

DOI: 10.7524/j.issn.0254-6108.2019082904

梅楠, 池泉, 肖华明, 等. 多溴联苯醚对芳香烃受体的激活作用及其介导毒性的研究进展[J]. 环境化学, 2020, 39(1): 50-60.

MEI Nan, CHI Quan, Xiao Huaming, et al. Review on the study of activation effects of polybrominated diphenyl ethers on aryl hydrocarbon receptors and mediated toxicity[J]. Environmental Chemistry, 2020, 39(1): 50-60.

多溴联苯醚对芳香烃受体的激活作用 及其介导毒性的研究进展*

梅楠 池泉 肖华明 王献**

(中南民族大学化学与材料科学学院, 分析化学国家民委重点实验室, 武汉, 430074)

摘要 多溴联苯醚(polybrominated diphenyl ethers, PBDEs)是一类全球广泛存在的有机污染物, 由于具有环境持久性, 远距离传输, 生物可累积性及对生物和人体有毒害效应等特性, 是当前环境科学的热点研究对象之一. PBDEs的毒性包括生殖毒性、神经毒性、内分泌干扰、DNA损伤、免疫影响等, 对人类以及环境具有潜在的威胁. 芳香烃受体(aryl hydrocarbon receptor, AhR)是一种配体激活转录因子, 诱导许多编码药物代谢酶的基因, 可以被二噁英强效激活并引发一系列毒性. PBDEs具有与二噁英相似的结构, 而被认为是一种潜在的AhR配体, 但是PBDEs通过AhR介导的毒性机理仍然不明确. 本文介绍和讨论了近10多年来PBDEs对AhR激活作用的研究, 以及诱导的基因表达和毒性效应. 虽然各文献的研究手段以及结论不尽相同, 大多数研究表明大部分PBDEs对AhR的激活效果较为微弱, 但仍有些PBDE需要引起重视. 例如, BDE-126在大鼠肝细胞中的激活作用比其同系物更为突出, BDE-99可以激活斑马鱼胚胎中的AhR. 此外, 大多数羟基化或甲氧基化多溴联苯醚在家禽胚胎肝细胞、大鼠肝癌细胞中可以激活AhR, 且可能比PBDEs具有更高的毒性和生物累积性.

关键词 芳香烃受体, 多溴联苯醚, 羟基化多溴联苯醚, 甲氧基化多溴联苯醚, 毒性机制.

Review on the study of activation effects of polybrominated diphenyl ethers on aryl hydrocarbon receptors and mediated toxicity

MEI Nan CHI Quan XIAO Huaming WANG Xian**

(Key Laboratory of Analytical Chemistry of State Ethnic Affairs Commission, College of Chemistry and Materials Science, South-Central University for Nationalities, Wuhan, 430074, China)

Abstract: Polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) as a class of organic pollutants are widely used in the world. Due to their environmental persistence, long-distance transport, bioaccumulation and toxic effects on organisms and humans, the toxicity of PBDEs is currently one of the popular research objectives in environmental science. The toxicity of PBDEs includes reproductive toxicity, neurotoxicity, endocrine disruption, DNA damage, immune effects, etc., which potentially threaten human beings and the environment. Aryl hydrocarbon receptor (AhR) is a ligand-activated transcription factor that induces many the drug-metabolizing enzymes of genes encoding. It can be potently activated by dioxins and trigger a range of toxicities. PBDEs have structural similarities to dioxins and are also considered to be a potential AhR ligand. However, the mechanism of the toxicity of PBDEs via AhR remains unclear. This review article has summarized the research on the effects of

2019年8月29日收稿 (Received: August 29, 2019).

* 国家自然科学基金 (21675176) 资助.

Supported by the National Natural Science Foundation of China (21675176).

** 通讯联系人, Tel: 027-67842752, E-mail: xwang27@mail.scuec.edu.cn

Corresponding author, Tel: 027-67842752, E-mail: xwang27@mail.scuec.edu.cn

PBDEs on the activation of AhR, induced gene expression and toxicity in the past decade. Although methods and conclusions in literatures were different, general results showed that most PBDEs had a weak effect on the activation of AhR, but some PBDEs need to be paid attention. For instance, the activation effect of BDE-126 was stronger than its homologues; BDE-99 could activate AhR in the zebrafish embryo. Moreover, hydroxylated or methoxylated polybrominated diphenyl ethers could activate AhR in both poultry embryonic liver cells and rat liver cancer cells, indicating that they might have higher toxicity and more bioaccumulation than the corresponding PBDEs.

Keywords: aryl hydrocarbon receptor, polybrominated diphenyl ether, OH-PBDEs, MeO-PBDEs, toxic mechanism.

溴代阻燃剂(brominated flame retardant, BFRs)是一类新兴的持久性有机污染物(persistent organic pollutants, POPs),虽有多种溴代阻燃剂已被禁止生产或限制使用,因其具有持久性、生物蓄积性、全球分布性,对环境及人体健康造成危害而受到广泛关注^[1-2].多溴联苯醚(polybrominated diphenyl ether, PBDEs)是目前使用最为广泛的一类添加性溴代阻燃剂^[3],PBDEs混在塑料和泡沫中但不形成化学键^[4].在产品的使用寿命期间,PBDEs会从中泄露出来,在室内空气和灰尘中普遍存在^[5],早在2004年,欧盟禁止了五溴和八溴联苯醚的生产,随后在2008年禁止了十溴二苯醚的生产.2006年,加拿大禁止了所有PBDEs的生产.斯德哥尔摩公约在2009年将PBDEs列为持久性有机污染物,有报道预测PBDEs将成为未来30年主要的环境持久性有机污染物之一^[6].在中国,2000年至2004年间,十溴联苯醚的产量从10000公吨大幅上涨到25000公吨^[7],而2005年中国对十溴联苯醚混合物的消费达到了30000吨^[8].研究表明人体可通过饮食、粉尘等途径直接接触到PBDEs^[9-10],已在人体血液和母乳中检测出PBDEs^[10-12],而且婴儿体内的PBDEs含量远高于成人^[13].根据溴化程度和溴化位置的不同,PBDEs共有209种同系物^[14](图1A).PBDEs被普遍认为在人体中具有相当长的半衰期.较高溴化化合物的半衰期较短,BDE-209在人体的残留时间只有几天,而工业用五溴联苯醚的主要同系物(BDE-47, -99, -100)的残留时间为2—4年^[15],此外,PBDEs的衍生物,如羟基化多溴联苯醚(OH-PBDEs)和甲氧基化多溴联苯醚(MeO-PBDEs)也在人体血液和鱼类中被检测到^[12, 16-18].PBDEs及其类似物显示的毒性主要有神经毒性、内分泌干扰毒性和致癌性等^[19-25].

研究发现PBDEs等溴代阻燃剂具有类二噁英的活性,而二噁英的细胞毒性效应有相当一部分是通过激活芳香烃受体(aryl hydrocarbon receptor, AhR)介导的^[26-28].AhR是一种配体激活转录因子,属于碱性螺旋-环-螺旋(basic helix-loop-helix, bHLH)转录因子超家族中PAS(period-aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator-single-minded, Per-ARNT-Sim)亚家族成员,结构域如图1B所示,广泛存在于高等脊椎动物的细胞中^[29].AhR是参与许多生理过程的关键转录因子,包括细胞增殖、分化、凋亡、免疫调节等^[30-34].在AhR的外源性配体中,最著名的是2,3,7,8-四氯二苯并-对-二噁英(TCDD),它具有极强的毒性和致癌作用,与AhR有很高的亲和力并可将其激活^[35](图1C).TCDD等配体分子通过被动扩散方式进入细胞,与胞浆中的AhR结合并使之激活,AhR发生构象变化,暴露出核定位信号(nuclear localization signal, NLS),转运至细胞核内,从蛋白质复合体中释放并与芳香烃受体核转位蛋白ARNT形成异源二聚体,作为转录因子复合物能够识别并结合位于AhR反应性基因启动子上游的外源性化学物调节元件(xenobiotic regulative element, XRE).通过AhR羧基末端与邻近的启动子传递信息,引发其下游的目的基因转录及表达,产生相应的生物学效应,如细胞内酶CYP1A1水平的适应性增高(图2).XREs参与的氧化代谢过程,可能导致某些有较高致癌性的代谢物产生,比如芳香烃羟化酶可将前致癌物转化为致癌物^[3].由于PBDEs分子的共平面性低于二噁英,及PBDEs毒性效应的多样性及AhR分布的广泛性,AhR介导PBDEs毒性效应的确切机制尚不清楚.

AhR的配体大多数为共面化合物^[38],如多环芳烃(PAHs)、多氯联苯(PCBs)等环境污染物以及 β -萘黄酮、3-甲基胆蒎等^[39].PBDEs的结构并非像二噁英的两个苯环共平面,同时溴的半径比氯的半径大,所以此类化合物和AhR的结合方式与二噁英不完全相同.目前,溴代阻燃剂究竟是激活还是抑制AhR的活性仍存有争议.由于PBDEs毒性效应的多样性及AhR的物种差异性,研究结果的差异性较大,

但是 PBDEs 暴露对 AhR 功能的影响仍不可被忽视.近年来,虽然关于 PBDEs 的毒性^[24, 40-41]或 AhR 信号通路的报道较多^[33, 42-43],但由 AhR 介导的 PBDEs 毒性及其机制研究相对较少^[38, 44-46].研究环境污染物与 AhR 的相互作用及其对 AhR 的激活/抑制效应,以及 AhR 介导的信号通路中重要生物分子的各个特征性进程,和诱导下游基因转录和表达的影响,有助于从分子水平上阐明环境污染物的毒性机制.因此,本文就近年来 PBDEs 对 AhR 的激活效果,由其诱导的基因表达和毒性效应进行了介绍和讨论.

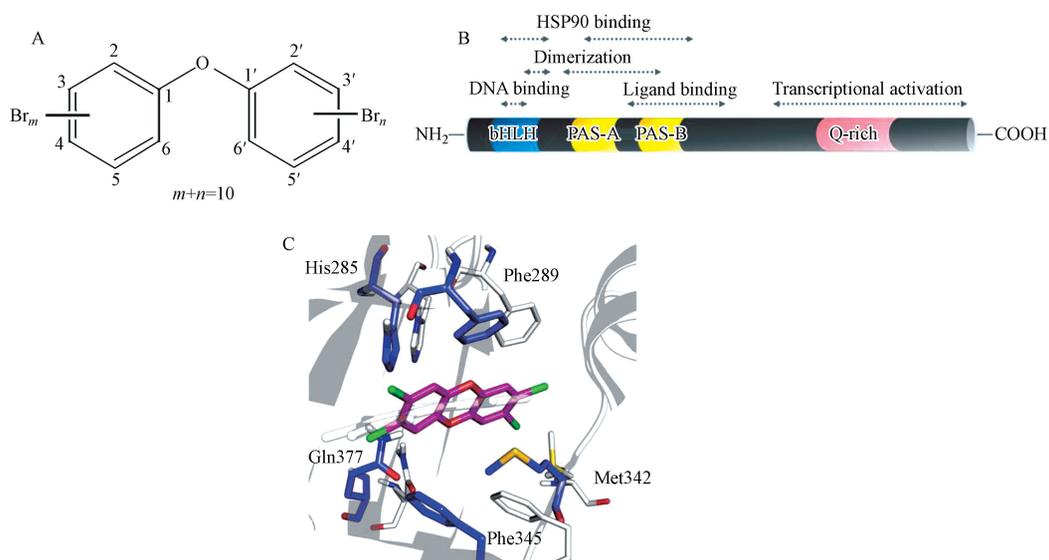


图 1 (A)多溴联苯醚(PBDEs)的化学结构(B)AhR 蛋白的功能结构域^[36](C)AhR 与 TCDD 的分子对接图^[37]

Fig.1 (A)The chemical structures of PBDEs (B)Functional domains of the AhR protein^[36]
(C)Molecular docking diagram of AhR and TCDD^[37]

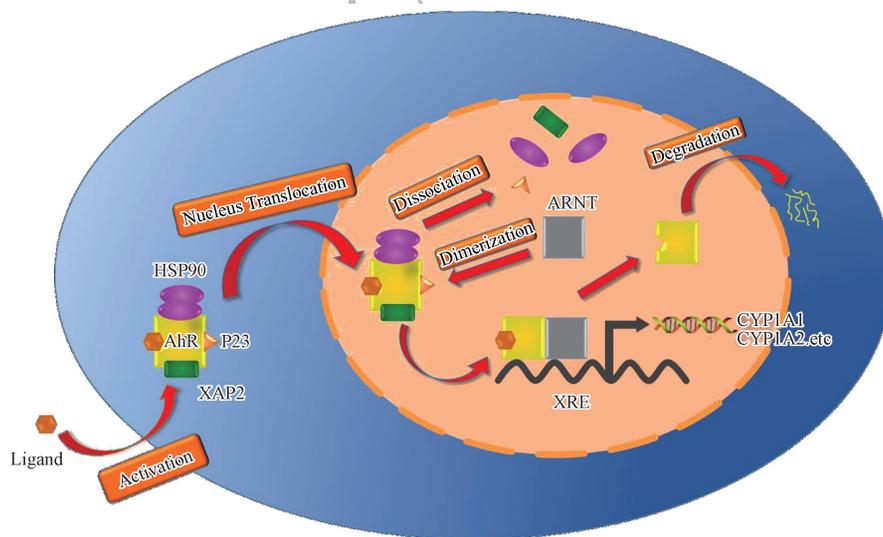


图 2 配体分子激活 AhR 的信号传导通路示意图

Fig.2 Schematic diagram of ligand-activated AhR signaling pathways

1 环境中的 PBDEs 及 AhR 的物种差异性 (PBDEs in environment and species differentiation of AhR)

工业生产的 PBDEs 混合物主要包括 3 种:五溴二苯醚混合物(DE-71)、八溴二苯醚混合物(DE-79)和十溴二苯醚混合物^[9, 47].五溴二苯醚混合物包含 BDE-47、BDE-99、BDE-100、BDE-153、BDE-154,八溴二苯醚主要为 BDE-183^[46].工业 PBDEs 混合物在合成的过程中往往会混入少量溴化呋喃或者溴化二噁

英等杂质,这些杂质对 AhR 的亲合作用很强,即使其含量低于 1% 也会有明显的激活效应^[38].在近几十年的研究中,与环境相关的五溴二苯醚和八溴二苯醚是研究中的热点^[24].此外,BDE-77 因具有大多数 AhR 配体特征的平面结构也受到人们的关注^[48].BDE-47 是人体组织中检测到的最主要的多溴联苯醚之一^[49-50].根据对中国人群样本中 PBDEs 残留水平的分析,BDE-47 和 BDE-153 占到 PBDEs 总量的 60%^[11].在中国电子拆解工人体内还发现了高浓度的 BDE-209^[51].BDE-209 可以通过代谢脱溴得到低溴代 BDE,低溴代 BDE 往往具有比高溴代 BDE 更强的毒性^[9].

无脊椎动物中 AhR 的作用与脊椎动物的有很大差别.对线虫的研究表明,蠕虫 AhR 蛋白对脊椎动物中经典的 AhR 配体的激活并无响应^[52],因此关于 AhR 的配体激活研究常在脊椎动物中进行.实验研究中最常用的模型是大小鼠细胞.对于 AhR 的 PAS 区域,大鼠和小鼠的氨基酸残基有 96% 的一致性,大鼠和人的氨基酸残基则有 86% 的一致性^[53].相比只有一种 AhR 的哺乳动物,斑马鱼具有 3 种 AhR 亚型:AhR1A、AhR1B 和 AhR2,其中 AhR2 是斑马鱼的功能性 AhR 旁系同源物^[54],TCDD、PAHs 等 AhR 配体的研究表明 AhR2 是斑马鱼胚胎中这些环境污染物毒理作用的主要介质^[55].虽然 AhR1B 也与 TCDD 结合,但它对 TCDD 激活的敏感性低于 AhR2,而 AhR1A 不结合 TCDD 并且缺乏反式激活活性.斑马鱼作为毒理研究的模型之一,对 PBDEs 的暴露比哺乳动物肝细胞更加敏感^[56],而且斑马鱼与人类的基因也有高度的同源性,有报道表明,71.4% 的人类基因具有至少一种斑马鱼直系同源基因^[57].除斑马鱼外,禽类也具有多种 AhR 亚型,如 AhR1 和 AhR2,许多禽类对二噁英类化合物的敏感性可能依赖于 AhR1,因其在肝脏中的 mRNA 较多^[58],该发现有助于阐释当低浓度的 PBDEs 暴露于肝细胞时,AhR 的介导格外敏感的原因^[59].另外,有报道表明鸡可能是对 AhR 介导的响应最敏感的物种^[60].

2 PBDEs 与 AhR 的亲合力及激活效果 (Affinity and activation effect of PBDEs on AhR)

在测定 PBDEs 与 AhR 的亲合力或激活能力时,常用 TCDD 作为阳性对照.Chen 等^[61]将 PBDEs 暴露于大鼠肝细胞中测定它们和 AhR 的相对亲合力.发现呈平面结构的同系物 BDE-77 和 BDE-126 比含有邻位取代溴的 BDE-71、BDE-100、BDE-153 和 BDE-154 相对亲合力更大.其中 BDE-85 的相对亲合力最高,相当于 TCDD 的 2%.此外,他们在鸡胚肝细胞、大鼠肝细胞、虹鳟肝细胞、大鼠肝癌细胞、人肝癌细胞 HepG2 以及人肠细胞等多种细胞系中测定 7-乙氧基-3-异吩恶唑酮-脱乙酰基酶 (EROD) 的活性来判断 AhR 的激活程度,BDE-77、BDE-119 和 BDE-126 对 EROD 活性都有较强的诱导,而 BDE-47、BDE-99、BDE-153 和 BDE-183 的诱导能力较弱甚至没有.在随后的研究中,Chen 等^[46]以原代大鼠肝细胞为模型,通过电泳迁移率的变化来分析 AhR 与二噁英响应元件 DRE (dioxin response element) 复合物的形成与否,以 TCDD 作为阳性对照,BDE-119 为完全激动剂,虽然其浓度要高出 TCDD 3—4 个数量级;BDE-77 和 BDE-126 也可以中等程度激活 AhR/DRE 复合物的形成,它们的效力为 TCDD 效力的 60%—80%;而 BDE-47 和 BDE-99 则完全不能激活 AhR/DRE 复合物的形成.Wahl 等^[45]将 5 L 大鼠肝癌细胞暴露于不同浓度的 PBDEs 中,BDE-47、BDE-99、BDE-153 和 BDE-209 等不能使 AhR 易位到细胞核中.Peters 等^[48]在人乳腺癌细胞 MCF-7、人肝癌细胞 HepG2 和大鼠肝癌细胞 H4IIE 等中同样发现 BDE-47、BDE-77、BDE-99、BDE-100、BDE-153、BDE-154 和 BDE-183 等不能诱导 EROD 活性,其中 BDE-77 的实验结果的差异可能源于样品中微量的杂质.Brown 等^[44]在体外用 BFRs 刺激豚鼠肝细胞,20 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的 BDE-209 只能微弱激活 AhR/DRE 的形成,而 Garcia-Reyero 等^[62]发现在斑马鱼胚胎中 20 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的 BDE-209 可以显著激活 AhR.

另外,可通过分子对接和定量构效关系 (QSAR) 来分析 PBDEs 与 AhR 的结合.Li 等^[63]将同源模建的 AhR 结构与 PBDEs 进行分子对接,结果显示 BDE-126 能与 AhR 结合,氢键和疏水作用为主要的结合驱动力;并且以 BDE-126 为模型进行了三维定量构效关系分析,从空间位阻、静电力以及疏水作用等方面解释了 BDE-119 比 BDE-100、BDE-99 比 BDE-153、BDE-47 比 BDE-49 的结合亲合力高.在对不同 PBDE 同系物的活性预测中,发现 BDE-85 出现了较大的偏差^[64].细胞实验中发现 BDE-85 对 AhR 有很高的亲合力,但无法激活 AhR^[61],目前对 BDE-85 的特殊性还没有明确的解释.Gu 等^[65]采用偏最小二乘法 (PLS) 进行 QSAR 分析发现色散力和静电作用是导致 AhR 结合亲合力差异的主要原因,其中色散力可能占主导地位,Gu 等得出结论,认为溴原子优先取代间位 (3,3') 和对位 (4,4') 的氢,而间位和对位

取代增加了 PBDEs 的毒性以及与 AhR 的亲合力,邻位取代会降低 PBDEs 的毒性以及与 AhR 的亲合力.与此类似,Kovarich 等^[66]发现溴化程度中等以下,在间位或对位溴化取代的 PBDE 才具有活性,且间位取代的溴原子数目在 1—3 之间.Yang 等^[67]通过全息定量构效关系分析了多种 PBDEs 的毒性,表明 3, 3', 4'号位的溴原子会增加 PBDE 的毒性,5, 5', 6 号位的溴原子会降低 PBDEs 的毒性,2, 2'号位的溴原子对 PBDEs 的毒性无明显影响.

3 不同物种中 PBDEs 诱导的 AhR 下游基因的表达 (AhR downstream genes expression induced by PBDEs in different species)

3.1 哺乳动物肝细胞

Peters 等^[48]将 TCDD 与 PBDEs 共同暴露于食蟹猴肝细胞后,通过测量 EROD 的活性来确定对 CYP1A 的诱导.环境相关的 BDE-47、BDE-99、BDE-100、BDE-153、BDE-154、BDE-183 和平面的 BDE-77 均表现出对 TCDD 拮抗作用,且 PBDEs 并不能激活 AhR 来诱导 CYP1A.Wahl 等^[38]将含有四溴二苯并呋喃 (TBDF) 的 BDE-47 用于刺激原代大鼠肝细胞,观察到 CYP1A1 mRNA 显著上调.在随后的研究^[45]中,他们将高纯度的 BDE-47、BDE-99、BDE-153 和 BDE-209 暴露于 5 L 大鼠肝细胞中,却没有观察到 CYP1A1 mRNA 的上调.CYP1A1 的诱导很明显来自于 TBDF,混有 TBDF 的 BDE-47 诱导了 CYP2B1 和 CYP3A1/3,其分别由核受体和转录因子组成型雄甾烷受体 (CAR) 和孕烷 X 受体 (PXR) 来调控,而 TBDF 和其他配体则没有相同效果,表明 BDE-47 可能激活了 CAR 和 PXR 而非 AhR.其他在小鼠肝细胞中的研究^[68]同样表明 BDE-47、BDE-99 和 BDE-209 等并不能诱导 CYP1A1/2.Sanders 等^[69]对大鼠进行连续 3 d 体内施药后,发现 BDE-47、BDE-99 和 BDE-153 会微弱诱导 CYP1A1 和 CYP2B,是非常弱的 AhR 激动剂,并且指出之前一些报道中的 PBDEs 试剂多数被 AhR 激动剂多溴二苯并呋喃 (PBDF) 和多溴二苯并二噁英 (PBDD) 不同程度污染.Suvorov 等^[70]将 BDE-47 静脉注射给围产期大鼠后,在其后代肝细胞中分析基因表达.结果表明在 AhR 信号通路中并没有诱导 CYP 的表达,在 AhR 下游差异表达的有 3 种基因:GSTM1、GSTA5 和 ALDH9A1,然而这 3 种基因也通过 CAR 调节,因此作者认为 AhR 并不参与 BDE-47 诱导的反应.而 Chen 等^[46]的研究发现,在大鼠肝细胞中,BDE-77、BDE-85、BDE-119、BDE-126 和 BDE-156 可以诱导得到与 $10 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 的 TCDD 诱导得到的 CYP1A1 mRNA 含量相当,尽管浓度高出 4 个数量级.值得注意的是,BDE-66、BDE-85 虽然显著诱导 CYP1A1 mRNA,但是它们并不诱导 AhR 与 DRE 的结合.此外,BDE-47 对 $10 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 的 TCDD 诱导的 CYP1A1 蛋白水平的拮抗作用与 Peters 的研究一致,这可能排除了相关杂质对 PBDE 的影响^[46, 48].CYP1A1 作为 AhR 的靶基因,其表达量常被用来作为 AhR 激活与否的指标.多数 PBDEs 对于高等哺乳动物体内的 AhR 似乎并没有激活效果,当与 TCDD 共同暴露时,拮抗作用可能由其无效结合所致.在大鼠肝细胞的暴露实验中,Chen 等^[46]发现 BDE-119、BDE-126 对大鼠 AhR 的激活效果显著,应该引起重视,Villeneuve 等^[71]在 H4IIE-luc 大鼠肝癌细胞中测试了 10 种 PBDE 同系物对 AhR 介导的基因表达的诱导能力,BDE-126 的诱导能力是同系物中最突出的,即便如此,BDE-126 相较 TCDD 的激活能力也低了 4 个数量级.该发现与 Chen 等^[46]研究一致,均表明大多数 PBDEs 比 TCDD 在体外诱导 AhR 介导的反应能力低至少 10000 倍.

3.2 鱼类细胞

Zhang 等^[72]将斑马鱼胚胎暴露于 PBDEs,在 $0.02 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 的 BDE-99 的暴露下,AhR1b 和 AhR2 显著上调 2.0 和 2.8 倍,AIP 上调 1.8 倍,AhRrb 也显著上调,而 CYP1A1 在 3 个不同浓度下 (0.02 、 0.1 、 $0.5 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$) 下均显著上调.与此类似,Yang 等^[73]也发现在 BDE-99 暴露于斑马鱼胚胎 12 h 后被诱导的 CYP1A 的含量达到最高,且在暴露 24 h 和 96 h 后仍有很高的表达.通过报告基因系统证实 BDE-99 是 AhR 的瞬时激动剂,而 BDE-47 并不能诱导 CYP1A.Usenko 等^[74]在研究 6 种 PBDEs 在斑马鱼体内代谢过程时,将 BDE-47、BDE-99、BDE-183 暴露于斑马鱼胚胎,120 h 后 CYP1A1、CYP1B1 上调 2 倍,而 BDE-153 对 CYP1A1 或 CYP1B1 没有显著的改变.尽管几种 PBDEs 对 AhR 有微弱的诱导,CYP1A1 和 CYP1B1 并不是 PBDEs 代谢的主要途径.在 Liu 等^[20]的研究中,将 $2.5 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ BDE-47 暴露于斑马鱼胚胎,沿着 AhR 通路 CYP1A1、CYP19A、CYP3A65,分别下调 5.88 倍、2.88 倍和 2.04 倍.此外,Kuiper 等^[75]发现将 BDE-47 和 TCDD 共同暴露于原代鲤鱼肝细胞中时,BDE-47 对 TCDD 诱导的 EROD 活性有

明显的拮抗作用,表明 BDE-47 可能导致 AhR 活化的 *CYP* 减少.暴露于 BDE-47 的大西洋鳕鱼肝细胞中 *CYP1A* 也显著下调^[76].

3.3 人体细胞

单独处理人肝细胞 LO2 时,10 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的 BDE-47 对 *CYP1A1* 以及 *CYP1B1* 的表达几乎没有影响;而用 BDE-47 预处理后再用苯并[a]芘(BaP)处理,*CYP1* 的表达会显著降低,表明 BDE-47 对 AhR 可能是干扰而不是激活作用^[77].同样,Saquib 等^[78]的研究中,用 100 $\text{nmol}\cdot\text{L}^{-1}$ BDE-47 处理 HepG2 细胞后,*CYP1A1* 会下调 2.9 倍,而用 100 $\text{nmol}\cdot\text{L}^{-1}$ BDE-32 处理后,*CYP1A1* 最高可以上调 11.3 倍.有报道表明,白介素 6(*IL-6*)会抑制人肝癌细胞中 *CYP1A1* mRNA 的水平,*IL-1* 会抑制 *CYP1A1* 在人肝细胞中的表达^[79].人体 MCF-7 细胞中,在 1 $\text{nmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的 BDE-47、BDE-99、BDE-153、BDE-183 刺激下,*CYP1A1*、*CYP1A2* 以及 *CYP1B1* 也没有明显的上调或者下调^[80].根据统计学的方法,胎儿与母体肝脏中 PBDEs 与 *CYP1A1* 表达呈正相关,母体肝脏中的关联性比胎儿的略高^[16].众多研究结果表明(如表 1 所示),BDE-47 在各种细胞系中均不能激活 AhR,BDE-47 对 AhR 的作用似乎更多是干扰而非激活.作为高等哺乳动物细胞,人体细胞中的 AhR 对 PBDEs 也不敏感,唯一有潜在激活效果的是 BDE-32,然而三溴代同系物 BDE-32 并非工业 PBDEs 的主要产物,相关研究报道极少,其毒性是否由 AhR 介导仍需更多的研究数据支持.

表 1 PBDE 同系物对 AhR 的激活作用及 *CYP1A1* 的诱导

Table 1 Activation of AhR and induction of *CYP1A1* by PBDE homologs

PBDE 同系物 PBDE congeners	实验所用细胞/活体 Cell/Living models in experiment	对 AhR 的激活效果 Activation effect on AhR	<i>CYP1A1</i> 的诱导 Induction of <i>CYP1A1</i>	参考文献 References
BDE-32	人肝癌细胞 HepG2		显著上调	Saquib Q ^[78]
BDE-47	食蟹猴肝细胞		无	Peters A K ^[48]
	大鼠肝细胞	不能激活		Chen G ^[46]
	5 L 大鼠肝细胞		无	Wahl M ^[45]
	小鼠肝细胞		无	Pacyniak E K ^[68]
	人肝癌细胞 HepG2	非常微弱		Pacyniak E K ^[68]
	大鼠		微弱	Sanders J M ^[69]
	围产期大鼠		无	Suvorov A ^[70]
	斑马鱼胚胎	不能激活	无	Yang J ^[73]
	斑马鱼胚胎		微弱	Usenko C Y ^[74]
	斑马鱼胚胎		显著下调	Liu H ^[20]
	鳕鱼肝细胞		显著下调	Olsvik P A ^[76]
	人肝细胞 LO2		无	An J ^[77]
	人肝癌细胞 HepG2		显著下调	Saquib Q ^[78]
	人乳腺癌细胞 MCF-7		无	Barber J L ^[80]
BDE-66	大鼠肝细胞	不能激活	高浓度下显著诱导	Chen G ^[46]
BDE-77	食蟹猴肝细胞		无	Peters A K ^[48]
	大鼠肝细胞	中等程度激活	高浓度下显著诱导	Chen G ^[46]
BDE-85	大鼠肝细胞	结合能力强但不能激活	高浓度下显著诱导	Chen G ^[46]
BDE-99	食蟹猴肝细胞		无	Peters A K ^[48]
	大鼠肝细胞	不能激活		Chen G ^[46]
	5 L 大鼠肝细胞		无	Wahl M ^[45]
	小鼠肝细胞		无	Pacyniak E K ^[68]
	人肝癌细胞 HepG2	非常微弱		Pacyniak E.K ^[68]
	大鼠		微弱	Sanders J M ^[69]
	斑马鱼胚胎		显著诱导	Zhang L ^[72]
	斑马鱼胚胎		显著诱导	Yang J ^[73]
	斑马鱼胚胎		微弱	Usenko C Y ^[74]
	人乳腺癌细胞 MCF-7		无	Barber J L ^[80]

续表1

PBDE 同系物 PBDE congeners	实验所用细胞/活体 Cell/Living models in experiment	对 AhR 的激活效果 Activation effect on AhR	CYP1A1 的诱导 Induction of CYP1A1	参考文献 References
BDE-100	食蟹猴肝细胞		无	Peters A K ^[48]
	大鼠肝细胞	微弱激活		Chen G ^[46]
BDE-119	大鼠肝细胞	中等程度激活	高浓度下显著诱导	Chen G ^[46]
BDE-126	大鼠肝细胞	中等程度激活	高浓度下显著诱导	Chen G ^[46]
BDE-153	食蟹猴肝细胞		无	Peters A K ^[48]
	大鼠肝细胞	微弱激活		Chen G ^[46]
	5 L 大鼠肝细胞		无	Wahl M ^[45]
	大鼠		微弱	Sanders J M ^[69]
	斑马鱼胚胎		无	Usenko C Y ^[74]
	人乳腺癌细胞 MCF-7		无	Barber J L ^[80]
BDE-154	食蟹猴肝细胞		无	Peters A K ^[48]
BDE-156	大鼠肝细胞	微弱激活	高浓度下显著诱导	Chen G ^[46]
BDE-183	食蟹猴肝细胞		无	Peters A K ^[48]
	大鼠肝细胞	微弱激活		Chen G ^[46]
	斑马鱼胚胎		微弱	Usenko C Y ^[74]
	人乳腺癌细胞 MCF-7		无	Barber J L ^[80]
BDE-209	5 L 大鼠肝细胞		无	Wahl M ^[45]
	小鼠肝细胞		无	Pacyniak E K ^[68]
	人肝癌细胞 HepG2	非常微弱		Pacyniak E K ^[68]

4 羟基化和甲氧基化 PBDEs 对 AhR 介导基因的诱导 (Effects of hydroxylation and methoxylated PBDEs on AhR induced gene expression)

在人体血液、母乳以及其他哺乳动物、海洋生物中均可检测到 HO-PBDEs 和 MeO-PBDEs 的存在^[12, 17, 81-84], 相比于母体它们有更高的毒性^[85]或生物累积性。MeO-PBDEs 相比 HO-PBDEs 有更高的生物累积性, 这可能是由于 OH-PBDEs 的极性相比 MeO-PBDEs 更大, 更容易被生物体排泄导出^[20]。HO-PBDEs 能与水分子形成氢键, 水溶性增强, 并且在酶促反应中起重要作用, 此外, HO-PBDEs 可能会导致更强的氧化应激, 而氧化应激与细胞损伤和细胞凋亡有关, 因而 HO-PBDEs 具有更大的毒性。Su 等^[18]在大鼠肝癌细胞中共检测到了 19 种 PBDEs 类似物可以激活 AhR, 其中 6-OH-BDE-47、5-Cl-6-OH-BDE-47、5-Cl-6-MeO-BDE-47、6-OH-BDE-137 的激活效力可以达到 TCDD 诱导的 AhR 介导响应值的一半以上。Saqib 等^[86]将 50 nmol·L⁻¹的 6-OH-BDE-47 暴露于 HepG2 细胞 6d 后, 发现细胞内 CYP1A1 水平上调 10.5 倍。鸡胚胎肝脏暴露于 6-OH-BDE-47 中, 其致死率显著提高, 并且 AhR 介导的 CYP1A4 显著上调^[60, 87]。在其他禽类实验中也观察到 AhR 介导的 PBDEs 代谢物的毒性, 其中 5-Cl-6-OH-BDE-47、5-Cl-6-MeO-BDE-47 和 2'-MeO-BDE-28 的效力比较显著^[59]。这些研究均表明, OH-PBDEs 对 AhR 的激活程度大于母体 PBDE, 同时毒性也高于 PBDE, 其中 6-OH-BDE-47 对 AhR 的激活效果较为显著, 但并非所有的研究都支持这一观点。在斑马鱼的体内实验中, 6-OH-BDE-47 和 6-MeO-BDE-47 具有诱导斑马鱼幼虫脊柱弯曲、心包水肿等形态学毒性, 暴露于 0.05 μmol·L⁻¹的 6-OH-BDE-47 时, AhR 靶基因 CYP1A1、CYP1B1、ARNT1A、AHRRA、CYP19B 均显著下调, 而 6-MeO-BDE-47 和 BDE-47 未显示毒性效应^[20]。然而, 将大肠杆菌暴露于 6-OH-BDE-47、6-MeO-BDE-47 以及其它的 PBDEs 类似物中, 观察到其诱导的细胞毒性, 但并没有证据表明 AhR 信号通路的参与^[81, 88]。同样, 将 2-OH-BDE-47 和 2-OH-BDE-85 暴露于人肾上腺皮质癌细胞中, 引起了内质网应激以及细胞周期的毒性。虽然观察到 3 种二噁英响应基因 AhR、CYP1B1、TIPARP 的诱导, 却没有观察到成熟的 AhR 响应基因如 CYP1A1、CYP1A2 的表达^[89]。

5 结语 (Conclusions)

本文概述了 PBDEs 同系物及其衍生物对 AhR 的激活效力, 以及由 AhR 介导的基因表达和毒性机

制的研究进展。PBDEs 对 AhR 的激活作用以及 AhR 诱导下游相应基因转录和表达,与实验模型细胞、所选用的 PBDE 同系物以及暴露方式等诸多因素有关。尽管大多数研究表明 PBDEs 对 AhR 的激活效果甚微,但仍有些 PBDEs(如 BDE-119 和 BDE-126)对 AhR 的作用是不可忽略的。环境以及人体中含量较高的 BDE-47 对 AhR 似乎并没有激活效果,而 6-OH-BDE-47 却具有较高的 AhR 激活效力以及细胞毒性。OH-PBDEs 因其能够引起氧化应激、破坏能量代谢中氧化磷酸化过程而可能具有更大的毒性,MeO-PBDEs 在某些情况下可以转化为 OH-PBDEs。此外,建模、对接等计算化学方法也被广泛地应用于 PBDEs 和 AhR 亲和力的研究,从理论上分析空间位阻、静电作用以及疏水作用的贡献,PBDEs 中溴原子的数量以及取代的位置对 AhR 亲和力及毒性会产生不同影响。虽然部分 PBDEs 作为溴代阻燃剂早已停产,但由于其持久性、广泛性以及生物积累性,对人类以及其他物种的危害可能是长期的。AhR 所介导的通路是 PBDEs 毒性的一个关键点,PBDEs 是否会激活 AhR 下游基因的调控,是否会被 AhR 调控的 I 相代谢酶代谢生成毒性更大的物质,PBDEs 的神经毒性以及发育毒性是否通过 AhR 介导,亟待更加深入的研究。^[26]

参考文献 (References)

- [1] FROMME H, BECHER G, HILGER B, et al. Brominated flame retardants-exposure and risk assessment for the general population[J]. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 2016, 219(1): 1-23.
- [2] MIKULA P, SVOBODOVÁ Z. Brominated flame retardants in the environment: Their sources and effects (a review)[J]. *Acta Veterinaria Brno*, 2006, 75(4): 587-599.
- [3] XU W, WANG X, CAI Z. Analytical chemistry of the persistent organic pollutants identified in the stockholm convention: A review[J]. *Analytica Chimica Acta*, 2013, 790: 1-13.
- [4] 万斌, 郭良宏. 多溴联苯醚的环境毒理学研究进展[J]. *环境化学*, 2011, 30(1): 143-152.
WAN B, GUO L H. Advances in environmental toxicology research of polybrominated diphenyl ethers[J]. *Environment Chemistry*, 2011, 30(1): 143-152 (in Chinese).
- [5] HARRAD S, WIT C A D, ABDALLAH M A-E, et al. Indoor contamination with hexabromocyclododecanes, polybrominated diphenyl ethers, and perfluoroalkyl compounds: An important exposure pathway for people[J]. *Environmental Science and Technology*, 2010, 44: 3221-3231.
- [6] AN J, LI S, ZHONG Y, et al. The cytotoxic effects of synthetic 6-hydroxylated and 6-methoxylated polybrominated diphenyl ether 47 (BDE47)[J]. *Environmental Toxicology*, 2011, 26(6): 591-599.
- [7] XIANG C, LUO X, CHEN S, et al. Polybrominated diphenyl ethers in biota and sediments of the pearl river estuary, south China[J]. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 2006, 26: 616-623.
- [8] ZOU M, RAN Y, GONG J, et al. Polybrominated diphenyl ethers in watershed soils of the pearl river delta, China: Occurrence, inventory, and fate[J]. *Environmental Science and Technology*, 2007, 41: 8262-8267.
- [9] TALSNESS C E. Overview of toxicological aspects of polybrominated diphenyl ethers: A flame-retardant additive in several consumer products[J]. *Environmental Research*, 2008, 108(2): 158-167.
- [10] GUVENIUS D M, ARONSSON A, EKMAN-ORDEBERG G, et al. Human prenatal and postnatal exposure to polybrominated diphenyl ethers, polychlorinated biphenyls, polychlorobiphenyls, and pentachlorophenol[J]. *Environmental Health Perspectives*, 2003, 111(9): 1235-1241.
- [11] BI X, QU W, SHENG G, et al. Polybrominated diphenyl ethers in south China maternal and fetal blood and breast milk[J]. *Environmental Pollution*, 2006, 144(3): 1024-1030.
- [12] XU B, WU M, WANG M, et al. Polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) and hydroxylated PBDEs in human serum from Shanghai, China: a study on their presence and correlations[J]. *Environmental Science and Pollution Research*, 2018, 25(4): 3518-3526.
- [13] COSTA L G, GIORDANO G, TAGLIAFERRI S, et al. Polybrominated diphenyl ether (PBDE) flame retardants: Environmental contamination, human body burden and potential adverse health effects[J]. *Acta Biomed*, 2008, 79(3): 172-183.
- [14] FROMME H, HILGER B, KOPP E, et al. Polybrominated diphenyl ethers (PBDEs), hexabromocyclododecane (HBCD) and "novel" brominated flame retardants in house dust in Germany[J]. *Environment International*, 2014, 64: 61-68.
- [15] BRAMWELL L, GLINIANAIA S V, RANKIN J, et al. Associations between human exposure to polybrominated diphenyl ether flame retardants via diet and indoor dust, and internal dose: A systematic review[J]. *Environment International*, 2016, 92-93: 680-694.
- [16] ZOTA A R, MITRO S D, ROBINSON J F, et al. Polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) and hydroxylated PBDE metabolites (OH-PBDEs) in maternal and fetal tissues, and associations with fetal cytochrome P450 gene expression[J]. *Environment International*, 2018, 112: 269-278.
- [17] 李建华, 沈梦楠, 程杰, 等. 多溴二苯醚的生物代谢机制研究进展[J]. *中国科学:化学*, 2013, 43(3): 305-314.

- LI J H, SHEN M N, CHEN J, et al. Advances in studies on biological metabolic mechanisms of polybrominated diphenyl ethers [J]. *Scientia Sinica (Chimica)*, 2013, 43(3):305-314 (in Chinese).
- [18] SU G, XIA J, LIU H, et al. Dioxin-like potency of HO- and MeO- analogues of PBDEs' the potential risk through consumption of fish from eastern China [J]. *Environmental Science and Technology*, 2012, 46(19): 10781-10788.
- [19] KURIYAMA S N, TALSNESS C E, GROTE K, et al. Developmental exposure to low dose PBDE 99: Effects on male fertility and neurobehavior in rat offspring [J]. *Environmental Health Perspectives*, 2005, 113(2): 149-154.
- [20] LIU H, TANG S, ZHENG X, et al. Bioaccumulation, biotransformation, and toxicity of BDE-47, 6-OH-BDE-47, and 6-MeO-BDE-47 in early life-stages of zebrafish (*Danio rerio*) [J]. *Environmental Science and Technology*, 2015, 49(3): 1823-1833.
- [21] MEERTS I A T M. Potent competitive interactions of some brominated flame retardants and related compounds with human transthyretin in vitro [J]. *Toxicological Sciences*, 2000, 56(1): 95-104.
- [22] REN X M, GUO L H. Molecular toxicology of polybrominated diphenyl ethers: Nuclear hormone receptor mediated pathways [J]. *Environmental Science-Processes & Impacts*, 2013, 15(4): 702-708.
- [23] DENISON M S, FABER S C. And now for something completely different: Diversity in ligand-dependent activation of Ah Receptor responses [J]. *Curr Opin Toxicol*, 2017, 2: 124-131.
- [24] COSTA L G, DE LAAT R, TAGLIAFERRI S, et al. A mechanistic view of polybrominated diphenyl ether (PBDE) developmental neurotoxicity [J]. *Toxicology Letters*, 2014, 230(2): 282-294.
- [25] 颜世帅, 徐海明, 秦占芬. 多溴二苯醚毒理学研究进展及展望 [J]. *生态毒理学报*, 2010, 5(5): 609-617.
- YAN S S, XU H M, QIN Z F. Progress and prospects of research on toxicology of polybrominated diphenyl ether [J]. *Asian Journal of Ecotoxicology*, 2010, 5(5): 609-617 (in Chinese).
- [26] FADER K A, NAULT R, ZHANG C, et al. 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD)-elicited effects on bile acid homeostasis: alterations in biosynthesis, enterohepatic circulation, and microbial metabolism [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 5921.
- [27] PRELL R A, DEARSTYNE E, STEPPAN L G, et al. CTL hyporesponsiveness induced by 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin: role of cytokines and apoptosis [J]. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 2000, 166(3): 214-221.
- [28] ALY H A, DOMENECH O. Cytotoxicity and mitochondrial dysfunction of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) in isolated rat hepatocytes [J]. *Toxicology Letters*, 2009, 191(1): 79-87.
- [29] HAHN M E. Aryl hydrocarbon receptors: diversity and evolution [J]. *Chemico-Biological Interactions*, 2002, 141(1-2): 131-160.
- [30] BOCK K W. From TCDD-mediated toxicity to searches of physiologic AHR functions [J]. *Biochemical Pharmacology*, 2018, 155: 419-424.
- [31] SONG J, CLAGETT-DAME M, PETERSON R E, et al. A ligand for the aryl hydrocarbon receptor isolated from lung [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA*, 2002, 99(23): 14694-14699.
- [32] OHTAKE F, FUJII-KURIYAMA Y, KATO S. AhR acts as an E3 ubiquitin ligase to modulate steroid receptor functions [J]. *Biochemical Pharmacology*, 2009, 77(4): 474-484.
- [33] IKUTA T, NAMIKI T, FUJII-KURIYAMA Y, et al. AhR protein trafficking and function in the skin [J]. *Biochemical Pharmacology*, 2009, 77(4): 588-596.
- [34] BEKKI K, VOGEL H, LI W, et al. The aryl hydrocarbon receptor (AhR) mediates resistance to apoptosis induced in breast cancer cells [J]. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 2015, 120: 5-13.
- [35] ZHOU L. AHR function in lymphocytes: Emerging concepts [J]. *Trends in Immunology*, 2016, 37(1): 17-31.
- [36] WANG H, WEI Y, YU D. Control of lymphocyte homeostasis and effector function by the aryl hydrocarbon receptor [J]. *International Immunopharmacology*, 2015, 28(2): 818-824.
- [37] NUTI R, GARGARO M, MATINO D, et al. Ligand binding and functional selectivity of *L*-tryptophan metabolites at the mouse aryl hydrocarbon receptor (mAHR) [J]. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 2014, 54(12): 3373-3383.
- [38] WAHL M, LAHNI B, GUENTHER R, et al. A technical mixture of 2,2',4,4'-tetrabromo diphenyl ether (BDE47) and brominated furans triggers aryl hydrocarbon receptor (AhR) mediated gene expression and toxicity [J]. *Chemosphere*, 2008, 73(2): 209-215.
- [39] SWEDENBORG E, RÜEGG J, MÄKELÄ S, et al. Endocrine disruptive chemicals: Mechanisms of action and involvement in metabolic disorders [J]. *Journal of Molecular Endocrinology*, 2009, 43(1): 1-10.
- [40] DARNERUD P O, ERIKSEN G S, JOHANNESSON T, et al. Polybrominated diphenyl ethers: Occurrence, dietary exposure, and toxicology [J]. *Environmental Health Perspectives*, 2001, 109 Suppl 1: 49-68.
- [41] SCHREIBER T, GASSMANN K, GOTZ C, et al. Polybrominated diphenyl ethers induce developmental neurotoxicity in a human in vitro model: Evidence for endocrine disruption [J]. *Environmental Health Perspectives*, 2010, 118(4): 572-578.
- [42] SWEDENBORG E, PONGRATZ I. AhR and ARNT modulate ER signaling [J]. *Toxicology*, 2010, 268(3): 132-138.
- [43] PUGA A, TOMLINSON C R, XIA Y. Ah receptor signals cross-talk with multiple developmental pathways [J]. *Biochemical Pharmacology*, 2005, 69(2): 199-207.
- [44] BROWN D J, VAN OVERMEIRE I, GOEYENS L, et al. Analysis of Ah receptor pathway activation by brominated flame retardants [J]. *Chemosphere*, 2004, 55(11): 1509-1518.
- [45] WAHL M, GUENTHER R, YANG L, et al. Polybrominated diphenyl ethers and aryl hydrocarbon receptor agonists: Different toxicity and

- target gene expression[J]. *Toxicology Letters*, 2010, 198(2): 119-126.
- [46] CHEN G, BUNCE N J. Polybrominated diphenyl ethers as Ah receptor agonists and antagonists[J]. *Toxicological Sciences*, 2003, 76(2): 310-320.
- [47] 黄飞飞, 李敬光, 赵云峰等. 我国沿海地区贝类样品中十溴联苯醚污染水平分析[J]. *环境化学*, 2011, 30(2): 418-422.
HUANG F F, LI J G, ZHAO Y F, et al. Analysis of pollution level of decabromodiphenyl ether in shellfish samples from coastal areas of China[J]. *Environment Chemistry*, 2011, 30(2): 418-422 (in Chinese).
- [48] PETERS A K, SANDERSON J T, BERGMAN A, et al. Antagonism of TCDD-induced ethoxyresorufin-*O*-deethylation activity by polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) in primary cynomolgus monkey (*Macaca fascicularis*) hepatocytes[J]. *Toxicology Letters*, 2006, 164(2): 123-132.
- [49] KIM Y R, HARDEN F A, TOMS L M, et al. Health consequences of exposure to brominated flame retardants: A systematic review[J]. *Chemosphere*, 2014, 106: 1-19.
- [50] COSTA L G, GIORDANO G. Developmental neurotoxicity of polybrominated diphenyl ether (PBDE) flame retardants [J]. *Neurotoxicology*, 2007, 28(6): 1047-1067.
- [51] QU W, BI X, SHENG G, et al. Exposure to polybrominated diphenyl ethers among workers at an electronic waste dismantling region in Guangdong, China[J]. *Environment International*, 2007, 33(8): 1029-1034.
- [52] GOHLKE J M, STOCKTON P S, SIEBER S, et al. AhR-mediated gene expression in the developing mouse telencephalon [J]. *Reproductive Toxicology*, 2009, 28(3): 321-328.
- [53] CARVER L A, HOGENESCH J B, BRADFIELD C A. Tissue specific expression of the rat Ah-receptor and ARNT mRNAs[J]. *Nucleic Acids Research*, 1994, 22(15): 3038-3044.
- [54] GERLACH C V, DAS S R, VOLZ D C, et al. Mono-substituted isopropylated triaryl phosphate, a major component of Firemaster 550, is an AHR agonist that exhibits AHR-independent cardiotoxicity in zebrafish[J]. *Aquatic Toxicology*, 2014, 154: 71-79.
- [55] GOODALE B C, LA DU J K, BISSON W H, et al. AHR2 mutant reveals functional diversity of aryl hydrocarbon receptors in zebrafish[J]. *PLoS One*, 2012, 7(1): e29346.
- [56] 沈华萍, 黄长江, 陆芳, 等. PCBs 和 PBDEs 对人类癌细胞和斑马鱼胚胎的毒性对比 (英文)[J]. *生态毒理学报*, 2009, 4(5): 625-633.
SHEN H P, HUANG C J, LU F, et al. Comparative toxicity of PCBs and PBDEs using human cancer cell lines and zebrafish embryos[J]. *Asian Journal of Ecotoxicology*, 2009, 4(5): 625-633.
- [57] HOWE K, CLARK M D, TORROJA C F, et al. The zebrafish reference genome sequence and its relationship to the human genome[J]. *Nature*, 2013, 496(7446): 498-503.
- [58] KIM E Y, INOUE N, KOH D H, et al. The aryl hydrocarbon receptor 2 potentially mediates cytochrome P450 1A induction in the jungle crow (*Corvus macrorhynchos*) [J]. *Ecotoxicology and Environment Safety*, 2019, 171: 99-111.
- [59] ZHANG R, ZHANG J, ZHANG X, et al. In vitro dioxin-like potencies of HO- and MeO-PBDEs and inter-species sensitivity variation in birds[J]. *Ecotoxicology and Environment Safety*, 2016, 126: 202-210.
- [60] PENG Y, XIA P, ZHANG J, et al. Toxicogenomic assessment of 6-OH-BDE47-induced developmental toxicity in chicken embryos[J]. *Environmental Science and Technology*, 2016, 50(22): 12493-12503.
- [61] CHEN G, KONSTANTINOV A D, CHITTIM B G, et al. Synthesis of polybrominated diphenyl ethers and their capacity to induce CYP1A by the Ah receptor mediated pathway[J]. *Environmental Science and Technology*, 2001, 35(18): 3749-3756.
- [62] GARCIA-REYERO N, ESCALON B L, PRATS E, et al. Effects of BDE-209 contaminated sediments on zebrafish development and potential implications to human health[J]. *Environment International*, 2014, 63: 216-223.
- [63] LI X, WANG X, SHI W, et al. Analysis of Ah receptor binding affinities of polybrominated diphenyl ethers via in silico molecular docking and 3D-QSAR[J]. *SAR and QSAR in Environmental Research*, 2013, 24(1): 75-87.
- [64] GU C G, JU X H, JIANG X, et al. DFT study on the bromination pattern dependence of electronic properties and their validity in quantitative structure-activity relationships of polybrominated diphenyl ethers[J]. *SAR and QSAR in Environmental Research*, 2009, 20(3-4): 287-307.
- [65] GU C, GOODARZI M, YANG X, et al. Predictive insight into the relationship between AhR binding property and toxicity of polybrominated diphenyl ethers by PLS-derived QSAR[J]. *Toxicology Letters*, 2012, 208(3): 269-274.
- [66] KOVARICH S, PAPA E, GRAMATICA P. QSAR classification models for the prediction of endocrine disrupting activity of brominated flame retardants[J]. *Journal of Hazardous materials*, 2011, 190(1-3): 106-112.
- [67] YANG X, WANG X, ZHANG Y, et al. Holographic quantitative structure-activity relationship for prediction of the toxicity of polybrominated diphenyl ether congeners[J]. *Science in China Series B: Chemistry*, 2009, 52(12): 2342-2350.
- [68] PACYNIK E K, CHENG X, CUNNINGHAM M L, et al. The flame retardants, polybrominated diphenyl ethers, are pregnane X receptor activators[J]. *Toxicological Sciences*, 2007, 97(1): 94-102.
- [69] SANDERS J M, BURKA L T, SMITH C S, et al. Differential expression of CYP1A, 2B, and 3A genes in the F344 rat following exposure to a polybrominated diphenyl ether mixture or individual components[J]. *Toxicological Sciences*, 2005, 88(1): 127-133.

- [70] SUVOROV A, TAKSER L. Global gene expression analysis in the livers of rat offspring perinatally exposed to low doses of 2,2',4,4'-tetrabromodiphenyl ether[J]. *Environmental Health Perspectives*, 2010, 118(1): 97-102.
- [71] VILLENEUVE D L, KANNAN K, PRIEST B T, et al. In vitro assessment of potential mechanism-specific effects of polybrominated diphenyl ethers[J]. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 2002, 21: 2431-2433.
- [72] ZHANG L, JIN Y, HAN Z, et al. Integrated in silico and in vivo approaches to investigate effects of BDE-99 mediated by the nuclear receptors on developing zebrafish[J]. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 2018, 37(3): 780-787.
- [73] YANG J, ZHU J, CHAN K M. BDE-99, but not BDE-47, is a transient aryl hydrocarbon receptor agonist in zebrafish liver cells[J]. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 2016, 305: 203-215.
- [74] USENKO C Y, ROBINSON E M, BRUCE E D, et al. Uptake and metabolism of individual polybrominated diphenyl ether congeners by embryonic zebrafish[J]. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 2013, 32(5): 1153-1160.
- [75] KUIPER R V, BERGMAN A, VOS J G, et al. Some polybrominated diphenyl ether (PBDE) flame retardants with wide environmental distribution inhibit TCDD-induced EROD activity in primary cultured carp (*Cyprinus carpio*) hepatocytes[J]. *Aquatic Toxicology*, 2004, 68(2): 129-139.
- [76] OLSVIK P A, LIE K K, STURVE J, et al. Transcriptional effects of nonylphenol, bisphenol A and PBDE-47 in liver of juvenile Atlantic cod (*Gadus morhua*)[J]. *Chemosphere*, 2009, 75(3): 360-367.
- [77] AN J, YIN L, SHANG Y, et al. The combined effects of BDE47 and BaP on oxidatively generated DNA damage in L02 cells and the possible molecular mechanism[J]. *Mutation Research*, 2011, 721(2): 192-198.
- [78] SAQUIB Q, SIDDIQUI M A, AHMED J, et al. Hazards of low dose flame-retardants (BDE-47 and BDE-32): Influence on transcriptome regulation and cell death in human liver cells[J]. *Journal of Hazardous materials*, 2016, 308: 37-49.
- [79] BARKER C W, FAGAN J B, PASCO D S. Interleukin-1 beta suppresses the induction of P4501A1 and P4501A2 mRNAs in isolated hepatocytes[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 1992, 267(12): 8050-8055.
- [80] BARBER J L, WALSH M J, HEWITT R, et al. Low-dose treatment with polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) induce altered characteristics in MCF-7 cells[J]. *Mutagenesis*, 2006, 21(5): 351-360.
- [81] SU G, ZHANG X, LIU H, et al. Toxicogenomic mechanisms of 6-HO-BDE-47, 6-MeO-BDE-47, and BDE-47 in *E. coli* [J]. *Environmental Science and Technology*, 2012, 46(2): 1185-1191.
- [82] CADE S E, KUO L J, SCHULTZ I R. Polybrominated diphenyl ethers and their hydroxylated and methoxylated derivatives in seafood obtained from Puget Sound, WA[J]. *Science of the Total Environment*, 2018, 630: 1149-1154.
- [83] NOMIYAMA K, TAKAGUCHI K, MIZUKAWA H, et al. Species- and tissue-specific profiles of polybrominated diphenyl ethers and their hydroxylated and methoxylated derivatives in cats and dogs[J]. *Environmental Science and Technology*, 2017, 51(10): 5811-5819.
- [84] KOJIMA H, TAKEUCHI S, URAMARU N, et al. Nuclear hormone receptor activity of polybrominated diphenyl ethers and their hydroxylated and methoxylated metabolites in transactivation assays using Chinese hamster ovary cells [J]. *Environmental Health Perspectives*, 2009, 117(8): 1210-1218.
- [85] ERMILOVA I, STENBERG S, LYUBARTSEV A P. Quantum chemical and molecular dynamics modelling of hydroxylated polybrominated diphenyl ethers[J]. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 2017, 19(41): 28263-28274.
- [86] SAQUIB Q, SIDDIQUI M A, AHMAD J, et al. 6-OHBDE-47 induces transcriptomic alterations of CYP1A1, XRCC2, HSPA1A, EGR1 genes and trigger apoptosis in HepG2 cells[J]. *Toxicology*, 2018, 400-401: 40-47.
- [87] JONSSON M E, MATTSSON A, SHAIK S, et al. Toxicity and cytochrome P450 1A mRNA induction by 6-formylindolo[3,2-b]carbazole (FICZ) in chicken and Japanese quail embryos[J]. *Comparative Biochemistry and Physiology, Part C: Toxicology & Pharmacology*, 2016, 179: 125-136.
- [88] SU G, YU H, LAM M H, et al. Mechanisms of toxicity of hydroxylated polybrominated diphenyl ethers (HO-PBDEs) determined by toxicogenomic analysis with a live cell array coupled with mutagenesis in *Escherichia coli* [J]. *Environmental Science and Technology*, 2014, 48(10): 5929-5937.
- [89] SONG R, DUARTE T L, ALMEIDA G M, et al. Cytotoxicity and gene expression profiling of two hydroxylated polybrominated diphenyl ethers in human H295R adrenocortical carcinoma cells[J]. *Toxicology Letters*, 2009, 185(1): 23-31.