

· 专题交流 ·

毒物分析在中毒控制中的作用

Poison-analysis potential in poisoning control

李晓华, 鲁雁飞, 陈忠辉

LI Xiao-hua, LU Yan-fei, CHEN Zhong-hui

(中国疾病预防控制中心职业卫生与中毒控制所, 北京 100050)

摘要: 毒物分析是中毒控制工作的重要组成部分。本文概述了毒物分析的作用、特点、技术手段、样品的采集和分析质量控制, 并提出了在分析过程和结果使用中所应注意的一些问题。

关键词: 毒物分析; 中毒控制

中图分类号: R122.11 **文献标识码:** B

文章编号: 1002-221X(2003)02-0095-03

毒物分析是应用化学、医学、物理学等学科的现代科学理论、技术和方法对危害人类健康和生存的化学物质进行分析研究的一门应用学科。通常所说的毒物分析是针对那些因毒物而发生的或可能发生的明显急、慢性中毒或死亡的事件而言。这类涉及毒物的事件, 除了偶见于自然灾害以外, 都是由故意或非故意的人为因素造成的个别事件, 如战争中施放毒气、职业上的过失、生活中的疏漏、自杀及药物滥用等。此类事件的受害者多为个体或小的群体, 间或也有为数众多的群体。毒害的后果严重、社会影响面广, 需快速、慎重地予以处理。毒物分析是对此类事件有关的毒物进行分析鉴定。

按照对中毒事件处理目的的不同, 毒物分析可分为: (1) 服务于临床的临床快速毒物检测。临床快速毒物检测着眼于病人的抢救, 对分析的时效性有较高的要求, 由于此时所得的检材毒物浓度较高, 故对分析方法的灵敏度要求不高, 可使用一些简单、快速的监测方法。通过明确病人是否中毒、是何毒物中毒及对病人体内毒物的生物监测, 为中毒诊断、治疗及预后的估计提供依据。(2) 用于中毒事件调查及处理的毒物检测。通过对与中毒事件有关的毒物进行分析鉴定, 协助明确中毒原因、污染范围及评价危害的程度, 为中毒事件的处理提供依据及效果评价。不同的目的导致对分析方法及分析准确度有不同的要求, 而用于中毒事件调查及处理的毒物检测则对方法的可靠性有较高的要求, 由于常常不能得到合适的检材, 因此要求分析方法具有良好的灵敏度和特异性, 如使用一些较高级的仪器分析设备等。

临床医学工作者及中毒控制工作者应了解毒物分析工作能做什么、用什么办法、如何采集样品、能得出什么结果及如何科学地运用毒物分析结果。

1 毒物检测的特点

收稿日期: 2002-08-05; 修回日期: 2002-10-14

作者简介: 李晓华 (1963-), 男, 副研究员, 从事毒物检测方法的研究。

1.1 分析目标的不确定性。很多情形下, 中毒事件发生的原因和情节是不明确的, 由中毒过程及现场无法提供目标化合物, 如伪劣药物、伪劣产品、不明原因的食品和水污染、蓄意投毒等。此外, 许多毒物没有特殊的症状与组织改变, 还有些中毒症状难以与例如癫痫等疾病区分开, 在临床上无法作出准确判断。所以, 毒物分析具有探索性和研究性, 其分析目标常常是不能事先明确肯定的。

1.2 毒物品种类繁多, 样品来源各异, 分析方法及样品处理手段各不相同。中毒事件具有突发性和多样性的特点, 事先无法预测明天可能分析什么毒物, 什么类型的样品, 因此, 除建立一些常见毒物的分析方法外, 对非常见的毒物应在技术、设备条件和检测信息上有所储备, 建立毒物分析技术信息库, 随时准备研究或构建新的分析方法。

1.3 对分析人员的素质、经验及实验室的设备和技術储备有较高的要求。很多情况下, 毒检样品只能是一次性提供, 而其数量又受具体情况限制, 无法多得, 因此检验者务必事先经过良好的训练, 熟练掌握各种分析检验技术, 以最合理的方案恰当地使用检验材料, 不应有任何浪费。

1.4 属微量至痕量分析, 灵敏度、准确度要求高, 对仪器设备要求高。由于是痕量分析, 分析过程受污染及受干扰的可能性大为增加, 故对质量控制的要求高。

1.5 责任重大。毒物检测结果往往涉及到病人的救治及中毒事件的行政处理等, 甚至可能成为司法证据, 因此必须具有高度负责的精神, 严谨的工作态度与科学作风, 具备足以胜任工作的知识和技能。鉴定结论必须有严密的科学性, 如有疑问或把握不大时, 应进一步查证。要有严格的质量控制, 结论首要的是准确。

目前我国毒物分析正处于发展和完善时期, 随着中毒事件的不断攀升和先进检测手段的引进, 毒物分析的内容和范围正日益扩大。由于经济和技术水平的差异, 经典分析方法和现代分析技术将长期并存, 但分析方法将逐步规范化, 质量控制将成为检验过程的重要组成部分, 以确保毒物检测工作安全、高效地进行。

2 毒物分析方法

毒物分析是对样品提取信息的过程, 它由样品采集、样品前处理、分析检测、数据处理及贯穿于各个步骤的质量控制所组成, 其所使用的方法有化学法、经典色谱法及现代仪器分析方法。

2.1 化学法的原理是利用化学反应所产生的现象, 如颜色改

变、沉淀、结晶等进行毒物检定。其优点是简单、快速、经济,可作现场分析,仅需配置一些试剂和玻璃器皿。但由于被测物未经分离纯化或仅作简单纯化处理,如水蒸气蒸馏、升华、重结晶、萃取等,可能有较大的基质干扰,加之化学反应具有非专一性,故化学法特异性差,准确度低。化学法的灵敏度较低也是制约其应用的因素之一。

2.2 经典色谱法有柱色谱、薄层色谱和纸色谱。其原理是利用色谱法将毒物从样品基质中分离出来,然后用化学显色法或光谱法检测毒物。其特点是简单、快速、经济,可作现场分析,仅需配置一些试剂、玻璃器皿、色谱柱或色谱板、紫外灯等。由于被测物经过分离纯化,基质干扰较少,故有一定的特异性,灵敏度和准确度适中。

2.3 现代仪器分析方法的采用使毒物分析进入了一个高分离度、高特异性和高灵敏度时代。目前应用最多的仪器分析方法是利用光学原理的光谱分析法和利用物理化学分离原理的分离后检测的色谱法。

2.3.1 光谱法主要有紫外分光光度法、荧光分光光度法、原子吸收分光光度法、原子发射分光光度法及原子荧光分光光度法。前两者可用于有机及无机毒物的检测,被测物未经分离纯化或仅作简单纯化处理,可能有基质干扰;有一定的特异性和适中的准确度,灵敏度较高,使用简便、快速。后3种仪器是金属及类金属毒物分析的最可靠手段,其灵敏度、特异性和准确性俱佳;缺点是价格昂贵,操作复杂。

2.3.2 色谱法是利用试样中各组分在色谱柱中迁移速率的不同进行分离,并应用各种检测器对分离后的组分进行检测,是有机毒物分析的最主要手段。被测物经高效的分离纯化,基质干扰很少,特异性较好,灵敏度和准确度较高。仪器价格昂贵、复杂。常用的有气相色谱法、高效液相色谱法、薄层色谱扫描法。气相色谱法适用于气体、挥发及半挥发性毒物的分析,尤其是高效毛细管气相色谱柱的应用,使得毒物检定的可靠性大大提高。后两者则可用于以药物为代表的难挥发及热不稳定毒物的检测。

2.3.3 色谱/质谱联用法是国内近年发展较快的仪器分析方法,它将色谱的高分离能力和质谱的高特异性、高灵敏度完美地结合在一起,可实现高特异性、高灵敏度、高可靠性的毒物检定,是一种很可靠的毒物检定工具,并可对未知毒物进行快速筛选检测。其缺点是仪器购置和运行成本高,对操作者的专业知识和技能有较高要求。常见的色谱/质谱联用法有气相色谱/质谱联用法、高效液相色谱/质谱联用法,前者用于气体、挥发及半挥发性毒物的分析,后者用于难挥发及热不稳定毒物的检测。

明确的定性鉴定对于毒物检测是至关重要的。对于有机物和无机气体毒物,比较可靠的定性模式是毒物经色谱分离后用特异性的检测器鉴定,这两者是相辅相成的,有高的色谱分离效能,即使检测器的特异性较差也可得到好的定性结果,如高效毛细管气相色谱、高效毛细管电泳等;反之,高特异性的检测器则可降低对色谱分离效能的要求,如质谱检

测器等。而将高的色谱分离效能和高特异性检测器相结合,则可成就很高的定性准确性,如前已述及的色谱/质谱联用法。此外,通过毒物标准和试样在不同极性的色谱柱上色谱行为的比较,以及色谱峰光谱行为的比较也可为定性鉴定提供更多的佐证。对于元素毒物,原子吸收分光光度法、原子发射分光光度法、原子荧光分光光度法及等离子体发射光谱/质谱联用仪均可提供较可靠的定性鉴定。

3 样品采集及方法选用

3.1 样品采集是毒物检测最重要的一个环节,分析实验的成败与所采标本正确与否有很大关系,分析实验可以多方查证、核实,而标本及采样过程在大多数情况下是不可复现的。在采样时应取含毒物最多部分。另外要结合中毒的时间、毒物在体内的代谢、分布情况来确定采样方案。如氟乙酰胺中毒数天后最有可能检出的是尿中氟乙酸,而毒鼠强中毒后几个月的血样仍有检测价值。一般中毒检测多是未知物分析,所以对毒物的种类难以肯定,因此应采集与中毒可能有关的所有样品,如现场样品(环境、食品、化学品及其他用品等)及中毒者的生物材料(血、尿、胃内容物、组织)。胃内容物是确定中毒的最好检材;尿是分析非挥发性毒物的较好检材;血液是分析一氧化碳中毒的惟一检材,也可用来分析其他毒物;肝、肾是分析急性金属中毒的较好检材;头发则反映了金属毒物的较长期接触。样品采集数量可参考如下:食品或化学品,200 g (ml);水,500 ml;空气,40 L;血,10 ml;尿,100 ml;组织,50 g。采样容器以清洁的玻璃器皿为佳,还可用聚乙烯和聚四氟乙烯容器,切勿使用金属或陶土器皿,一般情况下,尽量不加防腐剂或EDTA抗凝剂。血样可分离出血浆或血清,对于元素毒物的分析,也可采集全血。样品应密封,并贴上载明样品名称、来源、数量、采样时间与地点、采样人、对样品的处理等信息的标签。同时应制作一份样品清单,逐一列出样品名称、来源、数量、采样时间与地点、采样人及对样品的处理,并加以必要的说明;注明样品的运输和保存要求。此外,还应注意采集现场对照样,并充分考虑到样品污染的可能性,采取适当的措施加以避免。在条件许可的情形下,毒物分析化学专家应参与采样及中毒事件的调查,以发挥其专业的化学知识,并对采样的全过程进行监控。

3.2 分析方法的选用要考虑待测物特性(原形、代谢物)、分析要求(定性、定量)、样品来源、实验室条件、分析目的,还要考虑时效性、准确性、经济性要求。定量是以定性为基础的,故首先要解决定性问题。定量主要用于环境或内源性本底毒物的处理或治疗效果评价、临床治疗监测等情况。临床医生及中毒控制工作人员应提供全部有关情况与毒物分析人员共同分析有关问题,探讨可能涉及的毒物,要求毒物分析解决哪些问题,进行检验的可能性,估计能得到什么样的检验结果及其意义,以提出合理的检验要求。

4 检验方法的建立

对于有国标方法的毒物检验,应严格按国标方法进行。对没有现成分析方法的毒物,则应检索该毒物分析方法,理

化性质及有关卫生和产品标准, 搜集标准品。根据毒物性质及所选用的检测手段确定样品处理方法, 选择合适的分析手段, 并优化实验条件, 然后对方法的准确度、精密度和灵敏度作一个简单的验证。对于自己建立的检验方法, 在正式下检验结论前应充分考虑检验过程的可靠性。

5 质量控制

质量控制在检测中的重要意义已被广泛认同。毒物检测的质量控制又与其他的常规分析质量控制有所不同, 一方面要求迅速提供分析结果, 简化复杂、冗长的质控环节, 另一方面又要求分析结果有较高的可靠性, 这就要在可承受的风险范围内简化质量控制。如有时可用标准曲线代替工作曲线; 在样品量足够时可作加标回收, 否则, 可用正常人尿或血配制自控样。在提供样品的同时, 应提供空白采样器皿和对照样、完整的采样记录及样品标签以及正确的运输保存方面信

息。不可由当事人采样、送样或传递相关文件, 非授权检测人员不能参与检测过程。实验室应有质量保证措施, 确保实验室仪器、设备及其使用处于正确状态。分析过程的质量控制依靠空白样、质控样来实现。最终的检测结果应由质量控制专职人员进行质量分析和核查, 方可将结果报出。

6 毒物分析结果的合理使用

应科学运用毒物分析结果, 对于阳性结果, 要考虑方法的专一性, 基体干扰的可能, 操作正确与否, 是否有环境和生物本底, 是否为正常的饮食和用药摄入, 是否为样品变质的分解产物。对于阴性结果则要考虑方法的灵敏度和准确度, 样品的采集、运输、保存是否正确, 并要给出检测下限。临床和中毒控制工作者应与毒物分析工作者共同讨论, 了解分析结果得出的背景, 其准确性的可信度, 并结合临床症状和现场的情况做综合分析。

慢性低浓度二硫化碳染毒对大鼠脂质代谢的影响

Effect of chronic exposure to low concentrations of carbon disulfide on lipid metabolism in rats

黄陈平

HUANG Chen-ping

(温州医学院卫生学教研室, 浙江 温州 325027)

摘要: SD 大鼠吸入 CS_2 浓度分别为 5 和 50 mg/m^3 , 每日 5 h, 每周 6 d, 连续 6 个月, 于染毒 2、4 和 6 个月时测定血浆总胆固醇水平及卵磷脂-胆固醇酰基转移酶 (LCAT) 活性, 并与对照组比较。结果染毒大鼠血浆总胆固醇水平未见显著性改变, 但 50 mg/m^3 CS_2 接触组血浆 LCAT 活性呈显著性抑制 ($P < 0.05$)。提示长期接触 CS_2 可通过影响 LCAT 活性而干扰脂质代谢。

关键词: 二硫化碳; 脂质代谢; 胆固醇; 卵磷脂-胆固醇酰基转移酶

中图分类号: O612.4 文献标识码: B

文章编号: 1002-221X(2003)02-0097-02

二硫化碳 (CS_2) 主要用于粘胶纤维的制造, 由于其高挥发性, 易造成环境污染。已证实长期接触 CS_2 可促进动脉粥样硬化发生、发展, 致使冠心病死亡率增高^[1,2]。有研究提示, 长期接触较低浓度的 CS_2 仍具有危害性^[3]。为进一步探讨低浓度 CS_2 的毒作用特点, 我们通过慢性染毒实验, 研究低浓度 CS_2 对大鼠脂质代谢的影响, 并探讨我国现行工作场所职业接触 CS_2 限值 5 mg/m^3 (TWA, GBZ2-2002) 的安全性。

1 材料与方法

1.1 实验动物分组与染毒

健康 SD 大鼠 48 只, 雌雄各半, 始质量约 150 g, 由浙江大学实验动物中心提供。按性别、体质量配伍后随机分为 3

组。接触组大鼠用自动式染毒柜染毒, 吸入 CS_2 浓度分别为 5、50 mg/m^3 , 每日 5 h, 每周 6 d, 连续 6 个月。对照组大鼠置于中毒柜中吸入自然空气。

1.2 观察指标及检测方法

分别在染毒后 2、4、6 个月时剪尾采血测定血浆总胆固醇水平及卵磷脂-胆固醇酰基转移酶 (LCAT) 活性。血浆总胆固醇测定, 用酶法测定, 试剂盒由杭州药厂提供。血浆 LCAT 活性测定, 用二棕榈酸磷脂法^[4]。LCAT 活性用每小时每升血浆游离胆固醇被酯化的微摩尔数 [$\mu\text{mol}/(\text{L}\cdot\text{h})$] 表示。

1.3 统计学方法

统计资料用 SPSS 10.0 进行分析, 多个样本均数间比较用单因素方差分析, 两两比较选用最小显著差 (LSD) 法。

2 结果

CS_2 染毒 6 个月内, 接触组与对照组比较血浆总胆固醇水平差异无显著性。在染毒第 6 个月时, 50 mg/m^3 CS_2 接触组血浆 LCAT 活性有显著性抑制 (雄鼠 $P < 0.05$, 雌鼠 $P < 0.01$), 5 mg/m^3 CS_2 接触组血浆 LCAT 活性未呈显著性抑制, 见表 1。

3 讨论

长期接触 CS_2 可致冠心病死亡率增高。目前认为其毒作用机制是多方面的, 干扰脂质代谢是其中重要的一个方面^[5,6]。Kotseva^[7]报道: 长期接触低浓度二硫化碳是高胆固醇血症的危险因素。本次实验结果表明, CS_2 能抑制血浆 LCAT 活性。LCAT 是血浆主要的脂质代谢酶, 具有促进脂蛋白成熟及调节胆固醇转运的作用。因此, CS_2 对 LCAT 活性的抑制, 可视为 CS_2 中毒引起脂质代谢障碍的一个重要途径。

本次实验中未见血浆总胆固醇升高, 这可能是 CS_2 接触水

收稿日期: 2002-08-19; 修回日期: 2002-10-31

作者简介: 黄陈平 (1963-), 男, 浙江平阳县人, 硕士, 副教授, 现从事劳动和环境卫生学教学、科研工作。