饮用水中卤乙酸致癌性的研究进展

向 红,吕锡武

(东南大学环境工程系,南京 210009)

摘 要: 目前饮用水中主要氯化消毒副产物卤乙酸由于难挥发和难降解,其危害研究特别是致癌性越来越引起人们的重视,为此笔者对饮用水中卤乙酸(主要包括二氯乙酸、三氯乙酸、二溴乙酸)的暴露水平、代谢、致癌性、致癌机制、流行病学研究等方面的研究工作进行了综述,并指出了今后研究的方向。

关键词: 饮用水; 卤乙酸; 暴露; 致癌性; 致癌机制;

中图分类号: X832 **文献标识码**: A **文章编号**: 1671-1556(2008)01-0017-05 *

Study Advance on Carcinogenicity of Haloacetic Acids in Drinking Water

XIANG Hong, LU Xi-wu

(Department of Environmental Engineering, Southeast University, Nanjing 210096, China)

Abstract: Haloacetic acids (HAAs) are the major by-product of water disinfection by chlorination and their health effects for carcinogenic activity have attracted more and more interest of researchers due to their high stability because they are hardly degraded and volatilized. The exposure concentration, metabolizing, carcinogenicity, mechanism of tumorigenesis and epidemiologic study about HAAs (mainly including DCAA, TCAA, DBAA) in recent years are discussed in this paper. Finally the research trend is discussed.

Key words: drinking water; haloacetic acids; exposure; carcinogenicity; mechanism of tumorigenesis

0 引 言

自从 1908 年美国首次使用氯化消毒饮用水以来,有效地降低了各种水传播疾病的发生,极大地提高了人们的健康水平。然而,自 20 世纪 70 年代后许多消毒副产物相继发现,饮水安全性受到社会各界广泛的关注。以前,消毒副产物(DBPs)健康危害的研究主要集中到三卤甲烷(Trihalomethanes, THMs);近来作为第二大类副产物的卤乙酸类(haloacetic acids, HAAs) ——难挥发、难降解,其危害研究越来越受到重视。HAAs 的毒性表现多样,笔者主要就 HAAs 致癌性的研究工作进行综述。

1 饮用水中卤乙酸的种类、暴露水平及代谢

1.1 饮用水中卤乙酸种类与含量

饮用水中卤乙酸(HAAs)主要包括一氯乙酸(MCAA)、二氯乙酸(DCAA)、三氯乙酸(TCAA)、一溴乙酸(MBAA)、二溴乙酸(DBAA)、三溴乙酸(TBAA)、一溴代氯乙酸(BCAA)、一溴二氯乙酸(BDCAA)、二溴一氯乙酸(DBCAA)等, HAAs 在氯化消毒副产物(DBPs)中的含量达到 14%,仅次于三卤甲烷[1]。氯化消毒饮用水中 HAAs 的形成受有机物、加氯量、反应时间、pH、Br^- 等多种因素的影响, Krasner 等[2]调查 35 个水厂总卤乙酸平均浓度为 19 μg/L, Uden 和 Miller 发现饮水中二氯乙酸和三氯乙酸浓度在 34～160 μg/L 之间[3]。然而,在加拿大饮用水消毒副产物的调查中总 HAAs 含量等于或超过总三卤甲烷水平,以 DCAA、TCAA 为主,管网分配系统平均 DCA 浓度从冬季 4.6～15.6 μg/L 到夏季 11.4～19.0 μg/L,最高达 120.1 μg/L;相应的 TCA 从冬季 4.1～56.7 μg/L 到夏季 21.4～48.9 μg/L,最高达 473.1 μg/L。而 MBAA、DBAA 分别在 0.01～9.2 μg/L 和 0.01～1.9 μg/L

* **收稿日期**: 2007-05-29 **修回日期**: 2007-09-02

基金项目: 江苏省建设厅基金项目(No. 200708)资助。

作者简介: 向 红(1965—),男,博士研究生,主要研究方向为饮水微污染处理与评价。E-mail: xiangrhong@163.com

© 1994-2008 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

之间,远低于DCAA和TCAA含量[4]。北京地区饮用水卤乙酸的调查中5种HAAs总浓度在42.1～149.5 μg/L之间,其中含氯HAAs占总HAAs的90%以上,5种HAAs含量大小依次为TCAA>DCAA>BCAA>DBAA>BDCAA[5]。

为降低饮水HAAs暴露对人体的危害,美国EPA实施了两阶段控制法案,规定第一阶段5种HAAs(MCAA、DCAA、TCAA、MBAA、DBAA)总的最高允许浓度(MCL)为60 μg/L;第二阶段它们的总浓度进一步降到30 μg/L。世界卫生组织规定饮水中DCAA和TCAA的最高允许浓度(MCL)分别为50 μg/L和100 μg/L,2005年我国最新颁布的城市供水水质标准中也规定了卤乙酸(包括二氯乙酸和三氯乙酸)限值。

1.2 饮水中HAAs暴露途径与暴露水平

人群暴露饮水中HAAs主要通过经口摄入、吸入和皮肤吸收途径,X. Xu等[6]应用线性混合效应模型(Linear mixed-effects model),在淋浴过程中,稳态下测定DBPs渗透皮肤的系数,结果显示HAAs的渗透性很低(1×10^{-3}～3×10^{-3} cm/h,pH7),与摄入HAAs的量比较,认为经皮肤吸收不是重要的暴露途径。后来,X. Xu等[7]又测定淋浴过程中气溶胶颗粒HAAs的含量,小于经口摄入量的1%,显示吸入方式也不是重要的暴露途径。由于HAAs非挥发性,中性条件下呈离子形态——皮肤渗透性极低,H. Kim等[8]也认为经口摄入HAAs是人们暴露的主要途径。最近由W. Y. Wang等[9]研究表明经口摄入比皮肤吸收、吸入暴露饮水THMs和HAAs有较高的致癌危险。

饮用水中HAAs暴露水平通常直接用饮水中测得的浓度来表示,然而使用市政供水中HAAs浓度作为个体暴露指标会产生偏差,因为人们用水的数量和方式不同[10]。此外,暴露水平估计由于可能的生物蓄积和其他物质代谢过程中形成HAAs而进一步困惑,如摄入含有次氯酸钠的饮水于试验动物的胃内发现DCAA和TCAA[11]。

1.3 HAAs的代谢

经口暴露二卤乙酸后能迅速从胃肠道吸收,灌胃1 h后F344大鼠中血液DBAA浓度达到最大[12]。F344大鼠或B6C3F1小鼠给予DCAA,尿和血中的主要代谢物为乙醛酸、乙醇酸盐、草酸盐[13,14]。除了这些代谢物,约30%DCAA以二氧化碳的形式被呼出[13,15]。通过由谷胱甘肽-S-转移酶ζ(GSTζ)催化二卤乙酸生物转化成乙醛酸主要发生在大鼠和人体肝细胞液中[16],乙醛酸经转氨作用成氨基乙酸,脱羧后形成二氧化碳和氧化成草酸盐。用二卤乙酸预处理的大或小鼠减少这些化合物的消除率[17,18],类似的效应在用DCAA治疗的病人中可观察到[19],这种消除减少是由于GSTζ不可逆失活造成[20]。同时,肠内菌群涉及包括消毒副产物三氯乙酸和二氯乙酸在内的许多化合物的代谢,经90天DCAA、DBAA、BCAA处理的大鼠肠内微生物相关的酶发生改变[21],从而对HAAs肠内代谢发生相应的影响。

2 卤乙酸的致癌作用

饮水中卤乙酸的致癌性研究主要集中在DCAA、TCAA、DBAA上,早在1987年,Herren-Freund等[22]研究就已显示DCAA和TCAA引起小鼠肝脏肿瘤。后来有研究者又报道DCAA引起大鼠肝肿瘤[23]。除了用啮齿动物模型外,J. M. Law等[24]用日本鳉作为DCAA诱癌的模型,结果显示短期暴露DCAA肝细胞改变与大、小鼠暴露观察到的成瘤前的改变一致。2003年美国EPA把DCAA和TCAA分别列入对人类可能致癌和可能致癌物。DBAA的毒性和致癌性资料较少,目前美国国家毒理学方案正在做其长期致癌性评价,最近R. L. Melnick等[25]对BDAA暴露2 a的F344/N大鼠和B6C3F1小鼠的研究中发现,DBAA引起大、小鼠多位点肿瘤,包括大鼠单核细胞白血病和腹腔间皮瘤、小鼠肝脏肿瘤和肺癌。目前有关它们的致癌作用的机理还不太清楚,可能的机制有DNA损伤、DNA甲基化、细胞凋亡与增殖控制等。

2.1 遗传毒性与致癌

肿瘤是一种遗传物质改变导致的疾病,大多数环境因素的致癌作用都是通过诱导基因突变或染色体畸变起作用的。在体内和体外试验系统中,早期研究报道了卤乙酸,特别是DCAA是无活性或仅有较弱的诱变性[26,27],然而后来的许多研究提供了DCAA遗传毒性方面的证据[28,29]。A. Ferreira-Gonzalez等[30]比较B6C3Fl小鼠自发与DCAA诱导产生的肝脏肿瘤,发现H-ras基因外显子2第61位密码子上突变分布发生改变(自发肿瘤80%CAA→AAA、20%CAA→CGA,DCAA3.5g/L处理组21%CAA→AAA、50%CAA→CGA、29%CAA→CTA)。Anna等[31]研究也得出类似的结果,B6C3Fl小鼠自发肝脏肿瘤中CAA→AAA和CAA→CTA的突变分别为58%、14%;经DCAA5g/L暴露诱导的肝脏肿瘤中CAA→AAA突变显著减少

© 1994-2008 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

(28 %),但 CAA →CTA 突变显著增加(38 %)。DBAA 的致癌性可能涉及遗传毒性机制,因为它诱导 E. coli DNA 损伤[32]、鼠伤寒沙门氏菌菌株 TA98 及 TA100 突变(有或无代谢活化)[33]和引起中国仓鼠卵巢细胞 DNA 断裂[34]。

Y. Kargalioglu 等[33]用鼠伤寒沙门氏菌株 TA98、TA100 和 RSJ100(+/- S9)回复突变试验比较饮水中各种 HAAs 遗传毒性大小时显示,溴乙酸类比氯乙酸类的遗传毒性大,分子中的卤原子的数量与遗传毒性大小有明显的负相关。同时该实验室 Plewa 等[34]用碱性单细胞凝胶电泳(SCGE, comet assay)实验进行类似的比较验证上述结论。然而 HAAs 对哺乳动物(CHO)细胞的遗传毒性(MBAA > MCAA > DBAA > TBAA)与鼠伤寒沙门氏菌的诱变性(MBAA > DBAA > DCAA > MCAA 同 TBAA、TCAA 无诱变性)间无相关性,提示 HAAs 在鼠伤寒沙门氏菌上的毒性数据不能定量的预测其对哺乳动物细胞系统的毒效应。

2.2　DNA 甲基化作用与致癌

DNA 中胞嘧啶-鸟嘌呤双联体 CpG 序列中胞嘧啶上甲基化,形成 5-甲基胞嘧啶(5-mC),是表遗传的机制——调节染色体的稳定性、组蛋白的乙酰化、基因的表达。DNA 甲基化是基因转录的重要调控方式,与癌基因表达有密切关系。DNA 的低甲基化后释放甲基结合蛋白和组蛋白脱乙酰化酶,增加组蛋白的乙酰化,导致染色质结构发生变化,由转录抑制状态的紧密型使转录活化变为状态的松散型,允许与转录因子和 RNA 聚合酶结合到靶基因的启动子序列,导致增加基因的表达[35,36]。L. Tao 等研究显示 DCAA 和 TCAA 诱导的小鼠肝脏肿瘤中,出现广泛的 DNA 低甲基化,以及胰岛素样生长因子 Ⅱ(IGF-Ⅱ)、c-jun 和 c-myc 原癌基因启动子区域的低甲基化[37~39]。近来 L. Tao 等[40]又用 DBAA 给雌性 B6C3F1 小鼠和雄性 Fischer 344 大鼠染毒,证明 DBAA 引起 DNA 低甲基化,以及胰岛素样生长因子 Ⅱ(IGF-Ⅱ)和 c-myc 原癌基因启动子区域的低甲基化,增加 IGF-Ⅱ和 c-myc 基因的 mRNA 表达。这些结果显示 DBAA 的生化和分子活性与 DCAA 和 TCAA 相似,虽然染毒剂量比饮水中的浓度高,认为它也为非遗传毒性致癌物。

为了识别 DCAA 产生致癌作用基因表达的改变,S. F. Thai 等[41]用 cDNA 微阵列法分析经 DCAA(2g/L)处理 4 周的小鼠肝脏的基因表达,发现了 24 个涉及组织再造或血管生成、外源化合物代谢、损伤反应相关基因表达改变。由 Northern blot 分析证实 MHR 23A、CYP 2C29、CYP 3A11、血清对氧磷酶/芳基酯酶Ⅰ、肝羧酸酯酶、α1 抗胰蛋白酶、ER p72、谷胱甘肽 S 转移酶 Pi1、血管生成素、玻连蛋白前体、组织蛋白酶 D、血纤维蛋白溶酶原前体、凝血素前体、α2 粘合素分子前体基因表达受到抑制(2～5 倍),而 CYP 2A4/5 基因表达增加 2 倍。尽管这些基因在 DCAA 致癌中的明确关系仍不确定,然而为进一步探索它们在 DCAA 致癌中的作用和作为饮水 DCAA 和其他消毒副产物暴露危险度评价有用的效应生物标志提供新思路。

2.3　过氧化物酶体增殖剂作用与致癌

过氧化物酶体增殖剂的致癌作用或者通过过氧化酶体增殖物激活受体(PPARα)(类固醇/核受体超家族)影响与癌发生有关的细胞受体的信号通路;或者过氧化物酶体增殖剂刺激过氧化物酶体β-氧化,产生过多的过氧化氢,进而引起生物膜、DNA 等损伤导致癌变。DCAA 和 TCAA 为过氧化酶物体增殖剂,诱导啮齿动物肝细胞过氧化酶物体增加[42,43]。近来 L. Tao 等[40]报道 DBAA 也能引起大、小鼠肝脏过氧化酶物体增殖。但值得注意的是 S. F. Thai 等[41]研究报道暴露 DCAA 小鼠肝脏中过氧物酶体 PPARα 基因表达水平与对照没有显著差异,这与 J. M. Parrish 等[42]研究结果(过氧化物酶体增殖剂经典反应)——酰基 CoA 氧化酶活性和月桂酸或十二酸 12-羟化作用在 DCAA 处理的小鼠中没有增加吻合。因此 DCAA 对小鼠致癌作用中 PPARα 途径值得进一步研究。

2.4　抑制细胞凋亡(增殖)与致癌

正常情况下机体内细胞分裂增殖的速度和细胞死亡的速度大致相等,细胞群体的数量处于动态平衡的状态,某些因素使细胞增殖太快,自然死亡速度太慢,破坏细胞群体的动态平衡,会导致肿瘤的发生。R. D. Snyder 等[44]认为 DCAA 抑制凋亡将增加小鼠受损肝脏的生长和存活。小鼠短期暴露 DCAA 引起肝脏重量明显增加和局部坏死,这些改变伴随肝脏细胞明显增加。他们认为这些发现支持 DCAA 致癌作用的机制——坏死和修复增生的结果[45]。然而在 A.B. DeAngelo 等[23]研究中,DCAA 实际上抑制肝脏细胞增加,没有诱导非病灶细胞增殖,并与 J. H. Carter 等[46]和 A.B. DeAngelo 等[47]的研究结果一致,不支持持续的非病灶细胞增殖的诱导——作为 DCAA 致癌性的潜在机制。

2.5　糖代谢障碍与致癌

过多的肝糖贮存归结于与信号转换和葡萄糖转运功能障碍有关的肝糖分解失调,为了有效地除去

© 1994-2008 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

细胞内糖原,肝细胞依靠许多关键的糖分解酶如肝糖磷酸化酶或葡萄糖磷酸变位酶。这些酶缺乏或功能丧失能对机体导致有害的健康效应。Bannasch认为瘤形成前在肝细胞出现的一系列的代谢和形态改变,过多的肝糖贮存(糖原病)接着经中间阶段——糖原由脂质代替,最后导致缺少糖原的肝细胞瘤[48]。Law认为DCAA干扰肝细胞关键糖分解酶,导致肝糖的过多堆积;在DCAA暴露日本鲑的肝细胞出现由糖原聚积引起的显著的胞质空泡和肿大[24],这与哺乳动物暴露许多致癌物质公认的肿瘤形成前的改变一致。

2.6 流行病学研究

尽管目前未有流行病学关于饮水HAAs暴露与人类致癌性的直接证据,但许多流行病学研究显示饮用水中消毒副产物暴露与人群致癌危险性增加相关[49~51],而且有研究报道在消毒副产物的总致癌风险中,卤乙酸的致癌风险占91.9%以上,构成消毒副产物的致癌风险首要因素[52]。

3 结 语

近年来,饮水中一些卤乙酸的致癌性先后在实验动物上得到证实,然而它们的致癌机制还不十分清楚,也可能存在不同的致癌机制,如DCAA和TCAA仅一个氯原子的区别,但它们的生化毒理学和组织病理学的表现十分不同。因此,进一步确定这类化合物的致癌作用机制、分子生物标志物、联合毒性以及人群流行病学研究资料为今后研究的重点,对饮水卤乙酸致癌性评价是必需的,也是制定严格的饮水卫生标准的保证。

参考文献:

[1] Hu, J. Y., Z. S. Wang, W. J. Ng, et al. Disinfection by-products in water produced by ozonation and chlorination[J]. *Environ. Monitor Assess*, 1999, 59: 81 - 93.

[2] Krasner, S. W., M. J. McGuire, J. G. Jacagnelo, et al. The occurrence of disinfection by-products in U. S. drinking water[J]. *J. Am. Water Works Assoc.*, 1989, 81: 41 - 53.

[3] Uden, P. C., J. W. Miller. Chlorinated acids and chloral in drinking water[J]. *J. Am. Water Works Assoc.*, 1983, 75: 524 - 527.

[4] Williams, D. T., G. L. Lebel, F. M. Benoit. Disinfection by-products in Canadian Drinking Water[J]. *Chemosphere*, 1997, 34: 299 - 316.

[5] Liu, Y. J., S. E. Mou, A. W. Lin, et al. Bing Investigation of bromate, haloacetic acids and perchlorate in Beijing's drinking water [J]. *Huan Jing Ke Xue*, 2004, 25(2): 51 - 55.

[6] Xu, X., T. M. Mariano, J. D. Laskin, et al. Percutaneous absorption of trihalomethanes, haloacetic acids, and haloketones[J]. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 2002, 184 (1): 19 - 26.

[7] Xu, X., C. P. Weisel. Inhalation exposure to haloacetic acids and haloketones during showering[J]. *Environmental Science Technology*, 2003, 37(3): 569 - 576.

[8] Kim, H., C. P. Weisel. "Dermal absorption of dichloroand trichloroacetic acids from chlorinated water"[J]. *J. Exp. Anal. and Environ. Epidemiol.*, 1998, 8(4), 555 - 575.

[9] Wang, W. Y., B. X. Ye, L. S. Yang, et al. Risk assessment on disinfection by-products of drinking water of different water sources and disinfection processes[J]. *Environment International*, 2007, 33: 219 - 225.

[10] Weisel, C. P., H. Kim, P. Haltmeier, et al. Exposure estimates to disinfection by-products of chlorinated drinking water[J]. *Environ. Health Perspect.*, 1999, 107: 103 - 110.

[11] Mink, F. L., W. E. Coleman, J. W. Munch, et al. In vivo formation of halogenated reaction products following peroral sodium hypochlorite[J]. *Bull Environ. Contam. Toxicol.*, 1983, 30: 394 - 399.

[12] Schultz, I. R., J. L. Merdink, A. Gonzalez-Leon, et al. Comparative toxicokinetics of chlorinated and brominated haloacetates in F344 rats[J]. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 1999, 158: 103 - 114.

[13] Lin, E. L. C., J. K. Mattox, F. B. Daniel. Tissue distribution, excretion, and urinary metabolites of dichloroacetic acid in the male Fischer 344 rat[J]. *J. Toxicol. Environ. Health.*, 1993, 38: 19 - 32.

[14] Narayanan, L., A. P. Moghaddam, A. G. Taylor, et al. Sensitive high-performance liquid chromatography method for the simultaneous determination of low levels of dichloroacetic acid and its metabolites in blood and urine[J]. *J. Chromatogr. B*, 1999, 729: 217 - 277.

[15] Xu, G., D. K. Stevens, R. J. Bull. Metabolism of bromodichloroacetate in B6C3F1 mice[J]. *Drug Metab. Dispos.*, 1995, 23: 1 412 - 1 416.

[16] James, M. O., R. Cornett. R. Z. Yan, et al. Glutathione-dependent conversion to glyoxylate, a major pathway of dichloroacetate biotransformation in hepatic cytosol from humans and rats, is reduced in dichloroacetate-treated rats[J]. *Drug Metab. Disp.*, 1997, 25: 1 223 - 1 227.

[17] Gonzalez-Leon, A., I. R. Schultz, G. Xu, et al. Pharmacokinetics and metabolism of dichloroacetate in the F344 rat after prior administration in drinking water[J]. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 1997, 146: 189 - 195.

[18] Austin, E. W., R. J. Bull. Effect of pretreatment with dichloroacetate or trichloroacetate on the metabolism of bromodichloroacetate[J]. *J. Toxicol. Environ. Health.*, 1997, 52: 367 - 383.

[19] Stacpoole, P. W., G. N. Henderson, Z. Yan, et al. Clinical pharmacology and toxicology of dichloroacetate[J]. *Environ. Health. Perspect.*, 1998, 106 (Suppl. 4): 989 - 994.

[20] Saghir, S. A., I. R. Schultz. Low-dose pharmacokinetics and oral bioavailability of dichloroacetate in naive and GST-ζ-depleted rats[J]. *Environ. Health. Perspect.*, 2002, 110: 757 - 763.

[21] George, S. E., G. M. Nelson, A. E. Swank, et al. The disinfection by-products dichloro-, dibromo-, and bromochloroacetic acid impact intestinal microflora and metabolism in Fischer 344 rats upon exposure

© 1994-2008 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

in drinking water[J]. *Toxicol. Sci.*,2000,56:282 - 289.

[22] Herren-Freund,S. L.,M. D. Khoury,G. Olson,et al. The carcinogenicity of trichloroethylene and its metabolites,trichloroacetic acid and dichloroacetic acid in mouse liver[J]. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*,1987,90:183 - 189.

[23] DeAngelo,A. B.,F. B. Daniel,B. M. Most,et al. The carcinogenicity of dichloroacetic acid in the male Fischer 344 rat[J]. *Toxicology*,1996,114:207 - 221.

[24] Law,J. M.,L. Lopez,A. B. DeAngelo. Hepatotoxicity of the drinking water disinfection by-product,dichloroacetic acid,in the medaka small fish model[J]. *Toxicology Letters*,1998,94:19 - 27.

[25] Melnick,R. L.,A. Nyska,P. M. Foster,et al. Toxicity and carcinogenicity of the water disinfection byproduct,dibromoacetic acid,in rats and mice[J]. *Toxicology*,2007,230:126 - 136.

[26] Rapson,W. H.,M. A. Nazar,V. V. Butsky. Mutagenicity produced by aqueous chlorination of organic compounds[J]. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*,1980,24:590 - 597.

[27] Chang,L. W.,F. B. Daniel,A. B. DeAngelo. Analysis of DNA strand breaks induced in rodent liver in vivo,hepatocytes in primary culture,and a human cell line by chlorinated acetic acids and chlorinated acetaldehydes[J]. *Environ. Mol. Mutagen.*,1992,20:277 - 288.

[28] DeMarini,D. M.,E. Perry,M. L. Shelton. Dichloroacetic acid and related compounds:induction of prophage in E. Coli and mutagenicity and mutation spectra in Salmonella TAl00[J]. *Mutagen.*,1994,9:429 - 437.

[29] Harrington-Brock,K.,T. W. Smith,L. M. Parker,et al. Genotoxic effects of by-products of the chlorination of drinking water[J]. *Environ. Mol. Mutagen.*,1992,19(Suppl. 20):24.

[30] Ferreira-Gonzalez,A.,A. B. DeAngelo,S. Nasim,et al. Ras oncogene activation during hepatocarcinogenesis in B6C3Fl male mice by dichloroacetic and trichloroacetic acids[J]. *Carcinogenesis*,1995,16:495 - 500.

[31] Anna,C. H.,R. R. Maronpot,M. A. Pereria,et al. Ras protooncogene activation in dichloroacetic acid-,trichloroethylene- and tetrachloroethylene-induced liver tumors in B6C3Fl mice[J]. *Carcinogenesis*,1994,15:2 255 - 2 261.

[32] Giller,S.,F. Le Curieux,F. Erb,et al. Comparative genotoxicity of halogenated acetic acids found in drinking water[J]. *Mutagenesis*,1997,12:321 - 328.

[33] Kargalioglu,Y.,B. J. McMillan,R. A. Minear,et al. Analysis of the cytotoxicity and mutagenicity of drinking water disinfection by-products in Salmonella typhimurium[J]. *Teratog. Carcinog. Mutagen.*,2002,22:113 - 128.

[34] Plewa,M. J.,Y. Kargalioglu,D. Vankerk,et al. Mammalian cell cytotoxicity and genotoxicity analysis of drinking water disinfection by-products[J]. *Environ. Mol. Mutagen.*,2002,40:134 - 142.

[35] Feinberg,A. P.,B. Tycko. The history of cancer epigenetics[J]. *Nat. Rev. Cancer.*,2004,4:143 - 153.

[36] Momparler,R. L. Cancer epigenetics[J]. *Oncogene*,2003,22:6 479 - 6 483.

[37] Tao,L.,P. M. Kramer,R. Ge,et al. Effect of dichloroacetic acid and trichloroacetic acid on DNA methylation in liver and tumors of female B6C3F1 mice[J]. *Toxicol. Sci.*,1998,43:139 - 144.

[38] Tao,L.,Y. Li,P. M. Kramer,et al. Hypomethylation of DNA and the insulin-like growth factor-II gene in dichloroacetic and trichloroacetic acid-promoted mouse liver tumors[J]. *Toxicology*,2004,196:127 - 136.

[39] Tao,L.,S. Yang,M. Xie,et al. Hypomethylation and overexpression of c-jun and c-myc protooncogenes and increased DNA methyltransferase activity in dichloroacetic and trichloroacetic acid-promoted mouse liver tumors[J]. *Cancer Lett.*,2000,158:185 - 193.

[40] Tao,L.,W. Wang,L. Li,et al. Effect of dibromoacetic acid on DNA methylation,glycogen accumulation,and peroxisome proliferation in mouse and rat liver[J]. *Toxicological Sciences*,2004,82(1):62 - 69.

[41] Thai,S. F.,J. W. Allen,A. B. DeAngelo,et al. Altered gene expression in mouse livers after dichloroacetic acid exposure[J]. *Mutation Research*,2003,543:167 - 180.

[42] Parrish,J. M.,E. W. Austin,D. K. Stevens,et al. Haloacetate-induced oxidative damage to DNA in the liver of male B6C3F1 mice[J]. *Toxicology*,1996,110:103 - 111.

[43] DeAngelo,A. B.,F. B. Daniel,L. McMillan,et al. Species and strain sensitivity to the induction of peroxisome proliferation by chloroacetic acids[J]. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*,1989,101:285 - 298.

[44] Snyder,R. D.,J. Pullman,J. H. Carter,et al. In vivo administration of dichloroacetic acid suppresses spontaneous apoptosis in murine hepatocytes[J]. *Cancer Res.*,1995,55:3 702 - 3 705.

[45] Sanchez,I. M.,R. J. Bull. Early induction of reparative hyperplasia in the liver of B6C3Fl mice treated with dichloroacetate and trichloroacetate[J]. *Toxicology*,1990,64:33 - 46.

[46] Carter,J. H.,H. W. Carter,A. B. DeAngelo. Biochemical,pathologic and morphometric alterations induced in male B6C3Fl mouse liver by short term exposure to dichloroacetic acid[J]. *Toxicol. Lett.*,1995,81:55 - 71.

[47] DeAngelo,A. B.,S. R. Eldridge. Dichloroacetic acid(DCA) alterations of hepatic glucocorticoid receptor binding activity(GR) in male B6C3Fl mice[J]. *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.*,1996,37:507.

[48] Bannasch,P. Sequential cellular and molecular changes during hepatocarcinogenesis[J]. *Verh. Dtsch. Ges. Pathol.*,1995,79:72 - 83.

[49] Cantor,K. T. Drinking water and cancer[J]. *Cancer Causes Control*,1997,8:292 - 308.

[50] Koivusalo,M.,T. Vartiainen. Drinking water chlorination by-products and cancer[J]. *Rev. Environ. Health*,1997,12:81 - 90.

[51] Morris,R. D.,A. M. Audet,I. F. Angelillo,et al. Chlorination,chlorination by-products,and cancer:a meta-analysis[J]. *Am. J. Public. Health.*,1992,82:955 - 963.

[52] 张晓健,李爽. 消毒副产物总致癌风险的首要指标参数—卤乙酸[J]. 给水排水,2000,26(8):1 - 6.

通讯作者:吕锡武(1954—),男,教授,博士生导师,主要从事水处理理论与技术研究。E-mail:lxwseu@yahoo.com.cn

© 1994-2008 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net