

噬细胞的过程中, SiO<sub>2</sub>会刺激巨噬细胞的吞噬作用<sup>[7]</sup>, 本研究也证明巨噬细胞在尘肺纤维化发生发展中具有重要作用, 且尘肺患者 BALF 中的 AM 表现为 CD14 阳性。

矽肺是由于长期吸入 SiO<sub>2</sub> 而导致的以慢性炎症和成纤维细胞聚集为特征的肺组织纤维化疾病, 动物研究认为 SiO<sub>2</sub> 吸入引起的炎症反应与支气管内皮细胞和巨噬细胞的 NLRP3 炎性小体的激活密切相关<sup>[8]</sup>。NLRP3 炎性小体作为胞内重要的模式识别受体, 当收到 SiO<sub>2</sub> 颗粒刺激的活化信号后可进一步启动分子信号通路引起炎症级联反应, 但是其在不同期别尘肺患者中的作用尚不清楚。本研究采用 RT-PCR 测定了 20 例不同期别尘肺患者 AM 中 NLRP3 炎性小体的 mRNA 表达, 由于缺乏正常对照, 我们将壹期矽肺患者作为对照, 发现贰期和叁期患者 NLRP3、IL-1 $\beta$  表达均较壹期明显增高, 表明 BALF 中 SiO<sub>2</sub> 诱导刺激巨噬细胞引起炎症反应可间接反映肺部的慢性炎症情况及纤维化过程; 但与贰期比较, 叁期患者的 NLRP3、IL-1 $\beta$  并无明显差异。由此我们推测在慢性矽肺的肺纤维化过程中, 巨噬细胞吞噬 SiO<sub>2</sub> 颗粒形成矽肺小结节后, NLRP3 炎性小体的活化呈现稳定表达, 其活化不足以刺激机体强烈的炎症反应, 而是表现为慢性稳定的炎症刺激, 但其活化程度仍可以有效刺激机体的纤维化反应。另外, ASC、Caspase-1、IL-18 在叁期较贰期矽肺患者表达呈显著性增高, 认为应该存在其他的炎症刺激通路引起。至于矽肺纤维化进程中 NLRP3 调控 AM 活化的具体分子信号通路尚需要深入研究。

#### 参考文献:

[1] Castranova V, Vallyathan V. Silicosis and coal workers' pneumoconiosis

[J]. Environmental Health Perspectives, 2002, 246 (1631): 117-119.

[2] Barojamazo A, Martínsánchez F, Gomez AI, et al. The NLRP3 inflammasome is released as a particulate danger signal that amplifies the inflammatory response [J]. Nature Immunology, 2014, 15 (8): 738-740.

[3] Lee S, Suh GY, Ryter SW, et al. Regulation and function of the nucleotide binding domain leucine-rich repeat-containing receptor, pyrin-domain-containing-3 inflammasome in lung disease [J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2016, 54 (2): 151-160.

[4] Ko JH, Yoon SO, Lee HJ, et al. Rapamycin regulates macrophage activation by inhibiting NLRP3 inflammasome-p38 MAPK-NF $\kappa$ B pathways in autophagy-and p62-dependent manners [J]. Oncotarget, 2017, 8 (25): 40817-40831.

[5] Hermansson C, Lundqvist A, Magnusson LU, et al. Macrophage CD14 expression in human carotid plaques is associated with complicated lesions, correlates with thrombosis, and is reduced by angiotensin receptor blocker treatment [J]. Int Immunopharmacol, 2014, 22 (2): 318-323.

[6] Chen S, Yuan Ju X, Yao S Q, et al. Lipopolysaccharides may aggravate apoptosis through accumulation of autophagosomes in alveolar macrophages of human silicosis [J]. Autophagy, 2015, 11 (12): 2346-2357.

[7] DeLoid G, Casella B, Pirella S, et al. Effects of engineered nanomaterial exposure on macrophage innate immune function [J]. NanoImpact, 2016 (2): 70-81.

[8] Peeters PM, Eurlings IM, Perkins TN, et al. Silica-induced NLRP3 inflammasome activation in vitro and in rat lungs [J]. Part Fibre Toxicol, 2014, 11 (1): 58.

## 急性对硫磷中毒合并毛细血管渗漏 1 例

### One case report: acute parathion poisoning combined with capillary leakage

张帅<sup>1</sup>, 管向东<sup>2</sup>, 马萌<sup>1</sup>, 王青<sup>1</sup>, 曹伟<sup>1</sup>, 张哲<sup>1</sup>, 张媛媛<sup>1</sup>

(1. 济南市章丘区人民医院急诊科, 山东 济南 250200; 2. 山东大学齐鲁医院, 山东 济南 250012)

**摘要:** 对成功救治的 1 例高毒类有机磷农药对硫磷中毒合并毛细血管渗漏、消化道出血及肺内感染的病例资料进行回顾分析, 对临床的鉴别诊断有借鉴意义。

**关键词:** 对硫磷; 中毒; 毛细血管渗漏

**中图分类号:** R595.4 **文献标识码:** B

**文章编号:** 1002-221X(2018)06-0423-02

**DOI:** 10.13631/j.cnki.zggyyx.2018.06.007

对硫磷(别名 1605)属高毒类有机磷农药, 致死剂量为 3.5~15 mg/kg。急性高毒类有机磷农药中毒(AOPP)在治疗

过程中一旦出现毛细血管渗漏, 死亡率极高, 我科于 2018 年 2 月 16 日成功救治 1 例对硫磷中毒合并毛细血管渗漏患者, 现将诊治情况报告如下。

#### 1 临床资料

患者, 男, 48 岁, 2018 年 2 月 16 日家人发现大量饮酒并自服有机磷农药对硫磷约 500 ml 后立即送至我院, 入院时意识清, 大汗淋漓, 四肢湿冷, 脉搏细弱。患者迅速出现意识不清, 呼吸断续, 末梢血氧饱和度持续下降。立即给予气管插管, 呼吸机辅助呼吸, 同时予以清水洗胃 2 次, 全胃肠洗消, 给予 30 mg 阿托品分次静脉推注达阿托品化, 应用长托宁、解磷定等药物纠正中毒症状, 同时给予大量补液纠正低血压状态, 纠正内环境紊乱。查体: BP 76/58 mm Hg, 昏迷, GCS 评分 4 分, 全身皮肤干燥, 双侧瞳孔等大等圆, 直径 2.5 mm, 对光反射差。应用 SIMV 模式, 双肺呼吸音粗, 未闻及干湿性啰音; 心率 130 次/min, 律齐, 腹软, 未及触痛, 四肢肌束无震颤。辅助检查 WBC 10.92 $\times 10^9$ /L, PLT 125 $\times 10^9$ /L,

**收稿日期:** 2018-08-25; **修回日期:** 2018-09-16

**基金项目:** 2012 年国家临床重点专科建设项目(项目编号: 2012650); 泰山学者建设工程专项经费项目(项目编号: ts20130911); 山东省重点研发计划项目(2015GSF118038, 2016GSF201041); 山东大学横向合作计划项目(11671405, 11671423, 11671511); 山东省医药卫生科技发展计划项目(2014WS0150)

**作者简介:** 张帅(1981—), 男, 主治医师, 从事急诊急救工作。

**通信作者:** 管向东, 教授, 博士生导师, 主任医师, E-mail: 15966685120@163.com。

白蛋白 37.8 g/L, 血糖 9.79 mmol/L, 血钾 2.51 mmol/L, 拟胆碱酯酶活力 623 U/L, pH 7.05, PaCO<sub>2</sub> 64 mm Hg, PaO<sub>2</sub> 161 mm Hg, 乳酸 2 mmol/L。肝、肾功能均正常。

住院后给予长托宁 2 mg, bid, 肌内注射; 碘解磷定 2 g, bid, 静脉滴注; 密切观察患者生命体征变化。给予大黄粉水自胃管注入。持续给予呼吸机辅助呼吸, SIMV 模式, 参数设置: 潮气量 560 ml, 吸氧浓度 45%, 呼吸比为 1:2, 呼吸频率 12 次/min, 呼气末正压通气(PEEP) 5 cm H<sub>2</sub>O, 根据血气情况及时调整呼吸机参数。血液灌流连续 3 d, 每次灌流 1.5~2 h, 灌流中给予大量补液及应用升压药物, 多巴胺 200 mg 以 8 ml/h 微量泵泵入, 去甲肾上腺素 16 mg 以 5 ml/h 微量泵泵入, 根据血压情况调节泵速, 血压维持 80~100/50~60 mm Hg, 灌流过程中继续给予长托宁及胆碱酯酶复能剂。第 1 天患者入量 4 750 ml (其中晶体液 3 750 ml、胶体液 1 000 ml, 包括代血浆 1 000 ml、白蛋白 20 g 静脉滴注), 出量 1 400 ml (包括尿量及胃肠减压引出胃液量), 中心静脉压(CVP) 维持 5 cm H<sub>2</sub>O。第 2 天患者 24 h 入量 7 250 ml, 出量 3 150 ml, 多巴胺 200 mg 以 15 ml/h 微量泵泵入, 去甲肾上腺素 16 mg 以 8 ml/h 微量泵泵入, 继续给予胶体液支持治疗(血浆 600 ml、白蛋白 20 g), 全身水肿明显。第 3 天患者 24 h 入量 12 000 ml, 出量 3 000 ml, 多巴胺 200 mg 以 11 ml/h 微量泵泵入, 去甲肾上腺素 16 mg 以 8 ml/h 微量泵泵入, 患者意识渐转清, 有自主呼吸, 脉搏氧饱和度约 100% (氧气浓度 40%), 全身水肿较前明显, 尤其是下垂部位, 胃管内引出咖啡样物质约 200 ml 伴大便 3 次, 呈褐色柏油样便, 考虑消化道出血。急查 Hb 107 g/L, PLT 65×10<sup>9</sup>/L, 白蛋白 23.1 g, 拟胆碱酯酶活力 1 036 U/L, 立即给予红细胞 4 U, 血浆 200 ml, 白蛋白 20 g 静脉滴注。同时加大质子泵抑制剂应用, 泮托拉唑 80 mg 以 4 ml/h 微量泵泵入, 加用奥曲肽 0.6 mg 以 4 ml/h 微量泵泵入, 密切监测胃内容物情况及生命体征改变。患者第 5 日时全身水肿仍明显, 停用升压药物后血压维持 100/60 mm Hg, 尿量较前增多, 自主呼吸弱, 仍应用呼吸机辅助呼吸, 复查胃内容物潜血阴性, 持续给予白蛋白 20 g 输注。气道分泌物较前增多, 痰色黄黏稠, 体温偏高, 最高时达 38℃, 双肺闻及痰鸣音, 心音低钝。复查 WBC 9.59×10<sup>9</sup>/L, N 86%, PLT 38×10<sup>9</sup>/L, PCT 9.562 ng/ml, Hb 101 g/L, 白蛋白 28.8 g, 拟胆碱酯酶活力 946 U/L。遂应用利尿剂减轻水肿, 同时加用头孢哌酮舒巴坦 3.0 g, tid, 静脉滴注, 完善痰、血培养等检查; 病情渐好转, 未再出现反跳现象, 感染控制。经过 22 d 的治疗, 患者病情平稳, 痊愈出院。

## 2 讨论

毛细血管渗漏综合征(capillary leak syndrome, CLS)是由于毛细血管内皮突发性、可逆性损害, 造成患者迅速出现进行性全身水肿、体重增加、严重低蛋白血症甚至多器官功能衰竭等表现的临床综合征, 死亡率极高<sup>[1]</sup>。目前认为严重创伤、脓毒症、休克等为 CLS 致病因素, 重度 AOPP 患者除出现典型中毒表现外, 多见呼吸、神经系统迟发性损害, 但

出现 CLS 较为罕见。本例患者在饮酒的情况下同时服用高毒类有机磷农药导致急性中毒, 中毒程度深, 结合病史考虑出现了 CLS, 同时治疗过程中出现消化道出血、各脏器功能衰竭及呼吸机相关性肺炎, 经积极综合治疗, 救治成功。CLS 缺乏有效、可靠的诊断方法, 国内少见报道。目前认为输注蛋白后测定的细胞外菊粉分布容量和进行生物电阻抗分析, 观察胶体渗透浓度的改变可以对 CLS 进行诊断。但此方法操作繁琐缓慢, 对于急危重症患者无法及时作出诊断。目前临床诊断仍然依靠病史、临床表现和常规实验室检查。在全身炎症反应(SIRS)、脓毒症及外伤等致病因素下, 出现全身性水肿、血压及中心静脉压均降低、少尿、体重增加、低蛋白血症即可做出 CLS 的诊断。临床上将 CLS 分为渗漏期和恢复期。渗漏期多维持 2~3 d, 此期患者全身毛细血管通透性增高, 大量血管内液体包括蛋白进入组织间隙, 造成全身性水肿及第三间隙积液, 患者有效血容量减少、血液浓缩、组织灌注不足进而造成多脏器功能衰竭<sup>[2]</sup>。治疗上应在严密监测下进行液体复苏, 以维持机体有效灌注, 此期患者毛细血管间隙增宽, 血管内物质均能渗出, 故应以输注胶体为主。临床常用作复苏治疗的液体包括晶体液和胶体液, 胶体液包括天然胶体液和人工胶体液, 天然胶体液包括全血、红细胞悬液、白蛋白及新鲜冰冻血浆(FFP), 其中最常用的是白蛋白和 FFP。曾作为第一线扩容药广泛应用的白蛋白, 虽然能有效维持血浆渗透压, 补充血浆蛋白, 纠正低蛋白血症及减轻组织水肿及肺水肿, 但其价格昂贵, 在毛细血管通透性增加的情况下, 还会渗透至组织间隙加重组织水肿; FFP 虽可等渗地扩充血容量, 但其真正的适应证是严重消耗性凝血功能障碍, 急性出血导致的凝血因子全面缺乏。羟乙基淀粉做为淀粉羟乙基化产物, 通过羟乙基化的淀粉可有效防止血浆中淀粉酶的水解破坏, 取代基越高则半衰期越长, 但对肾功能有一定影响, 应用时应注意密切监测。本例患者治疗中根据 CVP 结果适度补充晶体, 血液净化清除患者体内过多的炎症因子, 取得了较好的疗效, 平稳度过了渗漏期。恢复期多在患者渗漏发生 3 d 后, 由于毛细血管内皮恢复, 组织间隙内水分及大分子的蛋白等回流至血管内, 患者血容量增加、CVP 增高, 此时极易出现肺水肿, 需密切记录患者出入量及心肺功能情况。

目前对于急性有机磷农药中毒造成 CLS 的机制尚不明确, 可能与 AOPP 对心肺等重要脏器功能损伤, 造成机体多脏器灌注不足, 特别是血管内皮缺血、缺氧有关。对 AOPP 的治疗, 在处理原发病基础上, 需要密切监测水肿、低蛋白血症、休克、多脏器功能不全等情况, 避免发生 CLS, 以降低临床死亡率。

## 参考文献:

- [1] 王献军, 骆继业. 急性有机磷中毒后毛细血管渗漏综合征 7 例临床分析[J]. 包头医学院学报, 2015, 31(6): 21-22.
- [2] 田卓民, 金涛, 何慧英, 等. 危重症患者毛细血管渗漏综合征[J]. 中国急救医学, 2012, 25(3): 333-334.