

DOI: 10. 7524/AJE. 1673-5897. 20120821001

古楠,刘永东,钟儒刚. N-亚硝基二甲胺(NDMA)的环境过程和毒理效应[J]. 生态毒理学报,2013,8(3): 338-343

Gu N, Liu Y D, Zhong R G. Environment process and toxicological effects of N-nitrosodimethylamine (NDMA) [J]. Asian Journal of Ecotoxicology, 2013, 8(3): 338-343 (in Chinese)

N-亚硝基二甲胺(NDMA)的环境过程和毒理效应

古楠, 刘永东*, 钟儒刚

北京工业大学生命科学与生物工程学院 北京 100124

摘要: N-亚硝基二甲胺(NDMA)是一种工业和环境污染物质,具有强烈的致癌、致畸和致突变毒性;实验证明它可导致动物很多器官包括肝脏、肺和肾脏的癌症;它几乎无处不在,广泛分布于人类的生活环境中,已引起了人们的高度重视。在综合了大量文献的基础上,充分总结了NDMA的物理和化学性质、来源、毒理学信息和暴露途径等,并就研究中尚未解决的问题作了讨论,以期期为NDMA的人类毒理效应研究以及各类标准的制定提供科学依据。

关键词: N-亚硝基二甲胺;暴露途径;毒性效应

文章编号: 1673-5897(2013)3-338-06 中图分类号: X171.5 文献标识码: A

Environment Process and Toxicological Effects of N-Nitrosodimethylamine (NDMA)

Gu Nan, Liu Yongdong*, Zhong Rugang

College of Life Science and Bioengineering, Beijing University of Technology, Beijing 100124, China

Received 21 August 2012 **accepted** 25 October 2012

Abstract: N-nitrosodimethylamine (NDMA) is an industrial and environmental pollutant. It has strong carcinogenic, mutagenic and teratogenic effects. NDMA was demonstrated to cause cancers in organs, including liver, lung, and kidney in animals. It aroused great attention resulting from its wide distribution in the environment. The physical and chemical properties of NDMA, its origins and toxicological data were fully summarized as well as its exposure approach. Additionally, some unsolved problems in this area were discussed. This review aims to provide a theoretical basis for the study of toxic effects of NDMA on human and formulating national standards of China.

Keywords: N-nitrosodimethylamine (NDMA); exposure approach; toxicity

2008年,全世界共有760万人死于癌症;据估计,到2030年,每年死于癌症的人数将达到约1310万^[1]。具体到中国,2008年癌症死亡人数300万;专家预计2020年死亡人数将超过400万^[2]。癌症

已经成为威胁人类健康的“第一杀手”,长期以来,大量科学工作者一直在致力于攻克癌症,其中从癌症的成因上寻找攻克的方法是一条不可缺少的途径。世界卫生组织(WHO)指出,人类癌症80%~

收稿日期:2012-08-21 录用日期:2012-10-25

基金项目:国家环保公益项目子课题“环境致癌物N-亚硝胺人体健康水质基准的研究”(2010467032)

作者简介:古楠(1987-)女,硕士,研究方向为NDMA的毒理效应,E-mail: elvelyn@126.com;

* 通讯作者(Corresponding author):E-mail: ydliu@bjut.edu.cn

90% 由环境因素导致,其中 80% 以上与化学致癌物有关。化学致癌物主要包括植物毒素、多环芳烃、霉菌毒素、热解素和 N-亚硝基类化合物(NNC)等^[3-9]。在已被研究报导的 300 多种 N-亚硝基化合物中,约 90% 具有致癌活性,其中 N-亚硝基二甲胺(NDMA)是 N-亚硝基化合物中结构最简单而致癌性、诱变性与致畸性最强的物质之一^[10-11]。

1 N-亚硝基二甲胺的基本性质

N-亚硝基二甲胺是二烷基亚硝胺类物质中最简单的一种,分子式为 $C_2H_6N_2O$ 。图 1 为 NDMA 的分子结构。

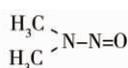


图 1 NDMA 分子结构

Fig. 1 Molecular structure of NDMA

据报道,NDMA 可诱发各种受试动物产生肿瘤,致癌性要远远超过三氯甲烷。近年来,在饮用水处理厂和污水处理厂的消毒过程中,它作为一种消毒副产物出现,从而引起了人们的高度关注。NDMA 的物理和化学性质为:室温下液态,黄色无味,熔点 $-25^{\circ}C$,沸点 $154^{\circ}C$,密度 $1.0059 g \cdot mL^{-1}$,蒸汽压 $359.9883 Pa (20^{\circ}C)$,亨利常数 $0.2016 Pa \cdot m^3 \cdot mol^{-1} (37^{\circ}C)$,辛醇-水分配系数($\log K_{ow}$) -0.57 ,易溶于水、二氯甲烷、醇和醚等。

2 N-亚硝基二甲胺的来源

NDMA 广泛存在于工业产品中,例如燃料、润滑油、烟草、除草剂、杀虫剂、橡胶制品以及一些由氨基吡啉构成的药物。另外,在食物的加工、储存以及运输等过程中也会产生 NDMA。除了食物本身存在的 NDMA 外,当食物中存在二级胺时,人类摄入后在体内会生成 NDMA。虽然,NDMA 的形成机理已有较全面的研究,但是在人体内的形成量还没有充分的研究。

3 N-亚硝基二甲胺的存在形式

NDMA 广泛存在于饮料、食物、烟草烟雾、橡胶制品(甚至包括婴儿奶瓶)中,所以啤酒厂、清洁剂厂、杀虫剂厂、制革厂、橡胶轮胎厂、鱼类及食品加工厂、染料厂和化妆品制造厂等均是 NDMA 的潜在释放源。

1962 年, van Rheenen^[12] 在乳牛的粪便中发现

了形成 NDMA 的前体物质 DMA(二甲胺),他认为该物质是通过农业径流进入地表水,而后随着饮水的摄入进入到乳牛的消化系统中的。1974 年, Ayanaba 等^[13] 发现,如果污泥中存在硝酸盐或者亚硝酸盐,就会与原本存在于污泥中的烷基胺通过生物或化学的作用直接转化成 NDMA,所以当下水道的污泥与富含硝酸盐或者亚硝酸盐的土壤接触时就可能产生 NDMA。1978 年, Pancholy^[14] 指出,农业或家用杀虫剂在制造和运输的过程中都会形成 NDMA 而这种有害物质会随着杀虫剂在农业、医院以及家庭中的使用而进入到环境当中。1980 年, Goff 等^[15] 在燃烧柴油的汽车尾气中也发现了 NDMA。1989 年,美国毒物与疾病登记署(The Agency for Toxic Substances and Disease Registry, ATSDR)^[16] 提出,如果在工业生产过程中使用到硝酸盐或者亚硝酸盐和胺,且在 pH 值比较适宜的情况下就会产生 NDMA 这种副产物;例如,当烷基胺(主要是二甲胺和三甲胺)与氮氧化物、亚硝酸或亚硝酸盐接触时,就有可能反应生成 NDMA。

NDMA 众多的来源导致了它在空气、水、土壤中的广泛存在,但是 NDMA 最主要的排放形式还是随给水和污水排出。早在 1994 年,人们就发现在饮用水的处理过程中会形成 NDMA。2003 年, Richardson^[17] 指出,当水中存在含氮有机物时,用氯化法或者氯胺法进行消毒处理就会产生 NDMA 这种消毒副产物。饮用水厂中 NDMA 的形成与工业污染地下水、阴离子树脂的使用及氯化消毒有关。污水处理厂中 NDMA 的主要来源有工业污染、排污管道中除草剂的使用、生活污水以及污水处理厂二级出水氯化消毒等。

4 N-亚硝基二甲胺的暴露途径

4.1 外源

4.1.1 从水中摄入

1990 年,在针对加拿大安大略湖地区污水处理厂排水的调查中^[18],39 份样本中有 27 份被检出含有 NDMA,浓度最高的为 $0.22 \mu g \cdot L^{-1}$ 。

另外,1990—1998 年,从安大略湖地区的 101 个水处理厂取 390 份未处理的地表水样本^[19],37 个工厂的样本中都检测出了 NDMA ($> 0.001 \mu g \cdot L^{-1}$),平均浓度为 $1.27 \times 10^{-3} \mu g \cdot L^{-1}$,最高浓度是 $8.00 \times 10^{-3} \mu g \cdot L^{-1}$ 。

2001 年,美国加利福尼亚卫生服务部(California Department of Health Services, DHS)^[20] 调查了该州

饮用水系统中 NDMA 的含量。在 20 份使用氯胺消毒后的饮用水样本中,有 3 份样本的 NDMA 浓度都超过了 $0.01 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$,而所有使用氯气作为消毒剂的 8 份样品中,NDMA 的浓度都低于 $0.005 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 。

2009 年,加拿大调查了 33 个水处理厂,其中 3 个工厂的 NDMA 浓度比较低,但是每个工厂出厂水和供水系统中都含有 NDMA,浓度范围为 $1\sim 2 \text{ ng}\cdot\text{L}^{-1}$,且这 3 个工厂都以氯胺作为二级消毒剂^[21]。

目前,饮用水中的 NDMA 一般是在水处理过程中形成的,水源水中 NDMA 的含量很少。消毒剂类型和浓度、消毒接触时间、前体物的种类和浓度、pH、温度和浊度等是水中影响 NDMA 生成的主要因素^[22-23]。通常 NDMA 的形成与氯胺消毒是否作为饮用水的二级消毒剂有关,亚硝胺类物质主要都是在这一过程中产生的,且在供水系统中还会继续产生亚硝胺类物质。

4.1.2 从空气中摄入

1990 年,在加拿大安大略省的工业和城镇地区,通过对 5 个城市采集的 7 份空气样本的检测发现^[18],其中 NDMA 的浓度均低于检测限,浓度范围为 $0.0034\sim 0.0046 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ 。而在化学产品生产设备的周围空气中采集的 41 份样品中,NDMA 的浓度最高为 $0.230 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$,其中有 20 份样品的 NDMA 浓度高于检测限,且越靠近生产设备 NDMA 的浓度越高。

美国的一些现有数据表明,吸烟所产生的烟雾会导致室内空气中 NDMA 浓度提高,最高可达 $0.24 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$;而使用同样的方法,在无吸烟者住所的室内空气中均未检出 NDMA(检出限为 $0.003 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$)^[24]。

4.1.3 从食物中摄入

当食物中的硝酸盐和亚硝酸盐随着食物进入胃,与胃酸反应就会生成含有亚硝基的化合物,随即与胺类物质反应生成 NDMA。

4.1.4 从消费品中摄入

很多个人护理用品以及化妆品中都含有 NDMA,例如洗发露、护发素、染发剂、沐浴露、面霜、精油和洗面奶等,这是由于亚硝酸盐或氮氧化物等亚硝化基团与大量应用在这些消费品中的胺类物质发生了反应。

橡胶制品与人体皮肤的接触是另一个人体暴露于 NDMA 的途径,因为在橡胶硫化的过程中使用了二烃基作为催化剂和稳定剂。另外,在医用产品中也能检测到 NDMA(例如橡胶奶嘴)。

烟草中的天然成分在腌制和发酵过程中发生的

亚硝化反应会形成 3 种类型 N-亚硝基类化合物:挥发的、不挥发的以及烟草中特有的 N-亚硝胺类物质。另外,香烟的燃烧会使其中的挥发性 N-亚硝胺类物质发生热解反应,这其中就包括 NDMA。而这一过程产生 NDMA 的量取决于烟草的物理化学性质,例如有机氮的含量、硝酸盐是否存在等。此外,烟草中的尼古丁是一种很特殊的 NDMA 前体物质。

4.2 内源

现在已经有证据证明,即使是痕量的胺和酰胺在人和动物体内也可以经过亚硝化作用生成亚硝胺类物质。例如,胃内有一类含有硝酸盐还原酶的细菌,当胃酸缺乏时,胃液 pH 值大于 5 时此类细菌有高度活性,利于将硝酸盐转化成亚硝酸盐,进而与胺类结合成亚硝胺。亚硝胺类物质在各个器官形成的量的多少由很多因素所决定,例如不同种类胺的亲核性、底物的浓度、pH 等。

5 N-亚硝基二甲胺的动力学和代谢

5.1 吸收

虽然关于人体对 NDMA 的吸收没有定量的研究数据,但是对于实验生物的研究表明,超过 90% 经口摄入的 NDMA 都会非常快地被肠道下部所吸收^[25]。另外,Spiegelhalter 等^[26]的研究表明,给大鼠皮下注射含有 $350 \mu\text{g}$ 的 NDMA 溶液,随后在尿液中检测出的含量仅为注射量的 0.03%。

5.2 分布和排泄

NDMA 一旦被人体吸收,它的代谢产物就可以在人体中广泛分布,并且可以通过母乳传递给下一代。当给怀孕的啮齿类动物注射 N-亚硝胺类物质时,其胎儿的体内也会含有该物质及其代谢物。药物代谢动力学研究表明,对多种实验室生物静脉注射 NDMA 会很快通过新陈代谢进入肝脏以及肝脏周边的器官,而其代谢物会通过尿液或者二氧化碳排出体外。

5.3 代谢

关于人体内 NDMA 代谢的定量数据目前尚不完善,不同的物种对于 NDMA 的代谢程度不同,但是有实验数据表明,人体对于 NDMA 的代谢和实验室生物差异不大。

6 N-亚硝基二甲胺的毒性

目前,国际癌症研究机构(International Agency for Research on Cancer, IARC)将 N-亚硝胺类物质列为人类致癌物;其中,NDMA 为 2A 类,该类物质对人类致癌性证据有限但实验动物致癌性证据充足。

6.1 短期毒性

急性毒性实验主要测定半数致死量(浓度) 观察急性中毒表现 通常为小鼠或大鼠采用经口、吸入或经皮染毒途径 确定毒作用方式、中毒反应 并为亚急性和慢性毒性实验的观察指标及剂量分组提供参考。

1978 年 IARC^[27] 向大鼠和小鼠的腹腔中灌入 NDMA 对大鼠的半致死量为 $43 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 对小鼠的半致死量为 $20 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 。在其他实验室生物实验中, 当 NDMA 的剂量为 $30 \sim 60 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 时, 可对肝(肝中毒)、肾(肿瘤) 以及睾丸(输精上皮组织坏死) 产生影响^[28-31]; 同时 NDMA 的吸入毒性也很高, 大鼠 4 h 半致死量为 $240 \text{ mg}\cdot\text{m}^{-3}$ 小鼠 4 h 半致死量为 $176 \text{ mg}\cdot\text{m}^{-3}$ ^[16]。另外, 表 1 给出了在其他一些文献中的哺乳动物在不同的实验条件下摄入 NDMA 的实验数据, 在这些实验条件下, NDMA 均表现出不同程度的肝毒性。

6.2 慢性毒性及致癌性

在所有的实验室生物实验中, NDMA 均表现出致癌性。虽然很多研究都受限于现有的标准(例如小群体、单一剂量水平、有限的组织病理学的检验方法等), 但是哺乳动物(例如大鼠、小鼠、仓鼠等) 通过口服、吸入或者气管滴注 NDMA 而导致癌症的研

究已经很全面了。表 2 给出了一些相关的实验数据。另外, 对怀孕的大鼠进行腹膜内注射、对怀孕的小鼠进行胃管注入 NDMA 都会增加其后代患肝脏或者肾脏肿瘤的频率。

下面这个实验由于所用受试生物的数量之多和实验浓度的范围之广被认为是对 NDMA 最全面的定量风险评估^[32-33] 这给人们研究 NDMA 的暴露-反应关系提供了更详细的数据。该实验的受试生物为大鼠, 分为 15 个剂量组和 1 个对照组, 每个剂量组包含 60 只公鼠和 60 只母鼠, 每天喂食含有 NDMA 的饮用水; 公鼠每天喂食 NDMA 的含量为 $0.001 \sim 0.697 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, 母鼠每天喂食 NDMA 的含量为 $0.002 \sim 1.224 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$; 对照组包含 120 只公鼠和 120 只母鼠, 每天喂食不含 NDMA 的饮用水。大鼠的存活时间随着 NDMA 剂量的增加而减少, 暴露于最高剂量 ($1.224 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$) 下的大鼠存活不到 1 年, 低剂量 ($0.001 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$) 下最高可活 3.5 年。在低剂量 NDMA 的作用下, 患肝脏肿瘤的大鼠的数量与剂量率成正比, 且没有临界值。

除了哺乳动物, 水生生物也是评价化学品毒性效应的重要受试生物。表 3 给出了 NDMA 对一些水生生物的慢性毒性实验值。

表 1 不同实验条件下 NDMA 对 8 种哺乳动物的短期毒性

Table 1 Short-term toxicities of NDMA to eight mammals under different experimental conditions

哺乳动物	I		II		III		途径
	日剂量/($\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)	时间/d	日剂量/($\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)	时间/d	日剂量/($\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)	时间/d	
大鼠	1	30	3.8	7~28	5	5~11	经口
小鼠	5	7~28					饮用水
仓鼠	4	1~28					经口
几内亚猪	1	30	5	5~11			经口
猫	1	30	5	5~11			经口
猴子	1	30	5	5~11			经口
狗	2.5	2*	0.32	23~34			经口或混入牛奶中

注: 表中数据来源于文献[19, 27]; * 每周暴露 2 d 持续 3 周。

表 2 NDMA 对哺乳动物的致癌性

Table 2 Carcinogenicity of NDMA to mammals

哺乳动物	每日剂量	途径	效应	参考文献
大鼠	$5 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$	饮用水	肝脏和睾丸间质肿瘤	[34-36]
小鼠	$10 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$	喂食	肝脏和睾丸间质肿瘤	[37-41]
仓鼠	$0.01 \sim 5 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$	饮用水	肝脏、肺脏以及肾脏恶性肿瘤	[42]
		气道内滴入	肝脏肿瘤	[42]

表 3 NDMA 对水生生物的慢性毒性

Table 3 Chronic toxicity of NDMA to aquatic organisms

物种	时间	影响	剂量	参考文献
克原氏螯虾	6 个月	触角腺体退化, 肝胰腺增生	$100 \sim 200 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$	[43]
虹鳟鱼	78 周	肝细胞恶性肿瘤	$200 \sim 800 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$	[44]

7 结语

由上所述,可见 NDMA 对各种动物的毒性研究工作开展得较为深入,但仍然有许多问题亟待解决。(1) 鉴于 NDMA 来源多且分布广泛,我国应在空气质量标准、水质标准以及食品中污染物限量等标准中制定出具体限定值;(2) 同时还应制定出更加有效且经济环保的方法以减少环境中的 NDMA,减少人体对其摄入,如利用 NDMA 对紫外光的敏感性使其在水源水、供水系统以及饮用水中降解,或以两种或多种金属耦合作为催化剂降低其在饮用水中的含量;减少食品和消费品中相关 NDMA 前体如亚硝酸盐的使用,或是适当添加一些保护性的抑制剂等;(3) 目前对饮用水、空气、食物等外源中所含有的 NDMA 的资料有限,暴露人群和有害效应资料的缺乏,只有不断补充这些数据,开展 NDMA 对于人体暴露的研究与评估,才能为完善我国 NDMA 的各项标准奠定科学的基础。

通讯作者简介:刘永东(1975—),女,博士后,副研究员,主要研究方向为(1) 致癌性化学物质形成机理及抑制方法;(2) 化学物质致癌机理;(3) 药物及生物毒性分子作用机理;发表学术论文 40 余篇,其中 SCI 收录论文 28 篇。

参考文献:

- [1] World Health Organization. Cancer [EB/OL]. (2013-01-01) [2013-05-01]. <http://www.who.int/media-centre/factsheets/fs297/zh/>
- [2] 赵平. 2008 中国肿瘤登记年报[R]. 北京: 军事医学科学出版社, 2009
- [3] Dai Q H. Di-Region Theory: Mechanism of Carcinogenesis and Non-Empirical Quantitative Structure Biological Activity Relationship of Carcinogens [M]. Beijing: Science Press, 2000: 45-57
- [4] Lin H L, Hollenberg P F. N-Nitrosodimethylamine-mediated formation of oxidized and methylated DNA bases in a cytochrome P450 2E1 expressing cell line [J]. Chemical Research in Toxicology, 2001, 14(5): 562-566
- [5] Goto Y, Matsuda T, Ito K, et al. Mutagenicities of N-nitrosodimethylamine and N-nitrosodiethylamine in drosophila and their relationship to the levels of o-alkyl adducts in DNA [J]. Mutation Research, 1999, 425(1): 125-134
- [6] Chhabra S K, Anderson L M, Perella C, et al. Coexposure to ethanol with N-Nitrosodimethylamine or 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone during lactation of rats: marked increase in O6-methylguanine-DNA adducts in maternal mammary gland and in suckling lung and kidney [J]. Toxicology and Applied Pharmacology, 2000, 169(2): 191-200
- [7] Lijinsky W. Chemistry and Biology of N-Nitroso Compounds [M]. Cambridge: Cambridge University Press, 1992: 336-392
- [8] Bogovski P, Bogovski S. Special report animal species in which N-nitroso compounds induce cancer [J]. International Journal of Cancer, 1981, 27(4): 471-474
- [9] Mende P, Spiegelhalder B, Preussmann R. A Sensitive analytical procedure for the detection of N-nitrosamides via their alkylating activity [J]. Food and Chemical Toxicology, 1989, 27(4): 475-478
- [10] Hollingsworth R E, Lee W H. Tumor suppressor genes: New prospects for cancer research [J]. Journal of the National Cancer Institute, 1991, 83(2): 91-96
- [11] Chen W H, Young T M. NDMA formation during chlorination and chloramination of aqueous diuron solutions [J]. Environmental Science & Technology, 2008, 42(4): 1072-1077
- [12] van Rheenen D L. Determination of biogenic amines in faeces of normal dairy cattle [J]. Nature, 1962, 193(4811): 170-171
- [13] Ayanaba A, Alexander M. Transformations of methylamines and formation of a hazardous product, dimethylnitrosamine, in samples of treated sewage and lake water [J]. Journal of Environmental Quality, 1974, 3(1): 83-89
- [14] Pancholy S K. Formation of carcinogenic nitrosamines in soils [J]. Soil Biology and Biochemistry, 1978, 10(1): 27-32
- [15] Goff E U, Coombs J R, Fine D H. Determination of N-nitrosamines from diesel engine crankcase emissions [J]. Analytical Chemistry, 1980, 52(12): 1833-1836
- [16] Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Toxicological Profile for N-nitrosodimethylamine [R]. Washington DC: ATSDR, 1989
- [17] Richardson S D. Disinfection by-products and other emerging contaminants in drinking water [J]. Trends in Analytical Chemistry, 2003, 22(10): 666-684
- [18] Ontario Ministry of the Environment. N-nitrosodimethylamine [R]. Toronto: OME, 1991
- [19] International Programme on Chemical Safety. N-nitrosodimethylamine [R]. Geneva: IPCS, World Health Organization, 2002
- [20] California Department of Health Services. Studies on the occurrence of NDMA in drinking water [EB/OL]. (2002-03-15) [2012-06-15]. <http://www.cdph.ca.gov/certlic/drinkingwater/Documents/NDMA/NDMAstudies.pdf>

- [21] Tugulea A M , Aranda-Rodriguez R , Kubwabo C , et al. National survey of disinfection by-products and selected emerging contaminants in Canadian drinking water—first year results [C]. 14th Canadian National Drinking Water Conference , Saskatoon , 2010
- [22] Zhao Y Y , Boyd J M , Woodbeck M , et al. Formation of N-nitrosamines from eleven disinfection treatments of seven different surface waters [J]. *Environmental Science & Technology* , 2008 , 42(13) : 4857 – 4862
- [23] Zhou W J , Boyd J M , Qin F , et al. Formation of N-nitrosodiphenylamine and two new N-containing disinfection byproducts from chloramination of water containing diphenylamine [J]. *Environmental Science & Technology* , 2009 , 43(21) : 8443 – 8448
- [24] Brunneemann K D , Hoffmann D. Chemical studies on tobacco smoke LIX. Analysis of volatile nitrosamines in tobacco smoke and polluted indoor environments [J]. IARC Scientific Publication , 1978 , 19: 343 – 356
- [25] Daugherty J P , Clapp N K. Studies on nitrosamine metabolism: I. Subcellular distribution of radioactivity in tumor-susceptible tissues of RFM mice following administration of (¹⁴C) dimethylnitrosamine [J]. *Life Sciences* , 1976 , 19(2) : 265 – 271
- [26] Spiegelhalder B , Eisenbrand G , Preussmann R. Urinary excretion of N-nitrosamines in rats and humans [J]. IARC Scientific Publication , 1982 , 41: 443 – 449
- [27] International Agency for Research on Cancer. Some N-nitroso Compounds [R]. [S. l.]: IARC , 1978
- [28] Magee P N , Barnes J M. Induction of kidney tumors in the rat with dimethylnitrosamine (N-nitrosodimethylamine) [J]. *The Journal of Pathology and Bacteriology* , 1962 , 84(1) : 19 – 31
- [29] Schmidt J D , Murphy G P. Urinary lactic dehydrogenase activity in rats with dimethylnitrosamine induced renal tumors [J]. *Investigative Urology* , 1966 , 4(1) : 57 – 63
- [30] Hard G C , Butler W H. Cellular analysis of renal neoplasia: Light microscope study of the development of interstitial lesions induced in the rat kidney by a single carcinogenic dose of dimethylnitrosamine [J]. *Cancer Research* , 1970 , 30(11) : 2806 – 2815
- [31] McLean A E M , Magee P N. Increased renal carcinogenesis by dimethyl nitrosamine in protein deficient rats [J]. *British Journal of Experimental Pathology* , 1970 , 51(6) : 587 – 590
- [32] Peto R , Gray R , Brantom P , et al. Effects on 4080 rats of chronic ingestion of N-nitrosodiethylamine or N-nitrosodimethylamine: A detailed dose-response study [J]. *Cancer Research* , 1991 , 51(2) : 6415 – 6451
- [33] Peto R , Gray R , Brantom P , et al. Dose and time relationships for tumor induction in the liver and esophagus of 4080 inbred rats by chronic ingestion of N-nitrosodiethylamine or N-nitrosodimethylamine [J]. *Cancer Research* , 1991 , 51(2) : 6452 – 6469
- [34] Terao K , Aikawa T , Kera K. A synergistic effect of nitrosodimethylamine on sterigmatocystin carcinogenesis in rats [J]. *Food and Cosmetics Toxicology* , 1978 , 16(6) : 591 – 596
- [35] Arai M , Aoki Y , Nakanishi K , et al. Long-term experiment of maximal non-carcinogenic dose of dimethylnitrosamine for carcinogenesis in rats [J]. *Gann* , 1979 , 70(4) : 549 – 558
- [36] Lijiinsky W , Reuber D M. Carcinogenesis in rats by nitrosodimethylamine and other nitrosomethylalkylamines at low doses [J]. *Cancer Letters* , 1984 , 22(1) : 83 – 88
- [37] Terracini B , Palestro G , Gigliardi M R , et al. Carcinogenicity of dimethylnitrosamine in Swiss mice [J]. *British Journal of Cancer* , 1966 , 20(4) : 871 – 876
- [38] Clapp N K , Toya R E. Effect of cumulative dose and dose rate on dimethylnitrosamine oncogenesis in RF mice [J]. *Journal of the National Cancer Institute* , 1970 , 45(3) : 495 – 498
- [39] Anderson L M , Priest L J , Budinger J M. Lung tumorigenesis in mice after chronic exposure in early life to a low dose of dimethylnitrosamine [J]. *Journal of the National Cancer Institute* 1979 , 62(6) : 1553 – 1555
- [40] Anderson L M , Harrington G W , Pylypiw H M JR , et al. Tissue levels and biological effects of N-nitrosodimethylamine in mice during chronic low or high dose exposure with or without ethanol [J]. *Drug Metabolism and Disposition* , 1986 , 14(6) : 733 – 739
- [41] Anderson L M , Carter J P , Logsdon D L , et al. Characterization of ethanol's enhancement of tumorigenesis by N-nitrosodimethylamine in mice [J]. *Carcinogenesis* , 1992 , 13(11) : 2107 – 2111
- [42] Tanaka A , Hisanaga A , Inamasu T , et al. A comparison of the carcinogenicity of N-nitrosodiethylamine and N-nitrosodimethylamine after intratracheal instillation into Syrian golden hamsters [J]. *Food and Chemical Toxicology* , 1988 , 26(10) : 847 – 850
- [43] Harshbarger J C , Cantwell G E , Stanton M F. Effects of N-nitrosodimethylamine on the crayfish , *Procambarus clarkii* [C]. *Proceedings , International Colloquium on Insect Pathology* , Maryland , 1971
- [44] Grieco M P , Hendricks J D , Scanlan R A , et al. Carcinogenicity and acute toxicity of dimethylnitrosamine in rainbow trout (*Salmo gairdneri*) [J]. *Journal of the National Cancer Institute* , 1978 , 60(5) : 1127 – 1131 ◆