鱼类嗅觉神经行为在海洋生态毒理学研究中的应用和展望

张钰霆[1,2]， 陈志强[1,2]， 林春香[1]， 穆景利[2]

（1.福州大学 环境与安全工程学院，福建 福州 350108；2.闽江学院 地理与海洋学院，福建 福州 350108）

摘 要：鱼类可通过嗅觉系统感知水环境中极微量的化学物质，获取重要的环境信息，从而调节觅食、求偶、迁徙和躲避敌害等多种生命行为。因其对污染物的高敏感性，鱼类嗅觉神经行为可作为一个理想的毒性终点。将鱼类嗅觉神经行为应用于海洋生态毒理学研究，有助于深化对海洋环境中低浓度污染物生态风险的认知，为海水水质基准的制定提供科学依据。本文浅述鱼类嗅觉系统和嗅觉功能的分子神经过程，总结鱼类嗅觉神经行为在生态毒理学领域应用的现状，并对研究前景作了展望。

关键词：嗅觉神经行为；海洋生态毒理学；生态风险评估

中图分类号：X171.5 **文献标识码：**A **文章编号：**1007-6336(2024)04-0503-11

Application and prospects of fish olfactory neurobehavior in marine ecotoxicology

ZHANG Yuting[1,2], CHEN Zhiqiang[1,2], LIN Chunxiang[1], MU Jingli[2]

(1.College of Environment and Safety Engineering, Fuzhou University, Fuzhou 350108, China; 2.College of Geography and Oceanography, Minjiang University, Fuzhou 350108, China)

Abstract: Fish can obtain important environmental information in the water by perceiving chemicals at minute amounts using their olfactory system, and thereby adjust various life behaviors including predation, courtship, migration and avoiding predators. Fish olfactory neurobehavior is an ideal toxicological endpoint due to its sensitivity to pollutants and ecological importance. Applying fish olfactory neurobehavior to marine ecotoxicology studies will deepen our understanding of the ecological risks of marine pollutants and provide scientific bases for the formulation of marine water quality criteria. This article briefly describes the olfactory system and the molecular neural processes of olfaction in fish and summarizes the current application and prospects of fish olfactory neurobehavior in the field of ecotoxicology.

Key words: olfactory neurobehavior; marine ecotoxicology; ecological risk assessment

近几十年来，我国海洋经济高速发展，随之而来的海洋环境污染问题也逐年加剧。为了制定海洋环境保护相关政策，我国开展了大量海洋生态毒理学研究。除了传统的毒性测试终点（如死亡率、产卵率等），更敏感且具有生态意义的毒性测试终点成为了学者们关注的重点。

鱼类能够通过嗅觉系统感知水环境中的多种化学物质（包括氨基酸、核苷酸、类固醇、前列腺素和胆汁酸等）[1]，帮助其完成觅食、迁徙、交配繁殖、躲避敌害和种间个体识别等行为活动，

收稿日期：2024-03-22，**修订日期：**2024-04-28

基金项目：国家自然科学基金青年科学基金项目（42106119）；福建省自然科学基金重点项目（2022J02052）

作者简介：张钰霆（1990—），男，福建三明人，副研究员，主要研究方向为海洋生物生理学和生态毒理学，E-mail: ytzhang@mju.edu.cn

通信作者：穆景利（1979—），男，研究员，主要研究方向为海洋生态毒理学；E-mail: jlmu@mju.edu.cn

对鱼类种群繁衍至关重要[2]。鱼类的嗅感觉器官(嗅囊)位于头部背侧的成对嗅窝中,经前后鼻孔与外部水环境直接接触[3],使其能够高效地感知水环境中浓度极低的气味分子,这也导致嗅感觉器官成为水环境中污染物攻击的首要靶器官之一[4]。已有研究表明,水环境中的重金属、农药、表面活性剂等污染物会损害鱼类嗅觉系统的结构和功能,从而影响其对气味分子的感知能力,最终导致鱼类在觅食、求偶、躲避敌害等多种行为活动中出现异常[5]。与生存等毒性终点相比,行为效应对环境污染物的敏感性通常要高出10~100倍[6]。鉴于其对污染物的高敏感性和生态重要性,鱼类嗅觉神经行为可以作为一个理想的毒性测试终点。

1 鱼类嗅觉系统

1.1 嗅 囊

鱼类的嗅觉系统主要分为3个部分:嗅囊、嗅球和嗅神经束。嗅囊位于头部背侧的嗅窝中,主要由嗅囊膜、嗅轴和嗅板组成(图1)[7]。嗅板是感知水环境中气味分子的主要部位,分为嗅上皮和中央髓[8]。中央髓位于嗅板的中央腔内,由胶原纤维、网状纤维等疏松结缔组织和大量的毛细血管组成[9];嗅上皮排列于中央髓两侧,主要由嗅感觉神经元细胞(olfactory sensory neurons, OSNs)、支持细胞(supporting cell)、黏液细胞(mucous cell)和基细胞(basal cell)组成[10-11]。其中OSNs负责感知水环境中化学物质,能够识别浓度低至10^{-12}~10^{-9} M的气味分子[12]。

目前已知的鱼类OSNs有5类,分别是纤毛感觉神经元(ciliated neuron)、微绒毛感觉神经元(microvillous neuron)、隐窝感觉神经元(crypt neuron)、Kappe感觉神经元(kappe neuron)和Pear感觉神经元(pear neuron)(图1)[13]。纤毛感觉神经元胞体位于嗅上皮的底层,其纤毛长树突延伸至嗅上皮表面参与警报气味的感知;微绒毛感觉神经元胞体位于嗅觉上皮的中间层,中等长度的树突可延伸至嗅上皮表面,其功能可能与食物气味感知有关[14];隐窝感觉神经元呈球状,胞体靠近嗅上皮表面,树突上具有少量的纤毛和微绒毛,与信息素的感知有关[15];Kappe感觉神经元胞体位于嗅上皮顶端,呈球形,胞体短,其特征是顶端突触带有微绒毛[16];Pear感觉神经元胞体也位于嗅上皮顶端,呈"梨"状,顶端树突非常短。

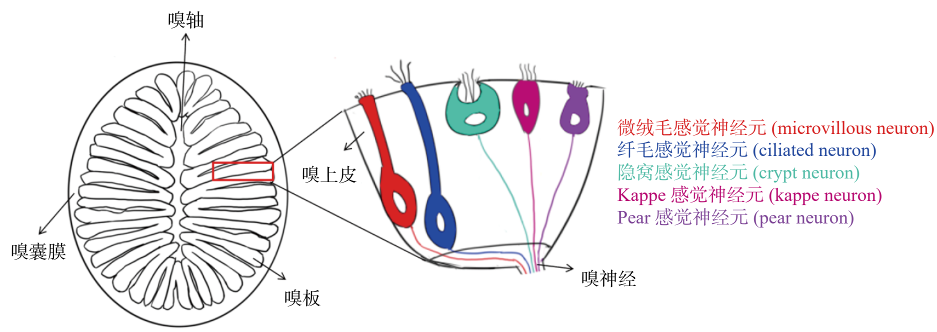


图1 鱼类嗅囊和嗅上皮中5种嗅感觉神经元[17]

Fig. 1 Fish olfactory rosette and five types of olfactory sensory neurons in the olfactory epithelium

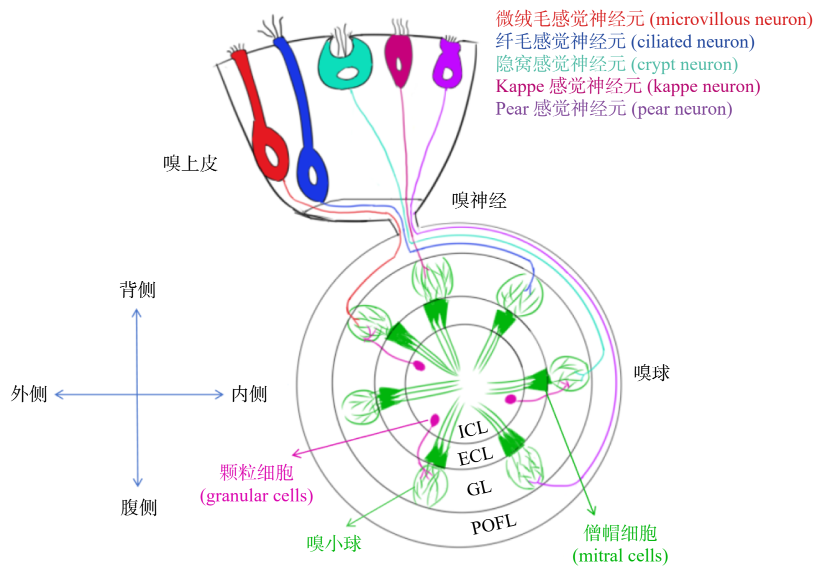
OSNs对气味分子的感知主要通过其树突上表达的G蛋白偶联受体(G-protein coupled receptors, GPCRs)完成[18],目前已证实的气味受体GPCRs有4个家族:(1)嗅觉受体(olfactory receptors, ORs);(2)痕量胺相关受体(trace amine-associated receptors, TAARs);(3)梨鼻器型受体(vomeronasal type-1 receptors, V1Rs; vomeronasal type-2 receptors, V2Rs);(4)甲酰基肽受体(formyl peptide receptors, FPRs)[19]。例如,在斑马鱼基因组中,共发现143个ORs、56个V1Rs和V2Rs、109个TAARs,未见FPRs[20]。不同的感觉神经元表达不同的气味受体:纤毛感觉神经元表达ORs和TAARs,主要感知胆汁酸;微绒毛感觉神经元表达V1Rs和V2Rs,主要感知氨基酸[21];隐

窝神经元则表达 V1Rs，能够感知信息素；Kappe 感觉神经元所表达的受体尚不清楚。有研究发现 Pear 感觉神经元可表达新的受体 A2c，对腺苷和腺嘌呤核苷酸有反应[22]。

1.2　嗅　球

嗅球被称为嗅觉信号的“解码(decode)”中心，嗅上皮感知气味分子后产生电信号，在嗅球中经过处理然后投射到对应的脑区[23]。嗅球中有上千个神经细胞，由 4 层球状组织构成(图 2)。以斑马鱼为例，嗅球从外层到内层分别为：(1)初级嗅神经层(primary olfactory fiber layer, POFL)，由 OSNs 轴突形成；(2)嗅小球层(glomerular layer, GL)，大约由 140 个球形嗅小球形成，是参与气味信息“解码”的重要单元；(3)外细胞层(external cell layer, ECL)，由僧帽细胞(mitral cells)和羽状细胞(ruffed cells)组成；(4)内细胞层(internal cell layer, ICL)，由不同细胞神经元胞体以及颗粒细胞(granular cells)树突组成。僧帽细胞和羽状细胞是鱼类嗅球的重要细胞。僧帽细胞的顶端树突接收来自 OSNs 的轴突，并投射到端脑和间脑等区域。羽状细胞不受 OSNs 的支配，而是接收僧帽细胞和其他神经细胞的轴突[24]。

嗅小球是气味信息功能表征的最小可检测单位[25]。表达同一种气味受体的 OSNs 将其轴突投射到同一嗅小球中进行处理。感知胆汁酸的纤毛感觉神经元轴突投射到背侧、腹侧和内侧的嗅小球；感知氨基酸的微绒毛感觉神经元轴突主要投射到外侧的嗅小球。隐窝、Kappe 和 Pear 感觉神经元分别支配 3 个离散的嗅小球(图 2)。并非所有 OSNs 的轴突都终止于嗅球，部分神经元直接投射到端脑的腹内侧区域[26]。



POFL: 初级嗅神经层; GL: 嗅小球层; ECL: 外细胞层; ICL: 内细胞层

图 2　鱼类嗅感觉神经元轴突投射至嗅球示意图[24]

Fig. 2　Projection of olfactory sensory neuron axons to olfactory bulb in fish

1.3　嗅神经束

嗅球中的僧帽细胞将轴突通过嗅神经束投射到脑组织的各个区域[27]。根据解剖位置可将其分为内侧嗅束(media olfactory tract, MOT)和外侧嗅束(lateral olfactory tract, LOT)，每个束都有内侧和外侧两部分[28]。刺激 MOT 的内侧可诱发报警反应，刺激 MOT 的外侧可诱导生殖行为；刺激 LOT 可诱导不同的摄食行为[29]。

1.4　嗅觉信号传导过程

鱼类嗅觉信号传导过程包括气味分子的感知、电信号的传递和处理、神经行为的产生[30]。首先，OSNs 树突上的特定气味受体蛋白(受体)与气味分子(配体)相偶联，激活两种信号传导途径：腺苷酸环化酶(adenylyl cyclase, AC)和磷脂酶-C(phospholipase-C, PLC)[31]。AC 信号传导通路：气味分子与纤毛感觉神经元上的受体结合并

激活 III 型腺苷酸环化酶(adenylyl cyclase III, ACIII),活化的 ACIII 将 ATP 转化为环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)[32];cAMP 的增加激活嗅觉特异性环核苷酸门控通道(cyclic nucleotide-gated channel, CNG 通道),引起 Ca^{2+}和 Na^{+} / K^{+}等阳离子内流[33]。PLC 信号传导通路主要与微绒毛感觉神经元相关,气味分子与受体偶联激活 PLC-β,进而将磷脂酰肌醇 4,5-二磷酸(phosphatidylinositol 4,5-biphosphate, PIP_2)分解为肌醇三磷酸(inositol triphosphate, IP_3)和二酰基甘油(diacylglycerol, DAG)[34]。DAG 激活 TRPC2(C-type transient receptor potential 2)通道,引起 Ca^{2+}内流。IP_3 与其受体结合,使细胞内钙库释放 Ca^{2+}。细胞内增加的 Ca^{2+}激活 Anoctamin-2 通道,引起 Cl^{-}外流,使 OSNs 去极化产生动作电位[35]。随后,动作电位从 OSNs 树突端沿神经元向轴突端传导到嗅球中处理。最后,嗅球将信号经嗅神经束传导到大脑中的不同区域(图 3),引起摄食、生殖、躲避敌害等相应的神经行为。

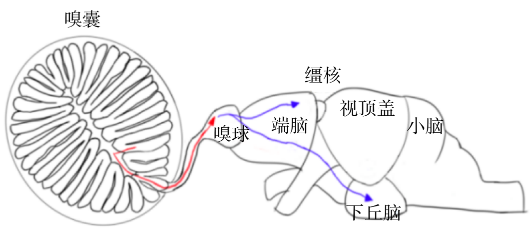


图 3 嗅觉信号传导过程[24]

Fig. 3 Olfactory signaling process in fish

2 鱼类嗅觉神经行为的检测

2.1 受试生物的选择

由于生态习性的差异,不同鱼类的嗅觉敏感性存在明显差别。青鳉(*Oryzias latipes*)的嗅囊仅有单片的嗅板,其嗅觉敏感性较弱;斑马鱼(*Danio rerio*)的嗅囊具有多层嗅板,增加了嗅上皮表面积和 OSNs 数量,具有较强的嗅觉敏感性;在鳗鲡(*Anguilla sp.*)、银鲛(*Chimaera sp.*)和中华乌塘鳢(*Bostrychus Sinensis*)等嗅觉更敏锐的鱼类中,初级嗅板具有细枝状的次级嗅板结构,进一步增加了嗅上皮表面积和 OSNs 数量[10,36-37]。因此,在研究污染物的嗅觉神经行为毒性时,受试生物的选择需考虑其嗅觉敏感性。海水青鳉(*Oryzias melastigma*)是海洋生态毒理学研究中应用最为广泛的模式鱼类之一[38],但其嗅觉敏感性较低,且存在体型较小、嗅觉组织(如嗅囊、嗅球等)解剖难度大等问题,不适用于嗅觉神经行为毒理学研究。潮间带洞穴鱼类——中华乌塘鳢具有较大的体型和发达的嗅觉系统,嗅囊具有 10 ~ 16 个初级嗅板,初级嗅板上有次级嗅板结构[10]。目前,中华乌塘鳢的人工繁育、育苗和养殖技术较为成熟,嗅觉功能的机制研究也较为深入,有望成为海洋鱼类嗅觉神经行为毒性研究的理想模式鱼类之一[33,39-40]。

2.2 检测和评估方法

污染物对鱼类嗅觉神经行为的毒性主要根据受试个体对气味分子的行为学反应进行评估。例如,将受试个体置于矩形透明容器内,待受试个体处于中间区域时,向容器两侧分别滴加气味溶液或对照溶液,用摄像机从顶部或正面记录运动轨迹,使用行为分析软件(如诺达思、Animal Tracker 等)对运动轨迹、运动距离、运动平均速度及在不同区域停留时间等参数进行分析计算(图 4)[41-42]。偏好指数(*PI*)是评估鱼类嗅觉神经行为正常程度的最主要指标,计算公式为 $PI=(T_A-T_N)/(T_A+T_N)$,其中 T_A 和 T_N 分别代表受试个体在气味区和非气味区的停留时间。*PI* 越接近 1,表明受试个体对该气味表现出的吸引行为越强;反之,*PI* 越接近−1,说明厌恶行为越强。通过比较对照组和污染物暴露组受试个体的 *PI*,可评估污染物对受试个体嗅觉神经行为的毒性[43]。此外,运动轨迹、运动距离和运动平均速度等指标也可作为评估参考[44]。

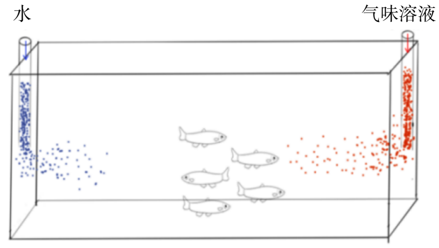


图 4 鱼类嗅觉神经行为实验示意图[13]

Fig. 4 Olfactory neurobehavioral experiment

2.3 环境因素的影响

部分环境因素(如盐度、温度、pH、硬度、溶

解有机碳等)会影响鱼类嗅觉功能，从而影响对污染物嗅觉神经行为毒性的评估[45]。在高盐环境下，虹鳟(*Oncorhynchus mykiss*)的嗅觉功能更容易受到有机磷农药毒死蜱(Chlorpyrifos)的负面影响[46]。农药混合物对大鳞大麻哈鱼(*Oncorhynchus tshawytscha*)的嗅觉神经行为毒性在高温环境下更为明显[47]。海水酸化会影响黑边公子小丑鱼(*Amphiprion percula*)对捕食者气味的识别[48]。与水质硬度密切相关的钙离子(Ca^{2+})参与了鱼类嗅觉信号转化过程(化学信号到电信号的转换)，在缺乏 Ca^{2+}的人工海水中，金头鲷(*Sparus aurata*)对 L-丝氨酸的嗅电生理反应(EOG)减弱[49]。铜暴露会抑制黑头呆鱼(*Pimephales promelas*)对 L-丙氨酸的嗅电生理反应，水体中的 Ca^{2+}会加重铜暴露引起的嗅觉损伤[50]。水体中的溶解有机碳对铜暴露导致的嗅觉神经行为异常具有减缓作用，其可能原因是溶解有机碳与铜形成有机配合物，从而降低了铜的生物可利用性[51]。因此，在实验室进行嗅觉神经行为毒性研究时，需要尽可能模拟现实环境情况，并严格控制关键环境因素。此外，在实验室暴露实验基础上，还需增加半现场和现场暴露实验，使得研究结果对评估污染物在现实环境中的毒性效应和生态风险更具有参考和指导意义[52]。

3 污染物对鱼类嗅觉神经行为的毒性效应及机制

3.1 重金属

重金属污染物由工业活动、核能生产、采矿、化肥使用以及其他人为活动所产生。金属离子可通过改变离子通道特性来影响细胞膜上 Ca^{2+}和 Na^{+}通道的活性，从而改变神经元的兴奋性并破坏细胞内 Ca^{2+}稳态。因此，普遍认为重金属污染物具有较强的神经毒性。此外，一些 OSNs 上的 ORs 含有金属结合位点，对重金属污染物更为敏感(表 1)[53]。

已有研究表明，铜暴露会导致鱼类嗅上皮中 OSNs 死亡，抑制嗅上皮 Ca^{2+}- ATP 酶和 Na^{+}/K^{+}-ATP 酶活性，干扰 OSNs 将气味信息转化为电信号，影响嗅觉信号传导关键基因的转录，降低对警觉气味的回避行为[54-58]。锌暴露会引起 OSNs 发育缺陷，减少纤毛感觉神经元数量，诱发嗅上皮特异性炎症，改变端脑中嗅觉相关神经元的活动，影响对警觉气味的回避行为[59-60]。汞暴露会导致嗅上皮变薄，引起 OSNs 死亡(敏感性排序为微绒毛感觉神经元>隐窝感觉神经元>纤毛感觉神经元)[61]。镉暴露会破坏纤毛感觉神经元的细胞结构，导致嗅上皮坏死，镉还可通过 OSNs 的轴突运输至嗅球，并在嗅球前端的神经末梢中积聚，影响对食物气味的偏好行为[62-64]。铀暴露会引起嗅球形态学损伤，严重破坏嗅小球结构，导致与嗅觉相关的基因失调[65]。暴露在非金属元素砷的鱼类胚胎会出现胚胎发育和细胞增殖迟缓的现象，神经干细胞在嗅上皮中的分化减少，进而导致纤毛感觉神经元数量的减少和对信息素做出反应的时间延长[66]。目前，重金属对鱼类嗅觉神经行为的毒理学研究主要集中在嗅觉信号传导的前端(嗅囊和嗅球阶段)和最终的行为反应，而对嗅觉信号传导的末端过程(即在脑组织中的神经回路)关注较少。重金属可穿过血脑屏障(blood-brain barrier)，直接攻击脑组织中的神经细胞[67]。未来，重金属污染物对鱼类嗅觉信号在脑组织中神经回路的影响值得深入研究。

3.2 农　药

农药是广泛存在的农业污染物，对鱼类嗅觉具有毒性作用(表 1)[68]。有机磷农药毒死蜱暴露会下调神经元生长和再生、嗅觉信号传导以及 OSNs 功能相关基因的转录，引起神经递质乙酰胆碱浓度升高，降低嗅上皮对胆汁酸的嗅电生理反应，影响对氨基酸的偏好行为[69-70]。二嗪农(diazinon)暴露会影响 OSNs 数量，下调嗅觉信号传导相关基因的表达，破坏嗅觉功能[71]。鱼藤酮(rotenone)暴露会抑制线粒体复合体 I 的功能，导致多巴胺能神经元的死亡，影响对氨基酸的嗅觉偏好[72-73]。环境中的农药污染物可在生物作用和非生物作用下发生降解，产生新的代谢物[74]。例如，毒死蜱代谢可产生氧毒死蜱(chlorpyrifos oxon)和 3,5,6-三氯-2-羟基吡啶(3,5,6-trichloro-2-pyridinol)，对生物的毒性效应更强[75]。因此，在研究环境中农药污染物对鱼类的嗅觉神经毒性时，还需关注其代谢物。

3.3 其他污染物

表面活性剂对鱼类具有嗅觉神经毒性，曲拉

通 X-100(Triton X-100)暴露会引起嗅上皮变薄、OSNs 死亡和炎症反应，导致嗅球传入神经功能衰退和嗅球萎缩，影响对警觉气味的回避行为以及对食物气味的偏好行为[76-77]。微塑料作为海洋新污染物之一，被证实可对鱼类嗅觉系统产生负面影响[78]。微塑料暴露会导致嗅觉受体表达量下调，阻碍气味识别能力，抑制嗅上皮中的 Ca^{2+}-ATP 酶和 Na^+/K^+-ATP 酶活性，改变体内神经递质(乙酰胆碱、多巴胺和 γ-氨基丁酸)水平，影响对食物气味的偏好行为[79]。目前，仍有许多环境污染物(特别是新污染物)的嗅觉神经毒性未被充分研究，其对鱼类的潜在生态风险有待进一步揭示。新污染物种类繁多且化学性质各异，利用计算毒理学技术(如分子对接)高通量分析其与鱼类嗅觉相关蛋白分子的结合模式和亲和力，是研究新污染物对鱼类嗅觉神经毒性的有力方法。

表 1 污染物对鱼类嗅觉神经行为影响

Tab.1 Effects of pollutants on fish olfactory neurobehavior

污染物	暴露时间	鱼种类	对嗅囊的影响	对嗅球和脑的影响	对行为的影响	参考文献
铜	24 h 96 h	虹鳟 (*Oncorhynchus mykiss*)	影响钙稳态、嗅觉信号和突触囊泡信号传导 破坏嗅觉黏膜的神经再生 引起嗅觉黏膜系统免疫功能障碍			[58]
	48 h	黑头呆鱼 (*Pimephales promelas*) 黄金鲈 (*Perca flavescens*)	减弱对牛磺胆酸/L-丙氨酸的嗅电生理反应			[54,80]
	24 h	斑马鱼 (*Danio rerio*)	纤毛和微绒毛感觉神经元损伤 影响钙离子信号传导 影响嗅觉信号传导通路 神经干细胞相关基因表达失调		影响对牛磺胆酸的厌恶行为	[53,57]
	24 h	七鳃鳗 (*Petromyzon marinu*)	抑制嗅觉受体相关基因的表达 抑制嗅觉信号传导通路 嗅上皮组织坏死			[81]
	4 h	银鲑 (*Oncorhynchus kisutch*)	嗅上皮细胞凋亡 III型腺苷酸环化酶缺失			[82]
锌	24 h 72 h	斑马鱼 (*Danio rerio*)	引起嗅囊和OSNs的氧化应激反应 引起OSNs发育缺陷和死亡 嗅上皮局部炎症	引起嗅球氧化应激反应 改变了与气味处理相关的端脑区域的神经元活动	影响对1,5-戊二胺的厌恶行为	[59]
	鼻腔注射		引起嗅上皮损伤 引起嗅上皮细胞空泡和水肿		影响对食物气味的偏好行为	[60]
镉	24 h 96 h	斑马鱼 (*Danio rerio*)	嗅上皮形态学损伤 纤毛感觉神经元死亡 OSNs相关基因表达减少	诱导嗅球抗氧化反应	影响对L-半胱氨酸和牛磺胆酸的行为反应 影响对同类气味的行为反应	[62-64]
	48 h	银鲑 (*Oncorhynchus kisutch*)	抑制嗅觉受体相关基因表达 嗅上皮细胞数量减少 嗅上皮形态学损伤		影响对L -半胱氨酸的行为反应 影响对同类气味的行为反应	[83-84]

续表

污染物	暴露时间	鱼种类	对嗅囊的影响	对嗅球和脑的影响	对行为的影响	参考文献
镍	48 h 4 d	斑马鱼 （*Danio rerio*）	嗅上皮变薄 纤毛和微绒毛感神经元死亡			[85]
汞	96 h	斑马鱼 （*Danio rerio*）	嗅上皮变薄 OSNs死亡 细胞增殖活性降低 嗅上皮黏液腺数量增加		影响对L-丝氨酸的行为反应	[61]
	2 d	银鲑 （*Oncorhynchus kisutch*）	汞抑制了L-丝氨酸与嗅觉受体结合 嗅上皮出血		影响对L-丝氨酸的行为反应	[86]
砷	40 w	鳉鱼 （*Fundulus heteroclitus*）	神经元前体细胞死亡 纤毛OSNs死亡		影响对鳉鱼信息素提取物的行为反应	[66]
毒死蜱 （Chlorpyrifos）	24 h	斑马鱼 （*Danio rerio*）	影响嗅觉相关基因的表达	嗅球和脑中神经元修复再生通路受损		[69]
	96 h	虹鳟 （*Oncorhynchus mykiss*）	减弱对L-丝氨酸和牛磺胆酸的嗅电生理反应 神经元信号传导相关基因失调 影响离子通道以及腺苷酸环化酶信号通路的相关基因表达		盐度驯化加上毒死蜱暴露导致了对丝氨酸的回避行为转变为偏好行为	[46]
鱼藤酮 （Rotenone）	4 w	斑马鱼 （*Danio rerio*）		脑组织中神经递质多巴胺减少	影响对氨基酸混合物的行为偏好	[73]
二嗪农 （Diazinon）	7 d	波斯鲟 （*Acipenser persicus*）	OSNs显著减少 影响嗅觉信号传导相关基因的表达			[71]
马拉硫磷 （malathion） 毒死蜱	24 h	银鲑 （*Oncorhynchus kisutch*）	抑制嗅囊线粒体功能 引起嗅囊氧化应激反应 影响嗅觉信号传导通路	脑中乙酰胆碱酯酶活性显著降低	影响捕食和回避行为	[87]
农药混合物	14 d	大鳞大麻哈鱼 （*Oncorhynchus tshawytscha*）	抑制乙酰胆碱酯酶活性	脑中嗅觉相关基因失调	影响对L-丝氨酸的行为反应	[47,88]
农药混合物	96 h	虹鳟 （*Oncorhynchus mykiss*）	减弱对氨基酸的嗅电生理反应			[89]
Triton X-100	2 min	斑马鱼 （*Danio rerio*）	嗅上皮变薄 OSNs死亡 嗅板融合	破坏嗅小球形态结构	影响对胆盐混合物的行为反应	[76-77]
全氟丁烷磺酸 （perfluorobutane sulfonate）	15 d	海水青鳉 （*Oryzias melastigma*）	嗅觉受体跨膜信号传导相关基因失调 嗅觉受体相关基因表达失调			[90]
三氯生/三氯二苯脲 （Triclosan/triclocarban）	30 d	金鱼 （*Carassius auratus*）	嗅上皮细胞凋亡 显著抑制嗅觉受体在嗅上皮的表达 削弱对氨基酸的嗅电生理反应 抑制cAMP合成 ATP酶活性减弱	嗅球细胞凋亡 嗅球细胞炎症	影响对氨基酸的行为反应	[91]

续表

污染物	暴露时间	鱼种类	对嗅囊的影响	对嗅球和脑的影响	对行为的影响	参考文献
氟西汀（Fluoxetine）	28 d	金鱼（*Carassius auratus*）	嗅上皮组织病变 OSNs凋亡 显著抑制嗅觉受体在嗅上皮的表达 减弱对氨基酸的嗅电生理反应 抑制cAMP合成 ATP酶活性减弱	嗅球组织病变（毛细血管充血、细胞空泡化） 嗅球细胞凋亡 脂质过氧化 影响神经递质相关基因表达	影响对氨基酸的行为反应	[30]
聚苯乙烯（Polystyrene）微塑料	28 d	金鱼（*Carassius auratus*）	显著抑制嗅觉受体在嗅上皮的表达 抑制cAMP合成 ATP酶活性减弱	嗅球组织病变（毛细血管充血、组织空泡化） 细胞炎症 影响神经递质浓度及相应的调节酶和受体表达水平	影响对氨基酸的行为反应	[79]

4 展　望

鱼类的嗅觉功能对个体存活和种群繁衍至关重要，同时对水环境中污染物有着较高的敏感性，是一个理想的毒性测试终点。现有的鱼类嗅觉神经行为的毒理学研究主要集中在淡水鱼类中，而在海水鱼类中的研究较少。海水环境与淡水环境中的盐度、pH、溶解有机碳和离子浓度等理化参数存在明显差异，海水鱼类和淡水鱼类的部分生理机能（如渗透压调节）也不尽相同。因此，海水鱼类的嗅觉神经行为毒理学研究还需要更深入的探索，开发一种适合嗅觉神经行为毒理学研究的模式海洋鱼类是当前的主要目标。此外，目前研究主要基于个体水平，评估污染物影响鱼类个体对食物气味、警觉气味的行为反应，而对鱼类种群间嗅觉交流（如性信息素、个体识别气味等）的关注较少。未来，鱼类嗅觉神经行为的毒理学研究需将污染物暴露引起的嗅觉功能损伤与鱼类群体行为的影响联系起来，以便综合反映真实环境中污染物的生态风险。

参考文献：

[1] 魏　凯, 陈春山, 张旭光, 等. 鱼类嗅觉系统功能与行为生态研究进展 [J]. 海洋渔业, 2017, 39(6): 723-730.

[2] 张桂蓉, 魏开建, 严安生. 乌鳢嗅觉器官发育的组织学研究 [J]. 西南农业大学学报 (自然科学版), 2003, 25(6): 542-545.

[3] 邢迎春, 张振玲, 赵亚辉, 等. 鱼类嗅觉器官的构造与功能 [J]. 生物学通报, 2007, 42(9): 13-14.

[4] VOLZ S, SCHIWY S, HOLLERT H. Olfactory toxicity in fish-Why we should care about it[J]. Integrated Environmental Assessment and Management, 2016, 12(3): 597-598.

[5] TIERNEY K B, BALDWIN D H, HARA T J, et al. Olfactory toxicity in fishes[J]. Aquatic Toxicology, 2010, 96(1): 2-26.

[6] ROBINSON P D. Behavioural toxicity of organic chemical contaminants in fish: application to ecological risk assessments (ERAs)[J]. Canadian Journal of Fisheries and Aquatic Sciences, 2009, 66(7): 1179-1188.

[7] 刘　东, 张振玲, 赵亚辉, 等. 鱼类嗅觉器官的形态与生理研究进展 [J]. 动物学杂志, 2005, 40(6): 122-128.

[8] 赖晓健, 洪万树, 王桂忠, 等. 中华乌塘鳢嗅觉系统孕酮受体的免疫细胞化学研究 [J]. 中国水产科学, 2011, 18(5): 1043-1050.

[9] 陈　铭, 赵金良. 鳜嗅囊组织结构与早期发育 [J]. 动物学杂志, 2022, 57(3): 447-454.

[10] 马细兰, 洪万树, 张其永, 等. 中华乌塘鳢嗅觉器官的形态结构 [J]. 中国水产科学, 2005, 12(5): 525-532.

[11] KIM H T, YUN S W, PARK J Y. Anatomy, ultrastructure and histology of the olfactory organ of the largemouth bass *Micropterus salmoides*, centrarchidae[J]. Applied Microscopy, 2019, 49(1): 18.

[12] SATO K, SORENSEN P W. The chemical sensitivity and electrical activity of individual olfactory sensory neurons to a range of sex pheromones and food odors in the goldfish[J]. Chemical Senses, 2018, 43(4): 249-260.

[13] CALVO-OCHOA E, BYRD-JACOBS C A. The olfactory system of zebrafish as a model for the study of neurotoxicity and injury: implications for neuroplasticity and disease[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2019, 20(7): 1639.

[14] TRIANA-GARCIA P A, NEVITT G A, PESAVENTO J B, et

al. Gross morphology, histology, and ultrastructure of the olfactory rosette of a critically endangered indicator species, the delta smelt, *Hypomesus transpacificus*[J]. Journal of Comparative Physiology A, 2021, 207(5): 597-616.

[15] PINTOS S, RINCON-CAMACHO L, PANDOLFI M, et al. Morphology and immunohistochemistry of the olfactory organ in the bloodfin tetra, *Aphyocharax anisitsi* (Ostariophysi: Characidae)[J]. Journal of Morphology, 2020, 281(8): 986-996.

[16] AHUJA G, NIA S B, ZAPILKO V, et al. Kappe neurons, a novel population of olfactory sensory neurons[J]. Scientific Reports, 2014, 4(1): 4037.

[17] KOWATSCHEW D, BOZORG NIA S, HASSAN S, et al. Spatial organization of olfactory receptor gene choice in the complete V1R-related ORA family of zebrafish[J]. Scientific Reports, 2022, 12(1): 14816.

[18] 陈　明, 彭作刚, 何舜平. 青鳉与三刺鱼嗅觉受体 (OR) 基因的鉴定与进化分析 [J]. 中国科学 C 辑: 生命科学, 2009, 39(11): 1057-1068.

[19] 朱国利, 唐文乔, 刘　东. 鱼类嗅觉受体基因研究进展 [J]. 水产学报, 2015, 39(6): 916-927.

[20] ALIOTO T S, NGAI J. The odorant receptor repertoire of teleost fish[J]. BMC Genomics, 2005, 6(1): 1-14.

[21] MAXIMINO C, DO CARMO SILVA R X, DOS SANTOS CAMPOS K, et al. Sensory ecology of ostariophysan alarm substances[J]. Journal of Fish Biology, 2019, 95(1): 274-286.

[22] WAKISAKA N, MIYASAKA N, KOIDE T, et al. An adenosine receptor for olfaction in fish[J]. Current Biology, 2017, 27(10): 1437-1447. e4.

[23] MIYASAKA N, ARGANDA-CARRERAS I, WAKISAKA N, et al. Olfactory projectome in the zebrafish forebrain revealed by genetic single-neuron labelling[J]. Nature Communications, 2014, 5: 3639.

[24] KERMEN F, FRANCO L M, WYATT C, et al. Neural circuits mediating olfactory-driven behavior in fish[J]. Frontiers in Neural Circuits, 2013, 7: 62.

[25] WACHOWIAK M, SHIPLEY M T. Coding and synaptic processing of sensory information in the glomerular layer of the olfactory bulb[J]. Seminars in Cell & Developmental Biology, 2006, 17(4): 411-423.

[26] AHUJA G, IVANDIĆ I, SALTÜRK M, et al. Zebrafish crypt neurons project to a single, identified mediodorsal glomerulus[J]. Scientific Reports, 2013, 3(1): 2063.

[27] LABERGE F, HARA T J. Neurobiology of fish olfaction: a review[J]. Brain Research Reviews, 2001, 36(1): 46-59.

[28] HAMDANI E H, DØVING K B. The functional organization of the fish olfactory system[J]. Progress in Neurobiology, 2007, 82(2): 80-86.

[29] HAMDANI E H, ALEXANDER G, DØVING K B. Projection of sensory neurons with microvilli to the lateral olfactory tract indicates their participation in feeding behaviour in crucian carp[J]. Chemical Senses, 2001, 26(9): 1139-1144.

[30] HUANG L, ZHANG W X, HAN Y, et al. Anti-depressant fluoxetine hampers olfaction of goldfish by interfering with the initiation, transmission, and processing of olfactory signals[J]. Environmental Science & Technology, 2022, 56(22): 15848-15859.

[31] 赖晓健, 洪万树, 张其永. 鱼类嗅觉系统和性信息素受体的研究进展 [J]. 动物学杂志, 2013, 48(2): 298-305.

[32] 赖晓健, 洪万树, 杨　薇. 中华乌塘鳢纤毛嗅神经元的分离及其电生理 [J]. 中国水产科学, 2013, 20(2): 286-292.

[33] 马细兰, 洪万树, 柴敏娟, 等. 中华乌塘鳢对性外激素嗅电反应的比较 [J]. 厦门大学学报 (自然科学版), 2003, 42(6): 781-786.

[34] HINO H, MILES N G, BANDOH H, et al. Molecular biological research on olfactory chemoreception in fishes[J]. Journal of Fish Biology, 2009, 75(5): 945-959.

[35] REISERT J, REINGRUBER J. Ca^{2+}-activated Cl^{-} current ensures robust and reliable signal amplification in vertebrate olfactory receptor neurons[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2019, 116(3): 1053-1058.

[36] KORSCHING S I. The Physiology of Fishes [M]. 5th ed. Boca Raton: Suzanne Currie, David H. Evans, 2020: 191-202.

[37] YAMAMOTO M. Comparative morphology of the peripheral olfactory organ in teleosts[J]. Chemoreception in Fishes, 1982: 39-59.

[38] CHEN X, Li L, CHENG J, et al. Molecular staging of marine medaka: A model organism for marine ecotoxicity study[J]. Marine Pollution Bulletin, 2011, 63(5-12): 309-317.

[39] ZHANG T Y, HUANG S, QIU T H, et al. Optimal salinity for rearing Chinese black sleeper (*Bostrychus sinensis*) fry[J]. Aquaculture, 2017, 476: 37-43.

[40] ZHANG T Y, HONG W S, LIU D T, et al. Involvement of membrane progestin receptor beta (mPRβ/Paqr8) in sex pheromone progestin-induced expression of luteinizing hormone in the pituitary of male Chinese Black Sleeper (*Bostrychus Sinensis*)[J]. Frontiers in Endocrinology, 2018, 9: 397.

[41] FRANCO-RESTREPO J E, FORERO D A, VARGAS R A. A review of freely available, open-source software for the automated analysis of the behavior of adult zebrafish[J]. Zebrafish, 2019, 16(3): 223-232.

[42] DELCOURT J, DENOËL M, YLIEFF M, et al. Video multi-tracking of fish behaviour: a synthesis and future perspectives[J]. Fish and Fisheries, 2013, 14(2): 186-204.

[43] ABHISHEK P R N, BADER H, AHMED A, et al. Manganese chloride (MnCl2) induced novel model of Parkinson's disease in adult Zebrafish; Involvement of oxidative stress, neuroinflammation and apoptosis pathway[J]. Biomedicine Pharmacotherapy, 2022, 155: 113697.

[44] TETSUYA K, NOBUHIKO M, KOZO M, et al. Olfactory neural circuitry for attraction to amino acids revealed by transposon-mediated gene trap approach in zebrafish[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2009, 106(24): 9884-9889.

[45] MCINTYRE J K, BALDWIN H D, MEADOR J P, et al. Chemosensory deprivation in juvenile coho salmon exposed to dissolved copper under varying water chemistry conditions[J]. Environmental Science Technology, 2008, 42(4): 1352-1358.

[46] MARYOUNG A L, BLUNT B, TIERNEY B K, et al. Sublethal toxicity of chlorpyrifos to salmonid olfaction after hypersaline acclimation[J]. Aquatic Toxicology, 2015, 161: 94-101.

[47] MAGNUSON T J, FULLER N, MCGRUER V, et al. Effect of temperature and dietary pesticide exposure on neuroendocrine and olfactory responses in juvenile Chinook salmon (*Oncorhynchus tshawytscha*)[J]. Environmental Pollution (Barking, Essex: 1987), 2022, 318: 120938.

[48] DIXSON D L, MUNDAY P L, JONES G P. Ocean acidification disrupts the innate ability of fish to detect predator olfactory cues[J]. Ecology Letters, 2010, 13(1): 68-75.

[49] HUBBARD P C, BARATA E N, CANARIO A V M. Olfactory sensitivity to changes in environmental [$Ca^{(2+)}$] in the marine teleost *Sparus aurata*[J]. The Journal of Experimental Biology, 2000, 203(Pt 24): 3821-3829.

[50] DEW W A, WOOD C M, PYLE G G. Effects of continuous copper exposure and calcium on the olfactory response of fathead minnows[J]. Environmental Science Technology, 2012, 46(16): 9019-9026.

[51] KENNEDY C J, STECKO P, TRUELSON B, et al. Dissolved organic carbon modulates the effects of copper on olfactory-mediated behaviors of chinook salmon[J]. Environmental Toxicology and Chemistry, 2012, 31(10): 2281-2288.

[52] FORD A T, ÅGERSTRAND M, BROOKS B W, et al. The role of behavioral ecotoxicology in environmental protection[J]. Environmental Science Technology, 2021, 55(9): 5620-5628.

[53] MA E Y, HEFFERN K, CHERESH J, et al. Differential copper-induced death and regeneration of olfactory sensory neuron populations and neurobehavioral function in larval zebrafish[J]. NeuroToxicology, 2018, 69: 141-151.

[54] DEW W A, AZIZISHIRAZI A, PYLE G G. Contaminant-specific targeting of olfactory sensory neuron classes: connecting neuron class impairment with behavioural deficits[J]. Chemosphere, 2014, 112: 519-525.

[55] AZIZISHIRAZI A, DEW W A, BOUGAS B, et al. Dietary sodium protects fish against copper-induced olfactory impairment[J]. Aquatic Toxicology, 2015, 161: 1-9.

[56] MCINTYRE J K, BALDWIN D H, BEAUCHAMP D A, et al. Low-level copper exposures increase visibility and vulnerability of juvenile coho salmon to cutthroat trout predators[J]. Ecological Applications, 2012, 22(5): 1460-1471.

[57] WANG L, BAMMLER T K, BEYER R P, et al. Copper-induced deregulation of microRNA expression in the zebrafish olfactory system[J]. Environmental Science & Technology, 2013, 47(13): 7466-7474.

[58] RAZMARA P, IMBERY J J, KOIDE E, et al. Mechanism of copper nanoparticle toxicity in rainbow trout olfactory mucosa[J]. Environmental Pollution, 2021, 284: 117141.

[59] TAKESONO A, DIMITRIADOU S, CLARK N J, et al. Zinc oxide nanoparticles disrupt development and function of the olfactory sensory system impairing olfaction-mediated behaviour in zebrafish[J]. Environment International, 2023, 180: 108227.

[60] ABREU M S, GIACOMINI A C V V, RODRIGUEZ R, et al. Effects of $ZnSO_4$-induced peripheral anosmia on zebrafish behavior and physiology[J]. Behavioural Brain Research, 2017, 320: 275-281.

[61] LAZZARI M, BETTINI S, MILANI L, et al. Response of olfactory sensory neurons to mercury ions in zebrafish: an immunohistochemical study[J]. Microscopy and Microanalysis, 2022, 28(1): 227-242.

[62] VOLZ S N, HAUSEN J, NACHEV M, et al. Short exposure to cadmium disrupts the olfactory system of zebrafish (*Danio rerio*) – Relating altered gene expression in the olfactory organ to behavioral deficits[J]. Aquatic Toxicology, 2020, 226: 105555.

[63] HEFFERN K, TIERNEY K, GALLAGHER E P. Comparative effects of cadmium, zinc, arsenic and chromium on olfactory-mediated neurobehavior and gene expression in larval zebrafish (*Danio rerio*)[J]. Aquatic Toxicology, 2018, 201: 83-90.

[64] MATZ C J, KRONE P H. Cell death, stress-responsive transgene activation, and deficits in the olfactory system of larval

zebrafish following cadmium exposure[J]. Environmental Science & Technology, 2007, 41(14): 5143-5148.

［65］FAUCHER K, FLORIANI M, GILBIN R, et al. Uranium-induced sensory alterations in the zebrafish *Danio rerio*[J]. Aquatic Toxicology, 2012, 124/125: 94-105.

［66］SZYMKOWICZ D B, SIMS K C, SCHWENDINGER K L, et al. Exposure to arsenic during embryogenesis impairs olfactory sensory neuron differentiation and function into adulthood [J]. Toxicology, 2019, 420: 73-84.

［67］KARRI V, SCHUHMACHER M, KUMAR V. Heavy metals (Pb, Cd, As and MeHg) as risk factors for cognitive dysfunction: A general review of metal mixture mechanism in brain [J]. Environmental Toxicology and Pharmacology, 2016, 48: 203-213.

［68］TIERNEY K B, SINGH C R, ROSS P S, et al. Relating olfactory neurotoxicity to altered olfactory-mediated behaviors in rainbow trout exposed to three currently-used pesticides[J]. Aquatic Toxicology, 2007, 81(1): 55-64.

［69］TILTON F A, TILTON S C, BAMMLER T K, et al. Transcriptional impact of organophosphate and metal mixtures on olfaction: copper dominates the chlorpyrifos-induced response in adult zebrafish[J]. Aquatic Toxicology, 2011, 102(3/4): 205-215.

［70］VOLZ S N, HAUSEN J, SMITH K, et al. Do you smell the danger? Effects of three commonly used pesticides on the olfactory-mediated antipredator response of zebrafish (*Danio rerio*)[J]. Chemosphere, 2020, 241: 124963.

［71］HOSSEINZADEH M, AMIRI B M, POORBAGHER H, et al. The effects of diazinon on the cell types and gene expression of the olfactory epithelium and whole-body hormone concentrations in the Persian sturgeon (*Acipenser persicus*)[J]. Comparative Biochemistry and Physiology Part A: Molecular & Integrative Physiology, 2020, 250: 110809.

［72］闫　雪, 袁小凡, 赵庆余, 等. 鱼藤酮致帕金森病大鼠模型的行为学与病理损伤的研究 [J]. 泰山医学院学报, 2019, 40(1): 7-10.

［73］WANG Y L, LIU W W, YANG J, et al. Parkinson’s disease-like motor and non-motor symptoms in rotenone-treated zebrafish[J]. Neurotoxicology, 2017, 58: 103-109.

［74］李　杨, 戴　莹, 马　帅, 等. QuEChERS-液相色谱−串联质谱联用法测定草莓中毒死蜱及其代谢物 [J]. 食品安全质量检测学报, 2017, 8(09): 3531-3535.

［75］SUD D, KUMAr J, KAUR P, et al. Toxicity, natural and induced degradation of chlorpyrifos[J]. Journal of the Chilean Chemical Society, 2020, 65(2): 4807-4816.

［76］WHITE E J, KOUNELIS S K, BYRD-JACOBS C A. Plasticity of glomeruli and olfactory-mediated behavior in zebrafish following detergent lesioning of the olfactory epithelium[J]. Neuroscience, 2015, 284: 622-631.

［77］IQBAL T, BYRD-JACOBS C. Rapid degeneration and regeneration of the zebrafish olfactory epithelium after Triton X-100 application[J]. Chemical Senses, 2010, 35(5): 351-361.

［78］HUANG L, ZHANG W X, ZHOU W S, et al. Behaviour, a potential bioindicator for toxicity analysis of waterborne microplastics: a review[J]. TrAC Trends in Analytical Chemistry, 2023, 162: 117044.

［79］SHI W, SUN S G, HAN Y, et al. Microplastics impair olfactory-mediated behaviors of goldfish *Carassius auratus*[J]. Journal of Hazardous Materials, 2021, 409: 125016.

［80］BALDWIN D H, TATARA C P, SCHOLZ N L. Copper-induced olfactory toxicity in salmon and steelhead: extrapolation across species and rearing environments[J]. Aquatic Toxicology, 2011, 101(1): 295-297.

［81］JONES J, WELLBAND K, ZIELINSKI B, et al. Transcriptional basis of copper-induced olfactory impairment in the sea lamprey, a primitive invasive fish[J]. G3: Genes, Genomes, Genetics, 2019, 9(3): 933-941.

［82］WANG L, ESPINOZA M H, GALLAGHER P E. Brief exposure to copper induces apoptosis and alters mediators of olfactory signal transduction in coho salmon[J]. Chemosphere, 2013, 93(10): 2639-2643.

［83］WILLIAMS R C, GALLAGHER P E. Effects of cadmium on olfactory mediated behaviors and molecular biomarkers in coho salmon (*Oncorhynchus kisutch*)[J]. Aquatic Toxicology, 2013, 140-141: 295-302.

［84］WILLIAMS R C, MACDONALD W J, BAMMLER K T, et al. From the cover: cadmium exposure differentially alters odorant-driven behaviors and expression of olfactory receptors in juvenile Coho Salmon (*Oncorhynchus kisutch*)[J]. Toxicological Sciences: an Official Journal of the Society of Toxicology, 2016, 154(2): 267-277.

［85］LAZZARI M, BETTINI S, MILANI L, et al. Differential nickel-induced responses of olfactory sensory neuron populations in zebrafish[J]. Aquatic Toxicology, 2019, 206: 14-23.

［86］REHNBERG B C, SCHRECK C B. Acute metal toxicology of olfaction in coho salmon: behavior, receptors, and odor-metal complexation[J]. Bull. Environ. Contam. Toxicol. (United States), 1986, 36(4).

（下转第 523 页）

persistent organic pollutants for lifetime exposure assessment: a new tool in breast cancer epidemiologic studies[J]. Environmental Health Perspectives, 2008, 116(7): 886-892.

[42] HICKIE B E, KINGSLEY M C S, HODSON P V, et al. A modelling-based perspective on the past, present, and future polychlorinated biphenyl contamination of the St. Lawrence beluga whale (*Delphinapterus leucas*) population[J]. Canadian Journal of Fisheries and Aquatic Sciences, 2000, 57(Suppl 1): 101-112.

[43] CADIEUX M A, MUIR D C G, BÉLAND P, et al. Lactational transfer of polychlorinated-biphenyls (PCBs) and other organochlorines in St. Lawrence beluga whales (*Delphinapterus leucas*)[J]. Archives of Environmental Contamination and Toxicology, 2016, 70(1): 169-179.

[44] HICKIE B E, MUIR D C G, ADDISON R F, et al. Development and application of bioaccumulation models to assess persistent organic pollutant temporal trends in arctic ringed seal (*Phoca hispida*) populations[J]. Science of the Total Environment, 2005, 351/352: 413-426.

[45] PÉRY A R R, DEVILLERS J, BROCHOT C, et al. A physiologically based toxicokinetic model for the zebrafish *Danio rerio*[J]. Environmental Science & Technology, 2014, 48(1): 781-790.

[46] WANG X, WANG W X. Physiologically based pharmacokinetic model for inorganic and methylmercury in a marine fish[J]. Environmental Science & Technology, 2015, 49(16): 10173-10181.

[47] 张益宁, 胡　曼, 周　颖. 双酚A的生理毒代动力学(PBTK)模型构建研究[J]. 食品与营养科学, 2021, 10(3): 175-189.

[48] KRISHNAN K, ANDERSEN M E. Quantitative modeling in toxicology[M]. Chichester: John Wiley & Sons, 2010: 429-458.

[49] BERNILLON P, BOIS F Y. Statistical issues in toxicokinetic modeling: a bayesian perspective[J]. Environmental Health Perspectives, 2000, 108(Suppl 5): 883-893.

[50] KARRER C, ROISS T, VON GOETZ N, et al. Physiologically based pharmacokinetic (PBPK) modeling of the bisphenols BPA, BPS, BPF, and BPAF with new experimental metabolic parameters: comparing the pharmacokinetic behavior of BPA with its substitutes[J]. Environmental Health Perspectives, 2018, 126(7): 077002.

（本文编辑：胡莹莹）

（上接第 513 页）

[87] WANG L, ESPINOZA H M, MACDONALD J W, et al. Olfactory transcriptional analysis of salmon exposed to mixtures of chlorpyrifos and malathion reveal novel molecular pathways of neurobehavioral injury[J]. Toxicological Sciences, 2016, 149(1): 145-157.

[88] SCHOLZ N L, TRUELOVE N K, LABENIA J S, et al. Dose-additive inhibition of chinook salmon acetylcholinesterase activity by mixtures of organophosphate and carbamate insecticides[J]. Environmental Toxicology and Chemistry: An International Journal, 2006, 25(5): 1200-1207.

[89] TIERNEY K B, SAMPSON J L, ROSS P S, et al. Salmon olfaction is impaired by an environmentally realistic pesticide mixture[J]. Environmental Science & Technology, 2008, 42(13): 4996-5001.

[90] TANG L Z, LIU M Y, HU C Y, et al. Binary exposure to hypoxia and perfluorobutane sulfonate disturbs sensory perception and chromatin topography in marine medaka embryos[J]. Environmental Pollution, 2020, 266(Pt 3): 115284.

[91] HUANG L, ZHANG WX, TONG D F, et al. Triclosan and triclocarban weaken the olfactory capacity of goldfish by constraining odorant recognition, disrupting olfactory signal transduction, and disturbing olfactory information processing[J]. Water Research, 2023, 233: 119736.

（本文编辑：胡莹莹）