

苯并[a]芘生物标志物 3-羟基苯并[a]芘研究进展

侯宏卫¹, 张小涛^{1,2}, 熊巍¹, 唐纲岭¹, 胡清源¹

1. 国家烟草质量监督检验中心, 郑州 450001
2. 河南工业大学粮油食品学院, 郑州 450052

摘要 苯并[a]芘(B[a]P)是卷烟烟气中的重要有害成分,其在人体内产生的代谢物 3-羟基苯并[a]芘(3-OHB[a]P),可作为 B[a]P 接触生物标志物用于区分不同暴露剂量人群(如吸烟者和非吸烟者,职业暴露和普通人群)及预测可能的作用机制。本文对 B[a]P 的危害性、3-OHB[a]P 来源及检测方法进行了综述;并从 3-OHB[a]P 研究存在的问题和现状出发,对其在感受烟气和普通人群中 进行生物监测的应用进行了展望。

关键词 苯并[a]芘;3-羟基苯并[a]芘;生物标志物

中图分类号 O6.1

文献标识码 A

doi 10.3981/j.issn.1000-7857.2012.32.012

Research Progress in 3-Hydroxybenzo[a]pyrene—biomarker of Benzo[a]pyrene

HOU Hongwei¹, ZHANG Xiaotao^{1,2}, XIONG Wei¹, TANG Gangling¹, HU Qingyuan¹

1. China National Tobacco Quality Supervision & Test Center, Zhengzhou 450001, China
2. College of Grain and Food, Henan University of Technology, Zhengzhou 450052, China

Abstract Benzo[a]pyrene (B[a]P) is a main toxic chemical component with tobacco smoking, which is a carcinogen to humans according to the adequate evidence from animals. 3-hydroxybenzo[a]pyrene (3-OHB[a]P) is a biomarker of B[a]P exposure. 3-OHB[a]P could be used to distinguish the populations with different levels of exposure, such as smokers, nonsmokers, occupational exposure population, and general population, and to determine the differences in metabolism. The research progress in 3-OHB[a]P is reviewed. Firstly, the carcinogenicity of B[a]P is discussed. And then the source of 3-OHB[a]P as well as the determination method of 3-OHB[a]P are reviewed. The applications of 3-OHB[a]P in biological monitoring are elaborated in detail, including occupational exposure population, smoking population, and the general population. Starting from the exist problems and current research status on 3-OHB[a]P, the prospects for applying 3-OHB[a]P to the study of biological monitoring smokers and general population are analyzed.

Keywords B[a]P; 3-OHB[a]P; biomarker

0 引言

苯并[a]芘(B[a]P)是第一个被发现的 PAHs 类环境致癌物。自 1933 年 Cook 首次从煤焦油中分离到 B[a]P 并发现其可以诱发小鼠皮肤癌以来, B[a]P 作为确定的人类致癌物受到广泛关注;肿瘤流行病学调查及动物实验研究发现 B[a]P 具有较强致癌性,与肿瘤的发生密切相关,尤其与人类肺癌的

发生高度相关^[1-8]。近百年来,环境卫生领域采用生物标志物法监测 B[a]P 职业接触工人的暴露水平。自从 Hoffman 发现卷烟烟气中的 B[a]P 以来^[9],烟草科技工作者就一直关注烟气中 B[a]P。近期,研究者也开始采用生物标志物法监测吸烟人群 B[a]P 的接触水平。3-羟基苯并[a]芘(3-OHB[a]P)作为 B[a]P 最为常见的代谢物(B[a]P 和 3-OHB[a]P 结构见图 1),常用作

收稿日期:2012-07-03;修回日期:2012-09-23

基金项目:郑州烟草研究院院长基金项目(502010CA0280);云南中烟工业有限责任公司科技项目(2010JC11)

作者简介:侯宏卫,高级工程师,研究方向为烟草化学研究和烟草质量监督检验,电子邮箱:hongwei@yahoo.com.cn;胡清源(通信作者),研究员,研究方向为烟草化学研究和烟草质量监督检验,电子邮箱:huqy@ztri.com.cn

B[a]P 的接触生物标志物,用于评价 B[a]P 的接触水平。本文就 B[a]P 危害性(毒性、致癌性),B[a]P 代谢途径,3-OHB[a]P 在 B[a]P 职业接触人群中的应用,以及 3-OHB[a]P 用于评价烟气接触水平进行了综述。

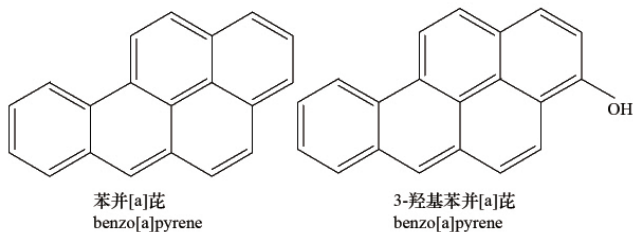


图 1 苯并[a]芘和 3-羟基苯并[a]芘的结构式

Fig. 1 Structures of Benzo[a]pyrene and 3-hydroxybenzo[a]pyrene

1 苯并[a]芘的危害性

B[a]P 为目前已知具有致癌作用的 20 多种多环芳烃之一,在环境中占多环芳烃总量 1%—20%,是最具有代表性的国际公认的强致癌物。B[a]P 主要来源于煤、石油、天然气等不完全燃烧或热裂解产物^[10],较多地存在于煤烟、卷烟烟气、熏烤食品、汽车尾气中^[11]。B[a]P 吸附于气溶胶等空气颗粒物上随空气流动,造成大气环境污染;部分沉于地表,造成农作物的污染,经生物链传递后,最终造成食品污染。

1.1 流行病学研究

流行病学研究表明 B[a]P 与肺癌的发生密切相关^[7]。云南省宣威县是中国农民肺癌的高发地之一,女性肺癌死亡率居全国首位,1973—1975 年全国恶性肿瘤死亡率情况调查发现,男性肺癌调整死亡率为 27.95/10 万,女性 24.49/10 万。何兴舟^[12]研究发现,室内燃煤排放出大量以 B[a]P 为代表的致癌性多环芳烃类物质是导致宣威肺癌高发的主要危险因素,且室内空气中 B[a]P 平均浓度与肺癌死亡率之间呈现明显的暴露(剂量)—反应关系。刘双等^[13]对 346 例确诊的肺癌患者与非肺癌患者进行了一对一随机对比分析,发现吸烟者肺癌的发病率明显高于非吸烟者,并随着吸烟量和吸烟年限的增加,危险性增加,原因是烟气中含有 B[a]P 等多种有害物质。

1.2 遗传毒理学和致癌性研究

B[a]P 可通过皮肤、呼吸道、消化道等被人体吸收,在体内代谢活化的产物能引起肝、皮肤、肺等部位的肿瘤,对生殖系统、免疫系统均具一定毒性。人胚肺细胞接受 0.25—5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 苯并[a]芘作用 24h 后,当细胞传代至第 15 代时,接受较高剂量的实验组细胞可观察到细胞形态学上的转化,表现为梭状的细胞突起变短,细胞排列无方向性,形成交叉、旋涡、复层生长。细胞形态学转化出现的时间具有时效性及作用剂量依赖性。细胞传代至第 20 代时半固体琼脂培养细胞菌落形成能力明显增强,说明人胚肺细胞在 B[a]P 作用下发生了转化,表明 B[a]P 造成了人胚肺细胞 DNA 链断裂损伤,并且 DNA 链断

裂损伤效应与 B[a]P 作用剂量之间的关系呈正相关关系^[14]。一定剂量的 B[a]P 可以导致小鼠生殖细胞 DNA 损伤并在一定程度上影响小鼠睾丸细胞酶活力^[15]。B[a]P 对秀丽小杆线虫生殖、发育、运动等方面有显著影响,通过观察发现,在浓度为 10 μM 的 B[a]P 作用下,线虫成虫的产卵数量显著降低;1—10 μM 的 B[a]P 均可抑制线虫幼虫的发育,使其发育缓慢、成虫率降低、虫体变小,而且浓度越高,这种抑制效果越明显;同时 B[a]P 也可以引起线虫运动行为的不协调,造成运动轨迹振幅增大,运动轨迹杂乱无章^[16]。另外,B[a]P 还可以对神经元产生细胞毒性效应^[17],B[a]P 能透过血脑屏障到达脑组织引起损伤,并且不均匀的分布于各个脑区,引起大鼠海马神经细胞形态学改变。B[a]P 染毒对大鼠的空间学习能力和记忆能力具有损害作用,且 B[a]P 对大鼠学习记忆能力的损害存在一定的剂量—效应关系^[18]。

B[a]P 是间接致癌物,需在体内代谢生成活性代谢终产物才具有强烈的致癌作用。其中反式-7,8-二氢二醇-9,10-环氧苯并[a]芘(BPDE)致癌性最强^[19],它具有亲电子性,易与蛋白质和核酸大分子反应,特别易于与嘌呤残基反应。它通过攻击 DNA 亲核位点与其共价结合形成 BPDE-DNA 加合物,引起 DNA 碱基突变,从而使癌基因和/或抑癌基因表达或功能改变。另外它还可以与蛋白质及转录因子结合,影响细胞代谢及细胞周期的正常进行,引起细胞发生恶性转化^[20-21]。李海峰等^[22]研究证实 B[a]P 通过氧化应激和线粒体损伤途径导致小鼠肺癌的发生。

2 3-OHB[a]P 的来源

目前,环境与预防领域的学者对多环芳烃(PAHs)的研究较为深入^[26],认为吸入性 PAHs 暴露生物标志物——1-羟基芘(1-OHP)的代谢排出主要遵循 2 种模式:主要模式半衰期约为 20h(6—35h);次要模式半衰期约为 20d,一般 2d 后达到基线水平^[21]。但是,1-OHP 是芘的直接产物,而不是 B[a]P 的直接代谢产物,用 1-OHP 只能间接地监测 B[a]P 的生物暴露水平。而 3-OHB[a]P 是 B[a]P 的主要代谢产物,通过检测尿液中的 3-OHB[a]P 可以更直接反映 B[a]P 的暴露情况和致癌风险。穆景利等^[26]通过实验室生态毒理实验,研究黑鲷暴露 B[a]P 后,鱼体胆汁中 3-OHB[a]P 的剂量—时间—效应关系,结果显示,胆汁中 3-OHB[a]P 的浓度随暴露时间的延长呈现先上升,7d 后开始逐渐降低的变化趋势;胆汁中 3-OHB[a]P 浓度随暴露浓度的升高而不断升高,呈现明显的剂量—效应关系。这表明胆汁中的 3-OHB[a]P 浓度水平反映了环境中 B[a]P 的浓度,是一个有效的污染监测生物标志物,即 3-OHB[a]P 对于较短时间 B[a]P 暴露具有很好的指示作用。

B[a]P 在体内的代谢过程非常复杂,进入体内的 B[a]P 必须经细胞微粒体中的 P450 混合功能氧化组酶激活才具有致癌性,该混合功能氧化组酶是非特异性组酶,主要存在于肝脏以及肺中,主要的组分是细胞色素 P450 酶系统。B[a]P 进入

机体后,少部分以原形物随粪便排出体外,大部分经肝、肺细胞微粒体中混合功能氧化酶激活而转化为数十种代谢产物,其中转化为羟基化合物(如3-OHB[a]P等)或醌类是一种解毒反应;转化为环氧化物后,特别是转化成7,8-环氧化物,则是一种活化反应。7,8-环氧化物可经双羟基化水解和再次被P450组酶代谢产生BPDE(B[a]P的代谢途径见图2)。BPDE共4种异构体,具有很强的致癌性^[19]。

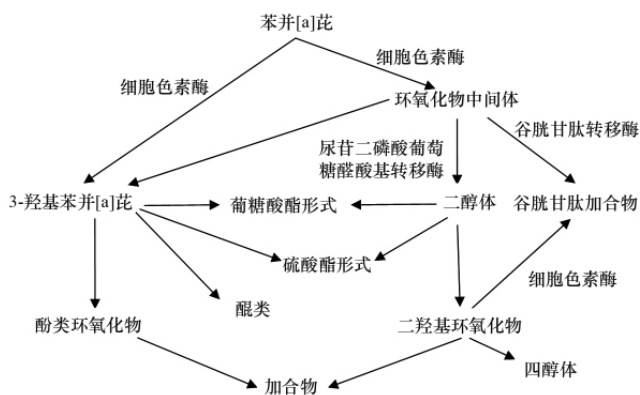


图2 B[a]P的代谢途径图

Fig. 2 Metabolic pathway of Benzo[a]pyrene

3 3-OHB[a]P的检测方法

尿液中的3-OHB[a]P主要以葡萄糖苷酸的形式存在,游离的3-OHB[a]P含量较低,研究者一般采用酶对尿液中的3-OHB[a]P进行酶解,得到游离的3-OHB[a]P进行检测^[27-28]。尿液中的3-OHB[a]P检测方法主要有高效液相色谱-荧光检测法(HPLC-FL)或气相色谱-质谱法(GC-MS),随着液相色谱-质谱联用(LC-MS/MS)的实现,近年来也有报道用LC-MS/MS法检测尿液中的3-OHB[a]P。

HPLC-FL是最常用的检测尿液中3-OHB[a]P的方法,早期建立的很多方法都是基于HPLC-FL上实现的。Guendel等^[29]建立了同时测定尿液中的3-OHB[a]P和3-羟基苯并[a]芘的HPLC-FL法,3-OHB[a]P和3-羟基苯并[a]芘的检出限分别为6ng/L和8ng/L。Hollender^[29]选取小粒径的反相C18色谱柱分离尿液中的3-羟基菲、3-OHB[a]P和1-OHP,再用荧光检测器检测分析物,该HPLC-FL方法具有分析时间短,溶剂损耗少等优点。样品在酶解后,通过固相萃取小柱净化后上样检测。3-羟基菲,3-OHB[a]P和1-OHP的检出限分别为0.05,0.19和0.02nmol/L。由于尿液样本基质复杂,不能直接进样进行检测,前面建立的方法多采用固相萃取^[30]或者是液液萃取的方法去纯化样本,但是固相萃取和液液萃取无疑会增加总的分析时间与工作量,并且回收率也会降低。基于此,Toriba等^[31]改进了以前的HPLC方法,采用一个在线的固相萃取小柱(固定相硅胶键合了 β -环糊精)对尿液样品进行纯化处理,纯化后的分析物在一个反相分析柱上进行分离,萃取

柱和分析柱通过一个自动切换的六通阀连接,利用此方法检测了尿液中的12种OHB[a]P异构体,这些异构体的检测限范围是0.3—8pg/进样量。在尿液样本中,Toriba只检测到了3-OHB[a]P,含量是0.5ng/g肌酐,3-OHB[a]P/1-羟基芘的比率是1/130。

此外,GC-MS法也是检测尿液中3-OHB[a]P一种有效手段。尿液样本在检测前需要经过酶解,纯化(固相萃取或者液液萃取)和衍生化,才能进样检测。Campo等^[32]建立了GC-MS测定尿液中12种单羟基多环芳烃代谢物的方法,尿液样品经葡萄糖苷酸酶和硫酸酯酶水解后、正己烷萃取及烷基化试剂衍生化后进GC-MS检测,方法采用同位素内标,具有专一性强、检出限低的特点,检出限范围是0.1—1.4 μ g/L。GC-MS法虽具有检测限低,选择性好等优点,但是其前处理过程较为复杂,并且样品需要衍生化,这无疑会增加工作量和时间。

液相色谱-质谱联用方法的出现,使得复杂基质样本的高灵敏度,高选择性检测成为较为容易的事情。近年来,就有研究者运用LC-MS/MS测定尿液中3-OHB[a]P。Fa等^[33]用LC-MS/MS在多离子反应模式下,定量分析了高中学生志愿者尿样中的1-OHP和3-OHB[a]P,检测限分别为0.49和1.03 μ g/L,分析时间为10min。Rey-Salgueiro^[34]采用HPLC-FL和HPLC-MS/MS分析了婴儿乳品中的1-OHP和3-OHB[a]P,分析的样品中未检出1-OHP和3-OHB[a]P。

4 3-OHB[a]P在生物监测中的应用

4.1 职业暴露人群生物监测

尿液中的3-OHB[a]P可以用于生物检测职业B[a]P暴露人群,评价其B[a]P的接触水平与内剂量。职业B[a]P暴露人群主要集中在炼焦厂、沥青厂、耐火石材料厂等受PAHs污染较为严重场所。

煤炭的焦化过程中会产生大量的多环芳烃类化合物,其中B[a]P是最典型的致癌物。焦炉工人在工作时间内会暴露于高浓度B[a]P环境中。任玉兰等^[35]对焦化厂不同工作岗位工人的多环芳烃生物接触水平进行了研究,结果表明,各岗位工人多环芳烃的日平均暴露浓度为9.43—40.12 μ g/m³,尿中1-OHP的平均日排出量为1.04—11.10 μ g,9-羟基苯并[a]芘的平均日排出量为0.026—0.042 μ g,3-OHB[a]P的平均日排出量为0.072—0.192 μ g,工作环境中暴露浓度与工人尿液中多环芳烃代谢产物浓度之间呈线性关系。但是并非所有的数据都支持这个结论,段小丽等^[36]对焦炉工人的多环芳烃生物水平的研究却发现,暴露在多环芳烃环境中的操作工人尿中3-OHB[a]P低于一般人群,作者认为3-OHB[a]P是人体吸收B[a]P后的解毒产物,推测可能是焦炉工人长期暴露于高浓度多环芳烃,肝脏解毒功能有所下降,对B[a]P的代谢能力有所降低,这一推测还有待进一步证实。

不同职业接触人群尿液中3-OHB[a]P浓度水平有很大的差异,Foerster等^[37]对不同职业暴露人群(255人)的多环芳

烃暴露内剂量和外剂量进行了评价。外剂量是检测了美国环保署要求的 16 种多环芳烃,而内剂量是利用 3-OHB[a]P, 1-OHP 和 3-羟基菲来进行评价。不同工作环境中 B[a]P 的接触水平范围为低于检测限到 44.3 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 。工人尿液中 3-OHB[a]P 的浓度范围为 0.8—6.7ng/g 肌酐(95%),炼焦厂工人尿液中 3-OHB[a]P 浓度(0.05ng/g 肌酐)低于在耐火材料厂工作的工人(1.1ng/g 肌酐)。在转炉厂,炼焦厂和石墨电极厂工作的工人尿液中 3-OHB[a]P, 1-OHP 和 3-羟基菲的浓度显著相关(皮尔森相关系数 $r=0.618-0.867, P<0.001$)。3-OHB[a]P 能较好地反映不同行业工人的 B[a]P 接触内剂量,检测尿 3-OHB[a]P 可以有效地评价多种致癌类多环芳烃的接触水平,显著提高职业接触工人的健康风险评价水平。

4.2 吸烟和普通人群的生物检测

非职业 B[a]P 暴露人群接触的 B[a]P 主要来源于煤、石油、天然气等的不完全燃烧或热裂解产物,柏油路面释放物,一部分熏制食品中也会含有少量的 B[a]P。卷烟烟气是人们较为主要的接触 B[a]P 的途径之一,主流烟气中 B[a]P 的含量为 9ng/支。卷烟烟气中虽然含有 B[a]P,但是含量相对较低,其代谢产生的 3-OHB[a]P 也相对较低,有研究显示,职业 B[a]P 暴露工人尿样中 3-OHB[a]P 浓度为 1—14ng/L,吸烟者尿样中含量为 0.1—0.8ng/L,非吸烟者尿样中含量为 0—0.2ng/L^[28,30]。吸烟者尿液中 3-OHB[a]P 的浓度范围为 0.01—0.084nmol/mol 肌酐(算术平均值为 0.030,中位值为 0.023),普通人群尿液中 3-OHB[a]P 的浓度范围是 0.01—0.045nmol/mol 肌酐(算术平均值为 0.014,中位值为 0.011)^[30]。

5 展望

尿液中的 3-OHB[a]P 与环境中的 B[a]P 的浓度有较强的相关性,可以用于评价职业暴露人群的内暴露剂量,并且 3-OHB[a]P 可以反映多种多环芳烃的整体接触水平,这对职业暴露工人暴露风险评价有积极的作用。对于吸烟和非吸烟人群, B[a]P 的生物接触水平研究相对较少,随着吸烟与健康问题受到广泛关注,烟气中致癌物对烟气接触人群的影响评价是首要的。由于吸收、代谢存在个体差异,相同暴露条件下个体尿中 3-OHB[a]P 的水平变化较大,为此需要寻求更多的生物标志物监测烟气中 B[a]P 接触水平,这是未来的一个研究方向。尿液中的其他代谢物如 BPDE 和其他单羟基 B[a]P 是否也可以作为特异性的生物标志物也值得进一步的研究。

参考文献 (References)

- [1] 陈炳卿, 薛英本, 杨艳梅, 等. 苯并(a)芘诱导小鼠前胃癌模型的建立及共轭亚油酸对其预防作用 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2002, 16(5): 354-357.
Chen Binqing, Xue Yingben, Yang Yanmei, et al. *Chinese Journal of Pharmacology and Toxicology*, 2002, 16(5): 354-357.
- [2] 郭红梅, 程霞. 苯并(a)芘诱发乳鼠恶性肿瘤的实验研究[J]. 中国公共卫生, 2003, 19(6): 715-719.
Guo Hongmei, Cheng Xia. *Chinese Journal of Public Health*, 2003, 19(6):

715-719.

- [3] Leonard C T, Sachs D P. Environmental tobacco smoke and lung cancer incidence[J]. *Curr Opin Pulm Med*, 1999, 5(4): 189-193.
- [4] Zhong L J, Goldberg M S, Gao Y T, et al. A case-control study of lung cancer and environmental tobacco smoke among nonsmoking women living in Shanghai, China [J]. *Cancer Causes & Control*, 1999, 10(6): 607-616.
- [5] Mumford J L, Lee X M, Lewtas J, et al. DNA adducts as biomarkers for assessing exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons in tissues from Xuan Wei women with high exposure to coal combustion emissions and high lung cancer mortality [J]. *Environmental Health Perspectives*, 1993, 99: 83-87.
- [6] Li D H, Wang M Y, Cheng L, et al. In vitro induction of benzo(a)pyrene diol epoxide DNA adducts in peripheral lymphocytes as a susceptibility marker for human lung cancer[J]. *Cancer Research*, 1996, 56(16): 3638-3641.
- [7] Armstrong B, Hutchinson E, Unwin J, et al. Lung cancer risk after exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons: A review and meta-analysis[J]. *Environmental Health Perspectives*, 2004, 112(9): 970-978.
- [8] Boffetta P. Epidemiology of environmental and occupational cancer [J]. *Oncogene*, 2004, 23(38): 6392-6403.
- [9] Adams J D, J-Omara -Adams K, Hoffman D. Toxic and carcinogenic agents in undiluted mainstream smoke and sidestream smoke of different types of cigarettes[J]. *Carcinogenesis*, 1987, 8(5): 729-731.
- [10] 傅娟. 反式二羟环氧苯并(a)芘相关原癌基因表达及 HER2/neu 生物特性研究[D]. 武汉: 华中科技大学, 2008.
Fu Juan. Study on the over-expressed protooncogenes and biological characteristics of HER2/neu induced by anti-BPDE [D]. Wuhan: Huazhong University of Science and Technology, 2008.
- [11] 张丹, 颜崇淮. 多环芳烃化合物生物监测的研究进展 [J]. 国外医学: 卫生学分册, 2008, 35(1): 28-31.
Zhang Dan, Yan Chonghuai. *Foreign Medical Sciences: Section of Hygiene*, 2008, 35(1): 28-31.
- [12] 何兴舟. 室内燃煤空气污染与肺癌及遗传易感性-宣威肺癌病因学研究 22 年[J]. 实用肿瘤杂志, 2001, 16(6): 369-371.
He Xingzhou. *Journal of Practical Oncology*, 2001, 16(6): 369-371.
- [13] 刘双, 刘泽英, 胡尚基. 吸烟与肺癌发生的回顾性分析 [J]. 心肺血管病杂志, 1999, 18(3): 387-388.
Liu Shuang, Liu Zeying, Hu Shangji. *Journal of Cardiovascular and Pulmonary Disease*, 1999, 18(3): 387-388.
- [14] 樊飞跃, 杨素霞, 曹珍山, 等. 苯并(a)芘致细胞转化与 DNA 链断裂[J]. 中华预防医学杂志, 1999(2): 27.
Fan Feiyue, Yang Suxia, Cao Zhenshan, et al. *Chinese Journal of Preventive Medicine*, 1999(2): 27.
- [15] 刘晓梅, 金明华, 王雯, 等. 苯并(a)芘对雄性小鼠生殖细胞的影响[J]. 毒理学杂志, 2005, 19(3): 190.
Liu Xiaomei, Jin Minghua, Wang Wen, et al. *Journal of Toxicology*, 2005, 19(3): 190.
- [16] 田慧敏, 王彦海. 苯并(a)芘对线虫发育和行为的影响及其分子机制 [D]. 厦门: 厦门大学, 2008.
Tian Huimin, Wang Yanhai. Effect of benzo(a)pyrene on development and behaviour of nematode and the molecular mechanism [D]. Xiamen: Xiamen University, 2008.
- [17] 聂继盛, 刘慧君, 张勤丽, 等. 苯并(a)芘对神经元的细胞活性和脂质过氧化物的影响[J]. 山西医科大学学报, 2007, 38(12): 1060-1063.
Nie Jisheng, Liu Huijun, Zhang Qinli, et al. *Journal of Shanxi Medical*

- University*, 2007, 38(12): 1060–1063.
- [18] 袁海艳, 涂白杰. B[a]P 神经毒性及其在脑组织中分布的研究[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2009.
Yuan Haiyan, Tu Baijie. The relationship between neurotoxicity induced by benzo(a)pyrene and distribution of benzo(a)pyrene in brain tissue[D]. Chongqing: Chongqing Medical University, 2009.
- [19] 蒋义国, 陈学敏. 苯并(a)芘代谢物反式二羟环氧苯并芘诱发人支气管上皮细胞恶性转化[J]. 卫生研究, 2001(3): 129–131.
Jiang Yiguo, Chen Xuemin. *Journal of Hygiene Research*, 2001(3): 129–131.
- [20] 程元恺, 杨宪桂. 环境致癌物[M]. 北京: 中国科学技术出版社, 1990.
Cheng Yuankai, Yang Xiangui. Environmental carcinogen [M]. Beijing: China Science and Technology Press, 1990.
- [21] 程元恺. 致癌性多环芳烃[M]. 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 1980.
Cheng Yuankai. Carcinogenicity of polycyclic aromatic hydrocarbons[M]. 3rd ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 1980.
- [22] Jacob J, Grimmer G, Dettbarn G. Profile of urinary phenanthrene metabolites in smokers and non-smokers [J]. *Biomarkers*, 1999, 4(5): 319–327.
- [23] Haugen D A, Zegar I S. Formation of hemoglobin-benzo[a] pyrene adducts in human erythrocytes incubated with benzo[a]pyrene and hamster embryo cells[J]. *Toxicology*, 1990, 65(1–2): 109–122.
- [24] van Delft J H M, Steenwinkel M, van Asten J G, et al. Biological monitoring the exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons of coke oven workers in relation to smoking and genetic polymorphisms for GSTM1 and GSTT1 [J]. *Annals of Occupational Hygiene*, 2001, 45(5): 395–408.
- [25] 李海峰, 晁福寰, 李君文. B[a]P 致雄性小鼠肺癌模型建立及雌二醇干预研究[D]. 北京: 中国人民解放军军事医学科学院, 2007.
Liu Haifeng, Chao Fuhuan, Li Junwen. Development and analysis of male mouse lung cancer model induced by Benzo[a]pyrene and 17 β -estradiol intervention[D]. Beijing: Academy of Military Medical Science, 2007.
- [26] 牛红云, 蔡亚歧, 魏复盛, 等. 多环芳烃暴露的生物标志物-尿中羟基多环芳烃[J]. 化学进展, 2006, 18(10): 1381–1390.
Niu Hongyun, Cai Yaqi, Wei Fusheng, et al. *Progress Chemistry*, 2006, 18(10): 1381–1390.
- [27] 穆景利, 王新红, 林建清. 黑鲟(*Sparus macrocephalus*)暴露苯并(a)芘后胆汁中代谢产物 3-羟基-苯并(a)芘的剂量与时间-效应关系研究[J]. 环境化学, 2007(4): 487–490.
Mu Jingli, Wang Xinhong, Lin Jianqing. *Environmental Chemistry*, 2007(4): 487–490.
- [28] Guendel J, Angerer J. High-performance liquid chromatographic method with fluorescence detection for the determination of 3-hydroxybenzo(a)pyrene and 3-hydroxybenzo(a)anthracene in the urine of polycyclic aromatic hydrocarbon-exposed workers [J]. *Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications*, 2000, 738(1): 47–55.
- [29] Hollender J, Koch B, Dott W. Biomonitoring of environmental polycyclic aromatic hydrocarbon exposure by simultaneous measurement of urinary phenanthrene, pyrene and benzo[a]pyrene hydroxides [J]. *Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications*, 2000, 739(1): 225–229.
- [30] Wang, Y, Zhang W B. Quantification of several monohydroxylated metabolites of polycyclic aromatic hydrocarbons in urine by high-performance liquid chromatography with fluorescence detection [J]. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 2005, 383(5): 804–809.
- [31] Toriba A, Nakamura H, Chetiyankomkul T, et al. Method for determining monohydroxybenzo[a]pyrene isomers using column-switching high-performance liquid chromatography [J]. *Analytical Biochemistry*, 2003, 312(1): 14–22.
- [32] Campo L, Federica R, Silvia F. Development of a gas chromatography/mass spectrometry method to quantify several urinary monohydroxy metabolites of polycyclic aromatic hydrocarbons in occupationally exposed subjects[J]. *Journal of Chromatography*, 2008, 875(B): 531–540.
- [33] Fan R, Dong Y, Zhang W, et al. Fast simultaneous determination of urinary 1-hydroxypyrene and 3-hydroxybenzo[a]pyrene by liquid chromatography-tandem mass spectrometry [J]. *Journal of Chromatography*, 2006, 836(B): 92–97.
- [34] Rey-Salgueiro L, Garcia-Falcon M S, Martinez-Carballo E, et al. The use of manures for detection and quantification of polycyclic aromatic hydrocarbons and 3-hydroxybenzo[a]pyrene in animal husbandry [J]. *Science of the Total Environment*, 2008, 406(1–2): 279–286.
- [35] 任玉兰, 杨洪彪. 焦化作业工人多环芳烃暴露与生物监测结果分析[J]. 工业卫生与职业病, 2006, 32(1): 53–55.
Ren Yulan, Yang Hongbiao. *Industrial Health and Occupational Disease*, 2006, 32(1): 53–55.
- [36] 段小丽, 魏复盛, 张军锋, 等. 多环芳烃暴露评价的生物标志物研究[J]. 工业卫生与职业病, 2008, 34(3): 129–133.
Duan Xiaoli, Wei Fusheng, Zhang Junfeng, et al. *Industrial Health and Occupational Disease*, 2008, 34(3): 129–133.
- [37] Foerster K, Preuss R, Robbach B, et al. 3-Hydroxybenzo[a]pyrene in the urine of workers with occupational exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons in different industries[J]. *Occupational and Environmental Medicine*, 2008, 65(4): 224–229.
- [38] Simon P, Lafontaine M, Delsaut P, et al. Trace determination of urinary 3-hydroxybenzo[a]pyrene by automated column-switching high-performance liquid chromatography [J]. *Journal of Chromatography B*, 2000, 748(2): 337–348.
- [39] Lafontaine M, Champmartin C, Simon P, et al. 3-hydroxybenzo[a]pyrene in the urine of smokers and non-smokers [J]. *Toxicology Letters*, 2006, 162(2–3): 181–185.

(责任编辑 马骁骁)

《科技导报》征集“封面文章”

为快速反映我国最新科技研究成果,《科技导报》拟利用刊物最显著位置——封面将最新科研成果第一时间予以突出报道。来稿要求:研究成果具创新性或新颖性;反映该领域我国乃至世界前沿研究水平;可以图片形式予以反映,图片美观、清晰、分辨率超过 300dpi;文章篇幅不限,要说明研究的背景、方法、取得的结果,以及结论。在线投稿:www.kjdb.org。