

百草枯中毒患者血液灌流前后白细胞介素-6 及百草枯浓度变化的研究

潘柳华, 吴晓飞, 王 冉

[摘要] 目的: 通过监测百草枯中毒患者血液灌流前后白细胞介素-6(IL-6)及百草枯的浓度变化, 探讨百草枯中毒致机体多器官功能衰竭的发病机制, 了解血液灌流清除炎症介质和百草枯的能力。方法: 应用高效液相色谱法监测 37 例百草枯中毒患者血清百草枯药物浓度, 并采用酶联免疫吸附实验测定监测该 37 例患者在灌流前后血清的 IL-6 水平。结果: 37 例患者灌流后 IL-6 水平与灌流前相比差异无统计学意义($P > 0.05$); 灌流后与灌流前血清百草枯浓度差异有统计学意义($P < 0.01$); 灌流前后 IL-6 水平与百草枯药物浓度均无明显相关性。结论: 血液灌流能有效降低百草枯药物浓度, 但能否有效清除患者血清中的 IL-6 等炎症介质尚无明确结论, 百草枯浓度与 IL-6 水平升高情况无明显相关性。

[关键词] 百草枯; 血液灌流; 炎症介质; 白细胞介素-6

[中图分类号] R 595.4

[文献标志码] A

DOI: 10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2017.02.028

百草枯又名克芜踪、对草快等, 中毒死亡率很高, 口服中毒死亡率可达 60% ~ 80%^[1]。目前在农业生产上广泛使用, 治疗没有特效解毒剂, 只能给予阻止毒物吸收、促进毒物排泄、大剂量激素应用, 除此之外, 血液灌流(hemoperfusion, HP)是较好的选择。HP 是血液或血浆通过体外循环的一个净化罐, 清除内源性或外源性毒素等使血液净化的方法, 而清除百草枯的疗效也已得到大量研究证实^[2-3], 但 HP 能否清除炎症介质尚缺乏有力证据。肿瘤坏死因子(TNF)- α 、白细胞介素(IL)-6 等炎症因子在百草枯中毒早期即可有明显升高, 其中 IL-6 是肺纤维化中主要的炎症细胞因子之一, 这些炎症介质直接或间接参与并导致了百草枯中毒患者的多脏器功能障碍综合征(MODS), 以急性肺损伤(ALI)最为严重, 并最终发生肺纤维化。本文就 HP 前后血清中 IL-6 水平及百草枯浓度的变化作一探讨, 进一步了解 HP 的毒物清除效果及对炎症介质的清除能力。现作报道。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集我科 2012 年 7 月至 2014 年 12 月所有百草枯中毒患者第一次 HP 前后 5 mL 全血, 经过浓度检测明确实际中毒患者, 剔除既往有

心、肝、肺、肾等疾病及样本保存不全、编号出错等样本。最后选取 37 例患者的血清样本, 置于 -70 °C 冰箱保存待测 IL-6。其中男 14 例, 女 23 例, 年龄 14 ~ 65 岁。所有患者自服毒至第一次 HP 的时间均为 6 ~ 8 h 以内, 灌流器为珠海健帆公司生产的 HA230 型或 HA230 + HA330 型树脂血液灌流器, 基础治疗均给予洗胃、导泻、利尿、催吐、大剂量糖皮质激素、抗氧化、维持水电解质平衡、保护重要脏器功能等对症支持治疗。入选患者年龄、性别、一般情况、治疗及实验处理均具有可比性。

1.2 实验方法 分别于血液净化前后留取患者静脉血 5 mL, 并用高速离心机 4 000 r/min 离心 5 min 后取上层血清置于 EP 管中标号, 置于 -70 °C 冰箱保存待测百草枯浓度及 IL-6 水平。用酶联免疫吸附法(ELISA)监测血清 IL-6 水平, 应用试剂盒均为美国 R&D 公司产品, 设备采用 Labsystems Fimmpipette 100 μ L 单道移液器; Thermo 50 μ L 8 道移液器; HH-4 型数显恒温水浴锅(国华电器有限公司); 华东电子 DG5033A 型酶标仪(南京华东电子集团医疗装备有限责任公司), 绘制标准曲线计算 IL-6 水平。

1.3 统计学方法 采用 Wilcoxon 秩和检验和 Spearman 相关系数分析。

2 结果

2.1 患者 HP 前后 IL-6 水平及百草枯浓度变化比较 HP 前后 IL-6 水平变化无统计学意义($P > 0.05$); HP 前后百草枯浓度有统计学意义($P < 0.01$)(见表 1)。

[收稿日期] 2015-04-21

[基金项目] 蚌埠医学院科研创新计划项目(Byyexz1319)

[作者单位] 蚌埠医学院第一附属医院 急诊内科, 安徽 蚌埠 233004

[作者简介] 潘柳华(1987-), 男, 硕士研究生(现工作于浙江省丽水市人民医院)。

[通信作者] 吴晓飞, 硕士研究生导师, 主任医师, 副教授. E-mail: wuxiaofei@medmail.com.cn

表1 37例患者灌流前后血清 IL-6 水平及百草枯浓度变化 ($n=37; M_d \pm s; \text{ng/mL}$)

观察时间	IL-6	百草枯浓度
灌流前	82.34 ± 19.02	2.07 ± 15.50
灌流后	83.11 ± 12.69	0.97 ± 7.63
<i>T</i>	254	23.5
<i>P</i>	>0.05	<0.01

2.2 患者血清 IL-6 水平与百草枯浓度的相关性
对 HP 前后百草枯药物浓度与 IL-6 水平分别作 Spearman 相关分析, HP 前后相关系数分别为: $r_s = 0.180, P > 0.05$; $r_s = 0.203, P > 0.05$ 。IL-6 水平升高情况与百草枯药物浓度均无相关关系。

3 讨论

百草枯中毒是临床上的急危重症,口服 30 ~ 40 mg/kg 即可致死,目前没有特殊解毒剂,治疗效果往往也不尽如人意,即使 HP 也只是对服毒剂量小的患者有效,对服毒剂量大的患者并不能降低死亡率。所有中毒剂量大的患者均可出现不同程度的 MODS,其中以肺、肝、肾最为常见,以 ALI 最为严重,最终形成肺纤维化,是百草枯中毒患者最常见的死亡原因。而造成这种高死亡率的原因要归根于百草枯中毒特殊的发病机制。目前氧自由基学说、线粒体损失学说、酶失衡学说最为普遍,但以氧自由基学说为最主要。其核心是:百草枯与原本细胞内的氧化还原反应相作用产生一系列其他的氧化还原反应,产生大量氧自由基、丙二醛等脂质过氧化物,同时降低超氧化物歧化酶、过氧化氢酶、还原型谷胱甘肽等还原性物质,使细胞膜脂质过氧化造成组织细胞的氧化性损害。随着研究的深入,发现百草枯所产生的氧自由基不仅造成细胞组织的氧化性损害,同时还能刺激肺巨噬细胞、肺泡 II 型细胞、中性粒细胞、上皮细胞和毛细血管内皮细胞产生细胞因子如 TNF- α 、IL-1、IL-6 等的表达。余海放等^[4]研究表明百草枯中毒后早期即有炎症反应参与了组织的损伤。这些炎症因子相互作用使炎性细胞浸润、聚集、分化和成熟,加重组织的氧化病理损害,同时还能促进炎症递质的进一步表达和释放,形成一个复杂的细胞因子网络导致全身炎症反应综合征并最终导致 MODS^[1]。彭晓东等^[5]报道,急性百草枯中毒后 MODS 患者血清中 TNF- α 、IL-s 在 24 h 内较正常水平明显升高,认为 TNF- α 、IL-s 水平可作为百草枯中毒后 MODS 患者 MODS 程度评估与预后判断的临

床指标之一。

在这些众多的炎症介质中 TNF- α 、IL-6 起到了最重要的作用^[6]。TNF- α 是早期炎症介质,由肺泡巨噬细胞分泌,刺激 IL-1、IL-6 等的释放,增强血管通透性,参与肺纤维化的形成。IL-6 水平升高稍晚,但它是全身炎症反应综合征和 MODS 过程中最主要的炎症因子之一^[7]。它主要由 T 淋巴细胞、B 淋巴细胞、单核细胞、成纤维细胞及内皮细胞等产生,其主要功能是诱导 B 细胞生长、分化并产生免疫球蛋白,形成免疫复合物,造成肺损伤。它可以调节免疫反应、急性期反应和血细胞生成,并在宿主防御机制中起关键作用。

本研究选择 IL-6 作为观察指标,所有经百草枯浓度测定明确患者 IL-6 水平在中毒后均有不同程度的升高,且远高于正常成人的体内 IL-6 水平,说明 IL-6 参与并介导了早期的急性时相的炎症反应,对 ALI 及 MODS 的发生起到一定的作用,但血清百草枯浓度与 IL-6 水平的无明确相关性,这与李闯等^[8]研究一致。基础研究^[9]表明,随百草枯中毒时间的延长,细胞因子水平也在逐渐增加,具有一定的线性趋势。而本文仅监测灌流前后的 IL-6 水平,并没有设置时间点属于本研究的不足,无法动态监测细胞因子水平,另外本研究未设置对照组亦为一大不足。虽然 HP 是百草枯中毒目前最好的治疗手段,也有文献认为 HP 不仅能有效清除百草枯,也能清除炎症介质,从而减轻炎症反应,防止 MODS 的发生、发展^[10]。但是本研究结果并未支持 HP 能有效清除炎症介质,这可能与样本量过小,收集、保存样本时误差过大导致得出的计量资料呈偏态分布有关,需要进一步扩大样本量,完善样本收集、减少保存过程的误差。

综上所述,虽然现在细胞因子网络的学说得到了一定的证实,但针对血清 TNF- α 、IL-6 等炎症介质的试验监测少见,对 HP 清除炎症介质的临床资料更是有限。而本研究也仅对百草枯中毒患者 HP 清除血清 IL-6 水平的能力和百草枯浓度与炎症介质水平的相关性作了初步探索,临床结论是否可靠仍需今后大规模的临床研究。

[参 考 文 献]

- [1] 李海军,赵兴勤,谷琳琳,等. 急性百草枯中毒的研究和治疗进展[J]. 医学综述,2012,18(2):264.
- [2] KANG MS, GIL HW, YABG JQ, *et al.* Comparison between kidney and hemoperfusion for paraquat elimination[J]. J Korean Med Sci,2009,24(Suppl):S156.
- [3] ZHANG Q, WU WZ, LU YQ, *et al.* Successful treatment of patients with paraquat intoxication: three case reports and review

of the literature [J]. Zhejiang Univ Sci B, 2012, 13(5): 413.

- [4] 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, 2010, 41(2): 276.
- [5] 彭晓东, 陈骥, 梁创. 急性百草枯中毒后 MODS 患者血清 TNF- α 、IL-10 的变化及意义[J]. 中国实用医药, 2008, 3(14): 9.
- [6] GRGORK PD, BAJEC DD, SIJACKI AD, *et al.* Relation between cytokine IL-6 levels and the occurrence of systemic complications in patients with multiple injuries and blunt abdominal trauma[J]. Srp Arh Celok Lek, 2003, 131(3/4): 118.
- [7] TRIESTER SL, KOWDLEY KV. Prognostic factors in acute

pancreatitis[J]. J Clin Gastroentml, 2002, 34(2): 167.

- [8] 李闯, 郝同琴, 刘建萍, 等. 百草枯中毒患者血清肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素-6 及百草枯浓度变化的分析[J]. 中国急救医学, 2010, 30(8): 739.
- [9] 菅向东, 隋宏, 楚中华, 等. 急性百草枯中毒血清细胞因子的动态变化[J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 2007, 25(4): 230.
- [10] 廖清高, 隋敏生, 陈纪平. 93 例百草枯中毒患者临床分析[J]. 中国全科医学, 2005, 8(12): 993.

(本文编辑 刘畅)

[文章编号] 1000-2200(2017)02-0225-02

· 临床医学 ·

80 例肝移植患者围手术期心电图变化及相关因素分析

庞利芳

[摘要] **目的:** 观察肝移植患者围手术期心电图变化及其影响因素。 **方法:** 对 80 例肝移植患者术前行心电图检查, 并从手术开始行 24 h 动态心电图监测, 分析术中、术后心电图变化特点。 **结果:** 肝移植患者术前出现心电图异常 29 例, 异常率为 36.3%, 表现为 QTc 间期延长、ST-T 改变、完全性右束支阻滞、室性期前收缩、房性期前收缩等, 部分患者同时存在多种异常心电图表现。术中出現非持续性室性心动过速(VT)30 例, 发生率 37.5%; 新发右束支阻滞 10 例(12.5%)、新发 ST 压低改变或加重 19 例(23.8%)、ST 异常抬高 3 例(3.8%)、新发 T 波改变 14 例(17.5%)、T 波高尖 23 例(28.8%)、9 例(11.3%) 患者术中出現间歇房性心律和交界性心律, 1 例(1.3%) 术中出現一过性的二度房室阻滞, 1 例(1.3%) 出現间歇一度房室阻滞, 1 例(1.3%) 术中部分时段出現 Rv1 异常增高, QRS 时限增宽。术后出現 VT 19 例, 发生率 23.8%; 新发右束支阻滞 2 例(2.5%)、新发 ST 压低改变或加重 9 例(11.3%)、ST 异常抬高 2 例(2.5%)、新发 T 波改变 11 例(13.8%)、未出現 T 波高尖表现。 **结论:** 肝移植围手术期会出现各种心律失常, 术中发生率较高, 术后有所减少, 所以术中需密切监测心电图的变化, 对各种危险的心律失常及时处理。

[关键词] 肝移植; 围手术期; 心电图

[中图分类号] R 657.3

[文献标志码] A

DOI: 10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2017.02.029

目前, 肝移植围手术期心血管系统并发症已成为常见的并发症和死亡原因之一, 围手术期血流动力学改变与心肌缺血损伤是心血管并发症出现的主要原因^[1]。肝移植患者围手术期血流动力学、内环境等改变对心脏影响的心电图表现目前研究较少, 本文通过观察分析 80 例患者肝移植围手术期心电图变化特点, 并分析其影响因素, 以期为临床提供一定的参考数据。现作报道。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2012 年 12 月至 2014 年 4 月在我院行肝移植患者 80 例, 其中肝硬化患者 33 例, 肝癌患者 41 例, 肝衰竭患者 6 例。其中 3 例合并高血压病, 2 例合并糖尿病。12 例行经典原位肝移植,

68 例行背驮式肝移植。入选病例均符合 2000 年中华医学会传染病和寄生虫病学分会、肝病学分会联合修订的病毒性肝炎诊断标准和 2011 年版原发性肝癌诊疗规范。

1.2 方法 所有患者术前 1 周内平卧静息状态下同步记录 12 导联常规心电图, 并作出分析诊断; 手术开始时进行 24 h 动态心电图记录, 分析患者术中及术后心电图变化。常规心电图描记采用光电 1550P 型 12 导联同步心电图分析仪; 24 h 动态心电图描记采用美林 12 导联全自动诊断型 Holter 分析仪, 分析采用美林 7.0 软件系统, 诊断标准参考《黄宛临床心电图学》6 版。

2 结果

80 例患者中术前心电图异常 29 例(36.3%), 其中有临床意义的心电图表现为 QTc 间期延长 5 例, ST-T 改变 6 例, 完全性右束支阻滞 4 例, 非特异性室内传导延迟 2 例, 室性期前收缩 2 例, 房性期前收缩 1 例, 窦性心动过缓 5 例, 窦性心动过速 2 例,

[收稿日期] 2015-06-16

[作者单位] 首都医科大学附属北京佑安医院 心电图室, 乙型肝炎与肝癌转化医学研究北京市重点实验室, 北京 100069

[作者简介] 庞利芳(1985-), 女, 住院医师。