

· 综述 ·

# 抗氧化剂对铅毒防治的作用及机制探讨

郭碧花<sup>1</sup>, 张星海<sup>2</sup>

(1. 西华师范大学生物系, 四川 南充 637002; 2. 浙江经贸职业技术学院应用生物系, 浙江 杭州 310012)

**摘要:** 铅毒是世界范围内的公害, 过去主要采用螯合剂治疗铅毒; 由于铅离子可以加剧自由基对细胞的损伤, 因此, 采用抗氧化剂作为防治铅中毒的辅助疗法已成为大家关心的课题。本文主要综述维生素 C 和维生素 E、蛋氨酸、乙酰半胱氨酸、硫辛酸、硒、锌、牛黄酸、茶叶提取物等抗氧化剂在铅中毒防治中的作用以及有关铅引起细胞氧化损伤的机制。

**关键词:** 铅中毒; 抗氧化剂; 螯合剂

**中图分类号:** R135. 11 **文献标识码:** A **文献编号:** 1002-221X(2004)02-0100-05

## Studies on the effects of antioxidant agents on prevention and treatment of lead poisoning and its mechanism

GUO Bi-hua<sup>1</sup>, ZHANG Xiing-hai<sup>2</sup>

(1. Department of Biology, Xihua Normal University, Nanchong 637002, China; 2. Department of Applied Biology, Zhejiang Institute of Economic and commercial Technology, Hangzhou 310012, China)

**Abstract:** Lead pollution is a serious public hazard all over the world. In the past, lead poisoning was mainly treated with chelating agents. As lead ion could aggravate injury of free radicals to cells, therefore, supplementary therapy with anti-oxidant agents in prevention and treatment for lead poisoning has been become public concerns. Effects of anti-oxidant agents, such as vitamin C, vitamin E, methionine, ethylcysteine, lipoic acid, selenium, zinc, taurine, tea extract, etc., in prevention and treatment for lead poisoning and mechanism of lead-related injury in cell oxidation are reviewed in this paper.

**Key words:** Lead poisoning; Anti-oxidant agent; Chelating agent

铅作为工业生产中普遍应用的化学物质, 是重要的职业危害和环境污染因素之一。在驱铅治疗中, 目前常用的螯合剂是巯基药和氨基酸络合剂, 但它们大都有副作用, 不仅可引起肾脏损害, 且也可使有益元素大量排出, 使体内矿物代谢失衡; 同时螯合剂常常对低剂量的铅接触无效, 因此人们一直在寻找一种既能排除体内重金属, 解除重金属的毒害, 且副作用又小的化合物; 由于铅毒在氧化应激中机理的不断阐明, 抗氧化剂对铅毒防治的作用正逐渐引起重视。

### 1 抗氧化剂对铅毒防治的作用

铅毒是一个世界性而又备受公众关心的问题, 目前使用的一些常规螯合剂普遍存在一定副作用, 且效果也不稳定; 抗氧化剂是一类安全无毒的物质, 从目前的研究状况来看, 它们在治疗铅毒中发挥一定作用。实际上, 一旦发生铅毒, 要将铅完全从体内排除几乎是不可能的, 那么在这种条件下使体内存在的低含量铅不会再对机体产生毒害作用就显得尤为重要, 这正是抗氧化剂的优势所在。

#### 1.1 维生素 C 和维生素 E

铅中毒可引起维生素 C 缺乏及其代谢紊乱<sup>[1]</sup>, 因此无论单独补充维生素 C 还是将其与螯合剂联合使用, 不仅可缓解铅所致维生素 C 缺乏及其代谢紊乱, 又可作为一种辅助治疗剂。据报道<sup>[2]</sup>, 长期接触铅的工人服用维生素 C 和锌可以降低

低血铅水平; 动物饲料中补充维生素 C 和铁, 可预防染铅毒大鼠生长迟缓、食欲下降、贫血等铅中毒症状, 并且可抑制铅吸收, 从而降低组织中的铅蓄积。又有报道同时给予维生素 C 或将维生素 C 与 B<sub>1</sub> 合用, 既可增加尿铅排泄量, 降低组织中的铅负荷, 又可显著提高 CaNa<sub>2</sub>EDTA 和 DMSA 螯合剂的驱铅效果。维生素可增强螯合剂的驱铅效果, 其机制可能是通过其中的羟基或由两分子维生素 C 形成的 C=O 基构成螯合环, 然后与铅结合成可溶性复合物而起作用。维生素缺乏大鼠铅中毒时, 可出现贫血、脾大和红细胞脆性增加<sup>[3]</sup>, 通过饲料补充维生素 E 也可预防由铅引起的红细胞变形; 同时还发现<sup>[4]</sup>, 在铅处理时, 给予维生素 E, 可以预防 δ-氨基-γ-酮戊酸脱水酶 (ALAD) 活性下降, 尿 δ-氨基-γ-酮戊酸 (ALA) 升高及铅在血和肝中的蓄积; 维生素 E 对铅毒性的预防作用可能与其抗氧化特性和影响药物代谢酶系有关。

#### 1.2 蛋氨酸

蛋氨酸是一种含硫氨基酸, 在细胞内可转化为参与多种毒物解毒过程的谷胱甘肽。摄入适量的含硫氨基酸可以增加谷胱甘肽生物利用率。Flora 等研究发现<sup>[5,6]</sup>, 在铅和乙酸处理的同时, 给予蛋氨酸和 (或) 锌, 可有效阻止一些相应的生化参数 (血 ALAD 和 GSH, 脑和肝脏脂质过氧化水平) 的改变, 降低铅在血液、肝脏及脑中的聚集; 结果提示, 蛋氨酸可作为一种铅毒辅助治疗剂。另外 Paredes 等人的研究也发现<sup>[7]</sup>, 静脉注射蛋氨酸能显著恢复血液中 ALAD 活性, 降低血铅浓度, 使血液中 GSH 含量恢复到正常水平, 由于临床资

收稿日期: 2002-11-14; 修回日期: 2003-10-21

作者简介: 郭碧花 (1971-), 女, 硕士, 讲师, 主要从事天然产物生物学活性研究。

料已经证明蛋氨酸在铅毒治疗中的可行性,且排除了蛋氨酸的络合作用,因此其作用机理可能是蛋氨酸可提高人的抗氧化防御体系水平或直接起到清除自由基的作用。

### 1.3 乙酰半胱氨酸

大量研究表明<sup>8~13</sup>, *N*-乙酰半胱氨酸(NAC)能显著增加铅毒动物尿铅的排泄,改善铅毒动物少尿病症。Ercal等人从抗氧化作用的角度研究发现<sup>14</sup>, *N*-乙酰半胱氨酸能显著改善铅诱导的氧化损伤,但不能降低肝脏和脑的铅浓度;研究小组进一步用CHO(中国仓鼠)细胞研究发现<sup>15</sup>,铅剂量依赖性抑制CHO细胞菌落的形成,且同时添加*N*-乙酰半胱氨酸时可有效恢复CHO细胞的菌落形成率;这表明铅能显著升高CHO细胞MDA水平和增强CAT活性,但供应一定量的NAC可抑制上述指标的变化;NAC能改善铅诱导的细胞内GSH/GSSG比例的降低,说明NAC对铅毒细胞的保护作用可能是通过提高细胞内的抗氧化能力来实现的。Gurer等<sup>16</sup>用含醋酸铅2000 mg/kg水饲喂F334鼠5周,并采用5 mmol/(kg·d)的*N*-乙酰半胱氨酸处理发现,血液中铅的含量仅比不饲喂*N*-乙酰半胱氨酸的下降27.3%;但在饲喂*N*-乙酰半胱氨酸时同时施加螯合剂处理,则可使血液中铅含量大大下降,最高可达92.8%,表明铅处理能显著增加动物红细胞MDA水平、CAT和6-磷酸葡萄糖脱氢酶活性,降低GSH含量,显示铅诱导显著的氧化应激。另外铅也能显著降低血液中ALAD活性,表明ALA的聚集和自动氧化也可能参与铅诱导的氧化应激过程;而NAC处理则能显著降低红细胞中MDA含量,增加GSH水平,但对ALAD活性影响较小。铅毒一个重要的靶器官是晶状体体系,Neal R等人研究*N*-乙酰半胱氨酸对铅毒Fischer344大鼠晶状体的保护作用发现<sup>17</sup>,*N*-乙酰半胱氨酸处理能显著增加铅毒动物晶状体的GSH和半胱氨酸水平,这给我们指出在铅处理的同时给予一定量的抗氧化剂有可能有效提高晶状体的还原状态。

### 1.4 硫辛酸

硫辛酸(LA)能由动物和人体合成,可作为几种复合酶的辅助因子。它的还原形式二羟硫辛酸(DHLA),含有游离的巯基基团。最近,LA/DHLA的氧化还原状态在抗氧化中的潜力已经引起较多的注意<sup>18,19</sup>;LA和DHLA抗氧化作用的机制可能是,它能有效清除一些活性氧,再生维生素E和谷胱甘肽等小分子抗氧化剂,且它也具有金属络合能力。在保护GSH损失方面,LA比NAC具有较明显的优势,这主要因为LA可顺利通过血脑屏障,在微摩尔浓度的范围内即能显示保护作用,而NAC需要达到毫摩尔水平。

有人用2000 mg/kg的醋酸铅饲喂F334鼠5周,而后再用25 mg/(kg·d)的硫辛酸饲喂1周后,脑、红细胞和肾中丙二醛消失,而过氧化物酶、6-磷酸葡萄糖脱氢酶恢复到正常水平;Gurer等人利用CHO细胞和Fischer344大鼠研究发现<sup>20</sup>,LA处理能显著增加Fischer344大鼠和CHO细胞的GSH水平,降低MDA含量,显示较强的抗氧化作用。但对红细胞、脑、肾脏中的铅水平没有影响,提示LA对铅毒动物及细胞的保护

作用与其络合排铅能力无关,可作为一种良好铅毒辅助治疗剂<sup>17</sup>。

### 1.5 硒和锌

硒是人体必需的微量矿物元素,对健康有着极其重要的作用。硒是含硒蛋白的一个组分,有维持酶蛋白催化功能的作用,其可作为甲状腺合成的抗氧化剂和催化剂,为免疫系统发挥正常功能所必需。1998年HeB等人用大白鼠实验发现<sup>21</sup>,有机硒处理能显著提高铅毒大白鼠红细胞SOD酶活性,抑制脂质过氧化水平,且对铅在骨、肾脏和肝脏中的聚集也具有一定的抑制作用。在铅处理之前给予一定量的硒,可有效提高细胞内SOD、谷胱甘肽还原酶活性和增加GSH含量,降低肝脏和肾脏中脂质过氧化水平<sup>21</sup>。硒对铅毒显示保护作用的机制可能与铅-硒络合物的形成及可提高内源的抗氧化酶活性有关。

单独采用锌或与甲硫氨酸和硫胺素联合处理对铅毒都有较好的辅助治疗作用,在铅毒前补充锌比铅毒后再补充锌的效果要好得多。锌与一些螯合剂如EDTA二钠钙盐、D-青霉胺联合使用有协同效果,它能增加这些螯合剂从血液、肝脏和肾中螯合铅的效能,同时也能使被抑制的氨基丙酸脱水酶恢复活性。在使用螯合剂时补充锌还有一个好处,那就是能防止因螯合剂的处理而使组织的含锌水平下降。锌的作用机理是多方面的,首先,它能降低胃肠道对铅的吸收;其次,它本身作为过度金属能防止巯基被羟自由基和超氧自由基氧化;此外,它也能促进谷胱甘肽的合成。

### 1.6 牛黄酸

牛黄酸( $\alpha$ -氨基乙磺酸)是人及动物体内的一种含硫氨基酸,普遍存在于各种组织细胞中,其中在脑、心脏和肌肉中含量较高;是人及动物的重要营养物质,具有多种生理活性,对维持人和动物的生理功能具有重要作用。实验证明<sup>23</sup>,组织中牛黄酸的一个主要作用是保护组织免受氧化剂和自由基的损伤;牛黄酸在人体成年淋巴细胞中的吸收表明,牛黄酸可随意结合到细胞内并进行贮存,当细胞内贮存大量牛黄酸时,对预防次氯酸或其他氧化剂的破坏起到一定的缓解作用。Neal R等人研究发现<sup>24</sup>,牛黄酸可改善铅诱导的CHO细胞的氧化应激水平,显著增加铅暴露的CHO细胞的生活力,降低细胞内MDA水平,增加细胞内GSH水平;用F344大鼠所做的实验也发现了相似的结果。但牛黄酸处理后未见到大鼠红细胞、肝脏、脑、肾脏中铅浓度的下降,进一步表明牛黄酸在体内不具有络合排铅能力,牛黄酸具有抗氧化能力的主要原因,不是络合性质,而是牛黄酸可改善铅毒氧化应激的能力。

### 1.7 茶叶提取物

茶叶提取物驱铅效果发现<sup>25,29</sup>,茶叶制剂对铅作业工人的职业性铅中毒与铅吸收有较好的预防和治疗作用,能有效降低血铅含量,增加尿铅的排出量,且能明显提高受试者的血红蛋白含量,对铅毒造成的贫血也有一定的疗效。陈留记<sup>27</sup>等人用HepG2和PC12细胞研究茶儿茶素对铅应激细胞

氧化损伤的保护作用表明, 暴露于铅的 HepG2 细胞活性明显降低、细胞膜脂质过氧化明显增加、细胞膜流动性明显降低, 适宜浓度的茶儿茶素处理后, 可以很好地保护细胞活性, 显著抑制膜脂质过氧化和改善细胞流动性, 同时发现酯型儿茶素比简单儿茶素作用效果明显, 儿茶素间具有协同增效作用; 在对 PC12 细胞的研究发现, 茶儿茶素能有效抑制铅诱导的 PC12 细胞活力的降低, 显示对铅毒具有一定的拮抗作用, 并且具有对铅诱导的细胞内活性氧的清除作用, 游离钙离子上升的抑制及对线粒体膜电位的保护作用; 进一步研究发现, 表儿茶素 (EC) 和表儿茶素没食子酸酯 (ECG) 能显著增加铅暴露 PC12 细胞内 GSH/GSSG 比例及谷胱甘肽还原酶的活性, 而表没食子儿茶素 (EGC) 却相反。儿茶素显示对铅毒的保护作用机制可能是通过改善铅诱导的细胞膜氧化损伤水平以及调节谷胱甘肽还原酶活性实现。

## 2 氧化损伤方面的铅毒机制

### 2.1 诱导活性氧产生<sup>[28~32]</sup>

铅通过干扰卟啉类物质的代谢, 影响血红素的合成 (甚至使合成途径发生障碍) 而诱导活性氧的产生; 微量的铅既可抑制含巯基的  $\delta$ -氨基- $\gamma$ -酮戊酸脱水酶 ( $\delta$ -ALAD) 和血红素合成酶 (HS), 也可抑制  $\delta$ -氨基- $\gamma$ -酮戊酸合成酶 ( $\delta$ -ALAS) 等, 从而影响血红素的合成。由于负反馈作用, 血红素的合成受阻会刺激  $\delta$ -ALAD 活性, 增加  $\delta$ -氨基丙酸的合成, 造成  $\delta$ -氨基丙酸在血液和尿中积累。在 pH 7.0~8.0 条件下,  $\delta$ -氨基丙酸可发生烯醇化, 形成烯醇式  $\delta$ -氨基丙酸, 后者能和氧合血红蛋白偶联产生超氧自由基、过氧化氢和羟自由基。其基本过程是, 烯醇式  $\delta$ -氨基丙酸将电子供给分子氧, 产生超氧自由基和过氧化氢, 自己也成为自由基,  $\delta$ -氨基丙酸自由基和氧合血红蛋白偶联又进一步产生活性更强的羟自由基。除氧合血红蛋白外, 高铁血红蛋白和其他含铁蛋白也可激发烯醇式  $\delta$ -氨基丙酸产生自由基。烯醇式  $\delta$ -氨基丙酸自由基还会进一步破坏 DNA, 足见其危害。另外, 血红素代谢受阻可以造成血液中锌卟啉的增加, 该物质即可导致其他分子的损伤, 更能通过光敏反应把分子氧激发为超氧阴离子自由基, 直接诱发脂质过氧化, 产生更多自由基, 危害可想而知。

### 2.2 影响细胞膜的保护作用<sup>[33~36]</sup>

除了直接诱导活性氧产生外, 促氧物质也能依靠增加细胞膜的敏感性来间接诱导活性氧产生。大量研究主要集中在铅对膜成分的可能毒性作用, 并努力寻找铅对膜成分的影响与铅诱导的氧化损伤之间的联系; 有关铅对细胞的毒害在红细胞中研究较多, 因为血液接触铅的机会最多, 红细胞对铅的亲合力最强。研究发现, 铅处理后, 细胞膜变脆, 透性增加, 结合于膜上的酶和蛋白质组成发生改变, 膜脂质的过氧化水平增加 (MDA 含量升高); 同家明等人研究发现, 经铅处理的红细胞膜脂疏水区的流动性增大, 膜蛋白的构象也发生变化, 如果膜蛋白的三级结构深层的巯基结合位点增多, 将对红细胞膜骨架蛋白产生较大影响。

铅不但直接引起膜的过氧化, 而且使膜更易遭受自由基

攻击。铅除促进膜脂过氧化外, 还影响膜脂质的组成, 研究发现铅对磷脂酰胆碱具有强烈的束缚作用, 铅中毒后的红细胞膜磷脂酰胆碱水平大大下降; 铅在体外能与磷脂双分子膜紧密结合, 体内实验也证明, 脂质过氧化水平的增加和磷脂水平的下降与脑区的铅浓度显著相关, 因此可以看出, 转变的膜脂质成分可导致细胞膜完整性、渗透能力的变化从而增加细胞对脂质过氧化的敏感性。这些结果似乎提示, 铅改变了膜的脂质组成, 从而影响了膜的完整性, 使膜更易被自由基攻击。

### 2.3 影响细胞抗氧化系统正常功能

2.3.1 与血红蛋白的相互作用<sup>[37]</sup> Ribarov 等人利用脂质体模型研究发现, 铅能显著提高血红蛋白的自动氧化, 而超氧化物歧化酶和过氧化氢酶能抑制其自动氧化的过程, 说明超氧阴离子自由基和  $H_2O_2$  可能参与血红蛋白的自动氧化过程, 推测铅离子可能依靠与氧合血红蛋白的相互作用而诱导活性氧产生, 并最终导致红细胞膜的氧化损伤。

2.3.2 对抗氧化酶的影响<sup>[38~41]</sup> 大量研究表明, 在接触铅的动物和工人身上发现, 铅中毒会降低细胞中一些抗氧化酶如 SOD、CAT、GSH-Px 等的活性和细胞内抗氧化剂含量。对某些酶, 铅主要通过与其酶蛋白中的巯基 (这些巯基有时就是其活性中心) 结合而抑制酶活性, 如谷胱甘肽还原酶和葡萄糖-6-磷酸脱氢酶; 铅对葡萄糖-6-磷酸脱氢酶 (该酶含许多巯基) 有极强的抑制作用, 该酶催化葡萄糖-6-磷酸产生 NADPH, 后者为氧化型谷胱甘肽转化成还原型谷胱甘肽所必需, 故它在细胞的抗氧化中起着重要作用。铅除了与酶中巯基结合降低酶活性外, 还作为非竞争性抑制剂, 影响酶与葡萄糖-6-磷酸和 NADPP 结合; 而对另一些酶, 如 SOD、CAT、GSH-Px, 则是通过影响酶中的微量元素有效性发生作用的。硒是 GSH-Px 的必需成分, 铁和铜、锌、锰分别是 SOD 和 CAT 的辅基, 铅都影响它们的吸收。细胞中受铅影响最大的抗氧化物是还原型谷胱甘肽。铅除通过抑制葡萄糖-6-磷酸脱氢酶阻止其再生外, 还可直接与其所含的半胱氨酸的巯基结合, 干扰它发挥抗氧化活性。总之, 铅对抗氧化酶活性的抑制作用将损伤细胞的抗氧化体系, 增加细胞对氧化损伤的敏感性。

## 3 小结

根据目前的研究, 在应用金属螯合剂治疗铅中毒的同时给予某些辅助药物特别是抗氧化剂, 可能具有以下优点: (1) 有可能使有效但具潜在毒性的螯合剂用量减少; (2) 使螯合剂更易进入细胞而清除蓄积在细胞内的铅; (3) 更有效和迅速地降低体内铅负荷; (4) 可缓解维生素和必需微量元素的缺乏。由此可见, 辅助药物具有加强螯合剂的驱铅效果和减少螯合剂副作用的双重功效。但目前有关辅助药物的研究还处于细胞和动物实验阶段, 今后的任务是将动物实验结果在临床上加以验证, 而且需要对辅助药物的驱铅机制及化学过程进行研究, 以便为临床应用提供理论依据。

### 参考文献:

[1] Dhavan M, Kachru D N, Tandon S K. Influence of thiamine and ascorbic

- acid, supplementation on antidotal efficacy of thiolchelators in experimental lead intoxication [J]. Arch Toxicol, 1998, 62: 301-304.
- [2] Simon J A, Hudes E S. Relationship of ascorbic acid to blood lead levels [J]. JAMA, 1999, 281: 2289-2293.
- [3] Levander O A, Momis V C, Ferretti R J. Filterability of erythrocytes from vitamin E deficient, lead-poisoned rats [J]. J Nutr, 1997, 107: 363-372.
- [4] Dhawan M, Flora S J S, Tandon S K. Preventive and therapeutic role of vitamin E in chronic plumbism [J]. Biomed Environ Sci, 1989, 2: 335-340.
- [5] Jindal V, Gill K D. Ethanol potentiates lead-induced inhibition of rat brain antioxidant defense systems [J]. Pharmacol Toxicol, 1999, 85: 16-21.
- [6] Flora G J S, Seth P K. Beneficial effects of *S*-adenosyl-*L*-methionine on aminolevulinic acid dehydratase, glutathione and lipid peroxidation during acute lead-ethanol administration in mice [J]. Alcohol, 1999, 18: 103-108.
- [7] Paredes SR, Juknat de Gerañnik, Batlle AM, et al. Beneficial effect of *S*-adenosyl-*L*-methionine in lead intoxication: Another approach to clinical therapy [J]. Int J Biochem, 1985, 17 (5): 625-629.
- [8] Sochma J, Kole J, Vrana M, et al. Cardioprotective effects of *N*-acetylcysteine: the reduction in the extent of infarction and occurrence of reperfusion arrhythmias in the dogs [J]. Int J Cardiol, 1990, 28: 191.
- [9] Anuoma OI, Halliwell B, Hoey BM, et al. The antioxidant action of *N*-acetylcysteine: Its reaction with hydrogen peroxide, hydroxyl radical, superoxide and hypochlorous acid [J]. Free Radical Biology Med, 1989, 6: 593.
- [10] Femari R, Ceconi C, Curello S, et al. Oxygen free radicals and myocardial damage: protective role of thiol-containing agents [J]. Am J Med, 1991, 91 (suppl): 3c.
- [11] Bett WH, Zhang Y, Horowitz J D. *N*-acetylcysteine and captopril inhibit but *S*-nitroso-*N*-acetyl cysteine stimulates human neutrophil free radical production [J]. Circulation, 1993, 88-90.
- [12] Ottenvalder H, Simon P. Differential effect of *N*-acetylcysteine on excretion of the metals Hg, Cd, Pb and Au [J]. Arch Toxicol, 1987, 60 (5): 401-402.
- [13] Banner W Jr, Koch M, Capin DM, et al. Experimental chelation therapy in chromium, lead, and boron intoxication with *N*-acetylcysteine and other compounds [J]. Toxicol Appl Pharmacol, 1986, 83 (1): 142-147.
- [14] Ercal N, Treeratphan P, Hammond TC, et al. In vivo indices of oxidative stress in lead-exposed C57L/6 mice are reduced by treatment with meso-2, 3-dimercaptosuccinic acid or *N*-acetylcysteine [J]. Free Radic Biol Med, 1996, 21 (2): 157-161.
- [15] Ercal N, Treeratphan P, Lutz P, et al. *N*-acetylcysteine protects Chinese hamster ovary (CHO) cells from lead-induced oxidative stress [J]. Toxicology, 1996, 108 (1-2): 57-64.
- [16] Gurer H, Ozgunes H, Neal R, et al. Antioxidant effects of *N*-acetylcysteine and Succimer (meso-2, 3-dimercaptosuccinic acid) in red blood cells from lead-exposed rats [J]. Toxicology, 1998, 128 (3): 181-189.
- [17] Neal R, Cooper K, Gurer H, et al. Effects of *N*-acetylcysteine and 2, 3-dimercaptosuccinic acid on lead induced oxidative stress in rat lenses [J]. Toxicology, 1998, 130 (2-3): 167-174.
- [18] Packer L, Witt E H, Tritschler H J. Alpha lipoic acid as a biological antioxidant [J]. Free Radic Biol Med, 1995, 19: 227-250.
- [19] Biewenga G P, Haenen G R, Bast A. The pharmacology of the antioxidant lipoid acid [J]. Gen Pharmacol, 1997, 29: 315-331.
- [20] Gurer H, Ozgunes H, Oztezcan S, et al. Antioxidant role of alpha-lipoic acid in lead toxicity [J]. Free Radic Biol Med, 1999, 27 (1-2): 75-81.
- [21] He B, Xu Z, Hao W, et al. Antagonistic action of organic selenium on lead poisoning [J]. Wei Sheng Yan Jiu, 1998, 27 (4): 229-232.
- [22] Othman A, El Missiry MA. Role of selenium against lead toxicity in male rats [J]. J Biochem Mol Toxicol, 1998, 12 (6): 345-349.
- [23] 刘斌. 牛黄酸的生物学作用 [J]. 生命的化学, 1990, 10 (3): 12.
- [24] Hande Gurer, Nuran Ercal. Can antioxidants be beneficial in the treatment of lead poisoning? [J]. Free Radic Biol Med, 2000, 29: 927-945.
- [25] 高桂珍, 顾向荣, 张希桥, 等. 茶叶驱铅效果的实验研究 [J]. 卫生毒理学杂志, 1995, 9 (2): 110-117.
- [26] 高桂珍, 顾向荣, 莫纪岚, 等. 茶叶驱铅效果与应用研究 [J]. 卫生毒理学杂志, 1996, 10 (2): 90-92.
- [27] 陈留记. 茶叶茶素对铅处理细胞氧化损伤的保护作用及其机理研究 [D]. 浙江大学 (博士论文), 2002. 6.
- [28] Farant J P, Wigfield D C. Biomonitoring lead exposure with A1AD activity ratios [J]. Int Arch Occup Environ Health, 1992, 51: 15-24.
- [29] Klaassen C D, Amdur M O, Doull J. Casarett and Doull's toxicology [M]. New York: McGraw-Hill, 1996.
- [30] Monteiro H P, Abdalla D S P, Augusto O, et al. Free radical generation during *d*-aminolevulinic acid intoxication: induction by hemoglobin and connections with porphyriopathies [J]. Arch Biochem Biophys, 1989, 271: 206-216.
- [31] Monteiro H P, Abdalla D S P, Faljoni-Alarrio A, et al. Generation of active oxygen species during coupled autoxidation of oxyhemoglobin and *d*-aminolevulinic acid [J]. Arch Biochem Biophys, 1996, 881: 100-106.
- [32] 陈瓌, 周玫. 自由基医学 [M]. 北京: 人民军医出版社, 1991. 26-27.
- [33] Yiin S J, Lin T H. Lead-catalyzed peroxidation of essential toxicity: effects on fatty acid [J]. Biol Trace Elem Res, 1995, 50: 167-172.
- [34] Shafiq-ur-Rehman S, Abdulla M. Impacted lead on phospholipid metabolism in human erythrocyte membranes [J]. Bull J Toxicol Occup Environ Health, 1999, 2: 35.
- [35] 同家明, 景浩, 王鸿儒. 铅对红细胞膜脂质及膜蛋白的作用 [J]. 青岛医学院学报, 1996, 32 (3): 119-221.
- [36] 景浩, 刘世杰. 铅对红细胞膜作用的电子自旋共振自旋标记研究 [J]. 北京医科大学学报, 1994, 26 (3): 186-187.
- [37] Ribarov S R, Benov L C. Relationship between the hemolytic action of heavy metals and lipid peroxidation [J]. Biochim Biophys Acta, 2001, 640: 721-726.
- [38] Bernard A, Lawweys R. Metal-induced alterations of *d*-aminolevulinic

acid dehydratase [J]. Ann N Y Acad Sci. 1997; 514: 41-47.

[39] Fahey R C, Sundquist A R. Evolution of glutathione metabolism [J]. Adv Enzymol Relat Areas Mol Biol. 1991; 64: 51-53.

[40] Sandhir R, Julka D, Gill K D. Lipoperoxidative damage on lead exposure in rat brain and its implications on membrane bound enzymes [J]. Pharmacol Toxicol. 1994; 74: 66-71.

[41] Othman A I, El-Missiry M A. Role of selenium against lead toxicity in male rats [J]. J Biochem Mol Toxicol. 1998; 12: 345-349.

[42] Mylroie A A, Collins H, Umbles C, et al. Erythrocyte superoxide dismutase activity and other parameters of copper status in rats ingesting lead acetate [J]. Toxicol App Pharmacol. 1996; 82: 512-520.

[43] Adler A J, Barth R H, Berlyne G M. Effect of lead on oxygen free radical metabolism; inhibition of superoxide dismutase activity [J]. Trace Elem Med. 1993; 10: 93-96.

## 急性百草枯中毒治疗研究进展

郑贵新

(淄博市职业病防治院, 山东 淄博 255067)

摘要: 对百草枯中毒若干治疗研究的进展作一综述, 着重介绍百草枯中毒后如何减少毒物的吸收、血液净化的作用、部分药物的治疗、放射治疗及肺移植。

关键词: 百草枯; 中毒; 治疗

中图分类号: R139.3 文献标识码: A 文章编号: 1002-221X(2004)02-0104-03

### Research progress in acute paraquat poisoning

ZHENG Gui-xin

(Zibo Institute of Prevention and Treatment for Occupational Diseases, Zibo 255067, China)

Abstract: Some progress in research on acute paraquat poisoning is reviewed in this paper, focusing on how to reduce absorption of the toxic chemical after poisoning, and effects of blood purification, drug therapy, radiotherapy and lung transplantation for paraquat poisoning.

Key words: Paraquat; Poisoning; Treatment

百草枯 (Paraquat, PQ) 又名克芜踪、对草快, 化学名称 1, 1'-二甲基-4, 4'-联吡啶阳离子盐, 是目前使用广泛的有机杂环类接触性脱叶剂及除草剂, 对人畜具有较强毒性, 急性中毒死亡率极高。迄今百草枯中毒尚无特效解毒剂。近年来, 国内外学者对百草枯中毒治疗进行了一些新的研究探索, 现综述如下。

#### 1 减少毒物的吸收

百草枯中毒主要由消化道吸收引起<sup>[1]</sup>; 呼吸道吸入百草枯引起中毒罕见。完整的皮肤对百草枯有屏障作用, 但局部皮肤接触百草枯可引起强烈的刺激性反应, 如接触 2.5% 的百草枯溶液 6 h 后可引起皮肤灼伤<sup>[2]</sup>, 故受染后应尽快脱去污染衣物, 用流动清水或弱碱性液体 (0.48 mmol/L 的碳酸氢钠) 彻底冲洗受染皮肤不少于 15 min。经口摄入者主张尽快洗胃, 以阻止百草枯吸收。Kojima<sup>[3]</sup>在给小鼠灌服百草枯 (200 mg/kg) 后立即灌服右旋糖酐硫酸酯钠或聚乙烯硫酸钾, 发现小鼠的生存率为 100%; 如延迟 30 min 给药, 则小鼠的生存率分别降至 67% 和 33%; 右旋硫酸钠和聚乙烯硫酸钾通过与百草枯结合, 大大减少了胃肠道对百草枯的吸收, 但尚未见人群中相关的观察报道。由于百草枯对黏膜有一定的腐蚀性, 故洗胃操作宜谨慎, 最好用碱性液, 因百草枯在碱性环境中不稳定, 易被破坏<sup>[4]</sup>, 可用 1% 皂土溶液, 洗胃后胃管注入吸附

剂 (漂白土或活性炭), 加强毒物的吸附, 以后服泻药硫酸镁或甘露醇。严重中毒者可行全消化道灌洗, 灌洗液为氯化钠 6.14 g、氯化钾 0.75 g、碳酸钠 2.94 g 加水至 1 000 ml, 加热至 32~36 °C 之间 (洗胃液过冷易引起寒颤, 且可刺激胃肠蠕动, 促进毒物向肠道排空; 水温过高, 可使胃肠粘膜血管扩张, 加速毒物吸收), 用鼻饲管以 75 ml/min 速度灌流 3~4 h。但也有学者认为, 低流量全胃肠道灌洗, 会使部分百草枯通过肠道吸收, 增加了百草枯的毒性, 因此不主张使用。

#### 2 血液净化清除

用于百草枯中毒的血液净化方法包括: 持续动静脉过滤、血液透析、血液灌注、血浆置换术。上述方法对清除体内的百草枯均有一定作用, 但多不能降低患者的病死率, 主要原因是经口摄入百草枯后约 2 h 即达血浆浓度峰值。在实施血液净化前, 致死量的百草枯已进入肺泡细胞及重要器官的血管组织, 此时通过改变百草枯的毒物动力学已不可能救治患者, 尽管如此, 血液净化对清除体内的百草枯还是有益的。各种血液净化疗法清除效果不同, 如持续动静脉滤过清除百草枯的作用有限, 只有当血透及血液灌流条件不具备时, 才考虑使用, 而血液灌流清除百草枯是透析的 5~7 倍。给猪灌服百草枯 (70 mg/kg) 后 2 h 时开始进行血液灌流, 灌流 2 h 约清除毒物的 5.1%, 试验动物均死亡。如果将灌流时间延长至 6 h, 则 3/4 的动物存活<sup>[5]</sup>。Hampson<sup>[6]</sup>发现, 如果患者血中百草枯浓度超过 30 mg/L, 无论服毒多长时间, 何时进行血透或

收稿日期: 2003-07-22; 修回日期: 2003-10-30

作者简介: 郑贵新 (1953-), 副主任医师, 主要从事职业病防治及其管理工作。