

• 综述 •

丙烯酰胺的代谢毒理学研究进展

毛丽君, 赵金垣, 徐希娴, 李树强, 张雁林, 赵赞梅

(北京大学第三医院职业病科, 北京 100191)

摘要: 丙烯酰胺是较常见的化工原料, 对人体神经系统危害很大。本文从丙烯酰胺的代谢动力学研究和不同剂量率的作用特点以及毒理学特征进行了综述, 从而明确了急性慢性丙烯酰胺中毒不同临床表现的具体机制。

关键词: 丙烯酰胺; 代谢动力学; 毒性; 毒理学

中图分类号: R994 文献标识码: A 文章编号: 1002-221X(2014)03-0189-03 DOI:10.13631/j.cnki.zggyx.2014.03.013

Research progress on metabolism and toxicology of acrylamide

MAO Li-jun, ZHAO Jin-yuan, XU Xi-xian, LI Shu-qiang, ZHANG Yan-lin, ZHAO Zan-mei

(Department of Occupational Disease, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China)

Abstract: Acrylamide is a common chemical raw material and has great harm to human nervous system. This paper introduced the toxicokinetics, the effect feature of different dose rates and the toxicological figures of acrylamide, thereby, the specific mechanisms of different clinical manifestations during acute or chronic acrylamide poisoning could be clarified respectively.

Key words: acrylamide; metabolic kinetics; toxicity; toxicology

丙烯酰胺 (acrylamide, ACR) 主要用于合成生产聚丙烯酰胺, 工业用途广泛。由于易溶于水这一特性, 使其易于通过呼吸道、皮肤、消化道途径吸收进入动物和人体内。除了职业接触外, 食品、饮水、化妆品、香烟和衣物中都可能含有一定量的 ACR。有关的文献资料和临床病例资料均证实 ACR 具有中枢和周围神经毒性, 动物实验还发现其有生殖毒性和致癌性, 但临床上急性慢性 ACR 中毒的临床表现有一定差异, 本文拟通过对国内外 ACR 的代谢和毒理学研究进行综合分析, 希望能明确急性慢性 ACR 中毒的发病机制并有助于 ACR 中毒的临床诊治。

1 ACR 的代谢动力学研究

1.1 ACR 在动物体内的代谢特征

1.1.1 吸收 ACR 口服吸收快, 不同种类的啮齿类动物口服给药 LD_{50} 为 100~200 mg/kg^[1], 人类职业接触 ACR 可由皮肤和呼吸道途径吸收, 但二者的比率 (皮肤吸收量/呼吸道吸收量, SI) 为 2955, 说明皮肤吸收是职业中毒的主要途径^[2]。

1.1.2 分布 小鼠口服 ACR 后 1~2 h 以原形出现在血清、骨骼肌、肝脏和肺, 其代谢产物环氧丙酰胺 (glycidamide, GA) 则分布于包括脑在内的各种组织^[1]。72 h 后检测, ACR 广泛分布于血液、甲状腺、脑、心、肝、肺、脾、肾、胰腺等动物的多种组织中^[3]。大鼠以 ACR 灌胃 2 h 后在血清、肝脏、骨骼肌、脑等组织中均可检测出 ACR^[4]。

1.1.3 代谢 ACR 在动物体内有 2 条代谢途径, 主要是与在肝脏和脑中谷胱甘肽 (GSH) 结合而解毒; 第二条途径是通过 P450 进行生物转化, 生成 GA。大鼠接触 ACR 7~21 d 后血

清中 GSH 浓度明显降低, 体外实验将 ACR 与大鼠红细胞悬液共同孵育, 也可使 GSH 含量降低^[5]。

1.1.4 清除 ACR 主要由肾脏排出, 仅极少量由粪便和呼吸道排出 (一般少于 5%), ACR 和 GA 的 $t_{1/2}$ 均为 2 h 左右。很多啮齿类动物在 2 d 内即将吸收的 ACR 与 GSH 结合、GA 或 GA 与 GSH 结合的形式排出体外^[6]。

1.2 丙烯酰胺不同接触途径的代谢特点

口服 ACR 后 2 h 左右在血液中的最高浓度, 24 h 内大部分由尿液排出。用大鼠经腹腔、消化道、皮肤和呼吸道吸入 4 种给药途径制作 ACR 的代谢动力学模型, 其 24 h 尿中的代谢产物分别为 (62±12)%、(53±7.6)%、(36±3.8)% 和 (31±3.1)%。可见, 大鼠腹腔注射和口服 ACR 的代谢相似, 24 h 内有 50%~60% 由尿中排出, 其中 ACR 与 GSH 结合及 ACR 氧化为 GA 的百分率也相似, 腹腔注射和口服 ACR 后 24 h 由尿中排出的 ACR-GSH 分别为 (69±0.94)%、(71±3.8)%, GA 分别为 (31±0.94)%、(28±3.8)%。由皮肤及呼吸道途径吸收者尿中排出的代谢物较少, 在大鼠体内组织中有一定蓄积, 蓄积量分别达 53% 和 56%^[7]。

有研究发现, ACR 的代谢过程在人体内与动物体内有所不同^[8], 人口服 ACR 后尿中前 2 h 以原形排出最多, 之后逐渐减少, 血液 ACR 的半减期为 3.1~3.5 h, 尿中主要代谢产物是 N-乙酰半胱氨酸丙酰胺 (NACP), 在口服后 8~16 h 排出最多, 24 h 尿中代谢产物可达 39.9%~45.6%。ACR 由人的皮肤吸收较慢, 尿中排出延迟, 高峰排出时间多在 8 h 以后, 如人在 24 cm² 的皮肤上涂抹 50% 的 ACR, 24 h 有 36.9%~44.3% 被吸收进入体内, 约 12.35% 吸收的 ACR 逐渐从尿中排出^[9]。

1.3 不同浓度 ACR 作用的毒性特点

无论经口服、皮肤或呼吸道途径, 如果短期内大剂量吸

收稿日期: 2013-10-08

基金项目: 卫生部政策法规司卫生标准制 (修) 定项目 (编号: 20120603)

作者简介: 毛丽君 (1968—), 女, 副主任医师, 主要从事职业病临床研究。

收 ACR 时, 血液中 ACR 及其代谢产物浓度均迅速明显升高, 对机体的毒性损害作用也增强。实验发现, 小鼠腹腔注射 ACR 可使其 100% 吸收, 若腹腔内注射相同剂量但不同浓度的 ACR^[10], 高浓度 (50 mg/5 ml) 比低浓度 (50 mg/50 ml) 的 ACR 进入血液更快, 峰浓度 (C_{max}) 更高, 而达到 C_{max} 的时间 (T_{max}) 也更短。血浆中高浓度比低浓度 ACR 代谢产生的 GA 的 C_{max} 高一倍, 而 T_{max} 却短一倍, 在 6 h 内前者的血浆浓度始终高于后者 (见图 1、2), 由于 ACR 和 GA 对人体都具有毒性作用, 高浓度的 ACR 生成更多 GA, 作用于靶器官的 ACR 和 GA 也更多。故大量或高浓度的 ACR 可在短时间内引起更明显的毒性症状。

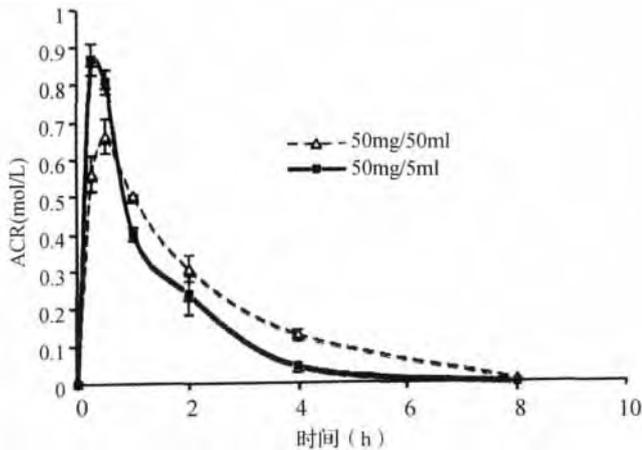


图 1 不同时间点血浆 ACR 浓度

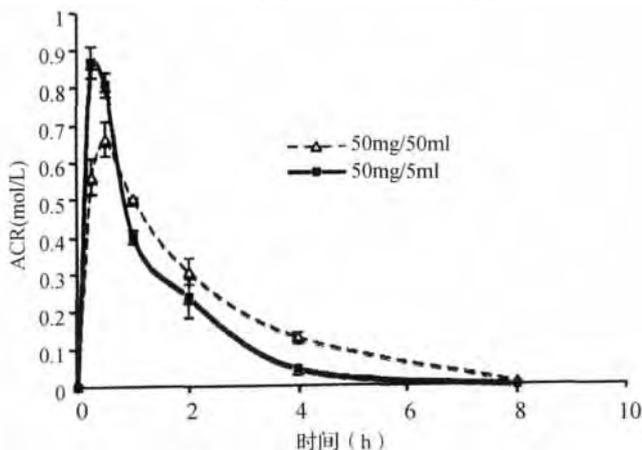


图 2 不同时间点血浆 GA 浓度

2 ACR 的毒理学研究

2.1 ACR 神经毒性的剂量-反应关系研究

人们发现, ACR 中毒的神经毒性表现与接触剂量和时间有关。短时间吸收大量 ACR 主要引起共济失调、意识障碍、幻觉等中枢神经系统功能障碍症状, 周围神经病理检查未发现改变, 恢复得也快; 而长期接触 ACR 则逐渐引起选择性神经行为功能缺陷, 以肢体末端感觉障碍和麻痹较常见。ACR 有一定蓄积性, 如大鼠出现后肢麻痹的累积剂量为 100 ~ 2800 mg/kg, 这与剂量率有关, 每次作用的剂量越大, 出现症状所需的时间越短; 每次的作用剂量越小, 出现症状所需时间越长, 如果给予的剂量足够小则长期反复给药也不会出现任何症状, 这个无作用剂量各种动物均不相同, 如大鼠为 10 mg/

kg、猫 0.3 ~ 1 mg/kg、狗 5 ~ 8 mg/kg、猴 1 ~ 3 mg/kg^[11]。

2.2 ACR 的急慢性毒性特点研究

在一份动物实验报告中, 为了观察 ACR 的急慢性毒性发病特点, 大鼠和小鼠分别进行了 2 周、3 个月、2 年的实验, 饮水或饮食中含有非致死剂量的 ACR, 口服途径 ACR 给药 2 周末发现部分动物后肢瘫痪、膀胱扩张, 3 个月组的大多数动物除了有后肢瘫痪外, 还有脊神经病 (包括坐骨神经和腰段脊髓变性), 病理表现为神经纤维扩张、髓鞘空泡、神经元肿胀等, 神经变性多伴随后肢肌肉萎缩和膀胱扩张, 生殖细胞的变性也很明显, 而 2 年组动物各种肿瘤发病率显著增高, 肿瘤的发病部位和特征在雌雄性动物也不同^[12]。

2.3 ACR 的急慢性神经毒性机制研究

ACR 慢性作用于大鼠的发病机制不同, 有研究者一次或分次给大鼠腹腔内注射不同剂量的 ACR, 大鼠的表现和病理改变如表 1^[13]。

表 1 大鼠腹腔注射不同剂量 ACR 后的表现

给药天数 (d)	每次给药量 (mg/kg)	给药总量 (mg/kg)	主要表现			周围神经元变性
			体重下降	握力下降	周围神经病	
1	150	150	有	无	无	无
10	30	300	有	无	无	无
30	20	600	有	有	有 (第 3 周)	有
90	10	900	无	有	有 (第 8 周)	有

研究发现, 大鼠仅在 30 d 和 90 d 染毒组出现无力、后肢拖拉等周围神经病表现, 病理检查 90 d 暴露组坐骨神经和脊髓背段有严重神经元变性, 停止染毒 28 d 后仍未见再生现象; 令人惊奇的是, 30 d 暴露组在第 30 天时没有发现周围神经病理改变, 而停止给药 28 d 后坐骨神经和脊髓中才出现与 90 d 组相似的神经元变性。故如果每次给药量较少, 则需要染毒时间更长、总的 ACR 暴露量更多才能产生神经毒性, 这与临床上职业性 ACR 中毒病人多为接触小剂量 ACR 一段时间以后才发病的特点一致。

ACR 染毒后大鼠的行动也有变化, 如腹腔一次注射 ACR 75 mg/kg 和 150 mg/kg, 2 h 后大鼠活动即减少, 这时没有发现神经病理改变, 且大鼠的运动障碍 3 d 后即可恢复, 在这个时间点也不可能发生神经元再生。在 30 d 和 90 d 暴露组, 所有动物的垂直运动均受到影响 (与后肢无力有关), 一般停止给药 3 ~ 4 周后运动功能逐渐恢复。

有文献报道, 大鼠口服 ACR 50 mg/kg 8 d 后出现共济失调、双侧后肢无力, MRI 显示脑萎缩, 即有双侧脑室、第三脑室、脑池及导水管扩大, 脑皮质缩小, 病理切片显示运动区减少, 部分切片感觉区也减小^[14]。还有病理检查发现, 如果血液中短期内聚集高浓度 ACR, ACR 就可通过血脑屏障的血管壁进入小脑, 导致小脑颗粒层细胞凋亡^[15], 进而使中毒者出现乏力、共济失调、抽搐等中枢神经系统受损症状。这说明动物短期大量吸收 ACR 出现的肢体运动障碍表现主要是由于中枢神经系统损害所致。

在血清和坐骨神经的组织中没有发现 ACR 蓄积的证据,

组织中的浓度完全依赖于注射剂量而不是给药持续时间,但其代谢产物GA在血清和坐骨神经中却随着染毒时间的延长而增加,这表明GA可能参与慢性周围神经毒性的发生和发展。ACR作用的神经毒性并不严格遵循时间-剂量关系,可能由于周围神经系统受到损伤后有修复机制参与。

2.4 ACR对人类和动物的毒性差异

人短期口服或长期职业接触较大量ACR产生的神经系统毒性症状与实验大鼠染毒出现的神经系统反应相似,但调查发现,ACR对人和动物的毒性作用有一定差异。如大鼠和小鼠采用不同染毒途径均可引起多部位组织肿瘤发生,但在人类并未得到证实,大规模的人群队列调查研究尚未发现因饮食含有较大量ACR而导致某种肿瘤高发的证据,即使是职业接触较大量ACR也未发现肿瘤的发病率增加。

动物实验还发现ACR具有生殖毒性,ACR可通过胎盘进入胎儿体内,影响胎儿发育、产生畸胎,虽然发现了人类新生儿体内的ACR代谢物含量与母体内含量密切相关,但目前并未明确ACR对人类的后代生长、发育产生影响^[16,17]。

人们也不知道由每日饮食进入人体的小量ACR是否会影响大脑的认知功能,ACR对神经突触的毒性机制与Alzheimer's病及其他脑退行性疾病的发病机制类似,ACR暴露是否在这些疾病中发挥一定作用也是需要今后进一步研究解决的问题^[18]。

3 结论

综上所述,从大量文献报道和实验数据分析表明,不同剂量率的ACR作用于神经系统产生的毒性作用和病理改变不同:小剂量率的ACR主要引起中枢和周围神经的神经元萎缩、变性,而且这种周围神经的损伤是由突触前神经末梢——肌肉内神经——神经主干的变化过程,也称为“逆向性死亡”;而大剂量率ACR可以直接导致中枢神经系统Purkinje细胞死亡,但不引起神经元病变。从长期小剂量接触ACR主要表现为四肢末端麻木、无力,而短期大量ACR主要产生对中枢的损伤作用并引起中枢系统症状也证实了这种病变特点^[19]。

参考文献:

- [1] Doerge D R, Young J F, McDaniel L P, *et al.* Toxicokinetics of acrylamide and glycidamide in B6C3F1 mice [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2005, 202 (3): 258-267.
- [2] Dotson G S, Chen C P, Gadagbui B, *et al.* The evolution of skin notations for occupational risk assessment: a new NIOSH strategy [J]. *Regul Toxicol Pharmacol*, 2011, 61 (1): 53-62.
- [3] Abramsson-Zetterberg L, Wong J, Illbäck N G. Acrylamide tissue distribution and genotoxic effects in a common viral infection in mice [J]. *Toxicology*, 2005, 211 (1-2): 70-76.
- [4] Doerge D R, Young J F, McDaniel L P, *et al.* Toxicokinetics of acrylamide and glycidamide in Fischer 344 rats [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2005, 208 (3): 199-209.
- [5] Dixit R, Das M, Seth P K, *et al.* Interaction of acrylamide with glutathione in rat erythrocytes [J]. *Toxicol Lett*, 1984, 23 (3): 291-298.
- [6] Barber D S, Hunt J R, Ehrich M F, *et al.* Metabolism, toxicokinetics and hemoglobin adduct formation in rats following subacute and subchronic acrylamide dosing [J]. *Neurotoxicology*, 2001, 22 (3): 341-353.
- [7] Sumner S C, Williams C C, Snyder R W, *et al.* Acrylamide: A comparison of metabolism and hemoglobin adducts in rodents following dermal, intraperitoneal, oral, or inhalation exposure [J]. *Toxicol Sci*, 2003, 75 (2): 260-270.
- [8] Fennell T R, Sumner S R, Snyder R W, *et al.* Kinetics of elimination of urinary metabolites of acrylamide in humans [J]. *Toxicol Sci*, 2006, 93 (2): 256-267.
- [9] Fennell T R, Sumner S C, Snyder R W, *et al.* Metabolism and hemoglobin adduct formation of acrylamide in humans [J]. *Toxicol Sci*, 2005, 85 (1): 447-459.
- [10] Ghanayem B I, Bai R, Burka L T. Effect of dose volume on the toxicokinetics of acrylamide and its metabolites and 2-deoxy-D-glucose [J]. *Drug Metab Dispos*, 2009, 37 (2): 259-263.
- [11] 陈在射. 丙烯酰胺的毒性 [J]. *国外医学卫生学分册*, 1982, 4: 211-214.
- [12] National Toxicology Program. Toxicology and carcinogenesis studies of acrylamide (CASRN 79-06-1) in F344/N rats and B6C3F1 mice (feed and drinking water studies) [J]. *Natl Toxicol Program Tech Rep Ser*, 2012, 575: 1-234.
- [13] Crofton K M, Padilla S, Tilson H A, *et al.* The impact of dose rate on the neurotoxicity of acrylamide: The interaction of administered dose, target tissue concentrations, tissue damage, and functional effects [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 1996, 139 (1): 163-176.
- [14] Igisu H, Kinoshita Y. Magnetic resonance for evaluation of toxic encephalopathies: Implications from animal experiments [J]. *Neurotoxicology*, 2007, 28 (2): 252-256.
- [15] Tanaka G, Okeda R. N-[4-(3-ethoxy-2-hydroxypropoxy) phenyl] acrylamide selectively induces apoptosis of cerebellar granule cells in vivo and in vitro in rats [J]. *Acta Neuropathol*, 2000, 99 (4): 337-344.
- [16] Schettgen T, Kütting B, Horning M, *et al.* Trans-placental exposure of neonates to acrylamide—a pilot study [J]. *Int Arch Occup Environ Health*, 2004, 77 (3): 213-216.
- [17] Dearfield K L, Abernathy C O, Ottley M S, *et al.* Acrylamide: its metabolism, developmental and reproductive effects, genotoxicity, and carcinogenicity [J]. *Mutat Res*, 1988, 195 (1): 45-77.
- [18] Lopachin R M, Gavin T. Acrylamide-induced nerve terminal damage: relevance to neurotoxic and neurodegenerative mechanisms [J]. *J Agric Food Chem*, 2008, 56 (15): 5994-6003.
- [19] Lehning E J, Balaban C D, Ross, J F, *et al.* Acrylamide neuropathy. I. Spatiotemporal characteristics of nerve cell damage in rat cerebellum [J]. *Neurotoxicology*, 2002, 23 (3): 397-414.