

- $\beta 1$ and nitric oxide synthase in silica-induced inflammation and apoptosis in mice [J]. *Am J Respir Crit Care Med* 2002 165: 527-533
- [9] Baroni T, Bodo M, Alessandro A, et al. Silica and its antagonistic effects on transforming growth factor β in lung fibroblast extracellular matrix production [J]. *J Invest Med* 2001, 49: 146-156
- [10] 毛国根, 叶少箫, 曾群力, 等. 二氧化硅刺激成纤维细胞间质连接功能下调的研究 [J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 2001, 19 (1): 30-33.
- [11] 沈国安, 刘瑾. 尘肺发病机制研究进展 [J]. 职业卫生与病伤, 2002 17 (1): 32-40
- [12] 金泰虞, 孙贵范. 职业卫生与职业医学 [M]. 第 5 版. 北京: 人民卫生出版社, 2004: 249-250.
- [13] 马小兵, 李秀玲, 孙树勋, 等. 二氧化硅对人肺泡巨噬细胞基质金属蛋白酶-9和金属蛋白酶组织抑制因子-1表达的影响 [J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 2005 23 (3): 203-205.
- [14] 张尚明, 罗玲, 卢万秘, 等. BCG刺激的肺泡巨噬细胞培养上清液对肺成纤维细胞影响 [J]. 卫生研究, 1994 23: 261-263
- [15] 李戎, 闰智勇, 李文军, 等. 肺纤维化发生与防治机制的重要因素——细胞因子作用机制研究 [J]. 中国中医药, 2004 6: 23
- [16] Sawabe A K, Takahashi S, Ya Sui S, et al. Bleomycin stimulated hamster alveolar macrophage release interleukin-1 [J]. *Am J Pathol* 1988 132-152
- [17] 邵长周, 陈小东, 蔡映云. 细胞因子在肺纤维化形成中的作用 [J]. 国外医学内科分册, 2001 8 (11): 484-486
- [18] Denis M. IL-6 in mouse hypertensive pulmonary changes in lung free cells following depletion of endogenous IL-6 or direct administration of IL-6 [J]. *Leukoc Biol* 1992 52: 197.
- [19] 翟日洪, 包维华, 黄川鸿, 等. 煤工尘肺患者血清白细胞介素 6 及其可溶性受体的含量及临床意义 [J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 2001 19 (1): 45-46
- [20] Bajwa E K, Ayas N T, Schuler M, et al. Interferon- β therapy in idiopathic pulmonary fibrosis: a metaanalysis [J]. *Chest* 2005 128: 203-206
- [21] 王军起, 连保罗, 谢叔良, 等. 干扰素对膀胱肿瘤细胞膜 TNFR表达的影响 [J]. 临床泌尿外科杂志, 2000 15 (4): 171-172
- [22] Hashimoto S, Con Y, Takeshita J, et al. Transforming growth factor β induces phenotypic modulation of human lung fibroblasts to myofibroblasts through a C-jun-NH $_2$ -terminal Kinase dependent pathway [J]. *Am J Respir Crit Care Med* 2001, 163 (1): 152-157.
- [23] Zhang L, Keane M P, Zhu L X, et al. IL-7 and TGF- β play counter-regulatory roles in PKC- δ -dependent control of fibroblast collagen synthesis in pulmonary fibrosis [J]. *J Biol Chem* 2004 279 (27): 28315-28319
- [24] Lurion J, Soo H, Narayanan A A, et al. Regulation of human lung fibroblast cytokine receptors by transforming factor β and tumor necrosis factor α [J]. *Exp Lung Res* 1999 25 (2): 151-164
- [25] 徐晓峰, 王辰, 代华平, 等. 大鼠肺纤维化过程中转化生长因子 $\beta 1$ 及其受体的同相表达 [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2002 25 (9): 550-551
- [26] Sime P J, Marr R A, Gauldie D, et al. Transfer of tumor necrosis factor α to rat lung induces severe pulmonary inflammation and patchy interstitial fibrogenesis with induction of transforming growth factor β and myofibroblasts [J]. *Am J Pathol* 1998 153 (3): 825-832
- [27] Lasky J A, Tonthat B, Liu J Y, et al. Upregulation of the PDGF- α 1 receptor precedes asbestos-induced lung fibrosis in rats [J]. *Am J Respir Crit Care Med* 1998 157 (5 Pt1): 1652-1657

急性有机磷杀虫剂中毒肺水肿及其治疗

郑雪冰, 孙晓莉*, 李苹

(吉林大学中日联谊医院急救医学科, 吉林 长春 130033)

摘要: 急性有机磷杀虫剂中毒的发病率及病死率极高。随着对有机磷杀虫剂毒性作用研究的深入和新疗法的应用, 由农药直接毒性作用引起的死亡比例减少, 但死于中毒性肺水肿的比例增加。肺水肿是急性有机磷杀虫剂重度中毒的表现之一, 对其发病机制和治疗措施进行综述, 以提高临床医护人员的重视。

关键词: 有机磷杀虫剂; 中毒; 肺水肿; 治疗

中图分类号: R595.4 文献标识码: A 文章编号: 1002-221X(2008)01-0035-03

Advancement of the pathogenesis and therapeutic measures of pulmonary edema induced by acute organophosphorus pesticide poisoning

ZHENG Xuebing, SUN Xiaoli*, LI Ping

(Department of Emergency, China Japan Union Hospital, Jilin University, Changchun 130033, China)

Abstract: The high morbidity and fatality rate of acute organophosphorus pesticide poisoning (AOPP) is an important problem remaining to be studied and solved. Because of the continuous investigations and studies on organophosphorus pesticide and the application of new therapy, nowadays the fatality rate caused by the direct toxic effect of organophosphorus pesticide decreased but the fatality rate caused by pulmonary edema in the patients with AOPP increased. We summarize the pathogenesis

收稿日期: 2006-11-01; 修回日期: 2007-04-15

作者简介: 郑雪冰 (1982-), 男, 硕士研究生, 研究方向: 急性药物中毒与药物不良反应。

*通讯作者: 教授, 硕士生导师。

©1994-2011 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

and therapeutic measures of pulmonary edema in the cases of AOPP so as to make physicians pay their attention to it

Key words: Organophosphorus pesticide Poisoning; Pulmonary edema; Therapy

急性有机磷杀虫剂中毒 (acute organophosphorus pesticide poisoning AOPP) 是一个威胁人类健康的全球性问题。据 WHO 估计全世界每年约有 300 万人发生急性农药中毒, 其中大多数为 AOPP^[1]。在我国农村地区, AOPP 发病率高, 但治疗水平较低。AOPP 作为临床常见的急危重症, 其临床特点是病情复杂、变化快、易反跳。一旦病人出现肺水肿, 其病情更为凶险, 但只要及时识别和治疗, 一般预后良好。近年来随着对有机磷杀虫剂发病机制更深入的认识, 对 AOPP 肺水肿的发生及其治疗的研究取得了一定进展, 现综述如下。

1 AOPP 肺水肿的发生机制

1.1 产生肺水肿的因素

1.1.1 有机磷杀虫剂进入机体内, 与乙酰胆碱酯酶的酯解部位结合形成磷酸化胆碱酯酶, 使乙酰胆碱酯酶失去分解乙酰胆碱的能力, 致使乙酰胆碱大量积聚。神经突触处的乙酰胆碱使副交感神经末梢兴奋, 导致支气管痉挛和腺体分泌增加, 致使肺泡内积聚大量分泌物, 导致肺水肿; 神经突触处的乙酰胆碱又使交感神经的节后纤维末梢释放儿茶酚胺, 致肺血管收缩, 肺毛细血管压增高, 血浆渗出, 形成肺水肿; 大量的分泌物潴留以及支气管痉挛引起的气道阻塞可致换气障碍、缺氧, 而缺氧又加重肺毛细血管的通透性, 使已经形成的肺水肿更加严重, 形成恶性循环, 最后导致呼吸衰竭^[2]。

1.1.2 有研究表明, 有机磷杀虫剂对肺毛细血管及肺泡 I、II 型上皮细胞有直接损害作用, 使肺毛细血管通透性增加, 肺泡表面活性物质减少和大量低渗液吸收而发生肺水肿^[2]。

1.1.3 抢救中的治疗不当也可导致肺水肿。口服有机磷杀虫剂中毒的患者如果洗胃前后液体出入量不平衡, 大量洗胃液很快被吸收又不能及时排出, 则肺循环负荷加重, 可导致肺水肿; 治疗过程中由于输液量过多或者短时间快速输液可导致肺水肿; 抗胆碱药阿托品使用过量也可以导致肺水肿, 其原因可能是大剂量阿托品致肺内血管扩张, 管壁通透性增加, 从而使肺内渗出物增加, 也可能与大剂量阿托品导致胆碱 M 受体上调有关^[3]。

1.2 NO ET TNF- α 参与肺水肿的发生

正常情况下氧化氮 (NO) 与内皮素 (ET) 之间存在着一种反馈性的动态平衡, 对维持肺血管正常的结构和功能具有重要作用, 有机磷杀虫剂中毒使这种平衡被破坏。NO ET-1 与肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 在 AOPP 肺水肿的发生过程中起重要作用, 其机制包括: (1) 中毒早期体内缺氧, 为防止肺血管过度收缩, 机体生理性防御机制启动, NO 生成增加。有机磷杀虫剂使体内乙酰胆碱蓄积, 乙酰胆碱可介导 NO 渗入血管内皮细胞基质并扩散至平滑肌细胞与细胞受体作用, 使血管平滑肌松弛, 引起血管舒张; 但随着 NO 产生的增多, 出现 NO 的细胞毒性作用并逐步加强, NO 可通过产生大量的超氧自由基, 抑制线粒体酶, 引起蛋白质结构和功能改变以及释放大量多巴胺而产生细胞毒性作用, 使气道上皮细胞受

损, 引起气道炎症, 呼吸道内大量分泌物积聚, 产生肺水肿^[4-6]。(2) 肺水肿时局部组织缺血、缺氧, 刺激血管内皮细胞合成大量的 ET-1 且清除能力下降, 血浆 ET-1 含量增加, 再加之杀虫剂本身作为一种强烈的应激原进入机体, 引起机体产生一系列应激反应及全身炎症反应综合征 (SIRS), 刺激植物神经、免疫系统和内分泌系统释放白介素-1、白介素-6、肿瘤坏死因子等大量的介质^[7-9], 导致 ET-1 合成和分泌增加。增加的 ET-1 与相应的特异性受体结合而发生作用, 使组织器官损伤进一步加重, 释放更多的 ET-1, 形成恶性循环, 最终使肺动脉血管阻力增高, 通气/血流比例失调, 血浆渗出, 形成肺水肿^[4-6]。(3) TNF- α 引起机体器官损伤最早、最多的是肺组织, 其通过与肺组织 TNF- α 受体结合, 使溶酶体受损, 酶外泄引起肺损伤; 还可以抑制和破坏血管内皮细胞, 导致严重炎症反应, 凝血功能障碍, 最终造成肺动脉高压、肺毛细血管通透性增加, 通气/血流比例失调, 引起肺组织损伤、肺水肿等。这与 AOPP 的脏器损伤中以肺损害最常见的现象相吻合^[10]。

2 AOPP 肺水肿的治疗

2.1 迅速清除毒物

口服中毒者应立即反复彻底洗胃, 以排除未吸收的毒物。快速有效彻底洗胃是抢救急性有机磷杀虫剂中毒的重要措施, 也是防止再吸收中毒和 AOPP 肺水肿发生的关键。但应注意保持洗胃过程中液体出入量平衡。

2.2 使用特效解毒药

2.2.1 抗胆碱药阿托品 针对 AOPP 肺水肿的治疗, 首选阿托品, 可以达到标本兼治的效果。阿托品能阻断乙酰胆碱的作用, 拮抗 AOPP 引起的毒蕈碱样作用, 解除支气管平滑肌痉挛, 抑制腺体分泌, 有利于改善肺水肿。阿托品还能有效地拮抗呼吸中枢的抑制, 对酶已“老化”或对胆碱酯酶复活剂疗效差的中毒 (如乐果中毒) 患者, 应用阿托品具有特殊意义。口服中毒的病人在未进行洗胃前可先给予 2~3 mg 阿托品, 以减少分泌物。阿托品的使用剂量可根据患者病情而定, 2~4 mg 每 10~30 min 或 1~2 h 给药一次, 然后减量, 维持 2~3 d 使用阿托品时应强调早期、足量、重复、合理给药, 避免用药过量。

2.2.2 长托宁 长托宁是近年来新发现的一种新型选择性抗胆碱药, 能较好地拮抗有机磷中毒引起的支气管平滑肌痉挛、分泌物增多、肺水肿和胃肠道平滑肌痉挛等, 能增加呼吸频率和流量, 并能拮抗有机磷中毒引起的中枢神经中毒症状, 如惊厥、呼吸循环衰竭和烦躁不安等^[11]。长托宁与阿托品比较有如下优点: (1) 可以使 AOPP 肺水肿患者 M 样症状与中枢神经系统症状持续时间明显缩短。(2) 半衰期长达 10.3 h 用药量小, 用药次数少, 用药间隔时间长, 增加了药物使用的灵活性和易操作性, 减轻了医务人员的工作量^[12]。(3) 缩短治愈时间, 减轻患者的痛苦。(4) 副作用少, 无心、肝、

肾损害, 仅有口干的副作用^[13]。

2.2.3 胆碱酯酶复活剂 早期足量应用复活剂是提高抢救成功率的关键。有机磷杀虫剂与乙酰胆碱酯酶结合形成的磷酸化胆碱酯酶有三个转归: 第一, 自动脱掉磷酸基, 使胆碱酯酶恢复活性, 此种情况极少见; 第二, 被胆碱酯酶复活剂恢复活性; 第三, 磷酸化胆碱酯酶发生脱烷基改变, 磷酸基不再脱落, 形成“老化”酶, 复活剂不能使“老化”酶恢复活性。故应在中毒早期 (< 72 h) 应用胆碱酯酶复活剂, 以减少体内老化胆碱酯酶^[14]。如果在中毒 72 h以后应用, 反而会使肺水肿加重。

临床常用的复活剂按照其结构均属于胍类化合物。胍类复活剂除了可以通过使被抑制的胆碱酯酶恢复活性起治疗作用外, Pannbacker等^[15]还发现, 某些胍类复活剂如氯磷定有拟胆碱酯酶的活性, 可直接水解突触间隙中过量的乙酰胆碱, 使神经肌肉传导恢复正常。此外, 胆碱酯酶复活剂还可直接对抗胆碱酯酶抑制剂所致的神经肌肉接头阻断, 有助于呼吸衰竭患者恢复自主呼吸^[16]。

2.3 对症治疗

2.3.1 保持呼吸道通畅, 正确氧疗及应用机械通气^[17]。

2.3.2 控制液体入量和输液速度, 合理利尿, 注意维持电解质平衡, 防止并发症。

2.3.3 糖皮质激素具有降低毛细血管通透性, 增强肺毛细血管张力, 减少呼吸道分泌物的作用, 从而减轻肺水肿。同时还能提高 AOPP患者的应激能力和对中毒的耐受性。

2.4 血液灌流 (hemoperfusion, HP) 此方法操作简便、疗效迅速、安全可靠、副作用少, 可以吸附毒物的一部分水分, 减轻肺水肿。采用 HP治疗关键在于掌握好灌流时间, 中毒后 3~8 h内进行 HP是治疗成功的关键^[18], 这可能与此时大部分农药尚未进入组织细胞, 未与脂蛋白结合而易于被活性炭吸附有关。因毒物可继续经胃肠道、肌肉, 特别是脂肪组织再次释放入血而再次中毒, 可反复灌流以减少毒物对肺组织的损伤^[19]。

总之, AOPP肺水肿病情危重且变化快, 掌握其发生机制, 对于临床医生有效地纠正肺水肿, 防止反跳和呼吸衰竭有着极其重要的意义。

参考文献:

- [1] Cavalliere M J, Puiga F R, Capone E E, et al. Protective effect of pralidoxime on muscle fiber necrosis induced by organophosphate compounds [J]. J Toxicol Clin Toxicol 1998 36 (4): 295-300
- [2] 陈国伟, 王鸿利. 现代急诊内科学 [M]. 第 2版. 广州: 广东科技出版社, 1995 595.

- [3] 司福中, 王德新, 杨广泉, 等. 大剂量阿托品治疗急性有机磷农药中毒 M受体上调的实验研究 [J]. 中华内科杂志, 1994 33 (9): 583-586
- [4] 王吉寿, 杨义明, 刘海英. 一氧化氮、内皮素在急性有机磷农药中毒肺水肿形成中的作用研究 [J]. 中国急救医学, 2003 23 (3): 133-134
- [5] Dieman T L, Lowenstein C J, Snyder S H. Molecular mechanisms of nitric oxide regulation: potential relevance to cardiovascular disease [J]. Circ Res 1993 73 (2): 217-222
- [6] Luscher T F, Wenzel R R, Noll G. Local regulation of the coronary circulation in health and disease: role of nitric oxide and endothelin [J]. Eur Heart J 1995 16 51-58
- [7] 李春风, 王继存, 张平, 等. 有机磷中毒患者血浆内皮素和一氧化氮水平的变化 [J]. 中国工业医学杂志, 2004 17 (5): 330-331
- [8] 张国林, 王希英. 急性有机磷农药中毒患者免疫功能的变化及意义 [J]. 中华急诊医学杂志, 2003 12 (6): 415-416
- [9] 高越, 何建如, 许国根, 等. 急性有机磷农药中毒患者外周淋巴细胞 CD分子的变化及意义 [J]. 中华急诊医学杂志 2003 12 (7): 486-487
- [10] 彭晓东, 孙杰, 王立毅. 急性有机磷农药中毒患者肺水肿形成前后血浆 TNF- α 与 ET-1水平的变化 [J]. 广东医学院学报, 2004 22 (5): 460-461.
- [11] 董振香, 单平, 顾元键. 长托宁 [J]. 中国新药杂志, 2004 13 (6): 566-567
- [12] 曾繁忠. 盐酸戊乙奎醚 (长托宁) 取代阿托品救治有机磷农药中毒技术 [M]. 北京: 军事医学科学出版社, 2004 208
- [13] 戴建溪, 赵霞, 王秀英, 等. 长托宁与阿托品治疗急性有机磷农药中毒效果的比较 [J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 2000 18 (2): 85-87
- [14] Judith E. Tintinalli. Emergency Medicine [M]. Xi'an: World Publishing Corporation 1999 826
- [15] Pannbacker R G, Oelene F W. Pralidoxime hydrolysis of thiocholine esters [J]. Vet Hum Toxicol 2003 45 (1): 39-40
- [16] 关里, 王汉斌, 赵德禄. 胍类复能剂治疗急性有机磷农药中毒的研究现状 [J]. 中华内科杂志, 2004 43 (2): 157-158
- [17] 孙远新, 曹丽君, 王贺平. 气管插管在抢救急性有机磷中毒伴呼吸衰竭中的主导作用 [J]. 中国工业医学杂志, 2005 18 (4): 216
- [18] 孙晓莉, 霍鹏飞, 辛光大, 等. 血液灌流治疗急性有机磷农药中毒的疗效观察 [J]. 中国工业医学杂志, 2002 15 (6): 342-343
- [19] 孙晓莉, 宗敏茹, 李红艳. 血液灌流治疗急性中、重度药物中毒的临床研究 [J]. 中国血液净化, 2004 3 (5): 264-266

作者须知

论文分类号: 为从期刊文献的学科属性实现族性检索并为文章的分类统计创造条件, 凡具有文献标识码的文章均应标识分类号。

论文分类号应按最新版《中国图书馆分类法》标注。一篇文章如果涉及多学科, 在主分类号之后还可以标注 1~3个相关学科的分类号, 多个分类号之间以分号分隔。分类号前应以“中图分类号”作为标识。