



# 全氟烷基酸： 证据 告诉我们什么？

2000年科学届首次关注全氟辛烷磺酸盐（PFOS），它是3M公司畅销的思高洁（Scotchgard）防污涂层喷剂的关键组分，并被发现以极低水平广泛存在于环境和人群中。自此，环境科学家和毒理学家开始更关注PFOS以及其姐妹化学物全氟辛酸胺（PFOA，因用于杜邦特氟隆产品而闻名）和全氟烷基酸（PFAAs）家族的其他成员。随着更多的实验，研究显示实验动物对PFAAs及相关化合物的反应极为不同，这使得人们很难找出这些反应的潜在作用机制。但是，毒理学家已在了解这些化合物方面取得了一些进展。一项新的研究证据揭示，人体和动物体内发现的水平即可能对他们的健康产生影响。

想要弄清楚机体是如何处理这些化合物可谓是一个艰巨的挑战，一个典型的例子就是PFOA降解速率在人体和实验动物中是极为不同的。

“PFOA在雌性大鼠体内的降解速率是几个小时，在雄性大鼠体内是几天，在猴子体内是几个月，而在人体内则几乎是四年。”美国环保署（EPA）污染预防和有毒品办公室的部门主任Jennifer Seed解释说。

“我们确实不清楚是什么样的生物学作用造成了这些差异。”EPA国家健康和环境影响研究实验室（National Health and Environmental Effects Research Laboratory, NHEERL）的领衔生物学家Christopher Lau说，“是结合蛋白存在差异？还是人体有一套不同于动物的转运系统？”Lau把这些知识上的空白称之为了解“黑洞”。

这些空白使得毒理学家们的目标从一个种属外推至另一个“非常复杂的事态”，正如Seed表述的一样。由于这个原因，破解人群暴露于PFAs的风险是一个很大的挑战，Lau说：“我们需要移到下一步，识别引起不良影响的潜在问题。”

#### 剖析PFAs

用于商业的全氟制剂化合物有时可以用所包含的碳原子数目来识别。据日本城西大学毒理学和应用药理学副教授Naomi Kudo介绍，一般而言，碳链长度越长，PFAs在体内的存留越多。例如，有四个碳原子的全氟丁基磺酸盐（PFBS）从人体内被清除的平均时间为略超过一个月，而PFOA和PFOS（所谓的各有八个碳原子的C8化合物）从人体内清除的时间则分别为3.8和5.4年。但有六个碳原子的全氟己基磺酸盐（PFHxS）是个例外，它的清除时间为8.5年。

3M公司已不再制造PFOS，目前该化合物仅相对少量地用于没有可接受替代物的领域，例如半导体制造。所有仍使用PFOA的八家公司——阿科玛（Arkema）、Asahi、汽巴（Ciba）、科莱恩（Clariant）、大金（Daikin）、杜邦（DuPont）、3M/Dyneon和苏威苏莱克斯（Solvay Solexis）——已同意在2010年前减少95%的PFOA排放和其在产品中的含量，至2015年停止使用PFOA。

据非盈利性的环境工作小组所说，有三类新的化合物被推荐用于替代PFOA和PFOS：全氟烷基磺酸盐（包括PFOS的一类化合物）、全氟烷基羧基胺（包括PFOA）和氟调聚乙醇。这些化合物制造的全氟表面活性剂和聚合物多用于护发产品、直接接触食品的纸制餐具、地毯清洁剂以及用于自行车、园艺工具和拉链的润滑剂。3M公司正用含量更低的碳原子化合物打造新的PFAs产品，包括PFBS。因为它们在内体的半衰期更短，3M公司医学部的毒理学家John Butenhoff说。

但是一些新的替代化合物存在它们自身的问题。在2007年2月14~16日毒理学会（SOT）会议上讨论了二十余种此类化合物的毒代动力学、PFAs作用模式和相关化学性质。例如，氟调聚乙醇是PFOA在环境中的主要残留物，它们和其



人体PFAs暴露来源于多种途径，包括被污染的饮用水和防污或防水涂料层处理过的家用产品。



它“残留”化合物经由代谢或环境生物降解转化为PFOA或PFOS。在SOT会议的一个报告中，Butenhoff提到，在实验大鼠中，给予的8-2氟调聚乙醇总剂量的1%被代谢为PFOA。同样地，其他研究者发现，N-乙基全氟辛基磺酰胺，纸和硬纸板涂层的一种成分，在环境中可被转化为PFOS，也可以在大气中产生PFOA。

其它环境中检测到的PFAs也正受到更多关注。据美国疾病预防控制中心（CDC）国家环境健康中心领衔化学家Antonia Calafat介绍，在1999~2000年的全国健康和营养调查（National Health and Nutrition Examination Survey, NHANES）所收集的每个美国人的血液样本中，CDC不仅检测到PFOS和PFOA，还检测到PFHxS、全氟壬酸和全氟磺酰胺。她说，在《环境科学与技术》（*Environmental Science &*

*Technology*）2007年4月1日刊登的一篇文章中，CDC的研究者也报道了在超过90%的样本中发现了两种常用于表面活性剂和织物、纸张和室内装潢材料涂层的化合物——2-N-乙基全氟辛基磺酰胺和2-N-甲基全氟辛基磺酰胺。同样地，在地表水和公用及私人水井中已测到全氟丁酸（一种四个碳原子的化合物）的存在。Lau补充说，在生产PFAs的工厂和废弃物处理场附近的居民体内已发现PFOS和PFOA。

#### 北极熊、熊猫和人

尽管越来越多的研究集中在其它PFAs，但至今为止，PFOA和PFOS仍是主要的研究对象。这两种化合物广泛存在于环境中——从格林兰岛的北极熊到中国的大熊猫，再到太平洋中部中途岛环礁的信天翁。据3M公司报道，这些化合物还广泛分布于地表水中。

在2月的SOT会议上，来自新泽西环境保护部（New Jersey Department of Environmental Protection, NJDEP）的研究者报道，在23家水处理厂抽取的饮用水样本中，有78%检测到PFOA，57%检测到PFOS。该发现促使NJDEP在2007年2月建议政府采取措施加强水中PFOA的管理。目前，新泽西州推荐饮用水中PFOA含量低于0.04 ppb。

这个数值显著低于美国EPA确定的特定场所触发阈值0.05 ppb，该阈值是2006年EPA就杜邦公司西佛吉尼亚华盛顿工厂所影响的俄亥俄和西佛吉尼亚州的饮用水而与杜邦公司达成的同意令的一部分。（该触发阈值仅用于杜邦·西佛吉尼亚的调解；目前联邦还没有对饮用水中的PFOA制订标准。）在被大肆宣扬的C8研究中，宾夕法尼亚大学的Edward Emmett及其同事调查了生活在杜邦公司华盛顿工厂附近的俄亥俄和西佛吉尼亚州居民的饮用水暴露于PFOA水平。据Emmett在2006年8月《职业和环境医学杂志》（*Journal of Occupational and Environmental Medicine*）上发表的一篇报告，在研究伊始，俄亥俄州Little Hocking市居民血清中PFOA水平较全美平均水平高至89倍。在文章中，研究者期望有一天能够看到关于饮用瓶装水能否降低人体内PFOA水平的研究结果。

“NJDEP的发现，提示PFOA普遍存在于



PFAAs在环境中广泛存在，被发现存在于世界的每一块大陆和无数的哺乳动物、鱼类和鸟类体内。

未发现已知特异性点污染源的公共饮用水系统中。”该部门的毒理学家Gloria Post说。另外，Emmett发表在《职业和环境医学杂志》上的文章提示，即使饮用水中低水平的PFOA，也可以对一般人群中发现的PFOA水平有显著作用。

人群也可因废弃物处理不当而暴露于PFOA和PFOS。在德国，一家再生资源公司把被高浓度PFAAs污染的工业废弃物与土壤混合。据德国国家环境、自然保护、农业和消费者保护部的Martin Kraft介绍，尽管后来宣布改良后的土壤为非法“土壤改良剂”，仍有一些北莱茵-威斯特法伦(North Rhine-Westfalia)州Arnsberg农业区的农民使用它。在Kraft和他的同事们分析PFOA和PFOS是如何通过环境扩散的时候，他们发现两种化合物的总和浓度在地表水和饮用水中分别达到了148 ppb和0.6 ppb，这一结果在SOT会议上以张贴形式报道。该化合物在包括鳟鱼、鲑鱼和鳊鱼的可食用鱼类中的浓度高达1.2 ppm，平均浓度为133 ppb。相比较而言，未受污染水中同类鱼体内的平均浓度为4 ppb。

PFOA是该地区人群血清中检测到的主要化

合物，平均血清浓度比未暴露地区高出6~8倍，Kraft说。在2007年3月15日出版的德语政府文件中，Kraft和同事报道了血清中PFOA的平均浓度在Arnsberg儿童为22.1 ppb，妇女中为24.9 ppb，男性中为27.4 ppb。

对美国人群而言，CDC的研究人员分析了1999~2000年间NHANES研究中收集的样本，产生了第一个PFAAs的全国的代表性的调查。Calafati说，这些数据是基线数据。在12岁及以上人群的1562份血清样本中，PFOS的平均浓度为30.4 ppb，而PFOA的平均浓度则为5.2 ppb。男性人群中的平均浓度稍高于女性，并且这些化合物水平最高的人群受到的教育程度也最高。

在人乳汁和婴儿血液里也检测到PFOA和PFOS的存在。发表于2007年2月刊的《环境与健康展望》(EHP)的一项来自瑞典的研究计算了转运到母乳喂养的婴儿体内的PFAAs的总量大约为每天200 ng。

3M公司的研究人员收集到的一些证据显示，该公司有关在2002年底淘汰含PFOS材料的生产以及大幅度削减PFOA使用的决定已经开始

影响到三年后这些化合物的含量。在发表于2007年5月刊《化学圈》(Chemosphere)的一项预实验研究中，3M公司的研究人员比较了2005年明尼亚波里—圣保罗地区的40名美国红十字捐献者和5年前同一人群的100份血浆样本中PFOA和PFOS含量。他们发现在过去5年间，捐献者样本中PFOA和PFOS平均浓度均下降了50%以上，3M公司职业医学部的研究员Geary Olsen说。

Olsen承认，3M公司这项预实验研究所搜集到的数据与1999~2000年NHANES得到的PFAA数据并没有直接的可比性，因为它是一个随机样本，从统计学上并不能代表美国人群。但是，他指出，发表于2003年12月刊EHP上的一项2000年美国6城市红十字会捐献者的研究中，得到的PFOA和PFOS浓度与CDC在相同时间段报道的数据几乎相同。3M公司刚刚完成2006年进行的一项随访研究中的样本分析，该研究也包含了相同6城市的样本，期待于今年晚些时候能将结果交付发表。Olsen补充说，公司希望这些新的数据能确证预实验研究中发现的PFAA浓度下降。

#### 动物研究中的健康效应

在动物研究中，毒理学家已观察到高剂量的PFOS和PFOA均可引起肿瘤、体格发育迟缓、内分泌干扰和新生仔鼠死亡。最后一个效应，即用PFOS和PFOA处理的实验动物出现的新生仔鼠死亡被证明是最显著的。Seed说：“动物出生时看起来很健康、状态很好，而后即迅速死亡。”其他研究显示，这些化合物可影响生长发育，干扰机体激素和免疫系统。

在老年动物中，毒理学实验显示这些化合物能引起肝脏和胰腺肿瘤。一些研究证实，PFOS和PFOA均有与一类肿瘤形成相关受体——过氧化物酶体增殖物激活受体(PPARs)结合的能力。除了作为实验动物肿瘤的一个原因而被研究之外，PPAR激活还被认为对胎儿生长和免疫功能有影响。

至今为止，大量研究集中在PFAAs作为PPAR激动剂，引起对一个关键受体异构体——PPAR- $\alpha$ 反应的能力上。新的研究开始显示，该化合物可影响机体生物化学的其它方面，Seed说，事实上，PFOA和PFOS都具有多重的反应机制。

NHEERL生物学家Barbara Abbott运用不含PPAR- $\alpha$ 的基因工程小鼠研究了该异构体在PFOA暴露导致的新生仔鼠死亡中的作用。由于PFOA是PPAR- $\alpha$ 强有力的激动剂(作用较PFOS

强很多)，该研究提示多种机制参与了PFOS在动物中引起的新生期死亡。“PFOS和PFOA都能引起新生仔鼠死亡，这似乎提示它们有相同的作用模式。但实际上，它们根本不是一回事。”NHEERL生殖毒理学部发育生物学分部主任John Rogers指出。

SOT会议上，Kudo向与会者展示了低、高剂量PFOA在雄性大鼠体内不同代谢过程的研究。这些研究显示PFOA优先被肝脏摄取，在高剂量时更可能经肝脏分泌至胆汁。Kudo的研究可有助于解释为何低水平暴露的3M工厂工人体内可长时间保留该化合物，而高剂量染毒的大鼠则迅速地将其从体内清除。Butenhof说，该研究还可用于解释为何雌性大鼠清除PFOA速率较雄性大鼠快很多。

科学家们在PFOA和PFOS致实验小鼠新生期死亡的研究上也取得了一些进展。Rogers在SOT会议上介绍说，EPA的研究者已确认，暴露于这两种化合物而出现窒息的新生小鼠，在生物学上是成熟的、遗传学上是正常的。他说，最新的假设是PFOS可阻碍肺扩张所需的内源性肺表面活性物质的功能。

### 对人类健康的影响

以上研究结果对人类健康有何意义？Hamner健康研究所计算生物部主任Melvin Andersen强调，为了给人群数据和来自于动物研究结果的比较提供更有用的背景，从事动物实验的研究者最好能够确定实验对象体内PFAAs的浓度，而不是简单地报告染毒剂量。

尽管在大部分出现实验动物不良反应的研究中，所使用的PFOS和PFOA剂量远远高于人和其它动物的实际接触水平，但一项尚未发表的等同于实际环境浓度的研究显示，这样的暴露水平也可以影响人体健康。

约翰·霍普金斯大学的研究人员发现，在2004~2005年收集自巴尔蒂摩新生儿的297份脐血清样本中，100%检出PFOA，99%检出PFOS，据Bloomberg公共卫生学院的儿科医生和流行病学专家Lynn Goldman介绍说。Goldman说，总的来说，脐血中的含量低于成人，但测得PFOS的最高浓度为34.8 ppb，他强调这些未发表的结果需要验证。尽管2007年1月12日在线发表于《职业和环境健康国际档案》(International Archives of Occupational and Environmental Health)的研究

提示，胎盘转运可用于解释婴儿血液中PFOA和PFOS的存在，但其来源还不很清楚。

除了发现在高水平PFOS和PFOA的新生儿与出生体重和头围降低间存在显著的统计学关联之外，约翰霍·普金斯大学的研究还发现了化合物含量与测得的新生儿出生体重指数间的关系，该指数测量了胎儿的体质并粗略评估营养状况。

“出生体重指数越低，(脐血清中)PFOS和PFOA(含量)越高。”Goldman说。其它研究已显示，低出生体重可能是以后肥胖、糖尿病和心血管疾病的危险因素。

约翰霍·普金斯大学的研究人员还发现了新生儿体内PFOA(而不是PFOS)含量与其血循环中甲状腺素水平间的关联，Goldman说。高水平的PFOA和PFOS也与妊娠期较长存在关联。这就提出这样一个问题，是否这些化合物在孕晚期更容易被转运，或者在妊娠过程中累积在胎儿体内，Goldman说。

与CDC研究不同的是，约翰·霍普金斯大学的研究没有发现父母的社会经济学状况与儿童血液中PFOA和PFOS含量间存在任何关联，Goldman称之为“十分值得关注”。由于婴儿诞生自不同社会经济水平的家庭，而且其它研究指出消费品是该类化合物的来源，Goldman说，新的研究提示，如果消费品真是其来源的话，“它们是我们这项研究人群中每个人都会使用的东西。”

基于Goldman研究中发现的高水平PFOS和PFOA与低出生体重指数关联，一些研究者想知道，这个新发现是否能结合上把啮齿类幼仔高水平PFOA暴露和成年后肥胖联系在一起的新证据。目前的研究显示，妊娠期暴露小鼠的后代的肥胖与剂量关联，Rogers解释。“到它们肥胖的时候，”他说，“它们体内残留的PFOA很少，而且它们的肝脏也恢复至正常大小。”

关于为什么会发生这一现象的一个假设是，PFOA可产生降脂物质的作用，增加脂肪酸代谢，Rogers介绍说。换言之，PFOA处理是“在子宫内实质上造成了一个〔营养不良的〕环境。”

“我们知道这些化合物影响脂肪酸代谢，”Seed说，“可能在发育中的器官中发生了干扰能量代谢程序的事情。”

Rogers说，这与已知的人类婴儿中的胎儿程序化综合征相符合，即宫内慢性营养缺乏的儿童，出生后喂养大量食物则有可能体重超重。“无论在其对脂质代谢作用过程中发生了什



出生前暴露于PFOA的小鼠到了成年期，很可能会得肥胖症。在子宫内暴露PFOS，实验室的动物试验没有显示与日后的肥胖有关联(上图)。

Chris Reuther/EHP



出生前PFOS和PFOA暴露与人类婴儿的体重和头围改变存在关联。出生后暴露，例如通过母乳喂养暴露，作用尚不明了。



么，是通过PPAR- $\alpha$ 还是通过其它途径是十分重要的，”他说，“我们对胎儿代谢程序化知之甚少。发育关键期的环境可影响新陈代谢，或改变一生的新陈代谢。”

但是，Lau指出PFOA仅仅是与成年期肥胖联系在一起的众多环境污染物中的一种。随访研究是为了更仔细地针对可引起肥胖的事件，或许可以通过观察受试动物生命早期脂质形成的基因表达或蛋白标记。

EPA生物学家Suzanne Fenton同意在这一方面尚需要更多的研究。她主持了大部分有关小鼠出生前PFOA暴露与成年后肥胖的研究。她说，最新数据显示，这一效应出现于每公斤体重1毫克以下的PFOA剂量组（动物血液中PFOA的实际含量没有测定）。她的研究也在小鼠其它组织中发现了PFAA引起的畸形，包括卵巢、乳腺和脾脏。

#### 免疫毒性：大西洋海豚的例子

鉴于有研究显示PFOA和PFOS均能有效抑制适应性免疫系统，EPA科学顾问委员会于2006年呼吁更多的研究应将免疫毒性纳入研究对象。EPA现在正在进行该方面的研究，并已重现PFOA能抑制初次免疫反应的结果，NHEERL免疫毒理学部的生物学家Robert Luebke说。研究人员在观察PPAR- $\alpha$ 活性，但一些线索揭示还有其它的作用机制，他说。他和同事们注意到染毒小鼠的肾上腺稍微有点增大，这与PFOA染毒动物糖皮质激素水平上升的报告相符。

在首次报导野生动物体内测得的PFAAs浓度可影响其免疫系统的研究中，包括了被认为“曾经报道的野生物种中（PFOS水平）最高”的瓶鼻海豚，南卡罗莱那医科大学儿科学部和海洋生物

医学与环境科学中心的助理教授Margie Peden-Adams介绍说。SOT会议上，她用招贴的形式展示了她和一个国际团体的研究工作，他们分析了生活在南卡罗莱那州查尔斯顿市和佛罗里达州印第安纳河泻湖附近的89只海豚的血液样品。根据圭尔夫大学的一个研究小组于2006年10月1日发表在《环境科学技术》（*Environmental Science & Technology*）上的一篇分析报告，这些海豚体内含有的PFOA浓度约为CDC报导的美国市民体内水平的两倍，但PFOS平均水平则高出20~40倍。

在克莱姆森大学与迈斯迪克水族馆的合作中，Peden-Adams帮助建立了一套用于检查瓶鼻海豚免疫功能的测试。“我们没有发现（PFAAs引起的）压倒性的抑制作用。”她说。例如，研究人员没有发现T细胞增殖或自然杀伤（NK）细胞活性出现改变。但发现溶菌酶活性受抑制、B细胞增殖受刺激、各种淋巴细胞数目的增加。“免疫系统的代偿功能很强，经常是一个因素被抑制了，另外一个因素就会增加。”她说。

“必须注意的是，在正常动态平衡中可能的免疫影响这一连续过程中的任何偏离都将被视为一种改变，”Peden-Adams强调，“抑制免疫功能可导致对病原体易感性增加，但免疫功能增强同样也是不利的，可引起超敏反应、过敏和自体免疫反应。”

为了比较，Peden-Adams和同事们用在海豚体内发现的含量水平的PFOS染毒B6C3F1小鼠。她说，“与对照动物比较，在环境暴露水平下对小鼠抗体生成的影响将是PFOA、PFDA（全氟癸酸）和……等研究所期望观察到的结果”。这项新的研究是值得关注的，因为至今为止还没

有研究确认PFOS的免疫影响，Peden-Adams说：“并且我们没有发现其它实验室在评估（这些作用）。”

#### PFAA将来的研究方向

至今关于PFAAs的毒理学研究显示“（受试）动物生物化学的极大影响，”Andersen说，“我相信已有足够的工作支持这样一个假设，即大部分反应来自于一些受体介导的过程。”因此Andersen提出，科学界致力于低剂量研究是合理的，这些研究试图发现与免疫毒性和生殖毒性相关的遗传或基因改变。Rogers同意这一说法，尽管他指出这类低剂量研究很难做，因为这些效应很轻微，需要数以百计的受试动物才能将它们识别出来。

Goldman说：“另一途径是进行更多的人群研究。”并补充说毒理学家和流行病学家间的紧密合作将会有很大帮助。她说：“动物研究中，毒理学家能直接观察大脑、肾脏和肝脏——任何他们想观察的地方——的生物标志和分子变化，



瓶鼻海豚的研究：某些PFOS是现有野生动物报道中的最高水平，提示该类化学物可影响免疫功能。

而人群研究中，我们会受到不能造成受试者额外负担的限制。”

“如果想要将这些领域更紧密结合，我们需要有更关注作用机制的人群流行病学研究。”Goldman补充说。例如，她说，如果毒理学家愿意鉴别别人血清中具风险性的生物标志，环境卫生研究对流行病学家来说将更有意义。她总结道：“如果我们的人群效应感兴趣的话，我认为我们需要做得更好的事情之一是，开始思考其在人群中的作用模式以及毒理学作用。”

—Kellyn S. Betts

译自 *EHP* 115:A250–A256 (2007)