

吴永宁 陈君石 中国预防医学科学院营养与食品卫生研究所(100050)

二恶英不仅具有致癌性,而且具有免疫和生殖毒性,作为内分泌干扰物可能造成男性雌性化。这些毒性取决于体内负荷,动物中二恶英半衰期较长。2,3,7,8-TCDD 半衰期小鼠为 10~15 d,^[1,2]大鼠为 12~31 d,^[3,4]而人则长达 5~10 年(平均 7 年)。^[5~7]鉴于此,即使一次染毒,也可以在体内长期存在;如果长期接触就可造成体内蓄积。长期低剂量接触可能造成严重损害。

1 毒性

1.1 致死作用与废物综合症(the Wasting Syndrom) 二恶英可以使动物中毒死亡。尽管不同种属的动物毒性相差较大(仓鼠与豚鼠之间可以相差 5 000 倍),PCDD/Fs 毒性等级属极强毒性,其中 2,3,7,8-TCDD 对豚鼠的经口 LD₅₀仅为 1 µg/kg BW。与其他急性毒物不同的是其他毒物染毒仅过几小时到几天就可使动物死亡,而 PCDD/Fs 使动物死亡的时间长达数周。中毒特点为染毒几天内出现严重的体重丢失,伴随肌肉和脂肪组织的急剧减少,称之为废物综合症。^[8,9]低于致死剂量染毒也可引发体重减轻,而且呈剂量-效应关系。2,3,7,8-TCDD 可以减少食物进食量,从而使大鼠、小鼠和豚鼠都发生体重减轻。2,3,7,8-TCDD 组与对照组粪丢失的能量相当,故与胃肠道吸收能力无关。因此 PCDD/Fs 发生废物综合症的作用机制可能是通过丘脑下垂体改变了体重的“设置点”,进而影响进食量。

1.2 胸腺萎缩 二恶英可引起实验动物的胸腺萎缩,主要以胸腺皮质中淋巴细胞减少为主。^[10,11]胎鼠及新生鼠的敏感性较成年鼠高。正处于发育中的动物对 PCDD/Fs 胸腺毒作用敏感,胸腺萎缩并伴随免疫抑制。成年小鼠去除胸腺后并未影响 2,3,7,8-TCDD 诱导的免疫抑制作用,通过将婴儿胸腺移植到小鼠进行研究表明人类胸腺也是二恶英敏感器官。^[13]

1.3 氯痤疮 二恶英毒性的一个特征标志是氯痤疮,它使皮肤发生增生或角化过度、色素沉着,以痤疮形式出现,并伴随胸腺萎缩及废物综合症。氯痤疮可以发生在人、猴、裸鼠及兔耳,经皮及全身染毒均可发生氯痤疮,但仅在高剂量时出现。^[14]人体在职业(如 TCP 生产)或意外事故(如 Seveso 化工厂爆炸)中接触二恶英后出现典型的氯痤疮,临床上它很难与青春期痤疮相区分,其诊断主要依据接触史与发病年龄及相关因素。^[15]

1.4 肝毒性 可在各种动物见到二恶英染毒所致肝毒性,然而其损害的严重程度则取决于所试动物种属。豚鼠及仓鼠很少表现肝毒性,而大鼠和小鼠的肝毒性可严重到动物致死。二恶英肝中毒以肝脏肿大、实质细胞增生与肥大共同特征。大鼠肝损害的特征是变性与坏死,伴有单核细胞浸润,多核巨大肝细胞数量、分裂指数及胞浆内脂肪滴增多。此外,光面内植网明显增多,并伴随微粒体酶活性的诱导。在发生肝脏中毒时,肝损害指标为转氨酶[ALT (sGPT) 和 AST (sGOT)]活性增加明显。由于肝脏功能改变,使得卟啉合成与降解酶活性发生改变,进而使卟啉代谢发生障碍,导致血及尿中原卟啉组成发生改变。其它指标在各种国家自然科学基金资助课题不同的动物中表现不同,如大鼠血清胆固醇升高而甘油三酯没有改变,与此相反,猴血清胆固醇没有改变而甘油三酯升高。在 TCP 生产工人和越南战争落叶剂喷洒人员以及 Seveso 事故和米糠油事故受害者中肝脏损害是比较常见的表现。^[15,16]

1.5 免疫毒性 免疫功能的改变可严重影响机体的抵抗力。免疫抑制可以导致传染病的易感性与发病率增加、并使疾病加重。免疫系统失调可以导致自身免疫性疾病。无论免疫抑制还是免疫增强,均可视为化学品的免疫毒性。

二恶英对体液免疫与细胞免疫均有抑制作用。免疫抑制可以使小鼠对传染源的易感性增加,如以 10 ng/kg BW 剂量的一次染毒 2,3,7,8-TCDD,染毒小鼠感染流感病毒的死亡率增加,提示 PCDD/Fs 抑制小鼠免疫作用的剂量极低。^[15,16]

* 国家自然科学基金资助课题

常采用绵羊红细胞(SRBC)的板块形成(PFC)试验来进行免疫毒性的筛选。动物注射 SRBC 后,体内产生相应的抗体对 SRBC 发生反应。而产生 SRBC 抗体需要巨噬细胞、T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞的整体反应,这一功能需要这三个细胞间的细胞通讯。^[17]对于小鼠,2,3,7,8- TCDD 可以增强大鼠 PFC 试验对 SRBC 的免疫反应,然而却抑制宿主对流感病毒的抵抗力。^[17]对于小鼠,2,3,7,8- TCDD 在 PFC 的免疫试验中表现为免疫抑制。^[18]在对 20 年前接触 2,3,7,8- TCDD 的工人进行调查时发现免疫抑制作用。^[19]

1.6 生殖毒性(尤以男性雌性化突出) 2,3,7,8- TCDD 使大鼠、小鼠及灵长类雌性动物的受孕、座窝数与子宫重量减少,以及以月经周期和排卵周期改变为表现的卵巢功能障碍。^[20-22]二恶英可以抑制雌激素的作用,表现为抗雌激素作用。其机制可能是二恶英诱导酶的活化使雌二醇羟化代谢增加从而导致血中雌二醇水平的减低,^[23]进而引起月经周期和排卵周期的改变。给予高剂量染毒,可以引起雌性恒河猴的不育,同时伴有废物综合症。^[21]另一机制可能是雌性激素受体水平减少。2,3,7,8- TCDD 低剂量染毒时大、小鼠血清雌性激素不发生改变,却使子宫重量降低,伴随子宫中雌性激素受体减少。^[24,25]也有报告二恶英可以引起睾丸形态发生改变,主要以精细胞减少为特征,输精管 seminiferous tubules 中精母细胞及成熟精子退化,数量减少。^[12]所涉及的动物种属包括恒河猴、大鼠、小鼠、豚鼠和鸡。^[14,20,26,27]2,3,7,8- TCDD 染毒可以使发育成熟大鼠的生殖能力受到损害,伴随睾丸及附睾重量与形态异常、生精能力减低。^[20,28]这一效应的 ED₅₀ 为 15 μg/kg,同时伴有食物摄入量和体重减少。这些改变与睾丸生成雄激素能力降低从而导致血清中雄激素减少有关。^[29,30-32]最近流行病学研究显示在 2,4,5- 三氯酚生产中接触 2,3,7,8- TCDD 的男性工人血清睾丸酮水平减低,而血中促卵泡素(FSH)和黄体激素(LH)增加。血清 2,3,7,8- TCDD 水平与睾丸酮水平呈负相关,即血清 2,3,7,8- TCDD 水平升高则血清睾丸酮水平随之降低,而 FSH 和 LH 水平相应升高。^[33]提示采用动物数据可以很好的推测 2,3,7,8- TCDD 对人体的生殖毒性效应,而且人对 PCDD/Fs 的抗雄激素作用(雌性化)较鼠类更加敏感。

1.7 发育毒性和致畸性 二恶英对几种种属的动物具有致畸性,也对啮齿类动物发育构成毒性。^[34,35]其中以小鼠对致畸性最敏感,给予低剂量二恶英不产生母体毒性,却可以在胎鼠产生腭裂和肾盂积水。

胎鼠发育受到各种激素和生长因子的调节,这些激素和生长因子控制着细胞的生长、分化和凋亡。人体妊娠时接触固醇样化学品对子代产生有害效应,如服用人工合成雌激素二乙基己烯雌酚(DES)的妇女其子代生殖器官癌症无论男女均有增加。PCDD/Fs 的作用机制与固醇类激素相似,这种相似性使得发育中的胎儿对 PCDD/Fs 敏感性较成人高得多,使得本来对母体不产生致死作用的接触剂量使胎儿死亡。参加越战的退伍美军的妻子自发性流产和所生子女出生缺陷增加 30%。^[36,37]正发育的雄性大鼠对二恶英的生殖毒性极其敏感,而子宫内接触 2,3,7,8- TCDD 所产生的毒性作用不能逆转。孕鼠在着床 15 天时以 0.064 μg/kg BW 剂量一次染毒,在出生 120 天后检查子代中雄性大鼠,发现其精子的每天生成数及副睾中精子数减少、睾丸及副睾重量降低。此外,出生前接触 2,3,7,8- TCDD 可以使子代中雄性的性行为发生改变。这些效应敏感性极高。提示人体接触后男性生殖能力发生改变的潜在危险性,最近的证据表明 30 年前的接触仍然使精子计数下降 50%。^[38,39]

由于二恶英及其类似物是以 PCDD/Fs 和 PCBs 混合物形式存在,人体接触后的致畸性与生殖毒性难以确定。这些混合物含有大量二恶英及其类似物,可以引起成人氯痤疮。然而,这些混合物也含有没有二恶英作用的其它 PCBs。母体接触这些混合物,其子女发生皮肤、粘膜、指甲与趾甲色素沉着增多,新生儿牙齿腐蚀,睑板腺分泌增加,称之为外胚层发育不良。此外子宫内接触可以导致神经行为异常、发育迟缓。尽管二恶英及其类似物与无二恶英作用的异构体混合存在,各自的作用难以区分,然而对动物仅用二恶英染毒产生的毒性效应与其一致支持这一证据。接触混合物发生氯痤疮是二恶英接触的证据。因此这些效应至少是二恶英存在的结果。

1.8 致癌性 2,3,7,8- TCDD 对动物具有极强的致癌性,对 4 种动物种属(大鼠、小鼠、仓鼠和鱼)进行的 19 次研究均呈阳性结果。^[40]对啮齿动物不断进行 2,3,7,8- TCDD 染毒,可以在两性诱发多部位肿瘤,小鼠的最低致肝癌剂量低达 10 ng/kg BW。最近的流行病学研究提示人群接触 2,3,7,8- TCDD 及其同系物与人群所有癌症的总体危险性增加有关,据此国际癌症研究机构(IARC)于 1997 年将其判定为对人致癌的 I 级致癌

物。^[15]

需要强调的是二恶英与 Ah 受体结合及其随之与 DNA 的结合均为可逆性结合。二恶英本身不具备致突变性,迄今为止所提供的方法尚没有检出二恶英与 DNA 加合物(灵敏度为 10⁻¹¹ 核苷检出 1 个加合物)。在两阶段致癌模型,2,3,7,8- TCDD 是强有力的促癌剂,然而却是非常弱的启动剂、甚至没有这一作用。2,3,7,8- TCDD 尽管可能通过诱发 DNA 氧化性损害使 8- 羟基脱氧鸟苷增加,但在各种体内外试验中未能检出遗传毒性。因此 2,3,7,8- TCDD 是没有遗传毒性的致癌物,主要表现为促癌作用。然而启动剂是实验致癌中的一个技术术语。在所测试的 4 种种属中,二恶英是一个全致癌物,单用二恶英本身即可诱发癌症。基于动物实验与流行病学研究结果,可以将二恶英视为人的致癌物。^[15]

2 生化效应 二恶英毒性效应的发挥主要通过机体及细胞内平衡的改变。这一过程的调节依靠生长因子及其受体、激素及其受体与这些因子合成或降解酶的相互作用。

2.1 生长因子及其受体的改变 细胞的增殖与分化受到机体的严密控制,如果失去控制就会产生发育异常与癌症。这一控制过程受到各种生长因子的调节。主要有表皮生长因子(EGF)、生长转化因子- α (TGF α)及生长抑制因子。生长因子通过膜受体进行信号传导,调节细胞的增殖、分化和凋亡。二恶英可以改变生长因子及其受体的水平。

二恶英引起生长因子及其受体的改变可以在许多研究中见到,二恶英引起这些因子的增加与降低取决于所试器官或组织、年龄、性别和种属。如,2,3,7,8- TCDD 可以在大鼠肝脏、无毛小鼠皮肤和小鼠发育中的尿道上皮发生增殖效应。EGFR 受体水平在大鼠肝脏中降低,在无毛小鼠皮肤中没有改变,无毛小鼠发育中的尿道和腭板上皮增加。所有三种组织都发生增殖,二恶英对生长因子具有细胞特异性。^[16]

2.2 激素及其受体的改变 机体的平衡依靠各种激素在细胞、组织、器官和整体水平上的调节。固醇类激素参与了生长发育、性别分化、生殖和细胞代谢的调节。其他激素如胰岛素调节糖类和脂肪的代谢。二恶英可以改变这些激素及其受体的水平。已有报告认为二恶英降低雌激素受体、糖皮质激素和胰岛素的水平。此外二恶英也可以改变动物及其组织中雌激素、孕激素、雄激素、甲状腺激素以及维生素 A 的水平。^[15,16]

人体接触二恶英也可发生激素水平的改变。如上所述,通过对生产 2,4,5- T 的工人进行调查发现二恶英降低雄激素水平、增加 FSH 和 LH 水平^[15,16,33]也有文章报告接触二恶英的工人和越南战争中美国退伍军人糖尿病发病率增加。由于二恶英降少大鼠肝脏中胰岛素受体,使得糖代谢发生改变。在豚鼠脂肪组织、胰腺和脑中葡萄糖降低。动物中的这些改变并不完全就是糖尿病,但至少是二恶英改变了糖代谢。这些结果提示二恶英在人体诱导激素改变的病理过程与试验动物相一致^[15,16,33]

2.3 酶活性的改变 PCDD/Fs 诱导的特征改变是对细胞色素 P-450 的 1A1 和 1A2 亚类(CYP1A1 和 CYP1A2)的作用。CYP1A1 和 CYP1A2 是机体对体内外接触的化学品进行活化与解毒代谢的一组蛋白质。二恶英可以增加 CYP1A1 和 CYP1A2 活性,改变涉及细胞代谢的许多酶的活性。^[15,16]如,PCDD/Fs 可以增加大鼠 UDP-葡萄糖醛酸转移酶的活性,增加肝脏对甲状腺素的代谢,使循环系统中甲状腺素水平降低。垂体下腺由于甲状腺素水平的降低使促甲状腺素(TSH)的分泌增加,伴随甲状腺的增生与肥大。长期刺激可以诱发甲状腺肿瘤,2,3,7,8- TCDD 在大、小鼠已经诱发甲状腺肿瘤的增加。因此,内源性物质的代谢酶发生改变可能导致严重的效应,甚至发生癌症。

3 种属差异 根据文献报告,二恶英的致死效应在不同试验动物种属间差异极大。如,豚鼠对 2,3,7,8- TCDD 的急性致死效应最敏感(经口 LD₅₀为 0.6 μ g/kg BW),而仓鼠最不敏感(LD₅₀> 3 000 μ g/kg BW),两种种属之间相差 1 000- 10 000 倍。^[15,16,43,44]然而,其他种属动物,如猴、兔、大鼠、小鼠和狗,LD₅₀在 100~ 300 μ g/kg BW。2,3,7,8- TCDD 所致的胚胎致死毒性在几种种属之间相近。小鼠在胎鼠发生死亡前可以 100% 的产生腭裂,然而其他种属动物产生腭裂的剂量与致死剂量一致。其他毒性的种属差异列于表 1。

从动物试验来确定人体是否对二恶英敏感比较困难。早年的研究仅仅发现人体接触二恶英引起氯痤疮,而且所需剂量较高。其后开展的大量研究表明人体对二恶英的毒性效应极其敏感。二恶英发挥作用的功能性受体在人体许多组织中(包括淋巴细胞、肝、肺和胎盘)被发现。在人肺和胎盘中 CYP1A1 的活性可以经过

诱导增加。接触高水平二恶英的女性中,胎盘 EGF 受体活性降低,相同的效应也出现在啮齿动物肝和胸腺等组织中。人体接触 2,3,7,8- TCDD 在其血中水平达到 70 pg/ g(仅仅比对照人群高 10 倍) 时,血中雄性激素睾丸酮水平降低,LH 和 FSH 水平增加。大鼠中 2,3,7,8- TCDD 与血中激素水平(雄性激素睾丸酮降低 LH 和 FSH 增加) 呈现剂量- 效应关系。大、小鼠的胚板与人体器官培养对 PCDD/ Fs 的反应相似。人体和大鼠培养组织对 2,3,7,8- TCDD 的敏感性相似,是小鼠的 1/ 100。上述研究提示人对 PCDD/ Fs 是敏感种属。

4 毒作用机制 二恶英的毒性效应大部分是由芳烃受体(Ah R, Aryl hydrocarbon Receptor) 介导。^[45]Ah 受体作为细胞浆中存在的信使蛋白质,与固醇类激素受体相似,起着信号传导与基因转录的作用。2,3,7,8- TCDD 及其同系物作为受体的配体,与 Ah 受体发生特异性结合。未与配体结合活化的 Ah 受体蛋白分子量为~ 270 kD,由结合配体二恶英的特殊功能序列亚单位单体(~ 95kD) 与 2 个分子量为 90kD 的热休克蛋白 (HSP 90) 组成。Ah 受体特殊功能序列包括与二恶英特异性结合的部位及螺旋- 环- 螺旋基序区域。后者涉及蛋白质间的相互作用,是活化的 Ah 受体与分子量为 87kD 的第二个蛋白质 ARNT (Ah 受体核转位蛋白,Ah receptor nuclear translocator) 结合部位,形成的复合物再与 DNA 结合。二恶英作为配体与胞浆中 Ah 受体结合使其 2 个 HSP90 及 1 个 p50 发生解离脱落活化,结合二恶英的活化 Ah 受体与胞浆中 ARNT 结合形成~ 175kD 的异源性蛋白质二聚体(固醇类受体为 2 个活化受体通过锌指形成同源性二聚体)。通过这一结合,再将这一复合体转运至细胞核中,并与核中 DNA 特殊序列 DRE (二恶英响应因子,Dioxin response elements) 结

合。DRE 的核苷酸序列具有高度保守性,不同动物种属的 DNA 序列相似,核心序列为 5' - TNGCGTG- 3'。这些特殊 DNA 序列位于特定转录基因 5' 末端之前,与 PCDD/ Fs —活化的 Ah 受体 —ARNT 复合物特异性结合。一旦与 DRE 结合,DNA 构象发生改变,并使与 DRE 相联的特定基因组发生转录,使细胞增生与分化发生改变,导致相应的效应与毒性及其致癌性。

二恶英诱导的最具特征的生物效应是通过 Ah 受体的活化诱导细胞内 CYP1A1 活性增加,这可以用 9- 乙氧基- 异酚恶唑脱乙基酶 (EROD) 产生的荧光来监测。

二恶英通过活化 Ah 受体发挥作用主要有 2 个证据: 其一 Ah 受体与具有特定芳香平面结构的 PCDD/ Fs 发生特异性结合,其结合能力(亲和力) 与平面结构上卤素取代位子有关。2,3,7,8- TCDD 的作用最强,与 Ah 受体的亲和力也最强,尚没有发现其它任何化合物有其相应强度的亲和力。如果异构体需要更高剂量发挥与 2,3,7,8- TCDD 相同效应,其与 Ah 受体的亲和力就相应的低。通过结构- 效应关系研究发现 PCDD/ F 对 Ah 受体的亲和力与诱导的 CYP1A1 活性、胸腺萎缩、体重丢失等效应强度直接相关。即异构体对 Ah 受体的亲和力越强,其毒性效应也越强。^[46]其二 PCDD/ Fs 对不同品系小鼠的效应强度不同,这与不同品系的 Ah 受体编码基因差别有关。C57BL/6 和 DBA/2 小鼠分别是对二恶英的敏感表型与抵抗表型,C57BL/6 对 Ah

表 1 二恶英的主要毒性及其作用剂量的种属差异

毒理学效应	动物种属	剂量 $\mu\text{g}/\text{kg BW}$
致死效应 (经口 LD ₅₀)	豚鼠	0.6~ 19
	猴	50
	大鼠	20~ 3000
	小鼠	114~ 2570
	兔	115~ 275
氯痤疮 (皮肤角化过度)	田鼠	
	猴	0.001(9 月)
	兔	1(涂抹 4 周)
肝脏毒性	小鼠(无毛)	1(涂抹 4 周)
	大鼠	5(一次染毒)
肝脏叶淋病	小鼠	50(3 周)
	大鼠	1(45 周)
免疫毒性	小鼠	100(/ kg BW/ w)
	豚鼠	0.04
致畸毒性	猴、小鼠、兔、田鼠	0.1
	小鼠	0.001
胚胎毒性	猴	0.0007
	大鼠	0.01
	兔	0.25
	小鼠	3
致癌性	大鼠	0.01
	小鼠	0.01
遗传毒性	体外试验	无
	体内试验	无

受体的亲和力强,而 DBA/2 对 Ah 受体的亲和力弱。C57BL/6 产生二恶英毒性效应所需要的剂量较 DBA/2 低。在小鼠基因同类品系中,除了一个特定 Ah 受体基因发生突变(单个等位基因)不同外其它基因均相一致,表现为一个品系 Ah 受体的亲和力强、另一个亲和力弱。亲和力强的 Ah 受体基因座小鼠对二恶英毒性敏感,所需要剂量低,而亲和力弱的 Ah 受体基因座小鼠所需要剂量高。这表明小鼠对二恶英毒性及生化效应与编码 Ah 受体基因表达的亲和力有关。^[47]

5 二恶英的每日耐受量(tolerable daily intake, TDI) 根据 TCDD 对人和试验动物的肝脏毒性、生殖毒性和免疫毒性,并综合动力学资料,可以制定 TDI。1990 年 WHO 规定 TDI 为 10 pg/kg BW。1998 年 WHO 根据获得的最新毒性资料,尤其是对神经发育和内分泌毒性效应,对二恶英的 TDI 修订为 1~ 4 pg/kg BW。

动物接触 PCDD/Fs 及 PCBs 所产生的各种作用中,最为敏感的终点为:核内有丝分裂、神经行为(识别)、生殖作用(精子计数与女性生殖多形态)及免疫毒性。^[48~ 53]为了对人接触二恶英进行危险性评价,WHO 的精力主要集中于最为敏感的效应上。Kociba 研究表明 TCDD 对肝脏腺瘤的未观察到无作用剂量水平(NOEL)为每天 1 ng/kg,相当于机体负荷为 60 ng/kg BW。非癌症终点用于评价各种接触 PCDD/Fs、二恶英类似物和非二恶英化合物(多氯芳香化合物)。即在动物试验中低剂量时就可观察到某些有害效应,包括激素水平、生殖和发育毒性。最敏感效应的最低有可观察到某些有害效应剂量(LOEL)可以折算为机体负荷量。大鼠和猴的机体负荷量范围为 10~ 50 ng/kg BW。考虑到种属间的不同半衰期,如果假设人体负荷量与动物相同时产生的有害效应相同,那么以人的平均半衰期折算,则人体的耐受量应低于每天 10~ 37 pg/kg BW。由于采用机体负荷来确定动物间的剂量,在毒代动力学中没有必要使用不确定因素来说明动物种属之间的差别。以 LOELs 估计人的耐受量,需使用不确定因素(1/10),TDI 调整到 I-TEQ,计为 1~ 4 pg/kg BW。

6 参考文献

- 1 Birnbaum L. Distribution and excretion of 2,3,7,8- tetrachloro- dibenzo- p- dioxin in congenic strains of mice which differ at the Ah locus. Drug Metab Res. 1986, 14: 34~ 40.
- 2 Gasiewicz TA, Rucci G. Cytosolic receptor for 2,3,7,8- tetrachlorodibenzo- p- dioxin: evidence for a homologous nature among mammalian species. Mol Pharmacol. 1984, 24: 90~ 98.
- 3 Pohjanvirta R, Vartiainen T, Unsi- rauva A, et al. Tissue distribution, metabolism, and excretion of (14)- TCDD in a TCDD- susceptible and a TCDD- resistant rat strain. Pharmacol Toxicol. 1990, 66: 93~ 100
- 4 Rose JQ, Ramsey JC, Wentzler TH, et al. The fate of 2,3,7,8- tetrachloro - dibenzo- p- dioxin following single and repeated oral doses to the rat. Toxicol Appl Pharmacol. 1976, 36: 209~ 226
- 5 Poiger H, Schlatter C. Pharmacokinetics of 2,3,7,8- TCDD in man. Chemosphere. 1986, 15: 1489~ 1494
- 6 Pirkle JL, Wolfe WF, Patterson DG. Estimate of the half- life of 2,3,7,8- tetrachlorodibenzo- p- dioxin in Vietnam veterans of Operation Ranch Hand. J Toxicol Environ Health. 1989, 27: 165~ 171
- 7 Van den Berg M, Poiger H. Selective retention of PCDDs and PCDFs in mammals: a multiple cause problem. Chemosphere. 1989, 18: 677~ 680.
- 8 Max SR, Silbergeld EK. Skeletal muscle glucocorticoid receptor and glutamine synthetase activity in the wasting syndrome in rats treated with 2,3,7,8- tetrachlorodibenzo- p- dioxin. Toxicol Appl Pharmacol 1987, 87: 523~ 527
- 9 Peterson RE, Seefeld MD, Christian BJ, et al. The wasting syndrome in 2,3,7,8- tetrachlorodibenzo- p- dioxin toxicity: basic features and their interpretation. Banbury Report. 1984, 18: 291~ 308
- 10 Vos JG, Van Loveren H, Schuurman HJ. Immunotoxicity of dioxin: immune function and host resistance in laboratory animals and humans. Banbury Report. 1991, 35: 79~ 93
- 11 De Heer C, Schuurman HJ, Vos JG, et al. Lymphodepletion of the thymus cortex in rats after single oral dosing intubation of 2,3,7,8- tetrachlorodibenzo- p- dioxin. Chemosphere. 1994, 29: 2295~ 2299
- 12 Tucker AN, Vore SJ, Luster ML. Suppression of B cell differentiation by 2,3,7,8- tetrachloro- dibenzo- p- dioxin. Mol Pharmacol. 1986, 29: 372~ 377
- 13 De Heer C, Schuurman HJ, Djem Liem AK, et al. Toxicity of 2,3,7,8- tetrachlorodibenzo- p- dioxin (TCDD) to human

- thymus after implantation in SCID mice. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1995, 134: 296~ 304
- 14 McConnell EE, Moore JA. Toxicopathology characteristics of the halogenated aromatics. *Ann NY Acad Sci.* 1979, 320: 138~ 150
- 15 International Agency for Research on Cancer. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk to Humans. Polychlorinated Dibenzo- p- dioxins and Polychlorinated Dibenzo- p- dibenzofuranes. Lyon: IARC. 1997. 69
- 16 Schecter A. Dioxins and Health. New York & London: Plenum Press. 1994
- 17 Yang YG, Burleson GR. Effect of 2, 3, 7, 8- tetrachlorodibenzo- p- dioxin (TCDD) on the influenza virus augmented pulmonary natural killer activity of Fisher 344 rats. *Toxicologist.* 1993, 13: 308
- 18 Vecchi A, Mantovani A, Sironi M, et al. Effect of acute exposure to 2, 3, 7, 8- tetrachlorodibenzo- p- dioxin on humoral antibody production in mice. *Chem Biol Interact.* 1980, 30: 337~ 341
- 19 Tonn T, Esser C, Schneider EM, et al. Persistence of decreased T- helper cell function in industrial workers 20 years after exposure to 2, 3, 7, 8- tetrachlorodibenzo- p- dioxin. *Environ Health Perspect.* 1996, 104: 422~ 426.
- 20 Kociba RJ, Keller PA, Park CN, et al. 2, 3, 7, 8- tetrachlorodibenzo- p- dioxin (TCDD): result of a 13- week oral toxicity study in rats. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1976, 35: 553~ 574
- 21 Barsotti DA, Abrahamson LJ, Allen JR. Hormonal alterations in female rhesus monkeys fed a diet containing 2, 3, 7, 8- tetrachlorodibenzo- p- dioxin. *Bull Environ Contam Toxicol.* 1979, 21: 463~ 469
- 22 Umbreit TH, Hesse EJ, Macdonald GJ, et al. Effects of TCDD- estradiol interactions in three strains of mice. *Toxicol Lett* 1987, 40: 1~ 9
- 23 Spink DC, Lincoln DW, Dickerman HHW, et al. 2, 3, 7, 8- tetrachlorodibenzo- p- dioxin causes an extensive alteration of 17- beta- estradiol metabolite in MCF- 7 breast tumor cell. *PNAS.* 1990, 87: 6917~ 6921
- 24 Romkes M, Safe S. Comparative activities of 2, 3, 7, 8- tetrachlorodibenzo- p- dioxin and progesterone as antiestrogens in female rat uterus. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1988, 92: 368~ 380
- 25 DeVito MJ, Thomas T, Martin E, et al. Antiestrogenic action of 2, 3, 7, 8- tetrachlorodibenzo- p- dioxin: tissue- specific regulation of estrogenic receptor in CD1 mice. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1990, 113: 284~ 292
- 26 Allen JR, Lalich LA. Response of chickens to prolonged feeding of crude "toxic fat". *Proc Soc Exp Biol Med.* 1962, 109: 48 ~ 51
- 27 Allen JR, Carstens. Light and electron microscopic observation in Macaca mulatta monkeys fed toxic fat. *Am J Vet Res.* 1967, 28: 1513~ 1526
- 28 Chahoud I, Krowke R, Schimmel A, et al. Reproductive toxicity and pharmacokinetics of 2, 3, 7, 8- tetrachlorodibenzo- p- dioxin. I. Effects of high doses on the fertility of male rats. *Arch Toxicol.* 1989, 28: 1513~ 1526
- 29 Moore RW, Parson JA, Bookstaff RC, et al. Androgenic deficiency in male rats treated with 2, 3, 7, 8- tetrachlorodibenzo- p- dioxin. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1985, 79: 99~ 111
- 30 Moore RW, Jefcoate CR, Peterson RE. 2, 3, 7, 8- tetrachlorodibenzo- p- dioxin inhibits steroidogenesis in the rat testis by inhibiting the mobilization of cholesterol to cytochrome P450_{ssc}. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1991, 109: 85~ 97
- 31 Mabley TA, Moore RW, Goy RW, et al. In utero and lactational exposure of male rats to 2, 3, 7, 8- tetrachlorodibenzo- p- dioxin. 2. Effect on sexual behavior and the regulation of luteinizing hormone secretion in adulthood. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1992, 114: 108~ 117
- 32 Kleeman JM, Moore RW, Peterson RE. Inhibition of testicular steroidogenesis 2, 3, 7, 8- tetrachlorodibenzo- p- dioxin- treated rats: evidence that the key lesion occurs prior to or during pregnenolone formation. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1990, 106: 112~ 125
- 33 Egeland GM, Sweeney MH, Fingerhut MA, et al. Total serum testosterone and gonadotropins in workers exposed to dioxins. *Am J Epidemiol.* 1994, 139: 272~ 281
- 34 Couture LA, Abbott BD, Birbaum LS. A critical review of the developmental toxicity and teratogenicity of 2, 3, 7, 8- tetrachlorodibenzo- p- dioxin: recent advances toward understanding the mechanism. *Teratology.* 1990, 42: 619~ 632
- 35 Brouwer A, Ahlborg UG, Van der Berg M, et al. Functional aspects of developmental toxicity of polychlorinated aromatic hydrocarbons in experimental animals and human infants. *Environ Toxicol Pharmacol.* 1995, 293: 1~ 10

- 36 Stellman SD, Stellman JM, Sommer JF. Health and productive outcomes among American legionnaires in relation to combat and herbicide exposure in Vietnam. *Environ Res.* 1988, 47: 150~ 174
- 37 The Centers for Disease Control Vietnam Experience Study. Health status of Vietnam veterans III. Reproductive outcomes and child health. *JAMA.* 1988, 2715~ 2719.
- 38 Mabley TA, Bierke DL, Moore RW, et al. In utero and lactational exposure of male rats to 2, 3, 7, 8- tetrachlorodibenzo- p- dioxin: 3. Effect on spermatogenesis and reproductive capability. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1992, 114: 118~ 124
- 39 Sharpe RM, Skakkebaek NE. Are estrogens involved in falling sperm counts and disorders of the male reproductive tract? *Lancet.* 1993, 341: 1392~ 1395
- 40 Huff J. 2, 3, 7, 8- tetrachlorodibenzo- p- dioxin: a potent and complete carcinogen in experimental animals. *Chemosphere.* 1992, 25: 151~ 163
- 41 Abbott BD, Birnbaum LS. TCDD alters medial epithelial cell differentiation during palatogenesis. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1989, 99: 287~ 301
- 42 Abbott BD, Harris MW, Birnbaum LS. Comparasions of the effects of TCDD and hydrocortisone on growth factor expression provide insight into the synergistic interaction occuring in embryonic palates. *Teratology.* 1992, 45: 35~ 53.
- 43 Academie des Sciences CADAS. Dioxin and its analogues. Lavoisier: Technique & Documentation. 1995
- 44 World Health Organization (WHO) . Consultation on Assessment of the Health Risk of Dioxins: Re- evaluation of the Tolerable Daily Intake (TDI) (ICP/EHH 018 VD96), Geneva, Switzerland. 1998
- 45 Harper P. The Ah receptor and the toxicity of chlorinated aromatic compounds. In Josephy PD eds. *Molecular Toxicology.* New York & Oxford: Oxford University Press, 1997.
- 46 Poland A, Glover E. 2, 3, 7, 8- Tetrachlorodibenzo- p- dioxin: segregation of toxicity with the Ah locus. *Mol Pharmacol.* 1979, 17: 86~ 94.
- 47 Ema M, Ohe N, Suzuki M, et al. Dioxin binding activities of polymorphic forms of mouse and human arylhydrocarbon receptors. *J Biol Chem.* 1994, 269: 27337~ 27343
- 48 Gehrs BC, Riddle MM, Williams WC, et al. Alterations in the developing immune system of the F344 rat after perinatal exposure to 2, 3, 7, 8- Tetrachlorodibenzo- p- dioxin. II. Effect on the pup and the adults. *Toxicology.* 1997, 122: 229~ 240
- 49 Gehrs BC, Smaialowicz RJ. Persistent suppression of delayed- type hypersensitives (DTH) in rats perinatally exposed to TCDD. *Toxicologist.* 1998, 42: 1501
- 50 Gray LE, Ostby JS, Kelce WR. A dose- response analysis of the reproductive effects of a single gestational dose of 2, 3, 7, 8 - tetrachlorodibenzo- p- dioxin (TCDD) in male Long Evans hooded rat offspring. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1997, 146: 11 ~ 20
- 51 Gray LE, Wolf C, Mann P, et al. In utero exposure to low doses of 2, 3, 7, 8- tetrachloro- dibenzo- p- dioxin (TCDD) alters reproductive development of female Long Evans hooded rat offspring. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1997, 146: 237~ 244
- 52 Rier SE, Martin DC, Bowman RE, et al. Endometriosis in Rhesus Monkeys (macaca mulatta) following chronic exposure to 2, 3, 7, 8- tetrachlorodibenzo- p- dioxin (TCDD). *Fundam Appl Toxicol.* 1993, 21: 433~ 441
- 53 Schantz S, Bowman RE. Learning in monkey exposed perinatally to 2, 3, 7, 8- tetrachloro- dibenzo- p- dioxin (TCDD). *Neurotoxicol Teratol.* 1989, 11: 13~ 19
- 54 World Health Organization (WHO) . Consultation on Assessment of the Health Risk of Dioxins: Re- evaluation of the Tolerable Daily Intake (TDI) (ICP/EHH 018 VD96), Geneva, Switzerland. 1998