

# 丙烯酰胺毒性研究进展

张雁林, 赵金垣, 徐希娴, 赵赞梅, 毛丽君

(北京大学第三医院职业医学研究中心, 北京 100191)

**摘要:** 丙烯酰胺是一种重要的化工原料, 主要用于生产聚丙烯酰胺; 生活中也可接触到丙烯酰胺。丙烯酰胺具有神经毒性、遗传毒性、致癌性等。本文对丙烯酰胺从体内代谢、毒性机制、临床表现、实验室检查、治疗等方面进行了综述。

**关键词:** 丙烯酰胺; 毒性; 发病机制

中图分类号: R135.1 文献标识码: A 文章编号: 1002-221X(2014)05-0353-04 DOI:10.13631/j.cnki.zggyyx.2014.05.014

## Research progress on the toxicity of acrylamide

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

(Research Center of Occupational Medicine, Third Hospital of Peking University, Beijing 100191)

**Abstract:** Acrylamide is an important chemical material, mainly used for producing polyacrylamide, also can be exposed in daily living. The hazard of acrylamide mainly includes neurotoxicity, genotoxicity, carcinogenicity etc.. In this paper, the metabolism in vivo, mechanism of intoxication, clinical manifestation, laboratory examination method and therapy on acrylamide poisoning were well reviewed.

**Key words:** acrylamide; toxicity; pathogenesis

丙烯酰胺 (acrylamide, AA), 相对分子质量 71.08, 分子式为  $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CONH}_2$ , 是一种不饱和酰胺, 熔点  $85\text{ }^\circ\text{C}$ , 沸点  $125\text{ }^\circ\text{C}$ , 常温常压下为白色结晶状固体, 不易挥发, 易溶于水、乙醇、丙酮、醚和三氯甲烷等极性溶剂, 微溶于甲苯, 不溶于苯和庚烷, 在  $85\text{ }^\circ\text{C}$  以上高温或在光和氧化剂作用下易聚合。丙烯酰胺是一种用途广泛的有机化工原料, 主要用途是生产聚丙烯酰胺。聚丙烯酰胺稳定无毒, 常作为高分子絮凝剂广泛用于石油和矿山开采、隧道建筑、造纸、城市供水、污水处理以及化妆品添加剂、整形外科用软组织填充剂等。生产、使用丙烯酰胺单体的作业工人, 尤其是在通风不良和缺乏个人防护时易引起中毒<sup>[1]</sup>。日常生活中, 丙烯酰胺可见于化妆品、吸烟、经高温 ( $>120\text{ }^\circ\text{C}$ ) 烹饪的富含淀粉食物及饮用水中<sup>[2,3]</sup>。

### 1 丙烯酰胺的体内代谢途径

丙烯酰胺水溶性强, 可通过皮肤、黏膜、呼吸道、胃肠道进入体内, 生产中主要是通过污染的皮肤吸收。吸收后随即快速分布于全身的组织中, 以血液中浓度最高, 可通过血脑屏障和胎盘屏障<sup>[4,5]</sup>。丙烯酰胺在血液中以两种形式存在, 一为游离型; 一为蛋白结合型, 主要与血红蛋白及器官中蛋白质的巯基结合, 分布于神经组织、皮肤、肌肉、肝、肾、肺等多个器官<sup>[6]</sup>。神经组织中丙烯酰胺含量不足摄入量的 1%, 但存留时间超过 14 d。

丙烯酰胺进入体内后, 仅少部分 ( $<10\%$ ) 以原形从尿中排出, 其余主要在肝脏进行代谢, 经历 I 相环氧化、水解

反应和 II 相结合反应。有两条主要的代谢途径: (1) 在谷胱甘肽 S-转移酶的作用下, 与还原型谷胱甘肽结合生产 AA-谷胱甘肽结合物, 再降解生成硫醇尿酸化合物 N-乙酰-S-(2-氨基甲酰乙基)-半胱氨酸 [N-acetyl-S-(2-carbamoyl-ethyl) cysteine, AAMA]<sup>[7]</sup>; (2) 其中 10% 左右在肝微粒体细胞色素 P450E1 (cytochrome P450E1, CYP2E1) 酶的催化下, 生成环氧丙酰胺 (glycidamide, GA), 所生成的环氧丙酰胺也可以与谷胱甘肽结合后降解生成 2 种硫醇尿酸化合物 N-乙酰-S-(2-羟基-2-氨基甲酰乙基)-半胱氨酸 [N-acetyl-S-(2-hydroxy-2-carbamoyl-ethyl) cysteine, GAMA], N-乙酰-S-(1-氨基甲酰-2-羟乙基)-半胱氨酸 [(N-acetyl-S-(1-carbamoyl-2-hydroxyethyl) cysteine, 异 GAMA)<sup>[8,9]</sup>。除谷胱甘肽结合途径外, 一部分环氧丙酰胺还可在环氧化物水解酶的作用下, 被转化成无毒的 1,2-二羟基丙酰胺。上述的 AAMA、GAMA、异 GAMA、1,2-二羟基丙酰胺以及少量游离的丙烯酰胺都可通过尿液排出体外, 其中 AAMA 的含量约为 GAMA 的 10 倍, 而异 GAMA 含量远远低于 GAMA。

人类摄入 AA 2h 后, 尿液中即可测出 AAMA, 由于 AA 向 GA 转化需要时间, GAMA 则在 4 h 后才能检出, AAMA 和 GAMA 在体内的存留时间较短, 一般 48 h 后几乎完全排出体外。丙烯酰胺在血浆中的半清除期约为 2.5 h, 在红细胞中的半清除期为 10 ~ 13 d, 后者可能也是体内负荷的反映指标<sup>[10,11]</sup>。

### 2 丙烯酰胺的毒性机制

丙烯酰胺具有多种毒性, 包括神经毒性、致癌性、遗传毒性、发育毒性、雄性生殖毒性等, 目前在人群中得到证实的为神经毒性, 而致癌性、遗传毒性等正在研究中<sup>[12,13]</sup>。

#### 2.1 丙烯酰胺的神经毒性

丙烯酰胺的急性、亚急性神经毒性以中枢神经损害症状

收稿日期: 2014-03-13

基金项目: 卫生部卫生标准课题 (编号: 20120603)

作者简介: 张雁林 (1975—), 男, 博士, 主治医师, 研究方向: 职业中毒发病机制。

通讯作者: 毛丽君, E-mail: leemao010@bimu.edu.cn.

为主,突出的症状是小脑共济失调,轴突病变不明显;慢性中毒以周围神经损害症状为主,首先出现末梢变性,后出现轴突变性,表现为四肢末端对称性感觉和运动障碍<sup>[14,15]</sup>。其发病机制如下。

2.1.1 氧化应激介导的神经病变发生发展 大量的研究表明,活性氧族(reactive oxygen species, ROS)对细胞膜脂质、蛋白质和 DNA 的不断攻击所造成的相应靶分子累积氧化变性或损伤,是造成细胞代谢紊乱和功能异常的重要病理生理基础。脑和神经组织是机体氧代谢最为活跃的器官,但脑组织极度脆弱的抗氧化系统(谷胱甘肽)及抗氧化酶活性明显低于其它组织,且含相对较高的多不饱和脂肪酸和过渡金属(铜、铁等),使其成为机体 ROS 产生的重要来源和氧化损伤的主要靶器官<sup>[16]</sup>。实验研究发现,高浓度的丙烯酰胺可通过增加细胞内的 ROS 的水平,诱导神经前体细胞的凋亡和坏死,导致神经前体细胞的增殖明显减少;腹腔注射丙烯酰胺会导致脑内丙二醛(malondialdehyde, MDA)水平和乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)活性增加,而单胺水平和抗氧化酶活性降低。丙烯酰胺染毒后,大鼠脑、肝等器官中超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)活性下降,脂质过氧化增强<sup>[17,18]</sup>。因此,氧化应激是丙烯酰胺神经毒性的主要发病机制,甚至可能是该损伤过程的启动因子或元凶。

2.1.2 抑制中枢神经系统能量代谢的影响 能量供应是维持脑功能的必要条件,脑能量代谢紊乱可致神经损伤。丙烯酰胺能选择性地抑制能量代谢相关酶,如磷酸果糖激酶和神经元特异性烯醇酶等,导致糖代谢障碍,干扰能量代谢。有研究证实,丙烯酰胺对脑中线粒体的能量代谢有特异性抑制作用;丙烯酰胺染毒后小鼠脑中的 ATP 水平明显降低,ADP 和 AMP 增加,葡萄糖降低,脑能量负荷值降低;提示能量代谢障碍是丙烯酰胺产生神经元损伤、神经病变的生化基础<sup>[19]</sup>。

2.1.3 调控神经元凋亡的影响 研究表明,丙烯酰胺具有调控神经细胞凋亡的作用,可能是丙烯酰胺致神经毒性的另一种机制<sup>[20]</sup>。大鼠丙烯酰胺染毒后,大脑皮质、小脑和脊髓中 bax 水平增高而 bcl-2 的水平降低,坐骨神经中 bcl-2 和 bax 表达均上升,脊髓和坐骨神经中 caspase-3 的表达显著增加;SH-SY5Y 细胞染毒后 caspase-3 活性也明显升高;而给予广谱 caspase-3 抑制剂,可降低丙烯酰胺所致的细胞毒性;提示丙烯酰胺通过 caspase-3 的活化来调节神经细胞凋亡<sup>[21]</sup>。

2.1.4 其他机制 丙烯酰胺对神经毒性作用的机制还包括与巯基结合,抑制生物膜的融合而阻碍多巴胺等神经递质的释放;干扰神经轴浆运输系统;扰乱神经细胞内正常的钙内环境;血管损害导致的神经组织缺血、缺氧、代谢障碍;影响神经细胞的膜融合过程导致神经变性、末梢结构和功能损伤等<sup>[22,23]</sup>。此外,丙烯酰胺还可干扰神经胶质细胞对神经元的保护、支持、修复作用,使神经元易于损伤。

## 2.2 丙烯酰胺的致癌性、遗传毒性

丙烯酰胺和环氧丙酰胺都是蛋白质的烷化剂,但遗传毒性、致癌性主要与环氧丙酰胺有关<sup>[24]</sup>。环氧丙酰胺是一种具有强遗传毒性的物质,能攻击 DNA 分子引发突变,且其基因

毒性具有明显的累积效应。丙烯酰胺可以攻击蛋白质分子上的巯基,却无法直接攻击 DNA 分子以使基因突变;而环氧丙酰胺的攻击靶点很多,在低浓度下就可与肝脏、肾脏、肺、精子 DNA 分子上的嘌呤碱基 N-7 鸟苷、N-3 腺苷结合并影响其正常功能,还可致人乳腺细胞、大鼠肝脏细胞、精子细胞的非程序 DNA 合成(unscheduled DNA synthesis, UDS)<sup>[25,26]</sup>。

## 2.3 丙烯酰胺的其他毒性

研究表明环氧丙酰胺还会造成肝、肾、心肌损害;损伤耳蜗及听力<sup>[27]</sup>;影响网状内皮系统的吞噬功能;导致细胞内氧化应激,引发一系列体内毒性事件,增加其它疾病的发病风险等<sup>[28]</sup>。

## 3 临床表现

丙烯酰胺中毒主要损伤神经系统,临床表现取决于接触的剂量和浓度。亚急性或急性中毒以中枢神经系统及小脑功能障碍为主,慢性中毒以周围神经变性损害为主<sup>[29]</sup>。

### 3.1 急性、亚急性神经毒性

丙烯酰胺在体内需累积到 80~130 mg/kg 时才可引起中毒,故职业性急性中毒较为少见,急性中毒多为消化道吸收所致,主要症状为嗜睡、意识障碍、谵妄、躁动不安、抽搐、昏迷等中毒性脑病表现,严重者可因多脏器官功能衰竭而死亡。

短间接接触高浓度丙烯酰胺可引起亚急性发病,表现为四肢无力、嗜睡及小脑功能障碍,可见眼球水平震颤、言语含糊、共济失调,指鼻试验、跟膝胫试验和轮替动作失调、步态不稳等;数周后中毒性脑病症状消退,逐渐出现感觉-运动型周围神经病,有肢体麻木、刺痛、下肢无力等。偶有颅神经损伤表现,可出现视野缩小、视神经萎缩等。音叉振动觉和跟腱反射减弱具有早期诊断价值。

### 3.2 慢性神经毒性

多于接触丙烯酰胺数月、数年后发病。主要表现为头痛、头晕、疲乏无力、嗜睡、食欲不振、消瘦等;随着病情进展,可形成周围神经病,表现为手足明显多汗(成滴)、湿冷,手掌红斑脱屑,进而有四肢无力、肢端麻木、持物不牢、精细动作困难、步态蹒跚、易向前倾倒、不能下蹲等。神经系统检查可见跟腱反射减弱或消失,四肢末端呈手套、袜套样感觉障碍,病情进展时可扩展到肘、膝水平;深感觉障碍时可见共济失调,音叉振动觉和位置觉均减退,闭目难立试验阳性等。严重病例尚可见四肢张力降低、四肢肌肉萎缩,明显影响运动能力。

### 3.3 致癌性、遗传毒性

环氧丙酰胺的遗传毒性、致癌性更明显,国际癌症研究机构最近已将其列为 2A 类化学物质,即对人类可能有致癌性。目前大部分研究均来源于细胞及动物实验,已有的资料显示饮食中的丙烯酰胺与部分人类恶性肿瘤存在关联,丙烯酰胺对人类的致癌性的临床流行病学有待于进一步深入研究<sup>[30]</sup>。

## 4 实验室检查

### 4.1 神经肌电图测定

可见远端感觉神经电位明显降低,感觉和运动神经传导速度减慢,诱发电位幅值降低;脑电图上可见自发失神经电位,提示慢性丙烯酰胺中毒是以轴索损害为主的周围神经病。

#### 4.2 脊髓及大脑诱发电位测定

可见脊髓传导速度减慢、传导时间延长,提示脊髓上行传导神经纤维受损。

#### 4.3 血中丙烯酰胺的血红蛋白加合物测定

丙烯酰胺和环氧丙酰胺能与血红蛋白的氨基末端缬氨酸结合,生成性质稳定的化合物 AA-Hb 和 GA-Hb,这两种结合物性质稳定,在血液中的存留时间较长,通常超过 1 周,可以作为评价生物体内丙烯酰胺暴露水平的重要指标。丙烯酰胺-血红蛋白加合物水平能较好地反映靶剂量,并与接触者周围神经系统症状有良好的剂量-反应关系。丙烯酰胺-血红蛋白加合物超过 1 nmol/g 球蛋白的接触者有 39% 出现手和足部刺痛和麻木症状;而丙烯酰胺-血红蛋白加合物水平在 0.51 nmol/g 球蛋白以下者则未发现上述症状<sup>[31]</sup>。

#### 4.4 尿中代谢物测定

尿中至少可检测到 4 种丙烯酰胺代谢产物,其中 AAMA 为主要代谢产物,占 51.7%,还可检测到少量丙烯酰胺原形以及几种非巯基结合产物。通过测定该物质在尿中的含量可以反映近期丙烯酰胺的暴露情况。

#### 4.5 微核形成测定

微核试验是通过观察有微核的细胞率(%c)来检测断裂剂及非整倍体诱发剂的遗传毒性,较常用于微核检测的细胞有骨髓多染红细胞、淋巴细胞等。B6C3F1/Tk 小鼠腹腔注射丙烯酰胺(0.7 mmol/kg)后,外周血的红细胞微核率明显增加。小鼠经口摄入丙烯酰胺达 4 mg/kg 时,外周血红细胞微核率明显增加,与对照组差异有统计学意义。但剂量-反应关系不如丙烯酰胺血红蛋白的剂量-反应关系明显。

#### 4.6 DNA 损伤测定

彗星实验可检测体内的 DNA 损伤状况。体外实验研究显示,丙烯酰胺只有在高浓度时才会引起淋巴细胞及睾丸细胞的损伤,但其代谢产物环氧丙酰胺低浓度染毒后即可引起小鼠外周血淋巴细胞、睾丸细胞和人外周血红细胞的 DNA 损伤,且人淋巴细胞更为敏感。采用彗星实验检测细胞,尤其是外周血红细胞的 DNA 损伤情况可以作为一种检测机体毒性效应的手段<sup>[32]</sup>。

### 5 治疗

丙烯酰胺中毒无特效解毒剂,主要为对症支持治疗:(1)皮肤接触者应用温水彻底清洗皮肤,更换衣物;误服者应彻底洗胃,并灌服活性炭。急性中毒应迅速抢救,重点在于防治中毒性脑水肿、保护重要脏器功能等。(2)给予 B 族维生素、糖皮质激素、能量合剂等神经营养药物及综合治疗药物。如甲钴胺是一种辅酶型 B<sub>12</sub>,它可以通过促进核酸和蛋白质合成、促进髓鞘的主要成分磷脂的合成,达到修复损伤神经的作用。神经生长因子兼有神经营养因子与促神经突起生长的双重作用,对神经细胞的生长发育、分化、再生具有调节作用,是参与神经再生和功能修复的重要因素,此外,还可引

导轴突再生方向。(3)对症治疗,可给予复方丹参、脉络宁等改善微循环,地巴唑、己酮可可碱等扩张外周血管,辅以中医中药治疗等。

### 6 预防与展望

对于职业性丙烯酰胺中毒,要加强对工人岗前职业健康教育,掌握防治知识,自觉做好个人防护;要加强设备维护及保养,防止泄漏;做好职业健康监护工作,早期发现疑似职业中毒患者,及时给予治疗。

对于生活性接触,要限制食用高温烹饪的淀粉类食品,少吸烟,慎用相关化妆品。天然植物抗氧化剂如茶多酚、大蒜素、水飞蓟素、橄榄油中的羟基酪醇等在拮抗丙烯酰胺的毒性中显示了较大的作用,如减少丙烯酰胺向环氧丙酰胺的转化、降低生物体的氧化压力、抑制环氧丙酰胺对生物体内 DNA 和蛋白质分子的破坏等<sup>[33,34]</sup>。这为利用天然产物来化解丙烯酰胺的体内毒性提供了依据和防治思路。

可以预见,随着对丙烯酰胺代谢及中毒机制的进一步深入研究,一定会找到更有效的防治手段及干预措施。

#### 参考文献:

- [1] Zhang Y, Ren Y, Zhang Y. New research developments on acrylamide: analytical chemistry, formation mechanism, and mitigation recipes [J]. Chem Rev, 2009, 109 (9): 4375-4397.
- [2] Mottram D S, Wedzicha B L, Dodson A T. Acrylamide is formed in the Maillard reaction [J]. Nature, 2002, 419 (6906): 448-449.
- [3] Stadler R H, Blank I, Varga N, et al. Acrylamide from Maillard reaction products [J]. Nature, 2002, 419 (6906): 449-450.
- [4] Sörgel F, Weissenbacher R, Kinzig-Schippers M, et al. Acrylamide: increased concentrations in homemade food and first evidence of its variable absorption from food, variable metabolism and placental and breast milk transfer in humans [J]. Chemotherapy, 2002, 48 (6): 267-274.
- [5] Schettgen T, Kütting B, Hornig M, et al. Trans-placental exposure of neonates to acrylamide—a pilot study [J]. Int Arch Occup Environ Health, 2004, 77 (3): 213-216.
- [6] 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.
- [7] Boettcher M I, Bolt H M, Drexler H, et al. Excretion of mercapturic acids of acrylamide and glycidamide in human urine after single oral administration of deuterium-labelled acrylamide [J]. Arch Toxicol, 2006, 80 (2): 55-61.
- [8] Ghanayem B I, Witt K L, Kissling G E, et al. Absence of acrylamide-induced genotoxicity in CYP2E1-null mice: evidence consistent with a glycidamide-mediated effect [J]. Mutat Res, 2005, 578 (1-2): 284-297.
- [9] Settels E, Bernauer U, Palavinskas R, et al. Human CYP2E1 mediates the formation of glycidamide from acrylamide [J]. Arch Toxicol, 2008, 82 (10): 717-727.
- [10] 李栋, 金成, 汤谷平, 等. 丙烯酰胺代谢机理及其体内毒性防护的研究进展 [J]. 中国食品学报, 2011, 11 (4): 139-146.
- [11] Bjellaas T, Olesen P T, Frandsen H, et al. Comparison of estimated dietary intake of acrylamide with hemoglobin adducts of acryl-

- amide and glycidamide [J]. *Toxicol Sci*, 2007, 98 (1): 110-117.
- [12] LoPachin R M. The changing view of acrylamide neurotoxicity [J]. *Neurotoxicology*, 2004, 25 (4): 617-630.
- [13] 邓海, 焦小云, 何凤生. 丙烯酰胺和环丙烯酰胺的神经毒性研究 [J]. *中华预防医学杂志*, 1997, 31 (4): 202-205.
- [14] LoPachin R M, Balaban C D, Ross J F. Acrylamide axonopathy revisited [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2003, 188 (3): 135-153.
- [15] Lehning E J, Persaud A, Dyer K R, *et al.* Biochemical and morphologic characterization of acrylamide peripheral neuropathy [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 1998, 151 (2): 211-221.
- [16] Qureshi G A, Baig S, Sarwar M, *et al.* Neurotoxicity, oxidative stress and cerebrovascular disorders [J]. *Neurotoxicology*, 2004, 25 (1-2): 121-138.
- [17] Yousef M I, El-Demerdash F M. Acrylamide-induced oxidative stress and biochemical perturbations in rats [J]. *Toxicology*, 2006, 219 (1-3): 133-141.
- [18] Park H R, Kim M S, Kim S J, *et al.* Acrylamide induces cell death in neural progenitor cells and impairs hippocampal neurogenesis [J]. *Toxicol Lett*, 2010, 193 (1): 86-93.
- [19] Medrano C J, LoPachin R M. Effects of acrylamide and 2,5-hexanedione on brain mitochondrial respiration [J]. *Neurotoxicology*, 1989, 10 (2): 249-255.
- [20] Sumizawa T, Igisu H. Apoptosis induced by acrylamide in SH-SY5Y cells [J]. *Arch Toxicol*, 2007, 81 (4): 279-282.
- [21] Li S X, Cui N, Zhang C L, *et al.* Acrylamide induced on the expression of bcl-2, bax and caspase-3 in the rat nervous system [J]. *Toxicology*, 2006, 217 (1): 46-53.
- [22] LoPachin R M, Barber D S, He D, *et al.* Acrylamide inhibits dopamine uptake in rat striatal synaptic vesicles [J]. *Toxicol Sci*, 2006, 89 (1): 224-234.
- [23] LoPachin R M, Schwarcz A I, Gaughan C L, *et al.* In vivo and in vitro effects of acrylamide on synaptosomal neurotransmitter uptake and release [J]. *Neuro Toxicology*, 2004, 25 (3): 349-363.
- [24] Besaratinia A, Pfeifer G P. A review of mechanisms of acrylamide carcinogenicity [J]. *Carcinogenesis*, 2007, 28 (3): 519-528.
- [25] Pelucchi C, Galeone C, Levi F, *et al.* Dietary acrylamide and human cancer [J]. *Int J Cancer*, 2006, 118 (2): 467-471.
- [26] Martins C, Oliveira N G, Pingarilho M, *et al.* Cytogenetic damage induced by acrylamide and glycidamide in mammalian cells: correlation with specific glycidamide-DNA adducts [J]. *Toxicol Sci*, 2007, 95 (2): 383-390.
- [27] Pouyatos B, Gearhart C A, Fechter L D. Acrylonitrile potentiates hearing loss and cochlear damage induced by moderate noise exposure in rats [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2005, 204: 46-56.
- [28] 杨健, 茅力. 丙烯酰胺及氧化代谢产物毒性作用机制研究进展 [J]. *毒理学杂志*, 2009, 23 (6): 498-502.
- [29] 赵金垣. *临床职业病学* [M]. 北京: 北京大学医学出版社, 2010: 364-369.
- [30] Olesen P T, Olsen A, Frandsen H, *et al.* Acrylamide exposure and incidence of breast cancer among postmenopausal women in the danish diet, cancer and health study [J]. *Int J Cancer*, 2008, 122 (9): 2094-2100.
- [31] 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.
- [32] Besaratinia A, Pfeifer G P. DNA adduction and mutagenic properties of acrylamide [J]. *Mutat Res*, 2005, 580 (1-2): 31-40.
- [33] Taubert D, Glöckner R, Müller D, *et al.* The garlic ingredient diallyl sulfide inhibits cytochrome P450 2E1 dependent bioactivation of acrylamide to glycidamide [J]. *Toxicol Lett*, 2006, 164 (1): 1-5.
- [34] Zhang Y, Chen J, Zhang X, *et al.* Addition of antioxidant of bamboo leaves (AOB) effectively reduces acrylamide formation in potato crisps and French fries [J]. *J Agric Food Chem*, 2007, 55 (2): 523-528.

(上接第 328 页)

- [5] 王庆堂, 李肇春, 陈艳贤, 等. 尿液脱落细胞病理学 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1980: 24.
- [6] 中国联苯胺作业工人职业膀胱癌协作组 (陈志俭执笔). 中国联苯胺作业工人膀胱癌发病的前瞻性调查 [J]. *重庆医学*, 1999, 28 (3): 219.
- [7] 王宁, 袁延楠, 郑荣寿, 等. 中国恶性肿瘤城乡发病差异分析 [J]. *中国肿瘤*, 2013, 22 (3): 168-173.
- [8] Brennan P, Bogillot O, Cordier S, *et al.* Cigarette smoking and bladder cancer in men: pooled analysis of 11 case control studies [J]. *Int J Cancer*, 2000, 86 (2): 289-294.
- [9] Vineis P, Simonato L. Proportion of lung and bladder cancers in males resulting from occupation a systematic approach [J]. *Arch Environ Health*, 1991, 46: 6-15.
- [10] Markowitz S B, Levin K. Continued epidemic of bladder cancer in workers exposed to ortho-toluidine in a chemical factory [J]. *J Occup Environ Med*, 2004, 46: 154-160.
- [11] 全国联苯胺作业工人膀胱癌调查协作组 (执笔毕文芳、冯佩文). 我国联苯胺作业工人膀胱癌流行病学调查 [J]. *中华劳动卫生职业病学杂志*, 1986, 4 (4): 214-215.
- [12] 毕文芳, Richard B H, 冯佩文, 等. 中国联苯胺作业工人职业性膀胱癌发病率和死亡率流行病学调查 [J]. *卫生研究*, 1992, 21 (2): 57-60.
- [13] 胡永宁. 尿细胞学检查——职业性膀胱癌高发人群的医学管理 [J]. *工业卫生与职业病*, 1985, 11 (2): 89-90.
- [14] 陈立煌, 许晖. 吸烟、危险职业与膀胱癌关系的病例对照研究 [J]. *河南预防医学杂志*, 2001, 12 (3): 138-140.
- [15] 王庆生, 陈万青, 郑荣寿, 等. 癌症年龄别发病率的 Joinpoint 线性回归分析及其在癌症防控中的意义 [J]. *中国肿瘤*, 2013, 22 (3): 180-185.
- [16] Bas W G, van Rhijn, Henk G van der Poel, *et al.* Urine makers for bladder cancer surveillance: A systematic review [J]. *Eur Urol*, 2005, 47: 736-748.
- [17] Kannan V, Bose S. Low grade transitional cell carcinoma and instrument artifact. A challenge in urinary cytology [J]. *Acta Cytol*, 1993, 37: 899-902.