

• 实验研究 •

二甲酚草胺原药的大鼠亚慢性毒性

Subchronic toxicity of dimethenamid original material in rats

谢琳, 郭启明, 史岩, 李莉, 贾强, 于功昌

(山东省医学科学院/山东省职业卫生与职业病防治研究院毒理室, 山东 济南 250002)

摘要: 按 GB15670—1995《农药登记毒理学试验方法》进行二甲酚草胺原药大鼠亚慢性经口毒性试验, 设 60、30、15 mg/kg 二甲酚草胺原药剂量组 and 对照组。染毒 14 d 后 60 mg/kg 组动物出现精神萎靡、被毛蓬松等中毒症状, 雄性动物 28 d 后体重降低 ($P < 0.05$); 60 mg/kg 组动物血生化中 AST 活性明显增高 ($P < 0.05$); 病理检查发现 60 mg/kg 组动物肝脏、肾脏、脑组织有一定程度的病理改变; 30 mg/kg 组动物肾、脑组织也见病理改变但程度较轻; 15 mg/kg 组各指标均未见明显异常。二甲酚草胺原药对雌雄性大鼠亚慢性经口毒性最大无作用剂量均为 15 mg/kg。

关键词: 二甲酚草胺原药; 亚慢性经口毒性; 最大无作用剂量

中图分类号: R994 文献标识码: B

文章编号: 1002-221X(2014)04-0290-02

DOI: 10.13631/j.cnki.zgggxyx.2014.04.020

二甲酚草胺原药是一种播种前紧急预处理及后处理剂, 用于防除多种农作物中禾本科杂草和小粒种子阔叶杂草等的酰胺类除草剂。为了全面了解二甲酚草胺原药的毒性作用, 我们在进行了急性毒性和致突变试验研究的基础上, 根据《农药登记毒理学试验方法》(GB1567—1995), 对二甲酚草胺原药进行了大鼠亚慢性毒性试验。

1 材料与方

1.1 受试物与试剂

二甲酚草胺原药为棕色液体, 由上虞市银邦化工有限公司提供。血常规试剂购自烟台卓越生物技术有限责任公司, 血生化试剂购自德赛诊断系统(上海)有限公司。

1.2 动物分组及染毒剂量

清洁级 SD 大鼠 80 只, 雌雄各半, 购自上海西普尔-必凯实验动物繁育场。动物饲养、管理按相应 SOP 要求进行。雌雄动物均随机分为 4 组, 每组 10 只。设高、中、低 3 个染毒组和对照组。染毒剂量分别为 60、30、15 mg/kg (1/10、1/20、1/30LD₅₀), 经口灌胃, 每天一次, 每周灌胃 6 d, 连续 90 d。对照组给予等量吐温水溶液。

1.3 观察指标

1.3.1 一般状况 试验期间每周称重大鼠一次, 每日观察大鼠活动、进食情况及中毒症状, 并进行详细记录。

1.3.2 血常规及血清生化检查 试验结束后, 取大鼠颈静脉血测定 RBC、Hb、WBC 及分类, 血清 ALT、AST、ALP 活性及尿素氮(BUN)、肌酐(Cr)、胆固醇(Cho)、血糖(Glu)、总蛋白(TP)、白蛋白(ALB)和胆红素(BIL)含量。

1.3.3 尿常规检查 试验结束前 1 天, 留取大鼠 6 h 尿液测定尿糖、尿胆红素、酮体、红细胞、比重、pH、尿蛋白、尿胆原、亚硝酸盐和白细胞等指标。

1.3.4 病理检查和脏器系数测定 解剖动物后检查动物各脏器组织, 记录异常变化。计算心、肝、脾、肺、肾、睾丸等主要脏器系数。每组留取 6 只大鼠的主要脏器标本, 用质量分数为 10% 甲醛固定后进行病理学检查。

1.4 统计学处理

应用 SPSS16.0 处理数据, 以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 各组间比较采用单因素方差分析, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 大鼠的一般状况

整个染毒过程中未见动物死亡。60 mg/kg 组大鼠染毒 14 d 后出现不同程度精神萎靡, 被毛蓬松、活动减少等症状, 雄性动物染毒 28 d 后体重明显低于对照组 ($P < 0.05$)。其它组未见异常变化。

2.2 血液细胞学检查结果

染毒 90 d 后 60 mg/kg 组雄鼠 RBC 和 Hb 减少, 与对照组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。其它组未见明显异常。见表 1。

2.3 血清学检查结果

60 mg/kg 组 AST 出现明显升高, 与对照组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

2.4 尿常规检查结果

各染毒组动物尿蛋白、尿糖、酮体、红细胞、白细胞、胆红素、比重、pH、亚硝酸盐、尿胆原检验结果均未见异常变化。

2.5 脏器系数及脏器的病理组织学检查

大体解剖肉眼所见, 各染毒组与对照组动物脏器均无异常发现。60 mg/kg、30 mg/kg 组雄鼠肝系数及 60 mg/kg 组雄鼠肾系数增大, 与对照组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。其他脏器系数与对照组比较差异均无统计学意义。

病理组织学检查可见, 60 mg/kg 组动物中央静脉周围肝细胞体积增大明显浊肿, 胞浆疏松或轻度变空, 查见少量点状坏死; 部分动物近曲肾上皮细胞明显浊肿, 胞浆水样变性, 近曲小管管腔内可见蛋白液体, 个别可见蛋白管型; 部分动物大脑皮层及海马区少数神经元肿胀、核固缩。30 mg/kg 组动物肾脏和脑可见病理变化, 但程度较轻。15 mg/kg 组未见明显异常。各组其它组织镜检均未见明显异常。

收稿日期: 2013-06-04; 修回日期: 2013-07-10

基金项目: 山东省自然科学基金项目 (ZR2009CM114)

作者简介: 谢琳 (1968—), 男, 助理研究员, 主要从事农药毒理学安全评价工作。

通讯作者: 于功昌, E-mail: 41164295@qq.com。

表 1 二甲酚草胺原药亚慢性经口毒性试验动物血液学指标检验结果 ($\bar{x} \pm s$)

性别	剂量 (mg/kg)	WBC ($\times 10^9$)	RBC ($\times 10^{12}$)	Hb (g/L)	L (%)	N (%)	Plt ($\times 10^9$)
雌	0	16.07 $\pm$ 4.85	6.49 $\pm$ 0.17	130.17 $\pm$ 4.88	81.30 $\pm$ 4.32	11.63 $\pm$ 3.69	807.67 $\pm$ 267.56
	15	18.03 $\pm$ 7.78	6.94 $\pm$ 0.20	124.67 $\pm$ 7.34	79.33 $\pm$ 6.12	12.80 $\pm$ 5.01	717.67 $\pm$ 144.34
	30	10.20 $\pm$ 3.04	6.47 $\pm$ 0.37	128.67 $\pm$ 3.78	82.07 $\pm$ 1.91	10.90 $\pm$ 1.33	757.33 $\pm$ 53.69
	60	12.27 $\pm$ 2.03	6.28 $\pm$ 0.62	128.83 $\pm$ 8.70	88.45 $\pm$ 5.99	6.73 $\pm$ 0.64	729.33 $\pm$ 64.20
雄	0	13.05 $\pm$ 2.05	8.18 $\pm$ 0.55	152.33 $\pm$ 6.28	82.40 $\pm$ 5.03	11.25 $\pm$ 4.75	649.83 $\pm$ 98.36
	15	15.15 $\pm$ 4.20	7.83 $\pm$ 0.55	139.83 $\pm$ 9.17	82.37 $\pm$ 3.93	10.85 $\pm$ 3.33	746.67 $\pm$ 87.62
	30	14.80 $\pm$ 3.41	7.68 $\pm$ 0.18	141.50 $\pm$ 5.13	84.33 $\pm$ 1.67	8.75 $\pm$ 1.83	653.83 $\pm$ 115.70
	60	13.53 $\pm$ 1.51	7.48 $\pm$ 0.49*	136.00 $\pm$ 8.88*	82.08 $\pm$ 3.09	9.77 $\pm$ 1.86	701.67 $\pm$ 102.10

注: 与对照组比较, * $P < 0.05$ 。表 2 同。

表 2 二甲酚草胺原药亚慢性毒性试验动物血生化指标检测结果 ($\bar{x} \pm s$)

性别	剂量 (mg/kg)	ALT (U/L)	AST (U/L)	ALP (U/L)	BUN (mmol/L)	Cr (mmol/L)	Cho (mmol/L)	Glu (mmol/L)	TP (g/L)	ALB (g/L)	BIL (μ mol/L)
雌	0	40.58 $\pm$ 9.14	126.17 $\pm$ 8.09	267.50 $\pm$ 48.86	5.48 $\pm$ 0.61	83.67 $\pm$ 7.20	1.83 $\pm$ 0.56	3.80 $\pm$ 0.83	74.17 $\pm$ 5.00	35.33 $\pm$ 6.40	28.63 $\pm$ 7.85
	15	49.10 $\pm$ 14.95	133.67 $\pm$ 27.77	380.67 $\pm$ 55.29	5.40 $\pm$ 0.61	74.83 $\pm$ 10.07	1.87 $\pm$ 0.30	4.30 $\pm$ 0.53	80.83 $\pm$ 3.37	33.83 $\pm$ 4.17	31.68 $\pm$ 8.85
	30	45.18 $\pm$ 9.05	121.33 $\pm$ 9.91	241.83 $\pm$ 80.70	5.23 $\pm$ 0.61	75.33 $\pm$ 3.08	1.88 $\pm$ 0.37	4.09 $\pm$ 0.50	77.33 $\pm$ 4.41	40.17 $\pm$ 3.66	28.22 $\pm$ 6.86
	60	52.05 $\pm$ 5.99	154.50 $\pm$ 13.26*	302.33 $\pm$ 77.01	5.57 $\pm$ 0.79	80.00 $\pm$ 7.04	2.04 $\pm$ 0.36	3.54 $\pm$ 0.24	78.33 $\pm$ 3.14	40.83 $\pm$ 0.75	28.95 $\pm$ 6.84
雄	0	58.53 $\pm$ 3.57	155.83 $\pm$ 21.70	377.83 $\pm$ 88.57	6.05 $\pm$ 0.33	93.00 $\pm$ 10.10	1.70 $\pm$ 0.20	3.06 $\pm$ 0.38	75.50 $\pm$ 2.35	37.33 $\pm$ 2.07	27.18 $\pm$ 6.90
	15	61.62 $\pm$ 6.77	149.50 $\pm$ 26.88	447.83 $\pm$ 91.75	5.37 $\pm$ 0.57	80.33 $\pm$ 7.15	1.55 $\pm$ 0.25	3.55 $\pm$ 0.69	74.00 $\pm$ 3.16	34.33 $\pm$ 3.14	30.92 $\pm$ 9.18
	30	64.32 $\pm$ 8.95	166.17 $\pm$ 11.03	415.00 $\pm$ 134.59	6.08 $\pm$ 0.84	82.17 $\pm$ 9.11	1.64 $\pm$ 0.26	3.44 $\pm$ 0.22	72.83 $\pm$ 6.31	35.83 $\pm$ 3.82	27.77 $\pm$ 10.61
	60	61.48 $\pm$ 14.32	188.00 $\pm$ 20.66*	475.00 $\pm$ 156.22	6.22 $\pm$ 0.92	80.33 $\pm$ 9.20	1.59 $\pm$ 0.25	3.35 $\pm$ 0.53	72.66 $\pm$ 4.32	36.33 $\pm$ 2.80	25.27 $\pm$ 3.37

3 讨论

作为一种新型的低毒高效除草剂, 尚未见二甲酚草胺原药对动物和人类的毒性和毒理学研究。我们试验前进行的二甲酚草胺原药大鼠急性经口 LD₅₀ 雌性为 584 mg/kg、雄性为 681 mg/kg。本次亚慢性毒性试验观察到 60 mg/kg 组动物于给药后 14 d 出现中毒症状, 28 d 动物体重增长缓慢, 雄鼠较为明显。血生化中 AST 活性增高。60 mg/kg 组动物肝脏、肾脏、脑组织有一定程度的病理改变。15 mg/kg 组动物各项观察指标均未见明显异常。因此, 初步认为二甲酚草胺原药最大无

作用剂量雌性大鼠均为 15 mg/kg。

二甲酚草胺在土壤中主要通过微生物降解而消失, 由于土壤类型与气候条件差异, 田间平均半衰期 1~2 周 (南部地区) 至 5~6 周 (北方地区)^[1]。但我们的试验结果表明该农药对试验动物的体重增长、肝生化酶活性等均有明显影响。因此, 对二甲酚草胺原药的毒性以及对人体健康的影响应该进行长期的观察和系统的研究。

参考文献:

[1] 苏少泉. 酰胺类除草剂评述 [J]. 农药, 2002, 41 (11): 1-5.

矽肺大鼠血清中 Th1/Th2 类细胞因子的研究

Study of pulmonary serum Th1/Th2 cytokines in silicosis rats

李娟, 李超, 郑全辉, 郝小惠, 朱丽华, 刘亚楠, 侯志宏

(河北联合大学, 河北 唐山 063000)

摘要: 探讨在矽尘致大鼠肺纤维化过程中 Th1 型细胞因子 IFN- γ 和 Th2 型细胞因子 IL-4 的动态变化。实验组采用非暴露式经气管染尘法制备矽肺动物模型, 对照组注入等体积的生理盐水, 用酶联免疫吸附法 (ELISA) 检测大鼠血清中 IFN- γ 和 IL-4 的含量。在矽尘所致大鼠的肺纤维化中 Th1/Th2 类细胞因子发生了显著的变化, 提示在矽肺形成中存在着 Th1/Th2 的失衡。

关键词: 矽肺; Th1 型细胞因子; Th2 型细胞因子

中图分类号: R135.12 文献标识码: B

文章编号: 1002-221X(2014)04-0291-03

DOI: 10.13631/j.cnki.zggyyx.2014.04.021

矽肺发病的基本病理变化是早期的炎症反应和晚期的肺部纤维化。尘肺患者体内存在着免疫功能的紊乱和下降, 大量的研究表明, 尘肺患者更易患肺结核和肺癌^[1]。有研究表明, Th1 和 Th2 型细胞因子的失衡为肺纤维化发病机制之一^[2]。本实验通过建立大鼠矽肺模型, 探讨 Th1/Th2 型细胞因子在矽肺形成中的作用。

收稿日期: 2013-11-18; 修回日期: 2014-01-13

作者简介: 李娟 (1978—), 女, 硕士, 讲师, 主要从事医学免疫学教学工作。