

持久性有机污染物的毒性及其机制研究进展

陈蝶, 高明, 吴南翔

摘要:

持久性有机污染物(POPs)是一类具有高毒性、蓄积性、亲脂性、半挥发性等性质的物质。大量的研究表明, POPs可以对生物体产生不良的健康效应, 而其机制并未完全明确。本文主要介绍一些典型的POPs, 如多氯代二苯并对二噁英和多氯代二苯并呋喃、多氯联苯等对神经、生殖、内分泌等系统及器官的毒性作用及其机制, 为后续深入研究该类物质的毒性机制提供理论依据。

关键词: 持久性有机污染物; 内分泌干扰; 毒性; 健康效应

引用: 陈蝶, 高明, 吴南翔. 持久性有机污染物的毒性及其机制研究进展[J]. 环境与职业医学, 2018, 35(6): 558-565. DOI: 10.13213/j.cnki.jeom.2018.17661

Progress on toxicity and mechanisms of persistent organic pollutants CHEN Die, GAO Ming, WU Nan-xiang (Institute of Hygiene, Zhejiang Academy of Medical Sciences, Hangzhou, Zhejiang 300013, China). Address correspondence to WU Nan-xiang, E-mail: zamewu@mail.hz.zj.cn · The authors declare they have no actual or potential competing financial interests.

Abstract:

Persistent organic pollutants (POPs) are a sort of substances with high toxicity, biological accumulation, lipophilicity, and semi-volatility. A large number of studies have shown that POPs can result in adverse health effects, and the mechanisms are not clear yet. This paper introduced the toxic effects and related mechanisms of such typical POPs as polychlorinated dibenzo-*p*-dioxins and dibenzofurans and polychlorinated biphenyls on nervous, reproductive, endocrine, and other systems or organs, aiming to provide a theoretical basis for further mechanism research.

Keywords: persistent organic pollutants; endocrine disruption; toxicity; health effect

Citation: CHEN Die, GAO Ming, WU Nan-xiang. Progress on toxicity and mechanisms of persistent organic pollutants[J]. Journal of Environmental and Occupational Medicine, 2018, 35(6): 558-565. DOI: 10.13213/j.cnki.jeom.2018.17661

近年来, 持久性有机污染物(persistent organic pollutants, POPs)因其对人类健康的不良影响而获得广泛关注, 同时其毒性机制也逐渐被深入研究。这类有机物不仅具有稳定的结构, 可以在环境中长期残留, 还具有亲脂性, 容易通过生物富集作用进入人体, 在脑、肝脏等器官中不断蓄积, 对人体造成严重的健康损害^[1]。POPs主要包括有机氯农药类、多氯代二苯并对二噁英和多氯代二苯并呋喃(polychlorinated dibenzo-*p*-dioxins and dibenzofurans, PCDD/Fs)、多氯

联苯(polychlorinated biphenyls, PCBs), 以及后来列入《斯德哥尔摩公约》的多溴联苯醚(polybrominated diphenyl ethers, PBDEs)、全氟辛烷磺酸(perfluorooctane sulfonate, PFOS)、全氟辛酸及其盐(perfluorooctanoic acid, PFOA)、邻苯二甲酸酯(phthalic acid esters, PAEs)等几十种物质。大多数的POPs都曾于20世纪被广泛应用于各领域与行业中, 如滴滴涕与六氯苯应用于农药生产与使用, PCBs应用于变压器、电容器以及绝缘体等的生产, PBDEs用于阻燃剂以及表面活性剂等^[2], PFOS和PFOA应用于服装织物、地毯、食品包装、润滑剂、表面活性剂和灭火器的防油或防水剂等^[3]。随着《斯德哥尔摩公约》的生效, 这些POPs逐渐被禁止或限制使用, 使得其影响逐渐减弱, 但是由于其自身的特殊性质, 至今仍然对环境与人群健康具有潜在的负面影响。本文主要介绍一些典型POPs的

· 作者声明本文无实际或潜在的利益冲突。

[基金项目] 浙江省公益项目(编号: 2016C33203); 浙江省医药卫生项目(编号: 2015114050)

[作者简介] 陈蝶(1993—), 女, 硕士生; 研究方向: 环境毒理学; E-mail: chendie2017@163.com

[通信作者] 吴南翔, E-mail: zamewu@mail.hz.zj.cn

[作者单位] 浙江省医学科学院卫生学研究所, 浙江 杭州 300013

神经毒性、生殖毒性、肝脏毒性、内分泌干扰作用、甲状腺干扰作用以及致癌性等健康效应及其机制,以期深入了解这类物质。

1 POPs的健康效应及其机制

1.1 神经毒性

大量的流行病学、体内及体外实验证据表明, POPs可以干扰神经系统的正常发育,导致神经毒性,且各种POPs对神经系统的影响可能具有不同的效应及毒性机制。在德国杜塞尔多夫的一项队列研究结果表明,在调整了母亲智力和家庭环境质量对发育的影响之后,出生前和出生后早期接触PCBs与心理和运动发育的迟滞具有相关性^[4]。越南的一项巢式病例对照研究中,研究者从母婴队列中选取了26位母亲及其3岁孩子,发现母亲围产期四氯二苯并-p-二噁英(tetrachlorodibenzo-p-dioxin, TCDD)高暴露孩子的尿中色氨酸水平明显降低,尿中色氨酸水平降低提示脑内色氨酸消耗的增加,是自闭症重要的特征,同时会使神经发育的评分降低,表明TCDD对神经发育存在损害作用^[5]。

JOHANSSON等^[6]的实验结果表明,新生小鼠在脑发育关键期暴露于较低剂量的PFOS和PFOA后,表现出成年期不受控的自发行为、缺乏适应能力和多动症等,同时胆碱能系统亦受影响,表现为对尼古丁的反应减退。而GUO等^[7]的体外实验结果表明经PFOS处理的神经母细胞瘤细胞活力明显降低,且细胞皱缩。除此之外,脑源性神经营养因子mRNA和蛋白的水平表达降低,而脑源性神经营养因子减少会导致脑萎缩,认知功能下降,使得精神疾病的风险增加。

ZHENG等^[8]利用追踪软件包分析斑马鱼经过学习后在T迷宫的8min行为相关参数,发现暴露于2, 2', 4, 4'-四溴联苯醚(2, 2', 4, 4'-tetrabromodiphenyl ether, BDE-47)(10、50、100、500 μg/L)的斑马鱼,在开始区域停留的时间及到达目标区域所需的时间延长,且在目标区域停留的时间减少;这表明BDE-47暴露可影响斑马鱼的学习与记忆能力,而并不影响其运动能力。*cfos*基因是一种正向的调节因子,主要表达于细胞受刺激后的早期,其上调能够延迟并部分抑制损伤区域的凋亡。在该研究中,部分(50、100 μg/L)暴露组中*cfos*的表达高于对照组,表明BDE-47可能对神经元具有负面影响。*Bcl2*是一种可以抑制细胞凋亡的癌基因,该研究中50、100 μg/L剂量组*Bcl2*的表达

高于其他剂量组,显示低剂量时斑马鱼可能产生代偿反应。李云秀等^[9]使用5、10、20 μmol/L BDE-47对神经母细胞瘤细胞进行24h染毒,结果发现BDE-47对细胞的抑制作用呈剂量效应关系,10、20 μmol/L剂量组细胞内活性氧水平上升,超氧化物歧化酶活性下降,谷胱甘肽过氧化酶活性下降,同时所有暴露组的维甲酸X受体、过氧化物酶体增殖物激活受体各亚型mRNA及蛋白的表达均上调,表明BDE-47可以改变该细胞的生物活性,降低细胞抗氧化能力,进而可能导致细胞凋亡甚至坏死,最终导致神经毒性。

TCDD属于二噁英类,具有神经毒性,其毒性主要由芳香烃受体(aryl hydrocarbon receptor, AhR)介导。KOBAYASHI等^[10]发现,C57BL/6N小鼠在胚胎发育期暴露于TCDD会造成海马区齿状回的发育障碍;在所有暴露组中,齿状回神经干细胞和神经胶质细胞的增殖细胞核抗原阳性细胞减少,提示神经干细胞或神经前体细胞的增殖受损。LIDA等^[11]将红海鲷胚胎在海水中以0.3~37 nmol/L梯度浓度的TCDD或者TCDD与500 nmol/L CH223191(一种AhR特异性拮抗剂)的混合物处理,发现TCDD暴露后的芳烃受体核转样蛋白1mRNA、*AhR*mRNA表达水平改变;共同暴露于TCDD与CH223191后,这种改变被抑制,表明这些基因的mRNA表达水平受AhR调节;基因探针富集分析表明,TCDD对基因组的影响涉及钙、丝裂原活化蛋白激酶、肌动蛋白细胞骨架、趋化因子、T细胞受体、黑素瘤、血管内皮生长因子和肾细胞癌信号途径。除了AhR途径,XU等^[12]还发现TCDD(25 mg/kg,以体重计)可以通过下调Wnt/β-连环蛋白信号通路诱导成年SD大鼠脑皮层和嗜铬细胞瘤细胞系的神经元凋亡。典型的Wnt信号传导的一个关键介质是β-连环蛋白,而GSK-3β是Wnt/β-连环蛋白信号通路中的决定性因素,是蛋白复合物的核心组成部分,可直接控制β-连环蛋白磷酸化的水平,从而导致泛素通路的β-连环蛋白降解。TCDD通过大鼠脑皮层和嗜铬细胞瘤细胞中N末端S9位点的去磷酸化,增加GSK-3β的活化,同时降低β-连环蛋白水平,促进连接蛋白降解,从而导致神经元凋亡。由于神经发育本身存在敏感期,正处于神经发育敏感期的胚胎、婴儿及儿童易受到神经损伤,应引起重视。

1.2 生殖毒性

POPs对于某些动物以及人类具有生殖毒性,可以分为雄性生殖毒性及雌性生殖毒性。这些POPs可

以通过与类固醇受体结合或破坏类固醇的生物合成与代谢过程,干扰机体内激素的平衡状态。以TCDD为代表的PCDD/Fs还可以与组织细胞中的AhR结合,使得AhR与热休克蛋白90结合的构象发生变化,结合成为芳香烃受体核转位蛋白,形成异型二聚体进入细胞核,作为转录因子结合二噁英反应元件,改变其调节靶基因,主要为细胞色素P450超家族,引起转录变化,改变酶的活性,从而导致氧化应激等一系列反应,产生毒性。同时,也有研究表明共面PCBs具有PCDD/Fs样作用,能够通过AhR诱导产生毒性^[13]。

在雄性生殖毒性研究方面,精子的数量与质量、生殖激素水平是最常使用的生物标志物。现在也逐渐开始使用一些新的生物标志物,如肛殖距、抑制素-B/卵泡刺激素比、青春期开始时间与持续时间等。北美地区的一项队列研究结果表明,成年男性血清中PBDEs浓度与生殖激素水平如抑制素-B和卵泡刺激素水平具有相关性,当BDE-47和BDE-100浓度上升时,抑制素-B水平下降,卵泡刺激素水平上升,精子浓度降低^[14]。KHEZRI等^[15]将129:C57BL/6杂交雄鼠与同品系雌鼠交配,使雌鼠在孕期和哺乳期暴露于29种POPs的混合物制剂,结果发现子代成年雄鼠的生精小管数量、小管间隔和附睾精子浓度的比例明显降低,附睾尾和输精管DNA完整性被破坏,表明POPs混合物可通过孕期和哺乳期暴露对子代雄鼠的睾丸发育、精子发生过程和精子染色质完整性产生损伤。MA等^[16]的实验结果表明,SD大鼠孕期暴露于不同剂量邻苯二甲酸二丁酯[50、250、500 mg/(kg·d)]会导致子代雄鼠肛殖距减小,生精小管严重萎缩和空泡,生精上皮组织松弛,精子生成减少;同时,邻苯二甲酸二丁酯还会改变凋亡指数(Bcl-2/Bax比值),影响Rasd1和MEK1/2的表达,对男性生殖系统产生慢性毒性作用。MOTA等^[17]利用体内(Wistar大鼠)和体外(人类精子)模型研究证实了TCDD(50 μg/kg,以体重计)对精子线粒体具有直接毒性作用,而这种作用主要发生在精子生成过程中。当线粒体进行腺苷二磷酸磷酸化作用时,TCDD暴露可导致线粒体膜电位的微弱改变,这种改变可能导致活性氧增加,诱导氧化应激反应,产生毒性,从而影响精子生成。该过程主要发生在附睾,而对睾丸几乎没有直接毒性。

在雌性生殖毒性研究方面,急性TCDD暴露会降低类固醇激素分泌,抑制卵巢类固醇激素的生物合成,改变卵巢生长发育和第二性征,降低卵子产

量。TRABERT等^[18]的队列研究结果显示,18~44岁女性血清中的2,2-双(4-氯苯基)-1,1,1-二氯乙烯(*p,p'*-dichlorodiphenyldichloroethylene, *p,p'*-DDE)是唯一与子宫肌瘤具有相关性的POPs($n=99$, $OR=1.37$, $95\%CI: 1.05\sim 1.80$),而大网膜脂肪组织中的多种PCBs(PCB-99、PCB-138、PCB-146、PCB-153、PCB-206)均与子宫肌瘤具有相关性。黄莉等^[19]利用动物实验发现,妊娠早期TCDD暴露会引起小鼠胚胎着床数量减少,子宫蜕膜反应受到抑制;同时,TCDD暴露小鼠的子宫、输卵管和卵巢组织中AhR阳性信号表达增强,表明TCDD在雌性生殖系统组织中有蓄积和代谢活性。PCBs主要是通过内分泌干扰作用对生殖系统产生影响。其中:非共面PCBs表现出类雌激素性质,如子宫重量增加、大鼠性早熟等;共面PCBs则表现出抗雌激素性质,通过诱导细胞色素P450酶系,加快雌激素的降解,导致内分泌紊乱,引起功能与器官改变。左驰等^[20]的动物实验结果表明,CD-1小鼠慢性暴露于PCB-118引起原钙黏蛋白PCDH7、整合素ITGB8、FRAS1相关的细胞外基质蛋白FREM2、纤维母细胞生长因子FGF4的高甲基化,诱导基因表达沉默,可能导致胚胎着床受损,生殖功能受损。

1.3 肝脏毒性

肝脏主要负责内源性和外源性物质的生物转化与代谢,同时也是蛋白质合成和解毒的主要器官,因此,POPs对肝脏的毒性作用不可避免。POPs对肝脏的毒性作用主要来自于对肝细胞的直接毒性作用以及肝外因素的间接影响。POPs可以抑制生物体肝细胞DNA的合成,阻碍肝细胞的增殖。可能影响肝细胞功能的肝外因素包括干扰内分泌系统及器官环境的因素,这些因素可以使促炎细胞因子进入系统循环,激活氧化应激反应,最终影响肝脏的生理机能^[21]。评价肝脏损伤的生物标志物主要包括血清丙氨酸氨基转移酶、天冬氨酸氨基转移酶、胆碱酯酶、总蛋白和白蛋白水平等常规生化指标。LU等^[22]利用核磁共振光谱研究PCBs与TCDD单独或联合暴露时发现,在暴露组大鼠尿中,乳酸、葡萄糖、牛磺酸、肌酸和2-羟基异戊酸水平升高,而2-氧戊二酸、柠檬酸、琥珀酸、马尿酸和三甲胺-N-氧化物的水平则降低;这些变化在联合暴露组中结果更为明显,提示这些代谢物可以作为肝脏毒性的生物标志物。

KUMAR等^[23]以瑞典乌普萨拉992例70岁以上的老年人为研究对象,检测这些老年人血清中21种

POPs的水平与胆红素、碱性磷酸酶、丙氨酸转移酶及 γ -谷氨酰转移酶的水平,结果发现在调整混杂因子后,PCB-118、PCB-126和PCB-194与血清胆红素水平呈正相关关系($P < 0.05$),总有机氯农药浓度与碱性磷酸酶水平($P = 0.002$)呈负相关关系,而PCB-74、PCB-99、PCB-105和PCB-118与丙氨酸转移酶水平呈正相关关系($P < 0.05$),而 γ -谷氨酰转移酶水平与POPs之间未发现关联。该结果提示一些PCBs与有机氯农药可能导致肝脏损伤。

KRAUGERUD等^[24]的研究表明,PCBs、PBDEs和滴滴涕能够抑制斑马鱼的肝细胞增殖,同时能够抑制卵巢卵泡发育。马晓明等^[25]研究发现,慢性PCDD/Fs(140、350、875 ng/kg,以体重计)暴露可以导致SD大鼠肝脏脂肪变性和坏死,使肝细胞胞质内脂滴和滑面内质网增多,微粒体酶及转氨酶活性增强,单核细胞浸润等,且其程度随浓度的增加而加重。其毒性机制为PCDD/Fs与组织细胞中的AhR结合,导致氧化应激等一系列反应,诱导产生毒性。而AhR主要表达于肝细胞,因此肝细胞受到PCDD/Fs影响较为严重,同时AhR也可表达于其他细胞如血细胞。*Cyp1a1*表达受AhR激活调控,可作为生物标志物评估二噁英及类二噁英化合物的AhR激活指标。该机制存在于二噁英以及类二噁英平面多氯联苯中。然而,GASPAR-RAMÍREZ等^[26]的研究指出,非共面多氯联苯如PCB-153以及 p, p' -DDE中也存在AhR激活机制。 p, p' -DDE与PCB153可以影响健康成人外周血单核细胞*Ahr*基因表达,但该机制与TCDD仍然存在区别,这两种物质主要通过化学物质引发炎症作用,增强AhR表达,如肿瘤坏死因子- α 能够促进细胞的增殖与分化,诱导*Ahr* mRNA的过度表达,并不诱导*Cyp1a1* mRNA的过度表达。少部分非共面多氯联苯还可以通过促炎细胞因子表达作用,激活核因子受体信号通路,与细胞核内的DNA结合,促进炎症循环,从而诱导AhR表达。YADETIE等^[27]使用高通量转录组学方法研究PCB-153(0.5、2、8 mg/kg,以体重计)暴露的大西洋鲑鱼,发现暴露组全基因组与对照组存在160个表达差异基因,这些大多是编码DNA复制/细胞周期途径中的蛋白质和脂质生物合成酶的基因,可以引起肝组织的形态学改变,甚至会导致肝脏坏死和肝细胞瘤。YANG等^[28]以SD大鼠与人正常肝细胞系L02细胞进行梯度染毒发现,PAEs能够诱导SD大鼠肝细胞凋亡,其形态学特征主要包括出现膜泡、细胞收缩、染色质凝聚和核碎

裂,同时还可以诱导L02细胞凋亡。以邻苯二甲酸二辛酯和邻苯二甲酸二丁酯为代表的PAEs还可以通过提高大鼠和L02细胞中Fas和Fas L的基因和蛋白表达水平,引起死亡受体信号通路介导的肝细胞凋亡和坏死。同时,这类物质也通过增加凋亡蛋白Bax以及Bcl-2的表达水平,导致细胞色素c的上调,激活Caspase的转录和增加转录后水平,引起线粒体介导的肝细胞凋亡,从而诱发肝损伤。

1.4 内分泌干扰作用

POPs可以影响生物体的新陈代谢过程,干扰内分泌过程,最终引起如II型糖尿病、代谢综合征等慢性代谢性疾病。

II型糖尿病是一种以胰岛素分泌不足为发病机制的疾病。大量流行病学与实验证据表明六氯苯、PCDD/Fs和PCBs等POPs可以诱导胰岛细胞凋亡,对胰岛细胞功能造成干扰,从而抑制胰岛素的产生,影响葡萄糖和胰岛素的代谢,是II型糖尿病的危险因素^[29]。GRICE等^[30]于1965—2007年以后居住在吉拉河印第安人社区的美洲印第安人为研究对象进行巢式病例对照研究,结果显示,PCB-151增加了糖尿病发病率,而六氯苯在调整混杂因素后有保护作用,暂时未发现其他POPs与II型糖尿病之间的相关性。SINGH等^[31]在2172位加拿大因纽特人中进行的横断面研究结果表明,PCB-105、PCB-118、PCB-153、PCB-156、PCB-170、PCB-180、PCB-183、总PCBs($OR: 1.9\sim 3.5$, 95%CI下限: 0.8~1.4, 95%CI上限: 4.4~9.0)和 p, p' -DDE($OR: 2.5$, 95%CI: 1.1~6.0)均与II型糖尿病风险增加有关。以429例西班牙加纳利群岛代表性样本进行的横断面研究也表明, p, p' -DDE、PCB-153和PCB-118($P < 0.05$)是II型糖尿病的危险因素^[32]。

除了糖尿病外,代谢综合征也被认为与POPs具有相关性。LEE等^[33]以4年随访期间新诊断为代谢综合征的64名患者与128名对照人群进行的巢式病例对照研究表明,长期低剂量暴露于PCBs和有机氯农药的混合物可能会增加代谢综合征风险。MUSTIELES等^[34]在西班牙格拉纳达省对154位无任何代谢性疾病的对象进行了10年随访研究,结果发现,在调整混杂因素后, β -六氯环己烷和六氯苯与代谢受损风险增加相关。

PCDD/Fs和PCBs可以对葡萄糖转运蛋白基因、胰岛素样生长因子结合蛋白-1、核因子受体和胰岛素等产生影响^[35]。陶鸿等^[36]的体外胰岛 β 细胞株(INS-1)

细胞培养结果表明, PCB-1254(5 mg/L)刺激INS-1细胞后能够上调前凋亡蛋白Bim(具有促凋亡功能),使得Bcl-2表达量明显减少,从而促使Caspase 3产生活性,诱导INS-1细胞凋亡,造成胰岛素分泌减少。茅晓东等^[37]的大鼠INS-1细胞PCB-118暴露的实验结果表明, PCB-118可以抑制INS-1基因、Glut 2基因和胰岛素转录因子Pdx1的表达。胰岛细胞分泌胰岛素的功能除了依赖于胰岛素基因的正常表达外,还依赖于葡萄糖转运蛋白的正常表达。Pdx1是胰腺B细胞胰岛素基因中最重要的转录因子之一,对葡萄糖转运蛋白具有调控作用。PCB-118降低两者表达,说明PCB-118可抑制胰岛INS-1细胞的增殖,影响胰岛细胞功能,并诱导其凋亡。而何平等^[38]的体外INS-1细胞染毒研究表明, PCB153(3、6 μmol/L)可以激活Caspase 12和Caspase 9,进而激活Caspase 3等效应,引起级联反应,从而诱导INS-1细胞凋亡,降低细胞存活率。

1.5 甲状腺干扰作用

甲状腺依靠制造三碘甲状腺原氨酸(triiodothyronine, T₃)、甲状腺素(thyroxine, T₄)来调控代谢、生长速度及体内其他系统。甲状腺疾病的发生发展与T₃、T₄及其他和甲状腺有关激素的血清水平关系密切,同时也与许多细胞因子有关,其中炎症性因子主要包括白细胞介素-6、肿瘤坏死因子-α等。这些因子的mRNA表达在正常细胞中一般检测不到,但当发生炎症反应或其他病理过程时,其表达量增加^[39]。大多数的POPs都具有甲状腺干扰作用,能够改变甲状腺激素依赖性过程并破坏甲状腺的功能,对体内原有的内分泌进程进行干扰,引起T₃、T₄的异常,同时可以影响细胞因子的表达,引发炎症反应,从而引起甲状腺疾病。

一项关于孕妇血清中POPs水平与甲状腺激素平衡之间关系的研究显示, PCB-28、PCB-52和PCB-118与游离T₃及游离T₄水平呈负相关, BDE-47和总PBDEs与总T₃水平存在负相关, DDT和六氯苯则与T₃及T₄的还原存在负相关^[39]。WALTER等^[40]以家猫作为研究对象,进行病例对照研究,检测20只甲状腺功能亢进猫和31只对照猫的血清样品,结果发现与对照猫相比,甲亢猫的BDE-17、BDE-100、BDE-47、BDE-49、PCB-131、PCB-153、PCB-174、PCB-180和PCB-196的浓度较高,差异具有统计学意义。LAU等^[41]以家犬为研究对象,进行了类似研究,结果发现,甲状腺功能低下组PBDEs和PCBs同系物的浓度中位数

分别为660.02和1 371.23 ng/g(以脂肪计),高于对照组浓度[523.06和1 215.95 ng/g(以脂肪计)]。然而, logistic回归分析结果表明,家犬中PBDEs和PCBs的浓度与低甲状腺素血症无相关性,但仍然可以将这些结果作为人类接触这些物质的参考。

PBDEs的分子结构与T₃和T₄非常相似,因此一些PBDEs同系物可以增强或降低甲状腺激素的生物学作用。同时,PCBs和PBDEs可以被代谢为羟化代谢物OH-PCBs以及OH-PBDEs,破坏甲状腺激素的稳态。MONTAÑO等^[42]的体外微粒体孵化实验数据表明,这些代谢物与转运蛋白(如甲状腺素转运蛋白)的结合是产生甲状腺毒性的重要机制;同时,PCBs可降低循环甲状腺激素,尤其是T₄的水平,还可引起多组织或细胞发生炎症反应。YU等^[43]的实验结果表明,SD大鼠慢性暴露于PFOS,可导致血清总T₄水平降低,同时PFOS暴露组大鼠的肝I型脱碘酶(DIO1)mRNA表达下调,但甲状腺DIO1 mRNA的水平增加,表明PFOS可以通过尿苷二磷酸葡萄糖醛基转移酶(UGT1A1)途径增加肝脏中T₄的葡萄糖醛酸化,和通过DIO1途径增加T₄至T₃的甲状腺转化,最终导致大鼠的甲状腺功能减退。杨慧等^[44]的实验结果表明, PCB-118暴露可以导致Wistar大鼠白细胞介素-6、肿瘤坏死因子-α的mRNA表达量增加,同时甲状腺组织内有大量炎症细胞浸润,表明PCB-118可以诱导甲状腺发生炎症反应。核因子受体通路及P38、JNK、MAPK通路在一些POPs引起的炎症反应中起重要作用。

1.6 致癌性

截至目前,已有多种POPs被国际癌症研究机构列为1类致癌物(对人类有确认的致癌性),如多环芳烃中毒性最强的苯并[α]芘、TCDD、PCB-126等^[45]。也有一部分POPs的致癌效应还未得到明确证明,有待进一步研究。

POPs可能干扰雌孕激素以及催乳素的调节功能,导致激素信号传导和细胞功能失调,从而引起乳腺癌^[46]。WIELSØE等^[47]在加拿大因纽特人中进行了乳腺癌患者与对照组的病例对照研究,结果发现,p,p'-DDE、全氟化磺酸、全氟己烷磺酸盐、全氟壬酸、全氟癸酸、PFOS、PFOA、总PCBs、PCB-99、PCB-138、PCB-153、PCB-170和PCB-183的血清水平与乳腺癌风险呈正相关关系。而LIM等^[48]的病例队列研究(110例前列腺癌患者与256例无前列腺癌患者)结果则表明,血清中有机氯农药类的反式-九氯浓度与前列腺

癌风险之间呈正相关关系,其余机氯农药的结果无统计学意义,总PCBs、PCB-52和PCB-101则与前列腺癌风险之间呈负相关关系。

DNA修复系统能够调控体内异常的信号转导,修复受损的DNA,如果该系统受到损伤,则机体不能及时清除受损的DNA,使其不断积累,引起细胞的恶变,使肿瘤的发病风险增加。何晓波等^[49]检测电子垃圾处理区域与对照区人群外周血时,发现POPs(主要为PCDD/Fs、PCBs、PBDEs)可使暴露人群外周血NEIL3、EXO1、MAPK12、TP73等DNA损伤修复基因表达受到影响,引起暴露人群体内DNA损伤,易引发染色体缺失、重排、转位及倒置,诱发肿瘤。RIGNALL等^[50]研究发现,PCB-153、PCB-126及两者混合物均可使C3H/N小鼠DNA复制和细胞周期协同上调,促使小鼠肝脏肿瘤细胞增殖,但没有直接证据显示这两种物质可以直接诱导小鼠肝脏肿瘤;同时,PCDD/Fs能够减少线粒体基因转录以及引起线粒体应激信号,促进肿瘤发生的进程。

除了上述POPs,尚无报道明确表明其他POPs可以导致肿瘤。

2 结语

流行病学研究与实验证据表明,大多数POPs能够表现出以上所述的各种毒性。目前,以TCDD为代表的PCDD/Fs的毒作用机制研究较为明确,其主要通过与AhR受体结合,改变调节靶基因,引起表达改变,从而诱导产生毒性。共面PCBs,甚至一些非共面PCBs也可以通过这种方式诱导产生毒性,但具体的作用方式并不相同。同时,PCDD/Fs、PCBs、PBDEs、PAEs等大多数POPs都具有内分泌干扰作用,可以改变体内激素水平的稳态,最终引起生殖毒性、内分泌紊乱及致癌性等。上述的POPs还能激活氧化应激通路、核因子受体通路等,诱导机体产生多种病理过程,对系统及器官造成损伤。目前,有证据表明PCDD/Fs、PCBs等POPs与儿童持久过敏症、儿童哮喘、高血压等具有关联。其中儿童持久过敏症是一种具有过敏体质的儿童及青少年易获得的一种免疫系统疾病。邻苯二甲酸酯已被证明是一种明确的儿童持久过敏症的环境诱导剂^[51]。

在一些研究中,流行病学证据与实验证据得出了相反的结论,这可能是由于动物或细胞实验中实验对象接受的POPs暴露剂量较高,其中大部分高于无

明显损害作用水平,而流行病学证据主要基于观察人群在自然环境中的长期、低剂量及多种POPs或者POPs与其他环境污染物的混合暴露。应该关注自然环境中人群长期受到多种环境污染物暴露所带来的健康效应,其效应为联合毒性,可表现为协同效应,如PCB-77和Cd²⁺的共同暴露可引发联合肝细胞毒性等^[52];也有一些表现为拮抗效应,如苯并[a]芘和BDE-47联合暴露可降低北太平洋牡蛎单独暴露于这两种物质的半数有效浓度和半数致死浓度^[53]。但是现阶段联合毒性的研究方法中,对于两种或多种污染物的混合暴露的剂量选择主要采用浓度加和的方法,可能忽略组分之间的相互作用,在实际应用中仍然存在一定的局限性^[54]。同时,对于联合暴露的机制仍然需要进一步研究,以制定更加完善的预防计划。未来可以加强联合作用方面的研究,将公共卫生与基础医学的研究方法相结合,建立更为优越的研究方法,用以评价POPs及POPs与其他环境污染物混合暴露的联合毒性。

参考文献

- [1] KATSOYIANNIS A, CINCINELLI A. On persistent organic pollutants in Italy-From Seveso to the Stockholm Convention and beyond[J]. *Sci Total Environ*, 2017, 579: 514-516.
- [2] RÍOS JM, LANA NB, CIOCCO NF, et al. Implications of biological factors on accumulation of persistent organic pollutants in Antarctic notothenioid fish[J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2017, 145: 630-639.
- [3] BERGHUIS SA, BOS AF, SAUER PJ, et al. Developmental neurotoxicity of persistent organic pollutants: an update on childhood outcome[J]. *Arch Toxicol*, 2015, 89(5): 687-709.
- [4] WINNEKE G. Developmental aspects of environmental neurotoxicology: lessons from lead and polychlorinated biphenyls[J]. *J Neurol Sci*, 2011, 308(1/2): 9-15.
- [5] NISHIJO M, TAI PT, ANH NT, et al. Urinary amino acid alterations in 3-year-old children with neurodevelopmental effects due to perinatal dioxin exposure in Vietnam: a nested case-control study for neurobiomarker discovery[J]. *PLoS One*, 2015, 10(1): e0116778.
- [6] JOHANSSON N, FREDRIKSSON A, ERIKSSON P. Neonatal exposure to perfluorooctane sulfonate (PFOS) and perfluorooctanoic acid (PFOA) causes neurobehavioural defects in adult mice[J]. *NeuroToxicology*, 2008, 29(1): 160-169.

- [7] GUO XX, HE QZ, LI W, et al. Brain-derived neurotrophic factor mediated perfluorooctane sulfonate induced-neurotoxicity via epigenetics regulation in SK-N-SH Cells[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(4): 893.
- [8] ZHENG S, LIU C, HUANG Y, et al. Effects of 2, 2', 4, 4'-tetrabromodiphenyl ether on neurobehavior and memory change and *bcl2*, *c-fos*, *grin1b* and *lingo1b* gene expression in male zebrafish (*Danio rerio*)[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2017, 333: 10-16.
- [9] 李云秀, 蒋友胜, 张建清, 等. 2, 2', 4, 4'-四溴联苯醚通过核受体介导神经毒性作用机制的初步研究[J]. *癌变·畸变·突变*, 2017, 29(3): 172-178.
- [10] KOBAYASHI Y, HIRANO T, OMOTEHARA T, et al. Immunohistochemical analysis of 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) toxicity on the developmental dentate gyrus and hippocampal fimbria in fetal mice[J]. *J Vet Med Sci*, 2015, 77(11): 1355-1361.
- [11] LIDA M, FUJII S, UCHIDA M, et al. Identification of aryl hydrocarbon receptor signaling pathways altered in TCDD-treated red seabream embryos by transcriptome analysis[J]. *Aquat Toxicol*, 2016, 177: 156-170.
- [12] XU G, ZHOU Q, WAN C, et al. 2, 3, 7, 8-TCDD induces neurotoxicity and neuronal apoptosis in the rat brain cortex and PC12 cell line through the down-regulation of the Wnt/ β -catenin signaling pathway[J]. *NeuroToxicology*, 2013, 37: 63-73.
- [13] KING-HEIDEN TC, MEHTA V, XIONG KM, et al. Reproductive and developmental toxicity of dioxin in fish[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2012, 354(1/2): 121-138.
- [14] MAKEY CM, MCCLEAN MD, BRAVERMAN LE, et al. Polybrominated diphenyl ether exposure and reproductive hormones in North American men[J]. *Reprod Toxicol*, 2016, 62: 46-52.
- [15] KHEZRI A, LINDEMAN B, KROGENAS AK, et al. Maternal exposure to a mixture of persistent organic pollutants (POPs) affects testis histology, epididymal sperm count and induces sperm DNA fragmentation in mice[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2017, 329: 301-308.
- [16] MA T, YIN X, HAN R, et al. Effects of in utero exposure to di-n-butyl phthalate on testicular development in rat[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2017, 14(10): 1284.
- [17] MOTA PC, TAVARES RS, CORDEIRO M, et al. Acute effects of TCDD administration: Special emphasis on testicular and sperm mitochondrial function[J]. *Asian Pac J Reprod*, 2012, 1(4): 269-276.
- [18] TRABERT B, CHEN Z, KANNAN K, et al. Persistent organic pollutants (POPs) and fibroids: results from the ENDO study[J]. *J Expo Sci Environ Epidemiol*, 2015, 25(3): 278-285.
- [19] 黄莉, 黄韧, 冯媛瑜, 等. 2, 3, 7, 8-四氯苯并二噁英(TCDD)短期染毒可造成着床前胚胎丢失并伴随雌性生殖器官中毒物相关蛋白的诱导表达[J]. *生态毒理学报*, 2010, 5(3): 334-342.
- [20] 左驰, 瞿鑫兰, 张铭, 等. 多氯联苯暴露对着床期子宫内膜组织特定基因甲基化的影响[J]. *武汉大学学报(医学版)*, 2017, 38(5): 735-739.
- [21] WEBER C. Liver: Reprogramming a hepatocyte's memory of liver disease[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2015, 12(5): 250.
- [22] LU C, WANG Y, SHENG Z, et al. NMR-based metabolomic analysis of the hepatotoxicity induced by combined exposure to PCBs and TCDD in rats[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2010, 248(3): 178-184.
- [23] KUMAR J, LIND L, SALIHOVIC S, et al. Persistent organic pollutants and liver dysfunction biomarkers in a population-based human sample of men and women[J]. *Environ Res*, 2014, 134: 251-256.
- [24] KRAUGERUD M, DOUGHTY RW, LYCHE JL, et al. Natural mixtures of persistent organic pollutants (POPs) suppress ovarian follicle development, liver vitellogenin immunostaining and hepatocyte proliferation in female zebrafish (*Danio rerio*)[J]. *Aquat Toxicol*, 2012, 116-117(1): 16-23.
- [25] 马晓明, 马世伟, 陈曦, 等. 低剂量二噁英慢性暴露对雄性大鼠血清蛋白表达的影响[J]. *环境与健康杂志*, 2009, 26(3): 195-198.
- [26] GASPAR-RAMÍREZ O, PÉREZ-VÁZQUEZ FJ, SALGADO-BUSTAMANTE M, et al. DDE and PCB 153 independently induce aryl hydrocarbon receptor (AhR) expression in peripheral blood mononuclear cells[J]. *J Immunotoxicol*, 2015, 12(3): 266-272.
- [27] YADETIE F, KARLSEN OA, EIDE M, et al. Liver transcriptome analysis of Atlantic cod (*Gadus morhua*) exposed to PCB 153 indicates effects on cell cycle regulation and lipid metabolism[J]. *BMC Genomics*, 2014, 15(1): 481.
- [28] YANG G, ZHOU Z, CEN Y, et al. Death receptor and mitochondria-mediated hepatocyte apoptosis underlies liver dysfunction in rats exposed to organic pollutants from drinking water[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2015, 9: 4719-4733.
- [29] NGWA EN, KENGNE AP, TIEDEU-ATOUGH B, et al. Persistent organic pollutants as risk factors for type 2 diabetes

- [J]. Diabetol Metab Syndr, 2015, 7: 41.
- [30] GRICE BA, NELSON RG, WILLIAMS DE, et al. Associations between persistent organic pollutants, type 2 diabetes, diabetic nephropathy and mortality.[J]. Occup Environ Med, 2017, 74(7): 521-527.
- [31] SINGH K, CHAN HM. Persistent organic pollutants and diabetes among Inuit in the Canadian Arctic[J]. Environ Int, 2017, 101: 183-189.
- [32] HENDRÍQUEZ-HERNÁNDEZ LA, LUZARDO OP, VALERÓN PF, et al. Persistent organic pollutants and risk of diabetes and obesity on healthy adults: Results from a cross-sectional study in Spain[J]. Sci Total Environ, 2017, 607-608: 1096-1102.
- [33] LEE YM, KIM KS, KIM SA, et al. Prospective associations between persistent organic pollutants and metabolic syndrome: a nested case-control study[J]. Sci Total Environ, 2014, 496: 219-225.
- [34] MUSTIELES V, FERNÁNDEZ MF, MARTIN-OLMEDO P, et al. Human adipose tissue levels of persistent organic pollutants and metabolic syndrome components: combining a cross-sectional with a 10-year longitudinal study using a multi-pollutant approach[J]. Environ Int, 2017, 104: 48-57.
- [35] EVERETT CJ, FRITHSEN I, PLAYER M. Relationship of polychlorinated biphenyls with type 2 diabetes and hypertension[J]. J Environ Monit, 2011, 13(2): 241-251.
- [36] 陶鸿, 易丽娴, 孙中文, 等. 多氯联苯(PCB1254)诱导胰岛细胞凋亡的机制研究[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2015, 35(3): 346-351.
- [37] 茅晓东, 李兴佳, 韦晓, 等. PCB-118对大鼠胰岛细胞的生长抑制作用[J]. 江苏医药, 2015, 41(22): 2650-2653.
- [38] 何平, 阮晓倩, 丁晶莹, 等. PCB153对INS-1细胞毒性作用及机制[J]. 中国公共卫生, 2013, 29(1): 76-78.
- [39] KIM S, PARK J, KIM HJ, et al. Association between several persistent organic pollutants and thyroid hormone levels in serum among the pregnant women of Korea[J]. Environ Int, 2013, 59: 442-448.
- [40] WALTER KM, LIN YP, KASS PH, et al. Association of polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) and polychlorinated biphenyls (PCBs) with hyperthyroidism in domestic felines, sentinels for thyroid hormone disruption[J]. BMC Vet Res, 2017, 13: 120.
- [41] LAU G, WALTER K, KASS P, et al. Comparison of polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) and polychlorinated biphenyls (PCBs) in the serum of hypothyroxinemic and euthyroid dogs [J]. PeerJ, 2017, 5: e3780.
- [42] MONTAÑO M, COCCO E, GUIGNARD C, et al. New approaches to assess the transthyretin binding capacity of bioactivated thyroid hormone disruptors[J]. Toxicol Sci, 2012, 130(1): 94-105.
- [43] YU WG, LIU W, JIN YH. Effects of perfluorooctane sulfonate on rat thyroid hormone biosynthesis and metabolism [J]. Environ Toxicol Chem, 2009, 28(5): 990-996.
- [44] 杨慧, 许波进, 郑旭琴, 等. 多氯联苯118引起大鼠甲状腺炎症反应的研究[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2015, 35(5): 622-625.
- [45] CATALANI S. IARC revision on dioxin and some dioxin-like compounds[J]. G Ital Med Lav Ergon, 2010, 32(1): 79-81.
- [46] REAVES DK, GINSBURG E, BANG JJ, et al. Persistent organic pollutants and obesity: are they potential mechanisms for breast cancer promotion?[J]. Endocr Relat Cancer, 2015, 22(2): R69-R86.
- [47] WIELSØE M, KERN P, BONEFELD-JØRGENSEN EC. Serum levels of environmental pollutants is a risk factor for breast cancer in Inuit: a case control study[J]. Environ Health, 2017, 16(1): 56.
- [48] LIM JE, NAM C, YANG J, et al. Serum persistent organic pollutants (POPs) and prostate cancer risk: A case-cohort study [J]. Int J Hyg Environ Health, 2017, 220(5): 849-856.
- [49] 何晓波, 景亚青, 李克秋, 等. 持久性有机污染物暴露人群DNA损伤修复基因表达的研究[J]. 环境与健康杂志, 2014, 31(1): 1-5.
- [50] RIGNALL B, GROTE K, GAVRILOV A, et al. Biological and tumor-promoting effects of dioxin-like and non-dioxin-like polychlorinated biphenyls in mouse liver after single or combined treatment[J]. Toxicol Sci, 2013, 133(1): 29-41.
- [51] 马萍, 杨旭. TSLP和TRPV1通路对邻苯二甲酸酯诱发Allergic March的介导作用[J]. 公共卫生与预防医学, 2017, 28(2): 1-5.
- [52] 崔建升, 高瑜, 王立新, 等. PCB77和Cd共同暴露诱导的线粒体损伤及其介导的联合毒性效应[J]. 环境化学, 2016, 35(3): 590-596.
- [53] XIE J, YANG D, SUN X, et al. Individual and combined toxicities of benzo[*a*]pyrene and 2, 2', 4, 4'-tetrabromodiphenyl ether on early life stages of the pacific oyster, *Crassostrea gigas* [J]. Bull Environ Contam Toxicol, 2017, 99(5): 582-588.
- [54] 杨蓉, 李娜, 饶凯峰, 等. 环境混合物的联合毒性研究方法 [J]. 生态毒理学报, 2016, 11(1): 1-13.

(收稿日期: 2017-11-03; 录用日期: 2018-01-09)

(英文编辑: 汪源; 编辑: 陈姣; 校对: 汪源)