

M. 卡斯泰尼亚罗 等 编

实验室废物中致癌物 的去除及分解

——N-亚 硝 胺——

Q016.1

人 民 卫 生 出 版 社

WORLD HEALTH ORGANIZATION
INTERNATIONAL AGENCY FOR
RESEARCH ON CANCER

LABORATORY DECONTAMI-
NATION AND DESTRUCTION
OF CARCINOGENS IN
LABORATORY WASTES,
SOME N-NITROSAMINES

EDITORS

M. CASTEGNARO et al.

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH
ON CANCER, LYON

1982

实验室废物中致癌物
的去除及分解

——N-亚硝胺——

M. 卡斯泰尼亚罗 等编

张 联 解江林 译

人民卫生出版社出版
(北京市崇文区天坛西里 10 号)

北京密云县卫新综合印刷厂印刷

新华书店北京发行所发行

787×1092毫米32开本 2 $\frac{3}{4}$ 印张 59千字

1985年 7月第1版 1985年 7月第1版第1次印刷

印数: 00,001—6,100

统一书号: 14048·4971 定价: 0.69元

〔科技新书目 96 — 77 〕

内 容 简 介

本书系国际癌症研究机构 (IARC) 的科学出版物。书中详细地介绍了去除或破坏实验室废物中及玻璃器皿上致癌性 N-亚硝胺的方法, 这些方法有助于实验室的安全防护。本书论述了常见的 N-亚硝胺的理化性质和分析方法并提出了应进一步研究的降解 N-亚硝胺的方法。本书在论述 N-亚硝胺的安全处理以及防护方面有独到之处, 很有启发, 实用意义较大。

本书适用于从事肿瘤研究、环境化学、环境保护、农业化学、食品卫生检验、卫生化学诸领域里的实验室工作人员, 以保证其安全防护, 并供在橡胶、制革、化妆品、农药等工厂中接触或使用 N-亚硝基化合物的人员参阅。

国际癌症研究机构 (IARC) 是在 1965 年经世界卫生大会通过后建立的。它是世界卫生组织的一部分, 但在财政上是独立的。其总部设在法国里昂, 在伊朗、肯尼亚和新加坡设有研究中心。

该机构主要研究肿瘤流行病学及人类环境中的潜在致癌物。它通过里昂的实验室和各国的研究所 (以协作方式) 进行生物学和化学的研究, 以配合现场的工作。该机构还承担癌症研究人员的教育和培训

工作。

该机构出版的刊物将为各方面的癌症研究提供权威性情报。

前 言

在很多国家的实验研究规划中，涉及 N-亚硝胺形成和反应的化学及生物学研究常占很大比重。这类化合物及其前体在人类生存的环境中广泛存在。虽然到目前为止，还未能证明接触 N-亚硝胺与人类癌症之间有因果关系，但对 N-亚硝胺致癌性研究的重要性必须予以高度重视。

国际癌瘤研究机构 (IARC) 在这个领域开展研究工作已有多年，并很快发现在使用和处理 N-亚硝基化合物时会出现安全问题。我们非常荣幸地得到美国国家卫生研究院安全室的支持，协作研究了实验室致癌性废物的处理方法，其中包括 N-亚硝胺类废物。

我们希望，本套丛书能为从事这个重要方面研究工作的实验室的工作人员及其周围有关人员更好地提供安全保障。

IARC 主任 医学博士 L. TOMATIS

于法国 里昂

序 言

在进行与化学致癌物有关的生物医学研究时，会不可避免地产生含化学致癌物的废物。这些废物中致癌物的含量范围很广，包括从污染最少的废物（如细胞培养过程中用过的液体和生物鉴定时的动物尸体）到研究计划完成后不再需要的纯化合物。在研究过程中，由于不可避免的或意外的原因，使设备、工作面以及实验场所可能受化学致癌物污染。因此，需要研究化学致癌物，特别是实验室使用的致癌物的分解方法，以确保安全并对环境无害。

国际癌瘤研究机构（IARC）在美国国家卫生研究院的支持下进行了专门研究，其目的是改进、确定、并颁布实验室致癌性废物的处理方法。本书是一本关于 N-亚硝胺的专著，是一套丛书中的第二卷。以后各卷将包括 N-亚硝酰胺、多环芳烃、芳基卤素类、卤代醚、芳香胺及胍类。

这项专门研究的一个重要特点是要建立一个资料库，以便于进一步改进和确定适当的方法。IARC 和美国国家卫生研究院安全室鼓励科学家和实验室努力提供方法，并积极参加验证效果的协作研究。我们希望通过此项研究能促进这个领域的研究工作和共享研究成果。保证实验室废物能得到安全处理是我们大家的共同责任。让我们共同努力，为建立有效的处理含化学致癌物的实验室废物的方法而贡献财力和智慧。

美国国家卫生研究院安全室主任
哲学博士 W. Emmett Barkley

目 录

前言	〔 3 〕
序言	〔 4 〕
已研究的 N-亚硝胺	1
引言	1
N-亚硝胺可能对人产生的危害	1
分析方法	3
(a) 二甲基亚硝胺、二乙基亚硝胺、二丙基 亚硝胺、二丁基亚硝胺、亚硝基哌啶、 亚硝基吡咯烷、亚硝基吗啉	
(b) N, N'-二亚硝基哌嗪	
降解方法	4
已研究过的方法	4
待研究的实验室废物去污染的其他方法	4
推荐的降解方法	7
引言	7
协作单位	8
方法索引	10
方法一：用氢溴酸去亚硝化的方法分解实验室 废物中的 N-亚硝胺	11
方法二：用高锰酸钾分解实验室废物中的 N-亚 硝胺	20
方法三：玻璃器皿上 N-亚硝胺污染的去除 方法	25

方法四：用三乙基氧鎗盐去除实验室废物中的 污染·····	28
方法五：用镍-铝合金的氢氧化钾溶液分解实 验室废物中的 N-亚硝胺 ·····	32
附录 A 命名和理化资料 ·····	43
1. N-亚硝胺 ·····	43
1-1 N-二甲基亚硝胺 ·····	43
1-2 N-二乙基亚硝胺 ·····	44
1-3 N-二丙基亚硝胺 ·····	45
1-4 N-二丁基亚硝胺 ·····	47
1-5 N-亚硝基哌啶 ·····	48
1-6 N-亚硝基吡咯烷 ·····	49
1-7 N-亚硝基吗啉 ·····	50
1-8 N, N'-二亚硝基哌嗪 ·····	51
2. 光谱性质 ·····	52
附录 B 与 N-亚硝胺降解有关的进一步研究 ·····	55
1. 生物降解 ·····	55
2. 化学反应 ·····	55
参考文献 ·····	65

已研究的 N-亚硝酸胺

本书已考虑和研究了下列 N-亚硝酸胺（见表 1），预计这些 N-亚硝酸胺的分解方法一般也适用于其它 N-亚硝基化合物。

表 1 已研究的 N-亚硝酸胺

N-亚硝酸胺	《化学文摘》登 录部登记号	《化学文摘》 的命名	缩写
N-二甲基亚硝酸胺	62-75-9	N-甲基-N-亚硝基甲胺	NDMA
N-二乙基亚硝酸胺	55-18-5	N-乙基-N-亚硝基乙胺	NDEA
N-二丙基亚硝酸胺	621-54-7	N-亚硝基-N-丙基-1-丙胺	NDPA
N-二丁基亚硝酸胺	924-16-3	N-丁基-N-亚硝基-1-丁胺	NDBA
N-亚硝基哌啶	100-75-4	1-亚硝基哌啶	NPIP
N-亚硝基吡咯烷	930-55-2	1-亚硝基吡咯烷	NPYR
N-亚硝基吗啉	59-89-2	4-亚硝基吗啉	NMOR
N,N'-二亚硝基哌嗪	140-79-4	1,4-二亚硝基哌嗪	Di-NPZ

引 言

N-亚硝酸胺可能对人产生的危害

N-亚硝酸胺是仲胺亚硝化反应的产物，但偶然也可由某些伯胺、叔胺或季胺化合物经亚硝化反应产生。

人接触的N-亚硝胺有各种来源：来源于食品，特别是用硝酸盐和亚硝酸盐加工过的食品和各种酒精饮料，人体每天可摄入不超过1微克的亚硝胺（Gough等，1978；Spiegelhalder等，1980；Stephany和Schuller，1980）。其它可能的来源有使用化妆品、某些药物、杀虫剂或其它工业化学物质以及吸烟或嚼烟草。现已知在橡胶、鞣革以及金属制造工业等生产环境中，常有N-亚硝胺产生（有时达到ppm水平）（Fajen等，1979、1982；Spiegelhalder和Preussmann，1982）。另外，如果摄入可亚硝化的前体和硝酸盐，它们在人体内也可形成N-亚硝胺。鉴于这些可能的来源，实验室的工作不应再增加人体接触致癌物的量。

N-亚硝基化合物对动物的致癌性已得到广泛证明（Maggie等，1976）。到目前为止，已在猴类、鸟类、鱼类和两栖类等三十九种动物身上诱发出肿瘤（Bogovski和Bogovski，1981）。如果让A系小鼠终生饮用含ppb水平N-二甲基亚硝胺的水，则会引起肺癌（肺腺瘤）发病率增加，这表明这类化合物有致癌作用。N-亚硝胺诱发肿瘤的部位与其化学结构有明显关系，实际上，N-亚硝基化合物可诱发所有组织和器官的肿瘤。例如在大鼠实验中，N-亚硝胺最常诱发肿瘤的器官（按发病率由高到低的顺序排列）是肝、食道、鼻腔、肾（Bartsch等，1971）。

许多细菌及哺乳动物测试体系的体外和体内实验均证明N-亚硝胺有致突变性，有些亚硝胺还有致畸性（Montesano和Bartsch，1976）。

虽然，还没有直接证据证明N-亚硝胺对人类有致癌性，但已知人在N-亚硝胺中毒时，其肝脏的病理变化与实验动物的相同，主要病变是中心性坏死。而且，在人和动物的肝

脏 N-亚硝胺代谢产生的活性中间产物和 N-亚硝胺与 DNA 结合物的代谢途径是相似的。

现已有充分证据表明下列 N-亚硝胺对实验动物有致癌性(IARC, 1979a): N-亚硝基二正丁胺、N-亚硝基二乙醇胺、N-亚硝基二乙胺、N-亚硝基二正丙胺、N-亚硝基甲基乙胺、N-亚硝基甲基乙烯胺、N-亚硝基吗啉、N-亚硝基哌啶、N-亚硝基吡咯烷和N-亚硝基去甲基菸碱。因此,可以把N-亚硝胺看作是对人类有致癌危险的物质。

由于目前尚缺乏足够的知识,不能可靠地估计包括弱致癌力的 N-亚硝胺在内的致癌物的容许摄入水平(阈值),故最大限度地减少人类与其接触是十分必要的。我们希望本书中所介绍的分解 N-亚硝胺的方法将有助于避免这类致癌物对人体健康造成的危害。

分析方法

(a) 二甲基亚硝胺、二乙基亚硝胺、二丙基亚硝胺、二丁基亚硝胺、亚硝基哌啶、亚硝基吡咯烷、亚硝基吗啉

经努力,现已建立了测定各种基质中(食品或饮料) N-亚硝胺的方法。Wasserman (1972), Preussmann 和 Eisenbrand (1972), Crosby 和 Sawyer (1976), Walker (1980) 都对此做过综述。经协作研究鉴定,证明其中一些方法是令人满意的(Walker 和 Castegnaro, 1974, 1976; Castegnaro 和 Walker, 1978, 1980)。在协作研究的基础上,已出版一本手册——《环境致癌物,分析方法选》(Egan 等编, 1978),由于近三年来分析技术有了很大改进,该手册的第二版正在出版(Egan 等编,

1982)。

(b) N, N'-二亚硝基哌嗪

因还未发现环境中存在这种物质，故对此化合物的分析方法研究很少。

本书介绍了气相色谱法，其它方法可从文献中查到 (Sander 等, 1973, 1974; Sen 和 Donaldson, 1974; Rao, 1977; Rao 和 MacLennan, 1977)。

降解方法

已研究过的方法

Douglass 等(1978)对一些可能适于分解N-亚硝基化合物的方法已作过综述。其中包括氢溴酸冰醋酸去亚硝化法、紫外线光解法以及各种还原方法。表2概括了已提出和评价的去除各种污染废物的方法。

待研究的实验室废物去污染的其他方法

附录B列有化学反应，其中有些作为去污染的方法，具有研究价值。用三氟醋酸/过氧化氢可将N-亚硝胺氧化成硝胺；有人报告也可用铬酸/硫酸将其氧化。用电化学或化学方法可将N-亚硝胺还原成胺、肼、亚硝羟胺或氨。经过氢溴酸/冰醋酸或高温催化可将N-亚硝胺去亚硝化，如热能分析仪 (TEA) 或 Coulson 检测器。用2,4-双(4-甲氧苯基)-1,3,2,4-二噻二磷丁环-2,4-二硫化物 (LR) 处理可

表 2 已研究过的N-亚硝胺的降解方法

介 质	N-亚硝胺	降 解 方 法	效 率	参 考 文 献
溶液*	NDMA、NDEA NPIP、NPYR	用 NaOH (12.5g/L) 和铝箔 (10g/L) 可处理大量溶液	在15mg/l条件下: NDMA和NDEA大于99.5% NPIP和NPYR 97%	Gangolli等 (1974)
溶液*	NDMA	在含2M铝箔的1MKOH溶液中 还原成相应的胍		Emmet等 (1979)
溶液*	NDMA、NDEA NDPA	NaOH (1.3g/100ml) 和铝箔 (1g/100ml) 作用于亚硝胺的 30%乙醇溶液。胍可转变成相 应的脒。	NDMA、NDEA 和 NPIP 大 于99.7% NDPA、NDBA 约为85%	Chier 和 Thomas (1978)
溶液	NDMA	各种影响光解因素的评价: a) 10倍过量的抗坏血酸可加 速反应 b) 亚硝胺浓度	10mM 亚硝胺溶液的半减期 由 120 分钟缩短为13分钟 随着亚硝胺浓度增加, 降解 的速率下降	Emmett等 (1979)
溶液	亚硝基甲基苯胺 (NMA)	降解时产生的颜色阻碍光解作 用	当浓 度 由 10mM 增加 到 100mM 时, 半减期的 增 加 远远超过原来的 100 倍	Emmett 等 (1979)
溶液	在N-甲基苯胺 存在下的二异丙 基亚硝胺以及有 N, N-二甲苯胺 共存时的NDMA	在胺存在下, 去亚硝化反应引 起亚硝基转移反应		Emmett等 (1979)

介质	N-亚硝胺	降解方法	效率	参考文献
	NDMA	有吸附性颗粒 (如硅胶) 存在	在10mM NDMA 苯溶液中, 如有100mg硅胶, 50分钟后, 降解的百分率由48%减少到30%	
白色固体 吸收剂模 型	NMA	在照射表面下方的污染深度	白色表面; 表面部分的降解效率为80%, 随着深度增加, 降解效率很快下降 (如果是黑色模型, 则效率更低)	Emmett 等 (1979)
溶液	NDMA	水溶液中亚硝胺的光解受酸或亚硝酸清除剂 (如尿素) 的催化。本文还介绍了两种适于处理大量溶液的装置	本文列举了各种条件下 NDMA 的半减期	Polo和 Chow (1976)
溶液	NDPA	在pH3~9范围内, 水溶液中亚硝胺的光解不受pH的影响, 光解产物为正丙胺或二正丙胺	2小时内分解77~78%	Saunders和Mosier (1980)
溶液	NDPA	在不同条件下, 用各种酸进行处理。氯化氢气体、盐酸和氢溴酸可有效地去除和分解NDPA。浓硫酸可以捕获NDPA, 但不能分解它	NDPA 浓度由 68ppm 降到 1ppm 以下的条件是: 大于 33% 的 HCl 或 48% 的 HBr 需 20分钟; 每分钟35毫升的氯化氢气体需 2 小时	Eizember等 (1979)

*对N-亚硝胺的还原产物有争议 (见Chemical Reactions; Lund, 1957)

破坏N-亚硝基的功能基 (Jørgensen 等, 1980a、b)。

降解产物的生物学不良作用应降到最低程度, 这是非常重要的 (IARC 1979 b)。由于二甲基硝胺有致癌性 (Druckrey 等, 1967; Goodall 和 Kennedy, 1976), 所以不能把 N-亚硝胺氧化成 N-硝胺作为一种去除污染的方法。其它可能有意义的方法有: 以产生不挥发的氧鎓盐为中间产物的降解过程; 用 LR 或紫外线破坏 N-亚硝基。含 N-N 键的化合物的燃烧速度比含 C-N 键的化合物快 2~4 倍 (Fogel' Zang 等, 1974), 这提示焚烧可能是一种有效的去除污染的方法。

就本书列举的 N-亚硝胺来说, 将其裂解或还原成胺类的方法是比较好的, 因为还没有报告过胺类有致癌性。但这些方法不适用于那些含芳香基的 N-亚硝胺, 因为这类化合物能产生芳香胺。

推荐的降解方法

引言

我们检验了文献中提出或作者推荐的八种方法, 发现用次氯酸钠的方法完全无效, 故没有选用。鉴于用高浓度铬酸硫酸混合液的方法效果可疑 (Castegnaro 等, 1982), 而且很多国家的法律禁止排放铬酸盐到污水中, 所以这种方法也放弃了。在协作研究中, 氯化亚铜及盐酸的方法结果也不满意。本节中介绍的方法一、二、三、四已由 M. Caste-

gnaro、J. Michelin 和 E. A. Walker 做了改进，方法五已由 E. Sansone, G. Lunn 和 L. Keefer 做了改进。

现已认识到方法四有局限性，因三乙基氧鎗四氟硼酸盐 (TFOF) 缺乏长期稳定性。考虑到协作研究的结果，建议将该法做为一种有待进一步改进的去除污染的方法。现市场上已有另外几种更稳定的氧鎗盐出售，并受到好评。

将含 N-亚硝胺的废物进行焚烧的方法已广泛应用，但目前它还是一种未能证实的方法。这不仅因为各种焚烧装置的燃烧条件有很大差别，还因为在检测燃烧气体中可能存在的致癌物还有技术困难。

协作单位

参加协作研究方法一、二、三、四和五的有下列实验室：

Institute of Toxicology & Chemotherapy
German Cancer Research Center
Postfach 449
6900 Heidelberg 1, Federal Republic of Germany

National Institute of Public Health
P. O. Box 1
3720 BA Bilthoven, The Netherlands

Department de Nutrition et des Maladies Mé-

taboliques.

University of Nancy et Groupe INSERM U-
59

40 rue Lionnois

54000 Nancy, France

Department of Health & Human Services

National Institutes of Health

Bethesda, MD 20205, USA

Environmental Control & Research Labora-
tory

NCI-Frederick Cancer Research Facility

P. O. Box B

Frederick, MD 21701, USA

Laboratory of the Government Chemist

Cornwall House, Stamford Street

London, SE1 9NQ, UK

Imperial Group Limited

Raleigh Road

Bristol BS3 1QX, UK

Unilever Research Laboratory

Colworth House

Sharnbrook, Bedfordshire MK44 1LQ, UK

International Agency for Research on Ca-
n-
cer
150 cours Albert Thomas
69372 Lyon Cédex 08, France

方法索引

表 3 去除介质中的污染

废物的种类	推荐的分解亚硝胺的方法 (按优先选择的顺序)
未稀释的N-亚硝胺	1,5,2,4
溅出的水溶液	2
溅出的二氯甲烷或乙醇溶液	1
水溶液	5,2,1,4
二氯甲烷溶液	1,5,4
乙醇溶液	5,1
橄榄油溶液	5
培养皿内容物	5,1

表 4 去除玻璃器皿上的污染

污染物的类型	推荐的去除污染的方法			
	方法 3			方法 1
	二氯甲烷	甲醇	水	
未稀释的N-亚硝胺				+
水溶液			+	+
乙醇溶液	+	+	+	+
油溶液				+
二氯甲烷	+			+