

T2.56 芳香烃受体在环境毒理学研究中的新认识

朱从会, 赵 斌

(中科院生态环境研究中心环境化学与生态毒理国家重点实验室, 北京 100085)

摘要: 芳香烃受体(AhR)及其所介导的下游信号通路在二恶英类及其他各种芳香烃物质的体内代谢、生物毒性或生理活性效应等方面发挥着重要作用。其经典的作用机制为各种配体与 AhR 结合, 激活后者并使其得以进入细胞核, 进而与芳香烃核转移蛋白(ARNT)结合, AhR-ARNT 二聚体能作为一种重要的转录因子, 特异性结合到靶基因上游调控区域的二恶英响应元件(DRE)上, 并进一步通过直接或间接的作用在基因或蛋白水平上影响多种靶基因的转录和表达。芳香烃受体配体与其他信号通路(如雌激素受体、炎症相关信号通路)交互作用的研究进一步提示 AhR 所介导的许多潜在的生理效应还尚未被揭示。过去对于二恶英类物质的研究大多集中于对生物体免疫抑制、免疫器官组织毒性病理学等毒性效应研究, 近年来发现, TCDD 的低剂量暴露条件下则可以通过 AhR 在免疫调节过程中发挥着重要作用, 事实上, TCDD 已经成为目前研究 AhR 激活介导的免疫调节效应的重要工具。目前认为这种调节效应主要是通过直接或间接地对辅助性 T 细胞(CD4⁺ T 细胞)特别是调节性 T 细胞(Treg)的调控得以实现。然而目前人们尚无有效的方法来权衡低剂量 TCDD 暴露之后所表现出的对效应 T 细胞毒性效应和对 Treg 细胞的诱导效应, 也就是说 TCDD 本身作为一种外源性毒物的属性注定不可能使其成为一种良药。值得注意的是, 已经有研究表明机体中存在一些 AhR 的内源性配体, 并且这类配体激活的 AhR 在维持机体正常的生理功能特别是免疫功能方面发挥着重要作用, 尽管这种调控效应通常也会表现为配体依赖性的特征。考虑到 AhR 的配体在环境、食品、商业制品等中的广泛存在, 显然 AhR 新功能发现对于我们进一步认识环境化学物影响机体免疫应答、免疫系统发育、免疫紊乱等生理或病理过程提供了新的研究思路。目前, 我们实验室也正在从事一些 AhR 介导的 TCDD 为代表的二恶英类物质的免疫靶细胞毒性与免疫调节效应机制方面的研究, 期望通过研究确定 TCDD 毒性潜在的靶免疫细胞, 并期待着能对 TCDD 所表现出的免疫细胞之间的调控效应的潜在机制作出探究。综上所述, 得益于对典型环境污染物 TCDD 的研究, 人们对 AhR 的生理功能有了更为深刻的认识, 对内源性及外源性环境化学物作为 AhR 配体所介导的不同生理调节功能, 特别是免疫调节效应方面研究的深入, 让我们越来越多的毒理学人认识到 AhR 的功能绝不局限于其介导的生物毒性效应, AhR 在调节免疫应答、自主免疫性疾病发生发展等过程中的作用正逐渐受到人们的重视, 并使其有望成为免疫相关疾病预防和治疗药物研发的一个新靶点。

关键词: 芳香烃受体; 环境毒理学

E-mail: zchnw@126.com; binzhao@rcees.ac.cn

T2.57 pH 和温度对丁硫克百威水解速率的影响

邹品田, 邵书念, 陈 珊, 李 双

(苏州西山中科药物研究开发有限公司, 江苏 苏州 215104)

摘要: **目的** 鉴定丁硫克百威的水解产物, 研究温度和 pH 对其水解的影响, 并推测可能的降解途径和机理。**方法** 丁硫克百威 1mg/mL、克百威 99.8%。在不同 pH 值(5, 7 和 9)和温度(25°C, 37°C, 50°C)下, 经过不同的反应时间, 利用 Waters TQ MS 液质联用仪鉴定水解产物。利用 Waters Acquity H-Class 超高效液相色谱对丁硫克百威和主要产物克百威进行浓度分析, 并利用一级动力学方程 $C_t = C_0 e^{-kt}$ 计算水解速率常数 K 及半衰期 $T_{1/2}$ (h)。**结果** 对丁硫克百威水解产物进行一级质谱扫描, 得到各主要产物的准分子离子峰(丁硫克百威和克百威为 $[M + H]^+$ 峰, 克百威酚为 $[M + Na]^+$ 峰)。由动力学方程拟合计算得 25°C 时 pH 为 5, 7 和 9 的水解速率常数 K 分别为 0.1414, 0.0030 和 0.0007, 半衰期 $T_{1/2}$ 分别为 4.90, 231.47

和 1003.04 h; 37°C 时, 三个 pH 条件下的 K 值分别为 0.5822, 0.0106 和 0.0051, $T_{1/2}$ 分别为 1.19, 65.42 和 136.78 h; 50°C 时三个 pH 条件下的 K 值分别为 1.3703, 0.0228 和 0.0055, $T_{1/2}$ 分别为 0.51, 30.40 和 125.38 h。结果表明丁硫克百威的水解随温度的升高而加快, 符合 van't Hoff 规则, 每升高 10°C, 反应速度增加 2~4 倍。但阿累尼乌斯活化能随着温度的升高而下降, 表现为 37~50°C 间水解反应速度的增加比 25~35°C 间有所减缓。同时在本文研究的 pH 值范围内, 丁硫克百威的水解反应速率随 pH 的降低而增加; 其一级水解产物克百威的水解速率则与溶液 pH 值成正相关。这种差异是由丁硫克百威和克百威不同的分子结构引起的。丁硫克百威的水解遵循 SN₂ (双分子反应) 机理, 限制性步骤是氢氧负离子(OH⁻) 对氨基甲酸酯上的脂羰基的进攻, 水解速度取决于 OH⁻ 浓度、苯并咪唑的特性以及生成酚的程度。靠近脂羰基的 N-S 键上的电荷受到苯并咪唑和脂羰基的影响, 电荷密度减少, 十分不稳定, 因而 N-S 键最先受到攻击而断裂, 表现为在酸性条件下的不稳定性, 在中性和偏碱性条件下则水解缓慢。克百威的水解遵循 E1Cb (共轭碱单分子消除反应) 机制, 限速条件为酚的 pKa, 即水解速度主要取决于 OH⁻ 浓度, 实验结果也证实了在 pH9 的条件下, 克百威迅速水解成克百威酚。**结论** 丁硫克百威在酸性条件下容易水解成克百威, 在中性和偏碱性条件下水解缓慢, 温度升高有利于促进水解。碱性条件下主要水解产物克百威易进一步水解为克百威酚。

关键词: 丁硫克百威; pH; 温度; 水解速度

E-mail: zpt_wzbl@163.com

T2.58 呋虫胺对意大利蜂的急性毒性效应

舒林君, 潘秀红

(苏州西山中科药物研究开发有限公司, 江苏 苏州 215014)

摘要: 目的 通过摄入法和接触法测定了呋虫胺对意大利蜂的急性毒性, 并进行安全性评价, 从而为其合理评价和使用提供科学依据。**方法** 摄入法采用“小烧杯法”进行暴露实验, 即将不同剂量的呋虫胺分散在 50% 蔗糖溶液中, 用以饲喂成年工蜂, 评估呋虫胺对蜜蜂的急性经口毒性效应。浓度为 0, 0.05, 0.1, 0.2, 0.4, 0.8 及 1.6 ai mg·L⁻¹ 7 个处理组, 每组设 3 个重复, 每个重复 10 只蜜蜂。接触法采用“点滴触杀法”进行暴露实验, 即用微量点滴仪将不同浓度呋虫胺丙酮溶液点滴在实验用蜜蜂 (供试蜜蜂通过 CO₂ 麻醉后进行点滴操作, 点滴量为 1 μl) 的前胸背板处, 评估其对蜜蜂的急性接触毒性效应。实验设置 0, 0.005, 0.01, 0.02, 0.04, 0.08 及 0.16 ai g/只 7 个处理组, 每组设 3 个重复, 每个重复 10 只蜜蜂。点滴操作完成后转移至实验蜂笼内并饲以蜂蜜水 (体积比: 1:2)。将供试蜂在 (25 ± 2) °C, 相对湿度为 50% ~ 70% 的实验环境中暴露 48 h, 并且在暴露后 24 和 48 h 时观察各实验组供试蜂的死亡情况和中毒症状。**结果** 接触法和摄入法实验中各实验浓度出现不同程度的死亡, 并出现乏力少动、挣扎跌落、侧倒蹬腿的中毒症状。经概率单位法统计得出: 暴露 24 h 后, 摄入法: 呋虫胺对意大利蜂的急性毒性的 LC₅₀ 为 0.260 ai mg·L⁻¹, 其 95% 置信限为 0.030 ~ 0.927 ai mg·L⁻¹; 接触法: LD₅₀ 为 0.039 ai g/只, 其 95% 置信限为 0.030 ~ 0.048 ai g/只。暴露 48 h 后, 摄入法: LC₅₀ 为 0.084 ai mg·L⁻¹, 95% 置信限为 0.056 ~ 0.113 ai mg·L⁻¹; 接触法: LD₅₀ 为 0.031 ai g/只, 95% 置信限为 0.022 ~ 0.039 ai g/只。**结论** 呋虫胺对蜜蜂的毒性等级为剧毒或高毒。

E-mail: shulinjun@szxszk.com

T2.59 呋虫胺对家蚕的急性毒性

李 双, 陈 亮, 张小艳, 盛俊杰

(苏州西山中科药物研究开发有限公司, 江苏 苏州 215014)

摘要: 目的 参照《化学农药环境安全试验评价准则》(2010, 报批稿) 第 11 部分: 家蚕急性毒性试验测