

· 综 述 ·

三溴甲烷的毒性作用概述

丁恩民^{1,2}, 刘妍², 龚伟², 朱宝立^{1,2}

(1. 南京医科大学公共卫生学院职业医学与环境卫生学系, 江苏 南京 211166; 2. 江苏省疾病预防控制中心职业病防治所, 江苏 南京 210009)

摘要: 三溴甲烷在生活、生产上有着广泛的用途, 主要用作溶剂、致冷剂、防火化学品以及有机合成的中间体和药物制造。进入环境中的三溴甲烷大多是用氯气给水消毒时产生的副产物, 而企业在生产和使用三溴甲烷及贮运过程中, 作业工人会因接触三溴甲烷而产生健康损害。由于三溴甲烷环境和职业暴露途径广泛, 其毒性和健康风险也越来越受到人们的关注, 需要尽快制定和完善三溴甲烷的职业和环境接触限值。

关键词: 三溴甲烷; 毒性

中图分类号: R994.1 文献标识码: A 文章编号: 1002-221X(2016)05-0356-03 DOI:10.13631/j.cnki.zgggxyx.2016.05.013

Brief introduction on toxicity of tribromomethane

DING En-min*, LIU Xin, GONG Wei, ZHU Bao-li

(* . Department of Occupational and Environmental Health, School of Public Health, Nanjing Medical University, Nanjing 211166, China)

Abstract: Tribromomethane was widely used in life and industrial production, mainly used as solvents, refrigerants, fire chemicals, intermediates of organic synthesis and pharmaceutical manufacturing. Tribromomethane in environment is mainly the by-product generated during the chlorination of drinking water, while the health damage of workers exposed to tribromomethane were from the processes of production, application storage and transport of tribromomethane in industry. Because of its extensive exposure pathway both in environment or industrial production, the toxicity and health risk of tribromomethane had been a hot spot, and the occupational and environmental exposure limits also should be formulated and improved as soon as possible.

Key words: tribromomethane; toxicity

三溴甲烷 (tribromomethane) 又称溴仿, 在工业上有着广泛的用途, 主要用于测定矿物的折射指数及按密度分离各种矿石, 另外可作为消毒剂、镇痛剂、致冷剂、防火化学品, 测定分子量的溶剂以及有机合成的中间体^[1]。工厂在生产和使用三溴甲烷及贮运过程中, 作业工人会因接触三溴甲烷而产生健康损害, 发生意外泄露事故也会危害人体健康, 进而对环境造成污染。进入环境中的三溴甲烷大多是使用氯气给水消毒时的副产物, 氯与水中有机物可形成 300 余种副产物。加拿大学者将分析到的主要氯化饮水消毒副产物 (chlorination disinfection by-products, CBPs) 分为三类: 三卤甲烷 (THMs, 包括三溴甲烷)、卤乙酸、卤乙腈^[2]。环境中的三溴甲烷遇碱分解, 但在环境水体中则是高度持久性的化合物, 不会被生物降解, 特别是在饮用水中会长期停留, 从而对人体造成危害。

1 三溴甲烷的毒性

三溴甲烷是一种呼吸系统刺激物、麻醉物以及肝脏毒物, 它通过呼吸道、口对人体产生严重毒害, 也能经黏膜、眼睛甚至皮肤对人体产生严重毒害作用。过度暴露的短期效应

可引起眼、鼻、喉炎症, 误吞可引起头痛、头晕、口齿不清、意识模糊甚至死亡; 长期暴露于三溴甲烷可引起肝脏损伤、膀胱癌、结肠癌以及不良妊娠和发育等结局^[3]。

1.1 急性毒性

三溴甲烷对雄性大鼠 LD₅₀ 为 1 388 mg/kg, 雌性大鼠 LD₅₀ 为 1 147 mg/kg, 对小鼠 LD₅₀ 则在 450~1 550 mg/kg 之间^[4]。

1.2 亚急性和慢性毒性

大鼠吸入浓度为 0.25 mg/L 的三溴甲烷蒸汽, 每天暴露 4 h, 经过 2 个月, 发现大鼠肝肾功能出现异常^[3]。

1.3 遗传毒性

体外实验中使用人外周血淋巴细胞进行姐妹染色单体交换检测三溴甲烷的致突变性, 结果显示三溴甲烷以剂量-反应方式引起姐妹染色单体交换, 当细胞暴露于 600 ng/ml 的三溴甲烷时, 姐妹染色单体交换频率远高于控制值^[5]。体外研究表明, 谷胱甘肽 S-转移酶 T1-1 (GSTT1-1) 在 RSJ100 沙门氏菌中能使三溴甲烷等溴化三卤甲烷活化为致突变中间产物^[6]。Stefan 等采用同样的体外实验, 发现暴露于 5×10^{-3} mol/L 的三溴甲烷时, GSTT1-1 表达为阴性的个体与表达为阳性的个体的细胞姐妹染色单体交换频率无明显差异, 这可能与 GSTT1-1 基因在淋巴细胞缺乏表达有关^[7]。对于 GSTT1-1 表达为阳性的个体, 表达 GSTT1-1 基因的器官和组织在接触三溴甲烷时会产生额外的遗传毒性^[6]。廖静等应用胞质分裂阻滞微核法 (cytokinesis-block micronucleus test, CBMNT) 检测三卤甲烷

收稿日期: 2016-05-17; 修回日期: 2016-07-14

基金项目: 江苏省医学创新团队与领军人才项目 (编号: LJ201130); 国家卫计委卫生标准制定修订项目 (20150703)

作者简介: 丁恩民 (1991—), 男, 硕士, 研究方向: 劳动卫生与环境卫生学。

通讯作者: 朱宝立, 主任医师, E-mail: zhubl@jscdc.cn。

(包括三氯甲烷、一溴二氯甲烷、二溴一氯甲烷、三溴甲烷)对来源于的肝脏肿瘤细胞株 HepG2 微核率的影响,发现除三溴甲烷外均可使 HepG2 细胞微核率有显著增加^[8,9]。另外发现暴露于相同剂量的三溴甲烷, CYP2E1 rs915906 位点为 TT 基因型的人血中三溴甲烷浓度显著高于携带 CT/CC 基因型的人^[10]。

1.4 致癌性

目前,对于三溴甲烷的致癌性尚存争议, IARC 将三溴甲烷归为第三类致癌物(对人体致癌性尚未归类的物质或混合物)^[11],然而美国环境保护局(USEPA)却界定三溴甲烷为可能的人类致癌物^[12]。动物实验表明三溴甲烷可诱导啮齿动物肿瘤的发生,在大鼠身上能引起肠、肝和肾肿瘤,并且有流行病学证据显示三溴甲烷暴露与膀胱癌、结肠癌之间存在关联^[13~15]。来自西班牙的一项病例对照研究结果表明,居民患膀胱癌的危险性与氯化消毒水中三溴甲烷的含量相关,长期饮用含三溴甲烷>49 mg/L 的氯化消毒水的居民较饮用含三溴甲烷<8 mg/L 的氯化消毒水的居民患膀胱癌的危险性明显增高^[15]。加拿大学者开展了一项成人白血病发生危险性与饮用水氯化消毒副产物关系的病例对照研究,结果发现长时间接触三溴甲烷超过 40 mg/L 的人群,慢性髓细胞白血病发病率明显增高;但是长期接触三溴甲烷浓度超过 40 mg/L 的人群患慢性淋巴白血病的危险性却明显降低^[16]。美国学者发现,美国成年人中三溴甲烷基线值与总癌症死亡率显著相关,三溴甲烷暴露与癌症之间可能具有关联性^[17]。另外,三溴甲烷引起的肿瘤具有器官特异性(结肠癌、膀胱癌增加,而肝癌未见明显增加),这可能与 GSIT1-1 基因在不同类型器官和组织的细胞中表达具有差异性有关^[6]。王静芬等于 2003—2004 年调查北京市再生水经氯化消毒后回用于道路压尘和公园绿化时三溴甲烷的浓度水平,分别对接触再生水的职业人群和非职业人群接触再生水的方式及暴露水平进行调查分析,用健康危险度评价的方法评价三溴甲烷对不同人群的健康影响和致癌危险度,结果显示三溴甲烷对职业人群和非职业人群的致癌危险度均低于美国国家环保局可接受水平^[18]。

1.5 生殖与发育毒性

因三溴甲烷环境暴露的广泛性,其生殖与发育毒性成为近来研究的热点。周文珊等以某水厂管网末梢水中三溴甲烷浓度的监测数据为评价外暴露的重要指标,选择妊娠期间一直居住在该厂供水范围的孕妇为研究对象,分析妊娠不同时期三溴甲烷暴露量与足月儿出生体重的关系,发现妊娠期间暴露三溴甲烷可能引起足月儿出生体重降低,但此结果需要在更大人群样本中加以验证^[19]。流行病学证据显示三溴甲烷暴露与孕妇早产、低出生胎龄、宫内生长受限等不良妊娠、发育结局存在显著关联,但与其他妊娠、发育结局之间的关联各项研究结果并不一致^[14,20]。新近研究表明,妇女在妊娠第 4~6 个月暴露于含高剂量的三溴甲烷(≥ 70 mg/L)的饮用水,可能会影响胎儿的生长发育,导致低出生体重率明显增高^[21],而且三溴甲烷可影响妇女卵巢功能,使月经周期缩短^[22]。

三溴甲烷能损伤男性生殖功能,有两项流行病学研究探索了三溴甲烷暴露与精子质量之间的关联,但是结果并不一致^[23,24]。这可能是因为这两项研究均以供水系统中的三溴甲烷浓度为暴露标志,而三溴甲烷在供水系统中的浓度随时间、空间会发生变化^[25,26]。Zeng 等以全血中的三溴甲烷的浓度作为评估三溴甲烷内暴露的剂量,分析血中三溴甲烷浓度与精子质量之间的关联,结果显示三溴甲烷浓度升高与精子浓度下降可能存在剂量-反应关系^[27]。Fenster 等研究发现三溴甲烷不仅可影响精液质量,而且能改变精子正常形态^[28]。以上所有研究结果提示饮用水中三溴甲烷具有潜在生殖和发育毒性,即使在相对较低的暴露水平三溴甲烷也可对人类出生缺陷等不良妊娠结局和两性生殖功能产生不可忽略的影响^[29]。

2 三溴甲烷毒性研究展望

为了更好地模拟三溴甲烷作用于人体的健康效应,探究三溴甲烷对于人体肝脏、肠道和肾脏的毒性作用,最新的研究更多集中于选用人体细胞为受试对象^[30]。在模式生物的选择不断改进的同时,三溴甲烷的毒理学实验方法也在逐步发展。目前,研究中常用的测试方法包括 Ames 实验、SOS 显色反应、微核实验、细胞密度测定、单细胞凝胶电泳或染毒实验以及一些代表酶类含量改变的分析等,这些方法试图从致癌性、致突变性以及遗传毒性等各方面对三溴甲烷的毒性效应进行研究,随着新的毒理学研究方法的涌现,将有更多的新技术和新方法应用于三溴甲烷的毒性研究。

有关三溴甲烷的研究领域不断扩展,研究水平不断深入,三溴甲烷在实验研究和流行病学调查中均显示具有确切的遗传毒性、致癌性和生殖发育毒性。但是目前的研究方法在设计上还存在一些明显的问题:实验研究中,所用的三溴甲烷染毒剂量往往超过了饮用水中三溴甲烷实际存在的剂量,在暴露方式上采用了灌胃法或腹腔注射等更为直接和定量的方法,与人群中实际暴露剂量的低水平和暴露方式的多样性有相当的不同,使得实验研究的结论在外推至人群时具有一定的局限性。在流行病学调查中,当研究三溴甲烷的遗传毒性、致癌性时,对同时存在的其它种类 CBPs 对研究结果的影响没有充分考虑,水的总健康危害并不是单一化合物健康危险的简单累加,而是多种化合物的综合作用,其中的某种或某几种化合物分担较大的风险,三溴甲烷究竟在其中起到何种作用有待继续研究。另外,研究生殖与发育毒性时母体的混杂因素(如年龄、职业、饮酒、饮食习惯、社会地位等)以及暴露剂量的正确分级,都影响所得结论的精准性及与其他相关研究的一致性。国外已经有相当多的关于三溴甲烷对于人群健康效应的大型流行病学研究,但国内尚未有此类大型流行病学研究;而且国内外均未研究三溴甲烷对作业工人的健康影响,三溴甲烷作业工人往往暴露于相当高剂量的三溴甲烷,职业性三溴甲烷接触下会产生怎样的健康效应缺乏研究。另外,我国尚未制定三溴甲烷的职业接触限值^[31]。以上这些问题和不足,有待在今后更深入的研究中解决和克服。

参考文献:

[1] 刘建国,李安春,徐方建,等.两种密度三溴甲烷分离重矿物效

- 果的对比分析 [J]. 海洋科学, 2008, 32 (1): 32-37.
- [2] Krishnan K. 加拿大饮水污染健康危险度评价: 混合物危险度评价方法的应用 [J]. 国外医学: 卫生学分册, 1998, 25 (4): 246-247.
- [3] 龚伟, 刘娟, 朱宝立. 三溴甲烷毒理学研究进展 [J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 2016, 34 (3): 231-236.
- [4] 周恭圻. 四种三卤代甲烷对雄性和雌性大鼠的急性毒性 [J]. 昆明医学院学报, 1981, (1): 86.
- [5] Banerji A P, Fernandes A O. Field bean protease inhibitor mitigates the sister-chromatid exchanges induced by bromoform and depresses the spontaneous sister-chromatid exchange frequency of human lymphocytes in vitro [J]. Mutat Res, 1996, 360 (1): 29-35.
- [6] Landi S, Hanley N M, Warren S H, *et al.* Induction of genetic damage in human lymphocytes and mutations in Salmonella by trihalomethanes: role of red blood cells and GSTT1-1 polymorphism [J]. Mutagenesis, 1999, 14 (5): 479-482.
- [7] Landi S, Hanley N M, Kligerman A D, *et al.* Induction of sister chromatid exchanges in human peripheral blood lymphocytes by bromoform: investigation of the role of GSTT1-1 polymorphism [J]. Mutat Res, 1999, 429 (2): 261-267.
- [8] 廖静, 刘爱林, 曹文成, 等. 应用胞质分裂阻滞微核法检测三卤甲烷和卤乙腈的遗传毒性 [J]. 癌变·畸变·突变, 2011, 24 (1): 42-45.
- [9] Kogevinas M, Villanueva C M, Font-Ribera L, *et al.* Genotoxic effects in swimmers exposed to disinfection by-products in indoor swimming pools [J]. Environmental Health Perspectives, 2010, 118 (11): 1531-1537.
- [10] Yang P, Zeng Q Q C, Cao W, *et al.* Interactions between CYP2E1, GSTZ1 and GSTT1 polymorphisms and exposure to drinking water trihalomethanes and their association with semen quality [J]. Environ Res, 2016; 147 (3): 445-452.
- [11] IARC 专著分类的致癌因素 (第 1~104 卷) (按分组排列) (至 2014 年 1 月 24 日) (待续) [J]. 环境与职业医学, 2014, 31 (11), 904-911.
- [12] Riederer A M, Dhingra R, Blount B C, *et al.* Predictors of blood trihalomethane concentrations in NHANES 1999—2006 [J]. Environmental Health Perspectives, 2014, 122 (7): 695-702.
- [13] Villanueva C M, Cantor K P, Grimalt J O, *et al.* Bladder cancer and exposure to water disinfection by-products through ingestion, bathing, showering, and swimming in pools [J]. American Journal of Epidemiology, 2007, 165 (2): 148-156.
- [14] Nieuwenhuijsen M J, Smith R, Golinopoulos S, *et al.* Health impacts of long-term exposure to disinfection by-products in drinking water in Europe: HIWATE [J]. Journal of Water and Health, 2009, 7 (2): 185-207.
- [15] Font-Ribera L, Kogevinas M, Schmalze C, *et al.* Environmental and personal determinants of the uptake of disinfection by-products during swimming [J]. Environ Res, 2016, 149 (5): 206-215.
- [16] Kasim K, Levallois, Johnson K C, *et al.* Chlorination disinfection by-products in drinking water and the risk of adult leukemia in Canada [J]. American Journal of Epidemiology, 2006, 163 (2): 116-126.
- [17] Min J, Min K. Blood trihalomethane levels and the risk of total cancer mortality in US adults [J]. Environ Pollut, 2016, 212 (1): 90-96.
- [18] 王静芬, 何兴海, 陈清, 等. 再生水中三卤甲烷的致癌危险度评价 [J]. 环境与健康杂志, 2009, 26 (2): 129-131.
- [19] 周文珊, 李雅琳, 谢少华, 等. 妊娠期氯化消毒副产物暴露与足月儿出生体重的关系 [J]. 环境与健康杂志, 2010, 27 (1): 17-20.
- [20] Colman J, Rice G E, Wright J M, *et al.* Identification of developmentally toxic drinking water disinfection by-products and evaluation of data relevant to mode of action [J]. Toxicology and Applied Pharmacology, 2011, 254 (2): 100-126.
- [21] Lewis C, Suffet I H, Ritz B. Estimated effects of disinfection by-products on birth weight in a population served by a single water Utility [J]. American Journal of Epidemiology, 2006, 163 (1): 38-47.
- [22] Windham G C, Weller K, Anderson M, *et al.* Chlorination by-products in drinking water and menstrual cycle function [J]. Environmental Health Perspectives, 2003, 111 (7): 935-941.
- [23] Fenster L, Waller K, Windham G, *et al.* Trihalomethane levels in home tap water and semen quality [J]. Epidemiology, 2003, 14 (6): 650-658.
- [24] Luben T J, Olshan A F, Herring A H, *et al.* The healthy men study: An evaluation of exposure to disinfection by-products in tap water and sperm quality [J]. Environmental Health Perspectives, 2007, 115 (8): 1169-1176.
- [25] Parvez S, Rivera-Núñez Z, Meyer A, *et al.* Temporal variability in trihalomethane and haloacetic acid concentrations in Massachusetts public drinking water systems [J]. Environmental Research, 2011, 111 (4): 499-509.
- [26] Wei J, Ye B, Wang W, *et al.* Spatial and temporal evaluations of disinfection by-products in drinking water distribution systems in Beijing, China [J]. Science of The Total Environment, 2010, 408 (20): 4600-4606.
- [27] Zeng Q, Li M, Xie S, *et al.* Baseline blood trihalomethanes, semen parameters and serum total testosterone: A cross-sectional study in China [J]. Environment International, 2013, 54 (1): 134-140.
- [28] Fenster L, Waller K, Windham G, *et al.* Trihalomethane levels in home tap water and semen quality [J]. Epidemiology, 2003, 14 (6): 650-658.
- [29] 刘慧. 饮用水氯化消毒副产物遗传毒性研究新进展 [J]. 国外医学·卫生学分册, 2007, 34 (6): 344-349.
- [30] Kundu B, Richardson S D, Swartz P D, *et al.* Mutagenicity in Salmonella of halonitromethanes: a recently recognized class of disinfection by-products in drinking water [J]. Mutation Research: Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis, 2004, 562 (1-2): 39-65.
- [31] 李小娟, 朱宝立, 吴健, 等. 工作场所空气中三溴甲烷测定的溶剂解吸气相色谱法 [J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 2016, 34 (4): 299-301.