

三氯异氰尿酸对大鼠的亚慢性毒性

李美筠, 陈晓琴, 葛宪民, 梁少华, 郑艳艳, 陈作兴

(广西壮族自治区职业病防治研究所, 广西 南宁 530021)

摘要: 将SD大鼠按性别、体重随机分为高剂量组(1/8LD₅₀)、中剂量组(1/16LD₅₀)、低剂量组(1/64LD₅₀)和阴性对照组, 分别喂饲相应的受试物饲料90 d, 观察大鼠体重、血常规、尿常规、血清生化、脏器系数和组织病理学变化。结果与对照组相比, 高剂量组雌性大鼠在染毒第70 d后生长明显减缓并持续到实验结束, AST、ALT活性明显升高; 雄性大鼠睾丸脏器系数明显增大, AST、BUN显著升高。中剂量组雄性大鼠AST、BUN也明显增高。低剂量组各指标变化不明显。各剂量组脏器组织未见明显异常改变。提示三氯异氰尿酸原药对动物体重增长有抑制作用, 对肝、肾功能有不良影响。经口染毒的亚慢性毒性阈剂量雌雄大鼠分别为99.25、49.62 mg/kg, 最大无作用剂量雌雄大鼠分别为49.62、12.41 mg/kg。

关键词: 三氯异氰尿酸; 大鼠; 亚慢性毒性

中图分类号: R99 文献标识码: A 文章编号: 1002-221X(2006)02-0103-03

The subchronic toxicity of trichloroisocyanuric acid (TCICA) on rats

LI Xian-jun, CHEN Xiao-qin, GE Xian-min, LIANG Shao-hua, ZHENG Yan-yan, CHEN Zuo-xing

(Guangxi Prevention Institute of Occupational Disease, Nanning 530021, China)

Abstract The SD rats were randomly divided into high dosage group (1/8LD₅₀), middle dosage group (1/16LD₅₀), low dosage group (1/64LD₅₀) and control group according sex and body weight. After 90-day feeding with the feeds contained various contents of TCICA, the examinations on body weight, blood and urine routines, blood biochemistry indices, organ relative weight and pathological changes were performed. Result showed that comparing with the controls, the female rats in high dosage group showed slow growth from 70th day after exposure to TCICA and kept until the end of the experiment, the serum activities of AST and ALT increased obviously; the male rats showed obvious accretion in the ratio of testis weight/body weight, and rise in serum AST activity and BUN level. The serum AST activity and BUN level in middle dosage group were also increased; while in low dosage group, no obvious change could be seen, and no any pathological change occurred in all the experimental rats. Trichloroisocyanuric acid has the inhibition effect on growth of body weight, and also has some harmful effects on the function of liver and kidney. The subchronic oral threshold dosages of TCICA for female and male rats are 99.25 mg/kg and 49.62 mg/kg respectively, and its maximal non-effective dosage for female and male rats are 49.62 mg/kg and 12.41 mg/kg respectively.

Key words: Trichloroisocyanuric acid (TCICA); Rats; Subchronic toxicity

三氯异氰尿酸是优良的消毒剂、氧化剂、腐蚀剂和水处理剂, 近年来在我国除了用于游泳池水的消毒灭菌外, 其用途已扩展到种子消毒、鱼病防治、棉麻和化纤的漂白等领域^[1]。我们在进行了急性毒性、蓄积毒性及致突变作用实验研究的基础上, 为进一步了解其亚慢性毒作用及其阈作用剂量和最大无作用剂量, 对三氯异氰尿酸原药进行了大鼠亚慢性毒性实验^[2]。

1 材料与方法

1.1 饲料配制

受试物为三氯异氰尿酸原药, 纯度≥98%, 白色结晶, 由某化学工业有限责任公司提供。实验时将受试物研磨成粉末, 与基础饲料混合配制成不同含量的受试物饲料。日投喂饲料量根据动物生长发育规律每周调整一次, 一般相当于体重的8%~12%。根据体重和染毒剂量, 分别计算各笼动物每周所需饲料量和受试物量, 将受试物与基础饲料充分混合。按照

鉴定规范的要求拌入饲料中的受试物不超过5%, 本次实验高剂量组受试物在饲料中的比例最高为0.17%, 混入后饲料无异味, 并且使用了特制的食盒, 使每天所投喂的饲料均能吃完, 实际染毒量与设计剂量达到一致。

1.2 动物分组及染毒剂量

选用初断乳SD大鼠80只, 体重: 雌鼠(80.5±6.0)g, 雄鼠(85.3±4.1)g, SPF级动物, 由上海西普尔-必凯实验动物有限公司提供(实验动物生产许可证号: SCXK[沪]2003-0002)。将动物随机分成4组, 每组20只, 雌雄各半, 每5只一笼分性别饲养。设高、中、低3个剂量组和1个阴性对照组, 染毒剂量为12.41、49.62、99.25 mg/kg (1/8、1/16、1/64 LD₅₀)。动物经口喂饲, 每周7d, 连续喂饲90 d。给药全程自由摄食、水。对照组喂饲基础饲料。

1.3 观察指标

1.3.1 一般状况 每周称量大鼠体重一次, 每日观察大鼠的活动、进食情况及中毒症状, 并进行详细记录。

1.3.2 血细胞检查 实验结束时采集受试动物眼眶血测定血液中红细胞、白细胞计数及分类、血红蛋白(Hb)含量等。

收稿日期: 2005-10-17; 修回日期: 2005-11-10

作者简介: 李美筠(1963-)男, 主管技师, 主要从事职业卫生与毒理学研究。

1.3.3 尿液检查 实验结束前1 d用代谢笼分别留取每只大鼠6 h尿液,测定 pH 值、尿蛋白(Pro)、尿糖(Glu)、尿隐血(Bld)及尿沉淀物等。

1.3.4 血清生化检查 实验结束时股动脉放血收集血样,测定血清天冬氨酸氨基转移酶(ALT)、丙氨酸氨基转移酶(AST)、碱性磷酸酶(ALP)、尿素氮(BUN)、肌酐(Cr)、总蛋白(TP)、白蛋白(ALB)、血糖(Glu)、总胆固醇(TCHO)、总胆红素(TBIL)、胆碱酯酶(ChE)等,重点观察肝、肾功能的血生化变化及血液中血糖、血脂的水平。

1.3.5 病理检查和脏器系数测定 实验动物处死后全部进行解剖,检查各脏器情况,记录所见异常变化。取每只动物心、肝、脾、肺、肾、肾上腺、大脑、小脑、睾丸或子宫等脏器

进行称量,并计算脏体系数(脏器质量/体重×100%)。留取全部大鼠的主要脏器标本,用10%甲醛固定后,进行病理形态学检查。

1.3.6 各项数据采用SPSS 统计软件进行方差分析。

2 结果

2.1 一般状况

实验期间,各剂量组受试动物外观体征、行为活动、毛发光泽、精神状态、饮食摄入、粪便感观等与对照组无明显差别。高剂量组雌性大鼠染毒第70、77、84、90天的体重与对照组比较差异显著,有统计学意义($P<0.05$);而雄性大鼠各剂量组与阴性对照组比较差异无显著性。见表1。

表1 三氯异氰尿酸原药亚慢性毒性实验大鼠体重变化情况 ($\bar{x}\pm s$) g

性别	剂量 (mg/kg)	染毒0 d	染毒63 d	染毒70 d	染毒77 d	染毒84 d	染毒90 d
雌性	0	82.1±4.6	223.5±9.2	239.7±11.2	243.8±11.8	244.9±11.0	247.4±11.9
	12.41	81.1±5.0	222.0±17.5	236.5±15.9	237.7±15.6	242.7±13.9	244.7±17.1
	49.62	81.2±4.9	219.0±14.6	227.1±12.7	235.9±12.0	237.0±11.6	241.3±11.2
	99.25	81.2±4.7	213.3±8.9	219.9±8.5*	225.5±8.2*	218.9±6.6*	224.7±7.3*
雄性	0	85.1±3.8	292.9±26.0	316.8±29.4	329.1±31.3	338.2±32.6	351.6±32.6
	12.41	85.2±4.9	288.2±33.0	315.3±35.4	323.4±34.9	327.7±39.3	338.7±38.5
	49.62	84.9±3.6	311.3±22.3	338.0±23.1	349.8±23.1	365.1±24.9	377.1±24.1
	99.25	85.1±3.8	299.6±31.2	321.4±34.0	336.5±36.8	311.0±29.4	326.6±29.6

*与对照组比较 $P<0.05$ 下表同。

2.2 血细胞检查

各剂量组血细胞计数及分类等常规检测指标与对照组比较未见明显异常。

2.3 肝脏及肾脏功能测定

高剂量组雌鼠ALT、AST活性升高($P<0.05$),高剂量组

和中剂量组雄鼠AST活性升高,与对照组比差异有统计学意义($P<0.05$)。其他指标各剂量组与对照组比较差异无显著性。各组尿液分析指标及血清肌酐检测未见异常。高剂量组和中剂量组雄性大鼠血清尿素氮增高,与阴性对照组比较差异有显著性($P<0.05$)。见表2。

表2 三氯异氰尿酸原药亚慢性毒性实验大鼠血生化改变情况 ($\bar{x}\pm s$)

性别	剂量 (mg/kg)	ALT (U/L)	AST (U/L)	AIP (U/L)	Cr ($\mu\text{mol/L}$)	TCHO (mmol/L)	ChE (U/L)	Glu (mmol/L)	TBIL ($\mu\text{mol/L}$)	BUN (mmol/L)
雌性	0	32.5±6.5	155.7±23.8	55.7±8.7	38.2±3.5	2.1±0.3	1113.8±339.8	3.5±0.4	4.6±0.5	7.2±1.0
	12.41	42.2±9.2	224.4±49.6	66.3±14.2	41.0±7.4	2.0±0.3	975.8±217.9	3.4±0.9	4.9±0.9	9.6±1.7
	49.62	37.4±2.5	188.0±39.7	64.0±16.3	33.8±3.5	2.2±0.4	1140.8±302.0	3.2±0.7	4.7±0.9	7.4±0.6
	99.25	43.7±5.8*	213.3±36.4*	67.1±15.1	32.4±3.2	2.2±0.3	968.7±256.6	2.3±0.6	5.5±2.2	8.3±1.5
雄性	0	51.1±15.2	157.1±38.7	103.7±13.6	28.3±6.1	1.5±0.2	221.1±36.9	4.5±0.7	4.0±0.5	6.9±0.7
	12.41	38.9±5.8	176.1±15.0	105.5±20.1	28.7±5.6	1.8±0.3	213.9±18.8	3.7±0.6	4.4±0.7	7.5±0.9
	49.62	46.7±5.7	222.7±22.8*	102.1±17.9	30.4±6.1	1.6±0.1	222.5±51.8	2.9±0.5	3.5±0.5	8.2±0.8*
	99.25	52.2±7.1	249.7±22.3*	110.9±25.2	33.2±6.8	1.8±0.3	305.6±25.1	2.5±0.5	4.1±0.7	10.4±1.2*

2.4 脏体系数及脏器的病理组织学检查

大体解剖所见,各剂量组与对照组动物脏器均无异常。表3结果显示,高剂量组睾丸脏体系数与对照组比较有统计学意义($P<0.05$),其他脏体系数未见异常。全部大鼠心、肝、脾、肺、肾、肾上腺、大脑、小脑、睾丸、子宫等经HE常规染色并进行组织病理检查,各剂量组脏器组织未见明显异常变化。

3 讨论

与其他含氯消毒剂相比,三氯异氰尿酸的有效氯释放后,留下的无毒性的氰尿酸盐能对水中有效氯起稳定作用,而且对水的化学作用小,减免了对pH值调节物的需要,因而广泛应用于游泳池的清洁消毒、鱼塘的灭菌防病以及污水处理等。但对其长期毒性研究国内尚未见报道。我们在本实验前进行了三氯异氰尿酸原药急性经口毒性实验和蓄积毒性实验。结

表 3 三氯异氰尿酸原药亚慢性毒性实验大鼠脏体系数测定结果 ($\bar{x} \pm s$)

性别	剂量 (mg/ kg)	心脏	肝脏	脾脏	肺	肾	大脑	子宫/ 睾丸
雌性	0	0. 33±0. 04	2. 37±0. 12	0. 22±0. 02	0. 45±0. 04	0. 63±0. 10	0. 59±0. 02	0. 24±0. 10
	12. 41	0. 35±0. 02	2. 41±0. 11	0. 24±0. 03	0. 49±0. 06	0. 63±0. 06	0. 56±0. 04	0. 25±0. 05
	49. 62	0. 35±0. 02	2. 41±0. 07	0. 26±0. 04	0. 46±0. 05	0. 63±0. 07	0. 58±0. 05	0. 24±0. 08
	99. 25	0. 35±0. 02	2. 45±0. 14	0. 24±0. 03	0. 46±0. 04	0. 66±0. 09	0. 62±0. 03	0. 24±0. 07
雄性	0	0. 34±0. 05	2. 35±0. 14	0. 19±0. 02	0. 35±0. 04	0. 60±0. 08	0. 44±0. 05	0. 82±0. 08
	12. 41	0. 32±0. 02	2. 53±0. 22	0. 19±0. 02	0. 41±0. 05	0. 63±0. 06	0. 42±0. 07	0. 85±0. 07
	49. 62	0. 34±0. 02	2. 36±0. 09	0. 19±0. 02	0. 38±0. 06	0. 65±0. 06	0. 43±0. 02	0. 78±0. 06
	99. 25	0. 32±0. 02	2. 32±0. 14	0. 20±0. 03	0. 40±0. 04	0. 63±0. 18	0. 46±0. 04	0. 92±0. 04*

果表明, 大鼠急性经口 LD₅₀ 雌性为 1 100 mg/ kg、雄性为 794 mg/ kg; 对小鼠具有中度蓄积性。按照我国工业化学品急性毒性分级标准, 属于低毒类化学品。亚慢性染毒对大鼠有一定的毒性作用。整个实验期间, 各剂量组受试动物的一般状况与对照组比较无明显差别, 仅高剂量组雌性大鼠在染毒第 70 天后生长明显减缓并持续到实验结束。血清生化指标中, 高、中剂量组雄性大鼠的 AST、BUN 和高剂量组雌性大鼠的 AST、ALT 活性明显升高。高剂量组大鼠睾丸脏体系数明显增大, 但由于睾丸病理组织学检查未见水肿、结缔组织增多及其他异常, 该系数增大很可能与体重下降有关。实验结果表明, 三

氯异氰尿酸原药对动物体重增长有抑制作用, 对肝、肾功能有不良影响。初步确定大鼠经口亚慢性毒性的阈剂量雌雄大鼠分别为 99. 25、49. 62 mg/ kg, 最大无作用剂量雌雄大鼠分别为 49. 62、12. 41 mg/ kg。本实验结果为安全评价三氯异氰尿酸原药亚慢性毒性和长期毒性实验提供了充分的毒理学资料。

参考文献:
[1] 林雪梅. 三氯异氰尿酸的生产及应用 [J] . 精细与专用化学品, 2002, 21 : 54-56.
[2] 尹松年, 王淑洁, 毕文芳. 工业化学品毒性鉴定规范及实验方法 [M] . 北京: 人民卫生出版社, 1998. 19-22.

视屏显示终端作业对指、腕关节和手部肌肉的影响

陈爱群, 王丽, 罗薇红

(中国医科大学第四临床学院, 辽宁 沈阳 110004)

长期从事视屏显示终端 (VDT) 作业可对作业人员产生不良影响, 本文对 126 名 VDT 作业人员的指、腕关节和手部肌肉损伤情况进行分析, 为预防 VDT 作业所致的损伤和制定有效的控制措施提供参考。

1 对象与方法

选择 126 名 VDT 作业人员为观察组, 另选择 100 名不从事 VDT 作业的办公室人员为对照组, 两组年龄、工龄差异无显著性。调查两组人员每工作日的作业时间和工龄, 询问手腕部的自觉症状 (指、腕关节有酸、麻、刺痛感觉中任意一项的为阳性) 和检查手部的体征 (大鱼际肌出现肿胀或萎缩者为阳性)。

2 结果与分析

2. 1 观察组和对照组的症状和体征发生情况见表 1。观察组每日不同作业时间的症状和体征见表 2。

表 1 观察组和对照组症状和体征阳性率比较		例									
组别	检查人数	症状								体征	
		拇指	%	食指	%	中指	%	腕关节	%	大鱼际肌	%
观察组	126	66	52. 4	62	49. 2	58	46. 0	58	46. 0	10	7. 9
对照组	100	1	1. 0	2	2. 0	1	1. 0	5	5. 0	1	1. 0
χ^2 值		70. 56		61. 2		58. 6		46. 7		5. 8	

由表 1 可见, 观察组各种症状和体征的阳性率均明显高于对照组, 经卡方检验, 两组症状差异 $P<0. 01$, 体征 $P<0. 05$ 。

短篇报道

VDT 作业人员症状阳性率随每日工作时间增加而增高, 经检验, $P<0. 05$ 。

表 2 观察组每日不同作业时间的症状和体征阳性率统计结果

工作时间检查 (h/ d)	人数	症状								体征	
		拇指	%	食指	%	中指	%	腕关节	%	大鱼际肌	%
2	18	4	22. 2	2	11. 1	6	33. 3	5	27. 8	—	—
4	16	8	50. 0	7	43. 8	6	37. 5	6	37. 5	1	6. 2
6	50	28	56. 0	28	56. 0	21	42. 0	23	46. 0	4	8. 0
8	42	26	61. 9	25	59. 5	25	59. 5	24	57. 1	5	11. 9
合 计	126	66	52. 3	62	49. 2	58	46. 0	58	46. 0	10	8. 7

2. 2 VDT 作业人员各工龄组症状和体征的发生情况见表 3。

表 3 各工龄组的症状和体征的阳性率统计结果

工龄	检查人数	症状								体征	
		拇指	%	食指	%	中指	%	腕关节	%	大鱼际肌	%
~ 5	56	24	42. 9	22	39. 3	20	35. 7	21	37. 5	2	3. 8
~ 10	41	25	61. 0	21	51. 2	20	48. 8	20	48. 8	3	7. 3
~ 15	24	13	54. 2	15	62. 5	14	58. 3	13	54. 2	3	12. 5
~ 20	5	4	80. 0	4	80. 0	4	80. 0	4	80. 0	2	40. 0
合 计	126	66	52. 4	62	49. 2	58	46. 0	58	46. 0	10	7. 9

从表 3 中看出, VDT 作业人员的症状和体征的阳性率随工龄增加而增高, 经检验, $P<0. 05$ 。各症状的阳性率差异无显著性, 体征的阳性率较低。

3 小结

VDT 对作业人员指、腕关节和手部肌肉的影响与敲击键盘这种重复性工作有关。并随每日作业时间和工龄增加症状的阳性率增高。手部肌肉损伤的发生率相对较低。建议限制每日工作时间, 制定工间休息制度, 每日工作结束后应做手部保健活动。