

食品污染物3-氯-1,2-丙二醇的来源、 毒代动力学及毒性研究进展

晋程妮, 郭辛茹, 张鹏飞, 闫帅帅*, 徐建国*
(山西师范大学食品科学学院, 山西太原 030000)

摘要: 氯丙醇类化合物的污染和超标等食品安全问题引起了国内外的广泛关注。3-氯-1,2-丙二醇(3-Monochloropropane-1,2-diol, 3-MCPD)作为氯丙醇类食品污染物中最常见的代表,在酱油、植物油、婴幼儿配方奶粉、谷物食品、咖啡等多种食品中广泛存在,所以其摄入很难避免。摄入的3-MCPD经吸收后,通过血液循环分布到全身各器官和组织,从而造成健康风险。3-MCPD暴露可诱发机体产生肾毒性、肝毒性、生殖毒性、神经毒性、免疫毒性、致癌性等,但其致毒机制较为复杂,目前尚未研究清楚,其中关于3-MCPD诱导的肾毒性和生殖毒性方面研究最为广泛。该文从3-MCPD的理化性质、来源、毒代动力学、毒性及其作用机制进行综述,重点阐述了3-MCPD的毒性及其机制,以期对3-MCPD的毒性研究和控制提供依据,并为防控氯丙醇类化合物带来的食品安全问题以及健康风险评估提供参考。

关键词: 3-氯-1,2-丙二醇; 食品污染物; 来源; 毒代动力学; 毒性

文章编号: 1673-9078(2024)08-402-414

DOI: 10.13982/j.mfst.1673-9078.2024.8.0136

Sources, Toxicokinetics, and Toxicity of the Food Contaminant 3-Monochloropropane-1,2-diol: A Comprehensive Review

JIN Chengni, GUO Xinru, ZHANG Pengfei, YAN Shuaishuai*, XU Jianguo*

(College of Food Science, Shanxi Normal University, Taiyuan 030000, China)

Abstract: Food safety issues, such as contamination and excessive chloropropanol levels, have attracted extensive attention worldwide. As the most common representative of chloropropanol food contaminants, 3-monochloropropane-1,2-diol (3-MCPD) can be found in a variety of foods, such as soy sauce, vegetable oils, infant formula, cereal-based products, and coffee, rendering its intake unavoidable. Ingested and absorbed 3-MCPD residues are distributed to various organs and tissues via the body's circulatory system, thus causing health hazards. 3-MCPD exposure elicits various toxic effects, the main ones being nephrotoxicity, hepatotoxicity, reproductive toxicity, neurotoxicity, immunotoxicity, and carcinogenicity. Although extensive research on the nephrotoxicity and reproductive toxicity of 3-MCPD has been performed, its complicated toxicity

引文格式:

晋程妮,郭辛茹,张鹏飞,等.食品污染物3-氯-1,2-丙二醇的来源、毒代动力学及毒性研究进展[J].现代食品科技,2024,40(8):402-414.

JIN Chengni, GUO Xinru, ZHANG Pengfei, et al. Sources, toxicokinetics, and toxicity of the food contaminant 3-monochloropropane-1,2-diol: a comprehensive review [J]. Modern Food Science and Technology, 2024, 40(8): 402-414.

收稿日期: 2024-01-29

基金项目: 山西省自然科学基金(202203021222231); 山西师范大学自然科学基金(020820240001/0113); 来晋优博科研经费(02010009)

作者简介: 晋程妮(1994-),女,博士,讲师,研究方向: 食品安全, E-mail: jincn@sxnu.edu.cn

通讯作者: 闫帅帅(1994-),男,博士,讲师,研究方向: 食品安全, E-mail: yanshuaidouble@163.com; 共同通讯作者: 徐建国(1971-),男,博士,教授,研究方向: 天然产物和农产品资源开发利用, E-mail: xjg71@163.com

mechanisms have yet to be clearly elucidated. This review article summarizes the physicochemical properties, sources, and toxicokinetics of 3-MCPD, with a particular focus on discussing the progress in research on its toxicity and mechanisms of action. It provides a foundation for understanding the toxicity and control of 3-MCPD offering valuable references for the prevention and control of food safety problems caused by chloropropanols and assessment of their health risks.

Key words: 3-monochloropropane-1,2-diol; food contaminant; sources; toxicokinetics; toxicity

3-氯-1,2-丙二醇 (3-Monochloropropane-1,2-diol, 3-MCPD) 是氯丙醇类化合物的代表, 是国际上公认的化学污染物^[1]。3-MCPD 作为重要的化工原料和杀菌剂广泛应用于净水、食品加工等行业。1978 年, 在酱油中检测到高浓度的 3-MCPD, 主要源于酱油中酸水解植物蛋白 (Acid-Hydrolyzed Vegetable Proteins, HVP) 的副产物^[2], 这引起了人们对食用该物质后带来的健康危害的担忧。目前, GB2762-2022 仅对添加酸水解蛋白的调味品中 3-MCPD 含量进行了限量, 液态调味品和固态调味品中限值分别为 0.4 mg/kg 和 1.0 mg/kg^[3]。

随着研究的深入, 发现 3-MCPD 以游离和酯结合的形式主要存在于食用油和含有精炼植物油的热加工食品中, 如饼干、蛋糕、婴幼儿乳粉、炸薯片、咖啡等^[4,5]。已有研究表明, 3-MCPD 酯在胃肠道中水解成游离形式的 3-MCPD, 被吸收后, 随着血液分布到全身的各个器官和组织^[6]。这意味着人类可能会通过膳食等方式摄入 3-MCPD, 进而对健康构成潜在威胁。国内外研究证实 3-MCPD 具有肾脏毒性、肝脏毒性、生殖毒性、神经毒性、免疫毒性、致癌性等^[7]。国际癌症机构 (International Agency for Research on Cancer, IARC) 将 3-MCPD 列为可能的人类致癌物 (2B 类)^[8]。欧洲食品安全局 (European Food Safety Authority, EFSA) 将 3-MCPD 及其脂肪酸酯 (以 3-MCPD 当量表示) 的每日可耐受摄入量 (Tolerable Daily Intake, TDI) 设定为 2 $\mu\text{g}/[(\text{kg}\cdot\text{bw})/\text{d}]$ ^[9]。一项针对于意大利消费者的评估显示, 食用婴儿配方奶粉中 3-MCPD 的暴露值高于 TDI 的 139%~141%, 表明 3-MCPD 暴露存在潜在的健康风险^[4]。3-MCPD 引发的食品安全问题以及对人体构成的潜在威胁引起了人们越来越多的关注。人体 3-MCPD 摄入的主要途径是饮食, 了解食品中 3-MCPD 的污染现状及毒性对保障人类健康和食品安全都具有十分重要的意义。因此, 本文对 3-MCPD 的理化性质、来源、毒代动力学、毒性及其机制进行综述, 以期对 3-MCPD 的毒性研究和控制提供指导和参考。

1 3-MCPD的理化性质

3-MCPD 是分子量为 110.54 的氯丙醇类化合物, 又称三氯甘油或 3-氯-1,2-丙烷二醇, 分子式为 $\text{C}_3\text{H}_7\text{ClO}_2$, 化学结构如图 1 所示。根据立体结构的不同, 3-MCPD 分为 R 型和 S 型两种异构体, 即 (R)-(-)-3-氯-1,2-丙二醇和 (S)-(+)-3-氯-1,2-丙二醇^[10]。

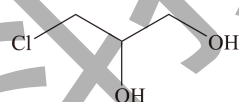


图 1 3-MCPD 化学结构

Fig.1 Chemical structure of 3-MCPD

3-MCPD 的理化性质如表 1 所示。3-MCPD 是一种无色粘稠的液体, 室温下呈现淡黄色, 有一种令人愉快的气味, 易溶于水, 且在甲醇、乙醇、乙酸乙酯、氯仿和丙酮等极性溶剂中具有很高的溶解性^[11,12]。3-MCPD 化学性质不稳定, 易吸潮, 储存时要远离明火, 在密封、透风的环境下储存。

表 1 3-MCPD 的理化性质

Table 1 Physical and chemical properties of 3-MCPD

| 特性 | 描述 |
|-----|--|
| 颜色 | 无色透明液体, 常温下呈淡黄色 |
| 沸点 | 213 °C |
| 熔点 | -40 °C |
| 密度 | 1.321 8 g/cm ³ (20 °C) |
| 折射率 | 1.483 1 (20 °C) |
| 溶解性 | 易溶于水和乙醇、乙醚、丙酮等有机溶剂, 微溶于甲苯, 不溶于苯、石油醚和四氯化碳 |

2 3-MCPD的来源

2.1 3-MCPD的膳食来源

3-MCPD 作为典型的氯丙醇类食品污染物, 1978 年首次以游离的形式被发现, 随后在 1980 年其结合 (酯化) 形式被发现^[7]。3-MCPD 主要存在于 HVP 类物质中, 如酱油、蚝油等调味料, 这是因为在 HVP 生产过程中, 原料的脂肪和油脂中的

三酰甘油酯，水解产生缩水甘油，进一步氯化后形成氯丙醇^[13]。随后发现在食品的热加工过程中会产生 3-MCPD 和 3-MCPD 脂肪酸酯 (3-MCPD Fatty Acid Esters, 3-MCPDE)，尤其是在油脂含量较高的食品以及一些经热加工处理的食物，如植物油、脂

肪、炸薯片、面包、饼干、咖啡、奶酪、烟熏制品等^[12,13]。此外，在谷物食品、婴幼儿配方奶粉、肉制品、鱼制品、干果等食品中也检测到 3-MCPD 及其酯。不同食品中 3-MCPD 和 3-MCPDE 的含量统计结果如表 2 所示。

表2 不同食品中3-MCPD和3-MCPDE的含量

Table 2 The contents of 3-MCPD and 3-MCPDE in different foodstuffs

| 类别 | 食品名称 | 3-MCPD 含量/($\mu\text{g}/\text{kg}$) | 3-MCPDE 含量/($\mu\text{g}/\text{kg}$) | 参考文献 |
|------|-------------------|---------------------------------------|--|------|
| 调味品 | 酱油 | 9.08~1 304 | | [1] |
| | 蚝油 | <2.5~61.3 | | [14] |
| | 酱油、老抽、蚝油、鸡肉调味块 | $9.0 \pm 1.5 \sim 122.3 \pm 41.9$ | | [15] |
| 油 | 葵花籽油 | 20~440 | | [16] |
| | 玉米油 | 50~370 | | [16] |
| | 棕榈油 | | 2 630 | [17] |
| | 榛子油 | 60~212 | | [16] |
| | 榛子油 | | 1 443~1 584 | [18] |
| | 橄榄油 | 160~1 690 | | [16] |
| | 精炼橄榄油 | 94~661 | | [19] |
| | 人造黄油 | 140~1 170 | | [16] |
| | 人造黄油 | 521~2 854 | | [19] |
| | 鱼油 | | <100~16 418 | [20] |
| | 鱼肝油 | | 340~413 | [20] |
| | 磷虾油 | | <100~150 | [20] |
| | 海藻油 | | <100~490 | [20] |
| 谷物食品 | 饼干 | 235~1 531 | | [19] |
| | 面包干 | <10~523 | | [19] |
| | 面包 | <10~296 | | [19] |
| 油炸食品 | 炸薯条 | 133~1 175 | | [19] |
| | 薯片 | | 40~370 | [17] |
| | 炸鲱鱼制品 | | <20~808 | [21] |
| 咖啡 | 咖啡 | 16.15 | 1~390 | [22] |
| | 速溶咖啡 | 6.2~29.0 | | [23] |
| | 咖啡豆 | 4.6~33.5 | | [23] |
| | 咖啡替代品 | 27.8~398.1 | | [23] |
| 婴儿食品 | 婴幼儿配方奶粉 | | 3.4~65.0 | [24] |
| | 婴儿手指食物 (泡芙) | | 2~26.5 | [24] |
| | 婴儿手指食物 (饼干) | | 59.6~102.6 | [24] |
| | 婴幼儿配方奶粉 | | 1.7~362.9 | [25] |
| | 母乳 | | 1.2~71.3 | [25] |
| 罐头食品 | 蔬菜罐头 | $1 \sim 4\ 000 \pm 120$ | | [26] |
| | 鱼罐头 (不含熏鱼罐头) | | <20~685 | [21] |
| | 熏鱼罐头 | <10~50 | <20~146 | [21] |
| | 熏鱼制品 | <10~246 | <20~164 | [21] |
| 烟熏制品 | 红肠、熏鱼、熏肉 | 136.5~495.0 | | [27] |
| | 熏肉 (生香肠、生火腿、乳化香肠) | 2~103 | | [28] |
| 巧克力 | 巧克力 | $30 \pm 10 \sim 1\ 300 \pm 440$ | | [29] |

由表 2 可知，一些植物性食物如炸薯条、薯片等油炸食品，饼干、面包等焙烤食品中都普遍检测到高浓度的 3-MCPD 和 3-MCPDE，这可能是因为在食品加工过程中的高温阶段，食品中的油脂和氯离子发生反应，形成 3-MCPD 和 3-MCPDE。而且，植物油的种类不同，食品中检出 3-MCPD 和 3-MCPDE 的含量有所差别^[18,30]。此外，张璟琳等^[31]对比了餐馆菜肴和食堂菜肴中 3-MCPD 和 3-MCPDE 的含量，得出 3-MCPD 及其酯在菜肴中普遍存在，通过传统烹饪方式产生的 3-MCPD 和 3-MCPDE 的量不同，含量由高到低依次为炸>干锅>炒>烧>炖。

2.2 3-MCPD的非膳食来源

除膳食途径来源外，研究发现，食品接触用纸制品也是 3-MCPD 的重要来源。在食品接触用纸制备过程中纸浆或涂布环节通过使用湿强剂来提高纸张的强度和性能，目前，应用最为广泛的是聚酰胺环氧氯丙烷树脂 (Polyamide-Epichlorohydrin Resin, PAE)，在合成 PAE 树脂的过程中产生环氧氯丙烷，其发生水解反应后生成 3-MCPD^[32]。结合毒理学和膳食暴露数据，德国联邦风险评估

所 (German Federal Institute for Risk Assessment, BfR) 建议纸与纸板的水提取液中 3-MCPD 的检出量不得超过 12 $\mu\text{g/L}$ ^[33]。我国 GB 4806.8-2022《食品安全国家标准 食品接触用纸和纸板材料及制品》中也规定了食品接触用纸和纸板材料及制品中 3-MCPD 的限量 $\leq 12 \mu\text{g/L}$ ^[34]。德国的一项市场调查显示，蛋糕纸、纸吸管、纸碗、厨房纸、餐巾纸等食品接触用纸制品中 3-MCPD 含量超过 BfR 限值^[35]。采用同位素稀释-气相色谱-质谱法对国内 95 批次食品接触用纸制品进行检测，其中 63 批次样品中检测到 3-MCPD，且在厨房纸和甘蔗浆纸制品中 3-MCPD 检出率和超标率较高^[36]。3-MCPD 的健康风险评估显示，对于高暴露消费人群 (P75, P95)，来源于食品接触用纸的 3-MCPD 暴露量均高于 TDI 值^[37]。因此，由食品接触用纸制品中 3-MCPD 带来的食品安全和人群健康风险亟需关注。

此外，饮水中也存在少量的 3-MCPD，其来源是自来水厂和某些食品厂使用含有环氧氯丙烷成分的阴离子交换树脂进行水处理，在饮用水制备时，环氧氯丙烷可与水中的氯离子发生化学反应产生 3-MCPD^[38]。

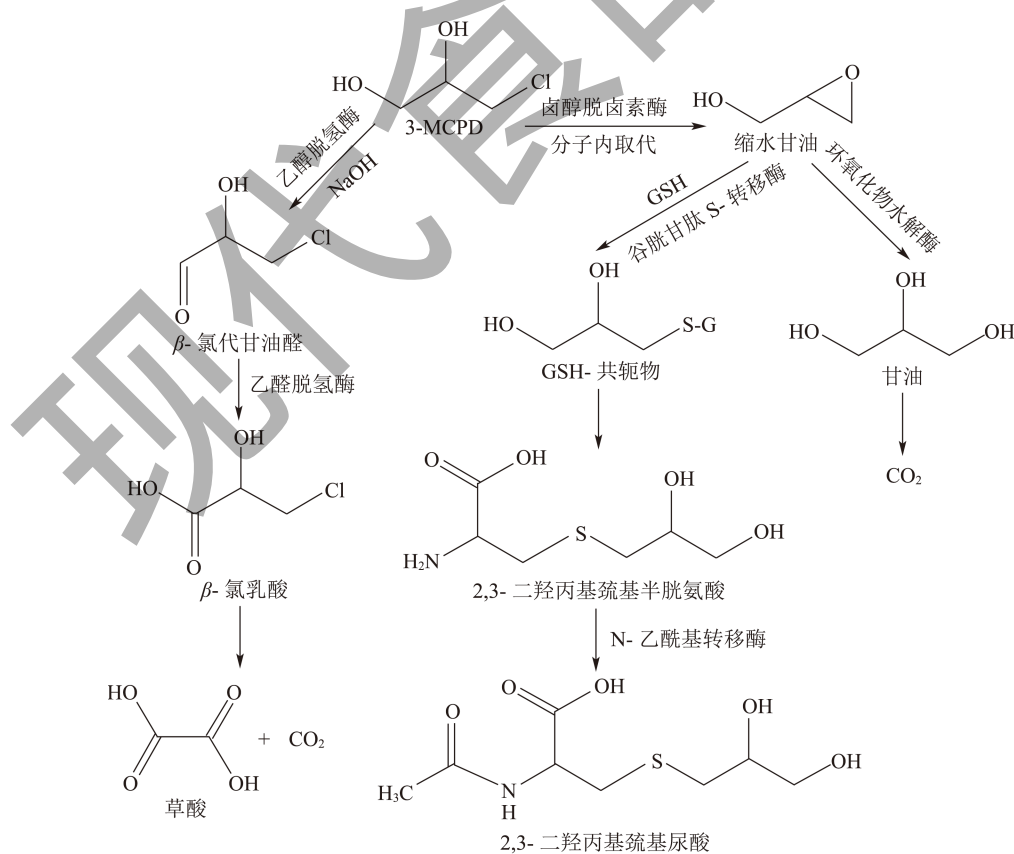


图 2 3-MCPD 的代谢过程

Fig.2 Metabolic pathways of 3-MCPD

3 3-MCPD的毒代动力学

膳食摄入的3-MCPD在胃肠道内被迅速吸收,因为口服该化合物后30 min内血液中3-MCPD的浓度达到峰值^[39]。而且,利用人结肠癌细胞Caco-2模型评估3-MCPD的体外肠道通透性,发现其可通过自由扩散被肠上皮高度吸收^[40]。肖颖等^[41]通过构建3-MCPD(剂量为75 mg/kg)急性暴露大鼠模型,采用毛细管气相色谱-质谱法测定了24 h内生物样本中3-MCPD含量的变化,结果显示,给药15 min后在血液中检出3-MCPD,给药2 h后在血液和主要脏器中其含量相近,表明3-MCPD经口给药后可以迅速吸收入血,并进入体内组织。给药24 h后在脑、肾、肝、睾丸组织中检测到3-MCPD的含量与总给药量的比值在0.2%~0.46%之间,说明3-MCPD可以随着血液循环分布到体内全身的器官和组织中,还能穿过血睾屏障和血脑屏障到达睾丸和脑部。Lv等^[42]采用气相色谱-质谱联用快速、简便、廉价、有效、安全的萃取法测定了20 mg/kg 3-MCPD暴露大鼠24 h内组织中3-MCPD含量的变化,证实了肖颖等^[41]在毒代动力学实验中得出的结论。而且,在大鼠肝、肾和睾丸中3-MCPD的含量保持较高水平,说明啮齿类动物的肝脏、肾脏和睾丸对3-MCPD暴露更加敏感。3-MCPDE进入人体后,在肠道胰脂酶的催化作用下释放出游离的3-MCPD^[6]。一项关于3-MCPDE在大鼠体内的代谢转化规律研究结果显示,3-MCPD双酯在胃肠道中经酶促水解后生成3-MCPD并分布到血液、组织器官中,而且3-MCPD双酯相对于3-MCPD的口服生物利用度为86%^[39]。目前,BfR和EFSA在对3-MCPDE进行人体膳食暴露评估时,均作出了3-MCPDE在生物体内100%转化为3-MCPD的假定^[43]。

3-MCPD的代谢途径有两条^[7,44,45],如图2所示。一是脱氯形成缩水甘油,随后在环氧化物水解酶的作用下形成甘油,或与谷胱甘肽(Glutathione, GSH)结合形成2,3-二羟丙基巯基尿酸,由尿液排出;二是通过氧化形成 β -氯代甘油醛,进一步被氧化成 β -氯代乳酸,最终转化为草酸和CO₂。肖颖等^[41]的研究指出3-MCPD主要经肾脏排泄,给药24 h后,3-MCPD经尿液排出的量约10%,经胆汁和粪便排出的量<1%,说明3-MCPD主要是以代谢物的形式而不是原形物的形式排出体外。早在四十多年前,研究者利用^[14C]3-MCPD或^[36Cl]3-MCPD

探讨了3-MCPD在大鼠体内的代谢,在尿液中检测到放射性标记的3-MCPD(≈剂量的8.5%) and β -氯乳酸(≈剂量的23%),以及在呼出的空气中检测到CO₂(≈剂量的30%)^[46,47]。此外,还检测了2,3-二羟丙基巯基半胱氨酸和2,3-二羟丙基巯基尿酸(2,3-Dihydroxypropyl Mercapturic Acid, DHPMA)。在对大鼠进行为期90 d的研究中,通过检测尿液的代谢物发现29.5 mg/kg 3-MCPD给药后雄性大鼠尿液中3-MCPD、DHPMA和 β -氯乳酸的平均排出量分别为2.6%、12.5%和0.9%,雌性大鼠分别为5.8%、7.3%和1.7%^[48]。Bergau等^[49]对12名成年人的尿液中排出 β -氯乳酸的量进行了检测,其平均值仅为摄入3-MCPD剂量的0.28%,这可能是由于3-MCPD通过其它下游代谢途径排出体外,例如转化为草酸盐,CO₂和氯化物。据报道,3-MCPD诱导产生的肾脏和睾丸毒性可能与其代谢过程中产生的代谢物有关。 β -氯代甘油醛能抑制糖酵解酶甘油醛-3-磷酸脱氢酶和磷酸丙糖异构酶,所以3-MCPD摄入后其代谢产物可以抑制糖酵解过程,致使能量的产生减少,引起睾丸和肾脏毒性^[44,50]。此外,草酸的积累会加快肾脏发生病变。

4 3-MCPD的毒性及其机制

据文献报道,3-MCPD具有多种毒性作用。下文主要从一般毒性、肾毒性、肝毒性、生殖毒性、免疫毒性、神经毒性、致癌性和其它毒性8个方面论述3-MCPD对机体的危害。

4.1 一般毒性

急性经口毒性研究显示,成年雄性大鼠3-MCPD半数致死剂量(Median Lethal Dose, LD50)为150 mg/kg, ICR小鼠为190.7 mg/kg, F344雌性大鼠每周给药5 d的LD50为40 mg/kg^[37]。在大、小鼠的急性和亚急性毒性试验中发现,肾脏和肝脏是3-MCPD毒性作用的靶器官。剂量 \geq 263.88 mg/kg的3-MCPD染毒24 h后, ICR小鼠出现体质量下降,肾体比增加,后肢僵硬、伸直以及尾僵直等症状,病理学检查观察到肝细胞肿胀和肝窦充血^[51]。Mahmoud等^[52]研究发现60 mg/kg 3-MCPD染毒7 d导致雄性白化大鼠急性肾损伤,具体表现为血清肌酐和尿素氮水平增加,伴有水样变性,近曲小管细胞坏死和脱落,远曲小管尿管型和间质炎症细胞浸润。一项为期13周的亚慢性毒性研究显示,

3-MCPD 在雄性和雌性 B6C3F1 小鼠中未观察到的不良反应水平分别为 18.05 和 15.02 mg/kg/d^[53]。剂量 $\geq 90 \mu\text{g/mL}$ 的 3-MCPD 暴露 13 周引起雄性 F344 和 Zucker 大鼠体质量下降、肾脏相对质量增加, 诱导贫血和附睾管上皮细胞坏死^[54]。雄性生殖器官也是 3-MCPD 毒性作用的靶器官。Moustafah 等^[55]通过建立大鼠染毒亚急性和慢性毒性模型, 探究了 3-MCPD (剂量为 3、7.5 和 15 mg/kg) 染毒 30 d 和 90 d 对雄性大鼠生殖器官的影响, 发现 3-MCPD 暴露导致大鼠不育, 影响精子活力, 诱导睾丸变性和附睾病变。慢性毒性试验发现, 400 $\mu\text{g/mL}$ 3-MCPD 暴露 2 年引起 Sprague-Dawley 大鼠体质量下降、饮水量降低, 肾小管癌和睾丸间质细胞肿瘤的发生率增加^[56]。

4.2 肾毒性

肾脏是 3-MCPD 毒性作用的主要靶器官。体内啮齿动物模型研究已经证实 3-MCPD 暴露对肾脏造成各种可能的不良结果, 包括肾脏重量增加、肾小管增生、肾小管坏死和慢性进行性肾病等^[7,45]。Liu 等^[57]使用小鼠模型对 3-MCPD 肾毒性展开研究, 观察到剂量 $\geq 75 \text{ mg/kg}$ 的 3-MCPD 致使小鼠出现包括竖毛、共济失调、侧行、呼吸困难和虚弱等异常行为或死亡。Mahmoud 等^[52]发现连续 7 d 给药 60 mg/kg 3-MCPD 导致雄性白化大鼠急性肾衰竭。Jin 等^[58]采用 3-MCPD 溶液连续灌胃雄性 Sprague-Dawley 大鼠 28 d 探究 3-MCPD 的毒性效应, 证明 15、30 和 40 mg/kg 的 3-MCPD 诱导肾体比、血清肌酐和尿素氮水平增加, 提示大鼠肾功能损伤。Zhong 等^[59]的研究也证实了 3-MCPD 暴露会对肾脏产生一定的损伤效应, 组织病理学显示灌胃 30 mg/kg 3-MCPD 致使肾小球萎缩, 肾小管管腔增大, 肾小管上皮细胞轻微脱落。另一项研究显示 45 mg/kg 3-MCPD 致使肾小球和肾小管结构受损严重, 表现为肾小管上皮细胞脱落、肾小管间质可见炎性细胞浸润、以及肾小球内嗜酸性粒细胞增多^[60]。

随着研究的不断深入, 3-MCPD 的肾毒性机制受到许多研究学者的关注, 主要包括抑制糖酵解和能量的产生^[50]、氧化应激^[61]、线粒体损伤^[6,62]、细胞凋亡^[63]、自噬^[59]、细胞坏死^[57]和焦亡^[11]等。基于蛋白质组学技术, Jin 等^[58]指出 30 mg/kg 3-MCPD 暴露诱导大鼠肾脏中参与氧化磷酸化、氧化应激、细胞凋亡和自噬等途径的蛋白质, 以及与碳水化合物、氨基酸、脂质代相关的酶发生改变。Wei 等^[60]从脂质组学角度揭示了 3-MCPD 肾毒性的机制, 30 和

45 mg/kg 3-MCPD 暴露 28 d 后, 通过干扰大鼠肾组织内甘油磷脂代谢和鞘脂代谢, 导致氧化应激的发生, 影响线粒体和内质网等细胞器的正常功能, 最终引起肾损伤。大量研究表明, 3-MCPD 诱导的肾损伤与线粒体有关。线粒体稳态 (包括线粒体介导的凋亡、线粒体裂变和融合、线粒体生物合成和线粒体自噬) 对于维持正常的肾功能至关重要。Nazari 等^[64]报道 3-MCPD (浓度为 0.01~2 mmol/L) 诱导肾细胞内活性氧 (Reactive Oxygen Species, ROS) 水平升高, 线粒体膜电位丧失和线粒体氧化磷酸化系统损伤, 导致线粒体功能受损, 最终激活细胞死亡信号。Peng 等^[65]证实浓度 $\leq 5 \text{ mmol/L}$ 的 3-MCPD 处理人胚肾细胞 24 h 后, 导致 B 细胞淋巴瘤 2 (B-Cell Lymphoma-2, Bcl-2) 的表达下调, 诱导线粒体释放细胞色素 C, 随后激活下游 Caspases 级联反应, 最终引起细胞凋亡。由此可见, 高浓度 (mmol/L 级别) 的 3-MCPD 暴露会在体外产生肾毒性。在此基础上, 为进一步探究 3-MCPD 诱导肾细胞凋亡的机制, Jin 等^[62]构建了 3-MCPD (浓度 $\leq 10 \text{ mmol/L}$) 诱导人胚肾细胞产生毒性的模型, 发现肝激酶 B1 (Liver Kinase B1, LKB1) / 腺苷酸活化蛋白激酶 α (AMP-Activated Protein Kinase α , AMPK α) 信号通路和线粒体分裂 / 融合动力学参与调控 3-MCPD 诱导的肾细胞凋亡。而且, AMPK / 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (Mammalian Target of Rapamycin, mTOR) 信号通路介导的自噬在一定程度上改善了 3-MCPD 所致的细胞凋亡^[66]。Zhong 等^[63,67]通过建立 3-MCPD (剂量为 15、30 和 40 mg/kg) 诱导大鼠肾损伤和 10 mmol/L 3-MCPD 诱导人胚肾细胞产生毒性的模型, 揭示了内质网应激在 3-MCPD 诱导的线粒体功能障碍和肾细胞凋亡中的作用机制, 抑制内质网应激可以通过调节线粒体裂变 / 融合和 Ca^{2+} 稳态来改善 3-MCPD 诱导的细胞凋亡和肾损伤。最近的一项研究显示 15 和 30 mg/kg 3-MCPD 诱导的小鼠肾线粒体损伤还与昼夜节律有关, 其可能通过下调昼夜节律蛋白脑和肌肉芳香烃受体核转样蛋白 1 (Brain and Muscle Arnt-Like 1, BMAL1) 的表达来抑制沉默信息调控因子 3 (Silent Information Regulator 3, SIRT3) / 超氧化物歧化酶 2 (Superoxide Dismutase 2, SOD2) 通路, 进而诱导肾细胞中的线粒体损伤^[6]。有研究表明 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 (NOD-Like Receptor Thermal Protein Domain Associated Protein 3, NLRP3) 炎症小体的激活介导

了3-MCPD暴露诱导的肾细胞焦亡^[57]。张冉冉^[11]证实29.4 mg/kg 3-MCPD暴露28 d引起的小鼠肾损伤在一定程度上可以被人参皂苷Rb1缓解,并通过激活线粒体自噬进而抑制NLRP3炎症小体的激活,最终改善肾细胞焦亡。综上,体内和体外研究证实3-MCPD肾毒性涉及的机制众多,其中线粒体在3-MCPD诱导的肾细胞凋亡和肾损伤中扮演重要角色。然而,关于3-MCPD肾损害的早期诊断和有效干预还缺乏更多的实验数据和理论支撑,有待进一步深入研究。

4.3 肝毒性

肝脏是3-MCPD急性毒性作用的靶器官。研究表明,暴露于36和72 mg/kg的3-MCPD会引起大鼠肝脏的重量增加,导致肝肿大,血清中谷丙转氨酶和总胆红素水平升高,提示肝脏受损^[68]。Braeuning等^[69]对雄性Wistar大鼠进行为期28 d的重复给药研究,在蛋白质组水平揭示了糖酵解的抑制和氧化应激是3-MCPD诱导肝毒性的潜在机制。另外,值得注意的是,3-MCPD暴露引起肝脏、肾脏和睾丸组织中内源性抗氧化蛋白DJ-1的表达失调^[69]。随后,Buhrke等^[70]利用二维凝胶电泳和蛋白质组学技术深入探讨了DJ-1失调的机制,发现这种失调是由于DJ-1的一个保守的、具有氧化还原活性的半胱氨酸残基(Cysteine Residue 106)氧化成半胱氨酸磺酸,致使DJ-1的功能丧失。而且,3-MCPD可能通过诱导ROS的生成,进而引发DJ-1的过度氧化,说明氧化的DJ-1具有作为3-MCPD毒性生物标志物的潜力^[70]。Nazari等^[64]研究了3-MCPD对Wistar大鼠肝脏中分离的肝细胞毒性的影响,发现3-MCPD诱导的细胞毒性与ROS水平的升高,线粒体膜电位的丧失,以及细胞凋亡信号的激活有关。此外,Lu等^[71]以HepG2细胞为研究对象,发现3-MCPD可以通过抑制溶酶体的功能来阻断自噬通量,从而引起肝损伤。

4.4 生殖毒性

据报道,3-MCPD能靶向作用于睾丸和附睾,并且可以穿过血睾屏障直接作用于睾丸,造成雄性生殖损伤^[44]。3-MCPD暴露引起雄性睾丸和附睾出现病理学损伤,36和72 mg/kg 3-MCPD暴露的雄性大鼠表现出睾丸和附睾萎缩,生精小管直径减少,生殖细胞丢失或脱落,附睾头可见核固缩、空泡化等上皮细胞凋亡,附睾尾导管直径减少和萎缩等症

状^[72]。在长期喂养研究中,重复口服低至2 mg/kg的3-MCPD可引起雄性大鼠睾丸萎缩和动脉炎^[61]。此外,还观察到睾丸间质细胞瘤的发病率增加^[56]。3-MCPD暴露还会对精子造成损伤,降低哺乳动物的雄性生育力,其特征是精子数量减少,精子活性和运动能力下降,畸形率增加^[44,72,73],而且3-MCPD引起的生精障碍是不可逆的^[68]。Kwack等^[74]探讨了3-MCPD对男性生育力的影响,发现3-MCPD诱导精子活力、交配指数、生育指数和幼仔存活数明显下降,并呈陡峭的剂量反应曲线。

研究表明,性激素紊乱在3-MCPD诱导的生殖毒性中起着重要作用。睾丸最主要的一个功能是睾丸间质细胞能够产生睾酮,睾酮有助于维持正常的雄性生理功能,体外研究发现3-MCPD能抑制大鼠睾丸间质瘤细胞R2C的活性,且影响细胞孕酮的合成^[75]。姚紫兰等^[44]发现10 mg/kg 3-MCPD暴露12周后会引发小鼠血清中卵泡刺激素和睾酮下降,促黄体素和抑制素升高,导致体内激素环境紊乱,影响精子生成过程进而造成精子质量下降和睾丸损伤。然而,关于3-MCPD引起的性激素紊乱的研究结果有所不同。Xing等^[68]发现3-MCPD暴露4周后导致大鼠血清睾酮水平降低,孕酮水平增加,而对促性腺激素、卵泡刺激素和促黄体素的水平没有影响;恢复7周后,睾酮和孕酮水平恢复正常,但仍存在睾丸萎缩、精子数量和活力下降以及畸形率增加,说明3-MCPD对生殖能力造成不可逆的损伤,且与性激素变化无关。由此推测,3-MCPD对精子发生的损害并不完全依赖于性激素水平的变化。另一项研究指出3-MCPD可能通过抑制减数分裂调节因子的分泌和干扰支持细胞中的睾酮信号传导而损害精子发生^[72]。

另一方面,3-MCPD生殖毒性的机制与精子生成过程中的氧化应激和代谢酶的抑制有关。据报道,3-MCPD诱导代谢途径的改变,特别是糖酵解,因为这是精子生成过程所需的能量来源。Jiang等^[76]发现3-MCPD能抑制睾丸中的乳酸脱氢酶活性,导致能量的生成减少,不足以支撑精子生成。而且,3-MCPD会扰乱抗氧化系统,导致睾丸组织中GSH、氧化型谷胱甘肽(Glutathione Disulfide, GSSG)和SOD活性降低,8-羟基脱氧鸟苷(8-Hydroxy-2'-deoxyguanosine, 8-OHdG)水平增加。Sawada等^[77]利用蛋白质组学技术证实抑制糖酵解是睾丸器官损伤的机制之一,并且3-MCPD能够

显著增加氧化应激的标志物 DJ-1 蛋白的量。Buhrke 等^[70]也得到了相同的结果, 得出 DJ-1 可能是 3-MCPD 毒性作用的生物标志物。另一项研究显示核因子 -E2 相关因子 2 (Nuclear Factor E2-Related Factor 2, Nrf2) 信号参与介导 3-MCPD 诱导的氧化应激反应^[78], Moustafah 等^[55]证实 Nrf2 的表达失调与睾丸损伤和不孕症相关。3-MCPD 暴露还引起丝裂原活化蛋白激酶 (Mitogen-Activated Protein Kinase, MAPK) 信号通路蛋白的磷酸化表达上调以及 p53 表达下调, 造成睾丸细胞凋亡和生精障碍^[76]。此外, 3-MCPD 还可以通过降低附睾尾 H⁺-ATPase 的表达引起 pH 值的改变, 从而干扰精子成熟和运动能力^[74]。除了诱导男性生殖毒性外, 3-MCPD 暴露会诱导卵巢毒性。Cai 等^[79]利用黑腹果蝇模型评估了 3-MCPD 的毒性作用, 发现浓度 ≤10 mmol/L 时, 3-MCPD 以剂量依赖的方式引起果蝇存活率下降, 并表现出女性生殖障碍和发育迟缓, 这可能是通过诱导过度的氧化应激引起的。综上, 3-MCPD 引起生殖毒性的机制尚未完全阐明, 还需进一步的深入研究, 以期发现 3-MCPD 诱导生殖毒性的靶点提供数据支持。

4.5 免疫毒性

3-MCPD 暴露导致的免疫毒性已被证实。Lee 等^[80]评价 3-MCPD 对雌性 Balb/c 小鼠的免疫毒理学作用, 发现 100 mg/kg 3-MCPD 暴露诱导胸腺重量、脾脏和胸腺细胞数减少, 并降低自然杀伤细胞的活性。进一步研究发现其诱导的胸腺萎缩可能是 CD4⁺CD8⁺ 胸腺细胞亚群减少和细胞凋亡变化的结果^[81]。Byun 等^[82]研究报告 3-MCPD 能够在体外降低小鼠脾细胞和腹膜巨噬细胞的功能, 表现在抑制刀豆蛋白 A (Concanavalin A, Con A)、CD3 抗体和脂多糖诱导的脾细胞增殖, 降低脾细胞细胞因子干扰素 - γ (Interferon- γ , IFN- γ)、白细胞介素 -4 (Interleukin-4, IL-4) 和 IL-10 的含量, 以及抑制腹腔巨噬细胞内一氧化氮 (Nitric Oxide, NO) 和肿瘤坏死因子 α (Tumor Necrosis Factor- α , TNF- α) 的产生。Guan 等^[83]发现 3-MCPD 可以显著抑制 Con A 诱导的 T 细胞增殖, 以及 Th1/Th2 细胞因子 (包括 IL-2、IL-4、IL-6 和 IFN- γ) 的产生, 这种作用可能通过抑制 Ca²⁺/钙调素 (Calmodulin, CaM) /核因子 - κ B (Nuclear Factor- κ B, NF- κ B) 和 Ca²⁺/CaM/钙调磷酸酶 (Calcineurin, CaN) /活化 T 细胞核因子 (Nuclear Factor of Activated T Cells, NFAT) 信号通路来介导的。

4.6 神经毒性

摄入的 3-MCPD 不仅广泛分布在体液中, 而且能穿过血脑屏障^[38]。研究表明, 高浓度 (mmol/L 级别) 的 3-MCPD 暴露会在体外产生神经毒性, 而且, 长期暴露于 3-MCPD 会对实验动物造成神经毒性和神经行为影响, 例如前肢和后肢麻痹^[84,85]。然而, Kim 等^[84,85]研究显示 3-MCPD 在低浓度 (0.1~100 μ mol/L) 水平下不会引起体外神经毒性, 而且, 在连续 11 周暴露于 30 mg/kg 3-MCPD 的大鼠中未观察到神经行为的缺陷, 说明 3-MCPD 诱导的神经毒性可能与暴露的剂量有关。Lee 等^[86]使用 B6C3F1-non-Tg *rasH2* 小鼠进行为期 28 d 的毒性研究, 在剂量 ≥50 mg/kg 3-MCPD 处理的小鼠中观察到脑组织空泡化以及坐骨神经的轴突病变, 外观呈空泡。目前, 关于其毒性的详细机制知之甚少。据报道, 3-MCPD 诱导的最早神经毒性的改变局限于小鼠和大鼠的星形胶质细胞^[87], 并通过体外抑制葡萄糖代谢诱导神经毒性^[86,88]。一项研究显示在 10 和 30 mg/kg 3-MCPD 的剂量下, 持续给药 13 周后, 大鼠大脑皮层和纹状体中两种神经毒性亚型神经一氧化氮合酶 (Nitric Oxide Synthase, NOS) 和诱导型 NOS 的表达异常, 得出的结论是 3-MCPD 诱导的神经毒性作用可能与 NO 信号途径紊乱有关^[85]。另一项研究显示亚慢性 3-MCPD 暴露可以诱导 Wistar 白化大鼠脑组织发生细胞凋亡^[89]。综上, 3-MCPD 所致的神经毒性及其相关机制还需深入研究。

4.7 致癌性

有研究表明 3-MCPD 可使实验动物致癌, 通过饮用水给予 F344 大鼠 3-MCPD 会增加两性肾小管肿瘤的发生率^[90]。一项为期 2 年的饮用水给药 Sprague-Dawley 大鼠研究显示, 给予 400 μ g/mL 3-MCPD 的雄性大鼠同时发生肾小管腺瘤或癌和睾丸间质细胞, 雌性大鼠肾小管腺瘤发生率增加, 说明 3-MCPD 具有明显的致癌性^[56]。然而, 在不同品系小鼠的研究中得出了不同的结果, 剂量为 30、100 和 300 μ g/mL 的 3-MCPD 通过饮用水连续给药 B6C3F1 小鼠 100 d, 然后再给予 200 μ g/mL 持续到 104 周, 组织病理学未发现 3-MCPD 引起肾脏病变, 以及肿瘤性或非肿瘤性的变化^[91]。此外, Lee 等^[92]对 CB6F1-*rasH2* 转基因小鼠进行了 3-MCPD 26 周喂养实验, 发现 3-MCPD 在实验剂量下没有表现出潜在的致癌性。综上, 3-MCPD 的潜在致癌性可

能具有品系和物种特异性。而且,尚没有足够的临床证据表明 3-MCPD 直接导致人类恶性肿瘤的发生,但 3-MCPD 存在诱发哺乳动物发生癌变的可能。

4.8 其它毒性

心脏也是 3-MCPD 毒性作用的靶器官。Lee 等^[86]报道 100 mg/kg 3-MCPD 暴露 28 d 会导致小鼠心肌病的发生,组织病理学特征表现为心肌纤维的空泡化和变性,并伴有单核细胞浸润。Schultrich 等^[93]通过蛋白质组学技术揭示了葡萄糖代谢和脂肪酸代谢等能量代谢的改变以及氧化应激可能是 3-MCPD 引起心脏毒性的机制,且氧化应激标志物 DJ-1 蛋白表达显著失调。Yi 等^[94]通过构建 3-MCPD (质量浓度为 2 $\mu\text{g/mL}$) 损伤人脐静脉内皮细胞模型,发现 3-MCPD 通过激活 AMPK/mTOR/Unc-51 样激酶 1 (Unc-51-Like Kinase 1, ULK1) 信号途径介导的自噬和铁死亡,进而诱导血管内皮细胞损伤。

3-MCPD 具有遗传毒性。Turkez 等^[95]以人原代血细胞为模型,发现浓度为 11.12 mg/L 的 3-MCPD 处理 72 h 后引起细胞活力下降,总抗氧化能力降低,而丙二醛水平、染色体畸变率和 8-OHdG 水平升高,表明 3-MCPD 能诱导细胞毒性、遗传毒性和氧化损伤。多项体外遗传毒性试验(包括艾姆斯沙门氏菌/微粒体诱变、姐妹染色单体交换和小鼠淋巴瘤试验)证实 3-MCPD 具有遗传毒性或致突变性^[96,97]。在肾细胞上进行的碱性彗星试验也证实 3-MCPD 会造成 DNA 损伤以及遗传毒性^[95]。相反,体内试验表明 3-MCPD (剂量 ≤ 125 mg/kg,腹腔注射)在 BalbC 小鼠中没有诱导遗传毒性^[98]。在另一项研究中,F344 *gpt* delta 大鼠以 40 mg/kg 3-MCPD 的剂量口服给药 4 周后,未观察到与遗传毒性有关的指标变化^[99]。目前,3-MCPD 导致的体外阳性和体内阴性情况可以通过底物通道效应来解释^[100],但有关 3-MCPD 诱导遗传毒性的机制还需进一步的探索。

此外,3-MCPD (浓度为 2.5 和 5 mmol/L) 暴露可能通过影响与成肌分化相关的调节因子的表达来抑制骨骼肌细胞成肌分化^[101]。20 mg/kg 3-MCPD 暴露 8 周后会对雄性 Wistar 大鼠的肠黏膜造成损害,并改变肠道菌群的多样性和组成^[102],这也可能是其诱导产生毒性的原因。

5 结论与展望

3-MCPD 作为典型的氯丙醇类食品污染物,以游离或酯结合的形式存在于多种食品中,尤其是食

用油和各种热加工食品。由于它们经常被公众接触,导致 3-MCPD 得以长期对人体构成潜在的健康风险。因此,有必要深入研究 3-MCPD 的毒性及相关机制,以制定有效的预防或治疗策略,这对于保护人类免受 3-MCPD 毒性作用具有重要意义。目前,关于 3-MCPD 的毒理研究尽管取得了一定的成果,但是对于 3-MCPD 在哺乳动物体内的代谢过程、毒性及其作用机制的研究尚不完全清楚,今后可以从以下 4 个方面进行深入:(1) 3-MCPD 在生物体内尤其是人体内的代谢和毒性作用机制的研究仍需进一步的深入和拓展;(2) 3-MCPD 的毒性机制尚不完全清楚,研究证实 3-MCPD 对生物体具有肾毒性、肝毒性、生殖毒性、免疫毒性、神经毒性、致癌性和其它毒性,其可能是通过抑制糖酵解和能量的产生、氧化应激、引起线粒体损伤、诱导细胞死亡(包括细胞凋亡、坏死、自噬、焦亡)等发挥作用的,目前尚不清楚 3-MCPD 在机体内是否存在特异性的受体,3-MCPD 发挥毒性作用的首要靶点尚未明确,仍需进一步探讨;(3) 体外试验得出的 3-MCPD 诱导细胞毒性的分子机制与动物中毒病症发生机制的内在联系仍需要阐明;(4) 3-MCPD 污染广泛且无法避免,如何干预和降低 3-MCPD 对机体的毒害作用,以及在保证高温加工食品理想的感官属性基础上,采取怎样的措施能大幅度降低食品中 3-MCPD 的含量。

参考文献

- [1] TANG Y Y, YANG G X, LIU X X, et al. Rapid sample enrichment, novel derivatization, and high sensitivity for determination of 3-chloropropane-1,2-diol in soy sauce via high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry [J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2023, 71(41): 15388-15397.
- [2] CHENG W W, ZHANG Q Y, WU D, et al. A facile electrochemical method for rapid determination of 3-chloropropane-1,2-diol in soy sauce based on nanoporous gold capped with molecularly imprinted polymer [J]. *Food Control*, 2022, 134: 108750.
- [3] GB 2762-2022,食品安全国家标准 食品中污染物限量[S].
- [4] MIHALACHE O A, DALL'ASTA C. Food processing contaminants: dietary exposure to 3-MCPD and glycidol and associated burden of disease for Italian consumers [J]. *Environmental Research*, 2023, 234: 116559.
- [5] 上官佳,吴海智,梁军,等.婴幼儿乳粉中新兴持久性有机污染物的来源、检测技术及污染水平研究进展[J].食品

- 与机械,2023,39(2):227-235.
- [6] GUAN S, WANG Z Y, ZHANG R R, et al. 3-MCPD induced mitochondrial damage of renal cells via the rhythmic protein BMAL1 targeting SIRT3/SOD2 [J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2023, 71(39): 14351-14364.
- [7] FATTORE E, LANNO A, DANIELI A, et al. Toxicology of 3-monochloropropane-1,2-diol and its esters: a narrative review [J]. *Archives of Toxicology*, 2023, 97(5): 1247-1265.
- [8] International Agency for Research on Cancer (IARC). Agents Classified by the IARC Monographs [M]. Lyon: IARC, 2019.
- [9] KNUTSEN H K, ALEXANDER J, LARS BARREGÅRD, et al. Update of the risk assessment on 3-monochloropropane diol and its fatty acid esters [J]. *EFSA Journal*, 2018, 16(1): 5083.
- [10] 钱国庆,刘莉,郑会民,等.3-氯-1,2-丙二醇毒性研究进展[J].*国外医学(卫生学分册)*,2006,3:139-143.
- [11] 张冉冉.人参皂苷Rb1通过线粒体自噬缓解3-氯-1,2-丙二醇诱导的肾细胞焦亡[D].长春:吉林大学,2023.
- [12] PUTRA S S, BASIRUN W J, ELGHARBAWY A A M, et al. 3-Monochloropropane-1,2-diol (3-MCPD): a review on properties, occurrence, mechanism of formation, toxicity, analytical approach and mitigation strategy [J]. *Journal of Food Measurement and Characterization*, 2023, 17(4): 3592-3615.
- [13] JĘDRKIEWICZ R, KUPSKA M, GŁOWACZ A, et al. 3-MCPD: a worldwide problem of food chemistry [J]. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 2016, 56(14): 2268-2277.
- [14] 李韵仪,刘梅,杜敏仪,等.同位素内标气相色谱-质谱法测定蚝油中2种氯丙醇含量[J].*现代食品*,2022,28(20):179-181,190.
- [15] WONG S F, LEE B Q, LOW K H, et al. Estimation of the dietary intake and risk assessment of food carcinogens (3-MCPD and 1,3-DCP) in soy sauces by Monte Carlo simulation [J]. *Food Chemistry*, 2020, 311: 126033.
- [16] GÜNDÜZ A, CEYLAN M, BAŞTÜRK A. 3-MCPD and glycidol levels in edible oils and fats obtained from local markets in Türkiye [J]. *Grasas Y Aceites*, 2023, 74(2): e501.
- [17] QUEK W P, ONG Y H, YAP M K K, et al. The effects of quality changes in vegetable oils on the formation and absorption of monochloropropanediol esters (MCPDE) and glycidyl esters (GE) during deep-frying of potato chips [J]. *Food Control*, 2023, 149: 109699.
- [18] CEYLAN M M, BAŞTÜRK A. Thermal oxidation, 3-MCPD and glycidyl esters formation in hazelnut oil enriched with natural extracts during French fries production [J]. *Journal of Food Measurement and Characterization*, 2023, 17(1): 33-45.
- [19] DI CAMPI E, DI PASQUALE M, CONI, E. Contamination of some foodstuffs marketed in Italy by fatty acid esters of monochloropropanediols and glycidol [J]. *Food Additives and Contaminants Part A-Chemistry Analysis Control Exposure & Risk Assessment*, 2020, 37(5): 753-762.
- [20] BEEKMANN K, SLOOT S J, OEY S B, et al. MCPD esters and glycidyl esters in food supplements of fish oils, algae oils, and krill oils [J]. *Food Control*, 2022, 136: 108865.
- [21] OSTERMEYER U, MERKLE S, KARL H, et al. Free and bound MCPD and glycidyl esters in smoked and thermally treated fishery products of the German market [J]. *European Food Research and Technology*, 2021, 247(7): 1757-1769.
- [22] GAO B Y, LI Y F, HUANG G R, et al. Fatty acid esters of 3-monochloropropanediol: a review [J]. *Annual Review of Food Science and Technology*, 2019, 10: 259-284.
- [23] SADOWSKA-ROCIK A, CIESLIK E. Assessment of 3-MCPD levels in coffee and coffee substitutes by simplified QuEChERS method [J]. *Journal of Consumer Protection and Food Safety*, 2015, 10(2): 117-122.
- [24] NGUYEN K H, FROMBERG A. Monochloropropanediol and glycidyl esters in infant formula and baby food products on the Danish market: Occurrence and preliminary risk assessment [J]. *Food Control*, 2020, 110: 106980.
- [25] LI S H, LI J H, FENG S W, et al. Headspace solid-phase microextraction and on-fiber derivatization for the determination of 3-/2-MCPDE and GE in breast milk and infant formula by gas chromatography tandem mass spectrometry [J]. *LWT*, 2022, 154: 112575.
- [26] TAGHIZADEH S F, REZAEI R, AZIZI M, et al. Occurrence of 3-monochloropropane-1,2-diol (3-MCPD) in canned vegetables: a probabilistic assessment of health risk for Iranian consumers [J]. *Journal of Food Composition and Analysis*, 2023, 115: 104993.
- [27] QIN Z N, DING J, YU Q W, et al. A boronic acid-modified C₆₀ derivatization reagent for the rapid detection of 3-monochloropropane-1,2-diol using matrix-assisted laser desorption/ionization-mass spectrometry [J]. *Rapid Communications in Mass Spectrometry*, 2021, 35(19): e9169.
- [28] JIRA W. 3-Monochloropropane-1,2-diol (3-MCPD) in smoked meat products-investigation of contents and estimation of the uptake by the consumption of smoked meat products [J]. *Fleischwirtschaft*, 2010, 90(8):115-118.
- [29] TAGHIZADEH SF, IRANMANESH O, TSITSIMPIKOU C, et al. Determination of 3 monochloropropane-1,2-diol (3-MCPD) level in chocolate: a probabilistic health risk assessment for Iranian consumers [J]. *Journal of Food Composition and Analysis*, 2024, 125: 105800.
- [30] SHI R R S, SHEN P, YU W Z, et al. Occurrence and dietary exposure of 3-MCPD esters and glycidyl esters in domestically and commercially prepared food in

- Singapore [J]. *Foods*, 2023, 12(23): 4331.
- [31] 张璟琳,刘廷竹,黄明泉,等.菜肴中3-氯-1,2-丙二醇及其酯的含量分析[J].*食品科学*,2020,41(8):308-314.
- [32] 曾莹,陈燕芬,黄巧,等.气-质联用测定食品接触用纸制品中氯丙醇的迁移量[J].*现代食品科技*,2021,37(6):312-319.
- [33] German Federal Institute for Risk Assessment. Paper and board for food contact, XXXVI [EB/OL]. (2023-02-01) [2024-01-29]. <https://www.bfr.bund.de/cm/349/XXXVI-Paper-and-Board-for-Food-Contact.pdf>
- [34] 中华人民共和国国家卫生健康委员会,国家市场监督管理总局.GB 4806.8-2022,食品安全国家标准 食品接触用纸和纸板材料及制品[S].2023.
- [35] KORTE R, SCHULZ S, BRAUER B. Chloropropanols (3-MCPD, 1,3-DCP) from food contact materials: GC-MS method improvement, market survey and investigations on the effect of hot water extraction [J]. *Food Additives and Contaminants Part A-Chemistry Analysis Control Exposure & Risk Assessment*, 2021, 38(6): 904-913.
- [36] 杜恣闲,郑建莉,谢恺,等.龙岩市市售食品接触用纸制品氯丙醇残留情况调查[J].*海峡预防医学杂志*,2023, 29(3):76-78.
- [37] 钟怀宁.食品接触用纸制品中氯丙醇污染物释出分析技术和健康风险评估研究[D].广州:暨南大学,2021.
- [38] 曲花玲,刘晓芳.3-氯-1,2-丙二醇的毒理学研究进展[J].*毒理学杂志*,2010,24(2):166-169.
- [39] ABRAHAM K, APPEL K E, BERGER-PREISS E, et al. Relative oral bioavailability of 3-MCPD from 3-MCPD fatty acid esters in rats [J]. *Archives of Toxicology*, 2013, 87: 649-659.
- [40] ARAUJO M, BEEKMAN J K, MAPA M S T, et al. Assessment of intestinal absorption/metabolism of 3-chloro-1,2-propanediol (3-MCPD) and three 3-MCPD monoesters by Caco-2 cells [J]. *Toxicology in Vitro*, 2020, 67: 104887.
- [41] 肖颖,周媛,罗仁才,等.3-氯-1,2-丙二醇在大鼠体内的吸收、分布和排泄[J].*中国预防医学杂志*,2003,37(6):426-428.
- [42] LV L, SU H, CHEN S B, et al. Determination of 3-chloro-1,2-propanediol in biological samples by quick-easy-cheap-effective-rugged-and-safe extraction coupled with gas chromatography-mass spectrometry and its biodistribution in rats [J]. *Journal of Separation Science*, 2023, 46(11): 2200910.
- [43] 周静,胡守江,张妮.3-氯-1,2-丙二醇脂肪酸酯的代谢及毒理学研究进展[J].*食品安全质量检测学报*,2019, 10(21):7108-7114.
- [44] 姚紫兰.矢车菊素-3-O-葡萄糖苷对3-氯-1,2-丙二醇暴露下小鼠生殖损伤的保护作用[D].广州:暨南大学,2020.
- [45] EISENREICH A, MONIEN B H, GÖTZ M E, et al. 3-MCPD as contaminant in processed foods: state of knowledge and remaining challenges [J]. *Food Chemistry*, 2022, 403: 134332.
- [46] JONES A R. The metabolism of 3-chloro-,3-bromo-, and 3-iodopropan-1,2-diol in rats and mice [J]. *Xenobiotica*, 1975, 5(3): 155-165.
- [47] JONES A R, MILTON D H. The oxidative metabolism of α -chlorohydrin in the male rat and the formation of spermatocoeles [J]. *Xenobiotica*, 1978, 8(9): 573-582.
- [48] BAROCELLI E, CORRADI A, MUTTI A, et al. Comparison between 3-MCPD and its palmitic esters in a 90-day toxicological study [J]. *EFSA*, 2011, 8(9): 187E.
- [49] BERGAU N, ZHAO Z Y, ABRAHAM K, et al. Metabolites of 2- and 3-monochloropropanediol (2-and 3-MCPD) in humans: urinary excretion of 2-chlorohydracrylic acid and 3-chlorolactic acid after controlled exposure to a single high dose of fatty acid esters of 2- and 3-MCPD [J]. *Molecular Nutrition Food Research*, 2021, 65(4): 2000736.
- [50] SAWADA S, OBEREMM A, BUHRKE T, et al. Proteomic analysis of 3-MCPD and 3-MCPD dipalmitate-induced toxicity in rat kidney [J]. *Archives of Toxicology*, 2016, 90(6): 1437-1448.
- [51] 钱国庆,张皓,张国州,等.R,S及R/S型3-氯-1,2-丙二醇的急性毒性研究[J].*卫生研究*,2007,2:137-140.
- [52] MAHMOUD Y I, ABO-ZIED F S, SALEM S T. Effects of subacute 3-monochloropropane-1,2-diol treatment on the kidney of male albino rats [J]. *Biotechnic & Histochemistry*, 2019, 94(3): 199-203.
- [53] CHO W S, HAN B S, LEE H, et al. Subchronic toxicity study of 3-monochloropropane-1,2-diol administered by drinking water to B6C3F1 mice [J]. *Food and Chemical Toxicology*, 2008, 46(5): 1666-1673.
- [54] TOYODA T, CHO Y M, AKAGI J, et al. Altered susceptibility of an obese rat model to 13-week subchronic toxicity induced by 3-monochloropropane-1,2-diol [J]. *Journal of Toxicological Sciences*, 2017, 42(1): 1-11.
- [55] MOUSTAFAH Y, MOHAMMED F F, ELMOSALAMY S, et al. Dysregulation of NrF2 expression mediates testicular injury and infertility in 3-monochloro-1,2-propandiol-intoxicated rats with special reference to accessory gland-related pathology [J]. *Environmental Science and Pollution Research*, 2022, 29(27): 41140-41150.
- [56] CHO W S, HAN B S, NAM K T, et al. Carcinogenicity study of 3-monochloropropane-1,2-diol in Sprague-Dawley rats [J]. *Food and Chemical Toxicology*, 2008, 46(9): 3172-3177.
- [57] LIU P W, LI C I, HUANG K C, et al. 3-MCPD and glycidol coexposure induces systemic toxicity and synergistic nephrotoxicity via NLRP3 inflammasome activation, necroptosis, and autophagic cell death [J]. *Journal of Hazardous Materials*, 2021, 405: 124241.
- [58] JIN C N, MIN F Y, ZHONG Y J, et al. Nephrotoxicity

- evaluation of 3-monochloropropane-1,2-diol exposure in Sprague-Dawley rats using data-independent acquisition-based quantitative proteomics analysis [J]. *Toxicology Letters*, 2022, 356: 110-120.
- [59] ZHONG Y J, SUN D J, YAO Y P, et al. Autophagy and mitochondrial dynamics contribute to the protective effect of diosgenin against 3-MCPD induced kidney injury [J]. *Chemico-Biological Interactions*, 2022, 355: 109850.
- [60] WEI T, CAO N, HAN T T, et al. Lipidomics analysis explores the mechanism of renal injury in rat induced by 3-MCPD [J]. *Toxics*, 2023, 11(6): 479.
- [61] SCHULTRICH K, HENDERSON C J, BRAEUNING A, et al. Correlation between 3-MCPD-induced organ toxicity and oxidative stress response in male mice [J]. *Food and Chemical Toxicology*, 2020, 136: 110957.
- [62] JIN C N, XUE W, LIU Q, et al. LKB1/AMPK α signaling pathway and mitochondrial fission/fusion dynamics regulate apoptosis induced by 3-chloropropane-1,2-diol in HEK293 cells [J]. *Food and Chemical Toxicology*, 2021, 154: 112350.
- [63] ZHONG Y J, JIN C N, HAN J H, et al. Inhibition of ER stress attenuates kidney injury and apoptosis induced by 3-MCPD via regulating mitochondrial fission/fusion and Ca²⁺ homeostasis [J]. *Cell Biology and Toxicology*, 2021, 37(5): 795-809.
- [64] NAZARI F, NASERZADEH P, DIZAJI R, et al. Toxicological assessment of 3-monochloropropane-1,2-diol (3-MCPD) as a main contaminant of foodstuff in three different *in vitro* models: involvement of oxidative stress and cell death signaling pathway [J]. *Journal of Food Science*, 2020, 85(11): 4061-4069.
- [65] PENG X L, GAN J, WANG Q, et al. 3-Monochloro-1,2-propanediol (3-MCPD) induces apoptosis via mitochondrial oxidative phosphorylation system impairment and the caspase cascade pathway [J]. *Toxicology*, 2016, 372: 1-11.
- [66] JIN C N, ZHONG Y J, HAN J H, et al. Drpl-mediated mitochondrial fission induced autophagy attenuates cell apoptosis caused by 3-chloropropane-1,2-diol in HEK293 cells [J]. *Food and Chemical Toxicology*, 2020, 145: 111740.
- [67] ZHONG Y J, JIN C N, HAN J H, et al. Diosgenin protects against kidney injury and mitochondrial apoptosis induced by 3-MCPD through the regulation of ER stress, Ca²⁺ homeostasis, and Bcl2 expression [J]. *Molecular Nutrition & Food Research*, 2021, 65(15): 2001202.
- [68] XING H Z, FANG B, PANG G F, et al. 3-Monochloropropane-1,2-diol causes irreversible damage to reproductive ability independent of hormone changes in adult male rats [J]. *Food and Chemical Toxicology*, 2019, 124: 10-16.
- [69] BRAEUNING A, SAWADA S, OBEREMMA A, et al. Analysis of 3-MCPD- and 3-MCPD dipalmitate-induced proteomic changes in rat liver [J]. *Food and Chemical Toxicology*, 2016, 86: 374-384.
- [70] BUHRKE T, VOSS L, BRIESE A, et al. Oxidative inactivation of the endogenous antioxidant protein DJ-1 by the food contaminants 3-MCPD and 2-MCPD [J]. *Archives of Toxicology*, 2018, 92(1): 289-299.
- [71] LU J, LU J N, CHEN Y, et al. 3-Chloro-1,2-propanediol inhibits autophagic flux by impairment of lysosomal function in HepG2 cells [J]. *Food and Chemical Toxicology*, 2020, 144: 111575.
- [72] XING H Z, CHEN S B, WANG X L, et al. 3-Monochloropropane-1,2-diol causes spermatogenesis failure in male rats via Sertoli cell dysfunction but not testosterone reduction [J]. *Toxicology Letters*, 2022, 360: 1-10.
- [73] MAHMOUD Y I, TAHA A, SOLIMAN S. 3-Monochloropropane-1,2-diol (α -chlorohydrin) disrupts spermatogenesis and causes spermatotoxicity in males of the Egyptian fruit-bat (*Rousettus aegyptiacus*) [J]. *Biotechnic & Histochemistry*, 2018, 93(4): 293-300.
- [74] KWACK S J, KIM S S, CHOI Y W, et al. Mechanism of antifertility in male rats treated with 3-monochloro-1,2-propanediol (3-MCPD) [J]. *Journal of Toxicology and Environmental Health-Part A-Current Issues*, 2004, 67(23-24): 2001-2011.
- [75] 邹飞雁, 白顺, 白卫滨, 等. 3-氯-1,2-丙二醇对睾丸间质瘤细胞R2C生物活性的影响 [J]. *食品与生物技术学报*, 2013, 32(6): 569-573.
- [76] JIANG X W, ZHU C J, LI X S, et al. Cyanidin-3-O-glucoside at low doses protected against 3-chloro-1,2-propanediol induced testis injury and improved spermatogenesis in male rats [J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2018, 66(48): 12675-12684.
- [77] SAWADA S, OBEREMMA A, BUHRKE T, et al. Proteomic analysis of 3-MCPD and 3-MCPD dipalmitate toxicity in rat testis [J]. *Food and Chemical Toxicology*, 2015, 83: 84-92.
- [78] BUHRKE T, SCHULTRICH K, BRAEUNING A, et al. Comparative analysis of transcriptomic responses to repeated-dose exposure to 2-MCPD and 3-MCPD in rat kidney, liver and testis [J]. *Food and Chemical Toxicology*, 2017, 106: 36-46.
- [79] CAI Y, LIU Z Z, GAO T T, et al. Newly discovered developmental and ovarian toxicity of 3-monochloro-1,2-propanediol in *Drosophila melanogaster* and cyanidin-3-O-glucoside's protective effect [J]. *Science of the Total Environment*, 2023, 874: 162474.
- [80] LEE J K, BYUN J A, PARK S H, et al. Evaluation of the potential immunotoxicity of 3-monochloro-1,2-propanediol in Balb/c mice-I. Effect on antibody forming cell, mitogen-stimulated lymphocyte proliferation, splenic subset, and natural killer cell activity [J]. *Toxicology*, 2004, 204(1): 1-11.
- [81] LEE J K, BYUN J A, PARK S H, et al. Evaluation of the potential immunotoxicity of 3-monochloro-1,2-propanediol in Balb/c mice-II. Effect on thymic subset, delayed-type

- hypersensitivity, mixed-lymphocyte reaction, and peritoneal macrophage activity [J]. *Toxicology*, 2005, 211(3): 187-196.
- [82] BYUN J A, RYU M H, LEE J K. The immunomodulatory effects of 3-monochloro-1,2-propanediol on murine splenocyte and peritoneal macrophage function *in vitro* [J]. *Toxicology in Vitro*, 2006, 20(3): 272-278.
- [83] GUAN S, YU X, FANG B C, et al. The toxicity of 3-monochloro-1,2-propanediol (+) to activated T cells in mice [J]. *Food and Agricultural Immunology*, 2017, 28(4): 612-624.
- [84] KIM K, SONG C, PARK Y, et al. 3-Monochloropropane-1,2-diol does not cause neurotoxicity *in vitro* or neurobehavioral deficits in rats [J]. *Neuro Toxicology*, 2004, 25(3): 377-385.
- [85] KIM K. Differential expression of neuronal and inducible nitric oxide synthase in rat brain after subchronic administration of 3-monochloro-1,2-propanediol [J]. *Food and Chemical Toxicology*, 2008, 46(3): 955-960.
- [86] LEE B S, PARK S J, KIM Y B, et al. A 28-day oral gavage toxicity study of 3-monochloropropane-1,2-diol (3-MCPD) in CB6F1-non-Tg *rasH2* mice [J]. *Food and Chemical Toxicology*, 2015, 86: 95-103.
- [87] CAVANAGH J B, NOLAN C C, SEVILLE M P. The neurotoxicity of α -chlorohydrin in rats and mice: I. Evolution of the cellular changes [J]. *Neuropathology and Applied Neurobiology*, 1993, 19: 240-252.
- [88] FORD W C, WAITES G M. Activities of various 6-chloro-6-deoxysugars and (S)- α -chlorohydrin in producing spermatocoeles in rats and paralysis in mice and in inhibiting glucose metabolism in bull spermatozoa *in vitro* [J]. *Journal of Reproduction and Fertility*, 1982, 65: 177-183.
- [89] SEVIM Ç, ÖZKARACA M, KARA M, et al. Apoptosis is induced by sub-acute exposure to 3-MCPD and glycidol on Wistar Albino rat brain cells [J]. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 2021, 87: 103735.
- [90] ROSLI S H M, LAU M S, KHALID T, et al. Association between dietary 3-monochloropropane-1,2-diol esters (3-MCPDE) and renal cancer in Peninsular Malaysia: exposure assessment and matched case-control study [J]. *Food Additives and Contaminants Part A-Chemistry Analysis Control Exposure & Risk Assessment*, 2023, 40(4): 475-492.
- [91] JEONG J, HAN B S, CHO W S, et al. Carcinogenicity study of 3-monochloropropane-1,2-diol (3-MCPD) administered by drinking water to B6C3F1 mice showed no carcinogenic potential [J]. *Archives of Toxicology*, 2010, 84(9): 719-729.
- [92] LEE B S, PARK S J, KIM Y B, et al. Twenty-six-week oral carcinogenicity study of 3-monochloropropane-1,2-diol in CB6F1-*rasH2* transgenic mice [J]. *Archives of Toxicology*, 2017, 91(1), 453-464.
- [93] SCHULTRICH K, FRENZEL F, OBEREMM A, et al. Comparative proteomic analysis of 2-MCPD- and 3-MCPD-induced heart toxicity in the rat [J]. *Archives of Toxicology*, 2017, 91(9): 3145-3155.
- [94] YI X, LONG X, LIU C Z. Activating autophagy and ferroptosis of 3-chloropropane-1,2-diol induces injury of human umbilical vein endothelial cells via AMPK/mTOR/ULK1 [J]. *Molecular Medicine Reports*, 2023, 27(3): 76.
- [95] TURKEZ H, TOZLU O O, ARSLAN M E, et al. Boric acid and borax protect human lymphocytes from oxidative stress and genotoxicity induced by 3-monochloropropane-1,2-diol [J]. *Biological Trace Element Research*, 2024, 13.
- [96] EL RAMY R, ELHKIM M O, LEZMI S, et al. Evaluation of the genotoxic potential of 3-monochloropropane-1,2-diol (3-MCPD) and its metabolites, glycidol and β -chlorolactic acid, using the single cell gel/comet assay [J]. *Food and Chemical Toxicology*, 2007, 45(1): 41-48.
- [97] LEE B Q, KHOR S M. 3-Chloropropane-1,2-diol (3-MCPD) in soy sauce: a review on the formation, reduction, and detection of this potential carcinogen [J]. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, 2015, 14(1): 48-66.
- [98] AASA J, TÖRNQVIST M, ABRAMSSON-ZETTERBERG L. Measurement of micronuclei and internal dose in mice demonstrates that 3-monochloropropane-1,2-diol (3-MCPD) has no genotoxic potency *in vivo* [J]. *Food and Chemical Toxicology*, 2017, 109: 414-420.
- [99] ONAMI S, CHO Y M, TOYODA T, et al. Absence of *in vivo* genotoxicity of 3-monochloropropane-1,2-diol and associated fatty acid esters in a 4-week comprehensive toxicity study using F344 *gpt* delta rats [J]. *Mutagenesis*, 2014, 29(4): 295-302.
- [100] PETKOV P I, IVANOVA H, HONMA M, et al. Differences between *in vitro* and *in vivo* genotoxicity due to metabolism: the role of kinetics [J]. *Computational Toxicology*, 2022, 22: 100222.
- [101] LEE H S, LEE J, LEE S H, et al. 3-MCPD (3-monochloro-1,2-propanediol) inhibit myogenic differentiation in murine skeletal myoblasts [J]. *Chemico-Biological Interactions*, 2021, 336: 109311.
- [102] CHEN G W, WANG G, ZHU C J, et al. Effects of cyanidin-3-O-glucoside on 3-chloro-1,2-propanediol induced intestinal microbiota dysbiosis in rats [J]. *Food and Chemical Toxicology*, 2019, 133: 110767.