全氟及多氟类化合物在人体的分布及毒性研究

戴家银
中国科学院动物研究所

戴家银

全氟和多氟烷酸类化合物（perfluoroalkyl and polyfluoroalkyl substances, PFASs）是一类所有或部分氢原子被氟原子所取代的新型持久性有机污染物。PFASs主要包括全氟羧酸（PFCAs)和全氟磺酸（PFSAs)。由于PFASs具有高能量C-F共价键，难以水解、光解、被微生物降解和被动物体代谢，因此其在环境中具有持久存在，并可通过食物链蓄积的特点。目前，在全球多种环境介质以及人体内都检测到了这类物质，并发现其对哺乳动物和水生生物具有广泛的毒性。PFASs对生态环境和人体健康的影响受到普遍关注，引起全球决策者和科学家的广泛重视。

一、PFASs在人体内的分布

早在1968年《自然》杂志就有关于职业人群血清中氟化物检测的报道。对普通人群的调查开始于2000年，大多数检测的是人体血液PFASs的水平，后来陆续有关于母乳、精液、脐带血和肝脏中PFASs含量的报道。PFOS是人体血液中最常见的PFASs，且浓度最高，PFOA、PFHxS次之。另外，PFOSA、PFNA、PFDA等也在人群血液样品中检出（Olsen et al，2003）。

从1989~2003年的15年间，沈阳地区成人血清中PFOS和PFOA浓度分别增加了107倍和65倍（金一和等，2003）。我国部分人群 (8个省市88例) 血清中PFOS为52.7 ng/mL，PFOA为1.59 ng/mL，PFOS浓度明显高于美国与日本人群血清平均水平（Yeung et al，2006）。最近的结果显示，我国普通人群乳汁中的PFOS和PFOA含量分别是45~360 ng/L和47~210 ng/L（So et al，2006）。研究发现人体指（趾）甲中PFASs浓度远高于血清（Liu et al，2011），指甲中同时还检出长链PFCAs，如PFDoDA和PFTrDA，而在血清中很少检测出这些PFASs，说明指甲比血清更能反映人体暴露水平。因此，分析人体其它组织例如骨骼、毛发，脾和肺中的PFASs含量也非常必要，可以更清楚地了解这些化合物的生物累积特点，并明确其毒理学效应和风险（Kannan，2011）。

人体暴露PFASs的途径是多元的，饮用水和食物中的PFASs经消化道进入人体是重要的暴露途径。人体内PFASs暴露水平与年龄、性别、种族有关。

二、PFASs的组织分布、代谢动力学及毒理学效应

PFASs有独特的理化特性，其生物蓄积机制不同于其它持久性有机污染物在脂肪中蓄积的经典模式，而是通过与蛋白质结合进行累积，血浆中的白蛋白和脂蛋白及肝脏中脂肪酸结合蛋白(L-FABP)等是易与PFASs结合的主要蛋白类型。

PFASs具有较复杂的代谢动力学特征，其在体内的半衰期主要与碳链长度有关，PFHxS（6C）在人体的清除时间达8.5年，远远长于PFOS和PFOA（分别为3.8和5.4年）（Olsen et al，2007a, 2007b）。PFASs在动物体内的代谢速度存在明显的种属差异，例如PFOA在以下物种中的清除速度依次为：雌大鼠（小时）> 雄大鼠（天）> 小鼠 > 猴子（周）> 人（年）（Lau et al，2007）。另外，同一物种的不同性别间也有差异（Lau et al，2007）。这种种属和性别差异可能与体内激素水平和肾脏中有机阴离子转运蛋白的表达量差异有关。

PFASs的潜在毒性至今没有完全研究清楚。研究显示，较长碳链的PFASs（C > 7)主要在肝脏累积（Lau et al，2007），因此很多研究探讨了PFASs对肝脏的毒性效应和机制（Son et al，2009）。普遍接受的观点是由过氧化物酶体增殖物激活受体-α (PPARα)介导了PFASs的多种毒性效应。PPASs的毒理效应存在物种差异性，例如PFASs在大鼠、小鼠等啮齿类动物的毒性效应较人、禽类及鱼类强，主要因为PPAR活化效应在不同物种之间存在较大差别。最近，有科学家将小鼠转入人源PPARα来研究孕期暴露PFOA对生殖和仔鼠发育的影响（Albrecht et al，2012），结果发现由PFOA暴露引发的生殖和发育效应在小鼠和人源PPARα动物间存在明显差别，因此，在啮齿类动物中证实的PPARα依赖的肝毒性机制不能简单外推用来评价人类健康风险（Bjork et al，2009）。

三、流行病学研究

2004年，杜邦公司组织了C8健康项目（C8 Health Project）科学小组，旨在研究PFOA暴露对工厂周边社区居民健康的影响。结果发现：这些人群血清中PFOA的几何平均数比之前报道的美国人群高500%，而PFOS与普通美国人的水平相当。

研究发现孕妇PFOA含量与多项病理妊娠和新生儿指标（妊娠高血压、出生缺陷、流产/死胎、早产/低出生体重）相关。血清中PFOA和PFOS的含量与美国普通成年甲状腺疾病呈正相关(Melzer et al，2010)。PFOA和PFOS浓度与成人血清脂质（除了HDL-C以外）呈显著正相关（Steenland et al，2009）。此外，在儿童和青少年中，也发现血清中PFOA和PFOS含量与总胆固醇和LDL含量呈正相关。

其他流行病学研究显示，脐带血血清中PFOA和PFOS浓度与新生儿体重和体长呈弱的负相关。血清中PFOA和PFOS含量与

尿酸的关系研究表明血清中PFOA浓度越高，高尿酸血症发病率越高，但PFOS与其关联性不大。有少量的证据还证明血清部分酶水平（谷丙氨基转移酶）与PFOA水平呈温和正相关（Gallo et al，2012）。最近研究还发现血清中miR-26b和miR-199a-3p水平随着PFOA浓度增加而升高，提示PFOA与血清中新型生物标记物microRNAs有关（Wang et al，2012）。

总之，虽然动物实验表明PFASs可以引发多系统的毒性，并将其与肿瘤形成、新生儿死亡、甲状腺受损以及血脂异常关联起来。但由于目前流行病学证据依然有限，现有数据还不足以提供PFOA导致任何疾病的确切证据。

四、PFASs毒理学研究存在的问题与展望

目前测定的我国人群血清PFASs只占可提取有机氟的30%、总氟的10%，其它形式的有机氟仍值得深入探讨，只有鉴定了这些新的存在形式，包括全氟磷酸酯和支链结构的PFASs，才能全面评价PFASs对人类健康的危害程度。体外研究已证明PFCs能同多种蛋白质结合，然而，PFASs能同肝脏中哪些蛋白质结合（主要是非共价结合），这种结合如何影响PFASs的吸收、分布和排出还不清楚，PFASs同肝脏蛋白质相互作用可能改变血浆或肝脏游离和结合脂肪酸的分布（或平衡），具有重要生物效应。

传统啮齿类动物模型过高评估了PPAR介导的肝毒性在人体的风险。PFASs所致生物体毒性的确切分子机制尚未阐明，PPAR通路难于解释PFASs的全部毒性效应，所以对PPAR通路的过多关注可能在一定程度上掩盖了PFASs致毒的其它重要途径和机制。因此，探讨非PPAR依赖性的途径，对于全面揭示PFASs的毒性具有重要意义。另外，用于动物模型研究的PFASs剂量常常远高于环境介质中或者人体内检测到的PFASs含量，而暴露时间相对较短，不能反映机体实际暴露情况下的生理和病理改变。因此今后应加强PFASs与蛋白质相互作用的研究，从分子水平上揭示其致毒机制；应着重开展PFASs的低剂量和长期慢性毒性研究，近似反映人体实际暴露状况下的毒性效应；并通过毒理学家和流行病学家紧密合作，确定PFASs的安全剂量和健康风险。

戴家银，中国科学院动物研究所研究员、博士生导师、中国科学院动物生态与保护生物学重点实验室副主任。E-mail: daijy@ioz.ac.cn

作者简介：戴家银是国家杰出青年基金获得者（2010年），中科院”百人计划”（2005年）。主要从事持久性污染物的生态毒理研究工作，研究重点为应用生物化学及分子生物学技术，在基因和蛋白质水平上探讨持久性环境污染物的毒性效应及毒性作用机制，寻找敏感、有效的生物标志物。先后主持过国家自然科学杰出青年基金项目、重点项目、面上项目、973项目的课题、中科院知识创新工程重要方向项目等。

参考文献

Albrecht PP, Torsell NE, Krishnan P, Ehresman DJ, Frame SR, Chang SC, et al. 2012. A species difference in the peroxisome proliferator-activated receptor α (PPARα)-dependent response to the developmental effects of perfluorooctanoic acid. Toxicol Sci doi:10.1093/toxsci/kfs318.

Bjork JA, Wallace KB. 2009. Structure-activity relationships and human relevance for perfluoroalkyl acid-induced transcriptional activation of peroxisome proliferation in liver cell cultures. Toxicol Sci 111(1):89−99.

Gallo V, Leonardi G, Genser B, Lopez-Espinosa MJ, Frisbee SJ, Karlsson L, et al. 2012. Serum perfluorooctanoate (PFOA) and perfluorooctanesulfonate (PFOS) concentrations and liver function biomarkers in a population with elevated PFOA exposure. Environ Health Perspect 120(5):655−660.

金一和, 刘晓, 张迅, 李彤, 张颖花, 齐藤宪光, 等. 2004. 我国部分地区自来水和不同水体中的PFOS污染. 中国环境科学 24(2):166−169.

Kannan K. 2011. Perfluoroalkyl and polyfluoroalkyl substances: current and future perspectives. Environ Chem 8:333−338.

Lau C, Anitole K, Hodes C, Lai D, Pfahles-Hutchens A, Seed J. 2007. Perfluoroalkyl acids: a review of monitoring and toxicological findings. Toxicol Sci 99(2):366−394.

Liu W, Xu L, Li X, Jin YH, Sasaki K, Saito N, et al. 2011. Human nails analysis as biomarker of exposure to perfluoroalkyl compounds. Environ Sci Technol 45(19):8144−8150.

Melzer D, Rice N, Depledge MH, Henley WE, Galloway TS. 2010. Association between serum perfluorooctanoic acid (PFOA) and thyroid disease in the U.S. National Health and Nutrition Examination Survey. Environ Health Perspect 118(5):686−692.

Olsen GW, Church TR, Miller JP, Burris JM, Hansen KJ, Lundberg JK, et al. 2003. Perfluorooctanesulfonate (PFOS) and other fluorochemicals in the serum of American Red Cross adult blood donors. Environ Health Perspect. 111(16):1892−1901.

Olsen GW, Zobel LR. 2007. Assessment of lipid, hepatic, and thyroid parameters with serum perfluorooctanoate (PFOA) concentrations in fluorochemical production workers. Int Arch Occup Environ Health 81(2):231−246.

So MK, Yamashita N, Taniyasu S, Jiang Q, Giesy JP, Chen K, et al. 2006. Health risks in infants associated with exposure to perfluorinated compounds in human breast milk from Zhoushan, China. Environ Sci Technol 40(9):2924−2929.

Son HY, Lee S, Tak EN, Cho HS, Shin HI, Kim SH, et al. 2009.Perfluorooctanoic acid alters T lymphocyte phenotypes and cytokine expression in mice. Environ Toxicol 24(6):580−588.

Steenland K, Tinker S, Frisbee S, Ducatman A, Vaccarino V. 2009. Association of perfluorooctanoic acid and perfluorooctanesulfonate with serum lipids among adults living near a chemical plant. Am J Epidemiol 170(10):1268−1278.

Wang J, Zhang Y, Zhang W, Jin Y, Dai J. 2012. Association of perfluorooctanoic Acid with HDL cholesterol and circulating miR-26b and miR-199-3p in workers of a fluorochemical plant and nearby residents. Environ Sci Technol 46(17):9274−9281.

Yeung LW, So MK, Jiang G, Taniyasu S, Yamashita N, Song M, et al. 2006. Perfluorooctanesulfonate and related fluorochemicals in human blood samples from China. Environ Sci Technol 40(3):715−720.

欢迎登录《环境与健康展望》中文版网页

为方便广大读者第一时间阅读《环境与健康展望》中文版的最新文章，现已推出中文的网络版，您登录后即可实现轻松阅读。

请登录

http://cehp.niehs.nih.gov/