静脉注射三乙醇胺对 Beagle 犬的病理性损伤作用

魏锦萍，张红兵，安 全，池翠萍，郭剑平，张继荣
中国辐射防护研究院，山西 太原 030006

摘 要：目的 观察静脉注射三乙醇胺后 Beagle 犬的组织病理学改变及其可逆性。**方法** Beagle 犬 12 只，分为对照组和 150 mg/kg 剂量组，连续给药 30 d 和恢复 4 周后，分别进行大体解剖和组织病理学检查。**结果** 连续给药 30 d，Beagle 犬出现肝细胞变性、坏死，及肝窦扩张，网状纤维蛋白样物质沉积；肾脏髓质和皮髓交界处肾小管上皮细胞变性；脾脏、淋巴结和肠黏膜相关淋巴组织内淋巴滤泡数量增多，生发中心增大，脾小体帽区局灶性坏死，其中雌性动物肝脏、脾脏病变程度较雄性严重。经过 4 周恢复，肝脏、脾脏、肾脏、淋巴结、肠黏膜相关淋巴组织病变恢复不明显。**结论** 静脉注射一定剂量的三乙醇胺，可能对肝脏、肾脏、脾脏、淋巴结以及肠黏膜相关淋巴组织有一定的损伤作用。

关键词：三乙醇胺；Beagle 犬；病理性损伤；静脉注射
中图分类号：R94 R965.3 **文献标志码：**A **文章编号：**1674 - 6376 (2012) 06 - 0454 - 04

Pathological damage of beagle dog after intravenous injection of trolamine

WEI Jin-ping, ZHANG Hong-bing, AN Quan, CHI Cui-ping, GUO Jian-ping, ZHANG Ji-rong
China Institute For Radiation Protection, Taiyuan 030006

Abstract: Objective Histopathology change of beagle dog and its recoverability are observed after trolamine iv. **Methods** Twelve beagle dogs are divided into control group and 150 mg/kg dosage group, gross anatomy and histopathology observation are put into practice after the continuous administration for 30 days and the recovery for 4 weeks. **Results** Some tissue structure of beagle dogs via 30 d successive administration, such as liver, kidney, spleen, lymph node and intestinal mucosa-related lymphatic tissue, are changed. Hepatocyte degeneration and necrosis, expansion of hepatic sinus and deposition of reticular fibrin-like substance occur in liver. Part epithelial cell degeneration of renal tubule appears in medulla and juncture of it and cortex in kidney. Spleen shows germinal center increase and focal necrosis of its cap of splenic corpuscle. The number of folliculus lymphaticus and the volume of germinal center in lymph node and intestinal mucosa-related lymphatic tissue rise. The level of the pathological changes in liver and spleen in female animal is more serious than male animal. **Conclusion** Liver, spleen, kidney, lymph nod and intestinal mucosa-related lymphatic tissue can be damaged by trolamine iv.

Key words: trolamine; beagle dog; pathological damage; intravenous injection

三乙醇胺是乳膏制剂中常用的乳化剂，也是含有卡波姆等酸性高分子凝胶中最常用中和剂，被《中国药典》2010 版收载为药用辅料[1]。同时，三乙醇胺在工业上应用广泛，如用作增塑剂、中和剂、润滑剂的添加剂或防腐剂，以及纺织品、化妆品的增湿剂和染料、树脂等的分散剂等，由于接触人群多，造成的职业危害亦较严重。文献报道，ig 一定量的三乙醇胺对大鼠肝、脾、肾脏组织有损伤作用。本课题组前期研究了 iv 三乙醇胺对 SD 大鼠的病理性损伤作用，实验结果与文献报道基本一致[2]。本实验旨在通过研究 Beagle 犬 iv 三乙醇胺后引起的病理性损伤作用及其可逆性，为进一步评价三乙醇胺的毒性及其临床应用提供科学依据。

1 材料与方法

1.1 受试物

三乙醇胺，由天津市风船化学试剂科技有限公司生产，化学纯，批号 20101013，质量分数大于 85%。实验前用生理盐水稀释至一定浓度，现用现配。

1.2 仪器

Shandon Finesse 325 型石蜡切片机，Shandon Histocentre 3 型石蜡包埋机，Shandon Excelsior ES 型全自动组织脱水机，Olymbus BX53 型显微镜等。

1.3 实验动物

6～8 月龄 Beagle 犬 12 只，7.0～8.0 kg，雌雄各半，来源于阜阳市维光实验动物中心，生产许可证号 SCXK-（皖）-2011-001；合格证号 0000334；

收稿日期：2012-05-16
作者简介：魏锦萍，助理研究员，研究方向为药物毒理学。Tel:18636857197 E-mail: zgwjp@yahoo.com.cn

使用许可证号 SYXK（晋）2008-0004。

1.4 分组及给药方法

Beagle 犬随机分为对照组和三乙醇胺 150 mg/kg 剂量组，每组 6 只，雌雄各半。三乙醇胺组尾 iv 质量浓度为 150 mg/mL 的三乙醇胺溶液 1 mL/kg，每日 1 次（上午 8:00～12:00），连续给药 30 d。对照组给予等体积的生理盐水。分别于给药结束与恢复 4 周后进行大体解剖，称定各脏器质量并计算脏器系数，同时做组织病理学检查。

1.5 组织病理学检查

实验动物用戊巴比妥钠麻醉，股动脉放血处死，取心脏、肝脏、脾脏、淋巴结、胸腺、胸骨骨髓、肺脏、肾脏、肾上腺、膀胱、脑、垂体、胃、小肠、大肠、胆囊、睾丸、附睾、前列腺、子宫、卵巢、乳腺、视神经、脊髓、坐骨神经、甲状腺、甲状旁腺、食管、唾液腺、胰腺、气管、主动脉和局部注射部位，用 10%福尔马林固定，常规脱水，石蜡包埋，切片，HE 染色，观察组织形态学变化。

1.6 统计学分析

计算各指标的均值和标准差，采用 SPSS13.0 进行统计处理，组间的比较用 *t* 检验。

2 结果

2.1 生长发育情况及中毒症状

在实验期间，实验组和对照组所有 Beagle 犬行为活动、外观体征、排泄物等均未见异常，未出现动物死亡，而且各周体质量变化未见有统计学意义的差异。

2.2 大体观察

在给药结束和恢复 4 周后的解剖过程中，实验组与对照组所有 Beagle 犬体表（包括注射部位皮肤）、皮下组织均未见异常，胸腔、腹腔和颅腔内各脏器的位置、形态、大小、颜色、质地亦均未见异常。

2.3 三乙醇胺染毒 Beagle 犬脏器质量和脏器系数

与对照组相比，给药结束时 150 mg/mL 剂量组雄性动物肝脏脏器质量和脏器系数的变化有统计学意义。在大鼠实验中脾脏和肾脏的脏器质量和脏器系数的变化，在本实验中无统计学意义。见表 1、2。

表 1 雌性 Beagle 犬脏器质量和脏器系数的变化

Table 1 Change of viscera weight and viscera coefficient of female Beagle dog

组 别		脏器质量/g			脏器系数		
		肝	脾	肾	肝	脾	肾
给药结束 (n=2)	对照	256.98±46.95	23.50±0.68	43.58±0.11	2.974±0.066	0.277±0.052	0.513±0.085
	三乙醇胺	301.72±5.96	27.09±2.90	49.60±3.16	3.292±0.318	0.297±0.054	0.542±0.076
恢复期结束 (n=1)	对照	232.90	33.31	53.52	2.452	0.351	0.563
	三乙醇胺	251.38	29.83	45.55	2.489	0.295	0.451

表 2 雄性 Beagle 犬脏器质量和脏器系数的变化

Table 2 Change of viscera weight and viscera coefficient of male Beagle dog

组 别		脏器质量/g			脏器系数		
		肝	脾	肾	肝	脾	肾
给药结束 (n=2)	对照	275.03±12.07	25.88±8.09	47.25±11.75	3.127±0.288	0.289±0.052	0.530±0.061
	三乙醇胺	326.24±8.51*	24.08±2.21	45.02±7.43	3.571±0.188*	0.265±0.043	0.496±0.116
恢复期结束 (n=1)	对照	286.69	39.62	55.94	2.571	0.355	0.502
	三乙醇胺	272.65	26.72	45.46	2.980	0.292	0.497

与对照组比较：*P<0.05

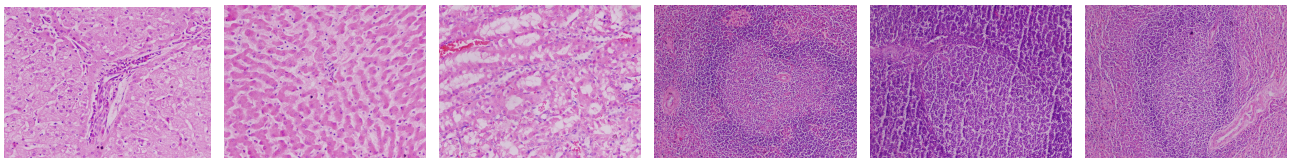
*P < 0.05 *vs* control group

2.4 组织病理学

2.4.1 给药结束 连续给药 30 d，Beagle 犬肝组织大部分肝细胞浊肿，肝窦扩张，窦内充满网状纤维蛋白样物质，个别动物甚至出现局灶性肝细胞凝固性坏死，显示雌性动物肝组织的病变程度较雄性严重；雌性动物脾脏组织内脾小体生发中心增大，有的动物脾小体帽区出现局灶性坏死，雄性动物变化不明显；肾脏组织皮髓交界处和髓质部位部分肾小管上皮细胞变性；淋巴结内淋巴滤泡数量增多，生发中心增大，且大部分动物肠黏膜相关淋巴组织也

出现同样病变，见图 1。

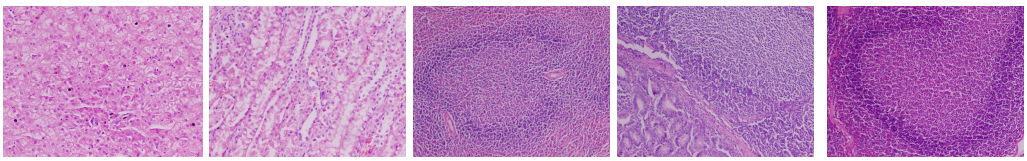
2.4.2 恢复期结束 恢复 4 周，实验动物肝组织内肝细胞弥漫性浊肿，脾脏组织内脾小体生发中心增大，雌性动物淋巴结和肠黏膜下层淋巴组织内淋巴滤泡数量增多，生发中心增大，雄性动物肾脏组织部分肾小管上皮细胞浊肿，见图 2。



弥漫性的肝细胞浊肿　肝窦扩张，其内充满网状纤维蛋白样物质　部分肾小管上皮细胞变性　脾小体生发中心增大，帽区局灶性坏死　淋巴滤泡生发中心增大　肠黏膜下层淋巴组织生发中心增大

图 1　三乙醇胺染毒 Beagle 犬组织病理学改变

Fig. 1　Histopathological changes of Beagle dog poisoned by trolamine



弥漫性肝细胞浊肿　部分肾小管上皮细胞变性　脾小体生发中心增大　肠黏膜下层淋巴组织生发中心增大　淋巴滤泡生发中心增大

图 2　三乙醇胺染毒 Beagle 犬恢复 4 周后的组织病理学改变

Fig. 2　Histopathological changes of Beagle dog poisoned by trolamine after the recovery for 4 weeks

3　讨论

静脉注射一定剂量的三乙醇胺，可能对肝脏、脾脏、肾脏、淋巴结以及肠黏膜相关淋巴组织有一定的损伤作用，其中雌性动物的病变程度较雄性严重，且恢复 4 周不可逆。

ig 给予三乙醇胺，大鼠 LD_{50} 为 8 400 mg/kg，小鼠 LC_{50} 为 7 750 mg/kg[2]，属微毒化学物质，在胺类物质中口服毒性最低[2]。据报道，经口给予三乙醇胺，大鼠肝脏、肾脏和脾脏发生组织病理学变化，出现肾近曲小管上皮细胞水肿、肝细胞嗜酸性变以及脾小体生发中心的增大[3-4]。本课题组前期研究了 iv 三乙醇胺后 SD 大鼠的病理性损伤作用，也表现出肝细胞嗜酸性变、脾小体生发中心的增大、肾小管上皮细胞变性，另外，还出现淋巴结淋巴滤泡数量增多，生发中心增大及脾脏边缘带增宽的变化[5]。本实验研究了静脉注射一定剂量三乙醇胺后，Beagle 犬的组织病理学改变，出现肝细胞浊肿、肝窦异常扩张、肾小管上皮细胞变性，以及脾小体生发中心增大、淋巴结淋巴滤泡生发中心增大和肠黏膜下层黏膜相关淋巴组织生发中心增大。可见，不管是灌胃给药还是静脉注射，给予三乙醇胺后都可引起肝脏、肾脏和免疫组织的结构变化。文献和本研究中所采用的三乙醇胺均为纯度＞85%的化学纯试剂，其产生的毒性不能排除与一乙醇胺、二乙醇胺等有害杂质成分有关；静脉注射剂量在低于口服剂量时，相关脏器的病变程度却较口服给药严重，可能与给药途径的差异引起三乙醇胺生物利用度的不同有关，也可能与给药频次的不同三乙醇胺在体内的蓄积有关。

参考文献

[1] 中国药典 [S]. 2010.

[2] 夏元洵. 化学物质毒性全书 [M]. 上海: 上海科技文献出版社, 1991.

[3] 李锋杰, 范志涛, 崔 群, 等. 三乙醇胺对染毒大鼠的病理性损伤作用 [J]. 潍坊医学院学报, 2000, 22(3): 196-197.

[4] 范志涛, 李锋杰, 孙凤祥, 等. 三乙醇胺染毒对大鼠机体危害的研究 [J]. 预防医学文献信息, 2001, 7(2): 109-110.

[5] 魏锦萍, 张红兵, 池翠萍, 等. 静脉注射三乙醇胺对 SD 大鼠的病理性损伤作用 [J]. 药物评价研究, 2012, 35(5): 351-353.