

论著

四溴双酚 A 对环青春期雌性大鼠的毒性研究

支媛¹, 肖金环^{1,2}, 王海宇², 张文众¹, 汪会玲¹, 贾旭东¹, 樊永祥¹

(1. 国家食品安全风险评估中心 卫生部食品安全风险评估重点实验室, 北京 100021;

2. 潍坊医学院, 山东 潍坊 261000)

摘要:目的 初步探讨四溴双酚 A 对环青春期雌性大鼠的内分泌干扰作用。方法 将 19 日龄雌性大鼠随机分为 4 组: 对照组和低、中、高剂量组, 每组 15 只, 四溴双酚 A 掺入饲料给予, 染毒剂量分别为 0、2、6 和 18 mg/kg BW, 连续暴露 21 d, 试验期间观察并记录大鼠阴道开口时间和动情周期, 试验结束后测定各项血液学、临床生化指标以及激素水平, 进行脏器称重以及组织病理学检查。结果 受试物各剂量组大鼠体质量、阴道开口时间和开口时体质量、动情周期, 以及激素水平与对照组相比, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 各剂量组大鼠肝脏的脏体系数, 以及高剂量组甲状腺的脏体系数和低、高剂量组甲状腺的脏脑系数与对照组相比明显降低, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 血常规检测结果显示中剂量组大鼠血小板计数和血小板压积与对照组相比明显降低, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 血生化检测结果显示中、高剂量组大鼠胆固醇和血糖含量, 以及各剂量组高密度脂蛋白含量与对照组相比明显降低, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 卵巢、子宫、肾脏、肝脏和甲状腺病理指标未显示有受试物引起的异常改变。结论 四溴双酚 A 对环青春期雌性大鼠肝脏、甲状腺和血糖有影响。

关键词: 四溴双酚 A; 环青春期; 雌性大鼠; 甲状腺干扰; 内分泌干扰; 毒性

中图分类号: R155 文献标识码: A 文章编号: 1004-8456(2017)01-0032-05

DOI: 10.13590/j.cjfh.2017.01.007

Toxicity study of tetrabromobisphenol A on peripubertal female ratsZHI Yuan¹, XIAO Jin-huan^{1,2}, WANG Hai-yu², ZHANG Wen-zhong¹, WANG Hui-ling¹,
JIA Xu-dong¹, FAN Yong-xiang¹

(1. Key Laboratory of Food Safety Risk Assessment of Ministry of Health, China National Center for Food Safety Risk Assessment, Beijing 100021, China; 2. Weifang Medical University, Shandong Weifang 261000, China)

Abstract: Objective The study aimed to explore the toxicity of tetrabromobisphenol A on peripubertal female rats. **Methods** Female rats aged 19-day were dietary exposed to tetrabromobisphenol A for 21 days with four dosages (0, 2, 6, 18 mg/kg BW). There were 15 rats in each dosages group. During the experiment, vaginal opening and estrous cyclicity of rats were observed and recorded. Blood samples were collected for blood routine, biochemical indexes and hormone levels. Organ weighing and histopathologic examinations were performed in end point. **Results** The weight gain, the age of vaginal opening and weight, estrous cyclicity and hormone levels of rats in all the treated groups were similar to those in the non-treated group with no statistically significant difference. Liver/body weight ratio of all the treated groups, thyroid/body weight ratio of the high dosage group and thyroid/brain ratio of the low and high dosage group were significantly decreased. Blood routine showed that platelet count and plateletcrit were significantly decreased in the middle dosage group. Clinical biochemical parameters showed that the total cholesterol and glucose were significantly decreased in the middle and the high dosage group. The level of high density lipoprotein was significantly decreased in all the treated groups. No pathological changes in ovaries, uterus, livers, kidneys and thyroids were observed under microscope. **Conclusion** Tetrabromobisphenol A etrabromobisprenol may effect on liver, thyroid and glucose metabolism on peripubertal female rats.

Key words: Tetrabromobisphenol A; peripubertal; female rats; thyroid disruption; endocrine disruption; toxicity

收稿日期: 2016-11-04

基金项目: 国家自然科学基金项目 (21537001)

作者简介: 支媛 女 副主任技师 研究方向为毒理病理

E-mail: zhiyuan@cfsa.net.cn

通信作者: 汪会玲 女 副主任技师 研究方向为毒理病理

E-mail: wanghuiling@cfsa.net.cn

四溴双酚 A (tetrabromobisphenol A, TBBPA) 作为最为广泛使用的一类溴代阻燃剂 (brominated flame retardants, BFRs) 在工业发展中占据较大份额, 被广泛应用于塑料、电子、建筑、纺织等材料与产品中。TBBPA 是一种内分泌干扰物, 能够引起甲状腺激素干扰作用、肝毒性、肾毒性、神经毒性和生

殖毒性^[1]。同时,它在被焚化处理时,会释放出溴化的二恶英和呋喃,这两种物质都是极易致癌物质^[2]。环青春期雌性大鼠的青春发育和甲状腺功能试验对甲状腺干扰物质比较敏感。目前鲜见 TBBPA 对环青春期雌性大鼠的毒性研究。

本研究参照美国环境保护局化学物安全和污染防治指南 US EPA OCSPP 890.1450(环青春期雌性大鼠的青春发育和甲状腺功能试验)^[3],通过观察大鼠阴道开口时间和动情周期,对大鼠的主要器官、激素水平、血常规、血生化以及病理等观察指标进行研究,初步探讨 TBBPA 对环青春期雌性大鼠的毒性作用。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 受试物

四溴双酚 A,白色粉末,微溶于水,购自北京精华耀邦医药科技有限公司,纯度 $\geq 99.90\%$,批号:20150723。

1.1.2 实验动物

直接购买明确天数的 SD 雌性仔鼠 60 只,19 日龄,体质量(41.1 ± 5.15) g,由北京维通利华实验动物技术有限公司提供[SPF 级,动物合格证号:SCXK(京)2015-0007]。颗粒饲料由北京华阜康生物科技股份有限公司提供[许可证号:SCXK(京)2015-0008]。饲养地点为首都医科大学附属北京口腔医院动物房[SPF 级,合格证号:SCXK(京)2014-0032],室温(22 ± 2) °C,湿度 45%~55%,12 h 明暗交替,自由进食和饮水。

1.1.3 主要仪器与试剂

MEK-6813K 全自动血球计数仪(日本光电)、AU680 全自动生化分析仪(贝克曼库尔特株式会社)、电子分析天平、生物显微镜、低速离心机。

血生化检测试剂盒(北京美康百泰医药科技有限公司),酶联免疫吸附法(ELISA)试剂盒(北京博乐通生物科技有限公司)。

1.2 方法

1.2.1 动物分组

适应性喂养 2 d 后,按体质量随机分为 4 组:对照组和 TBBPA 低、中、高剂量组,受试物掺入饲料给予,浓度分别为 0、2、6、18 mg/kg BW,每组 15 只,从出生后天数(PND)22 至 PND42。

1.2.2 各组大鼠的处理及检测指标

喂养期间每周称重,观察并记录阴道开口时间和体质量,从阴道开口之日起,每天进行阴道涂片观察动情周期,试验结束后,麻醉腹主动脉采血处

死动物,取卵巢、子宫、大脑、肝、肾、肾上腺、脾、垂体、甲状腺(解剖时同时取气管,固定在 10% 的中性福尔马林缓冲液 24 h,分离甲状腺后单独测定其质量),并计算脏器系数,利用对照组和高剂量组动物脏器进行组织病理学检查,高剂量组有病理学变化再开展中、低剂量组的病理学检查。

利用全自动血球计数仪测定白细胞计数、红细胞计数、血红蛋白、血小板计数、白细胞分类比例、白细胞分类计数等指标;血液离心取血清,利用全自动生化分析仪测定血清碱性磷酸酶、白蛋白、碱性磷酸酶、丙氨酸转氨酶、天门冬氨酸转氨酶、胆固醇、甘油三酯、总蛋白、肌酐和尿素氮等指标;用酶联免疫吸附法测定血清总甲状腺素(T_4)和血清促甲状腺激素(TSH)。

1.3 统计学分析

试验结果以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,计量资料采用 SPSS 19.0 软件进行单因素方差分析。方差齐时组间均数比较采用 LSD 法,方差不齐时组间均数比较采用 Tamhane's T2 法,设定检验水准 $\alpha = 0.05$, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般观察和动物体质量变化

试验期间,动物饮食、活动均正常,生长状况良好,无明显毒作用表现,动物无死亡例数。连续给予受试物 21 d 后,大鼠各剂量组体质量均随时间延长而增长,组间差异无统计学意义($P > 0.05$),结果见图 1。

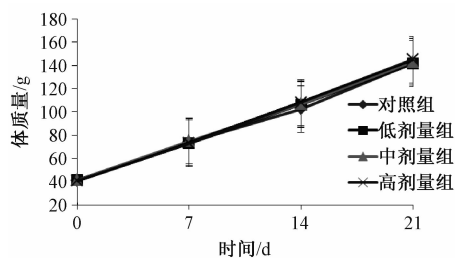


图 1 TBBPA 对雌性大鼠体质量增长的影响

Figure 1 Effect of TBBPA on weight gain of female rats

2.2 阴道开口

由表 1 可见,与对照组比较,各剂量组阴道开口时间和阴道开口时体质量差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

2.3 动情周期

由表 2 可见,与对照组比较,各剂量组大鼠第一次动情期和动情周期差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

表1 TBBPA对雌性大鼠阴道开口的影响($\bar{x} \pm s, n=15$)

Table 1 Effect of TBBPA on vaginal opening of female rats

组别	阴道开口时间/(PND/d)	阴道开口时体质量/g
对照组	31.12 ± 2.48	102.51 ± 7.63
低剂量组	32.16 ± 2.35	106.31 ± 9.48
中剂量组	32.45 ± 2.13	106.78 ± 8.88
高剂量组	32.65 ± 2.62	108.07 ± 10.40

表2 TBBPA对雌性大鼠动情周期的影响($\bar{x} \pm s, n=15$)

Table 2 Effect of TBBPA on estrous cyclicity of female rats

组别	第一次动情期/(PND/d)	动情周期/d
对照组	32.12 ± 2.34	4.94 ± 3.21
低剂量组	32.27 ± 2.32	5.23 ± 3.43
中剂量组	33.54 ± 2.67	5.13 ± 2.98
高剂量组	33.56 ± 2.52	5.34 ± 3.16

表3 TBBPA对雌性大鼠脏器重量和脏器系数的影响($\bar{x} \pm s, n=15$)

Table 3 Effect of TBBPA on organ weight and organ coefficient of female rats

组别	卵巢		子宫湿重		子宫干重		大脑		肝脏	
	绝对重量 /mg	脏器系数 /%	绝对重量 /mg	脏器系数 /%	绝对重量 /mg	脏器系数 /%	绝对重量 /mg	脏器系数 /%	绝对重量 /mg	脏器系数 /%
对照组	89.8 ± 16.2	64.2 ± 9.5	275.4 ± 117.5	19.3 ± 8.2	253.6 ± 87.0	18.2 ± 7.1	1.70 ± 0.08	12.21 ± 0.99	5.18 ± 0.59	37.00 ± 1.96
低剂量组	99.6 ± 13.2	71.8 ± 8.7	296.1 ± 100.6	21.3 ± 7.6	268.7 ± 85.7	19.3 ± 6.2	1.74 ± 0.06	12.52 ± 1.01	4.85 ± 0.44	34.74 ± 2.18*
中剂量组	100.1 ± 18.4	70.6 ± 13.7	272.5 ± 95.6	19.2 ± 6.8	245.9 ± 58.6	17.3 ± 4.2	1.70 ± 0.08	12.01 ± 0.69	5.01 ± 0.51	35.20 ± 2.47*
高剂量组	104.0 ± 22.1	72.1 ± 15.0	289.4 ± 128.9	20.3 ± 9.2	247.1 ± 58.5	17.4 ± 5.0	1.73 ± 0.06	12.05 ± 0.90	5.06 ± 0.48	34.97 ± 1.82*

组别	肾脏		肾上腺		脾脏		垂体		甲状腺	
	绝对重量 /mg	脏器系数 /%	绝对重量 /mg	脏器系数 /%	绝对重量 /mg	脏器系数 /%	绝对重量 /mg	脏器系数 /%	绝对重量 /mg	脏器系数 /%
对照组	1.31 ± 0.15	93.95 ± 6.34	35.1 ± 5.6	25.3 ± 4.4	0.51 ± 0.07	36.73 ± 6.27	7.5 ± 1.8	5.3 ± 0.9	12.8 ± 3.2	9.2 ± 2.0
低剂量组	1.29 ± 0.12	92.59 ± 6.18	36.9 ± 6.7	26.5 ± 4.9	0.45 ± 0.08	32.46 ± 5.65	7.9 ± 1.0	5.7 ± 0.6	11.4 ± 1.9	8.2 ± 1.5
中剂量组	1.32 ± 0.10	92.73 ± 4.68	36.4 ± 6.0	25.7 ± 4.1	0.53 ± 0.12	37.54 ± 8.23	8.8 ± 1.6	6.0 ± 0.9	12.0 ± 2.3	8.4 ± 1.2
高剂量组	1.33 ± 0.12	92.42 ± 6.57	37.0 ± 6.4	25.7 ± 4.9	0.51 ± 0.10	35.54 ± 6.15	8.5 ± 1.0	5.9 ± 0.8	11.3 ± 2.5	7.8 ± 1.5*

注: *表示与对照组比较, $P < 0.05$

表4 TBBPA对雌性大鼠血清激素水平的影响($\bar{x} \pm s, n=15$)

Table 4 Effect of TBBPA on hormone levels of female rats

组别	T ₄ /(ug/dl)	TSH/(ng/ml)
对照组	4.87 ± 1.46	13.45 ± 3.21
低剂量组	4.55 ± 1.67	14.10 ± 3.02
中剂量组	4.36 ± 1.57	13.78 ± 2.96
高剂量组	4.21 ± 1.34	13.04 ± 2.78

($P < 0.05$), 但无剂量-反应关系, 且这些指标均在本实验室历史参考值范围内, 故无生物学意义。

2.7 血生化检测结果

由表6可见, 与对照组比较, 中、高剂量组大鼠胆固醇和血糖含量, 以及各剂量组高密度脂蛋白含量均有所降低, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

2.8 对脏器组织病理学的影响

对照组和高剂量组大鼠卵巢、子宫、肾脏、肝脏和甲状腺的组织病理学检查结果见图2。卵巢的卵母细胞呈圆形、椭圆形或多角形, 结构易于识别, 未见卵泡的发育异常及组织内出血、炎症等病理变化(A、B)。子宫大小形态正常, 宫壁回声均匀, 内膜线清晰(C、D)。对照组和高剂量组肾脏结构可清晰识别, 肾单位呈均匀分布, 肾小球和肾小管结构正常, 未见间质细胞增生及肾小球萎缩等病变(E、F)。肝

2.4 脏器重量和脏器系数

由表3可见, 与对照组比较, 各剂量组肝脏的脏体系数明显下降, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 与对照组比较, 高剂量组甲状腺的脏体系数和低、高剂量组甲状腺的脏脑系数明显下降, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2.5 激素水平

由表4可知, 与对照组比较, 各剂量组T₄和TSH差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.6 血常规检测结果

由表5可见, 与对照组比较, 中剂量组血小板计数和血小板压积明显降低, 差异有统计学意义

脏细胞呈圆形或长圆形, 细胞界限清晰, 细胞质均匀, 细胞核基本呈圆形, 未见细胞形态改变和空泡化(G、H)。甲状腺滤泡大多呈圆形或椭圆形, 滤泡周围均匀分散着细胞, 细胞呈扁平状, 滤泡腔内充满均匀的胶质, 极少观察到胶质中有圆形或椭圆形的空泡, 且滤泡细胞高度和胶体面积变化不大(I、J)。经对比发现, 对照组与高剂量组卵巢、子宫、肾脏、肝脏和甲状腺均未见异常现象。病理图片放大倍数均为20 × 10。

3 讨论

TBBPA具有潜在的持久性、生物累积性和毒性, 是一种类似于持久性有机污染物(persistent organic pollutants, POPs)的环境内分泌干扰物, 对环境和生物体产生严重影响。研究表明TBBPA非常容易积累在人体内, 长期接触会抑制甲状腺的发育, 对内分泌系统有毒性^[4-5]。Chan等^[6]研究发现TBBPA暴露能降低血清中三碘甲状腺原氨酸(T₃)或T₄和TSH水平。Terasaki等^[7]发现TBBPA与甲状腺激素运载蛋白有很强的结合能力, 能够干扰

表 5 TBBPA 对雌性大鼠血常规指标的影响($\bar{x} \pm s, n = 15$)

Table 5 Effect of TBBPA on blood routine indexes of female rats

组别	白细胞计数 /($\times 10^9/L$)	红细胞计数 /($\times 10^{12}/L$)	血红蛋白 /(g/L)	红细胞压积 /%	血小板计数 /($\times 10^9/L$)	平均血小板 体积/fL	血小板压积 /%	平均红细胞 体积/fL
对照组	4.43 ± 2.02	6.20 ± 0.33	130.44 ± 6.94	40.76 ± 1.94	1 082.38 ± 207.74	7.63 ± 0.31	0.83 ± 0.15	65.79 ± 2.92
低剂量组	4.91 ± 1.81	6.28 ± 0.27	130.75 ± 4.84	41.14 ± 1.60	1 068.56 ± 140.41	7.56 ± 0.38	0.81 ± 0.10	65.54 ± 2.02
中剂量组	4.03 ± 1.75	6.34 ± 0.46	131.63 ± 6.63	41.20 ± 1.84	937.00 ± 156.04 *	7.61 ± 0.28	0.72 ± 0.10 *	64.47 ± 2.99
高剂量组	5.49 ± 1.89	6.29 ± 0.29	130.53 ± 4.55	41.44 ± 1.62	1 089.67 ± 136.44	7.55 ± 0.38	0.82 ± 0.10	66.05 ± 3.48

组别	平均血红蛋 白量/pg	平均血红蛋白 浓度/(g/L)	中性粒细胞 比率/%	淋巴细胞 比率/%	单核细胞 比率/%	嗜酸性粒细 胞比率/%	嗜碱性粒细 胞比率/%	中性粒细胞计 数/($\times 10^9/L$)
对照组	20.91 ± 0.63	319.94 ± 6.49	11.03 ± 3.62	81.75 ± 6.52	4.77 ± 2.05	0.95 ± 0.45	0.10 ± 0.11	0.47 ± 0.26
低剂量组	20.83 ± 0.63	317.94 ± 6.45	11.19 ± 3.83	83.81 ± 5.16	3.73 ± 1.44	1.21 ± 0.59	0.06 ± 0.11	0.51 ± 0.20
中剂量组	20.58 ± 0.70	319.44 ± 7.75	14.16 ± 7.15	79.03 ± 8.14	5.73 ± 2.64	1.08 ± 0.46	0.18 ± 0.23	0.51 ± 0.21
高剂量组	20.79 ± 0.60	315.33 ± 8.64	11.49 ± 4.75	83.34 ± 6.27	3.92 ± 1.91	1.12 ± 0.49	0.13 ± 0.19	0.57 ± 0.20

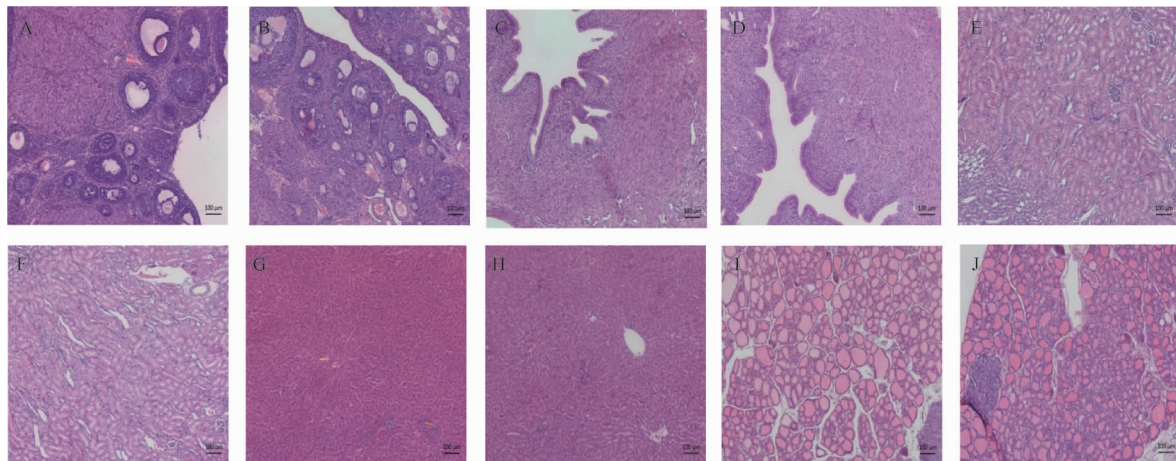
组别	淋巴细胞计数 /($\times 10^9/L$)	单核细胞计数 /($\times 10^9/L$)	嗜酸性粒 细胞计数 /($\times 10^9/L$)	嗜碱性粒 细胞计数 /($\times 10^9/L$)	网织红细胞 计数 /($\times 10^9/L$)	网织红细胞 比率/%	未成熟网织 红细胞比率 /%
对照组	3.71 ± 1.81	0.21 ± 0.08	0.04 ± 0.02	0.005 ± 0.005	0.64 ± 0.14	10.38 ± 2.48	60.71 ± 2.58
低剂量组	4.16 ± 1.68	0.17 ± 0.07	0.06 ± 0.03	0.003 ± 0.005	0.56 ± 0.11	8.94 ± 1.87	59.71 ± 2.80
中剂量组	3.21 ± 1.65	0.20 ± 0.09	0.04 ± 0.02	0.006 ± 0.007	0.53 ± 0.13	8.45 ± 2.07	62.36 ± 3.67
高剂量组	4.65 ± 1.81	0.20 ± 0.08	0.06 ± 0.02	0.007 ± 0.008	0.59 ± 0.13	9.42 ± 2.00	59.85 ± 3.22

注: * 表示与对照组比较, $P < 0.05$ 表 6 TBBPA 对雌性大鼠血生化指标的影响($\bar{x} \pm s, n = 15$)

Table 6 Effect of TBBPA on blood biochemical indexes of female rats

组别	胆碱酯酶 /(U/L)	白蛋白 /(g/L)	碱性磷酸酶 /(U/L)	丙氨酸转氨酶 /(U/L)	天门冬氨酸转 氨酶/(U/L)	钙 /(mmol/L)	胆固醇 /(mmol/L)	肌酐 /($\mu\text{mol/L}$)
对照组	0.47 ± 0.08	30.26 ± 1.33	190.38 ± 58.04	45.58 ± 8.28	201.81 ± 37.71	2.45 ± 0.07	1.79 ± 0.16	31.26 ± 7.29
低剂量组	0.42 ± 0.07	29.47 ± 1.83	162.44 ± 35.54	48.81 ± 8.55	192.19 ± 40.98	2.43 ± 0.11	1.69 ± 0.27	34.46 ± 4.78
中剂量组	0.41 ± 0.11	29.48 ± 1.70	157.56 ± 47.99	41.25 ± 5.71	187.87 ± 38.44	2.39 ± 0.12	1.48 ± 0.21 *	33.13 ± 4.62
高剂量组	0.40 ± 0.08	28.94 ± 1.50	170.13 ± 47.97	43.69 ± 8.39	191.84 ± 27.30	2.40 ± 0.13	1.58 ± 0.16 *	35.14 ± 5.14

组别	血糖 /(mmol/L)	高密度脂蛋白 /(mmol/L)	乳酸脱氢酶 /(U/L)	总胆汁酸 /($\mu\text{mol/L}$)	甘油三酯 /(mmol/L)	总蛋白 /(g/L)	尿素氮 /(mmol/L)
对照组	5.20 ± 0.97	1.40 ± 0.10	2 542.88 ± 508.36	23.37 ± 17.29	0.37 ± 0.12	46.97 ± 2.78	5.83 ± 0.84
低剂量组	5.01 ± 0.84	1.30 ± 0.14 *	2 472.63 ± 721.59	17.12 ± 10.10	0.36 ± 0.12	45.28 ± 3.22	5.38 ± 1.21
中剂量组	4.31 ± 0.93 *	1.26 ± 0.09 *	2 312.88 ± 652.49	17.36 ± 7.86	0.32 ± 0.12	42.38 ± 8.39	4.99 ± 0.93
高剂量组	4.47 ± 0.92 *	1.29 ± 0.11 *	2 379.13 ± 420.32	17.53 ± 12.90	0.31 ± 0.09	41.58 ± 9.15	5.63 ± 0.84

注: * 表示与对照组比较, $P < 0.05$ 

注: A. 卵巢对照组; B. 卵巢高剂量组; C. 子宫对照组; D. 子宫高剂量组; E. 肾脏对照组; F. 肾脏高剂量组; G. 肝脏对照组; H. 肝脏高剂量组; I. 甲状腺对照组; J. 甲状腺高剂量组

图 2 雌性大鼠 TBBPA 暴露的器官组织病理学观察

Figure 2 Observation of histopathology exposed TBBPA in female rats

T₄ 的转移过程。YANG 等^[1]发现灌胃给予 TBBPA (0、5、50、250 mg/kg BW)后,随剂量增加 T₄ 含量降低,而 5 mg/kg BW 组中 TSH 含量升高,50、250 mg/kg BW 组中 TSH 含量降低。Van 等^[8]也研究了 TBBPA (0、3、10、30、100、300、1 000、3 000 mg/kg BW)对 Wistar 大鼠的甲状腺激素干扰作用,结果表明 T₄ 和 T₃ 的基准剂量(BMDL)分别为 48 和 124 mg/kg。本研究也显示 TBBPA 对甲状腺有影响。

孕期小鼠摄入含 1% TBBPA 的食物可以导致母体和幼体肝肾的损伤^[9]。陈玛丽^[10]发现 TBBPA 暴露(0.01、0.1 mg/L)能够引起红鲫肝脏脂肪化、空泡化和线粒体囊泡化,剂量增大则能够导致肝脏细胞核损伤和细胞间隙增大。大鼠暴露于 TBBPA (15.7、140.5、1 639.7 mg/kg BW)中均能够增加肝细胞局灶性坏死和肝内炎性细胞浸润^[11]。本研究亦表明 TBBPA 对肝脏和血糖有影响。

综上所述,TBBPA 对环青春期雌性大鼠肝脏、甲状腺和血糖有影响。在后续研究中应增加暴露水平和/或延长暴露时间,进一步探索其影响机制。

参考文献

- [1] YANG Y, NI W W, YU L, et al. Toxic effects of tetrabromobisphenol A on thyroid hormones in SD rats and the derived-reference dose[J]. Biomed Environ Sci, 2016, 29(4): 295-299.
- [2] Colnot T, Kacew S, Dekant W. Mammalian toxicology and human exposures to the flame retardant 2, 2', 6, 6'-tetrabromo-4, 4'-isopropylidenediphenol(TBBPA): implications for risk assessment

- [J]. Archives of Toxicology, 2014, 88(3): 553-573.
- [3] US Environmental Protection Agency. US EPA Office of Chemical Safety and Pollution Prevention (OCSPP) guideline 890. 1450 female pubertal (rat): pubertal development and thyroid function in intact juvenile/peripubertal female rats assay [EB/OL]. (2011-08-31) [2016-08-09]. <https://www.epa.gov/pesticide-registration/study-profile-templates-series-890-endocrine-disruptor-screening-program-test>.
- [4] 张运海,于水利,唐玉霖,等. 水体中四溴双酚 A 分析与去除方法的研究进展[J]. 中国给水排水, 2013, 29(6): 33-38.
- [5] 黄铸颖,李海燕,吴启航,等. 溴代阻燃剂环境污染及毒性研究进展[J]. 环境与健康杂志, 2014, 31(11): 1026-1031.
- [6] Chan W K, Chan K M. Disruption of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis in zebrafish embryo-larvae following waterborne exposure to BDE-47, TBBPA and BPA[J]. Aquat Toxicol, 2012, 108(1): 106-111.
- [7] Terasaki M, Kosaka K, Kunikane S, et al. Assessment of thyroid hormone activity of halogenated bisphenol A using a yeast two-hybrid assay[J]. Chemosphere, 2011, 84(10): 1527-1530.
- [8] Van L T, Van K T, Verhoef A, et al. Endocrine effects of tetrabromobisphenol-A (TBBPA) in Wistar rats as tested in a one-generation reproduction study and a subacute toxicity study[J]. Toxicol, 2008, 245(1/2): 76-89.
- [9] Tada Y, Fujitani T, Ogata A, et al. Flame retardant tetrabromobisphenol A induced hepatic changes in ICR male mice [J]. Environmental Toxicology and Pharmacology, 2007, 23(2): 174-178.
- [10] 陈玛丽. 四溴双酚 A 对鱼类的毒性效应[D]. 上海: 华东师范大学, 2008.
- [11] Tada Y, Fujitani T, Yano N, et al. Effects of tetrabromobisphenol A, brominated flame retardant, in ICR mice after prenatal and postnatal exposure [J]. Food Chem Toxicol, 2006, 44(8): 1408-1413.

· 公告 ·

关于发布《保健食品原料目录(一)》和 《允许保健食品声称的保健功能目录(一)》的公告

2016 年第 205 号

根据《中华人民共和国食品安全法》有关规定,国家食品药品监督管理总局会同国家卫生计生委和国家中医药管理局制定了《保健食品原料目录(一)》和《允许保健食品声称的保健功能目录(一)》,现予发布。特此公告。

- 附件:1. 保健食品原料目录(一)
2. 允许保健食品声称的保健功能目录(一)

食品药品监管总局 国家卫生计生委
国家中医药管理局

二〇一六年十二月二十七日