

宋淑玲, 田芹, 佟玲, 等. 生物样品母乳中有机氯农药类化合物近二十年研究进展[J]. 岩矿测试, 2016, 35(5): 449-457.
SONG Shu-ling, TIAN Qin, TONG Ling, et al. Research Progress of Organochlorine Pesticides in Breast Milk of Biological Samples in the Last Twenty Years[J]. Rock and Mineral Analysis, 2016, 35(5): 449-457. [DOI: 10.15898/j.cnki.11-2131/td.2016.05.002]

★ 生物样品母乳中有机氯农药类化合物近二十年研究进展

宋淑玲^{1,2}, 田芹¹, 佟玲¹, 潘萌¹, 马生明^{2*}

(1. 国家地质实验测试中心, 北京 100037)

2. 中国地质科学院地球物理地球化学勘查研究所, 河北 廊坊 065000)

摘要: 有机氯农药(OCPs)至今是人体内残留浓度和检出率最高的有机污染物, 母乳作为一种生物介质, 被广泛用于人体中 OCPs 蓄积量、母乳中 OCPs 浓度的影响因素、婴幼儿母乳喂养期 OCPs 摄入量、人体中 OCPs 排泄动力学等研究领域。近二十年的研究表明: 母乳中残留的 OCPs 主要有六氯苯(HCB)、滴滴涕(DDTs)和六六六(HCHs), 浓度持续下降, 总体上发展中国家高于发达国家, 沿海地区高于内陆地区, 热带地区高于其他地区; 母乳中 OCPs 浓度主要受饮食习惯、年龄和分娩次数等因素的影响, 在哺乳期浓度并不是持续下降, 其排泄速度呈波动性变化趋势; 不同国家和地区婴幼儿母乳喂养时 OCPs 日摄入量普遍低于 WHO/FAO 建议值, 但在一些仍然使用 OCPs 的热带地区, 婴幼儿 OCPs 日摄入量比 WHO/FAO 建议值高出几十倍。未来有关母乳中 OCPs 的研究将主要集中于: 继续开展母乳中 OCPs 方法学研究, 推进分析方法的标准化, 提高评价方法和统计学方法的应用范围和可靠性; 研究高暴露区和污染区 OCPs 对婴幼儿早期发育和未来生长健康的影响; 研究 OCPs 在人体内的蓄积和排泄规律; 结合统计学方法, 开展母乳中 OCPs 与新生儿或成年人各种疾病相关性的统计流行病学研究。

关键词: 生物样品; 母乳; 持久性有机污染物; 有机氯农药; 婴幼儿

中图分类号: S482.32 **文献标识码:** A

有机氯农药(OCPs)是典型的含氯持久性有机污染物(POPs), 其代表性化合物有六六六(HCHs)、滴滴涕(DDTs)、六氯苯(HCB)、狄氏剂、艾氏剂、七氯、环氧七氯、氯丹和硫丹等^[1]。自二十世纪七十年代, 研究发现 OCPs 具有强稳定性、生物富集性和全球迁移性, 并普遍对高等动物内分泌激素具有破坏作用^[2]以来, 世界各国相继禁止 HCHs 和 DDTs 等的生产和使用^[3]。尽管 OCPs 已被禁用或限用近 50 年, 但至今是人体内残留浓度和检出率最高的 POPs。研究已经表明, OCPs 可通过各种途径进入人体并在脂肪及各种脂肪性器官蓄积, 从而造成人类内分泌激素水平紊乱, 引起癌变或遗传性疾病^[4-6]。因此, 研究人体内 OCPs 残留水平和代谢

规律非常重要, 它是 OCPs 毒理研究和对人类各种致病机理研究^[7]的手段、起点和基础。

以往的研究发现, 母乳是研究人体内 OCPs 含量的最佳介质: ①富含 3% ~ 7% 的脂肪; ②样品容易获取, 取样简单^[8-9]; ③取样周期长。1951 年 Laug^[10]首次报道了母乳中 DDTs 的含量, 并估算了人体中 DDTs 的残留浓度, 自此各国研究人员开始致力以母乳中 OCPs 浓度为手段, 开展各类研究。本文阐述了 1950 年以来, 特别是近二十年母乳在人体内 OCPs 蓄积浓度的评价、母乳中 OCPs 浓度的影响因素、人体中 OCPs 排泄动力学规律和婴幼儿母乳喂养阶段 OCPs 的摄入量及健康风险评价四个领域的研究应用及进展。最后, 结合以上研究领域的

收稿日期: 2016-03-27; 修回日期: 2016-06-01; 接受日期: 2016-09-09

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(41473008); 国家自然科学基金青年基金项目(21307018); 中国地质科学院基本科研业务费项目(YWF201402)

作者简介: 宋淑玲, 博士研究生, 副研究员, 主要从事环境中有机污染物分析方法和暴露评价方法研究。

E-mail: songshuling163@163.com。

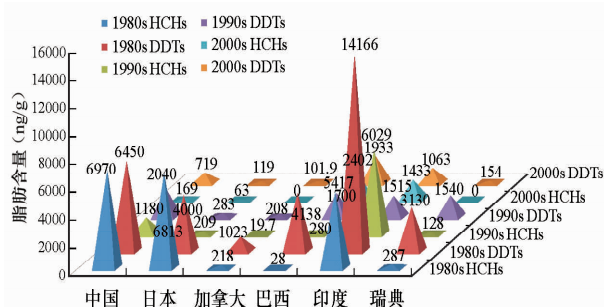
研究成果和结论,提出研究中尚未解决的疑问、难点和母乳中 OCPs 新的研究方向。

1 通过调查母乳中 OCPs 的浓度,揭示人体内 OCPs 的分布特征和变化趋势

第二次世界大战后,DDTs 等在美国等发达国家大量生产和使用。1951 年 Laug 等^[10]首次报道了美国母乳及其脂肪中有 DDTs 和代谢物滴滴伊(DDE)检出。1962 年美国海洋生物学家兼作家蕾切尔·卡逊出版了《寂静的春天》一书,该书以写实和夸张的手法描述了 OCPs 类化学农药的大量使用给生态系统造成的污染和破坏,并迅速在全球掀起了人体中 OCPs 蓄积浓度和暴露水平的研究热潮。自 1970 年至今,研究人员持续以母乳为介质,评价和报道人体中 OCPs 的蓄积浓度和暴露水平^[11],这是母乳中 OCPs 浓度应用最早和最广泛的研究领域。该领域的研究总体上可分为两个阶段。第一阶段是 1970 年至本世纪初,主要集中在各国或不同地区母乳中 OCPs 的首次报道或检出。这些研究结果充分证实 OCPs 已经通过饮食、呼吸和皮肤接触等方式进入人体。而本世纪近二十年来该领域的研究重点是开展不同国家、不同地区或相同国家不同地区母乳中 OCPs 浓度对比、分布特征以及变化趋势^[12-14]。

近二十年来母乳中 OCPs 的调查研究表明:OCPs 是不同国家、不同地区人体中检出率最高和蓄积量最高的持久性污染物;伴随着全球范围内 OCPs 的禁用,人体 OCPs 暴露风险也不断降低^[15],主要残留物为 β -HCH、 p,p' -DDE 和 HCB,总体上浓度水平为 DDTs > HCHs > HCB,残留浓度从 1950 年的 mg/kg fat 水平降低到 $\mu\text{g}/\text{kg fat}$ ^[16-18]。由于各国 OCPs 使用量、时间和覆盖面积不同,母乳中 OCPs 残留水平有较大差异。这些差异体现在:发展中国家母乳中 OCPs 总浓度高于发达国家^[19-20],而沿海地区高于内陆地区,热带地区高于其他地区。其主要原因是一些发展中国家禁用或完全禁用 OCPs 的时间比发达国家晚^[21],有些发展中国家和热带地区至今仍然在使用 OCPs^[18,22]。例如,2012 年 Fujii 等^[20]报道了中国、日本和韩国母乳中 OCPs 农药的残留水平,结果表明我国母乳中各种 OCPs 分量和总量均高于日本和韩国。

图 1 以日本^[13,20]、加拿大^[23-25]、中国^[26-27]、巴西^[22,28-30]、瑞典^[4]和印度^[11,31-32]为例,给出各国在不同时期母乳中普遍存在,并有报道的 HCHs 和 DDTs 浓度及趋势;不同国家母乳中 OCPs 的检出种



印度^[11,31]和巴西^[28-29]全奶中 OCPs 的含量是按照 3.6% 的脂肪含量换算成脂肪中含量;瑞典母乳中数据分别采用文献^[4]中 1972 年、1978 年和 1997 年数据。

图 1 中国、日本、加拿大、巴西、印度和瑞典在 1980 年至 2000 年期间母乳中 HCHs 和 DDTs 浓度变化趋势

Fig. 1 The trends of HCHs and DDTs in breast milk of China, Japan, Canada, Brazil, India and Swedish during the period from 1980s to 2000s

类有较大差异,这与各国 OCPs 的生产和使用历史有关。例如欧洲、美洲和一些热带国家除了使用 HCHs 和 DDTs 外,还使用了狄氏剂、艾氏剂、氯丹、七氯、氯丹和环氧七氯,因此许多欧美发达国家和南亚等热带国家母乳含有狄氏剂、艾氏剂、氯丹和七氯^[22,26,31]。

母乳中 OCPs 浓度和分布特征的研究,不仅揭示了人体中 OCPs 蓄积水平和变化趋势,而且推动了母乳中 OCPs 分析方法和技术的发展。二十世纪母乳中 OCPs 提取方法以液液萃取(LLE)和索氏抽提(SOX)为主,净化方法以层析柱净化和磺化法为主,检测技术以气相色谱-电子捕获法(GC-ECD)为主。二十世纪末以来,随着固相萃取(SPE)、固相微萃取(SPME)、基质固相分散萃取(MSDE)、固液微萃取(SLE)技术以及检测技术的灵敏度和准确度不断提高,母乳中 OCPs 分析方法从提取、净化到检测均有了显著进步,特别是样品净化技术和检测技术朝着更快、更准确和更灵敏的方向发展^[33]。总体上取样量从几十毫升降低到几毫升,检出限从 mg/kg 降低到 $\mu\text{g}/\text{kg}$,甚至达到了 ng/kg 水平^[33]。

尽管当前母乳中 OCPs 浓度新的分析方法技术,特别是提取和净化技术报道很多,但这些方法的实用性、可操作性和可靠性缺少验证。此外,缺乏统一的标准或限定指标考察提取方法对目标物和脂肪提取效率的有效性、准确性,从而导致许多报道数据难以进行国际上、时空上和区域间数据的分析、对比和评价。

2 通过调查母乳中 OCPs 的浓度,揭示影响 OCPs 浓度的主要因素

研究表明,不同国家、不同地区,甚至相同地区母乳中 OCPs 的检出种类和检出浓度有显著的差异。为此,自 1990 年研究者围绕地域、年龄、分娩次数、职业、体重和饮食等生活习惯与母乳中 OCPs 浓度的相关性开展了许多研究,揭示母乳中 OCPs 浓度差异的影响因素。近二十年来,研究者关于母乳中 OCPs 浓度的影响因素取得了许多进展,并在一些方面取得了共识。

首先,研究者普遍认为母乳中 OCPs 浓度与生活地区或区域有很大相关性。在 OCPs 生产、使用和高暴露、高污染地区,母乳中 OCPs 浓度显著高于其他周边地区^[34-36]。总体特征是沿海地区母乳中 OCPs 浓度大于内陆地区^[34,36]。其次,母乳中 OCPs 浓度与饮食习惯有关。研究者认为,由于 OCPs 可通过食物链、传递和富集,并在高脂肪含量动物体内富集,故脂肪性食品(如肉、鱼和虾等)摄入量越高,体内 OCPs 浓度越高^[36-38]。Kunisie 等^[37]研究表明我国沿海城市大连母乳中 OCPs 浓度显著高于内陆城市沈阳,其主要原因是该地区居民常常食用含有高浓度 OCPs 的海产品。我国研究者在这一领域开展了大量的研究工作,并报道了许多关键性的研究结论。2005 年 Sun 等^[38]研究了石家庄和唐山两地区母乳中 OCPs 浓度与人均脂肪性食品日摄入之间的相关性。研究表明,石家庄城市地区母乳中 p,p' -DDE、HCHs 和 HCB 浓度均显著高于唐山地区母乳中 3 种 OCPs 的浓度,这与城市居民对猪和羊的内脏脂肪性食品的摄入量较高有显著相关性;2009 年 Leng 等^[39]研究表明沿海城市母乳中 OCPs 的高浓度与每日鱼类食用量有正相关性;2013 年史蓉婕等^[40]报道了深圳市母乳中 OCPs 浓度的影响因素,指出淡水鱼日销量等与该地区母乳中 OCPs 浓度呈正相关。此外,相同地区母乳中 OCPs 浓度与女性年龄呈正相关^[40-42],与分娩次数呈负相关^[1,41],即女性年龄越大,首次分娩时母乳中 OCPs 浓度越高。但分娩次数越多,母乳中 OCPs 浓度的变化趋势与两次分娩时间间隔长短、OCPs 种类以及是否有 OCPs 继续摄入或暴露有关^[1,39]。

除以上共识点之外,研究者对于哺乳时间、母乳中脂肪含量或志愿者身体质量指数(BMI)等与母乳中 OCPs 浓度的相关性持有不同观点。长期以来研究者认为,人体内的 OCPs 是随着脂肪一同排泄到母乳中。因此,母乳单位脂肪中 OCPs 浓度是随着

时间不断降低。例如,有人分别以月^[43]或日^[9]为间隔期采集并检测了母乳中的 OCPs,结果表明母乳中 OCPs 浓度随着哺乳时间的延长而持续降低。但也有人持不同观点,认为哺乳期内母乳中 OCPs 浓度并不是持续降低,而是波动性不断变化的^[8,44]。此外,许多研究者认为母乳中脂肪含量或志愿者的 BMI 值也影响 OCPs 浓度^[45],并指出母乳中 OCPs(如 HCB 和 HCHs)浓度与脂肪含量或 BMI 值呈正相关,即脂肪含量高,则 OCPs 浓度越高^[41]。但也有研究结果表明,这两者之间没有显著相关性^[38]。另外,已有研究表明母乳中 OCPs 浓度与吸烟有一定的正相关性^[41],也有这两者之间并无显著相关性的报道^[46]。

本世纪以来对于母乳中 OCPs 浓度的影响因素,为什么许多方面获得不一致的研究结论^[38,41,45]? 本文认为,这些有争议的结论恰好证实了母乳中 OCPs 浓度的多变性和复杂性。尽管母乳样品采样简单、样品量充足,但研究中要解决两个关键问题:一是如何同时限定多种影响因素,从而准确研究某一因素与母乳中 OCPs 浓度的相关性,特别是当母体仍然通过饮食、呼吸或皮肤等暴露途径摄入 OCPs 时,研究结论就有多解性、复杂性和不确定性;二是研究者限定年龄、体重、分娩次数和相同哺乳期的母乳样品后,必须获得统计学上足够的样品量,才能进行统计学分析,得出具有统计学意义的研究结果和结论。所以,关于母乳中 OCPs 浓度的研究,研究者必须详细描述样品和志愿者的相关信息,以及在这些特定实验条件下得到的研究结论。

3 通过研究母乳中 OCPs 浓度的时间变化趋势,揭示哺乳期女性体内 OCPs 的排泄动力学规律及影响因素

研究表明,母乳中 75% 的脂肪来源人体脂肪代谢,其余的主要来源于饮食^[9]。如果以母乳脂肪中 OCPs 浓度随时间变化趋势研究人体内 OCPs 排泄规律,首要条件是母乳中 OCPs 全部来源于体内,即哺乳期女性没有通过饮食摄入 OCPs。遗憾的是,相关研究证实饮食摄入是人体 OCPs 的主要来源和暴露途径^[37]。因此,早期母乳中 OCPs 浓度随时间变化趋势的研究结论,并不代表体内 OCPs 浓度随时间变化趋势或排泄规律。此外,以母乳中 OCPs 浓度研究体内 OCPs 排泄动力学规律,还要考虑地区、年龄、分娩次数和喂养时间等因素对母乳中 OCPs 浓度的影响。研究者需要选择相同地区,年龄、分娩

次数和喂养阶段相近的女性采集样品,以减少除时间外,其他因素对母乳中 OCPs 浓度的影响,并在统计学基础上研究人体内 OCPs 排泄动力学规律。

尽管存在以上困难,研究者自 1970 年也开展了许多关于哺乳期女性体内高浓度 OCPs 排泄动力学的工作,直至近十年才在动力学排泄方程模拟、浓度变化规律以及浓度变化机制或机理假设方面取得了一些进展。例如,2009 年 Waliszewski 等^[9]以天为尺度连续监测了墨西哥北部某州 40 位女性分娩后 4~30 天内母乳中 β -HCH、 p,p' -DDE 和 p,p' -DDT 的浓度。并且在统计学基础上,构建了母乳中三个化合物的一阶动力学排泄方程,指出三个化合物在 30 天内有稳定的排泄速度。2010 年 Tue 等^[43]以月为尺度研究了越南河内地区 33 位妇女母乳中 OCPs 浓度,结果与 Waliszewski 等的研究结论一致,指出 β -HCH 和 p,p' -DDE 有稳定的排泄速度,以每月 5% 的速度持续降低,半衰期为 15 个月。但与 Waliszewski 等的研究相比, Tue 等的研究忽略了志愿者的年龄、分娩次数、喂养阶段等重要因素对母乳中 OCPs 浓度的影响。因此,研究结果的普遍性和科学性有待进一步验证。1990 年 Galetin - Smith 等^[8]和 2009 年 LaKind 等^[44]也研究了数月内不同地区母乳中 OCPs 的排泄速度,研究结果与 Tue 等的研究结果相反。Galetin - Smith 等研究了初乳(分娩后 5 天内的母乳)和成熟乳(分娩后 11 天后的母乳)中 OCPs 浓度及变化趋势,而 LaKind 等研究的是分娩后 1~3 个月,以及停止母乳喂养时母乳中 OCPs 浓度及变化趋势。两者的研究结果表明数月内母乳中 OCPs 的浓度呈波动性变化,并不是持续降低。本课题组在 2013 年对北京地区 3 个哺乳期女性 1~6 个月母乳中 OCPs 浓度检测结果表明, HCB 的浓度也表现出波动性变化的特征^[47]。

由此可见,近年来以母乳为介质研究人体内 OCPs 排泄动力学的结果基本表明,哺乳期女性体内 OCPs 在母乳中短期和长期排泄动力学特征不同。总体特征是:①不同 OCPs 的排泄规律和速度不同^[9];②短期内母乳中 OCPs 浓度随时间呈现线性下降趋势,初乳中 OCPs 浓度是排泄速度的重要影响因素;③长期内(数月内) OCPs 浓度总体上呈现波动性变化,如果饮食摄入高含量 OCPs,母乳中 OCPs 可能有增高的趋势。对于以上母乳中 OCPs 浓度波动性排泄规律及特征,学术界有不同的解释。Galetin - Smith 等认为,分娩后数日内 OCPs 浓度呈线性降低,是因为该时期母乳中 OCPs 主要来自人

体内,而后母乳中 OCPs 浓度受到饮食摄入量的影响,浓度不会有显著的降低趋势,所以母乳中 OCPs 浓度降低速度也不能准确反映人体内 OCPs 降低速度或排泄速度。而 LaKind 等^[44]强调研究母乳中 OCPs 浓度随时间变化规律时,应该摒弃“人体不同组织间 OCPs 浓度平衡比例保持不变”的“简单假设”,并暗示这种浓度平衡比例的改变引起了母乳中 OCPs 浓度的波动性变化特征。

本文认为,以上两种理论观点都正确,但有主次之分。在 OCPs 使用或禁用的早期,人体 OCPs 暴露水平较高,这时饮食摄入 OCPs 浓度较高,母乳中 OCPs 浓度的波动性变化主要是饮食摄入造成的。这就很好地解释了 1990 年 Galetin - Smith 等的研究结论;相反,当 OCPs 被长时间禁用后,人体中 OCPs 浓度远高于饮食摄入量时,哺乳期 OCPs 会在各组织与母乳间不断建立新的溶解 - 储存平衡,从而造成母乳中 OCPs 浓度的波动性变化。因此,LaKind 等得出了母乳中 OCPs 浓度呈波动性变化的结论,并提出自己的假说。

4 通过监测母乳中 OCPs 浓度,评价婴幼儿在母乳喂养阶段 OCPs 摄入量及暴露风险

哺乳期是母体 OCPs 的排泄过程,但对于母乳喂养的婴儿,却是 OCPs 高暴露风险期^[27]。因此,直至上世纪末国内外学术界一直就是否坚持母乳喂养存在争论。学术界的这些争论同时促进了一些国际组织颁布了人体 OCPs 的每日允许摄入量,以此确保母乳喂养的安全性和科学性。表 1 是世界卫生组织(WHO)、联合国粮农组织(FAO)和国际食品法典(IFC)推荐的不同 OCPs 的每日允许摄入量(ADI)和最大残留限量值(MRL)。

表 1 各种 OCPs 的 ADI 和 MRL 值

Table 1 The ADI and MRL values of different OCPs

化合物	ADI	MRL	化合物	ADI	MRL
	($\mu\text{g}/\text{kg}$ b. w./day) ^{a,b}	($\text{mg}/\text{kg}/$ day) ^c		($\mu\text{g}/\text{kg}$ b. w./day) ^{a,b}	($\text{mg}/\text{kg}/$ day) ^c
DDTs	10 ^[21]	0.02	狄氏剂	10 ^[21]	0.02
HCHs	10 ^[21]	0.02	异狄氏剂	10 ^[21]	0.02
HCB	10 ^[21]	0.02	氯丹	10 ^[21]	0.02
七氯	10 ^[21]	0.02	硫丹	10 ^[21]	0.02
艾氏剂	10 ^[21]	0.02			

注:a、b、c 分别表示数据来源于 WHO/FDA、IFC 和欧盟。

随着 OCPs 的全球禁用,母乳中 OCPs 浓度持续下降,各国新的研究数据表明婴幼儿 OCPs 的 ADI

值普遍低于 WHO/FAO 的建议值。但在一些热带国家,由于 DDTs 和 γ -HCH 仍然用于疟疾等传染性疾病的防控,人体和母乳中 DDTs 和 HCHs 浓度和婴儿的 ADI 值居高不下^[22,42]。对于 HCB,由于其释放源和暴露途径多样化,全球范围内母乳中 HCB 浓度长期以来没有显著降低,许多国家婴幼儿 HCB 的 ADI 值接近于 WHO 的限定值。同时大部分学者的研究结论已经表明,母乳中含有特殊的物质能够帮助婴幼儿提高早期免疫力,有利于母亲和婴儿感情沟通,以及母亲乳房和身体健康^[48],全球也在提倡母乳喂养。但也有学者反对母乳喂养,认为母乳中高浓度的 OCPs 对器官发育不完全、吸收、代谢和排泄系统脆弱的婴幼儿存在很大的健康危害。

因此,近年来该领域的研究主要是开展 OCPs 高暴露区婴幼儿对母乳中高浓度 OCPs (如 HCB、HCHs 和 DDTs) 的摄入量及潜在健康风险评价。2008 年 Okonkwo 等^[22]报道了南非国家婴幼儿母乳喂养期间 DDTs 及其代谢物的摄入量,并评价了暴露风险。该地区婴幼儿 DDTs 的 ADI 值远超过 WHO 的建议值 20 $\mu\text{g}/\text{kg b. w.}/\text{day}$,最高上限达到 10 $\mu\text{g}/\text{g b. w.}/\text{day}$;2009 年 Eggesbø 等^[49]研究了挪威某地母乳中高浓度的 HCB 与新生儿体重的关系,结果表明母乳中 HCB 浓度与新生儿体重偏低有一定相关性。而 2011 年 Mishra 等^[42]报道了 OCPs 持续使用的印度东北地区母乳中 OCPs 的浓度,并指出两个研究地区 HCHs 在 1997 年禁用,DDTs 仍然持续使用,母乳中 DDTs 和 HCHs 浓度均可达到 $\mu\text{g}/\text{g}$ 水平,婴幼儿 DDTs 和 HCHs 的 ADI 值均远高于 WHO 的建议值,处于 OCPs 高暴露环境和风险阶段。

早期研究者认为哺乳期母乳中 OCPs 浓度随时间逐渐降低,婴幼儿的 OCPs 暴露风险也逐渐降低,初乳中 OCPs 浓度常作为婴幼儿摄入量的估算和评价依据。然而,WHO 建议母乳喂养时间是 6 个月,初乳中 OCPs 浓度对婴幼儿整个母乳喂养阶段 OCPs 暴露风险评价缺少实际指导意义。随着对母乳中 OCPs 浓度变化规律研究的不断深入,许多研究者和国际组织提出采用成熟乳中的 OCPs 浓度评价婴幼儿的 OCPs 摄入量和暴露风险^[43,50]更具科学性和合理性。

5 母乳中 OCPs 研究发展方向

综上所述,母乳中 OCPs 的检测和监测,为多个领域的研究者提供了研究手段。近二十年以来,母

乳中 OCPs 浓度及相关研究结果表明,世界各地人体中 OCPs 浓度逐渐降低,婴幼儿哺乳期中 OCPs 摄入量也低于 WHO 的 ADI 值,但母乳中 OCPs 仍将是未来的研究热点。纵观全球,HCB、HCHs 和 DDTs 是母乳中检出率和检出浓度较高的 POPs^[16,41,51]。在 DDTs 限用的一些热带地区,人体中 OCPs 浓度居高不下,婴幼儿母乳喂养阶段面临 OCPs 高暴露风险,这些地区应采取措施,协调传染性疾病预防和当地居民 OCPs 高暴露风险之间的矛盾,确保 OCPs 的安全使用。聚焦我国,近期的研究结果显示中国母乳中 HCB、HCHs 和 DDTs 的蓄积浓度远高于发达国家,是韩国和日本的 10 倍^[16]。特别值得关注的是,国内外新的研究结果显示我国海洋及沉积物等地质环境中蓄积的 OCPs^[52],以及当前仍在使用的三氯杀螨醇^[51](杀虫剂)将成为 OCPs 新的来源,并向大气等环境中继续排放 OCPs。因此,OCPs 在很长一段时间内仍然是全球,特别是我国婴幼儿在母乳喂养阶段摄入的典型高浓度 POPs 类化合物。

本文认为,未来母乳中 OCPs 的研究将主要集中在以下四个方面。

第一,继续开展关于母乳中 OCPs 方法学的研究,推进分析方法的标准化、实用性和可操作性。推进分析方法的标准化和可操作性是提高评价方法的准确性、可靠性以及不同研究结果可比性、参考价值的前提条件。

第二,开展高暴露区和高污染区母乳中 OCPs 浓度的监测和调查。高暴露区和污染区主要是热带赤道地区,这些地区是疟疾等传染性疾病的高发区,DDTs 作为限用农药仍在广泛使用,开展该地区母乳中 OCPs 的调查非常重要,能为该地区人体和婴幼儿暴露风险评价提供有效的手段和基础性数据。

第三,以母乳中 DDTs 的代谢物 DDE 和 DDD 以及多排放源的 HCB^[12]为主,研究 OCPs 在人体内的蓄积和排泄规律,揭示母乳中 OCPs 浓度波动性变化的机理。已有研究者报道了母乳中 OCPs 浓度的短期排泄动力学及长期排泄动力学特征,并提出了相应的解释或假说,但其机理还有待进一步研究和证明。

第四,结合统计学方法,开展母乳中 OCPs 与新生儿或成年人各种疾病相关性的统计流行病学研究。迄今为止,主要是通过血液、胎盘或子宫中 OCPs 开展 OCPs 与人类疾病相关性的流行性病学研究^[53-55],大多数研究结果表明人体内的 OCPs 与某些疾病有相关性。2008 年,美国有毒物质和疾病

登记处(ATSDR)开始加大了人体中 DDTs、DDE、HCHs 和 HCB 等增加乳腺、卵巢、睾丸、前列腺癌和胰腺癌风险研究的力度^[56]。未来会有越来越多的研究者,依据母乳与血液^[21]以及人体脂肪组织中 OCPs 种类和浓度相关性的研究结论,以母乳中 OCPs 浓度及婴幼儿早期 OCPs 摄入量为手段,开展儿童或成年人体内 OCPs 与一些流行性病的相关性研究。

6 参考文献

- [1] Tsydenova O V, Agus S, Natsuk K, et al. Organohalogen Compounds in Human Breast Milk from Republic of Buryatia, Russia [J]. *Environmental Pollution*, 2007, 146 (1): 225 - 232.
- [2] Rambhatla A, Mills J N. Impact of the Environment on Male Sexual Health [J]. *Current Sexual Health Reports*, 2016, 8: 1 - 8.
- [3] Li Y F. Global Technical Hexachlorocyclohexane Usage and Its Contamination Consequences in Environment; From 1988 to 1997 [J]. *Science of the Total Environment*, 1999, 232(3): 121 - 158.
- [4] Safi J M. Certain Organochlorine and Organochlorine Contaminants in Swedish Human Milk in Perspective of Past 20 - 30 Years [J]. *Chemosphere*, 2000, 40 (9 - 11): 1111 - 1123.
- [5] Iscan M, Coban T I, Cok I, et al. The Organochlorine Pesticides Residues and Antioxidant Enzyme Activities in Human Breast Tumors; Is There Any Association? [J]. *Breast Cancer Research and Treatment*, 2002, 72 (2): 173 - 182.
- [6] Vos J G, Dybing E H A, Ladefoged O, et al. Health Effects of Endocrine-disrupting Chemicals on Wildlife, with Special Reference to European Situation [J]. *Critical Reviews in Toxicology*, 2000, 30(1): 71 - 133.
- [7] Pathak R, Ahmed R S, Tripathi A K, et al. Maternal and Cord Blood Levels of Organochlorine Pesticides; Association with Preterm Labor [J]. *Clinical Biochemistry*, 2009, 42(7 - 8): 746 - 749.
- [8] Galetin-Smith R, Pavkov S, Roncevic N. DDT and PCBs in Human Milk; Implication for Breast Feeding Infants [J]. *Bulletin Environmental Contamination and Toxicology*, 1990, 45(6): 811 - 818.
- [9] Waliszewski S M, Melo-Santiesteban G, Villalobos-Pietrini R. Breast Milk Excretion Kinetic of β -HCH, p,p' -DDE and p,p' -DDT [J]. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 2009, 83(6): 869 - 873.
- [10] Laug E P, Kunze F M, Prickett C S. Occurrence of DDT in Human Fat and Milk [J]. *Archives of Industrial Hygiene and Occupational Medicine*, 1951, 3 (3): 245 - 246.
- [11] Kalra R L, Chawla R P. Occurrence of DDT and BHC Residues in Human Milk in India [J]. *Experientia*, 1981, 37(4): 404 - 405.
- [12] Cok I, Dönmez M K, Karakaya A E. Levels and Trends of Chlorinated Pesticides in Human Breast Milk from Ankara Residents; Comparison of Concentrations in 1984 and 2002 [J]. *Environmental Contamination and Toxicology*, 2004, 72(3): 522 - 529.
- [13] Konishi Y, Kuwabara K, Hori S. Continuous Surveillance of Organochlorine Compounds in Human Breast Milk from 1972 to 1998 in Osaka, Japan [J]. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, 2001, 40 (4): 571 - 578.
- [14] Krauthacker B, Votava-Raic A, Romanic H S, et al. Persistent Organochlorine Compounds in Human Milk Collected in Croatia over Two Decades [J]. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, 2009, 57 (3): 616 - 622.
- [15] Fang J, Nyberg E, Winnber U, et al. Spatial and Temporal Trends of the Stockholm Convention POPs in Mothers' s Milk—A Global Review [J]. *Environmental Science and Pollution Research*, 2015, 22(12): 8989 - 9041.
- [16] Zhou P P, Wu Y N, Yin S, et al. National Survey of the Levels of Persistent Organochlorine Pesticides in the Breast Milk of Mothers in China [J]. *Environmental Pollution*, 2011, 159(2): 524 - 531.
- [17] Raab U, Preiss U, Albrecht M, et al. Concentrations of Polybrominateddiphenyl Ethers, Organochlorine Compounds and Nitro Musks in Mother' s Milk from Germany (Bavaria) [J]. *Chemosphere*, 2008, 72 (1): 87 - 94.
- [18] Kumar A, Baroth A, Soni I, et al. Organochlorine Pesticide Residues in Milk and Blood of Women from Annpagarh, Rajasthan, India [J]. *Environmental Monitoring and Assessment*, 2006, 116(1 - 3): 1 - 7.
- [19] Kunisue T, Someya M, Monirith I, et al. Occurrence of PCBs, Organochlorine Insecticides, Tris (4-Chlorophenyl) Methane, and Tris (4-Chlorophenyl) Methanol in Human Breast Milk Collected from Cambodia [J]. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, 2004, 46(3): 405 - 412.
- [20] Fujii Y, Ito Y, Harada K H, et al. Comparative Survey of Levels of Chlorinated Cyclo diene Pesticides in Breast Milk from Some Cities of China, Korea and Japan [J].

- Chemosphere,2012,89(4):452-457.
- [21] Rodas-Ortiz J P, Ceja-Moreno V, González-Navarrete R L, et al. Organochlorine Pesticides and Polychlorinated Biphenyls Levels in Human Milk from Chelem, Yucatán, México[J]. Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology,2008,80(3):255-259.
- [22] Okonkwo J O, Mutshatshi T N, Ben B, et al. DDT, DDE and DDD in Human Milk from South Africa[J]. Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology, 2008, 81(4):348-354.
- [23] Davies D, Mes J. Comparison of the Residue Levels of Some Organochlorine Compounds in Breast Milk of the General and Indigenous Canadian Populations [J]. Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology, 1987,39(5):743-749.
- [24] Craan A G, Haines D A. Twenty-five Years of Surveillance for Contaminants in Human Breast Milk [J]. Archives of Environmental Contamination and Toxicology, 1998,35(35):702-710.
- [25] Jarrell J, Chan S, Hauser R, et al. Longitudinal Assessment of PCBs and Chlorinated Pesticides in Pregnant Women from Western Canada[J]. Environmental Health: A Global Access Science Source,2005,4(10):1-8.
- [26] Yu H F, Zhao X D, Zhao J H, et al. Continuous Surveillance of Organochlorine Pesticides in Human Milk from 1983 to 1998 in Beijing, China [J]. International Journal of Environmental Health Research, 2006, 16(1):21-26.
- [27] Yao Z, Zhang Y, Jiang G. Residues of Organochlorine Compounds in Human Breast Milk Collected from Beijing, People's Republic of China [J]. Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology, 2005, 74(1):155-161.
- [28] Matuo Y K, Lopes J N C, Casanova I C, et al. Organochlorine Pesticides Residues in Human Milk in the Ribeirão Preto Region, State of São Paulo, Brazil [J]. Archives of Environmental Contamination and Toxicology,1992,22(2):167-175.
- [29] Paumgarten F J R, Cruz C M, Chahoud I, et al. PCDDs, PCDFs, PCB and Other Organochlorine Compounds in Human Milk from Rio de Janeiro, Brazil [J]. Environmental Research,2000,83(3):293-297.
- [30] Barra R, Colombo J C, Eguren G, et al. Persistent Organic Pollutants (POPs) in Eastern and Western South American Countries[J]. Review of Environmental Contamination and Toxicology,2006,185:1-33.
- [31] Tanabe S, Gondaira F, Subramanian A, et al. Specific Pattern of Persistent Organochlorine Residues in Human Breast Milk from South India [J]. Journal of Agricultural Food and Chemistry,1990,38(3):899-903.
- [32] Devanathan G, Subramanian A, Someya M, et al. Persistent Organochlorines in Human Breast Milk from Major Metropolitan Cities in India [J]. Environmental Pollution,2009,157(1):148-154.
- [33] Martins J G, Chávez A A, Waliszewski S M, et al. Extraction and Clean-up Methods for Organochlorine Pesticides Determination in Milk [J]. Chemosphere, 2013,92:233-246.
- [34] Poon B H T, Leung C K M, Wong C K C, et al. Polychlorinated Biphenyls and Organochlorine Pesticides in Human Adipose Tissue and Breast Milk Collected in Hong Kong [J]. Archives of Environmental Contamination and Toxicology,2005,49(2):274-282.
- [35] Zhao G F, Xu Y, Li W, et al. PCBs and OCPs in Human Milk and Selected Foods from Luqiao and Pingqiao in Zhejiang, China [J]. Science of the Total Environment, 2007,378(3):281-292.
- [36] Manaca M N, Grimalt J O, Sunyer J, et al. Concentration of DDT Compounds in Breast Milk from African Women (Manhi, Mozambique) at the Early Stages of Domestic Indoor Spraying with This Insecticide [J]. Chemosphere, 2011,85(3):307-314.
- [37] Kunisue T, Someya M, Kayama F, et al. Persistent Organochlorines in Human Breast Milk Collected from Primiparae in Dalian and Shenyang, China [J]. Environmental Pollution,2004,131(3):381-392.
- [38] Sun S J, Zhao J H, Koga M, et al. Persistent Organic Pollutants in Human Milk in Women from Urban and Rural Areas in Northern China [J]. Environmental Research,2005,99(3):285-293.
- [39] Leng J H, Kayama F, Wang P Y, et al. Levels of Persistent Organic Pollutants in Human Milk in Two Chinese Coastal Cities, Tianjin and Yantai; Influence of Fish Consumption [J]. Chemosphere, 2009, 75(5):634-639.
- [40] 史蓉婕, 仲岳桐, 雷毅雄, 等. 深圳市母乳中六六六和滴滴涕蓄积水平与影响因素分析 [J]. 卫生研究, 2013,42(2):205-210.
- Shi R J, Zhong Y T, Lei Y X, et al. Accumulative Levels of Organochlorine Pesticides of HCHs, DDTs in Breast Milk and Risk Factors Analysis in Shenzhen [J]. Journal of Hygiene Research,2013,42(2):205-210.
- [41] Polder A, Skaare J U, Skjerve E, et al. Levels of Chlorinated Pesticides and Polychlorinated Biphenyls in Norwegian Breast Milk (2002-2006), and Factors that May Predict the Level of Contamination [J]. Science of

- the Total Environment,2009,407(16):4584-4590.
- [42] Mishra K, Sharma R C. Assessment of Organochlorine Pesticides in Human Milk and Risk Exposure to Infants from North-East India [J]. Science of the Total Environment,2011,409(23):4939-4949.
- [43] Tue N M, Sudaryanto A, Tu M B, et al. Kinetic Differences of Legacy Organochlorine Pesticides and Polychlorinated Biphenyls in Vietnamese Human Breast Milk[J]. Chemosphere,2010,81(8):1006-1011.
- [44] LaKind J S, Berlin C M J, Sjödin A, et al. Do Human Milk Concentrations of Persistent Organic Chemicals Really Decline during Lactation? Chemical Concentrations during Lactation and Milk/Serum Partitioning [J]. Environmental Health Perspectives, 2009,117(10):1625-1631.
- [45] Harris C A, Woolridge M W, Hay A W M. Factors Affecting the Transfer of Organochlorine Pesticides Residues to Breast Milk [J]. Chemosphere, 2001, 43(2):243-256.
- [46] Bates M N, Hannah D J, Buckland S J, et al. Chlorinated Organic Contaminants in Breast Milk of New Zealand Women [J]. Environmental Health and Perspectives, 1994,102(1):211-217.
- [47] Song S L, Ma J, Tian Q, et al. Hexachlorobenzene in Breast Milk from Beijing, China [J]. Chemosphere, 2013,91(2):145-149.
- [48] Ruuska T. Occurrence of Acute Diarrhoea in Atopic and Nonatopic Infants; The Role of Prolonged Breast-feeding [J]. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition, 1992,14(1):27-33.
- [49] Eggesbø M, Stigum H, Longnecker M P, et al. Levels of Hexachlorobenzene (HCB) in Breast Milk in Relation to Birth Weight in a Norwegian Cohort [J]. Environmental Research,2009,109(5):559-566.
- [50] WHO. Fourth WHO—Coordinated Survey of Human Milk for Persistent Organic Pollutants—A Protocol for Collection, Handling and Analysis of Samples at the Country Level[S]. 2005.
- [51] Fujii Y, Haraguchi K, Harada K H, et al. Detection of Dicolofol and Related Pesticides in Human Breast Milk from China, Korea and Japan [J]. Chemosphere, 2011, 82(1):25-31.
- [52] Tian L, Li J, Xu Y. et al. Organochlorine Pesticides in Seawater and the Surrounding Atmosphere of the Marginal Seas of China; Spatial Distribution, Sources and Air-Water Exchange [J]. Science of the Total Environment,2012,435-436(7):244-252.
- [53] Hardell L, van Bavel B, Lindström G, et al. Increased Concentrations of Polychlorinated Biphenyls, Hexachlorobenzene and Chlordanes in Mothers of Men with Testicular Cancer [J]. Environmental Health Perspectives,2003,111(7):930-934.
- [54] Siddiqui M K J, Srivastava S, Srivastava S P, et al. Persistent Chlorinated Pesticides and Intrauterine Foetal Growth Retardation; A Possible Association [J]. International Archives of Occupational and Environmental Health,2003,76(1):75-80.
- [55] Fenster L, Eskenazi B, Anderson M, et al. Association of in Utero Organochlorine Pesticide Exposure and Fetal Growth and Length of Gestation in an Agricultural Population [J]. Environmental Health and Perspect, 2006,114(5):597-602.
- [56] ATSDR. Addendum to the DDT/DDD/DDE Toxicological Profile [R]. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Division of Toxicology and Environmental Medicine,2008.

Research Progress of Organochlorine Pesticides in Breast Milk of Biological Samples in the Last Twenty Years

SONG Shu-ling^{1,2}, TIAN Qin¹, TONG Ling¹, PAN Meng¹, MA Sheng-ming^{2*}

(1. National Research Center for Geoanalysis, Beijing 100037, China;

2. Institute of Geophysical and Geochemical Exploration, Chinese Academy of Geological Sciences, Langfang 065000, China)

Highlights:

- After being banned more than 40 years, organochlorine pesticides (OCPs) are still detected in human beings with the highest residue level and detection rate in human beings. This paper introduces the research application, research results and progress of OCPs in breast milk based on the literatures since 2000s.
- The concentration of OCPs in breast milk show a downward trend in world. But for infants of tropical regions where some OCPs still are used, the ADIs are obviously higher than the values recommended by WHO/FAO.
- In the future, the research of OCPs in breast milk will be especially focused on the effect of OCPs on early development and health of infants, the excretion and accumulation rules of dominated OCPs in human body, and epidemiological studies on the relationship between OCPs in breast milk and adult's diseases.

Abstract: Hitherto, organochlorine pesticides (OCPs) have been reported with the highest residue level and the highest detection rate in human beings. Breast milk is the earliest biological medium used to research OCPs in humans and provides an effective way to study the exposure pathway of OCPs for humans, factors affecting OCPs concentration in breast milk, infant breastfeeding intake of OCPs, and OCPs excretion in humans. The conclusions of research in the last 20 years are as follows. First, the concentration of OCPs in breast milk continues to show a downward trend in world. *p,p'*-DDE, β -HCH and HCB are dominated OCPs in breast milk. In general, the residue levels of total OCPs in breast milk of developing countries show that in coastal areas and tropical regions they are higher than in developed countries, inland areas, and other regions, respectively. Second, concentration of OCPs in breast milk is affected primarily by age, delivery times and eating habits, and will not decrease during the breastfeeding period with waved drain mode. Finally, acceptable daily intake (ADI) of OCPs for infants is usually lower than the recommended value of WHO/FAO during the breastfeeding period. For infants of tropical regions where some OCPs are still used, the ADIs are obviously higher than the values recommended by WHO/FAO. In the future, the research of OCPs in breast milk will focus on these aspects. First, research on analytical or detecting methods of OCPs in breast milk will be carried out, the standardization of analytical methods will be promoted to expand the applied range of research data and improve the reliability and evaluation of the exposure risk for OCPs of humans, especially infants living in OCPs polluted areas. Second, research about the effect of OCPs on early development and future health of those infants, the excretion and accumulation rules of dominated OCPs in the human body such as metabolite DDE, β -HCH and HCB with multiple emission source, and statistical epidemiological studies using statistical method to reveal the relationship between OCPs in breast milk and disease of adult diseases will also be carried out.

Key words: biological sample; breast milk; persistent organic pollutants; organochlorine pesticides; infant