

順丁烯二酸與酸酐技術性資料評估報告



國家衛生研究院-國家環境毒物研究中心

2013.06.17

目錄

1.背景資料.....	01
2.技術性資料.....	02
2.1 結構式與物化性質.....	02
2.2 順丁烯二酸酐與順丁烯二酸的合成方法.....	04
2.3 順丁烯二酸酐與順丁烯二酸之吸收、分布、代謝及排泄.....	04
2.3.1 順丁烯二酸酐的代謝與代謝物.....	04
2.3.2 順丁烯二酸酐的吸收、分佈與排出.....	05
2.4 動物毒理試驗資料.....	05
2.4.1 順丁烯二酸的動物毒理試驗.....	05
2.4.1.1 順丁烯二酸的急毒性試驗.....	05
2.4.1.2 順丁烯二酸的基因毒性試驗.....	08
2.4.1.3 順丁烯二酸的生殖毒性試驗.....	08
2.4.2 順丁烯二酸酐的動物毒理試驗.....	09
2.4.2.1 順丁烯二酸酐的急毒性試驗.....	09
2.4.2.2 順丁烯二酸酐的基因毒性試驗.....	09
2.4.2.3 順丁烯二酸酐的生殖毒性試驗.....	10
2.4.2.4 順丁烯二酸酐的重覆試驗.....	10
2.4.3 小結.....	14

2.5 人體試驗資料.....	14
2.5.1 急毒性試驗.....	14
2.5.2 基因毒性試驗.....	14
2.5.3 生殖毒性試驗.....	14
3. 順丁烯二酸安全性評估.....	15
3.1 順丁烯二酸每日耐受量 (Tolerable Daily Intake, TDI)	15
3.2 順丁烯二酸食品風險評估.....	15
4. 順丁烯二酸對於敏感群體之疑慮.....	16
4.1 腎臟疾病患者群體.....	16
4.2 糖尿病患者群體.....	16
4.3 未來研究方向.....	17
5. 參考文獻.....	19

1.背景資料:

(1) 品名: 順丁烯二酸(Maleic acid)

(2) 別名: 馬來酸，是一種二羧酸，即一個含有兩個羧酸官能基的有機化合物。

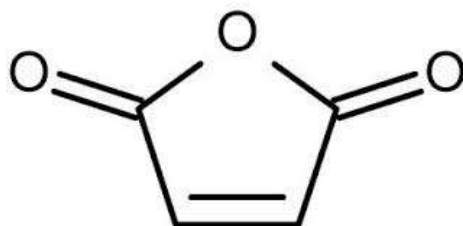
(3) 用途: 該物質被應用於工業用途之黏著劑、樹脂原料、殺蟲劑之穩定劑、及潤滑油之保存劑等。此次違法的「毒澱粉事件」是以反應性較高的順丁烯二酸酐與澱粉反應產生含有順丁烯二酸的澱粉(即順丁烯二酸化製澱粉)，反應不完全殘留的順丁烯二酸酐則會水解為游離順丁烯二酸。因此，加工食品中是否攙入順丁烯二酸化製澱粉可藉由檢測食品中的順丁烯二酸含量得知。所謂化製澱粉，亦稱修飾澱粉，或稱改性澱粉是將源自穀粒或根部(如玉米、米、小麥、馬鈴薯……等)之天然澱粉，以少量化學藥品處理，改變其物理特性而得者；經處理的澱粉其黏度、質地及穩定性會提升，以應用在食品加工增加產品彈性的口感。目前我國已核准可使用之食用化製澱粉共 21 項，但未包含經順丁烯二酸酐修飾之澱粉，因此順丁烯二酸酐並未核准使用於食用化製澱粉。在國內順丁烯二酸和其酸酐都不是核准的食品添加物，但美國及歐盟有限度的允許使用順丁烯二酸酐在食品直接或間接接觸的包材中，美國也允許將馬來酸用為化妝品中的酸鹼調和劑。

2.技術性資料:

2.1 結構式與物化性質:

*順丁烯二酸酐

(1) 結構:



(2) 化學名稱: Maleic anhydride

(3) 分子式: $C_2H_2(CO)_2O$

(4) 分子量: 98.1

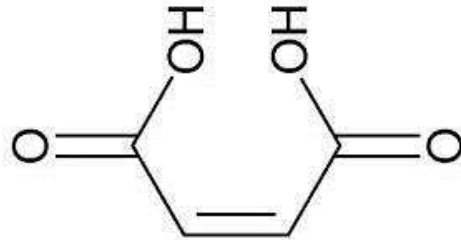
(5) CAS 登記號: 108-31-6

(6) 物理化學性質:

物質狀態: 固體	形狀: 無色或白色晶體
顏色: 無色或白色晶體	氣味: 刺激性辛辣味
pH 值: 2.42(0.01M 溶液)	沸點/ 沸點範圍: 202 °C
分解溫度: -	閃火點: °F 102 °C 測試方法: () 開杯 (✓) 閉杯
自燃溫度: 477 °C	爆炸界限: 1.4 % ~ 7.1 %
蒸氣壓: 0.2 mmHg @25 °C	蒸氣密度: 3.38
密度: 1.48(水=1)	溶解度: 16.3 g/100 g 水@30 °C(會反應形成順丁烯二酸)

*順丁烯二酸

(1) 結構:



(2) 化學名稱: Maleic acid

(3) 分子式: $\text{HO}_2\text{CCHCHCO}_2\text{H}$

(4) 分子量: 116.07

(5) CAS 登記號: 110-16-7

(6) 物理化學性質:

*熔點: $137-140^\circ\text{C}$

*沸點: 275°C

*密度: 1.59 g/cm^3

*閃點: 182.981°C

*水中溶解度: 788 g/L

*性狀: 單斜晶系無色結晶，有澀味。

2.2 順丁烯二酸酐與順丁烯二酸的合成方法:

工業上生產順丁烯二酸是在五氧化二釩催化下，於 450~500°C 用空氣把苯或丁烷氧化，先生成順丁烯二酸酐，經水解即得。因此工業上常用順丁烯二酸酐代替順丁烯二酸。

2.3 順丁烯二酸酐與順丁烯二酸之吸收、分布、代謝及排泄

2.3.1 順丁烯二酸酐與順丁烯二酸的代謝與代謝物

順丁烯二酸酐水解可以產生順丁烯二酸 (maleic acid or maleate)，而順丁烯二酸在生物體中的代謝途徑，目前較為清楚的是在微生物中的代謝反應。其是利用 D-malate hydrolyase 氫基化 (hydroxylated) 順丁烯二酸成為 D-form 蘋果酸 (D-malic acid or D-malate)(1, 2)，接著再經由 D-malate dehydrogenase 酵素反應生成丙酮酸 (pyruvate) 後，再被生物體利用(3)；又或者透過 maleate isomerase 轉化成其光學異構體 (optical isomerism) 反丁烯二酸又稱富馬酸 (fumarate) 後參與克式循環 (Krebs cycle)(4)，而上述提及的 D-malate hydrolyase、D-malate dehydrogenase 和 maleate isomerase 只存在於微生物中。

而在哺乳動物中，大鼠給予順丁烯二酸後，會增加尿液中的 S-(1,2-dicarboxyethyl)cysteine (DCEC) 濃度，且順丁烯二酸與組織蛋

白的結合也會增加 (5)。對於參與代謝順丁烯二酸的酵素，目前仍然不是很清楚。

2.3.2 順丁烯二酸酐的吸收、分佈與排出

動物試驗研究發現，狗每天被餵食劑量 60 mg/kg 順丁烯二酸酐 990 天，並測量其血漿中的順丁烯二酸酐，以 one compartment 模式，計算出順丁烯二酸酐之吸收速率常數(uptake rate constant)為 3.49×10^{-3} /天，排除速率常數(elimination rate constant)為 8.32×10^{-2} /天。此研究以 one compartment 模式推估，99 % 之順丁烯二酸酐在 55 天後可達到穩定狀態。

2.4 動物毒理試驗資料:

2.4.1 順丁烯二酸的動物毒理試驗

2.4.1.1 順丁烯二酸的急毒性試驗:

(1) 致死劑量(Lethal dose 50%, LD₅₀):

暴露方式	動物種類	致死劑量(mg/kg)
口服	大鼠	708
口服	小鼠	2400
吸入	大鼠	>720 mg/m ³ /1H

(2) Draize test: 受試物作用于健康家兔一側眼結膜囊內，另一側為空白對照,觀察角膜、虹膜和結膜的反應並評分，判定受試物的眼刺激性。

劑量	動物種類/部位	嚴重程度
100 mg	兔子/眼睛	嚴重
1%	兔子/眼睛	嚴重
500 mg/24hrs	兔子/皮膚	中等嚴重

(3) 毒性試驗:

動物	暴露途徑	劑量	時間	毒性結果	資料來源
大鼠		每公斤體重 200 或 400 毫 克	24 小時	*產生一種類似人類范可尼氏症 (Fanconi's syndrom) 的疾病。 范可尼氏症以腎小管不能對 水、磷酸鹽、鉀、葡萄糖、氨基 酸及其他一些物質進行重吸收 為特徵的一種疾病。 * 在近曲小管 (proximal tubules) 產生腎小管傷害與壞死 (necrosis)，主要在 medullary rays 以及骨隨層外帶，但不會在 遠端腎小管 (distal tubules)。	(6)

大鼠	腹腔注射	每公斤體重 200 毫克		<ul style="list-style-type: none"> * 造成頻尿，低血鉀 (bicarbonaturia)。 * 會影響鈉與鉀離子的運輸，這樣的影響可歸因於刷狀外緣細胞膜 (brush-border membrane) 上的 sodium-dependent 運輸系統受到損傷。 	(7)
SD 大鼠	靜脈注射	每公斤體重 50 毫克	5 分鐘	<ul style="list-style-type: none"> * 快速造成低血鉀 (bicarbonaturia)、利鈉 (natriuresis) 和鉀尿 (Kaliuresis)。 * 造成近區小管的 Na-K-ATPase activity 和 H-ATPase 活性降低。 	(8)
大鼠	腹腔注射			<ul style="list-style-type: none"> * 造成腎毒性急性腎小管衰竭。 * 增加自由機產生，降低 superoxide dismutase, catalase 和 glutathione-peroxidase 等酵素活性。 * 造成急性腎衰竭，增加脂質過氧化；順丁烯二酸可能會與硫基反應後，進而使腎小管細胞中 glutathione 耗盡。 * 會改變細胞膜的完整性，會誘發過氧化反應。 	(9)
CD-1 小鼠	腹腔注射	每公斤體重 600 毫克		<ul style="list-style-type: none"> * 造成腎毒性急性腎小管衰竭。 * 主要是造成近區小管壞死和會增加尿素氮 (blood urea nitrogen, BUN) 增加。 	(10)
狗	靜脈注射		30, 60 與 80 分鐘	<ul style="list-style-type: none"> * 暴露 30 分鐘後會誘發腎組織中 type 2 renal tubular acidosis (FS/RTA2), N-acetyl-beta-glucosaminidase (NAG), beta-glucuronidase (beta-gluc) 和 beta-galactosidase (beta-galac) 等溶酶體的酵素表現 	(11)

量增加。

兔子	眼睛暴露	每個眼睛 0.5~2 毫克	2, 4 和 8 天	* 造成眼睛產生刺激、結膜發紅和 鞏膜腫大。 * 在高濃度下會造成結膜水腫。	(12)
----	------	------------------	---------------	--	------

(4) 評估: 無明顯之急性致死毒性的安全性議題。但在大鼠和狗以腹腔或靜脈注射引起急性類似人類范可尼氏症，造成腎小管細胞壞死，影響再吸收能力。

2.4.1.2 順丁烯二酸的基因毒性試驗:

- (1) 順丁烯二酸對於引發細菌突變之體外基因毒性研究: 給予順丁烯二酸 938~7500 微克/盤的濃度下，不論有無 S9 代謝活化物的存在，都不會引發對於 *Salmonella typhimurium* 菌株的突變。
- (2) 評估: 順丁烯二酸在細菌的致突變性研究呈現陰性反應，不具致突變性。

2.4.1.3 順丁烯二酸的生殖毒性試驗:

- (1) 將大鼠餵食順丁烯二酸，進行生殖發育毒性試驗。結果顯示不會造成子代大鼠致畸胎性。
- (2) 評估: 並不會造成生殖毒性。

2.4.2 順丁烯二酸酐的動物毒理試驗

2.4.2.1 順丁烯二酸酐的急毒性試驗:

(1) 致死劑量(Lethal dose 50%, LD₅₀):

暴露方式	動物種類	致死劑量(mg/kg)	參考文獻
口服	大鼠(公)	409	(15)
口服	大鼠(母)	235	(15)
口服	SD 大鼠	900 (in water)	(16)
口服	SD 大鼠	1050 (in corn oil)	(16)
口服	天竺鼠	390	(17)
口服	小鼠	465	(17)
口服	兔子	875	(17)
皮膚	大鼠	610	(18)
皮膚	天竺鼠	>20000	(19)
皮膚	兔子	2620	(20)
腦室內給藥	大鼠	760	(21)

2.4.2.2 順丁烯二酸酐的基因毒性試驗:

試驗種類	測試對象	劑量	結果	參考文獻
Ames 試驗	S. typhimurium TA 1535, TA 1537, TA 98 and TA 100	0.0, 1.0, 3.3, 10.0, 33.3, 100.0, 333.3, 1000.0 or 3333.3 µg/plate (±S9)	陰性	(13)
哺乳類細胞基因突變分析	Chinese hamster lung fibroblasts (V79)	75.0; 150; 300; 600; 900; and 1200 µg/mL (±S9)	陰性	
染色體異常	SD Rat (Male/Female)	0, 1, and 100 mg/m ³ (0, 0.25, and 25 ppm) (Inhalation)	陰性	(16)

2.4.2.3 順丁烯二酸酐的生殖性毒性試驗:

(1) 將CD大鼠每天餵食0, 30, 90, or 140 mg/kg順丁烯二酸酐，餵食期間為6~15個孕期後，進行兩代生殖發育毒性試驗。結果顯示並不會影

響親代和子代的體重、子代的發育能力和子代的畸形 (22)。

(2) 將 CD 大鼠每天餵食 0, 20, 55, or 150 mg/kg 順丁烯二酸酐，進行多代生殖發育毒性試驗。結果顯示在高劑量組別中會增加第一代和二代的死亡率；第一代的公鼠、母鼠及第二代公鼠的體重會明顯的下降。在高劑量組別中，第一代老鼠的腎臟皮質會有壞死的現象；然而，在第二代和第三代老鼠中並未發現有病變產生(14)。

2.4.2.4 順丁烯二酸酐的重覆試驗：

(1) 安全濃度值(NOAEL, no observed adverse effect level)

試驗類別	劑量 (毫克/公斤/天)	物種	NOAEL (毫克/公斤/天)	LOAEL (毫克/公斤/天)	資料來源
重覆劑量 (餵食 90 天)	0, 20, 40, 100, 250 or 600	大鼠	40	100	(U.S. EPA, 1975a) (27)
重覆劑量 (餵食 183 天)	0, 250 or 600	大鼠		250	(U.S. EPA, 1977) (28)
重覆劑量 (餵食 2 年)	0,10, 32, or 100	大鼠	10		(U.S. EPA, 1983) (29)
重覆劑量 (餵食 90 天)	0, 20, 40 or 60	狗	40	60	(U.S. EPA, 1975b) (31)
生殖毒性 (6-15 懷孕週期)	0, 30, 90 and 140	大鼠	140		(U.S. EPA, 1979) (22)
生殖毒性 (餵食 80 天)	0, 20, 55 and 150	大鼠	55		(HSDS, 2006) (14)

(2) 毒性試驗:

動物	暴露途徑	劑量	時間	毒性結果	Reference
大鼠 倉鼠 猴子	呼吸暴露	0, 0.3, 0.8 或 2.4 ppm (0, 1.1, 3.3或9.8 毫克/立方公尺)	6 小時/天; 1 週 5 天; 六個月	* 觀察到鼻子與眼睛的刺激, 症狀包含: 打噴涕、氣喘與咳嗽。 * 在血液、臨床(clinical chemistry)、尿液分析與肺功能測試上沒有觀察到與處理毒物有關的影響。	(23)
大鼠	呼吸暴露	0, 0.12, 0.032, 0.086 毫克/升	6 小時/天; 1 週 5 天; 4 週	* 所有處理毒物的組別都有觀察到黏膜發炎浸潤, 在中劑量和高劑量組別, 氣管黏膜上皮細胞增生且大多伴隨著發炎浸潤。	(25)
大鼠	呼吸暴露	0.00003, 0.00008, 0.00034, 0.0008 毫克 /升	70 天	* 0.00008 毫克/升: 暫時性的白血球增生(leucocytosis)。 * 0.00034毫克/升: 噬中性白血球的吞噬活性顯著下降, 白血球數目增加。 * 0.0008毫克/升: 紅血球數目顯著下降、噬中性白血球活性顯著下降及白血球數目增加。 組織病理學: 鼻黏膜萎縮, 肺臟發炎; 尤其是小支氣管。	(26)
大鼠	口服飼料	10, 30, 100, 300 毫 克/公斤/天	2 週	*與控制組沒有差異。	(27)
大鼠	口服飼料	20, 40, 100, 250, 600 毫克/公斤/天	90 天	*100 毫克/公斤/天: 腎臟有一些變化。 *250 毫克/公斤/天: 與低劑量相同, 但比較嚴重。大鼠的腎臟重量	(27)

				增加。	
				*600 毫克/公斤/天：輕微的蛋白尿(公鼠與母鼠)；肝臟重量增加(母鼠)；腎臟重量增加(公鼠與母鼠)；腎功能的變化非常微小。	
大鼠	口服飼料	300, 625, 1000 毫克/公斤/天	2 週	* 1000 毫克/公斤/天：腎臟重量明顯增加。	(27)
大鼠	口服飼料	250, 600 毫克/公斤	183 天	*增加腎臟、心臟與肝臟的重量。 *腎小管擴張；腎小管上皮細胞退化與萎縮；腎纖維化與浸潤；肝臟腫大與空泡化。	(28)
大鼠	口服飼料	0, 10, 32, 100 毫克/公斤/天	2 年	*對腎臟無影響。 *在32 和100 毫克/公斤/天會抑制體重增加。	(29)
大鼠	口服飼料	0, 20, 40, 60 毫克/公斤/天	90 天	*對腎臟無影響。 *60 毫克/公斤/天對血液有影響。	(29)
大鼠	靜脈注射	300, 625, 1000 毫克/公斤/天	1 天 1 次；1 週 6 天；7 週	*抑制體重增加，增加血清總蛋白量以及增加α與β球蛋白比例。 *組織病理學：腎臟、肝臟與肺臟輕微損傷。	(21)
小鼠	皮膚塗抹	6% 順丁烯二酸酐溶於丙酮(acetone)/ 4 滴	10 或 24 週	*輕微皮膚刺激 (有些紅斑)。	(30)

狗	口服飼料	20, 40, 60 毫克/公斤/天	90 天	*食量減少。 *在83天後血球容積比(packed cell volume)以及血紅素濃度顯著下降。	(31)
狗	口服飼料	(1) 100 毫克/公斤/天 (2) 20 毫克/公斤/天; 2 週, 40毫克/公斤/天; 2 週, 60 毫克/公斤/天; 2週	(1) 1 週 (2) 6 週	(1)一週內隨著體重下降, 食物攝取量大量減少。 (2)沒有任何毒性症狀。	(31)

2.4.3 小結:

順丁烯二酸口服或是皮膚接觸單一劑量的動物致死劑量高，無急性中毒致死之疑慮。無明顯基因毒性，且對動物也無致畸胎性，具有相當之安全範圍。唯一須注意在大小鼠和狗動物實驗中，以腹腔或靜脈注射順丁烯二酸對腎小管的影響為其安全疑慮。

2.5 人體試驗資料:

2.5.1 急毒性試驗:

目前在人類試驗中，並沒有對致突變性的相關文獻被報導。

2.5.2 基因毒性試驗:

目前在人類試驗中，並沒有對致突變性的相關文獻被報導。

2.5.3 生殖毒性試驗:

目前在人類試驗中，並沒有對生殖毒性的相關文獻被報導。

3. 順丁烯二酸安全性評估

3.1 順丁烯二酸及酸酐每日耐受量 (Tolerable Daily Intake, TDI):

- (1) 歐盟評估資料，成人的每公斤體重為 0.5 mg (毫克)。
- (2) 美國評估資料，成人的每公斤體重為 0.1 mg (毫克)。
- (3) 食品中也有其他順丁烯二酸酐與順丁烯二酸的來源。因為此兩種成分為重要的工業材料，因其毒性低應用性高，所以廣泛的用於各種材料製作，包括可以食物直接與間接接觸的包材與容器，當與食物接觸時，成分會自包材轉移至食物中，歐盟訂定特定容許每公斤的包材與容器可以轉移的量為 30 mg (毫克)。

3.2 順丁烯二酸食品風險評估：

依據歐盟評估資料，成人的每公斤體重每日耐受量(TDI)為 0.5 mg (毫克)，以 60 公斤的成人計算，每日耐受量為 30 毫克。假設產品中含順丁烯二酸濃度 400 mg/kg (ppm)，每日食用 30 公克產品估計，則每日所攝入順丁烯二酸量約 12 毫克，此與 60 公斤的成人可忍受 30 mg 之劑量相比，仍在安全範圍之下。

4. 順丁烯二酸對於敏感群體之疑慮

4.1 腎臟疾病患者群體

根據目前研究報告指出，順丁烯二酸主要的毒性是在動物中誘發類似於人類的范可尼氏症，造成近曲腎小管細胞壞死，影響再吸收能力。因此順丁烯二酸可能對於腎臟疾病患者產生較嚴重的傷害。

腎臟的基本組成單位，我們稱之為腎元。每個腎臟約由一百萬個腎元所組成。每個腎元則包括了腎小球一腎絲球體加上鮑氏囊一及腎小管"又分為近端腎小管，亨利氏彎管，遠端腎小管及收集管。根據目前腎臟病患者的統計中，近曲腎小管發生病變的比例很少，但也不能排除順丁烯二酸可能會進一步影響這些本身帶有腎臟病患，使之病程和嚴重度增加，雖目前並無文獻可以獲得證實，未來可進一步研究探討順丁烯二酸和腎臟患者之間之關聯性。

4.2 糖尿病患者群體

糖尿病是尿毒洗腎的主要原因之一，據統計國內目前的洗腎病人中約有四分之一是糖尿病引起的，而在美國則已高達百分之四十。由於國人糖尿病日漸增加，糖尿病腎病變也愈來愈普遍。糖尿病腎病變是糖尿病的重要併發症之一。糖尿病腎病變一般可分為五期，第一期為腎絲球超過濾率期，此時病人有高於正常人之腎絲球過濾率（正

常為每分鐘 120 毫升)，並常伴有腎絲球之肥大。第二期為靜止期，此時尿中微白蛋白排出量正常。第三期為微白蛋白尿期，此時以較敏感的放射免疫分析法可測得尿中微白蛋白排出率高於正常人，進入到此期的病人較容易出現高血壓及腎功能惡化等現象；一般而言，當尿中白蛋白排出率大於每天一〇〇至三〇〇毫克（正常每天十至三十毫克）時，腎絲球過濾率就會以固定的速度下降，表示腎功能有持續惡化現象。第四期是蛋白尿期，此時以普通的尿蛋白試紙就可以測到尿蛋白的存在，一般而言，數年之內病人就會進入到第五期的末期腎衰竭，而需要接受透析治療或腎臟移植(35)。因此對於糖尿病的敏感患者，也有可能因暴露到順丁烯二酸後，使得糖尿病患者增加腎臟病變的機會。關於這方面的推論，目前並無文獻可以獲得證實，未來可進行研究探討順丁烯二酸和糖尿病患者之間之相關性。

4.3 未來研究方向

(1) 流行病學:

國家衛生研究院國家環境毒物研究中心未來將進行調查國人經由攝食途徑暴露順丁烯二酸之情形，並以代謝質體學技術研究順丁烯二酸攝食暴露與國人健康之關係。研究族群主要分成台灣一般民眾群體與患有腎臟病/糖尿病等易感群體，以科學且嚴謹方法進行流行病

學研究，釐清問題，讓民眾瞭解安心。

(2) 細胞與動物實驗:

順丁烯二酸的代謝物與代謝途徑，除了在微生物中有比較明確的了解外，在哺乳動物中，則有文獻指出給予大鼠順丁烯二酸後，會增加尿液中的 S-(1,2-dicarboxyethyl)cysteine (DCEC) 濃度，而其中參與代謝之酵素種類、是否也產生其它代謝物，以及順丁烯二酸在人體中代謝情形，仍然有許多有待釐清與瞭解的地方。因此，除流行病學研究外，未來也將進行動物實驗，了解順丁烯二酸或酸酐在腎臟毒性之安全濃度值(NOAEI, no observed adverse effect level)；尋找和偵測順丁烯二酸在動物體內和人類肝細胞內的代謝物，以方便日後評估；以腎臟病變和糖尿病之易感性動物，探討暴露順丁烯二酸是否有加乘作用，以釐清問題，讓民眾瞭解安心。

5. 結論:

順丁烯二酸酐它的別名叫馬來酸酐，或去水蘋果酸酐，它可以做為生產反丁烯二酸、酒石酸、蘋果酸等的原料，它也可以用在食品的包材，在美國和歐盟是核准的包材。因為包材會游離到食品裡面，我們通稱為間接添加物，所以在食物裡面會微量存在。關於順丁烯二酸酐的化製修飾澱粉事件中，主要是因為目前全世界沒有一個國家允許它使用在化製修飾澱粉，而造成一般的社會大眾認定為”毒澱粉”。但事實上，根據研究報告顯示順丁烯二酸酐拿去給鼠類動物吃，基本上沒有病變，但是如果你用腹腔或靜脈注射給藥的話，會產生腎臟病變，但是短暫的、可恢復的。另外生殖發育也沒有影響，也沒有致畸胎性和致癌性的相關的報告。基本上順丁烯二酸酐的化製修飾澱粉所產生的毒性並不大，不應該稱之毒澱粉，也無需太過於恐慌。但是，不論是順丁烯二酸酐，或是順丁烯二酸都不是食品添加物，還沒有合法的允許使用，所以在食品裡面出現，是一種惡意的添加，是違法的，必須要禁止。

翻譯與撰寫：何佳琪博士、林靜芳研究助理
指導與校稿：林嬪嬪副主任

6. 參考文獻:

1. Britten JS, Morell H, Taggart JV. Anion activation of maleate hydratase. *Biochimica et biophysica acta*. 1969;185:220-7.
2. Sacks W, Jensen CO. Malease, a hydase from corn kernels. *The Journal of biological chemistry*. 1951;192:231-6.
3. Hopper DJ, Chapman PJ, Dagley S. Metabolism of l-Malate and d-Malate by a Species of *Pseudomonas*. *Journal of bacteriology*. 1970;104:1197-202.
4. Behrman EJ, Stanier RY. The bacterial oxidation of nicotinic acid. *The Journal of biological chemistry*. 1957;228:923-45.
5. Shimomura M. Effects of maleic acid administration on urinary excretion of DCEC, and on tissue protein, in the rat. *Physiol Chem Phys*. 1977;9:539-42.
6. Verani RR, Brewer ED, Ince A, Gibson J, Bulger RE. Proximal tubular necrosis associated with maleic acid administration to the rat. *Lab Invest*. 1982;46:79-88.
7. Reboucas NA, Fernandes DT, Elias MM, de Mello-Aires M, Malnic G. Proximal tubular HCO₃⁻, H⁺ and fluid transport during maleate-induced acidification defect. *Pflugers Arch*. 1984;401:266-71.
8. Eiam-ong S, Spohn M, Kurtzman NA, Sabatini S. Insights into the biochemical mechanism of maleic acid-induced Fanconi syndrome. *Kidney Int*. 1995;48:1542-8.
9. Gstraunthaler G, Pfaller W, Kotanko P. Glutathione depletion and in vitro lipid peroxidation in mercury or maleate induced acute renal failure. *Biochem Pharmacol*. 1983;32:2969-72.
10. Zager RA, Johnson AC, Naito M, Lund SR, Kim N, Bomsztyk K. Growth and development alter susceptibility to acute renal injury. *Kidney Int*. 2008;74:674-8.
11. Al-Bander HA, Mock DM, Etheredge SB, Paukert TT, Humphreys MH, Morris RC, Jr. Coordinately increased lysozymuria and lysosomal enzymuria induced by maleic acid. *Kidney Int*. 1986;30:804-12.
12. Aguirre SA, Collette W, 3rd, Gukasyan HJ, Huang W. An assessment of the ocular safety of excipient maleic acid following intravitreal injection in rabbits. *Toxicol Pathol*. 2012;40:797-806.
13. Haworth S, Lawlor T, Mortelmans K, Speck W, Zeiger E. Salmonella mutagenicity test results for 250 chemicals. *Environ Mutagen*. 1983;5 Suppl 1:1-142.
14. Short RD, Johannsen FR, Levinskas GJ, Rodwell DE, Schardein JL. Teratology and multigeneration reproduction studies with maleic anhydride in rats. *Fundam Appl Toxicol*. 1986;7:359-66.
15. Dow Chemical Co., Acute oral study of maleic anhydride, Unpublished report by Lichy, C.T. et al. from 12-Jun-1975,OTS, Doc. ID 878214745 (1984)

16. Younger Laboratories Inc., Toxicological investigation of maleic anhydride, Conducted for Monsanto Co., St. Louis, Unpublished report from 26–Jul–1976 USEPA, Doc. ID 878214769 (1984)
17. Berzins, V., Mater. Dokl. Nauch. Sess. Rizh. Med. Inst., 15th, Meeting date 1967, Korzans, V. (ed.), Rizh. Med. Inst., Riga, USSR, p. 11–13 (1968). (In Russian) – Chem. Abstr. 72, 4113ly
18. Trivwdi, B.C. and Culbertson, B.M., "Maleic Anhydride", Plenum Press, N.Y. 1982
19. Fassett, D.W., unpublished data, cited in: Patty, F.A. (ed.), Industrial Hygiene and Toxicology, Interscience Publish., New York, Vol. 2, pp. 1820–1821 (1962)
20. Vernot, E.H. et al., Tox. Appl. Pharm. 42, 417–424 (1977)
21. Kowalski, Z. et al., Med. Pracy 18, 238–252 (1967)
22. Monsanto Co., Teratogenic Study of Maleic anhydride in Rats, USEPA, Doc. ID 878214774 (1984)
23. Short RD, Johannsen FR, Ulrich CE. A 6-month multispecies inhalation study with maleic anhydride. *Fundam Appl Toxicol.* 1988;10:517-24.
24. In vivo Bone Marrow Chromosome Study in Rats (Inhalation exposure) cited in: EPA, Health and Environmental effects profile for maleic anhydride, 06/1986
25. Monsanto Co., 4–week inhalation study in rats, Report No. IRD–77–108 (1979) by Internat. Research Developm. Corp.; USEPA, Doc. ID 878214771 (1984)
26. Grigorleva, N.V., USSR Literature on Air Pollution and Related Occupational Diseases 16, 26–34 (1966)
27. Dow Chemical Co., Maleic anhydride: results of a 90–day dietary feeding study in rats, USEPA, Doc. ID 878214746 (1984)
28. Dow Chemical Co., Supplemental study of maleic anhydride incorporated in the diet of male rats for 183 days, USEPA, Doc. ID 878214749 (1984), cited in: *Gesundheitsschaedliche Arbeitsstoffe, Maximale Arbeitsplatz–Konzentrationen, Maleinsaeureanhydrid* (1990)
29. US Environmental Protection Agency (EPA). 2006b .IRIS
30. Klein, M., J. Natl. Cancer Inst. 34, 175–183 (1965)
31. Dow Chemical Co., 90–day dietary feeding studies on maleic anhydride in beagle dogs, USEPA, Doc. ID 878214747 (1984)
32. U.S. Environmental Protection Agency. Health and Environmental Effects Profile for Maleic Anhydride. EPA/600/x-86/196. Environmental Criteria and Assessment Office, Office of Health and Environmental Assessment, Office of Research and Development, Cincinnati, OH. 1986.
33. California Environmental Protection Agency (CalEPA). Technical Support Document for the Determination of Noncancer Chronic Reference Exposure

Levels. Draft for Public Comment. Office of Environmental Health Hazard Assessment, Berkeley, CA. 1997.

34. 呂廷璋. 「順丁烯二酸」存在於食品中的釋疑. 台灣大學食品與生物分子研究中心. 2013/5/20 [2013-05-27].

35. 腎臟內科主任 陳鴻鈞副教授 糖尿病之腎臟病變

