

文章编号:1006-9941(2023)07-0729-12

典型含能化合物毒性研究进展与展望

吕小强^{1,2},刘志永^{1,2},李存治^{1,2},邓辉^{1,2},高俊宏^{1,2}

(1. 兵器工业卫生研究所 毒理技术研究中心, 陕西 西安 710065; 2. 西安市毒理与生物效应重点实验室, 陕西 西安 710065)

摘要: 以2,4,6-三硝基甲苯(TNT)为代表的典型含能化合物存在多种毒性效应,严重威胁生产作业相关人员生命健康。为全面了解各种典型含能化合物的毒性效应,梳理总结了TNT、黑索金(RDX)、奥克托今(HMX)、六硝基六氮杂异伍兹烷(CL-20)、1,1-二氨基-2,2-二硝基乙烯(FOX-7)、2,4-二硝基苯甲醚(DNAN)、3-硝基-1,2,4-三唑-5-酮(NTO)、1,1'-二羟基-5,5'-联四唑二羟胺盐(HATO)及二硝酰胺铵(ADN)共9种常见典型含能化合物的哺乳动物急性毒性数据,并综述其主要毒性效应,指出TNT具有遗传毒性,致癌性,生殖毒性等多种毒性效应,可导致贫血、晶状体异常和白内障等中毒病症。CL-20具有遗传毒性,可诱导脱氧核糖核酸(DNA)氧化损伤及突变。RDX和HMX为神经毒性物质,可诱发癫痫等神经中毒症状。NTO、ADN和FOX-7具有较强生殖毒性,可损伤雄性生殖系统。DNAN与HATO具有免疫系统毒性,可干扰淋巴细胞水平,损伤脾脏。同时提出未来应该深入研究含能化合物的毒性作用机制,加强含能化合物毒性防护技术研究,探究新型含能化合物的毒性作用及多含能化合物间的联合毒性效应。

关键词: 含能化合物;急性毒性;遗传毒性;生殖发育毒性;神经毒性

中图分类号: TJ55;R99

文献标志码: A

DOI:10.11943/CJEM2023090

0 引言

含能化合物是炸药、发射药和火箭推进剂配方中的核心组分,目前已被广泛应用于军事、航天及工业制造(采矿、建筑、高能冶金)等领域。当前含能化合物的毒性问题非常突出,很大程度上限制了其生产和使用。含能化合物通常以粉尘或气溶胶的形式经皮肤、呼吸道和消化道途径对生产和操作人员造成急、慢性毒性,进而危害身体健康^[1-2]。目前,对典型含能化合物TNT的主要毒性效应及机制已较为了解,其职业暴露导致的健康影响已建立对应的防护标准及措施^[3-5]。然而,对于奥克托今(HMX)、1,1-二氨基-2,2-二硝基乙烯(FOX-7)、3-硝基-1,2,4-三唑-5-酮(NTO)、六硝基六氮杂异伍兹烷(CL-20)等含能化合物的毒性作用

缺乏了解与深入研究,难以界定接触限值标准并制定相关从业人员防护措施。因此,只有全面了解各种典型含能化合物的毒性资料,才能加强对应防护措施,从而应对含能化合物暴露引起的健康风险,然而目前除TNT外的典型含化合物的系统性毒性资料未见报道,其主要毒性效应亟需归纳探讨。本文对常见含能化合物的毒性数据进行系统性梳理,对其典型毒性效应进行概括总结,为进一步深入研究含能化合物的毒性提供理论基础和参考依据。

1 含能化合物毒性概况

对于含能化合物的哺乳动物急性毒性研究,目前较为完整的实验数据均基于常见实验动物大鼠。表1^[6-11]总结了TNT等15种含能化合物对大鼠的急性经口毒性数据和化合物急性毒性标准分级。由表1^[6-11]可知,对于含能化合物而言,其分子结构与毒性之间无明显规律。例如同为硝胺类的RDX和HMX,二者在结构上相差不大,然而其大鼠急性经口毒性却相差了60余倍。因此,结构相似的含能化合物可能具有不同的毒性表现,很难基于某个含能化合物分子结构去推断其他相似含能化合物的毒性,一种含能化合物的毒性数

收稿日期:2023-04-27;修回日期:2023-05-31

网络出版日期:2023-07-03

基金项目:陕西省创新能力支撑计划,毒理学安全性评价GLP实验室平台建设研究(2023-CX-PT-05)

作者简介:吕小强(1997-),男,助理工程师,主要从事含能材料毒性研究工作。e-mail:lvxq9706@163.com

通信联系人:高俊宏(1975-),男,正高级工程师,主要从事含能材料毒性及武器装备生物效应研究。e-mail:gaoxing2285@126.com

引用本文:吕小强,刘志永,李存治,等.典型含能化合物毒性研究进展与展望[J].含能材料,2023,31(7):729-740.

LÜ Xiao-qiang, LIU zhi-yong, LI Cun-zhi, et al. Research Progress of Toxicology of Typical Energetic Compounds[J]. Chinese Journal of Energetic Materials (Hanneng Cailiao), 2023, 31(7):729-740.

表1 各种含能化合物对大鼠经口毒性(LD₅₀)数据及急性毒性标准分级Table 1 Oral toxicity (LD₅₀) data for various energetic compounds in rats and acute toxicity criteria grading^[6-11]

energetic compounds	rat acute oral LD ₅₀ / mg·kg ⁻¹	acute toxicity criteria grading
Cyclotetramethylene tetranitramine(HMX)	6490	
Hexanitrohexaazaisowoodane(CL-20)	5000	slightly toxicity
3-nitro-1,2,4-triazol-5-one(NTO)	5000	
N-guanylurea dinintramide(FOX-12)	2845.8	
1,1'-dihydroxy-5,5'-bitetrazole dihydroxylamine salt(HATO)	2000	
Pentaerythritol tetranitrate(PETN)	1660	
3,4-Bis(4'-aminofuryl-3') oxide of furo(DATF)	1540	
1,1-diamino-2,2-dinitroethylene(FOX-7)	995	low toxicity
1,3,3-Trinitroazetidine(TNAZ)	880.92	
2,4,6-Trinitrotoluene(TNT)	795	
Ammonium dinitamide(ADN)	617	
2,4-Dinitrotoluene(2,4-DNT)	268	
2,4-dinitroanisole(DNAN)	199	
Nitroglycerine(NG)	105	moderate toxicity
Cyclotrimethylene trinitramine(RDX)	100	
1,3-Dinitrobenzene(1,3-DNB)	59.5	

据更难以代表此类化合物。表1依据大鼠急性经口LD₅₀数据对含能化合物急性毒性进行分级,可以看出,常见含能化合物多为微毒、低毒和中等毒。然而,急性毒性等级仅代表大鼠单次急性经口染毒后的毒性大小,不能代表毒性物质长期接触后的毒性大小。同时,在评价含能化合物毒性时,不能只关注含能化合物本身,应综合考虑含能化合物在生产过程中的原材料及中间产物的毒性作用。

2 典型含能化合物毒性效应及其机制

含能化合物的毒性效应对从业人员健康产生严重威胁,研究资料表明,含能化合物存在各种毒性效应(表2^[6, 12-31]),其中以遗传毒性、致癌性、生殖发育毒性、神经毒性等毒性作用较为典型。

2.1 TNT

TNT作为高能量密度爆炸物之一,是目前全球使用最为广泛的含能化合物,“TNT当量”已经成为衡量核爆炸等大规模释放能量的标准单位。关于TNT的毒性作用及职业暴露相关疾病已存在大量研究,可知TNT具有致癌性、生殖发育毒性,可损伤人体血液系统及肝脏,从业人群TNT接触后的职业疾病主要为白内障^[32-33]。

在TNT的代谢过程中,还原途径占优势,其在哺乳动物体内主要通过硝基的还原进行代谢转化,代谢产物为4-羟胺-2,6-二硝基甲苯,2,4-二硝基甲苯(2,

4-DNT),4-氨基-2,6-二硝基甲苯(4A-DNT),2,4-二氨基-6-硝基甲苯等十余种代谢产物^[34]。Sabbioni等^[35]在对50名弹药厂工人血液分析时发现了氨基-二硝基甲苯的血红蛋白加合物的形成。接触者4A-DNT和2,4-DNT的血红蛋白加合物水平分别为3.7~522 ng·g⁻¹血红蛋白和0~14.7 ng·g⁻¹血红蛋白,而对照组则未发现加合物,两者的加合物比例与尿液排泄率一致,这表明TNT的主要尿液代谢物为4A-DNT,其次为2,4-DNT。因此,4A-DNT是TNT暴露后血红蛋白加合物和尿液代谢物的最佳标志物,其水平可作为评价TNT接触人员健康状况的重要指标。

在一项为期两年的研究中,大鼠每天进食含TNT的饲料,观察其潜在的致癌性。在低剂量(10 mg·kg⁻¹)和高剂量(50 mg·kg⁻¹)实验组中,分别有11只和12只动物被检测出膀胱增生和膀胱癌^[19, 32]。此外,体外遗传毒性研究表明,在鼠伤寒沙门氏菌TA100菌株中,不论是否存在S9外源代谢激活系统,TNT均具有明显的致突变作用^[36]。除TNT外,其代谢产物二硝基甲苯(DNT)对人类也具有致癌作用,高度暴露于DNT的工人多患有尿路上皮(移行细胞)癌^[37-38],且患肝胆癌的风险同样增加^[39]。

动物研究表明,TNT可导致雄性大鼠出现睾丸萎缩和精子减少等生殖毒性症状^[17]。雄性大鼠以灌胃方式进行TNT染毒(300 mg·kg⁻¹,6次/周,2周)后,睾丸和附睾萎缩。附睾中多核巨细胞从生精小管脱落,

表2 典型含能化合物毒性效应

Table 2 Toxic effects of typical energetic compounds

type of toxicity	energetic compounds	subjects	route of exposure	dosage	toxic effects
Acute toxicity	TNT	human	oral	85 mg·kg ⁻¹	Hallucinations, distortions of perception ^[6]
	RDX	human	oral	85 mg·kg ⁻¹	Convulsions or affect seizure thresholds ^[12]
	RDX	rat	oral	100 mg·kg ⁻¹	Convulsions or affect seizure thresholds ^[13]
	HATO	rabbit	eyes	100 mg	Moderate eye irritation ^[14]
	TNT	rabbit	subcutaneous	500 mg·kg ⁻¹	Convulsion, gastrointestinal hyperkinesia, diarrhea, Verticillium wilt ^[6]
Subacute toxicity	HATO	rat	oral	31.2 mg·kg ⁻¹ ·28 d	Bleeding and inflammation of the spleen, abnormal blood clotting ^[15]
	ADN	rat	transdermal	1000 mg·kg ⁻¹ ·28 d	Hepatic edema, necrosis ^[16]
Subacute versus chronic toxicity	TNT	dog	oral	182 mg·kg ⁻¹ ·13 w	Changes in liver weight, normal erythrocytic anemia ^[6]
Subchronic toxicity	hexanitrohexaazaisowurtzitane (HBIW)	rat	oral	1000 mg·kg ⁻¹ ·13 w	Liver and lung toxicity; Reduced immunity, anaemia ^[17]
Genotoxicity	CL-20	mouse	oral	2000 mg·kg ⁻¹	Increased micronucleus rate of polychromatic erythrocyte in the bone marrow ^[18]
Carcinogenicity	TNT	rat	oral	10 mg·kg ⁻¹	Bladder hyperplasia and bladder cancer ^[19]
	CL-20	quail	oral	1085 mg·kg ⁻¹	Reduced spawning and embryonic malformation ^[20]
	NTO	rat	oral	2000 mg·kg ⁻¹ ·14 d	Testicular mass decreases and atrophies ^[21]
	DNAN	rat	oral	100 mg·kg ⁻¹ ·7 d	Decreased spermatozoa and testosterone levels ^[22]
	1,3-DNB	rat	oral	6 mg·kg ⁻¹ ·60 d	The testicles and epididymis are reduced in weight, and the seminogenic ducts are atrophy ^[23]
	FOX-7	rat	oral	199.1 mg·kg ⁻¹ ·14 d	Disorders of sex hormones ^[24] and activity of testicular AKPase ^[25]
	pregnant rat	oral	45 mg·kg ⁻¹ ·14 d	Embryonic death, Fetal mouse skeletal and visceral deformities ^[26]	
Reproductive and developmental toxicity	2,4-DNT	rat	oral	240 mg·kg ⁻¹ ·5 d	Reduced number of pregnancies ^[27]
	1,3-DNB	rat	oral	20 mg·kg ⁻¹	Ataxia and brainstem injury ^[28]
	HMX	rabbit	oral	80 mg·kg ⁻¹	Epilepsy, spasticity, and ataxia ^[29]
	DNAN	rat	oral	80 mg·kg ⁻¹ ·90 d	Cerebellar damage, neuronal loss, degeneration ^[30]
	NTO	quail	oral	2000 mg·kg ⁻¹	Ataxia and tremor ^[31]

睾丸生精上皮退化,导致曲细精管内精子消失,睾丸和附睾精子数显著减少,并伴有断头等异常形态。进一步研究发现,TNT的代谢产物4A-DNT可直接导致精子中脱氧核糖核酸(DNA)的氧化损伤,并增加8-羟基脱氧鸟苷(8-OHdG)的生成,而TNT本身则无此作用^[40]。因此,精子DNA氧化损伤可能在TNT所致生殖毒性中起重要作用。

TNT毒性靶器官为血液系统(对应病症为高铁血红蛋白血症和贫血),肝脏(对应病症为中毒性肝损伤、黄疸)和眼睛(对应病症为晶状体受损,白内障)^[32]。其中,白内障为TNT中毒最典型的症状,其在从业人群中的发病率极高。疾病始于双眼晶状体周边部呈环

形混浊,多数为尖向内、底向外的楔形混浊融合而成,进而晶体中央部出现盘状混浊。研究表明,工人最短接触TNT 6个月,即可发生白内障,且接触时间越长,发病率越高^[41-42]。此外,流行病学研究发现,工作场所空气中TNT的平均浓度超过最高容许浓度(MAC, 1 mg·m⁻³)时,接触TNT的男性工人出现性功能障碍,如性欲丧失和阳痿^[43],同时伴有精液量和精子活率下降,精子畸形率升高^[44]。

2.2 RDX

RDX是一种爆炸力极强的硝胺类含能化合物。研究表明,RDX具有致癌性和神经毒性,人体暴露于RDX后会出现严重抽搐、眩晕、呕吐和昏迷等神经毒

性症状^[45-46]。

毒代动力学研究表明,人意外经口摄入 RDX 后,可通过肠粘膜吸收^[47]。Küçükardalı 等^[48]报告了 5 例意外摄入 RDX 的案例,估计剂量为 37~250 mg·kg⁻¹。RDX 摄入 3 小时后,其血液浓度为 268~969 pg·mL⁻¹。其中两名患者摄入 72 小时后的 RDX 血液水平大约是摄入 3 小时的 2 倍,这表明 RDX 在人体中吸收较为缓慢。幼年猪经口染毒 RDX(10~50 mg·kg⁻¹)后,3 小时后 RDX 吸收即可达到峰值,脑组织中 RDX 浓度最高,心脏、肾脏等组织次之^[49]。经口染毒 RDX(43 mg·kg⁻¹)的小型猪 LC/MS 结果表明,RDX 的主要尿液代谢产物为 4-硝基-2,4-重氮丁醛和 4-硝基-2,4-重氮丁酰胺^[50]。

RDX 具有致癌性,被美国环境保护局(USEPA)归类为潜在 C 类致癌物质^[51]。在一项动物研究中,B6C3F1 小鼠连续进食含有 5 mg·kg⁻¹ RDX 的饲料 28 天,微阵列和聚合酶链式反应(PCR)对其脑和肝脏中 567 个 miRNAs 表达谱进行分析结果表明,RDX 暴露可引起小鼠微小核糖核酸(miRNA, miR)表达谱显著改变。在 RDX 暴露后,共有 75 个家族的 113 个 miRNAs 的表达模式发生了显著变化,而这些差异表达的 miRNAs 与许多癌症和毒物代谢酶相关,其中致癌 miRNAs 显著上调,抑癌 miRNAs(let-7, miR-10b, miR-15, miR-16, miR-26 和 miR-18)显著下调,这表明 RDX 的致癌作用可能是通过调控癌基因的表达来实现的^[52]。

RDX 极易穿过血脑屏障,因此中枢神经系统是其毒性作用的主要靶点,通过调节脑内基因的表达,RDX 可在多个物种中引起明显的癫痫样反应^[53-54]。体内研究表明,RDX 能够与 γ -氨基丁酸(GABA)离子载体的苦味毒素惊厥部位结合,导致大鼠杏仁核中抑制性 GABA 能神经元传递减少,兴奋性和抑制性神经传导失衡,引发癫痫。电生理数据显示,RDX 可降低杏仁核脑区中依赖动作电位的自发性抑制性突触后电流(sIPSCs)的频率和幅度,诱导产生超兴奋性和癫痫样神经元放电^[55]。同时,对大鼠、鸟类和鱼类脑组织的微阵列基因表达研究表明,RDX 可增强兴奋性谷氨酸能神经传导并下调 GABA 等抑制性神经传递相关基因的表达,导致神经元兴奋性增强,这可能是 RDX 诱发癫痫的另一机制^[56-60]。在体外研究中,微摩尔至毫摩尔水平的 RDX 可使人神经母细胞瘤 SH-SY5Y 细胞内游离钙离子水平增加^[61]。对于兴奋性神经递质谷氨酸来说,钙的增加是其释放的必须中介,所以钙信号诱导的神经元兴奋性变化可能是 RDX 在体内诱发癫

痫的重要潜在机制。

2.3 HMX

HMX 是目前广泛使用的高能量密度材料之一,其对人类具有诱变性和致癌性,被归类为 D 类致癌物质,且具有一定神经毒性^[62-64]。

啮齿动物急性毒性实验表明,HMX 的急性经口毒性相对较低,对小鼠和大鼠的 LD₅₀ 在 2000 至 6500 mg·kg⁻¹ 之间。在鸟类中,这一数值上升至 10000 mg·kg⁻¹;然而,Cuthbert 等^[65]进行的新西兰白兔的近似致死剂量研究发现,雄性和雌性新西兰兔分别在单次经口灌胃染毒 250 mg·kg⁻¹ 和 50 mg·kg⁻¹ HMX 时死亡,最低经口剂量为 50 mg·kg⁻¹,远低于其他物种的 HMX 经口剂量。进一步研究表明,HMX 暴露剂量的 85% 在大鼠体内并未被吸收^[66]。由于生理上的差异,化合物吸收能力的不同会对毒性产生显著影响。因此,胃肠道对 HMX 的吸收能力可能是决定 HMX 急性经口毒性大小的主要因素,而肠道滞留时间则是 HMX 对不同物种毒性和敏感性的最好预测指标之一。

在人类中,接触 HMX 可引发急性中毒、癫痫、恶心、抽搐和意识丧失,其在心脏、肾脏、肝脏和大脑中蓄积^[67]。流行病学调查研究表明,HMX 可影响作业工人的神经行为功能。在情感状态测试中,HMX 接触工人的紧张、抑郁、愤怒、困惑水平显著高于正常人群,同时 HMX 接触工人注意力、记忆力、反应速度及手部运动速度和准确性等功能也受到了影响^[68]。此外,生产工人在接触 HMX 后,腓总神经远端运动潜伏期明显延长,正中神经近端感觉传导速度明显减慢。随着作业场所 HMX 浓度的升高,作业人员正中神经、尺神经远端感觉神经潜伏期较低浓度组明显延长,这表明 HMX 是一种神经毒性物质,可影响人体周围神经的传导速度^[69]。目前,USEPA 已将饮用水中 HMX 的可接受限量设定为 0.4 mg·L⁻¹^[64]。

2.4 CL-20

CL-20 为一种具有笼型多环硝胺结构的高能量密度化合物,是已知能够实际应用的能量最高、威力最大的非核单质炸药^[70]。研究表明,CL-20 具有遗传毒性与生殖发育毒性^[18,20]。

在一项使用 ICR 小鼠进行的致突变实验中,骨髓细胞染色体畸变分析结果显示,CL-20 可致小鼠骨髓细胞染色体损伤并形成非整倍体,主要畸变类型为染色体断片及缺失。在骨髓嗜多染红细胞微核试验中,2000、4000 mg·kg⁻¹ 剂量组与阴性对照组相比,诱发小鼠的微核率显著增高^[18]。此外,LI Cun-zhi 等^[71]研

究结果发现,CL-20可造成中国仓鼠V79细胞活性氧(ROS)及丙二醛(MDA)升高,导致细胞DNA氧化损伤并断裂,同时伴有细胞色素C氧化酶Ⅲ(Cox3),还原型辅酶I脱氢酶亚基(Nd1)等线粒体DNA突变。红景天苷可抑制V79细胞中CL-20所致的ROS、8-OHdG和MDA水平升高,提高SOD活性,从而修复DNA损伤和突变。这一研究结果表明CL-20是一种遗传毒性物质,可通过氧化应激途径导致DNA氧化损伤和突变,而抑制氧化应激可缓解CL-20引起的遗传毒性。

CL-20具有一定生殖发育毒性,在一项为期42天的亚慢性毒性研究中,鹌鹑进食含有CL-20的饲料后,胚胎重量以剂量依赖性方式显著降低,同时观察到CL-20暴露的鹌鹑胚胎具有多发性颅面畸形、鸟嘴弯曲、中脑扩大和具有微小丘脑的经典单侧发育。此外,雌鸟的产卵数目也显著减少^[20],这表明CL-20为雌性生殖系统毒性物质。

2.5 FOX-7

FOX-7是一种新型含能化合物,常用作不敏感传爆药的主体炸药^[72]。研究表明,FOX-7具有遗传毒性和生殖发育毒性^[25,73]。

代谢数据表明,人体摄入FOX-7后,在胃酸作用下可分解产生多种FOX-7的衍生物^[74]。在SD(Sprague-Dawley)大鼠中,单次经口染毒FOX-7 200 mg·kg⁻¹和500 mg·kg⁻¹后,血液中FOX-7的浓度在染毒后2小时达到峰值,峰值浓度分别为1.82 μg·mL⁻¹和2.33 μg·mL⁻¹。染毒后2~12小时,FOX-7液浓度快速下降,随后逐步减缓,半衰期分别约为10.83小时和8.66小时^[75]。毒代动力学研究表明,小鼠急性经口摄入140 mg·kg⁻¹、350 mg·kg⁻¹ FOX-7后,经胃肠道吸收,进入肝脏和肾脏。染毒后2小时,FOX-7主要分布于肝脏、肾脏和睾丸组织中,染毒后8小时,大部分FOX-7被肾脏代谢掉^[76]。

在一项亚慢性经口毒性研究中^[77],SD大鼠经口染毒FOX-7(10,30,90 mg·kg⁻¹,90 d)后,肝脏、肾脏、血液系统及雄性生殖系统均受到损伤。FOX-7可造成大鼠体重质量降低,红细胞数、血红蛋白、红细胞压积下降,尿液中尿素氮、尿酸水平升高,乳酸脱氢酶活力下降,高剂量组雄性大鼠睾丸、附睾质量降低,睾丸曲细精管萎缩,精细胞减少。这些数据表明,FOX-7可抑制大鼠的生长发育,引起血液系统及雄性生殖系统损伤。

FOX-7具有一定遗传毒性,可导致小鼠淋巴瘤

L5178Y细胞胸苷激酶(thymidine kinase, TK)基因发生突变。在非代谢活化(-S9)和代谢活化(+S9)条件下,当FOX-7浓度达到500 μg·mL⁻¹时,可导致L5178Y细胞TK基因突变频率显著增加,且具有剂量相关性^[73]。

动物研究表明,FOX-7具有生殖发育毒性。大鼠连续经口染毒199.1 mg·kg⁻¹ FOX-7 14天后,曲细精管萎缩,生精细胞变性坏死。睾丸组织中乳酸脱氢酶(LDH)和碱性磷酸酶(AKP)的活力显著降低^[25],染毒大鼠血液中性激素T、促性腺激素释放激素(GnRH)等生殖激素分泌失调^[24]。在小鼠中,348.22 mg·kg⁻¹ FOX-7连续经口染毒5天,小鼠初级精母细胞染色体结构畸变率显著升高^[78]。此外,FOX-7对雌性大鼠同样存在生殖毒性,SD大鼠从妊娠第5至19天经口染毒FOX-7(5,15,45 mg·kg⁻¹),实验结果表明,FOX-7对雌性大鼠有生殖毒性、胚胎毒性和致畸性,高剂量组胎体重和身长显著降低,伴有内脏器官畸形,包括侧脑室扩大(9.17%),枕骨丢失(2.59%)^[26]。

2.6 DNAN

DNAN是一种熔铸不敏感载体炸药,在熔铸炸药配方中用作TNT的替代品^[79]。研究表明,DNAN具有遗传毒性、生殖毒性及神经毒性^[16,30,80]。

在一项使用恒河猴进行的DNAN代谢研究中,成年恒河猴经口染毒DNAN(5 mg·kg⁻¹及25 mg·kg⁻¹)。结果表明,在5 mg·kg⁻¹剂量下,在任何时间点都不能在动物血液、血清或尿液中检测到DNAN。在25 mg·kg⁻¹剂量下,给药后DNAN在血液及尿液中浓度稳定处于低水平,在染毒后最初的5小时内,血液中DNAN的浓度为1.7~2.7 μg·mL⁻¹这表明DNAN经口染毒后的吸收率很低,其吸收剂量百分比约为0.002%。在染毒后最初的5小时内,DNAN的主要代谢物4-二硝基苯酚(DNP)的浓度逐渐升高,血液中DNP的浓度在染毒后5小时达到峰值,最高超过70 μg·mL⁻¹,与DNAN相比,浓度相差20倍。随后DNP血液浓度逐渐下降,在染毒后24小时趋于0。尿液中DNP的含量在8小时左右开始逐渐升高,在24小时左右达到峰值,随后缓慢下降。而大鼠经口染毒120 mg·kg⁻¹ DNAN后,与灵长类动物相似,血液中DNP的浓度始终高于DNAN。这一研究结果表明,DNP可作为DNAN职业性接触的短期生物标志物,为DNAN接触后的有效检测指标^[81]。

亚慢性经口染毒DNAN(0,1,25,5,20或80 mg·kg⁻¹·d,90 d)可造成SD大鼠饲料转化率降低,体重增长减少,

这可能是由于DNAN在体内转化为线粒体能量稳态抑制剂2,4-DNP,导致大鼠代谢增加所致。此外,DNAN可导致大鼠贫血、脾肿大、含铁血黄素沉着,这表明血液是DNAN毒性作用的靶器官^[82];高剂量组雄性大鼠在染毒后,出现步态不规则和刻板印象行为,并伴随小脑损伤,包括神经纤维局灶性丢失或减少,神经胶质细胞数量增加和不同程度的神经元退化,这表明DNAN可导致神经系统损伤^[34]。

DNAN具有遗传毒性,被USEPA列为可能致癌物,其在Ames鼠伤寒沙门氏菌(TA98,TA100,TA102,TA1535和TA1537)回复突变实验中表现出致突变作用,不论有无S9代谢激活,DNAN均可引起测试菌株发生阳性反应,产生回复突变^[80,83]。

动物研究发现,SD大鼠以灌胃方式染毒DNAN(50 mg·kg⁻¹和100 mg·kg⁻¹)连续7天,管腔生精细胞脱落,精子数量减少,睾丸支持细胞发生空泡化现象,且血清中睾酮水平显著降低^[22]。

一项针对DNAN生产线工人职业健康状况的调查发现,长期接触DNAN人员的造血及内分泌系统出现异常,主要病症包括盗汗、脱发、皮肤瘙痒,同时白细胞与淋巴细胞水平也异常升高,提示DNAN存在一定免疫系统毒性^[84]。基于动物毒性研究数据,美国陆军公共卫生研究所(AIPH)将人类DNAN的职业暴露限值定义为0.09 mg·m⁻³^[22]。

2.7 NTO

NTO是一种高能低感含能化合物,相容性较好,作为最主要的低易损性炸药,应用前景广泛^[85]。研究表明,NTO具有眼刺激性和皮刺激性^[86],无遗传毒性^[87],但存在生殖毒性^[88]和神经毒性^[89]。

Neill等^[90]对大鼠经口和吸入染毒NTO后的代谢过程进行了研究。实验数据表明,吸入染毒NTO的大鼠血液NTO浓度在4小时达到峰值,平均为41.5 mg·mL⁻¹。经口染毒NTO的大鼠血液NTO浓度在灌胃后1小时达到峰值,平均为6.38 mg·mL⁻¹,给药2小时后平均血液NTO浓度降至3.52 mg·mL⁻¹,在染毒后5,8,24 h低于检测下限;灵长类动物中,成年雄性恒河猴经口染毒NTO(5,25,50 mg·kg⁻¹)后,血液中NTO浓度4小时达到峰值,8 h消除,尿液中NTO的浓度几乎为血液中的100倍^[81]。在啮齿类和灵长类动物中,吸入和经口摄入的NTO会被迅速吸收并排出体外消除,不存在肝脏代谢过程。因此,尿样检验可能是NTO接触监测的最佳方式。

NTO存在生殖发育毒性,可造成雄性生殖系统的

损伤,其毒性作用的靶器官为睾丸和附睾。亚急性和亚慢性经口毒性研究表明,NTO可导致大鼠睾丸质量降低,生精小管变性和萎缩。青春期SD大鼠灌胃染毒NTO(315、1000 mg·kg⁻¹)天后,睾丸和附属性器官的质量有所减少^[21,91]。为了确定NTO是否有与内分泌系统相互作用的潜力,Lent等^[89]研究了NTO对幼年大鼠青春期发育和甲状腺功能的影响。雄性和雌性SD大鼠从断乳到青春期,灌胃给予250,500,1000 mg·kg⁻¹的NTO。实验结果表明,各组大鼠的内分泌系统并未出现异常,但250和500 mg·kg⁻¹组的睾丸重量分别降低至对照组的70%和35%,500 mg·kg⁻¹组的附睾重量为对照组的76%。除了大鼠,NTO诱导的睾丸毒性也可发生在其它啮齿动物中,如BABL/C小鼠连续灌胃染毒NTO(500,1000 mg·kg⁻¹)14 d,导致精子细胞发生变性^[88]。

在一项使用日本鹌鹑进行的急性经口毒性研究中,脑空泡和神经肌肉异常为NTO神经毒性关键点^[31]。研究结果显示,在高剂量组(2000 mg·kg⁻¹)中,雌性鹌鹑在灌胃染毒NTO约24小时后出现共济失调、震颤等神经毒性症状;100 mg·kg⁻¹和500 mg·kg⁻¹组则出现神经肌肉异常现象。组织病理学检查显示,各染毒组鹌鹑小脑或脑中均存在空泡化,且呈剂量依赖关系。除了亲代,雌性鹌鹑连续经口染毒NTO(1000 mg·kg⁻¹)5天后,其孵化的2周龄子代鹌鹑也出现共济失调、抽搐、颈部后弓(反张)等神经异常行为。

2.8 HATO

HATO是一种典型富氮类含能化合物^[92]。研究表明,HATO无遗传毒性,但具有眼刺激性,且对血液系统和免疫系统具有毒性作用^[93]。

动物研究表明,急性经口染毒HATO 2000 mg·kg⁻¹会减缓大鼠体重增长速度,导致生长发育异常。在新西兰兔眼刺激实验中,100 mg HATO经兔左侧结膜囊染毒后出现结膜充血、水肿、眼睑外翻等眼刺激性症状,这表明HATO是一种眼刺激性物质,对兔眼具有中度刺激作用^[14]。

在一项亚急性经口毒性研究中,SD大鼠经口染毒HATO(7.8,15.6,31.2 mg·kg⁻¹)28 d。病理结果表明,HATO(15.6 mg·kg⁻¹和31.2 mg·kg⁻¹)染毒大鼠出现脾脏出血现象,生发中心(淋巴滤泡)不均匀且异常增多,巨噬细胞水平显著升高,出现炎症反应。这表明HATO是一种免疫系统毒性物质,可导致免疫器官的直接损伤;血液生化指标检测显示,HATO可导致大鼠外源性凝血功能障碍,损害血液系统,导致凝血功能异常^[15]。

2.9 ADN

ADN是一种1.1级爆炸性氧化剂,可作为高氯酸铵的取代物,用作固体火箭推进剂混合物和炸药。动物研究结果表明,ADN对皮肤和眼睛无刺激性,但具有生殖发育毒性^[94]。

大鼠亚慢性经口毒性实验(30.8,61.6,123 mg·kg⁻¹)结果表明,ADN毒性作用的主要靶器官为肝脏,可导致大鼠血清中总胆红素、天冬氨酸氨基转移酶活力显著升高^[95]。在大鼠亚急性经皮毒性试验(250,500,1000 mg·kg⁻¹,28 d)中,高剂量组大鼠肝组织出现结构紊乱,肝细胞水肿、坏死等毒性症状^[96]。

ADN存在极强的生殖发育毒性,雌性SD大鼠在饮用含ADN的水(2 g·L⁻¹)后,生育指数、妊娠指数和活产指数都出现异常,生育能力下降,产仔数显著降低^[97]。进一步研究发现,交配后暴露于ADN可导致雌性大鼠胚胎着床失败^[98]。在妊娠后第2天,ADN染毒大鼠胚胎发育减缓,甚至停止。妊娠后第4天,对照组中98%胚胎已发育到桑葚期或囊胚期,并到达子宫;染毒组中,41%的胚胎仍处于2~6细胞期,59%胚胎退化,大部分胚胎仍位于输卵管中。此外,与对照组比较,ADN染毒大鼠的血清孕酮、催乳素、雌二醇水平也存在显著差异^[99],这表明ADN对雌性大鼠内分泌系统存在干扰作用。

2.10 新型含能化合物

目前对于新型含能化合物如全氮类含能化合物尚无毒性研究报道,而对于纳米级含能化合物的毒性研究较少。唐灿等^[100]研究发现纳米级六硝基芪(HNS)、三氨基三硝基苯(TATB)、2,6-二氨基-3,5-二硝基吡嗪-1-氧化物(LLM-105)可破坏小鼠单核巨噬细胞RAW264.7细胞膜完整性,引起细胞内氧化应激反应;纳米级HNS、TATB、LLM-105对成纤维细胞L929同样具有毒性作用,HNS、TATB可破坏L929细胞膜完整性,引发细胞死亡。LLM-105通过产生氧化应激,引起细胞凋亡,进而导致细胞破裂,细胞活力下降^[101]。

3 小结与展望

老鼠的全基因组与人类基因相似度达85%~99%,基因的调控机理也非常类似,且人体的大量疾病特征可以在老鼠身上找到相似形状。因此,作为模式实验动物,大鼠、小鼠常用于人类疾病药物研发、毒理学研究中。含能化合物对实验动物存在多种毒性作用,且关于人体暴露于含能化合物也会出现中毒症状。

目前,含能化合物的毒性作用严重威胁从业人员生命健康,因此深入了解各种含能化合物的毒性效应,可为制定相关人员健康防护措施提供数据支撑。本文总结了16种含能化合物的大鼠急性经口毒性数据及毒性等级,对TNT、RDX、HMX、CL-20、FOX-7、DNAN、NTO、HATO及ADN共9种典型含能化合物的毒性效应归纳如下:

(1)含能化合物的分子结构与其毒性作用之间并无明显规律,即使是结构相似的含能化合物,其毒性作用可能也存在较大差别。在评估含能化合物对人体的健康影响时,应综合考虑其生产及制造过程中涉及的原材料、中间产物的毒性作用,不能只关注含能化合物本身。

(2)TNT具有遗传毒性,致癌性和生殖毒性等毒性效应,可导致从业人员出现贫血、晶状体异常和白内障等中毒病症;RDX具有致癌性,并可通过干扰神经兴奋性变化引起神经毒性,导致癫痫;HMX具有致癌性和神经毒性,接触HMX可影响作业工人的神经行为功能;CL-20具有生殖发育毒性且可通过氧化应激途径具有遗传毒性;FOX-7具有遗传毒性和生殖发育毒性;DNAN具有生殖毒性和神经毒性,人体接触DNAN出现造血及内分泌系统异常;NTO主要存在生殖发育毒性,可造成雄性生殖系统的损伤;HATO对血液系统和免疫系统具有毒性作用,可损伤脾脏;ADN为强生殖发育毒性物质。

作为火炸药构成的核心组分,含能化合物随着武器装备的发展与进步不断更新,然而目前不存在无任何毒性的含能化合物。作为特殊化合物,含能化合物的毒性问题可能始终难以避免,后续可在以下方面加强研究:

(1)利用转录组、蛋白组和代谢组的多组学联合分析技术,探究含能化合物毒性作用的机制与通路,筛选其毒性作用过程中的关键基因或蛋白,解析含能化合物代谢途径,挖掘含能化合物暴露的特异性生物标志物;

(2)针对含能化合物典型毒性效应,加强对防护技术研究;

(3)开展新型含能化合物毒性作用研究;

(4)单一含能化合物的毒性研究可能难以满足火炸药混合物的毒性效应分析,后续研究应以火炸药混合物为对象,深入研究多个含能化合物间的联合毒性效应,明确火炸药混合物中各含能化合物间的联合毒性效应及类型。

参考文献:

- [1] TAN B, LIAO L, ZHOU Y, et al. Toward the toxicology of some nitro-compounds [J]. *Modern Organic Chemistry Research*, 2018, 3(1):111-121.
- [2] PICHTEL J. Distribution and fate of military explosives and propellants in soil: A review [J]. *Applied and Environmental Soil Science*, 2012, 2012:1-33.
- [3] LACHANCE B, ROBIDOUX P Y, HAWARI J, et al. Cytotoxic and genotoxic effects of energetic compounds on bacterial and mammalian cells in vitro [J]. *Mutation Research*, 1999, 444(1):25-39.
- [4] ALBORG G J, EINISTÖ P, SORSA M. Mutagenic activity and metabolites in the urine of workers exposed to trinitrotoluene (TNT) [J]. *British Journal of Industrial Medicine*, 1988, 45(5): 353-358.
- [5] CHARLES P T, ADAMS A A, DESCHAMPS J R, et al. Detection of explosives in a dynamic marine environment using a moored TNT immunosensor [J]. *Sensors (Basel)*, 2014, 14(3): 4074-4085.
- [6] National Center for Biotechnology Information, The United States National Library of Medicine. PubChem [DB/OL]. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>
- [7] 杨朝, 刘志永, 李存治, 等. N-胍基脒二硝酰胺盐的急性毒性试验研究[J]. *职业与健康*, 2020, 36(14): 1914-1916.
YANG Zhao, LIU Zhi-yong, LI Cun-zhi, et al. Acute toxicity of N-amidourea dinitrohydridium salt [J]. *Occupational and Health*, 2020, 36(14): 1914-1916.
- [8] 王鸿, 高俊宏, 刘志永, 等. 3,4-双(4'-氨基咪唑基-3')氧化咪唑对大鼠亚急性经口毒性实验研究[J]. *环境与健康杂志*, 2014, 31(8):723-725.
WANG Hong, GAO Jun-hong, LIU Zhi-yong, et al. Experimental study on subacute oral toxicity of rats by 3, 4-bis(4'-aminofurazano-3') furoxan [J]. *Journal of Environment and Health*, 2014, 31(8):723-725.
- [9] 高俊宏, 刘志永, 王鸿, 等. 1,3,3-三硝基氮杂环丁烷的急性毒性研究[J]. *环境与健康杂志*, 2016, 33(3):261-262.
GAO Jun-hong, LIU Zhi-yong, WANG Hong, et al. Acute toxicity of 1, 3, 3-trinitroazetidone [J]. *Journal of Environment and Health*, 2016, 33(3):261-262.
- [10] QUINN M J, CROUSE L C, MCFARLAND C A, et al. Reproductive and developmental effects and physical and chemical properties of pentaerythritol tetranitrate (PETN) in the rat [J]. *Birth Defects Research Part B: Developmental and Reproductive Toxicology*, 2009, 86(1):65-71.
- [11] 高俊宏, 王鸿, 刘志永, 等. 1,1-二氨基-2,2-二硝基乙烯的急性毒性研究[J]. *中国工业医学杂志*, 2015, 28(2):120-121.
GAO Jun-hong, WANG Hong, LIU Zhi-yong, et al. Acute toxicity of 1, 1-diamino-2, 2-dinitroethylene [J]. *Chinese Journal of Industrial Medicine*, 2015, 28(2):120-121.
- [12] WOODY R C, KEARNS G L, BREWSTER M A, et al. The neurotoxicity of cyclotrimethylenetrinitramine (RDX) in a child: a clinical and pharmacokinetic evaluation [J]. *Journal of Toxicology: Clinical Toxicology*, 1986, 24(4): 305-319.
- [13] SCHNEIDER N R, BRADLEY S L, ANDERSEN M E. Toxicology of cyclotrimethylenetrinitramine: Distribution and metabolism in the rat and the miniature swine [J]. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 1977, 39(3): 531-541.
- [14] 高文治, 李存治, 刘志永, 等. 1,1'-二羟基-5,5'-联四唑二羟胺盐的急性毒性研究 [J]. *中国工业医学杂志*, 2020, 33(6): 523-524.
GAO Wen-zhi, LI Cun-zhi, LIU Zhi-yong, et al. Acute toxicity of 1, 1'-dihydroxy-5, 5'-bitetrazole dihydroxylamine salt [J]. *Chinese Journal of Industrial Medicine*, 2020, 33(6): 523-524.
- [15] 李存治, 刘志永, 卢青, 等. 1,1'-二羟基-5,5'-联四唑二羟胺盐对大鼠的亚急性经口毒性 [J]. *环境与健康杂志*, 2020, 37(1): 84-88+95.
LI Cun-zhi, LIU Zhi-yong, LU Qing, et al. Subacute oral toxicity of 1, 1'-dihydroxy-5, 5'-bitetrazole dihydroxylamine salt in rats [J]. *Journal of Environment and Health*, 2020, 37(1): 84-88+95.
- [16] 范小琳, 王鸿, 卢青, 等. 二硝酰胺铵的亚急性经皮毒性 [J]. *中国工业医学杂志*, 2021, 34(3): 230-232+289.
FAN Xiao-lin, WANG Hong, LU Qing, et al. Subacute percutaneous toxicity of ammonium dinitrate [J]. *Chinese Journal of Industrial Medicine*, 2021, 34(3): 230-232+289.
- [17] 刘志永, 高俊宏, 王鸿, 等. 六苄基六氮杂异伍兹烷亚慢性经口毒性试验研究 [J]. *工业卫生与职业病*, 2018, 44(4): 255-259.
LIU Zhi-yong, GAO Jun-hong, WANG Hong, et al. Experimental study on subchronic oral toxicity of hexabenzylhexaazaisowoodethane [J]. *Industrial Hygiene and Occupational Diseases*, 2018, 44(4): 255-259.
- [18] 杜文霞, 刘亚杰, 王玉玲, 等. 六硝基六氮杂异伍兹烷的致突变性和致畸性研究 [J]. *中华劳动卫生职业病杂志*, 2007, 25(1): 41-42.
DU Wen-xia, LIU Ya-jie, WANG Yu-ling, et al. Mutagenicity and teratogenicity study of hexanitrohexaazaisowuzane [J]. *Chinese Journal of Occupational Diseases in Labor Hygiene*, 2007, 25(1): 41-42.
- [19] DILLEY J V, TYSON C A, SPANGGORD R J, et al. Short-term oral toxicity of 2, 4, 6-trinitrotoluene in mice, rats, and dogs [J]. *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 1982, 9(4): 565-585.
- [20] BARDAI G, SUNAHARA G I, SPEAR P A, et al. Effects of dietary administration of CL-20 on Japanese quail *Coturnix coturnix japonica* [J]. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, 2005, 49(2): 215-222.
- [21] CROUSE L C, LENT E M, LEACH G J. Oral toxicity of 3-nitro-1, 2, 4-triazol-5-one in rats [J]. *International Journal of Toxicology*, 2015, 34(1): 55-66.
- [22] 2,4-Dinitroanisole (DNAN)(2014) [J]. *Toxicology and Industrial Health*, 2018, 34(1): 2-7.
- [23] LINDER R E, HESS R A, STRADER L F. Testicular toxicity and infertility in male rats treated with 1, 3-dinitrobenzene [J]. *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 1986, 19(4): 477-489.
- [24] 高永超, 孙超, 王鸿, 等. 1,1-二氨基-2,2-二硝基乙烯对雄性大鼠性激素水平的影响 [J]. *中国工业医学杂志*, 2019, 32(4): 303-305+337.
GAO Yong-chao, SUN Chao, WANG Hong, et al. Effect of 1, 1-Diamino-2, 2-dinitroethylene on sex hormone levels in male rats [J]. *Chinese Journal of Industrial Medicine*, 2019, 32(4): 303-305+337.
- [25] 高永超, 孙超, 王鸿, 等. 1,1-二氨基-2,2-二硝基乙烯对大鼠睾丸标志酶活性的影响 [J]. *环境与健康杂志*, 2019, 36(3): 254-255+282.

- GAO Yong-chao, SUN Chao, WANG Hong, et al. Effect of 1, 1-Diamino-2, 2-dinitroethylene on Testicular Marker Enzyme Activity in Rat[J]. *Journal of Environment and Health*, 2019, 36(3): 254-255+282.
- [26] 刘志永, 张盼红, 王鸿, 等. 1,1-二氨基-2,2-二硝基乙烯对大鼠致畸的研究[J]. *中华劳动卫生职业病杂志*, 2016, 34(1): 47-49.
- LIU Zhi-yong, ZHANG Pan-hong, WANG Hong, et al. Teratogenic effects of 1, 1-diamino-2, 2-dinitroethylene in rats[J]. *Chinese Journal of Occupational Diseases in Labor Health*, 2016, 34(1): 47-49.
- [27] LANE R W, SIMON G S, DOUGHERTY R W, et al. Reproductive toxicity and lack of dominant lethal effects of 2, 4-dinitrotoluene in the male rat[J]. *Drug and Chemical Toxicology*, 1985, 8(4): 265-280.
- [28] PILBERT M A, NOLAN C C, CREMER J E, et al. 1, 3-Dinitrobenzene-induced encephalopathy in rats[J]. *Neuropathology and Applied Neurobiology*, 1987, 13(5): 371-389.
- [29] JOHNSON M S, MCFARLAND C A, BAZAR M A, et al. Toxicity of octahydro-1, 3, 5, 7-tetranitro-1, 3, 5, 7-tetrazocine (HMX) in three vertebrate species[J]. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, 2010, 58(3): 836-843.
- [30] LENT E M, CROUSE L C, WALLACE S M. Oral Toxicity of 2, 4-Dinitroanisole in Rats[J]. *International Journal of Toxicology*, 2016, 35(6): 692-711.
- [31] JACKOVITZ A M, KOISTINEN K A, LENT E M, et al. Neuromuscular anomalies following oral exposure to 3-nitro-1, 2, 4-triazol-5-one (NTO) in a one-generation study with Japanese quail (*Coturnix japonica*) [J]. *Journal of Toxicology and Environmental Health- Part A*, 2018, 81(15): 718-733.
- [32] RYON M G and ROSS R H. Water quality criteria for 2, 4, 6-trinitrotoluene [J]. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 1990, 11(2): 104-113.
- [33] 覃政活, 黄雪雁, 朱林平等. 职业性 TNT 白内障 51 例临床研究[J]. *吉林医学*, 2016, 37(3): 530-531.
- QIN Zheng-huo, HUANG Xu-eyan, ZHU Lin-ping. Clinical treatment of 51 cases of occupational TNT cataract [J]. *Jilin Medical Journal*, 2016, 37(3): 530-531.
- [34] BOLT H M, DEGEN G H, DORN S B, et al. Genotoxicity and potential carcinogenicity of 2, 4, 6-TNT trinitrotoluene: structural and toxicological considerations[J]. *Reviews on Environmental Health*, 2006, 21(4): 217-228.
- [35] SABBIONI G, LIU Y Y, YAN H, et al. Hemoglobin adducts, urinary metabolites and health effects in 2, 4, 6-trinitrotoluene exposed workers [J]. *Carcinogenesis*, 2005, 26(7): 1272-1279.
- [36] 2, 4, 6-Trinitrotoluene [M]. Lyon: IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk to Humans, 1996, 65: 449-475.
- [37] HARTH V, BOLT H M, BRÜNING T. Cancer of the urinary bladder in highly exposed workers in the production of dinitrotoluenes: A case report[J]. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 2005, 78(8): 677-680.
- [38] TCHOUNWOU P B, NEWSOME C, GLASS K, et al. Environmental toxicology and health effects associated with dinitrotoluene exposure [J]. *Reviews on Environmental Health*, 2003, 18(3): 203-229.
- [39] STAYNER L T, DANNENBERG A L, BLOOM T, et al. Excess hepatobiliary cancer mortality among munitions workers exposed to dinitrotoluene [J]. *Journal of Occupational Medicine*, 1993, 35(3): 291-296.
- [40] HOMMA-TAKEDA S, HIRAKU Y, OHKUMA Y, et al. 2, 4, 6-trinitrotoluene-induced reproductive toxicity via oxidative DNA damage by its metabolite [J]. *Free Radical Research*, 2002, 36(5): 555-566.
- [41] 薛晓波. 三硝基甲苯作业工人眼部损害的调查分析[J]. *中国公共卫生管理*, 2009, 25(2): 196-197.
- XUE Xiao-bo. Investigation and analysis of eye damage of trinitrotoluene workers [J]. *Chinese Journal of Public Health Management*, 2009, 25(2): 196-197.
- [42] SARWAT S, AKHTAR A, Dayan S F A, et al. Ring-shaped cataract and urinary metabolites among 2, 4, 6-trinitrotoluene exposed population of Pakistan [J]. *International Ophthalmology*, 2022, 42(8): 2619-2624.
- [43] LI Y, JIANG Q G, YAO S Q, et al. Effects of exposure to trinitrotoluene on male reproduction [J]. *Biomedical and Environmental Sciences*, 1993, 6(2): 154-160.
- [44] LIU H X, QIN W H, WANG G R, et al. Some altered concentrations of elements in semen of workers exposed to trinitrotoluene [J]. *Occupational and Environmental Medicine*, 1995, 52(12): 842-845.
- [45] STONE W J, PALETTA T L, HEIMAN E M, et al. Toxic effects following ingestion of C-4 plastic explosive [J]. *Archives of International Medicine*, 1969, 124(6): 726-730.
- [46] BURDETTE L J, COOK L L, DYER R S. Convulsant properties of cyclotrimethylenetrinitramine (RDX): Spontaneous audiogenic, and amygdaloid kindled seizure activity [J]. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 1988, 92(3): 436-444.
- [47] DAVIES JO, ROBERTS DM, HITTARAGE A, et al. Oral C-4 plastic explosives in humans-case series [J]. *Clinical Toxicology*, 2007, 45: 454-457.
- [48] KÜÇÜKARDALI Y, ACAR H V, OZKAN S, et al. Accidental oral poisoning caused by RDX (cyclonite): A report of 5 cases [J]. *Journal of Intensive Care Medicine*, 2003, 18(1): 42-46.
- [49] BANNON D I. Biomarkers of RDX exposure in breath of swine [R]. Aberdeen Proving Ground (MD): US Army Public Health Command Directorate of Toxicology Health Effects Research Program, 2020.
- [50] MAJOR M A, REDDY G. Metabolite profiling of [¹⁴C]hexahydro-1, 3, 5-trinitro-1, 3, 5-triazine (RDX) in Yucatan miniature pigs [J]. *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 2007, 70(14): 1191-1202.
- [51] ÖZHAN G, TOPUZ S, and ALPERTUNGA B. Determination of Cyclonite (RDX) in Human Plasma by High-Performance Liquid Chromatography [J]. *Farmaco*, 2003, 58(6): 445-448.
- [52] ZHANG B, PAN X. RDX induces aberrant expression of microRNAs in mouse brain and liver [J]. *Environmental Health Perspectives*, 2009, 117(2): 231-240.
- [53] WILLIAMS L R, WONG K, STEWART A, et al. Behavioral and physiological effects of RDX on adult zebrafish [J]. *Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Pharmacology, Toxicology and Endocrinology*, 2012, 155(1): 33-38.
- [54] DAVIES J O, ROBERTS D M, HITTARAGE A, et al. Oral C-4 plastic explosive in humans-a case series [J]. *Clinical Toxicology (Phila)*, 2007, 45(5): 454-457.

- [55] WILLIAMS L R, ARONIADOU A V, QASHU F, et al. RDX binds to the GABA(A) receptor-convulsant site and blocks GABA(A) receptor-mediated currents in the amygdala: A mechanism for RDX-induced seizures[J]. *Environmental Health Perspectives*, 2011, 119(3): 357-363.
- [56] GUST K A, WILBANKS M S, GUAN X, et al. Investigations of transcript expression in fathead minnow (*Pimephales promelas*) brain tissue reveal toxicological impacts of RDX exposure[J]. *Aquatic Toxicology*, 2011, 101(1): 135-145.
- [57] GUST K A, BRASFIELD S M, STANLEY J K, et al. Genomic investigation of year-long and multigenerational exposures of fathead minnow to the munitions compound RDX[J]. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 2011, 30(8): 1852-1864.
- [58] GUST K A, PIROOZANIA M, QUINN M J, Jr., et al. Neurotoxicogenomic investigations to assess mechanisms of action of the munitions constituents RDX and 2,6-DNT in Northern bobwhite (*Colinus virginianus*)[J]. *Toxicological Sciences*, 2009, 110(1): 168-180.
- [59] BANNON D I, DILLMAN J F, HABLE M A, et al. Global gene expression in rat brain and liver after oral exposure to the explosive hexahydro-1, 3, 5-trinitro-1, 3, 5-triazine (RDX) [J]. *Chemical Research in Toxicology*, 2009, 22(4): 620-625.
- [60] DENG Y, AI J, GUAN X, et al. MicroRNA and messenger RNA profiling reveals new biomarkers and mechanisms for RDX induced neurotoxicity[J]. *BMC Genomics*, 2014, 15.
- [61] EHRICH M, WU X, WERRE S R, et al. Calcium signaling in neuronal cells exposed to the munitions compound cyclotrimethylenetrinitramine (RDX)[J]. *International Journal of Toxicology*, 2009, 28:425-435.
- [62] AHMAD F, SCHNITKER S P, NEWELL C J. Remediation of RDX-and HMX-contaminated groundwater using organic mulch permeable reactive barriers[J]. *Journal of Contaminant Hydrology*, 2007, 90(1-2): 1-20.
- [63] AN C, SHI Y, HE Y, et al. Effect of Different Carbon Substrates on the Removal of Hexahydro-1, 3, 5-Trinitro-1, 3, 5-Triazine (RDX) and Octahydro-1, 3, 5, 7-Tetranitro-1, 3, 5, 7-Tetrazocine (HMX) by Anaerobic Mesophilic Granular Sludge [J]. *Water, Air, and Soil Pollution*, 2014, 225(11): 2174.
- [64] ZOH K D, STENSTROM M K. Fenton oxidation of hexahydro-1, 3, 5-trinitro-1, 3, 5-triazine (RDX) and octahydro-1, 3, 5, 7-tetranitro-1, 3, 5, 7-tetrazocine (HMX) [J]. *Water Research*, 2002, 36(5): 1331-1341.
- [65] 卢青, 张盼红, 高俊宏, 等. 1,1-二氨基-2,2-二硝基乙烯对大鼠亚急性经口毒性研究[J]. *环境与健康杂志*, 2016, 33(3): 263-266+282.
LU Qing, ZHANG Pan-hong, GAO Jun-hong, et al. Study on subacute oral toxicity of rats by 1, 1-diamino-2, 2-dinitroethylene [J]. *Journal of Environment and Health*, 2016, 33(3): 263-266+282.
- [66] B W A. Determination of the acute and subchronic mammalian toxicity of HMX. AD A173743 [R]. United States Army Medical Research and Development Command, Fort Detrick, Frederick, MD, 1985.
- [67] MEDA A, SANGWAN P, BALA K. Optimization of process parameters for degradation of HMX with *Bacillus toyonensis* using response surface methodology [J]. *International Journal of Environmental Science and Technology*, 2020, 17(11): 4601-4610.
- [68] 张双保, 严川信, 薛秀英, 等. 奥克托今对作业工人神经行为功能的影响 [J]. *工业卫生与职业病*, 1998, 24(2): 94-96.
ZHANG Shuang-bao, YAN Chuan-xin, XUE Xiu-ying, et al. Effect of octogen on neurobehavioral function of workers [J]. *Industrial Hygiene and Occupational Diseases*, 1998, 24(2): 94-96.
- [69] 严川信, 程先升, 张延巍, 等. 奥克托今对作业工人周围神经传导速度的影响 [J]. *工业卫生与职业病*, 2003, 29(1): 4-7.
YAN Chuan-xin, CHENG Xian-sheng, ZHANG Yan-wei, et al. Effect of Octogen on peripheral nerve conduction velocity of workers [J]. *Industrial Hygiene and Occupational Diseases*, 2003, 29(1): 4-7.
- [70] 彭翠枝, 赵春柳, 毛长勇, 等. 国外 CL-20 炸药技术发展分析 [J]. *火炸药学报*, 2022, 45(3): 290-299.
PENG Cui-zhi, ZHAO Chun-liu, MAO Chang-yong, et al. Analysis of foreign CL-20 explosive technology development [J]. *Chinese Journal of Explosives & Propellants*, 2022, 45(3): 290-299.
- [71] LI C, DENG H, LIU Z, et al. Salidroside protect Chinese hamster V79 cells from genotoxicity and oxidative stress induced by CL-20. *Toxicology Research (Camb)*, 2023, 12(1): 133-142.
- [72] 吕亭川, 占明明, 鲁国林, 等. FOX-7 的合成及其在火炸药中的应用研究进展 [J]. *化学推进剂与高分子材料*, 2022, 20(6): 1-7.
LV Ting-chuan, ZHAN Ming-ming, LU Guo-lin, et al. Research Progress on Synthesis of FOX-7 and Its Application in Explosives [J]. *Chemical Propellants and Polymer Materials*, 2022, 20(6): 1-7.
- [73] 高永超, 赵彬, 刘志永, 等. 1,1-二氨基-2,2-二硝基乙烯对哺乳动物细胞致突变性研究 [J]. *中国工业医学杂志*, 2021, 34(4): 329-331.
GAO Yong-chao, ZHAO Bin, LIU Zhi-yong, et al. 1, 1-Diamino-2, 2-dinitroethylene mutagenicity in mammalian cells [J]. *Chinese Journal of Industrial Medicine*, 2021, 34(4): 329-331.
- [74] NAIR U R, ASTHANA S N, RAO A S, et al. Advanced in high energy materials [J]. *Defence Science Journal*. 2010, 60(2): 137-151.
- [75] 高永超, 齐文娟, 赵琼, 等. 大鼠急性经口 1,1-二氨基-2,2-二硝基乙烯的毒代动力学研究 [J]. *中国工业医学杂志*, 2020, 33(4): 327-329.
GAO Yong-chao, QI Wen-juan, ZHAO Qiong, et al. Toxicokinetics of acute oral 1, 1-diamino-2, 2-dinitroethylene in rats [J]. *Chinese Journal of Industrial Medicine*, 2020, 33(4): 327-329.
- [76] 高永超, 齐文娟, 高文治, 等. 小鼠急性经口暴露 1,1-二氨基-2,2-二硝基乙烯的组织分布及代谢特征 [J]. *中国工业医学杂志*, 2021, 34(3): 229-230+289.
GAO Yong-chao, QI Wen-juan, GAO Wen-zhi, et al. Tissue distribution and metabolic characteristics of acute oral exposure of 1, 1-diamino-2, 2-dinitroethylene in mice [J]. *Chinese Journal of Industrial Medicine*, 2021, 34(3): 229-230+289.
- [77] 卢青, 张盼红, 高俊宏等. 大鼠 1,1-二氨基-2,2-二硝基乙烯亚慢性经口毒性研究 [J]. *中国职业医学*, 2017, 44(1): 48-54.
LU Qing, ZHANG Pan-hong, GAO Jun-hong, et al. Study on chronic oral toxicity of 1, 1-diamino-2, 2-dinitroethylene in rats [J]. *Chinese Journal of Occupational Medicine*, 2017, 44(1): 48-54.

- [78] 高永超,王鸿,孙超,等. 1,1-二氨基-2,2-二硝基乙烯急性染毒对小鼠初级精母细胞染色体畸变的影响[J]. 环境与健康杂志, 2018, 35(7):635-636+659.
GAO Yong-chao, WANG Hong, SUN Chao, et al. Effect of acute poisoning of 1,1-diamino-2,2-dinitroethylene on chromosomal aberrations in primary spermatocytes in mice [J]. *Journal of Environment and Health*, 2018, 35 (7) : 635-636+659.
- [79] 蒙君巽,周霖,曹同堂,等. 2,4-二硝基苯甲醚(DNAN)基熔铸炸药研究进展[J]. 含能材料, 2020, 28(1): 13-24.
MENG Jun-xuan, ZHOU Lin, CAO Tong-tang, et al. Research Progress on 2,4-Dinitroanisole (DNAN)-based Casting Explosives [J]. *Chineses Journal of Energetic Materials (Hanneng Cailiao)*, 2020, 28(1): 13-24.
- [80] MCMAHON R E, CLINE J C, THOMPSON C Z. Assay of 855 test chemicals in ten tester strains using a new modification of the Ames test for bacterial mutagens [J]. *Cancer Research*, 1979, 39(3): 682-693.
- [81] HOYT N, BRUNELL M, KROECK K, et al. Biomarkers of oral exposure to 3-nitro-1, 2, 4-triazol-5-one (NTO) and 2,4-dinitroanisole (DNAN) in blood and urine of rhesus macaques (*Macaca mulatta*) [J]. *Biomarkers*, 2013, 18(7): 587-594.
- [82] LENT E M, CROUSE L, HANNA T, et al. The subchronic oral toxicity of 2,4-dinitroanisole (DNAN) in rats [R]. U S. Army, Institute of Public Health, Aberdeen Proving Ground, MD. 2012.
- [83] DODD D E and MCDUGAL J N. Recommendation of an Occupational Exposure Level for PAX-21 [R]. Air Force Research Laboratory, Wright-Patterson Air Force Base, OH. 2002
- [84] 高俊宏,刘志永,王鸿,等. 某2,4-二硝基苯甲醚生产线工人职业健康状况调查 [J]. 中国工业医学杂志, 2018, 31(4): 298-299.
GAO Jun-hong, LIU Zhi-yong, WANG Hong, et al. Investigation on occupational health status of workers in a 2,4-dinitroanisole production line [J]. *Chinese Journal of Industrial Medicine*, 2018, 31(4): 298-299.
- [85] HANAFI S, TRACHE D, ABDOUS S, et al. 5-Nitro-1,2,4-triazole-3-one: A Review of Recent Advances [J]. *Chinese Journal of Energetic Materials (Hanneng Cailiao)*, 2019, 27(4): 326-347.
- [86] LONDON J E, and SMITH, D M. Toxicological study of NTO [R]. Los Alamos, NM: Los Alamos National Laboratory, 1985.
- [87] KIRBY P E. Evaluation of a test article in the L5178Y TK+/-Mouse lymphoma mutagenesis assay with colony size evaluation in the presence and absence of induced rat liver S-9 with a confirmatory study [D]. Rockville, Maryland: SITEK RESEARCH LABORATORIES:2008.
- [88] MULLINS A B, DESPAIN K E, WALLACE S M, et al. Testicular effects of 3-nitro-1,2,4-triazol-5-one (NTO) in mice when exposed orally [J]. *Toxicology Mechanisms and Methods*, 2016, 26(2): 97-103.
- [89] LENT E M, CROUSE L C, Wallace S M, et al. Peri-pubertal administration of 3-nitro-1, 2, 4-triazol-5-one (NTO) affects reproductive organ development in male but not female Sprague Dawley rats [J]. *Reproductive Toxicology*, 2015, 57:1-9.
- [90] CROUSE L C, O'NEILL A J. Acute Inhalation Toxicity and Blood Absorption of 3-Nitro-1, 2, 4-Triazol-5-One (NTO) in Rats [R]. Aberdeen Proving Ground, MD: U.S. Army Public Health Command, 2013.
- [91] LENT E M, NARIZZANO A M, KOISTINEN K A, et al. Chronic oral toxicity of 3-nitro-1, 2, 4-triazol-5-one (NTO) in rats [J]. *Regulatory Toxicology And Pharmacology*, 2020, 112: 104609.
- [92] 张坤,王健,王晓峰,等. 1,1'-二羟基-5,5'-联四唑二羟胺盐在火炸药中的应用研究进展 [J]. 火炸药学报, 2022, 45(1): 20-29.
ZHANG Kun, WANG Jian, WANG Xiao-feng, et al. Research progress on application of 1,1'-dihydroxy-5,5'-bitetrazole dihydroxylamine salt in explosives [J]. *Chinese Journal of Explosives & Propellants*, 2022, 45(1): 20-29.
- [93] 李存治,刘志永,赵彬,等. 1,1'-二羟基-5,5'-联四唑二羟胺盐的遗传毒性研究 [J]. 中国工业医学杂志, 2020, 33(6): 520-522.
LI Cun-zhi, LIU Zhi-yong, ZHAO Bin, et al. Genotoxicity of 1,1'-Dihydroxy-5,5'-bitetrazole dihydroxylamine salt [J]. *Chinese Journal of Industrial Medicine*, 2020, 33(6): 520-522.
- [94] 范小琳,高俊宏,王鸿,等. 二硝酰胺铵的急性毒性 [J]. 中国工业医学杂志, 2019, 32(3): 204-205.
FAN Xiao-lin, GAO Jun-hong, WANG Hong, et al. Acute toxicity of ammonium dinitrate [J]. *Chinese Journal of Industrial Medicine*, 2019, 32(3): 204-205.
- [95] 杜文霞,王玉玲,常志强,等. 二硝酰胺铵的急性毒性和亚慢性毒性研究 [J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 2011, 29(11): 841-843.
DU Wen-xia, WANG Yu-ling, CHANG Zhi-qiang, et al. Study on acute toxicity and subchronic toxicity of ammonium dinitrate [J]. *Chinese Journal of Occupational Diseases in Labor Health*, 2011, 29(11): 841-843.
- [96] 范小琳,王鸿,卢青,等. 二硝酰胺铵的亚急性经皮毒性 [J]. 中国工业医学杂志, 2021, 34(3): 230-232+289.
FAN Xiao-lin, WANG Hong, LU Qing, et al. Subacute percutaneous toxicity of ammonium dinitrate [J]. *Chinese Journal of Industrial Medicine*, 2021, 34(3): 230-232+289.
- [97] KINKEAD E R, WOLFE R E, FLEMMING C D, et al. Reproductive toxicity screen of ammonium dinitramide administered in the drinking water of Sprague-Dawley rats [J]. *Toxicology and Industrial Health*, 1995, 11(4): 437-448.
- [98] KINKEAD E R, WOLFE R E, FELDMANN M L. Dose-(and time-) dependent blockade of pregnancy in Sprague-Dawley rats administered ammonium dinitramide in drinking water [J]. *Toxicology and Industrial Health*, 1996, 12(1): 59-67.
- [99] GRAETER L J, WOLFE R E, KINKEAD E R, et al. Effects of ammonium dinitramide on preimplantation embryos in Sprague-Dawley rats [J]. *Toxicology and Industrial Health*, 1998, 14(6): 789-798.
- [100] 唐灿,黄兵,刘柳,等. 纳米 HNS、TATB 及 LLM-105 的 RAW264.7 巨噬细胞毒性及其机制 [J]. 含能材料, 2020, 28(8):792-797.
TANG Can, HUANG Bing, LIU Liu, et al. Cytotoxicity and Mechanisms of Nanoscale HNS, TATB and LLM-105 to RAW264.7 Macrophage [J]. *Chinese Journal of Energetic Materials (Hanneng Cailiao)*, 2020, 28(8):792-797.
- [101] 唐灿. 三种纳米级含能材料毒性的研究 [D]. 成都,西南交通大学, 2020.
TANG Can. Study on toxicity of three nanoscale energetic materials [D]. Chengdu: Southwest Jiaotong University, 2020.

Research Progress of Toxicology of Typical Energetic Compounds

LÜ Xiao-qiang^{1,2}, LIU zhi-yong^{1,2}, LI Cun-zhi^{1,2}, DENG Hui^{1,2}, GAO Jun-hong^{1,2}

(1. Toxicology Research Center, Institute for Hygiene of Ordnance Industry, Xi'an 710065, China; 2. Xi'an Key Laboratory of Toxicology and Biological Effect, Xi'an 710065, China)

Abstract: The typical energetic compounds represented by 2,4,6-trinitrotoluene (TNT) have multiple toxic effects, which seriously threaten the life and health of production personnel. In order to comprehensively understand the toxic effects of various typical energetic compounds, TNT, cyclotrimethylene trinitramine (RDX), cyclotetramethylene tetranitramine (HMX), hexanitrohexaazaisowoodane (CL-20), 1,1-diamino-2,2-dinitroethylene (FOX-7), 2,4-dinitroanisole (DNAN), 3-nitro-1,2,4-triazol-5-one (NTO), 1,1'-dihydroxy-5,5'-bitetrazole dihydroxylamine salt (HATO) and ammonium dinitamide (ADN) 9 common typical energy compounds in mammals, and their main toxic effects were reviewed. It was pointed out that TNT has genotoxicity, carcinogenicity, reproductive toxicity and other toxic effects, which can lead to anemia, lens abnormalities, cataracts and other toxic diseases. CL-20 with genetic toxicity, can induce deoxyribonucleic acid (DNA) oxidative damage and mutation. RDX and HMX are neurotoxic substances and can induce neurotoxic symptoms such as epilepsy. NTO, ADN and FOX-7 have strong reproductive toxicity and can damage the male reproductive system. DNAN and HATO have immune system toxicity, can interfere with lymphocyte levels and damage the spleen. At the same time, it is suggested that the toxic mechanism of energetic compounds should be further studied in the future. Strengthen the research of toxic protection technology of energetic compounds, explore the toxic effect of new energetic compounds and the combined toxic effect of multi-energetic compounds.

Key words: energetic compounds; acute toxicity; genotoxicity; reproductive and developmental toxicity; neurotoxicity

CLC number: TJ55;R99

Document code: A

DOI: 10.11943/CJEM2023090

Grand support: Innovation Capacity Support Program of Shaanxi Province, Study on the Construction of GLP Laboratory Platform for Toxicological Safety Evaluation(2023-CX-PT-05)

(责编:高毅)