

# 四君子汤对慢性铅中毒幼鼠血铅浓度的影响\*

李小强, 张渝美<sup>△</sup>, 陈华琼, 黄道超, 田仁义(重庆医科大学附属儿童医院临检中心 400014)

**【摘要】** 目的 探求中药四君子汤对幼鼠血铅浓度的影响。方法 试验分为实验组和对照组, 每组再分为 3 个浓度亚组。对照组分别用 0.05%、0.1%、0.2% 的醋酸铅溶液对幼鼠灌胃; 实验组在给予相同浓度醋酸铅溶液灌胃之前, 先用四君子汤对幼鼠进行灌胃。20 d 后测定幼鼠血铅浓度。比较两组对应浓度水平的幼鼠血铅浓度有无差异。结果 利用 SPSS12.0 进行统计学配对 *t* 检验, 实验组和对照组的幼鼠血铅比较结果为:  $t_{0.05\%} = 3.073$ ,  $t_{0.1\%} = 6.000$ ,  $t_{0.2\%} = 4.973$ , 比较差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ )。结论 中药四君子汤可以降低慢性铅中毒幼鼠的血铅浓度。

**【关键词】** 铅中毒; 四君子汤; 幼鼠

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2010.22.003

中图分类号: R135.11

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2010)22-2439-02

**Effect of decoction of four mild drugs on the blood lead of immature rat in chronic plumbism** LI Xiao-qiang, ZHANG Yu-mei. Center of Clinical Laboratory of Children's Hospital of Chongqing Medical University, 400014, China

**【Abstract】 Objective** To investigate the effect of decoction of four mild drugs on the blood lead of immature rat. **Methods** All rats were divided into two groups (experimental group and control one), and then each of which was divided into three subgroups. Rats in control groups were treated with 0.05%, 0.1%, and 0.2% lead acetate by intragastric administration respectively, while rats in experiment groups were treated with gastric irrigation of decoction of four mild drugs before the lead acetate. Blood lead was detected after 20 days. **Results** Data is statistically analyzed with paired samples T test by SPSS12.0. There is a significant difference between the experiment group and the control one ( $P < 0.01$ ) in the blood lead of immature rats. **Conclusion** Decoction of Four Mild Drugs can decrease blood lead of immature rats in chronic plumbism.

**【Key words】** plumbism; decoction of four mild drugs; immature rat

随着我国城市化和工业化的不断发展, 人们在享受不断提高的物质生活水平的同时, 也不得不承受由此带来的环境污染问题。即使是微量的铅, 在人体内慢性蓄积也可以造成多脏器的功能损害, 因此环境污染中的铅污染长期以来深受关注。由于自身代谢和生长发育的特点, 儿童更容易受到铅的危害。因此, 这些年来, 广大医务工作者积极探寻儿童铅中毒的治疗和预防措施。本文拟通过探求中药四君子汤对慢性铅中毒幼鼠血铅浓度的影响, 为其应用于临床的儿童铅中毒防治提供试验依据, 现报道如下。

## 1 材料和方法

**1.1 动物来源** 购买清洁级昆明种小鼠 120 只, 雌雄各半, 20 d, 体质量 10~14 g, 由重庆医科大学实验动物中心提供。将同一窝别、相同性别、相近体质量的幼鼠随机分在相同铅浓度水平的实验组和对照组。

**1.2 醋酸铅** 分析纯购自重庆博艺化学试剂有限公司, 用去离子水配制成 0.05%、0.1% 和 0.2% 3 个浓度水平的溶液。

**1.3 中药四君子汤来源与配方** 按照传统中医药配方: 党参 10 g、茯苓 10 g、白术 10 g、甘草 5 g; 中药按比例混合, 水浸泡 1 h, 水煎 2 次, 每次 30 min, 过滤浓缩至 1.0 g/mL 药量, 4℃ 保存; 给药前复温至 25~30℃。

**1.4 仪器** MP-2 溶出分析仪由山东电讯七厂生产(测定血铅浓度)。

**1.5 制作动物模型** 将 120 只清洁级昆明小鼠, 按照配对分

组的原则随机分配在 3 个染铅对照组和 3 个染铅并给药实验组。3 个染铅对照组用 3 个不同浓度的醋酸铅溶液 (0.05%、0.1% 和 0.2%) 灌胃,  $0.2 \text{ mL} \cdot 10 \text{ g}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ , 每天 1 次; 3 个染铅并给药实验组先用浓缩四君子汤灌胃,  $0.2 \text{ mL} \cdot 10 \text{ g}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ , 中药灌胃 4 h 后分别用 3 个不同浓度的醋酸铅溶液灌胃, 每天 1 次,  $0.2 \text{ mL} \cdot 10 \text{ g}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 。试验 20 d 后, 各组幼鼠以眼球后静脉丛取血法取血。因在试验过程中有幼鼠死亡, 最后进行结果统计的每小组的幼鼠实际数量为 19 只。

**1.6 血铅测定** 眼球后静脉丛取血法取小鼠全血, 肝素抗凝, 取 40  $\mu\text{L}$  全血加入盛有 3 mL 稀释液的测量杯内振摇混匀, 放置 5 min 待红细胞完全破坏后用 MP-2 溶出分析仪测定血铅。

**1.7 统计学方法** 计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 采用 SPSS12.0 统计软件进行统计学配对 *t* 检验,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 慢性铅中毒幼鼠的血铅浓度及配对 *t* 检验结果** 见表 1。

表 1 慢性铅中毒幼鼠的血铅浓度 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	不给药	给药	<i>t</i>	<i>P</i>
0.05%pb	128.705±19.761	95.290±39.580	3.073	<0.01
0.1%pb	280.280±83.434	153.470±33.694	6.000	<0.01
0.2%pb	535.160±191.493	294.089±89.792	4.973	<0.01

\* 基金项目: 重庆市卫生局中医药科研计划项目 (2008-2-55)。 △ 通讯作者。

结果显示,各个染铅水平的实验组血铅浓度明显低于对照组血铅浓度,说明中药四君子汤可以明显降低慢性铅中毒幼鼠的血铅浓度。

## 2.2 相关性分析 见表 2。

表 2 给药与不给药慢性铅中毒幼鼠血铅浓度相关性

组别	相关系数	P
0.05%pb	-0.158	0.448
0.1%pb	-0.070	0.777
0.2%pb	-0.233	0.336

结果显示,慢性铅中毒幼鼠的血铅浓度在给予四君子汤的情况下会降低,但两者之间不存在直线相关关系。

## 3 讨 论

铅是一种多亲和性毒物,是人体不需要的元素,主要通过食物、土壤、水和空气经消化道、呼吸道进入人体。到目前为止,还未发现铅对人体的任何益处。铅在人体的慢性蓄积可以引起多个系统和器官的功能损害<sup>[1-3]</sup>。儿童由于其自身发育和代谢的特点,更易受到铅的危害。首先,儿童的组织器官发育不成熟,对铅的作用更敏感;其次,儿童生长发育快,代谢旺盛,儿童对铅的净吸收率高达 42%~51%,明显高于成人的 5%~15%<sup>[4]</sup>。儿童铅中毒,除了会出现与腹痛、腹泻等胃肠机能紊乱以及贫血和微量元素代谢紊乱外,更重要的是影响生长发育,包括神经系统 and 大脑的发育,从而导致患儿智力下降,记忆和学习能力降低,同时会进一步影响患儿的行为<sup>[5]</sup>。资料显示血铅每上升 100  $\mu\text{g/L}$ ,身高增长将降低 1.3  $\text{cm}$ <sup>[6]</sup>。

由于慢性铅中毒对儿童健康存在巨大的危害,因此不能一概将血铅小于 100  $\mu\text{g/L}$  视为血铅的安全范围。Chandramouli 等<sup>[7]</sup>研究表明即使患儿 2~3 岁时血铅浓度仅为 50~100  $\mu\text{g/L}$ ,他们在 7~8 岁入学年龄时的阅读和拼写能力也有明显降低。Fadowski 等<sup>[8]</sup>也发现长期暴露于铅污染环境中的青少年,即使血铅浓度小于 100  $\mu\text{g/L}$ ,随着铅浓度的升高,患儿的肾功能也出现不同程度的损害。笔者通过长期的临床观察发现,部分儿童血铅大于 60  $\mu\text{g/L}$ ,就会出现一些非特异性的临床症状,个别患儿甚至出现不同程度的智力改变。因此,笔者建议,对血铅大于 60  $\mu\text{g/L}$  的患儿应进行临床随访,监测血铅的变化情况,防止铅在患儿体内慢性蓄积导致进一步损害。

目前临床对铅中毒的治疗主要是两个方面,一方面是对症治疗,比如纠正贫血、补充微量元素等;另一方面是驱铅治疗,常用的驱铅的药物有依地酸二钠钙、二巯基丙醇、青霉胺等针剂和二巯基丁二酸口服剂。但大量的临床研究表明,这些驱铅药物在排除体内铅的同时,也会排除钙、铁、锌等必需元素,引起体内微量元素代谢紊乱,同时体内低钙、铁、锌的状态会促进铅的吸收,影响治疗效果。

因此,如何利用我国丰富的医学遗产,寻找高效、安全的中草药以替代不良反应大的金属络合剂,已成许多医务工作者的研究课题,其研究成果及相关报道也日益增多<sup>[9-11]</sup>。

许多研究表明,儿童一旦发生铅中毒,即使脱离相应的环境,进行积极有效的治疗,但铅中毒造成的危害往往是不可逆的,甚至会影响患儿终身<sup>[12-13]</sup>。因此笔者认为,铅中毒预防比治疗更加重要。本研究的目的是探求中药四君子汤在幼鼠铅中毒中的预防作用(在对幼鼠用醋酸铅灌胃的同时用四君子

汤灌胃,模拟儿童慢性铅摄入时的预防模式),以便为其应用于临床的儿童铅中毒的预防提供试验依据。本文的研究结果显示:对照组幼鼠的血铅浓度随给予的醋酸铅含量的增加而增加,说明铅中毒呈剂量依赖模式;实验组和对照组的血铅浓度有显著性差异,提示中药四君子汤在预防铅中毒过程有作用;慢性铅中毒幼鼠的血铅浓度在给予四君子汤的情况下会降低,但两者之间不存在直线相关关系,说明四君子汤的预防效果不是呈剂量依赖的直线,可能更复杂。四君子汤的作用机制还不十分清楚,但有研究表明,四君子汤在煎煮的过程中,微量元素的含量会出现明显的差异:煎煮 2 h 后,其中钙、铁、锌的含量分别比初始时期增加 2.02、9.17 和 26.83 倍,提示其起作用的方式可能是通过促进其他身体必须的微量元素吸收而竞争性抑制铅的吸收,与中医“驱邪扶正”的理论相符合。

## 参考文献

- [1] 周红梅,赵文利,张雪,等. 1 029 例 10 岁以下儿童血铅检测结果分析[J]. 重庆医学,2006,35(17):1582-1584.
- [2] 鲍蓓,吴一行. 慢性铅接触早期肾损害指标的比较研究[J]. 检验医学,2005,20(4):347-348.
- [3] 王爱红,王群利,邵迪初,等. 职业性接触铅引起血铅变化和肾损害及其关系的研究[J]. 中国职业医学,2008,35(4):294-296.
- [4] 崔凯,蔡治英. 矮小身材儿童铅、锌、铁、铜、钙元素含量分析[J]. 医学信息,2009,22(10):2126-2128.
- [5] 陈海生,李伟华,陈叶,等. 高血铅对儿童智力及行为的影响[J]. 临床儿科杂志,2008,26(3):230-232.
- [6] Molinarie, Sartoria, Ceccarellia, et al. Psychological and emotional development, intellectual capabilities, and body image in short normol children[J]. J Endocrinol Invest, 2002,25:321-328.
- [7] Chandramouli K, Steer CD, Eliss M, et al. Effects of early childhood lead exposure on academic performance and behaviour of school age children[J]. Arch Dis Child, 2009, 94(11):844-848.
- [8] Fadowski JJ, Navas-Acien A, Tellez-Plaza M, et al. Blood lead level and kidney function in US adolescents: The Third National Health and Nutrition Examination Survey[J]. Arch Intern Med, 2010,170(1):75-82.
- [9] 张喜莲,马融,魏小维,等. 疏肝利胆法治疗儿童铅中毒的体会[J]. 江苏中医药,2007,39(11):29-30.
- [10] 王臻瑶,金莉华. 依尔康族口服液治疗儿童铅中毒 80 例疗效观察[J]. 长春中医药大学学报,2007,23(5):76-78.
- [11] 谢健,张慧. 智杞颗粒治疗儿童铅中毒 1 76 例临床疗效观察[J]. 泸州医学院学报,2008,31(2):183-184.
- [12] Mahmoudian T, Modaresi M, Zarei A, et al. Blood lead levels in children with neurological disorders: a single centre preliminary study[J]. Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi, 2009,11(11):873-876.
- [13] Rosin A. The long-term consequences of exposure to lead[J]. Isr Med Assoc J, 2009,11(11):689-694.