

文章编号:1001-6880(2014)Suppl-0159-05

# 铅中毒及排铅天然化合物研究进展

朱中海<sup>1,3</sup>, 刘丹丽<sup>1,3</sup>, 徐航超<sup>1,3</sup>, 韩 悅<sup>1,3</sup>, 厉 云<sup>2</sup>, 韩 蓓<sup>1,3\*</sup><sup>1</sup> 西安交通大学医学部公共卫生学院; <sup>2</sup> 西安交通大学医学部临床医学院;<sup>3</sup> 陕西省营养与食品安全工程研究中心, 西安 710061

**摘要:**环境中的铅及其化合物通过食物或呼吸系统进入人体,可影响到神经系统、消化系统、造血系统等,危害人体健康。目前排铅物的排铅机制主要是拮抗和络合两种,而越来越多的研究集中在有排铅功能的天然活性物质上,并成为公共卫生的研究热点。

**关键词:**铅中毒;排铅;天然化合物;排铅机制

中图分类号:R155.3

文献标识码:A

## Lead Poisoning and Research Progress of Natural Compounds in Lead Discharging

ZHU Zhong-hai<sup>1,3</sup>, LIU Dan-li<sup>1,3</sup>, XU Hang-chao<sup>1,3</sup>, HAN Yue<sup>1,3</sup>, LI Yun<sup>2</sup>, HAN Bei<sup>1,3\*</sup><sup>1</sup> School of Public Health, Xi'an Jiaotong University Health Science Center; <sup>2</sup> School of Clinical Medicine,Xi'an Jiaotong University Health Science Center; <sup>3</sup> Nutrition and Food Safety Engineering Research

Center of Shaanxi Province, Shaanxi, Xi'an 710061, China

**Abstract:** Lead and its compounds in the environment could enter into the body through the food or respiratory system, which affect the nervous system, digestive system, hematopoietic system, and cause health problems. The antagonistic and complexation are the two main mechanisms of the lead discharging functional compound used widely. And more and more studies have focused on the natural active compounds which showed lead discharging effect, and become a research hotspot in public health.

**Key words:** lead poisoning; lead discharging; natural compounds; mechanism of lead discharging

近年来,伴随着我国的工业迅速发展,环境污染日趋严重,人们接触污染物的机会也大大增加。其中,重金属污染对健康的影响已经成为公共卫生的重要研究领域之一。铅,有毒重金属,在人体内有较强的蓄积性,且对人体各个器官造成不同程度的危害。本文归纳了近年来铅中毒研究中的关键问题,并指出目前研究中存在的主要问题,对排铅物的研发及应用进行了分析。

## 1 铅污染与铅中毒

铅污染主要来源于含铅汽油燃烧产生的废气,含铅杀虫剂、含铅涂料、采矿与冶炼等工业生产活动,以及食品和水的污染。随着国民经济的发展和城市化进展的加快,环境污染日趋严重,例如影响大

气质量的大气可吸入颗粒物(PM 10 和 PM 2.5)已成为北京等大都市的首要空气污染物;而 PM 10 和 PM 2.5 的主要化学成分来自于机动车尾气、工业粉尘等<sup>[1]</sup>,是造成铅污染的重要原因之一。林国桢等<sup>[2]</sup>通过抽样测得广州市 2373 名儿童血铅平均水平为 58.28 ug/l,发现即使在推广使用无铅汽油后,因家庭环境和个人卫生等因素导致儿童具有较高的血铅水平,且农村儿童血铅水平显著大于城市儿童。研究表明,铅可经由被污染的饮水、空气、粉尘、食物和吸烟等进入人体,部分可在人体内蓄积并产生慢性毒性。职业性慢性铅中毒是指由于接触铅烟或铅尘所致的以神经、消化、造血系统障碍为主的全身性疾病,并分为轻度、中度和重度中毒<sup>[3]</sup>,世界卫生组织(WHO)、美国职业安全卫生管理局(OSHA)以及我国卫生部均设定血铅的职业接触生物限值为 400 ug/l(成人)、100 ug/l(儿童),诊断值为 600 ug/l;尿铅诊断值为 120 ug/l。我国儿童血铅平均值为 92.9 ug/l(37.2 ~ 254.2),有 33.8% (9.6% ~

收稿日期:2013-12-03 接受日期:2013-12-31

基金项目:中央高校基本科研业务经费专项(xjj2012125),食品科学与技术国家重点实验室开放基金(SKLF-KF-201201)

\* 通讯作者 Tel:86-29-82655107; E-mail:hanbei@mail.xjtu.edu.cn

80.5%) 的儿童血铅平均水平超过  $100 \mu\text{g/l}$ <sup>[4]</sup>; 2005 年 4~5 月, 某县某蓄电池厂 342 名铅作业工人有 8 人被诊断为慢性轻度铅中毒<sup>[5]</sup>; 铅污染已成为我国亟待解决的公共卫生问题。

## 2 铅的毒性及其对人体的危害

铅对人体全身各系统和器官均有毒性作用, 尤其对儿童、孕妇的危害更大, 主要涉及及神经、造血、胃肠道、肝脏、肾脏及心血管系统<sup>[6]</sup>, 其中最敏感的靶部分是神经系统, 且铅对神经系统的损害是不可逆的; 铅毒性的强弱与铅化合物的溶解度、铅烟尘颗粒的大小、侵入途径及形态等有密切关系, 同时还受生物体因素及遗传因素的影响。因机体接触铅的剂量、时间与途径不同, 对人体可造成急性中毒和慢性中毒(表 1)。

### 2.1 急性铅中毒

铅对人体引起急性中毒的量, 因铅化合物不同而有差别, 一般口服中毒量为 2~3 g, 致死量为 50

g, 口服醋酸铅 1 g 可致人死亡, 口服砷酸铅 1.4 mg/kg 可致人死亡。2010 年, 某院报道了 5 名因服用中药偏方而致急性铅中毒的病例, 其中 2 人服“黄丹”、2 人服“密陀僧”、1 人服“黑锡丸”, 此三药分别含有氧化铅、三氧化二铅、硫化铅; 患者在服药后即出现不适症状如头痛头昏等, 并随用药时间延长, 症状加重, 出现恶心呕吐、腹绞痛、皮肤苍黄及四肢酸痛等症状, 部分患者有明显的中毒体征如齿龈铅线、皮肤巩膜黄染等, 甚至出现肝脏肿大、高血压、脐周压痛等体征, 在临床易造成误诊<sup>[7]</sup>。急性铅中毒主要因消化道吸收引起, 多见于服用含铅中草药偏方引起; 其潜伏期短者 4~6 h, 一般 2~3 d, 最长者 1~2 周; 中毒后口内有金属味, 恶心、呕吐、腹胀、纳差、便秘(多见)或腹泻, 阵发性腹部剧烈绞痛(铅绞痛), 及头痛、头晕、乏力、全身酸痛、血压升高、出汗、尿少、苍白面容(铅容)等全身症状; 严重时可合并多脏器功能损伤。

表 1 铅中毒的临床症状和体征<sup>[3]</sup>

Table 1 The clinical symptoms and signs of lead poisoning

评价指标 Evaluating index	轻度中毒 Mild poisoning	中度中毒 Moderate poisoning	重度中毒 Severe poisoning
尿铅 > 120 $\mu\text{g/l}$ 血铅 > 600 $\mu\text{g/l}$	符合铅中毒评价指标, 且具有下列任一项表现: 尿 δ-氨基乙酰丙酸 $\geq 8000 \mu\text{g/l}$ 红细胞游离原卟啉 $\geq 2000 \mu\text{g/l}$ 红细胞锌原卟啉 $\geq 1000 \mu\text{g/l}$ 有腹部隐痛、腹胀、便秘等症状	在轻度中毒的基础上, 具有下列任一项表现: 腹绞痛、贫血、轻度中毒性周围神经病	具有下列任一表现: 铅麻痹、中毒性脑病

### 2.2 慢性铅中毒

工业生产中急性铅中毒较少见, 多见为慢性中毒, 可影响到神经系统、消化系统、造血系统等。

#### 2.2.1 中枢神经系统

铅中毒对中枢神经系统(CNS)也有影响, 特别是婴幼儿发育中的神经系统影响显著, 主要通过抑制神经元的发育, 阻碍及破坏血脑屏障(BBB)、海马等结构, 并通过对蛋白激酶、一氧化氮(NO)、神经递质等生物分子影响患者的学习、记忆和行为等。

在脑发育早期, 铅能导致胶质细胞的提前分化, 使胶质细胞和神经元之间的相互作用不能正常进行, 阻碍了神经元的迁移和突触间的联系; 血脑屏障是由内皮细胞和星形胶质细胞组成, 铅不仅能抑制内皮细胞的发育, 还能蓄积于内皮细胞或损伤星形胶质细胞来直接破坏血脑屏障。由于铅容易通过胎盘和婴幼儿发育中的脑内皮细胞不成熟, 因而铅更

容易通过血脑屏障, 影响神经元的发育, 对发育中的中枢神经系统损害更明显。海马区对于学习、记忆和认知功能具有关键作用, 而短串高频刺激传入引发的突触兴奋性的持续性升高是其功能实现的细胞学基础, 铅可从三方面来阻碍这一过程: 一是铅通过选择性地积聚在海马区内, 降低突触兴奋性的幅值; 二是铅可降低谷氨酰胺酶的活力, 影响兴奋性神经递质如谷氨酸等的生成; 三是铅对神经末梢的三类蛋白激酶即蛋白激酶 C、钙调蛋白-蛋白激酶 II 和环磷酸腺苷-蛋白激酶产生毒性作用。

另外, 铅还可通过影响突触的形成, 阻碍一氧化氮途径, 干扰卟啉代谢、血红素合成等方面来影响中枢神经系统。

#### 2.2.2 消化系统

铅中毒时可造成平滑肌痉挛和腹痛, 且腹痛是多数铅中毒患者早期的主要症状<sup>[5]</sup>; 其可能机制是铅抑制肠壁碱性磷酸酶和 ATP 酶的活性, 直接造成

肠壁的痉挛;也可能为铅所致太阳神经丛病变而使小动脉壁平滑肌收缩肠道缺血或神经丛病变直接引起平滑肌痉挛;也有人认为铅造成肠壁一氧化氮合酶神经元数量减少或部分神经元退行性变,而使一氧化氮生成减少,引起以 NO 为递质的肠道平滑肌痉挛。在消化道黏膜泌铅过程中,铅可对胃黏膜直接作用,引起萎胃壁炎症性反应,也可引起肾小管上皮细胞线粒体变性出现具有诊断性的核包涵体,降低  $\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$ -ATP 酶活性;急性铅中毒时将会造成肝细胞的严重损伤,容易造成临床上的误诊<sup>[8]</sup>。

### 2.2.3 造血系统

铅中毒将会导致血红蛋白合成障碍和溶血,最终造成患者贫血,但这两种对机体的损害,会因铅中毒的急慢性程度而改变其主要损伤;在慢性铅中毒时,主要因卟啉代谢障碍而造成血红蛋白合成障碍,并使尿中氨基乙酰丙酸(ALA)和粪卟啉含量升高,成为诊断铅中毒的指标之一,尿 ALA 诊断值为 8000  $\mu\text{g}/\text{l}$ ;在急性铅中毒时,主要发生溶血<sup>[3]</sup>。

三磷酸腺苷酶可以控制红细胞膜  $\text{K}^+$ 、 $\text{Na}^+$  和水的分布,当其被抑制时, $\text{K}^+$ 、 $\text{Na}^+$  和水的分布就会失常;在铅中毒时,其活性被抑制,引起红细胞膜结构和功能改变,细胞皱缩,膜弹性降低,渗透性和脆性增大,在体液循环中易破碎而造成溶血。卟啉是血红蛋白合成过程的中间产物,血红蛋白的合成过程受一系列巯基酶的作用,铅可阻断其中的几个酶促反应,至少对粪卟啉原氧化酶、 $\delta$ -氨基乙酰丙酸脱水酶(ALAD)和亚铁络酶具有抑制作用。铅可抑制粪卟啉原氧化酶的活性,阻碍粪卟啉原 III 氧化为原卟啉 IX,使血和尿中粪卟啉都升高;ALAD 是一种由 8 个相同的亚单位和 8 个锌离子组成的金属酶,锌离子对酶的活性和稳定性起着重要作用,而铅通过置换活动位点的锌离子来抑制 ALAD 的活性,结果使血和尿中的  $\delta$ -氨基乙酰丙酸(ALA)都升高;铅还可抑制亚铁络酶,最终导致锌原卟啉增加。

### 2.2.4 铅的其他毒害作用

铅能破坏哺乳动物细胞内氧化剂和抗氧化剂的平衡,从而产生氧自由基造成对机体的氧化损伤。肝脏是机体重要的代谢与氧化器官,而有机铅在肝内代谢,不仅加重肝脏的负担甚至扰乱肝的某些代谢过程,使肝脏的抗氧化能力降低,新生的氧自由基不能被有效清除,可能导致脂质过氧化、DNA 损伤和膜稳定性降低等。铅还可通过影响肾小管的功能造成对肾脏的影响,甚至导致肾间质进行性纤维化;

肾小管萎缩和功能障碍时,尿中氨基酸排泄受阻而在关节处积累引起疼痛,称铅中毒性痛风。慢性的铅中毒还可因上述作用产生某些间接反应如高血压,钙离子等代谢失常,心肌膜稳定性降低,心肌炎等最终导致心脏受损,发生心衰等。

## 3 相关排铅物及其排铅机制

目前所用排铅物的排铅机制主要涉及两类:拮抗和络合机制<sup>[9]</sup>。

具有“络合”机制的驱铅物主要分为广谱络合作物、部分蛋白质和低甲氧基果胶等天然高分子三类。广谱络合物如依地酸二钠钙、二巯基丁二酸钠等,由于其对金属离子具有非专一性,过多摄入会造成机体微量元素的失衡,且依地酸二钠钙不能进入红细胞内,驱出的只是血浆和体液中的铅,血浆铅浓度降低后,红细胞内和骨中的铅再移入血浆中,而出现长时间用药后,尿铅排出不能持续增加的情况<sup>[10]</sup>。

硫蛋白(MT)是广泛存在于生物体内的一类富含巯基与金属的内原性蛋白,主要包括镉金属硫蛋白(CdMT)和锌金属硫蛋白(ZnMT),其均可与铅离子配位形成低毒或无毒络合物<sup>[9]</sup>。低甲氧基果胶系天然高分子物质,由几十个至几百个脱水半乳糖醛酸组成,常与钙或镁形成巨大网络结构,可与铅等重金属形成不溶性盐类沉淀物,且对铅选择性络合的亲和力均大于其他元素,但也同样存在对微量元素平衡态的破坏,Tomihiro Miyada 等通过研究指出果胶会降低铁在大鼠肠道内的吸收<sup>[11]</sup>。

具有“拮抗”作用的排铅物主要分为两类:钙、铁、锌等金属元素和维生素。铁、锌等元素与铅同属二价金属,在体内代谢过程中有竞争作用,近年来的研究认为二价金属转运蛋白(DMT1)是铅进入机体内的途径之一,DMT1 可以转运包括铅和锌在内的多种金属元素<sup>[12]</sup>。丁世彬<sup>[13]</sup>等认为锌的排铅机制可能是肠道中锌与铅竞争性结合 DMT1 的结合位点,进而减少铅的吸收和转运来达到促进排铅的效果。

维生素 B、C 等也能在体内与铅产生拮抗作用,减少铅的吸收。龙宇红<sup>[14]</sup>以 100 mg/kg · bw 维生素 C 和 100 mg/kg · bw 维生素 E 的剂量联合干预铅中毒的大鼠一周后,其血铅值降低 24.8  $\mu\text{g}/\text{l}$ 。

## 4 现有排铅物的不足及未来的研究前景

目前,对排铅机制的研究主要从定性、表面切

入,在定量方面多还没有涉及,例如多少量的排铅物即有较好的排铅效果又不影响体内微量元素平衡,如一个果胶分子及其具有多少甲氧基才能达到最大排铅效果及最小的副作用。

#### 4.1 排铅物及机制研究进展

早期排铅物 EDTA 属于螯合剂治疗,具有不同程度的毒副作,首先是会对机体脏器造成损伤,其次可能或多或少地排出多种人体所必需的元素,如钙、锌等,引起人体内铁、铜等微量元素的大量流失及代谢紊乱,从而扰乱机体正常生理和生化功能,故只限于重度铅中毒的治疗,近年来对其的研究相对较少。丁世彬<sup>[13]</sup>等的研究表明:300 mg/kg · bw 剂量的硫酸锌对于铅中毒小鼠具有促进排铅作用,且在维持小鼠股骨中微量元素包括锌、铜、铜/锌比等方面优于依地酸二钠钙。目前,安全有效的副作用低的排铅物主要集中在具有拮抗作用的锌、铁等元素<sup>[13]</sup>和天然物质及其相关协同作用的复合物等。

#### 4.2 具有排铅作用的天然物质

宁红梅<sup>[15]</sup>在对枸杞多糖的研究中发现其具有排铅作用,并可提高实验动物体内总超氧化物歧化酶(SOD)活性。该研究在对大鼠染毒的同时以 200 mg/kg · bw 剂量的枸杞多糖给予灌喂,与 300 mg/kg · bw 剂量的依地酸二钠钙灌胃给予进行比较发现,枸杞多糖对大鼠血液、股骨和肝脏中铅含量的影响相似,表明枸杞多糖具有排铅作用;并且 SOD 酶活性较其它未给予干预的铅中毒大鼠升高 90 U/ml。

排铅聚糖的主要成分是壳聚糖衍生物,低聚海藻粉,并附加维生素 C 等营养成分;冯国昌<sup>[13]</sup>以排铅聚糖 1600 mg/kg · bw 的剂量连续给予铅中毒大鼠 15 d,实验结果示大鼠血液中铅含量降低 7 μg/100 g,且在染毒的同时给予排铅聚 400 mg/kg · bw,可增强肝、肾、脑组织中 SOD 的活力。

果胶系高分子量的多糖,主要从水果和蔬菜中提取,含部分甲酯化的半乳糖醛酸。低甲酯化果胶具有排铅作用,可口服,副作用低,目前已成为研究热点。

低酯果胶半乳糖醛酸链中自由羟基经甲酯化后易为被金属离子取代,王博英等<sup>[17]</sup>和魏肖莹<sup>[18]</sup>对低甲氧基果胶驱铅作用和葵花盘低酯果胶对铅作业工人的驱铅作用研究,结果显示受试者在服用果胶后粪铅含量升高,并和血铅含量呈正相关;也确定了果胶可通过“络合”具有排铅作用,1 g 果胶可结合 1.74 mg 铅。另外,Tine 等的研究认为,苹果果胶能

够与肠内菌群作用,并且影响相关菌群的生长与代谢;而 Tomihiro<sup>[11]</sup>等的研究认为果胶会降低小肠中铁的吸收,并且果胶中的铁能够被大肠内微生物降解而吸收。黄丽丝等报道海草中提取的低醚化胶质具有抗氧化活性,且该胶质对铅中毒引起的细胞脂质过氧化损伤具有很好的拮抗作用<sup>[19]</sup>。

铅中毒已成为中国工业发展的一个瓶颈,工业、汽车使用含铅汽油形成的尾气、玩具制造、油漆生产及使用等过程中的铅残留极大地影响中国儿童的健康,积极深入进行对铅中毒的研究是公共卫生安全的一项重要任务<sup>[20]</sup>。

从目前的研究进展来看,铅中毒的病理机制及其动物模型制作都较成熟,研究者能够根据自己研究的实际情况选用特定的动物模型及测定相关指标。但血铅等的升高即铅中毒对其他矿物质元素的影响,特别是不同组织间的矿物质元素影响差异及机制并没有取得一致的认同,需要更多的研究;对于排铅物的研究也是如此,硫酸锌、枸杞多糖和果胶等都具有好的排铅效果,但如何根据患者的铅中毒程度选择不同浓度用量并没有取得太大的进展,同时其具体排铅机制、对其他矿物质元素的影响和机制等还有待于进一步研究。

#### 参考文献

- Li H(李红), et al. Current status of study on the human health effects of inhalable particulate. *J Environ Health*(环境与健康杂志), 2002, 19:85-87.
- Lin GZ(林国桢), et al. Children blood lead levels and influencing factors after unleaded gasoline used in Guangzhou. *J Environ Health*(环境与健康杂志), 2007, 24:960-962.
- GBZ37-2002. 职业性慢性铅中毒诊断标准. Beijing: Law Press, 2004.
- Wang SQ(王舜钦), Zhang JL(张金良). Blood lead levels of children in China. *J Environ Health*(环境与健康杂志), 2004, 21:355-360.
- Liu XH(刘新华), Huang HT(黄海腾). 某蓄电池厂接铅工人慢性铅中毒调查. *Zhejiang J Prev Med*(浙江预防医学), 2006, 18:41-42.
- Zhong GM(钟格梅), Tang ZZ(唐振柱). Environmental cadmium, lead and arsenic pollution and health impact-research progress in China. *J Environ Health*(环境与健康杂志), 2006, 23:562-564.
- Zhang WQ(张文清). 中药偏方致急性铅中毒 5 例分析. *Chin Foreign Med Res*(中外医学研究), 2010, 8:176-177.

(下转第 86 页)