

· 综 述 ·

医用胃肠道吸附剂在急性口服中毒救治中的应用

陈宵, 李斌, 张宏顺

(中国疾病预防控制中心职业卫生与中毒控制所, 北京 100021)

摘要: 急性中毒是全球普遍重视的公共卫生问题, 使用胃肠道吸附剂是急性口服中毒救治中直接、方便且快速的急救措施之一。本文从结构特点、作用机理、吸附效果评价及不良反应等方面对几种国内外常用胃肠道吸附剂进行了综述。

关键词: 急性; 中毒; 胃肠道吸附剂

中图分类号: R136.3 文献标识码: A 文章编号: 1002-221X(2014)01-0032-05 DOI: 10.13631/j.cnki.zggyyx.2014.01.013

Application of medical gastrointestinal adsorbent in treatment of acute oral poisoning

CHEN Xiao, LI Bin, ZHANG Hong-shun

(National Institute of Occupational Health and Poison Control, Chinese Center for Diseases Control and Prevention, Beijing 100021, China)

Abstract: Acute poisoning is a global public health problem, the gastrointestinal adsorbent is one of the most direct, convenient and fast measures in rescuing of acute oral poisoning. This paper reviewed several gastrointestinal adsorbents common used at home and abroad including their structural features, action mechanism, adsorption effectiveness and adverse reactions.

Key words: acute; poisoning; gastrointestinal adsorbent

急性中毒一直是全球普遍重视的公共卫生问题。美国中毒控制中心全国中毒数据系统 2010 年度报告显示: 消化道是最主要的毒物暴露途径, 占总暴露的比例达 83.5%^[1]。陈兴等^[2]对 1994 年 1 月至 2007 年 9 月我国医院知识库发表的研究急诊科急性中毒临床流行病学调查结果进行统计分析发现, 80.77%~86.2% 中毒病例的接触途径为消化道。吸附剂是临床治疗急性口服中毒的常用措施之一, 其主要种类有: (1) 天然吸附剂: 包括蒙脱石、高岭土、硅藻土、活性铝矿土等; (2) 人工合成吸附剂: 包括活性炭、硅胶以及分子筛(也称合成沸石)^[3]。随着医学技术的发展与进步, 新型吸附剂不断问世, 如吸附树脂、碳化树脂以及生物医用亲和吸附剂等。在国外, 胃肠道吸附剂在急性口服中毒治疗中已普遍使用, 但在国内相关临床救治中却应用较少。本文从结构特点、作用机理及吸附效果评价等方面, 对几种常用胃肠道吸附剂进行综述, 以期对相关临床中毒的救治提供线索和依据。

1 活性炭

活性炭是国内外应用最为普遍的人工合成吸附剂之一, 尤其在无特效解毒药或毒物未明时, 其应用价值尤为凸显。

1.1 结构特点

活性炭又称活性炭黑, 是黑色粉末状或颗粒状的无定形碳, 主要以木炭、木屑、各种果壳(椰子壳、杏壳、核桃壳等)、煤炭和石油焦等高含碳物质为原料, 在高温和一定压力下, 经炭化活化制得。活化过程可以使活性炭的吸附比表面

积至少增至 950 m²/g 以上, 目前市售活性炭的比表面积多在 950~2000 m²/g 之间。活性炭是非结晶性物质, 由细微的石墨状结晶和将它们联系在一起的碳氢化合物构成, 其固体组分间形成空隙, 赋予活性炭特有的吸附性能^[4]。

1.2 作用机制

1.2.1 吸附机制 根据吸附剂与吸附质之间相互作用力的不同可将吸附作用分为物理吸附和化学吸附。由于活性炭表面既有碳骨架形成的疏水域, 也有各种亲水性的极性官能团(如羧酸、内酯、羟基和羰基等), 故其对毒物的作用力既可以是非特异性的(主要是色散力和疏水键), 又可以是特异性的(主要是氢键、离子键以及偶极子相互作用)。根据吸附质的化学结构和活性炭表面结构的不同, 吸附位点既可以在碳骨架中形成物理吸附, 也可以在极性官能团中形成化学吸附, 或者二者均有^[5]。

虽然物理吸附力远弱于化学吸附, 但其却是活性炭吸附毒物的主要作用力, 因为它普遍存在于物质分子间, 不发生化学反应, 不需活化能, 故吸附速度快, 且吸附范围广^[6]。物质分子在微环境下不停运动, 当一个分子被活性炭捕捉进入内孔隙中, 由于分子间作用力的存在, 会导致更多分子被吸引, 直至填满活性炭内孔隙为止。

1.2.2 解毒作用 对于存留于胃肠道内的毒物, 活性炭可通过物理或化学吸附作用使之附着于炭末微细颗粒的孔隙中, 阻止其透过胃肠壁吸收, 随后可根据情况选择洗胃或导泻的方法将其清除^[7]。活性炭减少毒物吸收的效能可产生两种附加作用: (1) 增加毒物由循环系统向肠腔转移: 毒物在肠道内的吸收与肠腔毒物浓度关系密切, 当肠腔毒物浓度下降到一定程度, 毒物将不再进入血液, 反而向肠腔内扩散。随着活性炭不断吸附肠腔内毒物, 可以增加毒物从循环系统向肠腔的扩散速率, 从而加速毒物的清除^[8]。(2) 干扰肝肠循环: 部分毒物经肝脏代谢后存在于胆汁中, 经肝肠循环进入

收稿日期: 2013-05-06; 修回日期: 2013-07-11

基金项目: 国家自然科学基金(编号: 81273110); 卫生行业科研专项项目(201202006-02)

作者简介: 陈宵(1987—), 女, 硕士研究生, 研究方向: 卫生毒理学。

通讯作者: 张宏顺, 副主任医师, 研究方向: 中毒控制, E-mail: lswlpd@yeah.net.

肠道后,可重新吸收入血。活性炭的肠腔内吸附作用可阻断肝肠循环,从而加速毒物排泄^[9]。

1.3 吸附特点

活性炭的吸附能力随着比表面积的增加而增加,但也与活性炭和吸附质的理化性质以及胃肠环境(如pH值)等因素相关,目前尚无活性炭临床使用的最佳剂量,常规认为炭药比(活性炭与被吸附药物的质量比)至少为10:1,成年人的首次剂量为50~100g,儿童为15~20g,或给予0.5~1.0g/kg^[6]。最近的一项有关健康志愿者研究的META分析表明,活性炭吸附毒物的最佳炭药比更接近于40:1^[10]。

活性炭的吸附作用随毒物口服时间的增加而效果递减,活性炭摄入时间控制在服毒后2h以内,对急性中毒患者的疗效较好。美国临床毒理学学会、欧洲毒物中心和临床毒物学专家协会所开展的43种药物活性炭吸附效果的志愿者实验结果显示,摄入药物30min内使用活性炭,可减少51.7%的药物吸收,1h内使用可减少38.14%,2h内使用可减少34.54%;亚中毒剂量(50mg/kg)的对乙酰氨基酚摄入1h后使用活性炭,药物平均吸收率下降66%,2h后为22.7%^[11]。但也有些研究发现减慢胃肠蠕动的药物(如抗胆碱药物、阿片类药物、水杨酸盐等)摄入超过1h后,使用活性炭也能得到较好的临床疗效^[12,13]。

活性炭的吸附效果也与其给药次数相关。近年来,有学者提出“胃肠透析”理论,认为给予活性炭吸附后,药物会由于血液浓度较高重新被动扩散进入小肠,因而多剂量(多次)活性炭治疗可以让肠腔和血液间保持相对的浓度梯度,使得药物不断从血液进入小肠^[14],故多剂量活性炭治疗效果优于单剂量给药。Brahmi等^[15]临床研究发现给予多剂量活性炭治疗后,卡马西平中毒患者的血清药物浓度、昏迷时间、机械通气时间以及住院天数都比单剂量活性炭治疗显著减少。此方案也已被证实适合于茶碱和水杨酸中毒的治疗^[16]。

1.4 吸附效果评价

活性炭吸附能力强,应用范围广。在国外主要用于生物碱、水杨酸盐、巴比妥类、吩噻嗪、磺胺类以及三环类抗抑郁药等200多种药物中毒的救治;国内则多用于常见农药、杀虫剂、杀鼠剂的自服或误服;对于一些强酸、强碱或腐蚀性物质以及铁盐、氰化钠、锂盐引起的中毒,活性炭的吸附量较低;活性炭一般不适用于有机溶剂(如甲醇、乙二醇)等的吸附^[6]。

活性炭对上百种物质的吸附效果,通过体内外实验和健康志愿者试验已经得到证实。体内外研究表明,不同活性炭对不同毒物的吸附效果取决于毒物的理化性质、结构、中毒剂量,活性炭使用量以及用药时间等。Cooney^[17]总结了大量动物实验结果,认为大部分物质,在活性炭投放比例合适且及时的情况下,具有一定的可吸附性。近期一项研究表明活性炭吸附效果还与被吸附毒物的分布容积有关,可能原因在于分布容积大的物质通常为非极性物质,水溶性差,脂溶性强,这些理化性质增加了其与活性炭的结合力^[17]。

1.5 临床应用

活性炭的临床应用多有报道。一项关于10例过量服用苯巴比妥患者的随机试验表明,口服活性炭可以大大降低血清

中苯巴比妥的半衰期,临床疗效显著^[18]。Buckley等^[19]对981例过量服用扑热息痛患者进行了回顾性观察研究,发现相较洗胃、不治疗等措施,口服活性炭治疗的患者肝脏中药物浓度显著减少,大大减轻了扑热息痛产生潜在肝毒性的危险。国内也有类似报道,如陈济先^[20]报道35例急性重症毒鼠强中毒患者应用活性炭的救治效果,结果显示治疗组昏迷时间、抽搐持续时间、病程均较对照组缩短,病死率降低24%。段新旺等^[21]所做的针对41例重症急性有机磷农药中毒患者的实验发现活性炭和甘露醇联合应用较传统洗胃法清除毒物更有效,且能缩短患者阿托品化和住院时间。但是随着活性炭使用范围及使用量的增加,近年来开始出现与上述研究持相反观点的报道。如Cooper等^[22]进行的随机试验显示在376名药物过量服用导致中毒的患者中,使用活性炭与未使用活性炭的两组在留观时间、呕吐率、死亡率、ICU入住率方面没有明显差异。但值得注意的是,此研究中排除了服用药物剂量过大,达到明显中毒剂量的病例,并且也没有明确药物摄入以及口服活性炭的间隔时间,存在一定的局限性。上述的不一致性提示,有关活性炭临床效果的有效评价还有待进一步探讨与验证。

1.6 不良反应

活性炭的主要缺点是口感差,导致部分患者尤其是儿童对其依从性不好,使其应用受到一定限制^[23]。有研究^[24,25]通过添加甜味剂及制成便携包装对市售活性炭进行改进,但因其颜色、砂粒感、乏味和吞咽困难等仍不适于口服。活性炭应用的前提在于保证消化道功能的完好,肠梗阻、穿孔、出血等情况下禁忌使用。患者存在意识障碍且没有气管插管等呼吸道保护的情况下也不推荐使用。易引发癫痫或其他精神状态改变的(如可乐定或三环类抗抑郁药)中毒患者,发生昏迷或抽搐后使用活性炭更易出现呕吐,致急性呼吸道梗阻、支气管痉挛、低氧血症和吸入性肺炎等,严重时可致死亡^[26]。使用活性炭其他常见的并发症还包括恶心呕吐等胃肠刺激征^[27]。

2 蒙脱石

蒙脱石又名微晶高岭石,为一种双八面体层状结构、片状结晶的硅酸盐粘土矿,是目前应用较为广泛的天然吸附剂。膨润土(皂土)、漂白土等的主要成分为蒙脱石族矿物,也被用作胃肠道吸附剂。

2.1 结构特点

蒙脱石的表面积为 $17.5\text{ m}^2/\text{g}$,但如将其所有片层从晶格中抽出并计算总和,其比表面积可达 $800\text{ m}^2/\text{g}$ 。蒙脱石可制成蓬松、灰白色粉末,并且在水中形成细微的、无味的悬浮液^[28]。

2.2 作用机制

蒙脱石可覆盖整个消化道表面,是一种高效的消化道黏膜保护剂,阻止毒物吸收并对毒物起固定作用。蒙脱石的解毒机理主要取决于吸附性能和胶凝特性。蒙脱石类药物呈层纹状结构及非均匀性电荷分布,有较强的阳离子交换能力,一些带有极性官能团的有机物分子可通过其极性官能团与蒙脱石层间的有效电荷相互作用,克服蒙脱石本身的层间吸引力,进而被吸附进其层间空隙中^[29]。

2.3 吸附效果评价

Smith 等^[30]进行了活性炭和蒙脱石对 6 种毒物的最大吸附能力比较以及不同 pH 下毒物-吸附剂复合物解离常数变化的体外实验,结果显示蒙脱石在模拟胃液环境下,对右旋苯丙胺、曲吡那敏、硫酸亚铁以及乙醇等药物的吸附能力略优于活性炭,其与药物的结合力也略强。Clark^[31]通过以大鼠和猫为受试生物所开展的动物实验结果提示,在人造沸石、膨润土、离子交换树脂及漂白土中,膨润土和漂白土对百草枯的体内吸附效果最好,且由于漂白土可浓缩成浓度更高的悬浮液,减少治疗用量,故认为漂白土为最优。

2.4 临床应用

大多数研究认为蒙脱石对临床常用药物的吸附效果不如活性炭,但在解救有机磷农药中毒方面疗效较好。如陈翠珍等^[32]将 326 例有机磷农药中毒患者分为观察组和对照组,观察组口服或胃管内注入蒙脱石散剂,对照组口服活性炭,结果发现观察组阿托品化时间、胆碱酯酶恢复时间、阿托品和氯磷定用量、患者住院时间和病死率均明显少于对照组。石楚才等^[33]探讨序贯使用去甲肾上腺素和蒙脱石在抢救急性有机磷农药中毒中的治疗作用时得出结论,该方法对有机磷中毒患者有抑制上消化道出血、保护胃肠功能、阻止毒物吸收、减轻临床症状出现的作用。赵素琴等^[34]总结了 37 例百草枯中毒患者的救治情况,认为在中毒 4 h 内首先灌服漂白土为一项积极有效的治疗措施。对于急性乙醇中毒造成的胃肠道损害,思密达(蒙脱石散)的保护胃肠黏膜和局部止血作用还可缓解上消化道出血症状^[35]。也有研究认为其可迅速恢复有机磷中毒患者全血胆碱酯酶活力,且可有效防止有机磷中毒的反跳现象^[36]。但是,目前蒙脱石的临床研究大多来自国内,实验设计存在局限性,有待进一步完善验证。

2.5 不良反应

蒙脱石制剂多用于治疗急慢性腹泻,口服后完全不吸收入血,安全系数高。目前研究发现蒙脱石制剂治疗腹泻的副作用主要为便秘。对于蒙脱石制剂用于毒物急性中毒救治中的不良反应报道较少,但由于其应用时间不长,具体问题有待进一步观察发现。

3 高岭土

3.1 结构特点

高岭土又名白陶土或中国粘土,主要由 <2 μm 微小片状或管状高岭石族矿物晶体组成。纯品高岭土白度高、质软、易分散悬浮于水中,具有从周围介质中吸附各种离子及杂质的性能,并且在溶液中具有较弱的离子交换特性。

3.2 作用机制

高岭土的本质是水合氧化铝硅酸盐,其主要吸附活性在于二氧化硅成分。研究显示,能被高岭土吸附的毒物结构中多含有氮原子,可作为结合位点快速结合高岭土中的二氧化硅,吸附程度取决于结合位点的数量和自由度。此外,高岭土的弱离子交换性质也对吸附效能产生一定影响^[37]。

3.3 吸附效果评价

高岭土作为口服吸附剂目前主要用于百草枯急性中毒的救治。欧盟委员会在百草枯检测报告中提到,土壤有很强的吸附能力,当百草枯残留物与土壤发生接触时,其活性成分

将迅速被吸收并牢牢吸附在土壤中的黏土及有机物质上,失去生物活性。因而,作为粘土矿物的一种,高岭土也成为临床百草枯中毒的急救手段之一。

Ofoefule 等^[38]在一项体外实验中评价了高岭土、三铝酸镁和雪莲薯块茎中淀粉对盐酸环丙沙星的吸附效果,发现高岭土和三硅酸镁吸附环丙沙星有效,且吸附效果取决于所用吸附剂的量。

3.4 临床应用

胡蓬勃等^[39]将 40 例患者随机分为白陶土辅助治疗组(给予白陶土 150 g 口服后导泻)和无白陶土治疗的对照组,观察两组多脏器功能障碍综合征发生时间、住院期间死亡时间、全部死亡病例存活时间以及痊愈率,发现白陶土组与对照组在所有观察项目中的差异均有统计学意义,认为白陶土辅助治疗急性百草枯中毒可以延缓病情进展,延长生存时间,提高痊愈率。在对 72 例百草枯中毒病人治疗时,陈希妍等^[40]将其分为泥浆水组、白陶土组以及活性炭组,分别给予不同口服吸附剂清毒,发现与活性炭救治相比,前两者对降低患者死亡率、减少肺纤维化和多脏器功能障碍的发生也有显著效果。

3.5 不良反应

虽然有高岭土(白陶土)救治百草枯中毒的研究报道,但由于临床应用较少,目前尚无其临床使用禁忌及不良反应的报道。

4 其他吸附剂

除活性炭、蒙脱石粘土和高岭土,可用于临床急性中毒的胃肠道吸附剂还有消胆胺(一种季胺类阴离子交换树脂)和硅藻土等。Kassner 等^[41]的动物实验显示,有机氯农药林丹灌胃染毒 CD-1 小鼠后,消胆胺治疗组比未治疗组小鼠惊厥、死亡数量明显减少,效果略好于活性炭治疗组。

5 展望

过去几十年,活性炭一直被誉为“万能解药”,广泛应用于急性口服中毒的临床救治实践。在西方发达国家,胃肠吸附剂(尤其是活性炭)在口服中毒救治中的应用十分广泛,活性炭还可作为 OTC 类药物存放于家中使用^[42]。但在我国中毒的临床救治工作中,胃肠道吸附剂却很少被规范应用,且已有研究尚存在不同程度的局限,尤其是临床研究,规模小、数量少、设计不够完善^[43]等限制了其研究成果的推广。由于我国急性中毒的毒物类别与国外存在较大差异,新型农药以及有毒动植物毒素中毒较为常见,而胃肠道吸附剂在这些方面的研究近乎空白,有望将其作为今后的研究重点,以便储备我国地域针对性中毒相关的救治技术,为临床救治实践提供有力的理论线索和技术支撑。

参考文献:

- [1] Bronstein A C, Spyker D A, Cantilena L J, et al. 2010 Annual report of the American association of poison control centers' national poison data system (NPDS); 28 th annual report [J]. Clin Toxicol (Phila), 2011, 49 (10): 910-941.
- [2] 陈兴,侯天文,李玮,等.我国急性中毒流行病学现状分析[J].医学综述,2008,14(15):2374-2376.
- [3] 史作清,施荣富.吸附分离树脂在医药工业中的应用[M].北京:化学工业出版社,2008:56.

- [4] 沈曾民. 新型碳材料 [M]. 北京: 化学工业出版社, 2003: 132-133.
- [5] Qiang D, Wurster D E. Specific and non-specific interactions of procaine with activated carbon surfaces [J]. *Journal of colloid and interface science*, 2011, 358 (2): 541-546.
- [6] 蒋建春. 活性炭应用理论与技术 [M]. 北京: 化学工业出版社, 2010: 56-57.
- [7] Scharman E J, Cloonan H A, Durbach-Morris L F. Home administration of charcoal: can mothers administer a therapeutic dose? [J]. *The Journal of Emergency Medicine*, 2001 21(4): 357-361.
- [8] Levy G. Gastrointestinal clearance of drugs with activated charcoal [J]. *N Engl J Med*, 1982, 307 (11): 676-678.
- [9] Lalonde R L, Deshpande R, Hamilton P P, et al. Acceleration of digoxin clearance by activated charcoal [J]. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 1985, 37 (4): 367-371.
- [10] Jürgens G, Hoegberg L G, Graudal N A. The effect of activated charcoal on drug exposure in healthy volunteers: a meta-analysis [J]. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 2009, 85 (5): 501-505.
- [11] Christophersen A B, Levin D, Hoegberg L C, et al. Activated charcoal alone or after gastric lavage: a simulated large paracetamol intoxication [J]. *Br J Clin Pharmacol* 2002 53(3): 312-317.
- [12] Lapus R M. Activated charcoal for pediatric poisonings: the universal antidote? [J]. *Current Opinion in Pediatrics*, 2007, 19 (2): 216-222.
- [13] Li isananti J. Acute Drug Poisoning: Outcome and Factors Affecting Outcome [D]. University of Oulu, 2012.
- [14] Vale J, Kvenzelok E, Barceloux G. Position statement and practice guidelines on the use of multi-dose activated charcoal in the treatment of acute poisoning [J]. *Clin Toxicol*, 1999, 37: 731-751.
- [15] Brahmi N, Kouraiichi N, Thabet H, et al. Influence of activated charcoal on the pharmacokinetics and the clinical features of carbamazepine poisoning [J]. *Am J Emerg Med*, 2006, 24 (4): 440-443.
- [16] Levine M, Brooks D E, Truitt C A, et al. Toxicology in the ICU: Part 1: general overview and approach to treatment [J]. *Chest*, 2011, 140 (3): 795-806.
- [17] Cooney D O. Activated charcoal in medical applications [M]. New York: Marcel Dekker Inc, 1995: 387-388.
- [18] Pond S M, Olson K R, Osterloh J D, et al. Randomized study of the treatment of phenobarbital overdose with repeated doses of activated charcoal [J]. *JAMA*, 1984, 251 (23): 3104-3108.
- [19] Buckley N A, Buckley N, Whyte I M, et al. Activated charcoal reduces the need for N-acetylcysteine treatment after acetaminophen (paracetamol) overdose [J]. *Clinical Toxicology*, 1999, 37 (6): 753-757.
- [20] 陈济先. 活性炭在治疗毒鼠强中毒的临床研究 [J]. *医学信息 (西安上半月)*, 2006, 19 (2): 293-294.
- [21] 段新旺, 黄亮, 赖谋锋. 活性炭和甘露醇联合应用对急性有机磷农药中毒的疗效 [J]. *中华急诊医学杂志*, 2010, 19 (10): 1082-1084.
- [22] Cooper G M, Le Couteur D G, Richardson D, et al. A randomized clinical trial of activated charcoal for the routine management of oral drug overdose [J]. *QJM*, 2005, 98 (9): 655-660.
- [23] Lynch R M, Robertson R. Activated charcoal: the untold story [J]. *Accident and emergency nursing*, 2003, 11(2): 63-67.
- [24] Remmert H P, Olling M, Slob W, et al. Comparative antidotal efficacy of activated charcoal tablets, capsules and suspension in healthy volunteers [J]. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 1990, 39 (5): 501-505.
- [25] 杨素征, 常智忠, 辛燕, 等. 四种剂型活性炭在口服毒物治疗中的临床观察 [J]. *中国综合临床*, 2009, 24(8): 742-744.
- [26] Green R, Grierson R, Sitar D S, et al. How long after drug ingestion is activated charcoal still effective? [J]. *Clinical Toxicology*, 2001, 39 (6): 601-605.
- [27] 黄欢, 吕利雄, 朱长清. 胃肠去污技术在急性中毒治疗中的价值 [J]. *中华劳动卫生职业病杂志*, 2010, 28 (5): 399-400.
- [28] Smith R P, Gosselin R E, Henderson J A, et al. Comparison of the adsorptive properties of activated charcoal and Alaskan montmorillonite for some common poisons [J]. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 1967, 10 (1): 95-104.
- [29] Dios-Cancela G, Alfonso-Méndez L, Huertas F J, et al. Adsorption mechanism and structure of the montmorillonite complexes with $(\text{CH}_3)_2 \times \text{O}$ ($\text{X} = \text{C}$, and S), $(\text{CH}_3\text{O})_3\text{PO}$, and $\text{CH}_3\text{-CN}$ molecules [J]. *Journal of Colloid and Interface Science*, 2000, 222 (1): 125-136.
- [30] Smith R P, Gosselin R E, Henderson J A, et al. Comparison of the adsorptive properties of activated charcoal and Alaskan montmorillonite for some common poisons [J]. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 1967, 10 (1): 95-104.
- [31] Clark D G. Inhibition of the absorption of paraquat from the gastrointestinal tract by adsorbents [J]. *British Journal of Industrial Medicine*, 1971, 28 (2): 186-188.
- [32] 陈翠珍, 陈爱, 刘小平, 等. 蒙脱石散剂治疗急性有机磷农药中毒的疗效观察 [J]. *现代医院*, 2006, 5 (10): 44-45.
- [33] 石楚才, 程望林, 王红艳, 等. 序贯使用去甲肾上腺素和蒙脱石在抢救有机磷农药中毒中的作用 [J]. *临床和实验医学杂志*, 2009, 8 (2): 81, 84.
- [34] 赵素琴, 马增香, 靳自学, 等. 早期灌服漂白土救治百草枯中毒临床观察 [J]. *中国误诊学杂志*, 2006, 6 (19): 3733-3734.
- [35] 王慧青, 刘萍. 思密达治疗酒精中毒上消化道出血的观察 [J]. *职业与健康*, 2002, 18 (1): 120-121.
- [36] 陈江, 王伯良, 陆将, 等. 思密达在抢救口服有机磷农药中毒中的治疗作用 [J]. *中国急救医学*, 2004, 24 (10): 732-733.
- [37] Onyekweli A O, Usifoh C O, Okunrobo L O, et al. Adsorptive property of kaolin in some drug formulations [J]. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 2005, 2 (1): 155-159.
- [38] Ofoefule S I, Okonta M. Adsorption studies of ciprofloxacin: evaluation of magnesium trisilicate, kaolin and starch as alternatives for the management of ciprofloxacin poisoning [J]. *Bollettino Chimico Farmaceutico*, 1999, 138 (6): 239.
- [39] 胡蓬勃, 崔守永, 姜海明, 等. 白陶土辅助治疗急性百草枯中毒疗效观察 [J]. *济宁医学院学报*, 2007, 29 (4): 34.
- [40] 陈希妍, 胡莹莹, 石金河. 泥浆水、白陶土救治急性百草枯

[41] Kassner J T, Maher T J, Hull K M, et al. Cholestyramine as an adsorbent in acute lindane poisoning: a murine model [J]. *Annals of Emergency Medicine*, 1993, 22 (9): 1392-1397.

[42] Shannon M. Ingestion of toxic substances by children [J]. *New England Journal of Medicine*, 2000, 342 (3): 186-191.

[43] 王明良, 孙承业. 活性炭对胃肠道毒物吸附效能的研究现状 [J]. *国外医学·卫生学分册*, 2008, 35 (3): 139-142.

职业有害因素所致的表观遗传改变

徐晓文, 夏昭林

(复旦大学公共卫生学院劳动卫生教研室/公共卫生安全教育部重点实验室, 上海 200032)

摘要: 职业有害因素过度接触常严重威胁作业工人的健康, 可引起全身多系统的损害。遗传学机制等已被证实是职业有害因素引发疾病的重要机制, 表观遗传效应是其致病的重要途径。本文将就常见职业有害因素所致表观遗传改变进行综述, 探讨表观遗传改变在环境疾病发生发展中的作用, 以期提供有效的预防和控制措施。

关键词: 职业暴露; 表观遗传改变

中图分类号: R992 文献标识码: A 文章编号: 1002-221X(2014)01-0036-04 DOI: 10.13631/j.cnki.zggyx.2014.01.014

Research progress in epigenetics alterations by occupational hazards

XV Xiao-wen, XIA Zhao-lin

(Department of Occupational Health and Toxicology, School of Public Health, Fudan University; Key Laboratory of Public Health and Safety of Ministry of Education of China, Shanghai 200032, China)

Abstract: Long-term exposure to occupational hazards may severely threaten the health of workers, leading to multi-systemic damages. Genetics mechanism has been proved to be an important mechanism of the damage caused by occupational hazards, epigenetic alterations are the principal pathway of pathogenesis as well. This article will give a brief introduction of the epigenetic changes caused by occupational hazards, discuss the role of epigenetic alterations in the development of environmental diseases, thereby provide some effective prevention and control measures.

Key words: occupational exposure; epigenetic alterations

人类基因组计划的完成诠释了人类基因的所有 DNA 序列, 推进了人类对生命与疾病发生的深入探讨。但研究表明, 遗传因素并不足以完全阐释生物体表型形成及疾病发生发展过程。遗传信息如何通过基因的选择性表达, 保证生命活动的正常进行和对环境变化的有序应答, 是人类后基因组时代要阐明的问题, 表观遗传学的兴起为其提供了新的思路。

表观遗传变异是指在基因的 DNA 序列没有发生改变的情况下, 基因功能发生了可遗传的变化, 并最终导致表型的变化。表观遗传学旨在探讨这一变异的现象和本质。

1 表观遗传对基因表达的调控及机制

表观遗传学主要通过 DNA 甲基化、组蛋白修饰、非编码 RNA 调控 3 个层面调控基因表达。3 种机制各自的贡献取决于特定基因及其环境, 如物种、细胞类型、机体的发育阶段和年龄, 而且每个因素可能受到其他因素的影响。

1.1 DNA 甲基化

DNA 甲基化是迄今为止研究最为广泛和明确的表观遗传机制, 由 DNA 甲基转移酶催化 S-腺苷甲硫氨酸作为甲基供体, 将胞嘧啶转变为 5-甲基胞嘧啶。它主要发生在富含双核苷酸 CpG 岛的区域。正常情况下 CpG 岛是以非甲基化形式

(活跃形式) 存在的, DNA 甲基化可导致基因表达沉默。在细胞分化的过程中, 基因的甲基化状态将遗传给后代细胞。

1.2 组蛋白修饰

组蛋白是核小体重要的组成部分, 在染色体的多级折叠过程中, DNA 需要同组蛋白 (H1、H2A、H2B、H3 和 H4) 结合在一起。组蛋白也并不是通常认为的静态结构, 核心组蛋白的 N-端尾部暴露在核小体的表面并可发生共价修饰, 从而对基因表达发挥调控作用。组蛋白可以经共价修饰而发生乙酰化、甲基化、泛素化、磷酸化、糖基化和羧基化, 由此构成多种多样的组蛋白密码。这些组蛋白密码可被一系列特定的蛋白质所识别, 并将其翻译成一种特定的染色质状态以实现特定基因的调节。

1.3 非编码 RNA 调控

功能性非编码 RNA 在基因表达中发挥重要的作用, 按照它们的大小可分为长链非编码 RNA 和短链非编码 RNA。

1.3.1 长链非编码 RNA 长链非编码 RNA 在基因簇以至于整个染色体水平发挥顺式调节作用, 其在基因组中建立单等位基因表达模式, 在核糖核蛋白复合物中充当催化中心, 对染色质结构的改变发挥着重要的作用。

1.3.2 短链非编码 RNA 短链 RNA (又称小 RNA) 在基因组水平对基因表达进行调控, 其可介导 mRNA 的降解, 诱导染色质结构的改变, 还对外源的核酸序列有降解作用以保护本身的基因组。常见的短链 RNA 为小干扰 RNA (siRNA) 和

收稿日期: 2013-06-25; 修回日期: 2013-09-12

作者简介: 徐晓文 (1988-), 女, 硕士研究生, 研究方向: 职业卫生与环境卫生学。

通讯作者: 夏昭林, 教授, E-mail: zlxia@shmu.edu.cn.