

文章编号: 1001-5914(2009)01-0090-03

## 多氯联苯的肝毒性研究进展

刘贝贝<sup>1,2</sup>, 陈剑峰<sup>3</sup>, 张勇<sup>1</sup>

**摘要:**多氯联苯(PCBs)是一类广泛存在于环境中的持久性有机污染物。笔者综述了 PCBs 的特性及其对动物和人类肝毒性影响的研究进展。已有的研究结果表明, PCBs 对动物肝脏有致损害及致癌作用;但对人类而言,除在重大污染事件中发现 PCBs 可导致人类肝疾病,直至死亡外,职业暴露和环境中长期低剂量暴露实验均未证实 PCBs 暴露与人类肝脏的损伤及其致癌作用有关。但某些地区人群高肝癌发病率及其环境中 PCBs 的检出预示着其中有一定的关系,值得深入研究。

**关键词:**多氯联苯;肝;毒性;肝癌

中图分类号:R994.6

文献标识码:A

Advances in Toxicity of Polychlorinated Biphenyls on Animals and Human Livers LIU Bei-bei, CHEN Jian-feng, ZHANG Yong. State Key Laboratory of Marine Environmental Science, Environmental Science Research Center of Xiamen University, Xiamen, Fujian 361005, China

**Abstract:** Polychlorinated biphenyls(PCBs) is one of persistent organic pollutants which are widely exist in environment. This review described PCBs characteristics and toxicity on animals and human livers. Before now, it was identified that PCBs caused liver damage and hepatocarcinogenicity for animals. However, occupational studies and long-term, low level exposure studies to human beings have found no direct correlation between PCBs exposure and liver damage and carcinogenicity, only accidental environmental exposures have found increased mortality of liver disease. But high morbidity of human liver cancer and detected PCBs in the environment were reported in some regions. It is evident that more researches should be done.

**Key words:** Polychlorinated biphenyls; Liver; Toxicity; Liver cancer

多氯联苯(polychlorinated biphenyls, PCBs)是联苯被氯原子取代后的产物,共有 209 种异构体,是一种无色或浅黄色的油状物质,难溶于水,易溶于有机溶剂及动物脂肪<sup>[1]</sup>。由于其良好的化学稳定性而长期被广泛应用于各种生产领域,如变压器、电容器的绝缘油,液压系统的传压介质,导热系统热载体等。但自 20 世纪 60 年代起,有大量的研究表明,PCBs 是典型的持久性有机污染物,具有很高的蓄积性,对动物和人体具有明显的毒性效应<sup>[2]</sup>。

基金项目:国家自然科学基金资助项目(20777062)

作者单位:1. 近海海洋环境科学国家重点实验室厦门大学环境科学研究中心(福建 厦门 361005);2. 蚌埠学院实验室管理处(安徽 蚌埠 233030);3. 厦门市疾病预防控制中心公共卫生监测科(福建 厦门 361021)

作者简介:刘贝贝(1981-),女,博士研究生,从事环境化学方向研究。

通讯作者:张勇,E-mail:yzhang@xmu.edu.cn

2001 年 5 月,《斯德哥尔摩公约》将 PCBs 列为首批 12 种受控污染物。据估计,PCBs 在全球环境中的积累量约 30 万 t<sup>[3]</sup>。我国于 1965—1974 年生产 PCBs 1 万 t,其中,三氯联苯 9 000 t,五氯联苯 1 000 t,我国东部沿海地区及东北重工业区 PCBs 污染较为严重<sup>[4]</sup>,而由于 PCBs 污染物的聚积性和释放作用,河口及海岸地区成为 PCBs 污染的高危区。因此,这些地区 PCBs 污染状况和人群健康状况之间的关系值得高度重视。笔者综述了 PCBs 对动物和人类肝毒性影响的研究进展,并考查了典型区域人群肝癌发病率与 PCBs 污染的关系,旨在引起人们对该领域研究的重视。

## 1 多氯联苯的特性

PCBs 具有下列特性:(1)稳定性。PCBs 结构稳定,不易降

[13] 薛寿征,蒋学之,梁晓曦,等.合成洗涤剂的促癌性研究——小鼠皮肤二阶段致癌试验[J].卫生毒理学杂志,1989,3(2):77.

[14] Mathur AK, Raizada RB, Srivastava MK, et al. Effect of dermal exposure to parphenylenediamine and linear alkylbenzene sulphonate in guinea pigs[J]. Environ Sci, 2005, 18: 238-240.

[15] 杨静,郑宏玲.粉丝中检出洗涤剂残留的调查[J].中国食品卫生杂志,2003,15(3):235-236.

[16] 庞新民,苏英,陈斌,等.合成洗衣粉生产工人免疫指标和自由基水平的调查[J].中国公共卫生,2000,6(1):37-38.

[17] 潘彩珍,张晓东,梁友信,等.接触含酶洗衣粉粉尘的不良健康效应[J].环境与职业医学,2003,20(4):304-305.

[18] 管彤,张露新,卢文丽,等.加酶洗衣粉生产工人免疫指标水平的调查[J].职业与健康,2002,18(3):18-19.

[19] 徐敏,李聚宝,张晓东,等.含酶洗衣粉作业工人的肺功能调查[J].环境与职业医学,2002,19(4):262-263.

[20] 魏骏,杨希蕙.86 例家庭主妇手部皮炎临床分析[J].中国麻风皮肤

病杂志,1999,15(3):87-88.

[21] 张萍,梁高道.环境激素对人类健康的危害及监测方法[J].公共卫生与预防医学,2005,16(6):63-65.

[22] 赵金垣.化学中毒的分子机制及对策[J].环境与职业医学,2003,20(5):321-324.

[23] 徐菊琴,肖卫平.阴离子合成洗涤剂污染生活饮用水事故的调查[J].职业与健康,2001,17(10):85-86.

[24] 李志春,陈俊.成都市 2005 年饮用水污染事故分析[J].现代预防医学,2006,33(8):1468.

[25] 郑宾.一起由洗洁精引起食物中毒的调查报告[J].右江民族医学院学报,2007,4(1):624.

[26] 王翔冬.家用化学品卫生安全现状及其控制对策[J].职业与健康,2005,21(2):264-265.

(收稿日期:2008-06-26 修回日期:2008-09-01)

(本文编辑:韩威)

解。PCBs 在水中的半衰期超过 2 个月,在土壤和沉积物中的半衰期超过 6 个月;(2)蓄积性。PCBs 可通过生物富集作用在生物体内聚集,并通过食物链逐级放大。在人体和动物体内的生物半衰期高达 1~10 a<sup>[5]</sup>;(3)迁移性。PCBs 具有半挥发性,蒸发后进入大气,并可进行长距离迁移,导致全球范围的 PCBs 污染,表现出典型的“全球蒸馏效应”和“冷浓缩现象”;(4)高毒性。表现为:致癌性[国际癌症研究所(IARC)已将 PCBs 列为 2A 致癌物,即对动物致癌和人类可能致癌]、生殖毒性[PCBs 可引起人类精子数量减少、精子畸型,造成某些动物的生育能力下降]、神经毒性[PCBs 能抑制脑细胞合成、造成脑损伤,使婴儿发育迟缓、智商降低]、干扰内分泌系统[如使儿童行为怪异,水生动物雌性化<sup>[6]</sup>]。

近年来,国内外关于 PCBs 的研究热点主要为:PCBs 污染状况调查及检测方法;PCBs 在不同介质中迁移及其转化行为;PCBs 基本特性常数及结构-活性定量关系研究;PCBs 毒性及生态效应;PCBs 污染消除方法的研究<sup>[6]</sup>。

## 2 多氯联苯的肝毒性研究

### 2.1 动物毒性试验

20 世纪 70 年代起,许多研究者利用动物毒性实验考察了 PCBs 的毒性效应,包括生殖系统、内分泌系统、甲状腺系统、免疫系统、神经系统、肝及皮肤毒性和其他生物化学效应<sup>[7]</sup>。有大量实验证实,PCBs 可损害动物的肝脏,并具有致肝癌作用。

2.1.1 肝损害 PCBs 可引起大多数哺乳动物及鱼类肝脏病变或损伤。1974 年, Fishbein 研究比较了 PCBs 对大鼠和猴肝脏的影响。他们选用 30 只雌鼠,每天通过胃部插管染毒 0.2 ml 含 0.5% PCBs 的米糠油,持续 4~26 周,发现大鼠的肝脏肿大及肝细胞明显变性;他们又对 8 只猴进行了同样的实验,亦发现猴的肝细胞肿大且脂肪变性;且大鼠和猴摄入 PCBs 后,均发现肝细胞中内质网扩张。Norrgen 等<sup>[8]</sup>研究发现,注入 10 和 50  $\mu\text{g/g}$  PCBs 的鱼的肝脏发生炎症浸润现象,部分肝细胞核萎缩变形并偏离中心而被挤向边缘,细胞质中可见大量脂滴和脂褐素,部分线粒体内嵴脱落崩裂,内质网断裂呈片断化。Sonne 等<sup>[9]</sup>研究发现,以 488 ng/g 的 PCBs 喂养北极狐,可导致其肾和肝发生损伤,包括脂肪变性,血管粒细胞堆积,间质细胞浸润,脂肪肉芽瘤,门静脉纤维化和胆管增生。Wlostowski 等<sup>[10]</sup>研究发现,以含 50  $\mu\text{g/g}$  PCBs 的食物喂养雄性沙滩田鼠,可诱导其肝脏产生脂质过氧化反应,并伴随着广泛的组织病理学变化,包括肝肿大、坏疽和脂肪变性。

PCBs 可能通过两种途径对动物肝脏产生毒性:(1)干扰甲状腺激素系统。甲状腺激素包括甲状腺素( $T_4$ )和三碘甲状腺素( $T_3$ ),它们的异常变化可直接或间接影响各器官系统的功能,而几乎所有的 PCBs 及其同系物都可干扰甲状腺激素系统的自身稳态,使血浆中  $T_4$  水平显著下降。共平面的 PCBs 同系物(如 PCB-77、PCB-126、PCB-129 等)与芳烃受体(AhR)结合,诱导肝脏产生尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶(UDPGTs),甲状腺素经葡萄糖醛酸作用后,加速其排泄,导致血清中  $T_4$  的降低<sup>[11]</sup>。(2)诱导体内自由基反应。PCBs 进入生物细胞后,导致大量自由基的产生,从而对机体和膜系统造成危害。Otto 等<sup>[12]</sup>研究发现,在被 PCBs 污染的水体中,鱼体内 PCBs 的水平较未被污染的水体高 22 倍,硫转移酶(S-transferase, GST)活力高 3 倍,超氧化物歧化酶(SOD)活力也明显增高。

2.1.2 致肝癌作用 1972 年, Nagasaki 等首次用小鼠实验证实 PCBs 的致癌性。Silberhorn 等<sup>[13]</sup>研究发现,氯含量较高的 PCBs 更易诱导结节性增生和肝癌的发生,特别是对雄性啮齿类动物。但 Mayes 等<sup>[14]</sup>将 4 种不同的 PCBs 的同系物(PCB-1016、PCB-1242、PCB-1254 和 PCB-1260)以多个浓度水平(从 25~200 mg/kg)喂养 SD 大鼠,发现所用 4 种 PCBs 同系物均可导致雌性大鼠肝细胞癌变率升高,而 PCB-1016 的每个联苯上只有 3 个氯原子。Ludewig 等<sup>[15]</sup>的实验结果进一步证实了氯含量较低的 PCBs 及其代谢物的致癌作用不容忽视。1972 年, Kuratsune 等研究结果显示, PCBs 诱导致癌的过程分为起始阶段、促进阶段和发展阶段。起始阶段由基因毒性引起,而促进阶段表现为起始阶段病变细胞数量通过长期后生机制增加,发展阶段与染色体变化有关。

### 2.2 PCBs 对人类肝脏的影响

2.2.1 重大 PCBs 污染事件 1968 年,日本福冈、长崎等地区发生“Yusho”事件。有 1 300 人因食用被 2 000~3 000 mg/kg PCBs 污染的米糠油而导致中毒。中毒者出现严重且持久的痤疮(即氯痤疮),病症不久发展为疲劳、恶心呕吐和四肢肿胀。一些患者出现肝功能紊乱,急性肝坏死、肝昏迷等现象。

1978 年,台湾发生被称为“Yucheng”的同类中毒事件。中毒者症状相似,事发后 3 a 内中毒者因肝病引起的死亡率明显上升<sup>[16]</sup>。随后 24 a 的跟踪研究发现,早期男性慢性肝疾病和肝硬化死亡率增加,而期间的癌症死亡率增加不明显<sup>[17]</sup>。

2.2.2 职业暴露 电容器和变压器厂工人通过皮肤接触、吸入、食入途径而长期暴露于 PCBs。有研究结果显示,尽管在职业暴露人群的血液和脂肪中检测出较高浓度的 PCBs,且在某个电容器厂发现 20% 的工人出现肝肿大或肝功能异常,但未发现氯痤疮和肝病等症状,肝脏损伤发生率与对照组比较,差异无统计学意义<sup>[18]</sup>。因此,职业暴露研究尚未证实 PCBs 对人类肝脏有损伤作用。

2.2.3 长期低剂量环境暴露 近年来, PCBs 的职业暴露现象已不多见。但食物摄入、长期低剂量接触 PCBs 而引发的慢性中毒成为新的研究热点。Mendola 等<sup>[19]</sup>对 2 223 名预期 3 a 内怀孕的女性(平均年龄 31.2 岁)月经周期进行了调查,经统计学分析发现,若她们每月每餐食用超过 1 条受 PCBs 污染的鱼,可致使其平均月经周期缩短 1 天多(-1.11 d, 95%CI: -1.87~-0.35)。另有研究发现,女性受孕能力下降可能与食用大量被 PCBs 污染鱼类有关<sup>[20]</sup>,接触 PCBs 可能影响子代性别比例<sup>[21]</sup>。此外, PCBs 可能对人类神经系统以及免疫功能等产生影响<sup>[22]</sup>。但尚未证实 PCBs 可对人类肝脏产生影响。

综上所述, PCBs 可诱发鱼类及哺乳动物的肝损害,对哺乳动物有致肝癌作用。但除在 PCBs 严重污染事件中发现中毒者因肝脏病变死亡外,职业暴露和长期低剂量环境暴露研究均未证实 PCBs 能诱发人类肝脏损伤和肝癌。

笔者对某肝癌高发区进行了文献调研,结果显示,1973—1975 年和 1987—1989 年,该地区肝癌标化死亡率分别达 42.19/10 万和 45.57/10 万,始终居于恶性肿瘤死亡率首位;1990—2001 年,居民恶性肿瘤死亡率较 70 年代又上升 41.68%<sup>[23]</sup>,其中肝癌死亡率仍占重要比例。国内研究者认为,该地区肝癌高发与人均年收入、个人肝病史、家族肿瘤史、家庭生活、脂肪摄入量等因素有关<sup>[24]</sup>,还与当地居民饮用广泛受到微囊藻毒素污染的水有关。

值得注意的是,该地区海域整治后成为海水养殖的重要基

地,而沿湾工业、港口船舶运输业污水、农业和居民生活污水及东、西溪径流等排入湾内。有研究发现,该区海蛎具有较强的致突变性<sup>[24]</sup>,且检测到海域表层沉积物中有 PCBs 的分布<sup>[25]</sup>,而该区居民有长期食用鱼及其他海产的习惯。这些都提示,肝癌高发率可能与 PCBs 暴露有一定关系。

#### 参考文献:

- [1] 陈正夫,朱坚,周亚康.环境激素的分析与评价[M].北京:化学工业出版社,2004:48.
- [2] 聂湘平.多氯联苯的环境毒理动态研究[J].生态科学,2003,22(2):171-176.
- [3] 崔明珍.废弃物化学组分的毒理和处理技术[M].北京:中国环境科学出版社,1993:182-183.
- [4] 邢颖,吕永龙,史雅娟,等.我国二噁英和多氯联苯的研究现状及对策分析[J].环境保护科学,2006,32(5):33-35.
- [5] 鄂有幸,王覃,李蕾,等.多氯联苯类化合物分子结构的理论研究[J].北京化工大学学报,2006,33(3):81-84.
- [6] 葛冬梅.多氯联苯污染研究综述[J].甘肃科技,2007,23(9):129-133.
- [7] Safe SH. Polychlorinated biphenyls (PCBs): environmental impact biochemical and toxic responses and implications for risk assessment[J]. Critical Reviews in Toxicology, 1994, 24: 87.
- [8] Norrgren L, Andersson T, Biorck M. Liver morphology and cytochrome P450 activity in fry of rainbow trout after microinjection of lipid-soluble xenobiotics in the yolk-sac embryos [J]. Aquatic Toxicology, 1993, 26: 307-316.
- [9] Sonne C, Wolkers H, Leifsson PS, et al. Organochlorine-induced histopathology in kidney and liver tissue from Arctic fox (*Vulpes lagopus*)[J]. Chemosphere, 2008, 71: 1214-1224.
- [10] Wlostowski T, Krasowska A, Bonda E. Joint effects of dietary cadmium and polychlorinated biphenyls on metallothionein induction, lipid peroxidation and histopathology in the kidneys and liver of bank voles [J]. Ecotoxicology and Environmental Safety, 2008, 69: 403-410.
- [11] Kohn MC, Sewall CH, Lucier GW, et al. A mechanistic model of effects of dioxin on thyroid hormone in the rat [J]. Toxicology and Applied Pharmacology, 1996, 136: 29-48.
- [12] Otto DM, Moon TW. Phase I and II enzymes and antioxidant responses in different tissues of brown bullheads from relatively polluted and non-polluted systems [J]. Archives of Environmental Contamination and Toxicology, 1996, 31: 141-147.
- [13] Silberhorn EM, Glauert HP, Robertson LW. Carcinogenicity of polyhalogenated biphenyls: PCBs and PBBs [J]. Critical Reviews in Toxicology, 1990, 20: 440-496.
- [14] Mayes BA, McConnell EE, Neal BH, et al. Comparative carcinogenicity in Sprague-Dawley rats of the polychlorinated biphenyl mixtures Aroclors 1016, 1242, 1254, and 1260 [J]. Toxicological Science, 1998, 41: 62-76.
- [15] Ludewig G, Lehmann L, Esch H, et al. Metabolic activation of PCBs to carcinogens in vivo: a review [J]. Environmental Toxicology and Pharmacology, 2008, 25: 241-246.
- [16] Hsieh SF, Yen YY, Lan SJ, et al. A cohort study on mortality and exposure to polychlorinated biphenyls [J]. Archives of Environmental Health, 1996, 51: 417-424.
- [17] Tsai PC, Ko YC, Huang WY, et al. Increased liver and lung mortalities in 24-year follow-up of the Taiwanese people highly exposed to polychlorinated biphenyls and dibenzofurans [J]. Science of the Total Environment, 2007, 374: 216-222.
- [18] 孙国山,贾东华,张秀兰.多氯联苯与人类疾病[J].国外医学 社会医学分册,1994,11(1):18-21.
- [19] Mendola P, Buck GM, Sever LE, et al. Consumption of PCB-contaminated fresh water fish and shortened menstrual cycle length [J]. American Journal of Epidemiology, 1997, 146: 955-960.
- [20] Buck GM, Vena E, Schisterman EF, et al. Parental consumption of contaminated sport fish from Lake Ontario and predicted fecundability [J]. Epidemiology, 2000, 11: 388-393.
- [21] 李霜.多氯联苯与人体健康[J].中华劳动卫生职业病杂志,2005,23(4):316-319.
- [22] 徐兴福,蔡琳,戴龙,等.福建同安主要恶性肿瘤死亡率分析与趋势预测[J].海峡预防医学杂志,2003,9(4):14-16.
- [23] 薛常镐,钟文玲,陈铁晖,等.福建省同安县原发性肝癌危险因素的研究概况[J].海峡预防医学杂志,1996,2(4):3-5.
- [24] 孙昌盛,薛常镐,郑君玉,等.福建省同安县居民饮用水藻类污染与原发性肝癌关系的调查[J].中国慢性疾病预防与控制,1995,3(3):113-114.
- [25] 孙昌盛,陈华,蔡文生,等.同安县4种常见海产品致突性的检测初步分析[J].中国公共卫生学报,1996,15(1):55-56.
- [26] 张元标,林辉.厦门海域表层沉积物中 DDTs、HCHs 和 PCBs 的含量及其分布[J].台湾海峡,2004,23(4):423-428.

(收稿日期:2008-07-31 修回日期:2008-11-27)

(本文编辑:韩威)

## 本刊关于摘要的撰写要求

摘要用第三人称撰写,不必使用“本文”、“作者”等作为主语。论著、调查研究、技术与方法需附 400 字左右的中、英文摘要,内容必须包括目的、方法(包括研究对象或主要材料)、结果(包括主要数据)、结论 4 部分,各部分冠以相应的标题,不分段。综述需附 200 字左右的中、英文摘要,简要介绍文献阐述的目的、主要内容及取得的进展。英文摘要的内容应与中文摘要一致,也可略详于中文摘要,并且要包括文题、前 3 位作者的姓名(汉语拼音,3 位以上作者加“et al”)、第一作者的单位名称及所在城市名和邮政编码。

本刊编辑部