综述
Review

全氟辛酸免疫毒性研究进展

周茜[1]，刘征辉[2]，孟宪华[3]，王亚旭[1]，龙金利[1]，赵文[1]

1. 河北农业大学食品科技学院，河北 保定 071000
2. 天津市农业质量标准与检测技术研究所，天津 300381
3. 河北省畜牧站，河北 石家庄 050011

DOI 10.13213/j.cnki.jeom.2019.18523

摘要：

全氟辛酸（PFOA）是一种新型的持久性有机污染物，具有难降解性、生物蓄积性强及远距离环境迁移性等特点，近年来受到研究者的高度关注。PFOA会对机体的免疫系统产生毒性作用，结合近年来国内外关于PFOA免疫毒性的研究进展，本文主要综述了PFOA对小鼠、斑马鱼、猴等动物免疫器官的影响，对以自然杀伤细胞为代表的非特异性免疫功能的影响、对以体液免疫和细胞免疫为代表的特异性免疫功能的影响和以白介素家族为代表的免疫因子的影响，以及PFOA与溃疡性结肠炎、儿童哮喘及婴儿期免疫相关疾病等之间的关系，并进一步对PFOA可能引起的线粒体凋亡和干扰TNFα/NF-κB通路等免疫毒性作用机制进行总结。目前由于种属差异及研究资料的不确定性，PFOA免疫毒性表现相对复杂，因此系统深入地探究PFOA免疫毒性及其相关分子机制是未来研究方向之一；另外，模拟并研究真实环境中PFOA的长期慢性暴露水平，对于揭示PFOA对人类的真实风险更具有实际意义。

关键词：全氟辛酸；持久性有机污染物；免疫毒性；毒作用机制

Research progress on immunotoxicities induced by perfluorooctanoic acid

ZHOU Qian[1], LIU Zheng-hui[2], MENG Xian-hua[3], WANG Ya-xu[1], LONG Jin-li[1], ZHAO Wen[1] (1.*College of Food Science and Technology, Hebei Agricultural University, Baoding, Hebei* 071000*, China;* 2.*Tianjin Institute of Agricultural Quality Standard and Testing Technology, Tianjin* 300381*, China;* 3.*Animal Husbandry Station of Hebei, Shijiazhuang, Hebei* 050011*, China*)

Abstract:

Perfluorooctanoic acid (PFOA) is a new type of persistent organic pollutant, and has been highly concerned by researchers in recent years due to its features such as degradation-resistance, high bioaccumulation, and long-distance environmental migration. PFOA can produce toxic effects on the immune system. This paper reviewed the studied immune toxicities at home and abroad of PFOA to mice, zebrafish, and monkeys, including the nonspecific immune function of natural killer cells, specific immune function of humoral immunity and cellular immunity, and immune factors of interleukin family, and the relationships of PFOA with ulcerative colitis, childhood asthma, and infant immune related diseases. Furthermore, the possible mechanisms of mitochondrial apoptosis and TNFα/NF-κB pathway were summarized. The complex immune toxicities of PFOA due to species difference and the uncertainty of research data grant further research to systematically understand its immune toxicities and related molecular mechanisms; besides, it is of more practical significance in revealing the risk of PFOA to human beings by simulating and studying the long-term and chronic human exposure level in real life.

Keywords: perfluorooctanoic acid; persistent organic pollutant; immune toxicity; toxic mechanism

基金项目
河北省科技计划项目（16275504D）；天津农科院院长基金（17004）；河北省现代农业产业技术体系生猪创新团队（HBCT2018110205）

作者简介
周茜（1986—），女，博士，讲师；
E-mail：26708472@ qq.com

通信作者
赵文，E-mail：zwgyf1964@163.com

利益冲突 无申报
收稿日期 2018-08-17
录用日期 2018-12-31

文章编号 2095-9982(2019)03-0266-06
中图分类号 R114
文献标志码 A

▸引用
周茜，刘征辉，孟宪华，等. 全氟辛酸免疫毒性研究进展 [J] . 环境与职业医学，2019，36（3）：266-271.

▸本文链接
www.jeom.org/article/cn/10.13213/j.cnki.jeom.2019.18523

Funding
This study was funded.

Correspondence to
ZHAO Wen, E-mail: zwgyf1964@163.com

Competing interests None declared
Received 2018-08-17
Accepted 2018-12-31

▸To cite
ZHOU Qian, LIU Zheng-hui, MENG Xian-hua, et al. Research progress on immunotoxicities induced by perfluorooctanoic acid[J]. Journal of Environmental and Occupational Medicine, 2019, 36(3): 266-271.

▸Link to this article
www.jeom.org/article/en/10.13213/j.cnki.jeom.2019.18523

全氟辛酸（perfluorooctanoic acid，PFOA），又称十五氟辛酸，是一类全氟有机化合物，具有独特的疏水和疏油性，被广泛应用于纺织、厨具和食品接触材料等领域。由于具有难降解性、生物蓄积性强及远距离环境迁移性等特点，PFOA所带来的环境污染引起了国际的高度关注[1]。研究表明，PFOA在人体血液、组织器官、头发、指甲等生物样本中均能被检测到，其毒性效应的主要靶器官包括肝脏、肾脏、免疫组织、生殖系统等，并且会对儿童的生长发育造成负面影响[2]。人体暴露PFOA的途径主要是膳食摄入和饮水摄入[2-3]，而我国是

PFOA 污染程度较严重的国家之一。齐彦杰等[4]检测发现北京市售鸡蛋和鸭蛋分别检出 9 种和 10 种全氟化合物，其中 PFOA 平均浓度分别为 0.069 ng/g 和 0.296 ng/g。对不同水域 PFOA 浓度的调查结果表明，我国多处水体均存在 PFOA 污染，如长江入海口处 PFOA 平均浓度为 46.88 ng/L，黄浦江段为 58~1 594.83 ng/L，淮河流域为 18 ng/L[4-6]。更有研究表明，约 600 万美国公众的饮用水中 PFOA 的浓度高于美国环境保护署对饮用水中 PFOA 的限制水平（3.5 μg/L）[7-8]。

PFOA 的免疫毒性主要表现在对机体免疫器官、免疫功能、免疫因子的影响和相关免疫疾病等方面。但 PFOA 免疫毒性的研究起步较晚，自 2000 年左右才出现相关的文献报道。本文将系统地对 PFOA 的免疫毒性及其可能机制的研究进展进行综述，为深入研究和机制探索提供参考。

1 对免疫器官、免疫功能和免疫因子的影响

1.1 对免疫器官的影响

免疫器官的相对重量和组织学变化是衡量免疫毒性的直观指标和初步标准。PFOA 在高剂量、短期暴露条件下，主要对胸腺和脾脏等组织的形态和细胞类型产生影响，而对淋巴结和骨髓的影响较小。Yang 等[9]在 C57BL/6 小鼠饮食中添加 PFOA（质量体积比为 0.02%），7 d 后发现脾脏和胸腺的重量降低（降幅最高为 83% 和 23%），且脏器组织发生严重萎缩；胸腺细胞和脾细胞总数分别下降 85% 和 80%，早期骨髓中胸腺细胞比例降低，胸腺中未成熟的 CD4 和 CD8（$CD4^+$ $CD8^+$）的分化也呈现降低趋势；PFOA 还能导致胸腺细胞滞留于 G0/G1 期，使 S 期、G2 期和 M 期的细胞比例明显减少，抑制胸腺细胞增殖的早期阶段；当停止染毒，恢复正常饮食后，胸腺和脾脏重量可在第 5 d 至第 10 d 恢复正常，但是肝脏过氧化物酶体增殖作用继续发生。PFOA［10 和 20 mg/（kg·d）］灌胃 BALB/c 小鼠 14 d 后，胸腺皮质面积减小，髓质面积变大，髓质中巨噬细胞增多，淋巴细胞减少，组织稀疏不致密[10]。透射电镜结果显示，胸腺和脾脏的超微结构发生严重破坏和萎缩，胸腺线粒体发生损伤，线粒体出现断裂、数量减少、不同程度的空化和积水，线粒体内室肿胀，嵴排列不规则，表现为灶性空化；同时淋巴细胞和白细胞总量下降，而中性粒细胞数量无改变。方文迪[11]对斑马鱼进行染毒，结果发现 PFOA 可以导致脾脏细胞核出现收缩，核周间隙扩张，线粒体和内质网扩张，脂褐质色素颗粒在细胞内堆积，干扰脂类物质的运输及代谢。Han 等[12]用 PFOA 处理罗非鱼的肝细胞，结果表明随着 PFOA 浓度的增加，肝内免疫细胞数量也随之变多。

然而，在经口亚慢性或慢性毒性研究中，PFOA 对脾脏和胸腺的毒性作用不明显。采用猕猴进行 90 d 的 PFOA 亚慢性毒性研究，结果表明淋巴结、胸腺和骨髓等免疫器官未产生病理学改变[13]；对食蟹猴进行 6 个月 PFOA 慢性毒性研究，未发现脾脏、胸腺和肠系膜淋巴结等组织病理学改变[14]。综上可知，PFOA 对免疫器官的损害作用因动物物种、染毒时间和剂量、实验条件等因素的不同而有所差异。

1.2 对免疫功能的影响

关于 PFOA 对免疫功能影响的文献主要报道于 2000—2010 年，文献内容的重复性较高，而近些年对 PFOA 影响免疫功能的深入研究相对较少。

1.2.1 非特异性免疫功能 PFOA 能够降低机体非特异性免疫功能。Brieger 等[15]研究发现，PFOA 能导致自然杀伤细胞活性降低，使脂多糖（lipopolysaccharides，LPS）所诱导的肿瘤坏死因子-α（tumor necrosis factor-α，TNF-α）水平降低；当 PFOA 浓度在 1.20~6.92 ng/mL 范围时，其浓度与 LPS 所诱导的 TNF-α 和白介素-6（interleukin-6，IL-6）的释放水平呈负相关；当 PFOA 浓度大于 250 ng/mL 时，自然杀伤细胞存活率出现下降。

1.2.2 特异性免疫功能 （1）体液免疫。B 淋巴细胞介导的免疫应答是体液免疫的主要形式，表现为 B 淋巴细胞的激活、成熟、增殖、分化和产生抗体，主要通过抗体形成细胞数或抗体生成量对体液免疫进行评价。雄性 C57BL/6 小鼠通过饮食染毒 PFOA（质量体积比为 0.02%）10 d，经免疫接种人红细胞（human red blood cells，HRBC）后，溶血空斑试验结果表明脾脏免疫球蛋白 IgM、IgG1、IgG2b 和 IgG3 等分泌水平降低，血清中抗 HRBC 的 IgM 和 IgG1 抗体水平降低，且经刀豆蛋白（ConA）和 LPS 刺激后，脾淋巴细胞的有丝分裂反应受到了抑制[16]。当 C57BL/6 雌性小鼠经饮水暴露 PFOA 15 d［剂量大于 3.75 mg/（kg·d）］时，其 T 细胞 IgM 抗体应答反应呈现剂量依赖性抑制[17]。此外，PFOA 还会引起机体发生过敏性反应。BALB/c 小鼠经皮肤暴露 PFOA［剂量大于 18.7 mg/（kg·d）］4 d 后，血清中 IgE 水平增加，并引发炎症反应[18]。Singh 等[19]研究发现 PFOA 通过核因子 κB（nuclear factor κB，NF-κB）、p38 增殖蛋白激酶和 caspase-1 等通路，增加了肥大细胞

和血清中组胺的释放，加重了小鼠 IgE 依赖性的局部过敏反应，诱导了肥大细胞 TNF-α、IL-6 和白介素 -1β（interleukin-1β，IL-1β）等促炎因子的基因表达，激活了环氧合酶 -2，且呈现了随剂量和时间依赖性增加的趋势，最终诱导了肥大细胞的过敏性炎症反应。马伟慧等[20]研究了 PFOA 对 BALB/c 小鼠哮喘模型气道炎症的影响，结果表明 PFOA 导致哮喘小鼠肺组织超微结构破坏明显，增加了气道及血管周围炎症细胞浸润及黏液分泌，外周血白介素 -4（interleukin-4，IL-4）升高、干扰素 -γ（interferon-γ，IFN-γ）明显降低（$P<0.05$），证明 PFOA 急性暴露可加剧哮喘模型的肺部炎症。（2）细胞免疫。细胞免疫应答反应主要是由 T 淋巴细胞介导的特异性防御反应。PFOA 可以通过改变 T 淋巴细胞数量和转化功能。采用氚 – 胸腺嘧啶核苷掺入法检测 T 淋巴细胞增殖，结果显示，经 ConA 或 LPS 刺激后，对照组脾细胞 DNA 中的氚 – 胸腺嘧啶核苷掺入量增多；而 PFOA 处理组的反应明显减弱，且 LPS 组的变化比 ConA 组显著[21-22]。但是研究表明，雌性 C57BL/6 小鼠在单次经口灌胃 PFOA（30 mg/kg）后，与阴性对照组相比，小鼠足趾产生的迟发性超敏反应未表现出明显差异[17]。

1.3 对免疫因子的影响

免疫因子在免疫系统功能的调节机制中发挥着重要作用，是免疫系统与其他系统之间联系的纽带。Son 等[23]通过饮水暴露雄性 ICR 小鼠 21 d，PFOA（47.21 mg/kg）导致脾脏和胸腺中 TNF-α、IL-1β、IL-6 和原癌基因 c-myc 表达升高。Qazi 等[24]也得到相似结果，PFOA［20 mg/（kg·d）］灌胃 C57BL/6 雄性小鼠 10 d，增加了体内 TNF-α 的表达，同时也增加了脂多糖刺激后 TNF-α 的表达。马佳乐等[25]研究表明 PFOA（0.05、0.1、0.5 和 1 mg/L）会导致斑马鱼脾脏中 IL-1β、IL-4 和白介素 -21（interleukin-21，IL-21）的 mRNA 相对水平发生异常，且不同暴露时间产生的 mRNA 变化有明显差异；其中 IL-1β 表达量随着剂量的增加表现出先上升后下降的趋势；暴露 7 d 后，IL-4 表达趋势与 IL-1β 相同，IL-21 表达量随剂量增加而上升；而暴露 14 d 后，IL-4 表达量随剂量增加而上升，IL-21 表达量随剂量增加呈现出先上升后下降的趋势。Zhang 等[26]进一步验证表明 Myd88/NF-κB 通路是调节 PFOA 导致斑马鱼脾脏炎症因子 IL-1β、IL-4 和 IL-21 和免疫球蛋白 IgG、IgZ 和 IgD 分泌异常的重要途径。

以上研究表明，尽管 PFOA 对免疫功能的研究结果不尽一致，但多数研究均提示，PFOA 会抑制非特异性免疫和特异性免疫功能。研究结果的不同可能与实验动物品种、细胞种类、染毒剂量和处理方式有关。

2 与免疫相关疾病的关联

免疫系统是机体最重要的保卫系统，免疫毒性会进一步导致炎症、肿瘤、过敏等免疫相关疾病的发生。溃疡性结肠炎是一种人类自身免疫性疾病，Steenland 等[27]通过对 32 254 名美国成年人研究发现，由于他们生活在化工厂附近，饮用受污染的水，其血清 PFOA 浓度增加，通过对溃疡性结肠炎患病进行前瞻性分析，首次发现了 PFOA 可以诱发溃疡性结肠炎，并且呈正相关性。此外，PFOA 可能与儿童生长发育过程中的部分感染性疾病有相关性。Fei 等[28]调查了 363 名感染住院的儿童病例，发现儿童早期感染疾病与胎儿期 PFOA 暴露之间无相关性，但 Dong 等[29]研究发现，哮喘儿童血清中 PFOA 浓度明显高于正常儿童，而且其 IgE 水平、嗜酸性粒细胞计数和嗜酸性粒细胞阳离子蛋白与 PFOA 浓度均呈正相关。Okada 等[30]研究了母体 PFOA 浓度与婴儿期过敏和感染疾病以及脐带血 IgE 浓度之间的关系，结果发现当母体 PFOA 暴露浓度较高时，女婴脐带血 IgE 浓度降低，而男婴无改变；同时在婴儿 18 个月龄内，未发现母体 PFOA 浓度与其食物过敏、湿疹、哮喘和耳部感染等免疫性疾病存在相关性。但是该研究也有其局限性，包括样本量小、人群选择偏倚和无明确的疾病诊断。以上内容表明，流行病学研究结果显示 PFOA 与人类免疫相关疾病发生的关系较为复杂，且缺乏更加系统全面的关于 PFOA 暴露与免疫相关疾病之间关联及其分子机制的研究。

3 免疫毒性可能机制

3.1 线粒体凋亡

线粒体凋亡通路是细胞凋亡的内在信号途径，其关键事件包括线粒体外膜渗透性增加、细胞色素释放和凋亡酶激活因子（apoptotic protease activating factor-1，APAF-1）介导的半胱天冬酶级联反应，其中线粒体通透性改变、Ca^{2+} 流释放和活性氧族（reactive oxygen species，ROS）升高是线粒体介导细胞死亡的主要刺激因素。Shabalina 等[31]的研究表明，PFOA 可以诱导人肝癌细胞 G2（HepG2）发生凋亡，且存在剂量和时间依赖性关系。后续研究[32]证明细胞凋亡是

由于ROS过度产生，同时发生线粒体跨膜电位损失，并导致了caspase-9的激活。N-乙酰半胱氨酸和环孢素A处理可以降低跨膜电位损耗、抑制caspase-9激活和细胞凋亡，表明ROS引起的线粒体凋亡通路可能参与了PFOA导致的细胞死亡。Kleszczynski等[33]研究结果也证明，人结肠癌HCT116细胞暴露PFOA后发生细胞凋亡，是通过线粒体信号通路的激活所介导的；而环孢素A可以降低跨膜电位耗散，从而抑制细胞凋亡。Yao等[34]研究表明，PFOA处理HepG2细胞后，DNA氧化损伤、DNA链断裂和微核发生率呈剂量依赖性增加，并将PFOA诱导的遗传毒性归因于胞内ROS的增加。姚晓峰等[35]发现PFOA处理HepG2细胞3 h后，细胞内氧化性DNA损伤标记物8-羟基脱氧鸟苷（8-hydroxy-2 deoxyguanosine，8-OHdG）的表达明显增加。PFOA处理鲫鱼淋巴细胞12 h后，结果显示细胞胞内丙二醛、ROS含量上升，谷胱甘肽（glutathione，GSH）含量下降，细胞发生凋亡。上述研究表明，PFOA可以通过诱导细胞的氧化应激压力，激活细胞凋亡通路，进而影响免疫功能。

3.2 TNF-α/NF-κB通路

NF-κB在免疫毒性、炎症和癌症的发生和演进过程中发挥重要作用。NF-κB可以被多种因素激活，如细胞因子、氧化应激、脂多糖、B淋巴细胞和T淋巴细胞[36]。这些途径通过激活κB抑制因子（inhibitor of kappa B，IκB）激酶复合物进一步发挥作用。TNF-α和白介素（ILs）作为促炎细胞因子可以激活NF-κB通路。Corsini等[37]采用人白细胞和人单核白血病细胞（human monocytic leukemia cells，THP-1）两种细胞模型评价了PFOA对LPS处理后细胞因子释放的影响，结果表明，两种细胞的TNF-α释放都受到了抑制，THP-1细胞的IL-8释放受到抑制；进一步采用小干扰RNA（small interfering RNA，siRNA）对过氧化物酶增殖激活受体（peroxisome proliferator activated receptors，PPARα）进行干扰，发现LPS导致的NF-κB抵制蛋白（I-κB）的降解也受到了抑制，证明PFOA可以通过依赖PPARα通路实现对细胞因子的调控，而细胞因子如IL-1β和TNF-α等也可通过抑制PPARα通路激活NF-κB通路[38-39]。PFOA处理导致野生型小鼠发生免疫抑制，而PPARα敲除小鼠并未发生[40]。如果炎症诱导NF-κB激活，则PPARα通路会受到抑制，进而导致脂质积累和脂肪变性，因此PPARα和NF-κB之间的竞争也是PFOA免疫毒性研究结果有争议的原因[41]。

4 展望

PFOA作为一种环境持久性有机污染物，主要从免疫器官、免疫功能及免疫分子等多方面、多层次干扰机体的免疫系统。但由于种属差异及研究资料的不确定性，其免疫毒性相对复杂，因此系统深入地探究PFOA免疫毒性及其相关分子机制是未来研究方向之一。另一方面，现有研究主要集中在PFOA的短期暴露研究，但PFOA在环境中主要处于长期慢性暴露模式，因此模拟并研究真实环境中PFOA的长期慢性暴露水平，对于揭示PFOA对人类的真实风险更具有实际意义。

参考文献

[1] GOOSEY E，HARRAD S. Perfluoroalkyl compounds in dust from Asian，Australian，European，and north American homes and UK cars，classrooms，and offices [J]. Environ Int，2011，37 (1)：86-92.

[2] LAU C，ANITOLE K，HODES C，et al. Perfluoroalkyl acids：a review of monitoring and toxicological findings [J]. Toxicol Sci，2007，99 (2)：366-394.

[3] BENFORD D，DE BOER J，CARERE A，et al. Opinion of the scientific panel on contaminants in the food chain on perfluorooctane sulfonate (PFOS)，perfluorooctanoic acid (PFOA) and their salts [J]. EFSA J，2008，653：1-131.

[4] 齐彦杰，周珍，史亚利，等. 北京市市售鸡蛋和鸭蛋中全氟化合物的污染水平研究 [J]. 环境科学，2013，34 (1)：244-250.

[5] 孙红文. 新型持久性有机污染物全氟烷基化合物分析方法与环境污染水平 [C] //持久性有机污染物论坛2008暨第三届持久性有机污染物全国学术研讨会论文集. 北京：中国化学会，中国环境科学学会，2008：25-26.

[6] SO M K，MIYAKE Y，YEUNG W Y，et al. Perfluorinated compounds in the Pearl River and Yangtze River of China [J]. Chemosphere，2007，68 (11)：2085-2095.

[7] STEENLAND K，KUGATHASAN S，BARR D B. PFOA and ulcerative colitis [J]. Environ Res，2018，165：317-321.

[8] MONDAL D，LOPEZ-ESPINOSA M J，ARMSTRONG B，et al. Relationships of perfluorooctanoate and perfluorooctane sulfonate serum concentrations between mother-child pairs in a population with perfluorooctanoate exposure from drinking water [J]. Environ Health Perspect，2012，120 (5)：752-757.

[9] YANG Q，XIE Y，DEPIERRE J. Effects of peroxisome proliferators on the thymus and spleen of mice [J]. Clin Exp

Immunol，2000，122（2）：219-226.

[10] 王玉. 全氟辛烷磺酸（PFOS）和全氟辛酸（PFOA）对BALB/c小鼠免疫系统毒性效应研究［D］. 武汉：华中农业大学，2011.

[11] 方文迪. 基于斑马鱼模型的全氟辛酸免疫毒效应及机理研究［D］. 杭州：杭州师范大学，2015.

[12] HAN Z，LIU Y，WU D，et al. Immunotoxicity and hepatotoxicity of PFOS and PFOA in tilapia（*Oreochromis niloticus*）［J］. Chin J Chem，2012，31（4）：424-430.

[13] GANNON S A，FASANO W J，MAWN M P，et al. Absorption，distribution，metabolism，excretion，and kinetics of 2，3，3，3-tetrafluoro-2-（heptafluoropropoxy）propanoic acid ammonium salt following a single dose in rat，mouse，and cynomolgus monkey［J］. Toxicology，2016，340：1-9.

[14] BUTENHOFF J，COSTA G，ELCOMBE C，et al. Toxicity of ammonium perfluorooctanoate in male cynomolgus monkeys after oral dosing for 6 months［J］. Toxicol Sci，2002，69（1）：244-257.

[15] BRIEGER A，BIENEFELD N，HASAN R，et al. Impact of perfluorooctanesulfonate and perfluorooctanoic acid on human peripheral leukocytes［J］. Toxicol in Vitro，2011，25（4）：960-968.

[16] YANG Q，ABEDI-VALUGERDI M，XIE Y，et al. Potent suppression of the adaptive immune response in mice upon dietary exposure to the potent peroxisome proliferator，perfluorooctanoic acid［J］. Int Immunopharmacol，2002，2（2/3）：389-397.

[17] DEWITT J C，COPELAND C B，STRYNAR M J，et al. Perfluorooctanoic acid-induced immunomodulation in adult C57BL/6J or C57BL/6N female mice［J］. Environ Health Perspect，2008，116（5）：644-650.

[18] FAIRLEY K J，PURDY R，KEARNS S，et al. Exposure to the immunosuppresant，perfluorooctanoic acid，enhances the murine igE and airway hyperreactivity response to ovalbumin［J］. Toxicol Sci，2007，97（2）：375-383.

[19] SINGH T S K，LEE S，KIM H H，et al. Perfluorooctanoic acid induces mast cell-mediated allergic inflammation by the release of histamine and inflammatory mediators［J］. Toxicol Lett，2012，210（1）：64-70.

[20] 马伟慧，卢贺敏，叶乐平. 全氟辛酸暴露对哮喘小鼠炎症介质IL-4和IFN-γ及糖皮质激素受体的影响［J］. 中国病理生理杂志，2018，34（2）：352-357.

[21] YANG Q，XIE Y，ERIKSSON A M，et al. Further evidence for the involvement of inhibition of cell proliferation and development in thymic and splenic atrophy induced by the peroxisome proliferator perfluoroctanoic acid in mice［J］. Biochem Pharmacol，2001，62（8）：1133-1140.

[22] 杨谨，李昂，杨谦，等. 过氧化物酶体增殖剂PFOA对小鼠免疫系统的影响［J］. 细胞与分子免疫学杂志，2006，22（2）：157-160.

[23] SON H Y，LEE S，TAK E N，et al. Perfluorooctanoic acid alters T lymphocyte phenotypes and cytokine expression in mice［J］. Environ Toxicol，2009，24（6）：580-588.

[24] QAZI M R，BOGDANSKA J，BUTENHOFF J L，et al. High-dose，short-term exposure of mice to perfluorooctanesulfonate（PFOS）or perfluorooctanoate（PFOA）affects the number of circulating neutrophils differently，but enhances the inflammatory responses of macrophages to lipopolysaccharide（LPS）in a similar fashion［J］. Toxicology，2009，262（3）：207-214.

[25] 马佳乐，侯萍，王思瑶，等. 全氟辛酸诱导斑马鱼脾脏损伤及白细胞介素表达紊乱的免疫毒效应研究［J］. 环境科学学报，2016，36（7）：2687-2693.

[26] ZHANG H，FANG W，WANG D，et al. The role of interleukin family in perfluorooctanoic acid（PFOA）-induced immunotoxicity［J］. J Hazard Mater，2014，280：552-560.

[27] STEENLAND K，ZHAO L，WINQUIST A，et al. Ulcerative colitis and perfluorooctanoic acid（PFOA）in a highly exposed population of community residents and workers in the mid-Ohio valley［J］. Environ Health Perspect，2013，121（8）：900-905.

[28] FEI C Y，MCLAUGHLIN J K，TARONE R E，et al. Fetal growth indicators and perfluorinated chemicals：a study in the Danish national birth cohort［J］. Am J Epidemiol，2008，168（1）：66-72.

[29] DONG G H，TUNG K Y，TSAI C H，et al. Serum polyfluoroalkyl concentrations，asthma outcomes，and immunological markers in a case control study of Taiwanese children［J］. Environ Health Perspect，2013，121（4）：507-513.

[30] OKADA E，SASAKI S，SAIJO Y，et al. Prenatal exposure to perfluorinated chemicals and relationship with allergies and infectious diseases in infants［J］. Environ Res，2012，112：118-125.

[31] SHABALINA I G，PANARETAKIS T，BERGSTRAND A，et al. Effects of the rodent peroxisome proliferator and hepatocarcinogen，perfluorooctanoic acid，on poptosis in

human hepatoma hepg2 cells [J]. Carcinogenesis，1999，20 (12)：2237-2246.

[32] PANARETAKIS T，SHABALINA I G，GRANDÉR D，et al. Reactive oxygen species and mitochondria mediate the induction of apoptosis in human hepatoma hepg2 cells by the rodent peroxisome proliferator and hepatocarcinogen，perfluorooctanoic acid [J]. Toxicol Appl Pharmacol，2001，173 (1)：56-64.

[33] KLESZCZYŃSKI K，STEPNOWSKI P，SKŁADANOWSKI A C. Mechanism of cytotoxic action of perfluorinated acids：II. Disruption of mitochondrial bioenergetics [J]. Toxicol Appl Pharmacol，2009，235 (2)：182-190.

[34] YAO X，ZHONG L. Genotoxic risk and oxidative DNA damage in hepg2 cells exposed to perfluorooctanoic acid [J]. Mutat Res，2005，587 (1/2)：38-44.

[35] 姚晓峰，仲来福. 全氟辛酸对HepG2细胞的遗传毒性及氧化性DNA损伤 [J]. 毒理学杂志，2005，19 (3)：216-217.

[36] HAYDEN M S，GHOSH S. Shared principles in NF-κB signaling [J]. Cell，2008，132 (3)：344-362.

[37] CORSINI E，AVOGADRO A，GALBIATI V，et al. In vitro evaluation of the immunotoxic potential of perfluorinated compounds (PFCS) [J]. Toxicol Appl Pharmacol，2011，250 (2)：108-116.

[38] LIM W S，NG D L，KOR S B，et al. Tumour necrosis factor alpha down-regulates the expression of peroxisome proliferator activated receptor alpha (PPARα) in human hepatocarcinoma hepG2 cells by activation of NF-κB pathway [J]. Cytokine，2013，61 (1)：266-274.

[39] STIENSTRA R，SAUDALE F，DUVAL C，et al. Kupffer cells promote hepatic steatosis via interleukin-1β-dependent suppression of peroxisome proliferator-activated receptor α activity [J]. Hepatology，2010，51 (2)：511-522.

[40] YANG Q，XIE Y，ALEXSON S E H，et al. Involvement of the peroxisome proliferator-activated receptor alpha in the immunomodulation caused by peroxisome proliferators in mice [J]. Biochem Pharmacol，2002，63 (10)：1893-1900.

[41] LI K，GAO P，XIANG P，et al. Molecular mechanisms of PFOA-induced toxicity in animals and humans：Implications for health risks [J]. Environ Internat，2017，99：43-54.

（**英文编辑**：汪源；**编辑**：陈姣，邱丹萍；**校对**：童玲）

· 告知栏 ·

《环境与职业医学》杂志发表论文可直接使用的英文缩写名单

为优化文章易读性，本刊对可直接使用的英文缩写或格式约定如下。

常用名词：ICR小鼠、SD大鼠、AIDS（获得性免疫缺陷综合征）、WHO（世界卫生组织）、HE染色、SPF（无特定病原体）、PM_{10}、$PM_{2.5}$、*OR*（比值比）、95%*CI*（95%置信区间）、*RR*（相对危险度）

培养基：RPMI-1640、DMEM/F12、DMEM、DEME、IMDM、MEM、OPTI

实验方法：ELISA、PCR、MTT、TUNEL、Bradford、Lowry、SDS/PAGE、RFLP

仪器及试剂：Tris、Tris-HCl、Triton X-100、EDTA、EDTA-2Na\EDTA-Na2、TBST缓冲液、TBS缓冲液、PBS、Annexin V、FITC、RNase、DNase、PI、TRIzol、DAPI、DCFH-DA、EP管、5×buffer、SDS/PAGE、DCF

《环境与职业医学》编辑部

2019年3月25日