

# 纳米锌粉对小鼠血常规和凝血指标的影响

王天成<sup>1</sup>, 汪冰<sup>2</sup>, 丰伟悦<sup>2</sup>, 贾光<sup>3</sup>, 赵宇亮<sup>2</sup>, 徐融<sup>1</sup>, 汪整辉<sup>1</sup>

(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 探讨纳米锌粉 (Nano-Zinc, N-Zn) 对小鼠血常规和凝血指标的影响。方法 以 5g/kg 剂量 N-Zn 或微米锌粉 (Micro-Zinc, M-Zn) 一次经口对小鼠灌胃染毒, 14 d 后处死, 探讨 N-Zn 对血常规和凝血指标的影响。结果 与对照组相比, N-Zn 染毒小鼠血红蛋白比积 (HCT) 和血红蛋白 (HGB) 明显降低, 红细胞分布宽度系数 (RDW-CV) 和血小板 (PLT) 数明显升高 ( $P < 0.05$ ); N-Zn 染毒小鼠血 PLT 和 HCT 明显高于 M-Zn 染毒组 ( $P < 0.05$ ); M-Zn 染毒小鼠血 HCT 比对照组明显降低 ( $P < 0.05$ ), 其余血常规检查指标与对照组相比差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。对照组、N-Zn 和 M-Zn 染毒小鼠三组间血凝血酶原时间 (PT)、活化部分凝血活酶时间 (APTT) 和纤维蛋白原 (FIB) 差异无统计学意义。结论 大剂量 N-Zn 急性染毒可引起小鼠血 HGB、HCT、RDW-CV 和 PLT 的明显变化, 其对 HGB、RDW-CV 和 PLT 的影响明显强于 M-Zn, 以上指标的变化可能与贫血有关; 但 N-Zn 和 M-Zn 均对小鼠凝血指标无明显影响。

**关键词:** 纳米材料; 锌; 血常规检查; 凝血

中图分类号: R994.6 文献标识码: A 文章编号: 1002-221X(2006)05-0267-03

## Effect of nano-zinc powder on blood cells and blood coagulation in mice

WANG Tian-cheng<sup>1</sup>, WANG Bing<sup>2</sup>, FENG Wei-yue<sup>2</sup>, JIA Guang<sup>3</sup>, ZHAO Yu-liang<sup>2</sup>, XU Rong<sup>1</sup>, WANG Zheng-hui<sup>1</sup>

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

**Abstract:** **Objective** To explore the effect of nano-zinc powder (N-Zn) on blood cells and blood coagulation in mice. **Method** The mice were respectively given by one-time intragastric administration with N-Zn or micro-zinc powder (M-Zn) in the dose of 5g/kg. After 14 days, the mice were sacrificed and the blood were collected for routine blood examination and coagulation index analysis. **Result** The routine blood examination showed that in the N-Zn group mice, the HGB and HCT significantly were decreased, the PLT and RDW-CV were significantly increased compared with controls ( $P < 0.05$ ), while the PLT and HCT in mice of N-Zn group were higher than that of M-Zn group ( $P < 0.05$ ); additionally, there only HCT showed some decrease ( $P < 0.05$ ) compared with controls in mice of M-Zn group, no obvious change in other indices of routine blood examination. **Conclusion** The results showed that large dose of N-Zn could induce obvious change in HGB, HCT, RDW-CV and PLT of mice, the effects seemed mainly related to anemia and was stronger than that of M-Zn but there seemed to be no obvious effect on the index related to blood coagulation in mice both the N-Zn and M-Zn.

**Key words:** Nano materials; Zinc; Routine blood examination; Coagulation

锌及其制品在工业应用广泛, 近来开发出了新型纳米尺度锌材料, 因纳米材料可能具有特殊的理化性质, 其对机体的影响可能也与常规颗粒材料有所不同<sup>[1]</sup>。为此我们观察了纳米锌粉对小鼠血常规和凝血指标的影响, 为进一步探讨纳米锌对机体的影响提供参考资料。

## 1 材料与方法

### 1.1 主要材料

纳米锌粉 (N-Zn), 粒径 35nm, 深圳尊业纳米材

料有限公司产品; 微米锌粉 (M-Zn) 粒径 5 $\mu$ m, 北京浩运工贸有限公司产品。

### 1.2 动物分组和染毒方法

36 只 CD 小鼠, 体重 18 ~ 22g, 随机分为 3 组, 即对照组、N-Zn 和 M-Zn 染毒组。以水为溶剂, 羧甲基纤维素为辅剂, 分别将 M-Zn 和 N-Zn 制成悬液, 以 5g/kg 剂量一次经口灌胃; 对照组仅给以羧甲基纤维素水溶液。小鼠饲以标准固体复合饲料, 14d 处死取血待分析。

### 1.3 主要仪器、试剂和检测方法

**血常规检查:** 1.0ml 全血以 0.1ml 15g/L EDTA-K<sub>2</sub> 抗凝, 采用日本 SYSMEX KX-21N 血细胞分析仪及相关试剂测定白细胞 (WBC)、血小板 (PLT)、红细胞

收稿日期: 2005-11-11; 修回日期: 2006-04-10

基金项目: 国家自然科学基金重大项目 (编号: 10490180)

作者简介: 王天成 (1959-), 男, 副教授, 主要从事实验诊断

学方面的研究。

(RBC)、血红蛋白 (HGB)、红细胞比积 (HCT)、平均红细胞体积 (MCV)、平均红细胞血红蛋白浓度 (MCHC) 和红细胞分布宽度系数 (RDW-CV)。分析标本的同时对质控物 (Eightcheck-C, SYSMEX 公司生产, 批号 60720084) 进行测定以尽量保证检测数据的可靠性。

凝血指标检查: 1.0ml 全血加 0.1ml 3.8%枸橼酸钠抗凝, 5 000r/min 离心 5min 分离血浆, 采用美国 ACL-9000 全自动血凝分析仪及相关配套试剂分析凝血酶原时间 (PT)、活化部分凝血活酶时间 (APTT) 和纤维蛋白原 (FIB)。分析标本的同时对标准血浆 (Calibration plasma, 美国 ACL 生产, 批号 E0756709) 和质控物 (Normal Control 和 Low abnormal control, 美

国 ACL 生产, 批号分别为 N045423 和 N0649197) 进行测定以尽量保证分析数据的准确可靠。

### 1.4 统计分析

使用 SPSS11.0 软件进行方差分析。

## 2 结果

### 2.1 N-Zn 与 M-Zn 对小鼠血常规检查指标的影响

由表 1 可见, 与对照组相比, N-Zn 组小鼠血 HGB 和 HCT 有明显降低, RDW-CV 和 PLT 明显升高 ( $P < 0.05$ ); N-Zn 组小鼠血 HCT 和 PLT 也明显高于 M-Zn 组 ( $P < 0.05$ ); 而 M-Zn 组小鼠除血 HCT 比对照组有明显降低外 ( $P < 0.05$ ), 其余血常规检查指标与对照组相比差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。

表 1 N-Zn 与 M-Zn 粉对小鼠血常规检查指标的影响 ( $\bar{x} \pm s, n=6$ )

组别	RBC( $\times 10^{12}/L$ )	HGB(g/L)	HCT	MCV(fl)	MCHC(g/L)	RDW-CV(%)	WBC( $\times 10^9/L$ )	PLT( $\times 10^9/L$ )
对照组	7.2 $\pm$ 0.3	138 $\pm$ 5	0.49 $\pm$ 0.01	67.3 $\pm$ 1.0	281 $\pm$ 13	0.125 $\pm$ 0.004	5.7 $\pm$ 0.6	781 $\pm$ 113
N-Zn 组	7.0 $\pm$ 0.2	127 $\pm$ 2*	0.47 $\pm$ 0.01*#	67.3 $\pm$ 2.2	278 $\pm$ 9	0.135 $\pm$ 0.009*	5.3 $\pm$ 1.4	988 $\pm$ 200*#
M-Zn 组	6.8 $\pm$ 0.5	130 $\pm$ 8	0.44 $\pm$ 0.02*	65.7 $\pm$ 2.1	289 $\pm$ 9	0.125 $\pm$ 0.004	5.9 $\pm$ 0.9	756 $\pm$ 121

\*与对照组相比,  $P < 0.05$ ; #与 M-Zn 组相比,  $P < 0.05$

### 2.2 N-Zn 与 M-Zn 对小鼠凝血指标的影响

由表 2 可见, 对照组、N-Zn 和 M-Zn 组 3 组小鼠血 PT、APTT 和 FIB 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。

表 2 N-Zn 与 M-Zn 对小鼠凝血指标的影响 ( $\bar{x} \pm s, n=6$ )

组别	PT (s)	APTT (s)	FIB (mg/dL)
对照组	9.24 $\pm$ 0.48	22.1 $\pm$ 1.5	167 $\pm$ 36
N-Zn 组	8.89 $\pm$ 0.29	21.7 $\pm$ 1.7	165 $\pm$ 15
M-Zn 组	8.96 $\pm$ 0.29	21.4 $\pm$ 1.6	156 $\pm$ 32

## 3 讨论

纳米材料是粒径小于 100nm 的超微细物质, 当材料被制成纳米级时其理化性质有可能发生变化, 其对机体的影响也可能与常规微米级粒径材料有所差别<sup>[1]</sup>。目前关于 N-Zn 对血常规和凝血指标影响的一般资料尚属空白, 本文采用 5g/kg 剂量 N-Zn 或 M-Zn 给小鼠灌胃染毒, 观察其对血常规和凝血指标的影响。

锌是人体必需元素之一, 对维持机体正常新陈代谢具有重要作用。文献报道大剂量的锌摄入可引起机体产生病理损伤等毒性作用<sup>[2,3]</sup>, 过量摄取锌及其化合物还可导致溶血性贫血的发生<sup>[4]</sup>; 另外因铁和铜元素是机体造血的必需原料, 但体内高水平锌可竞争性干扰机体对铁和铜元素的利用, 进而影响红细胞和血红蛋白的生成而导致贫血的发生<sup>[5]</sup>。本实验结果显示, N-Zn 可导致小鼠血 HGB 和 HCT 明显降低, RDW-CV 明显升高; M-Zn 染毒小鼠血 HCT 比对照组有明显降

低, 其 HGB 虽也有所降低, 但与对照组相比差异无统计学意义, 以上情况表明大剂量 N-Zn 染毒可引起小鼠血 HGB、HCT、RDW-CV 和 PLT 的明显变化, 这些变化可能与贫血有关。RDW-CV 可评价 RBC 大小差异程度, RDW-CV 增大表明 RBC 大小差异加大, 这也是贫血时血常规检查经常出现的异常表现之一, 本实验中 N-Zn 染毒小鼠血 RDW-CV 与对照组相比有显著升高, 这表明 N-Zn 可引起小鼠 RBC 大小差异增大, 而 M-Zn 染毒小鼠血 RDW-CV 与对照组相比则无显著变化。另外在溶血性贫血时一般可伴有 PLT 反应性升高, 本实验中 N-Zn 染毒小鼠血 PLT 数也明显高于 M-Zn 染毒组和对照组, 而 M-Zn 染毒小鼠血 PLT 数与对照组相比也未见显著变化; 以上结果提示 N-Zn 的效应可能要高于 M-Zn。

文献报道, 纳米氧化锌材料在体外具有一定的抗凝作用<sup>[6,7]</sup>。本实验也观察了 N-Zn 和 M-Zn 对小鼠凝血指标 PT、APTT 和 FIB 的影响, 实验结果显示对照、N-Zn 和 M-Zn 3 组小鼠血 PT、APTT 和 FIB 间差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 以上结果显示 N-Zn 和 M-Zn 对凝血指标无显著影响, 这与上述文献报道结果有所不同。我们推测可能是因文献使用的是纳米氧化锌进行的体外抗凝实验, 这与本实验使用 N-Zn 或 M-Zn 进行整体经口染毒实验在毒物、染毒方式、实验剂量和观察指标上均有不同, 以上因素可能是导致实验结果不同的原因。

(下转第 274 页)

表1 32例尘肺病人BAL前后疗效观察结果

观察指标	程度	灌洗前 7~14 d	第1次灌 洗后7 d	第2次灌 洗后7 d	最后1次灌 洗后14 d
咳嗽	无	2	4	6	9
	轻度	22	19	25	23
	中度	8	9	1	0
	χ <sup>2</sup> 值		6.34*	8.32*	12.16▲
咯痰	不咯痰	4	5	10	15
	稀容易	8	25	22	17
	稠不易	20	2	0	0
	χ <sup>2</sup> 值		23.90▲	29.12▲	29.85▲
胸闷	无	4	16	16	17
	轻度	20	13	15	14
	中度	8	3	1	1
	χ <sup>2</sup> 值		11.03▲	13.76	14.44▲
气短	无	1	3	11	15
	轻度	22	24	19	16
	中度	9	5	2	1
	χ <sup>2</sup> 值		2.21	12.89▲	19.12▲

与灌洗前比较 \*P<0.05 ▲P<0.01

表2 32例尘肺病人BAL前后肺功能测定结果

观察指标	灌洗前 7~14 d	第2次 灌洗后7 d	最后1次 灌洗后21 d
FVC (L)	3.66±0.78	3.60±0.83	3.67±0.78
FEV <sub>1</sub> (L)	3.54±0.71	3.39±0.73	3.50±0.72
FEV <sub>1</sub> (%)	97.00±4.11	94.77±4.94▲	96.90±4.12
FEF <sub>25</sub> % (L/S)	7.55±1.96	7.04±1.78	7.65±1.92
FEF <sub>50</sub> % (L/S)	5.39±1.67	4.57±1.28▲	5.35±1.69
FEF <sub>75</sub> % (L/S)	2.75±1.28	2.08±0.85▲	2.76±1.27
MMEF <sub>75/25</sub>	5.05±1.63	4.26±1.31	5.15±1.59
MVV (L/min)	95.00±10.19	88.77±14.63	95.50±10.12

与灌洗前比较 ▲P<0.05

2.4 灌洗术后患者不良反应及满意度调查

3.1%病人轻度咽部不适或疼痛, 3.1%病人有一过性头晕, 未发现明显并发症。患者灌洗术后对治疗效果不满意为0, 较满意占2.7%, 非常满意占97.3%。

3 讨论

BAL可通过灌洗的直接机械清洗作用将滞留于肺内的部分粉尘细胞及代谢产物、致纤维因子排出, 同时能增强肺脏廓清功能, 疏通气道<sup>[2]</sup>。经纤支镜注射肝素、氨茶碱、氧氟沙星、地塞米松等药物, 通过它们的抗凝、溶栓、解痉、抗

炎、抗过敏、增强网状内皮细胞功能等以破坏尘肺的恶性循环, 从而达到治疗尘肺的目的。灌洗后患者咳嗽反应增强, 咯痰量增多, 将气道异物进一步清除, 且因灌洗液稀释作用, 使原来黏稠的痰变得清稀而容易咯出, 气道更加通畅, 病人呼吸道症状随之改善。

灌洗后胸片改变不明显, 考虑与吸入的粉尘以纤维化改变为主有关; 而小部分低年龄煤工尘肺胸片似有改变, 可能与粉尘吸入后, 早期所呈现的炎症反应有关, 因灌洗液液直接作用于气管、支气管、肺泡及肺泡间质, 可促使炎症吸收。

首次灌洗术后, 短期内肺功能显示小气道阻力增大, 考虑与患者精神紧张对BAL的刺激反应敏感性增加或与灌洗液有关。随着灌洗频次及时限的延长, 患者消除了紧张, 对上述刺激反应减弱或消失, 或者因药物进一步完全吸收, 肺功能又恢复到原基准水平, 说明BAL刺激反应及药物吸收存在一定时限性。

文献资料报道, 灌洗后通气量无变化而功能残气量在灌洗后显著减少, 可能因为BAL清除了阻塞小气道的痰栓, 改善了吸入气体在肺内的分布, 消除了局限性气肿, 使残气量减少, 所以功能残气量随之减少。此时, 吸气肌的功耗降低, 吸气轻松<sup>[1~4]</sup>。

小容量肺叶灌洗适用于各期尘肺及粉尘作业查体者, 尤其是尘肺早期, 因所注入的药物直接作用于气道及肺叶局部, 对职业性哮喘、间质性肺炎、肺蛋白沉着症等疾病经有关专家实践疗效也较确切。治疗过程中病人出现不同症状的咽部不适、头晕等一过性反应, 发生率低于4%, 术后2h可进食, 恢复过程良好。

综上所述, 小容量肺叶灌洗术后患者症状改善明显, 对治疗效果满意, 肺功能有较好的表现, 提示BAL治疗尘肺近期疗效良好, 对尘肺患者维护其劳动能力, 提高生活质量具有较好疗效, 为其他药物等治疗方法所不能代替。灌洗液的用药配伍及该治疗方法的远期疗效(包括胸片的远期动态观察)有待于进一步探讨和研究。

参考文献:

[1] 韩吉平, 吴戈, 周国品, 等. 支气管肺泡灌洗治疗矽肺的临床观察[J]. 中国职业医学杂志, 2002, 29(1): 43.  
 [2] 李和林. 小容量肺叶灌洗术在矽肺病人中的应用[J]. 中国职业医学杂志, 2001, 28(6): 39.  
 [3] 沈国安. 职业性肺病[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 1993. 197-199.  
 [4] 谈光新, 黄怡真, 胡树德, 等. 全肺灌洗治疗矽肺与其他尘肺[J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 1990, 8(4): 220.

(上接第268页)

由于纳米材料生物学效应研究刚刚起步, 有关N-Zn对血常规和凝血检查指标的影响及其机制需要进一步加以深入研究。

参考文献:

[1] 赵宇亮, 赵峰, 叶昶. 纳米尺度物质的生物环境效应与纳米安全性[J]. 中国基础科学, 2005, 2: 19-23.  
 [2] 王德才, 刘晓春. 微量元素锌的毒副作用[J]. 中国现代应用药学, 1998, 15(6): 7-9.

[3] Lock K, Janssen CR. Comparative toxicity of zinc salt, zinc powder and zinc oxide to Eisenia fetida, Enchytraeus albidus and Folsomia candida[J]. Chemosphere, 2003, 53(8): 851-856.  
 [4] Torrance AG, Fulton RB Jr. Zinc induced hemolytic anemia in a dog[J]. J Am Vet Med Assoc, 1987, 191(4): 443-444.  
 [5] Hoffman HN, Phylky RL, Fleming CR. Zinc induced copper deficiency[J]. Gastroenterology, 1988, 94(2): 508-512.  
 [6] 李潮, 胡国栋, 何艳花. ZnO纳米材料抗凝血性能的初步评价[J]. 过程工程学报, 2003, 3(1): 34-36.  
 [7] 鲁险锋, 赵国梁, 高扬, 等. 纳米Zn改性聚酯抗凝血性能研究[J]. 合成纤维工业, 2005, 28(3): 13-15.