

全氟辛烷磺酸神经毒性研究进展

陈晓旭, 姜声扬

摘要:

全氟辛烷磺酸(PFOS)作为一种持久性极强、极难分解的有机污染物,近年来越来越受到各领域研究者的关注。本文从PFOS的转运和代谢、神经毒性表现以及其可能的毒作用机制(包括影响神经细胞的生长分化及脑发育,影响神经突触的形成及其可塑性,影响神经递质的产生,影响离子通道的稳定,引发神经炎症,引起神经细胞氧化应激)等方面,对近年来PFOS的神经毒性研究作一综述。

关键词: 全氟辛烷磺酸(PFOS); 代谢; 神经毒性; 毒作用机制

引用: 陈晓旭, 姜声扬. 全氟辛烷磺酸神经毒性研究进展[J]. 环境与职业医学, 2017, 34(9): 847-851. DOI: 10.13213/j.cnki.jeom.2017.16822

Current neurotoxicity research on perfluorooctane sulfonate CHEN Xiao-xu, JIANG Sheng-yang (Department of Labor and Environmental Hygiene, School of Public Health, Nantong University, Nantong, Jiangsu 226001, China). Address correspondence to JIANG Sheng-yang, E-mail: Jiang-shengyang@163.com
• The authors declare they have no actual or potential competing financial interests.

Abstract:

Perfluorooctane sulfonate (PFOS) as an extremely persistent and refractory organic pollutant has attracted increasing attention from researchers in various fields in recent years. This paper reviewed PFOS transport and metabolism, neurotoxicity, and possible mechanisms, including inhibiting neuron growth & differentiation and brain development, affecting synaptogenesis and plasticity, suppressing neurotransmitter production, disturbing ion channels, and inducing neuroinflammation & oxidative stress in neuron cells.

Keywords: perfluorooctane sulfonate (PFOS); metabolism; neurotoxicity; toxic mechanism

Citation: CHEN Xiao-xu, JIANG Sheng-yang. Current neurotoxicity research on perfluorooctane sulfonate[J]. Journal of Environmental and Occupational Medicine, 2017, 34(9): 847-851. DOI: 10.13213/j.cnki.jeom.2017.16822

全氟辛烷磺酸(perfluorooctane sulfonate, PFOS)是全氟辛烷磺酰基化合物的统称,是全氟化合物的终端降解产物,其化学结构由8个碳原子和17个氟原子及一个末端链接的磺酰基构成。PFOS是生产整理剂和表面活性剂的重要原料,由于其特殊的化学和物理性能,被广泛用于纺织品、地毯、皮革制品和家具等的表面防污处理剂等的生产中,同时可作为中间体用于生产涂料、泡沫灭火剂、地板上光剂、农药和灭白蚁药剂等^[1]。由于PFOS化学结构中的C-F键结构稳定,在环境中难以被自然降解,使其毒性作用存在

持久性及累积性,被认为是最难分解的有机污染物之一。各种环境介质,包括大气、水以及土壤中都有相当浓度的PFOS检出。由于PFOS同时具有疏水、疏油特性,易通过食物链在生物体内富集,目前已在各种动物(包括极地动物)及人体组织样本,甚至血清、脐带血和母乳中检出,且生物体内的蓄积水平高于已知的有机氯农药和二噁英等持久性有机污染物数百倍至数千倍,成为继多氯联苯、有机氯农药和二噁英之后,一种新的持久性环境污染物^[2]。2009年,PFOS被斯德哥尔摩公约增列为新型持久性有机污染物。PFOS被认为是一类具有全身多器官毒性的环境污染物,包括:肝脏毒性^[3]、心脏毒性^[4]、发育毒性^[5]、免疫毒性^[6]、生殖及神经毒性^[7]等。由于神经系统的敏感性及特殊严重性,PFOS暴露对神经系统产生的毒性效应(如神经退行性病变等)引起国内外学者的广泛关注。虽然具有诸多毒性危害,PFOS作为优秀的拒

·作者声明本文无实际或潜在的利益冲突。

[基金项目]国家自然科学基金项目(编号: 81573188)

[作者简介]陈晓旭(1992—),女,硕士生;研究方向:职业卫生与环境卫生;E-mail: ntuchenxiaoxu@163.com

[通信作者]姜声扬, E-mail: Jiang-shengyang@163.com

[作者单位]南通大学公共卫生学院职业卫生与环境卫生教研室,江苏南通 226001

水、拒油、拒污整理剂原料,在纺织行业中至今未找到理想替代品的情况下,PFOS还有一定市场,成为威胁公众安全的重大隐患。因此,对于PFOS神经毒性的研究意义重大。本文就目前PFOS的神经毒性研究进展作简要综述。

1 PFOS转运及代谢

PFOS能够经呼吸道、消化道进入人体,吸收率高达95%^[8],排除缓慢,经尿液及粪便排出体外。Verreault等^[9]对北极海鸥不同组织中的PFOS累积量进行分析发现,血浆中质量分数最高,约能达到48.1~349 ng/g,其次分别为肝、卵和脑,体内蓄积作用明显。对于人体的测定结果显示,PFOS主要集中于肝脏和血液^[10],能够通过血脑屏障进入大脑,在脑部沉积。原最大PFOS生产商3M公司曾对接触PFOS的退休工人血液PFOS浓度变化规律进行过追踪调查,研究结果显示,人体内PFOS半衰期约为1428d,大约长达4年之久,每个消除半衰期内肾脏的清除量约占体内PFOS总量的1/5^[11],其代谢可能符合一室模型。目前为止,未见PFOS可在体内发生降解的相关报道。

2 PFOS的神经毒性表现

实验动物研究表明,PFOS具有神经毒性,主要集中在对实验动物运动行为、学习认知及记忆能力的影响。Huang^[12]和Wang^[13]等发现,斑马鱼胚胎短期暴露于PFOS可提高游泳基础率,幼鱼接触PFOS 1h,其游动速度会随暴露浓度的增加而增加;相似的研究中发现,短期低剂量暴露于PFOS的大鼠也出现运动活性明显增强^[14]。Johansson等^[15]对出生后10天小鼠经口染毒观察其行为改变,发现与对照组相较,暴露组小鼠发生持久性自主行为错乱,惯性能力减低且行为过度活跃等改变。除此之外,Butenhoff曾提出孕期及哺乳期PFOS暴露可引起出生17天龄的大鼠行为活跃及认知功能受损^[14]。这种毒性作用可持续至成年,在暴露于PFOS的成年大鼠中发现惊厥和易激惹现象^[16]。Chen等^[17]用20 nmol/L PFOS刺激新杆状线虫后,出现包括前行运动、弯曲运动及头部摆动等行为明显减少,趋化及学习能力也有所降低。人群研究显示,妊娠期妇女PFOS暴露,可引起儿童生长发育过程中学习记忆能力下降和行为表现异常^[18]。Lien等^[19]针对7岁儿童的出生队列研究结果显示,含氟辛烷化合物暴露能明显影响儿童斯诺佩评估结果,随着

毒物暴露浓度的提高,注意力不集中及多动现象愈加明显。

3 PFOS的神经毒性作用机制

3.1 影响神经细胞的生长分化及脑发育

大脑神经细胞的生长分化在大脑发育及神经系统内环境稳态的维持过程中意义重大。有研究显示,PFOS对海马神经元和突触信号传递存在急性及慢性毒性作用^[20],能够阻碍神经元的生长。王昕等^[21]对于PFOS脑血管内皮细胞神经毒性的研究结果显示,分别应用0、3、12、50、100、160 $\mu\text{g/mL}$ 浓度的毒物刺激细胞30 min后,细胞形态会随着PFOS浓度的增加逐渐变圆,甚至出现部分细胞漂浮不再贴壁,胞体结构解聚逐渐向核周靠拢。王柯等^[22]验证,10、20 mg/kg PFOS刺激,可造成小鼠大脑皮质神经元出现以核膜凹陷为主的损伤性改变,认为这种细胞凋亡趋势可能与蛋白激酶A(protein kinase A, PKA)和蛋白激酶C(protein kinase C, PKC)两种信号系统之间的相互调节存在一定关联。Li等^[23]认为,PFOS可以通过增加星形胶质细胞特异性连接蛋白Cx43及相关凋亡因子的表达,诱导神经胶质细胞的凋亡。Peden-Adams等^[24]报道,1、2.5、5 mg/kg的PFOS暴露能提高来亨鸡脑发育不对称的概率。Huang等^[12]的研究则表明,暴露于PFOS能使斑马鱼尾部的肌纤维出现松散无序的排列。Wang等^[13]发现,斑马鱼亲代受精后72h PFOS暴露可导致F1代胎儿肌纤维发生变化,排列松散异常,初级运动神经元发育迟缓。

3.2 影响神经突触的形成及其可塑性

神经系统通过突触进行神经递质的合成、释放、传递,支配各种反射行为及协调活动如学习、记忆等。Liao等^[25]的研究表明,急性PFOS暴露可导致海马神经元突触的急性兴奋,慢性暴露能抑制突触的生长与分化。Johansson等^[15]报道,出生10天龄的小鼠暴露于PFOS后能够影响海马组织中生长相关蛋白43(growth associated protein 43, GAP-43)、钙调蛋白激酶II(calmodulin kinase II, CaMK II)和突触泡蛋白Syp的表达。Zeng等^[26]则报道,PFOS暴露可使脑组织中突触蛋白syn、突触蛋白syp和突触泡蛋白的mRNA水平表达减少,海马组织中的突触亚显微结构改变,突触小泡密度呈现剂量依赖性下降,而突触间的缝隙宽度呈剂量依赖性增加。曾怀才^[27]认为,PFOS暴露能够改变突触小泡相关蛋白的表达,进而通过对蛋

白活性的影响参与胞吐作用和递质传递,影响突触可塑性和突触后膜长时程增强效应,最终导致认知障碍。

3.3 对神经递质的影响

在中枢神经系统(CNS)中,突触通过传递神经化学递质调节神经的兴奋性,各种神经递质通过各自特异性受体,完成神经细胞间或神经细胞与其他效应细胞间的信息传递。Johansson等^[15]发现,低剂量的PFOS暴露可以改变小鼠类胆碱系统的敏感性。Salgado等^[28]认为,PFOS能够改变多巴胺系统。Slotkin等^[29]的研究结果显示,应用PFOS分别刺激分化及未分化的乙酰胆碱和多巴胺神经递质表型的PC12神经胶质瘤细胞模型,能够促进乙酰胆碱表型并抑制多巴胺表型的细胞分化,增加乙酰胆碱转移酶的活性,其剂量反应关系并非经典线性,而是呈倒置的‘U’型曲线。从Lau等^[30]的研究结果来看,接触PFOS后,大鼠前额叶皮质的乙酰胆碱转移酶活性降低,但作为富含类胆碱神经元的大脑海马并未发现变化。杨小湜等^[31-32]用低剂量PFOS刺激大鼠,并测定大鼠脑组织内谷氨酸、甘氨酸、天冬氨酸及氨基丁酸等相应神经递质的含量变化。结果发现,暴露于PFOS后,甘氨酸及氨基丁酸含量降低,谷氨酸、天冬氨酸含量先降低后增高,大鼠表现为行为活动迟缓、嗜睡。李莹等^[33]认为,PFOS暴露后,脑组织谷氨酸反应阳性细胞明显多于阴性细胞,PFOS能够增加脑组织内谷氨酸的表达,并因此引起大鼠惊厥,随后王柯等^[22]的研究也证实了此项结论。可见,PFOS暴露能够引起脑组织神经递质的变化,改变神经的兴奋性,引起一系列神经毒性反应。

3.4 影响离子通道的稳定

对于神经系统的正常发育及功能完善,离子信号的转导和离子通道的稳定是重要环节。离子通道被称为“生命物质出入细胞的走廊和门户”,对保障细胞的正常运转、细胞内外环境的相对稳定意义重大。离子通道的异常会破坏细胞内环境的稳态,并造成细胞损伤。有学者报道,全氟辛酸化合物的神经毒性与钙离子通路及离子浓度变化有关^[25, 34-35]。Wang等^[35]对暴露于PFOS大鼠的大脑进行分析发现,PFOS会影响细胞通信和钙信号通路,并影响肌醇1,4,5-三磷酸受体(IP3Rs)基因的表达。Liu等^[34]曾指出,钙离子的释放同IP3R受体存在关联,PFOS能引起细胞内外钙离子的释放,导致钙超载和钙离子浓度升高,引起线粒体能量代谢障碍和细胞膜结构改变,进而引起病

理性损伤。研究显示,10 $\mu\text{mol/L}$ PFOS暴露能激活钠离子通道,细胞内短暂性及延迟性电流均有增加^[36]。同时,PFOS还能通过提高中枢神经系统氨基酸浓度,促进电位去极化,打开依赖于钠离子和钾离子的钙通道,加剧钙离子内流,引发代谢酶失活、自由基产生、细胞膜衰竭、细胞结构破坏及线粒体调节链断裂等一系列病理改变,从而产生神经毒性。

3.5 引发神经炎症

在正常条件下,神经胶质细胞具有营养、支持、保护神经元的功能^[37];但在很多病理条件下,神经胶质细胞发生炎症活化,释放炎症因子抵御有害物质入侵,同时也对神经元造成损伤^[38]。众多研究表明,胶质细胞的炎性活化在中枢神经系统疾病和神经中毒过程中极为重要^[39]。PFOS暴露剂量在0.1~2.0 mg/kg或0.1~50 $\mu\text{mol/L}$ 时,可引起神经元急性毒性反应,发生凋亡;在更低的暴露剂量(0.01~1 $\mu\text{mol/L}$)下,可以引起脑组织中炎症反应活化^[40]。Zhu等^[41]认为,PFOS能够通过激活氨基端激酶(c-jun)的N末端蛋白激酶、细胞外调节蛋白激酶(ERK)和NF κ B炎症通路,引起相关炎症因子的释放,激活脑组织中的小胶质细胞,引发神经炎症反应。Zeng等^[42]对妊娠2天到21天大鼠进行PFOS灌胃处理后,对仔鼠海马和皮质神经胶质细胞激活情况进行测定,发现0天龄和21天龄仔鼠星形胶质细胞活化标志[胶质纤维酸性蛋白(GFAP)和S100钙结合蛋白B(S-100B)]的表达均有提高,表明PFOS暴露后神经炎症得到慢性激活。

3.6 引起神经细胞氧化应激

曾有研究指出,细胞氧化因子的生物累计是神经变性性疾病的机制之一^[43]。Chen等^[17]研究发现,PFOS刺激后,神经细胞内活性氧(ROS)水平明显增加,施以抗氧化剂处理后,人神经母细胞瘤细胞(SH-SY5Y)的凋亡情况明显被抑制。Wang等^[44]的神经胶质瘤细胞系HAPI模型PFOS暴露实验也发现,神经胶质细胞可能经过丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)通路的激活引起胞内氮氧化合物及活性氧水平增加,并引起神经元凋亡。Lee等^[45]应用斑马鱼实验模型的实验结果也得到过相似的结论。

PFOS的神经毒性已经日渐得到人们的重视,其毒性机制的研究日渐完善。神经毒性的发生发展过程中,涉及的神经信号传导通路较多,机制各异,有些异常激活,有些明显抑制。总结上文,PFOS毒性暴露可能并不是单纯的线性剂量反应关系,而是呈现“U”

型曲线,这为后续的研究提供了参考。现有研究中,由于动物及细胞模型选择不同,暴露浓度及时间也不同,各实验结果存在很大差异,难以完全揭开PFOS的神经毒性作用。另外,现有的毒性研究大多集中于动物模型或体外细胞模型中,人群流行病学研究结果少之又少。人群暴露的疾病进展,是否存在特异性敏感指标,动物及体外实验的研究结果是否能外推及人尚不得而知。PFOS与甲基汞、二噁英等其他具有神经毒性的环境化学污染物常共存于自然界,它们之间是否存在协同作用,是否对机体产生更为复杂的影响呢,值得我们进一步研究。综上所述,对于PFOS的神经毒性机制,其敏感性指标的确定,暴露人群的流行病学调查以及中毒的预防及治疗等问题,都有待进一步探索完善。

参考文献

- [1] Bach C C, Bech B H, Brix N, et al. Perfluoroalkyl and polyfluoroalkyl substances and human fetal growth: a systematic review[J]. Crit Rev Toxicol, 2015, 45(1): 53-67.
- [2] Jiang W, Zhang Y, Yang L, et al. Perfluoroalkyl acids (PFAAs) with isomer analysis in the commercial PFOS and PFOA products in China[J]. Chemosphere, 2015, 127: 180-187.
- [3] 宋大禹, 郎朗, 季宇彬. 全氟辛酸对于生物体肝脏毒性的研究进展[C]//中国环境科学学会2009年学术年会论文集. 武汉: 中国环境科学学会, 2009: 1083-1085.
- [4] 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.
- [5] 陈江, 黄幸纾, 傅剑云. 全氟辛酸铵毒性研究进展[J]. 职业与健康, 2006, 22(16): 1244-1247.
- [6] 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.
- [7] Mariussen E. Neurotoxic effects of perfluoroalkylated compounds: mechanisms of action and environmental relevance[J]. Arch Toxicol, 2012, 86(9): 1349-1367.
- [8] 郭文慧. PFOS毒性研究进展[C]//中国环境科学学会2013年学术年会论文集. 昆明: 中国环境科学学会, 2013: 6365-6369.
- [9] Verreault J, Houde M, Gabrielsen G W, et al. Perfluorinated alkyl substances in plasma, liver, brain, and eggs of glaucous gulls (*Larus hyperboreus*) from the Norwegian arctic[J]. Environ Sci Technol, 2005, 39(19): 7439-7445.
- [10] Olsen G W, Hansen K J, Stevenson L A, et al. Human donor liver and serum concentrations of perfluorooctanesulfonate and other perfluorochemicals[J]. Environ Sci Technol, 2003, 37(5): 888-891.
- [11] 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.
- [12] Huang H, Huang C, Wang L, et al. Toxicity, uptake kinetics and behavior assessment in zebrafish embryos following exposure to perfluorooctanesulphonic acid (PFOS)[J]. Aquat Toxicol, 2010, 98(2): 139-147.
- [13] Wang M, Chen J, Lin K, et al. Chronic zebrafish PFOS exposure alters sex ratio and maternal related effects in F1 offspring[J]. Environ Toxicol Chem, 2011, 30(9): 2073-2080.
- [14] 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]. Reprod Toxicol, 2009, 27(3/4): 319-330.
- [15] 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.
- [16] Kawamoto K, Sato I, Tsuda S, et al. Ultrasonic-induced tonic convulsion in rats after subchronic exposure to perfluorooctane sulfonate (PFOS)[J]. J Toxicol Sci, 2011, 36(1): 55-62.
- [17] Chen N, Li J, Li D, et al. Chronic exposure to perfluorooctane sulfonate induces behavior defects and neurotoxicity through oxidative damages, *in vivo* and *in vitro*[J]. PLoS One, 2014, 9(11): e113453.
- [18] Høyer B B, Ramlau-Hansen C H, Obel C, et al. Pregnancy serum concentrations of perfluorinated alkyl substances and offspring behaviour and motor development at age 5-9 years-a prospective study[J]. Environ Health, 2015, 14: 2.
- [19] Lien G W, Huang C C, Shiu J S, et al. Perfluoroalkyl substances in cord blood and attention deficit/hyperactivity disorder symptoms in seven-year-old children[J]. Chemosphere, 2016, 156: 118-127.
- [20] Luebker D J, York R G, Hansen K J, et al. Neonatal mortality from in utero exposure to perfluorooctanesulfonate (PFOS) in Sprague-Dawley rats: dose-response, and biochemical and pharmacokinetic parameters[J]. Toxicology, 2005, 215

- (1/2): 149-169.
- [21] 王昕, 陈誉华. 全氟辛烷磺酰基化合物(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, 1650.
- [22] 王柯, 金一和, 于棋麟, 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.
- [23] Dong L, Yang X, Gu W, et al. Connexin 43 mediates PFOS-induced apoptosis in astrocytes[J]. Chemosphere, 2015, 132: 8-16.
- [24] Peden-Adams MM, Stuckey JE, Gaworecki KM, et al. Developmental toxicity in white leghorn chickens following in ovo exposure to perfluorooctane sulfonate(PFOS)[J]. Reprod Toxicol, 2009, 27(3/4): 307-18.
- [25] 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(14): 5335-5341.
- [26] Zeng HC, Li YY, 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.
- [27] 曾怀才. 全氟辛烷磺酸盐的神经发育毒性研究[D]. 武汉: 华中科技大学, 2010.
- [28] Salgado R, López-Doval S, Pereiro N, et al. Perfluorooctane sulfonate(PFOS) exposure could modify the dopaminergic system in several limbic brain regions[J]. Toxicol Lett, 2016, 240(1): 226-235.
- [29] Slotkin TA, Mackillop EA, Melnick RL, et al. Developmental neurotoxicity of perfluorinated chemicals modeled in vitro[J]. Environ Health Perspect, 2008, 116(6): 716-722.
- [30] 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.
- [31] 杨小湜, 王烈, 孙巍, 等. 全氟辛烷磺酸对大鼠脑组织氨基酸类神经递质和谷氨酰胺合成酶的影响[J]. 卫生研究, 2009, 38(1): 19-21.
- [32] 杨小湜, 王烈, 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, 2008, 24(7): 870-871.
- [33] 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]. 卫生毒理学杂志, 2004, 18(4): 232-234.
- [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]. Arch Toxicol, 2010, 84(6): 471-479.
- [35] Wang F, Liu W, Jin Y, et al. Transcriptional effects of prenatal and neonatal exposure to PFOS in developing rat brain[J]. Environ Sci Technol, 2010, 44(5): 1847-1853.
- [36] Liao CY, Cui L, Zhou QF, et al. Effects of perfluorooctane sulfonate on ion channels and glutamate-activated current in cultured rat hippocampal neurons[J]. Environ Toxicol Pharmacol, 2009, 27(3): 338-344.
- [37] Yang J, Wang C, Nie X, et al. Perfluorooctane sulfonate mediates microglial activation and secretion of TNF- α through Ca^{2+} -dependent PKC-NF- κ B signaling[J]. Int Immunopharmacol, 2015, 28(1): 52-60.
- [38] Zunszain PA, Anacker C, Cattaneo A, et al. Interleukin-1 β : a new regulator of the kynurenine pathway affecting human hippocampal neurogenesis[J]. Neuropsychopharmacology, 2012, 37(4): 939-949.
- [39] Barker RA, Cicchetti F. Neurodegenerative disorders: the Glia way forward[J]. Front Pharmacol, 2014, 5: 157.
- [40] Zhang L, Li YY, Zeng HC, et al. Perfluorooctane sulfonate induces apoptosis in N9 microglial cell line[J]. Int J Toxicol, 2011, 30(2): 207-215.
- [41] Zhu J, Qian W, Wang Y, et al. Involvement of mitogen-activated protein kinase and NF- κ B signaling pathways in perfluorooctane sulfonic acid-induced inflammatory reaction in BV2 microglial cells[J]. J Appl Toxicol, 2015, 35(12): 1539-1549.
- [42] Zeng HC, Zhang L, Li YY, et al. Inflammation-like glial response in rat brain induced by prenatal PFOS exposure[J]. Neurotoxicology, 2011, 32(1): 130-139.
- [43] Aliev G, Smith MA, Seyidov D, et al. The role of oxidative stress in the pathophysiology of cerebrovascular lesions in Alzheimer's disease[J]. Brain Pathol, 2002, 12(1): 21-35.
- [44] Wang C, Nie X, Zhang Y, et al. Reactive oxygen species mediate nitric oxide production through ERK/JNK MAPK signaling in HAPI microglia after PFOS exposure[J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2015, 288(2): 143-151.
- [45] Lee HG, Lee YJ, Yang JH. Perfluorooctane sulfonate induces apoptosis of cerebellar granule cells via a ROS-dependent protein kinase C signaling pathway[J]. Neurotoxicology, 2012, 33(3): 314-320.

收稿日期: 2016-12-23; 录用日期: 2017-05-23)

(英文编辑: 汪源; 编辑: 洪琪, 丁瑾瑜; 校对: 陶黎纳)