

· 论著 ·

两种解毒药对铊中毒小鼠解毒作用的研究

汪颖 何跃忠 张锡刚

【摘要】 目的 观察普鲁士蓝与喷替酸锌钠(Zn-DTPA)单独或联合用药对急性铊中毒小鼠体内铊的促排效果。**方法** 采用一次性灌胃 0.2 ml 硝酸亚铊溶液(3 mg/ml)制备小鼠铊中毒模型后,按随机数字表法分为模型组、普鲁士蓝组、Zn-DTPA 组、联合治疗组 4 组,每组 10 只。各治疗组在染毒 4 h 后给予灌胃普鲁士蓝 4.52 g·kg⁻¹·d⁻¹(分 4 次给)、腹腔注射 Zn-DTPA 500 mg·kg⁻¹·d⁻¹(给 1 次)单用或联合治疗,共 5 d。第 6 日处死动物,各组随机取 1 只小鼠脑、小肠、肾及肝组织进行病理切片,观察细胞坏死情况;其余小鼠处死取血、脑组织、尿液及粪便,测定其中铊的含量。**结果** 病理观察显示:各治疗组小鼠小肠、肾、肝组织损害均较模型组明显减轻,以联合治疗组最为显著;但脑组织改善甚微。与模型组相比,普鲁士蓝组和联合治疗组血铊含量(mg/ml)均明显下降,以联合治疗组最为显著(0.05 ± 0.01 比 0.18 ± 0.02);各治疗组尿铊(mg/ml)、粪铊(mg/kg)含量均明显增加,以联合治疗组体内铊排泄最为明显(尿铊:11.34 ± 0.81 比 0.02 ± 0.01,粪铊:13.11 ± 1.84 比 0.21 ± 0.07,均 P < 0.01)。各组脑组织铊含量基本相近。**结论** 普鲁士蓝与 Zn-DTPA 单独或联合用药可以减轻小肠、肾、肝脏等器官损害,且联合用药对急性铊中毒小鼠体内铊的排泄效果优于单独使用。

【关键词】 普鲁士蓝; 喷替酸锌钠; 硝酸亚铊; 铊中毒; 解毒作用

Detoxification effects of two drugs in thallium-poisoned mice WANG Ying*, HE Yue-zhong, ZHANG Xi-gang. *Intensive Care Unit, Fuxing Hospital of Capital Medical University, Beijing 100038, China
Corresponding author: HE Yue-zhong, Poisoning Remedy Center of 307th Hospital of PLA, Beijing 100071, China, Email: yzhe751@yahoo.com

【Abstract】 Objective To observe the thallium eliminating effect of prussian blue, pentetate zinc trisodium (Zn-DTPA), and their combined use in the treatment of acute thallium poisoning in mice. **Methods** Thallium poisoned mice were reproduced by oral administration of 0.2 ml thallos nitrate (3 mg/ml). They were assigned randomly to four groups according to the random number table method, namely, model group, prussian blue group, Zn-DTPA group and the combination therapy group, with 10 mice in each group. Prussian blue was administered orally (4.52 g·kg⁻¹·d⁻¹, total four times), and Zn-DTPA was injected intraperitoneally (500 mg·kg⁻¹·d⁻¹, one time) 4 hours after giving thallium. The dosage of both drugs in combination treatment was as the same as described above. After treatment for 5 days, all the animals were sacrificed. Brain, intestine, kidney and liver of 1 mouse from each group were collected for pathological examination to observe the necrosis. Thallium contents of blood, brain, urine and feces from the other mice were determined. **Results** Pathological examination showed that the damage to intestine, kidney and liver was less obvious in treatment group compared with those of the model group. The effect was most obvious in the combination treatment group. However, brain damage was slightly improved. Thallium content in blood (mg/ml) of prussian blue group and the combination treatment group decreased obviously compared with the model group, and the decrease was more obvious in the combination treatment group (0.05 ± 0.01 vs. 0.18 ± 0.02). Thallium content in urine (mg/ml) and feces (mg/kg) was significantly increased after treatment, and the thallium elimination was most significant in the combined treatment group (urine: 11.34 ± 0.81 vs. 0.02 ± 0.01, feces: 13.11 ± 1.84 vs. 0.21 ± 0.07, both P < 0.01). Thallium content in brain was similar among all the groups. **Conclusions** The single and combined use of prussian blue and Zn-DTPA could reduce the damage in intestine, kidney and liver. Combined use of prussian blue and Zn-DTPA for acute thallium poisoning mice is more efficacious than single use of either drug.

【Key words】 Prussian blue; Pentetate zinc trisodium; Thallos nitrate; Thallium poisoning; Detoxification

近年来,社会安全事件引发的公共卫生中毒时有发生,其中以投毒方式进行的犯罪明显增多^[1]。研

究表明,铊可持续在体内蓄积而不被破坏,消除体内铊负荷的惟一途径是排出体内滞留的铊^[2]。目前临床上常用的解毒药物主要有普鲁士蓝及一些金属络合剂,普鲁士蓝已于 2003 年被美国食品药品监督管理局(FDA)批准正式用于治疗铊中毒^[3]。而金属络合剂如依地酸钙(CaEDTA)、二巯基丁二酸钠(NaDMS)等主要用于治疗重金属中毒^[4],对铊中毒

DOI: 10.3760/ema.j.issn.1003-0603.2012.06.006

基金项目:国家卫生行业科研专项项目(200802020)

作者单位:100038 北京,首都医科大学附属复兴医院 ICU(汪颖);100071 北京,解放军第三〇七医院全军中毒救治中心(何跃忠、张锡刚)

通信作者:何跃忠,Email: yzhe751@yahoo.com

的疗效尚不明确。喷替酸锌钠(Zn-DTPA)属于络合剂类药物,对超铀、超钷和稀土等多种核素有显著的促排作用^[5],是否可以治疗铊中毒目前国内尚无类似研究。本实验中尝试性选用 Zn-DTPA 腹腔注射治疗小鼠急性铊中毒,并评价其解毒疗效。

1 材料和方法

1.1 药物及试剂:硝酸亚铊(北京化工厂)用纯净水溶解配成 3 mg/ml 备用。普鲁士蓝(军事医学科学院放射与辐射医学研究所)溶于 20%甘露醇溶液中配成 113 mg/ml 备用。Zn-DTPA 注射液(军事医学科学院放射与辐射医学研究所)加生理盐水稀释配成 500 mg/ml 备用。

1.2 实验动物分组及处理:清洁级昆明小鼠 40 只,雌雄各半,体重 18~22 g,由军事医学科学院实验动物中心提供,许可证号:SCXK(军)2007-004。将 40 只小鼠按随机数字表法分为模型组、普鲁士蓝组、Zn-DTPA 组、联合治疗组 4 组,每组 10 只。给小鼠一次性灌胃 0.2 ml 硝酸亚铊溶液(3 mg/ml)制备铊中毒模型。模型组:染毒后自由进食水,不干预。普鲁士蓝组:染毒 4 h 后灌胃普鲁士蓝 $4.52 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ (分 4 次给),共 5 d。Zn-DTPA 组:染毒 4 h 后腹腔注射 Zn-DTPA $500 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ (给 1 次),共 5 d。联合治疗组:染毒 4 h 后每日灌胃普鲁士蓝联合腹腔注射 Zn-DTPA,共 5 d。

本实验中动物处置方法符合动物伦理学标准。

1.3 标本采集:小鼠置于独立鼠笼,标准饲料,自由饮水,于最后一次给药后 24 h 处死所有小鼠,各组随机取 1 只小鼠的脑、小肠、肾脏及肝脏组织进行病理切片,观察组织细胞坏死情况。采集小鼠眼眶血及脑组织,并收集每日小鼠尿液、粪便,进行铊含量的测定。

1.3.1 组织病理观察:取脑、小肠、肾脏、肝脏,用 10%甲醛溶液固定,石蜡包埋、切片;苏木素-伊红(HE)染色,在光镜下观察各器官组织病理变化。

1.3.2 铊含量测定:采用电感耦合等离子体质谱法进行铊含量测定^[6]。

1.4 统计学处理:应用 SPSS 13.0 软件进行统计分析。所有数据以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 *t* 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组小鼠脑组织病理变化(图 1):各组小鼠脑组织病理变化区别不大,均表现为:海马区见少数椎体神经元核固缩、深染,部分神经元水肿,皮质见较多神经元核固缩、深染,血管扩张,周间隙增宽。

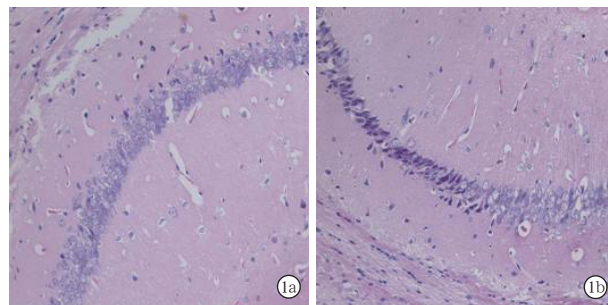


图 1 光镜下观察铊中毒小鼠脑组织病理变化 模型组(a)和普鲁士蓝组(b)海马区见少数椎体神经元核固缩、深染,部分神经元水肿,皮质见较多神经元核固缩、深染,血管扩张,周间隙增宽 HE 低倍放大

2.2 各组小鼠小肠组织病理变化(图 2):各组小肠组织病理变化区别明显。各治疗组肠绒毛和隐窝细胞核碎裂数量较模型组明显减少,以联合治疗组最为明显,小肠组织基本恢复正常。

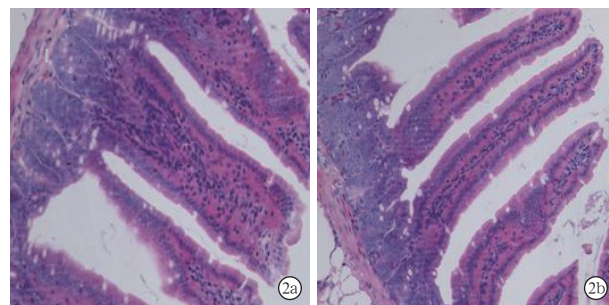


图 2 光镜下观察铊中毒小鼠小肠组织病理变化 模型组(a)肠绒毛和隐窝均可见大量上皮细胞核碎裂,以肠隐窝为著,肠绒毛出血;联合治疗组(b)肠绒毛和隐窝上皮细胞基本恢复正常,肠隐窝偶见上皮细胞核固缩 HE 低倍放大

2.3 各组小鼠肾脏组织病理变化(图 3):各组肾脏组织病理变化区别明显。各治疗组肾小球上皮细胞胞质疏松、炎性细胞浸润、出血、肾小囊腔缩小等情况较模型组明显恢复。

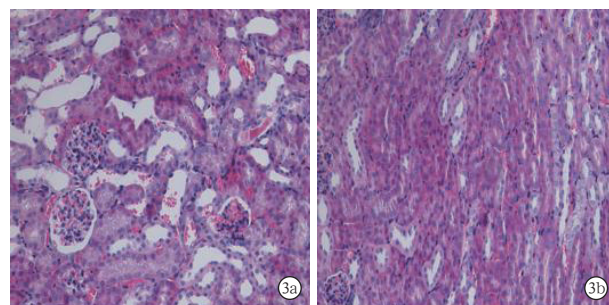


图 3 光镜下观察铊中毒小鼠肾脏组织病理变化 模型组(a)肾小球上皮细胞胞质疏松,炎性细胞浸润、出血,肾小囊腔明显缩小乃至消失;喷替酸锌钠组(b)肾小球上皮细胞恢复,炎性细胞浸润、出血明显减少 HE 低倍放大

2.4 各组小鼠肝脏组织病理变化(图 4):模型组肝

细胞明显水肿、气球样变,可见少数肝细胞核碎裂、溶解,点灶状坏死,并可见充血、出血。各治疗组较模型组明显恢复,以联合治疗组最明显。

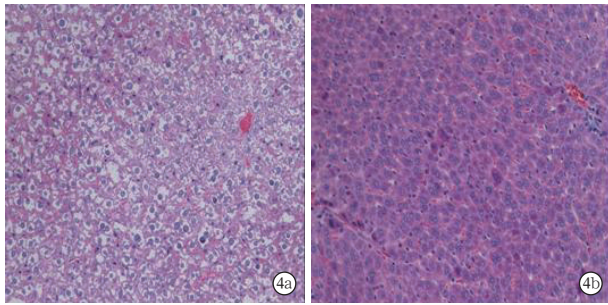


图 4 光镜下观察铊中毒小鼠肝脏组织病理变化 模型组(a)肝细胞明显水肿、气球样变,可见少数肝细胞核碎裂、溶解,点灶状坏死,并可见充血、出血;联合治疗组(b)少数肝细胞呈嗜酸性变或核固缩、深染,可见点灶状坏死,并可见充血、出血 HE 低倍放大

2.5 各组小鼠血、脑、尿和粪中铊含量比较(表 1):普鲁士蓝组和联合治疗组血铊含量均较模型组显著下降(均 $P < 0.01$),且明显低于 Zn-DTPA 组($P < 0.01$ 和 $P < 0.05$)。各治疗组尿铊、粪铊含量均较模型组明显增加(均 $P < 0.01$),其中联合治疗组尿铊含量明显高于 Zn-DTPA 组($P < 0.05$),粪铊含量明显高于普鲁士蓝组和 Zn-DTPA 组($P < 0.01$ 和 $P < 0.05$)。各组脑铊含量基本相近(均 $P > 0.05$)。

表 1 各组铊中毒小鼠血、脑、尿、粪中铊含量比较($\bar{x} \pm s$)

组别	动物数	血铊 (mg/ml)	脑铊 (mg/kg)	尿铊 (mg/ml)	粪铊 (mg/kg)
模型组	10	0.18 ± 0.02	0.05 ± 0.02	0.02 ± 0.01	0.21 ± 0.07
普鲁士蓝组	10	0.06 ± 0.01 ^a	0.04 ± 0.01	11.23 ± 0.77 ^a	11.28 ± 0.94 ^a
喷替酸锌钠组	10	0.18 ± 0.02 ^b	0.05 ± 0.01	5.48 ± 0.73 ^a	0.53 ± 0.14 ^a
联合治疗组	10	0.05 ± 0.01 ^{ac}	0.04 ± 0.01	11.34 ± 0.81 ^{ac}	13.11 ± 1.84 ^{abc}

注:与模型组比较,^a $P < 0.01$;与普鲁士蓝组比较,^b $P < 0.01$;与喷替酸锌钠组比较,^c $P < 0.05$

3 讨论

急性铊中毒时可有腹泻及阵发性腹绞痛等消化系统症状以及中毒性周围神经病变。同许多重金属毒素一样,铊和巯基有较高的亲和力。实验表明,铊盐可使哺乳动物的血清巯基含量降低^[7]。铊与蛋白或酶分子上的巯基结合,干扰其生物活性。线粒体的氧化呼吸链中含巯基酶的巯基与铊结合,或铊刺激琥珀酸氧化酶导致氧化磷酸化脱耦联,干扰能量的产生,使神经系统首先受到影响^[8]。铊与半胱氨酸上的巯基结合则影响半胱氨酸加入角质蛋白的合成,导致毛发脱落、指甲生长障碍;使得肝内还原

型谷胱甘肽减少,引起过氧化损伤。

本研究中通过观察模型组和各治疗组小鼠脑、小肠、肾脏、肝脏组织 HE 染色病理切片,可以看到铊中毒后脑组织损害较为明显,治疗后改善甚微;小肠主要表现为肠绒毛出血、坏死和隐窝上皮细胞坏死,经普鲁士蓝及 Zn-DTPA 单独或联合治疗后上述症状得到明显改善,尤以联合治疗组为著。有研究表明:铊经胃肠道在体内广泛分布,其中分布浓度最高的是肾脏^[9]。本研究中铊中毒后肾脏的病理改变主要表现为肾小球出血,炎性细胞浸润,肾小囊腔明显缩小乃至消失。经普鲁士蓝及 Zn-DTPA 单独或联合治疗后上述症状得到部分缓解,表明急性铊中毒后肾损害是可逆的。铊中毒后肝脏的病理改变主要表现为肝细胞水肿、气球样变,肝细胞核碎裂、溶解。经普鲁士蓝及 Zn-DTPA 单独或联合治疗后上述症状可得到明显缓解。

从检测到的铊含量来看,普鲁士蓝给药后小鼠血铊较模型组显著下降,尿铊、粪铊显著升高,这是因为普鲁士蓝进入肠道后结合胃肠道中的铊离子形成稳定络合物,通过尿液、粪便排出体外^[10]。Zn-DTPA 在体内能选择性地同铊结合形成稳定的可溶性络合物,通过肾脏排出体外,从而减少铊在体内的沉积量。Zn-DTPA 从血浆中清除很快,注入后 1 h,血中含量已不足 1%,它主要分布在肝、肾中。人体试验表明,静脉注入 Zn-DTPA 后 24 h,尿中累计排出达 99%^[11]。因此探讨 Zn-DTPA 的促铊排泄效果具有一定的实用意义,为临床治疗铊中毒提供更为安全的合适选择。本实验中 Zn-DTPA 给药后虽然小鼠尿铊、粪铊含量较模型组显著升高,但血清中含量较模型组无明显降低,考虑可能与 Zn-DTPA 的代谢半衰期太短有关。

综上所述,普鲁士蓝和 Zn-DTPA 单独或联合用药可以减轻铊所致多器官损害,增加体内铊排泄;联合用药效果优于单独使用。Zn-DTPA 与普鲁士蓝两药联用不仅可以加强对铊的解毒作用,而且可尽快减轻铊对机体的损伤。普鲁士蓝为口服用药,Zn-DTPA 为注射给药,二者给药途径不同,因此,在急性铊中毒患者救治时可以多途径给药。关于 Zn-DTPA 救治铊中毒时的用量、用法有待进一步探讨及临床验证。

参考文献

- [1] 肖章武,倪铭孔,刘素刚,等.我国临床中毒学科现状及展望.中国危重病急救医学,2011,23:577-578.
- [2] 高金燕,陈红兵,余迎利.铊——人体的毒害元素.微量元素与

- 健康研究, 2005, 22: 59-61.
- [3] 王涤新, 李素彦. 铊中毒的诊断和治疗. 药物不良反应杂志, 2007, 9: 341-346.
- [4] 余高妍, 颜崇淮. 二巯基丁二酸治疗儿童铅中毒的研究进展. 国际儿科学杂志, 2007, 34: 148-150.
- [5] Jones CW, Mays CW, Taylor GN. Essential trace metal concentrations in beagle liver and bone tissue after prolonged Zn-DTPA treatment. Health Phys, 1989, 56: 223-227.
- [6] 王继芬, 李文君, 刘克林. 铊中毒及其检验方法. 中国人民公安大学学报, 2005, 46: 7-8.
- [7] 刘巍, 徐兆发, 杨海波, 等. 五味子乙素对汞性大鼠急性肾损伤的影响. 中国工业医学杂志, 2011, 24: 89-91, 97.
- [8] Pelclová D, Urban P, Ridzon P, et al. Two-year follow-up of two patients after severe thallium intoxication. Hum Exp Toxicol, 2009, 28: 263-272.
- [9] Bachanek T, Staroslawska E, Wolanska E, et al. Heavy metal poisoning in glass worker characterised by severe. Ann Agric Environ Med, 2000, 7: 51-53.
- [10] Rusyniak DE, Kao LW, Nanagas KA, et al. Dimercaptosuccinic acid and Prussian Blue in the treatment of acute thallium poisoning in rats. J Toxicol Clin Toxicol, 2003, 41: 137-142.
- [11] 张志叶, 徐小微, 朱珠. 喷替酸锌三钠. 中国药理学杂志, 2007, 42: 557-558.

(收稿日期: 2011-11-01) (本文编辑: 李银平)

·病例报告·

胸痛型重症胰腺炎 1 例

吴浩

【关键词】 胰腺炎, 重症; 胸痛

本院 2011 年 7 月 13 日收治 1 例胸痛型重症胰腺炎患者, 现将治疗经过报道如下。

1 病例资料

患者女性, 41 岁, 以左侧胸痛 2 d、自服止痛药物(具体药名不详)无好转而急入本院。患者有不明原因低血压病史 10 余年, 最低血压(BP)达 80/50 mm Hg (1 mm Hg=0.133 kPa), 有高血脂病史 5 年, 基本能忍受, 未行任何特殊治疗, 无结核病家族史, 曾行双侧输卵管结扎术。入院时查体: 呼吸频率 23 次/min, 脉搏 116 次/min, BP 94/62 mm Hg, 意识清, 双侧胸廓对称, 无畸形, 左下肺叩诊稍浊, 左肺呼吸音稍低, 无明显干湿性啰音, 右肺呼吸音正常; 心率 116 次/min, 律齐, 无病理性杂音; 腹平软, 上腹部深压痛, 墨菲征阴性, 双下腹无压痛, 脾未触及, 肝区无叩击痛, 移动性浊音阴性; 心电图示窦性心动过速; 血常规: 白细胞(WBC) $15.6 \times 10^9/L$, 中性粒细胞比例 0.84; X 线胸片: 左侧胸腔有少量积液; 总胆固醇(TC) 7.0 mmol/L, 甘油三酯(TG) 3.04 mmol/L, 血浆黏度 2.42 mPa·s, 血糖 6.9 mmol/L, 血钙 1.83 mmol/L, 肝、肾功能正常; 腹部 B 超: 胰腺明显肿大, 回声欠

均, 胰周见低回声区; 胰腺 CT: 胰腺弥漫增大, 轮廓与周围边界模糊不清, 胰周呈低回声区; 血淀粉酶 520 U, 尿淀粉酶 1296 U。入院诊断: 重症急性胰腺炎; 低血容量休克。

入院后紧急吸氧, 扩容, 抗休克。禁食水, 持续胃肠减压。减少胃酸分泌, 静脉给予质子泵抑制剂奥美拉唑 40 mg, 每日 3 次, 抑制基础胃酸分泌和刺激引起的胃酸分泌。静脉给予生长抑素奥曲肽 0.3 mg, 每日 2 次, 减少胰腺分泌, 减轻胰腺炎性病变, 从而使急性胰腺炎时胰蛋白酶、胰脂肪酶、淀粉酶及磷脂酶 A₂ 等胰酶入血量显著减少, 同时生长抑素能显著减少内脏血流, 使胰腺炎时入血的胰酶相对减少。加强抗感染, 静脉给予头孢他啶 4.0 g, 每日 2 次; 氧氟沙星 0.2 g, 每日 2 次; 氟康唑 100 ml, 每日 1 次; 地塞米松 10 mg, 每日 1 次。因左胸腔积液量较少, 暂未行胸腔抽液。合理使用山莨菪碱等解痉、止痛药物, 以及对症、营养支持等相关治疗。患者于入院第 3 日突发心搏、呼吸骤停, 经联合多种措施, 积极抢救 4 h 无效死亡, 家属拒绝尸检。

2 讨论

急性胰腺炎致病因素较多, 且临床表现差异较大, 国内主要以胆道疾病为主, 腹痛是本病的主要症状, 治疗上除常规治疗外, 还可视患者情况给予肠内和

肠外营养, 保护肠黏膜屏障, 对重症胰腺炎的治疗起到积极作用^[1]。而无腹痛型重症胰腺炎症状不典型, 病变进展快, 早期即出现休克、呼吸衰竭、肾衰竭、多器官功能衰竭等并发症, 早期诊断、早期治疗是降低患者病死率、改善预后的关键^[2]。

本例患者以胸痛为首发症状, 较少见, 考虑原因可能为胰周渗液通过淋巴管进入胸腔刺激胸膜所致, 疾病部位较隐蔽, 故易误诊为胸膜炎、肺炎、冠心病、肺栓塞等胸部疾病。应提高对胰腺微循环障碍在急性胰腺炎发生发展中作用的认识^[3]。胰腺小叶内动脉及其分支之间无吻合存在, 属终末动脉, 故胰腺组织对缺血高度敏感, 长期无明显原因的低血压、高血脂、高血液黏稠度等因素均可造成胰腺血液循环障碍而诱发胰腺炎。

参考文献

- [1] 张美荣, 谭桂军. 肠内和肠外营养对重症急性胰腺炎的治疗作用. 中国中西医结合急救杂志, 2006, 13: 244-246.
- [2] 张建智. 重症急性胰腺炎治疗方法及其并发症临床探讨. 中国危重病急救医学, 2006, 18: 188-189.
- [3] 崔乃强, 吴咸中. 重症急性胰腺炎治疗的现状和展望. 中国危重病急救医学, 2004, 16: 705-707.

(收稿日期: 2012-02-17)

(本文编辑: 李银平)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2012.06.007

作者单位: 442500 湖北省郧县人民医院