

国产甲基叔丁基醚亚慢性毒性实验研究

赵进顺 黄关麟 田世兰 张恒 杨红 高锦伍

摘要 目的 研究国产甲基叔丁基醚 (MTBE) 的亚慢性毒性, 为职业及环境污染危害寻找有用的健康监护指标。方法 采用大鼠静式吸入染毒法, 4h/d, 染毒两个月。试验设 0, 400, 3 000 和 8 000 ppm 四个剂量组, 每组 8 只 SD 大鼠, 雌雄各半。结果 尽管 8 000 ppm 组动物平均体重略低, 但与对照组比较, 差异无显著意义 ($P > 0.05$)。各染毒组动物的心、肺、肝、脾、肾脏外观及平均湿重也均未见明显影响。但 8 000 ppm 组的红细胞总数及血红蛋白较对照明显降低, 且有剂量-反应关系。在所测定的 18 项血生化指标中, 仅见 8 000 ppm 组动物的胆红素及甘油三酯明显升高。由病理结果可见, 肾脏病理改变与国外报告基本一致。另见高剂量组动物中, 肺及肝也有一定的病理改变。结论 8 000 ppm 染毒两个月, 对大鼠的体重、脏器湿重无明显影响。但对血常规及某些血生化指标均有一定影响, 对肺、肝、肾也有一定损伤作用。

关键词 MTBE 亚慢性毒性试验 血常规检查 血生化测定 病理检查

Sub-chronic Toxicological Experimental Studies on Methyl Tertiary-butyl Ether (MTBE) Prepared in China Zhao Jinshun*, Huang Guanlin, Tian Shilan, et al. *Department of Preventive Medicine Nanjing Railway Medical College, Nanjing, Jiangsu 210009

Abstract Objective To study the sub-chronic toxicity of methyl tertiary-butyl ether (MTBE) prepared in China and to look for a useful indicators for health surveillance. **Methods** MTBE was inhaled in a static status by rats four hours a day for two months, which were divided into four groups based on their exposed dose (0, 400, 3 000, and 8 000 ppm, respectively), each with eight rats and half for male and female. **Results** Average body weight was a little bit less in the rats exposed to 8 000 ppm of MTBE, but without statistical significance as compared to the controls. No significant difference in the mean weight of the heart, lung, liver, spleen, and kidney and their appearance was found. Total count of red blood cells and hemoglobin concentration significantly decreased in the group exposed to 8 000 ppm of MTBE, as compared to the controls, in a dose-response manner. Only blood levels of bilirubin and triglyceride in 18 biochemical indicators increased in the group exposed to 8 000 ppm of MTBE. Pathological examinations showed that changes in kidney were basically similar to that reported abroad. In addition, certain pathological changes in the lung and liver could be seen in the rats exposed to high-dose of MTBE. **Conclusion** After exposure to 8 000 ppm of MTBE for two months, no obvious changes in their body weight and in wet weight of their viscera were found in rats exposed to 8 000 ppm of MTBE for two months, but certain damage to blood and some biochemical indicators could be seen.

Key words Methyl tertiary-butyl ether (MTBE), Sub-chronic toxicity test, Routine blood tests, Blood biochemical tests, pathological examinations

甲基叔丁基醚 (MTBE) 是一种新型汽油防爆剂。随着汽油无铅化需求的发展, 我国 MTBE 的产销量正在迅速地增加。目前, 全国已有 19 家化工企业投产 MTBE, 年产累计 30 万多吨。美国的年产量近 2000 万吨^[1]。据报道, MTBE 已成为美国最常用的化学品之一。因此, 生产和使用 MTBE 带来的职业接触和全球性环境污染已不可避免, 开展对该物质的系统毒理学研究及职业流行病学评价, 已成为目前的迫切任务。本文在急性、蓄积性及遗传毒性研究的基础上,

又进一步对国产 MTBE 的亚慢性毒性进行了实验研究。

1 材料与方法

1.1 材料

国产 MTBE 样品由上海高桥化工厂提供。试验动物为健康 SD 大白鼠, 由南京铁道医学院实验动物中心提供。试验设高、中、低 3 个染毒剂量组, 分别为 400、3 000 和 8 000 ppm。另设一个空白对照组, 每组 8 只大鼠, 雌雄各 4 只。

1.2 方法

采用静式染毒法。将预定剂量的 MTBE 盛入平皿内后, 立即将平皿放在染毒室内一事先盛有开水的烧

作者单位: 210009 南京铁道医学院预防医学系 (赵进顺、田世兰、杨红、高锦伍), 南京炼油厂职工医院 (黄关麟、张恒)

杯之上，以保证 MTBE 迅速完全挥发，密封染毒室。每天染毒 4 小时，每周染毒 5 天，连续染毒两个月，对照组动物每天同时置于同容积清洁的染毒室中，密闭放置 4 小时。

实验过程中，观察动物的中毒表现。实验两个月到期，采用股动脉放血法收集血液样本，测定血生化指标，同时取心、肺、肝、脾、肾称重，计算脏器系数，并取标本做病理学检查。此外，动物每周称重一次。

2 结果

2. 1 动物的一般中毒表现

在整个染毒期内，各组均未见动物死亡。但在高剂量组，每天染毒结束后均可见动物眼睛流泪，眼角分泌物多，毛发蓬乱且发黄，失去原来光泽。这可能是由于皮毛与空气中的 MTBE 接触所致。中剂量组也有上述表现，但较轻。低剂量组动物无明显异常。

2. 2 MTBE 亚慢性毒理试验动物体重变化情况

见表 1。

表 1 大鼠亚慢性呼吸道染毒后体重变化情况 g

组别	染毒剂量 (ppm)	动物数 (只)	体重变化情况 ($\bar{x}\pm s$)				
			始重	1 周	2 周	3 周	4 周
高	8 000	8	96.25±11.74	128.00±28.08	155.13±25.05	188.88±31.25	205.00±30.20
中	3 000	8	94.14±8.36	120.88±6.47	143.88±6.03	177.75±16.28	198.80±18.10
低	400	8	99.00±14.01	128.13±14.83	154.50±21.08	195.13±29.88	215.32±28.74
对照组	—	8	92.50±13.54	120.25±12.05	145.63±12.34	172.13±17.89	196.70±18.92

组别	染毒剂量 (ppm)	动物数 (只)	体重变化情况 ($\bar{x}\pm s$)			
			5 周	6 周	7 周	8 周
高	8 000	8	209.05±28.00	215.00±29.01	220.05±30.83	224.75±32.01
中	3 000	8	210.00±20.05	220.75±22.08	232.01±25.54	240.00±26.54
低	400	8	225.13±27.47	223.38±30.05	245.38±31.74	251.50±33.83
对照组	—	8	216.25±20.36	228.00±22.01	234.25±23.13	244.88±25.01

2. 3 MTBE 亚慢性毒理试验动物血常规变化情况

见表 2。

表 2 大鼠亚慢性试验两个月染毒后血常规指标分析

组别	染毒剂量 (ppm)	动物数 (只)	血红蛋白 (g/L)	白细胞总数 ($\times 10^9/L$)	红细胞总数 ($\times 10^{12}/L$)	血小板总数 ($\times 10^9/L$)
高	8 000	8	128.57±10.66*	12.59±4.49	44.88±18.69*	4.99±1.67
中	3 000	8	132.75±11.99*	12.85±3.20	42.71±15.52	4.77±0.49
低	400	8	143.88±10.81	12.13±2.13	50.43±9.88	5.16±0.62
对照组	—	8	150.50±11.68	11.00±2.87	65.25±13.78	4.95±0.70

* $P<0.05$, ** $P<0.01$ (数值经对数转换后再统计分析)

2. 4 MTBE 亚慢性毒理试验动物脏器系数分析

见表 3。

表 3 MTBE 大鼠亚慢性两个月染毒后脏器系数分析

组别	染毒剂量 (ppm)	心	肺	肝	脾	肾
高	8 000	0.437±0.053	0.779±0.089	5.066±0.425	0.794±0.162	0.437±0.044
中	3 000	0.465±0.025	0.749±0.095	5.753±0.808	0.947±0.263	0.459±0.047
低	400	0.460±0.059	0.666±0.113	5.267±0.578	0.732±0.192	0.447±0.049
对照组	—	0.427±0.083	0.967±0.280	4.830±1.044	0.789±0.197	0.432±0.068

经 χ^2 检验各脏器系数与对照组比较均无显著性差异

2. 5 MTBE 大鼠亚慢性呼吸道染毒后血生化指标分析

见表 4。

表 4 MTBE 大鼠亚慢性两个月染毒后血生化指标分析

项目	染毒剂量组 (ppm)			对照组
	8 000	3 000	400	
总胆红素	3.78±1.33*	2.65±0.80	3.16±1.01	2.33±0.66
间接胆红素	3.78±1.33*	2.56±0.80	3.16±1.01	2.33±0.66
谷丙转氨酶	110.00±13.78	105.38±10.42	112.00±10.38	109.00±7.48
谷草转氨酶	195.75±31.00	183.75±26.14	199.00±25.12	191.50±23.33
葡萄糖	4.95±0.56	5.2±0.69	4.83±0.44	4.91±0.85
甘油三酯	0.79±0.24*	0.75±0.21	0.65±0.18	0.50±0.25
总胆固醇	1.55±0.19	1.64±0.29	1.50±0.20	1.48±0.27
低密度脂蛋白	0.76±0.12	0.89±0.17	0.96±0.22	0.98±0.24
碱性磷酸酶	536.13±77.58	517.75±145.54	536.25±82.32	554.13±233.65
γ-谷氨酰转肽酶	1.75±1.85	1.75±1.20	2.88±1.62	2.75±1.71
肌酸激酶	1 380.75±169.06	1 468.00±87.54	1 493.13±88.46	1 495.38±36.01
尿酸	72.75±8.50	71.25±6.94	82.63±18.11	97.00±22.83
尿素氮	8.21±0.98	8.96±0.87	8.78±0.54	8.23±1.33
肌酐	26.88±6.41	30.00±6.00	27.00±10.23	29.38±5.76
总蛋白	72.16±3.17	71.36±3.48	73.13±5.11	73.61±9.48
白蛋白	30.88±0.93	30.63±1.32	31.13±0.93	30.38±2.67
球蛋白	41.29±2.53	40.75±3.06	42.04±4.71	43.25±7.20
白/球	0.75±0.04	0.76±0.06	0.75±0.08	0.72±0.09

t 检验, * P<0.05

2. 6 大鼠经呼吸道亚慢性染毒后组织病理学改变

光镜下可见 8 000ppm 组动物肺轻度充血、出血,并伴轻度组织萎缩,偶有间质内肉芽肿形成,肺间质内巨噬细胞增生显著,且胞浆呈泡沫样。肾脏皮质可见血管扩张,且轻度充血,间质水肿,肾近曲小管上皮细胞中可见透明小滴。部分动物肝脏中可见肝细胞轻度水肿,部分充血区域可见点状坏死。3 000 ppm 组动物病理改变明显轻微,400 ppm 组动物病理未见明显改变。

3 讨论

根据美国环保局毒物与污染预防办公室的综述报告^[2],目前有关 MTBE 的亚慢性及慢性毒性尚无人体方面的资料,动物实验分为经口和经呼吸道染毒两种途径,实验动物均为大鼠。考虑到 MTBE 的职业接触及环境污染是以呼吸道进入机体为主,故本文根据工业毒理亚慢性试验基本程序,采用大鼠经呼吸道两个月染毒法(4h/d),研究了国产品 MTBE 的亚慢性毒性。结果表明,高剂量 8 000ppm 染毒两个月,动物的平均体重尽管略低,但与对照组比较仍未见显著差异(P>0.05),这与国外亚慢性试验报告结果是一

致的^[3]。心、肺、肝、脾、肾五脏器外观及平均湿重也未见明显影响,染毒组动物的脏器系数与对照组比差异无显著意义(P>0.05)。国外学者在 8 043 ppm,染毒 13 周(6h/d),报告可见肝、肾及肾上腺重量增加^[2],这种对脏器重量的影响是否与其每天染毒时间及总染毒时间较本试验偏长有关,有待进一步探讨。

从血常规指标来看,本试验中 8 000ppm 组动物的红细胞总数及血红蛋白值均较对照组显著性降低(P<0.01),且有剂量-反应关系。这与国外学者报告的经呼吸道染毒后红细胞降低,网织红细胞增加的结论^[2]是相吻合的。由此,可以基本肯定,MTBE 长期大剂量经呼吸道染毒,可以引起红细胞及血红蛋白降低。

进一步从血生化指标来看,国外有报告血糖、血尿素氮及钙下降,胆固醇升高的,也有报告血尿素氮及低密度脂蛋白升高的^[3],结论不甚一致。从本试验结果来看,在所测定的 18 项血生化指标中,血清酶类多未见显著性改变。仅见 8 000ppm 剂量组动物总胆红素(或间接胆红素)及甘油三酯两指标较对照组显著升高(P<0.05),且有剂量-反应关系。胆红素的增加,提示 MTBE 引起红细胞及血红蛋白降低的机

理很可能与 MTBE 或其代谢产物对红细胞系统的毒性作用有关, 受损伤的红细胞可被脾脏、肝脏等的网状内皮细胞吞噬破坏, 并释放出血红蛋白, 血红蛋白则可很快形成间接胆红素。因此, MTBE 对红细胞的毒性机制, 值得深入探讨。至于血中甘油三酯水平的升高, 以及国外学者报告的血中胆固醇或低密度脂蛋白升高^[3]的机制, 是否与 MTBE 的强脂溶性有关, 尚需进一步研究。

从病理检验结果可见, 尽管各染毒组动物的脏器外观及脏器系数均未见明显改变, 但显微镜下, 8 000ppm 剂量组动物的肺、肾、肝仍可见不同程度

的病理损害。尤其是肺及肝脏中的炎性改变, 国外尚未见报告, 而肾中病理改变则与国外学者的报告是相符的。

4 参考文献

- 1 Amashichi, et al. LD₅₀ and weight change in organs of mice following intraperitoneal administration of Methyl Tertiary-Butyl Ether. Sangyo Igaku 1993 35 (5): 404
- 2 U. S. EPA. 1993a U. S. Environmental Protection Agency. Technical information Review. Methyl tertiary Butyl Ether (CAS No. 1634-04-4). Office of pollution prevention and Toxics, U. S. EPA, Washington, D. C.
- 3 Maria G. Costantini. Health Effects of Oxygenated Fuels Environmental Health Perspectives Supplements 1993 101 (suppl: 6) 151

(收稿: 1998-06-06 修回: 1998-09-16)

· 消 息 ·

《中国工业医学杂志》已列入中国科技论文统计源期刊

由中华人民共和国科学技术部委托中国科技信息所进行的“中国科技论文统计与分析”工作旨在反映我国科学研究的基本状况和水平。该项工作已进行了十年, 其统计结果为政府决策部门和各科技管理部门提供了客观的定量评估依据, 在国内外具有较大的影响。目前, 中国科技信息所信息分析中心对国内论文统计源的选择主要为反映科研成果的全国性学术类和科技类的重要期刊。根据该中心多年来制定的期刊选取原则和综合评定, 本刊从 1999 年起被列入国家科技部中国科技论文统计源期刊。在此, 编辑部全体同志向多年来给予本刊热情关心与支持的各级领导、专家以及广大的作者和读者致以深深的谢意。本刊将以此为契机, 发挥其专业特色, 及时地报道职防领域的最新科研成果和信息, 为我国的职业卫生事业以新的风貌跨入二十一世纪作出贡献。

(原立欣)

《中国工业医学杂志》苏南特约编辑部成立

《中国工业医学杂志》是一份面向全国, 以职业医学工作者及广大厂矿医务、安技人员为主要读者的学术性刊物。我们始终坚持高水平、高质量, 同时面向基层的发展道路, 十几年来在国内本学科领域已具有了相当的知名度, 为学科发展起到了推动作用。为了更好地加强刊物与读者、作者之间的联系, 更好地发挥本刊的科研导向、学术交流、人才培养作用, 提高两个效益, 经编委会充分酝酿研究决定, 成立苏南地区特约编辑部, 挂靠苏州市卫生防疫站。1999 年 1 月 6 日该编辑部已正式成立, 并召开了第一届编委会, 一切工作均在正常运作之中。

《中国工业医学杂志》苏南特约编辑部第一届编辑委员会名单

顾 问 宋伟君 崔 珩 主任编辑 童 健 周启栋 (常务)
编辑委员 王民生 周志俊 周良瑶 朱月田 翟明芬 顾炎权 王咸钢
特约通讯员 张佩武 张蓓蕾 周宏东 陆永振

(李 丹颖)