

王程强,钱波,陆艳玫,等. 阻燃剂 TCPP 暴露对小鼠的神经毒理作用观察及相关机制研究 [J]. 中国比较医学杂志, 2019, 29 (3): 1-6.

Wang CQ, Qian B, Lu YM, et al. Neurotoxicity effects and mechanism of flame retardant TCPP exposure on of mice [J]. Chin J Comp Med, 2019, 29(3): 1-6.

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856. 2019.03.001

阻燃剂 TCPP 暴露对小鼠的神经毒理作用观察及 相关机制研究

王程强,钱 波,陆艳玫,王 璐,张亚斌,宋家乐*

(桂林医学院公共卫生学院,广西 桂林 541000)

【摘要】 目的 探讨阻燃剂 TCPP(tris(2-chloroisopropyl)phosphate)暴露对小鼠的神经毒理作用观察及相关机制研究。**方法** 将 30 只成年 KM 小鼠随机分为正常对照组(0 mg/(kg·d))、低剂量(TCPP)组(10 mg/(kg·d))和高剂量 TCPP 组(100 mg/(kg·d)),持续灌胃染毒 30 d。染毒结束后,观察其体质量及一般情况。采用水迷宫实验检测小鼠的学习记忆能力;采用化学发光免疫分析法测定小鼠血清总三碘甲腺原氨酸(TT3)、游离三碘甲腺原氨酸(FT3)、总四碘甲腺原氨酸(TT4)和游离四碘甲腺原氨酸(FT4)水平;采用比色法测定小鼠脑组织中谷胱甘肽转移酶(GST)和超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)、过氧化氢酶(CAT)水平。**结果** 与对照组小鼠相比,TCPP 高剂量组小鼠饮水量显著下降($P<0.05$),肝和脾脏器指数明显升高($P<0.05$)。TCPP 暴露组小鼠在水迷宫实验中逃避潜伏期均较正常组小鼠出现延长($P<0.05$),高剂量组小鼠游泳总路程出现明显升高($P<0.05$),同时在目标象限停留时间也明显缩短($P<0.05$)。高剂量 TCPP 染毒组小鼠与对照组小鼠相比 TT3、FT3 出现明显增高($P<0.05$)。与对照组小鼠相比,高剂量 TCPP 染毒组小鼠 GST、SOD 出现明显降低,MDA 显著增高($P<0.05$)。与对照组小鼠相比,低剂量 TCPP 染毒组小鼠仅 GST 出现降低,MDA 增高($P<0.05$)。**结论** TCPP 暴露具有明显的神经毒性作用,能造成小鼠学习记忆能力丧失,其毒性机制可能与脑组织氧化损伤及甲状腺激素增高有关。

【关键词】 TCPP;学习记忆;甲状腺激素;氧化损伤;小鼠

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2019) 03-0001-06

Neurotoxic effects and mechanism of flame retardant TCPP exposure on mice

WANG Chengqiang, QIAN Bo, LU Yanmei, WANG Lu, ZHANG Yabin, SONG Jiale*
(School of Public Health, Guilin Medical University, Guilin 541001, China)

【Abstract】 Objective To observe the neurotoxic effects and mechanism of TCPP (tris(2-chloroisopropyl)phosphate) exposure on mice. **Methods** Thirty adult KM mice were randomly divided into normal control (0 mg/(kg·d)), low- (10 mg/(kg·d)) and high-dose TCPP groups (100 mg/(kg·d)), and were given oral gavage exposure once a day for consecutive 30 days. The body mass of mice was recorded. Morris water maze was used to examine the ability of learning and memory ability in mice. The serum levels of total-triiodothyronine (TT3), total-tetraiodothyronine (TT4), free

【基金项目】广西高校中青年教师基础能力提升项目(2018KY0423);广西高等学校千名中青年骨干教师培育计划资助(桂教人[2018]18号);桂林医学院引进人才科研启动基金(04010150001)。

【作者简介】王程强(1981—),硕士,研究方向:环境毒理学。E-mail: 357535605@qq.com

【通信作者】宋家乐(1983—),博士,研究方向:营养毒理学,副教授。E-mail: songjiale@glmc.edu.cn

tetramethionine (FT4) and free triiodothyronine (FT3) were detected with electro-chemiluminescence. The levels of glutathione transferase (GST), superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT), and malonaldehyde (MDA) in brain tissues were detected by chemical colorimetry. **Results** Compared with the control group, the water intake of the high-dose TCP group was significantly reduced ($P < 0.05$), and the organ coefficients of the liver and spleen were significantly increased ($P < 0.05$). In addition, the escape latency of TCP exposure mice was longer than that of control group in the water maze test ($P < 0.05$). Furthermore, the total swimming course of the high-dose TCP group was increased ($P < 0.05$) and swimming time in the target quadrant was significantly reduced compared with the control group ($P < 0.05$). In the high-dose TCP group, the serum levels of TT3 and FT3 were increased ($P < 0.05$), the activities of GST and SOD were decreased, and the content of MDA was increased ($P < 0.05$) compared with the control group. In the low-dose TCP group, the activity of GST was decreased and the content of MDA was increased ($P < 0.05$) compared with the control group. **Conclusions** TCP exposure is neurotoxic by increasing thyroid hormones and inducing oxidative damage in mice.

【Keywords】 TCP; learning memory; thyroid hormones; oxidative damage; mouse

有机磷阻燃剂 (organophosphate flame retardants, OPFRs) 是一种化学性质稳定, 并能在环境中长期存在的新型阻燃剂。空气、水体中的 OPFRs 会通过呼吸道、消化道进入生物体内^[1]。随着多溴联苯醚 (polybrominated diphenyl ethers, PBDEs) 类阻燃剂的禁用, OPFRs 的使用量与日俱增。有研究显示, 多种环境介质及生物体内 OPFRs 检出浓度逐年递增^[2]。OPFRs 具有多种同系物, 其中磷酸三 (2-氯丙基) 酯 (tris (2-chloroisopropyl) phosphate, TCP) 是目前最常见的有机磷阻燃剂, 而且在我国环境中广泛存在^[3]。近年来, 大量研究证实 OPFRs 具有神经毒性、生殖毒性、内分泌干扰效应、发育毒性、致癌性^[1], 其中以神经毒性及甲状腺干扰效应最为显著^[4-5]。TCP 作为可疑的甲状腺激素干扰物 (TDCs), 可能会对甲状腺激素产生干扰效应^[6]。甲状腺激素功能的紊乱, 会影响神经及大脑的发育。因此, 本研究以 TCP 为受试物, 通过对 KM 小鼠灌胃染毒, 探索 TCP 暴露对 KM 小鼠学习记忆能力及其血清甲状腺激素水平的影响。

1 材料和方法

1.1 实验动物

清洁级 4 周龄 KM 小鼠, 由桂林医学院实验动物中心提供 [SCXK (桂) 2013-0001], 60 只, 雌雄各半, 体质量 (26.6 ± 4) g。小鼠饲养于桂林医学院公共卫生学院 SPF 级动物房 [SYXK (桂) 2013-0001], 自由采食和饮水, 室内温度 $20^{\circ}\text{C} \sim 25^{\circ}\text{C}$, 湿度 $40\% \sim 70\%$, 12 h 亮暗循环。本研究获得桂林医学院实验动物伦理委员会审查批准 (GLMC: 201710020)。小鼠的饲养及使用过程严格遵守《美国公共卫生署人道管理和使用实验动物政策》^[7]。

KM 小鼠在实验中处于舒适的环境, 并为其提供足够的水和食物, 舒适的睡眠, 按实验动物使用的 3R 原则对其给予人道的关怀。

1.2 主要试剂与仪器

TCP, 产品批号 YR160103 (张家港瑞雅化工有限公司, 纯度 $> 99\%$); 谷胱甘肽转移酶 (glutathione transferase, GST)、超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD)、丙二醛 (malondialdehyde, MDA)、过氧化氢酶 (catalase, CAT) 试剂盒 (南京建成有限公司); 游离三碘甲腺原氨酸 (free triiodothyronine, FT3) 产品编号 54010224, 游离四碘甲腺原氨酸 (free tetramethionine, FT4) 产品编号 75434094, 总三碘甲腺原氨酸 (total triiodothyronine, TT3) 产品编号 52607543, 总四碘甲腺原氨酸 (total tetraiodothyronine, TT4) 产品编号 75648910, 按配套试剂盒操作说明检测小鼠血清中 T4、FT4、T3、FT3 水平。甲状腺激素测定采用德国西门子 ADVIA Centaur XP 全自动免疫分析系统, 使用的是直接化学发光法; Morris 水迷宫检测系统, 产品型号 XR-XM101 (上海欣软信息科技有限公司)。

1.3 实验方法

1.3.1 动物分组和处理

所有动物适应性饲养 7 d 后, 按随机数字表法分成 3 组, 分别为对照组和低、高染毒组, 每组 10 只。将 TCP 溶于纯花生油中, 根据各染毒组小鼠体质量, 按照 $10 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 和 $100 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 体质量灌胃染毒 TCP; 对照组小鼠灌胃等体积花生油。连续灌胃染毒 30 d 后, 采用随机数字表法, 每组选取小鼠 8 只, 作为本实验的研究对象。

1.3.2 小鼠体质量及一般情况观察

每天观察记录每组小鼠精神与活动状态, 并于

染毒后第 28 ~ 30 天,测量每组小鼠进食量、饮水量和体质量。实验结束后称重,处死小鼠取生物样本并计算脏器指数,脏器指数 = 脏器质量 (mg)/小鼠体质量 (g)。

1.3.3 小鼠空间学习记忆能力测定

染毒第 30 天后,进行水迷宫实验^[8]。将水迷宫等分为 I、II、III 和 IV 共四个象限,平台固定于第 III 象限中部,录像机悬挂于水迷宫正上方,记录和分析动物行为轨迹及动物找到平台所需时间(即逃避潜伏期)。实验前,所有子鼠进行游泳预训练,2 次/d。待适应后,分别从 I、II、III 和 IV 共四个象限面向水池放入子鼠,记录子鼠在 60 s 内的逃避潜伏期。正式实验时,将平台至于水池水面下 2 cm。若子鼠在 60 s 内未找到平台,则记录其逃避潜伏期为 60 s。第 5 天后,撤去水中的平台,使子鼠从平台外任一象限入水。记录子鼠在 60 s 内,在原平台所在的象限游泳时间和跨越原平台次数。子鼠的逃避潜伏期反映其空间学习记忆能力,子鼠穿越平台次数和平台象限时间反映其空间位置记忆能力。

1.3.4 小鼠血清甲状腺激素水平检测

水迷宫实验结束后当天,各组小鼠采用苯巴比妥麻醉,1.0 mL 注射器中心静脉采血 0.5 mL。4℃ 下,1500 r/min 离心 10 min(离心半径 10 cm),分离血清,采用化学发光免疫分析法测定子鼠血清中游

离三碘甲腺原氨酸 (FT3)、总三碘甲腺原氨酸 (TT3)、游离四碘甲腺原氨酸 (FT4) 和总四碘甲腺原氨酸 (TT4) 水平^[9]。

1.3.5 小鼠脑组织氧化应激指标检测

采血完毕后,断头处死小鼠,迅速剥离脑组织,1 mL 生理盐水洗净血液后,立即置于-80℃液氮中保存待用。从液氮罐中取出脑组织解冻,以 4℃预冷的生理盐水漂洗,剪碎组织后以组织捣碎机制备组织匀浆,3000 r/min 离心 10 min(离心半径 10 cm),取上清液,按照试剂盒说明书进行操作,检测脑组织中 GST、SOD、CAT 和 MDA 水平。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 18.0 软件进行统计分析。计量资料经正态性检验符合正态分布者,以平均数±标准差 ($\bar{x} \pm s$) 描述;多组组间均数比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用 LSD 法,检验水准 $\alpha = 0.05$, $P < 0.05$ 为差异有显著性。

2 结果

2.1 小鼠一般情况

如表 1、表 2 所示 TCP 暴露对小鼠体质量、进食量以及其余脏器指数均没有影响。但高剂量 TCP 暴露后小鼠饮水量出现明显降低,同时肝和脾脏器指数也出现显著升高($P < 0.05$)。

表 1 不同剂量 TCP 暴露对小鼠体质量、饮食、饮水的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n=8$)
Table 1 Effects of TCP exposure on body mass, diet, and water intake of the mice

分组 Groups	体质量 (g) Body mass	饮水量 (mL) Water drinking volume	进食量 (g) Food intake
对照组 Normal group	34.23 ± 6.37	12.60 ± 4.57	5.54 ± 1.43
低剂量组 Low-dose TCP group	35.08 ± 5.54	10.27 ± 3.52	4.71 ± 1.55
高剂量组 High-dose TCP group	34.77 ± 5.08	9.66 ± 2.03*	5.61 ± 1.96

注:与对照组相比, * $P < 0.05$ 。
Note. Compared with the control group, * $P < 0.05$.

表 2 不同剂量 TCP 暴露对小鼠脏器指数的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n=8$)
Table 2 Effects of TCP exposure on organ coefficient of the mice

分组 Groups	心 (mg/g) Heart	肝 (mg/g) Liver	脾 (mg/g) Spleen	肺 (mg/g) Lung	肾 (mg/g) Kidneys	脑 (mg/g) Brain
对照组 Normal group	4.63 ± 0.41	47.54 ± 3.40	4.15 ± 0.37	7.25 ± 1.39	13.48 ± 3.34	13.82 ± 2.89
低剂量组 Low-dose TCP group	4.34 ± 0.40	48.05 ± 7.19	5.58 ± 1.36	6.70 ± 1.02	13.39 ± 3.21	12.69 ± 1.86
高剂量组 High-dose TCP group	5.63 ± 3.16	57.66 ± 6.00*	5.89 ± 1.10*	7.38 ± 1.11	13.69 ± 1.77	13.01 ± 1.98

注:与对照组相比, * $P < 0.05$ 。
Note. Compared with the control group, * $P < 0.05$.

2.2 小鼠空间学习记忆能力的变化

如图 1、2、3 所示,与对照组小鼠相比,低剂量 TCP 染毒组小鼠仅逃避潜伏期出现延长。与对照组小鼠相比,高剂量 TCP 染毒组小鼠逃避潜伏期和游行总路程出现明显延长,在第三象限停留时间出现下降($P < 0.05$)。

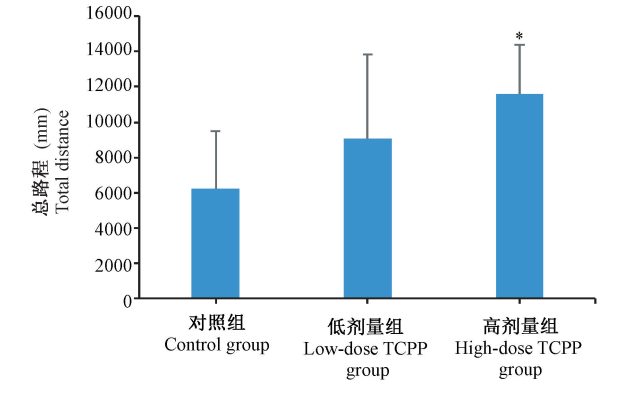
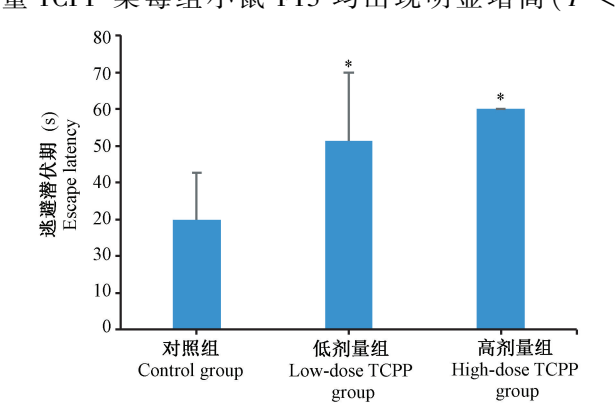
2.3 小鼠甲状腺激素水平

如表 3 所示,与对照组小鼠相比,低剂量、高剂量 TCP 染毒组小鼠 FT3 均出现明显增高($P <$

0.05)。与对照组小鼠相比,高剂量 TCP 染毒组小鼠 TT3 出现明显增高($P < 0.05$)。

2.4 小鼠脑组织氧化应激水平

如表 4 所示,与对照组小鼠相比,低剂量 TCP 染毒组小鼠仅 GST 出现降低,MDA 增高($P < 0.05$)。与对照组小鼠相比,高剂量 TCP 染毒组小鼠 GST、SOD 出现明显降低,MDA 显著增高($P < 0.05$)。



注:与对照组相比,* $P < 0.05$ 。
图 1 不同剂量 TCP 暴露对小鼠逃避潜伏期的影响
Note. Compared with the control group, * $P < 0.05$.

注:与对照组相比,* $P < 0.05$ 。
图 2 不同剂量 TCP 暴露对小鼠游行总路程的影响
Note. Compared with the control group, * $P < 0.05$.

Figure 1 Effects of TCP exposure on escape latency of the mice

Figure 2 Effects of TCP exposure on total swimming distance of the mice

表 3 三组小鼠甲状腺激素水平($\bar{x} \pm s, n=8, \text{ng/mL}$)
Table 3 Concentrations of thyroid hormones in mice of the three groups

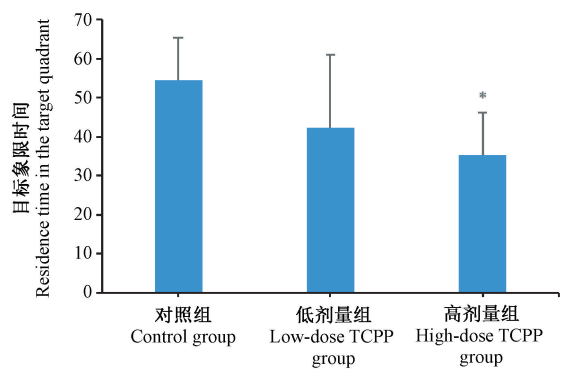
分组 Groups	TT3	FT3	TT4	FT4
对照组 Normal group	3.45 ± 1.08	1.63 ± 0.68	90.98 ± 8.13	39.64 ± 4.71
低剂量组 Low-dose TCP group	4.52 ± 0.89	2.18 ± 0.90 *	86.26 ± 6.49	35.40 ± 6.12
高剂量组 High-dose TCP group	4.89 ± 1.53 *	3.62 ± 0.29 *	89.77 ± 5.97	36.30 ± 1.88

注:与对照组相比,* $P < 0.05$ 。
Note. Compared with the control group, * $P < 0.05$.

表 4 三组小鼠脑组织氧化应激水平($\bar{x} \pm s, n=8$)
Table 4 Oxidative stress levels in brain tissue of the mice in three groups

分组 Groups	GST(10^3 U/g)	SOD(10^3 U/g)	MDA(mmol/g)	CAT(10^3 U/g)
对照组 Normal group	415.30 ± 24.22	63.98 ± 7.80	6.40 ± 2.94	15.10 ± 2.50
低剂量组 Low-dose TCP group	344.33 ± 19.58 *	61.27 ± 9.94	12.28 ± 3.82 *	13.79 ± 2.27
高剂量组 High-dose TCP group	301.43 ± 23.32 *	46.69 ± 3.13 *	18.51 ± 4.91 *	18.35 ± 3.36

注:与对照组相比,* $P < 0.05$ 。
Note. Compared with the control group, * $P < 0.05$.



注:与对照组相比, * $P < 0.05$ 。

图 3 不同剂量 TCP P 暴露对小鼠目标象限停留时间的影响
Note. Compared with the control group, * $P < 0.05$.

Figure 3 Effects of TCP P exposure on residence time of the mice in the target quadrant

3 讨论

OPFRs 是由磷酸根骨架及三个取代基组成,根据取代基的种类,可以分为烷基 OPFRs、芳基 OPFRs、卤代(主要是氯)烷基 OPFRs 三种。卤代烷基 OPFRs 中又分为 TCP P(磷酸三(2-氯丙基)酯)、TCEP(磷酸三氯乙酯)、TDCPP(磷酸三(2,3-二氯丙基)酯)、TDCIPP(磷酸三(1,3-二氯-2-丙基)酯)。TCP P 的化学结构与 TCEP、TDCPP、TDCIPP 相似,均是氯化 OPFRs,可以在环境中长期存在。TCP P 是目前数量最多运用最广的氯化 OPFRs,可能对环境生物和人体带来巨大危害。目前,大量研究集中在 TCP P 对环境生物的影响。有研究表明,TCP P 通过干扰内分泌系统来影响斑马鱼的发育^[10]。TCP P 暴露会导致秀丽线虫生殖发育障碍、运动行为损伤和神经毒性等^[11]。通过大鼠垂体瘤细胞(GH3)增殖实验,发现 TCP P 对甲状腺激素具有干扰效应^[6]。

然而 TCP P 对哺乳动物的毒性研究很少。本研究发现,高剂量 TCP P(100 mg/(kg·d))灌胃后小鼠饮水量出现降低,肝和脾脏器指数出现显著升高。这一现象,与其同系物 TDCIPP 的实验结果十分相似。Zhao 等^[12]用 TDCIPP(100 mg/(kg·d)、250 mg/(kg·d))灌胃青春期雌性大鼠 21 d,也出现肝脏器指数、(肝、肾脏器指数)的增加。Moser 等^[13]用 TDCIPP(150 mg/(kg·d))灌胃大鼠也出现了母鼠肝质量的增加。这些结果说明,高剂量的 TCP P 暴露会对小鼠的生长和发育带来不利的影响。但是皮天星等^[10]用 TCP P 对成熟斑马鱼进行染毒,发现肝指数随着浓度的增加而降低。Fernie 等^[5]用 TCP P 等多种 OPFRs(22 ng/g)染毒鸟类 21 d,并未观察鸟类肝出现氧化损伤,但是肝细胞的完整性和

功能性发生适度的改变。以上结果的不同,可能是因为实验动物的种类和剂量、染毒方式的不同所致。

本研究发现,高剂量 TCP P 染毒组小鼠逃避潜伏期和游行总路程出现明显延长,在第三象限停留时间出现下降,说明 TCP P 暴露后小鼠的学习、记忆能力出现明显下降。这一结果说明,TCP P 和其他氯化 OPFRs 一样,具有明显的神经毒性。Tilson 等^[14]用 TCEP 急性短期(275 mg/kg)灌胃雌性大鼠,在水迷宫实验中也出现了学习记忆能力受损。这些结果与海马椎体细胞大量减少有着密切的关联。Umez 等^[15]用 TCEP 急性短期(200 mg/kg)灌胃小鼠,小鼠自发性走动活动增加。这个结果可能是 TCEP 拮抗神经递质 γ -氨基丁酸(GABA)有关。由于有机磷酸酯类阻燃剂在结构上有与有机磷农药类似的磷酸二酯键,也有研究认为 OPFRs 可能通过抑制胆碱酯酶产生神经毒性^[16]。但是对线虫进行 TCEP 或 TCP P 染毒会导致线虫自主运动缺陷、帕金森样运动障碍,引起多巴胺能神经元退化^[11]。TDCIPP 对大鼠嗜铬细胞瘤细胞(PC12)染毒时,导致细胞内钙超载,从而激活丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路^[17]。上述研究虽然提出了研究 OPFRs 的神经毒性机制的新方向,但多为体外或脊椎动物,还需要进一步在体内和其他物种特别是哺乳动物中进一步探讨。

甲状腺激素在人类和动物的生理过程中起到了重要作用,尤其是在中枢神经系统的分化、发育及各种功能形成过程中。因此,干扰甲状腺激素将会对正常生理功能产生严重不良反应。由于 TCP P 的化学结构与 TT3 和 TT4 结构相似,因此 TCP P 可能对甲状腺素产生干扰效应,故被列为可疑甲状腺激素干扰物(TDCs)。流行病学研究显示,室内粉尘中 TDCIPP 的含量与人体血清中 FT4 有着密切的关系,二者出现负相关^[18]。本次研究发现,高剂量 TCP P 染毒组小鼠与对照组小鼠相比 TT3、FT3 出现明显增高。同为氯代有机磷阻燃剂的 TDCIPP 对大鼠染毒,也出现了 TT3 增高的结论^[12]。但是 TDCIPP 对鸡胚、斑马鱼染毒,均出现了 TT4 减少的现象^[19-20],而本研究 TT4 未出现明显改变。以上结论出现不同的原因,可能是因为,相对于其他物种,哺乳动物具有更好的免疫力和强大的自我调节机制。当外界环境出现改变时,机体内甲状腺激素(thyroid hormones, TH)水平会受到干扰。哺乳动物往往比卵生动物更快的启动调节机制,如脑垂体和下丘脑的负反馈调节及甲状腺代偿机制来维持甲状腺激素的稳态。而且,卵生动物与哺乳动物有着不同的吸收、分布、代谢、排出的过程。卵生动物免疫功能及外界环境抗干扰能力显著低于哺乳动物,所以卵生动物比哺乳动物更加敏感。本研究发现

高剂量染毒导致甲状腺激素增高,可能是机体的补偿机制。同为阻燃剂的多溴联苯醚,也出现了类似的效应。而且,多个时间点甲状腺激素的变化水平,往往比单个时间点甲状腺激素水平更有意义。但是,由于本研究经费有限,因此没有进行多点检测。

大脑是机体代谢最旺盛的器官,其抗氧化能力比较弱。本研究发现,高剂量 TCP 暴露均可导致小鼠脑组织中 MDA 水平升高 ($P < 0.05$), GST 和 SOD 活力下降 ($P < 0.05$),以及小鼠的学习、记忆能力出现明显下降。说明氧化应激在 TCP 的神经毒性中起到重要作用。有研究报道,较高浓度 TCP (100、150、200 $\mu\text{mol/L}$) 对人肝癌细胞 (HepG2)、人肺腺癌细胞 (A549)、人结肠腺癌细胞 (Caco-2) 细胞染毒时,相关细胞活力将受到抑制,其原因是细胞内产生大量活性氧、诱导 DNA 损伤及乳酸脱氢酶 (LDH) 大量渗出^[21]。此外其同系物 TDCIPP (30、60 $\mu\text{mol/L}$) 对 PC12 细胞染毒时,细胞内活性氧增多, SOD 与 GSH 随之剂量增高而降低,而 MDA 呈现增高的趋势^[22]。以上研究与本研究结果比较一致。

本研究发现,高剂量 TCP 染毒导致小鼠产生神经毒性及血清中 TT3、FT3 出现明显增高。甲状腺激素水平的增高,可以介导产生大量活性氧,导致脑细胞脂质过氧化和脑细胞损伤的发生,最终导致学习记忆能力下降^[23]。综上, TCP 暴露具有明显的神经毒性,其毒性机制可能与脑组织氧化损伤及甲状腺激素紊乱有关。

参考文献:

- [1] 季麟,高宇,田英. 有机磷阻燃剂生产使用及我国相关环境污染研究现状 [J]. 环境与职业医学, 2017, 34(3): 271-279.
- [2] Butt CM, Congleton J, Hoffman K, et al. Metabolites of organophosphate flame retardants and 2-ethylhexyl tetrabromobenzoate in urine from paired mothers and toddlers [J]. Environ Sci Technol, 2014, 48(17): 10432-10438.
- [3] 阮伟,谭晓欣,罗孝俊,等. 东江表层沉积物中的有机磷系阻燃剂 [J]. 中国环境科学, 2014, 34(9): 2394-2400.
- [4] Dishaw LV, Powers CM, Ryde IT, et al. Is the PentaBDE replacement, tris(1,3-dichloro-2-propyl) phosphate (TDCPP), a developmental neurotoxicant? Studies in PC12 cells [J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2011, 256(3): 281-289.
- [5] Fernie KJ, Palace V, Peters LE, et al. Investigating endocrine and physiological parameters of captive American kestrels exposed by diet to selected organophosphate flame retardants [J]. Environ Sci Technol, 2015, 49(12): 7448-7455.
- [6] 沈扬,于畅,孔东东,等. 有机磷阻燃剂甲状腺干扰效应及其作用机制研究—以磷酸三(2-氯丙基)酯 (TCP) 为例 [J]. 中国环境科学, 2018, 38(6): 2337-2344.
- [7] 孔琪,夏霞宇,赵永坤. 美国实验动物品种资源现状分析 [J]. 中国实验动物学报, 2015, 23(5): 539-542.

- [8] 龚梦鹃,王立为,刘新民. 大小鼠游泳实验方法的研究概况 [J]. 中国比较医学杂志, 2005, 15(5): 311-314.
- [9] 王俊艳,刘皓,刘金宝,等. 碘过量对后代鼠脑 NSE 和 GFAP 表达的影响 [J]. 中国比较医学杂志, 2007, 17(1): 18-21.
- [10] 皮天星,蔡磊明,蒋金花,等. 新型阻燃剂 TCP 对斑马鱼的毒性研究 [J]. 生态毒理学报, 2016, 11(2): 247-256.
- [11] 徐天天. 有机磷阻燃剂对秀丽线虫的慢性毒性 [D]. 华东师范大学, 2017.
- [12] Zhao F, Wang J, Fang Y, et al. Effects of tris(1,3-dichloro-2-propyl) phosphate on pathomorphology and gene/protein expression related to thyroid disruption in rats [J]. Toxicol Res, 2016, 5(3): 921-930.
- [13] Moser VC, Phillips PM, Hedge JM, 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]. Neurotoxicol Teratol, 2015, 52 (Pt B): 236-247.
- [14] Tilson HA, Veronesi B, McLamb RL, et al. Acute exposure to tris(2-chloroethyl)phosphate produces hippocampal neuronal loss and impairs learning in rats [J]. Toxicol Appl Pharmacol, 1990, 106(2): 254-269.
- [15] Umez T, Yonemoto J, Soma Y, et al. Tris(2-chloroethyl) phosphate increases ambulatory activity in mice: pharmacological analyses of its neurochemical mechanism [J]. Toxicol Appl Pharmacol, 1998, 148(1): 109-116.
- [16] Yuan LL, Li JS, Zha JM, 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]. Environ Pollut, 2016, 208 (Pt B): 670-677.
- [17] Li C, Li L, Lin B, et al. Tris(1,3-dichloro-2-propyl) phosphate induces toxicity by stimulating CaMK2 in PC12 cells [J]. Environ Toxicol, 2017, 32(6): 1-8.
- [18] Meeker JD, Stapleton HM. House dust concentrations of organophosphate flame retardants in relation to hormone levels and semen quality parameters [J]. Environ Health Perspect, 2010, 118(3): 318-323.
- [19] Wang Q, Liang K, Liu J, et al. Exposure of zebrafish embryos/larvae to TDCPP alters concentrations of thyroid hormones and transcriptions of genes involved in the hypothalamic-pituitary-thyroid axis [J]. Aquat Toxicol, 2013, 126(1): 207-213.
- [20] Farhat A, Crump D, Chiu S, et al. *In ovo* effects of two organophosphate flame retardants — TCP and TDCPP — on pipping success, development, mRNA expression, and thyroid hormone levels in chicken embryos [J]. Toxicol Sci, 2013, 134 (1): 92-102.
- [21] An J, Hu J, Shang Y, et al. The cytotoxicity of organophosphate flame retardants on HepG2, A549 and Caco-2 cells [J]. Environ Sci Health A Tox Hazard Subst Environ Eng, 2016, 51(11): 980-988.
- [22] Li L, Jiang S, Li K, et al. Assessment of tris(1,3-dichloro-2-propyl)phosphate toxicology in PC12 cells by using digital gene expression profiling [J]. Chemosphere, 2017, 183: 353-360.
- [23] Villanueva I, Alva-Sánchez C, Pacheco-Rosado J. The role of thyroid hormones as inducers of oxidative stress and neurodegeneration [J]. Oxid Med Cell Longev, 2013, 2013: 218145.