

DOI: 10.7524/j.issn.0254-6108.2017.05.2016082601

吴天伟, 孙艺, 崔蓉, 等. 内分泌干扰物壬基酚与辛基酚的污染现状与毒性的研究进展[J]. 环境化学, 2017, 36(5): 951-959.

WU Tianwei, SUN Yi, CUI Rong, et al. Environmental occurrences and toxicity of endocrine disrupters nonylphenol and octylphenol [J]. Environmental Chemistry, 2017, 36(5): 951-959.

内分泌干扰物壬基酚与辛基酚的污染现状与毒性的研究进展

吴天伟 孙 艺 崔 蓉* 张宝旭

(北京大学公共卫生学院, 北京, 100191)

摘 要 壬基酚与辛基酚是典型的内分泌干扰物, 应用广泛, 且具有较强的亲脂性与生物蓄积性, 可通过食物链进入生物体并导致各种生物毒性作用. 全面了解这些毒性作用, 有助于临床上相关疾病的预防与治疗. 本文对近年来壬基酚与辛基酚的污染现状与毒性的研究进展进行了综述, 对二者未来的研究方向进行了展望.

关键词 壬基酚, 辛基酚, 污染现状, 毒性.

Environmental occurrences and toxicity of endocrine disrupters nonylphenol and octylphenol

WU Tianwei SUN Yi CUI Rong* ZHANG Baoxu

(Peking University School of Public Health, Beijing, 100191, China)

Abstract: Nonylphenol and octylphenol are typical endocrine disrupting chemicals, which can intrude upon organism through food chain and lead to biological toxicity due to their lipophilicities and high bioaccumulation potentials. Fully understanding the toxicity of these compounds is helpful to guide the prevention and treatment of the related clinical diseases. This article aims to review the recent researches on the pollution status and toxicity of nonylphenol and octylphenol, and the outlook on the future research directions is discussed.

Keywords: nonylphenol, octylphenol, pollution status, toxicity.

烷基酚 (Alkylphenols, APs) 是一类典型的酚类环境内分泌干扰物 (Endocrine disrupting chemicals, EDCs), 其分子结构与雌激素相似, 具有较强的亲脂性与生物蓄积性, 可通过食物链进入生物体, 易在生物体内富集并存在生物放大作用^[1]. 烷基酚聚氧乙烯醚 (Alkylphenol ethoxylates, APEO) 作为广泛使用的表面活性剂, 在环境中会降解或通过不彻底的污水处理过程产生 APs, 这也是 APs 进入环境介质的主要途径之一^[2].

APs 中, 壬基酚 (Nonylphenol, NP) 与辛基酚 (Octylphenol, OP) 是最重要的两种烷基酚, 其相关研究开展得也较为深入^[3]. NP 可由苯酚和三聚丙烯经烷基化反应而得, 其最常见的形式是 4-NP^[4]. NP 常作为抗氧化剂用于杀虫剂的配方组成、润滑油的添加剂、环氧树脂固化的催化剂及工业洗衣的添加剂等, 也可用作壬基酚聚氧乙烯醚 (Nonylphenol ethoxylate, NPEO) 的生产原料, 同时广泛应用于表面活性剂、清洁剂、润湿剂、分散剂、消泡剂、除墨和抗静电剂等^[5]. OP 作为一种重要的精细化工原料, 可用于生产非离子表面活性剂、抗氧化剂、涂料、防锈剂^[6] 及生产橡胶、油墨等^[7]. 4-t-OP 是 OP 最为常见的形式, 其

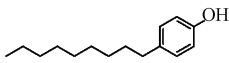
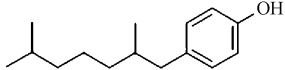
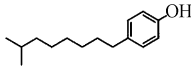
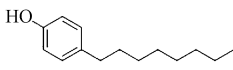
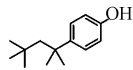
2016 年 8 月 26 日收稿 (Received: August 26, 2016).

* 通讯联系人, Tel: 010-82801532, E-mail: cuirong19@sohu.com

Corresponding author, Tel: 010-82801532, E-mail: cuirong19@sohu.com

应用也最为广泛^[8].

表 1 壬基酚与辛基酚的相关信息^[9]

Table 1 Relevant information of nonylphenol and octylphenol ^[9]				
中文名称	英文名称	CAS 号	结构式	物理性质
4-壬基酚 (4- <i>n</i> -NP)	4- <i>n</i> -nonylphenol	104-40-5		熔点:44 ℃ 沸点:142 ℃ 密度:0.949 g·cm ⁻³ 分子量:220.35
壬基酚异构体混合物 (NP)	nonylphenol (mixture)	25154-52-3		熔点:80 ℃ 沸点:183 ℃ 密度:0.866 g·cm ⁻³ 分子量:220.35
壬基酚 (NP)	nonylphenol	85452-15-3		熔点:80 ℃ 沸点:175 ℃ 密度:0.892 g·cm ⁻³ 分子量:220.35
4-辛基酚 (4- <i>n</i> -OP)	4- <i>n</i> -octylphenol	1806-26-4		熔点:40 ℃ 沸点:150 ℃ 密度:0.961 g·cm ⁻³ 分子量:206.32
4-叔辛基酚 (4- <i>t</i> -OP)	4- <i>t</i> -octylphenol	140-66-9		熔点:80 ℃ 沸点:175 ℃ 密度:0.950 g·cm ⁻³ 分子量:206.32

作为典型的雌激素类环境内分泌干扰物,NP 与 OP 具有不易降解和易蓄积的特性,并对生物体具有一定的毒性作用.NP 与 OP 被联合国环境规划署(United nations environment programme,UNEP)^[10]归为优先控制的持久性有毒化学污染物(Persistent toxic substances,PTS),欧盟 2000 年 10 月颁布的水框架指令中也将其列为优先控制危险物质(Priority hazardous substances,PHS).欧盟自 2005 年起已实施禁止在欧洲地区销售、使用不达标的 APs 产品^[11].除此之外,美国、加拿大、中国等国家亦出台了相关法规限制 APs 的使用.这些国际性指标和政策的出台,说明 APs 所造成的污染及其危害已经引起了各种环保组织乃至政府的重视.本文对 NP 与 OP 的污染及毒性的国内外研究现状进行了总结与分析.

1 来源

APs 不是自然界中天然存在的物质,是人工合成的化学物质.来自多个国家的研究报告指出,随着 APs 的广泛应用及其相关产业的发展,已在各种环境介质(如水体、土壤、大气等)中检出 APs^[12].自然界水体中的 APs 主要来自未经彻底处理的生活废水和工业废水的排放.据统计,每年全球 APEO 的使用量为 500 万吨^[13],并有约 5 万吨的 APEO 通过工业废水、城市污水系统直接排放进入环境中^[14-15].土壤中的 APs 主要来自含有 APs 或 APEO 的农药的喷洒、污泥填埋和污水灌溉等^[16].在微生物和紫外线的作用下,环境污染物 APEO 会发生降解并生成 APs;与 APEO 相比,APs 更加稳定,不易降解,生物毒性更强,可在生物体内蓄积^[17].

2 污染现状

2005 年欧盟指令 2003/53/EC 正式实施并要求所有成员国强制执行,指令要求 APs 或 APEO 作为成品或原料,其浓度大于 0.1%时,不得在市场上销售使用.同年,《欧盟水框架指令》的化学品名录中建议将水体 NP 的标准定为:年平均质量标准 0.33 μg·L⁻¹,最大容许浓度 2.1 μg·L⁻¹.NP 已经被美国环境保护署(U.S. Environmental Protection Agency,USEPA)列为 70 种激素干扰素化学物质.同时推荐:淡水中 NP 的含量不应高于 6.6 μg·L⁻¹;咸水中不应高于 1.7 μg·L⁻¹.《加拿大环境保护法》将 NP 列为第二大优先控制污染物.2011 年初,我国发布了《中国严格限制进出口的有毒化学品目录》,首次将 NP 列入禁止进出口的物质名单中.

当前世界环境中 APs 的污染状况不容乐观.虽然由于法规的限制,部分国家如美国、加拿大及欧洲各国的 APs 生产及其使用量正缓慢减少,然而,APs 具有的低成本、高表面活性等特性,使得它们仍在被生产和广泛应用.多项报道指出,APs 广泛存在于各种环境介质中.同时,通过生物链的富集作用,环境介质中的 APs 又可进入植物、动物和人体内^[5].

2.1 环境中 NP 与 OP 污染情况

多项研究显示,在空气、水体、沉积物及土壤中 NP 与 OP 均有检出.DARYL 等^[18]发现纽约哈德逊河沿岸空气中 NP 含量为 $4\text{--}56.3\text{ ng}\cdot\text{m}^{-3}$,OP 为 $1.0\text{ ng}\cdot\text{m}^{-3}$.Xie 等^[19]检出北海上空空气中 NP 含量为 $32\text{--}110\text{ pg}\cdot\text{m}^{-3}$,*t*-OP 含量为 $3.8\text{--}12.0\text{ pg}\cdot\text{m}^{-3}$.

据统计,全球每年进入水体或土壤的 NP 约有 $5\times 10^5\text{ t}$ ^[20].我国胶州湾河水中可检出 NP^[21];工业发达、人口密集的墨水河冬季和夏季 NP 浓度分别达到 $28600\text{ ng}\cdot\text{L}^{-1}$ 和 $13800\text{ ng}\cdot\text{L}^{-1}$,均超过 USEPA 慢性毒性标准 ($6600\text{ ng}\cdot\text{L}^{-1}$).各污水处理厂出水口壬基酚浓度相对稳定,枯水期 NP 浓度为 $0.11\text{--}0.17\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$,丰水期为 $0.15\text{--}0.29\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$.调查显示,2014 年珠江三角洲地区地表水中 NP 含量为 $117\text{--}865\text{ ng}\cdot\text{L}^{-1}$,沉积物中 NP 含量为 $110\text{--}7808\text{ ng}\cdot\text{g}^{-1}$ ^[22].北海水体中 NP 含量为 $0.09\text{--}1.40\text{ ng}\cdot\text{L}^{-1}$,*t*-OP 含量为 $0.013\text{--}0.3\text{ ng}\cdot\text{L}^{-1}$ ^[19].李正炎等^[23]调查表明,冬季胶州湾水体中 OP 浓度为 $1.2\text{--}16.1\text{ ng}\cdot\text{g}^{-1}$,沉积物中 OP 浓度为 $1.0\text{--}2.8\text{ ng}\cdot\text{g}^{-1}$.Ferguson 等^[24]调查发现美国牙买加湾水下的沉积物中,NP 和 OP 的浓度分别为 $7\text{--}13700\text{ ng}\cdot\text{g}^{-1}$ 和 $0\text{--}45\text{ ng}\cdot\text{g}^{-1}$.通过调查北美五大湖泊以及密西西比河上游地区,Barber 等^[25]发现污水处理厂进水中 NP 与 OP 浓度分别为 $1.7\text{--}150\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 与 $< 0.01\text{--}5.2\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$,出水中 NP 与 OP 浓度分别为 $< 0.05\text{--}14\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 与 $< 0.01\text{--}1.2\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$,二者污染的最高浓度出现在污水处理厂附近的河流中.

研究表明,土壤中 NP 的残留水平与污水处理技术的发展水平和污泥农用的历史存在一定的正相关^[26].目前,相对于受到较多关注的土壤中 APs 降解行为的研究,国内外有关土壤中 NP 残留水平的研究大多存在着调查范围较小的问题^[27].Liber 等^[28]发现瑞典和加拿大土地中 4-NP 含量约为 $2000\text{ ng}\cdot\text{g}^{-1}$.Jorgen 等^[29]研究发现丹麦农田中 NP 的残留量为 $1450\text{ ng}\cdot\text{g}^{-1}$.由于我国污水处理技术发展较晚且污泥农用历史较短,相对于发达国家来说,土壤中 NP 含量明显较低;王艳平等^[30]发现黑龙江土壤样品中 NP 的检出率达到 95.38%,均值为 $22.02\text{ ng}\cdot\text{g}^{-1}$,最大值为 $156.80\text{ ng}\cdot\text{g}^{-1}$.Chen 等^[31]对河北 3 个地区污灌农田中 43 种新兴污染物(包括 9 种内分泌干扰物)的含量进行了调查,发现地下 10、20、30 cm 处,4-NP 含量分别为 $14.2\pm 9.0\text{ ng}\cdot\text{g}^{-1}$ 、 $25.8\pm 5.4\text{ ng}\cdot\text{g}^{-1}$ 和 $24.2\pm 3.8\text{ ng}\cdot\text{g}^{-1}$.

2.2 动物体内 NP 与 OP 污染情况(本文中所涉及生物样品中 NP 与 OP 含量若未特别指出均为鲜重)

对动物体内 NP 与 OP 污染情况的研究多以水生动物为研究对象.Yang 等^[32]检出 2014 年珠江三角洲流域鲤鱼胆汁中 NP 浓度高达 $950\text{--}4648\text{ ng}\cdot\text{L}^{-1}$,OP 为 $14\text{--}39\text{ ng}\cdot\text{L}^{-1}$.Lee 等^[32]发现中国台湾地区 16 条河流中 48 种鱼类的肌肉中均含有 NP,其浓度范围为 $1.01\text{--}277\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$.Jennifer 等^[33]在北美洲太平洋海岸河口莫罗湾内部分动物体内检出了 NP:加利福尼亚海狮肝中 NP 浓度达到 $25000\pm 8600\text{ ng}\cdot\text{g}^{-1}$,海豚肝中为 $14000\pm 5600\text{ ng}\cdot\text{g}^{-1}$,水獭肝中为 $138000\pm 55000\text{ ng}\cdot\text{g}^{-1}$,海鸟肝中为 $15700\pm 3600\text{ ng}\cdot\text{g}^{-1}$,虾虎鱼中为 $36100\pm 6100\text{ ng}\cdot\text{g}^{-1}$,牡蛎中为 $62800\pm 28400\text{ ng}\cdot\text{g}^{-1}$,贻贝中为 $12700\pm 1300\text{ ng}\cdot\text{g}^{-1}$.向昆仑^[34]发现,珠江河口 3 种鱼(草食性鲮鱼、杂食性黑鲷与肉食性花鲈)中均可检出 NP 与 OP,两种物质的浓度随鱼的月龄的增加而增加,且肝脏中浓度>肌肉>鳃、花鲈>黑鲷>鲮鱼(除鳃组织).Mortazavi 等^[35]检出伊朗恩泽利湿地中皮卡诺鲤鱼的肌肉中 4-NP 的含量为 $0.36\text{--}8.17\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$,OP 的含量为 $0.05\text{--}9.67\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$;肝中 4-NP 的含量为 $0.64\text{--}10.43\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$,未检出 OP.Stanisiewska 等^[36]在波罗的海南部格丹斯克湾的鸥鸟的体内检出 NP,其在肌肉、肝脏和鸟粪中的均值分别为 $13.7\text{ ng}\cdot\text{g}^{-1}$ 、 $20.0\text{ ng}\cdot\text{g}^{-1}$ 和 $74.0\text{ ng}\cdot\text{g}^{-1}$;OP 分别为 $5.3\text{ ng}\cdot\text{g}^{-1}$ 、 $11.7\text{ ng}\cdot\text{g}^{-1}$ 和 $4.6\text{ ng}\cdot\text{g}^{-1}$.

2.3 人体中 NP 与 OP 的摄入

作为典型的环境内分泌干扰物,APs 因其特有的结构易被 II 相代谢酶催化代谢,进而在人体内引发相应的毒性效应^[34].然而,目前国内外对于人体样本中 APs 的研究大多集中于检测方法上,而对于其污染情况的研究则相对较少.

Fulvio 等^[37]发现意大利人皮下脂肪样本中含量最高的 APs 为 NP ($9.8\text{--}266.5\text{ ng}\cdot\text{g}^{-1}$,均值

122.3 ng·g⁻¹), OP 含量为 0.8—20.5 ng·g⁻¹, 均值为 12.0 ng·g⁻¹. Chen 等^[38] 在 59 个中国台湾孕期女性乳汁中检出 NP 与 OP, 其含量分别为 4.47 ng·g⁻¹ 与 1.29 ng·g⁻¹. Calafat 等^[39] 对 394 份美国人的尿样进行了检测, NP 的检出率为 51%.

尽管对人体中 NP 与 OP 摄入情况的研究相对较少, 但有多项研究对人体直接接触的介质(如饮用水、食物、室内环境等)中 NP 与 OP 的含量进行了检测. Lu 等^[40] 检出市售的蔬菜水果(包括生菜、西红柿、土豆、南瓜、胡萝卜、苹果、草莓和柑橘)中 NP 浓度为 5.1±2.6—12.2±3.6 μg·kg⁻¹. 韩灏等^[41] 对北京地区在售的 9 种矿泉水和 4 种碳酸饮料样品进行了检测, 发现所有的碳酸饮料都含有 NP(检出率为 53.85%, 浓度为 3.3—464.6 ng·L⁻¹); OP 检出率为 7.69%, 浓度为 25.3 ng·L⁻¹. Guenther 等^[42] 检出德国含肉婴儿食品中 NP 含量为 1.4—4.0 μg·kg⁻¹, 其含量显著高于其他类婴幼儿食品(如配方奶粉及果蔬类婴幼儿食品)中 NP 的含量. 文献报道, 瑞典的食品果蔬中 NP 含量超标(检出限为 20 ng·g⁻¹), 据此估计人体 NP 摄入量为 27 μg·d⁻¹^[43]. Lu 等^[44] 检出中国台湾地区市售食品中 NP 含量范围为 5.8—235.8 ng·g⁻¹, OP 为 2.9—63.7 ng·g⁻¹. Raecker 等^[45] 在 24 个德国婴儿食品中均检出 4-NP, 最高含量为 17.1 μg·kg⁻¹; 4-*t*-OP 的最高含量为 616 ng·kg⁻¹, 有 5 个样品未检出 4-*t*-OP. 陈益欧^[46] 在苏州市 7 种瓶装水中均检出 NP, 浓度为 0.02—0.34 μg·L⁻¹. Amiridou 等^[47] 在希腊瓶装水中检出 NP 含量的最大值为 0.15 μg·L⁻¹. Wilson 等^[48] 对 257 个学前儿童生活环境中的 NP 进行了暴露评估, 发现 NPs 在室内空气及灰尘中的检出率低于 11%.

3 毒性

APs 是典型的环境内分泌干扰物, 可影响人和动物的内分泌系统、神经系统、免疫系统和生殖系统, 甚至导致癌症.

3.1 内分泌毒性

NP 与 OP 可影响内分泌腺及其相关激素. Xi 等^[49] 研究发现暴露于 NP 会影响甲状腺素分泌, 具体表现为促甲状腺激素升高、游离三碘甲状腺原氨酸和游离甲状腺素降低. 同时, 甲状腺组织的内质网和线粒体被破坏, 最终导致甲状腺功能减退. 单伟等^[50] 研究发现暴露于 NP 可使大鼠血糖浓度升高、血浆胰岛素含量降低. 其机制可能是胰岛素受体酪氨酸磷酸化受到 NP 的影响, 胰岛素受体信号传导受到抑制, 进而影响胰岛素的产生和分泌. 研究发现皮下注射 4-NP 两周可对 8 周龄去卵巢雌性大鼠垂体前叶造成急性损伤, 影响促性腺激素的分泌^[51]. 同时, 4-NP 可导致睾酮含量降低、刺激醛固酮分泌、引起子代大鼠脂肪细胞分化异常并导致子代大鼠肥胖^[52]. 动物实验结果表明, 4-*t*-OP 可影响其甲状腺系统的功能^[53-55]. 吴翠琴^[56] 研究表明, 暴露于 OP 可使真鲷幼鱼的肝脏血浆蛋白分泌总量明显增高, 其原因为 OP 对真鲷幼鱼的毒性造成肝脏的代偿效应.

3.2 神经毒性

NP 与 OP 能直接或间接影响神经系统. 卢宁等^[57] 发现 NP 可透过胎盘屏障和血脑屏障, 降低大鼠子代中海马和垂体组织乙酰胆碱转移酶(*ChAT*)活性、增强胆碱酯酶(*AChE*)活性, 降低脑内乙酰胆碱(*Ach*)水平, 影响仔鼠的学习记忆功能. Mao 等^[58] 实验证明慢性暴露于 NP 会加速小鼠脑内细胞的凋亡, 其机理可能是通过抑制抗凋亡基因 *Bcl-2* 转录和上调凋亡的关键执行分子 *caspase-3* 活性. Xia 等^[59] 通过对斑马鱼慢性染毒(生存环境中 NPs 浓度为 100 μg·L⁻¹), 发现雄鱼的活动能力和攻击行为均受到抑制, 并且对整个种群的生活习性产生影响. 此外, 对初生大鼠注射 OP, 会造成大鼠出现注意力缺陷多动障碍(即多动症). 体外实验也证实, 4-*t*-OP 会干扰大鼠的多巴胺能神经系统, 导致多巴胺的释放增加, 进而影响其运动机能^[60]. 杨婕等^[61] 研究表明, OP 可引起 5-HT 再摄取障碍, 同时减少 5-HT_{3b} 受体表达, 从而对机体 5-HT 代谢的转运通路及受体结合通路产生毒性作用.

众多实验研究表明, NP 与 OP 对神经系统的影响主要通过以下两种途径: 作用于内分泌系统(如垂体和甲状腺等), 再通过反馈影响中枢神经系统; 或直接作用于神经系统, 再将影响传输至神经内分泌系统引发效应.

3.3 免疫毒性

NP 与 OP 具有免疫毒性, 可影响生物体的非特异性免疫与特异性免疫. 其中, 对非特异性免疫的影

响主要体现在干扰吞噬细胞的溶酶体;对特异性免疫的影响大多为抑制干扰素($\text{IFN-}\gamma$)、白细胞介素 4(IL-4)等细胞因子的产生.实验发现,孕期暴露于 NP 可使雄性仔鼠血中 $\text{IFN-}\gamma$ 、白细胞介素 6(IL-6)水平显著降低^[62].体外实验发现,4-NP 能显著促进促炎细胞因子表达,抑制抗炎细胞因子分泌,进而增加自身免疫的易感性,导致自身免疫系统发生疾病^[63].夏海玲等^[64]通过对大鼠 NP 染毒发现,NP 能抑制大鼠免疫系统的发育进而影响其功能的正常发挥,同时对脾淋巴细胞具有一定的毒性作用.李健等^[65]发现,小鼠灌胃 OP($10\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 和 $100\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)会显著影响其机体抗氧化能力水平,导致脾组织氧化损伤.Ruh 等^[66-67]研究指出,OP 可通过影响巨噬细胞中白细胞介素 1(IL-1) β 的表达,进而影响机体的非特异性免疫.

3.4 生殖毒性

作为雌激素类内分泌干扰物,NP 与 OP 可影响生物体的生殖系统的发育,进而影响其生殖能力.在该过程中,最主要的因素为雌激素受体途径,同时,与雌激素分泌相关的受体途径与 Ca^{2+} 通道也起到了一定的作用^[68].

研究发现 NP 经口染毒,可导致大鼠睾丸损伤.4-NP 可进入睾丸支持细胞,诱导膜的生物物理特性发生变化,加速支持细胞的凋亡^[69].实验证明,暴露于 NP 可显著降低大鼠精子活动力^[70],抑制成年雌性大鼠的卵巢功能和生殖功能^[71],扰乱雄性哺乳类动物(牛)的睾酮水平,引起睾丸损伤,影响精子的数量和质量^[72].黄春阳等^[73]发现,OP 可诱发成年雄性小鼠附睾、精囊腺及前列腺发育异常并引起结构损伤.在雄性和幼年鱼类体内,OP 可诱导合成卵黄原蛋白^[74].宫向红等^[75]发现,OP 浓度为 $10\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 时,雄鱼的肝脏会被诱导并产生卵黄蛋白原.

当 NP 与 OP 同时存在于机体内,还可发生协同效应,其机制可能与血清 FSH、LH、E2 下降,促性腺激素与类固醇激素抑制,从而引起排卵抑制与生殖功能障碍有关^[76].乔丽丽等发现,4-NP 和 OP 会干扰女童子宫和卵巢的发育,并有可能引起女童的性早熟^[77].4-NP 和 4-*t*-OP 同时作用于小鼠时,可导致小鼠卵巢黄体增大、子宫内膜增厚和子宫形态变化,产生的效应强于单一因素^[78].闫鹏等^[79]发现,对小鼠进行 OP 与 NP 的混合染毒($200\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$),小鼠的生育能力会受到极大损害,表现为妊娠率、生育率与交配率明显下降;同时,长期的混合染毒对胚胎也会产生毒效应,引起死胎率增高.

3.5 致癌性

APs 存在致癌性.在肿瘤细胞的体外实验中发现,作为环境内分泌干扰物,APs 能够发挥类雌激素作用,促进雌激素受体 α (ER α) 的表达,且 ER α 可能通过刺激胰岛素样生长因子-1(IGF-1)、上调血管内皮生长因子(VEGF)表达等途径,最终诱导子宫肌瘤细胞的增殖^[80].Shen 等^[81]发现女性暴露于 NP 与罹患子宫肌瘤呈正相关关系.前列腺癌是一种激素依赖性的恶性肿瘤,在男性死亡的肿瘤性因素中仅次于肺癌,雌激素可与雌激素膜受体 GPR30 结合,激活 MAPK、PI3K/Akt 信号转导通路^[82],促进前列腺癌的发生.研究发现前列腺癌细胞株 DU-145 暴露于低剂量 NP(0.01 、 0.1 、 $1\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$) 24 h 后,雌激素膜受体 GPR30 的表达水平显著升高,说明 4-NP 可诱导 GPR30 的表达,对前列腺癌有促进作用^[83].研究显示,胚胎时期暴露于 4-*n*-OP 环境中,乳鼠罹患乳腺癌的发病率会增加^[84].当 OP 作用于人乳腺癌细胞株 MCF-7 时,会促进肿瘤的发生发展^[85].彭俊华等^[86]发现 $8\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ OP 可促进乳腺癌细胞株 MCF-7 增殖,其原因可能是低浓度 OP 可上调 CDK2、CDK4 和 Cyclin D1 mRNA 的表达,从而加速细胞周期,促进细胞增殖.另有报道,OP 通过增加乳腺癌组织中 AIB1、PCNA 和 ER 的表达来增加二甲苯萘诱导大鼠乳腺癌的发生率^[87].

4 结论

NP 与 OP 是具有雌激素样作用的环境内分泌干扰物,易蓄积,难降解,在环境中分布广泛,空气、水体、沉积物和土壤中均有检出.同时,NP 与 OP 在动物和人体中亦能检出.NP 与 OP 可影响人和动物的内分泌系统、神经系统、免疫系统和生殖系统,甚至导致癌症,其作用机理为直接与相关物质发生作用(直接)或与雌激素相关受体发生作用(间接).鉴于二者的毒性和污染现状,今后的研究可着眼于如下方向:

(1) 利用不断发展的生物技术,进一步在细胞分子水平上研究 NP 与 OP 的毒性机制.同时,将新发现的对机体健康的影响因素与已有的研究结论进行适配性研究.

(2)开展人群中 NP 与 OP 污染现状的调查研究.目前二者的污染现状大多集中在水体等环境介质上,对其在生物体内污染情况的研究,对象多为水生动物(如鱼、虾及海鸟等),对 NP 与 OP 在人群中的污染现状的研究较少,急需相关研究来弥补这一空白.

(3)开展环境中 NP 与 OP 的污染情况与人群疾病相关性的研究,进一步制定相应的方针政策.尽管目前已知 APs 会对人体健康造成损害,然而对于环境中二者的污染情况与人群疾病相关性的流行病学研究较少,需做进一步研究.同时,以此为基础,制订相关政策限制和减少人体对 APs 的摄入,亦是今后研究的重点.

参考文献 (References)

- [1] 李明姝,刘征涛,周俊丽.内分泌干扰物烷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] 范荣贵,李美,高海娟,等.水体中烷基酚类物质的去除研究进展[J].工业水处理,2014,34(7):10-14.
FAN R G, LI M, GAO H J, et al. Research progress in the removal of alkylphenol substances from water bodies[J]. Industrial Water Treatment, 2014, 34(7):10-14(in Chinese).
- [3] 张圣虎,张易曦,吉祥祥,等.生物样品中烷基酚类内分泌干扰物的前处理和分析方法[J].环境化学,2015,34(9):1601-1610.
ZHANG S H, ZHANG Y X, JI G X, et al. Pretreatment and analytical methods of alkylphenolic endocrine disrupters in biological samples[J]. Environmental Chemistry, 2015, 34(9):1601-1610(in Chinese).
- [4] GIGER W, BRUNNER P H, SCHAFFNER C. 4-nonylphenol in sewage sludge: Accumulation of toxic metabolites from nonionic surfactants[J]. Science, 1984, 225(4662):623-625.
- [5] LIAN J, LIU J X, WEI Y S. Fate of nonylphenol polyethoxylates and their metabolites in four Beijing waste water treatment plants[J]. Science of the Total Environment, 2009, 407(14):4261-4268.
- [6] SADAKANE, KAORI, ICHINOSE, et al. The alkylphenols 4-nonylphenol, 4-tert-octylphenol and 2,4-tert-butylphenol aggravate atopic dermatitis-like skin lesions in NC/Nga mice[J]. Journal of Applied Toxicology, 2014, 34(8):893-902.
- [7] 董黎.环境雌激素辛基酚的毒性研究进展[J].国外医学(卫生学分册),2004,31(3):140-143.
DONG L. Advance in research on toxicity of environmental estrogen octylphenol[J]. Foreign Medical(Hygiene), 2004, 31(3):140-143(in Chinese).
- [8] 赵丽,邢梦林,常天俊,等.烷基酚对斜生栅藻的毒性效应及构效相关研究[J].河南师范大学学报:自然科学版,2006,34(2):71-74.
ZHAO L, XING M L, CHANG T J, et al. Toxic effect of restrain growth of *Scenedesmus obliquus* by alkylphenols and the QSAR study[J]. Journal of Hunan Normal University(Natural Science), 2006, 34(2):71-74(in Chinese).
- [9] Reaxys[DB]. [2016-8-27]. <https://www.reaxys.com/reaxys/secured/search.do>.
- [10] 暨仕臣,李海晶,王婉霞.壬基酚多介质环境目标值探讨[J].环境影响评价,2016,38(5):66-68.
JI S C, LI H J, WANG M X. Discussion of nonylphenol multi-medium environmental goal[J]. Environmental Impact Assessment, 2016, 38(5):66-68(in Chinese).
- [11] The European parliament and the council:2003/53/EC[S]. Official Journal of the European Union, 2003-7-17(24).
- [12] SALGUEIRO-GONZÁLEZ N, LÓPEZ DE ALDA M, MUNIATEGUI-LORENZO S, et al. Determination of 13 estrogenic endocrine disrupting compounds in atmospheric particulate matter by pressurised liquid extraction and liquid chromatography-tandem mass spectrometry[J]. Anal Bioanal Chem, 2013, 405(27):8913-8923.
- [13] GUANG G Y, BRIAN W, RAI K. Environmental fate of alkylphenols and alkylphenol ethoxylates: a review[J]. Environment International, 2002, 28(3):215-226.
- [14] YU Z, PELDSZUS S, HUCK P M. Optimizing gas chromatographic-mass spectrometric analysis of selected pharmaceuticals and endocrine-disrupting substances in water using factorial experimental design[J]. Journal of Chromatography A, 2007, 1148(1):65-77.
- [15] BERGE A, CLADIÈRE M, GASPERI J, et al. Meta-analysis of environmental contamination by alkylphenols[J]. Environ Sci Pollut Res Int, 2012, 19(9):3798-3819.
- [16] SERVOS M R, SMITH M, MCINNIS R, et al. The presence of selected pharmaceuticals and the antimicrobial triclosan in drinking water in Ontario, Canada[J]. Water Quality Research Journal of Canada, 2007, 42(2):130-137.
- [17] 陈蔚双.我国水环境中壬基酚的污染现状及生态风险评估[D].青岛:中国海洋大学,2013.
CHEN W S. The current pollution status and ecological risk assessment of nonylphenol in domestic water environment[D]. Qingdao: Ocean University of China, 2013(in Chinese).
- [18] DAV R Y, DACHS J, GIGLIOTTI C L, et al. Atmospheric seasonal trends and environmental fate of alkylphenols in the lower hudson river estuary[J]. Environmental Science & Technology, 2000, 34(12):2410-2417.
- [19] XIE Z, LAKASCHUS S, EBINGHAUS R, et al. Atmospheric concentrations and air-sea exchanges of nonylphenol, tertiary octylphenol and nonylphenol monoethoxylate in the North Sea[J]. Environmental Pollution, 2006, 142(1):170-180.
- [20] 吴海珍,梁世中,韦朝海,等.壬基酚的环境行为及生物降解研究进展[J].化工环保,2006,26(1):31-34.

- WU H Z, LIANG S Z, WEI C H, et al. Research progresses on environmental behavior and biodegradation of nonylphenol [J]. *Environmental Protection of Chemistry Industry*, 2006, 26(1): 31-34 (in Chinese).
- [21] 褚春莹, 但丽霞, 蒋海威, 等. 胶州湾入海河流和排污口水体中壬基酚的污染状况调查及入海通量核算[J]. *中国环境监测*, 2013, 29(2): 29-33.
- CHU C Y, DAN L X, JIANG H W, et al. Pollution status and flux of nonylphenol in the water of the rivers and drainage outlet entering the Jiaozhou Bay[J]. *Environmental Monitoring in China*, 2013, 29(2): 29-33 (in Chinese).
- [22] YANG J, LI H, RAN Y, et al. Distribution and bioconcentration of endocrine disrupting chemicals in surface water and fish bile of the Pearl River Delta, South China[J]. *Chemosphere*, 2014, 107: 439-446.
- [23] 李正炎, 傅明珠, 王馨平, 等. 冬季胶州湾及其周边河流中酚类环境激素的分布特征[J]. *中国海洋大学学报(自然科学版)*, 2006, 36(3): 451-455.
- LI Z Y, FU M Z, WANG X P, et al. Distribution of phenolic environmental hormones in Jiaozhou Bay and its adjacent rivers in winter[J]. *Periodical of Ocean University of China*, 2006, 36(3): 451-455 (in Chinese).
- [24] FERGUSON P L, IDEN C R, BROWNELL B J. Distribution and fate of neutral alkyl-phenol ethoxylate metabolites in a sewage-impacted urban estuary [J]. *Environmental Science & Technology*, 2001, 35(12): 2428-2435.
- [25] BARBER L B, LOYO R J E, RICE C P, et al. Endocrine disrupting alkylphenolic chemicals and other contaminants in wastewater treatment plant effluents, urban streams, and fish in the Great Lakes and Upper Mississippi River Regions[J]. *Science of the Total Environment*, 2015, 517(C): 195-206.
- [26] 廖小平. 壬基酚在污灌区土壤中吸附行为及垂直分布特征研究[D]. 武汉, 中国地质大学, 2013.
- LIAO X P. The study of adsorption behavior and vertical distribution of nonylphenol on soils in sewage irrigation area[D]. Wuhan, China University of Geosciences, 2013 (in Chinese).
- [27] 张婷瑜, 张福金, 何江, 等. 壬基酚的土壤残留及其行为研究进展[J]. *农业资源与环境学报*, 2014, 31(2): 118-125.
- ZHANG T Y, ZHANG F J, HE J, et al. Advances in nonylphenol residues and their behaviors in soil[J]. *Journal of Agricultural Resources and Environment*, 2014, 31(2): 118-125 (in Chinese).
- [28] LIBER K, KUNTH M L, STAY F S. An integrated evaluation of the persistence and effects of 4-nonylphenol in an experimental littoral ecosystem[J]. *Environmental Toxicology Chemistry*, 1999, 18: 357-362.
- [29] JORGEN V, MARIANNE T, LARS C. Phthalates and nonylphenols in profiles of differently dressed soils[J]. *Science of The Total Environment*, 2002, 296: 105-116.
- [30] 王艳平, 李正, 杨正礼, 等. 黑龙江农田土壤壬基酚及其短链聚氧乙烯醚残留调查[J]. *土壤通报*, 2012, 43(3): 706-710.
- WANG Y P, LI Z, YANG Z L, et al. Residues of nonylphenol and short chain nonylphenol polyethoxylates in the agricultural soil in Heilongjiang[J]. *Chinese Journal of Soil Science*, 2012, 43(3): 706-710 (in Chinese).
- [31] CHEN F, YING G G, KONG L X, et al. Distribution and accumulation of endocrine-disrupting chemicals and pharmaceuticals in wastewater irrigated soils in Hebei, China[J]. *Environmental Pollution*, 2011, 159: 1490-1498.
- [32] LEE C, JIANG L, KUO Y, et al. Characteristics of nonylphenol and bisphenol A accumulation by fish and implications for ecological and human health[J]. *Science of the Total Environment*, 2015, 502(1): 417-425.
- [33] JENNIFER D. The distribution of 4-nonylphenol in marine organisms of North American Pacific Coast estuaries[J]. *Chemosphere*, 2012, 87(5): 490-497.
- [34] 向昆仑. 壬基酚、辛基酚、双酚 A 在珠江口水生动物体内的积累特征[D]. 广州: 暨南大学, 2015.
- XIANG K L. Bioaccumulation characteristic of NP, OP, BPA in aquatic animals of Pearl River Estuary[D]. Guangzhou: Jinan University, 2015 (in Chinese).
- [35] MORTAZAVI S, SARI A E, BAHARMIFAR N, et al. Occurrence of endocrine disruption chemicals (Bisphenol A, 4-nonylphenol, and Octylphenol) in muscle and liver of Cyprinus Carpio Common, from Anzali wetland, Iran[J]. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 2013, 90(5): 578-584.
- [36] STANISZEWSKA M, FALKOWSKA L, GRABOWSKI P, et al. Bisphenol A, 4-tert-octylphenol, and 4-nonylphenol in the Gulf of Gdansk (Southern Baltic)[J]. *Arch Environ Contam Toxicol*, 2014, 67(3): 335-347.
- [37] FULVIO F, NICOLETTA A, MARIA A O, et al. Alkylphenols in adipose tissues of Italian population[J]. *Chemosphere*, 2011, 82(7): 1044-1049.
- [38] CHEN G W, DING W H, KU H Y, et al. Alkylphenols in human milk and their relations to dietary habits in central Taiwan[J]. *Food Chem Toxicol*, 2010, 48(7): 1939-1944.
- [39] CALAFAT A M, KUKLENYIK Z, REIDY J A, et al. Urinary concentrations of bisphenol A and 4-nonylphenol in a human reference population[J]. *Environ Health Perspect*, 2005, 113(4): 391-395.
- [40] LU J, WU J, STOFFELLA P J, et al. Analysis of bisphenol A, nonylphenol, and natural estrogens in vegetables and fruits using gas chromatography-tandem mass spectrometry[J]. *J agric food Chem*, 2012, 61(1): 84-89.
- [41] 韩灏, 邵兵, 马亚鲁, 等. 高效液相色谱法测定饮料类食品中的类雌激素[J]. *色谱*, 2005, 23(2): 176-179.
- HAN H, SHAO B, MA Y L, et al. Determination of estrogen-like compounds in beverages by high performance liquid chromatography[J]. *Chinese Journal of Chromatography*, 2005, 23(2): 176-179 (in Chinese).
- [42] GUENTHER K, HEINKE V, THIELE B, et al. Endocrine disrupting nonylphenols are ubiquitous in food[J]. *Environmental Science & Technology*, 2002, 36(8): 1676-1680.
- [43] GYLLENHAMMAR I, GLYNN A, DARNERUD P O, et al. 4-Nonylphenol and bisphenol A in Swedish food and exposure in Swedish

- nursing women[J]. Environ Int, 2012, 8(43): 21-28.
- [44] LU Y Y, CHEN M L, SUNG F C, et al. Daily intake of 4-nonylphenol in Taiwanese[J]. Environment International, 2007, 33(7): 903-910.
- [45] RAECKER T, THIELE B, BOEHME R M, et al. Endocrine disrupting nonyl- and octylphenol in infant food in Germany: Considerable daily intake of nonylphenol for babies[J]. Chemosphere, 2011, 82(11): 1533-1540.
- [46] 陈益欧. 苏州市主要水体、饮用水及餐饮用具壬基酚污染状况调查及其去除方法研究[D]. 苏州: 苏州大学, 2013.
- CHEN Y O. Investigation on pollution of nonylphenol in major water bodies, drinking water and dining utensils in Suzhou and the removal efficiency of some water treatment techniques[D]. Suzhou: Soochow University, 2013(in Chinese).
- [47] AMIRIDOU D, VOUTSA D. Alkylphenols and phthalates in bottled waters[J]. J Hazard Mater, 2011, 185(1): 281-286.
- [48] WILSON N K, CHUANG J C, MORGAN M K, et al. An observational study of the potential exposures of preschool children to pentachlorophenol, bisphenol-A, and nonylphenol at home and daycare[J]. Environmental Research, 2007, 103(1): 9-20.
- [49] XI Y, LI D, SAN W. Exposure to the endocrine disruptor nonylphenol alters structure and function of thyroid gland in rats[J]. Regulatory Peptides, 2013, 185(16): 52-56.
- [50] 单伟, 秦书俭, 李德华. 壬基酚对大鼠胰腺内分泌功能的影响[J]. 毒理学杂志, 2010, 24(5): 405-408.
- SHAN W, QIN S J, LI D H. The influence of nonylphenol on endocrine function of pancreas in rat[J]. Journal of Toxicology, 2010, 24(5): 405-408(in Chinese).
- [51] FURUTA M, FUNABASHI T, KAWAGUCHI M, et al. Effects of *p*-nonylphenol and 4-tert-octylphenol on the anterior pituitary functions in adult ovariectomized rats[J]. Neuroendocrinology, 2006, 84(1): 14-20.
- [52] HAO C J, CHENG X J, XIA H F, et al. The endocrine disruptor 4-nonylphenol promotes adipocyte differentiation and induces obesity in mice[J]. Cell Physiol Biochem. 2012, 30(2): 382-394.
- [53] CROTEAU M C, DUARTE G P, LEAN D R S, et al. Preexposure to ultraviolet B radiation and 4-tert-octylphenol affects the response of *Rana pipiens* tadpoles to 3,5,3'-triiodothyronine[J]. Environmental Toxicology & Chemistry, 2010, 29(8): 1804-1815.
- [54] KUDO Y, YAMAUCHI K, FUKAZAWA H, et al. *In vitro* and *in vivo* analysis of the thyroid system-disrupting activities of brominated phenolic and phenol compounds in *Xenopus laevis*[J]. Toxicological Sciences, 2006, 92(1): 87-95.
- [55] 洪燕燕, 张育辉. 辛基酚对中国林蛙蝌蚪生长发育的毒性效应[J]. 生态毒理学报, 2010, 5(3): 343-350.
- HONG Y Y, ZHANG Y H. Toxicity effects of octylphenol on growth and development of Tadpoles(*Rana chensinensis*) [J]. Asian Journal of Ecotoxicology, 2010, 5(3): 343-350(in Chinese).
- [56] 吴翠琴. 己烯雌酚和辛基酚对真鲷幼鱼的雌激素效应研究[J]. 水产科学, 2008, 27(12): 611-614.
- WU C Q. Estrogenic effects of diethylstilbestrol and octylphenol on juvenile genuine porgy *Pagrosomus major*[J]. Fisheries Science, 2008, 27(12): 611-614(in Chinese).
- [57] 卢宁, 俞捷, 许洁, 等. 壬基酚对仔代脑组织 AchE 和 ChAT 活性的影响[J]. 重庆医科大学学报, 2009, 34(9): 1221-1223.
- LU N, YU J, XU J, et al. Effects of nonylphenol on the activity of AchE and ChAT in brain of filial rat[J]. Journal of Chongqing Medical University, 2009, 34(9): 1221-1223(in Chinese).
- [58] MAO Z, ZHENG Y L, ZHANG Y Q, et al. Chronic application of nonylphenol-induced apoptosis via suppression of *bel-2* transcription and up-regulation of active caspase-3 in mouse brain[J]. Neuroscience Letters, 2008, 439(2): 147-152.
- [59] XIA J, NIU C, PEI X. Effects of chronic exposure to nonylphenol on locomotor activity and social behavior in zebrafish (*Danio rerio*) [J]. Journal of Environmental Sciences, 2010, 22(9): 1435-1440.
- [60] BIANCO M, MITA L, PORTACCIO M, et al. Differential accumulation levels in the brain of rats exposed to the endocrine disruptor 4-tert-octylphenol[J]. Environ Toxicol Pharmacol, 2011, 31(1): 198-204.
- [61] 杨婕, 褚玥, 赖玉婷, 等. 辛基酚对 5-羟色胺转运及受体通路的影响[J]. 中国现代医学杂志, 2015, 25(14): 11-16.
- YANG J, CHU Y, LAI Y T, et al. Influence of octylphenol on 5-HT_{3b} and 5-HT transporter in human liver 7702 cells[J]. China Journal of Modern Medicine, 2015, 25(14): 11-16(in Chinese).
- [62] 许洁, 范奇元, 罗军敏, 等. 孕期壬基酚暴露对雄性仔鼠免疫功能影响[J]. 中国公共卫生, 2008, 24(5): 611-612.
- XU J, FAN Q Y, LUO J M, et al. Effects of nonylphenol on immune function of F₁ male rats after gestation exposure[J]. Chinese Journal of Public Health, 2008, 24(5): 611-612(in Chinese).
- [63] KIM C, CADET P. Environmental toxin 4-nonylphenol and autoimmune diseases: Using DNA microarray to examine genetic markers of cytokine expression[J]. Arch Med Sci, 2010, 6(3): 321-327.
- [64] 夏海玲, 田海林, 王爱清, 等. 壬基酚对雌性 SD 大鼠脾脏及脾淋巴细胞损伤作用的研究[J]. 环境与健康杂志, 2011, 28(12): 1078-1080.
- XIA H L, TIAN H L, WANG A Q, et al. Effects of nonylphenol on spleen and splenocytes of female SD rats[J]. Journal of Environment and Health, 2011, 28(12): 1078-1080(in Chinese).
- [65] 李健, 司丽芳, 位志国, 等. 辛基酚对成年雄性小鼠血浆和脾脏抗氧化功能的影响[J]. 动物医学进展, 2012, 33(3): 29-32.
- LI J, SI L F, WEI Z G, et al. Effect of octylphenol on antioxidant capacity of plasma and spleen in adult male mice[J]. Progress in Veterinary Medicine, 2012, 33(3): 29-32(in Chinese).
- [66] RUH M F, BI Y, COX L, et al. Effect of environmental estrogens on IL-1beta promoter activity in a macrophage cell line[J]. Endocrine, 1998, 9(2): 207-211.
- [67] RUH M F, BI Y, D'ALONZO, et al. Effect of estrogens on IL-1beta promoter activity[J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 1998, 66(4): 203-210.

- [68] 彭俊华. 辛基酚对机体健康的影响及其机理的研究进展[J]. 西北国防医学杂志, 2004, 25(6): 445-447.
PENG J H. Advance research on the influence and mechanism of health of octylphenol[J]. Medical Journal of National Defending Forces In Northwest China, 2004, 25(6): 445-447(in Chinese).
- [69] GONG Y, PAN X, HUANG Y, et al. NP-induced biophysical and biochemical alterations of rat testicular Sertoli cell membranes related to disturbed intracellular Ca^{2+} homeostasis[J]. Toxicology Letters, 2008, 183(1/3): 10-20.
- [70] UGUZA C, VARISLIB O, AGCAC C, et al. Effects of nonylphenol on motility and subcellular elements of epididymal rat sperm[J]. Reproductive Toxicology, 2009, 28(4): 542-549.
- [71] 郭金莲, 任慕兰. 壬基酚对成年雌性 SD 大鼠生殖功能的影响[J]. 东南大学学报(医学版), 2007, 26(4): 287-290.
GUO J L, REN M L. Adverse effects of nonylphenol on the reproductive function of adult female SD rats[J]. Journal of Southwest University(Medical Science Edition), 2007, 26(4): 287-290(in Chinese).
- [72] LUKAC N, LUKACOVA J, PINTO B, et al. The effect of nonylphenol on the motility and viability of bovine spermatozoa *in vitro*[J]. Journal of Environmental Science & Health Part A Toxic/Hazardous Substances & Environmental Engineering, 2013, 48(8): 973-979.
- [73] 黄春阳, 司丽芳, 位兰, 等. 辛基酚对小鼠附睾、精囊腺和前列腺发育及组织结构的影响[J]. 动物医学进展, 2013, 34(2): 48-51.
HUANG C Y, SI L F, WEI L, et al. Effects of octylphenol on the development and morphology of epididymis, seminal vesicle and prostate in mice[J]. Progress in Veterinary Medicine, 2013, 34(2): 48-51(in Chinese).
- [74] ARUKWE A, CELIUS T, WALTHER B T, et al. Plasma levels of vitellogenin and eggshell zona radiata proteins in 4-nonylphenol and *o,p'* DDT treated juvenile Atlantic salmon (*Salmo salar*)[J]. Marine Environmental Research, 1998, 46(1): 133-136.
- [75] 宫向红, 徐英江, 任利华, 等. 辛基酚对鲤的雌激素效应[J]. 水产学报, 2010, 34(3): 410-414.
GONG X H, XU Y J, REN L H, et al. Estrogenic effects of octylphenol on carp[J]. Journal of Fisheries of China, 2010, 34(3): 410-414(in Chinese).
- [76] 李晖, 杨晓燕, 陈容. 环境雌激素辛基酚和壬基酚对雌性大鼠生殖系统的损伤作用[J]. 新疆医学, 2008, 38(10): 5-9.
LI H, YANG X Y, CHEN R. Injury induced by environmental estrogen octylphenol and nonylphenol to reproductive system of female rats[J]. Xinjiang Medical Journal, 2008, 38(10): 5-9(in Chinese).
- [77] 乔丽丽, 郑力行, 蔡德培. 性早熟女童血清中双酚 A、辛基酚、4-壬基酚测定和分析[J]. 卫生研究, 2010, 39(1): 9-12.
QIAO L L, ZHENG L X, CAI D P. Study on the levels of the bisphenol A, octylphenol, 4-nonylphenol in serum of precocious girls[J]. Journal of Hygiene Research, 2010, 39(1): 9-12(in Chinese).
- [78] VO T T, NGUYEN P V, DUONG H T, et al. Potential effect of combined xenoestrogens during gestation stages on mouse offspring[J]. Journal of Environmental Biology, 2015, 36(2): 337-344.
- [79] 闫鹏, 郑剑, 杨元斌, 等. 壬基酚和辛基酚对小鼠生殖毒性的联合作用[J]. 中国预防医学杂志, 2009, 10(4): 303-305.
YAN P, ZHENG J, YANG Y B, et al. Combined effect of nonylphenol and octylphenol on reproductive toxicity of mice[J]. China Preventive Medicine, 2009, 10(4): 303-305(in Chinese).
- [80] 高永星, 封旭, 沈杨, 等. 壬基酚对子宫肌瘤作用的实验研究[J]. 实用妇产科杂志, 2014, 30(9): 686-689.
GAO Y X, FENG X, SHEN Y, et al. Effect of nonylphenol on leiomyoma cells[J]. Journal of Practical Obstetrics and Gynecology, 2014, 30(9): 686-689(in Chinese).
- [81] SHEN Y, XU Q, REN M, et al. Measurement of phenolic environmental estrogens in women with uterine leiomyoma[J]. Plos One, 2013, 8(11): 65-65.
- [82] PROSSNITZ E R, MAGGIOLINI M. Mechanisms of estrogen signaling and gene expression via GPR30[J]. Mol Cell Endocrinol, 2009, 308(1): 32-38.
- [83] 甘卫东, 周明, 胡杨, 等. 低剂量壬基酚促进 DU-145 细胞增殖及雌激素膜受体 GPR30 表达的研究[J]. 中华男科学杂志, 2014, 20(5): 405-409.
GAN W D, ZHOU M, HU Y, et al. Low-dose nonylphenol promotes the proliferation of DU-145 cells and expression of membrane estrogen receptor GPR30 in DU-145 cells[J]. National Journal of Andrology, 2014, 20(5): 405-409(in Chinese).
- [84] KAWAGUCHI H. Effects of fetal exposure to 4-n-octylphenol on mammary tumo-rigenesis in rats[J]. Vivo, 2010, 24(4): 463-470.
- [85] 朱毅, 舒为群, 田怀军, 等. 辛基酚体外类雌激素效应观察[J]. 第三军医大学学报, 2003, 25(8): 673-675.
ZHU Y, SHU W Q, TIAN H J, et al. Observation of the estrogenic activity of octylphenol *in vitro*[J]. Acta Academiae Medicinae Militaris Tertiae, 2003, 25(8): 673-675(in Chinese).
- [86] 彭俊华, 张华欣, 张峰, 等. 辛基酚对 MCF-7 乳腺癌细胞周期及周期蛋白表达的影响[J]. 肿瘤防治研究, 2008, 35(9): 621-623.
PENG J H, ZHANG H X, ZHANG F, et al. Effect of octylphenol on cell cycle and cyclin expression on MCF-7 breast cancer cells[J]. Cancer Research on Prevention and Treatment, 2008, 35(9): 621-623(in Chinese).
- [87] 彭俊华, 糜漫天, 朱俊东, 等. 辛基酚和三羟异黄酮对大鼠乳腺癌 ER、AIB1 和 PCNA 表达的影响[J]. 营养学报, 2007, 29(1): 62-65.
PENG J H, MI M T, ZHU J D, et al. Effects of octylphenol and genistein on ER, AIB1 and PCNA expressions in rat breast cancer[J]. Acta Nutrimenta Sinica, 2007, 29(1): 62-65(in Chinese).