Eco-Environmental Knowledge Web

生态毒理学报
Asian Journal of Ecotoxicology

第 16 卷 第 6 期 2021 年 12 月
Vol. 16, No.6 Dec. 2021

DOI: 10.7524/AJE.1673-5897.20210227001
魏书慧, 张晓娜, 汝少国. 环境污染物造成鱼类视觉缺陷的研究进展[J]. 生态毒理学报,2021, 16(6): 104-119
Wei S H, Zhang X N, Ru S G. Advances in visual impairment caused by environmental pollutants in fish [J]. Asian Journal of Ecotoxicology, 2021, 16 (6): 104-119 (in Chinese)

环境污染物造成鱼类视觉缺陷的研究进展

魏书慧, 张晓娜*, 汝少国

中国海洋大学海洋生命学院,青岛 266003

收稿日期:2021-02-27　　**录用日期**:2021-06-05

摘要: 多溴联苯醚、重金属、双酚类化合物和农药等环境污染物在多种环境介质中广泛被检出,众多研究表明视觉缺陷的发生也与环境污染物的广泛存在密切相关。视觉系统的正常发育和视觉功能的形成对鱼类摄食、集群和繁殖等生命活动具有重要作用,而视觉缺陷将会影响其生存和种群稳定,因此环境污染物所产生的视觉缺陷备受研究者关注。本文以鱼类的眼睛发育、视觉转导和视觉行为等方面为指标,对几类常见的环境污染物(多环芳烃、多氯联苯、多溴联苯醚、重金属、双酚类化合物及其衍生物和农药等)所造成的视觉毒性效应及机制研究做了综合阐述,期望为今后进一步探究环境污染物的视觉毒性作用及其安全性评价提供更多理论参考。

关键词: 环境污染物;鱼类;视觉缺陷;毒性机制
文章编号: 1673-5897(2021)6-104-16　　**中图分类号**: X171.5　　**文献标识码**: A

Advances in Visual Impairment Caused by Environmental Pollutants in Fish

Wei Shuhui, Zhang Xiaona*, Ru Shaoguo
College of Marine Life Sciences, Ocean University of China, Qingdao 266003, China

Received 27 February 2021　　**accepted** 5 June 2021

Abstract: Environmental pollutants including polybrominated diphenyl ethers, heavy metals, bisphenols and pesticides have been widely detected in various environmental medias, and increasing evidences have shown that development of certain visual defects are positively correlated with the exposure to these environmental chemicals. In fish, the normal development of visual system and visual function are essential for many physical functions such as feeding, clustering, and reproduction, while the visual deficiency may probably affect its survival and population stability. Accordingly, increasing concern has been focused on the visual impairment caused by environmental pollutants. Advances in studies about visual toxicity of several kinds of environmental pollutants (polycyclic aromatic hydrocarbons, polychlorinated biphenyls, polybrominated diphenyl ethers, heavy metals, bisphenols and pesticides) were reviewed in this paper, including effects on fish ocular development, visual transduction and visual behaviour, with an emphasis on the underlying mechanisms. Overall, this review would help to further investigate the visual toxicity and provide more theoretical reference for evaluating the safety of environmental pollutants.

基金项目:国家重点研发计划(2017YFC1600705)
第一作者:魏书慧(1996—),女,硕士研究生,研究方向为生态毒理学,E-mail: weishuhui@stu.ouc.edu.cn
* **通讯作者**(Corresponding author), E-mail: zxn_xiaona@ouc.edu.cn

Keywords: environmental pollutants; fish; visual impairment; toxic mechanism

近年来,环境污染物的视觉毒性备受研究者关注,越来越多的研究发现无眼、小眼和(眼组织)残缺等视觉缺陷都与环境污染物的暴露有关[1-4]。如今,非感染性眼病如弱视、色盲等发病率呈上升趋势。据报道,环境污染是导致视觉发育异常的重要原因[5-6]。视觉发育受损最终会影响动物的视觉功能,对其运动、捕食、逃避天敌和繁殖等活动产生不利影响,影响其在环境中的生存,进而影响种群的稳定[7]。本综述总结了近 10 年来多环芳烃、多氯联苯、多溴联苯醚、重金属、双酚类化合物及其衍生物、全氟烷基化合物、农药和杀虫剂等几类常见的环境污染物对鱼类的视觉毒性效应及机制研究进展,为环境污染物的安全性评价提供更多的毒理学数据支撑。

1　鱼类视觉系统的结构及功能(Structure and function of visual system in fish)

硬骨鱼类的视觉系统较为发达,对摄食、集群等生命活动有着重要作用。其中,眼球是鱼类视觉系统的重要组成器官,正常的视觉功能主要依赖于视网膜。硬骨鱼类视网膜具有脊椎动物视网膜的典型结构,厚度通常在 200 ~ 300 μm 之间。光镜下观察,从脉络膜至玻璃体可分为 10 层,依次为视网膜色素上皮层(retinal pigment epithelium, RPE)、感光细胞层(photoreceptor layer, PRL)、外界膜(outer limiting membrane, OLM)、外核层(outer nuclear layer, ONL)、外丛状层(outer plexiform layer, OPL)、内核层(inner nuclear layer, INL)、内丛状层(inner plexiform layer, IPL)、神经节细胞层(ganglion cell layer, GCL)、神经纤维层(nerve fibre layer, NFL)和内界膜(inner limiting membrane, ILM)。视网膜的特化程度以及视网膜各类细胞的形态结构和数量分布与鱼类视觉功能的发达程度有着必然的联系[8]。目前,研究较为深入的为斑马鱼的视网膜发生过程。受精后 28 h(28 hours post fertilization, 28 hpf),神经发育开始,斑马鱼视网膜中神经节细胞出现;30 hpf 时,第一个视神经轴突出现;到 48 hpf,神经节细胞的突触逐渐延伸到达视顶盖[9],此时视锥细胞和视杆细胞视蛋白开始在腹侧部分表达;50 hpf 时 INL 开始出现无长突细胞和水平细胞[10];55 hpf 时 ONL 中出现视锥和视杆细胞的外段及其突触末端[11],视杆细胞和穆勒胶质细胞最晚分化[12];60 hpf 后双极细胞开始出现;65 hpf 时开始出现突触带;74 hpf 后,突触带发育成熟,除视杆细胞外,其他与视觉相关的视网膜细胞也基本发育成熟[11],此时视网膜可以进行视觉信息处理,视网膜初具功能[13]。

鱼类的视觉功能几乎完全由感光细胞介导。大多数硬骨鱼的感光细胞由一种视杆细胞及 4 种视锥细胞构成。这 4 种视锥细胞分别为:对蓝光敏感的长单锥视锥细胞、对紫外光敏感的短单锥视锥细胞、对红光敏感的长双锥细胞和对绿光敏感的短双锥细胞,其中长双锥和短双锥细胞配对形成一个双锥结构(对红光敏感的长双锥细胞占主要部分)。视蛋白由光感受器合成,决定视觉色素的光谱特征[14]。长单锥视锥细胞中含有蓝光敏感视蛋白,由 *opn1sw2* 基因编码;短单锥视锥细胞含有紫外敏感视蛋白,由 *opn1sw1* 基因编码;长双锥细胞中含有红光敏感视蛋白,由 *opn1lw1* 和 *opn1lw2* 基因编码;短双锥细胞含有绿光敏感视蛋白,由 *opn1mw1*、*opn1mw2*、*opn1mw3* 和 *opn1mw4* 基因编码。视锥细胞中含有的视锥视蛋白与明视觉相关;视杆细胞中含有视紫红质视蛋白,由 *rho* 基因编码,与暗视觉相关。

在视网膜感光细胞层内,视杆细胞核靠近内层视网膜与视锥细胞相邻,视杆细胞外节突出超过视锥细胞的外节并整合入 RPE 中。感光细胞的发育如同其他类型的视网膜神经细胞一样,也受内在因素和环境因素共同调节。视网膜祖细胞在环境信号影响下,经过一系列的竞争机制,产生所有可能的细胞类型。光转导是视觉信号转导系统的重要组成部分,光刺激被感光细胞的受体接受后,通过与受体偶联的 G 蛋白激活视紫红质,后者则捕获光子并将其转变为电信号,通过视网膜向神经节细胞传递,顶盖是鱼脑中高度发达的部分,视觉信息通过视交叉投射至对侧顶盖,轴突传递信号到大脑内,从而产生视觉[11]。

敏锐的视觉对鱼类运动、捕食或逃避捕食者等生命活动至关重要,而视觉缺陷(包括视觉功能障碍和视觉系统发育缺陷等)将会影响其生存和种群稳定[7]。目前已报道的评估视觉功能的方法主要包括眼动反应(optokinetic responses, OKR)、视动反应(optomotor response, OMR)、趋光反应、视觉刺激躲避行为和光暗循环运动等视觉行为实验以及视网膜电图[15-17],其中 OKR 和 OMR 这 2 种行为学指标是简单有效的视觉功能检测方法[18]。视觉系统发育缺陷

除包括眼睛减小、眼部色素减退等表型缺陷外,还包括视网膜组织学改变和视网膜神经发育异常(如感光细胞、神经节细胞及轴突发育缺陷等),通过组织学切片可以检测视网膜结构变化,如视网膜各层厚度和面积、视网膜细胞排列和数目等。此外,斑马鱼视觉缺陷突变体及转基因模型可以用来研究视网膜病变及基因突变,如斑马鱼 *rep1* 突变致脉络膜缺失模型、视网膜脉络膜萎缩模型、色素性视网膜炎模型、视锥和视杆营养不良模型、视网膜纤毛病模型、糖尿病视网膜病变模型和斑马鱼白化突变体等[19]。

2 不同种类的环境污染物对鱼类视觉系统的毒性效应及机制研究进展(Advances in visual toxicity effects of different kinds of environmental pollutants in fish and the underlying mechanism)

2.1 多环芳烃(polycyclic aromatic hydrocarbons, PAHs)

PAHs 是一类普遍存在的环境持久性有机污染物,其主要来源不仅包括化石燃料、石油和木材等的燃烧,还包括城市废物、工业废水、石油泄漏、汽车尾气和煤焦油生产等人为来源[20]。近年,在我国厦门沿海地区表层海水中检出 PAHs 浓度为 18.1 ~ 248 ng·L^{-1}[21],沉积物中 PAHs 的浓度为 5.118 μg·g^{-1}[22]。PAHs 除具有心脏毒性和生殖毒性外[23-25],还能够对鱼类的视觉发育和视觉功能造成有害影响。研究表明,河豚鱼的仔鱼在 0 ~ 192 hpf 阶段暴露于 50 mg·L^{-1}(以重油(heavy oil, HO)计)会导致孵化出的仔鱼眼表面积减小、眼睛长宽比(纵向和横向长度之比)改变,进而破坏其节律性运动,干扰仔鱼的趋光性行为[26]。暴露于“深水地平线”(deepwater horizon, DWH)原油中的 PAHs 导致蓝鳍金枪鱼(*Thunnus thynnus*)、黄鳍金枪鱼(*Thunnus albacares*)和琥珀鱼(*Seriola dumerili*)等多种鱼类仔鱼的眼睛减小[27]。

近年来,很多研究报道了菲(phenanthrene, Phe)、苯并(a)芘(benzo[a]pyrene, BaP)、苯并(c)菲(benzo[c]phenanthrene, BcP)和萘(naphthalene, NAP)等典型 PAHs 的视觉毒性作用机制。一方面,PAHs 可通过诱导细胞凋亡,影响鱼类视网膜结构,进而影响其视觉功能。例如,Liu 等[28]采用 20、40 和 80 μmol·L^{-1} 的 NAP 染毒斑马鱼胚胎(6 ~ 144 hpf),发现 48 hpf 仔鱼眼部出现浓度依赖性的细胞凋亡,144 hpf 仔鱼视网膜 GCL 细胞数量减少,且分布不均,使得仔鱼在光暗循环运动行为实验中暗时段的游动速度明显减慢。Xu 等[29]研究发现,0.67 μg·L^{-1} 浮油染毒鲹鲅鱼(6 ~ 48 hpf)可导致孵化后 7 ~ 10 d(7 ~ 10 days post hatch, 7 ~ 10 dph)仔鱼视网膜、INL 和 GCL 直径显著增加,OMR 反应减弱。Huang 等[3]的体内和体外实验结果表明,Phe 可通过激活芳香烃受体通路,促进丝裂原活化蛋白激酶(Caspase 3)依赖性的凋亡,导致 72 hpf 仔鱼视网膜、RPE 的厚度和晶状体的直径显著减小,进而影响斑马鱼的视觉行为。另一方面,PAHs 还可以通过干扰鱼类眼睛发育及光转导通路相关基因表达,最终导致视觉系统发育缺陷和视觉功能障碍。研究报道,浮油暴露鲹鲅(*Coryphaena hippurus*)胚胎至 96 hpf,能够显著下调光转导通路相关基因 *rho*、*gnat2*、*pde6g* 和 *grk7* 表达量,干扰仔鱼视紫红质的再生,光转导过程受抑制,进而损伤视觉功能[30]。Huang 等[31]借助微阵列技术,发现 BaP 可通过干扰光转导通路相关基因(*opn1sw1*、*opn1mw1*、*gnat2*、*LOC100004285* 和 *arr31* 等)以及感光细胞发育基因(*per2*、*hspb6*、*chrna1*、*cyp1b1*、*cryba4*、*atoh8*、*zgc:73142*、*guk1* 和 *lin7a* 等)的表达,影响斑马鱼感光细胞的维持和光转导过程,进而导致其视觉系统发育缺陷。在鱼体内,BcP 被代谢为 3-羟基苯并(c)菲(3-OHBcP),Chen 等[32]将 1 nmol·L^{-1} 的 3-OHBcP 注射入日本青鳉胚胎,发现其能通过上调 *lim2. 5*、*lim2. 4*、*bfsp2*、*bfsp1*、*crygmxl2*、*crygn2*、*crybb1l3*、*cryba1l2*、*crybb1* 和 *cryba1b* 等眼睛发育相关基因表达量,导致青鳉胚胎眼睛晶状体不完整、眼睛颜色变暗等发育缺陷。

2.2 多氯联苯(polychlorinated biphenyls, PCBs)

PCBs 是另一类环境持久性有机污染物,主要来源于火灾的不完全燃烧、变压器废油和电气设备等的非法填埋和焚烧[33-34]、酸浴提取金属所产生废液[35]、船舶油漆和残骸[36]等。已有研究报道,在我国长江三角洲水稻土壤中检出的 PCBs 浓度高达 2 726 pg·g^{-1}[37],此外,在江苏省长江流域表层水中检出的 PCBs 浓度已经超过了世界卫生组织环境质量标准的 20 ng·L^{-1}[38]。PCBs 除具有生殖毒性、免疫毒性和心脏发育毒性外[39-41],还能够对鱼类的视觉发育和视觉功能造成有害影响。研究表明,斑马鱼胚胎暴露于 0.25、0.5、0.75 和 1 mg·L^{-1} 的 PCB-95(0 ~ 72 hpf),会导致受精后 5 d(5 days post fertilization, 5 dpf)仔鱼眼睛显著减小,干扰仔鱼视觉刺激躲避行为,随 PCB-95 浓度的升高,仔鱼游泳速度呈剂量依赖性降低[42]。

目前的研究报道,PCBs 主要通过影响感光细胞、视网膜神经节细胞等的发育和凋亡等,导致视网膜结构或功能受损,进而产生视觉障碍。Zhang 等[43]报道,0.5 mg·L^{-1}和 1 mg·L^{-1}的 PCB-1254 染毒斑马鱼胚胎至 7 dpf,能够显著下调感光细胞发育基因 *opnsws1*、*opnsws2*、*crx* 和 *rho* 表达量,导致仔鱼感光细胞发育异常,OMR 显著减弱。研究表明,sonic hedgehog (Shh)信号通路在视网膜发育过程中起重要作用。分泌细胞分泌 Shh 蛋白后,由靶细胞膜上的 2 种受体 Ptch 和 Smo 接收信号。Shh 信号通路的下游核内因子主要为 Gli 蛋白家族,包含 Gli1、Gli2 及 Gli3 这 3 种转录因子。正常情况下,Ptch 抑制 Smo 蛋白活性,从而抑制下游靶基因的转录。当 Ptch 与 Shh 结合后,解除对 Smo 的抑制作用,促使 Gli 蛋白进入核内激活下游靶基因转录[44]。研究发现,Shh 蛋白主要由神经节细胞分泌,调节视网膜神经节细胞及感光细胞的发育,参与视网膜发育的诸多过程[45-47]。Shh 通过调节 *pax2* 和 *pax6* 决定视泡远近轴及腹侧视网膜的发育从而影响视网膜分层[48]。Wei 等[49]的体内和体外实验结果表明,PCB-1254 可通过抑制 Shh 信号通路相关基因(*shha*、*shhb*、*gli1* 和 *gli2*)表达,抑制视网膜神经节细胞(RGC-5)增殖,并促进其凋亡,进而导致视网膜发育异常。除此之外,microRNA(miRNA)在 PCBs 诱导的视网膜细胞功能损伤中也发挥着重要作用,PCBs 可以通过作用于细胞外信号调节激酶(extracellular regulated protein kinases, ERK)和丝裂原活化蛋白激酶(mitogen activated protein kinase, MAPK)等途径,诱导细胞凋亡,进而影响视觉功能。张晓倩等[50]报道,0.125、0.250、0.500 和 1.000 mg·L^{-1}的 PCB-1254 暴露可通过 miR-182 靶向成纤维细胞生长因子 FGF9 激活 MAPK/ERK 信号通路,或通过 miR-20b 靶向成纤维细胞生长因子 FGF2/生长因子受体结合蛋白 GRB2,抑制 MAPK/ERK 信号通路,促进视网膜神经节细胞和感光细胞(661w)的凋亡,导致视网膜结构和视觉功能异常。

2.3　多溴联苯醚(polybrominated diphenyl ethers, PBDEs)

PBDEs 是一类新型持久性环境有机污染物,作为成本低廉的添加性溴代阻燃剂,广泛应用于电子电器设备、自动控制设备、建筑材料和纺织品等的制造生产中。工业生产的 PBDEs 混合物主要包括 3 种:五溴二苯醚混合物(DE-71)、八溴二苯醚混合物(DE-79)和十溴二苯醚混合物。五溴二苯醚混合物包含 BDE-47、BDE-99 和 BDE-100 等,八溴二苯醚主要为 BDE-183,十溴二苯醚主要为 BDE-209。已有研究报道,我国广东省清远市龙塘镇水样检出的 PBDEs 最高浓度为 24.4 ng·L^{-1}[51]。在我国珠江三角洲地区废水中检出的 PBDEs 浓度为 3.3 ~ 2 496.4 ng·L^{-1}[52]。PBDEs 除具有心脏发育毒性、肝脏毒性[53]和生殖毒性[54]外,还能够对鱼类的视觉发育和视觉功能造成有害影响。研究表明,450 ng·L^{-1}和 1 350 ng·L^{-1}的 BDE-47 暴露导致 10 dph 日本青鳉仔鱼 OMR 反应显著减弱[55]。Zhao 等[56]的研究表明,5、50 和 500 μg·L^{-1}的 BDE-47 连续染毒斑马鱼胚胎(3 hpf ~ 6 dpf)及间隔染毒斑马鱼胚胎(24 hpf ~ 2 dpf, 3 ~ 4 dpf),导致孵化出的仔鱼光暗循环运动行为改变,其中最高浓度的 BDE-47 暴露导致 5 dpf 和 6 dpf 仔鱼在黑暗时段的运动距离显著减少。Dong 等[57]报道,1、10 和 100 nmol · L^{-1} 的 6-OH-BDE-47 染毒斑马鱼胚胎至 10 dpf,可导致 30 hpf 斑马鱼胚胎眼部黑色素出现剂量依赖性降低。

近年来,许多研究报道了 DE-71、BDE-47、BDE-99 和 BDE-209 等典型 PBDEs 的视觉毒性及作用机制。PBDEs 可以通过干扰眼睛发育相关基因的表达,损伤视网膜结构,从而导致鱼类视觉功能障碍。Xu 等[58]用 500 μg·L^{-1}的 BDE-47 染毒斑马鱼胚胎(3 hpf ~ 6 dpf),借助深度测序技术,发现 BDE-47 通过干扰眼睛发育相关基因(*opn1sw1*、*rx2*、*crx* 和 *cdh4* 等)的表达,导致 6 dpf 仔鱼视网膜感光细胞排列紊乱,INL 厚度增大且细胞分布稀疏,最终影响视觉功能。另有研究表明,斑马鱼胚胎暴露于 3.58 μg·L^{-1}和 31.0 μg·L^{-1}的 BDE-71,使 15 dpf 仔鱼的 INL 面积显著增大,而 IPL 面积及 GCL 细胞数量显著减少,最终导致 OKR 和趋光行为加剧[59]。Zezza 等[60]用 1、10、25、50、75 和 100 nmol·L^{-1}的 BDE-47、BDE-99 和 BDE-209 分别染毒斑马鱼胚胎至 96 hpf,发现低浓度下的 BDE-47 和 BDE-99 及高浓度下的 BDE-209 暴露导致仔鱼 OPL 面积减小,造成斑马鱼视网膜结构损伤,最终影响视觉功能。除了上述作用机制外,PBDEs 还可以通过干扰视黄酸(retinoic acid, RA)、甲状腺激素(thyroid hormones, THs)介导的视觉系统发育过程等,影响鱼类的视觉发育,进而造成视觉毒性。

研究表明,RA 在视觉系统发育、视原基形成、感光细胞的维持和增殖中起着重要的调节作

用[61-63]。在脊椎动物中,RA 在视网膜中合成[64],促进 RPE 的发育,而 RA 供给不足或合成受抑制会影响感光细胞的发育[65]。乙醛脱氢酶(Aldh1a2 和 Aldh1a3)是催化视黄醛合成 RA 的关键酶[66]。感光细胞的外段含有视色素,由视蛋白及 11-顺视黄醛组成,遇光时后者转变为全反式结构,从而启动视网膜中的光转导和 RA 循环。RA 异构酶(retinal pigment epithelium-specific 65 kDa protein, RPE65)和卵磷脂视黄醇酰基转移酶(lecithin retinol acyltransferase, LRAT)是参与 RA 循环中的关键酶,可以催化全反式视黄醇经过一系列变化转变为 11-顺视黄醛,然后与视蛋白结合形成新的视色素,进入下一轮光化学反应循环[67]。研究发现,PBDEs 可以通过干扰 RA 信号通路相关基因以及视蛋白基因的表达,导致视觉系统发育缺陷和视觉功能障碍。例如,DE-71 染毒斑马鱼胚胎至 120 hpf,能够显著下调仔鱼 RA 信号通路相关基因(*raldh2*、*rbp1a*、*rdh1*、*crbp1a*、*crabp2a* 和 *raraa* 等)表达量,干扰视黄醛和 RA 的再生,RA 信号转导过程受抑制,进而损伤视觉功能。此外,DE-71 还能通过上调 *opn1sw1*、*opn1sw2* 和 *rho* 等视蛋白基因表达,干扰仔鱼眼睛发育[68]。王超[69]的研究结果表明,BDE-47 通过降低视黄醇饱和酶(*retsat*)、乙醛脱氢酶 2 型(*aldh1a2*)、细胞色素 P450 酶(*cyp26a1*)和视黄醇脱氢酶 8a(*rdh8a*)等 RA 合成相关基因的表达量,导致斑马鱼体内 RA 代谢合成紊乱,影响斑马鱼视觉发育及视觉功能。

THs 是对脊椎动物早期发育具有重要调控作用的一种内分泌激素,早期发育阶段甲状腺激素受体 β(thyroid hormone receptor β, TRβ)主要在视网膜的外核层表达,其中包含发育中的光感受器[70]。体外和体内实验均发现,THs 可以调节视网膜光感受器的分化、视锥细胞的形成及存活、视蛋白基因的表达等[71-73]。因此,干扰甲状腺激素系统会影响其所调控的鱼类眼睛发育,进而影响视觉能力和行为。研究表明,PBDEs 可通过干扰 THs 调控的发育通路,诱导视网膜细胞凋亡,最终影响鱼类视觉功能。例如,PBDEs 及其羟基代谢物(OH-BDEs)的化学结构与内源性甲状腺素(thyroxine, T_4)和三碘甲状腺原氨酸(triiodothyronine, T_3)相似,Dong 等[57]的研究表明,6-OH-BDE-47 能够模拟 T_3,通过降低 *thrβ* 转录水平,增加视网膜细胞凋亡,细胞增殖减少,RPE 厚度降低且出现空隙,导致眼部黑色素沉着减少,最终影响斑马鱼的视觉行为。另外,李嘉伟等[74]的体外实验结果表明,BDE-99 和 5-OH-BDE-99 都可以与 T_3 竞争性结合 TRβ,10 nmol·L^{-1} 和 100 nmol·L^{-1} 的 BDE-99 和 5-OH-BDE-99 暴露导致 60 hpf 斑马鱼仔鱼 *thrβ* 的转录水平显著降低,造成仔鱼眼睛色素沉着减少,进而影响视觉功能。

2.4 重金属

重金属是水生生态系统重要的持久性污染物,其主要来源不仅包括自然风化、火山活动、植被释放和土壤排放等,还包括化石燃料的燃烧,工业生产水泥、钢铁和有色金属等人为来源。已有研究表明,世界各国河流与湖泊等水生生态系统均受到重金属不同程度的污染。例如,巴基斯坦奇纳布河水体中可溶性铅(Pb)的浓度为 188.2 ~ 206.9 μg·L^{-1},镉(Cd)的浓度为 22.3 ~ 33.6 μg·L^{-1},铬(Cr)的浓度为 76.7 ~ 196.8 μg·L^{-1},铜(Cu)的浓度为 27.5 ~ 46.1 μg·L^{-1}。王益平[75]研究发现,我国珠江流域广东段水体溶解态重金属 Cr 的浓度为 1.695 μg·L^{-1},Cu 的浓度为 1.092 μg·L^{-1},锰(Mn)的浓度为 1.061 μg·L^{-1},锌(Zn)的浓度为 3.611 μg·L^{-1},Cd 的浓度为 0.042 μg·L^{-1},Pb 的浓度为 0.077 μg·L^{-1}。重金属除具有免疫毒性、生殖毒性和内分泌毒性[76-78]外,还能够对鱼类的视觉发育和视觉功能造成有害影响。例如,10 nmol·L^{-1} 和 30 nmol·L^{-1} 的 Pb 染毒斑马鱼胚胎至 24 hpf,导致成鱼对视觉刺激的反应明显减弱[79]。Hen Chow 等[80]的研究结果表明,Cd 染毒斑马鱼胚胎(4 ~ 24 hpf),导致 24 hpf 斑马鱼胚胎小眼表型显著增多,与对照组相比,7 dpf 仔鱼在明亮的环境中皮肤色素沉积增多,导致视觉介导的背景适应行为发生改变。

近年来,很多研究报道了汞(Hg)、Pb 和 Cd 等典型重金属的视觉毒性及作用机制。重金属可以通过促进氧化应激,诱导细胞凋亡,导致鱼类视网膜结构改变,最终影响视觉功能。Avallone 等[81]的研究结果表明,0.3 mg·L^{-1} 和 3.0 mg·L^{-1} 的 Cd 染毒成年斑马鱼 30 d,导致神经纤维层明显增厚且有空泡,感光细胞层出现空白区域,GCL 和 ONL 细胞凋亡增多,视网膜结构受损,导致成年斑马鱼视觉躲避逃逸反应改变。曾建平[82]的研究表明,染 Pb 培养胎儿 RPE 细胞系(fRPE-13)及成人 RPE 细胞系(ARPE-19),可造成 RPE 细胞产生氧化应激,最终导致 RPE 细胞凋亡或坏死。Hg 被存在于环境中的细菌甲基化,转化为甲基汞(MeHg)。Pereira 等[83]在鲻鱼(*Liza aurata*)大脑、眼壁和晶状体中发现高水平 MeHg 积

累,进一步研究表明,MeHg 可能通过降低过氧化氢酶(catalase, CAT)、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)和乙酰胆碱酯酶活性,促进氧化应激,增加氧化损伤,干扰神经传递过程从而发挥眼部毒性[84]。重金属也可以通过干扰 Shh 信号通路相关基因表达,影响视网膜神经元分化,从而影响视觉功能。例如,Hen Chow 等[80]研究表明,Cd 能够干扰 *shh* 的转录水平,导致神经节细胞和光感受器细胞数量减少,影响视网膜神经发育,干扰轴突形成,最终影响视觉功能。*crestin* 是一种泛神经嵴标记物[85],常用于指示神经嵴或黑色素细胞的形态发生。重金属还可以通过干扰 *crestin* 的表达量,影响神经嵴和色素细胞的形成,进一步影响眼睛发育和视觉功能。Zhang 等[86]借助高通量分子筛选技术发现,Cd 通过降低 *crestin* 的表达量,阻断神经嵴的发育,抑制了色素细胞的形成,导致斑马鱼头眼发育不全和色素减退表型,最终影响视觉功能。

2.5　双酚类化合物及其衍生物(bisphenol analogues, BPs)

BPs 是一类结构相似(具有 2 个羟苯基)的物质,主要包括双酚 A(bisphenol A, BPA)、双酚 S(bisphenol S, BPS)、双酚 F(bisphenol F, BPF)、双酚 AF(bisphenol AF, BPAF)、四氯双酚 A(tetrachlorobisphenol A, TCBPA)和四溴双酚 A(tetrabromobisphenol A, TBBPA)等[87-88]。BPs 作为工业产品的原材料,广泛应用于环氧树脂、婴儿奶瓶、热敏纸、硫化物和杀虫剂、皮革鞣剂、染料分散剂和纤维添加剂等[89-90]。据报道,BPs 在世界各国水、沉积物等多种环境介质中被检出[91]。例如,在中国太湖中检测到的 BPA 和 TBBPA 浓度范围分别为 73 ~ 678 ng·L^{-1}和 1.7 ~ 7.1 ng·L^{-1},平均浓度分别为 217 ng·L^{-1}和 3.5 ng·L^{-1}[92];日本 Tamagawa 河采集的水样中 BPF 的浓度为 2.85 μg·L^{-1};而在印度 Adyar 河中检测到的 BPS 浓度高达 7.20 μg·L^{-1}[93]。此外,我国珠江河口沉积物中 BPA 浓度范围为 9.48 ~ 143 ng·L^{-1}[94]。BPs 除具有免疫毒性、神经内分泌毒性和生殖毒性[95-96]外,还能够对鱼类的视觉发育和视觉功能造成有害影响。例如,Inagaki 等[97]的研究结果表明,200 μg·L^{-1}的 BPA 染毒日本青鳉(自 1 dpf 开始),导致 4 dpf 青鳉仔鱼眼睛色素沉着显著增多。Fraser 等[98]的研究表明,斑马鱼胚胎暴露于 BPS(6 ~ 118 hpf),导致 96、100 和 118 hpf 仔鱼光暗循环运动行为改变。

近年来,一些研究报道了 BPS 和 TBBPA 等双酚类化合物的视觉毒性及作用机制。一方面,BPS 通过干扰视蛋白基因的表达,影响光感受器的发育,进而影响视觉功能。Liu 等[99]的研究表明,1、10、100 和 1 000 μg·L^{-1}的 BPS 长期染毒斑马鱼胚胎,干扰了 120 dpf 雄性斑马鱼感光细胞视蛋白基因(*opn1sw1*、*opn1sw2*、*opn1mw1*、*opn1lw1* 和 *rho*)的表达,导致感光细胞排列不规则,从而减弱了斑马鱼的视觉追踪能力。另一方面,BPS 还可以通过促进细胞凋亡,破坏视网膜结构,最终导致视觉行为异常。视网膜凋亡通常由促凋亡基因 *bax* 和抗凋亡基因 *bcl-2* 介导[100],*bcl-2* 表达下调表明细胞凋亡增多。BPS 长期染毒斑马鱼胚胎至其性成熟,通过降低 *bcl-2* 的转录水平,诱导视网膜细胞凋亡,导致成年雄性斑马鱼 IPL、GCL 和视网膜厚度减小,最终导致 OMR 和 OKR 减弱[99]。此外,Gu 等[101]的研究也表明,0.3 mg·L^{-1}和 3.0 mg·L^{-1}的 BPS 染毒斑马鱼胚胎至 6 dpf,导致 6 dpf 仔鱼细胞凋亡增加,视网膜结构改变(RPE 出现空洞,GCL 细胞排列稀疏),显著减弱了仔鱼的运动行为。

双酚类化合物的衍生物 TBBPA 可以与甲状腺激素受体相互作用,干扰甲状腺激素系统,从而影响眼睛发育和视觉功能。Baumann 等[102]用 0、100、200、300 和 400 μg·L^{-1}的 TBBPA 染毒斑马鱼胚胎,发现 TBBPA 通过干扰 *trα*、*tpo* 等甲状腺系统相关基因的表达量,导致 5 dpf 斑马鱼仔鱼眼睛的相对大小显著减小,RPE 色素沉积减少,随 TBBPA 浓度的增加,仔鱼 OKR 呈剂量依赖性减弱,且仔鱼趋光性行为也发生改变。进一步借助微阵列技术,Baumann 等[103]发现 TBBPA 还可以通过干扰鱼类光转导和 RA 循环通路相关基因(*pde6a*、*pde6h*、*arr3a* 和 *rpe65a* 等)的表达,影响斑马鱼光转导和 RA 循环过程,从而影响视觉功能。

2.6　全氟烷基化合物(perfluoroalkyl substances, PFASs)

PFASs 由一个全氟化的长碳主链组成,末端基为羧基、醇或磺酸基,属于新型的持久性有机污染物。全氟辛酸(perfluorooctanoic acid, PFOA)和全氟辛烷磺酸(perfluorooctanesulfonic acid, PFOS)是 2 种典型的长碳链 PFASs[104],因其优良的耐高温、耐水解、耐微生物降解及强酸强碱等特性,广泛应用于润滑剂、油漆、化妆品和消防泡沫等工业和消费品中[105-106],目前在世界各国河流、湖泊及饮用水中均有检出。例如,五大湖中 PFOA 的检出浓度范围为

7～50 ng·L^{-1}[107]，而在美国田纳西河下游 PFOS 的检出浓度达 100 ng·L^{-1}[108]。此外，在莱茵河-鲁尔河地区饮用水中 PFOA 的检出浓度高达 519 ng·L^{-1}[109]。据报道，PFOA 除具有生殖毒性和免疫毒性外，还能够对鱼类的视觉发育和视觉功能造成有害影响。研究表明，高浓度的 PFOA(414 mg·L^{-1})暴露导致 24 hpf 斑马鱼胚胎眼部出现细胞凋亡，诱导 120 hpf 斑马鱼仔鱼 DNA 损伤增加，导致仔鱼在光暗循环运动行为中暗时段的游动速度明显减慢[110]。另有研究表明，0.5、2.0 和 4.0 mg·L^{-1}的 PFOS 染毒斑马鱼胚胎(6～96 hpf)，导致 24 hpf 斑马鱼胚胎眼部发生细胞凋亡，最终导致 5 dpf 仔鱼光暗循环运动行为改变[111]。

全氟丁烷磺酸(perfluorobutane sulfonate, PFBS)是一种新出现的水生污染物，短碳链的 PFBS 作为 PFOS 的替代物，广泛用于商业和工业产品的生产[112]，据报道，我国湖北省唐浔湖中 PFBS 的平均检出浓度高达 8.0 μg·L^{-1}[113]。近年来，很多研究报道了 PFBS 的视觉毒性及作用机制。一方面，PFBS 可以通过影响神经递质系统，干扰视觉信号转导，最终影响视觉功能。视网膜各细胞层间丰富的突触连接对视觉信号的转导、整合和放大具有重要作用[68]，视觉信息在视网膜回路中的传递是由多种神经递质协同介导的。Chen 等[114]在青鳉眼中发现高水平 PFBS 积累，进一步研究表明，PFBS 可以通过扰乱谷氨酸、γ-氨基丁酸、乙酰胆碱(acetylcholine, ACh)、去甲肾上腺素和肾上腺素等神经递质系统，干扰视觉信号传递过程，进而影响视觉功能。另一方面，PFBS 还可以通过干扰鱼类眼睛发育相关基因表达，最终导致视觉系统发育缺陷和视觉功能障碍。Chen 等[114]发现 PFBS 暴露导致青鳉晶体蛋白表达降低，干扰眼球晶状体和角膜的发育，最终导致青鳉视觉功能异常。此外，PFBS 可以通过干扰 RA 循环通路相关基因表达，进而影响视觉功能。如 Hu 等[115]用 PFBS(0、10 和 100 μg·L^{-1})染毒成年雌性斑马鱼 28 d，发现 PFBS 能够干扰 RA 循环关键基因(*rdh1*、*crbp2a*、*raldh2* 和 *cyp26a* 等)的表达，扰乱 RA 循环代谢过程，最终影响斑马鱼视觉功能。

2.7 农药和杀虫剂

有机磷农药(organophosphate pesticides, OPs)具有高效、快速、广谱性的特点，常被作为高效杀虫剂和植物生长调节剂而广泛用于农业生产中，是世界上生产和使用最多的农药品种之一。研究表明，在农药施用过程中，仅有 1% 左右作用于靶生物，其余的或残留于土壤，或通过间接途径进入水环境，对水生生物造成较大的危害。常见的 OPs 有毒死蜱(chlorpyrifos, CPF)和马拉松等。CPF 作为一种广谱 OPs，广泛应用于农业和城市的害虫防治及草坪维护等，还可用作建筑物周围或建筑物下的杀虫屏障[116]。意外泄漏、未经处理排放废水和喷溅等均会导致大量 CPF 随雨水冲洗经地表径流最终进入水生生态系统[117-119]。研究表明，2010—2011 年在马来西亚运河水域 CPF 的检出浓度范围为 28～44 μg·L^{-1}[120]。马拉松属于另一种 OPs，其在世界各地区的地下水中的检出浓度范围为 2.62～105.2 μg·L^{-1}[121-122]。

近年来，一些研究报道了 CPF 和马拉松等典型 OPs 的视觉毒性及作用机制。一方面，CPF 可以通过扰乱神经递质代谢进而影响视觉功能。乙酰胆碱酯酶(acetylcholinesterase, AChE)存在于脊椎动物视觉系统的不同组织(角膜、脉络膜、虹膜和视网膜等)中，对维持体内稳态发挥重要作用。神经递质 ACh 由突触前神经末梢分泌，释放到突触间隙后，被 AChE 迅速降解。Qiu 等[123]用 0.024 mg·L^{-1}的 CPF 染毒青鳉 4 d 后导致青鳉眼部 AChE 活性显著降低，造成乙酰胆碱的积累，进而损伤视觉系统，最终导致青鳉惊吓反应(球体下落引起的视觉刺激)改变和视觉功能障碍。另一方面，CPF 胁迫还可以通过诱导细胞凋亡进而影响鱼类视网膜结构，最终影响视觉功能。Marigoudar 等[124]的研究表明，0.04、0.09、0.15、0.29 和 0.56 μg·L^{-1}的毒死蜱染毒尖吻鲈 30 d，导致尖吻鲈体内 SOD 活性显著降低，活性氧(reactive oxygen species, ROS)和细胞凋亡增多，造成 ONL 细胞间隙增加，视网膜各层(RPE、ONL 和 INL)连接疏松，GCL 出现空泡，导致尖吻鲈视网膜结构受损，最终影响视觉功能。另有研究表明，CPF 染毒遮目鱼(*Chanos chanos*)30 d，导致其视网膜神经纤维层出现空泡，OPL、ONL 和 RPE 等各层连接松散，视网膜组织和结构紊乱，最终影响其视觉功能[125]。马拉松可以通过干扰甲状腺激素系统，扰乱视网膜发育进而影响鱼类视觉功能。研究表明，1.56、3.12 和 6.25 μg·L^{-1}的马拉松染毒塞内加尔比目鱼(4～30 dph)，导致 *thrβ* 的转录水平和 T_4 水平减少，干扰了 THs 对视网膜发育的调控，导致 RPE 厚度及面积显著减小，进而影响其视觉功能[126]。

合成拟除虫菊酯是农业和家庭害虫防治中普遍使用的杀虫剂之一。氯氰菊酯(cypermethrin, CP)属

于Ⅱ型拟除虫菊酯杀虫剂。据报道,CP 除具有生殖毒性[127]、肝脏毒性[128]和心脏毒性[129]外,还能够对鱼类的视觉发育和视觉功能造成有害影响。例如,Ranjani 等[130]借助转录组技术分析发现,10 mg·L^{-1}的 CP 染毒斑马鱼胚胎 48 h,干扰了仔鱼视觉系统发育相关基因(*crygmd3*、*fabp11b*、*pax6a*、*pax2a*、*six3b* 和 *sox2* 等)的表达,最终影响其视觉发育及视觉功能。

2.8　其他环境污染物

近年来的研究也报道了丙烯酰胺(acrylamide, ACR)、三甲基氯化锡(trimethyltin chloride, TMT)、炔诺酮(norethindrone, NET)、磷酸三苯酯(triphenyl phosphate, TPhP)、三苯基锡(triphenyltin, TPT)、对乙酰氨基酚(paracetamol, PAR)、三氯生(triclosan, TCS)、双氯芬酸(diclofenac, DCF)、土霉素(oxytetracycline, OTC)和庆大霉素等其他环境污染物的视觉毒性及作用机制。

ACR 是一种广泛应用于工业的水溶性化学物质,可在烟草烟雾和高温烹饪的淀粉类食品中形成[131−132]。TMT 是工业和农业领域应用最广泛的有机锡化合物之一,广泛存在于土壤及水生系统中。研究表明,ACR 和 TMT 也可以通过诱导细胞凋亡,改变鱼类视网膜结构,最终影响视觉功能。例如,Albalawi 等[133]的研究表明,1 mmol·L^{-1}和 2 mmol·L^{-1}的 ACR 暴露导致斑马鱼胚胎 *sod1*、*sod2*、*catalase*、*gpx1* 和 *nrf2* 等抗氧化基因表达水平降低,同时 SOD 和 CAT 等抗氧化酶活性也显著降低,ROS 和丙二醛增多,诱导 Caspase 3 依赖性的凋亡,导致视杆细胞和视锥细胞的缺失,进而影响视觉功能。此外,Kim 等[134]将斑马鱼胚胎暴露于 2.5、5 和 10 μmol·L^{-1}的 TMT,发现 5 μmol·L^{-1}和 10 μmol·L^{-1}的 TMT 导致 72 hpf 斑马鱼仔鱼眼内 ROS 增多,抗氧化酶相关基因(*sod*、*cat*、*gpx1* 和 *hmox1* 等)表达下调,凋亡相关基因(*tp53*、*bcl2*、*casp3*、*casp8*、*casp9* 和 *aif* 等)表达上调,细胞凋亡呈剂量依赖性增多,导致晶状体、GCL、INL、ONL 和 RPE 厚度减小,同时仔鱼眼轴长度和眼表面积减小,最终导致 120 hpf 仔鱼趋光反应改变。NET 是一种合成孕激素,因其避孕、治疗更年期症状等医疗用途而被广泛使用,是废水中排放最多的药物之一[135−137]。TPhP 作为有机磷阻燃剂,在环境介质中经常被检出。NET 和 TPhP 分别通过干扰光转导相关基因及视蛋白相关基因的表达,抑制光转导过程,导致仔鱼视网膜发育及视觉功能损伤。Bridges 等[138]用环境浓度(16、32、63、125、250、500 和 1 000 ng·L^{-1})的 NET 染毒斑马鱼胚胎,借助转录组学技术,发现 500 ng·L^{-1}的 NET 导致 28 dph 斑马鱼光转导相关基因(*arr3a*、*gngt1*、*gnat1*、*gnat2*、*pde6a*、*pde6b*、*grk*、*guca* 和 *rcvrn* 等)显著下调,光转导受抑制,最终影响视觉功能。van der Veen 和 de Boer[139]用 0、0.1、1、10 和 30 μg·L^{-1}的 TPhP 染毒斑马鱼胚胎(2 ~ 144 hpf),发现 10 μg·L^{-1}和 30 μg·L^{-1}的 TPhP 显著下调了 144 hpf 斑马鱼仔鱼感光细胞视蛋白相关基因(*opn1sw1*、*opn1sw2*、*opn1mw1*、*opn1mw2*、*opn1mw3*、*opn1mw4*、*opn1lw1*、*opn1lw2* 和 *rho*)的表达水平,同时 ONL、INL 和 IPL 面积显著减小,干扰视网膜发育,最终导致仔鱼 OKR 和趋光反应呈剂量依赖性减弱。2012—2013 年的一项调查表明,TPT 作为稻田作物杀菌剂,在我国三峡库区的最高检出浓度为 11.25 ng·L^{-1}(以 Sn 计)[140]。研究表明,TPT 可以通过干扰仔鱼视网膜轴突发育进而影响其视觉功能。Xiao 等[141]通过纳米注射将斑马鱼胚胎暴露于 TPT(0、0.8、4.0、20 和 100 ng·g^{-1},以 TPT-Cl 计),发现 4.0、20 和 100 ng·g^{-1}(以 TPT-Cl 计)改变了 5 dpf 斑马鱼仔鱼视网膜轴突发育相关基因(*pax6* 和 *ephrinB1*)的表达量,破坏了 RA 代谢,导致视网膜轴突发育缺陷,最终造成仔鱼体表色素沉着增多,影响其视觉功能。

对乙酰氨基酚(paracetamol, PAR)、三氯生(triclosan, TCS)和双氯芬酸(diclofenac, DCF)等属于新兴的药物和个人护理品(pharmaceuticals and personal care products, PPCP)类环境污染物。DCF 是一种消炎药,PAR 是一种止痛和退热类药物,TCS 作为公认的高效广谱抗菌剂,广泛应用于医药、化妆品、洗涤剂以及日常护理用品等领域,其在中国和罗马尼亚等国家的水环境(废水、饮用水和河水等)中广泛被检出[142−144]。研究表明,TCS、DCF 和 PAR 等 PPCP 均能够对鱼类的视觉发育和视觉功能造成有害影响。例如,0.4 mg·L^{-1}和 0.6 mg·L^{-1}的 TCS 及 3.38 μmol·L^{-1}的 DCF 染毒斑马鱼胚胎均可导致 96 hpf 斑马鱼仔鱼眼睛减小[145]。此外,TCS 暴露可导致 120 hpf 斑马鱼仔鱼对光刺激的反应延迟[146]。Nassef 等[147]通过纳米注射 TCS(9 ng·egg^{-1})染毒青鳉胚胎,导致 2 dpf 青鳉胚胎眼睛色素沉着减少。同样,PAR 染毒斑马鱼胚胎也可导致 72 hpf 斑马鱼仔鱼眼部色素沉积减少[148]。借助透射电子显微镜技术,张灵等[149]发现 0.2 mg·L^{-1}和 0.4 mg·L^{-1}的 TCS 暴露导致 144 hpf 斑马鱼仔鱼 IPL 和 OPL 厚度

减小,感光细胞数量及视网膜神经元之间连接减少,导致仔鱼视网膜结构改变,最终影响视觉功能。抗生素是由微生物或高等动植物所产生的一类次级代谢产物,是具有抗病原体或其他活性的化学物质,且能作为一种促生长剂广泛应用于畜牧及水产养殖业。土霉素(oxytetracycline, OTC)是一种四环素抗生素。在中国河流中,OTC 的检出浓度范围为 0.235 ~ 0.712 mg·L^{-1}[150]。研究表明,长期暴露于 OTC 导致虹鳟眼中 AChE 活性被抑制[151]。庆大霉素是氨基糖苷类抗生素,庆大霉素处理导致斑马鱼仔鱼视觉运动反应行为改变,影响其视觉功能[152]。

3 总结与展望(Summary and prospect)

本综述总结了多环芳烃、多氯联苯、多溴联苯醚、重金属、双酚类化合物及其衍生物、全氟烷基化合物、农药和杀虫剂等几类常见的环境污染物对鱼类产生视觉毒性的效应及机制。这些污染物主要以视网膜为潜在靶点,通过增加细胞凋亡,干扰光感受器发育,造成视网膜结构损伤,进一步通过干扰光转导及 RA 循环通路相关基因表达,造成鱼类视觉功能异常。但是环境污染物对鱼类视觉系统毒性效应及机制的研究多集中于体内实验,今后可以结合体内和体外实验深入研究,综合评估环境污染物的视觉毒性,为环境污染物的安全性评价提供更多的毒理学数据支撑。

在鱼类早期发育过程中,环境污染物的毒性效应可能受到暴露方式的影响。常见的暴露方式有连续暴露、早期脉冲暴露和间隔暴露等。一些疏水化学物质如 PBDEs,它们在水中的含量很难保持恒定,生物和物理扰动可能使其分布以及毒理学影响更加复杂[153-154]。鱼类在扰动区和非扰动区之间的游动类似于污染物的间隔暴露,这与连续暴露实验不同。因此,间隔暴露不仅有利于研究污染物的作用方式,而且还具有重要的环境意义,值得研究者进一步去探索。通过比较不同暴露方式的结果,为进一步揭示环境污染物的视觉毒性效应及其潜在机制提供参考。

通讯作者简介:张晓娜(1986—),女,博士,副教授,主要研究方向为生态毒理学。

参考文献(References):

[1] Cordier S, Chevrier C, Robert-Gnansia E, et al. Risk of congenital anomalies in the vicinity of municipal solid waste incinerators [J]. Occupational and Environmental Medicine, 2004, 61(1): 8-15

[2] Dolk H, Vrijheid M. The impact of environmental pollution on congenital anomalies [J]. British Medical Bulletin, 2003, 68(1): 25-45

[3] Huang L X, Wang C G, Zhang Y Y, et al. Phenanthrene causes ocular developmental toxicity in zebrafish embryos and the possible mechanisms involved [J]. Journal of Hazardous Materials, 2013, 261: 172-180

[4] Morales-Suárez Varela M M, Nohr E A, Llopis-González A, et al. Socio-occupational status and congenital anomalies [J]. European Journal of Public Health, 2009, 19(2): 161-167

[5] Jiménez Barbosa I A, Boon M Y, Khuu S K. Exposure to organic solvents used in dry cleaning reduces low and high level visual function [J]. PLoS One, 2015, 10(5): e0121422

[6] Till C, Westall C A, Koren G, et al. Vision abnormalities in young children exposed prenatally to organic solvents [J]. NeuroToxicology, 2005, 26(4): 599-613

[7] Hubbs C, Blaxter J H S. Ninth larval fish conference: Development of sense organs and behaviour of teleost larvae with special reference to feeding and predator avoidance [J]. Transactions of the American Fisheries Society, 1986, 115(1): 98-114

[8] 龚静, 彭新亮, 黄光玲, 等. 鲫鱼和斑马鱼视网膜结构的比较组织学研究[J]. 经济动物学报, 2012, 16(3): 151-153
Gong J, Peng X L, Huang G L, et al. Histological comparison of retina between *Carassius auratus* and *Brachydanio rerio* [J]. Journal of Economic Animal, 2012, 16(3): 151-153 (in Chinese)

[9] Burrill J D, Easter S S. Development of the retinofugal projections in the embryonic and larval zebrafish (*Brachydanio rerio*) [J]. The Journal of Comparative Neurology, 1994, 346(4): 583-600

[10] Raymond P A, Barthel L K, Curran G A. Developmental patterning of rod and cone photoreceptors in embryonic zebrafish [J]. The Journal of Comparative Neurology, 1995, 359(4): 537-550

[11] Schmitt E A, Dowling J E. Early retinal development in the zebrafish, *Danio rerio*: Light and electron microscopic analyses [J]. The Journal of Comparative Neurology, 1999, 404(4): 515-536

[12] Fadool J M, Dowling J E. Zebrafish: A model system for the study of eye genetics [J]. Progress in Retinal and Eye Research, 2008, 27(1): 89-110

[13] Easter J, Nicola G N. The development of vision in the

zebrafish (*Danio rerio*) [J]. Developmental Biology, 1996, 180(2): 646-663

[14] Vihtelic T S, Doro C J, Hyde D R. Cloning and characterization of six zebrafish photoreceptor opsin cDNAs and immunolocalization of their corresponding proteins [J]. Visual Neuroscience, 1999, 16(3): 571-585

[15] Brockerhoff S E. Measuring the optokinetic response of zebrafish larvae [J]. Nature Protocols, 2006, 1(5): 2448-2451

[16] 邹苏琪, 殷梧, 杨昱鹏, 等. 斑马鱼行为学实验在神经科学中的应用[J]. 生物化学与生物物理进展, 2009, 36(1): 5-12
Zou S Q, Yin W, Yang Y P, et al. The ethology application of zebrafish in neuroscience [J]. Progress in Biochemistry and Biophysics, 2009, 36(1): 5-12 (in Chinese)

[17] Brockerhoff S E, Hurley J B, Janssen-Bienhold U, et al. A behavioral screen for isolating zebrafish mutants with visual system defects [J]. PNAS, 1995, 92(23): 10545-10549

[18] Richards F M, Alderton W K, Kimber G M, et al. Validation of the use of zebrafish larvae in visual safety assessment [J]. Journal of Pharmacological and Toxicological Methods, 2008, 58(1): 50-58

[19] Link B A, Collery R F. Zebrafish models of retinal disease [J]. Annual Review of Vision Science, 2015, 1: 125-153

[20] Wise S A. Large (C≥24) polycyclic aromatic hydrocarbons: Chemistry and analysis [J]. Polycyclic Aromatic Compounds, 2003, 23(1): 109-111

[21] Tang G W, Liu M Y, Zhou Q, et al. Microplastics and polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) in Xiamen coastal areas: Implications for anthropogenic impacts [J]. Science of the Total Environment, 2018, 634: 811-820

[22] 田蕴, 郑天凌, 王新红. 厦门西港表层沉积物中多环芳烃(PAHs)的含量、分布及来源[J]. 海洋与湖沼, 2004, 35(1): 15-20
Tian Y, Zheng T L, Wang X H. Concentration, distribution and source of polycyclic aromatic hydrocarbons in surface sediments of Xiamen western harbor [J]. Oceanologia et Limnologia Sinica, 2004, 35(1): 15-20 (in Chinese)

[23] Carls M G, Rice S D, Hose J E. Sensitivity of fish embryos to weathered crude oil: Part I. Low-level exposure during incubation causes malformations, genetic damage, and mortality in larval Pacific herring (*Clupea* pallasi) [J]. Environmental Toxicology and Chemistry, 1999, 18(3): 481-493

[24] Incardona J P, Carls M G, Teraoka H, et al. Aryl hydrocarbon receptor-independent toxicity of weathered crude oil during fish development [J]. Environmental Health Perspectives, 2005, 113(12): 1755-1762

[25] Incardona J P, Collier T K, Scholz N L. Defects in cardiac function precede morphological abnormalities in fish embryos exposed to polycyclic aromatic hydrocarbons [J]. Toxicology and Applied Pharmacology, 2004, 196(2): 191-205

[26] Kawaguchi M, Sugahara Y, Watanabe T, et al. Nervous system disruption and concomitant behavioral abnormality in early hatched pufferfish larvae exposed to heavy oil [J]. Environmental Science and Pollution Research, 2012, 19(7): 2488-2497

[27] Incardona J P, Gardner L D, Linbo T L, et al. PNAS plus: From the cover: Deepwater horizon crude oil impacts the developing hearts of large predatory pelagic fish [J]. PNAS, 2014, 111(15): E1510-E1518

[28] Liu Y, Bai J, Yao H J, et al. Embryotoxicity assessment and efficient removal of naphthalene from water by irradiated graphene aerogels [J]. Ecotoxicology and Environmental Safety, 2020, 189: 110051

[29] Xu E G, Magnuson J T, Diamante G, et al. Changes in microRNA-mRNA signatures agree with morphological, physiological, and behavioral changes in larval mahi-mahi treated with deepwater horizon oil [J]. Environmental Science & Technology, 2018, 52(22): 13501-13510

[30] Xu E G, Mager E M, Grosell M, et al. Time- and oil-dependent transcriptomic and physiological responses to deepwater horizon oil in mahi-mahi (*Coryphaena hippurus*) embryos and larvae [J]. Environmental Science & Technology, 2016, 50(14): 7842-7851

[31] Huang L X, Zuo Z H, Zhang Y Y, et al. Use of toxicogenomics to predict the potential toxic effect of benzo(a) pyrene on zebrafish embryos: Ocular developmental toxicity [J]. Chemosphere, 2014, 108: 55-61

[32] Chen K, Tsutsumi Y, Yoshitake S, et al. Alteration of development and gene expression induced by in ovo-nanoinjection of 3-hydroxybenzo[c]phenanthrene into Japanese medaka (*Oryzias latipes*) embryos [J]. Aquatic Toxicology, 2017, 182: 194-204

[33] Breivik K, Gioia R, Chakraborty P, et al. Are reductions in industrial organic contaminants emissions in rich countries achieved partly by export of toxic wastes? [J]. Environmental Science & Technology, 2011, 45(21): 9154-9160

[34] Sepúlveda A, Schluep M, Renaud F G, et al. A review of the environmental fate and effects of hazardous substances released from electrical and electronic equipments during recycling: Examples from China and India [J]. Environmental Impact Assessment Review, 2010, 30(1): 28-41

[35] Lau M H Y, Leung K M Y, Wong S W Y, et al. Environmental policy, legislation and management of persistent organic pollutants (POPs) in China [J]. Environmental Pollution, 2012, 165: 182-192

[36] Gioia R, Eckhardt S, Breivik K, et al. Evidence for major emissions of PCBs in the west African region [J]. Environmental Science & Technology, 2011, 45(4): 1349-1355

[37] Zheng G J, Leung A O W, Jiao L P, et al. Polychlorinated dibenzo-*p*-dioxins and dibenzofurans pollution in China: Sources, environmental levels and potential human health impacts [J]. Environment International, 2008, 34(7): 1050-1061

[38] Ye H, Zhou C H, Zeng X X. Investigation of pollution characteristics of polychlorinated biphenyls in the typical drinking water sources in Jiangsu Province, China [J]. Environmental Monitoring and Assessment, 2008, 158(1-4): 573-579

[39] Kim Y, Cooper K R. Toxicity of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD) and polychlorinated biphenyls (PCBs) in the embryos and newly hatched larvae of the Japanese medaka (*Oryzias latipes*) [J]. Chemosphere, 1999, 39(3): 527-538

[40] Kuriyama S N, Chahoud I. In utero exposure to low-dose 2,3',4,4',5-pentachlorobiphenyl (PCB 118) impairs male fertility and alters neurobehavior in rat offspring [J]. Toxicology, 2004, 202(3): 185-197

[41] Pan X Q, Inouye K, Ito T, et al. Evaluation of relative potencies of PCB126 and PCB169 for the immunotoxicities in ovalbumin (OVA)-immunized mice [J]. Toxicology, 2004, 204(1): 51-60

[42] Ranasinghe P, Thorn R J, Seto R, et al. Embryonic exposure to 2,2',3,5',6-pentachlorobiphenyl (PCB-95) causes developmental malformations in zebrafish [J]. Environmental Toxicology and Chemistry, 2020, 39(1): 162-170

[43] Zhang X, Hong Q, Yang L, et al. PCB1254 exposure contributes to the abnormalities of optomotor responses and influence of the photoreceptor cell development in zebrafish larvae [J]. Ecotoxicology and Environmental Safety, 2015, 118: 133-138

[44] Cohen M, Kicheva A, Ribeiro A, et al. Ptch1 and Gli regulate Shh signalling dynamics via multiple mechanisms [J]. Nature Communications, 2015, 6: 6709

[45] Stacher Hörndli C, Chien C B. Sonic hedgehog is indirectly required for intraretinal axon pathfinding by regulating chemokine expression in the optic stalk [J]. Development, 2012, 139(14): 2604-2613

[46] Shkumatava A, Neumann C J. Shh directs cell-cycle exit by activating p57Kip2 in the zebrafish retina [J]. EMBO Reports, 2005, 6(6): 563-569

[47] Shkumatava A, Fischer S, Müller F, et al. Sonic hedgehog, secreted by amacrine cells, acts as a short-range signal to direct differentiation and lamination in the zebrafish retina [J]. Development, 2004, 131(16): 3849-3858

[48] Sasagawa S, Takabatake T, Takabatake Y, et al. Axes establishment during eye morphogenesis in *Xenopus* by coordinate and antagonistic actions of BMP4, Shh, and RA [J]. Genesis, 2002, 33(2): 86-96

[49] Wei N, Zhang X, Hong Q, et al. The sonic hedgehog signaling pathway is suppressed following PCB1254 exposure during retinal development [J]. Environmental Toxicology, 2019, 34(3): 340-347

[50] 张晓倩, 张 昕, 李 楠, 等. miR-182 在多氯联苯(PCB1254)暴露后视网膜神经节细胞内的表达及意义 [J]. 南京医科大学学报: 自然科学版, 2017, 37(1): 35-39
Zhang X Q, Zhang X, Li N, et al. Expression and effects of miR-182 in retinal ganglion cells exposed to PCB1254 [J]. Journal of Nanjing Medical University: Natural Sciences, 2017, 37(1): 35-39 (in Chinese)

[51] Wu J P, Luo X J, Zhang Y, et al. Bioaccumulation of polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) and polychlorinated biphenyls (PCBs) in wild aquatic species from an electronic waste (e-waste) recycling site in South China [J]. Environment International, 2008, 34(8): 1109-1113

[52] Peng X Z, Tang C M, Yu Y Y, et al. Concentrations, transport, fate, and releases of polybrominated diphenyl ethers in sewage treatment plants in the Pearl River Delta, South China [J]. Environment International, 2009, 35(2): 303-309

[53] Yang J, Zhao H, Chan K M. Toxic effects of polybrominated diphenyl ethers (BDE 47 and 99) and localization of BDE-99-induced cyp1a mRNA in zebrafish larvae [J]. Toxicology Reports, 2017, 4: 614-624

[54] Lilienthal H, Hack A, Roth-Härer A, et al. Effects of developmental exposure to 2,2',4,4',5-pentabromodiphenyl ether (PBDE-99) on sex steroids, sexual development, and sexually dimorphic behavior in rats [J]. Environmental Health Perspectives, 2006, 114(2): 194-201

[55] Wu Y, Zheng T L, Wang J Y, et al. Neurobehavioral derangement in medaka fish receiving polybrominated diphenyl ethers (PBDE-47) during the early-stage development [J]. Journal of Hygiene Research, 2013, 42(6): 932-936

[56] Zhao J, Xu T, Yin D Q. Locomotor activity changes on zebrafish larvae with different 2,2',4,4'-tetrabromodiphenyl ether (PBDE-47) embryonic exposure modes [J]. Chemosphere, 2014, 94: 53-61

[57] Dong W, MacAulay L J, Kwok K W, et al. The PBDE metabolite 6-OH-BDE 47 affects melanin pigmentation and THRβ MRNA expression in the eye of zebrafish embryos [J]. Endocrine Disruptors, 2014, 2(1): e969072

[58] Xu T, Zhao J, Yin D Q, et al. High-throughput RNA sequencing reveals the effects of 2,2',4,4'-tetrabromodiphenyl ether on retina and bone development of zebrafish larvae [J]. BMC Genomics, 2015, 16: 23

[59] Chen L G, Huang Y B, Huang C J, et al. Acute exposure to DE-71 causes alterations in visual behavior in zebrafish larvae [J]. Environmental Toxicology and Chemistry, 2013, 32(6): 1370-1375

[60] Zezza D, Tait S, Della Salda L, et al. Toxicological, gene expression and histopathological evaluations of environmentally realistic concentrations of polybrominated diphenyl ethers PBDE-47, PBDE-99 and PBDE-209 on zebrafish embryos [J]. Ecotoxicology and Environmental Safety, 2019, 183: 109566

[61] Cvekl A, Wang W L. Retinoic acid signaling in mammalian eye development [J]. Experimental Eye Research, 2009, 89(3): 280-291

[62] Duester G. Keeping an eye on retinoic acid signaling during eye development [J]. Chemico Biological Interactions, 2009, 178(1-3): 178-181

[63] Hyatt G A, Dowling J E. Retinoic acid. A key molecule for eye and photoreceptor development [J]. Investigative Ophthalmology and Visual Science, 1997, 38(8): 1471-1475

[64] Marsh-Armstrong N, McCaffery P, Gilbert W, et al. Retinoic acid is necessary for development of the ventral retina in zebrafish [J]. PNAS, 1994, 91(15): 7286-7290

[65] Hyatt G A, Schmitt E A, Fadool J M, et al. Retinoic acid alters photoreceptor development *in vivo* [J]. PNAS, 1996, 93(23): 13298-13303

[66] Kam R K T, Deng Y, Chen Y L, et al. Retinoic acid synthesis and functions in early embryonic development [J]. Cell & Bioscience, 2012, 2(1): 11

[67] Golczak M, Maeda A, Bereta G, et al. Metabolic basis of visual cycle inhibition by retinoid and nonretinoid compounds in the vertebrate retina [J]. Journal of Biological Chemistry, 2008, 283(15): 9543-9554

[68] Xu T, Chen L G, Hu C Y, et al. Effects of acute exposure to polybrominated diphenyl ethers on retinoid signaling in zebrafish larvae [J]. Environmental Toxicology and Pharmacology, 2013, 35(1): 13-20

[69] 王超. CYP3A65 介导的生物转化在 BDE47 所致斑马鱼发育异常中的作用及其分子机制[D]. 南京: 南京医科大学, 2018: 91
Wang C. Study on the role and mechanisms of the biotransformation of CYP3A65 in BDE47-induced the developmental abnormalities in zebrafish [D]. Nanjing: Nanjing Medical University, 2018: 91 (in Chinese)

[70] Bertrand S, Thisse B, Tavares R, et al. Unexpected novel relational links uncovered by extensive developmental profiling of nuclear receptor expression [J]. PLoS Genetics, 2007, 3(11): e188

[71] Kelley M W, Turner J K, Reh T A. Ligands of steroid/thyroid receptors induce cone photoreceptors in vertebrate retina [J]. Development, 1995, 121(11): 3777-3785

[72] Ng L, Lyubarsky A, Nikonov S S, et al. Type 3 deiodinase, a thyroid-hormone-inactivating enzyme, controls survival and maturation of cone photoreceptors [J]. The Journal of Neuroscience, 2010, 30(9): 3347-3357

[73] Mackin R D, Frey R A, Gutierrez C, et al. Endocrine regulation of multichromatic color vision [J]. PNAS, 2019, 116(34): 16882-16891

[74] 李嘉伟, 尹晓宇, 周旖妮, 等. 五溴联苯醚(BDE-99)和羟基五溴联苯醚(5-OH-BDE-99)经由 THRβ 影响斑马鱼胚胎眼部色素的沉着[J]. 生态毒理学报, 2020, 15(5): 181-188
Li J W, Yin X Y, Zhou Y N, et al. BDE-99 and 5-OH-BDE-99 affect the pigmentation of the eyes of zebrafish embryos via THRβ [J]. Asian Journal of Ecotoxicology, 2020, 15(5): 181-188 (in Chinese)

[75] 王益平. 珠江流域广东段河水水质和重金属污染特征研究[D]. 广州: 华南理工大学, 2012: 38
Wang Y P. Characteristics of water quality and heavy metals in Guangdong section of the Pearl River basin [D]. Guangzhou: South China University of Technology, 2012: 38 (in Chinese)

[76] Prabakaran M, Binuramesh C, Steinhagen D, et al. Immune response in the tilapia, *Oreochromis mossambicus* on exposure to tannery effluent [J]. Ecotoxicology and Environmental Safety, 2007, 68(3): 372-378

[77] Chyb J, Mikolajczyk T, Szczerbik P, et al. The influence of zinc on sperm motility of common carp: A computer assisted studies [J]. Archives of Polish Fisheries, 2000, 8(1): 4-14

[78] Guével R L, Petit F G, Goff P L, et al. Inhibition of rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) estrogen receptor activity by cadmium [J]. Biology of Reproduction, 2000, 63(1): 259-266

[79] Rice C, Ghorai J K, Zalewski K, et al. Developmental lead exposure causes startle response deficits in zebrafish [J]. Aquatic Toxicology, 2011, 105(3-4): 600-608

[80] Hen Chow E S, Yu Hui M N, Cheng C W, et al. Cadmi-

um affects retinogenesis during zebrafish embryonic development [J]. Toxicology and Applied Pharmacology, 2009, 235(1): 68-76

[81] Avallone B, Crispino R, Cerciello R, et al. Cadmium effects on the retina of adult *Danio rerio* [J]. Comptes Rendus Biologies, 2015, 338(1): 40-47

[82] 曾建平. 铅诱导的视网膜色素上皮氧化应激应答机制及其细胞生物学特征[D]. 南昌: 南昌大学, 2014: 24-34
Zeng J P. The mechanism and the biological characteristics of lead-induced oxidative stress response in retinal pigment epithelium [D]. Nanchang: Nanchang University, 2014: 24-34 (in Chinese)

[83] Pereira P, Raimundo J, Araújo O, et al. Fish eyes and brain as primary targets for mercury accumulation: A new insight on environmental risk assessment [J]. The Science of the Total Environment, 2014, 494-495: 290-298

[84] Pereira R, Guilherme S, Brandão F, et al. Insights into neurosensory toxicity of mercury in fish eyes stemming from tissue burdens, oxidative stress and synaptic transmission profiles [J]. Marine Environmental Research, 2016, 113: 70-79

[85] Luo R, An M, Arduini B L, et al. Specific pan-neural crest expression of zebrafish Crestin throughout embryonic development [J]. Developmental Dynamics, 2001, 220 (2): 169-174

[86] Zhang T, Zhou X Y, Ma X F, et al. Mechanisms of cadmium-caused eye hypoplasia and hypopigmentation in zebrafish embryos [J]. Aquatic Toxicology, 2015, 167: 68-76

[87] 邱月, 李根容, 龙梅, 等. 超高效合相色谱法同时检测塑料食品接触材料中 11 种双酚类化合物[J]. 分析化学, 2020, 48(2): 255-261
Qiu Y, Li G R, Long M, et al. Determination of 11 kinds of bisphenols in plastic food contact materials by ultra-performance convergence chromatography [J]. Chinese Journal of Analytical Chemistry, 2020, 48(2): 255-261 (in Chinese)

[88] 曹晨, 李文斌, 宋青, 等. 采用固相萃取/高效液相色谱法测定保健食品中 12 种双酚类化合物的迁移量[J]. 首都公共卫生, 2017, 11(6): 267-271
Cao C, Li W B, Song Q, et al. Determination of migration of 12 bisphenol compounds in function food by solid phase extraction and high performance liquid chromatography [J]. Capital Journal of Public Health, 2017, 11(6): 267-271 (in Chinese)

[89] Huang Y Q, Wong C K C, Zheng J S, et al. Bisphenol A (BPA) in China: A review of sources, environmental levels, and potential human health impacts [J]. Environment International, 2012, 42: 91-99

[90] Yang Y J, Yang Y, Zhang J, et al. Assessment of bisphenol A alternatives in paper products from the Chinese market and their dermal exposure in the general population [J]. Environmental Pollution, 2019, 244: 238-246

[91] Song S J, Ruan T, Wang T, et al. Distribution and preliminary exposure assessment of bisphenol AF (BPAF) in various environmental matrices around a manufacturing plant in China [J]. Environmental Science & Technology, 2012, 46(24): 13136-13143

[92] Si W, Cai Y F, Liu J C, et al. Investigating the role of colloids on the distribution of bisphenol analogues in surface water from an ecological demonstration area, China [J]. Science of the Total Environment, 2019, 673: 699-707

[93] Yamazaki E, Yamashita N, Taniyasu S, et al. Bisphenol A and other bisphenol analogues including BPS and BPF in surface water samples from Japan, China, Korea and India [J]. Ecotoxicology and Environmental Safety, 2015, 122: 565-572

[94] Zhao X, Qiu W H, Zheng Y, et al. Occurrence, distribution, bioaccumulation, and ecological risk of bisphenol analogues, parabens and their metabolites in the Pearl River Estuary, South China [J]. Ecotoxicology and Environmental Safety, 2019, 180: 43-52

[95] Li D, Zhou Z, Qing D, et al. Occupational exposure to bisphenol-A (BPA) and the risk of self-reported male sexual dysfunction [J]. Human Reproduction, 2010, 25(2): 519-527

[96] 裘文慧. 双酚 A 及其替代物双酚 S 对鱼类免疫和神经内分泌系统的毒性效应与作用机理[D]. 上海: 上海大学, 2016: 5
Qiu W H. The effects and action mechanisms of bisphenol A and bisphenol S on the immune system and reproductive neuroendocrine system in fish [D]. Shanghai: Shanghai University, 2016: 5 (in Chinese)

[97] Inagaki T, Smith N, Lee E K, et al. Low dose exposure to bisphenol A alters development of gonadotropin-releasing hormone 3 neurons and larval locomotor behavior in Japanese medaka [J]. NeuroToxicology, 2016, 52: 188-197

[98] Fraser T W K, Khezri A, Lewandowska-Sabat A M, et al. Endocrine disruptors affect larval zebrafish behavior: Testing potential mechanisms and comparisons of behavioral sensitivity to alternative biomarkers [J]. Aquatic Toxicology, 2017, 193: 128-135

[99] Liu W M, Zhang X N, Wei P H, et al. Long-term exposure to bisphenol S damages the visual system and reduces the tracking capability of male zebrafish (*Danio rerio*) [J]. Journal of Applied Toxicology, 2018, 38(2): 248-

258

[100] Yoshizawa K, Nambu H, Yang J, et al. Mechanisms of photoreceptor cell apoptosis induced by N-methyl-N-nitrosourea in Sprague-Dawley rats [J]. Laboratory Investigation, A Journal of Technical Methods and Pathology, 1999, 79(11): 1359-1367

[101] Gu J, Zhang J Y, Chen Y Y, et al. Neurobehavioral effects of bisphenol S exposure in early life stages of zebrafish larvae (*Danio rerio*) [J]. Chemosphere, 2019, 217: 629-635

[102] Baumann L, Ros A, Rehberger K, et al. Thyroid disruption in zebrafish (*Danio rerio*) larvae: Different molecular response patterns lead to impaired eye development and visual functions [J]. Aquatic Toxicology, 2016, 172: 44-55

[103] Baumann L, Segner H, Ros A, et al. Thyroid hormone disruptors interfere with molecular pathways of eye development and function in zebrafish [J]. International Journal of Molecular Sciences, 2019, 20(7): 1543

[104] Buck R C, Franklin J, Berger U, et al. Perfluoroalkyl and polyfluoroalkyl substances in the environment: Terminology, classification, and origins [J]. Integrated Environmental Assessment and Management, 2011, 7(4): 513-541

[105] 刘艳青, 宋词, 王军. PFOS 对 BV-2 细胞的炎性损伤及机制研究[J]. 南京医科大学学报: 自然科学版, 2017, 37(6): 681-685
Liu Y Q, Song C, Wang J. Inflammatory damage of BV-2 cells induced by PFOS and its mechanism [J]. Acta Universitatis Medicinalis Nanjing: Natural Science, 2017, 37 (6): 681-685 (in Chinese)

[106] Paul A G, Jones K C, Sweetman A J. A first global production, emission, and environmental inventory for perfluorooctane sulfonate [J]. Environmental Science & Technology, 2009, 43(2): 386-392

[107] Boulanger B, Vargo J, Schnoor J L, et al. Detection of perfluorooctane surfactants in Great Lakes water [J]. Environmental Science & Technology, 2004, 38(15): 4064-4070

[108] Hansen K J, Johnson H O, Eldridge J S, et al. Quantitative characterization of trace levels of PFOS and PFOA in the Tennessee River [J]. Environmental Science & Technology, 2002, 36(8): 1681-1685

[109] Exner M, Färber H. Perfluorinated surfactants in surface and drinking waters (9 pp) [J]. Environmental Science and Pollution Research, 2006, 13(5): 299-307

[110] 崔燕, 白承连, 徐涛, 等. PFOA 对斑马鱼胚胎发育、行为和 DNA 损伤的毒性研究[J]. 生态毒理学报, 2012, 7 (3): 241-250 (in English)
Cui Y, Bai C L, Xu T, et al. PFOA-induced developmental toxicity, behavior change and DNA damage in zebrafish embryos [J]. Asian Journal of Ecotoxicology, 2012, 7(3): 241-250

[111] Huang H H, Huang C J, Wang L J, et al. Toxicity, uptake kinetics and behavior assessment in zebrafish embryos following exposure to perfluorooctanesulphonicacid (PFOS) [J]. Aquatic Toxicology, 2010, 98(2): 139-147

[112] Renner R. The long and the short of perfluorinated replacements [J]. Environmental Science & Technology, 2006, 40(1): 12-13

[113] Shi Y L, Vestergren R, Nost T H, et al. Probing the differential tissue distribution and bioaccumulation behavior of per- and polyfluoroalkyl substances of varying chain-lengths, isomeric structures and functional groups in crucian carp [J]. Environmental Science & Technology, 2018, 52(8): 4592-4600

[114] Chen L G, Tsui M M P, Shi Q P, et al. Accumulation of perfluorobutane sulfonate (PFBS) and impairment of visual function in the eyes of marine medaka after a life-cycle exposure [J]. Aquatic Toxicology, 2018, 201: 1-10

[115] Hu C Y, Tang L Z, Liu M Y, et al. Probiotic modulation of perfluorobutanesulfonate toxicity in zebrafish: Disturbances in retinoid metabolism and visual physiology [J]. Chemosphere, 2020, 258: 127409

[116] Christensen K, Harper B, Luukinen B, et al. Chlorpyrifos technical fact sheet [R]. Corvallis: National Pesticide Information Center, Oregon State University Extension Services, 2009

[117] Racke K D. Environmental fate of chlorpyrifos [J]. Reviews of Environmental Contamination and Toxicology, 1993, 131: 1-150

[118] Sloman K A, McNeil P L. Using physiology and behaviour to understand the responses of fish early life stages to toxicants [J]. Journal of Fish Biology, 2012, 81(7): 2175-2198

[119] Williams W M, Giddings J M, Purdy J, et al. Exposures of aquatic organisms to the organophosphorus insecticide, chlorpyrifos resulting from use in the United States [J]. Reviews of Environmental Contamination and Toxicology, 2014, 231: 77-117

[120] Ismail B S, Siti H H, Talib L. Pesticide residue levels in the surface water of the irrigation canals in the Muda Irrigation Scheme Kedah, Malaysia [J]. International Journal of Basic and Applied Sciences, 2012, 12(6): 85-90

[121] Alamgir Zaman Chowdhury M, Fakhruddin A N M, Nazrul Islam M, et al. Detection of the residues of nineteen pesticides in fresh vegetable samples using gas chromatography-mass spectrometry [J]. Food Control, 2013,

34(2): 457-465

[122] Karyab H, Mahvi A H, Nazmara S, et al. Determination of water sources contamination to diazinon and malathion and spatial pollution patterns in Qazvin, Iran [J]. Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology, 2013, 90(1): 126-131

[123] Qiu X C, Nomichi S, Chen K, et al. Short-term and persistent impacts on behaviors related to locomotion, anxiety, and startle responses of Japanese medaka (*Oryzias latipes*) induced by acute, sublethal exposure to chlorpyrifos [J]. Aquatic Toxicology, 2017, 192: 148-154

[124] Marigoudar S R, Mohan D, Nagarjuna A, et al. Biomarker and histopathological responses of *Lates calcarifer* on exposure to sub lethal concentrations of chlorpyrifos [J]. Ecotoxicology and Environmental Safety, 2018, 148: 327-335

[125] Marigoudar S R, Nagarjuna A, Karthikeyan P, et al. Comparative toxicity of chlorpyrifos: Sublethal effects on enzyme activities and histopathology of *Mugil cephalus* and *Chanos chanos* [J]. Chemosphere, 2018, 211: 89-101

[126] Ortiz-Delgado J B, Funes V, Sarasquete C. The organophosphate pesticide -OP- malathion inducing thyroidal disruptions and failures in the metamorphosis of the Senegalese sole, *Solea senegalensis* [J]. BMC Veterinary Research, 2019, 15(1): 1-21

[127] Pitchika G K, Swamy K V, Ranjani T S, et al. Effect of cypermethrin on reproductive efficacy in zebrafish (*Danio rerio*): *In-vivo* and *in-silico* studies [J]. Journal of Environmental Biology, 2019, 40(5): 985-994

[128] Sushma N, Devasena T. Aqueous extract of *Trigonella foenum graecum* (Fenugreek) prevents cypermethrin-induced hepatotoxicity and nephrotoxicity [J]. Human & Experimental Toxicology, 2010, 29(4): 311-319

[129] Grewal K K, Sandhu G S, Kaur R, et al. Toxic impacts of cypermethrin on behavior and histology of certain tissues of albino rats [J]. Toxicology International, 2010, 17(2): 94-98

[130] Ranjani T S, Pitchika G K, Yedukondalu K, et al. Phenotypic and transcriptomic changes in zebrafish (*Danio rerio*) embryos/larvae following cypermethrin exposure [J]. Chemosphere, 2020, 249: 126148

[131] Tareke E, Rydberg P, Karlsson P, et al. Analysis of acrylamide, a carcinogen formed in heated foodstuffs [J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2002, 50(17): 4998-5006

[132] Smith C J, Perfetti T A, Rumple M A, et al. "IARC Group 2A Carcinogens" reported in cigarette mainstream smoke [J]. Food and Chemical Toxicology, 2000, 38(4): 371-383

[133] Albalawi A, Alhasani R H A, Biswas L, et al. Carnosic acid attenuates acrylamide-induced retinal toxicity in zebrafish embryos [J]. Experimental Eye Research, 2018, 175: 103-114

[134] Kim J, Kim C Y, Oh H, et al. Trimethyltin chloride induces reactive oxygen species-mediated apoptosis in retinal cells during zebrafish eye development [J]. Science of the Total Environment, 2019, 653: 36-44

[135] Barceló D, Petrovic M. Pharmaceuticals and personal care products (PPCPs) in the environment [J]. Analytical and Bioanalytical Chemistry, 2007, 387(4): 1141-1142

[136] King O C, van de Merwe J P, McDonald J A, et al. Concentrations of levonorgestrel and ethinylestradiol in wastewater effluents: Is the progestin also cause for concern? [J]. Environmental Toxicology and Chemistry, 2016, 35(6): 1378-1385

[137] Kolodziej E P, Gray J L, Sedlak D L. Quantification of steroid hormones with pheromonal properties in municipal wastewater effluent [J]. Environmental Toxicology and Chemistry, 2003, 22(11): 2622-2629

[138] Bridges K N, Magnuson J T, Curran T E, et al. Alterations to the vision-associated transcriptome of zebrafish (*Danio rerio*) following developmental norethindrone exposure [J]. Environmental Toxicology and Pharmacology, 2019, 69: 137-142

[139] van der Veen I, de Boer J. Phosphorus flame retardants: Properties, production, environmental occurrence, toxicity and analysis [J]. Chemosphere, 2012, 88(10): 1119-1153

[140] Gao J M, Wu L, Chen Y P, et al. Spatiotemporal distribution and risk assessment of organotins in the surface water of the Three Gorges Reservoir Region, China [J]. Chemosphere, 2017, 171: 405-414

[141] Xiao Y, Jiang J Q, Hu W X, et al. Toxicity of triphenyltin on the development of retinal axons in zebrafish at low dose [J]. Aquatic Toxicology, 2017, 189: 9-15

[142] Chen Y, Vymazal J, Březinová T, et al. Occurrence, removal and environmental risk assessment of pharmaceuticals and personal care products in rural wastewater treatment wetlands [J]. Science of the Total Environment, 2016, 566-567: 1660-1669

[143] Li J N, Cheng W X, Xu L K, et al. Antibiotic-resistant genes and antibiotic-resistant bacteria in the effluent of urban residential areas, hospitals, and a municipal wastewater treatment plant system [J]. Environmental Science and Pollution Research, 2015, 22(6): 4587-4596

[144] Moldovan Z. Occurrences of pharmaceutical and personal care products as micropollutants in rivers from Romania

[J]. Chemosphere, 2006, 64(11): 1808-1817

[145] Chen J B, Gao H W, Zhang Y L, et al. Developmental toxicity of diclofenac and elucidation of gene regulation in zebrafish (*Danio rerio*) [J]. Scientific Reports, 2014, 4: 4841

[146] Wang F, Wang R L, Liu F, et al. Gene expression profiles in brain of male juvenile zebrafish (*Danio rerio*) treated with triclosan [J]. Toxicology and Applied Pharmacology, 2019, 362: 35-42

[147] Nassef M, Kim S G, Seki M, et al. In ovo nanoinjection of triclosan, diclofenac and carbamazepine affects embryonic development of medaka fish (*Oryzias latipes*) [J]. Chemosphere, 2010, 79(9): 966-973

[148] 康桂英, 董武, 杨景峰, 等. 对乙酰氨基酚对斑马鱼胚胎甲状腺激素相关基因表达的影响[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2019, 33(4): 288-294
Kang G Y, Dong W, Yang J F, et al. Effect of acetaminophen on thyroxine relative genes of zebrafish embryos [J]. Chinese Journal of Pharmacology and Toxicology, 2019, 33(4): 288-294 (in Chinese)

[149] 张灵, 刘秘, 王雯雯, 等. 三氯生单独暴露对斑马鱼幼鱼眼部的毒性研究[J]. 生命科学研究, 2019, 23(4): 290-296
Zhang L, Liu M, Wang W W, et al. Toxic effect of triclosan exposure on the eyes of zebrafish larvae [J]. Life Science Research, 2019, 23(4): 290-296 (in Chinese)

[150] Li D, Yang M, Hu J Y, et al. Determination and fate of oxytetracycline and related compounds in oxytetracycline production wastewater and the receiving river [J]. Environmental Toxicology and Chemistry, 2008, 27(1): 80-86

[151] Rodrigues S, Antunes S C, Correia A T, et al. Oxytetracycline effects in specific biochemical pathways of detoxification, neurotransmission and energy production in *Oncorhynchus mykiss* [J]. Ecotoxicology and Environmental Safety, 2018, 164: 100-108

[152] Deeti S, O'Farrell S, Kennedy B N. Early safety assessment of human oculotoxic drugs using the zebrafish visualmotor response [J]. Journal of Pharmacological and Toxicological Methods, 2014, 69(1): 1-8

[153] Josefsson S, Leonardsson K, Gunnarsson J S, et al. Bioturbation-driven release of buried PCBs and PBDEs from different depths in contaminated sediments [J]. Environmental Science & Technology, 2010, 44(19): 7456-7464

[154] Josefsson S, Leonardsson K, Gunnarsson J S, et al. Influence of contaminant burial depth on the bioaccumulation of PCBs and PBDEs by two benthic invertebrates (*Monoporeia affinis* and *Marenzelleria* spp.) [J]. Chemosphere, 2011, 85(9): 1444-1451 ◆