四乙酰基二苄基六氮杂异伍兹烷豚鼠皮肤变态反应

Study on skin sensitization caused by tetraacetyl dibenzul hexaazaisowurtzitane in guinea pig

岳红[1]，刘志永[1]，高俊宏[1]，王鸿[1]，李江平[1]，卢青[1]，孙成辉[2]，宋建伟[3]

（1. 兵器工业卫生研究所，陕西 西安　710065；2. 北京理工大学，北京　100081；3. 辽宁庆阳化学工业公司，辽宁 辽阳　111000）

摘要：将 40 只普通级豚鼠按体重随机分为实验组、阴性对照组和阳性对照组。实验组诱导期和激发期分别在两侧背部涂以一定浓度的四乙酰基二苄基六氮杂异伍兹烷（TADB），阴性对照组诱导期涂以凡士林，激发期则涂以受试物，阳性对照组采用一定浓度的 2,4-二硝基氯苯进行诱导和激发。实验结果表明，TADB 的致敏等级为Ⅰ级，具有弱致敏性。

关键词：局部封闭敷贴法；四乙酰基二苄基六氮杂异伍兹烷；致敏

中图分类号：R99　　**文献标识码**：B

文章编号：1002-221X(2016)03-0209-02

DOI：10.13631/j.cnki.zggyyx.2016.03.017

CL-20 是一种受到广泛关注的新型含能材料，是迄今为止研制出的综合性能最好的单质炸药。在其不同合成工艺中会产生多种中间体物质[1]，四乙酰基二苄基六氮杂异伍兹烷（TADB）是最常见的一种中间体，科研和生产人员在 CL-20 制造过程中不可避免地接触到该中间体物质，为更好地保护接触人群的职业健康，有必要对其皮肤致敏性进行研究。

1　材料与方法

1.1　受试物、主要仪器与试剂

TADB 为白色结晶粉末状固体，样品来自于兵器工业集团 375 厂；2,4-二硝基氯苯，天津市光复精细化工研究所。JJ2000 天平，常熟双杰测试仪器厂；MP1002 天平，上海恒平科学仪器有限公司。

1.2　实验动物

选择健康成年普通级豚鼠 40 只，雌雄各半，由西安交通大学实验动物中心提供，合格证号为 XK（陕）2008—008。分笼饲养于空调室内，室温（23±3）℃，相对湿度 55%～65%，每天光照 12 h，自由饮用自来水，染毒前适应性饲养 3 d。

1.3　试验方法与步骤

1.3.1　试验方法　采用局部封闭敷贴法（Buehler test）。

1.3.2　剂量设计　首先用 3 只动物进行预试验，寻找能引起皮肤轻度刺激反应的最高浓度。试验中设阴性对照组，在诱导接触时该组仅用凡士林作为对照，在激发接触时该组涂以受试样品。另设阳性对照组，在诱导接触时一侧皮肤涂以 5% 二硝基氯苯作为对照，在激发接触时对侧皮肤涂以 2.5% 的二硝基氯苯。

1.3.3　诱导接触　试验前 24 h，实验动物背部左侧去毛，去毛范围为 4～6 cm^2。于第 0、7、14 天分别将新配制的受试样品 0.5 ml（最小刺激浓度 1 g/ml）涂布在背部左侧 2 cm×2 cm 的区域，以二层纱布和一层玻璃纸覆盖，再以无刺激胶带封闭固定6 h后，移去敷贴物，清除残留受试样品。

1.3.4　激发接触　末次诱导 2 周后，即第 28 天，将受试样品 0.5 ml（最大无刺激浓度 0.5 g/ml）敷贴于豚鼠右侧背部 2 cm×2 cm 的脱毛区（试验前 24 h 去毛），然后用二层纱布和一层玻璃纸覆盖,后者紧贴皮肤,再以无刺激胶带封闭固定 6 h 后，移去敷贴物，清洗方法同前。

1.3.5　临床检查和评分标准　在激发接触 24 h 和 48 h 后分别观察局部皮肤反应。用盲法观察对照组和实验组。按表 1 对局部皮肤反应评分。当受试样品组动物出现皮肤反应积分≥1 时，判为该动物出现皮肤致敏反应阳性，并计算致敏率，按表 2 判定受试样品的致敏强度。如果激发接触所得结果仍不能确定，应于第一次激发后一周，给予第二次激发，对照组做同步处理。

表 1　皮肤致敏反应试验评分标准

反应	评分
红斑和焦痂形成	
无反应	0
轻微的红斑（勉强可见）	1
明显红斑（散在或小块红斑）	2
中度-重度红斑	3
严重红斑（紫红色）至轻微焦痂形成	4
水肿形成	
无水肿	0
轻微水肿（勉强可见）	1
中度水肿（皮肤隆起轮廓清楚）	2
严重水肿（皮肤隆起≥1cm）	3
最高积分	7

表 2　皮肤致敏反应试验分级标准

致敏度（%）	等级	致敏程度
<9	Ⅰ	弱
9～	Ⅱ	轻度
29～	Ⅲ	中度
65～	Ⅳ	强
≥81	Ⅴ	极强

收稿日期：2014-08-04；**修回日期**：2014-09-16

基金项目：兵器“十二五”装备预研支撑项目（YY20101）

作者简介：岳红（1968—），女，高级工程师，主要从事职业卫生及毒理学研究。

1.4 统计学方法

采用 SPSS13.0 软件进行统计学分析，定量资料采用 $\bar{x}\pm s$，分类资料采用率进行统计描述。多组定量资料间比较采用方差分析，两两比较采用 LSD 法。

2 结果

将实验动物按体重随机分组，实验组 20 只，阴性对照和阳性对照组各 10 只，三组体重间方差分析无统计学意义。实验结束后 24 h 和 48 h，采用盲法观察实验动物皮肤的红斑和水肿情况。阴性对照组斑贴部位皮肤均未出现明显过敏反应；阳性对照组的 10 只豚鼠在激发接触后 24 h 或 48 h 均出现轻微到严重红斑以及轻度到中度水肿，平均得分达到 2.1 分，致敏率为 100%；实验组的豚鼠皮肤均未出现明显红斑和水肿，在激发接触后 24 h 和 48 h 的致敏率均为 0%。见表 3。根据皮肤致敏反应试验分级标准，TADB 物质的致敏等级为 Ⅰ 级，具有弱致敏性。

表 3 豚鼠皮肤致敏试验结果

分组	例数	体重（g）	激发接触后 24 h			激发接触后 48 h		
			$\bar{x}\pm s$	积分≥1 例数	致敏率（%）	$\bar{x}\pm s$	积分≥1 例数	致敏率（%）
实验组	20	256.26±29.00	—	0	0.00	—	0	0.00
阴性对照	10	270.44±37.48	—	0	0.00	—	0	0.00
阳性对照	10	265.00±45.96	2.10±0.99	10	100.00	2.10±0.88	10	100.00

3 讨论

皮肤变态反应是皮肤对一种物质产生的免疫源性皮肤反应。对于人类这种反应可能以瘙痒、红斑、丘疹、水疱、融合水疱为特征。动物的反应不同，可能只见到皮肤红斑和水肿[2]。本研究采用局部封闭敷贴法进行致敏性研究，结果显示实验组的 20 只豚鼠在敷贴部位未出现明显红斑，阴性对照组也未出现明显红斑和水肿，表明该物质对试验动物具有较弱的致敏性，在实际接触中无致敏危险。由于存在种属的差异，本次研究结果只能在有限的范围内外推到人类，因此对科研人员在实际接触过程中也应对皮肤采取一定的防护措施。在 CL-20 的合成生产过程中，除了 TADB 一种物质外，还有其它物质参与合成生产，在合成过程中其生成物对作业人员的影响还有待进一步研究。

参考文献：

[1] 宋振伟，李笑江. 高能量密度化合物 HNIW 的最新研究进展及其应用前景［J］. 化学推进剂与高分子材料，2011，9（1）：40-45.
[2] GB/T21608—2008，化学品皮肤致敏试验方法［S］.

中国泰山高峰论坛 P&O 第七届全国中毒急危重症学术会议在济南召开

由山东大学齐鲁医院、中国泰山中毒联盟、《中国工业医学杂志》等主办的中国泰山高峰论坛 P&O 第七届全国中毒急危重症学术会议于 2016 年 4 月 8~10 日在山东省济南市召开，本次大会主题是“精准医学、心肺复苏与中毒急危重症”。中国泰山中毒联盟发起人、山东省毒理学会中毒救治专业委员会主委、山东省医师协会急救医学分会副主席、山东大学齐鲁医院中毒与职业病科主任营向东教授担任大会主席并主持开幕式。开幕式上，山东大学齐鲁医院医务处处长杨杰教授，《中国工业医学杂志》主编阎波主任医师、武警总医院王立祥教授，中国人民解放军第 306 医院岳茂兴教授，中国人民解放军军事医学科学院附属医院邱泽武教授，美国毒理科学院院士、中国毒理学会副理事长付立杰教授，山东省医学科学院姚庆强副院长，海南省人民医院宋维教授，北京朝阳医院郭树彬教授、浙江大学第二医院马岳峰教授，《医院管理论坛报》韩宇副总编辑等分别作了精彩发言。本次大会专家阵容强大，营向东、王立祥、岳茂兴教授分别作了“中毒急危重症诊治中的精准医学”、“论心脏呼吸骤停精准心肺复苏模式”、“突发性群体性有毒气体中毒临床救治关键性技术研究”的主旨演讲，十余位知名专家作了大会发言，为与会代表带来了一场精彩纷呈的学术盛宴。会议期间，还举办了国家级继续医学教育项目中毒急危重症新技术高级研修班、百草枯中毒“齐鲁方案”（Qilu Scheme）最新研究报告、急性中毒青年医师论坛等专题研讨，召开了《中国工业医学杂志》山东特约编辑部编委会议，成立了山东省毒理学会中毒救治专业委员会护理分会。

本次大会共有 600 余名来自全国各地的专家和代表参会，分 4 个会场，共进行了 35 场大会报告，与会代表参访了山东大学齐鲁医院急诊科中毒与职业病科，观摩了中毒急诊新技术现场展示。本次大会的召开对于提升国内急性中毒的整体医疗水平将起到重要的推动作用，必将进一步加速各种最新的临床技术在本专业领域的广泛推广及应用，向开辟具有中国特色的中毒诊治之路迈出重要的一步！

（王珂）