

DOI: 10.7524/AJE.1673-5897.20201019001

钱嘉珺, 崔家华, 贾金平. 对二氯苯的毒理学研究进展[J]. 生态毒理学报, 2021, 16(5): 228-238

Qian J J, Cui J H, Jia J P. Research progress in bio- and eco-toxicity caused by *p*-dichlorobenzene: A mini review [J]. Asian Journal of Ecotoxicology, 2021, 16(5): 228-238 (in Chinese)

对二氯苯的毒理学研究进展

钱嘉珺¹, 崔家华[#], 贾金平^{*}

上海交通大学环境科学与工程学院, 上海 200240

收稿日期: 2020-10-19 录用日期: 2021-03-15

摘要: 对二氯苯是一种含卤素的挥发性有机污染物, 是钢铁烧结烟气中的主要芳烃类化合物之一。该化合物也是合成药物、人造树脂及精细化学品的重要原料, 可用于制备家用防蛀防霉剂。对二氯苯挥发性较强, 可通过大气传输, 已经广泛出现在人和动物的食物链中, 对于人体和生态环境具有潜在的危害。体外毒理学研究证实, 对二氯苯主要是通过线粒体凋亡途径引起细胞损伤。对二氯苯不具有遗传毒性, 其致突变作用仍需进一步研究。体内毒理学研究表明, 对二氯苯会引起肝脏和神经系统的损害, 并且会出现抽搐、贫血、厌食和皮肤色素沉积等一系列症状, 对人致癌的证据不充分。活体动物的研究表明, 在大剂量灌胃条件下, 对二氯苯可诱发动物的肝细胞增殖, 并可能引发肿瘤。当小鼠暴露于极低浓度的对二氯苯时, 小鼠海马神经元中相关的基因表达被强烈抑制。对二氯苯在哺乳动物体内的 I 相代谢产物主要是 2,5-二氯苯酚, II 相代谢产物为 2,5-二氯苯酚的硫酸盐和葡萄糖醛酸等形式。在代谢中产生的环氧化物和二氯氢醌中间体是该化合物体内毒性的来源之一。对二氯苯生态毒性研究表明, 对二氯苯对环境中的动植物具有毒害作用。低浓度的对二氯苯会抑制植物根际微域土壤脱氢酶和脲酶活性, 而高浓度的对二氯苯则表现为促进作用。对二氯苯可以通过抑制细胞生长的 G1 期来抑制植物细胞分裂, 从而影响植物的生长。本文综述了对二氯苯在体内外的毒性、代谢转化及生态毒理效应, 为对二氯苯的污染控制及毒害作用的阻控研究提供依据。

关键词: 对二氯苯; 细胞毒性; 健康风险; 生态毒性

文章编号: 1673-5897(2021)5-228-11 中图分类号: X171.5 文献标识码: A

Research Progress in Bio- and Eco-toxicity Caused by *p*-dichlorobenzene: A Mini Review

Qian Jiajun¹, Cui Jiahua[#], Jia Jinping^{*}

School of Environmental Science and Engineering, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200240, China

Received 19 October 2020 accepted 15 March 2021

Abstract: *p*-dichlorobenzene, a volatile halogen-containing organic pollutant, was characterized as one of the major aromatic compounds in flue gas of iron ore sintering plants. It remained an important raw material for the synthesis of drugs, commodity, artificial resins, and fine chemicals. It has been used for the preparation of household mothballs for more than 40 years. Due to its high volatility, quick spread in air diffusion and wide chain transfer in ecosystem could be found, which exhibited potential harms and toxicity to human bodies and animals. In this paper,

基金项目: 科技部国家重点研发项目(2017YFC0210500); 国家自然科学基金青年基金资助项目(21602132)

第一作者: 钱嘉珺(1997—), 女, 硕士研究生, 研究方向为环境污染物的毒理学研究, E-mail: qianjiajun@sjtu.edu.cn

* 通讯作者 (Corresponding author), E-mail: jppia@sjtu.edu.cn

共同通讯作者 (Co-corresponding author), E-mail: cpucjh@sjtu.edu.cn

the toxicity of *p*-dichlorobenzene has been comprehensively reviewed from the stand point of cellular and living animal experiment levels, respectively. The results of *in vitro* toxicological studies confirmed that *p*-dichlorobenzene caused cellular damage mainly through mitochondrial apoptosis. *p*-dichlorobenzene exhibited no genotoxicity and its mutagenicity still underwent further investigations. *In vivo* toxicological investigations implied that *p*-dichlorobenzene caused damage to liver and nervous systems, leading to convulsions, anemia, anorexia, skin pigmentation, and other symptoms. The results of animal experiments demonstrated that oral administration of *p*-dichlorobenzene in higher doses induced the quicker proliferation of liver cells and tumor initiation. Mice experiments also confirmed that when mice were exposed to relatively low concentrations of *p*-dichlorobenzene, the expression of neuron-related genes in the hippocampus were strongly suppressed. 2,5-dichlorophenol, and sulfate and glucuronic acid of 2,5-dichlorophenol, were further characterized as one of the major phase I and phase II metabolites of *p*-dichlorobenzene in mammals, respectively. Both of epoxide and dichlorohydroquinone, being an intermediates in metabolism, contributed to the toxicity of *p*-dichlorobenzene *in vivo*. The ecotoxicity study of *p*-dichlorobenzene also confirmed the toxicity of halogen-containing compound to both animals and plants in the environment. Low concentrations of *p*-dichlorobenzene inhibited the activity of dehydrogenase and urease in rhizosphere soil, while high concentrations of *p*-dichlorobenzene up-regulated the enzymatic activity. *p*-dichlorobenzene inhibited plant cell division by cell cycle arrest at G1 phase, thus affecting plant growth. In summary, this paper reviewed the latest update on toxicity, metabolism and ecotoxicological effects of *p*-dichlorobenzene both *in vivo* and *in vitro*, which also provided the basis for the pollution control and chemoprevention of *p*-dichlorobenzene.

Keywords: *p*-dichlorobenzene; cytotoxicity; health risk; ecotoxicity

对二氯苯(PDCB)是一种无色或白色晶体,有特殊气味,其熔点为 53 ℃,沸点 174.2 ℃,在常温下易升华^[1]。目前,PDCB 是合成药物、人造树脂及精细化学品的重要化工原料。同时,由于该化合物具有防蛀、防霉和除臭的特性^[2],已在抗蛀剂、空气脱臭剂和土壤消毒剂的生产中得到了广泛的应用^[3-5](图 1)。另外,该化合物也是钢铁烧结烟气中的主要芳烃类化合物之一。



图 1 含 99% 对二氯苯的防霉防蛀剂

Fig. 1 Anti-mold and moth-proofing agent containing 99% *p*-dichlorobenzene

随着 PDCB 生产及使用的增加,其在自然界的

分布越来越广泛。1985 年美国部分城市大气中 PDCB 浓度为 0.2 ~ 5.2 mg·m⁻³,日本东京市区大气中 PDCB 浓度为 2.7 ~ 4.2 μg·m⁻³,加拿大城市大气中 PDCB 浓度为 0.22 ~ 2.94 mg·m⁻³[6]。2012 年工人和消费者的暴露估计水平测试表明,在现实环境中,工人的估计平均接触量为 4.96 ~ 31.2 mg·m⁻³,消费者为 0.33 ~ 13.65 mg·m⁻³[7]。随着时间的推移,PDCB 大量排放到空气中,其环境浓度不断上升。由于 PDCB 具有挥发性,可以通过大气传输,在沉积物和粮食作物中累积,并且出现在人和动物的食物链中^[8-9]。此外在室内环境中,PDCB 作为一种挥发性有机污染物(VOCs)不仅会直接接触人体,还会形成次级有机气溶胶(SOA),从而对人体健康造成危害^[10]。有研究对 1 000 名未非正常接触 PDCB 的美国成年人进行检测,发现 98% 的人尿液中含有 PDCB 的代谢产物 2,5-二氯苯酚(2,5-DCP),96% 的人血清中检测到 PDCB,这表明 PDCB 已经成为一种常见的污染物,并广泛存在于人体中^[9]。

早期不同动物物种的毒理学研究未显示 PDCB 具有剧毒潜力,且其经正确处理并控制在合适的范围内对人体无毒^[11]。近年来,越来越多的研究表明,PDCB 对人体具有潜在的危害。PDCB 接触人类的途径有蒸气接触、通过受污染的食物接触等^[11],可经

过呼吸道和消化道进入人体。该化合物对眼睛和上呼吸道有刺激作用,主要损害肝脏和肾脏,还会引起中枢神经系统抑制^[12]。目前,PDCB在欧美等国家的使用量锐减,但在我国国内由于发现萘具有致癌作用而禁止其用作防蛀剂进行生产和销售,作为其替代品的PDCB的需求量日益增多^[13]。目前在国内使用PDCB制造卫生球、驱虫剂和防霉剂等的生产活动已经持续多年,相关产业的厂家仍在筹建、扩建中^[14-15]。在PDCB大量生产的同时,其相关产品如“樟脑丸”、“防霉片”等对人体的隐患逐渐受到重视^[16-17]。

1987年国际癌症研究中心(IARC)将PDCB确定为“可能的人类致癌物”;1990年美国环境保护局和科学顾问委员会专家对于PDCB的毒性和致癌性进行了重新的研究和论证,撤销了原来的结论,并将其界定降为动物致癌物^[18]。目前美国环境保护局(United States Environmental Protection Agency, US EPA)公布的数据中,吸入PDCB的致癌斜率因子(cancer slope factor, CSF)为 $0.04 \text{ mg} \cdot (\text{kg} \cdot \text{d})^{-1}$ ^[19]。尽管研究已经证实PDCB是一种低毒性物质并且未发现对人体有致癌性,但是长期吸入或摄入PDCB仍会对人体的各个系统造成不同程度的损害,且PDCB在环境中的迁移转化和生物蓄积等作用使其在自然界长期存在,影响生态系统的稳定,因此PDCB的人体毒性及其生态效应不容忽视,亟待进一步研究。

1 对二氯苯的体内外毒性研究(Study on the *in vivo* and *in vitro* toxicity of *p*-dichlorobenzene)

1.1 细胞水平毒性研究

关于卤代芳烃在细胞水平的毒性研究表明,大部分卤代苯较苯具有更高的毒性^[20]。在长江水中混合细菌的生长抑制研究中发现,氯代苯取代基数目越多,化合物的细菌生长抑制性越强^[21],PDCB是具有2个氯原子的卤代芳烃,其毒性研究具有重要意义。以下是PDCB在细胞水平毒性的研究情况。

研究表明,PDCB引起细胞损伤和凋亡主要是通过线粒体途径。研究者测定了PDCB及其代谢物2,5-二氯苯酚(2,5-DCP)在人白血病Jurkat细胞、人肺腺癌H1355细胞和人肝癌HepG2细胞中的毒性,PDCB在3种细胞中的半数生长抑制浓度(IC_{50})分别为1.34、5和 $2 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。在上述3种细胞中,PDCB对于人白血病Jurkat细胞具有最高的毒性。在另一组实验中,PDCB和其代谢物2,5-DCP对人

白血病Jurkat细胞的 IC_{50} 分别为 $1.18 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 和 $2.06 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。这一研究结果表明,2,5-DCP对于Jurkat细胞的生长抑制活性稍低于母体化合物PDCB。细胞凋亡有2个主要途径:通过线粒体损伤的内在途径^[22]和通过膜受体的外在途径^[23]。研究调查了线粒体膜电位的NSIC途径,发现PDCB会导致一些细胞失去线粒体膜电位,认为其引起细胞损伤和凋亡主要是通过线粒体途径。此外,研究发现PDCB引起细胞凋亡的同时还抑制了丝胞素诱导的Jurkat、H1355和HepG2这3种细胞的凋亡^[24]。

Canonero等^[25]评估了PDCB在大鼠和人的肝原代细胞中的遗传毒性。通过碱性洗脱技术测量了DNA片段断裂频率,通过微核的增加量测量了染色体断裂程度。将大鼠肝细胞暴露于浓度为 $0.56 \sim 3.2 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 的PDCB中,细胞中DNA断裂频率未显著增加,但微核数量显著增加。在人肝细胞中,就DNA片段化和致分裂作用而言,PDCB的反应均为阴性。这些结果表明,PDCB不具有遗传毒性。左派欣等^[26]通过小鼠骨髓多染红细胞微核试验和小鼠睾丸细胞染色体畸变试验研究了PDCB的致突变性,结果显示PDCB未表现出致突变性。Carbonell等^[27]研究了PDCB在培养的人淋巴细胞中诱导姐妹染色单体交换(sister chromatid exchange, SCE)的能力。从结果可知,PDCB能够通过第三和第二中期的减少以及SCE的增加来诱导细胞毒性作用。关于PDCB致突变作用的研究较少,其致突变性仍需进一步研究。

PDCB在细胞水平的毒性研究表明,PDCB引起人体细胞损伤和凋亡主要通过线粒体途径,其对于人白血病Jurkat细胞表现出较高的生长抑制活性。该化合物对肝细胞具有一定的损伤,对人淋巴细胞具有诱导姐妹染色单体交换的能力。其不具有遗传毒性,致突变性仍需进一步研究。

1.2 人体内毒性研究

PDCB对人体产生毒性的主要靶器官是肝脏、肾脏和肺,可损伤神经系统^[28],其毒性表现为肝功能异常检出率显著上升、神经衰弱和呼吸道刺激症状等^[29]。PDCB的中毒症状主要表现为贫血、抽搐、呕吐、眩晕、迷失方向、疲倦、厌食、下肢浮肿和皮肤色素沉着增加等^[30],中毒还会增加哮喘发生的概率。PDCB的轻度中毒症状可以通过停止接触PDCB来缓解,尚未发现其对接触者具有遗传毒性和致突变作用。大多数进入人体的PDCB(可能超过

95%) 在不到一周的时间内会通过尿液排出, 少量(可能1%~2%) 通过消化道及呼吸道排出, 在脂肪中会残留少量的PDCB并可能停留很长时间^[31]。US EPA所公布的数据表明, PDCB产生危害的最低摄入剂量为 $1.5 \times 10^2 \text{ mg} \cdot (\text{kg} \cdot \text{d})^{-1}$, 最低吸入剂量为 $57 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-3}$ ^[19]。

PDCB对人体肝肾功能的影响研究表明, 肝脏和肾脏是PDCB毒性的主要靶器官。据报道, 一对夫妇在放置含PDCB的防蛀剂的房间内生活了3~4月, 出现了头痛、腹泻、麻木和讲话含糊等症状, 后丈夫因腹水而死亡, 妻子也在1年后死亡, 最后尸体解剖结果显示, 二人均患有急性肝萎缩^[32]。Hsiao等^[33]的研究表明, 暴露于PDCB的工人血清中谷氨酸-丙酮酸转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)活性升高, 血白细胞数和血尿素氮含量也升高。这表明, PDCB除了影响肝功能以外, 还会影响肾功能。

PDCB会刺激呼吸道, 并对肺脏产生一定程度的损伤。在一个病例报告中, 一名41岁的家庭主妇报告在家中感到鼻腔不适, 检测后发现其血清中PDCB的水平为 $25.4 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ ^[34]。据报道, 美国国家卫生研究所的研究人员对953名成年人进行了6年的随访, 发现肺中PDCB浓度较高的受访者出现了肺功能降低的现象。相比PDCB血液浓度最低的10%的人, 浓度最高的10%的人肺功能低4%, 这说明吸入过量PDCB对肺脏有很大的损害, 并且产生哮喘的几率随着PDCB吸入量的升高而升高^[35]。当PDCB在空气中的含量高于 $1.207 \text{ mg} \cdot \text{g}^{-1}$ 时, 会对人体产生严重的刺激, 而在长期接触的人们有可能耐受高浓度的PDCB蒸气^[36]。

过量吸入PDCB会造成神经系统的损伤。一名有意从除臭剂块中吸入PDCB蒸气数月的妇女出现了可逆的神经系统症状, 她的尿液具有特征性的芳香气味, 在尿液中检测到了PDCB代谢产物2,5-DCP^[37]。此外, 一名42岁的女性因长期吸入PDCB罹患脑病^[38], 而另一名32岁的女性则出现痴呆、记忆丧失和言语模糊等症状^[39]。近期有报道记录了一名有咀嚼樟脑丸经历的30岁女性患有多种物质使用障碍、创伤后癫痫及甲状腺功能减退症, 表现为迷失方向、精神迟缓等心理状态异常。其毒性所引起的神经系统症状具有快速可逆性, 这可能是由于PDCB在体内可以被快速消除^[40]。研究表明, 当PDCB在体内的毒性超过人体的恢复能力时, PDCB

会在中枢神经系统中积聚, 可以导致脱髓鞘病变和持久性白质脑病, 并出现相关的临床症状^[41]。

长期接触PDCB会引起皮肤的病变, 具体表现为皮疹和皮肤色素沉淀等。一名21岁的妇女在一段时间内使用“樟脑丸”, 吸入大量PDCB蒸气, 后因全身瘙痒性皮疹就诊。她的症状表现为四肢、躯干、耳垂和颈部等部位遍布鳞屑性皮疹, 且整体皮肤干燥^[2]。一名患有双向情感障碍和贫血的19岁妇女有意吸入含有PDCB的厕所清洁剂数月之后, 全身的皮肤出现鱼鳞状斑块, 其尿液中2,5-DCP含量为 $620 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$, 是正常浓度上限的3倍^[42]。

PDCB对循环系统也具有一定的毒性, 会使患者出现贫血等症状。国际癌症研究机构(IARC)已确定有5例白血病病例可能与接触PDCB有关^[43]。一名妇女在整个怀孕期间每周服用1~2块含PDCB的厕所空气清新剂, 直到怀孕约38周为止。由于PDCB的摄入, 该妇女患上严重的小细胞性贫血、低色素性贫血。停止接触厕所空气清新剂后, 贫血症状逐渐消失, 其新生儿检查未发现异常^[44]。

1.3 动物毒性研究

关于PDCB在动物体内的毒性研究表明, 该化合物在中等浓度和低浓度长期作用下对动物无明显影响, 无致突变及致畸作用, 无生殖毒性。大鼠和小鼠大剂量灌胃染毒条件下, 可诱发肿瘤^[29, 45], 所诱发的肿瘤为大鼠肾肿瘤和小鼠肝肿瘤。PDCB在动物体内无蓄积效应, 但对A3类动物致癌^[45]。

PDCB会引起动物的肾脏损伤。Bomhard等^[46]在亚慢性毒性研究中测定了PDCB的肾毒性。将Fischer344大鼠分为5组, 每组10只雄性大鼠和10只雌性大鼠, 5组分别灌胃含PDCB的玉米油(PDCB剂量: 0、75、150、300和 $600 \text{ mg} \cdot (\text{kg} \cdot \text{d})^{-1}$)。在PDCB给药组中, 雄性大鼠尿液中的乳酸脱氢酶(lactic dehydrogenase, LDH)增加, 肾皮质细胞中有玻璃样颗粒积聚。在给药剂量为150~ $600 \text{ mg} \cdot (\text{kg} \cdot \text{d})^{-1}$ 的实验组内, 雄性大鼠连续灌胃4周和13周后, 其肾髓质外区出现肾小管单细胞坏死。而在相同灌胃剂量的雌性大鼠中, 则没有观察到PDCB的肾毒性作用。PDCB对雄性大鼠肾脏的影响与短期使用一些脂肪族和芳香族碳氢化合物给药所观察到的轻烃性肾病相对应, 这说明肾皮质肿瘤的发生可能与雄性大鼠特有的肾损伤有关。在雄性大鼠中诱导的肾毒性与可逆结合 α -2 μ -球蛋白相关, 推测 α -2 μ -球蛋白的积累是由于溶酶体分解代谢活性降

低引起^[47-48]。另有研究报道了暴露于PDCB蒸气的3种哺乳动物(12只家兔、13只大鼠和8只豚鼠)的血液学分析,结果表明PDCB对血液中的粒细胞具有选择性作用;组织学研究表明,这些动物接触PDCB蒸气后,其肝脏损伤相对较小,而每只动物的肾脏均表现出明显的损伤^[49]。

PDCB中毒会引起动物氧化性损伤和不同组织中微量元素的改变。在一项研究中,暴露于高剂量PDCB的小鼠表现出肾脏和肝脏中谷胱甘肽含量和超氧化物歧化酶活性的降低,同时锌、硒和铁水平发生变化^[50]。吴艳萍等^[13,51]研究了小鼠吸入PDCB后微量元素和免疫功能的改变,发现随着PDCB剂量升高,小鼠胸腺和脾脏系数、足跖增厚程度、半数溶血值以及血中锌、铜含量均呈下降趋势。王苏华等^[52-53]的研究指出,大鼠和小鼠吸入PDCB染毒13周后,雄性小鼠生长停滞、雄性大鼠表现出肾脏及血液系统毒性,并且雌雄小鼠、大鼠均表现出了肝脏毒性。因此认为氧化损伤和不同组织中微量元素的改变是PDCB毒性产生的原因。

PDCB会引起动物肝细胞增殖和轻度的肝细胞损伤。Umamura等^[54]在单次胃内给药后的不同时间点,比较了雄性B6C3F1小鼠肝脏中二氯苯异构体的急性肝毒性。邻二氯苯、间二氯苯和PDCB的最高剂量分别为300、300和1800 mg·kg⁻¹,通过血清中ALT活性和肝组织学评估其急性肝损伤。结果表明,剂量为300 mg·kg⁻¹的邻二氯苯和间二氯苯均可显著提高小鼠肝脏质量和ALT活性,并引起肝细胞坏死,而最高剂量为1800 mg·kg⁻¹的PDCB仅引起轻度的肝细胞损伤。剂量反应研究表明,异构体急性肝毒性的等级顺序为:间二氯苯>邻二氯苯>PDCB。PDCB虽然没有表现出明显的肝毒性,但仍可诱导肝细胞增殖。邻二氯苯或间二氯苯暴露引起的细胞增殖增加仅在引起肝损伤的剂量下发生,数据表明,邻二氯苯或间二氯苯诱导的肝细胞增殖是代偿性再生的结果,而PDCB诱导的肝细胞增殖是对有丝分裂刺激的反应^[54]。

小鼠长期吸入PDCB后其肝癌发病率增加,这表明PDCB对动物有致癌作用^[55]。Umamura等^[54]研究了PDCB对肝细胞增殖的影响以及对雄性B6C3F1小鼠和F344大鼠表达谷氨酰胺合成酶的肝细胞亚群的毒性。在实验中,将小鼠暴露于600 mg·kg⁻¹的最大耐受剂量下4周,将大鼠分别暴露于300、150或75 mg·kg⁻¹的剂量下4周。在小鼠肝脏

中,累积复制百分比(cumulative replicating fraction, CRF)在第1周显著增加了16倍,在第4周显著增加了4倍,而低剂量组(肝癌致死剂量的1/4)未见CRF增加。在大鼠中,第1周肝脏的CRF在300 mg·kg⁻¹和150 mg·kg⁻¹组内增加,但在第4周恢复正常。数据表明,小鼠肝脏中持续增加的细胞分裂可能会诱导肝癌的发生。低剂量组的CRF在小鼠体内没有持续增加,这表明PDCB诱发肝癌可能存在一定的剂量阈值^[56]。大量证据表明,PDCB诱导的小鼠肝癌是通过促进有丝分裂产生的。剂量不足以促进有丝分裂时,将不会增加患癌的风险^[57]。

PDCB会引起小鼠海马神经元的损伤。Kitajima等^[58]的研究表明,当小鼠暴露于极低浓度的PDCB时,小鼠的海马中与神经元相关的基因表达被强烈抑制,被抑制的基因包括*Arc*、*Duspl*和*Fos*等即时早期基因(immediate early genes, IEGs)。

综上所述,PDCB动物毒性产生的原因可能是氧化损伤和不同组织中微量元素的改变。PDCB可以诱导动物体内肝细胞增殖并产生肿瘤,其作用机制是促进肝细胞的有丝分裂刺激。PDCB在雄性大鼠中表现出明显肾脏毒性而对雌性大鼠没有明显损伤,说明其对肾脏的损伤在大鼠中存在特异性,而在其他动物中表现出明显的肾脏损伤。此外,PDCB对动物循环系统效应的研究表明,PDCB对血液中的粒细胞具有选择性作用。最新研究表明,极低浓度的PDCB可以抑制小鼠的海马中神经元相关的基因表达。

1.4 体内代谢研究

PDCB在哺乳动物体内的I相代谢产物主要是2,5-DCP,II相代谢产物为2,5-DCP的硫酸盐和葡萄糖醛酸等形式。在大鼠和人体的代谢物中均发现了2,5-二氯氢醌,但在小鼠中没有发现,说明PDCB的代谢存在种属差异性。此外,小鼠的肝微粒体代谢PDCB的速率比大鼠和人的微粒体高得多。研究表明,PDCB在代谢中产生的环氧化物(图2(a))及二氯氢醌中间体(图2(b))是该化合物体内毒性的来源之一。

目前,I相代谢中PDCB氧化为2,5-DCP的机理尚未明确,可能的反应途径与其他卤代芳香烃类化合物一致,均涉及到环氧化物中间体的形成,但该环氧化物中间体未分离得到,需要进一步确证^[59]。甲基砜代谢物(图2(c))是PDCB代谢的次要产物,而该代谢物是CYP P450酶的强诱导剂,可以对肝P450酶起诱导作用。

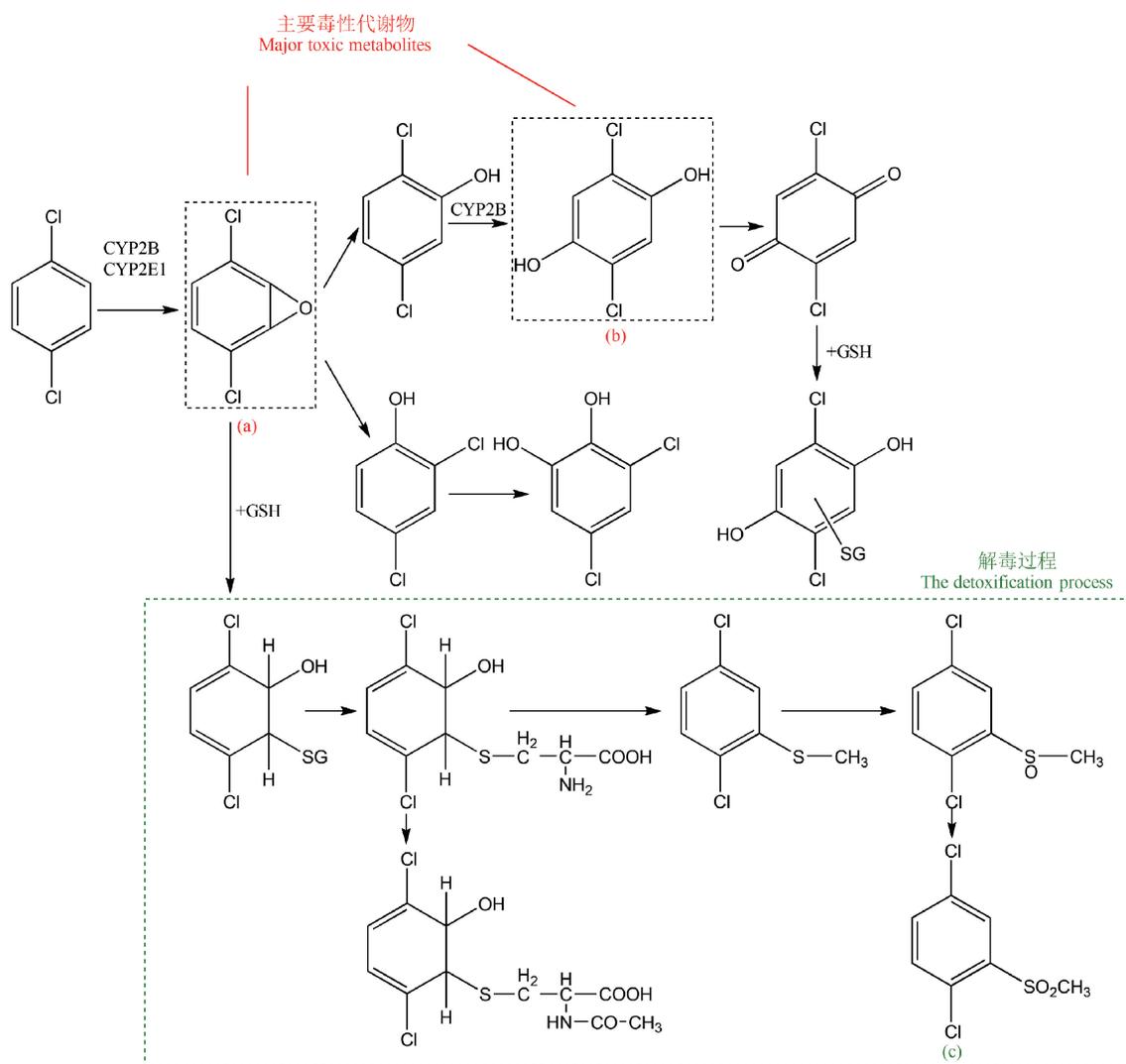


图 2 对二氯苯代谢转化途径

Fig. 2 Pathway of *p*-dichlorobenzene metabolism

PDCB 的代谢酶包括 P450 家族的 CYP2B1、3A1、3A4 及 CYP2E1^[50]。将 PDCB 添加到用 P450 诱导剂处理的大鼠的肝微粒体中,其所生成的环氧化物中间体与蛋白质大量共价结合。在 PDCB 的代谢物中,代谢物的含量依次为:二氯氢醌>二氯苯酚>二氯儿茶酚。增加底物浓度不会改变 2,5-二氯氢醌的量,但会减少二氯苯酚的形成并增加与其微粒体蛋白的共价结合。

II 相代谢的主要产物是硫酸盐,占总代谢物的 27%~65%,此外在动物尿液中检测到 22%~36% 的 2,5-DCP 以葡萄糖醛酸结合物形式排出^[60]。大鼠肝脏切片中超过 60% 的 2,5-DCP 与谷胱甘肽(GSH)或半胱氨酸结合,10% 以硫酸盐形式存在。人类肝脏切片中有约 55% 的 2,5-DCP 与 GSH 结合,而葡萄糖

醛酸与硫酸盐结合物含量相近,各占 22%~24%。

在一个意外吞咽 PDCB 的 2 岁儿童的碱水解尿液中的代谢物中检测到 2,5-DCP^[20]。在一个吞入了未知数量的 PDCB 的 3 岁男孩的尿液中检测到了高铁血红蛋白和高铁白蛋白,在他的酸水解的尿液中发现了痕量的 2,5-二氯氢醌和其他酚类化合物,但没有发现 2,5-DCP^[61]。Bomhard 等^[62]研究了大鼠肝脏和肾脏中酶诱导的时程以及大鼠对 PDCB 的吸收、分布及消除,发现单次给药 PDCB 后,PDCB 和 2,5-DCP 会迅速从血浆和组织中清除,40%~60% 的 PDCB 代谢为 2,5-DCP,代谢物通过尿液排出。长期吸入 PDCB(450 mg·m⁻³ 和 3 000 mg·m⁻³)后,脂肪组织中 PDCB 的浓度在 6 个月时最高,18 个月后显著下降。血浆和肝脏中的 PDCB 及 2,5-DCP 浓度

要比脂肪组织低得多。该研究表明,吸入 $3\ 000\ \text{mg}\cdot\text{m}^{-3}$ 浓度的 PDCB 对一般人群危害较小。

2 对二氯苯生态毒性研究 (Study on the ecotoxicity of *p*-dichlorobenzene)

由于 PDCB 使用量及排放量大,且具有较强的挥发性,其在空气、土壤及地表水中已普遍存在,并且通过生物蓄积和生物放大等作用进入人和动物的食物链中,因此研究其生态毒性具有重要意义。

研究表明,PDCB 对水生动物具有毒害作用。王桂燕等^[63]通过静水法测试了 PDCB 和镉对草鱼的联合毒性效应,PDCB 的毒性大于镉的毒性。关于 PDCB 和镉对草鱼的联合毒性作用,当采用毒性 1:1 进行试验时,暴露时间分别为 24、48、72 和 96 h 时相加指数(additive index, AI) >0 ,联合作用结果为协同作用;而当采用浓度 1:1 进行试验时,表现出暴露时间为 24、48 和 72 h 的 AI <0 ,联合作用结果表现为拮抗作用,而暴露时间为 96 h 时 AI >0 ,联合作用结果则为协同作用,即随着暴露时间的增加,PDCB 和镉的联合毒性作用从拮抗作用转变为毒性增加的协同作用。刘晓宛等^[64]测定了 PDCB、四氯乙烯(PCE)和镉离子(Cd^{2+})联合污染对草鱼的毒性效应,发现其单一毒性顺序为 PDCB $>\text{Cd}^{2+}>\text{PCE}$ 。当采用毒性 1:1:1 时,PDCB、PCE 和 Cd^{2+} 对水生动物的联合毒性表现为拮抗作用;当采用浓度 1:1:1 时,暴露时间为 24、48、72 和 96 h 的 AI 值分别为 -0.75、-0.46、-0.32 和 0.11,联合作用表现为先拮抗,随着时间的增加转为毒性增加的协同效应。

PDCB 会抑制植物生长,并影响植物根际酶活性。潘伟槐^[65]研究了 PDCB 和苯对蚕豆根尖有丝分裂及微核率的效应,发现 PDCB 和苯均能影响细胞向早期进化,使参与分裂的细胞数减少,外观表现为生长停滞。由此推测 PDCB 和苯均能抑制 G1 期合成细胞进入分裂期所必需的蛋白质,从而使 M1 降低。田秀梅^[66]通过研究 PDCB 对小麦和白菜种子的毒性效应发现,土壤中的污染浓度与小麦和白菜的根长及芽长之间有明显的线性关系,2 种作物的芽长抑制率和根伸长抑制率都随浓度呈线性增加。小麦和白菜作物对污染物 PDCB 的抗性有很大不同,小麦的抗性较弱。孙福红等^[67]研究了 PDCB 与镉复合污染对毫米级根际微域土壤酶活性的联合毒性,发现 PDCB 会抑制大豆各毫米级根际微域土壤脱氢酶活性,但能促进脲酶活性;低浓度 PDCB 抑制小麦近根际微域土壤脱氢酶和脲酶活性,高浓度

PDCB 则促进其活性。

Hu 等^[68]研究了滇池表层沉积物中 PDCB 的分布情况,发现该化合物广泛分布在表层沉积物中。在所有的样本点中,检测到含 PDCB 的样本点占 94.6%,说明 PDCB 在环境中分布广泛。研究表明,PDCB 的浓度从滇池外海的东北向西北分层,没有持续的增减趋势,草海和外海南部的 PDCB 浓度很高。

PDCB 生态毒性研究表明,其在环境中长期存在会对动植物产生一定的毒害作用。当采用毒性 1:1 进行试验时,PDCB 和镉对水生动物的联合毒性为协同作用;当采用浓度 1:1 进行试验时,PDCB 和镉的联合毒性作用随着暴露时间增加从拮抗作用转变为协同作用。另有研究表明,当采用毒性 1:1:1 进行试验时,PDCB、四氯乙烯和镉对水生动物的联合毒性表现为拮抗作用;当采用浓度 1:1:1 进行试验时,其联合毒性随着暴露时间增加从拮抗作用转变为协同作用。低浓度的 PDCB 会抑制植物根际微域土壤脱氢酶和脲酶活性,而高浓度的 PDCB 则表现为促进作用。PDCB 可以通过抑制细胞生长的 G1 期来抑制植物细胞分裂,从而影响植物的生长。

3 结论与展望 (Conclusion and future perspective)

PDCB 作为一种重要的工业原料已经生产使用多年,自确认其对人体有危害后,PDCB 在各个国家的使用量锐减,但是仍然有大量 PDCB 产品在被广泛使用。随着 PDCB 的生产和使用,PDCB 随着大气流动分布到各种环境介质中,并进入到各种生物体内。PDCB 会在生物体一系列复杂的代谢下生成多种产物,并产生生物毒性。现有研究证明,PDCB 体内毒性的来源之一是在代谢中产生的环氧化物和二氯氢醌中间体,PDCB 引起细胞损伤和凋亡主要是通过线粒体途径。近年来,国内外围绕 PDCB 的生物毒性和环境行为已经展开了大量的研究工作,为 PDCB 的环境健康风险评价提供了重要的科学依据。

但仍存在一些问题需要进一步探讨:(1) PDCB 的代谢较为复杂,目前还有多种微量代谢产物未被确证,因此无法确定 PDCB 的所有代谢途径,也无法确定这些微量代谢产物是否会产生毒性效应;(2) PDCB 在细胞层面的毒性研究仍较少,需要进行更加系统的筛选,探究 PDCB 对何种细胞具有较大的毒害作用;(3) PDCB 对细胞产生毒性的作用靶

点尚未清晰;(4)PCB 对人体毒害作用的具体机制尚未明确;(5)PCB 在自然界的迁移转化过程需要得到进一步探究。

现有研究表明,PCB 已经广泛存在于环境中,并且对人体具有潜在的危害,因此继续开展 PCB 的毒性研究具有十分深远的意义。应当进一步展开 PCB 的毒性效应及机理的相关研究,确定完整的 PCB 代谢过程;探究 PCB 在各个地区的大气及人体组织中的含量并分析其与人体健康之间的关系,并寻找有效的体内防护剂。此外,加强 PCB 的生态毒性研究,探究其在大气、水和土壤环境中的迁移转化和生态毒理学效应,以期引起社会各界对 PCB 这类挥发性有机污染物的重视,并提出应对 PCB 污染的防治对策。

通讯作者简介: 贾金平(1961—),男,博士,教授,主要研究方向为工业废水光电催化处理及工业烟气 VOCs 治理。

共同通讯作者简介: 崔家华(1981—),男,博士,助理研究员,主要研究方向为环境污染物的毒理学。

参考文献 (References):

- [1] 陆荣柱,金锡鹏,顾学箕. 对二氯苯毒性研究的概况[J]. 中国公共卫生, 1995, 11(9): 428-430
- [2] Alaoui K, Kiernan E, Dupont S, et al. Case report of paradichlorobenzene abuse that resulted in death [J]. The Journal of Emergency Medicine, 2020, 58(5): 849-850
- [3] Zhang H J, Wu Z J, Zhou Q X, et al. Dicyandiamide sorption-desorption behavior on soils and peat humus [J]. Pedosphere, 2004, 14(3): 395-399
- [4] 马承银,杨翠纯. 含氯氟烃与大气环境[J]. 环境保护, 1996, 24(9): 40-42
- [5] 尹伊伟,林嘉,朱永安. 苯、氯苯及酚、氯酚对大鳞副泥鳅(*Paramisgurnus dabryanus* Sauvage)鱼苗的急性毒性效应[J]. 暨南大学学报: 自然科学与医学版, 1994, 15(3): 106-109
Yin Y W, Lin J, Zhu Y A. Acute toxicity of benzene, chlorobenzenes and phenol, chlorophenols to the fry of loach (*Paramisgurnus dabryanus* Sauvage) induced by artificial ovulation [J]. Journal of Jinan University: Natural Science & Medicine Edition, 1994, 15(3): 106-109 (in Chinese)
- [6] Harkov R, Gianti S J, Bozzelli J W, et al. Monitoring volatile organic compounds at hazardous and sanitary landfills in New Jersey [J]. Journal of Environmental Science and Health. Part A: Environmental Science and Engineering, 1985, 20(5): 491
- [7] European Chemicals Agency (ECHA). Proposal for a restriction in annex XV restriction report [R]. Helsinki: ECHA, 2012
- [8] Newhart K. Environmental fate of paradichlorobenzene [R]. California Environmental Protection Agency, California Department of Pesticide Regulation, 2007
- [9] Hil R H. 美国 1000 例成人对二氯苯暴露程度分析[J]. 国外医学: 卫生学分册, 1996(6): 277-280
- [10] Komae S, Sekiguchi K, Suzuki M, et al. Secondary organic aerosol formation from *p*-dichlorobenzene under indoor environmental conditions [J]. Building and Environment, 2020, 174: 106758
- [11] Loeser E, Litchfield M H. Review of recent toxicology studies on *p*-dichlorobenzene [J]. Food and Chemical Toxicology, 1983, 21(6): 825-832
- [12] 李明,赵海梅,陆英,等. 对二氯苯职业危害的研究[J]. 中国工业医学杂志, 2001, 14(3): 143-145
Li M, Zhao H M, Lu Y, et al. Studies on occupational hazards caused by para-dichlorobenzene [J]. Chinese Journal of Industrial Medicine, 2001, 14(3): 143-145 (in Chinese)
- [13] 吴艳萍,郑晶,王明秋,等. 对二氯苯吸入染毒致小鼠血中微量元素和免疫功能变化的研究[J]. 环境与健康杂志, 2011, 28(10): 914-916
- [14] 沈蕴秀. 国内对二氯苯生产使用情况[J]. 氯碱工业, 1995, 31(10): 1-2
- [15] 蔡建利,龙建银,杨斌,等. 对二氯苯的生产、技术及市场前景[J]. 中国氯碱, 2009(7): 1-4
Cai J L, Long J Y, Yang B, et al. Production, technology and market prospect of *p*-dichlorobenzene [J]. China Chlor-Alkali, 2009(7): 1-4 (in Chinese)
- [16] 李义沣. 警惕茶丸与“对二氯苯”对人体的危害[J]. 林产化工通讯, 1995, 29(5): 28-29
- [17] 薛荣泰. 警惕芳香杀手——慎选慎用含对二氯苯樟脑丸[J]. 福建质量管理, 2011(Z3): 37-39
- [18] 尹先仁. 对二氯苯使用的安全性[J]. 中国公共卫生, 1997, 13(6): 377-379
- [19] United States Environmental Protection Agency (US EPA). 1,4-dichlorobenzene [R]. Washinton DC: US EPA, 2021
- [20] Hissink A M, Dunnewijk R, van Ommen B, et al. Kinetics and metabolism of 1,4-dichlorobenzene in male Wistar rats: No evidence for quinone metabolites [J]. Chemo-Biological Interactions, 1997, 103(1): 17-33

- [21] 李玉梅, 孙凯, 任智勇. 卤代苯的分子连接性指数与其毒性的 QSAR 研究[J]. 安徽农业科学, 2010, 38(17): 9172-9174
Li Y M, Sun K, Ren Z Y. QSAR study on connectivity index and toxicity of halogenated benzenes [J]. Journal of Anhui Agricultural Sciences, 2010, 38(17): 9172-9174 (in Chinese)
- [22] 樊廷俊, 夏兰. 线粒体与细胞凋亡[J]. 生物化学与生物物理学报, 2001, 33(1): 7-12
- [23] 杨长永, 周毅, 龚建平. 膜受体介导的细胞凋亡与细胞增殖[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2006, 13(13): 986-989
Yang C Y, Zhou Y, Gong J P. Membrane receptor-mediated apoptosis and proliferation [J]. Chinese Journal of Cancer Prevention and Treatment, 2006, 13(13): 986-989 (in Chinese)
- [24] Smith M J, Salvendy G. Human Interface and the Management of Information. Interacting in Information Environments [M]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2007: 1060
- [25] Canonero R, Campart G B, Mattioli F, et al. Testing of *p*-dichlorobenzene and hexachlorobenzene for their ability to induce DNA damage and micronucleus formation in primary cultures of rat and human hepatocytes [J]. Mutagenesis, 1997, 12(1): 35-40
- [26] 左派欣, 杨卫超, 姜红, 等. 对二氯苯致突变性的实验研究[J]. 职业与健康, 2003, 19(10): 53-55
Zuo P X, Yang W C, Jiang H, et al. Experimental study on the mutagenicity of *p*-dichlorobenzene [J]. Occupation and Health, 2003, 19(10): 53-55 (in Chinese)
- [27] Carbonell E, Puig M, Xamena N, et al. Sister-chromatid exchanges (SCE) induced by *p*-dichlorobenzene in cultured human lymphocytes [J]. Mutation Research Letters, 1991, 263(1): 57-59
- [28] den Besten C, Vet J J R M, Besselink H T, et al. The liver, kidney, and thyroid toxicity of chlorinated benzenes [J]. Toxicology and Applied Pharmacology, 1991, 111(1): 69-81
- [29] 李明, 陆英, 杜丽秋, 等. 职业性接触对二氯苯对作业工人健康的影响[J]. 工业卫生与职业病, 2002, 28(5): 260-263
Li M, Lu Y, Du L Q, et al. Health effects of occupational exposure to *p*-dichlorobenzene [J]. Industrial Health and Occupational Diseases, 2002, 28(5): 260-263 (in Chinese)
- [30] Dubey D, Sharma V D, Pass S E, et al. *para*-dichlorobenzene toxicity—A review of potential neurotoxic manifestations [J]. Therapeutic Advances in Neurological Disorders, 2014, 7(3): 177-187
- [31] Malcolm W. Toxicological profile for dichlorobenzenes [M]// Dichlorobenzenes. Springer, 2006: 242-272
- [32] 王兰. 对二氯苯的毒性和致癌性研究近况[J]. 职业卫生与病伤, 1996, 14(3): 27-29
- [33] Hsiao P K, Lin Y C, Shih T S, et al. Effects of occupational exposure to 1,4-dichlorobenzene on hematologic, kidney, and liver functions [J]. International Archives of Occupational and Environmental Health, 2009, 82 (9): 1077-1085
- [34] Kondo F, Ikai Y, Goto T, et al. Two sensitive sick-building syndrome patients possibly responding to *p*-dichlorobenzene and 2-ethyl-1-hexanol: Case report [J]. Journal of Health Science, 2007, 53(1): 119-123
- [35] 丁海琴, 沈维伟, 陈飞, 等. 浅谈实施防蛀防霉剂风险监测的重要性[J]. 化工管理, 2017(8): 132
- [36] Hollingsworth R, Hoyle H, Oyen F, et al. Toxicity of *para*-dichlorobenzene [J]. Archives of Industrial Health, 1956, 14: 138-147
- [37] Reygagne A, Garnier R, Chataigner D. Encéphalopathie due à l' inhalation volontaire répétée de *para*-dichlorobenzène [J]. Presse Médicale, 1992, 21: 267
- [38] Cheong R, Wilson R K, Cortese I C M, et al. Mothball withdrawal encephalopathy—Case report and review of *para*-dichlorobenzene neurotoxicity [J]. Substance Abuse, 2007, 27(4): 63-67
- [39] Passov V, Milliner E K, Rundell J R. Partially reversible dementia associated with the use of *para*-dichlorobenzene in the case of pica [J]. Psychosomatics, 2011, 52(3): 283-285
- [40] Lofchie A, Eison K, Gjombalaj I, et al. Looking for light: *para*-dichlorobenzene toxicity in a 30 year-old woman following long term ingestion of mothballs (1955) [J]. Neurology, 2020, 94(15): 1955
- [41] Yau Leong J, Gianniosis M, Zafar S, et al. Mothball ingestion as a manifestation of pica, leading to *para*-dichlorobenzene CNS toxicity [J]. African Health Sciences, 2020, 20(2): 932-935
- [42] Pisano C, Gavino C A, Reichenberg J. Ichthyosiform eruption caused by *para*-dichlorobenzene toxicity from toilet freshener inhalation [J]. JAAD Case Reports, 2019, 5(4): 346-347
- [43] International Agency for Research on Cancer (IARC) monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans [R]. Lyon: IARC, 1980
- [44] Campbell D M, Davidson R J L. Toxic haemolytic anaemias

- mia in pregnancy due to a pica for paradichlorobenzene [J]. BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology, 1970, 77(7): 657-659
- [45] 张秀珍, 李延平, 尹先仁, 等. 室内空气中对二氯苯卫生标准的研究[J]. 环境与健康杂志, 2005, 22(1): 9-12
Zhang X Z, Li Y P, Yin X R, et al. Study on the health standard of *p*-dichlorobenzene in indoor air [J]. Journal of Environment and Health, 2005, 22(1): 9-12 (in Chinese)
- [46] Bomhard E, Luckhaus G, Voigt W H, et al. Induction of light hydrocarbon nephropathy by *p*-dichlorobenzene [J]. Archives of Toxicology, 1988, 61(6): 433-439
- [47] Charbonneau M, Strasser J, Lock E A, et al. Involvement of reversible binding to alpha 2u-globulin in 1,4-dichlorobenzene-induced nephrotoxicity [J]. Toxicology and Applied Pharmacology, 1989, 99(1): 122-132
- [48] United States Environmental Protection Agency (US EPA). Chemical assessment summary [R]. Washington DC: US EPA, 1994
- [49] Zupko A G, Edwards L D. A toxicological study of *p*-dichlorobenzene [J]. Journal of the American Pharmaceutical Association American Pharmaceutical Association, 1949, 38(3 Pt. 1): 124-131
- [50] Weintraub E, Gandhi D, Robinson C. Medical complications due to mothball abuse [J]. Southern Medical Journal, 2000, 93(4): 427-429
- [51] 王苏华, 陆荣柱. 对二氯苯对大鼠和小鼠的13周吸入毒性[J]. 环境与职业医学, 2006, 23(2): 177
- [52] Wang S H, Lu R Z, Yin C Q, et al. Lipid peroxidation and changes of trace elements in mice treated with paradichlorobenzene [J]. Biological Trace Element Research, 2010, 136(3): 320-336
- [53] 王苏华, 尹常庆, 陆荣柱, 等. 对二氯苯对小鼠肝肾抗氧化功能的影响[J]. 江苏大学学报: 医学版, 2007, 17(6): 478-480
Wang S H, Yin C Q, Lu R Z, et al. Effects of 1,4-DCB on lipid peroxidation and antioxidants in mice [J]. Journal of Jiangsu University: Medicine Edition, 2007, 17(6): 478-480 (in Chinese)
- [54] Umemura T, Saito M, Takagi A, et al. Isomer-specific acute toxicity and cell proliferation in livers of B₆C₃F₁ mice exposed to dichlorobenzene [J]. Toxicology and Applied Pharmacology, 1996, 137(2): 268-274
- [55] Aiso S, Takeuchi T, Arito H, et al. Carcinogenicity and chronic toxicity in mice and rats exposed by inhalation to para-dichlorobenzene for two years [J]. The Journal of Veterinary Medical Science, 2005, 67(10): 1019-1029
- [56] Umemura T, Takada K, Schulz C, et al. Cell proliferation in the livers of male mice and rats exposed to the carcinogen *p*-dichlorobenzene: Evidence for thresholds [J]. Drug and Chemical Toxicology, 1998, 21(1): 57-66
- [57] Butterworth B E, Aylward L L, Hays S M. A mechanism-based cancer risk assessment for 1,4-dichlorobenzene [J]. Regulatory Toxicology and Pharmacology, 2007, 49(2): 138-148
- [58] Kitajima S, Aisaki K I, Kanno J. Percellome project on sick-building syndrome level inhalation for the prediction of lung and brain involvement [J]. Toxicology Letters, 2016, 259: S70
- [59] 李明, 陆英, 成淑梅. 对二氯苯的毒物动力学研究概况[J]. 职业卫生与应急救援, 1998, 16(4): 210-211
- [60] Hissink E, van Ommen B, Bogaards J J, et al. Hepatic Epoxide Concentrations during Biotransformation of 1,2- and 1,4-Dichlorobenzene [M]//Advances in Experimental Medicine and Biology. Boston, MA: Springer US, 1996: 129-133
- [61] Hallowell M. Acute haemolytic anaemia following the ingestion of para-dichlorobenzene [J]. Archives of Disease in Childhood, 1959, 34(173): 74-75
- [62] Bomhard E M, Schmidt U, Löser E. Time course of enzyme induction in liver and kidneys and absorption, distribution and elimination of 1,4-dichlorobenzene in rats [J]. Toxicology, 1998, 131(2-3): 73-91
- [63] 王桂燕, 胡筱敏, 周启星, 等. 对二氯苯和镉对草鱼 (*Ctenopharyngodon idellus*) 的联合毒性效应研究[J]. 环境科学, 2007, 28(1): 156-159
Wang G Y, Hu X M, Zhou Q X, et al. Joint toxicity of 1, 4-dichlorobenzene and cadmium on *Ctenopharyngodon idellus* [J]. Environmental Science, 2007, 28(1): 156-159 (in Chinese)
- [64] 刘晓宛, 张平, 龚霞, 等. 对二氯苯、四氯乙烯和镉联合污染对草鱼的毒性效应研究[J]. 环境科学与技术, 2020, 43(1): 217-221
Liu X W, Zhang P, Gong X, et al. Joint toxicity of 1,4-dichlorobenzene, perchloroethylene and Cd²⁺ on grass carp [J]. Environmental Science & Technology, 2020, 43(1): 217-221 (in Chinese)
- [65] 潘伟槐. 对二氯苯和苯对蚕豆 (*Vicia faba* L.) 根尖有丝分裂及微核率的效应[J]. 绍兴师专学报: 哲学社会科学版, 1995, 15(6): 58-62
Pan W H. The effect of *p*-dichlorobenzene and benzene on *Vicia faba* root-pit cells' mitosis and micronucleus frequency [J]. Journal of Shaoxing Teachers College,

- 1995, 15(6): 58-62 (in Chinese)
- [66] 田秀梅. 对二氯苯的环境行为与生态毒性效应研究 [D]. 沈阳: 东北大学, 2006: 40-42
Tian X M. Environmental behavior and ecotoxicological effects of *p*-dichlorobenzene [D]. Shenyang: Northeastern University, 2006: 40-42 (in Chinese)
- [67] 孙福红, 周启星, 陈艳卿. 对二氯苯与 Cd 复合污染对毫米级根际微域土壤酶活性的联合毒性效应评价[J]. 环境工程技术学报, 2016, 6(6): 571-578
Sun F H, Zhou Q X, Chen Y Q. Assessment on joint toxic effects of combined pollution of 1,4-DCB and Cd on enzyme activities in millimeter rhizosphere [J]. Journal of Environmental Engineering Technology, 2016, 6(6): 571-578 (in Chinese)
- [68] Hu X Y, Yang T, Liu C, et al. Distribution of aromatic amines, phenols, chlorobenzenes, and naphthalenes in the surface sediment of the Dianchi Lake, China [J]. Frontiers of Environmental Science & Engineering, 2020, 14(4): 1-13 ◆