

氯丁二烯的生殖毒性与胚胎毒性

中国预防医学科学院劳动卫生与职业病研究所 (100050) 席力强 综述 蔡世雄 审校

氯丁二烯是工业合成氯丁橡胶和氯丁胶粘剂的单体, 常温下为气体, 易聚合。据文献报道, 氯丁二烯的突出毒作用是肝脏损害、神经系统影响、脱发和指甲变色⁽¹⁾。近年来, 人们注意到氯丁二烯的致癌、致突变、致畸作用⁽²⁾。有关生殖危害的研究有的认为氯丁二烯具有生殖毒性和胚胎毒性。苏联学者甚至根据其生殖毒性建议重新修订空气中氯丁二烯的最高容许浓度。但有的学者认为氯丁二烯无生殖毒性和胚胎毒性。本文就氯丁二烯对动物和人群的生殖危害研究概况作一介绍。

一、动物的实验研究

1. 对雄性动物生殖的影响

在人们刚刚开始用氯丁二烯单体合成橡胶的时期, Von Oettingen等(1936)就已经对氯丁二烯的毒性作了较全面的报告, 指出氯丁二烯除了能引起脱发、中枢神经系统障碍、低血压和脏器损害之外, 还能导致大、小鼠睾丸组织形态学及功能改变, 影响生殖力⁽³⁾。

Krasovskii等(1980)报告, 每天经口给大鼠0.5 mg/kg的氯丁二烯, 20天后大鼠精液的乳酸脱氢酶同功酶谱发生改变。每天经口给予0.05mg/kg的氯丁二烯, 6个月后大鼠体重下降, 肝、脾和睾丸的相对重量增加, 游动精子的穿透力和活动性降低。两个浓度组均发现精子活动时间缩短。进一步分析后发现, 肝和睾丸的 β -半乳糖苷酶分泌的兴奋与抑制交替出现, 线粒体内的苹果酸脱氢酶被抑制。睾丸线粒体内的次黄嘌呤核苷二磷酸酶分泌增加。他们认为以上发现说明在上述剂量下, 氯丁二烯干扰了亚细胞结构的功能⁽⁴⁾。Lloyd (1975)也曾报道过, 在低浓度下, 氯丁二烯会使雄性动物的生殖器官产生变性改变, 导致生殖障碍, 并指出雄性动物比雌性动物对氯丁二烯的毒性更敏感⁽⁵⁾。

关于氯丁二烯对雄性动物的子代有无影响, 有如下报道。Davtyan(1972)曾报告接触0.04 ppm氯丁二烯的雄性大鼠的致突变效应。他观察到显性致死效应, 即雄性大鼠染毒时的胚胎死亡率显著高于对照

组。同时发现睾丸萎缩、精子数目减少和精子活动性降低⁽⁶⁾。一年以后, Davtyan等又报告了接触1ppm的氯丁二烯雄性大鼠有显性致死效应, 观察到骨髓细胞染色体畸变率增高。就此作者认为精细胞和体细胞对低浓度氯丁二烯的致突变作用都比较敏感⁽⁶⁾。但也有不同于上述结果的报告, 如Culik等(1978)曾分别使5只雄性大鼠在0或25ppm的氯丁二烯中(纯度为99.9%)每天染毒4小时, 连续22天, 然后每只雄性大鼠每周配以3只未暴露的处女鼠, 连续8周, 结果雌鼠受孕率、着床率、胚胎死亡率在两组间无显著差异。表明25ppm的氯丁二烯对雄性大鼠的生殖力无影响⁽⁷⁾。Clary认为, 这项实验与苏联学者实验结果的差异可能是由于氯丁二烯的纯度和聚合物含量的不同造成的。遗憾的是, 苏联的实验未提及氯丁二烯的纯度和聚合物含量⁽⁸⁾。

2. 对雌性动物生殖与胚胎的影响

Markaryan等(1975)报道, 使雌性大鼠每天在0.01、0.03、1.4mg/L的氯丁二烯中染毒5小时, 每周6天, 共6个月。然后用电镜观察大鼠卵巢的超微结构, 结果发现各浓度组的大鼠卵巢皮质毛细血管内皮细胞膜及细胞器均遭到破坏⁽⁹⁾。Melik Ajaverdyan (1976)使雌性大鼠连续三代每天在0.03mg/L的氯丁二烯中染毒5小时, 发现大鼠受孕率降低, 表明生殖力下降, 但雌三醇周期的起始、时间和频率无改变, 子代在子宫内的发育也未受影响⁽¹⁰⁾。

Sanotsky等(1976)研究了妊娠和非妊娠动物对某些工业化学物的敏感性, 指出妊娠可以改变靶器官对氯丁二烯、甲醛、氯化氢等毒物的抵抗力, 使其下降, 而环己酮、二甲基甲酰胺则无此改变⁽¹¹⁾。Mnatsakayan等(1972)研究了在工厂自然条件下合成氯丁橡胶的废气对孕大鼠和子代的影响。他们将接触废气的大鼠分为三组: 第一组放在氯丁橡胶车间, 氯丁二烯浓度为14.5~53.4mg/m³; 第二组放在距工厂500米处, 氯丁二烯浓度为0.2~1.57mg/m³; 第三组放在距工厂7000米处, 氯丁二烯浓度为0.12~0.38mg/m³。从受孕第1天至20天连续接触, 最后

对大鼠妊娠时间、产程、子代数、寿命及幼鼠7、14、21天、4个月时的体征等进行分析,结果表明合成氯丁橡胶产生的废气(主要含氯丁二烯)具有胚胎毒性,影响妊娠的过程和时间,增加了产前、产后的仔鼠死亡率,影响子代的发育^[12]。Saĭnikova(1973)报告,给大鼠在整个妊娠期间每日吸入4.0、3.0、0.6、0.13、0.056mg/m³的氯丁二烯蒸气4小时,结果4.0、3.0mg/m³组总的胚胎死亡率增加,活胎体重降低,胎仔微组织学切片显示血管通透性失调;0.6mg/m³以上浓度仔鼠生后两个月的体重显著低于对照组;0.16、0.13mg/m³组生后3周的仔鼠死亡率增高;但0.056mg/m³组对胚胎及子代无显著影响。所以作者认为0.13mg/m³可以作为氯丁二烯对胚胎影响的阈浓度^[13]。Culik等(1980)用纯度为99.9%的氯丁二烯(含二聚体<50ppm)进行致畸实验和胚胎毒性实验。在致畸实验中,每组大鼠25只,于受精后3~20天每天吸入4小时0、1、10、25ppm的氯丁二烯(相当于0、3.6、36、90 mg/m³),结果10、25ppm吸入组有胚胎吸收的窝数显著多于对照组,仔鼠体长小于对照组,但每窝数量、平均着床数以及仔鼠畸形发生率与对照组无显著差异。在胚胎毒性实验中,每组大鼠50只,于受精后1~12天每天吸入4小时与以上同样浓度的氯丁二烯,结果未发现异常。因此,作者认为25ppm氯丁二烯对大鼠无胚胎毒性作用^[7]。

综上所述,氯丁二烯对动物是否有生殖影响尚有争议,但主要倾向认为氯丁二烯可使大、小鼠睾丸组织酶系统发生改变,并在形态学和功能上有变化,进而影响雄性生殖功能。对雌性动物的卵巢也有不同程度的影响,具有胚胎毒性,影响子代的生长发育。

二、人群调查研究

1. 对男性生殖功能的影响

Sanotsky(1976)报道了对人群调查的结果,发现从事氯丁二烯作业男工妻子的自然流产率比对照组高3倍,男工的精子数目及活动性降低,10年以上工龄者精子形态学有改变。作者联系现场浓度进行分析后认为,1.69mg/m³是氯丁二烯的系统毒作用阈值,0.05 mg/m³是生殖毒性和致突变性的阈值,因此建议将当时施行的车间空气中氯丁二烯的最高容许浓度4 mg/m³修订为0.05mg/m³^[14]。1980年,他进一步检查了在浓度为13.2~36.2mg/m³的氯丁二烯环境中工作的134名男工的精液,发现工龄5年以上的工人每毫升精液中的精子数量及活动精子的相对数都显著小于对照组($P < 0.01$),工龄10年以上者形

态正常的精子相对数减少。对143名接触氯丁二烯男工妻子的709次妊娠结局调查结果表明,自然流产率显著地高于对照组($P < 0.01$),有流产史的人数也显著多于对照组($P < 0.05$)^[15]。

2. 对女性生殖功能的影响

由于在生产上一般限制女工直接接触氯丁二烯,因此有关氯丁二烯对女性生殖功能影响的调查甚少。Cahoykuu和Arabelyan分别报道过接触氯丁二烯妇女的自然流产和胎盘改变。Cahoykuu(1980)报告接触36.2~132.0 mg/m³的氯丁二烯的女工,无论以妊娠次数或以妊娠人数为基数计算的自然流产百分率均显著增高^[16]。Arakelyan(1975)报道居住于氯丁橡胶厂附近的妇女胎盘中透明质酸酶含量比对照组高,形态学组织化学检查发现,胎盘有循环障碍、炎症及过早衰老^[16]。

综上所述,职业性接触较高浓度的氯丁二烯可能损害男性生殖功能,使精子数量减少,活动性降低,精子形态改变,妻子的自然流产率增高,其危害程度随着工龄的增长和浓度增高而加重。氯丁二烯也可影响女性生殖功能。但上述人群的调查研究中,尚无提示接触氯丁二烯后是否能使早产、死产、出生体重降低以及先天异常的发生率增高,而且未描述和评价多因素的混杂作用。

三、相关研究

1. 对女性泌乳功能的影响

Vanuni(1973、1974)通过对在橡胶厂工作或居住在橡胶厂附近的授乳妇女的调查研究,发现接触氯丁二烯可能影响母乳的产量和质量,并提出了剂量-反应关系。结果表明,接触氯丁二烯的母亲乳汁中蛋白质浓度降低,半胱氨酸、赖氨酸、精氨酸、缬氨酸等的含量明显低于对照组^[17/18]。这说明氯丁二烯可影响女性的泌乳功能,从而可能直接影响乳儿的生长发育。

2. 致突变性研究

Bartsch等(1975)曾用鼠伤寒沙门氏菌检查了氯丁二烯的诱变性,发现TA₁₀₀接触含0.5%、2%、8%和20%氯丁二烯的空气4小时,其回变数和空气中氯丁二烯的含量呈线性正相关,这种结果显示氯丁二烯可直接或经细菌酶或非酶过程活化而诱发回变,当加入S-9时回变数可增加2倍^[19]。Vogel(1976)通过果蝇的伴性隐性致死实验,也证实氯丁二烯具有诱变性^[20]。

Bagramyan和Bakayan(1974)报告用氯丁二烯橡胶乳浸出物进行空气染毒,可引起大鼠骨髓细胞染

染色体畸变增加⁽²¹⁾。Bochov和Volkova(1976)分别报告了接触氯丁二烯或氯丁胶粘剂工人骨髓细胞染色体畸变率增加⁽²²⁾。Katosova(1973)对接触氯丁二烯1~31年的18名工人和9名对照工人的体细胞进行了细胞遗传学分析,结果表明接触组工人染色体畸变率显著高于对照组,畸变以单体型染色体为多见,与工龄无关⁽²³⁾。Zhurkov等(1970)报告接触氯丁二烯工人的外周血淋巴细胞染色体畸变率增高⁽²⁴⁾。最近,王运(1989)报告了对接触氯丁二烯工人周围血淋巴细胞染色体检查结果,发现细胞畸变率、染色体结构畸变率、有染色体结构畸变的细胞畸变率均显著高于接触一般溶剂及不接触任何毒物的对照组。进一步分析的结果表明,畸变的染色体主要为单体型结构畸变,并以断裂和缺失为主,提示是在DNA合成期或G₂期受到氯丁二烯影响所致⁽²⁵⁾。

综上所述,氯丁二烯对细菌和果蝇具有诱变性,可以导致大鼠和人体细胞染色体畸变。

参 考 文 献

1. 韦庆崑,等译.工业生产中的有害物质手册(苏).第一卷.第七版.北京,化学工业出版社,1987,393~397.
2. 李寿祺.氯丁二烯的“三致”作用及车间空气中容许浓度.国外医学卫生学分册1982;2:72~75.
3. Von Oettingen WF, et al. 2-Chlorobutadiene (chloroprene), its toxicity and pathology and the mechanism of its action. J Ind Hyg Toxicol 1936;18:240~270.
4. Krasovskii GN, et al. Effect of chloroprene on enzyme systems of rats and its hygienic implications. Gig sanit 1980;2:17~19.
5. Lloyed JW. Background information on chloroprene. J Occup Med 1975;17:263~265.
6. Infante PF, et al. Cold Spring Harbor Conf. Cell Proliferation. NIOSH, Ohio. 1977;205~217.
7. Culik R, et al. Inhalation studies to evaluate the teratogenic and embryotoxic potential of -chloroprene (2-chlorobutadiene, 3). Toxicol Appl Pharmacol 1978;44(1):81~88.
8. Clary JJ. Toxicity of chloroprene, 1, 3-dichlorobutene-2, and 1,4-dichlorobutene-2. Environ Health Perspect 1977;21:269~274.
9. Markaryan LP, et al. CA 1976;84:69960q.
10. Melik Alaverdyan NO, et al. CA 1977;86:26606c.
11. Sanotsky IV. A study on the effect of pregnancy upon the sensitivity of animals to agents. Gig Tr Prof Zabol 1976;20(1):25~28.
12. Mnatsakayan AV, et al. CA 1974;80:112115z.
13. Salnikova LS, et al. Experimental investigation of the influence produced by chloroprene on the embryogenesis. Gig Tr Prof Zabol 1973;8:23~26.
14. Sanotsky IV. Aspects of the toxicology of chloroprene, immediate and longterm effects. Environ Health Perspect 1976;17:85~93.
15. Sanotsky IV. Study of the reproductive function in men exposed to chemicals. Gig Tr Prof Zabol 1980;5:28~32.
16. 傅慰祖,等.化学物对女工及其后代的健康危害.华东地区劳动卫生职业病防治中心.上海,1987;271~272.
17. Vanuni SO. Concerning certain problems of the chemical composition of the milk of puerperants working in the synthetic rubber plant and living in nearby residences. Zh Eksp Klin Med 1973;13:111~114.
18. Vanuni SO. Comparative characteristics of individual and total amino acids in breast milk of working mothers living in villages at various distances from a synthetic chloroprene rubber combine Zh Eksp Klin Med 1974;14:96~101.
19. Bartsch H. Tissue-mediated mutagenicity of vinylidene chloride and 2-chlorobutadiene in salmonella typhimurium. Nature 1975;255(5510):641~643.
20. Vegel E. Mutagenicity of chloroprene, 1-chloro-1,3-transbutadiene-2, 1,4-dichlorobutadiene-2, and 1,4-dichloro-2,3-epoxybutane in drosophila melanogaster. Mut Res 1979;67(4):377~381.
21. Bagramyan SB, et al. CA 1976;85:172283r.
22. Infante PF. Mutagenic and carcinogenic risks associated with halogenated olefins. Environ Health Perspect 1977;21:251~254.
23. Katosova Ld. Cytogenetic analysis of peripheral blood of workers engaged in the production of chloroprene. Gig Tr Prof Zabol 1973;10:30~33.
24. Zhurkov VS, et al. CA 1977;87:140462y.
25. 王运,等.氯丁二烯对人体周围血淋巴细胞染色体的影响.山西医药杂志1989;18(2):93~95.