

# 3-硝基-1,2,4-三唑-5-酮对大鼠致畸性的研究

王玉玲, 杜文霞, 孙苑菡, 王星文, 常志强, 陈渝

(中国兵器工业集团第五二一研究所, 陕西 西安 710065)

**摘要:** 目的 对新型含能材料 3-硝基-1,2,4-三唑-5-酮 (NTO) 的致畸性进行研究, 为进一步研究 NTO 对人体健康影响和制订职业接触限值提供依据。方法 根据《化学品毒性鉴定技术规范》采用大鼠致畸试验进行研究。结果 NTO 染毒 2 500 mg/kg 剂量组孕鼠体重增幅降低; 156~2 500 mg/kg 剂量组黄体形成及胚胎植入数降低; 2 500 mg/kg 剂量组胎鼠外观畸形; 156~2 500 mg/kg 剂量范围内引起胎鼠骨骼和内脏畸形。结论 NTO 在 156~2 500 mg/kg 剂量范围内对大鼠具有胚胎毒性和致畸性。

**关键词:** 3-硝基-1,2,4-三唑-5-酮 (NTO); 胚胎毒性; 致畸性

**中图分类号:** R114 **文献标识码:** A **文章编号:** 1002-221X(2011)04-0259-03

Study on teratogenicity of 3-nitro-1,2,4-triazol-5-ketone in rats

WANG Yu ling DU Wen xia SUN Yuan han WANG Xing wen CHANG Zhi qiang CHEN Yu

(521 Institute of China North Industries Group Xi'an 710065 China)

**Abstract:** Objective To explore the teratogenicity of 3-nitro-1,2,4-triazol-5-ketone (NTO), a new energetic material used in weapons industry. Methods Teratogenicity in rats was determined by teratogenesis test in rats according to the "Toxic Chemicals Identification Technical Specifications". Results The results showed that the body weight gain in pregnant rats exposed to 2 500 mg/kg NTO was decreased significantly. corpus luteum formation and embryo implantation number were decreased significantly in rats exposed to 156-2 500 mg/kg NTO compared with the controls. appearance deformity of foetal might find in rats exposed to 2 500 mg/kg NTO while the bone and viscera deformities even might see in rats exposed to 156-2 500 mg/kg NTO. Conclusion It is suggested that NTO showed some teratogenicity in rats in the dose range of 156-2 500 mg/kg.

**Key words:** 3-nitro-1,2,4-triazol-5-ketone (NTO); embryo toxicity; teratogenicity

3-硝基-1,2,4-三唑-5-酮 (3-nitro-1,2,4-triazol-5-ketone, NTO) 是高能低感炸药, 其相对分子质量为 130。外观为微黄色晶体, 熔点 261 °C, 微溶于甲醇、丙酮, 不溶于水。我国以 NTO 为原料的含能催化剂在推进剂中获得应用。有研究显示, NTO 鼠类经口 LD<sub>50</sub> 为 5 000 mg/kg<sup>[1]</sup>。本文拟通过对 NTO 的胚胎毒性和致畸作用及致畸性进行评价, 为进一步探讨 NTO 对人体的作用机制提供依据。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料

纯品 NTO 由兵器工业第二零四研究所研制提供。

### 1.2 实验动物与分组

实验动物均为清洁级, 由第四军医大学实验动物中心提供。健康雌性 SD 大鼠, 90~100 天龄, 体重 130~150 g。实验前, 雌鼠和雄鼠每日下午 18:00 时按 2:1 同笼, 次日晨于显微镜下涂片观察精子, 查出精子的当天定为妊娠 0 d。检出的受精鼠随机分组, 称重和编号。在大鼠孕期第 7~16 d 连续给药,

设计剂量为低、中、高 3 个剂量组, 低剂量组 156 mg/kg (1/32 LD<sub>50</sub>), 中剂量组 625 mg/kg (1/8 LD<sub>50</sub>), 高剂量组 2 500 mg/kg (1/2 LD<sub>50</sub>) 和阴性对照组 (植物油)、阳性对照组 (维生素 A 剂量 15 mg/kg)。

### 1.3 方法与指标

本次试验选择给药 10 d。各组于第 7 天开始连续每天灌胃给药。孕鼠于孕期每天称重, 并根据体重调整给药量, 室温控制 20~25 °C, 适当增加营养, 观察孕期母鼠有无一般毒性表现。第 20 天孕大鼠颈椎脱位处死, 大体观察孕鼠主要脏器有无病变, 取卵巢计数黄体数、着床数; 取出子宫称取子宫连胎重量, 切开子宫检查有无吸收胎、死胎并计数活胎数、死胎数, 取出胎鼠, 分别称取胎鼠、胎盘和子宫重量, 量取身长、尾长, 逐个检查胎仔有无外观畸形并鉴定胎仔性别, 然后将其中的 1/2 活胎鼠经 Bouin's 液固定 2 周观察有无内脏畸形; 另约 1/2 活胎鼠经固定、透明和茜素红染色后检查有无骨骼畸形<sup>[1]</sup>。

### 1.4 统计学处理

受精鼠数、受孕鼠数、孕鼠死亡数、有 1 个以上活胎孕鼠数, 用卡方检验; 窝平均黄体数、窝平均活

收稿日期: 2011-05-10 修回日期: 2011-07-12

基金项目: 兵器“十一五”预研支撑项目 (编号: 62301100401)

作者简介: 王玉玲 (1961-), 女, 主管技师, 主要从事卫生毒理和职业卫生研究。

胎数以及活胎鼠平均体重用 检验; 吸收胎和迟死胎以及窝畸形率、胎鼠畸形率用非参数统计。

## 2 结果

### 2.1 对孕鼠的影响

NTO3个剂量组及阳性对照组孕鼠的一般活动、精神状态及进食量等和阴性对照组无明显区别, 未发现阴道流血、流产等临床症状。156 mg/kg 625 mg/kg剂量组孕鼠平均体重与阴性对照组相比, 无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。在2 500 mg/kg剂量组孕鼠平均体重与阴性对照组相比差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。表明在高剂量下有明显的母体毒性, 并具有一定的剂量 反应趋势。

### 2.2 对孕鼠黄体形成及胚胎植入的影响

156 mg/kg 2 500 mg/kg剂量组与阴性对照相比黄体形成和胚胎植入数差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。阴性对照与阳性对照相比黄体形成和胚胎植入数差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 1。

表 1 NTO对孕鼠黄体形成及胚胎植入的影响 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	孕鼠数 (只)	黄体形成数	胚胎植入数
低剂量染毒组	17	11.94 ± 4.53*	11.94 ± 4.53*
中剂量染毒组	13	17.85 ± 3.69	17.31 ± 3.50
高剂量染毒组	18	14.89 ± 5.70*	14.67 ± 5.65*
阴性对照组	13	17.62 ± 2.90	17.23 ± 3.11
阳性对照组	14	15.21 ± 4.35	14.93 ± 4.48*

注: 与阴性对照组比较, \*  $P < 0.05$

### 2.3 对胎鼠胚胎形成和胎鼠生长发育的影响

表 3 对胎鼠骨骼的致畸效应

组别	检查胎鼠数	后头骨		枕骨		肋骨				胸骨			
		骨化不全	%	骨化不全	%	数目	14 %	发育不全	%	发育不全	%	缺失	%
低剂量染毒组	98	1	1.02	13	13.26	4	4.08	2	2.04	40	40.82	1	1.02
中剂量染毒组	106	34	32.08	45	4.25	32	30.19	16	15.09	75	70.75	12	11.32
高剂量染毒组	123	58	47.15	38	30.89	83	67.48	25	20.33	66	53.66	21	17.07
阴性对照组	96	7	7.29	24	25.00	3	3.13	0	0	45	46.88	0	0
阳性对照组	97	2	2.06	19	19.59	5	5.15	12	12.37	26	26.80	6	6.09

  

组别	检查胎鼠数	胸骨 3				胸骨 4				胸骨 5			
		发育不全	%	缺失	%	发育不全	%	缺失	%	发育不全	%	缺失	%
低剂量染毒组	98	1	1.02	0	0	7	7.14	0	0	78	79.59	16	16.33
中剂量染毒组	106	9	8.49	3	2.83	43	40.57	10	9.43	52	49.06	53	50.00
高剂量染毒组	123	26	21.14	17	13.82	47	38.21	26	21.13	26	21.14	80	65.04
阴性对照组	96	3	3.12	0	0	16	16.67	0	0	62	64.58	26	27.08
阳性对照组	97	4	4.12	2	2.06	20	20.62	4	4.12	39	40.21	48	49.48

### 2.6 对胎鼠内脏的致畸影响

NTO3个剂量组胎鼠内脏畸形检出率与阴性对照组相比, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。阳性对照组内脏畸形检出率与阴性对照组相比, 差异有统计学

NTO3个剂量组活胎数、死胎数、吸收胎与阴性对照组比差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。胎鼠生长发育与阴性对照组比差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。

### 2.4 对胎鼠外观的致畸影响

2 500 mg/kg剂量组胎鼠外观畸形检出率与阴性对照组相比, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 2。

表 2 NTO对胎鼠外观的致畸效应

组别	孕鼠数 (只)	活胎数 (只)	检出数	检出率 (%)	畸形类型
低剂量染毒组	17	196	10	5.10	皮下出血、右后腿畸形
中剂量染毒组	13	208	16	7.69	皮下出血
高剂量染毒组	18	252	21	8.33*	皮下出血、脑膨出、足内外翻、腹裂、无尾、短尾、脊柱侧突
阴性对照组	13	214	10	4.67	皮下出血
阳性对照组	14	195	10	5.13	皮下出血、脑膨出、足内外翻、腹裂、无尾、短尾、脊柱侧突

注: 与阴性对照组比较, \*  $P < 0.05$

### 2.5 对胎鼠骨骼的致畸影响

表 3可见, NTO3个剂量组胎鼠骨骼畸形检出率与阴性对照组相比差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。阴性对照与阳性对照组相比肋骨发育不全, 胸骨 2、5发育不全及胸骨 2、4、5缺失差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。

意义 ( $P < 0.05$ )。见表 4

## 3 讨论

NTO是一种能量接近黑索今, 感度相当于 TNT 的高能低感炸药, 受到世界各国的高度重视, 法国、

表 4 NIO对胎鼠内脏的致畸效应

组别	检查胎鼠数(只)	检出数	检出率(%)	畸形类型
低剂量染毒组	98	6	6.12*	短舌、睾丸发育不全
中剂量染毒组	96	2	2.08*	短舌
高剂量染毒组	123	6	4.88*	短舌、腹腔淤血、两性畸形、肾融合、子宫畸形
阴性对照组	94	0	0	—
阳性对照组	97	25	25.77*	房室中隔缺损、睾丸缺失、睾丸发育不全、肾积水、鼻道扩大

注:与阴性对照组比较, \* $P < 0.05$

美国、俄罗斯、中国等做了大量的研究工作,随着现代化战争对武器安全要求的日益提高, NIO将会有更加广泛的应用前景。

着床后的胚胎期是器官发生和形成期,此期细胞分裂、分化旺盛,发育基因和调控基因表达频繁,因而对外源性因素最敏感,由于此期对致畸作用敏感,长期以来被称为致畸敏感期。器官形成期也特别容易感受致畸物的作用而诱发器官结构的缺陷。标准致畸试验是采用在动物的器官敏感期进行染毒,该试验不

但能检测受试物的致畸性,还可以观察受试物致胚胎、胎儿死亡和生长迟缓等资料,是目前检测外源性化学物致畸性最经典也是最可靠的方法<sup>[2,3]</sup>。

本试验选择在大鼠器官形成期给药,结果显示 NIO在高剂量时对母鼠及受精卵着床均有影响,但对胚胎形成及生长发育无影响。本试验在 156~2 500 mg/kg 剂量范围内能引起胎鼠外观的畸形,表现为皮下出血、脑膨出、足内外翻、腹裂、无尾、短尾、脊柱侧突等;内脏及骨骼畸形;内脏畸形表现为短舌、腹腔淤血、两性畸形、肾融合、子宫畸形等;骨骼畸形表现为肋骨发育不全,胸骨 2、5 发育不全及胸骨 2、4、5 缺失等;显示 NIO 具有母鼠毒性、胚胎毒性和致畸性。

#### 参考文献:

- [1] 中华人民共和国卫生部. 化学品毒性鉴定技术规范 [S]. 2005
- [2] 马奎里, 朱玉平, 郑怡文, 等. 草苔虫内脂对 SD 大鼠致畸作用的研究 [J]. 癌变·畸变·突变, 2010, 22(4): 317-322
- [3] 张桥. 卫生毒理学基础 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 154-159.

### · 短篇报道 ·

## 沈阳地铁一号线内建筑及装饰材料 $\gamma$ 射线辐射水平调查

高进<sup>1</sup>, 陈静媛<sup>2</sup>, 于光<sup>1</sup>, 李杨<sup>2</sup>, 王华<sup>1</sup>

(1. 沈阳市疾病预防控制中心, 辽宁 沈阳 110034; 2. 沈阳市预防医学会, 辽宁 沈阳 110031)

地铁的建设和运营过程都可能存在放射卫生问题。检测室内的辐射水平, 对评价运营人员的外照射剂量具有重要意义。本项目主要是对建筑、装饰材料和防静电、屏蔽、涂料等材料中镭-226、钍-232、钾-40 等放射性核素产生的  $\gamma$  辐射外照射水平进行检测分析。根据辐射强度和浓度采取防护措施, 据其可能超标程度向地铁公司提出修改通风参数等防护措施的指导, 对需在辐射照射剂量较高环境工作的人员进行健康监护。

#### 1 评价范围与内容

沈阳地铁一号线 22 个车站。按照所形成的 1 018 个房间及走廊、站台、站厅等公众人群活动场所, 共计 405 705.3 m<sup>2</sup> 进行检测和评价。

评价内容包括地铁内建筑及装饰材料  $\gamma$  射线 (放射源为 <sup>226</sup>Ra、<sup>232</sup>Th、<sup>40</sup>K) 辐射水平, 沈阳地铁的营运工作人员剂量估算。

#### 2 检测方法

按大房间每间隔 10 m、小房间每面墙、四角及房间中间布置检测点。检测点与建筑物的距离为 5 m 和 100 m 处。每房间设检测点 15 个点以上 (房间四个角距地面 5 m 处各设 1

点, 共计 4 个点; 每面墙距地面 5 m、100 m 处各设 1 个点, 共计 8 个点; 房中间距地面 5 m、100 m、200 m 处各设 1 个点, 共计 3 个点)。

选用 HD-3013A 智能化  $\gamma$  辐射仪进行检测。在每次测量前后, 用检验源进行校验。测量时仪器探头离地面的高度为 1 m。每个测点取 10 次读数的平均值作为该点的测量值。

#### 3 结果

取地铁一号线 15 270 个点, 作为代表总体样本的检测结果。结果表明各车站  $\gamma$  射线辐射水平属于正常本底水平。各站  $\gamma$  辐射水平差异无统计学意义, 范围为  $14.16 \times 10^{-8} \sim 17.49 \times 10^{-8}$  Gy/h, 均值为  $17.16 \times 10^{-8}$  Gy/h。站厅、站台和卫生间  $\gamma$  射线辐射水平在正常范围内明显高于其他地点。主要原因是地面和墙壁较多的使用了花岗岩板材和瓷砖。而使用花岗岩板材和瓷砖较少的控制室、会议室等处的  $\gamma$  射线辐射水平较前者略低且彼此之间无明显差异。估算出地铁一号线车站工作人员所受  $\gamma$  辐射产生的年有效剂量当量总和为 1.025 mSv, 远远低于 GB18871-2002《电离辐射防护与辐射源安全基本标准》中职业照射剂量限值。

通过检测评价, 确定沈阳地铁一号线放射性水平未给地铁工作人员及乘客带来放射性剂量负担。