

三氯乙烯急性刺激对 BALB/c 裸鼠皮肤组织病理学和细胞超微结构的影响

沈彤^{1,2}, 周承藩³, 于均峰³, 张学军², 朱启星^{1,2,3*}

(1 安徽医科大学公共卫生学院卫生毒理学系, 安徽 合肥 230032 2 安徽医科大学皮肤病研究所, 安徽 合肥 230032 3 安徽医科大学公共卫生学院劳动卫生与环境卫生学系, 安徽 合肥 230032)

摘要: 目的 通过整体动物试验, 研究三氯乙烯 (TCE) 急性刺激对皮肤组织病理学和细胞超微结构的影响, 探讨 TCE 所致皮肤损害的发生机制。方法 用体积百分比为 20%、40%、80% 和 100% 的 TCE 涂抹 BALB/c 裸鼠皮肤 4 h 并用橄榄油和蒸馏水作溶剂和空白对照, 处理结束时用生理盐水除去残留受试物, 1 h 后肉眼观察局部皮肤反应, 处死动物取染毒部位皮肤, 制成切片, 光学显微镜和透射电子显微镜 (TEM) 进行组织病理学和细胞超微结构的观察。结果 视觉观察发现 TCE 涂抹 BALB/c 裸鼠可引起皮肤红斑和水肿, 高剂量组还出现起疱和表皮坏死。组织病理学检查发现 TCE 处理组动物皮肤出现不同程度的角化过度、细胞间水肿和以中性粒细胞为主的炎性细胞浸润, 高剂量组还出现角化不全、胞裂外排和棘层松解等改变; TEM 观察显示 TCE 刺激的皮肤角质形成细胞 (KC) 胞膜皱缩, 胞浆水肿, 细胞器拥挤且结构异常, 线粒体发生不同程度肿胀甚至空泡样变, 核内染色质浓缩靠边聚集等改变。结论 结果表明 20% TCE 对 BALB/c 裸鼠皮肤具有刺激作用, 可引起皮肤组织病理学和细胞超微结构的改变。

关键词: 三氯乙烯; BALB/c 裸鼠; 皮肤急性刺激

中图分类号: R996 文献标识码: A 文章编号: 1002-221X(2009)05-0336-05

Histopathological and ultrastructural alteration in the skin of BALB/c hairless mice induced by acute exposure with trichloroethylene

SHEN Tong², ZHOU Cheng-fan³, YU Jun-feng³, ZHANG Xue-jun², ZHU Qi-xing^{2,3*}

(1. Department of Toxicology School of Public Health, Anhui Medical University, Hefei 230032, China; 2. Institute of Dermatology, Anhui Medical University, Hefei 230032, China; 3. Department of Occupational Health and Environmental Health School of Public Health, Anhui Medical University, Hefei 230032, China)

Abstract: Objective To explore the effect of trichloroethylene (TCE) on histopathological and ultrastructural changes of skin in BALB/c hairless mice by acute exposure and the mechanism of skin lesions by TCE. Methods The dorsal skin of BALB/c hairless mice were smeared with 20%, 40%, 80% or 100% TCE. water and olive oil were used as blank and solvent controls respectively. One hour later, the smeared skins were observed by visual inspection, then taken for histological and ultrastructural examinations by light and transmission electron microscope (TEM), respectively. Results Acute irritation with TCE in skin could cause erythema and edema, even vesication and epidermal necrosis with 100% TCE. The predominant histopathological alterations were hyperkeratosis, intercellular edema and inflammatory cell mainly neutrophils infiltrated, but parakeratosis, equivocal exocytosis or acantholysis treated with high concentrations of TCE. Under TEM, cellular membrane crenation, endochylema edema, crowding and abnormalities of organelles could be seen, meanwhile, there were some swelling or vacuole in mitochondria, chromatin condensation and aggregated to the side of nucleus. Conclusions The results suggested that 20% of TCE has irritant action to skin of BALB/c hairless mice, and induces some histopathological and ultrastructural changes.

Key words: Trichloroethylene (TCE); BALB/c hairless mouse; Acute irritation in skin

皮肤暴露于常见的有机溶剂三氯乙烯 (trichloro-

ethylene, TCE) 可导致一系列的损害^[1]。尤其是近年来, 在 TCE 接触工人中出现以严重的全身性皮肤损害为表现的 TCE 药疹样皮炎 (dermatitis medicamentosa like of trichloroethylene, DMLT) 已成为 TCE 接触工人健康危害的突出问题^[2]。DMLT 皮损可表现为剥脱性皮炎、多形红斑、重症多形红斑甚至严重的

收稿日期: 2009-04-27 修回日期: 2009-07-13

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (30671787, 30872147); 安徽省教育厅自然科学基金重点科研项目 (KJ2009A73)

作者简介: 沈彤 (1972-), 男, 博士, 副教授, 研究方向: 卫生毒理学。

*: 通讯作者, E-mail: zqxjng@yeah.net

©1994-2017 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

大疱性表皮松解坏死, 以及眼、口、生殖器等处的黏膜红肿、糜烂等。在我国, DMLT不仅病例数量多, 而且危害严重, 社会影响较大, 成为国内近期倍受关注的一类新发职业病, 引起普遍重视^[3]。

TCE引起 DMLT的发生机制极其复杂, 目前研究结果报道不一, 大多数认为属于 T淋巴细胞介导的 IV型迟发性变态反应^[4]。但仅用 IV型迟发性变态反应尚不能完全解释 DMLT患者中 TCE引起的全身严重皮肤损伤的作用机制。近年文献显示原发刺激物的刺激作用能损伤皮肤组成细胞, 破坏细胞稳定状态, 不仅可以启动局部炎症反应引起刺激性接触性皮炎 (irritant contact dermatitis, ICD), 还可以加速和加重过敏性接触性皮炎 (allergic contact dermatitis, ACD), 从而在皮肤炎症反应中发挥着重要作用^[5]。本研究组先前用检测外源化学物对皮肤刺激作用的体外研究标准方法中性红吸附试验 (neutral red uptake assay, NRU) 测定 TCE对体外培养的正常人表皮角质形成细胞 (normal human epidermal keratinocytes, NHEK) 的 NR_{50} 为 4.53 mmol/L 而且引起 NHEK内脂质过氧化产物丙二醛 (malondialdehyde, MDA) 含量增高, 超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) 活性降低, 表明 TCE对皮肤具有潜在刺激作用, 可通过氧化应激造成细胞损伤, 而且 TCE对皮肤细胞的毒性可能与其刺激作用相关, 在 DMLT患者出现严重的皮肤炎症性损害中起着一定的作用^[6]。但到目前为止, TCE对皮肤刺激作用的动物实验证据未见文献报道, 有进一步研究的必要。

为此, 本研究用整体动物试验研究 TCE急性刺激引起的皮肤组织病理学和细胞超微结构的改变, 探讨 TCE对皮肤的损害作用机制, 为阐明 DMLT的发病机制提供动物试验证据。

1 材料和方法

1.1 试剂和仪器

TCE 99.5%分析纯级, Sigma公司产品; 橄榄油为中国医药上海化学试剂公司产品; 无刺激性胶布为 Neoplas公司。组织切片机, 瑞典 IKB-NOVA, JEM-1230型透射电子显微镜, transmission electron microscope, TEM, 日本 JEOL公司; 光学显微镜, BH2 Olympus Japan; PAS9000病理图像分析系统, Logene Biological & Medical Engineering Co. Ltd等。

1.2 实验动物

8~10周雌性 BALB/c 裸鼠, 购自上海斯莱克实验动物有限责任公司, 饲养于 SPF清洁级动物房 (实验室认可编号为: 安徽医动字第 010 号)。自由

进食和饮水, 人工照明 (12 h光照/12 h黑暗), 温度和湿度分别保持在 $20 \sim 25^\circ\text{C}$ 和 $(55 \pm 5)\%$ 。适应性饲养 1周后, 选择体重 $20 \sim 30 \text{ g}$ 的健康裸鼠用于试验。

1.3 剂量分组、动物处理和皮肤刺激反应观察

实验设 20%、40%、80%、100% TCE剂量组 (TCE溶于橄榄油, 体积比) 以橄榄油和蒸馏水分别作溶剂和空白对照。将符合实验条件的 BALB/c 裸鼠按 5只/组随机分到各组。为了提高黏附力, 用乙醇棉球将裸鼠背部 2.5 cm^2 大小的皮肤擦拭干净, 待干燥后用微量移液器将 $50 \mu\text{L}$ 受试物涂抹于擦拭部位, 用一层无菌塑料膜覆盖, 并用无刺激性胶布固定。敷用 4 h (TCE作为职业危害, 应用 4 h代表职业环境中最长的持续暴露时间) 后, 去除覆盖物用生理盐水轻轻擦洗掉涂抹部位的残留受试物。动物处理 1 h后观察局部皮肤反应, 分阴性、轻度 (仅见红斑)、中度 (可见红斑和水肿) 和重度 (出现红斑、水肿和起疱)。

1.4 皮肤组织病理学评价

颈椎脱臼处死动物, 无菌取染毒部位皮肤, 去除皮下结缔组织, 浸泡于 10%福尔马林固定至少 48 h 脱水后常规石蜡包埋。用切片机切取蜡块, 制成 $5 \mu\text{m}$ 厚切片, 常规脱水, 用 H&E染色后光学显微镜下观察。皮肤组织学参数用 PAS9000病理图像分析系统进行评价, 评价内容包括角化过度 (角质层增厚)、角化不全、细胞间水肿 (海绵形成)、细胞的胞裂外排和炎性细胞浸润, 分 5级: 无 (-)、可疑 ($\pm$)、轻度 (+)、中度 (++) 和重度 (+++)。

1.5 TEM观察皮肤细胞超微结构改变

将无菌取下的 1 cm^2 大小涂抹部位皮肤组织, 放入体积分数为 2.5%的戊二醛-多聚甲醛混合缓冲固定液中固定 8~10 h 乙醇系列脱水后用环氧树脂 (EPON812) 包埋, 用组织切片机切成 70 nm 厚的超薄切片, 枸橼酸铅染色后在透射电子显微镜下观察摄片。

2 结果

2.1 TCE急性刺激对 BALB/c 裸鼠皮肤的影响

视觉观察发现 TCE急性刺激 BALB/c 裸鼠皮肤可引起轻度到中度刺激反应, 皮肤可出现红斑和水肿, 且刺激程度随 TCE剂量的增加而逐渐严重, 在 100% TCE剂量组还出现明显红斑或水肿, 甚至起疱和表皮坏死。空白对照组和溶剂对照组均未见红斑或水肿 (表 1)。

2.2 TCE急性刺激 BALB/c 裸鼠引起的皮肤组织病理学改变

表 1 视觉观察不同浓度 TCE急性刺激 BALB/c裸鼠的局部皮肤反应

组别	红斑	水肿	起疱	皮肤反应
空白对照	—	—	—	—
溶剂对照	—	—	—	—
20% TCE	+	—	—	+
40% TCE	+	+	—	++
80% TCE	++	+	—	++
100% TCE	+++	++	+	+++

—: 阴性, +: 轻度, ++: 中度, +++: 重度

图 1 (见封三) 和表 2 显示不同浓度 TCE涂抹引起的 BALB/c 裸鼠皮肤组织病理学改变。在空白和溶剂对照组, 没有发现明显的组织病理学改变, 皮肤表皮较薄且角质层边界清楚呈波浪形 (图 1A和 B表 2)。在 TCE处理组则出现不同程度的角化过度、细胞间水肿 (海绵形成) 和炎性细胞 (主要为中性粒细胞) 浸润, 这些改变随 TCE浓度的增加而逐渐明显 (图 1C~F 表 2)。在 80%和 100% TCE组少数动物还出现角化不全现象 (图 1E和 F 表 2); 在 100% TCE组少数动物还出现细胞胞裂外排、棘层松解及表皮基底层松解等皮肤急性损伤表现 (图 1F和表 2)。

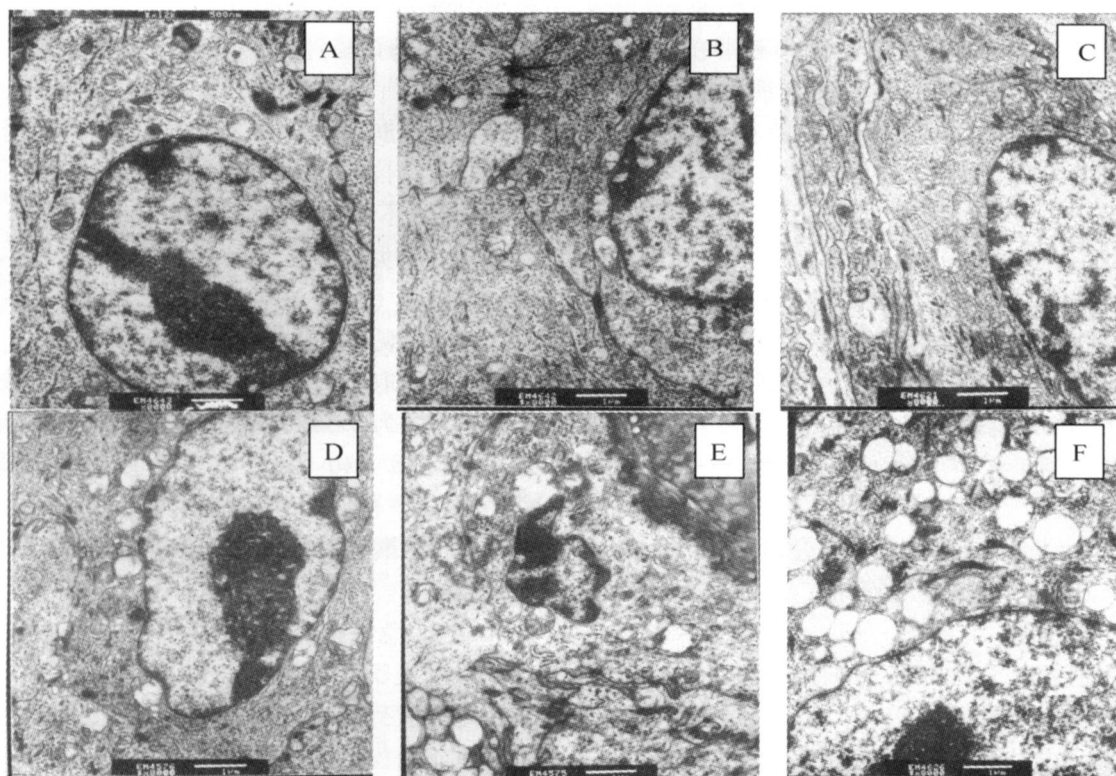
表 2 不同浓度 TCE急性刺激引起 BALB/c裸鼠皮肤组织病理学改变

组别	角化过度	角化不全	海绵形成	胞裂外排	炎性细胞浸润
空白对照	—	—	—	—	—
溶剂对照	—	—	—	—	—
20% TCE	±	—	±	—	+
40% TCE	+	—	+	—	++
80% TCE	+	+	+	—	+++
100% TCE	++	+	++	±	+++

组织学参数评价采取半定量 (—: 无, ±: 可疑, +: 轻度, ++: 中度, +++: 重度), 数值来自对组织切片改变最明显的区域评价。

2.3 TE急性刺激 BALB/c裸鼠引起的皮肤细胞超微结构改变

TEM观察 TCE急性刺激的 BALB/c裸鼠皮肤细胞超微结构发现表皮角质形成细胞 (KC) 胞膜皱缩, 胞浆水肿, 细胞器拥挤且结构异常, 线粒体出现不同程度肿胀呈圆形, 嵴减少或消失, 甚至出现空泡样改变, 细胞核内染色质浓缩靠边聚集, 且损伤程度随着 TCE浓度的增加逐渐明显。在对照组裸鼠皮肤 KC细胞膜平滑, 胞浆细胞器结构正常, 胞浆内可见较多透明角质颗粒, 细胞核呈卵圆形, 核膜完整, 可见核仁 (图 2)。



A 空白对照组, 细胞膜平滑, 胞浆内可见透明角质颗粒, 细胞器结构正常, 细胞核呈卵圆形, 核膜完整, 可见核仁; B 溶剂对照 与空白对照比较, 没有明显变化; C 20% TCE涂皮, 显示线粒体出现轻度肿胀, 核内染色质浓缩; D 40% TCE涂皮, 显示胞浆水肿, 线粒体出现轻度肿胀, 核内染色质浓缩; E 80% TCE涂皮, 显示胞膜皱缩, 胞浆水肿, 细胞器拥挤且结构异常, 胞核变小, 核内染色质高度浓缩且靠边聚集; F 100% TCE涂皮, 显示胞浆水肿 细胞器拥挤且结构异常, 线粒体出现明显肿胀呈圆形, 嵴减少或消失, 甚至出现空泡样改变。

图 2 不同浓度 TCE急性刺激对 BALB/c裸鼠皮肤细胞超微结构的影响 (Bar=1 μm)

3 讨论

DMLT虽然引起了国内外学者的高度重视,但是由于发病机制尚无定论,限制了对它的防治。每年还有新发病例发生,成为职业卫生乃至预防医学领域急需解决的一大课题。国内外进行了大量有关 DMLT发病机制的研究,目前主要集中于 T淋巴细胞介导的 IV型迟发性变态反应,以及代谢酶基因和免疫相关基因多态性等遗传学基础方面^[7-8]。TCE作为致敏原通过抗原特异性机制引起皮肤变应性炎症反应的发生已在试验动物中得到证实^[7]。然而,作为有机溶剂,TCE还可能具有潜在的刺激作用,也可通过非抗原特异性机制参与皮肤炎症反应的发生,而且这两种机制都可以导致皮肤 KC损伤和淋巴细胞的浸润。近年来皮肤细胞特别是 KC的大量损伤机制引起了广泛的重视和认可。本论文采用整体动物试验研究了 TCE刺激诱导皮肤组织病理学和细胞超微结构的改变,探讨 TCE的皮肤毒性及 DMLT发病机制。

皮肤刺激反应指外源性物质直接作用的皮肤部位出现的非免疫反应^[9]。刺激物主要破坏角蛋白的超微结构或直接损伤重要的细胞大分子或亚细胞器。外源化学物的刺激作用能破坏皮肤屏障,引起表皮的脂质双分子层结构破坏并伴随着细胞连接丢失以及表皮脱屑;原发刺激物损伤表皮细胞后,细胞中的溶酶体由于崩解而释放出溶蛋白酶,参与破坏皮肤组织等非特异性损伤;尽管刺激反应属非过敏反应,病变部位仍可检测到特殊的细胞因子。这是因为刺激作用可导致皮肤免疫系统的主要组成细胞——KC合成和分泌白细胞介素(如 IL-1、IL-3、IL-5、IL-6、IL-8、IL-10、IL-12、IL-15等)、集落刺激因子(G-CSF、M-CSF、GM-CSF)、转化生长因子(TGF α 、TGF β)、干扰素(IFN α 、IFN β)、肿瘤坏死因子(TNF α)、血小板活化因子(PAF)等多种细胞因子,这些细胞因子不仅可以进一步直接造成细胞损伤,还可激活皮肤内其他细胞如朗格汉斯细胞、肥大细胞等释放炎性介质,如组胺、花生四烯酸、激肽、氧自由基等,引起细胞膜的损伤以及内容物的外流,出现以细胞凋亡或者坏死为主要表现的损伤,接触部位出现境界清楚的红斑、丘疹、丘疱疹,严重时出现水疱、组织脱屑等^[10]。在刺激物的作用下 KC会出现快速增生,过度角化,产生苔藓样变,这可能与刺激物诱导 KC产生的 IL-1 α 、IL-1 β 、TNF α 、IL-6等有促进表皮过度增生的作用有关^[11]。除了出现局部炎症反应外,刺激作用还可引起皮肤组织病理学改变:发生角化过度、海绵形成和炎性细胞浸润等改变,以及导致皮肤

细胞超微结构的明显改变^[12-13]。

本论文视觉观察发现 TCE急性刺激 BALB/c裸鼠可引起皮肤轻度到中度刺激反应,出现红斑和水肿,且刺激程度随 TCE剂量的增加而逐渐严重;在 100% TCE剂量组出现明显红斑或水肿,甚至起疱和表皮坏死,表明该剂量已对裸鼠皮肤产生了腐蚀作用。皮肤组织病理学检查也显示 TCE处理组出现不同程度的角化过度、细胞间水肿(海绵形成)和炎性细胞(主要为中性粒细胞)浸润等改变,且随 TCE浓度的增加而逐渐明显。在高剂量组还出现角化不全、细胞胞裂外排、棘层松解及表皮基底层松解等皮肤急性损伤表现。TEM观察 TCE涂抹 BALB/c裸鼠皮肤细胞的超微结构发现 TCE刺激的皮肤表皮 KC胞膜皱缩,胞浆水肿,细胞器拥挤且结构异常,线粒体出现不同程度肿胀呈圆形,嵴减少或消失,甚至出现空泡样改变,细胞核内染色质浓缩靠边聚集,且损伤程度随着 TCE浓度的增加逐渐明显,提示 TCE在体内可引起皮肤 KC的损伤。这些结果表明 TCE对 BALB/c裸鼠皮肤具有刺激作用,可为 TCE暴露工人发生的皮肤损伤提供理论依据。

参考文献:

- [1] Kamijima M, Wang H, Huang H, et al. Trichloroethylene causes generalized hypersensitivity skin disorders complicated by hepatitis [J]. *J Occup Health* 2008; 50 (4): 328-338
- [2] Chiu W A, Caldwell J C, Keshava N, et al. Key scientific issues in the health risk assessment of trichloroethylene [J]. *Environ Health Perspect* 2006; 114: 1445-1449
- [3] 夏丽华,丘创逸,李来玉,等.《职业性三氯乙烯药疹样皮炎诊断标准》编制说明 [J]. *中国职业医学*, 2006; 33 (5): 383-385
- [4] 刘移民,艾宝民,王致.我国三氯乙烯职业危害研究十年回顾 [J]. *中国工业医学杂志*, 2007; 20 (2): 120-121.
- [5] Bonneville M, Chavagnac C, Vocanson M, et al. Skin contact irritation conditions the development and severity of allergic contact dermatitis [J]. *J Invest Dermatol* 2007; 127: 1430-1435
- [6] Zhu Q X, Shen T, Zhang X J, et al. Cytotoxicity of trichloroethylene and perchloroethylene on normal human epidermal keratinocytes and protective role of vitamin E [J]. *Toxicology* 2005; 209: 55-67.
- [7] Tang X J, Li L Y, Huang J X, et al. Guinea pig maximization test for trichloroethylene and its metabolites [J]. *Biomol Environ Sci* 2002; 15: 113-118
- [8] Li H, Dai Y, Huang H, et al. HLA-B* 1301 as a biomarker for genetic susceptibility to hypersensitivity dermatitis induced by trichloroethylene among workers in China [J]. *Environ Health Perspect* 2007; 115: 1553-1556
- [9] Chew A L, Maibach H I. Occupational issues of irritant contact dermatitis [J]. *Int Arch Occup Environ Health* 2003; 76: 339-346

(下转第 345 页)

[例 1] 睾丸剂量 3.5 Gy 其精子数量减少、活动率下降的程度却较 [例 2]、[例 3] 相对轻。从临床上推测,此改变除与个体敏感性不同有关外,模拟测量估算的睾丸剂量存在一定的误差。4名受照者中[例 4]全身剂量、睾丸剂量均为最低,其生殖损伤的程度亦最小。4名受照者照后精液常规检查结果见表 3。

表 3 4名受照者照后不同时间精液常规检查结果

照后 时间	精子数量 ($\times 10^9/L$)				活动率 (%)			
	例 1	例 2	例 3	例 4	例 1	例 2	例 3	例 4
1周	110	不液化	不液化	135	75~80	70	30	80~85
3个月	9	5	0	130	10~15	2	—	60~70
6个月	0	0	0	0	—	—	—	—
1年	0	0	0	数个	—	—	—	—
2年	3	3	10	150	60	60	70	80
3年	6	6	9	180	70	60	50	90
5年	18	22	37	—	60	70	70	—

3 讨论

男性主要生殖器官是睾丸,睾丸由曲细精管和间质细胞组成,睾丸间质细胞分泌雄激素,主要是睾酮。睾丸属于高度辐射敏感组织,睾丸的曲细精管较间质细胞对辐射更为敏感,睾丸的间质细胞辐射抗性较大,因此精子生成受抑时,雄激素分泌几乎不受影响,性欲亦不出现明显的改变^[1-4]。本文 4名受照者虽出现精子缺乏,但血清睾酮正常,性功能无改变,亦说明间质细胞对辐射不敏感,睾丸内分泌机能仍存在,此与我国三里庵事故病人类同。三里庵事故病人“乐”局部受照剂量 2.1 Gy 出现一过性精子缺乏,“海”局部剂量 7.3 Gy 照后 2个月精子数为 0 一直维持到照后第 9年仅见个别活动精子,但其性功能正常^[5]。本组资料与上海“6·25”事故病人相比不尽相同,“6·25”事故 5例病人照后 1年内性欲下降,照后 10 d血清睾酮明显下降,低于正常水平^[6],考虑其原因为(1)“6·25”事故病人受照剂量及剂量率均高于本组病例;(2)性欲减退不排除精神因素的影响。

下丘脑-垂体-睾丸性腺轴内分泌调控着人体的生殖功能,当生殖功能障碍时,生殖激素 FSH、LH、T值会有所改变。FSH、LH是垂体分泌的,下丘脑释放的促性腺激素释放激素可促使其分泌。生精上皮正常时,支持细胞分泌的多肽类激素抑制素抑制 FSH的分泌,使 FSH维持在正常水平。当支持细胞-曲细精管复合体受到损伤时,抑制素分泌减少,对 FSH分泌的负反馈抑制作用减弱,FSH水平升高。有文献报道^[7],FSH值升高是无精子症患者睾丸病变且生精功能受损的指标。本组 [例 1]、[例 2]、[例 3] 照后 1年 FSH高于正常水平,且在同时期精子数为 0 说明睾丸发生一定程度的辐射损伤。尤其是 [例 3],出现无精子症时间早,且 FSH、LH均高于正常水平,说明其睾丸受照剂量比较高,但模拟测量估算其

睾丸剂量小于 [例 1] 和 [例 2],考虑(1)与个体敏感性有关;(2)由于事故中 4名受照者的受照过程复杂,受照时间、方式等不确定性因素多,模拟测量估算器官剂量存在一定的误差。

电离辐射可通过诱导 DNA损伤造成生精细胞染色体结构畸形,并引起生精细胞的凋亡,且其凋亡程度随照射剂量的增加而明显增加^[8]。首先是引起各类细胞分裂停止,紧接着是退化和坏死。睾丸的生精干细胞是精原细胞,人类的精原细胞经精母细胞、精子细胞分化生成精子,完成一个发育周期大约需 10周。精原细胞对电离辐射最为敏感,初级和次级精母细胞次之,再后为精子细胞和精子。睾丸的辐射损伤程度与照射剂量有关,0.15 Gy对精原细胞就有严重的杀伤,不过精子数量的下降要几周后才表现出来。文献报道^[9],1例过量照射病人,耻骨联合处剂量 0.69 Gy 照后 32 d精子减少,照后 227 d为 0。本组病例照后 3个月检查发现精子数明显减少或缺乏,活动率明显下降,活动力不良,可见畸形精子,照后 2年精子开始恢复。[例 4] 受照剂量相对较小,于照后 2年恢复正常,其他 3名照后 5年尚未恢复正常,表明生精细胞受到明显损害,损害程度与受照剂量相关。参考放射性性腺疾病诊断标准,根据照射史、受照剂量、照后生殖功能检查,本文 4例均符合放射性不孕症诊断。

参考文献:

- [1] 毛秉智,陈家佩.急性放射病基础与临床 [M].北京:军事医学科学出版社,2001:264-265,80-81.
- [2] 贾德林,苑淑渝,戴光复,等.河南“4·26”⁶⁰Co源辐射事故受照人员剂量的模拟测量和估算 [J].中华放射医学与防护杂志,2001,21(3):150-152.
- [3] 吕玉民,傅宝华,韩林,等.河南“4·26”⁶⁰Co源辐射事故受照者生物剂量(染色体畸变)估算 [J].中华放射医学与防护杂志,2001,21(3):153-155.
- [4] 吴德昌.放射医学 [M].北京:军事医学科学出版社,2001:259-260.
- [5] 赵相.23例急性放射病人临床研究论文集 [C].北京:原子能出版社,1985:238-260.
- [6] 章卫平,刘本,郑家富.“6·25”⁶⁰Co源辐射事故病人性腺功能损伤观察 [J].中华放射医学与防护杂志,1998,18(1):61-62.
- [7] 陈荣安,房秉仁,欧阳贵,等.不同病因无精子症的生殖激素水平 [J].生殖与避孕,2002,22(2):111-113.
- [8] 胡凌云.电离辐射与生殖细胞的损伤 [J].国际生殖健康/计划生育杂志,2009,28(1):8-11.
- [9] 王桂林,曹履先,叶根耀,等.一例过量照射病人的临床观察 [J].中华放射医学与防护杂志,1991,11(3):201-203.
- [10] Effenly D, Loffer H, Maibach H J. Epidermal cytokines in murine cutaneous irritant responses [J]. J Appl Toxicol, 2000, 20: 335-341.
- [11] Wigger A, Benati W, Krebs A, Elsner P. Experimental irritant contact dermatitis due to cumulative epicutaneous exposure to sodium lauryl sulphate and toluene: single and concurrent application [J]. Br J Dermatol, 2000, 143: 551-556.
- [12] Lasmar U T, Hadgraft J, Thomas N. Topical application of penetration enhancers to the skin of nude mice: a histopathological study [J]. J Pharm Pharmacol, 1989, 41: 118-122.
- [13] Willis CM, B Sc, Stephens C JM, et al. Epidermal damage induced by irritants in man: a light and electron microscopic study [J]. J Invest Dermatol, 1989, 93: 695-699.

沙利度胺对矽肺大鼠肺组织中羟脯氨酸及FIZZ1表达的影响(正文见332~335页)

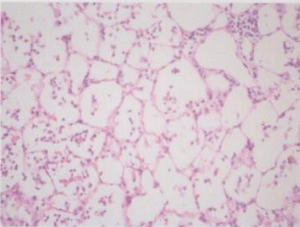


图1 模型组第7天 HE 染色
× 200

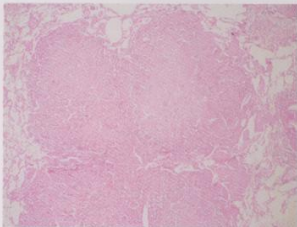


图2 模型组第60天 HE 染色
× 100

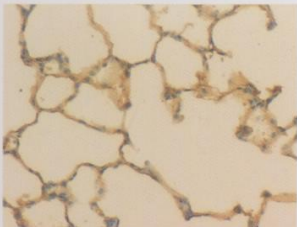


图3 模型组第7天 FIZZ1 免疫
组化染色 × 200

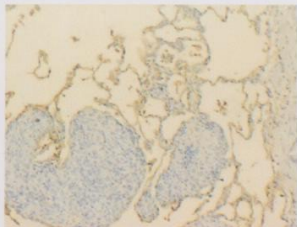


图4 模型组第60天 FIZZ1 免疫
组化染色 × 100

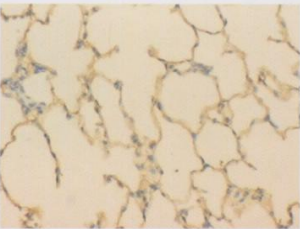


图5 沙利度胺治疗组第7天
FIZZ1 免疫组化染色 × 200

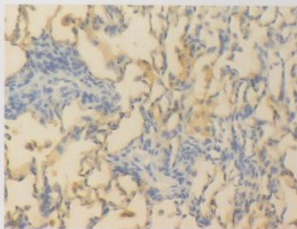
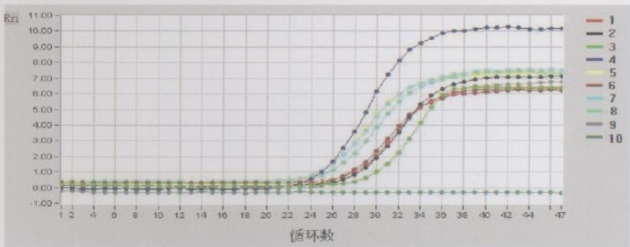


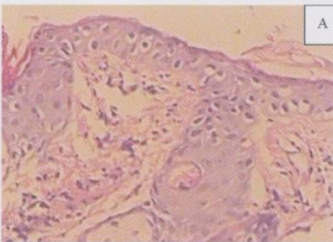
图6 沙利度胺治疗组第60天
FIZZ1 免疫组化染色 × 200



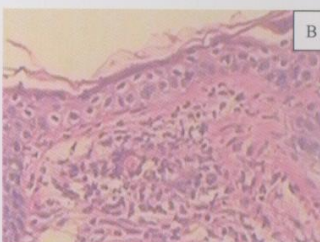
1: 对照组第7天; 2: 对照组第30天; 3: 对照组第60天; 4: 模型组第7天; 5: 模型组第30天; 6: 模型组第60天; 7: 沙利度胺治疗组第7天; 8: 沙利度胺治疗组第30天; 9: 沙利度胺治疗组第60天; 10: Threshold

图7 荧光实时定量PCR扩增曲线

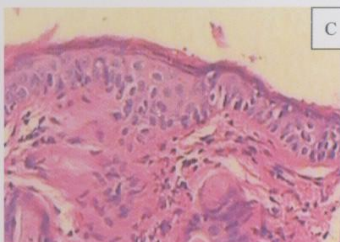
三氯乙烯急性刺激对 BALB/c 裸鼠皮肤组织病理学和细胞超微结构的影响
(正文见 336~339 页)



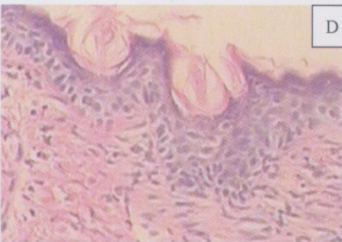
A. 空白对照, 皮肤表皮较薄且角质层边界清楚呈波浪形



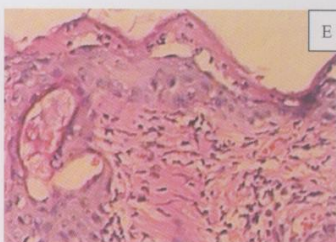
B. 溶剂对照, 与空白对照比较, 没有明显改变



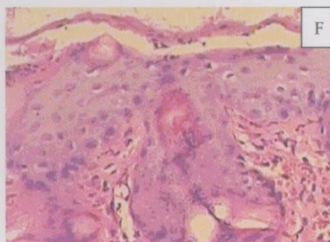
C. 20% TCE 涂皮, 显示轻度角化过度
和炎性细胞 (主要为中性粒细胞) 浸润



D. 40% TCE 涂皮, 显示中度角化过度、
海绵形成和炎性细胞浸润



E. 80% TCE 涂皮, 显示中度角化过度
和角化不全, 严重的炎性细胞浸润



F. 100% TCE 涂皮, 显示中度角化过度、
角化不全、海绵形成和严重炎性细胞浸润

图1 不同浓度 TCE 急性刺激引起 BALB/c 裸鼠皮肤组织病理学改变(HE, × 100)

大鼠亚急性吸入高效氯氰菊酯的毒性研究(正文见 340~343 页)

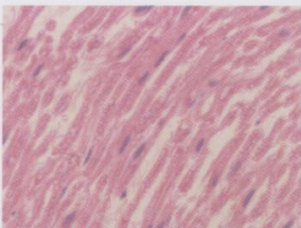


图1 溶剂对照组大鼠
坐骨神经病理检查
(雄性, × 400)

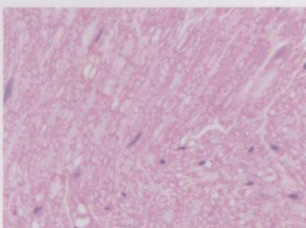


图2 高浓度组大鼠
坐骨神经病理检查
(雄性, × 400)