

# 壬基酚聚乙氧基醇類非離子界面活性劑環境荷爾蒙 效應之探討

陳雄文、王正雄、黃壬瑰、王世冠、李宜樺、洪文宗

行政院環保署環境檢驗所

## 摘要

非離子界面活性劑由於其強力之去油污效果，現已成為清潔劑主要配方之一。壬基酚聚乙氧基醇類非離子界面活性劑，常用為工業洗滌清潔劑之主成份，除用於清潔劑外，尚可供為乳化、潤濕、黏稠、分散、泡沫、潤滑、吸附等工業。非離子界面活性劑，估計約有 35% 以上使用後排放於水體環境中，過去咸認其安全無虞，但在正常使用後，其代謝衍生產物-壬基苯酚，在水環境中不易被分解，且其化學結構與動物及人類之雌性荷爾蒙酷似，具微弱的環境荷爾蒙效應，一旦進入雄性動物體內，即會干擾內分泌之正常生理作用。環境檢驗所調查臺灣 40 條河川 107 個水樣，其中 58 個水樣檢出壬基苯酚，檢出率 54.2%，而以南部檢出率（77.4%）最高；陽性樣品平均檢出濃度 4.87  $\mu\text{g/L}$ （0.89-50.0 $\mu\text{g/L}$ ），亦以南部最高。另採取六條河川底泥 19 個樣品，其中 14 個樣品檢出壬基苯酚，檢出率為 74%，平均濃度為 2625  $\mu\text{g/Kg}$ （250-8580  $\mu\text{g/Kg}$  乾重）。又將雄鯉魚分別以肌肉注射、餵飼、浸泡方式暴露於壬基苯酚中，進行生物檢定。空白對照組在實驗期間，雄鯉魚血漿內之卵黃前質濃度均無甚變化（1.07-1.61 $\mu\text{g/mL}$ ）。但壬基苯酚暴露組於暴露後第二週即發現雄鯉魚血漿內之卵黃前質濃度明顯增加（8.21-12.22  $\mu\text{g/mL}$ ），約為空白對照組之 8 倍；第四週則提昇至 5.38-75.36  $\mu\text{g/mL}$ ，尤其是以餵飼處理者更為空白對照組之 46 倍，具有顯著差異（ $P < 0.05$ ）。關鍵字：壬基苯酚、非離子界面活性劑、環境荷爾蒙、干擾內分泌、卵黃前質

## 一、前言

人類為了清洗衣物，保持環境整潔，先民早年用了許多天然清潔劑，其中最負盛名者當推「茶粕」，一種利用茶籽擠搾茶油殘留下來的副產品茶籽渣，但茶粕的清洗力溫和，且使用不甚方便；因此肥皂傳入之後，茶粕為肥皂所取代利用乳化及肥皂泡沫之吸附作用去污。只是肥皂也有缺點，當肥皂用以硬水洗滌，會大量消耗，且用肥皂又洗又搓，亦頗費人力。所以當德國人首先開發之合成洗潔劑 ABS 引進之後，風靡一時，號稱「非肥皂」，其後又有「汰漬」上市，用量少，且浸泡多，立即可去污，非常方便，大家競相採用。其後，發現含有 ABS 洗潔劑的洗滌水，排放到河川之後，難以被生物所分解，泡沫在水體內持久不消，嚴重影響生態環境，稱之『硬性洗衣粉』。接著美國研究開發直鏈式之『軟性洗衣粉』LAS 洗潔劑，雖去污力稍遜，但易於分解。迨 1975 年又在洗潔劑中添加磷酸鹽以增加洗劑之緩衝效果。不幸，磷酸鹽排入水體會造成水體優養化，藻類大量繁殖，水體發臭，甚至於孳生毒藻，洗潔劑再次引起環境污染問題。另有於洗潔劑中添加某些種酵素，藉生化反應以去污者；此後市面上洗潔劑的開發，五花八門，琳瑯滿目，人類為了環境清潔使用了許多清潔劑，但這些清潔劑於使用之後排放，卻衍生許多環境污染問題，始末所料。

現行市售之化學合成清潔劑，依其去污原理，可概分為陽離子界面活性劑、陰離子界面活性劑、兩性界面活性劑、非離子界面活性劑等種類；其中以陰離子界面活性劑（70 %）及非離子界面活性劑（27.4 %）最大宗[65]。而壬基酚聚乙氧基醇類為工業上使用最廣之非離子界面活性劑，為工業洗滌清潔劑之主要成份，廣用於清潔、洗滌及乳化工業。非離子界面活性劑使用後估計約有 35% 以上排放於水體環境中[50]。過去咸認其安全無虞，但其代謝衍生產物-壬基苯酚在水環境中不易被分解，且其化學結構與動物及人類之雌性荷爾蒙酷似[62]（圖一），具微弱的環境荷爾蒙效應，一旦進入雄性動物體內，即會干擾內分泌之正常生理作用[63]。

## 二、環境荷爾蒙

內分泌系統 ( Endocrine system ) 的分泌產物稱為激素或荷爾蒙 ( Hormones ) , 乃生物體與生具有, 用以精確的調控生物體的生理機制, 支配生物體內的生長、發育、生殖、繁衍。高等動物 ( 包括人類 ) 的內分泌腺有腦下垂體、松果體、甲狀腺、胸腺、腎上腺、性腺等, 對生理作用各有所司。在正常情況之下, 內分泌腺分泌合成之固醇類荷爾蒙 ( Steroid hormone ) 隨血液循環分布全身, 當到達作用標的器官, 即與細胞核內的受體 ( Receptor ) 結合, 啟動 DNA 合成功能蛋白, 而發揮各組織器官的生理功能 ( 圖二 ) ; 且依荷爾蒙之種類, 決定其結合之受體。因此荷爾蒙與受體間之關係, 有如門鎖之鑰匙與鑰匙孔具專一性, 必須對準了才可打開門鎖, 登堂入室, 觸動生理反應; 而且不同的鑰匙產生不同的生理反應, 亦即同一受體, 如接受雄性荷爾蒙之鑰匙, 則細胞核內的 DNA 會啟動雄性之生理反應; 反之如接受雌性荷爾蒙之鑰匙, 則 DNA 會刺激肝臟產生卵黃前質, 顯現雌性之生理。但如有某些種化學物質, 其分子結構擬似於動物體內分泌產生之激素 - 類固醇荷爾蒙, 則此等物質一旦經由環境介質進入動物體後, 即與激素受體 ( Hormone receptor ) 錯誤結合, 使得體內的基因控制系統, 接受錯誤的指令, 進而干擾動物體之代謝、行為、生殖及性別分化等生理作用。此等化學物質稱之為「外因性內分泌干擾物質」 ( Endocrine disrupter substance 簡稱 EDS ), 而日本為了方便了解, 則概稱之為「環境荷爾蒙」 ( Environmental hormone ) [63]。Sonnenschein(1998)依其干擾之機制分為四類: ( 1 ) 假性荷爾蒙 ( 2 ) 抑制荷爾蒙之作用 ( 3 ) 干擾荷爾蒙之合成或代謝 ( 4 ) 干擾荷爾蒙受體之合成與代謝 [50]。例如日常使用之某些種清潔劑為非離子界面活性劑烷基酚聚乙氧基醇類 ( Alkylphenol polyethoxylates, APEOs ) 之壬基酚聚乙氧基醇 ( Nonylphenol polyethoxylates, NPEOs ), 其分解代謝產物壬基苯酚 ( Nonylphenol, NP ) 之結構式, 即近似於雌性荷爾蒙, 當它進入雄性動物體後, 即具有假性荷爾蒙作用, 會使雄性動物雌性化。據 Blackburn ( 1995 ) 在英國河川之調查報告, 壬基苯酚之殘留濃度曾高達 330  $\mu\text{g/L}$ [6]; Jobling ( 1998 ) 更在英國廢污水處理廠之排放口下流處, 發現許多兼具兩性特徵之中性魚 ( Intersex fish ), 而其下游, 此種雄魚雌性化之中性魚竟高達 100%, 其精子數目極低, 且含有偏高之卵黃前質 ( Vitellogenin, Vtg ) [25]。Jobling 推斷此種異常之生理現象, 可能影響生態環境, 造成魚類族群之頻臨

絕種。White 等早在 1994 年即報告 NP 能引起魚、鳥、人之雌性激素化、基因轉錄 (Gene transcription) 甚至於促進人類乳癌細胞之生長[60]。Legler(1999)以小鼠之肝細胞及人體 T 470 乳癌細胞檢測青春激素之受體時，亦證實 NP 具有哺乳動物及人類假性荷爾蒙作用 (Pseudo-estrogens) [33]。其實歐盟部分會員國早在 1980 年代已禁止 APEO 使用於家庭清潔劑配方，其後逐步淘汰，2000 年代以後將全面禁用於工業洗滌劑[17]；英國環境部更建議歐盟應訂定烷基酚之環境品質標準[19]。

### 三、環境中非離子界面活性劑之代謝

烷基酚聚乙氧基醇類為使用最廣之高分子非離子界面活性劑，包括辛基苯酚類、壬基苯酚類、癸基苯酚類三種，其中有 80% 以上之產品為壬基苯酚聚乙氧基醇，其次為辛基苯酚類[65]。該等化學物質分子構造中的苯酚烴基 (R) 部分為親脂性，後面的聚乙氧基醇長鏈(EOs)為親水性。當工業洗劑、清潔劑或乳化劑使用後，多是經由處理過或未經處理之廢水流入自然水體環境；據 Loo(1998)之報告，NPEO 在厭氧環境中經厭氧微生物脫乙氧基作用，切斷其親水性的聚乙氧基醇水溶性之 EO 長鏈，而形成 NP1EC 和 NP2EC，最後都分解成親脂性難溶於水之壬基苯酚 (NonylphenolNP)，在水環境中不易被分解[36]。

### 四、水環境中壬基苯酚之消滅

#### 1、河水壬基苯酚濃度

台灣地區對 NP 之環境流布調查，首推 Ding(1998)報告中壢老街溪河水 NP 之平均濃度為 3.0  $\mu\text{g/L}$ ，台北市生活污水處理場之放流水為 1.6  $\mu\text{g/L}$ ，桃園山區未受污染河川表面水 0.6 $\mu\text{g/L}$ [15]。彼 (2000) 又報告台灣淡水河等 7 條河川 NP 之濃度範圍為 0.4-2.4  $\mu\text{g/L}$ [16]。雖低於誘導雄魚分泌卵黃前質之臨界值 (10  $\mu\text{g/L}$ )，但卻廣布於各河川，且其濃度普遍高於美國、歐洲。環境檢驗所則進一步廣泛調查台灣地區 40 條河川水質，發現 NP 之檢出率為 54.2 %，陽性樣品之平均檢出濃度為 4.87 $\mu\text{g/L}$  (0.89-50.0 $\mu\text{g/L}$ )，部分河川 NP 之檢出濃度偏高，且變異亦大[64]。

據 Tsuda (2000)在日本調查流入琵琶湖八條河川水質 NP 之報告，其檢出率 48/48 (100%)，濃度範圍 0.11-3.08 ng/mL，彼認為 NP 在一般河川普遍存在[57]。環境檢驗所之調查，部分河段 NP 濃度所以會偏高，可能係因台灣地區衛生下水道普及率偏低 (7.08%)，加上許多地下工廠都無廢水處理設備，生活污水及工廠廢水多未經處理即逕行排入河川，造成部份河段深受非離子介面活性劑及其代謝物之污染所致。據 Kvestak(1994)之報告稱，他曾檢出都市生活污水之 NP1EC、NP2EC 分別為 0.5-35 $\mu$ g/L 與 0.5-54 $\mu$ g/L，NP 為 0.5-35 $\mu$ g/L；但經污水處理場處理及稀釋後，即降為 20-440 ng/L、20-1300 ng/L 及 20-1200 ng/L[30]。因此，台灣地區亟待加強衛生下水道建設，提昇普及率，以減低 NP 之污染。

## 2、河川底泥壬基苯酚濃度

由於 NPEO 之代謝產物 NP 為親脂性，難溶於水；因此，水中之 NP 多附著於懸浮微粒上，然後沉積於底泥。Antonio 等(2000)在活性污泥污水處理場之檢測報告，亦指稱生活污水裡的 NPEO 有 66%進入污水處理場內[2]，代謝分解成 NP，最後並沉積於污泥。Long 等(1998)報告在英國的 Aire 河檢出河水 NP 之濃度為 180  $\mu$ g/L，而在底泥及底泥懸浮液分別檢出超過 64  $\mu$ g/kg 及超過 402  $\mu$ g/kg [35]。環境檢驗所之調查研究亦在河川底泥檢測到高濃度(250-8580  $\mu$ g/Kg)之 NP 累積[64]。Giger(1984)曾發現污水場如以厭氧發酵處理，污泥可檢出高濃度之 NP，但如以好氧活性污泥處理，其 NP 即大為降低[22]。Lin 等 (1999)亦報告台北迪化污水厭氧處理場，已發酵分解之污泥餅，NP 之濃度高達 243.9 mg/kg[34]。

## 3、壬基苯酚在水體中之生物降解

Sundaram(1981)曾在田間實地模擬河川 NP 之消滅過程[54]，彼以 1 ppm 之 NP 處理水體，在 16 厭氧密閉環境之下，NP 降解之半衰期為 16 天；但開放空間，充分供氧則僅需 2.5 天。如有底泥，NP 會沉積於底泥中，處理後經 10 天，水中已檢不出 NP (偵測極限 10 ppb)，但可於底泥中檢出。水體及底泥如預先以高熱消毒，除去微生物，則 NP 完全不降解。他結論稱 80%之 NP 在廢水排放 71 天後，分解殆盡。環境檢驗所之研究台灣部分河川由於廢污水未經污水處理場處理，致水中之 NP 較美、日為高，但亦有檢測不出 NP 者[64]。由於 NP 在好氧的環境下，其半衰期極為短暫，因此台灣各河川之間，或同一河川之不同河段，NP 參差變異

極大，甚至於部分調查樣品 NP 濃度檢測結果為陰性，此可能係由於溪流湍急，水中溶氧提昇，好氧微生物活躍，加速 NP 之代謝分解所致。但在污廢水排放點附近，NP 尚未完成分解前，其濃度仍顯現局部偏高現象，環境檢驗所之研究甚至於發現同一河川上游之 NP 濃度反而高於下游之現象。Ding (1999) 在調查老街溪河水之 NP 時，亦報告稱上游濃度為 5.8  $\mu\text{g/L}$ ，經稀釋及微生物分解後，流至下游降低為 1.85  $\mu\text{g/L}$ [16]。

至於好氧活性污泥處理之微生物相，Tanghe(1999)曾培養出 *Sphingomonas* sp. 可以分裂 NP 之苯環[55]。Maki(1994)亦從都市生活污水處理場分離出 *Pseudomonas* sp. Strain TR01 可分解 APEO 之 EO 鍵[38]。John(1998)則進一步從分離出來的 *Pseudomonas putida* 探討 APEO 生物分解之機制[26]。但 Okaia 等(2000)稱 NP 在 5-100  $\text{mg/L}$  的濃度會抑制 *Pseudomonas* sp.、*Bacillus subtilis* 等細菌的生長[43]。另 Barberio(1998)在義大利從富含 APEO 污水處理場之 50 個水樣中，培養出之微生物，有 75% 為 *Acinetobacter* 屬之菌類[5]。Van Hamme 等(2000)亦稱 *Acinetobacter calcoaceticus* 為石化碳氫化合物分解最常分離出來之菌種[59]。為了提昇污水廢水 NP 之處理效率，爾後污水處理場可於活性污泥裡接種好氣特殊微生物菌種，以增進 NP 之代謝降解。

Korner(2000)最近報告，具動情激素之化合物在污水處理場適當的處理，其去除率可達 90% 以上，而只有約 3% 沉積於底泥中；放流水中之 NP 濃度在 0.16-0.36 $\text{mg/L}$ [29]。惟 Daniels(2000)報告此沉積於底泥之 NP 可以滲透河床 1 公尺深，可能造成土壤污染[13]，但 Kevin(2000)卻利用 NP 可以使土壤顆粒膨脹之特性，降低土壤透水率以改良土壤[28]。加拿大 Hawrelak(1999)曾在田間試驗利用再生紙工廠廢水處理之污泥作為土壤改良劑，發現 14 週後 APEO 已降解 84%，只剩下一些較頑固之 NP 異構物；彼結論稱微生物分解確可減低環境污染之風險[23]。Edward(2000)將污水處理場 250 $\text{mg/kg}$  高 NP 濃度之污泥，在加拿大溫暖季節，施用於農田，NP 迅即在田間被微生物分解消失，並不會在田裡累積，除非土壤裡的氧氣不足[18]。另 Dayue(2000)報告在污水處理場由於溫度適宜，碳源豐富，氧氣充足，微生物群適應良好，95% 以上之 NP 均被去除；但一旦 NP 進入海域，沉積於海底底泥之核心，則因碳源、氧氣均不足，溫度又低（-8 $^{\circ}\text{C}$ ），加上 NP 分子為無機固體所包被，無法充分與微生物接觸；所以沉積於海底底泥之 NP 幾乎不

分解，其半衰期估計可達 60 年之久，是為例外[14]。Staples(1999)更稱 OECD 現行規定 NP 之有效處理窗期為 10 天 (10-window)，他認定 NP 並不會在環境中持久蓄積[52]。

環境檢驗所之研究由所調查之 6 條河川底泥，其 NP 之檢出率，南部之高屏溪、東港溪分別為 2/4、2/5，要比中、北部幾條河川為低；NP 濃度範圍 330-550  $\mu\text{g}/\text{Kg}$  (乾重)亦較北部幾條河川 (250-8580  $\mu\text{g}/\text{Kg}$  乾重)為低；即使是高污染的台南二仁溪，其河川底泥 NP 濃度亦僅 250-390  $\mu\text{g}/\text{Kg}$  (乾重) [64]。此可能係因南部溫度較高，底泥微生物活躍，加速 NPEO 及 NP 之代謝分解；而北部溫度較低，微生物對 NPEO 及 NP 之降解遲緩，致 NP 在底泥長年累積之故。再者，如將河水中與底泥中檢出 NP 之濃度作一比較，結果發現 NP 在河水中之濃度，南部要比北部高；但底泥中 NP 之濃度卻相反，北部高於南部。此足以說明南部河水中之 NP 較北部分解迅速，故較少沉積於底泥。

## 五、壬基苯酚對生物之生理效應

### 1、壬基苯酚對魚類之影響

在河川水體首先受到壬基苯酚環境荷爾蒙衝擊者為暴露於 NP 之魚貝類，Jobling(1998)曾在英國報導河川裡的鯉魚 (*Rutilus rutilus*) 有中性魚 (intersex) 之現象[25]。次年 Van Aerle 亦發現鱒魚 (*Gobio gobio*) 也有相同之現象[58]。Fairchild(1999) 在探討加拿大鮭魚 (*Salmo salar*) 頻臨絕種的原因時，更將之歸咎於可能在 1973-1990 年間為了防治森林害蟲，針對 16 條河流域，噴灑含有 APEO 乳化劑之農藥，造成其分解物 NP 干擾魚群內分泌所致[20]。Shioda(2000)將雄青鯉 (*Oryzias latipes*) 暴露於 NP 二週後與雌魚配對，發現魚卵孵化率大為減低[48]。據 Ren(1996)之報告，幼魚不論雌雄均具有卵黃前質 (vitellogenin, Vtg) 之前驅物質 mRNA，一旦暴露於雌性激素 (EE2) 4 小時後，魚體即產生 Vtg，而 mRNA 開始消失；NP 亦具有同樣的生理效應[45]。Flouriot(1995)曾證實 NP 可以取代 EE2，固著於肝臟激素受體 (estrogen receptor, ER) 導致 Vtg 之累積[21]。Yadetic(1999)以 NP 直接模擬鮭魚肝臟之 ES，與 ER 結合，魚體分泌出放射狀蛋白層 (zona radiata

protein,Zrp) 以及 Vtg[61]。Arukwe(2000)將鮭魚以 NP 5mg/kg 之劑量注射 2 週後，其原生質明顯產生 Zrp 與 Vtg，且 Zrp 比 Vtg 更敏銳[3]。Allner(1999)報告幼鱒魚 (*Oncorhynchus mykiss*) 以 NP 40mg/條/天餵食，暴露 3 週後，血清中明顯的檢出 Vtg 增加[1]。Islinger(1999)以鱒魚肝膽囊細胞培養法檢定 NP 之生理效應，甚為微弱，約為天然雌性激素 EE2 之 1/2000[24]。根據環境檢驗所之研究，NP 對雄鯉魚之雌化效應，雄鯉魚於餵飼或浸泡 NP 二週之後，Vtg 增加之濃度僅為暴露 EE2 之 1/630[64] (圖三)。Christiansen(1998)以 NP 處理雄鰻魚 (*Zoarces viviparus*) 25 天後，發現雄性生殖腺細小或缺如，且卵黃前質的合成大為增加。進行睪丸之組織學切片檢查，發現在精母細胞活化期 (active spermatogenesis) 暴露之個體，精原細胞囊 (spermatogenic cysts) 產生精液之小葉 (seminiferous lobules) 退化；而在精母細胞生成後期暴露之個體，生精小葉上的細精管支持細胞(Sertoli cells)萎縮成鱗片狀。在老鼠此細精管支持細胞為-glutamyl transpeptidase(-GTP)酵素之製造者，暴露於 NP 之雄鰻魚，其-GTP 酵素之活化因此大為減低[11]。Loomis(2000)亦以亞特蘭大蛙 (*Micropogonias undulatus*) 進行 NP 暴露試驗，解剖雄蛙精巢組織精子形成期之碎片，發現親生殖腺素之刺激 (gonadotropin-stimulated) 降低，睪丸硬甾酮 (11-ketotestosterone, 11-KT) 之生產減少[37]。

為了探討 NP 在魚體內之代謝，Coldham(1998)曾將鱒魚苗暴露於 NP 中 48 小時後，檢測 NP 在魚體內各部位之濃度：膽汁 > 排泄物 > 肝 > 腎 > 腦 > 鰓 > 心 > 肌肉 > 皮。NP 主要在膽囊內與尿甘酸化合物 (glucuronide) 結合而代謝，只有 1.7% 殘留在肝臟[12]。Arukwe(2000)亦證實 NP 在魚體內為膽汁之尿甘酸化合物所迅速代謝，在肌肉之半衰期為 24-48 小時[3]。因此，可以推測 NP 大概不至於在魚肉內產生生物累積、生物轉移及生物濃縮現象。

Burkhardt-Holm(2000)以鱒魚暴露於 10 $\mu$ g/L 之 NP 中 10 天，發現其整個表皮黏膜結構引起不規則黏液狀顆粒，且伴隨著細胞呈一塊塊分離，細胞質行程空泡，細胞核嚴重畸形[8]。Stoffel(2000)進一步以電子顯微鏡觀察暴露於 10 $\mu$ g/L NP 中之鱒魚，亦發現鱒魚魚鰓上表皮細胞嚴重變形，多數呈氯化細胞 (chloride cell)，並著生微細絨毛[53]。

## 2、壬基苯酚對哺乳動物之影響



NP 對哺乳動物之影響，據 Lee(1998)之報告，幼鼠在出生的前 13 天，給予 20.8 mg/kg/day 之 NP 劑量 15 天，然後停用並施予 NP 解毒劑，結果對雌鼠之受孕率仍大為降低；NP 處理過的老鼠，其睪丸、副睪、精囊、攝護腺均減小，且隱睪丸症 (cryptorchidism) 頻率增加[31]。彼又於次年報告稱哺乳期之雄幼鼠暴露於 NP 一個月後，20-30%之鼠隻精小管缺少分化，精子數目減少，精子游動之比率及睪丸蛋白酵素之調節功能降低[32]。Chapin(1999)以 30-100、100-350 mg/kg/day 之 NP 劑量餵飼老鼠，其子二代之精子密度分別減少 8%、13%[9]。另 Odum(1999)以 40 mg/kg/day 處理剛成熟之成鼠，發現老鼠乳腺增生並結成小葉狀[42]。Ren(1997)以乳癌細胞暴露 NP 二小時後，即可誘發其三葉形縮胺酸 (trefoil peptide,) pS2 mRNA、MUC1 mRNA 及激素受體基因 (ER gene) [46]。Blom(1998)以人體乳癌細胞培養篩選環境荷爾蒙化學物質時，檢定 NP 之細胞增殖最低臨界濃度為 1 $\mu$ M[7]。另 Skakkebaek(1998)報告稱 NP 可以導致睪丸未降 (undescended testis)、尿道下裂 (hypospadias)，甚至於引起睪丸癌 (carcinoma in situ testis, CIS)，對男性生殖健康造成嚴重威脅[49]。此外，Paganetto(2000)報告 NP 會降低人體攝護腺內 retinoic acid 對類固醇受體 (steroid receptors) 之結合[44]。Masuyama(2000)解釋其作用機制，一種類固醇 X 受體 Pregnane X receptor (PXR) 在類固醇荷爾蒙代謝上佔重要角色；NP 可以取代類固醇荷爾蒙，藉由 PXR 影響內分泌功能[39]。

## 六、壬基苯酚對人類可能之暴露途徑

NP 如何進入人體？據 Charuk(1998)之報告，NPEO 廣用為界面活性劑，其分解產物 NP 可能經由飲食、接觸或注射而為人體所吸收[10]。Ruthann(1998)在污水處理場下游之地下水中檢出 NP 之濃度為 30 $\mu$ g/L，飲用井水有高達 32.9 $\mu$ g/L 者，彼懷疑不完整的污水下水道系統可能為地下水 NPEOs 污染主要之來源[47]。鑒於我國衛生下水道普及率偏低，飲用水水質標準及放流水標準除依現行規定檢測陰離子界面活性劑以外，似應增訂 NPEO、N 之水質標準。

另 Monteiro-Riviere(2000)以 1%之 NPEO、NP 進行人、豬、鼠之皮膚角質層接觸穿透試驗 8 小時，證實極少由皮膚吸收[41]。但 Minami(2000)以含 NPEO 之清潔劑進行兔子之陰道內殺精蟲處理，結果卻發現約有相當於靜脈注射量 66%之

NPEO 被吸收，尿中並可檢出微量（被吸收劑量的 0.22%）的 NP[40]。因此，結論 NPEO 可能經由皮膚黏膜組織滲透侵進身體。又 Soto(1991)發現有機溶劑可從離心機之塑膠管溶析釋出 NP，並據以推論人類廣泛的使用聚苯乙烯保麗龍，亦可能增加 NP 暴露之風險[51]。至於 NP 在生物體內之代謝，Thibaut(1998)曾以鱒魚膽汁進行 NP 之代謝研究，發現 NP 烴鍵上之 omega 及 omega-1 會被羥基化而形成 9-hydroxynonylphenol 及 8-hydroxynonylphenol，進而氧化為酸類[56]。而 Charuk(1998)則報告，NPEO 為腎臟一種分泌物 P-glycoprotein (Mdr1p) 之作用介質，Mdr1p 可助 NPEO 排出體外[10]。

## 七、結論

高分子型非離子界面活性劑由於其強力之去油污效果，現已成為工業用清潔劑主要配方之一。過去咸認其安全無虞，但在正常使用後，其代謝衍生物-壬基苯酚卻會干擾生物體之內分泌。台灣地區由於污廢水處理率偏低，壬基苯酚在各河川水體普遍存在，且濃度頗高；河水平均檢出率 54.2%，平均濃度 5.23 $\mu\text{g/L}$  (nd-49.9 $\mu\text{g/L}$ )；六條河流底泥平均檢出率 74%，平均濃度 2625  $\mu\text{g/Kg}$  (250-8580  $\mu\text{g/L}$ )。但由於微生物好氧細菌分解之結果，各河川、河段變異極大。壬基苯酚對雄魚能刺激其形成卵黃前質，確具干擾生物內分泌生理效應。因此，飲用水水質及放流水標準，宜增訂壬基苯酚之環境標準。至壬基苯酚之用量，Dayue(2000)估計全世界壬基苯酚非離子界面活性劑之年產量約 30 萬噸，其中美國產銷 20 萬噸，而加拿大 (1993) 僅使用 7000 噸[14]，Blackburn 報告英國 1990 年產 16,000 噸 [6]。另據 Kazuki 之報告，日本 1997 年產量 48,000 噸[27]，年使用 16,500 噸；相較於我國 1997 年生產及使用壬基苯酚類非離子型介面活性劑亦達 46,000 噸 [65]，國人使用非離子界面活性劑不無泛濫之嫌。

## 參考文獻

1. Allner B, Wegener G, Knacker T, Stahlschmidt-Allner P. Electrophoretic determination of estrogen-induced protein in fish exposed to synthetic and naturally occurring

- chemicals. *Sci Total Environ* 1999;233:21-31.
2. Antonio DC, Romina C, Carlo C, Manuela N. Occurrence and abundance of dicarboxylated metabolites of Nonylphenol polyethoxylate surfactants in treated sewages. *Environ Sci Technol* 2000;34:3914-9.
  3. Arukwe A, Celius T, Walther BT, Goksoyr A. Effects of xenoestrogen treatment on zona radiata protein and vitellogenin expression in Atlantic salmon (*Salmo salar*). *Aquatic Toxicol* 2000;49:159-70.
  4. Arukwe A, Thibaut R, Ingebrigtsen K, Celius T, Goksoyr A, Cravedi J. In vivo and in vitro metabolism and organ distribution of nonylphenol in Atlantic salmon (*Salmo salar*). *Aquatic Toxicol* 2000;49:289-304.
  5. Barberio C, Fani R. Biodiversity of an *Acinetobacter* population isolated from activated sludge. *Res Microbiol* 1998;149:665-73.
  6. Blackburn MA, Waldock MJ. Concentrations of alkylphenols in rivers and estuaries in England and Wales. *Water Research* 1995;29:1623-9.
  7. Blom A, Ekman E, Johannisson A, Norrgren L, Pesonen M. Effects of xenoestrogenic environmental pollutants on the proliferation of a human breast cancer cell line (MCF-7). *Arch Environ Contam Toxicol* 1998;34:306-10.
  8. Burkhardt-Holm P, Wahli T, Meier W. Nonylphenol affects the granulation pattern of epidermal mucous cells in rainbow trout, *Oncorhynchus mykiss*. *Ecotoxicol* 2000;46:34-40.
  9. Chapin RE, Delaney J, Wang Y, Lanning L, Davis B, Collins B, Mintz N, Wolfe G. The effects of 4-nonylphenol in rats: a multigeneration reproduction study. *Toxicol Sci* 1999;52:80-91.
  10. Charuk MH, Grey AA, Reithmeier RA. Identification of the synthetic surfactant nonylphenol ethoxylate: a P-glycoprotein substrate in human urine. *Am J Physiol* 1998;274:F1127-39.
  11. Christiansen T, Korsgaard B, Jespersen A. Effects of nonylphenol and 17

- beta-oestradiol on vitellogenin synthesis, testicular structure and cytology in male eelpout *Zoarces viviparus*. *J Exp Biol* 1998;201:179-92.
12. Coldham NG, Sivapathasundaram S, Dave M, Ashfield LA, Pottinger TG, Goodall C, Sauer MJ. Biotransformation, tissue distribution, and persistence of 4-nonylphenol residues in juvenile rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). *Drug Metab Dispos* 1998;26:347-54.
13. Daniels WM, Housea WA, Rae JE, Parker A. The distribution of micro-organic contaminants in river bed-sediment cores. *Sci Total Environ* 2000;253:81-92.
14. Dayue YS, Robie WM, Michale GI. Persistence of nonylphenol ethoxylate surfactants and their primary degradation products in sediments from near a municipal outfall in the strait of Georgia, British Columbia, Canada. *Environ Sci Technol* 1999;33:1366-72.
15. Ding WH, Tzing SH. Analysis of Nonylphenol polyethoxylates and their degradation products in river water and sewage effluent by gas chromatography-ion trap (tandem) mass spectrometry with electron impact and chemical ionization. *J Chromatogr A* 1998;824:79-90.
16. Ding WH, Tzing SH, Lo JH. Occurrence and concentrations of aromatic surfactants and their degradation products in river waters of Taiwan. *Chemosphere* 1999;38:2597-606.
17. Dominic MJ, House WA, White GF. Environmental fate of nonylphenol ethoxylates: differential adsorption of homologs to components of river sediment. *Environ Toxicol and Chem* 2000;19:293-300.
18. Edward T, Alvin S. Rapid mineralization of the endocrine-disrupting chemical 4-nonylphenol in soil. *Environ Toxicol Chem* 2000;19:313-8.
19. ENDS Daily 2000/3/17. Anglo-Welsh endocrine disrupter plan launched. <http://www.ends.co.uk> 2000.
20. Fairchild WL, Swansburg Eo, Arsenault JT, Brown SB. Does an association between pesticide use and subsequent declines in catch of Atlantic salmon (*Salmo salar*)

- represent a case of endocrine disruption? Environ Health Perspect 1999;107:349-58.
21. Flouriot G, Pakdel F, Ducouret B, Valotaire Y. Influence of xenobiotics on rainbow trout liver estrogen receptor and vitellogenin gene expression. J Mol Endocrinol 1995;15:143-51.
22. Giger W, Brunner PH, Schaffner C. 4- Nonylphenol in sewage sludge: accumulation of toxic metabolites from nonionic surfactants. Science 1984;225:623-5.
23. Hawrelak M, Bennett E, Metcalfe C. The environmental fate of the primary degradation products of alkylphenol ethoxylate surfactants in recycled paper sludge. Chemosphere 1999;39:745-52.
24. Islinger M, Pawlowski S, Hollert H, Volkl A, Braunbeck T. Measurement of vitellogenin-mRNA expression in primary cultures of rainbow trout hepatocytes in a non-radioactive dot blot/RNase protection-assay. Sci Total Environ 1999;233:109-22.
25. Jobling S, Nolan M, Tyler CR, Brighty G, Sumpter JP. Widespread sexual disruption in wild fish. Environ Sci & Tech 1998;32:2498-506.
26. John DM, White GF. Mechanism for biotransformation of nonylphenol polyethoxylates to xenoestrogens in *Pseudomonas putida*. J Bacteriol 1998;180:4332-8.
27. Kazuki M, Mouchun Y, Akira O. Seasonal changes in ethylene oxide chain length of poly(oxyethylene)alkylphenol ether nonionic surfactants in three main rivers in Tokyo. Environ Sci Technol 2000;34:343-8.
28. Kevin HG, Miguel SA. Clay swelling and formation permeability reductions induced by a nonionic surfactant. Environ Sci Technol 2000;34:160-6.
29. Korner W, Bolz U, Sussmuth W, Hiller G, Schuller W, Hanf V, Hagenmaier H. Input/output balance of estrogenic active compounds in a major municipal sewage plant in Germany. Chemosphere 2000;40:1131-42.
30. Kvestak R, Ahel M. Occurrence of toxic metabolites from nonionic surfactants in the

- Krka River estuary. *Ecotoxicol Environ Saf* 1994;28:25-34.
31. Lee PC. Disruption of male reproductive tract development by administration of the xenoestrogen, nonylphenol, to male newborn rats. *Endocrine* 1998;9:105-11.
32. Lee PC, Arndt P, Nickels KC. Testicular abnormalities in male rats after lactational exposure to nonylphenols. *Endocrine* 1999;11:61-8.
33. Legler J, van den Brink CE, Brouwer A, Murk AJ, van der Saag PT, Vethaak AD, van der Burg B. Development of a stably transfected estrogen receptor-mediated luciferase reporter gene assay in the human T47D breast cancer cell line. *Toxicol Sci* 1999;48:55-66.
34. Lin JG, Arunkumar R, Liu CH. Efficiency of supercritical fluid extraction for determining 4-nonylphenol in municipal sewage sludge. *J Chromatogr A* 1999;840:71-9.
35. Long JLA, House WA, Parker A, Rae JE. Micro-organic compounds associated with sediments in the Humber rivers. *Sci Total Environ* 1998;210/211:229-253.
36. Loo TW, Clarke DM. Nonylphenol ethoxylates, but not Nonylphenol, are substrates of the human multidrug resistance P-glycoprotein. *Biochem Biophys Res Commun* 1998;247:478-80.
37. Loomis AK, Thomas P. Effects of estrogens and xenoestrogens on androgen production by Atlantic croaker testes *in vitro*: evidence for a nongenomic action mediated by an estrogen membrane receptor. *Biol Reprod* 2000;62:995-1004.
38. Maki H, Masuda N, Fujiwara Y, Ike M, Fujita M. Degradation of alkylphenol ethoxylates by *Pseudomonas* sp. strain TR01. *Appl Environ Microbiol* 1994;60:2265-71.
39. Masuyama H, Hiramatsu Y, Kunitomi M, Kudo T, MacDonald PN. Endocrine disrupting chemicals, phthalic acid and nonylphenol, activate pregnane X receptor-mediated transcription. *Mol Endocrinol* 2000;14:421-8.
40. Minami Y, Iida K, Tajima H. Absorption of a vaginal contraceptive, nonoxynol (polyoxyethylene nonylphenol ether) and its metabolism to

- nonylphenol in female rabbits. *Yakugaku Zasshi* 2000;120:298-303.
41. Monteiro-Riviere NA, Van Miller JP, Simon G, Joiner RL, Brookes JD, Riviere JE. Comparative in vitro percutaneous absorption of nonylphenol and nonylphenol ethoxylates (NPE-4 and NPE-9) through human, porcine and rat skin. *Toxicol Ind Health* 2000;16:49-57.
42. Odum J, Pyrah IT, Foster JR, Van Miller RL, Ashby J. Comparative activities of p-nonylphenol and diethylstilbestrol in noble rat mammary gland and uterotrophic assays. *Regul Toxicol Pharmacol* 1999;29:184-95.
43. Okaia Y, Higashi-Okaib K, Machidac K, Nakamurac H, Nakayamac K, Fijitac K, Tanakac T, Taniguchic M. Protective effects of alpha-tocopherol and beta-carotene on para-nonylphenol-induced inhibition of cell growth, cellular respiration and glucose-induced proton extrusion of bacteria. *FEMS Microbiol Lett* 2000;187:161-5.
44. Paganetto G, Campi F, Varani K, Piffanelli A, Givannini G, Borea PA. Endocrine-disrupting agents on healthy human tissues. *Pharmacol Toxicol* 2000;86:24-9.
45. Ren L, Lewis SK, Lech JJ. Effects of estrogen and nonylphenol on the post-transcriptional regulation of vitellogenin gene expression. *Chem Biol Interact* 1996;100:67-76.
46. Ren L, Marquardt MA, Lech JJ. Estrogenic effects of nonylphenol on PS2, ER and MUC1 gene expression in human breast cancer-MCF-7. *Chem Biol Interact* 1997;104:55-64.
47. Ruthann AR, Steven JM, Paul WG, Gang S, Julia GB. Identification of Alkylphenols and other estrogenic phenolic compounds in wastewater, septage, and groundwater on cape cod, Massachusetts. *Environ Sci Technol* 1998;32:861-9.
48. Shioda T, Wakabayashi M. Effect of certain chemicals on the reproduction of medaka (*Oryzias latipes*). *Chemosphere* 2000;40:239-43.
49. Skakkebaek NE, Rajpert-De Meyts E, Jorgensen N, Carlsen E, Ptersen PM, Giwercman A, Andersen AG, Jensen TK, Andersson AM, Muller J. Germ cell cancer and disorders

- of spermatogenesis:an environmental connection.APMIS 1998;106:3-11.
- 50.Sonnenschein C,Soto. An updated review of environmental estrogen and androgen mimics and antagonists.J Steroid Biochem Mol Biol 1998;65:143-50.
- 51.Soto AM,Justicia H,Wray JW,Sonnenschein C. p-Nonylphenol:an estrogenic xenobiotic released from 「modified」 polystyrene. 1991;92:167-73.
- 52.Staples CA,Williams JB,Blessing RL,Varineau PT. Measuring the biodegradability of nonylphenol ether carboxylates,octylphenol ether carboxylates,and nonylphenol.Chemosphere 1999;38:2029-39.
- 53.Stoffel MH.,Wahli T,Friess AE,Burkhardt-Holm P. Exposure of rainbow trout(*Oncorhynchus mykiss*)to nonylphenol is associated with an increased chloride cell fractional surface area.Schweiz Arch Tierheilkd 2000;142:263-7.
- 54.Sundaram KM,Szeto S. The dissipation of nonylphenol in stream and pond water under simulated field conditions.J Environ Sci Health B 1981;16:767-76.
- 55.Tanghe T,Dhooge W,Verstraeyte W. Isolation of a bacterial strain able to degrade branched nonylphenol.Appl Environ Microbiol 1999;65:746-51.
- 56.Thibaut R,Debrauwer L,Rao D,Cravedi JP. Characterization of biliary metabolites of 4-n-nonylphenol in rainbow trout(*Oncorhynchus mykiss*).Xenobiotica 1998;28:745-57.
- 57.Tsuda T,Takino A,Kojima M,Harada H,Muraki K,Tsuji M. 4- Nonylphenol and 4-tert-octylphenol in water and fish from rivers flowing into Lake Biwa.Chemosphere 2000;41:757-62.
- 58.Van AR,Jobling S,Nolan M,Christiansen LB,Sumpter JP,Tyler CR. Sexual disruption in gudgeon ( *Gobio gobio* ) in UK rivers.Proceedings,Sixth International Symposium on Reproductive Physiology of Fish,Bergen,Norway,July 4-9,p 372.
- 59.Van Hamme JD,Odumeru JA,Ward OP. Community dynamics of a mixed-bacterial culture growing on petroleum hydrocarbons in batch culture.Can J Microbiol 2000;46:441-50.



60. White R, Jobling S, Hoare SA, Sumpter JP, Parker MG. Environmentally persistent alkylphenolic compounds are estrogenic. *Endocrinology* 1994;135:175-82.
61. Yadete F, Arukwe A, Goksoyr A, Male R. Induction of hepatic estrogen receptor in juvenile Atlantic salmon in vivo by the environmental estrogen, 4-nonylphenol. *Sci Total Environ* 1999;233:201-10.
62. 丁望賢、吳建誼：環境荷爾蒙-壬基苯酚與雙酚 A 在台灣水環境中之分析與流布調查。 *環境檢驗雙月刊* 2000;33:12-9。
63. 王正雄：環境荷爾蒙-地球村二十一世紀之熱門課題。 *環境檢驗雙月刊* 2000;29 : 6-14。
64. 王正雄、張小萍、黃壬瑰、王世冠、李宜樺、洪文宗、陳珮珊：環境荷爾蒙-壬基苯酚殘留調查及其對雄鯉魚生理效應之研究。 *中華衛誌* 接受刊登中 2001。
65. 施純榮：我國的介面活性劑工業。 *化工技術* 1997;5:112-7.