

与对照组比较, 各染毒组的 nNOS阳性神经元数均明显减少 ($P < 0.01$), 且与染氟剂量呈量效关系 ($P < 0.01$); 与单纯染氟组相比, 补锌组 nNOS阳性神经元数目明显增多 ($P < 0.01$); 与低氟补锌组相比, 高氟补锌组的 nNOS阳性神经元数减少, 但差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 1

表 1 各组大鼠大脑皮层 nNOS阳性神经元数 ($\bar{x} \pm s$) 个

组别	n	神经元数
对照组	6	87.92 ± 5.55
低氟组	6	69.50 ± 4.68*
高氟组	6	64.17 ± 4.13*△
低氟补锌组	6	75.00 ± 4.16*△
高氟补锌组	6	74.58 ± 4.83*△

与对照组比较, * $P < 0.01$; 与低氟组比较, △ $P < 0.01$

3 讨论

许多实验性研究证实, 摄入过量氟可致动物大脑直接损伤, 包括神经细胞和神经纤维的退行性变或细胞凋亡^[4], 显著影响动物的学习记忆。脑内一氧化氮 (NO) 能引起细胞内 cGMP升高, 起到神经递质样作用而介导神经兴奋性传导, 而且对小脑、海马等神经元突触和神经网络的构建产生重要影响。NO是在 NOS的作用下以 L-精氨酸 (L-Arg) 为底物, 在 NADPH、FMN、FAD及 BH4等因子辅助下催化合成, 性质活泼, 半衰期极短, 在体内仅维持数秒钟; 脑内 NO的表达与 NOS的水平密切相关, 对 NOS蛋白表达变化的研究是对 NO进行深入探讨的重要环节。NOS有 3 种类型, 分别为神经型一氧化氮合酶 (nNOS)、内皮型一氧化氮合酶 (eNOS) 和诱导型一氧化氮合酶 (iNOS)。本实验采用免疫组化方法观察 nNOS蛋白的表达, 结果发现与对照组相比, 低氟组和高氟组 nNOS阳性神经元数目明显减少, 且随着染氟剂量的增加

nNOS阳性神经元数明显减少。提示慢性氟中毒可以抑制大鼠皮层 nNOS阳性神经元的表达, 推测氟可能是通过脂质过氧化作用破坏了 NMDA受体, 使 Ca^{2+} 内流减少, 而影响 NOS活性, 并同时破坏了 M受体功能, 影响乙酰胆碱神经元与 NOS阳性神经元的联合作用, 影响 NOS活性的表达。

锌可使肠道及体内结合态氟增加而游离态氟减少, 从而减少氟的吸收^[5]; 同时作为金属酶的组成成分, 锌还能与细胞膜上类脂质中的磷酸根和蛋白质中的巯基结合, 保护细胞膜的完整性, 从而阻止脂质过氧化及巯基氧化^[2]; 超氧化物歧化酶 (SOD) 是机体重要的抗氧化酶, 而锌对 SOD的结构也具有稳定作用, 从而减少由于氟中毒造成的脂质过氧化的损害。牛磺酸是哺乳动物神经系统一种重要的游离氨基酸, 对神经系统具有营养作用, 可以防止脂质过氧化状态而实现对神经的保护作用。基于上述原因, 故考虑用牛磺酸和锌的联合应用来达到防治氟对神经系统毒性损伤目的。本实验结果提示, 牛磺酸锌对氟致神经系统的毒性损伤有保护作用。

参考文献:

- [1] 官志中, 杨沛施. 氟中毒大鼠血清和红细胞中脂质过氧化物水平及抗氧化物含量变化 [J]. 中国地方病学杂志, 1990, 9(1): 4-6
- [2] 付可为, 刘晓雁, 汤端琦, 等. 氟对鸡胚软骨细胞毒性作用及拮抗作用的研究 [J]. 中国地方病防治杂志, 1994, 9(6): 324-325.
- [3] 姜惠敏, 韩国安. 锌和硒对镉诱导的大鼠体内脂质过氧化的拮抗作用研究 [J]. 山东医科大学学报, 1994, 32(2): 127-129
- [4] 孙增荣, 刘凤贞, 杨海贤, 等. 饮高氟水小鼠海马回组织超微结构观察 [J]. 中国地方病学杂志, 2000, 19(5): 333-334
- [5] 白雪涛, 包克光. 锌锰钼对大鼠小肠吸收的影响 [J]. 中国地方病学杂志, 1996, 15(4): 205-207

溴虫腈亚慢性毒性研究

Study on subchronic toxicity of chlorfenvinpyr in rats

李厚勇¹, 颜冬英², 徐明¹, 陶玉珍¹, 王蕊¹

LI Hou Yong¹, YAN Dong Ying², XU Ming¹, TAO Yu zhen¹, WANG Rui¹

(1. 山东省职业卫生与职业病防治研究院, 山东 济南 250062; 2. 潍坊医学院, 山东 潍坊 261053)

摘要: 按照 GB15670-1995《农药登记毒理学试验方法》, 以 25、50、125 mg/kg剂量的溴虫腈染毒大鼠, 以观察其亚慢性毒性。结果 125 mg/kg剂量组动物出现明显中毒症状, 丙氨酸氨基转移酶 (ALT) 及白细胞总数 (WBC) 升高, 肝脏脏器系数增大, 肝脏病理组织学检查可见明显的组织形态学改变。提示溴虫腈可引起大鼠肝脏损伤, 大鼠经口亚慢性最大无作用剂量为 25 mg/(kg·d)。

关键词: 溴虫腈; 亚慢性毒性; 肝脏毒性

中图分类号: R595.4 **文献标识码:** B

文章编号: 1002-221X(2008)04-0254-03

溴虫腈, 化学名 4-溴基-2-(对氯苯基)-1-乙氧甲基-5-(三氟甲基)吡咯-3-腈, 是一种新型高效杂环类杀虫杀螨剂, 20世纪 80年代后期由美国氰胺公司开发。其杀虫机制是阻断线粒体的氧化磷酸化作用^[1]。由于该药具有活性强、药效好、持效期长、杀虫范围广等优点, 已在 30多个国家登记上市, 并大量推广使用^[2]。有关溴虫腈毒理学研究报道甚少。为探讨其潜在的危害, 保护环境和人类健康, 本实验室受某农药生产企业委托, 对其进行了亚慢性毒性研究。

1 材料与方法

1.1 材料

溴虫腈原药, 由国内某化工有限公司提供, 纯度 98%。

收稿日期: 2008-03-03

作者简介: 李厚勇 (1957-), 男, 研究员, 主要从事卫生毒理工作。

清洁级 SD大鼠, 雌雄各半, 由上海西普尔必凯实验动物繁育场提供, 实验动物许可证号: SCXK(沪)2003-0002号。

1.2 动物分组与剂量

实验动物饲养于 SPF级动物房内, 随机分为 4组, 3个染毒组和 1个对照组, 每组 20只, 雌雄各半, 染毒剂量为 25、50、125 mg/kg 动物每日经口灌胃染毒 1次, 连续 90 d 对照组给予等量 2%吐温水溶液。

1.3 实验方法及观察指标

按 GB15670-1995《农药登记毒理学试验方法》中亚慢性毒性实验方法进行。

1.4 统计方法

采用 SPSS12.0统计软件进行方差分析。

2 结果

2.1 大鼠的一般状况

染毒 6周后 125 mg/kg组动物出现精神萎靡、活动减少、被毛蓬松等表现。25和 50 mg/kg染毒组动物未见明显的中毒表现。各染毒组体重与对照组比较差异有统计学意义。

2.2 血常规检查

125mg/kg组雄性大鼠 WBC升高, 与对照组比较差异有统计学意义 (P<0.05)。红细胞总数、血红蛋白含量、血小板计数与对照组比较差异无统计学意义, 其他染毒组各项检测指标均未见异常。见表 1。

2.3 血清生化学检查

50和 125 mg/kg染毒组动物 ALT升高, 与对照组比较差异有统计学意义 (P<0.05), 见表 2

表 1 溴虫腈原药大鼠亚慢性经口毒性实验血液学指标测定结果 (x±s)

性别	剂量 [mg/ (kg· d)]	WBC	RBC	HGB	LYM (%)	MD (%)	PLT
		(×10 ⁹ /L)	(×10 ¹² /L)	(g/L)			(×10 ⁹ /L)
雌	0	12.33±2.71	7.84±0.12	139.67±11.27	60.82±4.12	28.05±4.21	908.50±113.88
	25	12.45±2.49	8.25±0.84	126.67±9.52	66.98±3.75	25.40±3.94	882.83±111.47
	50	13.85±3.50	8.32±1.06	131.00±15.31	66.95±5.47	23.60±5.44	951.00±133.14
	125	13.48±1.22	8.28±0.97	133.00±20.18	68.32±4.79	23.25±4.40	975.00±87.34
雄	0	12.45±1.69	9.75±1.33	142.33±11.57	62.40±3.50	24.78±3.49	901.83±99.54
	25	13.58±2.18	9.35±1.09	138.83±11.66	64.88±3.97	24.90±5.30	883.33±172.18
	50	13.15±3.23	9.28±1.35	135.33±13.65	62.97±11.35	23.50±8.49	868.17±98.85
	125	19.47±3.80*	8.35±0.86	141.50±7.77	68.01±9.96	25.85±6.83	969.83±162.91

与对照组比较, * P<0.05 下表同。

表 2 溴虫腈原药大鼠亚慢性经口毒性实验血生化指标测定结果 (x±s)

性别	剂量 [mg/ (kg· d)]	ALT (U/L)	AST (U/L)	ALP (U/L)	BUN (mmol/L)	Cr (mmol/L)
		雌	0	34.08±7.08	121.01±12.25	420.45±103.59
	25	37.45±8.54	120.57±18.49	445.28±164.28	8.04±0.97	36.55±2.43
	50	50.43±10.63*	122.42±16.94	488.20±169.74	8.04±1.33	41.65±2.19
	125	50.77±16.01*	120.70±15.44	496.18±107.02	7.92±0.73	36.33±3.16
雄	0	35.68±5.98	120.72±9.03	593.73±62.23	7.62±0.76	41.22±1.42
	25	36.77±6.23	136.32±21.99	540.33±97.06	8.17±0.84	42.78±4.67
	50	58.73±12.29*	122.58±30.86	514.75±86.53	8.71±0.82	39.56±5.33
	125	61.52±14.49	130.52±14.55	598.07±53.74	8.72±0.79	38.33±3.83

2.4 脏器系数及病理组织学检查

大体解剖所见, 各染毒组及对照组动物脏器未见明显异常。脏器系数统计结果显示, 125 mg/kg组雌、雄性及 50 mg/

kg组雄性大鼠脏器系数增大, 与对照组比较差异有统计学意义 (P<0.05) (见表 3)。

表 3 溴虫腈原药亚慢性经口毒性实验动物脏器系数测定结果 (x±s)

性别	剂量 [mg/ (kg· d)]	脑	心	肝	脾	肺	肾	睾丸/卵巢	肾上腺
		雌	0	0.51±0.06	0.39±0.03	3.80±0.28	0.22±0.05	0.50±0.09	0.65±0.05
	25	0.59±0.05	0.37±0.07	3.97±0.33	0.21±0.05	0.52±0.05	0.66±0.08	0.038±0.013	0.021±0.007
	50	0.53±0.06	0.32±0.02	3.85±0.23	0.19±0.04	0.51±0.04	0.60±0.02	0.036±0.010	0.021±0.004
	125	0.58±0.04	0.37±0.03	4.59±0.46*	0.20±0.02	0.42±0.05	0.64±0.07	0.041±0.012	0.024±0.004
雄	0	0.41±0.05	0.30±0.05	3.61±0.26	0.17±0.02	0.49±0.04	0.55±0.07	0.71±0.05	0.012±0.002
	25	0.41±0.04	0.29±0.06	3.79±0.30	0.17±0.04	0.44±0.06	0.54±0.04	0.74±0.09	0.011±0.002
	50	0.43±0.04	0.30±0.02	4.65±0.19*	0.19±0.04	0.46±0.07	0.55±0.04	0.73±0.55	0.013±0.006
	125	0.39±0.07	0.33±0.02	4.45±0.20*	0.20±0.02	0.40±0.06	0.55±0.04	0.58±0.10*	0.015±0.008

病理组织学检查显示, 125 mg/kg组动物肝小叶、肝窦、肝板及肝细胞结构正常, 但肝组织中查见肝细胞点、灶状坏死。中央静脉周围肝细胞体积增大明显浊肿, 胞浆疏松或变空, 少数肝细胞明显变大近气球样变。50和 25 mg/kg组未见明显病理改变。

3 讨论

溴虫腈原药属低毒类农药, 对家兔皮肤及眼均无刺激性, 豚鼠致敏试验属弱致敏物。我们曾进行了小鼠骨髓嗜多染红细胞微核实验、小鼠睾丸初级精母细胞染色体畸变实验及 Ames实验均未见致突变作用。本实验以 25、50、125 mg/kg 3个剂量组给大鼠经口连续灌胃染毒 90 d, 125 mg/kg剂量组动物丙氨酸氨基转移酶及白细胞总数升高, 肝脏脏器系数增大, 病理组织学检查显示肝组织出现明显的形态学改变。50 mg/kg剂量组动物 ALT升高, 而 25 mg/kg剂量组动物各项检测指标均未见异常。故我们认为, 溴虫腈原药大鼠经口最大无作用剂量为 25 mg/(kg·d)。

李小燕等^[3]报道采用单细胞凝胶电泳技术检测小鼠肝、

脾细胞的拖尾率和 DNA迁移距离, 结果显示溴虫腈能引起小鼠肝、脾细胞 DNA的损伤, 且肝细胞 DNA的损伤更为严重。张青碧等^[4]报道溴虫腈对小鼠肝、脾、肾细胞彗星实验敏感性的研究结果, 该文以匀浆法分离 3种器官的单个细胞, 然后用悬浮染毒法, 分别以过氧化氢 (H₂O₂) 和重铬酸钾 (K₂Cr₂O₇) 染毒离体细胞, 结果肝细胞最敏感, 这与本次实验结果一致, 说明溴虫腈对肝脏具有一定的损伤作用。

参考文献:

- [1] 徐尚成, 蒋木庚. 溴虫腈的研究与开发进展 [J]. 农药, 2003 42 (2): 5-8.
- [2] 徐尚成, 蒋木庚. 吡咯类农药活性化合物的研究进展 [J]. 农药学报, 2002 4 (2): 1-13.
- [3] 李小燕, 陈贤均. 溴虫腈对小鼠脾细胞和干细胞 DNA损伤作用 [J]. 中国公共卫生, 2004 20 (3): 320-322.
- [4] 张青碧, 衡正昌. 对几种原代细胞彗星试验敏感性的探讨 [J]. 中国工业医学杂志, 2003 6 (5): 274-276.

急进型矽肺 1例报告

A case of rapid progressive silicosis

武秀丽

(泰安市职业病医院, 山东 泰安 271000)

近几年来, 在一些乡镇企业, 急进型矽肺患者有逐年递增的趋势, 已严重危害农民工的健康。现将我院收治的 1例报告如下。

1 病例介绍

患者男, 41岁, 于 1998年 6月~2000年 8月在本村个体石英矿从事开采工作, 任风钻手、放炮员, 戴防尘口罩, 每 8~10 d换一次滤膜, 井下无通风防尘设施, 非湿式作业, 每天工作 4~6 h, 因胸闷、气短、憋气、咳嗽 1年余, 加重 20余天, 以“I 期矽肺并感染”于 2001年 7月 27日入我院治疗。曾于 2000年 11月在当地职业病诊断机构诊断为 I 期矽肺。既往身体健康, 无呼吸系统病史。

入院检查: T36.6℃, P96次/min, R30次/min, BP110/90 mmHg, 意识清, 半卧位, 查体合作。全身多汗、消瘦, 呼吸急促, 呈憋喘貌。口唇轻度发绀, 三凹征 (+), 气管居中, 无颈静脉怒张; 双肺上部呼吸音粗, 下肺呼吸音低, 无干湿性啰音; 心率 96次/min, 律齐, 无病理性杂音, 腹软, 肝脾未及, 余无明显异常。实验室检查: 血常规 WBC 8.2×10⁹/L, W-SCR 0.195, W-LCR 0.805, RBC 5.18×10¹²/L, Hb 157 g/L, X线示肺纹理增多、紊乱、模糊, 肺野透光度降低, 肺内示点状阴影, 右下肺动脉干增粗, 肺动脉段膨隆。胸部正位片示两肺野各肺区弥漫分布小结节状阴影, 正常肺纹理基本消失, 两上肺野可见融合趋势, 两膈均见小幕状粘连, 心影边缘毛糙, 与肺野弥漫小阴影重叠, 失去正常清晰

锐利的边缘, 右下肺动脉明显增宽。符合 II⁺期矽肺改变。心电图示窦性心动过速, 余未见异常。

入院后给予持续低流量吸氧, 予矽肺宁, 用先锋霉素、头孢噻肟钠、氧氟沙星、甲硝唑等抗感染治疗, 同时给予激素, 并行止咳及其他对症处理, 病情无明显好转, 呼吸困难进一步加重, 于 2001年 8月 20日因心肺功能衰竭而死亡。

该病人所从事的石英矿 (主要含游离二氧化硅) 开采, 属村办个体经营, 自述工作环境粉尘浓度很高, 但未能进行粉尘浓度监测。从事该工作之前, 身体状况良好, 但未进行上岗前查体。同工种共 10余人, 有 5人诊断为矽肺, 发病工龄 1~4年不等。

2 讨论

该病人接触矽尘仅 26个月, 但由于矽尘浓度高, 短期内即发病, 以呼吸系统症状为主, X线胸片提示为 II⁺期矽肺, 经过其他相关检查, 排除了肺结核、肺癌等疾病, 诊断急进型矽肺成立。病人接触矽尘工龄短, 病情进展、死亡之快, 实属罕见。

为了预防急进型矽肺的发生, 对接尘作业人员, 上岗前必须进行岗前查体, 并进行岗前培训。有关部门应加大监督力度, 坚决取缔职业病危害严重的厂矿, 真正保护产业工人的身体健康。对现有工作人员应定期进行职业性健康体检, 并进行长期健康监护。

急进型矽肺不但给家庭带来痛苦, 给社会造成巨大负担, 还可影响到整个社会形象。呼吁政府有关部门, 真正关注农民工的生存问题, 避免类似情况的发生。