doi:10.16736/j.cnki.cn41-1434/ts.2020.23.056

高纯有机硒急性毒性研究

Study on the Acute Toxicity of High Purity Organic Selenium

◎ 卢 昊[1,2]，黎炎梅[1,2]，付少华[1,2]

（1. 湖北省疾病预防控制中心，湖北 武汉 430079；
2. 应用毒理湖北省重点实验室，湖北 武汉 430074）

LU Hao[1,2], LI Yanmei[1,2], FU Shaohua[1,2]

(1.Hubei Center for Disease Control and Prevention, Wuhan 430079, China;
2.Huber Key Laboratory of Toxicology Applications, Wuhan 430074, China)

摘 要：目的：研究高纯有机硒（硒氰基乙酸钾）在 3 种不同暴露途径下对大鼠的急性毒性，从而对其进行初步风险评估。方法：对高纯有机硒（RSe-01 型）样本进行了急性经口毒性试验、急性经皮毒性试验、急性吸入毒性试验研究。结果：高纯有机硒雌性大鼠经口 LD_{50} 为 108 mg·kg^{-1}，雄性大鼠经口 LD_{50} 为 147 mg·kg^{-1}，大鼠经皮 LD_{50} ≥ 2 000 mg·kg^{-1}，急性吸入毒性 4 h LC_{50} ≥ 2 000 mg·m^{-3}。结论：高纯有机硒对人体的经口毒性为中等毒，经皮和吸入毒性为低毒。

关键词：高纯有机硒；急性毒性；LD_{50}

Abstract: Objective: The acute toxicity of high-purity organic selenium (potassium selenocyanoacetate) to rats under three different exposure pathways was studied, so as to conduct a preliminary risk assessment. Methods: Acute oral toxicity test, acute percutaneous toxicity test and acute inhalation toxicity test were conducted on high-purity organic selenium (RSe-01) samples. Results: The oral LD_{50} of female rats with high purity organic selenium was 108 mg·kg^{-1}, the oral LD_{50} of male rats was 147 mg·kg^{-1}, the percutaneous LD_{50} of rats was ≥ 2 000 mg·kg^{-1}, and the acute inhalation toxicity was 4 h LC_{50} ≥ 2 000 mg·m^{-3}. Conclusion: The oral toxicity of high-purity organic selenium is medium, and the percutaneous and inhalation toxicity is low.

Keywords: high purity organic selenium; acute toxicity; median lethal dose

中图分类号：R114

硒是人体必需的一种微量元素，对于维持人的生命活动发挥着重要作用。硒元素在预防心血管疾病、抗氧化、抗衰老、抗病毒、抗癌、免疫功能调节以及某些疾病病因学研究等方面都有着重要作用[1]。与无机硒相比，有机硒具有较高的抗氧化作用、生物利用率，且比无机硒毒性低，从而得到了广泛的应用[2]。由于硒的最适剂量范围很窄，毒性剂量与安全剂量需严格界定，一旦用量超过临界值，毒性很强，因此硒制剂的毒理研究必不可少[3-4]。研究表明，不同暴露途径下有机物在生物体内的吸收分布不同，从而导致毒性效应存在差异[5-7]，由武汉中地西能科技有限公司生产的高纯有机硒，主要成分为硒氰基乙酸钾（纯度≥ 99.5%），主要用于植物富硒强化剂和医药中间体，为了客观评价该产品的毒性，本实验进行了

基金项目：2017 湖北省技术创新专项，鄂科技通 [2017]95 号（编号：2017ABA156）。

作者简介：卢昊（1984—），女，硕士，畜牧师；研究方向为食品、药品等相关产品安全性评价。

通信作者：黎炎梅（1977—），女，博士，主管技师；研究方向为农药毒性安全评价。

(C)1994-2021 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

高纯有机硒产品在经口灌胃、经皮接触、呼吸摄入3种暴露途径下的大鼠急性毒性试验，测定其半数致死量，初步评价了该产品的毒性和安全性，为进一步的安全毒理评价提供剂量参考和相关依据。

1 材料与方法

1.1 实验试剂

受试物高纯有机硒（RSe-01型），由武汉中地西能科技有限公司提供，主要成分为硒氰基乙酸钾（纯度≥99·5%），CAS号：63906-50-3，样品性状为白色或淡黄色固体粉末。

1.2 实验动物

SPF级Wistar大鼠，系湖北省实验动物研究中心提供[生产许可证号：SCXK（鄂）2015-0018]，饲养于应用毒理湖北省重点实验室SPF级大鼠实验室[使用许可证号：SYXK（鄂）2012-0065]，实验动物饲料由武汉万千佳兴生物科技有限公司提供[饲料生产许可证号：SCXK（鄂）2011-0011]。

1.3 实验环境及条件

SPF级动物房，实验室温度20 ~ 25 ℃，湿度40% ~ 70%，换气次数≥15次/h，动物照明15 ~ 20 lx。

1.4 主要设备仪器

HOPE-MED 8050G动式吸入染毒仪，天津开发区合普工贸有限公司生产。

1.5 实验方法

1·5·1 急性经口毒性试验（LD_{50}法）

选用SPF级Wistar大鼠50只，雌雄各半，体重165 ~ 199 g。按体重大小随机分为5个剂量组，分别为21·5 mg·kg^{-1} BW、46·4 mg·kg^{-1} BW、100·0 mg·kg^{-1} BW、215·0 mg·kg^{-1} BW、464·0 mg·kg^{-1} BW。灌胃前16 h禁食不禁水，称重后将受试物按剂量标准一次经口给予，大鼠经口灌胃容量为1·0 mL/100 g BW，灌胃后4 h给予正常饮食。试验观察期14 d，每天记录中毒症状及死亡情况[8]。

1·5·2 急性经皮毒性试验（限量法）

选用SPF级Wistar大鼠10只，雌雄各半，体重265 ~ 316 g。急性经皮剂量设计为2 000 mg·kg^{-1} BW。试验前用婴儿电推剪将大鼠背部右侧推剪去毛，范围为5 cm×6 cm。仔细检查确认去毛皮肤是否有损伤，有损伤的皮肤不宜进行试验。试验大鼠当天称重，根据动物体重以及染毒剂量计算经皮染毒所需被试物量，然后用适量蒸馏水将被试物充分湿润，4 h后用温水洗去受试样品。当天连续观察大鼠有无中毒症状及死亡，以后每天观察2次直至第14 d，记录试验期动物的体重及死亡情况[9]。

经皮染毒量（g）= 染毒剂量（mg·kg^{-1}）× 动物体重（kg）

1·5·3 急性吸入毒性试验（限量法）

选用SPF级Wistar大鼠20只，雌雄各半，体重范围180 ~ 220 g，用HRH-DAG 768粉尘发生器发生固体气溶胶，将粉尘送入单浓度口鼻暴露系统的染毒装置内。调节稀释空气流量，始终保持动物呼吸带浓度在要求范围内。当达到设计浓度（2 000 mg·m^{-3}）并稳定后，将动物放入口鼻式动式染毒装置上，开始吸入染毒。连续染毒4 h。在局部排气装置的协助下，排出气体经过滤净化后排出室外。动物开始染毒后每60 min采集动物呼吸带内空气一次，采样5次。染毒结束后，将动物放回笼内饲养，继续观察14 d，记录动物中毒体征及死亡时间。于染毒结束后0 d、7 d、14 d称量动物体重[10]。试验结束后，所有存活动物按2·0 mL·kg^{-1}肌肉注射10%术眠灵，麻醉后放血实施安乐死，然后进行大体解剖，如果动物器官显示有大体病理改变，则需进行组织病理学检查。

2 结果与分析

2.1 急性经口毒性试验

动物经口给予受试物后，表现呆卧少动、四肢无力，继而出现震颤麻痹直至抽搐，15 min后动物陆续出现死亡。结果见表1。

按查霍恩氏表法计算，由武汉中地西能科技有限公司提供的高纯有机硒（RSe-01型）对SPF级雌性Wistar大鼠急性经口LD_{50}为108 mg·kg^{-1} BW，95%可信限为74·1 ~ 157 mg·kg^{-1} BW，属中等毒[11]。对SPF级雄性Wistar大鼠急性经口LD_{50}为147 mg·kg^{-1} BW，属中等毒[11]。且其急性毒性体征与硒相关研究报道基本吻合，可见硒对神经及呼吸系统均有所影响[12-14]。

2.2 急性经皮毒性试验

涂抹受试物后，未发现动物明显中毒症状，观察期内无实验动物死亡，由武汉中地西能科技有限公司提供的高纯有机硒（RSe-01型）对SPF级雌、雄性Wistar大鼠急性经皮LD_{50}均大于2 000 mg·kg^{-1} BW，均属低毒[9]，见表2。相比经口途径，高纯有机硒经皮吸收敏感度更低。

(C)1994-2021 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

表 1　高纯有机硒（RSe-01 型）对大鼠急性经口毒性试验结果表

性别	剂量 /mg·kg^{-1}	动物数 / 只	不同观察期死亡动物数 / 只									累计死亡数	死亡率 /%	LD_{50} /mg·kg^{-1}
			≤ 0·5 h	2 h	4 h	1 d	2 d	3 d	4 d	7 d	14 d			
雌性	21·5	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	108
	46·4	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	100·0	5	0	0	0	2	0	0	0	0	0	2	40	
	215·0	5	2	1	1	1	0	0	0	0	0	5	100	
	464·0	5	5	0	0	0	0	0	0	0	0	5	100	
雄性	21·5	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	147
	46·4	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	100·0	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	215·0	5	5	0	0	0	0	0	0	0	0	5	100	
	464·0	5	4	1	0	0	0	0	0	0	0	5	100	

表 2　高纯有机硒（RSe-01 型）对大鼠急性经皮毒性试验结果表

性别	剂量 /mg·kg^{-1}	动物数 / 只	动物体重 /g			死亡动物数 / 只
			0 d	7 d	14 d	
雌	2 000	5	284·1 ± 14·1	291·7 ± 12·3	302·5 ± 10·6	0
雄	2 000	5	298·9 ± 11·0	311·3 ± 12·2	323·2 ± 14·2	0

2.3　急性吸入毒性试验

4 h 吸入染毒后，受试动物表现为呆卧、少动，染毒后 2 h 均恢复正常，14 d 观察期内未发现动物死亡情况，存活大鼠体重增长，试验结束时大体解剖检查未见异常，试验结果见表 3。由武汉中地西能科技有限公司提供的高纯有机硒（RSe-01 型）对 SPF 级雌、雄性 Wistar 大鼠急性吸入 LC_{50} 均大于 2 000 mg·m^{-3}，均属低毒 [9]。

表 3　高纯有机硒（RSe-01 型）的大鼠急性吸入毒性试验结果表

性别	剂量 /mg·m^{-3}	动物数 / 只	动物体重 /g			死亡动物数 / 只
			0 d	7 d	14 d	
雌	2 000	10	189·8 ± 7·0	205·6 ± 12·1	219·4 ± 11·4	0
雄	2 000	10	178·9 ± 6·5	212·3 ± 8·8	242·9 ± 15·5	0

3　结论

目前对于高纯硒的研究主要集中在其制备及工艺，对其毒性的研究报道较少。硒的毒性与硒化物的化学结构和摄入数量相关，也与动物种类、生理状况、营养与饮食的交互作用及摄入途径等其他多种因素相关 [13]。高纯有机硒在生产和使用过程中可经口、经皮肤和经呼吸道三种途径进入人体。结果表明，高纯有机硒雌性大鼠经口 LD_{50} 为 108 mg·kg^{-1}，雄性大鼠经口 LD_{50} 为 147 mg·kg^{-1}，大鼠经皮 LD_{50} ≥ 2 000 mg·kg^{-1}，急性吸入毒性 4 h LC_{50} ≥ 2 000 mg·m^{-3}。依据世界卫生组织的急性毒性分级标准，本产品经口急性毒性属于中等毒性物质，经皮和吸入急性毒性均属于低毒性物质。

急性毒性试验及 LD_{50} 的测定是毒理研究的基础。本试验表明，高纯有机硒的经口毒性为中等毒性物质，但由于主要用于植物富硒强化剂和医药中间体，经口误服的可能性较小；而经皮毒性和吸入毒性为低毒性，对于生产和使用场所暴露在高浓度下的一线操作人员，高纯有机硒对人体危害较小。本研究对高纯有机硒在不同暴露途径的急性毒性进行了初步评价，丰富了本产品的毒理学信息，为其进一步长期毒性试验等研究提供剂量参考和相关依据。

参考文献：

[1] 李军，张忠诚 . 微量元素硒与人体健康 [J]. 微量元素与健康研究，2011，28（5）：59-63.
[2] 黄开勋 . 硒的化学、生物化学及其在生命科学中的应用 [M]. 武汉：华中科技大学出版社，2009：231-233.
[3] 王广珠，牛作霞 . 微量元素硒的毒性研究进展 [J]. 西北药学杂志，2010，25（3）：237-238.

（下转第 195 页）

(C)1994-2021 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

冷冻过程中总脂肪和脂肪酸的含量变化情况进行科学合理的预测，能够对冷冻产品的保质期进行一定的预测，避免超期冷冻食品流入市场；将红外光谱与偏最小二乘法、主成分分析法以及逐步多元线性回归法相结合，能够用于检测精米中所含有的直链淀粉含量，且其准确度高，模型稳定性好，能够满足多种不同大米成分的检测需求[6]。

3 结语

红外光谱技术是通过借助物质对光的吸收、散射、反射以及透射等特性，对检测物质进行定性或定量分析。其具有非常广泛的适用范围，能够满足多种不同食品的检测需求，并且样品前处理简单，操作方便，对操作人员的专业水平要求较低，能够对气体、液体以及固体等不同形态的样品进行同等准确的检测。食品安全对于人们的身体健康乃至社会的稳定繁荣具有十分重要的现实意义，这就需要做好食品检测工作，为人们购买到安全放心的食品提供可靠保障。通过将红外光谱有效地运用于食品检测工作中，能够大大提高食品检测工作效率和检测精度，为食品安全工作提供科学合理的数据支持，进而推动食品市场的健康发展。

参考文献：

[1] 周冰谷，花振新，杨荣，等．近红外光谱技术在食品微生物检测中的应用 [J]．食品安全质量检测学报，2019，10（16）：5393-5398.

[2] 陈超，柳琦，李钒，等．红外光谱技术在食品安全检测中的研究与应用 [J]．食品研究与开发，2019，40（14）：219-224.

[3] 蓝蔚青，周大鹏，刘大勇，等．中红外光谱技术在食品检测中的应用 [J]．食品与发酵工业，2019，45（17）：266-271.

[4] 杨渊婷，高光伟．探析近红外光谱分析技术在食品检测中的应用 [J]．科技资讯，2019，17（13）：75-77.

[5] 吴轩．红外光谱技术在食品检测中的应用 [J]．绿色环保建材，2019（1）：133-134.

（上接第 186 页）

[4]Cristina WN，Gilson Z，Joan BT R，et al.Organoselenium and Organotellurium Compounds: Toxicology and Pharmacology[J]. Chemical Reviews，2004，104（12）：6255-6285.

[5]Pottenger L H，Domoradzki J Y，Markham D A，et al.The relative bioavailability and metabolism of bisphenol A in rats is dependent upon the route of administration[J].Toxicological Sciences，2000，54（1）：3-18.

[6] 杨留中，张英鸽．大鼠腹腔注射 ACNP-MMC 的药代动力学 [J]．中华肿瘤防治杂志，2008，15（20）：1548-1551.

[7]Sonaje K，Lin K J，Wey S P，et al.Biodistribution，pharmacodynamics and pharmacokinetics of insulin analogues in a rat model: Oral delivery using pH-responsive nanoparticles vs.subcutaneous injection[J].Biomaterials，2010，31（26）：6849-6858.

[8] 中华人民共和国卫生部．化学品毒理学评价程序和试验方法 第 2 部分：急性经口毒性试验：GBZ/T 240.2—2011[S]．北京：中国标准出版社，2012.

[9] 中华人民共和国卫生部．化学品毒理学评价程序和试验方法 第 3 部分：急性经皮毒性试验：GBZ/T 240.3—2011[S]．北京：中国标准出版社，2012.

[10] 中华人民共和国卫生部．化学品毒理学评价程序和试验方法 第 4 部分：急性吸入毒性试验：GBZ/T 240.4—2011[S]．北京：中国标准出版社，2012.

[11] 中华人民共和国卫生部．化学品毒性鉴定技术规范 [Z].2005-07-11.

[12] 强佳丽，陈旭．富有机硒产品的急性毒性试验 [J]．毒理学杂志，2013，27（4）：319-320.

[13] 卿艳．硒毒性研究进展 [J]．预防医学情报杂志，2012，28（3）：216-218.

[14]Cherdwongchareonsuk D，Aguas AP，Rui H，et al. Toxic effects of selenium inhalation:acute damage of the respiratory system of mice[J]. Hum Exp Toxicol，2003，22（10）：551-557.

[15] 任峰玲，郭雄．硒的特性、毒性及在某些国家的现状 [J]．国外医学（医学地理分册），2004，25（3）：117-119.

(C)1994-2021 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net