

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2018.26.014
文章编号: 1005-8982 (2018) 26-0079-05

持续血液灌流对急性百草枯中毒患者血浆 炎症及氧化应激损伤指标的影响*

高珣, 李敬, 王维展, 肖青勉, 叶艳巧

(河北省衡水市哈励逊国际和平医院, 河北 衡水 053000)

摘要:目的 研究持续血液灌流(HP)对急性百草枯中毒(APP)患者血浆 Presepsin 及其他炎症因子水平、氧化应激损伤指标的影响。**方法** 选取该院收治的 APP 患者 92 例, 分成对照组和治疗组, 分别于治疗前及治疗后 3 d 检测 MDA、SOD、TNF- α 及 IL-6 水平; 治疗前及治疗后 6、12 和 24 h 检测血 Presepsin 及百草枯(PQ)浓度, 并进行分析。**结果** 两组患者治疗前 MDA、SOD、TNF- α 及 IL-6 水平比较无差异 ($P > 0.05$); 两组患者治疗后 MDA、SOD、TNF- α 及 IL-6 水平比较有差异 ($P < 0.05$)。两组患者血浆 Presepsin、PQ 水平比较有差异 ($P < 0.05$)。APP 患者治疗前血浆 Presepsin 水平与 PQ 浓度呈正相关 ($P < 0.05$)。治疗后 24 h, 血浆 Presepsin 水平与 PQ 浓度无相关性 ($P > 0.05$)。**结论** 持续 HP 可减低 APP 患者血浆 Presepsin 及其他炎症因子水平, 减轻氧化应激损伤, 改善预后。

关键词: 急性百草枯中毒; 可溶性 CD14 亚型; 炎症因子; 持续血液灌流

中图分类号: R459.7

文献标识码: A

Effect of continuous hemoperfusion on plasma levels of presepsin, inflammatory factors and oxidation indexes in patients with acute paraquat poisoning*

Xun Gao, Jing Li, Wei-zhan Wang, Qing-mian Xiao, Yan-qiao Ye

(Harrison International Peace Hospital Affiliated to Hebei Medical University, Hengshui, Hebei 053000, China)

Abstract: Objective To study the effect of continuous hemoperfusion on plasma presepsin, inflammatory factor levels and oxidative indexes in the patients with acute paraquat poisoning (APP). **Methods** Ninety-two cases of APP were randomly divided into a control group and a treatment group. Before treatment and 3 d after treatment, the levels of malondialdehyde (MDA), serum superoxide dismutase (SOD), tumor necrosis factor- α (TNF- α), and interleukin 6 (IL-6) were detected. Before treatment and 6, 12 and 24 h after treatment, presepsin and blood plasma paraquat concentration were detected. The results were compared between the two groups. **Results** There was no difference in the level of SOD, MDA, TNF- α or IL-6 between the two groups before treatment ($P > 0.05$), but there were significant differences in the levels of SOD, MDA, TNF- α and IL-6 between the two groups after treatment ($P < 0.05$). There was no difference in plasma presepsin or paraquat concentration between the two groups before treatment ($P > 0.05$). The plasma paraquat concentration decreased gradually at 12 and 24 h after treatment, and the difference between the two groups was statistically significant ($P < 0.05$). The plasma presepsin level increased at 12 and 24 h after treatment, the difference was statistically significant between the two groups ($P < 0.05$). There was

收稿日期: 2018-01-17

* 基金项目: 河北省科技计划项目 (162777109D)

[通信作者] 李敬, Email: zhiyeyishi007@sina.com

a positive correlation between plasma presepsin level and paraquat concentration in the patients with APP before treatment ($P < 0.05$). There was no correlation between plasma presepsin level and paraquat concentration 24 h after treatment ($P > 0.05$). **Conclusions** Continuous hemoperfusion therapy can decrease the levels of plasma presepsin and inflammatory factors, reduce oxidative stress injury and improve the prognosis of the patients with APP. The level of presepsin in plasma can be used to evaluate the condition of the patients and guide the clinical treatment.

Keywords: acute paraquat poisoning; sCD14-ST; inflammatory factor; continuous blood perfusion

百草枯 (Paraquat, PQ) 也叫克芜踪, 为非选择性吡啶类除莠剂, 对人类毒性极高, 中毒病死率在 45% ~ 90%, 其中口服患者病死率 >90%^[1]。PQ 中毒病情凶险, 进展迅速, 目前临床尚无特效解毒剂, 因此对 PQ 中毒的相关治疗尤为重要。近年来, 血液灌流 (Hemoperfusion, HP) 通过吸附作用清除体内的 PQ, 已在国内达成共识^[2]。多项研究显示, HP 降低急性百草枯中毒 (acute paraquat poisoning, APP) 病死率, 改善患者的预后^[3-5]。理论上, 根据血液中的毒物浓度或口服量可选择一次性使用 1 个或多个灌流器。对 PQ 中毒, 国内外目前尚无统一规范的治疗手段, 无有效客观地判定病情程度和疗效的客观指标。Presepsin 为近年新发现的机体炎症因子, 本研究通过对 APP 患者给予早期持续 HP 治疗, 同时在不同时间段检测血浆中 Presepsin 水平, 探讨该方案的临床疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2014 年 3 月 -2016 年 9 月于河北省衡水市哈励逊国际和平医院急诊重症病房收治的 APP 患者 92 例。其中, 男性 48 例, 女性 44 例; 年龄 19 ~ 47 岁, 平均 (41.38 ± 7.91) 岁。纳入标准: 首诊口服中毒患者, 中毒剂量 10 ~ 50 ml, 中毒至入院时间 <4h。排除标准: 其他途径中毒者, 既往无心、肺、肝及肾疾患等原发基础疾病。按随机数字表法分成对照组和治疗组, 每组 46 例。对照组男性 22 例, 女性 24 例; 年龄 20 ~ 47 岁, 平均 (39.62 ± 8.64) 岁; 体重 50 ~ 63 kg, 平均 (57.38 ± 5.52) kg; 口服剂量 10 ~ 48 ml, 平均 (20.12 ± 6.85) ml; 首次洗胃时间 0.5 ~ 1.8 h, 平均 (1.62 ± 0.03) h。治疗组男性 26 例, 女性 20 例; 年龄 19 ~ 45 岁, 平均 (40.97 ± 8.67) 岁; 体重 51 ~ 62 kg, 平均 (57.81 ± 5.55) kg; 口服剂量 13 ~ 50 ml, 平均 (19.12 ± 8.37) ml; 首次洗胃时间 0.6 ~ 1.7 h, 平均 (1.59 ± 0.04) h。两组患者一般临床资料比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。本研究

通过医院伦理委员会的批准, 所有治疗和检测获得患者或家属的知情同意。

1.2 方法

患者入院后给予洗胃、催吐、导泻及大剂量糖皮质激素联合环磷酰胺冲击疗法, 清除氧自由基、保护脏器、补液且支持治疗。予以股静脉留置双腔静脉导管, 用 JF-800A 型血液灌流机和 HA330- I 灌流器 (珠海健帆生物科技股份有限公司) 床旁血液灌流, 血液流速在 180 ~ 220 ml/min。对照组: 入院 2 h 内进行床旁 HP, 第 1 次血液灌流时间为入院 1.4 ~ 2 h, HP 时间持续 2 h (1 个灌流器), 8 h/次, 连续 3 d。治疗组: 入院 2 h 内开始行床旁持续 HP, HP 时间持续 4 h (2 个灌流器), 第 1 次血液灌流时间为入院 1.6 ~ 1.9 h, 之后检测血浆 PQ 浓度, 若能检测到血浆 PQ 的血药浓度, 则继续 HP 治疗, 更换血液灌流器 1 次/2 h, 连续应用 2 个灌流器后, 检测血浆 PQ 浓度, 如此连续灌流直至血浆中检测不到 PQ 成分为止。

1.3 检测指标

患者分别在治疗前、治疗后 3 d 抽取静脉血 10 ml, 3 000 r/min 离心 10 min, 并分离提取血清, 用酶联免疫分析法 (BIOBASE-EL10A 酶联免疫分析仪, 山东博科生物产业有限公司) 检测 TNF- α 、IL-6 水平; 化学比色法 (GC7890 气相色谱仪, 济南前程分析仪器有限公司) 检测 MDA、SOD 水平; 于治疗前及治疗后 6、12 和 24 h 用化学发光酶联免疫检测法 (PHX-2012 半自动化学发光免疫分析仪, 南京普朗医疗设备有限公司) 检测血浆中 Presepsin 水平, LC-MS 气相色谱法 (2695 液质联用仪, 美国 WATERS 公司) 检测血浆 PQ 浓度。

1.4 统计学方法

数据分析采用 SPSS 20.0 统计学软件, 计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 比较用 t 检验或重复测量设计的方差分析; 计数资料以构成比表示, 比较用 χ^2 检验, 相关性分析采用 Pearson 法, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后 TNF- α 、IL-6、MDA 及 SOD 比较

两组患者治疗前 TNF- α 、IL-6、MDA 及 SOD 比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 两组患者治疗后 TNF- α 、IL-6、MDA 及 SOD 比较, 差异有统计学

意义 ($P < 0.05$), 对照组均高于治疗组。见表 1。

2.2 两组患者治疗前后血浆 Presepsin 水平比较

对照组患者治疗前及治疗后 6、12 和 24 h 血浆 Presepsin 水平分别为 ($1\ 019.09 \pm 263.62$)、($3\ 143.23 \pm 276.12$)、($4\ 254.31 \pm 301.42$) 和 ($3\ 351.02 \pm$

表 1 两组患者治疗前后 TNF- α 、IL-6、MDA 及 SOD 比较 ($n = 48, \bar{x} \pm s$)

组别	TNF- α / (ng/L)		IL-6 / (ng/L)		MDA / (μ mol/L)		SOD / (u/L)	
	治疗前	治疗后 3 d	治疗前	治疗后 3 d	治疗前	治疗后 3 d	治疗前	治疗后 3 d
对照组	0.77 \pm 0.05	1.53 \pm 0.09	0.30 \pm 0.03	0.98 \pm 0.03	8.12 \pm 0.11	6.02 \pm 0.06	51.93 \pm 8.93	98.82 \pm 6.37
治疗组	0.78 \pm 0.04	1.02 \pm 0.06	0.29 \pm 0.05	0.72 \pm 0.06	8.10 \pm 0.08	3.76 \pm 0.09	53.04 \pm 7.46	80.65 \pm 7.21
<i>t</i> 值	1.215	51.290	1.683	21.935	0.374	15.913	1.150	18.606
<i>P</i> 值	0.232	0.001	0.101	0.001	0.711	0.001	0.257	0.001

319.06) pg/ml, 治疗组患者分别为 ($1\ 028.81 \pm 305.52$)、($2\ 485.37 \pm 339.63$)、($3\ 438.63 \pm 289.26$) 和 ($2\ 072.48 \pm 323.41$) pg/ml, 两组比较, 采用重复测量设计的方差分析, 结果如下: ①不同时间点的血浆 Presepsin 水平比较, 差异有统计学意义 ($F = 18.425, P = 0.000$); ②两组患者血浆 Presepsin 水平比较, 差异有统计学意义 ($F = 68.473, P = 0.000$); ③两组患者血浆 Presepsin 水平变化趋势比较, 差异有统计学意义 ($F = 12.074, P = 0.000$)。见图 1。

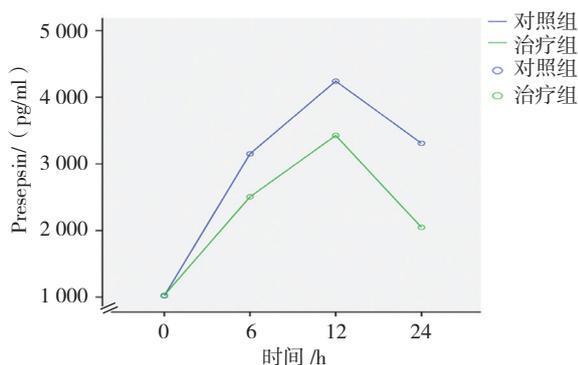


图 1 两组患者不同时间点的血浆 Presepsin 水平变化趋势

2.3 两组患者 PQ 浓度比较

对照组患者治疗前及治疗后 6、12 和 24 h PQ 浓度分别为 (2.19 ± 0.25)、(1.73 ± 0.15)、(0.94 ± 0.07) 和 (0.37 ± 0.05) μ g/ml, 治疗组患者分

别为 (2.17 ± 0.22)、(1.26 ± 0.11)、(0.53 ± 0.06) 及 (0.38 ± 0.04) μ g/ml, 两组比较, 采用重复测量设计的方差分析, 结果如下: ①不同时间点的 PQ 浓度比较, 差异有统计学意义 ($F = 30.704, P = 0.000$); ②两组患者 PQ 浓度比较, 差异有统计学意义 ($F = 57.733, P = 0.000$); ③两组患者 PQ 浓度变化趋势比较, 差异有统计学意义 ($F = 28.913, P = 0.000$)。见图 2。

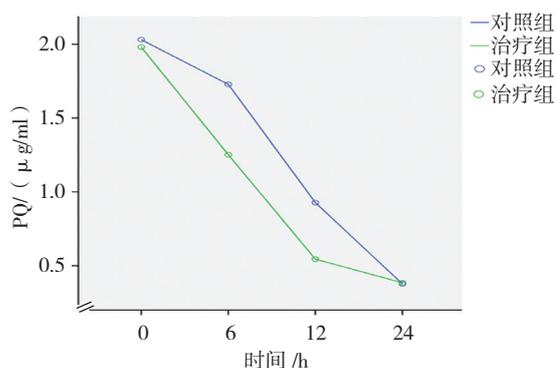


图 2 两组患者不同时间点的 PQ 浓度变化趋势

2.4 患者血浆中 Presepsin 水平与 PQ 浓度的相关性

PQ 中毒患者治疗前血浆中 Presepsin 水平与 PQ 浓度呈正相关 ($r = 0.890, P = 0.001$), 患者血浆中 PQ 浓度越高, Presepsin 水平亦越高。治疗后 24 h, 随着血浆 PQ 浓度的逐渐减少, Presepsin 水平与 PQ 浓度无相关性 ($r = 0.490, P = 0.106$)。见图 3、4。

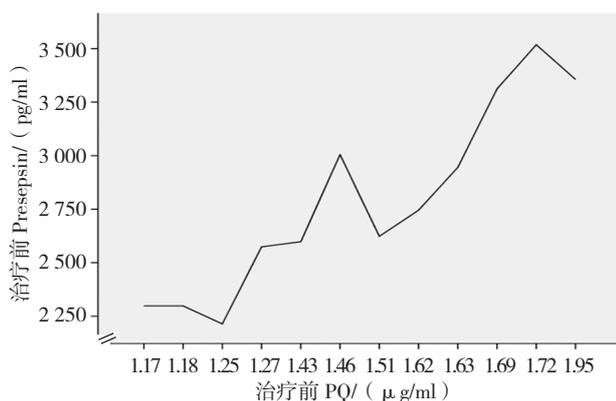


图 3 治疗前 Presepsin 水平与 PQ 浓度的相关性

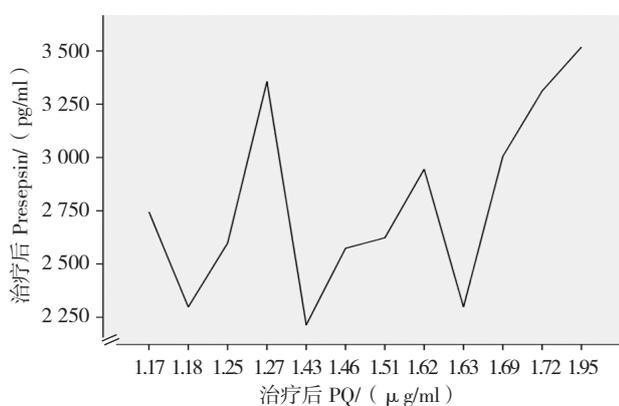


图 4 治疗后 Presepsin 水平与 PQ 浓度的相关性

3 讨论

PQ 口服致死剂量约 2 ~ 6 g, 1 ~ 4 h 达到血浆峰值, 胃肠吸收率为 5% ~ 10%。APP 病变凶险、病死率很高, PQ 中毒的预后和服毒剂量密切相关, 及时阻断 PQ 吸收, 有效降低血浆浓度, 可减少多器官功能障碍综合征发生率。血浆 PQ 浓度可作为评价 APP 预后的最佳指标^[6-7]。目前 PQ 中毒机制尚不清楚, 氧化还原系统及细胞内所产生的氧化应激反应是 PQ 中毒主要机制之一^[8]。

中毒后机体对氧化反应敏感性增高, 引起氧化应激性损伤。MDA 是脂质过氧化物反应的代谢产物, 其含量间接反映过氧化反应的程度, 也能引起细胞代谢障碍; MDA 水平越高, 氧自由基产生越多。血清 SOD 作为机体最为主要的内源性抗氧化剂, 可有效清除超氧阴离子, 减轻氧化应激及后续的急性炎症反应, 在氧化与抗氧化平衡之间起着至关重要的作用^[9]。PQ 中毒所导致的全身炎症反应是中毒所致死亡的主要原因, 其中 TNF- α 是早期的效应因子, 炎症瀑布样反应的始动因子^[10]。IL-6 作为炎症细胞分化的主要调节因子, 使炎症损伤反应进一步加强, 导致全身剧烈

的炎症反应。TNF- α 和 IL-6 水平可作为判断 APP 患者病情严重程度的敏感指标。

Presepsin 是由可溶性 CD14 在血液中经蛋白酶降解所形成的氨基酸残基组成, 是介导脂多糖发挥病理生理学效应的受体, 能激活巨噬细胞释放炎症介质, 引发炎症级联反应^[11]。目前, Presepsin 的相关机制尚不明确, 有研究认为 Presepsin 的产生不是单纯的炎症反应^[12-13]。其中毒时的机制可能是 PQ 进入机体后, 引起全身炎症反应综合征, 在机体释放内毒素时诱发产生 Presepsin, 进一步激活下游的酪氨酸蛋白激酶和丝裂原活化蛋白激酶, 引起瀑布式炎症反应, 刺激机体产生大量的 TNF- α 、IL-6 等炎症因子, 进一步引发机体的促炎信号, 致使机体触发过度炎症反应^[14-15]。血浆 Presepsin 与其他炎症检测指标相比, 敏感性更高, 检测时间更短更快。在 APP 中毒早期指导临床治疗, 起到事半功倍的作用。

APP 的治疗尚缺乏特效的解毒剂, HP 将患者血液引入树脂灌流器中, 清除外源性毒素, 然后将净化后的血液回输体内。HP 可有效清除毒物、血肌酐及有机酸等有害成分。相关研究显示, HP 对 PQ 有效清除率约 60%, 尽早的进行血液灌流治疗, 减少 PQ 浓度, 可降低 APP 病死率^[16]。PQ 中毒后血液灌流的次数对 APP 患者预后有着显著的影响。理论上根据血液中毒物的浓度大小或者口服剂量的多少决定使用单个或多个灌流器, 监测血 PQ 浓度决定是否再行 HP^[17]。通过血浆 Presepsin 水平来把握机体内发生的炎症反应、氧化应激性损伤, 及时采取相应的治疗干预措施, 延长患者的生存时间。因此, 本研究将 Presepsin 作为判断 APP 病情和分析预后的指标, 为早期临床干预治疗及病情评估提供一定的参考数据。

APP 相关治疗仍处于探索阶段, 持续血液灌流治疗 PQ 中毒, 可有效清除血浆中 PQ, 降低中毒后 Presepsin 炎症因子水平, 减轻氧化应激及后续的伤害, 改善 APP 患者预后。Presepsin 有望成为急诊危重患者进行早期诊断、病情分级和预后评估的有效生物标志物。

参 考 文 献:

- [1] GAWARAMMANA I B, BUCKLEY N A. Medical management of paraquat ingestion[J]. Br J Clin Pharmacol, 2011, 72(5): 745-757.
- [2] 胡海霞, 吴扬, 臧秀贤, 等. 不同方式血液灌流对百草枯中毒患者血中毒物清除的研究[J]. 中华急诊医学杂志, 2016, 25(4): 499-502.

- [3] 雒番阳, 刘卓, 黄杨, 等. 环磷酰胺与血液净化救治急性百草枯中毒的疗效分析 [J]. 中国急救医学, 2016, 26(7): 643-646.
- [4] 曹岩, 杨祥明, 李铁刚. 血液灌流强度对急性百草枯中毒患者预后的影响 [J]. 中华危重病急救医学, 2016, 28(10): 870-875.
- [5] 张文武. 急性百草枯中毒的国内诊治进展 [J]. 中华危重病急救医学, 2015, 27(4): 242-243.
- [6] 焦峰军, 祝文, 王涛宁, 等. 急性百草枯中毒患者预后危险因素分析 [J]. 中华危重病急救医学, 2015, 27(11): 906-910.
- [7] 王喆, 魏芳, 陈海燕, 等. 急性百草枯中毒患者的预后因素分析 [J]. 天津医科大学学报, 2014, 20(5): 392-395.
- [8] 杜斌, 陈俊良, 唐筛娣, 等. 亚甲蓝对百草枯中毒大鼠胸腺 T 淋巴细胞亚群与氧化应激的影响 [J]. 中国病理生理杂志, 2016, 32(7): 1307-1311.
- [9] 吴优, 刘虹, 丁颖威, 等. 抗氧化基因核因子 E2 相关因子 2 对百草枯中毒肺损伤小鼠的保护作用 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2016, 1(23): 36-41.
- [10] 张晓凡, 李莉, 兰超, 等. 降钙素原对急性百草枯中毒患者预后的作用 [J]. 中华急诊医学杂志, 2016, 25(8): 1044-1048.
- [11] 郑忠骏, 叶立刚, 张茂. 可溶性 CD14 亚型在脓毒症中应用的最新进展 [J]. 中华危重病急救医学, 2015, 27(6): 530-531.
- [12] SHOZUSHIMA T, TAKAHASHI G, MATSUMOTO N, et al. Usefulness of presepsin (sCD14-ST) measurements as a marker for the diagnosis and severity of sepsis that satisfied diagnostic criteria of systemic inflammatory response syndrome[J]. J Infect Chemother, 2011, 17(6): 764-769.
- [13] VENTECLEF N, HIRONITIA, TOUSAIN J J, et al. Regulation of anti-atherogenic apolipoprotein M gene expression by the orphan nuclear receptor LRH-1[J]. J Biol Chem, 2008, 283(7): 3694-3701.
- [14] ENDO S, SUZUKI Y, TAKAHASHI G, et al. Usefulness of presepsin in the diagnosis of sepsis in a multicenter prospective study[J]. J Infect Chemother, 2012, 18(6): 891-897.
- [15] LIU B, CHEN Y X, YIN Q, et al. Diagnostic value and prognostic evaluation of Presepsin for sepsis in an emergency department[J]. Crit Care, 2013, 17(5): R244.
- [16] 莫军, 陈晓兵, 许铁. 等. 强化血液灌流对急性百草枯中毒患者血清百草枯清除率和预后的影响 [J]. 中国全科医学, 2015, 3(18): 933-936.
- [17] 中国医师协会急诊医师分会. 急性百草枯中毒诊治专家共识 (2013)[J]. 中国急救医学, 2013, 33(6): 484-489.

(李科 编辑)