

溴系阻燃剂的毒理学研究进展

杜苗苗^{1,2} 张 娴^{1,*} 颜昌宙¹

1. 中国科学院城市环境与健康重点实验室, 中国科学院城市环境研究所, 厦门 361021
2. 中国科学院研究生院, 北京 100049

摘要: 溴系阻燃剂(brominated flame retardants, BFRs) 广泛应用于塑料、电子、建筑、纺织等材料和产品中, 在多种环境介质中都可以检测到 BFRs 的存在。目前市场上的溴系阻燃剂主要有 3 种: 四溴双酚 A(tetrabromobisphenol A, TBBPA)、多溴联苯醚(polybrominated diphenyl ethers, PBDEs) 和六溴环十二烷(hexabromocyclododecanes, HBCDs)。近年来, 进入环境中的 BFRs 在数量和种类上迅速增加, 由此引发的环境效应日益受到国际社会广泛关注, 有关 BFRs 的毒理学研究也成为相关领域的焦点内容。在总结近年来国内外相关研究的基础上, 就 BFRs 在内分泌干扰效应、肝脏毒性、生殖毒性和神经毒性等方面的研究现状及需要进一步研究的内容进行了综述。

关键词: 溴系阻燃剂; 四溴双酚 A; 多溴联苯醚; 六溴环十二烷; 毒理学

文章编号: 1673-5897(2012)6-575-10 中图分类号: X171.5 文献标识码: A

Advance in Researches on Toxicology of Brominated Flame Retardants

Du Miaomiao^{1,2} Zhang Xian^{1,*} Yan Changzhou¹

1. Key Lab of Urban Environment and Health, Institute of Urban Environment, Chinese Academy of Sciences, Xiamen 361021, China
2. Graduate University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China

Received 19 August 2011 **accepted** 23 October 2011

Abstract: Brominated flame retardants (BFRs) were widely used in plastics, electronics, buildings and textile materials, which were detected in various environmental matrices. Tetrabromobisphenol A (TBBPA), polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) and hexabromocyclododecanes (HBCDs) are main products of BFR on the market. In recent years, the types and quantities of BFRs into the environment have rapidly increased, the resulting environmental effects have been of great concern by international researches and toxicological studies on BFRs have become a hot issue in related fields. In this paper, the recent toxicological research of these three BFRs in endocrine-disrupting effect, hepatic toxicity, reproductive toxicity and neurotoxicity were summarized, the future research direction about their toxicity was discussed.

Keywords: brominated flame retardant; tetrabromobisphenol A; polybrominated diphenyl ether; hexabromocyclododecanes; toxicology

溴系阻燃剂(brominated flame retardants, BFRs) 因“添加量最少、效果最好”被广泛应用于塑料、电

收稿日期: 2011-08-19 录用日期: 2011-10-23

基金项目: 中国科学院知识创新重要方向项目(KZCX2-YW-QN410) 和国家自然科学基金项目(No. 21007066)

作者简介: 杜苗苗(1987-), 女, 硕士研究生, 研究方向: 环境科学; E-mail: mmdu@iue.ac.cn;

* 通讯作者(Corresponding author) E-mail: xzhang@iue.ac.cn

子、建筑、纺织等材料和产品中。BFRs 按照使用方法可以分为反应型和添加型,其中反应型 BFRs 以化学键与基质结合,不容易逸散出来;而添加型 BFRs 以分子间作用力与底物结合,容易从底物扩散到环境中^[1]。BFRs 的生产和使用已经有五十多年的历史,相关报告显示,BFRs 的使用量仍在持续增长^[2]。大量的生产和使用致使 BFRs 广泛分布于全球各地,在水体、大气、土壤、沉积物、生物体及人体中均检测到这些物质。研究表明,BFRs 在环境中难降解,可以长期存在,并随环境介质进行长距离迁移。BFRs 也可对生态环境及动物造成伤害,如对动物的大脑、肝脏、肾脏等器官以及内分泌系统、生殖发育系统和神经系统都有毒性^[3],因而受到各研究领域的广泛关注。

目前市场上的 BFRs 产品主要有 3 种:四溴双酚 A (tetrabromobisphenol A, TBBPA)、多溴联苯醚 (polybrominated diphenyl ethers, PBDEs) 和六溴环十二烷 (hexabromocyclododecanes, HBCDs)。迄今为止,关于 BFRs 环境行为和毒理学的研究大多数是针对 PBDEs,只有少部分是关于 TBBPA 和 HBCDs 的^[3]。本文归纳和总结了近些年国内外关于 TBBPA、PBDEs 和 HBCDs 3 种主要 BFRs 的毒理学研究进展,并探讨了今后的研究方向。

1 四溴双酚 A

TBBPA 是生产量最大的 BFRs,化学式为 $C_{15}H_{12}Br_4O_2$,主要作为反应型阻燃剂用于印刷线路板,也作为添加型阻燃剂应用于 ABS 和 HIPS 等多种材料的阻燃。它的使用量占 BFRs 的一半以上,由于 TBBPA 的阻燃性能好,其使用量仍在持续增长^[3]。尽管 TBBPA 可以与基质共价结合,研究证实,反应型和添加型产品在其处理和循环利用过程中仍会将 TBBPA 释放到环境中,以致在大气、水体、沉积物、土壤和生物体内,甚至人体血清和母乳等多种介质中均发现 TBBPA 的存在^[4]。近年来的相关研究认为,TBBPA 具有潜在的持久性、生物累积性和毒性,是一种类似于 POPs 的环境内分泌干扰物,对环境产生严重影响。国际上关于 TBBPA 毒理效应的研究已取得一定的进展,证明 TBBPA 可以对内分泌产生干扰,具有肝肾毒性、生殖毒性、神经毒性和免疫毒性^[5-7]。

1.1 TBBPA 的内分泌干扰效应

TBBPA 的内分泌干扰效应主要体现在对甲状腺系统平衡的干扰^[8-9],原因在于 TBBPA 与甲状腺

激素 T_3 和 T_4 的结构非常类似(图 1)。研究表明,TBBPA 暴露可以引起动物体内甲状腺激素水平的变化。Wistar 大鼠口服暴露于 $16 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 的 TBBPA 28 d 后,雄性大鼠血清 T_4 水平升高, T_3 水平降低;雌性 T_4 水平升高, T_3 水平变化不明显^[10];幼鼠在 TBBPA 以 $5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 的剂量口服暴露 16 d 后,血清促甲状腺激素水平上升,但甲状腺激素水平没有明显变化^[11]。研究还发现,TBBPA 能够干扰红鲫体内甲状腺激素的稳态,加速甲状腺激素在肝脏内的转化和代谢。

一些学者研究了 TBBPA 影响甲状腺激素的作用机制,Kitamura 等^[9]用 GH3 细胞体系研究了 TBBPA 与甲状腺激素受体 (TR) 之间的相互作用,结果显示,TBBPA ($5.4 \sim 540 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$) 可以抑制 T_3 与 TR 的结合。Goto 等^[13]在非洲爪蟾 (*Xenopus laevis*) 体内也有类似的发现,TBBPA 不仅抑制 T_3 与 TR 的结合,还抑制 TR 介导的甲调基因的表达。Meerts 等^[9]发现 TBBPA 与甲状腺激素运载蛋白 (TTR) 的体外结合能力很强,是甲状腺素 T_4 的 10.6 倍。根据现有的研究结果,TBBPA 可以通过载体和受体介导两种机制对甲状腺激素系统产生干扰:(1) TBBPA 能够与血液内的甲状腺激素运载蛋白竞争性结合,从而干扰甲状腺激素稳态;(2) TBBPA 通过与甲状腺激素受体 (TR) 结合、抑制 TR 介导的甲调基因的表达等方式影响 T_3 与 TR 的结合和信号传导过程。

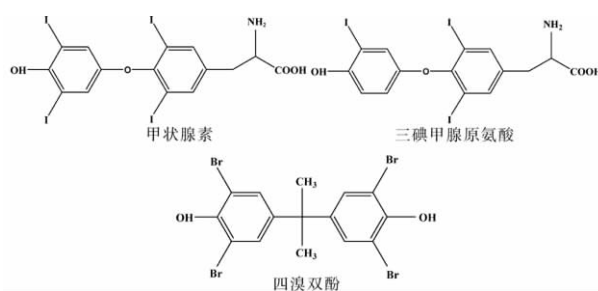


图 1 TBBPA 与甲状腺激素 T_3 和 T_4 的结构对比^[12]

Fig. 1 Structures of thyroid hormones and tetrabromobisphenol A

1.2 TBBPA 的肝肾毒性

有相关研究发现,TBBPA 对动物有一定的肝脏和肾脏毒性^[7,14]。孕期的小鼠摄入含 1% TBBPA 的食物可以导致母体和幼体肝肾的损伤^[15]。TBBPA 在较高剂量 (750 和 $1\ 125 \text{ mg} \cdot (\text{kg} \cdot \text{b. w})^{-1}$) 可以引起大鼠肝脏中谷胱甘肽 (GSH)、脂质过氧化产物丙

二醛(MDA)和5-氨基乙酰丙酸脱水酶(ALA-D)生化指标的显著改变,干扰血红素代谢过程^[16]。Nakagawa等^[17]研究发现,TBBPA可以通过破坏线粒体毒害肝实质细胞,导致肝脏细胞的膜功能紊乱,并抑制混合功能氧化酶细胞色素的活性。陈玛丽等^[12]发现,TBBPA暴露(0.01和0.1 mg·L⁻¹)能够引起红鲫肝脏脂肪化、空泡化和线粒体囊泡化,剂量增大则能够导致肝脏细胞核损伤和细胞间隙增大。关于TBBPA肾脏毒性的研究较少,Fukada等^[18]认为,TBBPA可导致幼鼠肾的多囊损伤。

1.3 TBBPA 的生殖毒性

TBBPA的生殖毒性主要体现在对性腺器官发育的影响上。Wistar大鼠暴露于TBBPA 28 d后,雄性大鼠性腺质量增加,雌性则性发育延迟^[10]。陈玛丽等^[12]研究了TBBPA(0.01,0.05和0.1 mg·L⁻¹)对斑马鱼性腺组织结构的影响,结果显示TBBPA暴露导致雌性卵巢中卵泡发育受到抑制,滞留在发育早期。雄性精巢中生精细管管壁变薄。TBBPA还可以导致斑马鱼早熟卵母细胞增多,产卵率、孵化率和仔鱼成活率下降,成活下来的幼鱼中雌性个体占多数,表现出明显的生殖毒性^[19]。

1.4 TBBPA 的神经毒性

TBBPA暴露可导致动物自发行为的改变,如记忆力和学习能力减退^[20]。Lihenthal等^[21]的研究表明,TBBPA暴露可对子代Wistar大鼠的听觉反应和应激等神经行为产生影响。TBBPA可以在小鼠的脑部区域累积,抑制小鼠突触小泡对多巴胺、γ-氨基丁酸和谷氨酸的摄取,并导致小鼠自发行为的改变,原因可能在于TBBPA可以降低膜的通透力,从而减少对这些神经递质的摄取^[22-23]。

1.5 TBBPA 的免疫毒性

TBBPA对动物甚至人类的免疫细胞都会产生影响。近期的研究发现,TBBPA可以通过降低细胞表面蛋白表达的方式减弱人体内自然杀伤(natural killer,NK)细胞的结合能力,NK细胞可以裂解肿瘤细胞和受病毒感染的细胞,NK细胞结合能力的减退使个体易发生癌症和受到病毒感染^[24]。人体的嗜中性粒细胞可以防御入侵的病原体,是急性发炎的主要效应物。Reistad等^[23]将人体嗜中性粒细胞暴露于TBBPA,发现TBBPA能够通过胞外信号调节酶ERK1/2的途径诱导NADPH氧化酶的活性,导致人体嗜中性粒细胞呼吸爆发,最终形成过量的ROS。在小鼠的饮食中添加TBBPA,发现小鼠体内

的细胞因子和免疫细胞群产生不规则变化,进而导致小鼠对病毒的免疫能力下降^[25]。较低浓度的TBBPA(3 μM)就可以抑制老鼠脾细胞中蛋白质CD₂₅的表达。CD₂₅是T细胞的仓库,它的表达可以作为T细胞活化的标记物,TBBPA对CD₂₅的抑制可能导致机体对细菌、病毒和肿瘤免疫力的下降^[26]。

关于TBBPA的毒理研究呈现增长的趋势。众多研究表明,TBBPA对动物具有一定的毒性,但是关于毒性作用机制的报道还比较缺乏。此外,关于TBBPA代谢产物的毒性研究还很少,这将是今后研究工作的重点。

2 多溴联苯醚

PBDEs是一系列含溴原子的芳香族化合物。它的化学通式是C₁₂H_xBr_yO(x+y=10)。根据苯环上溴原子的个数和位置的不同,理论上总共有209个同系物^[27]。其化学结构(见图2)与多氯联苯和多溴联苯相似,性质也很接近,都是难降解,易生物累积的环境污染物^[28]。由于PBDEs的阻燃效果好,热稳定高,用量少,对材料的性能影响小且价格便宜,所以常作为阻燃剂添加到树脂、聚苯乙烯和聚氨酯泡沫等高分子合成材料中,在电子电器设备、自动控制设备、建筑材料和纺织品等领域都有广泛的应用^[29]。作为添加型BFR,PBDEs与物质不是通过化学键结合的,易在产品的生产、使用及废弃物处理过程中释放出来,污染环境,危害人体健康。PBDEs还是生物可利用的,能被生物吸收并通过食物链传递到人体内,富集到很高的浓度^[30]。大量研究数据表明,PBDEs具有持久性有机卤素污染物(organo-halogen contaminants,OHCs)和内分泌干扰物(endocrine disrupters,EDs)的化学物理特性^[31]。

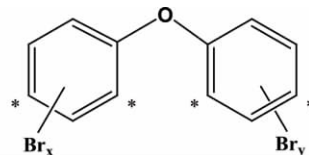


图2 多溴联苯醚的化学结构

注: * 表示经常发生取代的活跃部位

Fig. 2 Chemical structure of polybrominated diphenyl ethers

商业PBDEs产品主要包括五溴联苯醚(PentaBDE)、八溴联苯醚(OctaBDE)和十溴联苯醚(DecaBDE)^[32]。PentaBDE和OctaBDE是由多种PB-

DEs 同系物组成的混合物,其组成成分随生产商的不同而有所变化。PentaBDE 和 OctaBDE 已在欧洲和北美禁止使用^[33],而 DecaBDE 还在继续使用,原因是 2004 年欧盟专家委员会对其历时 10 年的科学风险评估做出的最终结论是:它对环境和人体健康无害。但是随着研究的不断深入,DecaBDE 的安全性受到越来越多的质疑。加拿大、瑞士和美国已经开始对其生产和使用进行限制^[35]。

不同 PBDEs 的同系物毒性差别很大,商业产品中 PentaBDE 毒性最大,很低剂量就可以引起毒性,而 DecaBDE 毒性较弱,很大剂量才能表现出毒性^[36]。由 PBDEs 的高亲脂性、持久性、生物累积性和高毒性所带来的环境问题已经成为国内外的研究焦点。

2.1 PBDEs 的内分泌干扰效应

PBDEs 对内分泌的干扰作用主要是以甲状腺为靶器官,甚至可以导致成年动物甲状腺形态的改变。BDE-209 可以干扰 Wistar 大鼠甲状腺系统的平衡状态,血清中 TT_4 、 FT_4 和 TT_3 浓度均随着 BDE-209 暴露剂量的增大而下降^[31]。怀孕期大鼠饮食摄入 DecaBDE,可以导致仔鼠发育中的甲状腺功能减退^[37]。虽然 PBDEs 对甲状腺系统的干扰机制尚不明确,但是大多数研究者认为, PBDEs 对甲状腺激素系统的影响是由于 PBDEs 的羟基化代谢产物与甲状腺激素 T_3 和 T_4 的分子结构非常相似,在生物体内起着类似 T_3 和 T_4 的作用^[38]。

2.2 PBDEs 的肝脏毒性

PBDEs 可以诱导肝脏微粒体酶的活性,导致肝肿大。PBDEs 可导致大鼠和小鼠体内 EROD、MROD 和 PROD 酶活性明显增加,且在 PBDEs 的同系物中,溴含量越低,对大鼠肝脏中酶的诱导作用越强,即 PentaBDE > OctaBDE > DecaBDE^[39-40]。吴伟等^[41]将鲫鱼的离体肝脏组织暴露于不同浓度的 BDE-47 和 BDE-209。结果显示,过氧化氢酶(CAT)和谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)的活性随着 BDE-47 和 BDE-209 质量浓度的增加而逐渐下降,甚至中毒失活,从而使清除活性氧自由基(ROS)的能力下降,ROS 对组织氧化损伤加剧,导致机体产生生化反应,表明 BDE-47 和 BDE-209 可对鲫鱼肝脏产生氧化胁迫效应。

2.3 PBDEs 的生殖发育毒性

PBDEs 的生殖发育毒性多以鼠科为模型动物。低剂量的 BDE-99 ($300 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$) 可以影响雄性小鼠

的生精过程,导致精子和精原细胞数量下降^[42]。在研究 OctaBDE 对怀孕大鼠的毒性试验中,发现亲代母鼠的体重下降,胆固醇含量稍微上升,子代胎儿的平均体重下降,发生严重水肿,头骨的骨化过程减慢;当 OctaBDE 的浓度高达 $50 \text{ mg} \cdot (\text{kg} \cdot \text{d})^{-1}$ 时,甚至会出现骨骼弯曲等发育异常现象^[43]。斑马鱼胚胎暴露于 PBDEs 会导致幼鱼游动速度下降,自发行为改变,畸形率和死亡率上升^[44]。有报道指出,食用受 PBDEs 污染过的鱼类,母亲怀孕期会缩短,婴儿出生时体重偏低,并且运动神经系统发育不成熟^[44]。可见, PBDEs 在母亲体内的存在,不仅会影响到自身身体健康状况,还会影响到胎儿的正常发育,并且 PBDEs 对胎儿或新生幼儿的伤害,比对成年者严重,而且所需剂量较小^[45]。

2.4 PBDEs 的神经毒性

在 PBDEs 的同系物中,低溴类的 PBDEs 神经毒性较为明显,甚至妨碍人类和动物脑部与中枢神经系统的正常发育^[24]。相关资料显示, PBDEs 可以降低甲状腺素在血液中的含量,破坏甲状腺素的平衡状态,减少大脑可以利用的甲状腺素含量,进而影响胎儿神经系统发育^[45]。

PBDEs 能引起受试动物本能运动行为和神经行为的持久改变^[46-50]。BDE-47、BDE-99、BDE-153 和 BDE-203 能造成小鼠认知行为损伤,成年后记忆和“学习”能力明显下降^[46,49]。BDE-71 可以导致大鼠视觉分辨能力和学习能力下降^[51]。长期母源性 BDE-209 暴露可以影响仔鼠神经系统发育,导致其学习记忆能力下降^[45]。

虽然当前的研究结果表明,高溴联苯醚对人体和动物的毒性较小,但是高溴联苯醚在环境中易于降解为毒性更强的低溴联苯醚同系物^[53-55]。因此,今后应该深入开展高溴联苯醚在环境中转化和代谢的研究,重新评估高溴联苯醚的危害和毒性。

3 六溴环十二烷

HBCDs 是一类溴代脂环烃化合物,分子式为 $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{Br}_6$, 分子量为 $641 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$ 。商品级 HBCDs 有 6 种主要的同分异构体,分别是(±) α -HBCD(10% ~ 13%)、(±) β -HBCD(1% ~ 12%)、(±) γ -HBCD(75% ~ 89%)。市售的 HBCDs 还发现了两种含量较少的 δ -HBCD、 ϵ -HBCD,浓度分别为 0.5% 和 0.3%^[56]。HBCDs 属于添加型 BFR,常被用于聚苯乙烯泡沫、室内装潢纺织品及电子产品等领域。随着 PBDEs 在欧洲和北美等一些国家的禁止使用, HBCDs 作

为 PBDEs 的取代品,其需求量和用量日益增加^[57]。

HBCDs 作为添加型阻燃剂,与产品之间无紧密的化学键结合,因此在其生产、使用和废物处理过程中易扩散到环境中,并随着环境介质进行长距离迁移。研究表明,几乎在所有的环境介质(空气、灰尘、沉积物、水生生物、海洋动物、鸟类和人体等)中都可以检测到 HBCDs,甚至在北冰洋格陵兰岛和斯瓦尔巴偏远地区的北极熊体内都发现了 HBCDs 的存在^[58]。HBCDs 在环境中的降解速度很慢,具有持久性。HBCDs 具有生物毒性,生物累积和生物放大能力,随着食物链中营养级数的升高而增加,在顶级捕食者中浓度较高^[59]。因此,斯德哥尔摩公约正在审议是否将 HBCDs 划归为持久性有机污染物(persistent organic pollutants, POPs)。

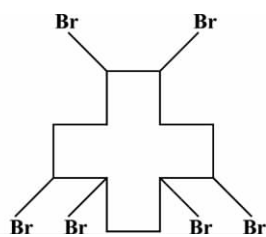


图3 六溴环十二烷的化学结构

Fig. 3 Chemical structure of HBCDs

目前,关于 HBCDs 毒性研究的资料相对较少,欧洲联盟委员会 2008 年全面评估了 HBCDs 暴露对人类健康的毒性效应和风险,得出结论: HBCDs 可能会造成生殖毒性和慢性毒性,但是未发现 HBCDs 对人体的急性毒性、刺激性、增敏性、诱变性和致癌性。现有的六溴环十二烷毒性研究数据显示, HBCDs 会对生物转化、物质代谢及内分泌过程产生影响,具有一定的神经毒性潜力,甚至影响生物的正常发育和生殖能力。

3.1 HBCDs 对生物转化、物质代谢和内分泌的影响

在动物体内, HBCDs 主要影响肝脏的生物转化过程,引起氧化应激反应、干扰凋亡程序和影响激素信号传导等。Palace 等^[60]研究发现, HBCDs 对虹鳟幼鱼的下丘脑-垂体-甲状腺轴和肝脏生物转化酶产生干扰,并且 3 种异构体都可以抑制肝脏解毒过程。Zhang 等^[61]将中国稀有鮡鲫暴露于水体中的 HBCDs ($1 \sim 500 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$),结果表明, HBCDs 诱导稀有鮡鲫体内 EROD 和 PROD 活性,引起过量 ROS 形成,最终导致脂质、蛋白质和 DNA 的氧化损伤及抗氧化能力下降。

大鼠口服暴露 HBCDs 后,体内脂肪、三脂酰甘油、雄烯二酮、雌激素和胆固醇等的代谢途径,以及 I 相和 II 相生物转化过程均受到影响^[62-63]。Yamada-Okabe 等^[64]进行的体外研究中, HBCDs 对重要激素受体(雄性激素、甲状腺激素和黄体酮受体等)产生拮抗作用。HBCDs 可干扰鱼类的甲状腺系统,影响虹鳟鱼体内甲状腺激素的代谢过程^[65]。

3.2 HBCDs 的生殖发育毒性

Deng 等^[66]发现,水中的 HBCDs 可以通过半胱氨酸蛋白酶参与的途径对斑马鱼胚胎造成氧化损伤和诱导细胞凋亡,从而对斑马鱼胚胎的发育产生显著影响。HBCDs 在斑马鱼体内可以通过母体向后代迁移,并且斑马鱼卵中 HBCDs 浓度明显高于母体斑马鱼的浓度^[67]。Meijer 等^[68]证明,脐带血清和母乳中的 HBCDs 会通过母亲向后代子女迁移。Ema 等^[69]以不同浓度的 HBCDs 喂饲一代大鼠,观察到大鼠原始卵泡减少,幼崽成活率降低,幼崽重量减轻,大鼠后代睾丸和前列腺重量减轻、听力减弱以及雌性大鼠骨密度降低等效应。新生儿小鼠单次口服一定剂量的 HBCDs 后,3 个月大时,观察发现小鼠的自行为失常,表现为多动状态以及成年小鼠的适应性减弱。

3.3 HBCDs 的神经毒性

以啮齿动物为对象的研究显示, HBCDs 在体内和体外都具有潜在的神经毒性。HBCDs 对体外大鼠小脑颗粒细胞有一定的毒性,还会干扰 Ca^{2+} 和神经递质吸收等神经信号传导行为^[70-71]。Lilienthal 等^[72]发现, HBCDs 可以引起大鼠的听觉功能丧失,伴随着多巴胺依赖行为的变化。HBCDs 对小鼠的学习和记忆能力也有显著影响^[73]。HBCDs 可能造成发育中的甲状腺机能减退,并干扰甲状腺激素介导的神经系统发育,甲状腺激素系统的紊乱可能对后代造成长期神经毒性效应^[74-75]。

3.4 HBCDs 的免疫毒性

关于 HBCDs 免疫毒性的研究资料相对较少,据报道, HBCDs 可降低人体自然杀伤细胞的结合能力和表面蛋白的表达,从而导致 NK 细胞的裂解功能丧失^[76]。

当前关于 HBCDs 的毒理学研究多是以技术级混合产品为研究对象,针对 HBCDs 特定异构体的研究资料相对较少。HBCDs 的立体化学结构十分复杂。 α - β -和 γ -HBCDs 各自的物理化学性质不同,导致它们在生物体内的转化和代谢途径差异性较

大,生物累积和生物放大特征明显不同。因此,今后需要深入研究 HBCDs 不同异构体对生物的毒性机制,为标准制定者和风险评估者提供依据。

4 结论与展望

尽管人们已经认识到 BFRs 潜在的危害,但由于缺乏有效的替代品,BFRs 作为高效阻燃剂仍在大量生产和使用,所以环境中的 BFRs 呈增长趋势。这些 BFRs 都可以通过食物链和其他途径在生物体内富集,对生态系统产生不利影响。迄今为止,对 BFRs 的毒理学研究和人类的健康风险评价还不是很充分,尤其是 TBBPA 和 HBCDs,有待进一步深入研究。目前,关于 PBDEs 及其代谢产物对生物毒性效应方面的研究越来越多,而 TBBPA 的研究主要针对其在环境中的分布,对 TBBPA 代谢转化和生态毒理的研究,特别是其代谢产物的毒性研究相对较少。HBCDs 的毒理研究近年来引起国际学者的较多关注,但是关于 HBCDs 的毒性实验多是针对 HBCDs 混合物,关于特定异构体的毒性数据较少,HBCDs 代谢产物毒性研究几乎没有。今后的工作应该弥补这些缺陷,完善 BFRs 的毒性数据,为风险评价和决策制定提供充分的依据。

今后需要在以下几个方面开展重点研究:

(1) 深入研究 TBBPA 的毒性作用机制,完善 TBBPA 降解产物及衍生物的毒性数据,这对进行 TBBPA 的环境和健康风险评价具有重要意义。

(2) 重新全面评估高溴联苯醚及其低溴化产物的生态毒性,从而合理使用和控制 PBDEs 以保护环境和人类的健康。

(3) 加强有关 HBCDs 立体异构体的毒性研究,阐明毒性作用机理,进一步研究 HBCDs 降解产物的毒性,为环境决策者提供支持和依据。

(4) 环境中的污染物很多,不能孤立考虑 BFRs 的毒性效应,BFRs 与其他环境污染物,如与 PCB、PCN 等污染物之间形成的多种污染物复合污染及联合毒性效应方面的研究应当是今后工作的重点。

通讯作者简介:张娴(1975—)女,博士,教授,主要研究方向为环境中有机污染物的检测和毒理学,发表学术论文 20 余篇。

参考文献:

- [1] Alae M, Arias P, Sjodin A, et al. An overview of commercially used brominated flame retardants, their applications, their use patterns in different countries/regions and possible modes of release [J]. *Environment International*, 2003, 29(6): 683–689
- [2] Law K, Halldorson T, Danell R, et al. Bioaccumulation and trophic transfer of some brominated flame retardants in a Lake Winnipeg (Canada) food web [J]. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 2006, 25(8): 2177–2186
- [3] De Wit C A. An overview of brominated flame retardants in the environment [J]. *Chemosphere*, 2002, 46(5): 583–624
- [4] Jakobsson K, Thuresson K, Rylander L, et al. Exposure to polybrominated diphenyl ethers and tetrabromobisphenol A among computer technicians [J]. *Chemosphere*, 2002, 46(5): 709–716
- [5] 孙兆海,毛丽,冯政,等. 腐殖酸对土壤吸附四溴双酚 A 的影响[J]. *中国环境科学*, 2008, 28(8): 748–752
Sun Z H, Mao L, Feng Z, et al. Effects of humic acid on sorption of tetrabromobisphenol A by soils [J]. *China Environmental Science*, 2008, 28(8): 748–752 (in Chinese)
- [6] Birnaum L S, Staskal D F. Brominated flame retardants: Cause for concern? [J]. *Environmental Health Perspectives*, 2004, 112(1): 9–17
- [7] 晋艺聪,刘丽华,罗贤丽,等. 四溴双酚-A 的降解性和毒性研究进展[J]. *中央民族大学学报: 自然科学版*, 2010, 19(2): 5–10
Pu Y C, Liu L H, Luo X L, et al. Progress in study of degradability and ecotoxicology of tetrabromobisphenol A [J]. *Journal of the Central University for Nationalities (Natural Sciences Edition)*, 2010, 19(2): 5–10 (in Chinese)
- [8] Kitamura S, Kato T, Iida M, et al. Anti-thyroid hormonal activity of tetrabromobisphenol A, a flame retardant, and related compounds: Affinity to the mammalian thyroid hormone receptor, and effect on tadpole metamorphosis [J]. *Life Sciences*, 2005, 76(14): 1589–1601
- [9] Kitamura S, Jinno N, Ohta S, et al. Thyroid hormonal activity of the flame retardants tetrabromobisphenol A and tetrachlorobisphenol A [J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2002, 293(1): 554–559
- [10] Van Der Ven L T M, De Kuil T V, Verhoef A, et al. Endocrine effects of tetrabromobisphenol-A (TBBPA) in Wistar rats as tested in a one-generation reproduction study and a subacute toxicity study [J]. *Toxicology*, 2008, 245(1-2): 76–89
- [11] Meerts I A T M, Letcher R J, Hoving S, et al. In vitro estrogenicity of polybrominated diphenyl ethers, hydrox-

- ylated PBDEs, and polybrominated bisphenol A compounds [J]. *Environmental Health Perspectives*, 2001, 109(4): 399–407
- [12] 陈玛丽. 四溴双酚-A 对鱼类的毒性效应[D]. 华东师范大学, 2008: 11–36
- [13] Goto Y, Kitamura S, Kashiwagi K, et al. Suppression of amphibian metamorphosis by bisphenol A and related chemical substances [J]. *Journal of Health Science*, 2006, 52(2): 160–168
- [14] Germer S, Piersma A H, Van Der Ven L, et al. Subacute effects of the brominated flame retardants hexabromocyclododecane and tetrabromobisphenol A on hepatic cytochrome P450 levels in rats [J]. *Toxicology*, 2006, 218(2-3): 229–236
- [15] Tada Y, Fujitani T, Ogata A, et al. Flame retardant tetrabromobisphenol A induced hepatic changes in ICR male mice [J]. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 2007, 23(2): 174–178
- [16] Szymanska J A, Piotrowski J K, Frydrych B. Hepatotoxicity of tetrabromobisphenol-A: Effects of repeated dosage in rats [J]. *Toxicology*, 2000, 142(2): 87–95
- [17] Nakagawa Y, Suzuki T, Ishii H, et al. Biotransformation and cytotoxicity of a brominated flame retardant, tetrabromobisphenol A, and its analogues in rat hepatocytes [J]. *Xenobiotica*, 2007, 37(7): 693–708
- [18] Fukuda N, Ito Y, Yamaguchi M, et al. Unexpected nephrotoxicity induced by tetrabromobisphenol A in newborn rats [J]. *Toxicology Letters*, 2004, 150(2): 145–155
- [19] Kuiper R V, Van Den Brandhof E J, Leonards P E G, et al. Toxicity of tetrabromobisphenol A (TBBPA) in zebrafish (*Danio rerio*) in a partial life-cycle test [J]. *Archives of Toxicology*, 2007, 81(1): 1–9
- [20] Desesso J M, Williams A L. The potential of selected brominated flame retardants to affect neurological development [J]. *Journal of Toxicology and Environmental Health-Part B-Critical Reviews*, 2010, 13(5): 411–448
- [21] Lilienthal H, Verwer C M, Van Der Ven L T M, et al. Exposure to tetrabromobisphenol A (TBBPA) in Wistar rats: Neurobehavioral effects in offspring from a one-generation reproduction study [J]. *Toxicology*, 2008, 246(1): 45–54
- [22] Fonnum F, Mariussen E. Mechanisms involved in the neurotoxic effects of environmental toxicants such as polychlorinated biphenyls and brominated flame retardants [J]. *Journal of Neurochemistry*, 2009, 111(6): 1327–1347
- [23] Reistad T, Mariussen E, Fonnum F. The effect of a brominated flame retardant, tetrabromobisphenol-A, on free radical formation in human neutrophil granulocytes: The involvement of the MAP kinase pathway and protein kinase C [J]. *Toxicological Sciences*, 2005, 83(1): 89–100
- [24] Whalen M M, Hurd T. Tetrabromobisphenol A decreases cell-surface proteins involved in human natural killer (NK) cell-dependent target cell lysis [J]. *Journal of Immunotoxicology*, 2011, 8(3): 219–227
- [25] Kurokawa M, Watanabe W, Shimizu T, et al. Effects of tetrabromobisphenol A, a brominated flame retardant, on the immune response to respiratory syncytial virus infection in mice [J]. *International Immunopharmacology*, 2010, 10(4): 393–397
- [26] Pullen S, Boecker R, Tiegs G. The flame retardants tetrabromobisphenol A and tetrabromobisphenol A-bisallylether suppress the induction of interleukin-2 receptor alpha chain (CD25) in murine splenocytes [J]. *Toxicology*, 2003, 184(1): 11–22
- [27] Rahman F, Langford K H, Scrimshaw M D, et al. Polybrominated diphenyl ether (PBDE) flame retardants [J]. *Science of the Total Environment*, 2001, 275(1-3): 1–17
- [28] Kuosmanen K, Hyoylainen T, Hartonen K, et al. Pressurised hot water extraction coupled on-line with liquid chromatography-gas chromatography for the determination of brominated flame retardants in sediment samples [J]. *Journal of Chromatography A*, 2002, 943(1): 113–122
- [29] 薛铮然, 李海静. 高效溴系阻燃剂十溴联苯醚生产工艺研究[J]. *山东化工*, 2002, 31(4): 31–32
- [30] 张娴, 高亚杰, 颜昌宙. 多溴联苯醚在环境中迁移转化的研究进展[J]. *生态环境学报*, 2009, 18(2): 761–770
- Zhang X, Gao Y J, Yan C Z. Advance in researches on the transport and transformation of polybrominated diphenyl ethers in environment [J]. *Ecology and Environmental Sciences*, 2009, 18(2): 761–770
- [31] 李欣年, 黄敏, 虞太六. 十溴联苯醚(Bde-209)对成年大鼠甲状腺激素的影响[J]. *生态毒理学报*, 2009, 4(4): 500–506
- Li X N, Huang M, Yu T L. Disturbance of decabrominated diphenyl ether(BDE-209) to thyroid hormones of adult rats in vivo [J]. *Asian Journal of Ecotoxicology*, 2009, 4(4): 500–506 (in Chinese)
- [32] Darnerud P O. Toxic effects of brominated flame retardants in man and in wildlife [J]. *Environment International*, 2003, 29(6): 841–853
- [33] Kierkegaard A, Asplund L, De Wit C A, et al. Fate of higher brominated PBDEs in lactating cows [J]. *Envi-*

- ronmental Science & Technology, 2007, 41(2): 417 - 423
- [34] 姜玉起. 溴系阻燃剂的现状及其发展趋势 [J]. 阻燃材料与技术, 2007, 1(2): 1 - 7
Jiang Y Q. Current situation and development of bromine retardant worldwide [J]. Chemical Techno-Economics, 2007, 1(2): 1 - 7 (in Chinese)
- [35] Vonderheide A P, Mueller K E, Meija J, et al. Polybrominated diphenyl ethers: Causes for concern and knowledge gaps regarding environmental distribution, fate and toxicity [J]. Science of the Total Environment, 2008, 400(1-3): 425 - 436
- [36] Dingemans M M L, Van Den Berg M, Westerink R H S. Neurotoxicity of brominated flame retardants: (In) direct Effects of parent and hydroxylated polybrominated diphenyl ethers on the (developing) nervous system [J]. Environmental Health Perspectives, 2011, 119(7): 900 - 907
- [37] Shibutani M, Fujimoto H, Woo G H, et al. Impaired oligodendroglial development by decabromodiphenyl ether in rat offspring after maternal exposure from mid-gestation through lactation [J]. Reproductive Toxicology, 2011, 31(1): 86 - 94
- [38] Darnerud P O, Morse D, Klassonwehler E, et al. Binding of a 3,3',4,4'-tetrachlorobiphenyl (CB-77) metabolite to fetal transthyretin and effects on fetal thyroid hormone levels in mice [J]. Toxicology, 1996, 106(1-3): 105 - 114
- [39] Hallgren S, Sinjari T, Hakansson H, et al. Effects of polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) and polychlorinated biphenyls (PCBs) on thyroid hormone and vitamin A levels in rats and mice [J]. Archives of Toxicology, 2001, 75(4): 200 - 208
- [40] Hooper K, McDonald T A. The PBDEs: An emerging environmental challenge and another reason for breast-milk monitoring programs [J]. Environmental Health Perspectives, 2000, 108(5): 387 - 392
- [41] 吴伟, 聂凤琴, 瞿建宏. 多溴联苯醚对鲫鱼离体肝脏组织中 CAT 和 GSH Px 的影响 [J]. 生态环境学报, 2009, 18(2): 408 - 413
Wu W, Nie F Q, Zhai J H. The in vitro effects of tetrabromodiphenyl ether and decabromodiphenyl ether on the activities of catalase and glutathione peroxidase in the liver of *Carassius auratus* [J]. Ecology and Environmental Sciences, 2009, 18(2): 408 - 413 (in Chinese)
- [42] Kuriyama S N, Wanner A, Fidalgo-Neto A A, et al. Developmental exposure to low-dose PBDE-99: Tissue distribution and thyroid hormone levels [J]. Toxicology, 2007, 242(1-3): 80 - 90
- [43] World Health Organization. Environment Health Criteria 162: Brominated Diphenyl Ethers [M]. Geneva: International Program on Chemical Safety, 1994
- [44] Bruce E D, Usenko C Y, Robinson E M, et al. PBDE developmental effects on embryonic zebrafish [J]. Environmental Toxicology and Chemistry, 2011, 30(8): 1865 - 1872
- [45] Park J S, She J W, Holden A, et al. High postnatal exposures to polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) and polychlorinated biphenyls (PCBs) via breast milk in California: Does BDE-209 transfer to breast milk? [J]. Environmental Science & Technology, 2011, 45(10): 4579-4585
- [46] Eriksson P, Jakobsson E, Fredriksson A. Brominated flame retardants: A novel class of developmental neurotoxicants in our environment? [J]. Environmental Health Perspectives, 2001, 109(9): 903 - 908
- [47] Goodman J E. Neurodevelopmental effects of decabromodiphenyl ether (BDE-209) and implications for the reference dose [J]. Regulatory Toxicology and Pharmacology, 2009, 54(1): 91 - 104
- [48] Viberg H, Fredriksson A, Jakobsson E, et al. Neurobehavioral derangements in adult mice receiving decabrominated diphenyl ether (PBDE 209) during a defined period of neonatal brain development [J]. Toxicological Sciences, 2003, 76(1): 112 - 120
- [49] Viberg H, Johansson N, Fredriksson A, et al. Neonatal exposure to higher brominated diphenyl ethers, hepta-, octa-, or nonabromodiphenyl ether, impairs spontaneous behavior and learning and memory functions of adult mice [J]. Toxicological Sciences, 2006, 92(1): 211 - 218
- [50] Branchi I, Alleva E, Costal G. Effects of perinatal exposure to a polybrominated diphenyl ether (PBDE 99) on mouse neurobehavioural development [J]. Neurotoxicology, 2002, 23(3): 375 - 384
- [51] Dufault C, Poles G, Driscoll L L. Brief postnatal PBDE exposure alters learning and the cholinergic modulation of attention in rats [J]. Toxicological Sciences, 2005, 88(1): 172-180
- [52] 陈敦金, 余琳, 廖秦平, 等. 母源性 bde-209 胃灌后对子鼠学习记忆能力的影响以及血清 bde-209 浓度的测定 [J]. 中华围产医学杂志, 2006, 9(6): 412 - 415
Chen D J, Yu L, Liao Q P, et al. Effect of maternal BDE-209 exposure on offspring learning and memory ability and detection of the concentration of BDE-209 in serum [J]. Chinese Journal of Perinatal Medicine, 2006, 9(6): 412 - 415 (in Chinese)

- [53] Thuresson K , Bergman A , Rothenbacher K , et al. Polybrominated diphenyl ether exposure to electronics recycling workers: A follow up study [J]. *Chemosphere* , 2006 , 64(11) : 1855 – 1861
- [54] Stapleton H M , Alaei M , Letcher R J , et al. Debromination of the flame retardant decabromodiphenyl ether by juvenile carp (*Cyprinus carpio*) following dietary exposure [J]. *Environmental Science & Technology* , 2004 , 38(1) : 112 – 119
- [55] Sellstrom U , Kierkegaard A , De Wit C , et al. Polybrominated diphenyl ethers and hexabromocyclododecane in sediment and fish from a Swedish river [J]. *Environmental Toxicology and Chemistry* , 1998 , 17(6) : 1065 – 1072
- [56] Heeb N V , Schweizer W B , Kohler M , et al. Structure elucidation of hexabromocyclododecanes – a class of compounds with a complex stereochemistry [J]. *Chemosphere* , 2005 , 61(1) : 65 – 73.
- [57] 岳强. 环境中六溴环十二烷的研究现状与展望[J]. *广东农业科学* , 2010 , 37(6) : 217 – 220
Yue Q. Advances of Hexabromocyclododecanes in the environment [J]. *Guangdong Agricultural Science* , 2010 , 37(6) : 217 – 220 (in Chinese)
- [58] Lindberg P , Sellstrom U , Haggberg L , et al. Higher brominated diphenyl ethers and hexabromocyclododecane found in eggs of peregrine falcons (*Falco peregrinus*) breeding in Sweden [J]. *Environmental Science & Technology* , 2004 , 38(1) : 93 – 96
- [59] Law K , Palace V P , Halldorson T , et al. Dietary accumulation of hexabromocyclododecane diastereoisomers in juvenile rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) I: Bioaccumulation parameters and evidence of bioisomerization [J]. *Environmental Toxicology and Chemistry* , 2006 , 25(7) : 1757 – 1761
- [60] Palace V P , Pleskach K , Halldorson T , et al. Biotransformation enzymes and thyroid axis disruption in juvenile rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) exposed to hexabromocyclododecane diastereoisomers [J]. *Environmental Science & Technology* , 2008 , 42(6) : 1967 – 1972
- [61] Zhang X , Yang F , Zhang X , et al. Induction of hepatic enzymes and oxidative stress in Chinese rare minnow (*Gobiocypris rarus*) exposed to waterborne hexabromocyclododecane (HBCDD) [J]. *Aquatic Toxicology* , 2008 , 86(1) : 4 – 11
- [62] Canton R F , Peijnenburg A A C M , Hoogenboom R L A P , et al. Subacute effects of hexabromocyclododecane (HBCD) on hepatic gene expression profiles in rats [J]. *Toxicology and Applied Pharmacology* , 2008 , 231(2) : 267 – 272
- [63] Van Der Ven L T M , Verhoef A , Van De Kuil T , et al. A 28-day oral dose toxicity study enhanced to detect endocrine effects of hexabromocyclododecane in wistar rats [J]. *Toxicological Sciences* , 2006 , 94(2) : 281 – 292
- [64] Yamada-Okabe T , Sakai H , Kashima Y , et al. Modulation at a cellular level of the thyroid hormone receptor-mediated gene expression by 1,2,5,6,9,10-hexabromocyclododecane (HBCD) , 4,4'-diiodobiphenyl (DIB) , and nitrofen (NIP) [J]. *Toxicology Letters* , 2005 , 155(1) : 127 – 133
- [65] Palace V , Park B , Pleskach K , et al. Altered thyroxine metabolism in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) exposed to hexabromocyclododecane (HBCD) [J]. *Chemosphere* , 2010 , 80(2) : 165 – 169
- [66] Deng J , Yu L Q , Liu C S , et al. Hexabromocyclododecane-induced developmental toxicity and apoptosis in zebrafish embryos [J]. *Aquatic Toxicology* , 2009 , 93(1) : 29 – 36
- [67] Nyholm J R , Norman A , Norrgren L , et al. Maternal transfer of brominated flame retardants in zebrafish (*Danio rerio*) [J]. *Chemosphere* , 2008 , 73(2) : 203 – 208
- [68] Meijer L , Weiss J , Van Velzen M , et al. Serum concentrations of neutral and phenolic organohalogenes in pregnant women and some of their infants in the Netherlands [J]. *Environmental Science & Technology* , 2008 , 42(9) : 3428 – 3433
- [69] Emam , Fujii S , Hirata-Koizumi M , et al. Two-generation reproductive toxicity study of the flame retardant hexabromocyclododecane in rats [J]. *Reproductive Toxicology* , 2008 , 25(3) : 335 – 351
- [70] Reistad T , Fonnum F , Mariussen E. Neurotoxicity of the pentabrominated diphenyl ether mixture , DE-71 , and hexabromocyclododecane (HBCD) in rat cerebellar granule cells in vitro [J]. *Archives of Toxicology* , 2006 , 80(11) : 785 – 796
- [71] Mariussen E , Fonnum F. The effect of brominated flame retardants on neurotransmitter uptake into rat brain synaptosomes and vesicles [J]. *Neurochemistry International* , 2003 , 43(4-5) : 533 – 542
- [72] Lilienthal L H , Van Der Ven L T M , Piersma A H , et al. Effects of the brominated flame retardant hexabromocyclododecane (HBCD) on dopamine-dependent behavior and brainstem auditory evoked potentials in a one-generation reproduction study in Wistar rats [J]. *Toxicology Letters* , 2009 , 185(1) : 63 – 72
- [73] Eriksson P , Fischer C , Wallin M , et al. Impaired behav-

- our , learning and memory , in adult mice neonatally exposed to hexabromocyclododecane (HBCDD) [J]. *Environmental Toxicology and Pharmacology* , 2006 , 21 (3) : 317 - 322
- [74] Iwasaki T , Ibhazehiebo K , Xu M , et al. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) ameliorates the suppression of thyroid hormone-induced granule cell neurite extension by hexabromocyclododecane (HBCD) [J]. *Neuroscience Letters* , 2011 , 493(1-2) : 1 - 7
- [75] Saegusa Y , Fujimoto H , Woo G H , et al. Developmental toxicity of brominated flame retardants , tetrabromobisphenol A and 1 , 2 , 5 , 6 , 9 , 10-hexabromocyclododecane , in rat offspring after maternal exposure from mid-gestation through lactation [J]. *Reproductive Toxicology* , 2009 , 28(4) : 456 - 467
- [76] Whalen M M , Hinkson N C. Hexabromocyclododecane decreases tumor-cell-binding capacity and cell-surface protein expression of human natural killer cells [J]. *Journal of Applied Toxicology* , 2010 , 30(4) : 302 - 309
- ◆