

表4 胎鼠内脏及骨骼畸形情况

组别	胎鼠数	内脏畸形数 (%)	骨骼畸形数 (%)
溶剂对照组	115	0	7 (6.09)
阳性对照组	46	8 (17.39)	20 (43.48)
低剂量染毒组	101	2 (1.98)	4 (3.96)
中剂量染毒组	128	1 (0.78)	5 (3.91)
高剂量染毒组	108	3 (2.78)	10 (9.26)

### 3 小结

本研究 HATO 致畸试验阳性对照组使用常见致畸药物阿司匹林, 结果与文献报道基本一致<sup>[4]</sup>, 说明本试验系统稳定可靠。与溶剂对照组比较, HATO 各剂量组孕鼠未见明显毒性作用, 胎仔各项生长发育指标、内脏和骨骼均未见明显致畸效应。由致畸指数 (雌性动物  $LD_{50}$ /最小致畸剂量) 可得出受试物有无

母体或胚胎毒性、致畸性, 本试验无法求得最小致畸剂量, 未得出致畸指数, 故仅是检测了孕鼠接触 HATO 引起胎仔畸形的可能性, 望能为更深入的研究提供参考。

### 参考文献

- [1] 葛忠学, 毕福强. 高能不敏感含能材料—HATO [J]. 含能材料, 2014, 22 (4): 434-435.
- [2] 霍欢, 轩春雷, 毕福强, 等. 不敏感含能化合物合成最新研究进展 [J]. 火炸药学报, 2019, 42 (1): 6-16.
- [3] 环境保护部化学品登记中心. 化学品测试方法 健康效应卷 [M]. 2版. 北京: 中国环境科学出版社, 2013: 112-120.
- [4] 王鸿, 高俊宏, 刘志永, 等. 3,4-双(4'-氨基呋喃基-3')氧化呋喃大鼠致畸实验研究 [J]. 中国工业医学杂志, 2016, 29 (1): 58-60.

(收稿日期: 2019-07-11; 修回日期: 2019-10-10)

# 大鼠急性经口 1,1-二氨基-2,2-二硝基乙烯的毒代动力学研究

## Study on acute toxicokinetics of 1,1-diamino-2,2-dinitroethylene by oral in rats

高永超, 齐文娟, 赵琼, 樊朋, 杨朝, 郭旺旺, 刘志永, 高俊宏

(兵器工业卫生研究所生物效应与毒理研究室, 陕西 西安 710065)

**摘要:** 建立大鼠血液中 1,1-二氨基-2,2-二硝基乙烯 (FOX-7) 的检测方法, 将 30 只健康 SPF 级 SD 大鼠随机分为空白对照组、200 和 500 mg/kg FOX-7 染毒组, 每组 10 只。采用一次性经口灌胃方式染毒, 染毒容量为 1 ml/100 g。于染毒后第 0.5、1、2、4、8、12、24 h 对大鼠进行眼眶后静脉丛采血, 使用紫外可见分光光度计检测血中 FOX-7 浓度。使用 Phoenix WinNonlin 6.1 软件进行血药浓度-时间数据分析与毒代参数计算。大鼠单次灌胃 FOX-7 200 和 500 mg/kg 后, 药-时曲线下面积  $AUC_{(0-24)}$  分别为  $(27.01 \pm 1.94) \mu\text{g}/(\text{h} \cdot \text{L})$  和  $(29.26 \pm 3.31) \mu\text{g}/(\text{h} \cdot \text{L})$ ,  $AUC_{(0-\infty)}$  分别为  $(42.01 \pm 2.18) \mu\text{g}/(\text{h} \cdot \text{L})$  和  $(41.51 \pm 3.66) \mu\text{g}/(\text{h} \cdot \text{L})$ ; 达峰浓度  $C_{\text{max}}$  分别为  $(1.82 \pm 0.12) \mu\text{g}/\text{ml}$  和  $(2.33 \pm 0.20) \mu\text{g}/\text{ml}$ , 达峰时间  $t_{\text{max}}$  为 2 h; 半衰期  $t_{1/2}$  分别为  $(10.83 \pm 2.77) \text{h}$  和  $(8.66 \pm 3.01) \text{h}$ 。本研究为 FOX-7 毒代动力学模型的完善提供了科学依据。

**关键词:** 1,1-二氨基-2,2-二硝基乙烯 (FOX-7); 毒代动力学; 大鼠

中图分类号: R994.6 文献标识码: B

文章编号: 1002-221X(2020)04-0327-03

DOI: 10.13631/j.cnki.zggyyx.2020.04.013

1,1-二氨基-2,2-二硝基乙烯 (FOX-7) 是第三代新型不敏感含能材料的代表之一, 于 1998 年首次合成<sup>[1]</sup>。FOX-7 具有较高的热性能和反应性能, 在炸药、固体推进剂以及发射药领域具有广阔的应用前景。FOX-7 在常温下会发生酸碱、水解反应, 虽大部分衍生物依旧保持着硝基烯胺结构, 但周围基团的变化可导致衍生物性质的巨大差异。人体摄入 FOX-7 后, 在胃酸作用下分解产生多种 FOX-7 的衍生物, 其毒性数据尚未完全了解。本课题前期的研究结果显示, FOX-7 对大鼠和小鼠急性经口  $LD_{50}$  分别为 995.63 mg/kg 和 696.44 mg/kg<sup>[2]</sup>。本研究将进一步探讨血液中 FOX-7 的检测方法及其在大鼠中的毒代动力学参数。

### 1 材料与方法

选择健康 SPF 级雄性 SD 大鼠 30 只, 体重  $(240 \pm 20) \text{g}$ , 由北京华阜康生物科技股份有限公司提供, 实验动物质量合格证号: SCXK(京)2014-0004。饲养于 SPF 级实验动物屏障内, 实验动物使用许可证号: SYXK(陕)2016-005, 温度  $(23 \pm 3)^\circ\text{C}$ , 相对湿度 45%~65%, 12 h 明暗交替, 喂食灭菌全价营养颗粒饲料 [江苏省协同医药生物工程有限责任公司,

基金项目: 国家“十三五”预研项目 (YY40302)

作者简介: 高永超 (1987—), 男, 工程师, 从事生物效应与毒理学研究。

通信作者: 高俊宏, 高级工程师, E-mail: gaoping2285@126.com

许可证号: 苏饲证(2014) 01008]。实验期间大鼠自由摄食、饮水。

大鼠适应性饲养1周。依据本实验室前期大鼠急性经口毒性试验结果[半数致死量(LD<sub>50</sub>)为995.63 mg/kg], 将FOX-7(纯度99.9%, 0.01%为碳氮化合物, 西安近代化学研究所)以纯净水配制为40、100 g/L的FOX-7混悬溶液进行后续实验。将大鼠随机分为3组, 分别为空白对照组和200、500 mg/kg FOX-7染毒组, 每组10只。采用一次性经口灌胃染毒方式, 染毒容量1 ml/100 g。于染毒后第0.5、1、2、4、8、12和24 h 7个时间点采集大鼠眼眶后静脉丛血液1 ml于EDTA抗凝管中, 3 000 r/min, 离心10 min后取上清100 μl, 加入解吸液(5%二甲基亚砷的乙腈溶液)漩涡振荡5 min, 再次离心取上清, 使用Evolution 600型紫外可见分光光度计(美国Thermo公司)及10 mm石英比色皿测定FOX-7浓度, 同时做样品空白。

实验数据均以 $\bar{x} \pm s$ 表示。使用Phoenix WinNonlin 6.1软件进行血药浓度-时间数据的分析与毒代参数的计算。

## 2 结果

**2.1 最佳测试波长的选择** 将5.0 μg/ml FOX-7的5%二甲基亚砷乙腈溶液在200~400 nm处测定紫外吸收光谱, 结果显示最大吸收波长在206 nm及280 nm处。206 nm特征吸收峰随时间变化降低较快; 280 nm特征吸收峰比较稳定且其他可能共存的化合物吸收小, 便于去除干扰, 故选择280 nm为分析吸收波长。见图1。

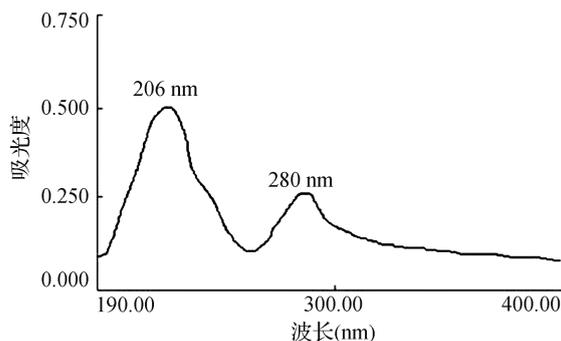


图1 FOX-7的紫外吸收光谱

表2 染毒后不同时间点血中FOX-7浓度( $\bar{x} \pm s$ )

染毒剂量 (mg/kg)	0.5 h	1 h	2 h	4 h	8 h	12 h	24 h
200	1.21±0.16	1.35±0.06	1.82±0.12	1.60±0.09	1.10±0.12	1.00±0.07	0.96±0.06
500	1.51±0.07	1.87±0.09	2.33±0.20	1.70±0.36	1.17±0.16	1.04±0.09	0.98±0.08

## 3 小结

目前, 我国尚无血液中含能材料浓度的检测方法

**2.2 FOX-7标准曲线** 准确吸取0.10 mg/ml FOX-7标准储备液逐级稀释, 配制成0、0.5、1.0、2.0、4.0、8.0、12.0 μg/ml的标准系列溶液, 在280 nm波长下测定吸光度分别为0.008、0.107、0.214、0.418、0.826、1.630、2.429, 以吸光度对浓度绘制标准曲线, 回归方程 $Y=0.20187X+0.01150$ , 相关系数 $r=0.9999$ 。

**2.3 精密度和准确度** 分别测定20.0、50.0和80.0 μg FOX-7溶液各6次, 同时进行加标回收测定, 本底值为16.9 μg。相对标准偏差(RSD) ≤3.0%, 表明方法的精密度良好。回收率92.8%~102.3%, 平均回收率96.63%。见表1。

表1 FOX-7紫外分光光度法的精密度和准确度

样本质量 (μg)	测定质量 ( $\bar{x} \pm s$ , μg)	RSD (%)	测定值 (μg)	回收率 (%)
20.0	19.7±0.57	2.9	36.3~36.9	97.0~100.0
50.0	47.7±0.65	1.4	63.3~65.7	92.8~97.6
80.0	76.6±0.71	0.9	91.7~99.2	93.5~102.3

**2.4 FOX-7血液代谢分析** 大鼠一次性经口染毒FOX-7后, 血中FOX-7浓度随时间推移逐渐上升, 于染毒后2 h达到峰值, 随后开始降低, 2~12 h浓度下降较快, 12~24 h下降缓慢。不同染毒剂量大鼠血中FOX-7浓度随时间变化的曲线相似, 且剂量越大浓度越高。各时间点FOX-7浓度及血液代谢分析见图2、表2和表3。

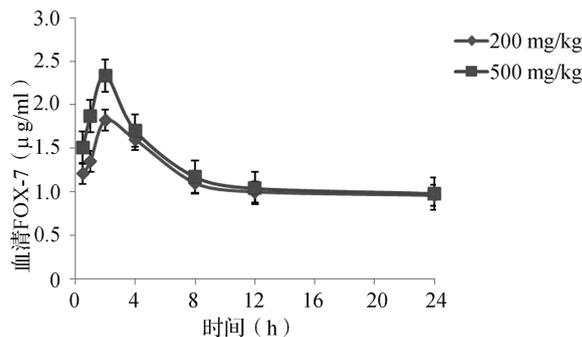


图2 不同时间大鼠血清FOX-7变化

及限量标准。本研究建立了血液中含能材料FOX-7紫外可见分光光度计的检测方法, 操作简单、灵敏度高、结果准确。通过检测大鼠单次灌胃FOX-7后

表3 FOX-7染毒大鼠血液代谢分析 ( $\bar{x}\pm s$ )

染毒剂量(mg/kg)	AUC <sub>(0-24)</sub> [ $\mu\text{g}/(\text{h}\cdot\text{L})$ ]	AUC <sub>(0-\infty)</sub> [ $\mu\text{g}/(\text{h}\cdot\text{L})$ ]	C <sub>max</sub> ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	t <sub>max</sub> (h)	t <sub>1/2</sub> (h)
200	27.01±1.94	42.01±2.18	1.82±0.12	2	10.83±2.77
500	29.26±3.31	41.51±3.66	2.33±0.20	2	8.66±3.01

血药浓度的变化, 获取 FOX-7 在血液毒代动力学的相关数据, 并利用建立的毒代动力学模型可以较好地模拟大鼠经口摄入 FOX-7 后的体内代谢动力学过程, 为进一步评估人群的 FOX-7 暴露风险提供了快速有效的途径。

#### 参考文献

- [1] 刘国涛, 刘少武, 于慧芳, 等. 含 FOX-7 发射药的燃烧性能 [J]. 火炸药学报, 2012, 35 (2): 82-85.
- [2] 高俊宏, 王鸿, 刘志永, 等. 1,1-二氨基-2,2-二硝基乙烯的急性毒性研究 [J]. 中国工业医学杂志, 2015, 28 (2): 120-121.

(收稿日期: 2019-09-19; 修回日期: 2019-11-01)

## 长期低浓度砷暴露对兔睫状后短动脉血流动力学的影响

### Effects of long-term low concentration arsenic exposure on hemodynamics of short posterior ciliary artery in rabbits

凌健安, 李美筠, 甘永金, 郑艳艳, 谢晶, 潘瑞辉, 朱林平

(广西壮族自治区职业病防治研究院, 广西 南宁 530021)

**摘要:** 取 27 只大白兔随机分为低 (10  $\mu\text{g}/\text{L}$ )、中 (50  $\mu\text{g}/\text{L}$ )、高 (250  $\mu\text{g}/\text{L}$ ) 染砷剂量组及对照组。染砷组每天采用自由饮水方式染毒, 连续 90 d。采用氘化物发生原子荧光法测定染砷前后尿砷含量。应用彩色多普勒血流显像技术 (CDFI) 测量染砷后鼻侧睫状后短动脉 (SPCA) 的收缩期峰值流速 (PSV)、舒张末期峰值流速 (EDV) 及阻力指数 (RI)。高剂量染砷组 90 d 后尿砷含量明显高于对照组 ( $P < 0.05$ ), PSV、EDV 流速降低, RI 值增大 ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ )。提示长期接触低浓度砷, 可致兔眼 SPCA 血流动力学相关敏感性指标变化, 导致供血不足以及眼部组织损害。

**关键词:** 低浓度砷暴露; 睫状后短动脉 (SPCA); 血流动力学

中图分类号: R994.3 文献标识码: B

文章编号: 1002-221X (2020)04-0329-02

DOI: 10.13631/j.cnki.zggyyx.2020.04.014

长期饮用砷污染的水会引起地方性砷中毒, 甚至导致膀胱癌、肾癌及肺癌<sup>[1,2]</sup>。本研究拟通过观察兔砷暴露后, 其眼底睫状后短动脉 (SPCA) 血流动力学参数的变化, 探讨低砷暴露对眼部组织的损伤效应及其机制。

**基金项目:** 广西医疗卫生适宜技术与开发项目 (S201306-03)

**作者简介:** 凌健安 (1982—), 男, 副主任药师, 从事毒理学、药理学研究工作。

**通信作者:** 朱林平, 主任医师, E-mail: zhulinping888999@126.com

#### 1 材料与方法

**1.1 动物** 普通级新西兰大白兔 27 只, 体重 2.0~2.5 kg, 由广西田东隆祥兔业有限公司提供, 实验动物生产许可证号: SCXK (桂) 2014—0003, 实验动物质量合格证号: 4500360000040。

**1.2 试剂及仪器** 亚砷酸钠 (分析纯, 天津化学试剂三厂), 硝酸 (批号: 20131121, 国药集团化学试剂有限公司), 塑料瓶 (100 ml, 陆川材料厂), 一次性真空采血管 (5 ml, 肝素钠, 批号: 16101414, 江西长青医疗科技有限公司), 一次性双腔导尿管 (8#, 批号: 201612H2, 配采血针, 批号: d20161022, 湛江市事达实业有限公司); 清洁饮用水, 符合《生活饮用水卫生标准》(GB5749—2006) 的自来水。

彩色多普勒超声波诊断仪 (LOGIQ E9, 美国 GE 公司); AFS-933 型原子荧光光谱仪 (北京吉天仪器有限公司)。实验所用全部玻璃器皿在使用前均以 3% 硝酸溶液浸泡 48 h, 再用去离子水洗净、晾干, 备用。

#### 1.3 方法

**1.3.1 砷饮用水的配制** 称取 1 g 亚砷酸钠粉末, 用适量蒸馏水充分溶解后, 移入 100 ml 容量瓶内, 加蒸馏水定容至刻度, 摇匀。配成浓度 10 g/L 的亚