

六价铬经口摄入的动物慢性毒性实验研究

赵振新 李少群 牛冠明

余贵英 宋宏 潘晓莉

(环境卫生教研室)

指导者 陈成章

提要 本文是“地面水六价铬卫生标准研制”课题中的实验研究报告之一。在本实验中观察到：实验动物——Wistar 纯种大白鼠经口摄入含六价铬的饮水60天，低剂量组（ $0.37\text{mgCr}^{+6}/\text{L}$ ），体重增长明显快于对照组（ $P < 0.05$ ），180天时，高剂量组（ $37.78\text{mgCr}^{+6}/\text{L}$ ）SGPT、尿中溶菌酶含量显著增高，其中尿溶菌酶尚与剂量成明显正相关。但未发现血液常规、IgG、NPN、 ^{131}I -马尿酸血液廓清排泄试验及主要器官组织病理学检查等指标有明显的异常改变。

关键词 六价铬 饮用水 慢性毒作用

铬及其化合物在工业上和日常生活用品中有极广泛的用途，进入环境的途径也很多，人们接触铬及其化合物也就极为频繁。因此，对其毒性的研究早就受到关注，文献报道也不少。但大都是有关呼吸道或经皮肤的毒性资料，有关经口的、尤其是通过饮水摄入的毒性资料，报道则较少。为了解水中六价铬经口摄入的毒性，为修订我国地面水中六价铬的最高容许浓度提供依据，我们进行了本次实验研究。

材料与方 法

1. 试剂 重铬酸钾($\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ 分析纯)

2. 试验动物 wistar纯种大白鼠，体重70~90克，每组12只，雌、雄各半。

3. 剂量分组 设一个对照组及三个剂量组： $0.37\text{mgCr}^{+6}/\text{L}$ 、 $8.41\text{mgCr}^{+6}/\text{L}$ 、 $37.78\text{mgCr}^{+6}/\text{L}$ （根据饮水量计算，分别相当于 $\frac{1}{1000}\text{LD}_{50}$ 、

$\frac{1}{50}\text{LD}_{50}$ 及 $\frac{1}{10}\text{LD}_{50}$ ）。

4. 染毒方法 实验组饮以自来水稀释的不同浓度之含铬水，对照组饮自来水，每天记录饮水量，实验时间180天，

结果与分析

1. 体重变化 为了解六价铬对生长发育之影响，每周空腹称体重一次，以观察各组体重增长情况，其生长曲线如图1。

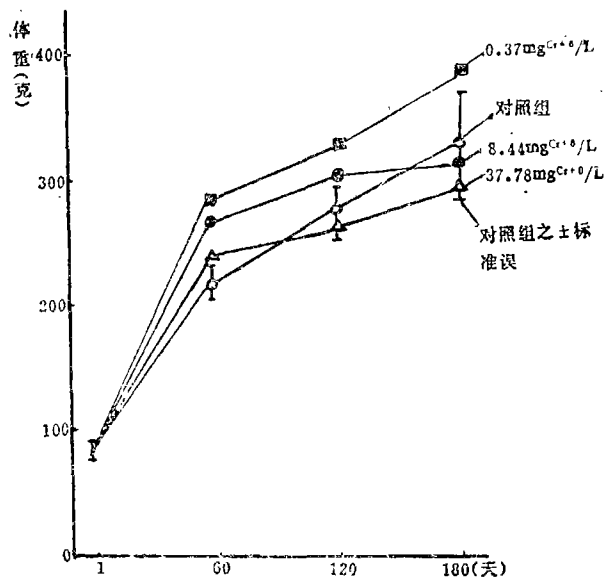


图 各剂量组大白鼠的生长曲线

从图可看出，各实验组大白鼠之体重增长均较对照组快。染毒至60天时即十分明显，其中以低剂量组（ $0.37\text{mgCr}^{+6}/\text{L}$ ）的体重增长最快，

而且持续至实验结束。经统计，与其他各组有显著差异($P < 0.05$)。

2. 血清谷丙转氨酶(SGPT)、胆固醇及非白蛋白(NPN)和血清IgG的变化

表1 SGPT、胆固醇、NPN及IgG测定结果

组别	SGPT ($\mu\%$)	胆固醇 (mg%)	NPN (mg%)	IgG (mg/ml)
对照组	166.20(57.17)	44.09(16.50)	131.60(46.58)	13.80(2.90)
n	10	10	10	10
0.37mg Cr+6/L	191.43(103.84)	35.93(33.04)	105.86(84.52)	13.77(5.23)
n	7	7	7	7
8.44mg Cr+6/L	138.18(101.42)	19.18(26.94)	123.61(101.62)	15.33(5.82)
n	11	11	11	11
37.78mg Cr+6/L	276.67(152.19)	24.62(40.31)	141.67(149.34)	14.73(9.22)
n	6	6	6	6
F	5.3403	4.5161	0.4219	0.3912
P	<0.01	0.01	>0.05	>0.05

注：n为例数，括号内数字为标准差，下同。

从表1可看出，SGPT随剂量的增加而有升高趋势，而胆固醇有降低趋势，而且各剂量组间差异有显著性(F值分别为5.34和4.52，P分别为<0.01与等于0.01)，各实验组与对照组亦有极显著差异(Q值均>5.4348，P值均<0.01)，但无线性剂量反应关系(r分别为0.905和-0.56，P>0.05)。NPN及IgG则各组间无显著差异。

3. 尿溶菌酶变化

于染毒前和染毒60天、120天、180天各组分别收集尿液，过滤后测定溶菌酶含量，结果见表2。

很明显，染毒前各组尿溶菌酶含量无显著性差异。在染毒60天、120天及180天时，各组尿溶菌酶含量均有随染毒剂量增高而升高的趋势，但无明显的线性剂量反应关系。37.78mg^{Cr+6}/L组在120天时有一高峰，后虽有下降，但直至180天时，含量仍高于染毒前。8.44mg^{Cr+6}/L组，在120天时也见升高，但180天时已下降至染毒前的水平。经相关分析，染毒60天、120天及180天，尿溶菌酶含量与染毒剂量间均呈明显正相关，说明尿溶菌酶含量有随染毒剂量增高而上升的趋势，并有明显的线性剂量反应

颈动脉放血，分离血清测SGPT(金氏法)、胆固醇(单一比色法)IgG(单向琼脂扩散法)及NPN(纳氏比色法)，以便了解六价铬对肝、肾及免疫功能的影响。检测结果如表1。

关系。

4. 各主要脏器含铬量及其与染毒剂量相关分析与回归方程 (见表3)

我们先前所做的蓄积试验已证实六价铬有中等蓄积作用。表3显示各脏器含铬量有随剂量增加而增高的趋势，并且各组间有显著差异。不同剂量组各脏器之含铬量顺序为：37.78mg^{Cr+6}/L组，脾>肾>肝>骨>肺；8.44mg^{Cr+6}/L组，肾>骨>脾>肝>肺；0.37mg^{Cr+6}/L组，骨>肝>肾，肺与脾则未检出。除肺外，各脏器的含铬量(总铬——原子吸收光谱法)与剂量呈正相关，并有线性剂量反应关系，各组间差异亦有非常显著意义。

5. 组织病理学检查

各组大白鼠的心、肝、脾、肺、肾常规组织学检查和髓元与脂肪组织化学检查，均未发现有明显的异常变化。最高剂量组(37.78mg^{Cr+6}/L)亦然。

6. 其他指标

如红细胞，白血球，血红蛋白，于染毒60天、120天及180天作检测，均未发现有明显的改变；脏器系数(各脏器重与体重之比)各组间亦无明显差异；¹³¹I—马尿酸血液廓清排泄试验，亦未发现明显异常。

表2 各组尿溶菌酶含量及其与剂量的回归相关分析

组 别	时 间			
	染 毒 前	60 天	120 天	180 天
对 照 组	16.25(7.40)	13.95(4.51)	10.53(2.11)	11.35(3.21)
n	4	4	4	4
0.37mg Cr+6/L	11.17(10.62)	9.33(4.68)	10.63(3.11)	13.8 (3.68)
n	3	4	4	4
8.44mg Cr+6/L	16.70(15.68)	15(6.56)	21.50(11.13)	11.85(3.76)
n	3	4	4	4
37.78mg Cr+6/L	11.13(13.25)	58.38(37.68)	212.5(107.70)	48.33(17.67)
n	4	4	4	3
F	0.6299	5.9243	13.601	18.3441
P	>0.05	<0.05	<0.01	<0.01
回归方程(相 关分析)		$\hat{Y} = 9.4631 + 1.2642x$ ($r = 0.7606, P < 0.01$)	$\hat{Y} = -0.0733 + 5.4828x$ ($r = 0.8666, P < 0.01$)	$\hat{Y} = 9.9461 + 0.9679x$ ($r = 0.8796, P < 0.01$)

注：溶菌酶含量单位：μg/ml

表3 各组脏器含铬量及其与剂量相关分析与回归方程

组 别	各 脏 器 含 铬 量 (mg/kg)				
	肺	肾	脾	肝	骨
对 照 组	0	0	0	0.09(0.11)	0.09(0.28)
n	10	10	10	10	10
0.37mg Cr+6/L	0	0.21(0.55)	0	0.22(0.21)	0.46(0.47)
n	10	7	7	7	7
8.44mg Cr+6/L	0.84(0.44)	6.55(1.58)	3.63(1.21)	2.73(0.77)	3.85(1.25)
n	11	11	11	11	11
37.78mg Cr+6/L	2.06(0.80)	19.05(5.11)	19.77(10.95)	18.27(11.75)	14.35(3.62)
n	6	6	6	6	6
F	61.2399	123.3544	29.1846	21.6221	135.20
P	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
回 归 方 程 (相关分析)	$\hat{Y} = 0.1215 + 0.0541x$ ($r = 0.9012, P < 0.01$)	$\hat{Y} = 0.7883 + 0.4999x$ ($r = 0.9501, P < 0.01$)	$\hat{Y} = -0.3266 + 0.5267x$ ($r = 0.862, P < 0.01$)	$\hat{Y} = -0.4106 + 0.4843x$ ($r = 0.8228, P < 0.01$)	$\hat{Y} = 0.3519 + 0.3741x$ ($r = 0.9638, P < 0.01$)

讨 论

本试验中，给受试大白鼠投以高达37.78 mg^{Cr+6}/L的剂量180天，未发现对其生长发育、血液常规、IgG含量及I¹³¹-马尿酸血液廓清排泄试验等有明显的不良影响，这与文献报道较为一致^[1,2]。

李珏声等^[3]用同位素方法在小鼠体内验证六价铬经消化道吸收后主要分布在脾、肾、肝、骨等脏器，本实验结果与此近似。

Tandon 等^[4]用2mg/kg的K₂Cr₂O₇投与家兔(ip)三周后，观察到肝脏中心静脉和窦状毛细管显著扩张和充血。尚有资料报道^[5]，每天给家兔灌20ml含0.5mg^{Cr+6}/L的水184天，肝脏出现中毒性坏死等损害。本实验染毒至180天，发现37.78mg^{Cr+6}/L组大白鼠SGPT显著高于对照组，血清胆固醇则有随剂量增加而下降趋势，亦提示肝脏可能受损。

尿溶菌酶无论是染毒60天或180天，其含量均与染毒剂量呈明显正相关，但与染毒时间

长短则无明显相关性。有资料报道^[6]，六价铬灌胃给药，可以引起免疫系统功能的改变，但本实验中，多次检测，未发现 IgG 有明显改变结合其他指标分析，我们认为尿溶菌酶含量的增高，可能与肾的某种损害有关，这尚需进一步研究。

低剂量(0.37mg^{Cr+6}/L)对大白鼠生长发育有促进作用。可能是低剂量的六价铬对机体未造成不良影响，反因在饮水中的六价铬可能有一部分转化为三价^[7]，Schwarz等研究发现，在大鼠体内三价铬离子是葡萄糖利用的“葡萄糖耐量因子”的一个有效组分，对糖代谢有很强的促进作用，并认为三价铬是人体营养必需元素^[8]。

综上所述，染毒至180天，只发现37.78mg^{Cr+6}/L组大白鼠之SGPT，胆固醇及尿溶菌酶含量有一定改变，而低剂量对生长发育有促进作用。

(黄诺瑜、蔡承铿、梁秉常、王家球及广东省卫生防疫站杜达安参与部分工作，特此致谢)

参 考 文 献

- [1] 蔡宏道主编。《环境污染与卫生监测》1981，北京：人民卫生出版社，68页。
- [2] Anwar RA, et al. Chronic Toxicity Studies II. Chronic Toxicity of Cadmium and Chromium in Dogs. Arch Environ Health 1961; 3:456.
- [3] 李国声，等。铬的毒理学研究。青医学报 1979; 2:5。
- [4] Tandon SK, et al, Comparative Toxicity of Trivalent and Hexavalent Chromium. Alterations in Blood and Liver. Environ Res. 1978; 15(1):90.
- [5] 《中国医学百科全书》(毒理学)，1982，上海科学技术出版社 P74。
- [6] Water MD, et al, (edited) Short-term Bioassays in the Analysis of Complex Environmental Mixtures. II. Environ. Science Research. 1980, vol.22, Plenum Press.
- [7] 上海第一医学院主编，《食品毒理学》1978，北京：人民卫生出版社 P292。
- [8] Hambidge KM. (范文询译)人体铬的营养。国外医学(卫生分册)，1975，3:146。

Study on Chronic Effects of Hexavalent Chromium via Oral in Rats

Zhao Zhenxin Li Shaoqun Niu Guanming
 Yu Guiying Song Hong Pan Xiaoli
 Supervisor: Chen Chengzhang
 (Department of Environmental Health)

Abstract

The purpose of this study was to observe the chronic toxic effects of Cr⁺⁶ in drinking water in Wistar rats. The concentrations of Cr⁺⁶ was 0.37mg/l, 8.44mg/l, 37.78mg/l respectively. This experiment lasted for 180 days. The rate of growth and development of the group at 0.37 mg/l was faster than that of control group. But serum SGPT, cholesterol, IgG, NPN, pathological examinations, etc. showed no significant difference between the experimental groups and control group. SGPT and lysosome in urine of the group of 37.78mg/l alone were higher significantly than that of control group. Lysosome level in urine with increase of dosage presented linear positive correlationship.

Key words: Hexavalent chromium Chronic effect Drinking water