

DOI: 10.7524/AJE.1673-5897.20181029002

郭震, 陶永刚, 陈棉彪, 等. 新型溴代阻燃剂 TBB 和 TBPH 混合物对罗非鱼甲状腺激素和生理生化指标的影响[J]. 生态毒理学报, 2019, 14(5): 219-226

Guo Z, Tao Y G, Chen M B, et al. Effects of brominated flame retardants TBB and TBPH mixture on thyroid hormones and physiological-biochemical indexes in tilapia serum [J]. Asian Journal of Ecotoxicology, 2019, 14(5): 219-226 (in Chinese)

新型溴代阻燃剂 TBB 和 TBPH 混合物对罗非鱼甲状腺激素和生理生化指标的影响

郭震^{1,2,3}, 陶永刚^{1,2,3}, 陈棉彪^{2,3}, 黄楚珊^{2,3}, 张丽娟^{2,3}, 胡国成^{1,2,3,*}

1. 锦州医科大学, 锦州 121001

2. 生态环境部华南环境科学研究所, 广州 510535

3. 国家环境保护环境污染健康风险评估重点实验室, 广州 510535

收稿日期: 2018-10-29 录用日期: 2019-02-21

摘要: 为了研究新型溴代阻燃剂 FM550 的生态风险, 以罗非鱼为模式生物, 配制添加不同浓度 FM550 (0、10、100 和 400 $\text{ng}\cdot\text{g}^{-1}$) 的饲料, 将罗非鱼暴露 56 d 后, 研究不同暴露剂量条件下 FM550 对罗非鱼甲状腺激素以及血清生理生化指标的影响。研究表明, 经不同浓度的 FM550 暴露 56 d 后, 罗非鱼的基础生长数据并无显著变化, 但罗非鱼的甲状腺激素水平发生改变, 具体表现为高剂量的 FM550 暴露可以使罗非鱼血清中的三碘甲状腺原氨酸(T3)、游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)含量降低, 四碘甲状腺原氨酸(T4)、游离四碘甲状腺原氨酸(FT4)含量升高。同时, FM550 的暴露还可以导致罗非鱼的脂代谢改变, 具体变化为血清总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)含量降低, 高密度脂蛋白(HDL-C)含量升高, 低密度脂蛋白(LDL-C)含量降低。不同剂量的 FM550 暴露对罗非鱼的全血生化指标并无影响。

关键词: FM550; 罗非鱼; 甲状腺激素; 生理生化指标

文章编号: 1673-5897(2019)5-219-08 中图分类号: X171.5 文献标识码: A

Effects of Brominated Flame Retardants TBB and TBPH Mixture on Thyroid Hormones and Physiological-biochemical Indexes in Tilapia Serum

Guo Zhen^{1,2,3}, Tao Yonggang^{1,2,3}, Chen Mianbiao^{2,3}, Huang Chushan^{2,3}, Zhang Lijuan^{2,3}, Hu Guocheng^{1,2,3,*}

1. Jinzhou Medical University, Jinzhou 121001, China

2. South China Institute of Environmental Sciences, Ministry of Ecology and Environment of the People's Republic of China, Guangzhou 510535, China

3. State Environmental Protection Key Laboratory of Environmental Pollution Health Risk Assessment, Guangzhou 510535, China

Received 29 October 2018 accepted 21 February 2019

Abstract: The present study uses tilapia as a model organism to study the ecological risk of the new brominated flame retardant FM550. We prepared feed containing different concentrations of FM550 (0, 10, 100 and 400

基金项目: 广州市科技计划项目(201707010220); 广东省自然科学基金项目(2015A030313790, 2015A030313863)

作者简介: 郭震(1994—), 男, 硕士研究生, 研究方向为环境卫生学, E-mail: abc280261887@qq.com

* 通讯作者 (Corresponding author), E-mail: huguocheng@scies.org

ng·g⁻¹). The tilapia were exposed with different dosages of FM550 for 56 days, then the level of thyroid hormones and serum physiological-biochemical indexes were measured. We found that different dosages of FM550 exposure have no effect on the basal growth data of tilapia, but could change the levels of thyroid hormones. Specifically, high-dose FM550 exposure could reduce the contents of triiodothyronine (T3) and free triiodothyronine (FT3), and increase the content of tetraiodothyronine iodine (T4) and free tetraiodothyronine (FT4) in tilapia serum. At the same time, the exposure of FM550 could also lead to the changes in lipid metabolism in tilapia. Specifically, the contents of serum total cholesterol (TC), triglyceride (TG) and low density lipoprotein (LDL-C) were reduced, while the content of high density lipoprotein (HDL-C) was increased. The whole blood biochemical parameters of tilapia were not affected by different dosages of FM550 exposure.

Keywords: FM550; tilapia; thyroid hormones; physiological-biochemical indexes

自从1908年G.A. Engelard等用天然橡胶与氯气反应合成阻燃氯化橡胶以来,阻燃剂技术获得了迅猛发展,国际市场上开发出许多新型、高效的阻燃剂^[1]。目前,至少有75种溴代阻燃剂(BFRs)在市场上进行了商品化,由于这些外源性污染物具有持久性、蓄积性、生物毒性及“三致效应”,无意释放到环境会对人类健康造成潜在威胁^[2-3]。FM550是美国科聚亚公司2003年生产的添加型溴代阻燃剂,广泛应用于聚氨酯泡沫、儿童用品及汽车饰品中^[4]。FM550成分比较复杂,主要包括2-乙基己基-四溴苯甲酸(TBB)、2,3,4,5-四溴-苯二羧酸双(2-乙基己基)酯(TBPH)、磷酸三苯酯(TPP)及其类似物(iTPP)^[5]。TBB能在生物体内代谢为四溴苯甲酸(TBBA)^[6]; TBPH在光的作用下可降解为一种增塑剂——邻苯二甲酸二乙基己酯(DEHP),能干扰机体脂肪酸代谢及甲状腺激素水平,对生态环境和人体健康产生潜在风险^[7]。

FM550作为PBDEs的主要替代品,主要添加到家具、儿童用品及汽车饰品中^[8]。有研究资料显示,TBB和TBPH在地表水、环境空气、土壤和室内积尘等环境介质中均有不同程度的检出^[9-11];在水生生物、海洋哺乳动物体内也有积累富集^[12]。此外,FM550还可以通过大气传输进行长距离迁移^[13]。

本研究利用传统毒理学研究方法,以罗非鱼作为实验对象,通过饲料添加不同浓度的FM550进行口服摄入染毒。由于FM550在国内较难购买,本研究参照Patisaul等^[14]和Saunders等^[15]的实验方法,将TBB和TBPH的1:1混合物用于替代FM550。笔者深入研究了FM550暴露对鱼类甲状腺激素以及血清生理生化指标的影响,为新型溴代阻燃剂

FM550的使用提供毒理学资料,为FM550环境管理及控制提供理论依据。

1 材料与方法 (Materials and methods)

1.1 供试生物

实验用尼罗罗非鱼购于广东省罗非鱼良种场。将罗非鱼饲养于罗非鱼养殖系统,每日投喂饲料3次,饲养水温控制在(25±1)℃,光暗比为14 h:10 h。饲养一周后选取体型相近、健康活泼的个体供试。

1.2 实验试剂

2-乙基己基-四溴苯甲酸(TBB)纯度为99%,2,3,4,5-四溴-苯二羧酸双(2-乙基己基)酯(TBPH)纯度为99%,均购于百灵威试剂公司。

1.3 仪器设备

全自动化学发光免疫分析仪(CENTAURXP,美国西门子公司);全自动生化分析仪(Cobas702,瑞士罗氏公司);血细胞分析仪(XE5000,日本希森美康公司);电子分析天平(0.1 mg/0.01 mg, MU105DU,瑞士梅特勒托利多公司);低温冷冻离心机(Sorvall Stratos,美国赛默飞世尔科技公司)。

1.4 试验方法

1.4.1 暴露实验

将饲料原料粉碎后,过80目标准筛,然后按所需量称重后混匀,在此过程中,分别按照0、10、100和400 ng·g⁻¹的添加量加入TBB和TBPH的1:1混合物的丙酮溶液。暴露实验在循环水养殖系统中进行,将前期选择的480尾罗非鱼进行分组养殖,分成1个对照组以及低、中、高3个暴露组,每组4个平行,每个平行30尾鱼。实验期间每天均测定养殖水的基本参数以保证罗非鱼有一定适宜程度的生长环境,经每天测定实验期间水温,基本维持在25℃左右,明暗控制为14 h光:10 h暗。养殖期间,每天

在 10:00、14:00 和 18:00 分 3 次进行投喂,每日的投喂量为鱼体重的 8%,在每次喂食 0.5 h 后,用虹吸管将养殖缸底部饲料残渣及粪便吸出,暴露期为 56 d。

1.4.2 样品采集

暴露实验结束后,每个平行选取 3 尾罗非鱼,测量每尾鱼的体重、体长和体高。使用 1 mL 的一次性无菌注射器对罗非鱼进行尾静脉取血,静置 4 h 后,用离心机以 $4\ 000\ \text{r}\cdot\text{min}^{-1}$ 的速度离心 15 min,将上层血清吸出后,转移到 $-80\ ^\circ\text{C}$ 的冰箱中保存,用于甲状腺激素以及血清生理生化指标的测定。此外,使用抗凝取血管取全血,进行全血生理生化指标的测定。

1.4.3 指标的测定

血清中的甲状腺激素使用全自动化学发光免疫分析仪进行测定,使用的方法为化学发光法,主要的测定指标为三碘甲状腺原氨酸(T3)、四碘甲状腺原氨酸(T4)、游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)、游离四碘甲状腺原氨酸(FT4)和促甲状腺激素(TSH)。血清中的生理生化指标使用罗氏全自动生化分析仪进行测定,测定的指标为谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)、谷草转氨酶/谷丙转氨酶(AST/ALT)、甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白(HDL-C)和低密度脂蛋白(LDL-C)。全血的生理生化指标使用血细胞分析仪进行测定,主要指标为白细胞计数(WBC)、红细胞计数(RBC)、血红蛋白测定(Hb)和血小板计数(PLT)。以上指标的测定均严格按照仪器操作规程操作,并按照试剂说明书设置参数。检测前进行常规校准,并确定高、中、低 3 种室内质控水平全部在控。

1.5 数据分析

采用 SPSS21.0 软件进行单因素方差分析,用平均值 \pm 标准误(mean \pm se)来表示实验数据,用 Dunnett's t 检验进行多重比较,当 $P<0.05$ 时表示有显著性差异。

2 结果与分析 (Results and analysis)

2.1 FM550 对罗非鱼生长指标的影响

罗非鱼的初始体重、体长如表 1 所示,各暴露组在暴露之前体重、体长差别均无统计学意义($P>0.05$)。

含不同浓度的 FM550 饲料饲喂 56 d 后,罗非鱼的基本生长指标(体重、饲料系数、肝体比、脂体比、肥满度和存活率)的变化如图 1 所示。在罗非鱼暴露于不同浓度 FM550 56 d 后,各暴露组与对照组差异并无统计学意义($P>0.05$),这说明不同浓度的 FM550 暴露在 56 d 内对罗非鱼的基本生长指标影响不大。

2.2 FM550 对罗非鱼血清中甲状腺激素的影响

2.2.1 FM550 对罗非鱼血清中 T3 和 T4 含量的影响

不同浓度的 FM550 饲料暴露对罗非鱼血清中 T3 和 T4 含量的影响如图 2 所示,罗非鱼暴露于不同浓度 FM550 56 d 后,随着暴露浓度的增加,罗非鱼血清中 T3 含量逐渐降低,T4 含量先降低后升高。相对于对照组,高浓度暴露组血清中 T3 含量显著降低($P<0.05$),T4 含量升高,但差异并无统计学意义($P>0.05$)。低、中浓度暴露组血清中 T3、T4 含量均降低,但差异无统计学意义($P>0.05$),T4 含量与对照组相差不大($P>0.05$)。高浓度 FM550 暴露对 T3 抑制率最高达到了 45.96%,对 T4 的促进率最高达到了 20.91%。

2.2.2 FM550 对罗非鱼血清中 FT3 和 FT4 含量的影响

不同浓度的 FM550 饲料暴露对罗非鱼血清中 FT3 和 FT4 含量的影响如图 3 所示,罗非鱼暴露于不同浓度 FM550 56 d 后,随着暴露浓度的增加,罗非鱼血清中 FT3 含量逐渐降低,FT4 含量先降低后升高。相对于对照组,高浓度暴露组血清中 FT3 含

表 1 罗非鱼的初始生长数据(平均值 \pm 标准误)
Table 1 The initial growth data of tilapia ($\bar{x}\pm\text{se}$)

暴露浓度/($\text{ng}\cdot\text{g}^{-1}$) Exposure concentration/($\text{ng}\cdot\text{g}^{-1}$)	体重/g Weight/g	体长/cm Length/cm
0	3.72 \pm 0.02	2.6 \pm 0.1
10	3.70 \pm 0.01	2.5 \pm 0.1
100	3.71 \pm 0.01	2.6 \pm 0.1
400	3.70 \pm 0.02	2.5 \pm 0.1

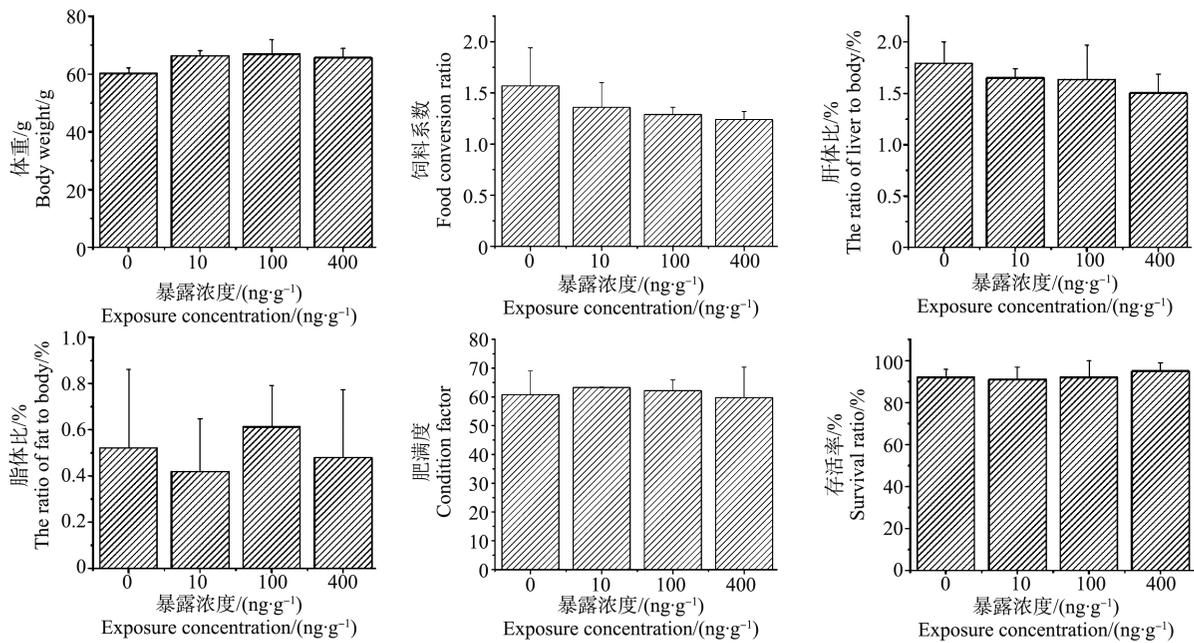


图 1 FM550 对基本生长指标的影响

Fig. 1 Effects of FM550 on basic growth index of tilapia

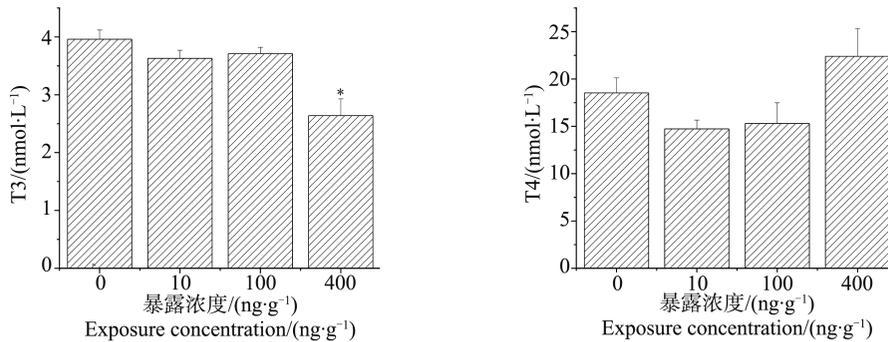


图 2 FM550 对血清中三碘甲状腺原氨酸 (T3) 和四碘甲状腺原氨酸 (T4) 含量的影响

注：“*”表示实验组与对照组相比有显著性差异($P < 0.05$)。

Fig. 2 Effects of FM550 on the contents of triiodothyronine (T3) and tetraiodothyronine iodine (T4) in serum

Note: “*” indicates significant difference between the treatment and the control ($P < 0.05$).

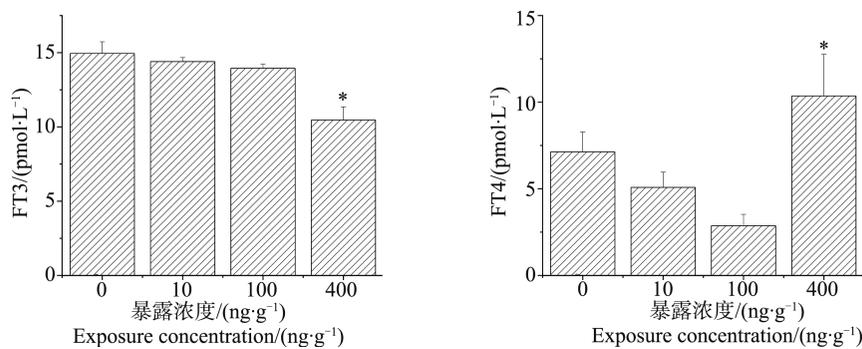


图 3 FM550 对血清中的游离三碘甲状腺原氨酸 (FT3) 和游离四碘甲状腺原氨酸 (FT4) 的含量影响

注：“*”表示实验组与对照组相比有显著性差异($P < 0.05$)。

Fig. 3 Effects of FM550 on the contents of free triiodothyronine (FT3) and free tetraiodothyronine (FT4) in serum

Note: “*” indicates significant difference between the treatment and the control ($P < 0.05$).

量显著降低($P<0.05$),低、中浓度暴露组 FT3 含量降低,但差异并无统计学意义($P>0.05$)。相对于对照组,高浓度暴露组的 FT4 含量升高且差异有统计学意义($P<0.05$),低、中浓度暴露组血清中 FT3、FT4 含量均降低,但差异无统计学意义($P>0.05$)。相对于对照组,高浓度组 FM550 暴露对 FT3 抑制率最高达到了 30.03%,对 FT4 的促进率最高达到了 77.98%。

2.2.3 FM550 对罗非鱼血清中 TSH 含量的影响

不同浓度的 FM550 饲料暴露对罗非鱼血清中 TSH 含量的影响如图 4 所示,罗非鱼暴露于不同浓度 FM550 56 d 后,随着暴露浓度的增加,罗非鱼血清中的 TSH 含量并无明显变化。

2.3 FM550 对罗非鱼血清中生理生化指标的影响

2.3.1 FM550 对罗非鱼血清中 AST 和 ALT 含量的影响

不同浓度的 FM550 饲料暴露对罗非鱼血清中 AST 和 ALT 含量的影响如图 5 所示,罗非鱼暴露于不同浓度 FM550 56 d 后,随着暴露浓度的增加,血清中的 ALT 含量值并无显著性变化($P>0.05$),说明 FM550 的暴露对罗非鱼的 ALT 含量影响不大。罗非鱼暴露于 FM550 56 d 后,随着暴露浓度的增加,血清中的 AST 含量值并无显著性变化($P>0.05$),说明 FM550 暴露对罗非鱼的 AST 含量影响不大。

2.3.2 FM550 对罗非鱼血清中 TC、TG 含量的影响

不同浓度的 FM550 饲料暴露对罗非鱼血清中 TC 和 TG 含量的影响如图 6 所示,罗非鱼暴露于 FM550 56 d 后,各处理组的 TC、TG 均值低于对照组,而且均有显著性差异($P<0.05$),而且高剂量组的 TC、TG 含量均为最低,相对于对照组,高浓度暴露组对 TC 的抑制率达到了 80.7%,对于 TG 的抑制率达到了 28.8%。

2.3.3 FM550 对罗非鱼血清中 HDL-C、LDL-C 含量的影响

不同浓度 FM550 饲料暴露对罗非鱼血清中 HDL-C 和 LDL-C 含量的影响如图 7 所示,罗非鱼暴露于不同浓度 FM550 56 d 后,与对照组相比,高浓度组的 HDL-C 值升高,并且差异有统计学意义($P<0.05$),而中、低浓度的 HDL-C 值与对照组相比并无显著性差异($P>0.05$)。这说明高浓度的 FM550 暴露会导致鱼 HDL-C 含量的升高。罗非鱼暴露于不同浓度 FM550 56 d 后,与对照组相比,高浓度的 FM550 暴露会导致鱼 LDL-C 的含量降低,并且差异有统计学意义($P<0.05$)。这说明高浓度的 FM550 暴露会导致鱼 LDL-C 含量的降低。

2.4 FM550 对鱼全血生理生化指标的影响

FM550 对鱼全血的生理生化指标影响如表 2 所示,罗非鱼暴露于 FM550 56 d 后,各暴露组与对照组相比,各项指标均无统计学差异。这说明 FM550 的暴露并不会导致鱼全血生理生化指标的变化。

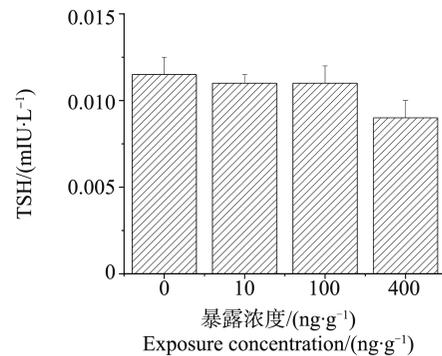


图 4 FM550 对血清中的促甲状腺激素 (TSH) 的含量影响

Fig. 4 Effects of FM550 on the contents of thyroid stimulating hormone (TSH) in serum

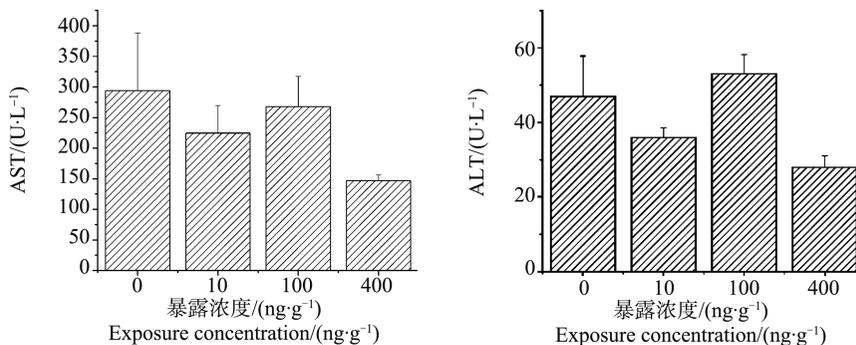


图 5 FM550 对血清中的谷丙转氨酶 (AST) 和谷草转氨酶 (ALT) 的含量影响

Fig. 5 Effects of FM550 on the contents of aspartate transaminase (AST) and alanine aminotransferase (ALT) in serum

3 讨论 (Discussion)

鱼类的生长指标是反映鱼类生长状况的基础指标,本实验结果表明,经过 56 d 的不同浓度 FM550 暴露后,各组间实验动物的体重、饲料系数、肥满度、脂体比、脏体比以及存活率均未产生显著性差异,说明在 56 d 的暴露期内,不同浓度 FM550 的暴露对

实验动物的基本生长状况影响不大。

甲状腺是动物体内的重要腺体,主要依靠 T3 和 T4 来调节生物体作用^[16],其中 T3 是甲状腺激素的主要活动形式,T3 进入细胞后与细胞核内的甲状腺受体结合,作用于转录过程,实现其对靶基因的正性/负性调控,以调节机体的生长发育和代谢平衡^[17],

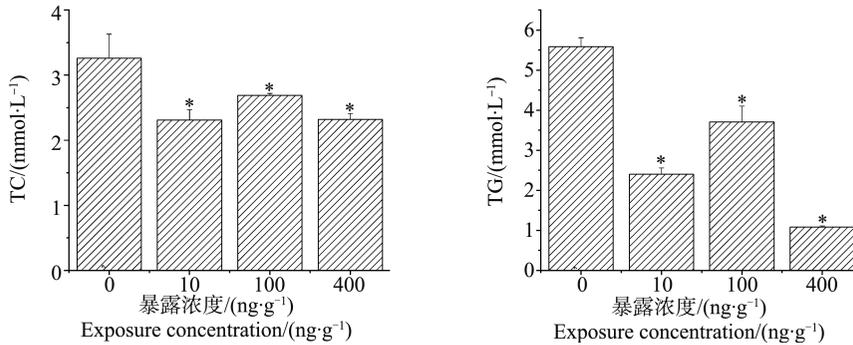


图 6 FM550 对血清中的总胆固醇 (TC) 和甘油三酯 (TG) 的含量影响

注:“*”表示实验组与对照组相比有显著性差异(P<0.05)。

Fig. 6 Effects of FM550 on the contents of total cholesterol (TC) and triglyceride (TG) in serum

Note: “*” indicates significant difference between the treatment and the control (P<0.05).

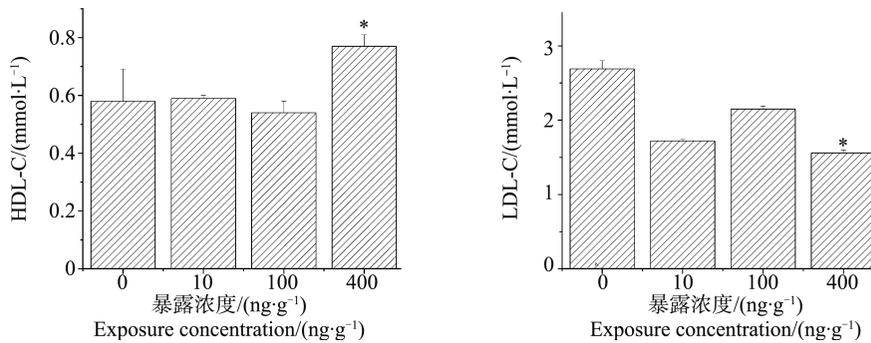


图 7 FM550 对血清中的高密度脂蛋白 (HDL-C) 和低密度脂蛋白 (LDL-C) 的含量影响

注:“*”表示实验组与对照组相比有显著性差异(P<0.05)。

Fig. 7 Effects of FM550 on the contents of high density lipoprotein (HDL-C) and low density lipoprotein (LDL-C) in serum

Note: “*” indicates significant difference between the treatment and the control (P<0.05).

表 2 FM550 对全血生理生化指标含量的影响 (平均值±标准误)

Table 2 Effects of FM550 on the contents of physiological indexes and biochemical indicators in the blood ($\bar{x}\pm se$)

暴露浓度/(ng·g ⁻¹) Exposure concentration/(ng·g ⁻¹)	WBC/(×10 ⁹ ·L ⁻¹)	RBC/(×10 ¹² ·L ⁻¹)	Hb/(g·L ⁻¹)	Plt/(g·L ⁻¹)
0	462.30±33.48	1.84±0.10	69.21±5.12	11.25±2.95
10	441.97±32.33	1.74±0.10	61.15±5.08	9.51±3.50
100	416.73±19.55	1.71±0.14	59.33±4.67	10.67±0.88
400	475.03±20.54	1.90±0.09	68.75±3.63	8.52±2.32

注:WBC 表示白细胞计数,RBC 表示红细胞计数,Hb 表示血红蛋白,Plt 表示血小板计数。

Note: WBC means white blood cell; RBC means red blood cell; Hb means hemoglobin; Plt means blood platelet.

但 T3 与 T4 并不具有生物活性,要通过转化形成 FT3 和 FT4 后才能进入细胞^[15]。一些实验表明,FM550 可以扰乱甲状腺素在机体内的稳定状态^[18]。本实验发现,对于罗非鱼进行 FM550 的高浓度暴露可导致罗非鱼血清内的 T3 含量降低,T4 水平升高。可以推论 FM550 会对罗非鱼甲状腺激素的分泌与合成产生促进作用,并且可以抑制 T4 向 T3 转化。随着 FM550 的暴露浓度的增加,罗非鱼游离甲状腺激素 FT3 含量呈降低趋势,FT4 的含量呈现先降低后升高的趋势。Patisaul 等^[14]研究发现,将大鼠暴露于 FM550 后,大鼠血清中的 T4 水平升高且 T3 水平不变。McGee 等^[19]研究发现,斑马鱼暴露于 FM550 后,斑马鱼血清中的 T4 和 T3 水平均升高,FT3 含量升高,FT4 含量降低。以上研究结果表明,FM550 会对甲状腺激素产生一定的干扰作用,但以上结果与本研究有一定差异,这可能与暴露时间、暴露剂量以及研究对象的代谢转化效果不同有关。但这些研究结果均验证了 FM550 的暴露会影响甲状腺激素的内稳态水平。不过,目前 FM550 对甲状腺作用的具体机制还不是很明确,还需要进一步的实验研究来论证。

ALT 和 AST 是机体内 2 种十分重要的转氨酶,主要存在于机体的细胞核及线粒体中,平时一般在血清中含量极低^[20]。只有在肝脏细胞受到损伤后,才会大量释放入血,引起血清中 ALT 及 AST 的含量升高,因此,一般将 ALT 和 AST 在血清内的含量作为肝脏受到损伤的敏感指标^[21]。而在本实验中发现,各暴露组的 AST、ALT 水平与对照组相比并无显著性差异,说明 FM550 对肝脏并无明显损伤作用。罗非鱼血清中的 TC、TG、HDL-C 和 LDL-C 水平可以反映出罗非鱼的脂代谢水平,在本实验中发现,对罗非鱼进行 FM550 的高剂量暴露会导致罗非鱼血清 TC、TG 含量降低,HDL-C 含量升高,LDL-C 的含量降低,结合罗非鱼的基本生长数据并无明显差异的情况,可推论由于在 FM550 暴露时,罗非鱼耗能增多,导致罗非鱼脂肪消耗增多。但 FM550 对于罗非鱼脂代谢改变的具体机制还需要进一步的实验来论证。

虽然,动物的全血指标会受生理状态、测定方法和生活环境等诸多外界因素的影响,但是全血指标还是一种能客观反映动物机体的生理机能及代谢状况的重要指标,如有波动,则提示机体可能产生生理或病理变化^[22]。本实验结果表明,FM550 的暴露并

未对罗非鱼的全血指标产生特异性改变,说明 FM550 的暴露对罗非鱼的生理机能影响不大。

根据以上内容,可得出如下结论,在不同剂量的 FM550 暴露的 56 d 期间,各组间罗非鱼的基础生长数据并无显著差异,但 FM550 的暴露可以改变罗非鱼的甲状腺激素水平,具体表现为高剂量的 FM550 暴露可以使罗非鱼血清中的 T3、FT3 含量降低,T4、FT4 含量升高,其具体机制还需进一步的研究。同时,FM550 的暴露还可以导致罗非鱼的脂代谢改变,具体变化为导致血清中 TC、TG 含量降低,HDL-C 含量升高,LDL-C 含量降低。此外,不同剂量的 FM550 暴露对罗非鱼的全血生化指标并无影响。

致谢:感谢华南农业大学甘炼副教授在暴露实验中给予的帮助。

通讯作者简介:胡国成(1978—),男,博士,研究员,研究方向为环境健康和环境毒理学,发表学术论文 30 余篇。

参考文献 (References):

- [1] Li W L, Liu L Y, Zhang Z F, et al. Brominated flame retardants in the surrounding soil of two manufacturing plants in China: Occurrence, composition profiles and spatial distribution [J]. *Environmental Pollution*, 2016, 213: 1-7
- [2] Dishaw L V, Macaulay L J, Roberts S C, et al. Exposures, mechanisms, and impacts of endocrine-active flame retardants [J]. *Current Opinion in Pharmacology*, 2014, 19: 125-133
- [3] Fromme H, Becher G, Hilger B, et al. Brominated flame retardants—Exposure and risk assessment for the general population [J]. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 2016, 219(1): 1-23
- [4] Gerlach C V, Das S R, Volz D C, et al. Mono-substituted isopropylated triaryl phosphate, a major component of Firemaster 550, is an AHR agonist that exhibits AHR-independent cardiotoxicity in zebrafish [J]. *Aquatic Toxicology*, 2014, 154: 71-79
- [5] Ezechias M, Covino S, Cajthaml T. Ecotoxicity and biodegradability of new brominated flame retardants: A review [J]. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 2014, 110: 153-167
- [6] Saunders D M, Higley E B, Hecker M, et al. *In vitro* endocrine disruption and TCDD-like effects of three novel brominated flame retardants: TBPH, TBB, & TBCO [J]. *Toxicology Letters*, 2013, 223(2): 252-259

- [7] Cruz R, Cunha S C, Casal S. Brominated flame retardants and seafood safety: A review [J]. *Environment International*, 2015, 77: 116-131
- [8] Bradman A, Castorina R, Gaspar F, et al. Flame retardant exposures in California early childhood education environments [J]. *Chemosphere*, 2014, 116: 61-66
- [9] Ali N, Ali L, Mehdi T, et al. Levels and profiles of organochlorines and flame retardants in car and house dust from Kuwait and Pakistan: Implication for human exposure via dust ingestion [J]. *Environment International*, 2013, 55: 62-70
- [10] Moller A, Xie Z, Sturm R, et al. Polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) and alternative brominated flame retardants in air and seawater of the European Arctic [J]. *Environmental Pollution*, 2011, 159(6): 1577-1583
- [11] Covaci A, Harrad S, Abdallah M A, et al. Novel brominated flame retardants: A review of their analysis, environmental fate and behaviour [J]. *Environment International*, 2011, 37(2): 532-556
- [12] Hoffman K, Fang M, Horman B, et al. Urinary tetrabromobenzoic acid (TBBA) as a biomarker of exposure to the flame retardant mixture Firemaster[®] 550 [J]. *Environmental Health Perspectives*, 2014, 122(9): 963-969
- [13] Labunska I, Abdallah M A, Eulaers I, et al. Human dietary intake of organohalogen contaminants at e-waste recycling sites in Eastern China [J]. *Environment International*, 2015, 74: 209-220
- [14] Patisaul H B, Roberts S C, Mabrey N, et al. Accumulation and endocrine disrupting effects of the flame retardant mixture Firemaster[®] 550 in rats: An exploratory assessment [J]. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, 2013, 27(2): 124-136
- [15] Saunders D M, Podaima M, Codling G, et al. A mixture of the novel brominated flame retardants TBPH and TBB affects fecundity and transcript profiles of the HPGL-axis in Japanese medaka [J]. *Aquatic Toxicology*, 2015, 158: 14-21
- [16] Park S Y, Choi J. Cytotoxicity, genotoxicity and ecotoxicity assay using human cell and environmental species for the screening of the risk from pollutant exposure [J]. *Environment International*, 2007, 33(6): 817-822
- [17] Liu X, Ji K, Choi K. Endocrine disruption potentials of organophosphate flame retardants and related mechanisms in H295R and MVLN cell lines and in zebrafish [J]. *Aquatic Toxicology*, 2012, 114-115: 173-181
- [18] Liu X, Ji K, Jo A, et al. Effects of TDCPP or TPP on gene transcriptions and hormones of HPG axis, and their consequences on reproduction in adult zebrafish (*Danio rerio*) [J]. *Aquatic Toxicology*, 2013, 134-135: 104-111
- [19] McGee S P, Konstantinov A, Stapleton H M, et al. Aryl phosphate esters within a major pentaBDE replacement product induce cardiotoxicity in developing zebrafish embryos: Potential role of the aryl hydrocarbon receptor [J]. *Toxicological Sciences*, 2013, 133(1): 144-156
- [20] 徐强, 李庆云, 吕凤娟. 牡蛎汤对免疫性肝损伤小鼠血清 ALT、AST 和肝组织 TNF- α 的影响[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2008, 14(2): 104-105
- [21] Ohgo H, Yokoyama H, Hirose H, et al. Significance of ALT/AST ratio for specifying subjects with metabolic syndrome in its silent stage [J]. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 2009, 3(1): 3-6
- [22] 安丽英. 兽医实验诊断[M]. 北京: 中国农业大学出版社, 2000: 197-201

