

经母体砷暴露仔鼠肝和脑组织砷形态检测分析

Determination of arsenic morphous in liver and brain of baby mice after maternal arsenic exposure

张军¹, 王艳¹, 金亚平², 李昕², 陆春伟², 李革新², 徐苑苑², 孙贵范²

ZHANG Jun¹, WANG Yan¹, JIN YaPing², LI Xin², LU Chunwei², LI GeXin², XU YuanYuan², SUN GuiFan²

(1. 辽宁卫生职业技术学院, 辽宁 沈阳 110101; 2. 中国医科大学公共卫生学院劳动卫生教研室, 辽宁 沈阳 110001)

摘要: 探讨经母体进入子代体内砷化物的形态及在肝和脑组织中的分布情况。小鼠从怀孕 0 d 起, 以自由饮水方式暴露无机三价或五价砷, 取其生后 10 d 仔鼠的肝和脑组织, 采用氢化物发生-超低温捕集-原子吸收分光光度仪测定脏器中无机砷 (iAs)、一甲基砷 (MMA)、二甲基砷 (DMA)、三甲基砷 (TMA) 的含量。仔鼠肝和脑组织中的 DMA 含量随染砷剂量的增加而增加, 肝脏中 DMA 含量高于脑组织。肝和脑组织中 iAs 含量各染砷组与对照组比较差异无统计学意义。提示砷化物可以经母体进入子代体内, 其形态应以 DMA 为主。

关键词: 砷; 砷化物; 形态; 小鼠; 子代

中图分类号: R99 **文献标识码:** B

文章编号: 1002-221X(2011)02-0125-02

近年随着砷研究领域的不断深入, 有关砷对子代发育的影响受到人们的关注。目前认为, 砷可以透过胎盘进入胎儿体内^[1], 人乳汁中砷的含量为 $3 \mu\text{g/L}$ ^[2]。因此, 母体中的砷化物可以通过胎盘和乳汁进入子代体内, 并对子代的早期生长发育产生不利影响。但母体中的砷是以何种形态进入子代体内, 经母体进入的砷化物在其子代脏器中的分布与代谢情况如何, 我们检测了经母体砷暴露生后 10 d 仔鼠肝和脑组织中砷化物的含量, 观察染毒不同剂量三价和五价砷母鼠的子代脏器中砷化物的形态与含量。

1 材料与方 法

1.1 实验动物与分组

选用中国医科大学实验动物中心提供的健康雌性昆明种小白鼠 40 只, 雄鼠 20 只, 体重 $(25.0 \pm 1.0) \text{g}$ 正式实验前适应性喂养 1 周, 雌雄 2:1 合笼交配。查到阴栓之日为受孕第 0 d 将孕鼠随机分为 5 组, 每组 6 只, 分别为 10、30 mg/L 三价砷染毒组, 10、30 mg/L 五价砷染毒组和对照组。

1.2 受试物与染毒方式

以砷酸钠 ($\text{Na}_3\text{AsO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$, 五价砷) 和亚砷酸钠 (NaAsO_2 , 三价砷) 为受试物 (分析纯, 上海分析试剂厂产品)。用蒸馏水分别配制含砷 10 mg/L 和 30 mg/L 浓度的三价与五价砷水溶液, 分别供各实验组小鼠自由饮用, 对照组小鼠饮蒸馏水。三价砷水溶液每 24 h 新鲜配制, 保证大部分砷处于三价状态。

1.3 实验方法和检测指标

孕鼠从怀孕 0 d 起, 单笼饲养并予含砷饮水。怀孕及哺乳期继续饮用砷水, 仔鼠出生日记为 0 d 调整每窝仔鼠的数量, 使其不超过 8 只。生后 10 d 时, 每窝取仔鼠一只, 断头处死, 分别取肝和脑组织。

肝和脑组织多形态砷化物含量测定: 取新鲜肝和脑组织 0.1 g 加 4 mol/L 的 NaOH 溶液 4.0 ml 在恒温加热器上, 100℃ 消化 3 h 测定前用 4 mol/L 的盐酸溶液中和消化液, 至 pH 7.0~8.0 之间, 并定容至 10.0 ml 分别进样 1.0 ml 和 3.0 ml 进行检测分析。检测结果包括无机砷 (iAs)、一甲基砷 (MMA)、二甲基砷 (DMA)、三甲基砷 (TMA)。并以总砷 ($\text{TAs} = \text{iAs} + \text{MMA} + \text{DMA}$) 评价无机砷及其代谢产物。

1.4 统计分析

用 SPSS 13.0 软件进行数据的处理与分析, 由于脏器中各形态砷化物含量不呈正态分布, 采用秩和检验 (Kruskal-Wallis test) 进行统计分析, 以 $P < 0.05$ 作为有统计学意义。

2 结果

表 1 显示, 各组仔鼠肝、脑组织中 iAs 含量与对照组比较差异无统计学意义, 而且 MMA 含量均未检出, DMA 含量在对照组未检出。各染砷组中, 10 mg/L 五价与三价染砷组肝组织 DMA 的含量差异无统计学意义, 但显著低于 30 mg/L 的三价与五价染砷组, 30 mg/L 三价与五价染砷组之间差异无统计学意义。肝组织 TAs 含量, 对照组与 10 mg/L 五价或三价染砷组之间差异无统计学意义, 30 mg/L 五价与三价染砷组显著高于对照组和同价别的 10 mg/L 染砷组, 30 mg/L 五价与三价染砷组差异无统计学意义。

10 mg/L 五价染砷组脑组织 DMA 含量与 10 mg/L 三价、30 mg/L 三价及五价染砷组比较差异有统计学意义, 10 mg/L 三价、30 mg/L 三价及五价染砷组之间 DMA 含量差异无统计学意义。TAs 含量对照组与 10 mg/L 五价染砷组之间差异无统计学意义, 10 mg/L 三价、30 mg/L 三价及五价染砷组均显著高于对照组, 但上述 3 组之间差异无统计学意义。

3 讨论

生后 10 d 的仔鼠由于尚未睁眼, 不能主动觅食和进水, 需全部依靠母鼠的乳汁供养, 所以, 这个时期仔鼠体内的砷化物应全部是经母体, 由胎盘或乳汁进入的。考虑到砷在体内的半衰期很短, 为数小时, 因此, 此时仔鼠体内的砷化物主要来源于母鼠的乳汁。人体乳汁中砷含量约为 $3 \mu\text{g/L}$ 小鼠的乳汁量少, 无法直接测定, 但从本实验结果推断, 小鼠的乳汁中也应含有一定量的砷。本研究结果显示, 生后 10 d 仔鼠肝组织中砷化物含量明显高于脑组织, 表明与成年鼠相同仔鼠的肝组织仍是砷化物分布的主要器官, 仔鼠肝和脑

收稿日期: 2011-01-06 修回日期: 2011-03-01

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (No. 30571590)

作者简介: 张军 (1962-), 男, 副教授。

表 1 经母体砷暴露生后 10 d仔鼠肝、脑组织多形态砷化物含量 ($\bar{x} \pm s$)

ng/鼠湿重

组别	n	肝组织			脑组织		
		iAs	DMA	TAs	iAs	DMA	TAs
对照组	6	49.61 ± 5.65	0.00	49.61 ± 5.65	50.83 ± 7.26	0.00	50.83 ± 7.26
iAs ₁₀ mg/L组	6	48.26 ± 4.07	20.40 ± 15.55	68.66 ± 12.52	62.01 ± 5.41	5.75 ± 6.22 ^c	67.77 ± 8.35 ^a
iAs ₃₀ mg/L组	6	57.98 ± 7.06	73.31 ± 18.62 ^b	131.29 ± 29.66 ^{ab}	56.75 ± 6.19	9.29 ± 2.45 ^c	66.04 ± 4.72 ^a
iAs ₁₀ mg/L组	6	50.04 ± 6.67	16.56 ± 35.25	66.60 ± 24.73	56.17 ± 15.30	1.10 ± 4.15	57.27 ± 14.03
iAs ₃₀ mg/L组	6	54.18 ± 7.89	55.60 ± 27.60 ^b	109.78 ± 24.72 ^{ab}	58.02 ± 10.06	11.45 ± 4.38 ^b	69.47 ± 11.54 ^{ab}

注: 与对照组比较, a $P < 0.05$, 与 10 mg/L同价别组比, b $P < 0.05$, 与 10 mg/L五价染砷组比, c $P < 0.05$

组织中 iAs含量各染砷组与对照组间无明显差异, 也均未检测到砷甲基代谢的中间产物 MMA。肝和脑组织中有显著意义变化的砷化物主要是 DMA。这表明经乳汁进入的无机砷化物浓度很低, 乳汁中砷化物的主要形态应是 DMA。虽然 DMA的毒性相对较弱, 但近来的研究显示其仍可致染色体的改变及 DNA损伤, 并具有遗传毒性和致癌性^[3,4]。另外, 10 mg/L五价染砷组仔鼠的脑组织中 DMA含量显著低于 10 mg/L三价染砷组, 这与在成鼠肝和脑组织中观察到的数据一致, 说明在较低砷浓度暴露下, 三价砷更容易进入肝组织, 并被代谢成 DMA。因此产生较多量的 DMA进入到仔鼠体内。

研究表明^[5,6], 儿童发育早期的砷暴露可对其生长和智力发育产生明显的不利影响。本实验结果显示, 经母体进入的砷形态应以有机的 DMA为主, 而砷病区幼儿从饮水中摄入的砷形态应主要是无机砷。考虑到不同砷形态的毒作用特点不同, 本研究结果可为砷病区儿童的防治提供重要参考依据。

参考文献:

(上接第 123页)

[15] 余法善, 马良庆, 崔明煌. 火车司机职业紧张因素分析 [J]. 工业卫生与职业病, 1998, 24 (3): 129-132.

[16] 张文昌, 刘宝英, 黄慧玲, 等. 职业性紧张因素与高血压发病关系 [J]. 疾病控制杂志, 2000, 4 (2): 134-136.

[17] 刘宝英, 张文昌, 陈晋, 等. 列车乘务人员职业紧张与冠心病的关系 [J]. 中国工业医学杂志, 2000, 13 (6): 325-328.

[18] 曹煜红. 机车乘务员心血管系统功能的调查 [J]. 中国工业医学杂志, 2003, 16 (2): 103-104.

[19] 陈晋, 郭志伟, 刘宝英, 等. 列车行车人员职业紧张与消化性溃疡关系的多因素研究 [J]. 铁道劳动安全卫生与环保, 2003, 30 (6): 294.

[20] 王晓玲. 铁路机车乘务员身体健康现状调查 [J]. 铁道劳动安全卫生与环保, 2009, 36 (2): 68-69.

[21] 杨小丽. 我国铁路机车乘务员职业应激研究现状 [J]. 中国公共卫生, 2006, 22 (7): 885-886.

[22] Gershon RM, Qureshi KA, Barrera M A. Health and safety hazards associated with subways [J]. J Urban Health, 2005, 82 (1): 10-20.

[23] H V Ikkunep, M Hamā, T Kouppinep, et al. The triad of shift work, occupational noise and physical workload and risk of coronary heart disease [J]. Occup Environ Med, 2006, 63: 378-386.

[24] Pierre Philipe. Sleeping of occupational drivers [J]. Industrial Health, 2005, 43: 33.

[25] 周捷, 于鲁生, 吴群荣. 春运旅客列车车厢环境空气质量调查分析

[1] 严锐, 陈宏, 王定勇, 等. 不同时程砷暴露对子代大鼠神经行为和学习记忆能力的影响 [J]. 实用医学杂志, 2009, 25 (9): 1378-1380.

[2] 毕伟东, 王成艳, 王成贤, 等. 砷及砷化物与人类疾病 [J]. 微量元素与健康研究, 2002, 19: 76-79.

[3] 刘鹏, 朴丰源, 王艳艳, 等. 孕鼠慢性砷暴露对胎鼠脑组织 DNA的损伤和子代记忆功能的影响 [J]. 中国冶金工业医学杂志, 2007, 24 (4): 391-393.

[4] Yananaka K, Kato K, Mizoi M, et al. The role of active arsenic species produced by metabolic reduction of dimethylarsinic acid in genotoxicity and tumorigenesis [J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2004, 198: 385-393.

[5] Wasserman GA, Liu X, Paivez F, et al. Water arsenic exposure and intellectual function in 6-year-old children in Araihazar, Bangladesh [J]. Environ Health Perspect, 2007, 115 (2): 285-289.

[6] Vahter M. Health effects of early life exposure to arsenic [J]. Basic Clin Pharmacol Toxicol, 2008, 102 (2): 204-211.

[J]. 铁道劳动安全卫生与环保, 2005, 32 (4): 188-190.

[26] 张玲, 谭湘, 方章初, 等. 机车乘务员心理健康状况及其影响因素研究 [J]. 中国职业医学, 2001, 28 (4): 19-20.

[27] 张玲, 谭湘, 方章初. 机车乘务员的防御方式与心理健康 [J]. 铁道劳动安全卫生与环保, 2003, 30 (2): 73-74.

[28] Farmer R, Tianah T, Donnell IQ. Railway suicide: the psychological effects on drivers [J]. Psychol Med, 1992, 22 (2): 407-414.

[29] Cothreau C, Beaurepaire de C, Cambou J P, et al. Professional and medical outcomes for French train drivers after a person under train accidents: three year follow up study [J]. Occup Environ Med, 2004, 61: 488-494.

[30] 刘建新, 李军. 机车乘务员工作特点及机车乘务员疲劳成因分析 [J]. 铁道劳动安全卫生与环保, 1994, 21 (3): 192-194.

[31] 李万军, 王新纯. 济南机务段机车乘务员疲劳状况调查 [J]. 现代预防医学, 2006, 33 (11): 2098-2114.

[32] 王新纯, 郑秀玲, 陶明锐, 等. 客运司机疲劳状况调查 [J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 2007, 25 (8): 485-486.

[33] Dorrian J, Hussey F, Dawson D. Train driving efficiency and safety: examining the cost of fatigue [J]. J Sleep Res, 2007, 16 (1): 1-11.

[34] 诸钢, 徐晓梅, 李新海, 等. 铁路机车乘务员精神卫生评定结果分析 [J]. 环境与健康杂志, 2003, 20 (3): 168-169.

[35] 周达生, 姚媛媛, 张国山, 等. 安全型火车司机生理-心理模式探讨 [J]. 南京铁道医学院学报, 1997, 16 (1): 10-12.

[36] 邱永祥, 叶玉华, 赵亚林. 快速列车机车乘务员人格特征分析 [J]. 铁道劳动安全卫生与环保, 2007, 34 (6): 276-279.