

砷与肝损伤

罗天永, 梁耀东, 吴君

■背景资料

长期砷暴露与肝脏损伤密切相关, 可导致暴露者出现不同程度的慢性肝炎、肝纤维化、肝硬化, 甚至肝癌, 严重威胁人类的健康。然而其发病机制尚未完全阐明, 这给临床防治带来较大的困难。

罗天永, 梁耀东, 吴君, 贵阳医学院附属医院感染科 贵州省贵阳市 550004

通讯作者: 吴君, 550004, 贵州省贵阳市, 贵阳医学院附属医院感染科. wuwuj@21cn.com

电话: 0851-6813394 传真: 0851-6813394

收稿日期: 2007-06-06 修回日期: 2007-07-09

摘要

砷是一种环境有毒物质。近年来流行病学研究表明长期、过量摄入砷可导致暴露者出现不同程度的肝损伤, 严重危害人类健康。砷暴露致肝脏损伤的临床表现以乏力、纳差、恶心、腹痛、腹胀、肝肿大等为主, 并伴有门脉高压, 血清转氨酶升高或不升高, 肝脏活检组织病理可见广泛肝细胞及细胞器的肿胀、变性为主, 晚期则以存在不同程度肝细胞坏死及纤维增生为著。砷致肝病的研究越来越引起人们的重视。

关键词: 砷; 肝; 损伤

罗天永, 梁耀东, 吴君. 砷与肝损伤. 世界华人消化杂志 2007;15(21):2328-2329

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/15/2328.asp>

0 引言

砷为一种常见的环境毒物和已知的人类致癌物^[1], 在世界上分布广泛, 迄今我国已发现地方性砷中毒病区的省有贵州、新疆、陕西、青海、宁夏、内蒙、安徽、吉林、台湾等。人们对慢性砷中毒所构成的危害, 最初倾向于关注其引起的皮肤病变、皮肤癌, 近年来发现慢性砷中毒可导致机体诸多器官和组织发生病变, 与皮肤癌、膀胱癌、肺癌、肝癌、胃癌、前列腺癌及直肠癌等多种癌症的发生有密切关系^[2-3], 动物实验和人群流行病学调查均表明砷可引起不同程度的肝损伤、肝纤维化、肝硬化及肝癌^[3-5], 严重威胁人类健康。

1 人群流行病学调查

饮水型砷中毒和燃煤型砷中毒是环境砷中毒的两大主要类型, 近年来, 有报道肝脏损伤的病例在这两种类型砷中毒病区患者中普遍存在, 晚期

可发展为肝硬化腹水、肝癌。Santra *et al*^[6]对248例饮水型砷中毒患者调研发现190例有肝脏肿大(76.6%), 69例患者做了肝组织病理检查, 91.3%显示有非硬化性汇管区纤维化的改变。在煤含砷量高的地区, 1996年体检时发现的肝肿大发病率为33.3%, 1998-2000年的调查肝肿大发病率约50%, 肝脏B超检查异常率为46.19%^[5,7-8]。由砷引起的肝脏受损最严重的病变是肝硬化和腹水, 患者一般在腹水明显出现后大约6-12 mo后死亡。周运书 *et al*^[9]对140例燃煤型砷中毒死亡患者死因调查发现, 燃煤型砷中毒对人体各系统均有较明显的损害, 在由砷中毒所致的16种死因中, 肝硬化腹水患者死亡较为显著, 占整个死亡人数的28.57%。目前记载肝硬化腹水患者已死亡60多例, 占砷中毒死亡人数的80%以上^[8-13]。李达圣 *et al*^[14]对贵州燃煤型砷中毒病区患者恶性肿瘤死亡情况调查发现, 砷中毒患者癌症年死亡率显著高于非砷中毒组, 死亡率与总砷摄入量呈明显的剂量反应关系, 癌症构成中肝癌(30.89%)仅次于肺癌占第2位。

2 临床表现和肝组织病理学改变

砷中毒所致肝脏损伤的临床表现以乏力、纳差、恶心、腹痛、腹胀、肝肿大等为主, 并伴有门脉高压, 血清转氨酶升高或不升高, 肝脏活检组织病理研究发现, 早期表现以广泛肝细胞及细胞器的肿胀、变性为主, 中、晚期则以存在不同程度肝细胞坏死及纤维增生为著^[13,15]。对砷中毒病区190例亚急性砷中毒患者临床分析发现, 血清谷丙转氨酶(ALT)升高102例(52.85%), 血清谷草转氨酶(AST)升高60例(31.09%)^[16]。

近年来许多动物实验研究证实砷暴露可致不同程度的肝细胞损伤, 如肝细胞脂肪变性、坏死及汇管区炎性细胞浸润及纤维化。采用亚慢性毒性试验, 将大鼠灌胃染毒6 wk后光镜下观察肝组织, 染砷组肝汇管区内有炎性细胞浸润, 肝细胞脂肪变性、嗜酸性变性; 电镜观察发现, 染砷组肝细胞内有脂滴, 线粒体肿胀, 膜破坏, 粗面内质网肿胀, 脱颗粒^[17]。小鼠长期饮用含砷

■研究前沿

人群流行病学调查和动物实验均证实长期砷暴露可致肝细胞膜损伤、脂肪变性、坏死及纤维化, 对其发生机制及防治的研究已成为目前众多学者关心的热点。

的水, 4-6 mo可见肝细胞膜损伤、脂肪变性和点状坏死, 15 mo可见纤维化^[3,18]。

3 治疗进展

目前针对砷中毒致肝损伤的治疗报道较多的有砷拮抗剂和抗氧化物如超氧化物歧化酶(SOD)、竹荪物等对砷中毒患者的抗氧化作用及对肝、肺、肾、心等脏器的保护作用。砷对生物膜上的巯基又有很强的亲和力, 在体内As³⁺与细胞中许多巯基酶的巯基(-SH)相结合, 而锌制剂和硒制剂可与As³⁺竞争巯基来减轻对机体的毒作用, 对砷中毒肝损伤患者有较好的治疗作用^[19-20]。抗氧化剂如含SOD、竹荪、维生素C、E等可通过提高肝SOD活性及降低脂质过氧化物水平, 纠正砷所致的脂质过氧化损伤, 恢复或改善受损的肝功能^[20-21]。

国内有报道中草药制剂治疗慢性砷中毒引发肝损害, 吴君 *et al*^[22]研究显示, 无论是通过临床表现, 还是通过用药前和用药后的肝脏活体解剖样本的组织结构来看, 复方中草药制剂汉丹肝乐对砷中毒引起的肝损伤都有明显疗效。何云 *et al*^[23]用银杏叶片治疗84例燃煤型慢性砷中毒肝损伤患者, 治疗前后血清学及病理组织学观察显示肝纤维化明显改善, 其机制可能通过拮抗血小板活化因子(PAF)诱发的系列脂质过氧化反应。

尽管目前砷与肝损伤及发病机制的研究备受关注, 但缺乏大样本多中心前瞻性流行病学调查, 且迄今尚未合适的动物模型, 因此, 需要建立合适的动物模型, 结合针对性多中心人群流行病学调查, 采用一些现代分析系统对砷与肝损伤的相关性及发生机制进行深入研究。

4 参考文献

- 1 Brown KG, Ross GL. Arsenic, drinking water, and health: a position paper of the American Council on Science and Health. *Regul Toxicol Pharmacol* 2002; 36: 162-174
- 2 吴君. 砷对肝脏毒性的研究进展. *中国药物与临床* 2005; 5: 645-647
- 3 Santra A, Maiti A, Das S, Lahiri S, Chakaborty SK, Mazumder DN. Hepatic damage caused by chronic arsenic toxicity in experimental animals. *J Toxicol Clin Toxicol* 2000; 38: 395-405
- 4 Liu J, Liu Y, Goyer RA, Achanzar W, Waalkes MP. Metallothionein-I/II null mice are more sensitive than wild-type mice to the hepatotoxic and nephrotoxic effects of chronic oral or injected

- inorganic arsenicals. *Toxicol Sci* 2000; 55: 460-467
- 5 黎平, 刘铭, 李达圣, 王述全. 燃煤污染型砷中毒临床症状体征分析. *中国地方病学杂志* 2000; 19: 139-141
- 6 Santra A, Das Gupta J, De BK, Roy B, Guha Mazumder DN. Hepatic manifestations in chronic arsenic toxicity. *Indian J Gastroenterol* 1999; 18: 152-155
- 7 王连方, 王生玲, 朱绍濂, 周代兴, 周运书. 两型地方性砷中毒某些临床表现比较. *地方病通报* 1996; 11: 91-95
- 8 黄晓欣, 张爱华, 杨大平, 洪峰, 张碧霞, 罗鹏, 董学新, 郭渝成. 燃煤型砷中毒病人临床特征、多系统损害及其意义. *中国地方病学杂志* 2002; 21: 490-493
- 9 周运书, 杜辉, 程明亮, 刘杰, 张信江, 许玲. 燃煤型砷中毒患者死因的调查. *中国地方病学杂志* 2002; 21: 484-486
- 10 周代兴, 周运书, 周陈, 金冬秀, 彭建华, 罗曼玲, 朱绍康, 刘定南, 陆兴忠, 郑宝山, 龙江平. 燃煤型砷中毒病区总摄入量与病情的相关研究. *中国地方病学杂志* 1994; 13: 215-218
- 11 张爱华, 黄晓欣, 蒋宪瑶, 郭渝成, 罗鹏, 薛寿征. 贵州省燃煤型砷中毒研究进展. *中国公共卫生* 2000; 16: 735-736
- 12 周运书, 周代兴, 郑宝山, 杨大全, 罗曼林, 张洪涛, 金冬秀, 彭建华, 范健, 陈冶, 洪流, 周堂. 燃煤型砷中毒20年不同环境下的流行病学调查. *中国地方病学杂志* 1998; 17: 1-4
- 13 杨大平, 张爱华, 黄晓欣, 郭渝成, 王松, 郭乔楠. 燃煤型砷中毒人体肝损伤临床研究. *世界华人消化杂志* 2000; 8: 89
- 14 李达圣, 安冬, 曾正, 朱爱华, 张锐智. 贵州燃煤型砷中毒患者患恶性肿瘤死亡观察. *中国地方病学杂志* 2004; 23: 42-45
- 15 Liu J, Zheng B, Aposhian HV, Zhou Y, Chen ML, Zhang A, Waalkes MP. Chronic arsenic poisoning from burning high-arsenic-containing coal in Guizhou, China. *Environ Health Perspect* 2002; 110: 119-122
- 16 赖初波, 韦应社. 亚急性砷中毒193例临床分析. *广州医科大学学报* 2003; 20: 789
- 17 杨瑾, 李金有, 孙天佑, 刘志艳. 亚慢性砷中毒大鼠血脂谱变化特征及机理研究. *中国地方病学杂志* 2003; 22: 107-110
- 18 Xie Y, Trouba KJ, Liu J, Waalkes MP, Germolec DR. Biokinetics and subchronic toxic effects of oral arsenite, arsenate, monomethylarsonic acid, and dimethylarsinic acid in v-Ha-ras transgenic (Tg.AC) mice. *Environ Health Perspect* 2004; 112: 1255-1263
- 19 侯少范, 杨林生, 王五一, 李德珠, 王丽珍, 田素梅, 秦月鲜, 夏雅娟, 武克恭. 有机砷对地方性砷中毒肝脏损伤的治疗作用. *中国地方病学杂志* 2000; 19: 385-386
- 20 林勤, 刘继文, 张玲, 朱殿志, 徐杰新. 几种抗氧化剂拮抗染砷小鼠毒作用的实验研究. *现代预防医学* 2004; 31: 667
- 21 罗鹏, 吴应宽, 蒋宪瑶, 李军, 杨光红. 竹荪提取液对砷中毒小鼠肝脏的保护作用. *贵阳医学院学报* 2003; 28: 402-404
- 22 吴君, 陆彤, 程明亮. 丹芍化纤胶囊对贵州地区20例砷暴露肝损伤患者的治疗作用. *中国地方病学杂志* 2006; 25: 86-89
- 23 何云, 张爱华, 杨大平, 王建宾, 韦小瑜, 黄晓欣. 银杏叶片治疗燃煤型砷中毒肝纤维化的临床研究. *西南军医* 2005; 7: 1-3

■创新盘点

本文与其他相关文章不同点在于对砷致肝损伤的人群发病情况、动物实验研究及治疗进展进行了全面综述。对近几年来砷与肝脏损伤相关性方面的新认识、新进展进行了总结, 提出深入研究发生机制对防治工作的重要性。

■同行评价

本文详细综述了砷导致肝损伤的作用机制, 立题新颖, 行文流畅; 提醒了更多的医务工作者及研究者充分的重视砷中毒的严重性和研究性, 有很好的临床意义。

编辑 何燕 电编 何基才