

内 容 简 介

本书分为毒性基本知识，炸药及相关物的毒性和防护三部分。第一部分（第1和2章）论述了毒物、毒性的基本概念，毒物在体内吸收、代谢以及毒物对机体的危害。第二部分（第3~8章）论述了硝基化合物炸药、硝酸炸药、硝酸酯炸药、起爆药及炸药相关物的毒性，重点论述了梯恩梯、二硝基甲苯、黑索今、奥克托今、硝化甘油、硝化乙二醇等制式炸药的中毒症状、临床表现、中毒机理、解毒机理及防护机制。第三部分（第9和10章）论述了炸药结构与毒性的关系以及防护措施。

本书可作为高等院校炸药及有机化工专业本科生的教材，亦可供有关工程技术人员和院校师生参考。

出 版 说 明

遵照国务院国发〔1978〕23号文件精神，中国兵器工业总公司承担全国高等学校兵工类专业教材的规划、编审、出版的组织工作。自1983年兵总教材编审室成立以来，在广大教师的积极支持和努力下，在国防工业出版社、兵器工业出版社和北京理工大学出版社的积极配合下，已完成两轮兵工类专业教材的规划、编审、出版任务，共出版教材211种。这批教材出版对解决兵工专业教材有无问题、稳定教学秩序、促进教学改革及提高教学质量都起到了积极作用。

为了使兵工类专业教材更好地适应社会主义现代化建设需要，特别是国防现代化培养人才的需要，反映国防科技的先进水平，达到打好基础、精选内容、逐步更新及利于提高教学质量的要求，我们以提高教材质量为主线，完善编审制度、建立质量标准 and 明确岗位职责，建立了由主审人审查、责任编委复审和教编室审定等5个文件。并根据兵工类专业的特点，成立了十个专业教学指导委员会，以更好地编制兵工类专业教材建设规划，加强对教材的评审和研究工作。

为贯彻国家教委提出的“抓好重点教材，全面提高质量，适当发展品种，力争系统配套，完善管理制度，加强组织领导”的“八五”教材建设方针，兵总教材编审室在总结前两轮教材编审出版工作的基础上，于1991年制订了1991~1995年兵工类专业教材编写出版规划，共列入教材220种。这些教材都是从学校使用两遍以上、实践证明是比较好的讲义中遴选的，专业教学指导委员会从兵工专业教材建设的整体考虑对编写大纲进行了审查，认为符合兵工专业培养人才要求，符合国家出版方针。这批教材的

出版必将为兵工专业教材的系列配套，为教学质量的提高和培养国防现代人才，为促进兵工类专业科学技术的发展，都将起到积极的作用。

本教材由欧育湘教授主审，经中国兵器工业总公司火炸药专业教学指导委员会复查，兵总教材编审室孙业斌副教授审定。

限于水平和经验，这批教材的编审出版难免有缺点和不足之处，希望使用本教材的单位和广大读者批评指正。

中国兵器工业总公司教材编审室

1993年12月

我非常赞成和积极支持编写炸药系列教材，因为它是培养新一代炸药工程技术人员迫切需要的。这套炸药系列教材选题全面、内容丰富。我预祝这套教材编写成功，并期待它早日出版。

周发歧

1987年12月

炸药系列教材

炸药毒性与防护

炸药系列教材编审委员会：

主任委员：欧育湘

副主任委员：孙业斌 张熙和 叶毓鹏

委员：（按姓氏笔划）：

于永忠	宁培毅	叶毓鹏	朱春华	孙业斌
肖学忠	李福平	李伟民	张宇建	张熙和
张明南	陈博仁	陈仁学	欧育湘	董海山

炸药系列教材

序号	教材名称	主编人
1	炸药理论	松全才
2	炸药原材料化学与工艺学	叶毓鹏
3	硝基化合物炸药化学与工艺学	孙荣康
4	硝胺及硝酸酯炸药化学与工艺学	任特生
5	炸药合成化学	欧育湘
6	炸药实验室制备方法	张熙和
7	炸药分析	欧育湘
8	炸药反应工程	李鸿云
9	炸药生产工艺设计	戴隆泽
10	军用混合炸药	孙业斌
11	工业炸药	吕春绪
12	炸药与装药安全技术	刘光烈
13	炸药毒性与防护	程景才

“炸药系列教材”序言

我们谨以这套“炸药系列教材”献给我国炸药行业的全体同仁，希望它为发展我国炸药科学技术、为培养炸药专业后继人才做出贡献。

炸药不仅是武器的能源，也是国民经济许多部门不可缺少的含能材料，在军用及民用两方面都占有重要的地位。我们祖国是黑火药的故乡，而黑火药是现代火炸药的始祖，从10世纪至19世纪，黑火药是世界上唯一使用的火炸药，它对军事技术、人类文明及社会进步所产生的深远影响，至今世所公认。现代炸药的合成始于18世纪。1771年，英国P.沃尔夫（Woulfe）合成了苦味酸，用作黄色染料；直到1885年，法国才将苦味酸用于装填弹药。1863年，德国J.维尔布兰德（Wilbrand）制得了梯恩梯；1902年，德国首次以梯恩梯装弹。1899年由G.亨宁（Henning）合成的黑索今在第二次世界大战中受到各国的普遍重视，并发展了一系列以黑索今为基的高能混合炸药。1941年，G.F.赖特（Wright）和W.E.巴克曼（Bachmann）发现的奥克托今，在战后得到了实际应用，使炸药性能提高到了一个新的水平。至此，从应用的主炸药而言，炸药的发展经历了第一代苦味酸，第二代梯恩梯，第三代黑索今的三个里程碑，现在正逐步进入以黑索今、奥克托今为主炸药，并以改进炸药性能为重点的新阶段，而大力发展硝胺类炸药和积极研制不敏感炸药，则将是今后较长时期炸药发展的重要方向。

建国以来，我国的炸药工业与炸药科学技术从无到有，从小到大，从仿制到自行设计，有了长足的发展，特别是在炸药合成方面，已接近或赶上国际水平，混合炸药的研制和应用也已跃居

世界先进国家的行列。但就炸药学科总体而言，我国仍落后于经济发达国家。为了使我国炸药科学技术稳步发展，尽快缩小与先进国家的差距，进而达到国际水平，我们非常需要培养一支掌握现代炸药知识且结构合理的技术队伍，这是振兴我国火炸药行业的百年大计，这套炸药系列教材就是为实现这一目的而编写的。另外，我国有一大批在炸药园地上辛勤耕耘了几十年的专家，他们在长期的教学、科研和生产中，取得了丰硕的成果和积累了极为丰富的经验，这是我国炸药行业非常宝贵的财富。现在这些专家大多年事日高，非常希望把他们多年获得的成就传给后人，这套“炸药系列教材”也是为了实现专家们的这一心愿及为我国留下这一宝贵财富而编写的。

“炸药系列教材”共 13 本（见次页），涉及炸药原材料、合成、生产工艺、应用、性能测试、分析及技术安全等各个方面，取材得体、新颖，既反映现代炸药科学技术水平，又结合我国炸药科研、生产现状及编著者本人多年积累的教学实际经验。与国内已出版的同类专著和教材相比，内容有较大幅度的翻新，有一部分教材则系国内首次公开出版。本系列教材全面采用国家法定计量单位，贯彻执行国家现行标准，读后将令人有耳目一新之感。

本系列各门教材均聘请实际经验丰富、学术造诣较深的教授和副教授担任主编，编写大纲于 1987 年 10 月经专家审定后，教材的初稿又通过炸药系列教材编审委员会初审和专家主审，最后由兵工教材编审室审定定稿。

“炸药系列教材”的出版，归功于各编者数年来锲而不舍的辛勤劳动，归功于炸药编审委员会各位专家的热情指导，归功于兵工教材编审室的积极倡导与卓有成效的努力工作，归功于兵器工业总公司教育局及有关领导的关心和支持，还归功于兵器工业出版社和有关院校印刷厂的鼎力协助，我们对此满怀感激之情。

在我国编写炸药系列教材尚属首次，且限于水平，教材中的

缺点、错误或不尽人意之处在所难免，我们热切期待来自读者的建议、批评和指正。

“炸药系列教材”编审委员会

欧育湘、孙业斌执笔

1991年10月

前 言

本书是根据兵器工业总公司教材编审室审定的炸药专业系列教材中本书的教学大纲编写的，作为四年制大学本科生的专业教材，教学时数为60学时左右。

随着科学技术的发展，人们的环境保护意识愈加强烈。为贯彻“保护环境，造福人民”的方针，适应市场经济对人材的需要，炸药专业的原有教学内容、课程设置必须改革和拓宽，为此把本书列入炸药专业系列教材已是大势所趋。根据社会需求，本书在编写过程中力求作到：

(1) 理论联系实际，把毒理学的基本概念与炸药毒性的危害结合起来，尽量突出中毒机理、解毒机理和防毒机制，使感性认识上升到理性认识上来。

(2) 任何事物都有其自身的变化规律，炸药的分子结构与毒性同样有规律可循，掌握这些规律，就可以设计、合成出无毒低毒的炸药，减轻以至消除炸药毒性危害。

(3) 在论述炸药毒性危害的同时，应向读者阐明任何化学物质都有一定的毒性，只要坚持预防为主方针，采取切实可行的防护措施，遵守操作规程，讲究个人卫生，加强个人防护，就可以少受或免受炸药毒性的危害。

全书的物理量的单位采用了法定计量单位，数据在换算时采取了弃零取整的方法。

本书由欧育湘教授主审，并经欧育湘、孙业斌、宁培毅、张熙和、陈仁学、叶毓鹏等专家会审。在编写过程中得到了上述专家和领导的热情帮助和指导，兵总质安局副局长张国顺高级工程师，火炸药局技安处处长陈耀坤高级工程师以及副处长刘振家高

及工程师，对本书的出版也给予了大力支持，在此深表谢意。由于本书初次编写，又无蓝本可供参考，时间仓促，涉及的学科面广，作者水平有限，不当之处，恳请读者及同仁指正。

编 著 者

1993年2月26日

目 录

1 绪论	(1)
1.1 本教材编写宗旨	(1)
1.2 我国防毒研究的历史	(1)
1.3 炸药发展与炸药毒性研究	(3)
1.4 炸药行业防毒展望	(4)
复习题	(5)
参考文献	(5)
2 毒物与毒性	(7)
2.1 毒物	(7)
2.1.1 概述	(7)
2.1.2 毒物的物理状态	(8)
2.1.3 毒物的分类	(9)
2.2 职业中毒	(10)
2.2.1 职业中毒的类型	(10)
2.2.2 职业中毒的原因	(11)
2.3 毒性和危害性	(13)
2.3.1 毒性指标	(13)
2.3.2 毒作用带	(15)
2.3.3 蓄积毒性和耐受性	(16)
2.3.4 联合毒性	(17)
2.3.5 毒性分级标准	(19)
2.3.6 危害性指标	(23)
2.3.7 影响物质毒性、危害性的因素	(25)
2.3.8 化学毒物的鉴定方法	(29)

2.4 毒物的吸收、转化和排泄	(33)
2.4.1 毒物的吸收	(33)
2.4.2 毒物的分布和转化	(37)
2.4.3 毒物的排泄	(42)
2.5 毒物对人体的危害	(45)
2.5.1 急性中毒的危害	(45)
2.5.2 慢性中毒的危害	(50)
2.5.3 毒物对皮肤的危害	(52)
2.5.4 毒物对眼部的危害	(54)
2.5.5 化学致癌物对人的危害	(56)
复习题	(61)
参考文献	(63)
梯恩梯的毒性	(64)
3.1 物理化学性质	(64)
3.2 对人的毒性	(66)
3.2.1 吸收途径	(67)
3.2.2 对人的危害	(68)
3.2.3 毒性作用	(70)
3.2.4 流行病学研究	(73)
3.2.5 梯恩梯中毒治疗	(76)
3.2.6 预防措施	(76)
3.3 对动物的毒性	(77)
3.4 致癌性、致畸性和致突变性	(87)
3.5 代谢和降解	(89)
3.5.1 试验方法	(89)
3.5.2 代谢过程	(90)
3.5.3 光化学降解	(94)
3.5.4 生物降解	(97)
3.6 梯恩梯废水	(101)

3.6.1	梯恩梯废水性能	(101)
3.6.2	梯恩梯废水处理	(104)
3.6.3	梯恩梯废水毒性	(108)
	复习题	(110)
	参考文献	(111)
4	其它硝基化合物的毒性	(113)
4.1	二硝基甲苯 (地恩梯、DNT)	(113)
4.1.1	物理化学性质	(113)
4.1.2	对人的毒性	(114)
4.1.3	对动物的毒性	(115)
4.1.4	致癌性	(117)
4.1.5	对环境的影响	(124)
4.2	三硝基苯酚 (苦味酸)	(125)
4.2.1	物理化学性质	(125)
4.2.2	对人的毒性	(126)
4.2.3	对动物的毒性	(127)
4.3	四硝基甲烷	(127)
4.3.1	物理化学性质	(127)
4.3.2	对人的毒性	(127)
4.3.3	对动物的毒性	(128)
4.3.4	致突变性	(129)
4.4	硝基甲烷	(129)
4.4.1	物理化学性质	(129)
4.4.2	对人的毒性	(130)
4.4.3	对动物的毒性	(130)
4.5	2-硝基丙烷	(131)
4.5.1	物理化学性质	(131)
4.5.2	对人的毒性	(131)
4.5.3	对动物的毒性	(132)

4.6	其它	(133)
4.6.1	硝基甲苯	(133)
4.6.2	六硝基乙烷 (HNE)	(135)
4.6.3	硝基乙烷	(135)
4.6.4	1,3-二氨基-2,4,6-三硝基苯 (DATB)	(136)
4.6.5	硝仿	(136)
4.7	硝基化合物的毒性概况	(137)
4.7.1	芳香族硝基化合物的毒性	(137)
4.7.2	脂肪族硝基化合物的毒性	(138)
	复习题	(139)
	参考文献	(140)
5	硝胺炸药的毒性	(141)
5.1	特屈儿 (tetryl)	(141)
5.1.1	物理化学性质	(141)
5.1.2	对人的毒性	(142)
5.1.3	对动物的毒性	(144)
5.1.4	致癌性和致畸性	(146)
5.1.5	降解	(146)
5.1.6	对环境的影响	(146)
5.2	黑索今 (RDX)	(148)
5.2.1	物理化学性质	(148)
5.2.2	对人的毒性	(149)
5.2.3	对动物的毒性	(152)
5.2.4	致突变性、致畸性和致癌性	(155)
5.2.5	代谢与降解	(155)
5.2.6	对环境的影响	(158)
5.3	奥克托今 (HMX)	(159)
5.3.1	物理化学性质	(159)
5.3.2	对人的毒性	(159)

5.3.3	对动物的毒性	(160)
5.3.4	致癌性、致畸性和致突变性	(161)
5.3.5	对环境的影响	(162)
5.4	硝基胍	(163)
5.4.1	物理化学性质	(163)
5.4.2	对人的毒性	(164)
5.4.3	对动物的毒性	(164)
5.4.4	致癌性和致突变性	(165)
5.4.5	对环境的影响	(165)
5.5	吉纳	(166)
5.5.1	物理化学性质	(166)
5.5.2	对人的毒性	(166)
5.5.3	对动物的毒性	(166)
	复习题	(167)
	参考文献	(167)
6	硝酸酯炸药的毒性	(169)
6.1	硝化甘油	(169)
6.1.1	物理化学性质	(169)
6.1.2	对人的毒性	(170)
6.1.3	对动物的毒性	(174)
6.1.4	遗传毒性和致畸性	(178)
6.1.5	代谢与降解	(179)
6.1.6	对环境的影响	(188)
6.2	太安(季戊四醇四硝酸酯)	(189)
6.2.1	物理化学性质	(189)
6.2.2	对人的毒性	(190)
6.2.3	对动物的毒性	(191)
6.2.4	代谢与降解	(191)
6.3	硝化乙二醇	(194)

6.3.1	物理化学性质	(194)
6.3.2	对人的毒性	(195)
6.3.3	对动物的毒性	(197)
6.3.4	代谢与降解	(199)
	复习题	(201)
	参考文献	(202)
	起爆药的毒性	(204)
7.1	叠氮化铅	(204)
7.1.1	物理化学性质	(204)
7.1.2	对人的毒性	(205)
7.1.3	对动物的毒性	(205)
7.1.4	毒性作用	(205)
7.2	中性三硝基间苯二酚铅	(207)
7.2.1	物理化学性质	(207)
7.2.2	对人的毒性	(207)
7.2.3	对动物的毒性	(207)
7.3	雷汞	(208)
7.3.1	物理化学性质	(208)
7.3.2	对人的毒性	(208)
7.3.3	对动物的毒性	(209)
7.4	二硝基重氮酚	(210)
7.4.1	物理化学性质	(210)
7.4.2	对人的毒性	(210)
7.4.3	对动物的毒性	(211)
7.5	DS 共晶	(211)
7.5.1	物理化学性质	(211)
7.5.2	对人的毒性	(211)
7.5.3	对动物的毒性	(212)
7.6	特屈拉辛	(213)

7.6.1	物理化学性质	(213)
7.6.2	对人的毒性	(214)
7.6.3	对动物的毒性	(214)
	复习题	(214)
	参考文献	(214)
8	炸药相关物的毒性	(216)
8.1	苯	(216)
8.1.1	物理化学性质	(216)
8.1.2	对人的毒性	(216)
8.1.3	对动物的毒性	(221)
8.1.4	代谢作用	(224)
8.2	甲苯	(225)
8.2.1	物理化学性质	(225)
8.2.2	对人的毒性	(225)
8.2.3	对动物的毒性	(227)
8.2.4	代谢作用	(228)
8.3	甲醛	(229)
8.3.1	物理化学性质	(229)
8.3.2	对人的毒性	(229)
8.3.3	对动物的毒性	(230)
8.3.4	致突变性	(231)
8.3.5	代谢作用	(231)
8.4	乌洛托品	(231)
8.4.1	物理化学性质	(231)
8.4.2	对人的毒性	(232)
8.4.3	对动物的毒性	(233)
8.4.4	致突变性	(233)
8.4.5	对环境的影响	(233)
8.5	<i>N,N</i> -二甲基苯胺	(233)

8.5.1	物理化学性质	(233)
8.5.2	对人的毒性	(234)
8.5.3	对动物的毒性	(234)
8.6	季戊四醇	(235)
8.6.1	物理化学性质	(235)
8.6.2	对人的毒性	(235)
8.6.3	对动物的毒性	(235)
8.7	乙二胺	(236)
8.7.1	物理化学性质	(236)
8.7.2	对人的毒性	(236)
8.7.3	对动物的毒性	(237)
8.8	胼和水合胼	(238)
8.8.1	胼	(238)
8.8.2	水合胼	(239)
8.9	其它	(241)
8.9.1	二乙醇胺和三乙醇胺	(241)
8.9.2	乙二醛	(242)
8.9.3	磷酸	(243)
8.9.4	硝酸	(244)
8.9.5	亚硝酸钠	(245)
8.9.6	司盘类和吐温类乳化剂	(247)
复习题		(248)
参考文献		(248)
化学结构与毒性		(250)
9.1	化学结构对毒性的影响	(250)
9.1.1	官能团与毒性	(250)
9.1.2	光学异构与毒性	(254)
9.2	化学结构对致癌性的影响	(254)
9.2.1	多环芳烃的致癌性	(255)

9.2.2	芳香胺、芳香酰胺的致癌性	(257)
9.2.3	偶氮化合物的致癌性	(258)
9.2.4	亚硝基化合物的致癌性	(260)
9.2.5	烷化剂的结构与致癌性	(262)
	复习题	(264)
	参考文献	(264)
10	防护	(265)
10.1	防毒措施	(266)
10.1.1	以无毒低毒代替有毒高毒的物料及工艺	(266)
10.1.2	设备密闭化、管道化	(269)
10.1.3	通风排毒	(273)
10.1.4	隔离操作和自动控制	(276)
10.1.5	个人防护措施	(279)
10.1.6	其它防毒措施	(281)
10.2	急救解毒措施	(285)
10.2.1	炸药中毒的急救	(285)
10.2.2	解毒机理	(287)
10.3	炸药废弃物的处理	(289)
	复习题	(290)
	参考文献	(290)
附录 A	车间空气中有害物质的最高容许浓度	(292)
附录 B	居住区大气中有害物质的最高容许浓度	(297)
附录 C	十三种有害物质的排放标准	(298)
附录 D	第一类工业废水最高容许排放浓度	(301)
附录 E	第二类工业废水最高容许排放浓度	(302)
附录 F	地面水水质卫生要求	(302)
附录 G	地面水中有害物质的最高容许浓度	(303)
附录 H	炸药生产中排放污染物的毒性数据	(305)

1 绪 论

1.1 本教材编写宗旨

《炸药毒性与防护》是专门研究炸药在生产、科研和使用过程中，所用的各种原料、成品、半成品、中间体、废弃物的毒性及其防护的一门综合性的科学技术。在本书中广泛应用了炸药学、有机化学、生物化学、分析化学和毒理学等方面的基础知识。它为未来从事炸药科研、生产和使用的本专业学生，提供了识别毒物、毒性的基础知识和防毒的基本技术和技能，它是一门必修的专业基础课^[1~4]。

当今，炸药不仅广泛用于国防、航天技术上，而且也广泛地用于各种民用工业方面。因此，随着科学技术的发展，将会有更多的人员接触炸药及其制品。为了使本专业的学生和有关人员对照药的毒性有一个正确的认识，既了解炸药的毒性危害、中毒机理、症状、预防和急救措施，又要认识到只要采取相应的措施，贯彻预防为主方针，加强防护，就能够少受或免受炸药毒性的危害。只有这样，才能确保炸药行业后继有人、兴旺发达^[2,5]。

1.2 我国防毒研究的历史

我国是发明黑色火药的国家，也是防毒研究历史最悠久的国家。远在殷商时代，就已在冶金方面积累了丰富的经验，随着生产技术的发展，对铅、汞、砷等金属和类金属毒物，以及煤气（一氧化碳）等有毒气体，逐步有了一定的认识。据文献记载，

公元7~8世纪，我们的祖先对产生毒气的地点、浓度变化规律、测知方法以及消除措施，就有了较系统的观察和研究。如隋巢元方著《诸病源候论》（公元610年）中记载“凡古井塚及深井中多有毒气，不可辄入，……必须入者，先下鸡鸭毛试之，毛旋转不下，即是有毒，便不可入。”唐代王焘所著《外台秘要》（公元752年）引“小品方”，认为可采用置动物于有毒气体中所作测验，提出“若有毒其物即死”。宋代宋慈著的《洗冤集书》（公元1247年）是世界上第一部法医书，曾先后译成荷兰、法、德等国的文字，书中专载有服毒、解毒和验毒的方法。如明代伟大医药学家李时珍在《本草纲目》（公元1533年）一书，对铅工业的毒理和职业中毒就有了比较详细的记载。明代的应星所著的《天工开物》中对汞的职业中毒也有比较详细的描述。但是长期处在封建统治时期和半封建半殖民地的旧中国，尽管有很多宝贵的防毒经验，但始终没有得到应有的发展⁽²⁾。

解放后，在中国共产党和人民政府的英明领导下，我国人民劳动条件显著改善，健康水平不断提高。在发展工农业生产的同时，工业毒理和职业中毒的防治研究也大力开展起来。为了加强劳动保护工作，国务院和有关部门先后颁布不少条例、规定和办法。1950年我国就制定了《工厂卫生暂行条例草案》，1951年及1952年曾对这一条例草案作了修订补充。1956年5月25日，国务院通过了《工厂安全卫生规程》和《国务院关于防止厂、矿企业中尘危害的决定》。1956年3月，国家颁布了《工业企业设计暂行卫生标准》，经过几年试用，到1962年列入国标，公布了国标建（GBJ）1—62《工业企业设计卫生标准》，又经过几年使用，进行了修改，于1979年颁布了《工业企业设计卫生标准》（TJ 36—79）。1979年国务院批转了《国家劳动总局、卫生部关于加强厂矿企业防尘防毒工作的报告》和《关于制订防尘防毒规划的要求》，1984年7月国务院发布了《关于加强防尘防毒工作的决定》。最近几年来，国家又颁布了《中华人民共和国海洋环境保护法》、《中华人

民共和国水污染防治法》、《中华人民共和国环境保护法》等环境保护法规^[4,13,14]。

1979~1981年,全国对铅、苯、汞、有机磷农药和三硝基甲苯(即TNT)五种毒物的危害进行了普查。结果发现铅中毒患病率为1.69%,苯中毒患病率为1.70%,汞中毒患病率2.37%,三硝基甲苯中毒患病率为3.78%;而50年代上述患病率分别为8.27%、12.47%、24.96%及32.1%^[5,17]。

兵器工业部曾组织本系统从事职业病防治工作多年的工业卫生医师、临床医师、监测人员于1978年调查了部内几十种产品、几百个尘毒作业岗位,将近百余种毒物的职业性危害情况。1979年又对以梯恩梯中毒为主的四种职业危害进行过普查,从而比较系统地掌握了兵工生产中主要职业危害及防治情况,积累了比较有价值的资料和经验,并于1987年出版了《兵工常见毒物与防治》一书。该书对炸药工业的环境保护、防毒工作的开展起了积极的推动作用^[4,5,7]。

1.3 炸药发展与炸药毒性研究

我国发明黑色火药数百年后,在13世纪经阿拉伯传至欧洲,独占鳌头近千年,直到18世纪以后,西方人才发现了苦味酸、梯恩梯等黄色炸药。由于第一、第二次世界大战对于炸药的大量需求,促进了火炸药工业的迅速发展。当前单体炸药和各种以单体炸药为主要组分的混合炸药、发射药、推进剂的研究工作如火如荼,它们在国防和国民经济中占有很重要的地位。由于炸药工业的发展,炸药的毒性及由此而引起的环境污染也日益加重地危害着人类。早在1915年就有人报道了因梯恩梯中毒,而使50人死于黄疸的病例。据有关资料报道,仅在1914~1918年,美国就有24000例梯恩梯中毒病例,其中580例死亡。同一时期,英国弹药工人中有384例梯恩梯中毒,其中90例死亡。德国有1000例梯恩梯

中毒，其中有20例发展成肝萎缩。第二次世界大战期间，由于采取了严格的卫生措施和防护措施，梯恩梯中毒病例大幅度下降，但中毒病例仍时有发生^[15,16]。1965年，美国弹药厂因越南战争满负荷生产，当时年产量约150 kt 梯恩梯的渥伦堤尔陆军弹药厂（Volunteer AAP）造成了严重的环境污染，遭到居民的强烈反对，被迫停止生产。这引起了美国政府的重视，于1968年着手梯恩梯生产的现代化技术改造，并制定了1970~1989年的弹药生产基地现代化的20年规划，投资80万美元，以梯恩梯生产为主对弹药工业进行全面的现代化技术改造。

1.4 炸药行业防毒展望

1973年，我国第一次全国环境保护工作会议之后，国务院环境保护办公室把兵器工业部列为污染防治的重点部门，而兵器工业部又把火炸药工业的污染防治列为重点。1983年，我国把环境保护作为国策，火炸药工业的污染防治进一步加强。目前，火炸药工业的污染，已基本得到控制^[7~12]。

防尘防毒，防止污染，保护环境和预防职业危害是一项长期而艰巨的任务。正如国务院《关于加强防尘防毒工作的决定》（1984年7月18日发布）所指出的那样，建国以来，党和政府一直坚持安全生产的方针，重视对生产中粉尘和有毒物质危害的防治工作。为保障职工的安全和健康，先后颁发了有关的规定和条例，各地区、各部门也做了许多工作，并取得了一定的成绩。但是，尘毒危害仍然十分严重，全国不少企业大部分作业场所的粉尘和有毒物质在空气中的含量都高于国家规定的卫生标准，严重危害职工的身体健

康。由此看来，加强防尘防毒工作的宣传和教

育，采取有力的防护措施，制止尘毒污染，提高职工的环境意识，已是刻不容缓的工作。作为培养高级工程技术人才的高等国防工业院校的炸药及

有机化工专业，把“炸药毒性与防护”列入本专业的系列教材，已成为形势发展的需要。这就是本书编写的宗旨和期望。

复 习 题

1. 炸药毒性与防护的含义是什么？
2. 我国劳动人民在防毒研究中积累了那些有益的经验及技术成就？
3. 建国以来国务院及有关部门颁布了哪些有关防尘防毒的条例，规定和决定？
4. 国家工业卫生标准是何时颁布的，名称是什么？
5. 炸药的发展与毒性研究一节中是如何论证这二者的关系的？你有什么体会和建议？
6. 学习炸药毒性与防护的意义是什么？
7. 本书的结构安排及主要研究内容是什么？

参 考 文 献

- 1 山西医学院等编，劳动卫生与职业病学，北京：人民卫生出版社，1981
- 2 工业毒理学编写组编，工业毒理学，上册，上海：上海人民出版社，1977
- 3 王世俊主编，工业卫生与职业病学，北京：化学工业出版社，1990
- 4 江苏省机械工业厅编，劳动保护工作手册，南京：江苏科学技术出版社，1986
- 5 兵器工业部机动技安环保卫生司编，兵工常见毒物与防治，北京：国防工业出版社，1987
- 6 塞米尔·扎哈里等著，瞿美林等译，梯恩梯的职业中毒与防护，北京：国防工业出版社，1991
- 7 孙荣康，瞿美林，陆才正编著，火炸药工业的污染及其防治，北京：兵器工业出版社，1990
- 8 法律出版社编，法律法规选编，北京：法律出版社，1987
- 9 夏征农主编，辞海：医学卫生分册，新2版，上海：上海辞书出版社，1989
- 10 劳动部职业安全卫生监察局主编，工业防毒，北京：中国劳动出版社，1990
- 11 吴振球主编，工业卫生与职业病学，北京：化学工业出版社，1986

- 12 王淑菘,工业企业防毒技术,北京:北京出版社,1990
- 13 中国预防医学科学院卫生研究所主编,车间空气监测检验方法,北京:人民卫生出版社,1988
- 14 杭世平主编,空气中有害物质的测定方法,第2版,北京:人民卫生出版社,1986
- 15 Yinon J. Toxicity and Metabolism of Explosives. Boston: CRC Press, 1990
- 16 Douglas E. Ricket. Toxicity of nitroaromatic compounds. New York London: Washington, 1990
- 17 王自齐,吴振球主编,化工企业工业卫生管理,北京:化学工业出版社,1989

2 毒物与毒性

2.1 毒 物

2.1.1 概述

据估计，目前各国市场上拥有的各类化学物约达5万种，且每年约有500种新化学物质进入市场，因而生活于现代社会的人类，都有可能通过不同途径，不同程度地接触到各种化学物质。所以充分认识化学物质对机体的有害作用，对化学物质的毒性进行安全评价，是非常必要的^[1]。

物质是否有毒，不仅与物质本身的性质有关，而且与进入机体的量有关。古代毒理学家 Paracelsus (1493~1591) 曾经说过：“所有的物质都是毒物，不存在非毒物，一定的剂量可以区别是毒物或药物。”^[2]这句话是很有科学道理的。一些学者给毒物下了这样的定义：物质进入机体后，累积达一定的量，能与体液和组织发生生物化学作用或生物物理学变化，扰乱或破坏机体的正常生理功能，引起暂时性或持久性的病理状态，甚至危及生命者，称该物质为毒物。简言之，凡是作用于人体，能产生有害作用的化学物质，称为毒物。

有的国家曾作出这样的规定，一次经口摄入5g/kg以下的剂量或在一昼夜内皮肤接触的剂量在1g/kg以下，能使50%以上的大鼠死亡的物质，均可认为是毒物。

在生产过程中使用、产生、并能引起人体损害的化学物质，称为生产性毒物，有的书上也称工业毒物。在炸药生产过程中的原料、中间体、半成品、成品、副产物、辅助材料、溶剂以及废

弃物中的有毒物质，称为炸药及相关物类毒物。

不同类型的炸药在生产过程中会产生不同的有毒物质。如在梯恩梯生产过程中，原料有甲苯、硝酸、硫酸；中间产物、半成品有一硝基甲苯、二硝基甲苯及其异构体和副产物四硝基甲烷等；在梯恩梯精制过程中的副产物有三硝基苯甲醇硝酸酯、三硝基苯甲酸、三硝基苯甲醛、2,4-二硝基苯甲酸、3,4-二硝基苯甲酸、间二硝基苯等。另外还会产生 SO_2 、 SO_3 、氮的氧化物等有害气体。在梯恩梯的干燥过程中，还会产生一些粉尘和有害蒸气等。在直接法生产黑索今的过程中，就有乌洛托品、硝酸、以及甲醛、氨、甲二醇二硝酸酯、二羟甲基硝胺、奥克托今、甲二胺、二氨基二甲胺、三氨基三甲胺以及氮的氧化物等等。在奥克托今的生产过程中，就有硝酸、醋酐、乌洛托品、硝酸铵、1,9-二硝氧基-2,4,6,8-四硝基-2,4,6,8-四氮杂壬烷、乙酸乙酯、1,9-二乙酰氧基-2,4,6,8-四硝基-2,4,6,8-四氮杂壬烷、1,7-二乙酰氧基-2,4,6-三硝基-2,4,6-三氮杂庚烷、二甲基亚砷等等。可见生产一种炸药成品，就可能产生一系列的副产物等有毒的物质。

2.1.2 毒物的物理状态^[3,4]

炸药的生产和其他化工生产一样，随着产品的不同，生产工艺和反应机理不同，可以造成不同形成的环境污染。在生产过程中，炸药及其相关物的物理状态有如下几种：

1. 固体

例如梯恩梯、地恩梯、特屈儿以及生产过程中的固体废弃物等。

2. 液体

例如甲苯、四氯化碳、二甲基亚砷、梯恩梯生产中产生的废水、废酸等。

3. 粉尘

粉尘为飘浮于空气中的固体微粒，直径大于 $0.1\mu\text{m}$ ，如梯恩梯、黑索今、硝酸铵、铵梯炸药等在机械粉碎、碾磨等工艺过程

中形成的粉尘。

4. 烟尘

烟尘又称烟或烟气，为悬浮在空气中的固体微粒，直径小于 $0.1\mu\text{m}$ ，如梯恩梯干燥、制片中所形成的烟状物等。

5. 雾

雾为混悬于空气中的液体微粒。多系蒸气冷凝或液体喷散所形成，如硝酸雾、硫酸雾等。

6. 蒸气

在常温常压下（ 25°C ， 101kPa ）为固体或液体的物质，由液体蒸发或者固体升华而形成的气体，称为蒸气。前者如汽油蒸气、苯蒸气、甲苯蒸气；后者如硫升华所形成的硫蒸气等。

了解和摸清炸药在生产、使用过程中所产生的各种毒物在环境中存在的形态，掌握它的规律，不仅有助于了解其进入人体的途径、发病原因，而且更便于采取有效的防护措施。

2.1.3 毒物的分类⁽³⁾

毒物的分类方法很多。

1. 按毒物的来源

有天然的、人工合成的、植物性的、动物性的、矿物性的等等。

2. 按毒物的作用特征

如刺激性、腐蚀性、窒息性、麻醉性、溶血性、致畸性、致癌性、致突变性毒物等。这种分类方法便于了解其毒理作用。

3. 按损害的器官和系统

如神经毒性、血液毒性、肝脏毒性、肾脏毒性、全身毒性等。

4. 按毒物的化学成分

① 金属及其化合物

② 非金属及其化合物

③ 烃类

- ④ 卤代烃
- ⑤ 氨基及硝基烃
- ⑥ 醇类
- ⑦ 酚类
- ⑧ 醚类
- ⑨ 醛类
- ⑩ 酮类
- ⑪ 环氧化合物
- ⑫ 有机酸及其衍生物
- ⑬ 氰和腈类
- ⑭ 杂环类

也可按用途分类和侵入机体的途径分类。但按化学物质的成分分类，这样便于叙述，不会遗漏，容易查找。所以现在文献上，使用这种分类法。

2.2 职业中毒

通常，由毒物引起的疾病叫中毒。在日常生活中常见的有食物中毒、煤气中毒、沼气中毒。而在工业生产中，由于使用或接触化学物质所引起的中毒，因是工作所致，称为职业中毒。

2.2.1 职业中毒的类型^[4~6]

1. 急性中毒

急性中毒是指一次经皮肤吸收、经呼吸道吸入或经口摄入在较短时间内（例如几秒乃至数小时）所引起的中毒。

2. 慢性中毒

慢性中毒系指经呼吸道吸入、经皮肤侵入或经口摄入数月或数年引起的中毒。

3. 亚急性中毒

介于急性与慢性中毒之间的，称为亚急性中毒。但要在急

性、亚急性和慢性中毒间划出一条截然明显的界限，有时也有困难。

有些毒物如铅和锰等，需要很高的浓度才能引起急性中毒。而在实际的生产条件下，根本不存在这样的浓度，所以这种毒物只能引起慢性中毒。某些毒物如氢氰酸进入体内后，迅速发生变化，或立即排出体外，不引起慢性中毒，一般只能引起急性中毒。而黑素今则根据摄入量的多少既可以引起急性中毒，也可以发生慢性中毒。

同一毒物在急性和慢性中毒时，既可以产生相似的症状，也可以产生截然不同的症状。例如汽油和二硫化碳等毒物，无论在急性或慢性中毒时，均作用于中枢神经系统。但有些毒物，例如苯在急性中毒时，主要作用于中枢神经系统（呼吸中枢的麻痹），而慢性中毒时，主要为刺激作用。所以，急性中毒和慢性中毒不仅有量的不同，而且也有其质的差别。

2.2.2 职业中毒的原因

1. 急性中毒的原因

引起急性中毒的原因很多，主要是由于违反规章制度、出现设备事故以及缺少必要的安全卫生防护知识等。

① 违反规章制度

在生产过程中可因操作温度过高过低，超压运行，物料加的忽多忽少，使反应过分激烈，或是错开阀门、忘开阀门等违反操作规程或是失误，而使毒物大量泄漏，以至引起燃烧和爆炸，造成中毒事故。

② 违反设备检修规程

正常检修和抢修时，未按规定办事，槽罐未清理干净，有遗漏毒物或有该关而未关的阀门，致使毒物进入检修地点；进入塔、罐、槽内作业，不戴防毒面具或错戴防毒面具；进入塔罐前未测有毒有害气体的浓度等，均可造成操作人员中毒或窒息。

③ 安全生产制度不健全

某些企业关于防止事故、保障安全生产所需要的规章制度、规程、标准等不健全，无章可循或有章不循，因而致使中毒事故时有发生。

④ 设备事故

由于设备腐蚀严重，管理不善，或是设计不合理等原因，致使管道、设备破裂、泄漏而致的中毒事故常有发生。

⑤ 缺乏必要的防护知识

由于安全教育不够，青年工人缺乏安全卫生知识，个人防护技能较差，也是中毒事故增多的原因之一。

⑥ 意外事故

由突然停水停电造成的突然停车，使大量液体泄漏，大量气体外逸、发生燃烧而造成的意外中毒事故。

⑦ 三废处理不当

废水、废渣、废气处理不当，或是未经处理任意排放都可以引起多人中毒事故。

2. 慢性中毒原因

① 生产设备密闭性差

由于设备陈旧，修理不及时及工艺流程不合理、物料腐蚀等原因，造成跑、冒、滴、漏，使工作场所毒物的浓度超过国家规定的最高容许浓度。

② 安全防护设施差

例如在有毒岗位缺少通风排毒设施，或者虽有设施，但质量差，使用效果不好，或搁置不用，或维护不善，均可造成作业环境毒物的浓度增高。

③ 防毒知识缺乏和个人卫生不良

如在有毒岗位上进食、吸烟，不讲究个人卫生，下班不洗澡，更衣。也不注意个人防护，如不能正确使用防护服、手套、口罩等个人防护用品。

2.3 毒性和危害性^[2,4,6]

2.3.1 毒性指标

毒物的剂量与反应之间的关系，用“毒性”一词来表示。因此，毒性就是化学物质对生物体产生损害的能力，即引起有害生物效应的能力。剂量与反应的关系是毒性学上最基本的和最普遍的关系，在职业性接触的化学物质时，可观察剂量与效应的关系，例如厂房空气中，铅浓度与各个工人尿中 δ -氨基乙酰丙酸（ALA）不同含量的关系，这种观察有利于提出防止对敏感个体的危害；同时，也常需要研究一组工人中剂量与反应的关系，例如，厂房空气中铅浓度与尿中ALA超过5 mg/L的个体百分率之间的关系，这种资料便于用来防止对一组工人的毒害，而且，往往是制订毒物最高容许浓度的有力依据。

因此，在研究一种化学物质的毒性时，首先运用剂量与反应的关系，以死亡作为反应的终点，测定毒物对动物的半数致死量或浓度（以下用 LD_{50} 或 LC_{50} 来表示）。现将常用的指标作一扼要介绍。

1. 绝对致死量或浓度（ LD_{100} 或 LC_{100} ）

即全组染毒动物全部死亡的最小剂量或浓度。

2. 半数致死量或浓度（ LD_{50} 或 LC_{50} ）

即染毒动物半数死亡的剂量或浓度。这是将动物实验所得的数据经统计处理而得到的。

3. 最小致死量或浓度（ MLD 或 MLC ）

在动物急性毒性试验中，全组受试（染毒）动物中仅出现个别动物死亡的毒物的最小剂量或浓度。

和 MLD 或 MLC 具有等同意义的还有 LDL_0 或 LCL_0 ，一般译成最低致死剂量或浓度。

4. 最大耐受剂量或浓度（ LD_0 或 LC_0 ）

在动物毒性试验中，全组染毒动物全部存活的最大剂量或浓度。

5. 最低中毒剂量或浓度 (TDL_0 或 TCL_0)

在动物急性毒性实验中，引起受试动物中毒的最低剂量或浓度。

6. 半数有效剂量或浓度 (ED_{50} 或 EC_{50})

在动物急性毒性试验中，引起受试动物半数发生观察到反应的毒物剂量或浓度。

7. 无效剂量或浓度 (ED_0 或 EC_0)

在动物毒性试验中，不引起受试动物发生观察到反应的毒物的最大剂量或浓度。

8. 阈剂量或浓度 (TLD 或 TLC)

指用哺乳动物进行某种毒物的毒理试验时，该毒物使最敏感的受试动物产生异常生理、生化等反应，或潜在病理学改变的最小剂量或浓度。阈剂量或阈浓度以下的剂量或浓度，称阈下剂量或阈下浓度。

9. 急性阈剂量或浓度 (Lim_{ah})

一次染毒后，引起机体某种有害反应的最小剂量或浓度，如麻醉阈剂量（浓度），嗅觉阈剂量（浓度）。

10. 慢性阈剂量或浓度 (Lim_{ch})

在慢性染毒时，引起某种动物最小有害作用的剂量或浓度。

另外，还有 TL_m 表示平均耐受限。指在水生生物毒性试验中，使受试水生生物半数存活（或者说半数死亡）的毒物浓度。平均耐受限和半数致死浓度是意义相同的两个术语，即 $TL_m = LC_{50}$ 。以后将以 LC_{50} 和 EC_{50} 代替 TL_m 。

目前急性毒性通常用 LD_{50} （或 LC_{50} ）来表示。 LD_{50} 数值愈大，毒性愈小；反之则毒性愈大。由于 LD_{50} 是根据实验资料，经数理统计求得，具有较高的精确性和较小的抽样误差（指与其他急性参数相比，而不是指 LD_{50} 本身），并可以计算出一定概率的

可信限范围。 LD_{50} 的重现性较 LD_0 和 LD_{100} 等为好。从剂量和反应的曲线，可见到在 LD_{50} 附近曲线比较陡，表明剂量和反应的关系比较灵敏，而在 LD_0 和 LD_{100} 附近，剂量与反应的关系不那么灵敏。

在毒理学实验中确定致死或非致死剂量比较容易，而欲确定有或无作用的剂量，即阈作用剂量就比较困难，以致有人怀疑阈剂量是否存在。这主要因为观察反应的指标愈来愈灵敏，原来使用比较钝感的指标看不到的反应，可能因改用敏感指标而表现出来，“无反应水平”只具有相对意义；其次关于致敏作用，目前尚难以确定阈值。事实上，生理学和药理学积累了大量事实，说明阈值是客观存在的。如神经刺激的阈值，眼、鼻、舌的感觉阈值，麻醉阈值等。同时，我们也应看到，“阈剂量”、“阈浓度”概念的同—性或等效性，较有关“致死量”的概念差得多。同一毒物由于观察指标的不同，所测得的阈值可能差别较大。此外，目前测定阈值的通用方法不能提供阈值的可信限范围、不能估计误差，缺乏概率的概念，所以阈值的可比性较差。因此，用到阈剂量作为毒性评价指标时，必须记住这一点。

2.3.2 毒作用带

在药理学中，了解药物的使用价值时，常测定基本无害量和基本有效量之间相差的倍数，即所谓治疗指数，一般采用 LD_{50}/ED_{50} 的比值（半数致死量与半数有效量之比）表示。它在说明药物的使用价值和—安全程度上，就比单用有效量或中毒量更为明确。毒理学中的毒作用带，实际上是借鉴于治疗指数而拟定出来的，它能进一步说明毒物的毒性和毒作用特点。

毒作用带常用的有三种，即致死作用带（ Z_T ），急性毒作用带（ Z_{ac} ）和慢性毒作用带（ Z_{ch} ）。

1. 致死作用带

几种致死剂量之间的比值，有的以 LD_{100}/LD_{50} ，有的以 LD_{100}/MLD 计算。对33种毒物的毒性资料^[7]，分别计算 $LD_{100}/$

LD_{50} 、 LD_{50}/MLD 、 LD_{100}/MLD 的比值，结果表明79%的毒物 LD_{100}/LD_{50} 比值 <2.5 ，82%毒物的 LD_{50}/MLD 的比值 <2 ， LD_{100}/MLD 的比值多数在4以下，仅个别毒物达10以上。这三种比值的均数和标准差($M \pm S$)分别为 2.222 ± 0.792 ， 1.708 ± 1.607 和 3.568 ± 1.136 。这说明大多数化学物质的致死作用带一般都比较接近。由于 LD_{100} 和 MLD (或 LD_0)等数值受个别动物敏感性的影响较大，所以取 LD_{95}/LD_5 或 LD_{84}/LD_{16} 的比值可能较为合适。

2. 急性毒作用带

通常以 LC_{50}/Lim_{ac} 的比值表示。某毒物的作用带较宽，说明该毒物引起急性致死性中毒的危险性小。

3. 慢性毒作用带

通常以 Lim_{ac}/Lim_{ch} 的比值表示。某毒物的慢性毒作用带较宽，说明该毒物引起慢性中毒的危险性较大。因为离急性阈浓度较低的浓度，在慢性实验中还能对受试动物发生作用。

2.3.3 蓄积毒性和耐受性

毒物的蓄积现象是发生慢性中毒的根源。蓄积毒性是评价某毒物是否引起慢性中毒的指标，也是制定卫生标准时选择安全系数的重要依据之一。

毒物进入机体后，经转化和排出而逐渐在体内消失。但当毒物连续不断或多次地进入机体，进入的速度(或总量)超过转化和排出的速度(或总量)时，体内毒物的量可逐渐增加，这就是毒物的蓄积现象。用化学分析的方法确定体内毒物或其代谢产物的量，可直接观察到毒物的蓄积过程。例如滴滴涕及其代谢产物在人体脂肪组织中含量的动态研究。这种蓄积称为物质蓄积。但有时不能用现代方法查出体内有毒物蓄积，而机体在毒物反复作用下受损的功能逐渐累积加重，最后导致中毒，这种蓄积习惯上称为功能蓄积。随着分析方法灵敏度的提高，有可能目前认为是功能蓄积的毒物，将来也可能发现有物质蓄积；同样，物质蓄积

的毒物也可发现伴有某些功能损害的累积，所以这种划分是相对的。

毒物蓄积的部位称为贮存库，毒物可能以原形或代谢产物的形式存于贮存库中。有些毒物可对贮存库发生损害，如四氯化碳及梯恩梯对肝脏有损害，但有些毒物如铅、汞、锰等重金属，则对贮存库骨骼并无明显的毒副作用。一般毒物在贮存库与体液中的浓度，主要与循环血液中的浓度在一定的条件下保持相对平衡。不少毒物在血液中的浓度与尿中的浓度有一定的相关性。所以测定血液或尿中毒物浓度的变化，一般可以反映毒物的蓄积程度。后者还可用生物学方法进行鉴定。

蓄积毒性的大小，可用蓄积系数来确定。蓄积系数的值愈大，蓄积作用愈弱，即蓄积毒性愈小。蓄积毒性的大小与毒物本身的特性、分次染毒的剂量、动物种属（决定毒物代谢的速度）等因素有关，也就是决定毒物进入和排出（包括转化解毒）两种速度的对比关系以及受损功能和组织结构的可逆程度。

在不少情况下，当毒物与机体多次相互作用后，机体对于本来可以引起一定反应（死亡或中毒）的剂量，可不起反应，欲引起原有的反应，必须加大剂量，这种现象表示机体对毒物有了耐受性或习惯性。

耐受性曾被认为是功能蓄积的对立面，认为有功能蓄积的毒物就不可能产生耐受性。但目前多数认为，蓄积性和耐受性是反映毒物与机体相互作用的两个方面。前者是指毒物对机体的作用而言，后者是指机体能耐受毒物的剂量而言。机体对毒物耐受性的产生，决定于毒物的种类、动物的种属以及毒物剂量等因素。其中毒物的剂量有重要意义。已经证明，耐受性的产生也有阈剂量，低于此剂量，机体不会产生耐受性。

2.3.4 联合毒性

在生产过程中，人们可以同时接触数种毒物。当两种或两种以上的毒物同时或前后相继作用于机体，称为毒物的联合作用。

两种或两种以上毒物联合作用下测得的毒性，称为联合毒性。

数种毒物联合作用的效应可能表现为相加作用（等于各种毒物分别作用相加的总和）、相乘作用或增毒作用（大于相加的总和）和拮抗作用或减毒作用（小于相加的总和）。相加作用与相乘作用，有时统称为协同作用。

几种毒物联合作用时，可相互影响吸收、分布、转化和排泄等各个环节。例如引起尿酸化的毒物可加速弱碱性毒物的排出，而引起尿碱化的毒物可加速弱酸性毒物的排出；滴滴涕和苯巴比妥等可诱导大鼠肝细胞微粒体的药物代谢酶，可使某些通过代谢才显示毒作用的物质，对大鼠的毒性增高，另一些通过代谢而解毒的物质的毒性降低。

影响联合作用效应的因素很多，现简述如下：

1. 毒物种类

目前，已知大部分刺激性气体的刺激作用多为相加作用；具有麻醉作用的毒物，在麻醉作用方面也多表现为相加作用。另外，一氧化碳和硫化氢、一氧化碳和氮的氧化物、马拉硫磷和敌百虫、谷硫磷和敌百虫等，具有增毒作用。广泛用于职业中毒急救和治疗的解毒剂与被解毒物质之间的作用，就是两种化合物相互拮抗作用的很好的例子。但工业毒物之间相互拮抗的情况并不多见。就预防职业中毒而言，及时发现混合毒物的相乘作用有重要的意义。

2. 剂量与组分的配比

研究联合作用的大量资料表明，如果两种毒物大剂量不引起增毒作用，则小剂量一般也不会引起增毒作用；毒物在慢性阈值水平的联合作用，大多数表现为相加作用；产生增毒作用的混合毒物中，起主导作用的毒物，在混合毒物的组成中必须达到一定的量，才可能出现增毒作用。

3. 作用次序

在研究马拉硫磷与苯硫磷的联合作用时，发现先给苯硫磷后

给马拉硫磷，表现为增毒作用，而先给马拉硫磷，隔一段时间后再给苯硫磷，则未见明显的增毒作用。三邻甲苯磷酸酯与马拉硫磷的实验结果也相似。先给大鼠腹腔注入马拉硫磷 550 mg/kg，后给三邻甲苯磷酸酯，未见中毒症状出现和死亡，而当先给三邻甲苯磷酸酯后，隔 1、3、7 和 14 天，分别给每组动物腹腔注入 550mg/kg 马拉硫磷，动物均在 1h 内死亡。

4. 动物种属

动物对单独毒物毒性反应的种属、种系及个体差异，显然也会反映在毒物的联合毒性方面。但目前尚缺乏有关的实验资料。

5. 观察指标

药理学的研究资料表明，联合毒性作用的效应，对于混合毒物的各种作用来说，可能并不一致。例如，同一混合毒物的联合作用效应，可能对一种功能产生相加作用，而对另一功能产生相乘作用。有人进行丙酮与苯混合蒸气慢性联合作用实验，浓度分别为两毒物最高溶许浓度的几倍和十几倍。

2.3.5 毒性分级标准

毒性通常用致死量（或浓度）来表示，其中以 LD_{50} 最常用，也最适合。毒性的大小与致死量呈反比。化学物质之间毒性的差别可达数百万甚至数千万倍。例如，甲基乙氧基磷酰硫代胆碱与甲烷的毒性之比为 326 万；而常见的工业毒物之间毒性的差别也可达几千到几万倍。几种毒物吸入毒性的表示方式及其比较见表 2-1。

要比较毒性的大小，就要规定统一的尺度，只有用相同的单位才能进行比较。吸入毒性的单位，通常用毒物在空气中的浓度来表示，如 mg/m^3 、 mg/L 或 ppm。 mg/m^3 和 ppm 两者的换算公式如下：

$$1 \text{ ppm} = 24.45 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-3} \cdot M_r^{-1} \quad (2-1)$$

$$1 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-3} = \text{ppm} \cdot M_r / 24.45 \quad (2-2)$$

式中： M_r ——该毒物的相对分子质量；

表 2-1 几种毒物吸入毒性的表示方式及其比较

毒物名称	相对分子 质 量	小鼠吸入 2 h 的 LC_{50}		
		mg/L	μ mol/L	ppm
甲基乙氧基磷酰硫代胆碱	226	0.0001	0.0004	0.01
沙林	140	0.001	0.007	0.17
磷酸乙基汞	784	0.008	0.01	0.1
内吸磷	256	0.01	0.039	0.96
氯化乙基汞	265	0.012	0.04	0.10
羰基镍	171	0.01	0.06	1.4
硝基环己烷	129	0.01	0.078	1.9
四乙基铅	323	0.05	0.15	3.5
硒化氢	81	0.02	0.25	6.04
戊硼烷	63	0.017	0.27	6.8
叠氮酸	40	0.02	0.5	12.2
光气	99	0.05	0.51	12.4
臭氧	48	0.03	0.625	15.3
砷化氢	71	0.05	0.71	17.2
氰化氢	27	0.05	1.8	45.3
二氧化碳	44	361	8200	200000
甲烷	16	326	20440	500000

24.45——25℃及101kPa下1 mol气态毒物的体积，称为换算系数。

上述换算公式，可由物质的相对分子量，换算系数，制成换算表供查用。

其它途径染毒时的毒性单位，有每千克体重给药量，即mg/kg或mL/kg；偶尔也有用每单位体表面积给药量表示的，即mg/m²。有人认为对一些影响代谢的毒物的毒性，用mg/m²表示更为合适。这样可以缩小，甚至消除种属差异。毒性用上述质量单位来表示，无论对毒理学实验操作或卫生工作的实践来说都是方便的。可是目前已确知，毒性与生物基质的相互作用是按分子比例进行的。所以在进行毒性比较时，用摩尔，即mmol/m³或 μ mol/

kg等单位表示，可能更为妥当。例如表 2-1 中四乙基铅、光气、砷化氢和氰化氢的 LC_{50} 都是 0.05mg/L ，毒性似乎是相同的，而如果用摩尔表示时，则它们的 LC_{50} 分别为 0.15，0.51，0.71 和 $1.8\mu\text{mol/L}$ 说明它们的毒性是有差别的，其中以四乙基铅毒性较大。

某一种毒物，产生同一反应的剂量（浓度），可由于所用动物的种属或种类、中毒的途径、有毒物质的剂型等条件的不同而不同。所以测定毒性时，应当用不同的动物和不同的中毒途径进行全面观察。在测定毒物的毒性时，除经口（或注射途径）的致死量指标外，还需要有吸入和经皮吸收的毒性指标。由于吸入中毒所引起的动物死亡（或其它反应）除与毒物浓度有关外，还与接触时间有关。毒物浓度与接触时间的综合因素常用 Ct 值来表示。此值仅是一个乘积，表示吸入剂量是 Ct 值的函数。在一般吸入毒性资料中，如 LC_{50} ，通常指吸入 2 h（也有 4 h）的结果，故一般不叙述时间。有时也将时间参数写明，如 LCt 或 LCt_{50} 是指某引起动物死亡或半数死亡的浓度和接触时间的乘积。时间 t 一般用 min 表示，这种指标是 Ct 的一种表示方法^[7]。

为了粗略表示外来化合物急性毒性的强弱和其对人的潜在危害程度，国际上提出了化合物的急性毒性分级（acute toxicity classification）。但是分级标准尚未完全统一。我国目前除参考使用国际上几种分级标准外，又于 1978 年提出了暂行标准。无论我国或国际上急性毒性分级标准都还存在不少缺点，有待进一步改进。现将各种毒性分级标准分别介绍如下：

1. 农药急性毒性分级暂行标准

我国在 1978 年提出的农药急性毒性分级暂行标准为三级毒性标准，见表 2-2。

2. 工业毒物急性毒性分级标准

我国工业企业设计卫生标准科研协作会议，在 1978 年对工业毒物提出了一个五级急性毒性分级标准建议，见表 2-3。

表 2-2 农药急性毒性分级暂行标准

目 \ 毒性分级	I (高毒)	II (中等毒)	III (低毒)
经口, $LD_{50}/mg \cdot kg^{-1}$	<50	50~500	>500
经皮24h, $LD_{50}/mg \cdot kg^{-1}$	<200	200~1000	>1000
吸入1h, $LC_{50}/mg \cdot m^{-3}$	<2	2~10	>10
TLm_{48}	<1	1~10	>10

注: ①评价农药急性毒性大小, 应依据经口、经皮、吸入等急性毒性作用综合考虑。

② TLm_{48} 为48 h的半数耐受限度。

表 2-3 工业毒物急性毒性分级标准

项 目 \ 分级	小鼠一次经口 $LD_{50}/mg \cdot kg^{-1}$	小鼠吸入 2 h LC_{50}/ppm	兔经皮 $LD_{50}/mg \cdot kg^{-1}$
剧毒	<10	<50	<10
高毒	11~100	51~500	11~50
中等毒	101~1000	501~5000	51~500
低毒	1001~10000	5001~50000	501~5000
微毒	>10000	>50000	>5000

3. 经口急性毒性分级标准

目前我国食品毒理学则借用了国际上六级分级法见表 2-4。

4. 化合物急性毒性分级 (WHO)

现将世界卫生组织 (WHO) 推荐使用的五级毒性分级标准如下, 见表 2-5。

表 2-4 经口急性毒性分级标准

毒性分级	大鼠经口 $LD_{50}/mg \cdot kg^{-1}$	大约相当体重为70 kg人的致死剂量
6级(极毒)	< 1	稍尝, < 7滴
5级(剧毒)	1~50	7滴~1茶匙
4级(中等毒)	51~500	1茶匙~35g
3级(低毒)	501~5000	35g~350g
2级(实际无毒)	5001~15000	350~1050g
1级(无毒)	> 15000	> 1050g

表 2-5 化合物急性毒性分级标准(WHO)

毒性分级	大鼠一次经口 $LD_{50}/mg \cdot kg^{-1}$	6只大鼠吸入 4h, 死亡2~4 只, 浓度/ppm	兔经皮 $LD_{50}/mg \cdot kg^{-1}$	对人可能致死估计量	
				$g \cdot kg^{-1}$	总量/ $g \cdot (60kg)^{-1}$
剧毒	< 1	< 10	< 5	< 0.05	0.1
高毒	1~	10~	5~	0.05~	3
中等毒	50~	100~	44~	0.5~	30
低毒	500~	1000~	350~	5~	250
微毒	5000~	10000~	2180~	> 15	> 1000

2.3.6 危害性指标

毒物的危害性是指毒物对机体产生毒害的可能性大小。毒性是化学物质对机体产生损害的能力。因此,危害性与毒性是两个概念。毒性大的化学物质,不一定危害性就大,反之,毒性小的化学物质,不一定危害性就小。故这两个概念既不能等同,也不能看作简单的因果关系。

危害性除了取决于物质本身的毒性大小之外,还受许多因素特别是生物有效性的影响。生物有效性是指在生产环境或实验条件下,化合物进入人体发挥毒作用的可能性大小。换句话说,毒性相同的化合物,进入机体的可能性大,危害性就大,反之则小。

1985年, 劳动人事部委托中国预防医学中心卫生研究所, 制了《职业性接触毒物危害程度分级》国家标准(GB 5044—85)。这一标准中, 主要应用的指标是: 急性毒性 (LD_{50} 或 LC_{50})、急性中毒发病状况、慢性中毒发病状况、慢性中毒后果、致癌性最高容许浓度。

GB 5044—85的贯彻执行, 对做好劳动保护、保障职工健康会起到指导作用。标准的具体规定, 详见表2-6。

表 2-6 职业性接触毒物危害程度分级

	分 级			
	I 极度危害	II 高度危害	III 中度危害	IV 轻度危害
吸入 $LC_{50}/$ $mg \cdot m^{-3}$	<200	200—	2000—	>20000
经皮 $LD_{50}/$ $mg \cdot kg^{-1}$	<100	100—	500—	>2500
经口 $LD_{50}/$ $mg \cdot kg^{-1}$	<25	25—	500—	>500
急性中毒 发病状况	生产中易发 生中毒, 后果 严重	生产中可发 生中毒, 预后 良好	偶可发生中毒	迄今未见急 性中毒, 但有 急性影响
慢性中毒 发病状况	患病率高 ($\geq 50\%$)	患病率较高 ($< 5\%$) 或症 状发生率高 ($\geq 20\%$)	偶有中毒病 例发生或症状 发生率较高 ($\geq 10\%$)	无慢性中毒 而有慢性影响
慢性中毒后果	脱离接触后 继续进展或不 能治愈	脱离接触后 可基本治愈	脱离接触后 可恢复, 不致 产生严重后果	脱离接触后 自行恢复, 无 不良后果
致 癌 性	人体致癌物	可疑人体致癌物	实验动物致癌物	无致癌性
最高容许浓度/ $mg \cdot m^{-3}$	<0.1	0.1—	1.0—	>10

GB 5044—85对56种常见毒物的危害程度分级如下：

I级（极度危害）：汞及其化合物、苯、砷及其无机化合物、氯乙烯、铬酸盐及重铬酸盐、黄磷、铍及其化合物，对硫磷、羧基镍、八氟异丁烯、氯甲醚、锰及其无机化合物、氰化物等13种。

II级（高度危害）：三硝基甲苯、铅及其化合物、二硫化碳、氯、丙烯腈、四氯化碳、硫化氢、甲醛、苯胺、氟化氢、五氯酚及其钠盐、镉及其化合物、敌百虫、氯丙烯、钒及其化合物、溴甲烷、硫酸二甲酯、金属镍、甲苯二异氰酸酯、环氧氯丙烷、砷化氢、敌敌畏、光气、氯丁二烯、一氧化碳、硝基苯等26种。

III级（中度危害）：苯乙烯、甲醇、硝酸、硫酸、盐酸、甲苯、二甲苯、三氯乙烯、二甲基甲酰胺、六氟丙烯、苯酚、氮氧化物等12种。

IV级（轻度危害）：溶剂汽油、丙酮、氢氧化钠、四氟乙烯、氨等5种。

根据GB 5044—85的原则，对56种常见毒物作了危害程度的分级之后，指出：

（1）对接触同一毒物的其它行业的危害程度，可根据车间空气中毒物浓度、中毒患病率及接触时间的长短划定级别。凡车间空气中毒物浓度经常不超过最高容许浓度，而其患病率或症状发生率低于《分级标准》中相应值者，可降低一级^{〔1〕}。

（2）接触多种毒物时，以产生危害程度最大的毒物的级别为准。

2.3.7 影响物质毒性、危害性的因素

化学物质的毒性、危害性的大小，不仅与物质本身的化学结构，理化特性有关，而且还与人体因素、环境因素、防护措施的有无及好坏有关。

1. 化学结构对毒性的影响

毒物的化学结构不仅是决定其理化性质的重要因素，同时也

是决定其毒性的重要因素，物质的结构不同，毒性、危害性将有很大差别，同时物质的毒性随结构的不同也有一些变化规律，例如麻醉作用随分子中碳原子数的增加而增加；脂肪烃中氢原子被氯原子取代后，易产生肝毒作用等^(8,9)。关于化学结构与毒性的关系将在第9章中叙述。

2. 化合物的纯度对毒性的影响

为了测定某化学物质的毒性，一般首先考虑纯品，尽量避免杂质的干扰。

化学物质的纯度是相对的，例如甲苯中可含有苯和二甲苯，黑索今中含有奥克托今，梯恩梯中含有地恩梯等。测试样品中的杂质不但影响毒性，有时甚至改变毒作用的性质。1954年法国使用成药“Staliron”治疗皮肤疖肿而造成中毒的事件曾轰动世界。虽然其主要成分为二乙基二碘化锡，但含有单乙基碘化锡及三乙基碘化锡。由于后者的口服毒性较主要成份大10倍，所以中毒者主要表现出三乙基碘化锡的中毒症状。因此，杂质的作用不可忽视⁽¹⁰⁾。

3. 理化性质对毒性的影响

物质的结构决定了其物理化学性质，其中首先是化学性质，对毒性起决定的作用。下面仅就化合物的水溶性和脂溶性、挥发性、分散性等加以讨论。

① 水溶性和脂溶性

化合物的水溶性和脂溶性取决于它的化学结构。溶于水的化合物，其分子对水具有较强的亲和力，其分子要通过氢键结合来完成。在化合物中带有O、N等具有未共用电子对的元素，对水分子的氢有亲和力，就具有水溶性的倾向。如含有一COOH、—CO、—OH、—NH₂、—CN等的化合物。

化合物中的烃基是亲脂的。大分子烃基、体积较大的卤素原子、硫醚基等都有增高脂溶性的倾向。饱和烃基的脂溶性大于不饱和烃基，如环己基大于苯基。化合物的脂溶性增高，有利于它

扩散通过细胞膜的类脂质层，而水溶性降低则不利于吸收，甚至产生沉淀，故相对毒性也较低。

有些化合物虽不溶于水，但在体内可转变成水溶性物质，故其毒性也可相应增高。组织中的水溶性化合物，不能通过细胞膜的类脂质层，必须同时具有脂溶性，才能扩散通过细胞膜。如乙醇进入体内后，可迅速转运至全身各部位就是这个缘故。

强酸、强碱和一些盐类都是强电解质，在体液中多以离子形式存在。水是极性物质，与离子间有引力。高度电离的物质，不但易溶于水，而且其离子在体液中是水合的。水合使离子的体积增大，同时带有电荷，很难通过细胞膜。如季铵盐是强电解质，口服后，胃肠道的吸收既不完全，也不规则，更难通过血脑屏障对中枢神经系统产生毒作用。

② 挥发性

固体和液体的毒物除有其固有毒性外，还与其挥发性有关。物质的挥发性愈大，愈易形成蒸气散发到空气中，通过呼吸道及皮肤吸收使人中毒，这一特性在工业及军事上更为重要。

毒物接触粘膜或皮肤时，挥发性大的则停留的时间短，发生毒性作用的机会也少，不易挥发者，则刺激作用大。

③ 分散度

分散度是表示物质分散程度的一个概念，分散度愈大，即物质的颗粒愈小。分散度的大小，与粉尘形态的毒物在空气中的分布，进入呼吸道或阻留的机会以及物质的化学性质有关。同一物质，当分散度大时，其毒性相应增加。如粉状氧化锌所形成的粉尘，吸入呼吸道后，毒性并不明显，而当融熔的金属锌所产生的锌蒸气在空气中氧化成氧化锌烟尘时，吸入后则可引起急性中毒——“铸造热”。

4. 环境条件与毒性的关系

任何毒物只有在一定条件下才可能呈现其毒作用，并随不同环境条件而有所差别。一般来说，生产场所空气中有毒物质浓度

高，接触时间越长，防护越差，就越易产生中毒。

环境中的温湿度，在一定程度上影响毒作用。工作场所温度高，工作者吸收的毒物的量就较多；对于有粉尘的场所，湿度大，有利减少粉尘飞散，吸收毒物的量就少。但对某些毒物则会增加毒物的作用强度，例如氯化氢、氟化氢等在高湿环境中，对人体的刺激就较明显。

① 气温

有人比较了58种化合物在低温（ $8\pm 1^{\circ}\text{C}$ ，相对湿度 $90\%\pm 2\%$ ）、室温（ $26\pm 1^{\circ}\text{C}$ ，相对湿度 $55\%\pm 4\%$ ）和高温（ $36\pm 1^{\circ}\text{C}$ ，相对湿度 $35\%\pm 3\%$ ）三种环境下对大鼠的毒性。染毒前将动物分别置于上述室内40~45min，腹腔注射染毒后仍放回原环境下观察72h。结果发现，55种化合物在 36°C 高温环境下毒性最大， 8°C 下毒性最小。资料表明，中枢神经抑制剂如戊巴比妥、苯、甲苯、煤油及硝基烃类毒物的毒性： $36^{\circ}\text{C} > 8^{\circ}\text{C} > 26^{\circ}\text{C}$ ；引起代谢增高的，如五氯酚、2,4-二硝基酚及4,6-二硝基邻甲酚等， 8°C 下毒性最小；而引起体温下降的吩噻嗪类衍生物，如氯丙嗪等在 8°C 下毒性最大。实验结果提示，维持一定的环境温度对某些中毒的急救有重要意义，而某些毒物的最高容许浓度在高温环境下是否应适当降低，也是值得考虑的问题。

② 气湿

这要从两方面来考虑，一是由于大气湿度增高，本来本身毒性不大的物质，由于受湿后与水作用增加了中毒危险性，例如，废锡的废渣着水后引起砷化氢中毒，硅铁受潮后引起的磷化氢中毒等。另一方面，由于气湿增高，对于经皮肤接触吸收的化合物可增加其经皮吸收的速度。这是由于在高气湿环境下，皮肤角质层的水合作用升高，有利于经皮吸收的过程。同时，高温高湿环境下汗液蒸发很慢，化合物容易粘着于皮肤表面，从而延长了接触时间。

③ 气压

一般情况下，如气压变化不大，对毒性无明显影响。但当气压降到使吸入空气中氧分压明显降低时，一些代谢兴奋剂如二硝基酚等对大鼠的毒性增高。有人报告气压降至 67~80kPa 时，一氧化碳的毒性增强。

另外，季节和昼夜节律的变化也影响机体对毒物的吸收以及毒性效应。

环境的其它因素的影响也很复杂，例如阳光可以使四氯化碳与三氯乙烯（经紫外线照射）形成氯化氢和光气，从而改变了原物质的毒性与毒效应。又如大气中氮氧化物与碳氢化合物等污染物，受阳光紫外线作用，形成光化学烟雾，从而增强了毒作用。

5. 人体因素的影响

① 年龄

老年对于某些毒物（例如窒息性毒物）敏感性较高，容易中毒，危害性大。

② 性别

女性在妊娠期、月经期时，可能加速、加重毒物的作用。

③ 个体差异

例如接触毒物者的健康状况、营养状况、胖瘦、内分泌功能、免疫状态都可对危害性产生影响。

6. 防护措施

一般说来，同一有毒物及同一工艺条件，防护措施有无和好坏，管理水平高低均有影响，因此，加强管理，维护好防护设施，防止跑、冒、滴、漏，使用好个人防护用品是减少毒物危害的一项重要措施。

2.3.8 化学毒物的鉴定方法

1. 概述

随着国民经济突飞猛进的发展，新技术和新材料不断涌现，在生产和科学研究工作中，经常会遇到新的化学物质。这些物质是否有毒，毒性程度如何？怎样进入体内？毒性作用特点怎样？

对于这些问题，有的可能查到资料，有的则需要通过现场调查研究和实验室急性毒性测定，才能了解毒性作用的情况，以便采取防护措施。

全面的急性毒性鉴定一般应作如下几项工作：

(1) 调查现场

尽可能了解操作者的接触机会、空气中毒物的浓度、现场防护措施、操作者的健康状况和操作规程执行情况。

(2) 查明毒物的性质和特点

查明该物质的结构式及主要理化特性，如相对分子质量、密度、溶解度、熔点、沸点以及常温下的蒸气压、挥发性等。同时还应了解该物质的纯度、杂质的毒性等。

(3) 实验动物急性毒性实验

① 急性毒性测定

确定一次经口或注射染毒的半数致死量或一次吸入的半数致死浓度。

② 经皮染毒实验

这是为了确定该物质是否能经皮肤进入体内，需要确定经皮半数致死量。

③ 局部作用试验

研究该化学物质直接接触皮肤及眼结膜时，对局部有无刺激、腐蚀及其他作用。

④ 中毒症状的观察

根据染毒动物的症状及体征，粗略了解毒性作用的程度和可能作用的部位。

⑤ 功能及病理检查

选择有代表性的功能指标，探求毒作用的剂量与功能改变的关系，确定急性毒作用的阈剂量；通过病理检查，进一步了解毒作用的部位及受损害的程度。

亦可根据实际的需要，对以上项目有所侧重。

2. 半数致死量（或浓度）测定

毒物的半数致死量通常是通过灌胃、腹腔注射、皮下注射、静脉注射染毒或直接经皮染毒求得；对于具有挥发性的毒物或是生产场所以粉尘为主要污染形式的毒物，常需测定其经呼吸道吸入的半数致死浓度。

染毒途径随毒物性质及实验要求各异，但基本的实验步骤和数据处理方法大体相同。

（1）动物准备

半数致死量（或浓度）测定常选用小动物，如用小鼠、大鼠、豚鼠等。除非特殊需要，一般不宜选猫、狗、猴等经济价值高的动物作实验。实验动物应预先留察一周左右，选其健康良好、活动正常者作实验。正式实验时，采取随机分组的原则，一般分成5~6个实验组，每组5~10只动物，必要时要有对照组。

（2）选择剂量

按等差或等比级数设计剂量，通常用5~6个剂量组同时给药，做出预试结果，找到大致的致死范围，然而再做正式实验。有时一次实验很难得到满意结果，待找出原因，重复实验。

（3）配制药液

实验给药的剂型，可视毒物的溶解性能，采用水溶液、混悬液、油剂或乳剂。由于许多化学毒物不溶或难溶于水，也不易溶于油脂，而有机溶剂又多具有一定的毒性，故多配制成乳剂或混悬剂。

非吸入染毒实验，各剂量组多按单位体重给予等容量药液的方法给药，故需先确定单位体重给药容量（如小鼠、大鼠灌胃或腹腔注射通常用0.1~0.2ml/10g体重），然后按实验设计的最大剂量组药液浓度，计算配制50ml乳剂所需毒物量，配成第I号液，再按设计组距，逐渐稀释，配制出第II、III、IV、V、VI号液等，且要称量、计算准确。

（4）实验观察

染毒开始后应观察实验动物的中毒表现、生理状况变化和死亡情况，并做好记录。观察时间，可根据实验目的、毒性特点等，短的仅有几小时，长的可为几天，一般不应超过二周。

(5) 结果评价

实验观察期满后，应及时整理实验结果，确定受试毒物的绝对致死剂量或浓度，最小致死剂量或浓度，最大耐受剂量或浓度。然后用数理统计的方法，得出半数致死量或浓度。

同时还应标明实验动物的品种、性别、染毒途径、观察时间；如为吸入染毒，还应注明吸入时间、测定浓度等。在实验条件相同的情况下，可与同系物或其他毒物进行比较；也可与毒物急性毒性分级表的毒性分级比较，综合毒性特点、受试动物的表现，最后作出该化学物质的急性毒性评定。

3. 简易急性毒性测定

由于生产和科学研究的急需和某些特殊紧急情况的要求，常进行快速简易的急性毒性测定。

(1) 粗略致死量的测定

实验时仍然使用大鼠或小鼠，受检毒物按等比级数 1.5，配成连续的 5~6 个剂量组，剂量大小，参照同系物的毒性或文献数据加以估计，也可以先用 50 和 500mg/kg 作预备试验后确定。每个剂量选用 2~3 只动物，按 0.1ml/10g 等容量，经腹腔注射或灌胃给药。给药后，要观察一般状况和死亡数并要作好记录。观察期限根据受检毒物的毒性特点，定为 2~7 d。引起动物死亡的最低剂量为“粗略致死量”，不引起死亡的最高剂量为“最大耐受量”。

(2) 粗略半数致死量

实验一般选用小鼠、大鼠或兔，每组 2~6 只，受检毒物按适当的等比级数，如 1.2, 1.5, 2.0 等，配成连续的 4 个剂量组，如 2, 4, 8, 16 mg/kg。用灌胃、腹腔注射或皮肤涂药中的任何一种，分别给予各剂量组动物。给药后观察 7 d 左右，然后算出大

致的 LD_{50} ，对受检毒物作出毒性评定。

4. 其它毒性的测定

另外，还有急性联合毒性的测定、急性阈浓度的测定、毒物蓄积的定量测定等。这里不再一一介绍，读者可查阅有关文献资料。

2.4 毒物的吸收、转化和排泄⁽⁷⁻¹⁵⁾

2.4.1 毒物的吸收

在生产场所，化学物质侵入机体的途径主要是通过呼吸系统和皮肤污染。较少经口侵入，这种染毒方式往往是由于被污染的手指取食物或吸烟，或者是食具被污染，或者是沾附于咽部的毒物随唾液吞咽而入胃肠道所致。在生产中发生意外事故时，毒物也可直接进入口腔中。

毒物侵入机体并通过体膜进入血流的过程，称为吸收。

1. 经呼吸系统侵入、吸收

呼吸系统是许多毒物进入机体的门户。在工业生产中所遇到的毒物，大都以气体、蒸气、雾的形式存在于空气中，它随人的呼吸进入呼吸系统，绝大多数毒物不引起呼吸道粘膜的任何反应，达到肺部后，烟尘即沉着于肺泡壁，逐渐被吸收进入血液。蒸气或气体与肺泡表面的水分接触混合，并被吸收。

从鼻咽腔至肺泡的整个呼吸系统的各部分由于结构不同，对毒物的吸入也不同；愈深入内部，接触面积愈大，停留时间愈长，吸收量也愈大。人体肺泡的表面积很大，有人估计为 $55\sim 100\text{m}^2$ ；还有人估计为 $90\sim 160\text{m}^2$ ，每天吸入空气 12000L ，其质量约为 15kg 。在肺泡的周围布满丰富的毛细血管，毒物的吸收速度远较经皮肤、胃肠道等侵入途径为快，仅次于静脉注射。

呼吸系统对固体微粒的吸收，一方面取决于粒子的大小，另一方面也决定于呼吸道本身构造的特点。一般来说，大于 $10\mu\text{m}$

颗粒，大部分粘附在上呼吸道（咽部或鼻腔）、气管和支气管。 $>10\mu\text{m}$ 的微粒可达肺泡壁， $0.5\sim 3\mu\text{m}$ 的微粒可进入肺泡并滞留， $0.5\mu\text{m}$ 以下的微粒由于保持着悬浮状态极易被呼出。经呼吸侵入的微粒按其粒径的大小，沉着于不同的部位，可藉纤毛的摆动进行清除，最后经咳嗽或打喷嚏而排出体外；如果滞留在咽部，可被吞咽进入消化道。鼻腔能阻挡粉尘毒物的侵入，其阻留量可随分散度和溶解度而异，颗粒大而不溶的粉尘，可阻挡大约 $30\%\sim 50\%$ 。沉着在上呼吸道粘膜上的尘粒，有 90% 以上在 24h 内被廓清。另外，某些粉尘还可直接穿透肺泡壁而进入淋巴管。

经肺泡吸收的毒物中，吸收最快的是气体，小颗粒气溶胶和脂/水分配系数较高的物质。经肺吸收的毒物，直接进入血液循环而分布全身。气体、易挥发液体在呼吸道的吸收主要是通过筒状管的扩散。主要的影响因素是毒物在肺泡气和血浆中的浓度差。含毒物的气体在肺泡气中的浓度，可用其在肺泡中的分压表示，分压越高，机体接触的量越大，也越容易吸收。随着吸收过程的进行，该气体在血液中的分压将逐渐增高，分压差则相应降低，最终达到平衡。此时即不再吸收，已达饱和状态。在饱和状态时，毒物在血液中的浓度（ mg/L ）与在肺泡气中的浓度（ mg/L ）之比，称为血/气分配系数。分配系数越大，表示该气体越易被吸收。其分配系数，对一种气体来说为一常数。例如，二硫化碳为 1.6 ，苯为 6.85 ，乙醚为 15 ，甲醇为 1700 。由此可见，乙醚、甲醇、二硫化碳易被吸收。

气体在呼吸道内的吸收速度与其相对分子质量和溶解度也有关系。一般情况下，吸收速度与溶解度成正比。非脂溶性的物质，相对分子质量大的，相对吸收较慢。脂溶性的物质，主要取决于其脂/水分配系数，分配系数大的吸收速度相对较高。气体在肺中的吸收还与肺的通气量和血流量，特别是两者的比值有关。在气温较高和从事劳动强度较大的劳动时，肺泡通气量增

加，则通气量与血流量比值也增大，气体较易吸收。此外，肺泡中的二氧化碳，可能对增加某些物质的溶解度有影响，从而促进毒物的吸收。

2. 经皮肤侵入、吸收

人的皮肤经常与许多有毒的物质接触，幸而皮肤有一种不易通透的脂质，具有一定的屏障作用，将机体与外界隔离。然而，确有不少毒物可通过无损的皮肤或经毛囊的皮脂腺被吸收，其数量足以引起全身毒性作用。例如，四氯化碳即可通过皮肤吸收而引起肝损害；还有不少农药可经完整皮肤被吸收，甚至引起死亡。经皮肤侵入机体的毒物需经三种屏障。第一是皮肤的角质层，一般相对分子质量大于300的物质，不易透过无损的皮肤。第二是位于表皮角质层下面的连接角质层，其表皮细胞的细胞膜富有固醇磷脂，它能阻碍水溶性物质透过，而不能阻碍脂溶性物质透过。第三层是表皮与真皮连接处的基膜。脂溶性毒物经表皮吸收后，还需有水溶性，才能进一步扩散和吸收，这是由于血浆是水性液体所致。目前认为脂/水系数接近于1的物质最易被吸收进入血液，例如苯胺。脂/水系数高的物质，虽易穿透表皮，却不易吸收，例如苯经皮吸收很少。

毒物经毛孔侵入毛囊后，可绕过表皮屏障直接透过皮脂腺细胞和毛囊壁而进入真皮，并从下面向表皮扩散，但这个途径不如经皮吸收重要。因为毛囊和汗腺，虽然分布全身，但较少，其全部横截面积仅占皮肤表面积的0.1%~0.2%。因此，只有少量毒物，能经此途径侵入吸收。例如，电解质和某些重金属可经此途径吸收。

此外，由于气温能影响皮肤的血流和间质液流动，所以在高温环境中，毒物一般较易经皮肤吸收。在高湿、高温和无风环境中，因皮肤表面有大量汗液分泌，则易溶解和粘附毒物，从而延长其与皮肤接触时间，促进吸收。另外，有的物质虽呈气态，但也有可能经皮肤吸收进入血液，产生毒效应。

如果皮肤的完整性遭到破坏，如外伤等，无论毒物的分子大小，是脂溶还是水溶，均易被吸收而中毒。酸、碱和芥子气等造成皮肤损伤的物质都可损伤屏障细胞，增加皮肤的透过性。二甲苯、亚砷等溶剂可增加角质层的通透性，促进皮肤吸收。

3. 经消化道侵入、吸收

在工业生产中，有毒物质直接经口腔侵入的机会较少，只有当发生意外事故，或误食、误饮毒物，或是污染的手和器皿取盛食物时才经口侵入。

口腔粘膜虽然能够吸收不少毒物，但因大多数停留时间短，故经口腔直接吸收的量很少，大部分毒物是在胃肠道中吸收，主要是在小肠。

毒物在胃肠道中的吸收过程，主要是通过简单扩散。仅有少数毒物的吸收是通过主动转运。通过主动转运过程者往往是利用哺乳动物胃肠道吸收营养素的专用转运系统，例如5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil)的吸收即通过嘧啶碱转运系统，铊的吸收是利用正常情况下铁吸收的转运系统，铅的吸收是通过正常情况下钙的转运系统。

毒物在胃内通过简单扩散过程被吸收。由于胃液酸度极高，有机酸多以未电离的形式存在，易于扩散，脂溶性亦高，所以易吸收；相反，弱碱物质，在胃中将高度电离，不易吸收。在小肠内的吸收，主要也是通过简单扩散过程，但小肠内容物酸碱度与胃不同。例如，弱碱性物质在胃中高度电离，脂溶性低，因不易被吸收；而在小肠内则主要呈低电离度的脂溶性形式，容易吸收。弱酸性物质则相反。例如苯甲酸仅有0.33%的脂溶性，所以在理论上，弱有机酸在小肠中不易被吸收；但事实上由于小肠具有极大表面积，绒毛和微绒毛可使其表面积增加600倍左右，因此小肠也可吸收相当数量的弱有机酸。通过小肠吸收的只限于相对分子质量为100~200以下的小分子毒物。

胃肠道的上皮细胞还可以吸收一些颗粒状物质。例如偶氮染

料、聚苯乙烯乳状液的颗粒等，亦可被小肠粘膜摄取进入细胞浆。

小肠内分布不少酶系统，可以使已与毒物结合的蛋白质或脂肪分解，从而释放出游离的毒物而促进其吸收。毒物在结肠中吸收条件与小肠相同，只是结肠面积小，吸收量少而已。

2.4.2 毒物的分布和转化

毒物侵入机体后，必须通过一个或数个生物膜才能进入血液循环，由血液运送到细胞。再经过一系列复杂过程，直接或间接地到达作用部位或受体而产生毒性作用。毒物的吸收、分布和排泄称为毒物的转运过程。毒物在体内发生的化学变化称为生物转化或者称为代谢。转运和转化统称为体内过程。毒物在体内的转运过程中，也可以进行化学变化，或与血浆蛋白质结合，或直接产生毒作用。

1. 毒物的分布

毒物通过吸收进入血液或其他体液后，分散到全身组织细胞的过程称为分布。进入机体的有毒物质，大部分为亲脂性化合物，因此，易于透过脂质膜结构并通过脂蛋白运送而进入体液。

毒物经吸收进入血液后，事实上并不一定能够在体内均匀分布，这要取决于毒物透过细胞膜的能力和与体内各组织成分的亲和力。有些毒物很不容易通过细胞膜，因此分布受到限制；而有些毒物则极易透过细胞膜，乃可分布于全身。有些毒物由于易与某种组织结合而主动转运，或由于高脂肪性而在体内各部分蓄积。毒物的蓄积部位可以是其主要的致毒部位，但有时则并非如此。当毒物蓄积于不产生毒作用的其他部位时，则蓄积部位即成为此种毒物的贮存部位。毒物在体内的贮存部分与游离部分呈动态平衡，当游离部分逐渐消除时，贮存部分的毒物就逐渐被释放入血循环。例如，DDT可在脂肪组织中贮存，此种贮存的DDT并不影响脂肪代谢。在动物实验中，如使动物饥饿，体内脂肪贮备就被动用，脂肪中贮存的DDT即游离出来，并可呈现毒性作

用。骨骼中沉积的铅也有类似情况，可在一定条件下游离出来，进入循环系统。例如，当血浆酸碱度趋于酸性时，游离铅离子浓度增加，反之，如血浆趋于碱性时则结合铅增加。根据这种理论，可以通过改变接触铅作业工人膳食中成酸性食品（鱼、肉、粮食）和呈碱性食品（蔬菜、水果、奶类）的比例来调节血浆的酸碱度，达到有控制的排铅或减少铅在体内蓄积的目的。

毒物在体内的分布受很多因素的影响，有些因素可促进毒物的分布，但有些因素则阻碍毒物向全身或某一组织分布。这些因素包括血浆的相对浓度，通过各种组织器官的血流速度，化学毒物透过细胞膜的速度，毒物与机体的亲和力等。

（1）毒物与血浆蛋白的结合能力

进入机体的毒物可与血浆蛋白质结合，特别是可与白蛋白相结合。虽然毒物与血浆蛋白质的结合是可逆的，但往往只有未结合的游离毒物才可直接产生特异性作用，而已与血浆蛋白质结合的则往往不易通过细胞膜进入其他组织。这种与蛋白质结合的毒物，其作用与脂肪、骨骼中贮藏的相类似。但是所有这些结合过程均可逆转。在体内与血浆蛋白质结合的毒物和未结合的游离毒物呈平衡状态而只有未结合的毒物才能分布到毒作用部位或由肾排出。已结合的毒物只有被从血浆蛋白质复合物中置换出来，成为游离状态时，才能呈现毒性作用。

虽然血浆蛋白质具有结合大量外来化学物的能力，但实际结合的数量也有一定的限制，如两种化学物与同一结合部位都有亲和力，则发生竞争现象。外来化学物有时可与在正常生理情况下结合在血浆蛋白质上的一些生理化合物发生竞争，后者可被置换。例如，磺胺从白蛋白中置换出胆红素而致核黄疸。

（2）毒物与组织成分的结合

除血浆蛋白质外，毒物还可与其它组织结合，某些毒物与其它组织成分的亲和力比与血浆蛋白质的亲和力大。因此，有时毒物浓集于某一特殊组织，并呈现毒性作用。例如，一氧化碳与血

红蛋白具有高度亲和力，引起缺氧而致中毒；而除草剂百草枯（Paraquat）则多浓集于肺部，并引起典型病变。

在肝和肾中浓集的化学物往往比其他器官多。由于肾和肝可以排出大量化学物，肝还可对大量化学物进行代谢转化，所以肝和肾对有毒化学物在体内的消除过程非常重要。肝脏细胞内有两种载体蛋白质，它们能结合许多有机酸和金属，一些偶氮色素致癌物也可以与这些蛋白质结合。

（3）毒物在脂肪和骨骼中的贮存

有许多脂溶性化学物分布在机体脂肪中，其蓄积程度与其脂溶性一致。在脂肪中贮存的有毒化学物往往不具有活性，对脂肪代谢也没有影响。

骨骼为一相对的情性组织，可作为许多化学物的贮存库。例如体内的铅90%可在骨骼中沉积，并取代骨骼中的钙。骨骼中贮存的有毒化学物对机体危害较小，但在一定条件下可再释放入全身循环中，造成损害。例如副甲状腺激素可将骨骼中的铅游离出来，使血清中铅含量增高。

（4）体内各种屏障对毒物分布的影响

在某些情况下，化学物向某些组织器官的分布或运动，是无法用化学物一般理化性质和分布的一般原则来解释的，可能与机体内的一些屏障有关。所谓屏障固然有一定的形态学结构的基础，但更重要的应该理解为机体阻止或减缓化学物由血液向一定组织器官分布的一种机理。机体内主要有几种屏障，可以保护机体免受外来化学物的损害。例如成年人的肠膜，发育中的胎儿的胎盘膜，在最敏感的中枢神经系统则为血脑屏障等。

血脑屏障位于脑细胞外间隙与血浆之间，毒物进入脑内遵循体内其他细胞透过的一般原则：只有游离的毒物才能进入脑内。脂溶性化合物可以通过血脑屏障，其速度与油/水分配系数成正比。所以，脂溶性化合物易进入中枢神经系统，而脂溶性差的则难以进入脑内。婴儿在出生时的血脑屏障发育不完全，所以容易

中毒。

胎盘屏障主要的功能是防止毒物从母体进入胎儿，但是这一屏障的能力很弱。多数毒物藉简单的扩散方式通过胎盘，但少数抗菌素除外。脂溶性较大的毒物可较迅速地通过胎盘，而达到母体与胎儿的平衡。同时，油/水分配系数在胎盘转运中起决定性作用。

2. 毒物的转化

许多外来化合物进入体内后，会进行化学转化，这一过程通常称为代谢转化或生物转化。外来化合物包括药物、工业化学物质、农药、致癌物、食物、添加剂、着色剂、空气污染物、化妆品、去污剂及其他任何污染物。它们均可在机体内(主要在肝内)进行代谢。

外来化合物的生物转化主要包括四种反应，即氧化、还原、水解和结合。在氧化、还原和水解反应中，外来化合物的分子上往往引入一个极性反应基团，这一方面使其易溶于水，而更重要的是使其有可能进行结合反应。大多数外来化合物，无论先经过氧化、还原或水解反应，最后必将经过结合反应，再排出体外。因此，有人将氧化、还原、水解称为外来化合物代谢转化的第一阶段或第一相反应，结合反应为第二阶段或第二相反应。在结合反应中，已经发生氧化、还原或水解的外来化合物与某些内源性化合物进行生物合成，生成易溶于水的结合反应产物，从而易于排出体外。

(1) 氧化反应

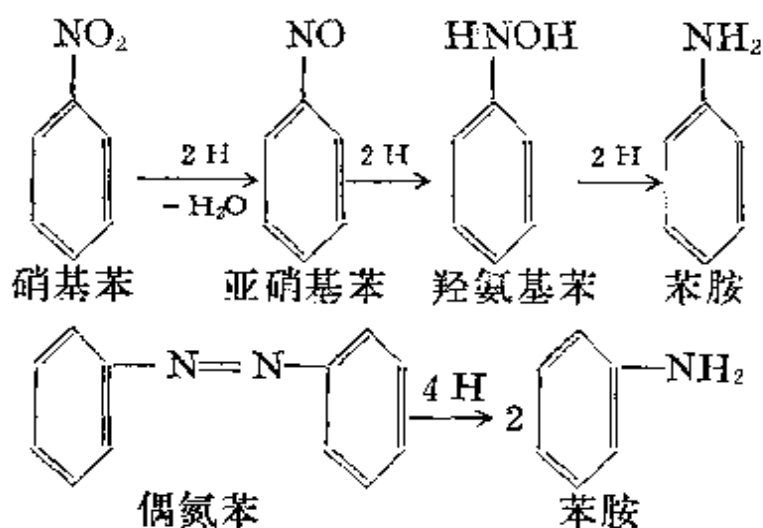
大多数外来化合物的生物转化过程中都包括氧化反应。氧化反应是在微粒体氧化酶系的催化下进行的，有芳香族烃的羟基化(生成酚)、脂肪族烃的氧化(变为醇、酮及酸)、*N*-脱烷基作用、*O*-和*S*-脱烷基作用、环氧化(生成环氧化合物)、*N*-氧化(生成羟胺或氮氧化衍生物)、*S*-氧化(生成亚砷和砷)。

此外，尚有非微粒体氧化，在组织血浆的微粒体和血浆非微

粒体酶的催化下，可进行氮的氧化、醇和醛的氧化分别生成醛类和酸。

(2) 还原反应

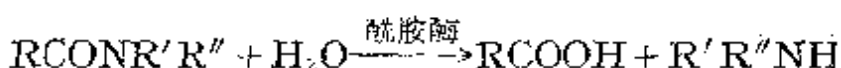
含有硝基、偶氮基、羰基的外来化合物以及二硫化物、亚砷化合物和链状烯烃 (C_nH_{2n}) 等易被还原，但往往不易区分此种还原作用是酶类催化还是非酶类催化反应。哺乳动物肝脏中可检出硝基还原酶 (nitroreductase)，在肾、肺、心脏和脑组织中也有此种还原酶，它可在厌氧条件下，由生物酶提供氢催化使芳香族硝基化合物还原。与此类似的还有偶氮还原酶 (azoreductase)，可催化芳香族偶氮化合物还原。例如：



(3) 水解反应

有许多外来化合物，例如酯类、酰胺类和磷酸盐取代物极易水解，水解后其毒性大都降低。在生物转化第一阶段各种反应中，与氧化和还原不同，水解反应不消耗代谢能量。在血浆、肝、肾、肠粘膜、肌肉和神经组织中有多种水解酶，微粒体中也有水解酶存在。

哺乳动物体内存在各种水解酶，其中以酯酶 (esterase) 最为广泛，能分解各种酯类化合物。机体内另一种常见的水解酶为酰胺酶 (amidase)，可将酰胺类化合物水解成为酸类和胺类。一般情况下，酰胺酶的水解速度较酯酶慢。



有许多有机磷杀虫剂在动物体内的水解过程是由酯酶或酰胺酶催化完成的。有机磷杀虫剂经水解后，往往毒性降低或消失。

(4) 结合反应

结合反应是进入机体的外来化合物在代谢过程中与某些其它内源性化合物或基团发生的生物合成反应。特别是外来有机化合物及其含有羟基、氨基、羰基以及环氧基的代谢物最易发生。所谓内源性化合物或基团往往是体内正常代谢过程中的产物。外来化合物及其代谢物与体内某些内源性化合物或基团结合所形成的产物称为结合物 (conjugate)。

外来化合物在代谢过程中可以直接发生结合反应，也可先经过前述氧化，还原或水解等第一阶段生物转化反应，然后再进行结合反应。所以外来化合物，无论是否经氧化、还原或水解等生物转化过程，最后大多数外来化合物都将在体内与内源性化合物或基团结合。在一般情况下，结合反应一方面可使外来化合物分子上某些功能基团失去活性以及丧失毒性；另一方面可使大多数外来化合物极性（水溶性）增强，脂溶性降低，从而加速毒物由体内排泄的过程。结合反应有多种，例如葡萄糖醛酸结合、硫酸结合、乙酰结合、谷胱甘肽结合、甘氨酸结合和甲基结合等。

2.4.3 毒物的排泄

吸收进入机体的化学物经代谢转化后，将从体内消除。化学物从体内的消除是排泄和代谢失活作用的综合结果，也可以看成是一种解毒过程。

排泄是外来化合物及其代谢产物向机体外转运的过程，是机体物质代谢全过程中的最后一个环节。外来化合物的排泄包括化学物本身、其代谢产物以及结合物的排泄。排泄的主要途径是通过肾脏随同尿液排出和经过肝脏随同胆汁混入粪便中排出。此外，还可经过呼吸器官随同呼出气体，通过皮肤随同汗液以及随同唾液、乳汁、泪液和胃肠道分泌物等途径排出。肾脏是最主要的排

泄器官，经肾脏随同尿液排泄的化学物的数量超过其它各种途径排泄量的总和，但其它途径往往对某一特殊化学物特别重要，例如由肺随同呼出气排出一氧化碳，由肝脏随同胆汁排泄 DDT 和铅等。

1. 肾脏排泄

毒物经肾小球的排泄过程是一种被动性过滤。肾脏约接受 50% 从心输出的血量，而其中 20% 经肾小球滤过。肾小球毛细血管具有较大的孔径 (40 Å)，所以肾小球可过滤化合物，除非化合物的相对分子质量较大 (大于 70000)。毒物经肾小球滤过后，可停留在肾小管和被排泄，也可经肾单位的肾小管细胞被动性再吸收而进入血流中。毒物经肾小管再吸收原则上与经膜的被动扩散相一致，所以脂溶性毒物会被再吸收，但极性化合物、易电离的化合物以及离子则不能被再吸收，而随尿排出。另一方面，从 pH 值与转运的关系可知，一般碱性毒物在酸性尿中的排出量较多，酸性化合物在碱性尿中排出较多。

毒物经肾小管以主动分泌方式排入尿中，这存在两种转运系统，一种供阴离子化合物转运，另一种供有机阳离子化合物转运。这两种转运都位于肾小管的近曲小管。此主动转运和前述的被动转运滤过不同，与蛋白结合的毒物也可通过此种转运进入尿液。如果有两种毒物通过同一转运系统，则可发生竞争，一种毒物的排泄速度可因另一种毒物存在而降低。

2. 随同胆汁排泄

随同胆汁排泄也是毒物排泄的主要途径之一。由于来自胃肠道的血液携带毒物进入全身循环前，要先流经肝脏，所以肝脏可直接消除由胃肠道吸收入血液的毒物，阻止它们分布在机体的其它部位。再者，肝脏也是毒物的主要生物转化部位，毒物的代谢物可被肝细胞直接排入胆汁，不再进入血液循环经肾脏排泄。

毒物被排入胆汁进入小肠后，可有两种去向。如这种毒物易被吸收，则在小肠中被重新吸收，并经门静脉系统返回肝脏，再

次随同胆汁排出，即形成肝肠循环。肝肠循环的意义在于可使内源性分泌产物重新得到利用。例如胆汁酸平均约有95%被小肠壁重新吸收，返回肝脏并被利用。但毒物进入肝肠循环，在体内停留时间延长，对肝脏的毒作用增强。另一去向是毒物不被吸收，即不能重入肝肠循环，而随同胆汁混入粪便，排出体外。

3. 经肺排出

许多气态有毒物可经呼吸道进入机体，并经同一途径排出体外。一氧化碳、某些醇类和挥发性有机化合物都可经肺排泄。有毒气体和易挥发性液体经肺排泄的速度主要取决于气体在血液中的溶解度、呼吸速度和流经肺部的血流速度。在血液中溶解度较低的气体，例如一氧化二氮排泄较快，而血液中溶解度较高的物质，例如乙醇则排出较慢。呼吸速度的影响，对不同的化合物略有不同。

4. 经胃肠道排出

有些毒物经口摄入后未被吸收，可经胃肠直接排泄；有些毒物经吸收后被排入胆汁，随胆汁进入胃肠道排泄。但这种排泄在全部排泄过程中作用不大。

5. 随同乳汁排泄

乳汁是脂质在蛋白质水溶液中的乳状液，所以凡是溶于母体水分中的物质，吸附于母体血液蛋白质的物质和溶于血脂中的物质皆可透过乳腺组织和膜结构。因此，在外来化合物的次要排泄途径中，随同乳汁排泄的物质可能很多，至少有40种化合物，其中包括极性化合物乙醚和咖啡碱，非极性化合物和激素，还有亲脂性的卤代烃杀虫剂和工业化学物。

外来化合物随同乳汁排出体外不是一种主要排泄途径，但在考虑一种化学物对人的毒性危害时应特别注意，以防毒物危害婴儿。

6. 随同汗液和唾液排泄

外来化合物亦可通过汗液和唾液排泄，但数量极少。主要是

未电离的脂溶性外来化合物，通过简单扩散加以排泄。有些外来化合物经汗腺随同汗液排泄时可引起皮炎。唾液中的化合物，被吞咽后又被胃肠道吸收。

2.5 毒物对人体的危害^[15~20]

2.5.1 急性中毒的危害

急性中毒是指在短时间内大量毒物迅速作用于机体所发生的病变。例如吸入高浓度硫化氢或一氧化碳后使中毒者呈昏迷状态，吸入大量氯气使中毒者的呼吸道损害等。应该指出，有些急性中毒并不立刻发病，往往要经过一定的潜伏期，例如在生产泡沫塑料车间产生氮的氧化物，吸入这样的毒物后，当时症状很轻微，经过几小时或十几小时的潜伏期后，才出现急性水肿；又如吸入溴甲烷后，当时症状并不明显，1至2d后可出现急性肺水肿。

1. 对呼吸系统的危害^[16,17]

刺激性气体、窒息性气体、有害蒸气或粉尘对呼吸系统损害可有如下几种表现。

(1) 窒息状态

在生产场所可由以下几种原因造成窒息状态。

① 呼吸道机械性阻塞

当氨、氯、二氧化硫侵入呼吸系统，发生急性中毒时，可引起喉痉挛和声门水肿，严重时可发生呼吸道机械阻塞而窒息死亡。

② 呼吸抑制

引起呼吸抑制的原因是多方面的，可因高浓度的刺激性气体，如硫化氢等使鼻粘膜内三叉神经末梢受到刺激，引起迅速的反射性呼吸抑制；麻醉性毒物以及有机磷农药等可直接抑制呼吸中枢；有机磷农药可抑制神经肌肉接头的传递功能，引起呼吸肌瘫痪；单纯窒息性气体，如甲烷、乙烷、氮气等能稀释空气中的

氧，化学性窒息气体，如一氧化碳、苯胺等能使血红蛋白变性而影响其正常携氧功能，使呼吸中枢因缺氧而受到抑制。

（2）呼吸道炎症

水溶性较大的刺激性气体，如氨、氯、二氧化硫、三氧化硫、铬酸、氯甲基甲醚、四氯化硅、三氯氢硅等，对局部粘膜产生强烈的刺激作用，引起上呼吸道粘膜水肿、充血，并常有流涕、打喷嚏、咽痛、胸闷等。

吸入刺激性气体（如汞蒸气等）以及镉、锰、铍烟尘等可引起化学性肺炎。用口吸汽车加油管，使汽油误吸入呼吸道而引起的肺炎，以右下叶为多见。中毒者有刺激性咳嗽、咳痰、咯血、胸闷、胸痛、气急等表现。

（3）肺水肿

中毒性肺水肿常由于吸入大量水溶性的刺激性气体和蒸气所引起的，这类气体和蒸气有氯、氨、氮氧化物、光气、硫酸二甲酯、溴甲烷、臭氧、氧化镉、羰基镍、部分有机氟化物（如八氟异丁烯或二氟一氯甲烷）、裂解残液所放出的蒸气等。极高浓度水溶性大的刺激性气体，如氯、氨、二氧化硫、三氧化硫和硒化氢等所引起的重度中毒早期可发生肺水肿。

少数严重上呼吸道炎、肺炎和肺水肿的患者，由于粘膜的严重损害，可遗留慢性鼻炎或支气管炎，甚至肺气肿。

2. 对神经系统的危害

（1）急性中毒性脑病

引起中毒性脑病的工业毒物，称为“亲神经性毒物”，常见的有四乙基铅、有机汞、有机锡、磷化氢、铊、一氧化碳、汽油、苯、二硫化碳、溴甲烷、环氧乙烷、三氯乙烯、甲醇及有机氯农药等。脑病的程度与缺氧程度、时间以及机体全身状况有密切关系。中毒性脑病有如下几种表现：

① 在神经系统方面

中毒者常有头晕、头痛、乏力、恶心、呕吐、嗜睡、视力模

糊、幻视、视觉障碍、复视，以及不同程度的意识障碍、智能障碍，甚至谵妄、昏迷、抽搐等。

② 精神方面表现

中毒者有癔病样发作或有类精神分裂症、躁狂症、忧郁症；如重复言语、兴奋、夸大，或表现为精神错乱、多疑、恐惧。有时呈忧郁、痴呆状态。在急性四乙基铅、二硫化碳、汽油和有机锡中毒时多有此种表现^[12,13]。

③ 运动障碍

中毒者可出现多动症、抽搐、震颤、舞蹈样手足徐动症。严重者可有偏瘫，截瘫等。如碘甲烷、溴甲烷、一氧化碳中毒等可有上述病变。

④ 间脑型

本病以植物神经系统失调为主要表现，如脉搏减少、血压和体温降低、多汗、唾液增加、震颤等。偶见一时性多尿或糖尿现象。较轻度的四乙基铅中毒常有上述表现。

⑤ 周围神经炎

中毒者以周围神经炎为主要表现，如急性铊中毒，开始四肢疼痛为主，尤以下肢、双脚着地即痛不可忍。急性二硫化碳中毒、急性三氧化二砷中毒的症状没有铊中毒那样典型。

急性中毒性脑病，早期症状常不典型，变化多端，且病情变化较快，可突然发生较严重的症状，如昏迷、呼吸衰竭等，应十分重视。

（2）多发性神经炎

常见于溴甲烷、铊化合物、一氧化碳中毒等。中毒者呈现四肢疼痛、肢端麻木、感觉过敏、感觉减退甚至消失，且伴有腱反射减退或消失等。严重一氧化碳中毒可发生球后视神经炎或其它颅神经麻痹。

（3）神经衰弱综合征

多见于轻度急性中毒或中毒后的恢复期。

3. 对血液系统的危害

急性职业中毒可导致白细胞增多或减少，高铁血红蛋白的形成及溶血等。

(1) 白细胞数变化

大部分急性中毒均呈现白细胞总数和中性粒细胞增高。从事苯及含苯混合物作业的工人和放射性作业者，可引起白细胞减少甚至粒细胞缺乏症。

(2) 血红蛋白变性

毒物引起的血红蛋白变性以高铁血红蛋白症为最多。硝基苯及苯胺的代谢产物具有使正常血红蛋白转为高铁血红蛋白的毒性。急性中毒时由于血红蛋白变性，带氧功能发生障碍，中毒者常有缺氧症状，如头昏、胸闷、乏力等，甚至发生意识障碍和昏迷。同时，皮肤粘膜发生紫绀，常在口唇、耳廓和指甲等处首先出现。红细胞发生退行性变，寿命缩短、溶血异常等，并可在患者血液中找到变性珠蛋白小体。

(3) 溶血性贫血

常见于砷化氢、苯胼、苯胺、硝基苯等中毒，其中尤以砷化氢中毒最为严重。吸入砷化氢后，数小时内可引起大量溶血，病人剧烈头痛、畏寒、寒战、发热恶心、呕吐等，并出现血红蛋白尿。由于红血球迅速减少，导致组织缺氧，病人有头昏、胸闷、气急、心动过速和心前区痛等。严重者可引起休克和急性肾功能衰竭。苯胺和硝基苯急性中毒引起的溶血，一般在中毒后2~3d出现。

4. 对泌尿系统的危害

在急性中毒时，有许多毒物可引起肾脏损害，其中以升汞和四氯化碳等引起的急性肾小管坏死性肾病最为严重。砷化氢急性中毒引起的严重溶血，由于组织严重缺氧和血红蛋白结晶阻塞肾小管，也可引起类似的坏死性肾病。此外，乙二醇、镉、铋、铀、铅、铊等也可引起中毒性肾病。本病最显著的特点是早期尿量迅

速减少，甚至无尿，最终导致尿毒症。

5. 对循环系统的危害

(1) 心肌损害

有些毒物如锑、砷、磷、四氯化碳、有机汞农药等可引起急性心肌损害。另一些化学物质作用于血液，影响血液的携氧能力，造成组织缺氧，间接损害心肌。例如，一氧化碳、砷化氢、苯胺、硝基苯均能间接损害心肌。

(2) 心律失常

有些有机溶剂如三氯乙烯、汽油、苯的急性中毒，由于毒物刺激 β -肾上腺素受体而致心室颤动。氯化钡、氯化乙基汞均可引起心律失常。有些急性中毒时，可出现心动过速或心动过缓，这可能和植物神经系统功能紊乱有关。

(3) 急性肺原性心脏病

刺激性气体引起严重中毒性肺水肿时，由于渗出大量血浆及肺循环阻力的增加，可能出现急性肺原性心脏病。

6. 对消化系统的危害

消化道也是化学性毒物侵入人体的途径之一。由呼吸道进入的粉尘，有少部分反流入消化系统。

(1) 口腔炎

由毒物引起的口腔炎症，表现牙龈肿胀，疼痛、口腔粘膜糜烂、牙龈出血、牙齿松动。接触汞蒸气、有机汞化合物、砷等可发生口腔炎。

(2) 急性胃肠炎

在工业生产中，汞、砷、铅、三氧化二锑、三氧化二砷、磷化氢等有毒物质侵入消化系统，可产生急性胃肠炎。患者口内有灼热感、恶心、呕吐、腹痛、腹泻。剧烈呕吐和腹泻可引起失水和电解质、酸碱平衡紊乱，严重者发生休克。

(3) 中毒性肝炎

肝脏是重要的代谢和解毒器官。大量亲肝性毒物侵入机体，

对肝细胞有毒害作用。那些主要引起肝脏损害的毒物就称为亲肝性毒物。常见的亲肝性毒物有黄磷、锑、砷、铅、四氯化碳、氯仿、三氯乙烯、氯乙烯、硝基苯、三硝基甲苯、苯胺及一些胍类化合物等。其中四氯化碳是典型的亲肝性毒物，三硝基甲苯对肝的损害也较大。长期接触某些高浓度的亲肝性毒物可引起肝硬化和肝癌^[14]。

急性中毒性肝炎的表现为：接触毒物后，经过数小时至数日发病，有乏力、食欲不振、恶心、往往无发热，可有黄疸，肝大有压痛，脾不大。有时可伴有其它中毒症状，如肾脏损伤。停止接触后，肝功能可恢复。有少数重症患者，特别是磷、四氯化碳、三硝基甲苯中毒患者可发生急性黄色肝萎缩。实验室检查可见血清转氨酶活性明显升高，絮状试验轻度异常，血清碱性磷酸酶活性正常，血清胆红素升高。

2.5.2 慢性中毒的危害

1. 对神经系统的危害

(1) 中毒性脑、脊髓损害

严重的慢性中毒可致中毒性脑、脊髓病，其症状可因毒物对中枢神经系统的损害部位不同而不同。本病目前国内已少见。

严重的锰、二硫化碳、有机汞农药、四乙基铅、铅、汞、溴甲完等慢性中毒，可导致精神障碍、智力迟钝、癫痫样发作及震颤麻痹综合征（亦称巴金森氏综合征）。

(2) 中毒性周围神经炎

慢性中毒性周围神经炎，往往起病隐蔽，进展缓慢，感觉障碍为主者，肢端发麻常为首发症状；运动障碍为主者，下肢感觉无力，并伴有植物神经症状，如手足发凉、多汗。

周围神经炎常见为四肢顶端的痛、触觉减退，并有指、趾麻木、疼痛、痛觉过敏或蚁走感等感觉异常，严重者有下肢运动神经元瘫痪和营养障碍等。其表现首先为指、趾肌力减退，以后逐渐影响到上下肢，以致发生肌肉萎缩，腱反射迟钝或消失。

腕下垂和踝下垂为铅中毒引起周围神经病变的典型表现。不同毒物引起感觉障碍和运动障碍的程度也不同，如二硫化碳、有机溶剂等中毒常以前者为主，而锰、铊、砷等重金属中毒则以混合型周围神经病变为主。

(3) 神经衰弱综合征

常见的症状有头昏、倦怠、失眠、心悸、腹胀、性欲减退等。上述症状既可由慢性中毒所引起，也可因全身体质较差所致。

2. 精神障碍

四乙基铅、二硫化碳、锰等中毒可导致慢性中毒性精神病，轻者表现类似神经官能症，较重者表现躁狂或忧郁症，严重者可发展成中毒性精神病。

3. 对血液系统的危害

苯、二硝基甲苯、放射性物质等可抑制血细胞核酸的合成，从而影响细胞有丝分裂，引起血细胞再生障碍。由于各种细胞受抑制程度不一，因此有时以贫血、白细胞减少或血小板减少为主，但有时也可能发生全血细胞减少症^[14]。

苯肼、硝基苯、砷化氢等中毒可引起溶血性贫血。

4. 对消化系统的危害

一般重金属或某些有机溶剂中毒，可出现食欲减退、口内异味、上腹部不适、腹胀、腹泻等轻重不等的消化道症状。有的可致慢性中毒性肝炎，表现为易疲劳、食欲不振、恶心、腹胀等，且常伴有肝区疼痛。得中毒性肝炎者除有肝脏病变外，常伴有该种毒物引起的其它中毒症状^[15]。

5. 对呼吸系统的危害

当氯、氮氧化物等刺激性气体长期对上呼吸道、气管、支气管及肺泡等刺激时，可引起粘膜和间质的慢性炎症。相应的症状有鼻塞、流涕、嗅觉减退、咳嗽、胸闷、气促等，有的还发生支气管哮喘。铬酸雾还可引起鼻中隔穿孔^[16]。

6. 对泌尿系统的危害

慢性中毒亦可引起肾脏损害。肾脏受损后，尿中可出现蛋白质、红细胞、白细胞和管型。镉中毒还有特殊的蛋白尿。

2.5.3 毒物对皮肤的危害

皮肤是机体抵御外界刺激物的第一道防线，在火炸药化工生产中，有许多有毒有害的化学物质对接触的皮肤产生刺激作用，造成对皮肤的危害。

1. 皮炎和湿疹

皮炎和湿疹是最常见的一种皮肤危害，一般首先发生于直接接触的手、前臂、面、颈等暴露部位、腰部、股内外、大腿伸侧、外阴等皮肤细嫩或易受摩擦的部位，常因工作服污染或沾染化学物质的手接触亦可引起病变。急性皮炎首先在接触部位产生痒和烧灼感，出现红斑、水肿，或有丘疹、丘疱疹、水疱、大疱、糜烂、渗出、结痂等。其轻重程度取决于接触物的浓度、数量、作用时间和个体反应情况。若过敏性较高，损害可波及非暴露部位甚至全身，少数可伴有发热等全身症状。

2. 痤疮和毛囊炎

经常接触汽油、柴油、机油、润滑油、重油、沥青、煤焦油、矿物油类以及氯、氯化物、激素的工人易患职业性痤疮（亦称黑头粉刺）和毛囊炎。职业性痤疮和毛囊炎除寻常痤疮好发部位（面部）外，还可在背、腕、臂、大腿伸侧、颈周，甚至经常受工作服污染摩擦的肢体的其它部位发生。

3. 溃疡

铬酸、砷、铋、氟化物、氯化物、氢氧化钙、氰氨化钙及各种强酸、强碱等，均可引起接触部位皮肤溃疡。铬酸引起的溃疡呈中央坏死凹陷，周围浸润隆起的鸟眼状损害。氟化合物中以氢氟酸的腐蚀作用及渗透力最强，接触高浓度的氢氟酸，皮肤呈现坏死。

4. 脓疱疹

经常接触砷、铋化合物的工人，于四肢和躯干部位产生孤立

散在的粟粒至绿豆大小的脓疱疹，顶端破溃脓液排出后形成浅小的溃疡。

5. 皮肤皲裂

经常接触有机溶剂、碱性物质，可使接触部位皮肤脱脂、粗糙、干燥，冬季产生皲裂。接触砷、中等浓度的酸均可发生角化过度现象。

6. 疣状赘生物

接触沥青、煤焦油、柴油和高沸点馏分的油类，可于手背、腕部、前臂、偶于足背及膝周围，出现疣状赘生物，其外观似扁平疣，可自行消失。

7. 色素变化

接触酚醛、环氧树脂、氧蒽母醇等所发生的化学性接触性皮炎消退后出现皮肤色素减退甚至消失；接触对苯二酚、烷基酚等可产生白癜风损害；接触煤焦油、沥青、高沸点馏分矿物油类、苯绕蒽酮及生产橡胶的工人，可在其面、颈、前臂产生色素沉着。少数患者可在非暴露部位及躯干，呈网状及大小不等的褐色沉着。经常接触砷化物的工人，亦可见局部或弥漫性的色素沉着。

8. 药物性皮炎

皮肤接触或吸入化学药品可发生唇部血管神经性水肿、荨麻疹、猩红热样麻疹红斑和手、臂、小腿等部位的多形红斑。

9. 皮肤瘙痒

铜屑或一些低浓度化学性刺激物与皮肤接触后可产生皮肤瘙痒。

10. 皮肤附属器官及口腔粘膜病变

急性有机磷中毒及五氯酚钠中毒均可有多汗现象；砷、锂及其化合物、铊化物及氯丁二烯可引起毛发脱落；二硝基苯酚、三硝基苯酚、对苯二胺、三硝基甲苯、甲萘醌等均使皮肤、毛发、指甲黄染；长期接触苯酚可引起皮肤黄褐病；长期接触高浓度乙酸，手部皮肤发黑；长期接触铜化物后，手、面、头发、结膜可

成浅黄绿色或浅黑绿色；呋喃类化合物可引起手足，尤其是足出现黄褐色色素沉着。接触铜丝的工人手部可染成蓝色。

砷、铊中毒，可使指甲出现白色横纹；漂白粉能使指甲变薄、发脆；氧化钙可使指甲呈匙形或扁平，接触其它碱液可有此损害；制造葡萄糖和缫丝工人可致甲沟炎；汞、铅能在眼睑部位形成灰蓝色线；铋化物及氟化物、慢性汞中毒均可引起炎。

2.5.4 毒物对眼部的危害

化学物质对眼部的危害，可由于某种化学物质与眼组织直接接触而造成损伤，也可因化学物质进入机体内而引起视觉改变或其他眼部病变，是全身中毒表现之一。

1. 化学物质接触性眼部损伤

化学物质的蒸气、烟尘或粉尘接触眼部，或化学物质的碎、液体溅入眼部，可发生色素沉着、过敏反应、刺激炎症或灼伤。

某些化学物质接触眼后，可使角膜或结膜着色，例如醌、对二酚等，可使角膜、结膜染色；银、汞等，可沉着于角膜或结膜。例如某些人对汞敏感，眼部接触汞化合物后，可发生眼睑皮、结膜充血、水肿。大多数化学物质对眼有刺激作用，与刺激较强的化学物质短时接触，即可引起急性角膜结膜炎、角膜层水肿、上皮脱落、结膜充血、水肿、患眼灼痛、怕光、流泪症状；与刺激性较弱的化学物质长时接触，可引起慢性结膜炎、睑缘炎。

腐蚀性化学物质，如硫酸、盐酸、硝酸、氢氧化钾、烧碱、灰、氨水等，可使接触处角膜、结膜立即坏死糜烂，同时酸、碱可由接触处迅速向深部渗入，可损伤眼球内部，发生虹膜睫状炎、青光眼或白内障。灼伤溃疡可致眼球穿孔，愈后遗留角膜斑、新生血管、睑球粘连、倒睫、睑内翻或兔眼，可致视力严重减退、失明或眼球萎缩。

酸、碱灼伤较常见，危害重，极需注意防伤防盲。从事接触酸、碱的工作，须戴防护眼罩，并应了解急救方法。有酸、碱的场所，须常备急救水盆或冲洗设备。

2. 化学物质中毒的眼部症状

某些化学物质可引起眼部病变，并显现相应的症状。眼部症状，可为全身中毒症状的一部分，也可为单独的眼病表现。化学物质中毒所致的眼部损害表现如下：

急性一氧化碳、氰化物、有机汞等中毒，由于毒物作用于大脑枕叶皮质可致黑矇。

急性一氧化碳、有机砷、有机汞、碘酸钾、三硝基甲苯、氯喹、奎宁、四氯化碳、三碘甲烷、二硫化碳、甲醇等中毒，由于毒物作用于视网膜周边及视神经外围的神经纤维，可使视野缩小。

急性铊、二硫化碳、氯甲烷、溴甲烷、三碘甲烷、四氯化碳、碘酸钾、甲醇、三硝基甲苯、氯喹等中毒，由于毒物作用于视神经中轴及黄斑，可致瞳孔中心暗点。

急性溴化物、溴甲烷等中毒，由于毒物作用于大脑皮质，可致幻视；急性一氧化碳、二硫化碳、铊、有机锡、甲醇、氯甲烷、溴甲烷、三氯乙烯、氯喹等中毒可致复视；有机磷、三碘甲烷等中毒可使瞳孔缩小；萘、四氢萘、十氢萘、硝基萘、二硝基酚、三硝基甲苯等慢性中毒可致白内障；二硫化碳、溴化物、有机汞中毒可致眼球震颤。

急性铊、有机汞、甲醇等中毒可致睑下垂；致敏性物质可致睑水肿等眼睑病变；接触银、四氢萘、萘、汞等可使视网膜化学物质沉着；急性碘化物、甲醇等中毒可致视网膜水肿等视网膜脉络膜病变；急性有机锡、一氧化碳、三氯乙烯等中毒可致视神经乳头水肿；甲醇等中毒可致视神经乳头炎；急性一氧化碳、锰、氯甲烷、三碘甲烷、三氯乙烯等中毒可致球后视神经炎；铊、有机锡、有机砷、二硫化碳、氰化物、三碘甲烷、四氯化碳、硝基三氯甲烷、三氯乙烯、二硝基氯苯、甲醇、氯喹等中毒可致视神

萎缩等视神经病变。

2.5.5 化学致癌物对人的危害

1. 肿瘤与癌

肿瘤是人体内长出的一种不正常的同周围组织不协调的新生物。发生的原因可能是由于人体某部分的细胞，在各种外在和内在的刺激因素作用下，产生反应性的增生。它具有其本身的特定的生长规律，且即使在刺激因素停止作用后，仍继续生长。可分为良性和恶性两种：良性肿瘤的细胞分化成熟，生长慢，不转移；恶性肿瘤的细胞分化不成熟，生长快，常蔓延到附近或转移到远处组织、器官^[18,19]。

癌就是通常所说的恶性肿瘤，它是在人体里长出来的，是人体生理上所不需要的增生物。古人把癌写作嵒，也就是岩，即是说它象坚硬、隆起的岩石一样。癌不但可以恶性膨胀，还能扩散和转移。在希腊语中，癌是螃蟹的意思，形象地说明了它四出浸润、到处伸脚、横行无忌的特征^[19,20]。目前全世界约有千分之一的人患癌症，它成了人类常见、多发的疾病，对人类的生命健康威胁很大。据近年来的统计，死于癌症者，约占人类总死亡率的四分之一，因此在科学研究领域中人们越来越重视对癌的研究。

2. 肿瘤发生的原因

过去肺癌是比较少见的，但近年来肺癌的发病率日趋上升。在美国，1914年因肺癌死亡的人数为317人，其后逐步上升，1969年已高达69000人，到1980年已超过8万人。肺癌发病率高可能与大气污染有密切关系，特别是吸烟影响更大。由于男性吸烟多，在欧美国家，肺癌死亡率男子比女子高3倍，但是墨西哥的妇女肺癌死亡率比欧美国家妇女高2倍，这是因为墨西哥一般家庭住房中缺少烟道及排风设备，妇女做饭时长期吸收烟雾所致^[21]。

对于肿瘤发生的原因，其说不一，但一般来说有内因和外因两个方面，内因主要包括人体的代谢功能、性别、年龄、体质等

等，而外因则是指其环境因素。曾有人认为因遗传引起的肿瘤是少见的，一般不超过5%，人体内因始发的肿瘤也很少，因此估计全部肿瘤病人中，与环境因素有关的病例高达80%~90%^[20,22]。

在环境因素中癌的发生原因有三类：

(1) 物理因素

早在1658年我国《医门法律》一书中就提出“饮酒过多成膈”，膈即噎膈，包括食管癌、贲门癌等。自1910年一个英国人用X射线照射老鼠，引起了肿瘤以后，已陆续发现红外线、紫外线、X射线、 α 射线、 β 射线、电磁与微粒辐射、质子与中子等的致癌作用。

(2) 生物因素

1911年一个美国人用鸡肉瘤病毒接种到鸡身上，引起了同样肿瘤的发生，证明病毒可以致癌。

(3) 化学因素

不少化学物质具有致癌活性。有人估计，人类的肿瘤除皮肤癌之外，70%~90%是环境及食物中的化学物质所引起的。

3. 化学致癌物

随着科学技术的迅速发展，社会生产的日益工业化，各种合成的化学物质，正以农药、医药、食品添加剂及其它用品如潮水般涌入人类社会生活的各个领域。据了解，目前世界上已登记有构造的化合物就达400万种，常用的化学物品至少也有五六万种。二百多年来，随着工业，特别是化学工业的发展，人们逐渐发现了一些化学物质对人或动物的致癌作用。有人认为，大约每4~5种化学物质中就有一个是致癌的。已知的化学致癌物可分三类：

(1) 对人类有致癌作用的化学致癌物

确认对人类有致癌作用的化学物质约有二十种左右，有的尚有争论。3,4-苯并芘等多环芳烃对人类的致癌作用早已明确，由于煤焦油以及一些石油产物如润滑油、矿物油、切削冷却油、碳

化学物质	作用器官	影响人群	接触年限/年	比不接触人群 发病率提高倍数	动物实验
铬酸盐	肺	铬提炼工	12~22 平均14.5	21~30	大鼠摄入引起肺癌
镍	肺 鼻	羰基镍法炼镍工人	21~30	5~10 100~900	不溶性镍对多种动物均有 致癌性
3, 4-苯并花类 多环芳烃	肺、皮肤(包 括阴囊癌)	煤气炉工、焦油 工、沥青工及页岩石 油制剂接触者	9~23	2~7	大量动物实验表明对皮肤 有致癌性, 必须与石棉, 氧 化铁尘等混合吸入才能引起 肺癌
芥子气	肺、气管、喉、 鼻	芥子气生产工人及 战争毒气受害者	7.4 (平均)	37	致肺癌已在小鼠中证实
氯甲基甲醛	肺	有关化工工人	3~14	8	氯甲基甲醛、二氯甲醛均 对动物有较强的致癌性

石棉	肺	继发于石棉肺病人	25	6~26	石棉注入各种动物胸膜腔均能引起弥漫性间皮瘤
青石棉	胸膜	石棉矿场、造船、建筑行业等接触者	数月致数年	常人罕见	
β -萘胺、联苯胺	膀胱、肾盂	焦油、染料化工工人	16	61 19	对狗有致癌性
4-氨基联苯等芳胺					
砷	皮肤	无机砷接触者		2~11	
氯乙烯	肝血管肉瘤	聚氯乙烯生产精馏工	12~27		大鼠暴露于氯乙烯可引起面颊、皮肤鳞癌，肝血管肉瘤及骨瘤
苯	骨髓	接触苯作溶剂的人员，如使用苯制造油漆粘合剂的工人	6个月~20年	6	对多种动物可以引起红，白血病

等含有3,4-苯并芘，因此在生产、使用时要注意防护。石棉的致癌作用，美国已有人否认。现把部分已基本确认的工业致癌物于表 2-7。

2. 怀疑对人类有致癌作用的化学物质

这类化学物质经过动物实验表明对动物有致癌作用，但还不肯定对人类有无致癌作用（见表 2-8）。另外，如 1,2-二溴-3-丙烷、2-硝基萘、2-硝基丙烷经动物实验也证明它们有明显的致癌作用。

表 2-8 怀疑对人类有致癌作用的化学物质

化学物质	作用器官	实验动物
砷（硫酸砷、磷酸砷）	肺、骨肉瘤	大鼠、猴、家兔
镉（氧化镉）	注射部位，前列腺	大鼠（引起睾丸癌）
铁（氧化铁）	肺（？）	
亚硝胺类	肝、食管等多种脏器	大鼠、小鼠、地鼠、兔、鱼、猴等
黄曲霉素	肝、胃、皮下（肉瘤）、肺、脑下垂体、肠、气管、卵巢	大鼠、小鼠、鱼、猴
联苯胺、联甲苯胺、二氯联苯胺、邻二甲基联苯胺、碱性红、AB黄、OB黄（乙基-1-萘酚）、4,4'-二甲苯胺、4,4'-甲撑双（2-苯胺）、4,4'-甲撑双（2-苯胺）		

3. 对人类有潜在致癌性的物质

这一类物质经动物实验证明有致癌作用，但对人类有无致癌作用还没有任何证据。这类化合物见表 2-9。

表 2-9 对人类有潜在致癌性的物质

化 学 物 质	作用器官	实验动物
钴、硒、铅、汞	肺、肾、肝、皮肤、肠	大鼠、小鼠
乙基亚硝酸等烷化剂	呼吸道及其器官	大鼠、小鼠
硝基喹啉	呼吸道及其器官	大鼠、小鼠、家兔
硫酸二甲酯、硫酸二乙酯	呼吸道	小鼠
邻位氨基偶氮苯、奶油黄、N-2-苄乙酰胺	肝、膀胱、其它器官	小鼠、大鼠
四氯化碳	肝	大鼠、小鼠、地鼠
胂，二甲基胂	肝	大鼠、小鼠
β -丙内酯、1,3-丙烷磺内酯	皮肤	小鼠
氨基甲酸酯类、硫酸、亚乙基硫酸	肺	小鼠、大鼠

复 习 题

1. 毒物侵入机体的途径有哪些？在工业生产中主要是通过哪几条途径侵入机体的？
2. 肺泡的总表面积有多大？每天要吸入多少升空气？
3. 你能简述呼吸系统的毒物吸收过程吗？
4. 毒物侵入皮肤要经过那三个屏障才能进入血液循环系统？
5. 什么叫转运、转化、体内过程？
6. 什么叫分布？简述毒物在体内的主要分布过程？
7. 外来化合物在体内转化主要包括哪四个反应？
8. 简述毒物经过哪些器官排泄？
9. 毒物对呼吸道的危害有哪些？
10. 毒物对皮肤的危害有哪些？
11. 急性中毒对机体会造成什么危害？
12. 慢性中毒对机体会造成什么危害？
13. 毒物对眼部可能造成那些危害？
14. 如何防止酸碱灼伤？应采取什么急救措施？

15. 什么叫肿瘤？分哪几类？
16. 什么叫癌？
17. 肿瘤发生的原因是什么？
18. 已知化学致癌物有哪些？
19. 疑为化学致癌物有哪些？
20. 潜在化学致癌物有哪些？
21. 化学致癌物对人类有哪些危害？
22. 什么叫毒物？为什么说物质是否有毒是一个相对的概念？
23. 什么叫工业毒物？炸药生产中可能有哪些毒物？
24. 在生产过程中，炸药及其相关物中的毒物存在的物理状态有哪些形式？
25. 工业毒物有哪些分类方法？便于文献查找的分类方法是什么？
26. 什么叫中毒？什么叫职业中毒？分哪几类？
27. 简述造成职业中毒的原因？
28. 什么叫毒性？简述表示毒性的指标？
29. 对同一种毒物，选用相同的动物，把下列指标，按剂量大到小的关系写出来？
 LD_{100} 、 LD_{50} 、 MLD 、 LD_0 、 LD_3 、 LD_{95} 。
30. 什么是中毒的危险性指标？是如何分级的？
31. 什么叫蓄积性？什么叫耐受性？
32. 什么叫联合毒性？可分哪几种情况？影响联合毒性的因素有哪些？
33. 毒性的分级标准有哪几种？在食品上应用哪个标准？在工生产中应用哪个标准？各是怎样分级的？
34. 什么叫毒物的危害性？我国制定了什么标准？在炸药生产中使用的原料、成品在国家定的56种毒物有没有？若有，有哪种？属哪一级危害？
35. 毒性的鉴定方法有哪几种？如何进行急性毒性鉴定？

36. 影响毒物的毒性、危害性的因素有哪几种?

参 考 文 献

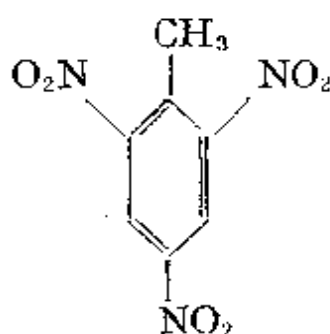
- 1 王世俊主编.工业卫生与职业病学.北京:化学工业出版社,1990
- 2 刘毓谷主编.卫生毒理学基础.北京:人民卫生出版社,1989
- 3 工业毒理学编写组编.工业毒理学,上册.上海:上海人民出版社,1977
- 4 王自齐,吴振球主编.化工企业工业卫生管理.北京:化学工业出版社,1989
- 5 吴执中主编.职业病.北京:人民卫生出版社,1984
- 6 吴振球主编.工业卫生与职业病.北京:化学工业出版社,1986
- 7 工业毒理学实验方法编写组编.工业毒理学实验方法.上海:上海科学技术出版社,1979
- 8 顾学箕主编.劳动卫生与职业病学.上海:上海科学技术出版社,1965
- 9 山西医学院主编.劳动卫生学与职业病学.北京:人民卫生出版社,1981
- 10 王翔朴主编.卫生学,第2版.北京:人民卫生出版社,1989
- 11 兵器工业部机动技安环保卫生司编.兵工常见毒物与防治.北京:国防工业出版社,1987
- 12 张印德,杨树媛,傅鸣远编.铅苯汞中毒的防治.天津:天津科学技术出版社,1985
- 13 夏征农主编.辞海:医学卫生分册,第2版.上海:上海辞书出版社,1989
- 14 塞米尔·扎哈里等著,瞿美林等译.梯恩梯的职业中毒与防护.北京:国防工业出版社,1986
- 15 田兰等编.化工安全技术.北京:化学工业出版社,1984
- 16 兰州化学工业公司职业病防治所编.窒息性气体中毒的防治.北京:化学工业出版社,1979
- 17 北医三院编.刺激性气体的中毒防治.中华医学杂志,1973年4~5期
- 18 邵象伊,王翔朴主编.卫生学词典.北京:人民卫生出版社,1984
- 19 张壬午,陈寿山编.化学物质与癌.天津:天津科学技术出版社,1981
- 20 Althouse R等编,王汝宽译.化学物质与人类癌症.北京:人民卫生出版社,1983
- 21 Yinon J. Toxicity and Metabolism of Explosives. Boston: CRC Press, 1990
- 22 Douglas E R. Toxicity of nitroaromatic compounds. New York, London: Washington, 1990

3 梯恩梯的毒性

3.1 物理化学性质

物质的生理作用和最终的毒性作用，在很大程度上受其物理化学性质的影响，而物质的物理化学性质又与分子结构有密切的关系。所以，了解梯恩梯的物理化学性质，可以帮助人们更好地了解梯恩梯对生物的危害，以便掌握预防梯恩梯中毒的措施及中毒后的处理办法。

梯恩梯是一种重要的芳香族硝基化合物，有六种同分异构体，即2,4,6-梯恩梯、2,3,4-梯恩梯、2,4,5-梯恩梯、3,4,5-梯恩梯、2,3,5-梯恩梯和2,3,6-梯恩梯。分子式为 $C_7H_5O_6N_3$ ，相对分子质量为227.13。2,4,6-梯恩梯，也称 α -梯恩梯，结构式各组成元素百分含量为：



$$C = 37.01\%$$

$$H = 2.22\%$$

$$O = 42.27\%$$

$$N = 18.50\%$$

由于梯恩梯热安定性好，机械感度低，有较好的装药工艺

性，有相对安全的制造工艺，故已成为用途最广泛的炸药之一⁽¹⁾。

梯恩梯即可以单独使用，也可以分别与黑索今、奥克托今、太安、特屈儿、硝酸铵等制成各种不同组分的混合炸药，用于炮弹、手榴弹、航弹、地雷以及各种工程炸药的装药。以梯恩梯为主要组分的硝铵炸药，广泛用于各种民用爆破作业。

用硝硫混酸生产的粗梯恩梯中，含2,4,6-梯恩梯约为95.5%，其它异构体约为4.5%。在粗梯恩梯中还含有0.12%的四硝基甲烷，为剧毒物，会引起皮炎和肺炎。

粗梯恩梯一般采用亚硫酸钠水溶液精制，以除去不对称的异构体。

梯恩梯在常温下为固体，纯的2,4,6-梯恩梯为无色斜方结晶或黄色单斜针状结晶，工业品为浅黄色鳞片状物，密度为 1.663 g/cm^3 ，熔点 80.9°C ，凝固点 80.75°C ，沸点 240°C （爆

表 3-1 梯恩梯在各种溶剂中的溶解度⁽²⁾

溶 剂	在不同温度下的溶解度/ $\text{g} \cdot (100 \text{ g 溶剂})^{-1}$		
	20 $^\circ\text{C}$	40 $^\circ\text{C}$	60 $^\circ\text{C}$
吡啶	137	255	—
丙酮	109	228	600
乙酸甲酯	72.1	—	—
二氯乙烷	70(25 $^\circ\text{C}$)	300(60 $^\circ\text{C}$)	857(70 $^\circ\text{C}$)
苯	67	180	478
甲苯	55	130	367
氯仿	19	66	302
氯乙烯	18.7	—	—
乙醚	3.29	—	—
三氯乙烯	3.04	—	—
乙醇(95%)	1.23	2.92	8.30
四氯化碳	0.65	1.75	6.90
二硫化碳	0.48	1.53	—
水	0.0130	0.0285	0.0675

轰)^[1,2]，溶解度见表3-1。

梯恩梯实际上不吸湿（在30℃，相对湿度为90%时仅吸湿0.03%），蒸气压较低，常温下挥发量极小。

梯恩梯对酸稳定，对碱不稳定。梯恩梯与碱、酚和氨反应，生成极敏感的化合物。如梯恩梯与固体氢氧化钠混合，在80℃下就燃烧。梯恩梯与苯胺、甲苯胺、萘胺可形成络合物。硫化钠会完全分解梯恩梯，生成非爆炸性的物质，可以用此反应处理废梯恩梯。固体梯恩梯和梯恩梯水溶液在强阳光或紫外线照射下，生成光解产物，使梯恩梯变色，凝固点降低，撞击感度增高^[2]。

3.2 对人的毒性

第一次世界大战时，开始大规模生产梯恩梯，同时在接触梯恩梯的工人中发现了严重的疾病。1917年10月，在美国的一家梯恩梯工厂里，有一名工人由于患急性中毒性黄疸病，被送进医院、不到24h就死了，经尸检发现有十分明显的肝萎缩。

在第一次世界大战的最初七个半月里，在美国军工厂里有7000例梯恩梯中毒病例，其中475例死亡，占2.79%。另据报道^[2]，在第一次世界大战期间，美国一工厂，在20个月里，梯恩梯中毒7000例，其中死亡105例，占1.5%。在英国，1916至1917年有370例梯恩梯中毒性黄疸，其中死亡96例，占25.9%。另据文献〔2〕报道，在1916至1941年间，英国弹药厂发生中毒性黄疸175例，其中死亡125例，占26.3%。在德国，1917至1918年间有1000例中毒性黄疸报道，其中死亡113例，占11.3%。但第二次世界大战期间，死亡率明显下降，美国梯恩梯生产工人虽然比第一次世界大战期间增加了许多倍，但是死于梯恩梯中毒的仅有22例，其中8例死于中毒性肝炎。在这一期间，英国有27例中毒性贫血症，其中15例死亡。据认为这是由于在炸药工厂里施行综合性工业卫生计划所取得的直接效果。

近年来，各国在研究梯恩梯的吸收、中毒症状、预防措施、治疗方法等方面，都取得了很大成绩，这些成果的推广和普及应用，将有利于对梯恩梯的防护。

3.2.1 吸收途径

梯恩梯通过呼吸系统、消化系统和皮肤进入体内，这是肌体吸收梯恩梯的主要途径。梯恩梯通过皮肤吸入，最容易从手掌吸入，其次从颈部和面部吸入。有油的皮肤、多汗的皮肤更容易吸收梯恩梯。因个体而异，吸收的数量有所不同^[2]。

国外曾有人对几百名梯恩梯工人做过皮肤显色试验^[4]（亦称Webster试验，把1份氢氧化钠饱和溶液和9份纯酒精配制成氢氧化钠酒精溶液，涂于受试皮肤上，如果皮肤上沾有梯恩梯则呈紫色），把受试的身体的不同部位的皮肤上涂上氢氧化钠酒精溶液，并记录身体各部位的颜色变化，发现在手掌和踝部附近反应最明显，其次是手背、腕部、踝下脚部、前臂、颈和颜面。身体的其它部位反应不明显。此试验还发现，用合适的衣服遮盖皮肤，对于防止梯恩梯吸收是有效的。

为了证明梯恩梯能够通过皮肤吸收，Haythorn^[4]连续几天在自己的前臂上涂擦大量的梯恩梯粉尘，除了皮肤发红外，没有其它致病反应，皮肤显色试验也不呈阳性。可是用含10%梯恩梯的羊毛脂涂擦豚鼠和兔的皮肤数次之后，皮肤显色试验呈阳性，出现肝损害。

Neal等人^[4]为研究梯恩梯的吸收，曾做过下述试验：把500mg细碎的梯恩梯擦在两位受试人的双手的手掌里，让他们带着橡皮手套工作8h。据认为，由于带橡皮手套出汗将会提高通过皮肤对梯恩梯的吸收。收集受试者接触梯恩梯期间和接触后15h的尿样测定，发现尿中含有微量的梯恩梯代谢物2,6-二硝基-4-氨基甲苯。

梯恩梯从口腔进入体内，主要是一些人缺乏卫生习惯，用梯恩梯污染了的手饮食或吸烟，形成了梯恩梯进入胃肠的一条途

径。梯恩梯作业工人经常抱怨口苦，这说明梯恩梯粉尘可能到达消化道；而且梯恩梯易溶于唾液，积集在鼻咽后面的梯恩梯粉尘常被吞下溶于胃液里。Horecker 和 Snyder^[4]还对两名受试者进行了试验，给两人连续4 h口服剂量为1mg/kg的梯恩梯，在血象检查中除了浊度略有增加外，没有发现可检测的变化。在收集的尿样中检出了梯恩梯的代谢物4-氨基-2,6-二硝基甲苯和2,4-二氨基-6-硝基甲苯，其量为摄入梯恩梯总量的3%。

3.2.2 对人的危害

3.2.2.1 皮炎 皮炎的典型症状是受到梯恩梯的刺激后皮肤即产生色斑、发红、硬化和皮肤脱屑。最初的损害通常出现在手和前臂上。好发部位为手、前臂、颈、腕、踝等。手部的皮疹，以手指之间和鱼际部位最为明显，刚出现时为丘疹。身体其他部位的皮炎，表现为融合性的丘疹、部分区域出现红斑，随后出现脱屑，严重时手和脚出现剥脱性皮炎。

3.2.2.2 胃炎 梯恩梯中毒是一种典型的胃溃疡综合征，表现为胃肠功能紊乱，例如胸闷、恶心、呕吐、食欲不振和腹泻。临床检查剑突下疼痛，且与进食无关。通常呕吐不能缓解，而休息后可以缓解。临床检查还能发现上腹部有轻度压痛，也可能是由于经常恶心呕吐造成的。

3.2.2.3 紫绀 梯恩梯中毒的一个典型的特征是紫绀。通常的表现是皮肤苍白、血色变深、嘴唇变蓝。紫绀是由于红血球中的血红蛋白发生了化学变化，形成了高铁血红蛋白，损害了血液的载氧功能，导致了缺氧血症所致。例如，大脑的缺氧血症，表现为劳累、头疼、呼吸困难。梯恩梯中毒性紫绀的特征，与休克时嘴唇和耳垂、耳廓的灰蓝色相比略显苍白，这种颜色比其它形式的紫绀的颜色更亮些。与心脏病、肺炎或其它疾病的紫绀嘴唇的灰白颜色相比，其嘴唇是淡紫的。Roberts对梯恩梯紫绀提出这样的解释：由于梯恩梯刺激了血管收缩神经中心，引起了局部的毛细血管郁积，因而在那个区域有增多的静脉血^[4]。

3.2.2.4 中毒性黄疸病 中毒性黄疸症是梯恩梯中毒的主要症状，通常是严重肝损害的特征，为梯恩梯中毒死亡的30%。黄疸，一般先由眼结膜开始，随后迅速传到全身皮肤，此症状可出现于紫绀或中毒性胃炎之前或者之后。中毒性黄疸的症状包括呕吐、皮下出血、肝区疼痛等。Kleiner 等人对长期接触梯恩梯的214例工人（其中92%是女性，年龄在40岁左右）进行了为期10年的观察，发现主要中毒表现为中毒性肝炎并发有胆囊运动障碍综合征。

据McConnell 等报道^[4]，梯恩梯中毒性黄疸的发展，患者身体严重虚弱、昏迷，以至在短时间内死亡，据记载的8例从最初有明显症状到死亡的实际时间为12到53 d，平均为34 d。

经医学检查，中毒性黄疸患者体温升高，尿检胆汁、胆红素、白蛋白、尿显色试验均为阳性，进一步证实有梯恩梯衍生物（羟胺化合物）存在。血红蛋白和红细胞数目可能正常或减少。

麝香草酚浊度试验，尽管不是一项肝功能试验，却能提供肝损害的信息。

如果一个工人在医学检查中同时存在下列两项超过指标，则可诊断为梯恩梯肝炎：

1. 在尿中的胆红素超过标准；
2. 肝功能损害呈阳性；
3. 黄疸指数在6以上；
4. 肝脏有触痛。

3.2.2.5 再生障碍性贫血 再生障碍性贫血是一种严重的梯恩梯中毒症，它将使造血器官的功能降低，血液的有效成分逐渐减少。再生障碍性贫血发病可能在黄疸出现之前，有时也不一定。再生障碍性贫血的症状往往到了晚期才被觉察。这些症状是面色苍白、疲劳、眩晕、气喘、食欲减退、体重下降、轻度咳嗽、鼻子和齿龈出血。据一报告记载的15例梯恩梯再生障碍性贫血的病例，最初的症状是粘膜表面出血、鼻子和齿龈出血、子宫

血和皮下毛细血管出血。在有些情况下，有时没有明显的症状，或由于病人的好奇心仅仅注意到在他自己身体上有少量的紫癜。

梯恩梯作业工人的脸面变得苍白决不应该忽视，不论面色苍白的程度如何，均应考虑测定其血红蛋白，因为对于贫血者来说，没有别的症状比面色苍白更让人担心。Hayhoe⁽⁴⁾记载了这样一个病例，在1943年暴露于梯恩梯两个月之后得了中毒性黄疸的病人，到1951年发展成致命的再生障碍性贫血。

黄疸指数升高，血红蛋白或全细胞减少，以及白细胞和血小板数量的快速减少，对诊断再生障碍性贫血有重要的临床意义。贫血病例中，红细胞和血红蛋白快速减少可诊断为由于骨髓损伤所致的骨髓再生障碍性贫血。

3.2.2.6 其它症状 在神经系统方面梯恩梯中毒的症状包括眩晕、头痛、劳累、嗜睡等。有许多病例，可能出现神志不清、抽搐、昏迷。Ermakov 等人⁽²⁾检查了接触梯恩梯的574例病人，122例显示出梯恩梯中毒的症状，多数人神经系统功能发生紊乱。表现形式有神经衰弱，眼球震颤，腱反射不规则和轮替运动失调。也可出现植物神经紊乱，这主要是迷走神经张力增高引起的，表现为手足多汗、发绀、脉搏和动脉压不稳定，心动过缓卧位反射阳性，间脑检查也有变化。有2.2%的病人有弥漫性损害。

长期接触梯恩梯的年轻女工月经周期紊乱较为普遍。梯恩梯毒也可使肾严重损伤，表现为腰痛和频繁的排尿。长期接触梯恩梯也可以引起白内障。有人观察了360例慢性梯恩梯中毒，发45.3%的病例出现单眼中毒性白内障、并认为白内障有时可为毒的最早和唯一的临床征象。

3.2.3 毒性作用

3.2.3.1 对肝的作用 中毒性肝炎和再生障碍性贫血是梯恩梯中毒死亡的主要原因。

梯恩梯中毒性黄疸是进行性的，可迅速的发展成急性黄色肝萎缩，这是由于梯恩梯的作用引起肝细胞自溶和破坏而使肝脏受到损害。黄疸症进一步变性，可使胆汁管闭合。尸检发现，肝脏体积缩小，表面皱折，呈黄绿色并有部分区黑红。肝脏触摸虽柔软，但条纹相当模糊。McConnell 等人^[4]的报告提到肝脏损害包含有肝的萎缩与肝实质细胞和产血区的完全破坏，很少有淋巴细胞和多形核细胞的血管周浸润和肝细胞的脂肪浸润。

有一例死亡于梯恩梯中毒性黄疸的工人，经解剖，诊断为与黄疸有关系的肝实质细胞损坏的中毒性肝炎。全身皮肤呈深铬黄色，且全部内脏都染成胆汁颜色。

3.2.3.2 对血液的毒性作用 由于红细胞被破坏而引起的贫血症是梯恩梯中毒的最有特点的症状，而红细胞和血红蛋白的数量减少是梯恩梯中毒贫血症的最明显的预兆。

在梯恩梯中毒开始时，红细胞的破坏和再生是平衡的。这个时期以血形成器官的活性为特征，极少量的梯恩梯可能引起红血球的增加。Crawford 发现^[4]，当停止吸收梯恩梯以后，有较轻微的贫血症，可能在几个星期或月余，骨髓能重新使血细胞恢复到它们正常健壮的能力。

吸收梯恩梯可能引起不同程度的血液缺氧症，这可能是在血流中一些循环的红细胞的溶血作用所致。另一些血红蛋白可能在细胞中被破坏，而其余的变成了高铁血红蛋白和一氧化氮血红蛋白的混合物。这些混合物的形成可能是血液出现变化的原因。有些严重梯恩梯中毒的病人，血压降低，血液呈暗红色，其粘度增加。

在梯恩梯中毒的早期，常常出现多核白细胞增生症，推测起来可能是由于造血系统被梯恩梯刺激所致。骨髓受到刺激作用增生，开始白细胞增加，随后白细胞减少，淋巴细胞增加，红细胞有轻微的增加。在184名从事梯恩梯作业的工人，有20%的人每100个红细胞中的网织红细胞多于2个。当工人脱离与梯恩梯接

以后，网织红细胞大量增加。

随着更深的中毒作用，造血组织开始被破坏，红细胞分解且髓转化的细胞过少。红细胞碎片被脾、骨髓、淋巴腺和肝巨噬细胞的内皮吞噬细胞吞没。这时白细胞被分解成胆色素和血铁黄，所有造血单元受到影响。这种损伤不能恢复，并发展成进行的再生障碍性贫血，一般是致命性的。大多数病例，血小板含低，毛细血管脆性增加，导致了中毒性紫癜的发生。在许多严重中毒病例中，中毒性紫癜与再生障碍性贫血有联系。在大多数梯恩梯中毒性黄疸症的死亡病例中，紫癜性皮炎，已引起人们的注。

Djerssi等人报导^[4]，在葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(G6PD)缺乏工人中发生了溶血性贫血症。从旧地沟回收梯恩梯的两个青年人，由于葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏，在接触梯恩梯数天以后，了急性溶血性贫血被送进医院，其中一个发展成中毒性肝炎。

3.2.3.3 中毒性白内障 梯恩梯慢性中毒的症状之一是白内障。曾调查过61例梯恩梯作业工人，其平均年龄为44.5岁，平接触梯恩梯工龄为8.4年，有26例患白内障。有些病例仅有白内障而没有其它梯恩梯中毒的迹象，这说明白内障的发生可能是于梯恩梯直接作用在晶状体上的结果。白内障的出现是体内器存在梯恩梯的最早的唯一的征象，但晶状体损伤程度并不总是临床病理学变化同步的。眼的血管受到损害后，晶状体可能变浑浊，引起局部新陈代谢紊乱。白内障的发展可能分为四个阶段：周边出现灰尘样的浑浊；浑浊分布于皮质层；浑浊密度增；最后浑浊范围扩大；仅有边缘部分保持透明。这些就是梯恩梯造成白内障的特征，并能使人们容易区别梯恩梯中毒性白内障其它原因造成的晶体混浊^[2]。白内障的发病程度与梯恩梯的物状态、工作条件，职业接触时间、个体的易感性有关。梯恩梯毒性白内障的发展是逐渐性的，通常要几年的时间，主要取决接触梯恩梯的程度。

3.2.3.4 其它毒性作用 曾检查了150例梯恩梯工人，其中134人从事梯恩梯作业5年以上，96人有第一心音发钝，35人有收缩期杂音，63人有心动过缓，39人有收缩压过低，18人有舒张压过低，其中44人同时发生收缩压和舒张压过低。在研究病情和剂量关系时发现，心脏状况与接触梯恩梯的时间长短有关系。在对120人做心脏功能检查时，发现84人有心肌萎缩。

对140例病人进行临床检查，认为梯恩梯中毒可影响到神经系统，出现神经衰弱、眼球震颤、迷走神经过敏和多汗。

1971年，研究证明，20.8%的人长期与梯恩梯接触今出现各种神经系统的功能失调，主要是运动神经和感觉神经功能失调。另外，还有50%的人对冷热温度反应失调^[4]。

曾检查了65例接触梯恩梯和29例不接触梯恩梯的工人，发现接触梯恩梯的工人中有19例肾小球滤过率比对照组有显著升高，有的工人还出现局部钠储留。

3.2.4 流行病学研究

第一次世界大战前，梯恩梯被认为是无毒的。由于在第一次及第二次世界大战中，大量生产、使用梯恩梯，梯恩梯中毒以至死亡的病例不断发生，引起了人们的重视。梯恩梯流行病学的研究始于第一次世界大战后期。

Voegtlin等^[4]人对一家大炮弹装药厂的梯恩梯中毒作了调查，检查了237名梯恩梯工人（男性149人和女性88人），表明72.5%的工人有贫血：80名男性和39名女性患有轻微贫血症，32名男性和19名女性患有中等贫血症，只有1名男性患有严重的贫血症。轻度贫血症被定义为男性血红蛋白少于84%或红细胞数低于400万/mm³，女性血红蛋白少于80%或红细胞数低于370万/mm³。中等贫血症血红蛋白在60%~71%；严重贫血症血红蛋白在60%以下。检查结果表明，男女两种性别的贫血症几乎有相同的百分比，贫血症的敏感程度与年龄没有直接关系。梯恩梯中毒工人的个体敏感性变化的事实说明接触时间和敏感程度没有一定

关系。调查发现，仅有48%的贫血症病人嘴唇发绀，但不论贫血症的病情轻重，时常存在口腔粘膜的发绀。有39%的贫血症病人提到有皮肤发绀。曾调查了没有患贫血症的66名工人，发现他们的血液有某些不规则性，也有发绀或苍白。这说明他们的身体吸收了梯恩梯，但还没有引起贫血症。在血检中，血红蛋白的含量对诊断梯恩梯中毒有重要的指导作用。

有人对36名自愿者做了从皮肤上有效地洗掉梯恩梯的研究，用脂肪酸的水溶性盐和水清洗，仅能从手和前臂上清洗掉少量的梯恩梯。10%的亚硫酸钠水溶液是从皮肤上洗掉梯恩梯的有效清洗剂。

Stewart等人^[41]对62名自愿学生做了梯恩梯毒性影响。他们送入装药厂的工作时间不等，4周到11周。在研究期间，他们均接触梯恩梯的情况是：在装药车间的52名学生为 $0.3\sim 6\text{mg}/\text{m}^3$ ；在装药车间熔化工房工作的10学生为 $0.3\sim 1.3\text{mg}/\text{m}^3$ 。在工作期间，大多数学生的健康状况良好。85%的受试学生血红蛋白和循环红血球的水平降低了，这说明梯恩梯有溶血剂作用。骨髓对这种损害作出的反应是增加红细胞生成素和增加环网状红血球。在脱离梯恩梯接触后，网状红血球可达到最高水平，20%的受试者的血浆胆红素有明显的增加。工作在熔化工的那一组，他们那里的室温和空气中梯恩梯的含量比装药车间，他们的溶血作用最大。

有人对与梯恩梯接触的250名男性和103名女性工人和在同工厂工作的没有从事梯恩梯作业的55名男性和50名女性工人进行了医学研究。从事梯恩梯作业的男工平均雇用了八个月，女工满三个月，没有发现严重的梯恩梯中毒病例^[42]。在病历和身体查中，有21名工人属于早期或轻微的梯恩梯中毒。对于早期的梯恩梯中毒诊断，没有独立可靠的实验依据。最有效的实验结果表明梯恩梯中毒会使血红蛋白含量、血细胞比容或红细胞计数降低和黄疸指数、泌尿粪卟啉水平轻微增加。血液研究揭示有14名

从事梯恩梯作业男性工人具有较严重的贫血症。贫血症是血红蛋白过少的类型之一，血红蛋白过少是由红细胞内的血红蛋白损坏引起的。

某种疾病在试验工人组里比对照组里更频繁发生。其症状是疲劳、不适、昏昏欲睡、厌食、恶心、呕吐、腹痛、头痛、头晕和多尿症。另外，发绀和苍白也常常在这些工人中发现。发绀的原因是未知的，也不能把它归因于病人血液的高铁血红蛋白水平低，没有发现发绀与血红蛋白含量或红细胞数有联系。

对105名从事梯恩梯作业的工人和142名没有接触梯恩梯的工人的对照研究表明，梯恩梯中毒早期的反应是单核细胞数的增长，单核细胞数的增长与存在的症状、与接触梯恩梯的类型或接触时间长短都没有关联，在脱离梯恩梯接触后的2~3个月内，单核细胞数还在减少。

有人调查了美国政府所拥有的101家工厂，这些工厂生产了美国95%的炸药，年均操作工人有30.9万人，在1942年2月至1945年4月的37个多月中，累计有操作工人96.8万人，他们当中仅有22人因梯恩梯中毒而死亡。在炮弹、炸弹装药厂工作的1.67万人，全部接触梯恩梯。1943年春季中毒人数最多，平均每年每千人中有8人中毒。在最后一年半时间，尽管这期间生产量大增，但由于采取了工业卫生措施，梯恩梯中毒人数，却大大减少，比1943年春季的梯恩梯中毒却减少了70%^[2]。

有人对35名健康工人作了接触梯恩梯的研究，这些工人接触梯恩梯1年到19年，平均9.9年。大多数工人在空气中梯恩梯含量为0.2~1.0mg/m³的环境中作业。最常见的症状是由于粘膜受到刺激导致的喷嚏、喉炎和咳嗽。由于胃肠受到刺激产生的胃痛、便秘、肠胃气胀接踵而来。没有查出发绀病例。特别是在碾压、结晶、清洗单元，工人普遍抱怨皮肤受到刺激，然而在检查期间没有查出单纯性皮炎。在眼病检查中没有查出任何白内障。梯恩梯作业的工人除血红蛋白的浓度稍低外，其血象与对照组几

相同⁽⁴⁷⁾。

3.2.5 梯恩梯中毒治疗

治疗梯恩梯中毒的主要目的是使已吸收的梯恩梯或代谢物尽快排出。因此，梯恩梯中毒的处理，首先是使所有直接接触梯恩梯的人员立即脱离接触，以防止进一步吸收。并应尽快把中毒者被污染的衣服脱掉，用肥皂和水清洗皮肤，剪掉被污染的指甲。然后用乙醇碱或指示剂肥皂检查是否已把梯恩梯全部从皮肤指甲上洗掉。在清洗过程中及其后，应注意给中毒者保温以免受凉。在暂时脱离接触时应检查中毒者的血象：血红蛋白数应为 10% 或更低；白血球应为 10000 个/ mm^3 或更高；淋巴细胞超过白血球的 35% 。

再生障碍性贫血的治疗，应给患者经常输送新鲜血液以维持生命。其它治疗措施包括应用粗制肝浸膏、黄骨髓浸膏、补铁剂、维生素B、C、K、P以及高碳水化合物。但是，即使精心治疗，预后还是不良，多在短期内死亡。只有在骨髓的功能恢复正常后才可能良好。在骨髓恢复之前，必须防止感染，即使一疏忽，甚至一次磺胺药使用不当，都可能造成不堪设想的后⁽⁴⁸⁾。

黄疸症是梯恩梯中毒的严重表现，可危及生命。必须给患者输入葡萄糖和口服大量碳水化合物，保护肝脏。必须注意防止复

吸入氧气和二氧化碳的混合气体对治疗紫绀有一定的效果。

3.2.6 预防措施

从事梯恩梯作业的所有人员都应该进行医学检查，检查的重点应放在血红蛋白和血象的异常状态测定、血液和尿中胆红素的测定以及尿样中梯恩梯代谢物的测定上。

工作地点应该充分通风，并应经常测定空气中的梯恩梯含量，使最高容许浓度低于规定的标准：中国和原苏联低于 $1\text{ mg}/\text{m}^3$ ，美国为 $0.5\text{ mg}/\text{m}^3$ ，德国为 $1.5\text{ mg}/\text{m}^3$ 。

对于污染空气的操作，例如熔化、浇注等应设隔离室，并做好通风和换气。

应避免皮肤和梯恩梯直接接触，有些操作应用手柄等机械装置来代替手操作。应穿合格的防护服，防护服应经常洗。车间应有洗澡设施，每班后都要洗澡，更衣，洗澡应用10%的亚硫酸钾肥皂。如果皮肤上有梯恩梯会使皮肤发红，工人应洗至红色消失为止。工作时还应戴防护镜以保护眼睛。

食物和饮料必须和工作区域隔开，应到规定的净化工段用餐，以防污染的手和衣服沾染食物而吸收梯恩梯。

参加梯恩梯作业的人员应该严格挑选，在梯恩梯制造各工序不得录用18岁以下的青年当工人，也不得录用患有贫血迹象、胃病、消化不良、慢性酒精中毒或哮喘的工人等。

梯恩梯作业工人应该定期轮换，调到不与梯恩梯接触的车间或工房工作。

3.3 对动物的毒性

在第一、二次世界大战期间，有大量的接触梯恩梯的弹药工人中毒，且有相当大的一部分因中毒而死亡，促使人们用动物进行模拟实验，来研究梯恩梯的毒性作用。

1. 小鼠

小鼠经口服含4.12%梯恩梯的花生油溶液后，持续1~2h，发生强直性痉挛。实验得出雄鼠的 LD_{50} 为 $1014 \pm 52\text{mg/kg}$ ，雌鼠的 LD_{50} 为 $1009 \pm 54\text{mg}^{(9)}/\text{kg}$ 。

2. 大鼠

大鼠经口服含4.12%梯恩梯的花生油溶液后，在5~15min内，大鼠出现对称性协调的痉挛，并持续1~2h。实验得出雄鼠的 LD_{50} 为 $1010 \pm 41\text{mg/kg}$ ，雌鼠的 LD_{50} 为 $820 \pm 32\text{mg/kg}$ 。存活的大鼠有呼吸抑制，并伴有痉挛，常出现紫绀和共济失调，但

4~48 h 内恢复正常。给药后10~20min内,在大鼠尿里出现鲜红的色素^[10]。

把雄性大鼠分成三个不同的剂量组,每个剂量组每两天注射大相同的剂量,每一只动物要接受9次注射。收集尿液做尿卟啉检查,在第一次注射后鼠尿是红色的。I组接受梯恩梯200mg/尿液中的尿卟啉没有任何变化。II组接受梯恩梯400 mg/kg,第六次注射后显示出尿卟啉大量增加。与此同时,III组接受梯恩梯600mg/kg,在第四次注射后检出了尿卟啉。最后这组可观察到肝损伤。修正的显色试验呈阴性,证明了尿卟啉与尿中的梯恩梯无关的观点。仍用雄性大鼠又作了四个附加组的试验,除对照组外, I、II、III组分别喂以200、400和600mg/kg梯恩梯剂。I组尿卟啉无任何变化,II和III组检出了尿卟啉。喂鼠用的含2%阿拉伯胶的梯恩梯水悬浮液,每两天给药一次,持续14天,发现胃肠道对梯恩梯的吸收比皮下注射快得多。各次实验结果见表3-2。

表 3-2 大鼠接受梯恩梯后的卟啉排泄情况

梯恩梯剂 /mg·kg ⁻¹	给药途径	尿卟啉总平均值/mg·100 g ⁻¹		备注
		给药前	给药后	
对照	皮下注射	6.1	6.9	
200	皮下注射	4.6	5.5	
400	皮下注射	5.8	11.3	第六次注射后
600	皮下注射	4.0	11.8	第四次注射后
对照	灌胃		无变化	
200	灌胃		无变化	
400	灌胃	1.3	6.3	第二次给药后
600	灌胃	5.4	15.3	第二次给药后

有人研究了梯恩梯急性中毒。给大鼠皮下注射梯恩梯花生油液,剂量为0.5~1.0g/kg,注射后数分钟,大鼠尿液呈鲜红。1h后大鼠表现严重病态;48h后,部分大鼠呼吸微弱,然后

死去。尸检发现：肝萎缩，颜色发黑，镜检未见肝脏脂肪浸润或坏死^[4]。

对梯恩梯慢性毒性作用的研究，系以分别混在蛋白质、碳水化合物和脂肪三种基本食物中的0.15g/kg剂量的梯恩梯喂大鼠。只有接受混在脂肪食物中梯恩梯的大鼠，尿液才呈现红色。在最初几天，大鼠的体重迅速下降，随后体重稳定。在头两个月内，表现虚弱，贫血急剧发展，同时查出肝损害，包括从脂肪浸润到肝实质细胞急性坏死；血液中出现幻红细胞、网织细胞、多染红细胞；骨髓中成红细胞增生；脾脏内铁血沉着。大约在第三周开始脱毛，肩胛部脱毛较多。一般在一个月或6周内，发生死亡。

给雄性大鼠用梯恩梯灌胃，每天剂量为100mg/kg，共30d，获得相似结果。同时出现体重减轻，斑状脱毛，鼻出血，瞳孔缩小。据认为，这些变化可能与含吡啶核或酸酶参与梯恩梯的生物转化和高铁血红蛋白分解有关。曾有人提出采用维生素B₆和维生素PP治疗梯恩梯职业中毒。

为研究梯恩梯的毒性作用，在鼠的食物中分别加入0、0.002、0.01、0.05和0.25%梯恩梯，喂食时间在13周以上。这些接受最高剂量的大鼠显示出有红细胞、血红蛋白和血铁比率减少的贫血症，并观察到脾和肝增大。临床化学值的变化包括胆固醇升高和谷氨-丙酮转氨酶活性受到抑制。这些毒性症状与狗类似。大鼠的谷氨-丙酮转氨酶抑制在13周以后出现，显示有累积毒性。服用中等剂量梯恩梯的大鼠可观察到贫血症的病态^[9]。

为了验证梯恩梯对鼠神经肌肉接点的兴奋性的慢性中毒反应，每天给大鼠口服30mg/kg梯恩梯（为2%的淀粉溶液），共60d。观察到在神经肌肉接点兴奋性的中毒反应为双相反应：服梯恩梯第15天，兴奋性降低；第25~60天，兴奋性增高。60d以后，大脑匀浆中磷脂含量减少，二苯胺反应增加。服维生素B₆和维生素PP后，这些反应都减弱。脑胆碱酯酶活性无变化，而血液中胆碱酯酶活性增加。

对成年雄性大鼠经腹膜注射 100 mg/kg 的梯恩梯，在注射后 24 和 48 h，将这些动物杀掉，检查他们的大脑、肝和肾。在体解剖中发现梯恩梯引起了大脑、肝和肾脏生物膜和细胞组织形态变化，在大脑和肾比在肝脏更显著。梯恩梯可使肝和肾的磷酸尿核苷-葡萄糖醛转移酶活性和肾的环氧化物水解酶活性增高。在大脑里当肌酸激酶活性增加时，琥珀酸氢化酶活性降低。梯恩梯注射后，在大脑、肾脏和肝脏中已降低的谷胱甘肽含量升高了。Zitting A 等人认为梯恩梯硝基还原基团的形成可能有有害作用的原因^[4]。

为研究梯恩梯对各器官内儿茶酚胺和 5-羟色胺水平的慢性中反应，每天给大鼠 0.2g/kg 梯恩梯，给药后 2 个月，大鼠的心和大脑的去甲肾上腺素水平降低。每天给鼠口服 0.1mg/kg 梯恩梯，持续 3~30 d，结果鼠的肝脏和脑内的 5-羟色胺水平降低，单胺氧化酶活性增高。另外，这些大鼠的总蛋白和白蛋白水平降低，血清中的 β -和 γ -球蛋白水平增高。

Arzyaeva 用各种方法测定了接受过 0.8mg/kg 梯恩梯处理的鼠的肝功能。结果指出，测定血清中的胆红素和尿中的尿胆原，进行半乳糖负荷试验、戊硫代巴比妥试验、乙烯醛和麝香草酚酞磺酸钠试验，均有助于在小型实验室里查出早期肝脏损

Leuine 等人在关于大鼠的毒性研究中，每天以 1、5、25、125 或 300mg/kg 剂量的梯恩梯中的一种剂量，分别喂食 20 只动物（雄、雌各 10 只），共喂 13 周，梯恩梯混入食物中使用。结果表明受试动物的贫血症似乎与剂量相关。在每天 125mg/kg 或更大剂量下，血细胞比容、血红蛋白和红细胞数减少较明显。在每天 25mg/kg 梯恩梯剂量下可观察到轻微的高铁血红蛋白症。在每天接受 125 或 300mg/kg 梯恩梯剂量下，在显微镜检查下可以观察到脾红髓和肝内的巨噬细胞的像血铁黄素似的色素和脾红髓窦

状小管充血，而脾的绝对和相对重量的升高与剂量相关，但观察到骨髓毒性。实验者从这些观测中推理，梯恩梯诱发贫血的作用是器官内的溶血性。梯恩梯的另一个毒性作用的例子：天接受300mg/kg梯恩梯剂量的大鼠尸检中发现的睾丸萎缩。

3. 豚鼠

给豚鼠口服梯恩梯粉，剂量为每天或每两天0.2~0.5g，续3~8d。给药总量为0.6~2g。动物出现严重贫血，大部高色素型，伴有网织红细胞数增多、明显的白细胞增多症和血小板减少症。用4.12%梯恩梯花生油溶液给10只豚鼠做局部皮敏试验，有40%豚鼠出现中度致敏反应^[10]。

Bizzarri将豚鼠暴露在梯恩梯蒸汽中，一天两次，每次共30d。开始发现红细胞增加了200万，红细胞大小不均，出异形红细胞和红细胞增多症^[4]。

为研究豚鼠神经系统的慢性梯恩梯中毒反应，将500mg梯溶于30%羊毛脂基质中，然后涂擦到豚鼠背部皮肤上，分别擦后的第2、第6和第11个月杀死，再作脑脊髓、脊神经节、骨神经、臂丛的组织切片检查。于第二个月处死的动物尸检发现：脑白质稍有破坏，血管严重扩张和出血，血管周围有淋巴细胞堆积，呈蛭状，且血管周围间隙含有白蛋白液体，脑干神经细胞形成细胞浆空泡。第6个月处死的动物尸检发现：皮质下核的神经细胞营养不良。中毒11个月后的动物，其血象的特征性细胞浆中的酸性磷酸酯酶的活性降低，血管内皮中的磷酸酯酶的活性增加等^[11]。

给豚鼠皮下注射梯恩梯，剂量为0.8g/kg，豚鼠出现溶贫血。

4. 兔

梯恩梯喂兔或用梯恩梯擦在皮肤上（没有给出定量和细）产生了肝损害，类似于人类梯恩梯诱发的黄疸。血液损害表现单位体积的细胞数下降，血红蛋白含量下降，存在多染色细

细胞的吞噬作用（尤其在脾中明显）。导致肝损害的主要因素可溶血现象，高铁血红蛋白的形成，胆汁分泌过多，所有组织息，在肝脏内梯恩梯直接毒性、骨髓细胞增生和肾功能衰

通过实验还查出兔发生梯恩梯中毒后，总血浆蛋白减少50%，是白蛋白减少。

曾给兔皮下注射梯恩梯，剂量为0.65 g/kg，兔出现低色素性，并发急性白细胞和血小板减少症^[4]。

如每两天给兔皮下注射 200 mg/kg 梯恩梯，兔可存活 17~。肝显示轻度到中度脂肪变性，脾脏显示明显的骨髓铁血黄着症。

有人用 6 只兔作了皮肤刺激性实验。将梯恩梯用花生油配成糊状物，涂于刮去毛的皮肤上，梯恩梯对皮肤有轻度的刺激。施用后 24 h，皮肤出现红斑。用 50% 梯恩梯花生油糊状物，只兔进行眼刺激实验，未见兔眼有刺激反应；但在处理 24 h 兔眼周围有红斑^[10]。

有人研究了梯恩梯对血液、肾脏、肝脏中的磷酸酯酶水平的反应，将 10 只兔分为两组，一组 4 只为对照组，另一组 6 只实验组。每 48 h 用含 2 mg 梯恩梯水悬浮液灌胃一次。每 10 d 次对照组和实验组动物的血液，测定磷酸酯酶的活性。60 d 动物杀死，取出肝肾，测定其中的酶的活性。在前 30 d，磷酸酯酶的活性缓慢地进行性降低，然后活性较快降低；到 60 d 后，约为对照组平均值的 50%。肾和肝中的磷酸酯酶活性都降

Pecora 研究了梯恩梯对兔的血浆蛋白的慢性中毒反应。他用兔实验，每隔 7 d 给兔口服梯恩梯 20 mg。兔的血浆蛋白总 (38%)、白蛋白 (75%) 和纤维蛋白原 (25%) 都逐渐降低，球蛋白保持相对稳定；而尿中氮量则显著升高。产生这些症由于梯恩梯作用于肝脏、骨髓的结果^[4]。

Pecora发现兔因梯恩梯中毒时血小板数降低,凝血酶原或血块凝缩时间无明显变化^[4]。

为观察梯恩梯慢性中毒对尿卟啉排泄的影响,曾给一组兔(3只)每周口服0.02 g梯恩梯,共服4周;给另一组兔(3只)每周口服0.01 g梯恩梯,共服5周。结果尿卟啉水平上升,并与剂量有关。

Foulerton给兔皮下注射梯恩梯溶液,证实了梯恩梯有毒。他实验了体重各为2.26和2.05 kg的兔,分别给两只兔口服(总共8.4 g,30 d分21剂服)和皮下注射梯恩梯(22 d内注射13次,梯恩梯总量不超过4.75 g)。结果发现无论是口服或皮下注射梯恩梯后,尿的颜色均加深,呈咖啡色;尸检发现肝脏有大量脂肪,特别是在中央静脉周围;脾脏充满了粗的和细的棕色色素颗粒;还发现经口服的兔肾小管上皮细胞皮质区肿胀,皮下注射梯恩梯的兔肾盂充满了固体脂肪塞^[4]。

5. 猫

Bredow等人通过腹膜给猫注射剂量为0.10至0.15 g/kg的梯恩梯,在3.5~5.5 h内,引起动物死亡。用0.04 g/kg以上剂量引起了猫的神症,包括惊厥,后腿瘫痪、体温降低和增加液分泌。组织学检查,发现红细胞被吞噬,形成高铁血红蛋白;肝脏有中度脂肪变性。

Foulerton对猫作了急性毒性试验,将梯恩梯分为两剂与食物混合,给一只体重4.75 kg的猫口服,第一剂剂量为0.75 g,24 h后给第二剂剂量为0.5 g。服第一剂后猫无中毒反应,但服第二剂19 h后,猫呈半昏迷状态,还不断的抽搐,在服第一剂的49 h死亡。猫的体重减少了400 g,并于最后一天无尿。尸检发现膀胱里的尿高度浓缩,仅有0.5 mL,浑浊,几乎呈黑色;肾脏组织学检查发现肝脏有轻度肝小叶细胞浸润,肝切面散布着数脂肪球;除肾小体外,肾皮质部分充满大量的脂肪球;髓质部分含有一些棕色物质,但其染色特征与含铁血黄素不同。研究

认为是肾小管阻塞，造成尿毒症致死^[42]。

他又研究了梯恩梯对猫的慢性中毒反应。他给1只质量为3.75kg的猫吃混有0.5g梯恩梯的瘦肉和鱼，每过三天或四天给一次，持续3周。因猫大口吞食时打喷嚏和流涎，计算吃入的梯恩梯总量不准。结果猫表现完全健康，体重也未减轻。他又将1g梯恩梯混入凡士林油中，每天全部擦至剃光毛的皮肤上，连续3d，随后又增加3剂，每隔2d涂擦皮肤一次。因此在12d内用了6剂梯恩梯凡士林油，共6g梯恩梯。到第13天，猫就昏睡不醒，生命垂危；但到第14天，有所好转。又在第15、16天各用1g梯恩梯擦皮，第17天用1.5g擦皮。第18天猫即死去，体重减轻2.6kg，膀胱里充满尿，尿中含有大量脂肪，肾脏和肝脏出现脂肪浸润，心脏、肺脏和脾脏出现咖啡色素，但与含铁血黄素的特性不同。

Lillie给猫每天注射50mg/kg梯恩梯，4至9d猫死亡^[43]。尸检发现，肝细胞有轻度到中度细小脂肪颗粒沉着的脂肪变性，有轻度含铁血黄素沉着症；脾出现轻度至明显的骨髓组织增生和轻度到中度的骨髓含铁血黄素沉着症。每天用20mg/kg梯恩梯剂量给猫皮下注射10至30d，或以相同剂量喂食21至30d，经组织学检查发现脾髓网状内皮组织和肝细胞有相当明显的含铁血黄素沉着。

6. 狗

用1.5mg/kg剂量的梯恩梯溶液给狗静脉注射后3~6h，狗后腿的时值^①减少，这说明梯恩梯已引起对神经和肌肉的刺激。

Kramer和Meierhof曾经用经口、擦皮、皮下注射的途径给狗用药作梯恩梯毒性作用的研究^[44]，他们把梯恩梯，或把含有黄

① 在研究引起兴奋所需要的刺激强度和持续时间的关系时，可以看到刺激的持续时间愈长，则引起兴奋所需的强度愈小。当刺激时间足够长时，引起兴奋最低的强度称为“基强度”。以两倍于基强度的电流做刺激时，引起兴奋所需要的最短刺激时间称为“时值”。在临床上，时值常被用来作为反映神经或肌肉兴奋性的指标^[13]。

油的梯恩梯给狗口服；或把梯恩梯调入猪油中涂擦在狗的皮肤上；或把梯恩梯溶于橄榄油中给狗皮下注射。狗中毒后出现如下症状：腹泻、抑郁、粗暴、虚弱、消瘦、白细胞增多。只有给狗口服梯恩梯，才能观察到呕吐，这显然是由于梯恩梯对胃的直接刺激。动物毒性症状出现的快慢和持续时间与梯恩梯的剂量、用药频率和给药方法密切相关。尸检发现肝细胞中心变性、毛细血管充血。Voegthin 等人长期给狗口服5~33mg/kg梯恩梯，狗发生紫绀、流涎、腹泻、共济失调、黄疸和贫血。通常在开始中毒时出现紫绀，死亡前体重减轻。其中有六只有显著的黄疸。血液的破坏是由于在脾脏、肝脏和骨髓中细胞吞噬作用增加导致了红血球损害造成的。在梯恩梯停用后，血液更新又可缓慢地进行。研究者认为，黄疸是血原性的并且是由某些器官内的血红蛋白和吞噬细胞大量破坏引起的，在动物中并没有发现急性黄色肝萎缩。

Von Oettingen 等人研究了狗吸入梯恩梯蒸气的中毒反应。将4只狗吸入剂量为50 mg/kg梯恩梯蒸气，每周吸入5次，共2周。以后又吸入剂量为100 mg/kg梯恩梯蒸气2周。狗的状态基本良好，只有2只狗体重分别减少0.8和1 kg，实验前后血象基本一致。他们认为，要使梯恩梯挥发到足以使狗全身中毒的蒸气量是很困难的。后来又采用了吹入法给狗施用梯恩梯。他们将狗分成两组，每组3只，分别吹入25mg/kg和50 mg/kg梯恩梯细粉，每周5 d，共17周。结果发现两组中毒症状基本相同，体重持续减轻到6 kg，流涎、呕吐、腹泻、里急后重、虚弱、膀胱括约肌痉挛和共济失调；后发展成中度贫血，红细胞和血红蛋白降低。尽管这些狗接触梯恩梯持续了几周，以后还是恢复了健康。没有发现血象的变化。在尿液中可以测量到梯恩梯的代谢物4-氨基-2,6-二硝基甲苯。除了胃肠道系统的中度刺激和膀胱较严重刺激外，对包括肝在内的各器官作病理检查，未发现损伤^[4]。

为了确定狗产生慢性中毒症状的梯恩梯的最大非致死剂量，

用了8只雌狗，体重在5~11 kg间，分成4组，每组2只。把梯恩梯掺入磨碎的马肉和饼干中，分别给予狗5、15、25和100 mg/kg剂量的梯恩梯，每周6 d，共4周。全部狗的中毒症状基本相同。口服15、25和100 mg/kg剂量组的狗于口服第二剂梯恩梯后出现中毒症状，口服5 mg/kg剂量组的狗于口服第3剂后出现中毒症状。在实验开始7~10 d内，狗表现出严重病态，共济失调，眼睛震颤运动，腹泻，尿色变深。到第2周末，全部狗明显好转。他们又进一步实验，每天给狗口服剂量为50 mg/kg梯恩梯，共12周。尽管这个剂量能使狗发生慢性中毒的严重症状，但是在3个月实验期间，未发生死亡，血液中抗坏血酸量没有下降，尿中抗坏血酸排泄量也未增加。

Horecker作了这样一项研究，每天以剂量为50 mg/kg梯恩梯染毒2只狗，在狗的静脉血中发现有高铁血红蛋白形成。每天从狗身上抽取静脉血样品，分析高铁血红蛋白和血红蛋白总量。第1只狗染毒11 d，在此期间高铁血红蛋白占血红蛋白总量的15%~20%，血红蛋白总量，逐步地由15.3 g/100 mL降低到9.3 g/100 mL，停止染毒4 d以后，高铁血红蛋白消失了，血红蛋白总量增加到9.8 g/100 mL。第二只狗连续暴露了9个月，分析了前三次的血样，在此期间，高铁血红蛋白含量保持在25%左右，总血红蛋白量从16.0 g/100 mL降到13.0 g/100 mL。在停止染毒后，高铁血红蛋白比第一只狗消失得较慢，总血红蛋白量有轻微的增^[9]。

Kleiner在三个月里每隔一天给狗皮注梯恩梯20到50 mg/kg，观察到胆汁的形成和胆汁分泌的抑制^[4]。Hart把狗分成三组，每组雌雄各3只，每天给予0.02，0.1和1.0 mg/kg梯恩梯，持续90 d。实验二周后，发现呕吐缓解，外观、行为、食欲、体温、血液化学、尿分析以及尸检中各器官的解剖学和组织学检查，均未出现中毒迹象。实验组与对照组无明显差别^[24]。

关于梯恩梯对胃分泌功能的影响，用狗进行了长期实验。在

2年半内，给狗施用剂量为0.1~1 mg/kg 和 5~20 mg/kg 梯恩梯，狗胃液中的磷酸酯、氨和乳酸含量增加，还观察到形态的变化类似于剥脱性胃炎。

对于狗的复合剂量研究^[12]，每天用0, 0.2, 2.0和 20mg/kg 梯恩梯胶囊喂狗，持续13周。接受最高剂的狗，患有红细胞、血红蛋白和红细胞比容减少的贫血症，毒性作用包括脾（含铁血黄素沉着）和肝的增大及体重降低。临床化学变化包括胆固醇升高和谷氨-丙酮转氨酶活性降低。大多数毒性影响是可以恢复的。

7. 猴

Hart 用一群年龄在36~56个月的恒河猴作梯恩梯毒性研究，把这群猴子分成三个剂量组，每组雌雄各3只。每天给猴口服1.0, 0.1和0.02mg/kg的梯恩梯，每天外用一次梯恩梯的甲基纤维素水溶液，每周用药7天，共13周。每天都研究它们的外观、食欲、活动、行为、体重、血液化学并作了血液学、尿、肝功能和血浆梯恩梯浓度的检查。实验的第一周，实验组和对照组体重均减少10%，只是对照组恢复快一些。尸检发现，服用最高剂量组中有2/3猴的骨髓没有正常的巨核细胞。这可能与血小板减少症有关，但在死亡前没有作血小板检查项目。还发现服用高剂量组的猴的肝细胞的胞浆中有较多的含铁血黄素沉着。肝脏和骨髓上述变化的毒理学意义尚不明^[2]。

3.4 致癌性、致畸性和致突变性

对于梯恩梯有没有致癌性，许多学者进行了大量的研究。至今尚未见到在梯恩梯作业工人中有致癌反应的报道，在梯恩梯慢性中毒致死病人的尸体解剖中也未发现肿瘤存在。

Schepers 报道了动物致癌性研究的情况。曾将动物置于含有梯恩梯的空气中，企图诱发包括肺癌在内的特异性肺损害。他们将豚鼠、大鼠和小鼠暴露于梯恩梯气溶胶中，分别为每月平均24

次、18次和15次，研究结果未发现肿瘤病变^[2,4]。

有人每天给大鼠喂0.15g/kg剂量的梯恩梯，持续120d，没有发现受试动物体内有肿瘤形成。

把20只大鼠背部涂擦含30%梯恩梯的羊毛脂溶液，每周5次，共六个月。实验后，只有50%大鼠的胫骨骨髓出现染色体变化，20%出现有丝分裂、染色单体变化、染色体断裂和离位现象，染色体数没有变化。研究者们指出，这些大鼠的后几代可能出现畸形^[4]。

利用鼠伤寒沙门氏菌的菌株，通过艾姆斯试验系统^①，研究了梯恩梯的致突变性。在续加物的浓度为0.5~10μg/ml时，梯恩梯是一种移码突变剂，其特征为线性突变响应曲线；若浓度在10μg/ml以上，便可阻止实验细菌的生长，而且梯恩梯加速了移码指示菌株TA-98的回复速率。梯恩梯的主要微生物代谢物无致突变作用^[4,18]。

由于梯恩梯和2,6-二硝基甲苯的结构类似，而2,6-二硝基甲苯是一种明显的致肝癌的物质，为此有人进行了梯恩梯对哺乳动物的致突变性的体外研究^[14]。研究结果表明，只有在辅助新陈代谢系统S9-mix缺乏时，梯恩梯的致突变反应才呈阳性。借助于辅助的新陈代谢的活化，梯恩梯就被转化为非诱变性的一类。据研究者说，梯恩梯在体外的生物转化很可能不同于体内，梯恩梯在肝脏内显示肝毒，但它不是遗传毒物。

有人对一组14名梯恩梯工人的尿样进行了突变性化验，并对一倒班后工人尿样中的硫醚浓度与一休长假后工人的尿样进行了

① 艾姆斯试验 (Amestest) 是一种以突变型的微生物作为回复突变的诱突变试验。Ames用鼠伤寒沙门氏菌株作为指示微生物，经人工诱变 (正向突变) 由野生型成为营养缺陷型的突变型菌株，此菌株为组氨酸缺陷型，由于它失去了合成组氨酸的能力，故不能在缺乏组氨酸的培养基上生长。如测试物具有诱突变作用时，可使此菌株产生回复突变，由组氨酸缺陷型突变为能够合成组氨酸的野生型，在缺乏组氨酸的培养基上也能够生长。在测试系统中加入动物的肝微粒体制剂，可以弥补体外试验的不足，以提高试验的阳性率^[13]。

比较。许多遗传毒性化合物与细胞蛋白或核酸结合，引起代谢并与谷胱甘肽共轭，这和尿排泄前的硫醚的作用是一样的。硫醚在尿中的浓度已经用于暴露遗传毒性化合物的测定上。

3.5 代谢和降解

3.5.1 试验方法

使用含 ^{14}C 示踪原子梯恩梯以大鼠作试验，把剂量为 $1\text{ mL}/100\text{ g}$ 的梯恩梯制成花生油悬浮液，用胃管注入大鼠的胃中，然后收集呼出的 CO_2 ，排泄出的粪和尿及用药 24 h 后的动脉血；并把肝、肾、脑、肺和大腿肌取样分别分析其放射性。结果表明，大约有使用剂量 53% 的放射性物质在尿中排出， 26% 存在于胃肠系统和粪中，在肝和肾中也有少量放射性物质存在，在呼出的气体中也能检测到放射性元素⁽¹⁰⁾。

对大鼠、小鼠、兔和狗使用 ^{14}C 梯恩梯做试验，大鼠和小鼠经口剂量为 $100\text{ mg}/\text{kg}$ 溶于油中的梯恩梯，兔和狗为 $5\text{ mg}/\text{kg}$ 。在用药后，把动物放在代谢笼内，分别收集 24 h 内的尿和粪。 24 h 后抽取血样，解剖动物，把组织和器官取出分析其放射性。用含有 ^{14}C 梯恩梯的花生油溶液涂在受试动物背部刮去毛的皮肤上，涂擦面积为小鼠 $2\sim 4\text{ cm}^2$ ，大鼠 $8\sim 10\text{ cm}^2$ ，兔 $150\sim 200\text{ cm}^2$ ，狗 $200\sim 300\text{ cm}^2$ ，其剂量为 $50\text{ mg}/\text{kg}$ 。然后，分别收集 24 h 的尿和粪，在 4 、 8 和 24 h 分别抽取鼠尾巴的静脉血。在 24 h 后，将其它动物麻醉，抽取血样，解剖动物，取出组织和器官作放射性分析。

结果表明，大鼠、小鼠、兔和狗经口使用的梯恩梯很容易吸收，大部分随尿排出，只要少量随粪便排出。使用剂量的大部分在胃肠系统出现，血液、肝、肾并偶见脾、肺也含有较高水平的放射性。兔肺组织中的 ^{14}C 含量比在血液里高 $9\sim 14$ 倍。

敷于皮肤上的梯恩梯被吸收后，大部分在尿中排出了，在

粪便和胃肠系统也发现一定水平的放射性，它们有可能经胆汁管排出。经皮肤吸收的梯恩梯24 h后随尿和粪便排出的总量比经口服用同样剂量时少，尿的颜色呈亮红色。而在皮肤上敷用，残留于动物脂肪中的放射性比经口服药后高。

3.5.2 代谢过程

对动物和人的机体中梯恩梯的代谢研究，主要目标是代谢物的分离和鉴定。

Channon等^[3,4]人调查了兔的梯恩梯代谢过程。一组12只兔，用胃管给每只兔灌入0.3 g 研细的梯恩梯悬浮液，收集给药24 h后的尿，从尿中分离出代谢物：4-氨基-2, 6-二硝基甲苯和6-氨基-2, 4-二硝基甲苯。他们推断代谢为一个两步还原机理，即先把梯恩梯分子中的硝基还原成羟氨基，然后再还原成氨基（见图3-1）。

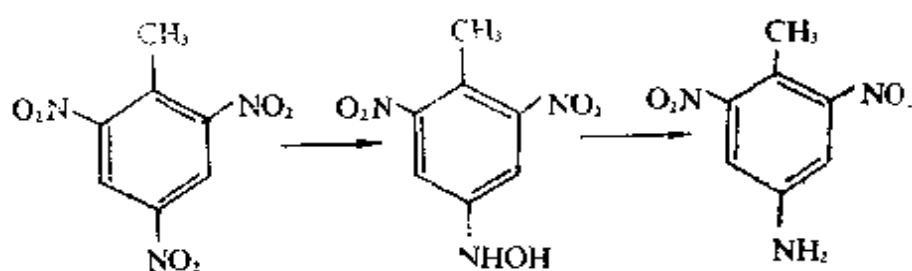


图 3-1 TNT转化为氨基二硝基甲苯的过程

尽管他们没有分离出化合物6-羟氨基-2, 4-二硝基甲苯，但分离出了少量的还原产物6-氨基-2, 4-二硝基甲苯。他们认为形成6-氨基-2, 4-二硝基甲苯和形成4-氨基-2, 6-二硝基甲苯的过程是一样的。

Channon 等人从兔尿中分离出了2, 2', 6, 6'-四硝基-4, 4'-氧化偶氮甲苯^[23]。他们进一步指出，服用梯恩梯的兔刚排出的尿中没有发现氧化偶氮化合物，由此可以推断2, 2', 6, 6'-四硝基-4, 4'-氧化偶氮甲苯不是梯恩梯的代谢物而是由4-羟氨基-2, 6-二硝基甲苯在提纯过程中形成的^[4]。他们认为，尿呈现红色是由于2, 4, 6-三硝基苯甲醇通过氧化过程形成的，见图3-2。

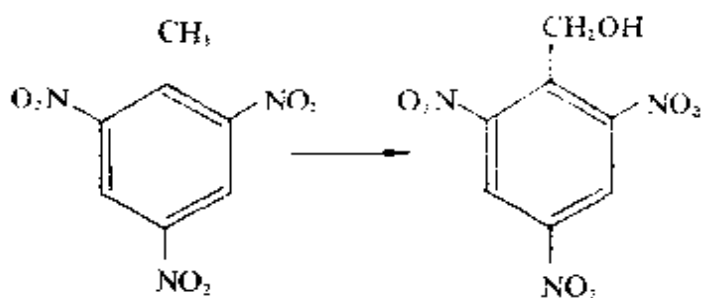


图 3-2 由TNT转化为三硝基苯甲醇的氧化过程

在尿中存在三硝基苯甲醇的假定系建立在以下事实的基础上：即只有喂了梯恩梯和三硝基苯甲醇的兔排出的尿才具有红色素。大约服用的梯恩梯剂量的47%作为葡萄糖苷酸排出，30%作为芳香族氨基化合物排泄。研究中发现，葡萄糖醛酸只能与含羟基的脂肪族和芳香族化合物化合。研究者们推断，服用梯恩梯的动物尿中检出的葡萄糖苷酸是从氧化产物（例如三硝基苯甲醇）中产生出来的。

Lemberg和Callaghan^[4]研究了梯恩梯在自愿受试人和大鼠体内的新陈代谢，并测定了军需厂工人尿中的代谢物，应用分光光度法和比色法测定了尿中的重氮化合物的含量^[25]。对于大鼠分三组进行实验，在第一组，把研细的梯恩梯放入几毫升牛奶中制成悬浮液，用软管直接注入大鼠的食管中，再将动物放入代谢笼中，收集每天的尿；第二组，把剂量为25~250mg/kg的梯恩梯放入玉米油或混入食物中，每天喂大鼠一次；第三组，把羊毛脂梯恩梯溶液（100mg梯恩梯加4g羊毛脂）涂擦到大鼠腹部刮去毛的皮肤上。结果表明，第一组约有20%大鼠尿中有氨基化合物出现，大部分在第一天排出，而少量的则在以后数天内排出。连续用药的第二组，有10%~15%的梯恩梯以尿中的重氮化合物形式排泄。第三组是通过皮肤给药的，在粪便中没有发现胺，在大鼠尿中的代谢物包括4-氨基-2,6-二硝基甲苯、2,4-二氨基-6-硝基甲苯和1,3-二氨基-5-硝基苯。在服用2,4-二氨基-6-硝基甲苯的大鼠尿中也发现了1,3-二氨基-5-硝基苯，它是体内

的梯恩梯脱掉甲基的实验根据。在大鼠的排泄物中没有发现羟基胺化合物。

接触梯恩梯的工人尿中的代谢物主要有2-氨基-4,6-二硝基甲苯,4-氨基-2,6-二硝基甲苯、4-羟氨基-2,6-二硝基甲苯和二氨基硝基化合物。

Snyder每天以50mg/kg梯恩梯的剂量喂狗,发现狗尿中含有4-氨基-2,6-二硝基甲苯和4-羟氨基-2,6-二硝基甲苯。尿中的4-氨基-2,6-二硝基甲苯用显色反应方法来测定,而4-羟氨基-2,6-二硝基甲苯利用X射线的不同衍射图谱来测定^[4]。

有人曾对两名接受试验的人,连续四天每天给1mg/kg剂量的梯恩梯,在24h内尿中的代谢物含有4-氨基-2,6-二硝基甲苯和2,4-二氨基-6-硝基甲苯,其数量约为梯恩梯吸收量的3%。在随后的24h,代谢物的含量几乎降到零。

曾选用两头小猪,把2g梯恩梯加3mL甘油混合,涂于小猪背部的一面,用纱布盖上,用腹带包扎好,5d后把包扎纱布去掉;在小猪背部的另一面,用同样的步骤重复做9d。动物放在代谢笼中,每天收集尿,在8d测验中,发现每8mL尿中含有0.002~0.014mg的4-氨基-2,6-二硝基甲苯。

将500mg细碎的梯恩梯放入两个受试人的双手的掌中,用力摩擦,然后戴上橡皮手套覆盖8h。据认为,由于戴上橡皮手套出汗,将会增加皮肤的吸收。在敷用梯恩梯后的15h里,收集的尿样中含有4-氨基-2,6-二硝基甲苯。

Westfall曾提取大鼠、小鸡、狗和猫的组织,在试管里进行梯恩梯还原试验,测定结果发现,有一部分产物是重氮化合物。由Bueding和Jolliffe做的另一项试管试验表明^[4],梯恩梯在肝组织浆液中经历着一个硝基分段还原形成最终产物4-氨基-2,6-二硝基甲苯的过程。在梯恩梯还原的每一步,用不同的物质来催化。梯恩梯的还原开始阶段由黄素蛋白引发,此黄素蛋白只能把梯恩梯还原到亚硝基化合物阶段。黄嘌呤氧化酶和另一种黄素蛋白可

把梯恩梯催化还原到羟氨化合物阶段。羟氨基二硝基甲苯以较低的速度最后还原为胺。动物组织在试管中使梯恩梯逐步还原的步骤见图3-3。

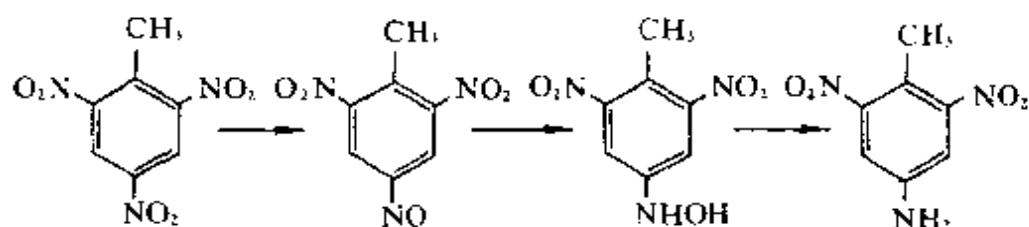


图 3-3 在试管中TNT于动物组织中的分步还原过程

关于梯恩梯在机体内的代谢研究,使用的动物是大鼠、小鼠、兔和狗,实验方法见 3.5.1,代谢物用薄层分析法分离。大鼠尿中含有大量的二元胺(主要为4,6-二氨基-2-硝基甲苯)和一元胺(2-氨基-4,6-二硝基甲苯和4-氨基-2,6-二硝基甲苯)。此尿中也含有少量的2-羟氨基-4,6-二硝基甲苯。在部分大鼠尿的薄层分析图谱中发现了少量的氧化偶氮甲苯。从大鼠的胆管中收集的胆汁和尿中含有大量的梯恩梯还原的代谢物,并不排除代谢物经胆汁排泄之后,还有更多的代谢物由肠排泄。小鼠也排泄一元胺、二元胺和少量的羟胺。与大鼠相比,小鼠尿中的一元胺的含量高,而二元胺的含量低,在小鼠尿中还可能含有大量的三硝基苯甲醇和三硝基苯甲酸。兔尿中含有大量的一元胺2-氨基-4,6-二硝基甲苯和4-氨基-2,6-二硝基甲苯,二元胺4,6-二氨基-2-硝基甲苯及少量的2,6-二氨基-4-硝基甲苯,4-羟氨基-2,6-二硝基甲苯和微量的2-羟氨基-4,6-二硝基甲苯,但没有发现梯恩梯。狗尿中含有大量的二元胺,一元胺的含量也较明显,并有少量4-羟氨基-2,6-二硝基甲苯和微量的4-羟氨基-2,6-二硝基甲苯。给狗经皮肤染毒比经口染毒在尿中的梯恩梯含量大得多。

梯恩梯代谢产物大部分以葡糖苷酸排出^[35]。葡糖苷酸的数量,因动物的种类不同而异,小鼠尿中排泄量最少,经皮肤染毒的动物尿中的葡糖苷酸比经口染毒的动物尿中的葡糖苷酸含量

低。胆汁中含有大量的葡糖苷酸。

在机体内进行的广泛代谢研究使用的是大鼠和兔。一次性剂量为 20 mg 梯恩梯溶解于 1 mL 的玉米油中，用胃管喂食体重为 200~250 g 的雄性大鼠，每只大鼠都放在一个代谢笼里收集尿样，把收集的第 12、第 24 和第 48 小时的尿样，用甲苯萃取，用液相色谱-质谱仪分析，发现尿中 2-氨基-4, 6-二硝基甲苯量为 100~1200 ng/ml，4-氨基-2, 6-二硝基甲苯量为 50~1350 ng/ml，2, 4-二氨基-6-硝基甲苯量为 1~12 ng/ml，未转化的梯恩梯量为 50~500 ng/ml。以上这些化合物是在喂食后 12~48 h 之间的尿中测出的^[4]。

把含有 20mg 梯恩梯与 5 滴甘油的膏状物，涂在雄性大鼠刮过毛的 4 cm² 皮肤表面上并持续 2 h，然后除去药膏，把大鼠放进代谢笼里收集尿样，尿样提取物用微量液相色谱-质谱进行分析。在大鼠的皮肤上应用梯恩梯药膏，除去后 6~12 h 期间，发现尿中的 2-氨基二硝基甲苯量为 0~34 ng/ml，4-氨基二硝基甲苯量为 0~24 ng/ml，梯恩梯量为 0~12 ng/ml^[5]。

一次性剂量为 100mg 梯恩梯溶解于 3.5ml 玉米油中用一支胃管喂食一组 9 只雄兔，在喂后的 1、3、6 和 12 h，分别从兔的耳朵上各抽取 3 ml 血样，发现血中含 2-氨基二硝基甲苯 2~161 ng/ml，4-氨基二硝基甲苯 1~96 ng/ml，梯恩梯 4~306 ng/ml^[25,27]。

把梯恩梯工人的七个尿样提取物用微量液相色谱-质谱进行分析^[16]，发现尿中含 4-氨基二硝基甲苯 23~9650 ng/ml，2-氨基二硝基甲苯 3~2720 ng/ml，2, 4-二氨基硝基甲苯 24~300 ng/ml，2, 6-二氨基硝基甲苯 6~83 ng/ml，未转化的梯恩梯 11~278 ng/ml。

在人类和动物的尿和血液中发现的梯恩梯代谢物列于表 3-3 中。梯恩梯在哺乳动物体内的代谢过程见图 3-4。

3.5.3 光化学降解

梯恩梯不论是固体还是在溶液中，在强烈的阳光或紫外线照

表 3-3 人类和动物的血液和尿中梯恩梯代谢物

种 类	吸收途径	收集样品	测出的梯恩梯代谢物名称
人 类	经口	尿	4-氨基二硝基甲苯、2-氨基二硝基甲苯、2,4-二氨基硝基甲苯、2,6-二氨基硝基甲苯、4-羟氨基二硝基甲苯、TNT
	经皮	尿	4-氨基二硝基甲苯
大 鼠	经口	尿	4-氨基二硝基甲苯、2-氨基二硝基甲苯、TNT、2,4-二氨基硝基甲苯、1,3-二氨基硝基偶氮苯、4-羟氨基二硝基甲苯、2-羟氨基二硝基甲苯
	经皮	尿	4-氨基二硝基甲苯、2-氨基二硝基甲苯、TNT、2,4-二氨基硝基甲苯、1,3-二氨基硝基偶氮苯、2,6-二氨基硝基甲苯、4-及2-氨基二硝基甲苯
兔	经口	血	TNT、4-氨基二硝基甲苯、2-氨基二硝基甲苯
	经口	尿	4-氨基二硝基甲苯、2-氨基二硝基甲苯、4-羟氨基二硝基甲苯、2-羟氨基二硝基甲苯、2,4-二氨基硝基甲苯、2,6-二氨基硝基甲苯、苯乙醇
狗	经口	尿	4-氨基二硝基甲苯、4-羟氨基二硝基甲苯
	经皮	尿	4-氨基二硝基甲苯、2-氨基二硝基甲苯、TNT、2,4-二氨基硝基甲苯、2,6-二氨基硝基甲苯
小 鼠	经皮	尿	4-氨基二硝基甲苯、2-氨基二硝基甲苯、TNT、2,6-二氨基硝基甲苯、2,4-二氨基硝基甲苯、4-羟氨基二硝基甲苯、2-羟氨基二硝基甲苯
猪	经口	尿	4-氨基二硝基甲苯

射下,都可导致降解产物的形成。光解的结果,梯恩梯水溶液先变粉红,然后在4~6h后逐渐变成铁锈黄色的溶液,称为“粉红水”。

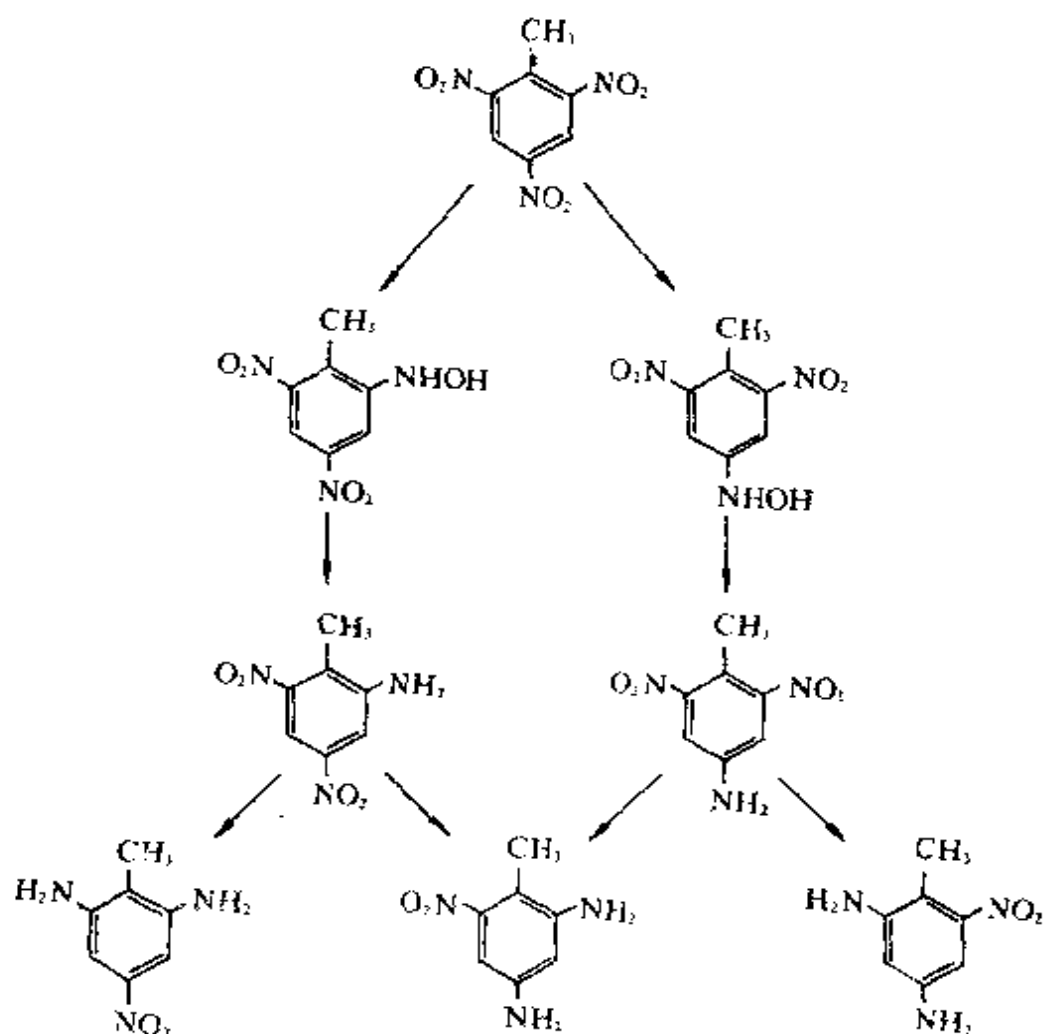


图 3-4 哺乳动物体内梯恩梯代谢路线图

Kaplam等人用紫外线照射梯恩梯的水溶液研究形成的“粉红水”的组分。把经紫外线照射后的梯恩梯水溶液，先后用苯和乙醚萃取。测定出的光解化合物有2,4,6-三硝基苯甲醛、2,4,6-三硝基苯甲腈、2,4,6-三硝基苯甲醛肟、2,4,6-三硝基苯甲醇、3,5-二硝基苯酚、2-氨基二硝基苯甲酸、2,2'-二羟基-3,3',5,5'-四硝基氧化偶氮苯、2,2'-二羧基-3,3',5,5'-四硝基偶氮苯、2-羧基-3,3',5,5'-四硝基氧化偶氮苯、2,4,6-三硝基苯甲酸和*N*-(2-羧基-3,5-二硝基苯)-2,4,6-三硝基苯胺^[4]。

在第二个实验里，把梯恩梯水溶液放在阳光下照射四天，除

了使用紫外线照射后发现的几种化合物外，在苯萃取物中还发现了四个四硝基氧化偶氮甲苯：

1. 2, 2', 6, 6'-四硝基-4, 4'-氧化偶氮甲苯；
2. 4, 4', 6, 6'-四硝基-2, 2'-氧化偶氮甲苯；
3. 2', 4-二甲基-3, 3', 5, 5'-四硝基氧化偶氮苯；
4. 2', 4'-二甲基-3, 3', 5, 5'-四硝基氧化偶氮苯。

Andrews和Osman用紫外线灯照射梯恩梯水溶液，发现梯恩梯已发生光化学分解。梯恩梯的浓度由开始时的100 ppm变化到24 h后的1 ppm以下。用气相色谱分析证明在溶液中有梯恩梯转化产物存在，但只测到了一种产物，即4-氨基-2,6-二硝基甲苯。据发现，梯恩梯的光化学降解与暴露时间和距紫外线光源的远近有关^[4]。

梯恩梯溶液的光解研究表明，光化学降解可产生酸-醌型异构体（见图3-5BH）。Suryanarayanan和Capellos在Langmuir等人研究二硝基甲苯光解的基础上，提出了如图3-5所示的梯恩梯光化学降解机理的基本步骤^[4]。

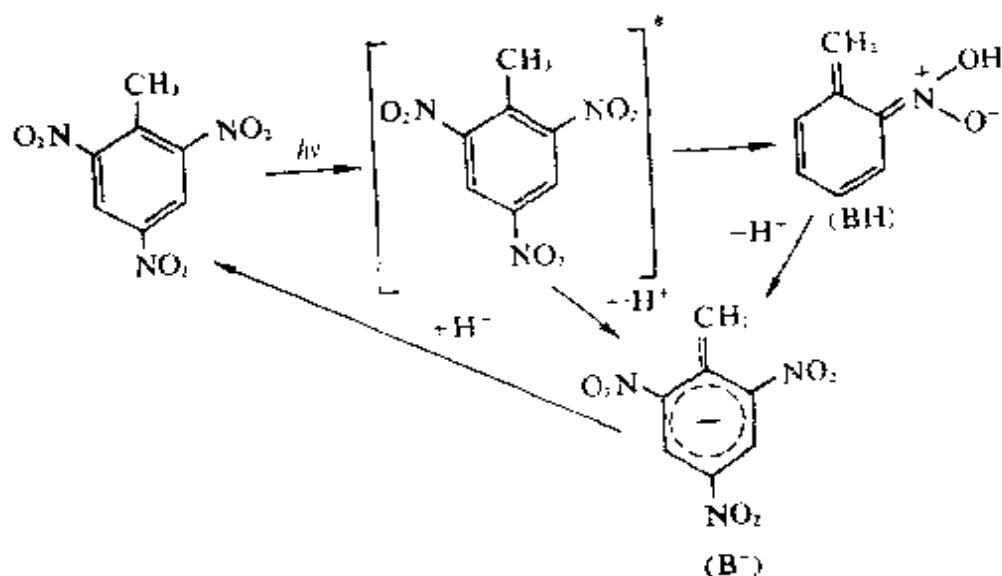


图 3-5 梯恩梯光解的基本步骤

3.5.4 生物降解

Chambers等人报道了用苯酚作为碳的来源进行微生物培养，

该培养物有使各种芳香族硝基化合物降解的能力^[4]。

有三种假单胞菌微生物显示出有使梯恩梯代谢氧化的能力。不同的微生物有不同的氧化能力，生物降解是按照分离体“Y”（硝酸酯还原剂）、“I”（吡啶形成物）、“II”进行的。

“Y”能使梯恩梯最有效的降解，而“II”的效力最小。在4 h里，分离体“Y”与梯恩梯作用消耗的氧比内源代谢消耗的氧多23%。葡萄糖加合物或含氮的物质能加速梯恩梯降解。在“Y”培养物中补加0.5%的酵母提取物可使梯恩梯迅速地降解，此降解产物可用薄层层析法分离，它们是2,2',6,6'-四硝基-4-氧化偶氮甲苯、2,2',4,4'-四硝基-6-氧化偶氮甲苯、2-氨基二硝基甲苯和二氨基硝基甲苯。梯恩梯耗尽后（24 h），偶氮化合物降解速度减慢，96 h后偶氮化合物接近完全消失。

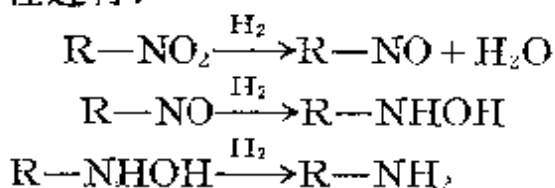
Parrish 记述了从190种对梯恩梯有转化作用的真菌培养物筛选得到的结果。在190种微生物中，有183种在温度29℃时能够在含有0.5%的葡萄糖培养基中使梯恩梯转化，用薄层层析法鉴别出的梯恩梯转化产物有4-氨基二硝基甲苯、4-羟氨基二硝基甲苯和2,2',6,6'-四硝基-4,4'-氧化偶氮甲苯^[4]。

Amerkhanova 和 Naumova 用具有脱氮作用的假单胞菌类和大肠杆菌作梯恩梯微生物转化的研究。对于微生物的生长，梯恩梯是氮和碳的唯一来源。梯恩梯的氮对脱氮假单胞菌类的影响比大肠杆菌小。梯恩梯的碳不能被大肠杆菌利用并且对脱氮假单胞菌类几乎没有影响。当酵母提取物加进培养基中后，梯恩梯的分解增加^[4]。

用葡萄糖和梯恩梯作大肠杆菌需氧培养所产生的代谢物被鉴别为一氨基二硝基甲苯，进一步生成2,4-二氨基硝基甲苯。由于细菌酶的种类不同，用小鼠肝微粒片还原梯恩梯，得到的产物为2-氨基二硝基甲苯。

McCormick 等人研究了在喜氧和厌氧条件下芳香族硝基化合物细菌转化的生物化学^[3,4]。他们采用一种微碱性的韦永氏球菌

属的酶剂以氢还原梯恩梯。梯恩梯还原的型式取决于酶剂的类型（无细胞提取液、休止细胞等）、品种和环境（空气还是 H_2 ）。鉴别出的转化产物有 4-氨基二硝基甲苯、2, 4-二氨基硝基甲苯、4-羟氨基二硝基甲苯、2, 2', 6, 6'-四硝基-4, 4'-氧化偶氮甲苯和 2, 4, 6-三氨基甲苯 (TAT)。偶氮化合物的存在 (2, 2', 6, 6'-四硝基-4, 4'-氧化偶氮甲苯和微量的 4, 4', 6, 6'-四硝基-2, 2'-氧化偶氮甲苯) 被认为是由于中间体 4-羟氨基二硝基甲苯的非酶氧化完全反应所致。在贮存期间, 发现 4-羟氨基二硝基甲苯的含量减少, 而 2, 2', 6, 6'-四硝基-4, 4'-氧化偶氮甲苯含量增加, 这说明梯恩梯分子的硝基被喜氧或厌氧体系还原了。毫无疑问, 该体系具有使 1、2 或 3 位硝基还原成氨基的能力⁽¹¹⁾。研究者认为, 硝基还原为氨基经过亚硝基和羟氨基化合物阶段, 其历程按下列方程进行:



上述中间体亚硝基化合物不能检出, 但第二个中间体羟氨基化合物可以测定。

Osmon和Andrews⁽¹⁸⁾研究了在土壤和堆肥中梯恩梯的降解。他们发现土壤微植物有利于梯恩梯分子重排, 有利于产生大量的各种转化产物, 其最后的产物包括 4-氨基二硝基甲苯。控制因素有土壤湿度、浓度、养分类型和土壤通气程度。据发现, 存在于堆肥中的微生物使梯恩梯转化的途径类似于土壤中的生物体, 但生物体在堆肥中的降解过程进行得完全。

在堆肥中梯恩梯降解的另一项研究中, 其堆肥含有喜温细菌、放线菌和真菌。把 ^{14}C 示踪梯恩梯放入堆肥中, 处理 91 d。取第 24 天和第 91 天的样品, 烘干后, 进行萃取处理。萃取液用放射性计数、薄层层析、高效液相色谱、傅立叶变换红外光谱和质谱分析。在第 24 天的堆肥的乙醚萃取物中测出了梯恩梯、2-氨基二硝

基甲苯和4-氨基二硝基甲苯，其中4-氨基二硝基甲苯在两种胺中占大部分。第91天的乙醚馏分含有更多的非极性代谢物 2,2',6,6'-四硝基-4,4'-氧化偶氮甲苯和2',6,4,6'-四硝基-2,4'-氧化偶氮甲苯。而乙醇和丙酮萃取物中含有极性代谢物 2,4-二氨基硝基甲苯和 2,6-二氨基硝基甲苯以及梯恩梯。2-氨基二硝基甲苯和4-氨基二硝基甲苯存在于上述三种溶剂中，在溶剂萃取后的有机物馏分中发现¹⁴C示踪物有较高的百分比。梯恩梯在堆肥

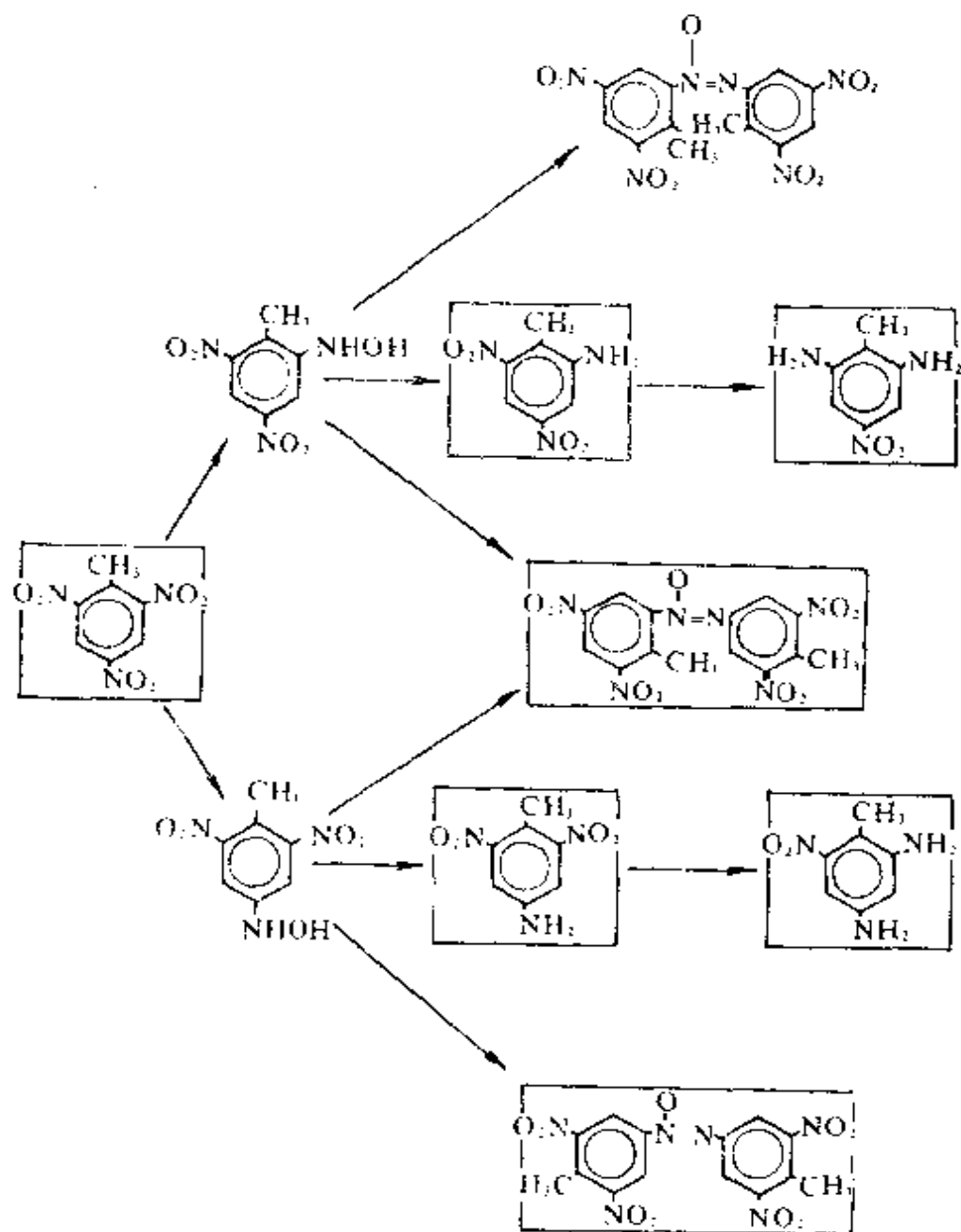


图 3-6 在堆肥中梯恩梯生物转化系统

中微生物转化系统示于图 3-6 中。这种降解途径类似于梯恩梯在哺乳动物体内的代谢途径。

3.6 梯恩梯废水

3.6.1 梯恩梯废水性能

到目前为止，所有的梯恩梯生产厂都采用这样的工艺，用硝酸混酸硝化处理液态甲苯得到含有各种异构体的粗制梯恩梯，粗制梯恩梯用亚硫酸钠水溶液处理后，得到 2,4,6-梯恩梯，再经干燥、制片、包装为成品。

从甲苯投料到炮弹装药整个生产过程产生的废水有黄水、红水、粉红水和冷凝水。

3.6.1.1 黄水 黄水主要是粗梯恩梯的洗涤废水，呈酸性，黄色，故称黄水，其量和废水中硝化物的浓度随工艺条件而变。美国报道的陆军弹药厂梯恩梯生产中的黄水参数见表 3-4^[19]。

表 3-4 黄水参数

项 目	平均 值
固体总量/ $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$	2000
硝酸盐/ $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$	200
硫酸盐/ $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$	1000
化学需氧量/ $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$	250
梯恩梯/ $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$	100

黄水中含有多 种有机物，总浓度约为 20.5~54.4mg/L，梯恩梯为 15.3~21.3mg/L，2,4-二硝基甲苯为 20.5~26.3mg/L，2,6-二硝基甲苯为 2.85~4.39mg/L。其它有机物有三硝基苯甲酸、二硝基甲酚、三硝基苯、二硝基酚、四硝基甲烷、硝基甲苯、苯甲酸、三硝基甲酚、三硝基酚和三硝基甲醛等。

3.6.1.2 红水 用亚硫酸钠精制梯恩梯产生的废水，呈碱性，红色，习惯称为红水。

美国雷德福陆军弹药厂日产48.4 t 梯恩梯时的红水的有关参数见表3-5^[20]。

表 3-5 红水参数

参 数	平 均 值	kg/t(TNT)
流量/ $m^3 \cdot d^{-1}$	26.87	
温度/ $^{\circ}C$	32	
pH 值	9.7	
碱度/ $mg \cdot L^{-1}$	65.3	0.36
固体总量/ $mg \cdot L^{-1}$	172.5	0.211
悬浮固体量/ $mg \cdot L^{-1}$	7.4	0.004
溶解固体量/ $mg \cdot L^{-1}$	168.4	0.09
总有机碳/ $mg \cdot L^{-1}$	23.9	0.013
化学需氧量(COD)/ $mg \cdot L^{-1}$	15.3	0.009
凯氏总氮量/ $mg \cdot L^{-1}$	1.0	
二氧化氮，三氧化二氮量/ $mg \cdot L^{-1}$	2.7	0.001
硫酸盐/ $mg \cdot L^{-1}$	15.7	0.019
梯恩梯/ $mg \cdot L^{-1}$	46.7	0.025

红水由有机物、无机物和水组成，^[63,64]其典型成分为：水6.5%，有机物17.6%，无机物5.9%。无机物中含硝酸钠1.7%、亚硝酸钠3.5%、硫酸钠0.6%和亚硫酸钠2.3%。有的文献还报道，经酸安定处理的红水中含有的溶解物约20%，其中无机物为5%~8%，二硝基甲苯磺酸钠4.5%，红色焦油物为8.5%。^[5]

3.6.1.3 粉红色水 它主要是梯恩梯干燥、制片工序及梯恩梯装药工序的洗涤废水，呈中性，开始为浅黄色，受阳光照射后变成粉红色，随着照射时间的延长，变成了红棕色，最后变成棕黑色。产生的水量因除尘设备的不同而有较大差异，浓度约为100~150mg/L。

美国陆军弹药厂测定了日产48.4 t 梯恩梯时，干燥、制片和

包装工房洗涤器排放的废水参数，见表3-6。

粉红水中的有机物主要是梯恩梯，包括溶解的和悬浮的，还有少量的其它硝基化合物。

表 3-6 粉红水参数

参 数	平 均 值	kg/t(TNT)
流量/ $m^3 \cdot d^{-1}$	5.3	
pH 值	7.37	
酸度/ $mg \cdot L^{-1}$	2	<0.0004
碱度/ $mg \cdot L^{-1}$	68	0.007
固体总量/ $mg \cdot L^{-1}$	158	0.017
悬浮固体量/ $mg \cdot L^{-1}$	2.1	<0.0004
溶解固体量/ $mg \cdot L^{-1}$	156	0.017
总有机碳(TOD)/ $mg \cdot L^{-1}$	65	0.0013
化学需氧量(COD)/ $mg \cdot L^{-1}$	173	0.019
二氧化氮，三氧化氮量/ $mg \cdot L^{-1}$	4.37	<0.0004
凯氏总氮量/ $mg \cdot L^{-1}$	2.67	0.0004
硫酸盐/ $mg \cdot L^{-1}$	25	0.0027
梯恩梯/ $mg \cdot L^{-1}$	608	0.066

表 3-7 粉红水中的有机物及其含量

名 称	含量(%)
梯恩梯	45
三硝基苯	0.5~1
4,6-二硝基异苯甲内酰胺	1.0~2.0
4,6-二硝基苯甲内酰胺	3~4
2,4,6-三硝基苯甲醛	8~10
2,4,6-三硝基苯甲醇	<1
2,4,6-三硝基苯胺	3~4
原料	1.2
3,5-二硝基酚	~1
2,2'-二羧基-3,3',5,5'-四硝基氧化偶氮苯	微量
2,2'-二羧基-3,3',5,5'-四硝基偶氮苯	7
2-羧基-3,3',5,5'-四硝基氧化偶氮苯	~2
高分子不溶物	6

Ciccone 研究了粉红水中有机物的成分及其含量,见表 3-7^[23]。

3.6.1.4 冷凝水 红水处理过程中,排放出来的蒸气含有硝基化合物,美国将这种蒸气冷凝成冷凝水以收集。冷凝水的水量不大,但硝基化合物的含量较高,约在80ppm以上。有许多国家至今未将红水处理过程中排放的蒸气冷凝收集,因此,没有冷凝水。只有美国十分重视这种废水的污染,进行了比较系统的研究。

Spanggard 等人用气相色谱和质谱法研究了冷凝水中的有机物成分,并用气相色谱对各种组分作了定量分析^[24,25]。

他们为了获得具有代表性的结果,采用生产厂 1 年期间的冷凝水,每周采样 1 次,与标准样品比较。从质谱分析数据和气相色谱保留时间对每一种组分作了可靠的鉴定,共鉴定出 32 种组分。典型的气相色谱图见图 3-7。

在一年多内的被鉴定的化合物的浓度和出现率列于表 3-8。

通过大量样品的气相色谱分析,发现 2,4-二硝基甲苯、2,6-二硝基甲苯和 1,3-二硝基苯占有机物总量的 75%,在分析样品中的出现率达 97% 以上;而 2,4-二硝基甲苯的浓度最高,达 48.6 mg/L,出现率 100%。这说明 2,4-二硝基甲苯、2,6-二硝基甲苯和 1,3-二硝基苯是冷凝水中的主要组分。*N*-亚硝基吗啉是已知致癌物,可能是吗啉亚硝化形成的。它和 *N*-吗啉代乙腈都是吗啉的产物,与芳烃硝化反应无关。吗啉在某工厂冷却塔中作为除藻剂用来除去水中的藻类。

3.6.2 梯恩梯废水处理

在自然水的梯恩梯稀溶液中产生颜色的强度依赖于梯恩梯的浓度、碳酸盐的浓度,水的含碱量即 pH 值、温度和光照条件。染色络合物似乎比梯恩梯更稳定,染色的络合物一旦形成,其逆反应是很困难的。由于硝基甲苯磺酸的高度稳定性,用中和及沉淀法很难除去。蒸馏法只能产生少量有机馏分,臭氧作用也无效。在

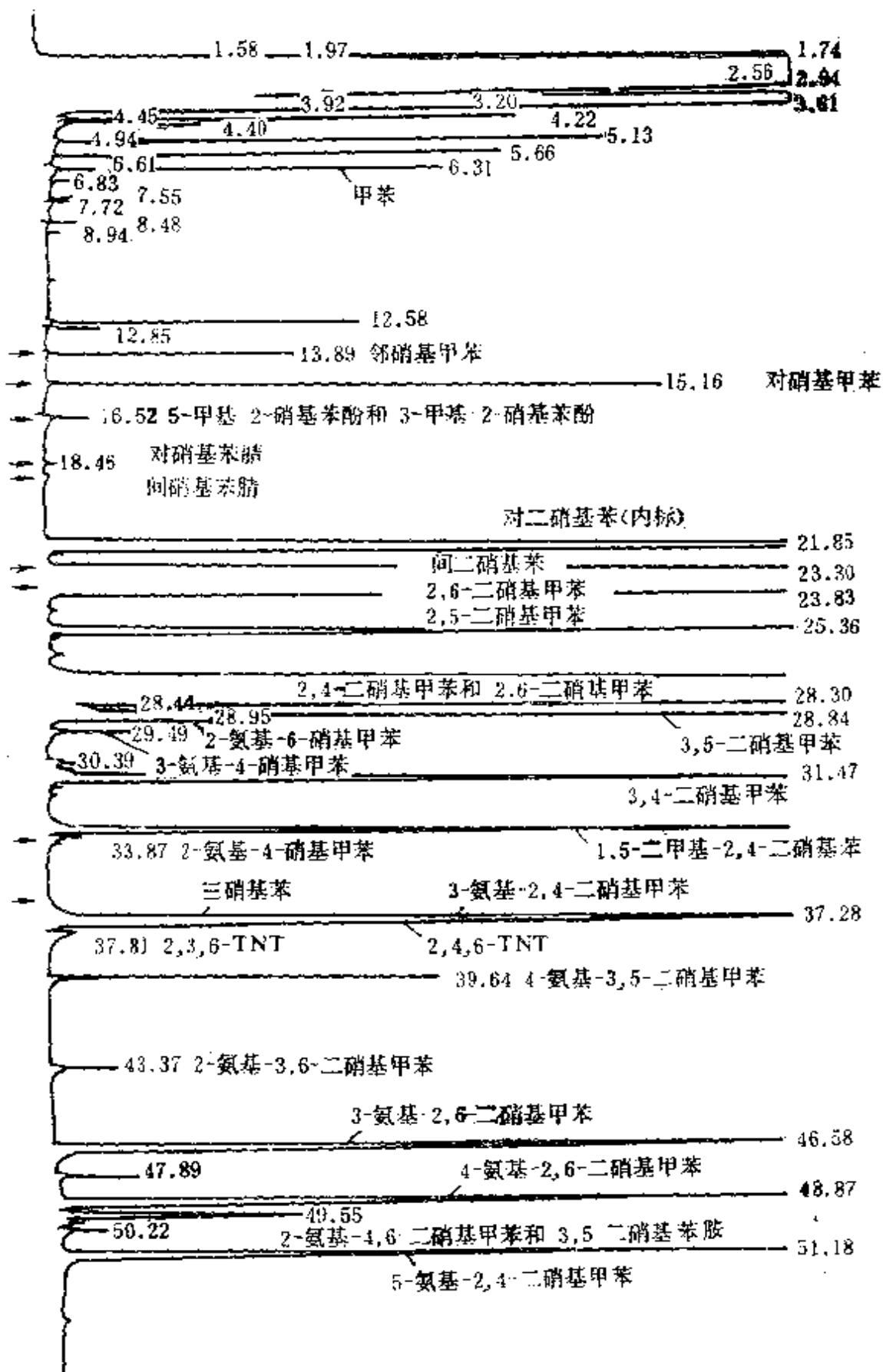


图 3-7 冷凝水提取物气相色谱图

表 3-8 冷凝水乙醚提取物中有机物的名称、浓度和出现率

化 合 物 名 称	浓度/mg·L ⁻¹	出现率×100
N-亚硝基吗啉	0.1~0.3	53.1
N-吗啉代乙腈	0.02~2.0	86.0
2-硝基甲苯	0.02~0.14	38.0
4-硝基甲苯	0.01~0.17	43.0
1,3-二硝基苯	0.20~8.5	97.5
2,6-二硝基甲苯	0.56~14.9	100
2,5-二硝基甲苯	0.01~0.60	70.9
2,4-二硝基甲苯	0.04~48.6	100
2,3-二硝基甲苯	0.20~2.0	72.2
3,5-二硝基甲苯	0.14~6.48	94.9
3,4-二硝基甲苯	0.03~1.30	63.3
1,5-二甲基-2,4-二硝基苯	0.01~0.71	68.3
3-甲基-2-硝基酚	0.007~0.034	24.1
5-甲基-2-硝基酚	0.006~0.049	17.7
2,4,6-梯恩梯	0.10~3.40	20.3
2-氨基-3,6-二硝基甲苯	0.01~0.05	5.1
2-氨基-4,6-二硝基甲苯	0.001~0.10	21.5
3-氨基-2,4-二硝基甲苯	0.03~1.90	98.7
3-氨基-2,6-二硝基甲苯	0.01~3.80	84.8
4-氨基-2,6-二硝基甲苯	0.03~3.30	91.0
4-氨基-3,5-二硝基甲苯	0.02~0.31	67.1
5-氨基-2,4-二硝基甲苯	0.08~17.7	75.9
甲 苯	0.02~1.00	25.30
1,3,5-三硝基苯	0.08~0.20	3.8
2,3,6-梯恩梯	0.03~1.00	6.3
2-氨基-4-硝基甲苯	0.002~0.10	7.6
2-氨基-6-硝基甲苯	0.005~0.80	12.7
2-氨基-4-硝基甲苯	0.002~0.05	2.5
2,4-二硝基-5-甲酚	0.008~0.40	8.9
3,5-二硝基苯胺	0.005~0.30	7.6
4-硝基苯甲腈	0.006~0.02	3.8
3-硝基苯甲腈	0.001~0.03	5.1

研究过程中发现,氯化作用和溴化作用似乎是有希望的,但这种方法只能去掉水中的颜色而不能把水转化成纯化学水。

应用真菌来消除梯恩梯废水的污染是没有希望的,因为它不能降解梯恩梯,且氮的转化产物可能有毒。

Sicle等人研究了用甲苯萃取黄水中污染物的方法。每份甲苯可萃取 150 份黄水,萃取后的甲苯中含有 6.4% 的硝基化合物,可用于制备梯恩梯。但由于甲苯在水中有一定的溶解度,这又可能造成新的污染^[4,5]。

活性炭能有效地吸附黄水中的梯恩梯和其它硝化物,使黄水完全脱色。吸附饱和后的活性炭可以再生,因而可以多次循环使用。其中以丙酮溶解梯恩梯的溶剂再生法最好,其解吸效率可达 92%。溶剂可重复使用,因此大都采用此法。

近年发展起来的树脂吸附法比活性炭吸附法更优越。所用树脂是苯乙烯和二乙烯苯的共聚物,其吸附能力大于活性炭,也很容易洗脱再生,循环使用。

Jain采用了氧化吸附法治理黄水。即黄水通过活性炭吸附层时,同时通入臭氧化的空气,可以使黄水中的梯恩梯含量进一步降低。此法比单纯活性炭法好。近来还发现,臭氧对活性炭还有再生作用。其他人还研究了生物降解法处理梯恩梯废水,虽研究多年,但至今未见实际使用^[5]。

有人调查了治理 粉红水的 14 种方法,例如蒸馏、活性炭吸附、树脂等聚合物吸附、液体薄膜分离、泡沫分离、溶剂萃取和循环利用等,以及推荐使用的转化方法如臭氧分解、紫外线、 γ 射线、焚烧、水相催化氧化、堆肥和土壤处理等。

吸附法的基本情况与治理黄水相同。由于粉红水中红色物的特性,活性炭和树脂吸附法的吸附效率都随粉红水的颜色而变化。对于无色废水,粉状活性炭能使梯恩梯浓度(121.8mg/L)降低99.5%;而对于有色的粉红水,只能使梯恩梯浓度降低40%~49%。树脂吸附法吸附粉红水中梯恩梯的能力大于活性炭法,

且树脂粒能让某些有色物通过，除色效果不好。因而采用树脂柱和活性炭柱串联系统为佳，这可使粉红水变成无色的符合排放要求的水。

含氨基的表面活性剂可与粉红水的梯恩梯形成不溶解的络合物，使水中的梯恩梯浓度由 $100 \times 10^{-6} \sim 150 \times 10^{-6}$ 降低到 1×10^{-6} 以下。除去水中梯恩梯的效率取决于表面活性剂与梯恩梯的初始摩尔比、反应温度和时间。这种方法工艺简单，可利用现行的活性炭吸附设备，经济而安全。但络合物的结构与毒性以及利用等问题尚需进一步研究。

水溶液中的梯恩梯受紫外线光照射后能够光解，可应用此原理除去粉红水中的梯恩梯。为此，研究了紫外线-臭氧法、紫外线-过氧化氢法。紫外线-臭氧法的试验表明，含梯恩梯的粉红水，耐氧化性较高，需要较多的臭氧和较强的紫外光源。反应式如下

$$\text{C}_6\text{H}_2\text{CH}_3(\text{NO}_2)_3 + 18\text{O}_3 \xrightarrow{\text{UV}} 7\text{CO}_2 + 3\text{HNO}_3 + 18\text{O}_2 + \text{H}_2\text{O}$$

据此，可以计算除去废水中一定量梯恩梯所需要的臭氧量。对于光解后废水的毒性及光解治理粉红水的效果，有待进一步研究。

3.6.3 梯恩梯废水毒性

黄水中的各种有机物均有不同程度的毒性，对人和环境有一定的危害。在国外，黄水在工艺过程中基本上作到循环平衡，因此对黄水及其毒性没有详细报道。

粉红水对水生生物有毒，光照后，对鱼的毒性因鱼种类而异，其结果见表3-9。

由表3-9可见，粉红水经光照射后，对鱼的毒性变化很大。对于黑头软口鲮仅为原废水毒性的5%，对于缸鳉仅为原废水毒性的6%，对蓝鳃鱼的毒性却有增加^[28]。

对于藻类的毒性，其试验结果见表3-10。

由表3-10可见，粉红水对藻类的生长有影响，影响情况因藻种类而异。

表 3-9 粉红水对鱼的毒性

鱼 名	水中梯恩梯 光解量 × 100	LC ₅₀ /mg·L ⁻¹	
		24 h	96 h
黑头软口鲮	0	>3.2	2.0
	50	>3.2	2.0
	100	48.5	44.1
虹 鳟	0		0.8
	100		13.3
蓝鳃鱼	0		
	部分	毒性增加	

表 3-10 粉红水对藻类的毒性

藻 名	水中梯恩梯浓度/mg·L ⁻¹	毒性作用
莱茵衣藻	50	抑制生长
月牙藻	40	不明显
铜绿微胞藻	<50	刺激生长

根据1984年报道，粉红水经光照后，梯恩梯的某些光解产物毒性比梯恩梯还大，但是尚未达到使藻类致死的程度。

1976年，美国对某弹药厂排放粉红水污染环境的情况作了调查，发现厂区附近的河水含有硝基化合物，浓度为0.5~1mg/L，水体边缘的生物、浮游生物和底栖无脊椎动物群落改变，这说明粉红水改变了水体的生态平衡。

1973年，某厂曾发生过梯恩梯废水污染附近水库、池塘的事故，水中梯恩梯浓度达5mg/L以上，发现水呈黄色，底泥呈红褐色，池内无鱼和其它生物，但池边水草生长正常。两年后，基本控制了污染，水中梯恩梯浓度降至1~2mg/L，池内又出现了小鱼繁殖。

Liu 和Bailey 等人研究了冷凝水对哺乳动物和水生生物的毒

性，发现冷凝水对哺乳动物的急性和亚急性中毒稍高于或基本类似于2,4-二硝基甲苯和2,6-二硝基甲苯；对水生生物鱼类（如黑头软口鲮）和水藻的毒性比以质量表示的加权毒性都高^[4,19]。

Spanggard 等人对冷凝水进行了突变性研究。采用艾姆斯试验时，发现大部分有机物的代谢活性呈阳性，这是值得重视的^[4,20]。

Degani发现梯恩梯废水稀释600倍或以下时，杀死了某种鳟鱼和鲑鱼的小鱼苗。Ruchhoft指出废水中的梯恩梯浓度达5mg/L就可对鱼致命。Walsh 等人提出，废水中梯恩梯浓度达2.5ppm对鱼是有毒的。有的学者指出，未经纯化的梯恩梯废水排入江河必然会形成严重的公害^[4]。

复 习 题

1. 为什么在研究梯恩梯的毒性之前要掌握梯恩梯的物理化学性质？梯恩梯的哪些物理化学性质对其毒性作用有着明显的影响？
2. 人的机体是如何吸收梯恩梯的？你知道通过哪些方法研究梯恩梯的吸收途径吗？
3. 梯恩梯对人的危害的主要特征有哪些？
4. 梯恩梯中毒的典型症状有哪些？
5. 什么叫梯恩梯的流行病学？它研究哪些内容？
6. 梯恩梯中毒的机理是什么？
7. 梯恩梯中毒的治疗方法有哪些？
8. 怎么预防梯恩梯中毒？
9. 解剖对中毒机理的研究起什么作用？
10. 你对梯恩梯的致癌性、致畸性和致突变性有何看法？
11. 什么叫梯恩梯代谢？什么叫梯恩梯的降解？二者的区别联系是什么？

参考文献

- 1 Urbanski T. *Chemistry and Technology of Explosives*, Vol. 4, Oxford: Pergamon Press, 1984
- 2 Samir Zakhari等著, 翟美林等译. 梯恩梯的职业中毒与防护. 北京: 国防工业出版社, 1986
- 3 董海山, 肩芬芬主编. 高能炸药及相关物性能. 北京: 科学出版社, 1989
- 4 Yinon J. *Toxicity and Metabolism of Explosives*. Boston: CRC Press, 1990
- 5 孙荣康, 翟美林, 陆才正编著. 火炸药工业的污染及其防治. 北京: 兵器工业出版社, 1990
- 6 Hathway J A. Subclinical effects of trinitrotoluene; a review of epidemiology Studies, in toxicity of Nitroaromatic Compounds. Rickert D E. Ed., New York: Hemisphere, 1985
- 7 El Ghawabi S H et al. Trinitrotoluene exposure. *Ain shams Med. J.*, 1974, 25: 515
- 8 Woollen B H et al. Trinitrotoluene; assessment of occupational absorption during manufacture of explosives. *Br. J. Ind. Med.* 1986, 43: 465
- 9 Dilley J V et al. Short-term oral toxicity of 2,4,6-trinitrotoluene in mice, rats and dogs, *J. Toxicol. Environ. Health.* 1982, 9: 565
- 10 Lee C C et al. ADB 011150, 1975
- 11 Won W D, Disalvo L H, Ng J. Toxicity and mutagenicity of 2,4,6-trinitrotoluene and its microbial metabolites, *Appl. Environ. Microbiol.* 1976, 31: 576
- 12 Ames B N, Lee-F D, Durston W E. An improved bacterial test system for the detection and classification of mutagens and carcinogens, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 1973, 70: 782
- 13 邵象伊, 王翔朴主编. 卫生学词典. 北京: 人民卫生出版社, 1984
- 14 Styles J A, Cross M F. Activity of 2,4,6-trinitrotoluene in an in vitro mammalian gene mutation assay, *cancer Lett.*, 1983, 58, 14
- 15 周发岐主编. 炸药合成化学. 北京: 国防工业出版社, 1984
- 16 Kaplan D L, Kaplan A M. ADA101639, 1981
- 17 拉扎列夫等主编, 吕式琪等译. 工业生产中的有害物质手册: 第二卷, 修订第七版. 北京: 化学工业出版社, 1988

- 18 Osmon J L etal. ADA054375, 1978
- 19 Lawrence W K. ADA131145, 1983
- 20 Patterson J etal. PB260918, 1976
- 21 Hudak C E. PB291641, 1977
- 22 Hall T N, ADA034226, 1976
- 23 Ciccone V J. ADA115218, 1982
- 24 Spanggard R J etal. , Environ. Sci. Tech. 1982
- 25 Spanggard R J etal. , ADA059434, 1978
- 26 Tatyrek A F. , ADB016526, 1976
- 27 Rosenblatt D H et al. , AD882716, 1971
- 28 Dacre J C, Rosenblatt D H. AD778725, 1974

4 其它硝基化合物的毒性

其它硝基化合物是指除梯恩梯以外的芳香族硝基化合物和脂肪族硝基化合物，这里介绍的仅是一部分较重要的这类化合物的毒性。

4.1 二硝基甲苯(地恩梯、DNT)

二硝基甲苯不仅是生产梯恩梯的中间体，同时也是一种独立的产品，它可用作硝化纤维素的增塑剂，火炸药的钝感剂；还可作为中间体用来生产甲苯二异氰酸酯，而甲苯二异氰酸酯主要用于生产聚氨酯泡沫体。

4.1.1 物理化学性质

二硝基甲苯有六种异构体，主要为2,4-二硝基甲苯和2,6-二硝基甲苯，这两种异构体约占95%，其余为2,3-二硝基甲苯，2,5-二硝基甲苯、3,4-二硝基甲苯和3,5-二硝基甲苯。工业二硝基甲苯中各异构体的含量见表4-1，结构式见图4-1。

工业二硝基甲苯为黄色至棕黄色蜡状物^[2]，相对分子质量为

表 4-1 二硝基甲苯各异构体含量⁽¹⁾

异构体名称	组分含量×100 (质量)
2, 4-二硝基甲苯	76.49
2, 6-二硝基甲苯	18.83
3, 4-二硝基甲苯	2.43
2, 3-二硝基甲苯	1.54
2, 5-二硝基甲苯	0.65
3, 5-二硝基甲苯	0.04

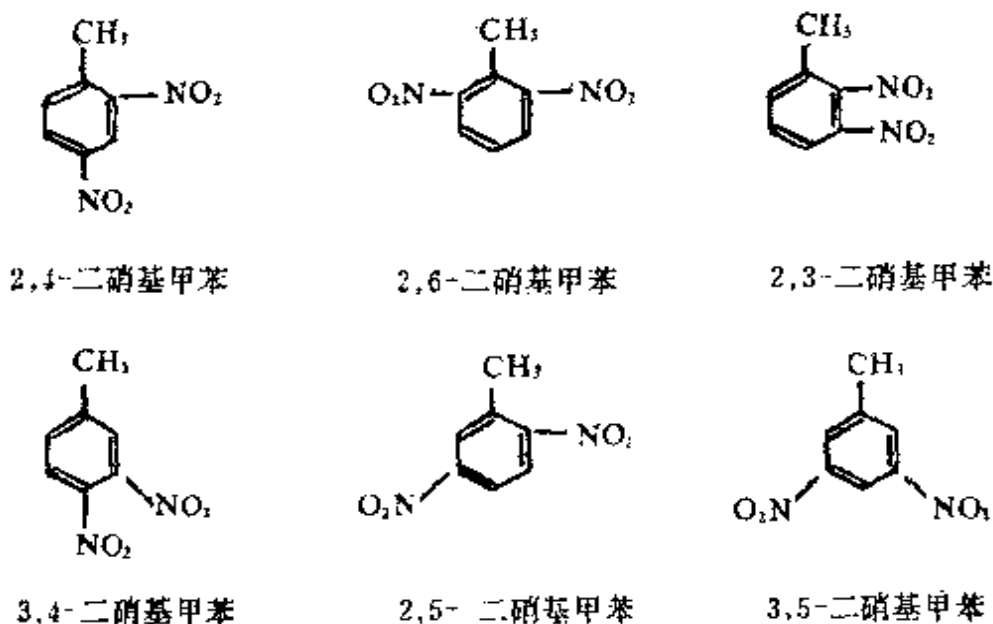


图 4-1 二硝基甲苯各异构体结构

182.14，密度 $1.52\text{g}/\text{cm}^3$ ，工业品熔点 $50\sim 54^\circ\text{C}$ ，2,6-二硝基甲苯熔点 65.5°C ，2,4-二硝基甲苯熔点 $69.7\sim 71^\circ\text{C}$ ，沸点 300°C （微分解），微溶于水、乙醇和乙醚，易溶于丙酮和苯，难挥发、不吸湿。其甲基能与对位亚硝基苯胺形成醛缩苯胺反应。在碱的影响下生成二苯基乙烯的衍生物；在稀硝酸存在时，2,4-二硝基甲苯与铅形成易燃的有机金属物。

4.1.2 对人的毒性

二硝基甲苯熔点较低，随着温度的变化或异构体比例的变化，或呈固态或呈液态。由于二硝基甲苯系脂溶的物质，易通过人的皮肤进入体内，当然亦可由呼吸系统吸入其蒸气和粉尘，有少数人由于不注意个人卫生，也可由于饮水、饮食而使二硝基甲苯直接进入消化系统。

大多数人接触二硝基甲苯后感到有轻微苦味和令人讨厌的金属味，早期的中毒症状是头痛、眩晕、心悸、有疲劳感、失眠、呕吐、食欲不振、呼吸困难、关节酸痛、四肢麻木、或有针刺感，眼球震颤和反射迟缓。也有出现面色苍白、嘴唇青紫、白细胞增多的。在慢性中毒后 $8\sim 9$ 个月，即使停止接触二硝基甲苯，也还

有心悸和胃部压迫感^[3]。

有人观察了 154 名接触二硝基甲苯的工人，其中有中毒症状的有 42 人，患急性中毒性黄疸的有 2 人。中毒症状为面色苍白、紫绀，红细胞和血色素正常型贫血。2,4-二硝基甲苯可使血液中的铁发生氧化，形成变性血红蛋白。该变性血红蛋白可能分解、代谢，形成贫血症；同时，变性血红蛋白可发生病理性降解，产生异染粒，可用它来判断血液的中毒程度。人体内的原状稳定机制可通过增加红细胞的生成进行代偿。如吸入少量的 2,4-二硝基甲苯，体内又能保持正常的红细胞浓度，则会出现“代偿性贫血”，如吸入 2,4-二硝基甲苯的量较多，会发生性腺中毒，引起睾丸萎缩，精曲小管机能损伤，不能产生精子，但未发现不孕症^[3]。

4.1.3 对动物的毒性

70 年代以来，许多研究者报道了二硝基甲苯对动物的毒性。用小鼠、大鼠、兔、狗和猫进行了中毒试验，发现猫对 2,4-和 2,6-二硝基甲苯最能耐受，而狗则最为敏感。

猫在浓度为 0.16mg/L 的二硝基甲苯环境中停留 7 h 未发生明显的中毒征象。按 1 g/kg 给小鼠灌胃则引起全部动物死亡，给大鼠反复灌胃则血液中可出现高铁血红蛋白、硫血红蛋白、亚硝基血红蛋白和异染粒，且血蛋白的稳定性明显降低，并引起贫血和网织红细胞增多。经组织学检查发现内脏器官充血，胃肠粘膜结构被破坏，肝蛋白营养不良。按 5 g/kg 涂敷于猫皮肤，8 h 后死亡，可观察到严重高铁血红蛋白血症，尿浓色暗，胃肠道严重充血^[2,4,5,6]。

给雄性和雌性大鼠口服 2,4-二硝基甲苯，其 LD_{50} 分别为 568 和 650mg/kg；给雄性和雌性小鼠口服 2,4-二硝基甲苯，其 LD_{50} 分别为 1954 和 1340mg/kg。这些动物口服该化合物后的症状为：发绀和共济失调，如在 24 h 内不死，可以完全恢复正常。二硝基甲苯的其它 5 种异构体对大鼠和小鼠的毒性是 2,4-二硝基甲苯的 33%~300%，以 3,5-二硝基甲苯的中毒程度最为严重。二硝基

甲苯同分异构体的 LD_{50} (经口) 见表4-2。

表 4-2 二硝基甲苯同分异构体 LD_{50} (经口)

同分异构体名称	动物	剂量/ $mg \cdot kg^{-1}$
2, 3-二硝基甲苯	大鼠	1122
	小鼠	1672
2, 4-二硝基甲苯	大鼠	268
	小鼠	1625
2, 5-二硝基甲苯	大鼠	707
	小鼠	1231
2, 6-二硝基甲苯	大鼠	177
	小鼠	100
3, 4-二硝基甲苯	大鼠	177
	小鼠	1414

2,4-和2,6-二硝基甲苯对兔皮肤有轻度刺激, 其它异构体对兔皮肤有轻度到中度的刺激; 2,6-二硝基甲苯对豚鼠皮肤有轻度过敏现象。

90 d 的亚急性中毒试验结果表明, 狗对2,4-和2,6-二硝基甲苯最为敏感, 不发生中毒反应的日剂量分别为5和4 mg/kg 以下, 全部中毒和部分致死的日剂量分别25和20mg/kg。大鼠对2,4-二硝基甲苯的耐受性也较差, 发生轻度中毒的日剂量为34~38mg/kg。小鼠特别能耐受2,4-二硝基甲苯, 日剂量为137和147mg/kg 时无反应, 这是因为小鼠吸收2,4-二硝基甲苯的量很小。有的研究者发现, 2,4-和2,6-二硝基甲苯会使所有受试动物产生的精子减少, 发生高铁血红蛋白症和相关的中毒反应, 还使狗发生共济失调和僵直性神经性肌肉麻痹症等。

每日给狗口服1.5mg/kg 剂量的2,4-二硝基甲苯, 狗出现慢性中毒反应。给大鼠每日口服3.9~5.1mg/kg, 也出现慢性中毒反应。给小鼠每日口服13.5mg/kg, 小鼠只有轻微中毒反应。中毒反应表现为高铁血红蛋白症、精子减少和中枢神经失调症。

总之，2,4-和2,6-二硝基甲苯对哺乳动物都有毒害，主要是损害肝脏和性腺功能，压抑中枢神经。

4.1.4 致癌性^[1,5,7]

70年代后期，美国对二硝基甲苯致癌性的研究取得了重大突破，确定了二种二硝基甲苯是致癌物。他们给狗、大鼠和小鼠口服一定剂量的2,4-二硝基甲苯，经过一定的时间，发现狗肝脏受到了损害，大鼠的肝脏也严重中毒，并发展成肝细胞癌，雄性大鼠体内出现自发性皮下肿瘤，雌性大鼠体内出现了乳腺纤维瘤，小鼠体内发生严重的肾脏损害，并有典型囊肿。使用大剂量的2,4-二硝基甲苯时，大多数小鼠不到1年就死了，雄鼠比雌鼠更为严重。

Ellis H. V. 等人^[3]的研究表明，鼠每日摄入34~45 mg/kg剂量的2,4-二硝基甲苯，中毒较严重，出现体重下降，寿命缩短，中毒性贫血，肝细胞癌。雄鼠不产生精子，结缔组织发生纤维瘤雌鼠的乳腺组织发生纤维腺瘤。使用中等剂量时，即雄鼠每日摄入3.9 mg/kg，雌鼠每日摄入5.1 mg/kg，有部分鼠中毒，个别易感的发生严重中毒。使用低剂量时，雄鼠每日摄入0.57 mg/kg，雌鼠每日摄入0.71 mg/kg，无中毒反应。可见2,4-二硝基甲苯剂量的大小与发生癌症的关系很大。不同的鼠摄入大剂量2,4-二硝基甲苯发生癌症的情况见表4-3^[3]。

美国中西部研究所和环境保护局将2,4-二硝基甲苯对动物的

表 4-3 2,4-二硝基甲苯剂量与致癌情况

动物种类	剂量/mg· kg ⁻¹ d ⁻¹	肿瘤类型	肿瘤发病情况	
			对照组	实验组
雌性大鼠	45.3	肝细胞癌	0/23	18/34
雄性大鼠	34.5	皮下肿瘤	2/25	15/30
雌性小鼠	45.3	乳腺肿瘤	11/23	33/35
雄性小鼠	13.3	肾脏肿瘤	0/33	5/33

癌数据推断到人体上,认为对人有致癌性。推断方法是采用长对动物的实验数据,建立数学模型。其数学公式是:

$$P = 1 - e^{-BD}$$

中, P —— 肿瘤发病概率;

D —— 2,4-二硝基甲苯的剂量;

B —— 剂量与反应曲线的斜率。

用到人体上的转化参数,得到下列方程式:

$$P_i = P_c + (1 + P_c) \cdot (1 - e^{-t^2 BD})$$

中 P_i —— 实验动物的肿瘤发病率;

P_c —— 对照动物的肿瘤发病率;

t —— 实验动物寿命和人类寿命比率;

B —— 剂量与反应曲线的斜率;

D —— 2,4-二硝基甲苯的剂量。

人受 2,4-二硝基甲苯的中毒剂量是按每日饮用 2L 含 2,4-二硝基甲苯的废水浓度 (见表 4-4) 和食用废水中的鱼 0.0187kg 计的。从动物致癌实验中推断到的对人体有致癌危险的水质浓度发病率见表 4-4。

表 4-4 废水中 2, 4-二硝基甲苯浓度与发病率

瘤类型	浓度/ $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$	发病率	浓度/ $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$	发病率	浓度/ $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$	发病率
细胞癌	3.380	10^{-5}	0.338	10^{-6}	0.034	10^{-7}
皮下肿瘤	3.760	10^{-5}	0.376	10^{-5}	0.038	10^{-7}
腺肿瘤	1.152	10^{-5}	0.115	10^{-6}	0.016	10^{-7}
脏肿瘤	3.650	10^{-5}	0.365	10^{-6}	0.036	10^{-7}

研究结果指出,如果人长期饮用 2,4-二硝基甲苯浓度为 $52\mu\text{g}/\text{L}$ 的废水,可能在人的体内发生肿瘤,估计发病率为 10^{-5} 。将 2,4-二硝基甲苯的浓度降低 90%, 估计发病率也会相应降低 90%。

2,4-二硝基甲苯的致癌机理仍在研究中,近来的生物鉴定证明,2,4-二硝基甲苯可以转化2,4-二氨基甲苯(已知的致癌物)或者其它的致癌物。

在二硝基甲苯致癌性研究方面,具有重大意义的是美国化学工业毒理学研究所(Chemical Industry Institute of Toxicology,简称CIIT)、美国国家癌症研究所(National Cancer Institute简称NCI)和美国陆军医学和生物工程研究和开发研究所(U. S. Army Medical and Bioengineering Research and Development Laboratory)提出的三个生物鉴定报告以及随后的分析研究。它们得出的结论是,2,6-二硝基甲苯是致癌物,2,4-二硝基甲苯有一定致癌性。

第一个生物鉴定研究是由美国化学工业毒理学研究所提出,由Hazleton实验室进行的。该研究使用工业级的二硝基甲苯(其成份见表4-1),对344只雄性和雌性大鼠进行毒理学试验。把二硝基甲苯掺入食物中,每日分别以3.5、14和35mg/kg的剂量,喂食三个不同剂量组的动物,分别喂食26、52、78、104周。在第26周,每日喂剂量为35mg/kg的10只大鼠中有2只发现肝细胞癌,在第52周病变更严重。另外,10只喂高剂量二硝基甲苯的雄性大鼠都检查出有肝癌,雄鼠发病率为100%、雌鼠为55%。至第55周,高剂量组的大鼠全部死亡。每日喂14mg/kg的大鼠持续2年,有95%的雄鼠和40%的雌鼠患肝癌。而每日喂3.5mg/kg的雄性大鼠2年后仅有11%患肝癌^[1]。

绝大多数的瘤与肝细胞癌在组织上是好区别的^[9,10]。在肝小叶上发现有很多瘤,而在生殖腺体上只发现了少数的瘤。通过对每只动物1~2片肺切片的观察发现,在所有患肝细胞癌的雄性大鼠中只有不到25%的有癌转移现象。另外,在高剂量组里有20%的雄性大鼠发现有肝组织瘤和胆汁管瘤。二硝基甲苯诱发的胆癌是在瘤细胞周围形成纤维组织增生,这种损害在胆管内不断发展而形成癌。

第二个生物鉴定是美国国家癌症研究所赞助的研究课题，它选用了344只大鼠。不同的是在CIIT研究中使用的是工业级的硝基甲苯，而在NCI研究中使用的是2,4-二硝基甲苯，其含量95%，余下的5%未经鉴定，很可能是2,6-二硝基甲苯。以含0.008%和0.02%二硝基甲苯的食物喂大鼠，以含0.008%和0.04%二硝基甲苯的食物喂小鼠，这种喂食方法持续18周后停止。停药后，大鼠和小鼠需要分别经过26周或13周才能恢复正常。于试验组和对照组动物的患肝癌率没有明显区别，NCI生物鉴定否定了二硝基甲苯使大鼠和小鼠患肝癌的结论。尽管如此，该研究还是肯定了有患其它类型的肿瘤的可能性。无论是高剂量组是低剂量组，对于雄性大鼠在皮肤和皮下组织纤维瘤的发生率增加了，对于雌性大鼠乳腺纤维瘤的发生率也增加了⁽¹⁾。

第三个生物鉴定是由美国陆军资助的2年的研究项目⁽¹⁾。在项研究中，大鼠和小鼠是用2,4-二硝基甲苯喂食的。这种2,4-二硝基甲苯的纯度为98%，2,6-二硝基甲苯含量为2%。给这些物喂以含恒定浓度2,4-二硝基甲苯的食物，但食物的用量是有制的，每天喂食的时间也是经过计算的。高剂量对小鼠和大鼠是有毒的，试验结果是，对于小鼠，平均寿命大约缩短了50%；于大鼠，在第20个月末，试验组有50%死亡，而对照组仅有%死亡，在第23个月末，试验组全部死亡，而对照组仅有50%鼠和60%雌鼠死亡。研究证明，2,4-二硝基甲苯对肝具有致癌用，1年后21%的高剂量组的雄鼠由于患肝癌而奄奄一息或已死亡了。经鉴定，高剂量组有53%的雌鼠患有肝细胞癌。在美军的研究中，雌鼠比雄鼠有较高的肝细胞癌发生率，恰与IT研究的结论相反。其原因可能是在这两个研究中，所用鼠种类不同、二硝基甲苯混合物中各同分异构体的比例不同，或在研究报告中未给出的差别，也可能是由于鼠的性别差异所致。

比较CIIT和NCI两个生物鉴定中对344只大鼠毒理学实验结，可以发现这两个研究（见表4-5）中的不同组成的二硝基甲

表 4-5 雄性大鼠喂 DNT 后肝癌的发病率

研究机构	喂食时间/月	剂量/ $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ^①			发病率/%
		各异构体 总剂量	2,4-DNT	2,6-DNT	
CIIT	12	35	26.8	6.6	100
	18	14	10.7	2.6	95
NCI	18	14	13.3	0.7	6

注：① CIIT 研究中的 2,4-DNT 和 2,6-DNT 的剂量是依据大鼠的食物使用量、主食含量和 DNT 异构体的含量计算的；而 NCI 研究中的剂量则是估计的。

苯混合物对肝的致癌作用有明显不同。

CIIT 研究结果表明，它的二硝基甲苯的配方对肝的致癌是非常有效的，当实验大鼠每天喂 $14\text{mg}/\text{kg}$ ，喂 18 个月以后，所有受试的 344 只雄性大鼠中有 95% 发病，而对同种大鼠以近似相同剂量的 2,4-二硝基甲苯喂食，NCI 生物鉴定的结果只有 6% 的大鼠发病。在 NCI 研究中，二硝基甲苯的剂量标准是根据食物中的二硝基甲苯含量和大鼠摄入的食物总量估计的，原因是食物的消耗量对本研究是没有意义的。上述两研究对肝的致癌作用的不同结论，促使人们想知道二硝基甲苯对肝的致癌作用究竟是哪一种异构体产生的。为了弄清楚这问题，美国 CIIT 实验室使用了几种引发助长方法来研究二硝基甲苯对肝的致癌作用。

在以前的研究中使用的四种体内引发助长方法，开始时都要注射单一的二乙基亚硝酸胺作为引发剂，这四种体内引发助长方法见图 4-2。

为用引发助长方法分析引发活性，研究者采用了工业二硝基甲苯代替二乙基亚硝酸胺进行试验，最初使用四种未改进的引发助长方法中的任一种都没有发现工业二硝基甲苯有任何引发活性。在利用 C-F 方法^[8,17]（参见图 4-2 中模式 D）做的另一项研究中发现，工业二硝基甲苯的服用时间与部分肝切除时间有关系，用

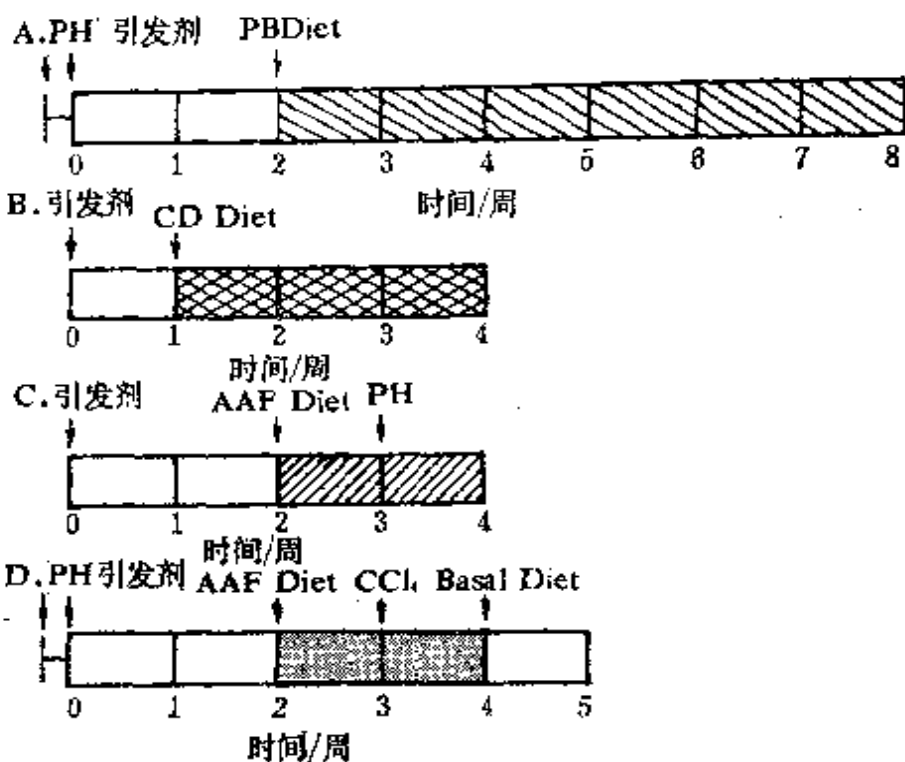


图 4-2 四种体内肝引发助长方法

无论使用部分肝切除术与否，每种方法都必须使用引发剂，但助长方式可以不同。图中符号为：

PH——部分肝切除术；

PB Diet——加入0.05%苯巴比妥的实验食物；

CD Diet——缺乏胆碱的半合成食物；

AAF Diet——含0.02%乙酰氨基酚的半合成食物；

CCl₄——四氯化碳，剂量为2.0ml/kg；

Basal Diet——基础食物；

A、B、C、D分别参见参考文献[14]，[15]，[16]和[13]。

二硝基甲苯各异构体所做的试验结果表明，只有2,6-二硝基甲苯有引发活性（见表4-6）。

已知工业二硝基甲苯对肝致癌有弱的引发活性，使人们联想到它的致癌助长活性，当用二乙基亚硝胺作引发剂，给动物喂以致癌剂量的二硝基甲苯3周，研究的初步结果表明工业二硝基甲苯有较强的致癌助长活性，其助长活性与工业二硝基甲苯的剂量有关。对于短期研究来说，2,6-二硝基甲苯的助长活性是明显的，因为已知的具有使肝致癌的助长剂苯巴比妥在这样短的时期内不显示助长效果。在助长剂的选择方面，用工业二硝基甲苯代替2-

表 4-6 二硝基甲苯异构体致癌引发效果^①

试验方法	引发效果/病灶阳性数 · cm ⁻¹
对照组	0.20 ± 0.20
试验组	
2,4-二硝基甲苯	0.20 ± 0.20
2,5-二硝基甲苯	0.28 ± 0.18
3,5-二硝基甲苯	0.53 ± 0.34
3,4-二硝基甲苯	0.74 ± 0.45
2,3-二硝基甲苯	0.76 ± 0.40
2,6-二硝基甲苯	4.04 ± 1.07

注: ① 在部分肝切除术后 12 h, 给动物服用 75 mg/kg 剂量的二硝基甲苯异构物, 病灶细胞的生成数目达到了用四氯化碳和 2-乙酰氨基苄作动物实验引发病灶的水平。

乙酰氨基苄在模式 C 助长方法 (见图 4-2) 中不是有效的^[9]。

为了查清工业二硝基甲苯各异构体产生助长活性的原因, 曾研究了纯 2,4-二硝基甲苯和 2,6-二硝基甲苯的助长活性^[10]。加到食物中的日服用剂量是 2,4-二硝基甲苯为 27 mg/kg, 2,6-二硝基甲苯为 14 mg/kg。2,6-二硝基甲苯和 2,4-二硝基甲苯都较用二乙基亚硝胺引发动物体内的 GGT⁺ 病灶数目提高了 (见表 4-7), 但只有 2,6-二硝基甲苯提高了没有服用过引发剂的动物体的病灶数量。

表 4-7 2,4-和 2,6-二硝基甲苯的助长活性

试验类别及剂量和方式	病灶/数目 · cm ⁻³
二乙基亚硝胺, 150 mg/kg, 腹腔注射	0
2,4-二硝基甲苯, 日服 27 mg/kg	0
2,6-二硝基甲苯, 日服 14 mg/kg	571 ± 67
二乙基亚硝胺和 2,4-二硝基甲苯, 同以上剂量	546 ± 79
二乙基亚硝胺和 2,6-二硝基甲苯, 同以上剂量	867 ± 126

以上的研究结果表明，2,6-二硝基甲苯既有引发活性又有助长活性，而2,4-二硝基甲苯只有一些助长活性。到目前为止，因为只有2,6-二硝基甲苯有引发活性，所以CIIT和NCT两个生物鉴定中的不同结果，其原因可能是被试动物实际摄入的2,6-二硝基甲苯的剂量不同。这些结果表明，纯的2,6-二硝基甲苯应该是一种有效的致癌物，而2,4-二硝基甲苯的助长作用是被其它化学物质引发或本来已经引发的情况下才产生的，所以2,4-二硝基甲苯只有一定的致癌作用。在1年以后，对动物的尸检中证实，纯2,6-二硝基甲苯是一个有效的致癌物。

4.1.5 对环境的影响

二硝基甲苯对水生生物也有一定的毒性，按照鱼类毒物暂行标准，它属于低毒物类，其安全浓度 C_s 按平均容许极限量(TLM)乘0.1计算， $C_s=1\sim 3\text{mg/L}$ ，即比梯恩梯毒性小。对于白鲢鱼等不同鱼的持续24~96 h的半数致死浓度 LC_{50} 为16~50mg/L。对于水蚤的致死情况是，当2,4-二硝基甲苯的浓度为20mg/L时在30min内全部死亡，10mg/L时在4~5 d内死亡，0.5mg/L以下则一般对蚤类没有什么影响。

二硝基甲苯对菌类和藻类的繁殖都有抑制作用。当2,4-二硝基甲苯的浓度为57mg/L、2,3-二硝基甲苯的浓度为9 mg/L时，对假单孢子菌的繁殖就有抑制作用。Ames试验结果表明，二硝基甲苯的各种异构体对两种沙门氏伤寒杆菌菌种都有诱变性。二硝基甲苯的代谢产物也有毒性。有人用4-氨基-乙-硝基甲苯对一种微浮萍作了试验，得到无影响浓度为10~50ppm，是2,4-二硝基甲苯相应浓度的100倍，即前者的毒性远比2,4-二硝基甲苯小。⁽²¹⁾

二硝基甲苯各异构体对藻类的抑制繁殖作用情况见表4-8。

二硝基甲苯在环境中的转化主要是挥发、光解和生物转化。有人估计，二硝基甲苯挥发的半衰期是410 d，在自然水中转化的半衰期是3~6 d⁽²²⁾。

表 4-8 二硝基甲苯对藻类的毒性

异构体名称	藻 名	抑制繁殖阈浓度/mg · L ⁻¹
2,4-二硝基甲苯	铜绿微泡藻	0.13
	莱茵衣藻	2.7
	微浮萍	0.5
2,3-二硝基甲苯	铜绿微泡藻	0.22
	莱茵衣藻	0.83
2,6-二硝基甲苯	铜绿微泡藻	0.5
	莱茵衣藻	1.2

Spanggard等人研究了梯恩梯冷凝水中的2,4-二硝基甲苯的光解情况, 曝晒5 d, 水中2,4-二硝基甲苯约有52%发生了光解(见表4-9)。

表 4-9 二硝基甲苯的光解产物

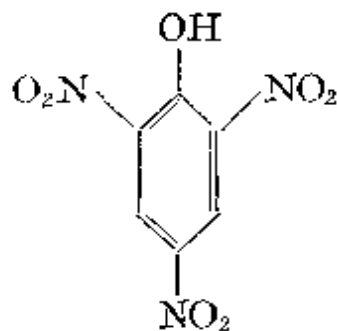
2,4-二硝基甲苯的光解产物	光解量 × 100
2,4-二硝基苯甲醛	6
2-氨基-4-硝基苯甲醛	10
2,4-二硝基苯甲酸	7
2-氨基-4-硝基苯甲酸	16
2,2'-二羧基-5,5'-二硝基氧化偶氮甲苯	3
2-羧基-5,5'-二硝基氧化偶氮甲苯	10

Mc Cormick 等人将真菌置于含二硝基甲苯的葡萄糖培养基中, 鉴定了2,4-二硝基甲苯的生物降解产物有如下几种: 2-氨基-4-硝基甲苯, 4-氨基-2-硝基甲苯, 2,2'-二硝基-4,4'-氧化偶氮甲苯, 4,4'-二硝基-2,2'-氧化偶氮甲苯, 4-乙酰氨基-2-硝基甲苯。

4.2 三硝基苯酚 (苦味酸)

4.2.1 物理化学性质

三硝基苯酚的分子式为 C₆H₃O₇N₃, 结构式为



本品为黄色晶体或粉末，味苦，相对分子质量229.11，密度1.763g/cm³，熔点124℃，闪点150℃，自燃点300℃，干燥时遇强热或撞击、摩擦易发生猛烈爆炸，不吸湿，难溶于冷水，较易溶于热水，溶于乙醇、氯仿、苯和乙醚；易与多种金属如铁、镍、铜、铬、铅、钾等作用，生成更易爆炸的苦味酸盐，能与有机碱生成难溶的晶体盐类；有强爆炸性，是最早使用的一种军用烈性炸药。它在生产环境中以粉尘状态存在。

4.2.2 对人的毒性

工作中接触三硝基苯酚的人，皮肤（首先是手掌）、头发、指甲、牙齿呈黄色，口中有苦味，食欲不振，偶有胃灼热、恶心及呕吐，常有胃酸降低、干咳、中耳损伤结膜炎，亦有鼻中隔穿孔的病例。严重的病例剧烈头痛、体温升高、头晕、抽搐、胃功能紊乱、严重贫血，偶有肾脏刺激症状，尿中有蛋白、血液、管状、血红蛋白。妇女月经失调。

人口服1~2g可发生严重中毒，产生急性胃肠炎以及肾炎、血尿等泌尿系统症状，可因肾功能衰竭尿闭而死亡。

人在1~17.5mg/m³浓度下的环境中工作6h，有可能引起急性中毒。在高浓度的环境中吸收本品，可引起暂时性的意识丧失，继而出现衰竭、肌肉疼痛、无尿，其次引起多尿。曾在空气中本品浓度为0.0088~0.1947mg/m³的生产场所，调查了71人，他们最常见的症状是皮炎、亦可引起结膜炎和支气管炎^[14]。

经皮肤接触可引起头痛、恶心、呕吐和皮炎。固体三硝基苯酚对皮肤的刺激性很强，水溶液仅使过敏者发生皮炎，常发生在

暴露部位（面部、唇、鼻四周），且以水肿、丘疹、水泡为主，最后脱皮。

三硝基苯酚引起的皮炎，有时酷似猩红热皮疹，但也可引起急性或慢性湿疹。曾报导有一例，在出现全身中毒症状的同时还有手、脸及性器官皮肤水肿。

三硝基苯酚被吸收后，经体内代谢可以以原形或苦氨酸及其衍生物的形式随尿排出。

应注意保护皮肤及呼吸器官，这就要求工作场所应有良好通风和配戴个人防护用具。就业前以及就业后应定期检查身体，中毒者应及时脱离接触和及时治疗。凡有皮肤过敏及有肝、肾疾患者不宜从事本工作。美国、西德规定本品在空气中的最高容许浓度为 $0.1\text{mg}/\text{m}^3$ 。

4.2.3 对动物的毒性

兔经口的 MLD 为 $120\text{mg}/\text{kg}$ ，蛙皮下注射为 $200\text{mg}/\text{kg}$ 。

4.3 四硝基甲烷

4.3.1 物理化学性质

四硝基甲烷的分子式 $\text{C}(\text{NO}_2)_4$ ，相对分子质量 196.04 ，是一种具有特殊刺激气味的、无色流动性油状的液体，密度 $1.638\text{ g}/\text{cm}^3$ ，沸点 125.7°C ，熔点 14.2°C ，蒸气压 $1.73\text{ kPa}(25^\circ\text{C})$ ，不溶于水，能溶于多数有机溶剂如乙醇、乙醚等；性质稳定，但在富有碳的混合物中能够燃烧爆炸，与许多不饱和化合物生成有色的络合物，在室温下很容易挥发。

4.3.2 对人的毒性

四硝基甲烷是一种高毒物质，其蒸气对眼、鼻、上呼吸道粘膜组织有很强的刺激作用，吸入少量时最初中毒症状是唾液分泌增多，继之引起上呼吸道发炎。吸入较多时可引起流涎、哮喘、肺气肿、头痛和无力。慢性中毒的症状是头痛、消瘦、嗜睡和脉搏

减慢，形成高铁血红蛋白和损害循环系统。

1936年，曾有2名熔化粗制梯恩梯的生产工人因四硝基甲烷蒸气中毒，暴发黄疸病死，以后仍有类似事故发生。四硝基甲烷可明显地破坏肌体的粘膜和神经中枢，迅速破坏机体的正常组织和条件反射。长期接触或反复接触浓度为 0.003 mg/m^3 的四硝基甲烷，也会使肌体发生病变，首先是脑、肺、肝、肾发生病变，还会形成高铁血红蛋白血症，有时还会贫血。皮肤接触四硝基甲烷未见刺激作用^[5]。

为防止四硝基甲烷对人的危害，美国工业卫生学界认为，四硝基甲烷在大气中的阈浓度为 1 ppm 。近年来，认为这个浓度仍然对人有害，新标准规定为 0.5 ppm 。

4.3.3 对动物的毒性^[6,11]

四硝基甲烷对眼和呼吸道有强烈刺激作用，能作用于含巯基的蛋白，能使一些酶和激素失去活性。四硝基甲烷可以形成摩尔比为1的 NO_2^- 和 NO_3^- 离子而对机体产生损害。对动物的毒性与危害研究发现，猫对四硝基甲烷最敏感，大鼠和小鼠次之，狗和兔最不敏感。

将猫置于四硝基甲烷浓度为 $24.06\sim 72.18\text{ mg/m}^3$ 的环境中， $\sim 3\text{ d}$ 出现肺水肿，但低浓度($0.8\sim 3.2\text{ mg/m}^3$)时仅有轻度刺激。另有文献报道，将猫置于四硝基甲烷浓度为($0.1\sim 0.4$) ppm 的空气中，经过 6 h 后猫眼受刺激；浓度 3 ppm 时，经过 20 min 到数小时，一部分猫死亡，另一部分猫的肺受到严重刺激。

将19只大鼠置于四硝基甲烷浓度为 50.93 mg/m^3 的空气中，每天 6 h ，每周 5 d ，历时6个月，有11只大鼠出现肺部刺激。肺水肿、肺炎，并在实验过程中死亡。存活下来的大鼠，有中等程度的肺炎和支气管炎，而死亡的大鼠肺炎颇为严重。慢性中毒时大鼠高级神经活动作用的阈浓度为 $0.001\sim 0.002\text{ mg/L}$ 。

小鼠的致死浓度为 1 mg/L ，此时可见到呼吸道刺激症状(兴奋及痉挛)，内脏器官可见到血管功能失调。晚期死亡的动物可

见到化脓性支气管炎、肺水肿及肝脏损伤。

另据报道，将20只大鼠放在四硝基甲烷浓度为33ppm的空气中，持续10h死亡。将19只大鼠置于浓度为6.35ppm的空气中，持续6个月，有11只死亡，死亡原因是呼吸道受到刺激，发生了肺水肿，并有几只患肺炎。将大鼠和小鼠分别置于四硝基甲烷浓度为116.6ppm和362ppm的空气中，12h内全部死亡，尸检发现肺部严重充血。将大鼠放于四硝基甲烷浓度不同的空气中，持续14d，结果发现，浓度为7.5ppm时，死亡65%~75%；浓度为5ppm时，死亡率为16%；浓度为3.5ppm时，只有中毒症状；浓度为0.4ppm时，在1h后条件反射受到影响。小鼠2h的 LD_{50} 为75ppm。将四硝基甲烷灌胃，雄性大鼠的 LD_{50} 为104mg/kg，雄性小鼠的 LD_{50} 为300mg/kg。中毒死亡的动物都有急性血色素尿症。

将2只狗置于四硝基甲烷浓度为50.93mg/m³的空气中，每天6h，每周5d，持续6个月，2只狗初期表现食欲不振，反复检查未见到贫血、珠蛋白小体、高铁血红蛋白血症以及生化过程的紊乱。实验所用四硝基甲烷来源于粗制梯恩梯，故不能排除夹有其它杂质。

将兔分为0.2和20~25mg/kg两个剂量组，将狗分为0.15和0.3mg/kg两个剂量组，连续用新鲜的四硝基甲烷水溶液喂6个月。结果表明，大剂量组开始体重增加缓慢，以后与对照组相同；小剂量组则与对照组相同。病理检验时发现大剂量组的兔和狗有贫血现象。

4.3.4 致突变性

Ellis用艾姆斯(Ams)试验证明了四硝基甲烷有致突变性。

4.4 硝基甲烷

4.4.1 物理化学性质

硝基甲烷的分子式 CH_3NO_2 ，相对分子质量为61.04，为无

色液体，具有丙酮气味，密度为 1.13 g/cm^3 ，沸点 101°C ，冰点 -29°C ，蒸气压在 20°C 下为 3.7 kPa ，溶于水、乙醇和碱溶液，在压力下或高温下可以爆炸，蒸气与空气形成爆炸混合物，爆炸下限为 7.3% （体积）。

4.4.2 对人的毒性

经口急性中毒，可引起癫痫样抽搐，但可恢复健康。一次吸入硝基甲烷，可导致血液中出现变性血红蛋白和硫血红蛋白以及继发性肾病无尿症。人经口的 MLD 为 $500 \text{ mg/kg}^{[5]}$ 。

4.4.3 对动物的毒性

高浓度时对小白鼠能引起兴奋和癫痫抽搐，最后因呼吸停止而死亡，解剖时可见到肺水肿。最低麻醉浓度为 26 mg/L （暴露 2 h ）。在用硝基甲烷灌胃时，小鼠的 LD_{50} 为 950 mg/kg ，大白鼠为 940 mg/kg 。死亡动物的肝脏内可见到脂肪变性，局部病灶性坏死，肾上腺皮质萎缩和坏死。兔暴露在硝基甲烷浓度为 4.85 mg/L 的空气中 1 h 以上，有明显的神经系统症状；当浓度为 24.95 mg/L 时，则需暴露 5 h 以后才可见到神经系统症状。如果空气中本品浓度不低于 2.5 mg/L ，则浓度（ mg/L ）与作用时间（以 h 计）的乘积等于 120 或更大时，可使染毒全部豚鼠死亡；当乘积波动于 $36 \sim 74$ 时，可引起 $50\% \sim 100\%$ 豚鼠死亡，如乘积大于 25 h ，则动物可存活。浓度为 2.5 mg/L ，暴露 48 h ，可引起猴子死亡。吸入蒸气浓度为 1.5 mg/L ，每日 4 h ，经 43 d ，然后使浓度增加至 3 mg/L ，经 22 d ，未见到豚鼠死亡，血象也无任何变化。

对狗静脉注射本品，血压、呼吸未见明显变化。任何给药途径引起的急性中毒，其组织病理变化以肝、肾为主，尤以对肝的损害最为明显。给大鼠饮含本品 $0.1\% \sim 0.25\%$ 的水 15 周， 10 只中有 $3 \sim 4$ 只死于实验中。存活大鼠体重增长缓慢，镜检肝脏有轻度病理改变，但未发现兔和大鼠有高铁血红蛋白血症。给兔注射本品 61 mg ，血中几乎无亚硝酸酯存在。本品对皮肤无刺激作用，

不易经皮吸收。

动物急性硝基甲烷中毒的情况见表 4-10。

表 4-10 动物急性硝基甲烷中毒情况

动物种属	途径	剂量/ $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$	死亡 比数	动物 种属	途 径	浓度/ $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$	作用时间 (h)	死亡 比数
小鼠	经口	1.5	6/10	兔	吸入	74.85	2	2/2
		1.2	1/5				<2	0/6
兔		0.75~1.0	<i>LD</i>	豚鼠		24.95	3~5	4/4
狗		0.25~1.5	12/12				1	0/2
		0.125	0/2	兔			6	2/2
狗	皮下注射	0.57~1.14	<i>MLD</i>				1~3	0/4
兔	静脉注射	1.25~2.0	9/9			12.48	6	1/2
		0.8	2/5				3	0/2
小鼠	经口	0.95	<i>LD</i> ₅₀	豚鼠		2.5	30	2/2
大鼠	经口	0.94	<i>LD</i> ₅₀	猴			48	1/1
兔	经口	0.75~1.0	<i>LD</i> ₅₀	豚鼠		1.25	140	0/2
				兔			140	0/2
				猴			140	0/2

4.5 2-硝基丙烷

4.5.1 物理化学性质

2-硝基丙烷的分子式 $\text{CH}_3\text{CH}(\text{NO}_2)\text{CH}_3$ ，相对分子质量 89.09，为无色液体，带不愉快的气味，蒸气与空气可形成爆炸混合物，爆炸极限下限为 2.6%。

4.5.2 对人的毒性

曾有报道，几名工人在采用二甲苯和2-硝基丙烷（含20%）混合溶剂的浸渍过程中（溶剂温度 43.3~48.9℃，有时高达 65.6℃），出现食欲不振、恶心、呕吐、腹泻，这些症状于次日早晨可缓解或消失。如再接触，症状又出现。经测定，工作区内

空气中2-硝基丙烷浓度为72.8~163.8mg/m³，但二甲苯的浓度不详。如果在混合溶剂中用甲基乙基酮取代2-硝基丙烷，则症状消失或极轻微，可见上述症状与接触2-硝基丙烷有关^[14]。

另据报道，在生产条件下，当空气中2-硝基丙烷浓度为0.07~0.16 mg/L时，即可引起工作人员厌食、恶心、呕吐、剧烈头痛。有两例急性中毒的患者出现脑电图改变。原苏联规定空气中最高容许浓度为30 mg/m³^[12]。

4.5.3 对动物的毒性

在各类动物中，猫对2-硝基丙烷最为敏感，豚鼠最不敏感。动物吸入2-硝基丙烷的反应见表4-11。

表 4-11 动物吸入2-硝基丙烷的反应

动 物	LC ₀ /g·m ³			MLC/g·m ⁻³		
	1 h	2.25 h	4.5 h	1 h	2.25 h	4.5 h
大鼠	8.57	4.99	2.60 ^①	14.07	9.58	5.51
豚鼠	34.66	15.70	8.67	/	34.97	16.82 ^②
兔	14.07	9.58	5.10	34.66	15.70	8.67
猫	2.87	2.67	1.19	8.57	4.18	2.60

注：① 持续7 h。

② 持续5.5 h。

兔经口的LD为500~750mg/kg^[27]。动物吸入高浓度2-硝基丙烷时引起呼吸困难、发绀、嗜睡、软弱、惊厥，进而昏迷和死亡。将大鼠、豚鼠、兔、猫和猴反复置于浓度为1.19 g/m³和0.302 g/m³的空气中，每天7 h。结果表明，在高浓度下，猫于数天内死亡，而猴能存活100 d。在低浓度下，除一只猫外，均未发现症状和体征，镜检未见异常。

另有文献报告^[14]，使用致死浓度的2-硝基丙烷时，动物可出现呼吸困难、发绀、严重无力、抽搐和昏迷。猫除上述症状外，

还可出现流涎、流涎、血中出现变性血红蛋白和珠蛋白小体。当浓度低于 8.4 mg/L 时，所有动物均发生血管内皮改变，肺部出现水肿和出血，肝脏营养不良。小鼠暴露 2 h 的最低麻醉浓度为 26.5 mg/L，最小致死浓度为 26 mg/L。当浓度为 10 mg/L 时，血中出现变性血红蛋白。大鼠在 0.2 mg/L 浓度的环境中，作用 1 h，能引起条件反射活动的失调，作用 7 h 时的最小致死浓度为 4.8 mg/L。豚鼠作用 5.5 h 的最小致死浓度为 16.5 mg/L。如果作用时间相同，兔的最小致死浓度则为 8.5 mg/L；如每天吸入 7 h 且持续 3 d，其最小致死浓度为 4.7 mg/L。猫暴露 4.5 h 的最小致死浓度为 2.55 mg/L；如浓度为 1.17 mg/L，每天接触 7 h 并持续 3 d，能引起死亡。如处于浓度为 0.17 mg/L 和 0.247 mg/L 的大气中^[5]，每天染毒 7 h，大鼠、豚鼠和家兔可存活 130 d。

高浓度的 2-硝基丙烷所致的组织病理变化为肺水肿、出血、脑细胞选择性破坏和崩解、肝细胞损害以及全身性血管内皮细胞损害。在浓度 1.194 g/m³ 下暴露数次而死亡的猫肝内有局灶性坏死和肝实质退行性变化，心、肾也有轻度到中等程度的变性，还有肺水肿、肺泡内出血和间质性肺炎，而其它动物种属则无上述变化。在浓度 2.73 g/m³ 下暴露 4.5 h 的猫，高铁血红蛋白含量达 25%~35%；在浓度 1.019 g/m³ 下每天暴露 7 h，高铁血红蛋白达 15%~25%。低浓度亦可使猫和兔的红细胞中出现珠蛋白小体。

4.6 其 它

4.6.1 硝基甲苯

4.6.1.1 物理化学性质 硝基甲苯的分子式为 CH₃C₆H₄NO₂，相对分子质量为 137.14，有邻位、间位和对位三种同分异构体。

邻硝基甲苯是黄色油状液体，密度 1.163 g/cm³，有二种晶型，不稳定的 α-型(熔点 -10.5℃)和稳定的 β-型(熔点 -4.1℃)，

沸点 221.7℃，蒸气压 14.6 kPa(20℃)。间硝基甲苯为黄色油状液体，密度 1.57 g/cm³，熔点 16.1℃，沸点 232.6℃。对硝基甲苯为浅黄色的固体，熔点 44.5~51.65℃，沸点 238.2℃。以硝磺混酸硝化甲苯制得的硝基甲苯混合物，含邻位异构体 58%~59%，间位 4%~5%，对位 38%~36%。混合物为橙黄色至櫻桃红色油状液体，密度 1.162 g/cm³，微溶于水，溶于乙醇、乙醚、苯和氯仿。

4.6.1.2 对人的毒性 在生产中接触硝基甲苯的操作者可能有头痛、胃火、疲乏，多汗等症状，其蒸气可通过呼吸进入人体。硝基甲苯形成的高铁血红蛋白较低，毒性较小，在工业生产中危害性不大。

4.6.1.3 对动物的毒性 硝基甲苯的任何一种异构体使动物发生急性中毒时，都是先兴奋，随后发生抑制、运动共济失调、阵发性强直性痉挛、流涎、四肢发绀、肠鼓胀、体表不洁等症状。中毒者高铁血红蛋白含量不超过12.5%，可能于1~3 d内死亡。各种动物对硝基甲苯不同异构体的致死浓度和致死剂量见表4-12。

表 4-12 硝基甲苯对几种动物的致死浓度和致死量

动物	LC ₅₀ /mg·L ⁻¹			LD ₅₀ /mg·kg ⁻¹			
	邻硝基甲苯	间硝基甲苯	对硝基甲苯	邻硝基甲苯	间硝基甲苯	对硝基甲苯	各异构体混合物
小鼠	325	425	419	1600	800	1280~6800	1460
大鼠	790	693	975	1610	1590~2400	1960~7100	1680
家兔	/	/	/	1750	1750~2400	1750	/
豚鼠	/	/	/	/	3600	/	/

将大鼠置于间硝基甲苯浓度为 0.03 mg/L 的空气中，每周 5 次，持续 4 个月，结果发现血液中出现硫血红蛋白，游离巯基数

目减少，血浆铜蓝蛋白活性改变，凝血时间延长。所有这些变化在停止暴露1个月后恢复正常。在相似条件下，浓度为0.005mg/L时未表现出中毒现象。以硝基甲苯混合物的10%~20%LD₅₀的剂量给大鼠灌胃1~3个月，动物出现贫血、高铁血红蛋白，疏血红蛋白和易染粒，中枢神经系统、肝和肾也有功能性变化。

4.6.2 六硝基乙烷 (HNE)

4.6.2.1 物理化学性质 六硝基乙烷的分子式为C₂O₁₂N₆，相对分子质量300，为无色立方晶体或无色粉末，结晶密度2.25g/cm³，压药密度1.88g/cm³，熔点147℃。在室温下稍挥发、不吸湿，不溶于水，溶于乙醚、苯、石油醚和氯仿。

4.6.2.2 对人的毒性 六硝基乙烷有刺激作用，眼睛与蒸气接触时发生疼痛，吸入蒸气时头部剧痛，阵咳嗽，胸闷，呼吸困难。皮肤接触未见有害反应，经口吸收中毒症状轻微。

4.6.3 硝基乙烷

4.6.3.1 物理化学性质 硝基乙烷的分子式CH₃CH₂NO₂，相对分子质量75.07，为无色油状液体，略呈欣快气味，密度1.0448g/cm³，熔点-90℃，沸点114℃，蒸气压2.08kPa，能与乙醇、乙醚相混溶，蒸气与空气能形成爆炸性混合物，爆炸下限3%~5%。

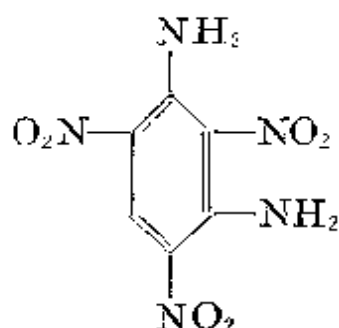
4.6.3.2 对人的毒性 未见到人接触硝基乙烷后引起机体损害的报告。

4.6.3.3 对动物的毒性 硝基乙烷为麻醉剂，对呼吸道刺激作用较硝基甲烷为弱，不引起惊厥。可因呼吸停止而死亡。小鼠暴露2h的LC₅₀为20mg/L，LD₅₀为860mg/kg，大鼠的LD₅₀为1100mg/kg^[4]，兔经口LD为500~750mg/kg^[15]。兔吸入后可见血液中的亚硝酸盐浓度升高。猴吸入浓度为1.5mg/L的硝基乙烷140h不引起死亡。对皮肤无刺激作用。中毒症状和病理变化与硝基甲烷相同。

4.6.4 1,3-二氨基-2,4,6-三硝基苯 (DATB)

4.6.4.1 物理化学性质

1,3-二氨基-2,4,6-三硝基苯代号为DATB, 分子式为 $C_6H_5O_6N_3$, 结构式为



二氨基三硝基苯为黄色至浅褐色颗粒状结晶, 有两种晶型: I型只有在 217°C 以下才稳定, 在 217°C 以上转变为II型。晶体密度I型为 1.837 g/cm^3 , II型为 1.815 g/cm^3 。熔点 290°C ^[28], 燃烧热 12.09 MJ/kg , 生成热 135.6 kJ/mol 。易溶于浓硫酸、二甲基甲酰胺、二甲基亚砷和四氢呋喃, 不溶于乙醇、乙醚和水等溶剂。二氨基三硝基苯是耐热性能和安全性能略次于三氨基三硝基苯(TATB)的炸药, 可作压装炸药使用, 也可作火箭推进剂的弹道改性剂^[16]。

4.6.4.2 对人的毒性

尚未查到详细的文献报道, 有的文献仅提到它与那些能引起皮肤过敏、癌症、体内生理损伤的物质是同类化合物。

4.6.4.3 对动物的毒性

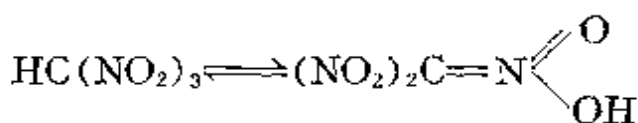
本品毒性低。对动物的试验证明, 在 80°C 情况下没有直接危险。虽然本品相当安定, 但它与那些能引起皮肤过敏、癌症、体内生理损伤的物质是同类化合物。

4.6.5 硝仿

4.6.5.1 物理化学性质

硝仿亦称三硝基甲烷, 分子式为 $\text{CH}(\text{NO}_2)_3$, 相对分子质量为151。无水纯净的产品是无色结晶, 密度 1.47 g/cm^3 , 熔点 $23\sim 26^{\circ}\text{C}$, 沸点 $45\sim 47^{\circ}\text{C}$ (2.93 kPa)或 50°C (6.66 kPa)。易吸

湿，易溶于水，当含有水或溶于含水的有机溶剂如醇、醋酸等时呈黄色，即



I式（无色） II式（黄色）

而在无水的乙醚、氯仿、苯、二硫化碳、浓硫酸或盐酸中仍以I式存在，所以无色。常温下性质稳定，100℃就分解。当碰撞、引爆及快速加热时均可引起爆炸。在实验室里常用醋酸酐制备，在工业上通常用乙炔和硝酸制备。其结构中含有一个氢原子，是非常活泼的。能与无机或有机碱成盐，许多硝仿盐，如硝仿铵盐、硝仿胍盐等都是强烈的爆炸性物质。它能与氨（胺）、醛发生曼尼希反应，在合成硝仿系炸药中占有重要的地位。

4.6.5.2 对人的毒性

硝仿同四硝基甲烷相似，蒸气能刺激粘膜，引起流泪、流涕、咳嗽。长期呼吸此种蒸气会使人体器官中毒。

原苏联规定硝仿在空气中的最高容许浓度为0.5 mg/m³。

4.6.5.3 对动物的毒性

硝仿以急性毒作用带窄为特征，刺激呼吸道和眼粘膜，引起呼吸困难，兴奋和痉挛，且为强烈的高铁血红蛋白形成剂。小鼠吸入0.3 mg/L时，在血液中可出现29%的高铁血红蛋白；吸入0.9 mg/L时，12只小鼠中有10只死亡。如经灌胃300mg/kg时，全部动物死亡，解剖后病理检验发现肝、肾有萎缩病变。影响大鼠和猫中枢神经系统的阈浓度为0.04~0.05 mg/L。

4.7 硝基化合物的毒性概况^[4,14]

4.7.1 芳香族硝基化合物的毒性

本类化合物的粉尘和蒸气可经呼吸系统或经皮肤接触而引起作业人员的职业中毒，既能引起急性中毒，也能引起慢性中毒。

急性中毒主要症状是，轻者在口唇、指甲、面颊、耳郭等处青紫色，而舌尖部的紫蓝色最为明显，并伴有头痛、头昏、无等症。较重的患者还会出现耳鸣、手指麻木、步态不稳等症。严重中毒时还可伴有心悸、胸闷、气急、恶心、呕吐，甚至厥、昏迷、休克，并可出现溶血、血尿、高铁血红蛋白、变性蛋白小体、肝脏肿大、肝功异常等。

慢性中毒时主要表现为头痛、多梦、失眠、记忆力减退、心、多汗、腹胀、血压不稳等神经症状，并有食欲不振、恶心、等消化系统症状。

在芳香烃类化合物中，苯环上的氢原子若被氯原子、甲基或基取代，其全身性毒性相应减弱，而刺激性则增加；被硝基取后，则具有明显的形成高铁血红蛋白的作用。硝基化合物的不异构体的毒性也有差异。一般认为，三种一硝基甲苯异构体的性由大到小的次序为邻位、间位和对位。例如，大鼠经口的一基甲苯的 LD_{50} 分别为邻位 891、间位 1072 和对位 2144mg/kg；鼠经口的硝基酚的 LD_{50} 为邻位 350、间位 447 和对位 2828mg/kg，一般来说，芳香族硝基化合物的毒性并不随硝基数目增加而加。

4.7.2 脂肪族硝基化合物的毒性

脂肪族硝基化合物包括硝基烷烃、氟代硝基烷烃、氯代硝基烷和硝基烯烃。

本类化合物的毒性主要表现为刺激作用和高浓度下的麻醉作用。染毒动物躁动不安，呈现呼吸道刺激症，流泪和流涎，继而现异常活动和惊厥等中枢神经系统症状。吸入高浓度硝基烷烃引起肺水肿而导致死亡。就刺激性来说，2-硝基丙烷 > 硝基乙 > 硝基甲烷。在多硝基烷烃中，随硝基数目增加，刺激性增。氯代硝基烷的刺激作用大于硝基烷烃，尤以氯化苦为甚。碳的不饱和性可增大刺激作用，如硝基乙烯大于硝基乙烷。一氯基烷对皮肤和眼睛的刺激不甚明显，但二氯硝基烷和硝基烯烃

则很强。本类化合物尚可形成高铁血红蛋白，但较芳香族硝基化合物为弱。部分硝基烷烃还可能损害肝、肾。

硝基烷烃和氯代硝基烷烃主要经呼吸道和胃肠道进入体内，而不易经皮肤吸收。硝基稀烃可从一切途径（包括皮肤）吸收，且吸收速度较快。无论经呼吸道或经口进入，脂肪族硝基化合物都可迅速从体内消失，极少部分不发生变化随呼气排出，大部分经分解、氧化，形成亚硝酸酯、硝酸酯及相应的醛和有机酸，硝酸酯、主要随尿排出。

复 习 题

1. 试比较二硝基甲苯与梯恩梯对人的毒性危险有何相似处与区别？
2. 为什么说二硝基甲苯有致癌性？
3. 关于二硝基甲苯的三个生物鉴定的相同点是什么？不同点在哪里？为什么会出现不同？你对本书介绍的观点有什么认识？
4. 本章讨论的芳香族硝基化合物有哪几种？试分析一些它们的毒性特点和规律？
5. 脂肪族硝基化合物有哪几种？它们的毒性有何变化规律？
6. 给药方式不同，对动物的毒性作用有什么不同？
7. 物质的物理化学性质与毒性有无关系？为什么讨论物质的毒性时，首先要研究它的物理化学性质？
8. 物质对人的毒性和对动物的毒性之间，有无间接或直接的联系？
9. 结合第2章的基本概念，试把本章的炸药按化学物质毒性分级类别分类？
10. 芳香族硝基化合物中毒有哪些症状？这类化合物的毒性变化有无规律？
11. 脂肪族硝基化合物中毒时有哪些症状？

12. 根据所学化学物质结构和毒性特点, 可否估计已知结构的化学物质的一般毒性?

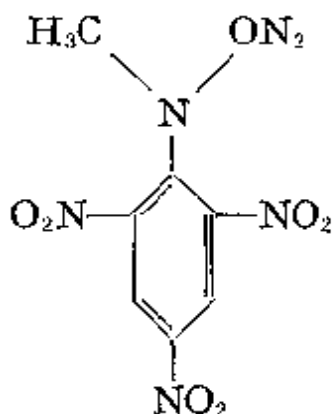
参 考 文 献

- 1 Douglas E. Ricket. Toxicity of nitroaromatic compounds, Hemisphere Publishing Corporation, New York London, Washington, 1990
- 2 兵器工业部机动技安环保卫生司编, 兵工常见毒物与防治, 北京: 国防工业出版社, 1987
- 3 Ellis H V. et al., ADA080146, 1980
- 4 拉扎列夫H B, 列维娜Э И主编, 吕式琪等译, 工业生产中的有害物质手册, 第二卷, 修订第七版, 北京: 化学工业出版社, 1988
- 5 孙荣康, 翟美林, 陆才正编著, 火炸药工业的污染及其防治, 北京: 国防工业出版社, 1990
- 6 Ellis H V et al., ADA077692, 1979
- 7 北京市肿瘤防治研究所编译, 癌的诊断与治疗, 北京: 知识出版社, 1985
- 8 Cayana E et al. Initiation of chemical carcinogenesis requires cell proliferation. *Nature*, 1978, 275: 60~62
- 9 Leonard T B, Popp J A. Dinitrofluorene promotion of diethylnitrosamine (DEN) initiated hepato cytes in vivo. *Toxicologist*, 1982, 2: 100
- 10 Spanygorl R J et al. ADA031067, 1978
- 11 Kiakcad E R et al., ADA043937, 1977
- 12 张杏芬编译, 国外火炸药原料性能手册, 北京: 兵器工业出版社, 1991
- 13 吴执中主编, 职业病, 北京: 人民卫生出版社, 1984
- 14 工业毒理学编写组编, 工业毒理学, 下册, 上海: 上海人民出版社, 1977
- 15 董华模主编, 化学物的毒性及其环境保护参数手册, 北京: 人民卫生出版社, 1988
- 16 钟一鹏, 胡雅达, 江宏志编, 国外炸药性能手册, 北京: 兵器工业出版社, 1990
- 17 Leonard T B, Lyght O, Popp J A. Dinitrofluorene structure dependent initiation of hepatocytes invivo. *Carcinogenesis*, 1983, 4: 1059~1061

5 硝胺炸药的毒性

5.1 特屈儿(tetryl)

特屈儿的化学名是2,4,6-三硝基苯甲硝胺或*N*, 2, 4, 6-四硝基-*N*-甲基苯胺, 分子式 $(\text{NO}_2)_3\text{C}_6\text{H}_2\text{N}(\text{NO}_2)\text{CH}_3$, 结构式为



它是一种高猛度、大威力的炸药, 有很好的引爆能力, 曾用于制造传爆药柱、导爆索、雷管等⁽¹⁾。

5.1.1 物理化学性质

特屈儿为无色结晶, 光照后成浅黄色针状结晶, 属单斜晶系, 相对分子质量287.1, 熔点 129.5°C , 凝固点 128.3°C , 密度 1.73 g/cm^3 , 最大压装密度 1.71 g/cm^3 , 在室温下不挥发, 几乎不吸湿 (在 20°C 及相对湿度80%时, 仅吸湿0.015%), 不溶于水, 易溶于丙酮、醋酸乙酯, 溶于苯、二氯乙烷, 微溶于四氯化碳、乙醚、乙醇、三氯甲烷、二硫化碳, 150°C 时半分解期为211min。在生产环境中以粉尘形态存在。

特屈儿分解的主要产物有 CO_2 、 CO 、 H_2O 、 H_2 、 N_2 、 C 、 CH_4 、 HCN 和 C_2N_2 ⁽⁵⁾。特屈儿与强碱水溶液反应生成的苦味酸

盐、亚硝酸盐和甲胺盐^[5]。特屈儿与亚硫酸钠反应可分解成非爆炸性的水溶性物质，用这种方法可以处理废特屈儿^[1]。

5.1.2 对人的毒性^[3]

5.1.2.1 主要症状和临床表现 特屈儿皮炎是特屈儿病的最普遍的症状。据一项研究报告，1258名接触特屈儿的工人中有44人患有皮炎，通常是在接触后的2~3周内发生。另一项研究报告指出某炮弹装药厂有6364名工人接触特屈儿，其中有1904人工作六个月后得了皮炎。

特屈儿皮炎起初呈现红斑，接着发痒，有皮屑脱落，几乎总是先从脸上开始，在汗腺周围沿鼻中隔降肌皱折处和口角上发生。开始有轻微的发痒，随后就在这些区域发炎，接着发生肿胀，眼周围变红，并使此处皮肤干燥，进而眼角有明显的水肿并非有一些眼睑症状，可使病人2~3 d睁不开眼。总之是使皮肤干燥并有裂口，肘部和前胸的皮肤也偶有发生。

当患者变得敏感时，皮疹可在任何时间、皮肤的任何部位出现。通常是在面部、颈部、前额、耳朵后面或腕部出现，有些患者可以发展到躯干和腿。

特屈儿可以使手、脸、脖子的皮肤和所有的头发全变成黄色。在阳光暴露下，颜色将变深而呈现桔黄色。对不同的工人，其染色也不尽相同，所以这并不能预示特屈儿病或特屈儿皮炎。

特屈儿对呼吸系统粘膜产生的强烈的刺激作用会引起发烧、发痒和打喷嚏，但从鼻孔到支气管的各部位的症状不同^[5]。这些反应主要出现在特屈儿粉碎工序，少量出现在弹丸的成形工序。由于粉尘在鼻粘膜上的刺激作用使一些病人出现鼻衄。当病人脱离接触特屈儿粉尘48 h后症状消失，但支气管病还要继续6~10 d才能痊愈。

据一项研究指出，大部分特屈儿工人的肺损害并不明显，一是由于大颗粒的特屈儿会很快从空气中降落下来，二是大容积的呼吸系统的自卫机制阻止了特屈儿粉尘进入细支气管。

特屈儿引起的胃病的主要症状是恶心和厌食，与梯恩梯胃炎相比，疼痛不常见，症状来得更迟。据 100 多名特屈儿中毒病人的症状来看，有胃疼、恶心、呕吐、食欲不振、腹泻或便秘。据 Hilton 和 Swanston 报道，有些新工人抱怨上胃痛、恶心、呕吐，脱离接触后症状可消失，但回来不久又感到身体不适。

一般认为，特屈儿的全身毒性较低，但大量接触后，可有头痛、头昏、疲乏无力、失眠、急躁、抑郁、冷淡、食欲减退、腹泻、体重下降、轻度贫血等中毒症状。有的报告说未见特屈儿引起任何造血器官畸形，但也有的说长期接触特屈儿可引起贫血和肝脏损害。

5.1.2.2 流行病学调查和工业卫生措施

据一项研究报告介绍，5000 多名从事特屈儿加工的工人中有 1258 人有明显的特屈儿病的症状，约占 23%。在 1258 人中有 944 人（占 75%）患有不同程度的皮炎，其中 40% 的人直接用于接触特屈儿，20% 的操作人员虽在同一工房，但不直接用手接触特屈儿。不论年龄和性别均易感染特屈儿病。

一次研究特屈儿影响的报告指出，某一特屈儿生产和装药基地，有 800~900 名员工，其中就有 404 人患病，大部分为装弹工人，少数为研究人员和特屈儿制造工人，还有警卫、管理等少量不接触特屈儿的工作人员。工人们抱怨最多的是皮肤发炎。后来由于该基地采取了控制措施，皮炎的发生率逐渐减少，仅有约 4% 的工人有皮炎，且大多数在装药工序，这可能是特屈儿漏出与工人的皮肤直接接触造成的。如在生产中采取隔离操作和良好的管理制度，皮炎的发生率很小。

据对 4 年连续操作的 3807 名特屈儿皮炎病人的诊断和治疗，发现有 60%~68% 的人有耐受能力：他们脱离接触特屈儿一段时间后重新回来工作，没有继续复发皮炎；不过对这样的耐受力，学者们也有不同的评价。

工业卫生措施大概有以下几条：

1. 定期对工人进行身体检查,发现有过敏史或皮肤病的就调换工作。要采取有效的安全措施,以使特屈儿病减少到最低限度;
2. 要尽量避免用手直接接触特屈儿,非用手操作不行的工作,工人应一周轮换一次;
3. 要设立隔离操作小室,工人在小室内操作时绝不应有很多人生产线停留;
4. 应尽量减少特屈儿粉尘的扩散,工房内应有足够的通风,以便将粉尘排出;
5. 应有足够的淋浴设施,下班工人必须更换工作服和洗澡,上厕所前和饮食前必须用肥皂把手洗干净;
6. 特屈儿在空气中的最大容许浓度不应超过 1.5 mg/m^3 。

Mc Connell 等人的研究指出,在炸药工业中,只要采取良好的健康和卫生计划,职业病是可以预防的。在第二次世界大战期间,炸药行业尽管伤亡事故增加,但由职业引起的疾病大幅度下降。

特屈儿病的治疗措施是,应把患病严重的工人和对特屈儿严重过敏的工人永久调离,较轻的病人暂时调离。对于症状较轻的皮肤病,可用10%硼酸软膏处理,较严重的皮炎先用5%的碳酸氢钠作湿敷,然后再用硼酸软膏处理。特屈儿工人应避免在皮肤上使用油性制剂,因为油性制剂是特屈儿皮炎发生的理想环境。

5.1.3 对动物的毒性

有人用五种方法对豚鼠进行过特屈儿致敏性研究,试验使用的豚鼠有米色、白色和白变种三种,体重在180~220g之间。这五种方法是皮内注射、搽敷烫伤部位、皮下植入小丸、涂擦羊毛脂膏主剂和吸入蒸气^[3]。

1. 皮内注射 在豚鼠的腹部皮内一次注射0.01ml浓度为0.01mol/L的特屈儿丙二醇溶液,在两周内注射六次。一周以后,在动物腹部刮去毛的皮肤上搽0.01mol/L浓度的特屈儿丙酮(或二噁烷)溶液进行检验,动物皮肤上将出现红斑或水肿,几乎所

有动物都有致敏反应，说明该试验是成功的。

2. 皮下植入小丸 把质量为 10 或 20mg 的特屈儿小丸准备好，把动物腹部的皮肤切开个小口，把小丸埋入，用火棉胶把切口封住。14 d 后，把小丸摘下，小丸埋入皮下前后质量之差即为吸收量，一般为 2~4mg。埋入一周后，用方法 1 的检验方式，发现所有动物都增加了敏感性。这种方法比皮内注射的效果略好。

3. 烫法 把受试动物腹下部的皮肤放在盛有开水的圆形铝罐上烫 1.5s，再用 0.1mol/L 特屈儿丙酮溶液擦在烫过的皮肤上，以后在第二天、第四天重做一次。从第二周开始，在下腹的另一边再重做。实验一周后，没有观察到动物有任何敏感现象。

4. 涂擦 用 1% 特屈儿-羊毛脂悬浮液 0.1 g 擦拭豚鼠腹部刮去毛的皮肤，并在两周内用此方法处理六次。羊毛脂是已知的能加速吸收的脂溶性物质，且已由易患特屈儿皮炎的沾有油脂的皮肤病例所证明。尽管如此，在动物试验中也没有观察到有敏感现象。

5. 吸入蒸气 用压缩机把含 10% 特屈儿的丙酮溶液吹入一个容积为 580L 的小室里，并把 8 只受试动物放进去暴露 30min。用比色法分析出空气中的特屈儿浓度为 0.4mg/L。在六次处理中，每只动物吸收了 7 到 10 mg 特屈儿。实验过的 8 只动物中仅有一只显示出皮肤反应，但六只动物有过敏现象^[3]。

特屈儿是一种能引起致敏作用的化学物质，它能与蛋白质结合，产生抗原。从豚鼠的实验结果可以推断，特屈儿能与动物体蛋白质产生增敏作用，形成一种抗原“苦基蛋白”。一项正交反应表明，特屈儿有与豚鼠皮肤发生致敏反应的能力。苦酰胺和它的 *N*-甲基和二甲基衍生物。*N*,2,4,6-三硝基苯胺醋酸酯也具有类似作用。这样看来，含有 *N*,2,4,6-三硝基苯胺基的化合物（或能与蛋白质的氨基化合形成这种基因的那些化合物）均有与皮肤蛋白质产生反应的能力。因此可以推断，这个基团是特屈儿与动

物体皮肤蛋白质结合形成的抗原的主要组成。

另一项研究指出，特屈儿及其相近的化合物对皮肤蛋白质中的氨基酸有反应活性。研究者发现，在温度为25~37.5℃时，特屈儿能与蛋白脲、胱氨酸、酪氨酸、精氨酸和赖氨酸反应，形成凝聚产物。

有文献报道，家兔服用1~2g特屈儿后，以苦氨酸的形式从尿中排出。狗皮下注射的MLD为5g/kg。

5.1.4 致癌性和致畸性

有人用特屈儿和另外35种化合物对年幼的雌性大鼠作致癌性试验，发现特屈儿呈阳性，这是由于特屈儿是已知致癌物N-甲基-N-亚硝基苯胺的同类物。试验时，每次每只大鼠喂溶于1ml芝麻油中的特屈儿40mg，共喂10次。特屈儿芝麻油是用软管直接注入鼠胃中，给药30d，观察期为9个月。发现特屈儿对乳腺无作用，但有一只大鼠引起胃腺瘤。被实验的对照动物中没有发现肿瘤。

经研究发现，特屈儿在大气中的含量达5μg/ml时，对三种微生物就有直接的致突变活性。其中有两种（链孢霉属菌、沙门氏鼠伤寒菌）能引起碱基取代的返祖遗传，还有一种（酵母菌属）可引起有丝分裂。

5.1.5 降解

特屈儿是一种稳定性好的炸药，在正常的温度下，它可以贮存许多年而不发生可觉察的分解。在军用上，它常与其它炸药、多种橡胶、塑料和其它化合物接触。在这样的条件下，特屈儿的稳定性可能降低。下面列出了特屈儿不同的降解条件：在80℃下单独加热需4周；在120℃下单独加热需4.5d；在80℃下与叠氮化铅共热需4周。实验结果见表5-1和图5-1。

5.1.6 对环境的影响

特屈儿的生产和其它炸药生产一样，会产生大量的废水，这些废水如果不经处理就排放，将对环境产生极大的危害。因此，

表 5-1 特屈儿降解产物成分

实验方法	降解产物	甲基苦酰胺 × 100	苦酰胺 × 100	苦味酸 × 100	对硝基苯胺 × 100	三硝基苯甲醚 × 100
特屈儿单独加热 4 周, 80℃		0.42	—	0.16	—	—
特屈儿单独加热 4.5d, 120℃		0.21	0.01	0.31	—	0.39
特屈儿与叠氮化铅共热, 4 周, 80℃		2.41	6.70	0.32	0.47	—

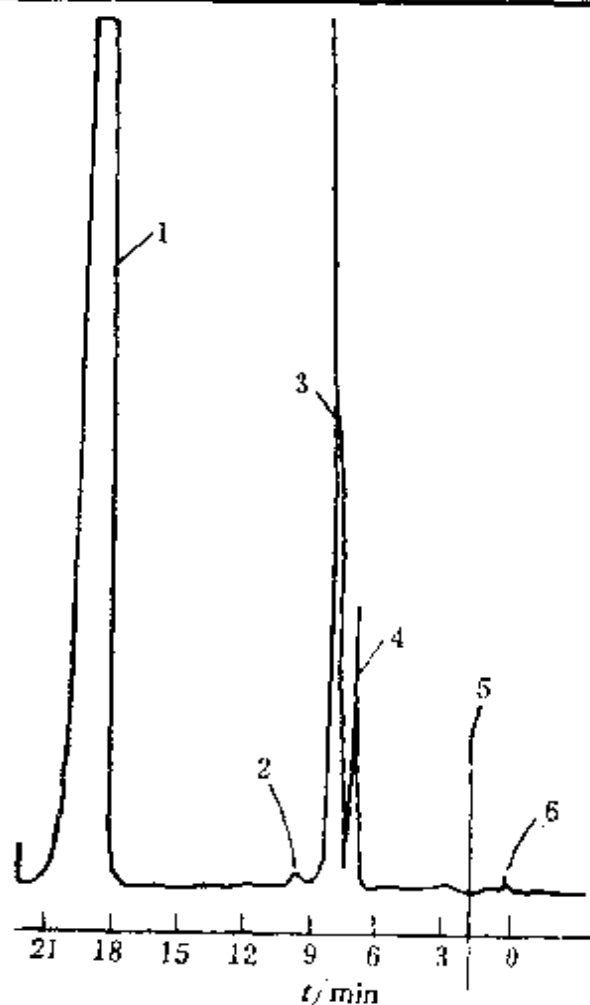
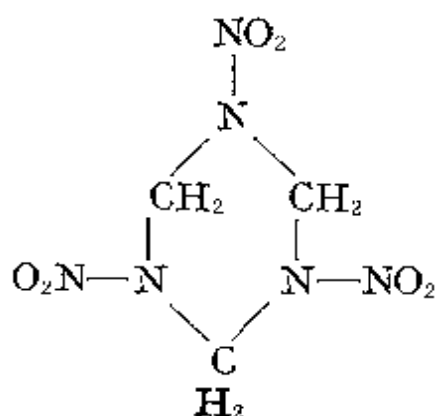


图 5-1 特屈儿和它的降解产物的高效液相色谱图
 1—特屈儿；2—4-硝基苯胺；3—苦酰胺；4—甲基苦酰胺；
 5—溶剂；6—注入开始时间

排放的特屈儿废水都必须达到规定的排放标准。即使如此，这些废水恐怕还会对环境有不良影响，于是有人就研究了用炸药废水作养鱼的试验。Degani J G. 在“军工厂废水对鱼类的毒性”一文中指出，用生产特屈儿的军工厂达标排放的废水的四成，兑六成新鲜水，作喂养银汉鱼、黑鳍白鱼和青鳉鱼试验研究，结果发现这些鱼类大部分都死了。说明含特屈儿的废水对鱼类、对环境的危害是很严重的，值得各方面重视。

5.2 黑索今(RDX)

黑索今化学名为环三亚甲基三硝胺或1,3,5-三硝基-1,3,5-三氮杂环己烷，常用代号为RDX，相对分子质量为222.1，分子式为 $C_3H_6N_6O_6$ ，结构式为：

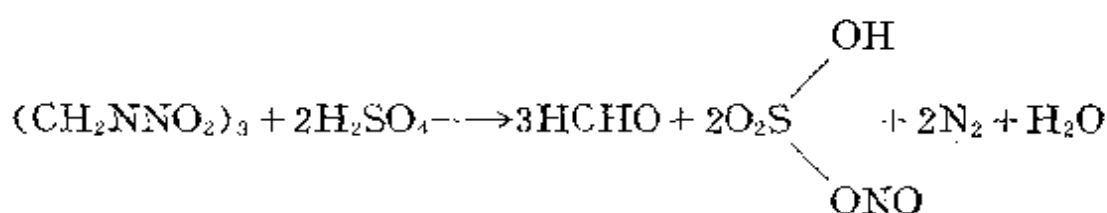


5.2.1 物理化学性质

黑索今是一种无嗅、有甜味的白色斜方晶体，工业品允许呈浅白色或粉白色，密度 $1.83\text{g}/\text{cm}^3$ ，熔点 203°C （纯品）或 $201\sim 202^\circ\text{C}$ （工业品），易溶于二甲基亚砷、二甲基甲酰胺、丁内酯、丙酮、乙腈、浓硝酸，微溶于苯、甲苯、乙醇、氯仿、二硫化碳，难溶于水，在水中溶解度在 20°C 时为 0.01% ， 100°C 时为 0.15% 。

黑索今的主要热分解产物有 CHOHNHCHO 、 N_2 、 N_2O 、 NO 、 CO_2 、 CO 、 CH_2O 、 H_2O 和 HCN 。

它与浓硫酸作用可按下式分解：



黑索今与重金属（如铁或铜）氧化物混合时，形成不稳定的易于分解的化合物，甚至在温度到达 100°C 时，就能因分解而导致着火。

5.2.2 对人的毒性

5.2.2.1 症状及临床表现 在1939年至1942年期间，意大利军工工人中发现过17例黑索今中毒病例，这些工人在黑索今生产的干燥、冷却、筛分和包装过程中处理粉状黑索今。10名工人出现痉挛，随后昏迷；4名丧失意识而无痉挛；2名出现眩晕；1名并发呕吐和神智不清。其中有些症状是起初数天失眠、烦躁、易怒或焦虑不安。在所有的病例中，都能观察到短暂的动脉高血压。中毒工人都能恢复健康^[3,16]。

Vogel 报道的黑索今粉尘中毒的症状与上述症状相似。他指出，粉尘愈细，症状出现得愈早。如果在发病之初就呕吐，症状就较轻；如果不发生呕吐，症状就较重，就会突然出现昏迷和痉挛，随后就是衰竭、脉搏减缓和血压降低。昏迷可持续几分钟至24 h，随后是几天的头晕和不适。另有一名工人服下一汤匙黑索今作为“试验”，结果发生痉挛数分钟，表现精神紊乱，但没有出现其它并发症^[3,16]。

据Sunderman报道，Bachmann工艺制备黑索今产生的烟对工人的皮肤有损害（短暂的红斑和眼周围浮肿），对试验动物也是如此。另有报道说，有8个人在一次晚宴中误服黑索今，饭后0.5~1 h发病。黑索今来自烹调用的碗，这些碗3年前被用来混合炸药和其它化学品。临床症状包括狂躁症、肌肉痉挛、头晕目眩、头痛、恶心和呕吐。一病人死亡，在其胃容器中检测出了黑

今^[3]。

在越南战争期间及战后，曾发生过几例 PBX 炸药中毒病例。PBX 炸药含黑索今 91%、聚丁烯 2.1%、二(2-乙基己基)癸二酯 5.3%、马达油 1.6%。

据 Merrill 报道，有 2 名战士因喝酒过多，误服多量 PBX 炸药而中毒，他们呈现出应激性亢进，不自觉的肌肉抽搐、痉挛、精紊乱和健忘，肾脏和肝脏也出现发病的迹象。所有这些变化都消除，病人不会有后遗症^[3]。

Hollander 和 Colbach 报道了五例由于 PBX 炸药引起的重癲病发作的病例。两名病人承认服过 PBX 炸药，而其它三人经用 PBX 炸药作燃料烹饪，中毒作用有可能由于服用或吸入或二兼而有之所引起的^[3,16]。

Woody 等报道了一例黑索今反复中毒的三岁小孩，小孩的母在一家生产塑性炸药的工厂工作。她说，她每天晚上回家时，穿的衣服和靴子上经常粘附一团团的塑性炸药，在她儿子每次病的前一段时间，她发现她的儿子正在咀嚼一团塑性炸药。用高效液相色谱仪分析小孩的尿、血、粪便试样及脑脊髓浆试样均含有黑索今。从小孩身上获得的生物试样中的黑索今含量于表 5-2 中。在服用后 24 h，血清中的黑索今浓度达最高值，

表 5-2 生物试样中的黑索今浓度^①

服用时间/h	血清/ $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$	脑脊髓/ $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$	尿/ $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$	粪便/ $\mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$
24.0	10.74	8.94	4.68	无试样
48.0	3.56	无试样	38.41	97.3
72.0	2.71	无试样	无试样	无试样
96.0	0.66	无试样	0.60	4486.0
120.0	0.10	无试样	<0.20	无试样
144.0	未检	无试样	未检	114.5

注：① 粪便中的浓度按试样干质量计，所有浓度值为不少于重复三次的测量值

而尿液为48 h，粪便为96 h^[3,16]。

黑索今中毒的临床症状可概括如下：当服用或吸入大量黑索今后半小时至数小时可出现临床症状，症状包括神智不清，应激性亢进，不自觉地肢端肌阵挛性收缩，急剧延伸，并波及全身，随后精神紊乱、健忘。还有报道说，最频繁的实验室检查发现异常，白血球计数短暂升高到10900至29000个/mm³。

据 Stone 等人报道^[3]，黑索今中毒病人可在48 h内减弱对环境作出反应、定向、集中注意力、回忆近期及久远事件等的能力，思维能力需在1到2个月才能恢复正常。对黑索今中毒的治疗包括洗胃、用抗痉挛法控制发作、维持正常体液平衡和监视小时尿液量以测定肾机能是否健全。也可用巴比妥酸盐来控制应激性亢进及痉挛。另外，测定血清中的黑索今浓度，对黑索今中毒病人的诊断有指导意义。

5.2.2.2 流行病学研究与工业卫生措施

Kaplan 等人报道^[14]，在一个军工厂接触黑索今的26名工人中，有5人在4个月时间内发生黑索今中毒。病人出现痉挛和丧失意识，当恢复意识后，还有不定期的发生昏迷、不辨方位、恶心、呕吐及虚弱无力等症状。

在干燥的黑索今堆放、筛分、混合以及清扫洒出的物料时，黑索今粉尘扩散到车间空气中，如果这些工序没有良好的通风条件，就会发生黑索今中毒。通常工作区的污染是由于洒漏出的物料和空气中的粉尘引起的。吸收黑索今的方式可以是直接吸入、服用或皮肤吸收。在安装良好的通风装置和实行保护性卫生措施之后，在上述军工厂里，没有再发生黑索今中毒的病例。

有人对美国军队的5个弹药厂进行了工业卫生学研究。在被研究的2022名雇员中，558名工人暴露于含纯黑索今或它与梯恩梯或与奥克托今的混合物的环境中，459名暴露于含梯恩梯的环境中，1005名为对照组。仅对其中69名暴露于含黑索今浓度高达1.57mg/m³（平均0.28mg/m³）和24名暴露于含黑索今和奥克

今混合物环境中的工人进行了血液、肝脏及肾脏系统的异常和体免疫情况的检查。医学检验结果不能说明黑索今对工人的染情况，没有发现暴露于含黑索今环境中的工人与对照组工人有什么不同。

车间内空气中黑索今的最高容许浓度为 $1.5\text{mg}/\text{m}^3$ 。

5.2.3 对动物的毒性

1. 大鼠 给大鼠通过胃管喂下25至400mg/kg剂量的黑索今阿拉伯树胶溶液，4%黑索今悬浮液的 LD_{50} 为200mg/kg。每经口服25、50或100mg/kg的黑索今并持续10周，会产生应激亢进和痉挛，死亡率为40%~87%，但大鼠的血象没有大的变。服用15mg/kg的剂量不引起任何症状。黑索今作为一种杀鼠，用大鼠作试验，测出 LD_{50} 为152.6mg/kg，15~30min出现毒迹象，2至6h死亡。

对大鼠腹膜内注射黑索今引起痉挛，9至121min内死亡。皮下和静脉注射黑索今引起迅速发生痉挛和致死的剂量分别为1mg/kg和18mg/kg。口服黑索今后，黑索今大部分随粪便排，仅有1%~2%随尿液排出。大鼠吸收黑索今后要排泄21d，说明黑索今从胃肠道吸收后，慢慢地随粪便排泄。

为了估计重复服用低剂量黑索今的毒性，人们进行过很多研，例如连续90d给大鼠喂服黑索今饱和水溶液（ $\approx 60\mu\text{g}/\text{ml}$ ）。鼠没有出现病变，仅在尿液和粪便中发现有1%~2%服用量的索今，在色谱图中没有发现任何代谢产物。

在大鼠服用100mg/kg黑索今剂量后第24、48及120小时，检测其肝脏和肾脏的超微结构。服用24h后，电子显微图显示细胞粗糙的内质网状结构和线粒体膨胀；肾脏超微结构变化局于末端旋绕管状细胞，肾细管中存在红血球，这表明已患血。服用48h后，肝细胞变化除了光滑内质网状组织增生外，其状相似，体积大小相同。服用120h后，黑索今对肾脏组织的响最小，而肝细胞的变化持续进行，光滑内质网状组织继续增

加。

有人在给 2 只大鼠服用 50mg/kg 的黑索今后，每隔 10min 收集一次血和尿样。在 90min 时血液中黑索今含量最高达 $1.05 \pm 0.05 \mu\text{g}/\text{ml}$ ，在 2 h 时尿中黑索今含量最高达 $2.8 \pm 0.4 \mu\text{g}/\text{ml}$ ，然后达到平衡。用管饲法给 10 只大鼠服 100mg/kg 黑索今，然后在指定时间将动物解剖，测定组织及体液中的黑索今含量。尿中黑索今含量在第 8 小时最高达 $7.31 \pm 0.85 \mu\text{g}/\text{ml}$ ，肾中黑索今含量在第 12 小时最高达 $22.02 \pm 2.00 \mu\text{g}/\text{g}$ ，肝中黑索今含量在第 24 小时最高达 $3.04 \pm 0.48 \mu\text{g}/\text{g}^{(3)}$ 。

有人给大鼠喂服黑索今，日剂量为 15mg/g，一周 6 d 共 10 周，35 只中有 1 只死亡；日剂量为 50mg/kg，一周 6 d 共 10 周，35 只中有 17 只死亡。

黑索今也可以通过腹膜、皮下和静脉注射给大鼠用药，产生的中毒症状及其病理都与口服的结果一样。当通过腹膜给大鼠服用 10mg/kg 的黑索今时，能引起痉挛，给药 25mg/kg 时则可引起死亡。

2. 狗 长期给狗以 0.1~1.0mg/kg 剂量的黑索今，可出现运动机能障碍。曾给 7 只狗，每日经口给予 50mg，一周 6d，共 6 周，未见血液变化，亦无高铁血红蛋白血症。

把剂量为 50mg/kg 的黑索今混入食物中喂狗，可使狗产生应激性亢进、痉挛和体重减轻，但不影响受试狗血液中的非蛋白氮、尿氮、肌酸内酰胺和血糖的含量。

每天分别给 8 只狗喂服 10、1 和 0.1mg/kg 剂量的黑索今、持续 90d。每份食物中都混入 20mg 的黑索今，狗吃后除呕吐、增加耐受性外，没有发现其它中毒症状，实验室诊断、尸检也未发现与对照组有明显的区别。

3. 猴 每天分别以 10、1 和 0.1mg/kg 剂量的黑索今（配成甲基纤维素的悬浮液）喂三组猴子，持续 90d。在高剂量组的猴中，有 5 只表现出中枢神经紊乱，并伴有强直性痉挛，1 只猴子

死亡，其余幸免于死的继续研究。高剂量组猴子的主要症状，除了频繁的呕吐外，没有发现其它具有临床毒理学意义的症状。

4. 其它动物 将黑索今的水或油的悬浮液用胃管喂小鼠、兔或猫。小鼠经口服黑索今水悬浮液急性中毒的 LD_{50} 为500mg/kg左右。一次以100mg/kg的剂量喂10只小鼠未发现中毒症状，然而猫对黑索今却比小鼠和兔敏感得多，100mg/kg剂量的黑索今对小鼠几乎没有影响，而对猫却可能致死。有人用20~150mg/kg剂量的黑索今喂小鼠，连续1个月，方可引起全部小鼠死亡。研究者推断，黑索今急性中毒主要影响中枢神经系统血管的分布，干扰血液的形成，引起血管壁变化并伴有神经细胞再生变性。慢性中毒主要是干扰类脂代谢，也很可能抑制生物学的氧化过程。

黑索今使动物中毒时表现为体重减轻和骚动不安，易兴奋，出现四肢和全身痉挛，有的呈直立和跳起。曾给20只小鼠（雌雄各半）喂服黑索今，开始剂量为21.45mg/kg（相当于0.1 LD_{50} ），以后每隔4d按1.5倍等比级数递增，蓄积系数 >6.05 。每天给兔经口染毒，剂量为7mg/kg黑索今，连续服用190d，引起淋巴球增多及肝脏机能障碍。给兔尸检发现有全身性损伤，大脑内可见小的出血点，胸腺淋巴组织萎缩，肺脏充血和出血，肝脏、胃肠道广泛出血，睾丸萎缩。

当给10只雌性幼猪每天服100mg/kg的黑索今细粉末时，有4只猪发生痉挛，有2只死亡。服用后12至24h发病，22h出现死亡。幸存下来的猪在服用黑索今24h后被解剖，其组织中的黑索今含量见表5-3。大鼠在服用黑索今几小时内出现痉挛，而幼猪要在12至24h才发生痉挛。

为了测定Bachmann工艺生产黑索今过程中放出的气体，是否可引起全身中毒，曾使受试动物每天在这种气体中暴露1h，暴露天数不定，下面是观察到的不同动物的疾患情况。

① 兔子产生支气管肺炎和变性肾损害；

表 5-3 血浆、尿和组织中的黑索今含量^①

组 织	黑索今含量/ $\mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$
脑	7.0 ± 1.9
心	5.3 ± 1.4
肝	4.4 ± 1.7
肾皮质	9.1 ± 4.3
肾髓	5.6 ± 1.8
结肠	18.7 ± 11.0
胃	42.5 ± 14.4
脂肪	8.7 ± 2.6
粪便	2.5 ± 0.6
血浆	$4.7 \pm 2.1 \mu\text{g/ml}$
尿	$3.6 \pm 1.1 \mu\text{g/ml}$

注：① 系指幼猪经口服 100 mg/kg 剂量的黑索今后 24 h，解剖后测定的血浆、尿和各组织中的黑索今含量。各组织及血浆、尿质量均系以湿样记计。

② 豚鼠患肺炎，骨髓活性明显降低。另外，还表现出患有缓慢恶化的心肌炎；

③ 大鼠发生肺充血。

5.2.4 致突变性、致畸性和致癌性

有关黑索今致突变性、致畸性和致癌性的资料很少，Stilwell 等人用霍尔斯顿陆军弹药厂的废水培养了 5 种鼠伤寒沙门氏菌株，未发现有致突变性。

目前尚未发现黑索今有致癌性。

5.2.5 代谢与降解

5.2.5.1 水解 有人研究了黑索今在碱性条件下的水解机理：反应的第一步是在氢氧根离子 OH^- 的作用下，黑索今的分子脱掉一个 H^+ 质子和一个 NO_2^- 离子， H^+ 和 OH^- 形成一个 H_2O 分子（见图 5-2），然后黑索今再进一步水解为如下产物： NO_2^- 、 H_2O 、 NH_3 、 N_2 、 CH_2O 和 HCOO^- 。

人们发现黑索今能在正常体温条件下，在浓度为 4 g/L 氢氧

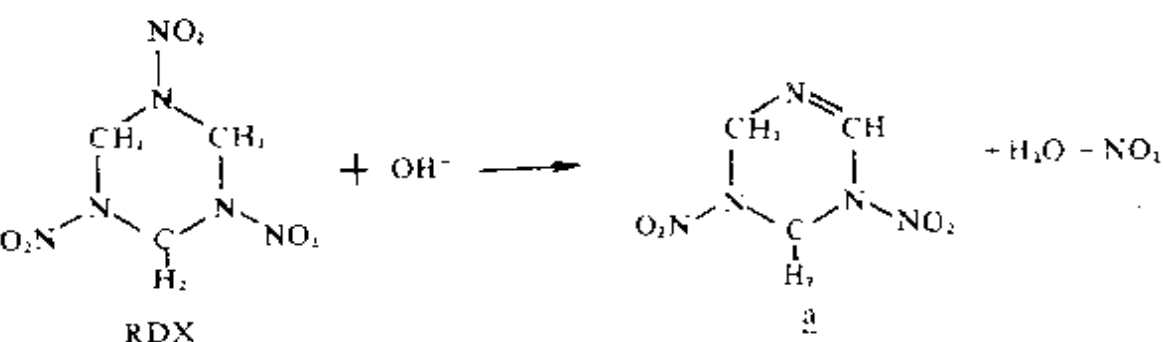


图 5-2 黑索今水解历程

化钠水溶液中分解。那末，它能否在正常体温条件下的血液和尿中也发生分解呢？于是有人将 1 mg 黑索今加入到狗的血液中，再用 40 mL 0.3% 的草酸钾稀释，随后将该混合物在 37.6℃ 下与水混合。每隔一段时间取样进行 NO₂ 鉴定，在 3 个多小时的反应过程中，没有发现有 NO₂ 的迹象。为测定黑索今在尿液中生成甲醛的可能性，将 200 mg 黑索今加入到 100 cm³ 的狗尿中并与水在 37.6℃ 下混合，经约 18 h，没有发现有甲醛存在。上述实验说明，黑索今在血液和尿中不能分解。

5.2.5.2 光解 把黑索今加入一定量的水中，用紫外线照射，当有臭氧存在时，形成的产物有：二氧化碳、亚硝酸根离子、氨以及少量的硝基化合物。当在紫外线照射过程中，没有臭氧存在时，形成的主要产物有亚硝酸根离子、氨（或由氨生成的化合物）和少量的硝基化合物，其它产物有甲醛及痕量的亚硝基化合物。

5.2.5.3 代谢作用 有人发现黑索今可浓集于大多数组织中，口服后 2~24 h 内是相当稳定的，肝脏内浓集的相当多。从 ¹⁴C-黑索今示踪实验可以发现肝中包含的黑索今比人们预想的要多，这说明存在于肝脏内的黑索今有代谢作用^[3]。

将 ¹⁴C-黑索今加入饮用水中配成饱和溶液，浓度约为 50~100 μg/mL，再给大鼠服用 90 d。大约有三分之一的 ¹⁴C 随 ¹⁴CO₂ 排出，只有少量随尿排出。实验发现尿中的黑索今仅为服用量的

3%~5%。据认为，剩余的与组成不明的代谢物有关。

5.2.5.4 生物降解 有人研究了在有黑索今存在时的梯恩梯的降解，初始浓度梯恩梯为15.1mg/L，黑索今为7.3 mg/L，在嗜气性活化淤泥微生物培养基中试验。结果发现99.6%的梯恩梯发生了生物转化，而对黑索今却没有观察到任何生物变化^[3]。

把浓度为50或100 μg/mL的黑索今加入到肉汤培养基中，再用厌氧污水污泥微生物接种，并进行厌氧培养，黑索今在4d内消失。在培养期间，对厌氧反应混合物的分析结果表明，有中间体存在。用高效液相色谱和气相色谱质谱对培养了8d的反应混合物的提取物进行的分析表明，它是1,3,5-三亚硝基-1,3,5-三氮杂环己烷 (TNX)，而第2天和第3天的培养物的提取物经分析鉴定分别是1-亚硝基-3,5-二硝基-1,3,5-三氮杂环己烷 (MNX) 和1,3-二亚硝基-5-硝基-1,3,5-三氮杂环己烷 (DNX)。副产物

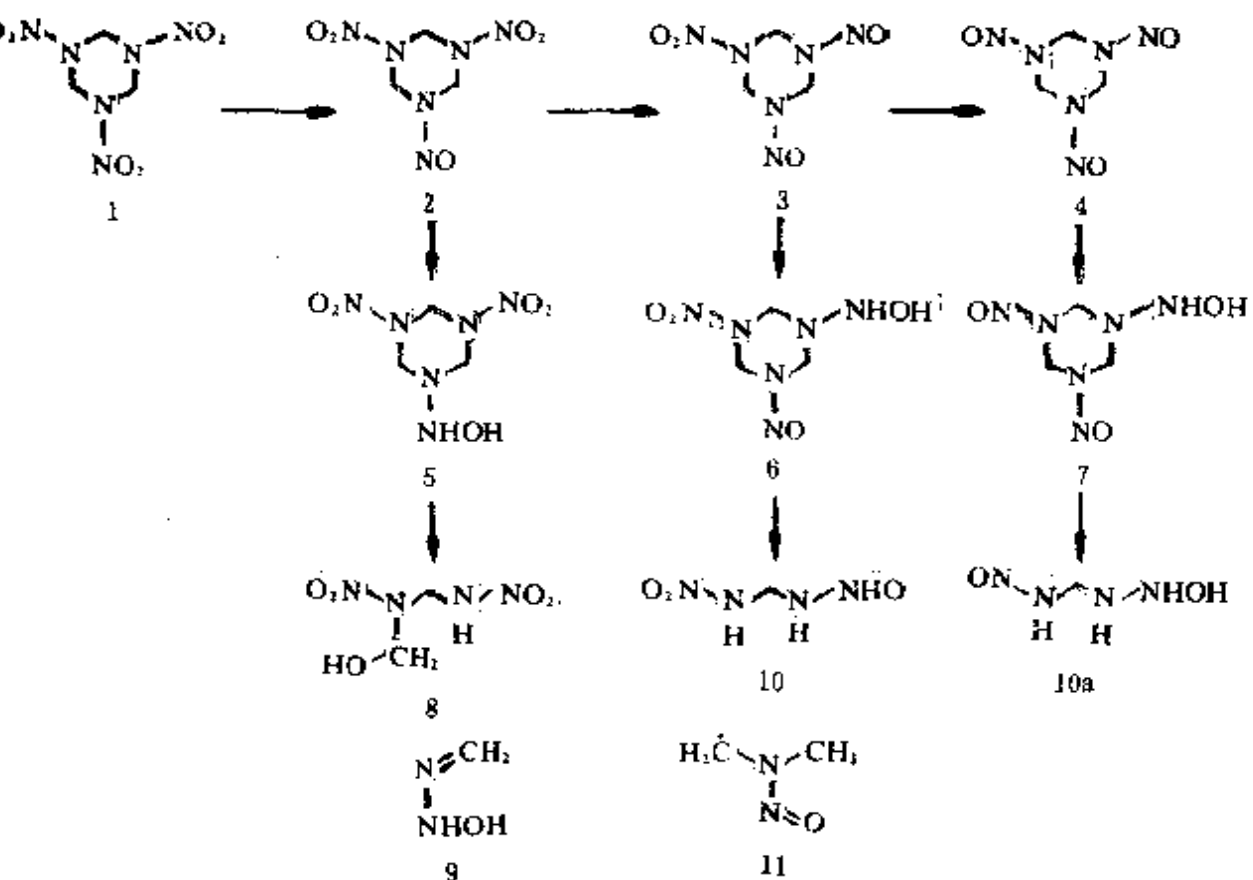


图 5-3 黑索今生物降解历程图

肼、1,1-二甲基肼、1,2-二甲基肼、甲醛和甲醇。

有人提出了黑索今上硝基从环上不稳定位置连续生物降解的历程，见图5-3。

5.2.6 对环境的影响

潜在的环境污染不仅来自生产厂的黑索今粉尘，生产过程中产生的各种废水也可以把黑索今及其副产物渗入工厂附近的饮用水中，或经排放流入江河造成污染。黑索今的副产物中，量最大的一种叫1-乙酰基-3,5-二硝基-1,3,5-三氮杂环己烷 (TAX)。

Bentley等人研究了黑索今水溶液对蓝鳃鱼等的毒性^[16]，研究结果列于表5-3中。

表 5-3 黑索今水溶液对鱼类的毒性

鱼的名称	蓝鳃鱼	黑头软口鲶	鲇鱼	虹鳟鱼
$LC_{50}/mg \cdot L^{-1}$	3.6~8.4	3.8~100	3.5~4.9	5.4~7.4

蓝鳃鱼最敏感，以它为准可确定黑索今的安全浓度为0.35mg/L。但对于黑头软口鲶，即使浓度达3.0 mg/L，对其生长也无影响。

有人研究了黑索今在鱼类体内的蓄积问题，在含黑索今0.005~0.75mg/L的水中饲养蓝鳃鱼、鲇鱼和黑头软口鲶，发现鱼肌肉中黑索今的浓度为水中浓度的2~5倍，内脏为水中的10倍左右。这种被染毒的鱼要在流动的清水中生活14d后，体内的黑索今才逐渐被排尽。

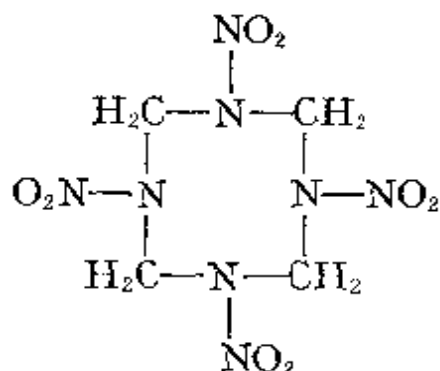
黑索今对淡水藻的生存也有影响。有人曾根据叶绿素 a 和细胞数来研究舟状薄膜藻、新月藻、铜绿微泡藻和大花项圈藻对黑索今的反应，发现新月藻最敏感，它在黑索今浓度为0.32 mg/L时，平均细胞数就明显降低，在此浓度的水中生存46h后，叶绿素 a 降低了3%。

5.3 奥克托今(HMX)

5.3.1 物理化学性质

奥克托今化学名是1,3,5,7-四硝基-1,3,5,7-四氮杂环辛烷也称环四亚甲基四硝胺,代号HMX。它是一种能量高、爆炸性能和热安定性兼优的单体炸药,广泛用作混合炸药、发射药和推进剂的组分,以提高它们的能量。也可用于油井勘探等民用工业部门的爆破作业中。

奥克托今的分子式为 $C_4H_8O_8N_8$,相对分子质量为296.2,结构式为



奥克托今为无色结晶,它有四种晶型即: α 型为正交晶格; β 型为单斜晶格; γ 型为单斜晶格; δ 型为六方晶格。只有 β 型最稳定,它的密度为 $1.902\text{g}/\text{cm}^3$,熔点 278°C 。

奥克托今不吸湿,溶于丙酮、硝基甲烷、乙腈、环己酮、二甲基亚砷、二甲基甲酰胺、丁内酯、六甲基磷酰胺和浓硝酸。

奥克托今的蒸气压见表5-4。

奥克托今在化学上是比较稳定的物质,在水、2%硝酸或硫酸溶液中煮沸6h也不发生可以觉察的分解,但浓硫酸可使它缓慢地分解。奥克托今的碱性分解比酸性分解要快一些,在1%碱溶液中长时间煮沸可使它完全分解。

5.3.2 对人的毒性

为了评价奥克托今生产过程中车间空气中奥克托今对工人健

表 5-4 奥克托今的蒸气压

温度/°C	蒸气压/Pa
97.6	4.27×10^{-7}
100	4×10^{-7}
108.2	21.7×10^{-7}
115.6	$51.3 \times 10^{-7} \sim 55.7 \times 10^{-7}$

康的影响,有人进行了奥克托今引起职业性危害的研究,所研究的空气中含1.5mg/L黑索今,也可能含有奥克托今和1-乙酰基-3,5,7-三硝基-1,3,5,7-四氮杂环辛烷,但未测定出它们的含量,大概是含量太低。结果表明,这些工人在血液、肝或肾方面未见异常,也未发现有自体免疫疾病存在。

5.3.3 对动物的毒性

奥克托今给小鼠灌胃的 LD_{50} 为3484.0mg/kg,给大鼠灌胃的 LD_{50} 为8333mg/kg,系属微毒类,蓄积系数为2.58。

大鼠静脉注射奥克托今的 LD_{50} 为28.9mg/kg。将奥克托今溶于二甲亚砜中制成50%的溶液,给豚鼠静脉注射, LD_{50} 为28.2mg/kg,经5min死亡。

用奥克托今的二甲亚砜溶液对狗作静脉注射,剂量40mg/kg时,受试动物全部死亡。注射后发生严重的心血管衰弱,并伴有脉压窄、心搏徐缓和呼吸改变,脑电图上出现高电压低频率放电。当剂量为20mg/kg时,注射15min后,即发生呕吐,然后安静2h,在此期间对振动和光刺激的反应过度敏感,但外表和眼睑角膜反射仍正常,5h后变得非常活跃和痉挛发作,5d后死亡。

有人对狗进行了奥克托今经皮试验^[3],每日使用剂量为480mg/kg的奥克托今的二甲亚砜溶液,连续数日。试验结果表明,对狗未产生明显反应,两星期后所有受试的狗都恢复了正

常。

以2.5mg/kg的剂量，将2%的奥克托今丙酮溶液注射入狗的体内，动物产生暂时性的轻度不安，注射后15~40min的脑电图上出现睡眠波形，次日脑电波就无异常。将剂量增大到6.75mg/kg时，产生血压降低和脑电图上出现高压低频放电，次日就恢复了正常。

从奥克托今丙酮溶液或环己酮溶液的一次剂量或重复剂量的试验中，未观察到兔、豚鼠或狗有中毒征象或死亡；但奥克托今二甲亚砷溶液的重复剂量对兔和豚鼠的死亡率较高。例如，重复1.0mg剂量的33%的奥克托今二甲亚砷溶液后有6只兔死亡，其中3只第二次剂量后死亡，1只第五次剂量后死亡，1只第六次剂量后死亡，1只第二十次剂量后死亡。在同样试验中，12只豚鼠有5只在24~48h内死亡，其中4只在一次剂量为405、477和546mg/kg后死亡，1只在两次剂量为1126mg/kg后死亡。

这些试验表明，在受试动物中，狗的亚急性试验最不明显。在使用的溶液中，奥克托今的二甲基亚砷溶液毒性较大，使用时必须加以注意。

用奥克托今的三种溶液对豚鼠皮肤或真皮进行了6周试验，每周三次，结果没有产生比单独使用时更多的白内障。

根据上述奥克托今药性活性，人们认为它的作用与亚硝酸盐相似，不同的是奥克托今在动物体内不形成咖啡色的血液。静脉注射奥克托今时，最初产生循环系统衰弱；根据所用的剂量，中毒动物可能立即死亡。若受试动物从循环系统衰弱中恢复过来，随之而来的是中枢神经紊乱，几天后才能恢复正常。

高剂量奥克托今的直接症状是心血管抑郁或萎陷，其程度取决于剂量。受试者从心血管抑郁到恢复健康，会出现机能亢进和抽搐，而且对光，振动和刺激的敏感性增加。

5.3.4 致癌性、致畸性和致突变性

Mc Namara将奥克托今溶于二甲亚砷(33%，质量/体积)、

丙酮 (2.5%) 或丙酮 (2%) 中, 然后以 0.1 或 1 mL 的剂量涂在兔背上, 每周涂抹 5 次, 共 4 周。解剖动物做病理研究, 除局部脱皮外, 未发现有致癌性^[32]。

5.3.5 对环境的影响

据报道, 一个日产 2.6 t 奥克托今的生产工厂, 每天随生产废水排出的奥克托今达 20 kg 以上, 这些废水如排放到工厂附近的河中, 将使河水含有奥克托今。

有人研究了奥克托今对水生生物的毒性^[32, 33]。他们用四种水藻 (铜绿微泡藻、新月藻、舟状薄膜藻和大花项圈藻)、四种无脊椎动物 (大型水蚤、二栉水虱、斑块钩虾和摇蚊科幼虫) 和四种鱼 (蓝鳃鱼、虹鳟鱼、鲑鱼和黑头软口鲛鱼) 进行试验, 还研究了不同日龄的黑头软口鲛和卵对奥克托今的敏感性。水中奥克托今浓度为 3.2~32 mg/L, 水温为 15~25 °C, pH 值为 6~8, 水硬度 (以碳酸钙计) 为 35~250 mg/L。对于水藻的试验, 用细胞密度和叶绿素 *a* 的含量作判别标准。水中奥克托今的浓度不超过 2 mg/L 时, 对水藻生长有利, 可使单位体积内的细胞数和叶绿素 *a* 含量增加。有人进一步研究发现, 当水中奥克托今的浓度为 0 mg/L 时, 除了铜绿微泡藻外, 其它三种水藻的生长都加快^[3, 16]。

奥克托今对无脊椎动物和鱼类的毒性研究结果见表 5-5 和表 5-6。

由表中可见, 上述四种无脊椎动物的 LC_{50} 都大于 32 mg/L。除了 7 日龄的黑头软口鲛外, 奥克托今对这四种鱼的 LC_{50} 也都大于 32 mg/L, 只有 7 日龄的黑头软口鲛的 LC_{50} 为 15 mg/L (96 h), 将此数值乘以应用系数 0.05 后, 得 0.75 mg/L。因而, 这个浓度是奥克托今的安全浓度。如采用美国环境保护局提出的水质标准, 算出奥克托今的 24 h 安全浓度为 0.92 mg/L。

为了消除奥克托今废水对环境的污染, 有些学者研究了奥克托今在环境中的变化和使奥克托今降解的方法, 如厌氧生物降

表 5-5 奥克托今对水生动物的毒性

水生动物	pH 值	硬度/ppm	时间/h	LC ₅₀ /mg·L ⁻¹
大型水蚤	7.1	35	48	>32
二栉水虱	7.1	35	48	>32
斑块钩虾	7.1	35	48	>32
摇蚊科幼虫	7.1	35	48	>32
蓝鳃鱼	7.1	35	96	>32
虹鳟鱼	7.1	35	96	>32
钻鱼	7.1	35	96	>32
黑头软口鲦	7.1	35	96	>32

表 5-6 奥克托今对不同生命期的黑头软口鲦鱼的毒性

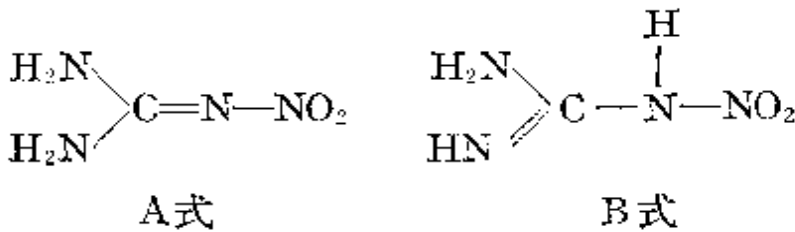
生命期	LC ₅₀ /m·L ⁻¹			
	24 h	48 h	96 h	144 h
卵	>32	>32	>32	>32
孵化出 1h	>32	>32	>32	/
7 日龄	>32	25	15	/
30 日龄	>32	>32	>32	/
60 日龄	>32	>32	>32	/

解、在离子交换树脂中水解、化学氧化作用、紫外线光解、反渗透法、树脂和活性炭吸附、生物淤泥法等。

5.4 硝基胍

5.4.1 物理化学性质

硝基胍代号为NQ 或 NGU。分子式为CH₄O₂N₄，相对分子质量为104.1，有两种同分异构体，结构式为



在 pH 为 2~12 的介质中，主要以 A 式存在，当介质 pH 值大于 12 时，主要以 B 式存在。

硝基胍为白色针状结晶，有 α 和 β 两种晶型，熔点 231℃ (分解)，常温下的蒸气压很低。硝基胍在水中的溶解度较大，溶解度为 4.4 g/L (在 20℃ 时) 或 83.5 g/L (在 100℃ 时)。在酸和碱液中的溶解度也较大，25℃ 时在 1 mol/L 氢氧化钾水溶液中的溶解度为 12 g/L。在稀硫酸中的溶解度随酸浓度的增加而增加，例如在 25℃ 下，在 15% 稀硫酸中溶解度为 5 g/L，而在 45% 稀硫酸中的溶解度可达 109 g/L。

硝基胍在酸性或中性水溶液中非常稳定，在 0.1, 0.5 和 1 mol/L 的盐酸中加热 4h 不发生变化。只有强酸才可以分解硝基胍。将中性的硝基胍于 100℃ 下回流 24h 不发生分解。只有当 pH 值大于 10 时，才发生碱性水解，分解成氧化亚氮和氨等产物。

硝基胍在水、丙酮、甲醇、乙醇、乙酸乙酯、乙醚和二硫化碳中的溶解度都很小。

硝基胍主要用于制造三基无烟火药，以降低炮口焰和增大比冲，也是一种有发展前途的低感度炸药。

5.4.2 对人的毒性

硝基胍的毒性极低，目前尚未见到有关硝基胍使人中毒的病例报道^[15]。

5.4.3 对动物的毒性

大鼠经口服的 LD_{50} 大于 4.64 g/kg。用含 1% 硝基胍的饲料连续喂大鼠 30d，不产生可觉察的影响，解剖动物，未发现显著的病理变化。对雌性大鼠一次经口喂 4.64 g/kg 硝基胍未产生长期的毒性效应。往兔的皮肤上一次涂抹水性的硝基胍膏体，剂量

高达10g/kg，经过24h，未观察到毒性作用，受试后1周内也未产生任何中毒症状，这说明硝基胍对哺乳动物的毒性是很低的^[16]。

5.4.4 致癌性和致突变性

Ishidate等用中国仓鼠的细胞进行了染色体畸变试验^[17]，结果表明硝基胍有致突变性。但后来McGregor和Ame等用大肠杆菌、沙门氏伤寒菌进行的试验都表明硝基胍没有致突变性^[28,29]。

5.4.5 对环境的影响

据Kaplan等的研究，硝基胍和亚硝基胍的水溶液（初始浓度100mg/L）受短波紫外线的照射都发生分解，且亚硝基胍的光解速度比硝基胍大，亚硝基胍光解产物为氰氨，但未测出脲和胍。光解和化学分解的产物相同^[14]。

Noss研究了硝基胍水溶液的氧化和紫外线的光解，得出了如下的结论：

- ① 臭氧和过氧化氢不能分解硝基胍；
- ② 紫外线可以破坏硝基胍，用紫外线照射时加入臭氧或过氧化氢，对破坏硝基胍无明显影响；
- ③ 尽管pH值为5~11时，溶液的酸度对分解速度无影响，但对分解产物有影响。在酸性和中性条件下生成胍，在强碱性条件下才能生成脲。光解后硝酸根和亚硝酸根中的氮大约有50%以上不能回收；
- ④ 硝基胍的光解中间产物可能是亚硝酸胍，当然也可能存在其它产物。硝基胍的光解产物中还有氨基胍、氰胺、脲、三聚氰胺和氨。

Kaplan等研究了硝基胍的生物降解^[14]，先将污泥接种到培养基中（每升含1.0g磷酸氢二钾、1.0g磷酸二氢钾、0.2g七水硫酸镁、0.01g氯化钙和0.01g氢氧化钠，pH值为7的溶液），再加入2g/L磷酸二氢铵、0.8~8g/L的葡萄糖和营养汤等，培养液中硝基胍浓度为50~100mg/L。结果表明，在曝气条件下硝基胍

完全不发生分解，在厌氧条件下经过培养后，硝基胍分解成亚硝基胍。

Smith 等人也作了硝基胍的生物降解和其它方法水解的研究工作，但都尚未用于工业规模^[16]。

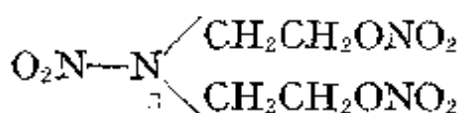
还有人研究了含有硝基胍废水与淡水混合时对藻类生长的影响，浓度为 40mg/L 的硝基胍水溶液对淡水藻 42d 的试验表明，该水溶液对藻的生长有刺激作用，但浓度大于 130mg/L 时，可抑制藻类生长。

在硝基胍浓度为 3.65g/L 的流水中养殖黑头软口鲮，10 条鱼中有 3 条死亡。对四种鱼和五种无脊椎动物都不产生影响。

5.5 吉 纳

5.5.1 物理化学性质

吉纳也称二乙醇-*N*-硝胺、二硝基氧乙基硝胺。相对分子质量为 240.1，分子式 $C_4H_8O_8N_4$ ，结构式为



本品为无色结晶，密度 1.67g/cm³(25℃)，熔点 49.5~51.5℃，蒸气压低，挥发性小；溶于冰醋酸、甲醇、乙醇、苯和乙醚；几乎不溶于水、四氯化碳和石油醚。

5.5.2 对人的毒性

根据对与本品接触的人员作的不完全调查，接触本品的工人可有头痛、头胀等感觉，其症状和硝化甘油引起的症状相似。在作血压、尿、血液检查中都未发现不正常现象。

5.5.3 对动物的毒性

大鼠经口的 LD_{50} 为 350 mg/kg，中毒动物几分钟内死亡。豚鼠静脉注射的 LD_{50} 为 25mg/kg。本品作用与硝化甘油相同，有人给麻醉的狗和兔静注 0.5 mg/kg，血压先迅速下降到 8.0~

9.3kPa, 随后可恢复到正常值, 并再升高3.0~4.0kPa, 可持续升降1~2h。经口给予本品也有相同作用。本品主要扩张周围血管, 不易形成高铁血红蛋白, 不引起心动过速, 但可致呼吸幅度增大。本品属于中等毒性产品。

复 习 题

1. 特屈儿病的主要特征是什么? 在生产中应采取哪些防护措施?
2. 特屈儿给动物染毒试验中使用了哪些方法? 实验结果如何?
3. 黑索今中毒后的主要症状有哪些?
4. 试就几种动物比较它们对黑索今的敏感性?
5. 黑索今、特屈儿有无突变性?
6. 试述黑索今的代谢作用。
7. 使用放射性元素示踪对毒性的研究有什么作用?
8. 试述黑索今的分析方法。
9. 试述黑索今对环境的影响。
10. 试比较黑索今与奥克托今的毒性。
11. 试述奥克托今对环境的影响。
12. 试述硝基胍的毒性。
13. 试比较吉纳与乙二硝酸胺的毒性。
14. 硝酸类炸药有何基本毒性特点? 这类炸药的结构与毒性间有什么关系?

参 考 文 献

- 1 Urbanski T. Chemistry and Technology of Explosives, Vol.3. Oxford: Pergamon Press, 1967
- 2 Small M J, Rosenblatt D H. AD-91903, 1974

- 3 Yinon J. Toxicity and Metabolism of Explosives. Boston; CRC Press, 1990
- 4 Schwartz L. Dermatitis from explosives. JAMA, 1944
- 5 Whong W Z, Speciner N D, Edwards G S. Mutagenic activity of tetryl, a nitroaromatic explosives, in three micro bial tests systems. Toxicol. Lett., 1980
- 6 Patterson J, Shapira N I et al. PB-260916, 1976
- 7 Patterson J. PB-265385, 1976
- 8 Hart E R. ADA035717, 1974
- 9 Hart E R et al. ADA044650, 1974
- 10 Sullivan J H et al. ADA087683, 1979
- 11 Bruggemann E E. ADA127348, 1983
- 12 McGregor D B. ADA084121, 1977
- 13 Amc H N et al. Res. 1977, 31, 347
- 14 Kaplan D L. et. al. ADA0101631, 1981
- 15 张杏芬编译. 国外火炸药原材料性能手册. 北京: 兵器工业出版社, 1991
- 16 孙炎康, 翟美林, 陆才正编著. 火炸药工业的污染及其防治. 北京: 兵器工业出版社, 1990
- 17 Ishidate M, Odashima S. Mut. Res, 1977, 48, 337
- 18 兵器工业部机动技安环保卫生司编. 兵工常见毒物与防治. 北京: 国防工业出版社, 1987
- 19 Douglas E. Ricket. Toxicity of nitroaromatic compounds. New York London, Washington, 1990
- 20 拉扎列夫 И Б主编, 吕式琪等译, 工业生产中的有害物质手册, 第二卷, 修订第七版. 北京: 化学工业出版社, 1988

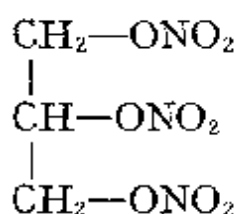
6 硝酸酯炸药的毒性

6.1 硝化甘油

6.1.1 物理化学性质

硝化甘油即丙三醇三硝酸酯，代号为NG，它广泛用于发射药、推进剂和胶质炸药中，亦用作治疗心绞痛的血管扩张药。硝化甘油于1847年由意大利人Ascanio Sobrero发现，一直到1867年Alfred Nobel建议将硝化甘油与惰性物质混合用作炸药才广为人知^[1]。

硝化甘油是无色无臭、有着赋人甜味的油状液体。分子式为 $C_3H_5O_9N_3$ ，相对分子质量为227.1，结构式为



熔点 13.2°C （三斜晶型，稳定）或 2.2°C （正交晶型，不稳定），密度 1.596 g/cm^3 ，不吸湿，易溶于乙醚、甲醇、丙酮、苯、氯仿、二氯乙烷和乙酸乙酯，难溶于二硫化碳及含水乙醇。

在不同温度下和固定加热时间的挥发性（用20g样品在直径为70mm的无盖表面皿上加热24h）见表6-1。

在不同温度下的蒸气压见表6-2。

液体比热容 $1491\text{ J}/(\text{kg}\cdot\text{K})$ ，固体比热容为 $1340\text{ J}/(\text{kg}\cdot\text{K})$ 。
生成热 1675 kJ/kg 。

硝化甘油的沸点 145°C （分解），但在 60°C 以上就已发生分解

表 6-1 硝化甘油的挥发性

加热温度/°C	经过 24h 后损失的质量及百分数	
	g	%
50	0.004	0.2
75	0.32	1.6
100	2.00	10.0

表 6-2 硝化甘油在不同温度下的蒸气压

温度/°C	20	30	40	50	60	70	80	90
蒸气压/Pa	0.033	0.111	0.320	0.973	2.506	5.732	13.06	30.66

而形成各种氮的氧化物。

硝化甘油的主要分解产物有 NO 、 N_2O 、 N_2 、 CO_2 、 CO 、 H_2 和 O_2 。

6.1.2 对人的毒性

初始接触硝化甘油，可出现不同程度的头痛、头晕、头闷胀、动脉搏动感、心悸、颜面潮红、灼热、倦怠无力等症状，严重时常伴有一时性眩晕或虚脱、耳鸣、视物模糊、恶心、呕吐、腹痛、食欲减退等。大量吸收可引起低血压、抑郁症和精神恍惚，偶尔有谵妄，也可出现高铁血红蛋白症而发绀。饮酒可加重上述症状。

在工厂里多半是由吸入硝化甘油蒸气或是通过皮肤接触而吸收硝化甘油。一般来说，一周左右可以对硝化甘油产生适应性，但这种适应性中断数日即消失，再接触必须重新适应，所以有人称之为“星期一头痛”。

许多咽炎、心绞痛病人每天服用 10 mg，安全有效。医学上曾有给患者舌下或口服 400mg 硝化甘油的记载，也有服用大剂量致死的报道。有人误食 9100mg 硝化甘油后 1h 死亡。有一矿工由

于咽喉痛，吃了两口硝化甘油后，昏厥，呼吸困难，胸部渐渐出现压迫感，随后上吐下泄和发绀，75min后死亡。

6.1.2.1 症状和临床表现 接触硝化甘油后，数分钟至1h就可出现症状，主要是低血压造成的。最普通的症状是头痛。尽管当有其它症状存在时，头痛并不明显，但这种头痛总是使整个头部有暖热的感觉。头痛由前额一直痛到脑后，延伸到脖子和背部。疼痛可持续数小时至数天。伴随着头痛，头部有逐渐强烈的、痛苦的搏动，在弯腰或躺下时更为严重。有些患者在头痛出现前，单眼或双目失明，但失明是暂时的，当头痛出现后，视觉方可恢复。有些较轻的病例，头痛仅仅是中毒的征兆。大多数患者，头内强烈搏动并伴有心悸，可见颈动脉跳动，并且全身有脉动，甚至波及到指端。另外的症状是恶心、呕吐、昏厥、腹绞痛、腹泻和发烧。有些患者的症状不能完全归于血压降低，而是心肌直接受到影响，心跳减弱。还可能造成神志昏迷、痉挛和突然虚脱。由于缺氧使呼吸急促，呼吸先是加快加深，后来吸气变得慢而浅，发绀加深，由于呼吸麻痹造成窒息，而终归死亡。

在接触硝化甘油的工人中，突然死亡的病例常发生在接触硝化甘油30~72h后，通常是在周末或是星期一早晨。持续接触硝化甘油数年后，突然中断接触，可能会造成胸部疼痛。这种疼痛类似心绞痛发作。但不会产生机体和情绪上的刺激，这种症状称为“停止服药症”，这种发作也会致死。硝化甘油造成的神经失调包括嗜睡、昏迷、失眠、软弱无力、精神紊乱、头晕目眩、兴奋、产生幻觉、狂躁等。应该指出，医药工业中接触硝化甘油的工人与炸药工业中接触硝化甘油的工人受到的影响是相似的。

6.1.2.2 毒性作用 硝化甘油对微动脉和动脉的肌肉系统有急性作用，引起末端血管舒张，结果使心脏血管的收缩压和舒张压同时降低。持续接触低浓度硝化甘油造成舒张压在原有的基础上进行性上升，收缩压并没有类似的上升，脉压将降到4.0kPa (30mmHg)，舒张压在12.0kPa (90mmHg)以上，心率持续

在每分钟90次或更多。脱离直接接触硝化甘油期间，硝化甘油的影响消失后，心血管系统在机能上的变化会引起急性心肌局部缺血。这种症状要用硝化甘油来解除。头痛可造成脑血管收缩脑内压升高。据Styblova推断，头痛、心绞痛的症状，使患者失去知觉，引起抑郁症，使中枢神经系统末梢血液循环机能不全，这是由于中毒直接干扰了间脑传递介质的新陈代谢引起的后果^[8]。

生产硝化甘油的工人死亡的类型是相似的，几乎都在周末或星期一早晨心脏病突发，因心肌梗塞而死亡。尸检表明很少或没有明确的冠状动脉硬化和未确定的死前形成的血栓堵塞。据Munch和Friedland报道，硝化甘油工人的尸检表明脑和肺叶下部严重充血^[8]。

Lange等人根据硝化甘油的毒性作用和临床研究结果^[8]，概括成如下发病机制：

急性反应：大量而持续地接触硝化甘油，会导致血管收缩、动脉血压过低、静脉回流减少和心动过速，一般症状包括头痛和血压过低。

慢性反应：经过一定时间，血管收缩的补偿作用变强，在这种状况下，出现了心舒张血压升高，脉压降低、头痛或其它急性症状减轻。这样将会导致固定的心舒张期血压过高。

停药反应：停止接触硝化甘油30~72 h，将导致动脉收缩，这段时间间歇的胸痛不甚厉害，服用硝化甘油可以缓解。如果不服用硝化甘油，将引起冠状动脉充血或急性心肌梗塞，96~120 h是血管收缩缓解时期。

6.1.2.3 流行病学和工业卫生

据报道，国外有人志愿接受作暴露于含硝化甘油和乙二醇二硝酸酯空气中的试验。他们当中有6人接触最大容许浓度2 mg/m³，结果表明有5人血压降低，3 min内头痛明显加剧。有7人吸入硝化甘油和乙二醇二硝酸酯浓度为0.5 mg/m³的空气25 min，血压降低并有轻微头痛。结果表明，硝化甘油对生理反应的浓度

大大低于最高容许浓度 (2 mg/m^3)^[81]。

Lund等报道, 有9名工人停止接触硝化甘油30到65 h期间, 患有胸痛, 其中一名是致命性的。Lange等调查了9名患有粥样动脉硬化心脏病, 发现他们是由于长期接触硝化甘油而间歇停止接触造成的^[82]。

Hogstedt和Andersson调查了瑞典生产胶质硝化甘油炸药的工人的死亡率, 发现88名接触胶质硝化甘油炸药的工人的死亡率明显高于对照组的自然死亡率。造成大量死亡的病因是循环系统疾病。在其观察期间有9人死亡, 与预期结果不同的是死于心脏病和头部血管疾病, 其中6名患有局部缺血心脏病, 其余3名患有头部血管疾病^[83]。

为了检验暴露于含硝化甘油和乙二醇二硝酸酯空气中的受试者的吸收水平, 有人研究出了测定受试者血液和尿中硝酸酯总量的方法^[84]。他使用气相层析法, 可以测量出血液中低于 3 ng/ml 的硝化甘油, 血液中硝化甘油的浓度不大于 4 ng/ml 可与空气中最高容许浓度 2 mg/m^3 相互对应。

工业卫生的防护措施主要应包括:

1. 具有硝化甘油蒸气和粉尘的工序, 应有良好的通风设施。药粉混合应在通风排气罩中进行。
2. 为了减轻硝化甘油粉尘和蒸气对工人的危害, 工人应戴干净手套、口罩和帽子, 穿工作服和围裙, 下班后要洗澡和更换衣服。
3. 工作场所不准吸烟或吃东西, 吃饭前应洗手洗脸, 并到指定的地点用餐。
4. 使用的工具要求每次使用后清洗干净。
5. 应禁止使用可能被毒物污染的手帕, 应给工人提供放在防毒盒内的一次性软纸, 擦手擦脸用。

新工人入厂、在编工人应定期检查身体, 对于患有早期或有明显高血压的人和患有其它传染病的人, 不应从事接触硝化甘油

的工作。

初次接触硝化甘油的工人常常会发生轻微的头痛，继续工作几天后，就会适应。头痛严重者，可静脉注射咖啡因、苯甲酸钠。

人摄入酒精后再吸收硝化甘油会对身体产生更不利的影响，酒精能降低人对硝化甘油的免疫力，酒精还能与硝化甘油共同作用，形成一种具有严重麻醉性的致醉物。

6.1.3 对动物的毒性

1. 对大鼠和小鼠的毒性 Lee 等研究了硝化甘油对大鼠和小鼠的毒性反应，用插管给大鼠服用含硝化甘油 3.5%、乳糖 31.5% 和花生油 65% 的油状混合物，雄性大鼠经口急性中毒的 LD_{50} 为 822mg/kg，雌性大鼠的 LD_{50} 为 884 mg/kg。对于小鼠经口服用的毒性略低于大鼠，雄性和雌性小鼠经口服用硝化甘油的 LD_{50} 分别为 1188 和 1055mg/kg^[2]。

大鼠和小鼠服用硝化甘油中毒后的反应是在服药第一小时内出现共济失调和呼吸减弱，在第一天内出现因窒息而死的鼠，而幸存下来的鼠往往在第一天快要结束时才恢复过来。

Lee 等作了持续 13 周经口服用硝化甘油对大鼠和小鼠的影响，每天服用 1400mg/kg 的大鼠出现以下症状：食欲不振，体质下降，狂躁不安，辜丸萎缩和患有含铁血黄素沉积症。第 13 周以前发现有些大鼠尽管继续服用，身体也能恢复。给小鼠每天喂 100mg/kg，持续 3 周，随后每天再喂 580mg/kg，持续 10 周，发现动物肝脏和脾脏内有一些髓外血液生成，并无其它影响^[3]。

有人研究了存在于硝化甘油水溶液中的硝基离子对小鼠和大鼠的毒理学作用。由静脉注射使雄性和雌性大鼠中毒的 LD_{50} 分别为 17.2 和 23.2mg/kg。每天给大鼠静脉注射 2.5、5.0 和 10.0mg/kg 的硝化甘油，持续 2 周，获得了最低限度的反应。

Ellis 等人作了给大鼠和小鼠口服硝化甘油的亚急性和慢性中毒的研究^[10]。对于大鼠，每天分别给雄性和雌性喂 363mg/kg 和 134 mg/kg 就会在肝脏和血液中引起中毒反应，而对于敏感的雄

性和雌性大鼠分别喂 31.5mg/kg 和 38.1 mg/kg，就会在肝脏中引起轻微的反应。对于小鼠，雄雌每天分别喂 1022mg/kg 和 1058mg/kg，将会引起补偿性中毒性贫血和一些色素沉积。对于大鼠和小鼠两者的共同影响，是患有短暂的高铁血红蛋白血症，造血系统显然有能力补偿大量的高铁血红蛋白。通常观察到的影响是网状细胞增多和沉积，红血细胞含量略有减少或者没有减少，但有时甚至还增加。在小鼠体内发现少量的珠蛋白小体，但大鼠体内没有。在大鼠和小鼠体内都发现有由血红蛋白派生的色素沉积。在大鼠体内发现有两种不同的肝损伤，即胆管纤维化和多孔性肝癌，还出现间质细胞瘤增生阳性。

Dacre等研究了硝化甘油对大鼠和小鼠的慢性毒性。将雄、雌性各38只大鼠和小鼠分成四组、分别喂不含硝化甘油及含硝化甘油0.01、0.1和1.0%的食物，持续2年。在高剂量组发现了具有网状红细胞的补偿性贫血、血清氨基移转酶升高和偶发性的高铁血红蛋白血症。饲喂1年后尸检发现，高剂量组的一些大鼠有胆管纤维化，还有一些大鼠在肝脏内有增生的病灶。两年后进行尸检在显微镜下可观察到，所有13只幸存的高剂量组大鼠和一些中剂量组的大鼠患有严重的肝功能异常，少数患有胆管纤维化和多孔性肝癌。高剂量组有一半雄性大鼠间质细胞瘤试验呈阳性，低剂量组没有发现有明显的毒性反应。一年后，发现高剂量组小鼠在各种器官内患有血红素引起的色素沉积和肝脏发育异常。两年以后，高剂量组的许多小鼠和中剂量组的部分小鼠体内各器官有色素沉积，所有小鼠体内发现有轻微的肝脏发育不良⁽⁸⁾。

Heinzow和Ziegler揭示了一次性剂量的硝化甘油在大鼠体内通过的途径和浓集部位。给大鼠颈内静脉注射 10 μ g/kg，门静脉注射100 μ g/kg，空肠静脉注射200 μ g/kg，舌下静脉注射100 μ g/kg及腹膜静脉注射 100 μ g/kg。他们发现硝化甘油经过的途径，会使血压降低。血压降低由大到小的顺序是颈内静脉、舌下静脉、腹膜静脉、门静脉和空肠静脉⁽¹¹⁾。

2. 对兔的毒性 Oltman和Crandall研究了硝化甘油对兔的急性毒性, 大约体重为2 kg的兔通过静脉注射含10%硝化甘油的酒精溶液, 注射后兔的最低存活时间是10 d。静脉注射致死剂量或半数致死剂量的硝化甘油后, 兔出现的症状是: 几乎是注射后立即出现呼吸缓慢, 随后心跳渐渐变缓, 大约在注射15~20 s后出现惊厥, 这种强直性惊厥类似于马钱子碱作用的类型, 随后引起间断性的短暂抽搐, 接着出现心率和呼吸频率减缓, 以至呼吸停止, 心率减弱到死亡^[42]。

硝化甘油对兔的致死剂量为45mg/kg。中毒的兔往往在心脏停止跳动以前, 呼吸已停止。通过对兔耳朵上的血管膨胀的观察, 发现硝化甘油通过消化系统可引起血管向外部膨胀。

3. 对狗的毒性 Dillely研究了硝化甘油对长期暴露于硝化甘油下的狗心血管系统的影响, 在狗身上装上插入式遥感器, 通过多普勒探测器测定冠状动脉流, 用固态压力变换器测定左心室压力。用皮下注射或吸入硝化甘油剂量的程序来模拟胶质硝化甘油炸药生产工人对硝化甘油吸收的情况, 通过这些狗在暴露硝化甘油过程中及其以后, 反复测量得到了心血管的数据。检测的重点在由服用硝化甘油引起的心脏中毒现象和耐受性现象的变化上。研究结果表明, 微量硝化甘油就会对狗产生影响; 但每天经皮注射1.0 g硝化甘油, 不会有明显的停止服药症状。为了研究硝化甘油经皮吸收对狗的毒性, 把10 g含硝化甘油10%的乳糖溶液涂抹在10cm²的沙布垫上, 然后把它固定在狗的皮肤上, 每天保持6 h, 共10 d。这种试验主要是观察硝化甘油对心室压力和心电活动的影响, 结果表明对心脏血流影响很小, 没有发现心血管的收缩变化与停止用药有明显的关系, 将纱布垫去除后在心电图上也未见明显的心脏局部缺血症状^[43]。

Lee等给狗口服硝化甘油13周, 前4周每天服1 mg/kg, 后9周每天服5 mg/kg, 没有发现对狗有不利影响。当给狗服用5~200mg/kg大剂量的硝化甘油时, 持续5 d, 则会产生高铁血

表 6-3 硝化甘油对动物的急性毒性 (mg/kg)

动物	给药方式	经口	经皮肤	经肌肉	经腹膜	经静脉
蛙		—	50~200	—	—	—
蛙 ^a		—	—	465	—	—
豚鼠		—	450	—	—	—
豚鼠		(100)	—	—	—	—
豚鼠 ^a		—	—	500	—	83.5
大鼠 ^d		80~100	—	130~400	—	—
兔 ^a		—	(10) ^e	—	(25) ^e	—
兔 ^b		—	—	—	—	43
兔 ^d		—	—	500	—	—
兔 ^c		—	600	—	—	—
猫		—	—	—	200	—
猫 ^c		—	200	—	—	—
猫 ^d		—	—	150	—	—
狗		—	—	—	—	(10) ^e
狗		(10) ^e	(30) ^e	—	—	(30) ^e

注: a——LD, b——LD₅₀, c——LD₁₀₀, d——MLD, ()——幸存动物的最大给药剂量。

红蛋白血症, 服药后 4 h 达到最大值, 该最大值与服用的剂量有关⁽³⁾。

Anderson等每天给狗静脉注射 1.0~3.0mg/kg 剂量的硝化甘油, 为期 2 周, 可以观察到有很小的反应。每天给狗口服 200 mg/kg 硝化甘油 5 d 和每天服 25mg/kg 12 个月, 则可使狗产生瞬间高铁血红蛋白血症, 但未发现有其它严重的不利影响⁽³⁾。

4. 各种动物 现将 1876 年至 1942 年许多研究者对各种动物经口、经皮肤、经肌肉、经腹膜、经静脉给以硝化甘油后不小于 24 h 的致死剂量数据列于表 6-3 中。

5. 硝化甘油代谢产物的毒性

有人用胃管经口给大鼠和小鼠注入甘油一硝酸酯和甘油二硝

酸酯的同分异构体。甘油二硝酸酯和一定量的花生油混合成甘油二硝酸酯花生油溶液；而甘油一硝酸酯可溶于水，把它与水等量混合后再加入花生油，制成含10%甘油一硝酸酯的乳化液。研究结果发现，1,2-甘油二硝酸酯和1,3-甘油二硝酸酯的毒性小于硝化甘油，对于雄性大鼠的 LD_{50} 为1533~1751 mg/kg。1-甘油一硝酸酯的毒性高于硝化甘油，其 LD_{50} 为701 mg/kg，而2-甘油一硝酸酯相对来说是无毒的，其 LD_{50} 大于5000 mg/kg。对于雌性大鼠，1,2-甘油二硝酸酯和1,3-甘油二硝酸酯的 LD_{50} 略高于硝化甘油的 LD_{50} (884 mg/kg)，而1-甘油一硝酸酯的 LD_{50} 是39 mg/kg，其毒性远大于硝化甘油。对于雌性大鼠，2-甘油一硝酸酯也是无毒的，其 LD_{50} 远大于5000 mg/kg。

对于小鼠来说，1,2-甘油二硝酸酯的毒性与硝化甘油相同。与大鼠相比，对于小鼠来说1,3-甘油二硝酸酯的毒性大于硝化甘油，而1-甘油一硝酸酯的毒性小于硝化甘油。对于雄性小鼠和雌性小鼠，1,3-甘油二硝酸酯的 LD_{50} 分别为676和688 mg/kg，而1-甘油一硝酸酯则分别为2408和1433 mg/kg，2-甘油一硝酸酯相对来说是无毒的，对于小鼠的 LD_{50} 大于5000 mg/kg。

大鼠和小鼠服用甘油二硝酸酯和1-甘油一硝酸酯1 h后，出现共济失调和呼吸减缓，服用1,2-甘油二硝酸酯的鼠在第一天出现死亡，致死的原因是窒息，幸存下来的鼠在第一天未可以恢复过来，而服用1,3-甘油二硝酸酯和1-甘油一硝酸酯的鼠在~6 d内死亡，其死亡时间随剂量和种类而变^[52]。

6.1.4 遗传毒性和致畸性

用哺乳动物和细菌的细胞作体内和体外系统的研究，表明硝化甘油是遗传毒物。

Lee等人研究了硝化甘油对细胞质基因的影响。用硝化甘油喂狗和大鼠13周，从其淋巴细胞、肾脏细胞的染色体上取基因，检测诸如染色体分布频率、四位染色体的数量、染色体的变异或缺位等均没有发现明显的改变^[53]。

他们还研究了硝化甘油对中国仓鼠体内卵巢细胞诱发基因的影响，用能杀死动物总数65%和99%的浓度的硝化甘油处理细胞并不能诱发突变^[53]。

Ellis等研究了硝化甘油对在大鼠体内培养出的肾脏组织和骨髓细胞质基因的影响，每天给雄性大鼠和雌性大鼠分别喂 363 和 434 mg/kg 剂量的硝化甘油，持续 2 年，在暴露组和对照组之间没有发现很大差别^[62]。

在兔子怀孕期间，每天通过静脉注射给予0.5~4mg/kg的硝化甘油剂量，未见有明显的致畸性或胚胎毒性的影响。

有人作了硝化甘油对大鼠生育力的研究，通过腹腔给雄性大鼠和雌性大鼠每天分别注入1~20 mg/kg，雄鼠服药 63 d 后进行交配，雌鼠服药14 d 后开始交配，7 d 后妊娠。除在注入硝化甘油20mg/kg时出现偶然瞬间惊厥或镇静外，雌鼠并无明显的临床症状。对于交配、生育力或一般生殖特性方面，没有观察到有害的影响。高浓度的硝化甘油会对生殖产生影响。有人对三只雄性和三只雌性一组大鼠，每天分别用1406mg/kg和1416mg/kg剂量的硝化甘油喂13周，在此期间出现睾丸萎缩、退化和严重的精子生成缺乏症。

6.1.5 代谢与降解

6.1.5.1 实验方法与过程 Lee 等人^[22]研究了硝化甘油对大鼠的作用，用体重为175~250 g 的雌鼠作实验，给雌鼠一次性经口服用0.1LD₅₀的硝化甘油，并加入10 μ Ci (微居里)¹⁴C示踪化合物(硝化甘油 1 和 3 位上的碳为 ¹⁴C)，把示踪物质制成花生油悬浮液按每 100 g 体重1mL 给鼠用胃管经口给药，然后把大鼠放进代谢笼内。代谢笼上方开一个小孔，可连续地以 250 mg/min 的速率通入含 CO₂ 的新鲜空气，呼出的 CO₂随溢出的空气送入六个串联的吸收塔吸收，每个吸收塔内有100ml 5%的NaOH溶液，粪便和尿样在笼内收集。实验完成后，将大鼠用乙醚麻醉，收集其动脉血。将肝脏、肾脏、大脑、肺和大腿肌肉割下称重，并将

典型样品作放射性分析。胃肠道及其内容物取出称重，再均匀化后过滤，将滤出液和滤渣样品进行放射性分析。收集到的硝化甘油示踪原子大约占全部服用剂量的64%~90%。对于硝化甘油、1,2-甘油二硝酸酯、1,3-甘油二硝酸酯以及1-甘油一硝酸酯吸收的程度差不多，但2-甘油一硝酸酯略少一点。相对来说，肝脏中含有大量的放射性物质平均为服用量的2%~9%。在肝脏中的放射性物质在服用后4h和24h基本上是相同的，只有一小部分放射性物质存在其它组织中。把服用后4h和24h时的放射性物质的比率进行比较，表明大部分组织中都保留有放射性物质，尤其是肝脏和肾脏^[2]。

经口服的硝化甘油中的放射性物质大部分从尿和呼出的气中排出。随尿中各种硝化物排出的放射性代谢物平均占所服剂量的30%~50%。由于硝化甘油和甘油二硝酸酯不溶于水，在尿中排出的放射性物质表明它们的代谢物多为极性组分。在呼出气体中的放射性物质占所服剂量的20%~30%。对于2-甘油一硝酸酯，呼出的气体中的放射性物质仅占服用量的7%。

在给小鼠口服硝化甘油时，24h内能吸收50%~70%，在同时间内大鼠、兔、狗和猴却能吸收75%~95%。大多数机体组织都能吸收放射性的¹⁴C。大鼠和小鼠由尿和呼出气体中把¹⁴C化合物排出。兔、狗和猴主要从尿中把¹⁴C化合物排出，只有少量从呼出气体中排出^[3]。

给兔子喂硝化甘油经消化道吸收并转运到机体各部位。从颗粒中控制释放出的硝化甘油和游离的硝化甘油一样可以产生作用，只因为硝化甘油是逐渐从颗粒中释放出来，所以含在颗粒中的硝化甘油要比游离的硝化甘油即使数量相同，其作用也会长一些。释放出的硝化甘油被胃液分解，但吸收速度很慢。

用一次性剂量10mg/kg ¹⁴C硝化甘油喂大鼠，一小时后检查它的肝脏，肝脏分馏物表明体液、糖原、蛋白质分子、核糖核酸和脱氧核糖核酸都呈放射性，为查明细胞核酸被示踪的情况，把

纯的核糖核酸分离并水解成它的组分核苷酸，再作色谱分析。发现来自¹⁴C硝化甘油的放射性物质的确进入了核糖核酸分子中。

研究中发现，甘油二硝酸酯在大鼠体内的分布与硝化甘油一样，经口服用的¹⁴C甘油二硝酸酯和甘油一硝酸酯可以被大鼠吸收，吸收率与1,2-甘油二硝酸酯、1,3-甘油二硝酸酯和甘油一硝酸酯相同（大约73%），但2-甘油一硝酸酯较低（59%）。大部分被吸收的放射物随呼出的CO₂和尿液排出。24h后排出气体中来自甘油二硝酸酯和1-甘油一硝酸酯的放射物含量与硝化甘油的相同，平均占服用量剂量的20%~30%，而经口服的2-甘油一硝酸酯在呼出的气体中只占7%。放射物从尿中排出的量大约占所服1,2-甘油二硝酸酯和2-甘油一硝酸酯的50%（24h内），但只能排出1,3-甘油二硝酸酯和1-甘油一硝酸酯的25%~30%。服用1-甘油一硝酸酯和2-甘油一硝酸酯后，尿中放射物含量分别占34.8%和44.5%。服药后24h，肝脏的放射性物含量只占服用甘油二硝酸酯和甘油一硝酸酯的2%~9%，并且此含量在24h内基本保持不变。只有小部分放射物贮存在其它组织中。

6.1.5.2 硝化甘油代谢

1. 活体代谢研究 Lec等研究了硝化甘油在大鼠体内的代谢过程^[2]。给雌鼠喂一定剂量的¹⁴C硝化甘油，在呼出气体中含有大量的放射性物，这说明硝化甘油中的甘油大部分已发生了转化。服用硝化甘油和甘油二硝酸酯后，只有少量的原始成分在体内未发生转化，并可在尿中发现。尿中的代谢物包含有游离的甘油一硝酸酯、甘油和一些其它的极性代谢物。这表明硝化甘油和甘油二硝酸酯经脱硝后结合成了可溶于水的代谢产物。相当一部分未变化的甘油一硝酸酯被排泄掉了，可能它是较易溶于水的物质。另外，有部分甘油一硝酸酯转化成甘油和其它一些未经鉴别的成分。

有人用¹⁴C硝化甘油对大鼠进行了代谢研究，一次给体重约200g的雄鼠用胃管喂剂量10mg/kg的硝化甘油，然后把大鼠关

在玻璃代谢笼中，每三只大鼠为一组，分别于0.5、1、2和4h后对排出物和体液进行分析，在呼出的气中含有 ^{14}C 示踪物 $^{14}\text{CO}_2$ ，同时在血液、组织、尿和粪便样品中也检测出了放射性。把浓缩后的部分中性尿样进行薄层分析，表明含有甘油、甘油亚硝酸酯和一些其它中性组分。研究发现，硝化甘油能够很快地被吸收和转运，主要代谢产物是 CO_2 、尿中的甘油、甘油亚硝酸酯、有酸和一些含有示踪原子 ^{14}C 的未鉴别的化合物。硝化甘油在逐行脱酯过程中，伯硝基和仲硝基并无明显差别。在实验观察的基础上可以得出这样的结论：尿中1,2-甘油二硝酸酯含量总是3-甘油二硝酸酯的2倍。

Hodgson和Lee发现，给大鼠口服1,3- ^{14}C 硝化甘油后24h，约有服药量的80%~90%通过胃肠道吸收，被吸收的大部分放射物从呼出气体和排出的尿中排出，分别占所服剂量的25.5%和1.8%。很大一部分含 ^{14}C 的放射物在4h后出现在血液中，服用24h血液中 ^{14}C 的含量已减少了2/3，但血细胞中的放射物大约血浆中的2倍，这表明硝化甘油和它的代谢物逐渐积累到血细胞成分中，或者说很快地从血浆中清除出去。服药后4h，还有大部分放射物存留在肝脏中，并且此含量在24h内保持不变。可以推断，肝脏是硝化甘油代谢的靶器官，只有少量的放射物可在其它组织中发现。硝化甘油在尿中的代谢物可用薄层层析和气相色谱进行分析，尿中所含的游离甘油二硝酸酯和甘油一硝酸酯，分别占所服剂量的1.1%和10.6%。尿中还含有相当数量的葡萄糖酸共轭物，甘油二硝酸酯-葡萄糖醛酸和甘油一硝酸酯-葡萄糖醛酸分别占所服剂量的13.5%和1.5%。还未发现硝化甘油的共轭物。另外，甘油和另外两种未能鉴别的极性代谢物分别为所服剂量的6.9%、4.9%和1.3%^[8]。

分析服过甘油二硝酸酯的大鼠的尿液，发现只有少量未发生变化的1,2-甘油二硝酸酯或1,3-甘油二硝酸酯。尿中甘油二硝酸酯的代谢物包括游离的甘油一硝酸酯、甘油、甘油二硝酸酯-

葡萄糖醛酸、甘油一硝酸酯-葡萄糖醛酸和极性化合物。这个代谢物的模式说明，甘油二硝酸酯的代谢是通过脱硝和共轭的途径完成的。硝化甘油的代谢途径见图6-1。

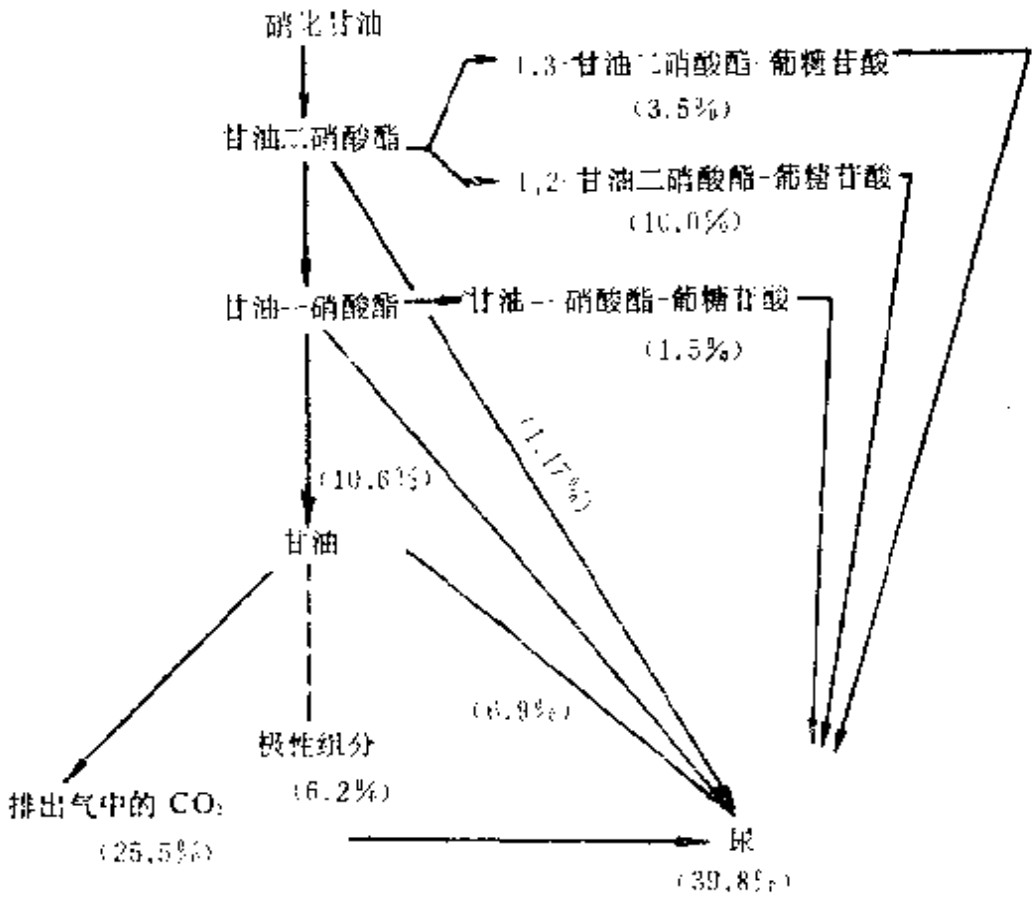


图 6-1 硝化甘油的代谢

1—硝化甘油；2—1,3-甘油二硝酸酯；3—1,2-甘油二硝酸酯

分析服用过甘油一硝酸酯的大鼠的尿液，发现其中未变化的1-甘油一硝酸酯或2-甘油一硝酸酯约占尿中放射性物质的50%，这说明甘油一硝酸酯没有像甘油二硝酸酯那样广泛的代谢。可能是由于甘油一硝酸酯是较易溶于水的物质，可以直接被排泄。与甘油二硝酸酯和硝化甘油相比，实验中并没有分析出甘油一硝酸酯与葡萄糖醛酸的共轭物。这说明甘油一硝酸酯-葡萄糖醛酸可能是由先生成的甘油二硝酸酯-葡萄糖醛酸经脱硝而得来的。

有人给兔服用剂量为 1 mg/kg 的硝化甘油，在尿中发现了 1,3-甘油二硝酸酯和甘油一硝酸酯，但没有发现硝化甘油或

1, 2-甘油二硝酸酯。同时发现各种代谢物的总量与所服剂量并不相等, 可能有的硝化甘油已被进一步代谢成甘油、 CO_2 等。在经过苯巴比妥预处理的动物体内, 发现了同样的代谢物, 但排泄过程更快, 这表明酶催化促进了代谢过程。

分别给大鼠服用 $[1, 3-^{14}\text{C}]$ 甘油和 $[1, 3-^{14}\text{C}]$ 硝化甘油作活体排出 $^{14}\text{CO}_2$ 的对比研究。与甘油相比, 大鼠服用硝化甘油形成的 CO_2 要比服用甘油形成的 CO_2 要滞后2 h。研究者推断, 硝化物在氧化之前都已完全脱硝, 24 h后的代谢产物对于甘油来说为1.8%, 对于硝化甘油来说为36.5%。

研究表明, 硝化甘油可以在体内迅速地通过两种途径进行代谢, 其代谢途径见图6-1。第一种途径是硝化甘油逐步脱去硝基形成甘油二硝酸酯、甘油一硝酸酯, 甘油, 并最后氧化成 CO_2 ; 第二种途径是相当一部分脱去硝基的代谢产物被结合成它与葡糖醛酸的共轭物经尿排出。

2. 在机体外的代谢研究 甘油二硝酸酯的脱硝活性仅有硝化甘油的2%~5%, 甘油一硝酸酯的生成几乎仍是由肝消化酶进行。因此, 硝化甘油的脱硝不会导致甘油的生成。在活体中的有硝化物的降解机理, 与肝的谷胱甘肽-有机硝化物在酶的作用下脱硝的机理相似。Needleman等研究了硝化甘油被氧化成 CO_2 的过程对肝脏和其它器官的影响, 并研究了影响这个过程的因素。他们发现在硝化甘油与肝匀浆的反应过程中并无 CO_2 生成, 尽管脱硝生成甘油二硝酸酯和甘油一硝酸酯的过程进行得很迅速。研究发现, 切除大鼠的部分内脏器官对服用 ^{14}C -硝化甘油生成 $^{14}\text{CO}_2$ 有抑制作用, 但 ^{14}C -甘油却很容易在动物体内和组织匀浆中生成 CO_2 。研究者还不能推断出由硝化甘油形成 CO_2 的机理。他们发现这个过程并不像碳键断裂形成 CO_2 分子的过程, 因为同位素在1-, 3-或2-位置上 ^{14}C 并没有什么区别^[53]。

Short等研究了体外动物组织对硝化甘油的代谢过程, 他们使用过大鼠、小鼠、兔、狗、猴和人的肝脏匀浆。把经过脱硝作

用产生的代谢物总量进行比较，发现大鼠、兔、狗和猴都比人能产生更多的甘油二硝酸酯的异构体。小鼠对硝化甘油的脱硝活性最低。Maier 等发现，经匀化的肝组织拥有的谷胱甘肽附生酶的生物活性比已研究过的所有器官和组织中的生物活性都高^[8]（见表6-4）。

表 6-4 在大鼠不同组织中的有机硝化还原酶的活性

组 织	还原酶活性/ $\mu\text{mol} \cdot \text{min}^{-1}$	受试动物数目
肾	1.3 ± 0.3	7
肝	10.6 ± 1.9	7
小肠 ^①	可忽略 ^②	4
肝	可忽略	4
皮肤 ^③	可忽略	2
心脏	可忽略	2

注：① 被检测的小肠为距幽门括约肌 10~15 cm 的一段；

② 可忽略的生物还原酶活性 $< 0.6 \mu\text{mol} \cdot \text{min}^{-1}$ ；

③ 被检测的部分为从腹部切下的 $3 \times 3 \text{ cm}$ 面积的皮肤。

有人用大鼠的血清作 ^{14}C 硝化甘油的降解实验，且主要研究第一步的脱酯化反应，脱酯将产生无机亚硝化物和两个甘油二硝酸酯的异构体。在 2-碳键上硝基断裂要比端部硝基断裂容易 4 倍。这个转化过程的最适宜条件是 pH 值为 7.8，温度为 $50 \sim 57^\circ\text{C}$ 。图 6-2 所示的反应时间是由大鼠血清对硝化甘油的转化过程决定的。研究者认为，血清对硝化甘油的生物转化包括：（1）在酶作用下有机硝化物还原成有机亚硝化物；（2）有机亚硝化物水解成羟基化合物（ROH）和无机亚硝化物。

Lorenzetti 等在研究中发现，经口和静脉给兔服用硝化甘油后，血液中硝化物的最高浓度大约是亚硝化物的 2 倍^[9]。

DiCarlo 和 Melgar 用超滤技术测定大鼠血浆中蛋白质分子对 ^{14}C 硝化甘油的束缚程度，他们发现，大约有 60% 的血浆超出了每 mL 中含有硝化甘油 $50 \sim 500 \mu\text{g}$ 的范围。在连续的实验过程中，

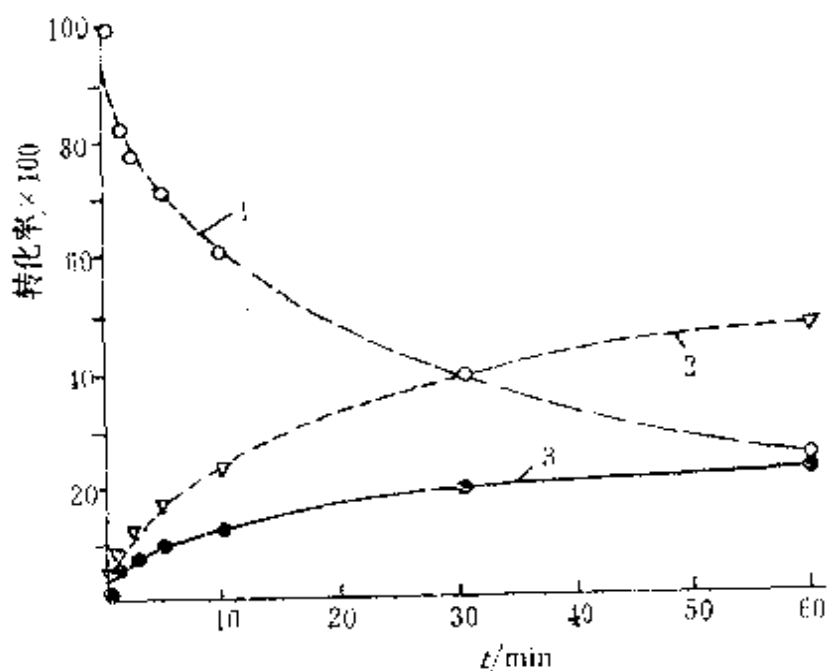


图 6-2 大鼠血清的生物转化与时间的关系

1—硝化甘油；2—1,2-甘油二硝酸酯；3—1,3-甘油二硝酸酯

化甘油转化成甘油二硝酸酯，其中1,3-甘油二硝酸酯是1,2-甘油二硝酸酯的2倍，这表明最先进攻的是硝化甘油分子中中间的碳而不是两端的碳。代谢作用也受到血红蛋白的影响，1,2-甘油二硝酸酯被束缚的更多，前者大约是60%，而后者大约是35%^[81]。

Noonan 和 Benet 研究了培养在人血液中的硝化甘油的代谢用，³H 示踪的硝化甘油被培养在新鲜的人血、凝血质和缓冲液 (pH 为 7.4) 中，³H 硝化甘油和 ³H 代谢物，经萃取后用高液相色谱测定。在血浆中的硝化甘油代谢率比血液中的代谢率，其比为 1:7.5，在缓冲液中经过 21 h 的培养期后，³H 硝化甘油的降解作用已不易察觉。³H 硝化甘油在血液中经过 2 h 的培养后，发现由 ³H 示踪的硝化物大多是一硝化物 (4.7% ± 1.4% 1-甘油一硝酸酯和 23.0% ± 4.3% 的 2-甘油一硝酸酯) 和二硝化物 (19.3% ± 5.7% 的 1,3-甘油二硝酸酯和 52.9% ± 6.9% 的 2-甘油二硝酸酯)。同样，在血浆中经过 21 h 的培养期后，

测定有³H示踪的1,3-甘油二硝酸酯(62.5%±5.4%)、1,2-甘油二硝酸酯(31.5%±5.4%)、1-甘油一硝酸酯(3.1%±1.0%)和2-甘油一硝酸酯(29%±3.2%)存在^[16]。

Lee研究了大鼠、猫、兔、狗和人等的肝和血液在体外对硝化甘油的代谢作用,根据形成的1,2-甘油二硝酸酯和1,3-甘油二硝酸酯的浓度,就可以确定体外试验的代谢率。在试验中没有测出甘油一硝酸酯^[16]。其结果如图6-3所示。

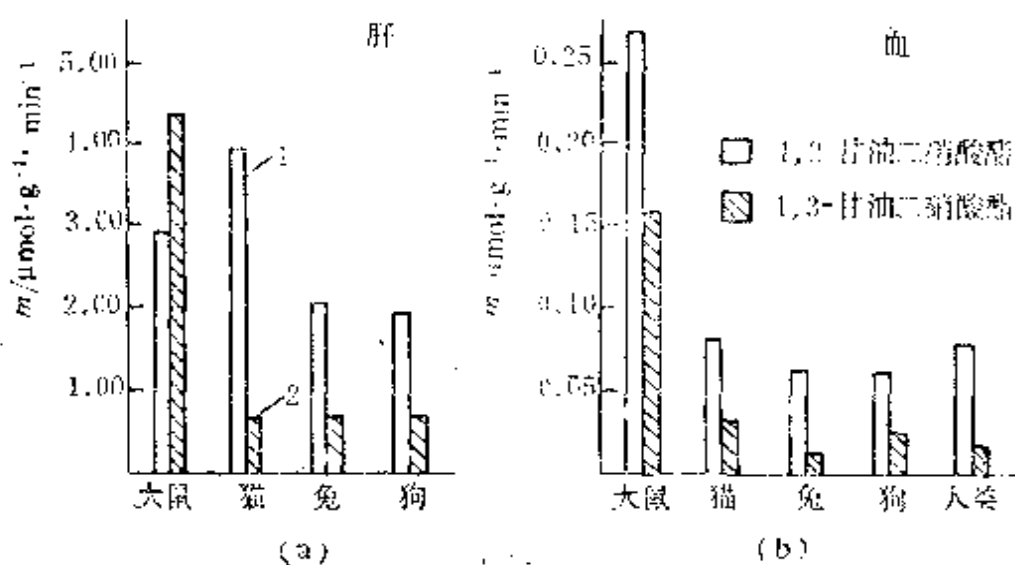


图 6-3 硝化甘油在体外肝和血液中的代谢
1—1,2-甘油二硝酸酯; 2—1,3-甘油二硝酸酯

按照研究者(Lee)的说法,甘油二硝酸酯的总量不同是由于生成速率不同,而不是甘油二硝酸酯转化为甘油一硝酸酯何者优先的问题。事实证明,不论是在肝还是在血液都没有发现甘油一硝酸酯。由此可知,酶对脱硝有一定关系。甘油二硝酸酯的脱硝比硝化甘油慢,而甘油一硝酸酯比甘油二硝酸酯脱硝更慢^[9]。

6.1.5.3 微生物降解 Wendt等研究了硝化甘油的微生物降解。他们发现,在不同的条件下,不论使间断或连续的技术,细菌都能破坏硝化甘油。这个破坏过程要经过二硝酸酯到一硝酸酯的阶段。硝化甘油的分解(破坏)途径(见图6-4)与在哺乳动

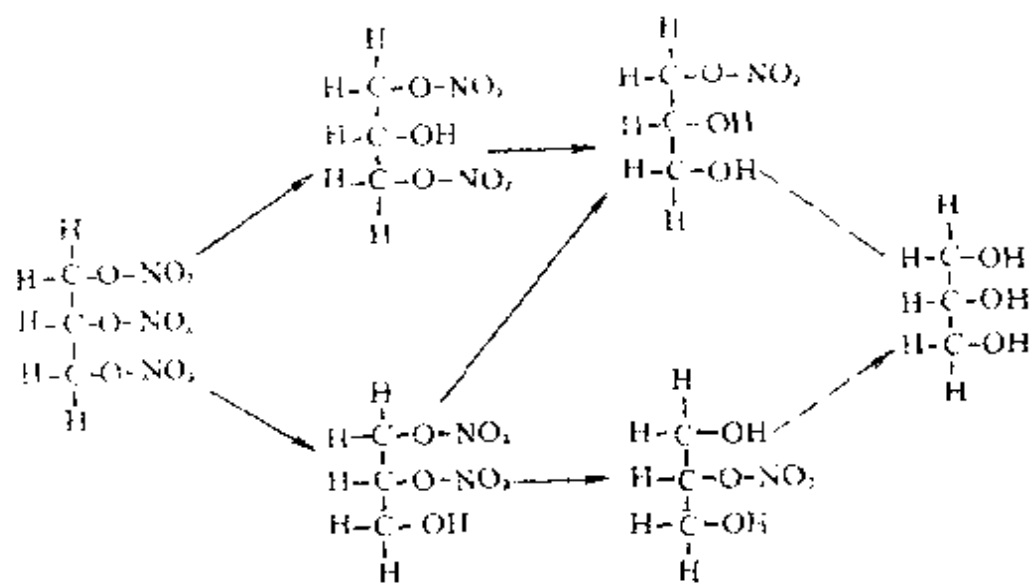


图 6-4 硝化甘油的微生物降解途径

物体内的代谢途径是一致的^[8]。

Spanggord等研究了在新河水和沉淀物中以及在从硝化甘油生产设备中收集到的废物中的硝化甘油的微生物转化^[9]。他们发现，10ppm的硝化甘油在13d内发生了生物转化。不论是单独在水中、在加入沉淀物中，还是在50ppm酵母菌提取液中，在大气或真空条件下，从需氧瓶和放在摇动烧瓶里的培养基中都可得到适应硝化甘油转化的微生物。当他们分析生物转化实验用的溶液时，发现主要产物是亚硝酸酯，而没有发现甘油二硝酸酯或甘油一硝酸酯。

6.1.6 对环境的影响

硝化甘油生产有的采用间断法、有的使用比亚齐法，有的用管道硝化法。生产过程中产生的废气、废酸和废水对环境都会造成有害的影响。就废水而言，它含有硝酸根、硫酸根和钠离子的浓度较高，还含有相当数量的硝化甘油和甘油二硝酸酯。据报道，一条日产硝化甘油7.7t的生产线，其工艺废水就有19t，废水量相当于2.46t/t（硝化甘油），可见对环境污染是相当严重的。

已有用化学方法处理硝化甘油废水的方法。硝化甘油在中性

溶液中的水解速度是非常慢的，硝化甘油在 NaOH 稀溶液中分解也很慢，除非加入乙醇。硝化甘油能够在沸腾的 90% 乙醇溶液中以及有 OH⁻ 存在时 (1.5% NaOH) 发生分解，并且生成理论产率三分之二的亚硝酸酯、其他主要是硝酸酯。金属汞可能降低硝酸酯变成氧化氮的速率。将硝化甘油加入 10 倍于它的 18% 的 Na₂S 水溶液中，极易被分解。

对于硝化甘油废水处理，人们做了许多有益的工作。已经使用的方法有使废水经曲道槽或其它沉降器的沉降法。用砂土或泥土为底的渗滤池渗滤和蒸发的方法，用氢氧化钠或石灰乳中和废水中残酸并使硝酸酯水解的方法。近年来还研究了反渗透、用聚合树脂或活性炭吸附，石灰乳皂化、用臭氧或高锰酸钾氧化、以及用硫化钠还原等方法。这些方法各有利弊，但总的目的都是为了减轻硝化甘油废水对环境的污染。

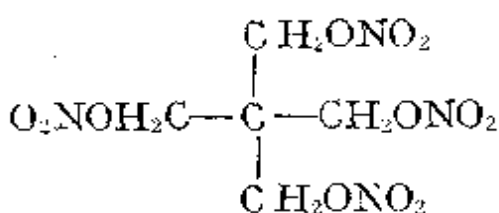
还有许多学者研究了硝化甘油废水对鱼类、水生无脊椎动物、藻类等的毒性作用^[16]。研究结果表明，硝化甘油对鱼类的毒性很大，而一些藻类比鱼类和无脊椎动物对硝化甘油更为敏感。69 小时龄的鱼的 LC₅₀ 为 1.67~3.2 mg/L，48 小时龄无脊椎动物的 EC₅₀ 为 20~55 mg/L。硝化甘油对鱼和无脊椎动物产生明显反应的最低浓度分别为 0.22 和 3.1 mg/L。他们还研究了卵和幼鱼的染毒情况，结果表明 7~30 日龄的幼鱼对硝化甘油最敏感。

6.2 太安(季戊四醇四硝酸酯)

6.2.1 物理化学性质

太安化学名称是季戊四醇四硝酸酯，也称硝化季戊四醇或喷特儿，英文代号为 PETN、Penta 或 Ten，俄文代号为 ТЭН。1891 年由 Tollens 首先制得，第一、二次世界大战期间，在军事、工业上都得到了广泛应用，现在多用于制造导爆索和传爆药柱^[1]。

太安的分子式为 C₅H₈O₁₂N₄，结构式为



对分子质量为316.1。为白色结晶，有两种晶型， α 型是稳定型， β 型是不稳定型。 α 型属于四方晶系，其晶体形状随不同的晶溶剂可为针状、斜方形或立方形。熔点141.3℃，密度1.77g/cm³，不吸湿，在室温下不挥发，蒸气压很低，在97℃时为 11.17×10^{-2} Pa，在139℃时为9.44 Pa。溶于丙酮、醋酸乙酯；微溶于苯、甲苯、甲醇、乙醇、乙醚、环己醇、氯仿等。活化能197kJ/mol，生成热515 kJ/mol。

太安在210℃时的分解产物为：NO 47.7%、CO 21.0%、O₂ 11.8%、N₂O 9.5%、CO₂ 6.3%、H₂ 2.0%和N₂ 1.6%。

丙酮、酸、碱都可以加速太安的水解。太安在氯化亚铁溶液煮沸时很快分解。也可以被硫化钠分解，这是销毁少量太安的一种常用的方法。

6.2.2 对人的毒性

太安对人体生理功能的影响曾经在两个人身上做过研究，在于轻松状态时，测量他们的收缩压、舒张压、脉搏和心动电流。每个人口服64 mg的太安胶囊，在3 h之内，每隔15~20 min测量一次各种功能的变化。在被观察检测的功能上，没有发现有什么变化，血溶中的硝酸酯浓度保持在正常水平，在实验后也没有出现中毒的初期症状，例如脸红、头痛或胸闷等。

把太安擦在两手的皮肤上，保持2~3 h，也没有引起任何像接触硝化甘油时产生的脸红、头疼等症状。

有20名志愿者作了经皮肤吸收太安的实验，其中男子18名，女子2名。把太安直接涂在他们的皮肤上，再用丙酮浸湿的纱布裹住，并用玻璃纸封住，过48 h后再揭去裹药布。在这项实验中，有16名志愿者12 d后重复一次，4名志愿者16 d后再重复一

次，所有的实验结果表明都是阴性。因此，可以说太安既不是一种主要的刺激物，也不是强致敏剂。

6.2.3 对动物的毒性

太安对动物生理功能的影响曾用狗作过实验，每只狗经胃管服用 5 mg/kg 剂量的太安。结果表明，服用太安后血压逐渐降低，血压降低最多达 28%，达到这种程度是在服药后 1.5~2 h。过了这段时间，血压又逐渐升高，再过 0.5 h，血压仅低于正常血压的 16%。血压的变化表明，大约每 30 min 升高 3%，并逐渐接近正常水平。比较太安与硝化甘油，显然太安不如硝化甘油活性大。

研究发现，狗的呼吸道可以吸收太安。实验时，把 100 mg 太安吹入狗的气管深部，结果使狗的血压降低而静脉压和脊椎压升高。

为了研究太安对大鼠胃肠道的吸收情况，把 20 mg 太安加在糖胶中通过胃管喂大鼠，在不同的时间里大鼠相继死亡。将其胃肠道摘除，先用乙醚萃取，再用比色法分析其萃取物，结果表明在喂服 6 h 以后，吸收量低于服用量的 20%^[8]。

为研究太安对大鼠的慢性中毒，曾给 45 只大鼠在一年内每天喂服 2 mg/kg 的太安，测定大鼠体重（逐渐减轻），并每月定期测量其红细胞、血红蛋白、白细胞量。一年后，将所有幸存的动物都解剖，对各种器官进行分析，结果表明大鼠连续不断的吸收太安并不影响其生长，受试大鼠的血象、肺、肝、肾、股骨和大脑等的血管壁都未发现损害。

6.2.4 代谢与降解

6.2.4.1 太安的代谢与降解 太安在人类和大鼠体内外的代谢曾有人进行过研究。把 ¹⁴C 太安放入人的血液、血浆、红细胞中进行培养，在不同时间内取出样品用薄层层析和放射扫描进行分析，并把 ¹⁴C 太安放入磷酸盐缓冲液中做为对照。6 h 后，在全血液和红细胞中检测出了放射性物质，其中含有 17.17% 太安、

4.5%的季戊四醇三硝酸酯、11.3%的季戊四醇二硝酸酯和6.5%的季戊四醇一硝酸酯和季戊四醇（这二者不能分离）。24 h后，样品中已不含太安，含有27.4%季戊四醇三硝酸酯、64.4%季戊四醇二硝酸酯和8.2%的季戊四醇一硝酸酯和季戊四醇。血浆中含的降解产物更少。这表明太安在血液里被酶主要转化成季戊四醇三硝酸酯。研究者认为，酶系统对太安的降解作用主要集中在红细胞中。

曾用渗析膜法在试管中作了太安与血液蛋白结合的研究，同时对 ^{14}C 太安与红细胞的结合也作了同样的研究，并用薄层层析和放射扫描定量地分析了这两种成分。太安在红细胞中比在血浆中降解的速度快。季戊四醇三硝酸酯、季戊四醇二硝酸酯与太安竞争降解，结果增加了季戊四醇一硝酸酯的含量。季戊四醇三硝酸酯与红细胞结合的速度高，而与血浆结合的速度低，对于低级硝酸酯这个顺序则不明显。

King和Fung用大鼠血液和人血液在试管中作了 ^{14}C 太安的降解研究^[16]。把10ml大鼠血液放于密封玻璃烧杯中，并充入氧气-二氧化碳（O:C=95:5），在37℃下保持10min，并向该烧杯中注入太安使其浓度为0.5~1.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 血液。加入太安后，分别在1、5、10、20、40和60min时各取出1.0ml血液，离心分离出血浆和红细胞，血液、血浆和红细胞样品都用薄层放射扫描法进行分析。人体的血液也用同样的分析程序进行了研究。

在研究 ^{14}C 太安在大鼠血浆中的降解时，太安在血浆中的浓度为0.6~1.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ，在加入太安后1、10、20、30、40和60min分别取出0.5ml血浆，并加入25 μl 0.1mol/L的硝酸银使蛋白质沉淀，每份血浆样品用2.0ml醋酸乙酯萃取4次。萃取物在干燥的氮气流下浓缩至大约200 μl ，再用薄层放射扫描分析。结果表明，太安在大鼠血液中降解一半的时间大约是15min，产生的降解物有季戊四醇三硝酸酯、季戊四醇二硝酸酯和季戊四醇一硝酸酯。人体血液也能在试管中使太安降解，但速率低于大鼠血

液，产物仅仅是季戊四醇三硝酸酯。在把太安加入到大鼠血液或人体血液中后的 1 min 内，在血液和红细胞的太安达到平衡。太安在大鼠血浆中降解大约比在红细胞中降解速度低，其差为 10 倍。据认为，存在于红细胞中的酶是使鼠血中太安发生代谢作用的主要因素。

有人研究了太安在人体内的吸收、生物转化和经尿排泄。将一次剂量为 40 mg 的 ^{14}C 太安与 280 mg 的乳糖混合，给 5 名患有急性心肌梗塞的病人服用，并有 5 人作对照试验。在服用太安前从每个人身上抽取 10 ml 血液样品，在服药后的 1、2、3、4、6 和 24 h 抽取血液样品，并收集服太安后 24 h 的全尿。分析血样和尿中的太安及其代谢物的总放射性。太安及其代谢物用薄层层析分离。两组受试者的检查结果表明，在服太安 2 到 4 h 后血液中的放射性物质含量较高。在这期间，大约服用剂量的 4.5% 在循环系统，存在的放射性化合物有季戊四醇、季戊四醇一硝酸酯和季戊四醇二硝酸酯。在服用 24 h 后血液中仍然有季戊四醇和季戊四醇一硝酸酯^[16]。

两组受试者排泄物的检验表明，在 24 h 内，排泄了服用太安剂量的 34%。主要的排泄物中的代谢物为季戊四醇一硝酸酯（占 57%），也存在着季戊四醇和季戊四醇二硝酸酯，分别占 40% 和 3%。研究者推断，人类对太安的代谢要比小鼠和大鼠慢得多。经口服太安后，仅在小鼠和大鼠尿中发现了季戊四醇，而在人尿中的主要代谢物则为季戊四醇一硝酸酯。

有人研究了大鼠对太安的吸收、生物转化和经尿排泄的情况。给雌性大鼠口服 10 mg/kg 的 ^{14}C 太安，在服药后第 1、2、4 和 18 h，取其血液样品和收集其尿液。检验结果表明，在服药 2 h 内吸收量最大，放射性化合物存在于血液中。在服药后的第一小时吸收 90% 的放射性物质存在于血液和组织中，主要在脂肪和骨骼中，这些放射性物质的大约 70% 为季戊四醇的硝酸酯。肾中所含的放射性物质仅为组织中放射性物质的 2%，其中大约

70%为季戊四醇。尿液成分的变化反映了太安的代谢情况，在摄入太安2 h后收集的尿液中，季戊四醇一硝酸酯为主要代谢产物，而季戊四醇二硝酸酯是季戊四醇的2倍。在服用太安的第四小时，季戊四醇是尿中主要的代谢物。在第十八小时，尿液中已经没有季戊四醇二硝酸酯了。

太安在人体和实验动物中的代谢途径可总结如下：

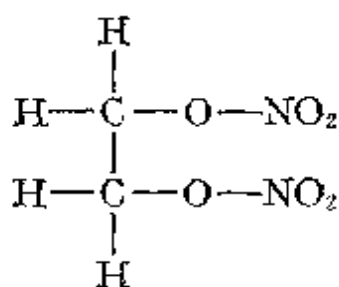
太安 \longrightarrow 季戊四醇三硝酸酯 \longrightarrow 季戊四醇二硝酸酯 \longrightarrow 季戊四醇一硝酸酯 \longrightarrow 季戊四醇。

6.2.4.2 季戊四醇三硝酸酯的代谢与降解 有人对季戊四醇三硝酸酯在大鼠体内的代谢与降解进行了研究：第一组实验，给一组大鼠喂 ^{14}C 季戊四醇三硝酸酯10 mg/kg，然后将其放入代谢笼中，在服药后一定时间内，取出血液样品后将动物解剖。分析结果表明，经口吸收季戊四醇三硝酸酯比太安快，而三硝酸酯的脱酯过程比较慢。季戊四醇三硝酸酯的降解是通过季戊四醇二硝酸酯、季戊四醇一硝酸酯到季戊四醇。在另一组实验中，给大鼠服用 ^{14}C 季戊四醇三硝酸酯后，分析大鼠胆管药物排泄物，结果表明有其它代谢物如季戊四醇一硝酸酯、季戊四醇二硝酸酯和季戊四醇三硝酸酯的葡萄糖苷酸存在。

6.3 硝化乙二醇

6.3.1 物理化学性质

硝化乙二醇的化学名称是乙二醇二硝酸酯，是一种无色透明的液体炸药。它的分子式为 $\text{C}_2\text{H}_4\text{O}_6\text{N}_2$ ，结构式为



相对分子质量152.1，凝固点 -22.8°C ，密度 $1.49\text{g}/\text{cm}^3$ ；蒸气压在 25°C 时为 9.3Pa ，在 55°C 时为 128Pa ；在水中的溶解度较低，在 20°C 时每 100g 水中仅溶解 0.5g ，易溶于丙酮、苯、乙醇、乙醚和甲苯；活化能 $149\text{kJ}/\text{mol}$ ，生成热 $283.4\text{kJ}/\text{mol}$ 。

在热 NaOH 或 KOH 溶液中可水解，与氢氧化钾的乙醇溶液反应生成 KNO_2 和乙醇钾。

硝化乙二醇的爆轰产物为 CO_2 、 H_2O 和 N_2 。它与硝化甘油混合可以使胶质炸药的凝固点降低^[13]。

6.3.2 对人的毒性

6.3.2.1 症状和临床表现 据报道，在1927年至1936年间一家生产硝化乙二醇的工厂有37人死亡，到1952年总共有49人死亡，他们大都死在离开工作岗位后 $1\sim 2\text{d}$ 。另据报道，具有相同病情的人因致命的心脏病而突然死亡，大都发生在周末或星期一早上，诊断为略有冠状动脉阻塞的急性心肌梗塞。

新工人开始接触硝化乙二醇时出现头痛，几周后有了耐受性，头痛逐渐消失，当他们经过几天的假期回到工作岗位上又重新头痛，为此有一些工人把工作服带回家，并不时的闻一下，以免回到工作岗位上再重新头痛。

硝化乙二醇和硝化甘油一样，对大小动脉的急性作用，引起血管扩张，收缩压和舒张压降低。其症状是胸、腹及四肢疼痛和全身疲劳。连续暴露在低浓度的硝化乙二醇中，舒张压从原先降低的水平上升高，而收缩压并不升高。当脱离接触硝化乙二醇一段时间后，硝化乙二醇的作用消失，引起脉压低、舒张压升高、脉搏加快和偏头痛等症状。

6.3.2.2 流行病学和工业卫生学 对30名暴露在 0.22 到 0.39ppm 硝化乙二醇环境中的炸药工人，作了下列几个项目的检查：红血球数量、硝化乙二醇和硝酸酯在血液中的含量、红细胞溶血阻力、高铁血红蛋白、血红蛋白的氧亲和力和血压。工人体内硝酸酯含量比对照组高，但离开工作岗位 2d 后可恢复到正

常水平。据调查，暴露于含硝化乙二醇环境中 2 h 后，体内硝酸酯含量升高。对三名受试者的检查发现，每 ml 血液中含有 1 μg 的游离硝化乙二醇。生产硝化乙二醇工人的红细胞溶血阻力低于对照个体，但离开工作岗位 2 d 后可恢复正常。红血球数量和高铁血红蛋白含量没有发现与对照组有明显的区别，但血红蛋白的氧结合能力在大多数情况下高于对照组。

有 6 名自愿者暴露在硝化乙二醇浓度为 2 mg/m^3 的空气中，3 min 内发生头痛，有 5 人血压下降。另有 7 名自愿者在硝化乙二醇浓度为 0.5 mg/m^3 的空气中暴露 25 min，所有受试者均有轻微头痛，血压下降。某生产胶质炸药工人因慢性心脏疾病引起死亡的比率曾一度上升，这些工人暴露在含硝化乙二醇和硝化甘油的混合物的空气中，但硝化乙二醇的浓度较大^[8]。

皮肤吸入是硝化乙二醇进入人体的一种重要途径，曾有自愿者通过三种不同的方式，避免其它部位暴露而只由皮肤接触，在硝化乙二醇浓度为 2 mg/m^3 空气中停留 8 h，血液中的硝化乙二醇最大含量为 2 ng/ml 。

有 6 名志愿者曾作过皮肤吸收硝化乙二醇实验，把 100 mg 含 22% 硝化乙二醇的炸药涂于左右上臂 1 cm^2 皮肤上 7 h，发现皮肤吸收量少于 $6.5 \text{ mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{h})$ 。

为了研究经皮肤吸收硝化乙二醇的情况，使工人的手仅暴露于硝化乙二醇蒸气中，不论有没有戴手套，经皮肤吸收是使硝化乙二醇进入机体的主要途径，同时还发现，戴手套并不能防止吸收硝化乙二醇。然而如果戴橡皮手套内衬棉手套且在 1 h 内更换 1~2 次，却能减少皮肤的吸收量。有人建议在录用工人前应对其进行体格检查，如果发现各种不同的心脏疾患、高血压或偏头痛，则不应录用从事接触硝化乙二醇的工作。为防止经皮肤吸收，工人应戴手套以尽量减少对硝化乙二醇的吸收。上班时应严格要求穿上紧身衣裤^[9]。

有人提出测定暴露于含硝化乙二醇环境中的工人的静脉血

样，如果硝化乙二醇不超过 2 ng/ml，则表明所暴露的空气中的硝化乙二醇含量就符合最高容许浓度 1 mg/m³ 的要求^[16]。

6.3.3 对动物的毒性

经研究发现，猫的皮肤可以吸收硝化乙二醇。在猫的皮肤上涂以硝化乙二醇后，高铁血红蛋白含量增加很快，红血球中珠蛋白的数量和体积增加。硝化乙二醇和硝化甘油的混合物也很容易被皮肤吸收。硝化乙二醇经皮肤吸收没有硝化甘油容易，但它比硝化甘油的毒性大。暴露在硝化甘油和硝化乙二醇中能引起血压明显下降，脉搏加快，这些症状在纯硝化乙二醇中更明显，但持续时间不超过硝化甘油。由于硝化乙二醇比硝化甘油的蒸气压高，因此暴露在硝化乙二醇蒸气中比暴露在硝化甘油蒸气中更危险。

为研究大鼠经皮肤吸收硝化乙二醇的情况，选用体重为 200 至 300 g 的雄性大鼠实验，使用 2 种含硝化乙二醇的混合物，第一种是含 93% 硝化乙二醇和 7% 硝化纤维的爆胶，第二种是含 22% 硝化乙二醇的炸药。混合药物应用期为 0.5 至 8 d。药物在敷用前后要经过测量，前后的质量之差即为经皮肤吸收的质量。308 只大鼠分成 36 组，每组至少 6 只，将 100~600 mg 的硝化乙二醇混合物涂敷在大鼠的皮肤上。含 93% 硝化乙二醇混合物中的硝化乙二醇以每小时 10 mg/cm² 的速度被大鼠的皮肤吸收，含 22% 硝化乙二醇混合物中的硝化乙二醇以每小时 6.5 mg/cm² 的速度被大鼠的皮肤吸收。把大约 300 mg 的含硝化乙二醇 93% 的药物搽在大鼠 1 cm² 的皮肤上，大量的大鼠在第一天死去。在第二和第四天间，129 只中除 3 只外全部死去。第一天大鼠吸收的速度是最高的。图 6-5 是大鼠每平方厘米吸收硝化乙二醇的数量与吸收时间的关系。

把含有硝化乙二醇的混合物敷在兔子的皮肤上，发现兔的血液中也含有硝化乙二醇^[9]。

有的学者还作了通过大鼠的肺由空气中吸收硝化乙二醇的研

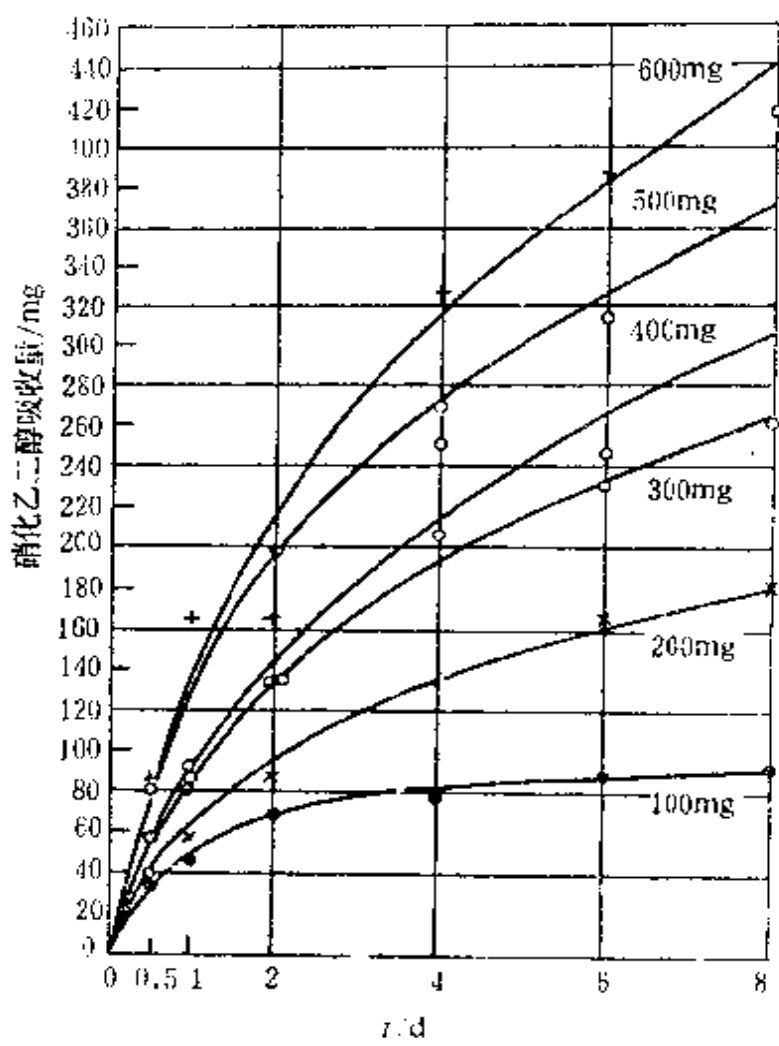


图 6-5 大鼠吸收硝化乙二醇的数量与时间的关系

究，结果发现当空气中含有 100 到 400 mg/m³ 硝化乙二醇时，大约有 20% 吸入的硝化乙二醇滞留在肺里⁽⁸⁾。

有人研究了硝化乙二醇对兔的毒性，经皮下给兔每天注射 200mg/kg 的硝化乙二醇，用含肝素的注射器从兔的心脏中抽取 2~3 ml 的血液化验。在给兔注射硝化乙二醇后立即抽血化验，发现在兔的血液中有大量的游离的硝化乙二醇，在注射后 1~2 h 血液中的硝化乙二醇的含量最高，此后开始减少，在 24 h 后血液中已没有硝化乙二醇了。高铁血红蛋白在血液中的含量与游离硝化乙二醇在血液中的含量成比例。在血液中可以检测出作为硝化乙二醇的代谢物的硝酸酯。如每天给兔注射硝化乙二醇，血液中硝

酸酯含量将逐天上升,这是由于硝化乙二醇不断水解的结果^[16]。

有人研究了硝化乙二醇使小鼠中毒过程中肾上腺素的作用。给20只雄性小鼠每天皮下注射 100 mg/kg 硝化乙二醇,连续14d。给另外的10只雄性小鼠先在皮下注射硫酸铜 (1 mg 铜/kg), 1h后再注射 100 mg/kg 硝化乙二醇,也是连续注射 14 d。14 d后,给20只中的10只小鼠每天皮下注射 2 mg/kg 的肾上腺素,连续4d (A组),同样剂量的肾上腺素给剩余的10只小鼠注射,但它们在注射硝化乙二醇14 d后,再停药 2 天才连续注射肾上腺素 4 天 (B组)。同样剂量的肾上腺素给注射过硝化乙二醇和硫酸铜的小鼠注射 (C组)。在A组中, 1只小鼠在肾上腺素处理后第一天死亡, 4 d后有 6 只存活;在B组中,有 4 只小鼠在第一天死亡, 4 天后只有 1 只存活;在C组中,第一天有 2 只死亡, 4 d后有 5 只幸存。研究者指出,在硝化乙二醇停止注射 2 天中毒的小鼠对大量肾上腺素的敏感性增加,服用铜在一定程度上可以抑制中毒小鼠对肾上腺素的敏感性,延长其存活期。业已证明,由于硝化乙二醇对血管的活性引起了邻苯二酚胺的代谢变化,而服用铜则能使邻苯二酚胺分解。

6.3.4 代谢与降解

6.3.4.1 血红蛋白的氧化 用亚硝酸钠使血红蛋白氧化包括两个阶段:延滞阶段和高铁血红蛋白的形成阶段。在延滞阶段,在有硝化乙二醇存在的情况下,兔的血红蛋白的氧化作用增加,但在高铁血红蛋白形成阶段,氧化速率没有变化。暴露于含硝化乙二醇环境中的代那买特工人和被硝化乙二醇染毒的兔,其氧亲和能力大为增加。研究者指出,这可能是由于硝化乙二醇引起了血红蛋白减少。硝化乙二醇工人血红蛋白的氧化速率与没有接触硝化乙二醇的工人相比,在延滞阶段,血红蛋白的氧化时间 (34.5 s) 比正常人 (42.7 s) 短。在高铁血红蛋白形成阶段两者的氧化率相同。

用从不同种类动物和人的血液中提取的血红蛋白,研究了硝

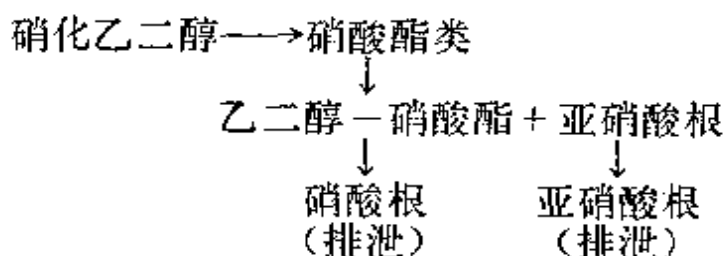
化乙二醇使血红蛋白形成高铁血红蛋白的速率。由人血中血红蛋白形成高铁血红蛋白的速率最低为 $0.22 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ ，兔血的速度为 $4.42 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ ，即人血形成高铁血红蛋白的速率仅为兔血速率的二十分之一。

6.3.4.2 硝化乙二醇的代谢 有人研究在人、兔、大鼠体液中和在兔、兔体内的硝化乙二醇的代谢。在试管中的研究是把血液保持在 37°C 下并加入 $50\mu\text{g}/\text{ml}$ 的硝化乙二醇进行培养，估计硝化乙二醇已经裂解形成无机硝酸根和亚硝酸根时取样分析。在开始裂解阶段，无机亚硝酸根产生的最多，并且硝化乙二醇代谢生成它的硝酸酯，最后的代谢产物是无机硝酸根和有机硝酸酯，这种有机硝酸酯就是乙二醇一硝酸酯。在试管中硝化乙二醇的分解是很慢的，在血液中硝化乙二醇分解，是在红血球中发生而不是在血浆中^[16]。

研究一组75只大鼠的体内代谢，每只大鼠皮下注射 $65\text{mg}/\text{kg}$ 硝化乙二醇，注射后一定时间后，将每5只大鼠为一组，测定血压，分析血液中的硝化乙二醇、无机硝酸根和无机亚硝酸根。1 ml 的血液用 1 ml 的水稀释后，再加 10 ml 乙醚振荡 1 min，使血液中的硝化乙二醇完全转移到乙醚层中，而无机硝酸根和亚硝酸根则留在水层中。硝化乙二醇用气相色谱分析，有机硝酸酯用比色法测定。注射后 30 min，血液中游离的硝化乙二醇浓度最高，8 h 后降为零。注射后 1~2 h，无机亚硝酸根最多，12 h 后降为零。而硝酸酯只有在 3 到 5 h 浓度最大，注射后 12 h 达到注射前的水平。注射后血压立即降低，30 min 后达到最低值，12 h 后平稳地上升到注射前的水平。乙二醇一硝酸酯生成的速度很快，3 h 后达到最大值，12 h 内降到零。兔血液中的硝化乙二醇的代谢物比大鼠少。

一组 6 只大鼠皮下注射 $65\text{mg}/\text{kg}$ 硝化乙二醇后，放入代谢笼中收集尿液，收集 24 h 期间的全尿，分析尿中硝化乙二醇、乙二醇一硝酸酯、无机硝酸根和无机亚硝酸根；用同样的方法分析

血液。在尿中既没有无机亚硝酸根，也没有硝化乙二醇，仅有少量的乙二醇一硝酸酯。主要的代谢物是无机硝酸根，24 h 后全部排泄出去。在体内外，硝化乙二醇的代谢实验结果图解如下：



在大鼠和狗的体内外硝化乙二醇的代谢研究中，采用雌性狗体重 8 到 12 kg，经皮下注射 10mg/kg，每天一次。雌大鼠体重 190 至 230 g，皮下注射 65 mg/kg 硝化乙二醇，每周 5 d，数周。周末不给大鼠服用，其目的是想模仿工业条件，即每周暴露于含硝化乙二醇环境中 5 d，周末脱离暴露。一组 6 只大鼠和 3 只狗，连续注射后的 24 h，抽取动物的血样，在大鼠血样和狗血样中各加入 50 μg/ml 硝化乙二醇，于 37℃ 下培养。对于不加硝化乙二醇的血样在同样条件下作对照，分析硝化乙二醇、无机亚硝酸根和无机硝酸根。结果表明，实验组与对照组的分析结果相同。

活体实验系给 75 只大鼠每天注射硝化乙二醇一次，共 10 周。最后一次注射后，取 5 只，测定每只动物血液中的硝化乙二醇、无机亚硝酸根和无机硝酸根。另外一组也是 75 只大鼠，每天注射硝化乙二醇一次，共 10 周，但在上一次注射后隔 60 h 后再注射最后一次。这两组实验结果没有发现有什么不同。在最后一次注射后 30~60 min，血中硝化乙二醇浓度达最大值，8 h 后为零。2 h 内无机亚硝酸根达最大值，12 h 为零。3~5 h 之间，无机硝酸盐浓度最大，18 h 恢复到注射前 1 μg/ml 的浓度。

复 习 题

1. 硝酸酯类炸药的主要毒性作用有哪些？

2. 硝化甘油中毒有哪些主要症状?
3. 为什么要研究对动物的毒性? 它与对人的毒性有无直接或间接的关系?
4. 研究体内外代谢的目的和意义何在?
5. 结合本章的炸药, 试论述遗传毒性和致畸性的关系和意义?
6. 研究代谢和降解有哪些方法? 代谢和降解有何区别和联系?
7. 试讨论硝化甘油等对环境的危害。
8. 分析硝酸酯类炸药有哪些方法? 各有什么特点?
9. 结合本章炸药, 试讨论中毒机理?
10. 简述本章2~3种炸药的代谢机理?

参 考 文 献

- 1 Urbanski T. *Chemistry and Technology of Explosives*, Vol. 2. Oxford: Pergamon Press, 1965
- 2 Lee C C, Dilley J V, Helton D O et al. ADB011150, 1975
- 3 Lee C C, Ellis H V, Kowalski J J et al. ADA047067, 1976
- 4 Dilley J V. ADA082459, 1979
- 5 Smith J G. ADA170685, 1986
- 6 Ellis H V, Hagenson J R, Minor J L et al. ADA078746, 1978
- 7 Ellis H V, Hodgson J R, Hwang S W et al. ADA069333, 1978
- 8 Yinon J. *Toxicity and Metabolism of explosives*. Boston: CRC Press, 1990
- 9 Spanggord R J, Mill T, Chou T W et al. AD099256, 1980
- 10 Ellis H V, Hong C B, Lee C C et al. Subacute and chronic toxicity studies of trinitroglycerin in dogs, rats and mice, *Fundam. Appl. Toxicol.*, 1984
- 11 Heinzov B, Ziegler A. Comparison of the effects of nitroglycerin administered to rats by different routes, *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 1981
- 12 Bentley R E, Dean J W, Ellis S J et al. ADA061739, 1978
- 13 张杏芬编译. 国外火炸药原材料性能手册. 北京: 兵器工业出版社, 1991

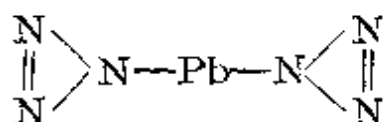
- 14 Douglas E. Ricket. Toxicity of nitroaromatic compounds. New York London; Washington, 1990
- 15 兵器工业部机动技安环保卫生司编. 兵工常见毒物与防治. 北京: 国防工业出版社, 1987
- 16 孙荣康, 瞿美林, 陆才正编著. 火炸药工业的污染与防治. 北京: 兵器工业出版社, 1990
- 17 拉扎列夫 И. В 等主编, 吕式琪等译. 工业生产中的有害物质手册, 第二卷, 修订第七版. 北京: 化学工业出版社, 1988

7 起爆药的毒性

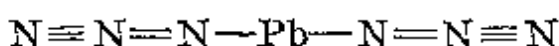
7.1 叠氮化铅

7.1.1 物理化学性质

叠氮化铅，分子式为 PbN_6 ，相对分子质量为291，结构式有两种，即环状结构和链状结构：



(环状结构)



(链状结构)

白色固体结晶，有两种同素异形体，即 α -型斜方晶系和 β -型单斜晶系。密度： α -型晶体为 $4.71\text{g}/\text{cm}^3$ ， β -型晶体为 $4.93\text{g}/\text{cm}^3$ ，表观密度为 $1.2\sim 1.4\text{g}/\text{cm}^3$ 。含叠氮根(N_3^-)26.0%。难溶于氨水，难溶于水和硝酸钠、醋酸钠或醋酸铵浓溶液。易发生氧化还原反应，它被大气中的氧部分分解为游离的叠氮酸、氮和氨。空气中有二氧化碳存在时，它缓慢分解并放出叠氮酸。紫外线照射下也可使它缓慢分解；照射过强，会引起爆炸。醋酸也能引起叠氮化铅分解。叠氮化铅可与硝酸反应，销毁叠氮化铅必须用稀硝酸。在碱性介质中可形成一层碱性叠氮化物保护膜。在干燥条件下，叠氮化铅与金属不起作用；有水存在时可与铜作用，形成叠氮化铜，叠氮化铜比叠氮化铅更敏感，易于爆炸。叠氮化铅与铁稍作用，与铝、铅、镍则不起作用。叠氮化铅的热安定性较好，在 50°C 下贮存3~5年质量变化不大^[1]。

7.1.2 对人的毒性

目前尚未见到有急性中毒病例报道，生产中常见到叠氮化铅引起的接触性皮炎、慢性鼻炎、神经衰弱综合征及无力感等。Patch 对10名受试者作皮肤斑贴试验，没有观察到反应。

对接触性皮炎应给予止痒、脱敏等治疗，常用药有0.1%的雷佛奴尔、炉甘石洗剂、强的松软膏等。产品销毁时，应先加入少量的亚硝酸钠，以防止叠氮化氢逸出^[2]。

生产过程要实现机械化、密闭化操作，严格遵守操作规程，加强个人防护，定期检查身体，观察小剂量长时期对人体的慢性危害。

7.1.3 对动物的毒性

小鼠经口 LD_{50} 为88mg/kg， LD_{100} 为120mg/kg， MLD 为64mg/kg。小鼠经皮未见中毒反应。

大鼠经气管注入的 LD_{50} 为90mg/kg， LD_{100} 为120mg/kg， MLD 为66mg/kg。Fairhall L T 等人将50只大鼠分成5组，其中3组染毒，2组作为对照。染毒组每天每只分别经口给予叠氮化铅60、40、20mg，对照组（I）经口给予碳酸铅，每只大鼠每天剂量为60mg，另一对照组（II）不染毒作为空白试验，观察死亡天数及死亡率。实验结果表明，20mg组308d内死亡60%；40mg组98d内死亡100%；60mg组63d内死亡100%。对照组（I）308d内死亡20%；对照组（II）308d内自然死亡30%^[3]。

7.1.4 毒性作用

叠氮化铅经口进入机体后，中毒症状以呼吸困难与痉挛为主，表现为四肢无力，呼吸减慢，末梢血管缺血，皮肤粘膜苍白，阵发性痉挛，小便失禁，眼球突出、流泪，角膜反应迟钝，强直性痉挛。经气管注入染毒与经口染毒中毒症状基本一致。解剖病理检查，可见肺出血、肺水肿及支气管周围炎性细胞浸润。

Fairhall L T. 认为叠氮化铅进入机体后，遇酸分解出叠氮

化氢，直接作用于细胞色素氧化酶，破坏机体的氧化、还原过程。叠氮化氢又作用于末梢血管平滑肌，可使血压下降。由于叠氮化合物的急性作用十分显著，铅的毒性相比之下还没有达到危害的程度。因此，可以说，其毒性作用主要为叠氮化氢所致^[3]。

据报道，给大白鼠经气管注入叠氮化铅染毒后，动物麻醉，于2至3min后又清醒，染毒组和对照组动物均为静卧不动，染毒组呼吸困难，有明显的腹式呼吸，气管内有大量水泡音，相继出现兴奋、躁动，因四肢无力而呈强迫体位，流泪，流涎，小便失禁，呼吸由慢变弱，侧卧，轻度痉挛，鼻孔冒出大量粉红色分泌物，2至4h即出现死亡。存活动物在8至12h症状缓解，24至48h恢复正常。死亡动物尸体解剖发现肝肿大、充血、片状出血，肺水肿。对染毒组存活动物观察一周后麻醉处死解剖（同时将对照组也处死解剖）发现，对照组与60mg/kg组仅见肺部轻度充血，高剂量组（见表7-1）可见明显充血和陈旧性的出血点，

表 7-1 给大鼠气管注入叠氮化铅的致死剂量试验

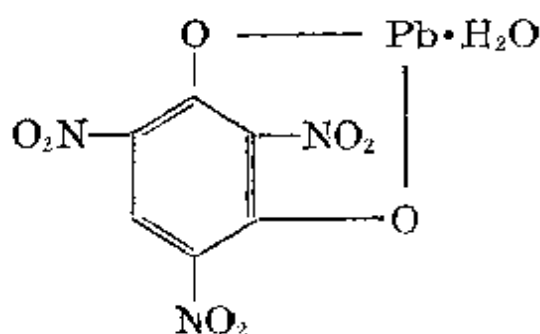
剂量/mg·kg ⁻¹	实验动物数/只	死亡动物数/只	死亡率×100
0 (对照)	4	0	0
60	5	0	0
80	5	1	20
90	5	4	80
100	5	3	60
120	4	4	100

100mg/kg组为显著，另一只发现右肺中叶有一感染造成的溃疡。其它脏器未见病变。病理检查：死亡动物肺出血，肺水肿，支气管周围炎性细胞浸润，肺泡腔可见暗绿色块状物。存活动物观察一周处死解剖可见肺脓疡，肺纤维化，多核巨细胞反应。肝脏病理检查未见异常。

7.2 中性三硝基间苯二酚铅

7.2.1 物理化学性质

中性三硝基间苯二酚铅，别名斯蒂芬酸铅和收敛酸铅。化学式为 $C_6HNO_3O_8Pb \cdot H_2O$ 。分子式为 $C_6H(NO_2)_3O_2Pb \cdot H_2O$ ，结构式为



中性盐为橙色，在 50°C 时与吡啶反应，约经1 h后，形成淡黄色针状结晶。含一分子结晶水的中性盐，撞击感度低。相对分子质量468.3，密度 $2.9\sim 3.1\text{g}/\text{cm}^3$ ，假密度 $1.0\sim 1.6\text{g}/\text{cm}^3$ 。含铅 $59.6\%\sim 60.2\%$ ，爆发点 $267\sim 268^{\circ}\text{C}$ 。起爆力较好，火焰感度优于叠氮化铅。易引燃，对静电放电特别敏感，故加入石墨减低它的静电感度。吸湿性小，稍溶于水，水溶液pH值为 $6.7\sim 6.8$ 。在醋酸铵溶液中溶解较好，微溶于氯仿、乙醇、乙醚、苯、甲醇和汽油。不挥发。在生产环境中以粉尘形态存在。工业品的粒度为 $25\text{--}120\mu\text{m}^{(1)}$ 。

7.2.2 对人的毒性

生产工人常表现神经衰弱综合征，疲乏无力感，鼻、口腔粘膜可见充血及炎症。可给予适量维生素C口服治疗。

在生产中应遵守操作规程，加强个人卫生，定期检查身体。要轻拿轻放，防止粉尘逸散，搞好文明生产，提高工房的湿度，或者采用空调设备^[2]。

7.2.3 对动物的毒性

本品对于小鼠的经口致死剂量为 $5000\text{mg}/\text{kg}$ ，给10只小鼠经

口染毒后有 4 只死亡，死亡时间最短者 2 h，最长者 5 d。

给小鼠经口用本品染毒后，表现活动减少，毛蓬松而无光泽，俯卧，行走困难，1 至 2 h 后，耳、尾出现明显黄染，尿呈深黄色，有时动物有血尿，血便，两小时即出现死亡，尸检可见皮下、粘膜、内脏重度黄染，胃胀气，膀胱内有血性尿液滞留。存活动物 12 h 后症状缓解，但进食量减少，尿仍呈黄色，一周后完全恢复正常。

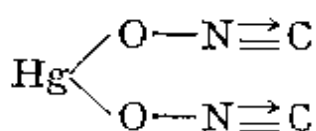
用致死量经皮染毒 2 h，除皮肤黄染外，未见其它改变。

据一项资料报道，本品急性毒性较低，毒作用较慢，可经消化道吸收，作用于泌尿系统，对消化道有一定的刺激，能从尿中排出。

7.3 雷 汞

7.3.1 物理化学性质

雷汞，也称雷酸汞，分子式 $\text{Hg}(\text{ONC})_2$ ，结构式



纯雷汞为白色带光泽八面体针状结晶，工业雷汞为灰色或淡棕色菱形结晶。相对分子质量 284，密度 $4.302\sim 4.420\text{g}/\text{cm}^3$ ，含汞 70.3%，含游离汞 $<0.2\%$ ，爆发点 $187\sim 190^\circ\text{C}$ ，1.0 g 雷汞爆炸能生成 0.7 g 汞蒸气。易溶于氨水、吡啶，微溶于水及乙醇。雷汞对稀酸，特别是稀硝酸的作用比较稳定，但浓酸能引起雷汞分解，直接与浓硫酸接触时可发生爆炸。是一种敏感的起爆药，撞击感度和摩擦感度都很高。生产环境中以蒸气及粉尘状态存在^[1]。

7.3.2 对人的毒性^[7~10]

雷汞粉尘和蒸气对眼和上呼吸道有刺激作用，可引起结膜

炎、眼睑水肿、鼻炎和喉炎等上呼吸道炎症。雷汞粉尘对皮肤、粘膜有强烈的刺激作用，可发生雷汞接触性皮炎、结膜炎、鼻炎和咽炎。皮炎好发于暴露部位，如颜面、颈部、手、前臂等，有时在阴部也易发生。初起为红斑，极痒，略有浮肿；有时为丘疹或感染后变为脓疱疹，易反复发作，形成汞毒性溃疡，难以愈合。

长期吸入汞盐的粉尘或气溶胶，或长期涂布含汞油膏可引起类似轻度慢性汞中毒的临床表现。误服过量甘汞、雷汞可引起亚急性汞中毒。

雷汞的急性中毒及全身症状和金属汞中毒的全身症状相同。汞急性中毒可迅速出现口腔及咽部疼痛、局部粘膜颜色发灰等口炎症状，同时感到恶心、上腹疼痛、呕吐、腹泻、血尿、血性大便，吐泻严重者失水、尿少、发生休克。由于血内非蛋白氮升高，可能引起尿毒症及酸中毒，随后而来的是多尿期，可引起水和电解质平衡紊乱。

全身中毒治疗同汞中毒。皮肤治疗可用由氧化锌、炉甘石、薄荷脑、盐酸苯海拉明、滑石粉等配制的粉剂，这些粉剂亦可用于保护皮肤，预防皮炎的发生。由醋酸氢化强的松、呋喃西林等配制的皮炎霜，用于治疗已溃烂的皮炎。空气中容许浓度我国为 $0.01\text{mg}/\text{m}^3$ 。

7.3.3 对动物的毒性^[8,9,10]

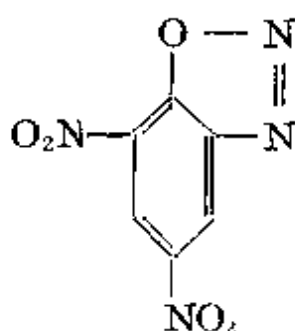
雷汞的毒性与金属汞和其它汞盐相同。例如狗吸入汞蒸气慢性中毒后，可出现齿龈炎、厌食、腹泻、体重下降及神经损害等症状，尿中排汞量增加。狗吸入浓度为 $15\sim 20\text{mg}/\text{m}^3$ 的汞蒸气，每日8h，1~3d内即出现呕吐、腹泻、四肢无力、紫绀而死亡。给大鼠肌注相当于 $1.25\text{mg}/\text{kg}$ 汞的 HgCl_2 ，于24~36h后近曲小管下段发生损害。狗静注 HgCl_2 $24\text{mg}/\text{kg}$ 或兔静注 HgCl_2 $15\text{mg}/\text{kg}$ 后，经荧光法检查见肾皮质明显缺血。二价汞盐中毒后可致少尿或无尿，其机制可能有多种，或因肾小管上皮通透性异常，

重吸收增加；或因汞离子对细胞蛋白的直接毒性作用使肾小管细胞坏死堵塞肾小管腔；或由于肾小球前动脉收缩，肾脏供血减少所致。

7.4 二硝基重氮酚

7.4.1 物理化学性质

二硝基重氮酚的化学命名为4,6-二硝基-2-重氮酚，分子式 $C_6H_2(NO_2)_2N_2O$ ，结构式为



纯品为亮黄色片状结晶，工业品常为棕黄色。相对分子质量210.1，密度 $1.71g/cm^3$ ，熔点 $150^\circ C$ 。微溶于水，易溶于丙酮、硝化甘油、硝基苯、苯胺、吡啶和醋酸。在生产环境中以粉尘存在^[1]。

7.4.2 对人的毒性

接触粉尘对少数人可引起轻度皮炎，生产工人常有轻度咽炎、鼻炎及气管炎，可能与硫化氢及氯化氢的慢性作用有关。对接触者体检可发现消化系统的症状和对血液系统的影响，主要症状为恶心、呕吐、食欲不振、胃痛、肝功能损害、贫血，晶状体亦有混浊，普遍有红细胞和血红蛋白下降，少数有白细胞减少。这些影响与梯恩梯有相似之处，但发病率低，程度也轻，应主要防尘^[5,6]。

对本品中毒者，应对症处理，可按一般皮炎及刺激性气体治疗原则进行治疗。其它处理参见梯恩梯。

7.4.3 对动物的毒性

小鼠经口的 LD_{50} 为 161.2 mg/kg, 大鼠经口的 LD_{50} 为 288.5mg/kg; 豚鼠经皮染毒可见局部潮红。家兔经口剂量 50mg/kg, 隔日喂一次, 共计45次, 105 d, 对其一般健康状况、血常规、肝功、肾功及肝、肾病理检查, 除染毒组出现血清黄染外, 其余与对照组比较未见明显差异。

7.5 DS 共晶

7.5.1 物理化学性质

DS 共晶系由叠氮化铅与三硝基间苯二酚铅, 通过共沉淀的方法制得的结晶起爆药, 简称DS共晶。化学式为 $PbN_3-C_6H_3(NO_2)_3O_2Pb \cdot H_2O$, 分子式为 $Pb(N_3)_2-C_6H_3(NO_2)_3O_2Pb \cdot H_2O^{(1)}$ 。

橙棕色圆球状结晶, 密度 1.3 g/cm^3 。它是以叠氮化铅与三硝基间苯二酚铅为原料同时进行化合, 在化合反应共沉淀过程中, 相互包覆形成的共结晶体, 二者比例约为7:3, 含 N_3^- 24.9%。本品物理化学性能良好, 耐压性高, 静电感度低, 威力与火焰感度兼备。在生产环境中以粉尘状态存在, 粒度为 $30 \sim 60 \mu\text{m}$ 。

7.5.2 对人的毒性^[2,6]

生产工人常发现有疲劳无力、头昏、角膜充血等症状。其治疗方法和防护措施均与叠氮化铅相同。

DS 共晶的原料和生产中产生的有害物质还有 NaN_3 、 HN_3 、 C_2H_5ONO 。据一项资料调查, 共晶和 NaN_3 的生产工人的自觉症状的阳性率见表7-2。

从表7-2看出生产 NaN_3 的工人头痛、头晕、多梦、倦怠无力的阳性率较高, DS 共晶生产工人上述几项及胸痛的阳性率与对照组相比也有显著差别。

该资料对共晶等岗位生产工人的主要体征和疾病的阳性率统计如表7-3。

表 7-2 主要自觉症状的阳性率

自觉症状	生产共晶工人 (44人)		生产 NaN_3 工人(12人)		对照组 (60人)	
	例数	阳性率 $\times 100$	例数	阳性率 $\times 100$	例数	阳性率 $\times 100$
头痛	17	38.6	6	50.0	3	5.0
头晕	24	54.5	5	41.6	8	13.3
多梦	14	31.8	5	41.6	15	25.0
记忆力下降	8	18.2	1	8.3	12	20.0
倦怠无力	13	29.6	4	33.3	7	11.7
失眠	10	22.8	1	8.3	7	11.7
脚痛	8	18.2	1	8.3	1	1.7

表 7-3 主要体征和疾病的阳性率

体征和疾病	共晶工人 (44人)		NaN_3 工人(12人)		对照组 (60人)	
	例数	阳性率 $\times 100$	例数	阳性率 $\times 100$	例数	阳性率 $\times 100$
肝大 ^①	7	15.9	3	25.0	14	23.0
肝区压痛	5	11.4	1	8.3	12	20.0
脾大	1	2.3	0	0	0	0
神经衰弱	10	23.0	3	25.0	3	5.0
鼻膜炎	19	43.0	4	33.3	10	16.7

注：① 系指肝大 1.0 cm 以上者。

从表7-3看出生产 NaN_3 的工人神经衰弱、鼻膜炎、肝大的阳性率较高，共晶生产工人神经衰弱、鼻膜炎的阳性率亦比对照组高。

生产共晶和生产 NaN_3 的工人的血象（白细胞总数、血红蛋白）、高铁血红蛋白、心率、血压等均在正常范围。

其治疗方法和防护措施参见叠氮化铅。

7.5.3 对动物的毒性

小鼠的经口 LD_{50} 为86mg/kg， MLD 为60mg/kg， LD_{95} 为123mg/kg（见表7-4）。

表 7-4 共晶对小鼠的致死剂量

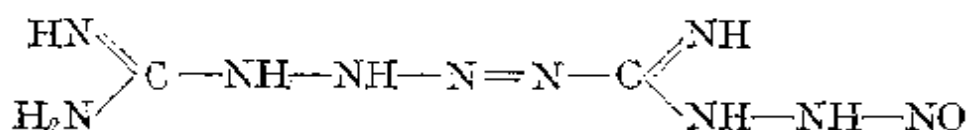
剂量/ $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$	实验动物数	死亡动物数	死亡率 $\times 100$
50	10	0	0
70	10	1	10
80	10	3	30
90	10	5	50
105	10	9	90
120	9	9	100

动物实验表明，经口染毒后有一个短而不典型的兴奋期，躁动不安，随后出现抑制，静卧不动，四肢无力，呼吸减慢，这些症状尚可恢复。高剂量（80mg/kg以上）相继出现末梢血管缺血，皮肤粘膜苍白（未见到紫绀），侧卧，阵发性痉挛，小便失禁，眼球突出、流泪，角膜反射迟钝或消失，呼吸困难，张口呼吸，强直性痉挛，角弓反张，痉挛可由外界刺激而诱发，最后因呼吸衰竭而死亡。尸检除胃胀气外，未见异常。存活动物在4至8h恢复正常，观察两周后，处死解剖未见异常。

7.6 特屈拉辛

7.6.1 物理化学性质

特屈拉辛化学名称为脒基亚硝酸脒基四氮烯，化学式为 $\text{C}_2\text{H}_8\text{ON}_6$ ，结构式为



白色稍带黄色结晶状粉末，相对分子质量188.2，密度1.64g/cm³。不溶于水、乙醇、乙醚、苯和四氯化碳，可溶于有机酸。75℃分解。与金属不起作用，遇酸分解。用氨基胍硝酸盐类与亚

重氮化制备。为弱起爆药，爆发点 $142\sim 145^{\circ}\text{C}$ ，对撞击感度、摩擦感度均优于雷汞。在生产环境中以粉尘状态存在。

7.6.2 对人的毒性

因生产使用量小，尚未发现不良反应。

7.6.3 对动物的毒性

大鼠、小鼠经口 LD_{50} 均为 $10\text{g}/\text{kg}$ ，豚鼠经皮无明显反应。

复 习 题

1. 叠氮化铅的毒性作用是铅起主要作用还是 N_3 起主要作用？而在中性三硝基间苯二酚铅中是那一部分结构或元素在起主要毒性作用？
2. 雷汞的结构与毒性有无关系？是汞还是雷酸根起主要毒性作用？
3. DS共晶是由什么原料制成的？它的毒性有何特点？

参 考 文 献

- 张世胜，史咸平合编。起爆药和火工品，北京：国防工业出版社，1983
- 兵器工业部机动技安环保卫生司编，兵工常见毒物与防治，北京：国防工业出版社，1987
- Fairhall L. T. et al. Public Health Report, 1943: 15, 58, 607
- 杜传书编，遗传性红细胞6-磷酸葡萄糖脱氢酶缺乏及有关溶血机制，生理科学进展，1961，5：337
- 徐州市卫生局等编，二硝基重氮酚作业工人检查，徐州：徐州科技，职业病专辑1，1974
- 工业毒理学编写组编，工业毒理学，下册，上海：上海人民出版社，1977
- 拉扎列夫 И. Б. 等主编，金锋等译，工业生产中的有害物质手册，第三卷，修订第七版，北京：化学工业出版社，1986
- 吴执中主编，职业病，北京：人民卫生出版社，1984
- 上海第一医学院卫生系劳动卫生教研组编，汞及其化合物的毒理学进展，国外医学参考资料卫生学分册，1975，2：63

- 10 何凤生编, 金属汞中毒的机理、诊断与治疗(近年来国内外研究动态), 卫生研究, 1975, 4: 154
- 11 蔡世雄, 颜芝兰, 马宝珊等编, 叠氮化铅和新起炸药——共晶生产劳动条件的卫生学调查研究, 北京: 中国医学科学院卫生研究所, 1979

8 炸药相关物的毒性

在炸药生产中需要很多原材料，本书把它们称为炸药相关物，本章仅介绍其中一部分较重要的原材料的毒性与防护。

8.1 苯

8.1.1 物理化学性质

具有特殊芳香味的油状液体，纯品无色，熔点 5.5°C ，沸点 80.1°C ，密度 $0.879\text{g}/\text{cm}^3$ ，相对蒸气密度 2.77，饱和空气相对密度 1.22(26°C)，蒸气压 13kPa (26.1°C)，微溶于水，溶于乙醇、乙醚等有机溶剂，易挥发，易燃，其蒸气与空气的混合物能发生爆炸。苯的化学性质稳定，但能发生各种反应，如取代、加成、裂解、硝化、磺化等^[1]。

8.1.2 对人的毒性

高浓度时，人几乎立即失去知觉并在几分钟内死亡。中毒者面部呈土青色，粘膜通常呈樱桃红色。低浓度时，一般开始时处于兴奋状态，与醇类中毒者相似，继而嗜眠，全身软弱，并发生眩晕、恶心、呕吐、头痛和意识丧失，有时也可见到肌肉抽搐现象。瞳孔散大而不随光调节，呼吸先变快，然后减慢。体温迅速下降，脉搏加快而无力。血压也下降，据记载，有心脏强烈无节律的病例。

有些严重中毒而未立即死亡者，可见到长期的健康不良症状，如胸膜炎、上呼吸道和角膜及网膜疾患、肝脏和心脏疾患等。据记载，在急性苯中毒后不久，有血管舒缩性神经机能症病例，并发面部及四肢水肿、知觉障碍及痉挛，有时还会出现中毒

后经一段时间而死亡。

剖验尸体时可以发现，血液呈暗色液体，脑及脑膜出血，网膜、肺、上呼吸道、胸膜、心包膜、腹腔各器官（尤其是胰腺）出血，消化道粘液膜、腹膜、皮下细胞及皮肤出血，有时只有内脏出血，而肺部可能有间质性气肿。在尸体的不同器官中可检出50~140mg/L的苯，在骨髓中为19.97mg/L，在脑髓中为1.55mg/L。吸入含苯40%~50%的溶剂（尚有环戊二烯及二硫化碳25%左右）蒸气及苯的空气浓度为5mg/L，几分钟后意识丧失，过5h即死亡。检验血液，含苯9mg/L^[17,18]。

苯蒸气在空气中浓度为10~15mg/L时，人在其中很难耐受20min。吸入浓度为1mg/L的苯蒸气后，血液中苯的含量为7.78mg/L。

当苯蒸气在空气中的浓度经常达到或超过0.1mg/L，可观察到明显的慢性苯中毒，大多数妇女自诉眩晕、耳鸣。在工龄为3~10年及浓度为0.15~0.08mg/L时，可观察到肝脏疼痛及肿大、尿胆素尿和胃液酸度降低。当浓度稍高于0.05mg/L及工龄为1年时，就可观察到10%的工人有早期苯中毒的白血球增多症。

一家工厂在苯的浓度为0.006~0.04mg/L时，在10年内没有苯中毒的病例记载。当苯浓度为0.16~1.6mg/L时，在接触苯的1000多名工人中，有人自诉全身不适、恶心、呕吐、出血等，其中25人有严重的典型血液改变，其中3人死亡。苯的浓度为0.1~0.7mg/L及工龄由3个月至17年时，217人中查出有57人有特异性血液改变，而在浓度为0.5~2mg/L时，血液的改变更为显著。

在1957~1960年，曾记载过16起当空气中苯蒸气浓度为0.065~0.133mg/L时发生苯中毒的病例，其中7例死亡。当空气中浓度达0.19~0.13mg/L时，即可发生致死性中毒。

在严重中毒的病例中，有一些往往不大被人注意的自觉症状及非特异性客观症状，如头痛、异常疲倦、呼吸困难、眩晕、软

弱、神经过敏、嗜睡或失眠、消化障碍、恶心、偶尔呕吐、食欲不振，小便频繁、月经提前。常常发展为持久性的口粘膜（特别是齿龈粘膜）及鼻粘膜出血，出血可延续数小时或数日。还发现皮肤上有许多小出血点，大便带血，子宫充血和网膜出血。血液的改变最为典型，红血球数目剧烈减少，直到100~200万或更少。血红蛋白含量也剧烈降低，有时可到10%。血色指数在一部分病例中降低，有时与正常值相近，有时升高。可观察到红血球大小不均及异形红血球症，出现核红血球、网织红血球增多及红血球体积增大。白血球数量的剧减更为典型，有时初期白血球增多，随后迅速转为白血球减少，血沉加速。血液的各种改变并非同步发展，常常是白血球生成系统最先患病，随后发生血小板减少，核红血球机能损害的发生则更晚，而最后可发展成再生障碍性贫血。

在典型的病例中，嗜中性白血球减少，相对的淋巴球增多，有时可达96%~98%。未成熟嗜中性白血球的百分含量常常减少，有时则增加。在持久性白血球减少的情况下，观察到血液中有抗白血球抗体存在，吞噬细胞活性下降。据某些文献称，嗜曙红血球百分含量的增加也是一种典型情况。血小板数目剧烈下降到几千，甚至到600。血液凝固性常常急剧降低，血液凝固性的降低与血小板数目并非永远是成比例的。但总的说来，出血的倾向是随血小板数目减少而增加的^[1,2]。

即使血液改变的类型相同，骨髓中的症状也并不经常相同，细胞数目既可能减少，也可能增多，通常是成白血细胞发育不全，幼稚细胞占多数，成熟迟缓。

轻微的慢性苯中毒的一般症状为头痛、眩晕、兴奋性增高、全身疲倦及极度软弱、嗜眠或失眠、嘶哑、恶心、食欲不佳。血液的改变常常表现为中等程度的贫血及白血球减少，在初始阶段，可见到红血球过多，同时血色指数降低，也可能出现多发性神经炎。

慢性苯中毒往往不仅导致不生长性贫血，而且也可能导致骨髓中细胞含量正常的假生长性贫血，以及无白血球减少的最严重的孤立性贫血。作为慢性苯中毒的特征还有急性和慢性白血球组织增生病（白血病性骨髓增生及非白血病性骨髓增生，非白血病性淋巴组织增生）；产生单核细胞性咽峡炎及粒性白血球缺乏性咽峡炎症状的单核白血球增多症，不同类型的成红细胞增多症。急性白血球组织增生较慢性者为多，急性白血球组织增生较不生长性贫血更常为死亡的原因。在苏联学者所列举的82例苯中毒中有38例为急性的。苯在空气中的浓度特别高时，可以促进白血球组织增生病的发展。在这样的条件下，各种白血球组织增生病占苯所致疾患的大部分。例如，在一组急性白血球组织增生病、淋巴性白血球组织增生病及骨髓细胞性白血球组织增生病患者中，接触苯工作的工人分别为13.6%、14.7%和15.3%；在70人的一组急性白血球组织增生患者中，有8人受到苯的作用。在苯导致的47例疾患中，最常发生的是成髓细胞瘤型髓细胞性白血球组织增生病，许多病例以死亡结局。苯导致的白血球组织增生病的特征是有较长的潜伏期及白血球减少的前驱期，但造血系统产生这种反应的原因还不清楚，不过许多作者认为它与苯在机体中，特别是在骨髓中长期滞留及苯的异常变化有关。近年来，认为苯的致突变性作为发生白血球组织增生病的原因，具有重要意义。据知，核酸代谢及正常有丝分裂失调也和自发性白血球组织增生病的发生有关。对于接触苯的、多年前患过嗜中性白血球减少症、慢性或急性苯中毒的工人进行检查时，发现其骨髓及外周血液细胞中有一系列的染色体迷乱，其症状与受拟放射性作用时发生的相似。空气中苯浓度为0.08 mg/L时，对在其中工作的健康的人进行检查时发现，虽然其血液中无不正常情况，但却有染色体迷乱，而且其细胞百分率要比患自发性白血球组织增生病者小得多^(1,13,14,15)。

据报道，因患血小板减少性紫癜而死亡的病例中，除血小板

量减少外，其血液及骨髓无很大变化。剖验时发现，脑及骨髓中出血，胸膜、胃、膀胱及脑脊髓液中均有血。据记载，一些与苯作用有关的淋巴网状细胞肉瘤病例，患者在发病前已停止接触苯数十年之久，有一病例曾在血液及造血器官中检出苯。

苯中毒在心血管系统方面的症状是：自诉心区疼痛和心悸，观察到脉搏减慢和血压降低。对 197 名慢性苯中毒者检查发现，2% 的人有愈来愈严重的血压降低和微细血管张力障碍。心电图及临床资料表明有可能发生血氧过少性心肌营养障碍，而此种营养障碍是与致贫血作用和致贫血程度有关的。有些学者认为，苯中毒时发生的消化障碍是植物性的，此种障碍在血液发生微弱的可见变化之前即已发生，或与不剧烈的贫血同时发生。有多例中毒严重的胃炎患者的胃液分泌明显减少，胰腺分泌失调。据许多文献记载，苯中毒时肝脏损害发生较早，通常可查出肝脏肿大及疼痛。肝脏损害的程度往往与中毒的严重程度相对应，有时可见黄疸。有许多病例，停止接触苯后，肝脏的变化消失，但有时某些功能变化仍会保持很长时间。在苯中毒的病例中曾观察到胆醇代谢失调，在血液中检出 γ -球蛋白，并随病情的进展而增多。此外，血液中肾上腺皮质固醇类含量降低，此种肾上腺皮质功能的减退在停止接触苯后可停止。

在对慢性苯中毒死亡的病理剖验中发现，皮肤、粘膜、心包、浆膜、膀胱、胸膜、子宫、肺、骨髓、较少在肾、脑等组织出血，且大多是小量出血。有时可明显地看到骨髓有不生长状态，而脂肪浸润最常发现于肝脏及心肌。也有不典型的情况，例如同时发生剧烈的骨髓增生过盛；也曾有脾脏肿大的病例；有时还有肝硬变。及含铁血黄素沉着病。在受苯作用时，在许多器官和组织中发现有与患放射性病时出现的浆细胞相类似的细胞。

有时在血液分析结果正常后，短期内又出现严重中毒的症状。在停止接触苯后几个月甚至几年，苯中毒现象仍可继续发展。对发生慢性苯中毒并在确诊后立即停止接触苯的工作的 150

人进行动态观察时发现，在轻微中毒的情况下，要经过几个月才开始好转，而恢复到原状要经过2~4年，个别情况下甚至要经过9~12年。据记载，受过慢性苯中毒或过去接触过苯的人，经过多年后仍有发生白血球及骨髓细胞染色体迷乱的病例。迟发的神经系统损害，可能是由于神经组织出血的缘故。

据记载，妇女，特别是孕妇对苯的感受性较高。据有的文献记载，过去曾受过苯中毒的妇女，有流产并发生致死性出血及全骨髓发育不全，还有发展到急性白血球组织增生的病例。青年人对苯的作用也很敏感，甚至当空气中苯的浓度尚在容许范围内时就已发现将近95%的18~21岁工人有典型的血液及神经系统方面的改变，血压降低及肝脏肿大。浓度介于0.06~0.87 mg/L 范围内时，有50%女工自诉右肋下部疼痛，并观察到肝脏解毒机能障碍、血小板减少、鼻出血和齿龈出血^[1,3]。

苯对皮肤有严重的损害，手接触苯时间较久，可见到皮肤干燥、皴裂、搔痒、发红、水肿、粟粒状泡疹。有时由于皮肤疾患，工人被迫放弃工作。

苯能经皮肤进入机体，能引起特异性血液改变。据记载，有一技工每日多次用含苯的溶剂洗手，因而患溶血性贫血及白血球减少症。根据对人的试验测知，经皮肤吸收苯的速度为 $0.4\text{mg}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$ 。由此可见，苯的毒性危害可通过皮肤接触实现。

8.1.3 对动物的毒性

高浓度苯蒸气主要作用于中枢神经系统；低浓度时反复多次接触，主要导致血液及造血器官发生改变（受害最大的是髓细胞）。液体苯对皮肤的刺激性也相当大。

1. 小鼠 当苯在空气中浓度为15mg/L时可导致小鼠侧倒，作用2h的最低致死浓度为45mg/L。对于焦油苯，小鼠侧倒的浓度为10mg/L，作用2h的最低致死浓度为30 mg/L。小鼠发生急中毒时，开始迅速不停地震颤，继而代之以全身痉挛，然后静卧不动，尾部强直，末梢血管扩大，呼吸减慢，最后因呼吸停止而

死亡，只在垂死前反射作用才消失。

小鼠急性中毒后，体内的酶类发生一系列的变化，6-磷酸葡萄糖酶激活，脑髓及实质器官中三磷酸腺苷酶含量降低，但在骨骼肌及肾脏中，其含量无变化。酸性磷酸酶得到激活，碱性磷酸酶及丁二酸脱氢酶受到抑制。肾上腺髓层及皮质层被激活，同时开始出现营养性变化。当氧的分压降低时，小鼠因受苯作用而死亡的速度加快。环境空气的温度较高时，苯的毒性作用加强，空气温度低时，动物对苯的敏感性降低。

受孕的动物对苯更为敏感。浓度不高时，小鼠后代的发育较对照组并未见迟缓，但高浓度可导致流产。苯作用于怀孕的小鼠时，越在怀孕初期所受的影响越严重。幼年动物对苯更为敏感，造血作用障碍出现得较早，也较强烈。幼年小鼠的 LC_{50} 比成年鼠的 LC_{50} 低得多。

2. 大鼠 大鼠急性中毒时，先是不停地震颤，随后全身痉挛，最后静卧不动，呼吸停止而死亡。大鼠注射 0.2 mL/kg 后，白血球数目减少30%；而注射 0.8 mL/kg 5次后，白血球数目减少至 $1360/\text{mm}$ 。大鼠肝中糖原的分解加速，糖酵酶所生的几种中间产物产生蓄积。

大鼠每日接触空气中苯含量为 1 mg/L 7h，经85d后白血球数已下降35%。当苯在空气中的含量为 0.28 mg/L ，染毒136次后（每次7h），并未导致明显的改变。大鼠每日吸入 $0.05\sim 0.1\text{ mg/L}$ 的含苯空气4h，历时20d，乳汁的形成及乳汁中维生素C的含量均减少。大鼠怀孕时，对苯的作用甚至会减弱，吸入 $0.028\sim 0.044\text{ mg/L}$ 的含苯空气时，大鼠的性机能减退。实验证明，随着大鼠年龄的增长，按单位质量肝脏计算由苯形成的苯酚量减少，但过氧化氢酶活性反而增高，从而使肝脏氧化苯的能力减弱。也可能是，在幼年动物体内酚类的结合受到破坏，亦即使酚类的解毒作用难以进行。

3. 豚鼠 豚鼠在 0.28 mg/L 含苯空气中染毒（每次7h）193

次，并未导致明显的症状。苯在空气中含量16 mg/L可导致豚鼠震颤，空气中苯含量为35mg/L时作用0.5 h不会致死。苯对怀孕的豚鼠影响不大。

4. 家兔 当空气中苯含量为16mg/L时，可见到家兔震颤；含量为24~39mg/L时作用2 h后发生麻醉并伴有阵挛性痉挛及青紫，此时血液中苯的含量为250 mg/L。在空气中苯含量为0.3~1mg/L时暴露40min，非条件反射活动已发生改变。

高浓度的苯蒸气通常可使家兔红血球数目急骤减少，且红血球数目恢复正常需相当长时间，并伴有网织红血球增多症。

家兔每日吸入浓度为0.013~0.064mg/m³的含苯空气6 h，每周6次，经过2~4个月后见到贫血、网织红血球增多、白血球减少、血小板减少、嗜中性白血球吞噬活性降低。每日吸入浓度为1mg/L的含苯空气7 h，染毒45次及62次，白血球数减少22%~45%。而在0.26mg/L浓度下染毒175d，外周血液、肾脏及睾丸中发生轻微的变化。家兔注射1mJ/kg苯后，在7~9 d见到骨髓被破坏，淋巴结也被破坏，脾及胸腺萎缩。中等程度中毒时在第10~14 d开始再生。低浓度长时间作用的特征是一系列酶系统受到抑制，这可能与巯基的封闭、肝功能失调有关。

神经系统的病变先于血液方面的改变，初始阶段的特征是兴奋状态。首先肾上腺皮质被激活，然后受到抑制。家兔血液中的17-酮甾醇类及17-羟皮质甾族含量下降。

严重的慢性中毒可降低对传染病的抵抗力，预先吸入苯的家兔，受感染后几乎没有白血球的反应，可是却有内皮细胞的反应。不同动物对苯的敏感性不同，家兔怀孕使苯的毒害作用加强。

5. 猫 猫在苯浓度为22 mg/L的空气中暴露6 h导致侧倒，28 mg/L时导致轻度麻醉，30 mg/L导致重麻醉。猫在急性中毒时，由于苯对眼、鼻及呼吸道粘膜的刺激，发生震颤、肌肉抽搐、体温降低。

猫每日吸入浓度为0.02~0.04mg/L的含苯空气5.5h，每周6次，染毒6个月后可见到血小板数下降，白血球含量波动；1.5~2个月后，见到条件反射活动障碍。

6. 狗 当浓度为21mg/L时，经10min狗即发生痉挛；浓度为50mg/L时，经50min死亡，这时血液中苯的含量为119mg/L。吸入的苯蒸气浓度为1mg/L时，血液中苯的含量为6.58mg/L。狗在急性中毒时，往往发生典型的痉挛。解剖作病理检验时发现脑髓、肺及腹腔充血，死后血液长久处于液体状态，肝细胞有营养障碍性变化。将狗每日以7~10mg/L浓度苯染毒6h，持续8个月到2.5年，未导致持久性的白血球减少。

狗在严重中毒时也有肾上腺皮质机能不全。反复注射苯可以加强促甲状腺激素的产生，抑制促卵泡成熟激素的生成，导致甲状腺机能亢进的组织学征象，骨髓细胞及嗜中性白血球中的核酸含量下降，胸腺核甙的合成失调。此外，还观察到卟啉代谢紊乱，机体中维生素B₁₂及维生素C的数量下降，蛋白质的合成及代谢失调，血液中总蛋白量下降， γ -球蛋白、糖蛋白类浓度增高，肝脏中的核糖核酸状态改变，血液中尿酸的浓度由于白血球被破坏而增高。

8.1.4 代谢作用

动物急性中毒时，主要在脑、肾上腺、肝脏及血液中可检出苯；慢性中毒时，脂肪组织及骨髓中苯的含量最高。在代谢过程中，主要是在芳香环上氧化而形成苯酚及多酚，苯环断裂而生成粘康酸。家兔灌胃500mg/kg以¹⁴C-示踪的苯时，代谢物的含量为：苯酚24%、对苯二酚5%、邻苯二酚2%、苯三酚0.3%，粘康酸1.3%。苯在肝脏及骨髓中可发生氧化作用。

在血液中循环的苯随呼出气的半排出期为0.5~1h，自脂库及骨髓中的半排出期为12~24h，苯酚随尿的排出在受毒后大体上要延续24h，痕量物的排出则能持续3d。

8.2 甲 苯

8.2.1 物理化学性质

甲苯分子式为 C_7H_8 ，相对分子质量为 92.14，为无色透明易挥发的液体，具有类似苯的气味，熔点 $-95^{\circ}C$ ，沸点 $110.8^{\circ}C$ ，燃点 $536^{\circ}C$ ，闪点 $6\sim 10^{\circ}C$ ，密度 0.8669g/cm^3 ，折射率 1.4969，粘度 $0.52\text{mPa}\cdot\text{s}(30^{\circ}C)$ ，表面张力 $28.52\text{mN/m}(20^{\circ}C)$ ，蒸气压 $18.9\text{kPa}(20^{\circ}C)$ ， $22.477\text{kPa}(50^{\circ}C)$ 、 $27.060\text{kPa}(70^{\circ}C)$ ，比热容 $1.74\text{kJ}/(\text{kg}\cdot\text{K})(25^{\circ}C)$ 、 $1.72\text{kJ}/(\text{kg}\cdot\text{K})(20^{\circ}C)$ ，不溶于水，溶于乙醇、乙醚、丙酮和苯等。它的化学性质与苯相似，反应能力高，其苯核上的氢原子容易被各种基团或原子如 NO_2 、 SO_3H 、 OH 、 I 、 Cl 等所取代；在氧化剂的作用下，侧链甲基能被氧化成羧基，使甲苯变成苯甲酸。甲苯易燃，燃烧时冒烟，它与空气以适当比例形成的混合物可发生爆炸反应，爆炸极限为 $1.2\%\sim 7.0\%$ 。

8.2.2 对人的毒性

高浓度的甲苯蒸气有麻醉作用，甲苯对神经系统的作用较苯为强，蒸气的刺激作用也较强。甲苯对造血系统的作用不但比苯弱得多，而且与苯所引起的血液改变也不相同。许多实验及临床数据否定甲苯有毒害骨髓的作用，但应指出的是，由甲苯所引起的白血球的生物化学改变，以及接触甲苯的工人发生血液损害的个别病例，是与甲苯中含有苯有关，因为溶剂中有 5% 的苯即可导致特异性血液改变。

急性中毒的主要症状是：头痛、恶心、呕吐、平衡障碍、感觉异常、意识丧失。在甲苯在空气中浓度为 0.15mg/L 下暴露 $3\sim 5\text{min}$ ，可使大多数人的眼及喉受到刺激。在此浓度下暴露 8h ，导致轻度运动共济失调及反应时间改变。在浓度为 1.3 及 1.5mg/L 下暴露 8h ，患者自诉有软弱、头痛、恶心、感觉异常、失眠等

状，这些症状在染毒结束后仍继续存在。客观症状为瞳孔放大。浓度为 2.25mg/L 时，在第3 h末已可感到智力迟钝、头痛、晕、恶心、昏醉；8 h后的症状有运动共济失调及瞳孔散大，自软弱、眩晕和恶心，这些症状在第二天仍然存在。浓度为 3mg/L 时，3 h后导致剧烈恶心和运动共济失调，数日内仍有神经过、肌肉无力、失眠等现象，但在呼吸及血液循环方面无变化。使在 $0.05\sim 0.1\text{mg/L}$ 的浓度下，8 h工作结束时已可导致神经奋、头痛、感觉异常。甲苯在血液中的浓度为 5mg/L 时，可见某些机能有一定的恶化。在一个工作日内吸入纯甲苯蒸气后，出工人尿中有 4g/L 葡萄糖醛酸，而对照者尿中只有 0.6g/L 。记载，有一密闭空间中喷溅甲苯（推测甲苯的浓度为 $37\sim 2\text{mg/L}$ ）而导致意识丧失并继而白血球稍有增多的病例。

在生产条件下，受较高浓度的甲苯作用时的特征是粘膜刺激。生产工人自诉头痛、眩晕、软弱、易怒、食欲不振。神经系的机能性障碍表现为神经衰弱综合征，并有腱反射增高、手指颤、持久性皮肤划痕病、脉搏及动脉血压不稳定症状，偶尔可到无力综合征。

曾有人检查过大批吸入浓度为 $0.2\sim 2\text{mg/L}$ 或更高浓度甲苯蒸气的工人，在受检的1000人中有41%的血液有改变。浓度为 mg/L 或更高时，除有上述自诉症状外，还可见到心悸、严重全软弱、精神反应减慢、红血球数显著降低（至250万）。2%的白血球降低至 $2500\sim 3000$ 。在更严重状况下，可见到皮下点状血。空气中甲苯浓度为 $0.375\sim 3.75\text{mg/L}$ 时，工龄5年的受检人中50%的人红血球数目不足或红血球体积增大，血红蛋白含量较高，白血球数目稍有增加，同时淋巴球绝对数量增多，肝脏大。浓度不超过 0.75mg/L ，每日接触甲苯8 h的工龄3年的工人，未发现其白血球含量、红血球数目、血红蛋白含量及其它症有变化。吸入浓度 0.1mg/L 的甲苯2~17年后，除造血系统有害征象外，有人还指出有卟啉尿及血尿中Cu及Fe的含量增高，

随尿排出的苯酚及马尿酸增多。当空气中甲苯的浓度为 0.4 mg/L 时，尿中的苯酚为 2.1 g/L ，而对照者尿中的苯酚只有 0.95 g/L ^[1,19]。

甲苯可导致皮肤干燥、皴裂，偶尔有皮炎发生，还可导致多发性神经炎。纯甲苯经人的皮肤吸入比较迅速，而从甲苯的水溶液中吸收则要少一些，并与甲苯的含量成正比。用人做实验表明，皮肤对甲苯的吸收速度为 $14\sim 23\text{ mg}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$ 。

在空气中的最高容许浓度：苏联为 50 mg/m^3 ；美国、日本为 375 mg/m^3 ；德国为 750 mg/m^3 ；我国规定为 100 mg/m^3 ^[1,3,5,7]。

8.2.3 对动物的毒性

甲苯对动物的鼻、口腔、呼吸道的粘膜产生刺激，中毒动物逐渐表现软弱无力、震晕、侧倒，有时有阵挛性痉挛。

小鼠在 2 h 的暴露实验中， $10\sim 12\text{ mg/L}$ 的浓度可导致侧倒， $30\sim 35\text{ mg/L}$ 浓度可导致死亡。

对于大鼠，在 6 mg/L 浓度下作用 $18\sim 30\text{ h}$ 可导致侧倒；在 $10\sim 12\text{ mg/L}$ 浓度下则只需 2 h 就可导致侧倒；在 $30\sim 35\text{ mg/L}$ 浓度下将导致死亡。以 $0.75\sim 8\text{ mg/L}$ 的浓度给大鼠染毒多日，其血液或骨髓并无明显改变。浓度为 0.4 mg/L 时， 15 只大鼠中有 2 只分别在第 48 d 和 56 d 患肾上腺、胸腺及脾机能不全而死亡。浓度为 $0.1\sim 1\text{ mg/L}$ 时，观察到暂时性白血球减少，神经机能状况和免疫生物学反应性先是被激活后又受到抑制。浓度更低时，观察到对甲苯作用的适应性。

虽然在许多动物实验中，白血球数目变化不大，但许多研究者指出，甲苯能使白血球中多种酶的活性及吞噬细胞活性降低，这些征象在受毒初期特别明显，在受毒末期恢复正常。缺乏蛋白质的饲料可以加剧甲苯对大鼠的毒性作用，高含量的蛋白质可促进解毒作用。大鼠每日受浓度 0.049 mg/L 的甲苯作用 5 h ，每周 6 次，持续 6 个月，观察到血浆中的氧化过程改变，各种蛋白质的比例失调。

吸入0.05 mg/L的甲苯2个月，雌大鼠的性周期受到破坏，但在临妊娠前吸入1 mg/L浓度的甲苯3个月，对其后代的全身及血液状况并未导致任何变化。

对于家兔，在浓度为37 mg/L的甲苯中暴露35 min可导致侧倒，暴露2 h可使大脑皮质生物电活性及抗体受到长期抑制，6 mg/L浓度下持续3 h即可致死。家兔吸入浓度2.25 mg/L甲苯的空气，1.5~2个月后红血球数目减少，血红蛋白含量降低，白血球数目增多（平均增多40%~50%），增多者主要为假嗜曙红血球及嗜碱性白血球，并出现幼型假嗜曙红血球。还观察到骨髓及脾脏滤泡增生过盛，脾脏组织变形。每日吸入1.5~6.6 mg/L的甲苯8 h，每周6次，导致神经系统发生机能性障碍症状，而无明显的血液改变。在5~10 mg/L浓度下历时50 d死亡。

豚鼠较大鼠对甲苯耐受性大，8.5 mg/L浓度的甲苯尚未使它侧倒。猫和狗的耐受力更大，20 mg/L浓度的甲苯经1~2 h才导致猫侧倒，30 mg/L浓度的甲苯可导致狗麻醉。猫受到5~10 mg/L浓度的甲苯作用50日后死亡。狗吸入浓度0.4 mg/L的甲苯27 d及吸入0.82 mg/L的甲苯30 d后，血红蛋白及白血球含量均减少^[13,16]。

8.2.4 代谢作用

当空气中甲苯的浓度为0.01~0.08 mg/L时，动物机体内甲苯滞留从72%减少到57%。动物慢性甲苯中毒时，在所有组织中，特别是在肾上腺、神经组织及骨髓中均查出有甲苯。被吸收的甲苯约有70%迅速代谢而生成苯甲酸；苯甲酸再和甘氨酸转化成马尿酸。只有当甲苯剂量很大时，才能在芳香环上发生羟基化作用，形成苯酚并且使有机硝酸盐的数量增多。

甲苯能迅速从血液中排出，从各种组织中排出较慢，从脂库中排出时间较长。对呼出气中的甲苯及尿中的马尿酸，只有当空气中的浓度大大超过容许浓度时才能测出。

8.3 甲醛

8.3.1 物理化学性质

甲醛也称蚁醛或福尔吗啉。分子式为 CH_2O ，相对分子质量30.03。

纯甲醛在常温下为无色气体，有特殊的刺激气味。熔点 -92°C ，沸点 -21°C (100 kPa) 或 -79.6°C (2.67 kPa)。37%的甲醛水溶液的沸点 101°C 。闪点 50°C (加15% CH_3OH) 或 85°C (加入0.05% CH_3OH)，燃点 403°C ，蒸气压438 kPa (20°C)，密度 0.8153 g/cm^3 。易溶于水，其35%~40%的水溶液为无色澄清液体。具有刺激性、窒息性的臭味，有极强的杀菌能力。能与乙醇和丙酮相混溶。置于空气中逐渐变成甲酸。保存时间过长或低温，都能生成三聚甲醛而变浑浊。蒸发时也能生成三聚甲醛。通常加入8%~12%的甲醇，可以防止聚合。甲醛聚合物在受热时发生解聚作用。化学性质很活泼，有很高的反应能力，能进行多种有机反应。

8.3.2 对人的毒性

根据不同文献，人的嗅觉阈为 $0.07\sim 0.4\text{ mg/m}^3$ 或 $0.06\sim 1.2\text{ mg/m}^3$ ，眼刺激阈为 $0.01\sim 1.9\text{ mg/m}^3$ 。 1 mg/m^3 浓度的甲醛可使最敏感的人发生呼吸道及眼刺激，呼吸节律紊乱，植物神经系统状态改变。急性中毒的特征为眼及上呼吸道粘膜刺激、流泪、眼剧痛、喉痒、鼻炎、喷嚏、咳嗽、胸部作痛及压迫感，呼吸困难及窒息，同时发生全身软弱、多汗、头痛，有时发生眩晕、恐怖感，步态蹒跚、痉挛、颜面皮肤充血、眼睑及鼻粘膜充血、鼻出血，会厌、声带剧烈水肿及充血。夜间咳嗽及呼吸困难加剧^[1,3,4,13]。

据有关资料记载，曾有数起内服 $100\sim 200\text{ mL}$ 6%甲醛溶液后引起致死性中毒的病例，服入后的症状为反复呕吐、喉部剧痛

及昏迷状态。死亡发生于胃部大出血后5~6h,甚至延续到第四天。剖验时见到食管、胃、肠、胰腺、肝及脾脏下部均为甲醛所固定^[1,7]。

误服致死量为10~20ml的纯甲醛,口、咽、食道和胃粘膜有烧灼感,口腔粘膜糜烂,上腹剧痛,有带血性呕吐物,胃穿孔,呼吸困难,最后休克、昏迷而死,亦可引起肾脏损害。

接触含甲醇14%~16%的工业甲醛的工人有慢性中毒病例。据记载,有一在通风不良的室内接触工业甲醛5个半月而失明的病例。在甲醛浓度达到20~70mg/m³的企业内,工人有食欲丧失、体重减轻、软弱、持久性头痛、心悸及失明等现象。甲醛慢性中毒还表现为触觉、痛觉及温度感觉障碍。接触甲醛有时导致指甲疾患,手指及足趾顶端作痛,皮肤发生疱疹,全身生荨麻疹。接触甲醛溶液的皮肤部分汗液分泌减少,甚至极稀的甲醛溶液(0.015%以下)亦可引起这些疾患。

当空气中的甲醛浓度为19.2~36mg/m³时,可引起伴有疼痛的荨麻疹和皮炎,长期接触能引起皮肤干燥、皲裂、角化。长期接触低浓度的甲醛,可提高机体对它的敏感性,发生湿疹、皮肤硬化和色素沉着。

8.3.3 对动物的毒性

小鼠暴露于浓度为0.02~0.06mg/L及更高的甲醛蒸气中,立即导致粘膜刺激。染毒几日内见到体重减轻和呼吸困难。浓度为0.4mg/L时,受试动物死亡88%。死亡动物有出血性支气管炎、弥漫性支气管炎、心脏、大脑、肝脏、肾脏、肾上腺、垂体和胃肠道中有出血及坏死病灶。一次灌胃时,小鼠的LD₅₀为35mg/kg。小鼠每周吸入浓度为0.05~0.2mg/L的甲醛蒸气3次,每次1h,历时35周,发现气管及支气管上皮基质细胞增生。

用本品灌胃时,大鼠的LD₅₀为424mg/kg。豚鼠受甲醛的慢作用时死亡,解剖病理检验发现呼吸道粘膜发生剧烈改变,肝肾脏变性,血液中甲醛含量为33~44mg/L。空气中甲醛浓度

为0.005mg/L时，豚鼠发生过敏反应。

家兔反复吸入不同浓度的甲醛，导致喉及支气管粘膜下充血和水肿以及肺炎。用甲醛涂敷于家兔腹部皮肤上2h，导致皮肤表面坏死，要经过长时期才能愈合。将家兔耳朵浸于甲醛中30min，导致发红，随后皮肤脱屑。

向猫的眼内滴入几滴甲醛，引起剧烈而迅速消退的流泪及流涎，鼻中流出大量粘液。猫受浓度为0.02~0.06mg/L的甲醛蒸气作用时，导致流涎、鼻中流出液体和呼吸加速。浓度为0.14~0.2mg/L时，在1min后引起大量流涎，3~5min后鼻中流出带泡沫液体，呼吸困难，有时还有呕吐。染毒后几日内见到浆液性及化脓性鼻炎、咳嗽和显著消瘦。吸入浓度为0.4mg/L甲醛蒸气2d后全部死亡（平均死于第3d）。剖验时发现气管炎及肺炎。

8.3.4 致突变性

用果蝇进行的实验表明，甲醛有突变活性。大鼠在整个妊娠期中，每日皮下注射0.25mL 6%甲醛溶液，使胎儿在子宫内的发育发生障碍^[2]。

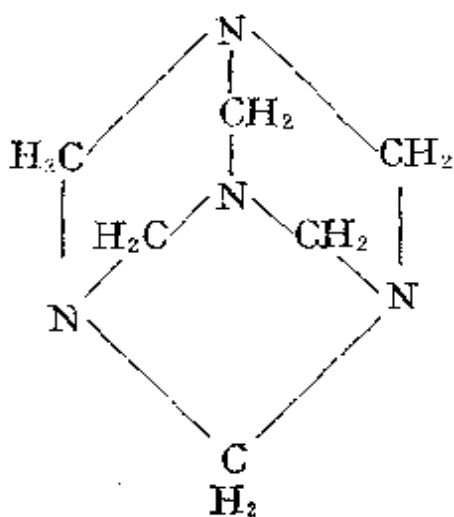
8.3.5 代谢作用

无论通过哪种途径进入机体，甲醛均能迅速而完全地被吸收。灌胃12h后，骨髓中含量最高。甲醛在机体内被氧化成甲醇，进而形成甲酸，此反应发生于肝脏。甲醛与蛋白质及氨基酸中的氨基、与胆碱及蛋氨酸中的甲基的反应很容易进行。用¹⁴C示踪的甲醛在12h内随呼出气排出40%，在此期间经肾脏排出10%，经肠排出1%。有大量的甲醛以CO₂的形式随呼出气排出。

8.4 乌洛托品

8.4.1 物理化学性质

乌洛托品又称六亚甲基四胺，分子式为C₆H₁₂N₄，相对分子质量为140.19，结构式为：



乌洛托品系甲醛与氨的缩合物，为白色有光泽的结晶或结晶状粉末，密度 $1.27\text{g}/\text{cm}^3$ ，无明显融化点，约在 230°C 开始升华， 80°C 碳化。本品味初甜而后苦，易溶于水、乙醇、氯仿，难溶于乙醚、汽油、丙酮和四氯化碳等。遇火能燃烧、发生无烟的火焰。加热时会升华并部分分解，生成甲胺，在弱碱性溶液中缓慢分解生成氨和甲醛，在硝酸和柠檬酸的存在下能与过氧化氢作用，生成六亚甲基三过氧化二胺和氨，与稀硝酸和醋酸能生成盐。

8.4.2 对人的毒性

乌洛托品是泌尿系统的杀菌剂，口服剂量 $4\sim 5\text{g}/\text{d}$ ，摄入后被肠道吸收，在血液中循环，最后从尿中排出。如果尿呈酸性，就分解成甲醛和氨，前者对革兰氏阴性微生物特别有效。为了保证乌洛托品在尿中分解，应同时服用生成酸的化合物。为了防止它在胃中过早的分解，一般制成糖衣包覆片。服用正常剂量的乌洛托品，只在偶然情况下发生肠胃不适，它不会损害肝脏，也不会抑制骨髓的生长和引起周围神经炎。超剂量服用时，对肠胃和膀胱有刺激作用，发生血尿、膀胱炎等^[21]。

通常认为乌洛托品低毒，但触及皮肤时有刺激作用。在生产条件下，主要由皮肤接触而致皮炎和湿疹。开始主要发生在接触部位如手，以后可蔓延至前臂、颈部、面部，甚至遍及全身。停止接触，可很快痊愈。由于手接触，手掌会角质化增生及皲裂。

8.4.3 对动物的毒性

动物试验表明，乌洛托品的毒性很低，静脉注射时，大鼠的 LD_{50} 为 9200mg/kg ，大鼠皮下注射的 TDL_0 为 144mg/kg 。大鼠日摄入 100mg/kg 的乌洛托品，对其寿命、平均体重、脏器相对质量和肌肉活力无不良影响。

8.4.4 致突变性

1978年，美国陆军医药研究与发展部对乌洛托品的毒性进行了研究，认为对哺乳动物在低剂量下无致畸和致突变性。1978年，美国癌症研究所试验证明，乌洛托品不致癌，但高剂量有致突变性，对胚胎有抑制作用，并有增加胚胎死亡的可能性。

8.4.5 对环境的影响

在含乌洛托品的大气中种植豆科植物，浓度低于 250mg/L 时，对植物生长有利；但当浓度高于 250mg/L 时，对猪耳草的生长有一定的影响。

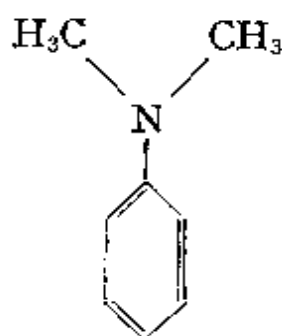
用含乌洛托品的水进行养鱼试验，黑头软口鲶 96h 急性中毒的 LC_{50} 大于 2g/L 。

低浓度、少量地排出乌洛托品对环境的影响不大，但它在环境中分解成甲醛和氨是应当注意的，因为甲醛的毒性较大^[21]。

8.5 *N,N*-二甲基苯胺

8.5.1 物理化学性质

N,N-二甲基苯胺亦称二甲基替苯胺或苯二甲胺，相对分子质量 121.18 。分子式 $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{N}$ ，结构式为



N,N-二甲基苯胺为浅黄色或浅棕色油状液体，具有强烈的煤焦油臭味，能放出有毒的蒸气。密度 0.9563 g/cm^3 ，熔点 2.5°C 、沸点 193.1°C ，闪点 63°C ，自燃点 371.11°C ，蒸气压 133.3 Pa (29.5°C)，爆炸极限 $1.2\%\sim 7.0\%$ 。能与醇、醚、三氯甲烷任意混合，不溶于水。能与硫酸盐作用生成盐，能与次氯酸盐反应生成具有爆炸性的氯胺类化合物。本品是一种重要的有机溶剂，也是制造特屈儿的原料。

8.5.2 对人的毒性

长期接触 *N,N*-二甲基苯胺，主要是引起高铁血红蛋白血症，当高铁血红蛋白达到血红蛋白总量的 $10\%\sim 15\%$ 时，患者出现粘膜皮肤青紫。高铁血红蛋白达 30% 以上时，除青紫外还出现明显的神经系统症状：头昏、头痛、手麻木、全身无力。再升高到 50% 时，可出现心悸、胸闷、气急、步态蹒跚，甚至昏厥，再严重时可出现休克。人经口的 MLD 为 $50\text{ mg/kg}^{(1)}$ 。

长期接触 *N,N*-二甲基苯胺的人员除高铁血红蛋白含量增高外，还有红细胞数减少、血红蛋白含量下降、网织红细胞增多等症。还有发生皮肤溃疡的病例。

慢性中毒时，主要是神经衰弱症候群。

急性中毒时应将患者移至空气清洁的地方，保持安静，保温，给氧，立即脱去污染衣服，清除皮肤上的毒物，然后对症治疗。

8.5.3 对动物的毒性

吸入高浓度或注入大剂量的 *N,N*-二甲基苯胺时，中枢神经系统出现急剧兴奋，继之转为抑制。兔经皮的 LD_{50} 为 1770 mg/kg ，大鼠经口的 MLD 为 1410 mg/kg 。如用 0.011 mg/L 浓度作用于大鼠，每天 5 h ，到第4个月末可引起高铁血红蛋白血症 (12%)，红细胞数及血红蛋白减少，血中过氧化氢酶活性受到抑制，过氧化物酶的活性增高，肝功能失调，脾脏淋巴组织增殖。在同样试验条件下，当浓度降为 0.0011 mg/L ，则高铁血红蛋白血症不超过 5.6% ，其它的改变也不明显。

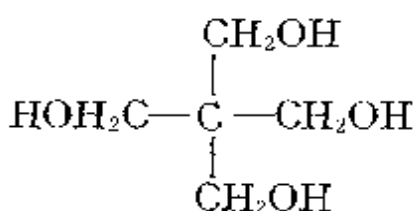
如将小鼠尾巴浸入 N,N -二甲基苯胺中，部分小鼠死亡。

本品毒性与苯胺相似，但比苯胺要弱，皮肤接触可发生溃瘍。

8.6 季戊四醇

8.6.1 物理化学性质

季戊四醇的分子式为 $C_5H_{12}O_4$ ，结构式为



季戊四醇为无色或淡黄色结晶，相对分子质量136.15，熔点 263.5°C ，沸点 276°C (4kPa)，密度 $1.395\text{g}/\text{cm}^3$ ，中性，无嗅，略带甜味，吸湿性小，微溶于水，稍溶于乙醇，不溶于苯、乙醚、石油醚，易与普通有机酸作用形成酯，与硝酸生成硝酸酯，与氯磺酸生成硫酸酯，与稀碱液共热不受影响，加热到 262°C 时开始聚合，聚合时生成二季戊四醇，使季戊四醇熔点降低。

8.6.2 对人的毒性

人口服后多数以原形自尿中排出，仅有15%在体内代谢，最初排出快，约30h后不再排出。血糖水平随口服剂量的增加而轻度增加，在停药后很快复原。对皮肤刺激作用不明显。

美国规定空气中最高容许浓度为 $10\text{mg}/\text{m}^3$ 。

8.6.3 对动物的毒性

季戊四醇具有麻醉作用，可使肝脏发生营养障碍性变化。灌胃时小鼠及大鼠的 LD_{50} 约为 $18500\text{mg}/\text{kg}\sim 19500\text{mg}/\text{kg}$ ，小鼠经口的 LD_{50} 为 $25000\text{mg}/\text{kg}$ 。大鼠吸入粉尘浓度 $8000\text{mg}/\text{m}^3$ （粒径 $0.9\sim 40\mu\text{m}$ ）的空气，每日6h，共吸入90d，未见反应。豚鼠经口 LD_{50} 为 $11300\text{mg}/\text{kg}$ ，家兔的 LD_{50} 为 $18500\text{mg}/\text{kg}$ 。对动物

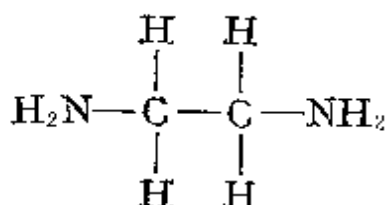
无害的最大剂量为0.005mg/kg，最小致毒剂量为0.05 mg/kg。给兔用10000 mg/kg 糊剂涂皮未见刺激炎症。用50%的水悬浮液滴入兔结膜囊1 h，仅见眼结膜有轻度刺激。

在动物尿及血液中测出有季戊四醇及其未完全氧化产物醛和酮^[3,12]。

8.7 乙二胺

8.7.1 物理化学性质

乙二胺又叫1,2-二氨基乙烷，分子式为C₂H₅N₂，结构式为



乙二胺为无色粘稠液体，有极浓的氨臭味。相对分子质量为60.10，熔点8.5℃，沸点117.1℃，闪点43℃，自燃点385℃；易挥发，在空气中会冒烟，易燃；溶于水、乙醇，不溶于乙醚和苯，与水能以任何比例混合，并生成水合物；能吸收空气中的二氧化碳，与无机酸能生成溶于水的盐；25%的水溶液在25℃时pH值为12.8；用于炸药合成原料，亦可作溶剂。

8.7.2 对人的毒性

人接触乙二胺蒸气可产生呼吸道刺激。240 mg/m³浓度下无任何感觉症状；480 mg/m³浓度下，可引起面部皮肤有刺痛感，鼻粘膜有轻微刺激；当浓度达960 mg/m³时，引起难以忍受的粘膜刺激。在生产条件下，工作人员可出现哮喘性支气管炎，鼻咽部粘膜肥厚性改变。可见到对中枢神经系统的作用和植物神经血管障碍及肝功能障碍。人吸入的TCL₀为536.7mg/m³。据国外报道，接触乙二胺的工人中约有34%的人患有皮炎。溅在皮肤上的乙二胺如不及时清洗掉，可引起烧伤。有吸入乙二胺后又被乙二

胺浇淋而引起致命性中毒的病例报道。顽固的无尿症为乙二胺中毒的典型特征。

国外也有产生皮肤损害的报道,患者局部先起疱,后致溃疡,随后手、面、胸部等处皮肤发红、浸润,有湿疹样病变,睫毛,眉毛脱落,脱离后症状好转,复工后又复发,可能与原发刺激及过敏作用有关。

乙二胺沾污皮肤或眼睛,必须立即用2.5%~3%的硼酸溶液、生理盐水、清水彻底冲洗,以防它对组织的急剧侵蚀。对吸入中毒者应立即脱离现场进行急救。

美、日、德规定的本品在空气中的最高容许浓度均为25mg/m³。

8.7.3 对动物的毒性

据资料介绍,大鼠、豚鼠经口的LD₅₀分别为760和470 mg/kg;兔、小鼠经皮的LC₅₀分别为730和420 mg/m³;大鼠吸入的LC₅₀为10.73g·m⁻³(4h)。另一资料介绍,小鼠和豚鼠的LD₅₀均为448mg/kg,大鼠的LD₅₀为11.4g/kg^[1,3,4,7]。

急性中毒时,先出现兴奋,继而抑制,反复痉挛,肝脏单胺氧化酶及双胺氧化酶活性降低,血中过氧化氢酶和过氧化物酶活性降低,5-羟色胺代谢障碍。组织学检查发现肝脏和肾脏有营养不良性改变,心肌轻度营养不良。

乙二胺蒸气对动物眼和呼吸道粘膜有刺激及烧灼作用,液体能损害皮肤和眼。以0.01 mL原液滴入兔腹部皮肤,出现严重的刺激和坏死,5%溶液可引起角膜浑浊。

小鼠和豚鼠在剂量为100~300mg/kg时,可出现一时性轻度麻醉。大鼠在剂量为600~800mg/kg时才引起麻醉。以0.32mg/L浓度的乙二胺,每日染毒7h,连续30d,只引起大鼠轻度脱毛。

8.8 胼和水合胼

8.8.1 胼

8.8.1.1 物理化学性质

胼也称联胺，分子式 N_2H_4 ，相对分子质量 32.05，无色透明液体，熔点 $1.5^{\circ}C$ ，沸点 $113.5^{\circ}C$ ，密度 $1.012 g/cm^3$ ，易溶于极性溶剂，不溶于非极性溶剂，是许多盐的理想的离子化溶剂，有强还原性，在催化剂、加热或辐射作用下易分解，同某些金属氧化物、石棉或碳接触时，能够自燃，同氧混合易爆炸，水溶液具有碱性，其氢原子易被有机基团所取代。

8.8.1.2 对人的毒性

胼通过呼吸系统、皮肤和口等均可进入机体产生毒性作用。在急性中毒时，可导致中枢神经系统损害，在多数情况下都能致死。

人在 $0.0039mg/L$ 浓度下能耐受60min，在 $0.0091mg/L$ 浓度下能耐受30min，在 $0.013mg/L$ 浓度下能耐受10 min。轻度急性中毒时，可引起眼和上呼吸道粘膜刺激作用。中等程度中毒时，可产生支气管炎和中毒性肺水肿，兴奋，然后出现抑郁、肝脏碳水化合物和脂肪代谢障碍，以及肝脏解毒功能障碍。急性中毒可致意识模糊、黄疸、口炎、心脏活动紊乱、肝疼和呕吐，发生尿素症后15 d死亡。尸解发现肾脏有坏死性病变，肺两叶肺炎，肝脏灶状坏死。

慢性中毒的特征表现为植物神经衰弱综合征型的神经系统功能紊乱，以及实质性器官的损害。工人在 $0.071mg/L$ 浓度下接触胼数月，可引起震颤和眼的刺激作用。

胼可通过完好无损的皮肤渗入而发生中毒。胼及其蒸气可明显地刺激皮肤和粘膜。化学工厂的工人，通常在接触胼蒸气后10 h，发生眼结膜炎、水肿和脓肿现象，还有暂时性失明。液

体胼可引起灼伤。国外曾有病例记载，在工人中发生过变态反应性皮炎，开始局限在手指、手腕的皮肤上，以后可发展到前臂和脸。对其它胼的衍生物，其中包括药物，能产生交叉过敏作用。

从事与胼接触的工作，要注意保护呼吸器官和皮肤，要戴好个人防护用具。 α -酮戊二酸可作解毒剂，它能把胼变成低毒性的胼衍生物。工作场所要加强通风，要有消防设备。

8.8.1.3 对动物的毒性

小鼠2h吸入染毒的致死浓度为1~2 mg/L，4h吸入染毒的 $LC_{50}=0.32\text{mg/L}$ ，灌胃的 LD_{50} 为59mg/kg。动物解剖可见肝脏脂肪浸润、肾脏表现营养不良，以及肺出血和肺水肿。小鼠在0.13mg/L浓度下重复染毒，每天1h，共4周，发生淋巴细胞增多和中性白细胞减少性贫血，红细胞渗透抵抗力降低。

对于大鼠，在胼蒸气浓度为0.13~0.76 mg/L下吸入染毒2h，6只大鼠中有1~2只死亡。在0.11~0.4 mg/L浓度下吸入染毒4h，6只大鼠中有1~5只死亡。大鼠2h吸入染毒的致死浓度为1~2mg/L，灌胃 LD_{50} 为60 mg/kg。死亡动物发生肝脏的脂肪浸润，肾脏表现营养不良，以及肺出血和肺水肿。

豚鼠在0.005~0.006 mg/L浓度下每天吸入染毒共59d，解剖死亡动物发现肺内炎症改变和肺不张。通过饮水，皮下和腹腔注射胼，在40~300 d内可引起肠癌、肺癌或骨髓样白血病。

动物慢性中毒时，表现明显虚弱，肌肉震颤，食欲不振、恶心和衰竭，红细胞渗透抵抗作用下降，红细胞和血红蛋白减少，血浆铁水平升高，营养不良，肝脏解毒功能障碍。

幼年动物对急性和重复染毒的耐受性最低。

8.8.1.4 代谢作用

液态或蒸气态的胼渗入皮肤后，可很快在血中发现。部分以原形由尿排出，部分以不稳定的化合物形式由内源性醛排出。

8.8.2 水合胼

8.9.2.1 物理化学性质

水合肼的分子式为 $\text{H}_2\text{NNH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ，相对分子质量为 50.07。

本品为无色透明液体，有独特的臭味，能与水、乙醇任意混合，而不能与醚、氯仿、挥发油混合，熔点 -40°C ，沸点 118.5°C (98.7kPa)，闪点 37.8°C (纯无水肼)，折射率 $n_D^{20} 1.42842$ ，生成热 $\Delta H_f 242.5\text{kJ/mol}$ ，爆炸极限 4.7%~100%。它是一种强还原剂，与氧化剂接触能自燃。在空气中与疏松物料如尘土、石棉、木材或纤维等接触能自行燃烧，遇氧化剂如过氧化氢、硝酸等也能自燃，与多种金属氧化物的表面接触能自行分解燃烧。本品显示强碱性，具有腐蚀性和渗透性，能浸蚀玻璃、皮革及软木等。

8.8.2.2 对人的毒性

工人在生产车间空气中水合肼浓度为 $0.05 \sim 0.1\text{mg/m}^3$ 条件下工作，可引起红细胞减少，血中胆固醇水平降低，血压改变，并经常发生中枢神经系统、肝和血液系统有关的疾病。本品可致眼和上呼吸道炎症，损害皮肤，还可能损害指甲。

要特别注意保护皮肤，穿耐火和防火的防护服。水合肼溅到皮肤上时，应立即用水洗，再用弱有机酸洗涤。

原苏联规定水合肼在空气中的最高容许浓度为 0.1mg/m^3 。

8.8.2.3 对动物的毒性

本品能引起上呼吸道和眼粘膜刺激症状，中枢神经系统功能紊乱，溶血性贫血，内脏损害（尤其肝脏）。

对动物可发生急性中毒。大鼠出现流涎和流泪，鼻腔内有血性分泌物，粘膜和皮肤青紫，随后呼吸减弱，强直性特发性痉挛。一次中毒后，发生明显的血液变化，首先是白细胞和红细胞增多，以后贫血。大鼠在本品浓度 $80 \sim 100\text{mg/m}^3$ 下吸入染毒，每天 2 h，3~10 d 内有 50% 死亡。绝对致死浓度为 $150 \sim 190\text{mg/m}^3$ 。给小鼠灌胃的 LD_{50} 为 83mg/kg ，大鼠为 129mg/kg ，豚鼠为 40mg/kg ，家兔为 55mg/kg 。水合肼急性中毒，可迅速的导致碳水化合物和脂肪代谢紊乱。尸检可见大脑和心肌出血，肺、肝、肾和心脏的颗粒和脂肪变性。本品也可以通过皮肤发生中毒。本

品10mg/kg可引起家兔轻度中毒，20~40 mg/kg，可使动物在2昼夜内死亡。

本品亦可使动物发生慢性中毒。大鼠、家兔在本品浓度为0.9~1.5mg/m³下吸入染毒，共7个月，可使动物虚弱，血中网织红细胞增多，红细胞减少，红细胞渗透稳定性下降，血红蛋白减少；可使家兔的皮肤出现秃斑和干燥。在中毒开始的头两个月，就有明显的碳水化合物和脂肪代谢紊乱。小鼠腹注本品0.5mg，在46 d内发生肝、肾、脾和骨髓损害性白血病。

8.9 其它

8.9.1 二乙醇胺和三乙醇胺

8.9.1.1 物理化学性质 二乙醇胺和三乙醇胺的物理化学性质见表8-1。

表 8-1 二和三乙醇胺的物理化学性质

性 质	二乙醇胺	三乙醇胺
分子式	$\text{HNC}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})_2$	$\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})_3$
相对分子质量	105.14	149.19
状 态	粘性吸湿性液体	无色粘性吸湿性液体
熔点/°C	27.8	21.2
沸点/°C	271	366
密度/g·cm ⁻³	1.0919	1.1258
溶解度	可与水和乙醇相混溶	易溶于水和乙醇

8.9.1.2 对人的毒性

接触三乙醇胺或接触含三乙醇胺溶剂的操作工人，手和前臂的背面有皮炎和湿疹，用点滴试验法和压布贴敷法可引起难以忍受的感觉。本品挥发性低，吸入中毒的可能性很小。未见职业性中毒的报告。

二乙醇胺的毒性略高于三乙醇胺。

8.9.1.3 对动物的毒性

二乙醇胺和三乙醇胺的毒性见表8-2。

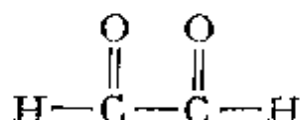
表 8-2 二和三乙醇胺的毒性

	二乙醇胺	三乙醇胺
对动物的致死量	灌胃 小鼠的 LD_{50} 为 3.3 g/kg 大鼠的 LD_{50} 为 3.5 g/kg 或 1.82 g/kg 豚鼠的 LD_{50} 为 2.2 g/kg 兔的 LD_{50} 为 2.2 g/kg	灌胃 小鼠 LD_{50} 为 7.8 g/kg 或 5.4 g/kg 大鼠的 LD_{50} 为 5.2 g/kg 或 8.4 g/kg 或 9.11 g/kg 豚鼠的 LD_{50} 为 5.3 g/kg 兔的 LD_{50} 为 5.2 g/kg
动物实验及其结果	给予致死剂量使动物急性中毒时，出现呼吸道粘膜刺激症状以及运动性兴奋。动物在第1昼夜内死亡，解剖可见内脏充血和胃肠粘膜出血，用100mg/kg 给大鼠和家兔灌胃6个月，可引起生长迟缓、氧耗和活动能力降低，肝、肾功能及条件反射活动障碍。组织学检查发现，内脏器官营养不良变化和生物坏死性变化。长期给大鼠体内注入5 mg/kg的剂量仅引起条件反射活动障碍。	每日给以730 mg/kg, 90d后引起肝、肾损害和部分动物死亡，若给以250 mg/kg, 6个月后，引起类似二乙醇胺所产生的中毒征象。以80mg/kg 剂量给服了3个月，未引起大鼠明显的中毒征象。胃肠道的疾患可能是由于三乙醇胺的碱性所致。

8.9.2 乙二醛

8.9.2.1 物理化学性质

乙二醛的分子式 $C_2H_2O_2$ ，结构式为



纯品为无色或淡黄色的结晶，其水溶液为淡黄色液体，微有味，相对分子质量58.04，熔点15℃，沸点50.5℃，密度1.14

g/cm^3 ，蒸气压 29.33kPa (20°C)，挥发性小，溶于水、乙醇和乙醚等有机溶剂。它的化学性质活泼，在放置或遇水时极易聚合，加热时长水聚合物又能转化为单体。氧化时生成甲醛酸，能在有控制的条件下氧化生成乙醛酸，能与含羟基的化合物作用生成缩醛。乙二醛水溶液易聚合生成白色树脂状固体。呈弱酸性，燃烧时发出紫色火焰。

8.9.2.2 对人的毒性

据国外报道，曾有2名工人在与40%乙二醛水溶液直接接触后发生乙二醛皮炎。切下两名病人受患部位皮肤进行组织学检查时，发现皮肤硬结及水肿，血管周围细胞浸润。对接触40%乙二醛溶液的14名工人进行检查时，发现其中有9人身体不同部位上患皮炎。

接触者应注意保护皮肤。

8.9.2.3 对动物的毒性

乙二醛对眼和鼻粘膜有轻微的刺激作用。小鼠吸入的 LC_{50} 为 $484\text{mg}/\text{m}^3$ (200ppm)，大鼠灌胃的 LD_{50} 为 $200\sim 400\text{mg}/\text{kg}$ ，豚鼠经皮的 LD_{50} 为 $5000\sim 10000\text{mg}/\text{kg}$ ，经口为 $760\text{mg}/\text{kg}$ ，狗经口摄入乙二醛可引起剧吐；猫慢性中毒时，可引起胰腺坏死。30%乙二醛水溶液对皮肤有严重的刺激作用。

以40%乙二醛溶液涂敷于家兔皮肤上，引起皮肤水肿及坏死。患乙二醛皮炎的家兔血糖含量增高，组织学检查发现肝细胞稍显著的空泡变性，肾小管上皮明确的颗粒变性，胰腺萎缩及纤维变性。

8.9.3 磷酸

8.9.3.1 物理化学性质

磷酸分子式 H_3PO_4 ，相对分子质量97.99，为无色或略带浅粘稠液体（88%~93%）或潮湿的白色结晶（100%），结晶品密度 $1.834\text{g}/\text{cm}^3$ ，粘稠液体密度 $1.3\sim 1.70\text{g}/\text{cm}^3$ ，熔点 42.35°C ，沸点 213°C ，富有潮解性，溶于水和乙醇，加热到 213°C 时失去一

部分水而转变为焦磷酸，并可进一步转变为偏磷酸，酸性介于强酸和弱酸之间，不燃，能与空气形成爆炸性混合物。

8.9.3.2 对人的毒性

磷酸蒸气能引起鼻粘膜萎缩，个别病例有刺激鼻翼并造成鼻中隔穿孔，还能造成鼻出血，鼻和咽干燥，鼻内形成干痂皮。有时可使白细胞增多，血象改变和血红蛋白含量升高。

磷酸对皮肤有相当强的腐蚀作用，可引起皮肤炎症性疾患，并造成全身中毒现象。

8.9.3.3 对动物的毒性

对小鼠及大鼠的 LD_{50} 为1250mg/kg， LC_{50} 为25.5 mg/m³。解剖动物时发现中毒性肺炎病灶、肺水肿、肺不张和肝肿大；有时肝呈颗粒状。大鼠和小鼠受浓度为10.6mg/m³的含磷酸空气长期染毒时，使血清蛋白含量增加及肝糖元降低。经过一个月的恢复期之后，只有部分改变恢复正常。吸入浓度为2.3 mg/m³的含磷酸空气未引起病理改变及其他变化。

8.9.4 硝酸

8.9.4.1 物理化学性质

硝酸的分子式为HNO₃，相对分子质量为63，为无色液体，熔点-42℃，沸点83.4℃（无水），密度1.502g/cm³，蒸气密度为空气的2.2倍， $n_D = 1.397$ （10.4℃）。硝酸为强酸，除了Au、Pt、Rh、Ir之外，能作用于所有金属；为强氧化剂，稻草、木屑和其它多孔有机物质同它接触时可着火（同时放出NO₂），乙醇和松节油同本品接触时可爆炸。

8.9.4.2 对人的毒性

含有NO₂、N₂O₅的烟和纯硝酸雾刺激呼吸道，能造成牙齿破坏，引起结膜炎以及角膜损伤。严重的硝酸中毒病例，头几昼夜发生肺水肿，明显无力，恶心，呼吸困难，咳出大量淡黄色泡沫状痰，嘴唇、脸和手指青紫，口腔内有特殊的腐蚀气味。尸检发现，硬腭，气管和支气管粘膜坏死；肺充血，在肺内交替出现肺

不张和肺气肿；心外膜和心内膜出血；肝脏呈早期脂肪营养不良的大理石样和充血状态。轻度中毒时，只发生支气管炎和轻微的细支气管炎，病程大约5周。在生产条件下，可使牙齿破坏，并失去固有的颜色，釉质磨损；而且还有全身症状，表现为植物神经衰弱综合症型的神经学紊乱。染毒者处于催眠状态，胃肠紊乱，心肌营养不良，还发生中毒性肝炎。但是，在生产硝酸的工厂工人中未发现龋齿率升高，较为普遍的是齿龈炎。人在 $30\text{mg}/\text{m}^3$ 浓度下基本无危害。

浓硝酸可引起严重烧伤，皮肤发黄，稀的硝酸溶液能引起湿疹。

8.9.4.3 对动物的毒性

猫能耐受本品的浓度为 $200\text{mg}/\text{m}^3$ ，经受2.5 h而无严重后遗症；在 $300\text{mg}/\text{m}^3$ 浓度下染毒2~3 h，可致严重损害；而在 $500\sim 700\text{mg}/\text{m}^3$ 浓度下，即使短时间染毒，对生命也是危险的。大鼠吸入 HNO_3 （换算成 NO_2 ）30 min的 LC_{50} 为 $260\text{mg}/\text{m}^3$ ，而吸入 HNO_3 4 h的 LC_{50} 为 $130\text{mg}/\text{m}^3$ 。小鼠、大鼠和豚鼠在 $11.3\text{mg}/\text{m}^3$ 浓度下染毒，每天4 h，共六个月，未见中毒症状。尸检发现，有明显的呼吸道刺激，肺出血和水肿。

8.9.5 亚硝酸钠

8.9.5.1 物理化学性质

亚硝酸钠的分子式为 NaNO_2 ，相对分子质量为69.00，白色或微黄斜方晶体，无臭，熔点 271°C ，分解温度 320°C ，密度 $2.168\text{g}/\text{cm}^3$ ；易溶于水和液氨，微溶于甲醇、乙醇和乙醚，易吸收空气中的水分而潮解，常温下在空气中氧化极为缓慢，加热到 320°C 以上分解放出氮气、氧气、一氧化氮，最终生成氧化二氮。晶体亚硝酸钠在 $160\sim 162^\circ\text{C}$ 有一转化点，此时膨胀性、导电性、比热容和压电性等物理性质均发生变化。与有机物接触易燃烧和爆炸。呈碱性，pH值等于9。

8.9.5.2 对人的毒性

口服 3 g 亚硝酸钠可使人眩晕和呕吐,并处于意识丧失状态,此时血中出现变性珠蛋白小体。曾有记载儿童使用含有大量亚硝酸钠的井水时,发生严重的变性血红蛋白血症。在亚硝酸钠为 0.023~0.049mg/m³浓度下工作的少年,在规定量的体力负荷下,表现出血压升高,中枢神经系统轻度兴奋,脉搏和血压恢复缓慢。同含 3 %亚硝酸钠的润滑冷却液接触的工人,诉说无力,快速行走时易疲劳,头疼,食欲不佳和多梦,肢体和关节伸展时疼痛。工人在NaNO₂浓度为0.0009~0.0015mg/L的空气中工作3~6个月,通常出现头痛,主要部位在颞部;工人还诉说心区疼和手指麻木。检查时,主要是周围和大脑的血管张力障碍,血管痉挛,智力下降,神经衰弱,鼻咽粘膜有萎缩特征。血红蛋白、红细胞和血小板明显降低。

接触亚硝酸钠的工人手掌皮肤发黄和充血,手青紫和水肿,有时足背青紫和水肿,脱皮、皴裂和水泡状发疹,指(趾)甲变脆,毛细血管明显改变。

在健康人的唾液、鼻和气管的粘液中,在唾液腺、肺组织、肾、大脑蛋白质、淋巴腺中存在有微量的亚硝酸盐。人体内少量的亚硝酸盐可氧化成硝酸盐。仅在注入大剂量的亚硝酸盐时,才在尿中出现亚硝酸盐。

使用NaNO₂者应保护手部皮肤。

8.9.5.3 对动物的毒性

大鼠吸亚硝酸钠气溶胶 4 h 的LC₁₀₀为7.9mg/m³,LC₅₀为5.5mg/m³,阈浓度是1.2mg/m³,年幼动物较敏感。大鼠在0.3mg/m³气溶胶下重复染毒,每天 4 h,共 30 d,从实验后两个月开始,过氧化氢酶活性降低,中性白细胞中碱性磷酸酶活性升高,同时还发现无力和青紫,年幼动物停止生长。大鼠在 0.125 mg/m³浓度下慢性染毒,每天 4 h,共 5 个月,可使神经肌肉兴奋阈改变,但浓度为0.025mg/m³时不改变以上指标。大剂量中可能致导致致癌的亚硝胺形成。

把本品0.5%~10%的水溶液，多次敷贴在豚鼠和小鼠皮肤上，历时60d，未产生刺激和过敏作用。但是，反复润湿豚鼠腿皮（3%溶液，每天8h），部分动物死亡。尸解发现心肌、脾、肝、肺和脑出血，有变性血红蛋白形成的特征。

8.9.6 司盘类和吐温类乳化剂

8.9.6.1 物理化学性质

司盘为脂肪酸和六元醇（山梨醇）的不饱和酯，司盘的命名数字（例如Span-80）是其所有含酸的百分数。吐温是司盘的聚氧乙烯的产物。

为无色粘稠性蜡状物，密度小于1g/cm³，难溶于水，溶于乙醇，15~18℃软化，加热到160~180℃以上可分解，分解温度可随吐温的数字增加而降低，在碱中可水解。司盘是非离子性表面活性剂。

8.9.6.2 对人的毒性

毒性相当小。给健康人或病人每日应用6g本品，化验其血液及尿液未得出任何异常的结果。但已查明，吐温-20剂量为5g时，对人可引起溶血。对14种司盘及吐温进行了研究，均未引起对眼粘膜及皮肤的刺激作用。

8.9.6.3 对动物的毒性

实验动物经口服用6种司盘的LD₅₀在16~40g/kg，而8种吐温的LD₅₀在3.75~5.45g/kg之间。将司盘和吐温加入饲料中，可出现动物生长缓慢，肾发生变化，新生幼鼠的成活率降低，动脉压降低，口渴，进食减少，腹泻和贫血，泌尿生殖器官出血，死亡率增加。吐温浓度在0.5~1mg/ml时，具有明显的生物活性，可抑制培养细胞的生长，抑制脱氧核糖核酸、核糖核酸的代谢。

吐温类是辅致癌物质，而司盘稍差一些。吐温类分子中含有长链脂肪酸（例如硬脂酸、棕榈酸），并相对地溶于水，在小鼠的实验中是最强的辅致癌物。但低浓度时，某些吐温（例如吐温

-60) 具有抗癌性。

复 习 题

1. 苯的毒性有什么特点? 苯对造血器官有什么影响? 对血液有什么影响?
2. 苯有无致癌性、致突变性?
3. 甲苯的毒性与苯有什么相似的特点? 有什么区别? 并比较它们的毒性大小?
4. 苯、甲苯中毒的主要症状有哪些?
5. 试述甲醛的毒性特点? 甲醛中毒后的主要症状有哪些?
6. 试述甲醛的代谢作用? 接触甲醛应作何防护?
7. *N,N*-二甲基苯胺中毒后的主要症状有哪些? 主要特点是什么?
8. 接触乙二胺对机体有何损害?
9. 胍和水合胍中毒的主要症状有哪些? 胍和水合胍中毒有何区别和相同处?
10. 试分析二乙醇胺和三乙醇胺的毒性?
11. 试分析乙二醛和甲醛的毒性区别与相同点?
12. 试分析磷酸和硝酸的毒性? 硝烟对机体有什么危害?
13. 试分析亚硝酸钠的毒性和致癌性?
14. 司盘与吐温在结构上有什么区别? 它们的毒性有什么特点?

参 考 文 献

- 1 拉扎列夫等主编, 韦庆崑等译, 工业生产中的有害物质手册, 第1~3卷, 修订第七版, 北京: 化学工业出版社, 1986~1988
- 2 堀口 博著, 刘文宗等译, 公害与毒物, 危险物, 北京: 石油化学工业出版社, 1978
- 3 兵器工业部机动技安环保卫生司编, 兵工常见毒物与防治, 北京: 国防工业出

版社, 1987

- 4 董华模主编. 化学物的毒性及其环境保护参数手册. 北京: 人民卫生出版社, 1988
- 5 顾翼东主编. 化学词典. 上海: 上海辞书出版社, 1980
- 6 後藤彌等著. 産業中毒便覧. 増補版. 東京: 医薬出版株式会社, 1981
- 7 工业毒理学编写组编. 工业毒理学. 上海: 上海人民出版社, 1977
- 8 邵象伊, 王翔朴主编. 卫生学词典. 北京: 人民卫生出版社, 1984
- 9 夏征农主编. 辞海: 医药卫生分册, 新2版. 上海: 上海辞书出版社, 1989
- 10 Boje H et al. *Blut.* 1970; Bd. 24, No. 4 S. 250~257
- 11 Longley E D et al. *Archb Environm. Health.* 1967; V. 11, No. 1 p. 481~487
- 12 张杏芬编译. 国外火炸药原材料性能手册. 北京: 兵器工业出版社, 1991
- 13 吴执中主编. 职业病. 北京: 人民卫生出版社, 1984
- 14 上海第一医学院附属华山医院内科职业病组等编. 苯对白细胞的毒性作用, 1978
- 15 何凤生编. 苯与白血病. 国外医学参考资料卫生学分册. 1977, 4: 193
- 16 侯毓书编. 近年来甲苯中毒的研究动态与进展. 国外医学参考资料卫生学分册. 1975, 2: 249
- 17 Aksoy M. Details of blood changes in 32 Patients with pancytopenia associated with long term exposure to benzene, *Brit. J. Indust. Med.* 1971, 28: 296
- 18 Dean B J. Genetic toxicology of benzene, toluene, xylene and phenols, *Mutation. Res.* 1978, 47: 75
- 19 Hayden J W et al. Toxicology of toluene. Review of current literature, *clin. Toxicol.* 1977, 11: 549
- 20 南京医学院主编. 现代英汉医学词汇. 北京: 人民卫生出版社, 1992
- 21 孙荣康, 瞿美林, 陆才正编著. 火炸药工业的污染及其防治. 北京: 兵器工业出版社, 1990

9 化学结构与毒性

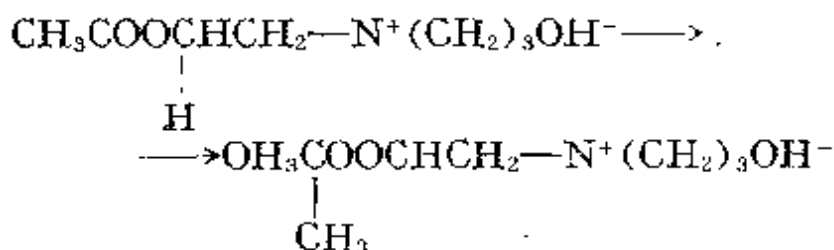
物质的化学结构不仅是决定其物理性质、化学性质和爆炸性的重要因素，同时也是决定其毒性的重要因素。不同类型的物质毒性不同，即使同一类化合物，由于结构(包括取代基)不同，毒性也有很大的差异。化合物的物理性质，如溶解度、旋光度、表面张力等与毒性也有密切关系。

9.1 化学结构对毒性的影响

9.1.1 官能团与毒性

1. 烃类化合物及烃基^(1,2,3,8)

烃类化合物品种繁多，大多数炸药属于芳香烃及脂肪烃类化合物。烃类化合物大部分溶于脂肪而难溶于水。一种化合物中凡有烃基者均可增高其脂溶性，因而对机体皮肤的渗透力增高，毒性也相应地增强。烃基可增加毒物分子的空间位阻，从而影响其性质。例如，乙酰胆碱在体内易被水解，作用时间较短，但乙酰亚胺胆碱水解缓慢，作用时间也较长。



在脂肪族烃类化合物中，麻醉作用随碳原子数的增加而加强。例如，小鼠吸入 2 h 引起侧倒的浓度：戊烷为 200~300g/m³，己烷为 100g/m³，庚烷为 40g/m³。因此常测定同一系列中 2~3 个化

化合物的毒性，以估计其它同系物的毒性。不过，同系列的第一个组分，一般是只具有一个碳原子的化合物，如甲醇、甲醛等，它们的毒性较大，不符合上述规律。在其结构中如以支链代替直链，则其麻醉作用相应减弱，如异丙醇的麻醉作用低于正丙醇。环烃的毒性较相应的直链烃高，如环己烷的毒性大于己烷。另外，分子的饱和度与生物活性关系较大，如二碳烃类的麻醉毒性随不饱和度的增加而逐渐增加，即乙炔 > 乙烯 > 乙烷。

2. 卤素

烃类化合物中的氢原子为卤素原子所取代后其毒性增大，如氟代烯类、氯代烯类的毒性大于相应的烯烃类。这是因为卤素元素有强烈的吸电子效应，结构中增加卤素就会使分子的极化程度增加，更易与酶系统结合，使其毒性增高。如卤代烃的麻醉作用，按 CH_4 、 CH_3Cl 、 CH_2Cl_2 、 CHCl_3 、 CCl_4 的顺序依次增大。

3. 羟基

芳香族化合物中引入羟基后，由于极性增强而毒性提高。如苯中引入羟基而成为苯酚，苯酚具有弱酸性，易与蛋白质中的碱性基团作用，因此酚与酶蛋白有较强的亲和力，使毒性增高。多羟基芳香族化合物的毒性更高。不同异构体的毒作用有不同的特点，如对甲酚及邻甲酚主要作用于心脏，而间甲酚则主要作用于血管舒缩神经。

4. 巯基

巯基化合物具有下述特点

① 硫的电负性为2.5，低于氧（3.5），故巯基键具有较弱的极性，硫醇化合物的水溶性较相应的醇化合物低，而脂溶性高，因而比醇更易渗入组织；

② 易与多种金属离子生成硫醇盐；

③ 易与带有双键的化合物进行加成作用，化学活性很高；

④ 易氧化生成二硫化合物，可干扰蛋白质中半胱氨酸与胱氨酸之间的氧化还原作用的平衡。

5. 醚键

醚的通式为 $R-O-R'$ ，氧的未共用电子对($R-\overset{\cdot\cdot}{O}-R'$)有引氢离子的倾向，所以有亲水性；但醚中的烃基是疏水而亲脂，故氧向水而烃向油，易深入到组织中去。醚是一种重要的麻醉剂，对眼及上呼吸道粘膜有刺激作用，对肝和肾稍有损害。

6. 酸基和酯基

酸基一般指羧基($-COOH$)及磺酸基($-SO_3H$)，当它们被引入化合物中时，可使化合物的理化性质发生很大的变化，如水性和电离度增大，相对脂溶性降低，难以在体内深入组织，从而降低毒性。如苯甲酸的毒性较苯低，人工合成染料中引入磺酸也可降低其毒性。

酸基经酯化后，可使其电离度降低，脂溶性增高，因此被机吸收率较相应的酸高，毒性也增大。酯类具有麻醉性，其中所含特殊基因也可影响其毒性。酯类在机体内部分水解，其作用特在较大程度上取决于由它所生成的酸，而取决于醇的程度较。酯作用的性质及部位取决于水解的速度，强酸的酯水解迅速释出大量的氢离子，主要刺激呼吸道粘膜。这方面的典型的例就是卤代酸（氯甲酸、卤乙酸）的酯类。

脂肪酸的酯类仅有很弱的刺激作用，且由于其蒸气的分配系数较高，因此机体蓄积到高浓度很慢。对突然急性中毒的危险。脂肪酸酯一般不如烃化合物那样大。

酸与不饱和醇形成的酯比饱和醇生成的酯的刺激作用更大，醋酸乙烯酯比醋酸乙酯的刺激作用大得多。在脂肪酸的酯类中，甲酸酯的毒性较大。乙二醇或其衍生物或由它们所生成的酯具有某些特点，部分是由于它们在机体内能形成草酸所致。芳酸酯类的挥发性小，因此危险性也相对较小。长期应用邻苯二甲酸酯类可产生对神经系统的毒性。

7. 酰胺

凡具有酰胺结构的物质，易与酶蛋白的酰胺生成氢键，与受

体易于结合。酰胺在体内受酶的作用，水解为相应的酸和胺，因此也具有这些水解产物的毒理作用。酰胺水解缓慢，故致毒作用也慢。

酰胺一般能影响神经系统、血管系统、实质性器官（特别是肝脏）和胎儿，能透过未受伤的皮肤，并具有蓄积毒性作用。

8. 醛和酮

醛和酮的化学活性很高，易与体内多种结构的受体产生反应，如可与胺缩合，与巯基化合物加成等。醛的活性一般大于酮，由于正诱导效应的降低及空间位阻的增加，其生物活性随碳原子数的增加而递减。如甲醛对大鼠的经口 LD_{50} 为500mg/kg，而丙醛为1410mg/kg。甲醛可使蛋白质变性，毒性很大。 α, β 不饱和酮易进行加成反应，所以酮类毒性很大。醛在体内可还原为醇，同时可表现出醇的毒理作用。

9. 胺

胺很容易和体内的酶作用。因胺具有碱性，故也易与核酸或蛋白质的酸性基团起反应。胺在体内可形成 NH_4^+ ，对组织中带负电荷的部位能产生强吸引力。氮原子的未共用电子对又能产生氢键作用，所以胺能强烈地干扰体内代谢，其毒性作用随碳原子数增加而加强，但高级胺的挥发性降低，故吸入毒性可能减少。由于伯胺的脂溶性提高而增加了通过皮肤的吸收，故它比仲胺和叔胺的毒性更大。二元胺较一元胺毒性大。不饱和脂肪胺有较大的刺激性，其作用特性与其说是由不饱和烃基来决定，不如说是由氨基来决定。分子里引入氟能增强其毒性，而用其它卤素代替氟原子则可降低毒性。在氟代脂肪胺中，全氟胺毒性最小。在一系列氟代叔胺中，随碳原子数目的增加而毒性降低。

脂肪胺甚至在低浓度和小剂量时，即能损害神经系统，破坏红细胞生成，损害血管壁和细胞膜的通透性，损害肝功能和引起变性。当急性中毒时，可改变胺类氧化酶的活性，这可导致干扰生物胺的代谢和破坏神经对体液的调节。

9.1.2 光学异构与毒性

动物体内的酶对光学异构体有高度的特异性。当化学物质为对称分子时，酶只能作用于一种光学异构体。因为酶与毒物作用时，至少必须通过三点结合，才能形成稳定的结合，所以光学异构体具有较明显的毒性差异。

如果两个不同光学异构体在动物体内与其它光学活性化合物结合，生成两个非对映异构体，它们具有不同的物理性质，其渗透细胞膜的程度、组织内的分布及代谢速度等均不同。

一般来说，左旋异构体对机体作用较大，如左旋吗啡对机体作用，右旋体则往往无作用。但也有例外的情况，如右旋和左尼古丁对大鼠的毒性相等，而对豚鼠则右旋原尼古丁的毒性较左旋大2.5倍。

9.2 化学结构对致癌性的影响^[2,6,7,8]

化学物质的结构与致癌性的关系是防治肿瘤的一个重要课题。由于化学结构上的某些特点可使化合物具有致癌性，如果能预测那些物质可能具有致癌作用，就可大大简化各种化学物的致癌性生物学检验，并有利于及早防止肿瘤的发生。若能寻出化学结构与致癌性的规律，将有助于化工合成部门的研究工作。由于存在如下两个原因，而使研究工作复杂化。

第一，多数致癌物质须经体内代谢转化生成致癌代谢物，而一种化学致癌物的代谢产物及其与敏感性细胞成分相互作用而生癌变的过程至今还不完全清楚。

第二，致癌性必须用敏感动物的组织癌变来评定。不同致癌物对不同动物及其作用部位的敏感性是不同的，即使同一致癌物在不同条件下的作用部位和反应也不一致。因此，要评定一系列构类似的物质有无致癌性及致癌性的大小，是一项艰巨和长期工作。最近，虽在努力发展快速体外检查致癌性的各种生物学

方法，但尚未成熟到能够代替慢性动物试验的程度。

人们经过动物实验测定的化学致癌性物质很多，除直接致癌物以外，经过体内代谢活化具有致癌的化学功能基团也很多。现将经动物实验证明，已知有致癌性的化学物质的致癌性功能基团归纳如下：

比较重要的致癌性功能基团有：

$Y-CH_2CH_2-X$ ，其中X为卤素、硫酸酯；Y为N、S。

$ArCH_2X$ ，其中X为卤素基团，Ar为芳烃。

$\begin{array}{c} \diagup \quad \diagdown \\ \text{C} \quad \text{C} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{O} \end{array}$ 和 $\begin{array}{c} \diagup \quad \diagdown \\ \text{C} \quad \text{C} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{N} \\ | \\ \text{R} \end{array}$ 两种结构系指芳香族、脂肪族化合物。

$\begin{array}{c} \text{R} \\ | \\ \text{Ar}-\text{N}-\text{OR}' \end{array}$ ，其中R为H、 CH_3 、酰基；R'为H、酰基。

$=N-N=$ ($=N-NO$ 、 $-N=N-$)，一般系指偶氮、重氮、亚硝酸类化合物。

重要性较差的致癌性功能基团有：

$RNHOH$ ，其中R为烷基、酰基。

$R-O-O-R'$ ，其中R为烷基、H。

$\begin{array}{c} | \\ \text{R}-\text{C}-\text{Cl} \\ | \end{array}$ ，其中R为芳烃基，脂肪烃基。

具有以上这些功能基团的化合物，或通过代谢转化而转变成有这样官能团的化合物，可以看成化学致癌物，或怀疑它有致癌的可能性。

现仅就已知各类有机致癌物的结构和致癌性的关系作一扼要介绍。

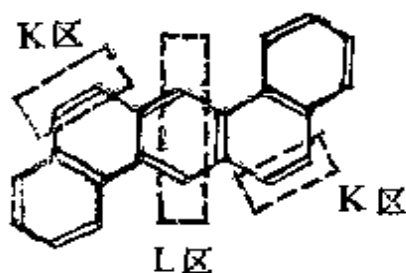
9.2.1 多环芳烃的致癌性

此类化合物的结构和致癌性的关系，早在20世纪30年代已有研究，这些研究使用的动物数往往不够多，观察时间也不够长，有

试验缺乏重复。在根据这些早期研究结果作出的理论假说的基础上，近年来根据较确凿的试验结果得出如下的规律：

1. 稠环化合物中的苯环数与致癌性

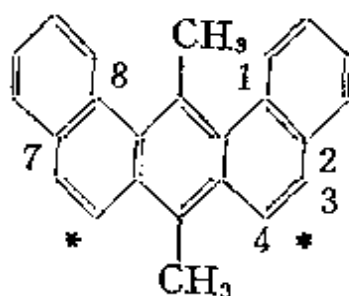
苯无致癌性，具有两个苯稠环(萘)和三个苯稠环(蒽和菲)芳烃也无致癌性，具有四个苯环的稠环芳烃中，苯并菲和苯并[a]芘有弱致癌性；具有五个苯环的稠环芳烃中，据报道有五个具有致癌性，其中苯[a]并芘为强致癌物；具有六个苯环的稠环芳烃中，有九个二苯芘异构体，有的有致癌性，有的未见致癌性；具有七个或更多个苯环的稠环芳烃研究尚不多，一般认为稠环芳烃致癌物结构上的K区可与细胞的敏感成分结合，而非致癌物L区同细胞的敏感成分相结合。



研究结果证明，K区的π电子密度同多芳烃的致癌性有关，也有例外。

2. 芳烃电子结构和芳烃致癌性

菲本身无致癌作用，但有致癌活性的稠环芳烃均有菲的结构，视为菲的衍生物。它们的显著特性在于菲环双键，即K区（K Krebs, 肿瘤）具有较高的电子密度，如下图结构中的*处即致癌作用。



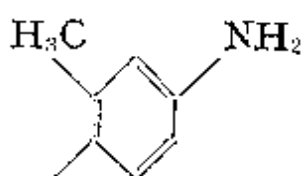
9, 10-二甲基-1, 2, 7, 8-二苯并蒽

而萘和 1, 2, 3, 4-二苯并萘没有 K 区, 所以无致癌作用。在 9, 10-二甲基-1, 2, 7, 8-二苯并蒽中具有二个菲环双键, 故具有显著的致癌活性。如此结构中的一个苯环移至 3、4 位置后, 即为 9, 10-二甲基-1, 2, 3, 4-二苯并蒽, 其致癌作用也随之消失。而菲环的稠环芳烃, 其致癌性往往较蒽环的稠环芳烃强, 这是因为在菲环上有 K 区和 L 区。K 区的电荷密度大, 有明显的双键性质, 所以致癌活性很高。

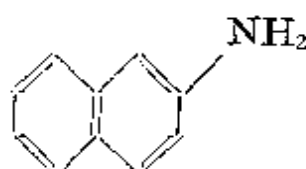
根据实验结果, K 区活性依次为: 3, 4-苯并芘、1, 2, 5, 6-二苯并蒽、1, 2-苯并蒽、芘和菲。L 区的活性依次为蒽、1, 2-苯并蒽、1, 2, 5, 6-二苯并蒽、3, 4-苯并芘。

9.2.2 芳香胺、芳香酰胺的致癌性

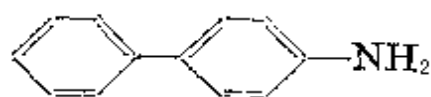
含有下列结构的芳香胺和芳香酰胺可能具有致癌作用:



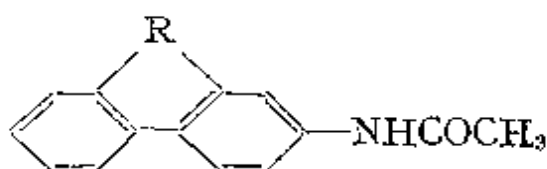
3, 4-二甲基苯胺



β -萘胺

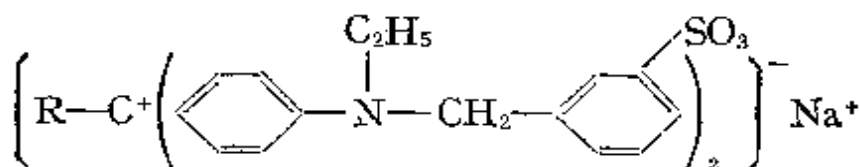


4-氨基联苯



2-乙酰氨基芴

因此, 含有二个以上苯环的芳香胺和酰胺均应警惕其可能的致癌性。如表 9-1 所列的五个三苯环芳香胺染料, 其通式为:

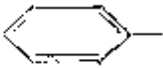

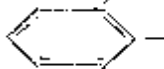
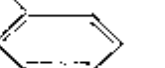
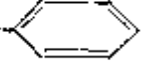


在苯环的对位上如有取代基, 可增强致癌性, 若被溴或碘所取代, 则在体内不再脱离, 其衍生物无致癌作用。

此外, 还有下列两类致癌物:

① β -萘胺

表 9-1 五个三苯环芳香胺色素的名称、简称和结构式

色素名称	简称	结构式中的R基
几内亚绿 B	FDdC 绿一号	
淡绿 SF	FDdC 绿二号	$\text{Na}_2\text{O}_3\text{S}$ - 
煌 蓝	FDdC 蓝三号	 SO_3Na
固牢绿 FCF	FDdC 绿三号	Na_3S -  ON -
羊毛紫	FDdC 紫一号	$(\text{CH}_3)_2\text{N}$ - 

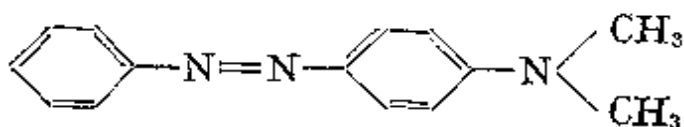
β -萘胺喂饲大鼠、狗、兔等试验动物，可致膀胱癌。凡稠环化合物的 β 位有氨基时，均有明显的致癌作用。

② 联苯胺类

4-氨基联苯、4, 4' 二氨基联苯均可引起肝、肠、乳腺等部位的肿瘤，其代谢产物 N-羟基-4-乙酰氨基联苯对大鼠的乳腺癌诱发作用更为明显。硝基联苯在体内可还原成 $-\text{NH}_2$ ，也具有致癌作用。

9.2.3 偶氮化合物的致癌性

奶油黄 (4-二甲基氨基偶氮苯) 是偶氮染料的衍生物，对其结构和致癌作用的关系研究较多。其结构式如下：



氨基偶氮苯仅有极微弱的致癌作用，引入甲基后致癌作用就增强 (实验性肝癌)，如邻氨基偶氮甲苯和奶油黄致癌作用就很高。

1. 氨基取代的影响

氨基上有甲基，则致癌作用明显，如为其它烷基取代则致癌

作用消失。如4-二乙氨基、4-二丙氨基、4-二丁氨基偶氮苯等均无致癌作用。氨基上保留一个甲基，则致癌活性保留。另一个N-取代基是H、CH₃或C₂H₅时，同样具有高致癌性，如4-甲基乙氨基偶氮苯，就保留有致癌性，OH使致癌性变弱。

2. 核上取代基的影响

苯核上取代基的情况比较复杂，一般说来，3'-位上有甲基、甲氧基、硝基、氟、氯基团时致癌性增强，2'-位被取代后则保留致癌活性，4'-位上被乙基、丙基、异丙基、氟、甲氧基所取代，则致癌性增强；如为甲基、丁基、苯基所取代，则致癌活性降低或消失。如3-甲氧基-4-氨基偶氮苯对大鼠外耳道、小肠、皮肤致癌，而2,5-二甲氧基-4-氨基偶氮苯随着毒性的增大而致癌活性却消失了。

在没有氨基的那个苯环上，可以有甲基、氟、硝基、甲氧基、乙氧基等取代基或几个氟取代基。除2'、6'位上分别或同时用氟取代会降低或消失其致癌性外，其它位置取代均不改变其致癌活性。

3. 偶氮基的影响

偶氮基是偶氮苯类化合物致癌作用的基本基团，如它被亚氨基(—CH=N—)、酰胺基(—CONH—)及胍撑(—NH—NH—)所置换，则致癌作用消失，如用乙烯基(—CH=CH—)置换，则形成氨基茛类，其致癌作用更为显著。

4. 偶氮化合物结构的影响

偶氮致癌物的分子结构中具有不饱和偶氮键，二个氮原子上各有一孤立的电子对，如同稠环芳烃中菲环双键的K区，它是偶氮染料的致癌活性中心，称为K区。根据K区的活性，以4-二甲氨基偶氮苯(DAB、奶油黄)为例，其各种取代基的致癌活性如表9-2所示。

5. 氨基偶氮化合物在体内的代谢

偶氮化合物进入体内可以进行去甲基、还原、裂解及烃基化

表 9-2 奶油黄中各种取代基的致癌活性

取 代 基	致病活性	取 代 基	致癌活性
4'-硝基 (4'-NO ₂)	-	3'-甲基 (3'-CH ₃)	+++
3'-硝基 (3'-NO ₂)	++	3',5'-二甲基(3,5'-(CH ₃) ₂)	-
3'-氯 (3'-Cl)	++	4'-甲基 (4'-CH ₃)	±
3'-氟 (3'-F)	+++	2'-甲基 (2'-CH ₃)	+
4'-氯 (4'-Cl)	+	3'-甲基 (3'-CH ₃)	-
4'-氟 (4'-F)	+++	2-甲基 (2-CH ₃)	-
氢 (H)	++		

等代谢变化。如氨基偶氮苯中的偶氮键还原裂解，可使其转化为苯胺衍生物。

9.2.4 亚硝基化合物的致癌性

最早发现 *N,N*-二甲基亚硝胺 [(CH₃)₂-N-N=O] 可诱发肺、肾、食道等部位的肿瘤，后来又陆续发现其它亚硝胺的致癌作用，且对某些器官有特殊的亲和力。

1. 对称的亚硝胺

在 $\begin{matrix} R_1 \\ \diagdown \\ N-N=O \\ \diagup \\ R_2 \end{matrix}$ 结构中，如 R₁ 及 R₂ 为一对相同的基团，则其致癌性随碳原子的增加而提高，其中二乙基和二丁基亚硝胺主要诱发肝癌和食管癌，后来还发现它可诱发膀胱癌；二戊基亚硝胺主要诱发肺癌，而二丙烯基、二环己基、二苯基、二苯甲基亚硝胺等化合物无致癌作用。

2. 不对称的亚硝胺

在 $\begin{matrix} R_1 \\ \diagdown \\ N-N=O \\ \diagup \\ R_2 \end{matrix}$ 结构中，如 R₁ 及 R₂ 为不同的基团 (R 可以是烷基，也可以是芳香基)，则这类化合物在大鼠中主要诱发食管癌，小鼠中主要诱发前胃癌。它们对大鼠食管癌的诱发率见表 9-3。

3. 环状亚硝胺

在 R₁R₂N-N=O 式中，R₁ 和 R₂ 形成闭合的环，按其致癌

表 9-3 各种亚硝酸胺类化合物对大鼠食管癌的诱发率

亚硝酸化合物	剂量/ $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$	诱发时间/d	癌诱发率 ^①
甲戊基亚硝酸胺	1.50	236	15/15
甲戊基亚硝酸胺	3.00	210	6/6
甲乙烯基亚硝酸胺	0.30	390	19/19
甲乙烯基亚硝酸胺	0.60	270	19/19
甲环乙基亚硝酸胺	0.40	520	12/12
甲环乙基亚硝酸胺	0.80	410	7/8
甲苯基亚硝酸胺	14.00	450	8/10
甲苄基亚硝酸胺	0.25	500	12/12
甲苄基亚硝酸胺	1.00	250	21/22
甲苯乙基亚硝酸胺	0.50	329	30/30
甲苯乙基亚硝酸胺	1.00	230	30/30
甲基乙基亚硝酸胺	2.00	210	30/30
乙基乙烯基亚硝酸胺	1.30	230	16/17
乙基乙烯基亚硝酸胺	2.50	205	16/17
乙基丁基亚硝酸胺	5.00	240	30/30
乙基丁基亚硝酸胺	10.00	200	30/30

注：① 分母为实验动物只数，分子为发病只数。

性可分为两类：一类以诱发肝癌为主，另一类主要引起食管癌。口服和静脉注射主要诱发肝癌、食管癌，皮下注射则主要诱发鼻腔肿瘤。三亚硝基、三甲基三胺、亚硝基吡啶、亚硝酸胺脯氨酸乙酯是不致癌的。

4. 具有功能基团的亚硝酸胺

在 $\begin{matrix} R_1 \\ \diagdown \\ N \\ \diagup \\ R_2 \end{matrix} N-N=O$ 式中，如R为功能基团，据报导对称的主要引起肝癌，不对称的主要引起食管癌。亚硝基肌氨酸和亚硝基肌氨酸乙酯可诱发食管癌。

5. 亚硝基脒

在亚硝基脒类化合物中，1-烷基-1-亚硝基脒易造成骨髓性白血病，其诱发顺序为乙基>丁基>丙基，甲基和戊基的致癌性较低。N-亚硝基三甲基脒可引起神经系统的肿瘤，N-亚硝基甲

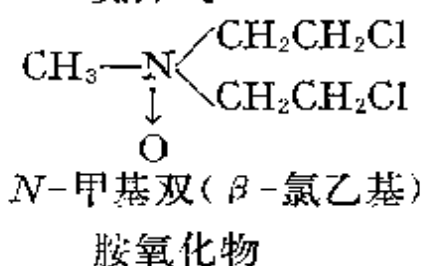
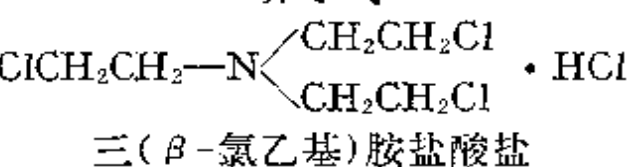
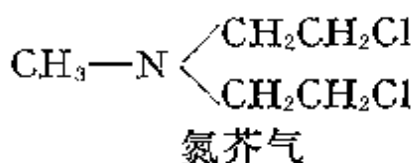
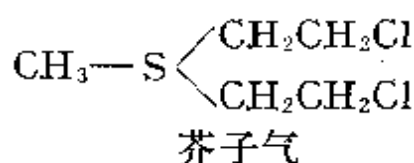
腺可引起肠癌。

9.2.5 烷化剂的结构与致癌性

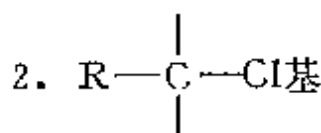
烷化剂是指使其它化合物烷基化的物质。烷化剂常用作有机剂和中间体的原料，用于制造医药、杀菌剂、杀霉剂等，目前为大多数烷化剂具有致癌和致突变的作用。

1. Y—CH₂CH₂—X基

含有Y—CH₂—CH₂—X基的化合物有：

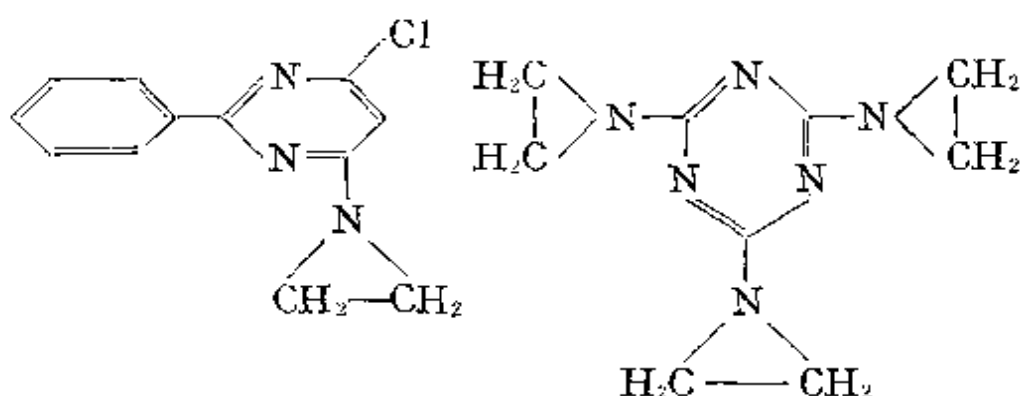
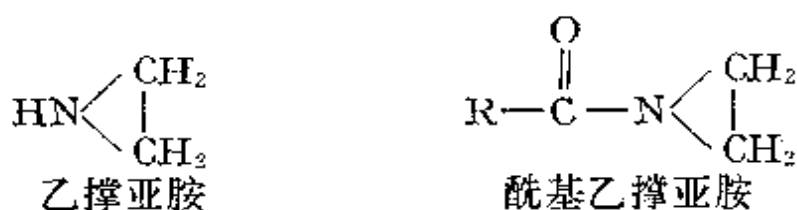


芥子气和氮芥气曾用于治疗肿瘤，作为抗癌剂应用于临床，有一定疗效，但长期服用反而能够导致肺癌及淋巴瘤的发生，应引起注意。上述其余各种化合物也均有一定的致癌性。



含有R—C—Cl的氯甲醚类化合物有：一氯甲醚(Cl—CH₂—O—CH₃)、二氯甲醚(Cl—CH₂—O—CH₂—Cl)、八氯二丙醚(Cl₂CHCHClCHCl—O—CHClCHClCHCl₂)、双氯乙基醚(CH₃—CHCl—O—CHClCH₃)，它们均有极强的致癌性。

3. 乙撑亚胺基化合物

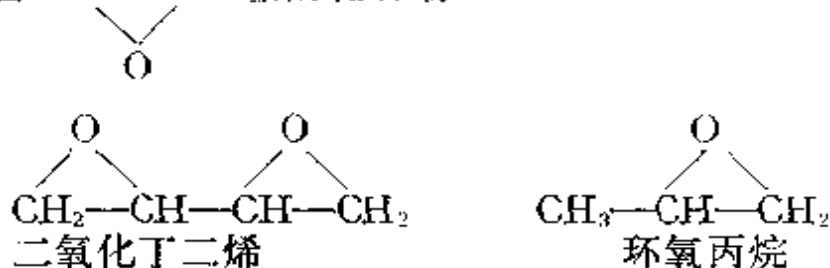


4-氯-6-乙撑亚胺-2-苯基嘧啶

三乙撑亚胺密胺

以上化合物有的可用作抗癌药物，但长期服用也有一定致癌作用，应注意。

4. 含 $\text{C}=\text{C}$ 基的化合物



二氧化丁二烯没有致癌性，环氧丙烷对大鼠皮下组织可致癌。

一般说来，从一个化学物的结构很难预测其致癌性，虽然结构和致癌性有一定关系，但经常碰到一些例外的情况，有时分子结构中稍有变化，就能加强或消除其致癌活性，加上在肿瘤出现之前较长的潜伏期（一般4~50年），可能还会受到其它致癌物或辅助致癌物的干扰，因而造成了化学致癌物研究的复杂性。因此，一个化学物质是否对人有致癌作用需要经过多种测定方法与多种动物的致癌试验，才能得出比较肯定的结论。

辩证唯物主义认为，世界上一切事物中，既可以相辅相成，

可以相互制约。有的物质可以使人中毒,有些物质就可以解毒;有的物质可以致癌,促进癌变,有的物质也可以抑制癌变。已经证实,不少物质有抑癌作用,如维生素A、维生素B₂及其它维生素B类、维生素C、维生素E以及抗氧化剂、铂络合物等。

复 习 题

1. 烃类化合物功能基团和毒性的关系有哪些规律?
2. 基团的电荷性与毒性间有什么关系?
3. 光学异构体对毒性有何影响?
4. 有机磷酸酯类化合物的结构对毒性有什么影响?
5. 重要的致癌性功能基团有哪些?
6. 较次要的致癌性功能基团有哪些?
7. 简述稠环化合物中苯环数与致癌性的关系? 什么叫K区?
8. 芳香胺、芳香酰胺与致癌性有什么关系?
9. 偶氮化合物的功能团与致癌性有何关系?
10. 亚硝基化合物分哪几种? 各与致癌性有什么关系?
11. 什么叫烷化剂? 你能举出几种致癌性结构与化合物吗?

参 考 文 献

- 1 工业毒理学编写组编, 工业毒理学, 上册, 上海: 上海人民出版社, 1977
- 2 上海第一医学院, 中国医学科学院主编, 食品毒理, 北京: 人民卫生出版社, 1978
- 3 工业毒理学实验方法编写组编, 工业毒理学实验方法, 上海: 上海科学技术出版社, 1979
- 4 王翔朴主编, 卫生学, 第2版, 北京: 人民卫生出版社, 1989
- 5 山西医学院主编, 劳动卫生与职业病学, 北京: 人民卫生出版社, 1981
- 6 张壬午, 陈寿山编, 化学物质与癌, 天津: 天津科学技术出版社, 1981
- 7 Althouse R等编, 化学物质与人类癌症, 北京: 人民卫生出版社, 1983
- 8 拉扎列夫H B, 列维娜D H主编, 吕式琪等译, 工业生产中的有害物质手册, 第二卷, 修订第七版, 北京: 化学工业出版社, 1988

10 防 护

改善劳动条件，预防职业中毒，保护劳动者在生产中的安全和健康，是我们国家的一项重要政策，也是在社会主义企业管理中贯彻执行党的安全生产方针的一项重要内容^[1,2]。

在炸药的生产、科研、使用过程中，存在爆炸和尘毒危害两种不安全因素，它直接影响着职工的安全和健康。因此，要更加注意防护。

防护就是防止有毒、有害物质进入机体，保护职工的安全和健康。要做好防护工作，使职工有一个良好的工作环境，在工作场所就必须采取有效的措施，使有毒有害物质不要从设备中逸（溢）出，当然最好是采用无毒的生产工艺，但限于技术水平，这是不可能完全做到的。通常是采取通风排毒、密闭设备、管道化生产等措施来降低车间内空气中有毒有害物质的浓度，以达到国家工业卫生标准（见附录 A~F）的要求。或者是采用隔离操作和仪表控制，使操作者处于安全的环境之中。但无论采取什么措施保护环境，个人防护在任何时候也不能放松，要时时处处讲究个人卫生，把好防毒的最后一关。一旦发生了中毒事故，要立即采取有效措施，不要使毒物继续进入机体，进而采取解毒措施，使已进入机体的毒物转化成无毒或低毒物质，并使毒物及其转化产物尽快从体内排出。

本章所提的防护是在第 3 至第 8 章炸药及其相关物的解毒机理、排毒机理、防护措施研究的基础上，较为系统地综合性地阐述炸药行业的防毒措施、解毒机理及炸药中毒的急救措施等。

10.1 防毒措施

10.1.1 以无毒低毒代替有毒高毒的物料及工艺

以无毒代替有毒、以低毒代替高毒，是从根本上解决防毒问题的最理想的办法。物质的毒性是相对的，使用某种物质的时候，首先要综合考虑，而重要的是要考虑其应用性能，在其应用性能相当时，尽量选用无毒或低毒的。在生产工艺方面也应当创造条件，尽量发展无毒害或少毒害的工艺。

1. 采用无毒低毒新工艺

炸药工业是重要的污染源之一，不仅炸药本身有毒，同时生产所用的原料、生产过程中的中间物、副产物也大多有毒，它们既直接危害工人健康，也随废气、废水和废料排入环境，造成污染。就几种主要炸药而言，HMX 属低毒物质，黑索今是中等毒物，梯恩梯毒性较大。梯恩梯生产中的副产物，如四硝基甲烷是剧毒物质，中间物二硝基甲苯有一定的致癌性。多年来，梯恩梯一直是世界上产量最大、用途最广的猛炸药。今后的发展趋势是，黑索今将大幅度增加产量，奥克托今也会适当增加产量。当前我国梯恩梯的产量占炸药总产量的90%以上，是危害工人健康和污染环境最严重的一种炸药。国外十分重视炸药工业的环境保护。近年来，我国也非常重视炸药生产中的污染防治，对梯恩梯和黑索今生产中的酸性废水采用活性炭吸附，已取得一定效果。为使我国炸药工业的防毒、防污染工作适应我国炸药工业的发展，还必须抓住根本，立足于防，把国家拨给环保的资金用到治本上，来改革现行工艺，研究少毒害或无毒害新工艺，从生产过程中减少或消除有毒物质的产生。在防毒工作中应以梯恩梯和黑索今为重点。

(1) 改革工艺，减少有毒物质的排放量

有毒物质是在生产过程中产生的，改革工艺，是减少污染物

生成、除尘防毒的根本途径。

美国将间断的梯恩梯生产工艺改造成连续化的生产工艺，还对原料酸的生产 and 废酸处理进行了技术改造，在消除污染和经济效益方面均获得了显著效果（见表10-1）。

表 10-1 美国梯恩梯工厂改造经济效益表

产 品	污染物减少 (%)	人员减少 (%)	成本降低 (%)
氧化法生产 60% 稀 HNO ₃	96	60	50
直接法生产 98% 浓 HNO ₃	96	25	48
再生发烟硫酸	97	40	45
梯恩梯产品	95	43	42

美国虽然在梯恩梯生产过程中，在防毒、防污染方面，取得了重大成效，但仍在不断进一步消除污染。

(2) 发展无毒害或少毒害新工艺

研究新工艺，从化学反应过程中控制硝化的定位效应和副反应，力求消除产生污染的根源。甲苯在硝化过程中因反应条件不同，生成的硝基甲苯异构体的比例也不相同，在正常条件下，间位异构体约有 4% 左右，这是造成梯恩梯污染的主要根源。国外，从事甲苯硝化研究的工作者，一直在努力研究甲苯的低温硝化、催化硝化，试图消除间位硝基甲苯异构体的生成，达到取消精制工艺的目的；同时也有人采取将间位异构体分离出来的方法。从二硝基甲苯中分离异构体的工作也在研究之中。

近年来，国外研究出不产生红水的亚硫酸镁新精制法。亚硫酸镁是弱碱性物质、精制梯恩梯时副反应少，得率比钠盐法可提高 1.5% 以上，是梯恩梯现代化工艺较适用的精制剂。该法精制的梯恩梯产品质量好，装药中不发生缩孔和裂缝。

亚硫酸镁的具体工艺方法有两种：

① 以氧化镁为原料

将氧化镁与二氧化硫水溶液混合，加热，制成亚硫酸镁；再加入酸性粗制梯恩梯，于82°C下，反应15min，过滤后，用1%硫酸溶液洗涤，除去附着的镁化物。这种方法制得的梯恩梯含有微量不对称梯恩梯异构体。

② 以固体亚硫酸镁 ($MgSO_3 \cdot 6H_2O$) 为精制剂

在梯恩梯水悬浮液中，加入亚硫酸镁，反应时间为15~20min，pH值控制在7.5~8.5。这种方法精制的梯恩梯与亚硫酸钠法相比，颜色较浅，得率高1.5%以上。纯度达99.76%~99.98%，镁含量为0.0004%~0.0006%，其它指标均符合美军标MIL-T-248C标准。

废水中主要含有亚硫酸镁，经过煅烧后变成氧化镁，再转化为亚硫酸镁，可循环使用。

③ 郎明汶等人采用亚硫酸镁和氧化镁混合物作精制剂，直接加入酸性梯恩梯水悬浮液中，精制后，将分离出来的梯恩梯用硫酸酸化，水洗，梯恩梯得率达93%以上，比现行的亚硫酸钠法高2.8%，精制费用降低约3.8%，产品质量也好。氧化镁可起中和粗制梯恩梯中残酸的作用。此法可在现行的亚硫酸钠精制工艺设备上应用。产生的废水可于800~1000°C下煅烧，回收氧化镁，回收率为93%，纯度达97%，可循环使用。

另外，美国和前西德还研究了亚硫酸钠的优化工艺，使梯恩梯产品的质量和得率，达到亚硫酸镁法工艺的水平。

2. 采用无毒低毒原料生产工业炸药

粉状硝酸炸药是重要的军用混合炸药，也是重要的工业炸药。1985~1986年度，仅粉状硝酸炸药的产量就达60~70万吨。粉状硝酸炸药安全性好，制备工艺简单，原料来源广泛，成本低廉，爆炸性能可满足一般工程爆破要求，应用范围较广。除吸湿结块、不抗水的缺点外，生产中粉尘危害大。

有人曾把含20%梯恩梯的硝酸炸药擦入手掌中，2h后，尿

中出现梯恩梯代谢产物，并产生一系列梯恩梯中毒症状。梯恩梯系脂溶性物质，具有亲脂性，极易吸附在皮肤上；而硝酸铵炸药由于含有硝酸铵又有吸湿性，在多汗的皮肤上能促进梯恩梯的溶解吸收。此外，梯恩梯污染皮肤后，很不容易被冲洗掉，有人测定，工作后，梯恩梯污染的皮肤部位经淋浴后，仍有40.7%的面积残留有梯恩梯。据兵器工业部1978~1981年的调查结果表明，梯恩梯使用单位的患病率最高为7.5%，梯恩梯生产单位的患病率最低为0.29%，如果将已有轻度损害的观察对象计算在内，则患病率在梯恩梯使用单位为31.8%，而梯恩梯生产单位为10.39%。这足以说明梯恩梯危害的严重性，且硝酸铵炸药厂等使用梯恩梯的单位比梯恩梯生产单位严重得多。近年来由于工艺改造和加强防护，中毒病例大为减少。^[5]

为了改善劳动条件，减少以至消除硝酸铵炸药的尘毒危害，我国爆破器材的行业主管部门，三令五申，强调推广无梯恩梯、少梯恩梯的硝酸铵炸药和低粉尘的硝酸铵炸药，逐步用无尘毒危害，无“三废”污染的水胶炸药、乳化炸药代替铵梯炸药。

水胶炸药生产工艺简单，无尘毒危害，很受广大用户欢迎。例如SHJ—K型水胶炸药，它以一甲胺硝酸盐为敏化剂，不用梯恩梯，其主要成分是一甲胺硝酸盐25%~30%，硝酸铵等氧化剂水溶液60%~70%。从安全、防毒、成本等方面看，水胶炸药均优于硝酸铵炸药，在工业炸药领域内，硝酸铵炸药是可以被逐步取而代之的。

10.1.2 设备密闭化、管道化

在生产过程中要防止有毒物质散发出来危害职工的健康，首先要控制粉尘和毒源，换句话说，就是要尽可能的提高设备的密闭程度。例如使用高位槽，尽可能管道化、机械化，提高投料口、出料口的密闭程度，提高轴封的密闭程度等。

1. 设备密闭、负压操作

例如黑索今的生产，原先乌洛托品粉碎、干燥采用不密闭的

间断生产工艺，粉尘大、效率低，现在采用气流干燥，气流输送新工艺，把粉碎、过筛都密闭起来，直接进入气流干燥系统，经过旋风分离器后，把物料和热空气分开，物料进入料仓，再经过喷气装置星形加料器把物料送入主硝化机；热空气经过二次旋风分离器后，经过袋式除尘器把热气放入空中。由于设备密闭，消除了粉尘危害，提高了效率。硝化机、结晶机、冷却机也都是密闭的，管道输送，液体加料使用高位槽、流量计等机械进行加料，通过溢流管连续地自动出料，硝烟等反应产生的有害气体通过管道进入回收系统，实行负压操作，厂房内还安装有送、排风系统，大大改善了操作环境的劳动条件，保证了职工健康。

在硝酸炸药的生产过程中，过去的老工艺，在破碎、输送、干燥、混合大都是不密闭的间断操作，生产环境粉尘较大，危害职工健康。近年来，由于重视安全、防毒工作，不少较大的生产厂家，进行了技术改造，把破碎、输送、干燥系统密闭起来，连续化生产、采用气流干燥、气流输送，把辊碾工艺改为球磨工艺，在配方中添加辅料，降低粉尘，既减轻了劳动强度，改善了劳动条件，又减少了尘毒危害。

2. 封闭循环新工艺

瑞典诺贝尔 (Nobel) 公司发展了泵式硝化器硝化工艺，这是一种由泵式硝化器、冷却器和离心分离器组成的密闭工艺⁽¹¹⁾。将甲苯和硝化混酸（由低浓度硝酸和高浓度硫酸组成）以1:30的比例加入泵的入口，于15°C下被泵剧烈搅拌，在几秒内就硝化完全，流入冷却器，再经离心分离器分离出二硝基甲苯，送去精制；废酸部分循环使用，部分送去浓缩。这各工艺的特点是生产效率、产生废水少、无硝烟和硫酸雾的污染、安全性好、经济效益高。

美国已在梯恩梯生产线上建立了近乎完全封闭的水循环系统，是防治污染的重要技术。在此系统中，水的流程共分四路，一路为新水，用来补充工艺用水，可按照工艺条件要求，进入任

一反应器；三路为废水，生产中产生的废水在循环使用之后，只可从三路排出系统：从废酸中排出，废酸中含量基本不变，因而水量一定；变成红水排出，操作条件和原料不变，红水量也基本不变；不能重复使用的废水，经过活性处理系统，然后排出。由于将各种酸性废水和中性废水收集、处理、循环使用，使进入生产系统的新水减少90%以上，从而排出的废水量相应减少。

3. 管道输送和定量加料

要实现管道输送和定量加料，就必须设置高位槽。例如生产一甲胺硝酸盐的原料一甲胺和硝酸，生产梯恩梯、黑索今的原料硝酸、硫酸、甲苯以及酸水等都可贮存在贮槽内，通过管道用泵打入高位槽，由高位槽通过管道经流量计定量加入反应釜内。对于固体原料，只要制成水溶液或加热熔化均可使用管道定量加料，例如将生产水胶炸药、乳化炸药的原料硝酸铵、硝酸钠等制成水溶液，均可使上述方法定量加料。

为了防止设备中的有毒气体和粉尘外逸，对于连续的固体加料，可以使用锁气装置，常见的有翻板式锁气器和星形锁气器，见图10-1。

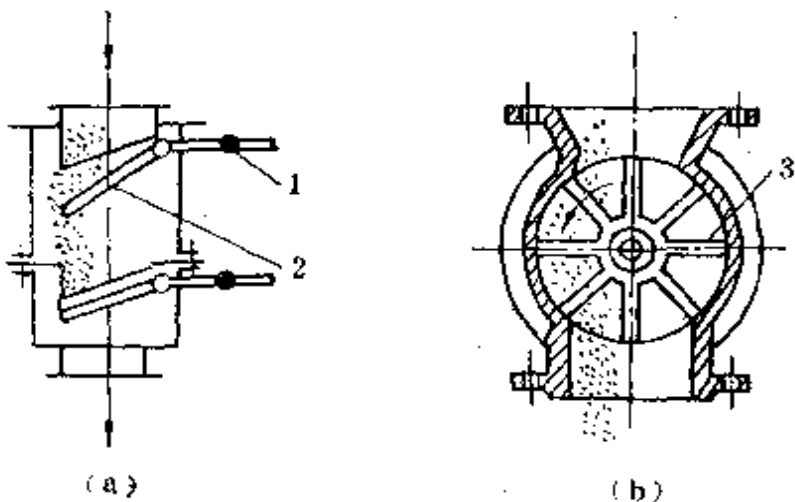


图 10-1 固体投料的锁气装置

1—平衡锤；2—翻板；3—刮板

a—翻板式锁气器；b—星形锁气器

4. 转动轴的密封

在化工生产中，反应釜、发酵罐、风机、压缩机、泵等机器设备转动轴的密闭，是保证设备正常运转，保证设备密闭和防止物料泄漏、外逸（溢）的一个重要条件，是防毒工作的重要一环。近年来，我国用于泵、反应釜和其它设备的机械密封有很大发展，不仅有专业生产厂家，而且已成部颁和企业的标准系列，可广泛选用。

机械密封又称端面密封，是指两块密封元件在垂直于轴线的光洁而平直的表面上相互贴合，并作相对转动而构成密封的装置^[3]，如图10-2所示。

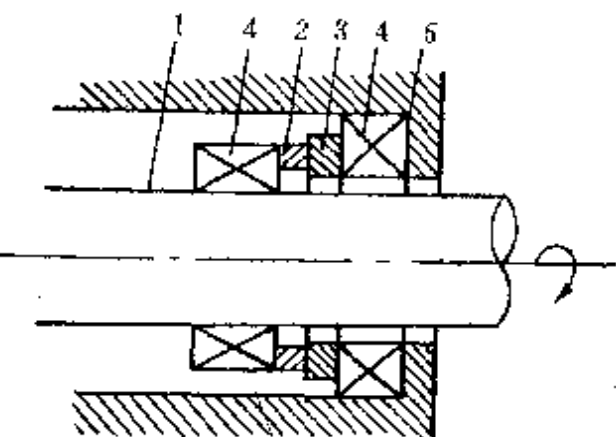


图 10-2 转动轴机械密封

1—转动轴；2—动环；3—静环；4—弹性元件；5—设备壳体

图10-2中动环2与转动轴1相连接并一起旋转，静环3则与静止的壳体5相连接，动环2紧靠在静环3上组成“摩擦副”。两边两个弹性元件4保证动环2与静环3的接触面（端面）上有适当的压紧力（比压）。有了这个压紧力，使这两个光

洁、平直的端面紧密贴合，端面间维持一层极薄的流体膜而达到密封的目的。两个端面必须高度光洁平直，为端面创造完全贴合比压均匀的条件。

5. 加强设备维护管理，消除跑冒滴漏

有毒物料的跑、冒、滴、漏，会造成有毒气体及液体到处污染，以致毒害严重，使设备密闭失效。造成跑、冒、滴、漏的原因，有设备失修，腐蚀严重、管理不善、清洁卫生不好等。解决这个问题，除了加强防腐蚀工作外，主要是加强设备维修和管理工作。近年来，许多化工企业提出以车间里设备管道上的各种接

点、开口、阀门、轴头等可能泄漏的地点来计算泄漏率，要求泄漏率不超过千分之二到五。⁽²⁾并且逐步下降。这种具体要求，对推动设备维护工作起到了很好的作用。

10.1.3 通风排毒

在火炸药的生产过程中，通风除尘排毒是一种常用的降低车间空气中有害物质浓度的重要措施。通风方法按动力不同可分为自然通风和机械通风。由于自然通风效果不够好，大都采用机械通风。机械通风又可分为局部通风和全面通风^[8,9]。

1. 局部通风

这种通风方式一般用于有害物质比较集中或工作人员经常活动的局部地区的通风。如在尘、毒源地点、操作台等处，多采用此种方法。局部通风分为局部排风和局部送风两种。有时为了加强通风效果，同时使用送、排风，

(1) 局部排风

图10-3和图10-4就是不同形式的机械排风系统，用于减少工艺设备产生的有害物质对工房内环境空气的直接影响。采用各种局部排风罩（或排风柜），在有害物质产生时就立即随空气一起被

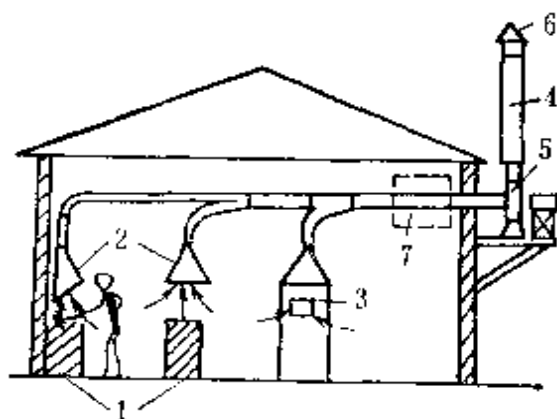


图 10-3 局部排风系统图

1—毒源；2—吸收罩；3—通风柜；
4—风管；5—风机；6—风帽；7—净化回收装置

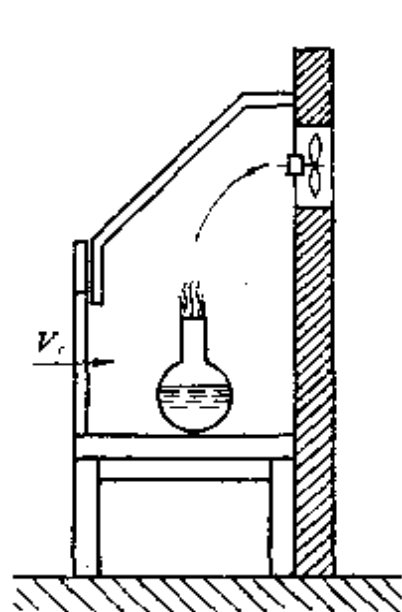


图 10-4 简单排风柜排风图

非入罩内，应经净化、除尘或回收后方可排至室外，以防止有害物质污染环境或损坏风机。

(2) 局部送风

对于工房面积很大而工作地点比较固定，改善整个工房内的空气环境有困难时，也可采用局部送风的方法，造成工作地点的温度、湿度、清洁度等局部空气环境符合卫生要求。这种局部送风最好设有隔离操作室，将风送入室内，否则效果不显著。

(3) 局部送、排风

有时采用既有送风又有排风的通风装置，可以在局部地点形成一片“风幕”。利用这种风幕来防止有害气体进入室内，这是一种既不影响工艺操作，又比单纯排风更有效的通风方式。

2. 全面通风

由于生产条件限制不能采用局部通风，如毒源不固定，其扩散面积较大或局部通风装置影响操作，或者采用局部通风装置后，室内空气环境仍然不符合卫生和生产要求，在这样情况下可以采用全面通风，用不含或少含有害物的空气冲淡车间含尘、含毒气体。

产尘车间不宜采用全面通风。为使全面通风能够很好发挥作用，有害气体或蒸气的毒性必须较低，有害气体或蒸气散发量必须不大且分布均匀，工人离有害气体发生源必须有足够的距离。对于毒性大、散发量大的有害气体，全面通风消耗大量空气，不经济且不能净化回收。

(1) 全面排风

为了使室内产生的有害物质尽可能不扩散到其它区域或邻室，可以在毒物集中产生区域或房间采用全面的机械排风。使较脏的含毒气体排出，而使较清洁的空气从其它区域补入以冲淡有害物质，如图10-5图10-6所示。

(2) 全面送风

如不希望邻室或室外较脏的空气渗入室内，而希望送入经简

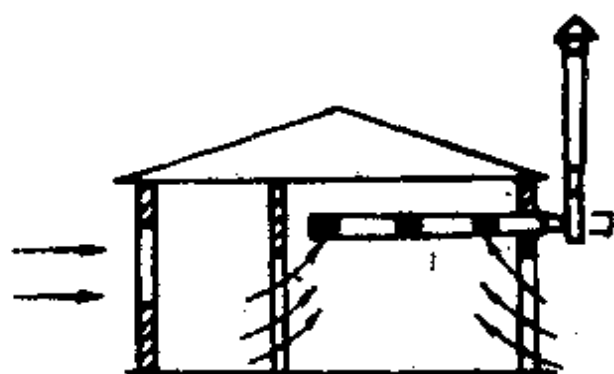


图 10-5 全面排风系统图 (一)

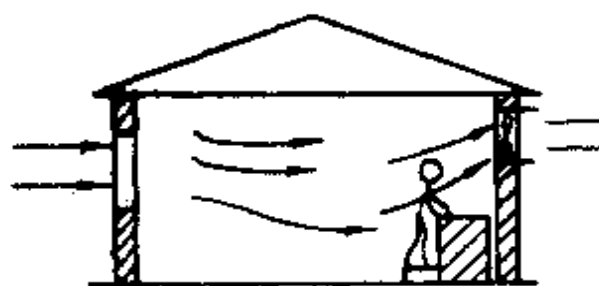


图 10-6 全面排风系统图 (二)

单处理过滤的空气来冲淡室内有害物，则可采用全面送风。这时室内处于正压，室内空气通过门窗被压出室外。

(3) 全面送、排风

在不少情况下，一个工房同时采用全面送风系统与全面排风系统相结合的通风系统。这往往用在门、窗密闭，自行排风或进风比较困难的地方。

① 上送上排

如图10-7所示，送风口设在工房的上方，从上向下送风，气流通过操作地区后再折回上方，经上方排气口排出。

② 上送下排

新鲜空气从工房上方的送风口送入，通过操作地区后，从工房下方的排气口抽出。(见图10-8)。

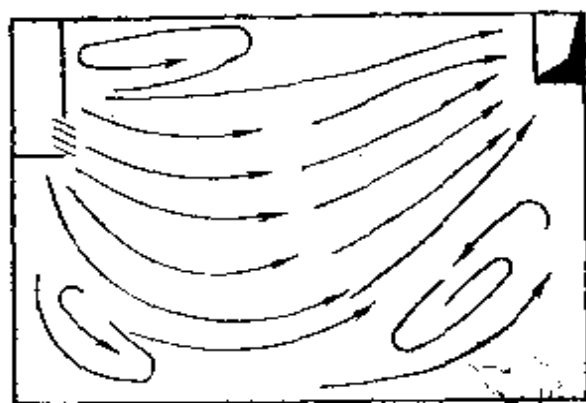


图 10-7 上送上排全面通风图

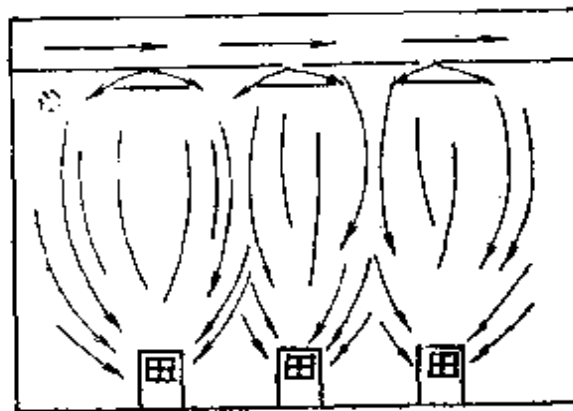


图 10-8 上送下排全面通风图

③ 下送上排

从工房下方的送风口送入新鲜空气，直接在操作地区散开，然后流向车间上方，经上方排气口排出（见图10-9）。

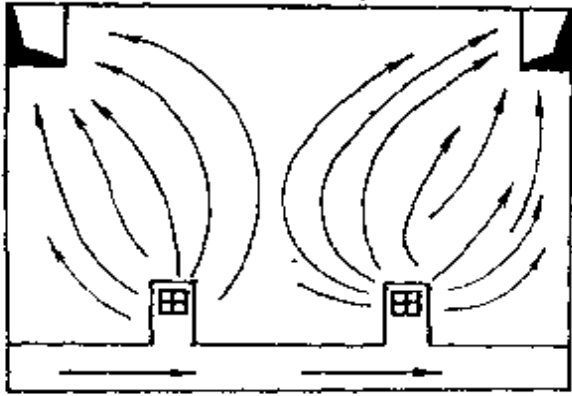


图 10-9 下送上排全面通风图

涡流区相对较少。而当下送上排时，新鲜空气可依最短路线迅速到达工作地点，途中受污染机会最少，并且下送上排的气流正好与工房的自然对流的气流的趋势相一致，涡流区就很少。一般说，下送上排的方式通常用在伴随有热产生的工房内，上送下排用于无热源存在的工房，而上送上排则可用在无热源又无粉尘产生的工房内。原则上，送风口应接近工作地点，设在有害气体或蒸气浓度较低的区域，而排风口应接近有害气体或蒸气的发生源，设在有害气体或蒸气浓度较高的区域。这样的布置才会有利于充分发挥全面通风的作用，降低车间空气中有害气体或蒸气的浓度。

（3）混合通风

局部通风往往是和全面通风同时使用的。局部排风时室内空气是靠门、窗大量补入的，在冬季大量补入冷空气会导致工房温度过低，故往往采用一套空气预热的全面送风系统。这样既有局部又有全部的通风方式一般叫做混合通风。

10.1.4 隔离操作和自动控制

由于生产设备条件的限制，而使有毒气体的浓度无法降到国

家卫生标准时，也可以采取隔离操作的措施。所谓隔离操作，就是把工人操作地点与生产设备隔离开来。这里有两种作法：一种是把生产设备放在隔离室内，而用排风使隔离室保持负压状态；另一种是把工人操作地点放在隔离室内，而用送风使隔离室处于正压状态。前一种做法多用于防毒，后一种做法则多用于防高温或防暑降温。在化工生产中实行隔离操作，则往往将生产设备放在隔离室内，而在隔离室边上或周围做成操作走廊。若有仪表控制或自动调节，则操作地点就设在控制室内。由此可见，隔离室的设置主要是根据现场的设备与操作等具体条件而定，设置是比较简单的，问题在于如何操作，也就是说既要满足隔离要求，又要便于操作或操纵、控制生产设备。最简单的办法是把生产设备管线的阀门、电器开关等安置在隔离室外的操作地点，甚至可以在隔离室开一个可启闭的小窗临时伸进手去操作。有条件时，则可进一步用仪表控制生产，甚至实现自动化生产。这些方法都可以起到隔离作用，可以防止有毒物质侵害人的机体，起到保护工人安全健康的作用。

隔离操作和自动控制对危险有毒的炸药生产和装药更为重要。自动化一般可分为自动检测、自动信号联锁保护、自动操纵和自动控制四个系统^[5,12]。

1. 自动检测系统

化工生产过程往往是连续的生产过程，各种物料在密闭的塔釜、容器或管道中不停地进行化学反应或物理变化。为了控制生产，首先必须随时了解生产过程中各工艺参数的变化情况。为此，人们利用各种检测仪表自动地连续地对各工艺参数进行测量，例如在梯恩梯生产线上使用的紫外线硝酸分析器、硫酸/硝酸比率液相色谱分析器、梯恩梯凝固点自动测定器和B炸药在线自动分析器等，都可将测量结果自动地指示或记录下来，以代替操作者对各参数的不断观察与记录。有的还可直接和计算机联网，通过自动控制系统调节生产。因此，在线自动检测系统可视

为工业生产的“眼睛”。

2. 自动信号联锁保护系统

在生产过程中，有时由于一些偶然因素的影响或操作不当，会导致工艺参数超出允许的变化范围，使生产不正常，甚至有引起爆炸、燃烧或发生其它严重事故的可能。为了确保安全生产，保证产品质量，常对某些关键性参数设有信号自动报警与联锁装置。在事故即将发生前，信号系统就能自动地发出声、光信号，告诫人们注意并及早采取措施。如情况已接近危险状态时，联锁系统立即采取紧急措施，打开安全阀或切断某些通路，必要时紧急停产，以防止事故的发生和扩大。例如美国研制的熔融炸药送料泵故障检测控制器，它是自动浇注熔融梯恩梯和B炸药装药线上所用的送料泵，主要部件包括：一个可见的放射光源，一个分叉的纤维光导和联结成桥式电路的两个光电传感器。试验表明，如泵发生泄漏，液压油中有0.5%梯恩梯，泵便自动停止。这就保证了生产的安全。

3. 自动操纵系统

自动操纵系统可以根据预先规定的步骤，自动地对生产设备进行某种周期性操作。例如，合成氨造气车间的煤气发生炉，要求按照吹风、上吹、下吹制气、吹净等步骤周期性地接通空气与水蒸气，利用自动操纵机就可以代替人工自动地按照一定的时间程序扳动空气和水蒸气的阀门，使它们交替地接通煤气发生炉，从而极大减轻了操作工人的重复性体力劳动，也避免了一氧化碳等有毒气体对工人的危害。

4. 自动控制系统

在化工生产中，大多数是连续生产，各设备都相互关联着，其中某一设备中的工艺条件发生变化时，都可能引起其它设备中某些参数的波动，或偏离正常的工艺条件。为保证多快好省地生产，就需要用一些自动调节装置，对生产中某些重要工艺参数进行自动调节，使它们在受到外界干扰的影响而偏离正常状态时，

能自动地回复到规定的数值范围以内，这就是自动控制系统，亦称自动调节系统。

5. 隔离操作和自动控制实例

(1) 硝化甘油生产线

国内硝化甘油生产线，已实现了隔离操作，自动喷射硝化，远距离自动控制生产。

(2) 美国的梯恩梯生产线

60年代末，美国引进了加拿大的梯恩梯连续生产工艺技术，在雷德福陆军弹药厂建立了第一批梯恩梯连续生产线。为实现综合自动化生产和满足特殊安全要求，70年代初开始在匹克汀尼兵工厂研制梯恩梯生产和装药的在线自动检测分析器和控制器，已将研制成功的在线自动检测器安装在梯恩梯生产线上，采用数字计算机控制系统，实现了工艺条件最佳化。

(3) 防毒和防爆小室

在火炸药生产的设计布局中要把防毒和防爆小室结合起来，综合考虑。

10.1.5 个人防护措施

个人防护是对劳动者个人的防护。就其防护措施的作用来说，可分为皮肤防护与呼吸防护两个方面。就有毒物质侵入人体的三种途径（呼吸道、皮肤和消化道）来说，呼吸防护是防止毒物从呼吸道侵入，皮肤防护是防止毒物从皮肤侵入人体，而讲求个人卫生则是防止毒物从消化道侵入人体。由此可见，个人防护是防毒措施的一个重要方面，是防止有毒气体、蒸气、烟、雾、粉尘、气溶胶侵入人体的最后一道防线。要搞好个人防护，必须结合个人卫生和管理制度，根据毒物的性质和作业条件来采取防护措施^[3,6]。

1. 呼吸防护。用于防毒的呼吸防护器材，按其作用原理大致分为过滤式防毒呼吸器和隔离式防毒呼吸器两类，它们各自有自己的特点和用途，应根据毒物的性质和作业条件选用。过滤式防

毒呼吸器又分为防毒面具和防毒口罩两种。过滤式防毒面具是通过滤毒药剂滤除空气中的有毒物质的，因此当劳动环境空气中氧气体积浓度低于18%时，就不能使用。一般在环境温度为-30℃~45℃范围内适用。另外，一种防毒功能的滤毒药剂只能在规定的毒物种类、已知的浓度范围、一定的气温条件及有限的使用时间内起防护作用。过滤式防毒面具一般不能用于罐、槽等密闭容器的检修作业中。过滤式防毒面具的种类、规格和使用条件参见表10-2。

表 10-2 过滤式防毒用品的种类、规格及使用条件

种 类	规 格	使用环境条件	用途举例	产品举例
导管式防毒面具	全面罩、大型滤毒罐、导气管	毒气浓度低于2%	正常作业和非常情况下使用	红旗、东风、上海72型
	全面罩、中型滤毒罐、导气管	毒气浓度低于1%		
直接式防毒面具	全面罩、小型滤毒罐	毒气浓度低于0.5%	正常作业和非常情况下使用	MQ 型等
	小型滤毒罐、半面罩、滤毒盒	毒气浓度低于0.1%	低浓度作业使用	劳护161型等
半面罩式防毒口罩	双罐式防毒口罩	毒气浓度低于0.1%	正常作业使用	
	单罐式防毒口罩			
	简易式防毒口罩	毒气浓度低于200 mg/m ³	正常作业使用	

隔离式呼吸器主要有各种氧气呼吸器和各种蛇管式防毒面具。所谓“隔离式”是指供气系统和现场空气相隔绝、由防毒面

具自身供氧或从清洁空气中引入干净空气维持人体的正常呼吸。因此，只适用于空气中含氧量低，有毒物质含量较高或多种毒物混存，抢救中毒者，以及现场情况不明等有生命危险作业环境使用。

2. 皮肤防护。为了防止毒物从皮肤侵入人体，根据不同作业岗位的需要，可以选用不同性能的防护用品。常用的有橡胶手套、乳胶手套、橡胶或聚氯乙烯薄膜袖套及围裙、橡胶长筒靴，工作服、特种防护服等，必要时还要配戴防护镜。对于裸露的皮肤，还应视其接触的毒物性质，使用相应的防护油膏或清洁剂。

3. 对于不同的作业岗位，应选用不同的防护用品。梯恩梯、特屈儿、苦味酸等炸药，脂溶性很强，容易通过皮肤侵入人体，接触这类炸药岗位的工作服应该选布纹致密、耐洗、耐穿的布料，如选用60支细纱双面卡、真丝塔府绸就比较合适，因为这种布料对梯恩梯等炸药的气溶胶穿透性差，吸附性差。对于梯恩梯作业，在通常情况下的呼吸防护器选用3#滤布“仿武T型”口罩即可，这种口罩防护效能好，阻力小。对于特屈儿，除穿防护工作服外，身体暴露部分可应用10%过硼酸乳液层保护，下班后还应淋浴把身上的污染洗净。对于梯恩梯作业人员，应使用亚硫酸钠肥皂，因为这种肥皂去污力强，效果好，碱性小，还能检查梯恩梯是否已洗净，且能保护皮肤。必要的个人防护用品必须正确使用，而个人卫生和管理制度也不容忽视，例如不在上班时吃东西，上厕所前，饮水、吃饭前要洗手洗脸，不把工作服带回家等。曾有过报道，有一个硝化甘油工人穿着工作服回家，引起他的家属遭受硝化甘油中毒。

关于个人防护的一些内容，在有关章节中已有叙述，这里加以强调，旨在说明个人防护的重要性。

10.1.6 其它防毒措施

1. 定期监测车间空气中的毒物含量和生产人员接触毒物的情况，对于防毒工作也有重要意义。通过对车间空气中有毒物质

的测定，可以掌握有毒物质在车间内空气中的分布状况，以及毒物的浓度随时间变化的规律；也可以确定空气被污染的程度，以及判定是否影响操作人员的身体健康；还可以找出污染的原因，查明污染源为制定防护措施提供依据。此外，通过对车间空气中有毒物质的测定，可以了解各种卫生设备的效果，证实或者否定危害的存在以及危害程度。如果经常性地对车间空气进行监测，可以帮助了解是否超过了国家所规定的标准，以便向上级提供执行标准的情况。另一方面，车间空气中有毒物质浓度的高低直接影响着操作人员的健康，经常或定期检验有毒作业人员的血、尿，发现其毒物、代谢物以及某些生化指标超出正常值时，应查明原因，但往往和车间空气中毒物的含量有一定的关系。现将与车间空气中有毒物质测定有关的几个术语介绍如下：

（1）最高容许浓度

最高容许浓度(Maximum Allowable Concentration, MAC)是指工人工作地点空气中有害物质在长期多次有代表性的采样测定中，均不应超过的数值。该浓度的规定是以保障生产工人健康为目的，接触有害物质时间按每天8 h，每周6天计算。在不超过该浓度的情况下，工人长期接触也不致产生用现代检查方法所能发现的任何病理改变。

（2）阈限值

阈限值(Threshold Limit Value, TLV)是美国联邦政府采用的标准。对大多数毒物是指每个工作日7~8 h，每周40 h内所接触的时间加权平均浓度限值。该值可容许在一定限度内波动。美国在规定阈限值的前言中说，大多数工人在每天反复接触该浓度不致引起有害作用，由于个体敏感性不同，在该浓度下可引起少数工人不适，使原有疾患恶化，甚至发生职业病……。这表明，TLV主要强调防止对大多数人发生有害作用。

（3）一次接触限值

一次接触限值也称最高容许峰值或应急接触限值，是一次临

时性接触时的容许标准。此标准比最高容许浓度放宽了尺度，但除规定浓度外，还有接触时间的限制。在我国的卫生标准中，对一氧化碳有这个限值的规定，其目的主要是防止急性中毒。

最高容许浓度不是一成不变的，随着国民经济的发展与科学技术水平的提高，以及经验积累和认识深化，可以不断修订与补充。1979年修订公布的标准（TJ 36-79）与原来1962年公布的标准（GBJ-62）相比，增加有害物质36个，修订最高容许浓度值17个，其中提高标准的12个，放宽标准的5个。如氯的最高容许浓度过去订为 2 mg/m^3 ，据现场调查，某些车间中氯浓度原为 $0.11\sim 6.65\text{ mg/m}^3$ ，后来虽然降至 $0\sim 2.5\text{ mg/m}^3$ ，但这些车间工人中的慢性支气管炎、慢性鼻炎及慢性咽炎的发病率还较高，且氯在 $1\sim 6\text{ mg/m}^3$ 时即可对人引起显著的刺激，因此在1979年公布的新标准中改为 1 mg/m^3 ，提高了要求。铅的最高容许浓度原来笼统地订为 0.01 mg/m^3 ，后来根据实际情况改为铅烟 0.03 mg/m^3 和铅尘 0.05 mg/m^3 ，放宽了要求。1988年卫生部又发布了丙烯酸甲酯等8项国家卫生标准。这些卫生标准的修订和补充反映了我国国民经济的发展和科学技术水平的提高。

在使用国家卫生标准时，如有两种以上毒物同时存在时，应考虑其联合作用。当几种毒物具有相加作用时，在厂房设计阶段应用各毒物的最高容许浓度时，应按毒物的种数降低相应的倍数。例如同时存在两种毒物时，则最高容许浓度值应除以2，同时存在3种毒物时除以3，依此类推。在经常性卫生监督时，对生产场所多种毒物的浓度进行评价，可用下式计算：

$$\frac{C_1}{M_1} + \frac{C_2}{M_2} + \dots + \frac{C_n}{M_n} \leq 1$$

式中： $C_1、C_2\dots C_n$ 为各个物质的实际浓度；

$M_1、M_2\dots M_n$ 为各物质的最高容许浓度。

计算结果若大于1，为超过标准，小于或等于1，为低于标准或达到标准，均为合格。例如，某车间内有苯、甲苯、二甲苯

三种毒物共存，测出苯、甲苯和二甲苯分别为20、50和60 mg/m³，三者的最高容许浓度分别为40、100、100 mg/m³，则按上式计算可得：

$$\frac{20}{40} + \frac{50}{100} + \frac{60}{100} = 1.6$$

其结果大于1，即已超过共存物的最高容许浓度。若将甲苯和二甲苯浓度分别降到20和30mg/m³，则可使上式等于1，可达到卫生标准要求^[5]。

我国的最高容许浓度与外国的不同，美国多数毒物采用阈限值，且数值比我国的卫生标准为高，不够安全；而苏联的最高容许浓度一般偏低，盲目照搬会造成严重的浪费，国内暂没有标准的，引用国外数据只能供参考不宜作依据。

我国现行国家卫生标准《工业企业设计卫生标准》(TJ36-79)中，关于车间空气中有害物质的最高容许浓度列于附录A，以便使用时查找。

2. 就业前应进行健康检查，对不宜从事有毒作业的人员不录用；对从事有毒作业的人员应定期进行体检，及时发现职业疾患，进行妥善处理。对女工和青年工人更应定期检查，因为他们对毒物比较敏感，容易引起生理紊乱，应合理安排他们的劳动岗位。对某些毒性较大的作业，例如梯恩梯作业等可以缩短工作时间，或试行轮换制度，这样可以明显降低发病率。

3. 应积极开展科研工作，例如，进行毒理、病理、生化、遗传、特异诊断和防治方法的研究，开展新的监测方法的研究，进行流行病学的研究等。

4. 搞好车间环境卫生和个人卫生，合理的使用保健食品，增强体质及抵抗力，对于防毒也有一定的作用。

5. 防毒措施的实行离不开组织管理，为此应该健全一定的管理机构，加强领导，加强宣传教育，提高职工的防毒意识，切实重视防毒工作，就可取得良好的效果。

10.2 急救解毒措施

10.2.1 炸药中毒的急救

在炸药生产过程中或者在检修现场发生的急性中毒，主要是由于设备损坏或泄漏使大量有毒物质突然外溢（逸）所造成的。若能及时、正确地组织抢救，不仅对挽救重危中毒患者的生命，减轻中毒程度，防止合并症的发生，有着十分重要的意义，而且争取了时间，为进一步治疗创造了有利条件。一般来说，急性中毒的现场急救应遵循下列原则：

1. 救护者的个人防护

大多数急性中毒，是由于毒物侵入呼吸系统或是污染皮肤造成的。为了救护者自身的安全，防止中毒事故的蔓延，救护者在进入毒区进行抢救前，首先要做好个人呼吸系统和皮肤的防护。例如，佩带好化学生氧防毒面具或氧气呼吸器和防护服。倘若中毒者已坠入罐或贮槽内，一定要穿好橡胶防护服，系上安全带后，再去抢救。

2. 切断毒源

救护人员在进入事故现场后，在抢救中毒者的同时，应侦察毒源，采取果断措施，切断毒源，防止毒物继续外逸（如关闭泄漏管道的阀门、停止送料、堵塞泄漏设备等）。对于已逸出的有毒气体或蒸气，应立即通风排毒或打开门、窗，以及采取其它应急措施，降低有毒物质在空气中的含量，为抢救工作创造有利条件。

3. 采取有效措施防止毒物继续侵入人体

（1）气体或蒸气中毒

若是气体或蒸气中毒，救护者应将中毒者迅速搬至新鲜空气处。在抢救过程中，要注意人身安全，以防硬拉造成外伤，使病情加重。将中毒者移至新鲜空气处后，要及时松开中毒者颈、胸

部钮扣和腰带，以保持呼吸畅通，同时要注意保暖和保持中毒者安静，严密注意中毒者的神志、呼吸状态和循环系统的功能。

(2) 毒物沾染皮肤和粘膜

当皮肤受到腐蚀性毒物的灼伤，不论其被吸收与否，均应尽快处理表面毒物，防止灼伤加重。处理方法是：

① 迅速脱去被污染的衣服、鞋袜、手套等物。

② 立即彻底清洗被污染的皮肤，清除皮肤表面的化学刺激性毒物，冲洗时间要求达15~30min左右。大面积冲洗，要注意保暖，防止感冒。

③ 如系水溶性刺激物，如果现场无中和剂时，可用大量水冲洗。用水冲洗最简便，而且有效，往往在紧急时无其它物品，但能及时冲洗时，可防止更严重的伤害发生。用中和液冲洗时，酸性物质用弱碱性溶液冲洗，碱性物质用弱酸性溶液冲洗，然后再用净水或生理盐水冲洗。

对于非水溶性刺激物的冲洗，需要用无毒或低毒物质。注意防止冲洗剂促进毒物吸收，及冲洗剂本身所致的吸收中毒。

如遇水能反应的物质，应先用干布或其他能吸收液体的东西抹去沾染物，再用水冲洗。

④ 对粘性大的毒物，可用大量肥皂水冲洗，尤其应注意皮肤皱折部位、毛发和指甲内的污染。

(3) 经口的急性中毒

若毒物为非腐蚀性的，应立即用催吐或洗胃等方法清除毒物，而对某些毒物亦可使其变成不溶的物质以防吸收。如氯化钡、碳酸钡中毒，可口服硫酸钠，使胃肠道内尚未吸收的钡盐变为硫酸钡沉淀。

4. 促进生命功能恢复

中毒者若停止呼吸，则要立即进行人工呼吸。人工呼吸方法有压背式、振臂式和口对口（鼻）式三种，最好采用口对口式进行人工呼吸。必要时可加压给氧，同时针刺人中、涌泉、太冲等

穴位，以及注射呼吸中枢兴奋剂，如可拉明或洛贝林。

心跳停止时，应立即进行胸外心脏按摩，心内注射强心剂；出现心力衰竭时，应立即给予强心剂西地兰等^[5,8]。

烦躁不安或惊厥时，可给予镇静剂，有呼吸道分泌物阻塞时，需用吸引器吸痰使其畅通。

10.2.2 解毒机理

发生急性中毒应及时采取各种解毒措施，以降低或消除毒物对机体的作用。无论经哪种途径（呼吸道、皮肤和消化道）侵入机体的毒物，最终必定被组织吸收后进入血液循环，才能损害机体产生毒性作用。所谓解毒就是将已吸收进入血液循环的毒物尽快的从机体排出，以消除或者降低毒物对机体的毒害。例如，采用补液和利尿法、腹膜透析和血液透析法和换血法，以减少毒物在机体中的浓度以解毒。又如利用特殊解毒剂以生成低毒或无毒的络合物使其毒物随尿排出等。

已进入肝脏的毒物，在肝内进行代谢转化，大体上分为两步：

第一步主要是氧化、还原、水解等反应，由此产生极性基团，如羟基（-OH）、氨基（-NH₂）、羧基（-COOH）或巯基（-SH）等，其中最常见的是氧化反应。毒物在微粒体氧化酶系的催化下进行氧化反应，有芳香族烃的羟化、脂肪烃的氧化（变为醇、酮及酸）、N-脱烃基作用、O-和S-脱烃基作用、环氧化、N-氧化、S-氧化等。

肝微粒体和其它组织含有催化硝基还原酶系统。芳香族硝基化合物有时可被还原为苯胺的衍生物，参见梯恩梯的代谢。

酯酶和酰胺酶可分别水解含酯基和酰胺基的化合物。这些水解酶大量存在于血浆和不同组织的水溶性部分，特别是在肝的水溶性部分，这些酶通常无专一性。关于酯化合物的解毒机理，参见硝酸酯炸药的有关代谢部分。

第二步是结合反应。在结合反应中，毒物经氧化后在酶的催

化下易与体内现有的内生性底物，通常是葡萄糖醛酸、氨基酸(甘氨酸)、谷胱甘肽、甲基或乙基的供体或硫酸进行偶合，生成结合产物，排出体外。关于毒物的排出机理，参见第2章的代谢、排泄、及主要炸药的代谢部分。

不同的有毒物质，对机体的毒性作用不同，中毒机理不同，解毒机理也不相同，应分别对待，采用不同的解毒措施。下面仅就硝基甲苯、二硝基甲苯、梯恩梯等苯的氨基和硝基化合物、亚硝酸盐、以及相关物苯、甲苯、硝酸、硫酸等中毒后的解毒机理及措施作一扼要介绍。

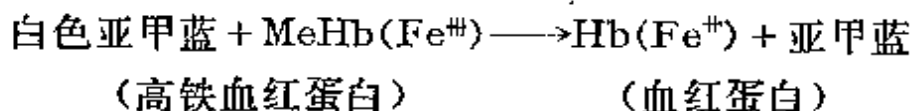
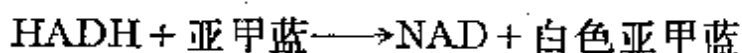
1. 对三硝基甲苯、苯胺、硝基苯等引起的肝脏损害，在处埋上应立即脱离接触，消除毒物的继续危害，但应避免服用过多药物，以减轻肝脏负担。特别是症状明显时，应卧床休息。症状好转后，逐渐增加活动，进食可口且含有丰富维生素、蛋白质的食物。恶心呕吐时，可静脉输入10%葡萄糖液、并可加小量胰岛素(如每4g葡萄糖加入1单位正规胰岛素)。避免进食过多，体重增加过多，否则有发生肝脏脂肪浸润的可能。

可以服用肌醇。大豆磷脂等有去脂作用的药物，保肝解毒，例如口服肌甙、复合磷酸脂酶、葡萄糖醛酸内酯(肝泰乐)，肌肉或静脉注射上述药物。此外可服用维生素B₁、维生素C、维生素E、酵母、三磷酸腺甙、辅酶A等。其解毒机理仍然是首先氧化、还原、水解，然后是结合反应，加入某些药物的作用主要是促进代谢转化、使有毒物质尽快转化成极性基团水解产物，进行结合反应，而反应产物则随尿排出体外。

2. 硝基甲苯、二硝基甲苯、三硝基甲苯、苯胺、硝基苯、亚硝酸盐等可产生造血系统损害，主要表现为高铁血红蛋白血症、溶血性贫血、或造血功能障碍。

对于高铁血红蛋白血症，主要是将三价的铁还原为二价铁。例如亚甲蓝，血液中浓度低时，它可使高铁血红蛋白还原成为血红蛋白，因而可用于治疗高铁血红蛋白血症。其作用机理是通过

吡啶核苷酸即高铁血红蛋白还原酶来完成的。亚甲蓝进入人体后接受了还原型高铁血红蛋白还原酶（NAD）的电子而成为白色亚甲蓝，白色亚甲蓝又将电子传递给高铁血红蛋白，使其还原为还原型血红蛋白，故亚甲蓝起了电子传递体的作用。



低浓度时可治疗亚硝酸盐、硝基化合物等所致的高铁血红蛋白血症。若同时服用维生素C和葡萄糖效果更好⁽¹³⁾。

对于溶血性贫血，在急性期细胞急性下降时，可输新鲜血或换血，还可静脉滴入氢化可的松。要注意休息，多饮水、利尿，用碱性药物使尿液呈碱性，以减少血红蛋白凝聚。

对于造血功能障碍，表现为白细胞减少的，可服促进白细胞生成的药物，如维生素B₄、鲨肝醇、肌甙、利血平、核甙酸、白血生等，也可输新鲜血。血小板减少时，可用肾上腺皮质激素，亦可用上述药物，以及止血药物。

3. 对于亚硝酸盐、苯、甲苯、苯的氨基和磷基化合物，一氧化碳引起的肾脏损害，轻度的除针对毒物使用特殊解毒剂外，以休息、利尿等对症治疗为主，但使用特效解毒剂应慎重。

对急性肾功能衰竭的治疗，对于少尿者有控制地输液，注意休息，配合药物治疗，根据病情采用透析的方法。在多尿期，要注意水和电解质平衡，适当补充钾盐。

10.3 炸药废弃物的处理

炸药废弃物是指不值得收集以加工处理再使用的炸药，以及扩散到环境中（例如水中、土壤中）的废弃物。在前面各章中已有处理方法介绍，如光化学降解法和生物降解法等，在此仅把它作为防止环境污染、加强防毒工作的一条措施来作一综述。

1. 化学降解法。这里有两方面的含义，一是对少量废药的化学销毁，如梯恩梯用硫代硫酸钠销毁；二是在大气条件下，在阳光或紫外线照射下发生的光化学降解，如3.5.3、5.2.5所述的光化学降解。

2. 生物降解。是指散失于土壤和水中的炸药在微生物的作用下发生的生物降解，既包括嗜氧条件和厌氧条件下的反应，也包括人为模拟自然条件的研究工作。这也是消除环境中炸药废弃物的一种方法，详见3.5.4、5.2.5、6.1.5、6.2.4等部分。

另外，还有焚烧法和臭氧氧化法等等，不在此再一一介绍。

复 习 题

1. 什么是炸药中毒的防护？它包括那几个方面的内容？
2. 防毒的技术措施有那几条？这几条之间有什么关系？
3. 什么叫最高容许浓度？什么叫阈限值？它们有什么关系？
4. 为何要制定国家工业卫生标准？它在防毒工作中有何意义？
5. 急性中毒时应采取哪些措施？
6. 解毒有那些常用的措施？
7. 试论梯恩梯等硝基化合物所致高铁血红蛋白血症的解毒机理？
8. 毒物进入肝脏后，肝内解毒机理一般包括那些步骤？
9. 化学降解和生物降解有哪些方法？

参 考 文 献

- 1 江苏省机械工业厅，劳动保护工作手册，南京：江苏科学技术出版社，1986
- 2 法律出版社编，法律、法规选编，北京：法律出版社，1987
- 3 劳动部职业安全卫生监察局主编，工业防毒，北京：中国劳动出版社，1990
- 4 兵器工业部机动技安环保卫生司编，兵工常见毒物与防治，北京：国防工业出版社，1987

- 5 工业毒理学编写组.工业毒理学(上册).上海人民出版社,1977
- 6 王淑荪.工业企业防毒技术.北京出版社,1990
- 7 吴振球主编.工业卫生与职业病.北京:化学工业出版社,1986
- 8 田兰等编.化工安全技术.北京:化学工业出版社,1984
- 9 林明清等编.通风除尘.北京:化学工业出版社,1982
- 10 陈尚芹编著.环境污染物监测.北京:冶金工业出版社,1988
- 11 孙荣康等编著.火炸药工业的污染及其防治.北京:兵器工业出版社,1990
- 12 厉玉鸣编.化工仪表及自动化.北京:化学工业出版社,1987
- 13 兵器工业部机动技安环保卫生司编.兵工常见毒物与防治.北京:国防工业出版社,1987
- 14 Jehuda Yinon. Toxicity and metabolism of Explosives. Boston: CRC Press, 1990

附录 A

车间空气中有害物质的最高容许浓度 (表A 1)

编 号	物 质 名 称	最高容许浓度/ mg·m ⁻³
	(一) 有毒物质	
1	一氧化碳 ^①	30
2	一甲胺	5
3	乙醚	500
4	乙腈	3
5	二甲胺	10
6	二甲苯	100
7	二甲基甲酰胺 (皮)	10
8	二甲基二氯硅烷	2
9	二氧化硫	15
10	二氧化硒	0.1
11	二氯丙醇 (皮)	5
12	二硫化碳 (皮)	10
13	甲苯二异氰酸酯	0.2
14	丁烯	100
15	丁二烯	100
16	丁醛	10
17	三乙基氯化锡 (皮)	0.01
18	三氧化二砷及五氧化二砷	0.3
19	三氧化铬、铬酸盐、重铬酸盐 (换算成 CrO ₃)	0.05
20	三氯甲硅烷	3
21	己内酰胺	10
22	五氧化二磷	1
23	五氯酚及其衍盐	0.3
24	六六六	0.1
25	丙体六六六	0.05
26	丙酮	400
27	丙烯腈 (皮)	2
28	丙烯醛 (皮)	0.3
29	丙烯醇 (皮)	2

续表

编 号	物 质 名 称	最高容许浓度/ mg·m ⁻³
30	甲苯	100
31	甲醛	3
32	光气	0.5
33	内吸磷(E 059) (皮)	0.02
34	对硫磷(E 605) (皮)	0.05
35	甲拌磷(3911) (皮)	0.01
36	马拉硫磷(4049) (皮)	2
37	甲基内吸磷 (甲基E 059) (皮)	0.2
38	甲基对硫磷 (甲基 E605) (皮)	0.1
39	乐戈(乐果) (皮)	1
40	敌百虫(皮)	1
41	敌敌畏(皮)	0.3
42	吡啶	4
43	金属汞	0.01
44	升汞	0.1
45	有机汞化合物(皮)	0.005
46	松节油	300
47	环氧氯丙烷(皮)	1
48	环氧乙烷	5
49	环己酮	50
50	环己醇	50
51	环己烷	100
52	苯(皮)	40
53	苯及其同系物的一硝基化合物 (硝基苯及硝基甲苯等) (皮)	5
54	苯及其同系物的二及三硝基化合物 (二硝基苯、三硝基甲苯等) (皮)	1
55	苯的硝基及二硝基氯化物(一硝基氯苯、二硝基氯苯等) (皮)	1
56	苯胺、甲苯胺、二甲苯胺(皮)	5
57	苯乙烯	40

续表

编 号	物 质 名 称	最高容许浓度/ mg·m ⁻³
58	五氧化二钒烟	0.1
59	五氧化二钒粉尘	0.5
60	钒铁合金	1
61	苛性碱 (换算成 NaOH)	0.5
62	氟化氢及氟化物 (换算成 F)	1
63	氨	30
64	臭氧	0.3
65	氧化氮 (换算成 NO ₂)	5
66	氧化锌	5
67	氧化镉	0.1
68	砷化氢	0.3
69	铅烟	0.03
70	铅尘	0.05
71	四乙基铅 (皮)	0.005
72	硫化铅	0.5
73	铍及其化合物	0.001
74	钼 (可溶性化合物)	4
75	钼 (不溶性化合物)	6
76	黄磷	0.03
77	酚 (皮)	5
78	萘烷、四氢化萘	100
79	氰化氢及氢氰酸盐 (换算成 HCN) (皮)	0.3
80	联苯—联苯醚	7
81	硫化氢	10
82	硫酸及三氧化硫	2
83	钴及其化合物	5
84	锰及其化合物 (换算成 MnO ₂)	0.2
85	氯	1
86	氯化氢及盐酸	15
87	氯苯	50
88	氯萘及氯联苯 (本)	1
89	氯化苦	1
90	二氯乙烷	25

续表

编 号	物 质 名 称	最高容许浓度/ $\text{mg} \cdot \text{m}^{-3}$
91	三氯乙烯	30
92	四氯化碳(皮)	25
93	氯乙烯	30
94	氯丁二烯(皮)	2
95	溴甲烷(皮)	1
96	碘甲烷(皮)	1
97	溶剂汽油	350
98	滴滴涕	0.3
99	蒽基镍	0.031
100	钨及碳化钨	6
101	醋酸甲酯	100
102	醋酸乙酯	300
103	醋酸丙酯	300
104	醋酸丁酯	300
105	醋酸戊酯	100
106	甲醇	50
107	丙醇	200
108	丁醇	200
109	戊醇	100
110	糠醛	10
111	磷化氢	0.3
	(二) 生产性粉尘	
1	含10%以上游离二氧化硅的粉尘(石英、石英岩等)②	2
2	石棉粉尘及含10%以上石棉的粉尘	2
3	含10%以下游离二氧化硅的滑石粉尘	4
4	含10%以下游离二氧化硅的水泥粉尘	6
5	含10%以下游离二氧化硅的煤尘	10
6	铝、氧化铝、铝合金粉尘	4
7	玻璃棉和矿渣粉尘	5
8	烟草及茶叶粉尘	5
9	其它粉尘③	10

以上摘自《工业企业设计卫生标准》(TJ 36-79)

续表

编 号	物 质 名 称	最高容许浓度/ mg·m ⁻³
GB8773—88	丙烯酸甲酯	20
GB8774—88	铍及其化合物（以铍计算）	1.0
GB8775—88	氯丙烯	2
GB8776—88	甲基丙烯酸甲酯	30
GB8777—88	六氟化硫	6000
GB8778—88	磷胺（支）	0.02
GB8779—88	氯化锂	0.05
GB8780—88	二甲基乙酰胺（皮）	10

注：（1）表中最高容许浓度，是工人工作地点空气中有害物质所不应超过的数值。工作地点系指工人为观察和管理生产过程而经常或定时停留的地点，如生产操作在车间内许多不同的地点进行，则整个车间均算为工作地点。

（2）有（皮）标记者为除经呼吸道吸收外，尚易经皮肤吸收的有毒物质。

（3）工人在车间内停留的时间短暂，经采取措施仍不能达到上表规定的浓度时，可与省、市、自治区卫生主管部门协商解决。

① 一氧化碳的最高容许浓度在作业时间短暂时可予放宽：作业时间1h以内，一氧化碳浓度可允许达到50 mg/m³；0.5h以内可允许达到100 mg/m³；15~20min允许可达到200 mg/m³。在上述条件下反复作业时，两次作业之间须间隔2h以上。

② 含有80%以上游离二氧化硅的生产性粉尘，宜不超过1 mg/m³。

③ 其它粉尘系指游离二氧化硅含量在10%以下，不含有毒物质的矿物性和动植物性粉尘。

（4）本表所列各项有毒物质的检验方法，应按现行的《车间空气监测检验方法》执行。

附录 B

居住区大气中有害物质的最高容许浓度 (表B 1)

编 号	物 质 名 称	最高容许浓度 / $\text{mg} \cdot \text{m}^{-3}$	
		一 次	日 平 均
1	一氧化碳	3.00	1.00
2	乙醚	0.01	
3	二甲苯	0.30	
4	二氧化硫	0.50	0.15
5	二硫化碳	0.04	
6	五氧化二磷	0.15	0.05
7	丙烯腈		0.05
8	丙烯醛	0.10	
9	丙酮	0.80	
10	甲基对硫磷 (甲基E 605)	0.01	
11	甲醇	3.00	1.00
12	甲醛	0.05	
13	汞		0.0003
14	吡啶	0.08	
15	苯	2.40	0.80
16	苯乙烯	0.01	
17	苯胺	0.10	0.03
18	环氧氯丙烷	0.20	
19	氟化物 (换算成 F)	0.02	0.007
20	氨	0.20	
21	氧化氮 (换算成 NO_2)	0.15	
22	砷化物 (换算成 As)		0.003
23	敌百虫	0.10	
24	酚	0.02	
25	硫化氢	0.01	
26	硫酸	0.30	0.10
27	硝基苯	0.01	
28	铅及其无机化合物 (换算成 Pb)		0.0007
29	氯	0.10	0.03
30	氯丁二烯	0.10	

续表

编号	物质名称	最高容许浓度/ $\text{mg}\cdot\text{m}^3$	
		一次	日平均
31	氯化氢	0.05	0.015
32	铬(六价)	0.0015	
33	锰及其化合物(换算成 MnO_2)		0.01
34	飘尘	0.50	0.15

- 注：① 一次最高容许浓度系指任何一次测定结果的最大容许值。
 ② 日平均最高容许浓度系指任何一日的平均浓度的最大容许值。
 ③ 本表所列各项的检验方法，应按现行的《大气监测检验方法》执行。
 ④ 灰尘自然沉降量，可在当地清洁区实测数值的基础上适当增加。

附录 C

十三种有害物质的排放标准(表 C1)

序号	有害物质名称	排放有害物企业 ^①	排放标准		
			排气筒高度/ m	排放量 ^② / $\text{kg}\cdot\text{h}$	排放浓度/ $\text{mg}\cdot\text{m}^{-3}$
1	二氧化硫	电站	30	82	
			45	170	
			60	310	
			80	650	
			100	1200	
			120	1700	
			150	2400	
		冶金	30	52	
			45	91	
			60	140	
			80	230	
			100	450	
			120	670	

续表

序号	有害物质名称	排放有害物企业①	排放标准		
			排气筒高度/in	排放量 ^② /kg·h	排放浓度/ mg·m ⁻³
1	二氧化硫	化工	30	34	
			45	66	
			60	110	
			80	190	
			100	280	
2	二硫化碳	轻工	20	5.1	
			40	15	
			60	30	
			80	51	
			100	76	
3	硫化氢	化工、轻工	20	1.3	
			40	3.8	
			60	7.6	
			80	13	
			100	19	
4	氟化物 (换算成 F)	化工	30	1.8	
			50	4.1	
		冶金	120	24	
5	氮氧化物 (换算成 NO ₂)	化工	20	12	
			40	37	
			60	86	
			80	160	
			100	230	
6	氯	化工	20	2.8	
			冶金	30	5.1
		冶金	50	12	
			80	27	
			100	41	

续表

序号	有害物质名称	排放有害物质企业①	排 放 标 准		
			排气筒高度/m	排放量②/ kg·h ⁻¹	排放浓度/ mg·m ⁻³
7	氯化氢	化工	20	1.4	
			冶金	30	2.5
		50		5.9	
		80		14	
		100	20		
8	一氧化碳	化工	30	160	
			冶金	60	620
		100		1700	
9	硫酸	化工(雾)	30~45		260
			60~80		600
10	铅	冶金	100		34
			120		47
11	汞	轻工	20		0.01
			30		0.02
12	铍化物 (换算成 Be)		45~80		0.015
13	烟尘及生产性粉尘	电站(煤粉)	30	82	
			45	170	
			60	310	
			80	650	
			100	1200	
			120	1700	
		150	2400		
	工业及采暖锅炉				200
	炼钢电炉、炼钢转炉 (小于22 t)				200
	(大于12 t)				150

续表

序号	有害物质名称	排放有害物质企业 ^①	排 放 标 准		
			排气筒高度/m	排放量 ^② / kg·h ⁻¹	排放浓度/ mg·m ⁻³
13	烟尘及生产性粉尘	水泥生产性粉尘 ^③			150
		(第一类)			100
		(第二类)			150

注：① 表中未列人的企业，其有害物质的排放量可参照本表类似企业。

② 表中所列数据按平原地区，大气为中性状态，点源连续排放制订。间断排放者，每天多次排放，其排放量按表中规定；若每天排放一次而又小于一小时，则二氧化硫、烟尘及生产性粉尘、二硫化碳、氟化物、氯、氯化氢、一氧化碳等七类物质的排放量可为表中规定量的三倍。

③ 系指局部通风除尘后所允许的排放浓度。

第一类：指含10%以上游离二氧化硅或石棉粉尘、玻璃和矿渣棉粉尘、铝化物粉尘等。

第二类：指含10%以下游离二氧化硅的煤尘及其它粉尘。

附 录 D

第一类工业废水最高容许排放浓度（表 D1）

序号	有害物质名称	最高容许排放浓度/mg·L ⁻¹
1	汞及其无机化合物	0.05（按 Hg 计）
2	镉及其无机化合物	0.1（按 Cd 计）
3	六价铬化合物	0.5（按 Cr ⁶⁺ 计）
4	砷及其无机化合物	0.5（按 As 计）
5	铅及其无机化合物	1.0（按 Pb 计）

附 录 E

第二类工业废水最高容许排放浓度 (表 E1)

序 号	有害物质或项目名称	最高容许排放浓度
1	pH 值	6~9
2	悬浮物 (水力排灰、洗煤水、水力冲渣、尾矿水)	500mg/L
3	生化需氧量 (5天20℃)	60 mg/L
4	化学耗氧量 (重铬酸钾法)	100 mg/L ^①
5	硫化物	1 mg/L
6	挥发性酚	0.5 mg/L
7	氰化物 (以游离氰根计)	0.5 mg/L
8	有机磷	0.5 mg/L
9	石油类	10 mg/L
10	铜及其化合物	1 mg/L (按 Cu 计)
11	锌及其化合物	5 mg/L (按 Zn 计)
12	氟的无机化合物	10 mg/L (按 F 计)
13	硝基苯类	5 mg/L
14	苯胺类	3 mg/L

注: ① 造纸、制革、脱脂棉 < 300 mg/L。

附 录 F

地面水水质卫生要求 (表 F1)

指 标	卫 生 要 求
悬浮物质色、嗅、味	含有大量悬浮物质的工业废水, 不得直接排入地面, 水体不得呈现工业废水和生活污水所特有的颜色、异臭或异味
漂浮物质	水面上不得出现较明显的油膜和浮沫
pH 值	6.5~8.5

续表

指 标	卫 生 要 求
生化需氧量 (5日20℃)	不超过 3~4 mg/L
溶解氧	不低于 4 mg/L
有害物质	不超过最高容许浓度
病原体	含有病原体的工业废水和医院污水，必须经过处理和严格消毒，彻底消灭病原体后方准排入地面水体

附 录 G

地面水中有害物质的最高容许浓度 (表 G1)

编 号	物 质 名 称	最高容许浓度/mg·m ⁻³
1	乙醇	5.0
2	乙醛	0.05
3	二硫化碳	2.0
4	二硝基苯	0.5
5	二硝基氯苯	0.5
6	二氯苯	0.02
7	丁基黄原酸盐	0.005
8	三氯苯	0.02
9	三硝基甲苯	0.5
10	马拉硫磷 (4049)	0.25
11	己内酰胺	按地面水中生化需氧量计算
12	六六六	0.02
13	六氯苯	0.05
14	内吸磷 (E 059)	0.03
15	水合肼	0.01
16	四乙基铅	不得检出
17	四氯苯	0.02
18	石油 (包括煤油、汽油)	0.3

续表

编号	物质名称	最高容许浓度/ $\text{mg} \cdot \text{m}^{-3}$
19	甲基对硫磷 (甲基 E 605)	0.02
20	甲醛	0.5
21	丙烯腈	2.0
22	丙烯醛	0.1
23	对硫磷 (E 605)	0.003
24	乐戈 (乐果)	0.08
25	异丙苯	0.25
26	汞	0.001
27	吡啶	0.2
28	钒	0.1
29	松节油	0.2
30	苯	2.5
31	苯乙烯	0.3
32	苯胺	0.1
33	苦味酸	0.5
34	氟化物	1.0
35	活性氯	不得检出 (按地面水需氯量计算)
36	挥发酚类	0.01
37	砷	0.04
38	镉	0.5
39	铅	0.1
40	钴	1.0
41	铍	0.0002
42	硒	0.01
43	铬: 三价铬	0.5
	六价铬	0.05
44	氟	0.1
45	锌	1.0
46	硫化物	不得检出 (按地面水溶解氧计算)
47	氰化物	0.05
48	氯苯	0.02
49	硝基氯苯	0.05

续表

编 号	物 质 名 称	最高容许浓度/ $\text{mg} \cdot \text{m}^{-3}$
50	铊	0.05
51	滴滴涕	0.2
52	镍	0.5
53	镉	0.01

附 录 H

炸药生产中排放污染物的毒性数据 (表 H 1)

名 称	受试动物或人	给药途径	中 毒 情 况
一氧化氮	小鼠	吸入	LCL_0 320 ppm
	兔	吸入	LC_{50} 315 ppm
二氧化氮	人	吸入	TCL_0 64 ppm
	大鼠	吸入	LC_{50} 88 ppm
	小鼠	吸入	LCL_0 260 ppm
	猴	吸入	LCL_0 44 ppm
	兔	吸入	LC_{30} 315 ppm
一氧化二氮	小鼠	吸入	LCL_0 1500 ppm
	水生生物		TLM_{96} 1000 ppm 以上
臭氧	人	吸入	LCL_0 100 ppm/min, 特征: 皮肤中毒
	人	吸入	TCL_0 0.2 ppm/3 h, 特征: 眼中毒
	大鼠	吸入	LC_{50} 4.8 ppm/4 h
	小鼠	吸入	LCL_0 100 ppm/1 h
硝酸	水生生物		TLM_{96} 10~100 ppm
二氧化硫	人	吸入	TCL_0 3 ppm/5 d, 特征: 肺中毒
	人	吸入	TCL_0 4 ppm/min, 特征: 肺中毒
	大鼠	吸入	LCL_0 611 ppm/5 h
	小鼠	吸入	LCL_0 764 ppm/20 min
	豚鼠	吸入	LCL_0 5000 ppm/5 min

续表

名 称	受试动物或人	给药途径	白 毒 情 况
三氧化硫 硫酸 硫酸雾	水生生物		TLM_{95} 10~100 ppm
	大鼠	口服	LD_{50} 2140 mg/kg
	人	吸入	TCL_0 3 mg · m ⁻³ /24 周, 特征: 嘴部中毒
	大鼠	吸入	LC_{10} 178 ppm/7 h
一氧化碳	小鼠	吸入	LCL_0 140 ppm/210 min
	豚鼠	吸入	LCL_0 48 ppm/1 h
	人	吸入	TCL_0 650 ppm/45 h, 特征: 中枢神经中毒
	大鼠	吸入	LC_{50} 1807 ppm/4 h
	小鼠	吸入	LC_{50} 5718 ppm/4 h
	狗	吸入	LCL_0 3841 ppm/46 min
	猫	吸入	LCL_0 8730 ppm/35 h
二氧化碳	豚鼠	吸入	LC_{50} 2440 ppm/4 h
	大鼠	吸入	LCL_0 657190 ppm
二硫化碳	大鼠	吸入	TCL_0 6 ppm/24 h, 特征: 畸形
	人	口服	LDL_0 14 mg/kg
	人	吸入	LCL_0 4000 ppm/30 min
	人	吸入	TCL_0 50 mg/m ³ , 特征: 中枢神经中毒
	大鼠	腹腔	LDL_0 400 mg/kg
氮	水生生物		FLM_{95} 100~1000 ppm
	人	吸入	TCL_0 20 ppm, 特征: 受刺激
	大鼠	吸入	LCL_0 2000 ppm/4 h
	小鼠	吸入	LC_{50} 4837 ppm/1 h
	猫	吸入	LC_{50} 10066 ppm/1 h
	兔	吸入	LCL_0 10055 ppm/1 h
	水生生物		FLM_{95} 1~10 ppm
甲醛	女人	口服	LDL_0 36 mg/kg
	人	吸入	TDL_0 13.8 ppm, 特征: 中毒
	大鼠	口服	LD_{50} 800 mg/kg
	大鼠	吸入	LCL_0 250 ppm/4 h
	大鼠	皮下	LD_{50} 420 mg/kg
	小鼠	吸入	LCL_0 900 mg · m ⁻³ /2 h
	小鼠	腹腔	LDL_0 16 mg/kg
	小鼠	皮下	LD_{50} 300 mg/kg

名 称	受试动物或人	给药途径	中 毒 情 况
乙 醛	狗	皮下	LDL_{50} 550 mg/kg
	猫	吸入	$I.CL_0$ 820 $mg \cdot m^{-3}/8 h$
	兔	皮下	LDL_{50} 240 mg/kg
	豚鼠	口服	LD_{50} 260 mg/kg
	水生生物		$TL_{100\%}$ 100~10 ppm
	人	吸入	TDL_0 134 ppm, 特征: 受刺激
	大鼠	腹腔	LDL_{50} 500 mg/kg
	大鼠	口服	LD_{50} 1930 mg/kg
	大鼠	吸入	LDL_0 4000 ppm/4 h
	大鼠	皮下	LD_{50} 640 mg/kg
乙二醛	小鼠	口服	LD_{50} 1232 mg/kg
	小鼠	皮下	LD_{50} 560 mg/kg
	人	吸入	$I.CL_0$ 1300 ppm/30 min
	小鼠	吸入	LC_{50} 3124 ppm/1 h
	小鼠	吸入	LC_{50} 2142 ppm/30 min
己二酸	小鼠	腹腔	LD_{50} 40 mg/kg
	兔	口服	LD_{50} 900 mg/kg
	大鼠	腹腔	LD_{50} 275 mg/kg
	小鼠	口服	LD_{50} 1900 mg/kg
甲酸	小鼠	腹腔	LD_{50} 275 mg/kg
	大鼠	口服	LD_{50} 1210 mg/kg
	小鼠	口服	LD_{50} 1100 mg/kg
	狗	口服	LD_{50} 400 mg/kg
乙酸	兔	静脉	LDL_0 239 mg/kg
	人	吸入	TDL_0 816 ppm/3 min, 特征: 受刺激
	大鼠	口服	LD_{50} 3310 mg/kg
	小鼠	口服	LD_{50} 4960 mg/kg
	小鼠	吸入	LC_{50} 5620 ppm/1 h
	小鼠	静脉	LD_{50} 525 mg/kg
	兔	口服	LCL_0 1200 mg/kg
	兔	皮下	LCL_0 1000 mg/kg
乙酸酐	兔	皮下	LD_{50} 1060 mg/kg
	水生生物		$TL_{100\%}$ 100~10 ppm
	大鼠	口服	LD_{50} 1780 mg/kg

续表

名 称	受试动物或人	给药途径	中 毒 情 况
甲醇	大鼠	吸入	LCL_0 1000 ppm/4 h
	兔	皮下	LD_{50} 4000 mg/kg
	水生生物		TLm_{96} 100~10ppm
	人	口服	LDL_0 340 mg/kg
	人	口服	TDL_0 100 mg/kg, 特征: 眼中毒
	人	吸入	TDL_0 300 ppm, 特征: 中枢神经中毒
	大鼠	口服	LD_{50} 139/kg
	小鼠	皮下	LD_{50} 9800 mg/kg
	狗	口服	LDL_0 6300 mg/kg
	猴	口服	LDL_0 7000 mg/kg
丙酮	兔	口服	LDL_0 4750 mg/kg
	水生生物		TLm_{96} 1000 ppm 以上
	人	吸入	TCL_0 500 ppm, 特征: 眼中毒
	人	吸入	TCL_0 1200 ppm/4 h, 特征: 中枢神经中毒
	大鼠	口服	LD_{50} 9750 mg/kg
	小鼠	腹腔	LD_{50} 1297 mg/kg
	狗	口服	LDL_0 8000 mg/kg
	兔	口服	LD_{50} 5300 mg/kg
	水生生物		TLm_{96} 1000 ppm 以上
	甲乙酮	人	吸入
女人		吸入	TCL_0 398 ppm, 特征: 中枢神经中毒
大鼠		口服	LD_{50} 3400 mg/kg
小鼠		腹腔	LD_{50} 616 mg/kg
兔		皮肤	LD_{50} 139/kg
水生生物			TLm_{96} 1000 ppm 以上
环己酮	人	吸入	TCL_0 75 ppm, 特征: 受刺激
	大鼠	口服	LD_{50} 1260 mg/kg
	小鼠	腹腔	LD_{50} 1350 mg/kg
	狗	静脉	LDL_0 630 mg/kg
	兔	口服	LDL_0 1600 mg/kg
	水生生物		TLm_{96} 100~10 ppm
乙酸甲酯	大鼠	口服	LDL_0 4800 mg/kg
	小鼠	吸入	LDL_0 80 mg/m ³ /31 min
	猫	吸入	LDL_0 67 mg/m ³ /56 min

名 称	受试动物或人	给药途径	中 毒 情 况
甲酸甲酯 甲苯	兔	口服	LD_{50} 3700 mg/kg
	豚鼠	皮下	LDL_0 3000 mg/kg
	水生生物		TLm_{95} 1000~100 ppm
	豚鼠	吸入	LCL_0 10000 ppm
	女人	吸入	TCL_0 200 ppm, 特征: 中枢神经中毒
	男人	吸入	TCL_0 100 ppm, 特征: 心脏中毒
	大鼠	腹腔	LDL_0 800 mg/kg
乌洛托品	小鼠	吸入	LC_{50} 5300 ppm
	兔	皮下	LD_{50} 14 g/kg
	水生生物		TLm_{95} 100~10 ppm
	大鼠	口服	LDL_0 250 mg/kg
	大鼠	口服	TDL_0 14 g/kg, 特征: 发生肿瘤
	大鼠	吸入	LCL_0 250 ppm/4 h
	大鼠	口服	LD_{50} 940 mg/kg
硫酸甲酯 硝基甲烷	小鼠	口服	LD_{50} 950 mg/kg
	狗	口服	LDL_0 125 mg/kg
	猪	皮下	LDL_0 565 mg/kg
	狗	静脉	LDL_0 800 mg/kg
	猴	吸入	LDL_0 2446 mg/kg
	兔	口服	LDL_0 750 mg/kg
	女人	口服	LDL_0 5700mg/kg
	大鼠	口服	LD_{50} 1870 mg/kg
	小鼠	口服	LDL_0 140 mg/kg
	兔	口服	LDL_0 3500 mg/kg
酚	水生生物		TLm_{95} 1000~100 ppm
	大鼠	口服	LD_{50} 26 mg/kg
	大鼠	口服	TDL_0 248 mg/kg, 特征: 致癌
	大鼠	吸入	LD_{50} 78 ppm
	大鼠	腹腔	TOL_0 37 mg/kg
	大鼠	腹腔	TDL_0 30 mg/kg, 特征: 发生肿瘤
	大鼠	皮下	LD_{50} 45 mg/kg
	大鼠	肌肉	TDL_0 18 mg/kg, 特征: 发生肿瘤
	大鼠	静脉	TDL_0 18 mg/kg, 特征: 发生肿瘤
	小鼠	口服	TDL_0 370 mg/kg · 56 wc, 特征: 致病
二甲亚硝酸胺	大鼠	口服	LD_{50} 26 mg/kg
	大鼠	口服	TDL_0 248 mg/kg, 特征: 致癌
	大鼠	吸入	LD_{50} 78 ppm
	大鼠	腹腔	TOL_0 37 mg/kg
	大鼠	腹腔	TDL_0 30 mg/kg, 特征: 发生肿瘤
	大鼠	皮下	LD_{50} 45 mg/kg
	大鼠	肌肉	TDL_0 18 mg/kg, 特征: 发生肿瘤

续表

名 称	受试动物或人	给药途径	中 毒 情 况
邻硝基甲苯	小鼠	吸入	LC_{50} 57 ppm/4 h
	小鼠	吸入	FCL_0 200 $\mu\text{g} \cdot \text{m}^{-3} \cdot 26 \text{ wc}$, 特征: 致癌
	小鼠	腹腔	LDL_0 9 mg/kg
	小鼠	腹腔	TDL_0 7 mg/kg, 特征: 发生肿瘤
	小鼠	皮下	TDL_0 4375 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 特征: 致癌
	小鼠		TDL_3 13 mg/kg(prog), 特征: 致畸
	狗	口服	LDL_3 20 mg/kg
	狗	吸入	LCL_0 16 ppm/4 h
	兔	口服	TDL_0 202 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot 23 \text{ wc}$, 特征: 致癌
	豚鼠		LDL_0 25 mg/kg
	人	口服	TDL_3 21 mg/kg, 特征: 致癌
	人	皮下	LD_{50} 28 mg/kg
	人	皮下	TDL_3 50 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot 6 \text{ wi}$, 特征: 致癌
	大鼠	口服	LD_{50} 89 mg/kg
小鼠	口服	LD_{50} 2462 mg/kg	
水生生物		TLm_{96} 100~10 ppm	
间硝基甲苯	大鼠	口服	LD_{50} 1072 mg/kg
	小鼠	口服	LD_{50} 330 mg/kg
	兔	口服	LD_{50} 2400 mg/kg
对硝基甲苯	豚鼠	口服	LD_{50} 3600 mg/kg
	大鼠	口服	LD_{50} 2144 mg/kg
	小鼠	口服	LD_{50} 1231 mg/kg
	人	静脉	LD_{50} 940 mg/kg
2,4-二硝基甲苯	大鼠	口服	LD_{50} 268 mg/kg
	小鼠	口服	LD_{50} 1625 mg/kg
	人	皮下	LDL_0 50 mg/kg
水生生物			TLm_{96} 100~10 ppm
2,5-二硝基甲苯	大鼠	口服	LD_{50} 707 mg/kg
	小鼠	口服	LD_{50} 1231 mg/kg
水生生物			TLm_{96} 100~10 ppm
2,6-二硝基甲苯	大鼠	口服	LD_{50} 177 mg/kg
	小鼠	口服	LD_{50} 1000 mg/kg
水生生物			TLm_{96} 100~10 mg/kg
3,4-二硝基甲苯	大鼠		LD_{50} 177 mg/kg

名称	受试动物或人	给药途径	中毒情况	
苯酚	小鼠		LD_{50} 1414 mg/kg	
	水生生物		TLM_{96} 100~10 ppm	
	人	口服	TDL_{10} 14 mg/kg	
	人	口服	LDL_{10} 140 mg/kg	
	大鼠	口服	LD_{50} 414 mg/kg	
	大鼠	皮肤	LD_{50} 669 mg/kg	
	大鼠	腹腔	LD_{50} 250 mg/kg	
	大鼠	皮下	LDL_{10} 650 mg/kg	
	小鼠	口服	LD_{50} 360 mg/kg	
	小鼠	皮肤	TDL_{10} 4000 mg · kg ⁻¹ · 20 wi, 特征: 致癌	
	小鼠	皮下	LD_{50} 344 mg/kg	
	猫	皮下	LDL_{10} 80 mg/kg	
	猫	静脉	LDL_{10} 50 mg/kg	
	兔	口服	LDL_{10} 420 mg/kg	
	兔	皮肤	LDL_{10} 2000 mg/kg	
	兔	腹腔	LDL_{10} 620 mg/kg	
	甲酚	兔	皮下	LDL_{10} 620 mg/kg
兔		静脉	LDL_{10} 300 mg/kg	
豚鼠		腹腔	LDL_{10} 300 mg/kg	
豚鼠		皮下	LDL_{10} 450 mg/kg	
水生生物			TLM_{96} 100~10 ppm	
大鼠		口服	LD_{50} 1454 mg/kg	
小鼠		口服	LD_{50} 861 mg/kg	
m-甲酚		水生生物		TLM_{96} 10~1 ppm
		大鼠	口服	LD_{50} 242 mg/kg
		大鼠	皮肤	LD_{50} 620 mg/kg
	小鼠	口服	LD_{50} 828 mg/kg	
	小鼠	皮下	LDL_{10} 450 mg/kg	
	兔	口服	LDL_{10} 1400 mg/kg	
	兔	皮肤	LD_{50} 2050 mg/kg	
	兔	皮下	LDL_{10} 500 mg/kg	
	兔	静脉	LDL_{10} 280 mg/kg	
	猫	皮下	LDL_{10} 180 mg/kg	
豚鼠	腹腔	LDL_{10} 150 mg/kg		

续表

名 称	受试动物或人	给药途径	中 毒 情 况
o-甲酚	蛙	皮下	LDL_{50} 250 mg/kg
	大鼠	口服	LD_{50} 121 mg/kg
	大鼠	皮肤	LD_{50} 1100 mg/kg
	小鼠	口服	LD_{50} 344 mg/kg
	小鼠	皮下	LDL_{50} 410 mg/kg
	猫	皮下	LDL_{50} 55 mg/kg
	兔	口服	LDL_{50} 940 mg/kg
	兔	皮下	LDL_{50} 450 mg/kg
	兔	静脉	LDL_{50} 180 mg/kg
p-甲酚	豚鼠	静脉	LDL_{50} 360 mg/kg
	蛙	皮下	LDL_{50} 200 mg/kg
	大鼠	口服	LD_{50} 207 mg/kg
	大鼠	皮肤	LD_{50} 750 mg/kg
	小鼠	口服	LD_{50} 344 mg/kg
	小鼠	皮下	LDL_{50} 150 mg/kg
	猫	皮下	LDL_{50} 80 mg/kg
	兔	口服	LDL_{50} 620 mg/kg
	兔	皮肤	LD_{50} 301 mg/kg
	兔	皮下	LDL_{50} 300 mg/kg
	兔	静脉	LDL_{50} 180 mg/kg
	2,6-二硝基-o-甲酚	豚鼠	腹腔
蛙		皮下	LDL_{50} 150 mg/kg
人		吸入	TDL_{50} 1 mg/m ³ , 特征: 中枢神经中毒
大鼠		口服	LD_{50} 25 mg/kg
大鼠		皮肤	LD_{50} 200 mg/kg
大鼠		腹腔	LDL_{50} 28 mg/kg
小鼠		口服	LD_{50} 47 mg/kg
小鼠		腹腔	LD_{50} 19 mg/kg
豚鼠		皮肤	LDL_{50} 500 mg/kg
猫		吸入	LCL_{50} 40 mg/kg
2,6-二硝基-甲酚	水生生物		TLM_{96} 10~1 ppm
	小鼠	腹腔	LD_{50} 248 mg/kg
2-硝基-p-甲酚	大鼠	口服	LD_{50} 3360 mg/kg
2-硝基-m-甲酚	小鼠	腹腔	LDL_{50} 500 mg/kg

续表

名 称	受试动物或人	给药途径	中 毒 情 况
2,4,6-三硝基- <i>m</i> -甲酚	小鼠	腹腔	LDL_{50} 31 mg/kg
	小鼠	腹腔	LD_{50} 168 mg/kg
1,3,5-三硝基苯	大鼠	口服	LD_{50} 505 mg/kg
2,4,6-三硝基甲苯 黑素今	小鼠	口服	LD_{50} 572 mg/kg
	大鼠	口服	LDL_{50} 700 mg/kg
	猫	口服	LDL_{50} 1875 mg/kg
	猫	皮下	LDL_{50} 200 mg/kg
	兔	口服	LDL_{50} 500 mg/kg
	兔	皮下	LDL_{50} 500 mg/kg
	大鼠	口服	LD_{50} 200 mg/kg
	大鼠	腹腔	LDL_{50} 10 mg/kg
	大鼠	静脉	LDL_{50} 18 mg/kg
	小鼠	口服	LDL_{50} 500 mg/kg
	小鼠	静脉	LDL_{50} 19 mg/kg
	狗	静脉	LDL_{50} 40 mg/kg
豚鼠	皮下	LD_{50} 465 mg/kg	
豚鼠	静脉	LD_{50} 425 mg/kg	

注：本表的内容摘自 ADA 060354。