

Nrf2 信号通路在锰致雄性小鼠生殖毒性中的作用

史鹏程, 吴凤迪, 杨欣欣, 杨海波, 徐斌, 刘巍, 邓宇

(中国医科大学公共卫生学院环境卫生学教研室, 辽宁 沈阳 110122)

摘要: **目的** 研究锰对雄性小鼠睾丸 Nrf2 信号通路的影响, 探索锰致雄性生殖障碍的机制。**方法** 将 48 只雄性昆明小鼠随机分为对照组、高锰组、高锰+叔丁基对苯二酚 (tBHQ) 干预组和高锰+异烟肼 (INH) 干预组。对照组、高锰组皮下注射生理盐水, tBHQ 干预组皮下注射 50 mg/kg tBHQ, INH 干预组皮下注射 100 mg/kg INH。2 h 后对照组腹腔注射生理盐水, 其余三组腹腔注射 50 mg/kg $MnCl_2$ 。注射容量均 5 ml/kg, 持续 4 周。HE 染色观察小鼠睾丸组织形态改变; Western blotting 测定睾丸组织内 Nrf2、SOD2 及 GPx-1 的蛋白表达水平。**结果** 与对照组比较, 高锰组小鼠睾丸组织形态出现损伤; 与高锰组比较, tBHQ 干预组小鼠睾丸组织形态损伤出现恢复; INH 干预组损伤加剧。与对照组比较, 高锰组睾丸组织内 Nrf2、SOD2 及 GPx-1 的蛋白水平分别下降 49.14%、49.42%、39.06%; 与高锰组比较, tBHQ 干预使上述指标恢复, Nrf2、SOD2 及 GPx-1 分别升高 35.77%、31.77%、41.52%; INH 干预使之加剧, Nrf2、SOD2 及 GPx-1 分别下降 32.71%、14.65%、40.31%。**结论** 锰暴露可通过干扰 Nrf2 信号通路, 造成睾丸组织病理损伤, 产生生殖毒性。

关键词: 锰; 叔丁基对苯二酚 (tBHQ); 异烟肼 (INH); 核转录因子 NF-E2 相关因子; 生殖毒性

中图分类号: R99; O614.711 文献标识码: A 文章编号: 1002-221X(2018)03-0163-06 DOI: 10.13631/j.cnki.zggyyx.2018.03.001

Effect of Nrf2 signaling pathway on manganese-induced reproductive toxicity in male mice

SHI Peng-cheng, WU Feng-di, YANG Xin-xin, YANG Hai-bo, XU Bin, LIU Wei, DENG Yu

(Department of Environmental Health, School of Public Health, China Medical University, Shenyang 110122, China)

Abstract: Objective To study the effect of manganese on Nrf2 signaling pathway in male mice testis, thereby explore the mechanism of manganese-induced male reproductive disorder. **Methods** Forty-eight male Kunming mice were randomly divided into control group, high Mn group, Mn plus tert-butylhydroquinone (tBHQ) group and Mn plus isoniazid (INH) group. Control group, high Mn group received subcutaneous injection of physiological saline, tBHQ group received subcutaneous injection of tBHQ (50 mg/kg) and INH group received subcutaneous injection of INH (100 mg/kg); two hours later, the controls were injected with normal saline intraperitoneally, the rest groups were intraperitoneally injected with 50 mg/kg of $MnCl_2$ q. o. d, all the injection volume were 5 ml/kg, the Mn administration lasted for four weeks. Then, take the samples of testis and epididymis, HE staining was used to observe the morphological changes of mice testis, and Western blotting technique was used to detect the protein expression levels of Nrf2, SOD2 and GPx-1 in the testicular tissue. **Results** The results shows that compared with control group, there was some morphological damage in the epididymis of Mn-exposed mice; and compared with high Mn group, the morphological damage of testis had some recovered in tBHQ treated mice, but the injury even showed some deterioration in INH treated mice. Additionally, compared with the controls, the protein levels of Nrf2, SOD2 and GPx-1 in the testis of the Mn exposed mice had decreased by 49.14%, 49.42% and 39.06%, respectively; while compared with high Mn group, the indices mentioned above in tBHQ treated mice were increased by 35.77%, 31.77% and 41.52%, respectively, but these indices were all decreased by 32.71%, 14.65% and 40.31%, respectively in INH treated mice. **Conclusion** The results suggested that manganese exposure could induce pathological damage of testis by interfering with Nrf2 signaling pathway, thereby resulting in the reproductive toxicity.

Key words: manganese; tert-butylhydroquinone (tBHQ); isoniazid (INH); nuclear transcription factor NF-E2 related factor; reproductive toxicity

体内摄入过量的锰 (manganese, Mn) 会发生锰中毒, 导致精液质量降低, 生殖能力衰减或丧失, 生

殖细胞损伤等。研究表明, 锰可通过血睾屏障蓄积在睾丸中, 损伤雄性生殖系统^[1]。氯化锰 ($MnCl_2$) 可导致雄性小鼠睾丸组织产生脂质过氧化反应, 并且影响精子的运动能力^[2]。

Nrf2-keap1-ARE 是抗氧化应答机制中最重要的一条信号通路。生理状态下, 核转录因子 NF-E2 相关

收稿日期: 2018-01-26; 修回日期: 2018-05-02

基金项目: 国家自然科学基金项目 (编号: 81302406)

作者简介: 史鹏程 (1990—), 女, 助理统计师。

通信作者: 邓宇, 副教授, 博士生导师, 主要从事环境污染物质健康危害研究, E-mail: dengyu.cmu@163.com。

因子 (nuclear factor erythroid 2-related factor, Nrf2) 和胞浆蛋白 (kelch-like ECH-associated protein, Keap1) 结合, 并处于非活性状态, 当受到氧化剂及亲电试剂作用时, Nrf2 与 Keap1 解离活化, 活化的 Nrf2 在多种蛋白激酶的磷酸化作用下转移入核, 与核内 Maf 蛋白结合为异二聚体后识别并与抗氧化反应元件 (antioxidant response element, ARE) 相结合, 启动下游抗氧化基因与一系列解毒酶的转录, 发挥抗氧化作用^[3,4]。叔丁基对苯二酚 (tert-butylhydroquinone, tBHQ) 是公认的强抗氧化剂, 可通过降低细胞活性氧簇 (reactive oxygen species, ROS) 水平来抑制细胞凋亡^[5]。异烟肼 (isoniazid, INH) 通过抑制 Nrf2-ARE 信号通路来抑制细胞的抗氧化反应而导致各种并发症。tBHQ 和 INH 在 Nrf2-keap1-ARE 通路中对氧化应激产生较强的激活和抑制作用。本实验采用 tBHQ 和 INH 从激活和抑制两个方面调控 Nrf2, 并检测 Nrf2、超氧化物歧化酶 2 (superoxide dismutase 2, SOD2)、谷胱甘肽过氧化物酶 1 (glutathione peroxidase 1, GPx-1) 指标在不同条件下的变化, 深入研究 Nrf2-keap1-ARE 信号通路在锰致生殖毒性中的作用, 为锰中毒生殖损伤的防治提供有效实验依据。

1 材料与方法

1.1 主要试剂与仪器

MnCl₂、INH、tBHQ (美国 Sigma 公司), 兔抗 Nrf2 多克隆抗体、小鼠抗 β -actin 多克隆抗体 (美国 SentaCruz 公司), 鼠抗 SOD2 多克隆抗体、兔抗 GPx-1 多克隆抗体 (英国 Abcam 公司)。SDS-PAGE 蛋白上样缓冲液 (碧云天生物技术研究), 1512 切片机 (德国 Leitz 公司), WFJ7200 型可见分光光度计 (上海尤尼柯仪器有限公司), DL-5 低速大容量离心机 (上海安亭科学仪器厂), 高速分散匀质机 (上海标本模型厂), KS-150 超声波细胞粉碎机 (宁波科生仪器厂), 2-16K 高速离心机 (美国 Sigma 公司), 旋涡混合器 (北京金北德工贸有限公司), 电热恒温三用水箱 (北京光明医疗仪器厂), VE-186 转印电泳槽 (上海天能科技有限公司), EPS-300 电泳仪 (上海天能科技有限公司), GDS-8000 凝胶成像分析系统 (美国 UVP 公司), WD-9405B 型水平摇床 (北京市六一仪器厂)。

1.2 动物分组及染毒方式

选择雄性昆明小鼠 48 只, 由中国医科大学实验动物中心提供, 体重 (30±2) g, 合格证号: SYXK (辽) 2013—0007。动物实验室温度 18~23℃, 相对湿度 45%~55%, 在普通光照下, 动物自由摄食、饮

水, 由实验动物中心提供动物饲料。

饲养 1 周后, 按体重随机分为对照组、高锰组、高锰+tBHQ 干预组和高锰+INH 干预组。对照组、高锰组皮下注射生理盐水, tBHQ 干预组皮下注射 50 mg/kg tBHQ, INH 干预组皮下注射 100 mg/kg INH; 2 h 后对照组腹腔注射生理盐水, 其余三组腹腔注射 50 mg/kg MnCl₂, 注射容量均为 5 ml/kg, 染毒时间为 28 d, 每天染毒 1 次, 隔日干预 1 次。

1.3 小鼠体重及脏器系数测定

按标准操作规则抓取实验小鼠, 放于电子秤盘上, 使小鼠四肢均踏于盘上, 待小鼠安静后记录其体重数, 每周记录 1 次。

最后 1 次染毒 24 h 后, 采用水合氯醛将小鼠麻醉, 剪心脏放血处死, 打开腹腔, 取睾丸及附睾, 称重, 并计算其脏器系数 (脏器系数=脏器重量/体重×100%)

1.4 HE 染色

每组取 2 只小鼠水合氯醛麻醉, 剪开右心耳, 在左心室插管, 用生理盐水迅速冲洗睾丸, 再用 4% 多聚甲醛的 0.1 mol/L 磷酸盐缓冲液灌流固定, 流速 10 ml/min。灌洗后, 取出完整组织。再用 4% 多聚甲醛固定 24 h, 经梯度乙醇 (70%、80%、90%、95%、100% I, 100% II) 脱水, 二甲苯 I、II 透明。低熔点石蜡浸蜡及包埋睾丸组织, 包埋后使用 Leitz1512 型切片机做额状厚度为 5 μ m 切片。每只动物制 15 张切片, 置于 45℃ 水浴的平皿水中展片并贴片。

将制备好的石蜡切片常规脱蜡至水, 再苏木素染色 15 min, 后用自来水冲洗 2 次, 再盐酸分化 10 s, 用自来水冲洗终止反应, 再浸泡过夜, 1% 伊红染色 1 min, 后常规脱水、透明及封片。常规的 HE 染色, 使用显微镜观察睾丸组织形态变化并拍照。

1.5 Western blotting 检测睾丸内 Nrf2、SOD2 及 GPx-1 的蛋白表达水平

取 150 mg 睾丸组织置于离心管中, 加入 1.0 ml Western 细胞裂解液和 10 μ l Protease Inhibitor Cocktail, 于冰浴下匀浆, 超声波破碎细胞后, 于 4℃ 15 000 g 离心 10 min, 将上清液转移至新的离心管中。

用 BCA 蛋白定量试剂盒测定蛋白浓度后, 加入 50 μ l Loading buffer (2×), 沸水浴使蛋白变性; 用 SDS-聚丙烯酰胺凝胶电泳分离, 把蛋白转移到硝酸纤维素膜上。5% 的脱脂奶粉 (TBS-Tween) 配制中封闭, 封闭后将硝酸纤维素膜取出, TBST 5 min×3 次, 后加入一抗 (Nrf2 1:500, SOD2 1:1 000, GPx-1 1:1 000, β -actin 1:1 000, 封闭液稀释), 4℃ 孵育

过夜。取膜按上述方法洗膜后加入二抗 (1 : 5 000, 封闭液稀释), 37°C 孵育 2 h, 用 ECL 试剂法发光显色。

Image J Software 分析光密度, 计算所得目的条带光密度值和 β -actin 光密度值的比值并进行分析。

1.6 统计分析

采用 SPSS 16.0 软件进行统计分析, 多组间比较采用方差齐性检验和单因素方差分析 (One Way ANOVA)。组间两两比较, 若方差齐时, 采用 LSD 检验 (Student-Newman-Keuls 法)。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般状况

各组小鼠脾气温顺, 易于抓捕, 胆小怕惊, 喜欢暗光环境, 白天活动少, 夜间活动频繁, 毛色顺畅, 饮食饮水正常。每周测定 1 次小鼠体重, 与对照组比, 各组小鼠体重基本无变化, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。见图 1。

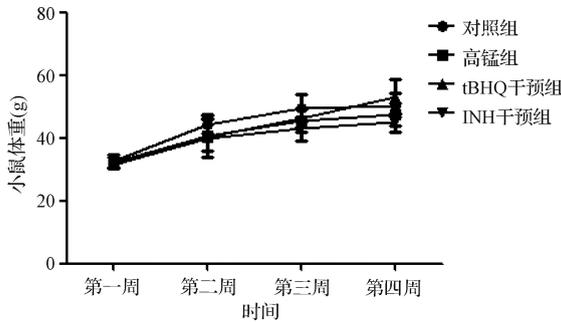


图 1 各组小鼠体重测定

2.2 睾丸和附睾脏器系数

各组小鼠睾丸和附睾脏器系数无明显差异, $P > 0.05$ 。见表 1。

表 1 睾丸和附睾脏器系数 ($\bar{x} \pm s$)

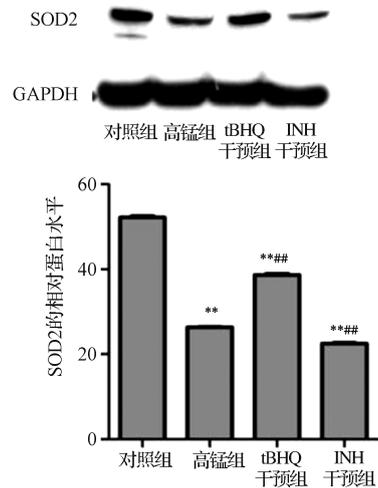
组别	n	睾丸脏器系数	附睾脏器系数
对照组	7	5.27±0.43	1.03±0.18
高锰组	7	4.56±2.17	0.98±0.25
tBHQ 干预组	6	5.55±0.84	1.37±0.34
INH 干预组	7	4.83±0.73	1.09±0.22

2.3 睾丸组织形态

空白对照组小鼠睾丸组织形态层次分明、结构清晰、形态规则完整; 高锰组小鼠睾丸组织形态紊乱、层次模糊、结构疏松、小鼠睾丸组织结构损伤程度加剧; tBHQ 干预组小鼠睾丸组织形态损伤出现恢复, 小鼠睾丸组织形态近于正常; INH 干预组小鼠睾丸组织结构损伤程度加剧明显, 小鼠睾丸结构组织排列不规则、形态无层次、结构疏松, 出现变性和坏死。见图 2 (封三)。

2.4 睾丸组织 Nrf2 蛋白水平

与对照组比较, 高锰组睾丸组织内 Nrf2 的蛋白水平下降, Nrf2 下降 49.14%, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。与高锰组比较, tBHQ 干预组 Nrf2 的蛋白水平升高, Nrf2 升高 35.77%, 指标恢复, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$); INH 干预组 Nrf2 的蛋白水平下降加剧, Nrf2 下降 32.71%, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。见图 3。



注: **, 与对照组比较 $P < 0.01$; ##, 与高锰组比较 $P < 0.01$

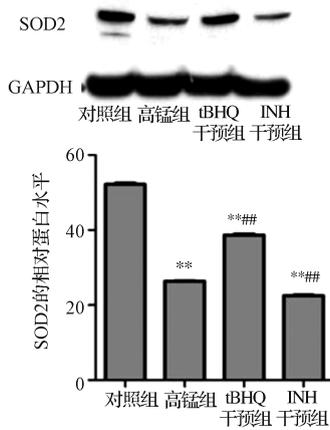
图 3 小鼠睾丸组织内 Nrf2 的蛋白表达

2.5 睾丸组织 SOD2 和 GPx-1 的表达

与对照组比较, 高锰组睾丸组织内 SOD2 和 GPx-1 的蛋白水平均下降, SOD2 下降 49.42%、GPx-1 下降 39.06%, 差异均有统计学意义 ($P < 0.01$)。与高锰组比较, tBHQ 干预组 SOD2 和 GPx-1 的蛋白水平升高, SOD2 升高 31.77%、GPx-1 升高 41.52%, 差异均有统计学意义 ($P < 0.01$); INH 干预组 SOD2 和 GPx-1 的蛋白水平下降加剧, SOD2 下降 14.65%、GPx-1 下降 40.31%, 差异均有统计学意义 ($P < 0.01$)。见图 4、5。

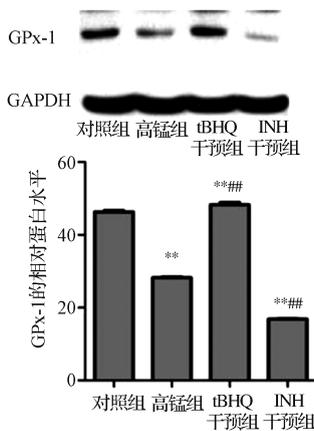
3 讨论

动物实验表明锰具有生殖毒性, 对雄性生殖功能的影响很大。宣登峰等^[6]的实验表明, 给予昆明小鼠染锰后, 小鼠精子的活动度、睾丸系数、精子总数随染毒剂量的增加而降低, 精子畸形率随染毒剂量的增加而升高, 所以 $MnCl_2$ 通过血睾屏障, 抑制、干扰精子的生长及发育, 在一定程度上反映了 $MnCl_2$ 具有损伤生殖细胞的作用。郭海等^[7]对大鼠实验的相关分析也表明, 在染锰时间相同的情况下, 高剂量组与低剂量组相比较, 精子数目和精子的活动度明显下降, 精子畸形率明显升高, 染锰 15 mg/kg 4 周即可



注: **, 与对照组比较, $P < 0.01$; ##, 与高锰组比较, $P < 0.01$

图4 小鼠睾丸组织内 SOD2 蛋白表达



注: **, 与对照组比较 $P < 0.01$; ##, 与高锰组比较 $P < 0.01$

图5 小鼠睾丸 GPx-1 蛋白表达

对雄性大鼠的生精功能产生抑制效果,使精子发育异常,损伤精子活性,说明锰对生精细胞功能有一定影响。tBHQ 具有较高的抗氧化性,有助于细胞免受损伤,其作用机制可能来源于 tBHQ 已被证实为 Nrf2 的诱导剂, tBHQ 对 Nrf2 活化及血红素加氧酶 1 诱导的氧化应激具有保护作用^[8]。有报道显示^[9], tBHQ 保护细胞对抗氧化攻击和急性毒性可能由于诱导上调 Nrf2,从而增加细胞保护蛋白的表达,如谷胱甘肽 S-转移酶、氧化还原酶 1 及血红素加氧酶 1 等。Nrf2 是细胞抗氧化损伤关键的转录因子。有实验将 INH 用于小鼠体内,采用 QPCR 检测小鼠脏器内 Nrf2 及下游基因的表达,获取 INH 在小鼠脏器中对 ARE 活性是否具有抑制作用,从而得出 INH 对小鼠脏器内 Nrf2-ARE 信号通路具有抑制作用的结论^[10]。

本实验采用 HE 染色和 Western blotting 测定小鼠睾丸组织内 Nrf2、SOD2 及 GPx-1 三个显著指标,结果表明锰对 Nrf2 信号通路具有抑制作用,与对照组比较,高锰组小鼠睾丸组织形态损伤,通过锰暴露促

使 Nrf2、SOD2 及 GPx-1 的蛋白水平下降。本实验利用 tBHQ 干预染锰小鼠,采用相关技术测定小鼠睾丸中 Nrf2 及其下游 SOD2 和 GPx-1 的蛋白水平,探讨 tBHQ 对小鼠睾丸细胞内 Nrf2 是否具有激活保护作用。根据实验结果分析, tBHQ 组 Nrf2 的蛋白水平高于高锰组和 INH 组,但低于对照组; tBHQ 组 SOD2 的蛋白水平趋势与 Nrf2 相同; GPx-1 的蛋白水平高于空白对照组、高锰组和 INH 组。由此得知 tBHQ 激活了 Nrf2 及下游基因的表达,从而得出 tBHQ 可激活 Nrf2 信号通路。同样利用 INH 干预染锰小鼠,采用以上检测方法,得知 INH 对小鼠睾丸细胞内 Nrf2 具有抑制作用, INH 组 Nrf2 的蛋白水平低于对照组、高锰组和 tBHQ 组; INH 组的 SOD2 和 GPx-1 蛋白水平趋势与 Nrf2 相同,分析得知 INH 在锰暴露情况下可抑制 Nrf2 降低下游基因的表达,从而得出 INH 可抑制 Nrf2 信号通路。此实验通过使用 tBHQ 和 INH 从正反两个方面证实,锰暴露可通过抑制 Nrf2 对 SOD2 和 GPx-1 转录调节破坏睾丸的抗氧化功能。目前国内研究显示, tBHQ 通过促进 Nrf2 蛋白入核进而激活 Nrf2-ARE 信号通路,启动下游基因的表达发挥抗氧化作用^[11], INH 可抑制小鼠细胞系 Nrf2-ARE 信号通路^[10]。

本实验表明 tBHQ 和 INH 在小鼠睾丸组织中对 Nrf2-ARE 信号通路起到了激活和抑制的作用,为后续 tBHQ 和 INH 作为 Nrf2-ARE 的激活剂和抑制剂提供了有力依据,锰暴露可通过干扰 Nrf2 信号通路,造成睾丸组织损伤,从而产生生殖毒性,对于预防锰的生殖毒性具有重要意义。

参考文献:

- [1] Romaniuk AM, Moskalenko I, Sauliak SV, et al. Vascular-parenchymal ratio of testes under correction of exposure to combinations of heavy metals salts [J]. *Lik Sprava*, 2013 (4): 122-127.
- [2] 邓晓辉. 氯化锰对小鼠中枢神经、生殖系统的毒性研究 [D]. 兰州大学, 2008.
- [3] Li L, Yang N, Nin L, et al. Chinese herbal medicine formula Tao Hong Si Wu decoction protects against cerebral ischemiareperfusion injury PI3K/Akt and the Nrf2 signaling pathway [J]. *Journal of Natural Medicines*, 2015, 69 (1): 76-85.
- [4] Chapple SJ, Puszyk WM, Mann GE. Keap1-Nrf2 regulated redox signaling in utero; priming of disease susceptibility in offspring [J]. *Free Radic Biol Med*, 2015 (88): 212-220.
- [5] Khodagholi F, Tusi SK. Stabilization of Nrf2 by tBHQ prevents LPS-induced apoptosis in differentiated PC12 cells [J]. *Mol Cell Biochem*, 2011, 354 (1-2): 97-112.
- [6] 宣登峰, 易建华, 画伟. 锰对小鼠精子的损害作用 [J]. *工业卫生与职业病*, 2002, 28 (1): 17-19.
- [7] 郭海, 才秀莲, 王国秀. 锰对大鼠生精功能的影响及机理研究

- [J]. 河南职工医学院学报, 2013, 25 (2): 117-120.
- [8] Li HY, Zhong YF, Wu SY, *et al.* NR-E2 related factor 2 activation and heme oxygenase-1 induction by tert-butylhydroquinone protect against deltarinetin-mediated oxidative stress in PC12 cells [J]. *Chemical Research in Toxicology*, 2007, 20 (9): 1242-1251.
- [9] Keurn YS, Han YH, Liew C, *et al.* Induction of heme oxygenase-1 (HO-1) and NAD [P] H: qinone oxidoreductase 1 (NQO1) by a phenolic antioxidant, butylated hydroxyanisole (BHA) and its metabo-

- lite, tert-butylhydroquinone (tBHQ) in primary-cultured human and rat hepatocytes [J]. *Pgarmaceutical Research*, 2006 (23): 2586-2594.
- [10] 刘现闯. 异烟肼在小鼠不同脏器中 Nrf2-ARE 信号通路抑制作用的实验研究 [D]. 中国医科大学, 2016.
- [11] Shen G, Jeong WS, Hu R, *et al.* Regulation of Nrf2, NF-kappaB and AP-1 signaling pathways by chemopreventive agents [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2005, 7 (7): 1648-1663.

拆除废旧设备引起群体性铅中毒事故分析

赵雪梅, 马少元, 李秀萍, 单颖

(青海省第四人民医院职业病科, 青海 西宁 810000)

关键词: 铅中毒; 群体

中图分类号: R135.11 文献标识码: C

文章编号: 1002-221X(2018)03-0167-01

DOI:10.13631/j.cnki.zggyyx.2018.03.002

2018年1月某铅厂对废旧厂房设备进行拆除。作业10余天后,工人相继出现头痛、头晕、腹痛、便秘等症状;工作30天后,部分工人出现腹绞痛、肠梗阻症状,查血铅均不同程度升高。现将事故调查报告如下。

1 现场卫生学调查

该厂生产采用进口卡尔多炉,原料主要是含硫化铅(PbS)的铅矿石,经配料、烧结、破碎,加焦炭等入熔炼炉,每次装炉80 t,副产品净化为硫酸。主要工艺过程:喷矿(含PbS)→还原→除渣(产生大量铅烟和二氧化硫)→出铅→铸铅锭。原料车间运输带采用门窗自然通风,熔炼炉出铅口、冷凝带、除渣口、配料车间和干燥下料口均为敞开式,车间顶部虽有流式通风机,但未予启用,导致铅烟、铅尘随自然风飘散。该厂建于2006年,生产1年后因发生群体性铅中毒而停产12年,当时现场检测14个点19份样本,铅超标率达62.5%,最高超标3.04倍^[1]。

生产停运后曾对堆积的原料、成品和废料向厂外转运,但对熔炼炉及其生产线运输带、管道等未做清理,厂房一直关闭。本次主要拆除卡尔多熔炼炉及其原料运输带、管道、出铅带等附属设施,现场作业36人,每天工作9 h。现场扬尘较大,主要接触未清理的铅尘;熔炼炉和管道内壁残留大量铅尘和铅矿废渣,高温切割时散发大量铅烟尘。切割人员仅使用电焊工面罩,其他人员佩戴一般防尘口罩,穿一般工作服,运输和吊装司机无任何防护措施;整个拆迁现场无环境保护措施,也未做现场危害因素浓度检测。

2 临床资料

36名作业人员中来本院门诊检查29人,均为男性,年龄31~55(43.3±7.2)岁,接触铅作业时间10~36 d(平均21 d);其余7人工作15 d后出现症状,以为是高原反应,返乡

后未来我院检查。

门诊检查29例均有不同程度头痛、头晕、腹痛、便秘等症状,其中3例顽固性便秘、3例腹绞痛伴便秘5~7 d;1例出现癫痫样抽搐2次,每次持续数秒,即自行好转。

腹部X线片示肠管积气扩张7例(其中5例有1~3处液气平面);肝功转氨酶伴胆红素升高2例(1例ALT 128 U/L、AST 788 U/L,1例ALT 78 U/L、AST 745 U/L),均排除肝炎等损伤肝功能疾病,经治疗ALT、AST、胆红素基本恢复正常;单纯ALT升高1例(81 U/L)治疗后正常;白细胞轻度减少2例($3.9 \times 10^9/L$ 和 $3.8 \times 10^9/L$,其中1例血钾3.4 mmol/L),治疗后均正常。29例门诊检测血铅值128.3~1 523.4 $\mu g/L$,血铅>400 $\mu g/L$ 者达22例。

29例中有15例收入我院进行驱铅治疗,依地酸钙钠1 g+5%葡萄糖注射液250 ml静脉滴注,连用3 d,停药4 d为一个疗程;停用依地酸钙钠期间应用多种微量元素+5%葡萄糖注射液250 ml静脉滴注,并全程使用还原型谷胱甘肽2.0 g。1例于1疗程后血铅值降至276.6 $\mu g/L$,14例治疗2个疗程后治愈出院。

3 讨论

本次中毒是同一企业在不同时间、不同工作状态下发生的第二起群体性中毒事故。患者作业时间短(10~40 d)、症状重(3例发生肠梗阻、1例出现铅性脑病)。

人们对设备拆除等非直接生产作业中铅危害的防护意识较淡薄。作业工人仅仅佩戴防止一般“灰尘”的3M口罩;管理方未给拆迁队任何有关铅危害的提示,也未签订相关安全协议,导致拆迁时厂房铅尘弥漫,高温切割管道时,残存的含铅矿渣形成大量铅烟,成为铅中毒的主要原因。作业工人不了解铅的职业危害,出现症状后误认为是高原反应,自服红景天等药物治疗后症状未见缓解。症状较重的3例患者到当地县医院就诊后转至省级某三甲医院,始终无法明确腹绞痛、肠梗阻的原因,直至来我科就诊方被确诊。

此次中毒事件提示,拆除废旧有毒有害生产设备,同样需要重视相关职业危害的防护。有关管理部门要提前告知指导拆迁和防护,并签订安全责任合同;对拆迁工人要进行相关职业危害防护知识教育,为作业人员提供可靠、有效的防护用品,及时淋浴、更衣,以避免污染扩散。

参考文献:

- [1] 王文明,赵雪梅,付玉萍,等.一起慢性铅中毒事故调查[J].*中国工业医学杂志*,2008,21(2):134-135.

收稿日期:2018-02-14;修回日期:2018-03-30

作者简介:赵雪梅(1980—),女,副主任医师,主要从事职业病临床工作。

Nrf2信号通路在锰致雄性小鼠生殖毒性中的作用 (正文见163~167页)

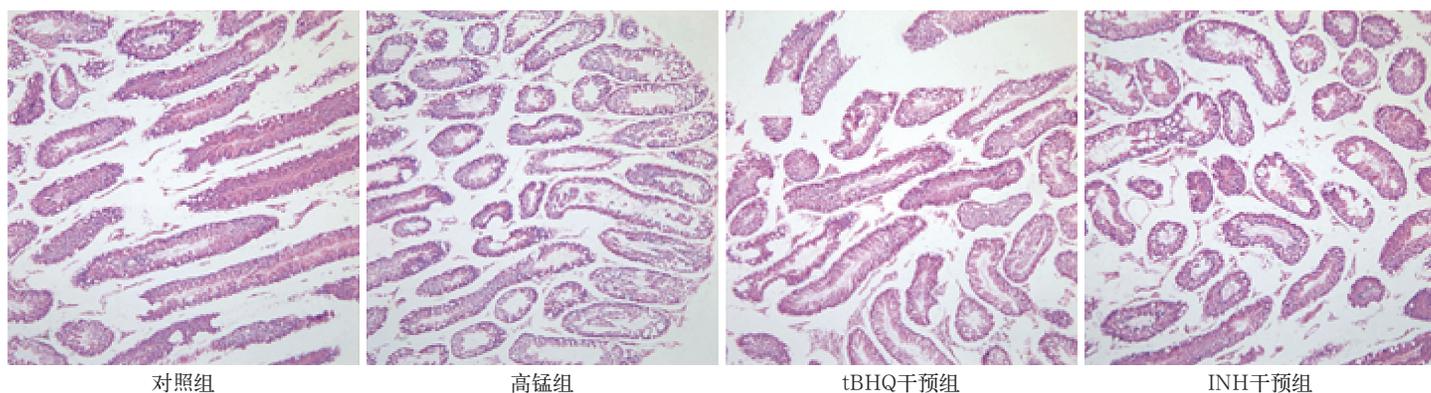
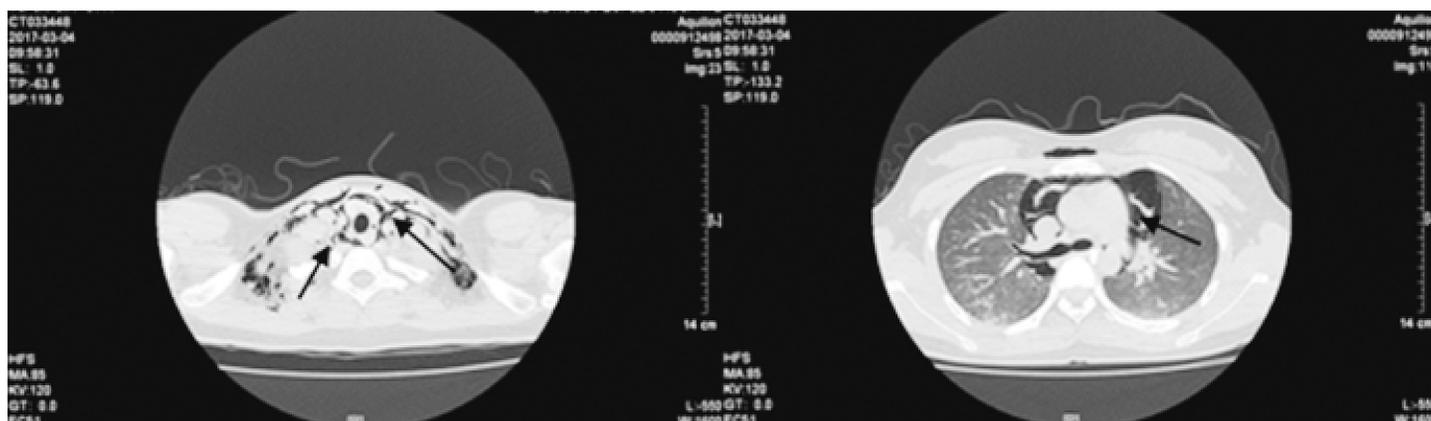
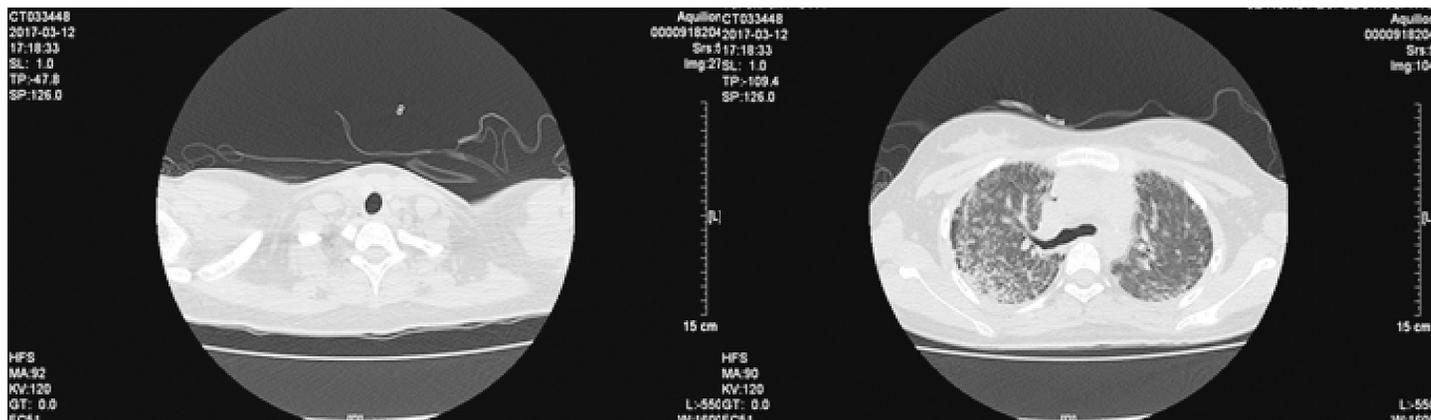


图2 各组小鼠睾丸组织形态的变化

急性百草枯中毒致纵隔、皮下气肿29例临床分析 (正文见189~190页)



第7天: 双侧颈部、锁骨上窝、胸骨前皮下及纵隔内见大量气体影。两肺野透亮度稍减低, 双肺上叶尖后段、下叶背段、内后基底段见大片斑片、絮状模糊影



第13天: 两肺间质纹理增多、增厚, 呈弥漫性网格状、蜂窝状影, 纵隔、皮下气肿较第7天基本吸收

图1 患者不同时间纵隔、皮下气肿胸部CT影像

放射人员外周血淋巴细胞畸变试验技术改进 (正文见228~230页)

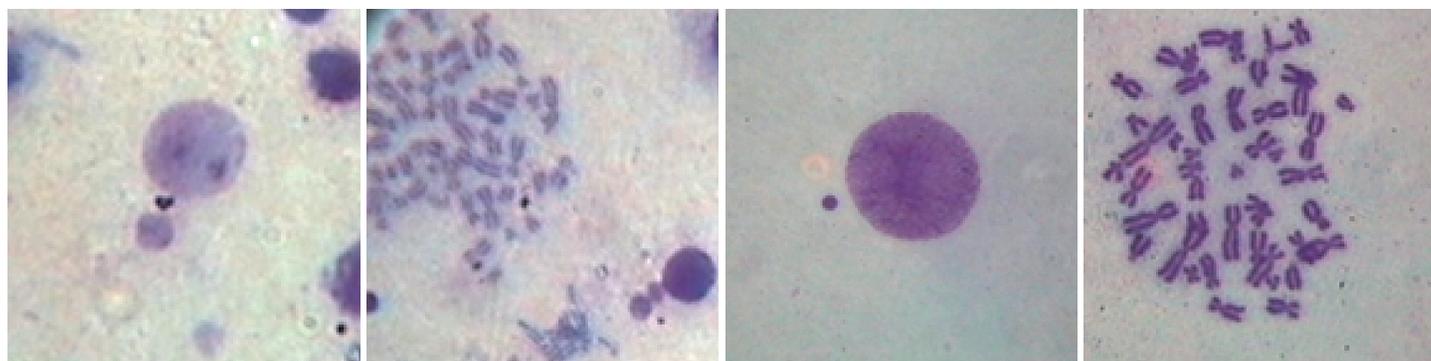


图1 两种方法制片结果比较 (×1000)