

氰戊菊酯人体毒性的调查和实验研究

殷若元¹ 陈寅虹¹ 高玉平² 王心如² 陈水锦² 陆荣柱¹ 程为雷² 黄声达³

提 要 江苏激素研究所Fen农药厂合成和分装车间空气中Fen浓度分别为0.023和0.122mg/m³,分装工人手工操作,室内和工人均缺乏防护设备。接触者的主要症状是皮肤瘙痒,并有“星期一加重现象”,同时可使工人的视觉-运动反应时延长,这也许与动物实验中Fen使大鼠坐骨神经运动传导速率的延长有关。动物实验还提示Fen使大鼠“y迷宫”达标所需训练次数增加,前肢悬挂耐力时间缩短(呈现一定的剂量-效应关系)。即Fen可影响大鼠的记忆、学习能力和神经肌肉协调性及肌耐力。Fen还使小鼠及工人血细胞中的微核发生率明显升高,说明Fen对人类遗传效应存在一定威胁。建议车间中特别是灌药和封口工段加用局部密闭通风罩等防护措施,接触者皮肤抹用益灵霜。

关键词 氰戊菊酯 神经系统 行为功能 遗传效应。

氰戊菊酯(Fenvalerate, Fen)是一类新型的拟除虫菊酯类杀虫药,由于其具有特殊的杀虫、驱蚊、灭蝇等效果,目前已在我国广大农村和城市普遍使用。Fen人体毒性及其机理尚不清楚,而中毒情况时有发生^[1]。本文把Fen的人体毒性和动物实验结果结合起来,探讨Fen的神经和遗传效应,为卫生标准的制订提供依据。

材料与方 法

一、现场调查

对 象 接触组为江苏激素研究所实验一厂和新亚化学实验厂Fen合成和分装车间工作的37名工人,接触工龄为2~4年。对照组为当地分析仪器厂和柴油机厂不接触毒物的43名检验人员。微核检查的接触组和对照组,从以上人员中选无烟酒史,近期无服药史,未接触X线的30名工人,以性别相同、年龄相近(相差不大于2岁)的原则进行配对研究。

指 标 调查Fen作业现场的一般情况和检测空气中Fen浓度(气相色谱法);询问职业史和全面体检。行为功能测定包括手指叩击速度(10秒钟内指叩次数,连续3次取平均值)和视觉-运动反应时(灯亮到按钮的平均时间);实验室检查包括血常规、SGPT、心电图、全血胆碱脂酶(ChE)和末梢血淋巴细胞微

核检查^[2]。

二、实验研究

动物模型 动物为Sprague-Dawley雄性大鼠,体重180~220g。微核检查则用纯种C₅₇BL/6J小鼠,雌雄各半,体重18~22g。染毒药物为Fen,由江苏激素研究所提供,含量为90.56%。神经传导和行为功能染毒方法是每天染毒一次,连续染毒一周;微核检查用二次染毒法,每天一次,第二次染毒后6小时宰杀小鼠,进行微核检查;染毒途径均为腹腔注入。

实验技术 坐骨神经运动传导速率测定(MCLR):在JD-2型肌电图仪上,用刺激电极置坐骨神经根部,接受电极刺入胫后肌。刺激强度100~150伏,记录两电极间的距离和冲动传递的时间。“y迷宫”达标学习测定和前肢悬挂耐力试验,均按寺本敬孙的方法进行^[3]。微核检查按Schmid标准,每鼠从2000个嗜多染红细胞中计数微核细胞千分率。

结 果

一、Fen作业现场的调查

Fen的合成成为管道化生产,当原液排放时伴有较高浓度的Fen蒸气排出,车间、地面、器具及其管壁上均沾有Fen原液,故空气中有一

1. 镇江医学院 2. 南京医学院预防医学系 3. 江苏省人民医院职业病科

定浓度的Fen (平均为0.023mg/m³)存在。分装车间从配药、灌药、封口到包装均为手工操作,特别是灌药时,常有药液溅落桌面;封口时温度很高,使Fen更易挥发,加上安瓿跌落桌面,药液四溅,室内又仅自然通风,导致车间Fen空气浓度升高(平均0.122mg/m³)。

二、Fen的人体毒性调查

接触组工人主要的症状是皮肤瘙痒和烧灼感,发生于裸露的颜面和手臂,重者可见皮肤红肿,发作时间多在接触后0.5~2小时开始,持续15小时左右,配戴普通口罩无效,下班后热水肥皂洗涤,症状无明显减轻,似有加重倾向,

并在休息后的第一天工作,感觉最明显,即有“星期一加重现象”。其它问诊如头昏、头痛、喷嚏、咽干等症状接触组和对照组间无显著差异。

两项行为功能检查结果,仅视觉-运动反应时,接触组显著长于对照组,分别为693.2±26.3和382.4±29.9ms;但手指叩击速度则无显著改变。

不同浓度Fen接触者的微核检查结果如表1,经u检验,分装工人的微核发生率明显高于对照和合成车间工人,合成车间工人的微核率虽较对照组高,但差别无显著性。

表1 Fen的不同车间空气浓度接触者淋巴细胞微核率变化

| 车间空气中Fen浓度(mg/m ³) | 受检人数 | 观察淋巴细胞数 | 微核细胞数 | 微核细胞率(%) |
|--------------------------------|------|---------|-------|--------------|
| 0 | 10 | 20000 | 45 | 2.25±2.43 |
| 0.023 | 10 | 20000 | 61 | 3.05±1.83 |
| 0.122 | 10 | 20000 | 282 | 14.10±6.27** |

**与对照比P<0.01,u检验

其它如心、肝、肺和神经系统的一般体检无异常发现,血象中红、白细胞和血色素、全血ChE和SGPT的活力亦均在正常范围。

三、Fen毒作用的实验研究

1.症状和行为功能变化 大鼠染毒后半小时即出现中毒症状,主要表现为搔、抓皮肤、惊跳、流涎、震颤和抽搐等。

表2显示大鼠亚急性染毒后,训练“y迷宫”达标所需总次数随剂量增加而递增,10mg/kg和16mg/kg组与对照比差别显著。大鼠前肢悬挂耐力维持时间亦随剂量增加而缩短。10mg/kg和16mg/kg组的耐力时间显著短于对照组。

表2 Fen对大鼠行为功能的影响

| 剂量(mg/kg) | 动物数 | “y迷宫”达标训练所需次数 | 前肢悬挂耐力时间(秒) |
|-----------|-----|---------------|--------------|
| 0 | 7 | 32.14±11.51 | 32.61±6.48 |
| 4 | 7 | 41.00±9.69 | 35.09±6.39 |
| 10 | 7 | 56.14±14.51** | 20.24±2.66** |
| 16 | 7 | 58.85±18.76* | 16.78±4.31** |

*与对照比P<0.05,方差分析

**与对照比P<0.01,方差分析

2.坐骨神经运动传导潜速率的变化 表3显示当Fen的染毒剂量大于10mg/kg时即可明显降低MCLR,并表现出一定的剂量反应关系(r = -0.997)。

表3 Fen对大鼠坐骨神经运动传导潜速率(MCLR)的影响

| 剂量(mg/kg) | 动物数 | MCLR(m/s) |
|-----------|-----|----------------|
| 0 | 7 | 47.351±3.464 |
| 4 | 7 | 44.715±2.806 |
| 10 | 7 | 39.172±3.343** |
| 16 | 7 | 35.284±6.928** |

**与对照比P<0.01,方差分析

3.微核率变化 表4显示当Fen染毒剂量为10mg/kg时,虽可使小鼠微核率有所增高,但差别无显著意义。当Fen增至20mg/kg时,微核率则明显升高。但其升高效应比阳性对照

环磷酸胺要小。Fen诱发的微核形态与环磷酸胺相似，每个细胞中多数为1个，偶见2~3个。

表4 Fen对C₆₁小鼠骨髓嗜多染红细胞中微核率的影响

| 剂量(mg/kg) | 动物数 | 观察细胞数 ^b | 微核细胞数 | 微核细胞率(%) |
|-----------------|-----|--------------------|-------|----------------|
| 0 | 10 | 20000 | 38 | 1.90 ± 0.45 |
| 5 | 10 | 20000 | 36 | 1.80 ± 0.54 |
| 10 | 10 | 20000 | 51 | 2.55 ± 0.81 |
| 20 | 10 | 20000 | 75 | 3.75 ± 0.47** |
| 30 ^a | 10 | 20000 | 428 | 21.40 ± 0.71** |

a 阳性对照组环磷酸胺的剂量

b 每鼠观察2000个嗜多染红细胞

**与阴性对照组比P<0.01, u检验

讨 论

工人接触Fen的突出症状是皮肤瘙痒和烧灼感，经肥皂和热水清洗后症状反而有加重趋势，这与国内外报道^[1]和我们自己在实践中接触Fen后的感觉相一致。Fen所致皮肤瘙痒机理可能是皮肤触觉等外周感受器刺激阈值降低，感觉神经反复发放冲动所致^[4]。用肥皂清洗皮肤，破坏了皮肤的脂质屏障，使Fen更易侵入，起不到保护作用。用热水清洗反使症状加重，可能与Fen的“负温度系数现象”有关^[4]。配戴口罩对预防瘙痒无明显效果。我们最近研制的“益灵霜”经金坛Fen农药厂工人试用后，发现对预防和治疗Fen的皮肤毒性有明显效果。致于Fen致痒的“星期一加重现象”是否有免疫反应参与，还有待进一步研究。动物实验中Fen中毒后主要表现为一系列的兴奋症状，这与中枢兴奋性递质的增加和抑制性递质的下降及Fen的神经细胞电生理变化可能有一定联系^[4]。

视觉运动反应时是反映人们注意力和动作敏捷度指标，它与神经细胞的冲动传递和突触间的化学传递速度密切相关。调查中发现Fen接触工人的视觉-运动反应时明显延长，动物实验也发现可明显降低MCLR（神经轴突传递和突触传递的综合），两者也许存在着一定内在联系，即视觉运动反应时的延长也许是MCLR延长的整体表现，而MCLR的延长又可能是由于Fen刺激神经细胞膜的Na⁺通道，抑制K⁺-Na⁺ATP酶，使Na⁺内流增加，静息膜电

位下降所致^[6]。

“y迷宫”测试的是动物的记忆和学习能力，前肢耐力试验则提示神经肌肉的协调性和肌耐力。本次实验发现Fen使大鼠“y迷宫”的达标时间延长，前肢悬挂耐力时间缩短，说明Fen对动物的记忆学习能力和神经肌肉的协调性和肌耐力有一定的影响，这对工人的健康保护和工种安排均具有一定的参考价值。

微核试验是毒物对遗传效应影响的反映指标。Fen对微核率的影响报道不一^[5]。本次调查和实验研究发现，无论人群还是动物Fen接触组在高剂量时的微核发生率均明显高于对照组，这与成海红等^[1]、刘凤敏等^[4]的动物实验结果相一致，说明Fen对动物和人群的遗传效应均存在一定的威胁。微核发生的机理尚难定论，但许多学者认为与纺锤体有关，而Fen是纺锤体中毒剂^[5]，是否因此引起微核率的升高，还有待进一步研究。

其它实验室指标和一般体检项目均表明，Fen对人体的造血、肝脏、心脏和全血ChE的毒性不大，后者很有意义，说明虽然Fen中毒可引起大鼠震颤、惊跳及抽搐等，类似于有机磷中毒的烟碱样症状，但这些症状却非ChE抑制所致，用抗胆碱药阿托品和ChE复活药解磷定不会收到应有的效果，这与何凤生等报道^[1]的实际相符。

以上Fen人体毒性调查和实验研究表明，Fen低浓度时主要表现为皮肤毒性和神经传导、肌肉活动和视觉反应等行为功能改变，建议手指叩击速度和视觉运动反应时可作为Fen

中毒的早期诊断指标,较高浓度时可影响动物和人的学习、记忆等高级神经活动和遗传效应。特别是后者须引起足够的重视,有必要作深入的研究。同时必须采取有效的防护措施,车间加用通风装置、清除室内器具上沾染的 Fen,在工艺流程中,要特别注意分装车间的灌药和封口工段, Fen对工人皮肤和呼吸道的污染较严重,建议使用局部密闭抽风罩,皮肤抹用益灵霜,另外尽快研究出 Fen的治疗药物。

参考文献

1. 何凤生,等.急性拟除虫菊酯中毒的临床表现及诊断.中国工业医学杂志 1989;2(1):1~3.
2. 藤开先,等.人体末梢血微核测试法的研究.动物学研究 1984;5(3):255~259.
3. 寺本敬子,等.吸入四氢呋喃后动物活动影响的研究.中华劳动卫生与职业病杂志 1985;3(2):119~121.
4. Casida J, et al. Mechanisms of selective action of pyrethroids. Ann Rev Pharmacol Toxicol 1983;23:412~438.
5. 高建平,等.拟除虫菊酯对哺乳动物的遗传效应.南京医学院学报 1986;9(3):222~224.
6. 殷若元,等.氰戊菊酯与甲苯联合毒性的实验研究.中国公共卫生学报 1990;9(6):363~365.
7. 成海红,等.氰戊菊酯的毒性研究.农药 1986;4:45~47.
8. 刘凤敏,等.速灭菊酯微核试验.卫生防疫资料(洛阳) 1984;155:135~143.

下水道维修工二氧化碳中毒死亡报告

长春市卫生防疫站(130061) 玄春山 苏野玫 林 铁 杨维荣 赵 龙

急性CO₂中毒近年来屡有报道,但下水道维修工发生急性CO₂中毒死亡的报道甚少。现将1987年我市发生的水道维修工急性CO₂中毒死亡事故报告如下。

中毒经过

1987年我市二道河子区东盛路一带某段下水道被堵塞,引起下水不通,个别地方往地面冒脏水。区市政维修队经过几天的检查寻找,初步确定春城小学附近下水道被堵。11月22日下午维修队6名工人进行疏通下水道,由于该段下水管道没有阀门,必须进行人工凿眼,然后才能清除管道内的淤积物。6名工人轮流下井凿眼,下午2时30分左右,1名工人把管道凿通后,爬到井口,刚递上锤子,人就掉到井里,当场窒息死亡。地面上工人在没有任何防护措施的情况下下井救人,先后下去3人都立即窒息死亡。

现场卫生学调查

事故地点位于二道河子区东盛路春城小学西墙外,以下水井盖为中心,长30米、宽10米左右的面积,前几年以生活垃圾填平,现场能看到疏松的土表面。打开井盖,能听到普通管道眼里流出的流水声。井深4.5米,下水管道在离井口2.5米深处。事故发生后24小时,以真空瓶抽气的方法对井下气体进行测定分析,无色无臭、无刺激性;离井口2米深处二氧化碳浓度20000mg/m³(1.02%);离井口2.5米深处二氧

化碳浓度27000mg/m³(1.37%);H₂S、CO、SO₂均未检出。

讨论与建议

近年来,国内有急性二氧化碳中毒发生在矿山、煤井、隧道、菜窖、深井等的报道。本事故主要是下水道长时间堵塞,管道内堆积大量的有机物,有机物腐烂分解产生大量的二氧化碳。当工人将管道凿通后,大量的二氧化碳向下水井内放出,而使井内二氧化碳浓度突然增高,氧含量下降,引起缺氧窒息。本调查检测结果(中毒死亡发生后24小时)二氧化碳浓度为1.02%和1.37%,超过正常大气中二氧化碳标准34倍和45倍,超过美国的车间空气中标准(9000mg/m³,0.46%)2.22倍和2.98倍,说明当时中毒死亡事故现场的二氧化碳浓度是很高的。

这次事故原因主要是安全操作规范重视不够,在没有采取任何防护措施的情况下进行的操作。防止这类事故,重要的是思想上要重视安全工作。下井前,采取防护措施和做好抢救的准备工作;操作前先做火焰试验或小动物实验,如氧气不足或有值得怀疑的情况,先进行通风,若不能解决通风,可将下水道井盖打开,促进自然通风;入井时不可一个人行动,必须有人协作,以防止发生意外。

Abstracts of Original Articles

The Investigation and Experimental Study of Some Human Toxicity of Fenvalerate

Yin Ruoyuan, et al

The Fenvalerate(Fen) concentration in synthetic and assembling shop [air of Fen pesticide plants were 0.023, 0.122mg/m³ respectively. The workers operated manually and without preventive measures. The major symptom of the exposed was skin itching, and was aggravated on every monday. The visual-response time of the exposed workers was prolonged, which may relate to prolongation of the motor conduction latency rate (MCLR) of rat sciatic nerve. The animal experiment showed that Fen could reduce the ability, in the Y-maze test, of learning and memory and the faculty, in the former limb hanging test, of nerves and muscles coordination and of muscle stamina. The results of micronucleus test showed that Fen make the micronucleus rate in blood cells of workers and mice rise. It revealed that Fen perhaps was harmful to the human genetic effect. It is suggested that local ventilation installations were set up in shops, especially in pouring Fen into ampoule and sealing ampoule shop sections. The skin of the exposed workers coated with Yi-Ling cream.

Key words, fenvalerate nervous system neurobehaviors genetic effects

A Study of the "Cement Body" of Cement Lung

Zhang Xuqin, et al

In this paper, the round coated bodies that had not been reported in literature were found in the lung cement dust foci, when examining lungs of cement workers at necro-

psy. Its average size is about 5×8μm. The orange-yellow outer layer appears was determined containing ferritin in histochemical technique. The core of body is black and opaque. With the help of the energy dispersive X-ray analysis and X-ray diffraction analysis, the results showed that the chemical elements of the body core were the same as the cement dusts. But these bodies were different from asbestos bodies and mica bodies in elements and form. Therefore, we called them "Cement Body". More cement bodies exist among all 15 autoptic cases of cement lung. In addition, the bodies themselves were bigger, their formal property were clear and they were easy to be found. So, we think that "Cement Body" can be used as the index for exposure to cement dusts.

Key words, cement dusts pneumoconiosis cement body

Discussion on an Early Diagnostic Indicator of Renal Damage in Chronic Cadmium Poisoning

Alata, et al

To investigate the early diagnostic indicators of chronic cadmium poisoning, cadmium (Cd), β₂-microglobulin (β₂-mG) and albumin (Alb) in urine were measured in 31 workers-exposed to Cd. In workers with higher concentration of urinary Cd and β₂-mG, the renal tubular β₂-mG reabsorptive capacity significantly decreases when the ratio of urinary β₂-mG to Alb is above 0.1. We conclude that the ratio of β₂-mG to Alb is sensitive to renal tubular damage, and is useful in early diagnosis of site of renal damage.

Key words, cadmium poisoning diagnostic indicators β₂-microglobulin Albumin