

双酚A及其类似物的环境分布和毒性效应研究进展

顾杰¹, 吉贵祥¹, 周林军¹, 古文¹, 葛海虹²

1. 生态环境部南京环境科学研究所, 江苏 南京 210042
2. 生态环境部固体废物与化学品管理技术中心, 北京 100029

摘要:

双酚A (BPA) 是一种公认的环境内分泌干扰物, 具有类雌激素效应, 在工业上它被广泛用来合成聚碳酸酯和环氧树脂等材料。由于大量的研究证实了BPA的生物毒性作用, BPA的生产和使用受到严格限制, 因此, 一些BPA替代品如双酚F、双酚S和双酚AF逐渐被开发出来且广泛应用于各类消费产品中。随着BPA及其类似物的大规模生产和使用, 几乎在所有的环境介质中和部分人体生物样本中都能够检出BPA及其类似物。因此, 这些新的替代品是否安全亟须研究。近些年, 随着研究的不断深入, BPA类似物被证实对生物具有多种毒性效应。本文综述了国内外BPA及其类似物的环境污染和人体暴露状况, 及其生物毒性效应, 包括急性毒性、内分泌干扰、神经毒性、生殖与发育毒性、心血管毒性和细胞与基因毒性等方面, 并对今后BPA类似物的研究方向进行了展望。

关键词: 双酚A; 双酚类似物; 环境分布; 毒性效应

Research progress on environmental distributions and toxic effects of bisphenol A and its analogues GU Jie¹, JI Gui-xiang¹, ZHOU Lin-jun¹, GU Wen¹, GE Hai-hong² (1. Nanjing Institute of Environmental Sciences, MEE, Nanjing, Jiangsu 210042, China; 2. Solid Waste and Chemicals Management Center, MEE, Beijing 100029, China)

Abstract:

Bisphenol A (BPA) is a recognized environmental endocrine disruptor with estrogenic-like effects. It is widely used in industry to synthesize materials such as polycarbonate and epoxy resin. Because a large number of studies have confirmed the biological toxicity of BPA, the production and use of BPA are strictly restricted. Therefore, some substitutes of BPA, such as bisphenol F, bisphenol S, and bisphenol AF, have been gradually developed and widely used in various consumer products. With the large-scale production and use, BPA and its analogues can be detected in almost all environmental media and some human biological samples. Therefore, it is urgent to study whether these new substitutes are safe or not. In recent years, with the development of relevant research, BPA analogues have been proved to have a variety of toxic effects on organisms. This paper summarized the environmental pollution of and human exposure to BPA and its analogues at home and abroad. Their biological toxic effects were reviewed as well, including acute toxicity, endocrine interference effect, neurotoxicity, reproductive and developmental toxicity, cardiovascular toxicity, cytotoxicity, and genotoxicity. Future research prospects of BPA analogues were discussed.

Keywords: bisphenol A; bisphenol analogues; environmental distribution; toxic effect

双酚A [2, 2-bis (4-hydroxyphenyl) propane, BPA] 是全球产量最高的化学品之一^[1]。BPA被用于生产聚碳酸酯塑料和环氧树脂以及许多消费品, 例如食品容器、纸制品(如热敏纸)、水管、玩具、医疗设备和电子产品等^[2]。从2011年起, 欧盟禁止生产含BPA的婴儿奶瓶, BPA的生产和使用都有了严格的规定。由此, 一些结构上类似于BPA的新型化学物被应用于制造聚碳酸酯塑料和环氧树脂^[3]。这些化学物质都具有两种羟苯基的结构, 只是羟苯基和碳桥上的取代基不同, 其主要通过醛、酮与芳香烃或其衍生物缩合而成, 这些化学物统

DOI 10.13213/j.cnki.jeom.2020.19621

基金项目

中央级公益性科研院所基本科研业务专项 (GYZ200102)

作者简介

顾杰 (1993—), 男, 硕士, 高级工程师; E-mail: gujie@nies.org

通信作者

葛海虹, E-mail: gehaihong@meescc.cn

利益冲突 无申报

收稿日期 2019-09-10

录用日期 2020-05-14

文章编号 2095-9982(2020)08-0826-07

中图分类号 R114

文献标志码 A

引用

顾杰, 吉贵祥, 周林军, 等. 双酚A及其类似物的环境分布和毒性效应研究进展 [J]. 环境与职业医学, 2020, 37 (8): 826-832.

本文链接

www.jeom.org/article/cn/10.13213/j.cnki.jeom.2020.19621

Funding

This study was funded.

Correspondence to

GE Hai-hong, E-mail: gehaihong@meescc.cn

Competing interests None declared

Received 2019-09-10

Accepted 2020-05-14

To cite

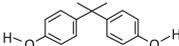
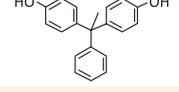
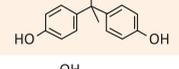
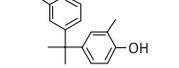
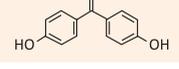
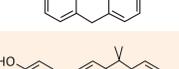
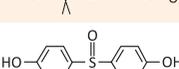
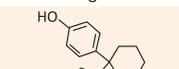
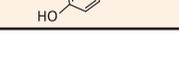
GU Jie, JI Gui-xiang, ZHOU Lin-jun, et al. Research progress on environmental distributions and toxic effects of bisphenol A and its analogues [J]. Journal of Environmental and Occupational Medicine, 2020, 37(8): 823-832.

Link to this article

www.jeom.org/article/en/10.13213/j.cnki.jeom.2020.19621

称为双酚类似物^[4]。目前研究中常见的双酚类似物有双酚AF [4, 4'- (hexafluoroisopropylidene) diphenol, BPAF]、双酚AP [4, 4'- (1-phenylethylidene) bisphenol, BPAP]、双酚B [2-bis (4-hydroxyphenyl) butane, BPB]、双酚C [2, 2-bis (4-hydroxy-3-methylphenyl) propane, BPC]、双酚E (4, 4'-ethylidenebisphenol, BPE)、双酚F (4, 4'-methylenediphenol, BPF)、双酚P [4, 4'- (1, 4-phenylenediisopropylidene) bisphenol, BPP]、双酚S (4-hydroxyphenyl sulfone, BPS) 和双酚Z (4, 4'-cyclohexylidenebisphenol, BPZ)。表1中列出了本文中涉及的双酚及其类似物的理化性质。

表1 文中出现的双酚及其主要类似物的理化性质^[1, 4]
Table 1 Physicochemical properties of BPA and its key analogues in this paper

目标化合物	分子式	CAS No.	正辛醇/ 水分配 系数 (logKow)	相对分 子质量	分子结构图
双酚A (BPA)	C ₁₅ H ₁₆ O ₂	080-05-7	3.43	228.29	
双酚AF (BPAF)	C ₁₅ H ₁₀ F ₆ O ₂	1478-61-1	4.47	336.23	
双酚AP (BPAP)	C ₂₀ H ₁₈ O ₂	1571-75-1	4.86	290.36	
双酚B (BPB)	C ₁₆ H ₁₈ O ₂	77-40-7	4.13	242.31	
双酚C (BPC)	C ₁₇ H ₂₀ O ₂	79-97-0	4.74	256.34	
双酚E (BPE)	C ₁₄ H ₁₄ O ₂	02081-8-5	3.19	214.26	
双酚F (BPF)	C ₁₃ H ₁₂ O ₂	620-92-8	3.06	200.23	
双酚P (BPP)	C ₂₄ H ₂₆ O ₂	2167-51-3	6.25	346.46	
双酚S (BPS)	C ₁₂ H ₁₀ O ₄ S	080-09-1	1.65	250.27	
双酚Z (BPZ)	C ₁₈ H ₂₀ O ₂	843-55-0	5.00	268.35	

近年来, 双酚类似物的产量持续增长, 其应用领域也在不断扩大^[5]。例如BPF广泛应用于涂料、清漆、衬里、黏合剂等塑料中^[6]。BPS通常用于环氧树脂胶、罐头涂料和热敏纸, 以及在染料和鞣剂中作为添加剂^[7]。BPAF是一类含氟化合物, 目前主要作为交联剂用于含

氟橡胶的制造, 并且在食品包装、电子产品和光纤的制造中也广泛使用^[8]。BPAP主要用于化工合成工业中, 是一种很重要的助燃剂和塑化剂, 同时还用于橡胶、塑料的合成等^[9]。本文概述了国内外双酚类似物的环境污染状况、人体暴露情况及其生物毒性效应, 为深入研究双酚类似物的生物毒性提供依据。

1 BPA及其类似物的环境暴露情况

截至2017年, 我国是BPA产量最高的国家, 总产量达到143万t, 约占全球总产量的20%, 且呈逐年递增趋势^[10]。同时, 我国也是双酚类似物需求量最大的国家之一。随着BPA及其类似物的大规模生产, 其应用领域也在不断扩大。在生产和使用的过程中, BPA及其类似物容易释放或者溶出进入环境, 导致几乎在所有的环境介质中都能够检测到BPA及其类似物, 例如地表水^[11-13]、饮用水^[11]、沉积物^[13]、污泥^[14-15]、室内积尘^[16]和环境生物^[17-18]等。由于食物链富集或接触暴露, 在人体样本中也检测到了BPA及其类似物^[19]。本文以BPA、BPAF、BPB、BPE、BPF和BPS六种典型的双酚类似物为例, 整理总结了2007—2019年国内外文献报道的上述物质环境残留状况(表2)^[1, 3, 11-18]。

研究显示, 我国水源水中的双酚类似物的质量浓度(后称: 浓度)分别为: BPA (ND~34.9 ng·L⁻¹), BPAF (ND~10.8 ng·L⁻¹), BPB (ND~14.3 ng·L⁻¹), BPE (ND~6.2 ng·L⁻¹), BPF (ND~12.6 ng·L⁻¹) 和 BPS (ND~5.2 ng·L⁻¹)^[11]。饮用水中检测的浓度分别为: BPA (ND~6.5 ng·L⁻¹), BPAF (ND~4.7 ng·L⁻¹), BPB (ND~3.2 ng·L⁻¹), BPE (ND~0.6 ng·L⁻¹), BPF (ND~0.9 ng·L⁻¹) 和 BPS (ND~1.6 ng·L⁻¹)^[11]。暴露评估结果显示, 虽然每日摄入量远低于欧洲食品管理局建议的经口参考剂量^[14], 但是随着环境中双酚类似物暴露的日益严重, 人群的暴露可能逐渐增加。2015年, 中日美三国室内积尘中检测发现, 日本和美国双酚系的检出量明显大于我国, 但是检出双酚系类似物种类相同^[16]; 同时, 我国和美国的鱼体样本内检测出相同数量级的双酚类似物^[17-18]。上述研究结果说明, 目前我国双酚类似物的污染情况呈现较为严重的态势。

2 BPA及其类似物在人体中的暴露情况

BPA及其类似物不仅在环境介质中被广泛检出, 还在一些日常接触到的物品中也被大量检出。例如BPF、BPB和BPS等BPA类似物在美国和中国地区采集的身体乳、洗发露、香皂等个人护理用品中检出, 检

出率在 2.6%~13.4%，且总的 BPA 类似物的中值质量分数在 6.0~7.7 ng·g⁻¹ [20]。此外，BPA 及其类似物在塑料、纸制品等日用品中频繁检出，例如，李璐 [21] 在化妆品的塑料包装中检出了 ng·g⁻¹ 级别的 BPA；Liao 等 [7] 在热敏票据、纸币及传单等 16 种纸制品中检出 BPS 的几项均数为 0.181 mg·g⁻¹。当塑料制品不完全聚合或暴露于高温、碱性等环境中时，BPA 及其类似物就会释放

或溶出，进入食物或环境中 [22]。

由于 BPA 及其类似物在环境、日用品和食物中广泛分布，人类可通过多种途径暴露于 BPA 及其类似物。总体来说，BPA 及其类似物在人群的暴露研究结果较少，本文以 BPA、BPAF、BPS 和 BPF 为例，整理总结了 2014—2019 年国内外关于 BPA 及其类似物在人体内残留的文献资料 (表 3) [19-25]。

表 2 2007—2019 年国内外文献报道的环境中 BPA 及其类似物的残留量 [最小值~最大值 (中位数) 或均数]
Table 2 Residues of BPA and its analogues in the environment reported in domestic and foreign literature from 2007 to 2019 [minimum-maximum (median) or mean]

国家和地区	样本类型	年份	计量单位	BPA	BPAF	BPB	BPE	BPF	BPS	参考文献
中国	地表水	2019	ng·L ⁻¹	ND~34.9	ND~10.8	ND~14.3	ND~6.2	ND~12.6	ND~5.2	[11]
中国	饮用水	2019	ng·L ⁻¹	ND~6.5	ND~4.7	ND~3.2	ND~0.6	ND~0.9	ND~1.6	[11]
中国太湖	地表水	2017	ng·L ⁻¹	28~560 (97)	0.70~23 (8.2)	ND~28 (5.8)	—	ND~1600 (1400)	4.5~1600 (1200)	[12]
中国太湖	地表水	2013	ng·L ⁻¹	4.2~14 (8.5)	0.13~1.10 (0.28)	ND	—	ND~5.6 (0.83)	0.28~67 (6.0)	[13]
日本	地表水	2014	ng·L ⁻¹	12	—	—	—	215	3.4	[3]
韩国	地表水	2014	ng·L ⁻¹	63	—	—	—	ND	ND	[3]
印度	地表水	2014	ng·L ⁻¹	380	—	—	—	ND	26.5	[3]
中国辽河	沉积物	2016	ng·g ⁻¹	ND~0.45 (0.14)	ND~0.010 (0.0016)	ND	—	ND~0.41 (0.034)	ND~1.10 (0.092)	[13]
中国浑河	沉积物	2016	ng·g ⁻¹	0.15~0.21 (1.00)	ND~0.012 (0.0017)	ND	—	ND~3.8 (0.92)	ND~0.51 (0.007)	[13]
中国	污泥	2011	ng·g ⁻¹	275	ND	ND	—	249	3.8	[1]
韩国	污泥	2011	ng·g ⁻¹	9.4	0.4	—	0.06	1.9	4.3	[14]
美国	污泥	2007	ng·g ⁻¹	222	ND~1.8	ND~1.8	—	8.2	5.8	[15]
中国	室内灰尘	2015	ng·g ⁻¹	330	1.9	ND~1	—	ND~1	ND~2	[16]
日本	室内灰尘	2015	ng·g ⁻¹	1700	4.1	ND~1	—	230	160	[16]
美国	室内灰尘	2015	ng·g ⁻¹	1500	1.4	ND~1	—	200	ND~2	[16]
中国	鱼	2012	ng·g ⁻¹ (以脂重计)	4.46	ND~0.01	0.01	—	0.03	0.15	[18]
美国纽约	鱼	2013	ng·g ⁻¹ (以脂重计)	3.23	0.01	0.01	—	4.63	0.02	[17]

[注] —：未检测；ND：未检出。

表 3 2014—2019 年国内外文献报道中人体 BPA 及其类似物的残留量 [最小值~最大值 (中位数) 或均数]
Table 3 Residues of BPA and its analogues in human biological samples reported in domestic and foreign literature from 2014 to 2019 [minimum-maximum (median) or mean]

国家和地区	时间	样本类型	样本量	年龄/岁	计量单位	BPA	BPAF	BPS	BPF	参考文献
中国南京	2019	尿样	80	3~5	μg·L ⁻¹	ND~3.000 (0.610)	ND~0.088 (0.003)	ND~0.240 (0.028)	ND~0.078 (0.007)	[19]
中国深圳	2019	尿样	80	8~11	μg·L ⁻¹	ND~3.050 (0.370)	ND~0.060 (0.010)	ND~0.960 (0.070)	ND~0.440 (0.190)	[19]
中国广州	2019	尿样	80	3~7	μg·L ⁻¹	ND~31.100 (2.280)	ND~0.810 (0.040)	ND~0.120 (0.030)	ND~0.930 (0.210)	[19]
中国	2019	尿样	94	26~84	μg·L ⁻¹	ND~4.380 (0.886)	ND~0.173 (0.018)	ND~2.510 (0.029)	ND~1.370 (0.228)	[20]
澳大利亚布里斯班	2018	尿样	1396	孕妇 ≥ 18	ng·L ⁻¹	0.720~3.560 (1.660)	ND	0.170~1.080 (0.360)	0.300~1.290 (0.570)	[21]
沙特阿拉伯	2015	尿样	130	1~87	ng·L ⁻¹	4.920	0.050	13.300	0.190	[22]
中国	2017	血浆	81	21~78	μg·L ⁻¹	0.41~0.88 (0.67)	0.52~0.86 (0.71)	0.56~0.95 (0.78)	—	[23]
波兰	2018	血浆	245	女性 18~40	μg·L ⁻¹	0.050~4.020	—	0.073~4.840	0.052~0.845	[24]
中国湖南	2014	母乳	20	哺乳期	μg·L ⁻¹	ND~0.548	ND~0.056	ND~0.683	ND~0.166	[25]
法国	2015	母乳	30	哺乳期	μg·kg ⁻¹	<LOQ~1.160	—	0.23~1.000	—	[24]

[注] —：未检测；ND：未检出。

研究表明,中国南京高淳区学龄前儿童尿样中BPA、BPAF、BPF和BPS四种典型双酚类似物总质量浓度为 $2\sim 3\ 113\ \text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$,其结果与我国深圳和广州的3~11岁儿童相一致^[19]。81名中国受试者的血浆中检测出的双酚系化合物以BPA、BPAF和BPS为主,质量浓度范围分别为 $0.41\sim 0.88$ 、 $0.52\sim 0.86$ 、 $0.56\sim 0.95\ \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ ^[23]。另有研究发现,在中国和法国女性母乳中均能够检测出BPA及其类似物的残留^[24-25]。上述研究结果提示,随着BPA及其类似物使用量逐年增加^[2],其环境及人体的残留情况,可能会越来越严重。

3 生物毒性效应

3.1 急性毒性

研究者以斑马鱼胚胎为受试对象,开展了四种双酚类似物(BPAF、BPA、BPF和BPS)的急性毒性研究。结果表明,斑马鱼胚胎孵化率72h半数效应浓度(median effective concentration, EC_{50})分别为0.92、5.7、14、155 $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$,同时急性毒性96h半数致死浓度(median lethal concentration, LC_{50})分别为1.6、12、32、199 $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$,提示四种双酚类似物对斑马鱼胚胎急性毒性大小的顺序为BPAF>BPA>BPF>BPS。在急性暴露于这四种双酚化合物时,斑马鱼也出现了不同程度的心脏水肿、颅面畸形、脊髓畸形、颅出血和卵黄囊畸形等典型的致畸效应^[26],其结果与任文娟等^[27]的研究结果相一致。除了对斑马鱼产生毒性,BPA及其类似物对其他水生生物也有不利影响。Tişler等^[28]研究了BPF和BPAF对细菌、藻类、甲壳动物和鱼类胚胎的致死和亚致死效应,并与BPA的毒性效应进行了比较。结果表明,三种化合物中BPAF对大型蚤、斑马鱼和绿藻的毒性效应最强。此外,在体外实验中,Feng等^[29]使用人肾上腺皮质细胞(H295R)为模型比较了BPA、BPS、BPF和BPAF四种双酚化合物对细胞毒性的影响,根据72h LC_{50} ,化合物的毒性大小顺序为BPAF>BPA>BPS>BPF。

3.2 内分泌干扰

BPA的内分泌干扰能力一直是研究的热点,但关于BPA类似物内分泌干扰作用的体内研究资料有限,且大部分以斑马鱼为模型。Moreman等^[26]首次使用斑马鱼胚胎和幼鱼模型对BPA、BPS、BPF和BPAF的毒性和致畸作用进行了综合分析,并使用雌激素响应的绿色荧光转基因斑马鱼TG(Er:Gal4ff)(UAS:GFP)为模型对化合物雌激素效应进行了评价,结果

表明四种双酚类化合物均能诱导转基因斑马鱼雌激素反应,雌激素效应相似,雌激素活性大小的排序为BPAF>BPA=BPF>BPS。此外,Rosenmai等^[30]测定了BPB、BPE、BPF和BPS对雌激素和雄激素受体(ER和AR)活性的影响,结果表明,大多数双酚类似物对雌激素活性的影响能力与BPA相似,除BPF和BPS外,BPAF、BPB和BPC具有类似或大于BPA的雌激素效应。以上结果进一步强调应关注BPA替代品使用的健康问题。

3.3 神经毒性

一些BPA及其类似物进入生物体内后,会产生神经毒性,抑制相关神经发育的基因。研究表明,当斑马鱼胚胎从受精后4h(4 hours post fertilization, 4 hpf)持续暴露于BPS(0、0.03、0.3、3.0 $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$)至第6天,检测斑马鱼幼鱼的运动行为发现,0.3、3.0 $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ BPS处理组斑马鱼幼鱼的运动距离和速度受到显著抑制,提示产生神经毒性作用,其机制可能是BPS下调斑马鱼幼鱼早期神经发育相关基因的表达和诱导氧化损伤,最后导致斑马鱼脑部神经细胞的凋亡^[31]。这与BPAF和BPAP显著抑制斑马鱼幼鱼运动行为的结果是相一致的,同时荧光定量PCR和原位杂交结果都提示BPAF和BPAP的暴露能够显著抑制斑马鱼幼鱼早期神经发育相关基因的表达^[32]。此外,在体外研究中,Pang等^[33]将小鼠海马神经元细胞(HT22)暴露于不同浓度的BPA、BPS和BPB,结果发现BPA、BPS和BPB可增加HT22细胞的ROS水平、凋亡率、细胞膜的损伤和抑制细胞增殖,神经毒性的大小依次为BPB>BPA>BPS。其中BPS是神经毒性最低的化合物,可以建议作为塑料器皿生产中BPA的选择性替代物。

3.4 生殖与发育毒性

任文娟等^[27]采用8种BPA及其类似物对斑马鱼胚胎进行急性暴露,斑马鱼幼鱼出现脊柱弯曲、心包水肿、卵黄囊肿、颅面畸形等不同程度的发育畸形情况。此外,斑马鱼胚胎连续暴露于不同浓度的BPS(0、0.1、1、10、100 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)75d后,100 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ BPS暴露组雄性个体的体长和体重均下降,与对照组相比差异有统计学意义($P<0.05$),同时性腺指数降低($P<0.05$),受精卵孵化延迟和孵化率下降($P<0.05$)。上述结果表明,BPS对斑马鱼的生殖和发育有不利的影^[34]。Dong等^[35]将斑马鱼的亲代暴露于环境浓度的BPS和BPF,子代的免疫力下降,子代更容易受到病原体的侵袭。以上研究都提示,BPA及其类似物可能会产生生殖和发育毒性。

3.5 心血管毒性

刘盈禹等^[36]综述归纳了BPA及其代谢物能够通过氧化应激反应损伤心肌细胞。此外, Cypher等^[37]研究指出BPA暴露在正常含氧情况下对心血管影响很小, 但在缺氧情况下会严重损伤心血管系统。除了BPA, 最新研究也逐渐揭示其类似物具有相同的心血管毒性效应。Pal等^[38]用成年大鼠为模型, 30 d连续灌胃暴露BPS [30、60、120 mg·(kg·d)⁻¹, 以体重计] 后, 发现BPS剂量依赖性地降低了大鼠的红细胞数、白细胞数、血红蛋白浓度和凝血时间; BPS可剂量依赖性地提高血清天冬氨酸氨基转移酶、丙氨酸氨基转移酶和碱性磷酸酶活性; 此外, 所有BPS暴露组的血清钙、胆红素和尿素浓度均有升高。以上结果提示BPS可能损害了大鼠的血液功能, 同时增加了心血管疾病风险。

3.6 细胞与基因毒性

已有研究报道了BPAF、BPAP、BPF、BPP和BPS的细胞毒性和遗传毒性, 其中一些类似物的遗传毒性大于或类似于BPA。Audebert等^[39]研究发现BPA和BPF的细胞毒性范围相似, 而BPF只对人肝癌细胞株(HepG2)有遗传毒性。另一个研究中, 0.1~10 μmol·L⁻¹ BPA和BPS暴露24 h后, HepG2细胞出现明显的DNA损伤, 而BPF、BPAF和BPZ则未发现此效应^[40]。同时BPA、BPF和BPAF的暴露降低了人外周血单核细胞(PBMCs)的存活率^[41]。

综上所述, 大多数双酚类似物具有与BPA相类似的毒性效应, BPA及其类似物产生毒性效应的相关机制也可能类似。一些双酚类似物(BPAF、BPB和BPF)表现出与BPA相似甚至更强的毒性, 对其作为BPA替代品的应用应该引起更多的关注。

4 小结与展望

近年来, 随着BPA的禁用和限用, BPA类似物的产量持续增长, 应用领域不断扩大, 各类环境介质中如地表水、沉积物、食物中均普遍检出BPA类似物, 且污染程度已呈现较为严重的态势, 因此人类不可避免地暴露于BPA类似物。然而目前, 对于BPA类似物的人群内外暴露特征尚缺乏系统了解, 人群对于双酚类似物的主要暴露途径、暴露量及潜在的健康风险均不十分清楚, 难以评估其健康危害, 也无法提供针对性的风险防控措施。因此, 系统研究BPA类似物在人群暴露介质中(如饮用水、空气、室内灰尘、食物等)的含量, 定量评估人群BPA类似物的内外暴露水平,

解析其暴露来源, 评估人群暴露潜在的健康风险, 具有极其重要的意义。

在BPA类似物毒性研究方面, 虽然已有的研究表明BPA类似物具有急性毒性、内分泌干扰效应、神经毒性、生殖与发育毒性、心血管毒性、细胞与基因毒性和潜在的致癌性等, 但目前的研究多为高浓度(μg·L⁻¹~mg·L⁻¹级)的急性毒性实验, 所选择的浓度范围远大于在环境介质中的实际浓度, 无法准确评估BPA类似物进入环境后的真实危害。因此, 今后的研究需要更多关注BPA类似物长期低剂量暴露及和其他污染物复合暴露的毒性效应, 使研究结果更加符合实际环境的暴露情况。此外, BPA类似物神经毒性等方面的作用机制尚不十分清楚, 所采用的传统毒理学手段无法全面地在分子、基因水平阐述其作用机理。近年来逐步兴起的代谢组学、转录组学等技术为毒性机理研究提供了良好的契机。因此, 今后需从组学角度全面解析BPA类似物的毒性作用机制, 为这些BPA类似物的安全性评价提供更多的毒理学资料。

在未来的生产生活中, BPA类似物的使用及排放量都将增加, 生态环境和人群健康将进一步受到威胁。因此, 在广泛使用BPA类似物前, 必须通过严格和科学的研究, 以明确BPA类似物的排放对生态环境和人类健康可能造成的负面影响, 特别是可能产生的毒性效应。

参考文献

- [1] CHEN D, KANNAN K, TAN H, et al. Bisphenol analogues other than BPA: environmental occurrence, human exposure, and toxicity—a review [J]. *Environ Sci Technol*, 2016, 50 (11): 5438-5453.
- [2] VANDENBERG LN, HAUSER R, MARCUS M, et al. Human exposure to bisphenol A (BPA) [J]. *Reprod Toxicol*, 2007, 24 (2): 139-177.
- [3] YAMAZAKI E, YAMASHITA N, TANIYASU S, et al. Bisphenol A and other bisphenol analogues including BPS and BPF in surface water samples from Japan, China, Korea and India [J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2015, 122: 565-572.
- [4] 任文娟, 杨倩, 刘济宁, 等. 双酚A及其类似物的生物毒性效应与管理研究进展 [J]. *环境与健康杂志*, 2016, 33 (7): 655-658.
- [5] ZHAO X, QIU W, ZHENG Y, et al. Occurrence, distribution, bioaccumulation, and ecological risk of bisphenol

- analogues, parabens and their metabolites in the Pearl River Estuary, South China [J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2019, 180 : 43-52.
- [6] DROBNA Z, TALAROVICOVA A, SCHRADER H E, et al. Bisphenol F has different effects on preadipocytes differentiation and weight gain in adult mice as compared with Bisphenol A and S [J]. *Toxicology*, 2019, 420 : 66-72.
- [7] LIAO C, LIU F, KANNAN K. Bisphenol S, a new bisphenol analogue, in paper products and currency bills and its association with bisphenol A residues [J]. *Environ Sci Technol*, 2012, 46 (12) : 6515-6522.
- [8] MATSUSHIMA A, LIU X, OKADA H, et al. Bisphenol AF is a full agonist for the estrogen receptor ER α but a highly specific antagonist for ER β [J]. *Environ Health Perspect*, 2010, 118 (9) : 1267-1272.
- [9] VANDENBERG LN, COLBORN T, HAYES TB, et al. Hormones and endocrine-disrupting chemicals : low-dose effects and nonmonotonic dose responses [J]. *Endocr Rev*, 2012, 33 (3) : 378-455.
- [10] 陈云峰, 杨志宝, 柳延峰, 等. 双酚A的生产及市场情况分析 [J]. *化学工业*, 2018, 36 (3) : 42-47.
- [11] ZHANG H, ZHANG Y, LI J, et al. Occurrence and exposure assessment of bisphenol analogues in source water and drinking water in China [J]. *Sci Total Environ*, 2019, 655 : 607-613.
- [12] YAN Z, LIU Y, YAN K, et al. Bisphenol analogues in surface water and sediment from the shallow Chinese freshwater lakes : Occurrence, distribution, source apportionment, and ecological and human health risk [J]. *Chemosphere*, 2017, 184 : 318-328.
- [13] JIN H, ZHU L. Occurrence and partitioning of bisphenol analogues in water and sediment from Liaohe River Basin and Taihu Lake, China [J]. *Water Res*, 2016, 103 : 343-351.
- [14] SONG S, SONG M, ZENG L, et al. Occurrence and profiles of bisphenol analogues in municipal sewage sludge in China [J]. *Environ Pollut*, 2014, 186 : 14-19.
- [15] YU X, XUE J, YAO H, et al. Occurrence and estrogenic potency of eight bisphenol analogs in sewage sludge from the U.S. EPA targeted national sewage sludge survey [J]. *J Hazard Mater*, 2015, 299 : 733-739.
- [16] WANG W, ABUALNAJA KO, ASIMAKOPOULOS AG, et al. A comparative assessment of human exposure to tetrabromobisphenol A and eight bisphenols including bisphenol A via indoor dust ingestion in twelve countries [J]. *Environ Int*, 2015, 83 : 183-191.
- [17] LIAO C, KANNAN K. Concentrations and profiles of bisphenol A and other bisphenol analogues in foodstuffs from the United States and their implications for human exposure [J]. *J Agric Food Chem*, 2013, 61 (19) : 4655-4662.
- [18] LIAO C, KANNAN K. A survey of bisphenol A and other bisphenol analogues in foodstuffs from nine cities in China [J]. *Food Addit Contam A*, 2014, 31 (2) : 319-329.
- [19] LIU Y, YAN Z, ZHANG Q, et al. Urinary levels, composition profile and cumulative risk of bisphenols in preschool-aged children from Nanjing suburb, China [J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2019, 172 : 444-450.
- [20] LIAO C, KANNAN K. A survey of alkylphenols, bisphenols, and triclosan in personal care products from China and the United States [J]. *Arch Environ Contam Toxicol*, 2014, 67 (1) : 50-59.
- [21] 李璐. 化妆品中抗氧化剂及化妆品塑料包装中双酚A的测定 [D]. 长春 : 吉林大学, 2014.
- [22] NAM SH, SEO YM, KIM MG. Bisphenol A migration from polycarbonate baby bottle with repeated use [J]. *Chemosphere*, 2010, 79 (9) : 949-952.
- [23] JIN H, ZHU J, CHEN Z, et al. Occurrence and partitioning of bisphenol analogues in adults' blood from China [J]. *Environ Sci Technol*, 2018, 52 (2) : 812-820.
- [24] DECEUNINCK Y, BICHON E, MARCHAND P, et al. Determination of bisphenol A and related substitutes/ analogues in human breast milk using gas chromatography-tandem mass spectrometry [J]. *Anal Bioanal Chem*, 2015, 407 (9) : 2485-2497.
- [25] NIU Y, WANG B, ZHAO Y, et al. Highly sensitive and high-throughput method for the analysis of bisphenol analogues and their halogenated derivatives in breast milk [J]. *J Agric Food Chem*, 2017, 65 (48) : 10452-10463.
- [26] MOREMAN J, LEE O, TRZNADEL M, et al. Acute toxicity, teratogenic, and estrogenic effects of bisphenol A and its alternative replacements bisphenol S, bisphenol F, and bisphenol AF in zebrafish embryo-larvae [J]. *Environ Sci Technol*, 2017, 51 (21) : 12796-12805.
- [27] 任文娟, 汪贞, 王蕾, 等. 双酚A及其类似物对斑马鱼胚

- 胎及幼鱼的毒性效应 [J]. 生态毒理学报, 2017, 12 (1) : 184-192.
- [28] TIŠLER T, KREL A, GERŽELJ U, et al. Hazard identification and risk characterization of bisphenols A, F and AF to aquatic organisms [J]. Environ Pollut, 2016, 212 : 472-479.
- [29] FENG Y, JIAO Z, SHI J, et al. Effects of bisphenol analogues on steroidogenic gene expression and hormone synthesis in H295R cells [J]. Chemosphere, 2016, 147 : 9-19.
- [30] ROSENMAI A K, DYBDAHL M, PEDERSEN M, et al. Are structural analogues to bisphenol A safe alternatives? [J]. Toxicol Sci, 2014, 139 (1) : 35-47.
- [31] GU J, ZHANG J, CHEN Y, et al. Neurobehavioral effects of bisphenol S exposure in early life stages of zebrafish larvae (*Danio rerio*) [J]. Chemosphere, 2019, 217 : 629-635.
- [32] 顾杰, 王宏焯, 廖振东, 等. 双酚AP和双酚AF对斑马鱼的早期神经发育毒性作用研究 [J]. 环境与职业医学, 2019, 36 (1) : 11-16.
- [33] PANG Q, LI Y, MENG L, et al. Neurotoxicity of BPA, BPS, and BPB for the hippocampal cell line (HT-22) : An implication for the replacement of BPA in plastics [J]. Chemosphere, 2019, 226 : 545-552.
- [34] NADERI M, WONG M Y, GHOLAMI F. Developmental exposure of zebrafish (*Danio rerio*) to bisphenol-S impairs subsequent reproduction potential and hormonal balance in adults [J]. Aquat Toxicol, 2014, 148 : 195-203.
- [35] DONG X, ZHANG Z, MENG S, et al. Parental exposure to bisphenol A and its analogs influences zebrafish offspring immunity [J]. Sci Total Environ, 2018, 610-611 : 291-297.
- [36] 刘盈禹, 陈思充, 郝丽英. 双酚A心脏毒性的研究进展 [J]. 解剖科学进展, 2019, 25 (6) : 691-694, 700.
- [37] CYPHER A D, ICKES J R, BAGATTO B. Bisphenol A alters the cardiovascular response to hypoxia in *Danio rerio* embryos [J]. Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol, 2015, 174-175 : 39-45.
- [38] PAL S, SARKAR K, NATH P P, et al. Bisphenol S impairs blood functions and induces cardiovascular risks in rats [J]. Toxicol Rep, 2017, 4 : 560-565.
- [39] AUDEBERT M, DOLO L, PERDU E, et al. Use of the γ H2AX assay for assessing the genotoxicity of bisphenol A and bisphenol F in human cell lines [J]. Arch Toxicol, 2011, 85 (11) : 1463-1473.
- [40] FIC A, ŽEGURA B, SOLLNER DOLENC M, et al. Mutagenicity and DNA damage of bisphenol A and its structural analogues in HepG2 cells [J]. Arh Ind Hyg Toxicol, 2013, 64 (2) : 189-200.
- [41] MICHALOWICZ J, MOKRA K, BAŃ A. Bisphenol A and its analogs induce morphological and biochemical alterations in human peripheral blood mononuclear cells (*in vitro* study) [J]. Toxicol Vitro, 2015, 29 (7) : 1464-1472.

(英文编辑: 汪源; 责任编辑: 丁瑾瑜)