

10 种中药对 56 株耐药肺炎链球菌均有不同程度的抑菌作用,其中黄连、千里光抑菌效果最好,其 MIC 范围分别为 1.95 ~ 7.81 和 1.95 ~ 15.62 g · L⁻¹,MIC₅₀ 分别为 1.95 和 3.90 g · L⁻¹,MIC₉₀ 均为 7.81 g · L⁻¹;其次为黄芩、大黄和连翘, MIC₅₀ 为 7.81 g · L⁻¹。详见表 1,2。

表 1 10 种中药对 56 株肺炎链球菌的 MIC 分布 株

中药	MIC/g · L ⁻¹									
	250.00	125.00	62.50	31.25	15.62	7.81	3.90	1.95	0.98	
黄连	-	-	-	-	-	9	15	32	-	
黄芩	-	-	-	6	20	14	16	2	-	
大黄	-	-	-	5	23	17	11	-	-	
连翘	-	-	-	12	13	20	11	-	-	
防风	-	-	3	15	17	14	7	-	-	
黄柏	-	-	11	16	17	12	-	-	-	
射干	-	15	13	18	10	-	-	-	-	
败酱草	-	16	7	22	11	-	-	-	-	
鱼腥草	-	-	16	11	29	-	-	-	-	
千里光	-	-	-	-	6	18	12	20	-	

表 2 10 种中药对 56 株肺炎链球菌的 MIC 测定结果 g · L⁻¹

中药	MIC 范围	MIC ₅₀	MIC ₉₀
黄连	1.95 ~ 7.81	1.95	7.81
黄芩	3.90 ~ 31.25	7.81	15.62
大黄	3.90 ~ 31.25	7.81	15.62
连翘	3.90 ~ 31.25	7.81	31.25
防风	3.90 ~ 62.50	15.62	31.25
黄柏	7.81 ~ 62.50	15.62	62.50
射干	15.62 ~ 125.00	31.25	125.00
败酱草	15.62 ~ 125.00	31.25	125.00
鱼腥草	15.62 ~ 62.50	15.62	62.50
千里光	1.95 ~ 15.62	3.90	7.81

3 讨论

青霉素临床应用之初,对肺炎链球菌的抗菌活性最强,被作为治疗肺炎链球菌感染的首选药物,随着临床抗菌药物的广泛使用,造成耐药菌株的大量产生,给临床治疗带来一定难度。第三代头孢菌素治疗耐青霉素肺炎链球菌的感染,但其价格昂贵,副作用大。与此同时,由于中药具有清热解毒、滋补、抗菌等作用,且药源广泛、价格低廉、副作用小、不易产生耐药性等特点,开始得到人们的关注。为此,我们筛选了黄连、黄芩、千里光等 10 种中药对 56 株耐药肺炎链球菌进行抑菌分析,结果表明,均有不同程度的抑菌作用,其中以黄连、千里光抑菌效果最好,其次为黄芩、大黄和连翘。本次研究用的是体外抑菌实验,在体内能否达到抑菌浓度,控制感染,有待继续探讨。

[参考文献]

- [1] Jae H S, Nam Y L, Satoshi I, et al. Spread of drug-resistant streptococcus pneumoniae in Asian countries: Asian network for surveillance of resistant pathogens (ANSORP) study [J]. *Clin Infect Dis*, 1999, 2: 1206 - 1211.
- [2] 王 辉,陈民均. 北京地区肺炎链球菌的耐药性及其分子流行病学调查[J]. *中华医学杂志*, 1999, 79(4): 253 - 256.
- [3] 李影林. 临床微生物学及检验[M]. 北京:人民卫生出版社, 1995. 85.

铅污染铅中毒与排铅药物

胡家荣,伍洛鸿,蒲瑞芬

(广东药学院医药市场调研中心,广州 510240)

[摘要] 铅污染在我国不容忽视;铅对人体健康的危害及排铅机制;对我国排铅药品市场的分析研究;强调开发排铅药品的重要性及其市场机会等。

[关键词] 排铅药品;保健食品;铅中毒

[中图分类号] R595.2

[文献标识码] A

[文章编号] 1004-0781(2003)07-0484-03

20 世纪 60 年代以前对儿童铅中毒的认识仅停留在临床阶段,只有出现抽搐、惊厥和昏迷时才考虑铅中毒的诊断。此后的研究发现,铅中毒对机体的损害早在出现临床症状以前就已经存在,从而提出了亚临床性铅中毒的概念。

1 铅污染

1.1 概况 工业化和城市化在给人类带来现代生活的同时,也

[收稿日期] 2002-11-15 [修回日期] 2002-12-16

[作者简介] 胡家荣(1969 -),男,湖北武汉人,讲师,学士,从事医药信息分析研究及新产品立项论证工作。

带来一系列社会和健康问题,儿童铅中毒即是其中之一。许多研究证明,当儿童血铅浓度 $> 4.8 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 时,即能对智能发育产生不可逆的损害,而此时往往没有足以引起注意的临床表现。在大量临床科学研究的基础上,1991 年美国国家疾病控制中心(CDC)制订新的儿童铅中毒诊断标准:血铅浓度 $\geq 4.8 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, 无论是否有相应的临床症状体征和其他血液生化变化。这一标准已为各国学者接受。在 1994 年举行的第一届全球儿童铅中毒预防大会上,被来自 30 个国家和地区的官员和学者进一步认定,并被最新版(第 15 版)的《Nelson 儿科学》引用。CDC 将血铅浓度水平分为 5 级, I 级: $< 0.48 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$; II-A 级: $\sim 0.67 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$; II-B 级: $\sim 0.91 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$; III 级: $\sim 2.11 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$; IV 级: $\sim 3.31 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$; V 级: $> 3.31 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。其中, I 级目前认为是相对安全的,而 II ~ V 级属于不同程度的铅中毒^[1]。

1.2 我国儿童铅中毒的现状 根据近 10 a 国内 11 个省市的 18 项初步的流行病学研究结果^[2],在城市的工业区内,儿童血铅平均水平多为 $9.6 \sim 19.2 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$,儿童铅中毒的流行率多在 85% 以上,远高于西方发达国家。徐州市学龄前儿童血铅水平分级研究,用微分电位溶出法检测该市低铅污染地区 2 ~ 6 岁儿童血铅浓度水平,结果 I 级 482 例(75.67%)、II-A 级 70 例(10.99%)、II-B 级 38 例(5.97%)、III 级 44 例(6.91%)、IV 级 3 例(0.47%)、V 级为 0;铅中毒的总发生率 24.33%;各年龄组铅中毒发生率差异有显著性($P < 0.05$),4 岁组最高 33.8%,3 岁组最低 18.63%,各年龄组血铅水平绝大多数在 I ~ III 级;铅中毒发生率与性别关系不大($P > 0.05$)。用评分法表示铅暴露程度,II 级儿童铅暴露得分 14 ~ 20 分,III 级以上得分 18 ~ 32 分,说明儿童铅污染因素较多^[3]。西安市 141 例 2 ~ 6 岁儿童血铅浓度为 $0.046 \sim 1.180 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$,平均为 $0.479 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$,调查对象中血铅浓度超出生物限值者占 45.4%^[4]。2001 年 5 ~ 7 月,北京市儿童保健所对北京市 0 ~ 6 岁儿童的血铅水平进行了抽样调查。结果显示:有 1/3 的儿童血铅负荷已处于有损儿童健康的危险水平,但其中绝大多数属于无症状或轻度铅中毒^[5]。1997 年 8 ~ 9 月对上海地区 1 967 例 3 个月 ~ 6 岁儿童进行血铅水平测定,结果儿童血铅平均浓度为 $4.61 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$,其中高于 $4.8 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 的比例是 37.8%^[6]。1997 年 5 ~ 6 月对江苏省 11 个省辖市区托幼机构 1 101 名 2 ~ 6 岁儿童进行血铅水平抽样调查,结果显示,血铅平均浓度为 $4.08 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$,各地区(苏南、苏中、苏北、南京) $\geq 4.8 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 的发生率为 25.3% ~ 45.2%,总发生率为 31.5%。1996 年 7 ~ 12 月对 410 名 1 ~ 3 岁儿童血铅水平进行测定,铅中毒发生率为 27.3%^[5]。

1.3 铅对儿童健康的危害 铅对人体的影响是全身性的、多系统的,其中神经系统和血液-造血系统对铅最敏感。铅是通过影响人体必需元素的正常含量,扰乱其生理组合及比例关系的平衡,扰乱机体内酶系统及生物大分子的生理活性。铅对机体的毒性作用不是铅单一的直接作用,而是铅及铅所致失调的必需元素,尤其是必需微量元素的共同作用,使体内酶系统失去正常生理活性及其他调节机体功能平衡的调节作用紊乱而产生的^[5]。

2 排铅机制

2.1 络合机制

2.1.1 广谱络合作用 排铅药物在体内与包括铅在内的许多金属离子产生强大的络合力,与血液、肝、肾、脑等靶器官中的铅结合,随尿、粪等排出体外^[7]。

2.1.2 蛋白质、氨基酸络合机制 金属硫蛋白(MT)是广泛存在于生物体内的一类富含巯基与金属的内源性蛋白,化学结构极为特殊,并且直接参与一系列生理活动。MT 目前经生物诱导合成的主要有两种:镉金属硫蛋白(CdMT)和锌金属硫蛋白(ZnMT)。MT 可以与铅(重金属)离子配位形成低毒或无毒络合物,起到消除重金属的毒害作用。如:ZnMT 富含微量元素锌和巯基,对细胞膜具有保护作用,ZnMT 可以释放出锌离子,巯基与铅络合,形成低毒物,经肾脏排出体外,对肾脏具有很好的保护作用^[8]。

2.1.3 果胶等天然高分子的络合机制 低甲氧基果胶系天然高分子物质,分子量 15 万 ~ 30 万,由几十个至几百个脱水的半乳糖醛酸组成,常与钙或镁形成巨大的网络结构,果胶与铅(重金属)形成不溶解的、不能吸收的复合物沉淀,对铅有强大的亲和力,它对铅的选择性络合亲和力均大于其他元素,对人体代谢所必需的元素作用极小,曾被推荐给铅作业工人作为保健食品。动物实验证明,体内铅向胆汁的排泄很明显,铅在体内的转移十分强烈,对于重金属的排泄,肝脏具有一个极活跃的代谢机制。蓄积在骨和组织中的铅,随着血液循环不断地带到肝脏,经胆汁排到肠道,由于肝肠循环,排出的铅大部分又被重吸收。但在肠内如与果胶相遇,可成为不溶物而随粪便排出体外。

2.1.4 其他 魔芋精粉(refined konjac powder, RKP)是用魔芋块茎经物理过程加工精制而成,其主要成分为葡甘聚糖,是一种难于被人体消化吸收的半纤维素,体外研究表明 RKP 与铅有较强的特异性结合能力^[9]。摄入膳食纤维对无机盐和微量元素的吸收利用多有不利影响,其原因主要是膳食纤维可与许多金属离子发生特异性结合和非特异性吸附作用,从而降低其消化道吸收率。但研究表明,摄入 RKP 不影响 Ca、Fe、Zn、Cu 等必需元素的吸收利用。

2.1.5 维生素 C 与铅结合成抗坏血酸铅盐,从肠道排出体外。

2.2 拮抗机制

2.2.1 钙、铁、锌等元素拮抗机制 钙、铁、锌等元素与铅同属二价金属元素,在体内代谢过程中有竞争作用,在小肠中竞争同一运载结合蛋白,钙、铁、锌的补给能抑制铅的吸收^[10]。

2.2.2 特殊营养物质 茯苓、茅根、有机锗、硒、海带、茶叶、杭白菊、香蕉、猪红等以及富含钙、铁、锌和维生素 B、维生素 C 的食物能或多或少地在体内拮抗铅的作用或减少铅的吸收,有利于降低血铅和其他靶器官如肝、肾、脑等内的含铅量^[11]。

2.3 增强机体免疫能力 铅在细胞内可与蛋白质的巯基和细胞器结合,通过抑制磷酸化而影响能量的产生以及抑制 ATP 酶而影响细胞膜的运输功能,从而影响体内的氧化还原系统,降低机体的解毒作用。谷胱甘肽(GSH)是谷氨酸、半胱氨酸和甘氨酸构成的三肽化合物,临床上使用还原型 GSH,巯基参与体

内重要的氧化还原反应,它通过消除自由基和其他活性代谢产物而保护和减轻了细胞损害,增强机体免疫能力,缓解铅毒性^[12]。

3 临床上常用的治疗铅中毒药物

当血铅浓度 $> 2.16 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$,并伴随与铅中毒有关的临床症状之一时,则需作为症状性铅中毒处理。对症状性铅中毒的治疗临床上常用的药物有以下几种。①依地酸二钠钙(EDTA),目前对铅中毒主要采用 EDTA 等络合剂进行排铅治疗,静脉滴注或肌内注射。虽然其排铅作用较强,但对铅中毒引起的超氧化物歧化酶(SOD)降低、乳过氧化物酶(LPO)增高及免疫功能下降等继发性病因无明显影响,且需长期静脉给药,排铅同时还排出了体内大量必需微量元素,用量大时可损害肾脏等器官,肾病患者慎用,部分患者可有短暂头晕、乏力、关节酸痛等不良反应。②促排灵,有钙促排灵(CaNa_2DTPA)和锌促排灵(ZnNa_2DTPA),作用机制和副作用与 EDTA 相似,但疗效较好。③二巯基丁二酸钠、二巯基丁二酸,肌内注射或静脉缓慢注射。本品水溶液为无色或微红色,久置后呈土黄色或浑浊且毒性增大,故应现配现用。副作用中占首位的是消化系统症状,表现为上中腹胀痛、口中异味、头痛、恶心、四肢酸痛;另一副作用为药疹,女性多于男性。④青霉胺、二巯基丙醇(BAL),可口服,但排铅效果不如 EDTA 和促排灵。⑤二巯基琥珀酸(DMSA),1991 年美国 FDA 正式批准二巯基琥珀酸作为口服排铅治疗药物应用于儿童铅中毒的治疗,DMSA 的应用成为 20 世纪 90 年代儿童铅中毒治疗方面的最主要的进展。与 CaNa_2EDTA 和 BAL 相比,DMSA 给药方便,无需静脉或肌内注射,易为患儿家长接受,治疗过程中无需住院治疗,有利于降低医疗费用。与传统口服排铅制剂青霉胺相比,DMSA 的最大特点是能选择性排铅,而不象青霉胺在排铅同时也排出大量锌、铜等人体必需的矿物质。

对慢性铅中毒主要采用排铅治疗,药物剂量与给药方法相同时,用药以日尿排铅量多少为标准,有肯定效果的络合剂的排铅作用强弱情况如下:钙促排灵 $>$ 依地酸二钠钙 $>$ 锌促排灵 $>$ 二巯基丁二酸钠 $>$ 二巯基丁二酸。钙促排灵和依地酸二钠钙排铅效果最强,但有较强的肾毒性,且两者是广谱络合剂,用药时会从尿中排出大量人体不可缺少的微量元素如锌、铜、锰、铁等,而这些元素与很多酶的活性有关;二巯基丁二酸钠对肾

脏无毒性,选择性较前两者强,可口服,但吸收较慢,见效也慢;此外,不少食物、饮料中含有微量铅,口服进入消化道的 DMSA 可与之络合成为易于吸收的水溶性铅络合物,使消化道中的铅转移到血液中,因此不适用于由消化道吸收来的铅中毒;青霉胺也有排铅作用,但作用远小于钙促排灵和依地酸二钠钙,虽有可以口服的优点,但常引起过敏反应^[13-15]。

[参考文献]

- [1] 张基美,吴宜群,黄金祥.慢性铅中毒诊断指标与诊断标准的研究[J].中国工业医学杂志,1996,9(5):257-262.
- [2] 李波.婴儿和儿童铅中毒[J].国外医学妇幼保健分册,1997,8(3):135-136.
- [3] 殷承祥,王文洁,朱瑞江,等.深圳市学龄前儿童血铅水平分级及防治措施研究[J].中国校医,1998,12(3):173-175.
- [4] 李家珍,梁晓聪,张莹,等.西安市儿童血铅水平及健康影响调查[J].环境与健康杂志,1995,12(3):97-100.
- [5] 沈晓明,郭迪,吴圣楣.我国儿童铅中毒的现状(综述)[J].临床儿科杂志,1996,14(3):200-202.
- [6] 颜崇淮,沈晓明,章依文,等.上海市儿童血铅水平及其影响因素的流行病学研究[J].中华儿科杂志,1998,36(3):142-145.
- [7] 陈万东,王成国,马玉良,等.金属硫蛋白对铅的细胞毒性和免疫毒性的保护作用[J].广东微量元素科学,1998,5(4):46-50.
- [8] 徐明之.不同性别患者口服二巯基丁二酸排铅治疗副作用分析[J].中华劳动卫生职业病杂志,1995,13(4):238-239.
- [9] 张立实,王瑞娟.魔芋精粉对大鼠消化道铅吸收和慢性铅中毒的影响[J].现代预防医学,1998,25(1):79-81.
- [10] 栗建林,张丽帼,王顺珍,等.真珠钙驱铅实验研究[J].广东微量元素科学,1998,5(6):36-39.
- [11] 杨琳,李淑芳,夏炳南,等.强化 SOD 刺梨汁对铅中毒大鼠、小鼠的治疗作用[J].中国药学杂志,1998,33(4):211-214.
- [12] 徐晓辉,袁东.铅神经毒作用机制研究的新进展[J].职业卫生与应急救援,2000,18(3):146-148.
- [13] 杨波,王曙,王萍,等.硫普罗宁片治疗慢性铅汞中毒的临床疗效[J].中国临床药理学杂志,1999,8(2):78-81.
- [14] 翁坤荣.铅中毒治疗的新进展[J].广东微量元素科学,1999,6(3):15-18.
- [15] 帅培强,张立实.N-葡萄糖基-L-半胱氨酸对大鼠的排铅作用研究[J].现代预防医学,2001,28(3):292-295.

普通外科住院患者抗菌药物使用分析

苏佳¹,冯宝林²,蒋成生²

(1.广西壮族自治区南溪山医院药剂科,桂林 541002;2.广西壮族自治区桂林医学院 98 级药学实习生,541002)

[摘要] 目的:调查普通外科住院患者的抗菌药物使用情况,为规范抗菌药物的使用提供依据。方法:随机抽取普通外科住院患者 744 份病历中的 223 例,对抗菌药物使用的品种、用药频度、用药时间进行调查。结果:预防用药占 60.2%,使用率最高为甲硝唑,头孢噻肟钠次之。结论:应制订普通外科抗菌药物合理用药的规范。

[关键词] 外科;抗菌药物;使用分析

[中图分类号] R978.1

[文献标识码] A

[文章编号] 1004-0781(2003)07-0486-02