

肢正中神经、尺神经感觉传导速度显著改善,下肢腓肠神经感觉传导速度及运动神经传导速度未见明显改善,考虑可能与该病的临床特点有关。大样本研究表明,慢性正己烷中毒患者神经肌电图异常程度与周围神经损害症状体征的严重程度相平行,多数病例临床表现为下肢重于上肢,感觉障碍的恢复较运动障碍快。该病病程较长,达数月至上一年以上,脱离原工作后 3~4 个月病情仍可继续发展,但一般在 6~30 个月内逐步好转^[2,7],本研究仅观察 3 个月,且部分患者在观察期内还出现了病情恶化情况,可考虑延长观察期到半年或更长时间,继续临床随访以观察中药熏洗对运动神经修复的疗效。

参考文献:

[1] 何凤生. 中华职业医学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1999:

437-439.

- [2] 邱守仁, 黄汉林, 刘惠芳, 等. 慢性正己烷中毒 102 例分析 [J]. 中华内科杂志, 2001, 40 (5): 329-331.
- [3] 刘强, 何凤生, 杨东仁, 等. 正己烷中毒性周围神经病发病机制研究概况 [J]. 工业卫生与职业病, 2007, 33 (2): 113-116.
- [4] 陆继媒, 沈鹰. 熏蒸疗法的历史沿革 [J]. 中医杂志, 2006, 47 (7): 556.
- [5] 陈志煌, 何丹丹, 沈鹰. 中药熏蒸疗法在痹证中的应用研究概述 [J]. 中国中医急症, 2011, 20 (2): 282-283.
- [6] 秦英刚, 林洪生, 花宝金. 外洗通络方治疗化疗引起的周围神经病变 34 例临床观察 [J]. 中医杂志, 2012, 53 (23): 2014-2016.
- [7] 朱士新, 施健. 正己烷的职业性危害及防治概况 [J]. 职业与健康, 2006, 22 (1): 10-11.

急性百草枯中毒早期患者细胞因子与动脉血气分析

Changes of serum cytokine and blood-gas in early stage of acute paraquat poisoning patients

龚媛, 张浩, 李晓莉, 谭华

(武警四川总队医院内三科, 四川 乐山 614000)

摘要: 将 52 例百草枯 (PQ) 中毒患者根据临床转归分为死亡组 A (17 例, 1 周内死亡)、死亡组 B (10 例, 1 周后死亡) 和存活组 (25 例), 另选 20 例作对照组, 检测血清肿瘤坏死因子 (TNF- α)、白细胞介素-6 (IL-6)、白细胞介素-1 β (IL-1 β) 水平, 并行血气分析。结果死亡组 A 动脉血气分析各指标低于对照组及存活组, 死亡组 B 碱剩余 (BE)、碳酸氢盐 (HCO_3^-) 低于存活组; 死亡组血清 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 水平高于存活组, 并与动脉血氧分析呈负相关 ($P < 0.05$)。提示 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 参与了 PQ 中毒的发病过程, 与患者的预后存在相关性, 可作为判断患者病情严重程度及转归的预测指标。

关键词: 百草枯中毒; 肿瘤坏死因子- α (TNF- α); 白细胞介素-6 (IL-6); 白细胞介素-1 β (IL-1 β); 预后

中图分类号: R595.4 文献标识码: B

文章编号: 1002-221X(2014)04-0279-02

DOI: 10.13631/j.cnki.zggyyx.2014.04.014

迄今为止, 百草枯 (PQ) 中毒尚无特效解毒药物及治疗方法, 预后极差。因此, 研究 PQ 中毒的发病机制和影响预后的相关因素, 对指导临床治疗具有重要意义。本研究旨在通过分析血清肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6) 和白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β) 水平与预后的关系, 探讨炎症因子在 PQ 中毒中的作用, 评价其对预后的影响。

1 对象与方法

1.1 对象

我院 2009 年 10 月至 2012 年 10 月收治的百草枯中毒患者

52 例 (女 29 例、男 23 例), 所有患者均在中毒后 24 h 采集动脉血 2 ml 行动脉血气分析; 采集静脉血 3 ml, 3000 r/min 离心 10 min, 分离血清储存于 -70 °C 冰箱中保存备测细胞因子。所有中毒患者均给予洗胃、口服思密达、导泻、血液灌流、大剂量糖皮质激素、抗氧化、保护器官功能及维持内环境稳定等治疗。根据临床转归分为死亡组 A (17 例, 1 周内死亡)、死亡组 B (10 例, 1 周后死亡) 和存活组 (25 例), 各组中毒前均无心、肺、肝、肾和脑等疾病。选取正常对照 20 例 (女 11 例、男 9 例), 为本院健康体检者, 标本采集及保存同前。

1.2 方法

用酶联免疫吸附法 (enzyme linked immunosorbent assay, ELISA) 检测血清 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 水平, 应用试剂盒均为美国 R&D 公司产品, 具体操作步骤按说明书进行。

1.3 统计学方法

所有数据均采用 SPSS13.0 作统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间比较计量资料采用方差分析, 相关分析采用 Spearman 等级相关分析。检验水准取双侧 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 各组动脉血气分析比较

各组间年龄差异无统计学意义。死亡组 A 动脉血氧分压 (PO_2)、二氧化碳分压 (PCO_2)、pH 值、碱剩余 (BE)、碳酸氢盐 (HCO_3^-) 低于对照组及存活组 ($P < 0.05$); 死亡组 B 患者 pH 值、 PO_2 、 PCO_2 与存活组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 但 BE、 HCO_3^- 低于存活组, 其 PO_2 、 PCO_2 、BE、 HCO_3^- 低于对照组 ($P < 0.05$)。存活组患者 PO_2 、 PCO_2 、BE、 HCO_3^- 低于对照组 ($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 各组血清 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 水平的比较

死亡组 A 与死亡组 B 之间血清 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 水平

收稿日期: 2013-07-11; 修回日期: 2013-11-08

作者简介: 龚媛 (1982—), 女, 硕士, 主治医师。

表 1 各组动脉血气分析比较

组别	例数	年龄 (岁)	PO ₂ (mm Hg)	PCO ₂ (mm Hg)	pH	BE (mmol/L)	HCO ₃ ⁻ (mmol/L)
死亡组 A	27	32 (20~50)	75.14 ± 9.50 ^{*△}	30.82 ± 5.64 ^{*△}	7.30 ± 0.03 ^{*△}	-4.81 ± 1.21 ^{*△}	12.56 ± 3.69 ^{*△}
死亡组 B	7	36 (23~52)	90.64 ± 6.10 [*]	35.22 ± 4.30 [*]	7.34 ± 0.06	-2.79 ± 1.21 ^{*△}	14.84 ± 3.79 ^{*△}
存活组	25	35 (16~54)	90.73 ± 5.96 [*]	36.42 ± 2.54 [*]	7.35 ± 0.05	-0.74 ± 1.46 [*]	19.96 ± 2.63 [*]
对照组	20	32 (22~50)	97.53 ± 1.45	40.26 ± 3.35	7.39 ± 0.03	1.60 ± 0.50	24.56 ± 1.73

注: 与对照组比较, * $P < 0.05$; 与存活组比较, $\Delta P < 0.05$ 。

差异无统计学意义。与存活组相比, 死亡组 A 及死亡组 B 血清 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 水平升高 ($P < 0.05$); 三组血清 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 水平均明显高于对照组 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 各组 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 水平的比较 ng/ml

组别	TNF- α	IL-6	IL-1 β
死亡组 A	134.05 ± 25.33 ^{*△}	84.65 ± 10.94 ^{*△}	41.06 ± 5.05 ^{*△}
死亡组 B	130.55 ± 27.64 ^{*△}	85.09 ± 11.54 ^{*△}	35.90 ± 4.03 ^{*△}
存活组	90.13 ± 19.36 [*]	59.96 ± 11.07 [*]	31.89 ± 3.75 [*]
对照组	40.12 ± 10.75	31.25 ± 10.85	20.72 ± 4.65

注: 与对照组比较, * $P < 0.05$; 与存活组比较, $\Delta P < 0.05$ 。

2.3 血清 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 水平与动脉血氧分压的相关性

血清 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 水平与动脉血氧分压均呈负相关 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 血清 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 水平与动脉血氧分压的相关性分析

	TNF- α	IL-6	IL-1 β
相关系数 (r)	-0.641	-0.488	-0.369
P 值	0.006	0.005	0.031

3 讨论

目前普遍认为百草枯引起体内大量活性氧自由基生成, 从而诱导脂质过氧化反应直接引起组织细胞尤其是肺组织的氧化性损伤^[1], 同时其产生的大量氧自由基还能直接刺激许多炎症细胞的炎症介质的表达, 引起组织内中性粒细胞和巨噬细胞等炎症细胞聚集、浸润, 并释放更多细胞因子和炎症介质, 进一步加重组织损害^[2,3]。有动物实验研究指出^[4], 多种炎症介质 (如 TNF- α 、IL-6、IL-10 等) 参与了百草枯中毒后肺损伤及肺纤维化的发病过程。近来有研究发现, 急性百草枯中毒大鼠肺组织中 NF- κ B 和 TNF- α 的表达明显增加^[5], NF- κ B 的活化促进 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-8 等的合成^[6]。TNF- α 为肺损伤时肺巨噬细胞来源的细胞因子, 可促进炎症细胞浸润, 使细胞因子和炎症递质的进一步分泌和表达, 形成复杂的细胞因子网络, 引起肺泡炎和肺损伤, 诱导各种细胞凋亡。IL-1 β 具有刺激肝脏合成急性期反应蛋白、诱导 IL-6 合成、上调组织因子表达、活化纤溶作用, 还可增加 TNF- α 的有害作用。IL-6 是单核细胞和血管内皮细胞产生的重要炎症介质之一, 可刺激活化 B 细胞增殖及免疫球蛋白生成, 作为对 IL-1 β 、TNF- α 和内毒素等刺激反应的第二信使, 催化和放大炎症反应和毒性作用^[7,8]。本研究结果显示, 百草枯中毒患者无论死亡与否, 其血清 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 水平明显升高, 提示以上炎症因子参与了百草枯中毒后机体的病理生理变化, 系百草枯中毒所致损伤的早期敏感指标, 亦可能是导致肺损伤及全身多器官功能衰竭的重要因素之一。

本研究对不同预后患者血清 TNF- α 、IL-6 以及 IL-1 β 进行了比较, 结果发现虽然百草枯中毒患者血清 TNF- α 、IL-6 以及 IL-1 β 均有所升高, 但死亡组以上三种炎症因子升高尤其明显, 但在一周内死亡以及存活时间超过一周的患者中以上三种炎症因子水平差异无统计学意义, 提示高水平的 TNF- α 、IL-6 以及 IL-1 β 可能与预后不良密切相关。近来有报道^[9], 在百草枯中毒大鼠体内植入骨髓间充质干细胞可使 TNF- α 、IL-1 β 含量显著降低, 中毒大鼠均存活, 提示炎症介质释放减少可改善预后。本次研究发现, 百草枯中毒后 24 h 动脉血气分析主要表现为低氧血症、低碳酸血症和代谢性酸中毒, 说明百草枯中毒患者早期即可出现过度换气和酸碱平衡失调。相关性分析发现, TNF- α 、IL-6 以及 IL-1 β 均与动脉血氧分压呈负相关, 提示 TNF- α 、IL-6 以及 IL-1 β 水平越高, 低氧血症越严重, 预后越差。

综上, 血清 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 水平系百草枯中毒所致机体损伤的早期敏感指标, 可能参与了肺损伤及多器官功能衰竭的发生、发展。高水平的 TNF- α 、IL-6 以及 IL-1 β 提示患者预后不佳, 可作为除血百草枯浓度以外判断患者病情严重程度及转归的预测指标, 为临床上早期评估病情、判断预后提供参考。

参考文献:

- [1] Sun Tres Z E. Role of antioxidants in paraquat toxicity [J]. Toxicol, 2002, 180: 65-77.
- [2] Bianchi M, Fantuzzi G, Bertini R, *et al.* The penemototoxicant paraquat induces IL-8 mRNA in human mononuclear cells and pulmonary epithelial cells [J]. Cytokine, 1993, 5 (5): 520-530.
- [3] Barrios R, Pardo A, Ramos C, *et al.* Upregulation of acidic fibroblast growth factor during development of experimental lung fibrosis [J]. Am J Physiol, 1997, 273 (21): L451-458.
- [4] Tomita M, Okuyama T, Katsuyama H, *et al.* Mouse model of paraquat-poisoned lungs and its gene expression profile [J]. Toxicology, 2007, 231 (2-3): 200-209.
- [5] 胡军利, 石汉文, 田英平, 等. 核因子 NF- κ B 及肿瘤坏死因子- α 在百草枯中毒大鼠肺组织中的表达 [J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 2011, 29 (1): 44-48.
- [6] 余海放, 聂虎. 百草枯中毒后 NF- κ B 及其下游产物变化的研究 [J]. 四川大学学报 (医学版), 2010, 41 (2): 276-279.
- [7] 李杰, 阎伟. 炎症因子与血管损伤的相关性研究进展 [J]. 实用医药杂志, 2009, 26 (11): 78-80.
- [8] 茅尧生, 吕铁, 孟东亮, 等. 血必净联合乌司他丁对重症脓毒症的疗效及作用机制的研究 [J]. 中国急救医学, 2008, 28 (12): 1077-1080.
- [9] 黄杨, 尹文, 刘健, 等. 骨髓间充质干细胞对急性百草枯中毒肺损伤的保护作用 [J]. 实用医学杂志, 2011, 27 (5): 751-754.