

全氟化合物发育神经毒性研究进展

韦荣国, 张银凤, 秦占芬*

中国科学院生态环境研究中心环境化学和生态毒理学国家重点实验室, 北京 100085

摘要: 全氟化合物(PFCs)在工业生产和生活中广泛应用, 已成为环境中一类普遍的污染物。由于 PFCs 污染表现出全球性、持久性和富集性等特征, 其毒性备受关注。近期研究结果显示, PFCs 除对肝脏、免疫系统和生殖内分泌系统等有明显影响外, 还具有发育神经毒性。在总结了近年来 PFCs 发育神经毒性的研究进展基础上, 讨论了 PFCs 发育神经毒性可能的几个机制, 并且分析该领域研究存在的问题, 提出应该加强环境相关剂量下 PFCs 发育神经毒性研究, 关注 PFCs 与其他神经毒物复合暴露的发育神经毒性, 以推进对实际环境中 PFCs 所产生的神经损伤的认识。

关键词: 全氟化合物; 发育神经毒性; 环境相关剂量

文章编号: 1673-5897(2012)5-483-08 中图分类号: X171.5 文献标识码: A

Research Progress in Developmental Neurotoxicity of Perfluorinated Compounds

Wei Rongguo, Zhang Yinfeng, Qin Zhanfen*

State Key Laboratory of Environmental Chemistry and Ecotoxicology, Research Center for Eco-Environmental Sciences, Chinese Academy of Sciences, Beijing, 100085, China

Received 22 May 2012 accepted 13 June 2012

Abstract: Widely used in industrial production and life, some of the perfluorinated compounds (PFCs) have become a class of ubiquitous pollutants in the environment. Due to globally distribution, environmentally persistence and bioaccumulation of PFCs, the toxicity of PFCs has raised increasing concern. Recent results of study show that PFCs have developmental neurotoxicity besides significant toxicity on the liver, immune, reproductive and endocrine systems. In this paper, the research progress in developmental neurotoxicity of PFCs in recent years were outlined, and the several mechanisms of PFCs developmental neurotoxicity of PFCs were discussed. Additionally, the problems in the future research in this field were analyzed. To promote the further understanding of neural damages of PFCs in the real environment, it was suggested that research in developmental neurotoxicity of PFCs at environmental relevant dose should be strengthened. The developmental neurotoxicity induced by combined exposure to PFCs and other neurotoxicants should be concerned.

Keywords: PFCs; developmental neurotoxicity; environmental relevant dose

全氟化合物(perfluorinated compounds, PFCs)以其低表面自由能、疏油和疏水等特性被广泛用于工

业生产和生活的各个方面, 如地毯涂料、食品包装、油漆和阻燃剂中含有 PFCs^[1]。目前发现各种环境

收稿日期: 2012-05-22 录用日期: 2012-06-13

基金项目 “863”计划课题(2010AA065105); 国家自然科学基金项目(21077125); 环保公益专项(201109048)

作者简介: 韦荣国(1984-), 男, 硕士, 研究方向: 毒理学; E-mail: unwrong@gmail.com;

* 通讯作者(Corresponding author), E-mail: qinzhafen@rcees.ac.cn

介质、生物体以及人体中都有 PFCs 存在,并且其含量有逐年增高的趋势^[2-3]。虽然许多 PFCs 都有表面活性剂的特性,但八碳链的 PFCs 应用最多。长键在赋予 PFCs 良好应用特性的同时,也使得这类化合物在环境和生物体内很难被降解,以致八碳 PFCs 在环境中普遍存在并在生物体内富集。考虑到对全氟辛烷磺酸盐(PFOS)生物体和人类潜在的毒性,在 PFOS 被列入《关于持久性有机污染物(POPs)的斯德哥尔摩公约》之前,一些大的制造厂自愿停止 PFOS、全氟辛烷羧酸(PFOA)以及前体物的生产^[4]。由于相似的疏油、疏水和防污性能,目前一些短链的 PFCs 被用来替代八碳的 PFOS 和 PFOA,如四碳的全氟丁烷磺酸盐(PFBS)^[5-7]。目前这些短链的 PFCs 仍在继续生产和使用,并不断地释放到环境中,同时已进入环境的长碳链 PFCs 也将长期存在,因此 PFCs 的毒性将是环境科学领域长期关注的课题。研究显示 PFCs 除具有肝脏毒性、免疫毒性和生殖内分泌干扰作用外,还有发育神经毒性。本文综述了近年来 PFCs 发育神经毒性研究的进展,分析了该领域研究存在的问题,并对今后的研究方向进行了展望。

1 PFCs 发育神经毒性的表现

实验动物研究表明,一些 PFCs 具有发育神经毒性,表现为改变动物的运动行为、认知能力和学习记忆能力。但由于目前相关文献较少,且这些文献中实验设计尤其是剂量的差异较大,所以学术界对 PFCs 对发育神经毒性的认识还很不一致。

1.1 PFCs 影响动物运动行为

一些研究显示,PFCs 可增强实验动物的运动活性。Butenhoff 等^[8]从妊娠 0 d(GD 0)一直暴露 0.1、0.3 和 1.0 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 的 K^+ PFOS 至产后 20 d(PND 20),结果发现所有暴露组的大鼠运动活性增强。基于鱼类的研究也表明,暴露 PFOS 引起行为异常,导致鱼过度游动。Huang 等^[9]用浓度为 0~4 $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 的 PFOS 暴露斑马鱼胚胎,4 d 后发现斑马鱼游泳的基础率提高,受精后 6 h 的斑马鱼幼体暴露 PFOS (0.25~4 $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$)仅 1 h,其游动就随着浓度的增加而加快。Wang 等^[10]以 5 和 50 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 的 PFOS 暴露受精后 8 h 的斑马鱼胚胎 5 个月,结果发现与对照组相比,暴露组的鱼游动速度更快。Johansson 等^[11]用低剂量的 PFOS 和 PFOA (1.4 和 21 $\mu\text{mol}\cdot\text{kg}^{-1}$),以经口单次染毒方式暴露刚出生 10 d 的 NMRI 雄性小鼠,在 2 个月和 4 个月后观察小鼠的

自发行行为(运动、饲育和总体活性)和习惯化行为,结果发现与对照组相比,两个剂量组的 PFOS 和 PFOA 都会导致小鼠持久的自发行行为错乱,习惯化能力降低,21 和 1.4 $\mu\text{mol}\cdot\text{kg}^{-1}$ 剂量组有显著性差异;在 60 min 的观察时间内,小鼠在观察的前 20 min 自发行行为活性减弱,推测可能是由于动物刚到一个新的环境比较焦虑导致的,在观察的后 20 min,发现运动行为过度活跃。

另一些研究表明,PFCs 能够引起迟发性神经毒性,导致动物运动不活跃。Lau 等^[12]从 SD 大鼠的 GD 2 至 GD 21 暴露 1、2、3、5 和 10 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 的 PFOS,CD-1 小鼠从 GD 1 至 GD 18 暴露 1、5、10、15 和 20 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 的 PFOS,在分娩时,观察子代的临床症状和存活率。所有子代刚出生都没有死亡,表现正常活性。在最高剂量组,子代在 30~60 min 内变得无力,不活跃,随后很快死亡。在 5 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ (大鼠)和 15 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ (小鼠)剂量组,子代变得垂死,超过 95% 子代在 24 h 内死亡。3 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ (大鼠)和 10 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ (小鼠)剂量组的死亡率约为 50%,把 5 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 剂量组的大鼠子代交给对照组抚育,发现存活率没有提高。PFOS 产前暴露后存活的大鼠和小鼠都表现出持久的生长滞后。Fuentes 等^[13]发现亲代暴露 PFOS 降低小鼠的运动活性。Onishchenko 等^[14]发现 PFOS 暴露使雄性小鼠在新的环境运动能力降低,肌肉张力减少。Luebker 等^[15]通过填喂法在大鼠交配前、交配期、雌性的妊娠期和哺乳期暴露浓度为 0.1、0.4、1.6 和 3.2 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 的 PFOS 6 周,结果发现与对照组相比,0.4 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 剂量组的 F1 代眼睁开延迟。

一些成年动物的研究结果表明,PFCs 对其运动行为的影响很小。Fuentes 等^[16]以 PFOS 连续暴露小鼠 4 周,3 个月后通过 FOB (functional observation battery)和旷场实验分别对运动和感觉功能、普通行为和探索行为进行评估,结果在 FOB 测试中没有观察到负面的影响,动物在旷场实验中的活性相似,仅在 3 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ (在中心点时间减少)和 6 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 的 PFOS(降低垂直活动率)剂量组观察到差异。

1.2 PFCs 对认识和学习记忆功能的影响

目前关于 PFCs 影响认识和记忆能力的研究报道较少,结果也不太一致。Butenhoff 等^[8]研究发现,PFOS 暴露使 PND 17 雄性大鼠的习惯化能力降低,PND 21 雌性大鼠的习惯化能力没有发生改变;PND 20 和 PND 60 的大鼠在声惊吓反应试验中没

有显著差异,但对照组的平均值至少比处理组高26%。通过贝尔迷宫游泳试验对PND 22、PND 27和PND 28大鼠的学习和记忆进行评估,发现暴露组和对照组没有显著性差异。Johansson等^[11]发现,暴露PFOS和PFOA导致2个月和4个月的小鼠习惯化能力下降,与对照组相比,4个月的小鼠在高架十字迷宫试验中没有显著性差异。Lau等^[12]报道,妊娠期的大鼠暴露 $3\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 的PFOS对学习和记忆能力没有影响。Fuentes等^[16]通过水迷宫对PFOS暴露后小鼠的学习和记忆能力进行研究,发现所有的动物都学习了任务,在习得的过程中没有差异,但 $3\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 的PFOS暴露损伤小鼠的空间记忆功能。最近,Pinkas等^[17]将5或 $10\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 的PFOS和PFOA注射入受精的鸡卵内,发现在孵化期鸡的铭记行为会受到影响。

2 PFCs发育神经毒性潜在的分子机制

目前认为PFCs发育神经毒性潜在的机制主要有以下几方面:影响神经元的生长分化、突触发生和脑的发育;影响神经递质如多巴胺、谷氨酸和乙酰胆碱的水平;通过ROS诱导神经细胞凋亡;影响信号转导途径,如一些蛋白激酶和钙离子浓度;影响甲状腺系统。

2.1 PFCs影响神经元的生长分化、突触发生和脑的发育

神经元的生长分化、突触的发生及神经网络的形成是神经系统发育的重要环节,是神经系统实现正常功能的基础。有研究显示,PFCs可能通过影响神经元的生长分化和突触发生导致发育神经毒性。Slotkin等^[18]研究发现, 100 和 $250\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的PFOA和PFBS能够显著降低PC12细胞的存活率, $250\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的PFOA显著减少PC12细胞的数量。 50 、 100 和 $250\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的PFBS暴露使PC12细胞变大。Liao等^[19]研究发现,PFOS抑制海马神经元的生长,并且明显抑制突触发生。Peden-Adams等^[20]报道, 1 、 2.5 和 $5\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 的PFOS暴露增加来亨鸡脑发育不对称的概率。Zhang等^[21]基于斑马鱼的研究发现,PFOS通过剧烈干扰 α -tubulin和PCNA的表达影响运动神经元,脑和脊髓中 α -tubulin表达降低,PCNA在尾部脊髓和腹部显著增加。Johansson等^[22]报道,PND 10小鼠暴露PFOS和PFOA,影响GAP-43、CaMK11和突触泡蛋白(Syp)在海马组织中的表达,大脑皮质的Syp和tau的表达显著增加。Zeng等^[23]以 0.1 、 0.6 和 $2.0\text{ mg}\cdot$

kg^{-1} 的PFOS从GD 2至GD 21暴露大鼠,发现PND 0和PND 21大鼠海马和皮质的两个星形胶质细胞激活标记蛋白GFAP和S-100 β 蛋白的表达上调,突触蛋白1和突触泡蛋白的表达下调。Zeng等^[24]在另外一篇文章中报道PFOS使突触蛋白1、突触蛋白2和突触泡蛋白的mRNA水平表达减少,海马的突触亚显微结构也发生改变。Huang等^[9]研究表明,暴露PFOS使斑马鱼尾部的肌纤维排列松散无序。Wang等^[10]发现,亲代暴露PFOS导致受精后72 h,F1幼体的慢肌纤维发生变化,排列松散无序,初级运动神经元发育延迟。

2.2 PFCs影响神经递质

乙酰胆碱(ACh)是一种兴奋性神经递质,通过结合特异受体,在神经细胞之间或神经细胞与效应器细胞之间起着信息传递作用。研究表明PFCs影响乙酰胆碱系统,降低胆碱乙酰转移酶(ChAT)活性。Lau等^[12]研究发现,暴露PFOS使大鼠前额皮质的ChAT酶活性下降,但是在富有类胆碱神经元的海马则没有变化。Slotkin等^[18]以分化和未分化的多巴胺和乙酰胆碱神经递质表型的PC12细胞为体外模型,研究PFCs的发育神经毒性,发现PFCs对两种表型PC12细胞的影响不同,PFOS在乙酰胆碱表型细胞促进分化,在多巴胺表型PC12细胞抑制分化;PFBS在两种表型中都抑制分化;PFOA对细胞分化的影响没有表现特异性;PFOS显著增加ChAT的活性,剂量-效应关系呈倒“U”型曲线;PFBS则降低ChAT的活性。Johansson等^[11]发现,暴露低剂量的PFOS和PFOA可以改变小鼠类胆碱系统的敏感性。

谷氨酸是兴奋性氨基酸类神经递质,可引起长期增强和兴奋性毒性作用,谷氨酸含量的变化可诱发发育神经毒性。Li等^[25]以 50 、 100 和 $200\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 的PFOS暴露成年雄性大鼠24 h,发现与对照组相比,大鼠脑组织切片中的谷氨酸反应阳性细胞的阳性面积比和平均积分吸光度显著升高,脑组织的谷氨酸含量明显增加,推测当实验动物受到刺激时,大量的谷氨酸由突触前膜释放进入突触间隙,谷氨酸受体被过度激活,从而引发兴奋性神经毒性。Wang等^[26]发现, 10 和 $20\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 的PFOS暴露使小鼠大脑的谷氨酸含量显著上升。Liao等^[35]研究表明,PFOS影响谷氨酸激活通道。

2.3 PFCs诱导神经细胞凋亡

神经细胞的凋亡也是导致神经毒性的途径之

一, PFCs 可能通过活性氧(ROS)诱导神经细胞发生凋亡, 改变细胞凋亡相关基因的表达。Liu^[27]和 Hu 等^[28]基于体外研究表明, PFOA 和 PFOS 诱导产生 ROS, 使线粒体的膜电位耗散, 诱导细胞凋亡, 超氧化物歧化酶活性、过氧化氢酶和谷胱甘肽还原酶活性增高, 谷胱甘肽-S-转移酶和谷胱甘肽过氧化物酶的活性降低。Zhang 等^[21]报道 PFCs 通过上调 caspase-3 的表达诱导 N9 小脑胶质细胞凋亡。Lee 等^[29]研究表明, PFCs 通过 ROS 依赖的 PKC 信号通路, 强效诱导神经细胞凋亡。Shi 等^[30-31]研究发现, PFCs 诱导细胞凋亡, 能够改变细胞凋亡相关基因的表达(如 P53 和 Bax), 并且显著上调斑马鱼过氧化氢酶 2 的表达。

2.4 PFCs 影响信号转导途径

蛋白激酶 C(PKC)是一个磷脂依赖的酶, 在神经系统中起着重要作用, 对大脑的记忆和认知功能有重要影响。PKC 影响神经递质的释放、凋亡、神经元可塑性、心肌收缩、平滑肌张力改变和参与调控细胞的增殖与分化^[32]。有研究报道 PFCs 影响 PKC 和蛋白激酶 A(PKA)活性^[17,26,29]。王柯等^[26]研究发现, 暴露 5、10 和 20 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 的 PFOS 使雄性小鼠大脑的 PKC 和 PKA 活性显著升高。Pinkas 等^[17]研究发现, PFOA 暴露使细胞质 PKC 3 个亚型 α , β , γ 的浓度显著增高, 而 PFOS 则显著降低细胞质 PKC 的 β , γ 亚型浓度, PFOA 和 PFOS 都没有影响细胞膜的 PKC, 推测可能是引起 PKC 转运系统缺陷。最近一个基于小脑颗粒细胞研究表明, PFOS 选择性的诱导 PKC α 、PKC β II 和 PKC ϵ 从细胞质迁移至细胞膜内^[29]。

有学者报道, PFCs 的神经毒性与细胞内钙离子的浓度以及钙的信号通路有关^[19,33-34,61]。刘冰等^[33]以 2、8、32 和 128 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 的 PFOS 染毒 Wistar 大鼠, 结果发现与对照组相比, 暴露后大鼠海马细胞内的钙离子浓度显著升高, 而且随着染毒的剂量增加而升高。Liu 等^[34]对钙信号通路的下游分子 Ca^{2+} /钙调蛋白-依赖蛋白激酶 II a(CaMKIIa)、cAMP-反应原件绑定蛋白(CREB)、c-fos 和 c-jun 进行研究, 发现暴露 PFOS 导致 SD 大鼠脑皮质和海马的 CaMKIIa、CREB 和 c-jun 的表达显著上调, 转录因子 c-fos 下调表达。这个结果表明, PFOS 诱导的发育神经毒性至少部分地通过钙信号通路的 Ca^{2+} -依赖分子介导。体外实验也表明, PFCs 的发育神经毒性 with 钙离子浓度有关。Liao 等^[19]研究 PFOS 对

海马神经元发育和突触传导的影响, 发现 PFOS 能够显著地增大微型突触后电流(mPSCs)的频率, mPSCs 的增幅变大, 进一步研究表明 PFOS 的神经毒性效应是通过钙离子通道介导的。另外, Liao 等^[35]在 2009 年报道 PFOS 影响钾离子通道和钠离子通道。Liu 等^[36]研究发现, PFOA 和 PFOS 通过促进细胞外和细胞内钙的释放, 提高培养神经元钙离子的浓度, 而且发现钙离子的释放与肌醇 1,4,5-三磷酸受体(IP3Rs)和利阿诺定受体有关。Wang 等^[61]从大鼠 GD 1 至 PND 21 暴露 3.2 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 的 PFOS, 对 PND 1、PND 7 和 PND 35 大鼠的脑进行基因表达谱分析, 发现 PFOS 会影响细胞通讯和钙信号通路, 改变 IP3R1 基因的表达。

2.5 PFCs 影响甲状腺系统

甲状腺激素(TH, T3 和 T4)在大脑的发育过程有重要作用, 甲状腺机能降低通常会伴随紧张焦虑、适应能力和学习能力下降和极度活跃等症状^[37-38]。PFCs 可能直接通过甲状腺激素、皮质脂酮、瘦素和去甲肾上腺素扰乱神经内分泌系统^[39-40]。Wang 等^[41]研究发现, 暴露 PFOS 影响血清总的 T3 和 T4; TH 的浓度、TH 调节的基因和蛋白的表达有器官特异性, 且与暴露的剂量和时间有关。Slotkin 等^[18]发现, PFOS、PFOA 和 PFBS 影响 PC12 细胞 TH 的活性。Vongphachan 等^[42]用家养鸡(*Gallus domesticus*)和银鸥(*Larus argentatus*)的原代培养神经元, 研究 PFCs 对甲状腺相关基因 D2、D3、TTR、RC3、Oct-1 和髓鞘碱性蛋白表达的影响, 结果发现 PFCs 影响这些基因的表达, 而且 8 碳以下的短链 PFCs 对基因表达的影响比长链的 PFCs(大于等于 8 碳)明显。

3 存在的问题

3.1 暴露剂量

目前有关 PFCs 发育神经毒性的研究, 除少数几个剂量较低外^[8,20], 大部分都是基于高剂量的暴露, 甚至有的高达 200 和 250 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 。高剂量研究的理论基础是认为毒物的剂量-效应关系为线性, 由高剂量效应可推测低剂量效应^[43]。然而, 越来越多的研究表明, 很多污染物的毒性效应呈非线性剂量-效应关系^[44-45]。最近有研究报道, PFCs 的毒性也具有非线性剂量-效应关系: 如 Lau 等^[46]报道 PFOA 对小鼠一些生殖相关指标的影响是非线性的, 1 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 的 PFOA 的影响比高剂量的影响更明显。体外研究发现, 10、50、100 和 250 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$

的PFOS对PC12细胞ChAT活性的影响呈倒“U”型曲线^[18],50 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ PFOS的影响比10和100 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 大,而250 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的PFOS对ChAT没有影响。Jacquet等^[47]以叙利亚金黄地鼠胚胎细胞研究PFOS的致癌性,发现PFOS对3个PPARs基因的表达呈非线性剂量效应关系,0.2 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的PFOS都使3个PPARs基因上调最大,出现一个峰值,但在0.02、2和20 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的PFOS剂量组,其PPAR- α 和PPAR- β/δ mRNA的表达都低于这个峰值。Dorts等^[48]研究发现,低浓度的PFOS暴露影响欧洲大头鱼(*Cottus gobio*)相关蛋白的表达,但高浓度PFOS则没有影响。这些研究表明,高剂量的毒性效应与低剂量的毒性效应可能存在很大差异,高剂量没有效应不代表低剂量也没有效应。所以,为推进对实际环境中PFCs神经毒性的认识,应加强PFCs在环境相关的低剂量下的研究。目前,有越来越多的研究者开始关注环境相关剂量的研究^[62-63],其中美国国家环境卫生科学研究所(National Institute of Environmental Health Sciences, NIEHS)是这一思想的积极倡导者^[49]。Myers等^[43]甚至建议应在环境相关剂量下对一些以前高剂量研究的结果进行重新评估。

3.2 短碳链PFCs替代品的发育神经毒性

目前关于PFCs的发育神经毒性研究主要集中在PFOS和PFOA。由于短链的PFCs替代品在动物体内半衰期较短,生物富集性较小,因此一般都假设它们的毒性更小,毒性作用机制与PFOS和PFOA一样,但是很少有人对这个假设验证^[51-53]。最近Naile等^[54]以鼠肝癌细胞H4IIE来研究PFOS、PFOA以及短链PFCs替代品的毒性,对7个已知被PFOS影响的过程(如脂肪酸和胆固醇的合成、甲状腺的发育)的相关mRNA进行研究,发现PFOS、PFOA和短链PFCs替代品的实验结果不同,其毒性也不能简单地归因于链长和功能基团,这表明短链PFCs替代品的作用机制与PFOS和PFOA不同。Vongphachan等^[42]报道短链PFCs对甲状腺相关基因的影响比长链的PFCs明显,因此必须对短链PFCs的潜在毒性进行深入评估。

3.3 PFCs和其他污染物共暴露

PFCs在环境中不是单独存在,而是多种PFCs与其他神经毒物共存。如甲基汞、二恶英、PCBs、PBDEs等,都是环境中普遍存在的具有发育神经毒性的污染物^[55-59]。这些神经毒物共暴露可能会对

神经系统产生更复杂的影响,但是目前关于它们共暴露的报道还很少。Wei等^[57]通过基因表达谱研究单个PFCs暴露和混合暴露对鲑鱼原代培养肝细胞基因表达的影响,结果发现在共暴露组的很多基因表达发生改变,但单个PFCs暴露却没有影响。Nakayama等^[59]研究表明,PFCs具有潜在的增强二恶英和相关化合物毒性的作用。Wang等^[41]以3.2 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 的PFOS和BDE-47共暴露成年的雌性大白鼠,结果发现PFOS和BDE-47共暴露影响脑源性神经营养因子的表达,在PND 1皮质表现为协同作用,在PND 14海马呈拮抗作用。仅有的这几个PFCs与其他神经毒物共暴露的研究提示,共暴露的发育神经毒性可能比单独暴露存在更大的健康风险,此方面的研究较少,在今后的工作需要充分关注。

另外,目前实验动物研究中获得的PFCs发育神经毒性的结果还很少有流行病学资料的支持。Fei等^[60]对1400对母子进行调查,发现母亲血清PFOS和PFOA的浓度与儿童行为、社交能力以及运动能力等神经发育相关指标没有明显的相关性。因此,开展PFCs对儿童发育神经影响的流行病学调查也是今后PFCs发育神经毒性研究的一个重要内容。

总之,近年来PFCs的发育神经毒性研究取得一定进展,但今后还需要加强环境相关剂量下PFCs尤其是短碳链的PFCs替代品的神经毒性研究,同时开展PFCs与其他神经毒物复合暴露研究以及流行病学调查工作也是PFCs发育神经研究的重要内容。

通讯作者简介:秦占芬(1971—),女,环境科学博士,副研究员,主要研究方向为毒理学。

参考文献:

- [1] Paul A G, Jones K C, Sweetman A J. A first global production, emission, and environmental inventory for perfluorooctane sulfonate [J]. *Environmental Science & Technology*, 2009, 43(2): 386-392
- [2] Kannan K, Choi J W, Iseki N, et al. Concentrations of perfluorinated acids in livers of birds from Japan and Korea [J]. *Chemosphere*, 2002, 49(3): 225-231
- [3] Ostertag S K, Chan H M, Moisey J, et al. Historic dietary exposure to perfluorooctane sulfonate, perfluorinated carboxylates, and fluorotelomer unsaturated carboxylates from the consumption of store-bought and restaurant foods for the Canadian population [J]. *Journal*

- of Agricultural and Food Chemistry, 2009, 57 (18): 8534 – 8544
- [4] Martin J W, Asher B J, Beesoon S, et al. PFOS or Pre-FOS? Are perfluorooctane sulfonate precursors (Pre-FOS) important determinants of human and environmental perfluorooctane sulfonate (PFOS) exposure? [J]. Journal of Environmental Monitoring, 2010, 12 (11): 1979 – 2004
- [5] Renner R. The long and the short of perfluorinated replacements [J]. Environmental Science & Technology, 2006, 40(1): 12 – 13
- [6] Cassone C G, Vongphachan V, Chiu S, et al. In ovo effects of perfluorohexane sulfonate and perfluorohexanoate on pipping success, development, mRNA expression, and thyroid hormone levels in chicken embryos [J]. Toxicological Sciences, 2012, 127(1): 216 – 224
- [7] Wilhelm M, Bergmann S, Dieter H H. Occurrence of perfluorinated compounds (PFCs) in drinking water of North Rhine - Westphalia, Germany and new approach to assess drinking water contamination by shorter-chained C4-C7 PFCs [J]. International Journal of Hygiene and Environmental Health, 2010, 213 (3): 224 – 232
- [8] Butenhoff J L, Ehresman D J, Chang S C, et al. Gestational and lactational exposure to potassium perfluorooctanesulfonate (K^+ PFOS) in rats: Developmental neurotoxicity [J]. Reproductive Toxicology, 2009, 27 (3-4): 319 – 330
- [9] Huang H, Huang C, Wang L, et al. Toxicity, uptake kinetics and behavior assessment in zebrafish embryos following exposure to perfluorooctane sulphonic acid (PFOS) [J]. Aquatic Toxicology, 2010, 98 (2): 139 – 147
- [10] Wang M, Chen J, Lin K, et al. Chronic zebrafish PFOS exposure alters sex ratio and maternal related effects in F1 offspring [J]. Environmental Toxicology & Chemistry, 2011, 30(9): 2073 – 2080
- [11] Johansson N, Fredriksson A, Eriksson P. Neonatal exposure to perfluorooctane sulfonate (PFOS) and perfluorooctanoic acid (PFOA) causes neurobehavioural defects in adult mice [J]. Neurotoxicology, 2008, 29 (1): 160 – 169
- [12] Lau C, Thibodeaux J R, Hanson R G, et al. Exposure to perfluorooctane sulfonate during pregnancy in rat and mouse. II: Postnatal evaluation [J]. Toxicological Sciences, 2003, 74(2): 382 – 392
- [13] Fuentes S, Colomina M T, Vicens P, et al. Influence of maternal restraint stress on the long-lasting effects induced by prenatal exposure to perfluorooctane sulfonate (PFOS) in mice [J]. Toxicology Letters, 2007, 171(3): 162 – 170
- [14] Onishchenko N, Fischer C, Wan Ibrahim W N, et al. Prenatal exposure to PFOS or PFOA alters motor function in mice in a sex-related manner [J]. Neurotoxicity Research, 2011, 19(3): 452 – 461
- [15] Luebker D J, Case M T, York R G, et al. Two-generation reproduction and cross-foster studies of perfluorooctanesulfonate (PFOS) in rats [J]. Toxicology, 2005, 215(1 – 2): 126 – 148
- [16] Fuentes S, Vicens P, Colomina M T, et al. Behavioral effects in adult mice exposed to perfluorooctane sulfonate (PFOS) [J]. Toxicology, 2007, 242(1 – 3): 123 – 129
- [17] Pinkas A, Slotkin T A, Brick-Turin Y, et al. Neurobehavioral teratogenicity of perfluorinated alkyls in an avian model [J]. Neurotoxicology and Teratology, 2010, 32(2): 182 – 186
- [18] Slotkin T A, MacKillop E A, Melnick R L, et al. Developmental neurotoxicity of perfluorinated chemicals modeled in vitro [J]. Environmental Health Perspectives, 2008, 116(6): 716 – 722
- [19] Liao C Y, Li X Y, Wu B, et al. Acute enhancement of synaptic transmission and chronic inhibition of synaptogenesis induced by perfluorooctane sulfonate through mediation of voltage-dependent calcium channel [J]. Environmental Science & Technology, 2008, 42 (14): 5335 – 5341
- [20] Peden-Adams M M, Stuckey J E, Gaworecki K M, et al. Developmental toxicity in white leghorn chickens following in ovo exposure to perfluorooctane sulfonate (PFOS) [J]. Reproductive Toxicology, 2009, 27(3 – 4): 307 – 318
- [21] Zhang L, Li Y Y, Zeng H C, et al. Perfluorooctane sulfonate induces apoptosis in N9 microglial cell line [J]. International Journal of Toxicology, 2011, 30(2): 207 – 215
- [22] Johansson N, Eriksson P, Viberg H. Neonatal exposure to PFOS and PFOA in mice results in changes in proteins which are important for neuronal growth and synaptogenesis in the developing brain [J]. Toxicological Sciences, 2009, 108(2): 412 – 418
- [23] Zeng H C, Zhang L, Li Y Y, et al. Inflammation-like glial response in rat brain induced by prenatal PFOS exposure [J]. Neurotoxicology, 2011, 32(1): 130 – 139
- [24] Zeng H C, Li Y Y, Zhang L, et al. Prenatal exposure to perfluorooctanesulfonate in rat resulted in long-lasting changes of expression of synapsins and synaptophysin [J]. Synapse, 2011, 65(3): 225 – 233
- [25] Li Y, Jin Y H. Effects of perfluorooctane sulfonylsul-

- fonate on glutamate concentration of central nervous system in rats [J]. *Journal of Health Toxicology*, 2004, 18(4): 232 – 234
- [26] 王柯,金一和,于麒麟,等. 全氟辛烷磺酸对小鼠大脑谷氨酸含量和蛋白激酶活性的影响[J]. *中华预防医学杂志*, 2007, 41(6):466 – 470
- Wang K, Jin Y H, Yu Q L, et al. Effects of perfluorooctane sulfonate on Glu, PKC and PKA activities in mouse brain [J]. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi*, 2007, 41(6): 466 – 470.
- [27] Liu C, Yu K, Shi X, et al. Induction of oxidative stress and apoptosis by PFOS and PFOA in primary cultured hepatocytes of freshwater tilapia (*Oreochromis niloticus*) [J]. *Aquatic Toxicology*, 2007, 82(2): 135 – 143
- [28] Hu X Z, Hu D C. Effects of perfluorooctanoate and perfluorooctane sulfonate exposure on hepatoma HepG2 cells [J]. *Archives of Toxicology*, 2009, 83(9): 851 – 861
- [29] Lee H G, Lee Y J, Yang J H. Perfluorooctane sulfonate induces apoptosis of cerebellar granule cells via a ROS-dependent protein kinase C signaling pathway [J]. *Neurotoxicology*, 2012, 33(3): 314 – 320
- [30] Shi X, Du Y, Lam P K, et al. Developmental toxicity and alteration of gene expression in zebrafish embryos exposed to PFOS [J]. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 2008, 230(1): 23 – 32
- [31] Shi X, Yeung L W, Lam P K, et al. Protein profiles in zebrafish (*Danio rerio*) embryos exposed to perfluorooctane sulfonate [J]. *Toxicological Sciences*, 2009, 110(2): 334 – 340
- [32] Yang H, Dong H S, Lin Y L, et al. Research progress of protein kinase C in neuroprotection [J]. *Medical Recapitulate*, 2009, 15(18): 2736 – 2738
- [33] 刘冰,于麒麟,金一和,等. 全氟辛烷磺酸对大鼠海马神经细胞内钙离子浓度的影响[J]. *毒理学杂志*, 2005, 19(SI): 225
- [34] Liu X, Liu W, Jin Y, et al. Effects of subchronic perfluorooctane sulfonate exposure of rats on calcium-dependent signaling molecules in the brain tissue [J]. *Archives of Toxicology*, 2010, 84(6): 471 – 479
- [35] Liao C Y, Cui L, Zhou Q F, et al. Effects of perfluorooctane sulfonate on ion channels and glutamate-activated current in cultured rat hippocampal neurons [J]. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 2009, 27(3): 338 – 344
- [36] Liu X, Jin Y, Liu W, et al. Possible mechanism of perfluorooctane sulfonate and perfluorooctanoate on the release of calcium ion from calcium stores in primary cultures of rat hippocampal neurons [J]. *Toxicology in Vitro*, 2011, 25(7): 1294 – 1301
- [37] Haddow J E, Palomaki G E, Allan W C, et al. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child [J]. *New England Journal of Medicine*, 1999, 341(8): 549 – 555
- [38] Zoeller R T, Crofton K M. Mode of action: developmental thyroid hormone insufficiency—neurological abnormalities resulting from exposure to propylthiouracil [J]. *Critical Reviews in Toxicology*, 2005, 35(8-9): 771 – 781
- [39] Austin M E, Kasturi B S, Barber M, et al. Neuroendocrine effects of perfluorooctane sulfonate in rats [J]. *Environmental Health Perspectives*, 2003, 111(12): 1485 – 1489
- [40] Chang S C, Thibodeaux J R, Eastvold M L, et al. Thyroid hormone status and pituitary function in adult rats given oral doses of perfluorooctanesulfonate (PFOS) [J]. *Toxicology*, 2008, 243(3): 330 – 339
- [41] Wang F, Liu W, Jin Y, et al. Interaction of PFOS and BDE-47 co-exposure on thyroid hormone levels and TH-related gene and protein expression in developing rat brains [J]. *Toxicological Sciences*, 2011, 121(2): 279 – 291
- [42] Vongphachan V, Cassone C G, Wu D, et al. Effects of perfluoroalkyl compounds on mRNA expression levels of thyroid hormone-responsive genes in primary cultures of avian neuronal cells [J]. *Toxicological Sciences*, 2011, 120(2): 392 – 402
- [43] Myers J P, Zoeller R T, vom Saal F S. A clash of old and new scientific concepts in toxicity, with important implications for public health [J]. *Environmental Health Perspectives*, 2009, 117(11): 1652 – 1655
- [44] Andrade A J, Grande S W, Talsness C E, et al. A dose-response study following in utero and lactational exposure to di-(2-ethylhexyl)-phthalate (DEHP): Non-monotonic dose-response and low dose effects on rat brain aromatase activity [J]. *Toxicology*, 2006, 227(3): 185 – 192
- [45] Narita S, Goldblum R M, Watson C S, et al. Environmental estrogens induce mast cell degranulation and enhance IgE-mediated release of allergic mediators [J]. *Environmental Health Perspectives*, 2007, 115(1): 48 – 52
- [46] Lau C, Thibodeaux J R, Hanson R G, et al. Effects of perfluorooctanoic acid exposure during pregnancy in the mouse [J]. *Toxicological Sciences*, 2006, 90(2): 510 – 518
- [47] Jacquet N, Maire M A, Landkocz Y, et al. Carcinogenic

- potency of perfluorooctane sulfonate (PFOS) on Syrian hamster embryo (SHE) cells [J]. *Archives of Toxicology*, 2012, 86(2): 305 – 314
- [48] Dorts J, Kestemont P, Marchand P A, et al. Ecotoxicoproteomics in gills of the sentinel fish species, *Cottus gobio*, exposed to perfluorooctane sulfonate (PFOS) [J]. *Aquatic Toxicology*, 2011, 103(1-2): 1 – 8
- [49] Birnbaum L S. Applying research to public health questions: timing and the environmentally relevant dose [J]. *Environmental Health Perspectives*, 2009, 117 (11): 1652 – 1655
- [50] Newsted J L, Beach S A, Gallagher S P, et al. Acute and chronic effects of perfluorobutane sulfonate (PFBS) on the mallard and northern bobwhite quail [J]. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, 2008, 54(3): 535 – 545
- [51] Wolf C J, Takacs M L, Schmid J E, et al. Activation of mouse and human peroxisome proliferator-activated receptor alpha by perfluoroalkyl acids of different functional groups and chain lengths [J]. *Toxicological Sciences*, 2008, 106(1):162 – 171
- [52] Foreman J E, Chang S C, Ehresman D J, et al. Differential hepatic effects of perfluorobutyrate mediated by mouse and human PPAR-alpha [J]. *Toxicological Sciences*, 2009, 110(1): 204 – 211
- [53] Calafat A M, Wong L Y, Kuklenyik Z, et al. Polyfluoroalkyl chemicals in the U.S. population: Data from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2003-2004 and comparisons with NHANES 1999-2000 [J]. *Environmental Health Perspectives*, 2007, 115(11): 1596 – 1602
- [54] Naile J E, Wiseman S, Bachtold K, et al. Transcriptional effects of perfluorinated compounds in rat hepatoma cells [J]. *Chemosphere*, 2012, 86(3): 270 – 277
- [55] Scialli A R, Iannucci A, Turim J. Combining perfluoroalkane acid exposure levels for risk assessment [J]. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 2007, 49 (3): 195 – 202
- [56] Fromme H, Albrecht M, Angerer J, et al. Integrated exposure assessment survey (INES) exposure to persistent and bioaccumulative chemicals in Bavaria, Germany [J]. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 2007, 210(3-4): 345 – 349
- [57] Wei Y, Shi X, Zhang H, et al. Combined effects of polyfluorinated and perfluorinated compounds on primary cultured hepatocytes from rare minnow (*Gobio-cypis rarus*) using toxicogenomic analysis [J]. *Aquatic Toxicology*, 2009, 95(1): 27 – 36
- [58] Dorne J L C M, Bordajandi L R, Amzal B, et al. Combining analytical techniques, exposure assessment and biological effects for risk assessment of chemicals in food [J]. *Trends in Analytical Chemistry*, 2009, 28(6): 695 – 707
- [59] Nakayama K, Iwata H, Tao L, et al. Potential effects of perfluorinated compounds in common cormorants from Lake Biwa, Japan: An implication from the hepatic gene expression profiles by microarray [J]. *Environmental Toxicology & Chemistry*, 2008, 27 (11): 2378 – 2386
- [60] Fei C, Olsen J. Prenatal exposure to perfluorinated chemicals and behavioral or coordination problems at age 7 years [J]. *Environmental Health Perspectives*, 2011, 119(4): 573 – 578
- [61] Wang F, Liu W, Jin Y, et al. Transcriptional effects of prenatal and neonatal exposure to PFOS in developing rat brain [J]. *Environmental Science & Technology*, 2010, 44(5): 1847 – 1853
- [62] Kozul C D, Ely K H, Enelow R I, et al. Low-dose arsenic compromises the immune response to influenza an infection in vivo [J]. *Environmental Health Perspectives*, 2009, 117(9): 1441 – 1447
- [63] Bardullas U, Limon-Pacheco J H, Giordano M, et al. Chronic low-level arsenic exposure causes gender-specific alterations in locomotor activity, dopaminergic systems, and thioredoxin expression in mice [J]. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 2009, 239(2): 169 – 177
- ◆