

亚硒酸钠在雏鸭血液和组织中的 毒物代谢动力学研究

武 瑞¹, 王建发¹, 康世良²

(1 黑龙江八一农垦大学 动物科技学院, 黑龙江 大庆 163319; 2 东北农业大学 动物医学学院, 黑龙江 哈尔滨 150030)

【摘 要】【目的】研究中毒量亚硒酸钠在雏鸭血液和组织中的毒物代谢动力学,为临床上科学合理地用其预防雏鸭硒缺乏病和硒中毒病提供参考依据。【方法】以 1 日龄健康蛋用金定雏鸭 100 只(公母各半)为试验动物,饲喂 20 d 后口服中毒量亚硒酸钠(1 g/L),用 2,3-二氨基萘荧光法,测定雏鸭口服中毒量亚硒酸钠后不同时间血液和组织中的硒含量,通过 MCPKP 软件计算中毒量亚硒酸钠在雏鸭血液和组织中的毒物代谢动力学参数。【结果】中毒量亚硒酸钠在雏鸭血液中的毒物代谢动力学特征符合一级吸收二室开放模型,其主要动力学参数为:吸收半衰期($t_{1/2K_a}$)为 0.624 h,达峰时间(T_{max})为 2.399 h,消除半衰期($t_{1/2\beta}$)为 138.241 h,曲线下面积(AUC)为 10.694 mg/(L·h),总表观分布容积(V_d)为 22.398 L/kg。中毒量亚硒酸钠在雏鸭肝脏、肾脏、脾脏、肌胃中的毒物代谢动力学特征均符合一级吸收二室开放模型,吸收半衰期($t_{1/2K_a}$)分别为 0.297,1.520,5.181,4.599 h,达峰时间(T_{max})分别为 2.186,9.362,22.045,20.082 h,消除半衰期($t_{1/2\beta}$)分别为 914.988,149.994,179.025,166.294 h;胰腺的毒物代谢动力学特征符合滞后一级吸收二室开放模型,吸收半衰期($t_{1/2K_a}$)为 6.579 h,达峰时间(T_{max})为 21.480 h,消除半衰期($t_{1/2\beta}$)为 71.519 h;肌肉的毒物代谢动力学特征符合滞后一级吸收一室开放模型,吸收半衰期($t_{1/2K_a}$)为 20.700 h,达峰时间(T_{max})为 30.164 h,消除半衰期($t_{1/2\beta}$)为 20.587 h;心脏的毒物代谢动力学特征符合一级吸收一室开放模型,吸收半衰期($t_{1/2K_a}$)为 1.159 h,达峰时间(T_{max})为 8.147 h,消除半衰期($t_{1/2\beta}$)为 145.331 h。【结论】与亚硒酸钠药物代谢动力学特征相比,雏鸭口服中毒量亚硒酸钠后,硒的吸收、分布均比较迅速,消除缓慢。

【关键词】 亚硒酸钠;雏鸭;血液;组织;毒物代谢动力学

【中图分类号】 S859.7;S856.9

【文献标识码】 A

【文章编号】 1671-9387(2009)07-0033-06

Study on the blood and tissue toxicokinetics of sodium selenite in ducklings

WU Rui¹, WANG Jian-fa¹, KANG Shi-liang²

(1 College of Animal Science and Veterinary Medicine, Heilongjiang Bayi Agricultural University, Daqing, Heilongjiang 163319, China;

2 College of Animal Medicine, Northeast Agricultural University, Harbin, Heilongjiang 150030, China)

Abstract: 【Objective】The experiment characterized the blood and tissue toxicokinetics of Sodium Selenite with a toxic dose in ducklings. 【Method】The selenium content in blood and tissues of ducklings feeding Sodium Selenite with a toxic dose at different times were determined by 2,3-diamine naphthalene fluorescence method, and then the toxicokinetics parameters calculated by MCPKP soft. 【Result】The characteristics of blood toxicokinetics were consistent with the first order absorption and two compartment open models. The primary kinetics parameters; the absorption half life($t_{1/2K_a}$) was 0.624 h; the time of reaching maximum concentration(T_{max}) 2.399 h, the half-life of elimination($t_{1/2\beta}$) 138.241 h, the area under the curve(AUC) 10.694 mg/(L·h), and the volume of distribution(V_d) 22.398 L/kg. The characteristics of

* [收稿日期] 2008-07-18

[基金项目] 黑龙江省科技攻关项目(GC05B507)

[作者简介] 武 瑞(1968—),男,内蒙古达茂旗人,教授,博士,主要从事动物营养代谢性疾病和中兽药开发研究。

[通信作者] 康世良(1936—),男,黑龙江哈尔滨人,教授,博士生导师,主要从事动物营养代谢病及中毒病的研究。

liver,kidney,spleen and muscular stomach toxicokinetics conformed with the two compartment open models with first order absorption. The absorption half life($t_{1/2Ka}$) was 0.297,1.520,5.181 and 4.599 h respectively,and the time of reaching maximum concentration(T_{max}) 2.186,9.362,22.045 and 20.082 h respectively,and the half-life of elimination($t_{1/2\beta}$) 914.988,149.994,179.025 and 166.294 h repectively. The pancreas toxicokinetics of Sodium Selenite was found to be in agreement with the two compartment open models and first order absorption with a lagtime. The absorption half life($t_{1/2Ka}$) was 6.579 h,the time of reaching maximum concentration(T_{max}) 21.479 h;and the half-life of elimination($t_{1/2\beta}$) 71.519 h. The muscle toxicokinetics of Sodium Selenite was described by the one compartment open model and first order absorption with a lagtime. The absorption half life($t_{1/2Ka}$) was 20.700 h,the time of reaching maximum concentration(T_{max}) 30.164 h,and the half-life of elimination($t_{1/2\beta}$) 20.587 h. The heart toxicokinetics of Sodium Selenite found to be in agreement with the one compartment open model with first order absorption. The absorption half life($t_{1/2Ka}$) was 1.159 h;the time of reaching maximum concentration(T_{max}) 8.147 h,and the half-life of elimination($t_{1/2\beta}$) 145.331 h.【Conclusion】 A toxic oral dose of Sodium Selenite was rapidly absorbed and distributed in ducklings,but eliminated slowly.

Key words: sodium selenite;duckling;blood;tissue;toxicokinetics

硒(Selenium,Se)是人和动物机体生长发育所必需的微量元素,其是在 1817 年由瑞典化学家 Berzelius 发现并命名的,主要以硒蛋白的形式表达其生物学活性^[1]。目前,世界各地普遍用亚硒酸钠预防动物硒缺乏病,并取得了显著效果。但是在实际应用中也存在一些问题,如尚无统一的用药标准,治疗无效或硒中毒时有发生^[2]。为此,本研究以 1 日龄健康蛋用金定雏鸭为试验动物,研究了中毒水平亚硒酸钠在蛋用雏鸭血液和组织中的吸收、分布、代谢和排泄过程,并对其在雏鸭体内的血液和组织动力学特征进行了研究,以期为实际生产中合理地用药预防雏鸭硒缺乏病和硒中毒病提供参考依据。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 试验动物与饲料 1 日龄健康蛋用金定雏鸭 100 只,公母各半,购自黑龙江省特产研究所。全价饲料购自哈尔滨大生饲料公司(硒含量实测值为 0.25 mg/kg)。

1.1.2 试验药品与仪器 饲料级亚硒酸钠购自沈阳市试剂二厂;分析纯级亚硒酸钠购自西北矿冶研究院实验药厂;650-10S 型荧光分光光度计,日本日立公司制造。

1.2 试验设计

选择 1 日龄健康蛋用金定雏鸭 100 只(公母各半),应用全价饲料预饲 20 d 后,称体质量,按 1.2 mL/kg 剂量给雏鸭口服 1 g/L 亚硒酸钠溶液^[3],分别于投药后 0.5,1,2,4,8,12,24,48,72,96,144,

192 h 采血,剖杀并取样(心脏、肝脏、肾脏、脾脏、胰脏、肌胃、肌肉),每个时间点剖杀 8 只。血样于一 20 ℃保存,用于测定硒含量;组织样烘干至恒质量,粉碎过筛(孔径 0.5 mm),编号保存,用于测定硒含量。

1.3 测定及数据处理方法

血液和组织中硒含量的测定用 2,3-二氨基萘荧光法^[4]。毒物代谢动力学参数计算应用 MCPKP 软件自动拟合^[5]。试验数据应用 SAS 软件进行分析处理。

2 结果与分析

2.1 健康雏鸭口服中毒量亚硒酸钠后不同时间血液中硒含量的变化

由表 1 可见,健康雏鸭口服中毒量亚硒酸钠后 4 h,血液中硒含量的实测值最高,为 0.124 μg/mL,与口服亚硒酸钠后 2 h 血液中硒含量的理论最高值有一定偏差。在口服中毒量亚硒酸钠后 0.5~4 h 血液中硒含量的实测值呈逐渐增大的趋势,之后随着时间延长,血液中硒含量的实测值呈逐步降低趋势,192 h 时血液中硒含量的实测值最低,为 0.016 μg/mL。

2.2 健康雏鸭口服中毒量亚硒酸钠后血液中的毒物代谢动力学参数

将表 1 中健康雏鸭口服中毒量亚硒酸钠后不同时间血液中硒含量的实测值,应用 MCPKP 软件自动拟合出相应的毒物代谢动力学参数,结果见表 2。将血液中的硒含量与时间数据用 MCPKP 软件自动

拟合处理后,血液的毒物代谢动力学特征符合一级吸收二室开放模型。

将拟合出的毒物代谢动力学参数代入理论方程,可得血液浓度随时间变化的动力学方程为:

$C=0.115\ 1e^{-0.160t}+0.051^{-0.005\ t}-0.166e^{-1.110t}。$

表 1 健康雏鸭口服中毒量亚硒酸钠后不同时间血液中硒含量的变化

Table 1 Practical and theoretical values at different times in blood concentration of Se in healthy ducklings with a toxic dose of Na₂SeO₃ orally

时间/h Time	实测值/ ($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$) Measured value	理论值/ ($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$) Theoretical value	偏差/% Deviation	时间/h Time	实测值/ ($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$) Measured value	理论值/ ($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$) Theoretical value	偏差/% Deviation
0.5	0.077	0.062	19.6	24	0.043	0.047	-11.29
1	0.085	0.094	-10.22	48	0.040	0.040	0
2	0.103	0.116	-12.67	72	0.038	0.035	5.85
4	0.124	0.108	12.31	96	0.033	0.031	3.38
8	0.086	0.081	6.28	144	0.029	0.025	13.64
12	0.060	0.065	-7.15	192	0.016	0.019	-17.68

表 2 健康雏鸭口服中毒量亚硒酸钠后血液中的毒物代谢动力学参数

Table 2 Pharmacokinetic parameter in blood Se of healthy ducklings with a toxic dose of Na₂SeO₃ orally

参数 Parameter	计算值 Calculating value	参数 Parameter	计算值 Calculating value
给药剂量 $D/(\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1})$	1.200	吸收半衰期 $t_{1/2K_a}/\text{h}$	0.624
初始浓度 $Co/(\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1})$	0.149	分布半衰期 $t_{1/2\alpha}/\text{h}$	4.310
分布相零时截距 $A/(\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1})$	0.115	消除半衰期 $t_{1/2\beta}/\text{h}$	138.241
消除相零时截距 $B/(\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1})$	0.051	药时曲线下面积 $AUC/(\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}\cdot\text{h}^{-1})$	10.694
分布相斜率 α/h	0.161	达峰时间 $T_{\max}/\text{h}$	2.399
表观一级消除速率常数 β/h	0.005	达峰浓度 $C_{\max}/(\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1})$	0.117
吸收速率常数 K_a/h	1.111	有效浓度维持时间 T_{cp}/h	783.43
中央室到周边室的一级转运速率常数 K_{12}/h	0.094	总表观分布容积 $V_d/(\text{L}\cdot\text{kg}^{-1})$	22.398
周边室到中央室的一级转运速率常数 K_{21}/h	0.058	体消除率 $CLB/(\text{L}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1})$	0.112
消除速率常数 K_{el}/h	0.014		

2.3 健康雏鸭口服中毒量亚硒酸钠后组织中的毒物代谢动力学参数

将表 3 中健康雏鸭口服中毒量亚硒酸钠后不同时间组织中硒含量的实测值输入计算机中,应用 MCPKP 软件自动拟合出相应的毒物代谢动力学参数,结果见表 4。由表 3 和表 4 可以看出,健康雏鸭

从表 2 可以看出,口服中毒量亚硒酸钠后血液中硒含量在 2.399 h 达到峰值(0.117 $\mu\text{g}/\text{mL}$),吸收半衰期($t_{1/2K_a}$)为 0.624 h,消除半衰期($t_{1/2\beta}$)为 138.241 h。

口服中毒量亚硒酸钠后,亚硒酸钠在雏鸭不同组织中的吸收速度由快到慢依次为:肝脏、心脏、肾脏、肌胃、脾脏、胰脏和肌肉,消除速度由快到慢依次为:肌肉、胰脏、心脏、肾脏、肌胃、脾脏和肝脏,可见亚硒酸钠在肝脏中的吸收速度最快,消除速度最慢,提示肝脏为亚硒酸钠的主要代谢场所。

表 3 健康雏鸭口服中毒量亚硒酸钠后不同时间组织中硒含量的变化

Table 3 Practical and theoretical values in different time in tissue concentration of Se in healthy ducklings with a toxic dose of Na₂SeO₃ orally

时间/h Time	心脏 Heart		肝脏 Liver		肾脏 Kidney		脾脏 Spleen		胰脏 Pancreas		肌胃 Gizzard		肌肉 Muscle	
	实测值 Measured value	理论值 Theoretical value	实测值 Measured value	理论值 Theoretical value	实测值 Measured value	理论值 Theoretical value	实测值 Measured value	理论值 Theoretical value	实测值 Measured value	理论值 Theoretical value	实测值 Measured value	理论值 Theoretical value	实测值 Measured value	理论值 Theoretical value
0.5	0.481	0.273	1.690	1.616	0.988	0.875	1.298	1.274	0.237	0.240	1.247	1.244	0.003	0.002
1	0.518	0.475	1.945	2.107	1.241	1.287	1.468	1.496	0.457	0.459	1.464	1.451	0.010	0.010
2	0.626	0.734	2.385	2.280	1.567	1.715	1.680	1.656	0.680	0.617	1.654	1.623	0.024	0.025
4	0.760	0.949	2.264	2.237	2.176	2.099	1.899	1.885	0.713	0.768	1.800	1.872	0.046	0.052
8	0.946	1.018	2.103	2.121	2.420	2.282	2.123	2.181	0.853	0.964	2.103	2.177	0.090	0.095
12	1.454	1.007	2.008	2.023	2.257	2.276	2.304	2.338	1.234	1.075	2.496	2.326	0.120	0.127
24	0.977	0.952	1.803	1.809	2.002	2.159	2.585	2.442	1.157	1.150	2.380	2.394	0.188	0.172
48	0.802	0.849	1.613	1.591	1.901	1.933	2.300	2.274	1.000	0.975	2.213	2.199	0.142	0.155
72	0.761	0.757	1.500	1.497	1.835	1.730	2.002	2.075	0.723	0.778	1.987	1.991	0.126	0.104
96	0.682	0.675	1.423	1.446	1.600	1.548	1.823	1.891	0.602	0.617	1.705	1.801	0.100	0.062
144	0.530	0.537	1.400	1.383	1.254	1.240	1.600	1.570	0.429	0.388	1.526	1.475	0.008	0.019
192	0.426	0.427	1.328	1.333	0.943	0.994	1.326	1.304	0.235	0.243	1.216	1.208	0.006	0.005

表 4 健康雏鸭口服中毒量亚硒酸钠后组织中的毒物代谢动力学参数

Table 4 Pharmacokinetic parameter in tissue Se of healthy duckings with a toxic dose of Na₂SeO₃ orally

参数 Parameter	心脏 Heart	肝脏 Liver	肾脏 Kidney	脾脏 Spleen	胰脏 Pancreas	肌胃 Stomach	肌肉 Muscle
给药剂量 $D/$ ($\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)	1. 200	1. 200	1. 200	1. 200	1. 200	1. 200	1. 200
初始浓度 $C_0/$ ($\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)	$1. 059 \pm 0. 106$	$2. 358 \pm 0. 001$	$5. 875 \pm 0. 133$	$44. 226 \pm 1. 243$	$11. 129 \pm 0. 001$	$39. 959 \pm 0. 001$	$0. 481 \pm 0. 001$
分布相零时截距 $A/$ ($\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)		0. 833	−0. 743	−1. 351	−0. 466	−1. 278	
消除相零时截距 $B/$ ($\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)		1. 541	2. 413	2. 741	1. 561	2. 688	
分布相斜率 α/h		0. 043	2. 596	4. 248	2. 304	4. 553	
表观一级消除 速率常数 β/h		0. 001	0. 005	0. 004	0. 010	0. 004	
吸收速率常数 K_a/h	$0. 598 \pm 0. 178$	$2. 332 \pm 0. 001$	$0. 456 \pm 0. 035$	$0. 134 \pm 0. 016$	$0. 105 \pm 0. 001$	$0. 151 \pm 0. 001$	$0. 034 \pm 0. 001$
中央室到周边室的一 级转运速率常数 K_{12}/h		$0. 014 \pm 0. 001$	$1. 531 \pm 0. 117$	$3. 929 \pm 0. 623$	$1. 938 \pm 0. 001$	$4. 193 \pm 0. 001$	
周边室到中央室的一 级转运速率常数 K_{21}/h		$0. 028 \pm 0. 001$	$1. 058 \pm 0. 087$	$0. 259 \pm 0. 038$	$0. 302 \pm 0. 001$	$0. 302 \pm 0. 001$	
消除速率常数 K_{el}/h		$0. 001 \pm 0. 001$	$0. 011 \pm 0. 001$	$0. 063 \pm 0. 004$	$0. 074 \pm 0. 001$	$0. 063 \pm 0. 001$	
吸收半衰期 $t_{1/2K_a}/\text{h}$	1. 159	0. 297	1. 520	5. 181	6. 579	4. 599	20. 700
分布半衰期 $t_{1/2\alpha}/\text{h}$		16. 084	0. 267	0. 163	0. 301	0. 152	
消除半衰期 $t_{1/2\beta}/\text{h}$	145. 331	914. 988	149. 994	179. 025	71. 519	166. 294	20. 587
药时曲线下面积 AUC/ ($\text{mg} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$)	222. 03	2 052. 9	518. 24	697. 47	150. 47	635. 29	14. 279
达峰时间 $T_{\max}/\text{h}$	8. 147	2. 186	9. 362	22. 045	21. 480	20. 082	30. 164
达峰浓度 $C_{\max}/$ ($\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)	1. 018	2. 282	2. 287	2. 444	1. 154	2. 404	0. 176
有效浓度维持时间 T_{cp}/h	1 460. 6	9 691. 4	1 685. 7	2 045. 0	758. 84	1 894. 8	183. 44
总表观分布容积 $V_d/$ ($\text{L} \cdot \text{kg}^{-1}$)		0. 731	0. 503	0. 441	0. 823	0. 453	
体消除率 CLB/ ($\text{L} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$)	0. 005	0. 001	0. 002	0. 002	0. 008	0. 002	0. 084
一级转运速率常数 K/h	$0. 005 \pm 0. 001$						$0. 034 \pm 0. 001$
滞后时间/h Lagtime					$0. 234 \pm 0. 001$		$0. 376 \pm 0. 001$

将组织中的硒含量与时间数据用 MCPKP 软件自动拟合处理后,肝脏、肾脏、脾脏、肌胃的毒物代谢动力学特征均符合一级吸收二室开放模型,胰脏的毒物代谢动力学特征符合滞后一级吸收二室开放模型,肌肉的毒物代谢动力学特征符合滞后一级吸收一室开放模型,心脏的毒物代谢动力学特征符合一级吸收一室开放模型。将拟合出的毒物代谢动力学参数代入理论方程,得到组织药物浓度随时间变化的动力学方程如下。

肝脏的药时方程为: $C_L = 0. 833\text{e}^{-0. 043 1t} + 1. 541\text{e}^{-0. 000 7t} - 2. 374\text{e}^{-2. 332 1t}$;

肾脏的药时方程为: $C_K = - 0. 743\text{e}^{-2. 595 8t} + 2. 413\text{e}^{-0. 004 6t} - 1. 670\text{e}^{-0. 455 8t}$;

脾脏的药时方程为: $C_S = - 1. 351\text{e}^{-4. 247 8t} + 2. 741\text{e}^{-0. 003 9t} - 1. 390\text{e}^{-0. 133 8t}$;

胰脏的药时方程为: $C_P = - 0. 465\text{e}^{-2. 303 8t} + 1. 561\text{e}^{-0. 009 7t} - 1. 095\text{e}^{-0. 105 3t}$;

肌胃的药时方程为: $C_G = - 1. 278\text{e}^{-4. 553 1t} + 2. 688\text{e}^{-0. 004 2t} - 1. 409\text{e}^{-0. 150 7t}$;

肌肉的药时方程为: $C_M = 0. 481 (\text{e}^{-0. 033 7t} - \text{e}^{-0. 033 5t})$;

心脏的药时方程为: $C_H = 1. 059 (\text{e}^{-0. 004 8t} - \text{e}^{-0. 597 7t})$ 。

表 4 表明,亚硒酸钠在肝脏中吸收最快,于口服后 2.186 h 达到峰值,其次为心脏、肾脏、肌胃、胰脏、脾脏,达峰时间分别为 8. 147, 9. 362, 20. 082, 21. 480, 22. 045 h;肌肉吸收最慢,开始出现一段滞后时间(0.376 h),然后开始吸收,并于 30. 164 h 达到峰浓度。而组织中硒的消除速度以肌肉为最快,其消除半衰期($t_{1/2\beta}$)为 20. 587 h,其次为胰脏、心脏、肾脏、肌胃、脾脏、肝脏,消除半衰期依次为 71. 519, 145. 331, 149. 994, 166. 294, 179. 025, 914. 988 h。

3 讨 论

3.1 硒的吸收

通过口服进入体内的可溶性硒和食物中的有机硒主要在小肠,特别是在十二指肠吸收,反刍动物的前胃、大肠不吸收任何形式的硒;单胃动物对硒的吸收率大于反刍动物;家禽的肌胃不吸收任何形式的硒,腺胃可有少量吸收;这种差别主要是由于反刍动物瘤胃微生物将摄入的硒转变成不溶性或不易被吸收的形式所致^[6]。

将本研究得到的雏鸭硒毒物代谢动力学与药物代谢动力学^[7]进行比较,结果发现:(1)毒物代谢动力学的 $T_{\max}$ (2.399 h) 小于药物代谢动力学的 $T_{\max}$ (2.787 h),即达峰值的时间表现出前移的趋势,说明中毒量硒的吸收较正常量硒快;(2)毒物代谢动力学的 AUC (10.694 mg/(L·h)) 显著小于药物代谢动力学 (17.018 mg/(L·h)),说明机体对中毒量硒的吸收明显减弱;(3)毒物代谢动力学的 $t_{1/2K\alpha}$ (0.624 h) 小于药物代谢动力学的 $t_{1/2K\alpha}$ (0.858 h),说明动物对中毒量硒的吸收加快。以上结果表明,动物对中毒量硒的吸收速率明显大于正常量硒,但吸收能力明显减弱,这主要是因为硒中毒损伤了动物机体组织器官及其机能。

3.2 硒的分布

硒吸收进入血液后主要与白蛋白结合,并随血液循环迅速分布于全身各组织器官^[8]。肝脏和肾脏中的硒含量均较高,尤其是肝脏,其是硒中毒的靶器官之一,也是过量硒转化成排泄物的重要场所。本研究中,健康雏鸭口服中毒量硒时,肝脏中的硒含量高与其他器官几倍到几十倍;其次是肾脏、脾脏和肺脏;血液、肌肉中硒含量较少,肌肉中硒含量虽低于肝脏、肾脏,但因其占身体比重大,其绝对含量仍很高。

将本研究得到的雏鸭硒毒物代谢动力学与药物代谢动力学^[7]比较发现:(1)毒物代谢动力学的 $t_{1/2\alpha}$ (4.310 h) 小于药物代谢动力学的 $t_{1/2\alpha}$ (5.398 h),说明中毒量的硒在动物机体内分布加快。(2)毒物代谢动力学的 V_d (22.398 L/kg) 和药物代谢动力学 V_d (27.847 L/kg) 均明显大于 0.8 L/kg,表观分布面积都很大,说明硒在雏鸭体内分布非常广泛,不仅分布在多种组织和体液(细胞外液)中,而且在细胞内液及细胞核内也有分布^[9]。但毒物代谢动力学的 V_d 小于药物代谢动力学的 V_d ,这可能是中毒量的亚硒酸钠损伤了某些组织器官,在一定程度上影响

了硒在动物机体内部的分布。(3)毒物代谢动力学的 α (0.161 h) 较大,为 β (0.005 h) 的 32.16 倍;而药物代谢动力学的 α (0.128 h) 为 β (0.018 h) 的 7.02 倍,说明口服给药后,血药浓度下降很快,迅速完成分布,这主要是由于硒除向组织器官分布外,还被结合到白蛋白、红细胞、肌红蛋白和许多酶内,致使血液硒浓度迅速下降。

3.3 硒的代谢

Ganther^[10] 和 Diplock^[11] 认为,中毒剂量硒与正常剂量硒的代谢途径相同。中毒剂量硒进入机体后主要在肝脏及红细胞中还原并甲基化^[12],同时导致肝组织细胞形态和机能发生病理变化^[13]。在硒还原过程中,Se⁴⁺ 可自动地与 4 个巯基(-SH)反应,不仅大量以还原型谷胱甘肽(GSH)为主的巯基形成氧化型谷胱甘肽(GSSG)和硒谷胱甘肽(GSSeSG 和 GSSeG),而且还消耗 NADPH 和谷胱甘肽还原酶(GR)的催化,该反应可能是硒毒化的关键^[14],这是由于硒参入到 2 个硫原子中间,形成-S-Se-S-的三硫化物硒桥,破坏含-SH 酶的天然结构,从而使其活性降低或丧失。如果以上反应无限制地在含-SH 酶或蛋白质之间发生,会导致细胞正常生化功能发生紊乱。此外,硒被还原时,由于 GSH 被氧化而大量消耗,细胞抗氧化能力减弱,氧化型谷胱甘肽增加,GSH/GSSG 紊乱,大量的 NADPH 被消耗又会造成细胞中毒^[15]。肝细胞生化功能紊乱和肝细胞中毒随时间延长而逐渐加重,最终导致肝脏形态结构的病理改变。硒中毒时还会导致其他组织器官的形态和功能发生变化,但相关机理尚不明确。

还原后的 H₂Se 或单甲基硒的甲基化反应,是各种形式硒(无机硒和硒蛋氨酸)的重要终末代谢途径之一^[16]。甲基化反应在 S-腺苷蛋氨酸(SAM)的参与下,由 S-甲基转移酶完成。从二甲基硒(DMSe)生成三甲基硒阳离子(TMSe⁺)似乎是很自然的,但尚无直接证据。

3.4 硒的排泄

体内过量的硒主要经肾脏、肺脏、消化道和乳腺排出体外。肾脏是主要的排泄器官,由尿排出率为 63%,其余则分别由粪便和呼气中排出。进入消化道的硒,从尿中排出的高峰发生在第 2~3 天^[15]。

将本研究得到的雏鸭硒毒物代谢动力学与药物代谢动力学^[7]对比发现:(1)毒物代谢动力学的 $t_{1/2\beta}$ (138.241 h) 较药物代谢动力学的 $t_{1/2\beta}$ (37.95 h) 明显延长,说明中毒量的硒在体内滞留时间延长,消除速度减慢。这可能是由于中毒量的硒使消除器官发

生器质性病变,消除速率降低的结果。(2)毒物代谢动力学的 $CLB(0.112\text{ L}/(\text{kg}\cdot\text{h}))$ 显著低于药物代谢动力学 $(0.508\text{ L}/(\text{kg}\cdot\text{h}))$,说明硒在动物机体内的消除受机体硒水平的影响明显,硒的消除半衰期随剂量的增加而延长,中毒量的硒在血液和组织清除明显减慢。

4 结 论

本研究结果表明,与健康雏鸭的药物代谢动力学相比,雏鸭口服中毒量亚硒酸钠后,硒的吸收加快,分布迅速,消除缓慢。这一结果为实际生产中科学合理地用药预防雏鸭硒缺乏病和硒中毒病提供了依据。

[参考文献]

[1] Fidler J W, Naber E C, Latshoaw J D. Effect of peroxide administration on selenium utilization, growth, deficiency symptoms, and glutathione peroxidase activity in chicks fed controlled selenium diets [J]. Poultry Science, 1980, 59(1): 141-148.

[2] 杜莹, 刘晓丹. 微量元素硒的研究进展 [J]. 微量元素与健康研究, 2007, 24(3): 56-58.

Du Y, Liu X D. Progress of trace element Selenium [J]. Trade Element and Health Study, 2007, 24(3): 56-58. (in Chinese)

[3] Wu R. Study on the NO concentration and NOS activity in the serum and tissue of ducklings with selenium poisoning [J]. Agricultural Science in China, 2003, 2(6): 682-685.

[4] 李引乾, 扈文杰, 曹光荣. 硒在奶山羊体内的毒物动力学研究 [J]. 西北农业大学学报, 1996, 24(6): 48-50.

Li Y Q, Hu W J, Cao G R. A study on the toxicokinetics of Selenium in milk goats [J]. The Journal of Northwestern Agricultural University, 1996, 24(6): 48-50. (in Chinese)

[5] Xia W J, Cheng Z R. MCPKP-A microcomputer programme for kinetic analysis of drugs [J]. Chinese Journal of Pharmacology, 1988, 9(2): 188-192.

[6] 闻芝梅, 陈君石. 现代营养学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1998: 308-313.

Wen Z M, Chen J S. Present knowledge in nutrition [M]. Beijing: People Hygiene Press, 1998: 308-313. (in Chinese)

[7] 武瑞. 亚硒酸钠在雏鸭体内药动学及毒动学的研究 [D]. 哈

尔滨: 东北农业大学, 2002: 37-39.

Wu R. Study on the pharmacokinetics and toxicology of sodium selenite in ducklings [D]. Harbin: Northsat Agricultural University, 2002: 37-39. (in Chinese)

[8] 黄克和, 陈振旅, 王小龙. 硒对雏鸡生长体液免疫功能和抗自然感染能力的影响 [J]. 南京农业大学学报, 1990, 13(4): 98-102.

Huang K H, Chen Z L, Wang X L. Effect of ration supplemented with Selenium on growth humoral immune function and resistance to natural infection in chickens [J]. Journal of Nanjing Agricultural University, 1990, 13(4): 98-102. (in Chinese)

[9] 武瑞, 连学昭, 富艳玲, 等. 硒中毒雏鸭自由基与细胞凋亡的关系 [J]. 中国兽医学报, 2007, 27(5): 737-740.

Wu R, Lian X Z, Fu Y L, et al. Relation of free radical and apoptosis in duckling with selenium poisoning [J]. Chinese Journal of Veterinary Science, 2007, 27(5): 737-740. (in Chinese)

[10] Ganther H E. Metabolism of hydrogen selenide and methylated selenides [J]. Advances in Nutritional Research, 1979, 2: 107-128.

[11] Diplock A T. Metabolic aspects of Selenium action and toxicity [J]. CRC Critical Reviews in Toxicology, 1976, 4: 271-329.

[12] 史志诚. 动物毒物学 [M]. 北京: 中国农业出版社, 2001: 213-217.

Shi Z C. Toxicology of animals [M]. Beijing: China Agriculture Press, 2001: 213-217. (in Chinese)

[13] 王建华. 硒中毒 [J]. 中国兽医学报, 1993, 13(4): 401-408.

Wang J H. Selenosis [J]. Chinese Journal of Veterinary Science, 1993, 13(4): 401-408. (in Chinese)

[14] 李国勤, 王建华, 曹光荣, 等. 硒中毒奶山羊血液与组织硒含量变化的研究 [J]. 西北农业大学学报, 1994, 22(3): 45-48.

Li G Q, Wang J H, Cao G R, et al. The changes in Selenium levels of blood and tissues of selenosis in milk goats [J]. The Journal of Northwestern Agricultural University, 1994, 22(3): 45-48. (in Chinese)

[15] 牟素华, 胡启托, 颜玲. 湖北恩施地区地方性硒中毒研究进展 [J]. 中国公共卫生, 2007, 23(1): 95-96.

Mu S H, Hu Q T, Yan L. A review of endemic endemic selenosis in Eenshi city of Hubei province [J]. Chinese Journal Public Health, 2007, 23(1): 95-96. (in Chinese)

[16] Baldrick P. Toxicokinetics in preclinical evaluation [J]. Drug Discovery Today, 2003, 8: 127-133.