) 3rd trimester (懷孕週數 > 26 周) 之懷孕婦女尿液中BPA平均濃度為 $8.31 \pm 10.33 \mu\text{g/L}$ ，creatinine校正後BPA濃度為 $12.89 \pm 11.98 \mu\text{g/g cr.}$ 。在此研究的結果中，在統計上懷孕週期與尿液中BPA濃度無顯著差異。

表4. 懷孕週期與尿液樣本中BPA濃度

尿液樣本	懷孕週數	個數	平均數	標準差	最小值	最大值
BPA原始濃度 (ug/L)	1st & 2nd trimester	9	6.51	6.45	0	21.40
	3rd trimester	43	8.31	10.33	0	47.79
	共計	52				
肌酐酸校正後濃度 (mg/g.cr)	1st & 2nd trimester	9	10.20	10.40	0	30.81
	3rd trimester	43	12.89	11.98	0	45.82
	共計	52				

七、懷孕胎別與尿液樣本中BPA濃度之分析

本研究第一胎之懷孕婦女尿液中BPA平均濃度為 $10.29 \pm 12.62 \mu\text{g/L}$ ， $GM=7.45 \mu\text{g/L}$ ，非第一胎之懷孕婦女尿液中BPA平均濃度為 $6.73 \pm 9.06 \mu\text{g/L}$ ， $GM=5.10 \mu\text{g/L}$ ；第一胎之懷孕婦女尿液中經由creatinine校正後之尿液中BPA平均濃度為 $16.18 \pm 15.88 \mu\text{g/g cr.}$ ，非第一胎之懷孕婦女經由creatinine校正後尿液中BPA平均濃度為 $9.91 \pm 11.03 \mu\text{g/g cr.}$ 。由此結果可以觀察出第一胎懷孕婦女尿液中BPA的平均濃度比非第一胎之懷孕婦女高，但是在統計分析上沒有發現顯著性的差異。如表5。

表5. 懷孕胎別與尿液樣本中BPA濃度

尿液樣本	懷孕胎別	個數	平均數	標準差
BPA原始濃度 ($\mu\text{g/L}$)	第一胎	31	10.29	12.62
	第二胎	22	6.73	9.06
肌酐酸校正後BPA 濃度 (mg/g cr.)	以上			
	第一胎	31	16.18	15.88
	第二胎	22	9.91	11.03
	以上			

八、學歷別與尿液中BPA濃度之分析

本研究將受測者依教育程度分成三組，分成(1)國小、國中、高中 (2)大專、大學 (3)碩士、博士。尿液中BPA檢測結果(圖7.8)，可以得到教育程度在碩士以上尿液中的BPA平均 $11.01 \pm 10.24 \mu\text{g/L}$ 濃度最高，經由creatinine校正後尿液中BPA平均濃度為 $15.94 \pm 4.06 \mu\text{g/g cr.}$ 。經統計分析結果，教育程度與尿液中BPA的濃度沒有顯著差異。

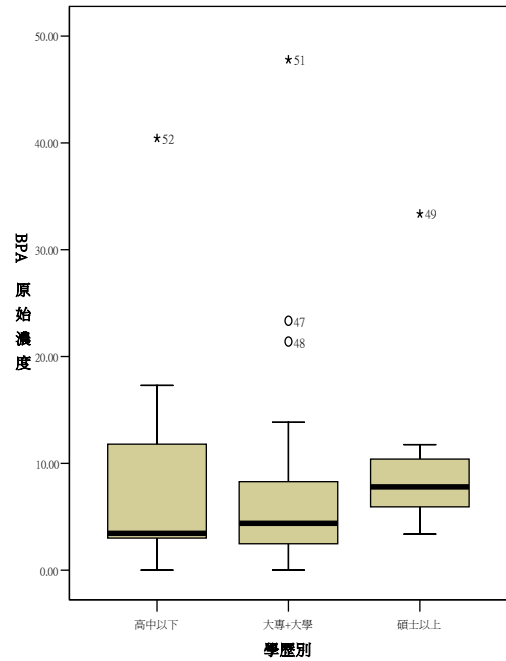


圖7 學歷別與尿液中BPA之濃度分析

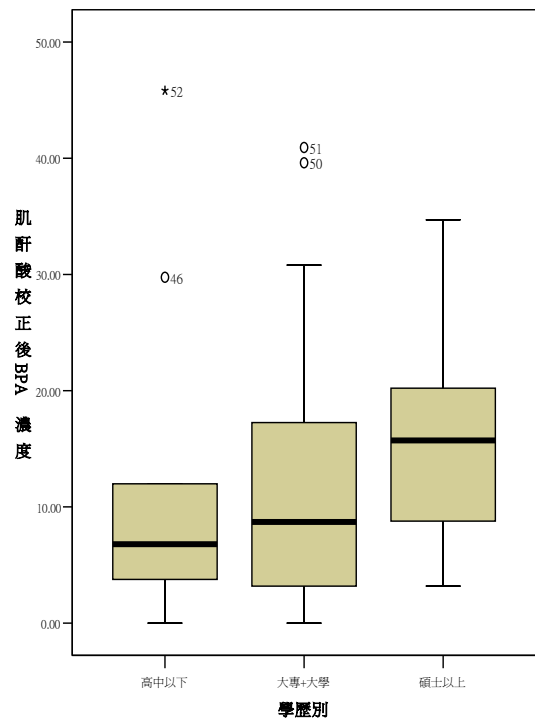


圖8 學歷別與尿液中BPA之校正濃度分析

九、使用塑膠袋盛裝熱食之頻率與

尿液樣本中BPA濃度之分析

檢驗使用塑膠袋盛裝熱食之頻率，將其分成三組，分別為(1)一周使用次數小於2次，尿液中BPA平均濃度為 $8.49 \pm 8.79 \mu\text{g/L}$ ，經creatinine校正後BPA濃度為 $12.61 \pm 11.70 \mu\text{g/g cr.}$ (2)一週使用次數2-3次，尿液中BPA平均濃度為 $9.89 \pm 11.51 \mu\text{g/L}$ ，經creatinine校正後BPA濃度為 $15.58 \pm 11.60 \mu\text{g/g cr.}$ (3)一週使用次數4-7次，尿液中BPA的平均濃度分別為 $3.50 \pm 3.89 \mu\text{g/L}$ ，經creatinine校正後BPA的濃度為 $6.69 \pm 7.79 \mu\text{g/g cr.}$ 。分析結果，在統計學上沒有顯著差異 ($P > 0.05$)。如表6。

表6 使用塑膠袋盛裝熱食之頻率與尿液樣本中BPA濃度

尿液樣本	塑膠帶使用頻率	個數	平均數	標準差
BPA原始濃度 ($\mu\text{g/L}$)	1週使用次數<2次	17	8.49	8.79
	1週使用次數2-3次	16	9.89	11.51
	1週使用次數4-7次	11	3.50	3.89
	合計	44		
肌酐酸校正後BPA濃度 (mg/g cr.)	1週使用次數<2次	17	12.61	11.70
	1週使用次數2-3次	16	15.58	11.60
	1週使用次數4-7次	11	6.69	7.79
	合計	44		

伍、討論:

在尿液部分參考Chen et al.(2005)之分析方法後實驗並加以修改，建立一簡單、經濟、可靠可行的信賴方法。檢量線之濃度範圍為0.01~1.00 ppm，R值為0.999，儀器之偵測極限0.04 ppm，本研究檢測尿液樣本中BPA濃度結果與Callan et al. (2012)懷孕婦女尿液樣本中BPA濃度結果(檢出率88.63%，中位數2.00 ng/mL)相比，與本研究之檢出率(91.67%)很接近，但本研究中中位數(4.58 ng/mL)比較高，表示台灣懷孕婦女體內之BPA濃度比較高，可能與台灣食物中BPA含量高有關。

加拿大健康管理局(2008)估計成人(>20歲)每日飲食暴露BPA為0.07-0.60 $\mu\text{g/kg BW/day}$ ；歐洲食品安全局(European Food Safety Authority, EFSA, 2006)估算成人每日BPA攝取量為1.5 $\mu\text{g/kg BW/day}$ ；歐盟委員會(EC, 2002)計算每日成人BPA攝取量為0.4 $\mu\text{g/kg BW/day}$ ；紐西蘭則以罐頭食物之BPA濃度推算人類平均BPA攝取量為0.008 $\mu\text{g/kg BW/day}$ ，最大攝取量為0.29 $\mu\text{g/kg BW/day}$ (Thomson and Grounds, 2005)；而本研究計算懷孕婦女每日BPA平均攝取量為 $1.52 \pm 0.37 \mu\text{g/kg BW/day}$ ，明顯高於紐西蘭研究和歐盟計算結果，與EFSA的結果接近，但本研究的調查問卷並無涵括所有食物總類，因此推測我國懷孕婦女藉由飲食所攝入的BPA劑量會再高出許多。相較於美國EPA (EPA, 1988)及歐盟(EC, 2006)所訂定BPA每日容許攝取量(TDI)50 $\mu\text{g/kg BW/day}$ ，本研究結果雖低於規範許多，但近年來許多研究(Krishnan et al., 1993; Brotons et al., 1995; Hunt et al., 2003; Howdeshell et al., 1999; Kang et al., 2003)皆指出，即使BPA暴露劑量低於美國EPA安全劑量(50 mg/kg BW/day)很多的情況下，已

經會對動物和人體造成不良的健康影響，因此對於 BPA 攝入體內所造成之危害是不可忽視的。

雖然目前尚未有證據指出對人體有危害，但藉由得知體內尿液及血液 BPA 濃度值可有效了解相關之暴露來源以及暴露量，由此 BPA 暴露來源及 BPA 暴露量可得知懷孕婦女及體內胎兒所遭受之污染及危害，藉此可做一有效監測來降低懷孕婦女及胎兒的暴露量。

陸、結論:

本研究發現我國懷孕婦女尿液中 BPA 的檢出率高達 91.7%，儀器之偵測極限為 0.04 $\mu\text{g/L}$ 。尿液中 BPA 之平均濃度為 $8.81 \pm 11.32 \mu\text{g/L}$ ；經 creatinine 校正後，尿液中平均 BPA 濃度為 $13.58 \pm 14.29 \mu\text{g/g cr.}$ 。本研究對象每日藉由食物之攝入 BPA 之平均攝入量為 $82.14 \pm 38.40 \mu\text{g/day}$ ；經體重校正後，每人每日單位體重平均 BPA 之攝入量為 $1.52 \pm 0.37 \mu\text{g/kg BW/day}$ 。

台灣懷孕婦女藉由飲食暴露 BPA 之中位數為 $1.32 \mu\text{g/kg BW/day}$ ，與澳洲的研究結果相比飲食暴露高出 22 倍，尿液中 BPA 濃度高出 1.9 倍(Callan et al., 2012)；與西班牙的研究相比飲食暴露高出 37.7 倍，尿液中 BPA 濃度高出 2.1 倍(Casas et al., 2011)。由此發現，我國懷孕婦女藉由飲食攝入之 BPA 濃度相當高，且尿液中 BPA 檢出率相當高。

本研究比較尿液中 BPA 的濃度與孕婦之懷孕史、教育程度、家庭年收入及使用塑膠袋盛裝熱食的頻率，在統計上皆沒有發現顯著性的差異，但發現職業類別會造成人體中存在較高濃度的 BPA，在統計上的關係是顯著的，在他國的研究中亦發現相同的結果(He et al., 2009)。

對於測定懷孕婦女及胎兒體內之 BPA 濃度為一相當重要且迫切的課題，雖目前尚

未有證據指出 BPA 對人體有危害，但藉由得知體內尿液及血液 BPA 濃度值可做一有效之監測及了解相關之暴露來源以期減少暴露源之暴露。

柒、參考文獻

1. Al-Hiyasat AS, Darmani H and Elbetieha AM. 2002. Effects of bisphenol A on adult male mouse fertility. *Eur. J. Oral Sci.* 110:163-167.
2. Aloisi AM, Della Seta D, Ceccarelli I, Farabollini F. 2001. Bisphenol-A differently affects estrogen receptors-alpha in estrous-cycling and lactating female rats. *Neurosci. Lett.* 310:49-52.
3. Aloisi AM, Della Seta D, Rendo C, Ceccarelli I, Scaramuzzino A, Farabollini F. 2002. Exposure to the estrogenic pollutant bisphenol A affects pain behavior induced by subcutaneous formalin injection in male and female rats. *Brain Res.* 937:1-7.
4. Alonso-Magdalena P, Morimoto S, Ripoll C, Fuentes E, Nadal A. 2006. The estrogenic effect of bisphenol A disrupts pancreatic β -cell function in vivo and induces insulin resistance. *Environ Health Perspect* 114:106-112.
5. Becker K, Göen T, Seiwert M, Conrad A, Pick-Fuß H, Müller J, et al. 2009. GerES IV: phthalate metabolites and bisphenol A in urine of German children. *Int J Hyg Environ Health* 212(6):685-692.
6. Belfroid A, van Velzen M, van der Horst B and Vethaak D. 2002. Occurrence of bisphenol A in surface water and uptake in fish: evaluation of field measurements, *Chemosphere* 49: 97-103.

7. Brede C, Fjeldal P, Skjevrak I and Herikstad H. 2003. Increased migration levels of bisphenol A from polycarbonate baby bottles after dishwashing, boiling and brushing, *Food Addit. Contam.* 20: 684–689.
8. Brotons JA, Olea-Serrano MF, Villalobos M, Pedraza V, Olea N. 1995. Xenoestrogens released from lacquer coating in food cans. *Environ Health Perspect* 103:608–612.
9. Bushnik T, Haines D, Levallois P, et al. 2010. Lead and bisphenol A concentrations in the Canadian population. *Statistics Canada, Catalogue 82-003-XPE, Health Reports* 21:3.
10. Calafat AM, Kuklennyik Z, Reidy JA, Caudill SP, Ekong J, Needham LL. 2005. Urinary concentrations of bisphenol A and 4-nonyl phenol in a human reference population. *Environ Health Perspect* 113:391–395.
11. Calafat AM, Weuve J, Ye X, Jia LT, Hu H, Ringer S, et al. 2009. Exposure to bisphenol A and other phenols in neonatal intensive care unit premature infants. *Environ Health Perspect* 117:639-644.
12. Cantonwine D, Meeker JD, Hu Howard, et al. 2010. Bisphenol a exposure in Mexico City and risk of prematurity: a pilot nested case control study. *Environ Health.* 9:62.
13. Cappiello M, Giuliani L, Rane A and Pacifici GM. 2000. Uridine 5'-diphosphoglucuronic acid (UDPGLcUA) in the human fetal liver, kidney and placenta, *Eur. J. Drug Pharmacokine.* 25: 161–163.
14. Chen Mei-Lien, Lee Wan-Ping, Chuang Hsin-Yi, Guo Bey-Rong, Mao I-Fang. 2005. Biomonitoring of alkylphenols exposure for textile and housekeeping workers. *Intern. J. Environ. Anal. Chem.* 85(4-5):335-347.
15. Callana CA, Hinwood LA, Heffernan A, Odland Ø J, et al. (2012) Urinary bisphenol A concentrations in pregnant women. *Hygiene and Environmental Health.*
16. Casas L, Fernández MF, Llop S, Guxens M, Ballester F, Olea N, Irurzun MB, Rodríguez LSM, Riaño I, Tardón A, Vrijheid M, Calafat AM, Sunyer J. (2011) Urinary concentrations of phthalates and phenols in a population of Spanish pregnant women and children. *Environmental Science Technolgy.* 37, 858-866
17. Dirtu AC, Roosens L, Geens T, Gheorghe A, Neels H, Covaci A. 2008. Simultaneous determination of bisphenol A, triclosan, and tetrabromobisphenol A in human serum using solid-phase extraction and gas chromatography-electron capture negative-ionization mass spectrometry. *Anal Bioanal Chem* 391:1175-1181.
18. Domoradzki JY, Pottenger LH, Thornton CM, Hansen SC, Card TL, Markham DA, Dryzga MD, Shiotsuka RN, Waechter Jr JM. 2003. Metabolism and pharmacokinetics of bisphenol A (BPA) and the embryo-fetal distribution of BPA and BPA-mono-glucuronide in CD Sprague-Dawley rats at three gestational stages. *Toxicol Sci* 76:21–34.
19. EC (European Commission). 1990. Commission directive 90/128/EEC relating to plastics materials and articles intended to come into contact with foodstuffs. *Off J Eur Commun* L297, 26-30.
20. EC (European Commission). 2002. Opinion of the Scientific Committee on Food on Bisphenol A. SCF/CS/PM/3936 Final, Scientific Committee on Food, Brussels,

Belgium.

21. EC (European Commission). 2004. Commission directive of 1 March 2004 amending directive 2002/72/EC relating to plastic materials and articles intended to come into contact with foodstuffs, Off. J. Eur. Commun. L71, 8–21.
22. Farabollini F, Porrini S, Della Seta D, Bianchi F, Dessi-Fulgheri F. 2002. Effects of perinatal exposure to bisphenol A on sociosexual behavior of female and male rats. *Environ. Health Perspect.* 110 Suppl 3:409-414.
23. FSA (Food Standards Agency) 2000. Survey of Bisphenols in Canned Foods. Food Surveillance Information Sheet. Number 13/01. April 2001, Food Standards Agency, UK.
24. Fukata H, Miyagawa H, Yamazaki N, Mori C. 2006. Comparison of ELISA- and LC-MS-based methodologies for the exposure assessment of bisphenol A. *Toxicol Mech Methods* 16:427-430.
25. Funabashi T, Sano A, Mitsushima D, Kimura F. 2003. Bisphenol A increases progesterone receptor immunoreactivity in the hypothalamus in a dose-dependent manner and affects sexual behaviour in adult ovariectomized rats. *J. Neuroendocrinol.* 15:134-140.
26. Goodson A, Summerfield W and Cooper I. 2002. Survey of bisphenol A and bisphenol F in canned foods, *Food Addit. Contam.* 19: 796–802.
27. Goodson A, Robin H, Summerfield W and Cooper I. 2004. Migration of bisphenol A from can coatings-effects of damages, storage conditions and heating, *Food Addit. Contam.* 21: 1015–1026.
28. Gupta C. 2000. Reproductive malformation of the male offspring following maternal exposure to estrogenic chemicals. *Proc Soc Exp Biol Med* 224:61–68.
29. Hanaoka T, Kawamura N, Hara K and Tsugane S. 2002. Urinary bisphenol A and plasma hormone concentrations in male workers exposed to bisphenol A diglycidyl ether and mixed organic solvents, *Occup. Environ. Med.* 59: 625–628.
30. He Y, Miao M, Herrinton LJ, Wu C, Yuan W, Zhou Z, et al. 2009. Bisphenol A levels in blood and urine in a Chinese population and the personal factors affecting the levels. *Environ Res* 109(5):629-633.
31. Honma S, Suzuki A, Buchanan DL, Katsu Y, Watanabe H, Iguchi T. 2002. Low dose effect of in utero exposure to bisphenol A and diethylstilbestrol on female mouse reproduction. *Reprod Toxicol* 16:117–122.
32. Howdeshell KL, Hotchkiss AK, Thayer KA, Vandenberg JG, vom Saal FS. 1999. Exposure to bisphenol A advances puberty. *Nature* 401:763–764.
33. Hunt PA, Koehler KE, Susiarjo M, Hodges CA, Hagan A, Voigt RC, Thomas S, Thomas BF, Hassold TJ. 2003. Bisphenol A causes meiotic aneuploidy in the female mouse. *Curr Biol* 13:546–553.
34. Ike M, Jin CS and Fujita M. 2000. Biodegradation of bisphenol A in the aquatic environment, *Water Sci. Technol.* 42: 31–38.
35. Ikezuki Y, Tsutsumi O, Takai Y, Kamei Y, Taketani Y. 2002. Determination of bisphenol A concentrations in human biological fluids reveals significant early prenatal exposure, *Hum Reprod*

17:2839-2841.

36. Inoue K, Kawaguchi M, Funakoshi Y and Nakazawa Y. 2003. Size-exclusion flow extraction of bisphenol A in human urine for liquid chromatography–mass spectrometry, *J. Chromatogr. B* 798: 17–23.

37. Inoue K, Kato K, Yoshimura Y, Makino T, Nakazawa H. 2000. Determination of bisphenol A in human serum by high-performance liquid chromatography with multi-electrode electrochemical detection. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl* 749:17–23.

38. Inoue K, Yamaguchi A, Wada M, Yoshimura Y, Makino T, Nakazawa H. 2001. Quantitative detection of bisphenol A and bisphenol A diglycidyl ether metabolites in human plasma by liquid chromatography electrospray mass spectrometry. *J Chromatogr B* 765:121-126.

39. IRIS 1988. Bisphenol A (CASRN 80-05-7). In: US-EPA Integrated Risk Information System Substance file. <http://www.epa.gov/iris/subst/0356.htm>.

40. Jolanki R, Kanerva L, Estlander T. 1995. Occupational allergic contact dermatitis caused by epoxy diacrylate in ultraviolet-light-cured paint, and bisphenol A in dental composite resin. *Contact Dermatitis* 33:94-99.

41. Kaddar N, Bendridi N, Harthé C, de Ravel MR, Bienvenu AL, Cuilleron CY, et al. 2009. Development of a radioimmunoassay for the measurement of Bisphenol A in biological samples. *Anal Chim Acta* 645:1-4.

42. Kang JH, Kondo F, Katayama Y. 2006. Human exposure to bisphenol A. *Toxicology* 226: 79-89.

43. Kang JH, Kito K and Kondo F. 2003.

Factors influencing the migration of bisphenol A from cans, *J. Food Prot.* 66: 1444–1447.

44. Kawaguchi M, Sakui N, Okanouchi N, Ito R, Saito K, Izumi S, Makino T and Nakazawa H. 2005. Stir bar sorptive extraction with in situ derivatization and thermal desorption-gas chromatography–mass spectrometry for measurement of phenolic xenoestrogens in human urine samples, *J. Chromatogr. B* 820: 49–57.

45. Kawamoto Y, Matsuyama W, Wade M, Hishikawa J, Chan MP, Nakayama A, et al. 2007. Development of a physiologically based pharmacokinetic model for bisphenol A in pregnant mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 224(2):182-191.

46. Kawamura Y, Inoue K, Nakazawa H, Yamada T and Maitari T. 2001. Cause of bisphenol A migration from cans for drinks and assessment of improved cans, *J. Food Hyg. Soc. Jpn.* 42: 13–17 (in Japanese).

47. Kim YH, Kim CS, Park S, Han SY, Pyo MY, Yang M. 2003. Gender differences in the levels of bisphenol A metabolites in urine.

48. Kuklennyik Z, Ye X, Needham LL, Calafat AM. 2009. Automated solid-phase extraction approaches for large scale biomonitoring studies. *J Chromatograph Sci* 47 :12-18.

49. Kuroda N, Kinoshita Y, Sun Y, Wade M, Kishikawa N, Nakashima K, et al. 2003. Measurement of bisphenol A levels in human blood serum and ascitic fluid by HPLC using a fluorescent labeling reagent. *J Pharm Biomed Anal* 30: 1743-1749.

50. Krishnan AV, Stathis P, Permuth SF, Tokes L, Feldman D. (1993) Bispheno-A : an estrogenic substance is released from

- polycarbonate flasks during autocaving. The Endocrine Society. 6, 2279-2286
51. Lakind JS, Naiman DQ. 2008. Bisphenol A (BPA) daily intakes in the United States: estimates from the 2003-2004 NHANES urinary BPA data. *J. Expo Sci Environ Epidemiol* 18(6): 608-615.
52. Lang IA, Galloway TS, Scarlett A, Henley WE, Depledge M, Wallace RB, Melzer D. 2008. Association of urinary bisphenol A concentration with medical disorders and laboratory abnormalities in adults. *JAMA* 300 (11): 1303-1310.
53. Lee HB and Peart TE. 2000. Determination of bisphenol A in sewage effluent and sludge by solid-phase and supercritical fluid extraction and gas chromatography/mass spectrometry, *J. AOAC Int.* 83: 290–297.
54. Lee YJ, Ryu H-Y, Kim H-K, Min CS, Lee JH, Kim E, et al. 2008. Maternal and fetal exposure to bisphenol A in Korea. *Reprod Toxicol* 25:413-419.
55. Liu M, Hashi Y, Pan F, Yao J, Song G, Lin JM. 2007. Automated on-line liquid chromatography-photodiode array-mass spectrometry method with dilution line for the determination of bisphenol A and 4-octylphenol in serum. *J Chromatogr A* 1133: 142-148.
56. Liu Z, Wolff MS and Moline J. 2005. Analysis of environmental biomarkers in urine using an electrochemical detector, *J. Chromatogr. B* 819: 155–159.
57. Matsumoto A, Kunugita N, Kitagawa K, Isse T, Oyama T, Foureman GL, Morita M, Kawamoto T. 2003. Bisphenol A levels in human urine. *Environ Health Perspect* 111:101–104.
58. Mielke H and Gundert-Remy U. Bisphenol A levels in blood depend on age and exposure. 2009. *Toxicology Letters* 190(1): 32-40.
59. Moriyama K, Tagami T, Akamizu T, Usui T, Saljo M, Kanamoto N, Hataya Y, Shimatsu A, Kuzuya H, Nakao K. 2002. Thyroid hormone action is disrupted by bisphenol A as an antagonist. *J Clin Endocrinol Metab* 87:5185–5190.
60. Munguía-López EM and Soto-Valdez H. 2001. Effect of heat processing and storage time on migration of bisphenol A (BPA) and bisphenol A-diglycidyl ether (BADGE) to aqueous food stimulant from Mexican can coatings, *J. Agric. Food Chem.* 49: 3666–3671.
61. Munguía-López EM, Peralta E, Gonzalez-Leon A, Vargas-Requena C and Soto-Valdez H. 2002. Migration of bisphenol A (BPA) from epoxy can coatings to Jalapeno and an acid food simulant, *J. Agric. Food Chem.* 50: 7299–7302.
62. Munguía-López EM, Gerardo-Lugo S, Peralta E, Bolumen S and Soto-Valdez H. 2005. Migration of bisphenol A (BPA) from can coatings into a fatty-food simulant and tuna fish, *Food Addit. Contam.* 22: 892–898.
63. Nepomnaschy PA, Baird DD, Weinberg CR, Hoppin JA, Longnecker MP, Wilcox AJ. 2009. Within-person variability in urinary bisphenol A concentration: measurements from specimens after long-term frozen storage. *Environ Res* 109(6): 734-737.
64. Newbold RR, Jefferson WJ and Padilla-Banks E. Prenatal Exposure to Bisphenol A at Environmentally Relevant

- Doses Adversely Affects the Murine Female Reproductive Tract Later in Life. 2009. *Environmental Health Perspectives* 117(6): 879-885.
65. Padmanabhan V, Siefert K, Ransom S, Johnson T, Pinkerton J, Anderson L, et al. 2008. Maternal A bisphenol-A levels at delivery: a looming problem? *J Perinatol* 28:258-263.
66. Palanza P, Howdeshell KL, Parmigiani S, vom Saal FS. 2002. Exposure to a low dose of bisphenol A during fetal life or in adulthood alters maternal behavior in mice. *Environ.*
67. Schönfelder G, Wittfoht W, Hopp H, Talsness CE, Paul M, Chahoud I. 2002. Parent bisphenol A accumulation in human maternal-fetal-placental unit. *Environ Health Perspect* 110:A703–A707.
68. Schöringhumer K, Cichna-Markl M. 2007. Sample clean-up with sol-gel enzyme and immunoaffinity columns for the determination of bisphenol A in urine. *J Chromatogr B* 850:361-369.
69. Sugiura-Ogasawara M, Ozaki Y, Sonta S, Makino T, Suzumori K. 2005. Exposure to bisphenol A is associated with recurrent miscarriage. *Hum Reprod* 20:2325–2329.
70. Takao Y, Lee HC, Kohra S and Arizono K. 2002. Release of bisphenol A from food can lining upon heating, *J. Health Sci.* 48: 31–334.
71. Takao Y, Chul Lee H, Ishibashi Y, Kohra S, Tominaga N, Arizono K. 1999. Fast screening method for bisphenol A in environmental water and in food by solid-phase microextraction (SPME). *J Health Sci* 45:39.
72. Takeuchi T, Tsutsumi O, Ikezuki Y, Kamei Y, Osuga Y, Fujiwara T, et al. 2006. Elevated serum bisphenol A levels under hyperandrogenic conditions may be caused by decreased UDP-glucuronosyltransferase activity. *Endocrine J* 53(4):485-491.
73. Takeuchi T, Tsutsumi O, Ikezuki Y, Takai Y, Taketani Y. 2004. Positive relationship between androgen and the endocrine disruptor, bisphenol A, in normal women and women with ovarian dysfunction. *Endocr J* 51:165–169.
74. Tan BLL, Ali Mohd M. 2003. Analysis of selected pesticides and alkylphenols in human cord blood by gas chromatograph-mass spectrometer. *Talanta* 61: 385-391.
75. Thomson BM and Grounds PR. 2005. Bisphenol A in canned foods in New Zealand: an exposure assessment, *Food Addit. Contam.*
76. Vandenberg LN, Hauser R, Marcus M, Olea N, Welshons WV. 2007. Human exposure to bisphenol A(BPA). *Reprod Toxicol* 24(2):139-177.
77. Vandenberg LN, Maffini MV, Sonnenschein C, Rubin BS, Soto AM. 2009. Bisphenol-A and the great divide: a review of controversies in the field of endocrine disruption. *Endocrine Rev* 30(1):75-95.
78. Volkel W, Bittner N, Dekant W. 2005. Quantitation of bisphenol A and bisphenol A glucuronide in biological samples by high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Drug Metab Dispos* 33:1748-1757.
79. Volkel W, Colnot T, Csanady GA, Filsner JG, Dekant W. 2002. Metabolism and kinetics of bisphenol A in humans at low doses following oral administration. *Chem Res Toxicol* 15:1281-1287

80. Volkel W, Kiranoglu M, Fromme H. 2008. Determination of free and total bisphenol A in human urine to assess daily uptake as a basis for a valid risk assessment. *Toxicol Lett* 179:155-162.
81. Wozniak AL, Bulayeva NN, Watson CS. 2005. Xenoestrogens at picomolar to nanomolar concentrations trigger membrane estrogen receptor- α mediated Ca^{2+} fluxes and prolactin release in GH3/B6 pituitary tumor cells. *Environ Health Perspect* 113:431-439.
82. Yamada H, Furuta I, Kato EH, Kataoka S, Usuki Y, Kobashi G, et al. 2002. Maternal serum and amniotic fluid bisphenol A concentrations in the early second trimester. *Reprod Toxicol* 16:735-739.
83. Yang M, Kim SY, Chang SS, Lee IS, Kawamoto T. 2006. Urinary concentrations of bisphenol A in relation to biomarkers of sensitivity and effect and endocrine-related health effects. *Environ Mol Mutagen* 47:571-578.
84. Yang M, Kim SY, Lee SM, Chang SS, Kawamoto T, Jang JY and Ahn YO. 2003. Biological monitoring of bisphenol A in a Korean population, *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* 44: 546-551.
85. Yang M, Ryu JH, Jeon R, Kang D, Yoo KY. 2009. Effects of bisphenol A on breast cancer and its risk factors. *Arch Toxicol* 83:281-285.
86. Yang YJ, Hong YC, Oh SY, Park MS, Kim H, Leem JH, et al. 2009. Bisphenol A exposure is associated with oxidative stress and inflammation in postmenopausal women. *Environ Res* 109(6):797-801.
87. Ye X, Bishop AM, Needham LL, Calafat AM. 2008a. Automated on-line column-switching HPLC-MS/MS method with peak focusing for measuring parabens, triclosan, and other environmental phenols in human milk. *Anal Chim Acta* 622(1-2): 150-156.
88. Ye X, Bishop AM, Reidy JA, Needham LL, Calafat AM. 2007. Temporal stability of the conjugated species of bisphenol A, parabens, and other environmental phenols in urine. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 17:567-572.
89. Ye X, Kuklennyik Z, Needham LL and Calafat AM. 2005a. Automated on-line column-switching HPLC-MS/MS method with peak focusing for the determination of nine environmental phenols in urine. *Anal Chem* 77(16): 5407-5413.
90. Ye X, Kuklennyik Z, Needham LL and Calafat AM. 2005. Quantification of urinary conjugates of bisphenol A, 2,5-dichlorophenol, and 2-hydroxy-4-methoxybenzophenone in humans by online solid phase extraction-high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry, *Anal. Bioanal. Chem.* 383: 638-644.
91. Ye X, Kuklennyik Z, Needham LL and Calafat AM. 2006. Measuring environmental phenols and chlorinated organic chemicals in breast milk using automated on-line column-switching-high performance liquid chromatography-isotope dilution tandem mass spectrometry. *J Chromatogr B* 831:110-115.
92. Ye X, Pierik FH, Angerer J, Meltzer HM, Jaddoe WW, Tiemeier H, et al. 2009a. Levels of metabolites of organophosphate pesticides, phthalates, and bisphenol A in pooled urine specimens from pregnant women participating in the Norwegian Mother and Child Cohort

Study (MoBa). *Int J Hyg Environ Health* 212(5): 481-491.

93. Ye X, Pierik FH, Hauser R, Duty S, Angerer J, Park MM, et al. 2008b. Urinary metabolites concentrations of organophosphorous pesticides, bisphenol A, and phthalates among pregnant women in Rotterdam, the Netherlands: the Generation R study. *Environ Res* 108: 260-267.

94. Yoshida T, Horie M, Hoshino Y and Nakazawa H. 2001. Determination of bisphenol A in canned vegetables and fruit by high performance liquid chromatography, *Food Addit. Contam.* 18: 69-75.

95. 吳建宜、丁望賢，2000：環境荷爾蒙-壬基苯酚與雙酚A 在臺灣水環境中之分布與流布調查。《環境檢驗通訊雜誌》，33: 12-21。

科技部補助計畫衍生研發成果推廣資料表

日期:2015/02/10

科技部補助計畫	計畫名稱: 我國懷孕婦女及胎兒雙酚A暴露研究(I)
	計畫主持人: 毛義方
	計畫編號: 102-2621-M-040-001- 學門領域: 永續發展研究-生物科學
無研發成果推廣資料	

102 年度專題研究計畫研究成果彙整表

計畫主持人：毛義方		計畫編號：102-2621-M-040-001-					
計畫名稱：環境中雙酚 A 流佈及母體暴露對於下一代健康風險評估--我國懷孕婦女及胎兒雙酚 A 暴露研究(I)							
成果項目		量化			單位	備註（質化說明：如數個計畫共同成果、成果列為該期刊之封面故事...等）	
		實際已達成數（被接受或已發表）	預期總達成數(含實際已達成數)	本計畫實際貢獻百分比			
國內	論文著作	期刊論文	0	0	100%	篇	
		研究報告/技術報告	1	1	100%		
		研討會論文	1	1	100%		
		專書	0	0	100%		
	專利	申請中件數	0	0	100%	件	
		已獲得件數	0	0	100%		
	技術移轉	件數	0	0	100%	件	
		權利金	0	0	100%	千元	
	參與計畫人力（本國籍）	碩士生	0	2	100%	人次	
		博士生	0	0	100%		
博士後研究員		0	0	100%			
專任助理		0	1	100%			
國外	論文著作	期刊論文	0	0	100%	篇	
		研究報告/技術報告	0	0	100%		
		研討會論文	0	0	100%		
		專書	0	0	100%		章/本
	專利	申請中件數	0	0	100%	件	
		已獲得件數	0	0	100%		
	技術移轉	件數	0	0	100%	件	
		權利金	0	0	100%	千元	
	參與計畫人力（外國籍）	碩士生	0	0	100%	人次	
		博士生	0	0	100%		
博士後研究員		0	0	100%			
專任助理		0	0	100%			

<p style="text-align: center;">其他成果</p> <p>(無法以量化表達之成果如辦理學術活動、獲得獎項、重要國際合作、研究成果國際影響力及其他協助產業技術發展之具體效益事項等，請以文字敘述填列。)</p>	<p style="text-align: center;">無</p>
---	--------------------------------------

	成果項目	量化	名稱或內容性質簡述
科 教 處 計 畫 加 填 項 目	測驗工具(含質性與量性)	0	
	課程/模組	0	
	電腦及網路系統或工具	0	
	教材	0	
	舉辦之活動/競賽	0	
	研討會/工作坊	0	
	電子報、網站	0	
	計畫成果推廣之參與(閱聽)人數	0	

科技部補助專題研究計畫成果報告自評表

請就研究內容與原計畫相符程度、達成預期目標情況、研究成果之學術或應用價值（簡要敘述成果所代表之意義、價值、影響或進一步發展之可能性）、是否適合在學術期刊發表或申請專利、主要發現或其他有關價值等，作一綜合評估。

1. 請就研究內容與原計畫相符程度、達成預期目標情況作一綜合評估

達成目標

未達成目標（請說明，以 100 字為限）

實驗失敗

因故實驗中斷

其他原因

說明：

2. 研究成果在學術期刊發表或申請專利等情形：

論文： 已發表 未發表之文稿 撰寫中 無

專利： 已獲得 申請中 無

技轉： 已技轉 洽談中 無

其他：（以 100 字為限）

3. 請依學術成就、技術創新、社會影響等方面，評估研究成果之學術或應用價值（簡要敘述成果所代表之意義、價值、影響或進一步發展之可能性）（以 500 字為限）

雙酚 A 目前為商業上使用最多的化學物質之一，世界年產量 320 萬噸，除具雌激素活性會對人體內分泌造成干擾外，亦會造成水體物種之急毒性反應。BPA 主要為環氧樹脂、聚碳酸酯、塑膠等製造之原料，大量使用製造之產品，如罐裝食物容器內襯塗料、速食便當盒、食物包裝、飲料包裝之紙杯容器、牙科密封劑等。雙酚 A 是 2005 年聯合國環境規劃署認定的 12 種環境荷爾蒙之一，它會從含塑膠容器內經由清潔劑、酸性、飲料果汁或高溫水液溶出，最近研究顯示美國國民 90% 尿液可測出 BPA，同時也發現在極低 BPA 濃度（10ppb 以下）會干擾小老鼠胎兒生長，及會造成細胞功能改變，因此 BPA 的汙染重要性極度受到先進國家之重視。

台灣目前有關 BPA 之環境暴露與人體生物偵測的基本資料較缺乏，尤其懷孕婦女及胎兒嬰兒之資料尚少見到，因此本研究欲配合 BPA 之整合型計劃（環境中雙酚 A 流佈及母體暴露對其孩童健康影響評估），以了解母親與嬰兒之環境暴露及血液、尿中之 BPA 濃度，作為國人 BPA 健康影響評估的重要資料。