

DOI: 10.7524/AJE.1673-5897.20220214002

杨彦, 高源, 马盛韬, 等. 壬基酚异构体的组成、环境行为及毒性效应研究进展[J]. 生态毒理学报, 2023, 18(1): 206-216

Yang Y, Gao Y, Ma S T, et al. Composition, isomer-specific occurrences, environmental fate and toxicity of nonylphenols: A review [J]. Asian Journal of Ecotoxicology, 2023, 18(1): 206-216 (in Chinese)

壬基酚异构体的组成、环境行为及毒性效应研究进展

杨彦^{1,2}, 高源¹, 马盛韬^{1,*}, 龚剑³, 余应新¹

1. 广东工业大学环境科学与工程学院, 环境健康与污染控制研究院, 粤港澳污染物暴露与健康联合实验室, 广东省环境催化与健康风险控制重点实验室, 广州 510006

2. 化学与精细化工广东省实验室, 汕头 515041

3. 广州大学环境科学与工程学院, 珠江三角洲水质安全与保护教育部重点实验室, 广东省放射性核素污染控制与资源化重点实验室, 广州 510006

收稿日期: 2022-02-14

录用日期: 2022-04-26

摘要: 壬基酚(NPs)是一类典型的环境内分泌干扰物,具有较强的亲脂性,在土壤及沉积物等环境介质中难降解,并在生物体内具有蓄积性和高毒性,被列入我国“十四五”新污染物管控名单。NPs理论上存在211种同分异构体,而工业品NPs则是由50~80种同分异构体组成的混合物。已有充分证据显示NPs的环境行为及毒性效应呈异构体特异性差异,因此,必须从异构体分子水平上厘清NPs的环境行为、人体暴露及潜在毒性效应等,从而更精准地评估及预测其生态与健康风险。本文归纳了近些年国内外学者针对NPs同分异构体理化性质、工业品组成特征、环境行为及潜在的毒性效应等方面的研究进展,并对当前研究的瓶颈进行了梳理,展望了今后的主要研究方向。

关键词: 壬基酚;同分异构体;环境行为;组成特征;雌激素效应

文章编号: 1673-5897(2023)1-206-11

中图分类号: X171.5

文献标识码: A

Composition, Isomer-specific Occurrences, Environmental Fate and Toxicity of Nonylphenols: A Review

Yang Yan^{1,2}, Gao Yuan¹, Ma Shengtao^{1,*}, Gong Jian³, Yu Yingxin¹

1. Guangdong Key Laboratory of Environmental Catalysis and Health Risk Control, Guangdong-Hong Kong-Macao Joint Laboratory for Contaminants Exposure and Health, School of Environmental Science and Engineering, Institute of Environmental Health and Pollution Control, Guangdong University of Technology, Guangzhou 510006, China

2. Chemistry and Chemical Engineering Guangdong Laboratory, Shantou 515041, China

3. Guangdong Provincial Key Laboratory of Radionuclides Pollution Control and Resources, Key Laboratory for Water Quality and Conservation of the Pearl River Delta, Ministry of Education, School of Environmental Science and Engineering, Guangzhou University, Guangzhou 510006, China

Received 14 February 2022

accepted 26 April 2022

Abstract: Nonylphenols (NPs) is a toxic xenobiotic compound, which is identified as an environmental endocrine

基金项目:国家自然科学基金资助项目(41907299, 42077321);国家重点研发计划(2018YFC1801102);化学与精细化工广东省实验室科研启动项目(2032008)

第一作者: 杨彦(1984—),女,博士,副教授,研究方向为场地特征污染物的筛查、识别与健康风险评估, E-mail: yangyan1209@gdut.edu.cn

*** 通信作者 (Corresponding author),** E-mail: mast@gdut.edu.cn

disruptor. Due to its lipophilicity, NPs can easily sorb onto soils and sediments, and persist in the environment for long time. NPs accumulate in various organs and pose toxic effects on organisms. It has been listed as new pollutant under “China’s 14th Five-Year Plan”, with strict usage prohibition. Theoretically, technical nonylphenol consists of a mixture of 211 possible constitutional isomers with a varied and undefined degree of branching in the alkyl group, among them about 50 ~ 80 individual isomers have been identified in technical mixtures. There is sufficient scientific evidence that the toxicological effects (estrogenic activity), as well as the environmental behavior (degradation and accumulation) of isomers can vary. Therefore, it is necessary to consider the nonylphenol problem from an isomer-specific viewpoint in environmental, exposure, and health studies, which can serve as a fundament for its accurate assessment and prediction of potential health risks. In the present review, the recent advancements and future trends on the isomer composition, isomer-specific occurrences, environmental fate, and toxicity of nonylphenols were summarized. The perspectives and challenges are identified for future studies.

Keywords: nonylphenol; individual isomer; environmental behavior; isomer composition; estrogenic activity

壬基酚(nonylphenols, NPs)是一类重要精细化工原料和中间体,主要用于生产非离子型表面活性剂壬基酚聚氧乙烯醚(nonylphenol ethoxylates, NPEs),其化学结构如图1(a)所示。NPs也被用作农药乳化剂、日化洗涤剂、造纸工业用的洗涤和分散剂、润滑油添加剂、油性酚醛树脂及绝缘材料、橡胶塑料的防老剂、矿石浮选剂、油田杀菌剂、分散剂以及油田破乳剂等^[1]。作为一种典型的内分泌干扰物,NPs的大量生产及广泛使用造成了普遍的环境污染。NPs在水^[2]、土壤^[3]、沉积物^[4]、水生生物甚至人体组织^[5-6]、母乳^[7]和尿液^[8-9]中频繁检出^[2, 10-11]。即使低剂量、长周期暴露也可能产生内分泌干扰效应,造成机体生殖异常,影响子代发育,引起青少年性早熟等^[12-14]。目前,欧美日等发达国家或地区已经出台了针对NPs及相关化学品的禁令,如美国环

境保护局(U.S. EPA)在水生生物环境水质基准中限定淡水中NPs含量不应高于 $6.6 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$;而欧盟水框架指令把NPs及短链NPEs列为优先控制危险物质,并追加到监视列表中;我国“十四五”《新污染物治理行动方案》也将NPs列入“新污染物”名单,禁止其用于农药助剂等。

NPs工业品主要由酚羟基对位取代的壬基酚(4-NP)组成,由于取代烷基化学结构上的差异,理论上存在211种同分异构体,而不同工业品中检出的4-NP异构体大概有50~80种^[15],这些异构体可能呈现出不同的环境行为及毒性效应^[13-14, 16],为了准确评估NPs的潜在健康风险,必须从异构体分子层面上开展相关研究。然而,当前的分析手段很难对环境介质中广泛存在的数十种4-NP异构体进行准确定量,且多数4-NP异构体标准品无法通过商

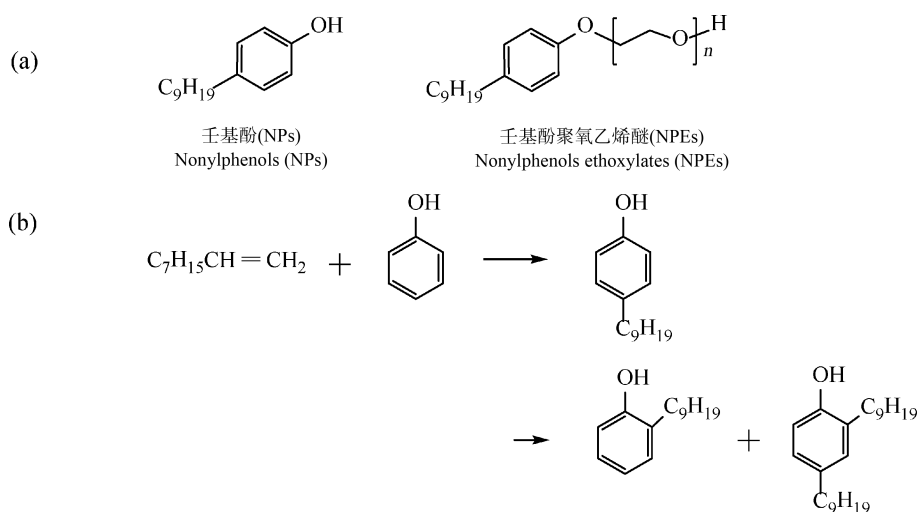


图1 壬基酚(NPs)的化学结构及生产工艺原理

Fig. 1 Chemistry structures of nonylphenols (NPs) and reaction principle of synthetic technical NPs products

品化渠道获取,国内外仅有部分研究团队通过实验室合成少数几种标准品开展了相关研究。

我国是 NPs 工业品的主要生产和使用国。据商务部公告(2019 年第 11 号),2013—2017 年间我国 NPs 的年平均产量约为 4.2 万 t,其中 70% 的 NPs 用于生产的 NPEs^[17]。但国内从异构体化合物层面开展 NPs 环境行为及毒性效应相关的研究极其有限^[18-21],这与我国 NPs 巨大的产用量,以及相对全球较高的环境污染水平的现状不相符。此外,不同工艺生产的 NPs 异构体组成特征也有差异,我国工业品及环境介质中 NPs 的污染现状尚不明晰^[21]。鉴于此,本文尝试对当前国内外有关从 NPs 异构体分子层面开展的相关研究进行总结,重点关注 NPs 工业品及环境介质中异构体组成特征、环境行为及毒性效应,以期对相关领域的科研工作者提供一些参考。

1 NPs 的理化性质 (Physical and chemical properties of NPs)

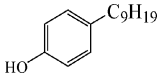
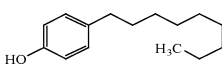
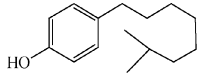
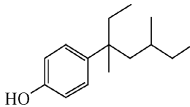
NPs 常温下为无色或淡黄色黏稠液体,略带苯酚气味;密度为 0.95 g·cm⁻³,易溶于丙酮、乙醇和氯仿等有机溶剂。表 1 列出了 NPs 混合物及 3 类代表性的侧链取代异构体(4-NP₁、4-NP₈ 和 4-NP₁₁₁,其中下标数字 1、8 和 111 表示 211 种 4-NP 的 Juelich 命名排序^[15])的基本理化性质。4-NP 的辛醇水分配系

数(log K_{ow})介于 5.4 ~ 5.92 之间,具有较强的疏水性。此外,不同 4-NP 异构体的熔点、蒸气压和水溶性等也有明显差异,壬基取代侧链越多的 4-NP 异构体,熔点和蒸气压越高;但侧链增加后 4-NP 水溶性有所下降,这些性质上的差异导致 4-NP 异构体不同的环境行为^[13-14]。

2 NPs 工业品异构体的组成 (Composition of technical NPs)

NPs 工业品常以壬烯和苯酚为原料在催化剂作用下通过傅-克烷基化反应生成,而壬烯则由丙烯经齐聚反应制得,这些反应均易形成碳正离子中间体而发生重排,形成不同取代位、不同侧链及不同碳数的烷基酚类混合物图 1(b),这也是其工业品复杂同分异构体组成的主要缘由。基于有机反应原理,不难推断形成 α-季碳结构的碳正离子重排最易发生,因此,在各种 NPs 工业品中检出含量相对较高的(> 2%)异构体主要为 α-季碳的 4-NP,包括 4-NP₃₅、4-NP₃₆、4-NP₃₇、4-NP₆₅、4-NP₁₁₀、4-NP₁₁₁、4-NP₁₁₂、4-NP₁₁₉、4-NP₁₉₃ 和 4-NP₁₉₄ 等,这 10 种 4-NP 异构体贡献了工业品总含量的 85.6% ~ 93.7%;除此之外,混合物中还有约 0.04% ~ 0.3% 的 C₃-C₇ 酚、0.01% ~ 2.2% 的辛基酚(OPs)、2.5% ~ 8.9% 的酚羟基邻位取代的壬基酚(2-NP)以及 2.2% ~ 4.6% 的癸基酚(DPs)等^[22-23]。

表 1 壬基酚的基本理化性质
Table 1 Common physical and chemical properties of nonylphenols

性质 Property	NPs CAS No.: 84852-15-3	4-NP ₁ CAS No.: 104-40-5	4-NP ₈ CAS No.: 26543-97-5	4-NP ₁₁₁ CAS No.: 186825-36-5
化学结构 Chemical structure				
熔点/℃ Melting point/℃	-8	42	90	87
蒸气压/Pa (25 °C) Vapor pressure/Pa (25 °C)	0.3	0.11	0.008	0.024
水溶性/(mg·L ⁻¹) Water solubility/(mg·L ⁻¹)	5.7	7.0	1.2	1.4
辛醇水分配系数(log K _{ow}) Octanol/water partition coefficient (log K _{ow})	5.4	5.76	5.92	5.80
有机碳水分配系数(log K _{oc}) Organic carbon/water partition coefficient (log K _{oc})	4.28	4.28	4.37	4.30
解离常数(pK _a) Dissociation constant (pK _a)	10	-	-	-

早期,为了分离复杂的 NPs 工业品, Wheeler 等^[23]甚至采用长达 100 m 的 GC 柱,22 种 4-NP 异构体被有效分离并识别。随着全二维气相色谱(GC×GC)应用到 NPs 工业品的分析,更多的 4-NP 异构体被发现。Ieda 等^[10]在工业品中鉴定出了 102 种 4-NP 异构体,而 Moeder 等^[24]采用全二维气相色谱-飞行时间质谱(GC×GC-TOFMS)也在 NPs 工业品中发现了 40 种 4-NP 异构体;同样采用 GC×GC-TOFMS, Eganhouse 等^[22]在 7 种不同来源的工业品中检测到了 153~204 个烷基酚,其中有 59~66 个被鉴定为 4-NP 异构体,其他的主要的杂质包括 OPs (2~17 个)、2-NP (53~83 个)和 DP (29~37 个)。这些基于 GC×GC 的方法也被成功应用于环境水样(河水、污水等)中 4-NP 异构体的分析^[10, 22, 25],加深了对 NPs 同分异构体复杂组成的认识。尽管工业品中检出 4-NP 异构体多达上百种,但市场可售的 4-NP 单化合物标准品非常有限,GC×GC 分离的大多数异构体很难进行结构确证,也无法发挥 GC×GC 真正的优势,相关的研究有待进一步加强。

此外,由于工业品混合物中同分异构体众多,不同分析方法得出的 NPs 组成也略有差异^[13]。例如, Eganhouse 等^[22]报道工业品中 4-NP₁₂₈ 的含量几乎可以忽略不计,而 Katase 等^[26]的研究则表明 4-NP₁₂₈ 占比约为 6%,后续研究也需采用统一的分析方法或进行实验室比对验证。当然,生产工艺参数(催化剂种类、反应压力和温度等)也影响 NPs 的纯度及同分异构体组成,我国实现万吨级 NPs 生产的历史比较晚,且早期生产的 NPs 产品质量相对不稳定^[17],其异构体组成特征还没有数据报道,亟待相关研究阐明。

3 NPs 异构体的环境行为 (Occurrence and isomer-specific fates of NPs)

3.1 NPs 总体污染特征

作为表面活性剂,NPs 易在水生态环境中蓄积,因此,已有的研究主要关注水环境中 NPs (表 2)。根据 Liu 等^[28]对我国地表水中 55 种药物与个人护理品的系统评估,NPs 是风险最高的环境激素。Zhao 等^[29]在东江支流和干流水体中检测到 NPs 的最高浓度为 14.5 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$,超过 U.S. EPA 淡水 NPs 标准限值,降雨径流是 NPs 的重要贡献源;殷伟等^[30]对天津市 3 个水源地和 6 条主要河流水体中 7 种高度关注酚类污染物进行了调研,其中 NPs 浓度范围为 47.8~358 $\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$,明显高于双酚 A 等其他酚类化

合物,沉积物中的 NPs 甚至比其他酚类高 2 个数量级,部分样品中 NPs 对水环境的风险超出可接受范围;总体而言,我国地表水 NPs 污染严重,存在较高的环境风险。根据 Chen 等^[31]的报道,珠三角河口沉积物中 NPs 的含量过去 40 年(1968—2015 年)呈现先上升后下降的趋势,其中 20 世纪 80—90 年代市政污水处理设施以及 2010 年之后的化学品监管是 2 次下降的主因。从表层沉积物中 NPs 浓度水平来看,我国珠江河口污染水平与太湖、滇池和长江口等水域接近,但明显低于我国黄海、东海内陆架以及台湾高雄港。珠三角河口沉积物中 NPs 水平也明显低于伊朗安扎利湿地、印度孟买、北爱琴海等欧洲大部分河口海域。此外,由于 NPs 和 NPEs 作为表面活性剂广泛应用于纺织工业的印染、水洗等工序^[32],印染废水成为工业排放 NPs 的主要来源之一。据 Fang 等^[33]报道,珠三角 5 家印染废水出水中 NPs 含量范围为 3.66~129 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$,明显高于造纸、电镀、精细化工及市政等污水,且 NPs 贡献了雌二醇当量浓度的 85%。

3.2 NPs 异构体污染特征

虽然大量研究报道了 NPs 在环境及生物体内的检出,但多数研究将 NPs 当整体进行定量,针对 4-NP 异构体环境赋存特征的研究相对有限。从单分子角度而言,自然水体中检出的 4-NP 异构体的浓度范围为几 $\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$ 至数百 $\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$ 之间^[34];而污水处理厂水体中 4-NP 浓度相对较高,达到 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$,其中进水浓度明显高于出水^[22];从同分异构体组成特征来看,环境水样中 4-NP 组成与工业品类似,主要异构体包括 4-NP₁₁₀、4-NP₁₁₁、4-NP₁₉₃、4-NP₃₅ 和 4-NP₃₆ 等。

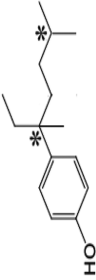
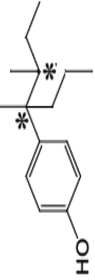
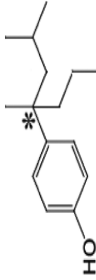
Horii 等^[34]调查了日本东京湾附近荒川河(Arakawa)和花谷川河(Hanamigawa)水体中 4-NP 的污染特征,4-NP 总浓度范围在 <38~5 400 $\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$ 之间,主要的异构体包括 4-NP₁₁₀、4-NP₁₁₁ 和 4-NP₁₉₃。Kim 等^[11]也调查了日本阿里亚克海附近水体中 NPs 污染特征,发现 NPs 总浓度随着离河口距离的增加而降低,河口附近、离岸 7 km 和 12 km NPs 浓度分别为 49.27 和 11 $\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$,表明 NPs 主要来自人类活动排放。Guruge 等^[2]对斯里兰卡几个湖泊水体中 13 种 4-NP 异构体进行了定量,发现 NPs 总浓度在 90~1 835 $\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$ 之间;4-NP₁₁₁、4-NP₁₁₀ 和 4-NP₁₉₃ 是浓度最高的 3 种异构体,其浓度范围分别为 15.7~290、10.9~255 和 10.5~308 $\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$ 之间;其中位于

表 2 壬基酚异构体的雌激素活力及水体环境中的检出

Table 2 The relative estrogenic activities, and environmental occurrences of the typical nonylphenol isomers

化学结构 Chemical structure	IUPAC 命名 IUPAC name	碳链长度 Side chain length	Juelich 命名 ^[15] Juelich number ^[15]	雌激素活力 ^[26] Relative estrogenic activities ^[26]	环境浓度 Environmental occurrences
	4-(1,1,2-三甲基庚基)苯酚 4-(1,1-dimethylheptyl)phenol	7	NP ₉	6.6×10 ⁻⁴	美国污水处理厂进水: 0.82 μg·L ⁻¹ ^[25] Wastewater influent in U.S.: 0.82 μg·L ⁻¹ ^[25]
	4-(1,1,2-三甲基己基)苯酚 4-(1,1,2-trimethylhexyl)phenol	6	NP ₃₅	4.69×10 ⁻⁴	日本海水: 4.3 ng·L ⁻¹ ^[11] ; 斯里兰卡河水: 9 ~ 178 ng·L ⁻¹ ^[2] Sea water in Japan: 4.3 ng·L ⁻¹ ^[11] ; Surface water in Sri Lanka: 9 ~ 178 ng·L ⁻¹ ^[2]
	4-(1,1,3-三甲基己基)苯酚 4-(1,1,3-trimethylhexyl)phenol	6	NP ₃₆	3.89×10 ⁻⁴	日本海水: 6.4 ng·L ⁻¹ ^[11] ; 斯里兰卡河水: 10 ~ 195 ng·L ⁻¹ ^[2] ; 美国污水处理厂进水: 12.95 μg·L ⁻¹ ^[25] Sea water in Japan: 6.4 ng·L ⁻¹ ^[11] ; Surface water in Sri Lanka: 10 ~ 195 ng·L ⁻¹ ^[2] ; Wastewater influent in U.S.: 12.95 μg·L ⁻¹ ^[25]
	4-(1,1,4-三甲基己基)苯酚 4-(1,1,4-trimethylhexyl)phenol	6	NP ₃₇	3.23×10 ⁻⁴	日本海水: 1.7 ng·L ⁻¹ ^[11] ; 斯里兰卡河水: 7 ~ 87 ng·L ⁻¹ ^[2] ; 日本河水: 2.6 ~ 13.3 ng·L ⁻¹ ^[10] Sea water in Japan: 1.7 ng·L ⁻¹ ^[11] ; Surface water in Sri Lanka: 7 ~ 87 ng·L ⁻¹ ^[2] ; River water in Japan: 2.6 ~ 13.3 ng·L ⁻¹ ^[10]
	4-(1-甲基-1-乙基己基)苯酚 4-(1-ethyl-1-methylhexyl)phenol	6	NP ₆₅	1.37×10 ⁻⁴	日本海水: 3.1 ng·L ⁻¹ ^[11] ; 斯里兰卡河水: 2.9 ~ 44 ng·L ⁻¹ ^[2] ; 美国污水处理厂进水: 1.27 μg·L ⁻¹ ^[25] Sea water in Japan: 3.1 ng·L ⁻¹ ^[11] ; Surface water in Sri Lanka: 2.9 ~ 44 ng·L ⁻¹ ^[2] ; Wastewater influent in U.S.: 1.27 μg·L ⁻¹ ^[25]
	4-(1,2-二甲基-1,2-乙基戊基)苯酚 4-(1-ethyl-1,2-dimethylpentyl)phenol	5	NP ₁₀	NA	日本海水: 6.6 ng·L ⁻¹ ^[11] ; 斯里兰卡河水: 10.9 ~ 255 ng·L ⁻¹ ^[2] Sea water in Japan: 6.6 ng·L ⁻¹ ^[11] ; Surface water in Sri Lanka: 10.9 ~ 255 ng·L ⁻¹ ^[2]

续表2

化学结构 Chemical structure	IUPAC 命名 IUPAC name	碳链长度 Side chain length	Juelich 命名 ^[15] Juelich number ^[15]	雌激素活力 ^[26] Relative estrogenic activities ^[26]	环境浓度 Environmental occurrences
	4-(1,3-二甲基-1-乙基戊基)苯酚 4-(1-ethyl-1,3-dimethylphenyl)phenol	5	NP ₁₁	3.58×10 ⁻⁴	日本海水: 6.9 ng·L ⁻¹ ^[11] ; 斯里兰卡河水: 15.7 ~ 290 ng·L ⁻¹ ^[2] ; 法国污水厂进水: 13.5 ~ 124.9 ng·L ⁻¹ , 出水: <检出限 ~ 59.4 ng·L ⁻¹ ^[27] ; 美国污水厂进水: 12.03 μg·L ⁻¹ ^[25] Sea water in Japan: 6.9 ng·L ⁻¹ ^[11] ; Surface water in Sri Lanka: 15.7 ~ 290 ng·L ⁻¹ ^[2] ; Wastewater influent in France: 13.5 ~ 124.9 ng·L ⁻¹ , effluent: <LOD ~ 59.4 ng·L ⁻¹ ^[27] ; Wastewater influent in U.S.: 12.03 μg·L ⁻¹ ^[25]
	4-(1,4-二甲基-1-乙基戊基)苯酚 4-(1-ethyl-1,4-dimethylphenyl)phenol	5	NP ₁₂	2.42×10 ⁻⁴	日本海水: 8 ng·L ⁻¹ ^[11] ; 斯里兰卡河水: 13 ~ 227 ng·L ⁻¹ ^[2] ; 美国污水厂进水 7.75 μg·L ⁻¹ ^[25] Sea water in Japan: 8 ng·L ⁻¹ ^[11] ; Surface water in Sri Lanka: 13 ~ 227 ng·L ⁻¹ ^[2] ; Wastewater influent in U.S.: 7.75 μg·L ⁻¹ ^[25]
	4-(1,1-二甲基-2-乙基戊基)苯酚 4-(2-ethyl-1,1-dimethylphenyl)phenol	5	NP ₁₉	25.3×10 ⁻⁴	日本海水: 2.4 ng·L ⁻¹ ^[11] ; 斯里兰卡河水: 9 ~ 135 ng·L ⁻¹ ^[2] ; 日本河水: 0.8 ~ 11.1 ng·L ⁻¹ ^[10] Sea water in Japan: 2.4 ng·L ⁻¹ ^[11] ; Surface water in Sri Lanka: 9 ~ 135 ng·L ⁻¹ ^[2] ; River water in Japan: 0.8 ~ 11.1 ng·L ⁻¹ ^[10]
	4-(1-二甲基-1-正丙基戊基)苯酚 4-(1-methyl-1-n-propylphenyl)phenol	5	NP ₅₂	2.75×10 ⁻⁴	美国污水厂进水: 1.25 μg·L ⁻¹ ^[25] Wastewater influent in U.S.: 1.25 μg·L ⁻¹ ^[25]
	4-(1,2-二甲基-1-正丙基丁基)苯酚 4-(1,2-dimethyl-1-n-propylbutyl)phenol	4	NP ₉₃	NA	日本海水: 8.5 ng·L ⁻¹ ^[11] ; 斯里兰卡河水: 10.5 ~ 308 ng·L ⁻¹ ^[2] Sea water in Japan: 8.5 ng·L ⁻¹ ^[11] ; Surface water in Sri Lanka: 10.5 ~ 308 ng·L ⁻¹ ^[2]
	4-(1,3-二甲基-1-正丙基丁基)苯酚 4-(1,3-dimethyl-1-n-propylbutyl)phenol	4	NP ₉₄	3.62×10 ⁻⁴	日本海水: 1.6 ng·L ⁻¹ ^[11] ; 斯里兰卡河水: 4.3 ~ 117 ng·L ⁻¹ ^[2] ; 美国污水厂进水: 2.76 μg·L ⁻¹ ^[25] Sea water in Japan: 1.6 ng·L ⁻¹ ^[11] ; Surface water in Sri Lanka: 4.3 ~ 117 ng·L ⁻¹ ^[2] ; Wastewater influent in U.S.: 2.76 μg·L ⁻¹ ^[25]

注: 雌激素活力是指相对雌二醇(E2)的活力; NA 表示未报道。
Note: The estrogenic potency relative to 17β-estradiol (E2); NA means not available.

首都科伦坡商业中心区域的 Bire 湖水体中检出了最高浓度的 NPs,表明这些污染可能与人类活动密切相关。王世玉等^[21]对采集自我国北方某城市常年接受再生水灌溉农田附近 7 口浅层地下水监测井中的水样进行了分析,共检出 6 种 4-NP 异构体,部分水样 NPs 含量超出 U.S. EPA 淡水 NPs 标准限值的 3 倍。值得一提的是,尽管与国际标准化组织 ISO 24293:2009(《固相萃取-气相色谱/质谱联用法测定水体中壬基酚异构体》)采用相似的方法,王世玉等^[21]的研究显示 4-NP 混合物在色谱上呈现 12 个特征峰, Kim 等^[11]的报道中 4-NP 则分成了 14 个色谱峰,而实际上 ISO 24293 方法推荐将 4-NP 混合物分成 13 个峰进行定性定量,环境样品及工业品中 4-NP 异构体组成的差异或未知 4-NP 混杂都可能造成定量分析的误差,实际样品分析时还需要借助单一化合物标准品进行确证。

城市污水处理厂既是 NPs 生活来源的汇,也是水体 NPs 污染的重要点源之一,受到了较多的研究关注。在法国某污水处理厂进水检出 4-NP₁₁₁ 的浓度在 13.5 ~ 124.9 ng·L⁻¹之间,经污水处理后出水浓度明显降低,浓度范围从低于检出限至 59.4 ng·L⁻¹;此外,该研究还对污水氯化过程中可能产生的含氯 NPs 产物进行了分析,结果显示低于检出限^[27]。Zhang 等^[25]研究了垃圾渗滤液和污水处理厂进水和出水中 8 种 NPs 异构体的浓度,新鲜的渗滤液中 NPs 总浓度约为老化渗滤液的 3 倍,且污水厂进水中检测到所有 8 种异构体,而大部分出水中 4-NP 异构体均低于进水的 1%,表明污水处理可有效去除 4-NP;出水中仅有 4-NP₁₅₂ 检出则表明该异构体具有更强的抗降解能力^[25]。

3.3 NPs 异构体的降解转化

由于工业品中主要的 4-NP 异构体理化性质接近,4-NP 异构体组成的变化可被认为是 4-NP 选择性降解转化的初步判据。Kim 等^[11]研究发现了 4-NP₃₆ 在离日本阿里亚克海岸越远的海水样中贡献占比越低,而 4-NP₁₉₃ 的占比则维持不变;在日本东京湾的河水及斯里兰卡 Negombo 湖水中均发现了部分水样中 4-NP 的异构体组成特征与工业品明显不同,表明可能存在异构体选择性迁移转化^[2,34]。值得一提的是,环境介质中 4-NP 异构体组成与工业品不同也可能是未知 NPs 混杂造成,仅通过对比少数工业品的组成特征差异来判断 4-NP 的选择性降解可能发生误判。此外,Zhang 等^[35]报道了 4-NP₁₁₂

与 4-NP₃₅ 在污水处理过程中存在对映体选择性降解,并在一个进水样品中发现了 4-NP₁₁₂ 与 4-NP₃₅ 的立体异构体选择性转化。手性异构体可能会产生不同的生物活性,后续的研究也需要加深对 4-NP 手性异构体环境行为及毒性效应的认识。

Lu 和 Gan^[36]系统模拟了 19 种 4-NP 异构体在河流沉积物中的降解行为,结果显示在好氧条件下 4-NP 异构体的半衰期为 0.9 ~ 13.2 d;而在厌氧还原条件下,河流沉积物中 4-NP 持久性显著增加,尤其是在充氮厌氧条件下,4-NP 基本上不发生降解。随后,Lu 等^[37]进一步模拟了这 19 种 4-NP 在活性污泥生物反应器中的降解行为,发现部分异构体如 4-NP₁₉₃、4-NP₁₁₀ 和 4-NP₁₉₄ 等选择性富集在废水出水的溶解相和颗粒相中,化合物结构分析显示这些持久性更强的 4-NP 异构体均具有较大体积的 α -碳取代基,而具有较小体积 α -碳取代基的异构体相比更易发生降解。

此外,Shan 等^[38]通过合成相关¹³C-和¹⁴C-标记的 4-NP 异构体并模拟了它们在稻田土壤中好氧降解,结果表明不同异构体半衰期在 1.4 ~ 10.3 d 之间,侧链越多的 4-NP 半衰期更长。Sun 等^[19]研究了 NPs 混合物及 10 种 4-NP 异构体在胡萝卜细胞及完整植株体内的吸收与代谢,也发现 4-NP 在植物体内存在异构体选择性吸收与代谢,具有短侧链或较大体积 α -碳取代基的 4-NP 在植物体内更持久,且更易积蓄。此外,该研究还发现了 4-NP 的酚羟基与葡萄糖醛酸形成的结合态代谢物。还有研究报道 NPs 在土壤、土壤/沉积物混合物微生物的作用下形成更具持久性的硝基取代转化产物,这些硝基取代发生在 NPs 的苯环上^[3,39]。Wang 等^[40]合成了几种典型邻位硝基取代 4-NP 异构体,并模拟了它们在土壤中的好氧降解,证实了这些硝基取代化合物比 4-NP 原型更具持久性,且降解行为呈现异构体特异性。Ringbeck 等^[8]合成了 4-NP₉ 的烷基羟基化(6-OH-[4-NP₉])及羰基化代谢产物(6-oxo-[4-NP₉]),并发现这些代谢物在德国居民尿液中普遍检出。Günther 等^[41]对婴幼儿食物中 NPs 的分析也发现了不同的异构体组成,考虑到不同异构体雌激素效应等方面有差异,必须从单分子的角度来厘清 NPs 的污染特征及暴露风险。

4 NPs 异构体的毒性效应 (Toxicity of nonylphenol isomers)

已有充分的证据显示,不同的 4-NP 异构体呈

现出不同的毒性效应^[15]。NPs 最为人知的毒性是内分泌干扰物效应,因此很多研究通过对比 4-NP 与雌二醇(17 β -estradiol, E2)的雌激素活力来评估其毒性效应。在单一化合物标准品无法获取时,很早就有研究使用制备色谱将 NPs 工业品分成不同馏份,并通过与工业品雌激素效应对比测试来证实不同馏份雌激素活力的差异^[11,42]。如 Kim 等^[11]通过液相制备色谱将工业品 NPs 分为 7 个馏份,并通过酵母雌激素筛选测试发现含有 4-NP₃₇ 的组分雌激素活性最显著,比 NPs 工业品或其他馏份高几个数量级。随后,该团队继续通过制备气相色谱将工业品中 NPs 细分成 14 个馏份并测试其雌激素效应,却发现 4-NP₁₁₉ 雌激素活力最强,且数倍于 4-NP₃₇,这与之前的研究结论明显不一致,可能是由于不同馏份中混杂了未知的 4-NP 异构体^[11]。随后,很多团队合成并纯化相关 4-NP 的单一化合物,从而更准确地评估不同 4-NP 的雌激素活力。Routledge 和 Sumpter^[43]采用酵母菌雌激素筛检法对不同烷基酚类化合物的雌激素效应进行了研究,结果显示烷基在苯酚环上的取代位置(雌激素活力:对位>间位>邻位)、烷基主链的长度(6~8 个碳原子雌激素效应最明显)及侧链数量(季碳>仲碳>伯碳)均影响烷基酚类化合物的雌激素效应;Katase 等^[26]对 13 种合成的 4-NP 异构体的雌激素效应进行了对比评估(表 2),发现雌激素效应最显著的 4-NP₁₁₉ 相对雌二醇的活力是最弱的异构体 4-NP₆₅ 的 18 倍^[23];Preuss 等^[44]通过人乳腺癌细胞(MCF-7)增殖实验及 MVLN 实验等也证实了不同异构体雌激素效应的差异,并提出采用单一化合物测试可以更准确地评估 NPs 的雌激素效应;Saito 等^[45]通过合成与液相分离制备了 2 种 4-NP(4-NP₁₁₉ 和 4-NP₁₉₄)的手性异构体,并测定了其雌激素效应,发现对映异构体与外消旋体的雌激素效应并没有显著差异;而 Zhang 等^[46]却发现了 4-NP₃₅ 的 S 和 R 对映体的雌激素效应不同。

此外,NPs 对动物的生殖毒性受到了较多的关注。作为典型的内分泌干扰物,即便低浓度,长期暴露于 NPs 仍会影响生殖系统的正常发育^[47-48];Roig 等^[47]发现当鸡胚暴露于环境浓度的 4-NP(10 μg)后腔内生精表面积显著减少;Cheng 等^[48]发现经摄食暴露于 4-NP 后,日本雄性鹌鹑(*Coturnix japonica*)的精子发生受到损害,繁殖能力下降;Uguz 等^[49]报道大鼠附睾精子暴露于 500 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的 4-NP 后,精子运动能力完全丧失。另外,从细胞水平上, Liu

等^[50-51]研究了 4-NP₆₅、4-NP₄₁ 和 4-NP₄₂ 对 Sertoli TM4 细胞活性的影响,结果显示 4-NP 异构体均能够通过细胞信号转导通路(包括线粒体细胞凋亡信号通路、钙离子通道以及 MAPK、Akt 信号通路)和内分泌干扰作用(包括对激素受体、细胞连接相关分子以及内分泌的影响)对 Sertoli TM4 细胞发挥作用,且不同结构的 4-NP 异构体对 TM4 细胞各方面的影响存在一定差异;Ying 等^[52]发现 4 种 4-NP 的异构体(4-NP₃₈、4-NP₆₅、4-NP₁₁₁ 和 4-NP₁₁₂)均能通过调节 3 β -HSD 和 Cyp11a1 基因的表达降低 Leydig 细胞中睾酮的生成,其中 4-NP₁₁₂ 影响最显著。还有研究发现暴露于 4-NP 影响热带水生生物(莫桑比克罗非鱼, *Oreochromis mossambicus*)的生长激素/胰岛素样生长因子分泌^[53],影响秀丽隐杆线虫的正常生理功能,并调控与活性氧产生、细胞应激及外源物质代谢相关的基因表达^[54];4-NP 暴露对蛋白核小球藻(*Chlorella pyrenoidosa*)和斜生栅藻(*Scenedesmus obliquus*)的细胞生长、超氧化物歧化酶活性、丙二醛和光合色素的含量变化均有影响^[55]。Xia 等^[56]发现 4-NP 暴露损伤雌性 SD 大鼠免疫系统功能,造成脾脏和胸腺质量增加;Negishi 等^[57]发现哺乳期胎盘暴露 4-NP 造成子鼠的单胺能通路受损,尽管如此,从异构体水平阐明 4-NP 结构在毒性效应上差异的工作还是相对较少。由于已有明确的证据显示不同 4-NP 异构体对 Sertoli TM4 细胞的损伤作用存在差异^[50],必须加深对 4-NP 异构体毒性效应的认识,从而更精准地评估及预测潜在的风险。

5 结论与展望(Conclusion and prospect)

本文重点对 NPs 同分异构体的组成特征、环境行为及毒性效应进行了总结,得出以下主要结论。(1)NPs 工业品同分异构体组成的复杂性决定了环境介质中 NPs 的复杂性,有充分的证据表明 4-NP 异构体在环境迁移、生物降解及毒性效应等多方面都呈异构体选择性特征,非常有必要从单分子层面开展相关的研究;(2)从组成特征来看,NPs 工业品混合物中主要的异构体均为 α -季碳结构的侧链烷烃取代产物,包括 10 种主要的异构体如 4-NP₃₅、4-NP₃₆、4-NP₃₇、4-NP₆₅、4-NP₁₁₀、4-NP₁₁₁、4-NP₁₁₂、4-NP₁₁₉、4-NP₁₉₃ 和 4-NP₁₉₄ 等;(3)自然水体中 4-NP 的浓度范围在几 $\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$ 至数百 $\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$ 之间,其异构体组成与工业品相似,污水厂进水 4-NP 浓度更高,但可通过常规污水处理设施有效去除;(4)不同 4-NP 异构体呈现出环境行为及毒性(雌激素效应)效应的

差异,在进行生态及健康风险评估时应加以考虑。

尽管我国“十四五”《新污染物治理行动方案》已经开始重视 NPs 的污染,并出台了相关的环境监测标准,如生态环境部发布的《水质 9 种烷基酚类化合物和双酚 A 的测定固相萃取/高效液相色谱法》(HJ 1192—2021)等^[58]。但是,针对 4-NP 异构体的研究还是非常有限,这主要受限于分析方法及相关 4-NP 单一化合物商品化标准品的缺失。另一方面,我国是 NPs 的生产消费大国,所生产的工业品混合物的同分异构体组成及其造成的环境污染特征尚不明确,考虑到不同工艺生产的 NPs 组成可能存在差异,必须基于我国生态环境污染的现实场境进行相关的风险评估,而不宜照搬国外的数据及结论。此外,现有充分证据表明 4-NP 异构体及对映异构体的环境行为归趋,代谢转化特征及毒性效应等都具有异构体特异性,部分转化产物也在环境介质及人体内被发现,这些研究目前均处在起步阶段,国内相关研究也亟待跟上,为我国 NPs 的人体暴露特征及健康风险评估提供技术支撑及科学依据。

通信作者简介:马盛韬(1985—),男,博士,讲师,主要研究方向为新污染物及代谢产物的人体暴露与健康风险等。

参考文献(References):

- [1] 李明姝,刘征涛,周俊丽.内分泌干扰物壬基酚在环境中迁移转化的研究进展[J].环境化学,2013,32(7): 1212-1217
- Li M S, Liu Z T, Zhou J L. Advance in research on the transport and transformation of nonylphenol [J]. Environmental Chemistry, 2013, 32(7): 1212-1217 (in Chinese)
- [2] Guruge K S, Horii Y, Yamashita N. Profiles of nonylphenol isomers in surface waters from Sri Lanka [J]. Marine Pollution Bulletin, 2011, 62(4): 870-873
- [3] Telscher M J, Schuller U, Schmidt B, et al. Occurrence of a nitro metabolite of a defined nonylphenol isomer in soil/sewage sludge mixtures [J]. Environmental Science & Technology, 2005, 39(20): 7896-7900
- [4] 史雨薇,蔡灵,潘辰苑,等.海洋环境中新型雌激素污染特征研究进展[J].高校化学工程学报,2019,33(6): 1285-1302
- Shi Y W, Cai L, Pan C Y, et al. Research progress on emerging estrogenic pollutants in marine environment [J]. Journal of Chemical Engineering of Chinese Universities, 2019, 33(6): 1285-1302 (in Chinese)
- [5] Geens T, Neels H, Covaci A. Distribution of bisphenol-A, triclosan and n-nonylphenol in human adipose tissue, liver and brain [J]. Chemosphere, 2012, 87(7): 796-802
- [6] Chen M, Fan Z L, Zhao F R, et al. Occurrence and maternal transfer of chlorinated bisphenol A and nonylphenol in pregnant women and their matching embryos [J]. Environmental Science & Technology, 2016, 50(2): 970-977
- [7] Ademollo N, Ferrara F, Delise M, et al. Nonylphenol and octylphenol in human breast milk [J]. Environment International, 2008, 34(7): 984-987
- [8] Ringbeck B, Bury D, Hayen H, et al. Determination of specific urinary nonylphenol metabolites by online-SPE-LC-MS/MS as novel human exposure biomarkers [J]. Journal of Chromatography B, Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences, 2021, 1177: 122794
- [9] Li X, Ying G G, Zhao J L, et al. 4-nonylphenol, bisphenol-A and triclosan levels in human urine of children and students in China, and the effects of drinking these bottled materials on the levels [J]. Environment International, 2013, 52: 81-86
- [10] Ieda T, Horii Y, Petrick G, et al. Analysis of nonylphenol isomers in a technical mixture and in water by comprehensive two-dimensional gas chromatography-mass spectrometry [J]. Environmental Science & Technology, 2005, 39(18): 7202-7207
- [11] Kim Y S, Katase T, Horii Y, et al. Estrogen equivalent concentration of individual isomer-specific 4-nonylphenol in Ariake Sea water, Japan [J]. Marine Pollution Bulletin, 2005, 51(8-12): 850-856
- [12] Chen M L, Lee H Y, Chuang H Y, et al. Association between nonylphenol exposure and development of secondary sexual characteristics [J]. Chemosphere, 2009, 76(7): 927-931
- [13] Lu Z J, Gan J. Analysis, toxicity, occurrence and biodegradation of nonylphenol isomers: A review [J]. Environment International, 2014, 73: 334-345
- [14] Acir I H, Guenther K. Endocrine-disrupting metabolites of alkylphenol ethoxylates—A critical review of analytical methods, environmental occurrences, toxicity, and regulation [J]. The Science of the Total Environment, 2018, 635: 1530-1546
- [15] Guenther K, Kleist E, Thiele B. Estrogen-active nonylphenols from an isomer-specific viewpoint: A systematic numbering system and future trends [J]. Analytical and Bioanalytical Chemistry, 2006, 384(2): 542-546
- [16] Chung S W C. The development of isomer-specific analysis of branched 4-nonylphenol in food for dietary exposure—A critical review of analytical methods and occurrence in foodstuffs [J]. Food Additives & Contaminants Part A, Chemistry, Analysis, Control, Exposure & Risk Assessment, 2021, 38(5): 842-855

- [17] 王立恒. 壬基酚生产与市场分析[J]. 化学工业, 2014, 32(6): 36-39
Wang L H. Nonylphenol production and market [J]. Chemical Industry, 2014, 32(6): 36-39 (in Chinese)
- [18] Shan J, Wang T, Li C L, et al. Bioaccumulation and bound-residue formation of a branched 4-nonylphenol isomer in the geophagous earthworm *Metaphire guillelmi* in a rice paddy soil [J]. Environmental Science & Technology, 2010, 44(12): 4558-4563
- [19] Sun J Q, Yang X D, Shen H, et al. Uptake and metabolism of nonylphenol in plants: Isomer selectivity involved with direct conjugation [J]. Environmental Pollution, 2021, 270: 116064
- [20] 虞斌, 边学森, 季荣. 4 种具有 α -季碳结构的对位壬基酚异构体的合成和表征[J]. 生态毒理学报, 2008, 3(1): 98-104
Yu B, Bian X S, Ji R. Synthesis and characterization of four *para*-nonylphenol isomers containing a quaternary α -carbon [J]. Asian Journal of Ecotoxicology, 2008, 3(1): 98-104 (in Chinese)
- [21] 王世玉, 刘菲, 刘玉龙, 等. 气相色谱-质谱法检测地下水中 12 种对壬基酚同分异构体[J]. 分析化学, 2013, 41(11): 1699-1703
Wang S Y, Liu F, Liu Y L, et al. Determination of 12 isomers of *p*-nonylphenol in groundwater by gas chromatography-mass spectrometry [J]. Chinese Journal of Analytical Chemistry, 2013, 41(11): 1699-1703 (in Chinese)
- [22] Eganhouse R P, Pontolillo J, Gaines R B, et al. Isomer-specific determination of 4-nonylphenols using comprehensive two-dimensional gas chromatography/time-of-flight mass spectrometry [J]. Environmental Science & Technology, 2009, 43(24): 9306-9313
- [23] Wheeler T F, Heim J R, LaTorre M R, et al. Mass spectral characterization of *p*-nonylphenol isomers using high-resolution capillary GC-MS [J]. Journal of Chromatographic Science, 1997, 35(1): 19-30
- [24] Moeder M, Martin C, Schlosser D, et al. Separation of technical 4-nonylphenols and their biodegradation products by comprehensive two-dimensional gas chromatography coupled to time-of-flight mass spectrometry [J]. Journal of Chromatography A, 2006, 1107(1-2): 233-239
- [25] Zhang C X, Eganhouse R P, Pontolillo J, et al. Determination of nonylphenol isomers in landfill leachate and municipal wastewater using steam distillation extraction coupled with comprehensive two-dimensional gas chromatography/time-of-flight mass spectrometry [J]. Journal of Chromatography A, 2012, 1230: 110-116
- [26] Katase T, Okuda K, Kim Y S, et al. Estrogen equivalent concentration of 13 branched *para*-nonylphenols in three technical mixtures by isomer-specific determination using their synthetic standards in SIM mode with GC-MS and two new diastereomeric isomers [J]. Chemosphere, 2008, 70(11): 1961-1972
- [27] Dupuis A, Migeot V, Cariot A, et al. Quantification of bisphenol A, 353-nonylphenol and their chlorinated derivatives in drinking water treatment plants [J]. Environmental Science and Pollution Research, 2012, 19(9): 4193-4205
- [28] Liu N, Jin X W, Feng C L, et al. Ecological risk assessment of fifty pharmaceuticals and personal care products (PPCPs) in Chinese surface waters: A proposed multiple-level system [J]. Environment International, 2020, 136: 105454
- [29] Zhao J L, Huang Z, Zhang Q Q, et al. Distribution and mass loads of xenoestrogens bisphenol A, 4-nonylphenol, and 4-tert-octylphenol in rainfall runoff from highly urbanized regions: A comparison with point sources of wastewater [J]. Journal of Hazardous Materials, 2021, 401: 123747
- [30] 殷伟, 范德玲, 汪贞, 等. 天津市地表水体与沉积物中 7 种高关注酚类化合物的污染特征与生态风险分析[J]. 生态毒理学报, 2020, 15(1): 230-241
Yin W, Fan D L, Wang Z, et al. Pollution characteristics and ecological risks of 7 phenolic compounds of high concern in the surface water and sediments of Tianjin, China [J]. Asian Journal of Ecotoxicology, 2020, 15(1): 230-241 (in Chinese)
- [31] Chen Q, Lan Y, Shi J, et al. Levels of NP and BPA in the Pearl River Estuary, China: Fluctuations with country policy changes over the past 40 years [J]. International Journal of Environmental Research and Public Health, 2019, 16(21): 4100
- [32] 周自坚, 刘文俊, 魏清伟, 等. 壬基酚聚氧乙烯醚在碱性印染废水中的降解[J]. 环境科学学报, 2015, 35(6): 1809-1816
Zhou Z J, Liu W J, Guo Q W, et al. The degradation of nonylphenol ethoxylates in the alkaline dyeing wastewater [J]. Acta Scientiae Circumstantiae, 2015, 35(6): 1809-1816 (in Chinese)
- [33] Fang Y X, Ying G G, Zhao J L, et al. Assessment of hormonal activities and genotoxicity of industrial effluents using *in vitro* bioassays combined with chemical analysis [J]. Environmental Toxicology and Chemistry, 2012, 31(6): 1273-1282
- [34] Horii Y, Katase T, Kim Y S, et al. Determination of individual nonylphenol isomers in water samples by using relative response factor method [J]. Bunseki Kagaku, 2004, 53: 1139-1147
- [35] Zhang H F, Zuehlke S, Guenther K, et al. Enantioselective

- separation and determination of single nonylphenol isomers [J]. *Chemosphere*, 2007, 66(4): 594-602
- [36] Lu Z J, Gan J. Isomer-specific biodegradation of nonylphenol in river sediments and structure-biodegradability relationship [J]. *Environmental Science & Technology*, 2014, 48(2): 1008-1014
- [37] Lu Z J, Reif R, Gan J. Isomer-specific biodegradation of nonylphenol in an activated sludge bioreactor and structure-biodegradability relationship [J]. *Water Research*, 2015, 68: 282-290
- [38] Shan J, Jiang B Q, Yu B, et al. Isomer-specific degradation of branched and linear 4-nonylphenol isomers in an oxic soil [J]. *Environmental Science & Technology*, 2011, 45(19): 8283-8289
- [39] Zhang H F, Spiteller M, Guenther K, et al. Degradation of a chiral nonylphenol isomer in two agricultural soils [J]. *Environmental Pollution*, 2009, 157(6): 1904-1910
- [40] Wang Y F, Tian L L, Wang L H, et al. Degradation, transformation, and non-extractable residue formation of nitrated nonylphenol isomers in an oxic soil [J]. *Environmental Pollution*, 2021, 289: 117880
- [41] Günther K, Räcker T, Böhme R. An isomer-specific approach to endocrine-disrupting nonylphenol in infant food [J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2017, 65(6): 1247-1254
- [42] Kim Y S, Katase T, Sekine S, et al. Variation in estrogenic activity among fractions of a commercial nonylphenol by high performance liquid chromatography [J]. *Chemosphere*, 2004, 54(8): 1127-1134
- [43] Routledge E J, Sumpter J P. Structural features of alkylphenolic chemicals associated with estrogenic activity [J]. *The Journal of Biological Chemistry*, 1997, 272(6): 3280-3288
- [44] Preuss T G, Gehrhart J, Schirmer K, et al. Nonylphenol isomers differ in estrogenic activity [J]. *Environmental Science & Technology*, 2006, 40(16): 5147-5153
- [45] Saito H, Uchiyama T, Makino M, et al. Optical resolution and absolute configuration of branched 4-nonylphenol isomers and their estrogenic activities [J]. *Journal of Health Science*, 2007, 53(2): 177-184
- [46] Zhang H F, Oppel I M, Spiteller M, et al. Enantiomers of a nonylphenol isomer: Absolute configurations and estrogenic potencies [J]. *Chirality*, 2009, 21(2): 271-275
- [47] Roig B, Cadiere A, Bressieux S, et al. Environmental concentration of nonylphenol alters the development of urogenital and visceral organs in avian model [J]. *Environment International*, 2014, 62: 78-85
- [48] Cheng Y, Shan Z J, Zhou J Y, et al. Effects of long-term 4-nonylphenol dietary exposure on reproductive ability of Japanese quails (*Coturnix japonica*) [J]. *Environmental Science and Pollution Research International*, 2019, 26(3): 2908-2917
- [49] Uguz C, Varisli O, Agca C, et al. Effects of nonylphenol on motility and subcellular elements of epididymal rat sperm [J]. *Reproductive Toxicology*, 2009, 28(4): 542-549
- [50] Liu X Z, Nie S P, Chen Y J, et al. Effects of 4-nonylphenol isomers on cell receptors and mitogen-activated protein kinase pathway in mouse Sertoli TM4 cells [J]. *Toxicology*, 2014, 326: 1-8
- [51] Liu X Z, Li F X, Zhu Z L, et al. 4-[1-ethyl-1-methylhexyl]-phenol induces apoptosis and interrupts Ca^{2+} homeostasis via ROS pathway in Sertoli TM4 cells [J]. *Environmental Science and Pollution Research*, 2022, 29(35): 52665-52674
- [52] Ying F, Ding C, Ge R, et al. Comparative evaluation of nonylphenol isomers on steroidogenesis of rat Leydig cells [J]. *Toxicology in Vitro*, 2012, 26(7): 1114-1121
- [53] Celino-Brady F T, Petro-Sakuma C K, Breves J P, et al. Early-life exposure to 17β -estradiol and 4-nonylphenol impacts the growth hormone/insulin-like growth-factor system and estrogen receptors in Mozambique tilapia, *Oreochromis mossambicus* [J]. *Aquatic Toxicology*, 2019, 217: 105336
- [54] De la Parra-Guerra A, Olivero-Verbel J. Toxicity of nonylphenol and nonylphenol ethoxylate on *Caenorhabditis elegans* [J]. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 2020, 187: 109709
- [55] Yang W F, Gao X X, Wu Y X, et al. Chemical- and species-specific toxicity of nonylphenol and octylphenol to microalgae *Chlorella pyrenoidosa* and *Scenedesmus obliquus* [J]. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 2021, 81: 103517
- [56] Xia H, Wang A Q, Zhang Y F, et al. Effects of nonylphenol on immune function of female Sprague-Dawley rats [J]. *Toxicological & Environmental Chemistry*, 2013, 95: 658-668
- [57] Negishi T, Kawasaki K, Suzaki S, et al. Behavioral alterations in response to fear-provoking stimuli and transylcypromine induced by perinatal exposure to bisphenol A and nonylphenol in male rats [J]. *Environmental Health Perspectives*, 2004, 112(11): 1159-1164
- [58] 中国生态环境部. 水质 9 种烷基酚类化合物和双酚 A 的测定 固相萃取/高效液相色谱法: HJ 1192—2021 [S]. 北京: 中国生态环境部, 2021 ◆