

• 综 述 •

诱导性多能干细胞在锰中毒治疗中的应用展望

焦聪聪, 邓宇

(中国医科大学公共卫生学院环境卫生学教研室, 辽宁 沈阳 110001)

摘要: 通过特殊的技术将体细胞重编程为具有自我更新能力和多向分化潜能的细胞, 这种细胞叫做诱导多能干细胞 (induced pluripotent stem cell, iPS cell)。它在形态学以及表观遗传学与胚胎干细胞极为相似。目前, 已经成为干细胞和再生医学领域研究的热点。长期职业性锰暴露的人群会出现震颤、肌强直和运动迟缓等类似帕金森病的中毒症状。本文拟从 iPS 细胞的研究概述、诱导步骤及筛选方法三个方面简介 iPS 细胞的研究进展并对其在锰中毒治疗中的应用作以展望。

关键词: 诱导多能干细胞; 重编程; 锰中毒; 帕金森病

中图分类号: R99; O614.711 **文献标识码:** A **文章编号:** 1002-221X(2013)06-0423-04

Expectation on application of induced pluripotent stem cells in manganism

JIAO Cong-cong, DENG Yu

(Department of Environmental Health, School of Public Health, China Medical University, Shenyang 110001, China)

Abstract: Cells reprogrammed to a self-renewal and pluripotent stage through special technical means are called induced pluripotent stem cells (iPS cells), which is extremely similar with embryonic stem cell in terms of morphology and epigenetics, it has become a research hotspot in field of stem cell and regenerative medicine recently. Long-term exposure to manganese might occur tremor, muscle rigidity and bradykinesia just like the symptoms of Parkinson's disease, this paper will review the research progress on iPS including the induction steps, the screening techniques and its application prospect in manganism.

Key words: induced pluripotent stem cells (iPS cell); reprogramming; manganism; Parkinson's disease

1 iPS 细胞的研究概述

诱导多能干细胞 (induced pluripotent stem cells, iPS cells) 是使高分化的体细胞重编程, 诱导得到的具有自我更新能力和多向分化潜能的细胞。2006 年, Takahashi 等^[1]将 Oct4、Sox2、c-Myc 和 Klf4 四种转录因子导入到小鼠皮肤成纤维细胞中, 诱导得到了小鼠 iPS 细胞系, 该成果引起了巨大轰动, 被誉为人类生命科学新的里程碑。2007 年, Takahashi 等^[2]又用 Oct4、Sox2、c-Myc 和 Klf4 将人的成纤维细胞诱导为 iPS 细胞。2008 年, Liao 等^[3]和 Park 等^[4]用上述四种转录因子将人体胎儿、新生儿以及成人等处于不同发育阶段的皮肤与肺成纤维细胞重编程为 iPS 细胞。2009 年, Zhao 等^[5]首次利用 iPS 细胞通过四倍体囊胚注射得到存活并具有繁殖能力的小鼠, 首次证明了 iPS 细胞的全能性。由于取材来自患者本身, 因而克服了免疫排斥和伦理问题, 为疾病模型的建立和机制的研究、细胞代替疗法以及药物开发开辟了新途径。

2 诱导 iPS 细胞的几个重要步骤

2.1 选择合适的体细胞作为供体细胞

理论上, 任何一种体细胞均可被诱导为 iPS 细胞。但细

胞的组织来源以及代谢状态, 对于诱导的效率甚至是否能够得到 iPS 细胞都有一定的影响。目前被诱导成为 iPS 细胞的体细胞有皮肤细胞成纤维细胞、肺细胞、脂肪细胞、骨髓细胞、血细胞和毛囊细胞等多种体细胞。然而, 考虑到细胞取材和培养的难易程度, 研究中较为理想的供体细胞主要有血细胞、脂肪细胞和皮肤成纤维细胞。

2.2 iPS 细胞的诱导

研究之初是通过病毒载体把几个相关转录因子导入到供体细胞内, 诱导其重编程为 iPS 细胞, 但研究发现会引起插入突变具有致癌性。后来人们尝试直接把非基因物质导入到供体细胞内诱导重编程。目前诱导产生 iPS 细胞主要有病毒载体、非病毒载体、mRNA、蛋白质及小分子化合物等几种方法。

2.2.1 逆转录病毒或慢病毒方法 最初人们利用逆转录病毒或慢病毒载体向供体细胞内导入四种转录因子, 使其重编程为 iPS 细胞。但四种转录因子中, c-Myc 是原癌基因, Klf4 也有一定的致癌能力。为防止 c-Myc 引起的致癌作用, Nakagawa 等^[6]将 c-Myc 替换成一种与它结构相似的 L-Myc, 同 Oct4、Sox2 和 Klf4 通过逆转录病毒载体导入皮肤成纤维细胞培育出 iPS 细胞, 继而将其分化为生殖细胞, 并培育出实验小鼠, 含有 c-Myc 的试验小鼠 70% 以上出现了肿瘤, 而含有 L-Myc 的实验小鼠则几乎未发现肿瘤, 并且诱导效率也得到了提高。利用逆转录病毒和慢病毒载体诱导, 效率高, 但是逆转录病毒和慢病毒为整合性病毒, 会将外源基因随机整合到供体细

收稿日期: 2013-04-24; 修回日期: 2013-05-21

基金项目: 教育部高等学校博士学科点专项科研基金联合资助课题新教师类 (编号 20112104120017)

作者简介: 焦聪聪 (1990—), 男, 学士 (中国医科大学七年制), 研究方向: 重金属中毒的防治。

通讯作者: 邓宇, 女, 副教授, 博士, 主要从事重金属中毒毒理学机制研究, E-mail: dengyu_cmu@163.com。

胞基因组内,可能导致插入突变具有很高的致癌性^[1]。

2.2.2 非病毒载体方法 这种方法是把运载了外源基因的质粒导入供体细胞内,从而诱导得到 iPS 细胞。2008 年 Okita 等^[7]将一个运载 c-Myc 的质粒和另一个运载 Oct3/4、Klf4、Sox2 的质粒导入鼠胚胎成纤维细胞内,得到了 iPS。2009 年 Yu 等^[8]将 Oct4、Sox2、Nanog、Lin28、c-Myc、Klf4 和 Sv401t 加到质粒中,利用核转染的方法将这些质粒递送到人包皮细胞中,获得了 iPS 细胞。通过转染质粒表达重编程因子诱导 iPS 细胞,效率较低,同时质粒也有可能随机整合到供体基因组中,无法完全避免插入突变,并且需要用质粒反复转染供体细胞^[7]。

2.2.3 直接使用编程 mRNA 或蛋白质方法 这种方法是直接将重编程 mRNA 或蛋白质导入供体细胞内,诱导重编程。Warren 等^[9]用转录因子 (Oct4、Sox2、Klf4 和 c-Myc) 转录的 mRNA 诱导人体细胞重编程产生 iPS 细胞。丁胜等^[10]首次利用蛋白质转染技术得到 iPS 细胞。研究发现,融合了穿膜肽 11R (poly-arginine) 的蛋白质组合 11R-Oct4、11R-Sox2、11R-Klf4、11R-c-Myc 和 11R-Oct4、11R-Sox2、11R-Klf4 的两种组合,在添加化学小分子丙戊酸 (valproic acid, VPA) 情况下,分别将小鼠成纤维细胞重编程为 iPS 细胞。同年, Kim 实验室^[11]利用融合了穿膜肽 9R (poly-arginine) 的蛋白质组合 9R-Oct4、9R-Sox2、9R-Klf4、9R-c-Myc 使新生儿成纤维细胞重编程为 iPS 细胞。之后, Cho 等^[12]用小鼠胚胎干细胞分离的蛋白质进行诱导也得到了 iPS 细胞。mRNA 和蛋白质转染法不会对供体细胞基因组造成任何损伤,具有相对较高的安全性,但是两种方法与逆转录病毒或慢病毒方法相比,需要不断使用 mRNA 或蛋白质转染受体细胞,而且 iPS 细胞产生效率较低 (0.001% 左右)^[9~11]。

2.2.4 化学小分子方法 近年来随着研究的加深,研究者发现在 4 个转录因子中只有 Oct4 是不可代替的重编程因子。研究发现组蛋白去乙酰酶抑制剂 VAP 能够代替转录因子 c-Myc 和 Klf4,诱导人体成纤维细胞转化为 iPS 细胞,并且使 iPS 细胞的产生效率增加 10~100 倍。随后有不同的研究者发现可以只用小分子化合物代替转录因子诱导产生 iPS 细胞。用小分子化合物代替供体细胞基因组外源基因的插入,提高了 iPS 细胞的安全性。

3 iPS 细胞的筛选

对诱导的细胞进行筛选得到真正同时具有自我更新能力和多向分化潜能的 iPS 是必不可少的步骤。Fbx15 是细胞具有多能性的一个标志分子。2006 年 Takahashi 等^[1]在首次研究中将 Fbx15 作为报告基因对 iPS 细胞进行筛选,得到的细胞称为 Fbx15 iPS 细胞,它与相应 ES 细胞在基因表达和 DNA 甲基化模式方面具有明显差别,只能发育成嵌合体胚胎,不能继续发育为成年嵌合体动物,说明用这种方法筛选 iPS 细胞存在漏洞。2007 年 Okita 和 Yamanaka 等^[13]把与细胞多能性更具相关性的 Nanog 作为报告基因对 iPS 细胞进行筛选,得到的细胞克隆称为 Nanog iPS 细胞,与 ES 细胞在基因表达、DNA 甲基化模式以及组蛋白修饰方面更加相似。Wernig 等^[14]将 Oct4 作为标记进行筛选,发现得到的阳性 Oct4 的 iPS 细胞克隆的比

例是 Nanog iPS 细胞的 10 倍,提示 Oct4 作为筛选标记特异性更高,效果更好。

4 职业性锰中毒

4.1 锰的职业接触途径及中毒症状

机体长期过量的接触锰会引起慢性锰中毒^[15]。职业性锰中毒常见于锰矿开采、冶炼、电焊、蓄电池生产等各种从事锰接触作业的工人^[16,17],以及接触杀虫剂代森锰锌 (Mancozeb) 的农民^[18]。锰可通过呼吸道和消化道进入人体,并穿过血脑屏障主要对锥体外系造成损害^[19]。临床上锰中毒的初期症状表现为躁狂、强迫症、暴力等行为,往往易被忽视,而进入到中晚期出现类似帕金森综合征 (Parkinson's disease, PD) 的症状,表现为四肢肌张力增高、强直、震颤、动作迟缓等运动障碍^[19]。

4.2 职业性锰中毒与帕金森综合征

PD 是仅次于阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 的最常见的一种神经系统退行性疾病,其主要病理变化是中脑黑质多巴胺能神经元选择性变性死亡以及残存的多巴胺能神经元中出现嗜酸性包涵体即路易小体 (Lewy body, LB)^[20]。家族性 PD 只占有 PD 的 10%,而 90% 表现为散发性,由基因和环境综合作用引起^[21]。已有文献证实,锰是诱发 PD 的重要的环境和职业暴露因子^[22]。Sato 等^[23]和 Sadek 等^[24]分别报道了从事焊接 30 年和 3 年的两个焊工,都出现了肌张力障碍、运动迟缓、强直震颤等帕金森病症状。锰中毒患者即使脱离了接触环境之后,其 PD 症状也会继续发展^[25]。自 1837 年首次报道法国矿工锰中毒以来,许多国家及地区都对 PD 发病率进行了流行病学调查,有不同学者在 Sauda 地区和意大利北部调查的 PD 自然患病率均比世界 PD 平均患病率高出很多,这两个地区都有比较大的 Fe-Mn 工厂。

5 iPS 细胞在职业性锰中毒治疗中的应用

5.1 职业性锰中毒的治疗现状

目前临床上主要是以多巴胺代替疗法治疗职业性锰中毒,使用左旋多巴 (L-DOPA) 和/或多巴胺受体激动剂。但药物治疗只能缓解症状不能阻止病情进一步发展,更不可能恢复死亡的多巴胺神经元,还会出现剂末现象、开关现象以及运动障碍等多种并发症。为此,有些研究者构思通过 iPS 细胞移植技术对 PD 进行治疗,多巴胺能神经元替代疗法被认为是减少肌肉运动障碍,从根本上改善生活质量和延长生命的最有效的方法。

5.2 iPS 细胞移植治疗职业性锰中毒的前景

目前对于应用 iPS 细胞移植治疗职业性锰中毒的文献鲜有报道,但是 iPS 细胞在 PD 的研究已经取得了突破性进展。2008 年 Wernig 等^[26]将来源于鼠成纤维细胞的 iPS 细胞系,培养分化为神经元前体细胞,并将其移植到 PD 模型胎鼠的脑中,这些细胞分散到大脑的各个部分,在中脑特征区能够分化形成多巴胺能神经元,并能够改善小鼠的帕金森病情。同年 Park 等^[27]首次诱导出了包括 PD 病人的 iPS 细胞系在内的 10 种不同遗传病患者的特异性 iPS 细胞系,并验证了这些 iPS 细胞系的全能性。随后 Soldner 等^[28]运用 Cre/loxP 技术把来自

PD 患者的皮肤细胞诱导成 PD 病人的 iPS 细胞系,并将此 PD 病人特异性 iPS 细胞分化成为多巴胺能神经元。2010 年 Har-gus 等^[29]把 PD 病人的特异性 iPS 细胞移植到 PD 大鼠模型中,此 iPS 细胞生存长达 16 周并且显著改善大鼠的行为。2011 年 Rhee 等^[30]把 iPS 细胞源的多巴胺能神经元移植到纹状体受损的 PD 模型鼠,发现 PD 模型鼠的肌肉运动障碍得到明显的改观。Kikuchi 等^[31]首次报道了由人类 iPS 细胞在无饲养层和无血清的条件下分化而来的多巴胺能神经元能够在被 MPTP 损害的帕金森病猴子的脑中存活 6 个月。

5.3 iPS 细胞移植治疗职业性锰中毒存在的问题与未来研究的挑战

因锰中毒既是 PD 发生的诱因之一,其中毒症状又与 PD 极为相似,故应用 iPS 细胞移植治疗锰中毒将会取得一定的突破,但是要想真正把 iPS 细胞应用到职业性锰中毒的临床治疗还需要解决很多问题。比如 iPS 细胞重编程的机制还不清楚,尚不能完全控制其分化方向。此外,Zhao^[32]等报道将来源于小鼠 iPS 分化的多种组织细胞移植到该小鼠体内之后同样产生了快速免疫排斥。如何选择合适的患者供体细胞,怎样避免移植材料不被污染,如何确定移植的部位等等,这些问题都是 iPS 细胞真正走向临床治疗职业性锰中毒的障碍,但是将 iPS 应用于职业性锰中毒治疗的前景是值得肯定的。

参考文献:

- [1] Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors [J]. *Cell*, 2006, 126 (4): 663-676.
- [2] Takahashi K, Tanabe K, Ohnuki M, *et al.* Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors [J]. *Cell*, 2007, 131 (5): 861-872.
- [3] Liao J, Wu Z, Wang Y, *et al.* Enhanced efficiency of generating induced pluripotent stem (iPS) cells from human somatic cells by a combination of six transcription factors [J]. *Cell Res*, 2008, 18 (5): 600-603.
- [4] Park I H, Zhao R, West J A, *et al.* Reprogramming of human somatic cells to pluripotency with defined factors [J]. *Nature*, 2008, 451 (7175): 141-146.
- [5] Zhao X Y, Li W, Lv Z, *et al.* iPS cells produce viable mice through tetraploid complementation [J]. *Nature*, 2009, 461 (7260): 86-90.
- [6] Nakagawa M, Takizawa N, Narita M, *et al.* Promotion of direct reprogramming by transformation-deficient Myc [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107 (32): 14152-14157. •
- [7] Okita K, Nakagawa M, Hyenjong H, *et al.* Generation of mouse induced pluripotent stem cells without viral vectors [J]. *Science*, 2008, 322 (5903): 949-953.
- [8] Yu J, Hu K, Smuga-Otto K, *et al.* Human induced pluripotent stem cells free of vector and transgene sequences [J]. *Science*, 2009, 324 (5928): 797-801.
- [9] Warren L, Manos P D, Ahfeldt T, *et al.* Highly efficient reprogramming to pluripotency and directed differentiation of human cells with synthetic modified mRNA [J]. *Cell Stem Cell*, 2010, 7 (5): 618-630.
- [10] Zhou H, Wu S, Joo J Y, *et al.* Generation of induced pluripotent stem cells using recombinant proteins [J]. *Cell Stem Cell*, 2009, 4 (5): 381-384.
- [11] Kim D, Kim C H, Moon J I, *et al.* Generation of human induced pluripotent stem cells by direct delivery of reprogramming proteins [J]. *Cell Stem Cell*, 2009, 4 (6): 472-476.
- [12] Cho H J, Lee C S, Kwon Y W, *et al.* Induction of pluripotent stem cells from adult somatic cells by protein-based reprogramming without genetic manipulation [J]. *Blood*, 2010, 116 (3): 386-395.
- [13] Okita K, Ichisaka T, Yamanaka S. Generation of germ-line-competent induced pluripotent stem cells [J]. *Nature*, 2007, 448 (7151): 313-317.
- [14] Wernig M, Meissner A, Foreman R, *et al.* In vitro reprogramming of fibroblasts into a pluripotent ES-cell-like state [J]. *Nature*, 2007, 448 (7151): 318-324.
- [15] Lucchini R G, Martin C J, Doney B C. From manganism to manganese-induced Parkinsonism: a conceptual model based on the evolution of exposure [J]. *Neuromol Med*, 2009, 11: 311-321.
- [16] Lucchini R, Apostoli P, Perrone C, *et al.* Long-term exposure to "low levels" of manganese oxides and neurofunctional changes in ferroalloy workers [J]. *Neurotoxicology*, 1999, 20 (2-3): 287-297.
- [17] Bowler R M, Nakagawa S, Drezgic M, *et al.* Sequelae of fume exposure in confined space welding: a neurological and neuropsychological case series [J]. *Neurotoxicology*, 2007, 28 (2): 298-311.
- [18] Meco G, Bonfanti V, Vanacore N, *et al.* Parkinsonism after chronic exposure to the fungicide maneb (manganese ethylene-bis-dithiocarbamate) [J]. *Scand J Work Environ Health*, 1994, 20: 301-305.
- [19] Jan Kovic, Joseph M D. Searching for a relationship between manganese welding and Parkinson's disease [J]. *Neurology*, 2005, 64 (12): 2021-2028.
- [20] Kish S J, Shannak S, Hornykiewicz O. Uneven pattern of dopamine loss in the striatum of patients with idiopathic Parkinson's disease. Pathophysiologic and clinical implications [J]. *N Engl J Med*, 1988, 318: 876-880.
- [21] Corti O, Lesage S, Brice A. What genetics tells us about the causes and mechanisms of Parkinson's disease [J]. *Physiol Rev*, 2011, 91: 1161-1218.
- [22] Aschner M, Erikson K M, Herrero Hernandez E, *et al.* Manganese and its role in Parkinson's disease: from transport to neuropathology [J]. *Neuromol Med*, 2009, 11: 252-266.
- [23] Sato K, Ueyama H, Arakawa R, *et al.* A case of a welder presenting with Parkinsonism after chronic manganese exposure [J]. *Rinsho Shinkeigaku*, 2000, 11: 1110-1115.
- [24] Sadek A H, Rauch R, Schulz P E. Parkinsonism due to manganism in a welder [J]. *Int J Toxicol*, 2003, 22: 393-401.
- [25] Huang C C, Chu N S, Lu C S, *et al.* Long-term progression in chronic manganism: ten years of follow-up [J]. *Neurology*, 1998, 50 (3): 698-700.
- [26] Wernig M, Zhao J P, Pruszak J, *et al.* Neurons derived from repro-

- grammed fibroblasts functionally integrate into the fetal brain and improve symptoms of rats with Parkinson's disease [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2008, 105 (15): 5856-5861.
- [27] Park I H, Arora N, Huo H G, et al. Disease-specific induced pluripotent stem cells [J]. Cell, 2008, 134 (5): 877-886.
- [28] Soldner F, Hockemeyer D, Beard C, et al. Parkinson's disease patient-derived induced pluripotent stem cells free of viral reprogramming factors [J]. Cell, 2009, 136 (5): 964-977.
- [29] Hargus G, Cooper O, Deleidi M, et al. Differentiated Parkinson patient-derived induced pluripotent stem cells grow in the adult rodent brain and reduce motor asymmetry in Parkinsonian rats [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2010, 107: 15921-15926.
- [30] Rhee Y H, Ko J Y, Chang M Y, et al. Protein-based human iPS cells efficiently generate functional dopamine neurons and can treat a rat model of Parkinson disease [J]. J Clin Invest, 2011, 121: 2326-2335.
- [31] Kikuchi T, Morizane A, Doi D, et al. Survival of human induced pluripotent stem cell-derived midbrain dopaminergic neurons in the brain of a primate model of Parkinson's disease [J]. J Parkinson's Dis, 2011, 1: 395-412.
- [32] Zhao T, Zhang Z N, Xu Y, et al. Immunogenicity of induced pluripotent stem cells [J]. Nature, 2011, 474: 212-215.

胃肠和血液净化在百草枯中毒治疗中的应用

颜永乐¹, 董晨明², 杜毅君¹, 卿楠¹

(1. 天水市第一人民医院重症医学科, 甘肃 天水 741000; 2. 兰州大学第二医院重症医学科, 甘肃 兰州 730000)

摘要: 百草枯是剧毒类除草剂, 中毒后数天内即可导致肺、肝、肾等重要脏器损害, 后期多死于肺纤维化。百草枯中毒治疗困难, 病死率高, 且目前无特效解毒剂, 故尽早、充分的胃肠道和血液中毒物清除显得尤为重要。本文简要综述百草枯中毒的胃肠道和血液净化治疗。

关键词: 百草枯; 中毒; 胃肠道净化; 血液净化

中图分类号: R595.4

文献标识码: A

文章编号: 1002-221X(2013)06-0426-04

Application of gastrointestinal tract and blood purification in therapy of paraquat poisoning

XIE Yong-le*, DONG Chen-ming, DU Yi-jun, QING Nan

(* : Intensive Care Unit, Tianshui Municipal First People's Hospital, Tianshui 741000, China)

Abstract: Paraquat is a highly toxic herbicide and can cause the injuries of lung, liver, kidney, and other vital organs. The most important direct death caused during late stage is severe pulmonary fibrosis. The effective therapy measure should be the rapid removal of the toxin from gastrointestinal and blood, since there is no specific antidote yet, the treatment is quite difficult, and the mortality is extremely high. This paper will briefly review the application of gastrointestinal tract and blood purification in paraquat poisoning.

Key word: paraquat; poisoning; gastrointestinal tract purification; blood purification

百草枯 (paraquat, PQ) 是在农业生产中广泛应用的除草剂, 百草枯中毒 (paraquat poisoning, PQP) 病情凶险, 患者多死于急性呼吸窘迫综合征 (ARDS) 以及多器官功能障碍综合征 (MODS), 病死率在 50% 以上^[1], 重度百草枯中毒患者, 病死率则高达 94.4% ~ 100%^[2,3]。百草枯中毒无特效解毒剂, 因此, 胃肠道清除和血液净化作为清除体内毒物、抢救 PQP 的最有效措施, 相对于其它治疗手段显得尤为重要。本文就胃肠道清除和血液净化治疗在 PQP 中的应用现状及进展综述如下。

1 PQ 的理化性质和毒理学特征

百草枯化学名称 1,1'-二甲基-4,4'-联吡啶阳离子盐, 一般制成二氯化物, 其纯品为白色粉末, 不易挥发, 易溶于水, 在酸性及中性溶液中稳定, 在碱性介质中不稳定, 遇紫外线分解, 进入土壤很快失活。其商品多为 20% 蓝紫色溶液。百

草枯可经胃肠道、皮肤和呼吸道吸收, 吸收后几乎不与血浆蛋白结合, 2 h 血浆浓度达到峰值, 并迅速分布到肺、肾脏、肝、肌肉、甲状腺等组织器官, 15 ~ 20 h 后血浆浓度缓慢下降, 以原型从肾脏排出。由于肺泡细胞对百草枯具有主动摄取和蓄积特性, 故肺内含量较高。PQP 主要表现为消化道黏膜损伤, 数天之内出现肝、肾功能衰竭以及进行性肺间质纤维化。

2 PQP 的胃肠道清除治疗

2.1 胃肠道清除机制

临床上绝大多数重症 PQP 患者均为经口服中毒, 口服吸收率为 5% ~ 15%^[4], 主要在小肠吸收, 未吸收的毒物以原形经粪便排出体外, 临床发现未经导泻的 PQP 患者数天后仍有绿色粪便排出, 因此在 PQP 的救治中应尽早采取阻止毒物吸收、促进毒物排泄的有效措施。根据 PQ 的毒理学特点, PQ 遇土失活, 碱溶液可分解, 早期从胃肠道清除 PQ, 可有效阻止毒物吸收入血, 减少中毒反应。

2.2 胃肠道清除方法

收稿日期: 2013-04-12; 修回日期: 2013-06-30

作者简介: 颜永乐 (1970—), 男, 副主任医师, 从事重症医学工作。