

乙二醛浓度为 0.25 mmol/L 时未显示出对细胞凋亡有影响。乙二醛浓度为 0.5、1、2 和 4 mmol/L 时凋亡细胞明显增多, 与对照组相比差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。见表 2

表 2 乙二醛对大鼠淋巴细胞凋亡的影响

乙二醛浓度	凋亡率 (%)
对照组	6.20 ± 0.23
0.25 mmol/L	6.58 ± 0.02
0.5 mmol/L	8.86 ± 0.46*
1 mmol/L	12.17 ± 0.46**
2 mmol/L	17.30 ± 0.40**
4 mmol/L	23.54 ± 0.42**

与对照组相比, * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$

3 讨论

曾有报道, 乙二醛具有细胞毒性, 通过阻止人成纤维细胞 DNA 合成而影响其分化^[7]。本研究结果显示, 浓度在 125 $\mu\text{mol/L}$ 以上的乙二醛对淋巴细胞活力有抑制作用, 具有细胞毒性, 染毒浓度越高, 细胞毒性越大。

细胞凋亡是由基因控制的程序化细胞死亡, 对于机体稳态的维持、某些疾病的发生与发展、神经系统的正常发育以及机体对环境因素刺激的应答等方面具有重要意义^[8]。目前有关乙二醛诱导细胞凋亡的研究很少。Kasper 等^[9]研究了乙二醛对人胚肺上皮 L132 细胞的体外影响, 发现增加乙二醛的浓度能使凋亡细胞数增加。Roehlecke 等^[10]发现 200 mmol/L 乙二醛能诱导 L132 肺上皮细胞凋亡。在本实验中, 我们观察到乙二醛能诱导大鼠淋巴细胞发生凋亡, 经流式细胞仪分析, DNA 直方图上出现典型的细胞凋亡峰, 且凋亡率随乙二醛的剂量增加而逐渐加大。由于细胞内存在着多种信息传递方式, 相应地导致有许多条细胞凋亡的途径。而且刺激作用的起始点也不同, 有的起始于细胞信号水平, 有的起始于基因转录水平, 也有的起始于酶的活化水平, 但无论哪一条途径, 其最终结果都统一于具有特定形态变化的基因关启程序化过程。

乙二醛可能经过多种途径介导了淋巴细胞的凋亡, 具体机制尚待进一步研究。

参考文献:

- [1] Ueno H, Segawa T, Nakamura K, et al. Mutagenicity and identification of products formed by aqueous ozonation of humic acids of different origins [J]. Chemosphere 1989; 19 (1): 1843-1852
- [2] Tuazon E, Atkinson C B, Leed H M, et al. Yields of glyoxal and methylglyoxal from the NO_x -air photo oxidations of toluene and m-xyl-xylene [J]. Environ Sci Technol 1984; 18: 981-984
- [3] Kasa H, Nishimura S. Hydroxylation of guanine in nucleosides and DNA at the C-8 position by heated glucose and oxygen radical forming agents [J]. Environ Health Perspect 1986; 67: 111-116
- [4] Moore-Tessa P, Saint-Jahn U. Determination of α -dicarbonyl compounds in cigarette smoke [J]. Chromatogr 1981; 217: 197-208
- [5] Furuhata C, Hata A, Sato Y, et al. Alkaline elution of DNA from stomach pyloric mucosa of rats treated with glyoxal [J]. Mutat Res 1989; 212 (2): 227-231
- [6] 王路, 张颖, 刘勇, 等. 乙二醛致大鼠淋巴细胞 DNA 损伤的实验研究 [J]. 中国工业医学杂志, 2005; 18 (6): 353-354
- [7] Zimmermann F K, Mohr A. Formaldehyde, glyoxal, urethane, methyl carbamate, 2,3-butanedione, 2,3-hexanedione, ethyl acrylate, dibromooxetone, and 2-hydroxypropionitrile induce chromosome loss in Saccharomyces cerevisiae [J]. Mutat Res 1992; 270 (2): 151-166
- [8] Schmitt C A, Lowe S W. Apoptosis and therapy [J]. J Pathol 1999; 187: 127-137.
- [9] Kasper M, Roehlecke C, Witt M, et al. Induction of apoptosis by glyoxal in human embryonic lung epithelial cell line L132 [J]. Am J Respir Cell Mol Biol 2000; 23 (4): 485-491
- [10] Roehlecke C, Kuhnt A K, Fehrenbach H, et al. Resistance of L132 lung cell clusters to glyoxal induced apoptosis [J]. Histochem Cell Biol 2000; 114 (4): 283-292

苯乙烯对仔鼠生理和行为发育的影响

Effect of styrene on physiology and behavior development in pups

杨衍凯, 秦宝昌, 王宏

YANG Yan-kai, QIN Bao-chang, WANG Hong

(抚顺市卫生监督所, 辽宁 抚顺 113006)

摘要: 本实验研究发现, 染毒苯乙烯后的母鼠生长发育良好, 未见有意义的中毒症状; 500、1000 mg/kg 染毒组分别有 2 只和 5 只母鼠难产, 剖腹均为死胎; 仔鼠出生后 1、7、14 d 的存活率明显低于对照组, 大部分生理发育指标出现时间晚于对照组, 行为发育指标阳性率明显低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。说明接触较高剂量苯乙烯对子代的生理、神经行为发育造成明显的损害。

关键词: 苯乙烯; 大鼠; 生理; 行为发育

中图分类号: R994.3 O625.12 **文献标识码:** B

文章编号: 1002-221X(2008)03-0182-03

本研究旨在探讨妊娠大鼠围生期接触苯乙烯对子代生理和神经行为发育的影响, 为深入了解苯乙烯对仔代发育可能造成的损害作用提供毒理学实验资料。

1 材料与方法

1.1 试剂

苯乙烯由抚顺化工塑料厂提供, 纯度为 99.96%。溶剂油

收稿日期: 2007-04-24 修回日期: 2008-03-01

作者简介: 杨衍凯 (1962-), 男, 主管医师。

为金龙鱼牌玉米胚芽油, 由辽宁营口渤海油脂工业有限公司生产, 批号: 20041229

1.2 实验动物及染毒

选择由中国医科大学实验动物中心提供, 体重 240~260 g 的 Wistar大鼠, 合格证号 SCXK(辽) 2004003, 饲养室温度为 20~23℃, 相对湿度 45%~55%, 喂饲全营养块料, 自由饮水。按雌雄 2:1 合笼 2 周。每晚 18:00 合笼, 次日晨 8:00 阴道涂片查精子, 以查出精子日为妊娠 0 天。将妊娠母鼠随机分为玉米油对照组, 250、500、1 000 mg/kg 苯乙炔染毒组, 保证每组有 20 只孕鼠。将苯乙炔用玉米油配成相应浓度的油溶液, 按 5 ml/kg 等容积灌胃染毒, 从妊娠第 6 天开始, 1 次/d 连续染毒至分娩后第 28 天, 溶剂对照组给予等容积玉米油。孕鼠自然分娩, 并对仔鼠进行各项指标的检测。

1.3 观测指标及方法

1.3.1 孕鼠观测内容 从妊娠 0 天开始观察母鼠一般状况, 染毒开始观察中毒症状, 每周称重一次至分娩后第 28 天止, 仔细观察分娩过程及哺乳情况。

1.3.2 仔鼠一般观测指标 观察所有仔鼠有无肉眼可见的外观畸形、性别比、出生时平均体重。在出生 1~3 d 内, 将同剂量组各窝仔鼠按性别比例相近调整为每窝 8~9 只仔鼠哺乳喂养。计算出生第 1、7、14、21 和 28 天仔鼠存活率。

1.3.3 仔鼠生理发育指标 观察各组全部存活仔鼠立耳、长毛、出牙、抬头、转身、爬行、站立和行走的出现时间, 计算各组出现的平均天数。

1.3.4 仔鼠一般行为发育指标 每组随机抽取 10 窝仔鼠, 每窝随机抽取雌雄仔鼠各 2 只, 每组共 40 只仔鼠。在相应时间进行仔鼠平面翻正、前肢定位、后肢定位、断崖回避、尾

部悬挂、尾部压痛、负趋性反射、前肢悬挂、听觉惊愕、嗅觉定位、空中翻正和视觉定向的测定, 并计算每组各项指标的阳性率。

1.4 统计方法

实验数据应用 Excel 建立数据库, 应用 SPSS10.0 软件进行统计分析。计数资料进行卡方检验, 计量资料进行 F 检验。组间比较用 t 检验或 u 检验。

2 结果

2.1 孕鼠一般状况及分娩、哺育情况

各染毒组孕鼠在观察期间未见任何有意义的中毒症状和体征。各组孕鼠分娩情况: 对照组及 250 mg/kg 染毒组孕鼠均在妊娠第 20~21 天正常自然分娩。500、1 000 mg/kg 染毒组分别有 2、5 只孕鼠于妊娠第 20 天见阴道出血, 待产到第 22 天仍不能自然分娩, 孕鼠极度衰弱, 处于濒死状态, 经剖腹见仔鼠均死于宫内, 大部分胎鼠为新死亡, 少数为早期死胎, 难产孕鼠剖腹后均见子宫呈紫红色肿胀, 宫内出血和淤血。各组孕鼠分娩、哺育情况以及出生胎仔鼠数、活胎平均体重及性别比见表 1。

表 1 各组孕鼠分娩、哺乳、自然分娩仔鼠体重及性别比

组别	孕鼠数	难产鼠数	不哺乳母鼠	自然分娩仔鼠		
				仔鼠数	平均体重(g)	雄雌
对照组	20	0	0	178	5.83±2.14	87:91
染毒 250 mg/kg	20	0	0	181	5.84±2.01	91:90
染毒 500 mg/kg	20	2	2	161	5.62±2.11	82:79
染毒 1 000 mg/kg	20	5	4	133	5.14±2.23*	65:68

与对照组比较, * P<0.05

2.2 苯乙炔对仔鼠存活率的影响 (表 2)

表 2 苯乙炔染毒孕鼠自然分娩仔鼠各时间点存活率

组别	出生第 1 天			7 d		14 d		21 d		28 d		总存活率	
	出生仔鼠	存活仔鼠	存活率(%)	存活仔鼠	总存活率(%)								
对照组	178	166	93.3	160	96.4	155	96.9	154	99.3	154	100	154	86.5
染毒 250 mg/kg	181	167	92.3	161	96.5	154	95.7	152	98.7	152	100	152	84.0
染毒 500 mg/kg	161	133	82.6**	116	87.2**	105	90.5*	102	97.1	102	100	102	63.4**
染毒 1 000 mg/kg	133	108	81.2**	91	84.3**	78	85.7**	73	93.6*	72	96.6	72	54.5**

与对照组比较 * P<0.05 ** P<0.01; 表 3 4 同。

2.3 苯乙炔对仔鼠生理发育的影响 (表 3)

表 3 苯乙炔对仔鼠生理发育指标出现时间的影响 (x±s)

组别	立耳	开眼	出牙	长毛	抬头	转身	爬行	站立	行走
对照组	3.1±0.67	16.6±1.45	10.6±0.74	7.1±0.56	2.8±0.34	4.1±1.20	7.1±0.68	12.3±1.29	13.4±1.17
染毒 250 mg/kg	3.1±0.73	16.8±1.63	10.4±1.03	7.2±0.63	2.8±0.67	4.1±0.98	7.3±1.23	12.7±1.45	13.6±1.67
染毒 500 mg/kg	3.8±0.65*	18.3±1.27*	11.6±1.24*	8.3±0.82*	3.9±0.46*	4.3±0.79	7.6±1.22	12.6±1.63	13.3±1.49
染毒 1 000 mg/kg	3.9±0.75*	18.4±1.33*	11.7±1.31*	8.5±0.54*	4.6±0.57**	6.1±1.30**	8.4±1.25*	14.3±1.52*	15.1±1.58*

2.4 苯乙炔对仔鼠神经行为发育的影响 (表 4)

3 讨论

在本研究的剂量范围内, 苯乙炔在 1 000 mg/kg 可使孕鼠体重增长变慢, 但对其未产生有意义的损害作用, 在 500 mg/kg 和 1 000 mg/kg 苯乙炔组只发现少数孕鼠子宫肿胀、充血、

淤血、出血、产程延长、难产、死胎及不哺育仔鼠等生殖内分泌功能受损的表现, 说明苯乙炔对内分泌系统的损伤较对一般生长的损害作用敏感。产生上述损害作用的原因, 推测可能是因为苯乙炔为脂溶性物质易进入机体, 且为环境雌激素类化合物^[1], 其雌激素样生理作用弱于内源性雌激素, 其

表 4 苯乙烯对仔鼠神经行为的影响 (n=40)

组别	平面 翻正	前肢 定位	后肢 定位	断崖 回避	负趋性 反射	尾部 悬挂	前肢 悬挂	嗅觉 定位	听觉 惊愕	空中 翻正	视觉 定位
对照组	91.0	89.2	88.9	91.4	90.7	92.0	96.2	92.4	91.0	93.1	92.3
染毒 250 mg/kg	87.4	86.7	89.1	90.7	89.9	91.4	97.3	93.0	90.3	93.6	92.4
染毒 500 mg/kg	81.3*	78.4*	76.2*	77.8*	80.1*	89.6	95.7	91.6	89.4	91.2	88.7
染毒 1 000 mg/kg	71.0**	71.7**	70.9**	69.7**	73.2**	80.8*	89.4*	88.7*	70.3**	81.4*	76.8**

大量进入体内后与内源性雌激素竞争相同受体,因而降低了机体内源性雌激素对分娩、泌乳过程的正常调节作用而产生上述损害效应,这一推测尚有待进一步验证。

本研究发现 1 000 mg/kg染毒组仔鼠体重明显低于对照组,说明苯乙烯可影响仔鼠的正常生长发育。500、1 000 mg/kg染毒组自然分娩的仔鼠出生 1、7、14 d的存活率明显低于对照组 (P<0.05),且各项生理发育指标滞后于对照组,其原因包括:(1)苯乙烯损害了母鼠的内分泌生理功能并进入仔鼠体内直接损害仔鼠在宫内生长;(2)苯乙烯干扰了内源性雌激素的正常生理功能,造成母鼠产程延长、难产、泌乳功能受损,因而在分娩和哺乳过程中对仔鼠产生损害作用;(3)出生后苯乙烯通过乳汁继续进入仔鼠体内,对仔鼠的生

长发育产生了损害作用,由此导致出生后仔鼠存活率明显低于对照组。

神经行为的发育同样受体内激素的调节,苯乙烯通过胎盘、乳汁进入仔鼠体内后,干扰了内源性雌激素的正常生理功能,同时苯乙烯作为雌激素样物质可直接影响神经系统的发育过程,因而导致在 500 mg/kg染毒组大部分神经行为指标和 1 000 mg/kg染毒组观察的全部指标的阳性率明显低于对照组。上述结果说明染毒较高剂量的苯乙烯,可影响仔鼠的神经行为发育,但其确切的机制尚需深入研究。

参考文献:

[1] 邓茂光, 吴俊生, 詹立, 等. 环境雌激素的生殖毒理研究 [J]. 环境与健康杂志, 2001, 16 (3): 134-136

海尔福口服液对铅染毒小鼠大脑铅含量等指标的影响

Effect of Haierful oral liquid on cerebral lead content in lead exposed mice

张树球¹, 李朝敢¹, 黄晓敏¹, 王静¹, 胡丹¹, 王三艳¹, 周国荃², 龙奇军¹

ZHANG Shu-qiu¹, LI Chao-gan¹, HUANG Xiao-min¹, WANG Jing¹, HU Dan¹, WANG San-yan¹, ZHOU Guo-quan², LONG Qi-jun¹

(1. 右江民族医学院重金属与氟砷毒物研究实验室, 广西 百色 533000 2 美国密西根州立大学环境科学院毒理研究室)

摘要: 为探讨不同剂量的海尔福口服液对铅染毒小鼠脑铅含量等生化指标的影响,选取小鼠 36 只,分成 4 组,每组 9 只,治疗 1、2 组和模型组以醋酸铅水溶液腹腔注射染毒,1 次/d 连续 35 d 染毒 2 周出现明显中毒症状后开始以 0.1 ml/d 和 0.3 ml/d 两种不同剂量的海尔福口服液灌胃治疗,模型组为阳性对照组;另外设一正常组,用等体积蒸馏水灌胃。实验结束,测得治疗 1 组、治疗 2 组、模型组和正常组脑铅含量分别为 (23.30 ± 4.90)、(15.50 ± 4.50)、(95.70 ± 17.50)、(5.00 ± 0.4) μg/kg 各组与模型组比较 P<0.01;血铅含量分别为 (4.16 ± 0.47)、(4.59 ± 1.64)、(6.67 ± 1.00)、(0.37 ± 0.03) μg/L 大脑 O₂ 清除率分别为 (6.25 ± 0.05)%、(23.88 ± 0.96)%、(7.21 ± 0.16)%、(6.92 ± 3.01)%,治疗 2 组明显高于其他各组 (P<0.01)。

关键词: 铅染毒; 小鼠; 脑铅; 血铅; 海尔福口服液

中图分类号: R994.3 O614.433 **文献标识码:** B

文章编号: 1002-211X(2008)03-0184-02

为进一步深入探讨海尔福口服液对铅的排泄作用及对脑

铅的影响,本文用大小不同剂量的口服液以铅染毒小鼠作实验,测定小鼠脑铅含量和血铅含量以及脑的抗氧化作用,现将结果报道如下。

1 材料方法

1.1 试剂

醋酸铅、过硫酸铵、三羟甲基氨基甲烷 (Tris)、盐酸羟胺、对氨基苯磺酸、α-萘胺、正丁醇、盐酸、均为国产分析纯。乙酰胆碱酯酶 (TChE) 试剂盒、尿素 (BU) 测定试剂盒分别购自南京建成生物工程研究所和四川迈克科技有限责任公司。

1.2 动物

36 只昆明种雄性小鼠,鼠龄 40 d 健康,体重 25~30 g 学院动物室提供。分笼喂养,饲料用学院动物室提供的混合饲料。自由饮用自来水。

1.3 中药制剂

海尔福口服液,由茯苓、甘草、银花等中药提取制成,由海尔福研制中心提供。

1.4 实验分组与方法

小鼠称体重,随机分成 4 组,即 0.1 ml/d 治疗组 (治疗 1 组)、0.3 ml/d 治疗组 (治疗 2 组)、模型组、正常组,每组 9 只,分笼喂养。治疗组和模型组以 2 g/L 的醋酸铅水溶液