

三价铬和六价铬对大鼠长期慢性毒性的比较

The Chronic Toxic Effects of Trivalent Chromium and Hexavalent Chromium on Rats

考庆君¹/吴坤²/邓晶¹

KAO Qing-jun¹, WU Kun², DENG Jing¹,

谢立¹/孙昼¹/黄仁杰¹

XIE Li¹, SUN Zhou¹, HUANG Ren-jie¹

(1. 杭州市疾病预防控制中心 浙江 杭州

(1. Hangzhou Center for Disease Control and Prevention,

310006 2. 哈尔滨医科大学公共卫生学院 黑龙江

Hangzhou 310006, Zhejiang ;2. Public Health College,

哈尔滨 150001)

Harbin Medical University, Harbin 150001, China)

【摘要】背景与目的：比较三价铬(CrCl_3)和六价铬($\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$)对大鼠长期慢性毒性。材料与方法：采用90 d喂养实验。Wistar大鼠按10%LD₅₀、6%LD₅₀、2%LD₅₀分为高、中、低3个剂量组,同时设立阴性对照,染毒90 d后检测血清学指标、脏/体比及组织病理学检测。结果： CrCl_3 高剂量组CHO、HDL、TG、Glu与对照组相比显著降低($P < 0.05$),其余指标均无显著性差异($P < 0.05$)。 $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ 高剂量组大鼠体重随着染毒剂量的增加而下降,与对照组相比降低显著($P < 0.05$);高剂量组白细胞计数与对照组相比有显著性升高,淋巴细胞与对照组相比显著降低(P 均 < 0.05)。血清学指标检测显示,高剂量组CHO、HDL、TG、Glu与对照组相比显著降低,而ALT、Cr、BUN与对照组相比则显著升高(P 均 < 0.05)。病理组织学检查显示, $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ 高剂量组肝脏表现为明显的肝窦扩张、淤血及少量渗出性出血,并偶见坏死灶。结论： $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ 高剂量组对大鼠免疫系统、肝、肾脏有损伤; $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ 长期慢性毒性明显高于 CrCl_3 。

【关键词】铬;慢性毒性

中图分类号: R114

文献标识码: A

文章编号: 1004-616X(2007)06-0474-05

【ABSTRACT】 BACKGROUND & AIM: To evaluate the chronic toxic effects of trivalent and hexavalent chromium to rats. MATERIALS AND METHODS: Groups were set up on the basis of 10% LD₅₀, 6% LD₅₀, 2% LD₅₀, and the negative control group simultaneously. After ninety-days feeding test, the serum and histopathological indexes and the ratio of viscera and body were assessed. RESULTS: The CHO, HDL, TG, Glu were significantly decreased in high-dose group of CrCl_3 and control group ($P < 0.05$). The body weight gradual decreased with increasing doses of $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$, and the difference were significant compared with control group ($P < 0.05$). The erythrocyte count were significantly higher than that of control group ($P < 0.05$), and lymphocyte were significantly lower. Serum ALT, BUN, Cr were raised but HDL, TG, Glu were decreased in the high-dose group of $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ and were significantly higher than that of control group. Pathological the changes in the high-dose group of $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ showed hepatic sinus dilation and congestion, mild exudative hemorrhage, and focal necrosis was found. CONCLUSION: $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ could damage the immunologic system, liver and kidney. The chronic toxicity of $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ was obviously higher than CrCl_3 .

【KEY WORDS】 chromium ;chronic toxicity

三价铬作为人体必需的微量元素,参与人体糖类、脂肪、蛋白质和核酸的代谢。六价铬具有较大毒性,研究发现它具有免疫毒性、神经毒性、生殖毒性、遗传毒性及致癌性^[1]。国内对铬的慢性毒性的研究很少而且多集中

在六价铬,本文在相同的实验条件下比较两种价态铬对大鼠长期毒作用的影响,旨在进一步探讨不同价态铬长期慢性毒性作用及其毒性强度。

收稿日期: 2007-05-22; 修订日期: 2007-07-25

基金项目: 农业部农业行业标准项目(03184)

作者简介: 考庆君(1976-),男,黑龙江,硕士,研究方向: 鱼、贝类食品中铬限量卫生标准的制定, Tel: 13588750591。

1 材料与方法

1.1 实验材料及动物

三氯化铬(CrCl_3)为北京五七六零一化工厂产品,纯度 $\geq 99.7\%$;重铬酸钾($\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$)为天津市科密欧化学试剂开发中心产品,纯度 $\geq 99.8\%$ 。实验用动物为健康 Wistar 大鼠,由哈尔滨医科大学附属肿瘤医院动物实验中心提供。

1.2 实验方法

1.2.1 急性毒性实验 健康成年 Wistar 大鼠(180~220 g)64 只,雌雄各半,适应性喂养 3~5 d 后按性别随机分为 8 组,每组 4 只,按 Horn 氏法^[2]设计剂量如下: CrCl_3 雌雄鼠剂量均为 464、1 000、2 150、4 640 mg/kg; $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ 雌鼠剂量为 100、215、464、1 000 mg/kg,雄鼠剂量为 46.4、100、215、464 mg/kg。经口灌胃染毒,大鼠灌胃容积按体重 1% 计算,观察 14 d。

1.2.2 长期慢性毒性实验 选用断乳的 Wistar 大鼠 168 只,动物体重 60~80 g,根据大鼠急性毒性实验所求的 LD_{50} 设计 90 d 喂养实验的剂量,受试物分别为 10% LD_{50} 、6% LD_{50} 、2% LD_{50} ,即: CrCl_3 雌性和雄性分别为 178、106.8、35.6 mg/kg; $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ 雌性分别为 31.6、18.96、6.32 mg/kg,雄性分别为 21.5、12.9、4.3 mg/kg。每组 12 只。同时设立阴性对照。将受试物加入水中(每日饮水按 10% 体重计算),正常喂食,观察 90 d,实验期间观察动物的一般状况,中毒情况及死亡情况。每天记录给水量、撒水量、给食量和撒食量,计算总摄入量和食物利用率,每周称 1 次体重。在实验染毒后 90 d 处死大鼠,采血进行白细胞计数及分类、血红蛋白含量检测,并检测生化指标:谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)、尿素氮(BUN)、肌酐(Cr)、高密度脂蛋白(HDL)、总胆固醇(CHO)、甘油三脂(TG)、葡萄糖

(Glu)。同时取动物脏器(肝、脾、肾、睾丸或卵巢)称重,计算脏/体(大鼠脏器重量/大鼠体重)比,并进行组织病理学检测。

1.3 统计学方法

采用 SAS2.0 统计软件,应用秩和检验和卡方检验进行统计处理。

2 结果

2.1 急性毒性实验

大鼠死亡情况见表 1。查 Horn 氏表,大鼠 CrCl_3 经口染毒 LD_{50} 雌性为 1 780 mg/kg(95% 可信区间为 1 210~2 610 mg/kg),雄性为 1 780 mg/kg (95% 可信区间 1 210~2 610 mg/kg); $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ 经口染毒 LD_{50} 雌性为 316 mg/kg(95% 可信区间为 184~544 mg/kg),雄性 215 mg/kg(95% 可信区间为 138~336 mg/kg)。

表 1 大鼠急性毒性实验死亡情况($n=4$)

Table 1 The mortality of rats in the acute toxicity test ($n=4$)

Sex	CrCl_3 (mg/kg)				$\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ (mg/kg)				
	464	1000	2150	4640	46.4	100	215	464	1000
Female	0	0	3	4	-	0	1	3	4
Male	0	0	3	4	0	0	2	4	-

2.2 90 d 喂养实验

2.2.1 一般指标观察

实验期间每周记录大鼠体重,实验中期(45 d)染毒和末期(90 d)染毒, CrCl_3 及 $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ 对大鼠体重增长的影响,见表 2。由表 2 可见 CrCl_3 各剂量组与对照组相比,体重增加值均无显著性差异($P > 0.05$)。 $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ 各剂量组随染毒剂量的增加,体重增加值呈现下降趋势,实验末期高剂量组大鼠体重及增加值与对照组相比,差异均具有统计学意义(P 均 < 0.05)。

实验期间,每天记录给食量和撒食量,计算总食物

表 2 CrCl_3 与 $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ 对实验动物体重变化情况

Table 2 The effect of chromium on body weight($\bar{x} \pm s, g$)

Group	Sex	Dose(mg/kg)	Initial weight	Metaphase weight	Weight increase	Telophase weight	Weight increase
CrCl_3	female	178	75.4 \pm 9.9	188.9 \pm 15.6	113.5 \pm 8.9	231.2 \pm 12.8	155.8 \pm 7.9
		106.8	75.0 \pm 11.0	183.2 \pm 13.2	108.2 \pm 7.8	238.1 \pm 14.5	142.0 \pm 10.5
		35.6	74.0 \pm 9.6	197.8 \pm 14.6	123.8 \pm 10.3	245.0 \pm 18.5	171.0 \pm 9.7
	male	178	73.8 \pm 9.9	221.9 \pm 20.4	148.1 \pm 10.7	341.3 \pm 32.4	267.5 \pm 18.7
		106.8	74.4 \pm 10.2	230.2 \pm 22.7	155.8 \pm 11.9	333.6 \pm 26.8	259.2 \pm 20.6
		35.6	75.3 \pm 11.9	234.2 \pm 20.2	158.9 \pm 11.7	364.8 \pm 9.7	289.5 \pm 8.9
$\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$	female	31.6	72.9 \pm 7.2	175.4 \pm 7.8	102.5 \pm 8.6	213.7 \pm 3.9*	140.8 \pm 5.9*
		18.96	72.4 \pm 7.3	176.8 \pm 12.5	104.4 \pm 10.3	225.8 \pm 25.9	153.4 \pm 11.5
		6.32	71.6 \pm 7.4	200.1 \pm 11.1	128.5 \pm 14.7	228.9 \pm 26.8	157.3 \pm 10.8
	male	21.5	76.6 \pm 11.2	223.9 \pm 16.5	147.3 \pm 9.7	305.6 \pm 38.1*	229.0 \pm 12.4*
		12.9	78.0 \pm 10.5	248.0 \pm 25.6	169.9 \pm 13.8	344.8 \pm 43.6	266.8 \pm 20.4
		4.3	77.0 \pm 10.6	262.3 \pm 26.3	185.3 \pm 11.4	354.3 \pm 28.1	277.3 \pm 16.9
Control	female	0	71.8 \pm 7.7	199.4 \pm 10.3	127.6 \pm 13.5	241.5 \pm 9.6	169.7 \pm 10.7
	male	0	77.2 \pm 10.7	247.4 \pm 28.1	170.2 \pm 14.7	368.1 \pm 27.0	290.9 \pm 10.7

By chi square test, compared with control group, * $P < 0.05$



利用率,结果表明:CrCl₃和K₂Cr₂O₇各剂量组与对照组相比差异均无统计学意义(P 均 > 0.05),说明CrCl₃和K₂Cr₂O₇对大鼠的食物利用率无明显影响。

2.2.2 血液学指标 实验末期处死大鼠,取血进行白细胞计数与分类及血红蛋白含量检测,检测结果见表3。由表3可见,CrCl₃各剂量组白细胞计数与分类和血红蛋白(HB)含量与对照组相比差异均无统计学意义。实验末期K₂Cr₂O₇高剂量组的白细胞计数与对照组相比明显增高($P < 0.05$);实验末期随K₂Cr₂O₇染毒剂量的增加,淋巴细胞呈现下降趋势,高剂量组淋巴细胞与对照组相比差异具有统计学意义($P < 0.05$)。

2.2.3 血清学指标检测 取实验末期大鼠血清,用半自动生化仪进行血清生化学指标检测,结果见表4。由表4可见,CrCl₃高剂量组CHO、HDL、TG、Glu与对照组相比差异均有统计学意义(P 均 < 0.05),CrCl₃

各剂量组ALT、AST、BUN、Cr随染毒剂量的增加呈增高趋势,但与对照组相比差异均无统计学意义($P > 0.05$);K₂Cr₂O₇高、中剂量组CHO和高剂量组TG、Glu与对照组相比差异均有统计学意义($P < 0.05$)。K₂Cr₂O₇各剂量组ALT、AST、BUN、Cr随着染毒剂量的增高呈现增高趋势,高、中剂量组ALT、BUN、Cr与对照组相比差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2.2.4 实验动物脏/体比 实验进行到90 d后处死大鼠,取大鼠脏器(肝脏、脾脏、肾脏、卵巢或者睾丸)称重。计算脏/体比,结果见表5。

由表5可见,不论CrCl₃和K₂Cr₂O₇各剂量组肝/体比、脾/体比、肾/体比都有随染毒剂量的增高呈现增高趋势,卵巢或睾丸/体随染毒剂量的增高呈现下降趋势。但各组与对照组相比差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

表3 CrCl₃和K₂Cr₂O₇对白细胞计数及血红蛋白含量的影响情况

Table 3 The effect of chromium on leucocyte count and hemoglobin content

Groups	Sex	Dose (mg/kg)	Leucocyte count ($\times 10^8/L$)	HB (g/L)	Leukocytic classification(%)			
					Eosinophilic granulocyte	Neutrophilic granulocyte	Lymphocyte	Monocyte
CrCl ₃	female	178	117.8 ± 36.7	171.0 ± 10.5	0.7 ± 0.4	23.6 ± 3.1	75.2 ± 4.3	0.5 ± 0.2
		106.8	132.7 ± 22.9	172.0 ± 9.6	0.5 ± 0.2	28.7 ± 3.5	70.1 ± 1.9	0.7 ± 0.3
		35.6	174.8 ± 38.4	173.0 ± 7.8	0.7 ± 0.6	21.3 ± 2.5	77.5 ± 2.5	0.5 ± 0.4
	male	178	169.5 ± 34.5	161.0 ± 25.3	0.6 ± 0.5	23.0 ± 3.6	75.9 ± 3.6	0.5 ± 0.3
		106.8	97.8 ± 21.7	156.4 ± 37.1	0.7 ± 0.4	19.5 ± 3.4	79.1 ± 2.7	0.7 ± 0.6
		35.6	103.6 ± 27.8	168.6 ± 28.7	0.5 ± 0.5	23.7 ± 2.8	75.4 ± 3.6	0.4 ± 0.3
K ₂ Cr ₂ O ₇	female	31.6	136.3 ± 34.8*	162.8 ± 9.4	0.8 ± 0.6	39.7 ± 2.6	58.5 ± 3.2*	1.0 ± 0.5
		18.96	109.7 ± 30.7	163.7 ± 10.1	0.6 ± 0.8	30.1 ± 3.6	68.7 ± 4.5	0.6 ± 0.4
		6.32	83.2 ± 23.9	174.3 ± 16.9	0.8 ± 0.4	34.6 ± 3.8	63.9 ± 2.8	0.7 ± 0.8
	male	21.5	201.8 ± 37.9*	168.8 ± 18.8	0.5 ± 0.2	32.9 ± 4.1	65.7 ± 4.1*	0.9 ± 0.5
		12.9	122.2 ± 28.0	178.6 ± 22.9	0.6 ± 0.4	29.6 ± 2.4	69.3 ± 3.6	0.5 ± 0.3
		4.3	156.6 ± 24.3	183.3 ± 12.5	0.7 ± 0.7	27.4 ± 3.7	71.6 ± 3.2	0.3 ± 0.2
Control	male	0	90.2 ± 14.3	177.4 ± 7.0	0.5 ± 0.3	27.8 ± 3.2	71.3 ± 3.7	0.4 ± 0.6
	female	0	128.6 ± 38.6	183.2 ± 12.4	0.4 ± 0.5	23.9 ± 3.6	75.4 ± 3.5	0.3 ± 0.1

By chi square test, compared with negative control group, * $P < 0.05$

表4 实验末期CrCl₃和K₂Cr₂O₇实验动物血清学指标检测结果

Table 4 The results of serum index at telophase of chronic toxicity test

Groups	Sex	Dose (mg/kg)	CHO (mmol/L)	HDL (mmol/L)	TG (mmol/L)	Glu (mmol/L)	ALT (mmol/L)	AST (mmol/L)	Cr (mmol/L)	BUN (mmol/L)
CrCl ₃	female	178	2.09 ± 0.28*	0.39 ± 0.13*	1.25 ± 0.26*	2.87 ± 0.44*	70.5 ± 3.7	266.0 ± 36.1	55.9 ± 2.8	8.07 ± 1.36
		106.8	1.71 ± 0.45	0.55 ± 0.12	1.47 ± 0.32*	3.03 ± 0.69	65.9 ± 7.6	260.3 ± 12.4	52.6 ± 9.7	7.11 ± 0.78
		35.6	1.70 ± 0.29	0.52 ± 0.15	1.51 ± 0.54	3.38 ± 0.67	60.4 ± 5.37	258.4 ± 28.6	50.1 ± 6.8	6.82 ± 1.65
	male	178	1.38 ± 0.30*	0.25 ± 0.05*	1.25 ± 0.14*	2.30 ± 0.62	2.8 ± 6.6	271.3 ± 29.5	64.2 ± 3.6	7.65 ± 0.89
		106.8	1.11 ± 0.31	0.26 ± 0.08	1.52 ± 0.25	2.99 ± 0.34	63.8 ± 3.2	272.1 ± 16.5	58.7 ± 5.8	6.56 ± 1.65
		35.6	1.24 ± 0.14	0.40 ± 0.10	1.79 ± 0.23	3.40 ± 0.52	66.5 ± 10.7	263.2 ± 21.8	53.6 ± 4.1	7.17 ± 1.35
K ₂ Cr ₂ O ₇	female	31.6	1.62 ± 0.11*	0.96 ± 0.27	0.90 ± 0.14*	3.11 ± 0.61*	77.6 ± 8.2*	272.1 ± 26.9	84.4 ± 10.6*	9.47 ± 1.49*
		18.96	1.60 ± 0.48*	0.59 ± 0.14	1.35 ± 0.27	3.98 ± 0.49	63.0 ± 7.6*	273.6 ± 18.4	71.6 ± 11.5	6.73 ± 0.90
		6.32	1.70 ± 0.32	0.48 ± 0.16	1.25 ± 0.33	4.08 ± 0.45	60.5 ± 3.2	258.6 ± 30.3	60.9 ± 7.6	7.81 ± 1.16
	male	21.5	1.22 ± 0.31*	0.61 ± 0.07	0.87 ± 0.19*	3.18 ± 0.23*	78.9 ± 7.5*	271.3 ± 23.6	79.5 ± 4.2*	9.34 ± 1.17*
		12.9	1.21 ± 0.21*	0.39 ± 0.09	1.06 ± 0.15	3.71 ± 0.65	75.6 ± 6.2*	250.9 ± 15.7	63.5 ± 3.6*	7.83 ± 1.35*
		4.3	1.05 ± 0.29	0.31 ± 0.09	1.21 ± 0.46	3.79 ± 0.63	67.5 ± 3.6	250.2 ± 19.7	62.3 ± 4.2	6.97 ± 1.04
Control	female	0	1.20 ± 0.08	0.62 ± 0.27	1.35 ± 0.30	4.29 ± 0.68	56.1 ± 4.9	249.2 ± 19.4	61.3 ± 3.9	6.65 ± 0.34
	male	0	0.71 ± 0.31	0.40 ± 0.05	1.27 ± 0.47	4.05 ± 0.08	64.5 ± 7.5	248.6 ± 30.6	56.4 ± 5.2	5.19 ± 1.31

By chi square test, compared with negative control group, * $P < 0.05$

2.2.5 病理学检测指标 将动物脏器用 10% 福尔马林溶液固定, 进行病理学检测。经 HE 染色, 染毒 CrCl_3 各组动物肝脏被膜完整, 肝小叶结构完整, 肝细胞索状排列, 肾脏被膜完整, 皮质和髓质结构正常, 脾脏被膜完整, 红、白髓清楚易辨, 结构正常, 睾丸被膜完整, 各期精细胞形态、数目及发育正常, 卵巢被膜完整、卵泡发

育正常。上述各种变化各组间无明显差异。

染毒 $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ 各组动物除了高剂量组肝脏病理有变异外, 其余脏器病理同前。 $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ 高剂量组动物的肝脏病理表现为明显的肝窦扩张, 淤血及少量渗出性出血, 并偶见坏死灶。见图 1。

表 5 实验末期 CrCl_3 和 $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ 对动物脏/体比的影响

Table 5 The effects of chromium on the ratio of viscera and body at telophase of chronic toxicity test

Groups	Sex	Dose(mg/kg)	Liver/boby	Spleen/boby	Kindey/boby	Ovary or testicle/boby
CrCl_3	female	178	3.22 ± 0.26	0.33 ± 0.022	0.67 ± 0.027	0.035 ± 0.0092
		106.8	3.17 ± 0.14	0.30 ± 0.058	0.70 ± 0.027	0.039 ± 0.0071
		35.6	3.03 ± 0.09	0.29 ± 0.028	0.64 ± 0.041	0.031 ± 0.0045
	male	178	3.41 ± 0.36	0.22 ± 0.029	0.63 ± 0.053	1.03 ± 0.13
		106.8	3.18 ± 0.20	0.22 ± 0.035	0.61 ± 0.064	0.96 ± 0.08
		35.6	3.15 ± 0.41	0.22 ± 0.022	0.60 ± 0.052	0.95 ± 0.06
$\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$	female	31.6	3.18 ± 0.27	0.29 ± 0.039	0.64 ± 0.051	0.032 ± 0.0046
		18.96	3.15 ± 0.18	0.22 ± 0.012	0.64 ± 0.045	0.032 ± 0.0099
		6.32	2.98 ± 0.16	0.24 ± 0.017	0.62 ± 0.036	0.041 ± 0.0120
	male	21.5	3.39 ± 0.41	0.26 ± 0.059	0.67 ± 0.106	1.03 ± 0.19
		12.9	3.38 ± 0.27	0.25 ± 0.042	0.65 ± 0.045	0.93 ± 0.21
		4.3	3.24 ± 0.23	0.26 ± 0.063	0.63 ± 0.086	0.97 ± 0.10
Control	female	0	2.99 ± 0.07	0.23 ± 0.032	0.60 ± 0.046	0.041 ± 0.0068
	male	0	3.44 ± 0.15	0.26 ± 0.020	0.68 ± 0.035	0.95 ± 0.04

By chi square test, compared with control group, * $P < 0.05$

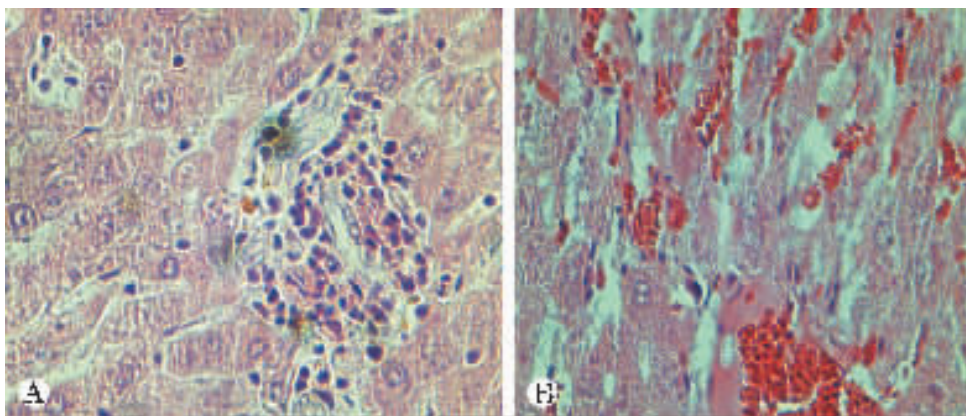


图 1 肝脏病理学检测(HE, × 400) A: 肝细胞坏死灶, 为坏死灶晚期表现, 图中可见坏死灶内肝细胞坏死, 大量炎细胞浸润, 主要有淋巴细胞、中性粒细胞、单核细胞。病变周围肝细胞正常。B: 肝窦扩张, 淤血, 可见肝窦间隙扩张, 其中充满血细胞, 肝细胞索、肝细胞正常

Figure 1 Pathological changes of liver(HE stain, × 400) A: The focal hepatocyte necrosis; B: showing hepetic sinus dilation and congestion

3 讨论

铬以多种价态广泛存在于自然界中, 对人体的毒性与其价态有关, 1959 年 Schwarz 和 Mertz 等^[3] 研究确认三价铬是组成葡萄糖耐量因子 (glucose tolerance factor, GTF) 的必要成分, 证实铬是人体必需的微量元素。在铬的常见化合价态中, 六价铬容易进入细胞内, 并被还原为三价, 同时产生五价铬中间体及多种氧自由基, 故具有很强的毒性。三价铬毒性很小, 有报道不具有致癌性和具有较低的慢性毒性。

的增加呈下降趋势, 但与对照组相比无显著性差异。各组动物的白细胞计数、分类及血红蛋白含量与对照组相比均没有显著性差异。实验末期高剂量组动物的生化指标 HDL、TG、Glu 等与对照组相比显著降低。这说明三价铬有降低 HDL、TG、Glu 水平的作用。本次实验结果表明 CrCl_3 不具有毒性损伤作用或者损伤很小。本实验中, $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ 各组间食物利用率与对照组相比均无显著性差异, 说明铬不会引起大鼠食欲的改变, 而 $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ 高剂量组动物体重增长显著降低, 说明, $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ 各实验组体重的降低可能是长期毒作用的结果。 $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ 高、中剂量组动物血清生化指标的 CHO、TG、Glu 随着染毒剂量的

本实验中, CrCl_3 各剂量组动物体重随着染毒剂量



增加与对照组相比均有明显降低。实验末期 $K_2Cr_2O_7$ 高剂量组动物的白细胞计数和对照组相比显著增高。在白细胞分类中,高剂量组动物血液淋巴细胞显著降低。淋巴细胞与机体的细胞免疫密切相关,可见, $K_2Cr_2O_7$ 可能对机体的免疫系统具有毒性损伤作用。说明六价铬在血液、免疫系统的慢性毒性要明显强于三价铬。

肝脏、肾脏均是铬的重要代谢器官和毒作用靶器官。有报道^[4],三价铬对染毒动物脏器组织形态、病理生化指标影响不大。Anderson等^[5]给大鼠喂饲吡啶甲酸铬20周,观察铬的毒性。结果各组动物在体重、器官重量和临床生化指标方面没有显著性差异。国内外关于六价铬引起肝肾损伤的报道很多,das Neves等^[7]在用 $K_2Cr_2O_7$ 溶液注入小鼠体内后发现肝细胞有明显的空泡化、肝实质破坏以及肝索发生缺失。已有研究证实^[8],皮下注射和腹腔内注射 $Cr(VI)$ 均可导致肾脏组织的脂质过氧化水平升高、抗氧化酶活性改变以及肾功能障碍。

本实验中, $CrCl_3$ 各组动物血液生化指标ALT、AST、BUN、Cr各组随染毒剂量的增高均呈现上升趋势,但与对照组相比无显著性差异;肝、脾、肾、睾丸或卵巢等脏器的脏器比与对照组相比也没有显著性差异,同时各脏器组织病理检查也没发现组织病理的改变。而 $K_2Cr_2O_7$ 各组动物血清生化指标ALT、Cr、BUN随着染毒剂量的增加呈现增高趋势,高、中剂量组与对照组相比呈现显著差异($P < 0.05$)。病理组织检测中, $K_2Cr_2O_7$ 高剂量组大鼠肝脏表现出肝窦扩张,淤血及出血,偶见坏死灶等病理改变,而各组肾脏、脾脏、卵巢/睾丸没出现病理改变。有文献报道^[9-10],不同的染毒途径会导致 $Cr(VI)$ 对肾脏组织损伤程度的差异。由于胃肠道中的酸性环境对 $Cr(VI)$ 具有极强的还原性,因此,经口摄入的 $Cr(VI)$ 历经胃肠道进入肾脏组织后绝大部分已被还原成不能透过细胞膜的 $Cr(III)$,极大降低了 $Cr(VI)$ 对肾脏的毒性作用。王晓峰等^[11]以灌胃的方式对小鼠进行染毒,并未见肾脏氧化指标的明显改变,没有对肾脏组织造成明显的氧化损伤。这与本实验中相似,本次实验是在饮水中添加铬,通过消化道进入体内,作用效果要弱于灌胃,所以未见到明显病理学改变,但已经引起BUN等指标的改变。说明 $K_2Cr_2O_7$ 对动物肝脏、肾脏具有明显的损伤,而ALT、Cr、BUN等指标对检测是否引起了损伤具有很大的意义。

本次实验提示,在同等实验条件下同时进行三价和六价的慢性毒性比较,更能说明两者的毒作用强度的可比性。长期慢性接触 $K_2Cr_2O_7$ 能对大鼠的肝、肾、淋巴细胞等造成有损伤,主要为氧化损伤,而同样接触 $CrCl_3$ 则

不会造成损伤,说明长期接触 $K_2Cr_2O_7$ 表现出慢性毒性要明显高于 $CrCl_3$ 。但染毒的 $CrCl_3$ 一些指标有随着染毒剂量的增高表现出升高或者下降趋势。Anders on等^[5]研究发现,动物摄入吡啶甲酸铬超过20周可引起三价铬在肝、肾的蓄积,但并未观察到任何有害效应。Stearn等^[6]所作的体外实验根据补铬药物动力学模型计算发现,补铬将导致三价铬的累积中毒。尽管短期内补充有机铬的毒性很小甚至可能没有,但是长期补铬的累积毒性是否存在则还有待于进一步的研究。

对本实验在饮水中添加铬化合物比较符合现今含铬废水污染的情况。铬化合物被广泛地应用于冶金、镀铬、不锈钢焊接、染料、制革等工业领域,含铬废水已经成为重要的污染源,所引起的危害应引起高度重视。

参考文献:

- [1] 金念组,王心如. 铬化学物的毒性及其生物学监测指标研究进展[J]. 工业卫生与职业病, 1999, 25(6): 382-384.
- [2] 中华人民共和国卫生部. GB15193-1994. 食品安全性毒理学评价程序和方法[S]. 北京: 中国标准出版社, 1994.
- [3] 郑林,周侃,翁本德等. 铬与人体健康研究[J]. 广东微量元素科学, 2003, 10(5): 11-15.
- [4] 蒋与刚,刘静,庞伟. 铬的安全性与毒理学研究进展[J]. 国外医学:地理分册, 2006, 27(3): 97-99.
- [5] Anderson RA, Bryden NA, Polansky MM. Lack of toxicity of chromium chloride and chromium picolinate in rats[J]. *J Am Coll Nutr*, 1997, 16(3): 273-279.
- [6] STEARNS DM, WISE JP, PATTERNO SR, et al. Chromium (III) picolinate produces chromosome damage in Chinese hamster ovary cells[J]. *FASEBJ*, 1995, 9: 1643-1649.
- [7] dasNeves RP, Santos TM, PereiraMde L, et al. Comparative histological studies on liver of mice exposed to $Cr(VI)$ and $Cr(V)$ compounds[J]. *Hum Exp Toxicol*, 2002, 21(7): 365-369.
- [8] Susa N, Ueno S, Furukawa Y. Induction of lipid peroxidation in mice by hexavalent chromium and its relation to the toxicity [J]. *Nippon Juigaku Zasshi*, 1989, 51(6): 1103-1110.
- [9] Kim E, Na KJ. Nephrotoxicity of sodium dichromate depending on the route of administration [J]. *Arch Toxicol*, 1991, 65(7): 537-541.
- [10] De Flora S, Camoirano A, Bagnasco M, et al. Estimates of the chromium(VI) reducing capacity in human body compartments as a mechanism for attenuating its potential toxicity and carcinogenicity[J]. *Carcinogenesis*, 1997, 18(3): 531-537.
- [11] Wang XF, Lou JL, Xing ML, et al. Hexavalent chromium induced DNA damage in peripheral blood lymphocytes and oxidative stress in the liver and kidney[J]. *Acta Scientiae Circumstantiae*, 2006, 26(11): 1860-1864.