

DOI:10.7524/j.issn.0254-6108.2023060301

CSTR:32061.14.hjhx.2023060301

叶璟, 王照洋, 田富箱, 等. 新型污染物氯代消毒副产物的生态环境及人体健康毒性效应研究进展[J]. 环境化学, 2024, 43(10): 3234-3246.

YE Jing, WANG Zhaoyang, TIAN Fuxiang, et al. Research progress of the toxic effects of emerging contaminants chlorinated disinfection byproducts on ecological environment and human health[J]. Environmental Chemistry, 2024, 43 (10): 3234-3246.

## 新型污染物氯代消毒副产物的生态环境及 人体健康毒性效应研究进展\*

叶璟<sup>1</sup> 王照洋<sup>1</sup> 田富箱<sup>1</sup> 孙丽娟<sup>2</sup> 刘超男<sup>1</sup>  
陶建伟<sup>1</sup> 许文武<sup>1</sup> 吕亚辉<sup>3,4 \*\*</sup>

(1. 上海应用技术大学化学与环境工程学院, 上海, 201418; 2. 上海市农业科学院生态环境保护研究所, 上海, 201403; 3. 广东省科学院生态环境与土壤研究所, 广东省农业环境综合治理重点实验室, 广州, 510650; 4. 华南土壤污染控制与修复国家地方联合工程研究中心, 广州, 510650)

**摘要** 水消毒是保护人体健康免受病原体侵害并防止病原体在水中传播的基本策略, 已被广泛应用于水质净化中. 在水消毒过程中, 消毒剂易与天然存在的有机物(如腐殖酸和富里酸)、无机物、污染物以及原水中存在的游离氯、溴或碘反应, 生成新型污染物(emerging contaminants, ECs)消毒副产物(disinfection by-products, DBPs), 其中氯代消毒副产物(chlorinated disinfection byproducts, Cl-DBPs)是检出率和浓度水平最高的一类. Cl-DBPs可引发内分泌紊乱及“三致”效应, 对生态环境和人体健康均构成了一定的威胁, 然而造成这些不良影响的毒性机制在很大程度上尚不清楚. 因此, 全面了解Cl-DBPs的毒性效应对保护生态环境和人体健康至关重要. 本文综述了目前已发现的Cl-DBPs的种类和来源, 探讨了Cl-DBPs及其混合物对水生生物、陆生生物、人体健康的毒性效应, 为评价Cl-DBPs的环境风险提供科学依据.

**关键词** 水消毒, 氯代消毒副产物, 生态环境, 毒性效应.

**中图分类号** X-1; O6 **文献标识码** A

## Research progress of the toxic effects of emerging contaminants chlorinated disinfection byproducts on ecological environment and human health

YE Jing<sup>1</sup> WANG Zhaoyang<sup>1</sup> TIAN Fuxiang<sup>1</sup> SUN Lijuan<sup>2</sup> LIU Chaonan<sup>1</sup>  
TAO Jianwei<sup>1</sup> XU Wenwu<sup>1</sup> LYU Yahui<sup>3,4 \*\*</sup>

(1. School of Chemical and Environmental Engineering, Shanghai Institute of Technology, Shanghai, 201418, China; 2. Institute of Eco-Environmental Protection, Shanghai Academy of Agricultural Sciences, Shanghai, 201403, China; 3. Guangdong Provincial Key Laboratory of Comprehensive Management of Agricultural Environment, Institute of Eco-Environment and Soil Science, Guangdong Academy of Sciences, Guangzhou, 510650, China; 4. South China National and Local Joint Engineering Research Center for Soil Pollution Control and Remediation, Guangzhou, 510650, China)

**Abstract** Water disinfection is a fundamental strategy for safeguarding human health from

2023年6月3日收稿(Received: June 3, 2023).

\* 国家自然科学基金青年基金(21307082)和上海市自然科学基金(18ZR1438000)资助.

**Supported by** the National Natural Science Foundation of China (21307082) and the Project of the Science and Technology Commission of Shanghai Municipality, China (18ZR1438000).

\*\* 通信联系人 **Corresponding author**, Tel: 021-60873012, E-mail: yhlv@soil.gd.cn

pathogenic threats and preventing the spread of pathogens in drinking water. It has been widely employed in water purification. During the process of water disinfection, disinfectants readily react with natural organic matters such as humic and fulvic acids, inorganic compounds, pollutants, and free chlorine, bromine, or iodine present in the raw water, producing pollutants known as emerging contaminants (ECs) or disinfection by-products (DBPs). Among these, chlorinated disinfection by-products (Cl-DBPs) represent a category with the highest detection rate and concentration levels. The toxicities of Cl-DBPs include endocrine disruption, carcinogenicity, teratogenicity, and mutagenicity, which can threaten human health and environmental safety. However, the toxic mechanisms responsible for these adverse effects are not yet fully understood. Hence, gaining a comprehensive understanding of the toxic effects of Cl-DBPs is crucial for safeguarding both ecological environments and human health. This article provides an overview of the types and sources of Cl-DBPs that have been identified so far. It delves into the toxic effects of Cl-DBPs and their mixtures on aquatic organisms, terrestrial organisms, and human health, thereby offering a scientific foundation for assessing the environmental risks associated with Cl-DBPs.

**Keywords** water system disinfection, chlorinated disinfection by-products, ecological environment, toxicity effects.

2019年12月以来,新型冠状病毒(2019-nCoV)在全世界爆发,主要传播途径为呼吸道飞沫、气溶胶和接触被污染的物品等.使用含氯消毒剂对医院、家庭和公共场所等进行消毒可以有效阻断病毒传播,但大量余氯会与水体中的天然有机物(natural organic matter, NOM)和无机离子反应生成有害的消毒副产物(disinfection byproducts, DBPs)<sup>[1]</sup>.DBPs已经被界定为新型污染物(emerging contaminants, ECs)<sup>[2-3]</sup>,具有生物毒性、环境持久性、生物累积性等特征,对生态系统中包括人类的各类生物均有潜在危害.其中,氯代消毒副产物(chlorinated disinfection byproducts, Cl-DBPs)检出率和浓度水平最高,对生态环境和人体健康的危害已引起广泛关注<sup>[4-5]</sup>.三卤甲烷(THMs)、卤乙酸(HAAs)及卤乙醛是在不同消毒条件下占主导地位的DBPs,THMs中的三氯甲烷(TCM)、HAAs中的二氯乙酸(DCAA)和三氯乙酸(TCAA)及卤乙醛中的三氯乙醛浓度最高<sup>[6-7]</sup>.在未受管控的消毒副产物中,以2,6-二氯-1,4-苯醌(2,6-DCBQ)、二氯乙腈、二氯乙酰胺和三氯硝基甲烷等Cl-DBPs的检出率和浓度水平较高<sup>[8-9]</sup>.水体中已鉴定出的DBPs生成潜能大致排序为:氯代>溴氯代>溴代DBPs<sup>[10]</sup>.Rook<sup>[11]</sup>于1974年首次发现消毒剂次氯酸和次溴酸会与水中NOM反应生成4种THMs,包括TCM、一溴二氯甲烷和二溴一氯甲烷等Cl-DBPs,自此开启了针对水体中Cl-DBPs的研究.美国国家癌症研究所证实了TCM对动物体具有致癌性,并通过Ames试验证实水体中的有机物具有诱变作用<sup>[10]</sup>;人体和哺乳动物细胞的毒理学研究表明,长期暴露于Cl-DBPs与潜在的细胞毒性、基因毒性、致癌性、致突变性和内分泌紊乱等不良健康结果有关<sup>[9]</sup>;流行病学研究发现,暴露于Cl-DBPs与膀胱癌、肺癌、结肠癌、出生缺陷、哮喘和皮疹等疾病密切相关<sup>[12-14]</sup>.水体中Cl-DBPs已成为重要的公共卫生问题之一.

目前鉴定出的DBPs已超过900种<sup>[15]</sup>,但我国《生活饮用水卫生标准》(GB 5749—2006)中只对部分DBPs进行了监管,绝大部分DBPs还未受监管.在目前受监管的Cl-DBPs中,THMs和HAAs已被证实具有细胞毒性和基因毒性<sup>[10]</sup>.然而,含氯消毒剂与溶解性有机氮(dissolved organic nitrogen, DON)生成的含氮消毒副产物(nitrogenous disinfection byproducts, N-DBPs)如卤乙腈(HANs)和卤乙酰胺(HAcAms)等化合物目前尚未纳入监管范围<sup>[16-17]</sup>.在过去的几十年里,研究人员对自来水、再生水和地表水中存在的受管制和未受管制DBPs的毒性效应进行了广泛的研究,发现与受管制的含碳消毒副产物(carbon disinfection byproducts, C-DBPs)如THMs和HAAs相比,未受管制的N-DBPs具有更强的发育毒性和生长抑制作用<sup>[18]</sup>.然而,这些研究只考虑了单一DBPs的毒性效应,生态系统中人类和生物体通常暴露在复杂多重的污染体系中,混合物的联合毒性可能不同于单一化学物<sup>[19]</sup>.当生物体暴露于两种或多种Cl-DBPs时,可能会发生相加、协同和拮抗效应.因此,研究Cl-DBPs混合物的毒性效应对于保护人体健康和水生生态系统具有一定的必要性和重要性.

本文综述了 Cl-DBPs 的分类和来源,并对 Cl-DBPs 及其混合物对水、陆生生物和人体健康的毒性效应进行了总结,初步探讨了产生这些毒性作用可能的分子机制,以期评价 Cl-DBPs 的环境风险提供科学依据。

## 1 Cl-DBPs 的分类和主要来源(Classification and main sources of Cl-DBPs)

Cl-DBPs 作为一种 ECs,其来源广泛,种类较多(表 1)。在氯化消毒过程中,主要与以下 4 类前体物反应生成 Cl-DBPs: (1)腐殖酸和富里酸等大分子 NOM; (2)细菌和藻类代谢产物; (3)氨基酸和蛋白质等小分子有机物; (4)内分泌干扰物(endocrine disrupting chemicals, EDCs)、非甾体抗炎药(nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)、药品和个人护理用品(pharmaceuticals and personal care products, PPCPs)和抗生素等外源性有机污染物。

表 1 Cl-DBPs 的主要分类  
Table 1 Main classification of Cl-DBPs

类别 Category	化合物 Compounds	参考文献 Reference
三卤甲烷	二氯甲烷、三氯甲烷、二溴一氯甲烷、一溴二氯甲烷、溴氯甲烷、一氯二碘甲烷、二氯碘甲烷、溴氯碘甲烷	[20 - 22]
卤乙酸	氯乙酸、二氯乙酸、三氯乙酸、溴氯乙酸、一溴二氯乙酸、一氯二溴乙酸	[23 - 25]
卤乙腈	氯乙腈、二氯乙腈、三氯乙腈、溴氯乙腈、一溴二氯乙腈、二溴氯乙腈	[26 - 27]
卤代硝基甲烷	一氯硝基甲烷、二氯硝基甲烷、三氯硝基甲烷、溴氯硝基甲烷、一溴二氯硝基甲烷、二溴氯硝基甲烷	[28 - 29]
卤代苯醌	2,6-二氯-1,4-苯醌、2,5-二氯-1,4-苯醌、2,6-二氯-3-甲基-1,4-苯醌、2,3,6-三氯-1,4-苯醌、2,3,5,6-四氯-1,4-苯醌、3,4,5,6-四氯-1,2-苯醌、2-氯-6-碘-1,4-苯醌、2-溴-6-氯-1,4-苯醌	[30 - 34]
卤乙酰胺	氯乙酰胺、二氯乙酰胺、三氯乙酰胺、溴氯乙酰胺、二溴氯乙酰胺、溴二氯乙酰胺、氯碘乙酰胺	[35]
卤乙醛	一氯乙醛、二氯乙醛、三氯乙醛、溴氯乙醛、一溴二氯乙醛、二溴氯乙醛	[36]
无机卤氧酸盐	氯酸盐、亚氯酸盐	[37]
氯代丙酮	氯丙酮、二氯丙酮、三氯丙酮、六氯丙酮	[38]
卤代苯酚	2-氯苯酚、2,4-二氯苯酚、2,4,6-三氯苯酚、2,6-二氯-4-硝基苯酚、4-溴-2-氯苯酚、2-溴-4-氯苯酚、2,6-二氯-4-溴苯酚、	[39]
其他 Cl-DBPs	四氯化碳、氯化氰、3,5-二氯-4-羟基苯甲醛、3-溴-5-氯-4-羟基苯甲醛、3,5-二氯-4-羟基苯甲酸、3-溴-5-氯-4-羟基苯甲酸、3,5-二氯水杨酸、3-溴-5-氯水杨酸、3-氯-2,2-二甲基-1-丙醇	[40 - 42]

### 1.1 腐殖酸和富里酸等大分子 NOM

水体中大分子 NOM 主要由动植物产生,以腐殖质为主。在氯化消毒时腐殖酸生成的 Cl-DBPs 量比其他大分子 NOM 多,因此是生成 Cl-DBPs 最主要的前体物。地表水中的 NOM 通常高于地下水,因而地表水中形成的 Cl-DBPs 多于地下水<sup>[43]</sup>。溶解性有机物(dissolved organic matter, DOM)也是一类重要的 NOM,含氯消毒剂会改变 DOM 的组成,从而影响 Cl-DBPs 的形成。Korotta-Gamage 等<sup>[44]</sup>研究发现 NOM 的分子量、结构和疏水性会影响 Cl-DBPs 的形成。但由于 NOM 的复杂性,目前已有的研究尚未完全了解各种离子对 Cl-DBPs 生成的影响和作用机制,尚需进一步研究。

### 1.2 细菌和藻类代谢产物

随着饮用水源地水质的恶化,藻华发生频率和强度不断增加,目前对细菌和藻类代谢物作为 Cl-DBPs 前体物的研究仅次于 NOM,这些前体物主要包括由自然死亡、工艺处理导致细胞破裂后释放的物质,以及藻细胞直接向水环境释放的代谢产物,如藻源有机质(algae organic matter, AOM)等。AOM 作为有机前体物能生成高毒性的 Cl-DBPs,会直接影响饮用水水质<sup>[45]</sup>。Gonsior 等<sup>[46]</sup>通过负离子电喷雾-傅立叶变换离子回旋共振质谱(ESI FT-ICR MS)检测发现铜绿微囊藻(*M. aeruginosa*)细胞中 AOM 在氯化消毒后产生了 Cl-DBPs。此外, Li 等<sup>[47]</sup>通过 GC-MS 检测到经过氯化消毒后, *M. aeruginosa* 中 AOM 生成了 7 种 Cl-DBPs,包括二氯乙腈、三氯硝基甲烷、二氯乙酰胺等。因此,在藻华期间控制 AOM 衍生的 Cl-DBPs 已成为饮用水安全的挑战之一。

### 1.3 氨基酸和蛋白质等小分子有机物

根据美国的一项调查,在 16 个饮用水处理厂的原水中总氨基酸(amino acids, AAs)平均占总

DON 含量的 15%<sup>[48]</sup>. 游离 AAs 具有低分子量、低阴离子电荷, 易与消毒剂反应形成 Cl-DBPs. Lu 等<sup>[49]</sup> 结合高分辨率质谱识别出芳香族氨基酸与消毒剂反应生成的 Cl-DBPs. 但关于氨基酸和蛋白质作为前体物生成 Cl-DBPs 的研究并不多, 且蛋白质在水环境中容易被降解. 因此, 未来对氨基酸和蛋白质等有机物生成 Cl-DBPs 的研究应更充分.

#### 1.4 外源性有机污染物

外源性有机污染物虽然浓度低, 但种类繁多, 随着水体以及饮用水源地污染加剧, 尤其近年来抗生素的滥用, 在水体中频繁检出, 使其成为重要的 Cl-DBPs 前体物. 如氯霉素等抗生素在氯化消毒后生成了二氯乙酰胺等 Cl-DBPs<sup>[50]</sup>; Zhou 等<sup>[40]</sup> 发现四环素在氯化化和氯胺化过程中会生成 TCM、DCAN、四氯化碳和二氯丙酮. 除抗生素外, Gao 等<sup>[51]</sup> 发现对酮洛芬和扑热息痛超声后氯化增强了 TCM 和三氯硝基甲烷的生成. 外源性有机污染物由于其种类繁多, 具有难以降解和持续输入的特性, 目前关于 Cl-DBPs 前体物的研究仍然不够充分.

此外, 由于 COVID-19 的快速传播, 尤其是紧急医疗的污泥污水处理会产生一定的 Cl-DBPs. 污水处理厂 (wastewater treatment plants, WWTP) 产生的污泥污水中含有大量的胞外聚合物 (extracellular polymeric substance, EPS) 等有机物. Zhang 等<sup>[52]</sup> 研究表明污水污泥中的 EPS 与含氯消毒剂反应会生成 THMs、HBQs、氯代酮等 Cl-DBPs. 研究污水污泥在氯化消毒过程中生成的 Cl-DBPs, 对建立安全有效的污泥污水处理方法具有重要的工程和科学意义.

## 2 Cl-DBPs 的生态毒性效应 (Eco-toxicity effects of Cl-DBPs)

近年来, 关于 Cl-DBPs 对生态环境和人体健康的影响研究已经取得较多进展, 研究结果显示大部分 Cl-DBPs 具有潜在的“三致”效应、基因毒性、细胞毒性、神经毒性、发育不良和生殖系统并发症等<sup>[53]</sup>. Nieuwenhuijsen 等<sup>[54]</sup> 基于转基因细菌、哺乳动物及人类细胞培养、哺乳动物和啮齿类动物实验, 提出了 Cl-DBPs 相关的毒性机制, 包括遗传毒性、氧化应激、叶酸代谢障碍、扰乱胎盘合胞体滋养层细胞衍生的绒毛膜促性腺激素的合成和分泌、睾酮水平降低等. 其他的分子机制如表观遗传学的变化也已被观察到<sup>[55]</sup>. 但目前关于 Cl-DBPs 的毒性效应研究和数据并不充分, 需要更广泛的流行病学调查和更深入的毒理学研究.

### 2.1 Cl-DBPs 对水生生物的毒性效应

研究表明 Cl-DBPs 可能会降低水体的初级生产力<sup>[56]</sup>, 对水生生态系统和水生生物产生危害 (表 2). Cl-DBPs 对浮游植物的影响主要表现为抑制生长、改变浮游植物群落结构以及损伤藻细胞的超微结构等; 对水生动物的影响主要表现在影响游泳能力、降低存活率和诱导细胞凋亡等. 目前关于 Cl-DBPs 暴露影响水生生物的研究仍然十分匮乏, 其中以微藻、斑马鱼、鲤鱼居多.

表 2 Cl-DBPs 对水生生物的毒性效应

Table 2 Toxicity effects of Cl-DBPs on aquatic organisms

水生生物 Aquatic organisms	氯代消毒副产物 Cl-DBPs	生态毒性效应 Toxicological effects	参考文献 Reference
铜绿微囊藻	氯乙酸	刺激 MC-LR 产生, 损伤藻细胞的超微结构, 抑制生长	[23]
栅藻	氯乙酸	破坏类囊体片, 微藻蛋白核消失, ROS 显著增加, DNA 受损, 细胞凋亡	[24]
小球藻	氯乙酸	生长速率减慢, 最大光化学量子产量下降, 叶绿素 a 浓度降低, SOD、CAT、GSH 含量上升, MDA 含量下降	[59]
鲤鱼	三氯甲烷	血液参数下降, 生化指标 (葡萄糖、总蛋白、丙氨酸转氨酶) 的变化显著, 引发肝损伤	[4]
斑马鱼	2,6-二氯-1,4-苯醌	雌性青春期延迟, 卵巢生长迟缓, 生育能力低下	[63]
		存活率降低, 畸变率提高	[64]
	2,5-二氯-1,4-苯醌	体长减少, 心率降低, 色素沉着减少, 运动轴突结构异常等发育缺陷, 神经元发育相关的基因显著下调	[66]
	二氯乙酰胺	引起斑马鱼急性代谢损伤	[68]

#### 2.1.1 对浮游植物的影响

有害藻华 (harmful algal blooms, HABs) 是世界范围内公共卫生安全的一个重要问题. Cl-DBPs 对水

生态系统中藻类的影响已进行了大量的研究: Fisher 等<sup>[57]</sup>研究了 DCAA 和 TCAA 对海洋藻类 (*Isochrysis galbana*) 的急、慢性毒性, *I. galbana* 的 72 h 生长数据表明, 暴露于高浓度的 DCAA 和 TCAA 会抑制 *I. galbana* 种群增长, 在中等浓度时生长非常缓慢, 在最高浓度时不生长; Zhang 等<sup>[58]</sup>报道消毒后含盐废水中的 Cl-DBPs 可能会对海洋微藻产生急性毒性; Ye 等<sup>[23]</sup>研究表明氯乙酸(MCAA) 会刺激 *M. aeruginosa* 产生 MC-LR、损伤藻细胞的超微结构、抑制 *M. aeruginosa* 生长等。

大量研究表明, Cl-DBPs 对浮游植物的毒性机制主要在于损伤光合系统和诱导氧化应激<sup>[23, 58-59]</sup>。Cui 等<sup>[24]</sup>研究了 MCAA 对栅藻 (*Scenedesmus* sp.) 的毒性效应, 结果表明 MCAA 减少了单位面积中藻细胞的数量, 藻细胞的存活率严重下降。与对照组相比, 在 MCAA 暴露的早期 (24 h), 细胞中叶绿素 a 的含量显著增加 ( $P < 0.05$ ), 这可能是为了防止光合作用的活性进一步下降。研究人员发现 MACC 破坏了 *Scenedesmus* sp. 的类囊体片, 造成蛋白核的消失。这些结果表明, Cl-DBPs 会损伤 *Scenedesmus* sp. 的光合系统, 这可能是 Cl-DBPs 抑制微藻生长的毒性机制之一。此外, 研究人员测定了藻细胞内活性氧 (ROS) 的水平。结果表明,  $0.8 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$  MCAA 处理 48 h 后, *Scenedesmus* sp. 的 ROS 水平显著增加, 导致 DNA 受损, 并引发细胞凋亡。以上结果表明氧化应激也是 MCAA 对 *Scenedesmus* sp. 的毒性作用机制之一。

鉴于天然水体中含有多种微藻, 类群之间存在敏感性差异, Cl-DBPs 很可能会影响浮游植物群落的结构。Cui 等<sup>[60]</sup>评估了 THMs、HAAs 和 HANs 对 3 种微藻: 小环藻 (*Cyclotella* sp.)、*M. aeruginosa* 和 *Scenedesmus* sp. 群落演替的影响。EC<sub>50</sub> 的结果表明, THMs 的毒性最低, 对 3 种微藻的生长抑制率均不超过 50%, HAAs 的毒性随着卤素取代基数量的增加而降低, HANs 对微藻的生长毒性最强。DBPs 对 3 种微藻的毒性因物种而异, *M. aeruginosa* 是对 DBPs 最敏感的物种, *Scenedesmus* sp. 对 HANs 的耐受性最高, 这可能是由于原核生物和真核生物的反应机制不同。其反应机制的不同表现在: 藻细胞对抗外源化学物的第一个屏障是细胞壁, *Scenedesmus* sp. 的细胞壁 (1.7  $\mu\text{m}$ ) 比 *M. aeruginosa* (450 nm) 更厚; 其次, DBPs 抑制微藻生长的一个重要机制是破坏其光合系统, 与原核生物 *M. aeruginosa* 相比, *Scenedesmus* sp. 的叶绿体膜可作为阻止 DBPs 和其他污染物通过的另一道屏障。此外, 氯乙腈 (MCAN) 影响了藻类群落的结构, 在暴露于 MCAN 和种间竞争的双重胁迫下, *Cyclotella* sp. 的生长受到了严重抑制。低浓度 MCAA ( $2 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ ) 也影响了 3 种微藻的比例, *M. aeruginosa* 的数量达到了 70.3%。但这种转变是不可取的, 因许多 *Microcystis* 物种都是有毒和有害的<sup>[61]</sup>, 这些物种的繁殖可能会反过来增加 DBPs 的形成。这些变化可能导致蓝藻水华的爆发, 产生藻毒素, 污染水和空气, 进而威胁水生生物和人类的安全。

### 2.1.2 对水生动物的影响

多项研究表明 Cl-DBPs 对水生动物的危害: Melo 等<sup>[62]</sup>研究发现 MCAA 和 TCAA 对大型蚤会产生急性和慢性毒性; Cui 等<sup>[24]</sup>评估了 9 种 Cl-DBPs 对大型蚤和斑马鱼的毒性效应, 结果表明, 大多数 Cl-DBPs 都影响了大型蚤的游泳能力, 并且诱导了斑马鱼的非正常发育甚至死亡。

目前对水生动物的研究主要集中在斑马鱼。2,6-DCBQ 会导致斑马鱼雌性青春期延迟、卵巢生长迟缓、生育能力低下, 进一步研究表明这些不良结果与  $17\beta$ -雌二醇 (E2) 水平的显著降低有关<sup>[63]</sup>; 斑马鱼在暴露于  $90 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$  和  $120 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$  的 2,6-DCBQ 时存活率降低到 65% 和 44%, 畸变率提高到 11% 和 26%, 同时 2,6-DCBQ 对其氧化应激 (SOD 活性升高)、脂质过氧化 (MDA 水平升高)、DNA 损伤 (8-羟基脱氧鸟苷含量增加) 和细胞凋亡 (caspase-3 活性增加) 均有影响<sup>[64]</sup>; 2,6-DCBQ 导致斑马鱼心脏内心肌纤维不规则, 脑内细胞核固缩和染色质凝集, GSH 含量、SOD 活性、CAT 活性和总抗氧化能力 (T-AOC) 均受到显著抑制, 并且在心脏和大脑中分别检测到 545 个和 1228 个差异表达基因 (DEGs), 主要富集于血管系统发育、脉管系统发育和心脏中的氧化还原酶活性<sup>[65]</sup>; 斑马鱼幼鱼的运动活力随着 2,5-二氯-1,4-苯醌 (2,5-DCBQ) 浓度的增加而降低, 这种影响在黑暗刺激条件下更为明显, KEGG 结果显示神经活性配体受体相互作用和凋亡通路明显被破坏, 乙酰胆碱酯酶活性受到影响<sup>[66]</sup>。

此外, Chaves 等<sup>[67]</sup>利用斑马鱼胚胎生物测定法评估了 7 种未受管制的 DBPs 的毒性, 其中 Cl-DBPs 包括 1,1,1-三氯丙酮、六氯丙酮和 3-氯-2,2-二甲基-1-丙醇与一些受管制的 Cl-DBPs 相比显示出更高的毒性。同时, Chaves 等<sup>[67]</sup>强调了关注未受管制 Cl-DBPs 的毒理学效应的重要性。这些研究初

步揭示了 Cl-DBPs 对水生生物的毒性, 绝大多数水生动物暴露于 Cl-DBPs 可通过胃肠道吸收及皮肤接触致毒.

## 2.2 Cl-DBPs 对陆生生物的毒性效应

基于细菌和哺乳动物细胞测试相关研究表明, Cl-DBPs 在植物和动物体内都具有基因毒性<sup>[10,69]</sup>. 通过中国仓鼠卵巢(Chinese hamster ovary cell, CHO)细胞, Wagner 等<sup>[70]</sup>已经评估了超过 100 种 DBPs 的毒性. 在已有的研究中, CHO 细胞由于其在培养液中稳定生长并且容易获得高表达, 因而被作为主要的研究对象. 同时, Cl-DBPs 对小鼠、多毛纲、秀丽隐杆线虫和猪胚胎等也会产生毒性效应(表 3).

表 3 Cl-DBPs 对陆生生物的毒性效应

Table 3 Toxicity effects of Cl-DBPs on terrestrial organisms

受试物种 Subject species	氯代消毒副产物 Cl-DBPs	生态毒性效应 Toxicology	参考文献 Reference
中国仓鼠卵巢细胞	氯乙酸	抑制甘油醛-3-磷酸脱氢酶、产生线粒体损伤	[79]
	二氯乙腈	诱导姐妹染色单体交换和淋巴母细胞DNA链断裂	[72]
小鼠	二氯乙腈	降低细胞活力, 增加乳酸脱氢酶释放率, 诱导细胞凋亡	[80]
	溴氯硝基甲烷 三氯硝基甲烷	肝脏的相对重量下降, 损害肝脏抗氧化防御系统, 干扰氨基酸和碳水化合物代谢	[29]
	二氯乙酸 三氯乙酸	诱导不同水平的氧化应激	[76]
	氯乙酸	肝细胞活力下降	[75]
秀丽隐杆线虫	2,6-二氯-1,4-苯醌	诱发DNA损伤	[81]
多毛纲	氯乙酸	影响发育	[17]
猪胚胎	一溴二氯甲烷	囊胚发育率降低, 雌二醇信号通路改变	[73]

目前有关 Cl-DBPs 对植物的毒性效应研究仍非常有限. Ranjan 等<sup>[69]</sup>在葱属植物的染色体畸变试验中发现, 葱属植物根尖细胞在暴露于 TCM 和三氯乙腈(TCAN) 120 h 后, 后期-末期细胞中观察到架桥现象、染色体粘连、染色体不稳定、染色体片段化和染色体畸变. 随着 Cl-DBPs 浓度的升高, 总染色体畸变更为严重. 此外, 脂质过氧化反应、过氧化氢含量、抗坏血酸过氧化物酶、愈创木酚过氧化物酶和过氧化氢酶等生化指标均呈浓度依赖性.

世卫组织国际癌症研究机构(IARC)表明, 在动物实验中有足够的证据表明 DCAN 和其他 Cl-DBPs 具有毒性效应: DCAN 会导致小鼠肝窦扩张、肝和肾小球出血的空泡变性和肾小管肿胀, 暴露于  $44 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  DCAN 可诱导肝脏氧化损伤并且显著增加了肝谷胱甘肽含量、影响线粒体生物能. 这些结果表明线粒体膜电位和细胞色素 c 氧化酶活性的升高可能与 DCAN 诱导的肝线粒体损伤的代偿性病理生理反应有关<sup>[71]</sup>; DCAN 可诱导 CHO 细胞姐妹染色单体交换和淋巴母细胞 DNA 链断裂, 进而使 CHO 细胞增殖和凋亡<sup>[72]</sup>; 猪胚胎发育的第一周暴露于低浓度的  $\text{CHBrCl}_2$  会对囊胚发育率产生不利影响并且会导致雌二醇信号通路的改变<sup>[73]</sup>.

人类暴露于 Cl-DBPs 会增加膀胱癌、结肠直肠癌和肝脏病变等健康风险<sup>[74]</sup>, 而动物实验表明 Cl-DBPs 的危害主要表现在肝脏病变<sup>[75-76]</sup>. Faustino-Rocha 等<sup>[77]</sup>评估了  $\text{CHBr}_2\text{Cl}$  和  $\text{CHBrCl}_2$  引起的小鼠体内线粒体功能障碍, 以及由此产生的肝脏组织和生化组织变化. 结果表明, 与对照组相比, 暴露于 THMs 的小鼠丙氨酸转氨酶和胆红素水平明显升高 ( $P < 0.05$ ). 线粒体分析显示,  $\text{CHBr}_2\text{Cl}$  和  $\text{CHBrCl}_2$  降低了肝组织线粒体生物能量活性, 并且增加了肝组织中的氧化应激. 这一结果验证了线粒体功能障碍和氧化应激在  $\text{CHBr}_2\text{Cl}$  和  $\text{CHBrCl}_2$  引起的肝毒性的作用, 增加了对 Cl-DBPs 作用机制的认识. 此外, 小鼠暴露于 DCAA 和 TCAA 后会产生慢性肝炎, Hassoun 等<sup>[75]</sup>研究表明 Cl-DBPs 在肝脏中诱导氧化应激是这种慢性肝炎的重要机制. Cl-DBPs 对动物细胞产生基因毒性也进行了广泛研究. Plewa 等<sup>[78]</sup>利用 CHO 细胞研究了单一 Cl-DBPs 的基因毒性, 在碱性彗星实验中均检测到 Cl-DBPs 如 CAA、一氯二溴乙酸、一溴二氯乙酸等诱导 CHO 细胞 DNA 损伤. 袁婷婷等<sup>[35]</sup>用小鼠淋巴瘤细胞作为受试细胞, 分别评估了暴露在一氯乙酰胺、二氯乙酰胺和三氯乙酰胺等 5 种 HAcAms 下小鼠淋巴瘤细胞 Tk 基因总突变频率的变化, 发现 5 种 HAcAms 均呈现出一定的基因毒性. 但这些研究大多基于彗

星实验初步检测 DNA 损伤, 由于这种 DNA 损伤大部分可以修复, 因此彗星实验检测 Cl-DBPs 基因毒性的意义仍有待确定. 除此之外, 目前大多数研究是在实验室内进行的, 且影响因素单一、暴露时间短、剂量高, 与实际环境的毒性效应差异可能过大.

### 2.3 Cl-DBPs 对人体健康的毒性效应

为了评估 Cl-DBPs 对人体导致的不良健康结果, 通常会考虑 Cl-DBPs 的暴露途径. 人体接触 Cl-DBPs 主要通过 3 种途径: (1) 饮用超过国家规定 Cl-DBPs 剂量的水; (2) Cl-DBPs 具有皮肤渗透性, 在淋浴、沐浴以及在氯消毒泳池中游泳时通过皮肤真皮层吸收 Cl-DBPs; (3) Cl-DBPs 在室温下易挥发, 在用水过程中很容易转化为水蒸气, 从而吸入 Cl-DBPs 溶质. 水体中 Cl-DBPs 种类较多, 不同 Cl-DBPs 的浓度、理化性质和暴露途径导致的健康影响均不同 (表 4). 暴露评估一直是饮用水 Cl-DBPs 暴露与人群健康流行病学调查中面临的主要挑战之一<sup>[82]</sup>, 特别是癌症等长期潜伏的疾病.

表 4 Cl-DBPs 对人体健康的毒性效应

Table 4 Toxicity effects of Cl-DBPs on human health

氯代消毒副产物 Cl-DBPs	毒性效应 Toxicity effects	参考文献 Reference
卤代甲烷	膀胱癌, 结肠癌, 皮肤癌, 神经管缺陷, 人体气道屏障功能障碍, 气道上皮细胞紊乱, 过敏性疾病, 内分泌紊乱, 细胞基因表达异常, DNA 甲基化, 心血管先天性异常, 尿道下裂风险增加, 原癌基因 <i>c-myc</i> 和 <i>c-jun</i> 的 mRNA 表达增加, 肾和肝产生肿瘤	[22, 92 - 94]
卤代乙酸	急慢性中毒, 胚胎发育不正常, 细胞增殖, 染色体损伤, 细胞 ATP 水平下降, DNA 错误修复, 染色体重组或端粒末端融合损伤, 肠道微生物群及其代谢异常, 对肝、肾、神经系统产生负面影响, 影响男性生殖, 胎儿畸形, 胎儿发育迟缓, 性成熟延迟, 胎盘改变以及影响骨骼, 在尿路上皮细胞中表现出致癌特性	[17, 25, 75]
卤代乙腈	具有致畸性和致突变性, 破坏薄膜组织, 大脑的呼吸中枢瘫痪, 有机体诱变, 淋巴细胞内 DNA 链断裂	[26 - 27]
卤代苯醌	蛋白质和 DNA 的损伤与癌变, 产生活性氧, 影响基因表达, 诱导肿瘤发生	[30 - 31]

关于 Cl-DBPs 的生殖相关研究都是建立在现有研究或现有记录 (例如出生证明) 的基础上, 并依赖于常规饮用水监测来建立相关暴露指数. 最近的研究将有关饮酒、淋浴和洗澡习惯等个人信息作为暴露情况纳入其中, 或测量尿液中 TCAA 的含量<sup>[83]</sup>. 目前 Cl-DBPs 对生殖方面的影响包括精子质量、怀孕时间、月经周期、妊娠结果、流产、胎儿生长缓慢、早产和先天性畸形等<sup>[84-86]</sup>. Cl-DBPs 暴露会导致精子形态异常和精子浓度下降<sup>[84]</sup>; Maclehorse 等<sup>[85]</sup> 研究发现摄入高浓度 THMs 会降低女性的生育能力; 在加州进行的一项前瞻性研究表明, 每天喝 5 杯或更多含有  $\geq 75 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$  THMs 的水的妇女, 自然流产的风险增加<sup>[86]</sup>. 然而, Cl-DBPs 除了与胎儿生长有轻微的相关性外, 并未有直接证据表明与其他妊娠结果有一致的相关性.

与通过皮肤或摄入相比, 吸入摄取 Cl-DBPs 导致不良健康影响的风险要高得多<sup>[20]</sup>. 许多研究表明沐浴水中的 Cl-DBPs 会引起呼吸道问题如咳嗽、哮喘和呼吸道感染等<sup>[87-88]</sup>. 有研究表明在救生员中发现了 3 例由三氯胺致敏引起的职业性哮喘<sup>[89]</sup>. 一些研究表明, 与其他运动员相比, 游泳运动员的哮喘患病率更高<sup>[90]</sup>, 但鉴于游泳是哮喘患者的推荐运动, 这种关联的方向尚不明确.

Chaves 等<sup>[74]</sup> 对目前新兴的和未受管制 Cl-DBPs 的毒性作用机制进行了综述, 表明 Cl-DBPs 对多种信号通路有调控作用. 如 HANs 可与雄激素受体结合从而导致内分泌紊乱; 单 HAA 可使 3-磷酸甘油醛脱氢酶 (GAPDH) 活性位点烷基化而破坏 DNA 等. 此外, 大量研究发现 Cl-DBPs 会对人体细胞产生影响: 2,6-DCBQ 会诱导 Caco-2 细胞、膀胱癌 5637 细胞和胃部 MGC-803 细胞染色体损伤<sup>[30]</sup>; Xu 等<sup>[91]</sup> 将 T24 膀胱癌细胞暴露于 3 种氯代苯醌 (CBQ) 后发现, CBQ 与单链或双链寡脱氧核苷酸结合形成 DNA 加合物, 造成 DNA 损伤. 这些结果表明 Cl-DBPs 可能对人体健康造成不利影响, 然而 Cl-DBPs 对人体健康毒性效应的作用机制尚不明确, 实验室模型可能不一定有助于理解 Cl-DBPs 对人体的急性或慢性毒性, 因为人体通常暴露在非常低水平的 Cl-DBPs 下, 因此在未来的纵向生物样本库或队列研究中, 应筛选更完备的暴露生物标志物.

### 3 Cl-DBPs 的混合毒性效应 (Mixture toxicity effects of Cl-DBPs)

目前对 Cl-DBPs 的毒性效应研究主要集中在单一 Cl-DBPs. 然而, 目前在水体中已发现的 Cl-DBPs 的单一毒性并不能完全反映 Cl-DBPs 混合物的总体毒性. 大量研究表明, 不同 Cl-DBPs 可能

产生相加、协同和拮抗效应<sup>[95-98]</sup>。因此,对 Cl-DBPs 混合物的潜在混合毒性效应的研究对于保护水质安全和人体健康是十分重要的。

Stalter 等<sup>[95]</sup>对 22 个卤代 DBPs 的联合毒性进行了测试,通过浓度相加(Concentration addition, CA)模型证实了所测试的 DBPs 毒性具有相加效应。DCAA 和 TCAA 混合物可诱导小鼠肝组织出现氧化应激的相加效应<sup>[75]</sup>。此外,Cl-DBPs 的协同和拮抗效应也有文献报道。Fan 等<sup>[96]</sup>发现无机 DBPs 和有机 DBPs 组成的二元混合物对 CHO 细胞的毒性出现了协同效应。Chen 等<sup>[97]</sup>测定了 7 种 DBPs 及其二元混合物对青海弧菌 Q67 的急性毒性,观察到 DBPs 二元混合物的协同效应。同时,Chen 等<sup>[97]</sup>指出化合物的协同效应可能取决于浓度水平和浓度比。Melo 等<sup>[62]</sup>用 CA 和独立作用(independent action, IA)模型用于混合物毒性的预测评估,选定了 HAAs 的二元混合物和三元混合物对水蚤进行了毒理实验。结果表明,CA 是评估 HAAs 二元和三元混合物毒性效应最可靠的方法。同等总浓度下,二元和三元混合物的 EC<sub>50</sub> 值显著低于 3 种 HAAs 的单一试验结果,并且混合物的毒性比 3 种单一 HAAs 的毒性均增加 50% 以上。研究人员还进行了多代慢性试验,将水蚤暴露于 HAAs 的三元混合物中,结果显示第二代水蚤的性成熟度和孵化后代数量显著下降。另外,Narotsky 等<sup>[98]</sup>评估了 9 种 DBPs 的联合毒性,用 4 种 THMs(THM4)、5 种 HAAs(HAA5)和 9 种 DBPs(DBP9, THM4+HAA5)的混合物作用于 F344 大鼠,所有 3 种混合物在  $\geq 613 \text{ mol}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$  时小鼠均终止妊娠,HAA5 在  $\geq 308 \text{ mol}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$  时引起眼部畸形(无眼、小眼症)。然而,在 DBP9 处理时,THMs 的存在似乎减少了 HAAs 引起的眼睛缺损的发生率。但这两类 DBPs 之间的相互作用机制尚不清楚,未来应进一步研究。

在 Cl-DBPs 混合物对人体健康的毒性效应方面,方晶云<sup>[99]</sup>指出构成总有机卤化物(total organic halides, TOX)的 DBPs 中有 50% 是未确定的,而在氯胺消毒中,75% 的 TOX 是未确定的 DBPs。研究单一 Cl-DBPs 不足以确定 Cl-DBPs 混合物的整体不良健康效应。因此,检测消毒后的原水特别是广泛人口接触的水源(如公共游泳池和温泉水)中 Cl-DBPs 的总体毒性效应变得更为重要。大量研究表明游泳池和温泉水中的 Cl-DBPs 具有基因毒性或致突变性<sup>[88, 90, 100]</sup>。Vlaanderen 等<sup>[101]</sup>利用几种免疫反应生物标志物,如白细胞介素-1 受体拮抗剂、C-X-C 基序趋化因子 10、C-C 基序趋化因子 11 研究了游泳前后呼气中的 TCM、一溴二氯甲烷和二溴一氯甲烷与呼吸效应(如哮喘)之间的关系,发现短期接触 THMs 与选定标记物的细胞因子和趋化因子之间存在正相关。Cl-DBPs 混合物与刚出生婴儿患有的疾病之间也存在相关性。Wright 等<sup>[102]</sup>研究表明患有心血管疾病的婴儿与 4 种 THMs 相关,但一种 THMs 是否会导致婴儿心血管缺陷尚不清楚,还需进一步研究。

此外,环境因素与 Cl-DBPs 的总体毒性效应之间也存在相关性,Zeng 等<sup>[103]</sup>研究表明,氯化消毒后的水致诱变和致畸变的水平在 1 月份时高于 7 月。这些因素在环境中是不可控的,它们不仅会影响 Cl-DBPs 的种类和含量,还会影响到水体中 Cl-DBPs 混合物的总体毒性。因此,在研究 Cl-DBPs 的毒性效应时,应该把这些影响因素考虑在内。

#### 4 总结和展望(Conclusion and prospects)

大量使用消毒剂后,生成有害的 Cl-DBPs 通过污废水、气溶胶进入环境,且当前污染治理技术还无法彻底去除,使其长期滞留于环境中,对水生生物和人体健康产生一定的毒性效应,是一类重要的新型污染物。其主要毒性效应包括:①降低水体的初级生产力,影响水生动物的游泳能力,损伤浮游植物的光合系统和群落结构,导致斑马鱼幼鱼脊柱畸形、尾巴畸形、心脏水肿和发育迟缓等;②损伤 CHO 细胞的线粒体、诱导 DNA 链断裂,引发小鼠原发性 DNA 损伤、降低细胞活力、诱导肝脏氧化损伤,影响多毛纲发育,导致猪胚胎雌二醇信号通路改变;③造成人体神经管缺陷,气道屏障功能障碍以及气道上皮细胞紊乱,过敏性疾病,肠道微生物群及其代谢异常,男性生殖系统疾病,婴儿心血管先天性异常(低出生体重、胎儿畸形和发育迟缓),尿道下裂风险,流产风险等;④Cl-DBPs 混合物会产生相加、协同和拮抗效应。

目前,有关 Cl-DBPs 的生态毒性效应研究还处于初级阶段,未来需从以下几个方面加强研究:(1) Cl-DBPs 种类繁多,其化学结构、理化性质及毒理学效应复杂,关于毒性效应及其机制的研究还不够充分,相关机制需要进一步探究;(2)无论是单一 Cl-DBPs 还是 Cl-DBPs 混合物对生态环境和人体的毒性



效应研究大多在实验室开展,研究集中在急性毒性,并且实验浓度高于实际环境条件,未来需加强实际环境中的相关研究;(3)目前的研究大多集中在一些受管制的 Cl-DBPs,而未受管制的 Cl-DBPs 显示出更高的毒性.未来应加强对未受管制的 Cl-DBPs 的毒性效应研究;(4)对 Cl-DBPs 混合物的毒性效应尚未完全了解.其中一个主要的不确定性涉及到如何使用单个 Cl-DBPs 的  $EC_{50}$  值来估计复杂混合物的风险.理论上的细胞毒性是根据已发现的 Cl-DBPs 计算的,但这只解释了部分 TOX 的细胞毒性.因此,考虑原水中 Cl-DBPs 混合物的总体毒性是非常重要的;(5)由于 Cl-DBPs 可能在水生环境和生物体中发生降解和转化,有必要评估 Cl-DBPs 的降解和转化产物的毒性效应.

#### 参考文献 (References)

- [ 1 ] WATTS C, SUN J X, JONES P D, et al. Monthly variations of unregulated brominated disinfection by-products in chlorinated water are correlated with total bromine[J]. *Eco-Environment & Health*, 2022, 1(3): 147-155.
- [ 2 ] PAL A, HE Y L, JEKEL M, et al. Emerging contaminants of public health significance as water quality indicator compounds in the urban water cycle[J]. *Environment International*, 2014, 71: 46-62.
- [ 3 ] 丁文川,姚瑜佳,曾晓岚,等.垃圾填埋场中新型污染物的研究进展[J]. *环境化学*, 2018, 37(10): 2267-2282.  
DING W C, YAO Y J, ZENG X L, et al. Emerging contaminants in municipal landfills: A review[J]. *Environmental Chemistry*, 2018, 37(10): 2267-2282 (in Chinese).
- [ 4 ] PERVEEN S, HASHMI I, KHAN R. Evaluation of genotoxicity and hematological effects in common carp (*Cyprinus carpio*) induced by disinfection by-products[J]. *Journal of Water and Health*, 2019, 17(5): 762-776.
- [ 5 ] CORTÉS C, MARCOS R. Genotoxicity of disinfection byproducts and disinfected waters: A review of recent literature[J]. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 2018, 831: 1-12.
- [ 6 ] 李永珍,何更生,詹铭,等.上海市水源水及出厂水中卤甲烷、卤乙酸、卤乙腈类消毒副产物含量及健康风险评估[J]. *环境与职业医学*, 2021, 38(5): 460-466.  
LI Y Z, HE G S, ZHAN M, et al. Levels and health risk assessments of halomethanes, haloacetic acids, and haloacetonitriles disinfection by-products in source and finished water in Shanghai[J]. *Journal of Environmental and Occupational Medicine*, 2021, 38(5): 460-466 (in Chinese).
- [ 7 ] KRASNER S W, WEINBERG H S, RICHARDSON S D, et al. Occurrence of a new generation of disinfection byproducts[J]. *Environmental Science & Technology*, 2006, 40(23): 7175-7185.
- [ 8 ] MIAN H R, HU G J, HEWAGE K, et al. Prioritization of unregulated disinfection by-products in drinking water distribution systems for human health risk mitigation: A critical review[J]. *Water Research*, 2018, 147: 112-131.
- [ 9 ] ZHAO Y L, ANICHINA J, LU X F, et al. Occurrence and formation of chloro- and bromo-benzoquinones during drinking water disinfection[J]. *Water Research*, 2012, 46(14): 4351-4360.
- [ 10 ] PRESSMAN J G, RICHARDSON S D, SPETH T F, et al. Concentration, chlorination, and chemical analysis of drinking water for disinfection byproduct mixtures health effects research: U. S. EPA's four lab study[J]. *Environmental Science & Technology*, 2010, 44(19): 7184-7192.
- [ 11 ] ROOK J J. Formation of haloforms during chlorination of natural waters[J]. *Water Treatment Examination*, 1974, 23: 234-243.
- [ 12 ] GRELLIER J, RUSHTON L, BRIGGS D J, et al. Assessing the human health impacts of exposure to disinfection by-products—a critical review of concepts and methods[J]. *Environment International*, 2015, 78: 61-81.
- [ 13 ] 齐慧颖,郭新彪.氯化消毒副产物与膀胱癌关系研究进展[J]. *职业与健康*, 2018, 34(24): 3453-3457.  
QI H Y, GUO X B. Research progress of relation between chlorination disinfection by-products and bladder cancer[J]. *Occupation and Health*, 2018, 34(24): 3453-3457 (in Chinese).
- [ 14 ] EVLAMPIDOU I, FONT-RIBERA L, ROJAS-RUEDA D, et al. Trihalomethanes in drinking water and bladder cancer burden in the European union[J]. *Environmental Health Perspectives*, 2020, 128(1): 17001.
- [ 15 ] USMAN M, KUCKELKORN J, KÄMPFE A, et al. Identification of disinfection by-products (DBP) in thermal water swimming pools applying non-target screening by LC-/GC-HRMS[J]. *Journal of Hazardous Materials*, 2023, 449: 130981.
- [ 16 ] WANG X X, LIU B M, LU M F, et al. Characterization of algal organic matter as precursors for carbonaceous and nitrogenous disinfection byproducts formation: Comparison with natural organic matter[J]. *Journal of Environmental Management*, 2021, 282: 111951.
- [ 17 ] YANG M T, ZHANG X R. Comparative developmental toxicity of new aromatic halogenated DBPs in a chlorinated saline sewage effluent to the marine polychaete *Platynereis dumerilii*[J]. *Environmental Science & Technology*, 2013, 47(19): 10868-10876.
- [ 18 ] RICHARDSON S D, TERNES T A. Water analysis: Emerging contaminants and current issues[J]. *Analytical Chemistry*, 2022, 94(1): 382-416.

- [ 19 ] POSTIGO C, EMILIANO P, BARCELÓ D, et al. Chemical characterization and relative toxicity assessment of disinfection byproduct mixtures in a large drinking water supply network[J]. *Journal of Hazardous Materials*, 2018, 359: 166-173.
- [ 20 ] LEE J, HA K T, ZOH K D. Characteristics of trihalomethane (THM) production and associated health risk assessment in swimming pool waters treated with different disinfection methods[J]. *Science of the Total Environment*, 2009, 407(6): 1990-1997.
- [ 21 ] TÉLLEZ TOVAR S S, RODRÍGUEZ SUSANA M. Cancer risk assessment from exposure to trihalomethanes in showers by inhalation[J]. *Environmental Research*, 2021, 196: 110401.
- [ 22 ] MAHATO J K, GUPTA S K. Advanced oxidation of Trihalomethane (THMs) precursors and season-wise multi-pathway human carcinogenic risk assessment in Indian drinking water supplies[J]. *Process Safety and Environmental Protection*, 2022, 159: 996-1007.
- [ 23 ] YE J, NI J W, TIAN F X, et al. Toxicity effects of disinfection byproduct chloroacetic acid to *Microcystis aeruginosa*: Cytotoxicity and mechanisms[J]. *Journal of Environmental Sciences*, 2023, 129: 229-239.
- [ 24 ] CUI H J, CHEN B Y, JIANG Y L, et al. Toxicity of 17 disinfection by-products to different trophic levels of aquatic organisms: Ecological risks and mechanisms[J]. *Environmental Science & Technology*, 2021, 55(15): 10534-10541.
- [ 25 ] MARSÀ A, CORTÉS C, HERNÁNDEZ A, et al. Hazard assessment of three haloacetic acids, as byproducts of water disinfection, in human urothelial cells[J]. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 2018, 347: 70-78.
- [ 26 ] LU G H, QIN D H, WANG Y H, et al. Single and combined effects of selected haloacetonitriles in a human-derived hepatoma line[J]. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 2018, 163: 417-426.
- [ 27 ] XUE P, WANG H H, YANG L L, et al. NRF2-ARE signaling is responsive to haloacetonitrile-induced oxidative stress in human keratinocytes[J]. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 2022, 450: 116163.
- [ 28 ] LIVIAC D, CREUS A, MARCOS R. Genotoxicity analysis of two halonitromethanes, a novel group of disinfection by-products (DBPs), in human cells treated *in vitro*[J]. *Environmental Research*, 2009, 109(3): 232-238.
- [ 29 ] YIN J B, WU B, ZHANG X X, et al. Comparative toxicity of chloro- and bromo-nitromethanes in mice based on a metabolomic method[J]. *Chemosphere*, 2017, 185: 20-28.
- [ 30 ] LI J B, ZHANG H F, HAN Y N, et al. Cytotoxicity and genotoxicity assays of halobenzoquinones disinfection byproducts using different human cell lines[J]. *Environmental and Molecular Mutagenesis*, 2020, 61(5): 526-533.
- [ 31 ] LI J H, MOE B, LIU Y M, et al. Halobenzoquinone-induced alteration of gene expression associated with oxidative stress signaling pathways[J]. *Environmental Science & Technology*, 2018, 52(11): 6576-6584.
- [ 32 ] HUANG R F, WANG W, QIAN Y C, et al. Ultra pressure liquid chromatography-negative electrospray ionization mass spectrometry determination of twelve halobenzoquinones at ng/L levels in drinking water[J]. *Analytical Chemistry*, 2013, 85(9): 4520-4529.
- [ 33 ] HU S Y, GONG T T, ZHU H T, et al. Formation and decomposition of new iodinated halobenzoquinones during chloramination in drinking water[J]. *Environmental Science & Technology*, 2020, 54(8): 5237-5248.
- [ 34 ] HU S Y, CHEN X, ZHANG B B, et al. Occurrence and transformation of newly discovered 2-bromo-6-chloro-1, 4-benzoquinone in chlorinated drinking water[J]. *Journal of Hazardous Materials*, 2022, 436: 129189.
- [ 35 ] 袁婷婷, 王新亮, 董慧峪. 5 种卤代乙酰胺类消毒副产物对小鼠淋巴瘤细胞 Tk 基因致突变性研究 [J]. *生态毒理学报*, 2016, 11(1): 153-158.  
YUAN T T, WANG X L, DONG H Y. Mutagenic analysis of five haloacetamides disinfection by-products in the tk gene of mouse lymphoma cells[J]. *Asian Journal of Ecotoxicology*, 2016, 11(1): 153-158 (in Chinese).
- [ 36 ] TIAN X M, ZHOU Y X, WANG K J. Chloroacetaldehyde removal by zero valent iron enhanced hydrolytic acidification pretreatment[J]. *Sustainable Chemistry and Pharmacy*, 2020, 15: 100215.
- [ 37 ] 张琦, 丁雪娇, 李怡, 等. 重庆生活饮用水二氧化氯消毒副产物水平及影响因素 [J]. *中国卫生工程学*, 2022, 21(6): 881-884,888.  
ZHANG Q, DING X J, LI Y, et al. Chlorine dioxide disinfection byproducts and influencing factors in drinking water in Chongqing[J]. *Chinese Journal of Public Health Engineering*, 2022, 21(6): 881-884,888 (in Chinese).
- [ 38 ] 高乃云, 楚文海. 饮用水中氯代丙酮类消毒副产物的分析方法研究 [J]. *水工业市场*, 2011(7): 39-42.  
GAO N Y, CHU W H. Study on analytical method of disinfection by-products of chloroacetone in drinking water[J]. *Water-Industry Market*, 2011(7): 39-42 (in Chinese).
- [ 39 ] ZOU C, WANG M S, CHEN Y X, et al. Effects of different cathodic potentials on performance, microbial community structure and function for bioelectrochemical-stimulated dechlorination of 2, 4, 6-trichlorophenol in sediments[J]. *Environmental Research*, 2023, 216(Pt 1): 114477.
- [ 40 ] ZHOU S Q, SHAO Y S, GAO N Y, et al. Chlorination and chloramination of tetracycline antibiotics: Disinfection by-products formation and influential factors[J]. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 2014, 107: 30-35.
- [ 41 ] McKIE M J, TAYLOR-EDMONDS L, ANDREWS S A, et al. Engineered biofiltration for the removal of disinfection by-product precursors and genotoxicity[J]. *Water Research*, 2015, 81: 196-207.
- [ 42 ] XUE L R, LI X, ZHU X R, et al. Carbon tetrachloride exposure induces ovarian damage through oxidative stress and inflammatory

- mediated ovarian fibrosis[J]. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 2022, 242: 113859.
- [ 43 ] WANG L Y, ZHANG X, CHEN S S, et al. Spatial variation of dissolved organic nitrogen in Wuhan surface waters: Correlation with the occurrence of disinfection byproducts during the COVID-19 pandemic[J]. *Water Research*, 2021, 198: 117138.
- [ 44 ] KOROTTA-GAMAGE S M, SATHASIVAN A. A review: Potential and challenges of biologically activated carbon to remove natural organic matter in drinking water purification process[J]. *Chemosphere*, 2017, 167: 120-138.
- [ 45 ] ZHAO Z M, SUN W J, RAY A K, et al. Coagulation and disinfection by-products formation potential of extracellular and intracellular matter of algae and cyanobacteria[J]. *Chemosphere*, 2020, 245: 125669.
- [ 46 ] GONSIOR M, POWERS L C, WILLIAMS E, et al. The chemodiversity of algal dissolved organic matter from lysed *Microcystis aeruginosa* cells and its ability to form disinfection by-products during chlorination[J]. *Water Research*, 2019, 155: 300-309.
- [ 47 ] LI X, RAO N R H, LINGE K L, et al. Formation of algal-derived nitrogenous disinfection by-products during chlorination and chloramination[J]. *Water Research*, 2020, 183: 116047.
- [ 48 ] FANG C, HU J L, CHU W H, et al. Formation of CX<sub>3</sub>R-type disinfection by-products during the chlorination of protein: The effect of enzymolysis[J]. *Chemical Engineering Journal*, 2019, 363: 309-317.
- [ 49 ] LU Y, SONG Z M, WANG C, et al. Combination of high resolution mass spectrometry and a halogen extraction code to identify chlorinated disinfection byproducts formed from aromatic amino acids[J]. *Water Research*, 2021, 190: 116710.
- [ 50 ] CHU W H, KRASNER S W, GAO N Y, et al. Contribution of the antibiotic chloramphenicol and its analogues as precursors of dichloroacetamide and other disinfection byproducts in drinking water[J]. *Environmental Science & Technology*, 2016, 50(1): 388-396.
- [ 51 ] GAO Y Q, ZHOU J Q, RAO Y Y, et al. Comparative study of degradation of ketoprofen and paracetamol by ultrasonic irradiation: Mechanism, toxicity and DBP formation[J]. *Ultrasonics Sonochemistry*, 2022, 82: 105906.
- [ 52 ] ZHANG W J, DONG T Y, AI J, et al. Mechanistic insights into the generation and control of Cl-DBPs during wastewater sludge chlorination disinfection process[J]. *Environment International*, 2022, 167: 107389.
- [ 53 ] VILLANUEVA C M, CORDIER S, FONT-RIBERA L, et al. Overview of disinfection by-products and associated health effects[J]. *Current Environmental Health Reports*, 2015, 2(1): 107-115.
- [ 54 ] NIEUWENHUIJSEN M J, GRELLIER J, SMITH R, et al. The epidemiology and possible mechanisms of disinfection by-products in drinking water[J]. *Philosophical Transactions. Series A, Mathematical, Physical, and Engineering Sciences*, 2009, 367(1904): 4043-4076.
- [ 55 ] PEREIRA M A, KRAMER P M, CONRAN P B, et al. Effect of chloroform on dichloroacetic acid and trichloroacetic acid-induced hypomethylation and expression of the c- myc gene and on their promotion of liver and kidney tumors in mice[J]. *Carcinogenesis*, 2001, 22(9): 1511-1519.
- [ 56 ] LI Z G, LIU X Y, HUANG Z J, et al. Occurrence and ecological risk assessment of disinfection byproducts from chlorination of wastewater effluents in East China[J]. *Water Research*, 2019, 157: 247-257.
- [ 57 ] FISHER D, YONKOS L, ZIEGLER G, et al. Acute and chronic toxicity of selected disinfection byproducts to *Daphnia magna*, *Cyprinodon variegatus*, and *Isochrysis galbana*[J]. *Water Research*, 2014, 55: 233-244.
- [ 58 ] ZHANG H, TANG W Z, CHEN Y S, et al. Disinfection threatens aquatic ecosystems[J]. *Science*, 2020, 368(6487): 146-147.
- [ 59 ] 张亚凤, 程子波, 肖付耀, 等. 污水厂尾水中消毒副产物对小球藻的生长生理影响[J]. *环境化学*, 2023, 42(2): 370-378.  
ZHANG Y F, CHENG Z B, XIAO F Y, et al. Effects of disinfection by-products in sewage treatment plant effluent on the growth and physiology of *Chlorella vulgaris*[J]. *Environmental Chemistry*, 2023, 42(2): 370-378 (in Chinese).
- [ 60 ] CUI H J, ZHU X S, ZHU Y J, et al. Ecotoxicological effects of DBPs on freshwater phytoplankton communities in co-culture systems[J]. *Journal of Hazardous Materials*, 2022, 421: 126679.
- [ 61 ] HU L L, SHAN K, LIN L Z, et al. Multi-year assessment of toxic genotypes and microcystin concentration in northern Lake Taihu, China[J]. *Toxins*, 2016, 8(1): 23.
- [ 62 ] MELO A, FERREIRA C, FERREIRA I M P L V O, et al. Acute and chronic toxicity assessment of haloacetic acids using *Daphnia magna*[J]. *Journal of Toxicology and Environmental Health. Part A*, 2019, 82(18): 977-989.
- [ 63 ] SONG W Y, WU K, WU X L, et al. The antiestrogen-like activity and reproductive toxicity of 2, 6-DCBQ on female zebrafish upon sub-chronic exposure[J]. *Journal of Environmental Sciences*, 2022, 117: 10-20.
- [ 64 ] SUN H J, ZHANG Y, ZHANG J Y, et al. The toxicity of 2, 6-dichlorobenzoquinone on the early life stage of zebrafish: A survey on the endpoints at developmental toxicity, oxidative stress, genotoxicity and cytotoxicity[J]. *Environmental Pollution*, 2019, 245: 719-724.
- [ 65 ] XIAO C, WANG C, ZHANG Q W, et al. Transcriptomic analysis of adult zebrafish heart and brain in response to 2, 6-dichloro-1, 4-benzoquinone exposure[J]. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 2021, 226: 112835.
- [ 66 ] CHEN Y Y, XIAO L, GAO G Y, et al. 2, 5-dichloro-1, 4-benzoquinone exposure to zebrafish embryos/larvae causes neurodevelopmental toxicity[J]. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 2022, 243: 114007.
- [ 67 ] CHAVES R S, GUERREIRO C S, CARDOSO V V, et al. Toxicological assessment of seven unregulated drinking water Disinfection

- By-products (DBPs) using the zebrafish embryo bioassay[J]. *The Science of the Total Environment*, 2020, 742: 140522.
- [ 68 ] YU S L, LIN T, CHEN W, et al. The toxicity of a new disinfection by-product, 2, 2-dichloroacetamide (DCAcAm), on adult zebrafish (*Danio rerio*) and its occurrence in the chlorinated drinking water[J]. *Chemosphere*, 2015, 139: 40-46.
- [ 69 ] RANJAN J, MANDAL T, MANDAL D D. Environmental risk appraisalment of disinfection by-products (DBPs) in plant model system: *Allium cepa*[J]. *Environmental Science and Pollution Research International*, 2019, 26(9): 8609-8622.
- [ 70 ] WAGNER E D, PLEWA M J. CHO cell cytotoxicity and genotoxicity analyses of disinfection by-products: An updated review[J]. *Journal of Environmental Sciences*, 2017, 58: 64-76.
- [ 71 ] DONG Y, LI F, SHEN H J, et al. Evaluation of the water disinfection by-product dichloroacetonitrile-induced biochemical, oxidative, histopathological, and mitochondrial functional alterations: Subacute oral toxicity in rats[J]. *Toxicology and Industrial Health*, 2018, 34(3): 158-168.
- [ 72 ] MUELLNER M G, WAGNER E D, McCALLA K, et al. Haloacetonitriles vs. regulated haloacetic acids: Are nitrogen-containing DBPs more toxic?[J]. *Environmental Science & Technology*, 2007, 41(2): 645-651.
- [ 73 ] PAGÉ-LARIVIÈRE F, TREMBLAY A, CAMPAGNA C, et al. Low concentrations of bromodichloromethane induce a toxicogenic response in porcine embryos *in vitro*[J]. *Reproductive Toxicology*, 2016, 66: 44-55.
- [ 74 ] CHAVES R S, GUERREIRO C S, CARDOSO V V, et al. Hazard and mode of action of disinfection by-products (DBPs) in water for human consumption: Evidences and research priorities[J]. *Comparative Biochemistry and Physiology. Toxicology & Pharmacology: CBP*, 2019, 223: 53-61.
- [ 75 ] HASSOUN E, CEARFOSS J, MAMADA S, et al. The effects of mixtures of dichloroacetate and trichloroacetate on induction of oxidative stress in livers of mice after subchronic exposure[J]. *Journal of Toxicology and Environmental Health. Part A*, 2014, 77(6): 313-323.
- [ 76 ] WANG J, ZHANG H F, ZHENG X L, et al. *In vitro* toxicity and molecular interacting mechanisms of chloroacetic acid to catalase[J]. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 2020, 189: 109981.
- [ 77 ] FAUSTINO-ROCHA A I, RODRIGUES D, Da COSTA R G, et al. Trihalomethanes in liver pathology: Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in the mouse[J]. *Environmental Toxicology*, 2016, 31(8): 1009-1016.
- [ 78 ] PLEWA M J, SIMMONS J E, RICHARDSON S D, et al. Mammalian cell cytotoxicity and genotoxicity of the haloacetic acids, a major class of drinking water disinfection by-products[J]. *Environmental and Molecular Mutagenesis*, 2010, 51(8/9): 871-878.
- [ 79 ] DAD A, JEONG C H, PALS J A, et al. Pyruvate remediation of cell stress and genotoxicity induced by haloacetic acid drinking water disinfection by-products[J]. *Environmental and Molecular Mutagenesis*, 2013, 54(8): 629-637.
- [ 80 ] LI F, ZHOU J, ZHU X Y, et al. Oxidative injury induced by drinking water disinfection by-products dibromoacetonitrile and dichloroacetonitrile in mouse hippocampal neuronal cells: The protective effect of N-acetyl-L[J]. *Toxicology Letters*, 2022, 365: 61-73.
- [ 81 ] ZUO Y T, HU Y, LU W W, et al. Toxicity of 2, 6-dichloro-1, 4-benzoquinone and five regulated drinking water disinfection by-products for the *Caenorhabditis elegans* nematode[J]. *Journal of Hazardous Materials*, 2017, 321: 456-463.
- [ 82 ] SAVITZ D A. Invited commentary: Biomarkers of exposure to drinking water disinfection by-products—Are we ready yet?[J]. *American Journal of Epidemiology*, 2012, 175(4): 276-278.
- [ 83 ] VILLANUEVA C M, FONT-RIBERA L. Health impact of disinfection by-products in swimming pools[J]. *Annali Dell'Istituto Superiore Di Sanita*, 2012, 48(4): 387-396.
- [ 84 ] 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.
- [ 85 ] MACLEHOSE R F, SAVITZ D A, HERRING A H, et al. Drinking water disinfection by-products and time to pregnancy[J]. *Epidemiology*, 2008, 19(3): 451-458.
- [ 86 ] WALLER K, SWAN S H, DeLORENZE G, et al. Trihalomethanes in drinking water and spontaneous abortion[J]. *Epidemiology*, 1998, 9(2): 134-140.
- [ 87 ] ROSENMAN K D, MILLERICK-MAY M, REILLY M J, et al. Swimming facilities and work-related asthma[J]. *The Journal of Asthma: Official Journal of the Association for the Care of Asthma*, 2015, 52(1): 52-58.
- [ 88 ] CARTER R A A, JOLL C A. Occurrence and formation of disinfection by-products in the swimming pool environment: A critical review[J]. *Journal of Environmental Sciences*, 2017, 58: 19-50.
- [ 89 ] THICKETT K M, McCOACH J S, GERBER J M, et al. Occupational asthma caused by chloramines in indoor swimming-pool air[J]. *The European Respiratory Journal*, 2002, 19(5): 827-832.
- [ 90 ] ALLEN J M, PLEWA M J, WAGNER E D, et al. Making swimming pools safer: Does copper-silver ionization with chlorine lower the toxicity and disinfection byproduct formation?[J]. *Environmental Science & Technology*, 2021, 55(5): 2908-2918.
- [ 91 ] XU T, YIN J F, CHEN S K, et al. Elevated 8-oxo-7, 8-dihydro-2'-deoxyguanosine in genome of T24 bladder cancer cells induced by halobenzoquinones[J]. *Journal of Environmental Sciences*, 2018, 63: 133-139.
- [ 92 ] ZHANG L, XU L, ZENG Q, et al. Comparison of DNA damage in human-derived hepatoma line (HepG2) exposed to the fifteen

- drinking water disinfection byproducts using the single cell gel electrophoresis assay[J]. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 2012, 741(1/2): 89-94.
- [ 93 ] ZHOU B, YANG P, GONG Y J, et al. Effect modification of CPY2E1 and GSTZ1 genetic polymorphisms on associations between prenatal disinfection by-products exposure and birth outcomes[J]. *Environmental Pollution*, 2018, 243: 1126-1133.
- [ 94 ] MASHAU F, NCUBE E J, VOYI K. Drinking water disinfection by-products exposure and health effects on pregnancy outcomes: A systematic review[J]. *Journal of Water and Health*, 2018, 16(2): 181-196.
- [ 95 ] STALTER D, O'MALLEY E, von GUNTEN U, et al. Mixture effects of drinking water disinfection by-products: Implications for risk assessment[J]. *Environmental Science:Water Research & Technology*, 2020, 6(9): 2341-2351.
- [ 96 ] FAN M G, SHU L F, ZHANG X R, et al. Synergistic cytotoxicity of binary combinations of inorganic and organic disinfection byproducts assessed by real-time cell analysis[J]. *Journal of Environmental Sciences*, 2022, 117: 222-231.
- [ 97 ] CHEN Y H, QIN L T, MO L Y, et al. Synergetic effects of novel aromatic brominated and chlorinated disinfection byproducts on *Vibrio qinghaiensis* sp. -Q67[J]. *Environmental Pollution*, 2019, 250: 375-385.
- [ 98 ] NAROTSKY M G, BEST D S, McDONALD A, et al. Pregnancy loss and eye malformations in offspring of F344 rats following gestational exposure to mixtures of regulated trihalomethanes and haloacetic acids[J]. *Reproductive Toxicology*, 2011, 31(1): 59-65.
- [ 99 ] 方晶云. 蓝藻细胞及藻类有机物在氯化消毒中副产物的形成机理与控制 [D]. 哈尔滨: 哈尔滨工业大学, 2010.  
FANG J Y. Formation and control of disinfection by-products in chlorination of B-G algae and algal organic matter (AOM)[D]. Harbin: Harbin Institute of Technology, 2010 (in Chinese).
- [ 100 ] DAIBER E J, DeMARINI D M, RAVURI S A, et al. Progressive increase in disinfection byproducts and mutagenicity from source to tap to swimming pool and spa water: Impact of human inputs[J]. *Environmental Science & Technology*, 2016, 50(13): 6652-6662.
- [ 101 ] VLAANDEREN J, van VELDHOVEN K, FONT-RIBERA L, et al. Acute changes in serum immune markers due to swimming in a chlorinated pool[J]. *Environment International*, 2017, 105: 1-11.
- [ 102 ] WRIGHT J M, EVANS A, KAUFMAN J A, et al. Disinfection by-product exposures and the risk of specific cardiac birth defects[J]. *Environmental Health Perspectives*, 2017, 125(2): 269-277.
- [ 103 ] ZENG Q, ZHANG S H, LIAO J, et al. Evaluation of genotoxic effects caused by extracts of chlorinated drinking water using a combination of three different bioassays[J]. *Journal of Hazardous Materials*, 2015, 296: 23-29.