文章编号: 1001-0580(2008)01-0072-02 中图分类号: R 174+ 文献标志码: A 【实验研究】

芥子气对雄性大鼠生殖毒性影响*

裴丽鹏[1],尚丽新[2],张黎明[3],徐黎明[2],陈静[1]

摘 要: 目的 探讨芥子气对雄性大鼠生殖毒性的影响。**方法** 雄性 SD 大鼠 40 只,芥子气染毒后存活的大鼠与正常雌性大鼠交配,其子代雄性大鼠与正常雌性大鼠交配,交配后处死雄性大鼠,取其附睾,检测精子数量,精子存活率,精子畸形率。同时记录大鼠的交配时间,产仔数量,仔鼠死亡率及仔鼠性别。**结果** 染毒后存活的大鼠交配时间明显长于对照组,其精子数量明显减少,精子存活率降低,畸形率升高;子一代大鼠数量及存活率均明显低于正常对照组,其精子数量未见明显异常,精子存活率降低,畸形率明显高:子二代大鼠数量未见明显异常,死亡率明显高于对照组。2 代仔鼠与对照组性别比较,性别差异无统计学意义。**结论** 芥子气对雄性大鼠的生殖功能有严重损伤,这种损害是长期的,并可传代。

关键词: 大鼠;生殖毒性:芥子气

Effects of mustard gas on reproductive toxicity in male rats *PEI Li-peng, SHANG Li-xin, ZHANG Li-ming, et al. Obstetrics - gynatics Department, No. 202 Hospital of Peoples Liberation Army (Shenyang 110003, China)*

Abstract: Objective To evaluate the effects of mustard gas on reproductive toxicity to male rats. **Methods** 40 SD male rats were injected with mustard gas. After they recovered they mated with normal female rats and their male babies also with normal female rats. Then their epididym were obtained to detect number, survival rate of sperm. To write down the time of mating, number, mortality and gender of baby rats. **Results** The time of mating in male rats were magnificantly longer than control group, number of sperm was less. Surviving rate was lower and malformation rate was higher. The number and survival rate were significant lower than control group in the first filial generation and the number of sperm was not significantly different. Surviving rate was lower and malformation rate was higher. The number of the second filial generaton was not significantly different compared with control group, but mortility were significantly higher. Gender was not significantly different. **Conclusion** Damage of mustard gas on male rats' reproductive system was serious and long - time effect can go down to the future generation.

Key words: rat; reproductive toxicity; mustard gas

中国公共卫生 CPH

芥子气是一种糜烂性毒剂,被称为毒剂之王。由于芥子气合成简单,操作技术含量低,恐怖分子将其视为有效的作案工具,对世界和平和安全构成严重威胁。因其对生物大分子的特异作用,决定其必然对增殖旺盛的组织产生更加严重的损伤[1,2]而生殖细胞是增殖迅速的组织之一,也必将受其毒性作用而损伤。以往对生殖系统的毒性作用研究较少,本文通过观察芥子气对雄性大鼠生殖系统的损伤,为进一步探讨芥子气的致病机制提供依据。

1 材料与方法

1.1 材料 雄性 SD 大鼠 40 只(第二军医大学实验动物中心);体重 200～300 g,芥子气(第二军医大学海军医学系防化教研室);放免试剂盒(上海麦莎生物科技有限公司)。

1.2 动物分组及染毒 动物常规适应性饲养 1 周后,将大鼠分为正常组和中毒组,芥子气纯度(97 %,比重为 1:27)用冰点法测定,临用前丙二醇稀释成 0.12 %(w/v)溶液,中毒组背部皮下注射芥子气 5 mg/(kg·bw)为半数致死剂量(LD_{50}),对照组注射等量丙二醇。

1.3 检测指标与方法

1.3.1 大鼠传代 雄性大鼠染毒后不予治疗,待存活大鼠基本恢复正常状态时(观察食欲、活动状态、腹泻情况均恢复到染毒前)与健康成年雌性大鼠 1:1 合笼,对照组大鼠也同时与健康成年大鼠合笼,以检测到阴栓为交配成功。待分娩时记录分娩幼鼠数量及性别比例。将存活子一代大鼠常规饲养 12 周后,挑选其中雄性大鼠与正常大鼠合笼,记录交配时间,观察其分娩仔鼠数量及性别比例。

1.3.2 附睾精子检查 取合笼后雄性大鼠一侧附睾尾部剪碎,放入 30 ml 生理盐水中,37 ℃水浴 15 min,4 层擦镜纸过滤后备用,然后进行以下检查:(1)精子计数:取摇匀的滤液滴入白血细胞计数板计数($\times 10^6$ 个/ml),。(2)精子存活率:滤液用 1 %的伊红 Y(10 g/L)和 10 %苯胺黑(100 g/L)染色制片,在光镜下计数 500 个精子中的存活率(死精子为红色,活精子不着色)。(3)精子形态:取精子滤液涂片,甲醇固定,用 2 %伊红 Y(20 g/L)染色 12 h,高倍镜下观察 500 个精子的形态,计数精子畸形畸形率。

1.4 统计分析 采用 SPSS 软件进行分析。

2 结 果

2.1 染毒后存活的雄性大鼠及子一代雄性大鼠交配时间和产仔数量(表 1) 大鼠染毒后恢复的大鼠交配时间明显长于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。子一代交配时间与对照组比较有下降趋势,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。子一代仔鼠数量及存活率均明显低于正常对照组($P < 0.05$)。子二代仔鼠数量及存活率与正常对照组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。2 代仔鼠性别差异无统计学意义($P > 0.05$)

2.2 附睾精子数量及活动力检查(表 2) 染毒组精子数量及成活率均明显低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.01$);精子畸形率明显高于对照组,差异有统谢学意义($P < 0.05$)。

*基金项目: 全军"十五"面上课题(04MA037)
作者单位: 1. 中国人民解放军第 202 医院妇产科,沈阳 110003;
2. 北京军区总医院妇产科; 3. 第二军医大学海医系防化教研室
作者简介: 裴丽鹏(1980 -),女,辽宁阜新人,医师,硕士,研究方向:围产医学。
通讯作者: 尚丽新

染毒后存活的雄鼠所产子一代雄鼠的数量及存活率与对照组比较,差异无统计意义($P > 0.05$),精子畸形率明显高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.01$)

表 1　大鼠交配时间及仔鼠一般情况($\bar{x} \pm s$)

组　别	交配时间 (d)	仔鼠数量 (只)	仔鼠死亡率 (%)	性别比例 (雄:雌)
对照组	2.5 ±1.6 **	122	4.1 ±0.36 **	62:60
染毒组	4.3 ±1.5 **	79	55.7 ±2.13 **	40:39
子一代	2.8 ±0.9	96	10.6 ±1.36 **	50:46

注:与对照组比较,** $P < 0.01$。

表 2　大鼠精子检查结果($\bar{x} \pm s$)

组　别	精子数量($\times 10^7$/ml)	存活率(%)	畸形率(%)
对照组	52.06 ±10.24	76.45 ±2.56	2.1 ±0.5
染毒组	33.56 ±5.78 **	43.56 ±7.49 **	4.3 ±1.2 **
子一代	50.86 ±10.23	74.36 ±10.68	10.6 ±2.3 **

注:与对照组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$。

3　讨　论

实验证明[3],芥子气对生殖的损害主要是对雄性生殖系统。本实验发现,染毒后大鼠附睾中精子数量及成活率均显著低于对照组,染毒后存活的雄性大鼠后代中雄性子一代的精子数量及成活率与对照组比较差异无统计学意义。精子畸形率在染毒组及其子代雄鼠中均显著高于对照组。染毒组大鼠生殖细胞的主要损害主要表现在精子数量的减少和活动能力的下降,子一代主要表现在精子畸形的增加,以短尾畸形为主。精子尾部是精子运动的动力,短尾必将影响精子的运动导致生殖能力下降。在传代实验中可以看出,芥子气染毒的雄性大鼠恢复正常后。其与雌性大鼠的交配时间明显延长,仔鼠的数量减少而死亡率却显著升高。说明芥子气染毒后大鼠生殖细胞的质量发生了根本的改变,造成下一代数量及死亡率的改变。人类发育异常估计有 20 %～30 %是由生殖细胞异常引起的,芥子气就是这样一类作用于核酸等生物大分子的物质,对增殖旺盛的生殖细胞必然产生毒性作用。其作用严重时即表现为胚亡或者胎儿期死亡,而作用轻微时可能表现为某些组织器官的发育异常。本实验中染毒大鼠受芥子气的毒性作用导致其本身精子数量的减少,交配时间的延长及畸形的增加,势必引起其生殖能力的改变,所繁殖的子一代大鼠死亡率升高。而存活的子一代雄性大鼠即表现为精子畸形率的增加,同时其交配时间也相应长于正常对照组,所繁殖子二代大鼠的死亡率也相应升高。所有的繁殖过程中的大鼠性别差异无统计学意义,以上实验结果均说明芥子气对雄性大鼠的生殖功能有严重的损伤,并且因其损害的是生殖细胞,所以这种损害是长远的,并可传代。

参考文献

[1] Smith WJ, Gross CL. Sulfur mustard medical countermeasuures in a nuclear environment[J]. Mil Med, 2002, 167(2Suppl): 101 - 102.

[2] Kisby GE, Springer N, Spencer PS. Invitro neurotoxic and DNA - damaging properties of nitrogen mustard[J]. J Appl Toxical, 2002, 20(Suppl I): S35 - S41.

[3] 蔡芸,马骞,张黎明,等,芥子气中毒对家犬生殖系统的影响[J]. 中国公共卫生, 2004, 20(6): 664 - 665.

收稿日期: 2007-04-29　(郑新编辑　李贵福校对)

文章编号: 1001-0580(2008)01-0073-02　中图分类号: R 394.1+　文献标志码: A　【论　著】

大肠癌患者生存时间影响因素分析 *

黄甜,聂绍发,柳巍,何晶晶,魏晟

摘　要: **目的**　探讨大肠癌患者生存时间的影响因素。**方法**　收集 118 例经病理学确诊、临床和随访资料完整的大肠癌患者资料,运用寿命表法估计生存率并使用 Log - Rank 检验进行比较。采用 Cox 比例风险回归模型进行因素的筛选和评价。**结果**　大肠癌患者 1,3,5 年生存率分别为 83 %,71 %,67 %。Log - Rank 检验结果显示,国际肿瘤分期标准(TNM)分期结果、淋巴结有无转移和治疗方式与大肠癌患者生存时间相关。Cox 比例风险回归模型筛选结果表明,年龄、治疗方式和 TNM 分期的结果对大肠癌患者生存时间有显著影响。**结论**　TNM 分期结果的是影响大肠癌患者预后的重要影响因素,在大肠癌患者的治疗中应充分考虑到这一因素。

关键词: 大肠癌;临床病理因素;生存时间

Analysis on influencing factors of survival time of colorectal cancer　*HUANG Tian, NIE Shao - fa, LIU Wei, et al. Department of Epidemiology, School of Public Health, Tongji Medical College of Huazhong University of Science and Technology (Wuhan 430030, China)*

Abstract: **Objective**　To explore the influence of clinicopathological factors on survival time of colorectal cancer, and to provide evidence for judging prognosis and choosing therapy method. **Methods**　118 cases with colorectal cancer were selected to study. Life table method was used to calculate survival rate. Log - rank test and proportional - hazards regression model (Cox model) were used to do univariate and multivariate analysis. **Results**　The study showed that over - all survival rates were 83 % at 1 year, 71 % at 3 years and 67 % at 5 years. The result of multivariate Cox model analysis showed that the age,

*基金项目: 国家自然科学基金(30571598)
作者单位: 华中科技大学同济医学院公共卫生学院流行病学与卫生统计学系,武汉 430030
作者简介: 黄甜(1982 -),女,云南个旧人,硕士在读,研究方向:慢性病流行病学研究。
通讯作者: 魏晟