

表 2 各组动物染毒后 28 d 时肺纤维化情况 例

组别	0 级	1 级	2 级	3 级
对照组	6	0	0	0
模型组	0	0	1	5
灌洗组	0	1	2	3

3 讨论

百草枯摄入人体可产生严重中毒效应,死亡率可达 50% ~ 80%^[1]。其对肝、肾、肺等全身多器官均有不同程度的损伤,但以肺脏毒性损伤最为突出,主要包括肺水肿和肺纤维化等^[2]。肺纤维化是百草枯中毒致死的重要原因,存活者也大多存在肺间质纤维化,预后不佳^[3]。肺纤维化的发病机制目前尚未明确,研究认为病变组织中炎症细胞浸润,并分泌大量细胞因子,使细胞外基质沉积增加,最终致肺纤维化形成^[4]。百草枯中毒者血清多项细胞因子随染毒剂量和中毒时间呈相关变化^[5,6],在其支气管肺泡灌洗液中亦可见相应改变^[7]。

全肺灌洗不但能清除肺泡内的粉尘、巨噬细胞及致炎、致纤维化因子,还可改善症状,改善肺功能,目前临床已成功用于肺泡蛋白沉着症、严重哮喘发作、肺尘埃沉着症、肺泡微石症的治疗,效果肯定。虽然全肺灌洗可致低氧血症、支气管痉挛、灌洗液遗漏、呼吸功能延迟恢复、液气胸等并发症^[8],但并不引起明显肺损伤,只出现短暂性低氧血症,轻微肺炎,在灌洗间期适当胸部叩击和俯卧位可以促进异常代谢物质清除^[9]。

目前对百草枯中毒的治疗研究显示,全身性激素冲击、血液净化疗法等具有一定的效果,但各地数据尚有差异,总的疗效尚不满意。我们考虑百草枯在体内具有较强的脏器嗜好性,肺脏是其特异性的嗜好脏器,它能主动摄取、蓄积百

草枯,受累肺脏存在大量炎性细胞及致炎、致纤维化因子,既往的全身性治疗措施对肺局部的清除作用有限,因此拟将全肺灌洗技术引入百草枯中毒治疗,希望能够清除肺泡内巨噬细胞等炎症细胞及致炎、致纤维化因子。

结果显示,全肺灌洗组的家兔动脉血氧分压、肺纤维化程度均明显优于模型组,提示全肺灌洗对百草枯所致肺纤维化具有一定治疗效果。具体机制仍有待进一步的实验研究。

参考文献:

- [1] Hwang K Y, Lee E Y, Hong S Y. Paraquat intoxication in Korea [J]. Archives of Environmental Health, 2002, 57 (2): 162-167.
- [2] Yamashita M, Ando Y. A long-term follow-up of lung function in survivors of paraquat poisoning [J]. Human & Experimental Toxicology, 2000, 19 (2): 99-103.
- [3] Onyon L J, Volans G N. The epidemiology and prevention of paraquat poisoning [J]. Human Toxicology, 1987, 6 (1): 19-29.
- [4] 卫张蕊,周国锋. 炎症细胞和细胞因子在肺纤维化中作用的研究进展 [J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2005, 21: 85-87.
- [5] 隋宏. 急性百草枯中毒血清细胞因子动态变化的实验研究 [J]. 毒理学杂志, 2007, 21 (1): 21-23.
- [6] 张华,管向东. 百草枯中毒患者脏器损害与血清细胞因子变化的研究 [J]. 毒理学杂志, 2007, 21 (4): 258-261.
- [7] 董化江,罗悦晨. 急性百草枯中毒患者入院时百草枯血药浓度与肺泡灌洗液中内皮素-1 浓度的关系 [J]. 新乡医学院学报, 2012, 29 (1): 34-35, 39.
- [8] 雷钧,黄怡真,龚治平. 大容量全肺灌洗术并发症 101 例分析 [J]. 临床麻醉学杂志, 2003, 19 (12): 755.
- [9] Andrew P, Robert M R. Enhanced alveolar clearance with chest percussion therapy and positional changes during whole-lung lavage for alveolar proteinosis [J]. Chest, 2004, 125: 2351-2356.

乙草胺原药的亚慢性毒性

Subchronic toxicity of acetochlor TC in SD rats

陈坚峰, 陆丹, 胡楚源, 张丽娜

CHEN Jian-feng, LU Dan, HU Chu-yuan, ZHANG Li-na

(湖南省职业病防治院, 湖南 长沙 410007)

摘要: 按 GB15670—1995《农药登记毒理学试验方法》,低、中、高剂量染毒组动物分别予含 200、800、3 200 mg/kg 96% 乙草胺原药的饲料喂饲 90 d, 阴性对照组动物喂饲标准饲料。结果显示,高剂量组动物各周体重明显低于对照组,肝脏、肾脏脏器系数及该组雄鼠睾丸脏器系数明显高于对照组;中、低剂量组动物各项指标与对照组比较差异无统计学或生物学意义。提示乙草胺原药对动物体重增长有抑制作用,其靶器官可能是肝脏、肾脏;雌、雄大鼠亚慢性经口毒性试验最大无作用剂量分别为 65.1、59.6 mg/(kg·d)。

收稿日期: 2012-03-12; 修回日期: 2012-05-26

作者简介: 陈坚峰 (1981—), 男, 主管技师, 主要从事农药毒理学安全评价工作。

关键词: 乙草胺原药; 亚慢性经口毒性; 最大无作用剂量

中图分类号: R99 文献标识码: B

文章编号: 1002-221X(2012)06-0438-03

乙草胺是由美国 Monsanto 公司研制生产的一种优良的选择性芽前氯代乙酰胺类除草剂,由于其选择性好、药效高、价格低廉、施用方便而被广泛应用于玉米、大豆、花生、棉花、小麦等旱地作物除草。为给农药安全使用提供可靠的实验依据,我们进行了本实验研究。

1 材料与方法

1.1 材料

乙草胺原药 (96%)，浅棕色粘稠液体，由国内某农化有限责任公司提供。SPF 级 SD 大鼠，由湖南斯莱克景达实验动物有限公司提供。实验动物生产许可证号：SCXK (湘) 2009-0004。

1.2 动物分组与剂量

80 只 SPF 级 SD 大鼠，体重 99 ~ 118 g，随机分成 4 组，每组雌、雄各 10 只。雌、雄大鼠均用分别含 200、800、3 200 mg/kg 96% 乙草胺原药的饲料喂饲 90 d；另设一个空白对照组，予标准饲料。根据各剂量组的摄食量，对照及低、中、高剂量染毒组实际染毒剂量雌鼠分别为 0、16.8、65.1、262.7 mg/(kg·d)，雄鼠分别为 0、14.9、59.6、252.8 mg/(kg·d)。

1.3 实验方法及观察指标

按 GB15670—1995《农药登记毒理学试验方法》中亚慢性经口毒性试验方法进行^[1]。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 统计软件 (V11.5) 对各项检测数据作单因素方差分析或卡方检验。显著性水平 $P < 0.05$ 。

表 1 乙草胺原药大鼠 90 d 喂养试验血常规检测结果 ($n = 10$, $\bar{x} \pm s$)

组别		RBC	HGB	PLT	WBC	白细胞分类 (%)				
		($\times 10^{12}/L$)	(g/L)	($\times 10^9/L$)	($\times 10^9/L$)	NEU	LYM	MON	EOS	BAS
对照	♀	8.48 ± 0.42	160 ± 7	778 ± 152	6.9 ± 1.9	15.4 ± 6.4	79.1 ± 7.4	3.1 ± 1.2	2.3 ± 1.4	0.1 ± 0.2
	♂	9.58 ± 0.82	169 ± 11	821 ± 85	13.6 ± 3.1	9.7 ± 3.7	85.1 ± 4.5	3.5 ± 1.5	1.0 ± 0.5	0.6 ± 0.2
低剂量染毒	♀	7.85 ± 1.69	149 ± 31	818 ± 251	6.8 ± 2.1	13.5 ± 8.8	80.8 ± 9.5	2.6 ± 0.9	2.9 ± 4.0	0.2 ± 0.3
	♂	9.53 ± 1.15	167 ± 7	865 ± 91	15.5 ± 3.7	13.5 ± 5.3	80.9 ± 6.1	3.1 ± 1.6	1.8 ± 0.6	0.7 ± 0.4
中剂量染毒	♀	8.18 ± 1.10	156 ± 12	703 ± 257	8.6 ± 2.4	11.4 ± 7.1	82.8 ± 8.3	2.5 ± 1.7	2.9 ± 2.0	0.4 ± 0.3*
	♂	9.35 ± 0.30	166 ± 5	775 ± 175	14.7 ± 4.2	18.8 ± 14.9	75.2 ± 15.7	3.0 ± 1.4	2.4 ± 1.4**	0.6 ± 0.4
高剂量染毒	♀	8.57 ± 0.62	164 ± 8	822 ± 99	9.0 ± 2.3	11.7 ± 4.1	82.5 ± 5.9	2.4 ± 1.0	3.0 ± 3.8	0.4 ± 0.2**
	♂	9.49 ± 0.62	168 ± 6	846 ± 112	14.4 ± 5.4	15.8 ± 12.4	79.7 ± 13.0	2.3 ± 0.6	1.7 ± 1.0	0.5 ± 0.3

注：与对照组比较，* $P < 0.05$ ，** $P < 0.01$ 。

2.4 血液生化检查

低、中剂量染毒组雌鼠血清尿素氮 (BUN) 与对照组相比降低，差别有统计学意义 ($P < 0.05$ 和 $P < 0.01$)；其余各剂量组各项血液生化指标与对照组相比差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。

表 2 乙草胺原药染毒大鼠 90 d 各脏器系数统计结果 ($n = 10$, $\bar{x} \pm s$)

组别		心/体	胸腺/体	肝/体	脾/体	肺/体	肾/体	脑/体	睾丸/体
对照	♀	0.29 ± 0.03	0.12 ± 0.04	2.50 ± 0.25	0.17 ± 0.02	0.50 ± 0.09	0.64 ± 0.08	0.70 ± 0.06	—
	♂	0.28 ± 0.04	0.09 ± 0.01	2.53 ± 0.14	0.16 ± 0.02	0.42 ± 0.06	0.63 ± 0.08	0.44 ± 0.04	0.73 ± 0.06
低剂量染毒	♀	0.30 ± 0.03	0.11 ± 0.03	2.65 ± 0.21	0.18 ± 0.02	0.49 ± 0.05	0.70 ± 0.09	0.72 ± 0.06	—
	♂	0.27 ± 0.02	0.09 ± 0.02	2.52 ± 0.17	0.15 ± 0.02	0.38 ± 0.05	0.65 ± 0.06	0.45 ± 0.02	0.76 ± 0.09
中剂量染毒	♀	0.30 ± 0.01	0.13 ± 0.01	2.65 ± 0.14	0.18 ± 0.02	0.46 ± 0.04	0.67 ± 0.05	0.69 ± 0.06	—
	♂	0.25 ± 0.01	0.11 ± 0.03	2.52 ± 0.10	0.15 ± 0.03	0.36 ± 0.06	0.64 ± 0.05	0.43 ± 0.03	0.71 ± 0.06
高剂量染毒	♀	0.31 ± 0.02	0.15 ± 0.05	2.98 ± 0.22**	0.18 ± 0.02	0.56 ± 0.06	0.75 ± 0.06**	0.76 ± 0.06	—
	♂	0.28 ± 0.02	0.11 ± 0.02	2.99 ± 0.24**	0.17 ± 0.02	0.42 ± 0.06	0.73 ± 0.08**	0.48 ± 0.05	0.86 ± 0.08**

注：与对照组比较，** $P < 0.01$ 。

2.6 病理组织学检查

病理组织学检查发现，高剂量组 3/20 (雄 2 只、雌 1 只)，对照组 3/20 (雄 3 只) 动物肺淤血；高剂量组 1/20 (雄 1 只) 动物肝点状坏死，对照组 1/20 (雄 1 只) 动物肝脂

2 结果

2.1 一般观察

在整个染毒期间，对照组及低、中剂量染毒组动物活动正常，未见明显中毒体征和异常表现。整个实验期内各组动物均无死亡。

2.2 体重变化

高剂量组雌性和雄性动物实验期间体重增长受到明显抑制，自第 2 周开始，各周体重较对照组均明显降低 ($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$)；中剂量组雌性动物第 2、3 周体重较对照组降低 ($P < 0.01$ 和 $P < 0.05$)，但此后动物体重逐渐恢复。

2.3 血液和尿液检查

中、高剂量染毒组雌性动物嗜碱性粒细胞百分比 (BAS)、中剂量组雄性动物嗜酸性粒细胞百分比 (EOS) 与对照组相比增高，差异有统计学意义 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。各剂量组雌、雄大鼠其余各项血液学指标及尿常规检测指标与对照组相比，差异无统计学意义 ($P > 0.05$) (表 1)。

2.5 脏器系数

高剂量组雌、雄鼠肝脏、肾脏脏器系数及高剂量组雄鼠睾丸脏器系数增加，与对照组比较，差别有统计学意义 ($P < 0.01$)。其它剂量组动物各脏器系数与对照组相比差异均无统计学意义 ($P > 0.05$) (表 2)。

肪变性；其它主要脏器镜下组织未见明显病理学改变。但这些病理改变程度较轻且无组间特异性分布，与对照组比较，实验组未出现有意义的病理改变。

3 讨论

本实验显示,高剂量组雌性和雄性动物在实验期间体重增长明显不如对照组,高剂量组雌、雄鼠肝脏、肾脏脏系数及高剂量组雄鼠睾丸脏系数较对照组增加显著,其余各剂量组各项指标差异无统计学或生物学意义,因而在本实验条件下,96% 乙草胺原药雌、雄 SD 大鼠亚慢性 (90 d) 经口喂饲的最大无作用剂量分别为 65.1 和 59.6 mg/(kg·d)。

实验动物的体重变化是反映动物机体中毒效应的综合指标,是体现毒物毒性的最基本指标之一。本实验的高剂量下动物体重增长缓慢,说明乙草胺对动物体重增长有明显抑制作用。脏系数是提供受试化合物靶器官的重要指标。本实验结果显示,高剂量引发动物肝脏、肾脏脏系数以及雄性动物睾丸脏系数增加,这提示乙草胺的靶器官可能是肝脏和肾脏,同时对雄性生殖系统也有损害,这与王志勇^[3]、孙雪照^[4]等人的报道是一致的。

血液学检查结果显示,各剂量组雌、雄鼠血液学指标与对照组比较,差别无统计学或生物学意义,这与本实验室曾进行的乙草胺原油亚急性经皮毒性研究结果不同^[5],该研究显示乙草胺对大鼠的血液系统产生一定影响,使雌鼠中、高剂量组红细胞计数、红细胞比积、红细胞平均体积明显增高,雄鼠中、高剂量组血红蛋白明显增高。这是否与染毒时间长

短有关系,目前认为乙草胺的中毒机制主要是在肝内经非特异性酰胺酶作用,迅速水解为相应的酸或在某些情况下以原形排出,从而影响机体组织所需的氧量,导致窒息、死亡^[3]。实验动物摄入乙草胺后,引起机体缺氧,机体首先刺激血液系统增加氧的供应,而随着染毒时间的增长,机体对长期慢性缺氧出现适应,血液系统恢复常态或失代偿,而慢性长期缺氧引起肝肾损伤。当然两种不同实验结果可能也与染毒途径不同有关,有待进一步研究。

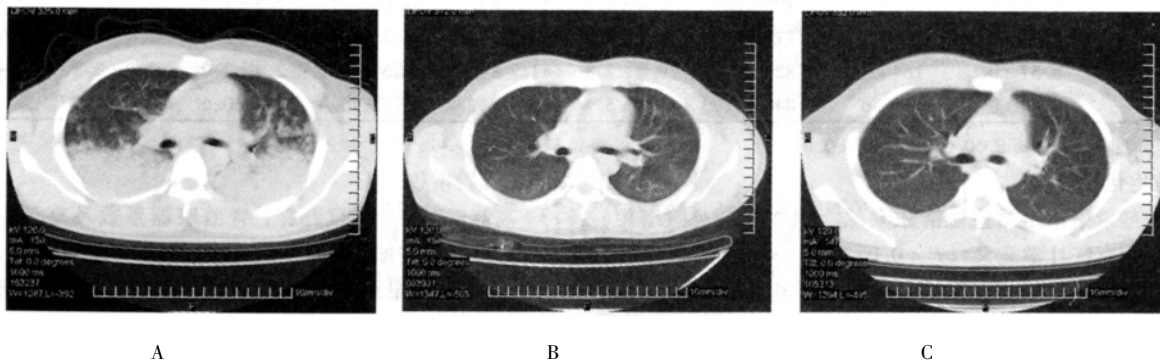
参考文献:

- [1] 国家技术监督局. GB15670—1995. 农药登记毒理学试验方法 [S]. 1995, 2-40.
- [2] 王志勇, 许晓曦, 李莹, 等. 乙草胺对昆明小鼠肝脏病理变化的研究 [J]. 东北农业大学学报, 2011, 42 (6): 75-80.
- [3] 孙雪照, 谈立峰, 李燕南, 等. 职业性接触乙草胺农药对男工精液质量的影响 [J]. 中国工业医学杂志, 2006, 19 (1): 1-3.
- [4] 李华文, 陆丹, 吴军, 等. 乙草胺经皮毒性的研究 [J]. 毒理学杂志, 2008, 22 (4): 327-329.
- [5] 林丽白, 陈家, 陈小微, 等. 新型除草剂乙草胺原油的急性毒性研究 [J]. 中国职业医学, 1995, 22 (3): 12-13.

(上接第 427 页)

月 29 日复查肺 CT 示双肺水肿吸收, 住院第 15 天喘憋、胸闷

消失, 有活动后咳嗽、乏力症状, 继续治疗, 住院 40 d 痊愈出院。



注: A——患者住院第 1 天胸部 CT 示双肺水肿, B——治疗 4 d CT 示双肺水肿较前吸收, C——治疗 10 d CT 示未见明显异常。

图 1 患者治疗前后 CT 对比分析

2 讨论

氟烷烃类、卤代氟烷烃类、氟烯烃类、卤氟烯烃类、氟炔烃类, 以及它们的聚合物、热裂解产物等, 统称有机氟类化合物。有机氟裂解气、裂解残液有强烈的呼吸道刺激作用, 可以引起肺损伤^[3], 严重者发生肺泡性肺水肿、肺坏死病变及肺纤维化现象, 甚至出现 ARDS^[4]。王慎原曾报道急性有机氟中毒成人呼吸窘迫综合征 7 例^[4]。本组病人临床表现仍然以呼吸系统损害为主, 因此, 积极控制化学性肺炎和肺水肿是救治的关键所在。早期行 CT 检查有助于病情判断, 其价值远超过肺部平片, 但是如果病人生命体征不稳定, 床头胸片检查也很有价值。急性有机氟中毒病人应绝对卧床休息, 保持呼吸道通畅, 合理氧疗。早期、足量、短程使用糖皮质激素

和脱水利尿剂可减轻肺水肿, 应适当控制输液量。本组病人在上述治疗的基础上均给予川芎等活血化瘀药物治疗, 对于改善肺循环, 缓解肺水肿起到较好的作用。本组病人经积极救治均未出现肺纤维化, 提示密切观察病情、及时合理的正规治疗对有机氟中毒的预后至关重要。

参考文献:

- [1] GBZ66—2002, 职业性急性有机氟中毒诊断标准 [S].
- [2] 何凤生. 中华职业医学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1999: 522.
- [3] 管向东. 中毒急危重症诊断治疗学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2009: 587.
- [4] 王慎原. 抢救急性有机氟中毒成人呼吸窘迫综合征 7 例 [J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 1993, 11 (12): 114-116.