

• 综述 •

脓毒症中 T 淋巴细胞凋亡及其调控研究进展

董月青 黄军华(综述) 姚咏明(审校)

【关键词】 脓毒症; T 淋巴细胞; 细胞凋亡; 调控

中图分类号:R631 文献标识码:A 文章编号:1003-0603(2004)06-0381-04

免疫系统在维持机体内环境稳定中具有重要作用。免疫稳态要求免疫系统能及时对抗原发生有效反应,并在抗原清除后迅速终止反应而恢复到原有状态,以便机体对新的抗原刺激再次发生免疫应答。许多研究证实,在维持免疫稳态过程中,淋巴细胞凋亡(apoptosis)发挥着关键作用^[1],尤其是在免疫应答终止机制中占有重要地位。一般认为,凋亡是正常机体细胞遭受生理和病理性刺激后出现的自发性死亡过程,它同坏死的主要区别是凋亡细胞被吞噬细胞吞噬而不发生炎症反应。终止免疫应答的机制可分为两类:其一,因缺少有效抗原刺激和(或)免疫细胞赖以生存的细胞因子微环境而导致 T 淋巴细胞凋亡;其二, T 淋巴细胞的激活触发了自身调节系统,进而抑制 T 淋巴细胞的分化和增殖。本文中拟重点介绍脓毒症的病理过程中 T 淋巴细胞凋亡及其调控的研究进展。

1 细胞凋亡与免疫应答终止机制

1.1 被动细胞死亡:清除抗原后,抗原特异性 T 淋巴细胞的数目迅速下降,其中凋亡发挥着重要作用。由于抗原刺激或增殖性细胞因子刺激信号消失,特异性 T 淋巴细胞失去了表达抗凋亡蛋白的能力,例如 Bcl-xl 基因表达明显下调^[2],人们把这种细胞凋亡称之为“被动细胞死亡”。研究表明,被动细胞死亡主要是因为细胞增殖信息消失引起线粒体膜通透性改变,进而导致膜势能下降和细胞色素 C(CytoC)释放而诱发凋亡。在

凋亡过程中,线粒体和 Bcl-xl 共同调节胞浆内天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶(Caspase)活性。严重创伤早期,在 Fas/Fas 配体(FasL)表达较低时,白细胞介素-2(IL-2)作为 T 淋巴细胞的重要生长因子,其产生减少可诱导大量 T 淋巴细胞凋亡。从而使机体对脓毒症的易感性明显增强,同时也揭示了在脓毒症早期 T 淋巴细胞数目明显减少的原因。

1.2 激活诱导的细胞死亡(AICD): AICD 是活化 CD₄⁺ T 淋巴细胞凋亡的主要形式。持续抗原刺激引起了大量淋巴细胞活化,机体为防止过度免疫反应对机体的损伤,通过 AICD 来限制免疫应答的无限制性发展。从凋亡机制上看, AICD 和被动细胞死亡有本质的区别。诱发 AICD 的主要原因是抗原持续刺激触发了限制 CD₄⁺ T 淋巴细胞增殖和分化的反馈调节机制,包括 Fas/FasL 的相互作用和 IL-2 的调节效应。

1.2.1 Fas 和 FasL 相互作用:在抗原和 IL-2 持续刺激下,活化 T 淋巴细胞表达 Fas 和 FasL 能力明显增加。有资料证实,Fas/FasL 介导的凋亡发生在 T 淋巴细胞激活后 24 h,是活化 T 淋巴细胞早期凋亡的重要方式。Fas 和 FasL 基因敲除小鼠都可能患自身免疫性疾病,如淋巴组织增生和全身性淋巴组织增生症等。由此可见,Fas/FasL 介导的凋亡对维持机体免疫稳态具有重要意义。

1.2.2 IL-2 与主动凋亡调节:在抗原刺激作用下, T 淋巴细胞通过自分泌和旁分泌 IL-2 形式诱发抗原特异性 T 淋巴细胞和周围淋巴细胞的增殖。但是, IL-2 基因敲除小鼠并没有出现明显的免疫细胞数目减少,提示 IL-2 作为淋巴细胞增殖因子的角色可被其他细胞因子所代替。另一方面, IL-2 促进 T 淋巴细胞增殖效应可通过 Fas/FasL 介导的凋亡来实现,且 IL-2 对 FasL 的诱导作用不能被其他细胞因子所替代。据报道,在 IL-2 基因敲除小鼠中, T 淋巴细胞

的增殖并未受到明显影响,但 Fas/FasL 介导的凋亡通路并没有被激活。由此可见, IL-2 对 T 淋巴细胞具有双重的调节作用,即在炎症初期,低水平 IL-2 诱生的 FasL 浓度较低,而此时胞内抑制凋亡成分——Fas 相关的死亡结构域蛋白(FADD)样 IL-1 β 转化酶抑制蛋白(c-FLIP)浓度较高,所以 IL-2 主要起促进 T 淋巴细胞增殖的作用。Yeh 等^[3]观察到, c-FLIP 在抑制淋巴细胞凋亡中作用显著,抑制 c-FLIP 的表达则使得淋巴细胞对 Fas 和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)诱导的凋亡敏感性增加。随着炎症进一步发展或其他细胞因子的积聚, IL-2 诱导 FasL 表达上调而细胞内的 c-FLIP 水平逐渐降低,从而触发了 T 淋巴细胞的凋亡,以中止免疫应答。因此,在 T 淋巴细胞激活、增殖的同时也为自己的死亡启动了信号。

2 脓毒症中 T 淋巴细胞凋亡

脓毒症是烧伤、创伤、休克、大手术后常见的并发症,是临床主要的致死原因之一。最新统计资料显示,美国每年有 75 万例脓毒症患者,其中约 22.5 万人死亡,并呈逐年上升趋势。脓毒症已成为一个亟待解决的重大难题,日益受到人们的高度关注^[4]。

在探索脓毒症发生机制过程中,人们渐渐认识到机体并非一直处于促炎状态,免疫功能紊乱与大量淋巴细胞凋亡及免疫功能抑制密切相关。研究表明,免疫系统时刻发生着凋亡,它在维持免疫稳态和自身免疫耐受方面起着关键作用。如胸腺细胞的选择、生发中心的发育、杀伤细胞对靶细胞的杀伤,以及免疫应答结束后效应细胞的清除等都是通过凋亡来实现的。因此,凋亡机制紊乱就会引起自身免疫性疾病。业已明确,在动物和人类脓毒症中,大量 CD₄⁺ T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞发生了凋亡^[5,6]。而非致死性烧伤小鼠 3 h 后,同样也观察到小鼠脾脏、胸腺和小肠内淋巴细胞凋亡明

基金项目:国家重点基础研究发展规划项目(G1999054203);国家杰出青年基金资助项目(30125020);国家自然科学基金资助项目(30200293)

作者单位:100037 北京,解放军第三〇四医院全军烧伤研究所基础部

作者简介:董月青(1972-),男(汉族),河北省保定市人,医学硕士,主治医师。

通讯作者:姚咏明,教授(E-mail:c_ff@sina.com)

显增加^[7]。

已有许多研究表明, Caspase-3 和 Caspase-9 激活在胸腺细胞凋亡过程中起重要的作用, 应用 Caspase-3 抑制剂能够明显减少结肠结扎穿孔和烧伤诱导胸腺细胞凋亡^[5,8]。同样, Caspase-3 激活和 Bcl-2 基因表达减弱参与了 CD⁺T 淋巴细胞的凋亡过程^[9]。进一步观察发现, 不同淋巴细胞亚群对不同性质凋亡诱导物的敏感性并不相同。如脾细胞和骨髓细胞的凋亡在不同程度上依赖于内毒素或 TNF- α ; 而 CD⁺T 淋巴细胞凋亡则依赖于 Fas 和 FasL 共同作用, CD⁺T 淋巴细胞凋亡则需要 TNF- α 和 TNF 受体 (TNFR) 的结合。此外, 肾上腺糖皮质激素也可诱导 T 淋巴细胞的凋亡。上述结果表明, 在不同类型细胞中, 不同的凋亡诱导所引起凋亡的途径存在明显差异。另据报道, 在因敲除小鼠重组酶而致使淋巴细胞成熟障碍的情况下, 同样表现为大量淋巴细胞凋亡, 说明凋亡并不依赖于淋巴细胞的成熟。

近年来, 在动物实验中的观察结果在人类脓毒症中亦得到证实。研究表明, 50% 因脓毒症而死亡的患者表现为淋巴细胞凋亡增加。据报道, 尽管 CD⁺T 淋巴细胞、自然杀伤细胞和巨噬细胞的数量未减少, 但 CD⁺T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞的数量明显下降^[10]。在不同的脓毒症模型和临床试验中, 淋巴细胞对凋亡刺激的敏感性明显增加, 同时也观察到了大量淋巴细胞的凋亡。尽管如此, 细胞凋亡仍是十分复杂的病理生理过程, 有关凋亡与免疫功能紊乱、器官功能衰竭和患者预后的关系尚有待深入探讨。问题的存在有多方面原因, 如动物模型和临床实际的差别、人体试验的局限性、不同实验方法的选择等。但是越来越多的证据表明, 大量淋巴细胞凋亡与免疫抑制密切相关。研究表明, 应用 Caspases 抑制剂能够明显减少脓毒症时淋巴细胞凋亡, 并且提高机体的免疫能力^[11,12]。Hotchkiss 等^[11]发现, 在脓毒症模型中, Bcl-2 高表达转基因小鼠 T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞的凋亡数目明显减少; 且过度表达 Bcl-2 小鼠的存活率比对照组显著提高。同样, 死亡的脓毒症患者中, 其外周血淋巴细胞 Bcl-2 表达明显下降, 凋亡的淋巴细胞明显增加^[13]。特别值得一提的是, 抑制凋亡能够明显改善机体免疫功能, 提高存活率^[14], 提示

淋巴细胞的大量凋亡对生存非常有害。

3 T 淋巴细胞凋亡的调节

在脓毒症中, T 淋巴细胞凋亡的调节是十分精细和复杂的过程, 主要包括 Caspases、Bcl 家族、线粒体和 TNF- α /TNFR、Fas/FasL 对凋亡的调控。

3.1 Caspase 对凋亡的调节: Caspase 家族成员由与线虫死亡基因功能和结构相似的同源基因所编码, 是与凋亡密切相关的一组蛋白酶。Caspase 过度表达可诱导细胞凋亡发生, 其中 Caspase-3 在凋亡的调节中起着核心作用, 大部分凋亡途径均通过 Caspase-3 激活。有资料显示, Caspase-3 激活除诱导脓毒症时大量淋巴细胞凋亡外, 还能诱导脾脏内树突细胞的凋亡^[15]。抑制 Caspase-3 则能阻止淋巴细胞凋亡, 恢复淋巴细胞活性, 从而改善免疫功能和动物预后^[11]。业已明确, 在 Fas 和 TNFR 启动的死亡信号转导过程中, Caspase-8 可能为最上游的启动酶, 接受 FADD 的凋亡信号并向下传递。另外, Caspase-9 还参与了线粒体启动的凋亡。 γ 射线和地塞米松等凋亡刺激因素可诱导线粒体释放 CytoC, CytoC 和凋亡蛋白酶激活因子-1 (Apaf-1) 结合后促进 Apaf-1 活化, 活化的 Apaf-1 再与 Caspase-9 酶原结合, 使后者显示出蛋白酶活性而触发 Caspase 级联反应, 最终引发淋巴细胞凋亡。一般认为, 被动细胞死亡即是通过线粒体途径来实现的。而在应激情况下, Caspase-9 激活促使胸腺细胞凋亡。最近研究发现, Caspase-12 可能参与了内质网应激引起的细胞凋亡。

3.2 Bcl 家族与凋亡调控: Bcl 家族对 T 淋巴细胞凋亡过程起精细调控作用, 它是一组与线虫抗凋亡基因 CED-9 同源的蛋白质。Bcl 家族成员能够调节多种凋亡诱导物所引起的细胞凋亡, 其中 Bcl-2 控制着凋亡的一些共同通路。业已明确, Bcl 家族中有促凋亡和抑凋亡两类成员, 包括 Bcl-2 亚家族、Bax 亚家族和 BH3 亚家族。Bcl-2 亚家族对细胞凋亡起抑制作用, 而 Bax 和 BH3 亚家族对细胞凋亡起促进作用。

Bcl-2 和 Bcl-xl 在淋巴细胞成熟和激活过程中表达多少决定了对凋亡的易感性。例如, Bcl-2 和 Bcl-xl 过度表达决定了淋巴细胞的生存; 相反, Bcl-2 和 Bcl-xl 表达下调则减少了成熟及非成熟淋巴细胞的生存。Bcl-2 家族的成

员可以形成二聚体形式起到加强和减弱彼此作用的效果。Kobayashi 等^[16]采用内毒素攻击诱导肝细胞凋亡模型, 发现凋亡随 Bcl-2 减少和 Bax 增强而明显增加, 抑制和激活凋亡成分的比例与淋巴细胞是否出现凋亡有关。研究表明, 调节二聚体化的方式是蛋白的磷酸化, Bad 是 BH3 亚家族中重要促凋亡成员, IL-3 可以诱导 Bad 磷酸化, 使之失去与 Bcl-xl 结合的能力, 这样 Bcl-xl 从中解离出来从而发挥抗凋亡作用。进一步观察证实, 其他促凋亡成员 Bax 和 Bak 通过异源二聚体化使 Caspases 活化, 并且诱导线粒体中促凋亡成分 (包括凋亡诱导因子和 Caspase-3 前体) 从线粒体中释放出来。Bax 在静止淋巴细胞中位于胞浆内, 并存在于线粒体膜周围, 接受到死亡信号后即植入线粒体膜中。Bax 能与多种抑制凋亡的成员结合形成异源二聚体, 进而诱导 CytoC 的释放, 触发凋亡。新近资料表明, Bcl-2 家族中的成员——双功能凋亡调节因子能调控胞浆和线粒体两条途径, 可抑制 Fas 和 Bax 诱导的淋巴细胞凋亡^[17]。另据报道, Bcl-xl 的抗细胞凋亡效应还表现在, Bcl-xl、Apaf-1 和 Caspase-9 形成一种三聚体复合物, 从而抑制 Caspase-9 成熟。如果 Apaf-1 从三聚体中解离出来, 则与 CytoC、dATP、Caspase-9 前体作用, 引起 Caspase-9 活化, 进一步导致 Caspase-3 裂解和激活, 诱发凋亡。

3.3 线粒体在淋巴细胞凋亡中的作用: 线粒体是真核细胞进行有氧呼吸的部位, 同时也与细胞死亡有着密切的关系, 尤其在淋巴细胞被动细胞死亡过程中起着重要作用。凋亡细胞线粒体改变的主要原因是由于线粒体膜上出现大量通透性转运孔, 引起线粒体内膜跨膜电位的消失。线粒体至少通过 3 种机制参与了凋亡反应: ①通过释放诱发 Caspase 激活蛋白; ②破坏电子的转移、氧化磷酸化和三磷酸腺苷 (ATP) 的生成; ③改变线粒体诱导氧化的膜势能^[18]。Bid 是 Bcl 家族中的促凋亡成员, 裂解 Caspase-8 而引起线粒体释放 CytoC。CytoC 释放可迅速启动凋亡机制, 并且引起氧自由基释放和 ATP 产生减少。在不同淋巴细胞类型中, CytoC 释放引起不同的结果。如果内源性凋亡抑制蛋白在细胞中足够多, 则 CytoC 释放不能诱发 Caspase 诱导的凋亡, 而表现为电子传递链功能的

缓慢丧失进一步引发坏死。相反,如果 CytoC 释放过量,则可激活 Caspase,但细胞仍保持着电子传递功能和产生 ATP 的能力,从而引发核内外成分的裂解导致凋亡^[19]。T 淋巴细胞增殖因子下降、应激所致肾上腺糖皮质激素分泌增加和 γ 射线对细胞的损伤,均可促进淋巴细胞释放 CytoC, CytoC、Apaf-1 和 ATP 形成复合物则激活 Caspase-9 前体。同时, CytoC 能与其他 Caspases 相互作用,如 Caspase-4 和 Caspase-8 等,但其确切机制目前还不清楚。另外,凋亡始动因子从线粒体中释放出来,可直接激活 Caspase-3 前体引起凋亡。

3.4 TNF- α /TNFR 和 Fas/FasL 凋亡调节机制:在炎症反应中, TNF- α 由巨噬细胞和 T 细胞产生,它参与其他细胞因子的诱生并同 T 淋巴细胞凋亡密切相关。TNF- α 可以同两种受体相结合:即 TNFR1 和 TNFR2。研究表明,两种受体的分布存在组织、细胞特异性,且 TNF- α 与不同受体结合后对细胞产生不同的调节效应,其结合的亲和力及胞内信号转导途径亦不相同。TNFR1 与 Fas 在胞内死亡结构域有着高度的同源性,因此, TNF- α 与 TNFR1 结合能够诱导活化 CD4⁺ T 淋巴细胞凋亡。应用 TNF- α 抗体可明显减少肠集合淋巴结中淋巴细胞凋亡,从而减轻肠功能障碍和并发脓毒症的危险性^[20]。但 TNFR2 缺乏死亡结构域,其主要功能与细胞因子合成有关。

FasL 受体属于 TNF 受体家族成员,广泛表达于肝、肺、心脏、肾脏等组织中,而 Fas 在激活的 T 淋巴细胞和 NK 细胞上表达^[21]。研究提示, Fas 介导的凋亡在清除外周激活 CD4⁺ T 淋巴细胞中起着重要作用,并介导了细胞毒性 T 细胞及 NK 细胞杀伤病毒感染细胞和癌细胞。FasL/Fas 结合后使胞浆中 Fas 相关死亡结构域蛋白(FADD)与 Fas 受体的死亡结构域作用,激活 Caspase-8 引起凋亡^[22]。同时, Fas 也可与 Daxx 结合诱发两条激活途径:①活化 c-Jun 氨基末端激酶(JNK)后进一步激活核因子- κ B(NF- κ B),从而引起细胞因子的产生;②激活 Caspase 而触发凋亡。同样, FasL 与其受体的结合至少要经过两条通路诱导凋亡:①通过线粒体引起 CytoC 释放,激活 Caspase-3 而诱发凋亡;②激活 Caspase-8, 绕过线粒体途径直接活化

Caspase-3 引起凋亡。

TNF- α 既能与 TNFR1 结合,也可结合 TNFR2。结合 TNFR1 后使胞内 TNF- α 死亡相关蛋白与死亡结构域作用,从而激活如下途径:其一,与 FADD 相结合从而引发和 Fas 相同的凋亡途径;其二,与受体作用蛋白相结合,从而激活含死亡结构域的受体相互作用相关同源蛋白和 TNF- α 受体相关因子 2 (TRAF2),进一步活化 Caspase-2 而诱导细胞凋亡^[23]。此外,受体作用蛋白同样也与 TRAF2 结合,触发 NF- κ B 和 JNK 途径而诱导细胞因子产生,有利于细胞的生存,该效应同细胞凋亡的作用恰恰相反。TNFR2 受体的激活也可引起受体作用蛋白与 TRAF2 结合,触发 JNK 和 NF- κ B 激活以抑制凋亡引起细胞因子的合成。总之,这两条通路在诱导凋亡中存在细胞特异性,如 Fas/FasL 诱导 CD4⁺ T 淋巴细胞凋亡,而 TNFR1 介导的凋亡在其中作用不明显^[24]。

4 结 语

综上所述,在脓毒症动物模型或临床试验中,淋巴细胞对凋亡刺激的敏感性明显增加,同时出现大量淋巴细胞的凋亡。许多研究提示,淋巴细胞凋亡与免疫功能抑制密切相关,抑制淋巴细胞凋亡能有助于改善机体免疫功能,进而提高生存率。另外,通过对 T 淋巴细胞凋亡机制和调控的研究,应用死亡因子特异性抗体中和循环中凋亡诱导物或抑制凋亡信号转导途径中 Caspases 表达,可以达到抑制特异性 T 淋巴细胞亚群凋亡的目的。因此,精确调控淋巴细胞凋亡可能为防治脓毒症开辟一条全新、可行的途径^[25]。

参考文献:

- 1 姚咏明. 多器官功能障碍综合征发病机制研究新进展[J]. 中华急诊医学杂志, 2001, 10(1): 63-64.
- 2 Strasser A, Harris A W, von Boehmer H, et al. Positive and negative selection of T cells in T-cell receptor transgenic mice expression a bcl-2 transgene[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1994, 91(4): 1376-1380.
- 3 Yeh W C, Itie A, Elia A J, et al. Requirement for c-FLIP in regulation of death receptor for induced apoptosis and embryonic development[J]. Immunity, 2000, 12(6): 633-642.
- 4 Angus D C, Linde - Zwirble W T, Lidicker J, et al. Epidemiology of severe sepsis in

the United States; analysis of incidence, outcome, and associated costs of care[J]. Crit Care Med, 2001, 29(7): 1303-1310.

- 5 Fukuzuka K, Edwards M C K, Clare - Salzler M, et al. Glucocorticoid - induced, caspase - dependent organ apoptosis early after burn injury[J]. Am J Physiol, 2000, 278(4): R1005 - R1018.
- 6 Hotchkiss R S, Tinsley K W, Swanson P E, et al. Sepsis - induced apoptosis causes progressive profound depletion of B and CD4⁺ T lymphocytes in humans [J]. J Immunol, 2001, 166(11): 6952 - 6963.
- 7 Fukuzuka K, Rosenberg J J, Gaines G C, et al. Caspase - 3 - dependent organ apoptosis early after burn injury [J]. Ann Surg, 1999, 229 (6): 851 - 858.
- 8 Tinsley K W, Cheng S L, Buchman T G, et al. Caspases - 2, - 3, - 6, and - 9, but not caspase - 1, are activated in sepsis - induced thymocyte apoptosis [J]. Shock, 2000, 13(1): 1 - 7.
- 9 Hotchkiss R S, Swanson P E, Freeman B D, et al. Apoptotic cell death in patients with sepsis, shock, and multiple organ dysfunction [J]. Crit Care Med, 1999, 27(7): 1230 - 1251.
- 10 Hotchkiss R S, Tinsley K W, Swanson P E, et al. Sepsis - induced apoptosis causes progressive profound depletion of B and CD4⁺ T lymphocytes in humans [J]. J Immunol, 2001, 166(11): 6952 - 6963.
- 11 Hotchkiss R S, Chang K C, Swanson P E, et al. Caspase inhibitors improve survival in sepsis, a critical role of the lymphocyte [J]. Nat Immunol, 2000, 1(6): 496 - 501.
- 12 Murphy F J, Hayes I, Cotter T G. Targeting inflammatory diseases via apoptotic mechanisms [J]. Curr Opin Pharmacol, 2003, 3(4): 412 - 419.
- 13 Adrie C, Bachelet M, Vayssier - Taussat M, et al. Mitochondrial membrane potential and apoptosis peripheral blood monocytes in severe human sepsis [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2001, 164(3): 389 - 395.
- 14 Le Tulzo Y, Pangault C, Guilloux V, et al. Early circulating lymphocyte apoptosis in human septic shock is associated with poor outcome [J]. Shock, 2002, 18 (6): 487 - 494.
- 15 Tinsley K W, Grayson M H, Swanson P E, et al. Sepsis induces apoptosis and profound depletion of splenic interdigitating and follicular dendritic cells [J]. J Immunol, 2003, 171(2): 909 - 914.
- 16 Kobayashi M, Tsujitani S, Kurisu Y, et al. Bcl-2 and Bax expression for hepa-

- tocellular apoptosis in a murine endotoxin shock model[J]. *Hepatogastroenterology*, 2002, 49(48):1602-1606.
- 17 Zhang Hong, Xu Qunli, Krajewski S, *et al.* BAR: an apoptosis regulator at the intersection of caspases and Bcl-2 family proteins [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000, 97(6):2597-2602.
 - 18 Green D R, Reed J C. Mitochondria and apoptosis [J]. *Science*, 1998, 281(5381):1309-1312.
 - 19 Oberholzer C, Oberholzer A, Clare-Salzler M, *et al.* Apoptosis in sepsis: a new target for therapeutic exploration [J]. *FASEB J*, 2001, 15(6):879-892.
 - 20 Woodside K J, Spies M, Wu Xiaowu, *et al.* Decreased lymphocyte apoptosis by anti-tumor necrosis factor antibody in Peyer's patches after severe burn [J]. *Shock*, 2003, 20(1):70-73.
 - 21 Papathanassoglou E D, Moynihan J A, McDermott M P, *et al.* Expression of Fas (CD95) and Fas ligand on peripheral blood mononuclear cells in critical illness and association with multiorgan dysfunction severity and survival [J]. *Crit Care Med*, 2001, 29(4):709-918.
 - 22 Evan G, Littlewood T. A matter of life and cell death [J]. *Science*, 1998, 281(5381):1317-1322.
 - 23 Duan Hangjun, Dixit V M. RAIDD is a new "death" adaptor molecule [J]. *Nature*, 1997, 385(6611):86-89.
 - 24 Ayala A, Chung C S, Xu Y X, *et al.* Increased inducible apoptosis in CD4⁺ T lymphocytes during polymicrobial sepsis is mediated by Fas ligand and not endotoxin [J]. *Immunology*, 1999, 97(1):45-55.
 - 25 李春盛. 多脏器功能障碍综合征与细胞凋亡 [J]. *中国危重病急救医学*, 2000, 12(10):581-583.

(收稿日期:2004-02-18)

修回日期:2004-05-26)

(本文编辑:李银平)

• 基层园地 •

急性毒鼠强中毒 46 例的治疗体会

金明忠, 刘厚鹏

【关键词】 中毒, 毒鼠强; 治疗; 治疗效果

中图分类号: R595.4 文献标识码: B 文章编号: 1003-0603(2004)06-0384-01

毒鼠强(tetramine, TEM)化学名为四亚甲基二砷四胺, 是有机氮化合物, 属神经毒性高效杀鼠剂, 其毒性是氰化钾的 100 倍。我们采用硫喷妥钠、二巯基丙磺酸钠及大剂量维生素 B₆、维生素 C 联合治疗的方法治疗毒鼠强中毒, 取得较为满意的效果, 现总结如下。

1 临床资料

1.1 一般资料: 本组 46 例, 成人 43 例, 儿童 3 例; 男性 31 例, 女性 15 例, 年龄 13~49 岁, 平均 30 岁。中毒至就诊时间 3~48 h。皮肤接触中毒者 6 例, 余为口服中毒, 均为散发中毒。所有患者均表现有不同程度的四肢及躯干抽搐, 均无重要器官功能严重损害, 均为确诊病例。

1.2 治疗方法: 所有患者入院后立即使用硫喷妥钠控制抽搐, 皮肤接触者给予彻底清洗皮肤, 口服者给温盐水反复洗胃, 更换衣物。预防感染, 维持生命体征及内环境稳定, 保护重要脏器, 营养支持及 1~3 d 的脱水或利尿等基础治疗。

硫喷妥钠 0.5~1.0 g 加入质量分数为 5% 的葡萄糖或 0.9% 氯化钠溶液

250~500 ml 中, 3~8 mg/min 静脉滴注, 抽搐控制后以 2~5 mg/min 持续, 然后根据病情逐渐减量, 一般每日用量不超过 4 g。二巯基丙磺酸钠首剂 0.5~1.0 g, 以后 0.25~0.50 g, 3~8 h 1 次, 根据病情逐渐延长给药时间。每日 3~5 g 维生素 C 和 B₆ 加入液体中滴注。

1.3 结果: 所有患者在滴注硫喷妥钠 1~5 min 内抽搐得到完全控制, 用药过程中无一例出现呼吸抑制, 血压、呼吸、脉搏及血氧饱和度均恢复正常。二巯基丙磺酸钠最大用量达 39.25 g。未见器官功能损害。疗程 3~15 d, 患者全部治愈出院, 无死亡病例。

2 讨论

毒鼠强具有强烈的脑干刺激作用, 可致阵挛性惊厥, 这可能是拮抗抑制性神经递质 γ -氨基丁酸(GABA)后, 中枢神经系统呈过度兴奋所致, 这种作用是可逆的^[1]。而控制抽搐是救治毒鼠强中毒的关键。硫喷妥钠是一种快速短效的静脉麻醉药, 其脂溶性高, 极易透过血-脑屏障, 作用迅速, 静脉注射 30 s 内即发挥作用。这可能是因为硫喷妥钠与 GABA 结合, 降低了 GABA 从受体的离解率^[2], 并直接激活受体, 增加 GABA 与受体的结合力^[3], 从而对抗了毒鼠强对 GABA 的拮抗作用, 恢复 GABA 对

中枢神经系统的抑制作用从而控制抽搐。加用二巯基丙磺酸钠和维生素 B₆, 可缩短控制抽搐平均时间, 明显降低病死率, 不留后遗症^[4-6]。辅以大剂量维生素 C, 既能解毒、对抗自由基, 又能改善心血管、肺及肝功能, 减轻组织损伤, 促进组织修复。

参考文献:

- 1 Robertsc J. The action of seven consultants as antagonists of the GABA response of limulus nervous [J]. *Compar Biochem Physiol*, 1981, 70:91.
- 2 许贤豪. 癫痫持续状态的急诊处理 [J]. *中华内科杂志*, 1985, 24(12):749.
- 3 马加海, 王殿仕, 庞志平. 硫喷妥钠对大鼠海马 CA1 区锥体神经元 GABA 受体的作用 [J]. *中华麻醉学杂志*, 1999, 19(9):560.
- 4 熊致明, 徐永前, 罗仙桃, 等. 二巯基丙磺酸钠抢救急性毒鼠强中毒临床研究 [J]. *中国危重病急救医学*, 2002, 14(7):439.
- 5 应斌宇, 陈振洲, 陈志康, 等. 二巯基丙磺酸钠解救急性四亚甲基二砷四胺中毒的临床观察 [J]. *中华内科杂志*, 2000, 39(2):100-102.
- 6 李玉范, 李利华, 贾菱. 大剂量维生素 B₆ 救治急性异烟肼中毒问题的探讨 [J]. *中国急救医学*, 1994, 14(4):26-27.

(收稿日期:2003-11-05)

修回日期:2004-05-14)

(本文编辑:李银平)

作者单位: 562400 贵州省黔东南州人民医院

作者简介: 金明忠(1962-), 男(汉族), 贵州省盘县人, 主治医师。