

综述

三聚氰酸毒理学研究进展

张晓鹏, 杨辉, 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: 三聚氰酸是三聚氰胺的同类物,它与三聚氰胺在一定条件下形成结晶,在人和动物体内这种结晶易于对膀胱和肾脏造成损伤。本文对三聚氰酸的毒理学安全性资料(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)、与三聚氰胺的联合作用以及人群可能暴露水平进行综述。

关键词: 三聚氰酸;三聚氰胺;联合作用;毒性;危险性评估

中图分类号:R155.3 文献标识码:A 文章编号:1004-8456(2011)03-0287-03

Review on the toxicological information of cyanuric acid

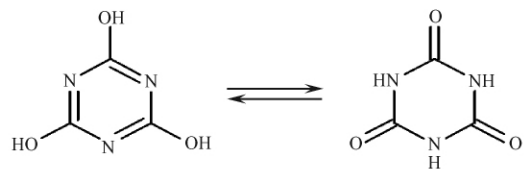
Zhang Xiaopeng, Yang Hui, Li Ning

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

Abstract: Cyanuric acid is an analogue of melamine and combined with melamine in some conditions to form insoluble complexes causing bladder and kidney damage. The toxicological information of cyanuric acid (including metabolism, acute toxicity, genetic toxicity, subchronic toxicity, chronic toxicity, carcinogenicity and human exposure) and the joint toxicity of cyanuric acid and melamine were reviewed.

Key words: Cyanuric acid; melamine; combined toxicity; toxicity; risk assessment

三聚氰酸(cyanuric acid)是三聚氰胺(melamine)的同类物,是一种应用广泛的化工原料,用于生产树脂、涂料等化工产品^[1];三聚氰酸是美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)认可的饲料级添加剂,可以添加于反刍类动物的饲料中作为非蛋白氮的来源^[2];二氯异氰尿酸钠广泛用在游泳池水、食品工业用水和饮用水(特别是在紧急情况下)的消毒,将它加入水中可快速水解成游离性有效氯和三聚氰酸^[3]。本文对三聚氰酸的毒理学安全性(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)、与三聚氰胺的联合作用以及人群可能暴露水平进行综述。



溶解度2.7 g/L(20℃),熔点330℃;蒸汽压 5.0×10^{-3} Pa(20℃);溶于热水、热醇、吡啶、浓盐酸及硫酸而不分解,也溶于氢氧化钠和氢氧化钾水溶液,不溶于冷醇、醚、丙酮、苯和氯仿。从水中析出的三聚氰酸含有2分子结晶水,在空气中失去水分而风化;从浓盐酸或硫酸中析出者为无水结晶;约在330℃解聚为氰酸和异氰酸。

1 三聚氰酸的理化性质

三聚氰酸(CAS No. 108-80-5),英文名 cyanuric acid;别名 1,3,5-三嗪-2,4,6-三酮(1,3,5-triazine-2,4,6-triol);分子式 $C_3H_3N_3O_3$,分子量 129.07^[4]。其以下列两种结构式(同分异构体)存在,后者称为异三聚氰酸,英文名 isocyanuric acid^[5]。

三聚氰酸为白色结晶,密度1768 kg/m³,水中

2 三聚氰酸的代谢

用¹⁴C标记的三聚氰酸钠盐(sodium isocyanurate, 异尿氰酸钠)对大鼠和狗进行代谢动力学试验,5 mg/kg BW的异尿氰酸钠可被完全吸收,大部分经尿排出;而500 mg/kg BW的异尿氰酸钠则不能完全吸收,大部分经粪便排出;其在大鼠和狗体内的消除半减期分别为30~60 min和1.5~2.0 h。三聚氰酸在各组织中无生物蓄积,也没有证据表明三聚氰酸在体内发生代谢,在代谢物中出现的均为三聚氰酸原型^[6]。

收稿日期:2009-11-11

作者简介:张晓鹏 女 助理研究员 研究方向为食品毒理学 E-mail: xiaopengbird@yahoo.com

3 三聚氰酸毒理学概况

3.1 环境生态毒性

对鱼的急性和慢性毒性研究表明:半数致死浓度 (median lethal concentration, LC_{50})_(96 h) > 每升 100 mg、 LC_{50} (14 d) > 每升 100 mg;对水生无脊椎动物的急性和慢性毒性研究表明:半数效应浓度 (median effect concentration, EC_{50})_(48 h) 为每升 1 000 mg、 EC_{50} (21 d) 为每升 65.9 mg,未观察到效应浓度 (no observed effect concentration, NOEC) 为每升 32.0 mg。

三聚氰酸不易被生物降解 (28 天降解 0),在水中稳定,不易在水生生物体内蓄积。以上研究资料表明三聚氰酸对环境的生态毒性较低^[4]。

3.2 急性毒性

大鼠经口急性毒性半数致死剂量 (median lethal dose, LD_{50}) 为每千克 7 700 mg、小鼠经口急性毒性 LD_{50} 为每千克 3 400 mg、大鼠吸入最低中毒浓度为每立方米 612 mg、家兔经皮急性毒性 LD_{50} 大于每千克 7 940 毫克^[4]。此外,三聚氰酸对皮肤无刺激性,对眼睛有轻微刺激^[7],无致敏性资料。

3.3 亚慢性毒性

大鼠 45 天喂养试验,三聚氰酸未观察到效应剂量 (no-observable effect level, NOEL) 为每日每公斤体重 150mg;在每日每公斤体重 600 mg 剂量水平上,可观察到动物尿液中析出的结晶;三聚氰酸可导致雌雄动物血液中尿素氮、肌酐含量升高,肾小管膨大、组织坏死、增生,肾组织的结石及纤维化,以及膀胱粘膜上皮的增生和束状带的空泡化^[8]。小鼠经口 90 天喂养试验,NOEL 为每日每公斤体重 1 994 mg (雄性)和 2 200 mg (雌性)^[4]。

3.4 遗传毒性

Ames 试验^[4]和体外哺乳动物细胞染色体畸变试验^[8]在加和不加 S9 的情况下结果均为阴性。体内骨髓细胞染色体畸变试验结果阴性^[4]。

3.5 生殖毒性和致畸性

以每日每公斤体重 10、40、150 和 600 mg 的三聚氰酸灌胃给予雌、雄 SD 大鼠进行生殖毒性试验,得出三聚氰酸对母代和子代的 NOEL 为每日每公斤体重 600 mg^[8]。另一项研究在每日每公斤体重 630 mg 和 370 mg 的剂量下未见致畸作用^[4,9]。

3.6 致癌试验

大鼠致癌实验,在饮用水中掺入浓度为每升 400、1 200、2 400 和 5 375 mg 的异尿氰酸钠喂饲大鼠 2 年,高剂量组部分雄性大鼠在 12 个月内出现死亡,死因为泌尿道结石,病理检查发现输尿管炎症和肾小管病变。未见与受试物有关的肿瘤发生^[10]。

小鼠致癌实验,以掺入异尿氰酸钠浓度为每千克 100、400、1 200 和 5 375 mg 的饲料喂饲小鼠 2 年,未见与受试物有关的肿瘤发生^[4]。

3.7 人群资料

目前国际上尚无三聚氰酸暴露对人群不良反应和毒性作用报道。

4 三聚氰酸人群暴露水平和危险性评估

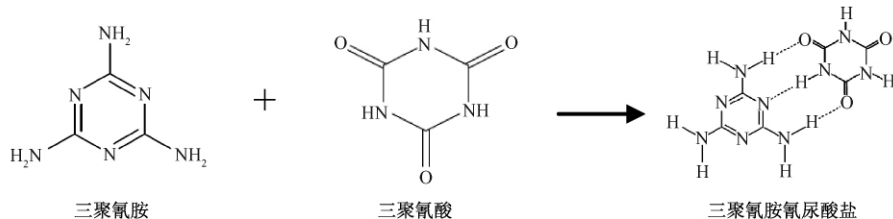
人类暴露于三聚氰酸的途径有环境暴露、职业暴露和消费暴露。由于生产环境是密闭系统且工作一般带有手套及呼吸面具,所以职业操作过程中暴露风险极低,不会超过每日每公斤体重 0.23 mg。消费者可能经过厨房用具、游泳池水等少量途径暴露于三聚氰胺,最大暴露剂量不会超过每日每公斤体重 0.34 mg。人体通过饮水、吃鱼等途径暴露于三聚氰酸的水平大约为每日每公斤体重 0.006 2 mg 和 0.000 14 mg。依据啮齿类动物试验所得最小的 NOEL 为每日每公斤体重 150 mg (见 3.3 节),计算通过职业、消费、饮用水和吃鱼暴露于三聚氰酸的安全限值 (margins of safety, MOS) 分别为 652、441、24 200 和 1 080 000^[4];考虑物种间和物种内差异的安全系数 100,提出人群三聚氰酸的每日容许摄入量 (tolerable daily intake, TDI) 为每公斤体重 1.50 mg。

因此,三聚氰酸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。

5 三聚氰酸与三聚氰胺的联合作用

2007 年北美宠物饲料事件从死亡的猫、狗体内检出的肾脏结石被证实是三聚氰胺与三聚氰酸的混合结晶物^[11]。这个结果得到了另外一些研究的支持:一项研究表明给予 SD 大鼠一定剂量的三聚氰酸/三聚氰胺混合物后大鼠肾脏中出现两者的结晶物和肾脏损伤^[12];一项用猫进行的三聚氰胺、三聚氰酸的单独/联合染毒试验显示,二者的联合作用是造成动物急性肾衰竭的根本原因^[13];三聚氰胺/三聚氰酸联合染毒还使鱼和猪也出现了呈放射状排列的肾结石^[14]。这些结果表明:虽然三聚氰胺和三聚氰酸在单独暴露时毒性很低,但是当它们联用时却导致了广泛的肾结石,之后引发肾衰竭的原因可能是球粒状结石阻塞了肾小管,这与人类尿酸性肾病相似。三聚氰酸和三聚氰胺联合形成结石的简单图示如下^[15]。

三聚氰酸能与三聚氰胺以 1:1 的比例通过氢键形成一种叫做三聚氰胺氰尿酸盐的晶体,研究已经表明这种晶体与死亡宠物体内的结石成分完全一



致。这种晶体极难溶解于水,使水变浑浊并在水中形成沉淀,这曾经是游泳池管理者用来测定游泳池中三聚氰酸消毒剂浓度的一种方法,称为比浊法^[16],也被认为是三聚氰酸和三聚氰胺在尿液中形成结晶和结石的原因^[12]。

6 结语

综上所述,三聚氰酸在体内代谢迅速,无蓄积。三聚氰酸对生态环境的危险性很低,经口急性毒性为低毒、对皮肤无刺激性,对眼睛有轻微刺激,无生殖发育毒性、无遗传毒性和致畸性。毒作用靶器官为膀胱和肾脏。因此,目前认为三聚氰酸对环境和人的潜在危险性较小。依据啮齿类动物试验所得最小的 NOEL 为每公斤体重 150 mg,考虑物种间和物种内差异的安全系数 100,提出人群三聚氰酸的 TDI 为每公斤体重 1.50 mg。三聚氰酸和三聚氰胺的联合作用是形成肾脏结石的原因。鉴于目前缺少我国人口经过各种途径暴露于三聚氰酸和三聚氰胺资料,尚无法对它们造成的健康风险进行评估。

参考文献

- [1] 维基百科 [EB/OL]. [2009-11-11]. http://en.wikipedia.org/wiki/Cyanuric_acid.
- [2] FDA. 21CFR573.220 Feed-grade biuret [EB/OL]. [2006-04-01]. <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfCFR/CFRSearch.cfm?fr=573.220>.
- [3] WHO/SDE/WSH/07.01/3. Sodium dichloroisocyanurate in drinking-water [S/OL]. [2009-11-11]. http://www.bvsde.paho.org/cd-gdqw/Biblioteca/Support%20docs%20GDWQ/second_addendum_sodium_dichloroisocyanurate.pdf.
- [4] OECD SIDS. Isocyanuric acid [M]. Paris: UNEP, 1999.
- [5] Gonçalo Gamboa da Costa. NTP Research Concept: Melamine/Cyanuric Acid [C]. Research triangle park: NTP Board of Scientific Counselors Meeting, 2008.

- [6] BARBEE S J, CASCIERI T, HAMMOND B G, et al. Metabolism and disposition of sodium cyanurate [J]. *Toxicologist*, 1983, 3:80.
- [7] HAMMOND B G, BARBEE S J, INOUE T, et al. A review of toxicology studies on cyanurate and its chlorinated derivatives [J]. *Environ Health Perspect*, 1986, 69: 287-292.
- [8] Toxicity Testing Reports of Environmental Chemicals 5 [M]. Tokyo: Ministry of Health and Welfare, 1997: 429-442.
- [9] WHEELER A G, BARBEE S J, HAMMOND B G, et al. Three generation reproduction study in rats administered cyanurate [J]. *Toxicologist*, 1985 (5): 189.
- [10] CASCIERI T, BARBEE S, HAMMOND B, et al. Comprehensive evaluation of the urinary tract after chronic exposure to cyanurate in drinking water [J]. *Toxicologist*, 1985 (5): 58.
- [11] CATHY A, KYU-SHIK J, ROBERT H, et al. Outbreaks of renal failure associated with melamine and cyanuric acid in dogs and cats in 2004 and 2007 [J]. *J Veterin Diagn Invest*, 2007, 19 (5): 525-531.
- [12] ROY L, SAFA M, MIKE Q, et al. Identification and characterization of toxicity of contaminants in pet food leading to an outbreak of renal toxicity in cats and dogs [J]. *Toxicol Sci*, 2008, 106 (1): 251-262.
- [13] PUSCHNER B, POPPENG R, LOWENSTINE L, et al. Assessment of melamine and cyanuric acid toxicity in cats [J]. *J Vet Diagn Invest* 2007, 19 (6): 616-624.
- [14] RENATE R, CHARLES M, RON A, et al. Evaluation of the renal effects of experimental feeding of melamine and cyanuric acid to fish and pigs [J]. *Am J Vet Res*, 2008, 69 (9): 1217-1228.
- [15] MARIA A, MERCEDES C, PETER T. A novel type of hydrogen-bonded assemblies based on the melamine cyanuric acid motif [J]. *J Org Chem*, 2003, 68: 1097-1106.
- [16] EDMONDO C. Chemical, bacteriological, and toxicological properties of cyanuric acid and chlorinated isocyanurates as applied to swimming pool disinfection: a review [J]. *Am J Public Health*, 1974, 64 (2): 155-162.