

铝氟暴露对大鼠血清脂质过氧化反应的影响

Experimental studies of serum lipid peroxidation in rat exposure to aluminum and fluorine

胡传来, 郭智勇, 李迎春, 王取南, 朱启星, 杨永坚

HU Chuan-lai, GUO Zhi-yong, LI Ying-chun, WANG Qu-nan, ZHU Qi-xing, YANG Yong-jian

(安徽医科大学公共卫生学院, 安徽 合肥 230032)

摘要: 目的 探讨铝氟联合暴露对大鼠抗氧化酶活力和脂质过氧化代谢的影响及其动态改变。方法 86 只雄性 SD 大鼠按体质量随机分为 9 组, 氯化铝按 105、35 和 0 mg/kg, 氟化钠按 18、3 和 0 mg/kg 剂量三水平交叉实验设计, 于实验 4、8 和 11 周分别采用硫代巴比妥酸法 (TBA 法) 测定血清丙二醛 (MDA) 含量; 黄嘌呤氧化酶法测定超氧化物歧化酶 (SOD) 活力; 二硫代二硝基苯甲酸法 (DTNB) 测定谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-Px) 的活力。结果 铝和氟暴露的确引起大鼠抗氧化酶活力和脂质过氧化产物含量的改变, 表现为铝氟暴露引起 SOD 活力降低和 GSH-Px 活力升高, 且与铝、氟存在剂量-反应关系, 动态观察结果提示 SOD 急性期 (4 周) 反应强烈, 活力处于高水平, 亚急性或慢性期 (8~11 周) 降低并趋于稳定。结论 铝氟暴露确能引起大鼠抗氧化酶活力改变和脂质过氧化代谢紊乱, 脂质过氧化所致损伤可能是铝氟毒性重要机制, 值得进一步探讨。

关键词: 铝; 氟; 脂质过氧化; SOD; GSH-Px; MDA

中图分类号: O614. 31; O613. 41; R595

文献标识码: B

文章编号: 1002-221X (2002)02-0097-03

近年来, 铝对中枢神经系统功能损害日益受到关注, 脂质过氧化代谢紊乱被认为是中枢神经系统损害的重要机制^[1]。铝氟联合暴露是职业人群职业性危害的特点之一^[2], 为探讨铝氟对脂质过氧化代谢的影响, 本研究采用三水平交叉实验设计和动态观察方法, 观察染毒大鼠血清脂质过氧化改变, 结果报告如下。

1 材料与方法

1.1 受试物 氯化铝 ($\text{AlCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, 北京国华化学试剂厂, 批号: 971208, AR), 氟化钠 (NaF , 重庆西南化学试剂有限公司, GB1264-84, 批号: 990918, AR)。铝染毒剂量取 3 个水平, 即铝高剂量组 (Al_H) 105 mg/kg, 铝低剂量组 (Al_L) 35 mg/kg 和零剂量组 (Al_0); 氟染毒剂量取 3 个水平, 分别是氟高剂量组 (F_H) 18 mg/kg, 氟低剂量组 (F_L) 3 mg/kg 和零剂量组 (F_0)。

1.2 实验动物与染毒方法 由上海西普尔-必凯实验动物有限公司提供的 86 只雄性 SD 大鼠, 平均体质量 (185.02 ± 10.53) 克 (145~207 克)。试验动物适应性喂养 1 周后称质量, 编号, 随机分成 9 组, 即高铝高氟组 ($\text{Al}_\text{H}\text{F}_\text{H}$)、高铝低氟组 ($\text{Al}_\text{H}\text{F}_\text{L}$)、高铝组 (Al_H)、低铝高氟组 ($\text{Al}_\text{L}\text{F}_\text{H}$)、低铝低氟组 ($\text{Al}_\text{L}\text{F}_\text{L}$)、低铝组 (Al_L)、高氟组 (F_H)、低氟组 (F_L)、对照组 (Al_0F_0)。染毒方法及剂量: 氯化铝各剂量组按 2 ml/100 g 灌胃染毒; 氟化钠各剂量组均按大鼠饮水量配制成所需浓度加入饮水中自由饮用; 对照组以洁净自来水灌胃。每周一至周六上午 9:00 染毒, 周日休息, 共染毒 11 周。

1.3 样品测定 分别于染毒 4、8 和 11 周末取内眦或尾静脉血约 1.5 ml, 分离血清作 LPO 各项指标测定: 硫代巴比妥酸法 (TBA 法) 测定血清丙二醛 (MDA) 含量; 黄嘌呤氧化酶法测定超氧化物歧化酶 (SOD) 活力; 二硫代二硝基苯甲酸法 (DTNB) 测定谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-Px) 的活力。测试试剂盒由南京建成生物工程研究所提供。

1.4 数据处理 所有数据录入计算机建数据库, 以 SAS 统计软件作方差分析 (ANOVA)。

2 结果

2.1 染毒不同时期大鼠体质量观察

染毒各组 4、8 和 11 周末较染毒前每周平均净增体质量 17.9、11.3 和 11.7 g, 同期对照组分别为 19.7、14.1 和 16.2 g, 除对照组至 11 周末体质量较铝氟染毒各组显著增加外, 各组不同时期的增质量差异均无统计显著性。

2.2 各组大鼠于染毒不同时期的抗氧化酶活力和脂质过氧化物结果

2.2.1 实验大鼠不同水平铝氟染毒 4 周末 SOD 活力 $\text{Al}_\text{H} < \text{Al}_\text{L} < \text{Al}_0$ ($P < 0.01$), F_H 和 $\text{F}_\text{L} < \text{F}_0$ ($P > 0.05$); GSH-Px 活力 $\text{Al}_\text{H} > \text{Al}_\text{L} > \text{Al}_0$ ($P < 0.01$); MDA 各组间方差分析未见统计显著性, 但铝氟交互影响 $P < 0.05$ 。结果提示大鼠在铝氟联合染毒的急性期, 动物机体抗氧化酶活力已有明显改变, 表现为 SOD 活力降低、GSH-Px 活力升高, 铝为其主要影响因素, 铝氟对脂质过氧化产物的影响存在交互影响 (表 1)。

2.2.2 实验大鼠不同水平铝氟染毒 8 周末 SOD 活力水平 较 4 周末显著降低, 不同铝染毒水平间无统计显著性。GSH-Px 和 MDA 在不同铝染毒水平间有统计显著性, 表现为 GSH-Px 活力和 MDA 含量较对照组升高 (表 2)。

2.2.3 实验大鼠不同水平铝氟染毒 11 周末 SOD 活力 与 8 周末相当, 不同氟染毒水平 GSH-Px 活力 $\text{F}_\text{H} > \text{F}_\text{L} > \text{F}_0$ ($P <$

收稿日期: 2002-01-16; 修回日期: 2002-02-19

基金项目: 安徽省教育厅自然科学基金资助 (编号)

作者简介: 胡传来 (1962—), 男, 安徽六安人, 硕士, 从事劳动卫生与环境卫生学教学工作。

0.05), 铝氟染毒组 MDA 含量较对照组升高, 且铝氟存在交互影响 ($P<0.05$, 表 3)。

表 1 实验大鼠不同水平铝氟染毒 4 周末抗氧化酶和脂质过氧化产物结果 ($\bar{x}\pm s$)

	SOD				GSH-Px				MDA			
	F _H	F _L	F ₀		F ₀	F _H	F _L		F _H	F _L	F ₀	
Al _H	440.4±44.3 (9)	399.7±73.8 (10)	367.0±78.8 (8)		200.8±14.3 (9)	208.5±13.1 (10)	206.8±11.0 (8)		9.0±2.2 (9)	12.9±4.7 (10)	10.3±3.3 (8)	
Al _L	427.5±61.0 (9)	387.4±67.7 (10)	423.9±44.0 (10)	$F=6.83^{\Delta}$ $P=0.0019$	199.3±13.7 (9)	205.4±14.8 (10)	197.6±9.2 (10)	$F=5.83$ $P=0.0044$	10.0±2.4 (9)	8.4±3.5 (10)	11.4±4.1 (10)	$F=0.55$ $P=0.5799$
Al ₀	473.1±69.4 (10)	443.3±55.8 (10)	462.0±55.3 (10)		197.8±7.1 (10)	190.5±13.3 (10)	188.2±11.1 (10)		12.1±5.1 (10)	9.9±3.3 (10)	10.5±3.1 (10)	
$F=2.82^{\Delta}$, $P=0.0659$					$F=0.39$, $P=0.6780$				$F=0.09$, $P=0.9102$			
Al/F: $F=1.01^*$, $P=0.4055$					Al/F: $F=1.20$, $P=0.3161$				Al/F: $F=2.62$, $P=0.04$			

注: (1) SOD 活力单位: 每 ml 反应液中 SOD 抑制率达 50% 时所对应的 SOD 量为 1 个亚硝酸盐单位 (NU); GSH-Px 活力单位: 每 0.1 ml 血清在 37℃ 反应 5 分钟, 扣除非酶促反应作用, 使反应体系中 GSH-Px 浓度降低 1 μmol/L 为 1 个酶活力单位; MDA 单位: nmol/ml。

(2) 括号内为实验大鼠数。

△ 铝不同染毒水平方差分析 F 值。▲ 氟不同染毒水平方差分析 F 值。* 铝、氟不同染毒水平方差分析交互影响 F 值。

表 2 实验大鼠不同水平铝氟染毒 8 周末抗氧化酶和脂质过氧化产物结果 ($\bar{x}\pm s$)

	SOD				GSH-Px				MDA			
	F _H	F _L	F ₀		F _H	F _L	F ₀		F _H	F _L	F ₀	
Al _H	377.0±80.6 (9)	316.4±143.3 (8)	421.8±73.0 (6)		229.8±12.2 (9)	230.1±15.6 (8)	233.6±16.3 (6)		16.8±7.4 (9)	14.8±3.1 (8)	16.9±7.1 (6)	
Al _L	337.0±80.6 (9)	374.0±103.1 (9)	352.7±91.2 (10)	$F=1.14$ $P=0.3253$	213.6±20.8 (9)	212.6±33.4 (9)	220.9±14.7 (10)	$F=4.87$ $P=0.0104$	13.0±5.1 (9)	11.2±3.2 (9)	10.1±3.0 (10)	$F=5.02$ $P=0.0001$
Al ₀	367.3±48.4 (10)	375.0±61.9 (10)	387.1±64.0 (10)		216.7±14.3 (10)	214.8±16.9 (10)	218.1±19.3 (10)		9.4±2.3 (10)	9.8±3.4 (10)	7.9±2.9 (10)	
$F=1.82$, $P=0.1691$					$F=0.33$, $P=0.7231$				$F=1.60$, $P=0.2083$			
Al/F: $F=1.29$, $P=0.2083$					Al/F: $F=0.18$, $P=0.9459$				Al/F: $F=0.29$, $P=0.8807$			

表 3 实验大鼠不同水平铝氟染毒 11 周末抗氧化酶和脂质过氧化产物结果 ($\bar{x}\pm s$)

	SOD				GSH-Px				MDA			
	F _H	F _L	F ₀		F _H	F _L	F ₀		F _H	F _L	F ₀	
Al _H	368.9±30.8 (9)	393.5±44.9 (9)	367.6±18.8 (6)		194.3±3.8 (9)	194.1±2.8 (9)	194.9±2.3 (6)		7.6±1.8 (9)	7.7±0.6 (9)	7.5±1.5 (6)	
Al _L	357.3±89.2 (9)	401.0±59.5 (9)	390.1±53.3 (10)	$F=0.75$ $P=0.4769$	194.1±2.3 (9)	193.6±3.7 (9)	191.5±1.7 (10)	$F=1.93$ $P=0.2338$	7.0±0.9 (9)	8.2±1.2 (9)	8.0±0.9 (10)	$F=0.69$ $P=0.5041$
Al ₀	389.3±63.5 (10)	398.0±52.1 (10)	398.9±26.6 (9)		194.1±3.1 (10)	194.2±3.3 (10)	190.0±6.0 (10)		8.1±1.3 (10)	7.0±1.0 (10)	7.0±1.1 (10)	
$F=1.53$, $P=0.2227$					$F=3.90$, $P=0.0247$				$F=0.07$, $P=0.9345$			
Al/F: $F=0.39$, $P=0.8159$					Al/F: $F=1.16$, $P=0.3339$				Al/F: $F=2.80$, $P=0.0320$			

2.2.4 染毒大鼠不同时期的抗氧化酶和脂质过氧化相关性分析 进行相关性分析, 两两指标相关性均未达到显著水平 ($P>0.05$)。

2.2.5 染毒大鼠不同时期的抗氧化酶和脂质过氧化结果比较

染毒 4 周时 SOD 活力最高, 8 周时最低, 11 周时 SOD 较 8 周时有所回升, 三次间均数差别均有显著性 ($P < 0.05$); GSH-Px 总体均值 4 周与 11 周数值相当。除 4~8 周末 MDA 均数差异无显著性外, 其余两两检验差值均有统计显著性 ($P < 0.05$)。

表 4 大鼠染毒不同时期的抗氧化酶和脂质过氧化结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

染毒时间	SOD	GSH-Px	MDA
4 周	426.1 ± 67.3 (86)	198.7 ± 14.0 (86)	10.6 ± 3.8 (86)
8 周	357.3 ± 92.7 (81)	220.4 ± 19.5 (81)	11.9 ± 5.1 (81)
11 周	385.9 ± 53.3 (81)	193.4 ± 3.6 (82)	7.5 ± 1.2 (82)

注: 括号内数据为实验大鼠数。

3 讨论

铝在机体内蓄积可直接或间接地对机体产生损害作用, 如导致对神经系统、肾脏的损害和低色素性贫血等^[3]。研究表明, 这些损害多与体内脂质过氧化反应有关。虽然铝元素不能直接引起脂质过氧化反应, 但 Al^{3+} 可增强 Fe^{2+} 介导的脂质过氧化 (LPO) 作用^[1], 其毒性作用可能与它促进脂质过氧化反应而造成对细胞膜的破坏, 进一步引起组织损伤有关。

随着氟中毒与脂质氧化的关系研究的深入, 自由基的产生与连锁反应在氟毒性机制研究中倍受关注。由于氟是化学性质极为活泼的元素, 机体摄入过量氟后, 氟可直接攻击氧, 干扰氧化代谢导致氧自由基增多, 同时氟也可能攻击构成抗氧化酶的微量元素, 使抗氧化酶活性下降, 也可导致氧自由基增多; 而 SOD 是机体抗脂质过氧化酶促防御系统中的一个重要酶, 它能有效地清除生物氧化产生的超氧阴离子自由基, 并有终止自由基连锁反应的作用。由于高氟使机体内自由基堆积, SOD 在参与清除自由基的过程中被过分消耗, 从而引起细胞损伤^[4]。

铝氟对机体抗氧化酶和脂质过氧化影响的代谢过程十分复杂, 暴露水平和暴露时间不同均可影响其改变, 有报道显示氟对 SOD 的影响具有双向性, 低水平暴露时 SOD 活性即可引起抑制^[5], 加大染毒剂量 SOD 活性可升高, 这种变化可能是由于机体对抗氧化作用的一种代偿性保护^[5], 即使同一个体的不同脏器酶活性改变

和脂质过氧化产物含量也不尽相同^[6]。本文采用了铝氟交叉设计和动态观察, 从 SOD 活力结果来看, 铝暴露 4 周末高剂量组 < 低剂量组 < 零剂量组, 高、低剂量组氟暴露 SOD 活力低于零剂量组, 提示急性期铝氟暴露确实引起机体抗氧化酶活力降低; 在 8 周和 11 周 (相当于亚急性或慢性期) SOD 处于较低水平, 零剂量铝、氟染毒组虽高于其他剂量组, 但差异未见有统计显著性。GSH-Px 是催化过氧化氢和有机过氧化物还原的酶, 铝暴露各组 4、8 周末大鼠 GSH-Px 活力均较铝零剂量组有不同程度升高, 氟暴露各组于 11 周末大鼠 GSH-Px 活力均较氟零剂量组升高, 差异具有统计显著性, 提示在本次实验的铝氟染毒剂量条件下, GSH-Px 活力升高, 机体抗氧化能力代偿性增强。MDA 为脂质过氧化代谢产物, 铝暴露 8 周末 MDA 结果显示, 铝高剂量组 > 低剂量组 > 零剂量组, 4、11 周末 MDA 含量均存在铝氟的交互影响。

综上所述, 铝和氟暴露的确引起生物体抗氧化酶活力和脂质过氧化产物含量的改变, 表现为铝氟暴露引起 SOD 活力降低和 GSH-Px 活力升高, 且存在剂量-反应关系, 动态观察结果提示急性期 (4 周) 反应强烈, 亚急性或慢性期 (8~11 周) 结果趋于稳定。可以认为抗氧化酶活力改变和脂质过氧化代谢紊乱是铝氟毒性机制的重要方面, 值得进一步探讨。

参考文献:

- [1] 张勇, 汤丽霞, 沈恂. 铝离子对二价铁离子启动的卵磷脂脂质体脂质过氧化的影响 [J]. 生物物理学报, 1999, 15 (3): 556-564.
- [2] 沈凌汛, 黄安斌, 张海谋, 等. 电解铝作业工人尿氟对健康监护作用的研究 [J]. 中国工业医学杂志, 1997, 10 (2): 84-86.
- [3] Tariq M, Morais C, Sujata B, et al. Aluminum exacerbates cyclosporin induced nephrotoxicity in rats [J]. Ren-Fail, 1999, 21 (1): 35-48.
- [4] Amador FC, Santos MS, Oliveira CR. Lipid peroxidation facilitates aluminum accumulation in rat brain synaptosomes [J]. J Toxicol Environ-Health A, 1999, 58 (7): 427-435.
- [5] 许小路, 章子贵, 申秀英. 氟中毒对小鼠学习记忆行为及脑内 SOD 活性和 MDA 含量的影响 [J]. 中国公共卫生, 2001, 17 (1): 8-10.
- [6] 张忠贤. 铝与脂质过氧化 [J]. 国外医学卫生学分册, 1999, 26 (4): 219-224.

头孢哌酮钠致戒酒硫样反应 5 例报告

陈光宴, 徐彬, 蒙洁

(山东省兖矿集团第二医院, 山东 邹城 273500)

5 例患者 (男 4 例, 女 1 例), 年龄 35~62 岁, 4 例因矽肺并感染, 1 例因泌尿系感染入院。入院后给予头孢哌酮钠 3.0 g 于 0.9% 生理盐水 250 ml 中静脉滴注, 每日 2 次。在输液 3~10 天时, 均于饮酒后 (3 例饮白酒 50~250 ml, 2 例饮啤酒 500 ml) 20 分钟左右出现不同程度的头晕、视物模糊、上腹不适、恶心、呕吐、心悸、呼吸困难, 其中 2 例出现意识不清, 约 2 分钟。当时测体温正常, 心率 135 次/分, 呼吸 30 次/分, 血压正常。急查心电图示窦性心动过速。立即给予吸氧, 氨

茶碱 0.25~0.5 g、地塞米松 5~10 mg 静脉推注, 倍他乐克 25 mg 舌下含化, 30 分钟左右症状缓解。

讨论

戒酒硫样反应 (无力、头痛、视物模糊、头晕、恶心、呕吐、意识不清、皮肤湿热、出汗、潮红、心动过速和低血压) 多出现于摄入酒精饮料后服用戒酒硫的病人中, 这种反应也可出现于饮酒后接受某种头孢菌素时, 特别多见于核的三位上含 MTT (甲硫四唑) 侧链化合物。MTT 侧链和戒酒硫结构类似, 因而认为是由于类似机理 (干扰肝脏中醛脱氢酶结合) 而引起的反应。这种反应应该引起医务人员注意, 在应用头孢类抗生素特别是含甲硫四唑基的头孢菌素时, 应嘱咐患者在用药期间及停药 1 周内避免饮酒或应用含有乙醇的药物、饮料等, 以防止出现戒酒硫样反应。