

论著

饮用水中交链孢霉毒素氯消毒副产物鉴定及其毒性作用评价

张耀庭^{1,2}, 李会², 张晶², 邵兵^{1,2}(1.首都医科大学公共卫生学院,北京 100069; 2.北京市疾病预防控制中心
食物中毒诊断溯源技术北京市重点实验室,北京 100013)

摘要:目的 研究水中交链孢菌酮酸(TeA)和腾毒素(TEN)在氯消毒过程中的反应动力学特征,对产生的氯消毒副产物(DBPs)进行结构鉴定,并对其消毒副产物的细胞毒性进行初步探索。方法 本研究通过实验室模拟其消毒反应过程,研究其反应动力学特征,利用超高效液相色谱-串联四级杆飞行时间质谱(UPLC-Q-TOF/MS)和核磁共振波谱对反应产物进行结构鉴定并初步评价其毒性。结果 TeA 氯消毒反应可生成 2 种氯消毒副产物 DBP-188 和 DBP-240,而 TEN 氯代反应很慢未观察到氯消毒副产物的产生。反应动力学试验表明 TEN 与氯的反应速率随着反应体系中氯浓度和 pH 值的增加而升高。体外毒性预测分析发现 TeA 的氯消毒副产物经口毒性、发育毒性和致癌性均高于母体。结论 交链孢霉毒素经过氯消毒会产生氯消毒副产物,反应过程受 pH 值与氯浓度的影响,氯消毒副产物的预测毒性高于母体,细胞试验证明了 TeA 氯消毒副产物具有一定的细胞毒性。

关键词:交链孢霉毒素;氯消毒副产物;反应动力学;细胞毒性

中图分类号:R155 文献标识码:A 文章编号:1004-8456(2019)03-0205-06

DOI:10.13590/j.cjfh.2019.03.003

Identification and toxicity evaluation of chlorine disinfection by-products of *Alternaria* toxins in drinking water

ZHANG Yaoting^{1,2}, LI Hui², ZHANG Jing², SHAO Bing^{1,2}

(1. School of Public Health, Capital Medical University, Beijing 100069, China;

2. Beijing Key Laboratory of Diagnostic and Traceability Technologies for Food Poisoning,
Beijing Center for Disease Prevention and Control, Beijing 100013, China)

Abstract: Objective To study the reaction kinetics characteristics of tenuazonic acid (TeA) and tentoxin (TEN) in water during chlorination, identify the structure of chlorine disinfection by-products (DBPs), and preliminarily explore the cytotoxicity of disinfection by-products. **Methods** The disinfection reaction process of TeA and TEN was simulated in the laboratory, and their reaction kinetic characteristics were further investigated. The reaction products were identified by ultra-high performance liquid chromatography tandem time-of-flight mass spectrometry (UPLC-Q-TOF/MS) and nuclear magnetic resonance spectrum, and the toxicity of TeA and its disinfection by-products were evaluated by toxicity prediction and cytotoxicity. **Results** TeA produced two kinds of DBPs (DBP-188 and DBP-240) in simulated chlorine disinfection reaction, while the chlorination reaction of TEN was slow, and no DBPs were found. Reaction kinetic studies indicated that the reaction rate of TEN with chlorine increased with increasing chlorine concentration and pH in the reaction system. In vitro toxicity prediction analysis found that the oral toxicity, developmental toxicity and carcinogenicity of the DBPs of TeA were higher than the maternal toxicity. **Conclusion** *Alternaria* toxins produced disinfection by-products after chlorination. The reaction process was influenced by the concentration of chlorine and pH. Cellular experiments showed that the DBPs of TeA had some cytotoxicity.

Key words: *Alternaria* toxins; chlorinated disinfection by-products; reaction kinetic; cytotoxicity

交链孢霉菌是一种广泛存在于土壤^[1]、建筑物^[2]、大气^[3]以及腐烂植物中的真菌,又称链格孢霉菌。交链孢霉毒素是交链孢霉菌的次级代谢产物,目前已知的具有明显毒性的交链孢霉毒素有七十多种,其中最为重要的是交链孢酚(alternariol, AOH)、交链孢酚单甲醚(alternariol methyl ether, AME)、交链孢烯(altenuene, ALT)、交链孢菌酮酸

收稿日期:2019-04-15

基金项目:食品安全关键技术研发专项国家重点研发计划
(2017YFC1600300)

作者简介:张耀庭 男 硕士生 研究方向为食品安全检测

E-mail: f_zhangyaoting88@sina.com

通信作者:邵兵 男 研究员 研究方向为化学污染检测

E-mail: shaobingch@sina.com

(tenuazonic acid, TeA) 和 腾 毒 素 (tentoxin, TEN)^[4]。交链孢霉毒素具有致癌、致突变、基因毒性等多种毒性作用^[5-8]。饮用水是人体暴露真菌毒素的重要途径^[9]。水库或者水源地植物的枝干或者落叶掉落到水源中,腐烂后会产生真菌,真菌经过代谢生成真菌毒素,从而对人体健康造成威胁。前期对北京市水源水的调查表明,北京市水源水存在 TeA 和 TEN 污染(数据未发表)。目前我国饮用水消毒的主要方式为氯化消毒,尤其在农村地区,受环境条件以及操作水平的限制,主要使用次氯酸钠作为消毒剂^[10]。消毒过程中,由于天然有机物或者其他污染物(药物)与消毒剂发生反应,就会产生消毒副产物(disinfection by-products, DBPs),如三卤甲烷(trihalomethanes, THMs)、卤乙酸(haloacetic acids, HAAs)等,使饮用水的致癌风险明显增加^[11]。国内外研究^[12-13]表明,加氯后饮用水的致突变性明显增强,相关的生物学试验、流行病学调查等均支持 DBPs 对人体造成危害,因此,研究饮用水中真菌毒素 TeA 和 TEN 的氯消毒特征,并开展真菌毒素及其 DBPs 的毒性评价对于饮用水管理具有重要意义。本研究在实验室模拟了目标化合物在消毒处理中的转化行为,采用超高效液相色谱-串联四级杆飞行时间质谱(UPLC-Q-TOF/MS)仪和核磁共振(NMR)仪鉴定主要的 DBPs,并采用毒性评估软件(T.E.S.T.)和体内细胞毒性试验对 DBPs 的毒性进行初步评价。

1 材料与方 法

1.1 主要仪器与试剂

UPLC Vion IMS Q-TOF/MS 仪、UPLC Xevo TQ-S 质谱仪、Waters 2690 制备色谱仪均购自美国沃特世, Bruker Avance-500 傅立叶变换 NMR 波谱仪(波谱仪配备 prodigy 超低温 BBO 宽带探头,德国鲁克),细胞培养箱(美国赛默飞),微型平板阅读器(美国伯乐)。

TeA 和 TEN 标准品(T019625, T019505, 纯度>99%,加拿大 TRC),甲醇(质谱级),甲酸(纯度>99%),氢氧化钠、亚硫酸钠、次氯酸钠均为分析纯,超纯水由 Milli-Q 超纯水系统(德国默克)制得,固相萃取柱 Oasis HLB(6 ml, 500 mg, 美国沃特世), Jurkat T 细胞(中国科学院上海细胞库),胎牛血清(杭州四季青生物公司),细胞培养基(美国康宁),二甲基亚砜(DMSO,北京化学试剂公司),CCK-8 试剂盒(碧云天生物技术有限公司),青霉素、链霉素均购自美国赛默飞。

1.2 方 法

1.2.1 氯消毒模拟试验及反应动力学研究

氯消毒试验分别考察 pH 值和氯浓度对 TeA 和

TEN 反应速率的影响。在研究 pH 值对 TeA 和 TEN 氯消毒反应的影响时,分别于 pH 值为 6.5、7、7.5、8、8.5 的反应体系中进行氯消毒模拟试验。TeA 或 TEN 的初始反应浓度为 1 mg/L,并确保 [TeA 或 TEN]₀: [HClO]₀>10,反应过程中温度、pH 值基本不变,氯浓度变化<10%。分别于 0、1、3、6、18、24、53、66、73、89、96、125、138、144、169 h 处各取出 1 ml 反应液加入预先盛有亚硫酸钠溶液(0.1 g/ml, 5 μl)的进样小瓶中,涡旋 30 s,反应停止,立即上机检测。

在研究氯浓度对 TeA 和 TEN 氯消毒反应速率的影响时,分别于次氯酸浓度为 0.85、1.7、3.4 mg/L, pH=7 的反应体系下进行氯消毒模拟试验,后续试验过程同 pH 值对 TeA 和 TEN 反应速率的影响。

1.2.2 UPLC-Q-TOF/MS 鉴定 DBPs

TeA 和 TEN 氯 DBPs 采用 UPLC Vion IMS Q-TOF/MS 质谱仪进行鉴定。色谱柱为 Acquity BEH C₁₈柱(100 mm×2.1 mm, 1.7 μm);柱温 40℃;流速 0.4 ml/min;进样体积 5 μl;流动相为甲醇(A)和水(B)。梯度洗脱条件:0~1 min 为等度 10%A,之后 1~9 min,线性升高到 100%A,并保持 1 min 随后初始条件平衡 2 min。质谱参数:电离方式:电喷雾电离(ESI);扫描方式:ESI⁻和 ESI⁺;毛细管电压 2.0 kV,离子源温度 100℃,脱溶剂气温度 400℃,锥孔气(N₂)流速 50 L/h,脱溶剂气(N₂)流速 800 L/h,扫描范围:质荷比(*m/z*)50~1 500 Da;分别在高能量(10~40 eV)和低能量(6 eV)状态下进行扫描。采用 Waters Unifi 软件对新生成的 DBPs 进行分析,获得产物精确分子质量与分子式。根据母体的分子结构、不饱和度和二级质谱图对 DBPs 的结构进行解析。

为进一步确定 DBPs 的化学结构,采用 Waters 2690 制备色谱仪对 TeA 的副产物进行分离富集, Bruker Avance-500 傅立叶变换 NMR 波谱仪对制备产物进行结构鉴定。NMR 工作参数:使用 DMSO-d₆ 溶剂信号作为参比信号(DMSO-d₆: δ H 2.50/δ C 39.98 mg/L)。异核单量子关(HSQC)和多键碳氢关系(HMBC)试验的耦合常数 2(CNST2)和耦合常数 13(CNST13)[J(XH)]分别优化设置为 145.0 和 8.0 Hz。

1.2.3 液相色谱-串联四级杆质谱测定 TeA 和 TEN 浓度

反应液中 TeA 和 TEN 的含量采用 UPLC Xevo TQ-S 质谱仪进行测定。色谱分离采用 Acquity HSS C₁₈ 色谱柱(100 mm×2.1 mm, 1.7 μm),柱温 40℃,

流速为 0.3 ml/min,进样量为 10 μ l。流动相为甲醇 (A) 和 0.5 mmol/L 碳酸铵水溶液 (B)。优化后的梯度洗脱条件:0~1 min 为等度的 20% A,在 4 min 时线性上升到 100% A,并在 4~5.5 min 内保持 100% A 等度洗脱 1.5 min。5.6 min 时 A 相下降到 20%,并保持到 7 min 结束。质谱参数:电离方式 ESI⁻;扫描方式 ESI⁻;毛细管电压 2.50 kV;离子源温度 150 $^{\circ}$ C;脱溶剂气温度 600 $^{\circ}$ C;锥孔气流速 150 L/h;脱溶剂气流速 1 000 L/h。TeA 定量离子为 196.1 > 139.0,定性离子为 196.1 > 112.1,锥孔电压为 30 V,碰撞能量均为 22 eV;TEN 定量离子为 413.1 > 141.1,定性离子为 413.1 > 214.1,锥孔电压 35 V,碰撞能量均为 20 eV。TeA 与 TEN 毒素定量分析采用峰面积微积分值,通过计算不同反应条件下的毒素峰面积与初始的毒素峰面积之比的负倒数来观察毒素消耗率的变化情况。

1.2.4 DBPs 毒性预测与试验

DBPs 毒性预测采用美国环保局 T.E.S.T. (V. 4.2.1) 软件预测大鼠口服半数致死量 (LD₅₀)、发育毒性和致突变性。

为进一步评价 TeA 的 DBPs 对细胞活力的影响,制备了一定量的氯 DBPs 的混合物。制备流程如下:将适量的 TeA 与 50 ml 磷酸盐缓冲液 (1.2 g/L, pH = 7.0) 进行氯化反应 1 h,用固相萃取柱 Oasis HLB 富集产物。上样后,用 5 ml 超纯水淋洗,10 ml 甲醇洗脱。将洗脱液用氮气吹干,DMSO 进行复溶。选择 Jurkat T 细胞验证 TeA 及其 DBPs 的细胞毒性。试验方法如下:将细胞置于 75 cm 培养皿中,在 37 $^{\circ}$ C 下加入 20 ml 细胞培养基,培养液中

添加 10% 胎牛血清、100 μ g/ml 青霉素和链霉素,细胞培养基每周换 2~3 次,置于 5% CO₂ 条件下加湿培养。将培养好的 Jurkat T 细胞接种到 96 孔平板中使其密度为 5 000 个/孔,在接受加药处理前先在培养箱培养 4 h。分别用不同浓度的 TeA 和 DBPs (0、62.5、125、250 和 500 μ mol/L) 分别作用 24、48 和 72 h,CCK-8 法检测细胞活力和增殖情况 (DBPs 的物质的量依据制备过程中消耗的母体 TeA 的量估算得到)。用微型平板阅读器测定每个孔板内细胞液在 450 nm 处的吸光度,结果以处理组与对照组细胞吸光度的比值来表示。

2 结果与分析

2.1 TeA 和 TEN 的氯代反应动力学特征

由于 TeA 与氯反应瞬时完成,无法监测其反应速率,因此尝试通过降低反应体系浓度来降低反应速率,但当 TeA 和氯的浓度降至 0.1 ng/L 时,反应仍是瞬时完成的;因此,本研究主要对 TEN 与氯反应的动力学特征进行考察。结果表明,随着反应体系中 pH 值的增加,TEN 动力学曲线的绝对斜率和反应速率也逐渐增大。当体系 pH 值为 7.5 时,与体系 pH 值为 7 时比较,TEN 反应速率明显加快;而在 pH 值分别为 8.0 和 8.5 时,TEN 反应动力学曲线的绝对速率分别为 0.029 3、0.030 2,反应速率依然在加快,但其速率变化幅度放缓 (图 1A)。随着磷酸盐缓冲体系中氯浓度 (0.85、1.7、3.4 mg/L) 的增加,TEN 的动力学反应曲线绝对斜率和反应速率逐渐增大,说明 TEN 氯代反应速度与反应体系中氯浓度呈正相关 (图 1B)。

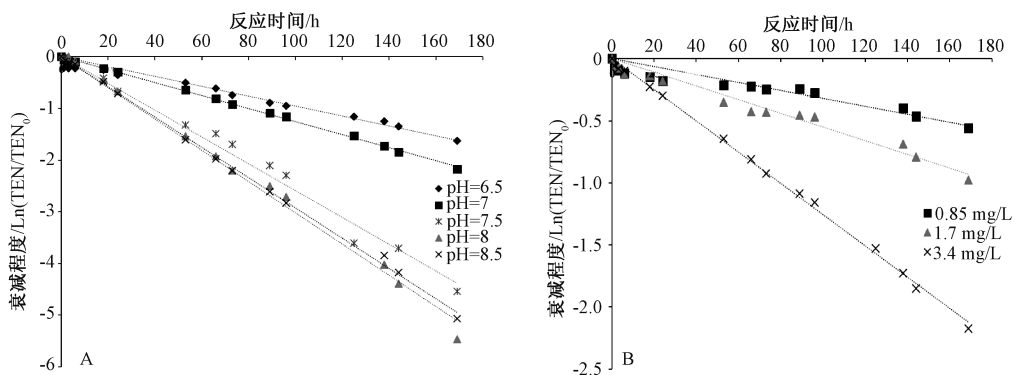


图 1 TEN 在不同 pH 值 (A) 和氯浓度 (B) 条件下反应动力学特征

Figure 1 Reaction kinetics of TEN under different pH (A) and chlorine concentrations (B) conditions

2.2 TeA 和 TEN 氯化反应产物的鉴定

TeA 与氯反应迅速,几乎是瞬时完成,而 TEN 氯化反应则较慢,约需一周时间。反应液经 UPLC Q-TOF/MS 进行结构鉴定,在 ESI⁺ 和 ESI⁻ 模式下检测新生成的 DBPs。结果显示,在 ESI⁺ 模式下,没有

检测到新生成物质的色谱峰。然而,在 ESI⁻ 模式下,对 TeA 与氯反应前后的总离子流图进行比较,发现了两个新生成的化合物。图 2 A 为 TeA 未加氯之前的总离子图,TeA 母体的分子离子峰为 m/z 196.097 9,保留时间为 1.58 min。两个新生成物质

分别命名为 DBP-188 和 DBP-240,其保留时间分别为 1.09、3.17 min(图 2B)。DBP-188 和 DBP-240 的二级质谱图见图 3 A、3B,其 m/z 的分别为 188.048 4 ($\Delta mDa=0.98$)、240.021 0 ($\Delta mDa=0.15$)。而 TEN 在 ESI^+ 和 ESI^- 模式下均未检出新生成物质,推测可能是由于新生成物质含量较低或者生成了 CO_2 、 H_2O 等小分子物质。使用 Unifi 软件对 TeA 新生成的 DBPs 进行结构预测。DBP-188 与 DBP-240 的分子离子峰分别符合含有一个氯(Cl)和两个 Cl 元素 的同位素模式,结合 Unifi 的分析结果,推测其分子式分别为 $C_8H_{12}ClNO_2$ ($\Delta mDa = 0.98$, 1Cl-TeA) 和 $C_8H_{13}Cl_2NO_3$ ($\Delta mDa = 0.15$, 2Cl-TeA),见表 1。从碎片信息推测,2Cl-TeA 首先失去一个氯原子,生成 m/z 204.042 8 ($\Delta mDa=0.1$)的碎片,接着又失去一个氯原子,生成 m/z 168.065 8 ($\Delta mDa = 0.1$)的碎片,这也从另一方面验证了 DBP-240 为 TeA 的二氯代物。DBP-188 的分子量比母体 TeA 小 8,不饱和度下降了 1,其分子离子峰的同位素峰比值符合一氯代物的形式,推测是 Cl 原子取代了与五元环相

连接的甲氧基。随后通过配备光电二极管阵列检测器的液相色谱串联馏分收集器对两种反应物进行了分离,并通过 NMR 波谱进一步确定产物结构。

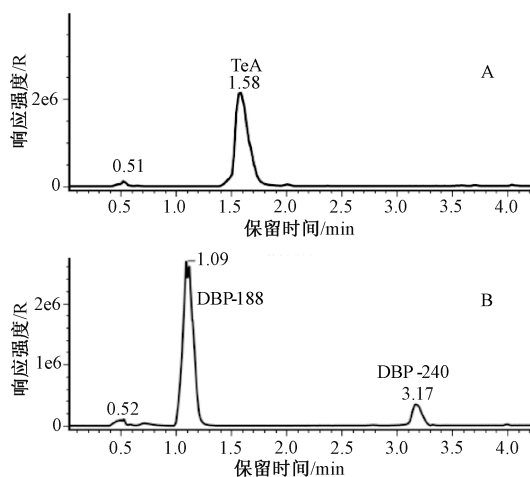


图 2 TeA 氯化消毒前(A)和消毒后(B)总离子流图
Figure 2 Total ion chromatograms of TeA before (A) and after chlorination (B)

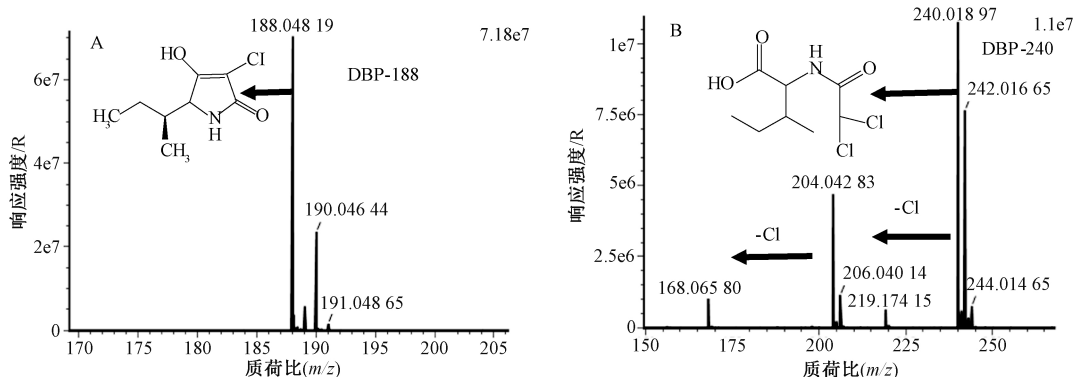


图 3 TeA 氯 DBPs DBP-188(A)和 DBP-240(B)的结构推测鉴定
Figure 3 Speculative identification of DBP-188 (A) and DBP-240 (B) of TeA

表 1 TeA 氯 DBPs 结构预测

Table 1 Structure prediction of chlorine DBPs of TeA

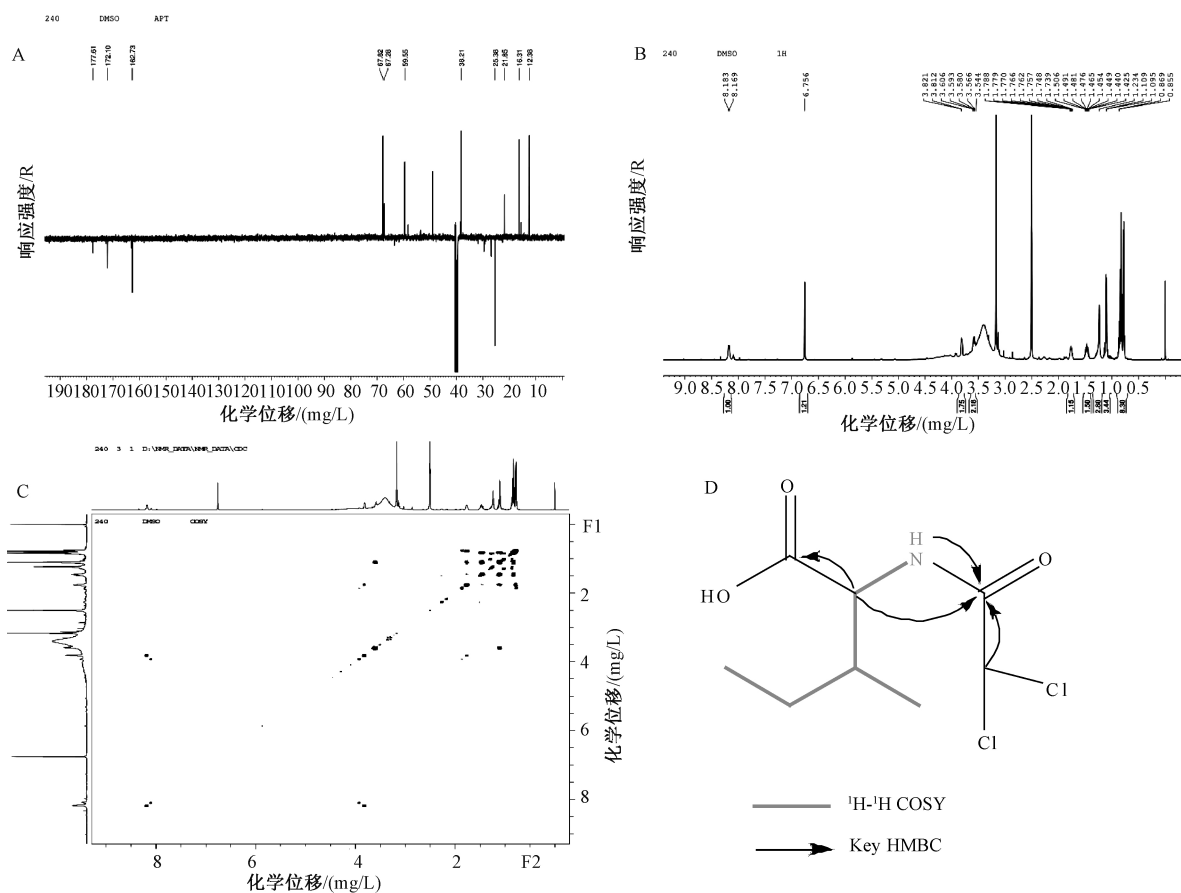
化合物	分子式	可信度/%	预测分子量 /(m/z)	相对误差 /(mg/L)	不饱和度
TeA	$C_{10}H_{15}NO_3$	99.999 2	196.097 917	2.755 370	4
DBP-188	$C_8H_{12}ClNO_2$	99.999 9	188.048 380	2.751 072	3
DBP-240	$C_8H_{13}Cl_2NO_3$	99.995 6	240.019 972	0.447 016	2

在利用 NMR 进行鉴定的过程中,由于富集后的 DBP-188 纯度和数量不能满足 NMR 的要求所以 DBP-188 的结构难以确定。而富集到的 DBP-240 纯度与数量均能满足鉴定需求,图 4 A、4B 为 DBP-240 NMR 的碳谱图和氢谱图,结合 1H 和 ^{13}C 数据分析,确定样品中化合物的分子式是 $C_8H_{13}Cl_2NO_3$ ($[M-H]^-$, 计算值 240.019 972, 0.447 016 mg/L),图 4B 中 240:242:244 同位素峰的比例接近 9:6:1,也印证了分子中含有 2 个 Cl 原子的推测。 1H 和 ^{13}C

谱中主要的化合物有 1 个三重峰甲基(0.82 Hz, t, 7.52 Hz; 12.8 Hz), 1 个双峰甲基(0.78 Hz, d, 7.0 Hz; 16.30 Hz), 2 个多重峰的亚甲基(1.76 Hz, m; 38.2/3.82 Hz, m, 59.6 Hz) 和 1 个单峰亚甲基(6.75 Hz, s; 67.8 Hz), 2 个羰基(172.1 和 162.7 Hz) 以及 1 个活泼氢(8.18 Hz, d, 6.6 Hz)。根据 1H - 1H 相关谱(COSY)(图 4C)可以连接得到 NH-C3-C5(C9)-C6-C7 链;由与 H-4、H-5、C-8 的 HMBC 相关,推断羧基与 C-4 相连;活泼氢 NH 和

H-4 与 C-2 的 HMBC 相关,证明酰胺键的存在;最后单峰亚甲基 H-1 与 C-2 的 HMBC 证明 C-1 与 C-2 之间的连接,剩余的两个 Cl 原子需要与 C-1 相连以满足其化学位移的要求。通过¹H-¹H COSY 谱图可以

看到 C-2' 和 C-3' 之间的连接,结合 H-2' 和 H-3' 与 C-1' 之间的 HMBC 相关,结合 C-1' 和 C-2' 的化学位移,从而推断其结构。根据采集到的波谱学数据,推断 DBP-240 化学结构如图 4D 所示。



注:A:NMR ¹³C 谱;B:NMR ¹H 谱;C:NMR COSY 图谱;D:DBP-240 鉴定结构
图 4 TeA 氯 DBPs DBP-240 的 NMR 鉴定

Figure 4 Identification of DBPs-240 by nuclear magnetic resonance

2.3 TeA 及其 DBPs 细胞毒性研究

一般来讲,由于 DBPs 通常为母体与氯发生取代反应,分子构成中增加了 Cl 元素,其毒性往往要高于母体物质^[14]。本研究首先采用体外毒理学预测软件 T.E.S.T.推测了 TeA 及其 DBP-188、DBP-240 的毒性。预测结果显示,与母体 TeA 比较, DBP-188 和 DBP-240 的大鼠口服 LD₅₀ 分别为 680.76 和 425.68 mg/kg,这表明 TeA 氯 DBPs 的口服毒性增强。T.E.S.T 软件通过将待分析化合物与已知毒性化合物的结构进行对比,预测化合物是否具有发育毒性与致畸性。结果显示,母体与两种氯 DBPs 均具有发育毒性。致畸性方面,母体 TeA 致畸性为阴性,而两种氯 DBPs 的致畸性为阳性(表 2)。

为进一步比较 TeA 及其 DBPs 混合物对细胞的毒性作用,采用 CCK-8 法对其毒性进行评价。CCK-8 法是常用的简便准确的细胞增殖和毒性分析方

表 2 TeA 及其 DBP-188、DBP-240 的毒性评估

化合物	口服 LD ₅₀ /(mg/kg)	发育毒性	致畸性
TeA	1 076.54	阳性	阴性
DBP-188	680.76	阳性	阳性
DBP-240	425.68	阳性	阳性

法,CCK-8 试剂的稳定性高,检测时间短,对细胞的毒性低,给试验结果带来的干扰小^[15-16]。结果表明,随着处理组加药浓度的增加,细胞毒性增强。母体 TeA 的细胞毒性最大,在浓度为 500 μmol/L,处理 24 h 时的细胞抑制率可高达 71% (图 5)。随着时间的推移,TeA 以及 DBPs 混合物对 Jurkat T 细胞的抑制作用逐渐减弱,这之前报道的一些有关毒物对 Jurkat T 细胞抑制作用剂量效应关系的研究存在不同^[17],推测这是由于细胞对化合物的适应性或者化合物本身的化学特性而引起的。

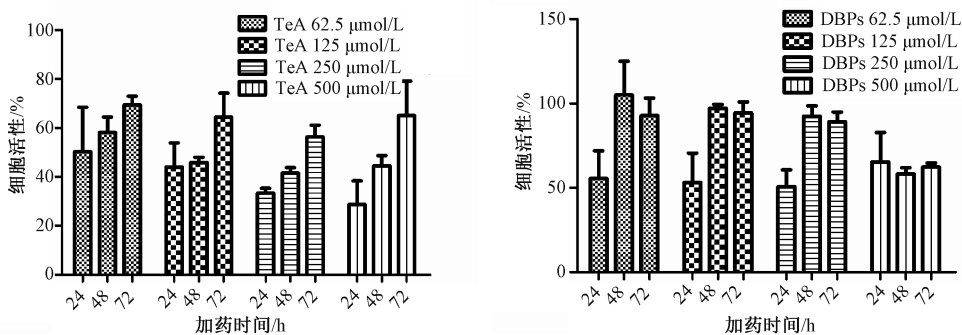


图5 TeA 及其 DBPs 混合物对 Jurkat T 细胞毒性作用
Figure 5 Cytotoxic effect of TeA and DBPs on Jurkat T cells

3 小结

本研究探究了饮用水中主要存在的污染物 TeA 和 TEN 在氯消毒过程中的动力学特征、转化产物及其毒性作用,可为监测饮用水中交链孢霉毒素及其氯 DBPs 的存在状况和进一步评价其毒理作用提供数据支撑。

参考文献

[1] HONG S G, PRYOR B M. Development of selective media for the isolation and enumeration of *Alternaria* species from soil and plant debris[J]. Can J Microbiol, 2004, 50(7):461-468.

[2] NIELSEN K F, GRAVESEN S, NIELSEN P A, et al. Production of mycotoxins on artificially and naturally infested building materials[J]. Mycopathologia, 1999, 145(1):43-56.

[3] STENNETT P J, BEGGS P J. *Alternaria* spores in the atmosphere of Sydney, Australia, and relationships with meteorological factors[J]. Int J Biometeorol, 2004, 49(2):98-105.

[4] OSTRY V. *Alternaria* mycotoxins: an overview of chemical characterization, producers, toxicity, analysis and occurrence in foodstuffs[J]. World Mycotoxin J, 2008, 1(2):175-188.

[5] YEKELER H, BITMIS K, OZCELIK N, et al. Analysis of toxic effects of *Alternaria* toxins on esophagus of mice by light and electron microscopy [J]. J Toxicol Pathol, 2001, 29 (4): 492-497.

[6] WOLLENHAUPT K, SCHNEIDER F, TIEMANN U. Influence of alternariol (AOH) on regulator proteins of cap-dependent translation in porcine endometrial cells[J]. Toxicol Lett, 2008, 182(1/3):57-62.

[7] BRUGGER E M, WAGNER J, SCHUMACHER D M, et al. Mutagenicity of the mycotoxin alternariol in cultured mammalian

cells[J]. Toxicol Lett, 2006, 164(3):221-230.

[8] FEHR M, PAHLKE G, FRITZ J, et al. Alternariol acts as a topoisomerase poison, preferentially affecting the IIα isoform[J]. Nutr Food Res, 2009, 53(4):441-451.

[9] HURTADO-MCCORMICK S, SÁNCHEZ L, MARTÍNEZ J, et al. Fungi in biofilms of a drinking water network: occurrence, diversity and mycotoxins approach [J]. Water Sci Tech-Water Sup, 2016, 16(4):905-914.

[10] 吕佳, 岳银玲, 张岚. 国内外饮用水消毒技术应用与优化研究进展[J]. 中国公共卫生, 2017, 33(3):428-432.

[11] NIE X B, LIU W J, ZHANG L P, et al. Genotoxicity of drinking water treated with different disinfectants and effects of disinfection conditions detected by umu-test [J]. J Environ Sci (China), 2017, 56(7):36-44.

[12] 金涛, 唐非. 饮用水氯化消毒副产物及其对健康的潜在危害 [J]. 中国消毒学杂志, 2013, 30(3):255-258.

[13] YIN J B, WU B, ZHANG X X, et al. Comparative toxicity of chloro- and bromo- nitromethanes in mice based on a metabolomic method [J]. Chemosphere, 2017, 185(6):20-28.

[14] 汪雪姣, 高乃云, 徐斌, 等. 饮用水消毒过程中典型内分泌干扰物的迁移转化 [J]. 中国给水排水, 2007, 23(14):12-17.

[15] FAN Q Y, ZHAO B S, WANG C G, et al. Subchronic toxicity studies of cortex dictamni extracts in mice and its potential hepatotoxicity mechanisms in vitro [J]. Molecules, 2018, 23 (10): 2486-2487.

[16] SUN Q Q, ZHANG W J, GUO Y J, et al. Curcumin inhibits cell growth and induces cell apoptosis through upregulation of miR-33b in gastric cancer [J]. Tumor Biol, 2016, 37 (10): 13177-13184.

[17] MANYES L, ESCRIVÁ L, RUIZ M J, et al. Beauvericin and enniatin B effects on a human lymphoblastoid Jurkat T-cell model [J]. Food Chem Toxicol, 2018, 115(3):127-135.