

DOI: 10.7524/AJE.1673-5897.20170601001

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)

## 有机磷酸酯类阻燃剂毒性效应研究进展

徐怀洲<sup>1,4</sup>, 王智志<sup>1,2</sup>, 张圣虎<sup>1</sup>, 郭敏<sup>1</sup>, 陈玫宏<sup>1,3</sup>, 石利利<sup>1,\*</sup>

1. 环境保护部南京环境科学研究所, 南京 210042
2. 中国药科大学工学院, 南京 211198
3. 贵州大学资源与环境工程学院, 贵阳 550025
4. 深汕特别合作区智慧城市研究院有限公司, 深汕特别合作区 516473

收稿日期: 2017-06-01 录用日期: 2017-08-08

**摘要:** 有机磷酸酯类阻燃剂(organophosphate flame retardants, OPFRs)作为多溴联苯醚等溴代阻燃剂(brominated flame retardants, BFRs)的替代品被广泛应用,由此带来的环境影响广受关注。目前针对 OPFRs 的生物毒性研究仍相对有限,需要更全面调查其在多环境介质中的暴露状况、环境归趋、生物毒性效应等研究成果,在此基础上才能综合评价其可能引起的生态风险。因此,综述了 OPFRs 对水生生物、哺乳动物和人类等多种生物体的急性毒性、生殖与发育毒性、神经毒性、脏器毒性、基因毒性与致突变性和内分泌干扰性。OPFRs 的多种生物毒性已得到证实,但相关致毒机制研究尚不完整深入。最后对 OPFRs 的进一步研究存在的问题进行分析,提出了研究展望,以期促进开展 OPFRs 的环境风险和人体健康风险研究。

**关键词:** 有机磷酸酯;阻燃剂;生物毒性

文章编号: 1673-5897(2018)3-019-12 中图分类号: X171.5 文献标识码: A

## Research Progress on Toxicity Effects of Organophosphate Flame Retardants

Xu Huaizhou<sup>1</sup>, Wang Zhizhi<sup>1,2</sup>, Zhang Shenghu<sup>1</sup>, Guo Min<sup>1</sup>, Chen Meihong<sup>1,3</sup>, Shi Lili<sup>1,\*</sup>

1. Nanjing Institute of Environmental Sciences, Ministry of Environmental Protection, Nanjing 210042, China
2. School of Engineering, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China
3. College of Resource and Environmental Engineering, Guizhou University, Guiyang 550025, China
4. Shenzhen-Shanwei Special Cooperation Zone Smart City Research Institute Co., Ltd., Shenzhen-Shanwei Special Cooperation Zone 516473, China

Received 1 June 2017 accepted 8 August 2017

**Abstract:** Organophosphate flame retardants (OPFRs), substitutes for brominated flame retardants, have been widely used around the world. As emerging contaminants, their environment impacts have attracted extensive attention in recent years. Current bio-toxicity studies for OPFRs are still relatively limited, a more comprehensive investigation of their exposure status, environmental fate and bio-toxicity effects in multiple environmental media is needed to comprehensively evaluate the ecological risks of these contaminants. This article reviewed the acute toxicity,

**基金项目:** 国家自然科学基金(21507036);中央级公益性科研院所基本科研业务专项(GYZX170303);国家自然科学基金(21407055)

**作者简介:** 徐怀洲(1986-),男,助理研究员,研究方向为环境健康、污染物迁移转化及界面作用机制, E-mail: xhz@nies.org;

\* **通讯作者** (Corresponding author), E-mail: sll@nies.org

reproductive and developmental toxicity, neurotoxicity, organ toxicity, genotoxicity and mutagenicity, and endocrine disruption of OPFRs to various organisms including aquatic organism, mammal, and human. Multiple bio-toxicity of OPFRs has been validated and interpreted, but the information on related toxic mechanisms is not complete. At last, we discussed the perspectives for future studies on the exposure prediction and risk assessment of OPFRs in multiple environmental media.

**Keywords:** organophosphate esters; flame retardants; bio-toxicity

随着工业和城市建设的迅速发展,高分子材料的应用颇为广泛,其引发的火灾也给人们的生活和人身安全带来了威胁,因此阻燃剂的开发和应用备受关注<sup>[1]</sup>。常用的阻燃剂品种有有机卤系、有机磷系和无机阻燃剂等,近年来,多溴联苯醚(polybrominated diphenyl ethers, PBDEs)等溴代阻燃剂逐步在世界范围内禁止使用<sup>[2]</sup>,有机磷酸酯类阻燃剂(organophosphate flame retardants, OPFRs)等作为其替代产品,由于具有良好的阻燃效果及其低烟、低毒、低卤等特点,符合当前环保的要求,被广泛用作阻燃剂、增塑剂、润滑剂、消泡剂和添加剂等,逐渐受到青睐<sup>[3]</sup>。目前研究中常见的 OPFRs 有磷酸三(2-氯乙基)酯(tris(2-chloroethyl) phosphate, TCEP),磷酸三(2-氯异丙基)酯(tris(2-chloropropyl) phosphate, TCPP),磷酸三(1,3-二氯-2-丙基)酯(tris(1,3-dichloro-2-propyl)phosphate, TDCPP),磷酸三乙酯(triethyl phosphate, TEP),磷酸三丙酯(tripropyl phosphate, TPrP),磷酸三正丁酯(tributyl phosphate, TnBP),磷酸三异丁酯(triisobutyl phosphate, TiBP),磷酸三甲苯酯(tricresyl phosphate, TCP),磷酸三苯酯(triphenyl phosphate, TPhP)等<sup>[4]</sup>。随着 OPFRs 的产量持续快速增长,其应用领域也在不断扩大,在生产和使用的过程中,OPFRs 主要以掺杂混合而非化学键合方式加入到材料中,使其较易进入土壤和水环境中;另外,由于大多数 OPFRs 具有半挥发性,可通过挥发进入大气环境中,因此,OPFRs 已广泛分布在地表水、地下水、大气及土壤等各种环境介质中<sup>[5-7]</sup>,残留量与日俱增,作为一类新型污染物,对生态系统和人体健康造成巨大的威胁与潜在影响。多项研究表明,OPFRs 存在于污水处理厂的污水和活性污泥中,个别品种浓度高且难处理<sup>[8-9]</sup>,土壤中的 OPFRs 来源主要是塑料薄膜的使用残留和垃圾渗滤液的渗透<sup>[10-11]</sup>,对于人体中 OPFRs 的来源则多数是室内环境的家装材料、电子设备的挥发和产品磨损等,还包括一些建筑材料和汽车产品等。随着物质循环和能量流动过程,OPFRs 的污染已经遍布全球<sup>[12-13]</sup>。

OPFRs 大量存在于环境中,其对生物圈和人类的影响不容忽视。由于溴代阻燃剂(brominated flame retardants, BFRs)的禁用,有机磷酸酯类阻燃剂(organophosphate flame retardants, OPFRs)的使用量则相应增加,并且在多种环境介质中的浓度和出现频率会更高。然而,OPFRs 的毒性数据,特别是发育毒理学的毒性数据相当有限,这阻碍了对其环境和健康风险的准确评估。近年来,国外相关机构已开始广泛关注 OPFRs 的环境污染问题,逐渐展开相关研究。OPFRs 在环境中的存在引发的生态毒性效应也逐步成为人们关注的焦点,各国研究人员纷纷致力于 OPFRs 毒性效应研究中,研究对象涉及水生生物、哺乳动物、人体健康等多个方面。

环境污染物进入生物体的路径可分为皮肤吸收、呼吸道摄入、消化道摄入三大类。进入环境介质中的 OPFRs 由于其具有脂溶性、疏水性、持久性和高  $\lg K_{ow}$  等理化性质,很容易通过生物的摄食活动和呼吸等生命活动进入生物体内<sup>[4-6]</sup>,对生物体造成危害。

目前生物体中 OPFRs 的暴露研究较少,大部分集中在水生生物,OPFRs 进入生物体如鱼类和贝类等后,大多积累在脂肪中<sup>[4]</sup>。人体中的 OPFRs 主要来源于呼吸暴露、饮食摄入、皮肤吸收和无意识的灰尘摄入。一般情况下,呼吸是主要摄入途径,不过人群通过呼吸摄入的 OPFRs 剂量低于通过灰尘的摄入量;饮食摄入为一些类别的 OPFRs 进入人体的最主要途径<sup>[15]</sup>。

## 1 有机磷酸酯的种类及特点 (Types and characteristics of organic phosphate ester)

OPFRs 的分子结构由一个磷酸根骨架和 3 个取代基团构成,根据不同的取代基,较为常见的 OPFRs 被分成三大类,共 22 种。其中卤代烷基磷酸酯 7 种:磷酸三(2-氯丙基)酯(tris(2-chloropropyl) phosphate, TCPP),磷酸三(2-氯乙基)酯(tris(2-chloroethyl) phosphate, TCEP),磷酸三(1,2-二氯异丙基)酯(tris(1,2-dichloro-2-propyl)phosphate),磷酸三(1,3-二氯异丙

基)酯(tris(1,3-dichloro-2-propyl)phosphate, TDCPP), 磷酸三(2,3-二溴丙基)酯(tris(2,3-dibromopropyl)phosphate, TDBPP), 磷酸三(1-氯异丙基)酯(tri-(1-chloroisopropyl)phosphate, TCIPP), 双(2,3-二溴丙基)磷酸酯(bis(2,3-dibromopropyl)phosphate, BDBPP); 烷基磷酸酯有10种: 磷酸三甲酯(trimethyl phosphate, TMP), 磷酸三乙酯(triethyl phosphate, TEP), 磷酸三丙酯(tripropyl phosphate, TPrP), 磷酸三异丙酯(triisopropyl phosphate, TiPrP), 磷酸三正丁酯(tributyl phosphate, TnBP), 磷酸三异丁酯(triisobutyl phosphate, TiBP), 磷酸三己基酯(trihexyl phosphate, THP), 磷酸三(2-乙基己基)酯(tris(2-ethylhexyl)phosphate, TEHP), 2-乙基己基二苯基磷酸酯(2-ethylhexyl diphenyl phosphate, EHDPP), 磷酸三(丁氧基乙基)酯(tris(2-butoxyethyl)phosphate, TBOEP); 芳基磷酸酯5种: 磷酸三苯酯(triphenyl phosphate, TPhP), 磷酸三甲苯酯(tricresyl phosphate, TCP), 三邻甲苯磷酸酯

(triorthocresyl phosphate, TOCP), 磷酸三异丙基苯酯(tri(isopropylphenyl)phosphate, TIPPP), 磷酸甲酚二苯酯(cresyl diphenyl phosphate, CDP)。不同的取代基团使得各有机磷酸酯理化性质差异很大, 比如分子量增大, OPFRs的 $\lg K_{ow}$ 也会有增大的趋势, 但水溶解度和蒸汽压等会相应减小<sup>[15]</sup>。分子量越大的OPFRs极性越弱, 越难溶于水, 也越难挥发<sup>[15]</sup>。例如, TEP的分子量为182.15, 水溶解度为1115 mg·L<sup>-1</sup>(25℃),  $\lg K_{ow}$ 为0.87, TnBP的分子量为266.31, 水溶解度为280 mg·L<sup>-1</sup>(25℃),  $\lg K_{ow}$ 为4.00, TPhP的分子量为326.28, 水溶解度为1.9 mg·L<sup>-1</sup>(25℃),  $\lg K_{ow}$ 为4.70<sup>[14]</sup>。

## 2 生物毒性效应及机制 (Bio-toxicity effects and mechanisms)

### 2.1 急性毒性

研究者以青海弧菌 Q67 发光菌为受试生物, 开

表1 主要的有机磷酸酯类阻燃剂(OPFRs)种类  
Table 1 Main types of organophosphate flame retardants (OPFRs)

类别 Types	中文名 Chinese name	英文名 English name	简称 Abbreviation
卤代烷基磷酸酯 Halogenated alkyl phosphate	磷酸三(2-氯丙基)酯	Tris(2-chloropropyl) phosphate	TCPP
	磷酸三(2-氯乙基)酯	Tris(2-chloroethyl) phosphate	TCEP
	磷酸三(1,2-二氯异丙基)酯	Tris(1,2-dichloro-2-propyl)phosphate	/
	磷酸三(1,3-二氯异丙基)酯	Tris(1,3-dichloro-2-propyl)phosphate	TDCPP
	磷酸三(2,3-二溴丙基)酯	Tris(2,3-dibromopropyl) phosphate	TDBPP
	磷酸三(1-氯异丙基)酯	Tri-(1-chloroisopropyl)phosphate	TCIPP
	双(2,3-二溴丙基)磷酸酯	Bis(2,3-dibromopropyl) phosphate	BDBPP
烷基磷酸酯 Alkyl phosphate	磷酸三甲酯	Trimethyl phosphate	TMP
	磷酸三乙酯	Triethyl phosphate	TEP
	磷酸三丙酯	Tripropyl phosphate	TPrP
	磷酸三异丙酯	Triisopropyl phosphate	TiPrP
	磷酸三正丁酯	Tributyl phosphate	TnBP
	磷酸三异丁酯	Triisobutyl phosphate	TiBP
	磷酸三己基酯	Trihexyl phosphate	THP
	磷酸三(2-乙基己基)酯 2-乙基己基二苯基磷酸酯	Tris(2-ethylhexyl) phosphate 2-Ethylhexyl diphenyl phosphate	TEHP EHDPP
磷酸三(丁氧基乙基)酯	Tris(2-butoxyethyl) phosphate	TBOEP	
芳基磷酸酯 Aromatic phosphate	磷酸三苯酯	Triphenyl phosphate	TPhP
	磷酸三甲苯酯	Tricresyl phosphate	TCP
	三邻甲苯磷酸酯	Triorthocresyl phosphate	TOCP
	磷酸三异丙基苯酯	Tri(isopropylphenyl) phosphate	TIPPP
	磷酸甲酚二苯酯	Cresyl diphenyl phosphate	CDP

展了15种OPFRs的急性毒性研究,研究结果显示分子极化率在OPFRs的急性毒性中发挥重要作用,并推断发光菌中的荧光素酶及其辅酶是主要的作用位点<sup>[16]</sup>。

大型蚤作为模式生物,常用于水中有机污染物的急性毒性测试。研究者以大型蚤为受试生物开展了一系列OPFRs的急性毒性效应的研究<sup>[17-19]</sup>。例如,Pang等<sup>[17]</sup>将9种常用的OPFRs(TMP、TEP、TCEP、TPrP、TCIPP、CDP、TPhP、TCP、EHDPP)吸附到4种代表性的腐殖酸(Suwannee River腐殖酸、Elliott土壤腐殖酸、Aldrich腐殖酸和Acros腐殖酸)中,利用大型蚤开展毒性评价;Cristale等<sup>[18]</sup>考察了10种OPFRs及其混合物对大型蚤的急性毒性。对于低正辛醇/水分配系数( $K_{ow}$ )的OPFRs(TMP、TEP、TCEP、TPrP、TCIPP)对于大型蚤24 h- $EC_{50}$  > 100 mg·L<sup>-1</sup>;而高 $K_{ow}$ 的OPFRs(TPhP、TCP、EHDPP)的48 h- $EC_{50}$ 分别为1.25、0.26和0.27 mg·L<sup>-1</sup>(注:CDP的24 h- $EC_{50}$ 和48 h- $EC_{50}$ 均高于其溶解度)<sup>[17]</sup>。该结果表明,OPFRs的毒性相差很大,低 $K_{ow}$ 的OPFRs其急性毒性不明显,高 $K_{ow}$ 的OPFRs对大型蚤毒性较高,其 $EC_{50}$ 值甚至可相差3个数量级<sup>[17]</sup>。另外,芳香基团也是影响其急性毒性的重要因素,几种含有芳香基团的OPFRs:磷酸三苯酯(TPhP)、磷酸三甲苯酯(TCP)、2-乙基己基二苯基磷酸酯,对大型蚤急性毒性的 $EC_{50}$ 均较低,均具有较高毒性<sup>[17-19]</sup>。OPFRs混合物的联合毒性是相加的,可以使用定量结构活性关系(QSAR)和预测混合物模型预测其在水中的浓度水平的单一和联合毒性。

TCPP对斑马鱼具有急性毒性,成鱼的96 h-LC<sub>50</sub>值为47.06 mg·L<sup>-1</sup>,胚胎的96 h-LC<sub>50</sub>值为26.01 mg·L<sup>-1</sup><sup>[20]</sup>。TCPP对大鼠经口的急性毒性LD<sub>50</sub>为500~4 200 mg·kg<sup>-1</sup><sup>[21]</sup>,对黑头呆鱼的96 h-LC<sub>50</sub>值为51 mg·L<sup>-1</sup><sup>[22-23]</sup>。TCEP对于鱼类的96 h-LC<sub>50</sub>值范围为6.3~250 mg·L<sup>-1</sup><sup>[23]</sup>。TDCPP对虹鳟鱼96 h-LC<sub>50</sub>值为1.1 mg·L<sup>-1</sup>,对斑马鱼胚胎/仔鱼116 h-LC<sub>50</sub>值为7.0 mg·L<sup>-1</sup><sup>[22, 24]</sup>。从这些结果可以看出,TDCPP对于鱼类具有较高的急性毒性。

另外,也有研究者报道了OPFRs的人体急性毒性案例。牛青盟等<sup>[25]</sup>对70例食入含三邻甲苯磷酸酯(triortho-cresyl phosphate, TOCP)面粉的患者进行调查,发现TOCP对人体有急性毒性作用,食用者首发症状为腓肠肌疼痛,3~7 d后出现站立不稳,行走困难等迟缓性麻痹症状,1个月后,出现上运动神经

元麻痹的表现。TOCP对人体主要是神经毒性,最小致死量成人为10~30 mg·kg<sup>-1</sup>,主要表现为和有机磷中毒迟发性神经病类似的中枢—周围远端型轴索病。

## 2.2 生殖与发育毒性

研究表明,OPFRs对于大型蚤<sup>[26]</sup>、斑马鱼<sup>[27-33]</sup>、鸡<sup>[34]</sup>、大鼠<sup>[35]</sup>等动物具有生殖和发育毒性,主要涉及磷酸三(1,3-二氯异丙基)酯(TDCPP)<sup>[26-34,36-37]</sup>、磷酸三(2,3-二溴丙基)酯(tris(2,3-dibromopropyl) phosphate, TDBPP)<sup>[35-37]</sup>、磷酸三(2-氯异丙基)酯(tri-(2-chloroisopropyl) phosphate, TCIPP)<sup>[36-37]</sup>、磷酸三苯酯(TPhP)<sup>[31,37-38]</sup>、磷酸三甲苯酯(TCP)<sup>[34]</sup>、磷酸三(2-丁氧基乙基)酯(TBOEP)<sup>[39]</sup>等。TDCPP可显著降低大型蚤亲代和子代的繁殖能力及长度<sup>[26]</sup>。TDCPP对斑马鱼的生殖和发育也会产生不良影响<sup>[27-32]</sup>,例如,Wang等<sup>[27]</sup>将成年斑马鱼暴露在TDCPP中3个月,出现了TDCPP生物富集现象,且可由成年斑马鱼传递给其后代,导致幼鱼存活率下降,运动明显减少,造成发育神经毒性。此外,暴露于TDCPP中会使雌性和雄性成年斑马鱼神经系统发育基因下调<sup>[28]</sup>,导致雌性血浆雌二醇和睾酮激素水平上升,但对雄性无影响;产卵量下降,肝脏卵黄蛋白原(*vtg1*和*vtg3*)的表达在雌性和雄性中均有上调,在子代中观察到卵子质量(例如卵子直径)降低和畸形率增加,雄性和雌性性腺中TDCPP及其代谢物双(1,3-二氯-2-丙基)磷酸酯浓度增加<sup>[29]</sup>。若在斑马鱼胚胎发育的卵裂期对其进行暴露,TDCPP会诱导合子基因组的再甲基化出现延迟,该机制可能与卵裂开始时TDCPP暴露导致发育毒性增强相关<sup>[30]</sup>。成年斑马鱼在接触TDCPP或TPhP 21 d后,随着血浆17 $\beta$ -雌二醇浓度、卵黄发生素水平、E2/睾酮和E2/11-酮睾酮的显著增加,斑马鱼繁殖力显著降低;暴露后,下丘脑-垂体-性腺(HPG)轴的几个基因的转录谱也发生变化,但变化趋势具有性别依赖性,因此,TDCPP和TPhP均可影响HPG轴的调节机制,扰乱性激素平衡,最终导致鱼类繁殖能力的破坏<sup>[31]</sup>。研究显示,TPhP可诱导斑马鱼的发育毒性的机制可能是斑马鱼视黄酸受体参与介导<sup>[38]</sup>。TDCPP的暴露也会对动物行为造成影响,暴露于0.03  $\mu$ mol·L<sup>-1</sup>剂量的TDCPP的斑马鱼幼体显示出多动症,暴露也引起成年鱼的多动症,暴露于0.3  $\mu$ mol·L<sup>-1</sup> TDCPP的斑马鱼,针对捕食者的逃逸行为受到影响<sup>[32]</sup>。

Dishaw等<sup>[37]</sup>研究发现,在试验的剂量范围内,



TDBPP、TDCPP、毒死蜱、TCEP 和 TCIPP 均未出现显著毒性,但暴露 24 h 后,不具有显著毒性的发育暴露却改变了幼体的游泳活动,表明 OPFRs 对早期生命阶段斑马鱼的发育会产生不利影响。研究表明,在受精 3 h(hpf)后暴露于 TBOEP( $2 \sim 5\ 000\ \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ )至 120 hpf 诱发斑马鱼胚胎发育畸形,并可能导致内分泌功能的改变,引起水肿或畸形,最终导致死亡<sup>[39]</sup>。暴露于 TBEOP 中可导致斑马鱼产卵量显著下降、F0 代延迟孵化,F1 代孵化率下降<sup>[40-41]</sup>。

OPFRs 对鸟类的生殖发育影响也不容忽视,其对亲代的受精和胚胎的发育都有显著的毒性作用。在 Crump 等<sup>[34]</sup>的研究中,将磷酸三甲苯酯(TCP)的混合物注入鸡胚胎的肺泡中,会引起胚胎畸形,改变胚胎的生长,引起肝体指数(liver somatic index, LSI)上升,血浆胆汁酸浓度上升,并改变外源化合物和脂类代谢相关基因的 mRNA 表达水平和甲状腺激素通路。Farhat 等<sup>[36]</sup>发现 TCIPP 和 TDCPP 不会降低鸡胚胎受精率;但是,TCIPP 会延迟受精,减少跖骨长度;TDCPP 暴露则导致头部长度增加,胚胎质量下降,胆囊变小,血浆游离 T4 水平降低。

### 2.3 神经毒性

一些 OPFRs 进入生物体内后,会对生物脑组织产生作用,影响受体结合,阻碍神经递质的传导等,从而产生神经毒性。研究表明,TDCPP 对斑马鱼具有神经毒性<sup>[28,42]</sup>,相同暴露条件下,雌性斑马鱼体内 TDCPP 浓度更高,且雌性斑马鱼对 TDCPP 更敏感,接触 TDCPP 后大脑中多巴胺和 5-羟色胺的水平降低,而在雄鱼和雌鱼脑组织中观察到神经系统发育基因下调。利用光电动反应(PMR)研究发现,对于斑马鱼,除了 TDCPP 外,TCIPP、TPhP 等也会对其神经发育产生不良影响<sup>[42]</sup>。对稀有鮕鲫的实验结果显示,虽然观察到高浓度 TPhP 对乙酰胆碱酯酶的抑制作用,但 TCEP、TDCPP 和 TPhP 对稀有鮕鲫的急性毒性可能与胆碱酯酶抑制无关;此外,TDCPP 对胆碱酯酶活性或神经递质水平没有显著影响<sup>[43]</sup>。但在 PC12 细胞中的研究结果表明 TDCPP 是与毒死蜱毒性相当的神经毒剂,此外 TDBPP 和 TCEP 也会对 PC12 细胞产生毒性效应<sup>[44]</sup>。对人体  $\alpha_4\beta_2$  烟酰胺乙酰胆碱受体(nicotinic acetylcholine receptors, nACh)的受体功能在非洲爪蟾卵母细胞中表达的相关研究结果显示<sup>[45]</sup>,TPhP 是 nACh 受体的拮抗剂,可能对生物产生神经毒性。

在对母鸡的研究中,不同的 OPFRs 显示出相异

的神经毒性效应。在实验周期延长到 21 d 时,母鸡大脑、小脑及脊髓组织中 ATP 含量产生变化,TOCP 诱导了母鸡迟发性神经毒性<sup>[46]</sup>,其他学者的研究结果也佐证了这一结论<sup>[47-48]</sup>。而在合适的剂量范围内<sup>[46]</sup>,TCPP 和 TCEP 缺乏诱导母鸡迟发性神经毒性的潜力。TIPPP 虽然在生化水平上对脑神经毒性酯酶(NTE)产生了影响,但未产生临床或神经组织学异常<sup>[49]</sup>。另有研究者发现 TCP 对鸡不存在延迟神经毒性,并声称早期研究中 OPFRs 对母鸡存在延迟神经毒性,通常是以过高的剂量进行测试的结果<sup>[50-51]</sup>,而也有研究认为 TCP 确实对母鸡具有延迟神经毒性<sup>[52]</sup>。

研究表明,OPFRs 对小鼠和大鼠的生命活动都会产生影响,不过它们并不具有神经毒性。例如,TCEP 在小鼠体内是作为 GABA 拮抗剂而不是胆碱能激动剂<sup>[53]</sup>,TOCP 在母体及其胎儿的肺、脾、胆囊和肝脏等器官中有保留,而脑和脊髓中量最少,说明小鼠可能对其诱导的延迟神经毒性不敏感<sup>[54]</sup>。以大鼠为研究对象时,高剂量 TDCPP 和 TCEP 的作用下,大鼠相对肝脏重量增加,但甲状腺激素和脑重没有改变,乙酰胆碱酯酶(脑和血清中的)不被抑制<sup>[55]</sup>,TDCPP 和 TCEP 不具有产生甲状腺毒性或发育性神经毒性的潜力。

### 2.4 脏器毒性

通过不同途径进入生物体的 OPFRs,经血液和组织液等的运输,会进入肝脏、肾脏、心脏等各个组织中并产生毒性作用。对鱼类而言,OPFRs 主要导致其产生肝脏毒性和心脏毒性<sup>[56-59]</sup>。TDCPP 会造成斑马鱼肝毒性的几个生物标记基因(*gck*, *gsr* 和 *nqo1*)表达显著上调,并引起了肝空泡化和凋亡以及肝脏大小的增加,同时会诱导肝脏炎症<sup>[60]</sup>。TPhP、CDP、TIPPP 均会对斑马鱼产生心脏毒性<sup>[57-59]</sup>,造成其心脏循环进展受到阻碍,心动过缓、心肌细胞减少、心脏等发育中关键转录调节因子表达被抑制等现象<sup>[57]</sup>,另外,也可能造成斑马鱼在胚胎发育过程中心脏循环和功能的靶向效应,出现心脏畸形,引起严重的心脏异常<sup>[58]</sup>。

当 OPFRs 作用于哺乳动物时,更多地表现出肾脏毒性。TDBPP 作用于大鼠时,会产生肾毒性<sup>[60-64]</sup>,代谢产物为双(2,3-二溴丙基)磷酸酯(bis(2,3-dibromopropyl) phosphate, BDBPP)<sup>[61]</sup>,导致大鼠尿糖、乳酸、尿液  $\gamma$ -谷氨酰转移酶、乳酸脱氢酶和碱性磷酸酶等显著升高,近端肾小管受到损伤,肾小管上

皮细胞代谢功能发生变化<sup>[60]</sup>,具体表现有肾小管上皮细胞的固缩、坏死和再生,核细胞核形成,唾液酸含量增加,上皮细胞膜破坏,肌醇含量变化,细胞质酶,细胞质酶的肾活性和丙氨酸氨基肽含量变化,乳酸脱氢酶活性变化等<sup>[62-63,65]</sup>,其代谢物 BDBPP 也具有肾毒性,会引起雄性大鼠更严重的肾衰竭<sup>[63]</sup>,而另一种代谢物 2,3-二溴丙醇(2,3-dibromo-1-propanol, DBP)则是非肾毒性的<sup>[63]</sup>。对于大鼠,BDBPP 甚至是比母体 TDBPP 毒性更大的急性肾毒素<sup>[66-67]</sup>。除了严重的肾毒性外,Derlund 等<sup>[68]</sup>还发现 TDBPP 在大鼠体内也可导致肝毒性,但与 TDBPP 肾毒性相比,该作用较不明显,只发生在较高剂量下。Søderlund 等<sup>[69]</sup>发现 TDCPP 对大鼠无肾毒性。

## 2.5 基因毒性与致突变性

进一步考察 OPFRs 的致毒机理,不论是微生物、水生生物还是哺乳动物,甚至人类,受试生物很多基因及其表达都受到了损害和影响。Krivoshiev 等<sup>[70]</sup>研究了 8 种 OPFRs 对大肠杆菌基因的影响,发现其可导致应激基因和胁迫基因被诱导,造成蛋白质和 DNA 受到损伤,甚至引起生长停滞和氧化损伤。TDBPP 可诱发沙门氏菌发生基因突变<sup>[71-72]</sup>。以大型溞为受试生物的研究表明,TBOEP(14.7~1 470  $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ )浓度范围内并未导致大型溞生长、存活或繁殖效应,但转录组学的微阵列分析表明,由于 TBOEP 的加入,101 个基因的转录组学发生了改变<sup>[73]</sup>。

以低等动物四膜虫为研究对象的实验结果表明,TDCPP 会减少细胞数量、细胞大小和纤毛数量,并导致 21 个核糖体蛋白基因的表达下调,影响嗜热四膜虫的生长和繁殖<sup>[74]</sup>。此外,暴露于 TDCPP 和 TPhP,也会改变参与斑马鱼胚胎/幼鱼的 6 个以受体为中心基因网络的 mRNA 表达,并且 TDCPP 效力更强<sup>[75]</sup>。除了影响 mRNA 的表达,OPFRs 也会对基因编码造成影响,例如,Honkakoski 等<sup>[76]</sup>发现基因编码的关键调节器“组成型活性受体”(CAR)的活性抑制与存在于未处理的小鼠的肝脏中的二异丙基化和三异丙基化苯基磷酸酯有关,小鼠 CAR 被三异丙基化苯基磷酸酯抑制,而人类 CAR 会被三芳基磷酸酯活化。利用体外系统开展的研究结果显示,TCEP 浓度在 10  $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$  时开始产生细胞毒性,而 TCPP 当浓度达到 1  $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$  时,才显示出细胞毒性,但当不存在外部酶代谢系统,也没有 S9-混合物存在时,2 种物质都没有引起 DNA 链断裂;同时,未检测到 TCEP 和 TCPP 具有诱变潜力和雌激素效应<sup>[77]</sup>。对

人类细胞的相关研究中,FM550 及其有机磷酸酯成分增加了人类 PPAR $\gamma$ 1 转录活性,并诱导 BMS2 细胞中的脂质积聚和脂蛋白表达,FM550 组分能够结合并激活 PPAR $\gamma$ ,TPhP 可能是产生这些变化的主要原因<sup>[78]</sup>。除了母体产生毒性外,部分 OPFRs 的降解产物也具有基因毒性。在人类淋巴母细胞系 TK6 中测试 TDBPP 的代谢产物 2-溴代丙烯醛(2-bromoacrolein, 2BA)时,DNA 加合物诱导突变<sup>[79]</sup>。OPFRs 的基因毒性可能因物种而异,比如,TDBPP 可在大鼠肝脏体内引发低数量的癌前病变;在果蝇中,TDBPP 可被归类为交联剂;在人细胞中,检测到了突变频率的增加<sup>[80]</sup>。

Li 等<sup>[81]</sup>的研究结果显示,TCPP 和 TPhP 使人类胚胎肝脏 L02 细胞中 p53 基因表达显著增加,这暗示由 OPFRs 诱导的细胞凋亡依赖于 p53 的诱导和激活,OPFRs 与 p53 基因之间的作用主要为静电势。分子对接和动力学模拟结果显示,氢键与疏水作用也是 OPFRs 与 p53 基因之间的作用力<sup>[82]</sup>。

当然,也有实验研究显示出阴性结果。对 HepG2-C3A 细胞的研究结果表明,OPFRs(TCEP、TCIPP、TDCPP)未导致代谢相关基因表达发生改变,室内积尘提取物所产生的基因表达改变并非这 3 种 OPFRs 导致<sup>[83]</sup>。TDBPP 对沙门氏菌(*Salmonella*)的致突变作用需要 S-9 存在才具有诱变活性<sup>[84]</sup>。

## 2.6 内分泌干扰性

多种 OPFRs 对有机体具有显著的内分泌干扰效应。研究显示,6 种 OPFRs(TCEP、TCPP、TDCPP、TBOEP、TPhP、TCP)对斑马鱼均产生内分泌干扰作用<sup>[85-86]</sup>,在斑马鱼暴露 14 d 后,TCP、TPhP 或 TDCPP 使得血浆睾酮和  $\beta$ -雌二醇浓度增加。在受精后 7 d 的斑马鱼幼鱼中,TPhP 暴露导致甲状腺三碘甲状腺原氨酸(T3)和四碘甲状腺氨酸(T4)浓度的显著增加,上调了甲状腺激素代谢、运输和消除等相关基因的表达;幼鱼体内 *crh* 和 *tsh $\beta$*  基因的下调表明 T3 水平升高引起的中枢调节反馈机制被激活<sup>[87]</sup>。斑马鱼暴露于 0.5  $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$  TBOEP 后,显著上调雌激素受体(*er1*, *er2a* 和 *er2b*)基因和雌激素受体相关基因(*vtg4*, *vtg5*, *pgr*, *ncor*, *ncoa3*),表明 TBOEP 调节了雌激素通路<sup>[88]</sup>。

TPhP 和 TCEP 会导致小鼠组织病理损伤和睾丸激素水平的降低<sup>[89]</sup>。在暴露于 300  $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  TPhP 或 TCEP 35 d 后,小鼠体内与睾丸合成相关的主要基因的表达,包括类固醇激素急性调节蛋白(StAR),

低密度脂蛋白受体(LDL-R),细胞色素 P450 胆固醇侧链裂解酶(P450<sub>scc</sub>)和细胞色素 P450 17 $\alpha$ -羟基类固醇脱氢酶(P450-17 $\alpha$ )下降<sup>[89]</sup>。TBOEP、TCEP、TCIPP、磷酸三(1,2-二氯异丙基)酯在美国红隼体内能够被快速代谢<sup>[90]</sup>,谷胱甘肽状态、肝氧化状态指标或胆碱能系统(即大脑血浆胆碱酯酶、大脑毒蕈碱、烟碱受体)没有发生变化,肝细胞完整性和功能发生适度变化;但对血浆游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)浓度有显著影响。此外,也有研究指出 TDCPP 和 TPhP 的暴露会改变人类的激素水平,使男性精液质量下降<sup>[91]</sup>。

利用体外细胞试验的研究也得出了类似结论。6 种 OPFRs (TCEP、TCPP、TDCPP、TBOEP、TPhP、TCP)暴露,造成了 H295R 细胞(人体肾上腺皮质癌细胞)中的 17 $\beta$ -雌二醇(E2)和睾酮(T)的浓度增加<sup>[86]</sup>。在 MVLN 细胞中,TCP、TPhP 和 TDCPP 是抑制 E2 结合雌激素受体的拮抗剂<sup>[86]</sup>。GH3 细胞中,TPhP 的暴露上调了 *tsh $\beta$* , *tra* 和 *tf $\beta$*  基因的表达<sup>[87]</sup>。在 FRTL-5 细胞中,TPhP 的暴露导致 *nis* 和 *tpo* 基因的表达显著上调,表明 TPhP 刺激甲状腺中的甲状腺激素合成<sup>[87]</sup>。在 Kojima 等<sup>[92]</sup>测试的 11 种 OPFRs 中,TPhP 和 TCP 显示雌激素受体  $\alpha$ (ER $\alpha$ )和/或雌激素受体(ER $\beta$ )激动活性;另外 TnBP、TDCPP、TPhP 和 TCP 显示出雄激素受体(AR)拮抗活性,TBP、TEHP、TDCPP、TPhP 和 TCP 显示糖皮质激素受体(GR)拮抗活性。此外,7 种 OPFRs, TnBP、TCPP、TEHP、TBOEP、TDCPP、TPhP 和 TCP 都显示孕烷 X 受体(PXR)激动活性。

### 3 存在问题与展望 (Problems existed and prospects)

有机磷系阻燃剂具备很好的阻燃效果,因而已经被广泛应用于各个行业,但它的大量使用造成了 OPFRs 在环境中的蓄积日益明显,对人类健康及生态影响也慢慢显露出其初期的毒理学效应。已有研究证明 OPFRs 具有神经<sup>[28,42-52,54-55]</sup>、生殖<sup>[26-41]</sup>、基因<sup>[70-84]</sup>等毒性并有致畸、致癌等作用。虽然目前 OPFRs 在大部分介质中尚未达到足以产生明显毒性效应或者生物效应的水平,但含卤素类 OPFRs 和部分非卤素类 OPFRs 具有较高的持久性以及较高的生物富集系数,这些都表明 OPFRs 的危害应该引起人们的足够重视。OPFRs 的生物毒性数据,特别是发展毒理学的毒性数据应当被广泛采集,并在此基础上,开展 OPFRs 的环境风险和人体健康风险研究。

在进行毒性实验时,应当注重建立系统和完善的标准实验方法,由于在现有的毒性试验中,不同的研究者所选取的仪器、使用的材料的规格、各自试验方案的设计、采用的试验条件等存在或多或少的不同,获得的试验结果存在差异,甚至存在完全相反的研究结论和争议。比如,在研究 OPFRs 对母鸡的神经毒性时,一些学者认为 OPFRs 会诱导母鸡的迟发性神经毒性<sup>[48-49]</sup>,而部分认为不会诱发<sup>[50-51]</sup>,还有一部分则发现在不同情况下会得到不同的结果<sup>[46]</sup>。产生这种多元结果的重要原因是目前 OPFRs 毒性研究试验中,对于干扰因素的排除不完全以及不同试验的非标准化等。

表 2 OPFRs 的毒性效应研究总结

Table 2 Summary of toxicity effects of OPFRs

毒性效应 Toxicity effects	研究中涉及的 OPFRs The OPFRs involved in previous studies
急性毒性 Acute toxicity	TCPP <sup>[18,20-22]</sup> 、TCEP <sup>[18,23]</sup> 、TDCPP <sup>[18,22,24]</sup> 、TnBP <sup>[16,18]</sup> 、TEHP <sup>[18]</sup> 、EHDPP <sup>[17-18]</sup> 、TBOEP <sup>[18]</sup> 、TPhP <sup>[16-19]</sup> 、TCP <sup>[17-18]</sup> 、TOCP <sup>[25]</sup>
生殖与发育毒性 Reproductive and developmental toxicity	TDCPP <sup>[26-35]</sup> 、TDBPP <sup>[36]</sup> 、TCIPP <sup>[34]</sup> 、TBOEP <sup>[38,40-41]</sup> 、TPhP <sup>[31,37-38]</sup> 、TCP <sup>[34]</sup>
神经毒性 Neurotoxicity	TCEP <sup>[43,50,55]</sup> 、TDCPP <sup>[28,42-44,55]</sup> 、TCIPP <sup>[42]</sup> 、TOCP <sup>[46-48,54]</sup> 、TPhP <sup>[42-43,45]</sup> 、TCP <sup>[50-52]</sup> 、TIPPP <sup>[49]</sup>
脏器毒性 Viscera toxicity	TDCPP <sup>[56]</sup> 、TDBPP <sup>[60-69]</sup> 、BDBPP <sup>[66-67]</sup> 、TPhP <sup>[57-58]</sup> 、TIPPP <sup>[58-59]</sup> 、CDP <sup>[57]</sup>
基因毒性与致突变性 Genetic toxicity and mutagenicity	TCPP <sup>[76-77,82]</sup> 、TCEP <sup>[70,76-77,81,83]</sup> 、TDCPP <sup>[70,74-75,83]</sup> 、TDBPP <sup>[71-72,79-80,84]</sup> 、TCIPP <sup>[70,81,83]</sup> 、TEP <sup>[70,81]</sup> 、TnBP <sup>[70,81]</sup> 、TBOEP <sup>[70,73]</sup> 、TPhP <sup>[70,75,78,81-82]</sup>
内分泌干扰性 Endocrine disrupting	TCPP <sup>[86]</sup> 、TCEP <sup>[86,89-90]</sup> 、磷酸三(1,2-二氯异丙基)酯 <sup>[90]</sup> 、TDCPP <sup>[86,92]</sup> 、TCIPP <sup>[90]</sup> 、TnBP <sup>[92]</sup> 、TEHP <sup>[92]</sup> 、TBOEP <sup>[86,88,90,92]</sup> 、TPhP <sup>[86-88,91-92]</sup> 、TCP <sup>[86,92]</sup>



在设置实验中 OPFRs 的剂量时,应该注意到环境中 OPFRs 的长期低剂量暴露会导致生物毒性效应,因此要考察低剂量下 OPFRs 的毒性。而现有的实验室生物毒性模拟研究中,OPFRs 浓度往往远高于实际环境中可能的存在浓度,很难利用这样高剂量浓度下获得的急性毒性数据来准确定量 OPFRs 进入环境后的真实风险。通过考察 OPFRs 的长期低剂量暴露毒性效应、在生物体内的归趋和遗传性等,可以使研究结果更加符合实际环境的暴露情况。要准确阐述 OPFRs 可能的环境和健康风险,实验中除了要考虑添加量外,还需要考虑诸多环境因素对其生物毒性的影响。现有的绝大部分毒性研究结论均在实验室理想状态下获得,对试验结果外推到真实环境研究不足。

目前研究对象大多集中于水生生物、哺乳动物和人类等。而在生物圈中,植物也是不容忽视的一部分,物质循环和能量流动过程中,动植物微生物等息息相关不可分割,在考察 OPFRs 的生物毒性时,每个环节都不容忽视。在研究过程中,除了考虑单一生物外,OPFRs 对生物种群的影响,在食物链与食物网的传递过程中会产生生物毒性,也值得进一步研究。对 OPFRs 毒性实验结果产生影响的除了环境因素外,在环境中其他污染物可能和 OPFRs 产生复合污染及毒性效应。OPFRs 进入环境后的毒性可能不仅来自其本身,还很大程度上会来自与它们结合的其他有毒有害物质对生物体产生的毒性。

在未来的生产生活中,OPFRs 的使用及排放量都将增加。在有机磷酸酯类阻燃剂被广泛使用前,必须通过严格和科学的实验明确排放的 OPFRs 可能对生态环境和人类健康造成的负面影响特别是可能产生的毒性效应。

**通讯作者简介:**石利利(1965—),女,应用化学硕士,研究员,主要研究领域为化学品生态毒理与风险评估、环境污染物高通量检测、环境与健康影响研究。

#### 参考文献(References):

- [1] Marklund A, Andersson B, Haglund P. Screening of organophosphorus compounds and their distribution in various indoor environments [J]. *Chemosphere*, 2003, 53(9): 1137-1146
- [2] Betts K. Does a key PBDE break down in the environment? [J]. *Environmental Science & Technology*, 2008, 42(18): 6781
- [3] 蔡哲,张宏,贺红武.有机磷阻燃剂研究新进展[J].*精细化工中间体*, 2010, 40(4): 6-13  
Cai Z, Zhang H, He H W. Recent achievements of organophosphorus flame retardant [J]. *Fine Chemical Intermediates*, 2010, 40(4): 6-13 (in Chinese)
- [4] Wei G L, Li D Q, Zhuo M N, et al. Organophosphorus flame retardants and plasticizers: Sources, occurrence, toxicity and human exposure [J]. *Environmental Pollution*, 2015, 196: 29-46
- [5] van der Veen I, de Boer J. Phosphorus flame retardants: Properties, production, environmental occurrence, toxicity and analysis [J]. *Chemosphere*, 2012, 88(10): 1119-1153
- [6] 高小中,许宜平,王子健.有机磷酸酯阻燃剂的环境暴露与迁移转化研究进展[J].*生态毒理学报*, 2015, 10(2): 56-68  
Gao X Z, Xu Y P, Wang Z J. Progress in environment exposure, transport and transform of organophosphorus flame retardants [J]. *Asian Journal of Ecotoxicology*, 2015, 10(2): 56-68 (in Chinese)
- [7] 刘静,何丽雄,曾祥英,等.珠江主干和东江河流表层沉积物中有机磷酸酯阻燃剂/增塑剂分布[J].*生态毒理学报*, 2016, 11(2): 436-443  
Liu J, He L X, Zeng X Y, et al. Occurrence and distribution of organophosphorus flame retardants/ plasticizer in surface sediments from the Pearl River and Dongjiang River [J]. *Asian Journal of Ecotoxicology*, 2016, 11(2): 436-443 (in Chinese)
- [8] Reemtsma T, Weiss S, Mueller J, et al. Polar pollutants entry into the water cycle by municipal wastewater: A European perspective [J]. *Environmental Science & Technology*, 2006, 40(17): 5451-5458
- [9] Quintana J B, Rodil R, Reemtsma T. Determination of phosphoric acid mono- and diesters in municipal wastewater by solid-phase extraction and ion-pair liquid chromatography-tandem mass spectrometry [J]. *Analytical Chemistry*, 2006, 78(5): 1644-1650
- [10] Cho K J, Hirakawa T, Mukai T, et al. Origin and storm-water runoff of TCP (tricesyl phosphate) isomers [J]. *Water Research*, 1996, 30(6): 1431-1438
- [11] Andresen J A, Grundmann A, Bester K. Organophosphorus flame retardants and plasticisers in surface waters [J]. *Science of the Total Environment*, 2004, 332(1-3): 155-166
- [12] Marvin C H, Sverko E, Tomy G T. *Analysis of Chlorinated and Phosphorus Flame Retardants* [M]. Springer International Publishing, 2016: 411-456
- [13] 耿存珍,段玉双,王艺璇,等.有机磷系阻燃剂的全球污染现状[J].*生态毒理学报*, 2016, 11(2): 124-133



- Geng C Z, Duan Y S, Wang Y X, et al. Pollution status on organophosphorus flame retardants at the global scale [J]. *Asian Journal of Ecotoxicology*, 2016, 11(2): 124-133 (in Chinese)
- [14] 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
- [15] Hou R, Xu Y, Wang Z. Review of OPFRs in animals and humans: Absorption, bioaccumulation, metabolism, and internal exposure research [J]. *Chemosphere*, 2016, 153: 78-90
- [16] 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)
- [17] Pang L, Liu J, Yin Y, et al. Evaluating the sorption of organophosphate esters to different sourced humic acids and its effects on the toxicity to *Daphnia magna* [J]. *Environmental Toxicology & Chemistry*, 2013, 32(12): 2755-2761
- [18] Cristale J, Garc A V 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, 59C(3): 232-243
- [19] Waaijers S L, Hartmann J, Soeter A M, et al. Toxicity of new generation flame retardants to *Daphnia magna* [J]. *Science of the Total Environment*, 2013, 464(5): 1042-1048
- [20] 皮天星, 蔡磊明, 蒋金花, 等. 新型阻燃剂 TCPP 对斑马鱼的毒性研究[J]. *生态毒理学报*, 2016, 11(2): 247-256
- Pi T X, Cai L M, Jiang J H, et al. Toxicity effects of a new flame retardant tris(2-chloroisopropyl) phosphate to zebrafish (*Danio rerio*) [J]. *Asian Journal of Ecotoxicology*, 2016, 11(2): 247-256 (in Chinese)
- [21] Leisewitz A, Kruse H, Schramm E. Substituting Environmentally Relevant Flame Retardants: Assessment Fundamentals, Volume I: Results and Summary Overview [R]. German Federal Environmental Agency (Umweltbundesamt, UBA), 2000
- [22] World Health Organization. EHC 209: Flame retardants: Tris-(chloropropyl) phosphate and tris-(2-chloroethyl) phosphate [R]. Geneva: WHO, 1998
- [23] Fisk P R, Girling A E, Wildey R J. Prioritisation of flame retardants for environmental risk assessment [R]. Rotherham: Environment Agency, United Kingdom, 2003
- [24] Liu C, Wang Q, Liang K, et al. Effects of tris(1,3-dichloro-2-propyl) phosphate and triphenyl phosphate on receptor-associated mRNA expression in zebrafish embryos/larvae [J]. *Aquatic Toxicology*, 2013, 128: 147-157
- [25] 牛青盟, 杨家琳, 杨长安. 三邻甲苯磷酸酯暴发中毒 70 例临床分析[J]. *陕西医学杂志*, 2006, 35(3): 369-371
- [26] Li H, Su G, 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
- [27] Wang Q, Lai N L, Wang X, et al. Bioconcentration and transfer of the organophorous flame retardant 1,3-dichloro-2-propyl phosphate causes thyroid endocrine disruption and developmental neurotoxicity in zebrafish larvae [J]. *Environmental Science & Technology*, 2015, 49(8): 5123-5132
- [28] Wang Q, Lam J C, Man Y C, et al. Bioconcentration, metabolism and neurotoxicity of the organophorous flame retardant 1,3-dichloro 2-propyl phosphate (TDCPP) to zebrafish [J]. *Aquatic Toxicology*, 2015, 158: 108-115
- [29] Wang Q, Lam J C, Han J, et al. Developmental exposure to the organophosphorus flame retardant tris(1,3-dichloro-2-propyl) phosphate: Estrogenic activity, endocrine disruption and reproductive effects on zebrafish [J]. *Aquatic Toxicology*, 2015, 160: 163-171
- [30] Mcgee S P, Cooper E M, Stapleton H M, et al. Early zebrafish embryogenesis is susceptible to developmental TDCPP exposure [J]. *Environmental Health Perspectives*, 2012, 120(11): 1585-1591
- [31] Liu X, Ji K, Jo A, et al. Effects of TDCPP or TPP on gene transcriptions and hormones of HPG axis, and their consequences on reproduction in adult zebrafish (*Danio rerio*) [J]. *Aquatic Toxicology*, 2013, 134-135(12): 104-111
- [32] Oliveri A N, Bailey J M, Levin E D. Developmental exposure to organophosphate flame retardants causes behavioral effects in larval and adult zebrafish [J]. *Neurotoxicology & Teratology*, 2015, 52(Pt B): 220-227
- [33] Fu J, Han J, Zhou B, et al. Toxicogenomic responses of zebrafish embryos/larvae to tris(1,3-dichloro-2-propyl) phosphate (TDCPP) reveal possible molecular mechanisms of developmental toxicity [J]. *Environmental Science & Technology*, 2013, 47(18): 10574-10582
- [34] Crump D, Porter E, Egloff C, et al. 1,2-Dibromo-4-(1,2-dibromoethyl)-cyclohexane and tris(methylphenyl) phosphate cause significant effects on development, mRNA expression, and circulating bile acid concentrations in chicken embryos [J]. *Toxicology & Applied Pharmacology*, 2013, 106(1-2): 10-19

- gy, 2014, 277(3): 279-287
- [35] Seabaugh V M, Collins T F, Hoheisel C A, et al. Rat teratology study of orally administered tris-(2,3-dibromopropyl) phosphate [J]. Food & Cosmetics Toxicology, 1981, 19(1): 67-72
- [36] Farhat A, Crump D, Chiu S, et al. In Ovo effects of two organophosphate flame retardants—TCPP and TDCPP—on pipping success, development, mRNA expression, and thyroid hormone levels in chicken embryos [J]. Toxicological Sciences An Official Journal of the Society of Toxicology, 2013, 134(1): 92-102
- [37] Dishaw L V, Hunter D L, Padnos B, et al. Developmental exposure to organophosphate flame retardants elicits overt toxicity and alters behavior in early life stage zebrafish (*Danio rerio*) [J]. Toxicological Sciences An Official Journal of the Society of Toxicology, 2014, 142(2): 445-454
- [38] Isales G M, Hipszer R A, Raftery T D, et al. Triphenyl phosphate-induced developmental toxicity in zebrafish: Potential role of the retinoic acid receptor [J]. Aquatic Toxicology, 2015, 161: 221-230
- [39] Ma Z, Song T, Su G, et al. Effects of tris (2-butoxyethyl) phosphate (TBOEP) on endocrine axes during development of early life stages of zebrafish (*Danio rerio*) [J]. Chemosphere, 2016, 144: 1920-1927
- [40] Kwon B, Shin H, Moon H B, et al. Effects of tris(2-butoxyethyl) phosphate exposure on endocrine systems and reproduction of zebrafish (*Danio rerio*) [J]. Environmental Pollution, 2016, 214: 568-574
- [41] Xu Q, Wu D, Dang Y, et al. Reproduction impairment and endocrine disruption in adult zebrafish (*Danio rerio*) after waterborne exposure to TBOEP [J]. Aquatic Toxicology, 2017, 182: 163-171
- [42] Noyes P D, Haggard D E, Gonnerman G D, et al. Advanced morphological-behavioral test platform reveals neurodevelopmental defects in embryonic zebrafish exposed to comprehensive suite of halogenated and organophosphate flame retardants [J]. Toxicological Sciences An Official Journal of the Society of Toxicology, 2015, 145(1): 177-195
- [43] Yuan L, Li J, Zha J, et al. Targeting neurotrophic factors and their receptors, but not cholinesterase or neurotransmitter, in the neurotoxicity of TDCPP in Chinese rare minnow adults (*Gobiocypris rarus*) [J]. Environmental Pollution, 2016, 208(Pt B): 670-677
- [44] Dishaw L V, Powers C M, Ryde I T, et al. Is the PentabDE replacement, tris (1, 3-dichloropropyl) phosphate (TDCPP), a developmental neurotoxicant? Studies in PC12 cells [J]. Toxicology and Applied Pharmacology, 2011, 256(3): 281-289
- [45] Hendriks H S, Van Kleef R G, Westerink R H. Modulation of human  $\alpha 4\beta 2$  nicotinic acetylcholine receptors by brominated and halogen-free flame retardants as a measure for *in vitro* neurotoxicity [J]. Toxicology Letters, 2012, 213(2): 266-274
- [46] Sprague G L, Sandvik L L, Brookins-Hendricks M J, et al. Neurotoxicity of two organophosphorus ester flame retardants in hens [J]. Journal of Toxicology & Environmental Health, 1981, 8(3): 507-518
- [47] 周贵珍, 曾涛, 张利平, 等. 磷酸三邻甲苯酯对母鸡中枢神经组织 ATP 含量的影响 [J]. 环境与职业医学, 2009, 26(1): 20-23
- Zhou G Z, Zeng T, Zhang L P, et al. Effects of tri-*o*-cresyl phosphate (TOCP) on ATP concentration in hen's central nervous tissues [J]. Journal of Environmental and Occupational Medicine, 2009, 26(1): 20-23 (in Chinese)
- [48] 张利平, 郭新, 王青山, 等. 三邻甲基磷酸酯诱导母鸡坐骨神经动作电位特性的时效性变化 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2005, 19(5): 387-392
- Zhang L P, Guo X, Wang Q S, et al. Time-dependent changes in compound action potential in hen sciatic nerve treated with tri-*ortho*-cresyl phosphate [J]. Chinese Journal of Pharmacology & Toxicology, 2005, 19(5): 387-392 (in Chinese)
- [49] Sprague G L, Castles T R, Bickford A A. Assessment of the delayed neurotoxic potential of isopropyl triphenylphosphate using a nontraditional testing strategy [J]. Journal of Toxicology & Environmental Health, 1984, 14(5-6): 773-788
- [50] 赵秀兰. 有机磷化合物诱导母鸡迟发性神经毒性机制研究 [D]. 济南: 山东大学, 2005: 24-33
- Zhao X L. Mechanisms of organophosphorus ester induced delayed neurotoxicity in hens [D]. Ji'nan: Shandong University, 2005: 24-33 (in Chinese)
- [51] Weiner M L, Jortner B S. Organophosphate-induced delayed neurotoxicity of triarylphosphates [J]. Neurotoxicology, 1999, 20(4): 653-673
- [52] Wu Y J, Li M, Li Y X, et al. Verapamil abolished the enhancement of protein phosphorylation of brainstem mitochondria and synaptosomes from the hens dosed with tri-*o*-cresyl phosphate [J]. Environmental Toxicology & Pharmacology, 2007, 24(1): 67-71
- [53] Umezu T, Yonemoto J, Soma Y, et al. Tris(2-chloroethyl) phosphate increases ambulatory activity in mice: Pharmacological analyses of its neurochemical mechanism [J]. Toxicology & Applied Pharmacology, 1998, 148(1): 109-116

- [54] Soliman S. Whole-body autoradiographic disposition, elimination and placental transport of [<sup>14</sup>C] tri-*o*-cresyl phosphate in mice [J]. *Journal of Applied Toxicology*, 1993, 13(4): 259-267
- [55] Moser V C, Phillips P M, Hedge J M, et al. Neurotoxicological and thyroid evaluations of rats developmentally exposed to tris (1, 3-dichloro-2-propyl) phosphate (TDCIPP) and tris (2-chloro-2-ethyl) phosphate (TCEP) [J]. *Neurotoxicology and Teratology*, 2015, 52(Pt B): 236-247
- [56] Liu C, Su G, Giesy J P, et al. Acute exposure to tris(1,3-dichloro-2-propyl) phosphate (TDCIPP) causes hepatic inflammation and leads to hepatotoxicity in zebrafish [J]. *Scientific Reports*, 2016, 6: 19045
- [57] Du Z, Wang G, Gao S, et al. Aryl organophosphate flame retardants induced cardiotoxicity during zebrafish embryogenesis: By disturbing expression of the transcriptional regulators [J]. *Aquatic Toxicology*, 2015, 161: 25-32
- [58] Mcgee S P, Konstantinov A, Stapleton H M, et al. Aryl phosphate esters within a major PentaBDE replacement product induce cardiotoxicity in developing zebrafish embryos: Potential role of the aryl hydrocarbon receptor [J]. *Toxicological Sciences An Official Journal of the Society of Toxicology*, 2013, 133(1): 144-156
- [59] Gerlach C V, Das S R, Volz D C, et al. Mono-substituted isopropylated triaryl phosphate, a major component of firemaster 550, is an AHR agonist that exhibits AHR-independent cardiotoxicity in zebrafish [J]. *Aquatic Toxicology*, 2014, 154(3): 71-79
- [60] Fukuoka M, Takahashi T, Tanaka A, et al. Nephrotoxic effect of tris(2,3-dibromopropyl)phosphate on rat urinary metabolites: Assessment from <sup>13</sup>C-NMR spectra of urines and biochemical and histopathological examinations [J]. *Journal of Applied Toxicology*, 1987, 7(1): 23-34
- [61] Söderlund E J, Omichinski J G, Dahl J E, et al. Nephrotoxicity of selectively deuterated and methylated analogues of Tris-BP and Bis-BP in the rat [J]. *Pharmacology & Toxicology*, 1988, 62(3): 142-149
- [62] Fukuoka M, Tanaka A, Yamaha T, et al. Tris (2,3-dibromopropyl) phosphate nephrotoxicity in the rat: Histological and biochemical changes in renal components by <sup>13</sup>C-NMR spectra [J]. *Journal of Applied Toxicology*, 1988, 8(6): 411-416
- [63] Elliott W C, Lynn R K, Houghton D C, et al. Nephrotoxicity of the flame retardant, tris(2,3-dibromopropyl) phosphate, and its metabolites [J]. *Toxicology & Applied Pharmacology*, 1982, 62(1): 179-182
- [64] Söderlund E J, Nelson S D, Bahr C V, et al. Species differences in kidney toxicity and metabolic activation of tris(2,3-dibromopropyl)phosphate [J]. *Fundamental & Applied Toxicology*, 1982, 2(4): 187-194
- [65] Dybing E, Derlund S E. Nephrotoxicity of the flame retardant tris(2,3-dibromopropyl)phosphate [J]. *Archives of Toxicology Supplement (Archiv für Toxikologie Supplement)*, 1980, 4(12): 219-222
- [66] Lynn R K, Garvie-Gould C, Wong K, et al. Metabolism, distribution, and excretion of the flame retardant, tris(2,3-dibromopropyl) phosphate (Tris-BP) in the rat: Identification of mutagenic and nephrotoxic metabolites [J]. *Toxicology & Applied Pharmacology*, 1982, 63(1): 105-119
- [67] Fukuoka M, Takahashi T, Naito K, et al. Comparative studies on nephrotoxic effects of tris (2,3-dibromopropyl) phosphate and bis (2,3-dibromopropyl) phosphate on rat urinary metabolites [J]. *Journal of Applied Toxicology*, 1988, 8(8): 43-52
- [68] Derlund S E, Dybing E, Nelson S D. Nephrotoxicity and hepatotoxicity of tris(2,3-dibromopropyl)phosphate in the rat [J]. *Toxicology & Applied Pharmacology*, 1980, 56(2): 171-181
- [69] Söderlund E J, Dybing E, Holme J A, et al. Comparative genotoxicity and nephrotoxicity studies of the two halogenated flame retardants tris (1, 3-dichloro-2-propyl) phosphate and tris (2, 3-dibromopropyl) phosphate [J]. *Acta Pharmacologica et Toxicologica*, 1985, 56(1): 20-29
- [70] Krivoshev 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 An International Journal Published in Association with Bibra*, 2015, 29(8): 2124-2132
- [71] Prival M J, McCoy E C, Gutter B, et al. Tris(2,3-dibromopropyl) phosphate: Mutagenicity of a widely used flame retardant [J]. *Science*, 1977, 195(4273): 76-78
- [72] Söderlund E J, Nelson S D, Dybing E. Mutagenic activation of tris (2,3-dibromopropyl) phosphate: The role of microsomal oxidative metabolism [J]. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, 1979, 45(2): 112-121
- [73] Giraudo M, Douville M, Houde M. Chronic toxicity evaluation of the flame retardant tris (2-butoxyethyl) phosphate (TBOEP) using *Daphnia magna*, transcriptomic response [J]. *Chemosphere*, 2015, 132: 159-165
- [74] Jing L, Giesy J P, Yu L, et al. Effects of tris(1,3-dichloro-2-propyl) phosphate (TDCPP) in *Tetrahymena thermophila*: Targeting the ribosome [J]. *Scientific Reports*, 2014, 5: 10562
- [75] Liu C, Wang Q, Liang K, et al. Effects of tris(1,3-dichloro-2-propyl) phosphate and triphenyl phosphate on receptor-associated mRNA expression in zebrafish embryos/



- larvae [J]. *Aquatic Toxicology*, 2013, s128-129: 147-157
- [76] Honkakoski P, Palvimo J J, Penttil L, et al. Effects of triaryl phosphates on mouse and human nuclear receptors [J]. *Biochemical Pharmacology*, 2004, 67(1): 97-106
- [77] Llmann F W, Wober J. Investigation of cytotoxic, genotoxic, mutagenic, and estrogenic effects of the flame retardants tris-(2-chloroethyl)-phosphate (TCEP) and tris-(2-chloropropyl)-phosphate (TCPP) *in vitro* [J]. *Toxicology Letters*, 2006, 161(2): 124-134
- [78] Pillai H K, Fang M, Beglov D, et al. Ligand binding and activation of PPAR $\gamma$  by Firemaster<sup>®</sup> 550: Effects on adipogenesis and osteogenesis *in vitro* [J]. *Environmental Health Perspectives*, 2014, 122(11): 1225-1232
- [79] Van Beerendonk G J, Klein J C, Tijdens R B, et al. Lack of mammalian mutagenicity of the potent bacterial mutagen tris(2,3-dibromopropyl) phosphate and its metabolite 2-bromoacrolein [J]. *Mutation Research/Fundamental & Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, 1998, 415 (3): 201-211
- [80] Van Beerendonk G J, Nelson S D, Meerman J H. Metabolism and genotoxicity of the halogenated alkyl compound tris(2,3-dibromopropyl)phosphate [J]. *Human & Experimental Toxicology*, 1994, 13(12): 861-865
- [81] Li F, Cao L, Li X, et al. Affinities of organophosphate flame retardants to tumor suppressor gene p53: An integrated *in vitro* and *in silico* study [J]. *Toxicology Letters*, 2015, 232(2): 533-541
- [82] Li F, Yang X, Li X, et al. Determination and prediction of the binding interaction between organophosphate flame retardants and p53 [J]. *Chemical Research in Toxicology*, 2014, 27(11): 1918-1925
- [83] Zhang J, Abouelwafa A M, Williams T D, et al. Gene expression and metabolic responses of HepG2/C3A cells exposed to flame retardants and dust extracts at concentrations relevant to indoor environmental exposures [J]. *Chemosphere*, 2015, 144: 1996-2003
- [84] Zeiger E, Pagano D A, Nomeir A A. Structure-activity studies on the mutagenicity of tris (2,3-dibromopropyl) phosphate (Tris-BP) and its metabolites in *Salmonella* [J]. *Environmental & Molecular Mutagenesis*, 1982, 4 (3): 271-277
- [85] Dishaw L V, Macaulay L J, Roberts S C, et al. Exposures, mechanisms, and impacts of endocrine-active flame retardants [J]. *Current Opinion in Pharmacology*, 2014, 19: 125-133
- [86] Liu X, Ji K, Choi K. Endocrine disruption potentials of organophosphate flame retardants and related mechanisms in H295R and MVLN cell lines and in zebrafish [J]. *Aquatic Toxicology*, 2012, 114-115(3): 173-181
- [87] Kim S, Jung J, Lee I, et al. Thyroid disruption by triphenyl phosphate, an organophosphate flame retardant, in zebrafish (*Danio rerio*) embryos/larvae, and in GH3 and FRTL-5 cell lines [J]. *Aquatic Toxicology*, 2015, 160: 188-196
- [88] Ma Z, Yu Y, Song T, et al. Differential modulation of expression of nuclear receptor mediated genes by tris(2-butoxyethyl) phosphate (TBOEP) on early life stages of zebrafish (*Danio rerio*) [J]. *Aquatic Toxicology*, 2015, 169: 196-203
- [89] Chen G, Jin Y, Wu Y, et al. Use of alternative assays mice to two kinds of organophosphate flame retardants (OPFRs) induced oxidative stress and endocrine disruption [J]. *Environmental Toxicology & Pharmacology*, 2015, 40 (1): 310-318
- [90] Fernie K J, Palace V, Peters L E, et al. Investigating endocrine and physiological parameters of captive American kestrels exposed by diet to selected organophosphate flame retardants [J]. *Environmental Science & Technology*, 2015, 49(12): 7448-7455
- [91] Meeker J D, Stapleton H M. House dust concentrations of organophosphate flame retardants in relation to hormone levels and semen quality parameters [J]. *Environmental Health Perspectives*, 2010, 118(3): 318-323
- [92] 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
- ◆