

3.2 受高铝作用，模型组小鼠大脑皮质和海马组织神经细胞、神经胶质细胞广泛变性、坏死及溶解，核固缩，大脑皮质损害。对照组大脑皮质和海马组织结构未见显著异常。海马和大脑皮质是胆碱能神经元集中的部位，目前认为这是与记忆思维有关的区域，如果损伤会导致记忆功能的障碍，特别是海马区，治疗组通过中药促进铝的排泄作用，铝含量降低，因而损害虽有相似性，但较轻。水迷宫潜伏期时间测定结果显示，造模成功，治疗后有所改善。

3.3 受高铝作用，大脑皮质和海马组织神经细胞受损，导致神经递质乙酰胆碱 (Ach) 合成及分解的酶发生障碍。Ach 的合成是由胆碱乙酰转移酶催化底物乙酰辅酶 A 和胆碱反应生成；AchE 是催化 Ach 分解成乙酸和胆碱的酶<sup>[5,6]</sup>，前后两反应保持平衡，以维持 Ach 正常含量稳定，从而维持神经传导功能正常进行。AchE 活力的变化常常被作为这种平衡是否正常的判断指标。本实验对照组脑 AchE 活力明显低于造模的 3 组， $P < 0.01$ ，差异有统计学意义，说明造模组平衡已被破坏。但脑 AchE 活力变化也较复杂，在报道的实验中一般铝中毒时 AchE 活力降低，但也有结果是升高的<sup>[7]</sup>。究其原因，一般认为与疾病的早期和晚期不同有关，或在不同的条件下机体可以通过调节其活性，保证神经递质 Ach 含量来维持神经传导功能，机体具有这种适应性代偿调节功能，因此在受到损害的早 (前)、晚 (后) 不同时期可能会出现酶活性变化，因为组织受损是逐步进行的，从功能性到器质性，从可逆性到不可逆性。本实验表明，模型组大脑铝含量高，形态学和

记忆功能损害及酶学的变化也较严重，与高铝作用有着直接的密切相关；经中药治疗后好转，大剂量用药组疗效更加明显。

3.4 本实验中大鼠血清 TC、尿素、Hb 值在长期高铝喂养条件下受到一定影响，其意义尚待探讨。

(致谢：本单位病理教研室黄永秩老师、实验中心姜艳老师。)

参考文献：

[1] 李海, 玉莹, 杨彩梅, 等. 铝致小鼠大脑形态与功能变化及中药治疗 [J]. 中国工业医学杂志, 2011, 24 (1): 40-42.  
 [2] 李韬, 陈菊芳, 玉莹, 等. 海尔福对铝致老年痴呆症小鼠治疗效果的实验研究 [J]. 工业卫生与职业病, 2012, 38 (4): 224-227.  
 [3] 叶应妩, 王毓三. 全国临床检验操作规程 [M]. 2 版. 南京: 东南大学出版社, 1997: 2.  
 [4] 高丽萍, 程书珍, 王晓梅, 等. 铝对大鼠学习记忆及海马细胞凋亡影响 [J]. 中国公共卫生, 2009, 25 (2): 214-215.  
 [5] 张宝第, 郭雄. 铝致阿尔茨海默病的分子机制 [J]. 国外医学医学地理分册, 2003, 24 (1): 16-18.  
 [6] 官斌, 李玉梅, 马驹, 等. 不同工艺制品的补肾中药对拟痴呆小鼠乙酰胆碱酯酶活性和 M-受体功能的影响 [J]. 标记免疫分析与临床, 1997, 4 (3): 152.  
 [7] 李海, 刘小艳, 陈莉, 等. 痴呆模型小鼠脑神经组织生化工程指标的改变及乌圆补血口服液对其重建的影响 [J]. 现代中西医结合杂志, 2010, 19 (20): 2491-2493.

### 3, 4-双(4'-氨基呋咱基-3') 氧化呋咱小鼠急性经口毒性研究

#### Acute oral toxicity of 3, 4-bis(4'-aminofurazano-3') furoxan in mice

王鸿<sup>1</sup>, 高俊宏<sup>1</sup>, 刘志永<sup>1</sup>, 岳红<sup>1</sup>, 李江平<sup>1</sup>, 卢青<sup>1</sup>, 张志忠<sup>2</sup>, 周彦水<sup>2</sup>

(1. 兵器工业卫生研究所, 陕西 西安 710065; 2. 中国兵器工业第二〇四研究所, 陕西 西安 710000)

摘要：为探讨 3, 4-双(4'-氨基呋咱基-3') 氧化呋咱 (DATF) 对小鼠的急性经口毒性，将 70 只 SPF 级昆明小鼠按体重随机分为 7 组，即阴性对照组和 DATF 剂量组，每组 10 只，雌雄各半。采用经口灌胃方式进行染毒，观察染毒后 14 d 内动物的反应、体重变化和死亡情况。根据寇氏法计算小鼠经口 LD<sub>50</sub> 雄性为 1429 mg/kg，雌性 1281 mg/kg，DATF 属于低毒物质。

关键词：3, 4-双(4'-氨基呋咱基-3') 氧化呋咱；急性经口毒性试验；半数致死量

中图分类号：R994.3 文献标识码：B

文章编号：1002-221X(2014)05-0366-02

DOI:10.13631/j.cnki.zggyyx.2014.05.019

3, 4-双(4'-氨基呋咱基-3') 氧化呋咱 (DATF) 是集呋咱、

氧化呋咱及氨基于一体的含能化合物，具有含氮量高、热安定性好、撞击感度和摩擦感度较低等特点，有着广泛的应用前景<sup>[1]</sup>。检索国内外文献，尚未见关于 DATF 的毒理学资料报道，故进行本次急性经口毒性试验研究，为评价其安全性积累基础数据。

1 材料与方法

1.1 实验材料

选择 SPF 级昆明小鼠 70 只，体重 18~22 g，由西安交通大学实验动物中心提供 [合格证号：SYXK(陕)2007-001]。饲养于室温 (23±2)℃、相对湿度 50%~60% 的动物实验室，标准饲料喂养，自由饮水，实验前适应性饲养 3 d。

1.2 材料

DATF 为淡黄色粉末，纯度 90%，由中国兵器工业第二〇四研究所提供，用食用玉米油配成混悬液。AW220 型天平 (d=0.1 mg)，日本岛津公司。

1.3 实验方法<sup>[2,3]</sup>

采用寇氏法进行试验。设 760、1000、1316、1732、2280、3000 mg/kg 6 个染毒剂量组和 1 个阴性对照组，以最大 0.2 ml/10 g

收稿日期：2013-11-05；修回日期：2014-01-20  
 基金项目：国家“十二五”预研项目 (004020201)  
 作者简介：王鸿 (1984-)，男，主治医师，主要从事生物效应及毒理学研究。

经口灌胃途径染毒。染毒前小鼠禁食 16 h, 不限制饮水。染毒后连续观察并记录 14 d 内动物中毒体征及出现和消失时间, 同时记录体重变化及死亡情况并对其进行解剖观察。

#### 1.4 统计学方法

计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 各组均数间差异采用单因素方差分析, 剂量-反应关系采用 Probit 回归和 Pearson 相关性程序进行分析。

### 2 结果

#### 2.1 小鼠一般体征

2280、3000 mg/kg 两个染毒剂量组给药约 30 min 后小鼠开始出现中毒症状, 活动增多、呼吸频率加快, 继而转入活

动减少、抽搐、呼吸困难、心动过缓, 于 10 h 内死亡; 1000、1312、1732 mg/kg 3 组小鼠也出现同样症状, 但出现时间为 30 min ~ 2 h, 死亡均在给药后 24 h 内。其余小鼠表现出自主活动明显减少、闭目、静卧、步态不稳、行动迟缓、眼睛充血、腹泻等, 存活动物 3 ~ 5 d 后逐渐恢复。760 mg/kg 剂量组染毒后未见明显中毒症状, 观察期内无死亡。阴性对照组小鼠各方面表现均正常。

#### 2.2 染毒后动物死亡情况和染毒前后的体重变化情况

由表 1 可见, DATF 染毒后可致各组小鼠产生数量不等的死亡; 各剂量组小鼠 14 d 增重与对照组比较, 差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。

表 1 DATE 染毒前后小鼠体重变化及死亡情况 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	性别	动物数(只)	剂量(mg/kg)	初始体重(g)	7 d 体重(g)	14 d 体重(g)	14 d 增重(g)	死亡只数
DATF	雄	5	760	22.26 ± 2.69	28.10 ± 2.63	30.26 ± 2.79	8.00 ± 0.73	0
染毒组	雄	5	1000	23.18 ± 1.87	28.95 ± 1.12	30.75 ± 1.48	7.08 ± 1.15	1
		5	1316	21.12 ± 3.02	28.80 ± 0.85	30.00 ± 0.71	6.40 ± 0.00	3
		5	1732	24.52 ± 2.26	31.05 ± 2.90	34.05 ± 3.75	8.15 ± 2.62	3
		5	2280	22.80 ± 3.62	27.50	29.40	4.80	4
		5	3000	22.90 ± 1.56	—	—	—	5
	雌	5	760	21.09 ± 2.05	24.60 ± 1.55	26.34 ± 1.66	5.25 ± 0.68	0
		5	1000	20.62 ± 1.83	24.03 ± 1.12	25.33 ± 1.51	3.73 ± 0.74	2
		5	1316	21.16 ± 1.03	24.45 ± 0.49	24.65 ± 0.35	4.20 ± 0.71	3
		5	1732	18.60 ± 2.39	26.50	27.30	4.90	4
		5	2280	21.20 ± 2.00	24.30	25.40	2.40	4
对照组	雌	5	3000	20.76 ± 2.51	—	—	—	5
		5	0	23.98 ± 0.87	28.70 ± 1.30	31.32 ± 1.39	7.34 ± 1.26	0
	雄	5	0	21.74 ± 0.97	24.80 ± 2.03	26.14 ± 1.53	4.40 ± 1.30	0

#### 2.3 对心、肝、胃、脾、肺和肾等脏器的影响

对 DATF 染毒后死亡的实验动物解剖所见, 大部分小鼠胃及小肠高度充盈并有大量气泡, 肠壁变薄, 肝有充血, 其他器官未见异常。实验结束后, 处死所有存活动物并解剖, 心、肝、胃、脾、肺、肾等主要脏器均未见异常。

#### 2.4 急性经口 LD<sub>50</sub>

采用寇氏法计算 LD<sub>50</sub> 雄性为 1429 mg/kg, 95% CI 1592 ~ 1283 mg/kg; 雌性 1281 mg/kg, 95% CI 1426 ~ 1150 mg/kg。根据急性毒性分级标准, 将其判定为低毒级物质。

#### 2.5 剂量-反应分析

2.5.1 相关性分析 经 Pearson 相关性分析, DATF 剂量与死亡率相关系数为 0.926, 存在高度正相关 ( $P < 0.01$ )。

2.5.2 回归分析 经 Probit 回归分析, DATF 存在明显的剂量-反应关系 ( $P < 0.01$ )。其 Probit 回归方程为 Probit ( $P$ ) = 5.55 - 17.39 × lg 剂量。Pearson 拟合度检验结果显示, 该模型对数据的拟合较好 ( $\chi^2 = 3.09, P = 0.379$ )。

### 3 讨论

本研究发现, 给予受试物 DATF 后, 各剂量组小鼠出现各种不同程度的毒性效应, 如精神状态不佳、活动减少等表现, 部分动物出现腹泻, 以 2280 和 3000 mg/kg 两个组最为严重; 除 760 mg/kg 组外, 其它所有剂量组动物都出现不同程度的死亡, 提示 DATF 对机体具有一定的毒性。从解剖结果

来看, 死亡的动物中大部分动物胃和小肠内充满气体, 肝脏有明显充血体征, 提示 DATF 主要对消化系统脏器有所影响。与该同类化合物的毒性报道相一致<sup>[4]</sup>。机体经口摄入 DATF 后, 可能会主要分布于肝脏, 因对其解毒从而对动物肝脏造成损伤, 同时可能因干扰了肠道内的菌群代谢使体内产生大量气体, 但上述作用机制还有待于进一步探讨。本研究还发现, DATF 小鼠经口的 LD<sub>50</sub> 存在一定的性别差异, 而且给药剂量和死亡率存在高度正相关及明显的剂量-反应关系。

DATF 作为一种新型化学物, 对其毒理学评价尚需开展更多的实验, 本研究仅对 DATF 的急性经口毒性作用进行了探讨, 为开展后期的毒理学试验提供了基础数据, 进而为制定作业场所的卫生标准和健康防护措施提供参考。

#### 参考文献:

- [1] Zheng Wei, Wang Jiangning, Ren Xiaoning, et al. Thermal decomposition of 3, 4-bis(4'-aminofurazano-3') furoxan [J]. Journal of Hazardous Materials, 2010, 177 (1-3): 738-742.
- [2] 中华人民共和国卫生部: 卫监督发 [2005] 272 号, 化学品毒性鉴定技术规范 [S].
- [3] GB/T21603—2008, 化学品急性经口毒性试验方法 [S].
- [4] 孙苑菡, 杜文霞, 王玉玲, 等. 3, 4-二硝基咪唑基氧化咪唑急性性和亚慢性毒性研究 [J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 2013, 31 (3): 217-220.