

日常饮食中六溴环十二烷的污染情况 及潜在健康风险

赵子瑞 姬海南 赵 潺 沈国林 张梦玲

(中国质量检验检测科学研究院化学品安全研究所, 北京 100176)

摘要:六溴环十二烷(HBCD)是一种溴代阻燃剂,被广泛用于各种工业和消费品的阻燃。由于具有高生物毒性、生物累积性、污染持久性和远距离迁移能力,HBCD已被列入《关于持久性有机污染物的斯德哥尔摩公约》持久性有机污染物(POPs)清单,并在全球范围内逐步淘汰。文章简述了日常饮食中添加型溴系阻燃剂HBCD的污染情况,以及HBCD在体内吸收代谢的特点;综述了生物信息学及体外原代细胞模型、细胞系模型等手段对HBCD暴露毒性的评价情况;比较了HBCD干预对体内斑马鱼模型、小鼠模型、大鼠模型毒理学的影响;并分析了HBCD人群总膳食暴露及母乳暴露的情况。

关键词:六溴环十二烷;饮食暴露;吸收代谢;动物模型;健康风险

Status of persistent organic pollutant of brominated flame retardant HBCD in daily diet and its potential health risks

ZHAO Zirui JI Hainan ZHAO Chan SHEN Guolin ZHANG Mengling

(Institute of Chemicals Safety, Chinese Academy of Quality and Inspection & Testing, Beijing 100176, China)

Abstract: Hexabromocyclododecane (HBCD) is a brominated flame retardant widely used in flame retardant for various industrial and consumer products. Due to its high biotoxicity, bioaccumulation, pollution persistence, and long-range transport capacity, HBCD has been included in the *Stockholm Convention* list of persistent organic pollutants (POPs) and is being phased out globally. In this paper, the contamination of HBCD, additive brominated flame retardants, in daily diet and the characteristics of HBCD absorption and metabolism in the body are briefly described. Then, the evaluation of HBCD exposure toxicity by bioinformatics, *in vitro* primary cell models, and cell line models are reviewed. Subsequently, the effects of HBCD intervention on the toxicology of zebrafish models, mouse models, and rat models *in vivo* are compared. Finally, the total dietary exposure and breast milk exposure in the HBCD population are analyzed.

Keywords: hexabromocyclododecane; dietary exposure; absorption and metabolism; animal model; health risk

六溴环十二烷(HBCD)是一种脂肪族溴化环烷烃,由环十二烷-1,5,9-三烯异构体溴化合成,分子式为 $C_{12}H_{18}Br_6$,相对分子质量为641.7^[1]。作为一种高度亲脂性化合物($\text{Log}_{\text{Kow}}=5.6$),HBCD在水中的溶解度低(0.003 4 mg/L),熔点为185~195 °C,蒸气压为 $6.251 \times 10^{-5} \text{ Pa}$ ^[2]。HBCD常被用作添加型阻燃剂,用于建筑、电子电器、汽车等领域。HBCD由16种非对映异构体组成,

但市面上主要使用3种非对映异构体,即 α -HBCD、 β -HBCD-、 γ -HBCD^[3]。目前,HBCD的全球产量已超过31 000 t^[4]。作为添加型阻燃剂,HBCD没有化学键结合,导致其很容易从产品中释放出来并在环境中积累^[5]。鉴于HBCD具有高生物毒性、生物累积性、污染持久性和远距离迁移能力等特征^[6],已于2013年被列入《关于持久性有机污染物的斯德哥尔摩公约》附件A^[7]。中国于

基金项目:中国质量检验检测科学研究院基本科研业务费项目(编号:2024JK006)

通信作者:张梦玲(1991—),女,中国质量检验检测科学研究院助理研究员,博士。E-mail: zhangmengling1991@163.com

收稿日期:2025-02-03 **改回日期:**2025-04-29

引用格式:赵子瑞,姬海南,赵潺,等. 日常饮食中六溴环十二烷的污染情况及潜在健康风险[J]. 食品与机械, 2025, 41(5): 1-9.

Citation: ZHAO Zirui, JI Hainan, ZHAO Chan, et al. Status of persistent organic pollutant of brominated flame retardant HBCD in daily diet and its potential health risks[J]. Food & Machinery, 2025, 41(5): 1-9.

2017年将HBCD列入优先受控化学品清单(第一批),随后实施了对HBCD的生产、使用、进口和出口的禁令,并于2021年完全禁用^[8-9]。

尽管HBCD已在全球范围内禁止生产使用,由于添加HBCD的工业产品保质期长且HBCD具有POPs的特性,造成了HBCD的持续排放。HBCD可通过食物链的富集进入人体,干扰人体正常生理功能,威胁人类健康(图1)。日常饮食中,HBCD在高脂肪的动物性食物中普遍存在。人的血液、乳汁、肝脏组织、脂肪组织中均有HBCD检出^[10]。HBCD暴露会增加不良生殖、发育、神经和内分泌紊乱的发生风险。HBCD的摄入与日常饮食类型密切相关,其中鱼类、肉类、甲壳类及贝类是日常饮食中HBCD的主要贡献者。此外,婴幼儿母乳摄入也是HBCD的主要暴露来源。文章拟阐述HBCD在日常饮食中的暴露特点及其在体内的代谢情况。随后利用生物信息学,体外原代细胞及细胞系模型,体内斑马鱼、小鼠、大鼠为动物模型探讨HBCD的毒性。通过比较HBCD人群,分析HBCD暴露对人群的潜在影响,并对日常饮食中HBCD暴露情况及毒理学评价提出建议和思考,旨在为制定科学的HBCD暴露防控策略、优化食品安全监管措施、保护易感人群健康提供理论依据和实践指导。

1 日常饮食中HBCD的暴露及吸收代谢

1.1 HBCD暴露情况

由于高度的亲脂性,HBCD主要积累在富含脂质的动物性食品中^[2],在萝卜、小麦、卷心菜等植物性食物中也有HBCD极微量检出^[2,11-12]。Törnkvist等^[13]对2005年瑞典市场篮子HBCD水平和膳食摄入量进行了评估,发现HBCD主要来自鱼类(65%),其次是乳制品(24%)和肉类(10%)。Barghi等^[14]对韩国菜篮子中的HBCD及膳食暴露进行了估计,发现鱼类中HBCD含量最高(0.47 ng/g),这与海洋污染及HBCD生物积累有关。Schecter等^[15]对在美国德克萨斯州达拉斯超市收集包含鱼、家禽、猪肉和牛肉的30份独立样品进行了分析,发现50%的样品中检出 α -HBCD(中位数0.003 ng/g湿重)和 γ -HBCD(中位数

0.005 ng/g湿重);10%的样品中检出 β -HBCD(中位数0.003 ng/g湿重)。综上,鱼类是最主要的HBCD暴露来源。

Meng等^[16]测定了中国华南地区12种消费鱼类的HBCD水平,发现其浓度范围从未检出到194 pg/g湿重,检出率为70%;肉食性鱼类的HBCD浓度高于草食性鱼类,表明HBCD有可能通过食物链进行生物富集。Yang等^[10]研究了2021年3—10月从中国北部湾采集的6种食用海鱼中的HBCD分布情况,发现其浓度范围为0.05~200 ng/g脂质重,其中浓度最高的为宽尾鲨,最低的为南海鳕鱼。Jo等^[17]发现,在韩国Hyuang-san河下游鱼类HBCD浓度为24.96~66.71 ng/g脂质,其中 α -HBCD(60.3%~95.5%)为主要的非对映异构体,其次为 γ -HBCD(2.0%~36.3%)和 β -HBCD(1.4%~6.0%)。Jeong等^[18]发现,鲫鱼肌肉HBCD含量为4.8~6.6 ng/g、鲫鱼卵中HBCD含量为1.7~7.2 ng/g,其中 α -HBCD非对映异构体在鲫鱼中占主导地位,占比为76%。Xia等^[19]研究了来自中国九大沿海城市(大连、天津、青岛、上海、舟山、温州、福州、泉州和厦门)的大黄鱼和银鲳鱼中HBCD浓度,发现所有样品中均可检出HBCD,平均总浓度为3.7 ng/g脂质(0.57~10.10 ng/g脂质);在所有鱼类样品中的3种单独的HBCD异构体(α -、 β -和 γ -HBCD)中, α -HBCD占比最高(87.5%~100.0%)。综上, α -HBCD为大多数食用鱼类最主要的HBCD非对映异构体,具有较高的生物蓄积潜力。

HBCD主要积累在富含脂质的器官中,如肝脏、性腺、肌肉和脂肪组织^[2]。Zhang等^[11]发现,湖沼鱼和海洋鱼中HBCD的浓度在肝脏中最高,其次是鳃、皮肤和肌肉。Wang等^[20]研究了HBCD在鲫鱼组织中的分布,发现鲫鱼肝脏中HBCD含量最高,其次是鱼卵、血液和肌肉,中国素有食用动物内脏的习惯也增加了HBCD在饮食中的暴露风险。因此,为了减少HBCD的饮食摄入,建议选择瘦肉、低脂或脱脂乳制品,并注意避免食用可能受到污染的鱼类以及动物内脏。同时,保持均衡的饮食和健康的生活方式也是降低HBCD风险的重要措施。

1.2 HBCD吸收代谢

口服后,HBCD先在上消化道中消化,然后在小肠中

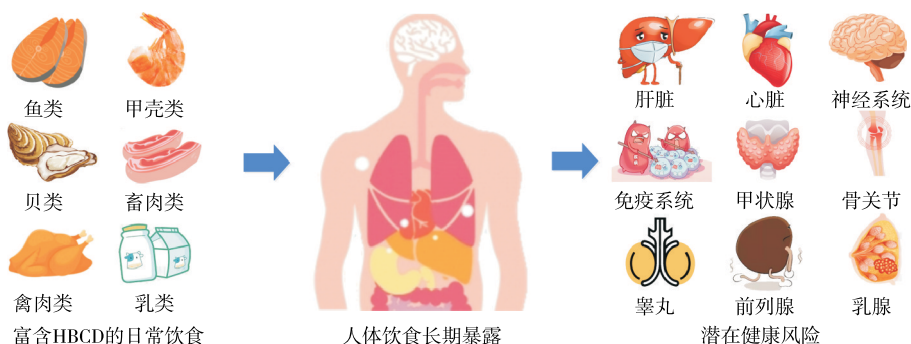


图1 日常饮食HBCD暴露对人体健康的潜在威胁

Figure 1 Potential threat to human health from daily dietary HBCD exposure

吸收。Hakk^[21]比较了雄性SD大鼠口服单一HBCD非对映异构体(α -、 β -和 γ -HBCD, 3 mg/kg)后的代谢情况,结果显示每种非对映异构体均具有良好的吸收性(73%~83%)。Sanders等^[22]发现,^{[14]C}标记的 β -HBCD(3 mg/kg)在雌性C57BL/6小鼠单次口服后被迅速吸收($\geq 85\%$ 总剂量),在灌胃3 h后 β -HBCD在小鼠体内放射性达到最大值。

吸收的HBCD通过肝脏和肠道中的I、II期生物转化酶进行代谢,肝微粒体和细胞色素P450为HBCD最主要的代谢途径。Du等^[23]发现,HBCD以非对映异构体特异性方式影响斑马鱼肝脏中*AHRs*和*CYP1s*的表达以及*EROD*活性, α -、 β -和 γ -HBCD通过*AHR*影响斑马鱼的生理功能和代谢过程。Erratico等^[24]发现,HBCD与微粒体孵育后,形成了 α -、 β -和 γ -HBCD的几种单羟基化和二羟基化代谢物,其中单羟基-HBCD为主要代谢物。CYP2B6和CYP3A4可形成HBCD代谢物,其中CYP3A4负责形成超过80%的代谢物,说明CYP3A4在HBCD非对映异构体的代谢中起着非常重要的作用。

代谢后的HBCD及其代谢产物通过循环系统输送到组织器官,优先分布于亲脂性组织^[21]。最后,经过吸收、代谢、转运的HBCD通过尿液排出体外;未吸收的HBCD将进入结肠,与肠道菌群相互作用,并通过粪便排出体外。粪便为HBCD的主要排泄途径,占 α -HBCD剂量的42%, β -HBCD的59%, γ -HBCD的53%。尿液也是HBCD排泄的重要途径,占 α -HBCD剂量的13%, β -HBCD的30%, γ -HBCD的21%。HBCD非对映异构体的总代谢遵循等级顺序 $\beta > \gamma > \alpha$,为HBCD口服剂量的65%以上^[21]。大约90%的 γ -HBCD在24 h内通过尿液和粪便排泄,主要为 β -HBCD衍生的代谢物,9%的 γ -HBCD从粪便中排泄。口服30, 100 mg/kg β -HBCD会导致^{[14]C}消除速度较慢,但在给药4 d后整个剂量范围内的累积排泄数据相似,在脂肪和肝脏中^{[14]C}的残留浓度最高^[22]。Hakk等^[25]在暴露于 α -HBCD小鼠的粪便提取物中检出4种羟基化代谢物;暴露于 γ -HBCD小鼠的粪便提取物中检出单羟基-五溴环十二烯、二羟基-五溴环十二烯和二羟基-五溴环十二烷的多种异构体,而在肝脏和脂肪组织中,仅检出单羟基-五溴环十二烷代谢物,说明 α 或 γ -HBCD体内代谢特性具有差异。

2 HBCD毒性评价

2.1 生物信息学分析

生物信息学通过整合生物学、化学、计算机科学和统计学等多学科的方法,在化合物的毒性评价中发挥着重要作用。Zainab等^[26]利用计算机模拟研究了HBCD在乳腺癌进展中的作用,发现HBCD与Er α 蛋白存在分子间相互作用,说明HBCD可能与乳腺癌发生发展有关。Dai等^[27]通过毒理学网络分析了HBCD的肝毒性,发现593个基因显著位于肝毒性疾病模块($Z=11.9, P<0.001$)中,参

与氧化应激、细胞免疫和增殖,HBCD肝毒性预测准确性为 0.7095 ± 0.0193 。HBCD主要影响核心疾病模块基因介导单磷酸腺苷活化激酶、*p38 MAPK*、*PI3K/Akt*和*TNF α* 通路,以调节免疫反应和炎症,HBCD还可通过调节*NR3C1*诱导*IL6*和*STAT3*的分泌导致肝毒性。Ni等^[28]使用毒理基因组学数据库和癌症基因组图谱探究了HBCD暴露对前列腺癌易感性的分子机制和潜在生物标志物,共鉴定出7 147个差异表达基因和46个差异表达miRNA,在癌症相关途径和外源性代谢中显著富集;蛋白质-蛋白质相互作用网络构建和富集分析揭示了4个枢纽基因*DNAJC12*、*PKMYT1*、*RRM2*和*SLC12A5*,这些基因在响应HBCD暴露时表现出显著的表达变化,且与前列腺癌患者的生存结局密切相关。

2.2 对体外细胞模型的毒性

2.2.1 对肝细胞的影响 肝脏是HBCD代谢最重要的靶器官,其强大代谢功能、胆汁分泌排泄功能及免疫防御功能共同作用,确保了体内HBCD的有效分解代谢与排出。Proença等^[29]将二维、夹心和球状体培养物的肝癌细胞系HepaRG和夹心培养物的原代人肝细胞(PHH)暴露于1, 10 $\mu\text{mol/L}$ HBCD中,并表征其转录组的变化。通路富集分析表明,球状体模型(其次是夹心模型)对HBCD的转录组反应更强;Pregnane X受体通路是3种肝脏模型中上调最严重的通路之一,其次是组成型雄甾烷受体和肝核受体通路。Jin等^[30]发现,HBCD(20, 40 $\mu\text{mol/L}$)通过调节*PI3K/Akt/mTOR*信号通路诱导人肝癌细胞系L02的细胞线粒体依赖性细胞凋亡和自噬。Wang等^[31]发现,HBCD(0.05, 1.00, 10.00 mg/L)抑制人肝癌细胞系HepG2主要的能量产生途径,导致细胞能量代谢水平下降,影响各种代谢活动,并诱导细胞免疫紊乱。Huang等^[32]将永生化的人肝细胞系L02和人肝癌细胞系HepG2暴露于单个HBCD非对映异构体(α -、 β -和 γ -HBCD)中共孵育不同的时间(1, 2, 4, 6 d),发现 α -、 β -和 γ -HBCD在L02和HepG2细胞中均具有细胞毒性,毒性顺序为 β -HBCD $\geq \gamma$ -HBCD $> \alpha$ -HBCD。

2.2.2 对神经细胞的影响 由于高亲脂性,HBCD能够穿透血脑屏障并在大脑中积累,可能通过扰乱神经系统通路和功能而导致神经毒性作用^[33]。HBCD在发育神经毒性方面被指定为高度风险,一般神经毒性方面被指定为中度危险^[34]。原代细胞直接来源于动物体内,在化合物毒性评价中具有高度的生理相似性、准确的毒性反应预测及可靠的体内外相关性等优势。Ibhazehiebo等^[35]将甲状腺激素诱导的新生大鼠原代大脑培养物中的浦肯野细胞暴露于 10^{-10} mol/L HBCD中,发现HBCD损害甲状腺激素诱导的浦肯野细胞树突树枝化,并抑制甲状腺激素受体介导的转录。Genskow等^[36]发现,HBCD(10 $\mu\text{mol/L}$)干预会降低原代神经元TH⁺细胞活力。

人神经母细胞瘤细胞系SH-SY5Y、人神经母细胞瘤细胞系SK-N-S、小鼠神经母细胞瘤细胞系N2a是常用的

评价化合物神经毒性的细胞系模型,具有高度标准化和可重复性、快速高效、易于操作观察和可长期保存等特点。Al-Mousa 等^[37]发现,HBCD 对人神经母细胞瘤细胞系 SH-SY5Y 的 LC_{50} 值为 $3\text{ }\mu\text{mol/L}$ 。Shi 等^[38]发现,暴露于 HBCD ($5.0\text{ }\mu\text{mol/L}$) 会增加人神经母细胞瘤细胞系 SH-SY5Y 细胞内 Ca^{2+} 水平并减少 ATP 产生,表明线粒体在 HBCD 处理后受损。Shi 等^[39]发现 3 种 HBCD 非对映异构体 ($0.001, 0.010, 0.100, 1.000, 2.500, 5.000\text{ }\mu\text{mol/L}$) 可降低人神经母细胞瘤细胞系 SH-SY5Y 活力,增加乳酸脱氢酶的释放,并损害细胞骨架发育,且 HBCD 非对映异构体神经毒性排序为 $\beta\text{-HBCD} > \gamma\text{-HBCD} > \alpha\text{-HBCD}$ 。Genskow 等^[36]发现,HBCD ($25\text{ }\mu\text{mol/L}$) 暴露 24 h 会增加人神经母细胞瘤细胞系 SK-N-S 细胞死亡。Wan 等^[33]比较了 3 种 HBCD 非对映异构体 ($0.5, 1.0, 5.0, 10.0, 25.0, 50.0, 100.0\text{ }\mu\text{mol/L}$) 在小鼠神经母细胞瘤细胞系 N2a 中诱导的细胞毒性,发现 $\alpha\text{-HBCD}$ 和 $\beta\text{-HBCD}$ 暴露可导致 N2a 细胞不同程度的细胞周期破坏和氧化应激,且线粒体凋亡途径在 HBCD 介导的细胞毒性中起关键作用。

2.2.3 其他 在肾脏细胞方面,Abe 等^[40]发现 HBCD ($1, 5, 10\text{ }\mu\text{mol/L}$) 可触发大鼠肾上腺嗜铬细胞瘤细胞系 PC12 内质网应激并激活坏死性凋亡信号传导。在免疫细胞方面,Anisuzzaman 等^[41]发现 HBCD ($0.05\sim 5.00\text{ }\mu\text{mol/L}$) 通过靶向 MAPK 信号通路 ($ERK1/2$ 和 $p38$) 会增加外周血单核细胞 $IL-1\beta$ 分泌。在间质细胞方面,Fa 等^[42]发现 HBCD ($0, 1\times 10^{-6}, 5\times 10^{-6}, 1\times 10^{-5}\text{ mol/L}$) 诱导 Wistar 大鼠的 Leydig 细胞 ATP 水平降低,抑制不同水平的类固醇生成,改变 cAMP 的产生。在精原细胞方面,Wu 等^[43]将小鼠精原细胞系 GC-1spg 暴露于含有 $1.0, 2.5, 5.0\text{ }\mu\text{g/L}$ HBCD 的 DMEM 完全培养基中 24 h,发现 HBCD 暴露诱导细胞铁代谢失调,当细胞在稳定环境中生长时, $NCOA-4$ 通过介导铁蛋白自噬来控制铁的贮藏和释放来调节细胞内铁稳态;一旦细胞受到特定的应激源, $NCOA-4$ 就会过表达以介导异常的铁蛋白自噬,从而导致铁过载和疾病的发生。在乳腺细胞方面,Li 等^[43]发现 HBCD ($0, 5, 10, 50\text{ mg/L}$) 剂量依赖性地诱导人乳腺细胞系 HBL-100 氧化应激及 DNA 损伤。

2.3 对体内斑马鱼模型的毒性

斑马鱼 (*Danio rerio*) 为毒理学、发育和疾病研究领域常用的脊椎模式动物。由于斑马鱼胚胎及幼鱼体积小,当暴露于有毒物质时,其存活率、生长发育和形态学特性会发生显著变化,可以直接或间接反映化合物的毒性^[44]。Wu 等^[45]将斑马鱼暴露于低浓度的 HBCD ($2, 20, 200\text{ nmol/L}$) 72 hpf 后,斑马鱼胚胎的心率和心律失常增加。Wu 等^[46]发现,HBCD ($0, 2, 20, 200\text{ nmol/L}$) 通过上调同源框基因 $Nkx2.5$ 抑制 $miR-1$ 表达,诱导 TU 斑马鱼胚胎心脏肥大和心律失常。Cao 等^[47]发现,HBCD ($2.5, 25.0\text{ }\mu\text{g/L}$) 暴露导致斑马鱼幼鱼成像和非成像视觉功能和神经回路同时激活,增加斑马鱼幼虫的光敏感性,并进一步影响睡

眠/觉醒模式,造成入睡困难。

斑马鱼成鱼具有与哺乳动物相似的生理结构和功能,与胚胎及幼鱼相比,斑马成鱼能够进行更长期的毒性测试,对于预测化合物暴露对人体长期健康的影响具有重要意义。Guo 等^[48]将斑马鱼暴露于 3 种日粮浓度的 HBCD ($0, 10, 100, 400\text{ ng/g}$) 中 56 d,然后用普通饲料处理 28 d,发现 HBCD 抑制斑马鱼肝脏甲状腺激素 T3 和 T4 水平,增加丙二醛活性,降低 SOD 和 CAT 活性,并抑制甲状腺激素受体基因的表达,说明 HBCD 会影响甲状腺激素的代谢、运输和生成。Du 等^[49]将斑马鱼暴露于两种膳食浓度 ($5, 50\text{ ng/g}$) 的单个 HBCD 非对映异构体 ($\alpha\text{-}$ 、 $\beta\text{-}$ 和 $\gamma\text{-HBCD}$) 中 42 d,然后给予清洁食品 21 d,发现斑马鱼中 $\alpha\text{-}$ 、 $\beta\text{-}$ 和 $\gamma\text{-HBCD}$ 的纯化遵循一级过程。

2.4 对体内小鼠模型的毒性

2.4.1 对肝脏组织的影响 Bernhard 等^[50]在雌性 3 周龄 BALB/c 小鼠的饲料中添加两种不同浓度 $\alpha\text{-HBCD}$,发现 $\alpha\text{-HBCD}$ 暴露可破坏肝脏脂质代谢,诱发幼年小鼠脂质沉积增加和脂肪变性。Maranghi 等^[51]评价了幼年雌性 BALB/c 小鼠饮食中 HBCD [$199\text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$] 暴露对潜在靶器官的影响,发现 HBCD 可增加肝脏的相对质量、诱导肝脏脂肪变化,并增加血清睾酮水平和睾酮/雌二醇比率。

2.4.2 对神经系统的影响 Rasinger 等^[52]将含有 HBCD (0.4 mL/kg 日粮) 的饲料给予幼年雌性 BALB/c 小鼠,发现 HBCD 可引起神经基因和蛋白质表达谱的变化。Reffatto 等^[53]评价了含 HBCD 的饮食 [$199\text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$] 对幼年雌性 BALB/c 小鼠大脑转录组学的影响,发现 HBCD 可通过 Ca^{2+} 和 Zn^{2+} 稳态失调影响小鼠大脑中的神经信号传导。Wang 等^[54]将 3 周龄昆明雄性小鼠以 $50, 100\text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 的剂量口服 HBCD,持续 28 d,发现 HBCD 暴露损害了小鼠的空间记忆,提高了 ROS 和 MDA,降低了海马体的 GSH 水平,上调了 *Caspase-3* 和 *Bax* 表达,降低了 *BDNF* 和 *SD-95* 水平,并引起了 AChE 和 ChAT 水平紊乱,说明 HBCD 具有神经毒性。

2.4.3 对代谢功能的影响 Yanagisawa 等^[55]给予雄性 C57BL/6J 小鼠高脂饮食,并在 6~20 周龄时每周口服 HBCD ($0, 1.75, 35.00, 700.00\text{ }\mu\text{g/kg}$ 体重),发现 HBCD 剂量依赖性地显著增加高脂饮食诱导的小鼠体重及肝脏质量,这些变化与随机血糖和胰岛素水平的增加以及脂肪组织中微泡性脂肪变性和巨噬细胞积累的增强同步,说明 HBCD 通过破坏脂质和葡萄糖稳态引起小鼠代谢功能障碍。Xie 等^[56]利用雄性 C57BL/6 小鼠模型探究了 HBCD 对脂肪生成的影响和潜在机制,发现长期暴露于 HBCD (每周口服一次 $50\text{ }\mu\text{g/kg}$ HBCD,连续干预 31 周,恢复 4 周) 的雄性小鼠表现出附睾白脂肪组织 (eWAT) 体重增加,脂基因表达升高,eWAT 中 *Wnt6* 表达下调,表明 HBCD 暴露与肥胖的发展有关。

2.4.4 其他 在血清方面,Szabo 等^[57]发现雌性 C57BL/6

新生小鼠单次口服 α -HBCD或 γ -HBCD(3, 10, 30 mg/kg)后均出现血清中氨基酸谷氨酸(学习和记忆中的兴奋性神经递质)和苯丙氨酸(神经递质前体)下降。在关节炎方面,Tian等^[58]评价了HBCD[25, 50, 100 μ g/(kg·周),持续15周]暴露对小鼠骨关节炎的影响,发现HBCD通过激活NLRP3炎性小体诱导软骨细胞PANoptosis,降低小鼠体内运动能力。在睾丸方面,Li等^[7]将出生后0 d的ICR(CD-1)雄性小鼠给予50 μ g/(kg·d)HBCD,发现哺乳期HBCD暴露抑制了幼鼠的睾丸发育,延长暴露至成年导致睾丸发生显著的分子和细胞改变;当暴露时间延长到8个月时,小鼠发生了严重的生殖障碍,包括精子数量减少、异常精子增加和不育。Wu等^[4]将C57雄性小鼠每日灌胃HBCD溶液(20, 50, 100 μ g/kg),连续干预20周,发现HBCD通过Fe²⁺触发睾丸过早衰老介导的氧化应激诱导小鼠睾丸的过早衰老、氧化应激和炎症。

2.5 对体内大鼠模型的毒性分析

2.5.1 对肝脏组织的影响 Shockley等^[59]发现,HBCD[0.1~1 000.0 μ mol/(kg·d)]暴露诱导雄性Harlan SD大鼠肝细胞小叶中心肥大和肝脏质量增加,肝脏疾病相关和/或代谢转录本上调。Miller等^[60]研究了饮食暴露于3, 30 mg/kg HBCD(持续7 d)的eu及甲状腺功能减退的雌性Wistar WU大鼠的肝脏蛋白质组学的调控,发现HBCD主要蛋白质靶标为代谢过程(糖异生/糖酵解、氨基酸代谢、脂质代谢)和氧化应激反应。

2.5.2 对其他组织的影响 Van Der Ven等^[61]使用HBCD(0.3, 1.0, 3.0, 10.0, 30.0, 100.0, 200.0 mg/kg)在增强内分泌和免疫的Wistar大鼠中进行为期28 d的重复剂量研究,雌性大鼠表现为总甲状腺素降低,垂体质量增加和垂体中TSH免疫染色增加,甲状腺质量增加和甲状腺滤泡细胞活化,而在雄鼠未见显著性改变,说明雌性大鼠比雄性大鼠对HBCD更敏感。Miller-Rhodes等^[62]从妊娠第1天到分娩期间使用0, 3, 10, 30 mg/kg HBCD给予Long-Evans大鼠,发现产前暴露于HBCD会损害持续注意力,并增加大鼠与年龄相关的发病率。

综上,体外细胞试验及体内动物模型研究的多维度毒性分析发现,HBCD可以通过干扰内分泌系统、诱导氧化应激、引发炎症反应、促进细胞凋亡、破坏能量代谢等多种途径对多个靶器官(肝脏、心脏、神经系统、免疫系统、甲状腺、骨关节、睾丸、前列腺、乳腺等)造成潜在危害,这些多器官毒性效应呈现明显的剂量一效应和时间一效应关系。

3 HBCD的人群暴露分析

3.1 总膳食暴露情况

第5次中国总膳食研究^[63]发现,中国男性每日HBCD的膳食平均估计摄入量(EDI)为1.51 ng/kg体重,肉类和肉制品是日常膳食摄入量的主要贡献者,这是由于中国

人群肉类和肉制品的消费量明显高于其他食物类别。中国人群通过鱼类消费摄入的HBCD每日摄入量为0.004~1.000 ng/kg体重^[19]。Goscinnny等^[64]报道了比利时人群HBCD平均每日摄入量(EDI)中位数为0.99 ng/kg BW,其中 γ -HBCD占比67%,其次是 α -HBCD(25%)和 β -HBCD(8%),这些结果与饮食中肉类产品的模式一致。Drage等^[65]检测了在澳大利亚昆士兰州收集的67份混合血清样本中的HBCD水平,发现HBCD平均浓度为3.1 ng/g脂质,其范围为0.5~36.0 ng/g脂质。 α -HBCD为主要的立体异构体(占比60%),其次为 γ -HBCD(占比40%)。相较于成人,婴幼儿对HBCD更敏感,需引起重视。韩国普通人群中HBCD摄入量为0.82 ng/(kg·d),5岁以下儿童的HBCD摄入量为2.89 ng/(kg·d),儿童的HBCD摄入量高是由于其体重较低,以及日常饮食食用大量的牛奶和鱼类^[14]。Fujii等^[66]对日本福冈地区收集的46份婴儿(7~24月龄)全日餐中的HBCD进行了测量,发现HBCD摄入的中位数为1.9 ng/d,最大剂量为70 ng/d。

3.2 母乳暴露

母乳暴露是婴幼儿最主要的HBCD暴露途径,远高于膳食暴露^[66]。目前,HBCD在母乳中暴露的问题依旧严峻。2007年中国一项母乳人群研究^[67]发现,与 β -和 γ -HBCD相比, α -HBCD非对映异构体在母乳中的含量范围为0~2 776 pg/g脂质,哺乳婴儿通过母乳摄入的HBCD的平均估计日摄入量(EDI)为5 837 pg/kg体重,范围为670~17 320 pg/kg体重。Shi等^[68]对中国母乳中的HBCD进行了全国调查,发现HBCD的中位水平为6.83 ng/g脂质。上述两项研究表明,2007—2011年,中国母乳中HBCD浓度有所增加。就北京地区而言,一项于2011年在北京收集的103份母乳人群研究^[69]显示,母乳中HBCD(α - β - γ -HBCD)的水平范围为0~78.28 ng/g脂质,中位值为2.40 ng/g脂质; α -HBCD在3种异构体中占比最高。一项于2014年来自37名北京母亲的111份母乳人群研究^[70]显示,所有母乳中均检测到HBCD,中位水平达到5.67 ng/g脂质。其中, α -HBCD是最丰富的异构体(中位值4.23 ng/g脂质),其次是 γ -和 β -HBCD。上述两项研究比较发现,2011—2014年,北京母乳中HBCD的发生率显著上升,约增加了2倍;进一步使用暴露边际法(MOE)对其风险进行评估,发现通过母乳喂养摄入HBCD几乎不会对婴儿造成重大健康风险。就深圳地区而言,Lu等^[71]检测了180份深圳母乳样本的HBCD非对映异构体水平,发现HBCD浓度范围为0.103~15.100 ng/g脂质,中位数为1.82 ng/g脂质,该母乳HBCD水平与其他国家、地区的相当,但明显高于中国其他地区大多数人群的水平。在非对映异构体中, α -HBCD占主导地位,占HBCD浓度的97.6%。推测,深圳婴儿通过母乳摄入的HBCD为0.481~100 ng/(kg·d),中位数为8.40 ng/(kg·d),根据暴露边际法,认为婴幼儿HBCD母乳暴露不太可能引起健康问题。

Tao 等^[72]对 2010 年($n=25$)和 2014—2015 年($n=10$)收集的英国母乳中的 HBCD 进行检测,发现 2014—2015 年母乳 HBCD 浓度为 0.7~7.1 ng/g 脂质,略低于 2010 年母乳样本的,且饮食暴露是母乳 HBCD 蓄积的主要暴露途径。Abdallah 等^[73]测定了来自英国伯明翰的 34 份母乳样品中的 HBCD,在所有样品中均检测到 HBCD(平均值为 5.95 ng/g 干重),其中 α -HBCD 占比 62%~95%, β -HBCD 占比 2%~18%, γ -HBCD 占比 3%~33%。(一)- α -HBCD 的对映体选择性富集(平均对映异构体分数=0.29)与 HBCD 的吸收、代谢和/或排泄与对映体的选择性相关。Harrad 等^[74]测定了 2010—2011 年英国伯明翰地区 10 名初产母亲 120 份母乳中的 HBCD 水平,发现母乳中 HBCD 在哺乳期 12 个月内未降低。Inthavong 等^[75]对 106 份法国母乳样本进行了 HBCD 定量,发现 α -HBCD 在母乳样本中占主导地位,浓度为 2.7~19.5 ng/g 脂质。

3.3 HBCD 暴露与疾病的关系

一项涉及 71 415 名女性,历时 19 年的法国 E3N 膳食研究^[76]结果显示,HBCD 的每日平均膳食暴露量为 0.22 ng/kg。膳食中 HBCD 暴露与 2 型糖尿病风险呈正线性相关。将暴露量按从低到高的百分位数分为 5 组,与第 1 个五分位数组相比,第 2 个五分位数组发生 2 型糖尿病的风险比为 1.18(95% CI: 1.06~1.30),第 5 个五分位数组的风险比为 1.47(95% CI: 1.29~1.67)。Kim 等^[77]研究了 26 名先天性甲状腺功能减退症婴儿、12 名健康婴儿及其母亲血清中 HBCD 的浓度与甲状腺激素的相关性,发现 HBCD 浓度在母亲和婴儿之间存在显著相关性,提示 HBCD 可能通过从母体转移给胎儿,对甲状腺功能具有潜在影响。

HBCD 对体外及体内动物模型具有毒性作用,但 HBCD 饮食暴露与人群健康风险之间关系的证据仍不充分。需要特别指出的是,目前 HBCD 在日常饮食中的单次暴露剂量相对较低[平均每日摄入量约 0.1~1.5 ng/(kg·d)],但由于其具有显著的生物蓄积性和长半衰期(在人体脂肪组织中 $t_{1/2}$ 可达 2~7 年),通过持续性的膳食暴露可导致其在机体内的累积浓度呈指数级增长。这种长期低剂量暴露模式可能通过渐进性器官损伤机制、跨代遗传效应、复合暴露协同效应、临界阈值突破风险对人类健康产生严重的威胁。这种“温水煮青蛙”式的慢性健康威胁提示人们对日常饮食中的 HBCD 评估应采取全生命暴露的新范式。

4 展望

当前对日常饮食中六溴环十二烷的暴露研究主要集中在鱼类、肉类、乳类,对于在同样富含脂肪的蛋类、坚果类以及食品包装材料中六溴环十二烷研究尚不充足。食品的来源、处理和加工方式会导致相同的食品具有不同浓度的六溴环十二烷及其非对应异构体。由于六溴环十二烷异构体间容易高温转化,未来应关注高温烹饪过程

对六溴环十二烷膳食暴露的评估情况。六溴环十二烷及其非对应异构体的毒性研究主要集中在体外及体内动物模型上,针对六溴环十二烷人群暴露与疾病之间的关系尚不明确。既往人群研究主要关注总膳食及母乳中六溴环十二烷的暴露量,初步采用每日摄入量、暴露幅度等指标估计了饮食暴露的风险情况。但对于六溴环十二烷对人类健康长期影响的数据仍不充分,未来还有待进一步研究。

参考文献

- [1] MARQUES M L, CAIRRAO E. Occurrence and health effects of hexabromocyclododecane: an updated review[J]. *Toxics*, 2023, 11(5): 409.
- [2] FEITEIRO J, MARIANA M, CAIRRÃO E. Health toxicity effects of brominated flame retardants: from environmental to human exposure[J]. *Environmental Pollution*, 2021, 285: 117475.
- [3] LIM D C, NAJAFI A, AFIFI L, et al. The need to promote sleep health in public health agendas across the globe[J]. *The Lancet Public Health*, 2023, 8(10): e820-e826.
- [4] WU D Y, KONG Y B, ZHANG R T, et al. Hexabromocyclododecane (HBCD) exposure induced premature testicular aging via NCOA4/Fe²⁺/ROS mediation[J]. *International Immunopharmacology*, 2024, 139: 112746.
- [5] LIN L J, LI H Y, HONG H L, et al. Enhanced heavy metal adsorption on microplastics by incorporating flame retardant hexabromocyclododecanes: mechanisms and potential migration risks[J]. *Water Research*, 2022, 225: 119144.
- [6] 上官佳, 吴海智, 梁军, 等. 婴幼儿乳粉中新兴持久性有机污染物的来源、检测技术及污染水平研究进展[J]. *食品与机械*, 2023, 39(2): 227-235.
- [7] SHANG G J, WU H Z, LIANG J, et al. Progress on source, detection technique and pollution level of the new persistent organic pollutant in infant milk powder[J]. *Food & Machinery*, 2023, 39(2): 227-235.
- [8] LI Y Y, SHI Z Y, XIONG Y M, et al. Bioaccumulation and male reproductive toxicity of the new brominated flame retardant tetrabromobisphenol A-bis(2, 3-dibromo-2-methylpropyl ether) in comparison with hexabromocyclododecane[J]. *Environmental Science & Technology*, 2024, 58(9): 4 127-4 136.
- [9] WU T, LI X X, ZHENG Z Y, et al. Hexabromocyclododecanes in surface soil-maize system around Baiyangdian Lake in North China: distribution, enantiomer-specific accumulation, transport, temporal trend and dietary risk[J]. *Journal of Hazardous Materials*, 2023, 451: 131180.
- [10] DENG J L, LIU W B, GAO L R, et al. A review of distribution and profiles of HBCD in different environmental media of China [J]. *Molecules*, 2023, 29(1): 36.
- [11] YANG X, HUANG L L, ZHANG L, et al. Distribution and biomagnification of Hexabromocyclododecanes (HBCDs) in edible marine fish in the Beibu Gulf, China: implication for

- seafood dietary risk[J]. *Marine Pollution Bulletin*, 2024, 206: 116737.
- [11] ZHANG Y W, SUN H W, LIU F, et al. Hexabromocyclododecanes in limnic and marine organisms and terrestrial plants from Tianjin, China: diastereomer- and enantiomer-specific profiles, biomagnification, and human exposure[J]. *Chemosphere*, 2013, 93(8): 1 561-1 568.
- [12] LI Y N, ZHOU Q X, WANG Y Y, et al. Fate of tetrabromobisphenol A and hexabromocyclododecane brominated flame retardants in soil and uptake by plants[J]. *Chemosphere*, 2011, 82(2): 204-209.
- [13] TÖRNKVIST A, GLYNN A, AUNE M, et al. PCDD/F, PCB, PBDE, HBCD and chlorinated pesticides in a Swedish market basket from 2005-levels and dietary intake estimations[J]. *Chemosphere*, 2011, 83(2): 193-199.
- [14] BARGHI M, SHIN E S, SON M H, et al. Hexabromocyclododecane (HBCD) in the Korean food basket and estimation of dietary exposure[J]. *Environmental Pollution*, 2016, 213: 268-277.
- [15] SCHECTER A, SZABO D T, MILLER J, et al. Hexabromocyclododecane (HBCD) stereoisomers in U.S. food from Dallas, Texas[J]. *Environmental Health Perspectives*, 2012, 120(9): 1 260-1 264.
- [16] MENG X Z, XIANG N, DUAN Y P, et al. Hexabromocyclododecane in consumer fish from South China: implications for human exposure via dietary intake[J]. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 2012, 31(7): 1 424-1 430.
- [17] JO H, SON M H, SEO S H, et al. Matrix-specific distribution and diastereomeric profiles of hexabromocyclododecane (HBCD) in a multimedia environment: air, soil, sludge, sediment, and fish[J]. *Environmental Pollution*, 2017, 226: 515-522.
- [18] JEONG G H, HWANG N R, HWANG E H, et al. Hexabromocyclododecanes in crucian carp and sediment from the major rivers in Korea[J]. *Science of the Total Environment*, 2014, 470/471: 1 471-1 478.
- [19] XIA C H, LAM J C W, WU X G, et al. Hexabromocyclododecanes (HBCDs) in marine fishes along the Chinese coastline[J]. *Chemosphere*, 2011, 82(11): 1 662-1 668.
- [20] WANG W T, CHOO G, CHO H S, et al. The occurrence and distribution of hexabromocyclododecanes in freshwater systems, focusing on tissue-specific bioaccumulation in crucian carp[J]. *Science of the Total Environment*, 2018, 635: 470-478.
- [21] HAKK H. Comparative metabolism studies of hexabromocyclododecane (HBCD) diastereomers in male rats following a single oral dose[J]. *Environmental Science & Technology*, 2016, 50(1): 89-96.
- [22] SANDERS J M, KNUDSEN G A, BIRNBAUM L S. The fate of β -hexabromocyclododecane in female C57BL/6 mice[J]. *Toxicological Sciences*, 2013, 134(2): 251-257.
- [23] DU M M, FANG C, QIU L, et al. Diastereoisomer-specific effects of hexabromocyclododecanes on hepatic aryl hydrocarbon receptors and cytochrome P450s in zebrafish (*Danio rerio*)[J]. *Chemosphere*, 2015, 132: 24-31.
- [24] ERRATICO C, ZHENG X B, VAN DEN EEDE N, et al. Stereoselective metabolism of α -, β -, and γ -hexabromocyclododecanes (HBCDs) by human liver microsomes and CYP3A4[J]. *Environmental Science & Technology*, 2016, 50(15): 8 263-8 273.
- [25] HAKK H, SZABO D T, HUWE J, et al. Novel and distinct metabolites identified following a single oral dose of α - or γ -hexabromocyclododecane in mice[J]. *Environmental Science & Technology*, 2012, 46(24): 13 494-13 503.
- [26] ZAINAB B, AYAZ Z, RASHID U, et al. Role of persistent organic pollutants in breast cancer progression and identification of estrogen receptor alpha inhibitors using in-silico mining and drug-drug interaction network approaches[J]. *Biology*, 2021, 10(7): 681.
- [27] DAI W N, TANG T T, DAI Z H, et al. Probing the mechanism of hepatotoxicity of hexabromocyclododecanes through toxicological network analysis[J]. *Environmental Science & Technology*, 2020, 54(23): 15 235-15 245.
- [28] NI Y, WANG W K, JIANG L H, et al. Exploring the molecular interface of gene expression dynamics and prostate cancer susceptibility in response to HBCD exposure[J]. *Toxicology Research*, 2025, 14(1): tfaf016.
- [29] PROENÇA S, VAN SABBEN N, LEGLER J, et al. The effects of hexabromocyclododecane on the transcriptome and hepatic enzyme activity in three human HepaRG-based models[J]. *Toxicology*, 2023, 485: 153411.
- [30] JIN Y Y, SHANG Y, ZHANG D P, et al. Hexabromocyclododecanes promoted autophagy through the PI3K/Akt/mTOR pathway in L02 cells[J]. *Journal of Environmental Management*, 2019, 244: 77-82.
- [31] WANG F D, ZHANG H J, GENG N B, et al. New insights into the cytotoxic mechanism of hexabromocyclododecane from a metabolomic approach[J]. *Environmental Science & Technology*, 2016, 50(6): 3 145-3 153.
- [32] HUANG X M, CHEN C, SHANG Y, et al. *In vitro* study on the biotransformation and cytotoxicity of three hexabromocyclododecane diastereoisomers in liver cells[J]. *Chemosphere*, 2016, 161: 251-258.
- [33] WAN K Y, WU D T, XIE G S, et al. Different cytotoxicity induced by hexabromocyclododecanes on mouse neuroblastoma N2a cells *via* oxidative stress and mitochondrial apoptotic pathway[J]. *Toxics*, 2024, 12(9): 665.
- [34] CHEN X Y, LI Y Y, LV L, et al. The brominated flame retardant tetrabromobisphenol A-bis (2, 3-dibromo-2-methylpropyl ether) as well as hexabromocyclododecane lead to lipid disorders in mice[J]. *Environmental Pollution*, 2024, 341: 122895.

- [35] IBHAZEHEBO K, IWASAKI T, SHIMOKAWA N, et al. 1, 2, 5, 6, 9, 10- α Hexabromocyclododecane (HBCD) impairs thyroid hormone-induced dendrite arborization of Purkinje cells and suppresses thyroid hormone receptor-mediated transcription[J]. *The Cerebellum*, 2011, 10(1): 22-31.
- [36] GENSKOW K R, BRADNER J M, HOSSAIN M M, et al. Selective damage to dopaminergic transporters following exposure to the brominated flame retardant, HBCDD[J]. *Neurotoxicology and Teratology*, 2015, 52: 162-169.
- [37] AL-MOUSA F, MICHELANGELO F. The sarcoplasmic-endoplasmic reticulum Ca^{2+} -ATPase (SERCA) is the likely molecular target for the acute toxicity of the brominated flame retardant hexabromocyclododecane (HBCD) [J]. *Chemico-Biological Interactions*, 2014, 207: 1-6.
- [38] SHI X L, WEN B, HUANG H L, et al. Cytotoxicity of hexabromocyclododecane, 1, 2-dibromo-4-(1, 2-dibromoethyl) cyclohexane and 1, 2, 5, 6-tetrabromocyclooctane in human SH-SY5Y neuroblastoma cells[J]. *Science of the Total Environment*, 2020, 739: 139650.
- [39] SHI X L, ZHA J M, WEN B, et al. Diastereoisomer-specific neurotoxicity of hexabromocyclododecane in human SH-SY5Y neuroblastoma cells[J]. *Science of the Total Environment*, 2019, 686: 893-902.
- [40] ABE N, SASAKI M, NAKAJIMA A. Tetrabromobisphenol A and hexabromocyclododecane, brominated flame retardants, trigger endoplasmic reticulum stress and activate necroptosis signaling in PC12 cells[J]. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 2023, 98: 104056.
- [41] ANISUZZAMAN S, WHALEN M M. Tetrabromobisphenol A and hexabromocyclododecane alter secretion of IL-1 β from human immune cells[J]. *Journal of Immunotoxicology*, 2016, 13(3): 403-416.
- [42] FA S, POGRMIC-MAJKIC K, SAMARDZIJA D, et al. HBCDD-induced sustained reduction in mitochondrial membrane potential, ATP and steroidogenesis in peripubertal rat Leydig cells[J]. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 2015, 282(1): 20-29.
- [43] LI R J, GAO H, NA G S, et al. Hexabromocyclododecane-induced genotoxicity in cultured human breast cells through DNA damage[J]. *Biomedical and Environmental Sciences*, 2017, 30(4): 296-300.
- [44] 倪策, 曹天红, 陈敏, 等. 核桃粕源抗氧化活性肽的酶解制备及活性分析[J]. *食品与机械*, 2024, 40(5): 51-61.
- NI C, CAO T H, CHEN M, et al. Enzymatic hydrolysis preparation and activity analysis of antioxidant peptides derived from walnut dregs[J]. *Food & Machinery*, 2024, 40(5): 51-61.
- [45] WU M F, ZUO Z H, LI B W, et al. Effects of low-level hexabromocyclododecane (HBCD) exposure on cardiac development in zebrafish embryos[J]. *Ecotoxicology*, 2013, 22(8): 1200-1207.
- [46] WU M F, WU D, WANG C G, et al. Hexabromocyclododecane exposure induces cardiac hypertrophy and arrhythmia by inhibiting miR-1 expression via up-regulation of the homeobox gene Nkx2.5[J]. *Journal of Hazardous Materials*, 2016, 302: 304-313.
- [47] CAO M, XU T, SONG Y Q, et al. Brominated flame retardant HBCD and artificial light at night synergically caused visual disorder and sleep difficulty in zebrafish larvae[J]. *Environmental Science & Technology*, 2024, 58(39): 17247-17258.
- [48] GUO Z, ZHANG L J, LIU X Y, et al. The enrichment and purification of hexabromocyclododecanes and its effects on thyroid in zebrafish[J]. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 2019, 185: 109690.
- [49] DU M M, LIN L F, YAN C Z, et al. Diastereoisomer- and enantiomer-specific accumulation, depuration, and bioisomerization of hexabromocyclododecanes in zebrafish (*Danio rerio*) [J]. *Environmental Science & Technology*, 2012, 46(20): 11040-11046.
- [50] BERNHARD A, BERNTSSEN M H G, LUNDEBYE A K, et al. Marine fatty acids aggravate hepatotoxicity of α -HBCD in juvenile female BALB/c mice[J]. *Food and Chemical Toxicology*, 2016, 97: 411-423.
- [51] MARANGHI F, TASSINARI R, MORACCI G, et al. Dietary exposure of juvenile female mice to polyhalogenated seafood contaminants (HBCD, BDE-47, PCB-153, TCDD): comparative assessment of effects in potential target tissues[J]. *Food and Chemical Toxicology*, 2013, 56: 443-449.
- [52] RASINGER J D, CARROLL T S, LUNDEBYE A K, et al. Cross-omics gene and protein expression profiling in juvenile female mice highlights disruption of calcium and zinc signalling in the brain following dietary exposure to CB-153, BDE-47, HBCD or TCDD[J]. *Toxicology*, 2014, 321: 1-12.
- [53] REFFATTO V, RASINGER J D, CARROLL T S, et al. Parallel in vivo and in vitro transcriptomics analysis reveals calcium and zinc signalling in the brain as sensitive targets of HBCD neurotoxicity[J]. *Archives of Toxicology*, 2018, 92(3): 1189-1203.
- [54] WANG J, DAI G D. Comparative effects of brominated flame retardants BDE-209, TBBPA, and HBCD on neurotoxicity in mice[J]. *Chemical Research in Toxicology*, 2022, 35(9): 1512-1518.
- [55] YANAGISAWA R, KOIKE E, WIN-SHWE T T, et al. Impaired lipid and glucose homeostasis in hexabromocyclododecane-exposed mice fed a high-fat diet[J]. *Environmental Health Perspectives*, 2014, 122(3): 277-283.
- [56] XIE X N, YU C X, REN Q D, et al. Exposure to HBCD promotes adipogenesis both *in vitro* and *in vivo* by interfering with Wnt6 expression[J]. *Science of the Total Environment*, 2020, 705: 135917.
- [57] SZABO D T, PATHMASIRI W, SUMNER S, et al. Serum metabolomic profiles in neonatal mice following oral brominated flame retardant exposures to

- hexabromocyclododecane (HBCD) α , γ , and commercial mixture[J]. *Environmental Health Perspectives*, 2017, 125(4): 651-659.
- [58] TIAN F J, SUN J B, YUE J M, et al. Hexabromocyclododecane (HBCD) induced PANoptosis of chondrocytes *via* activation of the NLRP3 inflammasome and decreased the exercise ability of mice *in vivo*[J]. *Toxicology*, 2023, 499: 153659.
- [59] SHOCKLEY K R, CORA M C, MALARKEY D E, et al. Comparative toxicity and liver transcriptomics of legacy and emerging brominated flame retardants following 5-day exposure in the rat[J]. *Toxicology Letters*, 2020, 332: 222-234.
- [60] MILLER I, SERCHI T, CAMBIER S, et al. Hexabromocyclododecane (HBCD) induced changes in the liver proteome of Eu- and hypothyroid female rats[J]. *Toxicology Letters*, 2016, 245: 40-51.
- [61] VAN DER VEN L T M, VERHOEF A, VAN DE KUIL T, et al. A 28-day oral dose toxicity study enhanced to detect endocrine effects of hexabromocyclododecane in Wistar rats[J]. *Toxicological Sciences*, 2006, 94(2): 281-292.
- [62] MILLER-RHODES P, POPESCU M, GOEKE C, et al. Prenatal exposure to the brominated flame retardant hexabromocyclododecane (HBCD) impairs measures of sustained attention and increases age-related morbidity in the Long-Evans rat[J]. *Neurotoxicology and Teratology*, 2014, 45: 34-43.
- [63] SHI Z X, ZHANG L, ZHAO Y F, et al. Dietary exposure assessment of Chinese population to tetrabromobisphenol-A, hexabromocyclododecane and decabrominated diphenyl ether: results of the 5th Chinese total diet study[J]. *Environmental Pollution*, 2017, 229: 539-547.
- [64] GOSCINNY S, VANDEVIJVERE S, MALEKI M, et al. Dietary intake of hexabromocyclododecane diastereoisomers (α -, β -, and γ -HBCD) in the Belgian adult population[J]. *Chemosphere*, 2011, 84(3): 279-288.
- [65] DRAGE D S, MUELLER J F, HOBSON P, et al. Demographic and temporal trends of hexabromocyclododecanes (HBCDD) in an Australian population[J]. *Environmental Research*, 2017, 152: 192-198.
- [66] FUJII Y, POMA G, MALARVANNAN G, et al. Estimation of dietary intake and sources of organohalogenated contaminants among infants: 24-h duplicate diet survey in Fukuoka, Japan [J]. *Environmental Research*, 2021, 195: 110745.
- [67] SHI Z X, WU Y N, LI J G, et al. Dietary exposure assessment of Chinese adults and nursing infants to tetrabromobisphenol-A and hexabromocyclododecanes: occurrence measurements in foods and human milk[J]. *Environmental Science & Technology*, 2009, 43(12): 4314-4319.
- [68] SHI Z X, ZHANG L, ZHAO Y F, et al. A national survey of tetrabromobisphenol-A, hexabromocyclododecane and decabrominated diphenyl ether in human milk from China: occurrence and exposure assessment[J]. *Science of the Total Environment*, 2017, 599/600: 237-245.
- [69] SHI Z X, JIAO Y, HU Y, et al. Levels of tetrabromobisphenol A, hexabromocyclododecanes and polybrominated diphenyl ethers in human milk from the general population in Beijing, China[J]. *Science of the Total Environment*, 2013, 452/453: 10-18.
- [70] HUANG M R, LI J, XIAO Z X, et al. Tetrabromobisphenol A and hexabromocyclododecane isomers in breast milk from the general population in Beijing, China: contamination levels, temporal trends, nursing infant's daily intake, and risk assessment[J]. *Chemosphere*, 2020, 244: 125524.
- [71] LU S Y, TAN Z, JIANG Y S, et al. Hexabromocyclododecanes in breast milk from residents in Shenzhen, China: Implications for infant exposure[J]. *Science of the Total Environment*, 2018, 622/623: 1090-1097.
- [72] TAO F, ABOU-ELWAFI ABDALLAH M, ASHWORTH D C, et al. Emerging and legacy flame retardants in UK human milk and food suggest slow response to restrictions on use of PBDEs and HBCDD[J]. *Environment International*, 2017, 105: 95-104.
- [73] ABDALLAH M A, HARRAD S. Tetrabromobisphenol-A, hexabromocyclododecane and its degradation products in UK human milk: relationship to external exposure[J]. *Environment International*, 2011, 37(2): 443-448.
- [74] HARRAD S, ABDALLAH M A. Concentrations of polybrominated diphenyl ethers, hexabromocyclododecanes and tetrabromobisphenol-a in breast milk from United Kingdom women do not decrease over twelve months of lactation[J]. *Environmental Science & Technology*, 2015, 49 (23): 13899-13903.
- [75] INTHAVONG C, HOMMET F, BORDET F, et al. Simultaneous liquid chromatography-tandem mass spectrometry analysis of brominated flame retardants (tetrabromobisphenol A and hexabromocyclododecane diastereoisomers) in French breast milk[J]. *Chemosphere*, 2017, 186: 762-769.
- [76] ONGONO J S, DOW C, GAMBARETTI J, et al. Dietary exposure to brominated flame retardants and risk of type 2 diabetes in the French E3N cohort[J]. *Environment International*, 2019, 123: 54-60.
- [77] KIM U J, OH J E. Tetrabromobisphenol A and hexabromocyclododecane flame retardants in infant-mother paired serum samples, and their relationships with thyroid hormones and environmental factors[J]. *Environmental Pollution*, 2014, 184: 193-200.