

综述

三聚氰胺毒理学安全性评估

张晓鹏 李 宁

(中国疾病预防控制中心营养与食品安全所,北京 100050)

摘 要:对三聚氰胺毒理学安全性资料包括代谢、急性毒性、遗传毒性、亚慢性毒性、慢性毒性和致癌性、人群可能暴露水平、危险性评估进行了综述。

关键词:三聚氰胺;毒理学;危险性评估

Safety Assessment on Toxicology of Melamine

ZHANG Xiao-peng, LI Ning

(National Institute for Nutrition and Food safety, Chinese CDC, Beijing 100050, China)

Abstract: The safety information of toxicology of melamine, including metabolism, acute toxicity, genotoxicity, subchronic toxicity, chronic toxicity, carcinogenicity, exposure level of population, risk assessment were described.

Key word: Melamine; Toxicology; Risk Assessment

由于“三鹿奶粉”事件和“宠物饲料”事件,三聚氰胺的毒理学安全性倍受关注。三聚氰胺是一种重要的氮杂环有机化工原料,主要用于生产三聚氰胺-甲醛树脂,广泛用于木材加工、塑料、涂料、粘合剂、造纸、纺织、皮革、电气、医药等行业,目前是重要的尿素后加工产品。此外三聚氰胺还可以用于阻燃剂、防水剂、防皱剂、甲醛清洁剂等,本文对三聚氰胺安全性毒理学资料包括代谢、急性毒性、遗传毒性、亚慢性毒性、慢性毒性和致癌性、人群可能暴露水平、危险性评估进行了综述。

1 理化性质

三聚氰胺^[1] (CAS No. 108 - 78 - 1), 英文名 melamine, 别名 2, 4, 6 - 三氨基均三嗪 (2, 4, 6 - triamino symtriazine); 分子式 $C_3H_6N_6$, 分子量 126. 12, 为白色、单斜晶体; 密度为 1.574 kg/m^3 , 熔点 350°C , 蒸汽压 $4.7 \times 10^{-8} \text{ Pa}$ (20°C), 在水中的溶解度为 3.1 g/L (20°C), 微溶于乙二醇、甘油、乙醇, 不溶于乙醚、苯, 280°C 以上发生分解, 不易燃易爆, 无生物蓄积性, 易降解。

2 代谢

三聚氰胺在大鼠体内不参与任何形式的代谢或者说呈惰性状态。¹⁴C 标记的三聚氰胺进入 Fischer 344 大鼠体内后主要分布于血液、肝脏、肾和膀胱等器官, 只有肾和膀胱中 ¹⁴C 浓度高于血浆, 膀胱中最

高; 血浆中三聚氰胺的半衰期为 2. 7 h, 尿液排出三聚氰胺的半衰期为 3 h, 24 h 内几乎全部从尿液排出, 组织内也无残留; 呼吸和粪便未检测到 ¹⁴C^[2]。

3 毒性

3.1 环境生态毒性

3.1.1 急性毒性

鱼^[3] 高体雅罗鱼 48 h 半数致死浓度 (Median Lethal Concentration $LC_{50,48 \text{ h}}$) > 500 mg/L; 青鳉鱼 $LC_{50,48 \text{ h}} = 1000 \text{ mg/L}$; 孔雀鱼 96 h 半数致死浓度 ($LC_{50,96 \text{ h}}$) > 3000 mg/L; 孔雀鱼 96 h 10% 致死浓度 ($LC_{10,96 \text{ h}}$) > 4400 mg/L。

水生无脊椎动物^[4] 水蚤 4 d 半数效应浓度 (Median Effect Concentration $EC_{50,4 \text{ d}}$) > 2000 mg/L。

水草^[5] 栅藻 48 h 半数效应浓度 ($EC_{50,48 \text{ h}}$) = 940 mg/L、4 d 无作用浓度 (No Observed Effect Concentration $NOEC_{4 \text{ d}}$) = 320 mg/L。

微生物 无效应浓度 (EC_0) > 1992 mg/L。

3.1.2 慢性毒性

鱼^[6] 星条鱼 $NOEC > 1000 \text{ mg/L}$; 虹鳉鱼 $NOEC_{macroscop} = 500 \text{ mg/L}$ 、 $NOEC_{microscop} < 125 \text{ mg/L}$ 。

水生无脊椎动物^[4] 水蚤 $NOEC_{21 \text{ d, reprotox}} = 32 \text{ mg/L}$ 、 $LC_{50,21 \text{ d}} > 32 \text{ mg/L}$ $NOEC_{21 \text{ d, tox}} = 18 \text{ mg/L}$ 。

3.1.3 其他

陆地植物 古青稞 $EC_{50,4 \text{ d}} = 530 \text{ mg/kg}$; 普通小麦 $EC_{50,4 \text{ d}} = 900 \text{ mg/kg}$; 秋冬萝卜 $EC_{50,4 \text{ d}} = 930 \text{ mg/kg}$; 萝卜 $EC_{50,4 \text{ d}} = 1100 \text{ mg/kg}$; 豌豆 $EC_{50,14 \text{ d}} =$

作者简介: 张晓鹏 女 助理研究员

1 680 mg/kg。

没有关于其他陆地非哺乳动物(包括鸟类)的毒性资料。总的来说,以上研究资料表明三聚氰胺对环境的生态毒性较低。

3.2 急性毒性^[7-9]

大鼠经口半数致死剂量(LD₅₀)为3 161 mg/kg,小鼠经口 LD₅₀ 为3 296 mg/kg,大鼠吸入 LC₅₀ 为3 248 mg/m³,兔子经皮 LD₅₀ 大于1 000 mg/kg。按照急性毒性分级,三聚氰胺为低毒物质。此外,三聚氰胺对眼睛和皮肤无刺激性,无致敏性。

3.3 亚慢性毒性^[1,7]

三聚氰胺具有利尿作用,靶器官为泌尿系统,可导致膀胱结石、膀胱上皮细胞增生和肾小管内的钙盐沉积等。雄性大鼠比雌性大鼠敏感,大鼠比小鼠敏感。

大鼠喂养 14 d, NOEL (No-Observable Effect Level, 无作用剂量)为每公斤体重 417 mg;大鼠喂养 28 d, NOEL 为每公斤体重 240 mg(以结石形成为终点);大鼠喂养 13 周, NOEL 每公斤体重 63 mg;小鼠喂养 13 周, NOEL 为每公斤体重1 600 mg。

3.4 遗传毒性^[10-14]

除大肠杆菌(*E. coli* WP2s)噬菌体诱导试验,在加与不加代谢活化物质时结果均呈阳性外,其他遗传毒性包括基因突变、染色体畸变、DNA 损伤、细胞转化试验均为阴性,即三聚氰胺无遗传毒性作用。

3.5 致癌试验

大鼠慢性毒性实验,以掺入三聚氰胺浓度为 2 250、4 500 mg/kg(雄性)和4 500、9 000 mg/kg(雌性)的饲料喂饲大鼠 2 年,雄性大鼠在高剂量组出现膀胱炎症、上皮乳头状瘤和膀胱结石,其雄性 NOEL 为 2 250 mg/kg,相当于每日126 mg/kg BW。雌性大鼠仅观察到肾脏炎症,其 NOEL 为450 0 mg/kg,相当于每日262 mg/kg BW^[15]。另一个两年慢性毒性实验,饲料中三聚氰胺浓度分别为 100、500、1 000 mg/kg(雄性)和 100、1 000和2 000 mg/kg(雌性),结果均未见不良影响^[16]。

小鼠慢性毒性实验,以掺入三聚氰胺浓度为 1 × 10³和1 × 10⁴ mg/kg的饲料喂养小鼠 2 年,雌雄均未见不良影响。

狗一年喂养试验所得无毒性作用剂量为每日每公斤体重1 200 mg^[17]。没有关于人和其他试验动物的报道。

国际癌症研究中心(International Agency for Research on Cancer, IARC)对三聚氰胺致癌性进行了综合评价,认为三聚氰胺只有在膀胱结石存在的情况下才能诱发雄性大鼠膀胱肿瘤,而对雌性大鼠和雌雄小鼠均未见这种作用,故将其列入三类致癌物,即对动

物可能有致癌作用,但没有证据表明对人类致癌^[18]。

3.6 发育毒性和致畸性^[19]

大鼠发育毒性试验研究结果母体毒性 NOEL 为每公斤体重400 mg、胎儿毒性 NOEL 为每公斤体重 1 060 mg,未见致畸作用。

目前,还没有关于三聚氰胺对猫和人类的实验研究,而从这些研究来看,三聚氰胺对动物造成的影响为体重降低、食物利用率降低、膀胱结石、膀胱上皮增生以及寿命下降,而且通常是在高剂量条件下,并未见有肾衰或与肾衰有关的临床症状的表现。

4 人群暴露和安全性评估

4.1 经济合作与发展组织(Organization of Economic Cooperation and Development, OECD)的安全性评估^[1]

人类暴露于三聚氰胺的途径有以下 3 种:环境暴露、职业暴露和消费暴露。由于三聚氰胺生物蓄积性低,水体中的浓度也很低,因此通过环境进入人体的可能性很小,OECD 以欧盟物质评估体系(European Union System for the Evaluation of Substances, EUSES)的数据为基础得出估计暴露量(an estimated human exposure, EHE)为每日每公斤体重0.002 4 mg;三聚氰胺的生产在密闭的系统中进行,加工中的暴露量很低,OECD 给出的 EHE 为每日每公斤体重 0.3 mg;消费者接触含有三聚氰胺的产品只有塑料和油漆等少量几种,而且含量都很低,OECD 给出的 EHE 为每日每公斤体重0.01 mg。

安全限值(Margins of Safety, MOS) = NOEL/EHE,是风险性评估的重要指标,数值越大表明安全性越高。采用 3.3 节中最小的 NOEL 为每公斤体重 63 mg,则

$$MOS_{\text{职业}} = 63 \text{ mg/kg BW} / 0.3 \text{ mg/kg BW} = 210$$

$$MOS_{\text{消费}} = 63 \text{ mg/kg BW} / 0.01 \text{ mg/kg BW} = 6\,300$$

因此,三聚氰胺无论通过职业暴露还是其他方式的暴露对人类的危险性很低。

4.2 美国食品和药物管理局(Food and Drug Administration, FDA)的安全性评估

美国出现了宠物猫在食用某些宠物饲料后出现死亡的情况, FDA 认为可能与宠物饲料中检出的三聚氰胺有关,美国 FDA^[20]对膳食中三聚氰胺的安全性进行了评估。

三聚氰胺具有一些毒性相当的同类物,如三聚氰酸等。美国 FDA 从死于食用含有三聚氰胺的饲料的狗组织内检出三聚氰胺的含量为 50 μg/kg,另外还有数量相当的三聚氰酸等同类物,因此假设狗组织中总三聚氰胺及其类似物含量为 100 μg/kg,再进一步假设人们所食用的各种肉类中三聚氰胺的含

量均为 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$,最后假设人们所食用的所有固态食物中都含有 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 的三聚氰胺。根据 USDA (United States Department of Agriculture, 美国农业部) 膳食调查 (CSFII, 1994 - 1996 and 1998 Supplemental Children's Survey) 假设每标准人 (60 kg) 每天食用 1 500 g 固态食物,则:

三聚氰胺的摄入量 = 1.5 kg/(d·人) \times 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$
即 150 $\mu\text{g}/(\text{d}\cdot\text{人})$ 或 2.5 $\mu\text{g}/(\text{kg}\text{ BW}\cdot\text{d})$

每日容许摄入量 (Tolerable Daily Intake, TDI) 的计算。

TDI 定义为:终生每天暴露而不引起可感知的与所采用 NOAEL 有关的健康危害的最大剂量。TDI = 未观察到损害作用剂量 (No Observed Adverse Effect Level, NOAEL) /安全系数。啮齿类试验所得最小 NOAEL 为每公斤体重 63 mg,物种间和物种内的安全系数为 100,推算三聚氰胺的 TDI 为每公斤体重 0.63 mg。

MOS 的计算。

MOS = TDI/人均每日暴露量。即 0.63 mg/kg BW/
2.5 $\mu\text{g}/\text{kg}\text{ BW} = 252$

即 TDI 为人均每日暴露量的 252 倍,因此,USFDA 认为通过食物暴露三聚氰胺对人类健康造成危害的可能性很低。

5 小结

综上所述,三聚氰胺对生态环境的危险性很低,经口急性毒性为低毒、对眼睛和皮肤无刺激性、无致敏性、无繁殖发育毒性、无遗传毒性和致畸性,毒作用靶器官为膀胱和肾脏,主要引起膀胱炎、膀胱结石、膀胱上皮细胞增生和肾脏炎症。尽管两年慢性毒性试验发现可引起雄性大鼠膀胱肿瘤,但与结石对膀胱上皮的反复刺激密切相关,因此认为三聚氰胺是间接非遗传性致癌物, IARC 对其致癌性进行了评估,将其列入三类致癌物,即对动物有致癌可能性,但没有证据表明对人类有致癌作用。三聚氰胺在体内代谢迅速、无蓄积、人群暴露水平很低。因此,目前认为三聚氰胺对环境和人的潜在危险性较小。

鉴于在美国出现了宠物猫在食用某些宠物食品后出现死亡的情况,因此对三聚氰胺毒性应该进一步深入研究,尤其是考虑到不同种属动物之间的敏感性差异,因此建议应用不同种属的动物进行三聚氰胺的毒理学研究,观察三聚氰胺对肾脏的毒性,进一步对试验动物和死亡宠物肾脏中出现的结晶物进行分析研究,以及寻找三聚氰胺在生物体内造成影响生物标志物等。

参考文献

- [1] OECD SIDS Analysis UNEP Publications: Melamine [M]. 2002.
- [2] MAST R W, JEFFCOAT A R, SADLER B M, et al. Metabolism, disposition and excretion of [^{14}C] melamine in male Fischer 344 rat [J]. Food and Chemical Toxicology, 1983, 21 (6): 807-810.
- [3] Biodegradation and Bioaccumulation Data of Existing Chemicals Based on the CSCL [M]. Japan: Japan Chemical Industry Ecology Toxicology and Information Center, 1992.
- [4] ADEMA, D M. The acute and chronic toxicity of melamine to *Daphnia magna* [R]. TNO-report, 1-10, Report no. Cl 78/60, 1978.
- [5] OLDERSMA H, HANSTVEIT A O. The effect of the product melamine on the growth of the greenalga *scenedesmus pannonicus* [R]. TNO-report no. 81/188, 1-12, 1982.
- [6] RAMUSINO M C, VAILATI G. Modification in *salmo gairdneri* due to 2,4,6 triamino 1,3,5, triazine (melamine) [J]. Acta Embryol. Morphol. Exper, 1982, 3(1): 41-48.
- [7] MELNICK R L. Urolithiasis and bladder carcinogenicity of melamine in rodents [J]. Toxicol App Pharmacol, 1984, 72: 292-303.
- [8] Material Safety Data Sheet (MSDS) [DB/OL]. <http://www.sciencelab.com/xMSDS/Melamine-9924600>.
- [9] U. S. National Toxicology Program acute toxicity studies for melamine [DB/OL]. <http://www.pesticideinfo.org/List.NTPStudies.jsp?Rec.Id=PC35459>.
- [10] MAST R W. Mutagenicity testing of melamine [J]. Toxicologist 1982, 2:172.
- [11] GALLOWAY S, ARMSTRONG M, REUBEN C. E, et al. Chromosome aberration and sister chromatid exchanges in Chinese hamster ovary cells: Evaluations of 108 chemicals[J]. Environ Molec Mutagen, 1987, 10 (Suppl 10): 1-176.
- [12] MCGREGOR D, BROWN A, CATTANACH P W, et al. Responses of the L5178 Y tk + /tk- mouse lymphoma cell forward mutation assay: III. 72 coded chemicals [J]. Environ Molec Mutagen, 1988, 12: 85-154.
- [13] SHELBY M D, EREXSON G L, HOOK G J, et al. Evaluation of a three-exposure mouse bone marrow micronucleus protocol: Results with 49 chemicals [J]. Environ Molec Mutag, 1993, 21: 160-179.
- [14] HAWORTH S, LAWLOR T, MORTELMANS K, et al. Salmonella mutagenicity test results for 250 chemicals [J]. Environ Mutagen, 1983, 5 (Suppl 1): 3-142.
- [15] COHEN S M. Genetic errors, cell proliferation, and carcinogenesis [J]. Cancer Research, 1991, 51: 6493-6505.
- [16] GOLD L S. Summary of carcinogenic potency and positivity for 492 rodent carcinogens in the carcinogenic potency database [J]. Environ Health Perspect, 1989, 79: 259-272.
- [17] CLAYTON G D. Patty's industrial hygiene and toxicology [J]. Toxicology, 1981-1982, 3: 2771.
- [18] IARC. Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans [M]. 1985, 39: 333-346.
- [19] HELLWIG J. Melamine - prenatal toxicity in wistar rats after oral administration (Diet) [M]. Project No. 32R0242/94007, 1996.
- [20] USFDA. Interim Melamine and Analogues Safety/Risk Assessment [M]. 2007.

[收稿日期:2008 - 08 - 11]

中图分类号:R15;R994.4 文献标识码:E 文章编号:1004 - 8456(2008)06 - 0535 - 03