

## · 动态 ·

## 甲基异戊基甲酮毒性及职业接触限值的研究进展

## Advances in research on toxicity and occupational exposure limits of methyl isoamyl ketone

王磊<sup>1,2</sup>, 李仓廩<sup>1,2</sup>, 邵华<sup>2</sup>

(1. 济南大学/山东省医学科学院医学与生命科学学院, 山东 济南 250062; 2. 山东省医学科学院/山东省职业卫生与职业病防治研究院, 山东 济南 250062)

**关键词:** 甲基异戊基甲酮; 毒性; 致癌性; 接触限值**中图分类号:** R134.4 **文献标识码:** C**文章编号:** 1002-221X(2019)02-0154-02**DOI:**10.13631/j.cnki.zggyyx.2019.02.030

甲基异戊基甲酮 (methyl isoamyl ketone, MIAK), 又名甲基异戊基酮、5-甲基-2-己酮、5-甲基-2-酮、异丁基丙酮、异庚酮, 用作纤维素脂、丙烯酸类、聚乙烯醇缩甲醛树脂、乙烯共聚物等物质的溶剂<sup>[1]</sup>, 也是各种工业用品的原料。随着我国经济的快速发展, 生产和使用 MIAK 的企业日益增多, 由此导致接触 MIAK 的人数及其带来的职业病危害逐年增加。本文对 MIAK 相关的研究报道及接触限值的制定现状作一简要概述, 为后续研究提供必要的文献支持。

## 1 MIAK 理化性质

无色、透明液体, 散发令人愉快的水果气味, 分子式  $C_7H_{14}O$ , 相对分子质量 114.18, 微溶于水, 易溶多数有机溶剂<sup>[2-7]</sup>, 如丙酮、苯等。熔点  $-74^{\circ}C$ , 沸点  $145^{\circ}C$ , 凝固点  $-101^{\circ}F$ , 自燃温度  $191^{\circ}C$ , 密度  $0.814 g/ml (25^{\circ}C)$ , MIAK 在空气中以气溶胶状态存在,  $25^{\circ}C$  下蒸气压为  $5.77 mm Hg$  的 MIAK 在大气中完全以蒸气状态存在。

MIAK 蒸气与空气混合形成爆炸性混合物, 遇明火易引起燃烧爆炸, 故使用 MIAK 时, 应注意禁火。有文献记载 MIAK 与氧化剂可发生反应<sup>[8]</sup>。此外, MIAK 在空气中常以气溶胶形式存在, 并可与羟基自由基发生反应而在大气中发生降解, MIAK 因含有吸收波长  $>290 nm$  的发色基团, 故容易被光照直接分解<sup>[9,10]</sup>, 因此运输、保存时应注意避免阳光直射。

## 2 MIAK 的毒性

### 2.1 MIAK 的急性毒性

MIAK 急性毒性相对较低, 可通过皮肤、眼睛或呼吸道等途径进入人体, 人体皮肤反复接触 MIAK, 容易产生皮疹、皮炎等症状, 蒸汽状态 MIAK 对鼻和咽喉具有刺激性。人体接触 MIAK 时容易发生急性暴露, 出现眼睛、皮肤、黏膜刺激以及恶心、呕吐、头痛、眩晕、运动不协调、抑郁和心肺衰竭等不良反应。为此, Bingham 等人在 2001 年对兔、豚鼠、大鼠、小鼠进行了急性毒性实验<sup>[11]</sup>, 得到大鼠经口半数致死

剂量 ( $LD_{50}$ ) 为  $3\ 870 mg/kg$ 、 $3\ 200 mg/kg$  和  $2\ 542 mg/kg$ ; 小鼠  $LD_{50}$  为  $3\ 200\sim6\ 400 mg/kg$ ; 大鼠腹腔注射  $LD_{50}$  为  $400\sim800 mg/kg$ ; 小鼠腹腔注射  $LD_{50}$  为  $800 mg/kg$ 。在 ACGIH 1991 年发布的文件中, 兔的经皮  $LD_{50}$  为  $10 ml/kg$ <sup>[12]</sup>。国外学者在短期吸入暴露研究中发现小鼠暴露 MIAK 浓度与呼吸和神经系统的变化存在一定关系<sup>[13]</sup>, 但具体变化关系仍需进一步研究。

### 2.2 MIAK 的亚慢性毒性

实验证明, MIAK 会对肝脏产生毒性, 表现为肝细胞肥大和轻微的坏死, 并伴有肾小管上皮细胞的再生。Bingham 等人在 MIAK 灌胃染毒实验中发现大鼠肝脏酶活性轻微升高<sup>[11]</sup>; 绝对和相对肝重、肾上腺和肾重量都相应增加; 发生组织病理学变化, 其中包括慢性胃刺激、肝细胞增殖、弥漫性干细胞肥大, 以及形成畸形的肝实质细胞。虽然 MIAK 对大鼠的毒性较低, 但反复暴露于 MIAK 会导致肝毒性。

国外学者<sup>[13]</sup>在雄性大鼠 13 周经口染毒研究中也发现接触 MIAK 的大鼠出现了肝脏和肾脏的变化, 但具体的变化仍需进一步研究。

有学者<sup>[14]</sup>进行的亚慢性染毒实验发现, 大鼠的体重、血液学和临床生化等指标与 MIAK 暴露浓度关系不大, 但高浓度 MIAK 会导致大鼠出现嗜睡和听觉反应降低, 低浓度暴露组则未出现这些迹象。此外, MIAK 还会导致雄性大鼠精液中出现凝胶样瘤。长期接触 MIAK 的大鼠出现鼻和眼睛刺激及听觉反应下降, 但体重未发生变化, 血生化参数在正常范围之内。

### 2.3 MIAK 的生态毒性

有资料显示<sup>[15-17]</sup>, MIAK 黑头呆鱼 30 d 经口染毒半数有效剂量 ( $EC_{50}$ ) 为  $159 mg/L$ , 绿球藻目 (绿藻类) 的  $EC_{50}$  为  $920 mg/(L \cdot 24 h)$  (清水, 静态), 水蚤  $EC_{50}$  为  $1\ 700 mg/(L \cdot 24 h)$ 。

### 2.4 MIAK 的致癌毒性

基因毒性实验结果表明, MIAK 无基因毒性, 但目前缺乏相应的动物和人类学实验进行验证。根据 U. S. EPA (1999) 致癌风险评估修订的指导方针草案<sup>[18]</sup>, 暴露于 MIAK 的人类致癌风险尚不能确定。

## 3 工作场所职业接触限值制定情况及研究现状

目前, 多数国家已制定 MIAK 的职业接触限值, 其中, 美国国家职业安全卫生管理局 (OSHA)<sup>[19,20]</sup> 制定的时间加权平均容许浓度 (TWA)  $466 mg/m^3$  ( $100 ppm$ )、美国 ACGIH

收稿日期: 2018-08-25; 修回日期: 2019-01-31

作者简介: 王磊 (1993—), 男, 硕士研究生, 主要从事劳动卫生与环境卫生学研究。

通信作者: 邵华, 研究员, 博士研究生导师, E-mail: chinashao-hua5888@163.com。

的TWA 234 mg/m<sup>3</sup> (50 ppm) 应用最为广泛。其他国家 MIAK 的接触限值见表 1。

表 1 各国 MIAK 的接触限值

国家	接触限值
澳大利亚	TWA:234 mg/m <sup>3</sup> (50 ppm)
比利时	TWA:93mg/m <sup>3</sup> (20 ppm)
丹麦	TWA:93 mg/m <sup>3</sup> (20 ppm)
芬兰	TWA:234 mg/m <sup>3</sup> (50 ppm);STEL:357 mg/m <sup>3</sup> (75 ppm)
法国	VME:93 mg/m <sup>3</sup> (20 ppm)
德国	MAK:47 mg/m <sup>3</sup>
匈牙利	TWA:230 mg/m <sup>3</sup>
韩国	TWA:234 mg/m <sup>3</sup> (50 ppm)
墨西哥	TWA:466 mg/m <sup>3</sup> (100 ppm)
荷兰	MAC:233 mg/m <sup>3</sup>
新西兰	TWA:234 mg/m <sup>3</sup> (50 ppm)
挪威	TWA:117 mg/m <sup>3</sup> (25 ppm)
瑞典	TWA:117mg/m <sup>3</sup> (25 ppm);STEL:234 mg/m <sup>3</sup> (50 ppm)
瑞士	MAC:93 mg/m <sup>3</sup> (20 ppm)
英国	TWA:93 mg/m <sup>3</sup> (20 ppm);STEL:skin 100 ppm
阿根廷	TWA:234 mg/m <sup>3</sup> (50 ppm)
保加利亚	TWA:234 mg/m <sup>3</sup> (50 ppm)
哥伦比亚	TWA:234 mg/m <sup>3</sup> (50 ppm)
约旦	TWA:234 mg/m <sup>3</sup> (50 ppm)
新加坡	TWA:234 mg/m <sup>3</sup> (50 ppm)
越南	TWA:234 mg/m <sup>3</sup> (50 ppm)

#### 4 小结

MIAK 对眼睛、皮肤、鼻、咽喉、呼吸系统有刺激性, 可经多种途径进入人体, 并产生危害。其主要的靶器官为肝脏和肾脏<sup>[21]</sup>。目前, 对 MIAK 的一般毒性较为明确, 但缺乏对其发育毒性、致癌性的了解, 且 MIAK 在动物体内的动力学研究十分缺乏, 需做进一步的研究。

在 MIAK 工作场所职业接触限值的制定上, 我国缺乏该化合物的限值, 许多国家制定的 MIAK 职业接触限值可为我国提供参考。此外, 与空气检测相比, 生物检测在评价劳动者接触职业有害因素程度方面更加准确, 因此 MIAK 生物标志物及其接触限值是一个值得考虑的研究方向<sup>[22]</sup>。

#### 参考文献:

[1] Gooch JW. Methyl isoamyl ketone [M]. Springer New York, 2011: 459.  
 [2] National Institute for Occupational Safety and Health NIOSH. NIOSH pocket guide to chemical hazards [J]. J Chem Edu, 1991, 86 (9): 354-355.  
 [3] Kirk. Othmer Encyclopedia of Chemical Technology [J]. Journal of the American Chemical Society, 1991, 83 (10): 2408.  
 [4] Lide DR. CRC Handbook of Chemistry and Physics 86TH Edition 2005—2006 [M]. CRC Press, Boca Raton, FL 2005: 3-200.  
 [5] Amooe JE, Hautala E. Odor as an aid to chemical safety: Odor thresholds compared with threshold limit values and volatilities for 214 industrial chemicals in air and water dilution [J]. Journal of Applied Toxicology, 2010, 3 (6): 272-290.

[6] Lide DR, GWA Milne. Handbook of Data on Organic Compounds [M]. 3rd ed. CRC Press, Inc. Boca Raton, FL. 1994; V3: 3118.  
 [7] Lewis RJ Sr. Hawley's Condensed Chemical Dictionary [M]. 14th Edition. New York: John Wiley & Sons, Inc. 2001: 737.  
 [8] Cloutier M, Cushmac G. 2012 Emergency Response Guidebook: A guidebook for first responders during the initial phase of a dangerous goods/hazardous materials transportation incident [J]. Emergency Management, 2012, 2 (5): 145-170.  
 [9] Schummer C, Mothiron E, Appenzeller BMR, et al. Gas/particle partitioning of currently used pesticides in the atmosphere of Strasbourg (France) [J]. Air Quality Atmosphere & Health, 2010, 3 (3): 171-181.  
 [10] Jakubowski M, Czerczak S. A proposal for calculating occupational exposure limits for volatile organic compounds acting as sensory irritants on the basis of their physicochemical properties [J]. Journal of Occupational & Environmental Hygiene, 2010, 7 (7): 429-434.  
 [11] Bingham E, Cohrssen B, Powell CH. Patty's Toxicology [M]. 5th ed. New York: John Wiley & Sons. 2001: 276.  
 [12] Maynard RBRL. 1999 TLVs and BEIs: Threshold limit values for chemical substances and physical agents and biological exposure indices [J]. Occupational and Environmental Medicine, 1999, 56 (11): 791.  
 [13] Özmen D. (Liquid+liquid) equilibria of (water+propionic acid+methyl isoamyl ketone or diisobutyl ketone or ethyl isoamyl ketone) at T=298.2 K [J]. Fluid Phase Equilibria, 2006, 250 (1): 70-75.  
 [14] Diniz RD, Gouveia PMC, Mancebo DB, et al. Evaluation of the subchronic toxicity of kefir by oral administration in Wistar rats [J]. Nutricion Hospitalaria, 2014, 29 (6): 1352-1359.  
 [15] Morandi GD, Zhang K, Wiseman SB, et al. Effect of lipid partitioning on predictions of acute toxicity of oil sands process affected water to embryos of fathead minnow (Pimephales promelas) [J]. Environmental Science & Technology, 2016, 50 (16): 8858-8866.  
 [16] Krebs F. Deutsche Gewasserkundliche Mitteilungen [DB/OL]. 35 (5/60): 161-170 (1991) Available from, as of September 7, 2007; http://cfpub.epa.gov/ecotox/quick\_query.htm.  
 [17] Bringmann G, Kuhn R. Z Wasser-Abwasser-Forsch [DB/OL]. 10 (5): 161-166 (1977) Available from, as of September 27, 2007; http://cfpub.epa.gov/ecotox/quick\_query.htm.  
 [18] US EPA National Center for Environmental Assessment, Washington DC, Quantitative and Risk Methods 8 Group, Jinot J. Evaluation of the inhalation carcinogenicity of ethylene oxide (2013 Revised External Review Draft) [J]. Lethaia, 2013, 46 (2): 188-210.  
 [19] Tadeusz Gorecki. Passive sampling [J]. Analytical Chemistry, 2002 (21): 276-281.  
 [20] Bahrami AR, Golbabi F, Mahjub H, et al. Determination of exposure to respirable quartz in the stone crushing units at Azendarian-West of Iran [J]. Industrial Health, 2008, 46 (4): 404-408.  
 [21] 李仓廩, 张志虎, 邵华, 等. 气相色谱法测定工作场所空气中甲基异戊基甲酮 [J]. 中国卫生检验杂志, 2018, 28 (4): 412-414.  
 [22] 孙川, 钱亚玲, 徐承敏. 乙醇胺毒性及职业接触限值研究进展 [J]. 环境与职业医学, 2017, 34 (10): 927-932.