

消毒副产物暴露对胎儿生长发育的影响：研究进展与展望

邓艳玲, 曾强

华中科技大学同济医学院公共卫生学院, 劳动卫生与环境卫生学系/环境与健康教育重点实验室, 湖北武汉 430030

摘要:

消毒副产物(DBPs)是自来水厂在饮用水消毒过程中新形成的一类污染物。目前,已鉴定出饮用水中含700余种DBPs。研究发现DBPs可能具有细胞毒性、遗传毒性、致癌性以及致畸性。作为饮用水中一类广泛存在的高健康风险的污染物,DBPs的生殖与发育毒性也一直受到广泛关注。本文从毒理学与流行病学研究两方面综述DBPs暴露对胎儿生长发育的影响,并对今后的研究方向进行展望,以期对饮用水DBPs的健康风险评估与标准制定提供参考依据。

关键词: 消毒副产物; 饮用水安全; 流行病学; 胎儿生长发育; 毒理学

Effects of exposure to disinfection byproducts on fetal growth and development: Research progress and perspectives DENG Yanling, ZENG Qiang (Department of Occupational and Environmental Health/Key Laboratory of Environment and Health, Ministry of Education, School of Public Health, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, Hubei 430030, China)

Abstract:

Disinfection byproducts (DBPs) are a new class of contaminants that are formed during the process of drinking water disinfection in waterworks. To date, more than 700 DBPs have been identified in drinking water, many of which have been found to be potentially cytotoxic, genotoxic, carcinogenic, or teratogenic. As a class of ubiquitous contaminants with highly potential health hazards in drinking water, the reproductive and developmental toxicity of DBPs has been a public concern. This paper reviewed the research progress on the effects of exposure to DBPs on fetal growth and development and also proposed perspectives for future directions. This work aimed to provide reference for health risk assessment and standard establishment of DBPs in drinking water.

Keywords: disinfection byproducts; drinking water safety; epidemiology; fetal growth and development; toxicology

自来水厂采用的饮用水消毒工艺在保障居民供水安全和降低介水传染病方面发挥了重要作用,被誉为20世纪公共卫生领域内最伟大的成就之一。然而,饮用水消毒工艺过程中所使用的氯、二氧化氯、氯氨、臭氧等消毒剂能够与水中的有机前体物发生反应而生成消毒副产物(disinfection byproducts, DBPs)^[1]。目前,饮用水中能够检测出的DBPs已达700多种,主要包括三卤甲烷类(trihalomethanes, THMs)、卤代乙酸类(haloacetic acids, HAAs)、卤代乙腈类、卤代酚类、卤代羟基喹啉类、卤代硝基甲烷类、卤代乙酰胺类、卤代苯醌类和亚硝胺类等^[2]。其中,THMs和HAAs通常是饮用水中检出频率和含量最高的两类DBPs。饮用水中DBPs的出现使人们对其暴露所带来的健康危害产生了很大的担忧。目前,研究已发现DBPs可能具有细胞毒性、遗传毒性、致癌性、致畸性以及生殖与发育毒性^[3]。本文从毒理学和流行病学研究两方面综述DBPs暴露对胎儿生长发育的影响,并对今后的研究方向进行展望,以期对饮用水DBPs健康风险评估与标准制定提供参考依据。



DOI 10.11836/JEOM21423

基金项目

国家重点研发计划项目(2018YFC1004201);
国家自然科学基金面上项目(81872585)

作者简介

邓艳玲(1994—),女,博士生;
E-mail: 15971476775@163.com

通信作者

曾强, E-mail: zengqiang506@163.com

伦理审批 不需要

利益冲突 无申报

收稿日期 2021-09-12

录用日期 2022-03-20

文章编号 2095-9982(2022)06-0714-08

中图分类号 R123.1

文献标志码 A

引用

邓艳玲, 曾强. 消毒副产物暴露对胎儿生长发育的影响: 研究进展与展望[J]. 环境与职业医学, 2022, 39(6): 714-721.

本文链接

www.jeom.org/article/cn/10.11836/JEOM21423

Funding

This study was funded.

Correspondence to

ZENG Qiang, E-mail: zengqiang506@163.com

Ethics approval Not required

Competing interests None declared

Received 2021-09-12

Accepted 2022-03-20

To cite

DENG Yanling, ZENG Qiang. Effects of exposure to disinfection byproducts on fetal growth and development: Research progress and perspectives[J]. Journal of Environmental and Occupational Medicine, 2022, 39(6): 714-721.

Link to this article

www.jeom.org/article/cn/10.11836/JEOM21423

1 毒理学研究进展

1.1 THMs

在高剂量染毒条件下通常可观察到 THMs 的发育毒性, 表现为胚胎吸收率和畸形发生率增加, 胎儿发育迟缓, 胸骨骨化迟缓等。如 Thompson 等^[4]经灌胃途径分别给予妊娠 6~18 d 家兔和妊娠 6~15 d 的大鼠染毒 20、35、50 mg·kg⁻¹ 和 20、50、126 mg·kg⁻¹ 的三氯甲烷, 结果在最高染毒剂量组均可观察到明显的胎儿毒性, 导致胎儿出生体重降低。Schwetz 等^[5]采用 251、838 和 2513 μmol·L⁻¹ 的三氯甲烷经吸入途径给予妊娠 6~15 d 的大鼠每日染毒 7 h, 结果在最高染毒剂量组可观察到孕鼠胚胎吸收率增加, 同时在各染毒剂量组均可观察到胎儿发育迟缓、体积变小以及体重减轻等发育毒性。此外, 妊娠时期的小鼠经吸入途径暴露 838 μmol·L⁻¹ 的三氯甲烷也可导致胎儿体重减轻、骨化迟缓、维持妊娠能力受损和腭裂发生率增加等发育毒性^[6]。Narotsky 等^[7]经灌胃途径对妊娠 6~15 d 的 Fischer 344 大鼠染毒 25、50 和 75 mg·kg⁻¹·d⁻¹ 的一溴二氯甲烷, 结果在 50 和 75 mg·kg⁻¹·d⁻¹ 染毒剂量组均出现吸收胎发生率明显增高现象。但也有毒理学研究发现 THMs 并不具有发育毒性。如妊娠 6~15 d 的大鼠经口途径暴露 100、200、400 mg·kg⁻¹ 的三氯甲烷和 50、100、200 mg·kg⁻¹ 的一溴二氯甲烷、二溴一氯甲烷和三溴甲烷均未出现胎儿出生畸形、胎儿体重降低以及内脏发育异常等现象^[8]。不同研究采用的染毒剂量、染毒动物种类、染毒方式、染毒时长等方面存在的差异可能是造成研究不一致的原因。

1.2 HAAs

毒理学研究显示, 二氯乙酸、三氯乙酸、二溴乙酸、一溴一氯乙酸和一溴二氯乙酸、碘乙酸等多种 HAAs 具有发育毒性, 主要表现为吸收胎和畸形发生率增加、软组织和各种器官发育异常、胎仔出生体重和身长降低等。如 Smith 等^[9]经口途径给予妊娠 6~15 d 的 Long-Evans 大鼠染毒 0、330、800、1200、1800 mg·kg⁻¹·d⁻¹ 剂量的三氯乙酸, 结果发现染毒剂量为 330 mg·kg⁻¹·d⁻¹ 及以上时, 软组织畸形发生率增加, 且畸形主要表现为心室间隔缺损; 当染毒剂量为 800 mg·kg⁻¹·d⁻¹ 及以上时, 可导致吸收胎增加; 当染毒剂量为 1200 mg·kg⁻¹·d⁻¹ 及以上时, 可引起眼眶部位骨骼畸形。Smith 等^[10]也采用妊娠 6~15 d 的 Long-Evans 大鼠研究了经饮用水途径暴露于二氯乙酸(0、14、140、400、900、1400 mg·kg⁻¹·d⁻¹) 的发育毒性, 结果发现当染毒剂量为 140 mg·kg⁻¹·d⁻¹ 及以上时, 可降低胎仔体重和身长, 并且具有剂量-反

应关系; 同时还观察到随着染毒剂量的增加总软组织畸形发生率升高。Christian 等^[11]在一项两代繁殖试验中经饮用水途径染毒 SD 大鼠二溴乙酸(0、230、1148、2984 μmol·L⁻¹), 结果在 1148 μmol·L⁻¹ 和 2984 μmol·L⁻¹ 染毒剂量组可观察到胎仔体重减轻。Hunter 等^[12]发现妊娠 8 d 的 CD-1 小鼠胚胎暴露于剂量为 300 μmol·L⁻¹ 的二溴乙酸 26 h 可导致胚胎畸形率增加; 暴露于剂量为 536 μmol·L⁻¹ 的二氯一溴乙酸和 63 μmol·L⁻¹ 的一氯一溴乙酸均可引起胚胎神经管畸形。近期, Long 等^[13]采用低剂量的碘乙酸(2.5、7.5、22.5 mg·kg⁻¹·d⁻¹) 经饮用水途径染毒大鼠, 结果在 22.5 mg·kg⁻¹·d⁻¹ 染毒剂量组可观察到雄性胎仔体重、存活率以及肛殖距与体重比值降低。

1.3 其他 DBPs

卤代乙腈类在动物实验中表现出较强的发育毒性。如 Ahmed 等^[14]采用 12.5、25、50 mg·kg⁻¹·d⁻¹ 的一氯乙腈经口途径染毒妊娠期 6~18 d 的小鼠, 结果显示当染毒剂量为 50 mg·kg⁻¹·d⁻¹ 时可明显导致胎鼠畸形和死亡率升高; 而 25 mg·kg⁻¹·d⁻¹ 染毒剂量组虽然没有观察到胎鼠死亡, 但可观察到胎鼠体重明显降低, 并可观察到肌肉骨骼系统畸形。妊娠 6~15 d 的 Long-Evans 大鼠经饮用水途径暴露二氯乙腈(5、15、25、45 mg·kg⁻¹·d⁻¹) 均可导致软组织畸形和骨骼畸形, 并呈剂量-反应关系, 在最高剂量组还可导致存活母鼠胚胎吸收^[15]。Smith 等^[16]也采用妊娠 6~18 d Long-Evans 大鼠研究了经口暴露三氯乙腈(1、7.5、15、35、55 mg·kg⁻¹) 的发育毒性, 结果在各剂量组均可观察到胎鼠体重和存活率下降, 并呈剂量-反应关系, 同时也均出现心血管和泌尿生殖系统畸形; 而在 7.5 mg·kg⁻¹ 及以上染毒剂量组均可出现吸收胎增加。毒理学研究发现 2-氯酚、2,4-二氯酚和 2,4,6-三氯酚等卤代酚类在低剂量暴露条件下并不具有发育毒性。如 Rodwell 等^[17]采用 200、375、750 mg·kg⁻¹·d⁻¹ 的 2,4-二氯酚经口途径对妊娠 6~15 d 的大鼠进行染毒, 结果在各染毒剂量组均未观察到胎鼠任何外观、内脏或骨骼畸形, 仅在最高染毒剂量组发现胚胎早期死亡, 胎仔体重降低和骨骼发育迟缓。有毒理学研究也评价了经口暴露卤代羟基咪唑类中的 3-氯-4-(二氯甲基)-5-羟基-2(5H)-咪唑酮对妊娠 6~19 d 大鼠的发育毒性, 但在各染毒剂量组(3、30、60 mg·kg⁻¹·d⁻¹) 均未观察到吸收胎、胎仔体重异常、体表畸形和骨骼畸形^[18]。

DBPs 暴露对胎儿生长发育影响的主要毒理学研究见表 1。

表 1 消毒副产物对胎儿生长发育影响的代表性毒理学研究

Table 1 Representative toxicological studies on the effects of DBPs on fetal growth and development

第一作者(年份)	实验动物	染毒方式	暴露物质及剂量	主要研究结果
Thompson 等 ^[4] (1974)	家兔和大鼠	灌胃	三氯甲烷: 家兔, 0、20、35、50 mg·kg ⁻¹ ; 大鼠, 0、20、50、126 mg·kg ⁻¹	家兔和大鼠染毒剂量分别为50 mg·kg ⁻¹ 和126 mg·kg ⁻¹ 时, 胎儿出生体重降低
Schwetz 等 ^[5] (1974)	大鼠	吸入	三氯甲烷: 0、251、838、2513 μmol·L ⁻¹	染毒剂量为2513 μmol·L ⁻¹ 组孕鼠胚胎吸收率增加; 染毒剂量≥251 μmol·L ⁻¹ 时, 胎儿发育迟缓, 体重减轻以及体积变小
Murray 等 ^[6] (1979)	小鼠	吸入	三氯甲烷: 0、838 μmol·L ⁻¹	染毒剂量为838 μmol·L ⁻¹ 组胎儿体重减轻, 骨化迟缓, 维持妊娠能力受损以及腭裂发生率增加
Narotsky 等 ^[7] (1997)	大鼠	灌胃	一溴二氯甲烷: 0、25、50、75 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	50、75 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ 染毒剂量组吸收胎发生率增加
Ruddick 等 ^[8] (1983)	大鼠	经口	三氯甲烷: 0、100、200、400 mg·kg ⁻¹ ; 一溴二氯甲烷、二溴一氯甲烷和三溴 甲烷: 0、50、100、200 mg·kg ⁻¹	所有染毒剂量组均未观察到胎儿体重降低、出生畸形以及内脏发育异常等现象
Smith 等 ^[9] (1989)	大鼠	经口	三氯乙酸: 0、330、800、1200、 1800 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	染毒剂量≥330 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ 时, 软组织畸形发生率增加, 且畸形主要表现为心室间隔缺损; 染毒剂量≥800 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ 时, 吸收胎增加; 染毒剂量≥1200 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ 时, 眼眶部位骨骼畸形
Smith 等 ^[10] (1992)	大鼠	经口(饮用水途径)	二氯乙酸: 0、14、140、400、900、 1400 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	染毒剂量≥140 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ 时, 胎儿体重和身长降低; 随着染毒剂量的增加, 胎儿总软组织畸形发生率升高
Christia 等 ^[11] (2002)	大鼠	经口(饮用水途径)	二溴乙酸: 0、230、1148、2984 μmol·L ⁻¹	染毒剂量为1148 μmol·L ⁻¹ 和2984 μmol·L ⁻¹ 组胎儿体重降低
Hunter 等 ^[12] (1996)	小鼠胚胎	胚胎培养液	二溴乙酸: 0、300 μmol·L ⁻¹ ; 二氯一溴 乙酸: 0、536 μmol·L ⁻¹ ; 一氯一溴乙酸: 0、63 μmol·L ⁻¹	二溴乙酸染毒剂量为300 μmol·L ⁻¹ 时, 胚胎畸形率增加; 二氯一溴乙酸和一氯一溴乙酸染毒剂量分别为536 μmol·L ⁻¹ 和63 μmol·L ⁻¹ 时, 胚胎神经管畸形增加
Long 等 ^[13] (2021)	大鼠	经口(饮用水途径)	碘乙酸: 0、2.5、7.5、22.5 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	染毒剂量为22.5 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ 组雄性胎仔体重、存活率以及肛殖距与体重比值降低
Ahmed 等 ^[14] (2008)	小鼠	经口	一氯乙腈: 0、12.5、25、50 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	染毒剂量为50 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ 组胎鼠畸形和死亡率增加; 染毒剂量为25 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ 组胎鼠体重降低以及肌肉骨骼系统畸形增加
Smith 等 ^[15] (1989)	大鼠	经口(饮用水途径)	二氯乙腈: 0、5、15、25、45 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	染毒剂量为45 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ 组存活母鼠胚胎吸收; 各染毒剂量组均可观察到软组织畸形和骨骼畸形
Smith 等 ^[16] (1988)	大鼠	经口	三氯乙腈: 1、7.5、15、35、55 mg·kg ⁻¹	染毒剂量≥7.5 mg·kg ⁻¹ 吸收胎增加; 所有染毒剂量组均可观察到心血管和泌尿生殖系统畸形
Rodwell 等 ^[17] (1989)	大鼠	经口	2,4-二氯酚: 200、375、750 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	各染毒剂量组均未见胎鼠外观、内脏或骨骼畸形; 染毒剂量为750 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ 可观察到胚胎早期死亡, 胎仔体重降低和骨骼发育迟缓等现象
Huuskonen 等 ^[18] (2003)	大鼠	经口	3-氯-4-(二氯甲基)-5-羟基-2(5 H)-呋喃酮: 3、30、60 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	各染毒剂量组均未见吸收胎, 胎仔体重异常、体表畸形和骨骼畸形

2 流行病学研究进展

2.1 采用外暴露标志

早期探讨饮用水 DBPs 暴露对胎儿生长发育影响的流行病学研究主要采用不同消毒方式作为外暴露标志。如 Aschengrau 等^[19]于 20 世纪 70 年代在美国马萨诸塞州开展的一项病例-对照研究发现, 暴露于氯化消毒饮用水的怀孕期母亲相对于非氯化消毒饮用水暴露者, 其出生胎儿死产的风险微弱增加。在意大利古利亚地区开展的一项针对不同消毒方式(二氧化氯和/或次氯酸钠消毒和未采用饮用水消毒方式) 对出生结局影响的病例-对照研究, 结果发现与未采用饮用水消毒方式地区相比较, 采用二氧化氯和/或次氯酸钠消毒地区的新生儿身长(≤ 49.5 cm) 和头围(≤ 35.0 cm) 降低的风险均增加^[20]。Yang 等^[21]在我国台湾地区也调查了氯化消毒和非氯化消毒方式对出生结局的影响,

结果发现母亲饮用氯化消毒饮用水地区的胎儿发生早产的风险要高于饮用非氯化消毒饮用水地区, 但是并没有发现与低体重风险增加有关。

后期大量流行病学研究采用管网水中监测的 DBPs 浓度(外暴露标志) 或结合日常用水活动信息(如饮水量、洗澡时间等) 估计暴露剂量, 开展了饮用水 DBPs 暴露对胎儿生长发育影响的调查。如 Dodds 等^[22]在加拿大开展的一项大规模回顾性队列调查发现, 母亲孕期暴露于饮用水总 THMs(三氯甲烷、一溴二氯甲烷、二溴一氯甲烷和三溴甲烷之和) 与胎儿死产风险增加有关。另一项在美国开展的回顾性队列研究也发现, 母亲孕晚期暴露于饮用水中总 THMs 与胎儿生长受限风险增加有关, 饮用水中二氯乙酸和三氯乙酸暴露与胎儿生长受限风险增加有关^[23]。Grazuleviciene 等^[24]在立陶宛开展的一项前瞻性队列研究根据饮水、洗澡

和淋浴等个人用水信息以及监测的管网水中季度 THMs 浓度并结合不同暴露途径吸收系数, 计算了孕妇每天 THMs 的暴露剂量, 结果发现三氯甲烷暴露剂量与胎儿出生低体重和小于胎龄儿风险增加之间均存在具统计学意义的剂量-反应关系。此外, Wright 等^[25]利用美国马萨诸塞州 1999—2004 年季度监测的饮用水 THMs 和 HAAs 资料, 开展了一项孕早期饮用水 DBPs 暴露对新生儿心脏出生缺陷影响的病例-对照研究, 结果发现母亲孕早期暴露于二氯乙酸和总 HAAs (一氯乙酸、二氯乙酸、三氯乙酸、一溴乙酸和二溴乙酸之和) 与新生儿法洛四联症风险增加有关, 母亲孕早期三溴甲烷暴露与心房中隔缺损、室中隔缺损和肺动脉瓣狭窄风险增加均有关。近期, Säve-Söderbergh 等^[26]基于瑞典国家登记超过 50 万新生儿的前瞻性队列研究发现, 母亲孕中期和孕晚期饮用水中总 THMs 暴露与小于胎龄儿风险增加存在具统计学意义的剂量-反应关系。一项 meta 分析也发现母亲暴露于饮用水三氯甲烷、一溴二氯甲烷、溴代 THMs (一溴二氯甲烷、二溴一氯甲烷和三溴甲烷之和)、总 THMs、二氯乙酸、三氯乙酸以及总 HAAs 均与小于胎龄儿风险增加有关^[27]。

但也有流行病学研究发现饮用水 DBPs 暴露与胎儿生长发育之间并没有统计学显著关联。如 Aggazzotti 等^[28]在意大利开展的一项病例-对照研究发现, 母亲怀孕期饮用水 THMs 暴露与早产和小于胎龄儿之间没有统计学关联。在英国开展的一项横断面调查分析了大约 100 万名母亲孕期总 THMs 暴露与死产、低体重和极低体重之间的关系, 结果发现暴露于饮用水总 THMs 与低体重和极低出生体重之间并没有统计学相关^[29]。一项针对 1980—2007 年间发表的饮用水 THMs 暴露与胎儿生长发育关联的 meta 分析显示, 孕晚期饮用水 THMs 暴露与胎儿早产、低出生体重以及足月低出生体重之间并没有统计学关联^[30]。在欧洲法国、希腊、立陶宛、西班牙和英国开展的一项大规模队列研究也发现, 母亲孕期饮用水 THMs 暴露与胎儿出生体重、早产、低体重和小于胎龄儿风险之间的关联均没有统计学意义^[31]。近期, Säve-Söderbergh 等^[26]基于瑞典国家登记超过 50 万新生儿的前瞻性队列研究也没有发现母亲孕中期和孕晚期暴露饮用水中总 THMs 与早产之间存在统计学关联。不同研究采用的暴露评估方法、暴露水平、暴露时期、研究设计、样本量等方面存在的差异可能是造成流行病学研究结果不一致的原因; 此外, 个体遗传因素的差异也可能导致研究

结论不一致。

细胞色素 P450 (cytochrome P450, CYP450) 和谷胱甘肽转移酶 (glutathione S-transferase, GST) 是体内参与 DBPs 代谢的重要酶类。研究已表明, CYP450 和 GST 基因多态性会影响 DBPs 内负荷水平^[32-33]。因此, 少数流行病学研究也调查了代谢酶基因多态性在饮用水 DBPs 暴露对胎儿生长发育影响中的效果修正作用。如 Infante-Rivard 等^[34]在加拿大魁北克开展的一项病例-对照研究发现, 母亲怀孕期暴露于饮用水总 THMs 浓度高于 $29.4 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 时, 携带 CYP2 E1 rs3813867 CT/CC 基因型的新生儿生长受限的风险是携带 CYP2 E1 rs3813867 TT 基因型的 13.2 倍。在欧洲五国 (法国、希腊、立陶宛、西班牙和英国) 开展的大规模队列研究发现, 怀孕期暴露总 THMs 每增加 $10 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$, 携带 GSTT1 缺失型基因的母亲其胎儿发生小于胎龄儿的风险是携带 GSTT1 非缺失型基因的 1.1 倍; 携带 GSTT1 非拷贝数变异的母亲其胎儿发生小于胎龄儿的风险是携带 GSTT1 拷贝数变异的 1.4 倍, 但这些结果在多重校正以后并不具有统计学意义; 该研究没有发现怀孕期暴露于饮用水总 THMs 与其他母亲和新生儿代谢酶基因多态性 (CYP1 A1、CYP1 A2、CYP2 A6、CYP2 D6、CYP3 A4、CYP3 A5、CYP3 A7、CYP3 A43、CYP2 E1、GSTZ1、GSTT2、GSTT2 B、GSTM、GSTA) 对胎儿生长发育有统计学意义的交互作用^[31]。

2.2 采用内暴露标志

由于监测的 DBPs 浓度在饮用水中存在明显的空间和时间变异, 并且个体日常用水习惯以及代谢能力也存在差异等因素影响^[35-36], 因此采用饮用水 DBPs 外暴露标志会带来暴露评估的错误分类, 进而不可避免地使观察结果偏倚^[37]。相对于外暴露标志, 内暴露标志通过测定化学物质或其代谢产物在人体生物样本中的含量可准确反映个体内负荷的实际暴露水平, 进而增加暴露评估准确性。近年来, 一些流行病学研究相继采用尿液中 HAAs 与血液中 THMs 作为内暴露标志, 开展了饮用水 DBPs 暴露对胎儿生长发育影响的调查。如 Costet 等^[38]在法国开展的一项巢式病例-对照研究发现, 相对于孕妇尿液中三氯乙酸未检出者 ($\leq 10 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$), 尿液样本中三氯乙酸检出者 ($> 10 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$) 分娩的胎儿生长受限风险增加。在我国武汉同一供水区域内开展的一项小样本队列研究 ($n=180$) 中发现, 相对于产前尿三氯乙酸浓度处于第一四分位数的孕妇, 处于第四四分位数的孕妇分娩的新生儿出生体重降低^[39]。在随后基于武汉和孝感两地开展的一项更大

样本队列研究中($n=1\,306$), Yang 等^[40]发现孕妇产前尿液中三氯乙酸浓度升高与胎儿出生体重和出生重量指数降低均存在剂量-反应关系; 该研究还进一步发现三氯乙酸与胎儿出生体重降低的关系仅存在于携带 *CYP2 E1* rs3813867 GC/CC 基因型母亲中, 而三氯乙酸与胎儿出生重量指数、出生身长和胎龄降低的关系仅存在于携带 *GSTZ1* rs7975 GA/AA 基因型母亲中。此外, Deng 等^[41]基于该队列还分析了孕妇产前尿液中三氯乙酸浓度与胎儿出生前宫内超声参数之间的关系, 结果发现尿液中三氯乙酸浓度增加与胎儿宫内双顶径和肱骨长降低之间存在统计学相关, 并且这种关系仅存在于男胎中。基于该队列, Cao 等^[42]还首次通过测定孕晚期孕妇血液中 THMs 浓度作为内暴露标志, 发现血液中总 THMs 浓度升高与胎儿出生体重降低和小于胎龄儿风险增加之间存在剂量-反应关系; 血液中的一溴二氯甲烷和二溴一氯甲烷浓度升高与胎儿出生

身长降低之间也存在剂量-反应关系。Zhou 等^[43]进一步调查了新生儿代谢酶基因多态性在母亲血液 THMs 和尿液三氯乙酸暴露对胎儿生长发育影响中效果的修正作用, 结果发现母亲血液中溴代 THMs 高暴露与出生体重降低的关系仅存在于携带 *CYP2 E1* rs2031920 CT/TT 基因型的新生儿中。近期, Sun 等^[44]在我国孝感开展的另一项前瞻性队列研究中同时测定了母亲不同孕期(孕早期、孕中期和孕晚期)血液中 THMs 和尿液中二氯乙酸和三氯乙酸作为内暴露标志, 结果发现孕中期血液中三氯甲烷浓度与小于胎龄儿风险增加之间存在剂量-反应关系, 并且进一步鉴定出孕周为 23~34 周是暴露的敏感窗口期, 但该研究并没有发现母亲不同孕期尿液中二氯乙酸和三氯乙酸与小于胎龄儿、早产和低出生体重风险关联具有统计学意义。

DBPs 暴露对胎儿生长发育影响的主要毒理学研究见表 2。

表 2 消毒副产物对胎儿生长发育影响的代表性流行病学研究
Table 2 Representative epidemiological studies on the effects of DBPs on fetal growth and development

作者(年份)	国家地区	研究设计	研究人群和样本量	暴露时期	暴露物质及浓度	主要研究结果
外暴露评估						
Aschengrau 等 ^[19] (1993)	美国马萨诸塞州	病例-对照	2 348 名孕妇	全孕期	氯化消毒饮用水和非氯化消毒饮用水	与非氯化消毒饮用水地区相比, 母亲孕期暴露于氯化消毒饮用水地区的胎儿死亡风险为(<i>OR</i> : 2.6, 95% <i>CI</i> : 0.9~7.5)
Kanitz 等 ^[20] (1996)	意大利利古利亚地区	病例-对照	676 名孕妇	全孕期	二氧化氯和/或次氯酸钠消毒和未采用饮用水消毒方式	与未采用饮用水消毒方式地区相比, 采用二氧化氯消毒地区的新生儿小身长(≤ 49.5 cm)和小头围(≤ 35.0 cm)的风险增加(<i>OR</i> : 2.0, 95% <i>CI</i> : 1.2~3.3; <i>OR</i> : 2.2, 95% <i>CI</i> : 1.4~3.9); 采用次氯酸钠消毒地区的新生儿小身长和小头围的风险也增加(<i>OR</i> : 2.3, 95% <i>CI</i> : 1.3~4.2; <i>OR</i> : 3.5, 95% <i>CI</i> : 2.1~8.5)
Yang 等 ^[21] (2000)	中国台湾	病例-对照	18 025 名孕妇	全孕期	氯化消毒和非氯化消毒方式	与非氯化消毒饮用水地区相比, 母亲孕期暴露于氯化消毒饮用水地区的胎儿早产风险增加(<i>OR</i> : 1.34, 95% <i>CI</i> : 1.16~1.56), 但并未发现低体重风险增加(<i>OR</i> : 0.90, 95% <i>CI</i> : 0.75~1.09)
Dodds 等 ^[22] (1999)	加拿大	回顾性队列	50 755 名孕妇	孕前、全孕期	总THMs浓度(0~49、50~74、75~99、 $\geq 100\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)	与总THMs浓度 $\leq 49\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 相比, 母亲孕期暴露饮用总THMs浓度 $\geq 100\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 的胎儿死产风险增加(<i>OR</i> : 1.66, 95% <i>CI</i> : 1.09~2.52)
Hinckley 等 ^[23] (2005)	美国	回顾性队列	48 119 名孕妇	孕晚期	总THMs(<40 、 $40\sim<53$ 、 $\geq 53\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)、三氯甲烷(<10 、 $10\sim<16$ 、 $\geq 16\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)、一溴二氯甲烷(<13 、 $13\sim<18$ 、 $\geq 18\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)、一氯二溴甲烷(<12 、 $12\sim<16$ 、 $\geq 16\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)、HAA5 (<15 、 $15\sim<19$ 、 $\geq 19\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)、二溴乙酸(<4 、 $4\sim<5$ 、 $\geq 5\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)、二氯乙酸(<6 、 $6\sim<8$ 、 $\geq 8\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)、三氯乙酸(<4 、 $4\sim<6$ 、 $\geq 6\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)	与最低剂量组相比, 母亲孕晚期总THMs浓度、二氯乙酸浓度与三氯乙酸浓度处于最高剂量组的胎儿生长受限风险增加(<i>OR</i> : 1.09, 95% <i>CI</i> : 1.00~1.18; <i>OR</i> : 1.28, 95% <i>CI</i> : 1.08~1.51; <i>OR</i> : 1.19, 95% <i>CI</i> : 1.01~1.41)
Grazuleviciene 等 ^[24] (2001)	立陶宛	前瞻性队列	4 161 名孕妇	全孕期、孕早期、孕中期、孕晚期	总THMs($1.3\sim 21.9\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)、三氯甲烷($0.9\sim 17.7\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)、一氯二溴甲烷($0.06\sim 0.5\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)、一溴二氯甲烷($0.3\sim 3.6\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)	与最低剂量组相比, 母亲全孕期总THMs、三氯甲烷与一氯二溴甲烷浓度处于最高剂量组的胎儿低体重发生风险增加(<i>OR</i> : 2.13, 95% <i>CI</i> : 1.17~3.87; <i>OR</i> : 2.17, 95% <i>CI</i> : 1.19~3.98; <i>OR</i> : 2.52, 95% <i>CI</i> : 1.00~6.36)。此外, 母亲孕晚期三氯甲烷每增加 $0.1\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$, 新生儿小于胎龄儿的风险增加(<i>OR</i> : 1.04, 95% <i>CI</i> : 1.00~1.09)
Wright 等 ^[25] (2017)	美国马萨诸塞州	病例-对照	9 944 名孕妇	孕早期	4种THMs、9种DBPs、溴代三卤甲烷、三溴甲烷、三氯甲烷、一氯二溴甲烷、一溴二氯甲烷、总HAA5、一氯乙酸、二氯乙酸、三氯乙酸、一溴乙酸和二溴乙酸	与最低剂量组相比, 母亲孕早期总HAA5最高剂量组新生儿法洛四联症风险增加(<i>OR</i> : 6.51, 95% <i>CI</i> : 1.23~34.59)。三溴甲烷最高剂量组新生儿心房中隔缺损、室中隔缺损和肺动脉瓣狭窄风险增加(<i>OR</i> : 1.56, 95% <i>CI</i> : 1.01~2.43; <i>OR</i> : 1.85, 95% <i>CI</i> : 1.20~2.83; <i>OR</i> : 2.66, 95% <i>CI</i> : 1.30~5.43)

续表 2

作者(年份)	国家地区	研究设计	研究人群和样本量	暴露时期	暴露物质及浓度	主要研究结果
Säve-Söderbergh等 ^[26] (2020)	瑞典	前瞻性队列	约50万名孕妇	孕中期、孕晚期	总THMs浓度(0、<5、5~15、>15 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)	与未暴露组相比,母亲孕晚期暴露总THMs浓度>15 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 组的新生儿小于胎龄儿风险增加(OR: 1.20, 95%CI: 1.08~1.33)
Aggazzotti等 ^[28] (2004)	意大利	病例-对照	1 194名孕妇	孕晚期	THMs (0.01~54.55 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)	与低暴露组相比,母亲孕晚期THMs高暴露组未见早产和小于胎龄儿风险增加(OR: 0.63, 95%CI: 0.31~1.28; OR: 0.73, 95%CI: 0.56~1.35)
Toledano等 ^[29] (2005)	英国	横断面	约100万孕妇	全孕期	总THMs浓度(<30、30~59、 $\geq 60 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)	与最低剂量组相比,母亲孕期总THMs最高剂量组死胎发生风险增加(OR: 1.11, 95%CI: 1.00~1.23)
Kogevinas等 ^[31] (2016)	法国、希腊、立陶宛、西班牙和英国	大规模队列	14 005名孕妇	全孕期	总THMs、三氯甲烷、溴代THMs浓度: 0~150 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$	THMs浓度每增加10 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$,未见胎儿出生体重增加(b : 2.2, 95%CI: -3.3~7.6),也未见胎儿早产、低体重和小于胎龄儿等风险增加(OR: 1.02, 95%CI: 0.95~1.10; OR: 0.99, 95%CI: 0.94~1.03; OR: 0.98, 95%CI: 0.90~1.05)
内暴露评估						
Costet等 ^[38] (2012)	法国	巢式病例-对照	3 421名孕妇	孕早期	尿液中三氯乙酸($\leq 10 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 和 $>10 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)	与尿液中三氯乙酸未检出组相比,母亲孕早期尿液样本中三氯乙酸检出者分娩的胎儿生长受限风险增加(OR: 1.8, 95%CI: 0.90~3.7)
Zhou等 ^[39] (2012)	中国武汉	小样本队列	180名孕妇	孕晚期	尿液中三氯乙酸(0.9~106.7 $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$,以肌酐计),分为四组(<5.7、5.7~<9.6、>9.6~15.3、>15.3 $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$,以肌酐计)	相对于尿三氯乙酸浓度<5.7 $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ 组(以肌酐计),母亲孕晚期尿三氯乙酸浓度>15.3 $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ 组(以肌酐计)分娩者的新生儿出生体重降低159.6 g (95%CI: -315.3~-4.0 g)
Yang等 ^[40] (2019)	中国武汉和孝感	大样本队列	1 306名孕妇	孕晚期	尿液中三氯乙酸(<LOD~82.5 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$),分为四组(<4.8、4.8~6.8、>6.8~10.0、>10.0 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)	母亲产前尿液中三氯乙酸浓度>10.0 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 组相对于浓度<4.8 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 组,其分娩的胎儿出生体重和出生重量指数分别降低93.19 g (95%CI: -155.52~-30.86 g)和0.07 $\text{kg}\cdot\text{m}^{-3}$ (95%CI: -0.12~-0.02 $\text{kg}\cdot\text{m}^{-3}$)
Deng等 ^[41] (2019)	中国武汉	队列	332名孕妇	孕晚期	尿液中三氯乙酸(1.60~132.20 $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$,以肌酐计),分为三组(<6.38、6.38~10.70、>10.70 $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$)	相对于尿三氯乙酸浓度<6.38 $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ 组(以肌酐计),母亲产前尿液中三氯乙酸浓度>10.70 $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ 组(以肌酐计)的胎儿宫内双顶径和肱骨长分别降低0.12 cm (95%CI: -0.22~-0.09 cm)和0.09 cm (95%CI: -0.18~0.01 cm)
Cao等 ^[42] (2016)	中国武汉和孝感	队列	1 184名孕妇	孕晚期	血液中指标的中位数值为: THMs(57.7 $\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$),三氯甲烷(50.7 $\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$),一溴二氯甲烷(2.5 $\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$),二溴一氯甲烷(0.5 $\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$),三溴甲烷(1.4 $\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$),溴代THMs (5.6 $\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$)	相对于最低暴露组,母亲孕晚期血液中总THMs浓度>44.2 $\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$ 组的胎儿出生体重降低60.88 g (95%CI: -116.18~-5.58 g)和小于胎龄儿风险增加1.25(95%CI: 1.01~5.03); 血液一溴二氯甲烷浓度>4.8 $\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$ 组和二溴一氯甲烷浓度>2.6 $\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$ 组的胎儿出生身长分别降低0.15 cm (95%CI: -0.29~-0.01 cm)和0.20 cm (95%CI: -0.37~-0.04 cm)
Sun等 ^[44] (2020)	中国孝感	前瞻性队列	1 660名孕妇	全孕期	指标的中位数值为: 血液中总THMs (16.5 $\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$),三氯甲烷(10 $\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$),一溴二氯甲烷(0.79 $\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$),二溴一氯甲烷(<LOD),三溴甲烷(<LOD),溴代THMs(3.8 $\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$); 尿液中二氯乙酸(6.15 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$),三氯乙酸(1.4 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)	相对于血液中三氯甲烷浓度低暴露组($\leq 7.45 \text{ ng}\cdot\text{L}^{-1}$),母亲孕中期血液中三氯甲烷浓度中暴露组($\geq 7.46 \text{ ng}\cdot\text{L}^{-1}$)和高暴露组($\geq 13.46 \text{ ng}\cdot\text{L}^{-1}$)小于胎龄儿风险增加(OR: 2.34, 95%CI: 1.02~5.35; OR: 2.47, 95%CI: 1.09~5.58)

[注] LOD: 检出限。

3 研究展望

3.1 毒理学研究

已有的毒理学研究主要关注的是饮用水检出含量较高的 THMs 和 HAAs 等受控 DBPs(具限值标准的 DBPs)的发育毒性,今后的研究需要更多地关注非受控 DBPs(不具限值标准的 DBPs),如卤代羟基呋喃类、卤代硝基甲烷类、卤代乙酰胺类、卤代苯醌类和亚硝胺类等的发育毒性。已有研究显示这些非受控 DBPs 虽然在饮用水中的检出浓度较低,但其表现出更强的细胞毒性和遗传毒性^[45]。围绕非受控 DBPs 开展更多的毒理学研究将为此类 DBPs 的标准制定提供参考依据。近年来,少量毒理学研究采用多种 DBPs 混合暴露

的方式研究了 DBPs 的发育毒性^[46],但此方面的研究资料还很缺乏。因此,今后的毒理学研究可以更多地采用低浓度(如饮用水中监测的 DBPs 浓度范围)多种 DBPs 混合暴露方式进行染毒,染毒途径也可更注重经饮用水途径暴露,以便更好地反映人群的实际暴露水平和途径。此外,目前有关 DBPs 发育毒性的具体作用机制尚不清楚。今后的毒理学研究还可结合基因组学、代谢组学、表观遗传组学、转录组学及蛋白质组学等技术更深入地探讨 DBPs 的发育毒性作用机制。

3.2 流行病学研究

由于饮用水中 DBPs 种类较多,不同 DBPs 的浓度分布、理化性质、暴露途径及健康危害均不同,因此暴

露评估一直是饮用水 DBPs 暴露与人群健康危害关系流行病学调查中面临的主要挑战之一^[47]。不同研究采用不同的暴露评估方式也是造成已有流行病学研究不一致的主要原因之一。近年来,一些流行病学研究已开始采用内暴露标志以提高个体暴露评估准确性,评估饮用水 DBPs 暴露的发育毒性,但目前此方面的研究资料仍有限。因此,今后的流行病学研究应当更多地采用饮用水 DBPs 内暴露标志开展,为饮用水 DBPs 的健康风险评估或标准制定提供更可靠的人群证据。运用暴露组学、代谢组学等技术寻找能够综合反映个体长期多种饮用水 DBPs 内暴露的新型生物标志也需进一步加强,以便为今后的流行病学研究提供更可靠和准确的暴露标志。与此同时,已有的流行病学研究也主要围绕受控 DBPs 开展,而缺乏针对非受控 DBPs 的调查。因此,今后的流行病学调查需要更多地关注非受控 DBPs 暴露对胎儿生长发育的影响。有研究还发现,多种 DBPs 混合暴露可对生殖健康产生叠加效应^[48]。因此,今后的流行病学研究可运用多污染统计模型探讨多种 DBPs 混合暴露对胎儿生长发育的影响。利用全基因组测序技术深入探索基因与环境交互作用对胎儿生长发育的影响,有助于进一步揭示个体遗传易感性在饮用水 DBPs 暴露致健康损害中的作用。此外,将代谢组学、表观遗传组学、蛋白质组学以及转录组学等技术融入流行病学调查,有助于从人群层面深入认识饮用水 DBPs 暴露致健康损害的作用机制,并探寻早期损害效应标志。

参考文献

- [1] RICHARDSON SD, PLEWA MJ, WAGNER ED, et al. Occurrence, genotoxicity, and carcinogenicity of regulated and emerging disinfection by-products in drinking water: a review and roadmap for research[J]. *Mutat Res*, 2007, 636(1/3): 178-242.
- [2] RICHARDSON SD, KIMURA SY. Water analysis: emerging contaminants and current issues[J]. *Anal Chem*, 2020, 92(1): 473-505.
- [3] PROCHÁZKA E, MELVIN SD, ESCHER BI, et al. Global transcriptional analysis of nontransformed human intestinal epithelial cells (FHs 74 Int) after exposure to selected drinking water disinfection by-products[J]. *Environ Health Perspect*, 2019, 127(11): 117006.
- [4] THOMPSON DJ, WARNER SD, ROBINSON VB. Teratology studies on orally administered chloroform in the rat and rabbit[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 1974, 29(3): 348-357.
- [5] SCHWETZ BA, LEONG BK J, GEHRING PJ. Embryo- and fetotoxicity of inhaled chloroform in rats[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 1974, 28(3): 442-451.
- [6] MURRAY FJ, SCHWETZ BA, MCBRIDE JG, et al. Toxicity of inhaled chloroform in pregnant mice and their offspring[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 1979, 50(3): 515-522.
- [7] NAROTSKY MG, PEGRAM RA, KAVLOCK RJ. Effect of dosing vehicle on the developmental toxicity of bromodichloromethane and carbon tetrachloride in rats[J]. *Fundam Appl Toxicol*, 1997, 40(1): 30-36.
- [8] RUDDICK JA, VILLENEUVE DC, CHU I, et al. A teratological assessment of four trihalomethanes in the rat[J]. *J Environ Sci Health B*, 1983, 18(3): 333-349.
- [9] SMITH MK, RANDALL JL, READ EJ, et al. Teratogenic activity of trichloroacetic acid in the rat[J]. *Teratology*, 1989, 40(5): 445-451.
- [10] SMITH MK, RANDALL JL, READ EL, et al. Developmental toxicity of dichloroacetate in the rat[J]. *Teratology*, 1992, 46(3): 217-223.
- [11] CHRISTIAN MS, YORK RG, HOBERMAN AM, et al. Oral (drinking water) two-generation reproductive toxicity study of dibromoacetic acid (DBA) in rats[J]. *Int J Toxicol*, 2002, 21(4): 237-276.
- [12] HUNTER III ES, BLANTON MR, ROGERS EH, et al. Short-term exposures to dihaloacetic acids produce dysmorphogenesis in mouse conceptuses *in vitro*[J]. *Reprod Toxicol*, 2006, 22(3): 443-448.
- [13] LONG K, SHA Y, MO Y, et al. Androgenic and teratogenic effects of iodoacetic acid drinking water disinfection byproduct *in vitro* and *in vivo*[J]. *Environ Sci Technol*, 2021, 55(6): 3827-3835.
- [14] AHMED AE, EL-MAZAR HM, NAGY AA, et al. Chloroacetonitrile induces intrauterine growth restriction and musculoskeletal toxicity in fetal mouse[J]. *Toxicol Ind Health*, 2008, 24(8): 511-518.
- [15] SMITH MK, RANDALL JL, STOBBER JA, et al. Developmental toxicity of dichloroacetonitrile a by-product of drinking water disinfection[J]. *Fundam Appl Toxicol*, 1989, 12(4): 765-772.
- [16] SMITH MK, RANDALL JL, TOCCO DR, et al. Teratogenic effects of trichloroacetonitrile in the Long-Evans rat[J]. *Teratology*, 1988, 38(2): 113-120.
- [17] RODWELL DE, WILSON RD, NEMEC MD, et al. Teratogenic assessment of 2, 4-dichlorophenol in Fischer 344 rats[J]. *Fundam Appl Toxicol*, 1989, 13(4): 635-640.
- [18] HUUSKONEN H, VENÄLÄINEN R, KOMULAINEN H. Developmental toxicity evaluation of 3-chloro-4-(dichloromethyl)-5-hydroxy-2(5H)-furanone (MX) in Wistar rats[J]. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol*, 2003, 68(2): 172-179.
- [19] ASCHENGRAU A, ZIERLER S, COHEN A. Quality of community drinking water and the occurrence of late adverse pregnancy outcomes[J]. *Arch Environ Health*, 1993, 48(2): 105-113.
- [20] KANITZ S, FRANCO Y, PATRONE V, et al. Association between drinking water disinfection and somatic parameters at birth[J]. *Environ Health Perspect*, 1996, 104(5): 516-520.
- [21] YANG CY, CHENG BH, TSAI SS, et al. Association between chlorination of drinking water and adverse pregnancy outcome in Taiwan[J]. *Environ Health Perspect*, 2000, 108(8): 765-768.
- [22] DODDS L, KING W, WOOLCOTT C, et al. Trihalomethanes in public water supplies and adverse birth outcomes[J]. *Epidemiology*, 1999, 10(3): 233-237.
- [23] HINCKLEY AF, BACHAND AM, REIF JS. Late pregnancy exposures to disinfection by-products and growth-related birth outcomes[J]. *Environ Health Perspect*, 2005, 113(12): 1808-1813.
- [24] GRAZULEVICIENE R, NIEUWENHUIJSEN MJ, VENCLOVIENE J, et al. Individual exposures to drinking water trihalomethanes, low birth weight and small for gestational age risk: a prospective Kaunas cohort study[J]. *Environ Health*, 2011, 10: 32.
- [25] WRIGHT JM, EVANS A, KAUFMAN JA, et al. Disinfection by-product

- exposures and the risk of specific cardiac birth defects[J]. *Environ Health Perspect*, 2017, 125(2): 269-277.
- [26] SÄVE-SÖDERBERGH M, TOLJANDER J, DONAT-VARGAS C, et al. Exposure to drinking water chlorination by-products and fetal growth and prematurity: a nationwide register-based prospective study[J]. *Environ Health Perspect*, 2020, 128(5): 57006.
- [27] SUMMERHAYES RJ, RAHMAN B, MORGAN GG, et al. Meta-analysis of small for gestational age births and disinfection byproduct exposures[J]. *Environ Res*, 2021, 196: 110280.
- [28] AGGAZZOTTI G, RIGHI E, FANTUZZI G, et al. Chlorination by-products (CBPs) in drinking water and adverse pregnancy outcomes in Italy[J]. *J Water Health*, 2004, 2(4): 233-247.
- [29] TOLEDANO MB, NIEUWENHUIJSEN MJ, BEST N, et al. Relation of trihalomethane concentrations in public water supplies to stillbirth and birth weight in three water regions in England[J]. *Environ Health Perspect*, 2005, 113(2): 225-232.
- [30] GRELLIER J, BENNETT J, PATELAROUE E, et al. Exposure to disinfection by-products, fetal growth, and prematurity: a systematic review and meta-analysis[J]. *Epidemiology*, 2010, 21(3): 300-313.
- [31] KOGEVINAS M, BUSTAMANTE M, GRACIA-LAVEDÁN E, et al. Drinking water disinfection by-products, genetic polymorphisms, and birth outcomes in a European mother-child cohort study[J]. *Epidemiology*, 2016, 27(6): 903-911.
- [32] FONT-RIBERA L, KOGEVINAS M, SCHMALZ C, et al. Environmental and personal determinants of the uptake of disinfection by-products during swimming[J]. *Environ Res*, 2016, 149: 206-215.
- [33] YANG P, ZENG Q, CAO WC, et al. Interactions between CYP2 E1, GSTZ1 and GSTT1 polymorphisms and exposure to drinking water trihalomethanes and their association with semen quality[J]. *Environ Res*, 2016, 147: 445-452.
- [34] INFANTE-RIVARD C. Drinking water contaminants, gene polymorphisms, and fetal growth[J]. *Environ Health Perspect*, 2004, 112(11): 1213-1216.
- [35] ZENG Q, CHEN YZ, XU L, et al. Evaluation of exposure to trihalomethanes in tap water and semen quality: a prospective study in Wuhan, China[J]. *Reprod Toxicol*, 2014, 46: 56-63.
- [36] LEVESQUE S, RODRIGUEZ MJ, SERODES J, et al. Effects of indoor drinking water handling on trihalomethanes and haloacetic acids[J]. *Water Res*, 2006, 40(15): 2921-2930.
- [37] ARBUCKLE T E, HRUDEY S E, KRASNER S W, et al. Assessing exposure in epidemiologic studies to disinfection by-products in drinking water: report from an international workshop[J]. *Environ Health Perspect*, 2002, 110 Suppl 1(Suppl 1): 53-60.
- [38] COSTET N, GARLANTÉZEC R, MONFORT C, et al. Environmental and urinary markers of prenatal exposure to drinking water disinfection by-products, fetal growth, and duration of gestation in the PELAGIE birth cohort (Brittany, France, 2002-2006)[J]. *Am J Epidemiol*, 2012, 175(4): 263-275.
- [39] ZHOU WS, XU L, XIE SH, et al. Decreased birth weight in relation to maternal urinary trichloroacetic acid levels[J]. *Sci Total Environ*, 2012, 416: 105-110.
- [40] YANG P, CAO WC, ZHOU B, et al. Urinary biomarker of prenatal exposure to disinfection byproducts, maternal genetic polymorphisms in CYP2 E1 and GSTZ1, and birth outcomes[J]. *Environ Sci Technol*, 2019, 53(20): 12026-12034.
- [41] DENG YL, YANG P, CAO WC, et al. Urinary biomarker of late pregnancy exposure to drinking water disinfection by-products and ultrasound measures of fetal growth in Wuhan, China[J]. *Environ Res*, 2019, 170: 128-133.
- [42] CAO WC, ZENG Q, LUO Y, et al. Blood biomarkers of late pregnancy exposure to trihalomethanes in drinking water and fetal growth measures and gestational age in a Chinese cohort[J]. *Environ Health Perspect*, 2016, 124(4): 536-541.
- [43] ZHOU B, YANG P, GONG Y J, et al. Effect modification of CYP2 E1 and GSTZ1 genetic polymorphisms on associations between prenatal disinfection by-products exposure and birth outcomes[J]. *Environ Pollut*, 2018, 243(Pt B): 1126-1133.
- [44] SUN Y, WANG YX, LIU C, et al. Trimester-specific blood trihalomethane and urinary haloacetic acid concentrations and adverse birth outcomes: Identifying windows of vulnerability during pregnancy[J]. *Environ Health Perspect*, 2020, 128(10): 107001.
- [45] LI XF, MITCH WA. Drinking water disinfection byproducts (DBPs) and human health effects: multidisciplinary challenges and opportunities[J]. *Environ Sci Technol*, 2018, 52(4): 1681-1689.
- [46] NAROTSKY MG, KLINEFELTER GR, GOLDMAN JM, et al. Reproductive toxicity of a mixture of regulated drinking-water disinfection by-products in a multigenerational rat bioassay[J]. *Environ Health Perspect*, 2015, 123(6): 564-570.
- [47] SAVITZ DA. Invited commentary: biomarkers of exposure to drinking water disinfection by-products—are we ready yet?[J]. *Am J Epidemiol*, 2012, 175(4): 276-278.
- [48] ZENG Q, ZHOU B, HE DL, et al. Joint effects of trihalomethanes and trichloroacetic acid on semen quality: a population-based cross-sectional study in China[J]. *Environ Pollut*, 2016, 212: 544-549.

(英文编辑: 汪源; 责任编辑: 陈姣, 丁瑾瑜)