

锌、硒、维生素 E、维生素 C 对二硫化碳致脂质过氧化作用影响的研究

张文昌¹, 黄慧玲², 林 炜¹, 涂占海¹

(1. 福建医科大学劳动卫生学教研室, 福建 福州 350004; 2. 福建医科大学附属协和医院, 福建 福州 350001)

摘要: 目的 观察锌 (Zn)、硒 (Se)、维生素 E (Vit E)、维生素 C (Vit C) 对二硫化碳 (CS₂) 致脂质过氧化作用的影响。方法 采用三因素四水平拉丁方设计, 观察 4 个剂量水平的 4 种抗氧化剂 (Zn、Se、Vit E、Vit C) 对 4 个剂量水平 (360、240、120 和 0 mg/kg) CS₂ 亚慢性染毒 SD 大鼠血清、心肌和肝脏脂质过氧化水平 (LPO) 的影响。结果 抗氧化剂高剂量组大鼠血清、心肌与高、中剂量组大鼠肝脏 LPO 水平均显著低于 0 剂量组 ($P < 0.05$); 除血清 LPO 在 Zn 与 Se 组间外, 其余不同抗氧化剂各组间差别均无显著意义。结论 Zn、Se、Vit C 和 Vit E 对 CS₂ 致脂质过氧化毒性有明显的保护作用, 各抗氧化物质间的保护作用水平无明显差异; CS₂ 致脂质过氧化作用并非体内某单一抗氧化物质缺乏所致。

关键词: 二硫化碳; 脂质过氧化; 抗氧化剂; 保护作用

中图分类号: O613.51 文献标识码: A 文章编号: 1002-221X(2000)01-0013-03

Studies on the Effects of Zn, Se, Vit C and Vit E on Lipid Peroxidation Caused by Carbon Disulfide

ZHANG Wen-Chang¹, HUANG Hui-ling², LIN Wei¹, TU Zhan-hai¹

(1. Dept Occup Health, Fujian Medical University, Fuzhou 350004, China; 2. Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, China)

Abstract: **Object** To study the effects of Zn, Se, Vit C and Vit E on the lipid peroxidation by CS₂ and its mechanism, to look for the measures of its prevention and treatment. **Method** Latin-square design (three factors, four levels) was used. Rats were sub-chronically exposed to CS₂ (the dose was 360, 240, 120 and 0 mg/kg respectively) and received the different anti-oxidation substances in different dose (Zn, Se, Vit C or Vit E) at the same time. The changes of LPO levels in the serum, cardium and liver of rats were determined. **Results** The serum, cardium and liver LPO levels in all anti-oxidation substance groups were significantly decreased. There was no great difference in the serum, cardium and liver LPO level among Zn, Se, Vit C and Vit E. **Conclusion** The effects of Zn, Se, Vit C and Vit E on the lipid peroxidation by CS₂ were significant, there was no significantly different among the effect of these anti-oxidation substances. The lipid peroxidation due to CS₂ was not induced by lack of anti-oxidation substance.

Key words: Carbon disulfide; Lipid peroxidation; Anti-oxidation substance; Protect effect

既往研究表明: 二硫化碳 (Carbon disulfide, CS₂) 具有明显的致脂质过氧化作用, 且这种作用在其许多毒性发生发展过程中具十分重要的意义^[1,2]。Zn、Se、Vit E、Vit C 均具有较明显的抗脂质过氧化作用, 且具不同的作用机理^[3,4]。研究并比较不同抗氧化剂对 CS₂ 致脂质过氧化作用的影响无疑对进一步阐明 CS₂ 的毒性机理、寻找防治 CS₂ 中毒的有效药物等具有重要意义, 国内外尚未见报道。

1 材料和方法

1.1 实验动物

健康成年 SD 大鼠 48 只, 雌雄各半。体重: 雌 160 ~ 245g, 雄 180 ~ 260g, 由上海实验动物中心提供。

1.2 实验方法

采用三因素四水平拉丁方设计, 将大鼠按体重分层随机分到各组 (3 张拉丁方)。CS₂ 染毒剂量 (因素 1) 分别为 360、240、120、0 mg/kg; 抗氧化剂 (因素 2) 分别是硫酸锌 (AR, 上海试剂公司)、亚硒酸钠 (AR, 上海试剂二厂)、Vit E (胶丸, 厦门鱼肝油厂)、Vit C (福州制药厂)。抗氧化剂采用 4 个剂量 (mg/kg) 水平 (因素 3) 分别是: 硫酸锌为 8、4、2 和 0, 亚硒酸钠为 0.6、0.3、0.15 和 0, Vit E 和 Vit C 均为 15、10、5 和 0。以石蜡油为溶剂, 等容量法 (0.1ml/100g 鼠重) 腹腔注射染毒, 每日 1 次, 每周 6 次, 连续 5 周。与此同时, 分别给予抗氧化剂, 抗

收稿日期: 1999-02-08; 修回日期: 1999-06-02

作者简介: 张文昌, (1958—), 男, 硕士, 副教授, 主要从事劳动卫生学、卫生毒理学教学、科研工作。

氧化剂腹腔注射给药时间为每周二、五。染毒结束时
扼眼球取血，制备血清（备用）。随即断头处死，取
肝脏右叶和左室心肌分别制成 5%和 10%匀浆，离心
10 分钟（3 000 转/分），取上清液（备用）。

1. 3 测定指标和方法

血清、心肌及肝脏各上清液 LPO 测定采用巴比
妥酸改良法^[5]，以每升（L）血清中四乙氧基丙烷数

表 1 CS₂ 染毒大鼠血清、心肌和肝脏 LPO 水平 ($\bar{x} \pm s$) μmol/L

染毒剂量	<i>n</i>	血清 LPO	心肌 LPO	肝脏 LPO
0	12	5.236 4±0.974 7	0.255 9±0.069 0	0.661 6±0.112 1
120	11	5.698 9±1.212 7	0.338 0±0.097 1	0.827 1±0.225 8
240	12	5.733 4±1.243 6	0.372 0±0.080 7 *	1.067 9±0.215 9 △
360	10	6.461 8±0.796 1 *	0.446 2±0.054 8 △	1.278 8±0.231 6 △△

注 1. 分别进行血清、心肌和肝脏 LPO 方差分析，*P* 均<0.05。2. *与 0 剂量组比较，*P*<0.05；△与 0 剂量组、低剂量组比较，*P* 均<0.05，△△与 0 剂量组、低剂量组、中剂量组比较，*P* 均<0.05。表 2 同。

表 1 显示，高剂量组血清与高、中剂量组心肌、
肝脏 LPO 水平均显著性高于 0 剂量组 (*P*<0.05)。

表 2 不同剂量抗氧化物质对 CS₂染毒大鼠 LPO 水平的影响 ($\bar{x} \pm s$) μmol/L

剂量	<i>n</i>	血清 LPO	心肌 LPO	肝脏 LPO
0	10	6.210 7±1.252 9	0.411 7±0.075 7	1.130 0±0.320 3
低	12	6.063 8±1.170 0	0.380 2±0.098 1	1.026 1±0.315 3
中	11	5.641 6±0.984 6	0.379 2±0.110 5	0.862 2±0.236 6 △
高	12	5.214 3±0.933 6 *	0.290 9±0.090 7 △	0.867 0±0.190 4 △

表 2 显示，高剂量组血清、心肌及高、中剂量组
肝脏 LPO 水平均显著低于 0 剂量组 (*P*<0.05)。

表 3 不同抗氧化物质对 CS₂染毒大鼠 LPO 水平的影响 ($\bar{x} \pm s$) μmol/L

抗氧化剂	<i>n</i>	血清 LPO	心肌 LPO	肝脏 LPO
Zn	11	6.372 2±1.258 6 *	0.352 8±0.028 1	0.982 1±0.280 2
Se	12	5.356 2±0.965 1	0.352 8±0.075 1	0.912 8±0.258 9
Vit C	10	5.903 0±1.316 3	0.338 2±0.140 9	0.960 3±0.306 1
Vit E	12	5.694 2±0.860 8	0.358 9±0.119 8	0.961 1±0.313 9

注：*Zn 与 Se 比较，*P*<0.05 (*q* 检验)。

表 3 显示，除血清 LPO 在 Zn 与 Se 组间有显著
性外，其余各组间均无显著性差别。

3 讨论

脂质过氧化是指多价不饱和脂肪酸 (PUFAs) 双
键上一系列链锁式自由基反应。CS₂ 的致脂质过氧化
作用及其在 CS₂ 心血管、生殖毒性中的意义已有不少
研究报道^[6~8]。Zn、Se、Vit C 和 Vit E 均为常见并且
有明显抗脂质过氧化作用的化学物^[3,4]。本文结果表
明：亚慢性 CS₂ 染毒后，大鼠血清、心肌、肝脏中
LPO 含量明显升高 (*P*<0.05)。抗氧化物质对 CS₂ 致
脂质过氧化呈现了明显的阻断作用，结果显示，随抗

(μmol) 表示 (μmol/L)。

1. 4 资料统计与处理

采用拉丁方设计方差分析等方法，部分统计在计
算机上完成 (SPS 5.0 软件)。

2 结果

2. 1 CS₂ 染毒大鼠血清、心肌及肝脏 LPO 水平比较
(表 1)

染毒剂量	<i>n</i>	血清 LPO	心肌 LPO	肝脏 LPO
0	12	5.236 4±0.974 7	0.255 9±0.069 0	0.661 6±0.112 1
120	11	5.698 9±1.212 7	0.338 0±0.097 1	0.827 1±0.225 8
240	12	5.733 4±1.243 6	0.372 0±0.080 7 *	1.067 9±0.215 9 △
360	10	6.461 8±0.796 1 *	0.446 2±0.054 8 △	1.278 8±0.231 6 △△

注 1. 分别进行血清、心肌和肝脏 LPO 方差分析，*P* 均<0.05。2. *与 0 剂量组比较，*P*<0.05；△与 0 剂量组、低剂量组比较，*P* 均<0.05，△△与 0 剂量组、低剂量组、中剂量组比较，*P* 均<0.05。表 2 同。

2. 2 不同剂量抗氧化物质对染毒大鼠血清 LPO 水
平的影响 (表 2)

剂量	<i>n</i>	血清 LPO	心肌 LPO	肝脏 LPO
0	10	6.210 7±1.252 9	0.411 7±0.075 7	1.130 0±0.320 3
低	12	6.063 8±1.170 0	0.380 2±0.098 1	1.026 1±0.315 3
中	11	5.641 6±0.984 6	0.379 2±0.110 5	0.862 2±0.236 6 △
高	12	5.214 3±0.933 6 *	0.290 9±0.090 7 △	0.867 0±0.190 4 △

2. 3 不同抗氧化物质对染毒大鼠血清 LPO 水平的
影响 (表 3)

抗氧化剂	<i>n</i>	血清 LPO	心肌 LPO	肝脏 LPO
Zn	11	6.372 2±1.258 6 *	0.352 8±0.028 1	0.982 1±0.280 2
Se	12	5.356 2±0.965 1	0.352 8±0.075 1	0.912 8±0.258 9
Vit C	10	5.903 0±1.316 3	0.338 2±0.140 9	0.960 3±0.306 1
Vit E	12	5.694 2±0.860 8	0.358 9±0.119 8	0.961 1±0.313 9

氧化物质剂量的加大，CS₂ 染毒大鼠体内 LPO 含量呈
下降趋势。提示抗氧化剂 (Zn、Se、Vit C 和 Vit E)
对 CS₂ 所致脂质过氧化损害具明显的保护作用。

Zn、Se、Vit C 和 Vit E 因其相同或不同的机制而
呈现了不同的抗氧化作用，如：维生素类 (Vit E)
抗氧化机制主要为：(1) 其酚环中的氢可由于共振而
被释放，提供电子给自由基使之稳定，本身变为脱氧
Vit E，后者在 Vit C 作用下又还原为 Vit E；(2) 作
用于脂质过氧化物，打断链式反应，抑制不饱和脂肪
酸过氧化；(3) 抑制磷脂酶 A₂ 及脂氧化酶活性，减
少自由基形成^[3]。而 Zn、Se 等作为体内必需微量元

素,参与自由基的产生及链式反应的扩散。Se、Zn 主要通过以下途径影响脂质过氧化作用:(1) Zn 对 $\cdot\text{OH}$ 及 O_2^- 的产生有抑制作用,Zn 可明显降低NADPH 依赖的P450还原酶的活性,且在一定剂量范围内可阻断链式反应;(2)作为超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)重要组成,参与体内自由基的清除;(3)GSH 维持其还原形式需含Se 酶的反应,含锌硫蛋白的合成亦需Zn 的诱导,在抗氧化中起重要作用;(4)Se 与Vit E 在保护细胞膜方面有协同作用^[4]。本文比较分析了不同抗氧化物质(Zn、Se、Vit C 和 Vit E)对CS₂致脂质过氧化作用的影响,结果显示,各组间LPO 水平未见显著性差异,即不同抗氧化物质(如Zn、Se、Vit C 和 Vit E)对CS₂致脂质过氧化作用的影响无明显不同。Zn、Se、Vit C 和 Vit E 抗脂质过氧化作用的机制不同。故本结果提示:CS₂致脂质过氧化作用主因系体内LPO 生成

增加所致,而并非体内某一抗氧化物质缺乏的结果。

参考文献:

- [1] 张文昌,等. CS₂致脂质过氧化作用对心血管的影响 [J]. 中国公共卫生学报, 1992, 11 (4): 245~246.
- [2] WHO. Early detection of occupational disease. Geneva. 1986. 97~101.
- [3] 丁长海,等. 抗自由基药物研究进展 [J]. 中国药理学通报, 1992, 8 (5): 325~327.
- [4] 张文清,等. 微量元素与脂质过氧化自由基的关系 [J]. 国外医学地理学分册, 1993, 14 (3): 99~101.
- [5] 八木国夫. 过氧化脂质测定 [J]. 临床检查, 1979, 23 (2): 115~118.
- [6] Maria J, et al. The effect of carbon disulfide on rat liver microsomal mixed-function oxidases in vivo and in vitro [J]. Biochem J, 1980, 107~112.
- [7] 张文昌,等. CS₂接触女工性腺生殖毒性与致脂质过氧化 [J]. 致癌·致畸·致突变, 1997, (2): 13~15.
- [8] 张文昌,等. CS₂对大鼠肝脏致脂质过氧化作用影响的研究. 卫生毒理学杂志 [J], 1996, (2): 35~36.

· 病例报告 ·

大剂量纳络酮抢救重度冰毒中毒 1 例报告

王桂芝¹, 白金²

(1. 沈阳医学院附属中心医院麻醉科, 辽宁 沈阳 110024; 2. 沈阳市急救中心, 辽宁 沈阳 110024)

纳络酮能有效对抗因海洛因及同类药物(毒品)所致呼吸及循环抑制。本文为纳络酮用药量超过常规用药量30倍,成功抢救1例重度冰毒中毒的报告。

1 病例介绍

患者,王某,男,38岁,吸毒史4年,自研冰毒粉末后,用生理盐水稀释,由静脉注入,约5分钟左右,患者即出现面色苍白,口唇发绀,四肢厥冷,呼吸微弱。由其女友通知笔者与急救中心同志一起至其家中。

现场查体:除上述症状外,患者意识不清,瞳孔中等度散大,呼吸不规则,并有四肢间断抽搐。立即置病人头后仰,并吸氧,纳络酮1.6mg静脉注入,5分钟连续两次给药达3.4mg后,患者呼吸稍有好转,手足能动持续约有3分钟,又陷入抑制状态,随后又追加纳络酮剂量。累计使用纳络酮达16mg,约1小时后患者意识及呼吸恢复,四肢活动,瞳孔正常(2.5~3mm),无任何不良反应。

2 讨论

2.1 纳络酮是纯吗啡受体拮抗剂,可有效逆转吗啡或脑啡肽所致的呼吸及心脏抑制,故对治疗吗啡、吗啡衍生物或镇痛药的急性中毒有特效,具有特异性的拮抗作用,其阻滞和逆转麻醉镇痛药所致的呼吸抑制,中枢抑制和镇痛作用,具有

起效快、作用可靠、副作用小的特点,一般治疗量为0.4~0.8mg。本病例因中毒严重,且病情危重,故使用量达16mg,方达满意效果。有文献报道,纳络酮一次静脉用量可达20mg,无不良反应。

2.2 本例中毒病人抢救成功提示:(1)对冰毒及同类毒品及早使用纳络酮,能有效控制对呼吸和循环功能的抑制。因为纳络酮能快速通过血脑屏障,其通过血脑屏障的速度是吗啡的12倍,故一般中毒病人给药1~5分钟即可显效。所以及早使用纳络酮可提高治愈率。(2)足量用药是抢救成功的关键。因纳络酮半衰期短,一次给药后还可重复出现呼吸及循环抑制,故必要时应重复给药,直至恢复正常。(3)纳络酮剂量与体重无关,而与毒品摄入量有关。纳络酮常规用量为0.01mg/kg。本例中毒病人用药量超过常规用药量的30倍而抢救成功,也说明了这一点。(4)大剂量应用纳络酮是临床抢救急性中毒的可接受范围。本病例抢救成功,1小时累计用药量达16mg无任何不良反应,说明大剂量应用纳络酮治疗由于冰毒及同类药物中毒引起的急性呼吸及循环抑制是安全有效的,可在临床推广。但因其直接兴奋心肌,增加心肌耗氧,诱发儿茶酚胺释放,故对高血压及心功能不全者慎用。

(收稿:2000-01-12)