

# 环境内分泌干扰物研究进展

李纯茂<sup>1</sup>, 张勇<sup>1</sup>, 俞宁<sup>2</sup>

(1. 厦门大学环境科学研究中心, 福建 厦门 361005; 2. 新乡市环境保护监测站, 河南 新乡 453000)

**摘要:** 目的 了解环境内分泌干扰物潜在的健康和生态效应。方法 查阅本领域国内外文献并进行综述。结果 环境内分泌干扰物主要是通过人类的生产和生活活动排放到环境中的有机污染物, 通过干扰生物或人体内保持自身平衡和调节发育过程天然激素的合成、分泌、运输、结合、反应和代谢等, 从而对生物或人体的生殖、神经和免疫系统等的功能产生影响, 使人类、家畜和野生生物种的健康遭受不利影响。结论 环境内分泌干扰物的快速筛选方法、剂量-效应关系、生物指标体系、模式动物是环境内分泌干扰物研究急需解决的几个主要问题。

**关键词:** 环境; 内分泌干扰物; 机制; 方法

中图分类号: X131 文献标识码: A 文章编号: 1004-7239(2006)06-0641-03

## Research progression of environmental endocrine disrupting chemicals

LI Chun-mao<sup>1</sup>, ZHANG Yong<sup>1</sup>, YU Ning<sup>2</sup>

(1. Research Center of Environmental Science, Xiamen University, Xiamen 361005, China)

**Abstract Objective** To explore the potential health and ecological effect of environmental endocrine disrupting chemicals(EDCs). **Methods** Some domestic and foreign latest articles in the subjects were searched and reviewed. **Results** The EDCs are organic contaminant that are discharged by production and living activity of human. Having influence on generate, nervous and immune system of living being and human being and having adverse effect on health of human being, domestic animal and wild species through interfering self balance and regulating synthesis, secretion, transportation combination, reaction and metabolism in development. **Conclusion** The fast screening technique, dose-effect relation, being living index system, mode animal of EDCs are emergency to be solved in the research.

**Key words:** environment; endocrine disruptors; mechanism; methods

环境内分泌干扰物(environmental endocrine disrupting chemicals, EDCs)是指可通过干扰生物或人体内保持自身平衡和调节发育过程天然激素的合成、分泌、运输、结合、反应和代谢等, 从而对生物或人体的生殖、神经和免疫系统等的功能产生影响的外源性化学物质。它们主要是通过人类的生产和生活活动排放到环境中的有机污染物<sup>[1-2]</sup>。越来越多的证据表明, 人类、家畜和野生生物种暴露于EDCs后, 将遭受不利的健康影响, 主要表现为: 性激素分泌量及活性下降、精子数量减少、生殖器官异常、癌症发病率增加、隐睾症、尿道下裂、不育症、性别比例失调、女性青春期提前、胎儿及哺乳期婴儿疾患、免疫功能下降、智商降低等。因此内分泌干扰物的污染已经威胁到野生生物和人类的健康生存和持续繁衍。目前已经发现, 烷基酚、双酚 A 等许多种类环境污染物, 在不同程度上具有雌激素活性或抗激素活性<sup>[2-8]</sup>。美国环保署已经将内分泌干扰物列为高度优先研究和控制的污染物, 并于 1999 年开始实施内分泌干扰物筛选行动计划, 组织筛选环境中具有雌激素活性或能阻断雌激素活性的化学物质<sup>[9-10]</sup>。英国环保部将内分泌干扰类物质的生产和排放加以控制, 如禁止壬基酚、聚氧乙烯醚类表面活性剂的使用等, 并于 2000 年实施内分泌干扰物的研究行动计划。我国对环境内分泌干扰物的研究正处于起步阶段。

## 1 环境内分泌干扰物的种类和来源

环境内分泌干扰物主要包括天然激素、人工合成的激素化合物和具有内分泌活性或抗内分泌活性的化合物<sup>[11]</sup>。自然界中天然激素很少, 主要来自植物、真菌的合成和动植物体内的类固醇物质的排放。人工合成的激素化合物来源于人类的生活和生产。目前已发现约有 70 种(类)可疑的环境内分泌干扰物, 可分为 8 大类。除草剂类: 2, 4, 5-三氯联苯氧基乙酸、2, 4-二氯联苯氧基乙酸、杀草强、莽去津、甲草胺、除草醚、草克净; 杀虫剂类: 六六六、对硫磷、甲萘威(西维因)、氯丹、羟基氯丹、超九氯、滴滴涕、滴滴涕、三氯杀螨剂、狄氏剂、硫丹、七氯、环氧七氯、马拉硫磷、甲氧滴滴涕、毒杀芬、灭多威(万灵); 杀菌剂类: 六氯苯、代森锰锌、代森锰、代森联、代森锌、乙烯菌核利、福美锌、苯菌灵; 防腐剂类: 五氯酚、三丁基锡、三苯基锡; 塑料增塑剂类: 邻苯三甲酸双(2-乙基)己酯, 邻苯二甲酸苄酯, 邻苯二甲酸二正丁酯, 邻苯二甲酸双环己酯, 邻苯二甲酸双二乙酯、己二酸双-2-乙基己酯、邻苯二甲酸二丙酯; 洗涤剂类: C<sub>5</sub>-C<sub>9</sub> 烷基苯酚、壬基苯酚、4-辛基苯酚; 副产物类: 二噁英类(dioxins)、呋喃类(Furans)、苯并(a)芘、八氯苯乙炔、对硝基甲苯、苯乙烯二(或三)聚体; 其他化合物类: 双酚 A、多氯联苯类、多溴联苯类、甲基汞、镉及其络合物、铅及其络合物<sup>[2, 12-13]</sup>。

## 2 环境内分泌干扰物的作用机制

**2.1 与受体结合** 环境雌激素模仿天然雌激素, 与雌激素受体结合, 形成配体-受体复合物, 配体-受体复合物再结

收稿日期: 2006-04-13

作者简介: 李纯茂(1963-), 男, 河南省新乡市人, 博士研究生。研究方向: 重金属废水处理。

合在 DNA 结合区的 DNA 反应元件上, 诱导或抑制靶基因的转录, 启动一系列雌激素依赖性生理生化过程<sup>[14]</sup>。有机氯化物、羟化有机氯对甲状腺受体有一定的亲和力, PCBs 能与人类糖皮质激素受体结合。

**2.2 抑制微管聚合** 人们认为内分泌干扰物与某些癌症尤其是乳腺癌有关。如环境中某些有机氯化物通过雌激素受体或其它机制致癌。PCBs 为动物致癌物, 氯的位置在其致癌作用中起着决定性的作用。双酚 A 能明显地抑制微管聚合, 诱导微核和非整倍体<sup>[14]</sup>。这可能是环境内分泌干扰物诱变作用的机制之一。

**2.3 对神经和生殖发育系统产生毒性影响** 环境内分泌干扰物能影响神经系统发育和干扰神经内分泌功能。但尚未明确内分泌干扰物暴露效应与人类危险的关系。然而, 这方面的研究对评价干扰物是否通过内分泌干扰机制呈现特殊的神经毒作用是有意义的。此外, 大量报道证实了内分泌干扰物对哺乳动物、鱼类、鸟类、爬行类动物的生殖与发育毒性<sup>[15]</sup>。研究表明, TCDDs 暴露降低了大鼠生殖能力(排卵率), 并增加了猴子宫内膜异位的发病率。此外, TCDDs 可诱导细胞凋亡。关于环境化学物质的发育和生殖毒性机制还不清楚。

**2.4 环境内分泌干扰物间的协同作用** 对环境化学物质的相互作用还了解不多。但对单个环境内分泌干扰物的实验研究表明, 它对生物系统的影响很小。但当机体暴露于两种雌激素活性很弱的环境物质时, 其作用会得到明显加强, 甚至可达到单独作用时的 1000 倍以上。环境混合物的这种协同作用可能有着重要的意义<sup>[15]</sup>。由此可见, 某种方法测定的环境化学物质的内分泌干扰活性不一定能代表它在实际环境中对机体产生的真正的干扰效应。

### 3 确定环境内分泌干扰物影响的研究方法

**3.1 体内方法** 大多数体内实验是以哺乳动物为对象进行的, 为了研究雌激素或雄激素的作用, 通常研究它们对老鼠生殖道的影响<sup>[16]</sup>。一般可以检测到因雌激素而引起子宫重量的增加。抗雌激素或雄激素的影响可以通过检测对正常诱发效应的抑制。此外, 也可以进行专门的性激素实验和各种标准测试方法如生殖性和发育性研究等。因为激素(首先是性激素)对生殖发育特别显著, 因此, 任何由化学品引起的与性激素相似的干扰都可以检测到。

**3.2 体外方法** 体外方法包括细胞、细胞提取物和细胞重组体系的研究<sup>[16]</sup>。化学品对激素受体的亲和力通过受体键和研究来确定。对受体中介的雌激素效应而言, 键和到适当的受体是必须的。如果某种物质与激素受体键和, 受体也就被占据, 阻断体内自身激素与受体的键和, 导致抗激素效应。在这种方法中, 非受体中介的化学品相互作用不能被检测到。

某些性激素敏感细胞(例如在 E-筛选试验中用到的人体乳腺癌细胞 MCF-7)受到雌激素效应的化学品干扰作用, 加速了细胞增殖。这一现象可以被检测到。此外, 在激素敏感细胞内特殊蛋白质在激素影响下的合成也是检测手段之一。在这方面使用新的分子生物学技术开发了指示基因系统。它被插入到人体、动物或酵母细胞中, 再被键和到激

素受体上的化学物质激活, 指示基因的产物很容易检测。为了确定鱼体内雌激素干扰化学品, 常采用其原生肝细胞, 同体内方法一样, 也要测定卵黄素。

### 4 内分泌干扰物的检测分析方法

**4.1 气相色谱和质谱的连用技术(GC-MS 技术)** 在对有机污染物分析时, 一般首选就是 GC-MS 法。有机污染物的极性一般都很小, 沸点一般都很低, 并且 GC-MS 具有很高的灵敏度, 故环境中的有机污染物的测定一般都可用 GC-MS 法来测定<sup>[17]</sup>。

**4.2 高效液相色谱-质谱连用的方法(HPLC-MS 方法)** GC-MS 在直接测定双酚 A、氯酚、雌二醇等含羟基的有机物时比较困难, 有时需要衍生化才能进行 GC-MS 检测, 从而分析过程复杂化。而荧光检测器只能对具有荧光的物质进行检测, 从而限制荧光检测器的应用范围。而 MS 检测器的灵敏度高, 选择性好, 还能够得到关于物质结构的信息, 所以 HPLC-MS 方法受到科学家的关注并进行了大量的研究。

**4.3 等离子体-质谱分析方法(ICP-MS 测定方法)** 主要是对环境中的金属离子或金属有机化合物进行测定(重金属离子 Pb, Cd, Hg 以及三丁基锡、三苯基锡等均是内分泌干扰物)。利用电感耦合等离子体作为离子源, 后经质谱分析仪分析测定<sup>[18]</sup>。

**4.4 酶联免疫吸附法** 它是用竞争结合法测定环境污染物等低分子化合物的方法。利用相结合的抗体的量与待测物质的浓度的比例关系来求得待测物质得浓度。

免疫测定法以酶免疫测定为主体, 以抗体为载体, 利用介入酶反应测定吸附于载体上与抗体结合的抗原量, 即酶联免疫吸附法(ELISA)。酶促反应的生成物可用比色法、荧光法、或者化学发光法测定<sup>[18]</sup>。

### 5 EDCs 研究急需解决的几个主要问题

**5.1 EDCs 的快速筛选方法** 建立快速的筛选方法体系, 以鉴别和筛选环境中可疑的内分泌干扰物, 是目前国内外 EDCs 研究领域的首要任务, 也是 EDCs 风险评价和防治的首要基础工作。由于暴露的复杂性、效应的潜在性和机制的复杂性等原因, 国内外尚未建立标准的筛选方法体系<sup>[19]</sup>。

**5.2 剂量-效应关系** 剂量-效应关系是预测和评价 EDCs 风险的重要手段。剂量-效应关系评价的主要内容是将 EDCs 在生物体内靶细胞或靶组织的剂量与 EDCs 在生物体内影响、导致效应的主要环节和关键步骤、与生物靶分子的相互作用连接起来, 建立剂量-效应关系, 从而对环境潜在内分泌干扰物进行风险评价。

目前关于剂量效应关系研究的趋势是倾向于建立基于生物学过程和 EDCs 的作用机制的剂量效应模型, 结合 EDCs 在生物体系内的代谢动力学模型, 建立基于机理的剂量效应定量模型<sup>[20-21]</sup>。

然而发展模型存在着几个瓶颈问题: 首先是发展模型需要的代谢动力学参数获得难; 其次需要对 EDCs 作用机理进行详细研究, 但目前其作用机理尚不完全清楚; 最后是混合物剂量-效应关系。由于混合物产生相加、协同和拮抗作

用,如何建立混合物的剂量-效应关系仍然是 EDCs 风险评价的一个研究热点。

**5.3 生物指标体系** 建立和完善敏感的生物指标是建立 EDCs 筛选方法、剂量-效应关系和监测其暴露、效应的基础。敏感的生物指标来自各种典型 EDCs 在不同剂量、环境因子作用下生物学效应研究。目前的生物指标主要依赖于 EDCs 的作用机制和影响方式,集中在繁殖和发育系统,其次是致癌性,而神经系统和免疫系统相对较少<sup>[22]</sup>。指标涉及从分子水平到种群水平各个不同的水平。自生物标志物概念建立以来,由于其具有敏感、反应快( $< 24$  h)、能用于揭示作用机理研究等优点被广泛研究和应用<sup>[23]</sup>。因此,需要发展生物标志物来监测 EDCs 的暴露和效应。

**5.4 模式动物** 建立合适的模式动物是开展 EDCs 生态和健康风险研究的基础工作之一。模式动物应该具有以下特点:易在实验室培养和繁殖、在环境中广泛存在、能大量得到、有丰富的生物学背景参数数据、捕获和驯化的代价低、具有生态学代表意义、代时短以及能代表大多数的物种或种群。目前,所选择的对象包括哺乳动物、鸟类、两栖类、鱼类以及无脊椎动物<sup>[16]</sup>。这方面,尚有大量研究工作待做。

#### 参考文献:

[1] Diane S. Henshel MC, Black and Michael C. Harrass. Environmental Toxicology and Risk Assessment: standardization of biomarkers for endocrine disruption and environmental assessment [M]. West Conshohocken: ASTM, 1999. 2942-2959.

[2] Committee on Hormonally Active Agents in the Environment, Nation Research Council. Hormonally Active Agents in the Environment [M]. Washington DC. National Academy Press, 1999. 35-51.

[3] Breithaupt H. A cause without a disease [J]. *EMBO reports*, 2004, 5(1): 16-18.

[4] Colborn T, vom Saal FS, Soto AM. Developmental effect of endocrine disrupting chemicals in wildlife and humans [J]. *Environ Health Persp*, 1994, 101: 378-384.

[5] 栾荣生, 李佳园. 我国生殖内分泌相关肿瘤与环境污染的生态学相关研究 [J]. *环境与健康杂志*, 2004, 21(4): 204-206.

[6] Jennifer LR, Rolondo RE, Suzanne EF. Adverse Effects of prenatal Exposure to Atrazine During a Critical Period of Mammary Gland Growth [J]. *Toxicological Sciences*, 2005, 87(1): 255-266.

[7] Thomas H, Hutchinson W, Brown R, et al. Ecological risk assessment of endocrine disruptors [J]. *Environ Health Persp*, 2000, 108(11): 1-17.

[8] 潘尚霞, 张建鹏. 环境内分泌干扰物研究进展 [J]. *中国环境卫*

生, 2006, 9(1): 29-32.

[9] Robert J, Kavlock T, George P, et al. Research needs for the risk assessment of health and environmental effects of endocrine disruptors: a report of the U. S. EPA-sponsored workshop [J]. *Environ Health Persp*, 1996, 104(suppl 4): 715-740.

[10] Lawrence W, Reiter T. The U. S. Federal framework for research on endocrine disruptors and an analysis of research programs supported during Fiscal Year [J]. *Environ Health Persp*, 1998, 106(3): 105-113.

[11] 邓茂先, 陈祥贵. 环境内分泌干扰物研究进展 [J]. *国外医学卫生学分册*, 2000, 27(2): 65-68.

[12] 江田汉, 杨晓明, 赖玉平. 环境激素问题浅析 [J]. *环境保护*, 2000, 5(9): 40-42.

[13] 克久, 徐晓白. 环境激素研究进展 [J]. *科学通报*, 2000, 45(21): 2241-2250.

[14] 孙哲, 吕秋军. 基于报告基因的雌激素受体  $\alpha$  亚型配体筛选模型的建立和应用 [J]. *药理学学报*, 2002, 35(10): 745-751.

[15] ECETOC. Environmental Oestrogens: A compendium of test methods [M]. (ECETOC document, No. 33). Brussels: ECETOC, 1996. 156-178.

[16] 张丽娟, 李君. 环境内分泌干扰物研究方法进展 [J]. *中国公共卫生*, 2004, 20(10): 1266-1267.

[17] Murad I, Hekleha Y, Takabayashib S, et al. Gas chromatographic-mass spectrometric method for separation and detection of endocrine disruptors from environmental water samples [J]. *Analytica Chimica Acta*, 2001, 428: 227-234.

[18] 齐文启, 孙宗光. 痕量有机污染物的监测 [M]. 北京: 化学工业出版社, 2001. 67-89.

[19] Ankley G, Mihaich E, Stahl R, et al. Overview of a workshop on screening methods for detecting potential (anti) estrogenic/androgenic chemicals in wildlife [J]. *Environ Toxicol Chem*, 1998, 17: 68-87.

[20] Raymond SH, Yang H, Russell S, et al. Approaches to developing alternatives and predictive toxicology based on PBPK/PD and QSAR modeling [J]. *Environ Health Persp*, 1998, 106(suppl. 6): 1-18.

[21] Melvin E, Anderson, Rory B, et al. Quantitative mechanistically based dose-response modeling with endocrine-active compounds [J]. *Environ Health Persp*, 1999, 108(suppl4): 631-638.

[22] Ansar S. The immune system as a potential target for environmental estrogens (endocrine disrupter): a new emerging field [J]. *Toxicology*, 2000, 198(3-4): 191-206.

[23] Gelbake HP, Kayser M, Poole A. OECD test strategies and methods for endocrine disruptors [J]. *Toxicology*, 2004, 205(1-2): 17-25.

(本文编辑: 陈焕珍 英文编辑: 乔汉臣)