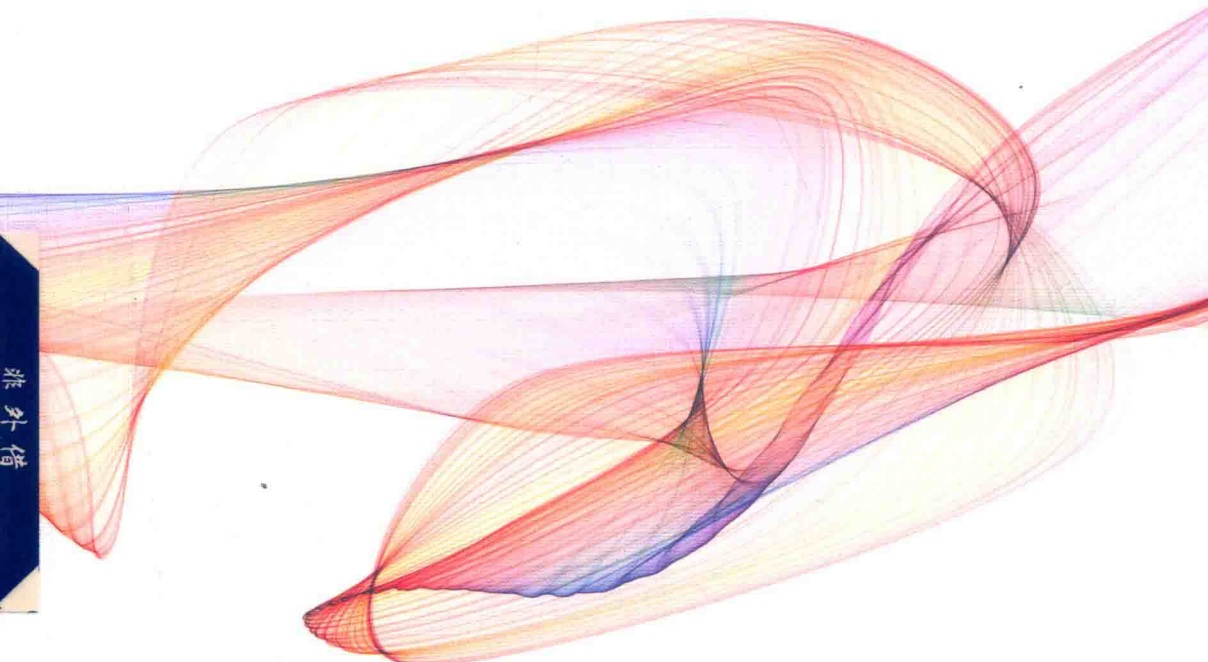


HUANJING YOUJI WURANWU
SHENGWU DUXING JI JIANCE FENXI

环境有机污染物 生物毒性及检测分析

汪素芳 著



非
外
借



化学工业出版社

HUANJING YOUJI WURANWU
SHENGWU DUXING JI JIANCE FENXI

环境有机污染物 生物毒性及检测分析

汪素芳 著



化学工业出版社

· 北京 ·

本书共 8 章, 内容包括环境有机污染物的特征、分布及危害, 生物大分子的生物学功能及测定, 全氟烷基酸对赖氨酸脱羧酶的毒性作用, 有机磷酸酯阻燃剂对赖氨酸脱羧酶的毒性作用, 有机汞对精氨酸脱羧酶的毒性作用, 多环芳烃对二胺氧化酶的毒性作用, 环境有机污染物的分析与毒性检测, 结论与展望。

本书具有较强的针对性和参考价值, 可供从事有机污染物生物毒性及检测分析等的工程技术人员、科研人员和管理人员参考, 也可供高等学校环境工程、生物工程、化学工程及相关专业师生参阅。

图书在版编目 (CIP) 数据

环境有机污染物生物毒性及检测分析/汪素芳著.
—北京: 化学工业出版社, 2019. 8
ISBN 978-7-122-34963-7

I. ①环… II. ①汪… III. ①有机污染物-污染物
分析 IV. ①X132

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2019) 第 159445 号

责任编辑: 刘兴春 刘 婧
责任校对: 王 静

装帧设计: 韩 飞

出版发行: 化学工业出版社 (北京市东城区青年湖南街 13 号 邮政编码 100011)
印 刷: 三河市航远印刷有限公司
装 订: 三河市宇新装订厂
710mm×1000mm 1/16 印张 12 彩插 4 字数 167 千字
2019 年 9 月北京第 1 版第 1 次印刷

购书咨询: 010-64518888 售后服务: 010-64518899
网 址: <http://www.cip.com.cn>
凡购买本书, 如有缺损质量问题, 本社销售中心负责调换。

定 价: 78.00 元

版权所有 违者必究

前言

全氟烷基酸 (Perfluorinated alkyl acids, PFAAs)、有机磷酸酯 (Organophosphate esters, OPEs)、有机汞类 (Organomercury) 和多环芳烃类物质 (Polycyclic aromatic hydrocarbons, PAHs) 是一类在环境中广泛存在、严重危害人类健康的有毒环境污染物, 毒理学研究表明这些污染物能够对生物体造成多种损害, 如具有肝毒性、免疫毒性、神经毒性、生殖发育毒性、内分泌干扰效应和致癌性等。对职业暴露及普通人群的流行病学调查发现, 这些污染物在血液中的浓度与人类的一些疾病 (如糖尿病、心血管、神经退行性疾病) 及肿瘤 (主要为肾癌、前列腺癌、睾丸癌、胰腺癌和肺癌) 的发生呈显著正相关。目前, 这些污染物的毒理学研究主要集中在动物实验、细胞水平和亚细胞水平, 而对于其产生毒性作用的分子水平的机理研究较少。有毒污染物进入生命体内主要是通过以下几种途径产生毒性作用: 经酶代谢转化为其他物质、抑制酶的活性、与生物大分子如受体相互作用等。因此要明确污染物的毒性分子机制, 首先需要了解污染物在生物体内会与哪些靶分子发生相互作用。

本书基于以上的研究背景和理念, 汇集了作者多年从事环境有机物毒性研究的成果。全书共分为 8 章: 第 1 章主要介绍环境有机污染物的特征、分布及危害; 第 2 章主要介绍生物大分子的生物学功能及测定; 第 3 章主要介绍全氟烷基酸对赖氨酸脱羧酶的毒性作用; 第 4 章主要介绍有机磷酸酯阻燃剂对赖氨酸脱羧酶的毒性作用; 第 5 章主要介绍有机汞对精氨酸脱羧酶的毒性作用; 第 6 章主要介绍多环芳烃对二胺氧化酶的毒性作用; 第 7 章主要介绍环境有机污染物的分析及毒性检测; 第 8 章对全书进行了总结与展望。

本书的部分内容来自笔者攻读博士学位期间的实验研究成果。郭良宏研究员和杨郁副研究员对笔者学术思想的形成给予了许多的帮助，在此表示衷心感谢。郑杰蓉、赵晓婵和李培瑞参与了全文的统稿和文字编辑，在此，对为此书的形成做出贡献的每个人表示感谢。

限于编著者水平及编著时间，书中不足和疏漏之处在所难免，敬请读者批评并提出修改建议。

汪素芳

2019年5月

目 录

第 1 章 环境有机污染物的特征、分布及危害

1

- 1.1 环境有机污染物概述 1
- 1.2 全氟烷基酸 2
 - 1.2.1 PFAAs 的污染现状 4
 - 1.2.2 PFAAs 在人体内的暴露水平 5
 - 1.2.3 PFAAs 的毒性及健康危害 6
- 1.3 有机磷酸酯阻燃剂 11
 - 1.3.1 OPEs 的污染现状 15
 - 1.3.2 OPEs 在人体内的暴露水平 16
 - 1.3.3 OPEs 的毒性及健康危害 16
- 1.4 有机汞 21
 - 1.4.1 有机汞的污染现状 23
 - 1.4.2 有机汞在人体内的暴露水平 24
 - 1.4.3 有机汞的毒性及健康危害 25
- 1.5 多环芳烃 28
 - 1.5.1 PAHs 的污染现状 30
 - 1.5.2 PAHs 在人体内的暴露水平 31
 - 1.5.3 PAHs 的毒性及健康危害 32

第 2 章 生物大分子的生物学功能及测定

36

- 2.1 氨基酸脱羧酶 36

2.1.1	氨基酸脱羧酶概述	36
2.1.2	氨基酸脱羧酶的生物功能	37
2.1.3	氨基酸脱羧酶活性的测定方法	40
2.2	二胺氧化酶	43
2.2.1	二胺氧化酶概述	43
2.2.2	二胺氧化酶的生物功能	44
2.2.3	二胺氧化酶活性的测定方法	46
2.2.4	二胺氧化酶在本研究中的作用	47
2.3	本书拟解决问题与研究设想	48

第3章

全氟烷基酸对赖氨酸脱羧酶的毒性作用

49

3.1	实验背景及简介	49
3.2	实验	50
3.2.1	试剂与仪器	50
3.2.2	LDC 活性以及与 PFAAs 相互作用的测定	51
3.2.3	LDC 的圆二色光谱测定	53
3.2.4	细胞培养及毒性检测	53
3.2.5	细胞内 LDC 活性的测定	53
3.2.6	细胞内尸胺水平的测定	54
3.2.7	分子对接	54
3.2.8	数据统计分析	55
3.3	实验结果与讨论	55
3.3.1	免标记的荧光传感器对 LDC 活性的 检测以及验证	55
3.3.2	PFAAs 对 LDC 活性的抑制效应	59
3.3.3	PFAAs 结合导致 LDC 的构象变化	65
3.3.4	PFAAs 对细胞内 LDC 活性及尸胺水平 的影响	67
3.3.5	PFAAs 与 LDC 的分子对接结果	72
3.4	实验总结	74

4.1	实验背景及简介	75
4.2	实验	77
4.2.1	试剂与仪器	77
4.2.2	荧光法对酶活性与抑制效应的测定	77
4.2.3	细胞培养及活性的测定	80
4.2.4	细胞内 LDC 活性的测定	80
4.2.5	细胞内尸胺水平的测定	81
4.2.6	分子对接	81
4.3	实验结果与讨论	82
4.3.1	免标记的荧光传感器对 LDC 活性的测定	82
4.3.2	OPEs 对 LDC 活性的抑制效应	85
4.3.3	OPEs 对细胞内 LDC 活性的影响	90
4.3.4	OPEs 对细胞内尸胺水平的影响	97
4.3.5	OPEs 与 LDC 的分子对接结果	98
4.4	实验总结	100

5.1	实验背景及简介	101
5.2	实验	102
5.2.1	试剂与仪器	102
5.2.2	荧光法对酶活性与抑制效应的测定	103
5.2.3	细胞培养及活性测定	104
5.2.4	PC12 细胞内 ADC 基因表达的测定	104
5.2.5	PC12 细胞内 ADC 蛋白表达的测定	105
5.2.6	PC12 细胞内 ADC 活性及胍丁胺水平 的测定	106
5.3	实验结果与讨论	106

5.3.1	免标记的荧光法对酶活性的测定	106
5.3.2	有机汞对 ADC 活性的抑制效应	107
5.3.3	有机汞对 PC12 细胞活性的影响	108
5.3.4	有机汞对 PC12 内 ADC 活性的影响	111
5.4	实验总结	114

第 6 章

多环芳烃对二胺氧化酶的毒性作用

115

6.1	实验背景及简介	115
6.2	实验	116
6.2.1	试剂与仪器	116
6.2.2	高效液相色谱法对酶活性与抑制效应的测定	117
6.2.3	细胞培养及活性测定	117
6.2.4	分子对接	117
6.2.5	数据统计分析	118
6.3	实验结果与讨论	118
6.3.1	高效液相色谱法对 DAO 活性的检测	118
6.3.2	PAHs 对 DAO 活性的抑制效应	119
6.3.3	PAHs 对细胞内 DAO 活性的影响	123
6.3.4	PAHs 与 DAO 的分子对接结果	123
6.4	实验总结	129

第 7 章

环境有机污染物的分析与毒性检测

130

7.1	分析检测概述	130
7.2	环境有机污染物的分析检测	130
7.2.1	环境有机污染物的采集及预处理	131
7.2.2	环境有机污染物的分析检测方法	140
7.3	环境有机污染物的毒性检测	143
7.3.1	环境有机污染物的毒性测试	144

7.3.2 环境有机污染物毒性的预测模型 146

第 8 章 结论与展望 149

8.1 结论 149
8.2 创新点 150
8.3 不足与展望 151

参考文献 152

环境有机污染物的特征、分布及危害

1.1 环境有机污染物概述

目前环境中存在的有机污染物如全氟烷基酸 (Perfluorinated alkyl acids, PFAAs)、有机磷酸酯 (Organophosphate esters, OPEs)、有机汞 (Organomercury) 和多环芳烃 (Polycyclic aromatic hydrocarbons, PAHs) 是四类具有很强毒性的有机污染物。其中 PFAAs 具有很高的稳定性, 在环境中难降解, 能够远距离迁移, 随食物链的传递在生物体内富集放大。PFAAs 在野生动物及人体的血液、肝脏、母乳和精液中都被检出, 其对生态环境和人体健康的影响已经受到人们广泛关注。OPEs 作为溴代阻燃剂的主要替代品, 凭借其良好的阻燃效果已广泛应用于化工、纺织、家居、建材以及电子等行业中, 其产量与用量逐年上升。目前在水体、土壤、大气和室内灰尘中都可以检出 OPEs。OPEs 成了一种新型污染物, 关于它的环境污染和毒性问题已逐步引起了人们的重视。汞是一种剧毒元素, 在自然界中有 3 种存在形式, 即元素汞、无机汞和有机汞。3 种形态的汞及其化合物都会对机体造成以神经毒性和肾脏毒性为主的多系统损害。有机汞由于具有亲脂性、生物累积效应和生物放大效应, 其毒性往往是无机汞的几百倍。而 PAHs 作为大气细颗粒物 $PM_{2.5}$ 主要组成成分, 在环境中的累积越来越严重地威胁着人类的健康, 因此了解 PAHs 的致毒机制并发现其新的生物靶点对评估其对人体健康的危害也至关重要。这些有毒污染物进入生命体内主要是通过以下几种途径产生毒性作用: 经酶代谢转化为其他物质、

抑制酶的活性、与生物大分子如受体相互作用等。本书主要考察的是有毒污染物对酶活性的影响，也就是这几类污染物是否会对某些酶的活性产生抑制作用，从而发现它们产生毒性作用新的靶标分子。氨基酸脱羧酶是生命体内多胺合成过程中最重要的一类酶，对于细胞的生长、发育和组织的修复是必不可少的。此外，多胺对于雄性、雌性生殖器官的发育和功能调节也具有很重要的作用，一些疾病如癌症的发生与多胺水平异常有关。二胺氧化酶作为生物体内具有高度活性的细胞内酶，在组胺和多种多胺代谢中起着重要作用。因此我们研究了这几类环境有机污染物与氨基酸脱羧酶和二胺氧化酶的相互作用，并综述了这几类有机污染物的分析检测手段和生物毒性检测方法。

1.2 全氟烷基酸

PFAAs 是指烃类化合物中的氢原子部分或全部被氟原子取代后所形成的一类长碳链化合物，其通式一般为 $F(CF_2)_n-R$ ，其中 R 为亲水性官能团。由于 PFAAs 的氟烷基链中分子极性低，C—F 键短，键能很大，约为 110kcal/mol ($1\text{kcal}\approx 4.1858\text{kJ}$ ，下同)，这使得 PFAAs 具有极强的物理化学稳定性，能经受很强的热、光照、化学作用、微生物和高级脊椎动物的代谢作用而很难被降解。PFAAs 特别的化学结构使其具有良好的疏水、疏油、隔热、绝热等特殊性能。过去 60 多年中，PFAAs 被广泛应用于纺织、造纸、包装、农药、地毯、皮革、地板打磨和灭火泡沫等工业和民用领域^[1,2]。以全氟羧酸为例，全球 PFCAs 的直接排放量（通过制造，使用，消费类产品）估计达 $3200\sim 6900\text{t}$ 。通过前体化合物通过化学或生物降解形成的间接来源 $30\sim 350\text{t}$ ^[3]。

根据全氟化合物分子中亲水取代基的不同，PFAAs 可以分为很多小类，通常认为最主要的 PFAAs 为全氟烷基羧酸及其盐类（Perfluoroalkyl carboxylate, PFCAs）、全氟烷基磺酸及其盐类（Perfluoroalkyl sulfonates, PFSA）和全氟调聚醇（Fluorotelomer alcohols, FTOHs）等。其中含有 8 个碳原子的全氟辛酸（Perfluorooctanoic acid, PFOA）和全氟辛烷磺酸（Perfluorooctane sulfonate, PFOS）是两种最典型的

PFAAs, 也是多种 PFAAs 在环境中的最终转化产物, 在环境和生物体内也最为常见, 是目前环境科学领域研究关注的热点^[4]。PFOA、PFOS 以及本研究涉及的其他全氟烷基酸的名称和分子式列于表 1.1, PFOA 和 PFOS 的物理化学特性列于表 1.2。

表 1.1 全氟烷基酸 (PFAAs) 的名称和分子式

化合物名称	缩写	英文全称	分子式
全氟丁酸	PFBA	Perfluorobutyric acid	$C_3F_7CO_2H$
全氟戊酸	PFPeA	Perfluoropentanoic acid	$C_4F_9CO_2H$
全氟己酸	PFHxA	Perfluorohexanoic acid	$C_5F_{11}CO_2H$
全氟庚酸	PFHpA	Perfluoroheptanoic acid	$C_6F_{13}CO_2H$
全氟辛酸	PFOA	Perfluorooctanoic acid	$C_7F_{15}CO_2H$
全氟壬酸	PFNA	Perfluorononanoic acid	$C_8F_{17}CO_2H$
全氟癸酸	PFDA	Perfluorodecanoic acid	$C_9F_{19}CO_2H$
全氟十一酸	PFUnA	Perfluoroundecanoic acid	$C_{10}F_{21}CO_2H$
全氟十二酸	PFDoA	Perfluorododecanoic acid	$C_{11}F_{23}CO_2H$
全氟十三酸	PFTTrDA	Perfluorotridecanoic acid	$C_{12}F_{25}CO_2H$
全氟十四酸	PFTeDA	Perfluorotetradecanoic acid	$C_{13}F_{27}CO_2H$
全氟十六酸	PFHxDA	Perfluorohexadecanoic acid	$C_{15}F_{31}CO_2H$
全氟十八酸	PFOcDA	Perfluorooctadecanoic acid	$C_{17}F_{35}CO_2H$
全氟丁烷磺酸	PFBS	Perfluorobutane sulfonate	$C_4F_9SO_3H$
全氟己烷磺酸	PFHxS	Perfluorohexane sulfonate	$C_6F_{13}SO_3H$
全氟辛酸磺酸	PFOS	Perfluorooctane sulfonate	$C_8F_{17}SO_3H$

表 1.2 PFOA 和 PFOS 的物理化学特性

项目	PFOA	PFOS
分子式	$C_8HF_{15}O_2$	$C_8HF_{17}O_3S$
摩尔质量/(g/mol)	414.07	500.13
熔点/°C	189~192	133
沸点/°C	40~50	>400
蒸气压/Pa	4.2(25°C)	3.31×10^{-4} (20°C)
水中溶解度(20°C)/(mg/L)		
纯水	3400	680

续表

项目	PFOA	PFOS
淡水	未检出	370
海水	未检出	12.4
亨利常数/(atm·m ³ /mol)	4.6×10^{-6}	3.4×10^{-9}
酸度系数/Pa	2.5	-3.3
水分配系数/Pa	未检出	-1.08

注: 1atm \approx 101325Pa, 下同。

PFAAs 中的 PFOS 和 PFOA 具有持久性、生物富集性、生物毒性以及长距离环境传输等特性, 符合《斯德哥尔摩公约》定义的对持久性有机污染物 (POPs) 的筛选条件。因此于 2009 年 5 月将 PFOS 及其盐类连同前体化合物, 全氟辛烷磺酰氟 (Perfluorooctane sulfonyl fluoride, POSF) 正式添加至《斯德哥尔摩公约》中, 旨在于全球范围内限制其生产和使用^[5]。

1.2.1 PFAAs 的污染现状

20 世纪 60 年代, 美国 3M 公司利用电化学氟化法 (Electrochemical fluorination, ECF) 开始生产全氟化合物。1966~2000 年, PFOS 及其盐类和 PFOS 前驱体 POSF 的产量逐年上升。特殊的性质使其在纺织、皮革、造纸、地毯、农药、洗发剂、灭火剂等工业和消费品领域得到了广泛应用。据统计, 1970~2002 年, 包括 PFOS 前体物在内的所有 PFOSF 相关的物质在全世界的产量约为 9.6 万吨, 其中 PFOS 的产量约为 470t^[6]。我国 PFOS 类产品生产开始于 1986 年, 远远晚于发达国家。2003 年 3M 公司停止生产 PFOS 类物质后, PFOS 类物质的生产大规模向我国转移, 致使我国 PFOS 的产量出现了快速增长, 最高年产量达 250t, 截至 2011 年我国已累计生产 PFOS 类物质近 1800t^[7]。

尽管 PFOA 和 PFOS 属于低挥发性物质, 然而它们的前体物质具有挥发性, 可以通过大气长距离迁移到偏远地区并转化为 PFAAs。全球范围内许多环境介质中都有检出 PFAAs。这些环境介质包括地表水、土壤、大气、淤泥、沉淀物以及冰冠。例如, 东太平洋海域、苏鲁海

域、南中国海域、拉布拉多海域、大西洋北部海域以及韩国、日本、中国沿海海域中均有 PFAAs 的存在，浓度在 pg/L 级至 $\mu\text{g/L}$ 级之间，其中 PFOA 和 PFOS 的检出浓度最高^[8]。PFOS 的同系物，全氟丁烷磺酸 (PFBS) 和全氟己烷磺酸 (PFHxS) 在许多日本城市的地表水和淡水中都可以检出^[9]。在中国地表水中也可以检出 PFAAs，So 等对香港特别行政区、珠江三角洲（包括中国南海）沿海水样进行检测，发现 PFOA 的浓度分别为 0.73~5.5ng/L 和 0.24~6.6ng/L，PFOS 的浓度分别为 0.09~3.10ng/L 和 0.02~12.0ng/L^[10]。通常，水样中 PFOA 的检出浓度在 ppb 级（即 10^{-9} ）水平，有报道表明美国西弗吉尼亚州 PFOA 检出浓度可以达到 3.5×10^{-9} ^[11]；对环境大气中 PFAAs 的检测发现，城市大气中 PFAAs 的含量普遍比乡村高，工业发达地区空气中的含量高于不发达地区。Harada 等研究表明，在日本不同城市大气中，PFOA 的浓度范围为 0.07~0.9ng/m³，且交通繁忙地带中 PFOA 的水平高于正常城市道路上空的水平^[12]，美国一家含氟聚合物生产商周边区域大气中的浓度为 0.12~0.9 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ^[13]。PFOS 的两种前驱体，N-甲基-全氟辛烷-亚磺酰胺基乙醇和 N-乙基-全氟辛烷-亚磺酰胺基乙醇 (N-EtFOSE) 在加拿大的空气样品中也可以检出，浓度在 pg/m³ 级别^[14]。此外，Shoeib 等对加拿大室内灰尘样品的检测发现，PFOA、PFOS 和 PFHS 的平均浓度分别为 100×10^{-9} 、 450×10^{-9} 和 400×10^{-9} ^[15]；在许多国家的土壤、污泥、沉积物和废水中都可以检出 PFOA 和 PFOS^[16]。美国西弗吉尼亚州一家氟化物工厂附近的干土中检测到 PFOA 的浓度范围为 0.017~700ng/g。PFOA、PFOS 和许多 PFAAs 中间物在旧金山港湾区污泥和沉积物中的浓度范围均在 ng/g 级别；由于 PFAAs 具有长距离迁移的特性，在偏远的地区也能检测到其存在。Young 等调查 1996~2005 年北极冰冠的样品发现，全氟烷基酸的浓度在 ng/m³ 的范围，并且浓度变化呈现季节性，在春夏季浓度最高^[17]。

1.2.2 PFAAs 在人体内的暴露水平

环境中的 PFAAs 进入人体内的途径主要包括饮水、食物、皮肤

接触以及空气和室内粉尘吸入等^[18-20]。早在1968年科学家就在人类血液中检测到氟化物。对世界各地普通人群进行关于PFAAs的流行病学研究始于2000年,而对职业人群的检测开始的更早。在大多数情况下,职业人群血清中PFOA和PFOS的含量要比普通人群高约一个数量级。PFOS、PFOA和PFHxS是人体血液中最常见的3种PFAAs^[21]。Kannan等^[22]对来自不同国家的473份血样进行检测,发现所测的4种PFAAs(PFOS、PFHxS、PFOA和FOA)中PFOS在人群血液中含量最多。此外,美国和波兰的血样中PFOS的浓度最高(>30ng/mL)。韩国、比利时、马来西亚、巴西、意大利和哥伦比亚血样中,PFOS的浓度范围为3~29ng/mL。印度血样中PFOS浓度最低,浓度小于3ng/mL。除印度和韩国以外,以上国家的血样具有一个共同特点就是PFOS的含量较高,而PFOA的含量相对较低。我国普通人群血清中PFOA的含量为1.59ng/mL,PFOS的含量为52.7ng/mL,PFOS含量明显高于美国及日本血清平均水平^[23]。其他全氟化合物如PFBS、PFNA、PFDoA、PFTeDA等也陆续在人群血液样品中被检出^[24]。另外,在母乳、肝脏、肾脏、脂肪组织、精液和脐带血中也检测到不同浓度的PFAAs^[25-32]。Maestri等应用LC/MS技术研究了PFOA和PFOS在正常人组织中的分布,发现PFOA在人体内肺脏中的含量最高,而PFOS在肝脏中的含量最高^[33]。PFAAs在不同国家人群内的比较见图1.1。

1.2.3 PFAAs的毒性及健康危害

动物实验证实,PFOS和PFOA表现为中等毒性。PFOS的大鼠半致死剂量(LD_{50})为单次口服剂量251mg/kg,吸入1h的 LD_{50} 为5.2mg/L。PFOA经口急性毒性较低,估计雄性大鼠和雌性大鼠的 LD_{50} 分别为540mg/kg和250~500mg/kg。而PFOS和PFOA在体内不能进一步代谢,这些物质进入体内只能依靠排泄才能消除它们对机体的毒性作用。研究发现,PFAAs在生物体内的代谢速率与碳链长度相关,通常长链的全氟烷基酸的半衰期要长于短链的全氟烷基酸。例如,

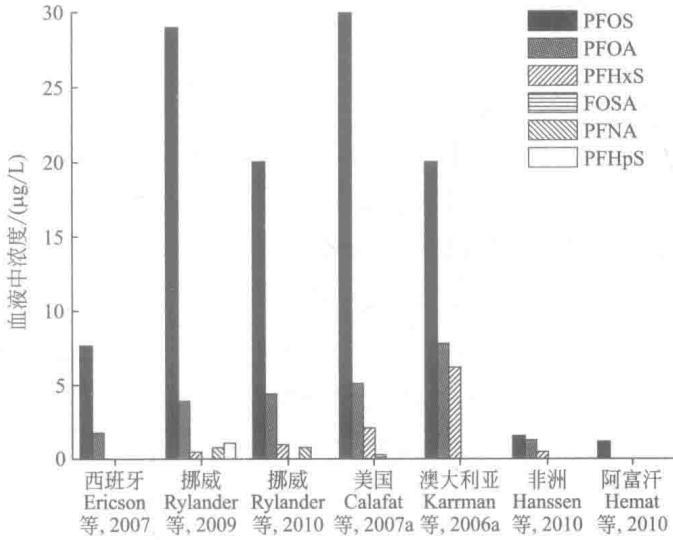


图 1.1 PFAs 在不同国家人群内的比较^[34]

在人体内 PFOS 的半衰期长达 5.4 年, PFOA 为 3.8 年^[35,36]。此外, PFAs 在动物体内的代谢速度存在着性别和种属差距。据统计, PFOA 的清除速度从快到慢为: 雌性大鼠 > 雄性大鼠 > 小鼠 > 猴 > 人^[37-40]。这意味着 PFAs 在人体中的半衰期比其他动物更长, 一旦进入人体, 将很难被排出体外。PFAs 的长期存在对人类健康的影响不容忽视。本节将对文献报道的 PFAs 的毒性机制研究现状进行总结, 主要包括肝脏毒性、免疫毒性、生殖和发育毒性和内分泌干扰作用等。

1.2.3.1 肝脏毒性

肝脏是 PFAs 最重要的靶器官之一, 肝毒性是暴露 PFAs 后最明显也最为典型的毒性效应。长期暴露 PFOS 和 PFOA 后, 可引起实验动物体重下降、肝大、形成空泡、脂代谢改变、血脂降低以及啮齿类动物肝细胞腺瘤及肿瘤的发生。研究表明非遗传性致癌物质对肿瘤(主要是肝脏)的诱发通常是通过激活过氧化物酶体增殖剂激活的受体 α (Peroxisome proliferator-activated receptor α , PPAR α)。近年来有研究表明与啮齿类动物肝毒性和肝癌形成相关的 PPAR α 激活事件还伴随有相关基因的改变、细胞周期的控制以及细胞凋亡^[41]。随后的一系列研