海洋双酚类化合物的来源、分布及毒性机制研究进展

徐 卓, 魏可凡, 罗丁昱, 孙卫芳, 吴玉萍, 孙 显

(中山大学海洋科学学院广东省海洋资源与近岸工程重点实验室海洋气候研究中心南方海洋科学与工程广东省实验室(珠海),广东珠海 519082)

摘 要: 双酚类化合物 (BPs) 作为一种典型的环境内分泌干扰物, 可通过大气远距离传输、降雨和地 表径流等途径进入海洋环境。目前, BPs 已普遍存在于海洋水体、沉积物和海洋生物中, 并沿着食物链 由低营养级向高营养级传递, 呈生物放大效应。全球范围内 BPs 的持续生产和应用将对海洋生物的生 长、生存和繁殖产生严重的影响。本文概述了海洋环境中 BPs 的来源, 综述了海洋 BPs 的分布特征, 分 析了 BPs 对生物的毒性效应及其致毒机制, 并展望了海洋 BPs 环境效应的研究方向, 以期为科学评估 海洋 BPs 的生态风险及有害效应提供重要参考。

关键词:双酚类化合物;来源;分布;毒性效应;致毒机制

中图分类号: P736; X171.5 文献标识码: A 文章编号: 1007-6336(2024)06-0850-15

Research progress on the source, distribution and toxic effects of marine bisphenols

XU Zhuo, WEI Kefan, LUO Dingyu, SUN Weifang, WU Yuping, SUN Xian (School of Marine Sciences, Guangdong Provincial Key Laboratory of Marine Resources and Coastal Engineering, Research Center of Ocean Climate, Sun Yat-Sen University; Southern Marine Science and Engineering Guangdong Laboratory (Zhuhai), Zhuhai 519082, China)

Abstract: As a typical environmental endocrine disruptor, bisphenol analogues (BPs) can enter the marine environment through long-distance atmospheric transport, rainfall, and surface runoff. They are currently widely present in seawater, sediments, and organisms, and undergo biomagnification along the food chain from lower to higher trophic levels. The continuous global production and application of BPs will have serious impacts on the growth, survival, and reproduction of marine organisms. This paper summarizes the sources of BPs in the marine environment, reviews the distribution characteristics of marine BPs, analyzes the toxic effects of BPs on organisms and their toxic mechanisms, and anticipates future research directions on the environmental effects of marine BPs, aiming to provide important references for scientifically assessing the ecological risks and harmful effects of BPs in marine.

Key words: bisphenol analogues; source; distribution; toxic effect; toxicity mechanisms

双酚类化合物(bisphenol analogues, BPs)是 一种常见的内分泌干扰物,主要用于生产聚碳酸 酯和环氧树脂等聚合材料,被广泛应用于塑料、 纸币和热敏纸等日常用品中^[1]。其中,双酚 A (bisphenol A, BPA)是最典型且应用最广的 BPs, 作为全球使用最广泛的工业化合物之一,其年产

基金项目:国家重点研发计划项目(2022YFF1301602)

作者简介:徐 卓(2000-),女,湖南益阳人,硕士研究生,主要研究方向为海洋哺乳动物生态毒理学, E-mail: xuzh93@ mail2.sysu.edu.cn

通信作者:孙 显, 副教授, 主要研究方向为海洋生物资源学和生态毒理学, E-mail: sunx27@mail.sysu.edu.cn

收稿日期:2024-06-21,修订日期:2024-09-19

能高达约 750 万吨^[2]。BPA 暴露会干扰内分泌 激素的正常功能,导致机体出现生殖功能障碍^[3]。 长期接触 BPA 还可能对心血管系统、神经系统 和免疫系统等造成影响^[4-5]。目前, BPA已被多 个国家和组织在奶瓶等塑料婴儿用品中禁止或 限制使用,如中国、美国和欧盟等^[6]。因此,双 酚 F(bisphenol F, BPF)、双酚 AF(bisphenol AF, BPAF)、双酚 S(bisphenol S, BPS)、双酚 P (bisphenol P, BPP)和双酚 B(bisphenol B, BPB) 相继被研发出来,在制造业中替代 BPA^[3]。然 而,近年来关于 BPA 类似物的研究结果表明,它 们可能具有与 BPA 类似的内分泌干扰作用,其 毒性可能比 BPA 更强^[7-8]。随着 BPA 在某些产 品中的禁用,这些 BPA 替代品在环境中的浓度 已逐渐超过 BPA, 成为新的环境和健康风险因 子^[6,9-10]。

目前,这些双酚类物质的广泛应用导致它们 可能通过废水、炼油厂、石化装置和其他工业排 放物排放到自然环境中^[11-12]。一旦排放不当, BPs 将污染周围的表层海水,最终进入海洋栖息 地,并且该类物质可以利用其亲脂性通过水相和 食物相暴露等途径在海洋生物体内富集,并在食 物链进行传递,存在潜在风险。目前,全球范围 内的海洋环境中均已检测到 BPs 的存在,海洋已 经成为 BPs 重要的汇。因此,本文综述了海洋环 境中 BPs 的来源和分布特征,比较其时空分布的 异质性,论述 BPs 在海洋中的生物富集及其毒 性效应和机制,提出当前 BPs 污染研究所面临的 问题,并展望未来的研究方向,旨在为海洋环境 中 BPs 的生态风险评估和有效治理提供科学 依据。

1 海洋环境中 BPs 的主要来源

海洋是全球污染物巨大的汇, BPs 可以通过 多种途径进入海洋环境并造成污染(图 1)。工 业排放途径被认为是 BPs 进入环境的主要贡献 者, 医院废水、垃圾渗滤液和生活固体废物也会 造成海洋环境中 BPs 的污染。在包括造纸厂、 电镀和印染废水在内的工业废水中, BPA 浓度超 过数万 ng/L^[13]。Huang 等^[14]在研究中发现, 垃 圾渗滤液中 ΣBPs 浓度为 32130 ng/L, 是医院渗 滤液中ΣBPs 最高浓度的 30 倍。Xue 和Kannan^[15]的报告称,美国的两个全规模污水处理厂对 BPs 的去除率低于 50%,甚至为负。表明了未经 充分处理的废水和垃圾渗滤液可能是海洋环境 中这些化合物的重要输入源。此外,BPs 因具有 疏水性可以吸附到污水污泥中,经污水处理后的 水样和剩余污泥中 BPA 浓度可分别达到 2810 ng/L 和 1730 ng/L, BPAF 在剩余污泥中的最大浓度也 超过 1000 ng/g^[16]。将污水污泥用作肥料可导致 其吸附的 BPs 释放到土壤和地下水中,一旦进入 海洋,这些化合物可以在水体中扩散,并被悬浮 颗粒物吸附,最终埋藏在海底沉积物中,成为海 洋生态系统中 BPs 的重要污染源。



图 1 BPs 在自然环境中的传播途径



含有 BPs 的工业产品被广泛应用于城市的 基础设施建设和家居产品中。由于 BPs 的不稳 定性,其不可避免地被释放,导致城市和农田的 降雨径流成为水生环境中 BPs 的重要非点源。 降雨径流向河流输入的 BPs 与污水处理厂污水 输入的 BPs 几乎相当。中国惠州和东莞污水处 理厂出水和降雨径流的 BPs 年质量荷载分别为 7370 kg/a 和 5800 kg/a, BPA、BPF 和 BPS 的检出 率均为 100%^[16]。Wilkinson 等^[17] 报道了英国街 道径流中 BPA 和 BPS 的浓度分别高达数千 ng/L和数万 ng/L。这些受污染的土壤经过雨 水冲刷或地表径流间接将 BPs 汇入海洋环境 中^[18]。人类活动中使用的塑料制品和包装材料 也可释放一定浓度的 BPs 进而污染海洋环境^[19]。 微塑料(microplastics, MPs)因其具有很强的疏水 性,可吸附 BPs 延长其在海洋环境中的停留时

间,而 MPs 的迁移性使其成为 BPs 在海洋中传播的载体,增加了 BPs 被生物体摄入并进入食物链的机会,进而可能对海洋生物造成更严重的负面作用^[20-21]。

大气沉降也是海洋环境中 BPs 的一个重要 来源。BPs 可以通过工业排放、垃圾焚烧等方 式释放到大气中^[22]。这些化合物常吸附于大气 颗粒物表面,随干沉降和湿沉降过程进入海 洋,进而对海洋生态系统造成潜在污染。Fu 和 Kawamura^[23]注意到,从亚洲大陆到北太平洋的 大气中双酚 A 浓度普遍减少,这表明了干湿沉降 的可能性。此外,Ferrey 等^[24]从白熊湖(美国明 尼苏达州)冰冻表面采集的雪样中检测到了双 酚 A,进一步证明了大气沉降对远离污染源的开 放海域的 BPs 分布具有重要影响。

2 海洋环境中 BPs 的分布特征

2.1 海洋水体和沉积物

BPA 是海洋表层水中最主要和最常见的 BPs 污染物(表 1)。在国内, Zhao 等^[25] 对珠江口 海水进行分析, BPA、BPF、BPS 的检出率为 100%。水样中 BPA 的最高浓度(173 ng/L)比东 海(52 ng/L; 49 ng/L)约高1个数量级^[26-27],相比 之下珠江口沿岸海域的 BPA 污染可能比东海沿 岸更为严重。Ozhan 和 Kocaman^[28] 调查了突尼 斯地中海水样,发现海水中的 BPA 的浓度范围 为 13800 ~ 5340 ng/L。Basheer 等^[29] 在新加坡近 岸海水中检出 BPA 浓度最高为 2470 ng/L。另 外,在肯尼亚沿岸和荷兰北海检出的 BPA 最高 浓度也分别高达 2270 ng/L 和 1000 ng/L^[30-31]。罗 马尼亚黑海水样中 BPA 的检出率为 100%. 目浓 度最高值为 416 ng/L^[32], 这与日本东京湾 BPA (431 ng/L)的暴露水平基本一致^[9]。随着时间推 移,日本东京湾的 BPA 残留问题日益严重^[33],这 意味着 BPA 在日本的使用逐年增加。Kawahata 等^[34] 调查了日本冲绳群岛和 Ishigaki 岛附近海 域的 BPA 浓度,发现最高浓度为 80 ng/L。甚 至,在南极伊里布斯湾也检测出了 29.5 ng/L 的 BPA 的最高值^[35],从上述结果来看 BPs 呈全球 分布性的污染特征。

表 1 世界范围内海洋表层水中双酚类内分泌干扰物暴露水平(ng/L) Tab.1 Concentration of BPs in global seawater

地点		采样时间	样本数量	BPA	BPF	BPS	参考文献
	珠江口	2020	39	1.7 ~ 93	n.d. ~ 1.6	0.039 ~ 7	[37]
	珠江口	2017	25	9.50 ~ 173	2.40 ~ 282	1.60 ~ 59.8	[25]
нE	北部湾	2017	7	5.26 ~ 12.04	n.d.	0.07 ~ 0.63	[38]
中国	胶州湾	2005	12	1.0 ~ 92	n.a.	n.a.	[39]
	杭州湾	2010	28	2.7 ~ 52	n.d. ~ 0.91	0.15 ~ 12	[26]
	(东海)	2019	15	2.3 ~ 49	n.d. ~ 0.65	0.12 ~ 11	[27]
日本	大言迹	2013-2014	10	n.d. ~ 431 n.d. ~ 147		n.d. ~ 15	[9]
	小不得	1998	57	20.2 ~ 30.1	n.a.	n.a.	[33]
	冲绳群岛	2002	17	n.d. ~ 80	n.a.	n.a.	[34]
马来西亚	波德申	2022	17	1.32 ~ 133.91	160.47 ~ 1890.51	2.95 ~ 30.52	[36]
印度	孟加拉湾	2013-2014	2	835 ~ 1950	38 ~ 289	58 ~ 2100	[9]
罗马尼亚	黑海	2020	45	n.d. ~ 416	n.d. ~ 19.7	n.d. ~ 11.3	[32]
	沉岜	2000	28	10 ~ 2470	n.a.	n.a.	[29]
利用权	伯庄	2012-2013	44	5 ~ 1918	n.a.	n.a.	[40]
肯尼亚	沿岸	2018-2019	7	2~2270	n.a.	n.a.	[30]
土耳其	地中海	2016	10	13800 ~ 15340	n.a.	n.a.	[28]
西班牙	地中海	2019	8	3.3 ~ 49.5	n.d.	0.8 ~ 25.3	[41]
意大利	潟湖群岛	2001-2002	4	1.0 ~ 145	n.a.	n.a.	[42]

							续表
地点		采样时间	样本数量	BPA	BPF	BPS	参考文献
德国	北海	1998-1999	11	<0.05 ~ 249	n.a.	n.a.	[43]
	波罗的海	2003-2004	5	<0.04 ~ 5.7	n.a.	n.a.	[44]
波兰	格但斯克湾 (波罗的海)	2011-2012	9	31.6 ~ 713.9	n.a.	n.a.	[35]
希腊	爱琴海	2005-2006	22	10.6 ~ 52.3	n.a.	n.a.	[45]
南极	伊里布斯湾	2011-2012	24	<1.3 ~ 29.5	n.a.	n.a.	[35]
荷兰	北海	1999	12	<8.8 ~ 1000	n.a.	n.a.	[31]
	瓦登海	1999	28	<12.0 ~ 330	n.a.	n.a.	[46]

注:n.a.表示未检测;n.d.表示未检出

目前已在海洋环境中广泛检出 BPA 替代 品,部分替代品的暴露水平已高于 BPA。在日 本、中国和马来西亚的沿海水域,发现主要污染 物是 BPF 而不是 BPA。其中珠江口表层水的 BPF(35 ng/L)中位数高于 BPA(24.6 ng/L)^[25]。 马来西亚波德申的 BPF 浓度已高达 1890.51 ng/L, 在日本东京湾也已检出浓度高达 1470 ng/L 的 BPF, 比罗马尼亚等欧洲地区高出一个数量级^[9,32,36]。 这不仅意味着采样区域受到了较为严重的 BPF 污染,还表明在东亚地区, BPF 作为 BPA 可能有 较高的使用率^[18]。除此之外,印度海域的水样检 测出 2100 ng/L 的 BPS,远远高于其他海域,这可 能是由于印度作为 BPS 的主要生产基地, BPS 污染严重^[9]。总体来说,这些研究反映了不同国家、地区 BPs 的使用情况存在较大差异。

与海水样本基本一致,世界范围内的海洋沉积物均检测到 BPs(表 2),其浓度一般为0~200 ng/g dw, BPA 仍然是主要贡献单体。在两项关于中国珠江口沉积物的研究中发现, BPA 的浓度水平最高为 120 ng/g dw 和 157 ng/g dw,均高于韩国的三个湾(73.1 ng/g dw)以及新加坡(81 ng/g dw)等亚洲国家^[25,37,40,47]。像西班牙、荷兰和希腊等欧洲地区, BPA 的污染也处于较低的水平。然而,美国墨西哥湾沉积物中的 BPA 浓度最高可达 3000 ng/g dw^[48],处于高等污染水平。随着替代品产量的增加,其在环境中的浓度

表 2 世界范围内海洋沉积物中双酚类内分泌干扰物暴露水平(ng/g dw) Tab 2 Concentration of BPs in global marine sediments

	rub.2 Concentration of Dr 5 in global marine seamons								
	地点	采样时间	样本数量	BPA	BPF	BPS	参考文献		
	itelyit et	2020	8	0.27 ~ 120	0.11 ~ 1.6	0.064 ~ 1.6	[37]		
	坏在日	2017	25	35.8 ~ 157	61.6 ~ 9910	3.30 ~ 343	[25]		
	北部湾	2017	26	0.56 ~ 5.22	n.a.	n.d. ~ 0.19	[38]		
中国	厦门湾	2007	12	1.66 ~ 121.92	n.a.	n.a.	[49]		
	胶州湾	2005	12	0.7 ~ 20.3	n.a.	n.a.	[39]		
	东海	2019	28	2.20 ~ 34.0	n.d. ~ 5.40	0.10 ~ 5.40	[26]		
	渤海、黄海	2012-2016	48	n.d. ~ 116	n.d. ~ 4.37	n.d. ~ 0.389	[50]		
	大言迹	2000	5	4.13 ~ 175	n.a.	n.a.	[51]		
日本	尔尔冯	2012	56	1.88 ~ 23	n.d. ~ 9.11	n.d. ~ 4.46	[52]		
	冲绳群岛	2002	17	n.d. ~ 13	n.a.	n.a.	[34]		
韩国	蔚山湾、马山湾、温山湾	2015	96	0.55 ~ 73.1	n.d. ~ 38.4	n.d. ~ 0.22	[47]		
新加坡	沿岸	2012-2013	72	<0.4 ~ 81	n.a.	n.a.	[40]		
肯尼亚	沿岸	2018-2019	7	0.1 ~ 3.79	n.a.	n.a.	[30]		
西班牙	地中海	2019	8	6.1 ~ 30.4	n.d.	n.d. ~ 1.1	[41]		

							
地点		采样时间	样本数量	BPA	BPF	BPS	参考文献
克罗地亚	亚得里亚海	2000-2014	-	5.32 ~ 15.52	n.a.	n.a.	[53]
意大利	潟湖群岛	2001-2002	4	n.d. ~ 118	n.a.	n.a.	[42]
荷兰	北海	1999	12	1.1 ~ 43	n.a.	n.a.	[31]
美国	墨西哥湾	2008	4	n.d. ~ 3000	n.a.	n.a.	[48]
希腊	爱琴海	2005-2006	20	7.2 ~ 39	n.a.	n.a.	[45]
罗马尼亚	黑海	2020	45	n.d. ~ 0.8	n.d.	n.d. ~ 2.7	[32]

也逐渐升高。Zhao 等^[25] 报道中国珠江口沉积物 中 BPF(9910 ng/g dw)和 BPS(343 ng/g dw)最高 浓度均高于该水域 BPA 最高浓度(157 ng/g dw)。 由于工业发展,海洋环境中的 BPs 污染越来越严 重,沉积物可能成为 BPs 的主要载体, BPA 的暴 露水平居高不下, 替代品的暴露量呈上升趋势, 所造成的生态风险需要引起高度重视。

2.2 海洋生物

2.2.1 海洋底栖生物

BPs 具有较短的半衰期并可在生物体内快速排泄。大多数 BPs 具有亲脂性(log K_{ow} > 4), 它们可以通过摄入和皮肤吸收在海洋生物体内 积累^[54]。表 3 列出了部分海洋生物中 BPs 的浓 度水平。其中,双壳类拥有独特的滤食习性,对 污染物的富集能力强、敏感性高,在世界范围内 被广泛用作海洋的指示生物^[54-55]。来自希腊地 中海的两种贻贝(*Modiola barbatus L*.和 *Mytilus galloprovincialis*)体内检测出的 BPA 最高值分别 为 515.2 ng/g 和 611.9 ng/g,西班牙大西洋和比斯 开湾的贻贝中同样检测出高浓度的 BPA,浓度范 围为 3.3 ~ 714 ng/g^[56-57],相较于其他研究海域, 希腊和西班牙沿岸地区受到的 BPA 污染较高。 这些研究显示 BPA 具有强大的生物蓄积能力。 2.2.2 海洋鱼类

对比全球不同海域的鱼类研究,除少数区域 外,海洋鱼类对 BPs 的富集能力普遍高于海洋甲 壳类和双壳类,这与鱼类的营养级较高有关^[58]。 在中国海域, Wong 等^[59]发现了珠江口海洋鱼类 中 BPA 浓度最高值为 19.25 ng/g,与世界范围内 一些地区 BPs 浓度水平在同一数量级,例如, 伊朗波斯湾的点带石斑鱼(*Epinephelus coioides*) 和美国北太平洋的斑点灯笼鱼(*Myctophum punctatum*)^[60-61]。相较于上述地区,波兰格但斯 克湾的鱼类检测到的 BPA 浓度要高上几十倍甚至几百倍^[62]。此外,除了针对污染严重的地区进行研究,还有研究在不同的环境条件下评估了 BPA 的分布。例如, Rizzo等^[63]研究了 Torre Guaceto海洋自然保护区内的海鲷(*Diplodus sargus sargus*),发现其体内的 BPA 浓度相对较低; Ademollo等^[64] 对格陵兰海域鲨鱼(*Somniosus microcephalus*)的研究显示,尽管极地环境中污染物的降解率较低,但是这些鱼类体内也积累了 BPA。这不仅表明 BPs 的管控措施需要加强,还进一步证实了 BPA 可通过大气长距离传输扩散至远离污染源的地区,甚至包括极地生态系统,凸显了 BPA 污染的全球性扩散及其对生态系统的潜在威胁。

2.2.3 海洋哺乳动物

作为海洋生态系统的顶级捕食者,鲸类动物 因寿命长、繁殖率低成为检测海洋污染的重要 生物,它们会受到污染物生物积累和生物放大的 影响。Sun 等^[65] 通过 LC-MS/MS 法分析了中国 珠江口中华白海豚(Sousa chinensis)脂肪和肾脏 BPs 的暴露水平,发现 BPA 和 BPS 分别占鲸脂 和肾脏总 BPs 的 99% 和 95%。值得注意的是, BPS 的平均比例(脂肪中 55%,肾脏中 69%)高 于 BPA(脂肪中 44%,肾脏中 26%)。这表明中华 白海豚可能暴露于高水平 BPA 替代品污染并对 其的健康造成影响。这种变化可能是由于近年 来 BPA 管控措施导致 BPA 使用量减少, 而 BPA 替代品使用量增加所致。这也印证了中国 南海 BPA 替代品排放量正逐渐增加, 甚至超过 了 BPA。地中海西北部西班牙加泰罗尼亚海岸 的 30 只条纹海豚(Stenella coeruleoalba)肌肉样 本所检测出 BPA 的浓度(4930 ng/g)与珠江口中 华白海豚的基本一致^[66]。然而, Page-Karjian 等^[67] 在 2012-2018 年从美国东南部搁浅瓶鼻海豚 (*Tursiops truncatus*)的鲸脂样本中观察到 BPA 暴露情况远高于上述几项研究,高达 258300 ng/g, 这是目前全球各海域鲸类报道中的高值。BPA 在其他海域鲸类体内的高暴露水平的原因可能 与其代谢速率和半衰期有关^[68]。与 BPA 替代品 不同,因为一直持续地进入海洋环境, BPA 被认 为是一种"伪持久性"污染物^[69],导致海豚接触 BPA 的水平可能超过了它本身的代谢能力。

年龄和性别也是决定海洋哺乳动物体内 BPs浓度的重要因素。一方面,随着年龄的增长 哺乳动物体内的 BPs浓度呈下降趋势。Sun等^[65] 研究表明,幼年中华白海豚体内的 BPs浓度水平 大于成年,原因可能是成年海豚具有更好的代谢

种类	-	地点	海洋生物	BPA	BPF	BPS	参考文献
浮游动物	波兰	格但斯克湾(波罗的海)	-	105.7 ~ 769.2 ^a	n.a.	n.a.	[62]
甲壳类	中国	珠江口	斑节对虾 Penaeus monodon	13.7	5.56	0.04	[25]
Crustacean	伊朗	波斯湾	蓝色游泳蟹 Portunus armatus	$4.99 \sim 6.67^{a}$	n.d. ~ 6.7 ^a	n.a.	[60]
		珠江口	缢蛏 Sinonovacula constricta	3.77	0.87	303	[25]
	中国	南海	翡翠贻贝 Perna viridis	$166.1 \sim 437.2^{a}$	n.a.	n.a.	[70]
双壳类 Bivalve		渤海	文蛤 Meretrix meretrix	$n.d. \sim 200^{a}$	n.d. ~ 457 ^a	n.d.	[71]
	南非	阿尔戈亚湾	褐贻贝 Perna perna	$7.66 \sim 120^{a}$	$6.86 \sim 25.6^{a}$	1.93 ~ 79.2 ^a	[72]
	日本	东京湾	翡翠贻贝	$0.54 \sim 16.0^{a}$	n.a.	n.a.	[20]
	印度	沿岸	Perna viridis	$1.1 \sim 13.7^{a}$	n.a.	n.a.	[73]
	泰国	泰国湾	翡翠贻贝 Perna viridis	15.3 ~ 109.97 ^b	n.a.	n.a.	[74]
	圣哄	地中海	地中海贻贝 Mytilus galloprovincialis	$342.8 \sim 611.9^{a}$	n.a.	n.a.	[67]
	에나 네다.	72114	胡须马贻贝 Modiola barbatus L.	$209.2 \sim 515.2^{a}$	n.a.	n.a.	[26]
	波兰	格但斯克湾(波罗的海)	紫壳菜蛤 Mytilus edulis trossulus	6.8 ~ 197.2 ^a	n.a.	n.a.	[62]
	西班牙	大西洋和比斯开湾	地中海贻贝 Mytilus galloprovincialis	3.3 ~ 714 ^a	n.a.	n.a.	[57]
	中国		点带石斑鱼 Epinephelus coioides	3.82 ~ 19.25 ^b	n.d. ~ 1.28^{b}	n.d.	
		珠江口	布氏石斑鱼 Epinephelus bleekeri	1.38 ~ 16.06 ^b	$n.d. \sim 1.14^{b}$	n.d.	[59]
			布氏鲳鲹 Trachinotus blochii	1.58 ~ 8.07 ^b	n.d. ~ 19.08 ^b	n.d. ~ 1.43^{b}	
鱼类	伊朗	波斯湾	点带石斑鱼 Epinephelus coioides	7.33 ~ 21.45 ^a	n.a.	n.a.	[60]
Fish	葡萄牙	十冊洋	科利鲭 Scomber colias	n.d. ~ 301.53 ^a	n.d.	n.d.	[21]
	則可기	天四洋	竹荚鱼 Trachurus Trachurus	n.d. ~ 245.83 ^a	n.d.	n.d.	[21]
			比目鱼 Platihthys flesus	55.1 ~ 755.7 ^a	n.a.	n.a.	[(0]
	波三	怕但新兄谔(波歹的) (波歹的)	大西洋鳕鱼 Gadus morhu	25.4 ~ 798.4 ^ª	n.a.	n.a.	[62]

表 3	世	出界范围内海洋生物中双酚类内分泌干扰物暴露水平
Tab.	3	Concentration of BPs levels in global marine organism

							
种类	类 地点		海洋生物	BPA	BPF	BPS	参考文献
鱼类 Fish	意大利	西西里岛海岸	红鲻鱼 Mullus barbatus	2.8 ~ 118.6	n.a.	n.a.	[75]
	荷兰	瓦登海	比目鱼 Platihthys flesu	n.d. ~ 75 ^a	n.a.	n.a.	[46]
	美国	北太平洋	斑点灯笼鱼 Myctophum punctatum	0.686 ~ 1.28 ^b	n.a.	n.a.	[61]
	意大利	海洋保护区	沙重牙鲷 Diplodus sargus sargus	2.1 ~ 6.5	n.a.	n.a.	[63]
	格陵兰岛	沿岸	格陵兰睡鲨 Somniosus microcephalus	n.d. ~ 105.3 ^b	n.a.	n.a.	[64]
	中国	珠江口	中华白海豚 Sousa chinensis	1.48 ~ 3896 ^a	1.93 ~ 28.88 ^a	33.95 ~ 2686 ^a	[65]
			印太江豚 Neophocaena phocaenoides	$0.13 \sim 354^{a}$	$2.36 \sim 27.6^{a}$	$1.26 \sim 15.1^{a}$	[76]
	西班牙	加泰罗尼亚海岸 (地中海)	条纹海豚 Stenella coeruleoalba	$0 \sim 4930^{\circ}$	$0 \sim 70^{\circ}$	n.a.	[66]
哺乳类 Mammal	美国	美国 大西洋	瓶鼻海豚 Tursiops truncatus	1400 ~ 258300 ^a	n.a.	n.a.	[67]
			小抹香鲸和侏抹香鲸 Kogia spp.	$1100 \sim 11110^{a}$	n.a.	n.a.	[07]
	卫卡罗尼而亚	十面洋	瓶鼻海豚 Tursiops truncatus	73.7 ~ 678.7	49 ~ 146.3	4 ~ 490.5	[77]
	ゴトクル四里	化四亚 人四汗	灰海豚 Grampus griseus	48.7 ~ 277.3	86.3 ~ 92.3	9 ~ 65.7	[//]

注:^a ng·g⁻¹ dw;^b ng·g⁻¹ ww;^c ng·g⁻¹ lw

能力,比幼年海豚更易将污染物代谢排出。另一 方面,雌性海豚体内 ΣBPs 浓度均小于雄性个体, 这可能与雌性个体能够通过哺乳和胎盘将脂溶 性有机污染物传递给幼崽,从而减少体内污染物 浓度的代谢机制有关。

3 BPs 对生物的毒性机制

3.1 BPs 通过经典 ER 途径产生作用

BPs 对于生物的毒性作用主要有两个途径 (图 2)。首先是经典雌激素受体途径, 经典机制 是 17 β -雌二醇(E2)与细胞内雌激素受体(estrogen receptor, ER α 或 ER β)相互作用, 导致受体二聚 化。随后, 该复合物被转移到细胞核中, 在那里 通过其 DNA 结合域与雌激素反应元件(estrogen response element, ERE)序列结合, 影响各种基因 的转录^[78]。作为环境雌激素的 BPs 同样可以通 过这个途径产生作用。

BPA 及其代谢物作为环境雌激素,因其较高的雌激素活性与 ER 结合,产生和 E2 相似的功能,影响相关基因的转录和翻译水平,从而调节

不同的生理过程,如许多组织的生长/发育和稳态。同样,类似的作用方式也发生在雄激素受体(androgen receptor, AR)、甲状腺受体(thyroid receptor, TR)等。因此, BPA 可结合并激活核雌激素受体(nuclear estrogen receptor, nER),活化的 nER 介导 DNA 上的雌激素反应元件,调节下游靶基因转录而发挥作用^[7]。暴露于 BPA 的生物会通过过早激活原始卵泡和改变性类固醇激素水平来降低哺乳动物的生育能力^[2,79]。BPA 暴露可以干扰人类内分泌信号,影响脂肪细胞分化、内分泌功能和代谢过程,从而引起肥胖症^[80]。斑马鱼在神经形成过程中暴露于低浓度(0.0068 μM)的 BPA 和 BPS, 会表现出运动活动增加的类焦虑行为^[81]。

Sun 等^[65] 研究探讨了 BPs 对于中华白海豚 毒性效应及作用机制。根据计算得到的 24 h 半 数效应浓度(median effective concentration, *EC*₅₀), BPs 对 中 华 白 海 豚 皮 肤 成 纤 维 细 胞 (*Sousa chinensis* skin flbroblast, ScSF)的毒性顺序为 BPP > BPF > BPAF > BPB > BPS > BPA。另外, *EC*₁₀





Fig. 2 Mechanisms of BPs action via classical and non-classical estrogen receptor (ER) pathways

值显示, BPP的 EC₁₀值最低,而 BPA 最高。同时研究发现 BPs 会导致 ScSF 细胞凋亡, BPA、 BPB、BPF 和 BPAF 促进细胞凋亡, BPS 抑制细胞凋亡, BPP 浓度依赖性抑制细胞凋亡。结合对于转录组数据以及 KEGG 信号通路的分析发现, BPs 对中华白海豚的毒性作用在不同的 BPs 中显示出不同的偏好性,例如, BPA 的富集途径偏向于遗传毒性,流体剪切应力和动脉粥样硬化, IL-17 信号通路; 而 BPP 和 BPS 表现出同源 重组和铂耐药等遗传毒性信号通路偏好。需要进一步研究来确定 BPs 对中华白海豚细胞毒性

3.2 BPs 介导的非经典 ER 效应

3.2.1 基因组依赖性信号通路

第二个是非经典雌激素效应,包括基因组途 径和非基因组途径。快速的非基因组和基因组 作用可能由 BPs 与膜相关 ER 和/或 G 蛋白偶联 雌激素受体(G protein-coupled estrogen receptor, GPER)以及一系列重要转录因子的相互作用介 导。BPs 暴露对生物健康的不利影响可以通过 快速激活非内质网依赖性信号通路来介导,这些 信号通路对特定细胞靶标产生快速生物反应。 在基因组途径中, BPs 与位于细胞质中的 ER 受体结合, 从而影响核染色质功能的整体受体信号的传导, 并影响转录和翻译水平, 影响细胞增殖、分化和生存。

过氧化物酶体增殖物激活受体(PPAR)是核 受体超家族的成员,对脂肪生成、细胞增殖、分 化、免疫反应和代谢具有广泛的生物学效应。 据报道,通过 PPARγ 介导的 BPA 效应不仅在脂 肪组织中观察到,而且在肝脏中也观察到。小鼠 皮下注射 BPA 会增加肝脏中 PPARγ 基因的表 达水平,导致空腹高血糖、葡萄糖耐量不良和非 酯化脂肪酸水平升高^[82]。在暴露于 BPA 的雄性 小鼠中也观察到肝 PPARγ 表达,以及脂肪量和 体重的增加^[83-84]。

核因子—E2 相关因子 2(nuclear factor eythroid-2-related factor 2, Nrf2)是一种具有碱性亮氨酸拉 链(basic leucine zipper, bZIP)结构的转录因子, 可调节抗氧化蛋白的表达并防止氧化损伤。氧 化应激是 BPs 介导的细胞损伤的主要机制之一, 而氧化应激是导致炎症和衰老的重要原因之一, 也与多种疾病如心血管疾病、急慢性肾脏疾病、 神经退行性疾病、黄斑变性、胆道疾病、肥胖、

糖尿病、肌肉减少症和虚弱、高血压和动脉粥样 硬化和癌症等相关^[85-88]。前人研究已表明 BPA 会引起多种类型细胞的氧化应激^[85-86,89]。BPA 所表现的抗氧化作用可能主要与 BPA 的分子结 构和一些细胞因子相关,即 BPA 既可以通过自 身分子结构作为一种直接抗氧化剂,也可以通过 干扰信号通路实现间接抗氧化剂的作用^[90]。BPA 可以通过激活 Nrf1/2-ARE 途径, 增加谷胱甘肽 合成酶(如谷氨酸-半胱氨酸连接酶)的表达,从 而创造更多的还原条件,缓解高氧介导的氧化应 激,从而发挥间接抗氧化作用^[90-91]。另一种有趣 的可能性是, BPA 可以降低线粒体 ROS 的产生 速度,因为它被认为是针对线粒体膜的,并被证 明可以降低线粒体电子传递链(electron transport chain, ETC)的复合物 I 活性^[92]。BPA 的线粒体 定位与 BPA 靶向线粒体膜的假设很好地吻合, 可通过降低底物利用率或减少 ETC 复合物 I 组 分的表达来减少通过 ETC 的通量,从而被认为 可以降低线粒体 ROS 产生的速率^[90]。

已有研究表明狼疮易感 MRL/lpr 小鼠口服 BPA 可降低肾组织中 Nrf2 的表达,从而加剧狼 疮性肾炎,突出了 Nrf2 在 BPA 诱导的肾损伤中 的保护作用^[93]。与肾脏中的作用不同, Nrf2 通过 减少 Kelch 样 ECH 相关蛋白 1(Keap1)和增加 与 Nrf2 组成型激活相关的脂质积累来损害瘦素 缺陷小鼠的肝功能^[94]。此外, 给怀孕的 CD-1 小 鼠每天施用 25 μg/kg 的 BPA, 增加了 Nrf2 的表达 及其对 Srebp-1c 启动子的募集,导致肝脂沉积^[95]。 BPA 的弱抗氧化剂作用可能具有促进癌细胞发 生和转移的作用。尤其是在中华白海豚 BPs 的 组织分布及细胞毒性研究中发现 BPA 可促进 ScSF 细胞非正常增殖。BPA 促进细胞内源性抗 氧化剂的生成,其在癌细胞生物学(发生和转移) 中起着关键作用^[96]。Nrf2将葡萄糖代谢重新连 接到戊糖磷酸途径(pentose phosphate pathway, PPP),促进 NADPH 的产生,从而对小鼠具有致 瘤性^[97]。BPA的抗氧化剂作用可能促进肿瘤的 转移。研究表明,氧化应激的增加可阻止癌细胞 转移^[98]。长期用抗氧化剂(n-乙酰半胱氨酸或维 生素 E)治疗 kras - tp53 突变小鼠可使促转移转录 因 BACH1 水平升高,从而促进肺癌细胞转移^[99]。

3.2.2 非基因组依赖性信号通路

在非基因组途径中, BPs 激活的膜雌激素受体(membrane estrogen receptor, mER)通过激活细胞激酶系统(如 PKA、PKC、PI3K、MAPK),改变 cAMP 水平和细胞内 Ca²⁺的变化触发快速雌激素信号(rapid estrogenic signaling)。高剂量 BPs 倾向于通过直接调节基因组转录来充当 ER 拮抗剂。相比之下,通常认为低剂量的 BPs 会以 mER 介导的非基因组方式破坏生物学功能。已有研究表明, BPA 通过与 mER 结合和快速激活下游途径来促进细胞增殖或凋亡^[100]。

GPER、表皮生长因子受体(epithelial growth factor receptor, EGFR)等是最常见的 mER,在 BPs 的毒性作用中起着重要作用。BPA 已被证明通 过诱导原癌基因 c-fos(早期雌激素反应中的重要 基因)和激活蛋白-1(AP1)靶基因的表达来激活 癌细胞中的 GPER1[GPER/EGFR/细胞外信号调 节激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK) 1/2] 信号通路^[101-102]。低浓度 BPs 促进细胞增殖 可能不是通过涉及传统 ER 的遗传途径实现的^[103]。Bouskine 等^[104]的研究发现,低浓度 BPA 的增殖 是通过激活 cAMP 和 cGMP 依赖性蛋白激酶途 径实现的。这种激活导致转录因子 cAMP 反应 元件结合蛋白和细胞周期调节因子视网膜母细 胞瘤蛋白在 15 min 内迅速磷酸化。

此外,低浓度 BPs 还可通过 GPR30 和 ERα之间的交叉作用,激活 cGMP 依赖性蛋白激酶 (cGMP-dependent protein kinase, PKG)和 EGFR/ ERK/c-fos 通路,这种激活效应反过来又促进了 小鼠精原细胞的增殖^[105]。此外, Song 等^[103] 报 道, BPA 通过 ERK1/2/ERRγ信号引发乳腺癌细 胞增殖。与 BPA 相比, BPA 替代品对细胞活力 的毒性更强。在各种细胞系(包括大鼠和人类干 细胞以及 SKBR3 细胞)中也观察到了这种趋 势^[7-8]。不过 BPA 的毒性顺序可能因细胞系和物 种而异。因此,不同细胞系体外敏感性的差异 强调了针对不同物种进行化学品风险评估的重 要性。

在线粒体启动的内在途径中, BPs 通过改变 主要抗凋亡因子(Bcl-2)与促凋亡因子(Bax、 Bad 和 Bok)的比例来影响细胞凋亡^[106]。相反, 在细胞外凋亡途径中, BPs 通过显著改变 Fas 和 Casp8 的表达来刺激或抑制细胞凋亡^[107]。总之, BPs 通过破坏多种抗凋亡因子和促凋亡因子之 间的平衡, 对不同细胞株的细胞凋亡产生了不同 的影响^[106]。BPA 通过干扰各种受体, 如 GPER、 ER、PPAR 和 AR, 影响神经、免疫、心血管和肾 脏等几乎所有系统^[108-110]。生物在早期发育阶段 极易受到 BPA 的影响, 即使是 nmol 级水平的 BPA 也会导致胚胎发育畸形^[111-112]。

3.3 生态风险评价

BPA 及其替代品对植物、细菌、浮游植物、 无脊椎动物和脊椎动物的急性毒性效应浓度分 别为 0.000025 ~ 0.0329 mg/L、1.16 ~ 204.54 mg/L、 0.57~84735.72 mg/L、0.00006~107.20 mg/L 和 0.0044~663.24 mg/L^[113]。尽管大部分已报道浓 度低于急性毒性效应浓度,然而在高污染海域 中 BPA 的浓度仍会对海洋物种内分泌健康构成 高风险。Liu等[114] 基于预测无效应浓度(PNEC) 计算了中国、日本、韩国水域 BPs 的风险熵值 (RO),发现3个国家水域的BPA和BPS的生态 风险均为中等,而 BPF 的生态风险相对较高。 相对于水体,沉积物风险增长趋势更加显著,底 栖生物更容易通过接触高污染的沉积物暴露并 蓄积污染物,进而产生一定的生态毒性,这可能 也是珠江口贝类中 BPs 的污染水平高于鱼类的 原因^[25,115]。海洋生物样品中检测到 BPs 中的 BPA 急性毒性 RO 最高(0.003), 其次依次为 DHBP 和 $BPB^{[25]}$ 。尽管 RO 值较低, 我们也不能忽视 BPs 与其他 EDCs 的联合雌激素效应所造成的生态 风险。

4 结语与展望

BPs 在环境、食品和动物等介质中的广泛检 出,表明其污染具有全球性趋势。尽管 BPA 作 为最具代表性的双酚类化合物已被各国政府禁 止或限制生产使用,但越来越多的 BPA 替代品 正进入人们的生产生活中,而这些替代品并非完 全安全。特别是 BPs 在体内的代谢产物可能具 有比其母体化合物更复杂的内分泌干扰和毒性 效应,能够干扰生物的激素系统,导致一系列生 物毒性效应,如性别逆转、激素分泌紊乱及生殖 系统损伤。本文详细阐述了 BPs 在全球海洋环 境中的分布和暴露情况,以及其毒性机制。

为了有效评估海洋 BPs 的生态健康风险,对 海洋 BPs 进行源头防控和科学治理,本文提出以 下研究展望:(1)为了更加准确全面地监测 BPs 的污染,目前仍然需要大量的分析方法来促进 BPs 在暴露、代谢和毒性等领域的发展,并建立 BPs 监测标准技术体系;(2)BPs 毒性研究需要更 多关注长期低剂量暴露和其他污染物复合暴露 的毒性效应,更加准确评估 BPs 进入环境后的真 实影响;(3)目前的大部分研究还仅局限于常见 的 BPs 化合物,对于近几年新发展的 BPs 的代谢 途径和毒性机制尚未确定,对于其代谢产物也研 究甚少。未来应加强上述方面的研究,了解新 兴 BPs 的潜在风险。

参考文献:

- [1] CAREGHINI A, MASTORGIO A F, SAPONARO S, et al. Bisphenol A, nonylphenols, benzophenones, and benzotriazoles in soils, groundwater, surface water, sediments, and food: a review[J]. Environmental Science and Pollution Research, 2015, 22(8): 5711-5741.
- [2] WAZIR U, MOKBEL K. Bisphenol A: a concise review of literature and a discussion of health and regulatory implications[J]. In Vivo, 2019, 33(5): 1421-1423.
- [3] CATENZA C J, FAROOQ A, SHUBEAR N S, et al. A targeted review on fate, occurrence, risk and health implications of bisphenol analogues[J]. Chemosphere, 2021, 268: 129273.
- [4] SAHOO P K, APARNA S, NAIK P K, et al. Bisphenol A exposure induces neurobehavioral deficits and neurodegeneration through induction of oxidative stress and activated caspase-3 expression in zebrafish brain[J]. Journal of Biochemical and Molecular Toxicology, 2021, 35(10): e22873.
- [5] HAN C, HONG Y C. Bisphenol A, hypertension, and cardiovascular diseases: epidemiological, laboratory, and clinical trial evidence[J]. Current Hypertension Reports, 2016, 18(2): 11.
- [6] CHEN D, KANNAN K, TAN H L, et al. Bisphenol analogues other than BPA: environmental occurrence, human exposure, and toxicity—a review[J]. Environmental Science & Technology, 2016, 50(11): 5438-5453.
- [7] CAO L Y, REN X M, LI C H, et al. Bisphenol AF and bisphenol B exert higher estrogenic effects than bisphenol A via G protein-coupled estrogen receptor pathway[J]. Environ-

mental Science & Technology, 2017, 51(19): 11423-11430.

- [8] HARNETT K G, CHIN A, SCHUH S M. BPA and BPA alternatives BPS, BPAF, and TMBPF, induce cytotoxicity and apoptosis in rat and human stem cells[J]. Ecotoxicology and Environmental Safety, 2021, 216: 112210.
- [9] YAMAZAKI E, YAMASHITA N, TANIYASU S, et al. Bisphenol A and other bisphenol analogues including BPS and BPF in surface water samples from Japan, China, Korea and India[J]. Ecotoxicology and Environmental Safety, 2015, 122: 565-572.
- [10] 黄 苑,张 维,王瑞国,等.双酚类化合物污染现状和内 分泌干扰效应研究进展 [J]. 生态毒理学报, 2022, 17(1):
 60-81.
- [11] HUANG Y Q, WONG C K C, ZHENG J S, et al. Bisphenol A (BPA) in China: a review of sources, environmental levels, and potential human health impacts[J]. Environment International, 2012, 42: 91-99.
- [12] SAFAKHAH N, GHANEMI K, NIKPOUR Y, et al. Occurrence, distribution, and risk assessment of bisphenol A in the surface sediments of Musa estuary and its tributaries in the northern end of the Persian Gulf, Iran[J]. Marine Pollution Bulletin, 2020, 156: 111241.
- [13] BALABANIČ D, FILIPIČ M, KLEMENČIČ A K, et al. Raw and biologically treated paper mill wastewater effluents and the recipient surface waters: cytotoxic and genotoxic activity and the presence of endocrine disrupting compounds[J]. Science of the Total Environment, 2017, 574: 78-89.
- [14] HUANG Z, ZHAO J L, ZHANG C Y, et al. Profile and removal of bisphenol analogues in hospital wastewater, landfill leachate, and municipal wastewater in South China[J]. Science of the Total Environment, 2021, 790: 148269.
- [15] XUE J C, KANNAN K. Mass flows and removal of eight bisphenol analogs, bisphenol A diglycidyl ether and its derivatives in two wastewater treatment plants in New York State, USA[J]. Science of the Total Environment, 2019, 648: 442-449.
- [16] HUANG Z, ZHAO J L, YANG Y Y, et al. Occurrence, mass loads and risks of bisphenol analogues in the Pearl River Delta region, South China: urban rainfall runoff as a potential source for receiving rivers[J]. Environmental Pollution, 2020, 263: 114361.
- [17] WILKINSON J L, SWINDEN J, HOODA P S, et al. Markers of anthropogenic contamination: a validated method for quantification of pharmaceuticals, illicit drug metabolites, perfluorinated compounds, and plasticisers in sewage treatment effluent and rain runoff[J]. Chemosphere, 2016, 159: 638-646.

[18] 宋作栋, 仇雁翎, 张 华, 等. 水体中双酚类物质的赋存现

状及研究进展 [J]. 环境化学, 2020, 39(6): 1496-1503.

- [19] 王鑫璇, 邢文山, 李 超, 等. 双酚 A 在我国环境水体的污染及其潜在危害研究进展 [J]. 生态毒理学报, 2024, 19(3): 208-221.
- [20] LI W, ZU B, LI J, et al. Microplastics as potential bisphenol carriers: role of adsorbents, adsorbates, and environmental factors[J]. Environmental Science and Pollution Research, 2023, 30(31): 77139-77149.
- [21] BARBOZA L G A, CUNHA S C, MONTEIRO C, et al. Bisphenol A and its analogs in muscle and liver of fish from the North East Atlantic Ocean in relation to microplastic contamination. Exposure and risk to human consumers[J]. Journal of Hazardous Materials, 2020, 393: 122419.
- [22] VASILJEVIC T, HARNER T, Bisphenol A and its analogues in outdoor and indoor air: Properties, sources and global levels[J]. Science of The Total Environment, 2021, 789: 148013.
- [23] FU P Q, KAWAMURA K. Ubiquity of bisphenol A in the atmosphere[J]. Environmental Pollution, 2010, 158(10): 3138-3143.
- [24] FERREY M L, HAMILTON M C, BACKE W J, et al. Pharmaceuticals and other anthropogenic chemicals in atmospheric particulates and precipitation[J]. Science of the Total Environment, 2018, 612: 1488-1497.
- [25] ZHAO X, QIU W H, ZHENG Y, et al. Occurrence, distribution, bioaccumulation, and ecological risk of bisphenol analogues, parabens and their metabolites in the Pearl River Estuary, South China[J]. Ecotoxicology and Environmental Safety, 2019, 180: 43-52.
- [26] XIE J H, ZHAO N, ZHANG Y Y, et al. Occurrence and partitioning of bisphenol analogues, triclocarban, and triclosan in seawater and sediment from East China Sea[J]. Chemosphere, 2022, 287: 132218.
- [27] ZHAO N, HU H M, ZHAO M R, et al. Occurrence of freeform and conjugated bisphenol analogues in marine organisms[J]. Environmental Science & Technology, 2021, 55(8): 4914-4922.
- [28] OZHAN K, KOCAMAN E. Temporal and spatial distributions of bisphenol A in marine and freshwaters in turkey[J]. Archives of Environmental Contamination and Toxicology, 2019, 76(2): 246-254.
- [29] BASHEER C, LEE H K, TAN K S. Endocrine disrupting alkylphenols and bisphenol-A in coastal waters and supermarket seafood from Singapore[J]. Marine Pollution Bulletin, 2004, 48(11/12): 1161-1167.
- [30] KARANJA E W. Assessment of the levels of bisphenol a and di-butyl phthalates in water, soil, sediment and weeds along the coastal beaches of Kenya[D]. Nairobi: University of

Nairobi, 2022.

- [31] VETHAAK A D, LAHR J, SCHRAP S M, et al. An integrated assessment of estrogenic contamination and biological effects in the aquatic environment of The Netherlands[J]. Chemosphere, 2005, 59(4): 511-524.
- [32] CHIRIAC F L, PIRVU F, PAUN I. Investigation of endocrine disruptor pollutants and their metabolites along the Romanian Black Sea Coast: occurrence, distribution and risk assessment[J]. Environmental Toxicology and Pharmacology, 2021, 86: 103673.
- [33] HASHIMOTO S, HORIUCHI A, YOSHIMOTO T, et al. Horizontal and vertical distribution of estrogenic activities in sediments and waters from Tokyo bay, Japan[J]. Archives of Environmental Contamination and Toxicology, 2005, 48(2): 209-216.
- [34] KAWAHATA H, OHTA H, INOUE M, et al. Endocrine disrupter nonylphenol and bisphenol A contamination in Okinawa and Ishigaki Islands, Japan—within coral reefs and adjacent river mouths[J]. Chemosphere, 2004, 55(11): 1519-1527.
- [35] STANISZEWSKA M, KONIECKO I, FALKOWSKA L, et al. Occurrence and distribution of bisphenol A and alkylphenols in the water of the gulf of Gdansk (Southern Baltic)[J]. Marine Pollution Bulletin, 2015, 91(1): 372-379.
- [36] ZAINUDDIN A H, ROSLAN M Q J, RAZAK M R, et al. Occurrence, distribution, and ecological risk of bisphenol analogues in marine ecosystem of urbanized coast and estuary[J]. Marine Pollution Bulletin, 2023, 192: 115019.
- [37] LIANG X Y, XIE R M, HE Y Q, et al. Broadening the lens on bisphenols in coastal waters: occurrence, partitioning, and input fluxes of multiple novel bisphenol S derivatives along with BPA and BPA analogues in the Pearl River Delta, China[J]. Environmental Pollution, 2023, 322: 121194.
- [38] GAO Y, XIAO S K, WU Q, et al. Bisphenol analogues in water and sediment from the Beibu Gulf, South China Sea: occurrence, partitioning and risk assessment[J]. Science of the Total Environment, 2023, 857: 159445.
- [39] FU M Z, LI Z Y, GAO H W. Distribution characteristics of nonylphenol in Jiaozhou Bay of Qingdao and its adjacent rivers[J]. Chemosphere, 2007, 69(7): 1009-1016.
- [40] BAYEN S, ESTRADA E S, JUHEL G, et al. Pharmaceutically active compounds and endocrine disrupting chemicals in water, sediments and mollusks in mangrove ecosystems from Singapore[J]. Marine Pollution Bulletin, 2016, 109(2): 716-722.
- [41] GIL-SOLSONA R, CASTAÑO-ORTIZ J M, MUÑOZ-MAS R, et al. A holistic assessment of the sources, prevalence, and distribution of bisphenol A and analogues in water, sedi-

ments, biota and plastic litter of the Ebro Delta (Spain)[J]. Environmental Pollution, 2022, 314: 120310.

- [42] POJANA G, GOMIERO A, JONKERS N, et al. Natural and synthetic endocrine disrupting compounds (EDCs) in water, sediment and biota of a coastal lagoon[J]. Environment International, 2007, 33(7): 929-936.
- [43] HEEMKEN O P, REINCKE H, STACHEL B, et al. The occurrence of xenoestrogens in the Elbe river and the North Sea[J]. Chemosphere, 2001, 45(3): 245-259.
- [44] BECK I C, BRUHN R, GANDRASS J, et al. Liquid chromatography-tandem mass spectrometry analysis of estrogenic compounds in coastal surface water of the Baltic Sea[J]. Journal of Chromatography A, 2005, 1090(1/2): 98-106.
- [45] ARDITSOGLOU A, VOUTSA D. Occurrence and partitioning of endocrine-disrupting compounds in the marine environment of Thermaikos Gulf, Northern Aegean Sea, Greece[J]. Marine Pollution Bulletin, 2012, 64(11): 2443-2452.
- [46] BELFROID A, VAN VELZEN M, VAN DER HORST B, et al. Occurrence of bisphenol A in surface water and uptake in fish: evaluation of field measurements[J]. Chemosphere, 2002, 49(1): 97-103.
- [47] PARK M. Spatio-temporal distribution of endocrine disrupting chemicals (EDCs) in marine sediments from industrialized coastal regions in Korea[D]. Seoul: Hanyang University, 2017.
- [48] WANG G D, MA P, ZHANG Q, et al. Endocrine disrupting chemicals in New Orleans surface waters and Mississippi Sound sediments[J]. Journal of Environmental Monitoring, 2012, 14(5): 1353-1364.
- [49] ZHANG X, LI Q Z, LI G X, et al. Levels of estrogenic compounds in Xiamen Bay sediment, China[J]. Marine Pollution Bulletin, 2009, 58(8): 1210-1216.
- [50] LIAO C Y, SHI J B, WANG X Y, et al. Occurrence and distribution of parabens and bisphenols in sediment from northern Chinese coastal areas[J]. Environmental Pollution, 2019, 253: 759-767.
- [51] HASHIMOTO S, AKATSUKA Y, KURIHARA R, et al. Evaluation of the ishikawa cell line bioassay for the detection of estrogenic substances from sediment extracts[J]. Environmental Toxicology and Chemistry, 2005, 24(7): 1587-1593.
- [52] LIAO C Y, LIU F, MOON H B, et al. Bisphenol analogues in sediments from industrialized areas in the United States, Japan, and Korea: spatial and temporal distributions[J]. Environmental Science & Technology, 2012, 46(21): 11558-11565.

- [53] ANĐELIĆ I, MATIJEVIĆ S, UJEVIĆ I. Preliminary investigation of bisphenol A in sediments and suspended matter in Kaštela Bay (Adriatic Sea, Croatia)[J]. Acta Adriatica, 2015, 56(2): 259-268.
- [54] BARALLA E, PASCIU V, VARONI M V, et al. Bisphenols' occurrence in bivalves as sentinel of environmental contamination[J]. Science of the Total Environment, 2021, 785: 147263.
- [55] PAOLELLA G, FABBRICINO M, LOCASCIO A, et al. Fate of bisphenol A in marine environment: a critical review[J]. Chemical Engineering Journal, 2024, 495: 153228.
- [56] GATIDOU G, VASSALOU E, THOMAIDIS N S. Bioconcentration of selected endocrine disrupting compounds in the Mediterranean mussel, *Mytilus galloprovincialis*[J]. Marine Pollution Bulletin, 2010, 60(11): 2111-2116.
- [57] SALGUEIRO-GONZÁLEZ N, TURNES-CAROU I, VIÑAS L, et al. Occurrence of alkylphenols and bisphenol A in wild mussel samples from the Spanish Atlantic coast and Bay of Biscay[J]. Marine Pollution Bulletin, 2016, 106(1/2): 360-365.
- [58] WAN Y, HU J Y, ZHANG K, et al. Trophodynamics of polybrominated diphenyl ethers in the marine food web of Bohai Bay, North China[J]. Environmental Science & Technology, 2008, 42(4): 1078-1083.
- [59] WONG Y M, LI R, LEE C K F, et al. The measurement of bisphenol A and its analogues, perfluorinated compounds in twenty species of freshwater and marine fishes, a time-trend comparison and human health based assessment[J]. Marine Pollution Bulletin, 2017, 124(2): 743-752.
- [60] AKHBARIZADEH R, MOORE F, MONTEIRO C, et al. Occurrence, trophic transfer, and health risk assessment of bisphenol analogues in seafood from the Persian Gulf[J]. Marine Pollution Bulletin, 2020, 154: 111036.
- [61] GASSEL M, ROCHMAN C M. The complex issue of chemicals and microplastic pollution: a case study in North Pacific lanternfish[J]. Environmental Pollution, 2019, 248: 1000-1009.
- [62] STANISZEWSKA M, FALKOWSKA L, GRABOWSKI P, et al. Bisphenol A, 4-*tert*-Octylphenol, and 4-Nonylphenol in The Gulf of Gdańsk (Southern Baltic)[J]. Archives of Environmental Contamination and Toxicology, 2014, 67(3): 335-347.
- [63] RIZZO D, PENNETTA A, DE BENEDETTO G E. Accumulation of endocrine disrupting chemicals in the liver of *Diplodus sargus sargus* in Torre Guaceto Natural Reserve[J]. Marine Pollution Bulletin, 2017, 119(2): 219-222.
- [64] ADEMOLLO N, PATROLECCO L, RAUSEO J, et al. Bioaccumulation of nonylphenols and bisphenol A in the

Greenland shark *Somniosus microcephalus* from the Greenland seawaters[J]. Microchemical Journal, 2018, 136: 106-112.

- [65] SUN W F, GUO Y W, SUN X, et al. Alternatives exert higher health risks than bisphenol A on indo-pacific humpback dolphins[J]. Environmental Science & Technology, 2024, 58(1): 63-74.
- [66] VIGHI M, BORRELL A, SAHYOUN W, et al. Concentrations of bisphenols and phthalate esters in the muscle of Mediterranean striped dolphins (*Stenella coeruleoalba*)[J]. Chemosphere, 2023, 339: 139686.
- [67] PAGE-KARJIAN A, LO C F, RITCHIE B, et al. Anthropogenic contaminants and histopathological findings in stranded cetaceans in the southeastern United States, 2012-2018[J]. Frontiers in Marine Science, 2020, 7: 630.
- [68] GENUIS S J, BEESOON S, BIRKHOLZ D, et al. Human excretion of bisphenol a: blood, urine, and sweat (BUS) study[J]. Journal of Environmental and Public Health, 2012, 2012: 185731.
- [69] TYLER C R, PARSONS A, ROGERS N J, et al. Plasticisers and their impact on wildlife[M]//HARRISON R M, HES-TER R E. Plastics and the Environment. Cambridge: The Royal Society of Chemistry, 2018: 106-130.
- [70] CHIU J M Y, PO B H K, DEGGER N, et al. Contamination and risk implications of endocrine disrupting chemicals along the coastline of China: a systematic study using mussels and semipermeable membrane devices[J]. Science of the Total Environment, 2018, 624: 1298-1307.
- [71] LIAO C Y, KANNAN K. Species-specific accumulation and temporal trends of bisphenols and benzophenones in mollusks from the Chinese Bohai Sea during 2006–2015[J]. Science of the Total Environment, 2019, 653: 168-175.
- [72] CASTRO G, FOURIE A J, MARLIN D, et al. Occurrence of bisphenols and benzophenone UV filters in wild brown mussels (*Perna perna*) from Algoa Bay in South Africa[J]. Science of the Total Environment, 2022, 813: 152571.
- [73] ISOBE T, TAKADA H, KANAI M, et al. Distribution of Polycyclic Aromatic Hydrocarbons (PAHs) and phenolic endocrine disrupting chemicals in South and Southeast Asian mussels[J]. Environmental Monitoring and Assessment, 2007, 135(1/3): 423-440.
- [74] OCHAROEN Y, BOONPHAKDEE C, BOONPHAKDEE T, et al. High levels of the endocrine disruptors bisphenol-A and 17β-estradiol detected in populations of green mussel, *Perna viridis*, cultured in the Gulf of Thailand[J]. Aquaculture, 2018, 497: 348-356.
- [75] ERRICO S, NICOLUCCI C, MIGLIACCIO M, et al. Analysis and occurrence of some phenol endocrine disruptors in

two marine sites of the northern coast of Sicily (Italy)[J]. Marine Pollution Bulletin, 2017, 120(1/2): 68-74.

- [76] GUO Y, SHI W, LIU Z, et al. Bisphenol A alternatives continuously contribute to the endocrine disruption in cetaceans[J]. Environment International, 2023, 171: 107679.
- [77] MONTOTO-MARTÍNEZ T, DE LA FUENTE J, PUIG-LOZANO R, et al. Microplastics, bisphenols, phthalates and pesticides in odontocete species in the Macaronesian Region (Eastern North Atlantic)[J]. Marine Pollution Bulletin, 2021, 173: 113105.
- [78] FUENTES N, SILVEYRA P. Estrogen receptor signaling mechanisms[J]. Advances in Protein Chemistry and Structural Biology, 2019, 116: 135-170.
- [79] CHANG W H, HERIANTO S, LEE C C, et al. The effects of phthalate ester exposure on human health: a review[J]. Science of the Total Environment, 2021, 786: 147371.
- [80] BOUDALIA S, BOUSBIA A, BOUMAAZA B, et al. Relationship between endocrine disruptors and obesity with a focus on bisphenol A: a narrative review[J]. BioImpacts, 2021, 11(4): 289-300.
- [81] KINCH C D, IBHAZEHIEBO K, JEONG J H, et al. Lowdose exposure to bisphenol A and replacement bisphenol S induces precocious hypothalamic neurogenesis in embryonic zebrafish[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2015, 112(5): 1475-1480.
- [82] GARCÍA-ARÉVALO M, ALONSO-MAGDALENA P, DOS SANTOS J R, et al. Exposure to bisphenol-a during pregnancy partially mimics the effects of a high-fat diet altering glucose homeostasis and gene expression in adult male mice[J]. PLoS One, 2014, 9(6): e100214.
- [83] BIASIOTTO G, ZANELLA I, MASSERDOTTI A, et al. Municipal wastewater affects adipose deposition in male mice and increases 3T3-L1 cell differentiation[J]. Toxicology and Applied Pharmacology, 2016, 297: 32-40.
- [84] ARIEMMA F, D'ESPOSITO V, LIGUORO D, et al. Lowdose bisphenol-a impairs adipogenesis and generates dysfunctional 3T3-L1 adipocytes[J]. PLoS One, 2016, 11(3): e0150762.
- [85] KABUTO H, HASUIKE S, MINAGAWA N, et al. Effects of bisphenol A on the metabolisms of active oxygen species in mouse tissues[J]. Environmental Research, 2003, 93(1): 31-35.
- [86] MAĆCZAK A, CYRKLER M, BUKOWSKA B, et al. Bisphenol A, bisphenol S, bisphenol F and bisphenol AF induce different oxidative stress and damage in human red blood cells (*in vitro* study)[J]. Toxicology in Vitro, 2017, 41: 143-149.

- [87] LIGUORI I, RUSSO G, CURCIO F, et al. Oxidative stress, aging, and diseases[J]. Clinical Interventions in Aging, 2018, 13: 757-772.
- [88] HUANG M Q, LIU S, FU L, et al. Bisphenol A and its analogues bisphenol S, bisphenol F and bisphenol AF induce oxidative stress and biomacromolecular damage in human granulosa KGN cells[J]. Chemosphere, 2020, 253: 126707.
- [89] GASSMAN N R. Induction of oxidative stress by bisphenol A and its pleiotropic effects[J]. Environmental and Molecular Mutagenesis, 2017, 58(2): 60-71.
- [90] CHEPELEV N L, ENIKANOLAIYE M I, CHEPELEV L L, et al. Bisphenol A activates the Nrf1/2-antioxidant response element pathway in HEK 293 cells[J]. Chemical Research in Toxicology, 2013, 26(3): 498-506.
- [91] XIE C F, GE M M, JIN J L, et al. Mechanism investigation on Bisphenol S-induced oxidative stress and inflammation in murine RAW264.7 cells: the role of NLRP3 inflammasome, TLR4, Nrf2 and MAPK[J]. Journal of Hazardous Materials, 2020, 394: 122549.
- [92] OOE H, TAIRA T, IGUCHI-ARIGA S M M, et al. Induction of reactive oxygen species by bisphenol A and abrogation of bisphenol A-induced cell injury by DJ-1[J]. Toxicological Sciences, 2005, 88(1): 114-126.
- [93] DONG Y D, ZHANG Z M, LIU H Z, et al. Exacerbating lupus nephritis following BPA exposure is associated with abnormal autophagy in MRL/lpr mice[J]. American Journal of Translational Research, 2020, 12(2): 649-659.
- [94] NAKAMURA M, YAMANAKA H, OGURO A, et al. Bisphenol A induces Nrf2-dependent drug-metabolizing enzymes through nitrosylation of Keap1[J]. Drug Metabolism and Pharmacokinetics, 2018, 33(4): 194-202.
- [95] DEBENEDICTIS B, GUAN H Y, YANG K P. Prenatal exposure to bisphenol A disrupts mouse fetal liver maturation in a sex-specific manner[J]. Journal of Cellular Biochemistry, 2016, 117(2): 344-350.
- [96] WINTERBOURN C C, HAMPTON M B. Thiol chemistry and specificity in redox signaling[J]. Free Radical Biology and Medicine, 2008, 45(5): 549-561.
- [97] ZHANG Y, XU Y, LU W Y, et al. Upregulation of antioxidant capacity and nucleotide precursor availability suffices for oncogenic transformation[J]. Cell Metabolism, 2021, 33(1): 94-109.
- [98] CRIST S B, NEMKOV T, DUMPIT R F, et al. Unchecked oxidative stress in skeletal muscle prevents outgrowth of disseminated tumour cells[J]. Nature Cell Biology, 2022, 24(4): 538-553.
- [99] WIEL C, LE GAL K, IBRAHIM M X, et al. BACH1 stabilization by antioxidants stimulates lung cancer metastasis[J].

Cell, 2019, 178(2): 330-345.

- [100] NOMIRI S, HOSHYAR R, AMBROSINO C, et al. A mini review of bisphenol A (BPA) effects on cancer-related cellular signaling pathways[J]. Environmental Science and Pollution Research, 2019, 26(9): 8459-8467.
- [101] DONG S, TERASAKA S, KIYAMA R. Bisphenol A induces a rapid activation of Erk1/2 through GPR30 in human breast cancer cells[J]. Environmental Pollution, 2011, 159(1): 212-218.
- [102] PUPO M, PISANO A, LAPPANO R, et al. Bisphenol A induces gene expression changes and proliferative effects through GPER in breast cancer cells and cancer-associated fibroblasts[J]. Environmental Health Perspectives, 2012, 120(8): 1177-1182.
- [103] SONG H X, ZHANG T, YANG P, et al. Low doses of bisphenol A stimulate the proliferation of breast cancer cells via ERK1/2/ERRγ signals[J]. Toxicology In Vitro, 2015, 30(1): 521-528.
- [104] BOUSKINE A, NEBOUT M, BRÜCKER-DAVIS F, et al. Low doses of bisphenol A promote human seminoma cell proliferation by activating PKA and PKG via a membrane Gprotein-coupled estrogen receptor[J]. Environmental Health Perspectives, 2009, 117(7): 1053-1058.
- [105] SHENG Z G, ZHU B Z. Low concentrations of bisphenol A induce mouse spermatogonial cell proliferation by G proteincoupled receptor 30 and estrogen receptor-α[J]. Environmental Health Perspectives, 2011, 119(12): 1775-1780.
- [106] ZHOU C Q, WANG W, PERETZ J, et al. Bisphenol A exposure inhibits germ cell nest breakdown by reducing apoptosis in cultured neonatal mouse ovaries[J]. Reproductive Toxicology, 2015, 57: 87-99.
- [107] PTAK A, WRÓBEL A, GREGORASZCZUK E L. Effect of bisphenol-A on the expression of selected genes involved in cell cycle and apoptosis in the OVCAR-3 cell line[J]. Toxicology Letters, 2011, 202(1): 30-35.
- [108] CHEVALIER N, BOUSKINE A, FENICHEL P. Bisphenol

A promotes testicular seminoma cell proliferation through GPER/GPR30[J]. International Journal of Cancer, 2012, 130(1): 241-242.

- [109] LIN Y J, LIN Z M. In vitro-in silico-based probabilistic risk assessment of combined exposure to bisphenol A and its analogues by integrating ToxCast high-throughput in vitro assays with in vitro to in vivo extrapolation (IVIVE) via physiologically based pharmacokinetic (PBPK) modeling[J]. Journal of Hazardous Materials, 2020, 399: 122856.
- [110] PROSSNITZ E R, BARTON M. The G-protein-coupled estrogen receptor GPER in health and disease[J]. Nature Reviews Endocrinology, 2011, 7(12): 715-726.
- [111] DUAN Z H, ZHU L, ZHU L Y, et al. Individual and joint toxic effects of pentachlorophenol and bisphenol A on the development of zebrafish (*Danio rerio*) embryo[J]. Ecotoxicology and Environmental Safety, 2008, 71(3): 774-780.
- [112] MOREMAN J, LEE O, TRZNADEL M, et al. Acute toxicity, teratogenic, and estrogenic effects of bisphenol A and its alternative replacements bisphenol S, bisphenol F, and bisphenol AF in zebrafish embryo-larvae[J]. Environmental Science & Technology, 2017, 51(21): 12796-12805.
- [113] CZARNY-KRZYMIŃSKA K, KRAWCZYK B, SZCZU-KOCKI D. Bisphenol A and its substitutes in the aquatic environment: occurrence and toxicity assessment[J]. Chemosphere, 2023, 315: 137763.
- [114] LIU J C, ZHANG L Y, LU G H, et al. Occurrence, toxicity and ecological risk of Bisphenol A analogues in aquatic environment – a review[J]. Ecotoxicology and Environmental Safety, 2021, 208: 111481.
- [115] WU Y, JIN R H, CHEN Q Q, et al. Organic contaminants of emerging concern in global estuaries: environmental occurrence, fate, and bioavailability[J]. Critical Reviews in Environmental Science and Technology, 2023, 53(4): 550-575.

(本文编辑:胡莹莹)