

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2019.24.040

乌司他丁对急性百草枯中毒的急救效果及相关指标的影响*

王 蕾¹ 邓伏雪² 张 雄¹ 陈赵乐¹ 王玉同^{1Δ}

(1 空军军医大学第一附属医院西京医院急诊科 陕西 西安 710032; 2 西安交通大学第一附属医院心血管内科 陕西 西安 710061)

摘要 目的:探讨乌司他丁对急性百草枯中毒的急救效果及血清白介素-18(IL-18)、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)、高迁移率族蛋白 B1(HMGB1)、生化指标、血气指标的影响。**方法:**选择 2016 年 1 月至 2019 年 1 月我院接诊的 80 例急性百草枯中毒患者,通过随机数表法分为观察组和对照组,每组 40 例。对照组给予常规治疗,观察组在对照组基础上联合乌司他丁治疗。比较两组血清 IL-18、MMP-9、HMGB1、生化指标、血气分析指标及 28 d 并发症及死亡率。**结果:**治疗 7 d 后,观察组血清 IL-18、MMP-9、HMGB1、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、肌酐(Cr)和肌酸激酶同工酶(CK-MB)、二氧化碳分压(PaCO₂)均明显低于对照组,血氧分压(PaO₂)明显高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);观察组 28 d 肺功能衰竭、肾功能衰竭、中毒性心肌炎、多器官功能障碍综合征(MODS)、死亡率均明显低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。**结论:**乌司他丁对急性百草枯中毒的急救效果显著,且可缓解血清 IL-18、MMP-9、HMGB1 对组织器官所造成的炎症损伤,改善生化指标及血气指标,降低器官损伤发生率及死亡率,值得应用推广。

关键词:乌司他丁;急性百草枯中毒;急救效果;白介素-18;基质金属蛋白酶-9;高迁移率族蛋白 B1

中图分类号:R595 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2019)24-4772-04

The First Aid Effect of Ulinastatin in Treatment of Acute Paraquat Poisoning and Its Influence on the Relevant Indicators*

WANG Lei¹, DENG Fu-xue², ZHANG Xiong¹, CHEN Zhao-le¹, WANG Yu-tong^{1Δ}

(1 Department of Emergency, Xijing Hospital, First Affiliated Hospital of the Air Force Medical University, Xi'an, Shaanxi, 710032, China;

2 The First Affiliated Hospital Of XI'AN JiaoTong University Department of respiration, Xi'an, Shaanxi, 710061, China)

ABSTRACT Objective: To study the first aid effect of ulinastatin in treatment of acute paraquat poisoning and its influence on the serum interleukin-18 (IL-18), matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) and high mobility group protein B1 (HMGB1) levels, biochemical index and blood gas index. **Methods:** 80 patients of chronic renal failure who received therapy from January 2016 to January 2019 in our hospital were selected, according to random number table, they were divided into the observation group and the control group, each group had 40 cases. The control group was given routine treatment, while the observation group was treated with ulinastatin on the basis of the control group. The serum levels of IL-18, MMP-9, HMGB1, biochemical indexes, blood gas analysis, 28-day complications and mortality were compared between the two groups. **Results:** After treatment 7 days, the serum IL-18, MMP-9, HMGB1, alanine aminotransferase (ALT), creatinine (Cr), creatine kinase isoenzymes (CK-MB), partial pressure of carbon dioxide (PaCO₂) in the observation group were significantly lower than those in the control group, and partial pressure of oxygen (PaO₂) in blood was significantly higher than those in the control group, the differences were statistically significant ($P<0.05$); the 28-day pulmonary failure, renal failure, toxic myocarditis, multiple organ dysfunction syndrome (MODS) and mortality rate in the observation group were significantly lower than those in the control group, the differences were statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion:** Ulinastatin has a remarkable first aid effect on acute paraquat poisoning, and can alleviate the tissues and organs inflammation damage caused by serum IL-18, MMP-9 and HMGB1, improve biochemical index and blood gas indicators, and reduce the incidence of organ injury and mortality, it's worth popularizing.

Key words: Ulinastatin; Acute paraquat poisoning; First aid effect; Interleukin-18; Matrix metalloproteinase-9; High mobility group protein B1

Chinese Library Classification(CLC): R595 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2019)24-4772-04

前言

百草枯是一种高效、非选择性、接触性的除草剂,喷洒后起效迅速,具有较好的除草效果,但对动物及人类均具有较强的

* 基金项目:陕西省自然科学基金项目(2013JM016)

作者简介:王蕾(1988-),女,硕士,主治医师,主要从事急诊科急危重症的抢救及治疗,电话:18682911006

Δ 通讯作者:王玉同(1974-),男,博士,主治医师,主要研究急危重症和脏器功能支持,E-mail:wu0286keep@sina.com

(收稿日期:2019-06-02 接受日期:2019-06-28)

毒性,近年来,由于自服、误服百草枯所致的急性中毒事件屡有发生,且有逐年增长趋势^[1,2]。百草枯的毒性可对全身多个脏器造成累及,严重可出现多器官功能障碍综合征(MODS),预后较差,病死率可达 50%~70%^[3]。目前对于急性百草枯中毒尚无有效的解毒方案,临床上多采取洗胃、阻断毒物吸收、促进毒物排出、血液净化、支持对症治疗等为主,但疗效仍未达到满意水平^[4]。近年来有较多报道发现,在百草枯中毒后,除开其自身的毒性作用外,大量炎症细胞因子的释放在组织器官损伤中也发挥着重要作用,积极采取有效的抗炎措施极为关键^[5,6]。乌司他丁作为蛋白酶抑制剂,具有较好的抗炎、抗氧化应激等作用,且对组织微循环、内皮细胞等均具有保护效应,生物学功能广泛^[7]。而本研究则旨在探讨乌司他丁对急性百草枯中毒的急救效果,并分析其对血清白介素-18(IL-18)、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)、高迁移率族蛋白 B1(HMGB1)、生化指标、血气指标

的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择我院 2016 年 1 月至 2019 年 1 月接诊的 80 例急性百草枯中毒患者纳入研究,纳入标准:① 诊断标准参照《急性百草枯中毒诊治专家共识(2013)》^[8],有百草枯口服史,摄入量>20 mL,入院时出现口腔黏膜烧伤呕吐、心悸、上腹痛等症状;② 中毒至入院时间<48 h;③ 年龄≥18 岁;④ 患者家属签署本研究知情同意书。排除标准:① 既往合并严重肝肾、心肺损伤、脓毒症、脑血管疾病等;② 中毒前合并其余严重系统性疾病;③ 拒绝接受治疗者。通过随机数表法分为观察组和对照组,每组 40 例,两组一般资料见表 1,差异无统计学意义($P>0.05$)。

表 1 两组一般资料比较($\bar{x}\pm s, n(\%)$)

Table 1 Comparison of the general information between two groups($\bar{x}\pm s, n(\%)$)

Groups	Sex (M/F)	Age (years)	BMI (kg/m ²)	Dose of poison (mL)	Time from poison to admission (h)
Observation group (n=40)	24/16	40.56±9.41	22.71±1.86	48.52±8.50	6.58±1.70
Control group (n=40)	21/19	39.93±9.79	22.60±2.02	47.81±8.94	6.67±1.34

1.2 仪器与试剂

乌司他丁,规格 10 IU,厂家:广东天普生化医药股份有限公司,国药准字 H19990134;酶联免疫吸附法试剂盒,武汉中美科技有限公司提供;全自动生化分析仪 7600 型,日立公司;血气生化分析仪 i-STAT System 型,美国雅培公司。

1.3 方法

对照组接受常规治疗,主要包括如下,① 阻断药物吸收:入院后均立即洗胃,并使用 20%甘露醇 250 mL、硫酸镁 60 g 导泻,加速毒物排出;② 血液灌流:使用珠海健帆生物技术有限公司生产的 JF-800A 型血液灌流器进行血液灌流,每次时间保持 2 h,间隔 8 h 灌流 1 次,连续使用 3 次,并积极进行适当补液、利尿等措施,维持尿量在 1~2 mL/(kg·h);③ 抗氧化治疗:积极使用还原型谷胱甘肽、维生素 C、维生素 E 等;④ 对症治疗:对于疼痛明显者给予镇痛药物,对于消化道严重烧伤者则禁止进食并给予相应的肠外营养支持,对于呕吐频繁的患者可给予 5-羟色胺受体拮抗剂等止吐,对于器官损伤的患者则给予相应的保护剂,并积极预防感染。

观察组在上述基础上,联合乌司他丁治疗,250 kU/次,2 次/d,连续用药 5 d。两组在治疗期间均密切监测血尿常规、肝肾功能、动脉血气等情况,直至病情好转。

1.4 观察指标

采集治疗前、治疗后 7 d 静脉血 10 mL,3500 r/min 的速度离心 10 min 后,提取上层血清液置于 -80℃ 的冷冻箱中待检,使用酶联免疫吸附法试剂盒检测血清 IL-18、MMP-9、HMGB1 的表达,使用全自动生化分析仪检测丙氨酸氨基转移酶(ALT)、肌酐(Cr)和肌酸激酶同工酶(CK-MB);使用血气生化分析仪检测动脉血氧分压(PaO₂)、二氧化碳分压(PaCO₂);并记录两组治疗后 28 d 内并发症及死亡率,主要观察并发症包括肺功能衰竭、肾功能衰竭、中毒性心肌炎及 MODS。

1.5 统计学分析

以 spss18.0 软件包处理实验数据,计量资料用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用 t 检验,计数资料组间比较采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 血清 IL-18、MMP-9 和 HMGB1 的比较

两组治疗前血清 IL-18、MMP-9、HMGB1 比较差异无统计学意义($P>0.05$),治疗后,两组血清 IL-18、MMP-9、HMGB1 均高于治疗前($P<0.05$),观察组血清 IL-18、MMP-9、HMGB1 均明显低于对照组($P<0.05$),见表 2。

表 2 两组血清 IL-18、MMP-9 和 HMGB1 的比较($\bar{x}\pm s$)

Table 2 Comparison of the serum IL-18, MMP-9 and HMGB1 between two groups ($\bar{x}\pm s$)

Groups		IL-18 (ng/L)	MMP-9 (ng/L)	HMGB1 (μg/L)
Observation group (n=40)	Before treatment	98.85±12.60	141.83±20.74	4.59±0.75
	After treatment	141.31±17.38**	258.90±30.40**	7.02±1.48**
Control group (n=40)	Before treatment	96.49±14.72	140.04±22.58	4.50±0.89
	After treatment	194.58±20.01*	324.17±48.40*	11.67±2.21*

Note: * $P<0.05$, vs the before treatment; ** $P<0.05$, vs the control group.

2.2 生化指标比较

($P>0.05$), 治疗后, 两组 ALT、Cr、CK-MB 均高于治疗前($P<0.05$), 两组治疗前 ALT、Cr、CK-MB 比较差异无统计学意义 观察组 ALT、Cr、CK-MB 明显低于对照组($P<0.05$), 见表 3。

表 3 两组生化指标比较($\bar{x} \pm s$)
Table 3 Comparison of the biochemical indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$)

Groups		ALT(U/L)	Cr(μ mol/L)	CK-MB(U/L)
Observation group(n=40)	Before treatment	28.34 $\pm$ 4.06	88.45 $\pm$ 14.60	18.56 $\pm$ 2.46
	After treatment	121.74 $\pm$ 25.69* [#]	140.21 $\pm$ 22.12* [#]	31.41 $\pm$ 4.93* [#]
Control group(n=40)	Before treatment	28.10 $\pm$ 4.59	86.91 $\pm$ 15.81	18.30 $\pm$ 2.71
	After treatment	178.31 $\pm$ 41.06*	189.32 $\pm$ 28.08*	40.06 $\pm$ 6.23*

Note: * $P<0.05$, vs the before treatment; [#] $P<0.05$, vs the control group.

2.3 血气指标比较

($P<0.05$), 观察组 PaO₂ 高于对照组, PaCO₂ 比对照组低($P<0.05$), 治疗后, 两组 PaO₂ 均低于治疗前, PaCO₂ 高于治疗前 见表 4。

表 4 两组血气指标比较($\bar{x} \pm s$, mmHg)
Table 4 Comparison of the serum blood gas index between two groups ($\bar{x} \pm s$, mmHg)

Groups		PaO ₂	PaCO ₂
Observation group(n=40)	Before treatment	92.83 $\pm$ 7.32	45.86 $\pm$ 5.70
	After treatment	80.54 $\pm$ 9.11* [#]	58.22 $\pm$ 7.31* [#]
Control group(n=40)	Before treatment	93.05 $\pm$ 7.10	46.03 $\pm$ 5.51
	After treatment	72.17 $\pm$ 8.64*	69.21 $\pm$ 7.04*

Note: * $P<0.05$, vs the before treatment; [#] $P<0.05$, vs the control group.

2.4 两组 28 d 并发症、死亡率比较

MODS、死亡率均明显低于对照组($P<0.05$), 见表 5。
观察组 28 d 肺功能衰竭、肾功能衰竭、中毒性心肌炎、

表 5 两组 28 d 并发症死亡率比较[n(%)]
Table 5 Comparison of the complication and mortality in the 28 d between two groups[n(%)]

Groups	Pulmonary failure	Renal failure	Toxic myocarditis	MODS	Mortality
Observation group(n=40)	10(25.00)*	11(27.50)*	9(22.50)*	7(17.50)*	13(32.50)*
Control group(n=40)	19(47.50)	21(52.50)	18(45.00)	16(40.00)	22(55.00)

Note: * $P<0.05$, vs the control group.

3 讨论

百草枯是目前应用较为广泛的一种除草剂, 虽然该药属于中等毒类, 但对人体具有十分强的毒性作用, 其可经皮肤、呼吸道、消化道进入体内, 而大量的百草枯摄入会对消化道造成腐蚀, 经肠道吸收可迅速对肺、肾、心肌等多器官造成损伤, 死亡率较高^[9,10]。近年来已有较多学者开始关注炎症反应在百草枯中毒所致的器官功能衰竭中的作用, 并证实大量炎症因子的释放在疾病进展过程中作用关键^[11,12]。IL-18 是一种多效能的促炎因子, 是至今发现的作用效果最强的中性粒趋化因子, 其对单核巨噬细胞分泌基质金属蛋白酶途径具有激活作用, 且可诱导 IL-6、IL-1 β 、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、单核趋化因子的生成, 是致使机体损伤的重要炎症介质^[13,14]。MMP-9 在机体较多生理病理过程中均有参与, 主要作用是促进细胞外基质降解, 且可促进机体分泌炎症介质^[15,16]。有研究发现, 在急性百草枯中毒早期, MMP-9 便开始释放, 参与患者早期肺损伤, 且随着时间的

延长 MMP-9 分泌会逐渐增加, 是导致急性百草枯患者发生器官功能损伤的重要介质^[17,18]。HMGB1 是一种在真核细胞核中广泛分布的非组蛋白, 可通过刺激单核细胞并增加其粘附能力, 促进炎症细胞活化并刺激促炎因子的生成, 且可分泌到胞质、胞外, 诱导细胞分化, 发挥趋化效果, 加重机体炎症反应, 并进一步损伤组织器官功能^[19,20]。因此, 早期抑制上述炎症因子的生成在减少急性百草枯中毒患者组织器官衰竭中极为重要。

目前仍无针对急性百草枯的特效解毒方案, 也无统一的诊疗方案, 常规的治疗方案中, 主要以早期、积极的采取措施对体内的毒物进行清除, 但所获得的疗效仍欠佳^[21,22]。乌司他丁作为一种广谱蛋白水解酶抑制剂, 具有稳定溶酶体膜的作用, 且可有效的发挥抗炎、减少组织细胞损伤、调节组织灌注及微循环等作用, 已广泛应用于临床较多疾病的治疗^[23,24]。但针对其用于急性百草枯中毒的疗效仍处于探索阶段。Sun ML 等^[25]动物实验发现, 乌司他丁可通过阻断炎症因子和氧自由基之间的恶性循环、缓解内皮细胞损伤、减少炎症因子的聚集及粘附、抑制多

类蛋白酶活性等途径,缓解百草枯中毒大鼠肺纤维化程度。Tai PC^[26]的研究也显示,乌司他丁对急性百草枯中毒患者的肝肾脏等重要脏器均具有保护作用,可调节机体内环境紊乱状态,避免病情进一步恶化。

本研究结果显示,两组患者在治疗 7 d 后血清 IL-18、MMP-9、HMGB1 均有上升趋势,但联合乌司他丁治疗的患者血清 IL-18、MMP-9、HMGB1 的升高程度较低,通过分析,乌司他丁对单核/巨噬细胞、中性粒细胞等过度释放等炎症介质均具有抑制作用^[27,28],因此可降低血清 IL-18、MMP-9、HMGB1 的升高幅度。而在对生化指标 ALT、Cr、CK-MB 及血气指标结果的观察中也显示,联合乌司他丁的患者变化幅度较小,且 28d 肺功能衰竭、肾功能衰竭、中毒性心肌炎、MODS 发生率及死亡率也更低,原因是乌司他丁在有效缓解炎症因子大量分泌的基础上,可降低过度炎症反应对肺、肝、肾、心肌等器官功能的损伤,延缓疾病进展,且乌司他丁还具有稳定蛋白及细胞膜等作用,可保护脏器功能^[29,30],进一步减少 MODS 发生率及死亡率。

综上所述,乌司他丁对急性百草枯中毒的急救效果显著,且可缓解血清 IL-18、MMP-9 和 HMGB1 对组织器官所造成的炎症损伤,改善生化指标及血气指标,降低器官损伤发生率及死亡率,值得应用推广。

参考文献(References)

- [1] Wan X, Li X, Wang Q, et al. Metabolic profiling of amino acids in paraquat-induced acute kidney injury [J]. Clin Exp Nephrol, 2019, 23 (4): 474-480
- [2] Gawarammana I, Buckley NA, Mohamed F, et al. High-dose immunosuppression to prevent death after paraquat self-poisoning - a randomised controlled trial [J]. Clin Toxicol (Phila), 2018, 56 (7): 633-639
- [3] Zyoud SH. Investigating global trends in paraquat intoxication research from 1962 to 2015 using bibliometric analysis [J]. Am J Ind Med, 2018, 61(6): 462-470
- [4] Li C, Hu D, Xue W, et al. Treatment Outcome of Combined Continuous Venovenous Hemofiltration and Hemoperfusion in Acute Paraquat Poisoning: A Prospective Controlled Trial [J]. Crit Care Med, 2018, 46(1): 100-107
- [5] Dorooshi G, Zolfaghari S, Eizadi-Mood N, et al. A New Treatment Approach for Acute Paraquat Poisoning [J]. J Res Pharm Pract, 2018, 7(2): 115-116
- [6] Cheng ZJ, Chang YF. Progress in Mechanism and Diagnosis and Treatment of Paraquat Poisoning[J]. Med Recapitulate, 2018, 24(20): 4033-4038
- [7] 卢欣颖, 李超乾. 乌司他丁对百草枯中毒治疗效果的 Meta 分析[J]. 河北医科大学学报, 2018, 39(02): 179-184+188
- [8] Chinese Medical Association Emergency Physicians Branch. Expert consensus on diagnosis and treatment of acute paraquat poisoning (2013)[J]. Chin J Crit Care Med, 2013, 33(06): 484-489
- [9] Wen C, Lin F, Huang B, et al. Metabolomics Analysis in Acute Paraquat Poisoning Patients Based on UPLC-Q-TOF-MS and Machine Learning Approach [J]. Chem Res Toxicol, 2019, 32 (4): 629-637
- [10] 王鸾, 赵敏. 急性百草枯中毒机制及治疗进展 [J]. 医学综述, 2017, 23(14): 2790-2793+2799
- [11] Chen H, Fu X. Dynamics study on the role of curcumin on TGF- β 1 expression and pathological changes in acute paraquat poisoned rats [J]. Exp Ther Med, 2018, 16(5): 3841-3846
- [12] 邓佩, 邱泽武, 彭晓波, 等. 急性百草枯中毒患者预后相关因素分析[J]. 临床急诊杂志, 2018, 19(05): 309-312
- [13] Wu Q, Xu Q, Jian X, et al. A new sight for paraquat poisoning from immunology [J]. Immunopharmacol Immunotoxicol, 2018, 40 (4): 269-272
- [14] 朱保月, 苏晓阳, 王岩, 等. 连续血液灌流对急性百草枯中毒患者血清白介素-18 水平及预后的影响 [J]. 实用医学杂志, 2018, 34 (02): 231-234+238
- [15] Cartagena S, Díaz I, Gutiérrez C, et al. Acute pulmonary fibrosis associated with Paraquat poisoning. Report of one case [J]. Rev Med Chil, 2018, 146(7): 938-941
- [16] Shi WL. Influence Study of High dose HAMB on MMP-9, TNF- α , IL-6 Level in Patient with PQ Poisoning and Lung Injury [J]. Harbin Medical Journal, 2018, 38(04): 304-306
- [17] 高娟, 韩茹, 任丽萍. 阿托伐他汀钙对百草枯致肺纤维化大鼠 MMP-9 及 TIMP-1 表达的影响 [J]. 中国辐射卫生, 2016, 25(06): 742-745
- [18] Ntshalintshali SD, Manzini TC. Paraquat poisoning: Acute lung injury - a missed diagnosis[J]. S Afr Med J, 2017, 107(5): 399-401
- [19] Liu Z, Zhao H, Liu W, et al. NLRP3 inflammasome activation is essential for paraquat-induced acute lung injury[J]. Inflammation, 2015, 38(1): 433-444
- [20] Weng CH, Chen HH, Hu CC, et al. Predictors of acute kidney injury after paraquat intoxication[J]. Oncotarget, 2017, 8(31): 51345-51354
- [21] Sun L, Yan PB, Zhang Y, et al. Effect of activated charcoal hemoperfusion on renal function in patients with paraquat poisoning [J]. Exp Ther Med, 2018, 15(3): 2688-2692
- [22] Huang DP, Li Q. Research progress and clinical treatment of acute paraquat poisoning[J]. Anhui Med, 2018, 22(01): 29-32
- [23] 陶广华, 张随随, 朱玲钰, 等. 乌司他丁的药理作用机制及临床应用进展[J]. 中国药房, 2017, 28(35): 5020-5023
- [24] Guo H, Jiang C, Sun X. Therapeutic effects and mechanism of salubral combined with ulinastatin on treating paraquat poisoning [J]. Cell Biochem Biophys, 2014, 70(3): 1559-1563
- [25] Sun ML, Li HF, Yuan Y, et al. Effect of ulinastatin on pulmonary fibrosis in rats with paraquat poisoning and its mechanism [J]. Chin Critical Care Med, 2011, 23(3): 187-189
- [26] Tai PC. Influence of Ulinastatin combined hemoperfusion on serologic indexes of Paraquat poisoning patients [J]. Chin J of Modern Med, 2017, 27(02): 56-60
- [27] Li HF, Zhao SX, Xing BP, et al. Ulinastatin suppresses endoplasmic reticulum stress and apoptosis in the hippocampus of rats with acute paraquat poisoning[J]. Neural Regen Res, 2015, 10(3): 467-472
- [28] Song B. Advances in Pharmacological Action and Clinical New Application of Ulinastatin[J]. Ingnan J of Emergency Med, 2016, 21(03): 314-315
- [29] 冯筑生, 范颖楠, 尹文. 乌司他丁治疗急性百草枯中毒的系统评价与 meta 分析[J]. 临床误诊误治, 2016, 29(06): 68-72
- [30] Shi X, Zhang Y, Wang Y. Impact of Xuebijing and ulinastatin as assistance for hemoperfusion in treating acute paraquat poisoning[J]. Int J Clin Exp Med, 2015, 8(8): 14018-14023