



过氧乙酸消毒剂的毒性试验

杜宏举, 马 玲, 郑 珊, 刘建中, 张 鹏

(北京市疾病预防控制中心, 北京 100013)

【摘要】 目的 对一元包装过氧乙酸消毒剂的急性和亚急性毒性进行研究, 为其安全使用提供依据。**方法** 依据卫生部《消毒技术规范》(2002 年版) 进行试验: (1) 急性毒性试验: 选用健康 Wistar 大鼠 60 只, 随机分组, 一次性经口灌胃不同剂量消毒剂, 观察大鼠的中毒症状和死亡情况, 计算半数致死量 (LD_{50})。 (2) 亚急性毒性试验: 选用健康 Wistar 大鼠 40 只, 随机分为 3 个剂量组和阴性对照组, 连续经口灌胃 (33 ~ 342) mg/kg 体重消毒剂 28 d, 试验结束后检测大鼠体重、脏/体比值、血液学指标及血清生化指标, 并进行病理组织学检查。**结果** 对雌性、雄性大鼠 LD_{50} 分别为 1 470 mg/kg 体重、1 710 mg/kg 体重; 大鼠亚急性试验各剂量组体重、血液学指标、生化指标、脏/体比值, 与阴性对照组比较, 统计学上均差异无显著性; 大体解剖观察未见异常, 未见与受试物有关的病理组织学改变。**结论** 该过氧乙酸消毒剂对大鼠急性经口毒性为低毒级, 且在本试验剂量范围内, 未观察到明显的亚急性经口毒性。

【关键词】 过氧乙酸; 毒性研究; 消毒剂; Wistar 大鼠

【中图分类号】 R33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2014) 10-0012-06

doi: 10. 3969. j. issn. 1671. 7856. 2014. 010. 003

Evaluation of the toxicity of a unitary package peracetic acid disinfectant in rats

DU Hong-ju, MA Ling, ZHENG Shan, LIU Jian-zhong, ZHANG Peng
(Beijing Center for Disease Control and Prevention, Beijing 100013, China)

【Abstract】 Objective To evaluate the use safety of a unitary package peracetic acid (PAA) disinfectant through acute and subacute toxicity experiments in rats. **Methods** This study was conducted according to the Technical Standard For disinfection (Version 2002). In the acute toxicity experiment, 60 healthy Wistar rats were randomly divided into different groups of PAA given by single intragastric gavage. Symptoms of poisoning of the animals were observed to calculate the half lethal dose (LD_{50}). In the subacute toxicity experiment, 40 healthy Wistar rats were randomly divided into three dose groups and negative control group. The rats were given 33 – 342 mg/kg BW PAA for 28 days. At the end of test, the body weight, the organ-to-body weight ratio and the hematological and biochemical indices were determined, and pathological examination was performed. **Results** The acute oral LD_{50} of female rats was 1470 mg/kg BW, and the LD_{50} of male rats was 1710 mg/kg bw. The results of subacute toxicity test showed that the body weight, the organ-to-body weight ratio and the hematological and biochemical indices had no significant difference between the dose groups and control group. No obvious abnormality was observed in gross anatomy and histopathological examination. **Conclusions** The results of the acute toxicity test prove that PAA has a low toxicity level, and no significant subacute toxicity was observed at the exposure doses.

【Key words】 Peracetic acid; Toxicity; Disinfectant; Wistar Rat

过氧乙酸是一种广泛应用的高效广谱消毒剂,对各种微生物,包括细菌、病毒、真菌及芽孢等多种微生物均有杀灭作用。过氧乙酸具有强氧化作用^[1],可对人体皮肤、眼睛及呼吸系统产生刺激作用,因此过氧乙酸类消毒剂必须进行相关的毒理学安全性评价,以了解其毒性作用大小。目前同类的过氧乙酸消毒剂多为二元液体包装,需 A、B 成分临时合成使用,其相关急性毒性研究已有一些报道。本试验所用过氧乙酸消毒剂(江苏某公司提供)为可直接使用的一元液体制剂,其相关毒性研究未见报道。为科学评价该过氧乙酸类消毒剂的安全性,本实验室对其大鼠急性和亚急性经口毒性进行了试验研究。现将结果报告如下。

1 材料和方法

1.1 实验动物及试验环境

清洁级 Wistar 大鼠,由军事医学科学院实验动物中心提供,实验动物生产许可证号:SCXK-(军)2012-0004;饲料来源:军事医学科学院实验动物中心,饲料生产许可证号:SCXK-(军)2012-0003;实验动物使用许可证号:SYXK(京)2013-0033,饲养于本单位清洁级实验室屏障系统,环境温度为 20℃~25℃,湿度为 40%~70%,标准饲料喂养,自由饮水。

1.2 仪器与试剂

电子天平(北京赛多利斯, BT2202S 型);血常规分析仪(日本光电, MEK-6318 型);全自动生化分析仪(日立, 7600 型);病理切片机(德国徕卡, TS6016 + CV6030 型);甲醛(上海沪试, 分析纯 AR)、无水乙醇(北京试剂, 优级纯 GR);0.9% 氯化钠注射液(山东华鲁制药有限公司)。

1.3 动物实验

1.3.1 急性经口毒性试验(原液):选择 40 只健康成年 Wistar 大鼠,雌雄各半,体重(184~220)g。依据霍恩氏(Horn)法,将雌、雄大鼠分别随机分成 4 组,采用一次性经口灌胃染毒法,分别给予浓度为 464、1 000、21 50 和 4 640 mg/kg 体重的该过氧乙酸消毒剂,按 1.0 mL/100 g 体重给予受试物。灌胃前动物禁食 16 h,自由饮水。灌胃后给予正常饮食,观察 14 d,记录中毒体征及死亡情况。根据 Horn 法计算受试物对小鼠急性经口 LD₅₀(95% 可信区间),并确定急性毒性分级。

1.3.2 急性经口毒性试验(最高应用液浓度 5 倍

液, 2.5 g/L):20 只健康成年 Wistar 种大鼠,雌雄各半,体重(185~217)g。采用一次最高剂量法,剂量设计雌、雄性大鼠均为 5 000 mg/kg 体重,按 1.0 mL/100 g 体重经口灌胃给予受试物。灌胃前动物禁食 16 h,自由饮水。灌胃后密切观察 4 h 后给予正常饮食,观察 14 d,记录中毒体征及死亡情况。

1.3.3 亚急性经口毒性试验:40 只 6~8 周龄 Wistar 种大鼠,雌雄各半。按体重随机分为阴性对照组和高、中、低三个剂量组,依据卫生部《消毒技术规范》(2002 年版),剂量设计高剂量组为 1/5 LD₅₀,高、中、低三个剂量组的组距为 3 倍关系,即雌性大鼠剂量设为 33 mg/kg 体重、98 mg/kg 体重和 294 mg/kg 体重;雄性大鼠为 38 mg/kg 体重、114 mg/kg 体重和 342 mg/kg 体重。每日固定时间经口灌胃给予受试物 1 次,按 1.0 mL/100 g 体重给药。

实验期间,实验动物自由摄食和饮水,每天观察并记录动物的一般表现、行为、中毒体征和死亡情况。每周称 1 次体重并记录。第 28 天禁食 16 h,第 29 天取血测定白细胞计数(WBC)及分类、红细胞计数(RBC)、血红蛋白(Hb)等血液学指标;取血清测定丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、总蛋白(TP)、白蛋白(ALB)、尿素(URE)、肌酐(CRE)和总胆固醇(CHO)等生化指标。

1.4 病理组织学检查

大体解剖观察每只动物,取肝、肾称重,计算脏/体比;将心、肝、脾、肺、肾、脑、肾上腺、睾丸、卵巢和胃肠等重要脏器入 4% 甲醛溶液固定,然后将相关组织标本做石蜡切片,经 HE 染色后,于光镜下观察组织形态学变化。

1.5 统计学方法

所有实验结果均以 $\bar{x} \pm s$ 表示。采用 SPSS 13.0 软件进行统计分析。多组间比较采用方差齐性检验和单因素方差分析(One Way ANOVA)。进一步进行组间两两比较时,若方差齐时,采用 SNK 检验(Student-Newman-Keuls 法);若方差不齐时,采用 Games-Howell 检验。率间比较采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 急性经口毒性试验(原液)

给药后,2 150 mg/kg 体重剂量组动物出现静卧少动、步态不稳、震颤及呼吸困难,大部分动物于 24

h 内死亡,雌性大鼠全部死亡,雄性大鼠有 4 只死亡,死亡动物大体解剖可见胃胀气及腐蚀,肠部分也有充血及腐蚀;4 640 mg/kg 体重剂量组动物出现静卧少动、步态不稳、震颤及呼吸困难,受试动物 3~4 h 内全部死亡,死亡动物大体解剖可见胃胀气及腐蚀,肠部分也有充血及腐蚀;其他剂量组受试动物生长正常,未见中毒体征及死亡,解剖未见异常,见表 1。过氧乙酸对雌性大鼠急性经口 LD₅₀ 为 1 470 mg/kg 体重,对雄性大鼠急性进口 LD₅₀ 为 1710 mg/kg 体重 (95% 可信区间:1 260~2 330 mg/kg 体重),属低毒性级。

2.2 急性经口毒性试验(最高应用液浓度 5 倍液,过氧乙酸含量为 2.5 g/L)

试验期内,受试动物生长良好、进食正常,未见中毒体征及死亡,动物大体解剖未见异常。最高应用液浓度 5 倍液雌雄大鼠急性经口 LD₅₀ 为 5 000 mg/kg 体重,属实际无毒级。

2.3 亚急性经口毒性试验

2.3.1 动物一般表现:试验过程中各剂量组大鼠均未见异常症状和体征,无死亡。各试验剂量组大鼠体重与对照组比较,差异均无显著性 ($P > 0.05$)。

见表 2。

表 1 急性经口毒性试验结果
Tab.1 Results of acute oral toxicity test

性别 Gender	剂量分组 Dose group (mg/kg 体重)	动物数 Number (只)	死亡动物数 Death count (只)	死亡率 Mortality (%)
雌性 Female	464	5	0	0
	1000	5	0	0
	2150	5	5	100
	4640	5	5	100
雄性 Male	464	5	0	0
	1000	5	0	0
	2150	5	4	80
	4640	5	5	100

2.3.2 对大鼠血液学指标的影响:各试验剂量组白细胞计数、红细胞计数、血红蛋白与对照组比较,差异均无显著性 ($P > 0.05$)。见表 3。

2.3.3 对大鼠白细胞分类的影响:各试验剂量组动物淋巴细胞、其它细胞、中性粒细胞与对照组比较,差异均无显著性 ($P > 0.05$)。见表 4。

2.3.4 对大鼠脏体比的影响:各试验剂量组肝/体比、肾/体比与对照组比较,差异均无显著性 ($P > 0.05$)。见表 5。

表 2 受试物对大鼠体重的影响(g)
Tab.2 Effects of PAA on the body weight of rats

性别 Gender	组别 Groups	动物数 Number(只)	第 0 周 0 week	第 1 周 1st week	第 2 周 2nd week	第 3 周 3rd week	第 4 周 4th week
雌 Female	对照组 Control	5	203.6 ± 7.1	216.2 ± 6.2	235.2 ± 8.2	247.0 ± 6.6	256.2 ± 6.6
	低剂量组 Low dose	5	204.0 ± 5.9	214.2 ± 4.1	229.4 ± 6.2	240.6 ± 11.3	251.0 ± 11.3
	中剂量组 Moderate dose	5	204.0 ± 4.2	218.2 ± 6.3	233.4 ± 9.1	244.6 ± 10.1	255.2 ± 10.0
	高剂量组 High dose	5	204.2 ± 6.4	216.0 ± 4.7	231.4 ± 5.2	242.2 ± 5.1	252.4 ± 6.4
雄 Male	对照组 Control	5	213.4 ± 3.4	260.2 ± 7.2	310.0 ± 7.5	344.6 ± 11.2	375.4 ± 14.4
	低剂量组 Low dose	5	213.0 ± 6.2	262.2 ± 7.5	311.6 ± 12.4	345.0 ± 16.1	375.0 ± 19.0
	中剂量组 Moderate dose	5	213.6 ± 6.7	264.0 ± 8.6	320.2 ± 11.8	349.0 ± 13.1	383.0 ± 13.4
	高剂量组 High dose	5	213.8 ± 4.1	262.4 ± 10.1	310.2 ± 18.8	341.0 ± 21.8	372.2 ± 25.1

表 3 受试物对大鼠血液学指标的影响
Tab.3 Effects of PAA on the blood indices of rats

性别 Gender	组别 Groups	动物数 Number (只)	白细胞计数 WBC (×10 ⁹ /L)	红细胞计数 RBC (×10 ¹² /L)	血红蛋白 HB (g/L)
雌 Female	对照组 Control	5	9.42 ± 2.43	7.16 ± 0.65	140.8 ± 11.6
	低剂量组 Low dose	5	11.36 ± 1.94	6.95 ± 0.24	138.2 ± 2.8
	中剂量组 Middle dose	5	9.60 ± 2.63	7.18 ± 0.57	143.0 ± 9.6
	高剂量组 High dose	5	10.46 ± 2.00	6.63 ± 0.48	135.8 ± 7.5
雄 Male	对照组 Control	5	11.30 ± 0.89	6.88 ± 0.34	139.6 ± 7.2
	低剂量组 Low dose	5	11.82 ± 1.90	7.10 ± 0.41	141.6 ± 5.7
	中剂量组 Middle dose	5	11.10 ± 1.53	6.65 ± 0.38	134.0 ± 6.5
	高剂量组 High dose	5	12.34 ± 1.42	6.57 ± 0.57	134.4 ± 11.7

表 4 受试物对大鼠白细胞分类的影响 (%)
Tab. 4 Effects of PAA on the leukocyte differential count in the rats

性别 Gender	组别 Groups	动物数 Number (只)	淋巴细胞 Lymphocytes	其它细胞 Other cells	中性粒细胞 Neutrophils
雌 Female	对照组 Control	5	74.90 ± 4.51	7.30 ± 1.38	17.80 ± 3.49
	低剂量组 Low dose	5	71.00 ± 7.85	7.86 ± 1.37	21.14 ± 6.76
	中剂量组 Moderate dose	5	72.14 ± 7.39	7.92 ± 1.78	19.94 ± 5.81
	高剂量组 High dose	5	69.24 ± 3.07	7.88 ± 1.35	22.88 ± 3.24
雄 Male	对照组 Control	5	73.00 ± 2.92	7.88 ± 0.53	19.12 ± 3.21
	低剂量组 Low dose	5	73.62 ± 4.23	8.16 ± 0.77	18.22 ± 4.36
	中剂量组 Moderate dose	5	69.78 ± 3.29	8.86 ± 1.36	21.36 ± 2.41
	高剂量组 High dose	5	73.68 ± 4.77	8.72 ± 1.50	17.60 ± 4.09

表 5 受试物对大鼠脏器比的影响 (%)
Tab. 5 Effects of PAA on the organ/body weight ratio of the rats

性别 Gender	组别 Groups	动物数 Number(只)	肝/体 Liver/b. w. ratio	肾/体 Kidney/b. w. ratio
雌 Female	对照组 Control	5	3.04 ± 0.23	0.65 ± 0.04
	低剂量组 Low dose	5	3.01 ± 0.37	0.70 ± 0.05
	中剂量组 Moderate dose	5	2.98 ± 0.32	0.68 ± 0.04
	高剂量组 High dose	5	3.10 ± 0.17	0.69 ± 0.06
雄 Male	对照组 Control	5	3.21 ± 0.16	0.68 ± 0.02
	低剂量组 Low dose	5	3.35 ± 0.13	0.69 ± 0.02
	中剂量组 Moderate dose	5	3.17 ± 0.15	0.66 ± 0.01
	高剂量组 High dose	5	3.31 ± 0.13	0.69 ± 0.03

2.3.5 对大鼠生化指标的影响:各试验剂量组动物丙氨酸氨基转移酶、天门冬氨酸氨基转移酶、总蛋白、白蛋白、尿素、肌酐、总胆固醇与对照组比较,差异均无显著性($P > 0.05$)。见表 6。

2.3.6 对大鼠病理组织学检查:大体解剖未发现各脏器明显异常情况。脏器病理组织学检查镜下所见:各剂量组与对照组比较,结果均在正常形态范围内,未见有意义的与受试物有关的病理组织学改变。根据以上检测结果,得出本次试验雌性大鼠未观察到有害作用剂量(NOEL)为 294 mg/kg 体重,雄性大鼠 NOEL 为 342 mg/kg 体重。

3 讨论

过氧乙酸是一种广谱高效的消毒剂,其合成原料主要是冰醋酸、硫酸及过氧化氢,过氧化氢中的一个氢被冰醋酸中的乙酰基置换,形成过氧乙酸。过氧乙酸不稳定,可降解为冰醋酸和过氧化氢。因此,过氧乙酸消毒剂为混合水溶液,除主要成分过氧乙酸外,还含有过氧化氢、冰醋酸和硫酸等。过氧乙酸的气体和溶液都具有很强的杀菌能力,加上价格较低,故被广泛应用于食品及医疗行业的消毒^[2]。

但过氧乙酸属于强氧化性化合物,腐蚀性较

强,有漂白作用,对眼睛、呼吸道黏膜和皮肤有较强的刺激性,同时对机体也有毒性作用。有研究报道 2% 含量的过氧乙酸溶液气溶胶喷雾,达到(0.75 ~ 1)g/m³ 时,可对实验大鼠产生毒性作用,导致其在给药后的 4 h ~ 7 d 内出现行为活动异常现象^[3];流行病学调查分析结果发现,环境中过氧乙酸和过氧化氢的长期暴露与医护人员的哮喘发生有关^[4];曾有报道 0.5% 过氧乙酸泡手后可引起接触性皮炎发生,表现为局部发痒,出现红色斑丘疹及形成水疱等^[5];误服则可导致急性消化道损伤,可引起急性肺水肿等症状^[6],还可导致心脏、肝脏及神经系统损害^[7];40% 的过氧乙酸溶液可严重灼烧皮肤、眼睛及呼吸道;高浓度的过氧乙酸误溅入眼可引起结膜充血和角膜损伤^[8]。本产品前期试验结果表明,过氧乙酸含量为 3 000 mg/L 的稀释液对碳钢、铝、铜为重度腐蚀性,提示其对机体有潜在的毒性作用。

目前常用过氧乙酸消毒剂为二元包装,使用时需将 A、B 液临时混合配置成使用液,其相关急性毒性研究已有报道。张敏等^[9] 研究报道,浓度为 160 g/L 的二元包装过氧乙酸消毒剂小鼠急性经口一次性灌胃给药,给药后,动物即刻出现步态不稳、四肢麻痹等症状,大部分动物在 3 h 内死亡,该过氧乙酸消毒剂对小鼠急性经口 LD₅₀ 为 1882 mg/kg 体重

(95% 可信区间:1 604 ~2 208 mg/kg 体重),属低毒级。本消毒产品为一元包装,过氧乙酸浓度为 158 g/L,虽然都属于过氧乙酸类消毒剂,但由于产品包装与成分上的不同,为科学评价其安全性,

还需对其急性经口毒性进行研究,探讨其半数致死量(LD₅₀)大小,以便对其亚急性毒性研究提供一定的参考依据。本试验研究结果表明,该消毒剂雌性大鼠急性经口 LD₅₀ 为 1 470 mg/kg 体重,雄性大鼠急性进口 LD₅₀ 为 1 710 mg/kg 体重 (95% 可信区间:1 260 ~2 330 mg/kg 体重),也属低毒级,与二元包装产品小鼠 LD₅₀ 研究结果基本一致。

为进一步评价该产品在使用过程中的安全性,本试验对其最高应用液浓度 5 倍液(过氧乙酸含量为 2.5 g/L)的急性经口 LD₅₀ 值进行了研究,结果显示,雌、雄性大鼠急性经口 LD₅₀ 均大于 5 000 mg/kg 体重,属实际无毒级,表明该产品在一般消毒使用浓度下具有一定的使用安全性。

为科学评价较长期接触该消毒剂后,对机体的毒性作用情况,本试验进行了大鼠亚急性毒性研究。研究结果表明,各剂量组对雌、雄大鼠体重、血常规、血液生物化学指标及脏器比均无明显影响;

对主要脏器未造成明显病理改变,未发现明显的亚急性毒性作用,该过氧乙酸消毒剂雌性大鼠未观察到有害作用剂量(NOEL)为 294 mg/kg 体重,雄性 NOEL 为 342 mg/kg 体重,表明该过氧乙酸消毒剂在以上消毒浓度作用下,在较长时间内,仍大鼠未造成明显损伤作用。张敏等^[9]研究了过氧乙酸对小鼠的蓄积毒性作用,结果表明,连续给药 20 d 后,小鼠未见有明显的中毒症状,无死亡。根据蓄积毒性分级标准,蓄积系数 K > 5,证实过氧乙酸为弱蓄积毒性物质,不过这种蓄积作用对小鼠血液、生化指标及各脏器病理组织学有无明显作用,其作用机制如何还有待进一步的研究。

总之,本研究结果表明,该过氧乙酸消毒剂大鼠急性经口毒性属低毒,亚急性毒性各指标未见明显的与受试物有关的异常。本研究可为过氧乙酸的安全使用及相关慢性毒性实验提供数据参考。但是介于长期暴露过氧乙酸消毒剂对人体健康的潜在危害^[10],及高浓度过氧乙酸对人体的严重损害作用,在使用过氧乙酸类消毒剂进行环境消毒作业时,一定要控制好过氧乙酸的使用浓度,并做好自身防护。

表 6 受试物对大鼠生化指标的影响
Tab. 6 Effects f PAA on the biochemical indices of the rats

性别 Gender	组别 Groups	动物数 Number (只)	丙氨酸氨基 转移酶 (ALT) (U/L)	天门冬氨酸 氨基转移酶 (AST) (U/L)	总蛋白 (TP) (g/L)	白蛋白 (ALB) (g/L)	尿素 (URE) (mmol/L)	肌酐 (CRE) (μmol/L)	总胆固醇 (CHO) (mmol/L)
雌 Female	对照组 Control	5	41.6 ± 3.0	130.2 ± 7.0	73.3 ± 3.7	41.0 ± 1.5	7.82 ± 0.57	49.4 ± 7.6	1.72 ± 0.10
	低剂量组 Low dose	5	40.4 ± 5.7	127.2 ± 11.4	72.0 ± 2.3	40.8 ± 1.1	7.72 ± 0.47	48.6 ± 5.8	1.79 ± 0.05
	中剂量组 Moderate dose	5	43.4 ± 5.0	124.0 ± 14.6	73.3 ± 2.2	41.6 ± 1.0	7.76 ± 0.32	48.0 ± 1.7	1.85 ± 0.11
	高剂量组 High dose	5	40.4 ± 3.6	125.6 ± 12.2	70.8 ± 2.0	39.9 ± 1.3	8.17 ± 1.08	46.8 ± 5.0	1.84 ± 0.11
雄 Male	对照组 Control	5	47.4 ± 4.0	152.8 ± 6.3	68.2 ± 2.3	36.8 ± 0.8	6.27 ± 0.37	46.4 ± 2.5	2.15 ± 0.05
	低剂量组 Low dose	5	46.6 ± 3.0	143.8 ± 5.4	68.9 ± 3.8	37.1 ± 1.7	6.91 ± 0.69	43.0 ± 4.9	2.10 ± 0.13
	中剂量组 Moderate dose	5	45.8 ± 1.3	142.0 ± 14.7	68.3 ± 2.8	37.2 ± 0.9	6.41 ± 0.41	43.4 ± 2.9	2.09 ± 0.21
	高剂量组 High dose	5	47.0 ± 4.7	154.0 ± 12.7	66.9 ± 1.4	37.1 ± 0.9	6.57 ± 1.05	44.4 ± 6.0	2.32 ± 0.18

参考文献:

[1] Awad MI, Denggerile A, Ohsaka T. Electroreduction of peroxyacetic acid at gold electrode in aqueous media [J]. J Electrochem Soc, 2004, 151(12):358-363.

[2] Bounoure F, Fiquet H, Arnaud P. Comparison of hydrogen peroxide and peracetic acid as isolator sterilization agents in a hospital pharmacy [J]. Am J Health Syst Pharm, 2006, 63(5):451-455.

[3] 张大维, 邴国强, 徐彩云, 等. 2% 过氧乙酸吸入毒性实验 [J]. 中国比较医学杂志, 2007, 17(6):351-356.

[4] Marquand EC, Kacel M, Milhe F, et al. Asthma caused by peracetic acid-hydrogen peroxide mixture [J]. J Occup Health, 2007, 49(2):155-158.

- [5] 廖德祥. 过氧乙酸接触性皮炎 1 例 [J]. 中国皮肤性病学杂志, 1994, 8(2):131-132.
- [6] 王群, 王爽. 急性过氧乙酸中毒致急性肺水肿 1 例 [J]. 中国工业医学杂志, 1997, 10(2):75-126.
- [7] 王俊萍, 申鲁生, 王俊霞. 过氧乙酸中毒 1 例 [J]. 小儿急救医学, 2003, 10(6):394.
- [8] 马红蕾, 孔祥瑞, 马景学. 过氧乙酸引起眼部损伤 1 例报告 [J]. 眼外伤职业眼病杂志, 2003, 25(6):376.
- [9] 张敏, 王京燕, 纪晓光, 等. 过氧乙酸消毒剂的毒性研究 [J]. 中国消毒学杂志, 2004, 21(3):222-224.
- [10] 燕丽, 白志鹏, 高翔, 等. 过氧乙酸消毒剂对人体健康影响的调查 [J]. 职业与健康, 2005, 21(1):14-15.

[修回日期]2014-07-24

(上接第 6 页)

- [8] Tongqing Zhou, Ling Xu, Barna Dey, et al. Structural definition of a conserved neutralization epitope on HIV-1 gp120 [J]. Nature, 2007, 445(7129):732-737.
- [9] Feizi T, Larkin M. AIDS and glycosylation [J]. Glycobiology, 1990, 1:17-23.
- [10] Sharpless NE, O'Brien WA, Verdin E, et al. Human immunodeficiency virus type 1 tropism for brain microglial cells is determined by a region of the env glycoprotein that also controls macrophage tropism [J]. Virol, 1992, 66:2588-2593.
- [11] Prosperi MC, Bracciale L, Fabbiani M, et al. Comparative determination of HIV-1 co-receptor tropism by enhanced sensitivity Trofile, gp120 V3-loop RNA and DNA genotyping [J]. Retrovirology, 2010, 7:56.
- [12] Cordonnier A, Montagnier L, Emerman M. Single amino-acid changes in HIV envelope affect viral tropism and receptor binding [J]. Nature. 1989, 340(6234):571-574.
- [13] Shioda T, Levy JA, Cheng-Mayer C. Small amino acid changes in the V3 hypervariable region of gp120 can affect the T-cell-line and macrophage tropism of human immunodeficiency virus type 1 [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1992, 89(20):9434-9438.
- [14] Takeuchi Y, Akutsu M, Murayama K et al. Host range mutant of human immunodeficiency virus type 1: modification of cell tropism by a single point mutation at the neutralization epitope in the env gene [J]. J Virol, 1991, 65(4):1710-1718.
- [15] Moses AV, Bloom FE, Pauza CD, et al. Human immunodeficiency virus infection of human brain capillary endothelial cells occurs via a CD4/galactosylceramide-independent mechanism [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1993, 90(22):10474-10478.
- [16] Rossi F, Querido B, Nimmagadda M, et al. The V1-V3 region of a brain-derived HIV-1 envelope glycoprotein determines macrophage tropism, low CD4 dependence, increased fusogenicity and altered sensitivity to entry inhibitors [J]. Retrovirology, 2008, 5:89.

[修回日期]2014-08-27

(上接第 11 页)

- associated with PTEN down regulation due to promoter hypermethylation [J]. Leuk Res, 2008, 32(5):709-716.
- [8] Omer HY, Valdez R, Brian KT, et al. Pten dependence distinguishes haematopoietic stem cells from leukaemia-initiating cells [J]. Nature, 2006, 441(7092):475-482.
- [9] He WY, Jiang Y, Zhang XB, et al. Anticancer cardamonin analogs suppress the activation of NF-kappaB pathway in lung cancer cells [J]. Mol Cell Biochem 2014, 389(1-2):25-33.
- [10] 秦铀, 胡豫. 小豆蔻明抗多发性骨髓瘤多重效应及其分子机制 [D]. 武汉, 华中科技大学, 2011:1-119.
- [11] Sawa H, Kobayashi T, Mukai K, et al. Bax overexpression enhances cytochrome c release from mitochondria and sensitizes KATOIII gastric cancer cells to chemotherapeutic agent-induced apoptosis [J]. Int J Oncol, 2000, 16(4):745-754.
- [12] 舒向荣, 胡豫. 小豆蔻明诱导骨髓微环境中多发性骨髓瘤细胞 Caspase 依赖性凋亡 [D]. 武汉, 华中科技大学, 2013:1-91.
- [13] 郑炜, 史道华. 小豆蔻明对人脐动脉平滑肌细胞增殖的影响及机制研究 [J]. 中国中药杂志, 2010, 35(17):2318-2323.
- [14] 汤莹. 小豆蔻明基于 mTOR 作用靶标的研究 [D]. 福建, 福建医科大学, 2010:1-61.
- [15] 薛增贵. 基于 mTOR 靶标小豆蔻明抑制肿瘤血管生成及其机制的研究 [D]. 福州, 福建医科大学, 2013:1-43.

[修回日期]2014-09-07