

间二硝基苯染毒对大鼠血清生化指标的影响

王天成 李 宏 沈惠麒

摘要 目的 探讨间二硝基苯 (m-DNB) 染毒对肝、肾及代谢方向的影响。方法 用 HITACHI 7150型全自动生化分析仪分析 m-DNB染毒大鼠血清常规生化指标。结果 m-DNB染毒大鼠血清胆红素和肾功能指标的改变相对比较突出,而多数血清酶、脂质和载脂蛋白等指标的影响均较小。结论 血清胆红素、肌酐 (CRE) 和尿酸 (UA) 可能是 m-DNB所致的肝脏和肾脏毒性的敏感指标。

关键词 间二硝基苯 血清 生化指标

Effect of m-DNB on Serum Biochemical Indicators in Rat Wang Tiancheng, Li Hong, Shen Huiqi. Beijing Medical University, Beijing 100083

Abstract Objectives To investigate the effect of m-DNB on liver, kidney and metabolism in exposed rat. **Methods** Some serum biochemical indicators in m-DNB-exposed rats were determined with HITACHI model 7150 Biochemical autoanalyzer. **Result** The results showed that serum bilirubin, CRE and UA in m-DNB exposed rats increased significantly than that of control, however serum enzymes, lipids, apolipoproteins etc remained no change. **Conclusions** Serum bilirubin, CRE and UA may be more sensitive indicators to m-DNB induced hepatic and renal damage.

Key words m-DNB, Serum, Biochemical indicators

间二硝基苯 (Dinitrobenzene, m-DNB) 是工业、国防上广泛应用的一种化工产品,主要用于染料、弹力纤维、塑料和炸药等的生产制造^[1]。m-DNB在体内有多种毒性,国内外对 m-DNB的生殖毒性、神经毒性和致畸致畸方面多有研究,但有关其对肝、肾毒性和脂质代谢方面影响的报道则相对较少。为此我们进行了本次实验,试图为此类毒物的中毒防治提供一些有益的线索和资料。

1 材料和方法

1.1 材料

间二硝基苯 (m-DNB), 上海化学试剂厂产品, 化学纯。

1.2 检测指标

血清谷丙转氨酶 (ALT)、谷草转氨酶 (AST)、乳酸脱氢酶 (LDH)、碱性磷酸酶 (ALP)、亮氨酸氨基肽酶 (LAP)、 α -羟丁酸脱

氢酶 (α -HBDH)、 γ -谷氨酰氨基肽酶 (γ -GT)、

总蛋白 (TP)、白蛋白 (ALB)、总胆红素 (TBIL)、直接反应胆红素 (DBIL)、葡萄糖 (GLU)、尿素氮 (BUN)、肌酐 (CRE)、尿酸 (UA)、无机磷 (P)、钙 (Ca)、肌酸激酶 (CK) 和肌酸激酶同功酶 (CK-MB)、总胆固醇 (CHO)、甘油三酯 (TG)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL) 为北京中生生物工程高技术公司试剂盒; 总胆汁酸 (TBA)、磷脂 (PL)、载脂蛋白 A1、A2、B、C2、C3、E [ApoA1、A2、B、C2、C3、E] 载脂蛋白 (a) [Lp (a)] 为日本东京第一化学株式会社试剂盒, 以 HITACHI 7150型全自动生化分析仪进行分析。

1.3 动物分组和处理

雄性 Wistar 大鼠 48 只 (由北京医科大学实验动物部提供), 体重 170~200g, 随机分为 8 组, 每组 6 只, 染毒 2 周和 4 周者各 4 组, 即对照

组和 5 10 20mg/kg m-DNB 染毒组

对照组以 3% 淀粉, 染毒组以 0.5 1.0 2.0mg/ml 的 m-DNB 淀粉悬液灌胃, 体积为 10ml/kg 体重, 每日 1 次, 每周 6 次, 分别染毒 2 周和 4 周后断头取全血, 3 000r/min × 10min 离心得血清, 当日分析

1.4 统计方法

一维方差分析和相关分析, 以 SPSSPC/3 ++ 统计程序包统计分析

2 结果

2.1 m-DNB 对血清常规酶学指标的影响

m-DNB 染毒 2 周大鼠血清 LDH 和 α-HB-DH 与对照组相比有比较显著的降低 (P < 0.05 和 0.01), 同时有比较明显的剂量-反应关系; 染毒 2 周时其他血清酶学指标和染毒 4 周所有血清酶学指标均与对照组相比差异无显著意义 (P > 0.05)

2.2 m-DNB 对血清脂质和载脂蛋白的影响

在 m-DNB 染毒 2 周大鼠血清 ApoB 随染毒剂量的增加而有比较明显的降低 (P < 0.05 和 P < 0.01), PL 则随染毒剂量的增加而有所上升, 二者有比较明显的剂量-反应关系; 而到染毒 4 周时, 除 TG 略有上升外, 其他血清脂质和载脂蛋白检测指标与对照组相比差异无显著

意义 (P > 0.05)

2.3 m-DNB 对血清非酶常规肝功能指标的影响

在 m-DNB 染毒 2 周和 4 周时, 大鼠血清胆红素水平 (总胆红素或直接反应胆红素) 除 4 周组 TBIL 外均有比较明显的上升, 且有一定的剂量-反应关系趋向

m-DNB 染毒 2 周大鼠血清 TP 和 ALB 未见明显变化, 在染毒 4 周时血清 TP 有一定的升高, 且有剂量-反应关系趋向; ALB 也略有上升

m-DNB 染毒 2 周时大鼠血清 TBA 有所上升; 在染毒 4 周时则与对照组差异无显著意义 (P > 0.05)

2.4 m-DNB 对血清肾功能指标的影响

m-DNB 染毒 2 周时大鼠血清 BUN CRE 均有较为明显的增加, 染毒 4 周时大鼠血清 CRE 有较为明显的增加

2.5 m-DNB 对血清其他生化指标的影响

m-DNB 染毒 2 周时大鼠血清 P 水平均有较为明显的增加, 染毒 4 周时大鼠血清 P Ca 水平均有较为明显的增加

本实验条件下 m-DNB 染毒对血清葡萄糖水平无影响

表 1 m-DNB 染毒 2 周组大鼠血清某些生化指标的变化情况

检测指标	对照组	5mg/kg 组	10mg/kg 组	20mg/kg 组
AST (U/L)	195.50 ± 13.66	156.67 ± 25.26	173.83 ± 34.93	181.83 ± 23.31
LDH (U/L)	950.83 ± 73.48	691.83 ± 138.27	644.33 ± 307.32	531.50 ± 202.13*
α-HBDH (U/L)	468.33 ± 87.60	326.33 ± 62.22	308.33 ± 155.96	256.67 ± 97.05*
TBA (μmol/L)	28.27 ± 23.65	69.8 ± 49.49	44.72 ± 22.28	39.05 ± 14.99
TBIL (μmol/L)	2.15 ± 1.73	3.27 ± 0.37	2.43 ± 1.93	4.02 ± 0.73
DBIL (μmol/L)	1.07 ± 0.89	2.80 ± 1.21	2.58 ± 0.94	3.20 ± 1.78
BUN (mmol/L)	6.70 ± 1.78	7.63 ± 1.48	9.78 ± 3.67	8.13 ± 1.37
CRE (μmol/L)	56.17 ± 6.49	59.33 ± 5.82	66.50 ± 5.32	67.50 ± 10.37
UA (μmol/L)	96.00 ± 32.81	39.67 ± 37.76	96.17 ± 53.95	84.33 ± 35.00
P (mmol/L)	2.99 ± 0.45	3.45 ± 0.25	3.13 ± 0.31	2.95 ± 0.23
PL (mg/L)	1 198.50 ± 97.17	1 331.00 ± 123.67	1 374.33 ± 153.70	1 512.00 ± 415.42
ApoB (mg/L)	143.83 ± 25.53	106.50 ± 66.07	81.00 ± 66.07	66.87 ± 47.29*

注: 分别为与对照组相比差异有显著性意义* P < 0.05 和** P < 0.01 指标 ALT ALR LAP γ-GT ApoA1 ApoA2 ApoC2 ApoC3 ApoE Ip (a) CHO TG TP HDLG LDLG ALB GLU CK CK-MB Ca 各剂量组与对照组相比则差异无显著意义 (P > 0.05)

表2 m-DNB染毒4周组大鼠血清某些生化指标的变化情况

检测指标	对照组	5mg/kg组	10mg/kg组	20mg/kg组
TP (g/L)	73.00± 2.00	78.00± 5.10	78.00± 2.83	79.00± 5.15
ALB (g/L)	29.40± 1.52	32.40± 1.95	31.20± 2.39	31.20± 1.64
DBIL (μ mol/L)	0.80± 0.16	1.00± 0.27	1.14± 0.31	1.54± 0.79
TBIL (μ mol/L)	0.98± 0.38	1.54± 0.56	1.36± 0.62	1.26± 1.33
UA (μ mol/L)	82.80± 18.88	70.80± 18.21	91.40± 27.05	113.00± 18.54
CRE (μ mol/L)	48.60± 2.61	57.80± 10.71	57.40± 2.97	52.00± 3.85
Ca (mmol/L)	2.19± 0.09	2.34± 0.11	2.34± 0.03	2.34± 0.08
P (mmol/L)	2.76± 0.24	3.12± 0.22	3.32± 0.24*	3.13± 0.18
TG (mmol/L)	0.61± 0.06	0.65± 0.10	0.80± 0.21	0.73± 0.09

注: 分别为与对照组相比差异有显著意义* $P < 0.05$ 和** $P < 0.01$ 指标 ALT ALP AST LAP HBDH LDH AST γ -GT TBA GLU CK CK-MB ApoA1 ApoA3 ApoB ApoC2 ApoC3 ApoE Lp (a) CHO PL HDL₂ LDL₂ BUN 各剂量组与对照组相比则差异无显著意义 ($P > 0.05$)

表3 m-DNB染毒2周和4周组大鼠血清某些生化指标的变化情况与染毒剂量组相关性

指标	2周组		4周组	
	r值	P值	指标	r值 P值
HBDH	-0.5845	0.003	Lp(a)	-0.4738 0.035
LDH	-0.5860	0.003	P	0.5088 0.022
ApoB	-0.4767	0.019	Ca	0.5289 0.016
TP	0.4472	0.028	TP	0.4692 0.037
CHO	0.4282	0.037	DBIL	0.5448 0.013
PL	0.4546	0.026	UA	0.5116 0.021
TBIL	0.4935	0.014		
CRE	0.5627	0.004		

注: 其余检测指标则与剂量组无明显的相关关系 ($P > 0.05$)

3 讨论

硝基苯有三种同分异构体既邻二硝基苯、间二硝基苯和对二硝基苯。由于在生产过程中m-DNB的应用比较广泛,因此职业接触主要为m-DNB。m-DNB具有比较明显的致睾丸萎缩现象,因而在男性生殖毒理方面的研究比较多。此外m-DNB尚有导致高铁血红蛋白血症和可逆性神经系统损伤等毒性。因m-DNB的化学结构与三硝基甲苯相似,为一亲脂性毒物,它可通过呼吸道和皮肤吸收,与某些组织器官有一定的亲和力,在体内可有多种毒性,因此研究m-DNB在肝、肾等方面的毒性对该毒物的中毒防治非常必要,为此我们观察了m-DNB染毒对大鼠血清多种常规生化指标的影响。

本实验结果表明m-DNB染毒对血清酶包括肝脏和心肌酶学指标是以抑制影响为主,其造成肝损害后血清大多数酶学指标的变化不很明显,甚至有些血清酶如AST和LDH的活性在染毒2周时有较为明显的降低,这与TNT的毒性相似^[2]。对职业性肝损伤一般多需从酶学和非酶指标两方面评价方能比较全面地反映毒物对肝的影响,本实验结果中m-DNB染毒可使血清胆红素水平有比较大的升高,且有比较明显的剂量-反应关系趋向,估计这与m-DNB染毒时大鼠体内的氧化应激反应和胆红素的抗氧化作用有关;这表明其亦具有一定的肝毒性。有文献报道大鼠TNT染毒时血清胆红素水平可有明显的上升^[3],此与m-DNB染毒时血清胆红素的变化相似; m-DNB染毒2周大鼠可有血清TBA水平的升高,这也表明m-DNB可能有一定的肝损伤作用,由于血清酶不适用于作为此类毒物的监测指标,因此血清非酶指标特别是胆红素的升高就具有比较大的意义。

在肾损伤方面, m-DNB染毒对大鼠血清UA、CRE等肾功能指标的影响相对比较突出,除染毒2周时5mg/kg组UA有明显降低外,其他各组UA、CRE均较对照组有一定水平的升高,以上结果表明其亦可能具有一定的肾毒性。此外m-DNB染毒时血清中R-Ca水平的变化可能也与m-DNB对大鼠肾功能的影响有关。

m-DNB染毒2周大鼠可有血清ApoB的降低和PL的上升,染毒4周时可有血清TP和

ALB水平的上升; TP和 CHO等有些指标在各剂量组与对照组相比无差别,但与染毒剂量有一定的相关性,其机制和意义尚不清楚。

总之通过本实验比较全面地了解 and 探讨了 m-DNB 对血清生化指标的影响,从而为 m-DNB 的中毒防治方面提供了一些有益的线索和资料。

4 参考文献

- 1 沈惠麒,程有全.胆红素对 m-DNB所致大鼠肝细胞 DNA合成抑制效应影响的初步探讨.职业医学,1997,24(3): 1
- 2 周炯亮,庄志雄,蔡秀君.三硝基甲苯肝毒作用的某些特点.卫生毒理学杂志,1997,11(1): 7
- 3 王立秋,王天成,沈惠麒,等. TNT致肝损伤大鼠血清胆红素 HPLC测定.中华劳动卫生职业病杂志,1995,13(2): 65

(收稿: 1997-12-22 修回: 1998-03-10)

急性氯甲烷中毒 1例报告

李 明

患者,男,25岁,某化工研究院技术员,以氯甲烷为原料进行甲基纤维素醚试验研究两年。1994年6月2日在进行中试时发生醚化釜跑料事故,当时患者正在醚化釜旁操作,发现跑料后,在处理釜内及泄漏的物料过程中患者出现眩晕、乏力、心悸、大汗淋漓、视力模糊、步态蹒跚、站立不稳、肌肉震颤、四肢抽搐、烦躁不安、昏迷,被随后赶来的另一技术员送到医务室。厂医静推葡萄糖和维生素 C后立送当地医院,经肌注异丙嗪、静推葡萄糖酸钙、静滴能量合剂,配合针灸治疗,两小时后苏醒,未再接受治疗。5天来病情未见好转,并伴有嗜睡、恶心、呕吐、厌油、食欲不振,第10天收入我院。

入院时查体: T36.3℃, P78次/分, R26次/分, BP16/10kPa 意识清,表情淡漠,站立不稳,不能走路。心肺正常。肝脾未触及。神经系统检查: 问答正确,语言流利,颅神经正常。四肢肌肉意向性震颤,肌力减弱,肌张力正常。轮替运动不能,指鼻试验(+),指指试验(+),Romberg征(+),深、浅感觉正常。膝腱反射亢进, Babinski征(-), Hoffmann征(-) 脑膜刺激征(-) 实验室检查: Hb140g/L, WBC7.2×10⁹/L, NO.61, LO.38, MO.01 肝功及 ALT正常。CO₂CP 25 mmol/L, K⁺ 4.3 mmol/L, Na⁺

135mmol/L, Cl⁻ 100mmol/L, Ca²⁺ 2.3mmol/L 尿甲酸盐(-) 肺 X线正常。ECG电轴轻度左偏, EEG广泛轻度异常。MRI头部轴位扫描脑内未见异常。诊断: 急性氯甲烷中毒。

治疗与转归: 给予维生素 B₁, B₂, B₆, 异丙嗪, 谷维素, 安坦, 肝泰乐, 脑复康口服, 维生素 C 肌苷, 辅酶 A 三磷酸腺苷, 细胞色素 C 胞二磷胆碱, 脑活素静脉滴注。经上述药物治疗配合康复治疗 7个月后神经系统症状和体征相继缓解,但肌肉震颤、四肢抽搐在精神紧张和情绪波动时仍可诱发。出院时遗有膝腱反射亢进。随访一年仍有轻度震颤。

讨论: 氯甲烷是一种无色的液化气体,是制造甲基纤维素醚的甲基化原料,其毒性主要损害中枢神经系统。本例在处理中试期间醚化釜跑料事故过程中因吸入大量氯甲烷气体而导致急性中毒,主要表现为中枢神经系统症状和消化系统症状以及运动系统功能障碍。经支持、对症、康复治疗,神经系统症状和体征恢复缓慢,特别是四肢肌肉震颤、抽搐和共济运动失调不易恢复,可能是氯甲烷对中枢神经系统损害的结果。

氯甲烷在体内最终代谢为甲酸,并以甲酸盐形式通过肾脏排出。尿中甲酸盐测定有助于氯甲烷中毒诊断。本例中毒 10余天后尿中未检出甲酸盐,可能与患者未及时就诊有关。

作者单位: 125001 锦西化工总厂职工医院

(收稿: 1996-07-11 修回: 1996-09-05)