

· 综述 ·

全氟辛烷磺酸和全氟辛酸毒理学研究进展

胡存丽^{1,2}, 仲来福²

(1. 沈阳市卫生监督所, 辽宁 沈阳 110014; 2. 大连医科大学毒理教研室, 辽宁 大连 116027)

摘要: 全氟有机化合物, 尤其是其代表性化合物全氟辛烷磺酸 (PFOS) 和全氟辛酸 (PFOA) 以及它们的盐类作为持久性有机环境污染物新成员, 其所造成的全球性生态系统污染已成事实。本文以近年来国内外学者对 PFOS 和 PFOA 毒理学研究资料为依据, 系统地阐述了 PFOS 和 PFOA 在实验动物和人体内的吸收、分布、排泄、代谢和毒物代谢动力学, 以及它们对实验动物及人类可能造成的一般毒性、肝脏毒性、神经毒性、心血管毒性、胚胎发育与生殖毒性、遗传毒性与致癌性、免疫毒性等。同时指出, 由于种属差异以及一些研究资料的尚不确定性, 根据现有资料对 PFOA 和 PFOS 进行安全性评价的科学性值得商榷, 进一步深入对 PFOA 和 PFOS 毒作用敏感指标及毒作用机制的探讨与研究, 将成为今后环境科学和预防医学领域的研究重点。

关键词: 全氟辛烷磺酸 (PFOS); 全氟辛酸 (PFOA); 毒性; 毒物代谢动力学

中图分类号: R994.6 文献标识码: A 文章编号: 1002-221X(2006)06-0354-05

Progress of toxicological study on PFOS and PFOA

HU Cun-li^{1,2}, ZHONG Lai-fu²

(1. Shenyang Municipal Institute for Hygiene Monitoring and Inspection, Shenyang 110014, China; 2. Dalian Medical University, Dalian 116027, China)

Abstract: Perfluorohydrocarbons especially panperfluorooctanoic acid (PFOA), perfluorooctane sulfonate (PFOS) and their salts were the new members of persistent organic environmental pollutants, have been applied in manufacture of numerous industrial and daily products. They will persistently exist in the environment and be very hard to degrade or transform. This review summarized recent findings and progress on the toxicity and toxicokinetics of PFOS and PFOA, especially their possible toxicity to animals and human beings such as hepatotoxicity, neurotoxicity, cardiovascular toxicity, embryonic toxicity, reproduction toxicity, genotoxicity, carcinogenicity, and immunotoxicity although some of the information are not so unclear. It might be expectable that the data from this paper should be useful in the risk assessment of these perfluorinated organic chemicals.

Key words: Perfluorooctane sulfonate (PFOS); Panperfluorooctanoic acid (PFOA); Toxicity; Toxicokinetics

全氟有机化合物 (FOCs) 自 1951 年由 3M 公司研制成功以来, 以其优良的热稳定性、化学稳定性、高表面活性及疏水疏油性能, 被广泛地应用于工业生产和生活消费领域。尤其是其代表性化合物全氟辛烷磺酸 (perfluorooctane sulfonate, PFOS) 和全氟辛酸 (perfluorooctane acid, PFOA) 以及它们的盐类更是被大量地应用在化工、纺织、涂料、皮革、合成洗涤剂、炊具制造等诸多与人们日常生活息息相关的生产中。近年来随着环境科学界对其研究的日益深入, 人们逐渐认识到 PFOS 和 PFOA 这类化合物具有难降解性、生物蓄积性和沿食物链在生物体内富集作用, 其所造成的环境污染已遍及全球生态系统^[1-3], 许多专家学者将其视为持久性有机污染物家族的新成员而对其进行更为深入而全面的研究。本文将系统地近年来国内外学者对 PFOS 和 PFOA 毒理学研究的进展作一综述。

1 生物转运与代谢

1.1 吸收与分布

大鼠一次性腹腔注射由¹⁴C 标记的 PFOA (4 mg/kg), 连续观察 28 d, 发现 PFOA 在雄性大鼠肝脏中的含量最高, 其次是血浆和肾脏。另外, 心脏、睾丸、脂肪组织和胃黏膜平滑肌中也有少量 PFOA 分布。而雌性大鼠 PFOA 分布最多的器官是血浆, 其次是肾脏、肝脏和卵巢^[6]。长期慢性染毒 PFOA (3, 10, 30 mg/kg·d 连续 26 周喂饲), 在大鼠的肝脏、肾脏和肺组织中可检测到较高浓度的 PFOA^[7]。

Han 等研究认为肝脏和肾脏是 PFOA 在大鼠体内的 2 个主要分布器官。进一步采用放免法探讨其亚细胞分布情况, 结果表明雌性大鼠肝细胞液中 PFOA 放免活性标记的总残留含量 (TRR) 为 49%±6%, 明显高于雄性大鼠 TRR (26%±5%)。但在较大的细胞器中, 特别是细胞核和细胞碎片中, PFOA 在雄性大鼠中的分布则相对较多。PFOA 在大鼠肾脏中的分布未见性别差异, 70% 以上的 PFOA 分布在肾脏细胞溶质中。用层析法分析 PFOA 与蛋白质的结合情况, 结果结合型 PFOA 约占雌雄大鼠肝脏中 PFOA 总量的 55%; 而在肾脏细胞液中, 雄性大鼠结合型 PFOA 的 TRR 为 42%±6%, 明显高于雌性大鼠 (17%±5%)。配体结合分析显示, 大鼠肝脏细胞液、细胞核及线粒体中大部分蛋白质都能特异性地与 PFOA 结合^[8]。

另有学者对哥伦比亚北部海岸食鱼鸟类脏器检测发现,

收稿日期: 2006-03-03; 修回日期: 2006-05-18

作者简介: 胡存丽 (1973-), 女, 主管医师, 在读硕士研究生, 研究方向: 生化与分子毒理学。

PFOS 在各个器官浓度分布递减顺序依次为脾、肝、肺、肾、脑、心和肌肉^[9]。Olsen 等对 23 名自愿者 PFOS 测定得出人类肝脏和血液中 PFOS 的浓度较高,二者中 PFOS 含量比约为 1.3:1^[10]。

1.2 排泄

动物实验表明,体内 PFOA 和 PFOS 随尿和粪便排出体外。一次性腹腔注射 PFOA 后,雄性大鼠 120 h 内由尿液排除总量的 55%,粪便排泄量低于 5%。而雌性大鼠尿液中相同时间内排泄的 PFOA 约为总量的 80%,远远高于雄鼠,粪便排泄量同雌性大鼠间未见明显差异。摘除雄鼠的生殖器官则雌雄两性尿液中 PFOA 排泄量的差异消失。另外,睾丸激素可抑制摘除生殖器的雄鼠和雌鼠尿液中 PFOA 的排泄量。说明 PFOA 在大鼠的肾脏清除主要受性激素,特别是睾丸激素的调节^[11]。

1.3 毒代动力学

PFOA 的生物半减期($t_{1/2}$)种属差别很大。SD 大鼠腹腔注射¹⁴C-PFOA (9.4 mmol/L),得出雄鼠和雌鼠血液中 PFOA 的 $t_{1/2}$ 分别为 9 d 和 4 h。其在肝脏清除的 $t_{1/2}$ 为 11 d 和 3 h。存在显著的性别差异^[6]。1995 年,Johnson 等人给兔子静脉注射 PFOA 推出其血浆 $t_{1/2}$ 为 4 h。而 Seacat 等研究显示,PFOS 在猴子体内的 $t_{1/2}$ 较长,大约为 200 d^[12]。3M 公司对接触 PFOA 的 9 名退休工人(男 7 人、女 2 人)进行了 5 年的跟踪调查,每 6 个月采一次血样,推算人体 PFOA 的 $t_{1/2}$ 为 (4.37±3.53) 年(范围 1.5~13.5 年),没有发现性别差异。追踪观察 3 名退休工人血液中 PFOS 浓度变化规律,得出人类 PFOS 的 $t_{1/2}$ 为 1.428 d (大约 4 年)^[13]。Haraada 等人根据以往有关 PFOA 和 PFOS 半减期的报道,指出每个消除半减期内肾脏对二者的清除量约占体内 PFOA 和 PFOS 总量的 1/5。指出人类 PFOA 和 PFOS 代谢可能符合一室开放模型^[14]。

1.4 代谢

目前,尚未发现有关 PFOA 和 PFOS 可在生物体内产生降解反应的任何报道。SD 大鼠腹腔注射¹⁴C-PFOA,处理后 4、14 和 28 d 取组织进行检测。发现大鼠组织中只有 PFOA 母体物质存在,没有检测到混杂 PFOA 的脂质,PFOA 处理前后血浆和尿液中氟化物的浓度没有变化,说明 PFOA 没有经过脱氟^[6]。

2 一般毒性和器官毒性

2.1 急性毒性

PFOA 经口急性毒性较低,估计雄性和雌性大鼠的半数致死量(LD₅₀)分别为>500 mg/kg 和 250~500 mg/kg^[15]。主要毒效应表现为颜面潮红,会阴部污垢,黏膜分泌增多,性功能障碍,步态蹒跚,眼睑下垂,竖毛,共济失调和角膜浑浊。Olson 等采用 Fischer 大鼠对 PFOA 的急性毒性研究也表明 PFOA 可能为低毒^[16]。

PFOS 大鼠经口 LD₅₀ 为 250 mg/kg。吸入 1 h 半数致死浓度(LC₅₀) 为 5.2 mg/L,属于中等毒性化合物^[17]。短期大量暴露于 PFOS 实验动物可出现明显的体重下降,胃肠道反应,肝中毒症状,甚至引发肌肉震颤和死亡。

2.2 肝脏毒性

对暴露于 PFOA 的小鼠研究发现,PFOA 可导致肝脏过氧

化物酶活性增强,提高肝脏中脂肪的代谢和利用率。雄性大鼠一次性腹腔注射 100 mg/kg PFOS 或 PFOA,3 d 后检测显示十二酰辅酶 A 氧化酶活性增强,血清胆固醇浓度下降及肝脏肿大,同样提示肝脏过氧化物酶增生^[18~20]。一些研究还发现,PFOS 和 PFOA 染毒实验动物可以干扰脂肪酸及其他配体与肝脏脂肪酸结合蛋白(L-FABP)的结合能力,影响脂肪酸的转移和代谢。另外,PFOS 还能够导致肝细胞色素氧化酶、谷胱甘肽过氧化物酶和超氧化物歧化酶活性降低^[21,22]。

2.3 神经毒性

采用 Wistar 大鼠,探讨 PFOS 低剂量长期经口染毒对大鼠海马细胞内游离钙离子浓度 [Ca^{2+}]i 的影响。结果 PFOS 染毒 2、8、32 和 128 mg/kg 实验组海马细胞 [Ca^{2+}]i 分别为 (222.27±19.67)、(244.29±19.07)、(381.69±9.61) 和 (528.27±15.51) mmol/L,显著高于对照组 (141.30±12.70) mmol/L ($P<0.01$),并且海马细胞内 [Ca^{2+}]i 随着 PFOS 染毒剂量的增加而升高 ($r=0.929$, $P<0.05$)^[23]。PFOS 对大鼠中枢神经系统谷氨酸能神经元影响的研究显示:成年雄性 Wistar 大鼠 PFOS 经口一次染毒,实验组剂量分别为 50、100 和 200 mg/kg,24 h 后大鼠大脑皮层、海马、小脑中平均谷氨酸免疫反应阳性神经细胞(Glu-IRPC)阳性面积比、平均积分吸光度与对照组相比,明显升高且有统计学意义 ($P<0.01$)^[24]。推测 Glu 释放过多可导致兴奋性氨基酸受体(EAAR)过度激活,促使 Ca^{2+} 内流,使细胞内 Ca^{2+} 超载,引发自由基产生、代谢酶破坏、细胞膜损伤、细胞骨架的破坏和线粒体呼吸链中断等一系列病理改变,上述反应可能在 PFOS 引起大鼠神经毒性的机制中起重要作用。

2.4 心血管毒性

利用全细胞膜片钳技术探讨 PFOS 和 PFOA 对豚鼠心室肌细胞动作电位(AP)和 L 型 Ca^{2+} 通道电流 I(CaL)的影响。结果显示,当 PFOS>10 mmol 时心肌细胞自律性降低,AP 时程缩短,峰电位减小。电压钳实验中,PFOS 可提高 I(CaL),使非活性 L-型钙通道超极化而被激活。PFOA 对豚鼠心室肌细胞具有类似作用,但强度较弱。由此推测,PFOS 和 PFOA 可通过改变心肌细胞膜表面动作电位及钙通道,加速钙内流,导致细胞内的钙超载对心肌产生损伤作用^[25]。

3 胚胎发育与生殖毒性

胚胎发育毒性研究表明 PFOA 可导致早期流产、出生呼吸窘迫、生长发育迟缓和青春期中发育异常。小鼠妊娠第 1~17 天分别经口给予 1、3、5、10、20、40 mg/kg 的 PFOA,40 mg/kg 组全部表现为吸收胎;20 mg/kg 剂量组孕鼠体重与对照组相比显著下降。在妊娠第 18 d 处死一部分孕鼠进行母体及胎仔相关指标检测,结果表明 PFOA 可诱导各剂量组孕鼠肝脏增大,但不改变孕鼠的胎仔数目。20 mg/kg 剂量组胎仔存活率下降(74%,对照组 94%),且该组胎仔体重下降显著,但各剂量组均未见明显的致畸效应。其余受试对象继续接触 PFOA 直至生育,出生后仔鼠各项生长和发育指标检测结果显示,PFOA 可降低仔鼠存活率(10 和 20 mg/kg 组为 70%,对照组为 96%),10 和 20 mg/kg 组仔鼠表现程度不等的出生呼吸窘迫症

状。除 1 mg/kg 组外, 其余各组仔鼠均呈现剂量依赖性生长障碍。在 5 mg/kg 和高剂量组仔鼠表现出睁眼时间的后延, 雄性后代出现性早熟现象, 而雌性仔鼠无此表现^[26]。

PFOS 对大鼠的胚胎发育毒性研究显示, 新生仔鼠血浆中 PFOS 水平与孕鼠妊娠期间接触剂量成正相关。接触高浓度 PFOS (10 mg/kg) 的孕鼠所生仔鼠在 30~60 min 内出现皮肤苍白、衰弱、垂死症状, 不久后全部死亡。5 mg/kg 组幼仔同样出现垂死症状, 但多在生存 8~12 h 后死亡, 95% 以上的仔鼠生存时间不超过 24 h。另外, 雌性大鼠 (F0) 在交配前一段期间内连续每日摄入 PFOS 后, 即使孕期不再摄入 PFOS 也影响胎鼠的正常发育, 活胎率显著降低。当母鼠孕前 PFOS 摄入剂量为 3.2 mg/kg·d 时, 初生仔鼠 (F1) 在出生后 1 d 之内全部死亡。剂量降为 1.6 mg/kg·d 时, 30% 的仔鼠在出生后 4 d 内死亡。怀孕大鼠在胚胎器官发生期 (妊娠第 7~17 d) 连续每日摄入 PFOS 剂量大于 5 mg/kg 时, 出生仔鼠体重下降、甲状腺肿大、内脏器官畸形、骨骼成熟滞后或变形。雌兔妊娠第 6~20 d 期间连续每日摄入 PFOS > 2.5 mg/kg, 胎兔体重明显低于对照组, 骨成熟过程滞后^[27~29]。

生殖毒理学研究表明, PFOS 隔日经口染毒 1 次 (观察期 35 d), 结果实验组小鼠精子活动率显著下降, 5.0 和 10.0 mg/kg 组小鼠精子畸形率与阴性对照组比较差异显著^[30]。PFOS 喂饲雄性 Wistar 大鼠, PFOS 4.5 mg/kg 剂量组大鼠体重和睾丸质量与对照组相比均显著降低 ($P < 0.05$)。PFOS 1.5 和 4.5 mg/kg 剂量组大鼠与对照组比较, 睾丸组织中 LDHx 和 SDH 活力降低, 精子数量减少, 精子畸形率升高, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。4.5 mg/kg 组大鼠 MDA 含量明显高于对照组, 精子活动率显著下降。分析认为 PFOS 可能导致大鼠体内自由基代谢失衡, 异常水平的活性氧自由基引发生物膜磷脂的多不饱和脂肪酸发生链式反应产生脂质过氧化, 导致细胞膜损伤。精子数量减少, 一方面是由于 PFOS 影响睾丸中线粒体功能, 造成细胞内能量供应不足而导致各级生殖细胞的变性坏死; 另一方面 PFOS 可以通过 LPO 直接损害生殖细胞。PFOS 引起精子活力降低可能与睾丸中 LDHx 和 SDH 酶活性降低干扰能量代谢有关^[30]。

4 遗传毒性及致癌性

分子生物学芯片检测技术研究给予不同剂量 PFOA (1, 3, 5, 10 或 15 mg/g·d 连续 21 d) 对 Sprague-Dawley 大鼠基因表达的影响。取肝脏制备匀浆, 利用 RNA 提取液进行基因分析。结果与对照组相比, PFOA 组超过 500 个基因表达异常。每天接触 10 mg/kg 组表现出剂量依赖性, 所有染毒组表现出平均 106 个基因表达水平的持续升高和 38 个基因表达水平的持续下降。基因表达增强最为明显的是与脂类转运和代谢相关的基因簇, 尤其是参与脂肪酸调节的一类基因。其他改变较明显的还有参与细胞信息传递、支持与生长、蛋白质水解、酶水解及信号转导的各类基因。表达受抑制的基因多与脂类转运、炎症和免疫调节相关。其他一些参与细胞凋亡、激素调节、新陈代谢及信号转导系统的调节基因也呈现较为明显的表达抑制^[31]。

有人采用 PFOA 作用于人类肝脏 HepG2 细胞探讨 PFOA 的遗传毒性及氧化性 DNA 损伤作用。结果 50~400 $\mu\text{mol/L}$ PFOA 作用 HepG2 细胞 1 h 后, 引起细胞 DNA 链断裂程度明显增加。100~400 $\mu\text{mol/L}$ PFOA 作用 HepG2 细胞 24 h 后, 引起细胞微核率明显增加。100~400 $\mu\text{mol/L}$ PFOA 作用 3 h 后, 引起细胞内 8-OHdG 明显增加。认为 PFOA 对 HepG2 细胞具有遗传毒性, 并引起氧化性 DNA 损伤标记物 8-OHdG 的明显增高^[32]。

目前有关 PFOA 和 PFOS 的致癌性研究尚无定论。一些学者研究认为, PFOA 和 PFOS 可以抑制机体多脏器谷胱甘肽过氧化物酶活力并诱导过氧化氢酶, 使体内自由基产生和消除平衡失调, 造成氧化损伤, 直接或间接地损害遗传物质, 引发肿瘤^[33~36]。有实验报道 PFOA 可诱发啮齿类动物肝脏肿瘤^[35, 36]。Gilliland 等对 PFOA 职业接触者的回顾性队列研究显示, 与正常对照相比, 二者的心血管及胃肠肿瘤死亡率未见明显差异, 但职业接触者的前列腺癌的死亡率高出对照组 3 倍。但他们同时指出, 由于调查对象 10 年期间因前列腺癌死亡者总计仅 6 人 (其中 4 名为职业接触者), 因此尚不能推断 PFOA 与前列腺癌相关^[37]。

5 免疫毒性

Yang 等研究发现 PFOA 能够降低小鼠血清中 IgG 和 IgM 水平, 降低 T 细胞和 B 细胞免疫功能, 诱导免疫抑制, 使胸腺细胞和脾细胞数目各自减少 90% 和 50% 之多, 导致小鼠胸腺以及脾脏萎缩。在胸腺细胞中未成熟的 CD4⁺ 和 CD8⁺ 细胞减少最为显著, 脾脏中 T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞数目减少。对剂量-反应关系和时量曲线分析发现, PFOA 所致的过氧化物酶增生作用先于胸腺和脾脏萎缩。小鼠停止 PFOA 染毒后, 胸腺和脾脏质量可在 5~10 d 内迅速得以恢复, 而过氧化物酶增生作用多继续存在。而且胸腺和脾脏质量的恢复与停止染毒后胸腺细胞和脾细胞数目的改变相平行。认为 PFOA 可能通过作用于细胞周期中的 S 和 G₂/M 期, 间接导致胸腺细胞及 CD4⁺ 和 CD8⁺ 细胞的数量减少^[38~40]。

另有文献报道 PFOS 可以影响啮齿类和灵长类动物体内甲状腺素水平^[12, 27, 28, 41]。国内研究人员在大鼠饲料中分别添加 0.5, 1.5, 4.5 mg/kg PFOS, 自由摄食 65 d 后检测血清中甲状腺素水平。结果 PFOS 各组与对照组比较 T₃、T₄ 水平下降, 差异有统计学意义, 但未见剂量-效应关系, 促甲状腺素 (TSH) 水平正常。分析其原因可能是 T₃、T₄ 下降不受下丘脑-垂体-甲状腺轴的影响, 而是 PFOS 直接作用于甲状腺, 使腺体合成甲状腺素减少^[42]。但相关的人体研究结果并未显示血中 PFOS 或 PFOA 浓度与甲状腺素水平具有显著的相关性, 这可能是受检者样本含量的局限性所致^[43, 44]。

6 流行病学调查

Kannan 等对 473 份人的全血/血清/血浆样品的检测结果显示: 在 4 种被检测的全氟有机化合物 (PFOS、PFOA、PFOSA 和 PFHxS) 中, PFOS 的含量最多。其中美国和波兰的血样检测 PFOS 水平最高 (> 30 ng/ml), 其次是韩国、比利时、马来西亚、巴西、意大利和哥伦比亚 (3~29 ng/ml), 最低是印度 (< 3 ng/ml), PFOA 的含量位居其次。受检者的年龄、性别与

血清中 PFOS 和 PFOA 浓度无统计学差异^[45]。而 Haradai 等对日本宫城、秋田和东京地区 1980~2004 年的居民血样分析结果则显示, 血清中 PFOS 和 PFOA 水平呈现显著的地区、性别和居住年限差异^[46]。另有学者对 15 名孕妇的母体及脐带血的检测结果表明母体中 PFOS 浓度与胎儿脐带血中 PFOS 浓度间存在高度相关性 ($r=0.876$)^[47]。

2003 年金一和等对沈阳地区 65 例 PFOS 非职业性接触人群调查显示, 血清 PFOS 浓度范围是 $5.32 \sim 145.40 \mu\text{g/L}$ 。男女血清中 PFOS 浓度几何均值分别为 40.73 和 $45.46 \mu\text{g/L}$, 未见性别差异。年龄与血清 PFOS 浓度之间的相关系数男、女人群分别为 0.287 和 0.006 ^[47]。2005 年对沈阳和重庆一般人群血清中 PFOS 和 PFOA 污染特征比较分析认为, 两地区一般人群血清中 PFOS 和 PFOA 污染水平和分布特征具有明显的地区性差异^[48]。

职业流行病学调查, 美国 3M 公司 PFOA 作业工人血清中 PFOA 浓度均值 1993 年为 5.0 ppm (中位数 1.1 ppm , 范围 $0.0 \sim 80.0 \text{ ppm}$, $n=111$); 1995 年为 6.8 ppm (中位数 1.2 ppm , 范围 $0.0 \sim 114.1 \text{ ppm}$, $n=80$); 1997 年为 6.4 ppm (中位数 1.3 ppm , 范围 $8.8 \sim 86.7 \text{ ppm}$, $n=111$)。调查结果未提示血清中 PFOA 浓度与肝脏损害间存在关联。对美国 and 比利时某些制造和使用 PFOS 的工厂调查资料显示, 1995 年接触男工血清中 PFOS 的平均值为 2.19 ppm (范围 $0.0 \sim 12.83 \text{ ppm}$, $n=178$), 1997 年则为 1.75 ppm (波动范围 $0.10 \sim 9.93 \text{ ppm}$, $n=149$)。2003 年公布的数据显示, 美国 3M 公司 263 名职业接触者血清中 PFOS 和 PFOA 浓度分别为 1.32 ppm (几何均数 0.91 , 区间 $0.06 \sim 10.06 \text{ ppm}$) 和 1.78 ppm (几何均数 1.13 , 区间 $0.04 \sim 12.70 \text{ ppm}$)。横断面与纵向研究, 仍未见血清中 PFOS 或 PFOA 与肿瘤发生、肝脏损害、甲状腺及泌尿系统变化有显著的联系^[49, 50]。

7 展望

目前, 人类对 PFOA 和 PFOS 等全氟有机化合物的环境危害、生物多样性及人体健康损害的调查研究还处于初始阶段, 且多限于动物实验。虽然人们已经掌握了一些有关它们的毒理学研究资料, 但至今尚不清楚它们引发的毒作用全貌。因此, 在现有基础上进一步深入对 PFOA 和 PFOS 毒作用敏感指标及毒作用机制的探讨与研究, 将成为今后环境科学和预防医学领域的工作重点。

参考文献:

- [1] Calafat A M, Needham L L, Kuklenyik Z, et al. Perfluorinated chemicals in selected residents of the American continent [J]. *Chemosphere*, 2006, 63 (4): 490-496.
- [2] Kannan K, Tao L, Sinclair E, et al. Perfluorinated compounds in aquatic organisms at various trophic levels in a Great Lakes food chain [J]. *Arch Environ Contam Toxicol*, 2005, 48 (4): 559-566.
- [3] Smithwick M, Muir D C, Mabury S A, et al. Perfluoroalkyl contaminants in liver tissue from East Greenland polar bears (*Ursus maritimus*) [J]. *Environ Toxicol Chem*, 2005, 24 (4): 981-986.
- [4] Tony G T, Budakowski W, Halldorson T, et al. Fluorinated organic compounds in an eastern Arctic marine food web [J]. *Environ Sci Tech-*

nol, 2004, 38 (24): 6475-6481.

- [5] 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.
- [6] Vanden J P, Kuslikis B L, Van Raefelghem M L, et al. Tissue distribution, metabolism, and elimination of perfluorooctanoic acid in male and female rats [J]. *Biochem Toxicol*, 1991, 6 (2): 83-92.
- [7] Butenhoff J, Costa G, Elcombe C, et al. Toxicity of ammonium perfluorooctanoate in male cynomolgus monkeys after oral dosing for 6 months [J]. *Toxicol Sci*, 2002, 69 (1): 244-257.
- [8] Han X, Kemper R A, Jepson G W. Subcellular distribution and protein binding of perfluorooctanoic acid in rat liver and kidney [J]. *Drug Chem Toxicol*, 2005, 28 (2): 197-209.
- [9] Olivero V J, Tao L, Johnson R B, et al. Perfluorooctane sulfonate and related fluorochlorinated chemicals in biological samples from the north coast of Colombia [J]. *Environ Pollut*, 2006, 142 (2): 367-372.
- [10] Olsen G W, Hansen K J, Stevenson L A, et al. Human donor liver and serum concentrations of perfluorooctane sulfonate and other perfluorochlorinated chemicals [J]. *Environ Sci Technol*, 2003, 37 (5): 888-891.
- [11] Kudo N, Suzuki E, Katakura M, et al. Comparison of the elimination between perfluorinated fatty acids with different carbon chain length in rats [J]. *Chem Biol Interact*, 2001, 134 (2): 203-216.
- [12] Seacat A M, Thomford P J, Hansen K J, et al. Subchronic toxicity studies on perfluorooctane sulfonate potassium salt in cynomolgus monkeys [J]. *Toxicol Sci*, 2002, 68: 249-264.
- [13] Olsen G W, Butris J M, Mandel J H, et al. Serum perfluorooctane sulfonate and hepatic and lipid clinical chemistry tests in fluorochlorinated production employees [J]. *Occup Environ*, 1999, 41 (9): 799-806.
- [14] Harada K, Inoue K, Morikawa A, et al. Renal clearance of perfluorooctane sulfonate and perfluorooctanoate in humans and their species-specific excretion [J]. *Environ Res*, 2005, 99 (2): 253-261.
- [15] Glaza S M. Acute oral toxicity study of T-6669 in rats [Z]. Corning Hazakon Inc, CHW 61001760.
- [16] Olson C T, Andersen M E. The acute toxicity of perfluorooctanoic and perfluorooctanoic acid in male rats and effects on tissue fatty acid [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 1983, 70 (3): 362-372.
- [17] (226-0548) Perfluorooctane Sulfonate: Current Summary of Human Sera [Z]. Health and Toxicology Data, 3M, St. Paul, MN 1999.
- [18] Xie Y, Yang Q, Nelson B D, et al. The relationship between liver peroxisome proliferation and adipose tissue atrophy induced by peroxisome proliferator exposure and withdrawal in mice [J]. *Biochem Pharmacol*, 2003, 66 (5): 749-756.
- [19] Xie Y, Yang Q, Nelson B D, et al. Characterization of the adipose tissue atrophy induced by peroxisome proliferators in mice [J]. *Lipids*, 2002, 37 (2): 139-146.
- [20] Berthiaume J, Wallace K B. Perfluorooctanoate, perfluorooctane sulfonate, and N-ethyl perfluorooctane sulfonamide ethanol; peroxisome proliferation and mitochondrial biogenesis [J]. *Toxicol Lett*, 2002, 129 (1-2): 23-32.
- [21] Abdellatif A, Al-Torsy A H, Awad M E, et al. Peroxisomal enzymes and 8-hydroxydeoxyguanosine in rat liver treated with perfluorooctanoic acid [J]. *Dis Markers*, 2003-2004, 19 (1): 19-25.
- [22] Luebker D J, Hansen K J, Bass N M, et al. Interactions of fluorochlor-

- icals with rat liver fatty acid-binding protein [J]. *Toxicology*, 2002, 176 (3): 175-185.
- [23] 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 (3): 225.
- [24] 李莹, 金一和. 全氟辛烷磺酸对大鼠中枢神经系统谷氨酸含量的影响 [J]. *毒理学杂志*, 2004, 18 (4): 232-233.
- [25] Harada K, Xu F, Ono K, et al. Effects of PFOS and PFOA on L-type Ca^{2+} currents in guinea-pig ventricular myocytes [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2005, 329 (2): 487-494.
- [26] Lau C, Thibodeaux J R, Hanson R G, et al. Effects of perfluorooctanoic acid exposure during pregnancy in the mouse [J]. *Toxicol Sci*, 2006, 90 (2): 510-518.
- [27] Thibodeaux J R, Hanson R G, Rogers J M, et al. Exposure to perfluorooctane sulfonate during pregnancy in rat and mouse. I: maternal and prenatal evaluations [J]. *Toxicol Sci*, 2003, 74 (2): 369-381.
- [28] Lau C, Thibodeaux J R, Hanson R G, et al. Exposure to perfluorooctane sulfonate during pregnancy in rat and mouse. II: postnatal evaluation [J]. *Toxicol Sci*, 2003, 74 (2): 382-392.
- [29] Case M T, York R G, Christian M S. Rat and rabbit oral developmental toxicology studies with two perfluorinated compounds [J]. *Int J Toxicol*, 2001, 20 (2): 101-109.
- [30] 范轶欧, 金一和, 麻懿馨, 等. 全氟辛烷磺酸对雄性大鼠生精功能的影响 [J]. *卫生研究*, 2005, 34 (1): 37-39.
- [31] Gunge K S, Yeung L W, Yamanaka N, et al. Gene expression profiles in rat liver treated with perfluorooctanoic acid (PFOA) [J]. *Toxicol Sci*, 2006, 89 (1): 93-107.
- [32] 姚晓峰, 仲来福. 全氟辛酸对HepG2细胞的遗传毒性及氧化性DNA损伤 [J]. *毒理学杂志*, 2005, 19 (3): 216-217.
- [33] Dzhekova S S, Bogdanska J, Stojkova Z. Peroxisome proliferators: their biological and toxicological effects [J]. *Clin Chem Lab med*, 2001, 39 (6): 468-474.
- [34] Panaretakis T, Shabalina I G, Grander D, et al. Reactive oxygen species and mitochondria mediate the induction of apoptosis in human hepatoma HepG2 cells by the rodent peroxisome proliferator and hepatocarcinogen perfluorooctanoic acid [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2001, 173 (1): 56-64.
- [35] Abdellatif A G, Preat V. The modulation of rat liver carcinogenesis by perfluorooctanoic acid, a peroxisome proliferator [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 1999, 111 (3): 530-537.
- [36] Abdellatif A G, Preat V. Peroxisome proliferation and modulation of rat liver carcinogenesis by 2, 4-dichlorophenoxyacetic acid, 2, 4, 5-trichlorophenoxyacetic acid, perfluorooctanoic acid and nafenopin [J]. *Carcinogenesis*, 1990, 11 (11): 1899-1902.
- [37] Gilliland F D, Mandel J S. Mortality among employees of a perfluorooctanoic acid production plant [J]. *Occup Med*, 1993, 35 (9): 950-954.
- [38] Yang Q, Abedi-Valugerdi M, Xie Y, et al. Potent suppression of the adaptive immune response in mice upon dietary exposure to the potent peroxisome proliferator, perfluorooctanoic acid [J]. *Int Immunopharmacol*, 2002, 2 (2-3): 389-397.
- [39] Yang Q, Xie Y, Eriksson A M, et al. Further evidence for the involvement of inhibition of cell proliferation and development in thymic and splenic atrophy induced by the peroxisome proliferator perfluorooctanoic acid in mice [J]. *Biochem Pharmacol*, 2001, 62 (8): 1133-1140.
- [40] Yang Q, Xie Y, Depierre J W. Effects of peroxisome proliferators on the thymus and spleen of mice [J]. *Clin Exp Immunol*, 2000, 122 (2): 219-226.
- [41] Seacat A M, Thomford P J, Hansen K J, et al. Sub-chronic dietary toxicity of potassium perfluorooctane sulfonate in rats [J]. *Toxicology*, 2003, 183: 117-131.
- [42] 张颖花, 范轶欧, 麻懿馨, 等. 全氟辛烷磺酸对大鼠血清 T_3 , T_4 和TSH的影响 [J]. *中国公共卫生*, 2005, 21 (6): 707.
- [43] Inoue K, Okada F, Ito R, et al. Perfluorooctane sulfonate (PFOS) and related perfluorinated compounds in human maternal and cord blood samples: assessment of PFOS exposure in a susceptible population during pregnancy [J]. *Environ Health Perspect*, 2004, 112 (11): 1204-1207.
- [44] Olsen G W, Burris J M, Burlew M M, et al. Epidemiologic assessment of worker serum perfluorooctane sulfonate (PFOS) and perfluorooctanoate (PFOA) concentrations and medical surveillance examinations [J]. *Occup Environ Med*, 2003, 45 (3): 260-270.
- [45] Kannan K, Corsolini S, Falandysz J, et al. Perfluorooctane sulfonate and related fluorochemicals in human blood from several countries [J]. *Environ Sci Technol*, 2004, 38 (17): 4489-4495.
- [46] Harada K, Saito N, Inoue K, et al. The influence of time, sex and geographic factors on levels of perfluorooctane sulfonate and perfluorooctanoate in human serum over the last 25 years [J]. *Occup Health*, 2004, 46 (2): 141-147.
- [47] 金一和, 刘晓, 张迅, 等. 人血清中全氟辛烷磺酰基化合物污染现状 [J]. *中国公共卫生*, 2003, 19 (10): 1200-1201.
- [48] 金一和, 舒为群, 丁梅, 等. 两地区一般人群血清中PFOS和PFOA污染特征比较 [J]. *毒理学杂志*, 2005, 9 (3): 318-319.
- [49] Olsen G W, Burris J M, Mandel J H, et al. Serum perfluorooctane sulfonate and hepatic and lipid clinical chemistry tests in fluorochemical production employees [J]. *J Occup Environ Med*, 1999, 41 (9): 799-806.
- [50] Olsen G W, Burris J M, Burlew M M, et al. Plasma cholecystokinin and hepatic enzymes, cholesterol and lipoproteins in ammonium perfluorooctanoate production workers [J]. *Drug Chem Toxicol*, 2000, 23 (4): 603-620.

(上接第330页)

- [8] Schmider A, Gee G, Friedmann A W, et al. p21^{WAF1/CIP1} protein expression is associated with prolonged survival but not with p53 expression in epithelial ovarian carcinoma [J]. *Gynecol Oncol*, 2000, 77 (2): 237.
- [9] Anttila M A, Kosma V M, Hongxiu J, et al. p21^{WAF1} expression as related to p53 cell proliferation and prognosis in epithelial ovarian cancer [J]. *Br J Cancer*, 1999, 79 (11-12): 1870.
- [10] El-Deiry W S, Tokino T, Velculescu V E, et al. WAF1 a potential mediator of p53 tumor suppression [J]. *Cell*, 1993, 75: 817-825.
- [11] 周彦明, 李玉民. 胆囊癌中p21^{WAF1/CIP1}和p53的表达及其意义 [J]. *中华实验外科杂志*, 2004, 21 (2): 239.
- [12] Elbendary A A, Cirisano F D, Evans A C, et al. Relationship between p21 expression and mutation of the p53 tumor suppressor gene in normal and malignant cells [J]. *Clin Cancer Res*, 1996, 2 (9): 1571.