

急性百草枯中毒早期器官损害与细胞因子的变化

孔庆福¹, 张 华², 王 丽², 高荣惠³, 戚雯雯², 管向东⁴

(1. 山东省枣庄市医学会, 山东 枣庄 277400; 2. 山东省枣庄市立医院风湿免疫科, 山东 枣庄 277101;

3. 中国中医科学院信息研究所, 北京 100700; 4. 山东大学齐鲁医院急诊科, 山东 济南 250012)

【摘要】 目的 观察急性百草枯中毒患者器官功能损害与血清细胞因子的变化及其在肺纤维化中的作用机制。方法 38 例百草枯中毒患者(中毒组)于服毒后 48 h 采集动脉血 2 ml 进行动脉血气分析;采集静脉血 10 ml 分离血清,检测肝、肾功能及细胞因子。所有患者行高分辨 CT(HRCT)检查。对照组为 38 例健康查体志愿者。动脉血气分析和肝、肾功能用血气分析仪和生化分析仪检测;血清转化生长因子- β (TGF- β)、血小板衍生生长因子(PDGF)、胰岛素样生长因子-1(IGF-1)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素(IL-1 β 、IL-6、IL-10)采用酶联免疫吸附法(ELISA)测定。结果 中毒组患者动脉血氧分压(PaO₂)、二氧化碳分压(PaCO₂)、pH 值、剩余碱(BE)、HCO₃⁻较对照组明显降低(均 $P < 0.01$);血清丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)、 γ -谷氨酰转氨酶(GGT)、尿素氮(BUN)、肌酐(Cr)、总胆红素(TBil)均较对照组明显升高($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);血清 TGF- β 、PDGF、IGF-1、TNF- α 、IL-10 较对照组明显升高($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),而 IL-1 β 、IL-6 变化不明显;HRCT 主要表现为片状或絮状影、磨玻璃样影、肺叶实变等肺部渗出性病变。结论 百草枯中毒可造成患者肺、肝、肾损害;在百草枯中毒发病机制中细胞因子的变化可能起到了重要作用。

【关键词】 中毒;百草枯;细胞因子;肺损伤;急性;肺纤维化

中图分类号:R595.4;R256.1 文献标识码:A DOI:10.3969/j.issn.1008-9691.2010.03.009

Investigation on early organic injury and changes of cytokines in acute paraquat poisoning KONG Qing-fu*, ZHANG Hua, WANG Li, GAO Rong-hui, QI Wen-wen, JIAN Xiang-dong. * Zaozhuang City Medical Association, Zaozhuang 277400, Shandong, China

【Abstract】 Objective To observe the organ damages and changes in serum cytokines in patients with acute paraquat poisoning and its mechanism of pulmonary fibrosis. Methods Forty-eight hours after taking poisoning, 2 ml of arterial blood was drawn from 38 paraquat poisoning patients (poisoning group) to analyze its blood gas, 10 ml of venous blood was used to collect serum and determine liver and renal functions and cytokines; and all the patients underwent lung high-resolution computerized topography (HRCT) at the same time. Thirty-eight healthy volunteers were invited to be the controls. The arterial blood gases and liver and renal functions were analyzed by using a blood gas analyzer or a biochemical analyzer. Serum transforming growth factor- β (TGF- β), platelet-derived growth factor (PDGF), insulin-like growth factor-1 (IGF-1), tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin (IL-1 β , IL-6 and IL-10) were determined by enzyme-linked immunosorbent assays (ELISA). Results Arterial partial pressure of oxygen (PaO₂), carbon dioxide partial pressure (PaCO₂), pH value, base excess (BE), bicarbonate (HCO₃⁻) were significantly decreased in the poisoning group compared with those in the control group (all $P < 0.01$). The serum alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), γ -glutamyltransferase (GGT), urea nitrogen (BUN), creatinine (Cr), and total bilirubin (TBil) were increased ($P < 0.05$ or $P < 0.01$), while TGF- β , PDGF, IGF-1, TNF- α and IL-10 were markedly higher than those in the control group ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). But IL-1 β , IL-6 did not change obviously. The primary manifestations of HRCT were exudative lesions including floccular patch and ground glass-like shadows, lobar consolidation. Conclusion Paraquat could induce lung, liver and kidney injuries of the patients, and cytokine may play an important role in the pathogenesis of paraquat poisoning.

【Key words】 Paraquat poisoning; Cytokine; Acute lung injury; Pulmonary fibrosis

百草枯为速效触杀型除草剂,在我国农村广泛使用,对人体具有明显的毒害作用,目前尚无有效的治疗方法^[1-6]。“百草枯肺”是百草枯中毒时发生急性呼吸窘迫综合征(ARDS)的一种变异形式,也是百草枯中毒患者的主要死因。近年来对百草枯中毒时肺纤维化机制的研究已取得了重要进展,提出了肺细胞及细胞因子网络的概念,其中肺泡巨噬细胞及

其他肺结构细胞合成的各种细胞因子,如转化生长因子- β (TGF- β)、血小板衍生生长因子(PDGF)、胰岛素样生长因子-1(IGF-1)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素(IL-1 β 、IL-6、IL-10)等尤为重要^[7]。研究发现,肺泡炎性渗出液中有多种细胞生长因子,它们表达的种类、作用浓度和高表达的时间差异以及其相应受体激活程度,对肺泡上皮修复或肺纤维化的发生至关重要,其中 TGF- β 1 是人们关注的热点之一。本课题组在前期的动物实验中已观察到百草枯染毒大鼠细胞因子呈现规律性变化^[8-9],

基金项目:山东省枣庄市科研项目([2009]055)

作者简介:孔庆福(1958-),男(汉族),山东省人,副主任医师,
Email:kqf195857@163.com。

现结合临床探讨百草枯中毒患者肺、肝、肾损伤及其细胞因子变化规律,报告如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择:38 例百草枯中毒患者中男 14 例,女 24 例;年龄 15~56 岁,平均(32.5±4.0)岁;服药量 20~200 ml。分别于患者服药后 48 h 采集动脉血 2 ml 进行动脉血气分析;采集静脉血 10 ml,分离血清,部分血清进行肝、肾功能检测,其余血清置于-70℃冻存,备测细胞因子。所有患者行肺高分辨 CT(HRCT)检查。以上检查均征得患者同意并签署知情同意书。对照组为 38 例健康体检志愿者,无其他基础疾病,其性别、年龄与中毒组比较差异无统计学意义,有可比性。

1.2 检测指标及方法:观察患者的主要临床表现,动脉血气分析和肝、肾功能均按照常规方法用血气分析仪和全自动生化分析仪检测;血清 TGF-β、PDGF、IGF-1、TNF-α、IL-1β、IL-6、IL-10 检测采用酶联免疫吸附法(ELISA),试剂盒由美国 R&D 公司进口分装,上海森雄科技实业有限公司提供,操作按说明书进行。

1.3 统计学处理:用 SPSS 13.0 软件进行分析;计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组内、组间比较用 *t* 检验和秩和检验;计数资料以非配对百分率表示,组间、组内比较用非配对秩和检验及 Kidit 检验;*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 主要临床表现(表 1;图 1):急性百草枯中毒患者以呼吸、消化、泌尿系统症状为主。急性百草枯中毒患者舌及两颊黏膜因毒物的局部刺激多发溃疡及黏膜糜烂;可引发急性肺水肿。

2.2 动脉血气分析变化(表 2):中毒组动脉血氧分压(PaO₂)、二氧化碳分压(PaCO₂)、pH 值、剩余碱(BE)、HCO₃⁻均较对照组明显降低(均 *P*<0.01),提示百草枯中毒可造成低氧血症、过度换气、代谢性酸中毒等。

表 1 38 例百草枯中毒患者主要临床表现

临床表现	例数(%)	临床表现	例数(%)
咽痛	38(100.0)	憋气	38(100.0)
口腔灼伤	38(100.0)	呼吸困难	32(84.2)
恶心	38(100.0)	发热	25(65.8)
呕吐	26(68.4)	少尿或无尿	21(55.3)
腹痛	38(100.0)	蛋白尿	36(94.7)
腹部压痛	38(100.0)	镜下或肉眼血尿	32(84.2)
消化道出血	32(84.2)	休克	14(36.8)
消化道穿孔	1(2.6)	MODS	29(76.3)
黄疸	27(71.1)	头痛	34(89.5)
胸闷	38(100.0)	昏迷	15(39.5)
胸痛	16(42.1)	DIC	5(13.2)

注:MODS:多器官功能障碍综合征,DIC:弥散性血管内凝血

2.3 肝、肾功能变化(表 3):中毒组患者血清丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)、γ-谷氨酰转转移酶(GGT)、尿素氮(BUN)、肌酐(Cr)、总胆红素(TBil)均较对照组明显升高(*P*<0.05 或 *P*<0.01),提示百草枯中毒可造成患者明显的肝、肾功能损害。

2.4 血清细胞因子变化(表 4):中毒组患者血清 TGF-β、PDGF、IGF-1、TNF-α、IL-10 均较对照组明显升高(*P*<0.05 或 *P*<0.01);而 IL-1β、IL-6 变化不明显。

2.5 百草枯中毒患者肺部 HRCT 变化(图 2):主要为肺部渗出性病变,表现为片状或絮状影、磨玻璃样影、肺叶实变等。

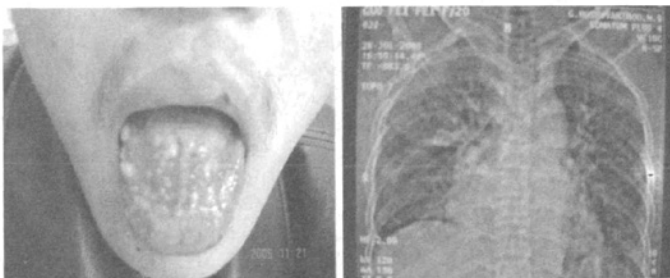


图 1 急性百草枯中毒患者口腔灼伤(左)及 X 线胸片示急性肺水肿(右)表现

表 2 百草枯中毒患者动脉血气变化($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	PaO ₂ (mm Hg)	PaCO ₂ (mm Hg)	pH 值	BE (mmol/L)	HCO ₃ ⁻ (mmol/L)
对照组	38	98.45±1.53	40.66±5.09	7.38±0.04	1.26±0.48	25.12±1.49
中毒组	38	76.93±10.01 ^b	26.09±7.89 ^b	7.30±0.05 ^b	-4.19±2.72 ^b	15.67±2.99 ^b

注:与对照组比较,^b*P*<0.01;1 mm Hg=0.133 kPa

表 3 百草枯中毒患者肝、肾功能变化($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	ALT(U/L)	AST(U/L)	GGT(U/L)	BUN(mmol/L)	Cr(μmol/L)	TBil(μmol/L)	TP(g/L)	A/G 比值
对照组	38	24.32±10.54	25.13±9.57	28.06±15.93	5.37±1.43	79.67±18.35	8.67±4.45	72.84±9.52	1.79±0.48
中毒组	38	87.43±26.23 ^b	70.21±25.76 ^b	38.67±19.02 ^a	13.45±6.72 ^b	132.34±28.23 ^b	35.65±20.23 ^b	68.54±8.67	1.85±0.76

注:TP:总蛋白,A/G 比值:白蛋白/球蛋白比值;与对照组比较,^a*P*<0.05,^b*P*<0.01

表 4 百草枯中毒患者细胞因子变化($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	TGF- β ($\mu\text{g/L}$)	PDGF($\mu\text{g/L}$)	IGF-1($\mu\text{g/L}$)	TNF- α ($\mu\text{g/L}$)	IL-1 β ($\mu\text{g/L}$)	IL-6($\mu\text{g/L}$)	IL-10($\mu\text{g/L}$)
对照组	38	173.25 $\pm$ 68.36	188.82 $\pm$ 55.27	105.22 $\pm$ 38.90	40.78 $\pm$ 18.56	19.98 $\pm$ 4.23	86.02 $\pm$ 21.65	25.25 $\pm$ 6.45
中毒组	38	455.65 $\pm$ 137.43 ^a	354.87 $\pm$ 78.45 ^b	188.16 $\pm$ 55.16 ^b	76.34 $\pm$ 26.43 ^a	22.49 $\pm$ 9.89	91.68 $\pm$ 29.78	41.97 $\pm$ 14.66 ^b

注:与对照组比较,^a $P<0.05$,^b $P<0.01$

3 讨 论

在百草枯中毒的肺细胞及细胞因子网络学说中,产生细胞因子的细胞有肺巨噬细胞、肺泡Ⅰ型上皮细胞、中性粒细胞、上皮细胞和毛细血管内皮细胞等。PDGF 是刺激细胞生长的主要致分裂原,对成纤维细胞有趋化作用,是参与纤维化进展的细胞因子之一。IGF-1 是一组小分子肽类物质,它们在机体各器官内普遍存在,是调节机体胚胎器官生长发育的重要因子之一,已发现在肺纤维化形成过程中肺内 IGF-1 含量增高,因而认为其与肺纤维化的发生发展关系密切^[10]。TNF- α 、IL-1 β 为肺损伤时巨噬细胞来源的细胞因子,这些细胞生长因子一方面使炎性细胞浸润,促进巨噬细胞分化和成熟;另一方面促进细胞因子和炎症介质的进一步分泌和表达,形成复杂的细胞因子网络,引起肺泡炎症和肺损伤。TNF- α 主要由激活的肺泡巨噬细胞产生和分泌,是一种具有广泛生物活性的细胞因子,与肺纤维化和间质性炎症有关。IL-6 由包括 T 淋巴细胞、B 淋巴细胞、单核细胞、成纤维细胞及内皮细胞等在内的多种细胞产生,其主要功能是诱导 B 淋巴细胞生长、分化并产生免疫球蛋白,形成免疫复合物,造成肺损伤;同时是肺纤维化中主要的炎症细胞因子之一,它可以调节免疫反应、急性期反应和血细胞生成,并在宿主防御机制中起关键作用。IL-10 可减轻炎症反应,减少胶原的产生,有助于控制炎症,维持机体的稳态,是损伤的一种代偿反应^[10-14]。

研究表明,口服百草枯中毒患者在中毒 2~5 d 后出现咳嗽、气短、呼吸困难、少尿或无尿、黄疸、呕血等症状,在出现的临床表现中,以呼吸道症状出现最早且发生率最高^[4]。李铁刚等^[6]研究表明,百草枯中毒患者中毒 3 d 时双肺多发渗出,7 d 时双肺呈磨玻璃样改变,表现为肺纤维化、肺水肿,呼吸衰竭是百草枯中毒最主要的死亡原因;采用血必净注射液治疗后,肺部 CT 示有散在小结节,病理改变明显减轻。鲁新^[15]研究亦显示,百草枯中毒患者易合并多器官功能衰竭,从而导致病死率升高。本研究发现,

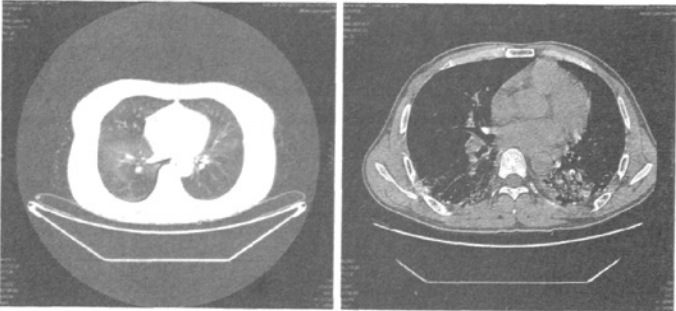


图 2 急性百草枯中毒患者 HRCT 示肺部渗出性改变(左、右)

急性百草枯中毒后 48 h 患者可出现呼吸、消化、泌尿系统相应的症状和体征,以及肝、肾功能损害,动脉血气分析结果主要表现为低氧血症、低碳酸血症和代谢性酸中毒,说明百草枯中毒早期患者即可出现过度换气 and 酸碱失衡;肺部 HRCT 检查主要表现为渗出性病变。细胞因子 TGF- β 、PDGF、IGF-1、TNF- α 、IL-10 明显升高,而 IL-1 β 、IL-6 变化不明显,说明 TGF- β 、PDGF、IGF-1、TNF- α 、IL-10 是百草枯中毒肺损伤早期敏感指标。有研究发现,IL-1 β 、IL-6 在百草枯中毒动物模型中也升高^[16],这与本组患者的变化不一致,造成这种结果的原因可能是由于人体中毒是一个极其复杂的病理生理过程,与单纯的动物实验不同,它受毒物摄入量、救治时间与方式、患者机体反应等多种因素影响,因此,每位中毒患者的临床表现均具有明显的个体性。

参考文献

[1] Hart TB. Paraquat: a review of safety in agricultural and horticultural use. Hum Toxicol, 1987, 6(1): 13-18.
[2] Kurniawan AN. Product stewardship of paraquat in Indonesia. Int Arch Occup Environ Health, 1996, 68(6): 516-518.
[3] Bismuth C, Hall AH, Baud FJ, et al. Pulmonary dysfunction in survivors of acute paraquat poisoning. Vet Hum Toxicol, 1996, 38(3): 220-222.
[4] 范登峰. 血液灌流治疗百草枯中毒 46 例临床分析. 中国中西医结合急救杂志, 2009, 16(2): 119-120.
[5] 王庆, 冯丽伟, 夏春霞, 等. 急诊抢救百草枯中毒 1 例. 中国危重病急救医学, 2009, 21(11): 663.
[6] 李铁刚, 张静萍, 赵敏, 等. 血必净注射液治疗百草枯中毒的临床观察. 中国中西医结合急救杂志, 2007, 14(2): 122-123.
[7] Lin JL, Lin - Tan DT, Chen KH, et al. Repeated pulse of methylprednisolone and cyclophosphamide with continuous dexamethasone therapy for patients with severe paraquat poisoning. Crit Care Med, 2007, 34(2): 368-373.
[8] 隋宏, 菅向东, 楚中华, 等. 大鼠急性百草枯中毒血清中细胞因

子的动态变化. 毒理学杂志, 2007, 21(1): 27-29.

- [9] 阮艳君, 曹向东, 郭广冉. 急性百草枯中毒发病机制及治疗的研究进展. 中华劳动卫生职业病杂志, 2009, 27(2): 114-116.
- [10] 卫张蕊, 周国锋, 田琼. 炎症细胞和细胞因子在肺纤维化中作用的研究进展. 细胞与分子免疫学杂志, 2005, 21(z1): 85-87.
- [11] 吴浩, 张月娥, 许祖德, 等. 大鼠肺纤维化血小板源性生长因子、血小板源性生长因子受体、转化生长因子- β 、转化生长因子- β 受体的表达. 中国组织化学与细胞化学杂志, 2000, 9(2): 157-160.
- [12] 韦小瑜, 何云, 程明亮. 细胞因子与肺纤维化. 西南军医, 2006, 8(2): 54-57.
- [13] Mainwaring G, Lim FL, Antrobus K, et al. Identification of

early molecular pathways affected by paraquat in rat lung. Toxicology, 2006, 225(2-3): 157-172.

- [14] 王英, 邱泽武, 彭瑞云, 等. 血必净注射液联合地塞米松防治大鼠百草枯中毒慢性肺损伤的作用研究. 中国中西医结合急救杂志, 2008, 15(5): 282-285.
- [15] 鲁新. 连续性血液灌流透析及激素冲击治疗百草枯中毒伴多器官功能衰竭. 中国危重病急救医学, 2008, 20(7): 448.
- [16] 陈安宝, 梁道明, 袁勇, 等. 乌司他丁对急性百草枯中毒大鼠炎症因子的影响. 中国危重病急救医学, 2009, 21(6): 371-372.

(收稿日期: 2010-01-21)

(本文编辑: 李银平)

• 病例报告 •

中西医结合抢救重症心肌炎合并急性左心衰竭 Ⅲ度房室传导阻滞成功 1 例

张锦华

(湖北省黄石市中医医院, 湖北 黄石 435000)

【关键词】 心肌炎, 重症; 左心衰竭; 房室传导阻滞; 中西医结合疗法

中图分类号: R242 文献标识码: B DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2010.03.010

1 病历报告

患者男性, 45 岁, 因胸闷、心慌、活动后气喘、乏力 1 d, 呼吸困难, 不能平卧 4 h 入院。在当地医院检查: 血压 50~80 mm Hg (1 mm Hg=0.133 kPa), 心率 54 次/min, 心电图提示窦性心动过速、Ⅲ度房室传导阻滞 (AVB)、加速型室性逸搏心律, 诊断为冠心病, 急性右室梗死。给予溶栓、补液、升压、抗心律失常治疗, 因呼吸困难较重, 咯白色泡沫痰、大汗、血压不升转入本院。患者素来身体健康, 2 d 前患感冒并腹泻 2 次。入院体检: 体温 36.8℃、脉搏 130 次/min (在静脉滴注 (静滴) 异丙肾上腺素 5 μ g/min 情况下), 呼吸频率 38 次/min, 血压 80/50 mm Hg, 意识清楚, 端坐呼吸, 咽充血, 扁桃体不大, 口唇轻度发绀, 颈静脉不充盈, 双肺可闻及湿啰音, 以肺底为重, 心尖搏动弥散, 心界不大, 心律齐, 心音低钝, 各瓣膜区未闻及病理性杂音, 腹部未见异常。入院心电图示: 窦性心律, Ⅲ度 AVB, 加速型室性逸搏心律。心肌酶谱: 肌酸激酶 (CK) 420 U/L, 肌酸激酶同工酶 (CK-MB) 46 U/L; 电解质正常。临床诊断为重症心肌炎合并急性左心衰竭, Ⅲ度 AVB, 低血压。治疗方案: ①停用异丙肾上腺素, 安装临时起搏器

(按需型)。②毒毛旋花子甙 K 83 μ g 稀释后缓慢静脉注射; 后因频发室性期前收缩 (早搏) 立即停用, 改用黄芪注射液 600 mg+葡萄糖注射液 500 ml 静滴。③血压回升后给予硝酸甘油 10~20 μ g/min 静滴; 使用硝酸甘油 10 h 后因血压过低停用, 血压立即恢复正常。④补钾及间断利尿治疗。患者于安装临时起搏器 20 h 后恢复自主心律, 心电图呈完全性左束支阻滞图形, 呼吸困难消除, 心功能好转。

2 讨论

重症心肌炎临床上常表现为急性左心衰竭, 休克及猝死, 多因病毒、细菌感染所致, 如不及时治疗多在 1 周内死亡。本例重症心肌炎患者同时合并有左心衰竭, Ⅲ度 AVB, 发病急剧, 预后凶险, 在病因治疗尚无特效药时, 对症治疗, 帮助其渡过危险期就显得格外重要。在炎症时, 心肌易发生洋地黄中毒, 抗心律失常药物的心肌毒性又可能使心肌损害更重, 因此要慎用强心药及抗心律失常药物, 或减少剂量^[1]。在急性心力衰竭 (心衰) 时, 由于交感因子或体内诸多升压因子代偿性增高, 几乎所有患者肺动脉及周围血管处于收缩状态, 使左、右心室阻力负荷加重, 从而导致心衰加重。安装临时起搏器既可维持心律, 又可增加心排血量、减少血容量, 还可防止异丙肾上腺素过量, 是治疗的关键。

黄芪注射液益气养元、扶正祛邪、益心通脉、健脾利湿, 用于心血虚损、血脉瘀阻之病毒性心肌炎、心功能不全等气虚型心衰患者, 可明显提高心排血量、心排血指数及每搏量。持续给予小剂量血管扩张剂硝酸甘油, 既可维持一定的血压, 又可显著减轻心肌的前后负荷, 有利于心功能的恢复, 并可减少利尿剂所致电解质紊乱, 特别是老年患者更能增加心排血量, 有利于改善血流动力学。

动物研究显示, 黄芪能抑制感染性休克后心肌组织核转录因子- κ B 活性, 从而起到抗炎作用, 并能抑制丙二醛 (MDA) 的产生, 防止过度炎症反应和免疫抑制, 从而起到心肌保护作用^[2]。因此在重症心肌炎合并急性左心衰竭治疗中重用黄芪注射液以及小剂量使用血管扩张剂能改善心功能, 且未见明显致心律失常作用, 在使用血管扩张剂过程中出现的一过性低血压反应, 减药或停药后可得到纠正。

参考文献

- [1] 沈洪, 杜捷夫. 《国际心肺复苏和心血管急救指南 2000》系列讲座 (4)——心律失常识别与抗心律失常药. 中国危重病急救医学, 2001, 13(6): 377-382.
- [2] 张成明, 于金玲, 王海霞, 等. 黄芪注射液对感染性休克大鼠心肌损伤的影响. 中国中西医结合急救杂志, 2007, 14(1): 47-50.

(收稿日期: 2009-10-20)

(本文编辑: 李银平)

作者简介: 张锦华 (1965-), 男 (汉族), 湖北省人, 副主任医师。