

# 三聚氰胺毒理学研究进展

邵静君<sup>1</sup>, 温家琪<sup>2</sup>, 徐世文<sup>1</sup>

(1. 东北农业大学, 黑龙江 哈尔滨 150001;

2. 辽宁省重大动物疫病应急中心, 辽宁, 沈阳 110161)

中图分类号

S856.9

文献标识码

A

文章编号

1672-9692(2007)12-0053-03

**[摘要]**三聚氰胺作为化工原料主要应用于工业生产中。近来有报道称宠物食品污染三聚氰胺可引起猫、狗等宠物中毒死亡。文章从三聚氰胺的理化性质、代谢、毒性、中毒症状和中毒机制以及同系物的毒性等五方面,综述了三聚氰胺的毒理学研究进展。

**[关键词]**三聚氰胺; 毒理学; 研究进展

三聚氰胺作为化工原料主要用于生成三聚氰胺-甲醛树脂,同时还广泛用于涂料、塑料、黏合剂、纺织、造纸等工业生产中。2007年3月中旬以来,美国发生多起猫、狗等宠物中毒死亡事件,原因是作为宠物食品原料的麦麸和大米浓缩蛋白中污染了三聚氰胺。本文针对三聚氰胺的毒理学研究现状综述如下。

## 1 三聚氰胺的理化性质

三聚氰胺(Melamine),又名蜜胺,氰尿三酰胺。分子式 $C_3H_6N_6$ ,分子量126.15,无色至白色晶体,不可燃。少量溶于水、乙二醇、甘油及吡啶,微溶于乙醇,不溶于乙醚、苯、四氯化碳。密度(16℃时)1.573 g/cm<sup>3</sup>,熔点354℃(分解)<sup>[1]</sup>。受热或燃烧时,分解生成含氢化氰、氮氧化物和氨等有毒和刺激性烟雾。聚氰胺属于低毒急性毒类。三聚氰胺有3种同系物,分别为三聚氰酸

(cyanuric acid)、三聚氰酸一酰胺(ammelide)和三聚氰酸二酰胺(ammeline)。

## 2 三聚氰胺的代谢

目前的研究认为,三聚氰胺在机体内的代谢属于不活泼代谢或惰性代谢,即它在机体内不会迅速发生任何类型的代谢变化。单胃动物以原体形式或同系物形式排出三聚氰胺,而不是代谢产物的形式。三聚氰胺对不同动物的毒性具有选择性,这种毒性的选择性可能是由于不同动物种属间毒物代谢的动力学差异引起的。

## 3 三聚氰胺对动物的毒性

三聚氰胺对哺乳动物低毒。大鼠连续2h吸入粉尘200 mg/m<sup>3</sup>,未见中毒症状。大鼠吸入80~100 mg/m<sup>3</sup>,2次/d,6次/周,连续4个月以上,出现体重增加迟滞,中枢神经系统及肾功能紊乱,肺内炎性改变等,长时间反复接触可对肾脏造成损伤,对眼及皮肤无刺激作用<sup>[2]</sup>。大鼠经口vian infectious bronchitis virus[J].Arch Virol,2005,150(9):1813-1831.

[收稿日期]2007-11-04

149-153.

[28]Ignjatovio J,Sapats S.Identification of previously unknown antigenic epitopes on the S and N proteins of a-

## Research progress on molecular variance of infectious bronchitis virus in chicken

Su Lei<sup>1</sup>, Cai Jiali<sup>2</sup>

(1. Animal science and technology college of Shouthwest University, Chongqing Beibei 400716;

2. Pharmacy project department of Chongqing industry technology college, Chongqing Jiu-longpo 400050)

**[Abstract]**Infectious bronchitis virus (IBV) have altitudinal variability,numerous blood serum type and also have accessorial current.This article expatiate virus molecular variance and mechanism,and established rationale to control this disease by analyzing the genetic structure of this virus,structure protein and copy.

**[Key words]**IBV; structure; copy; variance and machanism

LD<sub>50</sub> 为 3.16 g/kg, 小鼠经口 LD<sub>50</sub> 为 4.55 g/kg。大鼠拌料口服 13 周, 无不良反应剂量 (NOAEL) 为 63 mg/(kg·w·d); 大鼠拌料口服 28 d NOAEL 为 240 mg/(kg·w·d); 大鼠拌料口服 14 d NOAEL 为 417 mg/(kg·w·d); 小鼠拌料口服 13 周 NOAEL 为 1 600 mg/(kg·w·d)<sup>[3]</sup>。另外, 大鼠拌料口服 NOAEL 的生殖和发育毒性分别为 400 mg/(kg·w·d) (母鼠), 1060 mg/(kg·w·d) (胎鼠)。

Okumura M 等(1992 年)给 F344 雄性大鼠饲喂不同浓度三聚氰胺饲料 36 周, 饲喂 1%三聚氰胺组中, 膀胱癌的发生率为 1/20 (5%), 饲喂 3%的三聚氰胺组中, 为 15/19 (79%); 2 组的结石发生率分别为 10/10 (100%) 和 7/10 (70%), 结果证明饲喂含 3%三聚氰胺饲料能导致 F344 鼠的膀胱结石形成, 并且诱发膀胱肿瘤和输尿管肿瘤。随着膀胱结石发生率的增加, 公鼠膀胱肿瘤发病率也呈现增加趋势, 而且这两个发病率之间高度相关<sup>[4]</sup>。Cremonuzzi D C 等(2001)利用三聚氰胺处理 BALB/C 小鼠成功复制出泌尿道肿瘤模型<sup>[5]</sup>。

Ogasawara H 等(1995 年)给 F344/DuCrj 鼠饲喂含 3%三聚氰胺饲料 36 周, 发现膀胱过渡型细胞癌和乳头状癌的发生率分别是 90%和 55%; 在饲喂 1%三聚氰胺组中, 分别为 21%和 42%。给予三聚氰胺可引起结石生成, 结石的主要成分是三聚氰胺和尿酸(总含量为 61.1%~81.2%), 两者的摩尔比值相同。试验结果提示三聚氰胺诱导的小鼠泌尿道增生性病变, 直接归因于结石的刺激, 而不是三聚氰胺本身或它的代谢产物和膀胱上皮细胞之间的相互作用引起的<sup>[6]</sup>。

#### 4 三聚氰胺的中毒症状及中毒机制

三聚氰胺经口给予的动物实验中常见的临床症状包括饲料消耗量减少, 体重减轻, 膀胱结石, 结晶尿症, 膀胱上皮细胞增生以及存活率降低。在 2007 年的宠物食品中毒事件中, 受害宠物被诊断发生了组织病理学、毒理学和临床病理学的变化。对这些动物进行的临床症状分析和实验室诊断均可确诊为尿毒症, 具体症状包括食欲减退, 呕吐, 昏睡, 多尿症, 氮血症以及高磷(酸盐)血症。动物的肝血清酶浓度均正常。受害动物均出现远曲小管损伤并在肾远曲小管或者集合管出现呈条纹状的特异性结晶, 近曲小管大多未受影响。在部分发生慢性病变的受害动物中,

可观察到以间质纤维化和炎症为特征的组织学变化。受害动物的肾组织中均出现三聚氰胺和三聚氰酸<sup>[7]</sup>。

目前认为三聚氰胺中毒的机制是肾衰。虽然在肾脏和膀胱中都发现了结晶, 但现在仍不清楚在三聚氰胺摄入之后肾衰竭的发生和肾脏的结晶作用之间是否有直接的联系。Cornell 大学的 Smith 拍摄了结晶的电子显微镜照片, 并在实验室进行三聚氰胺和三聚氰酸的混合实验, 重现这种结晶的形成。这是一个瞬间反应, 当两种物质的澄清溶液混合后, 呈烟雾状, 静置片刻, 晶体下沉。然而, Smith 强调, 三聚氰胺已知的毒性反应还不能解释所有病例的临床及病理症状, 比如中毒后在肾脏中出现的肾小管急性损伤和特征性的细胞炎症等<sup>[8]</sup>。

#### 5 三聚氰胺同系物的毒性

曾经有假说认为三聚氰胺与它的 3 种同系物之间有协同效应, 但尚未有针对性的试验证实。美国食品药品监督管理局 2007 年 5 月发布的三聚氰胺及其同系物风险分析临时报告中, 阐述三聚氰胺同系物较之三聚氰胺毒性效应的差异尚不可知, 因此假定三聚氰胺和三聚氰胺同系物(三聚氰酸、三聚氰酸一酰胺和三聚氰酸二酰胺)具有同等的毒性效应, 并将它们作为三聚氰胺复合物 (MCs) 进行总体毒理学评定。

从早期研究来看如果协同效应确实存在, 晶体的形成就应该发生在较高的剂量水平上, 而不发生在低于阈值的低浓度剂量水平, 并表现出浓度相关性现象(尤其在三聚氰胺和三聚氰酸之间)。虽然这些说法仍在研究之中, 但是目前认为三聚氰胺和三聚氰酸的混合物与中毒猫狗的急性肾衰有关。

Birgit Puschner 等(2007 年)进行了以三聚氰胺、三聚氰酸以及两者的混合物对猫的染毒实验, 单独饲喂猫 0.5%和 1%三聚氰胺或 0.2%、0.5%和 1%三聚氰酸持续 10 d 以上未观察到肾功能变化。以三聚氰胺和三聚氰酸各 0%, 0.2%, 0.5%以及 1%的剂量饲喂的猫饲喂 48 h 后因发生急性肾衰给予安乐死。对混合物饲喂组猫的尿和肾脏检查, 均发现扇形的双折射晶体的存在。对于肾脏的组织病理学的局部性检查发现结晶主要存在于远曲小管中, 肾间质发生严重的水肿以及

皮质髓质的交界处发生出血。检得肾脏三聚氰胺浓度为 496~734 mg/kg, 三聚氰酸浓度为 487~690 mg/kg。结果表明, 三聚氰胺和三聚氰酸的混合物是猫急性肾衰的发病原因<sup>[9]</sup>。

## 6 三聚氰胺的检测方法

工业上测定三聚氰胺的纯度通常采用苦味酸法和升华法。这两种测定方法准确度较高, 但操作繁琐, 分析时间较长。另有报道, 采用电位滴定法更简便, 准确度与前两种方法相当<sup>[10]</sup>。辜雪英等(2007年)建立了饲料中三聚氰胺残留量的高效液相色谱分析方法, 认为此法的样品预处理简单, 精密度和回收率完全符合残留分析要求, 干扰小, 分离速度快, 适合食品中三聚氰胺的快速筛选<sup>[11]</sup>。

## 7 展望

毒性选择性方面, 大鼠经口 LD<sub>50</sub> 为 3.16 g/kg, 而小鼠为 4.55 g/kg, 其他动物尚无研究资料。从 2007 年宠物食品中毒事件分析, 猫和狗的中毒报告数之比约为 5:2。猫在饲喂含三聚氰胺和三聚氰酸各 1% 的饲料 48 h 后可发生急性肾衰。据此分析, 三聚氰胺对不同动物的选择性不同, 尤其对猫有较强的毒性, 其机制有待探讨。

中毒机理方面, Ogasawara H 等(1995年)的研究报告认为, 三聚氰胺诱发膀胱癌和泌尿道增生性疾病归因于结石的形成, 而结石的成分主要为 1:1 的三聚氰胺和尿酸。已证实三聚氰胺和三聚氰酸联合饲喂猫时发生急性肾衰, 并发现晶体的存在。但是, 肾衰的发生与晶体形成之间是否有必然联系, 中毒后形成结石和晶体的机制以及三聚氰胺及其同系物相互之间的毒性影响等问题尚待进一步研究。

关于三聚氰胺及其同系物(MCs)的进一步研究方向, 还有以下几种认识, 有学者认为应该重视可能存在的其他来源的三聚氰胺污染, 比如塑料产品中的三聚氰胺; 虽然还没有关于三聚氰胺体内蓄积作用的报道, 但是不排除长期接触可能引起的慢性毒性; 当加热或其他方法处理三聚氰胺时, 是否形成更多毒物或发生毒性变化; 寻找生物标志物, 预测中毒引起的肾衰; 比较在脱水、使用药物(如利尿剂)以及其他能改变肾脏排泄的条件下, 三聚氰胺的代谢动力学; 在检测方

法学上, 寻找更敏感的测定方法检测组织中低浓度的三聚氰胺; 研究不同物种尿中的三聚氰胺复合物浓度和结晶作用的关系, 包括由于 MCs 之间的氢键作用促进结晶, 使共结晶(比如三聚氰胺和三聚氰酸之间)在低浓度下发生的可能性以及机体摄入的水和盐对尿中 MCs 浓度的影响等。

## [参考文献]

- [1]王延吉.有机化工原料[M].北京:化学工业出版社, 2004:727-728.
- [2]江泉观,纪云晶,常元勋.环境化学毒物防治手册[M].北京:化学工业出版社,2004:937.
- [3]U.S.Food and Drug Administration.Interim Melamine and Analogues Safety/Risk Assessment[DB/OL].[2007-10-26].<http://www.cfsan.fda.gov/~dms/melamra.html>.
- [4]Okumura M,Hasegawa R,Shirai T,et al.Relationship between calculus formation and carcinogenesis in the urinary bladder of rats administered the non-genotoxic agents thymine or melamine [J].Carcinogenesis,1992,13(6):1043-1045.
- [5]Cremonezzi D C,Silva R A,del Pilar Diaz M,et al.Dietary polyunsaturated fatty acids(PUFA) differentially modulate melamine-induced preneoplastic urothelial proliferation and apoptosis in mice[J].Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids, 2001,64(3):151-159.
- [6]Ogasawara H,Imaida K,Ishiwata H,et al.Urinary bladder carcinogenesis induced by melamine in F344 male rats: correlation between carcinogenicity and urolith formation[J]. Carcinogenesis,1995,16(11):2773-2777.
- [7]Cathy A,Brown,Kyu-Shik Jeong,Robert H,et al.Outbreaks of renal failure associated with melamine and cyanuric acid in dogs and cats in 2004 and 2007 [J].Journal of Veterinary Diagnostic Investigation,2007,19(5):525-531.
- [8]Cornell University.Cornell Details Effect Of Pet Food Contaminant, Melamine [JB/OL].[2007-4-10][2007-10-26].<http://www.sciencedaily.com/releases/2007/04/070409185542.htm>.
- [9]Birgit Puschner,Robert H,Poppenga,et al.Assessment of melamine and cyanuric acid toxicity in cats[J].Journal of Veterinary Diagnostic Investigation,2007,19(6):616-624.
- [10]袁立勇,马朝卫,杜亚辉.溶液中三聚氰胺含量的快速测定[J].河南化工,2004,4:42.
- [11]辜雪英,吴小花,仇满珍.饲料中三聚氰胺残留量高效液相色谱测定的研究[J].江西化工,2007,2:70-73.