

# 氟化钠致大鼠肾脏脂质过氧化损伤 及亚硒酸钠的保护作用

吴建平 王 英

**摘要** 目的 研究氟化钠 (NaF) 对大鼠肾脏脂质过氧化作用的影响及亚硒酸钠 ( $\text{Na}_2\text{SeO}_3$ ) 对氟肾脏毒性的保护作用。方法 大鼠经饮水加入 NaF (1.5 mmol/L) 或和  $\text{Na}_2\text{SeO}_3$  ( $15\mu\text{mol/L}$ ) 染毒 120 天, 观察氟在机体的蓄积、排泄, 尿酶活性及肾脏脂质过氧化水平的变化。结果 氟染毒后, 大鼠血氟水平、尿氟水平、骨氟含量, 尿谷氨酰转氨酶 ( $\gamma\text{-GT}$ )、N-乙酰- $\beta$ -D-氨基葡萄糖苷酶 (NAG)、琥珀酸脱氢酶 (SDH) 活性及肾脏活性氧自由基 (OFRS) 相对浓度、脂质过氧化降解产物丙二醛 (MDA) 含量均显著升高, 谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-Px) 活性及 GSH 含量显著下降。同时补加亚硒酸钠, 可促进尿氟排泄, 降低血氟水平及骨氟含量, 降低尿酶  $\gamma\text{-GT}$ 、NAG、SDH 活性和肾脏 OFRS、MDA 含量, 同时提高肾脏 GSH-Px 活性, 但对 GSH 含量影响不显著。结论 氟化钠引起肾脏损伤与其诱导脂质过氧化作用增强有关, 亚硒酸钠对氟化钠致肾脏毒性具有拮抗作用。

**关键词** 氟化钠 亚硒酸钠 脂质过氧化

**Protective effect of sodium selenite on the peroxidation damage of rat kidney caused by sodium fluoride** Wu Jianping, Wang Ying. Institute of Applied of Toxicology, Nanjing Medical University. Nanjing 210029

**Abstract Object** To study the effect of sodium fluoride (NaF) on the lipid peroxidation in the kidneys of rats and the protective effect of sodium selenite ( $\text{Na}_2\text{SeO}_3$ ) on this kind of damage. **Method** 1.5 mmol/L NaF or/and  $15\mu\text{mol/L}$   $\text{Na}_2\text{SeO}_3$  in drinking water were given to SD rats for 120 days. the accumulation and urinary excretion of fluoride, urinary enzyme activities and the level of kidney lipid peroxidation were investigated. **Result** NaF added to drinking water could significantly increase the contents of fluoride in serum, bone and urine, lift the activities of  $\gamma\text{-GT}$ , NAG, SDH in urine and the levels of active oxygen free radicals (OFRS) and lipid peroxidation decomposed products-malondaldehyde (MDA), but the activity of GSH-Px and the content of GSH in kidney were all obviously decreased. Simultaneously adding sodium selenite in drinking water could significantly decreased the contents of fluoride in serum, bone and increased the excretion in urine, the activities of urinary enzyme and the level of OFRS and MDA were also reduced, although the activity of GSH-Px increased, the GSH content in kidney showed no any significant change. **Conclusion** Lipid peroxidation may play a critical role in sodium fluoride induced kidney injury, sodium selenite seems to have an antagonistic effect on this damage.

**Key words** Sodium fluoride, Sodium selenite, Lipid peroxidation

肾脏是机体排泄氟的主要器官, 慢性氟中毒可导致肾小管严重受损。近年来的研究发现, 慢性氟中毒时机体软组织病理损伤可能与氟诱导机体脂质过氧化作用增强有关<sup>[1]</sup>。硒可提高谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-Px) 活性, 同时具有直接清除活性氧自由基 (OFRS) 的能力<sup>[2]</sup>。文献报道硒可促进尿氟排泄, 但作用机制不清楚<sup>[3]</sup>。本研究通过饮水加氟或加硒的办法, 观察过量氟化钠对大鼠肾脏脂质过氧化作用的影响及抗氧化剂亚硒酸钠的保护作用, 为进一步研究氟中毒的发病机理及其防治措施提供新的途径和科学依据。

## 1 材料和方法

### 1.1 主要试剂

亚硒酸钠 ( $\text{Na}_2\text{SeO}_3$ ) (上海化学试剂采购站, 分析纯); 氟化钠 (NaF) (北京试剂二厂, 分析纯); 5,5-2-硫-2-硝基苯甲酸 (DTNB)、硫代巴比妥酸 (TBA) (Sigma, 分析纯); 其他试剂均为国产分析纯。

### 1.2 实验动物及分组

SD 大鼠 56 只, 雌雄各半, 体重 80~100g, 购自本校动物中心, 随机分为 4 组: 对照组 (饮去离子水); 加氟组 (饮去离子水, 加 1.5 mmol/L NaF); 加硒组 (饮去离子水, 加  $15\mu\text{mol/L}$   $\text{Na}_2\text{SeO}_3$ ); 氟硒组 (饮去离子水, 加 1.5 mmol/L NaF 和  $15\mu\text{mol/L}$   $\text{Na}_2\text{SeO}_3$ )。

### 1.3 实验方法

整个实验周期 120 天, 结束前一天收集动物 24 小时尿液, 以对硝基酚法测 N-乙酰- $\beta$ -D-氨基葡萄糖苷酶 (NAG) 活性<sup>[4]</sup>; 正铁氰化钾法测琥珀酸脱氢酶 (SDH) 活性<sup>[5]</sup>; 偶氮红法测  $\gamma$ -谷氨酰转氨酶 ( $\gamma$ -

GT) 活性<sup>[6]</sup>; 同时以苦味酸法测尿肌苷 (Cr) 含量, 对尿酶活性进行校正。实验结束时, 断头放血处死动物, 留血清测血清游离氟; 快速剥离肾脏, 以化学发光法测肾脏活性氧自由基 (OFRS) 相对含量<sup>[7]</sup>; TBA 荧光法测肾脏脂质过氧化降解产物丙二醛 (MDA) 含量<sup>[8]</sup>; DTNB 法测肾脏 GSH 含量、谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-Px) 活性<sup>[9]</sup>; 以氟离子电极测尿氟、血清游离氟、骨氟含量。

## 2 结果

### 2.1 大鼠血氟、尿氟、骨氟含量的测定结果

大鼠染毒 120 天后, 加氟组和氟硒组血清游离氟、尿氟及骨氟含量显著高于对照组 ( $P < 0.01$ )。与加氟组相比, 氟硒组大鼠血清游离氟及骨氟含量显

著下降 ( $P < 0.01$ ,  $P < 0.05$ )、尿氟水平显著上升 ( $P < 0.05$ ) (见表 1)。

表 1 大鼠血氟、尿氟、骨氟含量的测定结果  
( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 10 \sim 14$ )

组别	血清氟 ( $\mu\text{mol/L}$ )	尿氟 ( $\mu\text{mol/L}$ )	骨氟 (mg/kg)
对照组	3.87 ± 1.09	58.15 ± 19.67	412.82 ± 62.13
加氟组	22.14 ± 3.25 **	504.22 ± 119.48 ***	258.62 ± 59.42 **
加硒组	3.63 ± 1.10	57.60 ± 10.53	392.14 ± 48.74
氟硒组	17.78 ± 2.47 ***▲▲	611.04 ± 126.91 ***▲	508.64 ± 74.72 ***▲

与对照组相比 \*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$ ; 与加氟组相比 ▲  $P < 0.05$ , ▲▲  $P < 0.01$ , 以下各表同此。

### 2.2 大鼠肾脏 OFRS、MDA、GSH 含量及 GSH-Px 活性测定结果

表 2 大鼠肾脏 OFRS、MDA、GSH 含量及 GSH-Px 活性测定结果 ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 10 \sim 14$ )

组别	活性氧自由基 (cpm/g)	丙二醛 (nmol/g)	谷胱甘肽过氧化物酶 (nmol·mg <sup>-1</sup> ·蛋白 <sup>-1</sup> ·分)	谷胱甘肽 (nmol/g)
对照组	964.55 ± 170.72	16.54 ± 3.16	6.24 ± 1.07	127.52 ± 12.46
加氟组	3852.51 ± 588.49 **	21.32 ± 3.63 **	4.47 ± 1.12 **	76.27 ± 19.74 **
加硒组	988.49 ± 308.57 *	15.68 ± 3.27	7.76 ± 1.26 **	182.70 ± 14.64 **
氟硒组	2480.29 ± 293.63 ***▲▲	18.43 ± 3.98 ▲	5.44 ± 0.87 ▲	88.43 ± 7.79 **

从表 2 可见, 与对照组相比, 加氟组大鼠肾脏 OFRS 相对水平、MDA 含量显著升高 ( $P < 0.01$ ); GSH-Px 活性和 GSH 含量降低 ( $P < 0.01$ ); 加硒组 GSH-Px 活性和 GSH 含量显著高于对照组 ( $P < 0.01$ ), OFRS、MDA 含量与对照组差异无显著意义 ( $P > 0.05$ ); 氟硒组 OFRS、MDA 显著低于加氟组 ( $P < 0.01$ ,  $P < 0.05$ ), GSH-Px 活性则高于加氟组 ( $P < 0.05$ ), GSH 含量有升高的趋势, 但差异无显著

意义 ( $P > 0.05$ )。

### 2.3 大鼠尿 $\gamma$ -GT、NAG 及 SDH 活性测定结果

从表 3 可见, 加氟组尿酶  $\gamma$ -GT、NAG、SDH 活性显著高于对照组 ( $P < 0.01$ ); 氟硒组与加氟组相比,  $\gamma$ -GT、NAG 活性显著下降 ( $P < 0.01$ ,  $P < 0.05$ ), SDH 活性有下降趋势, 但差异无显著意义 ( $P > 0.05$ ); 氟硒组各尿酶活性仍显著高于对照组 ( $P < 0.01$ ,  $P < 0.05$ )。

表 3 大鼠尿  $\gamma$ -GT、NAG 及 SDH 活性测定结果 ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 10 \sim 14$ )

组别	$\gamma$ -谷氨酰转肽酶 (mmol·g <sup>-1</sup> ·肌苷 <sup>-1</sup> ·分)	N-乙酰- $\beta$ -D 氨基葡萄糖苷酶 (nmol·g <sup>-1</sup> ·蛋白 <sup>-1</sup> ·分)	琥珀酸脱氢酶 (mmol·mg <sup>-1</sup> ·蛋白 <sup>-1</sup> ·分)
对照组	22.93 ± 5.36	9.03 ± 1.16	0.37 ± 0.12
加氟组	36.43 ± 6.35 **	19.67 ± 3.55 **	0.62 ± 0.21 **
加硒组	21.36 ± 6.51	9.81 ± 2.24	0.41 ± 0.18
氟硒组	28.34 ± 8.27 ***▲	12.34 ± 3.62 ***▲▲	0.51 ± 0.11 *

## 3 讨论

尽管有报道认为氟具有抑制脂质过氧化的作用, 但多数研究提示, 摄入过量的氟可导致机体脂质过氧化作用增强<sup>[1]</sup>。目前, 关于氟中毒对单独脏器, 特别是肾脏脂质过氧化反应影响的研究较少, 更缺乏对机体自由基含量影响的报道。本研究结果表明, 加氟

组大鼠肾脏活性氧自由基 OFRS 和脂质过氧化物 MDA 含量显著升高, GSH 水平和 GSH-Px 活性显著下降, 提示过量氟可损伤机体抗氧化能力, 导致肾脏脂质过氧化作用增强。

氟对肾脏的损伤, 主要是由于氟经肾排泄过程中, 通过肾小球滤过和肾小管重吸收, 氟在肾小管腔

中高度浓缩所致<sup>[10]</sup>。γ-GT、NAG 和 SDH 分别为肾小管刷状缘、溶酶体和线粒体标志酶，其活性升高提示有肾细胞受损，膜通透性增大，肾酶逸漏。本研究发现过量氟诱导肾脏脂质过氧化作用增强，同时加氟组大鼠尿中上述 3 种标志酶活性升高，提示氟对肾脏的损伤与其诱导的脂质过氧化作用增强有密切关系。

微量元素硒具有抗氧化作用，其通过参与构成 GSH-Px 的活性中心，增强酶的活性，从而提高机体的抗氧化功能；此外，硒对活性氧自由基还具有直接的清除作用<sup>[2]</sup>。本研究发现，单纯加硒组大鼠肾脏 GSH-Px 活性及 GSH 含量较对照组显著升高，但 OFRS 和 MDA 含量与对照组相比差异无显著性意义，表明本研究所用剂量的亚硒酸钠对于正常大鼠肾脏脂质过氧化反应影响不大，但可提高机体抗氧化能力，如对氟所致尿 NAG 和 γ-GT 及 SDH 活性升高即有降低作用，均提示硒对氟致肾脏损害具有保护作用。

#### 4 参考文献

1 Kundu D, Hallinan T. Fluoride or GTP-gamma-S markedly stimulate lipid peroxidation catalysed by endogenous iron in rat liver microsomes.

Biochem Soc Trans. 1995, 23 (4): 541S  
 2 徐辉碧, 张罗平, 范华汉, 等. 硒化合物于脂质过氧化自由基作用的基础研究. 华中理工大学学报, 1993, 17 (4): 193  
 3 卢传华, 边建朝, 叶平, 等. 过量氟和硒对大鼠垂体、甲状腺、甲状旁腺的影响. 中国地方病防治杂志, 1996, 11 (1): 18  
 4 扬振修, 冯仁丰, 陆慈安, 等. 唾液和尿液 N-乙酰-β-D-氨基葡萄糖苷酶的检测方法. 上海医学, 1983, 6: 228  
 5 汪静英, 邬承鲁, 王应来. 琥珀酸脱氢酶研究 1. 分离、纯化及性质. 生理学报, 1956, 20: 84  
 6 李影林. 临床医学检验手册. 第一版. 吉林: 吉林科学技术出版社, 1987. 389  
 7 Shoaf AR, Shaikh AU, Harbison RD, et al. Extraction and analysis of superoxide free radicals ( $\cdot O_2^-$ ) from whole mammalian liver. J Biolumin Chemilumin. 1991, 6 (2): 87  
 8 汪谦. 现代医学实验方法. 第一版. 北京: 人民卫生出版社, 1997. 834  
 9 夏奕明, 朱莲珍. 血和组织中谷胱甘肽过氧化物酶活性的测定方法 I. DTNB 直接法. 卫生研究, 1987, 16 (4): 29  
 10 李健学, 陈荣安, 章孟本, 等. 硼抗氟性肾组织损伤的超微结构研究. 中国地方病学杂志, 1992, 11 (3): 129  
 (收稿: 1998-10-26 修回: 1999-01-04)

## 对叔丁基酚致过敏性皮炎 1 例

姚洪波 孙秀玖 金书云 张殿忠

对叔丁基酚广泛用作油漆及粘合剂的原料成分，属低毒类。有关资料介绍，反复接触本品可引起皮肤白斑病<sup>[1]</sup>，但致过敏性皮炎报道尚少见。笔者于 1998 年 8 月收治 1 例过敏性皮炎，现报告如下。

#### 1 临床资料

患者，女，29 岁，某化工厂质检科分析工。间断皮疹月余，近 1 周加重。本患从事对叔丁基酚成品分析工作 1 个月，每班采集样品 3~4 次进行合格率分析，接触对叔丁基酚粉尘与气体。

首次接触 3 天后面部皮肤出现少量皮疹，脱离接触 1~2 天自愈，2 周后继续从事上述工作后，面、颈部迅速出现皮疹，继之发展到上下肢及全身皮肤。经脱离及抗过敏治疗 10 天后，皮疹消退，入院前 1 周再次接触，全身立即出现皮疹而入院。

皮疹所见：皮疹首发于面、颈部，逐渐波及上下肢及全身皮肤，多以小米粒大红色丘疹，呈密集状分布，以多汗部位如双乳下、双大腿内侧为著，且融合成小片或大片状，但

无破溃及渗出。局部有搔痕、脱皮及结痂等。

实验室检查：嗜酸细胞为  $0.04 \times 10^9/L$ ，血常规、肝、肾功能、心电图、胸片均正常。

入院后经糖皮质激素、脱敏药物及对症支持疗法等治疗，2 周痊愈出院。

#### 2 讨论

对叔丁基酚为白色薄片状晶体，由于分析过程中加热分解，可因接触粉尘和气体而致敏<sup>[1]</sup>。本例首次接触本品 3 天后，仅于面部暴露部位出现皮疹，且很快自愈，其潜伏期为 72 小时；再次接触除皮疹波及范围逐渐扩大外，皮疹较重，经 10 天左右方治愈；第 3 次接触全身皮疹立即发作，来院就诊说明本品致敏原所致皮疹有逐次加重趋势，其皮疹特点，由表及里至全身，皮疹大小分布及形态酷似湿疹样改变。

(本文承蒙吉化集团公司职业病防治研究所王敬钦主任医师指导，特此表示感谢。)

#### 3 参考文献

1 吴执中, 主编. 职业病. 第 1 版. 北京: 人民卫生出版社, 1984. 432.

(收稿: 1998-10-05 修回: 1998-12-22)