

聚六亚甲基胍毒性研究进展

杨正丽, 洪新宇

上海市疾病预防控制中心, 化学品毒性检定所/国家环境保护新型污染物环境健康影响评价重点实验室, 上海 200336



DOI 10.11836/JEOM21167

摘要:

聚六亚甲基胍(PHMG)是一种被广泛使用的胍类消毒剂。自韩国发生加湿器消毒剂(主要成分是 PHMG)肺损伤事件以来,其吸入毒性引起了研究者的重视与关注。目前国内关于吸入 PHMG 毒性的研究较少,本文在国内外研究基础上对 PHMG 的吸入毒性及其他毒性做一综述,系统性介绍了目前已经报道的 PHMG 毒性,包括吸入毒性及其毒性机制和其他可能毒性如肝脏毒性、心血管毒性、免疫毒性以及生殖和发育毒性,揭示了不规范使用 PHMG 对机体的影响及其可能的机制,为我国合理使用 PHMG 消毒剂和后续开展相关研究奠定理论基础与提供科学依据。

关键词: 聚六亚甲基胍; 加湿器; 消毒剂; 吸入毒性; 毒理机制

Advances on toxicity of polyhexamethyl guanidine YANG Zhengli, HONG Xinyu (Institute of Chemical Toxicity Testing/State Environmental Protection Key Laboratory of Environmental Health Impact Assessment of Emerging Contaminants, Shanghai Municipal Center for Disease Control and Prevention, Shanghai 200336, China)

Abstract:

Polyhexamethyl guanidine (PHMG) is a widely used guanidine disinfectant. Since a lung injury incident induced by humidifier disinfectant (PHMG was identified as a main component) was reported in Korea, its inhalation toxicity has attracted the attention of researchers. At present, there are few domestic studies on inhalation toxicity of PHMG. In this paper, based on the domestic and foreign studies of PHMG, the toxicities of PHMG, including inhalation toxicity and associated toxic mechanism, and other potential toxicities, such as liver toxicities, cardiovascular toxicity, immunotoxicity, and reproductive and developmental toxicity, were systematically introduced, revealing that the effects of use of PHMG in a non-standard manner on the body and its possible mechanisms, which could provide reference for the use of PHMG properly and to lay a theoretical foundation and provide a scientific basis for follow-up study.

Keywords: polyhexamethyl guanidine; humidifier; disinfectant; inhalation toxicity; mechanism

基金项目

上海市疾病预防控制中心青耕计划(青耕 2021-34)

作者简介

杨正丽(1993—),女,硕士,医师;
E-mail: yangzhengli@scdc.sh.cn

通信作者

洪新宇, E-mail: hongxinyu@scdc.sh.cn

伦理审批 不需要

利益冲突 无申报

收稿日期 2021-04-25

录用日期 2021-06-10

文章编号 2095-9982(2022)01-0099-06

中图分类号 R114

文献标志码 A

►引用

杨正丽, 洪新宇. 聚六亚甲基胍毒性研究进展 [J]. 环境与职业医学, 2022, 39(1): 99-104.

►本文链接

www.jeom.org/article/cn/10.11836/JEOM21167

Funding

This study was funded.

Correspondence to

HONG Xinyu, E-mail: hongxinyu@scdc.sh.cn

Ethics approval Not required

Competing interests None declared

Received 2021-04-25

Accepted 2021-06-10

► To cite

YANG Zhengli, HONG Xinyu. Advances on toxicity of polyhexamethyl guanidine[J]. Journal of Environmental and Occupational Medicine, 2022, 39(1): 99-104.

► Link to this article

www.jeom.org/article/en/10.11836/JEOM21167

聚六亚甲基胍(polyhexamethylene guanidine, PHMG)是一种无色、无臭和无腐蚀性的胍类消毒剂,一般以盐酸盐、磷酸盐和丙酸盐等盐类形式存在^[1]。早期 PHMG 的毒理学研究中,急性经口和经皮毒性研究显示 SD 大鼠暴露于 PHMG 磷酸盐(PHMG phosphate, PHMG-P)的半数致死剂量分别为 610 mg·kg⁻¹和大于 2000 mg·kg⁻¹;局部毒性研究显示 PHMG-P 对家兔皮肤无刺激作用;遗传毒性研究显示 PHMG-P 对小鼠骨髓嗜多染红细胞无致微核作用^[2-3]。因此,PHMG 消毒剂因其低毒、稳定、易溶于水和强杀菌能力等特性而被广泛应用于医疗卫生、家庭生活、食品工业、水产和畜牧养殖等各个领域^[4],其具体使用范围包括空气消毒、环境及普通物体表面消毒、皮肤黏膜消毒、瓜果蔬菜消毒和餐饮具消毒等。

然而,自韩国发生加湿器消毒剂致肺损伤事件以来^[5-6],PHMG 的吸入毒性开始引起人们的重视与关注。2020 年 7 月,韩国社会灾难调查特别委员会公布调查结果,称在 1994—2011 年期间,韩国约 627 万人使用过加湿器消毒剂,其中约 67 万人因此而健康受损,1.4 万人因此而死亡^[7]。由此可见,PHMG 的吸入

毒性不容小觑。目前,已有不少关于 PHMG 吸入毒性的流行病学与毒理学研究,本文将在在此基础上对 PHMG 的吸入毒性及其他毒性研究进展做一综述。

1 吸入毒性

2011 年春季,韩国暴发不明原因的急性肺损伤事件。患者临床表现有咳嗽和呼吸困难等症状;影像学检查显示患者肺部先呈现多发性灶斑片状实变,随后呈现弥漫性小叶中央磨玻璃不透明结节表现;常规的抗感染治疗与免疫抑制疗法均无效^[8]。韩国疾病预防控制中心(Korean Center for Disease Control and Prevention, KCDC)基于此事件开展了病例对照流行病学研究,于同年 11 月宣布加湿器消毒剂的使用与肺损伤之间存在因果关联^[6]。据此,韩国卫生和福利部发布了将加湿器消毒剂从市场上撤出的命令,并且在随后的两年里未监测到加湿器消毒剂致肺损伤事件发生^[9]。

春季与冬季是使用加湿器的高峰期,特应性皮炎患者中有超 70%的人以及孕妇中有超 50%的人使用加湿器^[10]。加湿器消毒剂于 1994 年开始进入韩国市场,主要为氯甲基异噻唑/甲基异噻唑;随后相继出现了 PHMG-P 和低聚 2-(2-乙氧基)乙氧乙基氯化胍^[11-13]。市售的 PHMG 加湿器消毒剂质量浓度(后称“浓度”)一般为 $1.25 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$,正常用法是将 10 mL PHMG 加入 2 L 水中,即使用浓度为 $0.00625 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ ^[14]。KCDC 对从含 PHMG-P 消毒剂的加湿器中逸散出来的气溶胶颗粒粒径进行测量,发现其直径在 30~80 nm 范围内,提示 PHMG-P 可以进入人体肺部^[6]。Lee 等^[15]对居民实际接触 PHMG 的量进行了暴露评估,假设卧室风量是 50 m^3 ,加湿器每天消耗 4 L 含 PHMG-P 消毒剂的水,据此预估 PHMG-P 室内空气质量浓度为 $0.056 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-3}$ 。而 Park 等^[16]基于卧室风量是 27 m^3 ,加湿器每天消耗 5 L 含 PHMG-P 消毒剂的水,估算出 PHMG-P 室内空气质量浓度为 $0.945 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-3}$ 。由于研究者对空气中 PHMG-P 浓度评估不一,因此在许多加湿器消毒剂毒性评估中,将室内空气中 PHMG-P 浓度设定为 $0.1 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-3}$ ^[17-18]。此外,大多数患者每天使用加湿器的时间为 8 h,至少使用 4 个月^[19]。Shim 等^[20]研究了吸入 PHMG 气溶胶颗粒后在生物体内的分布代谢情况,具体方法是将 SD 大鼠吸入铟-111 标记的 PHMG,用放射分析方法检测大鼠体内 PHMG 的分布情况;研究发现,大鼠在吸入铟-111 标记的 PHMG 后,PHMG 主要分布在大鼠的肺中,并且在吸入 168 h 即 7 d 后,仍有约 74%的 PHMG

在肺中;结果表明,PHMG在肺中大量沉积和缓慢清除可能是其对人体产生吸入毒性的重要原因。

为评估吸入 PHMG 是否可以造成模型动物肺损伤以及其中涉及的毒理机制,在对人体接触 PHMG 水平暴露评估的基础上,研究者开展了相关的动物实验研究。Park 等^[18,21]采用经鼻吸入方式使 SD 大鼠吸入 $1.6 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-3}$ PHMG-P,每天 6 h,每周 5 d,持续 4 周,CT 扫描大鼠肺部呈现与患者相似的肺损伤表现;组织病理学结果亦与患者相似,为典型的细支气管中心破坏伴炎症和纤维化,包括肺泡巨噬细胞增加、鳞状上皮化生和上皮细胞坏死。在另一项亚急性毒性研究中采用了与上述相同的染毒方式,使 SD 大鼠吸入 $1.5 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-3}$ PHMG-P,每天 4 h,每周 5 d,持续 3 周,大鼠肺部炎症细胞因子水平和纤维连接蛋白 mRNA 表达增加,同样提示了大鼠肺部出现了炎症和纤维化;同时,在其利用空气-液体界面方法培养人肺源性细胞系研究 PHMG-P 毒性作用时,发现 PHMG-P 促进细胞因子白介素-6(interleukin-6, IL-6)、IL-8 和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)表达和增加可促进肺成纤维细胞增殖的转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)水平以及诱导细胞产生活性氧^[17]。Jung 等^[22]发现 PHMG 诱导人肺泡上皮细胞 A549 中与细胞死亡相关的基因表达,抑制抗氧化基因表达。上述研究提示了细胞因子介导的炎症反应、TGF- β 表达增加和氧化应激可能是 PHMG 诱导肺纤维化的机制^[23-26]。为了深入探讨机制,Kim 等^[27]用 c-Jun 氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)抑制剂抑制 JNK 激活,发现 PHMG 诱导 A549 细胞产生炎症细胞因子的水平降低,提示了 PHMG 可能是通过激活 JNK 信号通路诱导肺上皮细胞产生炎症反应。*MUC5AC* 是气道中主要的黏液蛋白基因,与阻塞性呼吸系统疾病的发生有关;PHMG 增加人支气管杯状细胞中 *MUC5AC* 基因和蛋白的水平,但当分别抑制 JNK、p38 和 toll 样受体(Toll-like receptor, TLR)时,均可降低 *MUC5AC* 的水平,提示 PHMG 通过 TLR-p38 和 JNK 信号通路诱导 *MUC5AC* 过表达,进而造成肺纤维化^[28]。在 Park 等^[29]的研究中揭示了 PHMG 通过氧化应激介导 DNA 损伤抑制肺上皮细胞增殖和促使肺上皮细胞凋亡。Jeong 等^[30]用荧光素异硫氰酸酯(fluorescein isothiocyanate, FITC)与 PHMG-P 合成了 PHMG-P-FITC 与 A549 细胞共培养;发现 PHMG-P 迅速定位于细胞内质网上,引起内质网应激介导的细胞凋亡。Lee 等^[31]在一项病例对照研究中,发现使用 PHMG 加湿器消毒剂致肺损伤的

病例组患者 Notch 同源物 1(Notch homolog 1, Notch1) 表达水平高于未使用 PHMG 加湿器消毒剂的对照组患者, 差异有统计学意义; 同时, 在动物实验研究中, 亦发现 PHMG 通过 Akt/Notch 信号诱导上皮间充质转化, 结合流行病学与毒理学研究进一步揭示了 PHMG 诱导肺纤维化的机制^[32]。本节以韩国加湿器致肺损伤事件为切入点, 通过流行病学研究证实了吸入 PHMG 与肺损伤之间的因果关联, 通过毒理学研究发现 PHMG 通过促进肺部细胞因子表达、氧化应激和内质网应激等诱导肺部炎症与肺纤维化。

2 肝脏毒性

2006 年 8 月—2007 年 5 月期间, 在俄罗斯的 44 个地区有 12500 人因饮用非法廉价的“伏特加”(一种含 PHMG-P 的非饮用类酒精产品)而中毒入院, 其中有 1175 名患者死亡。中毒患者表现出头晕、恶心、呕吐、食欲缺乏、乏力、黄疸和皮肤瘙痒等症状; 与传统的酒精性肝病相比, 肝活检表现出不同的局部胆汁淤积。通过对其中 579 例患者的临床表现和实验室检查结果分析, 推断胆汁淤积性肝炎可能与酒精中含 PHMG 的成分有关联^[33]。2011 年, Solodum 等^[34]对俄罗斯无登记或者低成本的酒精产品进行化学成分分析并做毒理学评价, 在一些酒精产品中 PHMG 浓度高达 $515 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$, 超出毒理学研究关注的水平, 提示了这些酒精产品中因含有较高浓度的 PHMG 而不宜饮用; 即使是适量饮用, 可能也会使 PHMG 水平超出可接受的每日摄入量。

动物实验中, SD 大鼠吸入 ^{111}In 标记的 PHMG 1 h 后, 用放射分析方法检测大鼠体内 PHMG 的分布情况。相对于肾脏和心脏等其他器官而言, 大鼠肝脏中第 7 天仍可检测出 PHMG, 提示肝脏可能是 PHMG 诱导毒性的主要靶器官^[20]。Yushkov 等^[35]用 $50 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 剂量对大鼠进行一次性腹腔注射, 分别于 1、2、3、7 d 后将大鼠安乐死。血常规检测发现, PHMG 升高大鼠血液中中性粒细胞、嗜酸性粒细胞和红细胞沉降率水平; 2~3 d 后, 大鼠出现中毒性肝炎, 胆红素和谷草转氨酶水平升高。在一项亚慢性毒性实验中, 分别用 0.006、0.012、 $0.036 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 三个剂量的 PHMG 对 SD 大鼠灌胃 90 d, 三个剂量均可引起大鼠轻度中央周围肝细胞变性^[36]。将斑马鱼饲养于含 0.3% PHMG 的环境中, 谷丙转氨酶和谷草转氨酶水平均升高, 肝脏脂肪堆积^[37]。

为了进一步研究 PHMG 肝毒性及其可能的机制,

将人肝脏来源的 HepG2 细胞与 PHMG 共培养 72 h, 发现 PHMG 降低 HepG2 细胞活力, 呈时间和浓度依赖效应; PHMG 降低 HepG2 细胞中线粒体膜电位并且激活凋亡信号通路; 此外, PHMG 诱导 HepG2 细胞产生内质网应激, 表现为 C/EBP(CCAAT enhancer binding protein)同源蛋白(CHOP)和磷酸化的肌醇酶 1α 水平的升高; 经内质网应激抑制剂牛磺熊去氧胆酸预处理可预防上述改变, 提示 PHMG 通过诱导肝细胞产生内质网应激介导细胞凋亡, 可能是其肝毒性的重要机制^[38]。本节从俄罗斯居民因误服含 PHMG 的酒精产品中毒事件切入, 提示 PHMG 可能具有肝毒性, 并且通过动物实验和细胞实验证实了 PHMG 通过诱导肝脏细胞线粒体损伤和内质网应激, 介导肝脏细胞凋亡, 进而发挥肝毒性。

3 心血管毒性

在 Kim 等^[37]的消毒剂急性心血管毒性研究中, 将从青年男性血清中分离出的低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)与 0.3% PHMG 在 37°C , 5% CO_2 条件下共培养, 用光谱与电泳进行结果分析。与对照组比较, 经 PHMG 处理的 LDL, 其共轭二烯含量增加了 26%; 且通过琼脂糖凝胶电泳实验发现 PHMG 组 LDL 的迁移速度更快; 上述实验结果表明 PHMG 增加了 LDL 氧化修饰; 在 LDL 摄取实验中, PHMG 使人单核巨噬细胞系 THP-1 细胞摄取氧化修饰的 LDL 的量增加了 1.5 倍。研究提示了氧化修饰的 LDL 越多, 巨噬细胞吞噬的越多, 则产生致动脉粥样硬化的泡沫细胞越多。将斑马鱼饲养于含 0.3% PHMG 的水溶液中, Masson 三色染色显示, 从斑马鱼动脉球部纵切面上可以看到 PHMG 使胶原积累增加; 同时活性氧荧光探针-二氢乙啶染色显示 PHMG 组产生的活性氧水平最高; 上述结果揭示了 PHMG 促使胶原积累可能与其诱导机体产生氧化应激有关联。本节通过体外实验介绍了 PHMG 可能有增加动脉粥样硬化的风险, 还需体内实验进一步证实。

4 免疫毒性

在 PHMG 吸入毒性和心脏毒性等研究中, 均有炎症反应的参与, 提示 PHMG 可能对机体的免疫系统有一定的影响。Song 等^[39]分别用 $0.9 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 和 $1.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 两个剂量的 PHMG-P 给 C57BL/6 小鼠进行一次性气管滴注, 分别于第 7 天和第 14 天观察小鼠脾脏和胸腺的变化; 与对照组相比, 小鼠脾脏于第 7 天质量降低,

但于第 14 天恢复至正常。小鼠胸腺在第 7 天和第 14 天质量均降低;组织学观察发现小鼠胸腺细胞数量降低,皮质和髓质减少。此外,PHMG-P 抑制小鼠胸腺中 T 细胞表达的 T-box(T-box expressed in T cells, T-bet)和 GATA 结合蛋白 3(GATA binding protein 3, GATA3)的基因表达,而 T-bet 和 GATA3 分别是辅助性 T 淋巴细胞 1(T helper 1, Th1)和辅助性 T 淋巴细胞 2(T helper 2, Th2)发育的关键调控因子^[40-41],据此推断 PHMG-P 可异常调节 T 细胞的分化,影响 T 细胞的发育。

在 Kim 等^[42]的 PHMG-P 致炎症反应及其机制的研究中,将小鼠来源的巨噬细胞系 RAW264.7 与 PHMG-P 共培养。PHMG-P 具有细胞毒性,呈剂量依赖性,在培养第 6 小时和第 24 小时,其半数致死浓度分别为 $11.15 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 和 $0.99 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。进一步研究表明,PHMG-P 诱导巨噬细胞分泌促炎症因子 IL-6、IL-8 和 IL-1 β 。机制研究中发现,PHMG-P 通过降解核因子 κ B 抑制蛋白 α (nuclear factor kappaB inhibitor-alpha, I κ B- α),激活核因子 κ B 信号通路,进而促使炎症因子的释放。本节介绍了吸入 PHMG 可干扰 T 细胞发育以及体外实验发现 PHMG 可诱导巨噬细胞产生炎症反应,但目前关于吸入 PHMG 对免疫系统影响的研究有限,还需进一步研究其对机体免疫系统的影响及其可能的机制。

5 生殖与发育毒性

在韩国“加湿器消毒剂致肺部疾病”事件中,孕妇因在冬季长期使用加湿器,并且因其在妊娠期黄体酮水平增加,其潮气量和呼吸频率均高于非孕妇,因而更容易患由加湿器消毒剂引起的广泛性肺部疾病^[12]。此外孕期暴露于有害的环境因素不仅会影响孕妇本身,还可能会对胎儿产生影响^[43]。在流行病学研究中发现,PHMG-P 诱导的致命性特发性肺部疾病主要发生在孕妇和产妇中,并且婴儿和幼童肺部疾病也有报道^[44]。在动物研究方面, Lee 等^[45]将受孕的 SD 雌鼠随机分成四组,分别吸入 0.00、0.14、1.60、3.20 $\text{mg} \cdot \text{m}^{-3}$ 四个浓度的 PHMG-P,每天吸入 6 h,至分娩结束,发现 3.20 $\text{mg} \cdot \text{m}^{-3}$ 的 PHMG-P 可降低胎鼠体重以及延缓胎鼠骨骼骨化;在用灌胃方式给予受孕 SD 雌鼠不同剂量 PHMG-P 的研究中,同样发现在最高剂量组即 120 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 组,仔鼠的体重降低^[44]。Kim 等^[46]将斑马鱼胚胎分别饲养于不同浓度的商用加湿器消毒剂(主要成分是 PHMG-P)混合液和仅有 PHMG-P 的环境中,均表现出体长缩短、胚胎凝固和未孵化即死亡的现

象;机制研究揭示了 PHMG-P 可能是通过诱导斑马鱼产生氧化应激和干扰甲状腺激素系统的平衡,引起胚胎发育迟缓。本节通过加湿器消毒剂事件,提示吸入 PHMG 可能影响婴幼儿发育;通过动物实验发现无论是吸入 PHMG 还是口服 PHMG,均可影响胚胎发育。

6 小结与展望

合理规范使用化学消毒剂可控制病原微生物和遏制传染病流行;若不规范使用,可能成为健康隐患。PHMG 因其不易挥发,所以在用作加湿器消毒剂之前,未对其进行呼吸毒性和其他特殊靶器官毒性评估,导致了后续的加湿器消毒剂肺损伤事件和其他毒性作用。目前韩国已经禁止生产和使用 PHMG 类消毒剂,欧盟则在 PHMG 类似产品上标注了禁止喷雾使用^[47]。PHMG 在我国具有广泛的用途,其实际使用浓度相对安全;我国虽然没有将 PHMG 作为加湿器消毒剂,但在其他一些用途上具有潜在吸入的可能性,如职业人群暴露、用于空气消毒、喷雾类消毒产品和被添加到某些治疗鼻炎的喷雾剂中等^[48]。

本综述结合国内外研究系统性介绍了 PHMG 目前的毒性研究进展,可为监管及科学使用 PHMG 消毒剂和进一步开展 PHMG 的暴露评估及后续研究提供理论基础和科学依据。不过目前的研究中尚存在以下几个方面的问题:(1)吸入 PHMG 对呼吸系统的影响大部分聚焦在对下呼吸道的影响,对上呼吸道的影响研究较少;(2)目前主要是研究吸入 PHMG 对呼吸系统的影响,对其他系统如免疫和心血管等系统影响的研究虽有涉及,但还需进一步研究其中的机制。在接下来的研究中,需要深入探讨吸入 PHMG 对其他系统的影响,为全面评估 PHMG 吸入毒性提供科学依据。

参考文献

- [1] 崔树玉, 陈璐. 胍类消毒剂及其研究进展[J]. 中国消毒学杂志, 2011, 28(6): 749-751.
CUI SY, CHEN L. Research progress of guanidine disinfectants[J]. Chin J Disinf, 2011, 28(6): 749-751.
- [2] LEE JD, KIM HY, KANG K, et al. Integration of transcriptomics, proteomics and metabolomics identifies biomarkers for pulmonary injury by polyhexamethylene guanidine phosphate (PHMG-P), a humidifier disinfectant, in rats[J]. Arch Toxicol, 2020, 94(3): 887-909.
- [3] SONG J, JUNG KJ, YANG MJ, et al. Assessment of acute and repeated pulmonary toxicities of oligo(2-(2-ethoxy)ethoxyethyl)guanidium chloride in mice[J]. Toxicol Res, 2021, 37(1): 99-113.
- [4] 祝肖肖, 孟涛, 冷曙光, 等. 重复吸入阳离子胍类消毒剂引起小鼠肺的纤维化改变研究[J]. 中华预防医学杂志, 2020, 54(2): 198-202.
ZHU XX, MENG T, LENG SG, et al. Study on fibrosis changes in the lungs of

- mice caused by repeated inhalation of polyhexamethyleneguanidine disinfectant[J]. *Chin J Prev Med*, 2020, 54(2): 198-202.
- [5] LEE YH, SEO DS, LEE MJ, et al. Immunohistochemical characterization of oxidative stress in the lungs of rats exposed to the humidifier disinfectant polyhexamethylene guanidine hydrochloride[J]. *J Toxicol Pathol*, 2019, 32(4): 311-317.
- [6] Korea Centers for Disease Control and Prevention. Interim report of epidemiological investigation on lung injury with unknown cause in Korea[J]. *Public Health Weekly Report*, 2011, 4: 817-832.
- [7] 严冬阳. 韩国加湿器“杀人”事件: 死亡人数被严重低估[EB/OL]. [2021-04-01]. <http://m.news.cctv.com/2020/07/28/ARTIX587qjgrOP1hvBGKgUyD200728.shtml>.
- YAN D Y. Humidifier 'killing' Incident in South Korea: the number of the death was largely underestimated[EB/OL]. [2021-04-01]. <http://m.news.cctv.com/2020/07/28/ARTIX587qjgrOP1hvBGKgUyD200728.shtml>.
- [8] HONG SB, KIM HJ, HUH JW, et al. A cluster of lung injury associated with home humidifier use: clinical, radiological and pathological description of a new syndrome[J]. *Thorax*, 2014, 69(8): 694-702.
- [9] KIM HJ, LEE MS, HONG SB, et al. A cluster of lung injury cases associated with home humidifier use: an epidemiological investigation[J]. *Thorax*, 2014, 69(8): 703-708.
- [10] KIM EH, AHN K, CHEONG HK. Use of humidifiers with children suffering from atopic dermatitis[J]. *Environ Health Toxicol*, 2012, 27: e2012004.
- [11] PICKERING CA C. Humidifiers: the use of biocides and lung disease[J]. *Thorax*, 2014, 69(8): 692-693.
- [12] PARK D, LEEM J, LEE K, et al. Exposure characteristics of familial cases of lung injury associated with the use of humidifier disinfectants[J]. *Environ Health*, 2014, 13: 70.
- [13] PARK DU, RYU SH, ROH HS, et al. Association of high-level humidifier disinfectant exposure with lung injury in preschool children[J]. *Sci Total Environ*, 2018, 616-617: 855-862.
- [14] LEE JH, YU IJ. Human exposure to polyhexamethylene guanidine phosphate from humidifiers in residential settings: cause of serious lung disease[J]. *Toxicol Ind Health*, 2017, 33(11): 835-842.
- [15] LEE JH, KANG HJ, SEOL HS, et al. Refined exposure assessment for three active ingredients of humidifier disinfectants[J]. *Environ Eng Res*, 2013, 18(4): 253-257.
- [16] PARK DU, FRIESEN MC, ROH HS, et al. Estimating retrospective exposure of household humidifier disinfectants[J]. *Indoor Air*, 2015, 25(6): 631-640.
- [17] KIM HR, LEE K, PARK CW, et al. Polyhexamethylene guanidine phosphate aerosol particles induce pulmonary inflammatory and fibrotic responses[J]. *Arch Toxicol*, 2016, 90(3): 617-632.
- [18] PARK S, LEE K, LEE EJ, et al. Humidifier disinfectant-associated interstitial lung disease in an animal model induced by polyhexamethylene guanidine aerosol[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2014, 190(6): 706-708.
- [19] JEON BH, PARK YJ. Frequency of humidifier and humidifier disinfectant usage in Gyeonggi province[J]. *Environ Health Toxicol*, 2012, 27: e2012002.
- [20] SHIM HE, LEE JY, LEE CH, et al. Quantification of inhaled aerosol particles composed of toxic household disinfectant using radioanalytical method[J]. *Chemosphere*, 2018, 207: 649-654.
- [21] KIM C, JEONG SH, KIM J, et al. Evaluation of polyhexamethylene guanidine-induced lung injuries by chest CT, pathological examination, and RNA sequencing in a rat model[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 6318.
- [22] JUNG HN, ZERIN T, PODDER B, et al. Cytotoxicity and gene expression profiling of polyhexamethylene guanidine hydrochloride in human alveolar A549 cells[J]. *Toxicol Vitro*, 2014, 28(4): 684-692.
- [23] KIM HR, HWANG GW, NAGANUMA A, et al. Adverse health effects of humidifier disinfectants in Korea: lung toxicity of polyhexamethylene guanidine phosphate[J]. *J Toxicol Sci*, 2016, 41(6): 711-717.
- [24] LEE SJ, PARK JH, LEE JY, et al. Establishment of a mouse model for pulmonary inflammation and fibrosis by intratracheal instillation of polyhexamethyleneguanidine phosphate[J]. *J Toxicol Pathol*, 2016, 29(2): 95-102.
- [25] KIM MS, JEONG SW, CHOI SJ, et al. Analysis of genomic responses in a rat lung model treated with a humidifier sterilizer containing polyhexamethyleneguanidine phosphate[J]. *Toxicol Lett*, 2017, 268: 36-43.
- [26] KIM MS, KIM SH, JEON D, et al. Changes in expression of cytokines in polyhexamethylene guanidine-induced lung fibrosis in mice: comparison of bleomycin-induced lung fibrosis[J]. *Toxicology*, 2018, 393: 185-192.
- [27] KIM MS, HAN JY, KIM SH, et al. Polyhexamethylene guanidine phosphate induces IL-6 and TNF- α expression through JNK-dependent pathway in human lung epithelial cells[J]. *J Toxicol Sci*, 2018, 43(8): 485-492.
- [28] JEONG MH, PARK YJ, KIM HR, et al. Polyhexamethylene guanidine phosphate-induced upregulation of MUC5AC via activation of the TLR-p38 MAPK and JNK axis[J]. *Chem Biol Interact*, 2019, 305: 119-126.
- [29] PARK JS, PARK YJ, KIM HR, et al. Polyhexamethylene guanidine phosphate-induced ROS-mediated DNA damage caused cell cycle arrest and apoptosis in lung epithelial cells[J]. *J Toxicol Sci*, 2019, 44(6): 415-424.
- [30] JEONG MH, JEON MS, KIM GE, et al. Polyhexamethylene guanidine phosphate induces apoptosis through endoplasmic reticulum stress in lung epithelial cells[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(3): 1215.
- [31] LEE E, KANG MJ, KIM JH, et al. NOTCH1 pathway is involved in polyhexamethylene guanidine-induced humidifier disinfectant lung injuries[J]. *Yonsei Med J*, 2020, 61(2): 186-191.
- [32] JEONG MH, KIM HR, PARK YJ, et al. Akt and Notch pathways mediate polyhexamethylene guanidine phosphate-induced epithelial-mesenchymal transition via ZEB2[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2019, 380: 114691.
- [33] OSTAPENKO YN, BRUSIN KM, ZOBNIN YV, et al. Acute cholestatic liver injury caused by polyhexamethyleneguanidine hydrochloride admixed to ethyl alcohol[J]. *Clin Toxicol*, 2011, 49(6): 471-477.
- [34] SOLODUN YV, MONAKHOVA YB, KUBALLA T, et al. Unrecorded alcohol consumption in Russia: toxic denaturants and disinfectants pose additional risks[J]. *Interdiscip Toxicol*, 2011, 4(4): 198-205.
- [35] YUSHKOV BG, SENCOV VG, BOGDANOV SI, et al. Influence of polyhexamethyleneguanidine hydrochloride and CCl₄ on structured-functional dates of the rat's liver in process of the shaping sharp hepatitis toxic genesis[J]. *Vest Ural Med Nauki*, 2011, 4: 114-118.
- [36] ASIEDU-GYEKYE IJ, MAHMOOD SA, AWORTWE C, et al. A preliminary safety evaluation of polyhexamethylene guanidine hydrochloride[J]. *Int J Toxicol*, 2014, 33(6): 523-531.
- [37] KIM JY, KIM HH, CHO KH. Acute cardiovascular toxicity of sterilizers, PHMG, and PGH: severe inflammation in human cells and heart failure in zebrafish[J]. *Cardiovasc Toxicol*, 2013, 13(2): 148-160.
- [38] KIM SH, KWON D, LEE S, et al. Polyhexamethyleneguanidine phosphate-induced cytotoxicity in liver cells is alleviated by tauroursodeoxycholic acid (TUDCA) via a reduction in endoplasmic reticulum stress[J]. *Cells*, 2019, 8(9): 1023.
- [39] SONG JA, PARK HJ, YANG MJ, et al. Polyhexamethyleneguanidine phosphate induces severe lung inflammation, fibrosis, and thymic atrophy[J]. *Food Chem Toxicol*, 2014, 69: 267-275.

- [40] SZABO SJ, KIM ST, COSTA GL, et al. A novel transcription factor, T-bet, directs Th1 lineage commitment[J]. *Cell*, 2000, 100(6): 655-669.
- [41] ZHENG WP, FLAVELL RA. The transcription factor GATA-3 is necessary and sufficient for Th2 cytokine gene expression in CD4 T cells[J]. *Cell*, 1997, 89(4): 587-596.
- [42] KIM HR, SHIN DY, CHUNG KH. The role of NF- κ B signaling pathway in polyhexamethylene guanidine phosphate induced inflammatory response in mouse macrophage RAW264.7 cells[J]. *Toxicol Lett*, 2015, 233(2): 148-155.
- [43] CHANG MH, PARK H, HA M, et al. Characteristics of humidifier use in Korean pregnant women: the mothers and children's environmental health (MOCEH) study[J]. *Enviro Health Toxicol*, 2012, 27: e2012003.
- [44] LEE J, JEONG JS, KIM SY, et al. Reproductive and developmental toxicity screening of polyhexamethylene guanidine phosphate by oral gavage in rats[J]. *Regul Toxicol Pharmacol*, 2019, 108: 104440.
- [45] LEE J, CHOI SJ, JEONG JS, et al. A humidifier disinfectant biocide, polyhexamethylene guanidine phosphate, inhalation exposure during pregnancy induced toxicities in rats[J]. *J Hazard Mater*, 2021, 404: 124007.
- [46] KIM H, JI K. Exposure to humidifier disinfectants induces developmental effects and disrupts thyroid endocrine systems in zebrafish larvae[J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2019, 184: 109663.
- [47] 屈卫东. 关注胍类阳离子消毒剂对肺的损害[J]. *中华预防医学杂志*, 2020, 54(2): 121-123.
- QU WD. Concern about lung damage caused by guanidine cationic disinfectants[J]. *Chin J Prev Med*, 2020, 54(2): 121-123.
- [48] 唐敬龙, 祝肖肖, 郑玉新. 吸入胍类消毒剂致肺损伤的毒性特征及机制研究进展[J]. *中华预防医学杂志*, 2020, 54(2): 209-212.
- TANG JL, ZHU XX, ZHENG YX. Progress in respiratory toxicity of polyhexamethyleneguanidine disinfectant and mechanism exploration[J]. *Chin J Prev Med*, 2020, 54(2): 209-212.
- (英文编辑: 汪源; 责任编辑: 王晓宇)

· 告知栏 ·

《环境与职业医学》出版伦理声明

《环境与职业医学》遵循出版道德委员会 (Committee on Publication Ethics, COPE) 的指导方针调查和处理不当行为的指控或怀疑。

对于作者：①所投稿件必须是作者的原创作品，之前不得以印刷或在线形式发表，或同时投给其他出版物，如文中使用先前发表的资料(如图、表格)需要提供相关的归属权和许可证明；②作者应保证所投稿件不存在任何学术不端行为，学术不端行为定义见 CY/T 174—2019《学术出版规范—期刊学术不端行为界定》；③所有作者在投稿时需签署“利益冲突声明”，声明是否存在实际或潜在的利益冲突。

对于编辑与审稿人：编辑和审稿人必须公开任何实际或潜在的竞争性利益，包括所有被合理视为与审稿有关的经济利益或非经济利益；有关竞争性利益和其他道德问题的更详细信息，请参阅 COPE 指导方针。

《环境与职业医学》编辑部

2022 年 1 月 25 日