

文章编号: 1000- 0615(2003)01- 0075- 08

鲤慢性喹乙醇中毒的病理学和组织残留

汪开毓¹, 耿毅¹, 叶仕根², 黄小丽¹

(1. 四川农业大学水产系, 四川雅安 625014; 2. 大连水产学院养殖系, 辽宁大连 116023)

摘要: 试验以含 10、25、50、100、150 和 200mg·kg⁻¹ 喹乙醇的饲料对鲤进行了慢性毒性试验。经 90 d 的试验, 各组的发病率分别为 17.5%、27.5%、35.0%、42.5%、47.5% 和 55.0%, 死亡率分别为 5.0%、10.0%、12.5%、17.5%、20% 和 30.0%。中毒鱼表现为特征性的“应激性出血综合征”, 且 Hb 含量和 RBC 数量降低, 血清 AST、ALT 活性升高。病理组织学表现为鳃小片水肿, 上皮细胞增生、变性、坏死和脱落。心肌纤维、肾小管上皮细胞和肾上腺细胞空泡变性; 肝细胞脂肪变性或水泡变性及溶解坏死; 肠道发生卡他性肠炎; 超微结构上, 心肌纤维、肝细胞和肾小管上皮细胞的线粒体肿胀、嵴断裂、溶解, 粗面内质网扩张, 核糖体脱颗粒; 肝细胞内脂滴明显增多; 肠上皮微绒毛脱落、崩解和肠上皮细胞大量坏死脱落。中毒鱼肝、肾和肌肉组织内喹乙醇含量与对照组之间有显著性差异。

关键词: 病理学; 慢性中毒; 喹乙醇; 鲤

中图分类号: S941.91 文献标识码: A

Studies on pathology and tissue concentration of the chronic olaquinox poisoning in *Cyprinus carpio*

WANG Kai-yu¹, GENG Yi¹, YE Shi-gen², HUANG Xiao-li¹

(1. Department of Fisheries, Sichuan Agricultural University, Yaan 625014, China;

2. Department of Aquaculture, Dalian Fisheries University, Dalian 116023, China)

Abstract: The pathology and tissue concentration of the chronic olaquinox poisoning in common carp, *Cyprinus carpio*, were studied. The test was conducted for 90 days, with doses of 10, 25, 50, 100, 150 and 200mg·kg⁻¹ feed. The morbidity and mortality were 17.5%, 27.5%, 35.0%, 42.5%, 47.5%, 55.0% and 5.0%, 10.0%, 12.5%, 17.5%, 20.0%, 30.0% respectively. The clinic symptom of the poisoned fish was characterized by “the stress hemorrhage syndrome”. The lesions of poisoned cases showed hyperplasia, degeneration, necrosis and desquamation in the gill lamella epithelia, fatty or vacuolar degeneration and necrosis in the liver cells, the catarrhal enteritis, vacuolar degeneration in renal tubular epithelial cells, cardiac muscle cells and the adrenal gland cells. Ultrastructurally, the mitochondria of the cardiac muscle cells, the liver cells and renal tubular epithelial cells were swollen with disintegration and lysis of caritas. The fat drops increased in liver cells. The intestinal epithelium microvillis collapsed and desquamated at the first stage of the test, and then many intestinal epitheliums necrosed and desquamated. Hematologically, the Hb concentration and the RBC numbers dropped; the serum AST and ALT activity were raised. The olaquinox concentration in the liver, kidney and muscle of the test groups was significantly different from the control group.

收稿日期: 2002-04-04

资助项目: 四川省学术带头人后备人选资助基金[川人专(1999)-6]

作者简介: 汪开毓(1955-), 男, 四川荣经人, 硕士, 教授, 主要从事水生动物病理学与药理学的研究。Tel: 0835-2882764

Key words pathology; chronic poisoning; olaquinox; *Cyprinus carpio*

喹乙醇(olaquinox)是氧化喹恶啉类化合物,具有促进动物生长、提高饲料转化率及广谱抗菌作用,足资依据的兽药典已收载,主要作为猪、禽的预混剂应用^[1]。同时研究表明,喹乙醇对鱼虾也具有明显的促生长作用^[2,3]。自上世纪80年代后期以来,喹乙醇在水产上得以较为广泛的应用,但在实际生产上由于大剂量,长时间使用,引起鱼类中毒,给养殖生产造成严重的经济损失。据不完全统计,仅四川省和重庆市每年因该种原因在水产养殖上造成的经济损失就达4 000~5 000万元^[4]。目前,对于喹乙醇中毒的病理学和组织残留在猪、鸡等动物已有较多的研究^[5-9],而鱼类则还未见报道。

1 材料与方法

1.1 试验材料

试验鱼:健康鲤(*Cyprinus carpio*)320尾,平均体重 $60 \pm 5\text{g}$,平均体长 $12 \pm 1\text{cm}$ 。

饲料:原料、日量配方设计参照鲤的营养标准^[10]。

主要试剂:喹乙醇由江苏南通醋酸化工厂兽药分厂生产,纯度98%,批号971205;喹乙醇标准品由中国兽药监察所提供,批号9510,纯度99.7%。

1.2 方法

1.2.1 饲养管理

采用水族箱饲养,增氧器24h增氧;水源为经曝气去氯处理后的自来水,其pH 6.8~7.2,水温25~28℃,溶氧8~12 mg·L⁻¹;其它指标符合渔业水质标准^[11]。

1.2.2 试验分组

设置2个重复,每个重复用鱼280尾,随机分成7组,每组40尾,以10 mg·kg⁻¹(I组)、25 mg·kg⁻¹(II组)、50 mg·kg⁻¹(III组)、100 mg·kg⁻¹(IV组)、150 mg·kg⁻¹(V组)和200 mg·kg⁻¹饲料(VI组)的剂量设置6个试验组和1个对照组,其中第1个重复作为试验观察和统计,第2个重复作为剖杀鱼,每15天每组剖杀4尾进行剖解和病理组织学观察,试验期90 d。

1.2.3 临床症状及病理学观察

每天仔细观察试验鱼的表现,定期对剖杀鱼和发病死亡鱼进行系统剖解,并采取定期剖杀鱼和死亡鱼的皮肤、肌肉、眼、鳃、心、肝、脾、肠、肾、头肾、性腺和脑等组织, Bouin氏液固定,石蜡包埋切片, H-E染色,并对部分材料进行冰冻切片, Sudan III染色。

1.2.4 超微结构观察

在给药后第15、45、75和90天采取扫描电镜观察,第V组试验鱼的中肠及该组死亡鱼的中肠, 2.5%戊二醛固定,丙酮脱水,经临界点干燥和镀膜后进行扫描电镜的观察。试验结束后,分别取各组鱼的心、肝、肾等组织, 2.5%戊二醛固定,乙醇脱水,环氧树脂包埋,超薄切片,醋酸铀及柠檬酸铅染色,透射电镜观察。

1.2.5 血液学分析

在试验的第30、60和90天,对第2个重复的剖杀鱼在剖杀前进行尾动脉采血,制备抗凝血(肝素钠抗凝)和血清。

红细胞计数采用显微计数法,血红蛋白测定采用分光光度法,血清谷丙转氨酶(AST)和谷草转氨酶(ALT)酶活的测定参照血清转氨酶的测定方法^[12]。

1.2.6 组织中喹乙醇含量的测定

组织样品采集:在试验的第90天各组分别采取3尾鱼的肝、肾和肌肉装于塑料袋中, -20℃冰箱保存。

组织内喹乙醇的萃取: 组织解冻后, 取 1 g 制成匀浆, 加入 5 mL 提取液 (30% 的甲醇), 振荡 10 min, 加入 1 mL 10% 的高氯酸, 振荡 10 min, 加入 $1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1} \text{NaOH}$ 1.1 mL, $0.2 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1} \text{NaOH}$ 0.4 mL, 振荡 10 min, 离心 15 min ($4000 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$), 吸出上清液, -20°C 保存, 待测。

组织中喹乙醇含量的测定: 采用高效液相色谱 (HPLC) 分析, 色谱条件: 色谱柱长 12.5 cm, 内径 4.0 mm, 固定相为 hpC18ODS ; 流动相为甲醇-水 (15/85, V/V); 流速 $1.0 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$; 柱温 25°C ; 紫外检测波长 266 nm。标准曲线制备, 在空白对照组组织匀浆 (肝、肾和肌肉) 中加入不同量的喹乙醇标准品, 制成含喹乙醇 0.5、1、2、4、8、16、32 $\mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$ 的不同浓度, 按上述萃取法提取喹乙醇, 作 HPLC 分析。将喹乙醇的色谱峰面积与浓度作直线回归, 制备标准曲线 ($r = 0.9984$)。组织中喹乙醇的测定, 将处理后的待测样品, 用水溶性的滤膜过滤后, 自动进样 50 μL , 进行分析, 最后从标准曲线中算得喹乙醇浓度。回收率测定, 按“标准曲线制备”制备组织喹乙醇的系列浓度, 并作 HPLC 分析, 同时还将喹乙醇对照品直接溶解在甲醇内, 使其浓度为 0.5、1、2、4、8、16、32 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$, 进样 10 μL 作 HPLC 分析。根据组织药物萃取后残留物的峰高/溶于甲醇的药物峰高 $\times 100\%$ 计算回收率, 其回收率为 $(70.57 \pm 6.28)\%$ 。

2 结果

经 90 d 的试验, 各试验组的发病率分别为 17.5% (I 组)、27.5% (II 组)、35.0% (III 组)、42.5% (IV 组)、47.5% (V 组) 和 55.0% (VI 组), 死亡率分别为 5.0%、10.0%、12.5%、17.5%、20% 和 30.0%。

2.1 临床症状与病理解剖

试验鱼在给予捕捞刺激时, 鱼体一离开水面, 即剧烈跳动, 很快嘴角、腹部、胸鳍、腹鳍和尾鳍基部充血发红, 严重的病例在眼球下沿还可见一弧形的充血、出血带, 将受试鱼重新放入水体后, 游动缓慢, 无力, 症状严重的经 4~5 h 后死亡。随试验期的延长, 试验鱼的抗捕捞刺激的能力越来越弱, 其充血、出血的症状也越来越明显, 且发病率也越来越高, 而对照组在给予相同的刺激后未见异常现象。

病鱼鳃丝充血、发红, 粘液分泌增多, 一些受捕捞刺激的病例还可见出血。心脏扩张、体积增大, 部分有出血; 脾肿大、充血、出血; 肾充血, 肿大, 一些病例还可见出血。肝肿大, 色黄, 质地变脆, 手摸有油腻感, 胆囊扩张, 胆汁充盈; 肠壁毛细血管扩张充血, 肠腔内粘液分泌增多。脑膜毛细血管扩张充血, 在捕捞刺激时尚可见出血。

2.2 显微组织病理

皮肤: 给药后 15 d, IV、V、VI 组鱼真皮毛细血管扩张充血, 给药后 30~90 d, 可见真皮内出血, 特别是给予捕捞刺激后, 其充血、出血更明显。I、II、III 组鱼在给药 30 d 后相继出现上述变化。

肌肉: V、VI 组在给药后 15~90 d, III、IV 组在给药后 30~90 d, I、II 组在给药后 45~90 d 都可见肌间隙增宽, 水肿, 毛细血管扩张充血, 肌纤维变性, 染色均质化, 肌横纹模糊不清, 甚至发生坏死溶解、消失 (图版-1)。

眼: 给药后 30~90 d, IV、V、VI 组鱼在捕捞刺激时可见眼球脉络膜毛细血管扩张充血、出血。而 I、II、III 组鱼在给药 45 d 后才相继出现上述变化。

鳃: 给药后 15 d, IV、V、VI 组鱼的鳃小片增粗, 水肿, 呼吸上皮与毛细血管分离, 毛细血管扩张充血。鳃小片基底部上皮细胞、粘液细胞和颗粒细胞增生, 增生细胞占据鳃小片间隙的 $1/4 \sim 1/3$, 给药 45 d 后, 细胞增生更严重几乎占据鳃小片间隙的 $1/2 \sim 2/3$, 也有部分病例增生细胞几乎填满鳃小片间隙; 给药后 60~90 d, 增生的细胞发生变性、坏死, 脱落, 有的鳃丝仅剩下裸露的毛细血管, 呈类似卡他性炎的变化。一些病例发生出血, 在鳃丝间隙内可见大量红细胞。I、II、III 组鱼在给药后 30 d 才相继出现上述变化。

心: 给药 15 d 后, IV、V、VI 组鱼心外膜疏松水肿, 增厚, 毛细血管扩张充血。心肌水肿, 出血, 肌间隙增宽, 大量红细胞聚集在肌间隙内 (图版-2)。给药后 30~45 d, 肌纤维发生空泡变性, 细胞内出现大

小不等的空泡;给药后 60~90 d。肌纤维在变性的基础上,发生溶解,形成溶解灶。I、II、III组在给药后 30 d 才相继出现上述相似变化。

肝:给药后 15 d, IV、V、VI组鱼肝小叶中央静脉扩张,淤血。肝细胞体积增大,发生颗粒变性。给药后 30 d,肝细胞发生脂肪变性(Sudan II染色阳性)或水泡变性(Sudan II染色阴性),细胞内可见大小不等的空泡(图版-3)。给药后 45~90 d,肝细胞发生更为严重的脂肪变性或水泡变性,严重者发生“气球”样变,甚至溶解消失,形成溶解灶(图版-4)。I、II、III组在给药 30 d 后才相继出现上述变化。

脾:给药后 15~30 d, IV、V、VI组鱼即可见脾窦扩张充血。给药后 45~90 d,脾窦充血更明显,且发生出血,淋巴细胞相对减少,整个脾脏内大量含铁血黄素沉着;黑素巨噬细胞中心体积增大,巨噬细胞内吞噬大量异物。而 I、II、III组鱼在给药 30 d 后才相继出现上述变化。

胰腺:给药后 30~90 d, IV、V、VI组鱼胰腺水肿,腺细胞离散,体积增大,细胞内酶原颗粒减少;血管扩张充血。而 I、II、III组鱼在给药 45 d 后才相继出现上述变化。

肾:给药后 15~30 d, IV、V、VI组鱼肾被膜增厚,水肿,毛细血管扩张充血,肾小球肿大,血管内皮细胞肿胀,增生。肾小管上皮细胞空泡变性,细胞内出现大小不等的空泡。给药后 45~90 d,肾小管上皮细胞变变更严重,且有的病例肾小管上皮细胞坏死,脱落,充滞于管腔内;间质内血管扩张充血和局灶性出血。I、II、III组鱼在给药后 30~45 d 才出现上述变化。

头肾:给药后 15d, IV、V、VI组鱼头肾血窦扩张,淤血,肾上腺嗜铬细胞和肾间组织细胞发生空泡变性(图版-5)。给药后 45~90 d,其空泡变性更严重,有的发生“气球”样变,甚至溶解消失,形成溶解灶。I、II、III组鱼在给药 30 d 后相继出现上述变化。

肠:给药后 15 d, IV、V、VI组鱼肠绒毛顶端上皮细胞变性、脱落,粘膜下层有少量淋巴细胞浸润。给药后 45 d,肠绒毛上皮变性,脱落更严重,固有膜裸露,粘膜下层水肿,增厚,有较多的淋巴细胞浸润。给药后 60~90 d,肠绒毛上皮的变性,脱落更严重,肠腔内充满大量变性、脱落的上皮细胞和粘液,一些病例的肠上皮细胞几乎完全脱落,只剩下裸露的固有膜。I、II、III组鱼在给药 30 d 后,也相继出现上述变化。

脑:各试验组在给药后 30~90 d 都相继出现脑膜疏松,水肿,增厚,毛细血管扩张充血,出血,并有一定数量的淋巴细胞、单核细胞浸润。实质内毛细血管扩张充血,血管周间隙增宽,神经细胞肿胀,体积增大,胶质细胞增生,基质发生溶解,形成溶解灶。

2.3 超微组织病理

2.3.1 扫描电镜观察

给药后 15 d,可见部分肠绒毛顶端上皮微绒毛脱落,粘液分泌增多(图版-6);给药后 45 d,肠绒毛顶端上皮细胞脱落(图版-7);给药后 75 d,肠绒毛上皮大量脱落,粘膜面可见大量脱落的上皮细胞(图版-8);给药后 90 d,肠上皮细胞几乎完全脱落,而露出大量分泌孔(图版-9)。

2.3.2 透射电镜观察

心脏:心肌细胞线粒体肿胀,体积增大,变圆,嵴模糊不清,甚至溶解消失(图版-10)。

肝脏:肝细胞内脂滴增多,严重者细胞浆内几乎填满了大小不等的脂滴(图版-11),线粒体肿胀,体积增大,嵴断裂,溶解消失;粗面内质网扩张,核糖体颗粒脱落(图版-12)。

肾脏:肾小管上皮细胞线粒体肿胀,体积增大,变圆,嵴模糊不清,甚至发生溶解,形成髓鞘样结构;粗面内质网扩张,核糖体颗粒脱落。

2.4 血液学分析

经 90d 的试验,各试验组鱼的红细胞(RBC)数减少,血红蛋白(Hb)含量降低,血清谷丙转氨酶(AST)和谷草转氨酶(ALT)活性升高,且与对照组间有显著($P < 0.05$)或极显著($P < 0.01$)的差异,详见表 1。

表 1 鲤慢性喹乙醇中毒的血液学变化

Tab. 1 The blood changes of the chronic olaquinox poisoning in *Cyprinus carpio*

组别 group	30d (n= 5) 平均数±标准差 average±SD	60d(n= 5) 平均数±标准差 average±SD	90d(n= 5) 平均数±标准差 average±SD	
RBC 10^6 mm^{-3}	I	231 ± 16. 6ab	224. 7 ± 18. 6ab	213. 0 ± 4. 4b
	II	223 ± 4. 9abc	201. 7 ± 8. 9c	183. 6 ± 9. 7c
	III	206. 6 ± 8. 1cd	190. 0 ± 13. 5cd	172. 6 ± 14. 0cd
	IV	195. 6 ± 11. 5de	177. 0 ± 7. 8de	166. 0 ± 8. 0de
	V	186. 3 ± 4. 7ef	166. 3 ± 11. 2ef	156. 0 ± 6. 6ef
	VI	164. 0 ± 9. 6g	149. 0 ± 7. 5f	134. 3 ± 9. 0g
	对照组 control	233 ± 14. 4a	239. 6 ± 16. 7a	237. 0 ± 10. 8a
Hb $\text{g} \cdot (100\text{mL})^{-1}$	I	8. 67 ± 0. 42ab	8. 21 ± 0. 41B	7. 96 ± 0. 4B
	II	8. 0 ± 0. 53bc	7. 64 ± 0. 24c	6. 95 ± 0. 34c
	III	7. 24 ± 0. 65d	6. 85 ± 0. 29d	6. 67 ± 0. 33cd
	IV	6. 97 ± 0. 26d	6. 7 ± 0. 26d	6. 52 ± 0. 29cd
	V	6. 89 ± 0. 35d	6. 57 ± 0. 24d	6. 37 ± 0. 2cd
	VI	6. 64 ± 0. 11d	6. 44 ± 0. 17d	6. 07 ± 0. 13d
	对照组 control	9. 13 ± 0. 32a	9. 75 ± 0. 31a	10. 3 ± 0. 53a
AST $\text{IU} \cdot (100\text{mL})^{-1}$	I	13. 53 ± 1. 15ef	16. 7 ± 1. 01ef	20. 83 ± 1. 43ef
	II	15. 1 ± 1. 51de	17. 5 ± 0. 95e	22. 87 ± 1. 42e
	III	17. 13 ± 1. 48d	21. 26 ± 1. 95cd	27. 63 ± 0. 91Cd
	IV	20. 27 ± 1. 63c	23. 63 ± 0. 96c	30. 4 ± 0. 80C
	V	23. 6 ± 1. 56b	30. 30 ± 1. 67B	37. 63 ± 2. 85B
	VI	26. 8 ± 1. 9a	35. 63 ± 1. 86a	46. 1 ± 2. 27a
	对照组 control	12. 13 ± 1. 68f	12. 53 ± 0. 70g	12. 63 ± 2. 15G
ALT $\text{IU} \cdot (100\text{mL})^{-1}$	I	51. 43 ± 2. 51F	61. 74 ± 1. 95F	70. 10 ± 0. 78F
	II	63. 84 ± 3. 54e	69. 67 ± 1. 15E	76. 60 ± 1. 61E
	III	69. 22 ± 1. 32cd	77. 53 ± 1. 84Cd	85. 27 ± 0. 83d
	IV	72. 9 ± 1. 32Bc	80. 50 ± 1. 90C	91. 20 ± 1. 97c
	V	77. 10 ± 2. 02B	88. 10 ± 1. 51b	96. 80 ± 2. 36b
	VI	85. 4 ± 1. 68a	94. 64 ± 1. 96a	103. 24 ± 3. 04a
	对照组 control	47. 83 ± 4. 04F	48. 90 ± 3. 36G	48. 07 ± 1. 63G

注: 同一列中平均数±标准差后, 有相同字母者, 表示组间差异不显著; 无相同字母者, 表示组间差异显著; 其中大写字母表示差异极显著 ($P < 0.01$), 小写字母表示差异显著 ($P < 0.05$)

Notes: in the same column, after average ± SD, the same letter means the difference is not significant, while if not, it means the difference is significant (the capitalization for $P < 0.01$, the lowercase for $P < 0.05$)

2.5 肝、肾和肌肉组织内喹乙醇含量的测定

对各试验组所取的材料进行 HPLC 分析, 结果详见表 2, 各试验组肝、肾和肌肉组织中的喹乙醇含量与对照组间有显著 ($P < 0.05$) 或极显著 ($P < 0.01$) 的差异。

3 讨论

本试验分别以 10、25、50、100、150 和 $200 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 饲料的喹乙醇剂量对鲤进行 90 d 慢性毒性试验, 各组的发病率分别为 17.5%、27.5%、35.0%、42.5%、47.5% 和 55.0%, 死亡率分别为 5.0%、10.0%、12.5%、17.5%、20% 和 30.0%。在此剂量区间, 其发病率和死亡率与给药剂量呈正相关。

在症状上, 中毒鱼最早出现鳍条基部充血发红和出血, 随病程的发展, 嘴角、眼球、鳃盖、腹部, 甚至鳞片下充血、出血。病鱼抗应激力明显下降, 当鱼体受到应激因子 (如捕捞) 刺激时, 表现出极度不安, 剧烈跳动, 很快鱼体全身体表充血、出血, 继而发生死亡, 呈“应激性出血征”的特征性表现。本试验出现的临床症状与耿毅等^[4]报道的在实际生产中鱼类喹乙醇中毒的临床症状基本一致。

表2 鲤慢性喹乙醇中毒肝、肾和肌肉组织内的含量

Tab. 2 olaquinox contents of liver kidney and muscle of the chronic poisoning in *Cyprinus carpio*

	组别 group	喹乙醇含量($\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$) olaquinox concentration in tissue			平均数±标准差 mean ± SD
		1	2	3	
肌肉 muscle	I	0.15	0.10	0.12	0.12±0.028ef
	II	0.16	0.20	0.23	0.20±0.031e
	III	0.30	0.43	0.48	0.41±0.093d
	IV	0.60	0.70	0.71	0.67±0.061C
	V	0.77	1.22	1.24	1.08±0.26B
	VI	1.43	1.44	1.50	1.46±0.039a
	对照组 control	0	0	0	0.00±0.00f
肝 liver	I	1.24	1.52	4.41	2.39±1.75f
	II	4.97	9.94	10.39	8.43±3.0e
	III	10.97	22.28	24.78	19.34±7.36d
	IV	25.44	27.98	29.34	27.59±1.98C
	V	31.09	31.11	32.51	31.57±0.82B
	VI	44.29	49.86	49.88	48.01±3.23a
	对照组 control	0	0	0	0.00±0.00f
肾 kidney	I	0.90	1.08	1.20	1.06±0.15f
	II	4.03	8.79	10.45	7.76±3.33e
	III	12.35	18.56	19.78	16.89±3.98D
	IV	23.42	24.86	25.88	24.72±1.24Bc
	V	26.28	28.78	28.78	27.95±1.44B
	VI	33.07	35.80	37.78	35.55±2.37a
	对照组 control	0	0	0	0.00±0.00f

注:与表1相同 Notes: the same with table 1

鲤慢性喹乙醇中毒时,肾上腺、肝和鳃的病理变化比较突出,肾上腺肾间组织和嗜铬组织细胞发生严重水泡变性和溶解消失。这与喹乙醇对猪、鸡肾上腺的损伤的报道相似^[6,7];肾上腺在机体抗应激方面有着重要作用,当机体受到应激因子的刺激时,糖皮质激素和髓质激素分泌量大大增加,以加快体内脂肪和蛋白质的分解代谢,以提供必要的能量来加强机体对应激的防御性反应,增强机体的抗应激能力^[13],而喹乙醇造成了鲤鱼肾上腺的损伤,引起肾上腺功能不全,体内糖皮质激素和髓质激素分泌减少,因此,在应激情况下鱼体不能通过交感—肾上腺髓质和下丘脑—垂体—肾上腺皮质这两条途径来调节体内代谢,提供鱼体抗应激的必需能量,因而鱼体抗应激力降低,在受到应激因子的刺激后,难以适应,并很快发生死亡。由于喹乙醇的代谢主要在肝脏进行^[14],肝脏变性、坏死的损伤必然造成喹乙醇在鱼体内的蓄积,加重毒性反应。鲤肝脏有合成Vc的功能,而Vc在鲤体内有重要的抗应激作用,肝损伤造成体内Vc含量降低,必然加重鱼体抗应激力的下降^[15]。

中毒鱼红细胞数和血红蛋白含量都减少,表明喹乙醇可致鲤贫血,这与徐彦波等^[5]报道的大鼠喹乙醇中毒时引起贫血的变化是一致的;喹乙醇中毒引起鲤贫血的原因可能是由于喹乙醇对头肾、肾脏和脾脏等造血器官造成损伤,引起这些器官造血功能下降,同时这些组织内出血,大量含铁血黄素沉着,黑素巨嗜细胞吞噬增强,说明红细胞的破坏非常严重,导致红细胞数量的减少;此外肝脏的损伤导致蛋白合成障碍从而使血红蛋白的合成也受到影响。

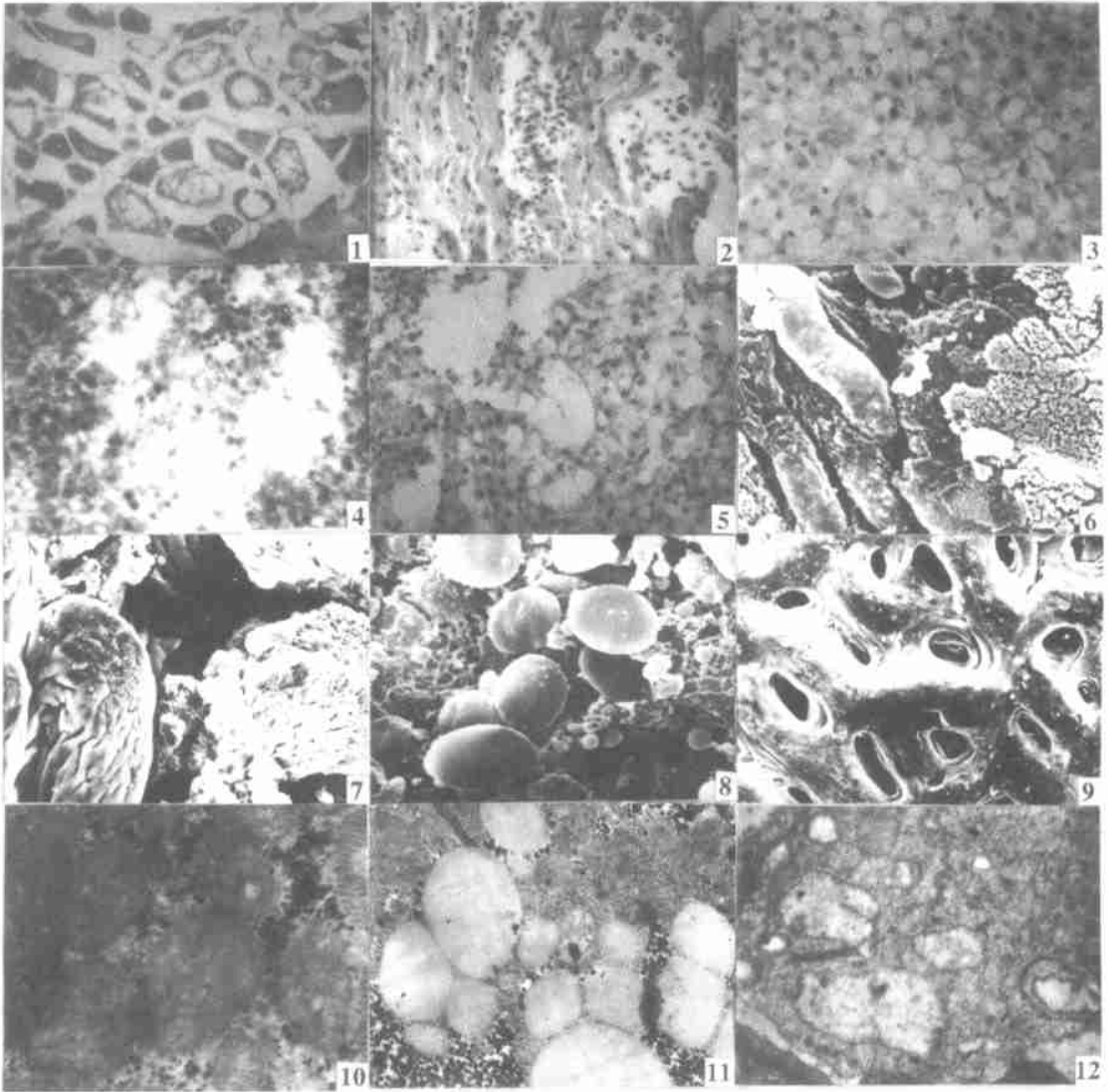
中毒鱼血清AST和ALT活性随试验时间的延长,酶活性逐步升高。AST和ALT是广泛存在于动物组织细胞线粒体内的重要氨基转移酶,在机体蛋白质代谢中起着重要的作用,正常情况下血清中的AST和ALT只有微量,但当心、肝等内脏器官发生损伤时,组织内AST和ALT的活性将降低而血清内这两种酶的活性将升高,表明鱼体内脏器官如心、肝等的变性、坏死在逐步加重,这在定期的剖杀鱼的病理组织学观察中也证实了这一点。

中毒鱼肝、肾和肌肉组织内喹乙醇含量与给药剂量呈正相关,其中肝组织中的含量最高,肾脏其次,

肌肉最低。我国对猪组织中喹乙醇的最高残留量(MRLs)为 $0.05\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ^[16], 目前对于鱼类组织中喹乙醇最高残留量还没有明确的规定, 若参照猪组织中最高残留量的规定, 中毒鱼肝、肾和肌肉内的含量都超过了此规定, 即使在给予 $10\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 的低剂量时, 其肝、肾和肌肉内的含量分别为 2.39、1.06 和 $0.12\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, 也都超过了上述规定。

参考文献:

- [1] Zhang Q. Animal feeds additive cyclopedia [M]. Beijing: Beijing Industrial University Press, 1995. 198– 199. [张乔. 饲料添加剂大全 [M]. 北京: 北京工业大学出版社, 1995. 198– 199.]
- [2] Ye J Y, Chen Y Y, Shen Z H. The effects of HMQ added to feeds on grow and survival of one year old grass carp [J]. J Zhejiang Coll Fish, 1992, 11(1): 25– 28. [叶金云, 陈月英, 沈智华. 喹乙醇(HMQ)添加量对一龄草鱼生长和成活率的影响[J]. 浙江水产学院学报, 1992, 11(1): 25– 28.]
- [3] Wen L Y, Li Y, Yang J Q. The effect of olaquinox added to feeds on the grow of carp [J]. Freshwater Fisheries, 1995, 25(1): 18– 20. [文良印, 李义, 杨加琼. 饲料中添加喹乙醇对建鲤生长的影响[J]. 淡水渔业, 1995, 25(1): 18– 20.]
- [4] Geng Y, Wang K Y. The olaquinox should be used with care in aquiculture [J]. Reservoir Fisheries, 1999, 19(6): 25– 26. [耿毅, 汪开毓. 喹乙醇在水产养殖上应慎用[J]. 水利渔业, 1999, 19(6): 25– 26.]
- [5] Xu Y B, Wang S H, Wang M Z. Pathological study on experimental olaquinox poisoning in rat [J]. J Vet Sci & Tech China, 1992, 22(1): 31– 32. [徐彦波, 王树怀, 王明志. 实验性大鼠喹乙醇中毒的病理组织学观察[J]. 中国兽医科技, 1992, 22(1): 31– 32.]
- [6] Sun Y X, Feng Q H, Dong L B. Studies on biochemical and histopathological toxicity of olaquinox [J]. Acta Veterinaria et Zootechnica Sinica, 1998, 29(6): 525– 530. [孙永学, 冯琪辉, 董漓波. 喹乙醇在鸡体内的毒物动力学及其生化毒性和病理学研究[J]. 畜牧兽医学报, 1998, 29(6): 525– 530.]
- [7] Waldmann K H. Clinical and haematological changes following intoxication with olaquinox in pigs [J]. J Veterinary Medicine (Series A), 1989, 36(9): 676– 686.
- [8] Zeng Z L. Studies on elimination and residues of olaquinox in chicken tissues [J]. Acta Veterinaria et Zootechnica Sinica, 1995, 26(4): 327– 333. [曾振灵. 喹乙醇在鸡组织的消除及残留研究[J]. 畜牧兽医学报, 1995, 26(4): 327– 333.]
- [9] Tomoko Nagata. Determination of olaquinox residues in swine tissues by liquid chromatography [J]. J Assoc Anal Chem, 1987, (4): 706– 707.
- [10] Zeng H. Nutrient requirements of fish [M]. Beijing: China Agricultural Press, 1993. 70– 71. [曾虹. 鱼类营养需要[M]. 北京: 中国农业出版社, 1993. 70– 71.]
- [11] Cheng J R. Water chemistry [M]. Beijing: China Agricultural Press, 1998. 260– 261. [陈佳荣. 水化学[M]. 北京: 中国农业出版社, 1998. 260– 261.]
- [12] Zhang G S. Clinical biochemical test [M]. Chengdu: Sichuan People's Press, 1979. 182– 190, 207– 214. [张桂生. 临床生物化学检验[M]. 成都: 四川人民出版社, 1979. 182– 190, 207– 214.]
- [13] Gu X H. The stress mechanism and diagnosis of domestic animal [J]. Current Pasturage, 1994, 4: 2– 5. [顾宪红. 家畜应激机理及其诊断[J]. 当代畜牧, 1994, 4: 2– 5.]
- [14] Zeng Z L. Characteristic of olaquinox used in broilers [J]. Cultivation and Disease Prevention and Cure of Fowl, 1995, 3: 11– 12. [曾振灵. 禽用喹乙醇的药物特性[J]. 养禽与禽病防治, 1995, 3: 11– 12.]
- [15] Wang Y Q. Physiology of fishes [M]. Shanghai: Shanghai Science and Technology Press, 1990. 163. [王义强. 鱼类生理学[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1990. 163.]
- [16] Zhuang W J. The limitation about residual of pesticide and animal drug insile foods and feeds of each nation [M]. Beijing: China Economic and Commerce Press, 1995. 985. [庄无忌. 各国食品和饲料中农药、兽药残留限量大全[M]. 北京: 中国对外经济贸易出版社, 1995. 985.]



图版说明

Explanation of Plate

1. 肌肉变性、坏死、溶解。H-E, $\times 200$; 2. 心肌变性、出血。H-E, $\times 400$; 3. 肝细胞脂肪水泡变性。H-E, $\times 400$; 4. 肝细胞变性、溶解。H-E, $\times 400$; 5. 肾上腺空泡变性。H-E, $\times 400$; 6. 给药后 15d, 肠绒毛顶端上皮微绒毛脱落。 $\times 2\ 500$; 7. 给药后 45d, 肠绒毛顶端上皮细胞脱落。 $\times 300$; 8. 给药后 75d, 肠粘膜面上大量脱落的上皮细胞。 $\times 2\ 500$; 9. 给药后 90d, 肠上皮细胞几乎完全脱落, 露出大量分泌孔。 $\times 150$; 10. 心肌纤维线粒体肿胀, 嵴断裂。 $\times 30\ 000$; 11. 肝细胞内脂滴增多。 $\times 10\ 000$; 12. 肾小管上皮细胞线粒体肿胀, 嵴消失, 囊泡化。 $\times 15\ 000$

1. Degeneration, necrosis and dissolution occurred in muscle fibers. H-E, $\times 200$; 2. The cardiac muscle fibers showed as degeneration and hemorrhage. H-E, $\times 400$; 3. Fatty degeneration or vacuolar degeneration occurred in liver cells. H-E, $\times 400$; 4. Degeneration and dissolution appeared in liver cells. H-E, $\times 400$; 5. Vacuolar degeneration appeared in the adrenal gland cells. H-E, $\times 400$; 6. Micovillus of epithelia at the tap of intestinal villus desquamated on the fifteenth day after oral olaquinox. $\times 2\ 500$; 7. Epithelia at the tap of intestinal villus desquamated on the forty-fifth day after oral olaquinox. $\times 300$; 8. Many of desquamative epithelia appeared in the mucous membrane on the seventy-fifth day after oral olaquinox. $\times 2\ 500$; 9. Most of all intestinal epithelia desquamated completely and many secretory holes were revealed on the ninety day after oral olaquinox. $\times 150$; 10. Mitochondria of cardiac muscle fibers swollen with breaking of caritas. $\times 30000$; 11. Many fatty drops appeared in liver cells. $\times 10\ 000$; 12. Mitochondria of renal tubular epithelia swollen with disintegration and lysis of caritas. $\times 10\ 000$