

二甲基亚砷的急性毒性评价

洪雅青, 顾刘金, 孙建析, 朱勇, 张芳芳, 杨校华, 黄雅丽
(浙江省医学科学院, 浙江 杭州 310013)

关键词: 二甲基亚砷; 急性毒性; 半数致死剂量

二甲基亚砷 (Dimethyl sulfoxide, DMSO) 常温下为无色、无臭、呈微苦味的透明液体。其热稳定性好, 易溶于水、醇、醚、酯, 能溶解除烷烃以外的各种极性有机气体、液体或聚合物, 与水、苯有较强的分子缔合作用, 是一种强极性的惰性溶剂, 被誉为“万能溶剂”^[1]。因此被广泛应用于医药、科研、农药、石油、化工、有机合成、冶金、电子、涂料和高分子材料等许多领域。而查阅文献, 尚未有详细的有关 DMSO 急性毒性研究报道。本文通过经口、经皮和吸入 3 种途径对 DMSO 进行急性毒性研究。

1 材料与方 法

1.1 样品 二甲基亚砷, 分析纯, 无锡海硕生物有限公司生产, 生产批号: 20081214。

1.2 动物 清洁级 SD 大鼠共 40 只, 雌雄各半, 体重 180~220 g; 清洁级 SD 大鼠共 10 只, 雌雄各半, 体重 200~300 g。由浙江省实验动物中心提供, 实验动物许可证号: SCXK (浙) 2008-0033, 饲养于清洁级动物房。每笼 5 只大鼠, 雌雄分笼, 动物房内室温 20~25 °C, 相对湿度 40%~70%。动物进入饲养室后检疫 3~5 d。自由饮水 (水的性质为无菌超过滤水)、摄食。

1.3 主要仪器设备 HOPE-MOD 8050E 液气类动式吸入染毒柜, 天津合普工贸有限公司生产, 染毒柜容积 300 L。

1.4 方法 参考卫生部 2005 年 6 月版《化学品毒性鉴定技术规范》^[2] 中急性经口、经皮和吸入毒性试验进行。

1.4.1 急性经口毒性试验: 根据预试验结果, 染毒剂量设置采用最大限量法, 设 5 000 mg/kg 一个剂量组, 共 20 只大鼠, 雌雄各半。染毒前, 动物禁食一夜, 一次性灌胃法染毒, 染毒 3~4 h 后恢复正常进食。染毒后观察并记录染毒过程和观察期 (14 d) 内动物的中毒和死亡情况, 对死亡动物进行尸检。记录染毒时、染毒后

第 7 和 14 天的体重。观察期结束后, 处死存活动物并进行大体解剖。

1.4.2 急性经皮毒性试验: 剂量设置亦采用最大限量法, 设 2 000 mg/kg 一个剂量组, 共 10 只大鼠, 雌雄各半。染毒前 24 h 将动物背部毛齐根剪净, 大鼠剃毛面积约为 5 cm × 6 cm。染毒时, 称动物体重, 计算每只动物涂药量; 涂药后, 用塑料膜和医用胶布覆盖和固定, 防止动物舔食所涂样品。观察并记录动物的中毒症状和死亡情况。染毒 4 h 后用温水和清洁剂洗净残留的样品, 再进行局部观察, 并使动物自由活动。继续观察并记录染毒过程和观察期 (14 d) 内动物的中毒和死亡情况, 对死亡动物进行尸检。记录染毒时、染毒后第 7 和 14 天的体重。观察期结束后, 处死存活动物并进行大体解剖。

1.4.3 急性吸入毒性试验: 因在预试验时, 发现 10 000 mg/m³ 浓度吸入试验的大鼠体重增长缓慢, 为研究 DMSO 在 10 000 mg/m³ 浓度下吸入染毒对大鼠体重增长的影响, 为此急性吸入试验设对照组和 DMSO 10 000 mg/m³ (4 h) 组, 将 20 只大鼠随机分成 2 组, 每组 10 只, 雌雄各半。染毒时, 进气流速为 3.80 m³/h, 染毒柜负压 50 帕左右。10 000 mg/m³ (4 h) 组, 染毒初始阶段先以 1.826 ml/min 进样速度染毒 2 min, 再以 0.589 ml/min 进样速度染毒 4 h^[3-4]; 对照组以 0.000 ml/min 的进样速度染毒 4 h。观察并记录染毒过程中和观察期 (14 d) 内动物的中毒和死亡情况, 对死亡动物进行尸检。记录染毒时、染毒后第 7 和 14 天的体重。各剂量组间体重变化比较采用因素方差分析, 组间两两比较采用 Dunnett's *t* 检验。观察期结束后, 处死存活动物并进行大体解剖。

1.5 统计学方法 采用 EXCEL 软件进行统计学分析, 结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 进行组间 *t* 检验。

2 结果

2.1 急性经口毒性试验 DMSO 经口染毒后, 观察期内大鼠未见明显中毒症状。大鼠体重增长趋势也无异

作者简介: 洪雅青, 本科, 研究实习员, 研究方向: 农药毒理。

常。观察期结束时,无动物死亡。对存活的大鼠进行大体解剖,肺、气管、肝、肾、脾、胃和心脏等均未见明显异常。DMSO 的急性经口 LD₅₀ > 5 000 mg/kg,急性毒性分级属低毒级。

2.2 急性经皮毒性试验 DMSO 经皮染毒后,大鼠皮肤可见略微红斑,48 h 后红斑褪去,在观察期内未见其他明显中毒症状。大鼠体重增长趋势也无异常。观察期结束时,无动物死亡。对存活的大鼠进行大体解剖,肺、气管、肝、肾、脾、胃和心脏等均未见明显异常。DMSO 的急性经皮 LD₅₀ > 2 000 mg/kg,急性毒性分级

属低毒级。

2.3 急性吸入毒性试验 DMSO 经动式染毒法吸入后,实验组和对照组大鼠观察期内均未见明显中毒症状。染毒后第 7 和 14 天,试验组大鼠体重和体重增加量(增重)小于对照组,其差异均有统计学意义,详见表 1。观察期结束时,无动物死亡。对存活的大鼠进行大体解剖,肺、气管、肝、肾、脾、胃、心脏等均未见明显异常。DMSO 的急性吸入 LC₅₀ > 10 000 mg/m³ (4 h),急性毒性分级属低毒级。

表 1 二甲基亚砷对急性吸入毒性试验大鼠体重的影响($\bar{x} \pm s$, g)

性别	剂量组 (mg/m ³)	体重			增重	
		0 d	7 d	14 d	7 d	14 d
雌	对照组	187.0 ± 2.45	225.6 ± 2.88	250.8 ± 4.09	38.6 ± 3.78	63.8 ± 5.07
	10 000 (4 h)	185.6 ± 5.77	207.4 ± 9.91*	233.6 ± 12.18*	21.8 ± 6.61*	48.0 ± 10.58*
雄	对照组	185.4 ± 4.16	245.0 ± 4.00	298.0 ± 7.65	59.6 ± 1.34	112.6 ± 5.90
	10 000 (4 h)	184.0 ± 3.67	227.2 ± 7.66*	274.2 ± 11.95*	43.2 ± 5.40*	90.2 ± 9.31*

注:与对照组相比,* P < 0.05; n = 5。

3 讨论

急性经皮试验中,大鼠涂药面积范围内的皮肤染毒 48 h 内,可见略微红斑,说明 DMSO 对皮肤会有一定的刺激性,具体刺激性的强度如何有待进一步研究。

本次试验采用动式吸入法,由于静式吸入染毒存在染毒浓度难于维持、染毒过程染毒柜内氧浓度、CO₂ 浓度、温湿度等内环境难于保证等缺陷,所以动式吸入染毒代替静式吸入染毒是毒理学研究和实验的必然趋势。动式吸入染毒过程中,染毒浓度从 0 到设计的浓度需要约 30 min,才能达到恒定染毒浓度时样品进样速度和进气流速。为了尽量缩短这段时间,使实验更符合设计要求,因此通过提高样品进样速度。本次实验中,先将样品进样速度调达设计速度的 3.1 倍,在 2 min 内达到设计的染毒浓度,再恢复到设计的样品进样速度染毒。染毒浓度的计算公式如下: $c = m/a(1 - e^{-at/V})$,其中 m 为每分钟输入的受检物量 (mg/min); a 为每分钟输入的空气容积 (m³/min); V 为染毒柜容积 (m³); t 为染毒时间 (min); c 为染毒浓度 (mg/m³)^[5]。

有资料表明,高挥发浓度 DMSO 可能会导致动物头痛、晕眩和镇静,因此急性吸入试验中试验组的大鼠才会出现体重增长缓慢。但在急性吸入试验过程中,大鼠并未见到明显的中毒症状,原因应该是试验设计的浓度未达到出现中毒症状的阈浓度。

参考文献

[1] 汪多仁. 农药中间体二甲基亚砷生产现状与市场展望 [J]. 农药市场信息, 2008(15): 25-25.
 [2] 中华人民共和国卫生部. 化学品毒性鉴定技术规范 [S]. 2005 6.
 [3] 国家环境保护总局. 化学品测试方法 [M]. 北京: 中国环境科学出版社, 2004: 467-472.
 [4] OECD guideline for testing of chemicals, 403: Acute inhalation toxicity.
 [5] 李寿祺. 毒理学原理与方法 (第二版) [M]. 成都: 四川大学出版社, 2003: 302-312.

(收稿日期: 2010-01-18)