

· 动 态 ·

铅中毒研究进展

郝凤桐, 杜旭芹, 牛颖梅, 薛长江

(首都医科大学附属北京朝阳医院职业病与中毒医学科, 北京 100020)

人类使用铅有着悠久的历史。在许多公元前 3800 年的埃及寺庙中, 就曾经挖掘出铅的制品, 这表明铅在远古时代就被人类所使用。在工业上, 铅的生产至少有 5000 年的历史, 同时就有了铅中毒的发病。这个历史时期的铅中毒不仅限于铅作业工人, 在普通人群, 铅暴露可以见于应用光滑的陶瓷、在罐头制造工业中应用铅料焊接、饮用水中高水平的铅污染、在染料和化妆品中应用铅化合物^[1]。

铅中毒很久之前被作为职业性损伤所认识, 希波克拉底在公元前 370 年就曾描述 1 名金属冶炼工的腹绞痛病例^[2]。1767 年 George Baker 描述了英国德文郡苹果酒生产设备中含有的铅所导致的“德文郡腹绞痛”。当时在欧洲葡萄酒生产过程中, 葡萄酒在煮沸的过程中可能被“铅化”, 存放于铅器皿中得以保存其香味, 而防止变质, 由此导致众多铅中毒患者^[3]。

在 19 世纪, 铅中毒在英国被归类为需要向卫生行政部门申报的职业病, 但是直到 20 世纪后期, 有关法规方确认了铅暴露的安全限值。经过国内外学者上百年的研究, 到本世纪 40 年代, 人们对铅中毒的临床和病理表现有了基本了解。从上个世纪 50 年代, 开始对铅中毒的发病机制进行研究, 主要以卟啉代谢紊乱和贫血为突破口, 人们认识到铅中毒贫血主要是铅干扰了卟啉代谢, 进而影响血红素合成所致^[4]。与此同时, 人们发现, 依地酸二钠钙和青霉胺特效治疗作用, 为重金属中毒的螯合剂治疗翻开重要一页。

经过长期的临床研究, 人们对铅中毒的诊断与治疗已经有了较全面的了解。认识到慢性铅中毒主要影响神经、消化、血液系统, 也有可能造成肾脏损伤。在治疗方面, 依地酸二钠钙被作为首选药物用于临床。但是在医学科学不断发展的今天, 关于铅中毒依然有不少问题需要研究和探讨。

1 铅的代谢

在成人, 铅经胃肠道吸收通常不完全, 平均为摄入的 10%; 而在儿童, 消化道吸收可以达到 50%, 再加上就身体体积而言更大的空气吸入量, 从环境总的铅吸收比率约比成人多 3 倍。空腹、铁缺乏和低饮食钙, 能够促进铅吸收^[5]。

身体中铅的存积, 主要由 3 个“池”组成。“血池”中的铅包含具有生物学活性的组分, 但是只占身体铅负荷的 2%, 其中 95% 的血铅与红细胞膜和血红蛋白结合, 5% 的血铅在血浆; 身体负荷的其余部分存在于皮肤和肌肉组成的“中介池”, 以及牙齿和骨骼组成的“稳定池”。从生化角度, 血铅构成了最重要的组分, 其浓度反映了近期铅接触, 生物半衰期约 35 d。“稳定池”中的铅包含了 95% 以上的身体总

负荷, 生物半衰期可达 20~30 年。

尽管普遍的观点是个人卫生行为对血铅水平有重要影响, 但是有证据表明基因多态性可以对机体铅负荷产生影响。在对 800 名铅作业工人和 135 名对照者的研究中发现, 有维生素 D 受体 B 等位基因的观察者比有维生素 D 受体 bb 等位基因的观察者血中和胫骨中的铅含量明显升高。另外, 有 ALAD2 等位基因的暴露者比缺少此基因的暴露者有较高的血铅浓度, 但是胫骨的铅含量没有区别。作者认为这个研究证实了 δ-氨基乙酰丙酸脱水酶 (ALAD) 基因和维生素 D 受体基因可以改变铅的代谢动力学^[6]。有研究发现, 在同样的环境暴露水平下, ALAD1-1 基因型人群的血铅水平低于 ALAD1-2 和 ALAD2-2 基因型。也有报道 ALAD 基因还影响到铅在体内的分布和毒性, 在同样血铅水平下携带 ALAD1-2 和 ALAD2-2 基因者腓骨和胫骨中铅水平增高, 且对肾脏的毒性也高于 ALAD1-1 基因型。Needleman 的研究发现, 携带 ALAD2 基因者在接触相同浓度的铅时, 血铅浓度明显高于 ALAD1 基因携带者, 造成这一现象的原因可能是铅可以更牢固地与 ALAD2 结合, 从而抑制其活性, 故可以认为 ALAD2 基因携带者对铅更为敏感^[7]。

2 铅的神经毒性

在以往的临床实践中, 人们已经认识到严重的慢性铅中毒可以导致中毒性脑病以及中毒性周围神经病, 以伸肌无力为主要表现的中毒性周围神经病, 是铅中毒特征表现之一。但是, 涉及患者体内铅负荷水平与神经系统损伤的关系, 存在不同看法。

大部分的争论是围绕着低水平铅暴露对儿童的潜在影响。通常认为当血铅浓度大于 $20 \mu\text{g}/100 \text{ml}$ 时, 会对儿童的神经心理发育产生微弱的影响。美国的一项研究资料表明, 当血铅浓度小于 $10 \mu\text{g}/100 \text{ml}$ 时, 几乎不会对儿童产生影响。

铅神经毒性的机制还没有充分阐明。急性脑病可能继发于血脑屏障的破坏, 铅导致钙细胞内第二信使作用的损害, 致使大脑内皮细胞间连接致密性丧失, 血浆随之进入大脑导致脑水肿。铅似乎能在两个方面发挥作用, 作为发育方面的毒物作用于儿童的中枢神经系统, 或者直接作用于神经递质的传送^[8]。重度铅中毒的典型表现包括双侧垂腕, 组织学显示, 在血铅 $1.9 \mu\text{mol/L}$ ($40 \mu\text{g}/100 \text{ml}$) 的铅作业工人, 存在阶段性轴突脱髓鞘与变性, 以及神经传导速率减慢; 潜在的机制可能是钙和锌被铅在突触处置换, 影响到例如 cAMP 和蛋白激酶这样的细胞内信使^[9]。

3 铅的肾脏毒性

1863 年 Lancereaux 发表了第一例描写与慢性铅接触有关的肾病的文章, 即一个习惯性地将画笔含在嘴中的画家所患

铅性肾病, 在文章中他描述肾脏皮质的明显萎缩和肾小管的纤维化^[10]。在美国南部的州政府曾经有过与喝私酿酒有关的铅中毒暴发的报道, 时至今日这仍然是一个连续不断的铅中毒的来源。在这种私酿酒过程中, 需要在用铅焊条焊接的蒸馏器中发酵, 病人肾活检呈现急性或慢性损害表现, 包括肾间质纤维化、肾小管退化和肾近基细胞核内包涵体^[10]。Henderson在 1958 年提出, 铅是慢性肾病和高血压的诱因, 同时他研究了澳大利亚昆士兰州的儿童, 这些孩子在铅涂料粉刷的房屋中, 接触铅涂料涂过的栏杆, 后来发现这些孩子高血压和肾功能不全的发病率较高, 有一半以上的孩子患痛风。

暴露于高水平的铅可能对肾小管造成损害, 产生糖尿和氨基酸尿。一些研究表明在血铅水平 $> 40 \mu\text{g}/100 \text{mL}$ 时, 血肌酐水平和血铅水平存在线性相关, 而另一些研究表明在血铅水平 $< 60 \mu\text{g}/100 \text{mL}$ 时则不存在相关性^[11]。低剂量铅接触也有报道能引起肾脏病变, 两个针对一般人群的大样本断面研究显示, 肌酐清除率与血铅呈负相关。美国一项纵向分析血肌酐和血铅关系的研究也表明接触高剂量的铅较低剂量的铅更能导致血肌酐的升高^[12]。

Alison认为铅中毒能导致肾脏损害, 与任何络合剂治疗无关^[13]。而王世俊则提出依地酸钠钙的主要毒副作用是肾损害, 多在用药量过大 ($> 3 \text{g/d}$)、时间过长的患者中发生; 大量依地酸钠钙通过远端肾小管可引起损伤, 但肾损伤早期在治疗停止后尿异常可迅速消失^[14]。

4 铅的生殖毒性

Gidlow报道, 在达到较高血铅水平的情况下, 铅是一种强效的堕胎药。在较低的血铅水平情况下, 铅和流产、低体重儿的出生有关。提出为了保护发育中的胎儿, 需要通过法律制订铅作业工人最高暴露水平, 以保护妇女的生殖能力^[11]。

关于铅对于男性的生殖毒性已有研究, 但是, 到目前为止结果多不一致。一些研究表明, 铅能够减少精子数量和运动能力, 但是, 很少有资料表明对男性的生殖能力有影响。另外, 许多研究没有考虑到一些潜在强效因素的影响, 如其他的职业暴露 (例如高温和溶剂) 或是社会因素如酗酒、吸烟和服用药物。有人对英国、比利时和意大利的 503 名铅作业工人的精子标本进行了检测, 结果表明, 血铅水平大于 $50 \mu\text{g}/100 \text{mL}$ 的男性精子的浓度下降了 49%, 阈值水平大概是 $44 \mu\text{g}/100 \text{mL}$ 。另外, 一些证据表明男性精子中含有高浓度的铅会导致精子染色质的退行性变。生物学监测数据不能证明铅对精子数量和精子染色质的长期影响^[15]。目前认为, 当血铅浓度低于 $50 \mu\text{g}/100 \text{mL}$ 时, 铅对生殖能力不会产生显著影响, 但是当血铅浓度大于 $40 \mu\text{g}/100 \text{mL}$ 时可能会影响精子的形态和功能^[16]。

5 铅中毒的生物样品检测

血铅浓度和相应的临床表现是诊断铅中毒的基本要素, 其中血铅浓度是用于无机铅接触最广泛的评价指标。血铅能够反映机体近期铅接触, 它与空气中铅浓度有明显的剂量效应关系。与红细胞中锌原卟啉 (ZPP) 及游离原卟啉相关性

良好。

尿铅是反映铅接触水平的敏感指标之一, 与临床症状有很好的相关性, 是观察驱铅治疗效果的最好指标, 并且它属于对机体无损伤性的检查, 一直被临床广泛使用。由于尿样易污染, 尿比重等因素可能影响测定结果, 不能仅以空白尿铅作为诊断依据。在确定诊断时, 诊断性驱铅对诊断铅中毒有很大的参考价值^[17]。

ZPP在红细胞生命周期里存在于血中, 可以反映以往 3 个月的铅接触。ZPP是反映卟啉代谢非常灵敏的指标, 其浓度可代表铅对造血系统的影响。在轻度铅吸收患者, 就可以观察到血中 ZPP值变化与自身尿铅含量变化成正比, ZPP值随驱铅治疗而逐渐下降, 在无缺铁性贫血情况下, 能较快恢复至正常, 与临床表现相一致。

铅对 δ -氨基乙酰丙酸脱水酶 (ALAD) 的抑制, 导致 δ -氨基乙酰丙酸 (ALA) 蓄积, 后者从尿中排泄。尿 ALA排泄和 ALAD活性都是铅接触的敏感指标, 但常常不作为临床常规指标。由于 ALAD敏感性太高, 不适于作诊断指标, 可作为环境评价与就业前体检指标。

6 铅中毒的治疗

依地酸钙钠治疗铅中毒有良好的疗效, 它主要动员骨和细胞外的铅。由于口服给药胃肠吸收不足 5%, 肌肉注射非常疼痛, 所以通常静脉给药。有作者观察到使用依地酸钙钠治疗严重铅中毒患者会出现一过性症状加重, 初始治疗后腹绞痛和脑病的恶化, 被归因于骨铅向脑的再次分布^[18]。由依地酸钙钠导致的铅从骨骼向软组织再次分布, 在动物身上得到证实, 同时使用二巯基丁二酸治疗似乎能够防止这种现象发生^[19,20]。

周锦英等人报道^[21], 依地酸钙钠络合铅的同时, 也络合排出体内的锌、钙、锰、铁、铜、钴等, 会造成体内必需微量元素平衡失调, 出现副作用; 依地酸钙钠最重要的毒作用是肾损害, 出现肾小管细胞变性。他们将 88 名慢性铅中毒患者随机分成二组, 每日依地酸二钠钙的治疗剂量分别给予 1 号和 0.5 号, 结果两种剂量依地酸二钠钙的驱铅结果没有明显差别, 两种剂量的驱铅对其临床症状体征的改善程度、对贫血的纠正程度以及对心电图的恢复情况均有良好的疗效, 且疗效差异没有统计学意义, 考虑到其副作用, 提出慢性铅中毒多疗程驱铅还是选择 0.5 号/d剂量为好。

参考文献:

- [1] Gidlow D A. Lead toxicity [J]. Occup Med (Lond), 2004, 54 (2): 76-81.
- [2] Browder A A, Joselew M M, Louria D B. The problem of lead poisoning [J]. Medicine (Baltimore), 1973, 52 (2): 121-139.
- [3] Jack I. Lead poisoning: A historical perspective [J]. EPA Journal May 1985. Available at <http://www.epa.gov/history/topics/per-specy/lead.htm>.
- [4] 王世俊. 铅中毒研究思路一瞥 [J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 1994, 12 (2): 65-66.
- [5] Mahaffey K R. Environmental lead toxicity: nutrition as a component of intervention [J]. Environ Health Perspect, 1990, 89: 75-78.

- [6] Schwarz B S, Lee B K, Lee G S et al. Associations of blood lead, dimercaptosuccinic acid, chelatable lead and tibial lead with polymorphisms in the vitamin D receptor and δ -aminolevulinic acid dehydratase genes [J]. *Environ Health Perspect* 2000; 108 (10): 949-954.
- [7] 苏素花, 江世强. 铅的生物标志物研究进展 [J]. *广西预防医学*, 2004; 10 (1): 54-56.
- [8] Silbergeld E K. Mechanisms of lead neurotoxicity or looking beyond the lamp post [J]. *FASEB J* 1992; 6 (13): 3201-3206.
- [9] Goldstein G W. Evidence that lead acts as a calcium substitute in second messenger metabolism [J]. *Neurotoxicology* 1993; Summer Fall; 14 (2-3): 97-101.
- [10] Ursula C B, Mark A P. A review of chronic lead intoxication: an unrecognized cause of chronic kidney disease [J]. *Am J Med Sci* 2004; 327 (6): 341-347.
- [11] Loggman-Adham M. Renal effects of environmental and occupational lead exposure [J]. *Environ Health Perspect* 1997; 105 (9): 928-939.
- [12] Kim R, Romitsky A, Sparrow D et al. A longitudinal study of low-level lead exposure and impairment of renal function [J]. *JAMA* 1996; 275 (15): 1177-1181.
- [13] Alison L J. Adverse drug reactions to poison antidotes: Part 2 [J]. *Adverse Drug Reaction Bulletin* 2004; 229: 1-4.
- [14] 王世俊. 铅中毒的解毒疗法 [J]. *中国医刊*, 2000; 35 (7): 18-20.
- [15] Bonde J P, Joffe M, Apostoli P et al. Sperm count and chromatin structure in men exposed to inorganic lead: lowest adverse effect levels [J]. *Occup Environ Med* 2002; 59 (4): 234-242.
- [16] Apostoli P, Kiss P, Pomu S et al. Male reproductive toxicity of lead in animals and humans [J]. *Occup Environ Med* 1998; 55 (6): 364-374.
- [17] 胡青帆, 李翎. 铅中毒检测指标的临床应用及相关性分析 [J]. *化工劳动保护*, 2001; 22 (2): 55-57.
- [18] Besunder J B, Super D M, Anderson R L. Comparison of dimercaptosuccinic acid and calcium disodium ethylenediaminetetraacetic acid versus dimercaptopropionol and ethylenediaminetetraacetic acid in children with lead poisoning [J]. *J Pediatr* 1997; 130 (6): 966-971.
- [19] Flora S J, Bhattacharya R, Vijayaraghavan R. Combined therapeutic potential of meso-2,3-dimercaptosuccinic acid and calcium disodium edetate on the mobilization and distribution of lead in experimental lead intoxication in rats [J]. *Fundam Appl Toxicol* 1995; 25 (2): 233-240.
- [20] Tandon S K, Singh S, Prasad S et al. Mobilization of lead by calcium versenate and dimercaptosuccinate in the rat [J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1998; 25 (9): 686-692.
- [21] 周锦英, 段志, 邓俊向, 等. 不同剂量依地酸钠钙治疗慢性铅中毒临床观察 [J]. *职业卫生与应急救援*, 2002; 20 (3): 159-160.

神经靶酯酶与迟发神经病变机制关系的研究

李秀菊, 闫永建*

(山东省职业卫生与职业病防治研究院, 山东 济南 250002)

有机磷农药可致迟发性神经病 (organophosphate induced delayed neuropathy, OPIDN)。OPIDN的主要特征是有机磷中毒后, 经过 2~60 d 的潜伏期发病, 症状表现为感觉障碍、运动失调、下肢麻痹甚至瘫痪。组织病理学可见脊髓和外周神经的轴突脱髓鞘变性。OPIDN 的早期报道, 源于 1930 年的“姜汁麻痹”事件, 南美上万人饮用混有三甲基苯基磷酸酯的姜汁, 数日后出现了上述症状。后来欧洲、印度等地又出现了多种有机磷杀虫剂如敌敌畏、马拉硫磷、对硫磷诱发迟发神经毒性的报道。Johnson 等人在 60 年代首先提出了迟发性神经毒性与分布在神经组织的神经靶酯酶 (neuropathy target esterase, NTE) 的活性受到抑制和老化有关。近年来, 人们开始从细胞分子生物学水平研究靶酯酶的结构、生理特性与迟发性神经病的关系, 本文就有关研究进展作一介绍。

1 神经靶酯酶 (NTE) 结构及生理功能

人 NTE 为一单链蛋白质, 聚集在内质网胞质面^[1], 从 cDNA 序列推测是一由 1327 个氨基酸组成的单链蛋白质, 分子质量约为 146 kD。其 N 端为调控区, C 端为酯酶活性催化

区, 内含有 727~1216 氨基酸序列组成的 NTE 酯酶域 (NTE esterase domain, NESD)。它是疏水多肽的重组体, 有酯酶的活性, 能与有机磷和体内某些信号分子特异性结合, 通过调节细胞内磷脂酰胆碱的变化介导一条特殊的信号通路, 催化磷脂酰胆碱脱酰基, 生成甘油磷酰胆碱和脂肪酸^[2]。NTE 磷脂复合物的消化作用表明, NESD 新生成时可能随机包含在局部的脂质体腔或外部介质中, 大量的 NESD 在稀酸或稀碱条件下从 NESD 复合物中释放出来, 催化水解几种膜脂质, 机制类似于蛋白激酶 A 亚单位的调节。因此, 推测 NTE 实质上是一种具有催化活性的磷脂酶, 在调节细胞膜的形成和细胞周期等方面发挥重要作用^[3]。

神经靶酯酶对胚胎中枢神经系统的发育和血管形成起重要作用; 同时, 对于有丝分裂后细胞如胎盘次级细胞的存活也是必须的。动物试验表明, 去除小鼠的 NTE 基因, 海马、丘脑、小脑出现神经病理学改变^[4], 表现为网状系统的异常聚集、内质网分裂崩解、胞体内有液化空泡形成。精卵结合后在原肠胚形成时因血管细胞异常堆积供血障碍可致胚胎死亡。人胎儿脑内 cDNA 文库对与 NTE 作用的蛋白质不易监测, 但 COS 细胞免疫沉淀分析证实, 酵母菌中 Φ_2 及其类似亚单位能连到 NTE 的 C 羧基末端, 去除 Φ_2 , 降低 NTE 的活性, 但不影响其表达。NTE 的活性下调, 可由 G 蛋白信号传

收稿日期: 2007-06-18 修回日期: 2007-10-08

基金项目: 山东省科技攻关计划 (编号: 2005GG03151)

*: 通讯作者, E-mail: yyj82003@163.com