

生鲜乳中二噁英毒性作用及其机理

王丽芳

(内蒙古自治区农牧业科学院,农业农村部农产品质量安全风险评估实验室(呼和浩特),呼和浩特 010031)

摘要: 二噁英是一类氯代含氧三环芳烃类持久性有机污染物,因其特有的化学和物理特性,很容易在食物链中积累。二噁英包含多氯二苯并对二噁英(PCDDs)和多氯二苯并呋喃(PCDFs)两大类,其中2,3,7,8-四氯二苯并对二噁英(TCDD)是毒性最强的一种。本文主要就生鲜乳中PCDDs和PCDFs的含量、来源及其中TCDD的毒性作用及其机理进行概述,为相关研究提供一定参考。

关键词: 生鲜乳;二噁英;含量;毒性作用;机理

中图分类号: S816

文献标识码: A

文章编号: 1006-267X(2020)04-1465-08

二噁英是一类氯代含氧三环芳烃类持久性有机污染物,熔点较高,极难溶于水,可溶于大部分有机溶剂,具有难降解、生物蓄积、剧毒、远距离迁移等特性。二噁英包含两大类,分别是多氯二苯并对二噁英(polychlorinated dibenzo-*p*-dioxins, PCDDs)和多氯二苯并呋喃(polychlorinated dibenzofurans, PCDFs)。PCDDs有75种异构体,PCDFs有135种异构体,共计210种异构体。其中,对健康具有潜在危害的只有17种,且2,3,7,8-四氯二苯并对二噁英(2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin, TCDD)是毒性最强的一种。

二噁英具有难降解和生物富集性,更重要的其是通过水和空气在全球范围内迁移。因此,国际社会充分认识到了二噁英等持久性有机污染物的危害性,包括我国在内的全球100多个国家于2001年5月23日在瑞典共同签署了《关于持久性有机污染物的斯德哥尔摩公约》。

二噁英因为具有亲脂性和低生物降解性,因此很容易在食物链中积累。动物饲料是动物源性食品中二噁英的主要来源^[1-3],牛奶和奶产品是动物源性食品之一,通过其摄入的二噁英约占饮食摄入的30%。目前,生鲜乳中二噁英的检测方法主要

包括酶联免疫吸附测定(ELISA)、细胞培养(EROD)、化学激活荧光素酶表达(CALUX)、时间分辨荧光免疫分析(DELFI)等生物检测方法,但国际上公认的确证方法是高分辨气相色谱-高分辨质谱(HRGC/HRMS)联用技术方法,我国对食品中二噁英及其类似物毒性当量的检测标准也规定采用HRGC/HRMS联用技术方法^[4-9]。欧盟对生鲜乳中二噁英的限量规定为3.0 pg TEQ/g脂肪,我国及其他很多国家均未规定限量值。对奶及奶产品中二噁英的污染水平,特别是对源头生鲜乳中二噁英进行风险监测可以为限量规定及其防控措施提供一定数据支持和理论依据。因此,本文就生鲜乳中二噁英的含量、来源及其毒性和作用机理作一简要概述,为相关研究提供一定参考价值。

1 生鲜乳中二噁英的含量及其来源

目前,对生鲜乳中二噁英含量的研究较少,有限的研究表明,生鲜乳中含有一定量的二噁英,但均没有超过欧盟标准。Ramos等^[10]对西班牙生鲜乳和巴氏杀菌乳中PCDDs和PCDFs含量进行了监测,其中生鲜乳来自12个奶牛场,巴氏杀菌乳

收稿日期:2019-09-17

基金项目:国家奶产品质量安全风险评估重大专项(GJFP2019026);内蒙古农牧业科学院创新基金(2017CXJMM09)

作者简介:王丽芳(1975—),女,内蒙古托县人,研究员,博士,主要从事生鲜乳质量安全研究和风险评估。E-mail: wanglifang100008@163.com

来自 23 个奶牛场,虽然这些奶牛场均位于没有二噁英污染源的农村地区,却检测出 PCDDs 和 PCDFs 含量介于 1.30~2.47 pg TEQ/g,平均值为 1.89 pg TEQ/g,巴氏杀菌乳中 PCDDs 和 PCDFs 平均含量低于生鲜乳;Durand 等^[11]对法国 17 家乳品公司的 93 家工厂生鲜乳中二噁英含量进行监测,共采集 239 批次样品,PCDDs 和 PCDFs 平均含量为 0.33 pg TEQ/g 脂肪;Kim 等^[12]对韩国生鲜牛乳中持久性有机污染物进行了监测,PCDDs 和 PCDFs 含量为 0.27 pg TEQ/g 脂肪;Pizarro-Aranguiz 等^[13]对智利 7 个不同地区的 102 批次生鲜乳中二噁英进行风险监测,PCDDs 和 PCDFs 含量最大值为 0.32 pg TEQ/g 脂肪;Rocha 等^[14]对巴西牛奶主产区 8 个州共 34 个奶牛养殖场生鲜乳中二噁英进行了风险监测,发现部分样品中检测到了所有的 PCDDs 和 PCDFs,但均低于欧盟规定限量值。

上述研究结果表明,不同种类奶产品中二噁英含量不同,因此有必要对不同奶产品中二噁英含量进行风险监测,以摸清二噁英在奶产品之间的迁移转化规律,为风险防控提供数据支持。动物饲料是动物源性食品中二噁英的主要来源,生鲜乳是动物源性食品之一,其二噁英主要来源于污染的饲料,且二噁英的转化率与饲料种类相关。放牧奶牛采食被二噁英污染的牧草后,二噁英会迅速从胃肠道吸收,在肝脏和脂肪组织中沉积,包括泌乳奶牛的乳脂,这是二噁英在反刍动物体内的主要排泄途径^[15-16]。研究报道,给奶牛饲喂含有污染二噁英的柑桔渣,生鲜乳中二噁英含量增加,并超过了最大限量值;当停止饲喂含有污染二噁英柑桔渣的饲料时,生鲜乳中二噁英含量迅速下降,但是当降低到 50% 时,随后下降的速度比较慢,半衰期比较长。这也提示,如果生鲜乳中二噁英含量超过限量值 2 倍以上时,生产符合限量值的牛奶可能需要相当长的时间^[17]。Hoogenboom 等^[18]研究表明,给奶牛连续饲喂含有污染二噁英的玉米青贮和甜菜渣 33 d,其中玉米青贮料中 PCDDs 和 PCDFs 含量为 0.93 ng TEQ/kg,甜菜渣中 PCDDs 和 PCDFs 含量为 1.90 ng TEQ/kg (88% 干物质),生鲜乳中 PCDDs 和 PCDFs 的含量迅速增加,其中玉米青贮中二噁英的转化率为 25%,甜菜渣中二噁英的转化率为 18%。这个研究结果提示,PCDDs 和 PCDFs 在奶牛体内的转化率主要与饲料种类相关,与含

量的相关性次之。研究报道,2011 年下半年,在德国,用污染 PCDDs 和 PCDFs 的甜菜渣饲喂奶牛导致生鲜乳中 PCDDs 和 PCDFs 含量升高,接近限量值^[19]。上述研究结果表明,生鲜乳中二噁英主要来源于饲料,因此,做好饲料中二噁英污染的防控措施可以降低生鲜乳中二噁英含量。

2 二噁英的毒性作用及其机制

二噁英因为具有亲脂性和低生物降解性,很容易在食物链中积累,摄入含有二噁英污染的食物会导致中毒。二噁英的毒性作用主要与人体一生积聚的量有关,对暴露在大量二噁英环境下的人群,主要对皮肤具有急性毒性作用,如氯痤疮,其他主要的毒性作用包括致癌、对生殖或发育的影响等^[20]。TCDD 是二噁英中毒性最强的一种化合物,因此本文主要就 TCDD 引起的毒性作用及其机理进行概述。

2.1 TCDD 对生殖系统的毒性

TCDD 对生殖系统的毒性作用研究较多,但作用机制不完全一致。谭雪梅^[21]研究表明,母体内暴露 TCDD 可导致雄性仔鼠生殖功能降低,抑制睾丸组织细胞增殖并诱导其凋亡,导致睾丸组织细胞增殖-凋亡失衡。分析其作用机制可能是睾丸组织细胞增殖-凋亡失衡与其细胞凋亡的线粒体通路被激活有关。殷俊^[22]研究表明,TCDD 能抑制大鼠睾丸间质细胞增殖,进而诱导其凋亡,同时可以增加细胞内活性氧(ROS)含量;可能的作用机制是其上调促凋亡蛋白 B 淋巴细胞瘤-2 相关 X 蛋白(*Bax*)表达,下调抑凋亡蛋白 B 细胞淋巴瘤因子 2(*Bcl-2*)表达,激活半胱氨酸蛋白酶 3(*Caspase-3*)表达,进一步导致大鼠睾丸间质细胞凋亡;研究还表明,雌性子代大鼠母体 TCDD 暴露可影响卵巢功能和发育,改变子代大鼠卵巢重量、雌二醇(E2)和促卵泡激素(FSH)浓度、发情周期、原始卵泡和次级卵泡数及黄体数量。其作用机制可能是下调生长分化因子 9(*GDF9*)和骨形态发生蛋白 15(*BMP15*) mRNA 及蛋白表达,同时与印迹基因[(*H19* 和胰岛素样生长因子-2(*IGF-2*))] mRNA 表达下调有关^[23-24]。Orlowska 等^[25]通过对猪颗粒细胞蛋白质组研究表明,经 TCDD 处理的颗粒细胞中共发现 75 个差异表达蛋白质点;TCDD 处理 3、12 和 24 h 后,分别鉴定出 29、34 和 12 个斑点;功能分析表明,细胞骨架蛋白是 TCDD

在所有作用时间点中影响最大的一类蛋白质,因此推测 TCDD 可能通过细胞骨架和细胞外基质重排以及调节对细胞应激反应重要蛋白质来影响卵泡功能和发育。Jin 等^[26]研究表明,TCDD 处理怀孕大鼠可以提高睾丸细胞凋亡和睾丸促炎细胞因子白细胞介素(IL)-1 β 、IL-18、IL-12 含量,推测 TCDD 可能通过 Klotho/PDLIM2/p65 途径影响细胞中促炎细胞因子分泌,从而增加睾丸炎症反应,影响睾丸微环境,诱导生殖细胞凋亡。沈斌等^[27]研究表明,TCDD 暴露导致成年男性类固醇激素中性激素变化异常。

2.2 TCDD 的致癌作用

研究表明,TCDD 具有致癌作用,主要通过芳香烃受体(aryl hydrocarbon receptor, AhR)信号通路调控。AhR 是一种配体激活转录因子,在多种肿瘤细胞中表达,调节信号转导途径中基因表达。Wu 等^[28]研究了 AhR 在绒毛膜癌肿瘤干细胞(cancer stem cells, CSCs)中的作用及其机制。研究表明,AhR 在绒毛膜癌 CSCs 球形细胞中表达和核移位明显增加。TCDD 激活 AhR 可显著提高细胞球形形成效率、抗化疗能力和形成肿瘤细胞移植能力,而敲除 AhR 可显著降低肿瘤干细胞特性。可能的作用机制是,激活 β 连环蛋白路径可能是 AhR 调节 CSCs 特性的重要生物学功能,且 CSCs 中起重要作用的 ABCG2 也是 AhR 直接靶点。Masoudi 等^[29]对 123 个(59 个为胰腺导管腺癌患者,64 个为健康对照者)血浆样本中 AhR 含量进行了研究,结果表明,患病组血浆中 AhR 含量平均值是 0.28 ng/mL,与健康对照组血浆中 AhR 含量(0.07 ng/mL)有显著差异。该研究结果可为 AhR 胰腺癌的诊断提供依据。Vogel 等^[30]研究表明,在过度表达芳香烃受体阻遏物(aryl hydrocarbon receptor repressor, AhRR)的转基因小鼠中,通过皮下攻击小鼠淋巴瘤细胞(mouse lymphoma cells, EL4)后抑制了 TCDD 和炎症诱导的肿瘤生长;进一步通过小鼠胚胎成纤维细胞(mouse embryonic fibroblasts, MEF)研究表明,AhRR 介导的细胞凋亡抑制与 IL-1 β 和环氧合酶(COX)-2 表达抑制有关,后者依赖于蛋白激酶 A(PKA)和 CAAT 增强剂结合蛋白 β (C/EBP β)的激活。上述结果为 AhRR 抑制炎症作用的机制提供了参考依据,并强调了 AhRR 是抑制肿瘤生长的潜在治疗靶点;Yang 等^[31]研究表明,TCDD 对小鼠胚胎干细胞

(mouse embryonic stem cells, MESC)具有致癌作用,其作用机制可能是 TCDD 显著上调 MESC 中细胞色素 P4501A1 (cytochrome P4501A1, CYP1A1)转录水平,提高 MESC 衍生畸胎瘤的恶性转化率,并在肿瘤组织连续培养中产生无限期增殖能力。然而,对 TCDD 致癌作用也有相反研究结果。Yamaguchi 等^[32]通过体外培养人结直肠癌细胞 RKO 细胞研究 TCDD 作用,发现 0.1 ~ 100.0 nmol/L 的 TCDD 抑制了 RKO 细胞的形成和增殖,并促进细胞死亡;进一步研究表明,预处理 AhR 信号抑制剂 CH223191 消除了 TCDD 这些作用。可能的作用机制是 TCDD 降低了 AhR 含量,提高了 CYP1A1 含量,增加了核因子- κ B p65 和 β -连环蛋白水平,同时增加了致癌抑制剂 p53、视网膜母细胞瘤、p21 和调节钙素水平。研究表明,TCDD 刺激 AhR 信号传导,AhR 信号传导抑制结直肠癌细胞生长,也表明 AhR 是结直肠癌一个重要靶向分子;Danjou 等^[33]通过对 429 例乳腺癌病例和 716 例健康对照组病例进行研究,包括对参与者的居住史、222 个二噁英污染源技术特征、与二噁英污染源居住距离、暴露持续时间和风向等分析,结果表明,二噁英暴露水平较高不会增加乳腺癌风险。上述研究结果表明,TCDD 致癌作用不是针对所有部位,而是部分组织器官。

2.3 TCDD 对骨骼的毒性

研究表明,二噁英对骨骼具有一定毒性作用,骨骼是高亲和力 AhR 配体二噁英靶点,骨形态、骨密度和骨强度是二噁英毒性敏感指标。其作用机制主要是通过 AhR 介导不同信号通路影响成骨细胞和破骨细胞增殖分化,干扰骨代谢,破坏骨重建,诱发骨物理性质病理改变及骨质疏松等相关骨代谢疾病。Herlin 等^[34]研究报道,使 6 只 AhR 基因敲除 [AhR (-/-)] 小鼠和野生型 [AhR (+/+)] 小鼠,每周暴露于 TCDD,共暴露 10 周,TCDD 暴露总剂量为 200 μ g/kg BW,结果表明,TCDD 导致 AhR (+/+) 小鼠骨基质变硬,皮质骨变薄,骨力学强度减弱,最显著的是骨小梁体积分数增加;与 AhR (+/+) 小鼠相比,TCDD 暴露仅引起 AhR (-/-) 小鼠骨骼少量变化,且与小鼠性别具有一定相关性。研究结果提示,AhR 参与正常骨表型发育,对 TCDD 诱导骨改变至关重要。Yu 等^[35]研究报道,AhR 在胶原性关节炎(collagen induced arthritis, CIA)小鼠后肢骨中表达增加,主要

集中在成骨细胞,导致成骨细胞中碱性磷酸酶(ALP)mRNA表达水平降低,且AhR表达水平与骨密度呈负相关。

进一步研究表明,TCDD激活AhR对小鼠胚胎成骨细胞前体细胞MC3T3-E1细胞增殖和分化有剂量依赖性抑制作用。激活AhR会促进细胞外调节蛋白激酶(extracellular regulated protein kinases, ERK)磷酸化,AhR剂量依赖性激活ERK信号通路降低了MC3T3-E1细胞增殖水平,抑制ALP活性。研究结果提示,AhR高表达可能通过激活ERK信号通路抑制成骨细胞增殖和分化,进一步导致CIA小鼠骨侵蚀。Cedervall等^[36]通过胎鼠跖骨培养模型,研究TCDD对骨生长影响,结果表明,1 pmol/L~10 nmol/L的TCDD均没有影响骨生长,推测可能原因是虽然AhR在生长板中广泛表达,但局部激活不调控骨生长。因此,TCDD诱导生长衰竭可能是通过全身而非局部作用介导。Fader等^[37]研究表明,给雄性和雌性幼鼠胃里灌注0.01~30.00 μg/kg的TCDD,剂量依赖性增加了雄性和雌性骨小梁体积分数(bone volume fraction, BVF),分别增加了2.9和3.3倍,降低血清抗酒石酸酸性磷酸酶(tartrate resistant acid phosphatase, TRAP)活性及破骨细胞表面与骨表面比率,抑制组织蛋白酶K(cathepsin K, CatK)和基质金属蛋白酶13(matrix metalloprotease, MMP13)活性,提示TCDD损害骨吸收。骨小梁表面成骨细胞数量增加与骨髓脂肪细胞数量减少表明,AhR激活可能直接导致间充质干细胞向成骨细胞而不是脂肪细胞分化。TCDD可剂量依赖性诱导成骨细胞分化和矿化阳性调节因子跨膜糖蛋白NMB在股骨表达,其表达量可增加18.8倍。本研究结果表明,AhR激活使骨重塑平衡向成骨方向倾斜,导致骨量增加,骨髓脂肪减少。

2.4 TCDD诱发腭裂

TCDD诱发腭裂研究报道较多。Gao等^[38]研究报道,采用TCDD诱导妊娠第13天C57BL/6J小鼠胚胎腭间充质(mouse embryonic palate mesenchymal, MEPM)细胞,结果表明,TCDD抑制MEPM细胞生长和迁移,增加细胞凋亡,抑制细胞从G1期向S期发展,并减少进入G2/M期细胞趋势。TCDD在蛋白质水平上抑制细胞周期蛋白E(cyclin E)和细胞周期蛋白依赖性激酶2(cyclin-dependent kinase 2, CDK2)表达,增加p16和p21

蛋白表达。此研究结果表明,TCDD可通过改变MEPM细胞诱导腭裂。Gao等^[39]给妊娠第10天C57BL/6J小鼠口服64 μg/kg的TCDD,在妊娠第13、14和15天分析腭部长链非编码RNA(lncRNA)H19和IGF-2表达水平,结果表明,IncRNA H19表达水平比对照组分别高(1.99±0.23)倍、(4.52±0.21)倍和(1.36±0.33)倍,而IGF-2基因表达水平与IncRNA H19相反,均低于对照组,且比对照组分别降低(0.52±0.42)倍、(0.24±0.16)倍和(0.49±0.22)倍。此研究结果表明,IncRNA H19可能是TCDD诱发腭裂潜在指标。Wang等^[40]研究报道,给妊娠第10.5天C57BL/6J小鼠注射28 μg/kg TCDD,分别于妊娠第13.5、14.5和15.5天采集腭部,分析DNA甲基化、DNA甲基转移酶(DNMTs)和DNMTs启动子CpG甲基化表达水平,结果表明,TCDD组DNA甲基化水平和DNMT3a表达水平高于对照组,但是DNMT3a启动子区CpG位点2甲基化表达水平降低,导致DNMT3a表达上调,可能导致胎儿腭组织整体甲基化,这种异常甲基化可能是TCDD诱发胎鼠腭部畸形原因。相似研究报道表明,用相同剂量64 μg/kg的TCDD处理妊娠第10.5天C57BL/6J小鼠,随后在妊娠第13.5、14.5、15.5和17.5天采集胎鼠腭部,分析DNMTs和甲基-CpG结合域蛋白(MBDs)表达水平,结果表明,TCDD组腭裂发生率为98.24%,对照组无腭裂发生,且TCDD组DNMTs和MBDs表达水平显著高于对照组,提示腭裂发生可能与DNMTs和MBDs有关^[41]。雷俊秋等^[42]研究报道,给妊娠第10.5天C57BL/6J胎鼠单次灌胃TCDD,灌注剂量为28 μg/kg,在妊娠第13.5、14.5、15.5、16.5和17.5天处死孕鼠,结果表明,TCDD诱导胎鼠均发生腭裂,发生率为100%,且可能与γ-氨基丁酸A型受体β3亚基(GABRB3)降低有关。

2.5 TCDD的其他毒性

除上述毒性作用,TCDD还有其他一些毒性作用。Nghiem等^[43]研究暴露于二噁英污染地区母体对胎儿脑发育的影响,结果表明产前二噁英暴露会影响儿童神经元活动和脑区之间功能连接,并可能导致语言发育不良。Oanh等^[44]研究暴露于二噁英污染地区5岁儿童血清中脱氢表雄酮(dehydroepiandrosterone, DHEA)和睾酮(testosterone, T)含量显著降低,与大多数二噁英同系物呈负相

关,提示二噁英会导致人体内分泌紊乱。二噁英对免疫也具有毒性作用。Pang 等^[45]研究表明,不同浓度 TCDD 对纯化小鼠脾辅助性 T(Th)细胞和混合脾淋巴细胞(SLC)均有不同毒性作用。低剂量 TCDD 暴露引发免疫系统调节效应,而高剂量 TCDD 暴露则导致严重免疫反应。Li 等^[46]研究表明,给妊娠期和哺乳期雌性 C57BL/6 小鼠口服 TCDD,抑制后代 3 型固有淋巴样细胞(ILC3)分化,影响母亲和后代 ILC3 功能,与 ILC3 分化相关的维甲酸受体相关孤儿受体 γ t(ROR γ t) 中位荧光强度也降低。Zha 等^[47]研究表明,高剂量 TCDD 可导致蛤蚧血细胞总数和吞噬活性显著下降,这可能是由于 DNA 损伤加重和细胞活力下降所致。同时,高剂量 TCDD 暴露后,红细胞百分比显著降低,嗜碱性粒细胞百分比显著增加。

3 小 结

TCDD 具有特有的物理和化学特性,很容易在食物链中积累。人类暴露于 TCDD 主要途径是通过饮食摄入,生鲜乳也是饮食摄入的主要来源,降低生鲜乳中 TCDD 的含量主要通过防控动物饲料污染。TCDD 等二噁英的主要污染源是化工冶金工业、垃圾焚烧、水泥业、造纸以及杀虫剂等,上述生产过程中有机物与氯一起加热就会产生 TCDD 等二噁英,因此,做好这些防控措施可以有效降低 TCDD 等二噁英的排放,如分类收集或预分拣控制生活垃圾中氯和重金属含量高的物质进入垃圾焚烧厂等,以减少垃圾焚烧过程中产生的二噁英进入周围农田,进一步污染动物饲料等农作物。

目前,我国还未对生鲜乳中 TCDD 等二噁英做限量规定,因此,未来有必要对生鲜乳中二噁英含量进行系统风险监测,包括对 TCDD 排放源附近、非排放源附近,不同种类牛奶及奶产品,如生鲜乳、巴氏杀菌乳、超高温(UHT)灭菌乳和奶酪等,探明 TCDD 等二噁英在不同种类牛奶中的转移转化。此外,现有研究表明,TCDD 具有强的毒性作用,但对其机制研究结果不尽相同,因此未来应进一步开展深入研究,为 TCDD 等二噁英的限量规定及其防控措施提供理论依据和数据支持。

参考文献:

[1] COVACI A, RYAN J J, SCHEPENS P. Patterns of PCBs and PCDD/PCDFs in chicken and pork fat fol-

- lowing a Belgian food contamination incident [J]. *Chemosphere*, 2002, 47(2) : 207-217.
- [2] MALISCH R. Increase of the PCDD/F-contamination of milk, butter and meat samples by use of contaminated citrus pulp [J]. *Chemosphere*, 2000, 40(9/10/11) : 1041-1053.
- [3] HOOGENBOOM R, BOVEE T, PORTIER L, et al. The German bakery waste incident; use of a combined approach of screening and confirmation for dioxins in feed and food [J]. *Talanta*, 2004, 63(5) : 1249-1253.
- [4] US EPA. Tetra-through octa-chlorinated dioxins and furans by isotope dilution HRGC/HRMS [R]. Method 1613, Washington, D. C. : U. S. Environmental Protection Agency Office of Water, Engineering and Analysis Division, 1994 : 1-86.
- [5] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. GB 5009.205—2013 食品中二噁英及其类似物毒性当量的测定 [S]. 北京 : 中国标准出版社, 2013.
- [6] HARRISON R O, CARLSON R E. An immunoassay for TEQ screening of dioxin/furan samples: current status of assay and applications development [J]. *Chemosphere*, 1997, 34(5/6/7) : 915-928.
- [7] ENGWALL M, BRUNSTRÖM B, NÄF C, et al. Levels of dioxin-like compounds in sewage sludge determined with a bioassay based on EROD induction in chicken embryo liver cultures [J]. *Chemosphere*, 1999, 38(10) : 2327-2343.
- [8] MURK A J, LEGLER J, DENISON M S, et al. Chemical-activated luciferase gene expression (CALUX) : a novel *in vitro* bioassay for Ah receptor active compounds in sediments and pore water [J]. *Fundamental and Applied Toxicology*, 1996, 33(1) : 149-160.
- [9] 常文保, 王敏张, 张柏林, 等. 稀土螯合物探针及其在时间分辨荧光免疫分析中的应用 [J]. *大学化学*, 1997, 12(1) : 1-6.
- [10] RAMOS L, ELJARRAT E, HERNÁNDEZ L M, et al. Levels of PCDDs and PCDFs in farm cow's milk located near potential contaminant sources in Asturias (Spain). Comparison with levels found in control, rural farms and commercial pasteurized cow's milks [J]. *Chemosphere*, 1997, 35(10) : 2167-2179.
- [11] DURAND B, DUFOUR B, FRAISSE D, et al. Levels of PCDDs, PCDFs and dioxin-like PCBs in raw cow's milk collected in France in 2006 [J]. *Chemosphere*, 2008, 70(4) : 689-693.
- [12] KIM D G, KIM M, JANG J H, et al. Monitoring of environmental contaminants in raw bovine milk and esti-

- mates of dietary intakes of children in South Korea [J]. *Chemosphere*, 2013, 93(3):561-566.
- [13] PIZARRO-ARÁNGUIZ N, GALBÁN-MALAGÓN C J, RUIZ-RUDOLPH P, et al. Occurrence, variability and human exposure to polychlorinated dibenzo-*p*-dioxins (PCDDs), polychlorinated dibenzofurans (PCDFs) and dioxin-like polychlorinated biphenyls (DL-PCBs) in dairy products from Chile during the 2011-2013 survey [J]. *Chemosphere*, 2015, 126:78-87.
- [14] ROCHA D A M, TORRES J P M, REICHEL K, et al. Determination of polychlorinated dibenzo-*p*-dioxins and dibenzofurans (PCDD/Fs) in Brazilian cow milk [J]. *Science of the Total Environment*, 2016, 572:177-184.
- [15] FÜRST P, KRAUSE G H M, HEIN D, et al. PCDD/PCDF in cow's milk in relation to their levels in grass and soil [J]. *Chemosphere*, 1993, 27(8):1349-1357.
- [16] SCHULER F, SCHMID P, SCHLATTER C. Transfer of airborne polychlorinated dibenzo-*p*-dioxins and dibenzofurans into dairy milk [J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 1997, 45(10):4162-4167.
- [17] APPELBE T W, SNIHUR N A, DINEEN C, et al. Point-to-point modelling: an application to Canada-Canada and Canada-United States long distance calling [J]. *Information Economics and Policy*, 1988, 3(4):311-331.
- [18] HOOGENBOOM R L A P, KLOP A, HERBES R, et al. Carry-over of polychlorinated dibenzo-*p*-dioxins and dibenzofurans (PCDD/Fs) and polychlorinated biphenyls (PCBs) in dairy cows fed smoke contaminated maize silage or sugar beet pulp [J]. *Chemosphere*, 2015, 137:214-220.
- [19] HOOGENBOOM L, HOFFER S, MENNEN M, et al. Dioxins formed during fires, a threat to the food chain? [J]. *Organohalogen Compd*, 2012, 74(1):1600-1603.
- [20] KOGEVINAS M. Human health effects of dioxins; cancer, reproductive and endocrine system effects [J]. *APMIS*, 2001, 109(Suppl.103):S223-S232.
- [21] 谭雪梅. 宫内暴露 TCDD 对雄性子代生殖功能及睾丸细胞凋亡的影响及机制 [D]. 硕士学位论文. 郑州: 郑州大学, 2019.
- [22] 殷俊. TCDD 对大鼠睾丸间质细胞凋亡的影响及其机制 [D]. 硕士学位论文. 郑州: 郑州大学, 2017.
- [23] ZHANG X L, JI M M, TAN X M, et al. Impairment of ovaries by 2, 3, 7, 8-tetrachlorobenzo-*p*-dioxin (TCDD) exposure in utero associated with BMP15 and GDF9 in the female offspring rat [J]. *Toxicology*, 2018, 410:16-25.
- [24] ZHANG X L, JI M M, TAN X M, et al. Role of epigenetic regulation of Igf2 and H19 in 2, 3, 7, 8-Tetrachlorobenzo-*p*-dioxin (TCDD)-induced ovarian toxicity in offspring rats [J]. *Toxicology Letters*, 2019, 311:98-104.
- [25] ORLOWSKA K, SWIGONSKA S, SADOWSKA A, et al. The effects of 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin on the proteome of porcine granulosa cells [J]. *Chemosphere*, 2018, 212:170-181.
- [26] JIN M H, LOU J, YU H H, et al. Exposure to 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin promotes inflammation in mouse testes: the critical role of Klotho in Sertoli cells [J]. *Toxicology Letters*, 2018, 295:134-143.
- [27] 沈斌, 施丽丽, 董晶剑, 等. 二噁英暴露对成年男性血清类固醇激素的影响 [J]. *中国环境科学*, 2018, 38(6):2345-2352.
- [28] WU C C, YU S R, TAN Q X, et al. Role of AhR in regulating cancer stem cell-like characteristics in choriocarcinoma [J]. *Cell Cycle*, 2018, 17(18):2309-2320.
- [29] MASOUDI S, HASSANZADEH A, FAZLI H R, et al. An increased level of aryl hydrocarbon receptor in patients with pancreatic cancer [J]. *Middle East Journal of Digestive Diseases*, 2019, 11(1):38-44.
- [30] VOGEL C F A, ISHIHARA Y, CAMPBELL C E, et al. A protective role of aryl hydrocarbon receptor repressor in inflammation and tumor growth [J]. *Cancers*, 2019, 11(5):589.
- [31] YANG X X, KU T T, SUN Z D, et al. Assessment of the carcinogenic effect of 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin using mouse embryonic stem cells to form teratoma *in vivo* [J]. *Toxicology Letters*, 2019, 312:139-147.
- [32] YAMAGUCHI M, HANKINSON O. 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin suppresses the growth of human colorectal cancer cells *in vitro*: implication of the aryl hydrocarbon receptor signaling [J]. *International Journal of Oncology*, 2019, 54(4):1422-1432.
- [33] DANJOU A M N, COUDON T, PRAUD D, et al. Long-term airborne dioxin exposure and breast cancer risk in a case-control study nested within the French E3N prospective cohort [J]. *Environment International*, 2019, 124:236-248.
- [34] HERLIN M, FINNILA M A J, ZIOUPOS P, et al. New

- insights to the role of aryl hydrocarbon receptor in bone phenotype and in dioxin-induced modulation of bone microarchitecture and material properties [J]. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 2013, 273 (1): 219–226.
- [35] YU H T, DU Y X, ZHANG X L, et al. The aryl hydrocarbon receptor suppresses osteoblast proliferation and differentiation through the activation of the ERK signaling pathway [J]. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 2014, 280 (3): 502–510.
- [36] CEDERVALL T, LIND P M, SÄVENDAHL L. Expression of the aryl hydrocarbon receptor in growth plate cartilage and the impact of its local modulation on longitudinal bone growth [J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2015, 16 (4): 8059–8069.
- [37] FADER K A, NAULT R, RAEHTZ S, et al. 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin dose-dependently increases bone mass and decreases marrow adiposity in juvenile mice [J]. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 2018, 348: 85–98.
- [38] GAO L Y, WANG Y, YAO Y C, et al. 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin mediated cleft palate by mouse embryonic palate mesenchymal cells [J]. *Archives of Oral Biology*, 2016, 71: 150–154.
- [39] GAO L Y, ZHANG F Q, ZHAO W H, et al. LncRNA *H19* and target gene-mediated cleft palate induced by TCDD [J]. *Biomedical and Environmental Sciences*, 2017, 30 (9): 676–680.
- [40] WANG C, YUAN X G, LIU C P, et al. Preliminary research on DNA methylation changes during murine palatogenesis induced by TCDD [J]. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*, 2017, 45 (5): 678–684.
- [41] ZHANG W, ZHOU S S, GAO Y W, et al. Alterations in DNA methyltransferases and methyl-CpG binding domain proteins during cleft palate formation as induced by 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin in mice [J]. *Molecular Medicine Reports*, 2018, 17 (4): 5396–5401.
- [42] 雷俊秋, 邱林, 丁雄辉, 等. γ -氨基丁酸 A 型受体 $\beta 3$ 亚基在 2, 3, 7, 8-四氯二苯并二噁英诱导胎鼠腭裂模型中表达的研究 [J]. *中华口腔医学杂志*, 2019, 54 (5): 328–334.
- [43] NGHIEM G T, NISHIJO M, PHAM T N, et al. Adverse effects of maternal dioxin exposure on fetal brain development before birth assessed by neonatal electroencephalography (EEG) leading to poor neurodevelopment; a 2-year follow-up study [J]. *Science of the Total Environment*, 2019, 667: 718–729.
- [44] OANH N T P, KIDO T, HONMA S, et al. Androgen disruption by dioxin exposure in 5-year-old Vietnamese children; decrease in serum testosterone level [J]. *Science of the Total Environment*, 2018, 640–641: 466–474.
- [45] PANG C F, ZHU C H, ZHANG Y Y, et al. 2, 3, 7, 8-Tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin affects the differentiation of CD4 helper T cell [J]. *Toxicology Letters*, 2019, 311: 49–57.
- [46] LI Y P, XIE H Q, ZHANG W L, et al. Type 3 innate lymphoid cells are altered in colons of C57BL/6 mice with dioxin exposure [J]. *Science of the Total Environment*, 2019, 662: 639–645.
- [47] ZHA S J, SHI W, SU W H, et al. Exposure to 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-*p*-paradioxin (TCDD) hampers the host defense capability of a bivalve species, *Tegillarca granosa* [J]. *Fish & Shellfish Immunology*, 2019, 86: 368–373.

Dioxins: Toxicity and Mechanism in Raw Milk

WANG Lifang

(Inner Mongolia Academy of Agricultural and Animal Husbandry Sciences, Laboratory of Quality & Safety Risk Assessment for Agricultural Products (Hohhot), Ministry of Agriculture and Rural Affairs, Hohhot 010031, China)

Abstract: Dioxins are a kind of persistent organic pollutants with chlorinated oxytricyclic aromatic hydrocarbons, which are typical compounds accumulating in the food chain due to their particular chemical and physical properties. Dioxins mainly contain polychlorinated dibenzo-*p*-dioxins (PCDDs) and polychlorinated dibenzofurans (PCDFs), among them specially on congeners with chlorines in the 2,3,7,8-positions (TCDD) due to its highest toxicity. The PCDDs and PCDFs contents, sources and toxicity and mechanism of TCDD in raw milk were summarized in the paper, which provided some reference value for related researches. [*Chinese Journal of Animal Nutrition*, 2020, 32(4):1465-1472]

Key words: raw milk; dioxins; content; toxicity; mechanism