

DOI: 10.7524/AJE.1673-5897.20201207001

张钰婕, 颜婷, 杨警, 等. 壬基酚在SD大鼠内分泌腺、胃、心脏、肝脏、肾脏和血清的分布与消除[J]. 生态毒理学报, 2021, 16(6): 174-180

Zhang Y J, Yan T, Yang J, et al. Distribution and elimination of nonylphenol in endocrine glands, stomach, heart, liver, kidney and serum of SD rats [J]. Asian Journal of Ecotoxicology, 2021, 16(6): 174-180 (in Chinese)

壬基酚在SD大鼠内分泌腺、胃、心脏、肝脏、肾脏和血清的分布与消除

张钰婕¹, 颜婷², 杨警¹, 俞捷¹, 杨雪峰³, 张建玲¹, 蒋智钢^{1, #}, 许洁^{1, *}

1. 遵义医科大学公共卫生学院, 遵义 563000

2. 贵州省毕节市织金县疾病预防控制中心, 毕节 551700

3. 遵义医科大学附属第二医院胃肠外科, 遵义 563000

收稿日期: 2020-12-07

录用日期: 2021-04-10

摘要: 研究壬基酚经消化道摄入后在SD大鼠的内分泌腺、胃、心脏、肝脏、肾脏和血清中的分布与消除情况。取39只SD雄性大鼠随机分为13组(每组3只), 除对照组(一次性给予同等剂量玉米油)外其余各组一次性灌胃400 mg·kg⁻¹的壬基酚, 在灌胃后的0.25、0.5、1、2、4、8、12、24、48、72、96和120 h腹腔注射戊巴比妥钠麻醉处死大鼠, 取其内分泌腺(胸腺、甲状腺和肾上腺)、胃、肝脏、肾脏、心脏和血清, 使用高效液相色谱法检测壬基酚的含量, 并计算代谢动力学相关参数。代谢动力学参数包括二室模型分布相半衰期($t_{1/2\alpha}$)、曲线下面积(AUC)、自中央室向外周室转运速率常数(K_{12})、自外周室向中央室转运速率常数(K_{21})、平均驻留时间($MRT_{0-\infty}$)、二室模型清除相半衰期($t_{1/2\beta}$)、中央室总体清除率(CL/F)、自中央室消除速率常数(K_{10})、吸收相半衰期($t_{1/2K_a}$)。壬基酚在大鼠各器官组织内的代谢除肝脏外均为二室模型。在内分泌腺中, 胸腺内峰浓度最大, $c_{\max}=4.927$ mg·L⁻¹, 曲线下面积最大, $AUC_{0-\infty}=766.163$ mg·L⁻¹·h, 平均驻留时间最长, $MRT_{0-\infty}=53.901$ h; 肾上腺组织中壬基酚二室模型清除相半衰期最长, $t_{1/2\beta}=1\,306\,826.882$ h; 甲状腺组织中壬基酚的 $t_{1/2K_a}=1.375$ h、 $K_{12}=0.275$ h⁻¹、 $K_{21}=0.165$ h⁻¹、 $MRT_{0-\infty}=50.705$ h; 在实质性器官中, 胃组织中壬基酚的达峰时间最早, $T_{\max}=2$ h, 峰浓度最高, $c_{\max}=41.4$ mg·L⁻¹, 曲线下面积最大, $AUC_{0-\infty}=364.319$ mg·L⁻¹·h; 心脏组织中壬基酚的 $T_{1/2K_a}=2.013$ h, $CL/F=7.228$ L·kg⁻¹·h⁻¹; 肝脏组织中壬基酚的 $K_{10}=0.21$ h⁻¹; 肾脏组织中各代谢动力学参数数值与肝脏相似; 血清中的各项代谢动力学参数数值均处于中等水平。壬基酚主要分布在胸腺组织和胃组织中, 在胃组织中驻留时间短易被吸收, 在胸腺组织中驻留时间长且浓度高。壬基酚在肝脏和肾脏中清除率高。

关键词: 壬基酚; SD大鼠; 内分泌腺; 内脏; 分布与消除

文章编号: 1673-5897(2021)6-174-07

中图分类号: X171.5

文献标识码: A

Distribution and Elimination of Nonylphenol in Endocrine Glands, Stomach, Heart, Liver, Kidney and Serum of SD Rats

Zhang Yujie¹, Yan Ting², Yang Jing¹, Yu Jie¹, Yang Xuefeng³, Zhang Jianling¹, Jiang Zhigang^{1, #}, Xu Jie^{1, *}

1. School of Public Health, Zunyi Medical University, Zunyi 563000, China

2. Zhijin County Center for Disease Control and Prevention, Bijie City, Guizhou Province, Bijie 551700, China

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81760580, 2216035); 贵州省高层次创新型“百层次”人才(黔科合平台人才[2020]6014); 贵州省科技厅项目(黔科合基础[2017]5733-081, [2017]5733-065, 2019-1466); 贵州省高校科技拔尖人才计划(黔教合 KY2018054); 遵义市“15851”人才项目(2019-E262); 贵州省卫计委基金资助项目(gzwbj2021-39, gzwkj2021-536)

第一作者: 张钰婕(1995—), 女, 硕士研究生, 研究方向为环境与健康, E-mail: 2534053845@qq.com

*** 通讯作者 (Corresponding author),** E-mail: 649904039@qq.com

共同通讯作者 (Co-corresponding author), E-mail: 26323039@qq.com

3. Department of Gastrointestinal Surgery, the Second Affiliated Hospital of Zunyi Medical University, Zunyi 563000, China

Received 7 December 2020 accepted 10 April 2021

Abstract: To study the distribution and elimination of nonylphenol (NP) in the endocrine glands, stomach, heart, liver, kidney and serum of SD rats which are exposed to NP by gavage. Thirty-nine SD male rats were randomly divided into 13 groups ($n=3$ per group). The rats were gavaged with NP in corn oil at dose level of $400 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ or corn oil alone (vehicle control, C) once. At 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8, 12, 24, 48, 72, 96 and 120 h after the last gavage, rats from all treatment groups were euthanized under deep anesthesia by intraperitoneal injection of pentobarbital sodium, respectively. NP concentrations in endocrine glands (i.e., thymus, thyroid, adrenal glands), stomach, liver, kidney, heart and serum were detected using the high performance liquid chromatography (HPLC) technique. Metabolokinetic parameters, including the half-life of distribution of two-compartment model ($t_{1/2\alpha}$), the half-life of elimination of two-compartment model ($t_{1/2\beta}$), area under curve (AUC), distribution rate constant from central compartment to peripheral compartment (K_{12}), distribution rate constant from peripheral compartment to central compartment (K_{21}), mean residence time ($\text{MRT}_{0 \sim t}$), apparent clearance (CL/F) and elimination rate constant from the central compartment (K_{10}), absorption half-life ($t_{1/2Ka}$) were assessed. The metabolism of NP in all organs and tissues of rats was corresponding to a two-compartment model rather than liver. In the endocrine glands, the maximum peak concentration ($c_{\max}$) for NP in thymus was $4.927 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$. The biggest ($\text{AUC}_{0 \sim \infty}$) was $766.163 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{h}$, and the longest $\text{MRT}_{0 \sim t}$ was 53.901 h. $t_{1/2\beta}$ for NP in adrenal gland was 1 306 826.882 h, which was longest. $t_{1/2Ka}$, K_{12} , K_{21} and $\text{MRT}_{0 \sim t}$ for NP in thyroid were 1.375 h, 0.275 h^{-1} , 0.165 h^{-1} and 50.705 h, respectively. The peak time ($T_{\max}$), $c_{\max}$ and the biggest ($\text{AUC}_{0 \sim \infty}$) for NP in stomach were 2 h, $41.4 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$, $364.319 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{h}$, respectively. $t_{1/2Ka}$ and CL/F for NP in heart were 2.013 h and $7.228 \text{ L} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$. K_{10} for NP in liver was 0.21 h^{-1} . The values of metabolokinetic parameters for NP in kidney was similar to those of the liver. The values of metabolokinetic parameters for NP in serum was at an intermediate level. NP is mainly distributed in the thymus and stomach. NP is absorbed easily in stomach with short residence time, while NP concentration is high in thymus with long residence time. NP could be eliminated in the liver and kidney with high clearance.

Keywords: nonylphenol; SD rats; endocrine glands; internal organs; distribution and elimination

壬基酚(nonylphenol, NP)是壬基酚乙氧基酸的降解物,经口暴露是NP的主要暴露途径^[1],进入人体后能模拟天然雌激素的作用,干扰正常的内分泌功能,还有致癌、致畸和致突变的作用。NP具有脂溶性,能够在脂肪组织中蓄积。它被广泛用于制造奶瓶、罐头盒子及食品包装袋等的内壁涂层和塑料制品,这些化合物具有较高的亲脂性,极易通过食品尤其是脂肪含量高的食品进行迁移,直接影响人体健康^[2]。因此研究NP经消化道摄入后的分布与清除具有重要意义。目前已有关于NP清除与分布的研究,Geens等^[3]研究发现,NP在人肝脏中浓度最高,其次是脑和脂肪组织。有文献表明,NP在大西洋鲑鱼体内主要排泄途径是胆汁^[4]。曹向可等^[5]的结果显示,雌性大鼠经消化道摄入NP后,在各组织中NP含量为卵巢>子宫>肝>肾>血清。Green等^[6]

研究发现,经口摄入的NP高达80%被迅速吸收,经肝脏代谢,大多数排泄物在胆汁,24 h排泄基本完成。还有研究发现,SD大鼠经消化道摄入NP后,NP主要分布于实质性器官中,经肝脏清除,食物可以减缓NP的代谢^[7]。但是这些研究普遍存在灌胃剂量低、观察时间短的问题。经查阅文献和体表面积计算得到NP对大鼠灌胃的半数致死剂量(LD_{50})约为 $1\,445 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ^[8],本课题组前期对大鼠体内NP的研究表明,NP染毒剂量相对较低时也具有生物蓄积性^[9]。在上述研究的基础上综合考虑,本研究加大NP染毒剂量,约取 LD_{50} 的3/10 ($400 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)作为此次实验的染毒剂量,并延长观察时间至120 h,希望能更加全面准确地了解NP在机体内的代谢特征,为进一步研究NP对机体造成的影响以及如何降低NP对机体的影响提供数据依据。

1 材料与方法 (Materials and methods)

1.1 材料

液相色谱仪(Agilent 公司, Agilent 1100), 色谱柱 EclipseXD8-C₁₈(150 mm×460 mm, 5 μm), 电子天平(上海精科天平仪器厂, FA2204C), 数显恒温水浴锅(天津泰斯特, DK-98-II), 离心机(上海安亭, TDL-S), 旋涡混合器(海门其林贝尔, QL-901), 手持式匀浆机(杭州雷琪实验器材有限公司, FLUKO, F10), 制冰机(雪科, IMS-30), 正己烷和乙醚(分析纯, 天津科密欧), 乙腈(色谱纯, Dikma Technologies 公司), 冰乙酸(色谱纯, 天津科密欧), NP 标准品(Fluka), 纯净水(怡宝), NP 灌胃试剂(西亚), 玉米油(金龙鱼)。

1.2 实验动物

清洁级成年雄性 SD 大鼠 39 只, 体质量 180 ~ 240 g, 饲养条件为室温 22 °C, 随机分为 13 组, 每组 3 只, 自由饮水进食, 适应性喂养 1 周, 实验前 12 h 禁食, 只给予饮水。

1.3 色谱条件

流动相为乙腈与 0.1% 冰乙酸(V(乙腈): V(0.1% 冰乙酸)=85:15), 进样量 10 μL, 柱温 40 °C, 流速 1.0 mL·min⁻¹, FLD 检测器, 激发波长 275 nm, 发射波长 312 nm。

1.4 方法与步骤

将 39 只大鼠随机分为 13 个组, 每组 3 只。除 1 组作为空白对照组外, 其余各组进行一次性 400 mg·kg⁻¹ NP 灌胃(NP 溶于玉米油, 灌胃体积 5 mL·kg⁻¹), 空白对照组按照同等灌胃体积对大鼠进行玉米油灌胃。灌胃后 0.25、0.5、1、2、4、8、12、24、48、72、96 和 120 h 分别腹腔注射麻醉处死大鼠并摘取其内分泌腺(甲状腺、胸腺和肾上腺)、胃、肝脏、肾脏和心脏组织及血清保存于-20 °C 冰箱待用。

精确称取 NP 标准品, 用乙腈溶解稀释成 9、45、90、450、900、1 800、3 600 和 12 000 ng·mL⁻¹, 分别进样 10 μL, 用液相色谱仪测定峰面积, 以峰面积(Y)对标准浓度(X)绘制标准曲线, 得出回归方程。

NP 的提取:(1)分别取大鼠的内分泌腺(甲状腺、胸腺和肾上腺)、胃、肝脏、肾脏和心脏各 0.5 g 和血清 0.5 mL。(2)将取好的组织 0.5 g 置于玻璃离心管内, 加入正己烷-乙醚提取剂(V(正己烷): V(乙醚)=7:3)4 mL, 用手持式匀浆机 20 000 r·min⁻¹ 匀浆 10 s, 4 000 r·min⁻¹ 离心 8 min, 取上清液于 50 °C 水浴蒸干, 加 0.5 mL 乙腈溶解后移至进样瓶上机检测。(3)将取好的血清 0.5 mL, 置于玻璃离心管内, 加入正己

烷-乙醚提取剂(V(正己烷): V(乙醚)=7:3)4 mL, 置旋涡混合器混匀 30 s, 静置 15 min, 取上清液于 50 °C 水浴蒸干, 加 0.5 mL 乙腈溶解后移至进样瓶上机检测。

1.5 数据处理

数据用药代动力学计算软件 DAS 3.0 进行处理。

2 结果 (Results)

2.1 NP 在胸腺、甲状腺和肾上腺中的浓度

以峰面积(Y)对标准浓度(X)绘制标准曲线, 得出 $Y=16.38X-55.936$, $R^2=0.9999$, 标准曲线用于后续 NP 在各组织的浓度测定。如图 1 所示, NP 在胸腺中 0 h 的浓度高于其他腺体, $c_0=2.006$ mg·L⁻¹。摄入后 2~4 h 吸收速率增大, 在第 4 小时达到峰浓度, $c_{\max}=4.927$ mg·L⁻¹, 是初始浓度的 2 倍多。最低浓度为 1.412 mg·L⁻¹, 120 h 时浓度为 1.803 mg·L⁻¹ 与初始浓度相差不大。甲状腺中 NP 浓度在 2 h 达到峰值, 较胸腺达峰时间早, $c_{\max}=3.580$ mg·L⁻¹, 甲状腺中 NP 吸收速度较胸腺快。在 0 h 肾上腺中 NP 浓度最低, $c_0=0.183$ mg·L⁻¹。在 8 h 达到峰浓度, $c_{\max}=3.451$ mg·L⁻¹, 达峰后浓度极速下降变为 0.662 mg·L⁻¹(12 h)。

2.2 NP 在胃、心脏、肝脏和肾脏中的浓度

如图 2 所示, NP 在胃内的初始浓度为 0.35 mg·L⁻¹, 在 2 h 达到峰浓度且峰浓度很大, $c_{\max}=41.4$ mg·L⁻¹。在 24 h 浓度降为 2.88 mg·L⁻¹, 在 120 h 浓度降为 0.53 mg·L⁻¹。呈现吸收较快, 达峰时间短的趋

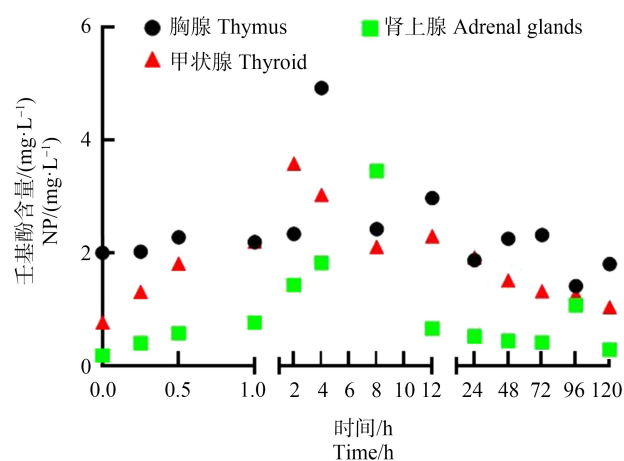


图1 壬基酚(NP)暴露后SD大鼠胸腺、肾上腺和甲状腺中NP含量-时间关系图

Fig. 1 The content-time relationship diagram for nonylphenol (NP) in SD rat thymus, adrenal gland and thyroid after NP exposure

势。心脏、肝脏和肾脏中的NP浓度一直都较低,均在4 h达到峰浓度。 $c_{\max}(\text{心})=2.45 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$, $c_{\max}(\text{肝})=1.41 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$, $c_{\max}(\text{肾})=2.18 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 。在120 h胃、心脏、肝脏和肾脏内NP浓度趋近于0。

2.3 NP在血清中的浓度

如图3所示,血清中NP的初始浓度较低, $c_0=0.263 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$,在2 h达到峰浓度, $c_{\max}=1.931 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 。2~4 h内浓度直线下降,到4 h浓度下降为 $1.061 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$,之后浓度变化为平缓曲线。在120 h时浓度变为 $0.263 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 与初始浓度相等。

2.4 NP的代谢动力学

采用药代动力学软件DAS3.0处理数据,得出NP在内分泌腺、胃、心脏、肝脏和肾脏中的代谢动力

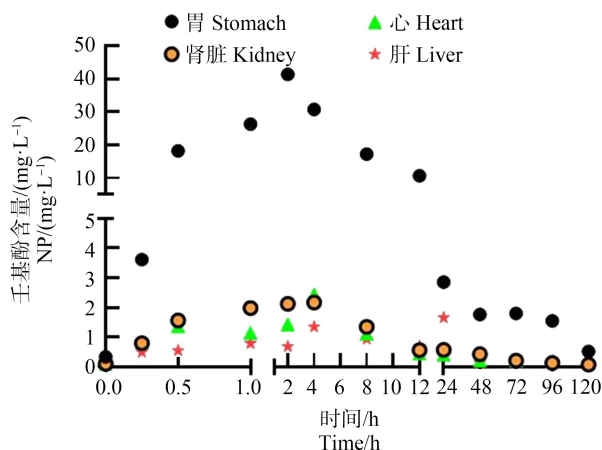


图2 NP暴露后SD大鼠胃、心、肝和肾脏中NP含量-时间关系图

Fig. 2 The content-time relationship diagram for NP in SD rat stomach, heart, liver, kidney after NP exposure

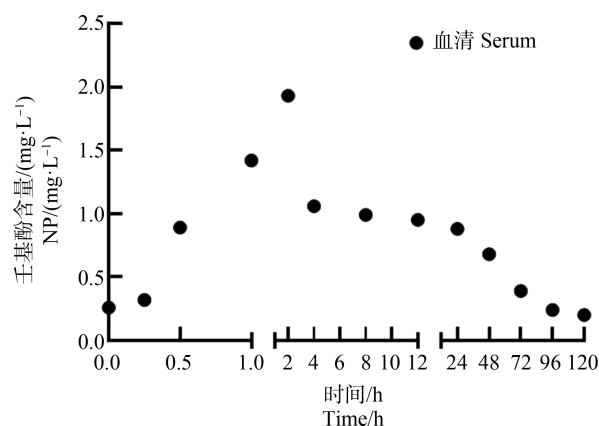


图3 NP暴露后SD大鼠血清中NP含量-时间关系图

Fig. 3 The content-time relationship diagram for NP in SD rat serum after NP exposure

学参数。NP在各器官中的代谢模型除肝脏符合一室模型外,其余均符合二室模型。NP在大鼠除肝脏外的各组织内消除相半衰期($t_{1/2\beta}$)均为分布相半衰期($t_{1/2\alpha}$)的10倍以上。除心脏外,自中央室向外周室转运速率常数(K_{12})均大于自外周室向中央室转运速率常数(K_{21})(表1和表2)。

2.4.1 NP在内分泌腺及血清中代谢动力学

NP在肾上腺组织中 $t_{1/2\beta}=1\ 306\ 826.882 \text{ h}$,达峰时间($t_{\max}$)=8 h;在胸腺内的曲线下面积($\text{AUC}_{0 \sim t}$)= $251.534 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{h}$ 最大、平均驻留时间($\text{MRT}_{0 \sim t}$)= 53.901 h 最长、中央室总体清除率(CL/F)= $0.522 \text{ L} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 最小;在甲状腺内的中央室表观分布容积(V/F)= $66.867 \text{ L} \cdot \text{kg}^{-1}$ 最小、达峰时间为2 h、 $K_{12}=0.275 \text{ h}^{-1}$ 、 $K_{21}=0.165 \text{ h}^{-1}$ 、 $\text{MRT}_{0 \sim t}=50.705 \text{ h}$;与内分泌腺相比,血清中吸收相半衰期($t_{1/2K_a}$)= 0.684 h 、 $t_{1/2\alpha}=0.83 \text{ h}$ 、 $t_{1/2\beta}=54.062 \text{ h}$ 、 $\text{AUC}_{0 \sim t}=68.646 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{h}$ 、 $\text{MRT}_{0 \sim t}=41.148 \text{ h}$,均最小(表1)。

2.4.2 NP在实质性器官中代谢动力学

NP在胃内的 $\text{AUC}_{0 \sim \infty}=364.319 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{h}$ 最大, $\text{MRT}_{0 \sim t}=24.822 \text{ h}$ 却是最小的;在心脏中,NP的 $t_{1/2K_a}=2.013 \text{ h}$ 最长,中央室总体清除率(CL/F)= $7.228 \text{ L} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 最高,这可能与心脏血流丰富、蓄积的NP较多以及心脏是泵血器官易将物质向外周扩散有关。在肝脏内,NP自中央室消除速率常数(K_{10})= 0.21 h^{-1} 较大, K_{10} 越大消除越快,即NP在肝脏中消除快。NP在肾脏中的各项代谢动力学参数数值均接近于肝脏。与实质性器官相比,血清中 $\text{MRT}_{0 \sim t}=41.148 \text{ h}$ 是最长的(表2)。

3 讨论(Discussion)

NP是一种类似于雌激素的环境内分泌干扰物,污染严重且使用广泛。研究NP在各组织中的代谢特征,有助于发现NP含量与各组织相关疾病的关系。有文献称,血清NP浓度在结直肠癌组显著高于对照组^[9]。据报导,与健康女童样本相比,性早熟女童样本血清中的双酚A(BPA)和4-NP含量明显偏高^[10]。还有研究发现,肝脏、肾脏、脾脏、心脏和脑部疾病风险增加与NP暴露有关^[11]。

本研究表明,除心脏外 K_{12} 均大于 K_{21} ,说明NP易于从中央室向外周室分布。赵猛等^[12]研究得出 $K_{21}>K_{12}$,NP主要分布在血流丰富的组织、器官,这与本研究的结论相反,有待进一步验证。NP在各组织中的消除相半衰期均较长,认为NP是一种难被

清除的环境内分泌干扰物。曲线下面积在胃和胸腺内较大,说明 NP 在胃和胸腺吸收量较大。然而 NP 在胃内的平均驻留时间最短,表明 NP 与胃的亲合力较低。NP 在肾上腺中的消除相半衰期很长,即消除速度较慢。这可能提示该物质与组织的亲和度很高,可以长期甚至终身驻留于体内,而难于在机体正常代谢情况下排出体外。肝脏和肾脏中 NP 的各项代谢动力学参数数值相近且 NP 消除较快,推测肝脏和肾脏是 NP 的代谢器官。有研究称,NP 在肝脏内的代谢是以葡萄糖醛酸化合物的形式完成^[13]。在以往的研究中发现,NP 在肝脏和肾脏内含量,常常是肾脏大于肝脏^[14]或肝脏大于肾脏^[5]。而在本次实

验中含量相近,这可能与一次性灌胃的剂量有关。实验发现,血清中的各项代谢动力学参数数值在所测组织中既不是最高也不是最低,这可能 NP 与血清亲和程度中等有关。总之,NP 在胃内分布量大,驻留时间短;在内分泌腺内分布量大,驻留时间长。

本研究通过对 39 只大鼠一次性灌胃 $400 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 的 NP,得到 NP 在大鼠体内分布与清除的相关数据并总结其代谢特征。但本研究只选用了 1 个浓度的 NP 进行一次性灌胃,今后可进行不同浓度梯度的 NP 一次性灌胃或长期灌胃,并研究它们的分布与清除,以期更加了解 NP 的代谢规律。

表 1 SD 大鼠胸腺、肾上腺、甲状腺及血清中 NP 代谢动力学参数

Table 1 Metabolic kinetic parameters of NP in SD rat thymus, adrenal gland, thyroid and serum

参数 Parameter	组织 Organization			
	胸腺 Thymus	肾上腺 Adrenal gland	甲状腺 Thyroid	血清 Serum
	二室	二室	二室	二室
	Two-compartment model	Two-compartment model	Two-compartment model	Two-compartment model
$t_{1/2\alpha}/\text{h}$	3.241	3.925	1.542	0.830
$t_{1/2\beta}/\text{h}$	411.095	1 306 826.882	112.027	54.062
$V/F/(\text{L} \cdot \text{kg}^{-1})$	68.865	75.923	66.867	104.943
$CL/F/(\text{L} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1})$	0.522	2.429	1.023	4.890
$AUC_{0 \sim t}/(\text{mg} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{h})$	251.534	84.860	189.835	68.646
$AUC_{0 \sim \infty}/(\text{mg} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{h})$	766.163	164.689	391.147	81.804
K_{10}/h^{-1}	0.008	0.032	0.015	0.047
K_{12}/h^{-1}	0.128	0.128	0.275	0.557
K_{21}/h^{-1}	0.080	0.016	0.165	0.244
$t_{1/2K_a}/\text{h}$	2.449	3.178	1.275	0.684
$MRT_{0 \sim t}/\text{h}$	53.901	52.303	50.705	41.148
$MRT_{0 \sim \infty}/\text{h}$	290.566	136.503	187.962	62.438
$T_{\max}/\text{h}$	4	8	2	2
$c_{\max}/(\text{mg} \cdot \text{L}^{-1})$	4.927	3.451	3.580	1.931

注: $0 \sim t$ 表示从灌胃开始到实际测量所覆盖的时间,即 $0 \sim 120 \text{ h}$; $t_{1/2\alpha}$ 为二室模型分布相半衰期; $t_{1/2\beta}$ 为二室模型消除相半衰期; V/F 为中央室表观分布容积; CL/F 为中央室总体清除率; AUC 为曲线下面积; K_{10} 为自中央室消除速率常数; K_{12} 为自中央室向外周室转运速率常数; K_{21} 为自外周室向中央室转运速率常数; $t_{1/2K_a}$ 为吸收相半衰期; MRT 为平均驻留时间; $T_{\max}$ 为达峰时间; $c_{\max}$ 为峰值浓度。

Note: $0 \sim t$ means the time from the start of gavage to the actual measurement i.e., $0 \sim 120 \text{ h}$; $t_{1/2\alpha}$ represents two-compartment model distribution half-life; $t_{1/2\beta}$ represents two-compartment model elimination half-life; V/F represents apparent distribution volume; CL/F represents apparent clearance; AUC represents area under the curve; K_{10} represents elimination rate constant from the central compartment; K_{12} represents distribution rate constant from central compartment to peripheral compartment; K_{21} represents distribution rate constant from peripheral compartment to central compartment; $t_{1/2K_a}$ represents absorption half-life; MRT represents mean residence time; $T_{\max}$ represents peak time; $c_{\max}$ represents peak concentration.

表 2 SD 大鼠胃、心脏、肝脏、肾脏及血清中 NP 代谢动力学参数
Table 2 Metabolic kinetic parameters of NP in SD rat stomach, heart, liver, kidney and serum

参数 Parameter	组织 Organization				
	胃 Stomach	心 Heart	肝 Liver	肾 Kidney	血清 Serum
	二室 Two-compartment model	二室 Two-compartment model	一室 One-compartment model	二室 Two-compartment model	二室 Two-compartment model
$t_{1/2\alpha}/h$	0.428	2.420		3.470	0.830
$t_{1/2\beta}/h$	4.634	178.998	32.726	51.073	54.062
$V/F/(L\cdot kg^{-1})$	4.579	87.437	306.020	122.755	104.943
$CL/F/(L\cdot kg^{-1}\cdot h^{-1})$	1.098	7.228	6.820	6.790	4.890
$AUC_{0\sim t}/(mg\cdot L^{-1}\cdot h)$	364.319	45.516	57.949	52.089	68.646
$AUC_{0\sim \infty}/(mg\cdot L^{-1}\cdot h)$	364.319	55.338	61.712	58.913	81.804
K_{10}/h^{-1}	0.240	0.083	0.210	0.055	0.047
K_{12}/h^{-1}	0.464	0.188		0.108	0.557
K_{21}/h^{-1}	1.065	0.020		0.050	0.244
$t_{1/2Ka}/h$	0.373	2.013	1.275	0.650	0.684
$MRT_{0\sim t}/h$	24.822	35.562	32.246	32.650	41.148
$MRT_{0\sim \infty}/h$	33.353	68.840	39.913	44.495	62.438
T_{max}/h	2.000	4.000	4.000	4.000	2.000
$c_{max}/(mg\cdot L^{-1})$	41.400	2.450	1.660	2.180	1.931

注:0 ~ t 表示从灌胃开始到实际测量所覆盖的时间,即 0 ~ 120 h; $t_{1/2\alpha}$ 为二室模型分布相半衰期; $t_{1/2\beta}$ 为二室模型消除相半衰期; V/F 为中央室表观分布容积; CL/F 为中央室总体清除率; AUC 为曲线下面积; K_{10} 为自中央室消除速率常数; K_{12} 为自中央室向外周室转运速率常数; K_{21} 为自外周室向中央室转运速率常数; $t_{1/2Ka}$ 为吸收相半衰期; MRT 为平均驻留时间; T_{max} 为达峰时间; c_{max} 为峰值浓度。

Note: 0 ~ t means the time from the start of gavage to the actual measurement i.e., 0 ~ 120 h; $t_{1/2\alpha}$ represents two-compartment model distribution half-life; $t_{1/2\beta}$ represents two-compartment model elimination half-life; V/F represents apparent distribution volume; CL/F represents apparent clearance; AUC represents area under the curve; K_{10} represents elimination rate constant from the central compartment; K_{12} represents distribution rate constant from central compartment to peripheral compartment; K_{21} represents distribution rate constant from peripheral compartment to central compartment; $t_{1/2Ka}$ represents absorption half-life; MRT represents mean residence time; T_{max} represents peak time; c_{max} represents peak concentration.

通讯作者简介:许洁(1979—),女,博士,教授,主要研究方向为环境与健康。

共同通讯作者简介:蒋智钢(1979—),男,博士,副教授,主要研究方向为预防医学。

参考文献 (References):

[1] 曹卫鑫. 大鼠 4-壬基酚低剂量长期经口暴露代谢动力学研究及雌性生殖毒性初探[D]. 南京: 东南大学, 2018: 1
Cao W X. Toxicokinetics and reproductive toxicity from low-dose long-term exposure to 4-nonylphenol in female rats [D]. Nanjing: Southeast University, 2018: 1 (in Chinese)

[2] 王伟华, 柳春红, 孙远明, 等. 大鼠尿液中壬基酚的代谢轮廓[J]. 高等学校化学学报, 2011, 32(10): 2280-2285
Wang W H, Liu C H, Sun Y M, et al. Metabolic profiles of nonylphenol in rat urine [J]. Chemical Journal of Chinese Universities, 2011, 32(10): 2280-2285 (in Chinese)
[3] 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
[4] Arukwe A, Thibaut R, Ingebrigtsen K, et al. In vivo and in vitro metabolism and organ distribution of nonylphenol in Atlantic salmon (*Salmo salar*) [J]. Aquatic Toxicology, 2000, 49(4): 289-304
[5] 曹向可, 钱庆增, 董静, 等. 壬基酚在雌性大鼠体内的分布与清除[J]. 现代预防医学, 2010, 37(23): 4418-

- 4419, 4422
- Cao X K, Qian Q Z, Dong J, et al. The distribution and clearance of nonylphenol in female rats [J]. *Modern Preventive Medicine*, 2010, 37(23): 4418-4419, 4422 (in Chinese)
- [6] Green T, Swain C, van Miller J P, et al. Absorption, bioavailability, and metabolism of *para*-nonylphenol in the rat [J]. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 2003, 38(1): 43-51
- [7] 范奇元, 金泰虞, 丁训诚, 等. 消化道摄入壬基酚在大鼠体内的分布与清除[J]. *环境与职业医学*, 2002, 19(4): 228-230
- Fan Q Y, Jin T Y, Ding X C, et al. The distribution and clearance of nonylphenol given by alimentary tract in rats [J]. *Journal of Labour Medicine*, 2002, 19(4): 228-230 (in Chinese)
- [8] 闫鹏, 郑剑, 徐景野, 等. 壬基酚和辛基酚联合毒性的初步研究[J]. *中国预防医学杂志*, 2007(5): 644-645
- [9] 黄韩冬, 宁伟伟, 张桃, 等. 结直肠癌患者血清壬基酚含量测定及临床意义[J]. *中华实验外科杂志*, 2017, 34(9): 1568-1569
- Huang H D, Ning W W, Zhang T, et al. Concentration detection and clinical study of nonylphenol in serum of patients with colorectal cancer [J]. *Chinese Journal of Experimental Surgery*, 2017, 34(9): 1568-1569 (in Chinese)
- [10] 熊友健, 胡榕, 涂琼, 等. 高效液相色谱-荧光检测法测定性早熟女童血浆中双酚 A 和 4-壬基酚的含量[J]. *儿科药理学杂志*, 2020, 26(6): 35-38
- Xiong Y J, Hu R, Tu Q, et al. Determination of bisphenol A and 4-nonylphenol in plasma of girls with precocious puberty by high performance liquid chromatography-fluorescence detection [J]. *Journal of Pediatric Pharmacy*, 2020, 26(6): 35-38 (in Chinese)
- [11] 王林. 环境浓度 NP 长期暴露对雄性大鼠甲状腺功能与增生性病变的影响及锌硒茶干预研究[D]. 遵义: 遵义医科大学, 2020: 8-10
- Wang L. Effects of chronic exposure to NP at environmental concentration on thyroid function and thyroid hyperplasia disease in male rats and the interventional effects of zinc selenium tea [D]. Zunyi: Zunyi Medical University, 2020: 8-10 (in Chinese)
- [12] 赵猛, 邸倩南, 刘腾, 等. UPLC-MS/MS 法研究雌性大鼠低剂量 4-壬基酚暴露的代谢动力学[J]. *食品工业科技*, 2019, 40(18): 224-228
- Zhao M, Di Q N, Liu T, et al. Metabolic kinetics of low dose 4-nonylphenol exposure in female rats by ultra-high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry [J]. *Science and Technology of Food Industry*, 2019, 40(18): 224-228 (in Chinese)
- [13] Jeong S H, Jang J H, Cho H Y, et al. Gender differences in pharmacokinetics and tissue distribution of 4-*n*-nonylphenol in rats [J]. *Archives of Toxicology*, 2019, 93(11): 3121-3139
- [14] Liu T, Cao W X, Di Q N, et al. Evaluation of toxicokinetics of nonylphenol in the adult female Sprague-Dawley rats using a physiologically based toxicokinetic model [J]. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 2019, 105: 42-50