

苯胺的健康效应研究进展

冯越¹ 陈丽丽¹ 张童¹ 吴永会² 宋莉³ 王玥²

¹哈尔滨医科大学公共卫生学院 150086; ²哈尔滨医科大学公共卫生学院劳动卫生学教研室 150086; ³黑龙江省劳动卫生职业病研究院职业中毒科, 哈尔滨 150010

通信作者: 王玥, Email: wangyue5056@163.com

【摘要】 苯胺是人们日常生活及化工工业中重要的化工原料之一, 可经完整皮肤、呼吸道及消化道进入人体, 对人体多个系统均能造成损害, 包括对血液、肝脏和脾脏的毒性或致癌性。本文阐述了苯胺对人体的健康的直接影响及苯胺通过环境的污染对人体健康产生的间接危害, 并对苯胺导致健康危害将来研究的方向进行了展望。

【关键词】 苯胺化合物; 有害物质; 研究进展

基金项目: 国家自然科学基金(81773401); 中国博士后科学基金(2017M611400); 黑龙江省博士后科学基金(LBH-Z17172)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2020.02.019

Research progress on health effects of aniline

Feng Yue¹, Chen Lili¹, Zhang Tong¹, Wu Yonghui², Song Li³, Wang Yue²

¹School of Public Health, Harbin Medical University, Harbin 150086, China; ²Department of Occupational Health, School of Public Health, Harbin Medical University, Harbin 150086, China; ³Department of Occupational Poisoning, Occupational Disease Research Institute of Heilongjiang Province, Harbin 150010, China

Corresponding author: Wang Yue, Email: wangyue5056@163.com

【Abstract】 Aniline is one of the important chemical raw materials in daily life and the chemical industry. Aniline exposure might occur through intact skin, respiratory tract and digestive tract. It could pose negative impacts on many organs and systems of the human body, including toxicity or carcinogenicity to blood, liver, and spleen. This paper summarized the direct effects of aniline on human health and the indirect hazards of aniline on human health through environmental pollution and discussed the future research directions of aniline-induced health hazards.

【Key words】 Aniline compounds; Hazardous substances; Research progress

Fund program: National Nature Science Foundation of China (81773401); China postdoctoral science foundation (2017M611400); Heilongjiang Postdoctoral science foundation (LBH-Z17172)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2020.02.019

苯胺是最早使用的工业化学品之一,也是染料工业中最重要的中间体,在橡胶、塑料等行业广泛应用。自被引入化工工业以来,苯胺为人们的生活带来了极大的便利与效益,工业上的用量在全球范围内显著增加,2016年的产量已超过560万吨^[1]。随着苯胺的使用范围不断扩大,人们对苯胺的研究也更加深入,其可能给人类带来的危害和安全隐患也备受各界关注。大量研究发现苯胺不仅对人体多个系统有损害作用,并且由于苯胺结构的稳定性,以及其油状液体的物理特性,使得苯胺极易混入土壤,溶于水中,造成持久的环境污染,对环境生物构成威胁,进而对人体产生间接危害,但目前关于此方面的研究还不够系统和深入。目前我国进入全面建设小康社会的新时期,人群健康危害

问题也越来越受到公众的关注^[2-3],因此本文综述了近期国内外有关文献,以阐述苯胺对健康效应的影响,并对该研究领域未来发展的方向提出了展望。

一、苯胺对人体健康的直接危害

(一)苯胺对血液系统的影响

苯胺的毒性和高铁血红蛋白形成以及红细胞损伤有关^[4]。目前的研究证明苯胺暴露后产生的高铁血红蛋白是由苯胺在肝清除期间形成的一种或多种毒性代谢物所诱导产生的^[5-6]。另外苯胺中毒时,红细胞会因机体内谷胱甘肽再生减少而脆性增加,易造成溶血;同时苯胺还会引起红细胞内珠蛋白变性,形成赫恩滋小体,增加红细胞膜脆性,使其易于破坏,这也是导致溶血性贫血的一大原因。国内有

一些人群调查的报道,刘淮柱^[7]对某化工厂职业性健康体检发现,苯胺接触组 161 名工人的白细胞和血红蛋白含量较对照组明显偏低,且发现 5 名工人血液中含赫恩滋小体(对照组工人无赫恩滋小体检出)。王飞霞等^[8]对泰兴市 268 名苯胺作业工人健康状况进行研究,结果显示苯胺暴露组工人的赫恩滋小体检出率达到 3.7%,白细胞和血红蛋白偏低率、高铁血红蛋白含量均高于对照组。此外, Lee 等^[9]的病例报告和多起苯胺中毒引起的溶血性贫血病例为苯胺导致血液系统的损害提供了丰富的临床数据^[10-12]。

(二) 苯胺对肝脏的损害

苯胺引起的肝脏损害报道较多^[13-19]。谢慧^[15]、王淑萍^[16]、李冠中^[17]分别于 1993、1997、2000 年对同一工厂接触苯胺 1 年以上的生产工人 171 名(其中女性 34 名)进行调查,发现苯胺引起的肝功能异常检出率、中毒性肝病比对照组显著增高,提示长期低剂量的苯胺暴露亦会引起工人的健康损害。刘淮柱^[6]发现苯胺作业工人患肝脏疾病较多,接触组肝脏损害率为 28.57%,明显高于对照组的 15.15%,提示苯胺作业会对工人肝脏造成损伤。此外,苯胺作业工人的个案调查也表明我国家庭作坊式的雇佣形式增加了苯胺引起肝脏中毒的发生率^[18-19]。目前,关于苯胺低剂量暴露的人群调查仍然较少,尚无足够的流行病学证据证明低于国家标准的苯胺暴露的毒性作用,仅有的基于国内工厂的调查为苯胺低剂量暴露的影响提供了线索。

对于苯胺引起肝脏损害机制的研究,初步认为可能是苯胺可直接作用于肝细胞,引起中毒性肝病,同时苯胺的溶血作用会使机体血红蛋白及含铁血黄素红细胞被破坏,其分解物沉积于肝脏而造成肝损害^[20-21],但具体机制还需进一步研究。另外也有一些其他的报道,如张琳^[22]通过对苯胺作业接触工人及对照人员血液中超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)活力和丙二醛(malondialdehyde, MDA)的含量分析表明,苯胺可诱导活性氧自由基生成。屈景凯等^[23]的动物实验也证明了苯胺急性吸入中毒能够对小鼠肝组织、细胞造成损害,肝组织中 MDA 水平可能作为苯胺中毒导致肝细胞受损诊断的生化指标,肝组织 SOD 活力可以反映机体清除超氧阴离子,保护细胞免受损伤的能力。也有研究者通过将原代培养的肝细胞暴露于不同剂量的苯胺(0、1.25、2.50、5.0 和 10.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$) 24 h,得出苯胺暴露会诱导产生活性氧(reactive oxygen species, ROS),增加脂质氢过氧化物水平,引起线粒体膜电位的损失和 DNA 损伤,并且可导致肝细胞存活率下降和凋亡发生^[24]。蒋伟等^[25]研究也表明苯胺化合物毒性机制可能与细胞内活性氧增加、谷胱甘肽耗竭有关。

(三) 苯胺的脾脏毒性

苯胺的脾脏毒性常常表现为使血管充血、增生和纤维化,以及产生各种纤维肉瘤。目前对其引起脾脏毒性的机制尚无定论,很多研究表明苯胺暴露引起铁超载和氧化/硝化应激是引起脾脏毒性的潜在机制^[26-28]。研究者对大鼠进行实验发现,苯胺的某些致癌衍生物可诱发大鼠的脾脏淋

巴细胞发生脂质过氧化,并降低其细胞膜脂流动性^[26]。也有研究表明脂质过氧化和蛋白氧化是苯胺盐酸盐诱导脾脏毒性的两个早期生化机制;另外,组织铁和其他苯胺代谢产物的作用也不可忽视^[29-32],游离铁的释放与氧化性 DNA 损伤之间存在关联,这可能导致脾脏中的诱变和/或致癌反应^[33],并为苯胺所致大鼠脾脏毒性的机制研究提供了依据。为了进一步探讨苯胺毒性的氧化机制,有研究者评估了血红素加氧酶-1(HO-1)对苯胺脾脏毒性的潜在贡献,主要聚焦于其催化血红素降解和释放游离铁的作用。苯胺暴露导致 HO-1 上调,铁蛋白水平增加以及脾脏中游离铁的过量释放,而 HO-1 的过度表达,氧化还原活性铁的更大释放将增加氧化应激^[34-35],因此 HO-1 上调可能是苯胺脾脏毒性中一个显著的促氧化机制。但是,截至目前尚未见苯胺致脾脏损害的相关人群调查报道。

(四) 苯胺的其他毒性

苯胺可引起神经毒性,但机制尚不清楚。人群调查发现苯胺暴露会引起头晕、头痛、乏力、失眠、记忆力减退等神经衰弱症状^[15-17],动物实验表明苯胺引起大鼠脊髓质的海绵状变化^[36-37]。孙鸿^[38]报道苯胺作业人员的尿微量白蛋白异常检出率高于其他场所作业人员,且随着作业工龄增长,异常检出率逐渐增高,提示苯胺长期暴露会引起肾脏损害。一些流行病学研究和实验研究表明,苯胺暴露会对生殖系统产生不利影响。苯胺在体内可以迅速转化为乙酰氨基酚,损害男性生殖发育^[39]。有报道发现产前暴露于苯胺或乙酰氨基酚,可降低男性成年后代下丘脑前部视前区的性二态核中的神经元数量,损害男性生殖功能^[40]。基于人肾上腺癌细胞系的一项研究显示,苯胺衍生物暴露会引起细胞内睾酮水平降低以及类固醇合成基因的异常表达,相同的结果在雄性斑马鱼模型中也得到了验证,提示苯胺暴露可能通过影响机体关键基因的异常表达,调控下游产物的合成,进而对机体健康产生影响^[41]。此外,宫内暴露于苯胺和对乙酰氨基酚可通过阻止原始生殖细胞的增殖导致卵泡储备减少而损害女性生殖能力^[42]。类似的生殖毒性也在其他水生生物中体现,如暴露于苯胺代谢物会导致雌性罗非鱼体内雌二醇的水平增加,雄性罗非鱼体内睾酮水平降低^[43-44]。

(五) 苯胺的致癌性

目前,苯胺致癌性的人群流行病学研究较少,主要集中于膀胱癌。美国纽约某化工厂工人的一次回顾性调查发现,工人膀胱癌发病率增高与甲苯胺及苯胺作业车间的工作时间增加密切相关,工作 10 年或 10 年以上者,其膀胱癌标准发病率指数为 27.2,提示苯胺暴露可能与工人中膀胱癌发病增加有关^[45]。另外,美国加利福尼亚的一项病例对照研究表明,多种芳香胺的暴露水平与非吸烟者患膀胱癌有关联^[46]。基于美国佛罗里达州的一项队列研究表明,与纽约州市民相比,暴露苯胺的工人罹患膀胱癌的风险增加 4 倍,暴露于中高浓度苯胺类物质的工人罹患膀胱癌

的风险增加将近 4 倍^[47-51]。Bulbulyan 等^[52]的一项回顾性队列研究发现,苯胺染料作业工人的食管癌、肺癌及胃癌的患病风险升高。

美国国家癌症研究所自 20 世纪就开始关注苯胺致癌性的长期评价。研究者用加入苯胺盐酸盐的饮食分别饲喂不同性别的大鼠和小鼠,发现含苯胺盐酸盐的饮食可诱导雌、雄性大鼠血管肉瘤、脾脏纤维肉瘤及身体其他多个器官的纤维肉瘤,且肿瘤的发病率与苯胺盐酸盐浓度显著相关;然而没有证据表明给予上述同样的处理会对小鼠产生致癌作用^[53]。Mellert 等^[54]用含有不同剂量苯胺盐酸盐的饮用水分别饲喂雌、雄大鼠,并观察其脾脏肿瘤的发病率和类型,结果发现同等饲养条件下雌性大鼠的脾脏肉瘤发生率远远低于雄性大鼠,且高剂量苯胺盐酸盐组中各类脾脏肿瘤的发病率更高,所出现的脾脏肿瘤包括纤维肉瘤、血管肉瘤、成骨肉瘤、胶质肉瘤和间质肉瘤。

随着分子流行病学研究的深入,苯胺暴露相关的早期分子学改变为苯胺的致癌性提供了有力的解释。有学者发现用加入苯胺的饮用水饲喂的大鼠脾脏中白介素 IL-1 α 、IL-6、肿瘤坏死因子 TNF- α mRNA 和 TGF- β 1 mRNA 水平均升高,转录因子 AP-1 和丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)活化,细胞周期蛋白 cyclin A, cyclin B1, G1 期细胞周期蛋白依赖性激酶和 miRNA 显著增加,可能导致脾脏细胞周期 G2/M 转换加速,并有纤维化形成,这些分子水平的变化可能导致慢性苯胺暴露的致瘤反应^[55-58]。Wang 等^[59]证明了苯胺诱导的脾脏氧化应激与 8 羟基脱氧鸟苷(8-hydroxy-2 deoxyguanosine, 8-OHdG)水平的增加以及 8-OHdG 特异性裂解酶活性的诱导均相关, DNA 修复苯胺所诱导氧化性 DNA 损伤遵循 DNA 碱基切除修复(base-excision repair, BER)路径,这可能是诱发致突变和/或致癌反应的关键步骤;同时该研究首次建立了苯胺暴露、氧化性 DNA 损伤和 BER 之间的关系,并可能为解释苯胺诱导脾脏肉瘤提供证据。Toyoda 等^[60]研究指出,暴露苯胺衍生物的雄性 F344 大鼠,其膀胱上皮组织的 DNA 损伤标志物磷酸化的 H2AX 组蛋白(γ -H2AX)和 ki-67 阳性细胞均有所增加,膀胱干细胞标志物人类角蛋白 14(KRT14)表达上调,提示苯胺衍生物的体外基因毒性和可能的致癌性。德克萨斯大学的一项动物实验研究发现,大鼠暴露于浓度为 1 mmol \cdot kg⁻¹ \cdot d⁻¹的苯胺 7 d 后,其脾脏组织内的 miRNA,如 miRNAlet-7a, miR-24, miR-34c, miR-100, miR-125b 的表达下调,miR-181a 的表达上调,且大鼠脾脏内细胞周期蛋白 A、B1、D3、E 和细胞周期素依赖性激酶(cyclin-dependent kinases, CDKs)的水平显著上调,提示苯胺暴露会导致脾脏 miRNA 和细胞周期蛋白的异常表达,这为 miRNA 在细胞周期进程中的作用提供了证据,为苯胺致脾脏肿瘤提供了线索^[61]。目前,大量研究表明非编码 RNA 在疾病甚至癌症的发生发展中具有重要的作用,且呈现出具有疾病生物标志物的应用潜力^[62],因此可以推断除了 miRNA 之外,相关长链非编码 RNA(Long non-coding RNA,

lncRNA)和环状 RNA(circular RNA, circRNA)的功能与机制的研究将成为苯胺致癌性研究领域的新热点。另外,中国台湾的一项研究^[63]表明,苯胺暴露会导致果蝇体内 GST δ 类基因表达水平的上调,且谷胱甘肽 S 转移酶作为一种常见的代谢酶,可催化异生物质和谷胱甘肽的共轭反应^[64]。苯胺作为一类异生物质,其对机体的毒性作用及致癌性可能与苯胺的体内代谢相关,因此苯胺对代谢酶基因表达的影响为苯胺的致癌机制研究提供了线索。

(六)苯胺与其他化学物质的联合毒性

随着中国工农业的发展,排入环境中的污染物种类越来越多,对环境及生物的危害不再局限于单一污染物的毒性作用,更多地表现为多种化学污染物之间的联合作用。苯胺与环境其他化学物质联合暴露对人体健康影响的研究尚匮乏,但在多项基于化工厂作业工人的人群调查研究显示,苯胺与甲苯胺、硝基苯等物质同时存在于职业环境中^[45-52],提示作业工人患病风险增加可能并不是苯胺单一暴露的作用,苯胺与环境其他化合物可能存在联合作用。一些相关体外实验研究为苯胺和其他物质的联合作用提供了证据。研究者们用不同浓度的苯胺、硝基苯以及两者 1:1 混合物分别处理肝癌细胞 SMMC-7721,研究苯胺和硝基苯对肝癌细胞 SMMC-7721 的联合毒作用,结果发现肝癌细胞 DNA 断裂受硝基苯的影响较小,苯胺和苯胺与硝基苯的混合物则对细胞具有显著的 DNA 损伤作用;硝基苯与苯胺混合物组细胞 DNA 损伤程度要显著高于苯胺组,因此推断硝基苯与苯胺在造成细胞 DNA 损伤这一毒性作用方面可能存在协同作用,其具体机制有待进一步研究^[65-66]。利用其他生物模型如发光菌所做研究也证明了苯胺和其他物质的联合毒性^[67-69]。苏丽敏等^[67]研究了苯胺和硝基苯的混合物不同浓度配比的联合毒性,并利用相加指数法和相似性参数说明苯胺与硝基苯混合物对大型蚤的联合毒性均为协同作用,且在等配比时的协同作用最强。唐柱云和陆光华^[68]采用藻类生长抑制实验测定了苯酚、2,4-二氯酚与苯胺类化合物联合毒性,并采用毒性单位法、相加指数法、混合毒性指数法和相似性参数法对其联合毒性进行评价,苯胺与苯酚按照不同的浓度配比混合时主要体现为协同作用。黄伟英等^[69]关注低浓度苯胺在内的几种物质的联合毒性,结果表明苯胺与硝酸铅的联合毒性与浓度有关,当以每种物质的最大无影响浓度混合时,未显示出明显的联合毒性;但是该研究的局限性在于无影响浓度的计算只考虑到了无生物显著性效应的发生,缺乏对同一生物体多个终点的考量,同时也缺乏对多种生物体长期低暴露的考量。

二、苯胺对人体健康的间接影响

(一)对水生生态系统的危害

苯胺具有高水溶性,随着工业废水的不合理排放导致苯胺随着污水渗入土壤间接或直接污染水体,造成持久且不可逆的环境污染,影响水资源的有效利用,并对水生生物及土壤生物的生长、发育和繁殖产生严重危害。苯胺抑制硝化细菌代谢活动使硝化过程变得非常缓慢甚至可能停

止,从而影响硝化细菌对含苯胺废水的处理效果^[70-71]。苯胺对水环境的影响还体现在苯胺对水生生物的毒性作用上。2016 年中国环境保护部华南环境科学研究所的一项研究表明^[72],不同物种对苯胺的敏感性不同,其中甲壳类动物对苯胺的敏感性最高,两栖类动物最低。边高鹏等^[73]利用微核试验和彗星试验证明了苯胺对黑斑蛙蝌蚪的外周血红细胞的遗传毒性效应,表明苯胺具有较强的遗传毒性效应,可诱发黑斑蛙蝌蚪红细胞的染色体和 DNA 损伤。苯胺也可以对斑马鱼胚胎和幼虫产生致死和亚致死效应^[74]。苯胺对藻类的生存生长与繁殖也会产生不良影响,有研究证明,随着水体中苯胺浓度的增加,藻细胞坏死及残骸的数量也在不断的增加^[75]。因此,暴露于苯胺污染水环境的水生生物进入食物链后,可通过消化道进入体内,对人体健康构成威胁。

(二)对土壤农作物的危害

渗透到土壤中的苯胺废水除了污染地下水以外,还会因其油状液体的物理特性吸附到土壤中,被植物吸收,对植物产生危害。有研究证明苯胺对小麦根尖细胞具有遗传毒性,引起严重的基因毒性,主要表现为小麦根尖细胞的有丝分裂指数的减少和有丝分裂期间染色体畸变率的增加,小麦的发芽率也明显降低^[1]。类似的研究也证实了苯胺作为诱变剂对大蒜根尖细胞的遗传损伤效应^[76]。这些实验结果提示如果用含有苯胺的废水灌溉农田,可能会造成农作物产量的巨大损失,而农产品产量及质量与人类的健康生活息息相关。目前,关于苯胺在植物中的遗传毒性和生长毒性作用机制还有待进一步研究。

三、展望

目前,苯胺在人们日常生活以及化工工业中的应用尚无不可替代,各项研究表明苯胺引起的急性毒性、慢性毒性以及致癌性均作用于人或动物的多个组织器官。同时,苯胺废水的不合理排放也会造成土壤及水生生态系统的破坏,会对土壤及水生生物造成损害。由于环境中多种污染物的存在,导致生物体不再是暴露于单一污染物,而是同时或者先后暴露于多种化学污染物,受到多种污染物的联合毒作用,危害更甚。此外,污染物通过食物链的累积和放大作用给人体带来的健康问题也日益严峻。因此,应该注重苯胺高暴露的职业人群的健康防护,减少苯胺对职业人群的健康损伤;同时也应重视长期暴露于环境中较低浓度苯胺的一般人群,减少甚至避免苯胺造成的健康危害。

利益冲突 所有作者均声明无利益冲突

参 考 文 献

[1] Tao N, Liu G, Bai L, et al. Genotoxicity and growth inhibition effects of aniline on wheat[J]. *Chemosphere*, 2017, 169: 467-473. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2016.11.063.

[2] 叶丹, 杨文静, 陈钰, 等. 健康中国框架下的环境健康问题及对策研究[J]. *环境与健康杂志*, 2017, 34(12): 1048-1052. DOI: 10.16241/j.cnki.1001-5914.2017.12.004.

[3] 杨文静, 叶丹, 王姣, 等. 我国城镇化相关环境健康问题分析及对策研究[J]. *环境与健康杂志*, 2017, 34(12): 1053-1057. DOI: 10.16241/j.cnki.1001-5914.2017.12.005.

[4] Jenkins FP, Robinson JA, Gellatly JB, et al. The no-effect dose of aniline in human subjects and a comparison of aniline toxicity in man and the rat[J]. *Food Cosmet Toxicol*, 1972, 10(5): 671-679. DOI: 10.1016/s0015-6264(72)80147-0.

[5] Shatila W, Verma A, Adam S. Plasmapheresis in severe methemoglobinemia following occupational exposure[J]. *Transfus Apher Sci*, 2017, 56(3): 341-344. DOI: 10.1016/j.transci.2017.02.003.

[6] Singh H, Purnell ET. Aniline derivative-induced methemoglobin in rats[J]. *J Environ Pathol Toxicol Oncol*, 2005, 24(1): 57-65. DOI: 10.1615/JEnvPathToxOncol.v24.i1.60.

[7] 刘淮柱. 苯胺作业工人健康状况调查分析[J]. *职业与健康*, 2004, 20(1): 35-36. DOI: 10.3969/j.issn.1004-1257.2004.01.024.

[8] 王飞霞, 徐爱国, 黄亚泉, 等. 泰兴市苯胺作业人员健康状况调查[J]. *现代预防医学*, 2007, 34(13): 2479-2480. DOI: 10.3969/j.issn.1003-8507.2007.13.033.

[9] Lee CH, Kim SH, Kwon DH, et al. Two cases of methemoglobinemia induced by the exposure to nitrobenzene and aniline[J]. *Ann Occup Environ Med*, 2013, 25: 31. DOI: 10.1186/2052-4374-25-31.

[10] 彭晓波, 刘仲英, 龙剑海, 等. 急性苯胺中毒四例救治体会[J]. *中华劳动卫生职业病杂志*, 2015, 33(12): 919-920. DOI: 10.3760/ema.j.issn.1001-9391.2015.12.012.

[11] Ravi Kumar Y, Manthappa, Kumar P, et al. Occupational inhalation of aniline fumes induced methemoglobinemia and hemolytic anemia precipitated days later[J]. *Indian J Occup Environ Med*, 2014, 18(2): 95-96. DOI: 10.4103/0019-5278.146899.

[12] 唐小万, 陈莉莉, 王友群, 等. 苯胺中毒并发溶血性贫血 28 例临床分析[J]. *中国现代医药杂志*, 2006, 8(5): 32. DOI: 10.3969/j.issn.1672-9463.2006.05.028.

[13] 王炳森, 严勇. 苯胺中毒慢性中毒性肝病[J]. *劳动医学*, 1997, 14(2): 120. DOI: 10.13213/j.cnki.jeom.1997.02.029.

[14] 邵炬, 赵玉静. 急性苯胺中毒 11 例[J]. *中华劳动卫生职业病杂志*, 2005, 23(6): 463-464. DOI: 10.3760/ema.j.issn.1001-9391.2005.06.022.

[15] 谢慧. 长期接触苯胺对工人健康的影响[J]. *化工劳动保护(工业卫生与职业病分册)*, 1993, 14(5): 209.

[16] 王淑萍. 长期接触苯胺对工人健康的影响[J]. *江苏预防医学*, 1999, 10(3): 23-24.

[17] 李冠中. 南通市苯胺作业工人 360 例健康状况及影响因素分析[J]. *南通医学院学报*, 2001, 21(2): 209, 211. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7887.2001.02.071.

[18] 李俊生, 杨丽莉, 张瑞丹. 职业性肝中毒 1 例的诊断与劳动能力鉴定[J]. *中国煤炭工业医学杂志*, 2016, 19(5): 730-731. DOI: 10.11723/mtgyx 1007-9564 201605020.

[19] 高丽惠, 杨丽莉, 宋丽坤. 苯胺致职业性慢性中毒性肝病 1 例误诊分析[J]. *工业卫生与职业病*, 2015, 41(5): 400. DOI: 10.13692/j.cnki.gywsyzyb.2015.05.030.

[20] 何凤生. *中华职业医学*[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1999.

[21] 王莹, 孙维生. *化工职业中毒临床手册*[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1982.

[22] 张琳. 苯胺对接触工人血 SOD、MDA 的影响[J]. *职业卫生与应急救援*, 1999, 17(4): 181-182. DOI: 10.16369/j.oher.issn.1007-1326.1999.04.006.

[23] 屈景凯, 刘艳冬, 宋祥福, 等. 苯胺对小鼠肝脏的急性毒性作用[J]. *实验动物与比较医学*, 2012, 32(6): 538-540. DOI:

- 10.3969/j.issn.1674-5817.2012.06.018.
- [24] Wang Y, Gao H, Na XL, et al. Aniline induces oxidative stress and apoptosis of primary cultured hepatocytes[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2016, 13(12): 1188. DOI: 10.3390 / ijerph13121188.
- [25] 蒋伟, 朱洪坤, 清江. 苯胺对小鼠成纤维细胞 L929 的体外毒性评价[J]. *生态毒理学报*, 2018, 13(5): 256-261. DOI: 10.7524/AJE.1673-5897.20171127001.
- [26] 吴坤, 陈春生, 宋春华, 等. 体外试验中三种苯胺衍生物对大鼠脾淋巴细胞膜毒性的比较[J]. *工业卫生与职业病*, 1993, 19(2): 67-70.
- [27] Bus JS, Popp JA. Perspectives on the mechanism of action of the splenic toxicity of aniline and structurally related compounds[J]. *Food Chem Toxicol*, 1987, 25(8): 619-626. DOI: 10.1016/0278-6915(87)90024-X.
- [28] Khan R, Aman B, Upaganlawar AB, Upasani C. Protective effects of *Dioscorea Alata L.* in aniline exposure-induced spleen toxicity in rats: a biochemical study[J]. *Toxicol Int*, 2014, 21(3): 294-299. DOI: 10.4103/0971-6580.155371.
- [29] Khan MF, Boor PJ, Gu Y, et al. Oxidative stress in the splenotoxicity of aniline[J]. *Fundam Appl Toxicol*, 1997, 35(1): 22-30. DOI: 10.1006/faat.1996.2259.
- [30] Ma H, Wang J, Abdel-Rahman SZ, et al. Oxidative DNA damage and its repair in rat spleen following subchronic exposure to aniline[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2008, 233(2): 247-253. DOI: 10.1016/j.taap.2008.08.010.
- [31] Khairnar U, Upaganlawar A, Upasani C. Ameliorative effect of chronic supplementation of protocatechuic acid alone and in combination with ascorbic acid in aniline hydrochloride induced spleen toxicity in rats [EB/OL]. [2019-11-12]. <https://sci-hub.tw/10.1155/2016/4306984>.
- [32] Makhdoumi P, Hossini H, Ashraf GM, et al. Molecular mechanism of aniline induced spleen toxicity and neuron toxicity in experimental rat exposure: a review[J]. *Curr Neuropharmacol*, 2019, 17(3): 201-213. DOI: 10.2174 / 1570159X16666180803164238.
- [33] Wu X, Kannan S, Ramanujam S, et al. Iron release and oxidative DNA damage in in splenic toxicity of aniline [EB / OL]. [2019-11-12]. <https://sci-hub.tw/10.1080/15287390590921757>.
- [34] Khan MF, Wu X, Ansari GA. Contribution of nitrosobenzene to splenic toxicity of aniline[J]. *J Toxicol Environ Health A*, 2000, 60(4): 263-273. DOI: 10.1080/00984100050027815.
- [35] Wang J, Ma H, Boor PJ, et al. Up-regulation of heme oxygenase-1 in rat spleen after aniline exposure[J]. *Free Radic Biol Med*, 2010, 48(4): 513-518. DOI: 10.1016 / j. freeradbiomed.2009.11.027.
- [36] Okazaki Y, Yamashita K, Sudo M, et al. Neurotoxicity induced by a single oral dose of aniline in rats[J]. *Vet Med Sci*, 2001, 63(5): 539-546. DOI: 10.1292/jvms.63.539.
- [37] Kanno T, Kurotaki T, Yamada N, et al. Activity of 2', 3'-cyclic nucleotide 3'-phosphodiesterase (CNPase) in spinal cord with spongy change induced by a single oral dose of aniline in rats [J]. *Toxicol Pathol*, 2010, 38(3): 359-365. DOI: 10.1177 / 0192623310362245.
- [38] 孙鸿. 苯胺作业人员 169 例尿微量白蛋白含量分析[J]. *职业卫生与应急救援*, 2011, 29(5): 244-246.
- [39] Holm JB, Chalmey C, Modick H, et al. Aniline is rapidly converted into paracetamol impairing male reproductive development[J]. *Toxicol Sci*, 2015, 148(1): 288-298. DOI: 10.1093/toxsci/kfv179.
- [40] Hay-Schmidt A, Finkielman OTE, Jensen BAH, et al. Prenatal exposure to paracetamol/acetaminophen and precursor aniline impairs masculinisation of male brain and behaviour[J]. *Reproduction*, 2017, 154(2): 145-152. DOI: 10.1530 / REP-17-0165.
- [41] Huda Bhuiyan MN, Kang H, Kim JH, et al. Endocrine disruption by several aniline derivatives and related mechanisms in a human adrenal H295R cell line and adult male zebrafish[J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2019, 180: 326-332. DOI: 10.1016/j.ecoenv.2019.05.003.
- [42] Holm JB, Mazaud-Guittot S, Danneskiold-Samsøe NB. Intrauterine exposure to paracetamol and aniline impairs female reproductive development by reducing follicle reserves and fertility[J]. *Toxicol Sci*, 2016, 150(1): 178-189. DOI: 10.1093/toxsci/kfv332.
- [43] Pereira TS, Boscolo CN, Felício AA, et al. Estrogenic activities of diuron metabolites in female Nile tilapia (*Oreochromis niloticus*)[J]. *Chemosphere*, 2016, 146: 497-502. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2015.12.073.
- [44] Pereira TS, Boscolo CN, Silva DG, et al. Anti-androgenic activities of diuron and its metabolites in male Nile tilapia (*Oreochromis niloticus*)[J]. *Aquat Toxicol*, 2015, 164: 10-15. DOI: 10.1016/j.aquatox.2015.04.013.
- [45] Ward E, Carpenter A, Markowitz S, et al. Excess number of bladder cancers in workers exposed to ortho-toluidine and aniline[J]. *J Natl Cancer Inst*, 1991, 83(7): 501-506. DOI: 10.1093/jnci/83.7.501.
- [46] Gan J, Skipper PL, Gago-Dominguez M, et al. Alkylaniline-hemoglobin adducts and risk of non-smoking-related bladder cancer[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2004, 96(19): 1425-1431. DOI: 10.1093/jnci/djh274.
- [47] Ward EM, Sabbioni G, DeBord DG, et al. Monitoring of aromatic amine exposures in workers at a chemical plant with a known bladder cancer excess[J]. *J Natl Cancer Inst*, 1996, 88(15): 1046-1052. DOI: 10.1093/jnci/88.15.1046.
- [48] Sorahan T. Bladder cancer risks in workers manufacturing chemicals for the rubber industry[J]. *Occup Med (Lond)*, 2008, 58(7): 496-501. DOI: 10.1093/occmed/kqn104.
- [49] Carreón T, Hein MJ, Viet SM, et al. Increased bladder cancer risk among workers exposed to o-toluidine and aniline: a reanalysis[J]. *Occup Environ Med*, 2010, 67(5): 348-350. DOI: 10.1136/oem.2009.051136.
- [50] Hanley KW, Viet SM, Hein MJ, et al. Exposure to o-toluidine, aniline, and nitrobenzene in a rubber chemical manufacturing plant: a retrospective exposure assessment update[J]. *J Occup Environ Hyg*, 2012, 9(8): 478-490. DOI: 10.1080 / 15459624.2012.693836.
- [51] Carreón T, Hein MJ, Hanley KW, et al. Bladder cancer incidence among workers exposed to o-toluidine, aniline and nitrobenzene at a rubber chemical manufacturing plant[J]. *Occup Environ Med*, 2014, 71(3): 175-182. DOI: 10.1136 / oemed-2013-101873.
- [52] Bulbulyan MA, Figgs LW, Zahm SH, et al. Cancer incidence and mortality among beta-naphthylamine and benzidine dye workers in Moscow[J]. *Int J Epidemiol*, 1995, 24(2): 266-275. DOI: 10.1093/ije/24.2.266.
- [53] National Toxicology Program. Bioassay of aniline hydrochloride for possible carcinogenicity[J]. *Natl Cancer Inst Carcinog Tech Rep Ser*, 1978, 130: 1-115.
- [54] Mellert W, Deckardt K, Gembardt C, et al. Aniline: early indicators of toxicity in male rats and their relevance to spleen carcinogenicity[J]. *Hum Exp Toxicol*, 2004, 23(8): 379-389.

- DOI: 10.1191/0960327104ht4660a.
- [55] Wang J, Kannan S, Li H, et al. Cytokine gene expression and activation of NF-kappa B in aniline-induced splenic toxicity [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2005, 203(1): 36-44. DOI: 10.1016/j.taap.2004.07.012.
- [56] Khan MF, Kannan S, Wang J. Activation of transcription factor AP-1 and mitogen-activated protein kinases in aniline-induced splenic toxicity[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2006,210(1-2):86-93. DOI: 10.1016/j.taap.2005.08.006.
- [57] Wang J, Wang G, Khan MF. Disorder of G2-M checkpoint control in aniline-induced cell proliferation in rat spleen[J]. *PLoS One*, 2015, 10(7): e0131457. DOI: 10.1371 / journal.pone.0131457.
- [58] Wang G, Wang J, Khan MF. Altered miRNA expression in aniline-mediated cell cycle progression in rat spleen[J]. *Toxicol Mech Methods*, 2017, 27(7): 511-517. DOI: 10.1080 / 15376516.2017.1324932.
- [59] Wang J, Wang G, Ansari G, et al. Activation of oxidative stress-responsive signaling pathways in early splenotoxic response of aniline[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2008,230(2): 227-234. DOI: 10.1016/j.taap.2008.02.022.
- [60] Toyoda T, Totsuka Y, Matsushita K, et al. γ -H2AX formation in the urinary bladder of rats treated with two norharman derivatives obtained from o-toluidine and aniline[J]. *J Appl Toxicol*,2018,38(4):537-543. DOI: 10.1002/jat.3560.
- [61] Wang G, Wang J. Altered miRNA expression in aniline-mediated cell cycle progression in rat spleen[EB/OL]. [2019-11-12]. [https://sci-hub.tw / 10.1080 / 15376516.2017.1324932](https://sci-hub.tw/10.1080/15376516.2017.1324932).
- [62] 蒋义国. 环境化学物暴露与非编码RNA异常表达[J]. *中华预防医学杂志*, 2019, 53(5): 450-454. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2019.05.003.
- [63] Chan WC, Chien YC, Chien CI. Aniline exposure associated with up-regulated transcriptional responses of three glutathione S-transferase Delta genes in *Drosophila melanogaster*[J]. *Environ Toxicol Pharmacol*, 2015, 39(2): 622-627. DOI:10.1016/j.etap.2014.12.023.
- [64] Hayes JD, Flanagan JU, Jowsey IR. Glutathione transferases [J]. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2005, 45: 51-88. DOI: 10.1146/annurev.pharmtox.45.120403.095857.
- [65] 董淑英, 贾莉, 王伟, 等. 苯胺和硝基苯对肝癌细胞 SMMC-7721 联合毒性作用研究[J]. *现代预防医学*, 2009, 36(23): 4508-4511.
- [66] 贾莉, 王彦军, 董淑英, 等. 硝基苯和苯胺对大鼠原代肝细胞氧化损伤的作用[J]. *癌变·畸变·突变*, 2012, 24(4): 283-285, 289. DOI: 10.3969/j.issn.1004-616x.2012.04.010.
- [67] 苏丽敏, 孟庆俊, 袁星. 苯胺和硝基苯胺对大型蚤(*Daphnia magna*) 的联合毒性[J]. *环境科学研究*, 2002, 15(6): 42-44. DOI: 10.3321/j.issn:1001-6929.2002.06.012.
- [68] 唐柱云, 陆光华. 苯酚、2,4-二氯酚与苯胺类化合物联合毒性效益[J]. *环境科技*, 2014, (4): 18-22, 51. DOI: 10.3969 / j.issn.1674-4829.2014.04.005.
- [69] 黄伟英, 陈鸿汉, 刘菲. 低浓度下 4 个取代苯污染物与硝酸铅的混合对发光菌的联合毒性[J]. *生态环境学报*, 2010, 19(1): 57-62. DOI: 10.3969/j.issn.1674-5906.2010.01.011.
- [70] 吴锦华, 韦朝海, 李平. 苯胺对间歇及连续运行硝化过程的毒性抑制试验[J]. *环境科学*, 2008, 29(1): 109-113. DOI: 10.3321/j.issn:0250-3301.2008.01.019.
- [71] Gheewala SH, Annachatre AP. Biodegradation of aniline[J]. *Wat Sci Tech*, 1997, 36(10): 53-63. DOI: 10.1016/S0273-1223(97)00642-2.
- [72] 胡习邦, 曾东, 王俊能, 等. 应用物种敏感性分布评估苯胺的水生生态风险[J]. *生态环境学报*, 2016, 25(3): 471-476. DOI: 10.16258/j.cnki.1674-5906.2016.03.015.
- [73] 边高鹏, 焦海华, 明洁. 苯胺对黑斑蛙蝌蚪外周血红细胞的遗传毒性效应[J]. *动物学杂志*, 2015, 50(6): 886-894. DOI: 10.13859/j.cjz.201506008.
- [74] Horie Y, Yamagishi T, Koshio M, et al. Lethal and sublethal effects of aniline and chlorinated anilines on zebrafish embryos and larvae[J]. *J Appl Toxicol*, 2017, 37(7): 836-841. DOI: 10.1002/jat.3431.
- [75] 孙茜, 唐红枫, 陶征宇, 等. 苯胺对四种淡水藻类的毒性[J]. *湖北农业科学*, 2009, 48(9): 2118-2120. DOI: 10.3969 / j.issn.0439-8114.2009.09.023.
- [76] 刘瑞祥, 胡凤英, 秦永燕, 等. 苯胺对大蒜根尖细胞的遗传损伤效应[J]. *安徽农业科学*, 2014, 42(8): 2267-2268. DOI: 10.3969/j.issn.0517-6611.2014.08.020.

(收稿日期:2019-04-04)

(本文编辑:张振伟)

中华预防医学杂志