

## · 论著 ·

## 急性毒鼠强中毒血清炎症性细胞因子动态变化及改良方案治疗的临床研究

张在其 彭巍 杨华喜 郑大伟 尹芙蓉 王承志 刘仁水 刘嗣庭 罗正平 曾凡明

**【摘要】目的** 评价“改良方案”治疗急性毒鼠强中毒的临床疗效。**方法** ①对 48 例确诊的急性毒鼠强中毒患者,分别在入院后即刻及中毒后 1、3、5、7、9、11、13、15、17 和 19 d 抽取静脉血 2 ml,测定  $\beta$ -内啡肽( $\beta$ -EP)、内皮素(ET)、一氧化氮(NO)与肿瘤坏死因子(TNF);以 30 名健康献血者(乙对照组)为对照。②观察组采用“改良方案”治疗,并与 36 例既往采用“传统方案”治疗者(甲对照组)进行比较。**结果** ①48 例“改良方案”治疗者中 45 例治愈,3 例死亡。②45 例治愈者中,轻、中、重 3 组患者的  $\beta$ -EP、ET、NO 和 TNF 均于入院后即刻显著升高,于中毒后 1 d 达高峰,随后缓慢下降。轻、中、重 3 组  $\beta$ -EP 恢复正常时间分别为中毒后 9、13 和 17 d;ET 恢复正常时间分别为中毒后 7、13 和 15 d;NO 恢复正常时间分别为中毒后 7、11 和 11 d;TNF 恢复正常时间分别为中毒后 9、11 和 17 d。③3 例死亡者  $\beta$ -EP、ET、NO 和 TNF 在入院后即刻均显著升高,在治疗过程中继续升高。④观察组重度中毒者治愈率(84.2%)比甲对照组(41.7%)有显著提高( $P < 0.01$ ),观察组中轻、中、重各组的安定和苯巴比妥用量、止惊时间均比甲对照组中各对应组显著减少( $P$  均  $< 0.01$ )。**结论** ①血清  $\beta$ -EP、ET、NO 和 TNF 水平与急性毒鼠强中毒程度及病情转归相关。②血清  $\beta$ -EP、ET、NO 和 TNF 水平在治疗过程中稳定下降提示预后良好,持续升高提示预后不良。③采取相应措施降低  $\beta$ -EP、ET、NO 和 TNF 水平可改善毒鼠强的预后。④“改良方案”可作为急性毒鼠强中毒治疗的一种较为理想方案。

**【关键词】** 毒鼠强; 中毒,急性;  $\beta$ -内啡肽; 内皮素; 一氧化氮; 肿瘤坏死因子

**Changes in serum contents of inflammatory mediators after tetramethylene - disulfo - tetramine poisoning and clinical study of a new treatment regime for the poisoning** ZHANG Zai - qi, PENG Wei, YANG Hua - xi, ZHENG Da - wei, YIN Fu - rong, WANG Cheng - zhi, LIU Ren - shui, LIU Si - ting, LUO Zheng - ping, ZENG Fan - ming. Second People's Hospital of Huaihua, Huaihua 418200, Hunan, China

**【Abstract】Objective** To study the changes in serum contents of  $\beta$ -endorphin ( $\beta$ -EP), endothelins (ET), nitric oxide (NO) and tumor necrosis factor (TNF) after acute tetramethylene - disulfo - tetramine (TDT) poisoning and therapeutic effect of a new treatment regime. **Methods** ①Forty - eight patients with tetramethylene - disulfo - tetramine poisoning (experiment group) were enrolled in this study. The serum levels of  $\beta$ -EP, ET, NO and TNF were measured upon hospitalization and 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17 and 19 days after poisoning, respectively, and compared with those of 30 healthy individuals (control group B). ②They were treated with the improved regime and compared with patients treated with the conventional regime designated as control group A. **Results** ①In 48 patients treated with improved regime, 45 were cured and 3 died. ②The serum levels of  $\beta$ -EP, ET, NO and TNF from 45 patients who were cured were significantly higher at hospitalization compared with those of healthy individuals, with the peak values appeared on day 1 after poisoning in the mild, moderate and severe groups.  $\beta$ -EP levels returned to normal range on days 9, 13 and 17 after poisoning respectively in the mild, moderate and severe groups. ET levels returned to normal range on days 7, 13 and 15 after poisoning respectively in the mild, moderate and severe groups. NO levels returned to normal range on days 7, 11 and 11 after poisoning respectively in the mild, moderate and severe groups. TNF levels returned to normal range on days 9, 11 and 17 after poisoning respectively in the mild, moderate and severe groups. ③The serum levels of  $\beta$ -EP, ET, NO and TNF in 3 non - survivors were very high at hospitalization and continued to increase in the course of treatment. ④The cumulative doses of diazepam and phenobarbital, and the eclampsia time were significantly less in the experiment group than those of control group A. **Conclusion** ①The serum levels of  $\beta$ -EP, ET, NO and TNF are correlated with the severity of tetramethylene - disulfo - tetramine poisoning and general conditions of the patients. ②When the serum levels of  $\beta$ -EP, ET, NO and TNF decrease gradually in the course of treatment, prognosis is better. On the contrary, the prognosis is poor when their levels increase gradually. ③Measures to decrease levels of  $\beta$ -EP, ET, NO and TNF result in a better prognosis of patients with tetramethylene - disulfo - tetramine poisoning. ④The improved regime can be considered a better therapeutic strategy in tetramethylene - disulfo - tetramine poisoning

**【Key words】** tetramethylene - disulfo - tetramine; acute poisoning;  $\beta$ -endorphin; endothelin; nitric oxide; tumor necrosis factor

作者单位:418200 湖南省怀化市第二人民医院

作者简介:张在其(1967-),男(汉族),湖南省人,医学博士,副主任医师。

急性毒鼠强中毒是临床常见的急危重症。为了解血清  $\beta$ -内啡肽( $\beta$ -EP)、内皮素(ET)、一氧化氮(NO)与肿瘤坏死因子(TNF)在其病程中的变化情况,以及我们所设计“改良方案”的治疗效果,特进行了系统性研究,报告如下。

1 资料与方法

1.1 病例:观察组为本科 2000 年 2 月—2003 年 12 月收治的中毒前无心、肺、肝、肾、脑等脏器疾病史的 48 例急性毒鼠强中毒患者。甲对照组为本科 1997 年 4 月—1999 年 12 月收治的 36 例急性毒鼠强中毒患者。乙对照组为 30 名健康献血者。观察组与甲对照组患者血清均经 HP5890 I 型气相色谱分析仪确定为毒鼠强中毒;中毒程度均按孙正中分级标准分级<sup>[1]</sup>。3 组一般情况比较见表 1,对应指标之间差异均无显著性,有可比性。

表 1 3 组一般情况比较

Table 1 Comparison of the basic data among three groups

组别	例数 (例)	性别(例)		年龄 ( $\bar{x}\pm s$ ,岁)	中毒程度(例)			口服中毒 (例)
		男	女		轻	中	重	
观察组	48	21	27	47.5±14.2	12	17	19	48
甲对照组	36	15	21	46.1±13.7	9	15	12	36
乙对照组	30	12	18	44.6±11.9				

1.2 治疗方法:甲对照组采用“传统方案”治疗,观察组在文献<sup>[2-5]</sup>基础上采用自行设计的“改良方案”进行治疗,详细方案见表 2。

1.3 研究方法:观察组分别在入院后即刻以及中毒后 1、3、5、7、9、11、13、15、17 和 19 d 抽取外周静脉血 2 ml;乙对照组抽空腹外周静脉血 2 ml。所采样本均置入含肝素的抗凝管中,低温高速离心机离心(3 000 r/min, 15 min, 4 ℃),分离的血清于-20 ℃

表 2 观察组“改良方案”与甲对照组“传统方案”用药方法比较

Table 2 Comparison of the methods of modified therapy and conventional therapy in the experimental group

组别	中毒程度	安定	苯巴比妥	二巯基丙醇	维生素 B <sub>6</sub>
观察组	轻	首剂 5 mg 静注,继以 5 mg/12 h 静注至抽搐停止	首剂 0.1 g 肌注,继以 0.1 g/12 h 肌注至抽搐停止	首剂 0.1 g 肌注,继以 0.1 g/8 h 肌注至抽搐停止	首剂 0.5 g 静滴,继以 0.5 g/8 h 静滴至抽搐停止
	中	首剂 10 mg 静注,继以 10 mg/8 h 静注至抽搐停止	首剂 0.1 g 肌注,继以 0.1 g/8 h 肌注至抽搐停止	首剂 0.1 g 肌注,继以 0.1 g/6 h 肌注至抽搐停止	首剂 0.75 g 静滴,继以 0.75 g/6 h 静滴至抽搐停止
	重	首剂 15 mg 静注,继以 10 mg/6 h 静注至抽搐停止	首剂 0.15 g 肌注,继以 0.1 g/6 h 肌注至抽搐停止	首剂 0.2 g 肌注,继以 0.1 g/6 h 肌注至抽搐停止	首剂 1.0 g 静滴,继以 1.0 g/6 h 肌注至抽搐停止
甲对照组	轻	首剂 10 mg 静注,继以 10 mg/8 h 静注至抽搐停止	首剂 0.1 g 肌注,继以 0.1 g/8 h 肌注至抽搐停止		
	中	首剂 15 mg 静注,继以 10 mg/6 h 静注至抽搐停止	首剂 0.15 g 肌注,继以 0.1 g/6 h 肌注至抽搐停止		
	重	首剂 20 mg 静注,继以 3 mg/h 静滴至抽搐停止	首剂 0.2 g 肌注,继以 0.1 g/6 h 肌注至抽搐停止		

注:静注为静脉注射;静滴为静脉滴注;肌注为肌肉注射

冰箱中冷冻备测。 $\beta$ -EP、ET 与 TNF 采用放射免疫分析法测定,NO 采用硝酸还原法测定。

1.4 统计学处理:有关测定数据以均数±标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,用  $t$  检验、 $\chi^2$  检验分析相关数据之间的差异性, $P<0.05$  为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 预后:观察组治愈 45 例,死亡 3 例。

2.2 细胞因子检测:45 例治愈者与 30 名健康者  $\beta$ -EP、ET、NO 与 TNF 检测结果分别见图 1~4。

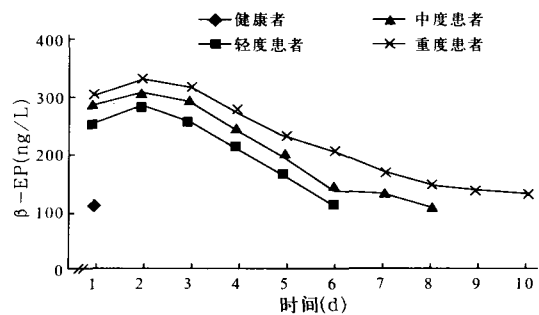


图 1 45 例治愈者与 30 名健康者  $\beta$ -EP 水平的比较  
Figure 1 Comparison of  $\beta$ -EP level between 45 cured patients and 30 health control

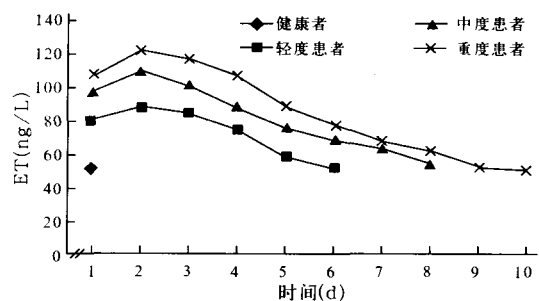


图 2 45 例治愈者与 30 名健康者 ET 水平的比较  
Figure 2 Comparison of ET level between 45 cured patients and 30 health controls

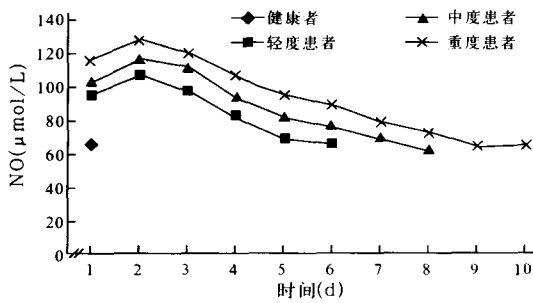


图 3 45 例治愈者与 30 名健康者 NO 水平的比较

Figure 3 Comparison of NO level between 45 cured patients and 30 health controls

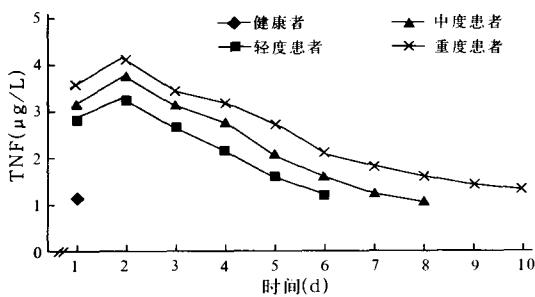


图 4 45 例治愈者与 30 名健康者 TNF 水平的比较

Figure 4 Comparison of TNF level between 45 cured patients and 30 health controls

从图中可以看出,轻、中、重 3 组患者的  $\beta$ -EP、ET、NO 与 TNF 均于入院后即刻显著升高,中毒后 1 d 达高峰,随后缓慢下降。轻、中、重 3 组  $\beta$ -EP 恢复正常时间分别为中毒后 9、13 和 17 d,ET 恢复正常时间分别为中毒后 7、13 和 15 d,NO 恢复正常时间分别为中毒后 7、11 和 11 d,TNF 恢复正常时间分别为中毒后 9、11 和 17 d。

3 例死亡者  $\beta$ -EP、ET、NO 与 TNF 检测结果见图 5。 $\beta$ -EP、ET、NO 与 TNF 在入院后即刻均显著升高,治疗过程中继续升高。3 例死亡者死因均为呼吸衰竭。

2.3 观察组“改良方案”与甲对照组“传统方案”疗效及解毒药物用量比较见表 3。两组轻、中度中毒患

者治愈率差异均无显著性,但观察组重度中毒患者治愈率比甲对照组有显著提高,观察组中轻、中、重各组的安定和苯巴比妥用量、止惊时间均比甲对照组中各对应组显著减少。

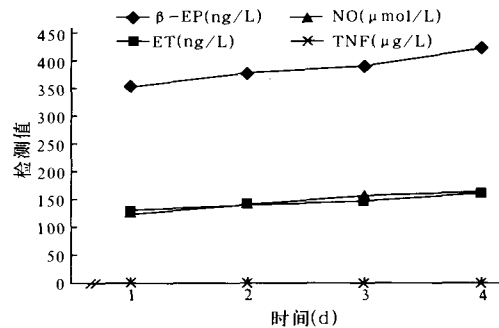


图 5 3 例死亡者  $\beta$ -EP、ET、NO 与 TNF 的变化趋势

Figure 5 Trend of changes on  $\beta$ -EP, ET, NO and TNF levels in 3 non-survivors

### 3 讨论

严重感染、创伤、大手术时机体会启动免疫系统应激反应,生成大量血管活性物质、炎性介质、细胞因子等内源性活性物质,从而出现全身炎症反应综合征(SIRS),多器官功能障碍综合征(MODS),最后导致多器官功能衰竭(MOF)<sup>[6]</sup>,这一过程遵循 SIRS→MODS→MOF 序贯式演变规律<sup>[7]</sup>。

$\beta$ -EP 是重要的神经介质,具有强大的阿片样活性<sup>[8]</sup>。NO 作为一种细胞内与细胞间信使的神经介质,具有神经毒性与保护双重作用<sup>[9]</sup>,在炎症与内毒素休克中也有双重作用。还有体外研究证实, $\beta$ -EP 可通过提高单核细胞环磷酸腺苷(cAMP)诱导诱导型一氧化氮合酶(iNOS)表达,使 NO 合成增加<sup>[10]</sup>。本研究结果显示,血清  $\beta$ -EP 和 NO 的升高水平与毒鼠强中毒程度及病情转归相关,即  $\beta$ -EP 和 NO 水平越高,中毒程度越重;在治疗过程中  $\beta$ -EP 和 NO 水平逐渐降低,则病情好转,反之,则病情恶化。ET 是迄今为止最强的收缩血管物质,常

表 3 观察组“改良方案”与甲对照组“传统方案”疗效及解毒药物用量比较

Table 3 Comparison of curative effects and dosage of un toxic drugs between the experimental group and control group

组别	中毒例数 程度(例)	止惊时间 ( $\bar{x} \pm s, h$ )	治愈 [例(%)]	安定用量 ( $\bar{x} \pm s, mg$ )	苯巴比妥用量 ( $\bar{x} \pm s, g$ )	二巯基丙醇用量 ( $\bar{x} \pm s, g$ )	维生素 B <sub>6</sub> 用量 ( $\bar{x} \pm s, g$ )
观察组	轻 12	9.4 ± 1.8▲	12(100.0)	20.3 ± 6.9▲	0.19 ± 0.04▲	0.23 ± 0.05	0.95 ± 0.12
	中 17	12.8 ± 2.3▲	17(100.0)	35.7 ± 8.1▲	0.26 ± 0.05▲	0.34 ± 0.07	1.83 ± 0.27
	重 19	15.7 ± 3.6▲	16(84.2)▲	58.1 ± 12.4▲	0.35 ± 0.11▲	0.45 ± 0.13	3.97 ± 0.56
甲对照组	轻 9	18.5 ± 4.3	9(100.0)	43.7 ± 12.5	0.34 ± 0.12		
	中 15	25.2 ± 7.5	14(93.3)	65.4 ± 18.6	0.56 ± 0.17		
	重 12	36.1 ± 10.0	5(41.7)	96.5 ± 23.9	0.78 ± 0.26		

注:与甲对照组同中毒程度比较;▲P<0.01

显在应激情况下升高。TNF 是由多种炎症细胞分泌的细胞因子,具有广泛的生理、病理作用。本研究结果显示,血清 ET 和 TNF 的升高水平也与毒鼠强中毒程度及病情转归相关。

毒鼠强系神经毒性灭鼠剂,经消化道或呼吸道迅速进入人体,并以原形分布到各组织器官,尤其是中枢神经系统,主要通过阻断脑干  $\gamma$ -氨基丁酸受体而发挥毒性作用,以原形从尿液和大便中缓慢排泄。由于其剧毒性和高稳定性,在动、植物体内残留时间比较长,可引起二次中毒<sup>[11-13]</sup>。当人中毒后,分布在各组织器官的毒物不断释放入血后可引起类似二次中毒现象<sup>[14]</sup>,从而使免疫系统应激反应持续存在。因此,尽管毒鼠强中毒患者从中毒到入院所经历的时间不同,有时差距很大,但血清  $\beta$ -EP、ET、NO 与 TNF 在入院后即刻均已显著升高。中、重度毒鼠强中毒患者较轻度中毒者吸收的毒物要多,因此,毒物从其他组织释放后引起二次中毒者要多且历时要长,因此其免疫系统应激反应持续时间及强度也大,这可能是中、重度毒鼠强中毒患者血清  $\beta$ -EP、ET、NO 与 TNF 水平比轻度中毒者要高的原因。

巯基类化合物是常用重金属中毒解毒药物<sup>[15]</sup>,其对沙蚕毒系农药也具有特异性解毒作用<sup>[16-18]</sup>,拓展了该类药物的解毒范围。国内采用二巯基丙磺酸钠治疗毒鼠强中毒取得了较好的临床效果,但该药脂溶性小,不易透过血-脑屏障,因此对毒物的中枢毒性无明显作用,其作用部位可能是在外周神经肌肉接头<sup>[2,3,5,19]</sup>。二巯基丙醇较易透过血-脑屏障,在理论上对中枢和外周神经系统均有解毒作用。维生素 B<sub>6</sub> 是脱羧酶的辅酶,能催化谷氨酸生成  $\gamma$ -氨基丁酸,因此使用维生素 B<sub>6</sub> 能提高脑内  $\gamma$ -氨基丁酸的含量,使脑内抑制性神经递质增多而达到止惊的作用,这已在动物实验中得到证实<sup>[5]</sup>。本研究中将解毒药物二巯基丙醇、维生素 B<sub>6</sub> 和常规控制惊厥药物安定、苯巴比妥联合使用,从不同角度、多个层次对毒鼠强中毒进行治疗,取得了较明显的临床疗效。从表 3 分析看,本“改良方案”明显优于“传统方案”,可以作为毒鼠强中毒治疗的一种较为理想方案。限于临床实际困难,本“改良方案”没有探讨解毒、止惊药物最佳量-效关系,也没有与二巯基丙磺酸钠进行前瞻性对比,还有待进一步研究。

综上所述,本研究表明:①血清  $\beta$ -EP、ET、NO 和 TNF 水平与毒鼠强中毒程度及病情转归相关。

②血清  $\beta$ -EP、ET、NO 与 TNF 水平在治疗过程中稳定下降提示预后良好,而其持续升高提示预后不良。③采取相应措施降低  $\beta$ -EP、ET、NO 与 TNF 水平可改善毒鼠强中毒的预后。④“改良方案”具有明显缩短止惊时间、显著减少止惊药物用量、显著提高重度中毒者抢救成功率等作用,可作为治疗急性毒鼠强中毒的一种较理想方案。

#### 参考文献:

- 1 孙正中,主编. 农药中毒急救问答[M]. 北京:农村读物出版社,1992. 80-81.
- 2 应斌宇,陈振洲,陈志康,等. 二巯基丙磺酸钠解救急性毒鼠强中毒的临床观察[J]. 中华内科杂志,2000,39:100-102.
- 3 朱桐君,张春颖,陈醒言,等. 巯基化合物对毒鼠强急性中毒小鼠的保护作用[J]. 温州医学院学报,2000,30:3-4.
- 4 余晓军,高金星,袁晓云. 持续静脉滴注超大剂量安定抢救重度毒鼠强中毒儿童四例[J]. 中国当代儿科杂志,2002,2:46-47.
- 5 邱泽武,蓝红,张少华,等. 维生素 B<sub>6</sub> 伍用二巯基丙磺酸钠治疗毒鼠强急性中毒的实验研究[J]. 中华内科杂志,2002,42:186-188.
- 6 任成山,刘绪剑,郭中杰,等. 全身炎症反应综合征 1 292 例临床分析[J]. 中华内科杂志,1999,38:40-43.
- 7 邵孝洪. SIRS、ARDS、MODS 和 MOF 这几个名词说明什么[J]? 急诊医学,1998,7:35.
- 8 杜雨苍. 神经肽与脑功能[M]. 上海:上海科技教育出版社,1998. 48-50.
- 9 Dawson T N,陈浩. 一氧化氮的神经毒作用[J]. 国外医学药学分册,1995,22:107-109.
- 10 Aymerich M S, Bengoechea-Alonso M T, Lopez-Zabalza M J, et al. Inducible nitric oxide synthase (iNOS) expression in human monocytes triggered by  $\beta$ -endorphin through an increase in cAMP[J]. Biochem Biophys Res Commun, 1998, 245: 717-721.
- 11 黄韶清,赵德禄,关福玉,等. 急性毒鼠强中毒 161 例报告[J]. 急诊医学,1997,6:202-204.
- 12 王亚封,赵敬真. 毒鼠强中毒检验研究概况及进展[J]. 农药,2001,40:12-14.
- 13 周亦武,刘良,唐龙. 毒鼠强中毒尸检 5 例病理分析[J]. 法医学杂志,1998,14:214-215.
- 14 应斌宇,林宏亮,樊新,等. 急性毒鼠强中毒患者血清和尿液毒检的临床意义[J]. 中华急诊医学杂志,2001,10:256-257.
- 15 陈新谦,金有豫,汤光. 新编药理学[M]. 第 15 版. 北京:人民卫生出版社,2003. 789.
- 16 陈志康. 沙蚕毒系农药的毒理学和巯基化合物对急性中毒的特效解毒[J]. 药物流行病学杂志,1996,5:20-24.
- 17 曹伯进,陈志康,池志强. 巯基化合物对杀虫单沙蚕毒素和卡特普急性中毒的解毒作用[J]. 中国药理学报,1990,11:180-182.
- 18 卢中秋,陈志康. 二巯基丙磺酸钠对杀虫单急性中毒解毒的剂量关系[J]. 中国药理学通报,1990,6:371-373.
- 19 张春颖,朱桐君,陈醒言,等. 二巯基丙磺酸钠对毒鼠强急性中毒物的解毒作用[J]. 温州医学院学报,2000,9:179-181.

(收稿日期:2005-05-16 修回日期:2005-09-26)

(本文编辑:李银平)