

· 研究原著 ·

文章编号 1000-2790(2006)24-2262-03

## 铅中毒大鼠几种血清酶活性逆向变化的初步探讨

李胜联<sup>1</sup>, 周英琼<sup>2</sup>, 石清峰<sup>3</sup>, 罗云<sup>3</sup>, 杨峻<sup>3</sup>, 欧超燕<sup>1</sup>, 黄玉梅<sup>4</sup>, 陈翔<sup>4</sup>, 应翔<sup>4</sup>(桂林医学院: <sup>1</sup> 预防医学教研室, <sup>2</sup> 病理解剖学教研室, <sup>3</sup> 附属医院检验科, <sup>4</sup> 2002 级临床医学专业, 广西桂林 541004)

### Primary study on reverse changes of enzyme activities in serum of lead-poisoned rat

LI Sheng-Lian<sup>1</sup>, ZHOU Ying-Qiong<sup>2</sup>, SHI Qing-Feng<sup>3</sup>, LUO Yun<sup>3</sup>, YANG Jun<sup>3</sup>, OU Chao-Yan<sup>1</sup>, HUANG Yu-Mei<sup>4</sup>, CHEN Xiang<sup>4</sup>, YING Xiang<sup>4</sup><sup>1</sup>Department of Preventive Medicine, <sup>2</sup>Department of Pathology, <sup>3</sup>Department of Clinical Laboratory, Affiliated Hospital, <sup>4</sup>Grade 2002, Department of Clinical Medicine, Guilin Medical College, Guilin 541004, China

**【Abstract】**AIM: To understand the mechanism underlying the reverse changes of enzyme activity in serum of rat poisoned by lead. **METHODS:** Female Wistar rats were randomly divided into 4 groups: control group treated with distilled water; lead groups treated with 10, 30 and 60 mg/kg PbAc<sub>2</sub>, respectively, ip, once every 2 d, for 7 times. Subsequently, all animals were sacrificed for measuring the activity of ALT, AST, ALP, LDH and  $\gamma$ -GT in serum. The serum of rats treated with different concentration of PbAc<sub>2</sub> (0, 30 and 300  $\mu$ mol/L) was incubated in 37°C. Three hours later, the activities of ALT, AST, LDH, ALP and  $\gamma$ -GT in the serum were assayed. **RESULTS:** *In vivo*, compared with the control group, the activities of AST,  $\gamma$ -GT in serum were significantly higher and the activity of ALP, LDH in serum were significantly lower ( $P < 0.05$ ), and the activities of ALT in serum were significantly lower in 10 mg/kg Pb group ( $P < 0.05$ ). In the histopathological examination, no changes in liver were found. Compared with that of the control group, *in vitro*, the activity of ALT in serum was significantly lower ( $P < 0.05$ ) and the activities of LDH, ALP, AST and  $\gamma$ -GT in serum showed no significant inhibition. **CONCLUSION:** The mechanism of the reverse changes of enzyme activity in serum is due to the different degrees of activity inhibition by lead.

**【Keywords】**lead; sero-enzyme, reversed changes

**【摘要】**目的: 实验研究铅中毒以阐明血清酶活性逆向变化

收稿日期 2005-12-15; 接受日期 2006-04-18

基金项目 广西卫生厅青年科学基金(青99)

通讯作者 李胜联. 副教授. Tel: (0773) 5895803 Email: lishenglian@glmc.edu.cn

的机制。方法: Wistar 雌性大鼠随机分为 4 组, 对照组, 对照组 10, 30 和 60 mg/kg 组。醋酸铅腹腔注射, 隔天染毒 1 次, 7 次后处死动物, 取血分离血清, 测血清酶活性。另分别向大鼠血清中加入醋酸铅使其终浓度为 0, 30 及 300  $\mu$ mol/L, 37°C 孵育 3 h, 测定血清酶活性。结果: 体内实验表明, 随染铅剂量的增加, 血清 ALP 与 LDH 活性变化呈下降趋势 ( $P < 0.05$ ); 而  $\gamma$ -GT 及 AST 活性变化呈上升趋势 (与对照组比较,  $P < 0.05$ ); ALT 活性变化先下降 (与对照组比较,  $P < 0.05$ ), 而后随铅剂量的增加而呈上升趋势。体外实验表明, 铅对 ALT 活性抑制较明显 (与对照组比较,  $P < 0.05$ ), 而对 LDH, ALP, AST 及  $\gamma$ -GT 活性未见有抑制作用。结论: 铅中毒所引起的部分血清酶活性逆向变化的机制是由于其活性受到铅等因素不同程度的抑制所致。

**【关键词】**铅; 血清酶; 逆向变化

**【中图分类号】**R595 **【文献标识码】**A

### 0 引言

当肝损害发生时, 肝细胞中的血清谷丙转氨酶 (ALT), 谷草转氨酶 (AST), 乳酸脱氢酶 (LDH),  $\gamma$ -谷氨酰转肽酶 ( $\gamma$ -GT) 等释放到血液中, 其活力升高, 这称为血清酶活性顺向变化。长期以来在该理论的指导下, 血清酶活力的检测成为了诊断肝损害的重要指标。然而, 有时也发现肝受损时血清酶的活性并非均升高, 有时甚至会发生降低的现象, 或无肝损害时, 出现血清酶活性持续升高或减低的现象, 这称为血清酶活性逆向变化。我们在研究铅中毒时发现了这一现象, 为此, 作了初步的探讨。

### 1 材料和方法

**1.1 材料** 醋酸铅 (AR, 广州化学试剂厂), 血清 ALT, AST, LDH, ALP 及  $\gamma$ -GT 活性测定试剂盒 (上海科华东菱诊断用品有限公司), 全自动生化分析仪 (东芝-亚培, 日本)。健康成年雌性 Wistar 大鼠 65 只, 体重 (220  $\pm$  15) g, 由广西医科大学实验动物中心提供 (SCXK 桂 2003-0003)。

**1.2 方法** 将动物随机分为 4 组: 对照组 (蒸馏水,  $n = 17$ ), 低剂量铅组 (10 mg/kg,  $n = 16$ ), 中剂量铅组 (30 mg/kg,  $n = 16$ ) 和高剂量铅组 (60 mg/kg,  $n = 16$ )。左下腹部以 20 g/L 碘酒消毒皮肤后, 3 个实验

组分别给予 10, 30, 60 mg/kg 体质量的乙酸铅蒸馏水溶液, 对照组给予相同容量的蒸馏水, 隔天染毒 1 次, 14 d 后处死动物, 测定各项血清酶指标及取肝组织做病理检查。另将对照组大鼠的血清混合后, 分成 3 组 ( $n=4$ ) 对照组加入蒸馏水, 而实验组加入醋酸铅使其终浓度分别为: 0, 30 及 300  $\mu\text{mol/L}$ 。37 $^{\circ}\text{C}$  孵育 120 min 后, 测定血清酶活性。血清酶活性测定方法: ALT (IFCC 法), AST (IFCC 法), LDH (L-P 法), ALP (IFCC 法) 及  $\gamma$ -GT (IFCC 法)。

统计学处理: 数据用  $\bar{x} \pm s$  表示。组间比较, 方差齐时用方差分析, 方差不齐时用秩和检验。

## 2 结果

2.1 体内试验 随铅剂量的增加, 血清 ALP 和 LDH 活性而呈下降趋势(与对照组比较  $P < 0.05$ ), 血清  $\gamma$ -GT 及 AST 活性变化呈上升趋势(与对照组比较,  $P < 0.05$ ), 血清 ALT 活性变化先下降(与对照组比较,  $P < 0.05$ ), 后随铅剂量的增加呈上升趋势(表 1)。

2.2 体外试验 铅对 ALT 活性抑制较明显, 而对 LDH, ALP, AST 及  $\gamma$ -GT 活性未见有抑制作用(表 2)。

2.3 病理检查 各组肝细胞未见明显的细胞变性或坏死。

表 1 铅中毒大鼠血清肝酶活性的变化

( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	ALP ( $\mu\text{kat/L}$ )	$\gamma$ -GT (nkat/L)	ALT ( $\mu\text{kat/L}$ )	AST ( $\mu\text{kat/L}$ )	LDH ( $\mu\text{kat/L}$ )
对照	17	1.77 $\pm$ 0.58	9.00 $\pm$ 6.00	0.383 $\pm$ 0.04	1.42 $\pm$ 0.30	10.08 $\pm$ 3.42
10 mg/kg	16	1.68 $\pm$ 0.62	5.00 $\pm$ 4.00	0.294 $\pm$ 0.04 <sup>a</sup>	1.08 $\pm$ 0.12 <sup>a</sup>	5.87 $\pm$ 2.94 <sup>a</sup>
30 mg/kg	16	1.56 $\pm$ 0.49	26.00 $\pm$ 22.00	0.359 $\pm$ 0.14	1.84 $\pm$ 0.78	6.90 $\pm$ 2.48
60 mg/kg	16	1.09 $\pm$ 0.34 <sup>a</sup>	27.00 $\pm$ 18.00 <sup>a</sup>	0.418 $\pm$ 0.25	2.00 $\pm$ 1.04	4.03 $\pm$ 1.08 <sup>a</sup>

<sup>a</sup> $P < 0.05$  vs 对照。

表 2 体外铅对大鼠血清酶活性的影响

( $n=4, \bar{x} \pm s$ )

组别	AST ( $\mu\text{kat/L}$ )	ALT ( $\mu\text{kat/L}$ )	ALP ( $\mu\text{kat/L}$ )	$\gamma$ -GT (nkat/L)	LDH ( $\mu\text{kat/L}$ )
对照组	0.89 $\pm$ 0.04	0.41 $\pm$ 0.04	1.07 $\pm$ 0.03	20.00 $\pm$ 3.00	2.11 $\pm$ 0.09
30 $\mu\text{mol/L}$	0.86 $\pm$ 0.02	0.40 $\pm$ 0.02	1.06 $\pm$ 0.02	21.00 $\pm$ 3.00	2.03 $\pm$ 0.06
300 $\mu\text{mol/L}$	0.89 $\pm$ 0.03	0.27 $\pm$ 0.03 <sup>a</sup>	1.04 $\pm$ 0.02	20.00 $\pm$ 3.00	2.07 $\pm$ 0.04

<sup>a</sup> $P < 0.05$  vs 对照。

## 3 讨论

血清酶活性作为诊断肝细胞损害的标志在毒理学、药理学等研究及临床应用已有很多年的历史, 为肝病的诊断立下了汗马功劳。然而近年有些报道表明血清酶活性有时不能准确反映肝细胞的损害, 甚至有可能误诊。导致该现象的原因是因为我们对血清酶活性的变化规律缺乏全面的认识。

本研究表明, 虽然光镜下各组肝细胞未见明显的形态病理学变化, 但血清酶活性谱已呈现了多样性的改变。已有人报道了与本研究相似的结果, 如 Todorovic 等<sup>[1]</sup>报道血清 ALP 活性在大鼠铅中毒时, 比对照组低。崔光伟等<sup>[2]</sup>发现 TNT 组血清 ALT 和 AST 活性明显低于对照组。韦耀东等<sup>[3]</sup>在观察亚急性砷中毒对大白鼠部分生化指标影响时也发现血清 ALT 活性低于对照。张香莉等<sup>[4]</sup>采用太安对大鼠灌胃染毒, 结果表明太安对肝有一定的损害作用, 血清 AST 活性升高, 而 ALT 活性变化无统计学意义。倪秀雄等<sup>[5]</sup>选 S180 荷瘤小鼠腹腔注射环磷酰胺, 结果表明

血清谷丙转氨酶(ALT)活性无显著变化, 而病理学检查发现环磷酰胺引起肝细胞点状及小灶性坏死, 坏死区及汇管区炎性细胞浸润。

以上这些实验显示了中毒组血清酶活性发生了减低的现象, 或即使肝细胞出现形态病理学变化, 部分血清酶活性也未升高, 这说明了血清酶活性逆向变化现象的发生绝非偶然。

由于血清酶的活性可受酶含量、激活剂和抑制剂等因素的影响, 而激活剂和抑制剂等因素应当是产生酶活性逆向变化现象最直接的因素, 因此有些学者对此进行了研究。如贾秀英等<sup>[6]</sup>发现当水中镉离子浓度为 32 mg/L, 64 mg/L 时, 鲫鱼肝胰脏、肾脏和鳃的谷丙转氨酶(GPT)和谷草转氨酶(GOT)活性显著降低。体外试验表明, 镉能直接抑制 GPT、GOT 的活性, 而对 Catalase 活性不产生直接影响。戴玉锦<sup>[7]</sup>也发现  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$  等离子对 ALT 有激活作用, 而  $\text{Mn}^{2+}$ ,  $\text{Cu}^{2+}$  和  $\text{Zn}^{2+}$  等离子则有抑制作用。李胜联等<sup>[8]</sup>报道新西兰家兔血清 ALT 活性明显受铅的抑

制。为验证铅对本次实验动物雌性 Wistar 大鼠血清酶类是否产生抑制作用,设计了体外试验,结果表明铅对血清 ALT 活性产生了抑制作用( $P < 0.05$ ),而对血清 ALP, AST,  $\gamma$ -GT 和 LDH 活性未见有明显的抑制作用( $P > 0.05$ )提示 ALT 活性比较容易受铅的抑制。与其他指标相比,血清 ALT 活性并非理想的铅所致肝损害血清学诊断指标;而血清  $\gamma$ -GT 及 AST 活性因其活性不易受铅的抑制,故不易产生逆向变化,可以认为它们是较为理想的铅所致肝损害血清学诊断指标。除铅等金属离子影响血清酶活性外,机体内其他非金属物质也可影响血清酶的活性,如刘耕陶<sup>[9]</sup>等发现使用 Sy-801 可使小鼠血浆 NO 升高,ALT 及 AST 活性水平下降,用硝基精氨酸抑制了 NO 水平,血浆中 ALT, AST 活性升高。已有报道表明 NO 是大鼠血清 ALT 和 AST 活性强烈的抑制剂<sup>[10]</sup>。本研究体内实验中毒组血清 ALP 和 LDH 活性明显下降( $P < 0.05$ ),而体外实验,血清 ALP 和 LDH 活性未见有铅的抑制作用,提示可能存在另外的血清 ALP 和 LDH 酶活性逆向变化机制,即铅中毒时血清 NO 是否升高?它们活性是否受 NO 等除铅以外的因素抑制?这有待于进一步探讨。

致谢 桂林医学院阳雨君老师。

## 【参考文献】

- [1] Todorovic T, Vujanovic D. The influence of magnesium on the activity of some enzymes (AST, ALT, ALP) and lead content in some tissues [J]. *Magnes Res*, 2002, 15: 173-177.
- [2] 崔京伟, 常元勋, 郭群等. 大鼠枯否细胞活化与 TNT 肝毒性的关系 [J]. *卫生毒理学杂志*, 2000, 14(2): 103-107.
- [3] 韦耀东, 邓如平, 陈婉兰, 等. 亚急性砷中毒对大白鼠部分生化指标影响 [J]. *右江民族医学院学报*, 2004, 26(5): 631-632.
- [4] 张香莉, 刘亚杰, 杨雪萍, 等. 太安对大鼠血常规和肝功能的影响 [J]. *中国工业医学杂志*, 2003, 16(1): 35-36.
- [5] 倪秀雄, 姚琦, 林秀珍, 等. 环磷酰胺致 S180 荷瘤小鼠肝损伤机制的实验研究 [J]. *福建医药杂志*, 2004, 26(2): 93-94.
- [6] 贾秀英, 陈志伟. 镉对鲫鱼组织转氨酶和过氧化氢酶活性的影响 [J]. *环境污染与防治*, 1997, 19(6): 4-5, 48.
- [7] 戴玉锦. 家蚕丙氨酸理化性质的研究 [J]. *生物技术*, 2004, 14(4): 42-43.
- [8] 李胜联, 胡万达, 肖茂磊. 血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)活力与铅的肝毒性关系的研究 [J]. *中华劳动卫生职业病杂志*, 1999, 17(1): 46-47.
- [9] 孙长凯. 全国一氧化氮基础与临床学术研讨会纪要 [J]. *中华医学杂志*, 1998, 78(1): 16-18.
- [10] 覃甲仁. NO 含量与 NOS 活力对 ALT 与 AST 活力影响的研究 [J]. *广西医科大学学报*, 1999, 16(5): 608-610.

编辑 井晓梅

· 经验交流 · 文章编号 1000-2790(2006)24-2264-01

## 重症胸外伤致急性呼吸窘迫综合征 51 例

王洪运, 伍红桦, 王向阳, 刘耀明, 闵凯, 程刚, 贺云飞 (兰州军区兰州总医院 473 临床部创伤外科中心, 甘肃 兰州 730070)

【关键词】胸外伤 重症 呼吸窘迫综合征

【中图分类号】R655 【文献标识码】B

0 引言 重症胸外伤是诱发急性呼吸窘迫综合征(ARDS)的重要危险因素之一<sup>[1]</sup>,其所致 ARDS 也是导致患者死亡的重要原因<sup>[2]</sup>。通过对 327 例重症胸外伤并发 51 例 ARDS 的治疗,探讨重症胸外伤导致 ARDS 相关临床危险因素<sup>[3-4]</sup>,具有重要的临床意义。

1 临床资料 1991-09/2005-10 我院共收治重度胸外伤患者 327(男 294,女 33)例,年龄 3~81(平均 36)岁。结果 327 例重症胸外伤并发 ARDS 51 例(15.6%),其中,胸部主要病理改变以浮动胸壁合并肺挫伤为主 48 例,心脏大血管损伤,严重休克致 ARDS 3 例。经积极治疗,治愈 309 例(94.5%),死亡 18 例(5.5%)。

2 讨论 重症胸外伤可引起急性肺损伤,导致低氧血症并发 ARDS,其主要病理改变是:①胸内压力增高,引起肺实质出血、水肿<sup>[5]</sup>②肺组织微循环障碍,灌注失衡,从而导致肺泡膜弥散功能减退,通气与灌注比例失调,导致缺氧,肺血管阻力增高,肺血流量减少及肺顺应性降低,从而发生 ARDS。重

度肺挫伤发生 ARDS 的发生率较其他胸部损伤为高,有文献报道,重度肺挫伤后 ARDS 的发生率约为 16.6%<sup>[4]</sup>。本组肺挫伤后 ARDS 的发生率为 35.2%。研究表明,高龄及重症复合伤患者,ARDS 的发生率及死亡率均明显增高。

ARDS 一经确诊,应积极进行早期有效治疗,改善低氧血症是治疗 ARDS 成功的关键<sup>[6]</sup>。改善低氧血症的方法:ARDS 一旦确诊,应立即行气管插管或气管切开并使用机械通气,呼气终末正压(PEEP)应保持在 5~10 cmH<sub>2</sub>O 之间,应根据病情变化缓解情况逐渐调整,撤离呼吸机应十分谨慎,根据动脉血气分析结果逐步进行,防止二次插管,造成严重后果。

ARDS 的治疗过程中,除应用机械通气支持治疗外,还应严格控制液体入量,量出为进,适量补充胶体,提高血浆胶体渗透压,减少肺泡内渗出;同时可应用改善微循环药物、利尿剂、激素及补充维生素,以减轻和控制全身炎症反应,减轻肺水肿,以改善心、肺功能,预防感染等综合治疗也是 ARDS 治疗的重要部分<sup>[7]</sup>。

## 【参考文献】

- [1] Miller PR, Croce MA, Kilgo PD, et al. Acute respiratory distress syndrome in blunt trauma: identification of independent risk factors [J]. *Am Surg*, 2002, 68(10): 845-850.
- [2] 景利, 严秀纵, 马宇杰. 胸外伤合并急性呼吸窘迫综合征治疗分析 [J]. *中华创伤杂志*, 2001, 17(11): 692.
- [3] Cohn SM. Pulmonary contusion: review of the clinical entity [J]. *J Trauma*, 1997, 42(5): 937-939.
- [4] 陶锡候. 交通事故伤致成人 ARDS 发病因素探讨 [J]. *中华创伤杂志*, 1993, 9(2): 75-78.
- [5] 蒋耀光. 肺挫伤 [J]. *中华胸心外科临床杂志*, 1998, 5(3): 161-162.
- [6] 牛立志, 刘维永. 胸部撞击伤致肺挫伤研究进展 [J]. *中华创伤杂志*, 1997, 13(1): 58-60.
- [7] 夏晓明, 周谋和, 赵汉卫, 等. 严重胸部创伤合并肺挫伤的早期诊断与治疗 [J]. *创伤外科杂志*, 2000, 2(2): 70-72.

编辑 吴涛

收稿日期 2006-06-23; 接受日期 2006-10-16

作者简介 王洪运, 副主任医师. Tel: (0931) 7712146 Email: wanghongyun666@163.com