·综　述·

多环芳烃暴露对甲状腺功能影响研究进展

周斌[1]，曾强[2]，向萍霞[1]，姚婷[1]，胡睿[1]，骆金俊[3]

1. 华中科技大学同济医学院附属武汉儿童医院（武汉市妇幼保健院），武汉 430014；
2. 华中科技大学同济医学院公共卫生学院，武汉 430030；
3. 湖北省疾病预防控制中心，武汉 430079
通信作者：骆金俊，E-mail：ljjwj@163.com

【摘　要】目前，世界范围内人群甲状腺疾病发病率高，甲状腺癌逐年增加，迫切需要从源头采取预防措施。研究表明，暴露环境污染物是甲状腺疾病发生发展的重要风险因素。多环芳烃（PAHs）是一类持久存在于水体、大气、食品等环境介质中的半挥发性有机污染物。已发现暴露 PAHs 与甲状腺功能异常密切相关。本文系统阐述 PAHs 暴露对甲状腺功能影响的动物实验和流行病学证据以及致甲状腺功能损伤的作用机制，为明确 PAHs 对甲状腺功能的危害、减轻甲状腺疾病负担以及甲状腺发病机制研究提供参考依据。

【关键词】多环芳烃；甲状腺疾病；甲状腺癌；环境污染物

Research progress in effects of exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons on thyroid function: a review

ZHOU Bin[1], ZENG Qiang[2], XIANG Pingxia[1], YAO Ting[1], HU Rui[1], LUO Jinjun[3] (*1. Wuhan Children's Hospital (Wuhan Maternal and Child Healthcare Hospital), Tongji Medical College, Huazhong University of Science & Technology, Wuhan* 430014, *China*; *2. School of Public Health, Tongji Medical College, Huazhong University of Science & Technology, Wuhan* 430030, *China*; *3. Hubei Provincial Center for Disease Control and Prevention, Wuhan* 430079, *China*)
Corresponding author: LUO Jinjun, E-mail: ljjwj@163.com

【Abstract】 Currently, the incidence of thyroid diseases is high around the world and that of thyroid cancer is increasing year by year. Thus, there is an urgent need to take preventive measures. It is reported that exposure to environmental chemicals is a major risk factor for thyroid diseases. Polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) are a class of semi-volatile organic pollutants that persist in environments such as water, atmosphere, and food. PAHs have been shown to be closely related to thyroid dysfunction. This article systematically summarized the toxicological and epidemiological studies about the effects of exposure to PAHs on thyroid function, as well as the potential mechanisms of thyroid function damage induced by PAHs. It is expected to provide a scientific basis for clarifying the hazard of PAHs to the thyroid function, reducing the burden of thyroid diseases, and revealing the pathogeneses of thyroid diseases.

【Keywords】 polycyclic aromatic hydrocarbons; thyroid; exposure; toxicological research

甲状腺是人体重要的内分泌器官，其分泌的甲状腺激素是维持胎儿生长发育不可缺少的激素，特别是对骨骼和脑部的发育尤为重要[1]；同时也是新陈代谢、生长发育的重要调节因子，在心血管、骨骼和神经系统中均发挥重要作用[2−3]。此外，妊娠期甲状腺激素异常也与产科并发症如妊娠期高血压、胎盘早剥、流产密切相关[4]。调查资料显示，甲状腺疾病已成为仅次于糖尿病的妊娠期第二常见内分泌疾病，妊娠妇女甲状腺功能减退症和甲状腺功能亢进发病率约为 0.3%～0.5% 和 0.1%～1%，而亚临床甲状腺功能减退症患病率高达 4%～17%[5]。近年来，成年人甲状腺疾病发病率也呈上升趋势，患病率高达 37.15%[6]，全球甲状腺癌发病率约为 5/10 万[7−9]。多环芳烃（polycyclic aromatic hydrocarbons, PAHs）是一类持久存在于水体、大气、食品等环境介质中的内分泌干扰物。它主要经化石燃料等有机材料的不完全燃烧而形成。汽车尾气、冶炼生产、垃圾焚烧为主要污染源，PAHs 排放至空气中后进一步沉降，导致食物和水源的污染。其次，不恰当的烧烤、熏制等烹饪方式也有助于 PAHs 形成。人群主要通过饮食摄入和空气吸入受污染的环境介质而广泛暴露于 PAHs[10]。PAHs 进入人体后通过模拟或干扰内源性激素和（或）内分泌激素受体，从而对包括甲状腺功能在内的内分泌系统造成不良影响[11−12]。本文系统阐述了 PAHs 暴露对

开放获取：CC BY-NC-ND 4.0　DOI：10.11847/zgggws1146564
基金项目：国家自然科学基金（81872585）；武汉市卫健委科研项目（WX23A48）
第一作者：周斌（1986—），副主任技师，博士，研究方向：环境流行病学。
收稿日期：2024-12-04　修回日期：2025-02-21　录用日期：2025-08-11
利益冲突：不存在　伦理审查：不需要　出版授权：全体作者已与编辑部签署作者贡献声明及版权转让协议

甲状腺功能影响的动物实验和流行病学证据以及致甲状腺功能损伤的作用机制，为明确 PAHs 对甲状腺功能的危害、减轻甲状腺疾病负担以及甲状腺发病机制研究提供参考依据。

1 PAHs 干扰甲状腺功能的流行病学研究

1.1 PAHs 暴露生物标志 PAHs 进入人体后在肝脏代谢酶作用下，可快速代谢为单羟基代谢物（monohydroxy-polycyclic aromatic hydrocarbons, OH-PAHs）。目前流行病学研究中多以尿液或血清中 OH-PAHs 作为 PAHs 暴露的生物标志，也有少量研究用原型作为暴露标志物[13]。有研究报道，菲的羟基代谢产物如 1,9 羟基菲、3–羟基菲等比其原型具有更高的毒性[14]。因此，在选择 PAHs 暴露生物标志时可适当考虑毒性差异。在众多的 OH-PAHs 中通常有 4～10 种产物可检出，对于四环及以上的 PAHs 代谢产物主要在粪便中排泄，所以 3–羟基蒀、6–羟基蒀以及 9–羟基苯并 [a] 芘这类含四环的 OH-PAHs 在尿液和血清中检出率都比较低，在关联分析中一般未纳入研究。此外，PAHs 也可以通过胎盘屏障，在脐血和胎盘中检出，用于新生儿生命初期的暴露评估。已有研究表明，脐带血中多种 PAHs 浓度 [菲、芘、二苯并呋喃、荧蒽、二苯并噻吩等）高于母血[15–16]。

1.2 流行病学研究 目前的流行病学研究主要探讨 PAHs 暴露与甲状腺激素之间的关系，对其与甲状腺疾病之间关联研究较少，而且多以横断面研究为主，前瞻性队列研究较少[13, 17]。一项在伊朗进行的前瞻性队列研究（n=126）发现，孕妇（孕周 24～32 周）血清中二氢苊、芴、菲和总 PAHs 可降低 3～5 d 新生儿足跟血中促甲状腺激素（thyroid hormone, TSH）水平，其中二氢苊下降效果最明显[13]。另一项在中国太原市进行的队列研究发现，待产孕妇（孕周>35 周）尿总 PAHs 代谢产物与脐血中三碘甲状腺原氨酸（triiodothyronine, T3）呈负相关[17]。在横断面研究中，研究结果不完全一致[18–21]。例如，在广州市 3 个区通过分层抽样方式招募学龄前儿童（n=590），发现尿总 OH-PAHs 与甲状腺体积呈正相关[18]。在基于伊朗儿童和青少年的研究中发现，尿 1–羟基萘（1-hydroxynapthalene, 1-OHNap）、2–羟基萘（2-hydroxynapthalene, 2-OHNap）、1–羟基芘（1-hydroxypyrene, 1-OHPyr）和 9–羟基菲（9-hydroxyphenanthrene, 9-OHPh）与 TSH 呈正相关[19]。在中国南京市辅助生殖男性人群中（n=480）发现 2–羟基芴（ 2-Hydroxyfluorene, 2-OHFlu）与 TSH 正相关[20]。但是在 2015—2017 年韩国国家环境健康调查的成年男性人群中（年龄≥19 岁，n=1 254）仅发现尿 1-OHPyr 与总三碘甲状腺原氨酸（Total triiodothyronine, TT3）呈负相关，未发现与 TSH 的显著性关联[21]。在中国（n=1 645）和美国（n=1 355，年龄>20 岁）国家健康和营养调查中，发现女性尿 1-OHPyr 与 TT3 呈正相关[22–23]。课题组前期在育龄期男性人群中通过测定双份尿样 10 种 OH-PAHs（1/2/3/4/9-OHPh、1/2-OHNa、2-OHFlu、9-OHFlu 和 1-OHPyr）以期提高个体暴露评估准确性，发现 1-OHNa 与 TSH，1/9-OHPh 与 FT3，2/3/9-OHPh 和 ΣOHPh 与游离甲状腺素（free thyroxine, FT4）呈负相关；此外，还发现 OH-PAHs 联合暴露与甲状腺激素 [TSH，游离三碘甲状腺原氨酸（free triiodothyronine, FT3）和 FT4] 呈负相关性，其中 1-OHNap，9-OHPh 和 2-OHPh 分别在 TSH，FT3 和 FT4 负相效应中贡献最大[24]。造成流行病学结果不一致的可能影响因素包括：（1）研究设计类型和研究对象 PAHs 暴露水平不同；（2）人群特征和暴露检测指标存在差异；（3）研究样本量不同；（4）忽略了 PAHs 的联合效应[25]。流行病学研究还发现，PAHs 对甲状腺功能影响存在性别差异[21–22]。例如，韩国的研究中，仅发现男性 1-OHPyr 与 TT3 呈负相关，而在女性中无此相关性[21]。2007—2008 年美国国家健康和营养调查中发现，PAHs 暴露主要影响女性 TT3 和男性 FT4；女性（n=615）尿液中 2-OHNap、2-OHPh 和 1-OHPyr 水平与 TT3 水平呈正相关，而在男性中无此相关性；男性（n=740）尿液中 1-OHPh、2-OHPh 和 9-OHFlu 水平与 FT4 水平呈负相关，而在女性中无此相关性[23]。在中国国家健康和营养调查（男 n=836；女 n=809）中，发现男性 2-OHFlu 与 TT3 呈正相关，在女性中也有此相关性，还发现 9-OHFlu、2-OHPh、1-OHPyr 也与 TT3 呈正相关，2-OHNap、2-OHFlu 和 9-OHFlu 与 FT3 呈正相关；在男性人群中发现 1-OHNap 与 FT4 呈正相关，而在女性中却仅发现 2-OHFlu 与 FT4 呈正相关[22]。性别差异可能一方面与甲状腺激素和性激素有关，女性暴露 PAHs 比男性更容易引起染色体损伤和氧化应激[12]；另一方面可能与 3 个环的 2-OHFlu 和 2-OHPh 呈现部分雌激素活性有关[12]，它的结构特征和雌激素活性使女性中 2-OHFlu 和 2-OHPh 与 TT3 或 FT3 显著相关。

2 PAHs 干扰甲状腺功能的毒理学研究

甲状腺实质主要由许多甲状腺滤泡组成，滤泡上皮细胞有合成、储存和分泌甲状腺激素的功能。目前，PAHs 对甲状腺功能影响的动物实验主要集中在苯并芘、芘和菲 3 种 PAHs，其可改变甲状腺结构，影响甲状腺激素合成[26–29]。如 Lao Q F 等[26] 研究表明，苯并芘染毒大鼠滤泡上皮细胞

坏死进入滤泡腔，少量滤泡腔内可见胶质细胞，表明苯并芘可损伤大鼠甲状腺结构。Movahedinia A 等[30]研究发现，苯并芘染毒（2、10、25 mg/kg·bw）鲻鱼 1、2、4、7、14 d，导致血浆 TSH 显著增高，第 4 天达到最高，而血浆 T3 和四碘甲腺原氨酸（Thyroxine, T4）显著降低，其滤泡上皮细胞明显降低，滤泡增大，有鳞状上皮的甲状腺滤泡细胞增加，说明甲状腺分泌活性降低。

在鱼类[28, 31]或大鼠[32]研究中也观察到相似的 PAHs 致 T3 和（或）T4 降低的结果（100 μg/mL 芘，染毒 35 d；0.5～50 nmol/L 芘，染毒岩石鱼胚胎 5 d；10 mg/kg 苯并芘，染毒 15 d）。Wu L Y 等[33]研究发现，菲染毒斑马鱼胚胎 7 d 后（0.1 μg/L），显著降低 T4 水平，但增加 T3 浓度。然而，Zhong L Q 等[29]研究发现，菲染毒 4 月龄成年斑马鱼 2 个月，雄性和雌性斑马鱼体内 T4（85 μg/L 菲）和 T3（8.5 μg/L 菲）均显著下降。此外，De Sandro V 等[34]研究显示，大鼠染毒 3–甲基胆蒽也可降低 T4 和 T3，并负反馈调节 TSH 增加。Teles M 等[35]研究发现，欧洲鳗鲡鱼染毒 β–萘黄酮（2.7 μmol/L）2～3 d 后显著降低血浆 T4 水平，但对 TSH 和 T3 影响不大。

近年来，也有毒理学研究探讨了多种 PAHs 同时暴露对甲状腺功能的影响。例如，雌性大鼠每周口服 3 次 13 种 PAHs 混合物 [萘、芴、菲、蒽、荧蒽、芘，苊，苯并蒽，苯并芘，苯并（b）荧蒽，苯并（k）荧蒽，茚并（1,2,3-cd）芘，二苯并 (a, h) 蒽）]，持续 90 d，可以降低 T3 和 T4 水平[36]。此外，毒理学实验还表明，低剂量 18 种卤代芳香烃（2 种二恶英、4 种二苯并呋喃和 12 种多氯联苯）对甲状腺激素的联合作用表现为相加作用，而高剂量则表现为协同作用[37]。

3 PAHs 暴露对甲状腺功能影响的作用机制

有关 PAHs 致甲状腺功能改变的作用机制尚不完全清楚。已有研究表明，PAHs 和/或 OH-PAHs 可能干扰甲状腺激素受体（thyroid hormone receptor, TR）[38–39]、甲状腺素转运蛋白（Transthyretin, TTR）[39]、下丘脑–垂体–甲状腺轴（hypothalamus-pituitary-thyroid, HPT）[27]和参与甲状腺激素合成酶 [甲状腺过氧化物酶（thyroperoxidase, TPO）][40–41]。

3.1 干扰甲状腺激素受体和甲状腺素转运蛋白

典型的 TR 包括转录因子 TRα、TRβ1 和 TRβ2。甲状腺激素与 TR 结合之后，受体诱导甲状腺激素发挥其正常的生理作用，影响蛋白质或者酶的合成。Sun H 等[38]研究显示，1-OHNap 和 2-OHNap 对 TRβ 受体具有拮抗剂活性，在体外抑制 TRβ 受体介导的转录。菲和芘分别染毒岩石鱼胚胎和斑马鱼，均抑制其甲状腺激素受体基因（*TRα* 和 *TRβ*）[29, 31]。Bekki K 等[39]研究显示，7 种 2～4 个环的酮类和醌类 PAHs 衍生物（25 μmol/L，苯并 [c] 菲 [1, 4] 醌，1,4–屈醌，1,4–萘醌，1–羟基–9–芴酮，4,4′–二羟基联苯，1-OHPh, 4-OHPh, 9-OHPh）对 TTR 表现出结合活性，其中苯并 [c] 菲 [1, 4] 醌结合活性最强，达 90%；而且醌类和酮类衍生物 TTR 结合活性比羟基类衍生物强。

3.2 干扰 HPT

HPT 轴的正反馈和负反馈调节甲状腺激素的稳态。研究表明，PAHs 通过 HPT 调节甲状腺发育、甲状腺激素合成、受体和甲状腺素结合蛋白相关基因表达而影响甲状腺激素水平。如斑马鱼胚胎短期暴露苯并芘下调调节因子（*trh* 和 *tshba*）和甲状腺激素合成标志物（*tg* 和 *nis*）表达，抑制甲状腺滤泡上皮细胞成熟和甲状腺激素合成，导致甲状腺功能减退症[27]。芘和菲分别染毒岩石鱼胚胎和斑马鱼均抑制甲状腺原基发育相关基因（pax2.1、nkx2.1 a 或 pax8），下调甲状腺功能相关基因（*Deio1/2* 和 *Ttr*）表达，甚至影响甲状腺球蛋白基因（*tg*），导致 T4 和（或）T3 浓度降低[29, 31]。β–萘黄酮染毒欧洲鳗鲡鱼通过干扰 HPT 显著降低血浆 T4 水平[35]。另外，HPT 轴在降低甲状腺激素时可能存在性别差异，如菲染毒 4 月龄成年斑马鱼，在雄性斑马鱼中 *nis* 基因和 *TRα* 基因表达上调，而在雌性中下调或不变[29]。

3.3 抑制 TPO 活性

TPO 是富含血红素的糖蛋白，在甲状腺激素合成过程中催化碘向甲状腺球蛋白的转移。研究表明，苯并芘可通过抑制 TPO 的活性来影响甲状腺激素的合成[40]。正常情况下，TPO 以 220～240 kDa 的二聚体形式存在，当它被转变为 110 kDa 的单体形式时，其活性可能降低[40]。此外，Zhong L Q 等[29]研究显示，菲染毒斑马鱼抑制甲状腺过氧化物酶基因（*tpo*）表达。

4 小　结

PAHs 已造成人群广泛暴露。作为一类典型的环境内分泌干扰物，其长期暴露对甲状腺功能甚至甲状腺疾病的影响值得关注。尽管目前已有毒理学和流行病学研究探讨了 PAHs 暴露对甲状腺功能的影响及作用机制，但仍有以下问题有待解决。首先，目前关于 PAHs 对甲状腺影响主要集中在单一种类的 PAHs，而机体是持续复合低剂量暴露于 PAHs。因此，很难将甲状腺损害效应归于某单一 PAHs。未来应该聚焦环境水平 PAHs 联合染毒的毒理学研究以及 PAHs 混合暴露的流行病学研究。其次，目前流行病学研究多以横断面研究为主，无法确定 PAHs 与甲状腺功能异常的因果关系。因此，将来需要多开展前瞻性的队

列研究，系统评估 PAHs 对不同性别和年龄人群甚至跨代人群的甲状腺功能影响。第三，目前的流行病学研究主要关注 PAHs 暴露与甲状腺激素之间的关系，未来更多需要开展 PAHs 暴露与甲状腺疾病，如甲状腺功能减退症、甲状腺功能亢进以及甲状腺肿瘤等之间的研究。最后，关于 PAHs 致甲状腺功能损害的具体作用机制尚未完全阐明，未来的研究可借助多种组学技术如表观遗传组、转录组、蛋白质组、代谢组等深入探讨具体的分子机制。

数据可用性声明 本研究未产生新的数据。

参考文献

[1] Salas-Lucia F. Mapping thyroid hormone action in the human brain[J]. Thyroid, 2024, 34(7): 815-826.

[2] Nicolini G, Casini G, Posarelli C, et al. Thyroid hormone signaling in retinal development and function: implications for diabetic retinopathy and age-related macular degeneration[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2024, 25(13): 7364.

[3] Dore R, Mittag J. Thyroid hormone receptors in control of heart rate[J]. Endocrinology, 2024, 165(9): bqae093.

[4] Xu Y X, Li C Y, Wang W E, et al. Gestational and postpartum complications in patients with first trimester thyrotoxicosis: a prospective multicenter cohort study from northeast China[J]. Thyroid, 2023, 33(6): 762-770.

[5] Springer D, Jiskra J, Limanova Z, et al. Thyroid in pregnancy: from physiology to screening[J]. Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences, 2017, 54(2): 102-116.

[6] 王健辉, 孙蕾, 冯晓伟, 等. 辽宁省成人甲状腺疾病流行状况及影响因素 [J]. 中国公共卫生, 2022, 38(9): 1187-1192.

[7] Safavi A, Azizi F, Jafari R, et al. Thyroid cancer epidemiology in Iran: a time trend study[J]. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention, 2016, 17(1): 407-412.

[8] Park J, Park H, Kim T H, et al. Trends in childhood thyroid cancer incidence in Korea and its potential risk factors[J]. Frontiers in Endocrinology, 2021, 12: 681148.

[9] Pizzato M, Li M M, Vignat J, et al. The epidemiological landscape of thyroid cancer worldwide: GLOBOCAN estimates for incidence and mortality rates in 2020[J]. The Lancet Diabetes and Endocrinology, 2022, 10(4): 264-272.

[10] Cao L M, Wang D M, Wen Y H, et al. Effects of environmental and lifestyle exposures on urinary levels of polycyclic aromatic hydrocarbon metabolites: a cross-sectional study of urban adults in China[J]. Chemosphere, 2020, 240: 124898.

[11] Gauthier B R, Sola-García A, Cáliz-Molina M Á, et al. Thyroid hormones in diabetes, cancer, and aging[J]. Aging Cell, 2020, 19(11): e13260.

[12] Kjaergaard A D, Marouli E, Papadopoulou A, et al. Thyroid function, sex hormones and sexual function: a Mendelian randomization study[J]. European Journal of Epidemiology, 2021, 36(3): 335-344.

[13] Dehghani S, Fararouei M, Rafiee A, et al. Prenatal exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons and effects on neonatal anthropometric indices and thyroid-stimulating hormone in a middle eastern population[J]. Chemosphere, 2022, 286: 131605.

[14] Schrlau J E, Kramer A L, Chlebowski A, et al. Formation of developmentally toxic phenanthrene metabolite mixtures by *Mycobacterium* sp. ELW1[J]. Environmental Science and Technology, 2017, 51(15): 8569-8578.

[15] Sexton K, Salinas J J, McDonald T J, et al. Polycyclic aromatic hydrocarbons in maternal and umbilical cord blood from pregnant Hispanic women living in Brownsville, Texas[J]. International Journal of Environmental Research and Public Health, 2011, 8(8): 3365-3379.

[16] Madhavan N D, Naidu K A. Polycyclic aromatic hydrocarbons in placenta, maternal blood, umbilical cord blood and milk of Indian women[J]. Human and Experimental Toxicology, 1995, 14(6): 503-506.

[17] Yao X Y, Wang Y D, Ma Y F, et al. Associations between prenatal exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons and thyroid hormones in umbilical cord blood[J]. Environmental Science and Pollution Research, 2023, 30(31): 77096-77106.

[18] Yang Z Y, Chen S Y, Zhou S, et al. Association of polycyclic aromatic hydrocarbon internal exposure and urinary iodine concentration with thyroid volume in children[J]. Environmental Pollution, 2023, 331: 121912.

[19] Kelishadi R, Sobhani P, Poursafa P, et al. Is there any association between urinary metabolites of polycyclic aromatic hydrocarbons and thyroid hormone levels in children and adolescents?[J]. Environmental Science and Pollution Research, 2018, 25(2): 1962-1968.

[20] Zhu P F, Bian Z H, Xia Y K, et al. Relationship between urinary metabolites of polycyclic aromatic hydrocarbons and thyroid hormone levels in Chinese non-occupational exposure adult males[J]. Chemosphere, 2009, 77(7): 883-888.

[21] Kim M J, Kim S, Choi S, et al. Association of exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons and heavy metals with thyroid hormones in general adult population and potential mechanisms[J]. Science of the Total Environment, 2021, 762: 144227.

[22] Xing W L, Gu W, Liang M Y, et al. Sex-specific effect of urinary metabolites of polycyclic aromatic hydrocarbons on thyroid profiles: results from NHANES 2011–2012[J]. Environmental Science and Pollution Research, 2023, 30(16): 47168-47181.

[23] Jain R B. Association between polycyclic aromatic hydrocarbons and thyroid function among males and females: data from NHANES 2007–2008[J]. International Journal of Environmental Health Research, 2016, 26(4): 405-419.

[24] Zhou B, Deng Y L, Zeng Q, et al. Associations between repeated measurements of urinary polycyclic aromatic hydrocarbon metabolites and thyroid hormones among reproductive-aged men[J]. Environment International, 2023, 171: 107698.

[25] Zoeller TR. Environmental chemicals targeting thyroid[J]. Hormones, 2010, 9(1): 28-40.

[26] Lao Q F, Yang L J, Liu S Z, et al. Effects of Benzo (*a*) Pyrene and 2,

2′, 4, 4′-tetrabromodiphenyl ether exposure on the thyroid gland in rats by attenuated total reflection Fourier-transform infrared spectroscopy[J]. ACS Omega, 2024, 9(4): 4317-4323.

[27] Rurale G, Gentile I, Carbonero C, et al. Short-term exposure effects of the environmental endocrine disruptor Benzo (a) Pyrene on thyroid axis function in Zebrafish[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2022, 23(10): 5833.

[28] Shirdel I, Kalbassi M R, Shokri M, et al. The response of thyroid hormones, biochemical and enzymological biomarkers to pyrene exposure in common carp (*Cyprinus carpio*)[J]. Ecotoxicology and Environmental Safety, 2016, 130: 207-213.

[29] Zhong L Q, Wu L Y, Ru H J, et al. Sex-specific thyroid disruption caused by phenanthrene in adult zebrafish (*Danio rerio*)[J]. Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology and Pharmacology, 2023, 263: 109484.

[30] Movahedinia A, Salamat N, Kheradmand P. Effects of the environmental endocrine disrupting compound benzo[a]pyrene on thyroidal status of abu mullet (*Liza abu*) during short-term exposure[J]. Toxicology Reports, 2018, 5: 377-382.

[31] He C Y, Zuo Z H, Shi X, et al. Pyrene exposure influences the thyroid development of *Sebastiscus marmoratus* embryos[J]. Aquatic Toxicology, 2012, 124-125: 28-33.

[32] Adedara I A, Daramola Y M, Dagunduro JO, et al. Renoprotection of Kolaviron against benzo (A) pyrene-induced renal toxicity in rats[J]. Renal Failure, 2015, 37(3): 497-504.

[33] Wu L Y, Zhong L Q, Ru H J, et al. Thyroid disruption and growth inhibition of zebrafish embryos/larvae by phenanthrene treatment at environmentally relevant concentrations[J]. Aquatic Toxicology, 2022, 243: 106053.

[34] De Sandro V, Chevrier M, Boddaert A, et al. Comparison of the effects of propylthiouracil, amiodarone, diphenylhydantoin, phenobarbital, and 3-methylcholanthrene on hepatic and renal T4 metabolism and thyroid gland function in rats[J]. Toxicology and Applied Pharmacology, 1991, 111(2): 263-278.

[35] Teles M, Oliveira M, Pacheco M, et al. Endocrine and metabolic changes in *Anguilla anguilla* L. following exposure to β-naphthoflavone -a microsomal enzyme inducer[J]. Environment International, 2005, 31(1): 99-104.

[36] Peng F J, Palazzi P, Viguié C, et al. Measurement of hair thyroid and steroid hormone concentrations in the rat evidence endocrine disrupting potential of a low dose mixture of polycyclic aromatic hydrocarbons[J]. Environmental Pollution, 2022, 313: 120179.

[37] Crofton K M, Craft E S, Hedge J M, et al. Thyroid-hormone-disrupting chemicals: evidence for dose-dependent additivity or Synergism[J]. Environmental Health Perspectives, 2005, 113(11): 1549-1554.

[38] Sun H, Shen O X, Xu X L, et al. Carbaryl, 1-naphthol and 2-naphthol inhibit the beta-1 thyroid hormone receptor-mediated transcription *in vitro*[J]. Toxicology, 2008, 249(2/3): 238-242.

[39] Bekki K, Takigami H, Suzuki G, et al. Evaluation of toxic activities of polycyclic aromatic hydrocarbon derivatives using *in vitro* bioassays[J]. Journal of Health Science, 2009, 55(4): 601-610.

[40] Song M, Kim Y J, Park Y K, et al. Changes in thyroid peroxidase activity in response to various chemicals[J]. Journal of Environmental Monitoring, 2012, 14(8): 2121-2126.

[41] Yang Q Y, Bai Y, Qin G Q, et al. Inhibition of UDP-glucuronosyltransferases (UGTs) by polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) and hydroxy-PAHs (OH-PAHs)[J]. Environmental Pollution, 2020, 263: 114521.