

乐果染毒对大鼠心血管系统的影响

徐甫, 张雪梅, 顾锡安, 周志俊*

(复旦大学公共卫生学院/教育部公共卫生安全重点实验室, 上海 200032)

摘要: 目的 观察乐果 28天染毒对雄性 SD大鼠心血管系统的影响, 探讨乐果诱导其毒性的可能机制。方法 雄性 SD大鼠, 乐果灌胃染毒, 每天 1次, 连续 28 d, 每 5天测定大鼠外周血 AChE活力, 每周测定 2次血压。染毒结束后测定心脏 AChE、 Ca^{2+} -ATPase和 Na^{+} - K^{+} -ATPase酶活力, 以及 M_2 受体、 Ca^{2+} -ATPase和兰尼碱受体基因表达水平。结果 乐果 28天染毒 SD大鼠心肌和外周血 AChE活力显著下降。染毒初期, 乐果可以引起 SD大鼠血压升高, 染毒剂量越高, 血压升高越显著, 但到染毒后期, 血压呈现下降趋势。染毒结束后, SD大鼠心肌 Na^{+} - K^{+} -ATPase和 Ca^{2+} -ATPase活力以及 mRNA表达, 均未见显著性改变, 50 mg/kg染毒组大鼠的 M_2 受体和 RYR的 mRNA表达均明显下调, 分别达到 0.64 ± 0.02 和 0.61 ± 0.03 。结论 接触一定剂量的乐果可以引起 SD大鼠血压的改变, 可能同 M_2 受体基因和兰尼碱受体基因表达水平有关。

关键词: 乐果; 血压; 乙酰胆碱酯酶; ATP酶; 兰尼碱受体

中图分类号: R595.4 文献标识码: A 文章编号: 1002-221X(2010)05-0327-05

Effects on cardiovascular system in rats orally exposed to dimethoate

XU Fu, ZHANG Xuemei, GU Xi'an, ZHOU Zhijun*

(School of Public Health/National Key Lab for Public Health Safety of Ministry of Education, Fudan University, Shanghai 200032, China)

Abstract: Objective To explore the effect of dimethoate on cardiovascular system in SD rats after 28 days exposure orally and its potential mechanism. Methods Male SD rats were daily given dimethoate by gavage for continuous 28 days. Activity of AChE in peripheral blood was measured every five days, blood pressure was determined twice a week. At the end of exposure, activities of Ca^{2+} -ATPase and Na^{+} - K^{+} -ATPase, mRNA expression of muscarinic receptors, ATPase and ryanodine receptors in the heart were measured. Results Compared to controls, activities of AChE in the peripheral blood and cardiac muscles of exposed SD rats were significantly decreased. Although there was a decreased tendency at the end of exposure, blood pressure in the exposed SD rats increased significantly along with the incremental doses at the initial stage of exposure. At the end of exposure, the difference of activity and gene expression of ATPase in both serum and cardiac muscles between the exposed rats and control were not significant. However, the mRNA expression of muscarinic and ryanodine receptors (0.64 ± 0.02 and 0.61 ± 0.03 respectively) in cardiac muscles of SD rats exposed to 50 mg/kg dimethoate were decreased significantly. Conclusion It is suggested that subacute exposure to dimethoate might affect blood pressure of rats, which might relate to the changes of muscarinic receptor and ryanodine receptor.

Key words: dimethoate; blood pressure; acetylcholinesterase (AChE); ATPase; ryanodine receptor

急性有机磷农药中毒对心血管系统的影响常见报道, 临床观察也发现急性有机磷中毒引起的心脏损害是中毒后期病人猝死的主要原因之一^[1,2], 长期低剂量接触有机磷农药对心脏也有一定的影响^[3,4]。本实验室以前的研究曾探讨乐果亚急性染毒对自发性高血压大鼠心血管系统的影响, 当乐果染毒剂量为 12.5 mg/kg 和 25 mg/kg 时, 在染毒的第 4、7、10 天自发性高血压大鼠的血压显著高于染毒前, 心肌 Ca^{2+} -ATPase 和兰尼碱受体基因表达随染毒剂量的增

加而上调, 呈现一定的剂量-反应关系, 提示有遗传性高血压家族史的高危个体, 对于其有机磷农药的接触应该给予足够的重视^[5]。本次实验通过观察乐果对 Sprague-Dawley (SD) 大鼠心血管系统的影响, 测定 ATPase 活性以及 M_2 受体和兰尼碱受体 (RYR) 基因表达的变化, 进一步探索乐果诱导心血管毒性的机制。

1 材料和方法

1.1 动物

健康雄性 SD 大鼠 20 只, 体重 160~180 g, 7 周龄, 复旦大学实验动物部提供, 随机分为 4 组。

1.2 主要试剂及仪器

乐果原药, 纯度 98.3%, 由允发化工上海有限

收稿日期: 2010-05-26

基金项目: 国家十一五支撑项目 (2006AB106B01)

作者简介: 徐甫 (1988-) 男, 硕士研究生, 主要从事劳动卫生方面研究。

*: 通讯作者, 博士研究生导师, E-mail: zhou@shmu.edu.cn

公司馈赠; 硫代乙酰胆碱和二硫代双硝基苯甲酸购自 Sigma公司; Trizol和 RT-PCR试剂盒由美国 Gibco公司提供; 氯仿等其他试剂均为国产分析纯。

凝胶成像系统 (BioRad GelDoc2000), PCR仪 (Perkin Elmer9600), 电泳仪 (Pharmacia Biotech EPS 1000), RBP1大鼠尾压心率测定仪 (北京中日友好临床医学研究所研制)。

1.3 实验方案

健康 SD大鼠饲养在清洁级动物房中, 染毒前动物适应 1周。4组 SD大鼠乐果染毒剂量分别为 0 mg/kg (对照, 生理盐水)、12.5 mg/kg、25 mg/kg、50 mg/kg。灌胃染毒, 注射容积均为 5 ml/kg。每天染毒 1次, 连续 28 d染毒。隔天称体重, 每周测定 2次血压。

1.4 实验方法

1.4.1 血压测定 尾袖法, 用 RBP1型大鼠尾压心率测定仪。

1.4.2 样品采集及病理标本准备 染毒结束后, 大鼠称重, 戊巴比妥麻醉, 游离心脏, -80°C 贮存待测; 取大鼠部分心脏和主动脉于 10% 福尔马林液中固定, 石蜡包埋, 切片, 常规脱蜡、脱水, HE染色, 显微镜观察、照相。

1.4.3 乙酰胆碱酯酶测定 硫代乙酰胆碱二硫代双硝基苯甲酸 (ASCh-DINB) 分光光度法, 每 5天经尾采血, 测定全血 AChE活力, 每次于染毒前测定。观察结束后, 大鼠心脏加入 10倍重量体积比的 0.25 mol/L蔗糖溶液匀浆, 离心 (3 000 r/min, 10 min) 后, 取 30 μL 上清液测定 AChE活力。

1.4.4 心肌 ATPase测定方法 无机磷酸根法, 试剂盒由南京建成生物工程公司提供。

1.4.5 心脏中总 RNA的提取 按照无 RNA酶污染条件操作, 实验所有器具在使用前均用千分之一的 DEPC水处理, 高压灭菌, 烘干。称取 50~100 mg心脏组织, 加入 1 ml Trizol在玻璃匀浆管中将组织碾碎、匀浆。参照 Trizol试剂说明书方法提取总 RNA。

1.4.6 引物的设计与合成 大鼠心肌 M_2 受体、 Ca^{2+} -ATPase、RyR和 β 肌动蛋白 mRNA通过 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov> 获得 cDNA序列, 采用 Primer3在线引物设计软件设计, 获得最佳 PCR引物, 由上海生工生物工程有限公司合成。大鼠 M_2 受体 mRNA引物: 上游引物 5'-TTC ATC GTA GGG GTG AGG AC3'; 下游引物 5'-TGC CAT TCT GGA TCT TGT TG-3'; 扩增产物 301 bp。大鼠 Ca^{2+} -ATPase mRNA引物: 上游引物 5'-GGG AGT GGG GCA GTG GCA GC-

3'; 下游引物 5'-CGT CTC TCT GGG CTG AGG GG3'; 扩增产物 357 bp。大鼠 RyR mRNA引物: 上游引物 5'-GAA TCA GTG AGT TAC TGG GCA TGG3'; 下游引物 5'-CTG GTC TCT GAG TTC TCC AAA AGC3'; 扩增产物 635 bp。大鼠 β 肌动蛋白 mRNA引物: 上游引物 5'-CAC GGC ATT GTA ACC AAC TG3'; 下游引物 5'-TCT CAG CTG TGG TGG TGA AG3'; 扩增产物 400 bp。大鼠 β 肌动蛋白 mRNA引物 (与 Ca^{2+} -ATPase同管扩增): 上游引物 5'-CCT CTA TGC CAA CAC AGT GC3'; 下游引物 5'-GTA CTC CTG CTT GCT GAT CC3'; 扩增产物 201 bp。

1.4.7 逆转录多聚酶链反应 (RT-PCR) 反应条件同文献 [5] 报道, RT⁻用 RevertAidIM First Strand cDNA Synthesis Kit进行逆转录多聚酶链反应。设立 20 μL 的反应体系, 内含模板 RNA 3 μg , 总 RNA 1 μg , oligo (dT) 18 Primer 0.5 μg , PCR 设立 25 μL 的反应体系, 内含 2 $\times$ PCR Master Mix 12.5 μL , Ca^{2+} -ATPase和 β 肌动蛋白的上、下游引物各 0.1 $\mu\text{mol/L}$, 模板 DNA 2 μL 。在同一反应体系中对 Ca^{2+} -ATPase和 β 肌动蛋白进行逆转录和扩增。扩增条件为: 94°C 灭活逆转录酶 5 min, 扩增 30个循环。每个循环包括: 94°C 变性 1 min, 64°C 退火 1 min, 72°C 延伸 1 min。循环结束后 72°C 终末延伸 10 min。在另一反应体系中对 RyR和 β 肌动蛋白进行逆转录和扩增。扩增条件为: 94°C 灭活逆转录酶 5 min, 扩增 30个循环。每个循环包括: 94°C 变性 3 min, 58°C 退火 1 min, 72°C 延伸 2 min。循环结束后 72°C 终末延伸 10 min。

1.4.8 RT-PCR产物的半定量分析 RT-PCR反应结束后取 5 μL 反应液于含 0.5 $\mu\text{g/mL}$ 溴乙啶的 2% 琼脂糖凝胶中电泳, BioRad Gel Doc 2000 凝胶成像系统观察结果, 分析并读取 M_2 受体、 Ca^{2+} -ATPase、RyR和 β 肌动蛋白相应的扩增条带亮度值。以 β 肌动蛋白为内参照, 按公式 $M_2/\beta\text{-actin}$ 、 $\text{Ca}^{2+}\text{-ATPase}/\beta\text{-actin}$ 、 $\text{RyR}/\beta\text{-actin}$ 分别计算 M_2 受体、 Ca^{2+} -ATPase和 RyR基因表达水平。

1.5 数据处理

数据用 SPSS1.0软件进行统计分析。实验数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 显著性检验采用单因素方差分析, 各组之间的两两比较采用 LSD检验, 显著性水平为 $P < 0.05$ 。

2 结果

2.1 一般情况及体重变化

SD大鼠经乐果染毒表现出急性反应, 染毒 20 min后, 高剂量组 (50 mg/kg) 动物出现明显的震颤、

流涎、出汗、腹泻等中毒症状；而中剂量组（25 mg/kg）动物中毒症状明显轻微，主要表现为震颤、流涎，且出现较晚（如震颤出现在染毒后 1 h 左右）。各种中毒症状在给药 6 h 后已明显减轻。随染毒时间的延长，急性中毒症状出现的时间推迟，同时程度出现减弱。随染毒时间的延长，SD 大鼠体重不断增加。低剂量组体重增长较快，在染毒后第 12 天、16 天、18 天和 20 天，体重明显高于对照组（ $P<0.05$ ）；而高剂量组增长缓慢，在染毒后第 6 天，体重明显低于对照组（ $P<0.05$ ），以后随染毒时间的延长这种趋势更趋于显著。

2.2 乐果染毒对大鼠血压的影响

由图 1 可见，对照组大鼠血压在染毒后第 5 天一过性的升高，此后逐渐降低，但是这种血压改变无统计学意义；12.5 mg/kg 染毒组大鼠血压在染毒的前 10 天，呈现升高趋势，在第 10 天血压达到最高值 131.84 mmHg，显著高于染毒前（ $P<0.05$ ），随后逐渐下降；50 mg/kg 染毒组大鼠的血压在染毒初期升高趋势较为明显，在第 5 天、第 10 天及第 15 天，均显著高于染毒前（ $P<0.01$ ），在第 15 天达到峰值后逐渐下降。

2.3 乐果染毒对大鼠全血及心肌 AChE 活力的影响

SD 大鼠经乐果染毒后全血 AChE 活力受到显著抑制。SD 大鼠在染毒开始至 10 d 左右，3 个染毒组大鼠 AChE 活力均显著受到抑制（与对照组比较， $P<0.05$ ），呈明显的下降趋势，此后随染毒时间的延长，酶活力抑制程度逐渐减缓，到染毒 25~28 d 抑

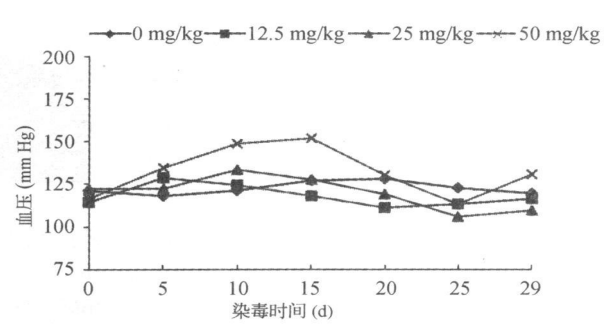


图 1 乐果染毒 28 d 对 SD 大鼠血压的影响
制程度趋于平稳。结果表明，乐果 28 d 染毒后，SD 大鼠心肌 AChE 活力显著受到抑制（ $P<0.01$ ），呈现剂量反应关系，各染毒组酶活力分别下降至对照组的 54.5%、38.6% 和 33.0%。

2.4 乐果染毒对大鼠心肌 ATPase 活力的影响

乐果 28 d 染毒 SD 大鼠心肌 Ca^{2+} -ATPase 和 $Na^{+}-K^{+}$ -ATPase 活力与对照组比较，差异均无统计学意义，见表 1。

2.5 乐果染毒对大鼠 M_2 受体、 Ca^{2+} -ATPase 和 RYR 基因表达的影响

乐果 28 d 染毒后，3 个染毒组的 M_2 受体基因表达随染毒剂量的增加而不断减弱，当染毒剂量为 50 mg/kg 时，大鼠心肌中 M_2 受体 mRNA 表达显著低于对照组（ $P<0.01$ ）。28 d 乐果染毒对心肌 Ca^{2+} -ATPase 基因表达无显著影响。SD 大鼠 28 d 染毒后，3 个剂量组大鼠心肌 RYR 基因表达随染毒剂量的增加而减弱，染毒剂量增加至 50 mg/kg 时，SD 大鼠 RYR 基因表达明显低于对照组（ $P<0.01$ ），见表 1。

表 1 乐果 28 d 染毒对 SD 大鼠心肌 ATP 酶活力及 M_2 受体、 Ca^{2+} -ATPase 和 RYR mRNA 表达的影响 ($\bar{x}\pm s$)					
乐果剂量 (mg/kg)	Ca^{2+} -ATPase [$\mu\text{molPiY} / (\text{mg蛋白} \cdot \text{h})$]	$Na^{+}-K^{+}$ -ATPase [$\mu\text{molPiY} / (\text{mg蛋白} \cdot \text{h})$]	M_2 受体 mRNA 表达	Ca^{2+} -ATPase mRNA 表达	RYR mRNA 表达
0	2.31±0.74	2.36±0.65	0.88±0.10	0.98±0.20	0.88±0.08
12.5	2.28±0.17	2.13±0.22	0.82±0.02	0.96±0.19	0.77±0.12
25	2.43±1.15	2.47±1.02	0.83±0.09	1.07±0.17	0.79±0.04
50	2.02±0.88	2.00±0.39	0.64±0.02**	0.82±0.13	0.61±0.03**

注：与对照组比较，** $P<0.01$

2.6 乐果染毒的心肌病理学改变

对照组雄性 SD 大鼠心内膜和心外膜完整，心肌纤维正常，心肌内毛细血管腔内可见到红细胞（图 2-1、图 2-2）。对照组的 SD 大鼠主动脉结构正常，未见病理改变。12.5 mg/kg 乐果 28 d 染毒 SD 大鼠，心肌纵切面或是横切面均可看到部分心肌纤维染色变浅，体积变大，以及较大核的心肌细胞（图 2-3）；心肌内部分血管（细动脉）管腔变狭，管壁增厚呈

无结构的均质状淡伊红色；25 mg/kg 剂量组 SD 大鼠心肌病理改变同 12.5 mg/kg 剂量组，此外，心内膜下、心肌间质中单核细胞浸润（图 2-4）。12.5 mg/kg 和 25 mg/kg 剂量组 SD 大鼠主动脉未见异常改变。50 mg/kg 乐果染毒雄性 SD 大鼠心脏中可见局限性的心肌炎，表现为心肌间质中炎症细胞浸润，炎症细胞以淋巴细胞为主，但心肌结构完整（图 2-5）。SD 大鼠主动脉未见异常改变。

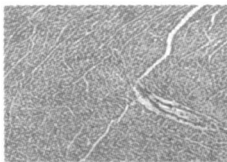


图 2-1

正常 SD大鼠心肌排列整齐, 毛细血管内可见红细胞 (100×)

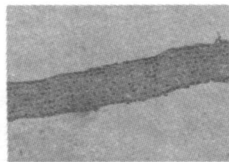


图 2-2

对照组 SD大鼠主动脉的内膜结构完整, 中膜可见正常环形平滑肌, 外膜结构无异常 (100×)

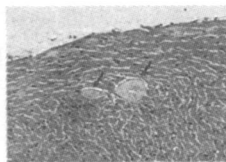


图 2-3

心肌纤维染色变浅, 体积变大, 以及较大核的心肌细胞 (200×)



图 2-4

心肌内部分血管 (细动脉) 管腔变狭, 管壁增厚呈无结构的均质状淡伊红色 (200×)

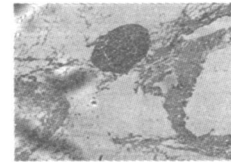


图 2-5

心肌间质中淋巴细胞浸润 (100×)

图 2 28 d乐果染毒 SD大鼠的心肌病理学改变

3 讨论

心肌细胞病理改变是细胞损伤的直接证据。本研究结果提示, 乐果染毒后 SD大鼠心肌病理改变包括心肌细胞肥大、心肌炎和心肌内细动脉管腔狭窄的改变, 但是各组主动脉均无明显病变。早在 1970 年, Chhabra 等报道 35 例口服马拉硫磷的自杀患者, 其中 5 例 (2 例死于致命性的心律失常) 尸检发现弥漫性心肌损害^[9]。电镜下可见心肌细胞线粒体和肌浆网肿胀和局灶性的实质变性, 而且呈现剂量反应关系^[7]。

副交感神经对心脏功能的调节发挥着关键性的作用, 心脏分布着所有的 M 受体亚型 (M_1-M_5), 其中以 M_2 受体为主^[8]。本研究结果表明, 高剂量染毒组 SD大鼠心脏 M_2 受体 mRNA 表达明显下调, 而其他染毒组未见明显改变。乐果中毒后心脏 M_2 受体基因表达的改变可能在乐果心血管毒性中起重要作用, M_2 受体 mRNA 表达的下调可能是由于反复染毒而导致机体出现耐受现象, M_2 受体出现负向调节。正常生理条件下, 迷走神经释放 ACh 作用于心肌细胞膜上的 M_2 型胆碱受体, 具有负性变时、变力及变传导作用; 乐果染毒后, 大鼠 AChE 活力明显受到抑制, 其水解 ACh 的能力显著下降, 导致 ACh 在突触部位堆积, 从而引发乐果的毒作用。在迷走神经和交感神经的节前纤维中同样存在 M_2 受体, 因此, 乐果对 M_2 受体的作用还可能引起交感神经纤维的激活。在毒死蜱染毒实验中, 证实了中毒大鼠产生交感神经活动增强^[9]。本次研究结果显示一定剂量的乐果在染毒后一定时间范围内, SD大鼠血压升高, 随后出现血压下降的趋势, 可能部分是由于乐果破坏了机体内交感神经和副交感神经的动态平衡。有报道指出, 成年大鼠的心脏中 BChE (丁酰胆碱酯酶) 的浓度比 AChE 的浓度高, 提示 BChE 可能在有机磷中毒抑制 AChE 活性后发挥着保护作用^[8], 这一机制还有待进一步研究。

RyR 是细胞内重要的 Ca^{2+} 通道, 包括 3 种亚型, RyR 主要分布在骨骼肌细胞, RyR₂ 主要分布在心肌

细胞, RyR₃ 首先在兔子大脑中克隆成功, 这 3 种受体亚型有约 70% 相同结构。作为支架蛋白, 心肌细胞内 RyR₂ 结合有钙调蛋白 (CaM)、FKBP12.6、蛋白激酶 A (PKA)、蛋白质磷酸酶 1 (PP1)、蛋白质磷酸酶 2A (PP2A) 等多种蛋白, 形成大分子复合物, 在 Ca^{2+} 的调节中发挥重要作用。附属蛋白 FKBP12.6 同 RyR₂ 紧密结合, 能够稳定受体通道。钙调蛋白 (CaM) 分为 2 种形式, 一种为钙结合钙调蛋白 (CaCaM), 一种是非钙结合钙调蛋白 (apoCaM), 对于 RyR₂ 来说, apoCaM 增强通道活性, CaCaM 抑制其活性。RyR₂ 与 RyR₃ 不同, apoCaM 并不增强通道活性, CaCaM 却可以抑制通道活性。同时, CaM 也是 CaM 激酶-II 诱导 RyR₂ 磷酸化的基础, 磷酸化作用激活 RyR₂ 开通和增强舒张期肌浆网 Ca^{2+} 的释放。隐钙素 (Calsequestrin) 是肌浆网内重要的 Ca^{2+} 结合蛋白, 肌浆网内 Ca^{2+} 浓度低时, 隐钙素阻止 RyR₂ 开放, Ca^{2+} 浓度高时, 抑制作用接触。报道指出, 去除隐钙素后, RyR₂ 对通道内 Ca^{2+} 流量更加敏感, 更易打开^[10]。本研究结果显示, 乐果 28 d 染毒后, SD大鼠心肌 ATPase 活力和基因表达无显著改变。RyR 基因表达在 50 mg/kg 染毒组出现显著下调, 可能是在染毒初期, 胞浆内 Ca^{2+} 浓度显著升高, 因而血压升高, 当 Ca^{2+} 浓度升高到阈值时, 胞浆内 Ca^{2+} 反馈抑制 RyR₂ 而阻止 Ca^{2+} 进一步释放, 即染毒后期出现血压下降的趋势。

本次实验研究表明, 一定剂量的乐果在亚急性染毒过程中会对大鼠心肌产生一定的生理和病理学影响, 提示个体在长期乐果接触过程中, 可能会造成心脏功能改变和心脏病理损伤, 应当注意其心血管系统功能, 有心血管系统疾病的个体尤其应当避免接触或少接触此类物质。

参考文献:

[1] 马力. 急性有机磷农药中毒的心脏损害 [J]. 淮海医药, 2007

- [2] 金细众. 急性有机磷农药中毒心肌酶谱改变与病死率的关系 [J]. 临床急救杂志, 2007 8: 42-43.
- [3] 谢丽莉, 廖家武, 庞武贵, 等. 长期接触有机磷农药对工人心血管系统的影响 [J]. 中国工业医学杂志, 2005 18: 184-185.
- [4] 曹婉娟, 杨锦蓉. 有机磷农药对接触工人心脏的影响 [J]. 中国工业医学杂志, 1999 12: 366-367.
- [5] 张雪梅, 吴强恩, 谢芳, 等. 亚急性乐果染毒对自发性高血压大鼠心血管系统的影响 [J]. 环境与职业医学, 2006 23: 311-314.
- [6] Chhabra M L, Sepaha G C, Jain S R, et al. ECG and necropsy changes in organophosphorus compound (malathion) poisoning [J]. Indian J Med Sci, 1970 24: 424-429.
- [7] TosLutv S, Obuchowska-Przebiłowska D, Latuszńska J, et al.

- Dermal and oral toxicity of malathion in rats [J]. Ann Agric Environ Med, 2003 10: 101-106.
- [8] Howard M D, Mirajkar N, Karanth S, et al. Comparative effects of oral cholinergic exposure on cholinesterase activity and muscarinic receptor binding in neonatal and adult rat heart [J]. Toxicology, 2007 238: 157-165.
- [9] Gordon C J, Pachos B K. Prolonged elevation in blood pressure in the unrestrained rat exposed to cholinergics [J]. Toxicology, 2000 146: 1-13.
- [10] MYano T, Yamamoto S, Kobayashi, et al. Role of ryanodine receptor as a Ca^{2+} regulatory center in normal and failing hearts [J]. J Card, 2009 53: 1-7.

急性百草枯中毒救治成功 1例报告

One case report on acute Paraquat poisoning and its successful rescue

高伟

(沈阳市第九人民医院, 辽宁 沈阳 110024)

1 病例介绍

患者, 男, 35岁, 农民。因家庭矛盾于入院前 2 h口服百草枯约 20 ml, 立即被家属送来我院。于门诊予催吐, 活性炭洗胃及硫酸镁导泻后收住院。入院查体: T 36.8℃, P 78次/min, R 19次/min, BP 130/70 mmHg, 意识清, 精神不振, 表情淡漠。口腔黏膜多处溃疡, 咽部充血, 双肺呼吸音较粗, 未闻及啰音。心律齐, 各瓣膜区无杂音。腹部软, 上腹部压痛, 肠鸣音正常。四肢肌力 V级, 肌张力正常。病理反射未引出。实验室检查: 血、尿、便常规正常; 肝、肾功能正常; 心肌酶谱 CK-MB 30U/L, 血气分析示 pH 7.33, PO_2 71 mmHg, PCO_2 45 mmHg, SO_2 95%。胸片示两肺下部纹理增多、紊乱。

治疗及病情转归: 患者入院后立即行血液灌流治疗, 同时予速尿 40 mg, 地塞米松 10 mg 静脉注射等防治肺水肿, 大剂量 VC 静脉滴注营养支持及抗生素防治感染等综合治疗, 病情无明显好转。入院第二天检验肾功 BUN 18.52 mmol/L, Cr 247 μ mol/L, 再次行血液灌流及血液透析联合治疗, 同时增加地塞米松用量, 每日 20~40 mg。入院第 4 天肾功 BUN 18.20 mmol/L, Cr 180 μ mol/L, 尿量每日约 500 ml。予第 2 次血液透析治疗后测肾功 BUN 19.26 mmol/L, Cr 127 μ mol/L。患者出现呼吸困难, 检测血气分析 pH 7.47, PO_2 40 mmHg, PCO_2 36 mmHg, SO_2 78%, 肺 CT 示双肺呈磨玻璃样密度, 肺纹理呈细网格状, 右侧胸腔少量积液。治疗上除继续应用地塞米松外, 予静脉滴注可拉明 1.125 g, 洛贝林 9 mg 等呼吸兴奋剂 3 d。患者呼吸困难等症状无明显好转, 检测肾功能 BUN 13.60 mmol/L, Cr 112 μ mol/L。因此于入院 1 周后第 3 次行血液透析治疗。经过上述抢救治疗, 于入院 1 月后测

• 病例报道 •

肾功 BUN 9.86 mmol/L, Cr 59 μ mol/L, 血气分析 pH 7.45, PO_2 80 mmHg, PCO_2 32 mmHg, SO_2 90%, 肺 CT 示两肺肺间隔增厚, 可见细网格状改变, 胸腔未见积液。患者自述无明显呼吸困难, 尿量正常, 治疗 30 余天后要求出院。出院诊断: 急性百草枯中毒, 急性肾功衰竭, 急性呼吸衰竭。

2 讨论

2.1 百草枯为有机杂环类除草剂, 多为二氯化物, 有明显的局部刺激、腐蚀作用。可经皮肤、呼吸道、消化道进入体内, 口服吸收率为 5%~15%, 人口服致死量 30~40 mg/kg。吸收后几乎不与血浆蛋白结合, 以原型从肾脏排出。进入体内后主要为肺部组织摄取, 在肺内产生氧自由基, 并可造成全身性细胞膜脂质过氧化, 破坏细胞结构, 引起以肺和肾损害为主的多脏器损伤。病理改变包括肺内出血、肺水肿、透明膜变性、间质或成纤维细胞增生引起肺纤维化, 肾及心脏细胞坏死及脑损伤等。一般中毒者在 2~5 d 出现少尿, 5~8 d 出现呼吸、循环衰竭, 3~31 d 出现肺纤维化^[1]。

2.2 急性百草枯中毒目前无特效解毒剂。其救治除常规应用催吐、洗胃、导泻等措施外, 一般为激素、大剂量维生素 C 和 E 营养支持治疗, 而且不能予高浓度吸氧, 因此百草枯中毒死亡率很高。

2.3 本例患者成功救治体会: (1) 患者口服百草枯剂量不大, 约 20 mg/kg, 浓度不高, 约为 30%, 且发现及就医及时, 为成功救治提供了有利的条件; (2) 患者经过了严格而彻底的毒物清除过程, 如催吐、洗胃、导泻等, 阻止了毒物的进一步吸收; (3) 入院后立即行血液灌流治疗, 血液灌流主要对大分子、脂溶性毒物的清除有效, 而百草枯为水溶性毒物, 因此单一应用血液灌流治疗, 效果不显著, 但也可以部分清除已经吸收入血的毒物, 同时予大剂量激素治疗防治肺水肿, 减轻肺纤维化; (4) 血液透析主要对小分子、水溶性毒物的清除有效, 因此联合并多次应用血液透析加血液灌流治疗, 使急性肾功衰竭很快治愈, 也减轻了毒物对肺组织的进一步损害, 此为救治成功的关键。

参考文献:

- [1] 陈世铭. 急性中毒诊断与治疗 [M]. 北京: 人民军医出版社, 1996: 179.