

# 急性乙二醇中毒大鼠模型的构建及对多脏器损伤的比较



李鑫鹏<sup>1</sup>, 杨凯<sup>1</sup>, 许哲敏<sup>2</sup>, 杨小平<sup>3</sup>, 肖克来提·霍加合买提<sup>1</sup>, 彭鹏<sup>1</sup>

1. 新疆医科大学第一附属医院急救创伤中心(乌鲁木齐 830011)
2. 广州市第一人民医院急诊科(广州 510180)
3. 重庆两江新区第一人民医院重症医学科(重庆 401121)

**【摘要】目的** 采用灌胃法构建 SD 大鼠急性乙二醇(EG)中毒模型并对比分析脑、心以及肾脏损伤情况,为相关动物实验以及临床早期识别与干预提供更多参考。**方法** 采用随机数字表法将 30 只 SPF 级 SD 雄性大鼠分成 3 组,空白对照组(NC 组)10 只,按  $12 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$  灌胃生理盐水;低剂量乙二醇灌胃组(EG-L 组)与高剂量乙二醇灌胃组(EG-H 组)各 10 只,分别按  $12 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$  剂量灌胃 60%、80% 乙二醇溶液。观察 48 h 内各组大鼠存活和死亡情况;并于造模后 48 h 行腹主动脉取血、处死,收集脑、心、肾等相关器官,HE 染色观察脑、心、肾组织的病理变化,Pizzolato 染色观察脑、肾组织中草酸钙结晶;通过平衡能力评分判断行为学改变情况;应用穿戴式心电传感器及尿量监测观察心率及尿量改变;应用酶联免疫吸附法(ELISA)检测血清中 S100 钙结合蛋白  $\beta$  (S100- $\beta$ )、肌钙蛋白 I (cTnI)、肾损伤分子-1 (KIM-1) 水平;可见光分光光度法检测各组大鼠血液中的草酸水平。**结果** NC 组、EG-L 与 EG-H 组 48 h 累积生存率分别为 100%、90%、70%。与 NC 组相比,EG 灌胃两组大鼠脑、肾脏组织病理学改变明显,大鼠脑血管以及肾小管中可观察到明显草酸钙结晶沉积( $P$  值均  $< 0.05$ ),且 EG-H 组大鼠脑血管以及肾小管中沉积量更加明显( $P < 0.05$ )。EG 灌胃两组平衡能力相较 NC 组下降( $P < 0.05$ ),其中 EG-H 组下降更明显( $P < 0.05$ )。与 NC 组相比,EG-L、EG-H 组大鼠心率分别在灌胃后的第 12 h、18 h、24 h、30 h 加快( $P$  值均  $< 0.05$ ),在 30~36 h、36~42 h、42~48 h 尿量均减少( $P$  值均  $< 0.05$ ),而 EG-H 组大鼠在 36~42 h、42~48 h 尿量减少更显著( $P < 0.05$ )。与 NC 组相比,EG-L、EG-H 组大鼠血清 S100- $\beta$ 、KIM-1 水平均升高( $P$  值均  $< 0.05$ ),与 EG-L 组相比,EG-H 组 S100- $\beta$ 、KIM-1 水平更高( $P$  值均  $< 0.05$ )。EG 中毒的两组大鼠体内草酸含量相对于 NC 组均增多( $P$  值均  $< 0.05$ ),且 EG-H 组大鼠体内草酸含量更高( $P < 0.05$ )。**结论** 按  $12 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$  剂量灌胃 80% 浓度乙二醇溶液可更好地构建 EG 中毒大鼠模型,EG 中毒会导致大鼠多脏器损伤,中毒后的表现呈时间阶段性发生与发展。

**【关键词】** 乙二醇;中毒;动物模型;大鼠;草酸钙

## Construction of acute ethylene glycol poisoning rat model and comparison of its multiple organ injury

LI Xinpeng<sup>1</sup>, YANG Kai<sup>1</sup>, XU Zhemin<sup>2</sup>, YANG Xiaoping<sup>3</sup>, Xiaokelaiti Huojiahemaiti<sup>1</sup>, PENG Peng<sup>1</sup>

DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.202401017

基金项目:新疆维吾尔自治区自然科学基金面上项目(2022D01C226);新疆维吾尔自治区研究生实践创新项目(XJ2023G164)

通信作者:彭鹏,教授,主任医师,博士研究生导师,Email: pengpeng4949@126.com

1. Emergency-Trauma Center, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830011, China

2. Department of Emergency, Guangzhou First People's Hospital, Guangzhou 510180, China

3. Department of Critical Care Medicine, The First People's Hospital of Chongqing Liangjiang New Area, Chongqing 401121, China

Corresponding author: PENG Peng, Email: pengpeng4949@126.com

**【Abstract】Objective** To construct a model of acute ethylene glycol poisoning in SD rats by gavage and compare the brain, heart and kidney injury, so as to provide more reference for related animal experiments and early clinical identification and intervention. **Methods** Thirty SPF male SD rats were divided into 3 groups by random number table method, 10 rats in blank control group (NC group): gavage normal saline at  $12 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$ ; 10 rats in low dose ethylene glycol gavage group (EG-L group) and 10 rats in high dose ethylene glycol gavage group (EG-H group) were gavage 60% and 80% ethylene glycol solution at  $12 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$ . The survival and death of rats in each group were observed within 48 h; and 48 h after modeling, blood sampling from abdominal aorta was performed, and rats were sacrificed to collect brain, heart, kidney and other related organs. The pathological changes of brain, heart and kidney tissues were observed by HE staining, and the calcium oxalate crystals in brain and kidney tissues were observed by Pizzolatto staining. The behavioral changes were determined by the balance ability score. The heart rate and urine volume changes were observed by wearable electrocardiograph sensor and urine volume monitoring. The levels of S100 calcium-binding protein  $\beta$  (S100- $\beta$ ), troponin I (cTnI) and kidney injury molecule-1 (KIM-1) in serum were detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The levels of oxalate in blood of rats in each group were detected by visible light spectrophotometry. **Results** The 48 h cumulative survival rates of NC group, EG-L group and EG-H group were 100%, 90% and 70%, respectively. Compared with NC group, the pathological changes of brain and kidney tissues in EG gavage groups were obvious, and obvious calcium oxalate crystal deposition in brain vessels and renal tubules of rats were observed (all  $P < 0.05$ ), and the deposition in brain vessels and renal tubules of rats in EG-H group was more obvious ( $P < 0.05$ ). The balance ability of the two groups of rats after gavage of EG was lower than that of the NC group ( $P < 0.05$ ), and the decrease was more obvious in the EG-H group ( $P < 0.05$ ). Compared with the NC group, the heart rate of the rats in the EG-L and EG-H groups was increased at 12 h, 18 h, 24 h, 30 h after gavage (all  $P < 0.05$ ), and the urine volume was decreased at 30~36 h, 36~42 h, 42~48 h (all  $P < 0.05$ ), and the urine volume of the EG-H group was more obvious at 36~42 h, 42~48 h ( $P < 0.05$ ). Compared with the NC group, the serum levels of S100- $\beta$  and KIM-1 in the EG-L and EG-H groups were increased (all  $P < 0.05$ ), and the serum levels of S100- $\beta$  and KIM-1 in the EG-H group were higher than those in the EG-L group (all  $P < 0.05$ ). The oxalate content in the two groups of rats after gavage of EG was increased compared with the NC group (all  $P < 0.05$ ), and the oxalate content in the EG-H group was higher ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** The rat model of acute ethylene glycol poisoning can be better constructed by gavage of 80% ethylene glycol solution at a dose of  $12 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$ . Acute ethylene glycol poisoning can cause multiple organ damage in rats, and the manifestations of poisoning occur and develop in a time-phrased manner.

**【Keywords】** Ethylene glycol; Poisoning; Animal model; Rats; Calcium oxalate

乙二醇 (ethylene glycol, EG) 分子式  $C_2H_6O_2$ , 常作为工业有机溶剂, 其中防冻剂中 EG 成分高达 95%<sup>[1]</sup>。随着工业和经济的发展, 为了更方便地使用 EG, 大部分人错误使用饮料瓶进行保存, 因其无色、粘稠有甜味的物理性状很容易被人误服<sup>[2]</sup>。大多数人在故意或误服 EG 初期仅表现为类似乙醇中毒的症状, 但随后会出现包括神经系统、心肺和肾脏系统的各种继发性损害<sup>[3]</sup>。在我国, EG 中毒的患者往往在急诊科接受初步的诊断及治疗, 但患者表现出的一系列非特异性症状 (如恶心、头晕、腹痛、气促) 和精神状态改变通常会给接诊医生在诊断方面带来极大的干扰。诊断的延迟及治疗的滞后均会加重患者的病情进而导致死亡风险增加<sup>[4-5]</sup>。因此, 建立一种稳定可靠、具有高度可行性和可重复性的动物模型是开展急性 EG 中毒快速诊断与创新治疗方法研究的前提与基础。

目前 EG 多用于建立肾脏草酸钙结晶动物模型<sup>[6-7]</sup>, 而对急性 EG 中毒模型尚无统一方法。本研究通过灌胃不同剂量的 EG 以构建急性 EG 中毒大鼠模型并对其进行分析、比较与评价, 进一步探讨急性 EG 中毒多脏器损伤的表现, 为今后对急性 EG 中毒的研究提供稳定、可靠的动物模型构建方法。

## 1 材料与方法

### 1.1 研究对象

由新疆医科大学动物实验中心提供 30 只 6~8 周龄的 SPF 级雄性 SD 大鼠 (体重 170~210 g), 实验动物生产许可证号: SCXK (新) 2018-0002。所有实验大鼠均置于  $(23 \pm 2)^\circ\text{C}$  环境, 昼夜各 12 h, 期间自由饮食, 在新疆医科大学动物实验中心适应性饲养一周后进行实验, 并于实验前 12 h 禁食但不禁水, 实验动物使用许可证号: SYXK (新) 2018-0003。本实验符合 3R 原则并由新疆医科大学动物实验中心伦理委员会审核批准 (批号: IACUC-20230217-6)。

### 1.2 主要试剂与仪器

EG 原液购自鑫铂特化工有限公司 (20210926); S100 钙结合蛋白  $\beta$  (S100- $\beta$ )、心肌肌钙蛋白 I (cTnI) 和肾损伤分子 1 (KIM-1) ELISA 试剂盒分别购买于源桔生物科技中心 (YJ028440)、江莱生物科技有限公司 (#JL50540)、菲恩生物科技有限公司 (ER0043); 草酸含量检测试剂盒购自

Solarbio (BC4360); 穿戴式心电传感器为索思医疗器械有限公司 (TES010) 生产; 高速冷冻离心机购自中科中佳科学仪器有限公司 (HC-3018R)。

### 1.3 实验方法

#### 1.3.1 模型构建

采用随机数字表法将实验大鼠随机分成 3 组, 每组各 10 只, 分别为空白对照组 (NC 组) 和低、高浓度 EG 中毒模型组 (EG-L、EG-H 组)。将 EG 原液用生理盐水分别配置成 60%、80% 浓度的 EG 溶液, 按  $12\text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$  (以质量表示分别为  $7.92\text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 、 $10.56\text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ ) 计算每只大鼠灌胃量并使用 16 号灌胃针来构建 EG-L、EG-H 组大鼠 EG 中毒模型; NC 组按  $12\text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$  给予生理盐水灌胃。

#### 1.3.2 病理学观察

取各组大鼠脑、心、肾脏组织置于 4% 多聚甲醛中固定至少 72 h 后完成石蜡包埋与切片, 进行 HE 染色并在光镜下观察 EG 中毒大鼠各脏器病理改变。取切制好的脑、肾组织石蜡切片进行 Pizzolato 染色, 将配置好的  $\text{AgNO}_3\text{-H}_2\text{O}_2$  溶液滴加在切片上, 紫外灯照射 25 min 后进行常规 HE 染色并通过光镜观察组织内的草酸钙结晶生成情况。

#### 1.3.3 大鼠平衡能力

采用改良的平衡木试验 (beam balance test, BBT), 在灌胃 12 h 后这一时间点将三组大鼠放置于特制的木条上, 木条两端悬空, 底部设有软垫, 以防止大鼠因坠落而受伤。根据大鼠在木条上是否站稳及保持时间来进行评分, 评分标准见表 1。评分越低说明大鼠平衡能力越强, 6 分表明平衡能力极差。

表 1 BBT 评分表

Table 1. BBT rating table

分数	表现
1	在木条上站稳且无摇晃, 保持 2 min
2	在木条上站稳, 左右摇晃但未掉下, 保持 2 min
3	在木条上站不稳并滑向一侧但未掉下, 保持 2 min
4	在木条上站立不足 2 min 就掉下
5	尝试在木条上站稳, 但数秒后就掉下
6	无法站立

#### 1.3.4 大鼠心电图及尿量监测

灌胃结束后, 抓取大鼠并安置好穿戴式心电传感器, 以开机时间为 0 h 起计, 48 h 内持续监测各组大鼠在特定时间点的心率, 随后将各组大

鼠置于代谢笼中收集尿液，观察并计算 48 h 内分时段段的总尿量情况。

### 1.3.5 酶联免疫吸附法

造模 48 h 后麻醉大鼠，经腹主动脉采血。在 4 °C、3000 r·min<sup>-1</sup> 条件下离心 20 min 后，取上清液用于 ELISA 检测大鼠血清中 S100-β、cTnI 和 KIM-1。操作流程严格按照试剂盒说明书上进行。

### 1.3.6 草酸含量检测

造模 48h 后抽取大鼠腹主动脉血约 8 mL，经离心后抽取上清，使用草酸含量检测试剂盒，详细阅读说明书并进行草酸含量检测规范操作。

## 1.4 统计学分析

应用 SPSS 22.0 软件进行统计分析。对获得的数据进行正态性检验，符合正态分布的计量资料，采用均数与标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示，多组间比较使用方差分析；不符合正态分布的计量资料，采用中位数与四分位间距 [M (IQR)] 表示，多组间比较使用非参数检验。当  $P < 0.05$  时认为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 模型构建情况

每 6 h 对各组大鼠存活情况进行观察并记录三组大鼠在造模后 48 h 内的存活数量、死亡发生时间点及一般情况，其中 NC 组死亡 0 只，存活 10 只；EG-L 组死亡 1 只，存活 9 只；EG-H 组死亡 3 只，存活 7 只，上述各组 48 小时累积生存率分别为 100%、90%、70% (图 1)。同时，EG 灌胃后的两组大鼠均出现了进食与饮水量减少、精神萎靡、毛发杂乱、对抓取反应逃避能力下降、体重减轻等情况，而 NC 组大鼠精神状态、活跃程度、抓爬能力以及饮食情况与体重等无明显改变。

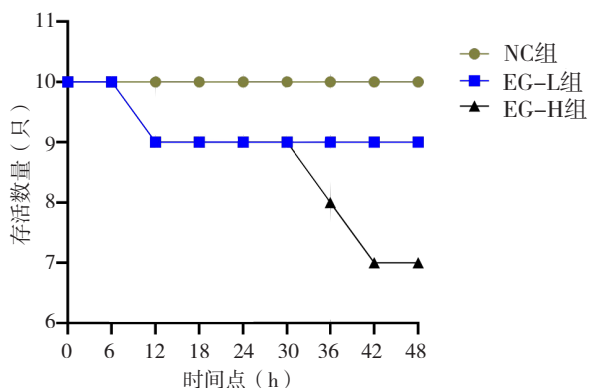


图1 三组大鼠存活情况

Figure 1. Survival of the three groups of rats

### 2.2 组织病理学观察

与 NC 组相比，EG-L 组与 EG-H 组海马区细胞排列明显紊乱，胞核固缩，胞质疏松且有大空泡形成，其中 EG-H 组更加明显；心脏方面，EG-L 组与 EG-H 组大鼠心肌间质均呈现轻度疏松水肿状态；肾脏方面，EG-L 组与 EG-H 组均出现了不同程度的急性肾小管坏死，基底膜和内皮细胞明显肿胀，肾小管上皮细胞刷毛缘脱落，管腔扩张，个别管腔内还可以观察到半透明淡蓝色不规则晶体，以上病理改变在 EG-H 组更为明显 (图 2)。应用 Pizzolato 染色并使用 Image J 软件进行统计分析，结果发现 EG-L 组与 EG-H 组大鼠脑血管以及肾小管中可观察到明显草酸钙结晶沉积 (均  $P < 0.05$ )，与 EG-L 组比较，EG-H 组大鼠脑血管以及肾小管中沉积量更加明显 ( $P < 0.05$ ) (图 3、图 4)。

### 2.3 大鼠平衡能力

与 NC 组相比，EG-L 组与 EG-H 组大鼠 BBT 评分更高 ( $P < 0.05$ ) 且 EG-H 组评分高于 EG-L 组 ( $P < 0.05$ )，表明 EG 中毒大鼠平衡能力相较于正常大鼠显著下降并且高剂量 EG 中毒组下降更为明显 (图 5)。

### 2.4 心率及尿量分析

与 NC 组相比，EG-L、EG-H 组大鼠心率分别在灌胃后的第 12 h、18 h、24 h、30 h 出现加快 ( $P$  值均  $< 0.05$ )，而不同剂量 EG 组在整个记录过程中心率比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ) (图 6)；尿量方面，与 NC 组相比，在 30~36 h、36~42 h、42~48 h 内不同剂量 EG 组尿量均明显减少 ( $P$  值均  $< 0.05$ )，同时与 EG-L 组相比，EG-H 组大鼠在 36~42 h、42~48 h 内尿量减少明显，差异达到统计学意义 ( $P < 0.05$ ) (图 7)。

### 2.5 组织损伤标志物检测

与 NC 组相比，EG-L、EG-H 组大鼠血清 S100-β、KIM-1 水平均显著升高 ( $P$  值均  $< 0.05$ )，与 EG-L 组相比，EG-H 组 S100-β、KIM-1 水平更高，差异达到统计学意义 ( $P$  值均  $< 0.05$ )，而各组 cTnI 浓度未出现明显改变 ( $P > 0.05$ )，反映 EG 中毒的两组大鼠均出现了不同程度的脑、肾脏损伤，其中 EG-H 组较 EG-L 组更明显 (图 8)。

### 2.6 大鼠体内草酸含量

与 NC 组相比，不同剂量 EG 组大鼠体内草酸含量均明显增多 ( $P < 0.05$ )，说明 EG 中毒

后大鼠草酸生成量增加。与 EG-L 组相比, EG-H 组大鼠体内草酸含量更高 ( $P < 0.05$ ), 说明应

用高剂量 EG 灌胃的大鼠草酸生成量高于低剂量 EG 灌胃的大鼠 (图 9)。

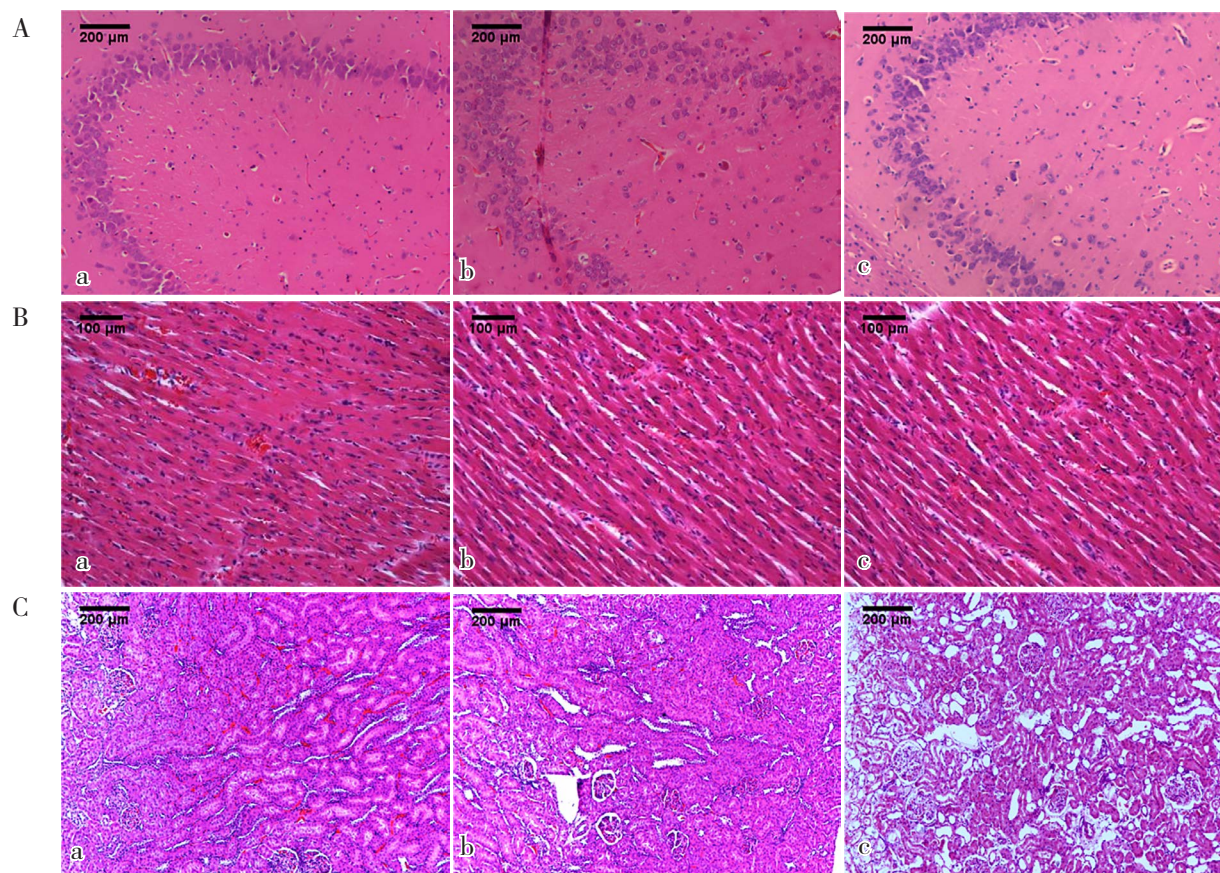


图2 三组大鼠的脑组织 (A, 100X)、心肌组织 (B, 200X)、肾脏组织 (C, 100X) HE染色  
Figure 2. HE staining of brain tissue (A, 100X), myocardial tissue (B, 200X) and kidney tissue (C, 100X) of rats in the three groups

注: a.NC组; b.ED-L组; c.EC-H组。

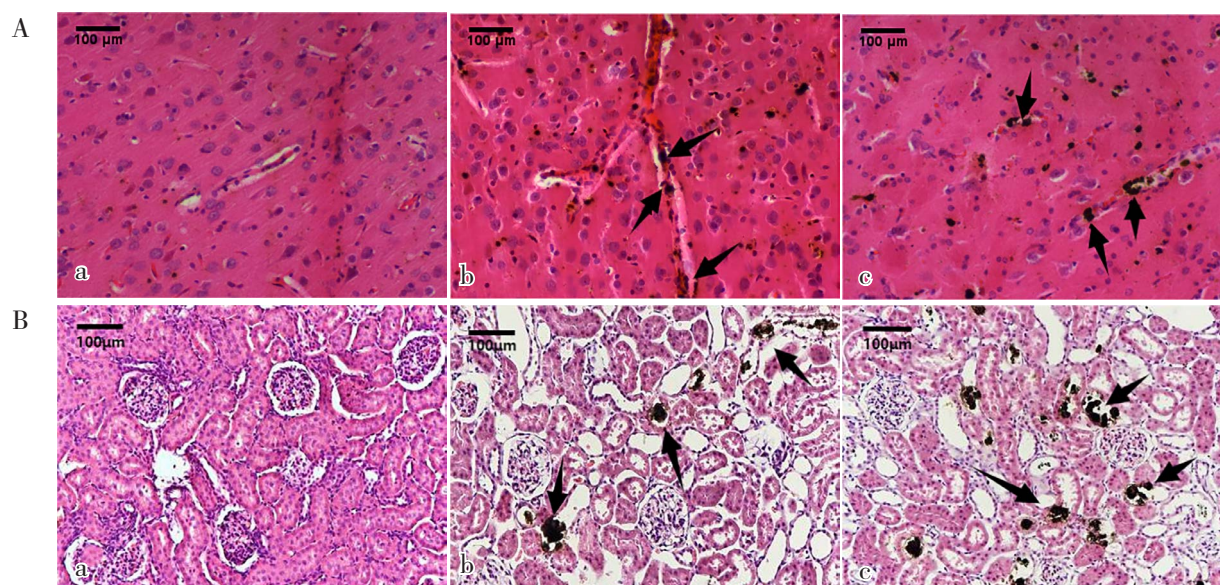


图3 脑 (A)、肾脏组织 (B) Pizzolato染色 (200X)  
Figure 3. Pizzolato staining of brain (A) and kidney (B) tissue (200X)

注: a.NC组; b.EC-L组; c.EC-H组; 黑色箭头指示处可见明显草酸钙结晶沉积。

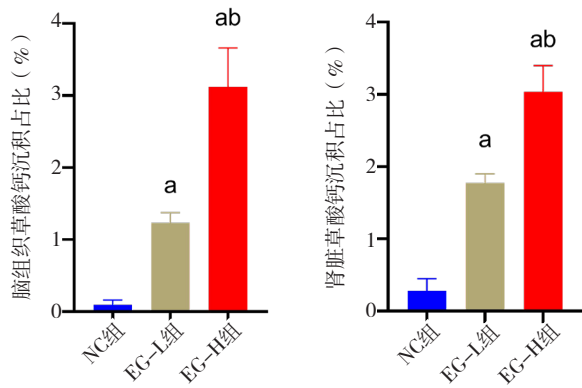


图4 各组大鼠脑、肾组织草酸钙沉积占比

Figure 4. Percentage of calcium oxalate deposition in brain and kidney of rats in each group

注：NC组 (n=10)、EG-L组 (n=9)、EG-H组 (n=7)；<sup>a</sup>与NC组相比， $P < 0.05$ ；<sup>b</sup>与EG-L组相比， $P < 0.05$ 。

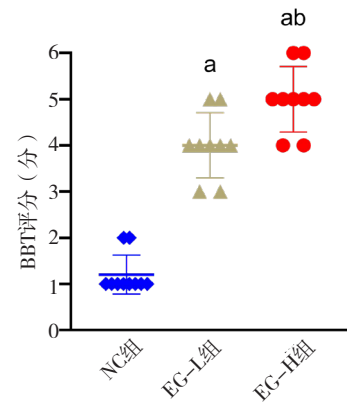


图5 各组大鼠BBT评分

Figure 5. BBT scores of rats in each group

注：NC组 (n=10)、EG-L组 (n=9)、EG-H组 (n=9)；<sup>a</sup>与NC组相比， $P < 0.05$ ；<sup>b</sup>与EG-L组相比， $P < 0.05$ 。

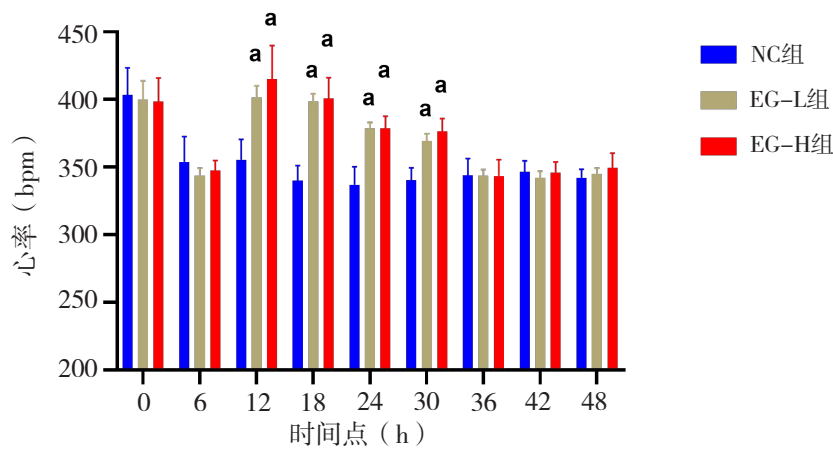


图6 各组大鼠特定时间点心率

Figure 6. Heart rate of rats in each group at a specific time point

注：<sup>a</sup>与NC组相比， $P < 0.05$ 。

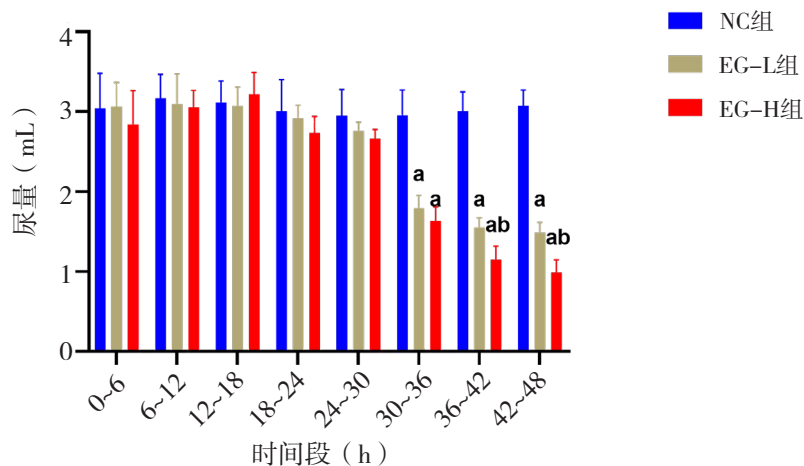


图7 各组大鼠特定时间段尿量

Figure 7. Urine volume of rats in each group in a specific time period

注：<sup>a</sup>与NC组相比， $P < 0.05$ ；<sup>b</sup>与EG-L组相比， $P < 0.05$ 。

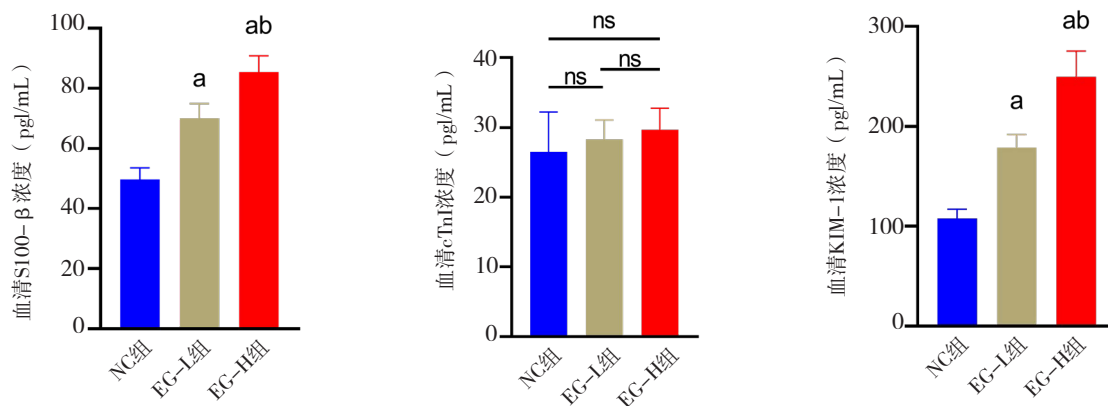


图8 各组大鼠血清中S100-β、cTnI和KIM-1含量

Figure 8. Serum levels of S100-β, cTnI and KIM-1 in rats of each group

注: NC组 ( $n=10$ )、EG-L组 ( $n=9$ )、EG-H组 ( $n=7$ ); ns表示两组比较差异无统计学意义; <sup>a</sup>与NC组相比,  $P<0.05$ ; <sup>b</sup>与EG-L组相比,  $P<0.05$ 。

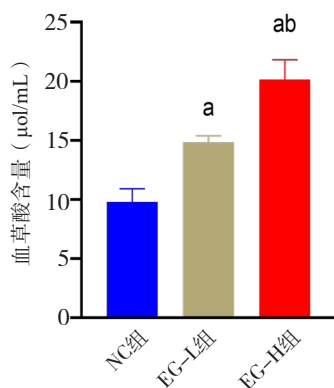


图9 各组大鼠体内草酸含量

Figure 9. Oxalic acid levels in rats of each group

注: NC组 ( $n=10$ )、EG-L组 ( $n=9$ )、EG-H组 ( $n=7$ ); <sup>a</sup>与NC组相比,  $P<0.05$ ; <sup>b</sup>与EG-L组相比,  $P<0.05$ 。

### 3 讨论

EG本身常被认为是无毒的,但其在体内经醇脱氢酶(alcohol dehydrogenase, ADH)等连续氧化代谢后产生的乙醇酸(glycolic acid, GA)和草酸等却是有毒的<sup>[8]</sup>。有研究表明啮齿类动物EG暴露后GA和草酸的形成、代谢和消除过程与人类相似,同时相比于其他啮齿类动物,大鼠对EG的急性单次和慢性重复剂量具有更高的敏感性,且雄性大鼠比雌性大鼠更敏感<sup>[9]</sup>。SD大鼠作为最常用的实验室动物之一,其养殖和管理相对容易并具有良好的生存率和繁殖能力,常用于毒理学研究和药物安全性评估等领域<sup>[10]</sup>,故本研究采用动物经口LD<sub>50</sub>为5.0~15.3 g·kg<sup>-1</sup><sup>[9]</sup>这一标准分别设置60%、80%浓度EG溶液,并按

12mL·kg<sup>-1</sup>剂量灌胃SD大鼠以构建急性EG中毒模型。为了模拟急性中毒的短期效应以及对大鼠的急性毒性作用,本研究设置造模观察时间为48h,在此时间范围可以对急性中毒的短期效应进行较为全面的观察<sup>[11]</sup>。

EG急性中毒后随着时间的增加一般会出现三或四个临床阶段<sup>[12]</sup>:第一阶段,在摄入后12h内出现,主要为神经系统症状,起初表现为醉酒状态与共济失调的发生,随后出现进行性神经系统受损表现,如昏迷、脑水肿、颅神经麻痹和癫痫发作等。第二阶段,在摄入后12~24h发生,主要为呼吸及循环系统症状,表现为心动过速、呼吸窘迫甚至休克。第三阶段,在摄入24h后发生,临床表现为肋腹压痛和急性肾损伤。尽管进行了治疗,但摄入后几天内仍可能出现颅神经麻痹、其他神经病变等症状,此阶段为偶发的第四阶段<sup>[13-15]</sup>。这些症状与EG代谢过程中大量有机酸代谢产物在体内蓄积有关,这些有机酸本身的毒性可导致相关脑、肾损伤,同时形成的草酸钙结晶可加重脑、肾损伤的进程<sup>[16]</sup>。GA的产生导致阴离子间隙增大,产生代谢性酸中毒<sup>[17]</sup>,而草酸对钙的亲合力可能导致低钙血症,诱发手足抽搐、癫痫发作和QT间期延长<sup>[18]</sup>。

对此,本研究对三组大鼠不同脏器损伤进行比较与分析。作为组织损伤的血清学标志物,S100-β蛋白是发生脑损伤的关键敏感诊断指标,其含量高低与损伤严重程度呈正相关。cTnI为心肌损伤的特异性血清标志物,当心肌发生损伤时,游离的cTnI可从心肌细胞内快速释放入血,具

有高敏感、高特异性的特点。KIM-1 是肾脏近曲小管上皮细胞中的跨膜糖蛋白,在正常状态下仅少量表达,但当肾小管受损后,在血液以及尿液中 KIM-1 表达水平明显升高,可作为诊断急性肾损伤的生物学标志物<sup>[19-21]</sup>。本研究通过检测上述指标发现 EG 灌胃的两组大鼠 48 h 后脑、肾组织损伤标志物血清含量上升,高剂量组升高趋势更为明显。针对三组大鼠的心率监测发现,EG 中毒的两组大鼠虽在 12~30 h 观察时段内发生了心动过速,但随后心率趋于稳定。值得注意的是,上述两组大鼠心脏病理改变并不明显且 cTnI 水平未见明显升高。有研究报道发生心动过速可能与 GA 所致的代谢性酸中毒以及 EG 代谢形成的终产物草酸与血清  $\text{Ca}^{2+}$  结合导致的低钙血症有关<sup>[18]</sup>,而当 GA 在体内进一步代谢并且不再生成新的草酸后,酸中毒与低钙血症情况也开始缓解,心率逐渐趋于正常。本研究还发现 EG-L、EG-H 组大鼠草酸生成量增加且脑血管与肾小管内有草酸钙结晶沉积、行为学异常以及少尿的情况,并且上述改变 EG-H 组较 EG-L 组更加明显,这可能是由于草酸与  $\text{Ca}^{2+}$  结合形成草酸钙结晶沉积在脑血管以及肾小管中进而导致脑、肾和其他器官毒性。

本研究也存在一定局限,如未在各症状发生之前对大鼠进行如乙醛酸等其他代谢产物含量测定,有待进一步完善,以期为日后开展 EG 中毒病理生理研究、快速临床诊断以及研制新型解毒剂提供较好的理论支持和实验基础。综上所述,本研究通过采用 EG 灌胃法成功构建了大鼠急性 EG 中毒模型,并通过模型大鼠的行为学评估、病理学观察以及检测血液中脏器损伤标志物和代谢产物水平对模型进行综合评价,确定了应用 80% 浓度 EG 溶液按  $12 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$  剂量(以质量表示为  $10.56 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ )灌胃 SD 大鼠能更好地构建急性 EG 中毒大鼠模型。

## 参考文献

- 1 Kruse JA. Methanol and ethylene glycol intoxication[J]. Crit Care Clin, 2012, 28(4): 661-711 .DOI: [10.1016/j.ccc.2012.07.002](https://doi.org/10.1016/j.ccc.2012.07.002).
- 2 Ross JA, Borek HA, Holstege CP, et al. Toxic Alcohol poisoning[J]. Emerg Med Clin North Am, 2022, 40(2): 327-341. DOI: [10.1016/j.emc.2022.01.012](https://doi.org/10.1016/j.emc.2022.01.012).
- 3 Porter WH. Ethylene glycol poisoning: quintessential clinical toxicology; analytical conundrum[J]. Clinica Chimica Acta, 2011, 413(3-4): 365-377. DOI: [10.1016/j.cca.2011.10.034](https://doi.org/10.1016/j.cca.2011.10.034).
- 4 Ahmad Y, Kissling S, Torrent C, et al. The three biological gaps and hyperoxaluria in ethylene glycol poisoning: case presentation and review[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2021, 25(20): 6295-6299. DOI: [10.26355/eurrev\\_202110\\_26999](https://doi.org/10.26355/eurrev_202110_26999).
- 5 Sidlak AM, Marino RT, Van Meerbeke JP, et al. Single versus continued dosing of fomepizole during hemodialysis in ethylene glycol toxicity[J]. Clin Toxicol(Phila), 2021, 59(2): 106-110. DOI: [10.1080/15563650.2020.1770780](https://doi.org/10.1080/15563650.2020.1770780).
- 6 Bervinova AV, Borozdina NA, Palikov VA, et al. Discerning comparison of 1 and 0.5% ethylene glycol in sprague-dawley rats with modeled urolithiasis[J]. Bull Exp Biol Med, 2022, 173(5): 673-676. DOI: [10.1007/s10517-022-05611-2](https://doi.org/10.1007/s10517-022-05611-2).
- 7 Azimi A, Eidi A, Mortazavi P, et al. Protective effect of apigenin on ethylene glycol-induced urolithiasis via attenuating oxidative stress and inflammatory parameters in adult male Wistar rats[J]. Life Sci, 2021, 279: 119641. DOI: [10.1016/j.lfs.2021.119641](https://doi.org/10.1016/j.lfs.2021.119641).
- 8 Roberts DM, Hoffman RS, Brent J, et al. The serum glycolate concentration: its prognostic value and its correlation to surrogate markers in ethylene glycol exposures[J]. Clin Toxicol (Phila), 2022, 60(7): 798-807. DOI: [10.1080/15563650.2022.2049811](https://doi.org/10.1080/15563650.2022.2049811).
- 9 Fowles J, Banton M, Klapacz J, et al. A toxicological review of the ethylene glycol series: commonalities and differences in toxicity and modes of action[J]. Toxicol Lett, 2017, 278: 66-83. DOI: [10.1016/j.toxlet.2017.06.009](https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2017.06.009).
- 10 Catlin NR, Bowman CJ, Engel SM, et al. Reproductive and developmental toxicity assessment of palbociclib, a CDK4/6 inhibitor, in Sprague-Dawley rats and New Zealand White rabbits[J]. Reprod Toxicol, 2019, 88: 76-84. DOI: [10.1016/j.reprotox.2019.07.016](https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2019.07.016).
- 11 Patel R, Mistry AM, Mistry CM. Unintentional ethylene glycol poisoning in an adolescent[J]. Cureus, 2020, 12(11): e11521. DOI: [10.7759/cureus.11521](https://doi.org/10.7759/cureus.11521).
- 12 Wang C, Hiremath S, Sikora L, et al. Kidney outcomes after methanol and ethylene glycol poisoning: a systematic review and Meta-analysis[J]. Clin Toxicol (Phila), 2023, 61(5): 326-335. DOI: [10.1080/15563650.2023.2200547](https://doi.org/10.1080/15563650.2023.2200547).



- 13 Kraut JA, Kurtz I. Toxic alcohol ingestions: clinical features, diagnosis, and management[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2008, 3(1): 208–225. DOI: [10.2215/CJN.03220807](https://doi.org/10.2215/CJN.03220807).
- 14 Latus J, Kimmel M, Alscher MD, et al. Ethylene glycol poisoning: a rare but life-threatening cause of metabolic acidosis—a single-centre experience[J]. *Clin Kidney J*, 2012, 5(2): 120–123. DOI: [10.1093/ckj/sfs009](https://doi.org/10.1093/ckj/sfs009).
- 15 Ahmed A, Tschetter PA, Krasowski MD, et al. Massive ethylene glycol poisoning triggers osmotic demyelination syndrome[J]. *J Emerg Med*, 2014, 46(3): e69–74. DOI: [10.1016/j.jemermed.2013.08.068](https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2013.08.068).
- 16 Thanacoody RH, Gilfillan C, Bradberry SM, et al. Management of poisoning with ethylene glycol and methanol in the UK: a prospective study conducted by the National Poisons Information Service[J]. *Clin Toxicol(Phila)*, 2016, 54(2): 134–140. DOI: [10.3109/15563650.2015.1116044](https://doi.org/10.3109/15563650.2015.1116044).
- 17 Tuero G, González J, Sahuquillo L, et al. Value of glycolic acid analysis in ethylene glycol poisoning: A clinical case report and systematic review of the literature[J]. *Forensic Sci Int*, 2018, 290: e9–e14. DOI: [10.1016/j.forsciint.2018.07.007](https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2018.07.007).
- 18 Stašinskis R, Stašinska K, Mukāns M, et al. Changes in ionized calcium in ethylene glycol poisoning[J]. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*, 2022, 35(4): 460–465. DOI: [10.1080/08998280.2022.2062550](https://doi.org/10.1080/08998280.2022.2062550).
- 19 王秋实, 李晓冉, 姚瑶. 沙库巴曲缬沙坦片对慢性心功能不全患者血浆 NT-proBNP、cTnI 表达及心功能的影响[J]. *中国药师*, 2023, 26(11): 298–303. [Wang QS, Li XR, Yao Y. The effects of sacubitril-valsartan tablets on the expressions of NT-proBNP, cTnI and cardiac function in patients with chronic cardiac insufficiency[J]. *China Pharmacist*, 2023, 26(11): 298–303.] DOI: [10.12173/j.issn.1008-049X.202311096](https://doi.org/10.12173/j.issn.1008-049X.202311096).
- 20 Huo W, Zhang K, Nie Z, et al. Kidney injury molecule-1 (KIM-1): a novel kidney-specific injury molecule playing potential double-edged functions in kidney injury[J]. *Transplant Rev (Orlando)*, 2010, 24(3): 143–146. DOI: [10.1016/j.trre.2010.02.002](https://doi.org/10.1016/j.trre.2010.02.002).
- 21 Alserr AH, Elwan H, Antonopoulos CN, et al. Using serum s100-β protein as a biomarker for comparing silent brain injury in carotid endarterectomy and carotid artery stenting[J]. *Int Angiol*, 2019, 38(2): 136–142. DOI: [10.23736/S0392-9590.19.04079-3](https://doi.org/10.23736/S0392-9590.19.04079-3).

收稿日期: 2024 年 01 月 04 日 修回日期: 2024 年 02 月 01 日  
本文编辑: 桂裕亮 曹越

引用本文: 李鑫鹏, 杨凯, 许哲敏, 等. 急性乙二醇中毒大鼠模型的构建及对多脏器损伤的比较[J]. *医学新知*, 2024, 34(4): 372–380. DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202401017](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202401017)  
Li XP, Yang K, Xu ZM, et al. Construction of acute ethylene glycol poisoning rat model and comparison of its multiple organ injury[J]. *Yixue Xinzhi Zazhi*, 2024, 34(4): 372–380. DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202401017](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202401017)