

环孢素联合甲泼尼龙琥珀酸钠冲击治疗对急性百草枯中毒患者肺纤维化的影响

付显芬^{1*}, 罗真春^{2#}(1. 重庆市长寿区人民医院, 重庆 401220; 2. 重庆医科大学附属第二医院重症医学科, 重庆 400010)

中图分类号 R595.4 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)23-3261-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.23.32

摘要 目的:探讨环孢素联合甲泼尼龙琥珀酸钠冲击治疗对急性百草枯中毒患者肺纤维化的影响。方法:采用回顾性研究法,选取39例急性百草枯中毒患者,按照治疗方案分为对照组(18例)和观察组(21例)。对照组患者给予阻断毒物吸收、促进毒物排出以及对症支持处理,观察组患者在此基础上给予注射用甲泼尼龙琥珀酸钠1 000 mg, ivgtt, qd+环孢素注射液5 mg/kg, ivgtt, qd冲击治疗,甲泼尼龙琥珀酸钠于第4天逐渐减量,均在7 d后停用。观察两组患者血清中透明质酸(HA)、层粘连蛋白(LN)、Ⅳ型胶原蛋白(CⅣ)、Ⅲ型前胶原(PCⅢ)、基质金属蛋白酶(MMP)9及血清基质金属蛋白酶抑制物(TIM P)1等指标,行肺部高分辨率CT(HRCT)评分,并记录不良反应发生情况。结果:观察组患者治疗后第3、5天的HA和PCⅢ明显低于对照组,治疗后第7、14天的HA、CⅣ和PCⅢ明显低于对照组,治疗后第3、5、7天的MMP-9水平明显低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。两组患者治疗后2周血清TIM P-1水平和HRCT评分逐步升高,但观察组患者明显低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。两组患者治疗期间均未见明显不良反应发生。结论:环孢素联合甲泼尼龙琥珀酸钠冲击治疗对急性百草枯中毒患者肺纤维化进程有明显缓解作用,且安全性较好。

关键词 甲泼尼龙琥珀酸钠;环孢素;百草枯;肺纤维化

Effects of Cyclosporin Combined with Methylprednisolone Sodium Succinate Pulse Therapy on Pulmonary Fibrosis in Patients with Acute Paraquat Poisoning

FU Xianfen¹, LUO Zhenchun²(1. Chongqing Changshou District People's Hospital, Chongqing 401220, China; 2. ICU, the Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To discuss the effects of cyclosporine combined with methylprednisolone sodium succinate pulse therapy on pulmonary fibrosis in patients with acute paraquat poisoning. **METHODS:** By retrospective study method, 39 cases of acute paraquat poisoning were divided into observation group (21 cases) and control group (18 cases) according to therapy plan. Control group received blocking the absorption of poison, promoting the discharge of poison, supportive and symptomatic treatment; observation group was additionally given Methylprednisolone sodium succinate for injection 1 000 mg, ivgtt, qd+Cyclosporin injection 5 mg/kg, ivgtt, qd, pulse therapy; the dose of methylprednisolone sodium succinate decreased gradually since forth day and it had been stopped after 7 days. The serum levels of hyaluronic acid (HA), laminin (LN), Ⅳ collagen (CⅣ), Ⅲ procollagen (PCⅢ), matrix metalloproteinase (MMP)9 and serum matrix metalloproteinase inhibitors (TIM P)1, lung HRCT score were observed in 2 groups, and the occurrence of ADR was recorded. **RESULTS:** HA and PCⅢ of observation group on 3rd and 5th day of treatment were significantly lower than those of control group, and HA, CⅣ and PCⅢ on 7th and 14th day of treatment were significantly lower than those of control group, levels of MMP-9 in observation group on 3rd, 5th, 7th day of treatment were significantly lower than those of control group, with statistical significance ($P<0.05$). Levels of TIM P-1 and HRCT score in 2 groups increased gradually 2 weeks after treatment, and that of observation group was significantly lower than that of control group, with statistical significance ($P<0.05$). No obvious ADR was found in 2 groups during treatment. **CONCLUSIONS:** Cyclosporin combined with methylprednisolone sodium succinate pulse therapy can significantly relieve pulmonary fibrosis in patients with acute paraquat poisoning with good safety.

KEYWORDS Methylprednisolone sodium succinate; Cyclosporin; Paraquat; Pulmonary fibrosis

百草枯为一种高效能的非选择性接触型吡啶类除草剂,喷洒后起效迅速,进入土壤后迅速失活,无残留,被广泛应用于农业生产^[1]。因其对人畜具有较强的毒性,我国已禁止其生产和使用,但仍有来自农村地区的百草枯中毒患者就诊,为最

常见的农药中毒类型。小剂量的百草枯中毒即会引起极高的死亡率,药物进入体内后迅速分布于各脏器并致其功能衰竭,肺泡上皮细胞主动摄取较早,损伤尤为突出^[2]。轻微的肺损伤仍可引起中毒患者在较长时间内的限制性肺功能损伤,最终导致不可逆的肺纤维化^[3]。本研究观察了环孢素联合甲泼尼龙琥珀酸钠冲击治疗对急性百草枯中毒患者肺纤维化的影响,以期为临床治疗提供参考。

1 资料与方法

* 副主任护师。研究方向:临床护理。电话:023-40403679。E-mail:1907285694@qq.com

通信作者:副主任医师,博士。研究方向:血液动力学。电话:023-63693452。E-mail:1219600320@qq.com

1.1 纳入与排除标准

纳入标准:(1)符合《急性百草枯中毒诊治专家共识(2013)》诊断标准^[4]者;(2)口服20%百草枯溶液10~20 ml;(3)年龄14~60岁;(4)患者或家属对本研究知情同意并签署知情同意书。

排除标准:(1)皮肤接触或误摄入百草枯喷洒蔬菜所致百草枯中毒者;(2)有肺、肾等既往基础疾病史者;(3)百草枯中毒>2周者。

1.2 研究对象

本研究方案经医院医学伦理委员会审核批准后,选取重庆市长寿区人民医院2013年9月—2015年4月收治的急性百草枯中毒患者39例进行回顾性分析。根据药物治疗方案将患者分为对照组(18例)和观察组(21例),其中对照组患者男性10例,女性8例,年龄(31.6±4.1)岁,口服20%百草枯溶液(14.5±3.1)ml;观察组患者男性9例,女性12例,年龄(30.8±6.2)岁,口服20%百草枯溶液(15.2±2.6)ml。两组患者以上资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.3 治疗方法

对照组患者给予阻断毒物吸收(洗胃、灌胃和导泻)、促进毒物排出(血液净化和补液利尿)以及对症支持处理(镇痛、控制性氧疗、营养支持和防治感染)的常规治疗方案。观察组患者在此基础上给予注射用甲泼尼龙琥珀酸钠(比利时Pfizer SA,注册证号:H20130301,规格:40 mg)1 000 mg,ivgtt,qd+环孢素注射液(瑞士Novartis Pharma Schweiz AG,注册证号:H20150095,5 ml:250 mg)5 mg/kg,ivgtt,qd冲击治疗,甲泼尼龙琥珀酸钠于第4天逐渐减量,均在7 d后停用。

1.4 观察指标

(1)于治疗后第1、3、5、7、14天清晨采集患者静脉血5 ml,4℃混匀,以离心半径10 cm、转速3 000 r/min离心10 min,采用MAGLUMA 1000化学发光分析仪检测血清中透明质酸(HA)、层粘连蛋白(LN)、Ⅳ型胶原蛋白(CⅣ)及Ⅲ型前胶原(PCⅢ)等指标。(2)采用酶联免疫吸附测定法检测血清基质金属蛋白酶(MMP)9及血清基质金属蛋白酶抑制物(TIMP)1,试剂盒均购自Amersham Pharmacia Biotech公司。(3)行肺部高分辨率CT(HRCT)检查,根据Goddard评分标准^[5]对患者左右上肺野、中肺野、下肺野的血管破裂区和低吸收区进行HRCT评分,评分标准为:异常比例>75%,4分;50%<异常比例≤75%,3分;25%<异常比例≤50%,2分;异常比例≤25%,1分;无异常,0分。(4)记录不良发应发生情况。

1.5 统计学方法

采用SPSS 13.0统计软件对数据进行统计分析。计量资料以 $\bar{x}±s$ 表示,采用方差齐性检验,方差不齐时采用秩和检验;均数两两比较采用SNK检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗后2周血清指标比较

观察组患者治疗后第3、5天的HA和PCⅢ明显低于对照组,治疗后第7、14天的HA、CⅣ和PCⅢ明显低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表1。

2.2 两组患者治疗后2周MMP-9和TIMP-1水平比较

两组患者治疗后2周的MMP-9水平均呈现先升高后降低

表1 两组患者治疗后2周血清指标比较($\bar{x}±s, \mu\text{g/L}$)

Tab 1 Comparison of serum indexes between 2 groups 2 weeks after treatment($\bar{x}±s, \mu\text{g/L}$)

组别	n	时间	HA	LN	CⅣ	PCⅢ
对照组	18	第1天	81.62±6.94	131.17±16.52	68.29±7.64	102.26±11.34
		第3天	90.17±5.81	136.28±16.13	70.17±6.18	115.91±9.17
		第5天	92.84±9.05	140.73±20.15	72.39±7.06	126.48±1.69
		第7天	95.48±6.49	146.92±16.01	79.11±7.35	134.95±15.28
		第14天	134.05±11.26	161.06±21.43	106.52±11.34	172.26±11.59
观察组	21	第1天	80.92±6.31	130.92±15.83	67.62±8.16	102.96±10.34
		第3天	81.06±5.37*	135.91±14.27	68.91±8.24	106.31±9.61*
		第5天	85.48±6.26*	139.64±15.89	70.15±6.21	115.71±8.59*
		第7天	91.06±5.92*	144.92±18.47	72.59±5.91*	121.06±9.05*
		第14天	109.61±8.07*	159.17±14.29	92.47±6.38*	138.72±12.06*

注:与对照组比较,* $P<0.05$

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

趋势,观察组患者治疗后第3、5、7天的MMP-9水平明显低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);两组患者治疗后2周的TIMP-1水平均逐步升高,观察组患者明显低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表2。

表2 两组患者治疗后2周MMP-9和TIMP-1水平比较($\bar{x}±s, \text{ng/ml}$)

Tab 2 Comparison of levels of MMP-9 and TIMP-1 between 2 groups 2 weeks after treatment($\bar{x}±s, \text{ng/ml}$)

组别	n	时间	MMP-9	TIMP-1
对照组	18	第1天	268.54±18.17	311.26±20.17
		第3天	391.18±15.92	395.61±13.92
		第5天	359.76±18.34	546.69±25.37
		第7天	256.17±9.05	684.51±30.26
		第14天	109.85±6.48	983.02±59.37
观察组	21	第1天	276.61±17.28	153.64±20.59*
		第3天	305.26±15.83*	246.61±19.58*
		第5天	301.24±11.36*	359.92±35.17*
		第7天	128.62±6.29*	459.06±40.95*
		第14天	112.09±8.37	765.28±49.62*

注:与对照组比较,* $P<0.05$

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

2.3 两组患者治疗后2周肺HRCT评分比较

治疗后2周,两组患者肺HRCT显示肺部均呈磨玻璃影、蜂窝影或网格影等样,HRCT评分逐步升高,观察组患者HRCT评分明显低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表3。

表3 两组患者治疗后2周肺HRCT评分比较($\bar{x}±s, \text{分}$)

Tab 3 Comparison of pulmonary HRCT score between 2 groups($\bar{x}±s, \text{score}$)

组别	n	时间	HRCT评分
对照组	18	第1天	2.11±1.04
		第3天	5.92±3.11
		第5天	9.06±2.86
		第7天	12.24±5.07
		第14天	17.21±7.31
观察组	21	第1天	0.92±0.59*
		第3天	3.01±1.25*
		第5天	5.18±3.51*
		第7天	9.27±3.84*
		第14天	11.29±4.04*

注:与对照组比较,* $P<0.05$

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

2.4 不良反应

两组患者治疗期间均未见明显不良反应发生。

3 讨论

百草枯可经皮肤、呼吸道、消化道等途径吸收进入人体,口服吸收率达5%~15%,1~4 h达到血浆药物峰浓度,被组织吸收后经肾脏排泄,15~20 h后血浆药物浓度缓慢下降;体内蓄积主要存在肺部及骨骼肌,以肺部损伤尤为突出^[6-7]。患者百草枯中毒后,药物在其肺内浓度比血浆浓度高10~90倍,5~7 h达到肺部血浆药物峰浓度,因肺内存在胺类物质转运系统,百草枯可与胺类物质竞争进入肺泡,故存留时间长^[6-7]。百草枯进入肺泡后,可使肺泡毛细血管扩张充血,内皮细胞肿胀,大量炎性细胞及红细胞渗出至肺泡间及肺泡内,使肺泡上皮细胞与基底膜分开,纤维素渗出,肺泡透明膜形成,I型上皮细胞修复不完全,间质成纤维细胞侵入肺泡腔,II型上皮细胞损伤表面活性物质缺乏,肺泡出现塌陷,最终导致肺纤维化^[8]。

目前,血清HA、LN、PCⅢ和CIV水平变化被认为是诊断及评估肺纤维化较好的指标^[9-10]。LN在肺纤维化形成中吸引、活化、黏附肺上皮细胞和炎性细胞,刺激T淋巴细胞和巨噬细胞分泌淋巴因子,促进胶原的大量合成。侯杰等^[11]通过特发性病灶免疫组织化学结果证实,肺纤维化患者病灶内LN增多,结节病肺纤维化患者血清LN水平显著升高;HA积聚在受损的肺间质中抑制血液与空气间的气体交换,造成肺通气血流障碍,肺组织上皮细胞损伤,释放炎性细胞因子,炎性因子活化成纤维细胞并合成大量HA,间质细胞受刺激后也增加HA的合成。王佑娟等^[12]研究显示,肺纤维化患者血清中CIV和PCⅢ含量较对照组明显升高,且肺纤维化患者血清脯氨酸胺酶降低与CIV和PCⅢ含量升高呈正相关,血清中CIV和PCⅢ的水平可反映肺组织胶原合成和沉积程度。本研究中观察组患者治疗后第3、5天的HA和PCⅢ明显低于对照组,治疗后第7、14天的HA、CIV和PCⅢ明显低于对照组,提示环孢素联合甲泼尼龙琥珀酸钠冲击治疗较常规治疗具有更好的抗肺纤维化作用。在肺纤维化形成的早期损伤阶段,MMPs分泌增加、活性增强,进而破坏基底膜,降解细胞外基质;而TIMPs为MMP-9的特异性抑制剂^[13],机体MMP-9、TIMP-1通过共价键1:1释放,TIMP-1选择性抑制MMP-9活性,与酶原结合发挥双重作用。百草枯中毒患者早期MMP-9的增加促进了上皮细胞基底膜的降解,TIMP-1虽也有所增加,但不足以拮抗MMP-9的升高;晚期白细胞介素(IL)10等细胞因子分泌减少,MMP-9活性逐渐降低,TIMP-1上升导致MMP-9和TIMP-1比例失衡,逐渐发展为细胞外基质积聚和沉积,进而发展为肺纤维化^[14]。本研究两组患者治疗后2周的MMP-9水平先升高后降低,TIMP-1逐步升高,维持在高水平,但观察组患者明显低于对照组,提示百草枯中毒患者早期环孢素联合甲泼尼龙琥珀酸钠冲击治疗可能通过降低血清和肺泡灌洗液中MMP-9、升高TIMP-1水平达到减少气道重塑和抗肺纤维化作用。本研究还显示,两组患者治疗后2周HRCT评分逐步升高,观察组患者HRCT评分明显低于对照组,提示环孢素联合甲泼尼龙琥珀酸钠冲击治疗能够显著缓解患者肺部纤维化进程。治疗过程中未见明显不良反应发生,说明该方案安全性较好。

综上所述,早期环孢素联合甲泼尼龙琥珀酸钠冲击治疗可改善百草枯中毒患者血清HA、CIV、PCⅢ、MMP-9和TIMP-1等细胞外基质成分水平,对肺纤维化进程有明显缓解作用。但本研究病例数和观察指标相对较少,还需在后续研究中进行大样本、多指标的深入研究。

参考文献

- [1] 王煜,刘振宁,赵敏,等.大剂量盐酸氨溴索治疗急性百草枯中毒肺损伤的临床研究[J].实用药物与临床,2015,18(7):784.
- [2] 王磊,洪广亮,李冬,等.中药对百草枯中毒肺损伤动物模型干预作用的Meta分析[J].中华危重病急救医学,2014,26(6):399.
- [3] 邵雪,陈江华.急性百草枯中毒导致肺纤维化的发生机制及治疗进展[J].浙江大学学报:医学版,2014,43(6):717.
- [4] 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.
- [5] Takahashi M, Fukuoka J, Nitta N, et al. Imaging of pulmonary emphysema: a pictorial review[J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2008, 3(2): 193.
- [6] Hsieh YW, Lin JL, Lee SY, et al. Paraquat poisoning in pediatric patients[J]. *Pediatr Emerg Care*, 2013, 29(4): 487.
- [7] Zheng X, Sun X, Ma P, et al. Therapeutic potential of intravenous xuebijing on transforming growth factor beta1 and procollagen type III peptide in patients with acute paraquat poisoning[J]. *J Tradit Chin Med*, 2012, 32(4): 584.
- [8] 谭泽龙,陈森,曹海军,等.血红素加氧酶-1对急性肺损伤大鼠肺泡II型上皮细胞的保护作用[J].临床麻醉学杂志,2012,28(4):406.
- [9] 唐振华,高勇,张金良,等. HA、LN、CIV、PCⅢ与HBV-DNA含量联合检测在肝纤维化诊断中的临床意义[J].安徽医学,2002,23(6):38.
- [10] 刘伟,赵伟,罗婵,等.探讨联合检测血清HA、LN、PCⅢ、CIV对早期肝硬化诊断的临床价值[J].江西医学检验,2001,19(3):141.
- [11] 侯杰,戴令娟,黄妹,等.川芎嗪、丹参治疗大鼠肺纤维化对I、III型前胶原基因表达的影响[J].中华结核和呼吸杂志,1999,22(1):42.
- [12] 王佑娟,罗炎杰,陶冶.肺纤维化患者血清III型前胶原、IV型胶原及脯氨酸胺酶含量的改变[J].四川医学,2001,22(5):428.
- [13] 李芳,王文林.MMP-9和TIMP-1及其在肺纤维化中的作用[J].中国病原生物学杂志,2011,6(12):935.
- [14] 付乐.细胞外基质与基质金属蛋白酶及其抑制剂在百草枯中毒肺损伤中的作用[J].中国急救医学,2013,33(10):882.

(收稿日期:2015-10-30 修回日期:2016-06-30)

(编辑:陶婷婷)