

核率的影响

TMTD 各剂量组经过二次灌胃后,不论 12h 或 24h 取材,骨髓 PCE 的微核率均明显升高,24h 取材时,于 900mg/kg 体重剂量组,微核率为 $23.00 \pm 4.08\%$ 达到高峰,呈明显剂量反应关系 ($r = 0.85, p < 0.01$); 而 PCE 与 NCE 的比值,则随 TMTD 作用剂量增加而明显降低 ($r = -0.78, P < 0.01$),于 1200mg/kg 体重剂量组 PCE 与 NCE 的比值降至 0.37,出现动物死亡, PCE 的微核率亦随之下降,表明 TMTD 对细胞的毒性抑

制作用。结果见表 1。

2. TMTD 腹腔注射对小鼠骨髓 PCE 微核率的影响

TMTD 二甲亚砷溶液一次腹腔注射后 24h,于 28mg/kg 体重组, PCE 微核率开始升高,于 56mg/kg 体重组微核率达到高峰 ($10.00 \pm 0.58\%$),呈明显的剂量反应关系 ($r = 0.939, p < 0.01$)。以后随 TMTD 作用剂量增加, PCE 与 NCE 的比值降低 ($r = -0.66, p < 0.01$) 微核率也随之减少,结果见表 2。

表 1 TMTD 灌胃试验对小鼠骨髓 PCE 微核率检测结果

组 别	剂 量 (mg/kg)	取样时间 (h)	动物数 (只)	检查 PCE 数 (只)	PCE 微核率(%) $\bar{X} \pm S\bar{X}$	PCE/NCE $\bar{X} \pm S\bar{X}$
TMTD+ 2%cmc 水溶液	300	12	4	4000	4.50±0.50*	0.79±0.10
		24	4	4000	5.75±1.54*	0.72±0.01
	600	12	4	4000	6.50±0.87*	0.68±0.12
		24	4	4000	8.50±2.02*	0.67±0.01
	900	12	4	4000	11.50±1.04*	0.65±0.11
		24	4	4000	23.00±4.08*	0.54±0.03
	1200	12	4	4000	17.50±2.32*	0.33±0.16
		24	3(一只死亡)	3000	13.00±2.00*	0.37±0.04
0	24	7	7000	1.00±0.37	0.93±0.08	
	1.75	24	8	8000	20.50±2.44*	0.76±0.04
丝裂霉素 c						

* 与 2%CMC (羧甲基纤维素)水溶液对照组比较, $p < 0.01$

表 2 腹腔注射不同剂量 TMTD 对小鼠骨髓 PCE 微核率检测结果

组 别	剂 量 (mg/kg)	动物数 (只)	检查 PCE 数 (只)	PCE微核率(%) $\bar{X} \pm S\bar{X}$	PCE/NCE $\bar{X} \pm S\bar{X}$
TMTD + DMSO	14.0	4	4000	1.75 ± 0.25	0.49 ± 0.09
	18.7	4	4000	$2.50 \pm 0.29^*$	0.49 ± 0.03
	28.0	4	4000	$3.75 \pm 0.48^{**}$	0.57 ± 0.04
	56.0	4	4000	$10.00 \pm 0.58^{**}$	0.55 ± 0.14
	70.0	4	4000	$8.50 \pm 0.95^{**}$	0.50 ± 0.06
	93.3	4	4000	$5.75 \pm 1.54^{**}$	0.32 ± 0.16
	140.0	4	4000	$5.50 \pm 1.32^{**}$	0.21 ± 0.02
	0	6	6000	1.17 ± 0.38	0.94 ± 0.03
空白对照		7	7000	1.00 ± 0.38	0.97 ± 0.08
丝裂霉素 C	2.0	6	6000	$111.83 \pm 9.11^{**}$	0.45 ± 0.08

与空白对照组比较 * $p = 0.05$; ** $p < 0.01$

取 TMTD 诱发小鼠骨髓 PCE 最高微核率的实验剂量 56mg/kg 体重,一次腹腔注

射后不同时间取样,微核率于 12h 升高,24h 达到高峰,以后随采样时间延长而下降,60h

内微核率均显著高于阴性对照。不同采样时间的微核率与时间反应曲线见图 1。

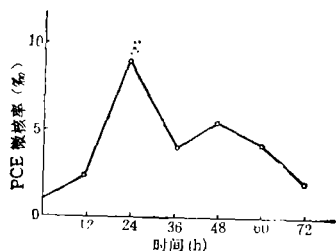
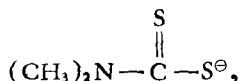


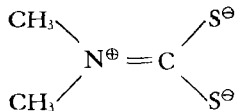
图 1 TMTD 一次腹腔注射后 PCE 微核率的反应曲线

讨 论

TMTD 在酸性条件下极不稳定, 易分解形成二甲氨基二硫代甲酸负离子



并由于分子结构中 $-\text{CH}_3$ 的 δ 电子共轭效应, 促进了 N 原子上的 p 电子与 $\text{N}=\text{S}$ 基的 $p\pi$ -共轭效应, 有利于



的形成^[6]。后者在亚硝酸盐存在下, 可以形成二甲基亚硝胺 (DMNA)。DMNA 可引起骨髓 PCE 微核率边缘状态的升高^[7]。为排除 TMTD 进入胃中可能形成二甲基亚硝胺对骨髓试验的干扰, 故在采用灌胃方法的同时, 并用腹腔注射方法进行骨髓 PCE 微核试验的观察。两种实验途径引起 PCE 微核率一致明显升高的实验结果, 证明 TMTD 本身所具有的对染色体的遗传损伤作用, 与最近 Fernando 与 Paschin 所报道的结果相符^[8]。

凡引起染色体断裂或使染色体和纺锤体连接遭受破坏的毒剂, 均可应用微核试验得到检测。TMTD 对骨髓 PCE 微核试验的阳

性结果, 只表明 TMTD 对染色体所产生的损伤还不能断定属那类毒剂。此外 Fernando (1982) 通过 TMTD 处理 CHO 细胞, 以及 Upshall 等 (1981) 应用构巢曲霉对 TMTD 作用的研究, 还发现 TMTD 对细胞分裂周期有明显影响^[9,10], 因此 TMTD 的杀菌作用可能兼有上述两种作用的效应。所发现的 PCE 与 NCE 的比值明显下降, 也说明 TMTD 对骨髓增殖期细胞有强烈的抑制作用。高桥 (1983) 报道的 TMTD 能抑制 F_{344} 大鼠自发白血病的发生, 是否也可以用上述机制来解释。

在预报可能致癌危险性的短期诱变筛选试验中, 小鼠骨髓微核试验已列为国际上确认的标准试验, 如果将其与 Ames 试验相结合, 可以得到较为满意的预报结果。但 TMTD 在上述两种试验中所预报的可能潜在致癌危险性, 迄今尚未能在动物致癌试验中得到验证^[11,12]。这一矛盾现象可能与某些抗癌药物的作用相类似, 将有待进一步研究。鉴于 TMTD 同时存在致突变与致畸 (详见另文) 效应, 因此在获得可信的流行病学与动物致癌试验证据之前, 对 TMTD 的生产与使用必须加强监护与管理。

参 考 文 献

- [1] Hedenstedt, A. et al., *Mut. Res.*, **68**, 313 (1979).
- [2] Zdzenieka, M. et al., *Mut. Res.*, **68**, 9 (1979).
- [3] 犹学筠等, *环境科学*, **3**(6), 39 (1982).
- [4] Lijinsky, W., *J. Toxicol. Environ. Health*, **13**, 609 (1984).
- [5] 胡永宁等, *肿瘤*, (5), 56 (1985).
- [6] 郭奇珍, *有机硫杀菌剂*, 106 页, 农业出版社, 北京, 1964 年.
- [7] Fumero, S. et al., *Mut. Res.*, **91**, 71 (1981).
- [8] Paschin, Yu V. et al., *Ed. Chem. Toxic.*, **123**, 373 (1985).
- [9] Fernando, N. et al., *Mut. Res.*, **105**, 409 (1982).
- [10] Upshall, A. et al., *Mut. Res.*, **89**, 297 (1981).
- [11] IARC Monographs, *International Agency for Research on Cancer*, Vol. 28, p. 151, IARC, Lyon, 1982.