

表3 FHJ组与安慰剂组服药前后自身及组间SOD活力、MDA含量比较

项目	组别	人数	服药前 (1)	服药30天 (2)	服药70天 (3)	自身对照P值	
						(1): (2)	(1): (3)
SOD (U/gHb)	服药组	81	1 359	1 897	2 126	< 0.001	< 0.001
	安慰剂组	78	1 402	1 851	1 856	< 0.001	< 0.001
	组间比较P值		> 0.2	> 0.2	< 0.001		
MDA含量 (μ mol/L)	服药组	81	5.175	3.771	3.714	< 0.001	< 0.001
	安慰剂组	78	4.557	3.744	4.262	< 0.05	> 0.4
	组间比较P值		> 0.1	> 0.5	< 0.01		

由此说明, 安慰剂确实能产生“疗效”, 但其作用有一定限度。安慰剂是一种对人体无益无害的淀粉制剂, 其本身不可能产生任何治疗作用, 在本试验中它之所以有此良效, 是因为在试验中充当了特效保健新药的良性信息载体, 产生良性心理效应, 通过复杂的调节系统, 促使受损的SOD恢复活力, 并抑制脂质过氧化反应, 使MDA含量降至正常范围。

正常浓度的自由基对人体不仅无害, 而且是生命活动所必须的。但各种不良因素可致自由基生成增多或清除自由基的能力降低, 过多的自由基就会给人体造成脂质过氧化、多糖体解聚、蛋白质交联、酶失活、核酸异构等广泛而深刻的

损害。脂质过氧化的终末有毒产物MDA不仅使蛋白质交联, 变成永久性的“生物垃圾”——schiffs¹碱, 促进人体衰老, 而且还使核酸的碱基交联, 造成遗传密码异构, 进而导致基因突变、致畸、致癌。由此可见, 人体的健康、衰老及各种疾病的发生、发展, 均与自由基密切相关。

本试验通过对有毒车间服用安慰剂职工的SOD活力和MDA含量的动态观察, 证实了良性心理因素在一定程度上能逆转病理性自由基反应, 从而起到促进人体健康、延缓衰老过程、提高免疫功能、预防肿瘤和各种疾病发生的保健作用。

(收稿: 1998-11-20 修回: 1998-12-22)

多异氰酸酯的毒性研究

陈迈若 张耀然 姚加钦 朱惠刚 蒋颂辉

多异氰酸酯(PMPPI, 产品注册商标PAPI)是黑色粘稠液体, 具有低挥发性, 在石油管道防腐、合成化学及其他制造业应用广泛。目前尚未见系统的毒性研究报告。本文介绍了PMPPI急性毒性和致突变性研究结果, 以期为该化学物的安全评价提供一定依据。

1 材料与方法

以日产PMPPI作为染毒剂, 选用昆明种小鼠(体重20~25g)和SD大鼠(体重180~220g)作为实验对象。Ames试验所用鼠伤寒沙门氏菌TA98、TA100由美国加州大学Ames实验室提供, 经四步法鉴定合格。

1.1 急性毒性实验

1.1.1 小鼠经口染毒 小鼠60只, 随机分成6组, 每组10只, 雌雄各半。用橄榄油配制PMPPI混悬液, 各组PMPPI剂量分别为1 875、2 500、3 750、5 000、7 500、10 000mg/kg体重, 一次经口染毒; 观察动物2周内死亡情况, 最后以概率单位法计算半数致死量(LD₅₀)。

1.1.2 小鼠吸入染毒 小鼠60只, 分组同上。在静式染毒柜

利用高温(90~130℃)将PMPPI调控成6个不同浓度(7.77、3.01、2.02、1.37、0.78和0.48ppm), 一次吸入染毒2小时, 观察动物2周内死亡情况。

1.1.3 大鼠吸入染毒 大鼠60只, 分组同上。在静式染毒柜利用高温(90~130℃)将PMPPI调控成6个不同浓度(3.50、2.52、1.71、0.88、0.72和0.25ppm), 一次吸入染毒2小时, 观察大鼠2周内死亡数。

1.2 致突变性试验

1.2.1 Ames试验 选用鼠伤寒沙门氏菌TA98、TA100为试验菌株, 以丙酮为溶剂配成1/256、1/128、1/64和1/32(体积比)4个PMPPI受试剂量, 阴性对照为溶剂丙酮, 阳性对照选用叠氮化钠(SA)、2-胺基苄(2-AF)和2,7-胺基苄(2,7-AF), 每皿加样0.1ml, 按Ames试验常规法, 在加肝微粒体酶系(S₉)和不加S₉条件下进行平板掺入试验。

1.2.2 非程序DNA合成试验(UDS) 按1.2.1方法配制4个PMPPI受试剂量, 以SD大鼠肝细胞作为靶细胞, 用同位素³H-TdR标记, 液体闪烁法测定掺入DNA中的放射活性, 计算R值, 进行Dunnett检验。

R值=实验组CPM值/对照组CPM值

1.2.3 小鼠骨髓嗜多染红细胞微核试验

1.2.3.1 吸入染毒: 雄性小鼠15只, 随机分成3组, 每组5

国家石油天然气总公司攻关项目

作者单位: 200231 上海海洋水下工程科学研究院(陈迈若、张耀然), 上海医科大学(姚加钦、朱惠刚、蒋颂辉)

只。实验组吸入染毒 4 小时, PMPPI 平均浓度为 17.76mg/m³ (0.99ppm), 染毒后 30 小时处死。阴性对照组为空白对照; 阳性对照组每次腹腔注射环磷酰胺 80mg/kg, 2 次给药, 间隔 24 小时, 末次给药后 6 小时处死动物。按常规法作股骨髓细胞涂片, 镜检 1 000 个嗜多染红细胞, 微核以千分率表示。

1.2.3.2 腹腔给药染毒: 雄性小鼠 30 只, 随机分成 6 组, 每组 5 只。以橄榄油为溶剂配成 1/32, 1/16, 1/8 和 1/4 (体积比) 4 个 PMPPI 受试剂量; 另设阴性对照 (橄榄油) 及阳性对照 (环磷酰胺 16mg/ml)。每只小鼠每次腹腔注射 0.1ml/20g 体重, 给药间隔时间及微核检查同吸入染毒组。将微核率进行平方根反正弦变换 [arcsin (P)^{1/2}], 使之接近正态分布, 再进行统计分析, 结果以回复值表示。

2 实验结果

2.1 急性毒性

表 1 PMPPI 的 Ames 试验结果 (x±s)

样品	浓度	TA ₁₀₀ +S ₉	TA ₁₀₀ -S ₉	TA ₉₈ +S ₉	TA ₉₈ -S ₉
丙酮		123.7±4.5	118.0±6.0	28.0±2.0	23.3±3.2
PMPPI	1/256	127.0±11.0	121.7±13.1	29.0±5.6	25.0±3.6
	1/128	124.7±6.7	119.7±6.0	61.7±21.1*	78.7±5.5**
	1/64	123.7±4.0	122.0±7.0	105.0±10.8**	123.7±6.5**
	1/32	121.0±8.5	126.0±5.3	46.7±10.2	56.0±8.9*
SA	1 ^μ g/ml	—	1 202.0±87.0**	—	—
2-AF	10 ⁴ g/ml	700.3±77.2**	—	526.3±31.1**	—
2-7-AF	100 ⁴ g/ml	—	—	—	1 074.3±34.0**

*≥阴性对照组的 2 倍 **≥阴性对照组的 3 倍

2.2.2 UDS 试验 从表 2 可见, 当 PMPPI 浓度增至 1/64 或 1/32 时, R 值逐渐接近 2。CFM 值与试验对照组差别有显著意义, 表明其对 DNA 有一定的损伤作用, 即有一定的遗传毒性作用。

表 2 PMPPI 的 UDS 试验结果

样品	浓度	CFM (x±s)	R 值	q' 值
丙酮		1 990.0±394.57		
PMPPI	1/256	1 607.0±338.00	0.808	1.13
	1/128	2 810.0±431.34	1.412	2.11
	1/64	3 682.5±966.61	1.850	3.99*
	1/32	4 054.0±817.42	2.037	4.76**
盐酸氮芥	50 ⁴ g	3 861.3±58.22	1.940	

*P<0.05, **P<0.01.

2.2.3 微核试验 在 PMPPI 平均浓度 0.99ppm 吸入染毒 4 小时后, 微核率为 2.74%, 与阴性对照组相比差别无显著性意义, 表明无致染色体损伤作用。腹腔给药染毒的实验结果见表 3。从表 3 可见高浓度组 (≥1/8) 微核率与阴性对照组比较差异有极显著性意义, 并且随浓度增高而升高, 有剂量-反应关系, 表明其有一定的致染色体损伤作用。

3 讨论

本研究测定了 PMPPI 的急性毒性和致突变性。结果表明小鼠经口 LD₅₀ 为 7 266.1mg/kg, 属低毒化合物。PMPPI 为低挥发性粘稠液体, 常温下气阈浓度为 0.4ppm。国外报道大鼠暴

(1) 小鼠经口 LD₅₀ 为 7 266.1 (7 252.7~7 279.5) mg/kg, 属低毒化合物; (2) 小鼠吸入试验最高剂量组 (7.77ppm) 在染毒后 2 周内死亡 3 只 (2 雄 1 雌), 其余各试验组动物没有死亡, 故 2 小时吸入染毒 LC₅₀ 大于 7.77ppm; (3) 大鼠吸入试验在染毒后 2 周内没有死亡, 故大鼠 2 小时吸入染毒 LC₅₀ 大于最高剂量组浓度 (3.50ppm)。

2.2 致突变性试验

2.2.1 Ames 试验 从表 1 可见, 菌株 TA₁₀₀ 在加或不加 S₉ 时均未见回变菌落的显著增加; 而在加或不加 S₉ 时, 1/128 及以上剂量能诱发 TA₉₈ 回变菌落的显著增加, 表明 PMPPI 对菌株 TA₉₈ 有致突变作用, 提示 PMPPI 不能诱发碱基置换型突变, 但可能诱发碱基移码型突变。受试物在试验最高剂量组 (1/32) 能抑制细菌的生长, 使回变菌落数减少。

表 3 各组平均微核率及标准差

浓度	x±s	%
阴性对照	2.62±0.15	
1/32	2.90±0.11	
1/16	4.68±0.51	
1/8	5.81±0.07**	
1/4	6.51±0.23**	
阳性对照	29.43±0.08**	

**P<0.01 与阴性对照组比较 (t 检验)

露于 0.2ppm PMPPI 8 小时或 0.196~2.58ppm PMPPI 每天 30 分钟, 共 2 周, 均未见阳性结果。本次实验采用 90~130℃ 高温调控不同浓度, 结果显示小鼠 2 小时吸入染毒 LC₅₀ 大于实验最高浓度 7.77ppm, 大鼠 2 小时吸入染毒 LC₅₀ 大于实验最高浓度 3.50ppm。Ames 实验、UDS 试验及小鼠骨髓微核试验 (腹腔给药) 结果表明其仅在很高剂量下有一定的致突变性, 而小鼠在 PMPPI 平均浓度 0.99ppm 吸入染毒 4 小时后, 微核率与阴性对照组相比差异无显著意义, 表明无致染色体损伤作用。国外不同学者对其致突变性有不同的报道, 但目前尚无资料表明 PMPPI 对人类和动物有致癌、致畸作用。

(收稿: 1997-04-14 修回: 1997-07-03)