

2.3 肾脏病理组织学检测

对照组小鼠肾小球呈圆球形, 毛细血管团轮廓清晰可见, 近曲小管上皮细胞呈立方形, 核位于基底部; CdSe I 组可见毛细血管团模糊萎缩并有大量炎细胞浸润, 近曲小管上皮细胞水肿呈锥形, 胞浆变淡, 细胞界限不清; CdSe II 组可见毛细血管团模糊并有炎细胞浸润, 近曲小管内有蛋白管型; CdSe III 组毛细血管团较模糊轻微炎细胞浸润, 近曲小管上皮细胞界限不清。见图 2 (封 3)。

3 讨论

纳米硒化镉是一种新型半导体材料, 近年来, 半导体纳米材料以其优越的物理性能成为开发的热点之一, 被应用于电子发射器和光谱分析、光导体、半导体、光敏元件等各个领域^[1]。但是不同粒径的颗粒对组织损伤的程度尚未见明确阐述。此次实验从肝脏和肾脏损伤角度阐述纳米硒化镉的肝肾毒性。

镉是一种对生物体多种脏器都有毒性的重金属^[2-3]。镉进入机体后, 随血液首先聚集于肝脏, 镉诱导肝脏合成 MT 金属硫蛋白与镉络合为 CdMT 并释放入血液, 经肾小球滤过在近曲小管被重吸收, 镉有选择性地蓄积于肝和肾中, 肝肾是镉中毒的靶器官^[4-6]。

纳米硒化镉各组小鼠血清 ALT、AST、Cr、BUN 含量与对照组比较, CdSe I > CdSe II > CdSe III > 对照组, 显示纳米硒化镉对肝肾有毒性。粒径最小的 CdSe I 组肝肾的生化指标

最高, 说明肝肾损伤最严重; CdSe III 组最低, 损伤较前两者轻。病理结果显示, 不同粒径的纳米硒化镉对肝脏和肾脏的损伤程度也为 CdSe I > CdSe II > CdSe III > 对照组。

本实验显示, 纳米硒化镉其粒径越小对肝肾的损伤越大, 分析原因为粒径越小的纳米颗粒越易通过机体屏障, 对机体造成的损伤越严重, 表现出肝肾的毒性较大。纳米材料种类繁多, 理化性质各异, 因而纳米材料毒性的研究和评价也引起广泛重视^[7]。

参考文献:

- [1] 张立德, 牟季美. 纳米材料与纳米结构 [M]. 北京: 科学出版社, 2001: 17-18.
- [2] 王心如. 毒理学实验方法与技术 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 34-71.
- [3] 陈敏, 程晓农, 谢吉民 等. 镉对小鼠体内钙、铁稳态的影响 [J]. 江苏理工大学学报, 2000, 21 (3): 67-69.
- [4] Carlson L, Friberg L. The distribution of cadmium in blood after repeated exposure [J]. Scand J Clin Lab Invest. 1957, 9: 67-70.
- [5] 刘杰, 刘亚平. 慢性和急性染镉所致小鼠肾损伤的比较 [J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 1998, 16 (1): 9-11.
- [6] 贺全仁. 肝脏损伤对染镉大鼠镉分布的影响 [J]. 卫生毒理学杂志, 1994, 8 (3): 137.
- [7] 赵宇亮, 白春礼. 纳米毒性与安全: 纳米材料的生物效应 [J]. 世界科学技术·中药现代化, 2005, 7 (4): 104-107.

雌二醇和壬基酚联合作用对子代血清激素水平的影响

Effects of a combination of nonylphenol and estradiol on serum hormone levels of offspring rats

许洁^{1,2}, 金海¹, 隋典鹏¹, 俞捷¹, 汪洋², 李岩¹, 胡斌丽¹

XU Jie^{1,2}, JIN Hai¹, SUI Dian-peng¹, YU Jie¹, WANG Yang², LI Yan¹, HU Bin-li¹

(1. 遵义医学院预防医学教研室, 贵州 遵义 563003; 2. 重庆医科大学公共卫生学院, 重庆 400010)

摘要: 探讨母体雌二醇 (estradiol, E_2) 和壬基酚 (nonylphenol, NP) 联合暴露对仔鼠血清激素水平以及子代发育的影响。将受试雌、雄鼠同笼交配, 见阴栓确定受孕后, 将孕鼠随机分为 7 组进行实验, 即花生油溶剂对照组, NP 低、高剂量染毒组 (50、100 mg/kg), E_2 低、高剂量染毒组 (10、20 μ g/kg), NP+ E_2 联合染毒低、高剂量组 (NP 50 mg/kg+ E_2 10 μ g/kg, NP 100 mg/kg+ E_2 20 μ g/kg 组), 每组 6~7 只孕鼠, 妊娠第 9~15 天灌胃染毒。观察 NP 对仔鼠生理发育 (向前运动、抬头、抬身时间) 的影响; 于出生 1、20、40、60 d 测体重; 60 d 测血清睾酮及雌二醇水平; 垂体组织透射电镜观察其病理变化。结果显示, 与对照组和单独染毒组比较, 联合染毒低、高剂量组仔鼠向前运动、抬头、抬身时间延迟,

出生 1、20、40、60 d 体重下降, 血清雌二醇水平升高及睾酮水平下降, 以上差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。仔鼠垂体组织电镜下见线粒体肿胀呈空泡样变, 染色质浓缩成块状聚集在核周围。提示孕期暴露壬基酚和雌二醇联合作用可影响仔鼠血清激素水平, 联合作用表现为相加作用。

关键词: 雌二醇; 壬基酚; 仔鼠; 激素水平; 联合作用

中图分类号: R996 O625.311 **文献标识码:** B

文章编号: 1002-221X(2011)03-0203-03

近年来, 雌激素制剂 (如口服避孕药) 以及壬基酚作为乳化剂被广泛应用, 两者对人体的联合作用机会大大增加, 本课题选择亲代孕期暴露于壬基酚和雌二醇的仔鼠作为研究对象, 研究壬基酚 (nonylphenol, NP) 和雌二醇 (estradiol, E_2) 单独和混合暴露对仔鼠血清激素水平以及子代发育的影响, 为探索二者对机体可能造成的损害作用提供科学依据。

1 材料与方法

1.1 试剂和仪器

壬基酚和 β -雌二醇 (东京化成工业株式会社), 纯度 99%;

收稿日期: 2010-12-30 修回日期: 2011-03-30

基金项目: 贵州省自然科学基金 (黔科合计字 2001-2283 号) 遵义市自然科学基金 (遵市科合社字 200805) 遵义医学院基金 (2007-61-22)

作者简介: 许洁 (1979-), 女, 硕士, 研究方向: 毒理学。

通讯作者: 俞捷, E-mail: xujie360@sina.com

睾酮及雌二醇测试盒（北京北方生物技术研究所）、分光光度计（上海电化仪表自控公司 721-A）、电子天平（上海精密科学仪器厂 FA1004N）、 γ 放射免疫计数器（中科大中佳公司）。

1.2 实验动物

（260±20）g雄性及（180±10）g雌性清洁级SD大鼠100只[第三军医大学，动物合格证号：SCXK（渝）20070005]。饲养相对湿度（60±5）%，温度（20±2）℃；自然通风，12 h光照 12 h黑暗，自由取食、饮水。

1.3 动物分组

大鼠按雌雄 2:1 同笼交配，次日晨将雌鼠逐一阴道涂片镜检，发现精子当日记为孕期 0 d。将交配成功的孕鼠随机分配为 7 组：花生油溶剂对照组，染毒组包括 NP 低剂量组（50 mg/kg）、NP 高剂量组（100 mg/kg）、E₂ 低剂量组（10 μg/kg）、E₂ 高剂量组（20 μg/kg）、NP+E₂ 联合染毒低剂量组（NP50 mg/kg+E₂10 μg/kg）、NP+E₂ 联合染毒高剂量组（NP100 mg/kg+E₂20 μg/kg）。每组 6~8 只孕鼠，妊娠第 9~15 天灌胃染毒；自然分娩、哺乳。将仔鼠饲养至 60 d 做检测。

1.4 观察指标

仔鼠体重变化：记录仔鼠出生后 1、20、40、60 d 体重；仔鼠早期生理发育指标（向前运动、抬头、抬身）的时间；60 d 仔鼠断头取血 5 ml，4℃、2 000 r/min 离心 15 min 取血清，按试剂盒说明书加样，放射免疫法检测血清激素水平；电镜标本的制备及观察：在冰块上取出仔鼠海马组织，放在干净的蜡板上，滴一滴滴冷却的固定液，快速将其切成 1 mm³ 的小块，置于 2% 戊二醛和 1% 锇酸分别固定，环氧树脂 618 包埋、锇铅双染色，透射电镜观察超微结构的变化。

1.5 统计学处理

采用 SPSS13.0 统计软件，作单因素方差分析，结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示，有统计学意义的进一步 LSD-t 检验进行组间差异比较，检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 对仔鼠体重的影响

联合暴露 NP 50 mg/kg+E₂10 μg/kg 和 NP 100 mg/kg+E₂20 μg/kg 剂量组仔鼠体重出生后 1、20、40、60 d 均低于对照组及单独暴露 NP 50、100 mg/kg 剂量组、单独暴露 E₂10、20 μg/kg 剂量组，差异有统计学意义（ $P<0.05$ ，F 值分别为 21.767、8.541、14.014、15.061）。

2.2 对仔鼠早期生理发育的影响

联合暴露 NP 50 mg/kg+E₂10 μg/kg 和 NP 100 mg/kg+E₂20 μg/kg 剂量组仔鼠向前运动、抬头、抬身的时间明显迟于对照组及单独暴露 NP 50、100 mg/kg 剂量组、单独暴露 E₂10、20 μg/kg 剂量组，差异有统计学意义（ $P<0.05$ ）。

2.3 对仔鼠血清激素水平的影响

与对照组及单独暴露 NP 50、100 mg/kg 剂量组、单独暴露 E₂10、20 μg/kg 剂量组比较，联合暴露 NP50 mg/kg+E₂10 μg/kg 和 NP 100 mg/kg+E₂20 μg/kg 剂量组仔鼠血清睾酮降低、雌激素水平升高，差异有统计学意义（ $P<0.01$ ），结果

见表 1。

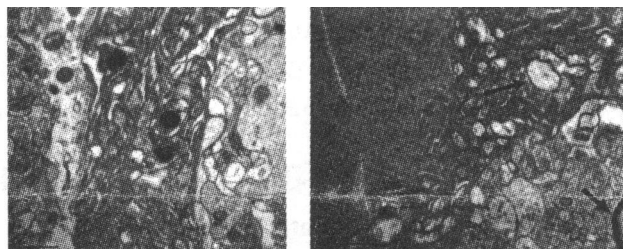
表 1 仔鼠血清激素水平（ $\bar{x} \pm s$ ）

组别	仔鼠数	睾酮（ng/ml）	雌二醇（pg/ml）
对照组	10	6.15±1.87	18.40±5.41
NP 低剂量组	10	5.99±1.55	20.67±4.06
NP 高剂量组	10	5.14±2.12	23.88±5.43
E ₂ 低剂量组	10	4.06±1.38	23.58±4.97
E ₂ 高剂量组	10	4.11±2.68 ^{a b}	26.63±6.04 ^{a b}
NP+E ₂ 低剂量组	10	3.04±1.14 ^{a b c}	28.69±5.94 ^{a b}
NP+E ₂ 高剂量组	10	0.97±0.37 ^{a b c d e f}	35.53±6.33 ^{a b c d e f}
F 值	—	5.254	6.214
P 值	—	0.000	0.000

注：a 与对照组比较， $P<0.05$ ；b 与 NP50 mg/kg 组比较， $P<0.05$ ；c 与 NP100 mg/kg 组比较， $P<0.05$ ；d 与 E₂10 μg/kg 组比较， $P<0.05$ ；e 与 E₂20 μg/kg 组比较， $P<0.05$ ；f 与 NP50 mg/kg+E₂10 μg/kg 组比较， $P<0.05$ 。

2.4 电镜观察垂体神经元超微结构的变化

对照组大鼠神经细胞核大而圆，核膜双层结构清晰，核内染色质均匀分布，细胞浆中各种细胞器分布正常；联合染毒组神经胞浆深染，部分染色质成块状边聚，线粒体明显肿胀、空泡化，伴有髓鞘样结构形成。见图 1。



对照组 联合染毒组

图 1 垂体神经元超微结构

3 讨论

研究表明，孕期暴露环境雌激素 NP 其拟雌激素样作用对仔鼠生殖系统、免疫系统及神经系统有影响^[1-6]。本研究结果显示，与对照组及单独暴露 NP 组和单独暴露 E₂ 组比较，联合暴露低、高剂量组仔鼠向前运动、抬头、抬身时间均延迟，出生 1、20、40、60 d 体重降低，提示其可能影响了出生后的仔鼠的发育；出生 60 d 仔鼠血清睾酮降低、雌二醇水平升高，推测孕 9~15 d 正是胎鼠器官发育关键期，体内内分泌系统脆弱，在该期暴露 NP 和 E₂，推测其可能干扰了下丘脑—垂体—性腺轴的调节功能，改变下丘脑 GnRH 和垂体 LH、FSH 的释放，影响外周性腺的功能，改变仔鼠体内的性激素代谢的平衡，使雄激素合成下降、雌激素水平升高；垂体组织透射电镜观察亦发现，联合染毒组神经胞浆深染，部分染色质成块状边聚，线粒体明显肿胀、空泡化，伴有髓鞘样结构形成。但血清睾酮、雌激素水平的改变与垂体超微结构改变之间是否有因果关系有待进一步深入研究。

本研究还发现，除了联合染毒组与对照组及单独染毒组之间的毒作用差异之外，染毒组之间也存在差异，同种物质染毒，高剂量毒性强于低剂量，两种毒物混合染毒的毒性强

（下转第 233 页）

表 1 沈阳市卫生机构应用医疗服务信息化系统情况

机构	三级医院		二级医院		一级医院		社区卫生服务中心（站）		卫生院		门诊部		诊所、卫生所、医务室		公共卫生机构（与医院数重叠）	
	个数	应用数	个数	应用数	个数	应用数	个数	应用数	个数	应用数	个数	应用数	个数	应用数	个数	应用数
国有	23	23	75	38			44	44	44	22	19	19	92		85	85
集体			12	4	5	5	16	16	74		6	6	20			
联营			1		1	1			4		1		1			
私营	1	1	9	7	284	119	356	143			89	18	1 092	30		
合计	24	24	97	49	290	125	416	203	122	22	115	44	1 205	30	85	85

纵观沈阳市医疗服务信息化发展历史，公共卫生信息网络直报早在 2003 年就在全国率先使用，覆盖率已达 100%。随后医疗机构从国有综合医院及专科医院开始的以电子结算系统为主导的医疗服务信息系统广泛应用，并逐渐延伸到集体及联营、私营医院。目前二级以上医院覆盖率已达 59.35%，有 56.90% 的私营一级医院尚未使用电子结算系统。随着医药卫生体制改革的不断深入，2007 年起，各级财政对卫生的投入重点放在社区卫生服务中心，使国有社区卫生服务中心电子结算系统使用覆盖率达 100%，部分私营门诊部和口腔诊所也已使用电子结算系统。目前三级综合医院和部分专科医院逐步建立了医护工作站系统、诊间医疗系统等，个别三级综合医院和专科医院还建立了电子病历系统、医疗影像信息系统、数字化手术室、预约挂号等临床信息系统。

3 医疗服务信息系统应用前景

随着网络的普及，信息化建设的突飞猛进，医疗服务信息化建设应用也应迅速开发，与时俱进。

医疗服务信息系统的应用一方面将使规模大、实力强的医院通过强化医院运营管理质量与效率，不断降低医院的运营成本，从而提高医疗服务质量、效率和安全水平；另一方面可以扶持社区医疗服务中心，基层医院开展较复杂和疑难病症的诊疗活动，充分利用好现有的医疗资源为城乡百姓服务。既能减少病人医疗费用，提高医疗质量，又能通过日常的医疗活动开展基层业务指导，帮助农村医生提高诊断水平和医疗水平，使患病农民能够得到高质量的医疗服务，降低医疗风险，还能减转大医院人满为患的就诊压力，缓解百姓看病难、看病贵的问题。

医疗服务信息化已向第三阶段迈进，全方位推进数字化医院建设将进一步深化临床信息系统建设，包括电子病历、病历质控、临床路径和合理用药的管理，全面建设医院运营

管理系统，包括医院财务管理系统、全成本核算系统、预算管理系统、物流管理信息系统、固定资产管理信息系统、绩效管理信息系统、人力资源管理信息系统，并最终建立医院运营管理的智能分析平台，对医院运营数据进行深度挖掘分析，为医院管理层提供运营决策的依据；建设门诊智能导医及预约挂号系统；建设城乡一体化区域协作医疗网络平台系统；建设全数字化临床技能培训和手术示教直播系统等。同时要加强对信息系统间的整合，提高系统间的相互操作性，提高数据的互通互用性，最终实现医院全方位数字化管理。

建议各级财政部门，增加医疗服务信息系统建设的投入，建立医疗服务信息网络平台，将社区卫生服务中心（站）、区、县（市）医院、基层国有卫生院与国有综合医院、专科医院进行全方位的信息沟通与整合，综合医院、专科医院要成立专门的专家组进行常年的网络咨询、学术交流和远程会诊、网络转诊等服务，有条件的可发展远程手术指导。

全方位实现医疗服务信息化需要一个艰难的过程，不仅需要各级财政的支持、各级卫生行政部门的参与，需要医院管理者的正确认识、积极引进，也需要信息技术产业的配合。纵观中国医疗信息化市场，从 1993 年起至今，也经历了三个阶段，第一阶段是大批做医疗信息系统的独立软件开发商蜂拥出现；第二阶段是在价格战和不成熟的市场中，大批独立软件开发商倒闭；第三阶段则是国外公司介入。未来中国医疗行业信息技术市场的快速增长，将受到更多厂商的关注。这就需要一个地区各级财政部门、各级卫生行政部门及医院管理者共同参与，更加理性。区域医疗信息化整合解决方案是医疗服务信息系统的发展方向。将以“资源共享、长效服务、低成本、低风险”的建设理念，构建涵盖医疗、教育、行业管理、疾病报告及公众健康服务的信息服务平台。

（上接第 204 页）

于一种毒物单独染毒。这说明壬基酚和雌二醇的联合毒性表现为相加作用。本研究结果可为探讨母体 E₂ 和 NP 联合暴露对子代发育的影响和孕期干预提供实验依据。

参考文献:

[1] Xu Jie Yu Jie Wang Yang et al. Immune effects of nonylphenol on offspring of rats exposed during pregnancy [J]. Human and Ecological Risk Assessment, 2010, 16 (2): 444-452
[2] 许洁, 壬基酚对仔代脑组织 AChE 和 ChAT 活性的影响 [J]. 重

庆医科大学学报, 2009, 34 (9): 1221-1223.
[3] 许洁, 汪洋, 张恒, 等. 壬基酚对仔鼠脑组织脂质过氧化损伤的研究 [J]. 中国工业医学杂志, 2010, 23 (1): 48-49
[4] 许洁, 汪洋, 俞捷, 等. 经胎盘暴露壬基酚对仔鼠神经行为发育的影响 [J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 2010, 28 (4): 13-16
[5] 许洁, 汪洋, 卢林, 等. 壬基酚对雄性仔代学习记忆和海马超微结构的影响 [J]. 中华行为医学与脑科学杂志, 2010, 19 (1): 18-20
[6] Xu Jie Wang Yang Yu Jie. Toxic effect of gestational exposure to nonylphenol on F1 male rats [J]. Birth Defects Research (Part B), 2010, 83, 1-11