

现, 实验组的肝 GSH 水平下降, LPO 水平升高, 由此可以看出顺铂导致肝抗氧化功能的下降, 引起了明显的氧化损伤。但顺铂引起肝抗氧化功能异常的机制尚不明确。

尽管对顺铂肝毒性的研究资料很少, 但有资料显示<sup>[6,7]</sup>, 顺铂可引起肝组织超微结构的变化, 并可引起临床接受顺铂治疗病人血 ALT 活性的升高及接种肿瘤小鼠肝组织抗氧化酶活性的改变。因此, 我们认为有必要进一步加强对顺铂肝损伤的研究。

#### 参考文献:

- [1] Blakley BW, Cohen JT, Doolittle ND, et al. Strategies for prevention of toxicity caused by platinum-based chemotherapy [J]. *Laryngoscope*, 2002, 112: 1997-2001.
- [2] Mansour MA, Mostafa AM, Nagi MN, et al. Protective effect of aminoguanidine against nephrotoxicity induced by cisplatin in normal rats [J]. *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol*, 2002, 132: 123-128.

- [3] 刘桂香, 李清钊, 姚林, 等. 茶多酚对顺铂所致肾损伤的作用及其可能机制探讨 [J]. *中国工业医学杂志*, 2001, 14: 273-274.
- [4] Watanabe K, Inai S, Jimouchi K, et al. Nuclear-factor kappa B (NF-kappa B)-inducible nitric oxide synthase (iNOS/NOS II) pathway damages the stria vascularis in cisplatin-treated mice [J]. *Anticancer Res*, 2002, 22: 4081-4085.
- [5] Ekholm A, Lindberg A, Laurell G, et al. Ototoxicity, nephrotoxicity and pharmacokinetics of cisplatin and its monohydrated complex in the guinea pig [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2003, 51: 36-42.
- [6] Christova TY, Gomeva GA, Taxirov SI, et al. Effect of cisplatin and cobalt chloride on antioxidant enzymes in the livers of Lewis lung carcinoma-bearing mice: protective role of heme oxygenase [J]. *Toxicol Lett*, 2003, 138: 235-242.
- [7] 郭建奎, 王洪海, 戴兴岐, 等. 锌减轻顺铂诱发肝损伤的超微结构研究 [J]. *电子显微学报*, 2002, 21: 169-171.

## 乙二醛致大鼠淋巴细胞 DNA 损伤的实验研究

### Experimental study on DNA damage of lymphocyte caused by biformal in rats

王路<sup>1</sup>, 张颖<sup>2</sup>, 刘勇<sup>3</sup>, 黄成<sup>4</sup>

WANG Lu<sup>1</sup>, ZHANG Ying<sup>2</sup>, LIU Yong<sup>3</sup>, HUANG Cheng<sup>4</sup>

(1. 沈阳市疾病预防控制中心, 辽宁 沈阳 110031; 2. 中国医科大学口腔医学院, 辽宁 沈阳 110002; 3. 沈阳预防医学会, 辽宁 沈阳 110031; 4. 沈阳市铁西区结核病防治所, 辽宁 沈阳 110021)

**摘要:** 予大鼠腹腔注射不同剂量(12.5、25.0 和 50.0 mg/kg)的乙二醛后 16 h 采血, 分离淋巴细胞, 做单细胞凝胶电泳实验。另分离正常大鼠淋巴细胞, 加入不同浓度(0.0、0.25、0.50 和 1.00 mmol/L)的乙二醛孵育 1 h, 做单细胞凝胶电泳实验。结果显示, (1) 大鼠腹腔注射 25.0 和 50.0 mg/kg 的乙二醛, 淋巴细胞拖尾率与彗尾长均明显高于对照组 ( $P < 0.05$ ); 各剂量组间比较, 差异有显著性 ( $P < 0.05$ )。 (2) 体外染毒 0.50 和 1.00 mmol/L 乙二醛, 大鼠淋巴细胞拖尾率与彗尾长均高于对照组, 且各剂量组间差异有显著性 ( $P < 0.05$ )。提示腹腔注射 25.0 和 50.0 mg/kg 及体外染毒 0.50 和 1.00 mmol/L 乙二醛可致大鼠淋巴细胞 DNA 损伤, 且随着染毒剂量增加, DNA 损伤加重。

**关键词:** 乙二醛; DNA 损伤; 单细胞凝胶电泳

**中图分类号:** O623.511 **文献标识码:** B

**文章编号:** 1002-221X(2005)06-0353-02

乙二醛是一种  $\alpha$ -酮醛, 为合成树脂的中间产物。以前的研究认为乙二醛的毒性较低, 主要表现为对眼及呼吸道黏膜的刺激作用; 近年来, 以细菌、果蝇、大鼠等为研究对象, 发现它还有致突变性和致癌性<sup>[1,2]</sup>。Ueno 等用碱洗脱技术检测到乙二醛可致大鼠肝细胞 DNA 单链断裂<sup>[3]</sup>; Fuihata 等用乙二醛给大鼠灌胃, 发现染毒后, DNA 合成增加, 显著诱导胃幽门腺程序

外 DNA 合成(UDS)<sup>[4]</sup>。乙二醛是广泛分布于环境中的可疑致癌物, 但有关它对哺乳动物遗传毒性的研究较少。本研究采用单细胞凝胶电泳技术(SCGE, 又称彗星试验)检测经体内及体外染毒乙二醛对大鼠淋巴细胞 DNA 的损伤作用, 研究乙二醛的遗传毒性, 为探讨乙二醛的毒作用机制提供实验依据。

#### 1 材料与方法

##### 1.1 材料

40%乙二醛(分析纯, 天津市博迪化工有限公司); 1640 培养液(Life Technology, USA); 淋巴细胞分离液(上海试剂二厂)。

DYY-6B 型稳压稳流电泳仪(北京六一仪器厂); NIKON 荧光显微镜及 NIKON-UFX II 型拍摄装置(日本 NIKON 公司)。

健康 Wistar 雄性大鼠, 体重(200±10) g, 由中国医科大学实验动物部提供。常规喂养, 观察 1 周后, 健康者供实验用。

##### 1.2 方法

**1.2.1 体内实验** 将 20 只雄性 Wistar 大鼠随机分为 4 组, 即对照组和 3 个实验组, 每组 5 只。采用腹腔注射染毒。对照组注射生理盐水, 实验组分为低、中、高剂量组, 注射剂量分别为 12.5、25.0、50.0 mg/kg 的乙二醛溶液。于注射后 16 h 经大鼠内眦静脉采血, 分离淋巴细胞, 用 PBS 液洗 2 次, 台盼蓝染色计数, 细胞存活率 > 95%, 制成细胞悬液, 调整细胞密度大约为  $3 \times 10^6$  个/ml, 作单细胞凝胶电泳试验。

**1.2.2 体外实验** 从正常大鼠下腔静脉采血, 分离淋巴细胞, 用无血清 RPMI1640 培养液调整细胞密度为  $3 \times 10^6$  个/ml, 分别加入乙二醛溶液, 使其终浓度为 0.25、0.50、1.00 mmol/L, 阴

收稿日期: 2004-09-13; 修回日期: 2004-12-07

作者简介: 王路(1973-), 女, 主管医师, 硕士, 主要从事职业卫生工作。

性对照加入三蒸水,混匀后置 37℃水浴孵育 1 h。染毒完毕后用 PBS 洗细胞,制成悬液,用于 SCGE,并以台盼蓝排斥法观察染毒后的细胞存活率,存活率大于 90%。

1.2.3 单细胞凝胶电泳试验 制胶片至染色均参照 Singh 介绍的方法<sup>[5]</sup>。

1.2.4 结果观察 在 Nikon 荧光显微镜下观察(放大倍数为 10×20 倍, G 激发)。采用双盲法,每张片子随机计数 100 个细胞,求出彗星细胞的百分率,并用目镜测微尺测量每个细胞的彗尾长,即头部圆心至尾部末端的距离。

1.3 统计分析

实验数据用 SPSS10.0 软件进行分析。淋巴细胞拖尾率的差异用  $\chi^2$  检验进行比较,彗尾长的均数比较用单因素方差分析。

2 实验结果

腹腔注射 25.0、50.0 mg/kg 乙二醛均可致大鼠淋巴细胞 DNA 损伤,细胞拖尾率与彗尾长明显高于对照组 ( $P < 0.05$ );各剂量组间比较,差异有显著性 ( $P < 0.05$ ),表明随着染毒剂量的增加,大鼠淋巴细胞 DNA 损伤加重。体外实验中 0.50、1.00 mmol/L 的乙二醛可致大鼠淋巴细胞 DNA 损伤,其细胞拖尾率与彗尾长均高于对照组 ( $P < 0.05$ ),且各剂量组间差异有显著性 ( $P < 0.05$ ),呈剂量-效应关系。见表 1。

表 1 体内及体外条件下乙二醛对大鼠淋巴细胞 DNA 的损伤作用

体内实验			体外实验		
剂量 (mg/kg)	细胞数	拖尾率 (%)	剂量 (mmol/L)	细胞数	拖尾率 (%)
对照组	500	3	对照组	100	14
12.5	500	5	0.25	100	16
25.0	500	70* $\Delta$	0.50	100	36* $\Delta$
50.0	500	87* $\Delta$ #	1.00	100	75* $\Delta$ #

与对照组比较, \* $P < 0.05$ ; 与低剂量组比较,  $\Delta P < 0.05$ ; 与中剂量组比较, # $P < 0.05$

3 讨论

DNA 损伤是遗传毒理学研究的一个重要领域, DNA 损伤导致的诱变、致癌效应是遗传毒性的长期后遗症<sup>[9]</sup>。本研究利用单细胞凝胶电泳技术检测了不同剂量的乙二醛对大鼠外周血淋巴细胞的遗传毒性,认为体内给予乙二醛,其剂量越大, DNA 损伤越严重,并存在剂量-效应关系,说明乙二醛对大鼠淋巴细胞具有遗传毒性。体外实验结果表明淋巴细胞在 0.5 mmol/L 以上的乙二醛作用下 1 h 出现 DNA 损伤,且有剂量-效应关系,进一步表明乙二醛能直接作用于 DNA,导致其单链断裂。证明乙二醛在体外染毒和经腹腔注射染毒后均能引起大鼠淋巴细胞 DNA 单链断裂,导致 DNA 损伤。

有关乙二醛致 DNA 损伤的机制尚不十分清楚,可能的原因为,乙二醛在体内及体外系统均能诱发产生活性氧自由基,从而造成 DNA 损伤。

参考文献:

[1] Mazar Barnett B, Munoz ER. Effect of glyoxal pretreatment on radiation-induced genetic damage in Drosophila melanogaster [J]. Mutat Res 1989, 212 (2): 173-179.

[2] Furihata C, Hata A, Sato Y, et al. Alkaline elution of DNA from stomach pyloric mucosa of rats treated with glyoxal [J]. Mutat Res 1989, 213 (2): 227-231.

[3] Ueno H, Nakamura K, Sayato Y, et al. DNA lesion in rat hepatocytes induced by in vitro and in vivo exposure to glyoxal [J]. Mutat Res 1991, 260 (1): 115-119.

[4] Furihata C, Yoshida S, Matsushima T. Potential initiating and promoting activities of diacetyl and glyoxal in rat stomach mucosa [J]. Cancer Res 1985, 76: 809-814.

[5] Singh NP, McCoy MT, Tice RR, et al. A simple technique for quantitation of low levels of DNA damage in individual cells [J]. Exp Cell Res 1988, 175 (1): 184-191.

[6] 陈玮琳, 何继亮. 快速敏感检测 DNA 断裂的方法——彗星试验 [J]. 国外医学卫生学分册, 1998, 25: 101-104.

## 铝、氟联合染毒大鼠血红蛋白含量的变化

### Changes of hemoglobin in rats during co-exposure to aluminium and fluorine

李迎春, 余秋月, 王取南, 胡传来, 杨永坚

LI Ying-chun, YU Qiu-yue, WANG Qu-nan, HU Chuan-lai, YANG Yong-jian

(安徽医科大学公共卫生学院, 安徽 合肥 200032)

摘要: 对 SD 大鼠联合染毒不同剂量的铝、氟, 结果发现, 染毒组动物 Hb 低于对照组, 高铝高氟组与对照组相比差异有显著性; 网织红细胞计数各染毒组有所增高, 但与对照组比差异无显著性, 染毒组间交互作用亦不明显。

关键词: 铝; 氟; 大鼠; 血红蛋白; 网织红细胞计数

中图分类号: O614.31; O613.41 文献标识码: B

文章编号: 1002-221X(2005)06-0354-02

铝、氟广泛分布于自然界, 环境中铝、氟污染可引起铝氟联合中毒<sup>[1]</sup>。目前关于铝、氟毒作用的研究主要集中于神经、骨骼肌肉等系统, 对血液系统的影响报道较少。本文观察铝、氟及其联合暴露时大鼠血红蛋白(Hb)和网织红细胞计数的改变, 进一步阐明铝、氟及其联合作用时的毒作用表现。

1 材料与方法

氯化铝 (AlCl<sub>3</sub>·6H<sub>2</sub>O, 北京国华化学试剂厂, 批号: 971208), 氟化钠 (NaF, 重庆西南化学试剂公司, 批号:

收稿日期: 2004-12-05; 修回日期: 2005-02-24  
 基金项目: 安徽省教育厅自然科学基金项目 (编号: 2000j1095)  
 作者简介: 李迎春 (1970-), 女, 硕士, 讲师。