

找到铝与痴呆症的发生有直接的因果关系^[5]。本实验结果表明, 染铝组小鼠记忆功能明显低于正常组和治疗组, 大脑皮质细胞的数量减少, 体积、胞质结构均有明显改变, 因而形态学的明显改变, 必定会造成功能的减退。

3.3 乙酰胆碱酯酶是催化神经递质乙酰胆碱分解的酶, 乙酰胆碱是胆碱能神经合成分泌的神经递质, 目前普遍认为它与记忆功能有关, 合成分泌后的乙酰胆碱需经 AChE催化分解代谢清除, 以维持正常的平衡和功能。AChE活性降低, 使乙酰胆碱分解减慢, 可能是一种代偿作用, 或由于神经细胞减少、破坏、功能下降引起。本实验染铝组 AChE活力已有降低趋势, 与大脑皮质病理变化相一致。文献报道临床 AD病人大脑皮质和海马中乙酰胆碱酯酶活性降低^[5], 但本实验治疗组酶活性明显升高, 特别是治疗 1组, 可能与其药物何首乌中二苯乙烯苷的作用有关, 文献认为它有治疗 AD的功能^[6]。本次实验是测定血清中 AChE活力而并非测定大脑中 AChE活力, 血清 AChE活力无大脑中变化明显^[7]。铝与神经纤维缠结和老年斑形成是否有直接关系, 是铝与阿尔茨海默病有无直接关系的关键所在, 还需进一步深入研究。

ES-生物烯丙菊酯原药大鼠的两代繁殖毒性

The two-generation reproduction toxicity of Esbioallethrin

谢广云, 王健, 刘黎, 孙金秀

XIE Guangyun WANG Jian LIU Li SUN Jinxiu

(中国疾病预防控制中心职业卫生与中毒控制所, 北京 100050)

摘要: 采用经口灌胃法对 ES生物烯丙菊酯原药进行大鼠两代繁殖试验。设对照组和低、中、高 3 个剂量组, 各组染毒剂量分别为 0、8、25、70 mg/(kg·d), 观察亲代及子代大鼠的行为表现, 并计算交配成功率、受孕率、活产率、出生存活率、哺育成活率等繁殖指数。ES生物烯丙菊酯原药试验期间, 亲代、子代雌性大鼠妊娠后至染毒结束时出现抽搐、震颤、流涎等中毒症状, 并有死亡发生, 死亡率为 2%。染毒第 8周, 亲代高剂量组雄性大鼠血红蛋白与对照组比较差异有统计学意义 ($P<0.05$), 雌性大鼠红细胞计数与对照组比较差异有统计学意义 ($P<0.01$); 子一代高剂量组雄性大鼠血红蛋白与对照组比较差异有统计学意义 ($P<0.05$), 雌性大鼠丙氨酸氨基转移酶 (ALT) 与对照组比较差异有统计学意义 ($P<0.05$)。子一代高剂量组哺乳期第 4 天仔鼠窝重及第 14 天仔鼠体重与对照组比较差异有统计学意义 ($P<0.05$, $P<0.01$); 亲代、子代大鼠的交配成功率、受孕率、活产率、出生存活率、哺育成活率与对照组比较差异无统计学意义。提示在本实验条件下, 高剂量组 70 mg/(kg·d) 未观察到 ES生物烯丙菊酯原药对雌、雄性大鼠繁殖机能的毒性作用。

关键词: ES生物烯丙菊酯原药; 两代繁殖; 毒性

参考文献:

- [1] 邢伟, 王彪, 文涛, 等. 铝暴露对大鼠海马蛋白激酶 C α 型影响 [J]. 中国公共卫生 2007 23 (3): 305-307.
- [2] 张树球, 黄秋艳, 李朝敢, 等. 用 Y型水迷宫测定锌与海狗口服液对铝染毒所致小鼠记忆障碍的改善作用 [J]. 中国冶金工业医学杂志, 2006 23 (5): 546-548
- [3] 萧华山, 何文锦, 傅文庆, 等. 利用分光光度计检测氧自由基的新方法 [J]. 生物化学与生物物理进展, 1999 26 (2): 180-181
- [4] 谢鑫, 刘海英, 王德山. 铝暴露对大鼠记忆学习的影响及其机制研究 [J]. 实用中医内科杂志, 2009 23 (6): 40-41
- [5] 王荫华. 阿尔茨海默病的病因与社区预防 [J]. 中国全科医学, 2001; 4 (12): 935
- [6] 徐杰, 周文聪, 张缓英. 何首乌活性成分——二苯乙烯苷的研究进展 [J]. 泰山医学院学报, 2008 29 (1): 78-80
- [7] 张树球, 刘燕, 王三艳, 等. 乌圆补血口服液和海狗口服液对阿尔茨海默病模型小鼠血清脑生化指标的对比观察 [J]. 中国老年学杂志, 2006 26 (6): 793-794

中图分类号: R595.4 R994.6 文献标识码: B

文章编号: 1002-221X(2011)01-0042-03

1949年 Schechter等人研制成功烯丙菊酯, 其结构和生物活性与天然除虫菊酯相似, 对棉花、蔬菜、果树、茶叶等多种害虫有高效、广谱的杀虫效果, 而且在环境中残留低, 对人畜的毒性低^[1]。目前广泛应用于防治家蝇、蚊虫、蟑螂等家庭害虫及猫、狗等宠物体外寄生虫如跳蚤、体虱等害虫的防治, 也可和其他药剂混配作农场、畜舍、牛奶房喷射剂防治飞翔、爬行害虫^[2]。由于本品具有适宜的蒸气压, 故适用于加工蚊香、电热蚊香、电热液体蚊香和喷雾剂作为卫生杀虫剂在室内使用, 易与人体密切接触, 存在潜在的健康危害。本文拟对 ES生物烯丙菊酯原药的生殖发育毒性进行探索。

1 材料与方法

1.1 材料

受试样品: ES生物烯丙菊酯原药为浅棕色液体, 略有异味, 相对密度为 1.02, 油性, 由国内某农药厂提供。试验时用食用色拉油配成所需浓度溶液备用。

实验动物: Wistar大鼠, 4~6周龄, SPF级, 饲养于中国疾病预防控制中心清洁级动物实验室 [合格证号: SYXK(京) 2005-0023]。

1.2 方法

采用连续两代各繁殖一窝的试验方法。

收稿日期: 2010-09-19 修回日期: 2010-12-16

作者简介: 谢广云 (1966-), 女, 副主任技师, 研究方向: 卫生毒理学及安全性评价。

1.2.1 亲代 将动物随机分为对照组和低、中、高剂量组, 每组 60只, 雌、雄各半。经口灌胃染毒, 剂量分别为 0、8、25、70 mg/ (kg·d)。各组动物在交配、妊娠和哺乳期连续给药。

各组动物在给药 8 周后, 同一剂量组的雌雄动物以一对一合笼交配, 以检出阴栓之日作为妊娠 0 日, 并从即日起将该动物单笼饲养。在分娩前给予造窝材料。每一妊娠动物在分娩后, 查清幼仔数、死产仔数、活产仔数以及幼仔外观有无异常和畸形。幼仔出生后第 4 天调整留取数, 即每窝随机留取雌雄幼仔各 4 只, 如得不到可作不均等调整, 即留够 8 只, 不足 8 只者, 全部留取, 作为第二代繁殖试验的动物。检查记录幼仔出生当时及生后第 4、7、14、21 天的体重、身长、尾长及一窝幼仔出生当时和生后 4 d 的总体重。

F₀ 雄鼠 (交配后) 和雌鼠在 (仔鼠断乳后) 处死, 并作病理学检查。

1.2.2 子代 子一代大鼠断乳后, 将动物按原对照及低、中、高剂量组分组饲养, 用基础饲料喂养 1 周后经口灌胃给药, 剂量与亲代相同。给药满 8 周后, 同一剂量组 (非同窝所生) 的雌雄动物交配, 方法同亲代。子二代大鼠断乳后, 所有实验动物均处死解剖观察, 总结并处理数据。

1.3 检测指标

1.3.1 临床观察和体重 对 F₀ 和 F₁ 代动物每天观察各组动物的进食、饮水及出现的中毒症状。每周称量体重 1 次。

1.3.2 血液学分析 染毒前、染毒 4 周和 8 周后采集动物血测定血清中天冬氨酸氨基转移酶 (AST)、丙氨酸氨基转移酶 (ALT)。同时测定末梢血白细胞计数、红细胞计数、血红蛋白含量和白细胞分类。

1.3.3 病理组织学检查 对交配后处死的雄性动物、授乳后处死的雌性动物、断乳后不用于交配而处死的雌、雄性动物、试验中途死亡动物的生殖系统进行肉眼病理检查, 并须在剖检中留取阴道、子宫、卵巢、睾丸、附睾、精囊、前列腺和脑垂体固定于 10% 甲醛溶液中, 作组织病理学检查。

表 1 ES 生物烯丙苄酯原药子一代雌性大鼠血清生化检查结果 (x±s)

组别	染毒前		染毒 4 周		染毒 8 周	
	ALT	AST	ALT	AST	ALT	AST
对照组	45.3±7.9	183.0±21.3	41.7±2.9	161.8±16.1	35.8±4.9	112.0±15.0
低剂量组	44.7±4.8	172.7±18.3	40.0±2.6	160.0±16.6	38.7±2.8	113.2±17.7
中剂量组	42.8±5.8	176.2±14.0	40.5±3.8	159.5±16.9	40.0±3.7	127.5±15.3
高剂量组	43.3±5.0	179.0±15.3	44.7±4.5	162.8±13.7	43.3±3.2*	122.8±23.2

注: 与对照组比较, * P<0.05

2.3 对繁殖和生长发育的影响

2.3.1 繁殖指数 亲代、子代大鼠各剂量组的交配成功率、受孕率、活产仔率、出生存活率及哺育成活率与对照组比较差异均无统计学意义。

2.3.2 活产率 子一代对照组及低、中、高各剂量组孕鼠的活产仔率分别为 91.1%、91.6%、86.9%、89.4%; 子二代分别为 95.0%、94.6%、96.0%和 95.8%, 经 χ^2 检验, 各剂

1.4 数据统计

计算各组动物的交配成功率、受孕率、活产率、出生存活率和哺育成活率等繁殖指标。各组数据用单因素方差分析检验组间差异, 以 P<0.05 (双尾) 为差异有统计学意义; 若组间差异有统计学意义, 再进行 T-test 计数资料用 χ^2 检验方法统计各组每项指标与对照组的差异, P<0.05 为有统计学意义。

2 结果

2.1 一般表现和体重

实验期间, 亲代高剂量组雄性动物出现流涎现象, 1 只动物死亡; 雌性动物在妊娠期直至染毒结束, 出现震颤、流涎等中毒症状, 有 4 只动物死亡。亲代低剂量组雄性大鼠体重在染毒第五周与对照组比较差异有统计学意义 (P<0.05), 而中、高剂量组动物体重与对照组之间比较差异无统计学意义, 因此认为这一改变无剂量-反应关系。亲代及子代雌、雄大鼠染毒期间各剂量组体重与对照组比较差异均无统计学意义。

2.2 血液学分析

2.2.1 血常规检查 亲代高剂量组雄性大鼠染毒第 8 周血红蛋白与对照组比较差异有统计学意义 [对照组: (155.7±1.9) g/L, 高剂量组: (152.1±2.5) g/L] (P<0.05), 雌性大鼠染毒第 8 周红细胞计数与对照组比较差异有统计学意义 [对照组: (5.7±0.1) ×10¹²/L, 高剂量组: (5.3±0.2) ×10¹²/L] (P<0.01)。子一代高剂量组雄性大鼠染毒第 8 周血红蛋白与对照组比较差异有统计学意义 [对照组: (153.3±2.6) g/L, 高剂量组: (149.8±1.2) g/L] (P<0.05), 其它各项检测指标差异均无统计学意义。

2.2.2 血液生化检查 亲代雌、雄大鼠各剂量组的 ALT、AST 与对照组比较差异均无统计学意义。子一代高剂量组雌性大鼠染毒第 8 周 ALT 与对照组比较差异有统计学意义 (P<0.05), 见表 1。

量组与对照组比较差异无统计学意义。

2.3.3 体重及发育 仅见子一代高剂量组哺乳期第 4 天仔鼠窝重及第 14 天仔鼠体重与对照组比较差异有统计学意义 (分别 P<0.05、P<0.01); 子一代各剂量组仔鼠的身长、尾长与对照组比较差异均无统计学意义 (表 2); 子二代仔鼠的窝重、仔鼠体重、仔鼠的身长、尾长与对照组比较差异均无统计学意义。

表 2 ES生物烯丙菊酯原药子一代生长情况表

出生 天数	组别	窝重 (g)	仔鼠体重 (g)	仔鼠身长 (cm)	仔鼠尾长 (cm)
第 4 天	对照组	123.9±17.0	9.36±0.95	5.8±0.2	2.2±0.2
	低剂量组	121.5±18.5	9.66±1.25	5.8±0.3	2.1±0.2
	中剂量组	118.5±19.5	9.70±1.11	5.9±0.3	2.2±0.2
	高剂量组	105.8±25.0*	9.27±1.56	5.8±0.3	2.1±0.2
第 7 天	对照组	124.0±9.6	15.5±1.6	6.8±0.3	2.8±0.2
	低剂量组	127.7±14.4	16.0±2.0	6.8±0.3	2.9±0.2
	中剂量组	128.0±12.8	16.0±2.0	6.8±0.3	3.0±0.3
	高剂量组	116.8±20.2	15.0±2.6	7.0±4.2	2.9±0.3
第 14 天	对照组	255.5±17.0	32.0±2.6	8.9±0.4	4.6±0.3
	低剂量组	258.4±23.8	32.3±3.4	9.1±0.4	4.4±0.3
	中剂量组	262.7±33.2	32.2±3.3	9.2±0.5	4.5±0.3
	高剂量组	240.2±22.3	30.9±3.5**	9.1±0.9	4.4±0.4
第 21 天	对照组	418.6±27.5	52.4±4.2	11.1±0.5	6.8±0.5
	低剂量组	416.5±37.5	52.2±5.3	12.2±10.4	6.5±0.5
	中剂量组	419.8±29.1	52.5±4.5	11.0±0.5	6.6±0.5
	高剂量组	397.7±51.8	51.2±5.4	10.8±0.6	6.4±0.6

注：与对照组比较，* P<0.05 ** P<0.01.

2.4 病理学检查

亲代及子代雌、雄动物大体解剖观察和脏器的病理组织学检查未见有毒理学意义的改变。

3 讨论

本试验结果表明，在 ES生物烯丙菊酯原药实验剂量达到 70 mg/ (kg·d)时对亲代、子代大鼠的交配成功率、受孕率、活产率、出生存活率及哺育成活率等繁殖发育功能未造成明显影响。在实验期间观察到雌雄动物出现震颤、流涎中毒表现，少数动物死亡，表明实验在 70 mg/ (kg·d) 的设计剂量

下引起了亲代中毒，在这样高的剂量下得出对生殖系统无毒性作用的结论是可靠的。本试验得到的对生殖机能和子代发育的 NOAEL为 70 mg/ (kg·d)，这与美国 EPA^[4]报道的大鼠两代繁殖毒性试验的 NOAEL为 50.4 mg/ (kg·d) 接近。众所周知，拟除虫菊酯类农药毒性作用的靶器官是神经系统，其机制是通过延迟神经膜钠离子通道的关闭，使神经细胞处于去极化状态而兴奋性增高，动物出现兴奋、步态蹒跚、抽搐、震颤和流涎等^[5]，本研究也证实了这一毒性作用。值得注意的是本研究中亲代高剂量组雄性大鼠血红蛋白含量和雌性大鼠中、高剂量组红细胞计数以及子一代雄性大鼠高剂量组的红细胞计数与对照组比较差异均有统计学意义，提示大鼠在亚慢性接触情况下可能会对血液的红细胞系造成危害^[6]。

曾有报道，烯丙菊酯原药可引起子代行为改变^[3]。可见，要阐明 ES生物烯丙菊酯原药的安全性，还需要作进一步研究。

参考文献：

[1] 中国农业百科全书编辑部. 中国农业百科全书, 农业卷 [M]. 北京: 农业出版社, 1993 26-27

[2] 谢广云, 崔涛, 孙金秀, 等. ES生物烯丙菊酯大鼠致畸毒性试验研究 [J]. 中华卫生监督与健康杂志, 2005 (4): 12-13

[3] Eriksson P, Fredriksson A. Neurotoxic effects of two different pyrethroids: bioallethrin and deltamethrin on immature and adult mice: changes in behavioral and muscarinic receptor variables [J]. Toxicol Appl Pharmacol 1991; 108 (1): 78-85.

[4] US EPA esbiothrin pesticide Petition Filing [Z]. Federal Register October 15 1999 164 (199): 55914-55921

[5] IPCS Environmental Health Criteria 87 Allethrins Allethrin d-Allethrin B ioallethrin SB ioallethrin [M]. Geneva: WHO 1989 39-45

[6] 黄建勋, 李红艳, 梁丽燕, 等. 右旋反式烯丙菊酯慢性经口毒性实验研究 [J]. 中国职业医学, 2003 30 (4): 9-11

甲醛对淋巴细胞亚型影响及机制研究

Study on effect of fom aldehyde on subtype of lymphocyte and its mechanism

翟玲玲¹, 徐兆发¹, 赵剑²

ZHAILING ling, XU Zhao fa, ZHAO Jian

(1 中国医科大学公共卫生学院, 辽宁 沈阳 110004; 2 沈阳药科大学 GLP中心, 辽宁 沈阳 110016)

摘要: 采用脾细胞体外研究方法, 用流式细胞仪法进行小鼠淋巴细胞亚型、细胞凋亡及细胞周期的检测。结果显示, 随着甲醛浓度的升高, CD₄⁺CD₈⁺细胞百分数呈先降低再升高的趋势, 与对照组比较差异无统计学意义; 细胞亚群 CD₄⁺CD₈⁺细胞百分数下调; 20、100和 500 μmol/L 剂量组细胞凋亡发生率显著高于对照组; 与对照组相比, 500 μmol/L 组 G₀/G₁细胞明显减少, S期细胞明显增多, 而 G₂/M期细

胞基本不变。提示甲醛可能通过 G₂/M期细胞周期阻滞引起脾细胞 CD₈⁺T亚群凋亡的增加, 进而影响细胞的免疫功能。

关键词: 体外实验; 甲醛; 细胞凋亡; 细胞周期

中图分类号: R994.6 **文献标识码:** B

文章编号: 1002—221X(2011)01—0044—03

甲醛导致的免疫系统损伤和功能障碍, 可以在临床上引起多种免疫相关的疾病。有研究发现, 接触甲醛后, 机体中 CD₄⁺、CD₈⁺细胞以及 CD₄⁺/CD₈⁺的比值均明显下降^[1]。有研究认为这些免疫损伤与免疫细胞的凋亡有关^[2], 但究竟甲醛对免疫系统影响及损伤机制如何还不是很清楚, 值得我们进

收稿日期: 2010—06—28
作者简介: 翟玲玲 (1977—), 女, 讲师, 博士在读, 从事室内空气污染对人群健康影响研究。