

菲克利農藥誘發大鼠之亞慢性中毒性脂肪肝 Hexaconazole pesticide induced subchronic toxic hepatolipidosis in a rat

楊俊宏*、蔡韃任

行政院農委會農業藥物毒物試驗所應用毒理組

摘要 本病例為一隻 15 週齡 Wistar 品系雄鼠進行 2 個月菲克利農藥重覆餵食亞慢毒性試驗。實驗過程中發現該鼠體重下降及皮毛粗糙，剖檢肉眼可見肝臟邊緣變鈍圓及腫脹、表面蒼白且光滑，相對肝重增加，其它臟器未見明顯肉眼病變。組織病變可見肝細胞空泡化，空泡大小不一，出現微小空泡(microvesicle)及大空泡 (large vacuole)兩種型式，並以大空泡為主，將肝細胞核擠至邊緣，肝細胞空泡化病變呈瀰漫性(diffuse)分佈於每一個肝小葉，但未有明顯壞死，僅有少量單核炎症細胞浸潤。根據肝臟的組織病理變化，診斷為菲克利農藥造成大鼠之亞慢性中毒性脂肪肝。[通訊作者姓名：楊俊宏、地址：台中市霧峰區舊正里光明路 11 號 (41358)、電話：04-23302101 轉 507、電子郵件地址：yjh@tactri.gov.tw]

關鍵詞：肝毒性、脂肪變性、亞慢性毒性試驗、大鼠

前言

菲克利(hexaconazole)農藥在美國農藥計畫辦公室列為可能的人類致癌物(possible human carcinogen)，而加拿大農藥計畫辦公室 (OPP-CAN) 也列為可疑的致癌物 (suspected carcinogens)。日本國家衛生科學研究院 (JNIHS) 則將其列為可疑的內分泌激素毒物 (suspected endocrine toxicants)。為了解其潛在致肝癌風險，進行菲克利農藥 2 個月亞慢毒性試驗。

病史

本病例為一隻 15 週齡 Wistar 品系雄大鼠，以菲克利農藥 200 mg/kg 每日經胃管餵食 2 個月亞慢毒性試驗，實驗過程中發現該組處理組大鼠體重明顯下降及皮毛粗糙等症狀。

肉眼病變

剖檢可見肝臟邊緣變鈍圓及腫脹、表面蒼白且光滑，相對肝重增加，

其它臟器未有明顯肉眼病變。肝臟經 10%中性福馬林溶液固定後，肉眼可見肝臟呈淺黃色[Fig.1]。

組織病變

組織病變可見每一個肝小葉肝細胞呈瀰漫性空泡化[Fig.2]。空泡大小不一，主要有微小空泡及大空泡兩種型式，並以大空泡為主[Fig.3]，大空泡甚至將肝細胞核擠至邊緣。肝細胞排列規則，輕微肝細胞壞死及少量單核炎症細胞浸潤。

實驗室檢驗

所採集之臟器經 10%中性緩衝福馬林溶液固定後行組織粗修，經酒精脫水與二甲苯、石臘浸潤後包埋，以切片機切成 2 μm 切片，並以蘇木紫與伊紅(H&E) 染色；另新鮮肝組織直接以液態氮固定後進行冷凍切片，再以 oil red O 及 gamma-GT 染色，以 oil red O 染色結果可見細胞空泡處可染上紅色油滴陽性反應[Fig.4]，而 gamma-GT 染色亦呈陽性反應。血清生化檢查可見 AST 與 ALT 值輕微上升，分別為 165 及 94 U/L。

診斷

菲克利農藥誘發大鼠之亞慢性中毒性脂肪肝 (Hexaconazole pesticide induced subchronic toxic hepatolipidosis in a rat)

討論

毒性物質導致肝傷害有多種不同型式，包括：肝細胞急性細胞水腫(acute cell swelling)、脂肪肝(fatty liver)、毒性壞死、膽汁鬱積(cholestasis)形成黃疸、嚴重變成肝硬化，甚至引發肝癌^[6]。毒性物質引起肝之脂肪變性的機轉皆是肝細胞內脂質異常囤積，絕大多數屬於三酸甘油酯。脂肪肝和三酸甘油酯的合成及排泄之不平衡有直接的關係，其機轉可能與下述因素有關：(1)脂肪由肝臟的輸出量減少；(2)脂肪酸大量湧回肝臟；(3)肝內脂肪的氧化作用減少；(4)肝臟合成脂肪的增加^[5]。毒性物質導致之脂肪肝可依肝細胞中脂肪堆積成的脂肪小泡型態學的變化上區分為小泡性脂肪肝，此種型態之脂肪肝病因學上常與肝細胞中粒腺體的脂質 Beta 氧化酵素缺損有關；而大泡性脂肪肝，此種型態之脂肪肝病因學上常與脂質或三酸甘油酯從肝臟移除之缺損有關，相較於小泡性脂肪肝，大泡性脂肪肝於臨床上較為常見，於預後則相對良性^{[1][3]}，形態學上與酒精性脂肪肝相類似，初期如病因解除，臨床上為可逆性傷害，通常無臨床症狀，血清生化檢查值 AST、ALT 及 gamma-GT 輕微上升，但若病因未解除，後期則可能出現黃疸，甚至腹水，此時肝損傷嚴重，預後不佳。

菲克利農藥結構上屬於azole類藥

物中之三唑類(triazole)，azole 類藥物依結構上可分為上述三唑類與imidazole 兩大類，農藥常用殺菌劑常為三唑類，而人醫上所用殺黴菌劑如ketoconazole 則屬於imidazole 類，過量使用ketoconazole 常見肝細胞壞死並伴隨脂肪變性，而菲克利農藥於本病例中只見到脂肪變性，而未見有肝細胞明顯壞死，顯見此兩種同屬azole 類藥物對肝傷害機制上之差異。菲克利農藥已知會抑制細胞色素P450 單氧酶(monooxygenase)，抑制類固醇和脂肪酸的羥化反應(hydroxylation)，因脂肪代謝異常而導致肝細胞脂肪堆積，引起中毒性肝病^[4]。另外，化學藥物如，四氯化碳急性中毒引起肝脂肪變性主要出現在肝小葉中心區，而磷中毒則主要出現在肝門脈區周圍。本病例顯微組織病變下，每一個肝小葉肝細胞均出現瀰漫性空泡化，此病變與上述毒性物質之中毒不同，可能原因為亞慢毒性較低劑量長期投與之結果，抑制類固醇和脂肪酸的羥化反應，引起中毒性肝病。顯微病變下以大空泡樣型式為主，顯示菲克利農藥引起脂肪代謝異常而導致肝細胞脂肪累積堆積。融合成大空泡樣脂肪滴有關。研究報告^[2]指出肝大空泡樣脂肪變化相較於小空泡樣脂肪變化於臨床上預候較佳。

參考文獻

1. Agnieszka O, Spannauer M, and Schon MR. Regenerative capacity differs between micro- and macrovesicular hepatic steatosis. *Experimental and toxicologic pathology*. 2007; 59: 205-213.
2. Burt AD, Mutton A, and Day CP. Diagnosis and interpretation of steatosis and steatohepatitis. *Semin. Diagn. Pathol*. 1998; 15: 246-258.
3. Fromenty B, and Pessayre D. Impaired mitochondrial function in microvesicular steatosis. Effects of drugs, ethanol, hormones and cytokine. *J. Hepatol*. 1997; 26 (Suppl 2): 43-53.
4. Ravi Kumar P, Kanniappan M, Mathuran LN, and Sriramp P. Clastogenic Studies on Hexaconazole: A Triazole fungicide in Rats. *International Journal of Molecular Medicine and Advance Sciences*. 2010; 6(4): 54-58.
5. Zimmerman HJ. Hepatotoxicity adverse effects of drug and other chemical on the liver. Philadelphia Ed 2 ed. 1999; Lippincott-Williams-Wilkins. Zimmerman HJ. Drug-induced liver disease. *Clin. Liver Dis*. 2000; 4(1): 73-96.



Fig. 1 肉眼下肝臟邊緣變鈍及腫脹，顏色較為蒼白及光滑。

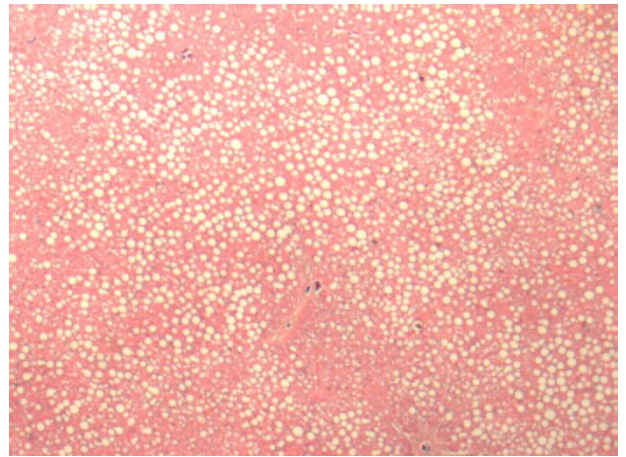


Fig. 2 瀰漫性肝細胞空泡化出現於每一個肝小葉 (H&E; 40X)。

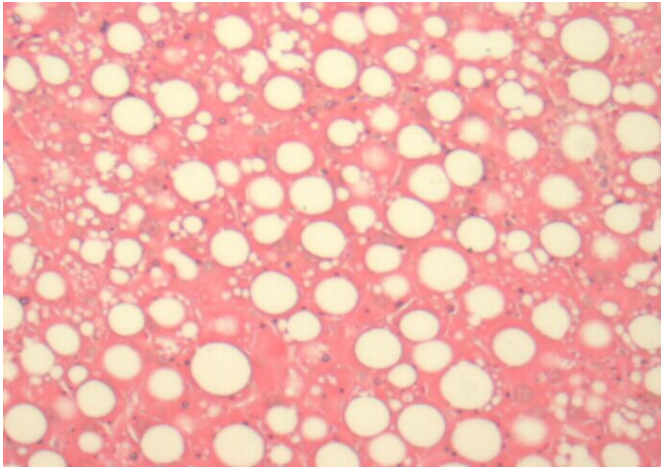


Fig. 3 肝細胞脂質堆積，空泡大小不一，為微小空泡及大空泡兩種型式，並以大空泡為主 (H&E; 200X)。

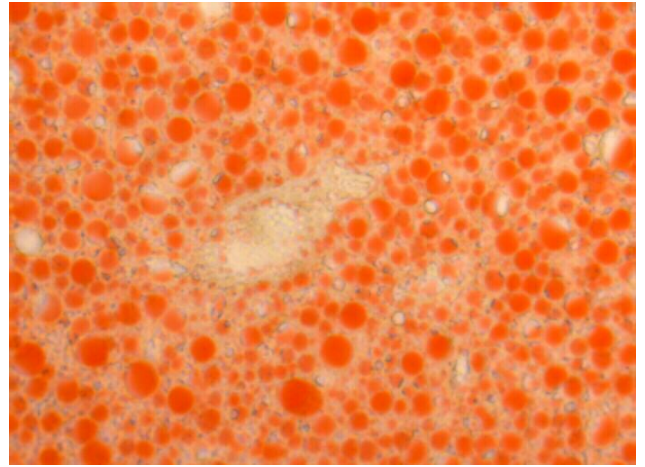


Fig. 4 肝組織以冷凍切片進行 oil red O 染色，結果可見細胞空泡處可染上紅色油滴陽性反應 (Oil red O; 100X)。