

有机锡化合物急性暴露对家兔血压的影响

吕良炬, 赵 扬, 张纪亮, 王重刚

(厦门大学生命科学学院, 福建 厦门 361005)

摘要: 采用聚乙二醇 400 作为溶剂, 对家兔分别进行 0.03、0.3、3 mg/kg 三丁基锡和三甲基锡的急性注射实验, 观察到三丁基锡和三甲基锡导致家兔的心率和动脉血压产生剂量依赖性的下降, 其变化与注射乙酰胆碱相似. 与溶剂对照组相比, TBT 最高剂量组血压下降了 16.29%, 心率下降了 6.70%. TMT 最高剂量组血压下降了 19.86%, 心率下降了 8.46%. 该结果提示三丁基锡和三甲基锡可能通过乙酰胆碱受体途径产生降压效应.

关键词: 三丁基锡; 三甲基锡; 家兔; 血压

中图分类号: Q 365.1

文献标识码: A

文章编号: 0438-0479(2008)02-0291-03

有机锡(organotins)化合物, 广泛应用于工业、农业、交通和卫生等部门. 有机锡是一种毒性很强的物质, 它在驱除或杀灭污着生物(fouling organisms)的同时, 也对非目标生物构成威胁. 近年来报道, 三丁基锡(tributyltin, TBT)除了具有急性毒性外, 还具有遗传毒性、免疫毒性和环境内分泌干扰毒性^[1-2]. 人类活动导致空气、饮用水、食物和生活用品中广泛存在各种有机锡化合物, 在人们日常的食品如肉类、鱼和牛奶中都检测到 TBT 的存在^[3-4]. 因此, 人体普遍暴露于这些污染物中. 除皮肤吸收和肺部吸收外, 人体主要通过膳食途径暴露于有机锡化合物^[5]. 日本 Shiga 辖区, 1991 年该地人口平均每天吸收的 TBT 和三苯基锡(triphenyltin, TPT)量分别为 6.9、5.4 μg , 1992 年分别为 6.7、1.3 μg , 据估计日本人每天通过饮食摄入的 TBT 在 2.2~6.9 μg 之间^[6].

有机锡化合物急性中毒涉及多系统, 其中以神经系统和心血管系统损害为主要表现, 实验室检查结果以低钾血症、代谢性酸中毒、肝功能损害、脑电图异常和窦性心动过缓为主^[7]. 有机锡化合物急性中毒患者均出现低血钾并多伴有心电图异常^[8]. Mizuhashi 等对 TBT 的药理性质进行了研究, 结果说明 TBT 在哺乳类器官中具有多种药理性质^[9]. 本实验通过急性暴露, 观察有机锡化合物对家兔心血管活动的影响, 进一步了解有机锡的毒性效应和作用途径.

1 材料和方法

收稿日期: 2007-02-01

基金项目: 福建省自然科学基金(2006J0147)资助

E-mail: lulj@xmu.edu.cn

1.1 试 剂

氯化三丁基锡(tributyltin chloride)和氯化三甲基锡(trimethyltin chloride, TMT)为 Fluka 公司产品, 纯度大于 97%. 其余试剂均为国产分析纯.

1.2 方法和步骤

参照 Mizuhashi 等^[9]的方法, 三丁基锡、三甲基锡分别用聚乙二醇 400(polyethylene glycol 400)配置成 0.03、0.3、3 mg/mL 的备用液. 家兔用 25% 的氨基甲酸乙酯麻醉, 参照生理学实验方法, 进行气管插管手术和颈动脉插管术, 颈动脉血压用压力换能器转化成电信号输入电脑, 用成都泰盟 BL410 型生物信号处理系统进行记录和分析. 实验时, 每只家兔从耳缘静脉注射有机锡备用液 1 mL/kg, 这样有机锡的实际注射剂量分别为 0.03、0.3、3 mg/kg, 对照组只注射 1 mL/kg 的聚乙二醇 400.

1.3 数据分析

结果用平均值正负标准误差(mean $\pm$ SDE)表示, 数据分析采用 one way ANOVA, 组间多重数据比较采用 Duncan's 法, $p < 0.05$ 被认为有显著差异, $p < 0.01$ 被认为有极显著差异.

2 结果与分析

2.1 对血压的影响

采用聚乙二醇 400 作为溶剂, 从实验中观察到, 聚乙二醇 400 对血压和心率没有显著影响. TBT 和 TMT 分别从家兔耳缘静脉注入体内, 其血压产生一过性下降(图 1), 其变化的过程和记录的曲线与注射乙酰胆碱的相似. 下降的幅度随着注射剂量的增加而增加(图 2). 溶剂对照组为 13.75 ± 0.68 kPa, TBT 最高剂量组为 11.51 ± 0.79 kPa, 下降了 16.29%, TMT

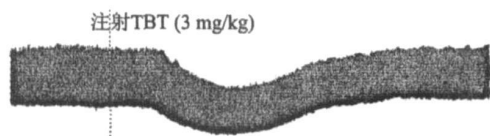


图1 急性注射 3 mg/kg TBT 家兔的血压变化

Fig.1 Change of blood pressure in rabbit acute injected with 3 mg/kg TBT from vein

最高剂量组为 11.38 ± 0.72 kPa, 相对于溶剂对照组的 14.20 ± 0.76 kPa, 下降了 19.86%。TBT-血压的回归方程为: $y = 0.49x^2 - 3.10x + 16.25$ ($R^2 = 0.9211$); TMT-血压回归方程为: $y = -0.90x + 15.06$ ($R^2 = 0.9764$) (y 为血压, x 为 TBT 的剂量)。

2.2 对心率的影响

将每次注射前后的心率变化进行比较, 观察到注射后心率有所下降, 下降的程度随着注射剂量的增加而增加(图 3)。TBT 最高剂量组为 268.00 ± 7.82 次/分, 相对于给药前的 287.25 ± 5.78 次/分, 下降了 6.70%。TMT 最高剂量组为 245.03 ± 9.97 次/分, 相对于给药前的 267.95 ± 11.15 次/分, 下降了 8.46%。TBT-心率的回归方程为: $y = -1.69x^2 + 10.99x - 8.74$ ($R^2 = 0.9512$); TMT-心率回归方程为: $y = -0.71x^2 + 5.55x - 4.39$ ($R^2 = 0.9539$) (y 为心率下降

率, x 为 TBT 的剂量)。

3 讨论

Mizunashi 等通过实验观察到, TBT (0.3 or 1.0 mg/kg) 减弱小肠的推进活动; 诱导雄性 Hartley 豚鼠 (guinea pigs) 气管剂量依赖性地松弛(不能被 β -肾上腺素受体拮抗剂预处理所抑制); TBT 导致大鼠大动脉剂量依赖性地收缩, 在 α -肾上腺素受体拮抗剂存在时, 引起内皮依赖性松弛, 这种松弛能被毒蕈碱受体 (muscarinic receptor) 拮抗剂抑制; 能减弱电刺激大鼠交感神经导致的输精管的收缩反应。这些结果说明 TBT 在哺乳类器官中具有多种药理性质。本实验观察到注射 TBT 或 TMT 导致动脉血压下降, 这种效应以往未见报道。血压很快能恢复到正常水平, 这是因为在体实验中, 机体的反馈调节机制仍然完善, 通过神经调节能够迅速把血压调节到原来的正常水平。注射 TBT 或 TMT 导致动脉血压下降说明心血管系统是有机锡作用的靶器官之一。实验结果显示, 血压变化与注射 (1/10 000) 的乙酰胆碱造成的变化相似 (1/10 000 的乙酰胆碱导致血压下降 17.25%), 而且能导致心率的减慢, 与注射乙酰胆碱的效应相似, 推测这两种有机锡可能通过乙酰胆碱受体途径产生效应, 当然这需要进

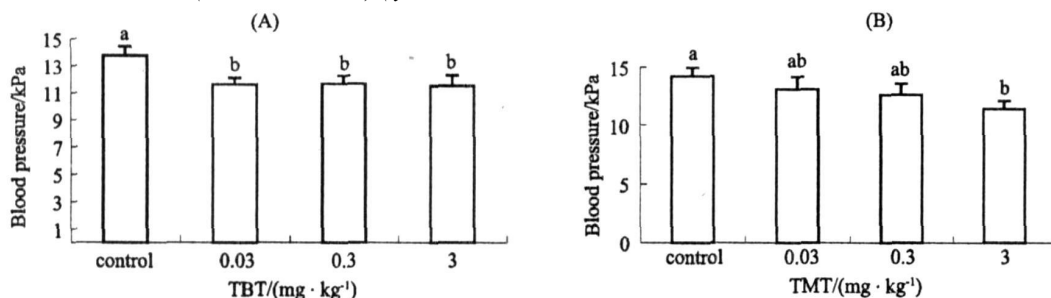


图2 注射三丁基锡(A)和三甲基锡(B)引起的家兔血压变化

$n = 6$, 上标不同字母表示有显著差异 ($p < 0.05$)

Fig.2 Change of blood pressure in rabbit injected with TBT (A) or TMT(B)

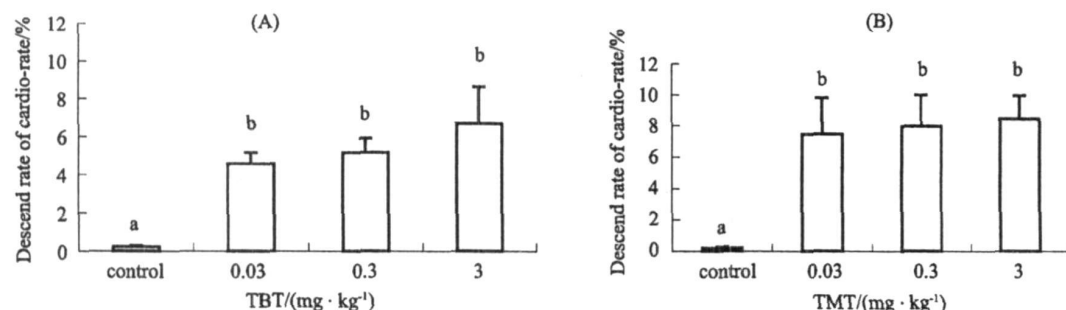


图3 注射三丁基锡(A)和三甲基锡(B)引起的家兔心率变化

$n = 6$, 上标不同字母表示有显著差异 ($p < 0.05$)

Fig.3 Change of heart rate in rabbit injected with TBT (A) or TMT (B)

一步的研究证实. 骆焕荣等^[8]在临床观察到, 有机锡化合物急性中毒患者均出现低血钾并多伴有心电图异常, 并认为根据心脏的电生理特性, 低血钾提高心肌细胞的兴奋性, 因此在低血钾的情况下心率应当是加快的, 或者因异位节律, 引起心律失常, 而不是心率减慢. 出现这种矛盾, 可能是有机锡化合物对循环系统的毒性, 直接作用于心肌细胞, 降低心肌细胞的兴奋性, 这种毒性作用不仅中和了低血钾症导致的心肌细胞兴奋性升高, 而且进一步抑制心肌. 我们的实验结果从一个侧面支持了这一分析, 急性注射有机锡能导致心率下降, 而心率下降也是其血压下降的原因之一. 这也从另一方面说明 TBT 和 TMT 确实具有多种药理性质. 在慢性暴露中, 有机锡是否会逐渐导致心血管系统的疾病需要深入研究.

参考文献:

- [1] Jha A N, Hagger J A, Hill S J, et al. Genotoxic, cytotoxic and developmental effects of tributyltin oxide (TBO): an integrated approach to the valuation of the relative sensitivities of two marine species[J]. Mar Environ Res, 2000, 50: 565– 573.
- [2] Marin M G, Moschino V, Cima F, et al. Embryo toxicity of
- butyltin compounds to the sea urchin *Paracentrotus lividus* [J]. Mar Environ, 2000, 50: 231– 235.
- [3] Kannan K, Falandysz J. Butyltin residues in sediment, fish, fish-eating birds, harbour porpoise and human tissues from Polish coasts of the Baltic sea[J]. Mar Pollut Bull, 1997, 34: 203– 207.
- [4] Kannan K, Tanabe S, Iwata H, et al. Butyltins in muscle and liver of fish collected from certain Asian and Oceanian countries[J]. Environ Pollut, 1995, 90: 279– 290.
- [5] 高俊敏, 胡建英, 郑泽根. 有机锡的人体暴露分析[J]. 环境与健康杂志, 2005, 22(1): 72– 75.
- [6] Tshda T, Inoue T, Kojima M, et al. Daily intakes of tributyltin and triphenyltin compounds from meals: chemical contaminants monitoring[J]. Journal of AOAC International, 1995, 78: 941– 943.
- [7] 张孝钦, 周建英, 周乐园, 等. 有机锡化合物急性中毒的诊治探讨[J]. 工业卫生与职业病, 2006, 32(5): 304– 306.
- [8] 骆焕荣, 张雪静, 徐少玲. 有机锡化合物急性中毒 51 例[J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 2005, 23(4): 309– 311.
- [9] Mizuhashi S, Ikegaya Y, Matsuki N. Pharmacological property of tributyltin in vivo and in vitro[J]. Environmental Toxicology and Pharmacology, 2000, 8: 205– 212.

Effect of Acute Exposure to Organotin Compounds on Blood Pressure of Rabbit

LÜ Liang-jū, ZHAO Yang, ZHANG Jī-liang, WANG Chong-gang

(School of Life Sciences, Xiamen University, Xiamen 361005, China)

Abstract: To investigate effect of organotin compounds on blood pressure, rabbits were given an injection of tributyltin or trimethyltin (0.03, 0.3, 3.0 mg/kg) dissolved in polyethylene glycol 400 from vein, the changes of the blood pressure and heart rate were measured after injection. A dose dependent decrease of blood pressure and heart rate was observed. This transitory change of blood pressure mediated by the organotin compounds would be similar to that by acetylcholine. Compared with that of vehicle group, the blood pressure was decreased by 16.29%, the heart rate was decreased by 6.70% in the highest dose of TBT group. While the blood pressure was decreased by 19.86%, the heart rate was decreased by 8.46% in the highest dose of TMT group. The results suggest that the organotin compounds could activate acetylcholine receptor pathway and induce the decrease of blood pressure.

Key words: tributyltin chloride; trimethyltin chloride; rabbit; blood pressure