

纳米氧化镁对小鼠血清生化指标的影响

王天成¹, 张智勇^{2*}, 贾光³, 沈惠麒³, 赵宇亮²

(1. 北京大学第三医院检验科, 北京 100083; 2. 中国科学院高能物理研究所, 北京 100049; 3. 北京大学医学部公共卫生学院劳动卫生与环境卫生学系, 北京 100083)

摘要: 目的 探讨纳米镁材料对小鼠血清生化指标的影响。方法 按照固定剂量(5 g/kg)法以镁粉、微米氧化镁和纳米氧化镁一次经口灌胃。14 d后处死动物取血清观察常规生化指标的变化。结果 纳米氧化镁组小鼠血清LDH和ALP明显低于微米氧化镁组($P < 0.05$), 但与对照组相比无明显变化($P > 0.05$)。结论 纳米氧化镁对血清LDH和ALP的影响与微米氧化镁材料有明显差别, 其生化毒性作用可能与微米氧化镁材料有所不同。

关键词: 纳米材料; 氧化镁; 毒性; 血清生化指标

中图分类号: R994.6 文献标识码: A 文章编号: 1002-221X(2005)03-0140-03

Effect of nano-particle magnesia on some serum biochemical indices in mice

WANG Tian-cheng¹, ZHANG Zhi-yong^{2*}, JIA Guang³, SHEN Hui-qi³, ZHAO Yu-liang²

(1. Department of Clinical Laboratory, The Third Hospital of Peking University, Beijing 100083, China; 2. Laboratory of Nuclear Analytical Techniques and Institute of High Energy Physics, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China; 3. School of Public Health, Peking University Health Science Center, Beijing 100083, China)

Abstract Objective To explore the effect of nano-particle magnesia (magnesium oxide) on mouse serum biochemical indices. **Method** Mice were treated by a single oral dose of nano- and micro-particle magnesia and magnesium powder at dose of 5 g/kg body weight by gastric tube. The mice were sacrificed 14 days after treatment and blood specimens were collected from them and serum was tested for changes in biochemical analysis. **Result** Serum activities of LDH and ALP were significantly lower in mice treated with nano-particle magnesia than in those with micro-particle magnesia ($P < 0.05$), but there was no significant difference between mice with nano-particle magnesia and controls ($P > 0.05$). **Conclusion** Nano-particle magnesia may have different biochemical toxicity on mice, as compared with micro-particle magnesia.

Key words: Nano-particle; Magnesia (magnesium oxide); Toxicity; Serum biochemical test

镁是人体内必需的常量元素, 具有重要的生理生化功能^[1, 2]。镁在工业中有广泛应用, 近年来研究开发出了许多新型纳米镁材料, 由于其具有比一般镁材料更好的性能, 因此广泛进入生产领域。由于纳米材料的特殊理化性质, 预示其毒性规律可能与一般镁材料有所差异。为此我们观察了纳米镁材料对小鼠血清生化指标的影响, 以期为进一步探讨纳米镁材料的毒性提供一些有益资料。

1 材料与方法

1.1 主要材料

镁粉(粒径200目, 纯度 $\geq 99.0\%$)为北京浩运工贸有限公司产品; 微米氧化镁(粒径3 μm , 纯度 $\geq 98.9\%$)和纳米氧化镁(粒径5 nm, 纯度 \geq

99.82%)均为新余市华德润精细化工厂产品。

1.2 动物和给药方式

64只CD小鼠, 体重18~22 g, 随机分为4组, 即对照组、镁粉组、微米氧化镁粉组和纳米氧化镁粉组, 雌雄各半, 每组16只。以玉米油为溶剂将镁粉、微米氧化镁粉和纳米氧化镁粉制成悬液, 按固定剂量法(5 g/kg)一次经口灌胃, 对照组给以等量玉米油; 小鼠饲以标准固体复合饲料, 14 d后处死取血清待分析。

1.3 主要仪器、试剂和检测方法

血清生化指标采用日立7170A自动生化分析仪进行分析测定。乳酸脱氢酶(LDH)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、碱性磷酸酶(ALP)、肌酸激酶(CK)、钙(Ca)、磷(P)为中生北控生物科技股份有限公司试剂盒; 葡萄糖(Glu)、尿素氮(BUN)为北京柏定生物工程有限公司试剂盒; 肌酐(Cr)、尿酸(UA)、总胆汁酸(TBA)为烟台澳斯邦生物工程有限公司试剂盒; 总胆红素(TBIL)为日本合光纯药

收稿日期: 2004-12-13; 修回日期: 2005-02-10

基金项目: 国家“十五”重大项目(编号: 10490180)

作者简介: 王天成(1959-), 男, 硕士, 副教授, 副主任医师, 从事临床检验工作。

*通讯作者

工业株式会社试剂盒。

1.4 统计处理

采用 SPSS11.0 统计程序包进行一维 ANOVA 方差分析。

2 结果

镁粉、微米氧化镁粉与纳米氧化镁粉对小鼠血清生化指标的影响结果见表 1。

表 1 镁粉、微米氧化镁和纳米氧化镁对小鼠血清生化的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n=16$)

血清生化指标	对照组	镁粉组	微米氧化镁组	纳米氧化镁组
LDH (U/L)	476.75 ± 224.82	691.43 ± 173.34 ^a	870.15 ± 243.09 ^a	585.50 ± 215.69 ^c
TBIL (μmol/L)	0.73 ± 0.22	0.86 ± 0.44	1.12 ± 0.41 ^{ab}	1.26 ± 0.35 ^{ab}
ALT (U/L)	27.58 ± 9.41	23.71 ± 5.77	23.85 ± 4.90	23.58 ± 15.78
TBA (μmol/L)	1.27 ± 0.48	2.68 ± 1.95 ^a	1.51 ± 0.52 ^b	1.83 ± 0.90 ^b
ALP (U/L)	99.33 ± 22.87	85.43 ± 27.12	106.46 ± 29.25 ^b	82.67 ± 15.80 ^c
AST (U/L)	77.08 ± 52.00	74.29 ± 24.42	81.23 ± 18.30	77.83 ± 39.46
CK (U/L)	718.42 ± 597.19	526.29 ± 425.60	1369.00 ± 939.11 ^b	901.08 ± 730.57
UA (μmol/L)	96.25 ± 36.86	125.14 ± 42.00	107.85 ± 27.86	83.00 ± 40.44 ^b
BUN (mmol/L)	8.51 ± 1.78	7.00 ± 1.83 ^a	6.19 ± 1.11 ^a	6.13 ± 0.55 ^a
Ca (mmol/L)	2.09 ± 0.43	1.93 ± 0.40	1.89 ± 0.22	1.97 ± 0.28
P (mmol/L)	2.77 ± 0.59	2.78 ± 0.34	2.98 ± 0.26	2.85 ± 0.43
Cr (μmol/L)	51.17 ± 6.74	42.86 ± 3.13 ^a	47.23 ± 5.12	48.42 ± 6.13 ^b
Glu (mmol/L)	11.18 ± 2.58	8.36 ± 1.08 ^a	10.92 ± 2.22 ^b	11.29 ± 2.06 ^b

a: 与对照组相比, $P < 0.05$; b: 与镁粉组相比, $P < 0.05$; c: 与微米氧化镁组相比, $P < 0.05$

与对照组相比, 镁粉组小鼠血清 LDH、TBA 明显升高, BUN、Cr、Glu 明显降低 ($P < 0.05$); 微米氧化镁组小鼠血清 LDH 和 TBIL 水平明显升高, BUN 明显降低 ($P < 0.05$); 纳米氧化镁组小鼠血清 TBIL 水平明显升高, BUN 明显降低 ($P < 0.05$)。与对照组相比, 镁粉、微米和纳米氧化镁 3 组小鼠血清 BUN 水平均有明显降低 ($P < 0.05$); 但 3 组间差异无显著性 ($P > 0.05$); 镁粉、微米和纳米氧化镁 3 组血清 Ca 与对照组相比有所降低, P 有所升高, 但 4 组小鼠血清 Ca、P 水平差异无显著性 ($P > 0.05$)。镁粉、微米和纳米氧化镁 3 组其余血清生化指标与对照组相比差异未见显著性 ($P > 0.05$)。

纳米氧化镁组小鼠血清 LDH 和 ALP 明显低于微米氧化镁组 ($P < 0.05$)。微米氧化镁组和纳米氧化镁组血清 TBIL 和 Glu 明显高于镁粉组 ($P < 0.05$)。

但两组之间相比差异未见显著性 ($P > 0.05$)。纳米和微米氧化镁组小鼠血清 TBA 明显低于镁粉组 ($P < 0.05$), 但与对照组相比差异无显著性 ($P > 0.05$)。纳米氧化镁组小鼠血清 UA 明显低于镁粉组 ($P < 0.05$)。纳米氧化镁组小鼠血清 Cr 水平明显高于镁粉组 ($P < 0.05$)。

3 讨论

文献报道, 过量摄入镁可造成对人和动物多种器官的毒性作用, 引起机体病理损伤^[3,4], 但对大剂量镁的急性毒性引起血清生化指标变化报道较少。

纳米材料是超微细物质, 当材料被制成纳米级颗粒时其理化性质可发生变化, 其生化毒性可能与微米级粒径材料有所不同^[5]。目前关于纳米氧化镁的一般毒性资料尚属空白。本文以 5 g/kg 剂量的镁粉、微米氧化镁和纳米氧化镁灌胃染毒, 观察其对血清常规生化指标的影响。实验结果显示镁粉、微米氧化镁和纳米氧化镁对小鼠血清生化指标的影响具有一定差别。镁粉组小鼠血清 TBA、UA 升高, Glu 和 Cr 的降低, 而纳米和微米氧化镁对小鼠血清 TBA、UA、Glu 和 Cr 无明显影响; 微米和纳米氧化镁组小鼠血清 TBIL 均明显高于对照组, 而镁粉组小鼠血清 TBIL 与对照组相比差异无显著性。我们推测镁和氧化镁对小鼠血清生化指标影响不同的原因可能与实验材料化学性质不同有关。但造成以上生化指标变化的生物学意义尚不明, 有待进一步深入分析研究。

胆红素是血红素的代谢产物, 在肝脏和红细胞损伤、胆道梗阻等情况下血清胆红素可以升高; TBA 也是肝损伤的敏感指标之一, 当肝细胞损伤时血清 TBA 可升高。实验结果显示镁粉组小鼠血清 TBA 升高而 TBIL 无明显改变; 氧化镁组 (包括微米和纳米氧化镁) 小鼠血清 TBIL 升高而 TBA 无明显改变; 与对照组相比, 镁粉和氧化镁组小鼠血清 ALT 和 AST 均无明显改变。因此仅根据以上血清生化检查难以判断 3 种实验材料肝毒性的强弱, 这尚须进一步的病理和其他实验检查加以验证和综合分析。

纳米与微米氧化镁对小鼠血清生化指标影响差异主要是其对血清 LDH 和 ALP 影响不同。LDH 广泛存在于机体多种组织中, 通常可用于观察是否存在组织、器官的损伤。本实验结果显示纳米氧化镁组小鼠血清 LDH 比对照组有所升高, 但差异无显著性; 而微米氧化镁组小鼠血清 LDH 明显高于对照组和纳米氧化镁组。ALP 主要分布于肝脏、骨骼、肾脏等组织器官, 当以上组织器官损伤时血清 ALP 可升高; 本

实验中纳米和微米氧化镁对小鼠血清 ALP 的影响与其对血清 LDH 影响相似, 纳米氧化镁组小鼠血清 ALP 与对照组相比差异无显著性; 而微米氧化镁组小鼠血清 ALP 则明显高于纳米氧化镁组和对照组, 以上结果表明微米氧化镁对组织、器官的损伤作用可能大于纳米氧化镁。

文献报道过量的镁摄取对血清 Ca 有降低的趋势, 其可能为摄取时镁离子与钙离子间发生的相互拮抗作用有关, 但其影响无一定规律^[6]。本实验中镁粉、微米和纳米氧化镁组小鼠血清 Ca 水平比对照组有所降低, P 有所升高, 但 4 组小鼠血清 Ca、P 水平无统计学差异。

另外镁粉、微米氧化镁、纳米氧化镁 3 组小鼠血清 BUN 均明显低于对照组, 但 3 组间 BUN 水平差异无显著性, 造成这种结果的机制和意义需进一步研究。

由于纳米材料生物学效应的研究刚刚起步, 有关纳米氧化镁材料在体内吸收、代谢、分布的特点, 对机体生化代谢和生物毒性方面的影响及其与镁和微米氧化镁的差别有必要做进一步深入研究。

参考文献:

- [1] 彭任生. 镁的生化作用和临床意义 [J]. 广东微量元素科学, 1996, 3 (12): 8-10.
- [2] 王二坤, 李丽华, 高伟. 化学元素与人体健康的关系 [J]. 中华临床与卫生, 2003, 2 (1): 56-57.
- [3] 王定国, 吴增树, 潘瑞谦. 氧化镁毒理学研究 [J]. 职业医学与病伤, 1997, 12 (4): 231-236.
- [4] 何凤生. 中华职业医学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1999. 312-314.
- [5] 金一和, 孙鹏, 张颖花. 纳米材料对人体的潜在性影响问题 [J]. 自然杂志, 2001, 23 (5): 306-307.
- [6] 王定国, 吴增树. 氧化镁作业工人劳动卫生学调查 [J]. 职业医学与病伤, 1997, 12 (3): 145-147.

急性汞中毒肝脏损害 1 例报告

Liver damage by acute mercury poisoning — A case report

刘东宽, 杨进

(大连市第四人民医院 职业病防治院, 辽宁 大连 116031)

近年来, 急性汞中毒致肾脏等损害的报告屡见不鲜, 但急性汞中毒致肝脏损害的报告极少。现将我院收治的汞致肝脏损害 1 例报告如下。

1 临床资料

患者, 男, 29 岁, 为某农场农民, 因患银屑病于 2000 年 6 月 20 日用民间药方配制的中药膏涂抹全身患处。每天 1 次, 每次用药 8 g, 共用 10 d。用药 10 d 后出现头痛、头晕、周身不适、发热、恶心、呕吐等症状。周身有烧灼感, 皮肤瘙痒, 全身皮肤潮红。7 月 7 日到某皮肤病防治所诊治, 诊断为红皮症。7 月 8 日发现巩膜黄染, 食欲明显减退, 肝区疼痛。于 7 月 11 日在某传染病医院检查, 肝功能异常, 总胆红素增高, 考虑为药物所致。7 月 12 日即停药 11 d 在我院查尿汞含量 (1 511.7 nmol/L) 明显升高, 收入我院。

查体: T 39.2℃, P 100 次/min, R 18 次/min, BP 135/90 mmHg (18/12 kPa)。全身皮肤潮红, 有圆形或不规则形扁平状皮疹, 有糠状鳞屑脱落或色素沉着, 头皮有簇状斑疹, 上附有白色糠屑。周身皮肤肿胀, 用手按压前胸和后背皮肤时出现白色指印。双侧嘴角糜烂, 口腔黏膜可见散在溃疡创面, 无牙齿松动及齿龈出血。巩膜黄染 (+), 心肺正常。腹平软, 肝大肋下 2 cm, 质软, 压痛 (+), 脾未及。肝区有轻度

叩痛, 肾区无叩痛。神经反射正常。

实验室检查: 血 WBC $17.0 \times 10^9/L$, N 0.70, L 0.30, Hb 129 g/L。尿蛋白 (+), 白细胞 2~4 个/HP, 红细胞 1~2 个/HP, 尿胆原 (++++), 血糖正常。血尿素氮 3.37 mmol/L。血清门冬氨酸转氨酶 107.60 U/L, 丙氨酸转氨酶 361.10 U/L, 总胆红素 197.70 $\mu\text{mol/L}$, 直接胆红素 99.60 $\mu\text{mol/L}$, 各型病毒性肝炎抗原抗体阴性。尿汞 1511.7 nmol/L, 尿铅 0.107 $\mu\text{mol/L}$, 尿砷未检出。心电图正常, B 超示肝大, 肝上界第 6 肋间, 肋下 1.5 cm。诊断: (1) 急性汞中毒 (药源性); (2) 急性中毒性肝病; (3) 红皮症 (急性汞中毒、银屑病)。

2 治疗经过

入院后立即进行驱汞治疗, 给二巯丙磺钠 0.25 g, 每日 1 次, 肌肉注射, 连用 3 d 停 4 d 为一疗程。第一疗程后采用冷原子吸收法测尿汞为 1 346.6 nmol/L。同时给予大量维生素 C、能量合剂、肝泰乐保肝治疗及抗感染治疗。经 4 个疗程的驱汞治疗尿汞降至 111.8 nmol/L, 随着尿汞值逐渐下降, 肝功也逐渐好转。住院 27 d 后尿汞值接近正常, 肝功复查正常, B 超示肝脾未见异常。

3 讨论

汞可通过完整的皮肤吸收, 应用含汞的膏剂涂搽全身皮损处, 更易促使汞的吸收, 造成机体中毒。该患在外用含汞膏剂涂搽皮肤患处后不久, 便出现了食欲减退、恶心、呕吐。10 d 后出现肝区疼痛、巩膜黄染等肝脏损害的临床表现, 患者疑似肝炎而就诊于某传染病医院。经肝功能检验, 排除了病毒性肝炎所致的肝损害。从整个发病过程、肝损害时间分析, 符合汞致中毒性肝病的诊断。在给予驱汞治疗和保肝治疗 27 d 后, 肝功能恢复了正常, 自觉症状随之消失。由此可见, 汞致肝损害经早期诊断和及时治疗是可恢复的。