

DOI: 10.7524/AJE.1673-5897.20210419002

张金凤, 逯南南, 侯书国, 等. 磷酸三丁酯的生物毒性效应研究进展[J]. 生态毒理学报, 2022, 17(3): 366-384

Zhang J F, Lu N N, Hou S G, et al. Research progress on biological toxicity effects of tributyl phosphate [J]. Asian Journal of Ecotoxicology, 2022, 17(3): 366-384 (in Chinese)

磷酸三丁酯的生物毒性效应研究进展

张金凤^{1,2}, 逯南南¹, 侯书国², 孙韶华¹, 贾瑞宝^{1,*}, 武道吉^{2,#}

1. 山东省城市供排水水质监测中心, 济南 250100

2. 山东建筑大学, 济南 250101

收稿日期: 2021-04-19 录用日期: 2021-10-04

摘要: 作为传统溴代阻燃剂的替代品, 有机磷酸酯阻燃剂(organophosphate flame retardants, OPFRs)已广泛用于制造业, 对环境造成的影响备受人们关注, 成为新有机污染物的研究热点之一。目前, 烷基 OPFRs 在各种环境介质中被频繁检出, 通过吸入、饮食摄入或皮肤接触等途径进入生物体内, 产生一定的毒性效应, 对生态系统和人类健康具有潜在的风险。本文总结了一类烷基 OPFR——磷酸三丁酯(tributyl phosphate, TBP)在生物体内的富集、毒性效应和作用机制, 提出了当前研究中存在的问题和建议, 同时展望了生物毒性评价的发展趋势, 为今后全面评估 TBP 的生态风险提供依据。

关键词: 磷酸三丁酯; 有机磷酸酯阻燃剂; 生物毒性; 生物富集

文章编号: 1673-5897(2022)3-366-19 中图分类号: X171.5 文献标识码: A

Research Progress on Biological Toxicity Effects of Tributyl Phosphate

Zhang Jinfeng^{1,2}, Lu Nannan¹, Hou Shuguo², Sun Shaohua¹, Jia Ruibao^{1,*}, Wu Daoji^{2,#}

1. Shandong Province City Water and Drainage Water Quality Monitoring Center, Jinan 250100, China

2. Shandong Jianzhu University, Jinan 250101, China

Received 19 April 2021 accepted 4 October 2021

Abstract: Organophosphate flame retardants (OPFRs), as alternatives to conventional brominated flamed retardants, have been widely used in the manufacturing industry. Their impact on the environment has raised public concern and become a research hotspot in the field of new organic pollutants. Currently, alkyl OPFRs have been detected frequently in various environmental media, leading to their accumulation in organisms through inhalation, dietary intake, or dermal contact, and consequent toxic effects on organisms. Therefore, alkyl OPFRs have potential risks on ecosystem and human health. In this review, we summarized the bioaccumulation in organisms, toxicity, and mechanisms of tributyl phosphate (TBP), an alkyl OPFR. We also raised some issues and made some suggestions in this research field, and prospected the development trend of biological toxicity assessment. Our work provides a potential means by which the ecological risk of TBP will be evaluated systematically in the future.

Keywords: tributyl phosphate; organophosphate flame retardants; biological toxicity; bioaccumulation

基金项目: 济南市水务科技项目(JNSWKJ202108); 山东省高等学校“青创科技计划”(2020KJF013); 济南市博士后创新项目(持久性有机污染物 PFOS 阻断自噬降解的作用机制研究); 山东建筑大学博士基金项目(XNBS1711); 山东省泰山学者建设工程专项(ts201712084)

第一作者: 张金凤(1981—), 女, 博士, 研究方向为生态毒理学, E-mail: goldenphoenix@sdjzu.edu.cn

* 通讯作者(Corresponding author), E-mail: jiaruibao68@126.com

共同通讯作者(Co-corresponding author), E-mail: wdj@sdjzu.edu.cn

有机磷酸酯(organophosphorus esters, OPEs)是一类含有有机基团的磷酸衍生物,分为卤代磷酸酯、芳基磷酸酯和烷基磷酸酯三大类,因取代基不同而导致物理化学性质差异很大^[1]。OPEs 生产工艺简单、价格低廉,在杀虫剂、除草剂、消泡剂和增塑剂等方面应用广泛。因其卓越的阻燃性能,OPEs 被添加到塑料、家具、包装、电子设备和建筑材料中,成为一类重要的有机磷阻燃剂(organophosphate flame retardants, OPFRs)^[2]。随着多溴联苯醚等传统溴代阻燃剂被限制使用并逐步淘汰,OPFRs 成为其替代品,然而 OPFRs 并非完全安全^[3]。OPFRs 主要以物理方式进行添加,容易通过产品挥发、磨损或泄露释放到周围环境中^[4]。OPFRs 对生态系统和人类健康具有潜在不利影响,其生态风险已引起世界各国的广泛关注^[5]。已有研究表明,OPFRs 对多种生物产生毒性,如神经毒性、生殖发育毒性和致畸致癌毒性等,这些研究主要集中在氯代 OPFRs 和芳基 OPFRs^[6-8]。

磷酸三丁酯(tributyl phosphate, TBP)是一种无色、无臭的液体,包括磷酸三正丁酯(TnBP)和磷酸三异丁酯(TiBP)2 种异构体,其主要性质如表 1 所示。TBP 脂溶性高,易与有机质结合,热稳定性高,阻燃效果好,是一种应用比较广泛的烷基 OPFR^[2]。在工业上常用作包装材料增塑剂、水泥砂浆消泡剂及金属离子萃取剂等^[9-11],也是液压油、润滑油、传动液和机油的重要组成成分^[12]。研究发现,TBP 广泛存

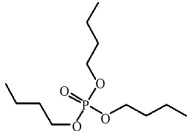
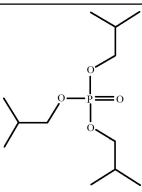
在于多种环境介质中,并具有长距离传输性^[13],在土壤^[14-15]、沉积物^[16-17]、饮用水^[18]、地下水^[16,19]、河流湖泊^[20]甚至在人迹稀少的高原冰川积雪^[21]和北极海水^[13]中被检出。TBP 容易挥发进入大气,许多大气细颗粒物 PM_{2.5} 样本中检出 TnBP 和 TiBP^[22-23],检出率甚至在 90% 以上,2 种异构体存在相同的来源、性质和排放途径^[24]。TBP 通过吸入、饮食摄入或皮肤接触等途径进入生物体,进行迁移和富集,进而危害生态系统^[25-26]。

作为一种烷基 OPE,TBP 的生物毒性及潜在的生态风险逐渐成为人们关注的焦点。本文总结了 TBP 的生物富集、毒性效应和作用机制,提出了当前该领域中存在的问题和建议,同时展望了生物毒性评价的发展趋势,为全面评估其生态风险提供依据。

1 TBP 在生物体内的蓄积与代谢 (Accumulation and metabolism of TBP in organisms)

TBP 可在生物体内发生蓄积和代谢,在生物体内的含量与其物理化学性质、当地污染水平和生物富集能力密切相关^[27]。生物富集因子(bioconcentration factor, BCF)和生物-沉积物富集因子(biota-sediment accumulation factor, BSAF)用来表示有机化合物在生物体内富集作用的大小,是评估生物累积性的重要指标。

表 1 磷酸三丁酯 (TBP) 的性质
Table 1 Properties of tributyl phosphate (TBP)

化合物名称 Name of compound	CAS 号 CAS number	化学结构 Chemical structure	分子式 Molecular formula	分子量 Molecular weight	正辛醇- 水分配系数 Octanol-water partition coefficient	熔点/℃ Melting point/℃	沸点/℃ Boiling point/℃	蒸气压/Pa Vapor pressure/Pa	水溶性 (mg·L ⁻¹) Water solubility (mg·L ⁻¹)	环境持久性量度 Environmental durability metrics
磷酸三正丁酯 Tri- <i>n</i> -butyl phosphate (TnBP)	126-73-8		C ₁₂ H ₂₇ O ₄ P	266.32	4.00 ^a	-79 ^a	289 ^a	0.151 ^a	280 ^a (25 °C)	3.26 h(空气 Air) ^b , 208 h(水 Water) ^b , 416 h(土壤 Soil) ^b , 1.87×10 ³ h (沉积物 Sediment) ^b
磷酸三异丁酯 Tri- <i>iso</i> -butyl phosphate (TiBP)	126-71-6		C ₁₂ H ₂₇ O ₄ P	266.32	3.60 ^a	16.4 ^a	264 ^a	1.72 ^a	16.22 ^a (25 °C)	3.26 h(空气 Air) ^b , 360 h(水 Water) ^b , 720 h(土壤 Soil) ^b , 3.24×10 ³ h (沉积物 Sediment) ^b

注: ^a 为实验数据; ^b 为估算数据,由美国 EPA EPI SuiteTM 软件(微软版本 4.11)获得。

Note: ^a experimental data; ^b estimated data from United States Environmental Protection Agency, Estimation Programs Interface SuiteTM for Microsoft® Windows, v 4.11.

1.1 TBP 在植物体内的蓄积

TBP 通过污水、污泥或大气沉降进入农田,被植物吸收,并在植物体内蓄积^[28]。陈阳等^[21]对四川省海螺沟景区的9种植物进行了检测,发现 TnBP 的检出率为100%。与其他植物相比,虎耳草、七筋姑和水竹叶中 TnBP 的含量较高,最高检出量($162.4 \text{ ng} \cdot \text{g}^{-1}$)出现在水竹叶中。重庆地区的蔬菜样品中同样检出了 TnBP 和 TiBP,检出范围分别为 $2.66 \sim 39.9 \text{ ng} \cdot \text{g}^{-1}$ 和 $1.18 \sim 9.55 \text{ ng} \cdot \text{g}^{-1}$ ^[29]。研究表明,不同植物对 TBP 的富集能力不同,胡萝卜根部 BCF 为 $0.37 \sim 4.6$,大麦根部 BCF 为 $1.18 \sim 1.39$,牛尾草叶片和胡萝卜叶片部位的 BCF 均 <1.2 ,而3种植物的种子均未检出 TBP,因此 TBP 易进入植物的可食部位^[28,30]。在水稻稻田的环境介质(包括大气、降尘、雨水、灌溉水、水稻土和林地土)及稻米中均检出了 TnBP 和 TiBP,检出率为 $75\% \sim 100\%$,2种异构体在稻米中的检出浓度均值分别为 $0.08 \text{ ng} \cdot \text{g}^{-1}$ (TnBP)和 $0.17 \text{ ng} \cdot \text{g}^{-1}$ (TiBP)。随着植株的生长,水稻根系不断从水体中吸收 TnBP 和 TiBP,导致其含量升高,生物积累能力逐渐增强^[31]。

1.2 TBP 在动物体内的蓄积

TBP 可在多种动物体内蓄积,在环境介质中的浓度影响其在生物体内的浓度水平^[32]。在重庆地区多种动物的肌肉中检出 TnBP 和 TiBP,占总 OPEs 浓度的 66.9% ,是主要的 OPEs 污染单体,与室外空气和水体中两者的污染水平密切相关^[29]。在我国珠江入海口鱼体肌肉中测得 TnBP 的最高含量为 $2\,946 \text{ ng} \cdot \text{g}^{-1}$ (以脂质量计)^[33],高于菲律宾马尼拉湾海鱼样品中 TnBP 的最高检出量($590 \text{ ng} \cdot \text{g}^{-1}$,以脂质量计)^[34],这与当地水域 TnBP 的污染情况相吻合。

在不同生物体内 TBP 的含量与分布都具有差异。TnBP 通过皮肤接触进入蚯蚓体内,在肠道和脑神经节中积累,并随着暴露浓度的升高含量逐渐增多^[35]。Liu 等^[36]研究了 TnBP 在黑斑蛙和牛蛙体内的分布情况,发现肝脏中 TnBP 的含量高于肾脏、小肠和心脏,这种差异与性别有关,而牛蛙的肺中未检出 TnBP。He 等^[29]发现鱼体肌肉中 TnBP 的平均浓度($487 \text{ ng} \cdot \text{g}^{-1}$,以脂质量计)高于鸡、猪和牛,而 TiBP 在牛肌肉中的浓度最高($135 \text{ ng} \cdot \text{g}^{-1}$,以脂质量计)。TnBP 在斑马鱼的卵、脑和肝脏等器官中积累,浓度与组织中的脂肪含量显著相关($r^2 = 0.94$, $P < 0.01$)^[37]。日本沼虾、鲫鱼、鲢鱼、胡鲶和黑鱼体内

TnBP 的检出率为 100% ,在胡鲶、鲢鱼和鲫鱼中 TnBP 约占总 OPEs 浓度的 $50\% \sim 66\%$,浓度与鱼体肌肉中的脂肪含量也呈明显的相关性($r^2 = 0.79$, $P < 0.01$),BCF 和 BSAF 分别为 $20 \sim 228$ 和 $0.066 \sim 0.162$ ^[27,38]。对稀有鮡鲫来说,卵巢对 TnBP 的摄取速度比其他器官快,富集程度高,BCF 为 $23.74 \sim 27.73$ ^[39]。我国北京多条河流中的淡水鱼(麦穗鱼、鲫鱼和泥鳅)体内 TnBP 的浓度为 $64.4 \sim 449 \text{ ng} \cdot \text{g}^{-1}$ (以脂质量计),其中肝脏中的含量最高,其次为肌肉、肠道、肾脏和卵巢,BCF 平均为 173 ^[38]。邓旭^[32]发现鲢鱼肌肉中 TnBP 的含量($31.9 \text{ ng} \cdot \text{g}^{-1}$,以湿质量计)高于草鱼($23.1 \text{ ng} \cdot \text{g}^{-1}$)和鲫鱼($23.9 \text{ ng} \cdot \text{g}^{-1}$),而鲢鱼肝脏中 TnBP 的含量($584.1 \text{ ng} \cdot \text{g}^{-1}$)高于腮($329.7 \text{ ng} \cdot \text{g}^{-1}$)和肾脏($268.3 \text{ ng} \cdot \text{g}^{-1}$)。在我国成都锦江河鱼体中 TnBP 和 TiBP 主要富集在肌肉、鳃和内脏中,含量依次降低^[16]。在韩国洛东江的鲫鱼中全部检出了 TnBP,其中肝脏中的含量最高($2.02 \sim 3.53 \text{ ng} \cdot \text{g}^{-1}$),在肌肉、肝脏和性腺中 BCF 介于 $5.99 \times 10^4 \sim 1.40 \times 10^5$ 之间,BSAF 介于 $20.5 \sim 48.7$ 之间^[40]。而 Liu 等^[27]研究结果与之不同,鲫鱼对 TBP 的 BCF 和 BSAF 分别为 120 和 0.151 。在鸟类和哺乳动物中也发现类似的分布规律。在我国广东电子垃圾拆解区鸡鸭等家禽的肌肉样品中检出了 TnBP,含量为 $11.7 \sim 281 \text{ ng} \cdot \text{g}^{-1}$ (以脂质量计)^[33]。Li 等^[41]对澳大利亚多个地区收集的鸡蛋进行了分析,发现在蛋黄和蛋清中 TBP 的检出率分别为 46% 和 59% 。在北美银鸥的蛋黄中 TnBP 的检出率约为 25% ,蛋清中则未检出^[42]。陈敏等^[43]发现 TnBP 在小鼠器官中的含量依次为肾脏>脾脏>肺>心脏>肝脏。

动物的发育阶段、体型和体质量对 TBP 蓄积能力的影响不同。Sundkvist 等^[44]发现大型鲈鱼体内 TnBP 的含量明显高于小型鲈鱼。鲫鱼肌肉中 TnBP 的含量随着鱼体的生长而增加($P < 0.05$),当雌鱼生长到最大体型后 TnBP 的浓度反而发生下降,说明随着雌鱼生殖系统的成熟 TnBP 逐渐从肌肉迁移至性腺^[40]。另有研究表明,三峡库区多种鱼类的肌肉中 TnBP 与 TiBP 的平均含量分别为(336 ± 227) $\text{ng} \cdot \text{g}^{-1}$ (以脂质量计)和(81.8 ± 87.8) $\text{ng} \cdot \text{g}^{-1}$ (以脂质量计),与鱼体大小、体质量和脂肪含量并无显著相关性($P > 0.05$)^[45]。

TBP 的生物富集平衡时间与生物以及组织类型有关。在斑马鱼暴露试验中,前3d TnBP 在鱼体内的浓度快速升高,4~12d 持续增加,第14天左右

达到稳定状态^[37]。TnBP 在稀有鮰体内的变化规律与之类似,前 4 d TnBP 的浓度逐渐增高,低浓度组($10\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)于第 8 天浓度达到最高后趋于稳定,高浓度组($100\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)于第 15 天浓度达到平衡状态^[39]。当锦鲤暴露于 TnBP($100\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 和 $500\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)时,肌肉中 TnBP 的浓度于第 3 天达到最高,分别为 $(5.2\pm 0.5)\text{ ng}\cdot\text{g}^{-1}$ (以湿质量计)和 $(35.5\pm 1.2)\text{ ng}\cdot\text{g}^{-1}$ (以湿质量计),随后稍有降低,直至第 14 天趋于稳定,分别为 $5.4\text{ ng}\cdot\text{g}^{-1}$ (以湿质量计)和 $33.3\text{ ng}\cdot\text{g}^{-1}$ (以湿质量计);而腮和肾脏中 TnBP 的浓度在第 5 天达到最大,第 14 天趋于稳定^[32]。陈敏等^[43]发现 TnBP-d27 在小鼠心脏、肝脏与肺的富集浓度最高时间点为 12 h,而肾脏与脾脏的富集浓度最高点分别为 24 h 和 36 h。

TBP 暴露浓度不同导致生物体内 BCF 产生差异。蚯蚓暴露于低剂量 TBP($10\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)时 BCF 为 $0.062\sim 0.204$,而在高剂量组($50\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)中 BCF 为 $0.018\sim 0.090$ ^[46]。在低浓度($35\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)和高浓度($191\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)TnBP 处理条件下,斑马鱼各个组织的 BCF_{lw} 平均值分别介于 $305.5\sim 507.5$ 和 $221.2\sim 395.0$ 之间^[37]。锦鲤对不同浓度 TnBP 的富集能力不同,低浓度($100\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)时 BCF 为 31 ± 10 ,高浓度($500\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)时 BCF 为 28 ± 8 ^[32]。

1.3 TBP 在人体内的蓄积

血清、尿液、乳汁、羊水或胎盘等样品可用于检测 TBP 及其代谢产物磷酸二丁酯(DBP),以反映 TBP 在人体中的蓄积水平^[47-50]。我国国内多个地区的人血清样本中检出了 TnBP,检出率和浓度存在差异^[47,51-52]。渤海湾地区居民的血清中 TnBP 和 TiBP 的检出率分别为 11.2% 和 25.8%,最高值分别为 $184\text{ ng}\cdot\text{g}^{-1}$ 和 $59.4\text{ ng}\cdot\text{g}^{-1}$ (以脂质量计),并且男性血清中 TiBP 浓度高于女性^[53]。多项研究表明,人尿液中检出 DBP 的浓度中位数介于 $0.11\sim 3.5\text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ 之间^[54-56]。张晓华等^[48]发现我国多地人群尿液中 DnBP 的检出率为 66%,中位数为 $0.84\text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$,其中深圳人群尿液中 DnBP 约占总 OPFRs 浓度的 42%。青少年人群(12~15 岁)尿液中 DBP 的检出率超过 99%,中位数为 $1.49\text{ ng}\cdot\text{mg}^{-1}$ ^[26]。挪威儿童尿液中 DnBP 检出率约为 15%^[57],低于德国儿童尿液中 DBP 的检出率(71%)^[58]。生活在电子垃圾拆解地区的孕妇尿液和羊水样本中 TnBP 检出率为 93%,DBP 的浓度比本地区普通成年人高 3 倍~5 倍^[59],约 13% 孕妇每日摄入量超过了 TnBP 参考剂量

($2\text{ }400\text{ ng}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$)^[49]。在人体胎盘中 TnBP 的检出率为 46%,浓度为 $\text{ND}\sim 100\text{ ng}\cdot\text{g}^{-1}$ (以脂质量计),其中在电子垃圾拆解区母亲胎盘中 TnBP 浓度偏高^[26,50]。在胚胎绒毛膜绒毛样品中 TBP 的含量($18.8\text{ ng}\cdot\text{g}^{-1}$)(以干质量计)高于孕妇蜕膜样本($10.8\text{ ng}\cdot\text{g}^{-1}$)(以干质量计)^[60]。在瑞典多个地区的母乳样品中 TnBP 的平均含量为 $12\text{ ng}\cdot\text{g}^{-1}$ (以脂质量计)^[44],高于来自日本、菲律宾和越南的母乳样品(分别为 0.39 、 1.5 和 $2.0\text{ ng}\cdot\text{g}^{-1}$)^[61]。澳大利亚 0~5 岁儿童的尿液中全部检出了 DBP,其浓度随年龄增长而下降,但未检出 TBP,儿童对应的母乳中 TBP 含量为 $0.26\sim 2.1\text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$,表明婴幼儿体内高浓度的 DBP 主要来源于母乳喂养^[62]。

1.4 TBP 在生物体内的代谢转化

污染物进入生物体后发生代谢或降解,生成相应的代谢产物^[63]。研究发现,无光照条件下 TBP 在 pH 7~11 的水溶液中持续 35 d 不会发生降解^[64]。在蚯蚓-土壤生态系统中,蚯蚓能够显著加快 TBP 的降解,主要由蚯蚓的肠道微生物和土壤中的微生物来完成^[65]。肝脏是 TnBP 发生代谢的主要部位,发生氧化(羟基化)、脱烷基、磷酸化、羧酸化以及硫酸酯结合等反应,生成极性、亲水的代谢物,Ⅰ相代谢产物主要有羟基化 TBP(TBP-OH,有 2 种异构体)、脱烷基的二酯产物 DBP 和羧酸化 TBP,Ⅱ相代谢产物主要有乙醇-DBP、硫酸化的乙醇-DBP、磷酸化的 TBP-OH(有 2 种异构体)^[46]。另外 DBP 继续脱烷基形成磷酸单丁酯(MBP)^[66],葡萄糖醛酸转移酶可催化 TBP-OH 与葡萄糖醛酸结合^[37]。研究发现,在长时间暴露情况下 TBP 更易发生羟基化和磷酸化,而不是发生水解和羧酸化^[46]。这些代谢物通过肝胆系统释放到肠道,导致肠道中代谢物的浓度高于肝脏,最终经泌尿系统排出体外^[67]。在鲫鱼^[68]、银鸥^[69]和大鼠^[66]等肝脏微粒体以及大鼠肝癌细胞 H4 II E^[70]中 TBP 被迅速代谢。TBP 的代谢速度与物种有关,在人体、鱼类和鸟类中代谢速度呈递减趋势^[42,68-69]。在不同生物中 TBP 向代谢产物的转化率不同。在斑马鱼体内 TnBP 向 DnBP 的代谢转化率为 3.4%^[67],在麦穗鱼、鲫鱼和泥鳅等鱼体内 TnBP 向 DnBP 的转化率约为 30%^[38]。鲫鱼肝脏微粒体中 TBP-OH 比 DBP 产生速度更快,TBP 向两者的转化率分别为 43.1% 和 12.9%^[68]。在银鸥肝脏微粒体中约 14% 的 TBP 转化为 DBP^[69]。Sasaki 等^[71]发现大鼠肝脏微粒体中的双功能氧化酶(MFO)将 TBP

氧化为 TBP-OH,进而生成 TBP-(OH)₂ 和 DBP。细胞色素 P450 同工酶 CYP3A4 和 CYP1A1 也参与 TBP 的氧化过程^[68,70]。此外,一种沼泽红假单胞菌的重组膜结合蛋白 CYP201A2 能够催化 TBP 降解过程的初始步骤^[72]。

基于¹H-NMR 的代谢组学分析,DBP 和 N-乙酰-(S-3-羟丁基)-L-半胱氨酸是区分 TBP 是否染毒的重要生物标志物,TBP-OH、内源性 2-酮戊二酸、苯甲酸盐、延胡索酸、葫芦巴碱和顺式乌头酸也可作为生物标志物进行检测,以反映生物体的负荷及主要暴露途径^[73-75]。

由此可见,TBP 可在多种生物体内蓄积,其组织分布、含量和富集规律不尽相同^[32]。通过对不同生物的研究发现,BCF 介于 0.018 ~ 1.40×10⁵ 之间,说明生物种类对 TBP 的富集程度不同(表 2)。这种差异主要与以下因素有关。(1)TBP 较高的亲脂性使其在血液与组织中进行分配,进而影响生物富集能力^[37]。有学者认为 TBP 通过被动运输和主动累积进行富集,其中主动累积是决定 TBP 分布的主要方式^[39,42]。(2)不同器官的脂肪与蛋白质含量不同,TBP 趋向富集于脂肪含量高的组织如肝脏、脑和卵^[27,32]。(3)生物发育阶段、体质量和体型对 TBP 生物富集与放大效应的影响并不一致^[40,44-45],可能的原因是动物体内存在代谢途径,改变了随动物生长而产生的富集与放大效应^[45]。(4)摄食习性会影响生物富集能力。食肉性为主的鱼类(如鲈鱼)比以植物为主的杂食性鱼类(如草鱼)摄取更多 TnBP,表现为随营养级升高而增高的趋势^[27,45],TiBP 则表现出相反的趋势^[45]。Liu 等^[27]发现淡水食物网中 TnBP 的营养放大因子(TMF)仅为 0.57,表明发生了营养稀释。在荷兰西斯凯尔特河口的水层食物网和总食物网(底栖和水层)中同样发现 TBP 的营养稀释效应^[76]。TBP 在不同食物链(网)的生物放大效应需要进一步探讨。(5)代谢和排泄能够影响 TBP 的富集程度。在稀有鮈鲫^[39]、锦鲤^[32]、斑马鱼^[37]、虹鳟鱼^[77]和金鱼^[77]等鱼体内 TnBP 的代谢半衰期分别为 0.6 ~ 2.0 d、1.4 h、4.8 ~ 6.2 h、58 h 和 100 h,说明在体内停留时间较短,有利于排出。当代谢速度大于富集速度时,TBP 浓度降低,富集能力逐渐减弱,这也是导致 TBP 在水生食物链(网)中没有出现明显生物放大效应的原因之一^[27,44]。(6)环境介质中污染物的浓度和暴露途径对生物富集效果也有一定的影响^[78]。

2 TBP 的生物毒性(Biological toxicity of TBP)

OPFRs 对生物体具有毒性效应,主要表现为急性毒性、生殖与发育毒性、器官毒性、神经毒性以及致畸致癌致突变等方面^[79]。在毒性研究中,通常用半数致死浓度或剂量(LC₅₀/LD₅₀)、半数抑制浓度(IC₅₀)、半数效应浓度或剂量(EC₅₀/ED₅₀)和未观察到损伤的作用浓度或剂量(NOEC/NOEL)等指标来表征污染物毒性作用的强弱。

2.1 急性毒性

许多研究利用不同的受试对象来检测 TBP 的急性毒性效应。姜丹等^[80]以青海弧菌 Q67 发光菌为受试生物,结合微孔板高通量检测技术,得到 TBP 的 EC₅₀ 为 109 μmol·L⁻¹。大肠杆菌暴露于 TBP 90 min 后菌体数量下降明显,经计算 IC₂₀ 为 205.6 μmol·L⁻¹^[81]。TBP(50 μg·L⁻¹)染毒 48 h 导致蛋白核小球藻细胞壁严重变形,群体数量明显减少,抑制率约 17.9%^[82]。TBP(≥0.2 mg·L⁻¹)显著抑制三角褐指藻生长,TBP 浓度越高其抑制作用越强^[83],所得 EC₅₀ 值与 Song 等^[84]的结果不同,可能是三角褐指藻的接种密度和培养条件不同所致。TnBP(1 mg·L⁻¹和 6 mg·L⁻¹)能够干扰褶皱臂尾轮虫群体的生长,24 h 急性毒性的 LC₅₀ 为 12.45 mg·L⁻¹^[85]。大型溞暴露于 TBP 48 h 死亡率随浓度升高而增大,EC₅₀ 为 12 mg·L⁻¹(或 45 μmol·L⁻¹)^[86]。利用滤纸片接触法进行蚯蚓的急性暴露试验,测得 TBP 对掘穴环爪蚓和赤子爱胜蚓的 LD₅₀(48 h)分别为 3.3 μg·cm⁻²和 20.232 μg·cm⁻²^[46,87]。杜仲坤^[8]以斑马鱼胚胎和成体为受试动物研究 TBP 的急性毒性作用,以卵凝结和心跳作为致死性指标,得到胚胎和成体的 LC₅₀ 分别为 7.815 mg·L⁻¹和 7.152 mg·L⁻¹(96 h)。SD 大鼠通过灌胃方式进行急性暴露试验,在高剂量组(1 000 mg·kg⁻¹ TBP)中雄性大鼠的平均体质量较对照组出现明显下降^[88]。体外实验结果表明,TBP 能够抑制大鼠肝癌细胞株 H4 II E 和大鼠肾上腺嗜铬细胞瘤 PC12 细胞的生长,细胞存活率下降,IC₅₀ 分别为 177.6 μmol·L⁻¹(48 h)^[70]和 338.09 μmol·L⁻¹(24 h)^[89]。TBP(200 μmol·L⁻¹)染毒 24 h 人肺癌细胞 A549 和结肠腺癌细胞 Caco-2 的存活率分别下降 14.2% 和 21.1%^[90]。此外 TBP 还能抑制人肝癌细胞 HepG2 的增殖,IC₅₀ 为 299 μmol·L⁻¹(48 h)^[91]。美国政府工业卫生专家协会(ACGIH)将 TBP 列为中度毒性物质,对人体的致死量为 0.5 ~ 5 g·kg⁻¹(以体质量计)^[92]。

表 2 不同生物对磷酸三丁酯的生物富集效应
Table 2 Bioaccumulation effect of various organisms for tributyl phosphate

生物种类 Organisms	组织部位 Tissues	生物富集因子(BCF) Bioconcentration factor (BCF)	生物-沉积物富集因子(BSAF) Biota-sediment accumulation factor (BSAF)	参考文献 References
胡萝卜 <i>D. carota</i>	根 Root 茎和叶 Stem and leaf	0.37 ~ 4.56 0.56	—	[28]
大麦 <i>H. vulgare</i>	根 Root 茎和叶 Stem and leaf 谷粒 Grain	1.39 1.23 0.01	—	[28]
牛尾草 <i>F. pratense</i>	叶 Leaf	<1.2	—	[30]
TBP(35±3) μg·L ⁻¹ : TBP(191±9) μg·L ⁻¹ :				
斑马鱼 <i>D. rerio</i>	肠 Intestine	410.6±32.3	310.1±16.9	[37]
	肝脏 Liver	305.5±19.8	221.2±11.5	
	卵 Egg	328.8±24.7	239.3±20.8	
	脑 Brain	338.2±30.3	246.1±20.8	
	肌肉 Muscle	384.8±48.2	268.1±72.6	
	腮 Gill	507.5±69.3	395.0±49.9	
黑鱼 <i>O. argus</i>	—	20	0.066	[27]
胡鲶 <i>C. batrachus</i>	—	53	0.148	[27]
鲢鱼 <i>C. molitorella</i>	—	94(大鲢鱼 Large mud carp) 228(小鲢鱼 Small mud carp)	0.135(大鲢鱼 Large mud carp) 0.162(小鲢鱼 Small mud carp)	[27]
鲫鱼 <i>C. auratus</i>	总体 Total	120	0.151	[27]
	肌肉 Muscle	7.19×10 ⁴	29.5	[40]
	肝脏 Liver	1.40×10 ⁵	48.7	[40]
	性腺 Gonad	5.99×10 ⁴	20.5	[40]
日本沼虾 <i>M. nipponense</i>	—	69	0.093	[27]
麦穗鱼 <i>P. parva</i> 鲫鱼 <i>C. auratus</i> 泥鳅 <i>M. anguillicaudatus</i>	—	173(均值 Average)	<0.4(均值 Average)	[38]
TBP(10 μg·L ⁻¹): TBP(100 μg·L ⁻¹):				
稀有鮡鲫 <i>G. rarus</i>	肌肉 Muscle	4.20	6.54	[39]
	肝脏 Liver	14.50	14.11	
	肾脏 Kidney	17.41	27.76	
	腮 Gill	11.05	14.13	
	胃肠道 Gastrointestinal GI tract	20.55	16.53	
	脑 Brain	4.32	3.94	
	卵巢 Ovary	23.74	27.73	
	睾丸 Testis	14.55	14.19	
锦鲤 <i>C. carpio</i>	—	TBP(100 μg·L ⁻¹):31±10 TBP(500 μg·L ⁻¹):28±8	—	[32]
掘穴环爪蚓 <i>P. excavatus</i>	—	TBP (10 mg·kg ⁻¹):0.062 ~ 0.204 TBP (50 mg·kg ⁻¹):0.018 ~ 0.090	—	[46]

注:BCF 为生物相中化合物的浓度与水中化合物浓度的比值;BSAF 为生物相中化合物的浓度与沉积物中以总有机碳标准化的化合物浓度的比值;-代表文献中未提及。
Note: BCF is the ratio of compound concentration in biota to compound concentration in water; BSAF is the ratio of compound concentration in biota to compound concentration standardized by total organic carbon in sediment; — means that values were not mentioned in the references.

2.2 生殖与发育毒性

污染物发挥生殖与发育的毒性作用主要表现为个体发育迟缓或发育不足,生殖器官或细胞的形态和功能异常^[63]。研究发现,TnBP($6\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$)对褶皱臂尾轮虫的生殖系统表现出一定的毒性^[85]。斑马鱼胚胎暴露于不同浓度的TBP(25 、 125 、 625 和 $3\ 125\ \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$) 5 d ,胚胎发育基本不受影响,胚胎孵化率、孵化时间、畸形率、体长和心率等没有发生明显变化^[93]。TBP($3\ 125\ \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$, 14 d)可导致青鳉鱼胚胎孵化率显著降低,孵化时间延长,畸形率升高,心率下降^[93]。Müller等^[94]对小鼠2-细胞期胚胎的发育情况进行了研究,发现 $5\ \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ TBP染毒 18 h 对胚胎无明显毒性,细胞增殖也未受到影响。当浓度增大到 $15\sim 40\ \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 时,约 $50\%\sim 90\%$ 植入胚胎的发育和细胞增殖受到不同程度的影响,但TBP并未诱导胚胎细胞出现微核。2代CD大鼠通过自由饮食方式染毒TBP(200 、 700 和 $3\ 000\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$),生殖器官、怀孕和泌乳均未受到明显影响^[95]。Wistar大鼠在妊娠 $7\sim 17\text{ d}$ 后进行TBP($800\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$)染毒,所有怀孕大鼠死亡^[96]。TBP($0.14\text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 和 $0.42\text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$)连续灌胃 14 d 导致SD大鼠的曲细精管出现退行性病变,出现不同程度的精子生成缺乏症状,少数精管内可见巨细胞及核固缩的细胞^[97]。由此可见,TBP对多种动物的生殖系统与胚胎发育具有潜在的危害。

2.3 器官毒性

TBP通过不同途径进入生物体后,经过血液运输进入组织器官,产生一定的器官毒性,如肝脏毒性、肾脏毒性和肠毒性等^[87,98-99]。在人工土壤中蚯蚓暴露于环境相关或更高浓度的TnBP(0.1 、 1 和 $10\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$) 14 d 后,体质量增加,致死率 $<5\%$ ^[35]。TnBP进入蚯蚓的消化道,严重影响肠道的结构和功能,破坏小肠上皮细胞的紧密连接和渗透平衡,抑制蛋白酶体的活性,纤维素酶活性明显升高,精氨酸含量下降,干扰肠道对营养的吸收^[35],消化道出现明显的剂量反应性降解,肠壁变细,肠腔扩张,肠道微生物菌群发生改变,易发生炎症^[87]。在亚慢性毒性($325\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 灌胃 3个月)暴露试验中,SD大鼠的体质量增长率明显下降,并出现个体死亡^[88]。TBP($0.42\text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$)导致SD大鼠肝脏系数变大,其他器官如脑、心脏、肾脏和肺等脏器系数无明显变化,血液指标和生化指标的变化与性别有关,雌性大鼠中平均红细胞血红蛋白量与浓度均下降,甘

油三酯和淀粉酶升高,而雄性大鼠中血液指标未发生明显变化,胆固醇、淀粉酶、胆红素、血尿素氮和尿素含量升高^[97]。Wistar雄性大鼠饮食摄入TBP $9\sim 10\text{周}$,脑、肝脏和肾脏等脏器系数变大,肝脏出现损伤,低剂量组(质量分数为 0.5% 的TBP)大鼠血液指标未发生变化,高剂量组(质量分数为 1% 的TBP)大鼠血液中总蛋白、胆固醇和尿素氮含量升高,凝血时间延长,谷草转氨酶、谷丙转氨酶和碱性磷酸酶含量下降,血清和肝脏中的胆碱酯酶活性无明显变化,而大脑中胆碱酯酶活性升高^[98,100]。采用气管滴注方式进行TBP染毒 28 d ,Wistar大鼠支气管肺泡灌洗液中总蛋白量和总细胞数明显增高,引起肺部损伤^[101]。经长时间(24个月)喂养,SD大鼠的尿路和膀胱上皮组织出现明显的再生性增生,局部组织出现炎症、溃疡和坏死^[99,102],膀胱增生的发生率和严重程度与TBP剂量密切相关^[95]。另有研究表明,CD-1小鼠长期摄入TBP(18个月),生存率、血液和尿液等参数均未发生显著变化,体质量增长率下降,肝脏肿大^[103]。因此对于啮齿类动物而言,TBP对肝脏、肺和肾脏等器官造成明显的损伤。

2.4 神经毒性

由于TBP与有机磷农药的结构类似,其神经毒性效应受到许多研究者的关注。胆碱酯酶和神经靶酯酶(NTE)的变化以及神经功能的改变用来表征污染物的神经毒性效应^[104]。乙酰胆碱酯酶(AChE)的活性与基因表达变化趋势之间的差异与AChE的补偿机制有关^[105]。研究发现,TBP抑制AChE和丁酰胆碱酯酶(BuChE)的活性,从而表现出一定的神经毒性^[106]。TnBP导致蚯蚓脑神经节中 Ca^{2+} -ATPase和 $\text{Na}^{+}/\text{K}^{+}$ -ATPase活性下降, Ca^{2+} 和 Na^{+} 浓度升高,干扰渗透压平衡,加快兴奋性神经递质谷氨酸的传递,对神经造成损伤^[65,87]。斑马鱼幼鱼和青鳉鱼幼鱼暴露于TBP($3\ 125\ \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)时,自由游泳速度明显变慢,在光周期刺激实验中移动速度降低,说明TBP能够影响运动神经功能^[93]。斑马鱼中与神经发育相关的多个基因表达下降,AChE活性未发生显著变化^[107],而青鳉鱼中AChE活性明显升高^[93]。亚致死剂量的TBP($1\ 500\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)导致母鸡血浆中BuChE活性升高 $2\sim 3$ 倍,而NTE和AChE的活性没有发生变化,TBP未损伤神经功能^[108]。采用一次性肌肉注射法染毒TBP($1\ 000\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)后 6 d 左右母鸡腰髓前角神经元数量减少,出现肌无力和共济失调等进行性神经疾病的典型症状^[109]。体外细

胞实验结果显示,TnBP通过抑制大鼠PC12细胞中AChE的活性来影响神经元的分化^[89]。SD大鼠暴露于TBP后唾液分泌增加,刺激反应时间延长,活动能力和前肢握力均下降^[88]。Laham等^[110]发现TBP($0.42\text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$,14 d)影响SD雄性大鼠的外周神经系统,尾神经传导速度降低,并伴有坐骨神经形态学改变,无髓纤维中的施万细胞突起收缩,但未发现神经细胞轴突变性。

2.5 致畸、致癌及致突变性

在已有的研究中,TBP对不同生物表现的致畸、致癌和致突变效应不同。TnBP对非洲爪蟾胚胎具有潜在的致畸作用^[111]。蚯蚓在慢性暴露(TnBP $10\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 和 $50\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$,28 d)试验中没有出现任何身体变形或畸形^[46]。孕期Wistar大鼠通过口服进行TBP染毒,与对照组相比死胎数量和仔鼠体质量均无显著差异,畸形发生率没有明显升高,因此Noda等^[96]认为TBP对大鼠未表现出明显的致畸作用。

SD大鼠饮食摄入TBP($700\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 和 $3\,000\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$),膀胱出现乳头状或结节状肿瘤,具有明显的剂量依赖性,在遗传基因毒性试验中结果为阴性,表明肿瘤由非遗传毒性机制诱发^[75]。Arnold等^[102]发现SD大鼠尿路上皮组织出现肿瘤,并且雄性比雌性更易发生。CD-1小鼠体内出现了肝脏肿瘤^[103]。因此,1998年ACGIH将TBP列为动物致癌物^[112]。

2.6 其他毒性

除上述毒性效应外,TBP对特定环境中的高暴露人群具有一定的健康风险。在生产或使用TBP的环境中工人出现恶心、头痛及呼吸道刺激等症状^[92],约5.56%的工人出现烦躁、精神不振和嗜睡等不适症,而常规体检结果如内科、皮肤、五官、血常规、尿常规、肺通气和胸部透视等与对照组相比没有显著差异^[113]。另有研究发现,TBP与过敏性鼻炎和哮喘等疾病的流行呈显著相关性^[114]。

3 TBP的毒性作用机制(Toxic mechanisms of TBP)

体内外实验结果已证实,TBP通过诱导氧化应激、干扰细胞代谢、干扰内分泌以及诱导细胞死亡等机制发挥其毒性作用^[84,115-116]。

3.1 诱导氧化应激

污染物进入生物体后,细胞激活应激反应,抗氧化酶和热休克蛋白(Hsp)可作为环境污染与生物预防的早期预警信号^[117-118]。TBP导致多种生物(如藻

类^[82-83]、轮虫^[85]、河蚬^[115]、蚯蚓^[87]、斑马鱼^[119]和大鼠^[101]等)体内产生活性氧(ROS),诱导氧化应激,抗氧化酶和应激蛋白出现不同程度的变化。Krivoshiev等^[81]对大肠杆菌(*E.coli* SF1和GC4436菌株)的应激基因谱进行分析,发现TBP($300\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)诱导多种应激蛋白如过氧化氢酶(CAT)-过氧化物酶I(由*KatG*基因编码)、葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(G6PDH,由*zwf*基因编码)和分子伴侣*ClpB*等基因表达上调,这种变化与TBP的浓度呈正比。在蛋白核小球藻和三角褐指藻中超氧化物歧化酶(SOD)和丙二醛(MDA)水平升高^[82-83]。褶皱臂尾轮虫细胞中MDA和谷胱甘肽还原酶(GR)的活性升高,线粒体的形态与功能出现异常^[85]。河蚬暴露于TBP($20\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 和 $200\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)28 d,消化腺中CAT、SOD和MDA水平下降,*Hsp40*、*Hsp60*和*Hsp70*的mRNA水平降低,同时多异源抗性系统*abcc1*和*abcb1*基因表达发生改变来阻止异源物质进入体内^[115]。Wistar大鼠肺组织匀浆中SOD、CAT、谷胱甘肽过氧化物酶(GPx)和GR的活性明显降低,而MDA水平升高^[101]。体外细胞的实验结果表明,在大鼠肝癌细胞株H4 II E中参与氧化还原反应和生物代谢的酶如*gpx1*、*gr*、*cat*、谷胱甘肽-S-转移酶A2(*gsta2*)和细胞色素*cyp1a1*的基因表达上调,GPx、谷胱甘肽巯基转移酶(GST)、乙氧基-异吩唑酮脱乙基酶(EROD)和甲氧基-异吩唑酮脱甲基酶(MROD)的活性显著增强^[70]。TBP还会导致HepG2和A549细胞产生过量ROS,氧化还原平衡发生紊乱^[90-91]。

3.2 干扰细胞代谢

细胞内产生的氧化应激导致物质代谢和能量代谢受到干扰,影响脂质、核苷酸以及RNA的代谢过程^[85]。TBP导致蛋白核小球藻细胞壁严重变形,抑制叶绿素合成和光合作用效率,类囊体片层结构松散甚至消失。分子对接(molecular docking)技术表明TBP能够与脂质运载蛋白相结合,因此Chu等^[82]认为TBP对微藻的毒性与脂质运载蛋白有关。三角褐指藻光合效率下降,与糖酵解、脂肪酸的生物合成及 β 氧化相关的基因表达发生变化^[84]。Zhang等^[85]通过代谢组学分析,发现褶皱臂尾轮虫暴露于TnBP($6\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$)时有583个代谢物出现差异,其中398个代谢物升高,主要涉及氨基酸生物合成、核苷酸降解、氨酰-tRNA生物合成和脂质代谢等过程。TBP干扰斑马鱼肝脏细胞的正常代谢,使能量代谢受阻,乙酸、胆碱、谷氨酸、谷氨酰胺、琥珀酸以及乙酰肉碱

含量显著降低^[8]。锦鲤肝脏中乙氧基香豆素-O-脱乙基酶(ECOD)活性升高,羧酸酯酶(CESE)活性降低,而AChE、GST和磷酸三酯酶(PTE)没有发生明显的变化^[37]。TBP改变小鼠血浆和肝脏中的内源性代谢产物,影响不饱和脂肪酸的生物合成、精氨酸和脯氨酸的代谢以及腺苷三磷酸结合盒转运蛋白(ABC转运蛋白)等代谢通路,短时间暴露还能破坏小鼠肝脏细胞的尿素循环,抑制细胞色素CYP3A11和CYP2B10的活性^[120]。大鼠尿液中的代谢物(包括苯甲酸盐、尿素和葫芦巴碱等)以及三羧酸循环的代谢物(包括柠檬酸、顺式乌头酸、反式乌头酸、2-酮戊二酸、琥珀酸和延胡索酸等)同样受到TBP的影响^[73]。此外TnBP还能破坏人体血液中鞘脂的稳态^[51]。

3.3 干扰内分泌

作为内分泌干扰物,TBP具有多种核受体的活性,影响内分泌激素的平衡,在多个研究报道中得到了证实^[111,116]。TBP具有明显的雌激素活性,与17- β 雌二醇共同存在时表现出雌激素拮抗活性^[121]。荧光素酶报告基因实验表明,TBP对孕烷X受体(PXR)具有激动活性,而对雄激素受体(AR)、糖皮质激素受体(GR)以及甲状腺受体 β (TR β)具有拮抗活性。在甲状腺激素T3存在时TBP显著降低大鼠垂体瘤GH3细胞的存活率,说明TBP具有T3拮抗作用^[111,116]。TBP短期暴露能够激活组成型雄甾烷受体(CAR)^[111]。然而,DBP对AR、ER、GR或PXR等核受体没有表现出激动或拮抗活性,可能是DBP的疏水性比TBP低所致^[111,122]。目前TBP作为内分泌干扰物的研究主要采用体外细胞实验方法,为了系统全面地研究TBP对内分泌系统的影响,还需要开展体内实验进行验证。

3.4 诱导细胞死亡

机体内的氧化应激会导致DNA损伤,细胞周期发生停滞,促进凋亡因子的释放,最终造成机体死亡^[123]。TBP染毒诱导三角褐指藻细胞变形,线粒体膜电位发生变化,最终导致细胞凋亡,1.2 mg·L⁻¹ TBP诱导的凋亡率约为(56.48 $\pm$ 1.3)%^[83]。随着TBP浓度的升高,河鲈消化腺细胞中DNA发生损伤,caspase-3/8/9的活性和细胞色素c水平随之升高,TBP通过线粒体和非线粒体途径诱导细胞凋亡^[123]。在斑马鱼肝脏细胞中,与细胞周期、DNA修复及细胞凋亡相关的多个基因表达发生变化,DNA断裂,但是雌雄鱼体对TBP毒性响应的趋势有所不同,具有性别差异^[119]。TBP染毒21 d后,鸡的脊髓前角

神经元细胞发生凋亡,神经元数量下降^[109]。TBP导致大鼠PC12细胞形态改变,细胞核凝集,乳酸脱氢酶(LDH)和caspase-3活性升高,细胞发生坏死性死亡^[89]。TBP(50、100和200 μ mol·L⁻¹)抑制HepG2细胞增殖,改变线粒体膜的通透性,DNA断裂,细胞周期停滞在G0/G1期,通过c-Jun N末端激酶(JNK)和胞外调节蛋白激酶(ERK1/2)信号激活线粒体和p53介导的细胞凋亡通路^[91]。在A549细胞和Caco-2细胞中也得到类似的结果,DNA损伤,LDH活性升高,最终导致细胞死亡^[90]。

总之,TBP主要通过以上4种作用机制来发挥其毒性作用。当暴露于污染物时,细胞会发生氧化应激来适应环境的变化。适度的ROS可以作为信号分子来调节各种信号通路,而过量的ROS会造成氧化损伤,改变细胞代谢进而诱导细胞死亡。细胞针对氧化应激发生的反应和后果取决于污染物暴露的条件以及细胞类型^[124]。

Verbruggen等^[125]对1975—1999年期间发表的有关TBP急性或慢性暴露的研究成果进行了总结,涉及细菌、藻类、原虫、扁形虫、甲壳类和鱼类等多种生物,并根据已有数据推算了TBP的效应浓度(包括NOEC、EC₁₀、EC₅₀和EC₁₀₀等)以及在淡水和海水环境中TBP的最大允许浓度(MPC)和严重生态风险浓度(SRCeco)。我们着重对2000年以来有关TBP的生物毒性及作用机制的研究成果进行了汇总(表3)。

4 结论与展望(Summary and prospect)

TBP的大量生产和使用导致其在环境介质中分布广泛,其潜在的负面生态效应与健康风险备受人们关注^[25]。目前,关于TBP在生物体内的富集、生物毒性效应和分子机制的研究已有许多报道,本文对此进行了总结。

在国内外许多地区的植物、动物和人体中TBP检出的浓度具有很大差异,一方面反映了TBP污染具有广泛性和地域差异性的特点,另一方面反映出TBP对整个生态系统具有潜在的危害性。不同食物链(网)中TBP的生物富集和放大效应不同,这与生物种类、生理指标和环境条件密切相关。此方面的研究尚不完善,应加强对典型污染区域和各种类型食物链(网)中TBP的生物富集效应及其影响因素的研究,对于准确评价TBP的生态环境风险、TBP的环境容量及制定环境标志提供科学依据。TBP在生物体中能够进行代谢,DBP和TBP-OH被认为是用于TBP监测的重要生物标志物。对各类组织样

表 3 磷酸三丁酯对不同生物的毒性效应指标及作用机制 (2000 年以来)

Table 3 Toxic effect index and mechanisms of tributyl phosphate on organisms (since 2000)

生物/细胞种类 Organisms/Cell types	毒理效应指标 Toxic effect index	毒性作用机制 Toxic mechanisms	参考文献 References
大肠杆菌 <i>E. coli</i>	IC ₂₀ : 205.6 μmol·L ⁻¹	应激基因表达升高,产生氧化应激,破坏细胞膜和蛋白,诱导生长停滞 Upregulation of stress genes, oxidative stress, membrane disruption, protein damage, and growth arrest	[81]
青海弧菌 Q67 <i>V. qinghaiensis</i> Q67	EC ₂₀ : 72.3 μmol·L ⁻¹ EC ₅₀ : 109 μmol·L ⁻¹	—	[80]
蛋白核小球藻 <i>C. pyrenoidosa</i>	—	与脂质运载蛋白结合,抑制小球藻生长,藻体聚团,细胞壁变形,类囊体片层结构消失,叶绿素生物合成与光合作用降低,产生活性氧(ROS),超氧化物歧化酶(SOD)活性和丙二醛(MDA)含量均升高 TBP binding to lipocalin, growth inhibition, cell aggregation, cell wall distorted, the lamellar structure of thylakoid disappeared, inhibition of chlorophyll biosynthesis and photosynthesis, reactive oxygen species (ROS) production, and increases of superoxide dismutase (SOD) activity and malondialdehyde (MDA) content	[82]
三角褐指藻 <i>P. tricornutum</i>	EC ₅₀ : 0.654 mg·L ⁻¹ (24 h), 0.278 mg·L ⁻¹ (48 h), 0.219 mg·L ⁻¹ (72 h) EC ₁₀ : 0.067 mg·L ⁻¹ (72 h) EC ₂₀ : 0.101 mg·L ⁻¹ (72 h) EC ₉₀ : 0.716 mg·L ⁻¹ (72 h)	藻生长被抑制,细胞壁破裂,质壁分离,细胞器解体,类囊体片层松散,光合效率下降,诱导氧化应激, SOD、过氧化物酶(POD)、过氧化氢酶(CAT)的活性均升高,MDA 含量增多,通过糖酵解、脂肪酸生物合成以及 β 氧化相关的基因表达上调来改变脂肪酸含量,线粒体膜电位(MMP)下降,引起藻细胞凋亡 Algae growth inhibition, cell wall disrupture, plasmolysis, organelle disintegration, looseness of thylakoid lamellae, photosynthetic efficiency decrease, oxidative stress, increases of SOD, peroxidase (POD), catalase (CAT) and MDA content, fatty acid content change by upregulation of genes involved in glycolysis, fatty acid biosynthesis and β-oxidation, mitochondrial membrane potential (MMP) decrease, and cell apoptosis	[83–84]
褶皱臂尾轮虫 <i>B. plicatilis</i>	LC ₅₀ : 12.45 mg L ⁻¹ (24 h)	干扰轮虫群体生长,具有生殖毒性,线粒体形态和功能异常,ROS 产生,MDA 含量和谷胱甘肽还原酶(GR)的活性升高,干扰氨基酸合成、核苷酸降解、氨酰-tRNA 生物合成以及脂质代谢 Disturbance of the population growth, reproductive toxicity, mitochondrial malformation and dysfunction, ROS production, MDA content and glutathione reductase (GR) activity increase, interference of amino acid biosynthesis, nucleotide degradation, aminoacyl-tRNA biosynthesis and lipid metabolism	[85]
大型蚤 <i>D. magna</i>	EC ₅₀ : 12 mg·L ⁻¹ (45 μmol·L ⁻¹) (48 h)	在 10 ~ 100 μmol·L ⁻¹ TBP 范围内死亡率逐渐增大 Mortality increase along with the increase of TBP concentration in the range of 10 ~ 100 μmol·L ⁻¹	[86]
赤子爱胜蚓 <i>E. foetida</i>	LD ₅₀ : 20.232 (48 h), 4.558 (72 h), 3.627 (96 h) μg·cm ⁻²	破坏蚯蚓肠道的结构和功能,肠道微生物菌群多样性下降,肠道上皮屏障完整性被破坏,干扰营养吸收,促进能量代谢,产生氧化应激, DNA 断裂, Ca ²⁺ -ATP 酶和 Na ⁺ /K ⁺ -ATP 酶活性下降,渗透压失衡,促进兴奋性神经递质谷氨酸的运输和释放,造成神经元损伤 Destruction and dysfunction of earthworm intestine, decrease in the diversity of gut microbiota, disruption of intestinal mucosal barrier, interference of nutrient absorption, energy metabolism acceleration, oxidative stress, DNA breakage, Ca ²⁺ -ATPase and Na ⁺ /K ⁺ -ATPase activity decrease, osmotic equilibrium disorder, transport and release of the excitatory neurotransmitter glutamate acceleration, and neuronal injury	[35,46,65,87]
掘穴环爪蚓 <i>P. excavatus</i>	LD ₅₀ : 3.3 μg·cm ⁻² (48 h)		

续表3

生物/细胞种类 Organisms/Cell types	毒理效应指标 Toxic effect index	毒性作用机制 Toxic mechanisms	参考文献 References
河蚬 <i>C. fluminea</i>	—	消化腺细胞中 SOD 和 GR 活性以及 MDA 含量下降,产生氧化应激,细胞色素 <i>cyp4</i> 基因表达升高,谷胱甘肽-S-转移酶 <i>gstl</i> 和 <i>gstml</i> 基因表达下降,多个热休克蛋白(Hsp)和多异源抗性系统的基因表达发生变化,DNA 断裂,caspase-3/8/9 活性和细胞色素 c 水平升高,诱导凋亡 Decreases of SOD, GR activities and MDA content in the digestive gland cells, oxidative stress, upregulation of cytochrome <i>cyp4</i> expression, down-regulation of glutathione-S-transferase <i>gstl</i> and <i>gstml</i>, mRNAs of several heat shock proteins (Hsp) and multixenobiotic resistance system change, DNA breakage, caspase-3/8/9 activity and cytochrome c increase, and cell apoptosis	[115,123]
斑马鱼 <i>D. rerio</i>	LC₅₀: 7.815 mg·L⁻¹(96 h) (胚胎 embryo), 7.152 mg·L⁻¹ (96 h) (成体 adult) ED₅₀: 17.7 mg·L⁻¹ (96 h) (胚胎 embryo)	幼鱼的自由游泳和移动速度变慢,乙酰胆碱酯酶(<i>ache</i>)基因表达下降但其活性未改变,神经发育相关的基因如神经生长相关蛋白 43(<i>gap43</i>)、微管蛋白 $\alpha 1$(<i>$\alpha 1$-tubulin</i>)、音猬因子(<i>shha</i>)、突触核蛋白(<i>syn2a</i>)和胶质纤维酸性蛋白(<i>gfap</i>)基因表达下降,神经元表达 RNA 结合蛋白 <i>clavl3</i> 基因表达升高,肝脏细胞能量代谢下降,<i>sod</i> 和 <i>cat</i> 的 mRNA 水平下降,细胞周期检查点激酶(<i>chk2</i>)表达升高,起始识别复合物亚基 1(<i>orc1</i>)、周期蛋白 A1(<i>ccna1</i>)和周期蛋白 B(<i>ccnb</i>)表达下降,<i>caspase-3/9</i> 表达下降,DNA 修复相关基因表达也发生变化,造成 DNA 损伤 The free-swimming speed and locomotor behavior of larval zebrafish decrease, acetylcholinesterase (<i>ache</i>) expression decrease but its activity not change, downregulation of genes involved in neural development, such as growth associated protein-43 (<i>gap43</i>), $\alpha 1$-tubulin, sonic hedgehog (<i>shha</i>), synuclein2a (<i>syn2a</i>) and glial fibrillary acidic protein (<i>gfap</i>), upregulation of neuron-enriched RNA-binding protein <i>clavl3</i> expression, lower hepatic energy metabolism, upregulation of cell cycle checkpoint kinase (<i>chk2</i>) expression, downregulation of <i>sod</i>, <i>cat</i>, origin recognition complex subunit 1 (<i>orc1</i>), cyclin A1 (<i>ccna1</i>), cyclin B (<i>ccnb</i>) and <i>caspase-3/9</i> expression, the genes related to DNA repair change, and DNA damage	[8,93,107,119]
青鳉鱼 <i>O. latipes</i>	LC₅₀: 14.2 ~ 18 mg·L⁻¹ (48 h), 9.6 ~ 17 mg·L⁻¹ (96 h)	胚胎孵化率降低,孵化时间延长,畸形率升高,影响幼鱼自由游泳的行为,AChE 活性升高 Embryo hatching rate decrease, hatching time delay, gross abnormalities increase, the free-swimming behavior disruption, and AChE activity increase	[93,125]
锦鲤 <i>C. carpio</i>	—	乙氧基香豆素-O-脱乙基酶(ECOD)活性升高,羧酸酯酶(CESE)活性降低 Ethoxycoumarin-O-deethylase (ECOD) activity increase and carboxylesterase (CESE) activity decrease	[37]
鸡 <i>G. gallus</i>	LD ₅₀ : 1 500 mg·kg ⁻¹	丁酰胆碱酯酶(BuChE)活性升高,脊髓前角神经元发生凋亡,数量下降,出现肌无力和共济失调等症状 Butyryl cholinesterase (BuChE) activity increase, apoptosis of neurons in the anterior horn of spinal cord, cell viability reduction, and neurological symptoms such as myasthenia and ataxia	[108–109]

续表3

生物/细胞种类 Organisms/Cell types	毒理效应指标 Toxic effect index	毒性作用机制 Toxic mechanisms	参考文献 References
小鼠 <i>M. musculus</i>	NOEL: 28.9 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ (雌性 female), 24.1 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ (雄性 male) (18 个月 18 months) ED ₅₀ : 15 ~ 34 μmol·L ⁻¹ (胚胎 embryo); ED ₉₀ : 41 ~ 107 μmol·L ⁻¹ (胚胎 embryo)	影响小鼠胚胎的增殖和形态发育,慢性染毒导致小鼠肝脏肿大,出现肝脏肿瘤,改变血浆和肝脏中内源性代谢产物,抑制尿素合成,影响不饱和脂肪酸的生物合成、精氨酸和脯氨酸的代谢以及腺苷三磷酸结合盒转运蛋白(ABC 转运蛋白)等代谢通路,激活组成型雄甾烷受体(CAR),细胞色素 <i>cyp2b10</i> 的基因表达上调,CYP2B10 和 CYP3A11 的活性被抑制 Cell proliferation and morphological development of embryos disruption, hepatomegaly and hepatocellular adenomas after chronic exposure, endogenous metabolites in plasma and liver change, urea synthesis inhibition, several metabolic pathways disruption such as unsaturated fatty acids biosynthesis, arginine and proline metabolism and adenosine triphosphate binding cassette transporters (ABC transporters), activation of constructive androstane receptor (CAR), upregulation of cytochrome <i>cyp2b10</i> expression, and inhibition of CYP2B10 and CYP3A11 enzymatic activity	[94,103,120]
大鼠 <i>R. norvegicus</i>	NOEL: 12 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ (雌性 female), 9 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ (雄性 male) (24 个月 24 months)	干扰三羧酸循环,肺组织中 SOD、CAT、谷胱甘肽过氧化物酶(GPx)和 GR 活性下降,MDA 水平升高,诱发氧化应激,大脑中胆碱酯酶(ChE)活性升高,尾神经传导速度下降,肝小叶肥大,肺部和肝脏受损,膀胱上皮和肾盂上皮出现增生、坏死和溃疡,出现膀胱乳头状或结节状瘤,曲细精管出现退行性病变,影响精子形成 Disruption of tricarboxylic acid cycle, decreases of SOD, CAT, glutathione peroxidase (GPx) and GR activities, MDA content increase, oxidative stress, cholinesterase (ChE) activity in the brain increase, the conduction velocity of caudal nerve reduction, hepatic centrilobular hypertrophy, lung and liver injury, hyperplasia, necrosis and ulceration in urinary bladder epithelial and renal pelvic epithelial cells, papillary or nodular tumor of bladder, degenerative lesions of seminiferous tubules, and spermatogenesis disruption	[73,75, 88,95, 97-102, 110]
大鼠肝癌 细胞株 H4 II E Rat hepatoma cell line H4 II E	IC ₅₀ : 177.6 μmol·L ⁻¹ (48 h)	细胞存活率下降,诱导氧化应激, <i>gpx1</i> 、 <i>gr</i> 、谷胱甘肽-S-转移酶 α 2 (<i>gstα2</i>)、细胞色素 <i>cyp1a1</i> 和 <i>cat</i> 等基因表达上调,GPx、GST、乙氧基-异吩唑酮脱乙基酶(EROD)和甲氧基-异吩唑酮脱甲基酶(MROD)等活性增强 Cell viability reduction, oxidative stress, upregulation of <i>gpx1</i> , <i>gr</i> , glutathione-S-transferase alpha 2 (<i>gstα2</i>), cytochrome <i>cyp1a1</i> and <i>cat</i> expression, and increases of GPx, GST, ethoxyresorufin-O-deethylase (EROD) and methoxyresorufin-O-demethylase (MROD)	[70]
大鼠肾上腺嗜铬 细胞瘤 PC12 Rat adrenal pheochromocytoma cell line PC12	IC ₅₀ : 338.09 μmol·L ⁻¹ (24 h)	细胞存活率下降,细胞严重变形,细胞核凝集,AChE 活性下降,乳酸脱氢酶(LDH)和 caspase-3 活性升高,细胞发生坏死性死亡 Cell viability reduction, cell malformation, nuclear shrinkage, AChE activity decrease, lactate dehydrogenase (LDH) and caspase-3 activity increase, and necrotic death	[89]

续表3

生物/细胞种类 Organisms/Cell types	毒理效应指标 Toxic effect index	毒性作用机制 Toxic mechanisms	参考文献 References
人肝癌细胞系 HepG2 Human hepatoma cell line HepG2	IC ₅₀ : 299 μmol·L ⁻¹ (48 h)	细胞存活率下降,抑制细胞增殖,细胞周期停滞在 G0/G1 期,ROS 过量产生,诱导氧化应激,DNA 损伤,线粒体膜电位降低,通过 c-Jun N 末端激酶(JNK)和细胞外信号调节蛋白激酶(ERK1/2)信号通路诱导凋亡 Cell viability reduction, cell proliferation inhibition, cell cycle arrest in G0/G1 phase, ROS overproduction, oxidative stress, DNA damage, MMP decrease, and cell apoptosis through c-Jun N-terminal kinase (JNK) and extra-cellular signal-regulated kinases (ERK1/2) signaling pathways	[90-91]
人肺癌细胞系 A549 Human lung carcinoma cell line A549	-	细胞存活率下降,ROS 水平和 LDH 活性均升高 Cell viability reduction, ROS and LDH activity increase	[90]
人结肠腺癌细胞系 Caco-2 Human colorectal adenocarcinoma cell line Caco-2	-	细胞存活率下降,LDH 活性升高,DNA 损伤 Cell viability reduction, LDH activity increase, and DNA damage	[90]

注:IC 为抑制浓度;EC/ED 表示效应浓度或剂量;LC/LD 为致死浓度或剂量;NOEC/NOEL 表示未观察到损伤的作用浓度或剂量;-代表文献中未提及。

Note: IC is inhibitory concentration; EC/ED is effective concentration or dose; LC/LD is lethal concentration or dose; NOEC/NOEL is no-observed adverse effect concentration or dose; - means that values were not mentioned in the references.

本特别是人体样本检测时不能仅仅测定 DBP,应将 TBP-OH 或其他典型代谢物共同纳入监测,同时不应忽视这些代谢物的生物活性及潜在的毒性效应。

植物作为生物圈的生产者,对维系生物圈的稳定起着极其重要的作用。目前,TBP 的毒性研究主要集中在动物和人体,而对植物的毒性及对食物链影响的研究十分缺乏。大多数研究使用的 TBP 剂量远远高于实际环境暴露量,这样获得的毒性数据用来进行风险评价存在一定的局限性,亟需开展环境浓度的暴露以及长期低剂量暴露的相关研究,使实验数据更加符合实际情况。此外,自然界中各种污染物非单独存在,TBP 与其他共存污染物可能产生的联合毒性需要多加关注。

在生物毒性实验中,抗氧化酶体系和 Hsp 等应激蛋白是反映 TBP 生物毒性的早期预警指标,这些指标易受个体差异的影响,应挖掘更多灵敏、准确、易监测的预警参数。已有学者利用转录组学^[8]和代谢组学^[85]技术进行聚类分析和显著性富集分析,对生物体中差异表达的信息进行预测与验证。目前互作网络分析的关注点主要集中在蛋白质-蛋白质、蛋白质-基因以及代谢途径之间的关系上,而对于 TBP 与生物分子之间的相互作用^[82]以及其他生物

分子如非编码 RNA 对其生物毒性作用的调节机制^[126]等方面的认识非常有限,迫切需要深入研究,为今后全面了解 TBP 的毒性和生态风险评估提供理论依据和数据支持。

通讯作者简介:贾瑞宝(1968—),男,博士,研究员,主要研究方向为供排水监测及饮用水安全保障技术。

共同通讯作者简介:武道吉(1966—),男,博士,教授,主要研究方向为水处理理论与技术。

参考文献 (References):

[1] Greaves A K, Letcher R J. A review of organophosphate esters in the environment from biological effects to distribution and fate [J]. Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology, 2017, 98(1): 2-7

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

[3] Iqbal M, Syed J H, Breivik K, et al. E-waste driven pollution in Pakistan: The first evidence of environmental and human exposure to flame retardants (FRs) in Karachi City [J]. Environmental Science & Technology, 2017, 51(23): 13895-13905

[4] Yan W, Hou M M, Zhang Q N, et al. Organophosphorus

- flame retardants and plasticizers in building and decoration materials and their potential burdens in newly decorated houses in China [J]. *Environmental Science & Technology*, 2017, 51(19): 10991-10999
- [5] Wang X, Zhu Q Q, Yan X T, et al. A review of organophosphate flame retardants and plasticizers in the environment: Analysis, occurrence and risk assessment [J]. *The Science of the Total Environment*, 2020, 731: 139071-139095
- [6] Li H, Su G Y, Zou M, et al. Effects of tris(1,3-dichloro-2-propyl) phosphate on growth, reproduction, and gene transcription of *Daphnia magna* at environmentally relevant concentrations [J]. *Environmental Science & Technology*, 2015, 49(21): 12975-12983
- [7] Bradley M, Rutkiewicz J, Mittal K, et al. In ovo exposure to organophosphorous flame retardants: Survival, development, neurochemical, and behavioral changes in white leghorn chickens [J]. *Neurotoxicology and Teratology*, 2015, 52: 228-235
- [8] 杜仲坤. 常用有机磷酸酯阻燃剂对斑马鱼发育及肝脏代谢的影响[D]. 南京: 南京大学, 2016: 28-29, 70
- Du Z K. Effects of organophosphate flame retardants on zebrafish embryo development and liver metabolism [D]. Nanjing: Nanjing University, 2016: 28-29, 70 (in Chinese)
- [9] 赵海娟, 张文洁, 郑美玲, 等. GC-MS 法测定烟用包装材料中非邻苯酯类增塑剂[J]. *包装工程*, 2019, 40(9): 59-65
- Zhao H J, Zhang W J, Zheng M L, et al. Determination of non-phenyl ester plasticizers in packaging materials for cigarettes by GC-MS [J]. *Packaging Engineering*, 2019, 40(9): 59-65 (in Chinese)
- [10] 韩福芹, 林铁华, 张春涛, 等. CMC 聚合物对水泥砂浆力学性能的影响[J]. *建筑科学*, 2015, 31(1): 70-74
- Han F Q, Lin T H, Zhang C T, et al. Effects of CMC polymer on mechanical properties of cement mortars [J]. *Building Science*, 2015, 31(1): 70-74 (in Chinese)
- [11] 田庆华, 洪建邦, 辛云涛, 等. 高酸复杂含铈溶液中铈的萃取回收工艺[J]. *中国有色金属学报*, 2019, 29(6): 1268-1278
- Tian Q H, Hong J B, Xin Y T, et al. Recover process of antimony from antimony-bearing complex solution with high acidity by extraction [J]. *The Chinese Journal of Nonferrous Metals*, 2019, 29(6): 1268-1278 (in Chinese)
- [12] Marklund A, Andersson B, Haglund P. Traffic as a source of organophosphorus flame retardants and plasticizers in snow [J]. *Environmental Science & Technology*, 2005, 39(10): 3555-3562
- [13] Li J, Xie Z Y, Mi W Y, et al. Organophosphate esters in air, snow, and seawater in the north Atlantic and the Arctic [J]. *Environmental Science & Technology*, 2017, 51(12): 6887-6896
- [14] He J H, Li J F, Ma L Y, et al. Large-scale distribution of organophosphate esters (flame retardants and plasticizers) in soil from residential area across China: Implications for current level [J]. *Science of the Total Environment*, 2019, 697: 133997
- [15] 邓旭, 印红玲, 何婉玲, 等. 有机磷酸酯在成都市市/郊区剖面土壤及农作物中的分布及迁移[J]. *环境化学*, 2019, 38(3): 679-685
- Deng X, Yin H L, He W L, et al. Distribution and migration of OPEs in soil profile and crops in urban and suburban areas of Chengdu [J]. *Environmental Chemistry*, 2019, 38(3): 679-685 (in Chinese)
- [16] Hou L, Jiang J Y, Gan Z W, et al. Spatial distribution of organophosphorus and brominated flame retardants in surface water, sediment, groundwater, and wild fish in Chengdu, China [J]. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, 2019, 77(2): 279-290
- [17] Luo Q, Shan Y, Muhammad A, et al. Levels, distribution, and sources of organophosphate flame retardants and plasticizers in urban soils of Shenyang, China [J]. *Environmental Science and Pollution Research International*, 2018, 25(31): 31752-31761
- [18] Li J, Yu N Y, Zhang B B, et al. Occurrence of organophosphate flame retardants in drinking water from China [J]. *Water Research*, 2014, 54: 53-61
- [19] Rowling B, Kinsela A S, Comarmond M J, et al. Measurement of tributyl phosphate (TBP) in groundwater at a legacy radioactive waste site and its possible role in contaminant mobilisation [J]. *Journal of Environmental Radioactivity*, 2017, 178-179: 377-384
- [20] Fries E, Püttmann W. Monitoring of the three organophosphate esters TBP, TCEP and TBEP in river water and ground water (Oder, Germany) [J]. *Journal of Environmental Monitoring*, 2003, 5(2): 346-352
- [21] 陈阳, 印红玲, 吴迪, 等. 海螺沟植物和积雪中有机磷酸酯的分布及来源[J]. *环境科学*, 2019, 40(9): 4295-4302
- Chen Y, Yin H L, Wu D, et al. Distribution and sources of OPEs in plants and snow in Hailuoguo [J]. *Environmental Science*, 2019, 40(9): 4295-4302 (in Chinese)
- [22] Wang D, Wang P, Wang Y W, et al. Temporal variations of PM_{2.5}-bound organophosphate flame retardants in different microenvironments in Beijing, China, and implications for human exposure [J]. *Science of the Total Environment*, 2019, 666: 226-234

- [23] Langer S, Fredricsson M, Weschler C J, et al. Organophosphate esters in dust samples collected from Danish homes and daycare centers [J]. *Chemosphere*, 2016, 154: 559-566
- [24] Zhou L L, Hiltcher M, Gruber D, et al. Organophosphate flame retardants (OPFRs) in indoor and outdoor air in the Rhine/Main area, Germany: Comparison of concentrations and distribution profiles in different microenvironments [J]. *Environmental Science and Pollution Research International*, 2017, 24(12): 10992-11005
- [25] Hou M M, Shi Y L, Na G S, et al. A review of organophosphate esters in indoor dust, air, hand wipes and silicone wristbands: Implications for human exposure [J]. *Environment International*, 2021, 146: 106261-106281
- [26] 丁锦建. 典型有机磷阻燃剂人体暴露途径与蓄积特征研究[D]. 杭州: 浙江大学, 2016: 81-118
Ding J J. Study on human exposure pathways and accumulation characteristics of typical organophosphate flame retardants [D]. Hangzhou: Zhejiang University, 2016: 81-118 (in Chinese)
- [27] Liu Y E, Luo X J, Zapata Corella P, et al. Organophosphorus flame retardants in a typical freshwater food web: Bioaccumulation factors, tissue distribution, and trophic transfer [J]. *Environmental Pollution*, 2019, 255: 113286
- [28] Trapp S, Eggen T. Simulation of the plant uptake of organophosphates and other emerging pollutants for greenhouse experiments and field conditions [J]. *Environmental Science and Pollution Research International*, 2013, 20(6): 4018-4029
- [29] He M J, Lu J F, Wei S Q. Organophosphate esters in biota, water, and air from an agricultural area of Chongqing, Western China: Concentrations, composition profiles, partition and human exposure [J]. *Environmental Pollution*, 2019, 244: 388-397
- [30] Eggen T, Heimstad E S, Stuanes A O, et al. Uptake and translocation of organophosphates and other emerging contaminants in food and forage crops [J]. *Environmental Science and Pollution Research International*, 2013, 20(7): 4520-4531
- [31] 张正恩. 南宁市水稻田环境中有机磷酸酯的污染特征及风险评价[D]. 沈阳: 沈阳农业大学, 2020: 34-46
Zhang Z G. Pollution characteristics and risk assessment of organophosphorus esters in paddy fields of Nanning City [D]. Shenyang: Shenyang Agricultural University, 2020: 34-46 (in Chinese)
- [32] 邓旭. OPEs 在水生生物中的生物富集效应研究[D]. 成都: 成都信息工程大学, 2019: 20-46
Deng X. Bioaccumulation effect of OPEs in aquatic organisms [D]. Chengdu: Chengdu University of Information Technology, 2019: 20-46 (in Chinese)
- [33] Ma Y Q, Cui K Y, Zeng F, et al. Microwave-assisted extraction combined with gel permeation chromatography and silica gel cleanup followed by gas chromatography-mass spectrometry for the determination of organophosphorus flame retardants and plasticizers in biological samples [J]. *Analytica Chimica Acta*, 2013, 786: 47-53
- [34] Kim J W, Isobe T, Chang K H, et al. Levels and distribution of organophosphorus flame retardants and plasticizers in fishes from Manila Bay, the Philippines [J]. *Environmental Pollution*, 2011, 159(12): 3653-3659
- [35] Yang Y, Liu P, Li M. Tri-*n*-butyl phosphate induced earthworm intestinal damage by influencing nutrient absorption and energy homeostasis of intestinal epithelial cells [J]. *Journal of Hazardous Materials*, 2020, 398: 122850
- [36] Liu Y E, Luo X J, Guan K L, et al. Tissue-specific distribution of legacy and emerging organophosphorus flame retardants and plasticizers in frogs [J]. *Toxics*, 2021, 9(6): 124-135
- [37] 汪国威. 有机磷酸酯阻燃剂在鱼体内的富集、分布和代谢及其机制[D]. 南京: 南京大学, 2017: 43-63
Wang G W. Accumulation, distribution and transformation of organophosphate flame retardants in fish and their underlying mechanism [D]. Nanjing: Nanjing University, 2017: 43-63 (in Chinese)
- [38] Hou R, Liu C, Gao X Z, et al. Accumulation and distribution of organophosphate flame retardants (PFRs) and their di-alkyl phosphates (DAPs) metabolites in different freshwater fish from locations around Beijing, China [J]. *Environmental Pollution*, 2017, 229: 548-556
- [39] Hou R, Yuan S W, Feng C L, et al. Toxicokinetic patterns, metabolites formation and distribution in various tissues of the Chinese rare minnow (*Gobiocypris rarus*) exposed to tri(2-butoxyethyl) phosphate (TBOEP) and tri-*n*-butyl phosphate (TNBP) [J]. *Science of the Total Environment*, 2019, 668: 806-814
- [40] Choo G, Cho H S, Park K, et al. Tissue-specific distribution and bioaccumulation potential of organophosphate flame retardants in crucian carp [J]. *Environmental Pollution*, 2018, 239: 161-168
- [41] Li Z R, He C, Thai P, et al. Organophosphate esters and their specific metabolites in chicken eggs from across Australia: Occurrence, profile, and distribution between yolk and albumin fractions [J]. *Environmental Pollution*, 2020, 262: 114260
- [42] Greaves A K, Letcher R J. Comparative body compartment composition and in ovo transfer of organophosphate

- flame retardants in North American Great Lakes herring gulls [J]. *Environmental Science & Technology*, 2014, 48(14): 7942-7950
- [43] 陈敏, 廖晓亮, 杨春, 等. 典型有机磷酸酯在小鼠组织内的特异性分布[J]. *环境化学*, 2020, 39(10): 2627-2636
Chen M, Liao X L, Yang C, et al. The tissue accumulation and distribution of typical organophosphate flame retardants (OPFRs) in mice [J]. *Environmental Chemistry*, 2020, 39(10): 2627-2636 (in Chinese)
- [44] Sundkvist A M, Olofsson U, Haglund P. Organophosphorus flame retardants and plasticizers in marine and fresh water biota and in human milk [J]. *Journal of Environmental Monitoring*, 2010, 12(4): 943-951
- [45] 徐勤勤. 汞和有机磷酸酯在三峡库区水、土/沉积物中的分布与鱼体富集特征[D]. 重庆: 西南大学, 2019: 49-79
Xu Q Q. Distribution characteristics of mercury and organophosphorus ester in water, soil/sediment and fish in the Three Gorges Reservoir [D]. Chongqing: Southwest University, 2019: 49-79 (in Chinese)
- [46] Wang L, Huang X L, Laserna A K C, et al. Metabolism of tri-*n*-butyl phosphate in earthworm *Perionyx excavatus* [J]. *Environmental Pollution*, 2018, 234: 389-395
- [47] 李鹏, 李秋旭, 马玉龙, 等. 凝胶渗透色谱-固相萃取净化-气相色谱-质谱法测定人血清中磷酸三酯类化合物[J]. *分析化学*, 2015, 43(7): 1033-1039
Li P, Li Q X, Ma Y L, et al. Determination of organophosphate esters in human serum using gel permeation chromatograph and solid phase extraction coupled with GC-MS [J]. *Chinese Journal of Analytical Chemistry*, 2015, 43(7): 1033-1039 (in Chinese)
- [48] 张晓华, 赵繁荣, 胡建英. 我国人群有机磷阻燃剂暴露评估及其健康风险[J]. *生态毒理学报*, 2021, 16(3): 155-165
Zhang X H, Zhao F R, Hu J Y. Exposure assessment and health risk of organophosphate flame retardants in general population in China [J]. *Asian Journal of Ecotoxicology*, 2021, 16(3): 155-165 (in Chinese)
- [49] Bai X Y, Lu S Y, Xie L, et al. A pilot study of metabolites of organophosphorus flame retardants in paired maternal urine and amniotic fluid samples: Potential exposure risks of tributyl phosphate to pregnant women [J]. *Environmental Science Processes & Impacts*, 2019, 21(1): 124-132
- [50] Ding J J, Xu Z M, Huang W, et al. Organophosphate ester flame retardants and plasticizers in human placenta in Eastern China [J]. *Science of the Total Environment*, 2016, 554-555: 211-217
- [51] Zhao F R, Wan Y, Zhao H Q, et al. Levels of blood organophosphorus flame retardants and association with changes in human sphingolipid homeostasis [J]. *Environmental Science & Technology*, 2016, 50(16): 8896-8903
- [52] Ma Y L, Jin J, Li P, et al. Organophosphate ester flame retardant concentrations and distributions in serum from inhabitants of Shandong, China, and changes between 2011 and 2015 [J]. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 2017, 36(2): 414-421
- [53] Gao D T, Yang J, Bekele T G, et al. Organophosphate esters in human serum in Bohai Bay, North China [J]. *Environmental Science and Pollution Research International*, 2020, 27(3): 2721-2729
- [54] Dodson R E, van den Eede N, Covaci A, et al. Urinary biomonitoring of phosphate flame retardants: Levels in California adults and recommendations for future studies [J]. *Environmental Science & Technology*, 2014, 48(23): 13625-13633
- [55] Zhang T, Bai X Y, Lu S Y, et al. Urinary metabolites of organophosphate flame retardants in China: Health risk from tris(2-chloroethyl) phosphate (TCEP) exposure [J]. *Environment International*, 2018, 121: 1363-1371
- [56] Chen Y, Fang J Z, Ren L, et al. Urinary metabolites of organophosphate esters in children in South China: Concentrations, profiles and estimated daily intake [J]. *Environmental Pollution*, 2018, 235: 358-364
- [57] Cequier E, Sakhi A K, Marcé R M, et al. Human exposure pathways to organophosphate triesters: A biomonitoring study of mother-child pairs [J]. *Environment International*, 2015, 75: 159-165
- [58] Fromme H, Lahrz T, Kraft M, et al. Organophosphate flame retardants and plasticizers in the air and dust in German daycare centers and human biomonitoring in visiting children (LUPE 3) [J]. *Environment International*, 2014, 71: 158-163
- [59] Lu S Y, Li Y X, Zhang T, et al. Effect of e-waste recycling on urinary metabolites of organophosphate flame retardants and plasticizers and their association with oxidative stress [J]. *Environmental Science & Technology*, 2017, 51(4): 2427-2437
- [60] Zhao F R, Chen M, Gao F M, et al. Organophosphorus flame retardants in pregnant women and their transfer to chorionic villi [J]. *Environmental Science & Technology*, 2017, 51(11): 6489-6497
- [61] Kim J W, Isobe T, Muto M, et al. Organophosphorus flame retardants (PFRs) in human breast milk from several Asian countries [J]. *Chemosphere*, 2014, 116: 91-97
- [62] He C, Toms L M L, Thai P, et al. Urinary metabolites of organophosphate esters: Concentrations and age trends in

- Australian children [J]. *Environment International*, 2018, 111: 124-130
- [63] 李宗睿. 典型有机污染物在鸡生命发育早期阶段的代际传递与生物转化[D]. 北京: 中国科学院大学, 2019: 49-50
- Li Z R. Maternal transfer and biotransformation of selected organic pollutants in early life stage of chicken [D]. Beijing: University of Chinese Academy of Sciences, 2019: 49-50 (in Chinese)
- [64] Su G Y, Letcher R J, Yu H X. Organophosphate flame retardants and plasticizers in aqueous solution: pH-dependent hydrolysis, kinetics, and pathways [J]. *Environmental Science & Technology*, 2016, 50(15): 8103-8111
- [65] Jiang X F, Yang Y, Liu P, et al. Transcriptomics and metabolomics reveal Ca^{2+} overload and osmotic imbalance-induced neurotoxicity in earthworms (*Eisenia fetida*) under tri-*n*-butyl phosphate exposure [J]. *The Science of the Total Environment*, 2020, 748: 142169
- [66] Suzuki T, Sasaki K, Takeda M, et al. Metabolism of tributyl phosphate in male rats [J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 1984, 32(3): 603-610
- [67] Wang G W, Chen H Y, Du Z K, et al. *In vivo* metabolism of organophosphate flame retardants and distribution of their main metabolites in adult zebrafish [J]. *Science of the Total Environment*, 2017, 590-591: 50-59
- [68] Hou R, Huang C, Rao K F, et al. Characterized *in vitro* metabolism kinetics of alkyl organophosphate esters in fish liver and intestinal microsomes [J]. *Environmental Science & Technology*, 2018, 52(5): 3202-3210
- [69] Greaves A K, Su G Y, Letcher R J. Environmentally relevant organophosphate triesters in herring gulls: *in vitro* biotransformation and kinetics and diester metabolite formation using a hepatic microsomal assay [J]. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 2016, 308: 59-65
- [70] Mennillo E, Cappelli F, Arukwe A. Biotransformation and oxidative stress responses in rat hepatic cell-line (H4IIE) exposed to organophosphate esters (OPEs) [J]. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 2019, 371: 84-94
- [71] Sasaki K, Suzuki T, Takeda M, et al. Metabolism of phosphoric acid triesters by rat liver homogenate [J]. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 1984, 33(3): 281-288
- [72] Berne C, Pignol D, Lavergne J, et al. CYP201A2, a cytochrome P450 from *Rhodospseudomonas palustris*, plays a key role in the biodegradation of tributyl phosphate [J]. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 2007, 77(1): 135-144
- [73] Neerathilingam M, Volk D E, Sarkar S, et al. ^1H NMR-based metabonomic investigation of tributyl phosphate exposure in rats [J]. *Toxicology Letters*, 2010, 199(1): 10-16
- [74] Saillenfait A M, Ndaw S, Robert A, et al. Recent biomonitoring reports on phosphate ester flame retardants: A short review [J]. *Archives of Toxicology*, 2018, 92(9): 2749-2778
- [75] Auletta C S, Weiner M L, Richter W R. A dietary toxicity/oncogenicity study of tributyl phosphate in the rat [J]. *Toxicology*, 1998, 128(2): 125-134
- [76] Brandsma S H, Leonards P E G, Leslie H A, et al. Tracing organophosphorus and brominated flame retardants and plasticizers in an estuarine food web [J]. *Science of the Total Environment*, 2015, 505: 22-31
- [77] Sasaki K, Takeda M, Uchiyama M. Toxicity, absorption and elimination of phosphoric acid triesters by killifish and goldfish [J]. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 1981, 27(6): 775-782
- [78] Pantelaki I, Voutsas D. Occurrence, analysis and risk assessment of organophosphate esters (OPEs) in biota: A review [J]. *Marine Pollution Bulletin*, 2020, 160: 111547
- [79] 徐怀洲, 王智志, 张圣虎, 等. 有机磷酸酯类阻燃剂毒性效应研究进展[J]. *生态毒理学报*, 2018, 13(3): 19-30
- Xu H Z, Wang Z Z, Zhang S H, et al. Research progress on toxicity effects of organophosphate flame retardants [J]. *Asian Journal of Ecotoxicology*, 2018, 13(3): 19-30 (in Chinese)
- [80] 姜丹, 周建国, 李娜, 等. 有机磷酸酯对青海弧菌 Q67 毒性的构效关系[J]. *生态毒理学报*, 2014, 9(1): 71-80
- Jiang D, Zhou J G, Li N, et al. Quantitative structure-activity relationships between acute toxicity of organophosphates and *Vibrio qinghaiensis* sp.-Q67 [J]. *Asian Journal of Ecotoxicology*, 2014, 9(1): 71-80 (in Chinese)
- [81] Krivoshiev B V, Dardenne F, Blust R, et al. Elucidating toxicological mechanisms of current flame retardants using a bacterial gene profiling assay [J]. *Toxicology in Vitro*, 2015, 29(8): 2124-2132
- [82] Chu Y H, Zhang C F, Ho S H. Computational simulation associated with biological effects of alkyl organophosphate flame retardants with different carbon chain lengths on *Chlorella pyrenoidosa* [J]. *Chemosphere*, 2021, 263: 127997
- [83] Liu Q, Tang X X, Wang Y, et al. ROS changes are responsible for tributyl phosphate (TBP)-induced toxicity in the alga *Phaeodactylum tricornutum* [J]. *Aquatic Toxicology*, 2019, 208: 168-178
- [84] Song H, Fan X J, Liu G F, et al. Inhibitory effects of tributyl phosphate on algal growth, photosynthesis, and fatty acid synthesis in the marine diatom *Phaeodactylum tricornutum*

- nutum* [J]. Environmental Science and Pollution Research International, 2016, 23(23): 24009-24018
- [85] Zhang X, Tang X X, Yang Y Y, et al. Responses of the reproduction, population growth and metabolome of the marine rotifer *Brachionus plicatilis* to tributyl phosphate (TnBP) [J]. Environmental Pollution, 2021, 273: 116462
- [86] Cristale J, García Vázquez A, Barata C, et al. Priority and emerging flame retardants in rivers: Occurrence in water and sediment, *Daphnia magna* toxicity and risk assessment [J]. Environment International, 2013, 59: 232-243
- [87] 杨扬. 有机磷酸酯(OPEs)对赤子爱胜蚓的毒性效应及机制研究[D]. 南京: 南京大学, 2018: 27-40
Yang Y. Ecotoxicity effect and mechanism of organophosphorus esters (OPEs) on earthworm *Eisenia fetida* [D]. Nanjing: Nanjing University, 2018: 27-40 (in Chinese)
- [88] Healy C E, Beyrouy P C, Broxup B R. Acute and sub-chronic neurotoxicity studies with tri-*n*-butyl phosphate in adult Sprague-Dawley rats [J]. American Industrial Hygiene Association Journal, 1995, 56(4): 349-355
- [89] Chang Y Q, Cui H Y, Jiang X F, et al. Comparative assessment of neurotoxicity impacts induced by alkyl tri-*n*-butyl phosphate and aromatic tricresyl phosphate in PC12 cells [J]. Environmental Toxicology, 2020, 35(12): 1326-1333
- [90] An J, Hu J W, Shang Y, et al. The cytotoxicity of organophosphate flame retardants on HepG2, A549 and Caco-2 cells [J]. Journal of Environmental Science and Health Part A, Toxic/Hazardous Substances & Environmental Engineering, 2016, 51(11): 980-988
- [91] Ren G F, Hu J W, Shang Y, et al. Tributylphosphate (TBP) and tris (2-butoxyethyl) phosphate (TBEP) induced apoptosis and cell cycle arrest in HepG2 cells [J]. Toxicology Research, 2017, 6(6): 902-911
- [92] American Conference of Government Industrial Hygienists (ACGIH). Threshold limit values and biological exposure indices for 1986-1987 [R]. Cincinnati, Ohio: ACGIH, 1986: 654-658
- [93] 彭涛. 有机磷酸酯阻燃剂对模式鱼的行为毒性[D]. 杭州: 浙江工业大学, 2015: 14-33
Peng T. Behavioral toxicology of organophosphorus flame retardants on the model fish [D]. Hangzhou: Zhejiang University of Technology, 2015: 14-33 (in Chinese)
- [94] Müller W U, Streffer C, Markoski L. Does tributyl phosphate influence the radiation risk of a highly proliferating system: The early mouse embryo *in vitro*? [J]. Health Physics, 1987, 53(6): 667-671
- [95] Tyl R W, Gerhart J M, Myers C B, et al. Two-generation reproductive toxicity study of dietary tributyl phosphate in CD rats [J]. Toxicological Sciences, 1997, 40(1): 90-100
- [96] Noda T, Yamano T, Shimizu M, et al. Effects of tri-*n*-butyl phosphate on pregnancy in rats [J]. Food and Chemical Toxicology, 1994, 32(11): 1031-1036
- [97] Laham S, Long G, Broxup B. Subacute oral toxicity of tri-*n*-butyl phosphate in the Sprague-Dawley rat [J]. Journal of Applied Toxicology, 1984, 4(3): 150-154
- [98] Oishi H, Oishi S, Hiraga K. Toxicity of several phosphoric acid esters in rats [J]. Toxicology Letters, 1982, 13(1-2): 29-34
- [99] Laham S, Broxup B, Long G. Induction of urinary bladder hyperplasia in Sprague-Dawley rats orally administered tri-*n*-butyl phosphate [J]. Archives of Environmental Health, 1985, 40(6): 301-306
- [100] Oishi H, Oishi S, Hiraga K. Toxicity of tri-*n*-butyl phosphate, with special reference to organ weights, serum components and cholinesterase activity in male rats [J]. Toxicology Letters, 1980, 6(2): 81-85
- [101] Salovsky P, Shopova V, Dancheva V. Antioxidant defense mechanisms in the lung toxicity of tri-*n*-butyl phosphate [J]. American Journal of Industrial Medicine, 1998, 33(1): 11-15
- [102] Arnold L L, Christenson W R, Cano M, et al. Tributyl phosphate effects on urine and bladder epithelium in male Sprague-Dawley rats [J]. Fundamental and Applied Toxicology, 1997, 40(2): 247-255
- [103] Auletta C S, Kotkoskie L A, Saulog T, et al. A dietary oncogenicity study of tributyl phosphate in the CD-1 mouse [J]. Toxicology, 1998, 128(2): 135-141
- [104] 董竞武, 叶于薇, 仲伟鉴, 等. 生物标志物用于有机磷农药的迟发性神经毒性研究[J]. 环境与职业医学, 2006, 23(1): 41-44, 47
Dong J W, Ye Y W, Zhong W J, et al. Acute delayed neurotoxicity study of organophosphorous pesticides by biomarker methods [J]. Journal of Environmental & Occupational Medicine, 2006, 23(1): 41-44, 47 (in Chinese)
- [105] 彭涛, 王思思, 任琳, 等. 磷酸三苯酯对斑马鱼早期生命阶段的神经毒性研究[J]. 生态毒理学报, 2016, 11(1): 254-260
Peng T, Wang S S, Ren L, et al. Neurotoxicity of triphenyl phosphate on the early life stages of zebrafish [J]. Asian Journal of Ecotoxicology, 2016, 11(1): 254-260 (in Chinese)
- [106] Hardos J E, Rubenstein M, Pfahler S, et al. Cholinesterase inhibition and exposure to organophosphate esters in aircraft maintenance workers [J]. Aerospace Medicine and Human Performance, 2020, 91(9): 710-714
- [107] Sun L W, Xu W B, Peng T, et al. Developmental exposure

- of zebrafish larvae to organophosphate flame retardants causes neurotoxicity [J]. *Neurotoxicology and Teratology*, 2016, 55: 16-22
- [108] Carrington C D, Lapadula D M, Othman M, et al. Assessment of the delayed neurotoxicity of tributyl phosphate, tributoxyethyl phosphate, and dibutylphenyl phosphate [J]. *Toxicology and Industrial Health*, 1990, 6(3-4): 415-423
- [109] 袁逢新, 李文华, 罗国琦, 等. 磷酸三丁酯致鸡脊髓神经元凋亡的试验研究[J]. *中国畜牧兽医*, 2005, 32(10): 54-56
- [110] Laham S, Szabo J, Long G. Effects of tri-*n*-butyl phosphate on the peripheral nervous system of the Sprague-Dawley rat [J]. *Drug and Chemical Toxicology*, 1983, 6(4): 363-377
- [111] Zhang Q, Ji C Y, Yin X H, et al. Thyroid hormone-disrupting activity and ecological risk assessment of phosphorus-containing flame retardants by *in vitro*, *in vivo* and *in silico* approaches [J]. *Environmental Pollution*, 2016, 210: 27-33
- [112] American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH). TLVS and BEIS [R]. Cincinnati: ACGIH, 2013: 234-237
- [113] 李龙, 耿晓, 韩茹, 等. 工作场所空气中磷酸三丁酯职业接触限值研究[J]. *中华劳动卫生职业病杂志*, 2018, 36(8): 600-603
- Li L, Geng X, Han R, et al. Study on occupational exposure limits of tributyl phosphate in the workplace air [J]. *Chinese Journal of Industrial Hygiene and Occupational Diseases*, 2018, 36(8): 600-603 (in Chinese)
- [114] Araki A, Saito I, Kanazawa A, et al. Phosphorus flame retardants in indoor dust and their relation to asthma and allergies of inhabitants [J]. *Indoor Air*, 2014, 24(1): 3-15
- [115] Yan S H, Wu H M, Qin J H, et al. Halogen-free organophosphorus flame retardants caused oxidative stress and multixenobiotic resistance in Asian freshwater clams (*Corbicula fluminea*) [J]. *Environmental Pollution*, 2017, 225: 559-568
- [116] Kojima H, Takeuchi S, Itoh T, et al. *In vitro* endocrine disruption potential of organophosphate flame retardants via human nuclear receptors [J]. *Toxicology*, 2013, 314(1): 76-83
- [117] Zheng B H, Lei K, Liu R Z, et al. Integrated biomarkers in wild crucian carp for early warning of water quality in Hun River, North China [J]. *Journal of Environmental Sciences*, 2014, 26(4): 909-916
- [118] Gupta S C, Sharma A, Mishra M, et al. Heat shock proteins in toxicology: How close and how far? [J]. *Life Sciences*, 2010, 86(11-12): 377-384
- [119] 陈寒嫣. 常用有机磷酸酯阻燃剂对斑马鱼肝脏毒性研究[D]. 南京: 南京大学, 2017: 26-40
- Chen H Y. Hepatotoxicity of commonly used organophosphate flame retardants in zebrafish (*Danio rerio*) [D]. Nanjing: Nanjing University, 2017: 26-40 (in Chinese)
- [120] Zhou L L, Zhang W P, Xie W P, et al. Tributyl phosphate impairs the urea cycle and alters liver pathology and metabolism in mice after short-term exposure based on a metabolomics study [J]. *Science of the Total Environment*, 2017, 603-604: 77-85
- [121] Krivoshiev B V, Dardenne F, Covaci A, et al. Assessing *in-vitro* estrogenic effects of currently-used flame retardants [J]. *Toxicology in Vitro*, 2016, 33: 153-162
- [122] Kojima H, Takeuchi S, van den Eede N, et al. Effects of primary metabolites of organophosphate flame retardants on transcriptional activity via human nuclear receptors [J]. *Toxicology Letters*, 2016, 245: 31-39
- [123] Yan S H, Wang Q, Yang L H, et al. Comparison of the toxicity effects of tris (1,3-dichloro-2-propyl) phosphate (TDCIPP) with tributyl phosphate (TNBP) reveals the mechanism of the apoptosis pathway in Asian freshwater clams (*Corbicula fluminea*) [J]. *Environmental Science & Technology*, 2020, 54(11): 6850-6858
- [124] Forman H J, Fukuto J M, Torres M. Redox signaling: Thiol chemistry defines which reactive oxygen and nitrogen species can act as second messengers [J]. *American Journal of Physiology Cell Physiology*, 2004, 287 (2): C246-C256
- [125] Verbruggen E J, Rila J R, Traas T T, et al. Environmental risk limits for several phosphate esters, with possible application as flame retardant [R]. Bilthoven: National Institute for Public Health and the Environment (RIVM), 2006
- [126] 蒋义国. miRNA、lncRNA 与 circRNA 三者间相互调控与化学物毒性作用[C]//中国毒理学会. 第七次全国毒理学大会暨第八届湖北科技论坛论文集. 武汉: 中国毒理学会, 2015: 309 ◆