

卫生标准制（修）订项目编号：20222003

**职业接触乙草胺生物限值标准及生物标志  
物检测方法标准  
（职业接触乙草胺生物限值部分）**

**Occupational exposure limit for acetochlor in the air of workplace**

（征求意见稿）

**编 制 说 明**

**江苏省疾病预防控制中心**

2025 年 02 月 19 日

## 一、项目基本情况

### （一）任务来源与项目编号

《职业接触乙草胺生物限值标准及生物标志物检测方法标准》卫生健康标准项目由中华人民共和国国家卫生健康委员会于 2022 年立项，项目编号为 20222003。

### （二）各起草单位和起草人承担的工作

本项目主要参与人员见表 1-1。

表 1-1 项目人员情况表

序号	姓名	性别	职称/职务	单 位	所承担的工作
1	张 锋	男	技术服务部部长/主任技师	江苏省疾病预防控制中心	技术路线制定、现场协调、现场调查，标准的编制
2	窦建瑞	女	职业卫生科副科长/副主任医师	扬州市疾病预防控制中心	负责现场调查与生物样品采集、现场职业卫生调查
3	霍宗利	男	理化检验所副所长/副主任技师	江苏省疾病预防控制中心	负责乙草胺生物样本实验室检测
4	姚卫峰	男	教授	南京中医药大学	负责实验室检测，数据分析
5	刘 忻	男	实验室负责人/副研究员	江苏省疾病预防控制中心	负责数据分析、风险评估
6	王博深	男	副主任/副主任医师	江苏省疾病预防控制中心	负责内外暴露剂量的研究
7	徐 成	男	副主任医师	江苏省医药卫生学院	协助开展数据分析
8	陆春花	女	科长/主任医师	南通市疾病预防控制中心	协调用人单位现场调查与样品采集
9	王飞霞	女	科长/主任医师	泰兴市疾病预防控制中心	协调用人单位现场调查与样品采集

### （三）起草过程

#### 1、前期基础

2016 年起江苏省疾病预防控制中心以江苏省基地为研究对象，调查了乙草胺生产车间存在的职业病危害因素及关键控制点，对乙草

胺毒性及致癌性的研究进展进行了综述。2017 年，实验室开展的动物实验观察到乙草胺对小鼠存在多系统毒性，证实乙草胺可对小鼠肝肾功能造成不良影响。2020 年 10 月，工作场所中乙草胺职业接触限值及检测方法标准立项，2024 年顺利颁布。2020 年 7 月，该项目被中国疾病预防控制中心职业卫生与中毒控制所列为标准前期研究项目，在此期间在江苏省泰州市、南通市的生产企业收集了乙草胺作业人群的血、尿生物样本，并且研制了生物样本中乙草胺及其代谢物的检测方法，为进一步明确乙草胺的外接触及后期建立内接触生物限值做准备。实验室通过预实验和对乙草胺理化性质、生产工艺流程、国外检测方法等文献进行调研，确定了生物样本中乙草胺及其代谢物的检测方法。

## 2、项目启动

2022 年 9 月，标委会通过线上召开项目的启动会，项目负责人介绍了研究技术路线，并根据专家意见进行了修改。2022 年 11 月份课题组召开项目启动会，各相关单位派人参与，并且对各单位的具体任务进行了协调和分工。

## 3、工作进程

本项目的工作过程见表 1-2。

表 1-2 项目研制过程

时间	主要工作内容
2022.9---2020.11	召开课题启动会，前期工作准备
2022.12---2023.2	文献查阅，建立实验室检测方法
2023.3-2023.12	开展现场检测与接触人群职业健康体检、尿样和血样的采集，确定生物标志物种类
2024.1-2024.5	数据分析
2024.6---2024.12	重新采集接触人群样本，验证生物标志物的可行性
2025.1-2025.3	资料整理、数据统计分析，并向其他单位征求所制定标准的意见和建议
2025.4-2025.5	征求意见，收集反馈的意见进行修改
2025.6	标准预审
2025.9	标准送审

## 4、文本修改过程

### （1）起草初稿

2024 年 5 月-6 月对所得资料进行分析、整理和数据统计，在统计过程中发现文献中报道的巯基乙草胺（ACM）并不能作为低浓度乙草胺接触的生物标志物，因为在所有样本中几乎没有检测出，因此重点对乙草胺原型和代谢产物进行检测。2024 年 7 月-10 月通过 HPLC-MS 法对乙草胺及其三种代谢产物：2-甲基-6-乙基苯胺（EMA）、2,6-二乙基苯胺（DEA）、2-氯-N-(2-甲基-6-乙基苯基)乙酰胺（CMEPA），开展检测，共测量了 105 份暴露人群及 111 份对照人群体内乙草胺及其三种代谢产物的量，并建立了内外暴露关系。2024 年 12 月-2025 年 3 月编制标准文本和编制说明。

### （2）专家讨论

2025 年 3 月下旬召集各参与单位，讨论标准的初稿，并进行修订。

### （3）社会征求意见

2025 年 4 月，向疾病预防控制机构、职业病防治机构、高等院校、监督机构征求意见，对收集的意见进行整理，并按照要求进行修改。

### （4）社会意见研究处理过程和结果

2025 年 4 月，发出征询函 XX 份，回复 XX 份，未回复 X 份。本标准共征集意见 XX 条，其中 XX 条无意见，在有具体意见的 XX 条中 XX 被采纳，X 条意见未被采纳，具体见征求意见汇总表。

### （5）标委会委员意见及处理情况

202X 年 10 月中旬向标委会各位委员发出 XX 份意见征求函，回复 XX 份，未回复 XX 份，共收到 XX 条意见，其中 X 条为无意见，XX 条具体意见中 X 条未采纳，其余均予以采纳。

### （6）标委会预审会议意见及处理情况

202X 年 XX 月初在职业健康标委会预审会议上，根据会议纪要共收集整理审查意见 X 条，按照提出的意见进行修改。

(7) 研制过程中所做的重大修改和调整  
无。

(8) 标准审查结果及审查意见处理情况。

202X 年 X 月在职业健康标委会第一次终审会上，根据会议纪要共收集整理审查整体意见 X 条，具体意见 X 条，按照提出的意见进行修改。

## 5、项目完成情况。

202X 年 X 月 XX 日完成报批稿发送至秘书处，并在系统上提交。

## 二、与相关规范性文件和标准的关系

本标准作为推荐性国家职业卫生标准，与《中华人民共和国职业病防治法》配套。本标准属于《工作场所有害因素职业接触限值 第 1 部分：化学有害因素》(GBZ2.1)中的生物限值部分，是对 GBZ2.1 的补充和完善。

## 三、国外相关规定和标准情况的对比说明

美国职业安全与卫生研究所 (NIOSH)、职业安全与健康管理局 (OSHA)、美国政府工业卫生学家协会 (ACGIH) 及其他国家均未建立职业接触乙草胺生物限值。我国职业健康主管部门在 2024 年 5 月份发布了《工作场所有害因素职业接触限值 第 1 部分：化学有害因素》(GBZ 2.1—2019) 第 2 号修改单，增补了工作场所空气中乙草胺职业接触限值为 PC-TWA: 0.12mg/m<sup>3</sup>。

美国环保局规定地下水中乙草胺残留量不得超过 0.10 µg/L，我国在《生活饮用水卫生标准》(GB5749-2022) 中增加了乙草胺的限值为 0.02mg/L，日本“肯定列表制度”中规定乙草胺残留量的最低限量为 0.020 mg/kg。欧盟委员会于 2012 年决定不予除草剂乙草胺再登记，

主要是考虑到接触在乙草胺每日摄取容许量以上对人体的潜在危害，以及地表水中乙草胺代谢物对人体的危害，还不能排除基因毒性的存在。乙草胺几种代谢物对地下水的污染可能性极高，对水生生物有较高的风险，对食草的鸟类存在较长期的风险。当时的信息数据未能充分评估乙草胺对地下水污染的风险。

国内外现行法律、法规、规章、规范性文件和其他标准尚无职业接触乙草胺生物限值。有一些研究认为乙草胺对生物体各个系统有不同程度的毒性作用，美国环保署（USEPA）将其归为 2-B 类致癌物，USEPA 和欧盟环保署宣布乙草胺是广泛脊椎动物中可疑的内分泌干扰物，2017 年 10 月，联合国粮农组织《鹿特丹公约》化学品审查委员会（CRC）第十三次会议将乙草胺推荐列入《鹿特丹公约》附件三，审议通过了对农药乙草胺的最后管制行动通知，乙草胺列入危险化学品管制行列中。中国拥有庞大的人口基数，因而乙草胺的毒性作用受到持续关注，且除了职业接触外，环境接触、食入等都有可能，因此制定我国的乙草胺生物限值也具有一定的意义。

## 四、各项技术内容的依据

根据乙草胺毒理学资料、现场调查、生物样本中乙草胺浓度检测结果以及接触者健康体检结果，综合分析，建议我国职业接触乙草胺生物限值为：144 $\mu$ g/g Cr。

### 1、乙草胺基本性质

乙草胺的分子式为  $C_{14}H_{20}ClNO_2$ ，CAS 号为 34256-82-1，相对分子质量为 269.8，熔点( $^{\circ}C$ ):  $> 0$ ，沸点( $^{\circ}C$ ):  $> 200$ ，蒸气压大于 133.3 pa，纯品为淡黄色固体，原药因含杂质呈现深红色。性质稳定，不易挥发和光解，在空气中主要以气溶胶态存在（详见检测方法编制说明）。30 $^{\circ}C$ 时与水的相对密度为 1.11，不溶于水，易溶于有机溶剂。乙草胺

在正常环境条件下水解缓慢，半衰期在 1000 d 以上，降解后的主要产物为乙基磺酸（ESA）和草酸（OXA）。

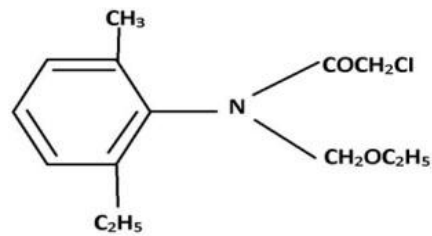


图 4-1 乙草胺分子结构式

2、生产、使用情况

乙草胺作为一种选择性芽前除草剂，主要经单子叶植物的胚芽或双子叶植物的下胚轴吸收，通过阻碍蛋白质合成抑制细胞生长，达到防除杂草的目的。乙草胺于 1994 年正式投入市场，并逐渐成为全球性除草剂品种之一，也是我国使用最多的 3 种除草剂（草甘膦、乙草胺、丁草胺）之一。2023 年乙草胺的全球产量约为 2 万吨，主要生产厂家包括美国孟山都公司和中国的江苏常隆、山东滨农、南通江山、山东中石药业、杭州庆丰等企业，总产能约为 14.6 万吨，产量在 5 万吨左右。其中，美国孟山都公司的产能约为 2 万吨。

在我国，乙草胺的生产企业数量较多。至 2023 年 5 月，乙草胺原药登记企业有 32 家，单剂和复配制剂登记企业超过 600 家。主要生产企业的产能如下：江苏常隆设计产能 3 万吨/年，南通江山设计产能 2 万吨/年，山东滨农和山东中石药业设计产能各为 1 万吨/年。

表 4-1 乙草胺主要生产厂家及产品（江苏）

公司名称	产品	产量(万吨/年)	生产方法	PD 号
泰兴常隆	乙草胺原药	1	MEA 酰化	PD20082427
江苏省南通南沈植保科技开发有限公司	85 %的乳油	1	复配	PD20161577
江阴苏利化学股份有限公司	水乳剂	0.5	复配	PD20140316
江苏汇丰科技有限	原药	1	MEA 酰化	PD20130623

### 3、乙草胺一般毒性、体内代谢研究资料

#### 3.1 体内代谢情况

乙草胺口服毒性研究发现乙草胺可经胃肠道迅速而广泛地吸收（48 小时内  $\geq 93\%$ ），在职业生产过程中乙草胺主要是以气溶胶形式经呼吸道和皮肤吸收，然而毒理学研究发现乙草胺经皮肤吸收量较少（恒河猴实验研究发现乙草胺的皮肤吸收量为  $9.7\%$ ）。乙草胺吸收后在体内广泛分布，在血液（而非血浆），肝脏，心脏，肺，脾和鼻甲中浓度最高。

乙草胺体内代谢研究发现，乙草胺被机体吸收后主要经尿液排出，且排泄速度较快，单次低剂量给药后最初 24 h 内排出量约占给药量的  $77\%$ ，全身消除反应发生在快速（ $\alpha$ ）阶段，半衰期为  $5.4 \sim 10.4$  h，缓慢晚期（ $\beta$ ）阶段，半衰期为  $129 \sim 286$  h。乙草胺在细胞色素 P450 同型酶 CYP3A4 和 CYP2B6 的作用下，在体内被分解为 2-氯-N-（2-甲基-6-乙基苯基）乙酰胺（CMEPA; 仲酰胺氯化物），而后代谢为 2-甲基-6-乙基苯胺（EMA），最终生成代谢产物二烷基苯醌亚胺。代谢途径为乙草胺  $\rightarrow$  CMEPA  $\rightarrow$  EMA  $\rightarrow$  p-OH-EMA。

乙草胺在体内的代谢过程大致分为两种，一是 O-脱烷基化而后葡萄糖醛酸化，二是谷胱甘肽（GSH）内源底物缀合，进一步降解为硫醇尿酸和硫代乳酸缀合物，二者随后进入肠肝循环后经尿液排泄，尿液中的酸代谢物进一步水解得到产物 2-乙基-6-甲基苯胺（EMA）。大鼠口服乙草胺后经 GSH 缀合途径代谢的主要产物是仲酰胺（仲酰胺甲基亚砷或乙草胺亚砷），该代谢物是乙草胺可能具有致癌性的主要因素。而在小鼠中，乙草胺主要代谢物为葡萄糖醛酸苷，代谢产生的葡萄糖醛酸苷经尿液进行排泄。恒河猴体内的乙草胺主要通过 GSH 缀合，随后经巯基尿酸途径代谢。由于灵长类动物胆汁排泄的分子量



阈值高于大鼠，体内乙草胺的代谢产物主要通过尿液排泄而非胆汁，因此灵长类动物体内不会形成致癌产物仲酰胺甲基亚砷。

肝脏作为人体代谢和生物转化的重要器官，乙草胺在肝内主要经细胞色素 P450 同型酶 CYP3A4 和 CYP2B6 作用下分解，形成的最终代谢产物二烷基酰亚胺、苯酰亚胺可与生物大分子发生加合反应，对机体产生损伤作用。在代谢物生成过程中，由于氧化反应和羧基化反应参与，导致大量活性氧的产生，活性氧可以引起脂质过氧化、DNA 损伤等，引起机体损伤。此外，肝癌细胞染毒实验发现，乙草胺可引起细胞膜损伤、细胞增殖抑制和细胞内氧化应激，细胞内氧化还原状态的改变可以抑制细胞周期、线粒体功能障碍、和胞内钙离子浓度失调，最终导致细胞凋亡。细胞凋亡实验可见乙草胺对细胞毒性成剂量依赖性。

有研究表明，在 24 小时内商业使用乙草胺人群的尿液样本中，确定巯基乙草胺（ACM）是乙草胺的代谢物（图 4-2），研究对象在收集尿液的当天或前一天使用了乙草胺。使用者尿液样本的 ACM 浓度范围为 0.5~449mg/L（0.3-121mg/g 肌酐）；研究发现 ACM 占乙草胺衍生代谢物总量的 42%；然而，随着暴露水平的降低（基于乙草胺代谢物总量水平），ACM 成为乙草胺代谢物含量较少的代谢物（<17%）。在分析的尿样中也测定了未代谢的乙草胺。高暴露（ACM>100mg/L），乙草胺原型约占代谢产物总量的 0.8%（低于 ACM 浓度的 2%）。而在较低的暴露量下（ACM<10mg/L），ACM 和乙草胺的浓度相似。Barr 等使用高效液相色谱-串联质谱法检测了 ACM 的浓度，并确定高暴露情况下，ACM 是职业接触乙草胺后的主要代谢物。



图 4-2 乙草胺及其代谢产物化学结构图

Li 等研究了动物中乙草胺的代谢组学，采用超高效液相色谱-质谱（UPLC-MSMS）技术，在两个时间点采集大鼠尿液样本，进行代谢组学分析。结果表明，长期使用乙草胺可引起大鼠肝、肾损害和抗氧化系统功能障碍。尿代谢组学分析表明，高、低剂量乙草胺可引起大鼠尿中泛酸（减少 0.486 倍）、尿嘧啶（减少 0.419 倍）、壬二酸（减少 0.445 倍）、L-酪氨酸（减少 0.410 倍）的水平发生显著变化，而尿中 d-葡萄糖醛酸（增加 8.389 倍）和 2-乙基-6-甲基-N-甲基-2-氯乙酰苯胺增加，特别是 2-乙基-6-甲基-N-甲基-2-氯乙酰苯胺在各暴露组均检测到，而在对照组中未检测到，表明该指标可作为大鼠乙草胺暴露的早期敏感指标。

### 3.2 一般毒性资料

(1)急性毒性:在大鼠毒性研究中,乙草胺急性口服  $LD_{50}$  为 1929 mg/kg,兔的急性皮肤  $LD_{50}$  为 4166 mg/kg (50 %乳油),大鼠的急性吸入  $LC_{50}$  大于 2.07 mg/L,以上结果表明乙草胺属于低毒类农药。在乙草胺对家兔的皮肤致敏实验中,95%浓度的乙草胺原药对兔的皮肤具有严重的刺激作用,对兔眼有轻微刺激性。此外,通过 Buehler 试验和 Magnusson 及 Kligman 最大化试验测定,对豚鼠来说,乙草胺属皮肤弱致敏农药。在小鼠体外成纤维细胞试验中,乙草胺的光毒性呈阳性反应。急性毒性数据具体见表 4-2。

表 4-2 乙草胺的急性毒性

物种	品系	性别	途径	纯度 (%)	LD <sub>50</sub> (mg/kg bw) or LC <sub>50</sub> (mg/L)
大鼠	SD	雄性	经口	96.3	2389
		雌性			1929
					2148 (综合)
大鼠	SD (CD)	雄性	经口	90.5	4238
		雌性			4015
兔	新西兰白兔	雄性	皮肤	96.3	4166(综合)
		雌性			
大鼠	SD	雄性	皮肤	90.5	> 2060
		雌性			
大鼠	SD	雄性	吸入	92.5	> 3.0
		雌性			
大鼠	Wistar	雄性	吸入	89.4	> 4.46
		雌性			3.99
大鼠	Wistar	雄性	吸入	90.4	> 2.07
		雌性			
兔	新西兰白兔	雄性	皮肤刺激	96.3	轻度刺激
		雌性			
兔	新西兰白兔	雄性	皮肤刺激	89.4	重度刺激
		雌性			
兔	新西兰白兔	雄性	眼刺激	96.3	轻微刺激
		雌性			
兔	新西兰白兔	雄性	眼刺激	89.4	轻微刺激
		雌性			
豚鼠	哈特利	雄性	皮肤致敏	96.3	阳性 (Buehler 测试)
		雌性			
豚鼠	邓肯哈特利	雄性	皮肤致敏	89.4	阳性 (最大化测试)
		雌性			
小鼠成纤维细胞	小鼠(Balb/c 3T3 克隆 A31)		光毒性	96.1	阳性

人误服乙草胺后，以消化道症状为主，表现为恶心、呕吐、腹痛、腹泻、口腔黏膜损害（糜烂、溃疡等），严重者可出现肝、肾功能损伤和（或）头昏、头痛等神经系统损伤。此外，临床病例中发现酰胺

类除草剂中毒后,可见患者因发生高铁血红蛋白血症而出现化学性青紫<sup>[7]</sup>,其中毒机制可能为乙草胺进入机体后经肝脏非特异性酰胺酶作用后被水解为 3,4-二氯苯胺,该代谢产物能导致机体发生高铁血红蛋白血症,使红细胞失去携氧功能,引起组织细胞缺氧损伤。

## (2) 短期和亚慢性毒性

乙草胺短期和亚慢性毒性研究中发现,乙草胺对小鼠、大鼠和犬的毒作用表现为体重减轻,血液指标及临床生化指标的改变。大鼠 29 天乙草胺毒性研究中,乙草胺经口染毒浓度为 0 ppm、300 ppm、600 ppm、1200 ppm、2400 ppm、4800 ppm 和 9600 ppm (相当于雄鼠的 0 mg/kg/d、33.3 mg/kg/d、67.7 mg/kg/d、132 mg/kg/d、267 mg/kg/d、519 mg/kg/d 和 1012 mg/kg/d,雌鼠为 0 mg/kg/d、35.2 mg/kg/d、69.3 mg/kg/d、139 mg/kg/d、279 mg/kg/d、539 mg/kg/d 和 1081 mg/kg/d),在 1200 ppm (132 mg/kg/d) 时可观察到受试对象体重增量减少和凝血酶原时间缩短,NOAEL 值为 600 ppm (相当于 67.7 mg/kg/d)。

在一项为期 91 天的小鼠毒性研究中,乙草胺经口染毒浓度分别为 0 ppm、800 ppm、200 ppm 和 6000 ppm (相当于 0 mg/kg/d、120 mg/kg/d、300 mg/kg/d 和 900 mg/kg/d),于 6000 ppm (900 mg/kg/d) 浓度处可观察到体重减少,NOAEL 值为 2000 ppm (300 mg/kg/d)。

对大鼠进行为期 3 个月的毒性研究,乙草胺饲养浓度为 0、800、2000 ppm 和 6000 ppm (雄鼠相当于 0 mg/kg/d、53.2 mg/kg/d、134 mg/kg/d 和 460 mg/kg/d,雌鼠相当于 0 mg/kg/d、69.3 mg/kg/d、173 mg/kg/d 和 530 mg/kg/d),在 800 ppm 浓度时可分别观察到饲料消耗和体重减少。

在以上大鼠和小鼠的亚慢性毒性研究中,总 NOAEL 值为 200 ppm (相当于 16.1 mg/kg/d),总 LOAEL 值为 800 ppm (相当于 53.2 mg/kg/d)。

在一项对犬为期 91 天的毒性研究中,以 0 mg/kg/d、2 mg/kg/d、

10 mg/kg/d 或 60 mg/kg/d 的剂量给予乙草胺胶囊，在浓度为 60 mg/kg 组内可观察到研究对象出现相应的乙草胺毒性症状，如体重增加减少、肝脏的相对重量增加、血清 ALT 活性增加、血糖水平降低，以及血红蛋白、血细胞比容和红细胞计数减少。研究发现，乙草胺对狗的亚慢性毒性的 NOAEL 值为 10 mg/kg/d。

### （3）慢性毒性及致癌性

部分研究发现低毒类农药乙草胺原药对大鼠、小鼠具有致肿瘤作用，其作用机制主要为乙草胺在大鼠的 P450s 酶系的作用下形成具有致癌作用的中间产物二烷基醌亚胺，此化合物能增加大鼠鼻癌、胃癌和肝癌的发生率。早在 1996 年，Ashby 研究发现，乙草胺染毒后，可以明显地在大鼠鼻上皮中观察到肿瘤发生，但是，进一步研究证实这种鼻上皮肿瘤对大鼠的生命没有任何威胁，对该肿瘤细胞的 DNA 进行检测，结果 DNA 没有发现任何损伤。Green T 等<sup>[9]</sup>报道了乙草胺可增加鼻腺瘤的发生率，并对鼠鼻上皮细胞有明显的致癌性。Hurley P.M 等则发现乙草胺还能引起雌性的小鼠和大鼠的甲状腺肿瘤的发生。

在一项为期 27 个月的大鼠长期毒性和致癌性研究中，乙草胺喂饲浓度分别为 0 ppm、500 ppm、1500 和 5000 ppm（雄性相当于 0 mg/kg/d、22 mg/kg/d、69 mg/kg/d 和 250 mg/kg/d，雌性相当于 0 mg/kg/d、30 mg/kg/d、93 mg/kg/d 和 343 mg/kg/d），在 500 ppm（相当于 22 mg/kg/d）浓度下观察到雄性大鼠体重下降，该剂量远高于最大耐受剂量（MTD）。在 1500 ppm（相当于每天 69 mg/kg）时可观察到鼻肿瘤的发病率增加。

在第二项研究中，大鼠的乙草胺染毒浓度为 0 ppm、40 ppm、200 ppm 和 1000 ppm（雄鼠相当于 0 mg/kg/d、1.9 mg/kg/d、9.4 mg/kg/d 和 47.5 mg/kg/d，雌鼠相当于 0 mg/kg/d、2.4 mg/kg/d、11.8 mg/kg/d、60 mg/kg/d），在 1000 ppm（47.5 mg/kg/d）浓度下可见雄鼠体重下降，雌鼠总体胆红素水平升高，GGT 活性和胆固醇水平升高，鼻粘膜乳

头状腺瘤的发生率增加。NOAEL 值为 200 ppm(相当于 9.4 mg/kg/d)。

在第三项研究中,大鼠喂饲 0 ppm、18 ppm、175 ppm 和 1750 ppm 浓度的乙草胺 24 个月(雄鼠相当于 0 mg/kg/d、0.67 mg/kg/d、6.4 mg/kg/d 和 66.9 mg/kg/d,雌鼠相当于 0 mg/kg/d、0.88 mg/kg/d、8.5 mg/kg/d 和 92.1 mg/kg/d),以体重减少、饲料消耗减少以及眼睛发生的变化(视网膜外变性)作为毒性指标,乙草胺 NOAEL 值为 175 ppm(相当于 6.4 mg/kg/d),在 1750 ppm(每天 66.9 mg/kg/d)时可观察到腺瘤和鼻上皮癌和甲状腺腺瘤发生率增加。在以上大鼠的三项长期毒性研究中,全身毒性的总 NOAEL 值为 200 ppm(相当于 9.4 mg/kg/d),LOAEL 值为 500 ppm(相当于 22 mg/kg/d)。

#### (4) 遗传毒性

遗传毒性研究发现,乙草胺在体外基因突变测定中表现出弱阳性反应。在毒性浓度下,乙草胺在人淋巴细胞中作为一种染色体致裂剂存在,这种反应可能是因为乙草胺的代谢产物氯甲基与 GSH 发生缀合反应。然而,体内试验(如:大鼠骨髓染色体畸变试验,大小鼠微核试验和几种显性致死突变试验)中并未观察到乙草胺致畸性或其他遗传毒性,在大鼠肝细胞体外非程序 DNA 合成测定中也未发现 DNA 损伤。在肝 GSH 耗竭情况下,于严重肝毒性相关的高剂量水平(2000 mg/kg,其高于 LD<sub>50</sub> 值)处,可观察到大鼠体内肝细胞非程序 DNA 合成实验呈弱阳性反应,总的来说,由于体内遗传毒性证据的缺乏,乙草胺在体内可能不具有遗传毒性。

#### (5) 神经毒性

在一项为期 93 天的大鼠神经毒性研究中,给予 0 ppm、200 ppm、600 ppm 或 1750 ppm 的浓度的乙草胺喂饲(雄鼠相当于 0, 15.4、47.6 和 139 mg/kg/d,雌鼠相当于 0 mg/kg/d、18.3 mg/kg/d、55.9 mg/kg/d、166.5 mg/kg/d),在 1750 ppm 浓度下可观察到大鼠体重减少,而未观察到相关的神经毒性,在 1750 ppm(139 mg/kg)浓度范围时仍无证

据证明乙草胺具有神经毒性或致机体产生神经病理学改变。据此，粮农组织/世界卫生组织农药残留联席会议得出结论，乙草胺不具有神经毒性。

#### （6）甲状腺毒性

乙草胺已被确定为潜在的内分泌干扰物（EDCs）。研究表明乙草胺可能通过影响下丘脑-垂体-甲状腺轴（HPT 轴）相关基因的表达扰乱甲状腺的正常功能，从而干扰两栖类动物的发育。在鱼类毒性研究中发现，乙草胺可以诱导甲状腺激素相关基因在组织中的特异性表达，如，乙草胺促进被污染水域中蝌蚪体内甲状腺激素  $T_3$  的表达以及促进 TR3J 的 mRNA 的表达，诱导前肢提前出现。Crump 等发现乙草胺可加速  $T_3$  介导的两栖类动物如非洲爪蟾（*Xenopus laevis*）和牛蛙蝌蚪（*Rana catesbeiana*）的变态发育，环境浓度剂量的乙草胺接触就可诱导  $tr\beta$  基因表达水平的显著上升。Li 等发现连续接触 21 天，乙草胺可使成年稀有鮕鲫血液中  $T_4$ 、 $T_3$  的含量整体下调。另一项研究则发现连续接触 21 天，乙草胺可明显抑制稀有鮕鲫幼鱼体内甲状腺激素受体基因  $tr\alpha$ 、脱碘酶基因（ $dI$ 、 $d2$ ）、 $nis$  等基因的表达，然而在成年鱼肝脏内  $tr\alpha$  基因却呈现出高表达现象。这些结果均表明，乙草胺可以诱导成熟鮕鲫体内甲状腺相关基因的组织特异性表达。

#### （7）对生殖功能的影响

在对非洲爪蟾进行乙草胺性腺毒性研究中发现，变态期后的性腺内出现异常睾丸，虽总体上表现为睾丸，但带有部分卵巢特征，并有早期的卵细胞存在。该结果证明乙草胺对非洲爪蟾的睾丸发育有雌性化诱导的倾向，对内分泌--生殖系统具有潜在的雌激素诱导效应。Hayes 等报道了施用乙草胺等除草剂后蟾蜍会出现雌性化的现象。杨晓梅等<sup>[15]</sup>研究发现乙草胺对中华大蟾蜍早期胚胎发育具有明显的致畸致死效应，且随着乙草胺浓度的增加胚胎致畸致死效应增强。此外，乙草胺不仅会干扰水生动物的生殖系统，还会影响高等动物的生殖系

统发育。有报道发现乙草胺可导致雄性大鼠和小鼠的精子畸形，严重影响其正常的生殖能力。职业性接触乙草胺农药的男工精液实验中发现接触组的精液量、精子活动度和 VAP 均显著低于对照组，精液量异常率、精子活动度异常率及精子总畸形发生率均显著高于对照组，以上结果说明乙草胺不仅干扰性腺发育，更影响人和动物的生殖功能。

#### （8）发育毒性

在大鼠中有两项发育毒性研究。第一个研究中，每日乙草胺口服灌胃剂量分别为 0 mg/kg、40 mg/kg、150 mg/kg 和 600 mg/kg，孕鼠的毒性 NOAEL 值为 150 mg/kg/d。在 600 mg/kg 处可以观察到死亡，体重减少和饲料摄入减少，水消耗增加。胎儿的 NOAEL 值为 150 mg/kg/d，在 600 mg/kg 时可见胎儿平均体重的减少和骨化降低。

第二项研究则发现，每天口服灌胃乙草胺浓度分别为 0 mg/kg、50 mg/kg、200 mg/kg 和 400 mg/kg，孕鼠的毒性 NOAEL 值为 200 mg/kg，胎儿的毒性 NOAEL 值为 400 mg/kg/d。在浓度为 400 mg/kg 可见胚胎平均体重减少和骨化降低。

综上，大鼠母体毒性的总 NOAEL 值和 LOAEL 值分别为 200 mg/kg 和 400 mg/kg。大鼠胚胎毒性的总 NOAEL 值和 LOAEL 值分别为 400 mg/kg 和 600 mg/kg。

#### （9）致突变

中华蟾蜍致突变研究发现，乙草胺给药浓度与细胞核异常率呈线性相关性。彗星实验显示乙草胺浓度与彗星 Oliver 尾矩呈线性相关，表明乙草胺对中华蟾蜍蝌蚪具有遗传毒性<sup>[18]</sup>。

TK 基因突变试验及小鼠微核试验显示，在 0.375 µl/mL 和 605 mg/kg 浓度下，95 % 的乙草胺原药无诱导小鼠骨髓细胞染色体损伤及致 TK6 细胞基因突变的作用。

雄性大鼠乙草胺染毒实验发现，在 1000 mg/kg 浓度下，未观察到乙草胺对 AP 大鼠生殖细胞产生致突变性。



### （10）参考剂量

粮农组织/世界卫生组织农药残留联席会议确定了乙草胺每日可接受摄入量（ADI）为 0 mg/kg ~0.01 mg/kg，安全系数为 100。

乙草胺的急性参考剂量（ArfD）为 1 mg/kg，该值是基于兔发育毒性 NOAEL 值 100 mg/kg 计算得到的（安全系数为 100）。

### 3.3 病例报道

目前，还未见生产过程中作业人群因接触乙草胺而引起职业中毒和田间施用对施用者造成不良影响的报道。查阅 2003 年至今关于乙草胺与健康影响的文献 43 篇，未见涉及剂量-反应关系的研究。

孙守田等报道山东省某中心医院接诊一名口服乙草胺约 250 mL 的女性患者，服后 0.5 h 出现上腹部及咽部不适，伴喘憋、呼吸困难，无意识丧失及肢体抽搐，无胸痛，无肌肉酸痛、压痛，入院后诊断为急性中毒乙草胺中毒。心脏彩超检查，提示出现心肌损伤<sup>[20]</sup>。

于光彩等报道了 7 例口服乙草胺急性中毒就诊病人，3 例服药量 30 mL ~50 mL，2 例服用量 60 mL ~80 mL，1 例 120 mL，1 例 200 mL。中毒患者主要表现为消化道症状，5 例患者出现明显的恶心、呕吐，3 例伴有腹痛，3 例自述咽喉不适，1 例仅伴有恶心、无呕吐，仅 1 例出现口腔黏膜轻度糜烂，并出现四肢抽搐，血压下降、呼吸抑制、意识障碍；3 例患者出现嗜睡、乏力；2 例出现头疼、头晕、胸闷、心悸；1 例患者未出现明显不适。实验室检查丙氨酸转氨酶（ALT）和（或）天冬氨酸转氨酶（AST）升高 4 例，脑电图及肌电图异常 1 例。

沈良儒等报道了 15 例重度乙草胺中毒患者，口服乙草胺剂量自 100 mL ~250 mL 不等。15 例患者中昏迷 5 例，嗜睡伴胸闷、恶心、呕吐 10 例。

陆东健等人报道 1 例口服乙草胺就诊病人，患者口服乙草胺乳油浓度为 50%，服药量为 200 mL，出现头晕、流涎等症状，服毒后 8 h，

患者出现神志不清、全身抽搐、双眼上视、口吐白沫等症状，头部CT显示脑水肿，后因器官衰竭死亡。

付盈菊回顾研究了30例乙草胺中毒患者的临床资料，口服乙草胺原药100 mL~450 mL，无死亡病例，30例中毒患者后均有不同程度的消化道症状，如恶心、呕吐，腹痛、咽痛、口腔溃疡、舌溃疡、头痛、头昏15例；胸闷、心悸11例，占36.7%；黑便1例，占3.3%；肝功能损害12例，主要表现为ALT升高；尿素氮升高18例；血肌酐升高5例；心肌酶升高8例；胸片合并肺感染5例，血常规白细胞均有不同程度增高，无昏迷病例。

戴萍等报道了一例乙草胺报道1例大剂量乙草胺中毒以肝功能损伤为突出特点患者，入院时患者肝功能正常，入院第二天谷丙转氨酶、谷草转氨酶急剧升高，结合病史考虑乙草胺中毒导致急性肝损伤。

综上乙草胺中毒的临床表现有：（1）口服乙草胺后首先出现恶心及呕吐、头昏、乏力、腹痛、喉咙疼等症状，重症患者可伴有心、脑、肝、肾等器官脏器功能损伤甚至嗜睡、昏迷等神经系统损害；（2）有部分患者出现低（高）血钾、低氧血症、肺部感染、异常的胸部X摄片、代谢性酸中毒；（3）可导致高铁血红蛋白症出现化学性青紫，严重者可导致血压下降、肢体抽搐、意识障碍甚至死亡；（4）死亡原因一般是多脏器衰竭。

### 3.4 毒性靶器官及关键效应指标的确认

陈坚峰等通过亚慢性毒性试验结果分析认为乙草胺的靶器官可能为肝脏和肾脏，宋仙平等在通过对小鼠进行30天染毒实验观察其系统毒性时发现，给药组小鼠随着乙草胺给药剂量的增加、给药时间的延长，出现活动减少、毛发光泽度消失、进食量明显减少等表现。体重总体上呈增加趋势，但随着给药浓度的升高体重增加量减少。心、肝、脾、肾、附睾的脏器系数随着染毒浓度的增加而升高。与对照组相比，三个染毒组的BUN和CREA水平显著降低（ $P<0.001$ ）；500

mg/kg 和 1000 mg/kg 组的 CHO 水平显著升高 ( $P<0.001$ ); ALT, AST, TG 浓度在 1000 mg/kg 组明显升高 ( $P<0.001$ ), 表明肝脏和肾脏或为乙草胺主要靶器官。亚慢性毒性研究中, 以 96 %浓度的乙草胺分别以 0 mg/kg、200 mg/kg、800 mg/kg、3200 mg/kg 的剂量喂饲大鼠, 根据各剂量组的摄食量, 实际染毒剂量雌鼠分别为 0 mg/kg/d、16.8 mg/kg/d、65.1 mg/kg/d、262.7 mg/kg/d; 雄鼠分别为 0 mg/kg/d、14.9 mg/kg/d、59.6 mg/kg/d、252.8 mg/kg/d。结果显示, 乙草胺其受损靶器官可能是肝脏、肾脏; 但是乙草胺对动物的损害存在剂量依赖性, 雌、雄大鼠亚慢性经口毒性试验最大无作用剂量分别为 65.1 mg/kg/d 和 59.6 mg/kg/d; 低于该接触剂量, 则不能证实乙草胺对实验动物造成了亚慢性损害。EPA 进行乙草胺健康风险所依据的是 1 年犬喂养实验, 该项研究观察到乙草胺染毒导致犬只 ALT 升高及肾脏的组织学改变, 推导出 NOAEL 为 2 mg/kg/d, LOAEL 为 10 mg/kg/d。评估口服乙草胺的病人报道中, 口服乙草胺开始出现消化道症状的病人是 66 %, 如恶心、呕吐、腹痛、咽痛等, 发生肝功能损伤的为 54.7 % (高者可达 86.7%, 13/17), 主要表现为 ALT 升高, 临床表现为中枢神经系统症状, 如头昏、头痛、嗜睡、昏迷等, 的为 15.1 %, 出现胸片合并肺部感染者为 9.4 %, 目前仅一例报道口服乙草胺后出现癫痫症状。乙草胺中毒机制主要是在肝内经非特异性酰胺酶作用, 迅速水解为相应的酸或在某些情况下以原形排除, 从而影响机体组织所需的氧化磷酸化过程, 导致组织细胞缺氧损伤。综上, 选择肝脏和肾脏作为乙草胺的靶器官, 以肝功能和肾功能指标作为关键效应指标进行研究。

## 4、流行病学调查

### 4.1 调查对象的选择

#### 4.1.1 人员选择

在我省选择 2 家有代表性的生产企业进行现场调查。调查对象的

选择原则有：（1）企业产量较大，年产量在 1 万吨以上的；（2）生产工艺具有一定的代表性；（3）人员相对固定，且乙草胺车间仅生产乙草胺原料药或其制剂；（4）近 2 年一直处于生产状态，产能在实际产能的 80 %以上；（5）研究对象近 2 年较少接触其他农药。本次调查实际覆盖了江苏省内乃至国内乙草胺产能最大的两家企业。

经过调查乙草胺合成过程中的环节主要是酰化、醚化、缩合、脱溶等。因此在研究过程中将接触酰化、醚化、缩合和脱溶工艺过程等乙草胺车间人员作为接触组，将不接触乙草胺的人群作为对照组。两组共 206 人（暴露 105 人，对照 111 人），两组均衡性检验见表 4-3，两组吸烟、饮酒（日常性）及性别分布均无统计学意义。

表 4-3 受试人群均衡性研究表

	接触	对照	$\chi^2 / t$	<i>P</i>
性别			0.024	0.876
男	86	90		
女	19	21		
年龄	30.3±8.3	32.2±6.9		
BMI 指数	24.56±4.4	24.6±3.7	-0.108	0.914
吸烟			0.396	0.529
是	29	35		
否	76	76		
饮酒			/	0.475*
是	1	0		
否	104	111		
总人数	105	111		

注：\*为精确度检验

#### 4.1.2 现场采样与实验室检测

现场空气样品的采集和实验室检测参照 GBZ/T300.165-2024《工作场所空气有毒物质测定 第 165 部分：乙草胺》。

#### 4.1.3 健康检查

在开展职业健康检查前，首先由体检工人签署知情同意书，体检项目包括一般的五官科、内外科、血常规、尿常规、肝肾 B 超、心

电图、超千伏胸片、肺功能等。健康检查由研究基地选择的职业健康检查机构承担。

#### 4.1.4 尿中乙草胺浓度的检测

生物样本尿中乙草胺浓度的检测参见本标准的配套检测方法部分。

### 4.2 生物标志物的确认

#### 4.2.1 乙草胺体内代谢过程

如前所述，综合文献，乙草胺在体内最终产生能与 DNA 反应的二烷基苯醌亚胺。这一途径中的重要中间产物包括乙草胺产生的 2-氯-N-(2-甲基-6-乙基苯基)乙酰胺 (CMEPA)。随后，CMEPA 的代谢会产生 2,6-二乙基苯胺 (DEA) 和 2-甲基-6-乙基苯胺 (MEA)，它们通过对位羟化和随后的氧化作用转化为可能的致癌产物二烷基苯醌亚胺。Coleman 等研究表明大鼠肝微粒体可以将乙草胺代谢为 CMEPA (0.065 nmol/min/mg)，而人类肝微粒体只能将乙草胺代谢为 CMEPA (0.023 nmol/min/mg)。研究确定，无论是老鼠还是人类的肝脏都能将 CMEPA 代谢为 MEA (分别为 0.308 nmol/min/mg 和 0.541 nmol/min/mg)。老鼠和人类的肝脏微粒体能代谢 MEA (分别为 0.035 nmol/min/mg 和 0.069 nmol/min/mg)，负责人类代谢乙草胺细胞色素 P450 同工酶是 CYP3A4 和 CYP2B6。Gustin CA 等通过生物监测方法评估了农业上使用乙草胺的内暴露剂量，尽管开放式舱室施药器处理的公顷数较少，但它们与封闭式舱室施用器相比，暴露量明显更高(平均吸收乙草胺的量在 0.348mg/d, 0.192mg/d)，但未追踪到该浓度下的健康不良事件。从 2020 年开始对接触乙草胺人群进行生物监测，结果表明 ACM 全部未检出，而乙草胺原型和代谢产物 2-甲基-6-乙基苯胺 (MEA)、2, 6-二甲基苯胺 (DEA)、2-氯-N- (2-甲基-6-乙基苯) 乙酰胺(CMEPA)的检出率分别为 66.2%、60.5%、39.5%、22.4%，因

现场检测空气中乙草胺浓度最高仅为  $0.14\text{mg}/\text{m}^3$ ，职业接触限值 PC-TWA 为  $0.12\text{mg}/\text{m}^3$ ，接触浓度并不高，同时 ACM 均未检测，结合乙草胺的体内代谢动力学及半衰期，我们采集班后尿作为本次以乙草胺原型作为生物监测指标。

#### 4.2.2 尿样采集时间

鲜有文献报道乙草胺生物样本检测的采集时间，有文献报道采集 24h 混合尿开展检测。本研究采集了研究对象班前（上班前 1 小时）、班后（下班后 1 小时内）尿，对其乙草胺浓度开展检测。从 44 份班前、班后尿中均检出的样本分析，班前高于班后的仅 9 份样本，且相差较为接近，其余的均是班后高于班前，在班后尿中浓度高于  $1\mu\text{g}/\text{L}$  时，全部班后高于班前，并且两者之间成一定的相关性（ $r=0.941$ ， $P<0.01$ ），相关性分析见图 4-3。

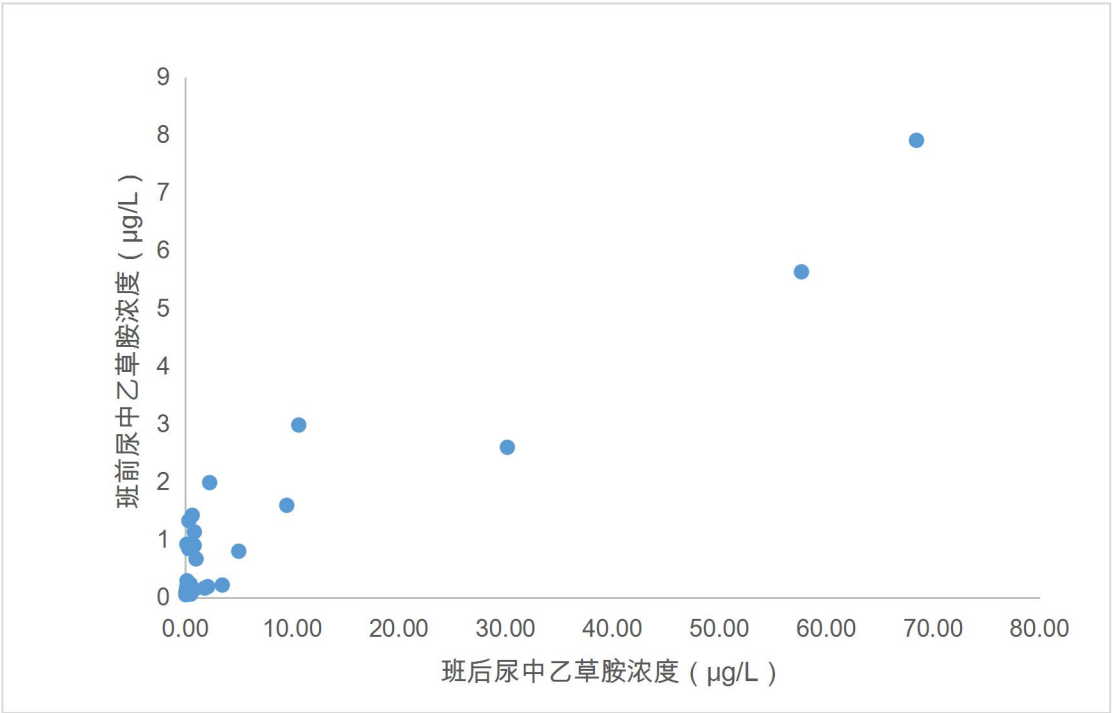


图 4-3 班前、班后尿中乙草胺浓度关系图

#### 4.2.3 人群暴露研究

##### (1) 残留量

乙草胺是一种芽前除草剂，可防除一年生禾本科杂草和某些一年

生阔叶杂草，适用于玉米、棉花、花生和大豆田除草。王全胜等残留田间试验中采集的鲜玉米、籽粒和秸秆实际样品进行了检测。结果表明，在试验样品中均未检测出乙草胺、莠去津及两者代谢物残留。刘峰等对六省市玉米收获期乙草胺最大残留量进行测定，结果表明玉米中残留最大值为 0.03mg/kg[乙草胺、EMA、2-(1-羟乙基)-6-甲基苯胺之和]。苏明明等 2010-2012 年测定阳性样本中乙草胺平均含量在 0.03mg/kg，而花生中的含量现有报告目前国内报告的花生中含量最高的为 11.0μg/kg。国外有报道在越南某些省份大葱、莴苣、芥菜中乙草胺的残留中位数分别为：13.4ng/kg、4.7 ng/kg、13.9 ng/kg，大部分样品乙草胺浓度超过最大残留值。

## (2) 人群摄入量

刘峰等评估了我国全饮食暴露的估算每日摄入量，进行体重标化后每天摄入乙草胺最大为 0.03456mg，远小于 0.63mg 的每日允许摄入量。另一位研究者评估了玉米和大豆饮食暴露标化后的乙草胺每日摄入量为 0.048mg，危险商 7.6%，为极低风险。

## (2) 生物样本中含量

国内外对生物样本中的乙草胺含量报道较少，近 20 年国内仅查到一篇，赵京津等报道了一名病人血中乙草胺含量为 5.02μg/mL。Barr 报告了乙草胺农药施用者尿中乙草胺及其代谢产物的浓度，在低水平的 ACM 中，ACM 和乙草胺原型平均浓度分别为 1.1μg/L、1.47μg/mL，而在高浓度 ACM 中则为 284μg/mL、5.27μg/mL。在泰国的一项调查中，喷洒乙草胺结束后乙草胺代谢产物 EMA 的浓度范围为 1.2-3849.8μg/g 肌酐，但未报道乙草胺原型含量。在一起自杀的事件中，检测到一名病人血液中乙草胺浓度为 137ng/mL。

我们检测了 138 名普通人群（非农民、非从事农药生产和喷砂的人员）尿中乙草胺及其代谢产物的浓度，结果表明乙草胺原型及上述三种代谢产物（MEA、DEA、CMEPA）中除代谢产物 CMEPA 外（检

出率 25.4%), 其余均未检出, 且 CMEPA 浓度中位数为 0.06 $\mu\text{g/L}$  (方法检出限为 0.04 $\mu\text{g/L}$ )。

### 4.3 流行病学调查结果

#### 4.3.1 生产工艺流程

调查企业乙草胺生产工艺流程主要有 2 种, 一种是 MEA 酰化工艺: 2,6-甲乙基苯胺与氯乙酸和三氯化磷进行反应, 生成 2,6-甲乙基-氯代乙酰替苯胺; 乙醇与多聚甲醛在盐酸存在下反应, 醚化后得氯甲基乙基醚; 最后 2-甲基-6-乙基氯代乙酰替苯胺与氯甲基乙基醚进行缩合反应, 即制得乙草胺。工艺流程图见图 4-4。

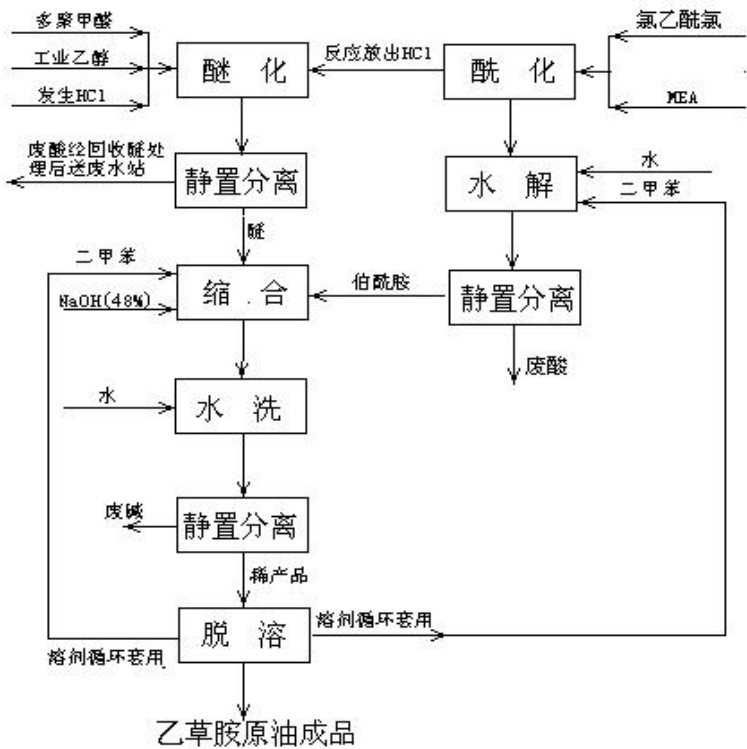


图 4-4 乙草胺生产工艺方框图

另一种是 MEA 甲亚胺工艺: 2-乙基-6-甲基苯基胺 (MEA) 与甲醇水溶液进行反应, 经相分离, 共沸脱水法制取 2-乙基-6-甲基苯基亚胺 (甲亚胺), 经氯乙酰氯酰化, 之后在过量的无水乙醇中进行醇化反应制得乙草胺。

MEA 的甲亚胺工艺中需采用 37% 的甲醛水溶液进行, 但制成的



甲亚胺品质较差，对后续反应有影响。反应中采用过量的无水乙醇，伴随较多的稀乙醇废水，造成乙醇的消耗较高。由于工艺过程中存在的工艺难度和后续稀乙醇的复杂处理问题，目前国内生产乙草的企业均未采用此项技术。

(2) 调查企业职业卫生基本情况

目前已完成的两家现场调查的企业职业卫生基本情况见表 4-4。

表 4-4 调查企业基本情况表

企业名称	个人防护措施	受试人数	现场基本情况	接触时间
常隆农化	作业人员均佩戴防毒口罩、包装时佩戴乳胶手套	30	自动生产，装置均室内布置，仅有顶棚，现场环境整理较好	巡检作业，每天接触时间约 2h
南通江山	作业人员均佩戴防毒口罩（活性炭口罩）、包装时佩戴乳胶手套	75	自动生产，装置均室内布置，四周通风，现场农药味较浓	巡检作业，每天接触时间约 2h

(3) 职业健康检查

体检项目包括一般体检、内科、外科、血常规、血生化、尿常规、B 超、耳鼻喉科等。以肝肾功能为健康效应终点（详见工作场所空气中乙草胺限值的制定），对体检结果进行分析。

1) 肝功能检查结果

对接触组研究对象的肝功能指标进行实验室检测，并与对照组分别做比较分析，检测结果见表 4-5。使用独立样本  $t$  检验对谷丙转氨酶（ALT）、谷草转氨酶进行分析。结果表明对照组和接触组的各项指标差异不具有统计学意义（ $P>0.05$ ），且各生化指标均值都在正常值范围内。接触组与对照组的各项结果异常率的差异同样不具有统计学意义（ $P>0.05$ ）。

表 4-5 肝功能检查结果表

项目	接触组 (105 人)	对照组 (111 人)	$t$ 值	$P$	异常率(%)		$\chi^2$ 值	$P$ 值
					接触组	对照组		

谷丙转氨酶 (U/L)	29.9±23.4	32.2±23.5	-0.727	0.468	7 (6.7)	10 (9.09)	0.408	0.523
谷草转氨酶	25.7±12.5	23.9±13.5	0.964	0.336	3(2.9)	1 (0.9)	/	0.58*

注：\*为精确概率检验

## 2) 肾功能

选择尿素氮 (BUN)、肌酐 (Cr)、尿酸 (UA) 三项作为肾功能评价指标, 结果见表 4-6。统计结果表明研究对象的各项指标值与对照组的差异均不存在统计学意义 ( $P>0.05$ ), 且两组的肾功能各项目均值都在正常值范围之内。暴露组和对照组肾功能异常率的差异不具有统计学意义 ( $P>0.05$ )。

表 4-6 肾功能检查结果

项目	暴露组(105人)	对照组(111人)	t 值	P	异常率(%)		$\chi^2$ 值	P 值
					暴露组	对照组		
尿素氮(mmol/L)	5.4±1.0	5.5±0.9	-1.224	0.222	5 (4.76)	5 (4.50)	0.008	0.982
肌酐( $\mu$ mol/L))	70.4±14.2	70.5±16.4	-0.009	0.993	6 (5.71)	6 (5.40)	0.007	0.934

从以上体检结果来看无论是肝功能和肾功能的具体数值还是异常率, 暴露组和对照组之间均无统计学意义。另外研究团队对暴露组和对照的血常规、尿常规异常情况进行了统计, 结果见表 4-7。暴露组、对照组之间的心电图血常规、尿常规异常率均无统计学意义 ( $P>0.05$ )。

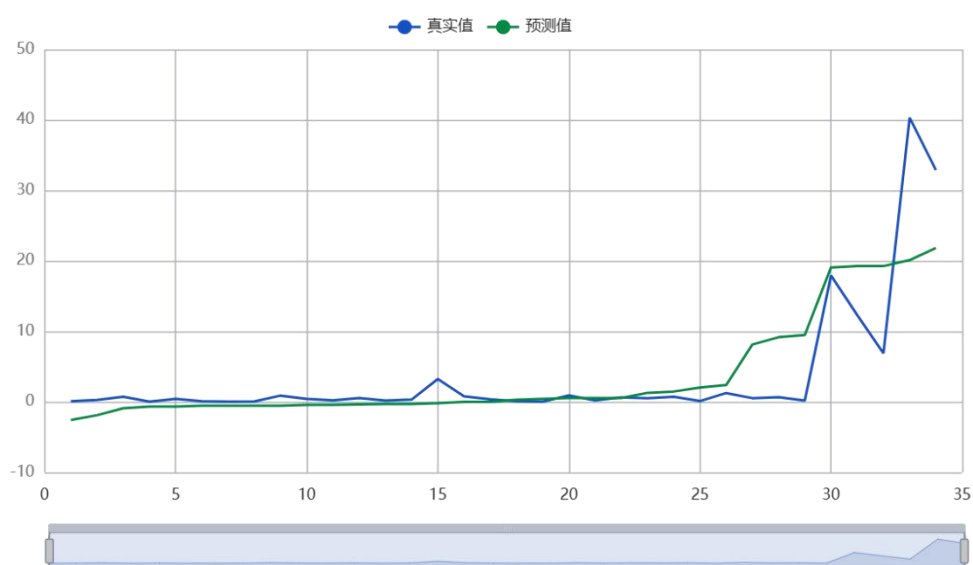
表 4-7 心电图、血常规、尿常规统计结果

项目	异常率(%)		$\chi^2$ 值	P 值
	暴露组 (105 人)	对照组 (111 人)		
心电图	7	5	0.481	0.488
血常规	5	6	0.046	0.830

## 5、职业接触限值建议

### 5.1 线性回归法

线性回归分析结果表明，基于 34 个样本数据的模型能够显著解释工作场所空气中乙草胺浓度  $C_{TWA}$  ( $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) 对乙草胺测定值 ( $\mu\text{g}/\text{g Cr}$ ) 的影响 ( $F = 58.039$ ,  $P < 0.001$ )。模型的决定系数 ( $R^2 = 0.645$ ) 及调整后决定系数 (调整  $R^2 = 0.633$ ) 显示，工作场所空气中乙草胺浓度可独立解释因变量 64.5% 的变异量。回归方程为：(乙草胺内暴露测定值 =  $-2.75 + 1.223 \times$  工作场所空气中乙草胺浓度)，回归图见图 5-1。场所中浓度的非标准化回归系数为 1.223 ( $SE = 0.16$ )，标准化系数 (Beta) 为 0.803，其正向效应在 1% 水平上高度显著 ( $t = 7.618$ ,  $P < 0.001$ )，表明该变量每增加  $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ，尿中乙草胺测定值预计上升  $1.223 \mu\text{g}/\text{g Cr}$ 。此外，拟合效果图显示模型预测值与实际观测值的趋势一致，进一步支持模型的可靠性。将空气中的接触限值  $0.12\text{mg}/\text{m}^3$  带入公式得乙草胺内暴露的限值为  $144 \mu\text{g}/\text{g Cr}$ 。线性回归分析结果见表 5-1。



5-1 拟合效果图

上图展示了本次模型的原始数据图、模型拟合值、模型预测值。

表 5-1 线性回归分析结果

线性回归分析结果 n=34									
	非标准化系数		标准化系数	t	P	VIF	R <sup>2</sup>	调整 R <sup>2</sup>	F
	B	标准误	Beta						
常数	-2.75	1.273	-	-2.16	0.038**	-	0.645	0.633	F=58.039 P=0.000***
场所中浓度 (µg/m3)	1.223	0.16	0.803	7.618	0.000***	1			
因变量：乙草胺测定值 (µg/g Cr)									
注：***、**、*分别代表 1%、5%、10%的显著性水平									

5.2 风险评估法

根据 GBZ 2.1-2019 第 2 号修改单，工作场所空气中乙草胺接触限值为 0.12 mg/m<sup>3</sup>。参照公式 5-1 计算得到每日平均摄入量为 4.57 µg/kg。按照成年男性平均体重 70 kg，成年女性平均体重 60 kg，乙草胺 24 h 内尿液排出比例 77%，依据公式 5-2 倒推尿中乙草胺生物浓度为 123.2 µg/L（男），105.6 µg/L（女）。以成年男性每日尿肌酐排泄量 800~2000 mg，成年女性每日尿肌酐排泄量 600~1800 mg/d，可得经肌酐标化后乙草胺浓度为 58.7 µg/g Cr~176 µg/g Cr。

乙草胺慢性或亚慢性接触（≥ 24 h），计算公式见 5-1：

$$ADD = \frac{C_{TWA} \times ET \times EF \times ED \times IR}{BW \times AT} \text{ (式 5-1)}$$

公式中，

- ADD —— 接触期间的平均接触浓度，单位为µg/(kg×d)；
- C<sub>TWA</sub> —— 工作场所中有毒有害物质的浓度，单位为µg/m<sup>3</sup>；
- ET —— 接触时间，单位为 h/d；
- EF —— 接触频率，单位为 d/年；
- ED —— 接触周期，单位为年；
- IR —— 吸入率，取 10 m<sup>3</sup>/d；
- BW —— 体重，单位为 kg；
- AT —— 接触周期平均时间，单位为 h，即 AT=ED×365×24。

$$\text{每日平均摄入量} = \frac{C_u \times V_u}{F} \quad (\text{式 5-2})$$

公式中,

$C_u$  —— 尿中检测到的物质浓度, 单位为 $\mu\text{g/L}$ ;

$V_u$  —— 24 小时尿液总量, 单位为 L;

$F$  —— 摄入物质通过尿液排泄的比例。

从生物样本结果分析可知, 工作场所乙草胺接触工人的  $C_{TWA}$  均低于  $0.12 \text{ mg/m}^3$ , 其尿中测定值范围为  $<0.05 \mu\text{g/g Cr} \sim 146.5 \mu\text{g/g Cr}$ , 且接触人员未发生肝肾功能异常明显高于对照组的情况。故根据公式推导生物限值并经过肌酐标化, 建议将尿中乙草胺的接触范围为乙草胺浓度为  $58.7 \mu\text{g/g Cr} \sim 176 \mu\text{g/g Cr}$ 。如果将每日摄入量定为 EPA 规定的  $0.02 \text{ mg/kg bw}$ , 则根据公式推导生物限值并经过肌酐标化尿中乙草胺的浓度范围  $256.6 \sim 770 \mu\text{g/g Cr}$ 。

### 5.3 应用 EPA 模型评估不同岗位的非致癌风险

#### 5.3.1 非致癌风险评估的计算过程

危害商数计算公式见 5-3:

$$HQ = \frac{ADD}{RfD} \quad (\text{式 5-3})$$

公式中:

HQ —— 危害商数

RfD —— 为人类每日允许最大接触剂量, 为  $10 \mu\text{g}/(\text{kg} \times \text{d})$ 。

表 5-2 非致癌风险的定性描述

HQ	风险分级
$<1$	极低风险
1~5	低风险
5~10	中风险
$>10$	高风险

#### 5.3.2 乙草胺生物接触限值下的非致癌风险

根据上述内容, 计算工龄为 30 年时, 在  $58 \mu\text{g/g Cr}$  生物接触限

值下，作业人群的非致癌风险为极低风险（ $HQ < 1$ ）。当工龄为 30 年时，非致癌风险为极低风险（ $HQ < 1$ ）时，乙草胺生物接触浓度最高为  $253.8 \mu\text{g/g Cr}$ ；当非致癌风险为低风险时（ $HQ < 5$ ），乙草胺生物接触浓度最高为  $1269 \mu\text{g/g Cr}$ ，见表 5-3。同理，在  $176 \mu\text{g/g Cr}$  生物接触限值下，计算工龄为 30 年时，作业人群的非致癌风险为极低风险（ $HQ < 1$ ），非致癌风险为极低风险（ $HQ < 1$ ）时，乙草胺生物接触浓度最高为  $770 \mu\text{g/g Cr}$ ；当非致癌风险为低风险时（ $HQ < 5$ ），乙草胺生物接触浓度最高为  $3850 \mu\text{g/g Cr}$ ，见表 5-4。风险评估反推结果远高于制定限值，可见所设生物限值水平较为安全。

表 5-3 生物接触限值条件下乙草胺非致癌风险评估（限值为 58  $\mu\text{g/g Cr}$  情况下）

工龄/年	接 触 时 间 (ET)/(h/d)	接 触 频 率 (EF)/(d/年)	接触周期平均时间 (AT)/(h)	毒 性 参 考 值 (RfD)/( $\mu\text{g}/(\text{kg}\times\text{d})$ )	危害商数(HQ)	接 触 浓 度 (ADD)/( $\mu\text{g}/(\text{kg}\times\text{d})$ )	乙 草 胺 生 物 浓 度 ( $\mu\text{g/g Cr}$ )
30	8	250	262800	20	1	20.00	253.8
30	8	250	262800	20	5	100.0	1269

表 5-4 生物接触限值条件下乙草胺非致癌风险评估（限值为 176  $\mu\text{g/g Cr}$  情况下）

工龄/年	接触时间 (ET)/(h/d)	接触频率 (EF)/(d/年)	接触周期平均时间 (AT)/(h)	毒性参考值 (RfD)/( $\mu\text{g}/(\text{kg}\times\text{d})$ )	危害商数(HQ)	接触浓度 (ADD)/( $\mu\text{g}/(\text{kg}\times\text{d})$ )	乙 草 胺 生 物 浓 度 ( $\mu\text{g/g Cr}$ )
30	8	250	262800	20	1	20.00	770
30	8	250	262800	20	5	100.0	3580

## 5.4 职业接触限值建议

综上所述，结合生物样本、空气样本检测结果及风险评估法，本标准建议职业接触乙草胺生物限值为尿中乙草胺浓度  $144 \mu\text{g/g Cr}$ 。主要理由和依据有：

(1) 根据大鼠及犬类慢性毒性结果，在达到 LOAEL 时，最早出现的是肝脏和肾脏异常，乙草胺中毒病例临床资料中，肝脏和肾脏功能异常是最明显的指标，通过分析肝肾功能的检查结果，可以发现肝肾的病变，因此选择肝、肾功能指标作为效应指标进行研究。

(2) 从生物样本结果分析可知，工作场所乙草胺接触工人的  $C_{TWA}$  浓度均低于接触限值  $0.12 \text{ mg/m}^3$ （此限值是在基于犬类 1 年喂养实验获得的 NOAEL:  $2 \text{ mg/kg/d}$ ，及  $SF = UF * MF = 10 * 10 = 100$  的情况下得出，详见工作场所空气中乙草胺职业接触限值的编制说明），其尿中测定值范围为  $<0.05 \mu\text{g/g Cr} \sim 146.5 \mu\text{g/g Cr}$ ，且接触人员未发生肾功能异常明显高于对照组的情况。即使在浓度较高的 ( $>100 \mu\text{g/g Cr}$ ) 下，肝肾功能损伤也未高于对照组，实质上浓度较高的 2 人，肝肾功能均正常。故根据线性回归公式推导生物限值并经过肌酐标化，取  $144 \mu\text{g/g Cr}$  的结果较为合理。

(3) 如果以 EPA 吸入非致癌性模型为依据反推极低风险~低风险时，如果生物限值定在  $58 \mu\text{g/g Cr}$  时，尿中乙草胺浓度上限为  $<253.8 \mu\text{g/g Cr} \sim 1269 \mu\text{g/g Cr}$ ，同理，生物限值定在  $176 \mu\text{g/g Cr}$  时，尿中乙草胺浓度上限为  $<770 \mu\text{g/g Cr} \sim 3580 \mu\text{g/g Cr}$ ，时那么我们设定的  $144 \mu\text{g/g Cr}$  均低于极低风险的下限。乙草胺在工作场所空气中以气溶胶态存在，有特殊的气味，我们在现场采样时发现，即使在本研究的检测浓度下，现场也有一定的农药味（可能不仅仅是乙草胺味道），说明低于限值也足够引起工人的防护意识。

(4) 以内外暴露剂量，用线性回归法计算出乙草胺内暴露的限值为  $144 \mu\text{g/g Cr}$ ，与风险评估法的中值 ( $117 \mu\text{g/g Cr}$ ) 接近，两者相



互佐证。暴露组 105 人中，生物样本大部分的浓度都低于  $1\mu\text{g/g Cr}$  (78/105)， $1\mu\text{g/g Cr}$  - $10\mu\text{g/g Cr}$  的 17 人， $10\text{-}50\mu\text{g/g Cr}$  8 人。绝大部分都低于  $1\mu\text{g/g Cr}$ ，仅有 1 人超过  $144\mu\text{g/g Cr}$ ，说明在低于  $0.12\text{ mg/m}^3$  的空气接触限值情况下，生物样本中的内剂量能控制在  $144\mu\text{g/g Cr}$  范围内。

## 6、本建议标准的可行性

按照生物接触限值  $144\mu\text{g/g Cr}$ ，我们调查的企业接触人群中有一人不符合该限值要求，达  $146.5\mu\text{g/g Cr}$ ，调查企业所采取的控制措施基本以自然通风、密闭化、机械化生产为主。目前我国乙草胺的两种生产工艺比较成熟，工程防护、个体防护、应急救援均能满足本标准设定的要求，大部分无需进行工程改造。

## 五、征求意见和采纳情况

2025 年 X 月，课题组将该标准的征求意见稿向全国疾控中心、职业病防治院所及高校等广泛征求意见，共计发出征求意见函 XX 份，其中非委员意见收回 XX 份，共收集意见和建议 XX 条，其中 XX 条无意见，在 XX 条具体意见中采纳了 XX 条，未采纳 XX 条，对所有意见或建议均陈述了理由。详见委员征求意见表。

2025 年 X 月 X 日向标委会各位委员发出意见征求函，截至 X 月 X 日，委员意见反馈 X 份 X 条意见，其中 X 条为无意见，X 条具体意见中 X 条未采纳，其余均予以采纳，详见委员征求意见表。

2025 年 X 月 X 日预审会上收到 X 条书面意见，按照要求整理汇总专家意见表，全部采纳，并已修改，详见委员征求意见汇总表第 XX-XX 条。

2025 年 X 月份审查会收到整体意见 X 条，具体意见 X 条，全部采纳并修改。详见《委员征求意见汇总表》。

## 六、重大意见分歧的处理结果和依据

美国 EPA 认为有一定证据支持乙草胺存在潜在致癌性，但 IARC（国际癌症研究机构）和美国 NTP（国家毒物学研究项目）均未将乙草胺列到可能的致癌物清单中。本标准为国际上首次制定的乙草胺职业接触限值，是基于现有的文献及现场调查结果上，运用统计分析方法而提出的，当国内外有重大研究进展时，本标准将相应的做出变更或重新建议。

## 七、实施标准的建议

本标准作为推荐性标准，适用于在全国范围内乙草胺生产、使用的工业企业乙草胺的生物接触评估，建议卫生健康部门在农药生产企业进行宣贯，标准起草单位作为技术支撑宣讲本标准实施的意义和目的。

建议在颁布后 6 个月实施。

## 八、其他应予说明的事项

根据文献报道，现场如接触高浓度的乙草胺（根据推算现场空气中乙草胺浓度大于  $10\text{mg}/\text{m}^3$ ），应测定巯基乙草胺，作为生物标志物，此研究应无法找打如此高的暴露人群，有待进一步研究。

## 参考文献

- [1] Coleman S, Linderman R, Hodgson E, et al. Comparative metabolism of chloroacetamide herbicides and selected metabolites in human and rat liver microsomes[J]. *Environ Health Persp*, 2001, 108(12):1151-1157.
- [2] Barr DB, Hines CJ, Olsson AO, et al. Identification of human urinary metabolites of acetochlor in exposed herbicide applicators by high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry[J]. *Journal of Exposure Science and Environmental Epidemiology*, 2007, 17(6): 559-566.
- [3] 李华文, 陆丹, 吴军, 等. 乙草胺经皮毒性的研究[J]. *毒理学杂志*, 2008, 22(4): 327-330.
- [4] Li L, Wang M, Chen S, et al. A urinary metabonomics analysis of long-term effect of acetochlor exposure on rats by ultra-performance liquid chromatography/mass spectrometry. *Pestic Biochem Physiol*. 2016, 128:82-8..
- [5] 戴平, 陈彦卿, 张彤玥, 等. 乙草胺中毒致肝功能损伤 1 例[J]. *职业卫生与应急救援*, 2023, 41(5): 647-648, 651.
- [6] Coleman S, Linderman R, Hodgson E, et al. Comparative metabolism of chloroacetamide herbicides and selected metabolites in human and rat liver microsomes. *Environ Health Perspect*. 2000;108(12):1151-7.
- [7] Gustin CA, Moran SJ, Fuhrman JD, Kurtzweil ML, Kronenberg JM, Gustafson DI, Marshall MA. Applicator exposure to acetochlor based on biomonitoring. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2005, 43(2): 141-9.
- [8] 陈梦瑶, 张昊, 霍宗利, 等. 尿中乙草胺及其代谢物的液相色谱-串联质谱法[J]. *中华劳动卫生职业病杂志*, 2022, 40(5): 373-377.
- [9] 王全胜, 吕燕, 胡晨雷, 等. 玉米中乙草胺、莠去津及代谢物残留分析方法研究[J]. *农药学报*, 2024, 26(6): 1201-1207.
- [10] 苏明明, 张旭东, 那晗, 等. 凝胶渗透色谱-气相色谱-质谱联用快速测定大豆中克百威、乙草胺、甲草胺、异丙甲草胺、氟乐灵的残留量[J]. *质谱学报*, 2012, 33(1): 37-41.
- [11] 王建华, 储晓刚. 凝胶渗透色谱-气相色谱-质谱测定花生中乙草胺的残留量[J]. *分析试验室*, 2007, 26(12): 31-34.
- [12] Chau NDG, Van Hop N, Long HT, et al. Multi-residue analytical method for trace detection of new-generation pesticides in vegetables using gas chromatography-tandem mass spectrometry.

J Environ Sci Health B. 2020; 55(5): 417-428.

[13] Zheng X, Liu C, Hu J. Residues and Dietary Risk Assessments of 2,4-D Isooctyl Ester, Metribuzin, Acetochlor, and 2-Ethyl-6-methylaniline in Corn or Soybean Fields. J Agric Food Chem. 2020, 68(15): 4315-4324.

[14] 赵京津, 杜书明, 张瑶鑫. 人血清中乙草胺的气相色谱测定法[J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 2010, 28(8): 620-621.

[15] Kallayanatham N, Pengpumkiat S, Kongtip P, et al. Woskie SR. Air, Dermal, and Urinary Metabolite Levels of Backpack and Tractor Sprayers Using the Herbicide Acetochlor in Thailand. Toxics. 2023, 11(7): 622.

[16] Luo R, Shen B, Xiang P, et al. Determination of twenty herbicides in blood by ultrahigh pressure liquid chromatography-tandem mass spectrometry. Forensic Sci Int. 2021, 327: 110910.

[17] Green T, Lee R, Moore RB, et al. Acetochlor-induced rat nasal tumors: further studies on the mode of action and relevance to humans[J]. Regul Toxicol Pharmacol, 2000, 32(1): 127-133.

[18] 程冕, 史有松. 1例乙草胺中毒致高铁血红蛋白血症的抢救分析[J]. 解放军医学杂志, 2008(08): 1008.

[19] Ashby J, Tinwell H, Lefevre PA, et al. Evaluation of the mutagenicity of acetochlor to male rat germ cells[J]. Mutation research, 1997, 393(3): 263-281.

[20] Green T, Lee R, Moore RB, et al. Acetochlor-induced rat nasal tumors: further studies on the mode of action and relevance to humans[J]. Regulatory toxicology and pharmacology : RTP, 2000, 32(1): 127-133.

[21] Li W, Zha J, Li Z, et al. Effects of exposure to acetochlor on the expression of thyroid hormone related genes in larval and adult rare minnow (*Gobiocypris rarus*)[J]. Aquatic toxicology (Amsterdam, Netherlands), 2009, 94(2): 87-93.

[22] Xu C, Tu W, Deng M, et al. Stereoselective induction of developmental toxicity and immunotoxicity by acetochlor in the early life stage of zebrafish[J]. Chemosphere, 2016, 164: 618-626.

[23] Hayes T B, Collins A, Lee M, et al. Hermaphroditic, demasculinized frogs after exposure to the herbicide atrazine at low ecologically relevant doses[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2002, 99(8): 5476-5480.

[24] 宋仙平, 刘忻, 朱宝立. 乙草胺的毒性及致癌性研究进展[J]. 中华劳动卫生职业病杂志

2017, 35(1), 69-71.

[25] 孙雪照, 谈立峰, 李燕南, et al. 职业性接触乙草胺农药对男工精液质量的影响[J]. 中国工业医学杂志, 2006(01): 1-3+6.

[26] Yin X H, Li S N, Zhang L, et al. Evaluation of DNA damage in Chinese toad (*Bufo bufo gargarizans*) after in vivo exposure to sublethal concentrations of four herbicides using the comet assay[J]. *Ecotoxicology (London, England)*, 2008, 17(4): 280-286.

[27] 杨光红, 李军, 张爱华, 等. 运用 TK 基因突变试验及小鼠微核试验测定 95%乙草胺原药的遗传毒性[J]. 环境与职业医学, 2010, 27(12): 742-744.

[28] 孙守田, 张海波, 刘玉法, 等. 乙草胺中毒致心肌损伤一例[J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 2017, 35(09): 708.

[29] 于光彩, 菅向东, 高蓓钧, 等. 急性乙草胺中毒七例临床分析[J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 2017, 35(07): 538-539.

[30] 沈良儒, 沈海龙, 王守坚, 等. 血液灌流联合血液透析抢救重度乙草胺中毒 15 例[J]. 国际移植与血液净化杂志, 2012(06): 46-47.

[31] 陆东健, 苏月南, 张奕威, 等. 癫痫发作为突出表现的乙草胺急性中毒 1 例报告[J]. 医学理论与实践, 2012, 25(21): 2662-2663.

[32] 陈坚峰, 陆丹, 胡楚源, 等. 乙草胺原药的亚慢性毒性[J]. 中国工业医学杂志, 2012, 25(06): 438-440.