

## 环境内分泌干扰物壬基酚对神经系统影响的研究进展

俞捷, 张鏖, 许洁

**摘要:** 壬基酚作为一种环境内分泌干扰物, 其所造成的全球生态污染受到越来越多的关注。本文以近年来国内外的毒理学研究资料为依据, 综述其对神经系统的影响, 认为在整体和细胞水平, 壬基酚可干扰机体多巴胺和胆碱能系统, 致脑组织脂质过氧化, 促神经细胞凋亡, 影响动物神经行为等。

**关键词:** 壬基酚; 环境内分泌干扰物; 神经系统; 神经递质; 类固醇; 生长因子; 凋亡

**Review on Effects of Environmental Endocrine Disruptor Nonylphenol on Nervous System of Organisms** YU Jie, ZHANG Biao, XU Jie (School of Public Health, Zunyi Medical University, Zunyi, Guizhou 563003, China). Address correspondence to XU Jie, E-mail: xujie360@sina.com · The authors declare they have no actual or potential competing financial interests.

**Abstract:** Nonylphenol (NP) is an environmental endocrine disruptor with estrogen-like effects, and the attentions to its global ecological pollution are increasing. The review discussed the toxic effects of NP on the nervous system of organisms with evidences provided by domestic and international toxicological studies in recent years. At the individual or cell level, NP could induce dysfunction of dopamine neurons and cholinergic systems, resulting in lipid peroxidation of cerebral tissue, apoptosis of nerve cells, as well as neurobehavioral disorders in animals.

**Key Words:** nonylphenol; environmental endocrine disruptors; nervous system; neurotransmitter; steroid; growth factor; apoptosis

环境内分泌干扰物 (environmental endocrine disruptors) 是一类能干扰体内激素的合成与代谢, 从而影响机体正常的代谢、生殖、发育等功能的外源性化合物或混合物。壬基酚 (nonylphenol, NP) 是一种工业毒物, 也是一类污染极为广泛的环境内分泌干扰物。NP 是非离子表面活性剂壬基酚聚氧乙烯醚的主要降解产物<sup>[1]</sup>, 具有高度脂溶性, 在厌氧环境下相当稳定, 难以降解, 在水环境中分布广泛。随着工业的发展, 人类难以避免接触环境中的 NP, 可通过多种途径暴露: 它可以通过乳汁、污染的水源、食物及食物链经口进入消化道, 婴儿可通过塑料玩具、奶瓶等经皮肤接触; 胎儿可通过血液经胎盘接触 NP; 近年来也有研究表明, NP 可通过空气经呼吸道吸入机体。近年来, NP 因其广泛的使用和对环境的严重污染逐渐引起人们的关注, 成为当前环境医学领域的研究重点之一。

流行病学资料显示: 生活在西班牙南部的非职业暴露妇女脂肪组织中 100% 检测出 NP, 均数为 57 ng/g 脂肪组织<sup>[2]</sup>; 意

大利为 45~1 131 ng/g 脂肪组织<sup>[3]</sup>; 在台湾, 以体重 70 kg 来计算, 人均暴露剂量约为 31.43 μg/d<sup>[4]</sup>。研究表明, NP 在环境相关浓度下对机体生殖、泌尿、免疫等系统具有毒性作用<sup>[5]</sup>。近年来, 关于 NP 神经毒性的研究报道越来越多, 本综述报道其对机体神经系统影响的研究进展。

### 1 对神经系统的影响

#### 1.1 对神经递质及其受体的影响

中枢胆碱能类递质在调节学习和记忆行为过程中发挥重要作用。TALORETE 等<sup>[6]</sup>推测 NP 这类烷基酚类化合物在浓度为 0.8 μmol/L 时, 可明显抑制大鼠神经细胞株 PC12 细胞的乙酰胆碱酯酶活性。卢宁等<sup>[7]</sup>的研究报告显示孕期和哺乳期暴露 NP 200 mg/kg, 可导致仔鼠海马组织胆碱乙酰转移酶活性降低, 而酰胆碱酯酶活性升高, 海马组织胆碱乙酰转移酶和酰胆碱酯酶活性与 NP 暴露剂量存在量效关系。同样, LI 等<sup>[8]</sup>观察到染毒 NP 在浓度为 0.5 μmol/L 时降低了涡虫体内胆碱酯酶活性。

多巴胺作为一种神经传导物质, 主要负责大脑的情欲、感觉, 传递兴奋及开心的信息, 也与上瘾有关。下丘脑含有丰富的神经递质和性类固醇激素受体, 它与促性腺激素释放激素神经元共同形成一个调控生殖生理和行为的神经网络。下丘脑发育过程中雌激素环境的改变会影响细胞分化各方面, 包括神经突起生长和分支、突触形成、神经递质表达以及细胞死亡和/或生存。MASUO<sup>[9]</sup>的数据与该结论相反: 实验发现将 5 d 龄幼鼠用 NP 和其他环境内分泌干扰物进行联合染毒后, 造成大

[基金项目] 贵州省科技厅自然科学基金 (编号: 黔科合计字 2008-2190 号和 2011-2283 号); 2012 遵义医学院博士启动基金 (编号: F-559); 贵州省 2012 年度大学生创新创业训练计划项目 (编号: 黔财教 [2012] 229); 遵义医学院 2012 年度大学生创新性实验计划项目 (编号: 院发 [2012] 2901)

[作者简介] 俞捷 (1974—), 男, 博士生, 副教授; 研究方向: 环境卫生; E-mail: yujie128@yahoo.com

[通信作者] 许洁副教授, E-mail: xujie360@sina.com

[作者单位] 遵义医学院公共卫生学院, 贵州 遵义 563003

脑发育损伤和多巴胺细胞缺陷,最终导致4周龄大鼠出现运动亢奋。随着人们对NP引起神经发育和神经功能损害的关注与日俱增,有学者进行了NP与运动亢奋之间因果关系的调查。研究发现,幼鼠4周龄NP染毒造成注意力缺陷多动障碍<sup>[10]</sup>。TON等<sup>[11]</sup>用斑马鱼建立动物模型检测NP及其他化合物对机体发育的神经毒性,结果表明NP可抑制儿茶酚胺发挥神经递质的功能作用。

### 1.2 对神经生长因子的影响

NP可阻碍神经营养因子诱导的神经细胞分化,导致神经退行性病变。BEVAN等<sup>[12]</sup>将爪蟾胚胎早期胚囊暴露于NP,发现NP引起了一系列神经系统的功能缺陷,其中对NP的干预最敏感的是神经嵴源性黑色素细胞,其细胞活性和分化受抑制。NP可能通过各自不同的信号传导通路产生不同的影响,并推断NP染毒暴露与胚胎爪蟾脊髓神经元不是直接改变细胞活性,而是通过抑制神经生长因子来干扰神经突生长,从而影响神经元发挥正常的生理功能。这种推测3年后在其实验中得到了验证:在大鼠嗜铬细胞瘤细胞株NP暴露的实验中观察到NP对该细胞存活无影响或毒性作用,而是通过抑制神经营养因子和神经生长因子来改变神经突生长的活性<sup>[13]</sup>。

### 1.3 对类固醇代谢的影响

生物活性类固醇在一些器官(包括大脑)的特殊细胞里合成。ARUKWE等<sup>[14]</sup>报道了NP暴露对幼年鲑鱼脑部三个主要类固醇蛋白基因转录的影响,该结果发现NP使甾体合成快速调节蛋白(StAR)、P450侧链裂解酶(P450<sub>sc</sub>)和细胞色素P-45011 $\beta$ 羟化酶(CYP11 $\beta$ )的基因转录发生改变。

芳香化酶(P450<sub>arom</sub>)是类固醇激素代谢中的一种重要酶类,它由CYP19单基因编码<sup>[15]</sup>,在神经组织,如脑、视网膜内表达并参与到中枢神经系统发育和性行为。MEUCCI等<sup>[16]</sup>早期研究发现NP染毒增加鲑鱼脑芳香化酶CYP19b信使核糖核酸水平;在15 $\mu$ g/L浓度时,NP影响性腺型芳香化酶的表达,在NP暴露后第7天,诱导信使核糖核酸水平增加了3倍。相对于空白对照组,NP染毒后3d脑中 $\beta$ 雌激素受体信使核糖核酸的表达下调;50 $\mu$ g/L NP染毒增加了脑和肝组织中 $\alpha$ 雌激素受体信使核糖核酸表达。

### 1.4 对脑组织脂质过氧化的影响

大量报道指出许多环境污染物质干扰细胞抗氧化平衡或氧化强化剂,从而诱导氧化应激。丙二醛水平升高和谷胱甘肽水平下降提示氧自由基生成增加,从而引起大脑脂质过氧化。AYDOGAN等<sup>[17]</sup>发现还原型谷胱甘肽含量在双酚A、NP和辛基酚联合染毒的大鼠脑中减少。和对照组比较,脂质过氧化终产物丙二醛浓度在联合染毒组中明显增高。维生素C是内源性水溶性抗氧化剂,在这三种环境内分泌干扰物联合染毒的作用不是预防,而是加重了活性氧引起的氧化性损伤。AVCI等<sup>[18]</sup>提出的维生素C和NP互相作用的特性,证实了相似的结论。为了评估NP对小鼠抗氧化能力和认知能力的影响,MAO等<sup>[19]</sup>用管饲法分别将小鼠NP染毒于0、50、100和200 mg/(kg·d)浓度,90d时间,发现NP明显降低脑内超氧化物歧化酶、过氧化氢酶,谷胱甘肽过氧化酶和谷胱甘肽还原酶活性,而且还增加了小鼠脑中丙二醛的水平。该结果表明NP诱导了促使脑中细

胞凋亡的氧化应激,最终导致小鼠认知功能损害。

### 1.5 对神经细胞凋亡的影响

近年来的大量证据表明暴露于NP会抑制细胞增殖,导致多种细胞凋亡。NP对神经干细胞增殖和分化的抑制作用表明:NP对机体影响会通过促进凋亡的发生而产生放大作用。动物实验结果显示,某些内分泌干扰物作为神经毒物可引起脑细胞凋亡上调。NP通过诱导神经干细胞的细胞凋亡,展示了其明显的细胞毒性作用,而且也会影响中枢神经系统的神经细胞发育和发挥功能。MAO等<sup>[20]</sup>认为慢性暴露NP于100和200 mg/(kg·d)浓度,可能抑制抗凋亡基因*bcl-2*转录和上调*caspase-3*活性,造成大鼠脑细胞凋亡。

### 1.6 对动物神经行为的影响

行为的改变是环境内分泌干扰物造成的最明显毒性影响之一。动物实验研究报道:暴露于NP,对神经行为和/或学习和记忆能力有不利影响<sup>[21]</sup>。XIA等<sup>[22]</sup>观察NP对鱼类行为影响和研究NP毒性潜在生物标志物,发现染毒NP(100 mg/L)60d时间,可抑制雄鱼的活动能力和侵犯行为,并且影响其群居的生活习性。斑马鱼活动能力和行为的变化,可以作为水体NP污染有效的生物标志物。HUANG等<sup>[23]</sup>采用电生理方法观察发现,NP染毒后青蛙坐骨神经灵敏度降低,抑制了神经冲动产生和传导,呈剂量效应关系。尽管证据显示:许多内分泌干扰物能损害动物神经发育和功能,但目前未见关于单独暴露NP对胎鼠脑发育的毒性及其与神经发育障碍关系的研究。

## 2 结语

综上所述,NP对神经系统有直接和间接的影响。研究表明,性腺激素可与其他神经营养因子共同调节细胞死亡、神经元迁移、神经形成以及神经递质可塑性,NP可能通过干扰性激素功能来影响中枢神经系统发育。NP影响神经系统通过两种途径:一是作用于内分泌器官,如垂体和甲状腺等,通过反馈作用影响中枢神经系统;二是直接作用于神经系统然后影响到神经内分泌。将以往研究中NP对机体作用的实验数据综合得出结论:NP的无明显有害作用剂量是50 mg/(kg·d)左右<sup>[24]</sup>,而目前大部分的研究得出的无明显有害作用剂量是通过生殖系统或全身毒性而设置和推测的,由于中枢神经系统比生殖系统和机体其他系统更容易受到内分泌干扰,因此推测NP对神经系统的无明显有害作用剂量会低于50 mg/(kg·d)范围。

神经内分泌系统及其控制的神经网络是NP毒性作用的靶目标;越来越多的证据表明下丘脑-垂体轴是NP和其他内分泌干扰物内分泌干扰作用的潜在作用地点。无论从培养的细胞和组织,还是离体和实验动物研究,都认为NP能够对大脑发育产生毒性影响,还可能引起神经退行性变。NP的毒性作用涉及范围包括神经基因、蛋白表达、神经递质功能、多巴胺能神经系统,内分泌系统和神经行为改变等。尽管证据有限,但越来越多的研究认为,NP直接或间接导致中枢神经系统多巴胺和其他系统的机能障碍,从而导致神经生理紊乱。为了更好地了解NP等环境激素是如何调节机体基本的生理过程,还有待于更全面、深入的研究去阐明NP在中枢神经系统内的作用及其机制。

·作者声明本文无实际或潜在的利益冲突。

#### 参考文献:

- [ 1 ] 赛林霖, 张照斌, 胡建英, 等. 实时定量 RT-PCR 方法评价壬基酚的雌激素效应[J]. 环境科学, 2006, 27(9): 1825-1828.
- [ 2 ] FERRARA F, ADEMOLLO N, ORRÙ MA, et al. Alkylphenols in adipose tissues of Italian population[J]. *Chemosphere*, 2011, 82(7): 1044-1049.
- [ 3 ] LU Y Y, CHEN M L, SUNG F, et al. Daily intake of 4-nonylphenol in Taiwanese[J]. *Environ Int*, 2007, 33(7): 903-910.
- [ 4 ] NAGAO T, WADA K, MARUMO H, et al. Reproductive effects of nonylphenol in rats after gavage administration: a two-generation study[J]. *Reprod Toxicol*, 2001, 15(3): 293-315.
- [ 5 ] XU J, YU J, WANG Y, et al. Immune effects of nonylphenol on offspring of rats exposed during pregnancy[J]. *Hum Ecol Risk Assess*, 2010, 16(2): 444-452.
- [ 6 ] TALORETE N, ISODA H, MAEKAWA T. Alkylphenolic compounds and their effect on the injury rate, survival and acetylcholinesterase activity of the rat neuronal cell line PC12[J]. *Cytotechnology*, 2001, 36(1/2/3): 163-169.
- [ 7 ] 卢宁, 俞捷, 许洁, 等. 壬基酚对仔代脑组织 AchE 和 ChAT 活性的影响[J]. 重庆医科大学学报, 2009, 34(9): 1221-1223.
- [ 8 ] LI M H. Effects of nonionic and ionic surfactants on survival, oxidative stress, and cholinesterase activity of planarian[J]. *Chemosphere*, 2008, 70(10): 1796-1803.
- [ 9 ] MASUO Y, MORITA M, OKA S, et al. Motor hyperactivity caused by a deficit in dopaminergic neurons and the effects of endocrine disruptors: a study inspired by the physiological roles of PACAP in the brain[J]. *Regul Pept*, 2004, 123(1/2/3): 225-234.
- [ 10 ] MASUO Y, ISHIDO M, MORITA M, et al. Effects of neonatal treatment with 6-hydroxydopamine and endocrine disruptors on motor activity and gene expression in rats[J]. *Neural Plast*, 2004, 11(1/2): 59-76.
- [ 11 ] TON C, LIN Y, WILLETT C. Zebrafish as a model for developmental neurotoxicity testing[J]. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*, 2006, 76(7): 553-567.
- [ 12 ] BEVAN C L, PORTER D M, PRASAD A, et al. Environmental estrogens alter early development in *Xenopus laevis*[J]. *Environ Health Perspect*, 2003, 111(4): 488-496.
- [ 13 ] BEVAN C L, PORTER D M, SCHUMANN C R, et al. The endocrine-disrupting compound, nonylphenol, inhibits neurotrophin-dependent neurite outgrowth[J]. *Endocrinology*, 2006, 147(9): 4192-4204.
- [ 14 ] ARUKWE A. Modulation of brain steroidogenesis by affecting transcriptional changes of steroidogenic acute regulatory (StAR) protein and cholesterol side chain cleavage (P450<sub>scc</sub>) in Juvenile Atlantic salmon (*Salmo salar*) is a novel aspect of nonylphenol toxicity[J]. *Environ Sci Technol*, 2005, 39(24): 9791-9798.
- [ 15 ] 邓思平, 陈松林, 刘本伟, 等. 半滑舌鳎脑芳香化酶基因 cDNA 克隆及表达分析[J]. 动物学研究, 2008, 29(1): 17-24.
- [ 16 ] MEUCCI V, ARUKWE A. Transcriptional modulation of brain and hepatic estrogen receptor and P450<sub>arom</sub> isotypes in juvenile Atlantic salmon (*Salmo salar*) after waterborne exposure to the xenoestrogen, 4-nonylphenol[J]. *Aquat Toxicol*, 2006, 77(2): 167-177.
- [ 17 ] AYDOĞAN M, KORKMAZ A, BARLA N, et al. The effect of vitamin C on bisphenol A, nonylphenol and octylphenol induced brain damages of male rats[J]. *Toxicology*, 2008, 249(1): 35-39.
- [ 18 ] AVCI G, UĞUZ C, BAYRAMI, et al. Effects of nonylphenol on growth parameters and antioxidant defense system in Japanese quails (*Coturnix japonica*)[J]. *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 2010, 16(4): 537-546.
- [ 19 ] MAO Z, ZHENG Y L, ZHANG Y Q. Behavioral impairment and oxidative damage induced by chronic application of nonylphenol[J]. *Int J Mol Sci*, 2010, 12(1): 114-127.
- [ 20 ] MAO Z, ZHENG Y L, ZHANG Y Q, et al. Chronic application of nonylphenol-induced apoptosis via suppression of bcl-2 transcription and up-regulation of active caspase-3 in mouse brain[J]. *Neurosci Lett*, 2008, 439(2): 147-152.
- [ 21 ] XU J, WANG Y, YU J, et al. Toxic Effect of gestational exposure to nonylphenol on F1 male rats[J]. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol*, 2010, 89(5): 418-429.
- [ 22 ] XIA J, NIU C, PEI X. Effects of chronic exposure to nonylphenol on locomotor activity and social behavior in zebrafish (*Danio rerio*)[J]. *J Environ Sci (China)*, 2010, 22(9): 1435-1440.
- [ 23 ] 黄敏毅, 俞丽丽, 段仁燕, 等. 壬基酚对黑斑蛙神经活动的影响[J]. 生态学杂志, 2009, 28(8): 1510-1514.
- [ 24 ] WOO G H, SHIBUTANI M, ICHIKI T, et al. A repeated 28-day oral dose toxicity study of nonylphenol in rats, based on the 'Enhanced OECD Test Guideline 407' for screening of endocrine-disrupting chemicals[J]. *Arch Toxicol*, 2007, 81(2): 77-88.

(收稿日期: 2012-07-23)

(英文编审: 金克峙; 编辑: 徐新春; 校对: 郑轻舟)