

庄娟,单群,张子峰,等. BDE-47 对小鼠肝肾和脑氧化应激及炎症反应的影响[J]. 江苏农业科学,2019,47(19):302-306.
doi:10.15889/j.issn.1002-1302.2019.19.068

BDE-47 对小鼠肝肾和脑氧化应激及炎症反应的影响

庄娟¹,单群²,张子峰²,徐建明¹,郑元林²

(1. 淮阴师范学院生命科学学院/江苏省环洪泽湖生态农业生物技术重点实验室/江苏省高校区域现代农业与环境保护协同创新中心,江苏淮安 223300; 2. 江苏师范大学生命科学学院/江苏省药用植物生物技术重点实验室,江苏徐州 221116)

摘要:主要探讨了持续性有机环境污染物 2,2',4,4'-四溴联苯醚(2,2',4,4'-tetrabromodiphenyl ether, BDE-47)对小鼠肝肾和脑组织氧化应激及炎症反应的毒性效应。将 C57BL/6J 小鼠分为 4 组,即对照组小鼠灌胃玉米油,低剂量组、中剂量组和高剂量组为对小鼠分别灌胃 10、20、40 mg/kg BDE-47,每天处理 1 次,4、6、8 周后称肝肾和脑组织湿质量并计算脏器系数,测定染毒 8 周后的小鼠肝肾和脑组织活性氧水平及炎症因子 IL-6 和 TNF- α 的表达情况。结果发现,BDE-47 可造成肝脏脏器系数增大,肾脏和脑脏器系数减小,BDE-47 可促进肝肾和脑组织活性氧堆积,炎症因子 IL-6 和 TNF- α 表达增强,这可能是造成这些组织损伤的重要机制。

关键词:BDE-47; 肝脏; 肾脏; 脑; 脏器系数; 氧化应激; 炎症反应; 基因表达

中图分类号: X174 **文献标志码:** A **文章编号:** 1002-1302(2019)19-0302-05

多溴联苯醚(polybrominated diphenyl ethers, PBDEs)是一类重要的溴代阻燃物,广泛应用于电子设备、纺织品、塑料及建筑装潢材料中。PBDEs 具有高脂溶性,降解周期长,生物蓄积性强,是一类潜在的持久性有机污染物(persistent organic pollutants, POPs)^[1]。因为 PBDEs 与载体之间以非化学键相

连,因此在使用和处置过程中, PBDEs 会从产品中释放到环境介质中^[2],可通过饮食、吸入和皮肤接触进入机体^[3-4]。PBDEs 含有 209 种同源物,其中 BDE-47 分布最广,在环境和人体样本中都有较高的检测水平^[5-6]。毒理学研究发现,较其他 PBDEs, BDE-47 在体内代谢周期长,生物蓄积性更强^[7],因此 BDE-47 的毒作用及毒性机制受到越来越多的关注。笔者之前的研究发现,BDE-47 可造成肝肾和脑组织损伤^[8-10],但具体的机制尚不清楚。

脏器系数是毒理学试验评价外源化学物对动物脏器受损的一项常用指标^[8,11],氧化应激和炎症反应是造成组织损伤的重要机制^[12-13],本试验采用 10、20、40 mg/kg BDE-47 对小鼠进行灌胃染毒,探究 BDE-47 对小鼠肝肾和脑组织脏器系数、氧化状态和炎症反应的影响。

收稿日期:2018-07-09

基金项目:国家自然科学基金(编号:81171012、81570531、31200873);江苏高校品牌专业建设工程(编号:PPZY2015A018);江苏省高校自然科学基金(编号:18KJB330001)。

作者简介:庄娟(1977—),女,江苏南通人,博士,讲师,主要从事环境毒理研究。E-mail:dajiangsky@163.com。

通信作者:郑元林,博士,教授,主要从事抗衰老的分子生物学机制研究。E-mail:zhengyl@jnsu.edu.cn。

[4]王淑英,胡克林,路苹,等. 北京平谷区土壤有效磷的空间变异特征及其环境风险评价[J]. 中国农业科学,2009,42(4):1290-1298.

[5]王永刚. 我国北方土壤速效磷测定值与植物吸收的相关性研究[D]. 临汾:山西师范大学,2010.

[6]臧玲. 不同磷饱和度土壤中胶体态磷迁移特征及其对磷素流失潜能的影响[D]. 杭州:浙江大学,2011.

[7]蒋柏藩. 石灰性土壤无机磷有效性的研究[J]. 土壤学报,1992,24(2):61-64.

[8]沈仁芳,蒋柏藩. 石灰性土壤无机磷的形态分布及其有效性[J]. 土壤学报,1992,29(1):80-86.

[9]鲍士旦. 土壤农化分析[M]. 3版. 北京:中国农业出版社,2000.

[10]周艺敏. 小仓宽典. 半干旱地区菜园土壤特征及持续利用[J]. 植物营养与肥料学报,1997,5(4):315-322.

[11]张水铭,马杏法,汪祖强. 农田排水中磷素对苏南太湖水系的污染[J]. 环境科学,1993,14(6):24-29.

[12]张维理,武淑霞,冀宏杰,等. 中国农业面源污染形势估计及控制对策 I. 21 世纪初期中国农业面源污染的形势估计[J]. 中国农业科学,2004,37(7):1008-1017.

[13]Sims J T, Simard R R, Joern B C. Phosphorus loss in agricultural drainage: historical perspective and current research[J]. Journal of Environmental Quality, 1998, 27(2): 277-293.

[14]Haden V, Ketterings Q M, Kahabka J E. Factors affecting change in soil test phosphorus following manure and fertilizer application[J]. Soil Science Society of America Journal, 2007, 71(4): 1225-1232.

[15]刘钦普. 中国化肥投入区域差异及环境风险分析[J]. 中国农业科学, 2014, 47(18): 3596-3605.

[16]卢静,孙宁,夏建新,等. 中国环境风险现状及发展趋势分析[J]. 环境科学与管理, 2012, 37(1): 10-16.

[17]展晓莹,任意,张淑香,等. 中国主要土壤有效磷演变及其与磷平衡的响应关系[J]. 中国农业科学, 2015, 48(23): 4728-4737.

[18]冀宏杰,张怀志,张维理,等. 我国农田磷养分平衡研究进展[J]. 中国生态农业学报, 2015, 13(1): 1-8.

[19]Bowman R A, Cole C V. An exploratory method for fractionation of organic phosphorus from grassland soils[J]. Soil Science Society of America Journal, 1978, 125(2): 95-101.

[20]张小明,曾宪楠,孙羽. 磷素对大豆生长发育影响的研究进展[J]. 大豆科学, 2016, 35(1): 176-180.

1 材料与方 法

1.1 试验动物

7 周龄 C57BL/6J 小鼠 40 只,购于北京维通利华试验动物技术有限公司。小鼠饲养在温度为(22±1)℃、湿度为(50±10)%、12 h 光照/12 h 黑暗的环境中,自由进水和食物。

1.2 试剂

BDE-47 纯度大于 99%,购于美国 Chem. Service Inc.; 活性氧测定试剂盒 OxiSelect™ In Vitro ROS/RNS Assay Kit 购于美国 Cell Biolabs Inc.; Trizol 试剂盒购至美国 Invitrogen; TaKaRa 反转录试剂盒和 SYBR 预混 Ex Taq 购于宝生物工程(大连)有限公司。

1.3 方 法

BDE-47 按相应染毒剂量溶解于玉米油。8 周龄 C57BL/6J 小鼠分为 4 组,即玉米油对照组、低剂量组(10 mg/kg BDE-47)、中剂量组(20 mg/kg BDE-47)和高剂量组(40 mg/kg BDE-47),小鼠每天按相应剂量灌胃 1 次,连续灌胃 4、6、8 周,小鼠禁食过夜,于次日 09:00—10:00 间称体质量,麻醉并颈椎脱臼处死,迅速取出肝肾和脑组织并称质量,计算脏器系数(脏器系数=脏器质量/空腹体质量×100%,每组统计 4~6 个样本)。所有试验在 2015—2016 年于江苏师范大学江苏省药用植物生物技术重点实验室开展。

1.4 活性氧含量检测

活性氧(ROS)含量的测定方法按试剂盒说明书进行。小鼠在麻醉后冰上取出肝肾和脑组织,加入预冷的磷酸盐缓冲液(PBS,pH 值 7.2),低温超声匀浆后于 4℃下以 10 000 g

转速离心 10 min,取上清,测定活性氧含量。激发光波长 484 nm 和发射波长 530 nm 测定 DCF 的数量,根据 DCF 标准曲线进行样本 ROS 定量,表示为 1 min 1 μg 组织蛋白提取液生成的 DCF 量(nmol)。

1.5 定量实时聚合酶链反应

Trizol 试剂盒提取各组小鼠肝肾和脑组织总 RNA,采用紫外分光光度法进行 RNA 定量。按照 TaKaRa 反转录试剂盒说明,取 1 μg RNA 为模板用于反转录互补 DNA。TNF-α 引物(5'-3'),CCAGACCCTCACACTCAGATCATC,引物(3'-5'),CCTTGAAGAGAACCTGGGAGTAGAC;IL-6 引物(5'-3'),GTCCTTCCTACCCCAATTTCCAA,引物(3'-5'),GAATGTCCACAAACTGATATGCTTAGG。GAPDH 为内参,均由生工生物(上海)股份有限公司合成。使用 TaKaRa SYBR 预混 Ex Taq 进行荧光定量实时 PCR,每个样本设 3 个平行,检测 mRNA 含量。

1.6 统计方法

采用 SPSS 11.5 统计软件进行数据统计,试验数据采用 One-Way ANOVA 进行单因素方差分析,Tukey's 显著性分析,其中 P<0.05 表示差异显著。

2 结果与分析

2.1 BDE-47 对 C57BL/6 小鼠体质量及一般状况的影响

试验期间各组动物饮食、饮水等状况未见明显异常,动物无死亡。染毒 4 周,高剂量组小鼠活动性变差,皮毛凌乱,毛发无光泽;染毒 6 周,中剂量组小鼠皮毛光泽度变差。处理 4、6、8 周后对小鼠禁食后称质量,结果(表 1)表明,BDE-47 暴露对小鼠体质量无显著影响。

表 1 BDE-47 暴露对小鼠体质量的影响

组别	体质量(g)			
	初始	染毒 4 周	染毒 6 周	染毒 8 周
对照组	23.86±1.86	26.80±0.75	28.13±1.68	28.50±1.67
高剂量组	23.11±0.62	26.28±0.52	27.84±0.93	28.34±1.14
中剂量组	23.51±0.89	25.72±0.64	26.34±0.87	28.11±1.25
低剂量组	23.20±0.79	25.83±1.42	27.71±1.48	27.54±1.52

注:n=9。

2.2 BDE-47 对小鼠肝肾和脑组织质量的影响

处理 4、6、8 周后对小鼠进行解剖,各组小鼠肾脏和脑组织外观正常。染毒 8 周,高剂量组有 3 只小鼠肝脏表面可见灰白色斑点。随着 BDE-47 染毒剂量增大和染毒时间延长,解剖可见小鼠肝脏变大,双肾或单肾变小,脑组织变小。

2.2.1 肝脏湿质量及脏器系数 各组小鼠平均肝脏湿质量和脏器系数见表 2 和表 3。染毒 4 周,与对照组相比,高剂量 BDE-47 造成肝脏湿质量和脏器系数显著增加;染毒 6 周,与对照组相比,中剂量组、高剂量组小鼠肝脏质量和脏器系数分别在 0.05、0.01 水平上显著提高;随着染毒时间延长,肝脏增大现象更为严重,即染毒 8 周,中剂量组、高剂量组分别在 0.01、0.001 水平上显著提高。

2.2.2 肾脏湿质量及脏器系数 各组小鼠肾脏湿质量和脏器系数见表 4 和表 5。染毒 4 周,BDE-47 中剂量组小鼠双肾组织湿质量降低,高剂量组小鼠双肾组织湿质量增加,但与对照组相比差异均不显著;染毒 8 周,与对照组相比,BDE-

表 2 不同剂量 BDE-47 对小鼠肝脏湿质量的影响

组别	肝脏湿质量(g)		
	染毒 4 周	染毒 6 周	染毒 8 周
对照组	0.963±0.037	1.000±0.970	1.058±0.057
低剂量组	0.988±0.029	1.055±0.042	1.112±0.078
中剂量组	1.078±0.051	1.200±0.067*	1.338±0.116**
高剂量组	1.425±0.156*	1.363±0.125***	1.700±0.171***

注: *、**、*** 分别表示与对照组相比在 0.05、0.01、0.001 水平差异显著。下表同。

47 高剂量组小鼠双肾组织湿质量和脏器系数分别在 0.01、0.05 水平上显著降低。

2.2.3 脑湿质量及脑脏器系数 表 6 显示,染毒 4 周,各组小鼠平均脑湿质量无显著差异。随着染毒时间延长和染毒剂量增加,小鼠脑平均湿质量降低。其中,与对照组相比,染毒 6 周的高剂量组小鼠脑湿质量在 0.01 水平上显著降低;染毒 8 周,中剂量组、高剂量组分别在 0.05、0.001 水平上显著降

表 3 不同剂量 BDE-47 对小鼠肝脏脏系数影响

组别	肝脏脏系数		
	染毒 4 周	染毒 6 周	染毒 8 周
对照组	3.836 ± 0.147	3.635 ± 0.164	3.775 ± 0.169
低剂量组	3.974 ± 0.15	3.810 ± 0.158	3.859 ± 0.258
中剂量组	4.138 ± 0.305	4.391 ± 0.274 *	4.699 ± 0.391 **
高剂量组	5.448 ± 0.534 *	4.970 ± 0.473 ***	5.973 ± 0.532 ***

表 4 不同剂量 BDE-47 对小鼠双肾脏组织湿质量的影响

组别	肾脏组织湿质量(g)		
	染毒 4 周	染毒 6 周	染毒 8 周
对照组	0.308 ± 0.004	0.345 ± 0.009	0.380 ± 0.011
低剂量组	0.305 ± 0.005	0.323 ± 0.004	0.380 ± 0.011
中剂量组	0.295 ± 0.011	0.343 ± 0.008	0.329 ± 0.135
高剂量组	0.338 ± 0.022	0.335 ± 0.021	0.338 ± 0.019 **

表 5 不同剂量 BDE-47 对小鼠双肾脏组织脏系数影响

组别	肾脏组织脏指数		
	染毒 4 周	染毒 6 周	染毒 8 周
对照组	1.226 ± 0.021	1.254 ± 0.055	1.354 ± 0.052
低剂量组	1.227 ± 0.023	1.165 ± 0.033	1.390 ± 0.032
中剂量组	1.145 ± 0.059	1.249 ± 0.044	1.343 ± 0.058
高剂量组	1.291 ± 0.064	1.222 ± 0.077	1.217 ± 0.081 *

表 6 不同剂量 BDE-47 对小鼠脑湿质量的影响

组别	脑湿质量(g)		
	染毒 4 周	染毒 6 周	染毒 8 周
对照组	0.442 ± 0.006	0.450 ± 0.007	0.453 ± 0.008
低剂量组	0.442 ± 0.001	0.443 ± 0.003	0.446 ± 0.011
中剂量组	0.443 ± 0.011	0.435 ± 0.022	0.422 ± 0.003 *
高剂量组	0.457 ± 0.009	0.425 ± 0.005 **	0.415 ± 0.009 ***

表 7 不同剂量 BDE-47 对小鼠脑脏系数影响

组别	脑脏系数		
	染毒 4 周	染毒 6 周	染毒 8 周
对照组	1.763 ± 0.035	1.635 ± 0.026	1.614 ± 0.028
低剂量组	1.777 ± 0.013	1.598 ± 0.040	1.566 ± 0.069
中剂量组	1.767 ± 0.013	1.693 ± 0.026	1.520 ± 0.038 *
高剂量组	1.752 ± 0.021	1.529 ± 0.060	1.430 ± 0.064 **

2.3 BDE-47 对小鼠肝肾和脑组织活性氧含量的影响

染毒 8 周后,检测各组小鼠肝脏、肾脏和脑组织活性氧(ROS)含量,结果见图 1。与对照组相比,低剂量 BDE-47 对小鼠肝肾和脑组织 ROS 含量影响不显著;中剂量组小鼠肝脏和脑组织 ROS 显著堆积($P<0.001$);高剂量组小鼠肝肾和脑组织 ROS 含量显著增加($P<0.001$)。

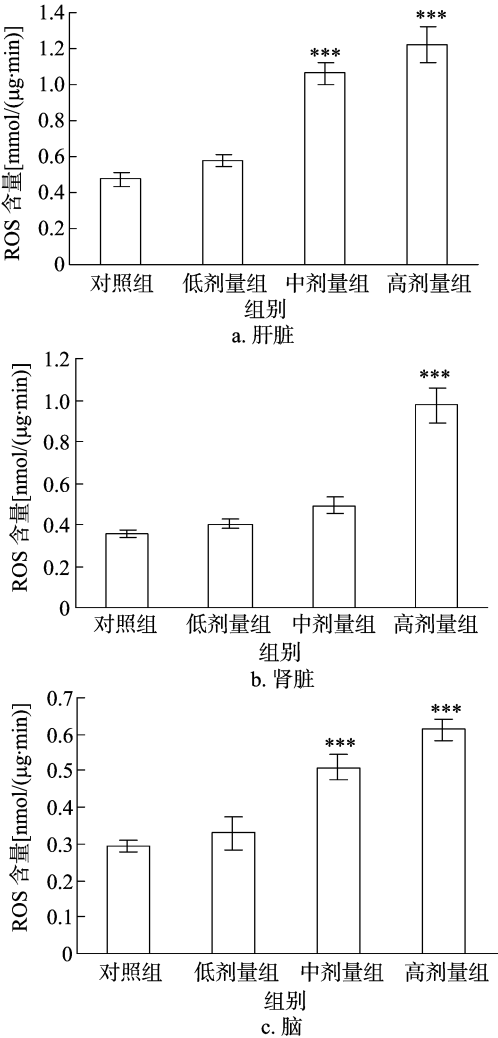


图 1 不同剂量 BDE-47 对小鼠肝肾和脑组织活性氧含量的影响

2.3 BDE-47 对小鼠肝肾和脑组织 IL-6 和 TNF-α 基因表达的影响

染毒 8 周后,检测各组小鼠肝肾和脑组织进行 IL-6 和 TNF-α 基因表达情况,结果见图 2。与对照组相比,低剂量 BDE-47 对小鼠肝肾和脑组织 IL-6 和 TNF-α 基因表达影响不显著。随着 BDE-47 暴露剂量增加,与对照组相比,IL-6 和 TNF-α 基因在肝脏组织(中剂量组、高剂量组在 0.01 水平)、肾脏组织(高剂量组在 0.001 水平)和脑组织(IL-6,中剂量组、高剂量组在 0.05、0.01 水平;TNF-α,低剂量组、高剂量组在 0.01)中表达显著增加。

3 讨论与结论

早期研究者使用 ¹⁴C 标记的方式检测了 BDE-47 灌胃后在小鼠和大鼠机体内的分布情况。结果显示,BDE-47 主要分布于脂肪组织,其次是肝肾等组织。此外,BDE-47 可以通过血脑屏障分布至脑^[14-15]。经检测,浙江电子垃圾拆解区癌症患者肝肾组织中含有较高的 BDE-47^[16]。该地区居民肾损伤分子 β2 微球蛋白含量和 BDE-47 呈正相关^[17]。此外,尸检脑样本中可检测出 7 种 PBDEs,其中 BDE-47 含量最高^[18]。这些试验结果说明 BDE-47 可影响肝肾和脑

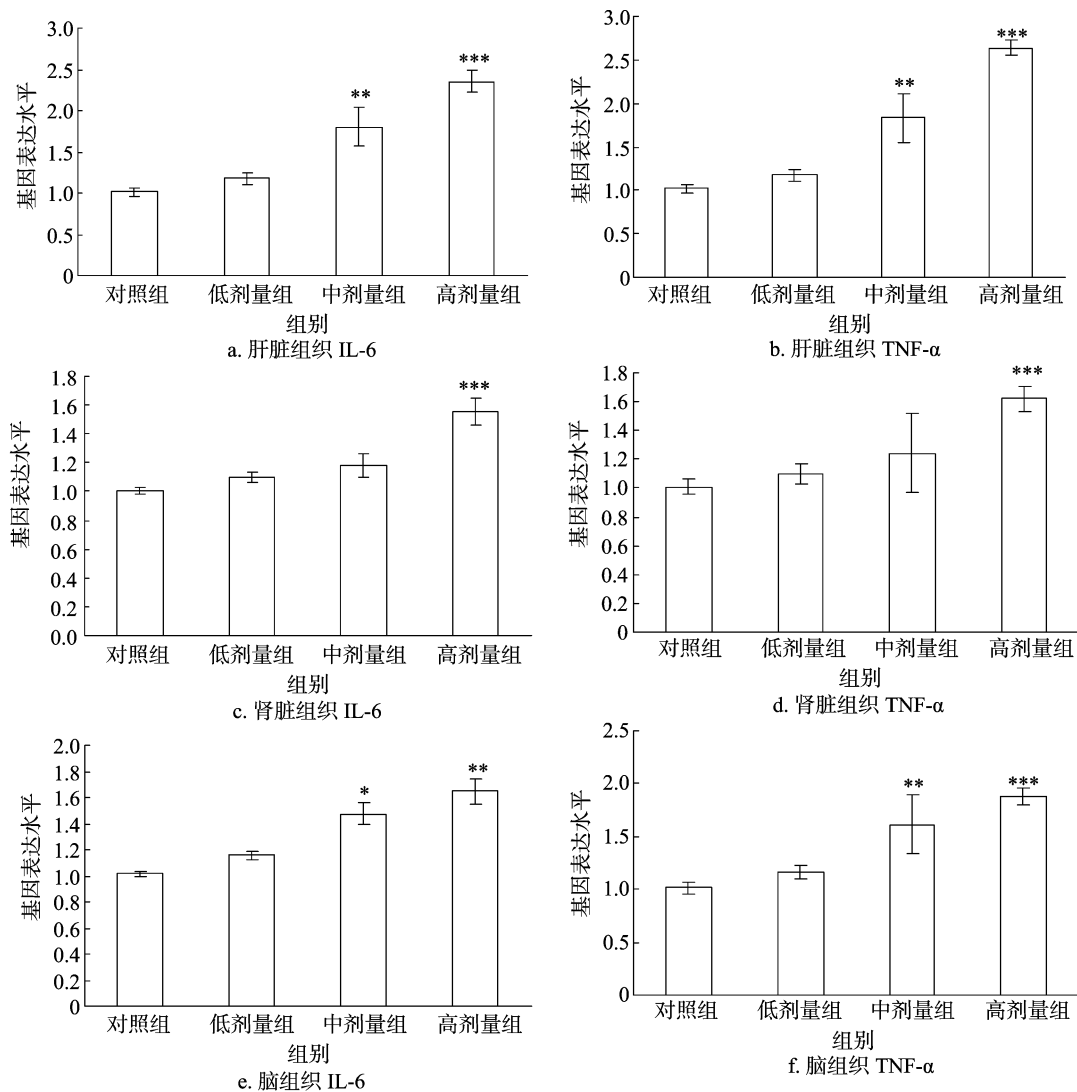


图2 不同剂量 BDE-47 对小鼠肝肾和脑组织 IL-6 和 TNF-α 基因表达的影响

组织。

本试验结果表明, BDE-47 可影响肝肾和脑组织。脏器系数常被用来评价外源化学物对动物脏器的损害^[8]。慢性 BDE-47 暴露可造成小鼠肝脏质量增加, 脏器系数增加; 肾脏和脑组织质量减少, 脏器系数减小。笔者之前的试验发现, 8 周龄 ICR 小鼠接受 150 mg/kg BDE-47 处理 12 周后出现肝脏氧化损伤, 肝脏脏器系数增加^[19]。与本试验结果相比, 染毒剂量大, 说明 C57BL/6 小鼠的肝脏对 BDE-47 影响的敏感性较强。目前还没有文献报道 BDE-47 对肾脏脏器系数的影响。笔者发现, 40 mg/kg BDE-47 处理 8 周后可引起小鼠双肾湿质量和脏器系数下降; 但与肝脏相比, 引起肾脏湿质量变化的 BDE-47 剂量大, 作用时间长; 此外, BDE-47 导致脑组织湿质量减轻的有效剂量为 20 mg/kg, 且须处理 8 周, 说明不同组织对 BDE-47 反应存在差异。

虽然 BDE-47 的毒性机理尚不清楚, 氧化应激被认为是 BDE-47 引起组织损伤的一个重要原因^[20]。氧化应激与细胞内 ROS 含量升高有关。Reistad 等首次报道了 BDE-47 会引起人中性粒细胞 ROS 含量升高^[21]。ROS 是细胞有氧代谢的副产物, 当 ROS 含量水平超过细胞抗氧化能力时就会对细

胞产生毒害, 造成细胞内 DNA、蛋白质和膜脂损伤。本研究进一步的检测结果显示, BDE-47 可造成肝肾和脑组织 ROS 堆积, 肝脏和脑组织对 BDE-47 诱导的氧化压力较肾脏组织敏感。笔者之前发现, 150 mg/kg BDE-47 处理 12 周可造成 ICR 小鼠肝脏氧化损伤^[8]。而本试验诱导肝脏氧化应激所需的 BDE-47 剂量小、时间短, 该结果与 BDE-47 对小鼠脏器系数的影响一致, 进一步说明了 C57BL/6J 小鼠肝脏对 BDE-47 具有较强的敏感性。之前的文献报道, 小鼠出生后第 10 天接受 10 mg/kg BDE-47 灌胃处理后, 脑组织会出现氧化应激^[20]。代谢动力学的证据表明, 乳鼠 BDE-47 的代谢能力较成年鼠差, 并且发育中的脑组织对外源化学物的敏感性较强^[7]。因此, 本研究中引起脑组织氧化应激的 BDE-47 有效剂量相对较高, 为 20 mg/kg。

炎症反应在外源化学物造成组织损伤中扮演重要角色^[22], 当氧化压力增强时会引发炎症反应^[23]。体外试验证明, BDE-47 可诱导人早孕绒毛滋养细胞 HTR-8/SVneo 炎症因子 IL-6 释放^[24], 但关于 BDE-47 诱导机体炎症反应的研究较少。笔者之前用 150 mg/kg BDE-47 慢性处理 ICR 小鼠发现, 可促进小鼠肝脏炎症因子表达, 导致肝脏炎症损

伤^[19]。本试验结果与此一致,证明 BDE-47 可诱导小鼠肝脏组织炎症反应,但较 ICR 小鼠,C57BL/6J 品系小鼠肝脏对 BDE-47 的炎症反应更为敏感。此外笔者还发现,BDE-47 可引发肾脏和脑组织 IL-6 和 TNF- α 基因表达增强。相对于肝脏和脑组织,引发肾脏炎症反应的 BDE-47 有效剂量较高。

本试验以 C57BL/6J 小鼠为对象,评价了慢性 BDE-47 暴露对肝肾和脑组织脏器系数的影响,初步揭示了 BDE-47 对这些组织的毒性作用。BDE-47 可能通过引发氧化应激,诱导炎症反应,毒害肝肾和脑组织,具体的毒作用机制有待进一步深入研究。

参考文献:

- [1] Vorkamp K, Thomsen M, Frederiksen M A, et al. Polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) in the indoor environment and associations with prenatal exposure[J]. *Environment International*, 2011, 37(1): 1-10.
- [2] Alaei M, Arias P, Sjödin A, et al. An overview of commercially used brominated flame retardants, their applications, their use patterns in different countries/regions and possible modes of release [J]. *Environment International*, 2003, 29(6): 683-689.
- [3] Lorber M. Exposure of americans to polybrominated diphenyl ethers [J]. *Journal of Exposure Science and Environmental Epidemiology*, 2008, 18(1): 2-19.
- [4] Jiang H, Lin Z, Wu Y, et al. Daily intake of polybrominated diphenyl ethers via dust and diet from an e-waste recycling area in China[J]. *Journal of Hazardous Materials*, 2014, 276: 35-42.
- [5] Lupton S J, McGarrigle B P, Olson J R, et al. Human liver microsome-mediated metabolism of brominated diphenyl ethers 47, 99 and 153 and identification of their major metabolites [J]. *Chemical Research in Toxicology*, 2009, 22(11): 1802-1809.
- [6] Jiang H, Lin Z, Wu Y, et al. Daily intake of polybrominated diphenyl ethers via dust and diet from an e-waste recycling area in China[J]. *Journal of hazardous materials*, 2014, 276: 35-42.
- [7] Staskal D F, Diliberto J J, Birnbaum L S. Impact of repeated exposure on the toxicokinetics of BDE 47 in mice[J]. *Toxicological Sciences*, 2006, 89(2): 380-385.
- [8] Zhang Z F, Shan Q, Zhuang J, et al. Troxerutin inhibits 2,2',4,4'-tetrabromodiphenyl ether (BDE-47)-induced hepatocyte apoptosis by restoring proteasome function[J]. *Toxicology Letters*, 2015, 233(3): 246-257.
- [9] Shan Q, Zhuang J, Zheng G H, et al. Troxerutin reduces kidney damage against BDE-47-induced apoptosis via inhibiting NOX2 activity and increasing Nrf2 activity[J/OL]. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2017; 6034692. (2017-10-15) [2019-03-10]. <http://europepmc.org/abstract/MED/29163754>.
- [10] Zhuang J, Wang S, Shan Q, et al. Adeno-associated virus vector-mediated expression of DJ-1 attenuates learning and memory deficits in 2,2',4,4'-tetrabromodiphenyl ether (BDE-47)-treated mice[J]. *Journal of Hazardous Materials*, 2018, 347: 390-402.
- [11] Zhuang J, Wen X, Zhang Y Q, et al. TDP-43 upregulation mediated by the NLRP3 inflammasome induces cognitive impairment in 2,2',4,4'-tetrabromodiphenyl ether (BDE-47)-treated mice [J]. *Brain Behavior and Immunity*, 2017, 65: 99-110.
- [12] Roy S, Benz F, Alder J, et al. Down-regulation of miR-192-5p protects from oxidative stress-induced acute liver injury [J]. *Clinical Science*, 2016, 130(14): 1197-1207.
- [13] Glass C K, Saijo K, Winner B, et al. Mechanisms underlying inflammation in neurodegeneration [J]. *Cell*, 2010, 140(6): 918-934.
- [14] Orn U, Klasson-Wehler E. Metabolism of 2,2',4,4'-tetrabromodiphenyl ether in rat and mouse [J]. *Xenobiotica*, 1998, 28(2): 199-211.
- [15] Sanders J M, Chen L J, Lebetkin E H, et al. Metabolism and disposition of 2,2',4,4'-tetrabromodiphenyl ether following administration of single or multiple doses to rats and mice [J]. *Xenobiotica*, 2006, 36(1): 103-117.
- [16] Zhao G F, Wang Z J, Zhou H D, et al. Burdens of PBBs, PBDEs, and PCBs in tissues of the cancer patients in the e-waste disassembly sites in Zhejiang, China [J]. *Science of the Total Environment*, 2009, 407(17): 4831-4837.
- [17] Xu P, Lou X, Ding G, et al. Effects of PCBs and PBDEs on thyroid hormone, lymphocyte proliferation, hematology and kidney injury markers in residents of an e-waste dismantling area in Zhejiang, China [J]. *Science of the Total Environment*, 2015, 536: 215-222.
- [18] Mitchell M M, Woods R, Chi L H, et al. Levels of select PCB and PBDE congeners in human postmortem brain reveal possible environmental involvement in 15q11-q13 duplication autism spectrum disorder [J]. *Environmental and Molecular Mutagenesis*, 2012, 53(8): 589-598.
- [19] Zhang Z F, Zhang Y Q, Fan S H, et al. Troxerutin protects against 2,2',4,4'-tetrabromodiphenyl ether (BDE-47)-induced liver inflammation by attenuating oxidative stress-mediated NAD⁺-depletion [J]. *Journal of Hazardous Materials*, 2015, 283: 98-109.
- [20] Costa L G, Pellacani C, Dao K, et al. The brominated flame retardant BDE-47 causes oxidative stress and apoptotic cell death *in vitro* and *in vivo* in mice [J]. *NeuroToxicology*, 2015, 48: 68-76.
- [21] Reistad T, Mariussen E. A commercial mixture of the brominated flame retardant pentabrominated diphenyl ether (DE-71) induces respiratory burst in human neutrophil granulocytes *in vitro* [J]. *Toxicological Sciences*, 2005, 87(1): 57-65.
- [22] Phillips M C, Dheer R, Santaolalla R A, et al. Intestinal exposure to PCB 153 induces inflammation via the ATM/NEMO pathway [J]. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 2018, 339: 24-33.
- [23] Mittal M, Siddiqui M R, Tran K, et al. Reactive oxygen species in inflammation and tissue injury [J]. *Antioxidants and Redox Signaling*, 2014, 20(7): 1126-1167.
- [24] Park H R, Kamau P W, Loch-Carus R. Involvement of reactive oxygen species in brominated diphenyl ether-47-induced inflammatory cytokine release from human extravillous trophoblasts *in vitro* [J]. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 2014, 274(2): 283-292.