

## 水环境中双酚 A 污染及其对鱼类的毒性研究进展

许海<sup>1,2</sup>, 杨明<sup>1</sup>, 吴明红<sup>1</sup>

(1. 上海大学 环境与化学工程学院, 上海 200444; 2. 江苏大学 环境学院, 江苏 镇江 212013)

**摘要:** 双酚 A (bisphenol A, BPA) 是公认的环境内分泌干扰物, 广泛存在于水环境中, 并对水生态系统的安全造成潜在威胁. 结合 BPA 污染和毒理学的相关研究成果, 综述了 BPA 在不同水体中的污染现状, 及其对鱼类的内分泌干扰作用、生殖毒性、免疫毒性和发育神经毒性. 在此基础上, 进一步指出了研究 BPA 的重要性和今后的研究方向.

**关键词:** 双酚 A; 内分泌干扰; 免疫毒性; 神经毒性; 毒理学

**中图分类号:** X 171.5; X 826

**文献标志码:** A

**文章编号:** 1007-2861(2013)04-0429-08

## Bisphenol A in the Aquatic Environment and Its Toxic Effects on Fish

XU Hai<sup>1,2</sup>, YANG Ming<sup>1</sup>, WU Ming-hong<sup>1</sup>

(1. School of Environmental and Chemical Engineering, Shanghai University, Shanghai 200444, China;

2. School of the Environment, Jiangsu University, Zhenjiang 212013, Jiangsu, China)

**Abstract:** Bisphenol A (BPA) is a well-known endocrine-disrupting chemical present in aquatic environments, and has a potential threat on the aquatic ecosystem safety. Based on the studies, this paper reviews the literature concerning contamination status of BPA in various water bodies and its endocrine-disruptive, reproductive, immunological and neurotoxic effects on fish, shows the importance of the BPA study and suggests directions of the future research.

**Key words:** bisphenol A (BPA); endocrine disruption; immunotoxicity; neurotoxicity; toxicology

双酚 A (bisphenol A, BPA) 是生产聚碳酸酯、环氧树脂、增塑剂等物质的前体物质, 广泛应用于杀真菌剂、染料、机械仪表、医疗器械、电讯器材、罐头内包装、食品包装材料与饮料容器、餐具、婴儿奶瓶的生产, 并可作为牙齿密封剂、牙科填充剂的原料之一. BPA 是全球生产量最大的化学原料之一, 2008 年的全球产量为 5 108 500 t, 并且还以每年约 7% 的速度增长<sup>[1]</sup>. BPA 具有内分泌干扰作用, 其大量的生产和广泛应用导致其通过污水排放、地表径流等多种途径释放到环境中, 对环境中的生物产生负面影响.

水是污染物在环境中迁移转化的重要介质, BPA 在水体中可通过迁移、吸附、沉降等作用及食物链对不同种类水生生物的生长、发育及生殖产生影响. 关于 BPA 在水环境中的迁移转化和生态毒性研究, 国内已有相关的综述性报道<sup>[2-4]</sup>. 本文将重点综述水环境

中 BPA 的污染现状及毒理学研究进展, 包括 BPA 在水体、沉积物和生物体中的分布, 对水生生物的内分泌干扰作用、生殖毒性、免疫毒性和发育神经毒性.

### 1 水环境中 BPA 污染现状

水环境中的 BPA 污染与人为排放有关, 污水处理和垃圾填埋是水环境中 BPA 污染的主要途径. 研究表明, 污水中的 BPA 并不能完全被降解, 将随污水排放等途径进入水环境<sup>[5]</sup>, 而 BPA 在垃圾渗滤液中的含量则更高. Yamamoto 等<sup>[6]</sup>的研究结果显示, 垃圾渗滤液中的 BPA 含量最高可达 17 200  $\mu\text{g/L}$ , 平均达到 269  $\mu\text{g/L}$ . 尽管经处理后的垃圾渗滤液中 BPA 含量大幅降低, 仅为 0.5~5.1  $\mu\text{g/L}$ , 但其排放到水环境中, 仍为水环境中 BPA 的一个来源<sup>[7]</sup>. 此外, BPA 还可以从含 BPA 的产品中释放出来对环境造成污染, 并影响人

收稿日期: 2013-03-23

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(31100376, 11025526, 41173120)

通信作者: 杨明(1979—), 女, 副研究员, 博士, 研究方向为生态毒理学. E-mail: mingyang@shu.edu.cn

体健康<sup>[8]</sup>.

虽然释放到水环境中的 BPA 的半衰期短,但是由于其被大量生产和使用,仍然可以对水环境产生污染<sup>[20]</sup>. 据调查,北美和欧洲地表水系统中的 BPA 含量为 0.01~0.47  $\mu\text{g}/\text{L}$ <sup>[19]</sup>. 在美国人口密度大和家畜生产基地附近的河流中, BPA 含量大于 12  $\mu\text{g}/\text{L}$ <sup>[21]</sup>. 在我国,河流及地表水中也有一定含量的 BPA. 在广州城市水体中, BPA 含量最高可达 0.88  $\mu\text{g}/\text{L}$ <sup>[10]</sup>, 在珠江水

体中的含量为 0.04~0.64  $\mu\text{g}/\text{L}$ <sup>[11]</sup>. 最近,本实验室对上海市水体中的 BPA 含量进行了调查. 结果表明,黄浦江中 BPA 含量的平均值为 22.93  $\text{ng}/\text{L}$ <sup>[22]</sup>. 水环境中 BPA 含量低的原因可能是因为 BPA 排放到环境中后被微生物降解<sup>[23-24]</sup>. 然而,水环境中的 BPA 在与悬浮颗粒物结合迁移到沉积物中后,变得很稳定<sup>[25]</sup>,导致沉积物中 BPA 含量高于水体. 研究表明,沉积物中的 BPA 含量可达 0.7~13 420  $\mu\text{g}/\text{kg}$  (见表 1).

表 1 中国和部分其他国家水体中 BPA 污染水平

Table 1 BPA contaminant in aquatic environment reported for China and other countries

取样		BPA 水平	
地点	年份	水样/ $(\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1})$	沉积物/ $(\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1})$
天津海河 <sup>[9]</sup>	2003	0.019~8.3	—
广州水体 <sup>[10]</sup>	2005~2006	0.006~0.48(枯水期) 0.013~0.88(丰水期)	—
珠江水系 <sup>[11]</sup>	2006~2007	0.044~0.64	—
武汉水体 <sup>[12]</sup>	未说明	0.009~0.20	—
中国 武汉东湖 <sup>[13]</sup>	2003~2004	15.1~62.5	990~13 420
青岛胶州湾 <sup>[14]</sup>	2005	0.002~0.03(夏季) 0.004~0.09(冬季)	1.3~20.3(夏季) 0.7~15.4(冬季)
胶州湾临近河流 <sup>[14]</sup>	2005	0.02~0.25(夏季) 0.03~0.26(冬季)	3.5~27.3(夏季) 2.4~15.4(冬季)
珠三角 <sup>[15]</sup>	2006~2007	—	<1.7~429.5
日本 东京湾 <sup>[16]</sup>	1998	0.02~0.03	0.11~48
韩国 蔚山湾 <sup>[17]</sup>	1999	—	<1.0~53.5
德国 易北河 <sup>[18]</sup>	2000	0.004~0.092	10~380
北美 和欧洲 <sup>[19]</sup>	1997~2007	0.01~0.47	0.6~162

尽管 BPA 在水环境中的含量较低,但这并不意味着不会对水生生物造成污染. 研究发现,在 BPA 含量为 0.01~0.33  $\mu\text{g}/\text{L}$  的水环境中,鱼体肝脏中的 BPA 含量为 2~75  $\mu\text{g}/\text{kg}$  干重,肌肉组织中的含量为 1~11  $\mu\text{g}/\text{kg}$  干重<sup>[26]</sup>. 因此, BPA 在生物体中具有一定的富集能力. 一般情况下, BPA 在鱼体中的生物富集系数为 5~68<sup>[20,27]</sup>,但在特殊环境下, BPA 的富集能力会增强. 例如,在大马哈鱼卵黄期阶段, BPA 的生物富集系数为 94~182<sup>[28]</sup>,推测 BPA 在生物早期发育阶段比后期阶段具有更高的富集能力. 此外, BPA 还可以通过食物链在水生生物体内富集. BPA 首先富集在浮游植物和浮游动物体内,鱼类摄食这些浮游动物或植物使得 BPA 再次富集在鱼体中<sup>[29]</sup>.

## 2 BPA 对鱼类的内分泌干扰作用和生殖毒性

目前,研究内分泌干扰物的作用方式与途径主要有以下几种: ① 与雌激素、雄激素、甲状腺激素等受体结合发挥作用; ② 与芳烃、维甲酸等受体结合发挥

作用; ③ 通过非受体途径发挥作用. BPA 对鱼类的内分泌干扰而影响其生殖的作用途径已有很多报道 (见表 2). 传统研究认为, BPA 可通过模拟天然雌激素 17 $\beta$ -雌二醇以竞争性方式与雌激素受体 (estrogen receptor, ER) 结合 (包括 ER $\alpha$  和 ER $\beta$ ), ER 活化后与 DNA 上的雌激素反应元件相结合,调节靶基因的转录,最终影响鱼类的生殖. 如 BPA 可以通过 ER 受体介导过程影响诱导鱼体内卵黄蛋白原的合成<sup>[30-32]</sup>,促进卵膜 zona radiate 蛋白和卵壳前体蛋白含量增加<sup>[33-34]</sup>. BPA 还可干扰生物体内芳烃受体和维甲酸受体的表达. 尽管这些研究并未利用鱼类为模式生物,但是已在哺乳动物小鼠上得到了证明<sup>[35]</sup>. 在鱼类中,下丘脑-垂体-性腺 (hypothalamus-pituitary-gonad, HPG) 轴对生殖起着重要的调控作用. 鱼类可以通过 HPG 轴影响性腺类固醇激素的合成,促进精子和卵子的发育和成熟<sup>[36]</sup>. BPA 可通过作用于 HPG 轴的正常反应干扰鱼体内激素的正常活性,从而影响鱼类的生殖<sup>[37-38]</sup>. 此外,在性腺发育过程中,睾酮是雌二醇合成的前体,经芳香化酶 (P450c17, P450c19)

的作用,可以将睾酮转化为具有生理活性的雌二醇,但BPA可以抑制或促进芳香化酶的活性,从而抑制或促进鱼体内雌激素的生成,表现出相应的毒性效应<sup>[39]</sup>.长期暴露在BPA下,将会破坏雌激素和雄激素的正常功能,并对发育中的生殖器官和其他具有这些激素受体的器官造成永久性伤害.大量研究表明,长期暴露在高浓度BPA下,雄鱼和雌鱼的性腺生长和发育会受到抑制<sup>[37]</sup>,鱼类的性别分化受到干扰,甚至性腺出现两性化(即性腺中既有精母细胞,也有卵母细胞);雄鱼表现出雌性化<sup>[40]</sup>,成年雄鱼精子质量下降,精液稀少;雌鱼所产卵的质量变差,孵化率降低,孵出的幼鱼平游能力差,失败率高<sup>[37]</sup>.长期暴露在低浓度BPA下,虽然产卵率未受到影响,但是卵的质量较差<sup>[41-42]</sup>,也将影响雄鱼精子质量<sup>[43]</sup>.由于现实水体中BPA含量较低,因此需特别关注BPA对鱼类的低剂量效应.

表2 BPA对鱼类的内分泌干扰影响

Table 2 Adverse endocrine-disruptive effects on fish by BPA

受试鱼种	BPA暴露浓度/( $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ )	暴露时间	内分泌干扰影响
黑头呆鱼 <sup>[37]</sup>	640, 1 280	43 d	诱导卵黄蛋白原
	160	71 d	诱导卵黄蛋白原
	640, 1 280	164 d	抑制雌鱼性腺发育 卵质量降低
	640, 1 280	71 d, 164 d	抑制雄鱼体细胞生长
黑头呆鱼 <sup>[32]</sup>	16~1 280	164 d	抑制精子形成
	119~205	2 weeks	诱导卵黄蛋白原
棕鲮 <sup>[42]</sup>	1.75~5	2 months	降低精液密度和活力
虹鲮 <sup>[27]</sup>	70~500	6 d, 12 d	诱导卵黄蛋白原 卵母细胞闭合
鲤鱼 <sup>[46]</sup>	1 055	2 weeks	诱导雌雄同体 抑制睾酮激素 诱导卵黄蛋白原 抑制睾酮激素
金鱼 <sup>[43]</sup>	0.6~11	20 d, 30 d	抑制11-酮睾酮激素 降低精液质量 诱导卵黄蛋白原
斑马鱼 <sup>[31]</sup>	1 000	3 weeks	诱导卵黄蛋白原
青鳉鱼 <sup>[30]</sup>	500, 1 000	5 weeks	诱导卵黄蛋白原
青鳉鱼 <sup>[47]</sup>	1 820	60 d	诱导雌雄同体
青鳉鱼 <sup>[34]</sup>	100~500	6 d	诱导卵壳前体蛋白-L
	500	6 d	诱导卵壳前体蛋白-H
青鳉鱼 <sup>[40]</sup>	837~3 120	3 weeks	诱导雌雄同体 诱导卵黄蛋白原

此外,在鱼类胚胎发育阶段,甲状腺激素的正常代谢和生理活性水平的维持对正常的发育过程起着关键作用,如果受到干扰,鱼类胚胎的发育必

然受到影响.研究表明,BPA可以通过下丘脑-垂体-甲状腺(hypothalamus-pituitary-thyroid, HPT)轴的正常反应干扰鱼体内甲状腺激素的合成,并影响胚胎的正常发育<sup>[44-45]</sup>.

### 3 BPA对鱼类的免疫毒性和神经毒性

环境雌激素对生物产生内分泌干扰作用的同时,也可能对其他生物学功能产生影响.以鱼类为例,在生殖周期内,体内类固醇激素发生周期性变化的同时,其神经行为也会产生变化,免疫参数也会改变以增强抗病能力.这种相关性可能导致类固醇激素在一定程度上具有神经和免疫调控功能.事实上,这些激素在胚胎发育期间就发挥了影响神经行为和免疫功能的作用.越来越多的证据表明,环境雌激素可以通过干扰体内类固醇激素水平和免疫平衡影响鱼类的神经行为和抗病能力.因此,鱼类可以作为一种模型来研究环境雌激素对其产生的神经毒性和免疫毒性.此外,神经和免疫相关参数也可以作为生物标志物,为环境雌激素的污染研究提供有用的数据补充.

#### 3.1 BPA对鱼类的免疫毒性

目前,环境雌激素对鱼类免疫毒性的影响研究主要集中在免疫细胞和免疫相关基因的表达上<sup>[48]</sup>.天然雌激素对血液平衡中淋巴细胞的增殖有重要作用,如雌二醇可以诱导淋巴细胞增殖和免疫球蛋白的产生<sup>[49-50]</sup>.作为外源雌激素,BPA同样具有这种能力.体外研究表明,BPA暴露可以诱导金鱼的淋巴细胞增殖<sup>[51]</sup>.类固醇激素对白细胞的影响进而可以转移到对巨噬细胞的影响.吞噬作用首先是通过雌激素进行调控的,吞噬作用引起的呼吸爆发会产生活性氧,那么内源雌激素可以通过抑制活性氧的产生起到抑制性免疫调节作用<sup>[52-53]</sup>.然而,环境的复杂性可能导致外源雌激素并不能起到与内源雌激素相同的作用.研究表明,BPA可以促进白细胞中的细胞吞噬、巨噬细胞增殖和超氧离子的产生<sup>[51]</sup>,从而影响机体免疫功能.此外,天然雌激素对鱼类固有免疫基因的表达也有调控作用.与此类似,外源雌激素的暴露也会影响鱼类固有免疫相关基因的表达.如Jin等<sup>[54]</sup>用不同外源雌激素对斑马鱼胚胎进行了暴露,发现斑马鱼固有免疫相关基因如TNF $\alpha$ 和IL1 $\beta$ 的mRNA表达受到了诱导. Moens等<sup>[55]</sup>制备了鲤鱼肝脏cDNA微阵列芯片,研究了包括BPA在内的数种环境内分泌干扰物对鲤鱼肝脏中多种基因表达的影响,发现这些内分泌干扰除了可以诱导类固醇激素相关基因的表达外,还能诱导免疫相关基因的表达<sup>[55]</sup>.

环境雌激素对鱼类的免疫调控表明,免疫系统和内分泌系统是交互作用的,这种交互关系可以解释为

内源雌激素对鱼类胚胎阶段抗病能力的免疫调控和环境雌激素对免疫反应的影响之间的相互作用。因此,环境雌激素能够影响鱼类的免疫系统,进而导致其免疫毒性。本课题组大量开展了 BPA 对鱼类免疫系统影响的研究,发现 BPA 可诱导斑马鱼胚胎内活性氧的产生,抑制体内酶和非酶反应<sup>[56]</sup>,且诱导体内细胞因子和趋化因子相关基因的表达<sup>[57]</sup>。此外,还通过抑制性消减杂交技术筛选了响应 BPA 暴露下青鳉鱼的差异表达基因,发现青鳉鱼肝脏中有大量的免疫相关基因受到上调。这些结果均说明 BPA 对鱼类具有免疫毒性。

对于环境雌激素造成生物体免疫损伤或免疫反应的作用机制,经典理论研究认为,巨噬细胞和淋巴细胞中含有高度表达的雌激素受体,如 ER $\alpha$  和 ER $\beta$ ,外源性环境雌激素可以模拟自然雌激素通过雌激素受体途径引起的生物体免疫反应<sup>[58]</sup>。如在哺乳动物研究中,喂食小鼠 BPA 30 d 后,雄鼠体内的 ER $\alpha$  表达受到抑制,雌鼠体内的 ER $\alpha$  表达受到诱导,但是免疫细胞因子在雄鼠、雌鼠体内均受到抑制,并与 ER $\alpha$  表达呈正/负相关。因此,研究者认为 BPA 可能通过 ER $\alpha$  受体途径介导该免疫反应<sup>[59]</sup>。然而,免疫细胞或组织中也存在其他受体,如芳烃受体 AhR、过氧化酶增殖体等。BPA 还可以通过抑制 AhR 和 PPAR 受体表达引起生物体免疫反应<sup>[60]</sup>。通过这些研究,可以看出环境雌激素引起的生物体免疫反应存在复杂的交叉路径,这需要发展更加灵敏、准确而有效的手段来评价环境雌激素(如 BPA)的免疫毒性,并用来揭示其作用的分子机制。

另外,在脊椎动物中,下丘脑-垂体-肾上腺(hypothalamus-pituitary-adrenal, HPA)轴对于生物体免疫调节也具有重要的作用,且与生物体的生殖、生长和代谢有关。当生物体受到环境胁迫作用后,会通过 HPA 轴发生反馈与负反馈作用调节自身免疫功能<sup>[61]</sup>。鱼类没有具体的肾上腺,但是有与高等脊椎动物肾上腺的皮质和髓质同源的组织——肾间腺和嗜铬组织,因此 BPA 等环境雌激素同样可能作用于鱼类的“HPA轴”,干扰其免疫功能。

### 3.2 BPA对鱼类的发育神经毒性

环境雌激素对生物神经毒性的影响主要表现在生物体社会行为、神经功能、神经细胞和神经相关基因的表达上。众所周知,雌激素主要是直接或间接通过雌激素受体调控下丘脑的性别分化。环境雌激素可以通过和内源雌激素竞争性结合雌激素受体,以达到同样干扰下丘脑性别分化的目的。环境雌激素在干扰下丘脑时,影响雌激素的释放及其在靶器官的效应,再通过反馈作用影响神经系统,如影响下丘脑神经细胞的

生长和发育,进而影响神经相关功能。此外,环境雌激素还可以直接作用于神经系统,影响神经细胞中的多巴胺<sup>[62-64]</sup>,引起生物体神经行为和精神方面的改变,导致学习和记忆功能等神经功能的障碍。

目前, BPA 的神经毒性作用主要集中在体外研究和对哺乳动物的神经系统影响方面。体外研究结果表明, BPA 可以通过雌激素相关受体(estrogen-related receptor, ERR)激活 MAPK 信号传导途径诱导哺乳动物神经细胞凋亡<sup>[65-67]</sup>,或激活细胞凋亡基因 Caspase-3 诱导神经细胞凋亡<sup>[68]</sup>(见图 1)。哺乳动物体内研究结果也表明, BPA 对中枢神经系统的正常功能有一定的干扰作用。Vom 等<sup>[69]</sup>总结了 BPA 可以影响小鼠的脑发育、神经化学作用和社会行为。若在围产期间暴露, BPA 将影响出生后小鼠的学习和记忆等神经功能<sup>[70]</sup>。由于环境雌激素对生物体的内分泌干扰是通过神经系统相关信号作用的,这表明神经系统和内分泌系统也是交互作用的。这种作用可以通过雌激素受体或神经细胞凋亡通路等信号发生。因此,环境雌激素能够对生物体产生神经毒性。本实验室研究了 BPA 对斑马鱼神经发育的影响,发现低剂量的 BPA 可以诱导或抑制斑马鱼神经相关基因的表达,并诱导神经系统细胞凋亡。

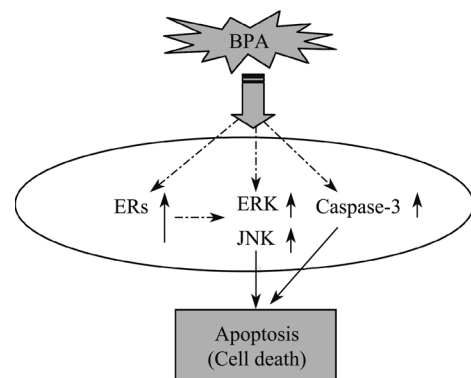


图 1 BPA 诱导神经细胞凋亡的潜在机制

Fig. 1 Hypothetical mechanism on BPA-induced apoptosis in nerve cells

然而,环境雌激素对鱼类神经系统产生毒性作用的机制,以及神经毒性和内分泌干扰是如何交互作用的原理尚不清楚。但是从 HPG/HPT 轴角度的研究发现:一方面大脑是中枢神经系统中的重要器官,含有神经递质如多巴胺、5-羟色胺等;另一方面性腺和甲状腺与生殖、生长和发育息息相关,其中大脑作为控制内分泌系统的核心综合部位,其发育中的神经系统对于环境雌激素的作用非常敏感。因此,环境雌激素可以作用于完整的神经内分泌系统,影响鱼类的生长发育及繁殖等。

无论是从受体途径还是非受体途径研究 BPA 的

毒性作用,都发现这些作用直接或间接地与大脑发生联系。因此,不论是BPA还是其他环境内分泌干扰物,纵观其毒性作用途径,研究者们均可统领到“神经—内分泌—生殖—免疫”这条主线上,深入地研究其对“生物体神经系统—内分泌系统—生殖系统—免疫系统”交叉路径的毒性作用。

#### 4 结束语

目前,对于BPA的环境健康效应与生态风险还存在较大争议。尽管在部分国家包括中国,生产婴儿奶瓶的原材料中已经禁用BPA,但是在其他塑料制品及食品包装生产中仍然大量使用BPA。这些人为生产过程会将含有大量BPA的废水排放到环境中。近年来,BPA已在各类水体中普遍被检测到。虽然已有很多证据表明高剂量BPA暴露可引起一系列生态效应和人体健康问题,但是关于BPA低剂量效应的证据仍不充分,需要开展大量研究揭示环境剂量水平下BPA毒性效应的不确定性。为获得BPA对水生生物繁殖发育、内分泌系统、免疫系统、神经系统与其他方面的影响,需要开展从胚胎—成年—繁育—胚胎全生命周期低剂量暴露的风险评价研究,以此充分评估BPA对水生生态系统的影响。

尽管已有大量研究发现BPA能通过雌激素受体对生物体发挥作用,但是也有越来越多的证据表明BPA并非仅仅通过雌激素受体途径影响生物体的健康,而很可能通过非经典雌激素受体途径以及非受体途径发挥毒性作用。因此,还应该通过大量的体外和体内研究,更加充分地探索BPA对生物体的毒性作用机制。

此外,不仅是BPA,其他环境雌激素类污染物对水生生物免疫系统和发育神经系统影响的研究报道还相对很少,还需要进一步研究。尤其还需要综合运用毒理学相关理论,从发育神经系统-内分泌系统-生殖系统-免疫系统的交叉路径对环境雌激素类物质的毒性作用机制进行更加深入的探索。

#### 参考文献:

- [1] BURRIDGE E. Chemical profile: bisphenol A [N/OL]. [2013-05-15]. <http://www.icis.com/Articles/2008/10/13/9162868/Chemical-profile-bisphenol-A.html>.
- [2] 肖云波,于海琴.双酚A在环境中迁移转化的研究进展[J].山西建筑,2007,33(6):180-182.
- [3] 张想竹,侯绍刚,吴明书.双酚A的环境行为研究进展[J].安阳工学院学报,2006,20(2):10-17.
- [4] 邓红梅,梁春营,陈永亨.水环境中双酚A的污染及其生态毒理效应[J].环境污染与防治,2009,31(7):70-76.
- [5] FUERHACKER M. Bisphenol A emission factors from industrial sources and elimination rates in a sewage treatment plant [J]. Water Science and Technology, 2003, 47(10): 117-122.
- [6] YAMAMOTO T, YASUHARA A, SHIRAIISHI H, et al. Bisphenol A in hazardous waste landfill leachates [J]. Chemosphere, 2001, 42(4): 415-418.
- [7] ZHA J, WANG Z. Acute and early life stage toxicity of industrial effluent on Japanese medaka (*Oryzias latipes*) [J]. Science of the Total Environment, 2006, 357(1/2/3): 112-119.
- [8] LE H H, CARLSON E M, CHUA J P, et al. Bisphenol A is released from polycarbonate drinking bottles and mimics the neurotoxic actions of estrogen in developing cerebellar neurons [J]. Toxicology Letters, 2008, 176(2): 149-156.
- [9] JIN X, JIANG G, HUANG G, et al. Determination of 4-tert-octylphenol, 4-nonylphenol and bisphenol A in surface waters from the Haihe River in Tianjin by gas chromatography-mass spectrometry with selected ion monitoring [J]. Chemosphere, 2004, 56(11): 1113-1119.
- [10] PENG X Z, YU Y J, TANG C M, et al. Occurrence of steroid estrogens, endocrine-disrupting phenols, and acid pharmaceutical residues in urban riverine water of the Pearl River Delta, South China [J]. Science of the Total Environment, 2008, 397(1/2/3): 158-166.
- [11] GONG J, RAN Y, CHEN D Y, et al. Occurrence and environmental risk of endocrine-disrupting chemicals in surface waters of the Pearl River, South China [J]. Environmental Monitoring and Assessment, 2009, 156(1/2/3/4): 199-210.
- [12] XUE X, WU F, ZHANG X, et al. Occurrence of endocrine disrupting compounds in rivers and lakes of Wuhan city, China [J]. Fresenius Environmental Bulletin, 2008, 17(2): 203-210.
- [13] YANG F X, XU Y, PFISTER G, et al. Nonylphenol, bisphenol-A and DDTs in Lake Donghu, China [J]. Fresenius Environmental Bulletin, 2005, 14(3): 173-180.
- [14] FU M, LI Z, GAO H. Distribution characteristics of nonylphenol in Jiaozhou Bay of Qingdao and its adjacent rivers [J]. Chemosphere, 2007, 69(7): 1009-1016.
- [15] GONG J, RAN Y, CHEN D Y, et al. Occurrence of endocrine-disrupting chemicals in riverine sediments from the Pearl River Delta, China [J]. Marine Pollution Bulletin, 2011, 63(5): 556-563.

- [16] 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.
- [17] KHIM J S, LEE K T, KANNAN K, et al. Trace organic contaminants in sediment and water from Ulsan Bay and its vicinity, Korea [J]. Archives of Environmental Contamination and Toxicology, 2001, 40(2): 141-150.
- [18] STACHEL B, EHRHORN U, HEEMKEN O P, et al. Xenoestrogens in the River Elbe and its tributaries [J]. Environmental Pollution, 2003, 124(3): 497-507.
- [19] KLEČKA G M, STAPLES C A, CLARK K E, et al. Exposure analysis of bisphenol A in surface water systems in North America and Europe [J]. Environmental Science & Technology, 2009, 43(16): 6145-6150.
- [20] STAPLES C A, DORN P B, KLEČKA G M, et al. A review of the environmental fate, effects, and exposures of bisphenol A [J]. Chemosphere, 1998, 36(10): 2149-2173.
- [21] KOLPIN D W, FURLONG E T, MEYER M T, et al. Pharmaceuticals, hormones, and other organic wastewater contaminants in US streams, 1999—2000: a national reconnaissance [J]. Environmental Science & Technology, 2002, 36(6): 1202-1211.
- [22] WU M, WANG L, XU G, et al. Seasonal and spatial distribution of 4-tert-octylphenol, 4-nonylphenol and bisphenol A in the Huangpu River and its tributaries, Shanghai, China [J]. Environmental Monitoring and Assessment, 2013, 185: 3149-3161.
- [23] IKE M, JIN C S, FUJITA M. Biodegradation of bisphenol A in the aquatic environment [J]. Water Science and Technology, 2000, 42(7/8): 31-38.
- [24] KLEČKA G M, GONSIOR S J, WEST R J, et al. Biodegradation of bisphenol A in aquatic environments: river die-away [J]. Environmental Toxicology and Chemistry, 2001, 20(12): 2725-2735.
- [25] VOORDECKERS J W, FENNEL D E, JONES K, et al. Anaerobic biotransformation of tetrabromobisphenol A, tetrachlorobisphenol A, and bisphenol A in estuarine sediments [J]. Environmental Science & Technology, 2002, 36(4): 696-701.
- [26] BELFROID A, VAN VELZEN M, VAN DER H 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.
- [27] LINDHOLST C, PEDERSEN K L, PEDERSEN S N. Estrogenic response of bisphenol A in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) [J]. Aquatic Toxicology, 2000, 48(2/3): 87-94.
- [28] HONKANEN J O, HOLOPAINEN I J, KUKKONEN J V. Bisphenol A induces yolk-sac oedema and other adverse effects in landlocked salmon (*Salmo salar* m. sebago) yolk-sac fry [J]. Chemosphere, 2004, 55(2): 187-196.
- [29] ISHIHARA K, NAKAJIMA N. Improvement of marine environmental pollution using eco-system: decomposition and recovery of endocrine disrupting chemicals by marine phyto- and zooplanktons [J]. Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic, 2003, 23(2): 419-424.
- [30] TABATA A, KASHIWAD A S, OHNISHI Y, et al. Estrogenic influences of estradiol-17 beta, p-nonylphenol and bisphenol-A on Japanese Medaka (*Oryzias latipes*) at detected environmental concentrations [J]. Water Science and Technology, 2001, 43(2): 109-116.
- [31] VAN DEN B K, VERHEYEN R, WITTERS H. Comparison of vitellogenin responses in zebrafish and rainbow trout following exposure to environmental estrogens [J]. Ecotoxicology and Environmental Safety, 2003, 56(2): 271-281.
- [32] BRIAN J V, HARRIS C A, SCHOLZE M, et al. Accurate prediction of the response of freshwater fish to a mixture of estrogenic chemicals [J]. Environmental Health Perspectives, 2005, 113(6): 721-728.
- [33] ARUKWE A, CELIUS T, WALTHER B T, et al. Effects of xenoestrogen treatment on zona radiata protein and vitellogenin expression in Atlantic salmon (*Salmo salar*) [J]. Aquatic Toxicology, 2000, 49(3): 159-170.
- [34] LEE C, NA J G, LEE K C, et al. Choriogenin mRNA induction in male medaka, *Oryzias latipes* as a biomarker of endocrine disruption [J]. Aquatic Toxicology, 2002, 61(3/4): 233-241.
- [35] NISHIZAWA H, MORTA M, SUGIMOTO M, et al. Effects of in utero exposure to bisphenol A on mRNA expression of arylhydrocarbon and retinoid receptors in murine embryos [J]. Journal of Reproduction and Development, 2005, 51(3): 315-324.
- [36] 林浩然. 鱼类生理学 [M]. 广州: 中山大学出版社, 2011: 240-306.
- [37] SOHONI P, TYLER C R, HURD K, et al. Reproductive effects of long-term exposure to bisphenol a in the fathead minnow (*Pimephales promelas*) [J]. Environmental Science & Technology, 2001, 35(14): 2917-2925.

- [38] LEE Y M, SEO J S, KIM I C, et al. Endocrine disrupting chemicals (bisphenol A, 4-nonylphenol, 4-tert-octylphenol) modulate expression of two distinct cytochrome P450 aromatase genes differently in gender types of the hermaphroditic fish *Rivulus marmoratus* [J]. *Biochemical Biophysical Research Communications*, 2006, 345(2): 894-903.
- [39] KISHIDA M, MCLELLAN M, MIRANDA J A, et al. Estrogen and xenoestrogens upregulate the brain aromatase isoform (P450aromB) and perturb markers of early development in zebrafish (*Danio rerio*) [J]. *Comparative Biochemistry and Physiology Part B: Biochemistry & Molecular Biology*, 2001, 129(2/3): 261-268.
- [40] KANG I J, YOKOTA H, OSHIMA Y, et al. Effects of bisphenol A on the reproduction of Japanese medaka (*Oryzias latipes*) [J]. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 2002, 21(11): 2394-2400.
- [41] HAUBRUGE E, PETIT F, GAGE M J. Reduced sperm counts in guppies (*Poecilia reticulata*) following exposure to low levels of tributyltin and bisphenol A [J]. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*, 2000, 267(1459): 2333-2337.
- [42] LAHNSTEINER F, BERGER B, KLETZL M, et al. Effect of bisphenol A on maturation and quality of semen and eggs in the brown trout, *Salmo trutta f. fario* [J]. *Aquatic Toxicology*, 2005, 75(3): 213-224.
- [43] HATEF A, ALAVI S M, ABDULFATAH A, et al. Adverse effects of bisphenol A on reproductive physiology in male goldfish at environmentally relevant concentrations [J]. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 2012, 76(2): 56-62.
- [44] RAMAKRISHNAN S, WAYNE N L. Impact of bisphenol A on early embryonic development and reproductive maturation [J]. *Reproductive Toxicology*, 2008, 25(2): 177-183.
- [45] 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]. *Aquatic Toxicology*, 2012, 108: 106-111.
- [46] MANDICH A, BOTTERO S, BENFENATI E, et al. *In vivo* exposure of carp to graded concentrations of bisphenol A [J]. *General and Comparative Endocrinology*, 2007, 153(1/2/3): 15-24.
- [47] YOKOTA H, TSURUDA Y, MAEDA M, et al. Effect of bisphenol A on the early life stage in Japanese medaka (*Oryzias latipes*) [J]. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 2000, 19(7): 1925-1930.
- [48] MILLA S, DEPIEREUX S, KESTEMONT P. The effects of estrogenic and androgenic endocrine disruptors on the immune system of fish: a review [J]. *Ecotoxicology*, 2011, 20(2): 305-319.
- [49] THILAGAM H, GOPALAKRISHNAN S, BO J, et al. Effect of 17 beta-estradiol on the immunocompetence of Japanese sea bass (*Lateolabrax japonicus*) [J]. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 2009, 28(8): 1722-1731.
- [50] HARIKRISHNAN T, SINGARAM G, BO J, et al. The effect of 17 $\beta$ -estradiol on the immunocompetence of Japanese sea bass (*Lateolabrax japonicus*) [J]. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 2009, 28(8): 1722-1731.
- [51] YIN D Q, HU S Q, GU Y, et al. Immunotoxicity of bisphenol A to *Carassius auratus* lymphocytes and macrophages following *in vitro* exposure [J]. *Journal of Environmental Sciences*, 2007, 19(2): 232-237.
- [52] WATANUKI H, YAMAGUCHI T, SAKAI M. Suppression in function of phagocytic cells in common carp *Cyprinus carpio* L. injected with estradiol, progesterone or 11-ketotestosterone [J]. *Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology and Pharmacology*, 2002, 132(4): 407-413.
- [53] YAMAGUCHI T, WATANUKI H, SAKAI M. Effects of estradiol, progesterone and testosterone on the function of carp, *Cyprinus carpio*, phagocytes *in vitro* [J]. *Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology and Pharmacology*, 2001, 129(1): 49-55.
- [54] JIN Y, CHEN R, LIU W, et al. Effect of endocrine disrupting chemicals on the transcription of genes related to the innate immune system in the early developmental stage of zebrafish (*Danio rerio*) [J]. *Fish & Shellfish Immunology*, 2010, 28(5/6): 854-861.
- [55] MOENS L N, VAN D V K, VAN REMORTEL P, et al. Expression profiling of endocrine-disrupting compounds using a customized *Cyprinus carpio* cDNA microarray [J]. *Toxicological Sciences*, 2006, 93(2): 298-310.
- [56] WU M, XU H, SHEN Y, et al. Oxidative stress in zebrafish embryos induced by short-term exposure to bisphenol A, nonylphenol, and their mixture [J]. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 2011, 30(10): 2335-2341.
- [57] XU H, YANG M, QIU W, et al. The impact of endocrine-disrupting chemicals on oxidative stress and innate immune response in zebrafish embryos [J]. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 2013, 32(8): 1793-1799.

- [58] RUBTSOV A V, RUBTSOVA K, KAPPLER J W, et al. Genetic and hormonal factors in female-biased autoimmunity [J]. *Autoimmunity Reviews*, 2010, 9(7): 494-498.
- [59] MIAO S, GAO Z, KOU Z, et al. Influence of bisphenol a on developing rat estrogen receptors and some cytokines in rats: a two-generational study [J]. *Journal of Toxicology and Environmental Health A*, 2008, 71(15): 1000-1008.
- [60] BONEFELD-JORGENSEN E C, LONG M, HOFMEISTER M V, et al. Endocrine-disrupting potential of bisphenol A, bisphenol A dimethacrylate, 4-*n*-nonylphenol, and 4-*n*-octylphenol *in vitro*: new data and a brief review [J]. *Environmental Health Perspectives*, 2007, 115(S1): 69-76.
- [61] TSIGOS C, CHROUSOS G P. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis, neuroendocrine factors and stress [J]. *Journal of Psychosomatic Research*, 2002, 53(4): 865-871.
- [62] SATHYANARAYANA S, BRAUN J M, YOLTON K, et al. Case report: high prenatal bisphenol a exposure and infant neonatal neurobehavior [J]. *Environmental Health Perspectives*, 2011, 119(8): 1170-1175.
- [63] SUZUKI T, MIZUO K, NAKAZAWA H, et al. Prenatal and neonatal exposure to bisphenol-A enhances the central dopamine D1 receptor-mediated action in mice: enhancement of the methamphetamine-induced abuse state [J]. *Neuroscience*, 2003, 117(3): 639-644.
- [64] MIZUO K, NARITA M, YOSHIDA T, et al. Functional changes in dopamine D3 receptors by prenatal and neonatal exposure to an endocrine disruptor bisphenol-A in mice [J]. *Addiction Biology*, 2004, 9(1): 19-25.
- [65] IWAKURA T, IWAFUCHI M, MURAOKA D, et al. *In vitro* effects of bisphenol A on developing hypothalamic neurons [J]. *Toxicology*, 2010, 272(1/2/3): 52-58.
- [66] LEE Y M, SEONG M J, LEE J W, et al. Estrogen receptor independent neurotoxic mechanism of bisphenol A, an environmental estrogen [J]. *Journal of Veterinary Science*, 2007, 8(1): 27-38.
- [67] VEERANN A, SHETTY K T, TAKAHASHI M, et al. Cdk5 and MAPK are associated with complexes of cytoskeletal proteins in rat brain [J]. *Molecular Brain Research*, 2000, 76(2): 229-236.
- [68] NEGISHI T, ISHII Y, KYUWA S, et al. Inhibition of staurosporine-induced neuronal cell death by bisphenol A and nonylphenol in primary cultured rat hippocampal and cortical neurons [J]. *Neuroscience Letters*, 2003, 353(2): 99-102.
- [69] VOM S F S, HUGHES C. An extensive new literature concerning low-dose effects of bisphenol A shows the need for a new risk assessment [J]. *Environmental Health Perspectives*, 2005, 113(8): 926-933.
- [70] WOLSTENHOLME J T, RISSMAN E F, CONNELLY J J. The role of bisphenol A in shaping the brain, epigenome and behavior [J]. *Hormones and Behavior*, 2011, 59(3): 296-305.