



# 丙烯醯胺(Acrylamide)毒性資料

國家衛生研究院國家環境毒物研究中心

# 大綱

- 何為丙烯醯胺(Acrylamide)
  - 生成過程
  - 代謝過程
  - 毒性
    - 神經毒性 (neurotoxicity)
    - 生殖毒性 (reproductive toxicity)
    - 基因毒性 (genotoxicity)
    - 致癌性 (carcinogenicity)
- 台灣食品中丙烯醯胺含量
- 國內外法規

## 何為丙烯醯胺(Acrylamide):

### \*丙烯醯胺之基本性質：

中文名稱：丙烯醯胺

英文名稱：Acrylamide, 2-propenamide

分子式：CH<sub>2</sub>CHCONH<sub>2</sub>

分子量：71.1 g/mol

CAS No：79-06-1

顏色：無色

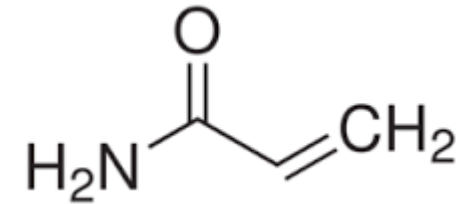
氣味：無味

沸點：192.6°C

熔點：84.5°C

蒸氣壓：0.007 mmHg (25°C)

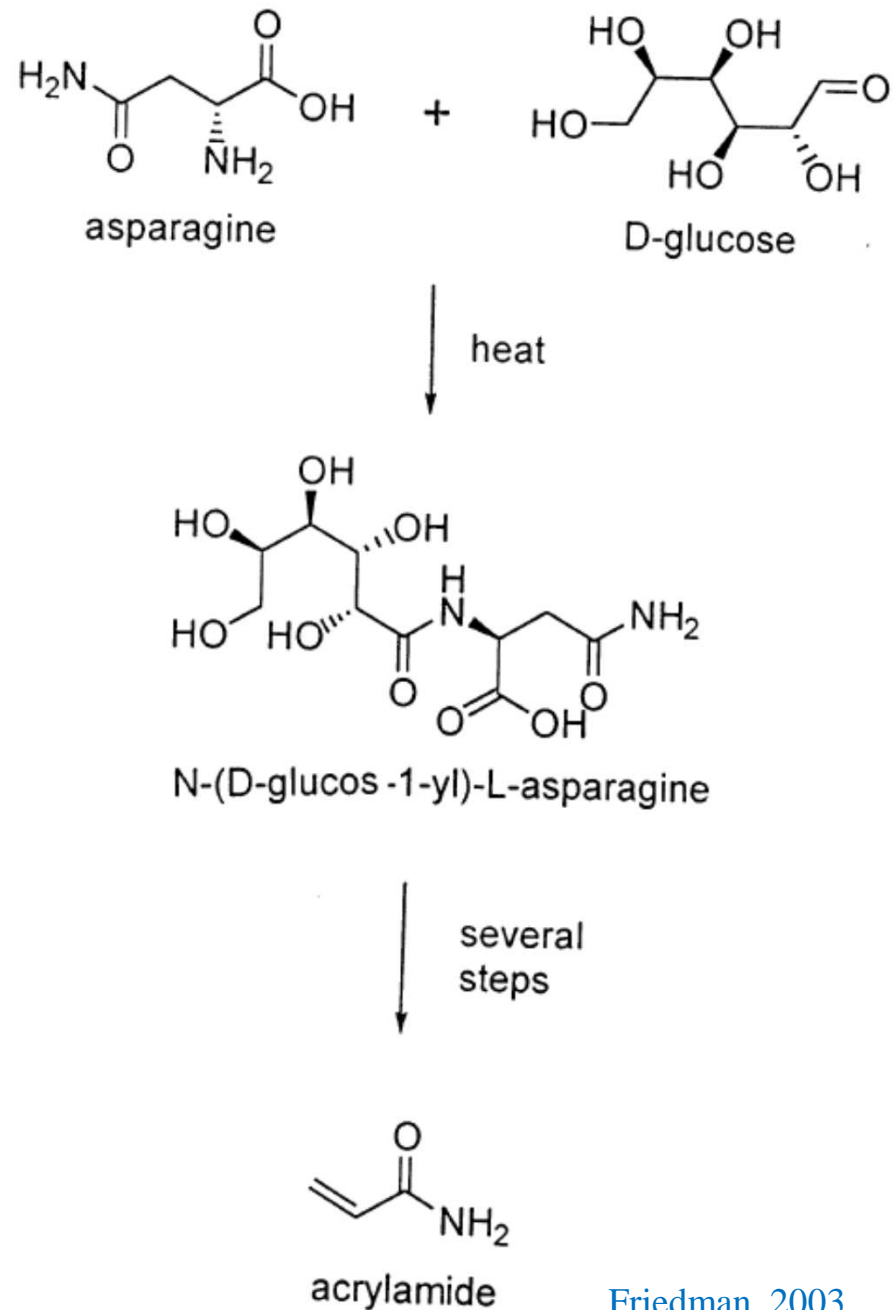
溶解度：可溶於水(216 g/100 L)、甲醇、酒精及丙酮等溶劑



丙烯醯胺是一水溶性乙烯基單體(vinyl monomer)，可在某些食品烹煮過程中產生、也可在抽煙煙霧中發現。單體丙烯醯胺易聚合成聚丙烯醯胺，聚丙烯醯胺是許多製造業的化工原料，例如：建造水壩的地基或隧道的防滲漏劑、製造飲用水用的黏著劑、造紙時的黏著劑和染料的合成等。

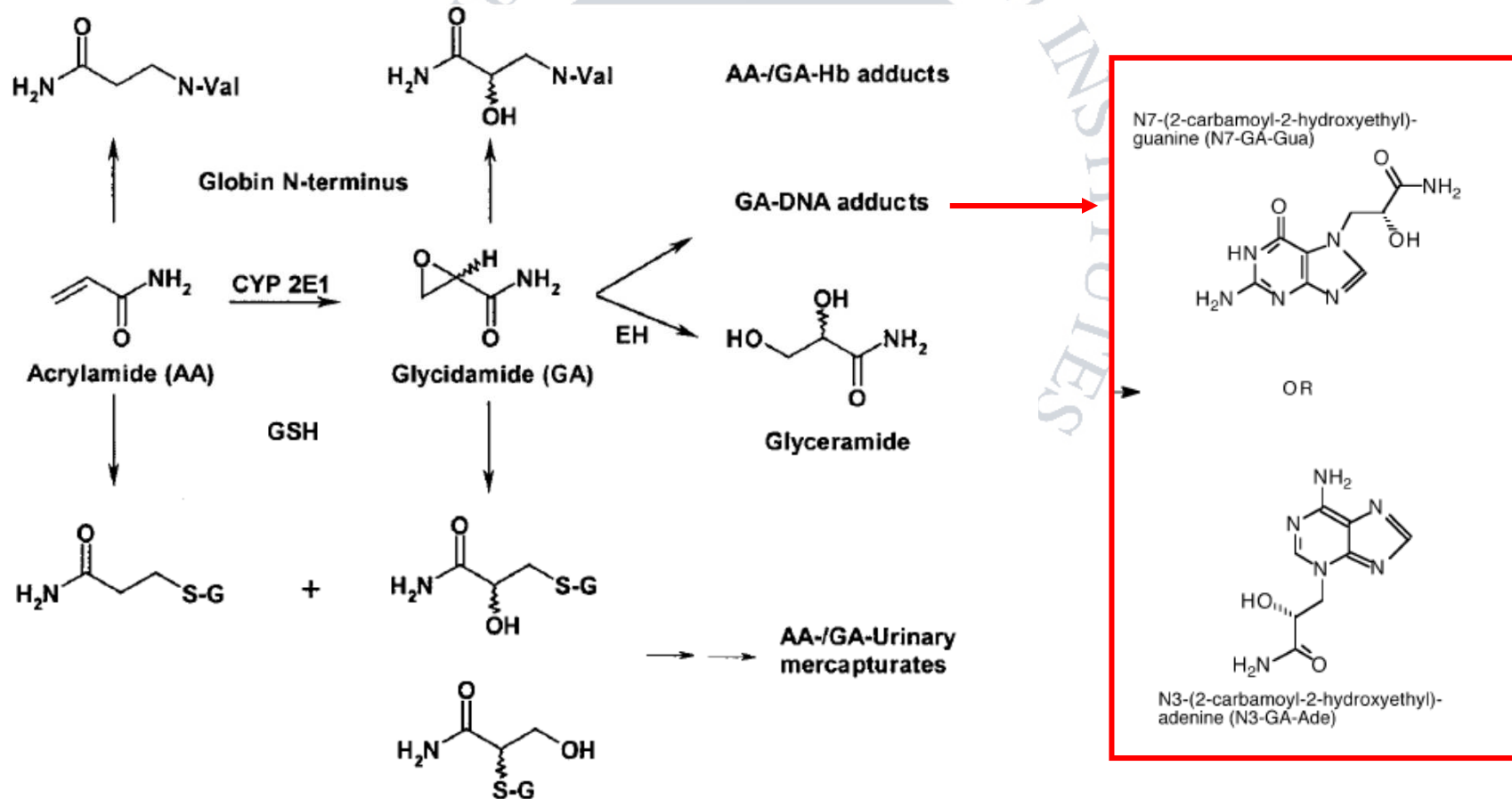
## 丙烯醯胺(Acrylamide)的生成過程:

丙烯醯胺被證實存在於烘烤和油炸過的，且富含碳水化合物的食物，如炸薯條、薯片、麵包和穀物。食物中的氨基酸(天門冬醯胺)和還原糖(reducing sugars)，在高溫烹調(>120°C)下經由美拉德褐變反應(Maillard browning reactions)後，產生丙烯醯胺。(Friedman 2003 ; Rosen and Hellenas 2002 ; Smith, Perfetti et al. 2001 ; Tareke, Rydberg et al. 2002)。



## 丙烯醯胺(Acrylamide)的代謝過程:

在丙烯醯胺的代謝過程中，發現透過細胞色素CYP2E1催化將丙烯醯胺進行環氧化反應，產生環氧丙烯醯胺(glycidamide, GA)。而GA可透過環氧化物水解酶代謝成羥基丙醯胺(glyceramide)、與穀胱甘肽(glutathione)產生鏈結形成 mercapturic acid, N-acetyl-S-(2-carbamoyl-2-hydroxyethyl)-L-cysteine (AAMA)或與體內DNA產生反應形成N7-(2-carbamoyl-2-hydroxyethyl) guanine (N7-GA-Gua)和N3-(2-carbamoyl-2-hydroxyethyl) adenine (N3-GA-Ade)。



## 丙烯醯胺(Acrylamide)的毒性:

### 神經毒性 (neurotoxicity) :

\*丙烯醯胺造成人類與實驗動物神經系統的毒性已有相關研究證實。丙烯醯胺暴露會造成人類和動物的神經軸突病變，影響中樞與周邊神經系統，導致神經麻痺與運動失調等症狀(LoPachin, Ross et al. 2002)。

\*在 5.56-9.02 mg/m<sup>3</sup> 丙烯醯胺環境空氣濃度下，一天暴露八小時，一星期暴露六天，發現工人短期暴露有雙腳無力、腳趾反射知覺喪失、雙手脫皮與手腳麻木等現象，長期暴露者引起神經病變，導致小腦功能喪失 (He, Zhang et al. 1989)。

\*實驗動物大鼠飲水添加 1、5 或 20 mg/kg/day 丙烯醯胺90天發現有明顯的神經症狀發生，20 mg/kg/day 組更有末梢神經退化、肌肉與睪丸萎縮和紅血球數目降低的現象(Burek, Albee et al. 1980)。

\*NCTR/NTP進行F344大鼠飲用水加入丙烯醯胺的2年神經毒性實中，測得周圍神經軸突病變發生率增加，其NOAELs分別為雄性0.67 mg/kg/day和雌性1.88 mg/kg/day(NCTR/NTP, 2010)。

## 丙烯醯胺(Acrylamide)的毒性:

### 生殖毒性 (reproductive toxicity) :

\*丙烯醯胺的生殖毒性以雄性為主(雌性則是神經症狀為主)，實驗動物大鼠飲水添加 0、0.5、2.0 或 5 mg/kg/day 丙烯醯胺10週，發現有幼鼠出生的數目減少，在較高劑量暴露下，精子的細胞型態和活動力受到影響與神經症狀的產生，都導致交配頻率降低 (Tyla RW, 2000；Tyl and Friedman 2003)。

\*實驗動物公大鼠飲水添加 0、5、30、45 或 60 mg/kg/day 丙烯醯胺5天，發現有公鼠體重下降、其精子活動力、交配和生預頻率降低和受精著床能力下降(Tyl, Marr et al. 2000)。

## 丙烯醯胺(Acrylamide)的毒性:

### 基因毒性(genotoxicity):

\*細胞經丙烯醯胺處理後有DNA鍵結物產生，導致基因複製過程突(A→G；G→C；G→T)或基因傷害，使表現的蛋白質功能受到影(Besaratinia and Pfeifer, 2004)。

\*體外基因毒性研究中發現，丙烯醯胺的基因誘變能力弱，但是致染色體斷裂能力強。然而，其代謝物(環氧丙醯胺,GA)則是一種強誘變劑和強染色體斷裂劑。

\*在成熟小鼠飲用水加入丙烯醯胺或環氧丙醯胺，發現淋巴細胞的*Hprt*基因及肝和肺的*cII*基因發生G:C變T:A的頻率上升(Manjanatha, Aidoo et al. 2006)。相似的結果，在大鼠暴露劑量約5-10 mg/kg/day 丙烯醯胺和環氧丙醯胺，造成甲狀腺的基因突變增加(Mei, McDaniel et al. 2010)。

\*丙烯醯胺暴露小鼠28天後，劑量6 mg/kg/day組別，其紅血球與劑量4 mg/kg/day組別的網狀紅血球中的微核數呈線性增加，達統計學上的意義(Zeiger, Recio et al. 2009)。



## 丙烯醯胺(Acrylamide)的毒性:

### 致癌性(carcinogenicity):

\*國際癌症研究中心(IARC) 將丙烯醯胺列為2A (可能的人類致癌物質) 致癌物質。2A致癌物質定義為有限的或不充分的流行病學證據，加上足夠的動物實驗證據 (IARC 1994)。

\*NCTR/NTP進行小鼠和大鼠飲用水處理丙烯醯胺的2年致癌性研究，發現F344大鼠暴露劑量範圍雄性達2.78 mg/kg/day在和雌性達4.09 mg/kg/day，即會誘導甲狀腺、乳腺和精巢間皮產生腫瘤，另指出雄性還會產生心臟神經鞘及胰島腫瘤。此研究還報導丙烯醯胺暴露劑量範圍雄性達9.11 mg/kg/day和雌性達9.97 mg/kg/day，會引起B6C3F1小鼠產生多重組織腫瘤(肺、Harderian gland、前胃、乳腺、卵巢)。

\*藉飲用水處理相同濃度其代謝物(環氧丙醯胺,GA)，大小鼠的腫瘤發生部位和發病率與丙烯醯胺誘發腫瘤的結果相似或更高，但不同於丙烯醯胺暴露，雌性小鼠有良性卵巢顆粒細胞瘤和雄性大鼠有胰腺瘤，其他還包括小鼠的皮膚腫瘤和大鼠的口腔癌和單核細胞白血病亦有顯著增加。

(Beland et al., 2010 unpublished study)

## 丙烯醯胺(Acrylamide)的毒性:

### 致癌性(carcinogenicity)之人類流行病學:

\*分析工人經由吸入暴露丙烯醯胺與胰腺癌死亡率的相關性，結果指出沒有顯著相關性。且於二個不同的世代研究結果，儘管有一些工人屬高丙烯醯胺暴露，但仍無法證實工作場所暴露丙烯醯胺與癌症死亡率之間的相性(Marsh, Youk et al. 2007)。

\*經食物攝入丙烯醯胺與癌症之間的潛在相關性的前瞻性研究指出，在不考慮特定腫瘤的組織學類型、腫瘤的階段、抽菸等因素條件下進行分析顯示 膳食暴露丙烯醯胺與下列癌症之間無統計學顯著意義：乳癌、卵巢、子宮內膜、前列腺癌、膀胱、結直腸、胃癌、食道癌、胰腺癌、男性肺癌、腦癌、口腔癌、咽頭癌、和甲狀腺癌。但有些研究發現，膳食暴露丙烯醯胺與某些癌症如腎細胞癌(校正抽菸這因子後)、卵巢癌和子宮內膜癌具統計學顯著意義，另有研究指出會造成女性非吸菸者的口腔癌風險上升。所以，迄至目前為止，攝入食物暴露丙烯醯胺與癌症之間的相關性仍要進一步研究(Pelucchi, La Vecchia et al. 2011 ; Mucci and Adami 2005 ; Pelucchi, Galeone et al. 2006 ; Lipworth, Sonderman et al. 2012)。

\*以族群為基礎的病例對照研究指出，暴露丙烯醯胺所產生的生物標誌物 AA-Val 血紅蛋白濃度與前列腺癌無統計學相關性(Wilson, Balter et al. 2009)。另一個研究指出，暴露丙烯醯胺所產生的生物標誌物 AA-Val/GA-Val 濃度和停經婦女得乳腺癌的風險沒有相關性，並發現抽菸者體內的 AA-VAL 量與雌激素受體陽性乳癌 (ER+ breast cancer) 有明顯關係性(Olesen, Olsen et al. 2008)。

## 台灣地區食品之丙烯醯胺含量 (102年度調查結果)

Group	Acrylamide content (µg/kg)	Group	Acrylamide content (µg/kg)
(A)澱粉類		(E)堅果類	
油條	370 ± 82	腰果	151 ± 7
甘薯	114 ± 28	瓜子	26 ± 2
地瓜球	120 ± 8	白芝麻	165 ± 20
地瓜薯條	162 ± 40	杏仁果	606 ± 151
番薯片	221 ± 44	黑芝麻	73 ± 4
蜜地瓜	57 ± 1	(F)飲品類	
薯條	284 ± 78	冬瓜茶	113 ± 30
薯餅	554 ± 138	玫瑰紅酒	89 ± 10
雞蛋麵條	21 ± 30	啤酒	40 ± 1
(B)肉品類		蘆筍汁	102 ± 24
火腿	53 ± 7	(G)嬰兒食品類	
魚肉鬆	68 ± 9	奶粉	18 ± 21
漢堡	27 ± 38	澱粉類	48 ± 68
熱狗	52 ± 1	(H)其他	
(C)糖類		八寶粥	127 ± 14
冬瓜糖	298 ± 74	比薩	14 ± 0
紅糖	1146 ± 307	即食麵	63 ± 3
黑糖	847 ± 454	花生醬	79 ± 10
(D)點心類			
洋芋片	1146 ± 307		
方塊酥	121 ± 23		
爆米花	202 ± 24		



## 目前丙烯醯胺(Acrylamide)管制容許量

Agency	Description	Information	Reference
<b>Air</b>			
NIOSH	REL (10-hour TWA)	0.03 mg/m <sup>3</sup>	NIOSH, 2011
OSHA	PEL (8-hour TWA)	60 mg/m <sup>3</sup>	OSHA, 2010
<b>Water</b>			
Drinking water standards and heal advisories			
EPA	1-day health advisory for a 10-kg child	1.5 mg/L	EPA 2011
EFSA	Reference dose for non-neoplastic effects	0.43 mg/kg/day	EFSA 2014
	Reference dose for neoplastic effects	0.17 mg/kg/day	EFSA 2014
<b>Food</b>			
FDA	Everything added to food in the United States.	No	FDA 2008
<b>Others</b>			
EPA			
	RfC for inhalation	0.006 mg/m <sup>3</sup>	
	RfD for oral ingestion	0.002 mg/kg/day	
	Oral slope factor	0.5 per mg/kg/day	

REL=recommended exposure limit; PEL: permissible exposure limit; OSHA=Occupational Safety and Health Administration; NIOSH=National Institute for Occupational Safety and Health; RfD=oral reference dose; RfC= oral reference concentrations

## 目前丙烯醯胺(Acrylamide)的國內外法規

- \*世界衛生組織對飲用水中丙烯醯胺的最高限量為0.5 µg/L。
- \*歐盟規定飲用水中的濃度為0.1µg/L。
- \*歐盟設定食品中丙烯醯胺指示值(indicative values)，並無立法規定食品中限量。
- \*歐盟(EU)對塑膠包材中丙烯醯胺溶出的最高限量為10 mg/kg。
- \*美國食品藥物管理局(U.S. FDA)對於丙烯醯胺並無相關法規。
- \*美國環境保護署(U.S. EPA)對飲用水中丙烯醯胺的最高限量為0.05 mg/L。
- \*日本主要是規範水之處理技術，而非規定飲水中丙烯醯胺限量。
- \*台灣環境保護署對飲用水水質處理劑聚丙烯醯胺中丙烯醯胺的最高限量為500 ppm。

## 參考資料

1. Friedman, M. (2003). "Chemistry, biochemistry, and safety of acrylamide. A review." J Agric Food Chem **51**(16): 4504-4526.
2. Rosen, J. and K. E. Hellenas (2002). "Analysis of acrylamide in cooked foods by liquid chromatography tandem mass spectrometry." Analyst **127**(7): 880-882.
3. Smith, C. J., T. A. Perfetti, M. A. Rumpel, A. Rodgman and D. J. Doolittle (2001). "'IARC Group 2B carcinogens" reported in cigarette mainstream smoke." Food Chem Toxicol **39**(2): 183-205.
4. Tareke, E., P. Rydberg, P. Karlsson, S. Eriksson and M. Tornqvist (2002). "Analysis of acrylamide, a carcinogen formed in heated foodstuffs." J Agric Food Chem **50**(17): 4998-5006.
5. LoPachin, R. M., J. F. Ross and E. J. Lehning (2002). "Nerve terminals as the primary site of acrylamide action: a hypothesis." Neurotoxicology **23**(1): 43-59.
6. He, F. S., S. L. Zhang, H. L. Wang, G. Li, Z. M. Zhang, F. L. Li, X. M. Dong and F. R. Hu (1989). "Neurological and electroneuromyographic assessment of the adverse effects of acrylamide on occupationally exposed workers." Scand J Work Environ Health **15**(2): 125-129.
7. Burek, J. D., R. R. Albee, J. E. Beyer, T. J. Bell, R. M. Carreon, D. C. Morden, C. E. Wade, E. A. Hermann and S. J. Gorzinski (1980). "Subchronic toxicity of acrylamide administered to rats in the drinking water followed by up to 144 days of recovery." J Environ Pathol Toxicol **4**(5-6): 157-182.
8. National Center for Toxicological Research/National Toxicology Program. Chronic carcinogenicity bioassays of acrylamide and glycidamide in male and female B6C3F1 mice and Fischer 344 rats. Unpublished study. Submitted to WHO by the National Center for Toxicological Research, United States Food and Drug Administration, Jefferson, AK, 2010.
9. Tyla, R. W., M. A. Friedman, P. E. Losco, L. C. Fisher, K. A. Johnson, D. E. Strother and C. H. Wolf (2000). "Rat two-generation reproduction and dominant lethal study of acrylamide in drinking water." Reprod Toxicol **14**(5): 385-401.
10. Tyl, R. W. and M. A. Friedman (2003). "Effects of acrylamide on rodent reproductive performance." Reprod Toxicol **17**(1): 1-13.
11. Tyl, R. W., M. C. Marr, C. B. Myers, W. P. Ross and M. A. Friedman (2000). "Relationship between acrylamide reproductive and neurotoxicity in male rats." Reprod Toxicol **14**(2): 147-157.
12. Besaratinia, A. and G. P. Pfeifer (2004). "Genotoxicity of acrylamide and glycidamide." J Natl Cancer Inst **96**(13): 1023-1029.

## 參考資料

13. Manjanatha, M. G., A. Aidoo, S. D. Shelton, M. E. Bishop, L. P. McDaniel, L. E. Lyn-Cook and D. R. Doerge (2006). "Genotoxicity of acrylamide and its metabolite glycidamide administered in drinking water to male and female Big Blue mice." Environ Mol Mutagen **47**(1): 6-17.
14. Mei, N., L. P. McDaniel, V. N. Dobrovolsky, X. Guo, J. G. Shaddock, R. A. Mittelstaedt, M. Azuma, S. D. Shelton, L. J. McGarrity, D. R. Doerge and R. H. Heflich (2010). "The genotoxicity of acrylamide and glycidamide in big blue rats." Toxicol Sci **115**(2): 412-421.
15. Zeiger, E., L. Recio, T. R. Fennell, J. K. Haseman, R. W. Snyder and M. Friedman (2009). "Investigation of the low-dose response in the in vivo induction of micronuclei and adducts by acrylamide." Toxicol Sci **107**(1): 247-257.
16. International Agency for Research on Cancer (IARC). Acrylamide, IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Some Industrial Chemicals. 60: 389 – 433, 1994.
17. Beland FA, 2010. Technical report for experiment No. 2150.05 and 2150.07. Genotoxicity and 7523 carcinogenicity of acrylamide and its metabolite, glycidamide, in rodents: Two year chronic study 7524 of acrylamide in B6C3F1 mice and F334 rats. Unpublished study. Submitted to FAO/WHO by the 7525 United States National Center for Toxicological Research, Jefferson, AK. As cited by FAO/WHO 7526 (2011).
18. Marsh, G. M., A. O. Youk, J. M. Buchanich, I. J. Kant and G. Swaen (2007). "Mortality patterns among workers exposed to acrylamide: updated follow up." J Occup Environ Med **49**(1): 82-95.
19. Pelucchi, C., C. La Vecchia, C. Bosetti, P. Boyle and P. Boffetta (2011). "Exposure to acrylamide and human cancer--a review and meta-analysis of epidemiologic studies." Ann Oncol **22**(7): 1487-1499.
20. Mucci, L. A. and H. O. Adami (2005). "The role of epidemiology in understanding the relationship between dietary acrylamide and cancer risk in humans." Adv Exp Med Biol **561**: 39-47.
21. Pelucchi, C., C. Galeone, F. Levi, E. Negri, S. Franceschi, R. Talamini, C. Bosetti, A. Giacosa and C. La Vecchia (2006). "Dietary acrylamide and human cancer." Int J Cancer **118**(2): 467-471.
22. Lipworth, L., J. S. Sonderman, R. E. Tarone and J. K. McLaughlin (2012). "Review of epidemiologic studies of dietary acrylamide intake and the risk of cancer." Eur J Cancer Prev **21**(4): 375-386.
23. Wilson, K. M., K. Balter, H. O. Adami, H. Gronberg, A. C. Vikstrom, B. Paulsson, M. Tornqvist and L. A. Mucci (2009). "Acrylamide exposure measured by food frequency questionnaire and hemoglobin adduct levels and prostate cancer risk in the Cancer of the Prostate in Sweden Study." Int J Cancer **124**(10): 2384-2390.
24. Olesen, P. T., A. Olsen, H. Frandsen, K. Frederiksen, K. Overvad and A. Tjønneland (2008). "Acrylamide exposure and incidence of breast cancer among postmenopausal women in the Danish Diet, Cancer and Health Study." Int J Cancer **122**(9): 2094-2100.