

## · 综 述 ·

## 2-乙氧基乙醇毒理学及卫生标准研究进展

高 星, 王竞梅

(北京市劳动卫生职业病防治研究所, 北京 110020)

**摘要:** 职业流行病学调查和动物毒理学实验表明, 2-乙氧基乙醇(EE)可引起生殖发育毒性、血液毒性和神经毒性。其毒代动力学特征表现为经呼吸道、皮肤同时吸收, 且以后者为主, 半衰期较长。EE的主要代谢产物为2-乙氧基乙酸(EAA), 是导致生殖/发育毒性的最终物质。EE的化学结构与甘氨酸类似, 可选择性地竞争一碳单位合成, 干扰了代谢旺盛的细胞组织系统, 如性腺、血液、骨髓和神经等。本综述为我国开展安全性评价及健康危险度评估, 制定车间空气中EE卫生标准和生物接触限值提供了科学依据。

**关键词:** 2-乙氧基乙醇; 生殖/发育毒性; 血液毒性; 神经毒性

中图分类号: O623.41 文献标识码: A 文章编号: 1002-221X(2000)02-0109-03

## Progress in the study on toxicology and hygiene criterion of 2-ethoxyethanol

GAO Xing, WANG Jing-mei

(Beijing Institute of Labor Hygiene &amp; Occupational Diseases, Beijing 110020, China)

**Abstract:** The properties of toxicokinetics and toxicodynamics showed the rapid rate and much extent of absorption through skin and inhalation, the later was main absorption route and half clean speed was longer. The main metabolite of EE is 2-ethoxyacetic acid (EAA), it is a terminal toxicant caused reproductive/developmental toxicity. Physiological materials (such as glycine etc) might be selectively competed with EAA and interrupted the synthesis of one carbon unit, because their chemical structure is similar. These responses mainly occurred in the cells, tissues and systems of active metabolism, e. g. sex glands, blood and bone and nerves and so on. This review on toxicology and occupational hygiene criterion of EE will provide scientific basis for safety evaluation, health risk assessment and establishment of hygiene criterion for 2-ethoxyethanol at the air of workplace and its biological exposure indexes (BEI) of China.

**Key words:** 2-ethoxyethanol; Reproductive/developmental toxicity

2-乙氧基乙醇(2-ethoxyethanol, EE), 又名: 乙烯乙二醇独乙醚(EGEE), 商品名: 溶剂剂(cellosolve), CAS: 110-80-5。EE常被作为纤维素、天然与合成树脂、乳化油溶剂, 而广泛应用于制造PS版感光液、保护性涂膜、涂料、纺织印染、油墨、染料、清洗剂、稀释剂、航空燃料、抗冰剂和商业溶剂等领域。

## 1 理化特性

EE是一种基本无色的可燃性物质, 属亚乙基二醇烷化酯类。分子式  $C_4H_{10}O_2$ , 化学结构式  $CH_3-CH_2-O-(CH_2)-OH$ , 相对分子量 90.12, 相对密度 0.9311 (20℃), 熔点 -70℃, 沸点 135.6℃, 蒸汽压 3.8 torr (20℃), 闪点 44℃ (封杯), 49℃ (敞杯), 爆炸极限: 上限 18%, 下限 2.8% (空气容积), 可溶性: 因为既含有羟基, 又含有醚键, 所以易与水、有机溶剂和液态酯等多种溶剂混溶。

收稿日期: 1998-05-04; 修回日期: 1998-08-12

作者简介: 高星(1957—), 男, 辽宁人, 研究员, 硕士生导师, 主要从事高新技术产业新的职业危害——环境激素的生殖/发育毒理、神经行为毒理、工业与民用产品安全性评价、健康危险度评估和管理毒理学研究。

## 2 动物毒理学研究

## 2.1 急性毒性

高浓度EE具有刺激和麻醉作用, 表现出先兴奋, 30分钟后出现抑制状态, 最终因呼吸麻痹、心力衰竭而死亡。大体解剖可见肾脏出血, 肾小球坏死, 脾脏肿大, 肺水肿, 睾丸重量减低, 组织萎缩。小鼠腹腔注射  $LD_{50}$  为 1 940 mg/kg 体重, 95%可信限 1 651 ~ 2 280 mg/kg 体重; 经口  $LD_{50}$  为 4 991 mg/kg (4 400.5 ~ 5 663.7); 吸入  $LC_{50}$  为  $1.820 \times 10^{-6}$ 。大鼠经口中毒症状同小鼠,  $LD_{50}$  为 3 000 mg/kg。家兔经皮  $LD_{50}$  为 3.6 mg/kg, 属于低毒物质。当大鼠暴露于  $125 \times 10^{-6}$  以上EE环境时, 可引起明显的红细胞膜渗透脆性增加, 其无损伤作用水平(NIEL)为  $62 \times 10^{-6}$  (暴露4小时)。将EE滴入家兔眼内, 当即结膜充血, 24小时以内缓解。Stuart等用 300 ~ 500 mg/kg EE给Wistar大鼠经口染毒, 16小时后初级精母细胞和精细胞大量减少, 表现为胞浆浓缩、核固缩, 14天时仍可见到坏死精子细胞, 其中初级精母细胞对 100 mg/kg EE是最敏感的<sup>[1]</sup>。

## 2.2 亚慢性毒性

Nelson等给大鼠染毒  $100 \times 10^{-6}$  EE, 7小时/天, 连续14天, 小脑乙酰胆碱、5-羟色胺和多巴胺含量增加, 中脑乙酰

胆碱、去甲肾上腺素和蛋白质含量增加<sup>[2]</sup>。给大鼠喂饲含 EE 为 2 100mg/kg 的饮用水 90 天, 体重和食欲减少, 肝脏质量改变, 表现中度可逆性肝损害。将 200、400、1000mg/kg EE 分别给雄性小鼠经皮染毒, 6 小时/天, 5 天/周, 13 周时, 体重和脾重顺次下降, 胸腺萎缩。用  $370 \times 10^6$  和  $850 \times 10^6$  的 EE 给大鼠重复染毒, 血液细胞有肯定改变, 尿中草酸钙结晶增加。

### 2.3 生殖与发育毒性

Morrissey 等给 CD-1 小鼠喂饲 2.0% 的 EE 18 周, 雌、雄性鼠均受到影响。雌鼠动情期延长, 雄鼠睾丸和附睾质量减低, 精子活动力下降 (敏感性 89%, 特异性 73%, 准确性 79%), 畸形率增加 (敏感性 67%, 特异性 73%, 准确性 71%)<sup>[3]</sup>。Hardin 等给大鼠和狗染毒, 睾丸组织病理学检查, 间质水肿, 成熟精子减少, 仅剩下支持细胞和精原细胞<sup>[4]</sup>。Chapin 等给大鼠染毒 200mg (kg·d)<sup>-1</sup>, 2 周后睾丸组织乳酸脱氢酶 (LDH-C<sub>4</sub>) 活性下降 25%, 而血浆中 LDH-C<sub>4</sub> 活性却显著增加, 这可能是睾丸坏死, 导致 LDH-C<sub>4</sub> 渗漏到血浆之结果。靶器官受到的损害与 LDH-C<sub>4</sub> 活性改变有明显联系。血浆中 LDH-C<sub>4</sub> 活性增加可能是睾丸急性损伤的生物标志物指标<sup>[5]</sup>。用  $200 \times 10^6$  EE 给小鼠染毒, 每周 5 天, 连续 5 周, 组织病理学检查发现睾丸萎缩, 并呈明显的剂量-反应关系。

### 2.4 胚胎毒性

Feuston 等对妊娠 10~14 天 Sprague-Dawley 大鼠分别给予 0、250、500、1 000、2 000mg/kg EE, 当妊娠 11~12 天时, 2 000mg/kg 组平均胚胎吸收数和吸收率明显增加, 与对照组比较有显著性差异。吸收数的母体数与对照组比较也有显著性增加。胚胎体重显著下降, 雌鼠比雄鼠下降更明显。有害作用剂量为 500mg/kg, 无可见有害作用剂量 (NOAEL) 为 250mg/kg<sup>[6]</sup>。Pitts 等给妊娠 6~18 天的家兔染毒 0、 $50 \times 10^6$ 、 $100 \times 10^6$ 、 $200 \times 10^6$ 、 $300 \times 10^6$  的 EE, 结果在  $200 \times 10^6$ 、 $300 \times 10^6$  组中全部死亡的胚胎窝数发生率显著增加, 与对照组比较  $200 \times 10^6$  组差异有显著意义 ( $P < 0.05$ ),  $300 \times 10^6$  组有极显著性差异 ( $P < 0.001$ )<sup>[7]</sup>。Andrew 等给妊娠家兔染毒  $617 \times 10^6$  或妊娠大鼠染毒  $767 \times 10^6$  EE, 在母体中毒浓度胚胎死亡率增加。在  $160 \times 10^6$  和  $202 \times 10^6$  畸形、生长迟缓和胚胎死亡率显著增加。Andrew 等给妊娠家兔染毒  $617 \times 10^6$  或妊娠大鼠染毒  $767 \times 10^6$  EE, 在母体中毒浓度胚胎死亡率增加。在  $160 \times 10^6$  和  $202 \times 10^6$  畸形率, 生长迟缓率显著增加<sup>[8]</sup>。

### 3 人体毒性

据报告, 人短时接触高浓度 EE 可引起中枢神经系统抑制, 意识丧失, 口服致死剂量为 1.4mg/kg。长期接触中等浓度引起头痛、头晕、腹痛、腰痛、肋椎角触痛。Clayton 等研究表明, EE 对皮肤无明显刺激作用, 对眼和粘膜有轻度刺激作用。人接触  $50 \times 10^6$  EE 时感到强烈味道, 味觉阈为  $25 \times 10^6$ <sup>[9]</sup>。美国帝国化学工业 (ICI) 对造船厂接触 EE 工人调查, 贫血发生率为 10%, 粒细胞减少 5%, 未见对照组受到影响。高浓度组红细胞比容和平均细胞体积下降, 未成熟白细胞增加, 造成巨幼红细胞贫血<sup>[10]</sup>。Gilman 等观察喷漆工接触 EE 13

年后, 出现轻度蛋白尿。表明可能有肾功能损害<sup>[11]</sup>。IPCS 报告, 工人接触 88mg/m<sup>3</sup> EE, 平均精子数比对照组显著下降<sup>[12]</sup>。

### 4 毒代动力学

#### 4.1 吸收

Paul 等对人体皮肤进行一些醇醚类化合物试验, 发现 EE 极易经皮肤吸收, 通透系数为  $8.42 \times 10^4$  cm/小时<sup>[13]</sup>。Sleet 等对 CD-1 小鼠经口染毒 4.8mmol/L EE 在 1 小时内快速而完全地被吸收, 并在 0.5~1 小时迅速地转化为 2-乙氧基乙酸 (2-EAA)<sup>[14]</sup>。Groeseneken 等进行人体吸收 (16mg/m<sup>3</sup>) 实验, 肺滞留率为 0.64%, 肺吸收率为 97.1%, 肺平均吸收量为  $(19.4 \pm 2.1)$  mg (吸收 4 小时)<sup>[15]</sup>。

#### 4.2 分布与代谢

Moslen 等对不同种属动物观察肝脏和睾丸 EE 的生物转化作用。EE 被吸入机体后迅速进入血液, 分布于肝脏和睾丸, 其次进入脾脏、脑、骨髓、肾脏、心脏和肺脏。在肝脏和睾丸 (啮齿类动物) 乙醇脱氢酶的作用下, EE 转化为 2-乙氧基乙醛 (EALd); 后者又经乙醛脱氢酶作用代谢为 2-乙氧基乙酸 (EAA)<sup>[16]</sup>。Sumner 等实验表明, EAA 还可继续与甘氨酸结合, 代谢成为 2-乙氧基-N-乙酰甘氨酸, 也可能是一种解毒途径。另一部分 EAA 则可能被代谢为 2-乙氧基乙醇硫酸盐 (2-乙氧基乙酰 CoA)<sup>[17]</sup>。Groeseneken 等将妊娠猴子暴露 50mg/kg 后, EE 很快被氧化为 EAA, 并在 1~2 小时后分布于外胚层间液、胚胎屏障和胚胎。外胚层间液测定结果 EAA 为 6~8mmol/kg, 是母体血的 1.5~2 倍, 胚胎组织浓度更高, 24 小时达到 60~70mmol/kg。母体血 EAA 总量与外胚层间液、胚胎 EAA 含量有很好的相关关系 ( $r = 0.98$ )<sup>[18]</sup>。

#### 4.3 排泄

David 等观察 CD-1 小鼠血浆中 EAA 主要从尿中排泄, 第 1 小时很快, 当停止接触时排泄很慢, 且相对恒定, 其排泄速率常数为 0.109~0.123/小时。母体血液中 EAA 的半减期为 5.6~6.3 小时<sup>[10]</sup>。Groeseneken 等进行的人体试验发现, 在吸入 EE 120 小时后, 还能在尿中检测出约 1/3 的 EAA, 平均半衰期为 77 小时, 比小鼠约高 12 倍。排泄的总量相当于吸入量的 85%<sup>[18]</sup>。

### 5 EE 毒作用机理

#### 5.1 EE 的代谢与生物转化

David 等对接触 EE 工人进行的毒代动力学研究表明, EE 具有低蒸气压和高皮肤吸收率特征, 可经呼吸道、皮肤和消化道等多途径吸收, 并以皮肤吸收为主<sup>[10]</sup>。EE 在乙醇脱氢酶和乙酰脱氢酶作用下代谢为 EAA。后者主要由尿排出, 其动物尿中清除速率  $t_{1/2}$  为 6 小时, 而人体更长, 为 77 小时。如果连续接触, EAA 可以在体内蓄积。当组织中 EAA 浓度达到一定水平时, 可能产生相应的生殖毒作用。

#### 5.2 三羧酸和脂肪酸合成障碍

Sumner 等通过生理药动力学 (PBPK) 技术观察到, EAA 可以继续与甘氨酸结合, 代谢成 2-乙氧基-N-乙酰甘氨酸, 提示可能选择性竞争甘氨酸、丝氨酸、甲酸盐和乙酸,

从而干扰三羧酸和脂肪酸合成, 导致生命物质合成障碍<sup>[17]</sup>。

### 5. 3 DNA 和 RNA 合成障碍

FAA 还可能被代谢为 2-乙氧基乙醇硫酸盐 (2-乙氧基乙醇 CoA)。后者经四氢叶酸转羟甲基化作用, 将丝氨酸转化为甘氨酸。由此干扰一碳单位代谢, 影响嘌呤和嘧啶的生物合成, 导致 DNA 和 RNA 合成障碍, 这可能是引起生殖与胚胎毒性的物质基础。

### 6 EE 对初级精母细胞病理损伤和精子毒作用及其意义

初级精母细胞是生精细胞发育过程的一个重要细胞。它处于染色体减数分裂和 DNA 复制关键期, 其重要意义在于两性生殖细胞结合后又重新获得与亲代细胞相同的染色体数目, 保证了各物种染色体数目恒定, 而且在减数分裂过程中, 同源染色体发生会联, 进行遗传基因的交换<sup>[18]</sup>。Creasy 对生精细胞于特定时期暴露 EE 进行研究认为, 由于初级精母细胞受到毒作用而影响了生精细胞发育过程。随着 EE 染毒水平的增加, 早、晚期初级精母细胞有不同程度的变性和坏死, 从而导致精子毒性<sup>[19]</sup>。因此, 可以确认 EE 的毒效应靶细胞为初级精母细胞, 而引起初级精母细胞损伤的物质基础可能是 DNA 复制障碍和染色体改变。

### 7 致突变性

Mc Gregor 等按照国际毒理学试验程序 (NTP) 进行体外致突变研究时发现, 在培养基中无论是否加入大鼠 S<sub>9</sub> 混合物, EE 达到 9g/L 以上时, 都可导致中国仓鼠卵巢细胞 (CHO) 姊妹染色单体交换率 (SCE) 显著增加, 而在不加 S<sub>9</sub> 混合物时 SCE 发生率更为明显。同时, 在研究 EE 对 CHO 染色体畸变 (CA) 影响时发现, EE 浓度为 5.8g/L 时, 在不加 S<sub>9</sub> 混合物的试验系统中, 染色体畸变率显著增加, 而加入 S<sub>9</sub> 混合物试验系统中却未见染色体畸变率增加, 说明 EE 可能为直接致突变物<sup>[20]</sup>。

### 8 国外有关 2-乙氧基乙醇卫生标准及其制订依据

美国于 1962 年提出 TLV-TWA 为 200ppm, 是国外最早建立车间空气中 EE 卫生标准的国家。1964 年由于在家兔试验中发现有经皮作用, 而加标识“皮”字, 1973 年修改为 TLV-TWA, 100ppm; 1981 年又修改为 TLV-TWA 50ppm, TLV-STEL 100ppm; 1984 年删除 TLV-STEL, 并修改 TLV-TWA 为 5ppm (皮) 至今<sup>[21]</sup>。

目前已公布的车间空气中 EE 卫生标准的国家为数不多。美国 TLV-TWA (皮) 18mg/m<sup>3</sup> (5ppm) (ACGIH, 1995~1996), 主要依据是应用 2-甲氧基乙醇 (ME) 引起的生殖危害类推, 实际上 EE 对动物的潜在生殖危害可能比 2-甲氧基乙醇小。联邦德国 MAK (皮) 20ppm, STEL 40ppm (30 分钟), 每个工作班 4 次, 1995 主要依据是妊娠动物胚胎或胎儿发育毒性危害。英国 10 (皮), 1995; 澳大利亚 5ppm (皮), 1995; 瑞典 20ppm (皮), STEL 50ppm (15 分钟)<sup>[21]</sup>。

### 参考文献:

- [1] Stuart C. et al. Acute Testicular toxicity of 1, 3-dinitrobenzene and ethylene glycol Monomethyl ether in the rat; Evaluation of biochemical effect

markers and hormonal responses [J]. Fundamental and applied toxicology, 1991, 16: 61~70.

- [2] Nelson BK. et al. Neurotoxicology, 1981, 2 (2): 231~249.
- [3] Morrissey RE. et al. Evaluation of rodent sperm, vaginal cytology and reproductive organ weight data from National Toxicology Program 13-week study [J]. Fundam Appl Toxicol, 1988, 1: 343~358.
- [4] Hardin B D. et al. Drug Chem Toxicol; 1982, 5: 277~294.
- [5] Chapin. et al. Are mouse strains differentially susceptible to the reproductive toxicity of ethylene glycol monomethyl ether? A study of three strains [J]. Fundamental and Applied Toxicology, 1993, 21: 8~14.
- [6] Feuston M H. et al. Teratogenicity of 2-methoxyethanol applied as a single dermal dose to rats [J]. Fundam and Appl Toxicol, 1990, 15: 448~456.
- [7] Pritts I M. et al. Developmental Toxicity EVALUATION OF Inhaled 2-3thoxyethanol Acetate in Fischer 344 Rats and New Zealand White Rabbits [J]. Fundam and Appl Toxicol, 1988; 10: 20~39.
- [8] Andrews F D. et al. Teratological assessment of ethylbenzene and 2-ethoxyethanol report prepared for NIOSH under contract No. 210-79-037 [M]. Battelle Pacific Northwest Laboratory, Richland, WA, 1981.
- [9] Clayton et al. Patty's Industrial Hygiene and Toxicology [M]. Volume 2A, 2B, 2C. Toxicology, 3rd. New York; John Wiley Sons, 1982, 3920~3926.
- [10] David O. et al. Pharmacokinetics of 2-ME-Induced teratogenicity [J]. CIIT. ACTIVITIES, 1991, 11: 1~7.
- [11] Gilman AG. et al. Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics 8th ed. pergamon Press, New York, NY, 1990.
- [12] IPCS. Environmental Health Criteria 115. 2-Methoxyethanol, 2-Ethoxyethanol and their acetates [S]. 1990; P22~66, IPCS, WHO, Geneva.
- [13] Paul M D. et al. The role of Metabolism in 2-Methoxyethanol-Induced Testicular Toxicity [J]. Toxicology and Applied Pharmacology, 1985, 480~489.
- [14] Sleet R B. et al. The relationship of embryotoxicity to disposition of 2-methoxyethanol in mice [J]. Toxicology and Applied Pharmacology, 1988, 93: 195~207.
- [15] Groeseneken D. et al. Experimental human exposure to ethylene glycol monomethyl ether [J]. Int Arch Environ Health, 1989, 6: 243~247.
- [16] Moslen M T. et al. Species differences in testicular and hepatic biotransformation of 2-methoxyethanol [J]. Toxicology, 1995, 96: 217~224.
- [17] Sumner. et al. Urinary metabolites of 2-methoxyethanol determined by NMR spectroscopy [J]. Toxicologist, 1991, 22: 50.
- [18] 张秀成. 精子分析 [A]. 精子检查与分离 [M]. 北京: 北京科学技术出版社, 1993, 1~7.
- [19] Creasy DM. et al. A quantitative study of stage-specific spermatocyte damage following administration of ethylene glycol monomethyl ether in the rat [J]. Exp Mol Pathol, 1985, 3: 321~336.
- [20] Mc Gregor PB. et al. Genotoxicity of glycol ethers [J]. Environ Health perspect 34, 1984, 57: 97.
- [21] ACGIH. Threshold limit values and biological exposure indices [M]. 1996. ACGIH. Cincinnati, OH.