

# 丙二醇单甲醚毒性及生物监测研究进展

## Research progress on toxicity and biological monitoring of propylene glycol monomethyl ether

潘俊宇<sup>1,2</sup>, 刘蒙蒙<sup>1</sup>, 曾强<sup>1,2</sup>

PAN Junyu<sup>1,2</sup>, LIU Mengmeng<sup>1</sup>, ZENG Qiang<sup>1,2</sup>

1. 天津市疾病预防控制中心, 天津 300011; 2. 天津医科大学公共卫生学院, 天津 300070

**摘要:**丙二醇单甲醚是一种被广泛使用的有机溶剂,在工作场所中会造成职业接触者眼部和上呼吸道刺激等不良影响。对近年来丙二醇单甲醚在体内的吸收和代谢、毒性和生物监测的相关研究进展进行综述,以期为尽快制定我国丙二醇单甲醚职业接触限值提供参考依据,更好地控制其作业场所浓度,保护丙二醇单甲醚职业接触者的健康。

**关键词:**丙二醇单甲醚;毒性;生物监测;职业接触限值

中图分类号: R135.1 文献标志码: A 文章编号: 1007-1326(2024)03-0416-05

引用:潘俊宇,刘蒙蒙,曾强. 丙二醇单甲醚毒性及生物监测研究进展[J]. 职业卫生与应急救援, 2024, 42(3): 416-420.

丙二醇单甲醚(propylene glycol monomethyl ether, PGME)又称1-甲氧基-2-丙醇(1-methoxy-2-propanol)、丙二醇甲醚,分子式为C<sub>4</sub>H<sub>10</sub>O<sub>2</sub>,相对分子质量:90.121, CAS:107-98-2。PGME为无色透明液体,中低毒性,密度为0.923 g/mL(20℃),熔点-95℃,沸点121℃,饱和蒸气压为1 573 Pa(25℃)。PGME由1,2-环氧丙烷和甲醇在催化剂作用下反应后生成,是一种高可溶性仲醇,可与水互溶,易溶于醚、氯仿等有机溶剂<sup>[1-2]</sup>。因其具有良好的水溶性、脂溶性以及适中的挥发性,被广泛应用于化妆品、水性油漆、印刷油墨、皮革、染印、工业清洗剂等产品和相关行业<sup>[2-4]</sup>。

2000年针对瑞士国内的一项化学品的研究<sup>[5]</sup>显示,约150 000种注册产品中2 334种含有PGME,上述产品中的PGME质量分数多处于1%~10%之间。我国的PGME使用量也在逐步增长,根据《2019—2020中国醇醚市场年度报告》,2019年中国PGME供应量为35.855万吨,同比增长5.23%。除被用作化工中间体和出口外,PGME在涂料、油墨行业消费量最多,约3.377万吨,占比10%。下游企业中涂料行业市场规模约1 998家,预计使用该产品

的企业数量为1 000家左右,可见大量含PGME的产品被应用于生产和使用领域,因此职业人群相较普通人有更大的暴露风险。直接接触PGME会对人体眼部、上呼吸道和皮肤产生刺激,PGME及其代谢产物主要产生生殖与发育毒性。本研究拟对PGME的吸收、代谢、毒性以及生物监测进行综述,以期为制定PGME职业接触限值和保护职业接触者健康奠定基础。

### 1 PGME的吸收和代谢

PGME是丙二醇醚类中最易挥发的化合物,在职业场所中主要以气态通过呼吸道进入人体,在喷涂工艺中也可以液态、气溶胶形式经皮肤吸收<sup>[6-7]</sup>。

#### 1.1 经呼吸道吸收

Devanthéry等<sup>[8]</sup>将6名健康男性志愿者在有或无呼吸保护的情况下暴露于PGME蒸气(55.1、183.67和348.97 mg/m<sup>3</sup>)中6 h,结果显示与皮肤吸收相比,其肺部吸收率相对较高。Kumagai等<sup>[9]</sup>将4名健康男性志愿者暴露于91.83、183.67和367.35 mg/m<sup>3</sup>的PGME蒸气中10 min,测定志愿者肺部吸收PGME的情况,结果显示PGME的平均吸收率(即占总吸收率之比例)为81.3%。由于PGME的血/气分配系数较高,所以肺通气成为其被人体摄取的限速因素。研究发现,体力活动增加会显著提高PGME的吸收率及其在血液中的含量<sup>[10]</sup>。以上研究提示职业接触者在工作过程中应随时佩戴口罩或防毒面具

**基金项目:**天津市医学重点建设学科(TJYXZDXK-066B);中国疾病预防控制中心职业卫生与中毒控制所职业健康标准前期研究项目(20230203)

**作者简介:**潘俊宇(2000—),男,硕士在读

**通信作者:**曾强,主任医师, E-mail: tjedczys@163.com

等防护设施。

## 1.2 经皮肤吸收

一项人体体外皮肤渗透试验<sup>[3]</sup>结果显示,PGME暴露 24 h 后,其溶液的渗透速率约为  $94 \mu\text{g}/(\text{cm}^2 \cdot \text{h})$ ,滞后时间为 2 h,渗透系数为  $9.67 \times 10^{-5} \text{ cm/h}$ 。该研究<sup>[3]</sup>还发现 PGME 是一种皮肤渗透增强剂,即在工作场所中接触 PGME,将促进其他化合物(如丙二醇正丁基醚)经皮肤吸收进入人体。PGME 还可以蒸气形态经皮肤吸收。Dugard 等<sup>[11]</sup>研究人体皮肤对 PGME 等 5 种有机溶剂蒸气的吸收情况,结果显示 PGME 经腹部皮肤的吸收速率为  $1.17 \text{ mg}/(\text{cm}^2 \cdot \text{h})$ ,约占身体负荷的 5% ~ 10%。有研究<sup>[12]</sup>发现,志愿者全身暴露于质量浓度为  $367.35 \text{ mg}/\text{m}^3$  的 PGME 中 8 h 后,其经皮肤的吸收量高达总吸收剂量的 14%。可见,在职业场所中穿戴工作服、手套等保护皮肤的措施,对于保护劳动人员安全十分重要。

## 1.3 代谢和消除

PGME 主要的消除途径是新陈代谢。工业中使用的 PGME 通常以两种异构体形式存在,主要形式为 1-甲氧基-2-丙醇( $\alpha$ -PGME),次要形式为 2-甲氧基-1-丙醇( $\beta$ -PGME), $\beta$ -PGME 被认为是杂质(质量分数 0.2% ~ 2%)<sup>[7,13]</sup>。 $\alpha$ -PGME 主要通过微粒体混合功能氧化酶(mixed-function oxidase, MFO)系统经 O-去甲基化代谢,产生丙二醇、二氧化碳、葡萄糖醛酸以及母体化合物的硫酸盐缀合物等相对无毒的代谢物。而  $\beta$ -PGME 是伯醇,其代谢形式与乙二醇醚系列的化合物相似,其在体内通过醇脱氢酶(alcohol dehydrogenase, ADH)和醛脱氢酶(aldehyde dehydrogenase, ALDH)代谢生成 2-甲氧基丙酸(2-noneneba methoxy propionic acid, 2-MPA),2-MPA 是一种结构类似于具有生殖毒性的乙氧基乙酸的代谢物<sup>[14-16]</sup>。Miller 等<sup>[4]</sup>对 PGME 两种异构体的代谢进行了研究,通过给雄性 Fischer 344 大鼠口服  $1 \text{ mmol/kg}$  或  $8.7 \text{ mmol/kg}$  的  $\alpha$ -<sup>14</sup>PGME 和  $\beta$ -<sup>14</sup>PGME,对服药后 48 h 的空气及大鼠的尿液和组织进行分析。该研究结果表明,对于异构体  $\alpha$ -PGME:质量分数 50% ~ 60%的 <sup>14</sup>C 以 <sup>14</sup>CO<sub>2</sub> 的形式排出体外。5.7% ~ 6.3%的 <sup>14</sup>C 留在组织中,10% ~ 20%的 <sup>14</sup>C 可通过尿液排出,其中大部分以不变的  $\alpha$ -PGME(12%)或偶联的  $\alpha$ -PGME(22%硫酸盐和 46%葡萄糖醛酸盐缀合物)的形式排出。对于异构体  $\beta$ -PGME:70% ~ 80%的 <sup>14</sup>C 随尿液排出,10% ~ 20%在给药后 48 h 内以 <sup>14</sup>CO<sub>2</sub> 的形式排出。 $\beta$ -PGME 的主要的尿液代谢物是 2-MPA(高剂量组质量分数占 93%,低剂量组占 79%)和  $\beta$ -PGME 的葡萄糖醛

酸缀合物(3% ~ 4%)<sup>[15]</sup>。代谢产物的高低随给药剂量而变化表明这种代谢途径可能存在剂量依赖性差异<sup>[8,17]</sup>。以上研究表明,PGME 的两种异构体的代谢过程和结果不完全相同,进行生物监测时需要有所侧重,两种异构体代谢产物不同,提示  $\beta$ -PGME 的生殖毒性高于  $\alpha$ -PGME。

## 2 毒性

PGME 具有急性毒性,表现为对眼部、上呼吸道和皮肤具有刺激性,其同时具有短期毒性、亚慢性和慢性毒性。PGME 及其代谢产物的主要毒性作用为生殖毒性。

### 2.1 急性毒性

PGME 具有急性毒性作用,主要表现为对人体的刺激性,美国政府工业卫生专家协会(American Conference of Governmental Industrial Hygienists, ACGIH)以暴露于 PGME 的职业接触者不引起眼部和上呼吸道刺激来确定其阈值(threshold limit value, TLV)。大量接触 PGME 会对眼部、上呼吸道产生刺激性作用,引起头痛、恶心、眩晕、嗜睡等不良反应<sup>[18]</sup>。有研究者<sup>[19-22]</sup>对不同种属的动物做了急性毒性实验,数据显示:急性经口染毒中,大鼠暴露于  $\alpha$ -PGME 和  $\beta$ -PGME 的半数致死量(median lethal dose, LD<sub>50</sub>)分别为  $7.51 \text{ g/kg}$  和  $11.9 \text{ g/kg}$ ,小鼠、狗和兔暴露于 PGME 的 LD<sub>50</sub> 分别为  $10.8 \text{ g/kg}$ 、 $4.6 \sim 9.2 \text{ g/kg}$  和  $5.3 \text{ g/kg}$ 。急性经呼吸道染毒中,大鼠在质量浓度为  $1.84 \times 10^4$ 、 $3.67 \times 10^4$ 、 $5.51 \times 10^4 \text{ mg}/\text{m}^3$  的 PGME 中分别存活了 7 h、5 ~ 6 h 和 4 h,且大鼠在死亡前出现了明显的中枢神经抑制。兔急性经皮染毒的 LD<sub>50</sub> 为  $13 \sim 14 \text{ g/kg}$ ,PGME 染毒剂量为  $10 \text{ g/kg}$  时观察到实验动物出现呼吸抑制<sup>[19]</sup>。有学者<sup>[23]</sup>对人类受试者进行眼部和上呼吸道的 PGME 急性暴露实验,发现  $367.35 \text{ mg}/\text{m}^3$  以下的暴露量不会导致明显的损害,与炎症相关的生物标志物中只有 IL-1 $\beta$  轻微升高。Stewart 和 Emmen 等<sup>[24-25]</sup>将志愿者安置于观察室内,观察室中的 PGME 蒸气从  $3.67 \text{ mg}/\text{m}^3$  逐渐上升到  $7.53 \times 10^3 \text{ mg}/\text{m}^3$ ,观察并记录受试者的反应和相应 PGME 浓度。该研究发现,受试者开始感受到 PGME 的质量浓度为  $36.73 \text{ mg}/\text{m}^3$ ,并在 25 min 内对  $367.35 \text{ mg}/\text{m}^3$  的 PGME 气味产生耐受性;在  $551.02 \text{ mg}/\text{m}^3$  的 PGME 暴露 2.5 h 后,其眼部会产生轻微刺激感。大多数受试者在接触  $918.36 \text{ mg}/\text{m}^3$  PGME 的 1 h 内出现眼鼻喉刺激的现象,随后 3 ~ 7 h 出现流泪和流涕症状。PGME 质量浓度为  $1.10 \times 10^3 \text{ mg}/\text{m}^3$  时,对受试者眼鼻喉存在轻微刺激,达到

$2.76 \times 10^3 \text{ mg/m}^3$  时具有极强的刺激性。其中 1 名受试者暴露于  $3.67 \times 10^3 \text{ mg/m}^3$  的 PGME 后, 丧失行为能力, 立即退出研究。其余继续暴露于  $7.53 \times 10^3 \text{ mg/m}^3$  PGME 的受试者表现为严重的流泪、眼睑痉挛和呼吸困难。以上结果表明, 较低浓度的 PGME 即可刺激人体的眼部和上呼吸道产生急性毒性, 提示我国也应以此为不良反应结局, 制定相应职业接触限值。

## 2.2 短期毒性、亚慢性毒性与慢性毒性作用

研究者们<sup>[17, 26-28]</sup>对不同种属的实验动物进行了一系列 PGME 的吸入实验, 包括雌雄 Fischer 344 大鼠、B6C3F1 小鼠和新西兰大白兔, 实验动物分别暴露于  $0$ 、 $1.10 \times 10^3$ 、 $3.67 \times 10^3$  或  $1.10 \times 10^4 \text{ mg/m}^3$  的 PGME 中, 6 h/d, 每周 5 d (暴露时间在 1 周 ~ 2 年不等), 以确定 PGME 在实验动物体内的短期毒性、亚慢性毒性和慢性毒性。研究发现, 在高剂量组 ( $1.10 \times 10^4 \text{ mg/m}^3$ ) 中, 三类动物最初均出现活动减少、不协调和短暂镇静等中枢神经系统抑制现象, 随后逐渐缓解。短期毒性研究中, Miller 等<sup>[26]</sup>发现, 高剂量组下雄性大鼠的肝脏质量增加以及雌雄大鼠的尿的相对密度降低。Spencer 等<sup>[27]</sup>认为, 中枢神经系统抑制现象的缓解与肝脏混合功能氧化酶活性和 S 期 DNA 合成的诱导有关。在亚慢性研究中, 雄性大鼠肾脏中  $\alpha 2\text{U}$ -球蛋白 ( $\alpha 2\text{U-G}$ ) 沉积和相关肾病及 S 期 DNA 合成增加; 雌性大鼠肾上腺 X 区加速萎缩。在慢性研究中, 高暴露组雄性大鼠和小鼠的死亡率升高; PGME 暴露组中大鼠和小鼠的平均体质量相对于对照组下降 2% ~ 7%。Landry 等<sup>[28]</sup>在研究中发现, 在高剂量组中, 雌 Fischer 344 鼠血清丙氨酸转氨酶升高 ( $P < 0.05$ ); 雌雄新西兰大白兔血清碱性磷酸酶升高 ( $P < 0.05$ ); 雌雄 Fischer 344 大鼠平均相对肝脏的质量增加了 6% ~ 8%, 肝细胞肿胀但未见损伤。Miller 等<sup>[17]</sup>同样在高剂量组中的雌性 Fischer 344 大鼠检查出肝细胞肿胀但无退行性改变。各浓度的 PGME 中, 仅有暴露于高剂量组 ( $1.10 \times 10^4 \text{ mg/m}^3$ ) PGME 的各种动物出现了不良结局, 这提示只要将工作场所空气中 PGME 的浓度限制在较低的值, 可能会对职业接触者产生很小甚至不产生短期毒性、亚慢性毒性与慢性毒性作用。

## 2.3 生殖毒性与发育毒性

Doe 等<sup>[29]</sup>研究发现, 当 Wistar 孕鼠在怀孕的第 6 天至第 17 天, 持续 6 h/d 暴露在  $0$ 、 $734.69$  和  $2.20 \times 10^3 \text{ mg/m}^3$  的 PGME 吸入室中, 未见大鼠产仔鼠数量、体质量和存活率下降, 且仔鼠外观正常。将同品系的雄鼠连续 10 d、每天暴露于  $734.69$  和  $2.20 \times 10^3 \text{ mg/m}^3$  的 PGME 中 6 h, 睾丸的组织学检查显示

少量输精管有精子发生紊乱, 未见睾丸质量减少与肾小管萎缩。血液学检查结果显示白细胞计数等常规指标均无明显改变。Hanley 等<sup>[30]</sup>研究了吸入 PGME 对大鼠和家兔的生殖影响。Fischer 344 大鼠于妊娠第 6 ~ 15 天, 以 6 h/d 暴露于  $0$ 、 $1.84 \times 10^3$ 、 $5.51 \times 10^3$  或  $1.10 \times 10^4 \text{ mg/m}^3$  的 PGME 吸入室中。暴露于  $1.10 \times 10^4 \text{ mg/m}^3$  PGME 的大鼠和家兔中观察到轻度的中枢神经抑制现象; 母兔暴露期间体质量增加显著减少, 检查显示其胎儿只存在很小的畸形发生率和微小的变异情况; 大鼠胎儿的迟发性胸椎骨化发生率增加, 表明 PGME 在  $1.10 \times 10^4 \text{ mg/m}^3$  浓度下可能存在轻微的胎儿毒性。Carney 等<sup>[31]</sup>在一项大鼠 2 代生殖研究中发现, 2 代 Sprague-Dawley 大鼠暴露于  $1.10 \times 10^4 \text{ mg/m}^3$  的 PGME 蒸气后, 暴露组平均体质量比对照组低 21%, 证明 P1 和 P2 成年鼠受 PGME 的毒性显著。这种明显的亲代毒性还伴随母鼠发情周期延长、卵巢质量下降、组织学卵巢萎缩和生育能力下降。在上述母鼠的后代中, 观察到 F1 和 F2 后代的体质量、存活率下降、产仔数减少以及肝脏和胸腺的组织学变化。以上结果表明 PGME 在高剂量 ( $1.10 \times 10^4 \text{ mg/m}^3$ ) 下的母体毒性明显, 子代可见数量减少和存活率下降等毒性效应。

有研究<sup>[13]</sup>发现,  $\alpha$ -PGME 和  $\beta$ -PGME 在发育毒性方面的显著差异与二者的代谢差异有关, 表明 MPA 是  $\beta$ -PGME 潜在的发育毒性代谢物。Merkle 等<sup>[32]</sup>首次研究了  $\beta$ -PGME 的发育毒性, 最初测试了  $\beta$ -PGME 的醋酸酯, 并在喜马拉雅兔和 Wistar 大鼠中观察到致畸作用。在一项后续的纯化  $\beta$ -PGME 剂量反应研究<sup>[33]</sup>中, 家兔在妊娠 6 ~ 18 周时, 通过呼吸道吸入 (6 h/d)  $0$ 、 $532.65$ 、 $826.53$ 、 $1.29 \times 10^3$  和  $2.00 \times 10^3 \text{ mg/m}^3$  的  $\beta$ -PGME, 随后在妊娠 29 周时进行母体尸检和胎儿检查。 $\beta$ -PGME 质量浓度为  $1.29 \times 10^3$  和  $2.00 \times 10^3 \text{ mg/m}^3$  时, 观察到胎儿畸形和变异的发生率增加, 其中主要畸形为胸骨和肋骨软骨扩大, 胆囊缺失, 肋骨融合和手指缺损。 $\beta$ -PGME 剂量为  $2.00 \times 10^3 \text{ mg/m}^3$  组的母体体质量减轻 72 g, 表明  $\beta$ -PGME 在该剂量水平下的母体毒性较为明显。以上结果可见,  $\beta$ -PGME 的发育毒性很强, 远高于同水平的  $\alpha$ -PGME, 建议在今后对工作场所空气中的 PGME 进行检测与评价时, 有必要将  $\alpha$ -PGME 和  $\beta$ -PGME 加以区分, 保护职业接触者健康。

## 3 PGME 的生物监测

### 3.1 检测方法

由于 PGME 在体内代谢迅速, 且大部分以  $\text{CO}_2$

的形式排出体外,小部分以原形或偶联形式从尿液中排出,所以多采用气相色谱法测量尿中的PGME。应用顶空固相微萃取-气相色谱法测定尿中PGME时,向样品中加入无水硫酸钠,密封后插入碳分子筛/聚二甲基硅氧烷(CAR/PDMS)插头进行萃取和富集<sup>[34]</sup>。使用气相色谱顶空注射法来定量尿液中的游离和偶联PGME,该方法在前处理阶段对样品进行了酸性水解,以确定尿中偶联PGME的量<sup>[16]</sup>。也可采用固相萃取衍生化气相色谱法——使用LC-18柱对样品进行固相萃取,再经三甲酰基咪唑衍生后,进行色谱分析<sup>[7]</sup>。有研究<sup>[35]</sup>推荐使用1 mL二氯甲烷,从XAD-7管中解吸PGME,通过1 mL二硫化碳解吸吸附在炭管上的有机溶剂。样品在气相色谱仪(HP-5890)上进行分析,该方法稍加改进也可测定尿液中其他丙二醇醚和乙二醇醚类物质。

### 3.2 影响生物监测结果的因素

(1) 与其他有机溶剂的协同作用:如果使用混合溶剂,PGME通过皮肤的真皮吸收率会发生变化<sup>[36]</sup>,其中一些溶剂可作为载体,显著增加皮肤对PGME的吸收。(2) 半衰期:有学者<sup>[8,13]</sup>对尿中 $\alpha$ -PGME和2-MPA的半衰期进行研究,得出尿中 $\alpha$ -PGME的平均半衰期为3.5 h(范围为2~4.5 h),2-MPA的消除半衰期相对较长,为33~44 h。(3) 性别与性激素水平的差异:有研究<sup>[37]</sup>发现,男性和女性在接触有机溶剂时存在差异。在相同的暴露条件下,男性和女性的尿液生物学指标水平可能相差50%。这不仅可以用生理差异来解释,还可以用CYP2E1酶活性的差异来解释。在相同的暴露条件下,男性和女性的生物暴露指数可能不同,这可能导致对生物监测结果的差异。(4) 年龄差异:Nancy等<sup>[18]</sup>在研究中采集了老年(58~62岁)和年轻(20~25岁)志愿者PGME暴露前、暴露中、暴露后的尿样,使用毛细管气相色谱/FID法测定尿中 $\alpha$ -PGME,结果显示,老年个体中游离PGME浓度高于共轭PGME,年轻人则反之,两年龄组均出现尿液中母体化合物浓度升高。一些与年龄相关的生理原因,如葡萄糖醛酸化和去葡萄糖醛酸化之间的平衡改变,血浆蛋白结合能力下降等,可以解释衰老个体之间的共轭PGME减少现象。

## 4 小结与展望

职业性接触PGME的途径以呼吸道吸入为主,并在体内以新陈代谢的方式消除。PGME对眼部、上呼吸道和皮肤产生刺激性,也具有短期毒性、亚慢性、慢性毒性和生殖与发育毒性。目前多采用气相

色谱法对尿中游离和偶联PGME进行生物监测,但是否使用尿中游离和偶联PGME作为PGME的生物监测的标志物,还须在未来对接触PGME的职业人群进行流行病学调查才可确定,进而为PGME生物接触指数的制订奠定基础。

目前,国外已制定了工作场所空气中PGME的职业接触限值,其中美国国家职业安全卫生研究所(NIOSH)规定的PGME职业接触限值为:时间加权平均容许浓度为367.35 mg/m<sup>3</sup>,短时间接触容许浓度为551.02 mg/m<sup>3</sup>。澳大利亚、加拿大、芬兰、爱尔兰和意大利等的PGME的职业接触限值与NIOSH一致。ACGIH规定的职业接触限值为:时间加权平均容许浓度为183.67 mg/m<sup>3</sup>,短时间接触容许浓度为551.02 mg/m<sup>3</sup>。比利时、丹麦、法国规定的职业接触限值与ACGIH一致。而我国尚未制定PGME的职业接触限值,因此需要根据国内外职业接触情况及其毒性资料,尽快制定PGME的职业接触限值,保护PGME相关职业人群的健康。

作者声明 本文无实际或潜在的利益冲突

### 参考文献

- [1] MULTIGNER L, CATALA M, CORDIER S, et al. The INSERM expert review on glycol ethers: findings and recommendations[J]. *Toxicol Lett*, 2005, 156(1): 29-37.
- [2] LAFITA C, PENYA-ROJA J M, GABALDON C. Anaerobic removal of 1-methoxy-2-propanol under ambient temperature in an EGSB reactor[J]. *Bioprocess Biosyst Eng*, 2015, 38(11): 2137-2146.
- [3] BERTHET A, OLTRAMARE C, SPRING P, et al. Human skin permeation rates ex vivo following exposures to mixtures of glycol ethers[J]. *Toxicol Lett*, 2020, 335: 1-10.
- [4] COSMETIC INGREDIENT REVIEW EXPERT P. Final report on the safety assessment of methoxyisopropanol and methoxyisopropyl acetate as used in cosmetics[J]. *Int J Toxicol*, 2008, 27(Suppl 2): 25-39.
- [5] DENTAN A, DEVANTHÉRY A, DE PEYER J E, et al. Propylene glycol monomethyl ether (PGME) exposure. 2. Identification of products containing PGME, their importance and their use in Switzerland[J]. *Int Arch Occup Environ Health*, 2000, 73(5): 349-351.
- [6] BORGATTA M, WILD P, HOPF N B. Blood absorption toxicokinetics of glycol ethers after inhalation: a human controlled study[J]. *Sci Total Environ*, 2022, 816: 151637.
- [7] DEVANTHÉRY A, DENTAN A, BERODE M, et al. Propylene glycol monomethyl ether (PGME) occupational exposure. 1. Biomonitoring by analysis of PGME in urine[J]. *Int Arch Occup Environ Health*, 2000, 73(5): 311-315.
- [8] DEVANTHÉRY A, BERODE M, DROZ P O. Propylene glycol

- monomethyl ether occupational exposure. 3. Exposure of human volunteers[J]. *Int Arch Occup Environ Health*, 2002, 75(4): 203–208.
- [9] KUMAGAI S, ODA H, MATSUNAGA I, et al. Uptake of 10 polar organic solvents during short-term respiration[J]. *Toxicol Sci*, 1999, 48(2): 255–263.
- [10] LAITINEN J, LIESIVUORI J, HARVIMA R. Evaluation of exposure to 1-alkoxy-2-propanols and 1-(2-methoxy-1-methylethoxy)-2-propanol by the analysis of the parent compounds in urine[J]. *Toxicol Lett*, 2006, 162(2–3): 186–194.
- [11] DUGARD P H, WALKER M, MAWDSLEY S J, et al. Absorption of some glycol ethers through human skin in vitro [J]. *Environ Health Perspect*, 1984, 57: 193–197.
- [12] BROOKE I, COCKER J, DELIC J I, et al. Dermal uptake of solvents from the vapour phase: an experimental study in humans [J]. *Ann Occup Hyg*, 1998, 42(8): 531–540.
- [13] CARNEY E W, POTTENGER L H, JOHNSON K A, et al. Significance of 2-methoxypropionic acid formed from beta-propylene glycol monomethyl ether: integration of pharmacokinetic and developmental toxicity assessments in rabbits[J]. *Toxicol Sci*, 2003, 71(2): 217–228.
- [14] MILLER R R, HERMANN E A, LANGVARDT P W, et al. Comparative metabolism and disposition of ethylene glycol monomethyl ether and propylene glycol monomethyl ether in male rats[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 1983, 67(2): 229–237.
- [15] MILLER R R, LANGVARDT P W, CALHOUN L L, et al. Metabolism and disposition of propylene glycol monomethyl ether (PGME) beta isomer in male rats[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 1986, 83(1): 170–177.
- [16] TOMICIC C, BERODE M. Sensitive headspace gas chromatography analysis of free and conjugated 1-methoxy-2-propanol in urine [J]. *Anal Bioanal Chem*, 2010, 396(7): 2709–2714.
- [17] MILLER R R, HERMANN E A, YOUNG J T, et al. Ethylene glycol monomethyl ether and propylene glycol monomethyl ether: metabolism, disposition, and subchronic inhalation toxicity studies [J]. *Environ Health Perspect*, 1984, 57: 233–239.
- [18] HOPF N B, VERNEZ D, BERTHET A, et al. Effect of age on toxicokinetics among human volunteers exposed to propylene glycol methyl ether (PGME)[J]. *Toxicol Lett*, 2012, 211(1): 77–84.
- [19] ROWE V K, MC C D, SPENCER H C, et al. Toxicology of mono-, di-, and tri-propylene glycol methyl ethers[J]. *AMA Arch Ind Hyg Occup Med*, 1954, 9(6): 509–525.
- [20] SMYTH H F J R, CARPENTER C P, WEIL C S, et al. Range-finding toxicity data: list VII[J]. *Am Ind Hyg Assoc J*, 1969, 30(5): 470–476.
- [21] STENGER E G, AEPPLI L, MACHEMER L, et al. Toxicity of propyleneglykol-monomethylether[J]. *Arzneimittelforschung*, 1972, 22(3): 569–574.
- [22] SHIDEMAN F E, PROCITA L. The pharmacology of the mono methyl ethers of mono-, di-, and tripropylene glycol in the dog with observations on the auricular fibrillation produced by these compounds[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 1951, 102(2): 79–87.
- [23] MUTTRAY A, GOSEPATH J, BRIEGER J, et al. Acute effects of an exposure to 100 ppm 1-methoxypropanol-2 on the upper airways of human subjects[J]. *Toxicol Lett*, 2013, 220(2): 187–192.
- [24] EMMEN H H, MUIJSER H, ARTS J H, et al. Human volunteer study with PGME: eye irritation during vapour exposure [J]. *Toxicol Lett*, 2003, 140–141: 249–259.
- [25] STEWART R D, BARETTA E D, DODD H C, et al. Experimental human exposure to vapor of propylene glycol monomethyl ether. Experimental human exposure[J]. *Arch Environ Health*, 1970, 20(2): 218–223.
- [26] MILLER R R, AYRES J A, CALHOUN L L, et al. Comparative short-term inhalation toxicity of ethylene glycol monomethyl ether and propylene glycol monomethyl ether in rats and mouse [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 1981, 61(3): 368–377.
- [27] SPENCER P J, CRISSMAN J W, STOTT W T, et al. Propylene glycol monomethyl ether (PGME): inhalation toxicity and carcinogenicity in Fischer 344 rats and B6C3F1 mice [J]. *Toxicol Pathol*, 2002, 30(5): 570–579.
- [28] LANDRY T D, GUSHOW T S, YANO B L. Propylene glycol monomethyl ether: a 13-week inhalation toxicity study in rats and rabbits[J]. *Fundam Appl Toxicol*, 1983, 3(6): 627–630.
- [29] DOE J E, SAMUELS D M, TINSTON D J, et al. Comparative aspects of the reproductive toxicology by inhalation in rats of ethylene glycol monomethyl ether and propylene glycol monomethyl ether[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 1983, 69(1): 43–47.
- [30] HANLEY T R J R, YOUNG J T, JOHN J A, et al. Ethylene glycol monomethyl ether (EGME) and propylene glycol monomethyl ether (PGME): inhalation fertility and teratogenicity studies in rats, mice and rabbits[J]. *Environ Health Perspect*, 1984, 57: 7–12.
- [31] CARNEY E W, CRISSMAN J W, LIBERACKI A B, et al. Assessment of adult and neonatal reproductive parameters in Sprague-Dawley rats exposed to propylene glycol monomethyl ether vapors for two generations[J]. *Toxicol Sci*, 1999, 50(2): 249–258.
- [32] MERKLE J, KLIMISCH H J, JÄCKH R. Prenatal toxicity of 2-methoxypropylacetate-1 in rats and rabbits[J]. *Fundam Appl Toxicol*, 1987, 8(1): 71–79.
- [33] HELLWIG J, KLIMISCH H J, JÄCKH R. Prenatal toxicity of inhalation exposure to 2-methoxypropanol-1 in rabbits [J]. *Fundam Appl Toxicol*, 1994, 23(4): 608–613.
- [34] 高宏民, 宋世震, 梅勇, 等. 尿中1-甲氧基-2-丙醇测定的顶空固相微萃取-气相色谱法[J]. *中华劳动卫生职业病杂志*, 2020, 38(1): 52–55.
- [35] ANUNDI H, LANGWORTH S, JOHANSON G, et al. Air and biological monitoring of solvent exposure during graffiti removal [J]. *Int Arch Occup Environ Health*, 2000, 73(8): 561–569.
- [36] LARESE FILON F, FIORITO A, ADAMI G, et al. Skin absorption in vitro of glycol ethers[J]. *Int Arch Occup Environ Health*, 1999, 72(7): 480–484.
- [37] TOMICIC C, BERODE M, OPPLIGER A, et al. Sex differences in urinary levels of several biological indicators of exposure: a human volunteer study[J]. *Toxicol Lett*, 2011, 202(3): 218–225.

收稿日期: 2023-10-07