

内皮素与急性百草枯农药中毒后 多器官功能障碍综合征的相关性研究

王伟华 章辉 喻艳林 蒋静涵 薛成

【摘要】目的 探讨内皮素(ET)与急性百草枯中毒(APP)后多器官功能障碍综合征(MODS)的关系及临床价值。**方法** 应用放射免疫技术测定 24 例 APP 伴 MODS 患者与 19 名健康人血浆 ET 水平,分析 APP 后 MODS 患者血浆 ET 水平和急性生理学与慢性健康状况 I (APACHE I)评分、动脉血氧分压(PaO₂)、心肌肌钙蛋白 I(cTnI)、血清酶学、血生化等指标的关系。**结果** APP 伴 MODS 患者血浆 ET 水平较正常对照组明显升高($P < 0.01$),而死亡组血浆 ET 水平明显高于存活组($P < 0.01$)。血浆 ET 含量与 APACHE I 评分、cTnI、肌酸激酶同工酶(CK-MB)、乳酸脱氢酶(LDH)、丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)、血尿素氮(BUN)、血肌酐(SCr)呈正相关($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),与 PaO₂ 呈显著负相关($P < 0.01$)。**结论** ET 参与了 APP 后 MODS 的发病过程,且与 APACHE I 评分呈正相关;血浆 ET 含量水平可作为 APP 后 MODS 患者多器官功能损害程度的评估、指导治疗与预后判断的临床指标之一。

【关键词】 内皮素; 百草枯中毒; 多器官功能障碍综合征

Correlation of plasma endothelin and multiple organ dysfunction syndrome caused by acute paraquat poisoning WANG Wei-hua, ZHANG Hui, YU Yan-lin, JIANG Jing-han, XUE Cheng. Department of Emergency Medicine, Yijishan Hospital, Wannan Medical College, Wuhu 241000, Anhui, China

【Abstract】Objective To investigate the relationship between endothelin (ET) and multiple organ dysfunction syndrome (MODS) caused by acute paraquat poisoning (APP). **Methods** The levels of plasma ET were measured by radioimmunoassay in 24 patients with MODS caused by APP and 19 healthy persons as controls. The levels of plasma ET patients in MODS caused by APP were correlatively analysed with acute physiology and chronic health evaluation I (APACHE I) score, partial pressure of oxygen in artery (PaO₂), troponin I (cTnI) level, blood enzymology and biochemistry indexes. **Results** The levels of plasma ET in patients with MODS caused by APP were much higher than controls ($P < 0.01$), the level of plasma ET in death group was much higher than that of survivor group ($P < 0.01$). Plasma ET was positively correlated with APACHE I score, cTnI, MB isoenzyme of creatine kinase (CK-MB), lactate dehydrogenase (LDH), alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), blood urea nitrogen (BUN) and serum creatinine (SCr, $P < 0.05$ or $P < 0.01$), where there was a negative correlation with PaO₂ ($P < 0.01$). **Conclusion** Endothelin may be involved in the pathogenesis of MODS caused by APP, plasma ET may be one of a clinical index for evaluating the degree of multiple organ function damage, for guiding treatment, and judging the prognosis of MODS caused by APP.

【Key words】 endothelin; acute paraquat poisoning; multiple organ dysfunction syndrome

大量研究表明,内皮素(ET)与呼吸、心血管、消化、泌尿生殖等系统及结缔组织疾病的发生、发展均有密切关系,但是否参与了急性百草枯中毒(acute paraquat poisoning, APP)后多器官功能障碍综合征(MODS)的发生,国内外尚未见报道。我们检测了 24 例 APP 后 MODS 患者血浆 ET 浓度,旨在探讨 ET 与 APP 后 MODS 的关系及临床价值。

1 资料和方法

1.1 研究对象: 24 例 APP 并发 MODS 患者作为 MODS 组,按照“1995 年全国庐山会议关于 MODS

基金项目:安徽省教育厅自然科学基金资助项目(2003kj308)

作者单位:241000 安徽芜湖,皖南医学院附属弋矶山医院急诊科

作者简介:王伟华(1964-),男(汉族),安徽省歙县人,副教授,

副主任医师。

的诊断标准”^[1]确诊,根据入院时病情严重程度进行急性生理学与慢性健康状况 I (APACHE I)评分 [APACHE I 包括急性生理学评分(APS)、年龄评分及慢性健康状况评分(CPS)3 项,分值范围为 0~71 分^[2-4]],为 16~57 分;平均(35.7±10.3)分;其中男 9 例,女 15 例;年龄 17~56 岁,平均(28.7±9.5)岁;所有患者均为口服中毒,服毒量 2~80 ml,服毒至就诊时间均在 24 h 以内;全部患者均无心、脑、肝、肾、糖尿病、高血压病、恶性肿瘤及结缔组织疾病;根据预后分为死亡组(18 例)和存活组(6 例)。正常对照组 19 例为本院健康体检者,其中男 8 例,女 11 例;年龄 22~55 岁,平均(29.4±10.1)岁。

1.2 标本采集: APP 患者入院当时即采集静脉血

2 ml, 注入含质量分数为 10% 乙二胺四乙酸二钠 (EDTA · Na₂) 30 μl 和抑肽酶 40 μl 的试管中混匀, 4 °C 下离心 10 min (3 000 r/min), 分离血浆, 置于 -70 °C 冰箱中保存备用。检测时标本置于湿温或冷水中复融, 再次在 4 °C 下 3 000 r/min 离心 10 min, 取血浆测定。正常对照组于健康检查次日 8 时抽空腹静脉血 2 ml, 样本方法保存同上。

1.3 观察指标及检测方法: 24 例患者入院后立即进行肝、肾功能〔如乳酸脱氢酶 (LDH)、丙氨酸转氨酶 (ALT)、天冬氨酸转氨酶 (AST)、血尿素氮 (BUN)、肌酐 (SCr)〕、心肌肌钙蛋白 I (cTnI)、心肌酶和动脉血氧分压 (PaO₂) 测定。血生化指标由 Beckman CX7 全自动生化分析仪测定。cTnI 检测采用免疫荧光法; 肌酸激酶同工酶 (CK - MB) 检测采用免疫比浊法; 血浆 ET 检测采用放射免疫法。成批检测, 试剂盒由解放军总医院科技开发中心提供, 按照说明书操作。PaO₂ 由美国 i - STAT 血气分析仪测定。

1.4 统计学处理: 计量数据以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 采用 Dunnett - *t* 和 LSD - *t* 检验, 相关性检验采用直线相关分析。

2 结果

2.1 血浆 ET 水平比较 (表 1): APP 伴 MODS 患者血浆 ET 水平较正常对照组明显升高 ($P < 0.01$), 死亡组患者血浆 ET 水平也明显高于存活组患者 ($P < 0.01$)。

表 1 各组血浆 ET 比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of plasma ET among each group ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数 (例)	血浆 ET (ng/L)
正常对照组	19	64.7 ± 10.1
APP 伴 MODS 组	24	138.6 ± 17.5*
存活组	6	108.9 ± 15.4*
死亡组	18	149.7 ± 18.3* [△]

注: 与正常对照组比较: * $P < 0.01$; 与存活组比较: [△] $P < 0.01$

2.2 APP 伴 MODS 患者血浆 ET 水平与各检测指标的关系 (表 2): 血浆 ET 与 APACHE I 评分、cTnI、CK - MB、LDH、ALT、AST、BUN、SCr 均呈显著正相关, 与 PaO₂ 呈显著负相关。

表 2 APP 伴 MODS 患者血浆 ET 与各指标的关系 ($n = 24$)

Table 2 Relationship of plasma ET and experimental indexes in MODS patients after APP ($n = 24$)

项目	APACHE I 评分	PaO ₂	cTnI	CK - MB	LDH	ALT	AST	BUN	SCr
<i>r</i> 值	0.62	-0.81	0.46	0.55	0.32	0.43	0.28	0.50	0.41
<i>P</i> 值	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.05	<0.01	<0.05	<0.01	<0.01

3 讨论

目前发现, 人类 ET 有 3 种, 主要由血管内皮细胞产生, 其中 ET - 1 的生物活性最强^[5], 并常在应激情况下升高^[6], 它广泛分布在各器官与组织中, 具有多种生物学作用^[7-9]; 研究发现 ET 在各类器官功能不全中起诱导作用^[10]。百草枯为有机杂环类除草剂, 急性中毒后引起肺损害^[11]和呼吸功能不全, 致通气和换气功能障碍, 出现低氧血症、PaO₂ 降低, 而低氧的刺激可导致肺血管内皮分泌 ET 增加, 再加上肺部病变损伤致 ET 清除减少, 使血浆 ET 浓度明显升高。本研究结果显示, APP 伴 MODS 患者血浆 ET 水平较正常对照组明显升高, 并与反映 APP 缺氧程度的敏感指标 PaO₂ 呈显著负相关, 与反映 MODS 损害严重程度的 APACHE I 分值呈正相关。不仅提示 ET 可能参与了 APP 的发病过程, 并与其损伤程度密切相关, 说明血浆 ET 可作为反映 APP 多器官功能损害程度的临床指标, 还提示检测 APP 患者血浆 ET 的含量对判断其中毒程度、指导治疗及判断预后有一定意义。

ET 在 APP 并发 MODS 中的机制还不十分清楚, 有待进一步研究, 但可能与以下因素有关: 百草枯农药及其代谢产物直接对组织器官的刺激和损害, 导致各组织及器官内皮细胞受损, 刺激 ET 的过度表达和分泌; 百草枯为电子受体^[12], 在细胞内活化形成过量超氧化阴离子自由基 (O⁻) 及过氧化氢 (H₂O₂), 可引起肺、肝等组织器官细胞膜脂质过氧化, 造成器官功能损害、组织缺氧, 使 ET 合成和分泌增加; 百草枯农药有强烈的刺激和腐蚀作用, 可造成机体一系列应激反应及全身炎症反应综合征 (SIRS), 刺激植物神经、内分泌和免疫系统释放大量的介质^[13], 从而导致 ET 的合成和分泌增加。增加的 ET 与相应特异受体结合而起作用, 加重组织器官进一步损伤, 释放更多的 ET, 形成恶性循环^[9], 故 APP 程度越重, ET 升高越显著。

APP 伴 MODS 患者血浆 ET 水平与代表心、肝、肾功能的 CK - MB、cTnI、LDH、ALT、AST、BUN、SCr 呈正相关, 提示 ET 与 APP 伴 MODS 的形成密切相关, 可能参与了 APP 并发 MODS 的过程, 是导致 APP 多器官功能损害的重要致病因子之一。这可能是 APP 后发生 MODS 机制的重要补充。

APP 患者最突出的表现为呼吸功能不全, 由于不宜使用氧疗和机械通气^[12], 其缺氧程度较其他危重病引起的 MODS 患者更加严重; ET 浓度呈持续性升高, 且升高幅度更为显著^[6,9], 这可能是 APP 患

者病死率高的主要原因之一。本研究结果显示,APP 后 MODS 患者死亡组血浆 ET 水平明显高于存活组,提示 APP 患者血浆 ET 升高越明显,其病死率也就越高,说明血浆 ET 的明显升高提示病情危重,与预后密切相关,血浆 ET 可反映 APP 后 MODS 损害的程度及预后,对于判断 APP 后 MODS 的发生,及时使用 ET 拮抗剂和(或)ET 转化酶抑制剂以防治 APP 患者 MODS 的发生、发展,降低其病死率均有重要的临床意义。

参考文献:

- 1 王今达,王宝恩.多脏器功能失常综合征(MODS)病情分期诊断及严重程度评分标准[J].中国危重病急救医学,1995,7:346-347.
- 2 Knaus W A, Draper E A, Wagner D P, et al. APACHE I: a severity of disease classification system [J]. Crit Care Med, 1985,13:818-829.
- 3 Sacobs S, Zuleika M, Mphansa T, et al. The multiple dysfunction score as a descriptor of patient outcome in septic shock: compare with two other scoring system [J]. Crit Care Med, 1999,27:741-744.
- 4 邵长周,瞿介明,何礼贤. APACHE I 评分在 ICU 铜绿假单胞菌下呼吸道感染患者中的应用 [J]. 中国危重病急救医学, 2003,15: 662-665.
- 5 Benigni A. Endothelin antagonists in renal disease [J]. Kidney

Int, 2000,57:1778-1794.

- 6 张在其,梁仁,黄韬,等.急性有机磷农药中毒血管活性物质及炎性介质的动态变化及其临床意义[J].中国危重病急救医学, 2003,15:762-763.
- 7 Rodriguez-Pascual F, Redondo-Horeajo M, Lamas S. Functional cooperation between Smad proteins and activator protein-1 regulates transforming growth factor-beta-mediated induction of endothelin-1 expression [J]. Circ Res, 2003,92:1288-1295.
- 8 Blouquit S, Savi A, Lombet A, et al. Effects of endothelin-1 on epithelial transport in human airways [J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2003,29:245-251.
- 9 朱一玲,全观伟.急性出血性脑血管病并发多脏器功能失常综合征患者血浆内皮素-1 及降钙素基因相关肽水平的观察 [J]. 中国危重病急救医学, 1998,10:630-632.
- 10 Drum I W, Steltzer H, Waldhausl W, et al. Endothelin-1 in adult respiratory distress syndrome [J]. Am Rev Respir Dis, 1993, 148:1169-1173.
- 11 薛洪燕.百草枯中毒肺病理变化 [J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 1994,12:302.
- 12 Maglia B D, Belenguer J E. Paraquat poisoning: a study of 29 cases and evaluation of the effectiveness of the caribbean scheme [J]. Med Clin Bare, 2000,115:530-533.
- 13 Lneureux P. Survival in a case of massive paraquat ingestion [J]. Chest, 1995,107:285.

(收稿日期:2004-06-02 修回日期:2005-03-11)

(本文编辑:李银平)

• 启事 •

机械通气学习班消息

解放军总医院(三〇一医院)南楼呼吸科应用机械通气救治严重呼吸衰竭已有 20 多年的历史,抢救患者数千例次,成功率达国内外先进水平。科内拥有 Simens900C、300A、servi、PB840、7200、760、740、伽利略及 Evita4、EvitaXL 等各种品牌的呼吸机 50 余台,平均每天有 40 余台呼吸机应用于患者。近年已连续举办 4 届全国机械通气学习班,受到众多专业人士的好评。今年我们与西门子中国公司合作将于 2005 年 9 月下旬在北京联合举办“第五届全国机械通气临床应用学习班”,该项目为国家继续教育项目(编号:国字 04-02-033)。学习班仍由俞森洋教授主讲,邀请国内知名呼吸病专家罗慰慈、王辰、刘又宁、蔡柏蔷、林江涛、孙铁英等教授参与授课。课程内容丰富、形式多样,理论与实践并重。欢迎全国各地的专业人士报名参加。

报名地址:北京复兴路 28 号 解放军总医院南楼呼吸科 邮编:100853。联系人:张晓军,李文兵,高德伟。电话:010-66939623,66937674。BP:010-66939115 呼张晓军,李文兵或高德伟。Email:zhangxiaojun301@sina.com 或 gaodw301@sina.com。(解放军总医院)

第十次全国中西医结合危重病急救医学学术会议征文通知

中国中西医结合学会急救医学专业委员会与《中国中西医结合急救杂志》拟于 2005 年 7 月在广东省广州市(增城,暂定)联合召开第十次全国中西医结合危重病急救医学学术会议。本届学术会议主要内容:①国内脓毒症诊断及中西医结合治疗现状;②介绍国内外脓毒症研究的新进展;③讨论和交流脓毒症中西医结合治疗成果;④介绍国内外危重病急救医学研究的新动态。

1 征文内容:西医、中医、中西医结合有关内、外、儿、妇、神经、麻醉、检验、影像、窥镜、创伤、灼伤、护理等各学科基础与临床研究的论文,感染性、非感染性全身炎症反应综合征并发症、多器官功能障碍综合征、临床监测新技术、急救药物等,以及急诊、ICU 质控标准和医疗管理。

2 征文要求:全文 3 000 字以内(附 500 字摘要,包括目的、方法、结果、结论),用稿纸正楷书写,标点符号要准确,著者要顺序排列,随寄软盘(Word 排版)和单位介绍信,论文截稿日期:6 月 5 日。请自留底稿,恕不退稿。

3 寄稿地址:天津市和平区睦南道 122 号天津市天和医院急救医学中心夏欣华收,邮编:300050。

传真:(022)23114748,电话:(022)23042084。

(中国中西医结合学会急救医学专业委员会)