

# 丙烯腈对大鼠外周血液的毒性作用

王振全, 肖 卫, 李芝兰, 连素琴

(兰州医学院劳动卫生教研室, 甘肃 兰州 730000)

**摘要:** 目的 探讨丙烯腈的血液毒性。方法 采用大鼠呼吸道静吸入染毒方法研究丙烯腈对大鼠血液的毒性。结果 丙烯腈染毒组大鼠外周白血细胞、血小板计数降低, 白细胞分类计数粒细胞比例下降。结论 丙烯腈具有一定的血液毒性。

**关键词:** 丙烯腈; 血液毒性; 大鼠

中图分类号: O623. 761 文献标识码: A 文章编号: 1002-221X(2002)04-0196-03

## Toxicity of acrylonitrile to peripheral blood of rat

WANG Zhen-quan, XIAO Wei, LI Zhi-lan, LIAN Shu-qin

(Department of Occupational Health and Occupational Medicine, Lanzhou Medical College, Lanzhou 730000, China)

**Abstract Objective** The purpose of this study was to explore the blood toxicity of acrylonitrile in rat. **Method** Rats were made to inhale acrylonitrile in static total enclosure cabinet. **Result** The counts of peripheral blood leukocytes and platelets in exposed groups were all lower than that of control group, but the lymphocyte ratio was increased. **Conclusions** Acrylonitrile has somewhat blood toxicity.

**Key words:** Acrylonitrile; Blood toxicity; Rat

丙烯腈 (ACN, Acrylonitrile) 被广泛应用于腈纶纤维、丁腈橡胶、ABS 工程塑料以及某些合成树脂的制造, 另外其合成材料广泛应用于生活的各个方面。对丙烯腈接触作业人群流行病学调查发现, 丙烯腈引起作业工人血中白细胞数量下降; 在对大鼠毒性研究中发现, 染毒大鼠皮肤易被感染。尚未见丙烯腈血液细胞毒性的研究报道。为了研究丙烯腈的血液毒性, 对大鼠进行了静式吸入染毒, 观察其外周血各系统的变化。

## 1 材料与方法

### 1.1 实验动物与受试物

选用健康的成年 Wistar 大鼠 (甘医动字 14-006) 40 只, 鼠龄 10 周, 雌雄各半, 体质量 (182.5 ± 11.9) g。由兰州医学院实验动物中心提供。丙烯腈由兰州化学工业公司提供, 气相色谱分析纯度为 99.5% 以上。

### 1.2 实验方法

将 40 只大鼠随机分为对照组和 4 个染毒组, 每组 8 只。对 4 个染毒组分别给予 51.0 mg/m<sup>3</sup> (约为丙烯腈吸入染毒 LC<sub>50</sub> 的 1/15)、67.0 mg/m<sup>3</sup>、89.0 mg/m<sup>3</sup>、118.5 mg/m<sup>3</sup>。采用呼吸道静式吸入染毒 (丙烯腈主要通过呼吸道进入作业工人体内)。每天定时染毒 2 h,

同时禁食禁水 2 h。每染毒 6 天休息 1 天, 共计 28 天。染毒柜体积为 1.0 m<sup>3</sup>, 大鼠每小时需空气量约为 30 L。染毒柜内丙烯腈浓度采用气相色谱测定, 放入大鼠时初浓度分别为 (48.8 ± 1.2) mg/m<sup>3</sup>, (63.7 ± 1.9) mg/m<sup>3</sup>, (85.4 ± 1.5) mg/m<sup>3</sup>, (113.9 ± 1.6) mg/m<sup>3</sup>, 染毒末浓度分别为 (8.9 ± 1.1) mg/m<sup>3</sup>, (11.4 ± 0.8) mg/m<sup>3</sup>, (13.5 ± 2.3) mg/m<sup>3</sup>, (19.4 ± 5.5) mg/m<sup>3</sup>。染毒末各染毒柜内 CO<sub>2</sub> 浓度不大于 1.25%, O<sub>2</sub> 浓度不小于 18.8%。对照组与染毒组同时放入洁净的染毒柜中, 每日染毒开始时染毒柜内均未检出丙烯腈。于染毒结束时股动脉采血 1 ml, 采用 30 μl EDTA 抗凝, WALTER 电子血细胞计数仪直接测定红细胞、白细胞、血小板数量、血红蛋白含量、红细胞平均血红蛋白含量 (MCH)、红细胞平均血红蛋白浓度 (MCHC)、红细胞平均厚度 (MCT)、红细胞分布宽度 (RDW) 和血小板直径 (PDW)。外周白血细胞分类计数采用尾部采血、涂片、HE 染色油镜下计数 200 个白细胞分类。5% 耐兰染色, 油镜下检查 Heinz 小体。

### 1.3 统计学处理

采用 SPSS10.0 进行方差分析。

## 2 结果

### 2.1 丙烯腈对大鼠外周血红细胞系统的影响

丙烯腈染毒组与对照组比较, 红细胞 (RBC) 数量有一定程度的下降, 但经统计学检验差异无显著性。血红蛋白含量 (HGB)、红细胞平均血红蛋白含

收稿日期: 2001-12-24; 修回日期: 2002-03-18

作者简介: 王振全 (1966-), 男, 甘肃西峰市人, 劳动卫生学与环境卫生学硕士, 讲师, 主要从事劳动卫生学教学、科研工作。

量(MCH)无明显变化,红细胞平均血红蛋白浓度(MCHC)呈现一定程度的下降,89.0、118.5 mg/m<sup>3</sup>染毒组与对照组比较差异有非常显著性( $P < 0.01$ )。红细胞平均厚度(MCT)各染毒组与对照组比较有不同程度的增大,67.0、118.5 mg/m<sup>3</sup>染毒组与对照组

比较差异有显著性( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ )。红细胞分布宽度(RDW)有不同程度的变化。118.5 mg/m<sup>3</sup>染毒组与对照组比较差异有显著性( $P < 0.01$ ),见表1。另外在血液镜检时,染毒组均发现大量的棘红细胞,油镜下检查均未发现Heinz小体。

表1 丙烯腈对大鼠外周血红细胞系统的影响( $\bar{x} \pm s$ )

组别 (mg/m <sup>3</sup> )	例数	RBC ( $\times 10^{12}/L$ )	HGB (g/L)	MCT ( $\mu m$ )	MCH (pg)	MCHC (g/L)	RDW % <sup>#</sup>
0.0	8	6.70 $\pm$ 0.40	121.50 $\pm$ 9.18	0.36 $\pm$ 0.02	20.00 $\pm$ 0.44	336 $\pm$ 6.40	13.1 $\pm$ 0.9
51.0	8	6.66 $\pm$ 0.47	131.38 $\pm$ 6.78	0.39 $\pm$ 0.02	20.26 $\pm$ 0.68	340 $\pm$ 6.36	13.3 $\pm$ 1.0
67.0	8	6.49 $\pm$ 0.45	130.00 $\pm$ 7.58	0.40 $\pm$ 0.03*	19.55 $\pm$ 0.56	333 $\pm$ 8.87	13.6 $\pm$ 0.8
89.0	8	6.38 $\pm$ 0.49	129.00 $\pm$ 12.4	0.38 $\pm$ 0.03	19.32 $\pm$ 0.61	319 $\pm$ 6.31**	13.6 $\pm$ 1.5
118.5	8	6.06 $\pm$ 0.42	129.00 $\pm$ 6.36	0.41 $\pm$ 0.02**	19.55 $\pm$ 0.66	316 $\pm$ 6.48**	14.4 $\pm$ 0.9**

#红细胞直径变异系数。\*与对照组比较 $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$ ; 下表同。

## 2.2 丙烯腈对大鼠外周血白细胞系统的影响

外周血白细胞总数有不同程度的减少,118.5 mg/m<sup>3</sup>染毒组与对照组比较差异具有显著性。白细胞分类中淋巴细胞比例增大而中性粒细胞比例下降。中

性粒细胞的比例下降程度与染毒剂量呈一定的剂量-效应关系( $r = -0.815$ ,  $P < 0.05$ ),提示丙烯腈染毒对大鼠中性粒细胞的影响较大,见表2。

表2 丙烯腈对大鼠外周血白细胞系统的影响( $\bar{x} \pm s$ )

组别 (mg/m <sup>3</sup> )	例数	白细胞总数 ( $\times 10^9/L$ )	白细胞分类(%)				
			淋巴	中性粒	嗜酸性	嗜碱性	单核
0.0	8	5.92 $\pm$ 1.18	69.6 $\pm$ 5.5	27.5 $\pm$ 2.4	1.7 $\pm$ 0.5	0.4 $\pm$ 0.2	1.1 $\pm$ 0.8
51.0	8	5.41 $\pm$ 1.28	71.8 $\pm$ 4.5	24.6 $\pm$ 3.2	1.2 $\pm$ 0.9	1.6 $\pm$ 1.1	0.9 $\pm$ 0.5
67.0	8	5.29 $\pm$ 0.99	73.7 $\pm$ 3.9	22.4 $\pm$ 2.8**	1.4 $\pm$ 0.6	1.3 $\pm$ 0.7	1.2 $\pm$ 0.5
89.0	8	4.76 $\pm$ 1.42	75.2 $\pm$ 8.1*	22.8 $\pm$ 3.7**	0.8 $\pm$ 0.2	0.7 $\pm$ 0.2	1.1 $\pm$ 0.4
118.5	8	4.49 $\pm$ 1.24*	74.6 $\pm$ 2.78*	19.6 $\pm$ 4.3**	1.3 $\pm$ 0.6	0.8 $\pm$ 0.3	0.7 $\pm$ 0.4

## 2.3 丙烯腈对大鼠外周血小板计数的影响

染毒组与对照组比较,血小板数量(PLT)有不同程度的下降,118.5 mg/m<sup>3</sup>染毒组差异具有显著性( $P < 0.05$ )。血小板分布宽度(PDW)未见明显变化,见表3。

表3 丙烯腈对大鼠外周血小板计数的影响( $\bar{x} \pm s$ )

组别 (mg/m <sup>3</sup> )	例数 (只)	PLT ( $\times 10^9/L$ )	PDW % <sup>#</sup>
0.0	8	791.8 $\pm$ 96.5	16.15 $\pm$ 0.31
51.0	8	746.8 $\pm$ 120.7	16.14 $\pm$ 0.61
67.0	8	722.8 $\pm$ 142.3	16.23 $\pm$ 0.43
89.0	8	763.3 $\pm$ 59.4	16.33 $\pm$ 0.41
118.5	8	660.3 $\pm$ 88.3*	16.38 $\pm$ 0.28

#血小板直径变异系数。

## 3 讨论

丙烯腈在体内的代谢过程尚未完全明了。由于其

特殊的理化特征,可能在体内会发生双键断裂,产生大量的CN基团,发生脂质过氧化,产生自由基<sup>[6,7]</sup>,可能会直接影响骨髓造血功能和/或直接作用于血细胞,引起外周血细胞数量、功能发生异常改变。国外学者观察到接触丙烯腈作业1~3年的工人当中出现轻度贫血,血清铁升高,白细胞分类、淋巴细胞下降<sup>[1]</sup>。国内资料也提示丙烯腈车间作业工人末梢血象红、白细胞普遍偏低,贫血患者所占比例增高。张一峰等<sup>[8]</sup>流行病学调查发现,长期接触丙烯腈的作业工人普遍出现白细胞减少现象,在调离岗位后可恢复到正常范围,但回原岗位工作3个月后,血中白细胞总数再次降低。

本次实验表明,丙烯腈导致外周血出现大量棘红细胞,红细胞平均血红蛋白浓度降低,红细胞平均厚度增大,红细胞分布宽度变大,提示丙烯腈可能对血

红蛋白、红细胞膜有毒作用。外周血白细胞计数、血小板计数染毒组明显低于正常对照组，外周血分类计数淋巴比例相对增高，而粒细胞比例相对下降。提示丙烯腈对白细胞、血小板均有不同程度的影响，具有一定的血液毒性。不仅表现在对血细胞数量影响而且对细胞形态和细胞膜也有毒作用。

参考文献:

[1] 桥本和夫. 丙烯腈的毒性 [J]. 产业医学, 1980, 22 (5): 327-347.

[2] 肖卫. 接触丙烯腈作业工人 4 项指标测定 [J]. 中国工业医学杂志, 1993, 6: 2.

[3] 张正东, 张贵利, 戴修道. 丙烯腈对大鼠外周血淋巴细胞 DNA 损伤的研究 [J]. 劳动医学, 1999, 16 (4): 220-222.

[4] 陈玉清, 陈昌发. 丙烯腈作业对工人健康影响的调查 [J]. 中国职业医学, 2000, 27 (1): 17-19.

[5] 张贵利, 戴修道, 张正东, 等. 丙烯腈对细胞膜的毒作用研究 [J]. 中国公共卫生学报, 1998, 17 (3): 168-169.

[6] Leonard A, Gerber GB. Mutagenicity, carcinogenicity and teratogenicity of acrylonitrile [J]. Mutat Res, 1999, 436 (3): 263-283.

[7] Felten RK, DeNicola DB, Carlson GP. Minimal effects of acrylonitrile on pulmonary and hepatic cell injury enzymes in rats with induced cytochrome P450 [J]. Dng Chen Toxicol, 1998, 21 (2): 181-194.

[8] 张一峰, 杨观徒, 徐结民. 丙烯腈对肝脏及白细胞慢性影响的调查. 中国工业医学杂志, 1995, 8 (6): 359-360.

### 糖尿病患者血浆游离肉碱水平的研究

王福莉<sup>1</sup>, 宋晓燕<sup>2</sup>, 李光华<sup>3</sup>, 李彤<sup>3</sup>

(1. 沈阳市第九人民医院, 110024; 2. 沈阳市第五人民医院; 3. 五三医院; 4. 辽宁省人民医院)

目前, 糖尿病的发病率正日益增高并成为危害人群健康的主要疾病。与非糖尿病人群相比, 糖尿病人群更易发生冠心病, 这也是糖尿病患者致死的主要原因。近年来国外通过大量的动物实验研究发现, 肉碱能促进脂肪氧化, 提高心肌细胞的 ATP 水平, 改善心脏收缩和舒张功能, 降低血脂, 保护心脏功能。关于肉碱的研究国内报道的甚少, 且仅限于肾衰患者的研究。故本研究采用酶联荧光法测定健康人、糖尿病患者血浆中游离肉碱浓度, 以观察糖尿病患者血浆游离肉碱水平的变化, 为肉碱的临床应用提供理论依据。

#### 1 对象和方法

1.1 对象 健康对照组, 选择我院门诊体检的健康成人 20 名, 其中男性 8 名, 女性 12 名, 年龄 (63.85 ± 6.26) 岁。无高血压, 糖尿病, 心、脑、肝、肾疾病及血脂异常。糖尿病组, 共 30 例, 均为住院治疗的 2 型糖尿病患者, 临床通过心电图、心脏超声、眼底镜检查及测尿微量白蛋白等检查无明确并发症者, 糖尿病诊断按 1997 年 ADA 诊断标准, 其中男性 13 例, 女性 17 例, 年龄 (62.97 ± 8.63) 岁。两组间性别、年龄、体重指数相匹配。

1.2 方法 本研究使用美国 Sigma 公司产品左旋肉碱、乙酰辅酶 A、肉碱酰基转移酶及 Fuka 公司产品 BIPM 等试剂, 通过酶联荧光法检测上述观察对象的血浆游离肉碱浓度。各组数据以均数 ± 标准差表示, 两组间均数比较采用 *t* 检验, 以 *P* < 0.05 为差异有显著性。

#### 2 结果

健康人血浆游离肉碱浓度为 (72.51 ± 9.76) mmol/L; 糖尿病组患者血浆游离肉碱浓度为 (59.83 ± 14.56) mmol/L; 经过统计学处理显示, 糖尿病组血浆游离肉碱浓度明显低于健康对照组 (*P* < 0.01)。

表 1 各组的临床资料及血浆中游离肉碱浓度

组别	病程 (年)	TG (mmol/L)	CHO (mmol/L)	HbA1c (%)	CN (mmol/L)
对照组		1.31 ± 0.91	4.31 ± 1.04	4.93 ± 1.07	51 ± 9.76
糖尿病组	5.2 ± 3.4	1.9 ± 1.2	4.4 ± 1.03	9.7 ± 1.9	59.83 ± 14.56

#### 3 讨论

本研究发现糖尿病组血浆中游离肉碱浓度明显低于对照组 (*P* < 0.01), 结合国外相似的实验报道证实肉碱与脂肪代谢密切相关。糖尿病患者由于胰岛素生物活性绝对或相对不足导致葡萄糖、脂肪利用异常, 肝脏脂肪合成减少, 分解代谢增加,  $\beta$  氧化增强, 其原因是: (1) 葡萄糖转运蛋白减少, 糖转运下降, 心肌糖酵解减少; (2) 由于脂肪动员增多, 肝脏产生了大量酮体及游离脂肪酸, 游离脂肪酸在正常情况下主要有两条去路, 一是进入线粒体内进行  $\beta$ -氧化供能, 生成乙酰 CoA 及酮体; 一是被酯化合成甘油三酯及磷脂, 糖尿病时糖代谢减弱, 脂肪合成减少, 肝脏中游离脂肪酸含量增加, 加强了  $\beta$  氧化反应。(3) 在酮体代谢过程中, 胰高糖素与胰岛素的比值升高抑制了脂肪生成及丙二酰辅酶 A 的生成, 而后者能竞争性抑制肉碱酰基转移酶 I, 阻止脂酰 CoA 进入线粒体内进行  $\beta$  氧化。肉碱酰基转移酶 I 是脂肪酸氧化的限速酶, 因此糖尿病时肉碱酰基转移酶 I 的活性增强, 进一步增强了  $\beta$  氧化。在这种情况下, 血浆及肌肉中的肉碱流向肝脏, 参加  $\beta$  氧化, 导致肉碱消耗增加, 血浆肉碱水平下降。肉碱缺乏使血脂升高, 加速动脉硬化反过来又加重糖尿病, 目前人们通过动物实验发现肉碱能促进脂肪氧化, 提高心肌细胞内的 ATP 水平, 降低血脂, 增加心肌收缩力, 扩张冠状动脉, 减少心肌坏死等作用并尝试将肉碱应用于临床治疗。本研究的结果为肉碱的临床应用提供了有力的理论依据。