

全氟辛烷磺酸的毒理学研究进展

孙冬冬, 孙玲*

摘要: 全氟辛烷磺酸作为一种新型持久性有机污染物, 其所造成的全球生态污染受到越来越多的关注。本文以近年来国内外的毒理学研究资料为依据, 综述其对实验动物及人类可能造成的肝脏毒性、神经毒性、心血管系统毒性、胚胎毒性、生殖发育毒性、遗传毒性、致癌性、联合毒效应等, 希望为相关研究者提供参考。

关键词: 全氟辛烷磺酸; 毒理学; 研究进展

Current Toxicological Research on Perfluorooctane Sulfonate SUN Dong-dong, SUN Ling* (School of Environmental Engineering, Xuzhou Institute of Technology, Xuzhou, Jiangsu 221100, China). *Address correspondence to SUN Ling; E-mail: sunl@xzit.edu.cn

Abstract: As an emerging persistent organic pollutant, perfluorooctane sulfonate (PFOS) demonstrated its impact to the global ecosystem and became a new research hotspot. This review summarized the latest progress on the toxicity of PFOS, especially its possible toxicities to animals and human beings such as hepatotoxicity, neurotoxicity, cardiovascular toxicity, embryonic toxicity, reproductive and developmental toxicity, genotoxicity and carcinogenicity. It provides updated information to related researchers.

Key Words: perfluorooctane sulfonate; toxicology; research progress

全氟辛烷磺酸(perfluorooctane sulfonate, PFOS)是目前备受关注的全氟化合物中代表性物质之一。近年来, 随着对其研究的日益深入, 人们逐渐认识到PFOS具有难降解性、生物蓄积性、环境持久性和沿食物链在生物体内富集等特点, 其所造成的环境污染已成事实^[1-5], 欧盟在2008年已明文限制其使用, 斯德哥尔摩公约将其列为全球范围的化学管理物质。PFOS作为一种新型持久性有机污染物, 其研究已成为近年来环境科学和毒理学的研究热点。尽管迄今对PFOS的毒性机理仍不明确, 但毒理学家对其特性的研究已取得了一些进展。本项目以近年来毒理学研究资料为基础, 对PFOS的毒理学研究进展作一综述。

1 PFOS的毒理学研究

生物体内PFOS的主要来源是通过食物摄入、含PFOS泡沫灭火剂气溶胶吸入或被摄入体内的其他全氟磺酰基化合物的生物降解。PFOS具有很高的生物蓄积性, 会随着食物链的延伸而产生生物放大效应, 进入生物体主要与血浆蛋白结合后存在于血液中, 其余分布在肝脏、肾脏, 少量分布于肌肉和脑等其他组织中^[6-7], 具有肝脏毒性、神经毒性、胚胎毒性、生殖发育毒性、遗传毒性与致癌性、心血管系统毒性、联合毒效应等。

1.1 肝脏毒性

LIU等^[8]对罗非鱼的肝细胞培养液的急性毒性研究显示,

24h肝细胞存活能力显著降低, 并呈剂量-效应关系, 同时PFOS可诱导产生过氧化应激效应, 升高超氧化物歧化酶(SOD)、过氧化氢酶(CAT)、谷胱甘肽还原酶(GR)的活性, 降低谷胱甘肽过氧化物酶(GPx)和谷胱甘肽S转移酶(GST)的活性, 并通过激活caspases凋亡蛋白促进细胞凋亡。BERTHIAUME等^[9]的研究显示, PFOS的急性毒性暴露(100mg/kg, 按体重计), 可引起小鼠肝脏过氧化酶体增殖浓度的减少和肝肿大。于红瑶^[10]研究了PFOS经口亚慢性染毒致大鼠肝脏氧人损伤及对脂褐质(lipo fuscine, LF)含量的影响, 结果表明PFOS可引起肝脏氧化损伤、增加肝脏LF含量, 加速衰老进程。

1.2 神经毒性

JIANG等^[11]利用生物化学和电生理研究方法, 研究了PFOS对海马趾神经元发育和突触传输的急性和慢性效应, 结果表明PFOS的效应是通过增强L-型钙通道引起钙离子的内流而导致细胞内钙持续处于高水平, 从而阻碍了神经元的生长。进一步的研究证明PFOS对培养的神经元的损坏程度高度依赖于碳链的长度以及连接在全氟化烷基链上的官能团。刘冰等^[12]的研究也表明PFOS可升高细胞内钙离子浓度。王昕等^[13]通过体外实验, 将PFOS按0、3.1、12、50、100、160 μg/mL浓度加入到脑血管皮质细胞的培养液中, 30 min后, 细胞形态学结果显示随着PFOS浓度的增高细胞形态发生变化: 细胞变圆, 部分细胞不再贴壁, 细胞骨架微管解聚, 并逐渐向细胞核周围聚集, 细胞形态变圆。动物行为学观察表明高浓度PFOS可导致大鼠脑损伤, 出现偏瘫的体征。王烈等^[14]研究表明低剂量PFOS染毒后中枢神经系统出现先抑制后兴奋的症状可能与兴奋性氨基酸的参与有关。HARADA等^[15]研究发现PFOS可能对大鼠的神经系统产生影响, 可引起血清中肾上腺酮和下丘脑去甲肾上腺

[基金项目] 徐州工程学院青年教师基金(编号: XKY2008226)

[作者简介] 孙冬冬(1988—), 男, 本科生; 研究方向: 环境工程;

E-mail: sundd07gps@126.com

[*通信作者] 孙玲讲师; E-mail: sunl@xzit.edu.cn

[作者单位] 徐州工程学院环境工程学院, 江苏 徐州 221108

素的增高。

1.3 心血管系统毒性

利用全细胞膜片钳技术探讨 PFOS 对豚鼠心肌细胞动作电位 (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 CaL, 使非活性 L-型钙通道超极化而被激活, 并推测, PFOS 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^[16]。

1.4 胚胎毒性

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^[17-19]。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 (F_0) 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, 活胎率明显降低。当母鼠孕前 PFOS 摄入剂量为 3.2 mg/kg · d 时, 初生仔鼠 (F_1) 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 天) 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 天期间连续每日摄入 PFOS > 2.5 mg/kg, 胎兔体重明显低于对照组, 骨成熟过程滞后。

1.5 生殖发育毒性

范铁欧等^[20]研究表明, PFOS 对大鼠精子形成和成熟过程有损伤作用, PFOS 染毒使大鼠体重和睾丸重量下降, 乳酸脱氢同工酶 (LDHx)、山梨醇脱氢酶 (SDH) 的活性明显降低, 精子畸形率升高, 丙二醛 (MDA) 含量升高, 精子活动率降低。分析认为, PFOS 引起大鼠精子数量减少, 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精细胞的变形坏死, 线粒体集中在精子头部, 线粒体功能受到抑制, 精子头部发育不良, 经过生长发育形成畸形率增高; 另一方面, 由于 PFOS 可以通过脂质过氧化物 (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 酶活性降低从而干扰能量代谢有关。ABBOTT 等^[21]对其相关毒性机理研究结果显示, PFOS 导致大鼠孕后新生儿的存活率下降并影响其生长发育, 尤其是在妊娠的最后 4 天进行暴露对新生儿的存活率影响尤为明显。AUSTIN 等^[22]研究发现 PFOS 可上调外周血中肾上腺酮的含量, 并可延长雌性动物的发情周期。叶露等^[23]采用斑马鱼胚胎毒性测试方法, 研究了 PFOS 对斑马鱼的急性毒性和生命早期阶段生长发育的影响。结果表明, PFOS 对斑马鱼有明显毒性作用, LC_{50} (48 h) 为 1005 mg/L, LC_{50} (96 h) 为 499 mg/L。PFOS 抑制斑马鱼胚胎发育, 可导致胚胎发育畸形, 甚至死亡, 高浓度 (>240 mg/L) PFOS 损伤细胞膜, 导致胚胎分裂中的细胞发生自溶而卵凝死亡, 抑制胚胎原肠胚的形成, 说明 PFOS 导致胚胎发育延迟, 具有发育毒性。屈艾等^[24]研究也表明全氟辛烷磺酸钾 (PFOS-K) 能够影响小鼠

胚肝脏发育过程中的信号转导因子 STAT3 蛋白的表达量, 对哺乳动物的模式动物胎鼠肝脏细胞具有一定的胚胎毒作用。

1.6 遗传毒性与致癌性

基因芯片技术显示 PFOS 可抑制基因表达, 且被抑制基因的数量与染毒剂量有关, 被 PFOS 抑制的基因主要参与电子和氧的转运、蛋白质氨基酸的磷酸化和水解^[25]。3M 公司应用大鼠研究了 PFOS 的慢性毒性和致癌性, 以 0.5、2.0、5.0、20 mg/L 剂量对雄性和雌性大鼠经口连续染毒, 染毒 53 周时, 胆固醇含量降低, 丙氨酸转氨酶浓度明显升高; 染毒 104 周时, 肝小叶中心的肝细胞增生, 并形成空泡, 同时各剂量组出现肝胆囊水肿恶化; 在雄性大鼠中, 20 mg/L 剂量组大鼠肝肿瘤和甲状腺瘤 (癌) 发生率明显增高; 在雌性大鼠中, 肝细胞瘤 (癌) 的发生率呈剂量-反应关系。即使在 0.5 mg/L 剂量组, 雌性乳腺纤维性瘤、乳腺腺瘤、乳腺癌的发生率也明显的高于对照组。根据 PFOS 的肝毒性结果, 3M 公司指出雄性和雌性大鼠的无可见有害作用水平 (NOVEL) 分别为 0.5 mg/kg 和 2 mg/kg, 最低可见有害作用水平 (LOVEL) 分别为 2 mg/kg 和 5 mg/kg^[26]。

1.7 联合毒效应

PFOS 不仅单独产生毒性效应, 而且与其他毒性物质产生协同作用。研究结果显示, PFOS 可改变细胞膜的通透性来增强其它毒性物质的毒性效应。JEMBRO 等^[27]通过体外实验结果表明, 单独对肺 V79 细胞进行 PFOS 染毒及 PFOS 与环磷酸联合染毒时, 细胞微核率并没有发生明显的改变, 但当 PFOS 与环磷酸联合染毒时, 细胞微核率升高的程度显著高于单独环磷酸染毒时增高的程度, 表明 PFOS 可增强环磷酸的遗传毒性。LEHMLER 等^[28]利用量热法和测定荧光向异性来确定 PFOS-DPPC (二棕榈酰卵磷脂酰胆碱) 混合后的行为, 研究表明 PFOS 有形成液体双分子层的趋势, PFOS-DPPC 直接相互作用可能使 PFOS 产生负面效应, 例如导致新生个体或生物幼体死亡率的增加。

2 结论

目前毒理学家已掌握了一些关于 PFOS 的毒理学研究资料, 但多限于动物实验, 对人体健康危害的调查研究还非常有限, 至今还未弄清 PFOS 引起的毒理学作用机制。作为一种新型持久性有机污染物, 尚需对其环境污染现状、空间分布规律、暴露途径、生物有效性等方面进行研究, 特别是研究其在高级物种体内致毒的生物学过程和毒性效应的机理。今后研究的方向与重点应完善复杂基体环境、生物和食品中样品分析方法, 参加国际对比, 并逐渐建立标准分析方法, 以便分析数据有可比性, 筛选出毒性作用敏感指标等。

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 DC, MABURY SA, et al. Perfluoroalkyl contaminants in liver tissue from East Greenland polar bears (*Ursus maritimus*) [J]. Environ Toxicol Chem, 2005, 24(4): 981-986.
- [4] TOMY GT, BUDAKOWSKI W, HALLDORSON T, et al. Fluorinated organic compounds in an eastern Arctic marine food web [J]. Environ Sci Technol, 2004, 38(24): 6475-6481.
- [5] KANNAN K, CHOI JW, ISEKI N, et al. Concentrations of perfluorinated acids in livers of birds from Japan and Korea [J]. Chemosphere, 2002, 49(3): 225-231.
- [6] HANSEN KJ, CLEMEN LA, ELLEFSON ME, et al. Compound-specific quantitative characterization of organic fluorochemicals in biological matrices [J]. Environ Sci Technol, 2001, 35(4): 766-770.
- [7] KANNAN K, CORSOLINI S, FALANDYSZ J, et al. Perfluorooctane sulfonate and related fluorinated hydrocarbons in marine mammals, fishes, and birds from coasts of the Baltic and the Mediterranean Seas [J]. Environ Sci Technol, 2002, 36(15): 3210-3216.
- [8] 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]. Aquat Toxicol, 2007, 82(2): 135-143.
- [9] BERTHIAUME J, WALLACE K B. Perfluorooctanoate, perfluorooctanesulfonate, and N-ethyl perfluorooctanesulfonamide ethanol; peroxisome proliferation and mitochondrial biogenesis [J]. Toxicol Lett, 2002, 129(1/2): 23-32.
- [10] 于红瑶, 刘利, 刘薇, 等. PFOS 致大鼠肝脏氧化损伤及对脂褐质含量影响 [J]. 中国公共卫生, 2009, 25(5): 578-579.
- [11] LIAO CY, LI XY, 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]. Environ Sci Technol, 2008, 42: 5335-5341.
- [12] 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.
- [13] 王昕, 陈誉华. 全氟辛烷磺酸基化合物 (PFOS) 对脑血管内皮细胞的损伤作用 [J]. 中国现代医学杂志, 2006, 16(11): 1646-1648.
- [14] 王烈, 杨小湜, 金一和, 等. 全氟辛烷磺酸对大鼠兴奋性氨基酸影响 [J]. 中国公共卫生, 2007, 23(5): 639-640.
- [15] HARADA KH, KOIZUMI A. Environmental and biological monitoring of persistent fluorinated compounds in Japan and their toxicities [J]. Environ Health Prev Med, 2009, 14(1): 7-19.
- [16] 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.
- [17] THIBODEAUX JR, HANSON RG, ROGERS JM, 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.
- [18] LAU C, THIBODEAUX JR, HANSON RG, et al. Exposure to perfluorooctane sulfonate during pregnancy in rat and mouse. II: postnatal evaluation [J]. Toxicol Sci, 2003, 74(2): 382-392.
- [19] CASE MT, YORK RG, CHRISTIAN MS. Rat and rabbit oral developmental toxicology studies with two perfluorinated compounds [J]. Int J Toxicol, 2001, 20(2): 101-109.
- [20] 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.
- [21] ABBOTT BD, WOLF CJ, SCHMID JE, et al. Perfluorooctanoic Acid (PFOA)-induced developmental toxicity in the mouse is dependent on expression of peroxisome proliferator activated receptor- α (PPAR α) in the mouse [J]. Reprod Toxicol, 2009, 27(3/4): 258-265.
- [22] AUSTIN ME, KASTURI BS, BARBER M, et al. Neuroendocrine effects of perfluorooctane sulfonate in rats [J]. Environ Health Perspect, 2003, 111(12): 1485-1489.
- [23] 叶露, 吴玲玲, 蒋雨希, 等. PFOS/PFOA 对斑马鱼 (*Danio rerio*) 胚胎致毒效应研究 [J]. 环境科学, 2009, 30(6): 1727-1732.
- [24] 屈艾, 仇敬运, 胡文静. 全氟辛烷磺酸钾对胎鼠肝脏信号因子 STAT3 蛋白表达的影响 [J]. 环境与职业医学, 2010, 27(8): 488-494.
- [25] YEUNG LW, GURUGE KS, YAMANAKA N, et al. Differential expression of chicken hepatic genes responsive to PFOA and PFOS [J]. Toxicology, 2007, 237(1/2/3): 111-125.
- [26] 3M Company. 104-Week Dietary Chronic Toxicity and Carcinogenicity Study with Perfluorooctane Sulfonic Acid Potassium Salt (PFOS; T-6295) in Rats [R]. USA: Minnesota, 2002.
- [27] JEMBRO S, ROCHA PS, KEITER S, et al. Perfluorooctane sulfonate increases the genotoxicity of cyclophosphamide in the micronucleus assay with V79 cells. Further proof of alterations in cell membrane properties caused by PFOS [J]. Environ Sci Pollut Res Int, 2007, 14(2): 85-87.
- [28] LEHMLER HJ, XIE W, BOTHUN GD, et al. Mixing of perfluorooctanesulfonic acid (PFOS) potassium salt with dipalmitoyl phosphatidylcholine (DPPC) [J]. Colloids Surf Biointerfaces, 2006, 1(1): 25-29.

(收稿日期: 2010-05-28)

(英文编审: 金克峙; 编辑: 王晓宇; 校对: 徐新春)