

DOI: 10.7524/AJE.1673-5897.20120608001

彭祖华, 池剑, 孙立伟, 等. β -肾上腺受体阻滞剂的水生态毒理学研究进展[J]. 生态毒理学报, 2013, 8(4): 494-503

Peng Z H, Chi J, Sun L W, et al. Current Progress in the Aquatic Ecotoxicology of β -adrenergic Receptor Blockers [J]. Asian Journal of Ecotoxicology, 2013, 8(4): 494-503 (in Chinese)

β -肾上腺受体阻滞剂的水生态毒理学研究进展

彭祖华, 池剑, 孙立伟*, 傅正伟

浙江工业大学生物与环境工程学院, 杭州 310032

摘要: β -肾上腺受体阻滞剂是一类治疗心血管疾病的药物, 其药理作用是和 β -肾上腺受体结合但不使其活化。由于此类化合物在环境水体中的高检出率以及自身所具有的生物活性, 近年来有关其对非靶生物的生态毒性效应日益受到关注。在概括了 β -受体阻滞剂的使用现状及其在水体环境中的归趋后, 重点介绍了此类化合物对鱼类以及其他水生生物的毒性效应。最后, 针对目前的研究现状对今后的工作做出展望。

关键词: 药品和个人护理品; 环境行为; 肾上腺受体; 水生生物; 风险评价

文章编号: 1673-5897(2013)4-494-10 中图分类号: X171.5 文献标识码: A

Current Progress in the Aquatic Ecotoxicology of β -adrenergic Receptor Blockers

Peng Zuhua, Chi Jian, Sun Liwei*, Fu Zhengwei

College of Biological and Environmental Engineering, Zhejiang University of Technology, Hangzhou 310032

Received 8 June 2012 accepted 18 July 2012

Abstract: β -adrenergic receptor blockers (or β -blockers) as a group of pharmaceuticals are mostly used in the treatment of cardiovascular disorders. The pharmacological mechanism of β -blockers is that they bind to the β -adrenergic receptors and do not cause receptors activation or stimulation. Since the β -blockers are widely detected in the aquatic environment and have biological activity, the ecotoxicological effects of these pharmaceuticals on non-target organisms have received increased attention in recent years. In this article, we generalized the current applications and fates of β -blockers in the aquatic environment, and then focused on the toxic effects of these compounds on fish as well as other aquatic organisms. Finally, based on the current experimental data, the prospects for further researches on the β -blockers were discussed.

Keywords: pharmaceuticals and personal care products (PPCPs); environmental behavior; adrenergic receptor; aquatic organism; risk assessment

自 20 世纪 80 年代以来, 有关药品和个人护理品 (PPCPs) 的环境问题日渐浮现^[1-2]。由于用量和

收稿日期: 2012-06-08 录用日期: 2012-07-18

基金项目: 国家自然科学基金 (20907044)

作者简介: 彭祖华 (1987-), 男, 硕士, 研究方向为水生态毒理学, E-mail: pengzh1015@yahoo.com.cn;

* 通讯作者 (Corresponding author), E-mail: sunliwei@zjut.edu.cn

产量的大幅增长,并伴随着化学分析手段的日新月异,各种药品和个人护理品在多个环境介质中被陆续发现,这使人们越来越重视此类化合物在环境中的归趋及效应^[3-5]。与其他环境污染物类似,水环境是多数药品类化合物的最终汇。一般认为,药品被人体摄入后,将以原型或者代谢产物的形式通过尿液或者粪便进入污水处理厂,随之进入环境水体^[3]。而对于未使用的药品,作为生活垃圾丢弃或者通过盥洗室排放也是其进入水体的重要途径^[4]。虽然环境中生物或者非生物过程可以降解其中的一部分,但由于药品的排放过程是持续的,所以这类污染物也被认为是持久性的(即所谓假持久性“pseudo-persistence”)。同时,由于药品本身所具有的生物活性,因此,其对环境的风险不容忽视^[5-6]。在过去的20多年间,雌激素类药品的环境问题最为人们所重视,但其他种类的药品,比如β-肾上腺受体阻滞剂,其可能的生态风险同样值得我们关注。

1 β-肾上腺受体阻滞剂简介

肾上腺受体(adrenergic receptor)是与肾上腺素或去甲肾上腺素结合的一类G蛋白偶联受体,遍布中枢及外周神经系统。考虑到受体的药理性质及其对肾上腺素和去甲肾上腺素的相对亲和力,肾上腺受体在哺乳动物中分为9种不同的亚型,并分别担负着特定的功能^[7]。而β-肾上腺受体阻滞剂(β-adrenergic receptor blocker,以下简称β受体阻滞剂)的靶位点为β₁和/或β₂肾上腺受体,药理作用是和相应的受体结合但不引起其活化,拮抗儿茶酚胺的活性,从而可以降低肾上腺素兴奋心脏的作用^[8]。临床上主要用于治疗心律失常、心绞痛、高血压、心肌梗死等心血管疾病,也用于治疗甲状腺功能亢进、肥厚型心肌病、嗜铬细胞瘤、偏头痛和青光眼等,应用较广泛^[7,9]。而以高血压、冠心病和脑卒中为代表的心脑血管疾病遍布各个年龄段,严重危害人类健康,在世界多数国家都位居各种死因首位^[10]。在我国,心脑血管疾病的发病率也在逐年上升,据“中国卫生统计年鉴”所示,近年来在我国人口死亡率构成中,心脏病和脑血管疾病两者合计占30%以上。自20世纪60年代首个β-受体阻滞剂普萘洛尔(propranolol)被发明以来,目前各国上市的此类药物约有30余种,因其具有效果好、副作用小等特点而用量巨大。其中普萘洛尔(propranolol)、纳多洛尔(nadolol)和索他洛尔(sotalol)等是无受体选择性的(即对β₁和β₂肾上腺受体均有阻滞

作用),而阿替洛尔(atenolol)、美托洛尔(metoprolol)和比索洛尔(bisoprolol)则为选择性β₁肾上腺素受体阻滞剂^[11-12]。从世界范围来看,阿替洛尔、美托洛尔、纳多洛尔和普萘洛尔等的用量最大。在我国,阿替洛尔、美托洛尔和比索洛尔是目前临床上应用最多的3种β受体阻滞剂^[13]。有报道指出,在我国高血压患者使用的降压药物中,β受体阻滞剂占使用量的13%,而心内科使用率可达近35%^[14],但我国医师β受体阻滞剂的临床使用率偏低,剂量偏小,和国外同行相比差距明显^[15]。可以预见,今后相关药品的使用量可能会进一步增长。在德国,β受体阻滞剂的用量每年至少在100~250 t^[16]。在法国,多种β-受体阻滞剂的销售量均位列药品销售量前50,使用量每年大于95 t^[12]。而在美国,高血压患者超过5 000万,心绞痛患者则超过400万,导致阿替洛尔、美托洛尔、纳多洛尔和普萘洛尔等数种β受体阻滞剂均为消费量前200的处方药^[11,17]。

2 β-受体阻滞剂在水环境中的归趋

2.1 β-受体阻滞剂的代谢及其在水环境中的迁移转化

不同的β-受体阻滞剂在人体中的代谢过程有很大的差别。根据其是否主要在肝中代谢,可以将β-受体阻滞剂分为2类。在肝脏中代谢的β-受体阻滞剂主要有普萘洛尔和美托洛尔,其在人体血浆中的半衰期相对较短(大约4 h),代谢产物由尿液排出。而阿替洛尔和纳多洛尔等β-受体阻滞剂并不会在肝脏中有明显的代谢过程,半衰期较长(>8 h),并以原型由肾脏排出体外^[7]。研究表明,普萘洛尔仅有不到10%是以原型排出体外,而阿替洛尔则可达90%^[8]。

当含有β-受体阻滞剂的污水进入处理厂之后,其去除效率也有很大的差别。有研究表明,索他洛尔、普萘洛尔、美托洛尔和阿替洛尔在污水处理厂的去除率分别约为25%、37%、44%和50%^[9]。而不同处理厂的去除效率也有较大差别,从<10%到>90%均有报道^[9]。基于其物化特性,研究者普遍认为活性污泥对此类化合物的吸附能力有限,而生物降解在污水处理中起主要作用^[18]。

在进入地表水后,光转化可能是最重要的环境转化机制^[18-19]。研究认为,在普萘洛尔、阿替洛尔和美托洛尔中,普萘洛尔可能是唯一可以吸收自然光从而进行直接光解的化合物^[19]。同时,腐殖酸等光敏剂可使普萘洛尔和索他洛尔等产生间接光解^[18]。另外,对β-受体阻滞剂在地表水-沉积物

间的迁移转化过程进行研究也表明,其在地表水中浓度降低主要是通过生物转化,而在河水中, β -受体阻滞剂被沉积物吸附的部分和溶解态相比基本可以忽略^[20]。

2.2 β -受体阻滞剂在水体中的浓度

如前所述, β -受体阻滞剂在世界范围内应用广泛且用量巨大,因此,在环境中检测到这类化合物也并非出乎意料。在美国对密西西比、德克萨斯和纽约等地区的城市污水处理厂出水进行检测后发现,所有水样中均有普萘洛尔检出,浓度高达 $1.9 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$,美托洛尔和纳多洛尔检出率 $\geq 71\%$,浓度分别为 1.2 和 $0.36 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 。同时还发现,此3类药物的浓度在每个采样期均相当稳定^[11]。Bendz 等^[21]在瑞典的研究也证实了普萘洛尔和美托洛尔在水环境中的稳定性。在英国,研究者在综合考虑了各类药品的环境风险后,筛选了其中12类药品并测定其在地表水中的浓度。研究发现,作为 β -受体阻滞剂的代表药物普萘洛尔无论在污水处理厂出水或相应的受纳水体中,其检出率均为最高,分别为 100% 和 87% ,平均浓度分别为 76 和 $29 \text{ ng} \cdot \text{L}^{-1}$ ^[22]。在芬兰,污水处理厂进水中阿替洛尔、美托洛尔和索他洛尔的浓度均在几百至 $1\,000$ 多 $\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$,而在受纳水体中则一般要低一个数量级^[23]。而对西班牙一所医院污水进行的研究则表明,其中阿替洛尔、普萘洛尔的浓度分别高达 122 和 $6.5 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ ^[24]。除了各类地表水以外,一项德国的研究发现在地下水中也存在此类污染物,索他洛尔浓度高达 $560 \text{ ng} \cdot \text{L}^{-1}$ ^[25]。而美国的检测则发现甚至在饮用水中也存在阿替洛尔,虽然其浓度仅有 $0.47 \text{ ng} \cdot \text{L}^{-1}$ ^[26]。我国台湾地区的污水处理厂进水中也检测到阿替洛尔和美托洛尔,其中浓度均可高达 $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ ^[27]。更为详细的调查结果可参见相关综述^[7, 28]。而对于我国大陆地区,相关的研究较为有限。Shao 等^[29]研究了北京4个屠宰场废水中的药品类污染物,发现在废水处理厂进水中美托洛尔的检出率均为 62% ,且进水中浓度最高为 $32 \text{ ng} \cdot \text{L}^{-1}$,出水中最高为 $4 \text{ ng} \cdot \text{L}^{-1}$,而处理厂排放口所在河流的上下游也均可检测到约 $30 \text{ ng} \cdot \text{L}^{-1}$ 的美托洛尔。柳晋杰^[30]对北京市20家医院的水样进行分析,发现医疗废水中可检出9种 β -受体阻滞剂,其中阿替洛尔和比索洛尔的检出频率最高,均为 65% ,浓度最高的是美托洛尔,约为 $340.0 \text{ ng} \cdot \text{L}^{-1}$ 。而对于高碑店污水处理厂的进出水进行检测则发现,城市污水中也可检

出9种 β -受体阻滞剂,且有8种在进水中的检出率为 100% ,其中美托洛尔浓度最高,为 $1\,101.5 \sim 2\,669.7 \text{ ng} \cdot \text{L}^{-1}$ 。虽然出水中各药物浓度均有不同程度的降低,但美托洛尔浓度依旧高达 $808.3 \sim 1\,287.4 \text{ ng} \cdot \text{L}^{-1}$ 。和我国的使用总量估计值相一致,阿替洛尔、比索洛尔、美托洛尔以及普萘洛尔在2种水系中均具有很高的检出率。同时,也发现城市污水中 β -受体阻滞剂的浓度远高于医疗废水,表明医疗废水并不是市政废水中此类药物的唯一来源。以上研究均表明, β -受体阻滞剂在我国环境水体中是广泛存在的,其潜在的危害不容忽视。

3 β -受体阻滞剂的水生态毒性

考虑到水体中 β -受体阻滞剂的高检出率和浓度水平,必须重视其对包括鱼类在内的水生生物种群的潜在危害。欧洲药品评价机构(European Medicines Evaluation Agency, EMEA)在环境风险评估指南中建议,对于人类药品,当其预测或者实测的水环境浓度 $\geq 0.01 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$,或者具有特定的作用模式时(比如可以和受体直接或间接作用),均需要进行水生态毒性评价^[31]。显然, β -受体阻滞剂在这2点上均是符合的。而Sanderson 等^[32]通过QSAR(定量结构活性相关)模型和EPIWIN(Estimations Programs Interface for Windows)程序进行预测后也发现心血管药物(包括 β -受体阻滞剂)是对水生生物(包括藻类、枝角类和鱼类)危害最大的药品之一。更有研究者指出,基于欧洲目前的风险评价方法, β -受体阻滞剂普萘洛尔的危害性事实上是被低估了^[6]。因此,有关此类药品的水生态毒性研究在近年来广受重视,并取得了较大的进展。

化合物的毒性效应和化学结构密切相关。对于 β -受体阻滞剂,其在多个毒理学终点上表现出的毒性差异似乎主要与亲脂性有关。总结已有报道,几种典型的 β -受体阻滞剂的 $\log K_{ow}$ (辛醇水分配系数)为:普萘洛尔约为 2.43 到 3.65 ,美托洛尔约为 1.35 到 2.15 ,纳多洛尔约为 0.21 到 1.17 ,阿替洛尔约为 -0.15 到 0.78 ^[33]。可以看出普萘洛尔的亲脂性在 β -受体阻滞剂中最强,而毒性效应也相对最大。由于亲脂性较强,普萘洛尔比其他 β -受体阻滞剂表现出更强的生物富集作用^[9]。这一特性也使普萘洛尔能通过血脑屏障,从而对生物的中枢神经系统产生影响^[34]。需要注意的是,作为药物的 β -受体阻滞剂基本都经过成盐修饰以改变其物化性质,比如美托洛尔为酒石酸盐,普萘洛尔为盐酸盐,

其水溶性大为提高,所以多数毒性实验中也采用成盐后的β-受体阻滞剂,但化学分析一般检测成盐前的活性分子^[7],因此,研究中有必要指明所用化合物的CAS号,以利于结果的相互比较。

3.1 β-受体阻滞剂对鱼类的毒性效应

人类的药品一般经过特殊设计而具有特定的作用模式。虽然β-受体阻滞剂针对人类的β₁和/或β₂肾上腺受体,但类似的受体也存在于其他的哺乳类、鱼类等脊椎动物中。鱼类是水环境中最为重要的脊椎动物,肾上腺受体在鱼类组织中分布广泛,在包括心脏、鳃、大动脉、肝、淋巴器官、脑、肌肉以及其他多个组织中均有发现,并具有复杂的生理功能^[7]。而斑马鱼(*Danio rerio*)和河豚鱼(*Takifugu rubripes*和*Tetraodon nigroviridis*)基因组测序的完成则揭示了鱼类的β-肾上腺受体和人类之间具有

高度的相似性^[7]。然而,有关鱼类肾上腺受体与相应配体特异性数据还很有限,难以比较其与哺乳类的异同。在鱼类和人类的β-肾上腺受体之间,一些生理学终点差异显著,即便β-肾上腺受体的信号传导机理类似,其最终的生理结果也大不相同^[7]。比如,有研究表明,哺乳动物脂肪组织中的β₁、β₂和β₃肾上腺受体均发现可促进脂肪分解,而鲤鱼的β₁可抑制但β₂可促进脂解作用^[35]。因此,β-受体阻滞剂(及其代谢物)对鱼类的影响可能与在人类体内所体现出来的药理效应有较大差别,而这也成为水生态毒理学家和鱼类生物学家共同关注的研究领域。

对于环境污染物而言,人们首先关注其对生物的急性毒性。现有的研究表明,β-受体阻滞剂会引起鱼类成鱼和胚胎的死亡,但毒性相对较低(见表1)。

表 1 β-受体阻滞剂对水生生物的急性毒性
Table 1 Aquatic toxicity of β-blocks to aquatic organisms

受试药物	受试生物	毒性测试终点	毒性数据/(mg·L ⁻¹)	参考文献
藻类以及其他水生植物				
普萘洛尔(propranolol)	月牙藻(<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>)	96 h 生长	EC ₅₀ : 7.4 NOEC: 5.0	[6]
	梅尼小环藻(<i>Cyclotella meneghiniana</i>)	96 h 生长	EC ₅₀ : 0.244 NOEC: 0.094	[6]
	聚球藻(<i>Synechococcus leopoldensis</i>)	96 h 生长	EC ₅₀ : 0.668 NOEC: 0.35	[6]
	绿藻(<i>Desmodesmus subspicatus</i>)	72 h 生长	EC ₅₀ : 0.7	[16]
美托洛尔(metoprolol)	浮萍(<i>Lemna minor</i>)	168 h 生长	EC ₅₀ : 113	[16]
	绿藻(<i>Desmodesmus subspicatus</i>)	72 h 生长	EC ₅₀ : 7.9	[16]
	浮萍(<i>Lemna minor</i>)	168 h 生长	NOEC >320	[16]
	绿藻(<i>Desmodesmus subspicatus</i>)	72 h 生长	EC ₅₀ : 620	[16]
阿替洛尔(atenolol)	浮萍(<i>Lemna minor</i>)	168 h 生长	NOEC>320	[16]
	月牙藻(<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>)	72 h 生长	NOEC: 128.8 LOEC: 257.5	[37]
无脊椎动物				
普萘洛尔(propranolol)	端足虫(<i>Hyalella azteca</i>)	4 h 急性毒性	LC ₅₀ : 29.8	[17]
		48 h 急性毒性	LC ₅₀ : 0.8	[17]
	网纹溞(<i>Ceriodaphnia dubia</i>)	48 h 急性毒性	EC ₅₀ : 1.510	[6]
		48 h 急性毒性	EC ₅₀ : 1.4	[12]
	大型溞(<i>Daphnia magna</i>)	48 h 急性毒性	LC ₅₀ : 1.6	[17]
		48 h 急性毒性	EC ₅₀ : 2.75	[6]
美托洛尔(metoprolol)	端足虫(<i>Hyalella azteca</i>)	48 h 急性毒性	EC ₅₀ : 7.7	[16]
		48 h 急性毒性	LC ₅₀ >100	[17]
	网纹溞(<i>Ceriodaphnia dubia</i>)	48 h 急性毒性	LC ₅₀ : 63.9	[17]
		48 h 急性毒性	EC ₅₀ : 45.3	[12]
纳多洛尔(nadolol)	端足虫(<i>Hyalella azteca</i>)	48 h 急性毒性	LC ₅₀ >100	[17]
		48 h 急性毒性	LC ₅₀ >100	[17]
	网纹溞(<i>Ceriodaphnia dubia</i>)	48 h 急性毒性	EC ₅₀ : 163.4	[12]
阿替洛尔(atenolol)	大型溞(<i>Daphnia magna</i>)	48 h 急性毒性	LC ₅₀ >100	[17]
	网纹溞(<i>Ceriodaphnia dubia</i>)	48 h 急性毒性	EC ₅₀ : 33.4	[12]
	大型溞(<i>Daphnia magna</i>)	48 h 急性毒性	EC ₅₀ : 313	[16]
鱼类				
普萘洛尔(propranolol)	青鳉(<i>Oryzias latipe</i>)	48 h 急性毒性	LC ₅₀ : 24.3	[17]
	斑马鱼(<i>Danio rerio</i>)	10 d 胚胎死亡率	NOEC: 2	[6]
		80 h 胚胎死亡率	NOEC: 16	[36]
美托洛尔(metoprolol)	青鳉(<i>Oryzias latipe</i>)	48 h 急性毒性	NOEC>100	[17]
纳多洛尔(nadolol)	青鳉(<i>Oryzias latipe</i>)	48 h 急性毒性	NOEC>100	[17]

注:EC₅₀为半数效应浓度;NOEC为未可见效应浓度;LOEC为最低可见效应浓度;LC₅₀为半数致死浓度。

同时, β -受体阻滞剂暴露也会导致鱼类胚胎孵化率降低, 并造成鱼类胚胎的发育异常。比如普萘洛尔暴露可引起斑马鱼胚胎的心包水肿、体色变浅、尾部弯曲以及血液循环异常, 显著降低其自主活动以及孵化率, 并最终导致胚胎死亡^[36]。

较之急性毒性和胚胎发育毒性, β -受体阻滞剂对鱼类的慢性毒性研究则更具有环境意义。Huggett 等^[17]研究了普萘洛尔对青鳉(*Oryzias latipes*)成鱼的慢性毒性。研究发现, $0.5 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 的普萘洛尔对青鳉的生长有一定的抑制。在暴露 14 d 后, 雌鱼血浆中雌激素水平升高但雄鱼体内雄激素水平降低, 而产卵量和孵化率则没有变化。当暴露延长至 28 d 后发现, 在 $0.5 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 的暴露浓度下青鳉的产卵量和孵化率均有显著下降, 而高浓度则未见类似的效应。这一结果表明, 环境浓度的 β -受体阻滞剂可能会对鱼类繁殖, 继而对鱼类种群产生不良影响。类似的, Triebkorn 等^[38]通过超显微观察也发现美托洛尔暴露 28 d 后对虹鳟和鲤鱼的肝、肾和鳃的结构均有一定影响, 且其 LOEC 低至 $1 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, 表明美托洛尔在环境浓度下对鱼类有毒性效应。然而, 之后许多研究者的工作未能证实上述结果。比如, Giltrow 等^[34]研究了普萘洛尔对黑头软口鲶的 21 d 繁殖毒性。研究发现最为敏感的毒理学指标是鱼卵孵化率和雌鱼 GSI(性腺指数), LOEC 均为 $0.1 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 。而对繁殖和雄鱼体质量的 LOEC 则分别为 $1.0 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 。因此, 作者认为普萘洛尔对黑头软口鲶不具有明显的繁殖毒性。Owen 等^[39]则研究了普萘洛尔对虹鳟(*Oncorhynchus mykiss*)的毒性效应。研究表明, 高浓度($10 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$)的普萘洛尔暴露 10 d 能抑制虹鳟的生长率, 但暴露延长至 40 d 后, 其生长率恢复。而在较低的暴露浓度下, 虹鳟鱼生长指数(condition factor)降低, 并呈现浓度依赖性。同时, 肝和心脏大小均有轻微改变。作者认为普萘洛尔在环境浓度时对鱼类可能没有影响。而对于阿替洛尔, Winter 等^[40]研究了其对黑头软口鲶早期生命阶段毒性和成鱼 21 d 暴露的繁殖毒性。研究发现, 暴露胚胎直到孵化后 28 d, 阿替洛尔对生长的 NOEC 和 LOEC 分别为 3.2 和 $10 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 。对成鱼的繁殖毒性, 阿替洛尔的 NOEC 为 $10 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$, 而雄鱼的生长指数则较为敏感, 其 NOEC 和 LOEC 分别为 1.0 和 $3.2 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 。基于此研究, 作者认为环境浓度的阿替洛尔不会对黑头软口鲶产生显著的慢性毒性。但是, 正如 Owen 等^[39]所指出的

那样, 生长、繁殖等均是特异性毒理学终点, 对于 β -受体阻滞剂是否能在环境浓度下具有特异性毒性效应, 还需要进一步的研究来证实。同时, 以上几个研究也检测了长期暴露, 鱼体血浆中 β -受体阻滞剂浓度和暴露液浓度的关系。在黑头软口鲶中, 血浆的普萘洛尔浓度高于暴露液, 表明此化合物具有生物富集的潜力^[34]。在虹鳟鱼血浆中药物浓度和暴露液中呈线性关系, 即血浆中浓度约为暴露液中的 0.59, 而在可引起毒性效应的浓度组中, 其血浆中的药物浓度和治疗时人体内药物浓度相当^[39]。相对而言, 阿替洛尔暴露后在血浆中浓度相对较低, 仅为暴露液的 1.8%~12.2%^[40]。显然, 2 种化合物亲脂性不同是造成其分配比具有较大差别的原因。

基于 β -受体阻滞剂的药理作用, 人们推断其对鱼类也可产生类似的生理效应, 比如引起心率降低。在斑马鱼胚胎中, 普萘洛尔可以引起胚胎心率降低^[36]。而我们的研究也证实, 普萘洛尔和美托洛尔均可以引起斑马鱼和青鳉胚胎的心率降低。而对于成鱼, Larsson 等^[41]发现虽然 $2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 的普萘洛尔静脉注射可以显著降低虹鳟的心率, 但 $70 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 的普萘洛尔经水暴露则未见影响。作者推测鱼类的心率由肾上腺系统及胆碱能神经支配双重控制, 而后者在普萘洛尔暴露后的补偿作用使心率保持不变。因而, 心脏虽然是此类药物的靶位点, 但心率降低可能未必能作为此类污染物快速筛选中的一个敏感指标。

另外, 研究人员也发现 β -受体阻滞剂具有其他毒性效应。Bartram 等^[42]研究了普萘洛尔对虹鳟鱼肝和鳃中 EROD(7-乙氧基异吩恶唑脱乙基酶)的活性影响。研究发现, 无论是活体或者离体暴露, 普萘洛尔均能诱导 EROD 酶的升高。同时也发现鳃中的诱导更为明显, 这可能表明鳃在普萘洛尔代谢中的首要作用, 而普萘洛尔的诱导效力可以和一些环境常见的 EROD 诱导剂(如 β -naphthoflavone, 铜和 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin)等相当。另有研究表明, β -受体阻滞剂可以诱导稀有鮎鲫^[43]和斑马鱼^[44]心脏中产生 VTG(卵黄蛋白原), 这是首次发现 VTG 可通过非雌激素途径刺激表达。

3.2 β -受体阻滞剂对其他水生生物的毒性效应

除了鱼类以外, β -受体阻滞剂对于水生生态系统中其他生物也有毒性效应。藻类和其他水生植物是水生生态系统的重要组成部分。表 1 中给出了已有文献中的部分急性毒性数据。从中可见普萘洛尔

的毒性最大,但也一般至少要几百 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 才会对藻类等生物产生毒性效应。同时,研究还发现普萘洛尔、美托洛尔和阿替洛尔均可以显著抑制绿藻 (*Desmodesmus subspicatus*) 的光合作用,其毒性 10 倍于其基线毒性^[8]。而对河流生物膜毒性研究也发现,普萘洛尔能导致膜中的多个物种光合作用下降;美托洛尔主要对其中的细菌有毒性,且 NOEC 在 $\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$,从而表明其在环境浓度即可影响河流生态系统;阿替洛尔的毒性较低,且作用不特异^[45]。而以上的研究均表明, β -受体阻滞剂的疏水性和毒性密切相关,疏水性越大,毒性越强。

β -受体阻滞剂对于无脊椎动物中端足类和枝角类的毒性研究结果较为完备,可以相互参照。表 1 中给出了部分急性毒性的研究结果。除了急性毒性之外,研究发现普萘洛尔对端足虫 (*Hyalomma azteca*) 27 d 繁殖毒性的 NOEC 和 LOEC 分别为 0.001 和 $0.1\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$,而对其生长无影响,对网纹蚤 (*Ceriodaphnia dubia*) 7 d 繁殖毒性的 NOEC 和 LOEC 分别为 0.125 和 $0.25\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ ^[17],而 Ferrari 等^[6] 研究结果中网纹蚤 7 d 繁殖的 NOEC 为 $9\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$;对大型蚤 (*Daphnia magna*) 9 d 多代实验的生长、繁殖的 LOEC 分别为 0.44 和 $0.11\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ ^[45]。如前所言, β -受体阻滞剂可以引起鱼类的心率改变,同样,有研究表明 β -受体阻滞剂也可以导致蚤类心率减缓^[46]。Dzialowski 等^[46] 发现普萘洛尔和美托洛尔暴露 9 d 后对大型蚤心率的 LOEC 分别为 0.055 和 $3.1\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$,而心率相较于繁殖、生长或死亡等毒理学指标,其敏感度更高。然而有研究也发现,大型蚤暴露于美托洛尔后,不同浓度对其心率有不同的影响,具体表现为低浓度 ($6.848\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$) 大型蚤心率升高,而高浓度 ($68.48\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$) 下降^[47]。由于一般认为枝角类动物不具有 β -肾上腺受体,所以蚤类心率降低并不是 β -受体阻滞剂对受体的拮抗作用所导致^[48]。

在无脊椎动物中,双壳类动物在水生态系统中具有重要的作用。作为滤食性动物,双壳类对维持水生生态系统的健康运行至关重要,而其对水中浮游生物和悬浮污染物的摄取和代谢也使其被用于许多污染地区的环境恢复^[33]。特别需要指出的是,双壳类动物具有 OAR(章鱼胺受体),其和脊椎动物的肾上腺受体类似,而 OA(章鱼胺)作为无脊椎动物体内一个非常重要的神经活性物质,几乎可以影响所有的生理过程,所以人们推测 β -受体阻滞剂可

能对双壳类动物具有特异性的毒效应^[33]。Sole 等^[49] 的研究表明普萘洛尔能够抑制紫贻贝 (*Mytilus galloprovincialis*) 的食物摄入,其 10 d 的 LOEC 和 NOEC 分别为 11 和 $147\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 。同时,普萘洛尔也能诱导肝中 CbE(羧酸酯酶)的活性,而鳃中则 AchE(乙酰胆碱酯酶)被抑制且 LPO(脂质过氧化)水平提高。Contardo-Jara 等^[50] 研究了美托洛尔对斑马纹贻贝 (*Dreissena polymorpha*) 的毒性。通过检测鳃和消化腺中抗氧化、解毒、信号转导等相关基因的转录变化,发现环境浓度的美托洛尔即可对贻贝的生理产生影响,且美托洛尔在贻贝体内可以生物富集(约 20 倍)。而对于咸水中的贝类,Ericson 等^[51] 发现普萘洛尔可以抑制波罗的海蓝贝 (*Mytilus edulis trossulus*) 的生长,降低足丝的数目和力量,从而影响其在海底基质上的固定,并可以导致其死亡率升高。同时,也发现贝体可以有效富集普萘洛尔。另外,普萘洛尔也能够影响地中海贻贝 (*Mytilus galloprovincialis*) 的 cAMP(环腺苷酸)依赖信号途径,并诱导贻贝中的胁迫响应^[52]。值得注意的是,远低于环境浓度的普萘洛尔 ($0.3\text{ ng}\cdot\text{L}^{-1}$),也可以通过作用于贻贝中与哺乳动物中类似的特异性分子靶标从而影响其生理过程。作者推断可能是海水中 pH 值比淡水中的高,从而使普萘洛尔的 K_{ow} 值升高,使其在极低的浓度下即可显示生理效应。

4 结语与展望

作为一种水体环境中广泛存在的药品, β -受体阻滞剂的水生生态风险在近年来受到人们的广泛关注。而同时,全球 β -受体阻滞剂的市场需求每年都在增长,在过去的 10 年间,其处方量增长了约 1 倍^[28]。然而,目前有关各类 β -受体阻滞剂的生态风险还未有定论。比如,对于目前普遍认为 β -受体阻滞剂中毒性最大的普萘洛尔,其在环境浓度下对鱼是否有繁殖毒性还存在不同的报道^[14,34,39]。而对于与其药理作用更为相关的特异性毒性效应,则在鱼类中缺少相关的研究数据。对于双壳类,发现低于环境浓度的普萘洛尔能通过作用于其体内的特异性分子靶标从而影响其生理过程^[52]。Kuster 等^[37] 对阿替洛尔的生态风险评价可能是目前相对全面的。由于阿替洛尔毒性小、生物富集的可能性小,因此作者认为阿替洛尔没有生态风险。然而,阿替洛尔是各种 β -受体阻滞剂中 K_{ow} 值较低的,不具代表性,难以推断出其他 β -受体阻滞剂的生态风险。因此,对于 β -受体阻滞剂的生态风险,依旧需

要进一步探索。

对于 β -受体阻滞剂的水生生物毒性以及生态风险评价,以下几个方面可能需要在今后的研究加以重视。

(1)有关物种间毒性效应的合理外推。基于生物进化中的保守性,可藉由 β -受体阻滞剂对于哺乳动物的药理作用推断其对鱼类以及其他生物的毒性效应,使研究更具目的性,并结合生态毒理组学相关的研究手段深入探讨其毒作用机制。如前所述,考虑到 β -受体阻滞剂的药理作用,对于鱼类等水生生物特异性靶标位点的影响以及由此可能导致的生理过程(包括对胁迫的响应)干扰,应该作为主要的毒理学终点加以评价^[33]。而多个研究也表明,即便环境浓度下普萘洛尔对鱼类的影响并不明显,但当其血浆中药物浓度和人体治疗所用浓度相当时,便会对鱼类产生显著的毒性效应^[39,42]。

(2)环境中 β -受体阻滞剂的联合作用。考虑到环境中的污染物一般呈现低剂量联合暴露的特点,而由于不同的 β -受体阻滞剂有相似的作用模式,可能导致“浓度加和”(concentration addition)效应^[9],也就是说,即便单一 β -受体阻滞剂的浓度均在安全标准以下,当其共存时,仍然会对生态产生潜在的风险。然而,目前对于 β -受体阻滞剂的联合毒性还仅限于急性毒性等非特异性毒性终点,所采用的实验物种仅包括水蚤、藻类等^[8,12]较为低等的水生生物。

(3) β -受体阻滞剂代谢产物的生物活性。而这一方面在风险评价中还缺少应有的重视。比如,研究表明普萘洛尔主要代谢产物的生物活性和原型类似^[53],然而目前的研究大多没有考虑到其代谢产物的毒性效应^[8]。对于我国的相关研究而言,有必要重视 β -受体阻滞剂的检测,从而得到此类污染物在我国环境水体中的污染现状数据。

值得注意的是,研究发现多种 β -受体阻滞剂均为手性分子,比如阿替洛尔、普萘洛尔以及美托洛尔等^[54],而在临床上应用则基本以外消旋的形式。手性分子在一个不对称的生物环境中,其对映体的巨大差异就显现出来。比如,对于 β -受体阻滞剂而言,普萘洛尔的 S 构型比 R 构型药效强 100 倍^[48],而阿替洛尔只有 S 构型具有降血压和心动过缓的药效^[55]。同时,由于对映体环境行为的不同,环境中的手性污染物并不会以外消旋的形式存在,而将产生某种对映体过剩(enantiomer excess)^[56]。

例如,普萘洛尔以外消旋体的形式被人体摄入并代谢后,尿液中 S 构型和 R 构型间的浓度比将变为 1.3~1.4^[57]。此时若沿用 2 种对映体总量为指标并以外消旋体评价环境安全与生态毒理效应,就可能错估其环境风险。由此可见,为了准确地评价这类手性污染物对水体环境的生态风险,必须在对映体水平上对其作用模式及毒性效应加以研究。然而,目前相关研究极为有限,仅见于 Stanley 等^[48]对普萘洛尔不同对映体对大型蚤和黑头软口鲮的急慢性毒性实验。研究表明,对于黑头软口鲮而言,S 构型比 R 构型的毒性更大,而对于大型蚤则没有类似结果。

总而言之,虽然近几年来有关 β -受体阻滞剂对于水生生物毒性效应的研究日益增多,但基于目前的数据,还难以对此类化合物的生态风险做出明确的结论。对于 β -受体阻滞剂,或许难以找到一个类似于卵黄蛋白原这样的特异性生物标志物,所以,环境中此类化合物的筛选和甄别也是今后的研究重点。而考虑到 β -受体阻滞剂的药理作用,对其毒性效应和作用模式的研究也必将加深我们对鱼类等水生生物基础生理学方面的进一步理解。在 20 多年前,以合成雌激素为代表的环境内分泌干扰物的相关研究使人们开始重视环境中药品及个人护理品的生态危害,而准确评价 β -受体阻滞剂等药品的生态风险将有助于对此类污染物进行有效的环境管理,从而为保护野生生物、生态系统乃至我们人类做出新的贡献。

通讯作者简介:孙立伟(1980—),男,环境科学博士,副教授,硕士生导师,主要研究方向为生态毒理学,已发表论文 40 余篇。

参考文献:

- [1] Halling-Sorensen B, Nors Nielsen S, Lanzky P F, et al. Occurrence, fate and effects of pharmaceutical substances in the environment—A review [J]. *Chemosphere*, 1998, 36(2): 357–393
- [2] Daughton C G, Ternes T A. Pharmaceuticals and personal care products in the environment: Agents of subtle change? [J] *Environmental Health Perspectives*, 1999, 107(s6): 907–938
- [3] Daughton C G. Cradle-to-cradle stewardship of drugs for minimizing their environmental disposition while promoting human health. I. Rationale for and avenues toward a green pharmacy [J]. *Environmental Health Perspectives*, 2003, 111(5): 757–774
- [4] Bound J P, Voulvoulis N. Household disposal of

- pharmaceuticals as a pathway for aquatic contamination in the United Kingdom [J]. *Environmental Health Perspectives*, 2005, 113(12): 1705–1711
- [5] Fent K, Weston A A, Caminada D. Ecotoxicology of human pharmaceuticals [J]. *Aquatic Toxicology*, 2006, 76(2): 122–159
- [6] Ferrari B, Mons R, Vollat B, et al. Environmental risk assessment of six human pharmaceuticals: Are the current environmental risk assessment procedures sufficient for the protection of the aquatic environment? [J]. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 2004, 23(5): 1344–1354
- [7] Owen S F, Giltrow E, Huggett D B, et al. Comparative physiology, pharmacology and toxicology of β -blockers: Mammals versus fish [J]. *Aquatic Toxicology*, 2007, 82(3): 145–162
- [8] Escher B I, Bramaz N, Richter M, et al. Comparative ecotoxicological hazard assessment of β -blockers and their human metabolites using a mode-of-action-based test battery and a QSAR approach [J]. *Environmental Science & Technology*, 2006, 40(23): 7402–7408
- [9] Maurer M, Escher B I, Richle P, et al. Elimination of beta-blockers in sewage treatment plants [J]. *Water Research*, 2007, 41(7): 1614–1622
- [10] Mathers C D, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030 [J]. *PLoS Medicine*, 2006, 3(11): 2011–2030
- [11] Huggett D B, Khan I A, Foran C M, et al. Determination of β -adrenergic receptor blocking pharmaceuticals in United States wastewater effluent [J]. *Environmental Pollution*, 2003, 121(2): 199–205
- [12] Fraysse B, Garric J. Prediction and experimental validation of acute toxicity of β -blocks in *Ceriodaphnia dubia* [J]. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 2005, 24(10): 2470–2476
- [13] 李艳芳. 心血管的肾上腺素受体及 β -肾上腺受体阻滞剂应用的新观念[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2007, 9(9): 646–648
- [14] 孙宁玲. 受体阻滞剂如何选择? [EB/OL]. (2011-04-19) [2012-7-9]. <http://www.cmt.com.cn/subjectDetail/2/11/21248.html>
- [15] 中华医学会心血管病学会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 肾上腺素能受体阻滞剂在心血管疾病应用专家共识[J]. *中华心血管病杂志*, 2009, 37(3): 195–209
- [16] Cleuvers M. Initial risk assessment for three β -blockers found in the aquatic environment [J]. *Chemosphere*, 2005, 59(2): 199–205
- [17] Huggett D B, Brooks B W, Peterson B, et al. Toxicity of select β -adrenergic receptor-blocking pharmaceuticals (β -blockers) on aquatic organisms [J]. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, 2002, 43(2): 229–235
- [18] Alder A C, Schaffner C, Majewsky M, et al. Fate of β -blocker human pharmaceuticals in surface water: Comparison of measured and simulated concentrations in the Glatt Valley Watershed, Switzerland [J]. *Water Research*, 2010, 44(3): 936–948
- [19] Liu Q T, Williams H E. Kinetics and degradation products for direct photolysis of β -blockers in water [J]. *Environmental Science & Technology*, 2007, 41(3): 803–810
- [20] Ramil M, Tarek E A, Fink G, et al. Fate of beta-blockers in aquatic-sediment systems: Sorption and biotransformation [J]. *Environmental Science & Technology*, 2010, 44(3): 962–970
- [21] Bendz D, Paxeus N A, Ginn T R, et al. Occurrence and fate of pharmaceutically active compounds in the environment, a case study: Hoje River in Sweden [J]. *Journal of Hazardous Materials*, 2005, 122(3): 195–204
- [22] Ashton D, Hilton M, Thomas K V. Investigating the environmental transport of human pharmaceuticals to streams in the United Kingdom [J]. *Science of the Total Environment*, 2004, 333(1–3): 167–184
- [23] Vieno N M, Tuhkanen T, Kronberg L. Analysis of neutral and basic pharmaceuticals in sewage treatment plants and in recipient rivers using solid phase extraction and liquid chromatography-tandem mass spectrometry detection [J]. *Journal of Chromatography A*, 2006, 1134(1–2): 101–111
- [24] Gomez M J, Petrovic M, Fernandez-Alba A R, et al. Determination of pharmaceuticals of various therapeutic classes by solid-phase extraction and liquid chromatography-tandem mass spectrometry analysis in hospital effluent wastewaters [J]. *Journal of Chromatography A*, 2006, 1114(2): 224–233
- [25] Sacher F, Lang F T, Brauch H J, et al. Pharmaceuticals in groundwaters – Analytical methods and results of a monitoring program in Baden-Württemberg, Germany [J]. *Journal of Chromatography A*, 2001, 938(1–2): 199–210
- [26] Benotti M J, Trenholm R A, Vanderford B J, et al. Pharmaceuticals and endocrine disrupting compounds in US drinking water [J]. *Environmental Science & Technology*, 2009, 43(3): 597–603
- [27] Lin A Y C, Yu T H, Lateef S K. Removal of pharmaceuticals in secondary wastewater treatment

- processes in Taiwan [J]. *Journal of Hazardous Materials*, 2009, 167(1-3): 1163-1169
- [28] Santos L H M L M, Araujo A N, Fachini A, et al. Ecotoxicological aspects related to the presence of pharmaceuticals in the aquatic environment [J]. *Journal of Hazardous Materials*, 2010, 175(1-3): 45-95
- [29] Shao B, Chen D, Zhang J, et al. Determination of 76 pharmaceutical drugs by liquid chromatography-tandem mass spectrometry in slaughterhouse wastewater [J]. *Journal of Chromatography A*, 2009, 1216(47): 8312-8318
- [30] 柳晋杰. 环境水体中 β -受体阻断剂手性对映体分析方法的研究及应用[D]. 太原: 山西医科大学, 2010: 23-34
- Liu J J. Stereoisomer analysis of β -adrenergic receptor blockers in wastewater sample [D]. Taiyuan: Shanxi Medical University, 2010: 23-34 (in Chinese)
- [31] European Medicines Evaluation Agency (EMA). Draft Guideline on the Environmental Risk Assessment of Medicinal Products for Human Use [R]. London: EMA, 2005
- [32] Sanderson H, Johnson D J, Reitsma T, et al. Ranking and prioritization of environmental risks of pharmaceuticals in surface waters [J]. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 2004, 39(2): 158-183
- [33] Massarsky A, Trudeau V L, Moon T W. β -blockers as endocrine disruptors: The potential effects of human β -blockers on aquatic organisms [J]. *Journal of Experimental Zoology Part B - Ecological Genetics and Physiology*, 2011, 315(5): 251-265
- [34] Giltrow E, Eccles P D, Winter M J, et al. Chronic effects assessment and plasma concentrations of the β -blocker propranolol in fathead minnows (*Pimephales promelas*) [J]. *Aquatic Toxicology*, 2009, 95(3): 195-202
- [35] Vianen G J, Obels P P, Van Den Thillart G E E J M, et al. β -adrenoceptors mediate inhibition of lipolysis in adipocytes of tilapia (*Oreochromis mossambicus*) [J]. *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism*, 2002, 282(2): 318-325
- [36] Fraysse B, Mons R, Garric J. Development of a zebrafish 4-day toxicity of embryo-larval bioassay to assess chemicals [J]. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 2006, 63(2): 253-267
- [37] Kuster A, Alder A C, Escher B I, et al. Environmental risk assessment of human pharmaceuticals in the European Union: A case study with the β -blocker atenolol [J]. *Integrated Environmental Assessment and Management*, 2010, 6(s): 514-523
- [38] Triebkorn R, Casper H, Scheil V, et al. Ultrastructural effects of pharmaceuticals (carbamazepine, clofibric acid, metoprolol, diclofenac) in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) and common carp (*Cyprinus carpio*) [J]. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 2007, 387(4): 1405-1416
- [39] Owen S F, Huggett D B, Hutchinson T H, et al. Uptake of propranolol, a cardiovascular pharmaceutical, from water into fish plasma and its effects on growth and organ biometry [J]. *Aquatic Toxicology*, 2009, 93(4): 217-224
- [40] Winter M J, Lillicrap A D, Caunter J E, et al. Defining the chronic impacts of atenolol on embryo-larval development and reproduction in the fathead minnow (*Pimephales promelas*) [J]. *Aquatic Toxicology*, 2008, 86(3): 361-369
- [41] Larsson D G J, Fredriksson S, Sandblom E, et al. Is heart rate in fish a sensitive indicator to evaluate acute effects of β -blockers in surface water? [J] *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 2006, 22(3): 338-340
- [42] Bartram A E, Winter M J, Huggett D B, et al. *In vivo* and *in vitro* liver and gill EROD activity in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) exposed to the β -blocker propranolol [J]. *Environ Toxicol*, 2011, 27(10): 573-582
- [43] Ma L W, Li D L, Wang J W, et al. Effects of adrenergic agonists on the extrahepatic expression of vitellogenin Aol in heart and brain of the Chinese rare minnow (*Gobiocypris rarus*) [J]. *Aquatic Toxicology*, 2009, 91(1): 19-25
- [44] Yin N D, Jin X, He J Y, et al. Effects of adrenergic agents on the expression of zebrafish (*Danio rerio*) vitellogenin Aol [J]. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 2009, 238(1): 20-26
- [45] Bonnineau C, Guasch H, Proia L, et al. Fluvial biofilms: A pertinent tool to assess β -blockers toxicity [J]. *Aquatic Toxicology*, 2010, 96(3): 225-233
- [46] Dzialowski E, Turner P, Brooks B. Physiological and reproductive effects of β adrenergic receptor antagonists in *Daphnia magna* [J]. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, 2006, 50(4): 503-510
- [47] Villegas-Navarro A, Rosas-L E, Reyes J L. The heart of *Daphnia magna*: Effects of four cardioactive drugs [J]. *Comparative Biochemistry and Physiology C - Toxicology & Pharmacology*, 2003, 136(2): 127-134
- [48] Stanley J K, Ramirez A J, Mottaleb M, et al. Enantiospecific toxicity of the β -blocker propranolol to *Daphnia magna* and *Pimephales promelas* [J]. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 2006, 25(7): 1780-1786
- [49] Sole M, Shaw J P, Frickers P E, et al. Effects on feeding rate and biomarker responses of marine mussels experimentally exposed to propranolol and acetaminophen [J]. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 2010, 396(2): 649-656
- [50] Contardo-Jara V, Pflugmacher S, Nutzmann G, et al.

- The β -receptor blocker metoprolol alters detoxification processes in the non-target organism *Dreissena polymorpha* [J]. *Environmental Pollution*, 2010, 158(6): 2059–2066
- [51] Ericson H, Thorsen G, Kumblad L. Physiological effects of diclofenac, ibuprofen and propranolol on Baltic Sea blue mussels [J]. *Aquatic Toxicology*, 2010, 99(2): 223–231
- [52] Franzellitti S, Buratti S, Valbonesi P, et al. The β -blocker propranolol affects cAMP-dependent signaling and induces the stress response in Mediterranean mussels, *Mytilus galloprovincialis* [J]. *Aquatic Toxicology*, 2011, 101(2): 299–308
- [53] Nalecz-Jawecki G, Wojcik T, Sawicki J. Evaluation of *in vitro* biotransformation of propranolol with HPLC, MS/MS, and two bioassays [J]. *Environmental Toxicology*, 2008, 23(1): 52–58
- [54] 曾苏. 手性药物与手性药理学[M]. 杭州: 浙江大学出版社, 2002
- [55] Pearson A, Gaffney T, Walle T, et al. A stereoselective central hypotensive action of atenolol [J]. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 1989, 250(3): 759–763
- [56] Vasseur P, Cossu-Leguille C. Linking molecular interactions to consequent effects of persistent organic pollutants (POPs) upon populations [J]. *Chemosphere*, 2006, 62(7): 1033–1042
- [57] Pham-Huy C, Radenen B, Sahui-Gnassi A, et al. High-performance liquid chromatographic determination of (S)- and (R)-propanolol in human plasma and urine with a chiral β -cyclodextrin bonded phase [J]. *Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications*, 1995, 665(1): 125–132

科学家开始试验不良影响路径“wiki”工具

2013 年 7 月 11 日 来源: 欧盟委员会联合研究中心

将于明年初启动一项用以获得、管理和共享关于不良影响路径(AOP)的系统,作为欧盟委员会联合研究中心、美国环保署研究与开发办公室和 OECD 以及其他机构之间的合作的一部分。该计划的初始阶段 AOP Wiki 目前已开放供 OECD 的 AOP 开发计划的参与者进行试验。

AOP Wiki 基于 2013 年 4 月发布的关于开发和评估 AOP 的 OECD 指南,它引领用户了解获得记录和评估一项 AOP 所需的科学信息的程序。同时,它还充当一个类似维基百科的合作平台。AOP 的开发者可以容易地分享信息和在不同条目之间交叉引用,以在一项计划的早期阶段发起科学讨论。

风险评估人员对不良影响路径感兴趣,这些路径追踪随不良作用一起引发细胞改变的情况,因为它们可能扩大机械论毒理学信息的使用。研究人员希望不良影响路径(AOP)将为综合评估和试验策略、证据权重法和计算模型的设计和开发提供信息。按照联合研究中心(JRC)的说法,该工具将帮助就支持每一路径所基于的生物学信息的证据达成一致。

联合研究中心表示,由于该系统包括基于 OECD 指南的评估模板,来自该 wiki 的不良影响路径应当适合在规制背景中使用。此外,该系统将使用统一的术语以努力避免信息重复。

AOP Wiki 是一项建立一个完整的“AOP 知识库”(AOP KB)的更大努力的初始阶段,欧盟委员会的健康和消费者保护研究所(IHCP)表示。除 wiki 外,AOP KB 还将包括另外两个模块:

1) 一个图形模块将一个更为正式的结构应用于 AOP 定义,并包括定量信息以促进不良影响路径的计算建模;

2) 一个中间影响模块,用于以一种适合于规制目的的格式提供 AOP 信息(OECD 协调模板)。

β 试验阶段将一直持续到 2013 年底,到那时,下个开发周期将开始。预计到 2014 年 1 月,该系统将免费供国际科学界访问。

引自《化学品安全信息周报》2013 年第 29 期总第 241 期(中国检验检疫科学研究院化学品安全研究所编译)
http://www.chinachemicals.org.cn/reported_detail.aspx?contentid=257&ClassID=229 (2013-07-25)