

- Hand Surg Am, 2005, 30(3): 455-460.
- [11] 程绩, 刘波. 预防肌腱损伤修复术后粘连[J]. 重庆医学, 2010, 39(16): 2219-2222.
- [12] Demirkan F, Colakoglu N, Herek O, et al. The use of amniotic membrane in flexor tendon repair: an experimental model[J]. Arch Orthop Trauma Surg, 2002, 122(7): 396-399.
- [13] Gudemmez E, Eksioqlu F, Korkusuz P, et al. Chondroitin sulfate-coated polyhydroxyethyl methacrylate membrane prevents adhesion in full-thickness tendon tears of rabbits [J]. J Hand Surg, 2002, 27(2): 293-306.
- [14] 罗健, 田德虎, 张英泽, 等. 分米波辐射后肌腱愈合的早期生物力学研究[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2009, 31(5): 302-304.
- [15] Kersh KD, McClure SR, Van Sickle D, et al. The evaluation of extracorporeal shock wave therapy on collagenase induced superficial digital flexor tendonitis[J]. Vet Comp Orthop Traumatol, 2006, 19(2): 99-105.
- [16] Momose T, Amadio PC, Sun Y, et al. Surface modification of extrasynovial tendon by chemically modified hyaluronic acid coating[J]. J Biomed Mater Res, 2002, 59(2): 219-224.
- [17] 胡金萍. 几种高分子生物屏障作用预防肌腱粘连的系统评价[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2009, 13(29): 5793-5797.
- [18] 石继祥. 促进肌腱愈合及预防肌腱粘连的研究进展[J]. 中国修复重建外科杂志, 2005, 19(5): 400-403.
- [19] 王欣, 蔡林, 夏志林, 等. 热预处理对溶于 $\gamma$ 射线消毒异体肌腱移植的影响[J]. 中华实验外科杂志, 2007, 24(10): 1271.
- [20] 王继宏, 温树正, 蔺晓慧, 等. 表皮生长因子复合可降解胶原膜防止鸡鞘管肌腱粘连的实验研究[J]. 中华手外科杂志, 2007, 23(3): 183-186.
- [21] Jorgense HG, McLellan SD, Grossan JF, et al. Neutralisation of TGF of binding of VLA-4 to fibronectin prevents rat tendon adhesion following transection[J]. Cytokine, 2005, 30(4): 195-20.
- [22] 熊雁, 张正治. 核心蛋白聚糖抑制兔屈趾肌腱术后粘连的实验研究[J]. 中国修复重建外科杂志, 2006, 20(3): 251-255.
- [23] 徐红立, 王爱民. 肌腱愈合早期血管内皮生长因子及其受体的表达[J]. 中国矫形外科杂志, 2004, 12(11): 842-844.
- [24] 朱巍, 贾连顺. 韧带和肌腱修复的基因治疗进展[J]. 中华创伤杂志, 2007, 23(10): 798-800.
- [25] Zhu B, Gao Y, Xin KQ, et al. Tissue reactions of adenoviral, adeno-associated viral, and liposome-plasmid vectors in tendons and comparison with early-stage healing responses of injured flexor tendons[J]. J Hand Surg Am, 2006, 31(10): 1652-1660.
- [26] Wang XT, Liu PY, Xin KQ, et al. Tendon healing in vitro: bFGF gene transfer to tenocytes by adeno-associated viral vectors promotes expression of collagen genes[J]. J Hand Surg Am, 2005, 30(6): 1255-1261.
- [27] Pascher A, Steinert AF, Palm GD, et al. Enhanced repair of the anterior cruciate ligament by in situ gene transfer: evaluation in an in vitro model[J]. Mol Ther, 2004, 10(2): 327-336.

(收稿日期: 2010-08-29 修回日期: 2011-07-15)

· 综 述 ·

## Apelin-APJ 系统研究新进展

李丽英<sup>1</sup>, 魏雪梅<sup>1</sup>, 王伟<sup>2</sup>, 朱洁颖<sup>1</sup>综述, 韩文生<sup>1</sup>审校

(1. 河北省邯郸市第一医院 056002; 2. 河北省邯郸市第四医院 056000)

**关键词:** 受体, G-蛋白偶联; Apelin-APJ 系统; 活性肽

doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2011.22.038

**文献标识码:** A

**文章编号:** 1671-8348(2011)22-2275-04

G 蛋白偶联受体(G protein-coupled receptors, GPCRs)是一大类通过 G 蛋白介导其生物学效应的膜受体的总称, 它们广泛分布于机体的各个部位, 具有广泛的生理作用和病理意义。APJ 受体(APJr)是一个较早发现的孤儿 G 蛋白偶联受体之一, 由加拿大学者 O'Dowd 等在 1993 年发现。一种新的活性肽 Apelin, 作为 APJr 的内源性配体, 于 1998 年由日本学者 Talamo 利用“反向药理学”方法首次在牛胃的分泌物中提取出来。目前对 Apelin 的研究日渐火热, 已经证实 Apelin-APJ 系统在体内分布广泛, 具有重要的生理功能, 现将其研究新进展作一综述。

### 1 Apelin 的生物学特点

Apelin 以 77 个氨基酸残基的前蛋白原形式分泌, 其 N-末端含有一个信号肽序列, C-端区域是编码区。Apelin 存在多种亚型, 长肽有 Apelin-36、-31、-28, 短肽有 Apelin-19、-17、-13、

-12。其中含 36 个氨基酸残基的多肽(Apelin-36)是 Apelin 的成熟形式, 它与血管紧张素 II 在序列上有相似性, 因为它们拥有数个相同的保守氨基酸残基。

### 2 Apelin 及 APJr 的组织分布

Apelin 及其受体广泛分布于人和鼠的组织器官中, 尤其在心脏、血管、肠道、肝脏、脾脏、淋巴细胞, 以及内分泌系统的松果体、腺垂体、肾上腺等中、高度表达, 其他如胃、乳腺、肺脏、骨骼肌、卵巢、肾脏、脑等都有 Apelin 及其受体存在<sup>[1-2]</sup>。另外, 最近发现在人类成骨细胞也发现 Apelin 及其受体的表达。Apelin 及 APJr 在体内如此广泛的分布, 提示它可能发挥广泛的生物学作用。

### 3 Apelin 的生物学效应

#### 3.1 心血管系统

**3.1.1 扩张血管、降低血压** 静脉注射 Apelin 后, 大鼠的平

均动脉压呈剂量依赖性下降,用 NO 合酶抑制剂预处理后,其降压作用消失,表明 Apelin 降低动脉血压作用是由 NO 介导的<sup>[3]</sup>。在 APJr 缺陷型小鼠中,Apelin 的降压效应丧失,而血管紧张素 II 的缩血管作用显著增强,提示 Apelin 可能具有拮抗血管紧张素的作用<sup>[4]</sup>。以上结果表明,Apelin-APJ 信号通路可作用于血管内皮细胞引起 NO 生成,抑制血管紧张素产生,结果使血管平滑肌舒张,血压降低。然而在离体的去内皮的隐静脉中,Apelin 直接与血管平滑肌上的 APJr 结合,刺激肌球蛋白轻链引起血管收缩<sup>[5]</sup>。因此,从病理生理角度,对于受损内皮的血管系统(如动脉粥样硬化)Apelin 可能是一种血管收缩剂。虽然 Apelin 既能调节血管的舒张性,又能调节血管的收缩性,但其总的作用是降低血压。

**3.1.2 正性肌力和心肌保护作用** 动物实验研究显示,给离体大鼠心脏注入 Apelin 后能引起强烈的心肌收缩作用,且呈剂量依赖性。给正常和心肌梗死后心力衰竭的大鼠持续静脉输注 Apelin 亦可显著增加心室最大压力、最大上升或下降速率及每搏输出量,而左室舒张末容积及心率无改变,表明 Apelin 对大鼠正常和损伤心肌均有正性肌力作用<sup>[6-7]</sup>。Zeng 等<sup>[8]</sup>研究发现,缺血/再灌注损伤的大鼠,其心功能显著降低,APJr 表达过度。但是,给予 Apelin(30 pmol/L)预处理后,心功能降低大大改善。推测 Apelin-APJ 系统在缺血性心脏病中有保护作用。Kuba 等<sup>[9]</sup>研究发现,apelin 基因敲除小鼠随着年龄的增加,出现了心脏收缩功能损害,但没有发现相关的组织学异常。基因的聚类分析显示,有关细胞外基质重塑和肌肉收缩的基因一致上调。这些基因数据表明,内源性肽 Apelin 在压力超负荷和老化过程中维持心肌收缩是至关重要的。

**3.1.3 预防心肌肥大** 研究显示,在心肌组织中,Apelin 抑制 5-羟色胺和氧化应激诱导的肥大反应,且呈剂量依赖性<sup>[10]</sup>。长期给予 Apelin 治疗能减弱小鼠因压力超负荷引起的左心室肥厚。Apelin 预防心肌肥厚与增加心肌过氧化氢酶活性、降低血浆脂质过氧化物有关。

**3.2 消化系统** 诺慎分析(northern analysis)发现,Apelin 在大鼠胃部的表达最多(mRNA 水平),在肠道的表达较少,在胰腺未发现 Apelin 的表达。免疫组织化学研究显示,在胃的腺上皮存在大量的 Apelin 阳性细胞。活体外试验显示,Apelin 能刺激胃细胞增殖,还能刺激鼠肠内分泌细胞系分泌胆囊收缩素<sup>[11]</sup>。显示 Apelin 是一种新的具有潜在胃肠道生理作用的胃肽。

**3.3 免疫系统** 研究显示,APJr 是人类和猴免疫缺陷病毒(HIV 和 SIV)株的复合受体。一些 HIV 和 SIV 株利用 APJr 作为复合受体而感染脑源性 NP-2/CD4 细胞。Apelin 作为 APJ 复合受体的内源性配体能阻止一些 HIV-1 和 HIV-2 对 NP-2/CD4 细胞的入侵。免疫组化研究发现在获得性免疫缺陷综合征(acquired immune deficiency syndrome, AIDS)导致的恶病质组织中 Apelin 的表达明显减少,尤其在胰腺、肾脏、肾上腺和淋巴器官。这为进一步研究 AIDS 的发病机制及抗病毒治疗提供了重要的线索。

### 3.4 中枢神经系统

**3.4.1 对摄食、水的调节作用** Taheri 等<sup>[12]</sup>研究发现,脑室内注射 Apelin-13 后 30 min 时,显著增加血浆促肾上腺皮质激素、皮质酮水平,而降低血浆催乳素、促黄体激素、促卵泡激素水平,在 1 h 时呈剂量依赖性地促进饮水和增加水的摄入。在活体外,Apelin-13 能促进促肾上腺皮质激素释放激素(cortico-

tropin releasing hormone, CRH)、精氨酸加压素从下丘脑分离块(组织培养)中释放。这些结果提示 Apelin 可能在下丘脑调节水摄入和内分泌轴方面起重要作用。Apelin 对摄食的调节作用目前研究结果不一致,有些问题尚不明确。

**3.4.2 对体液平衡的调节作用** 下丘脑的视上核和室旁核神经元对体液平衡的调节发挥重要的生理作用。Hashimoto 等<sup>[13]</sup>研究发现,在泌乳的鼠类 Apelin 和精氨酸抗利尿激素(arginine vasopressin, AVP)同时积聚在视上核的大细胞性神经元,并抑制 AVP 神经元的局部电活动。给泌乳的小鼠脑室内输注 Apelin-17 能降低血浆 AVP 的水平,同时能增强利尿。此外,脱水状态能使血浆 Apelin 浓度降低,并诱导下丘脑此种肽的积聚,说明 Apelin 作为有效的利尿神经肽,它对 AVP 活性的抑制作用是通过抑制 AVP 神经元的活性和 AVP 的释放而实现的。Apelin 和 AVP 在大细胞性神经元的共存、它们相反的生物效应和调控都对维持人的体液平衡发挥重要的作用。

**3.4.3 对行为、神经内分泌及温度的调节作用** Jaszberenyi 等<sup>[14]</sup>给鼠脑室内注射 Apelin-13(1~10 mg)会导致横跨及后腿站立能力、血浆皮质醇和核心温度的显著增加,但对自发性运动不产生影响。Apelin 诱导的下丘脑-垂体-肾上腺轴系统的激活作用能被预先注射 CRH 的抑制物所减弱,表明 Apelin 在中枢神经系统具有行为的、内分泌的、内环境稳定的调节作用。

**3.4.4 中枢性心血管调节作用** Apelin 和 APJ mRNA 在外周组织和中枢神经组织都有表达,给清醒鼠分别进行脑室内和静脉内注射 Apelin-13,脑室内注射后呈剂量依赖性地升高平均动脉压和心率。用血管紧张素 II 一型受体(AT1R)的对抗剂预处理后,并不能改变这种作用。静脉注射后也有这种作用,但相对弱一些。在接受脑室注射的鼠,其下丘脑室旁核 c-fos 的表达增加,而接受静脉注射的鼠却没有这种变化,说明了 Apelin 在心血管调节上有中枢和外周两方面的作用,并且这种作用不能被 AT1R 介导<sup>[15]</sup>。

## 4 Apelin 与疾病

**4.1 心力衰竭** Apelin 及其受体 APJr 在心血管系统的中、高水平表达提示其在慢性心力衰竭(chronic heart failure, CHF)的发生、发展过程中起重要作用。Chen 等<sup>[16]</sup>研究显示,在人心力衰竭早期 Apelin 水平升高,晚期则下降,但通过植入左心室辅助装置使心功能改善后,Apelin 水平较植入前明显增加。Chong 等<sup>[17]</sup>测定了 202 例 CHF 患者,发现 CHF 患者血浆 Apelin 水平显著降低( $P < 0.001$ )。尽管以上结果不尽相同,但都提示 Apelin 可能参与了 CHF 的病理生理过程。

**4.2 冠心病** Li 等<sup>[18]</sup>通过测定发现,稳定型心绞痛患者血浆 Apelin 水平降低,并且观察到血浆 Apelin 水平与冠状动脉的狭窄程度呈负相关。Kadoqlou 等<sup>[19]</sup>亦发现,在冠心病患者中,血浆 Apelin 水平明显降低,其中急性冠脉综合征患者比隐匿性冠心病患者 Apelin 水平降低更明显( $P < 0.05$ );并且 Apelin 水平与冠心病的严重程度及急性程度呈负相关。推测 Apelin 可能参与冠状动脉粥样硬化的形成过程。

**4.3 糖尿病** 最近研究发现,Apelin 是脂肪组织分泌的一种脂肪因子,它在肥胖状态下上调,可能影响葡萄糖的代谢。Zhang 等<sup>[20]</sup>测定了 75 例新诊断的糖尿病患者血浆 Apelin 水平,发现糖尿病组血浆 Apelin 水平明显降低,且 Apelin 水平与 C 反应蛋白、胰岛素抵抗指数、空腹血糖、糖化血红蛋白呈负相

关。Yue 等<sup>[21]</sup>测定了 Apelin 整体缺陷小鼠(APKO 小鼠)的空腹血糖、胰岛素、脂联素水平,结果发现 APKO 小鼠的胰岛素敏感性降低,呈现高胰岛素血症,且脂联素水平下降。Apelin-13 渗透泵植入 APKO 小鼠,4 周后,其胰岛素的敏感性有所改善。推测 Apelin 对维持体内胰岛素敏感性是必要的。

**4.4 孤立性心房颤动** 孤立性房颤的发病机制尚不明确,国外研究显示一些体液因子的改变与房颤的产生和长期存在密切相关。Ellinor 等<sup>[22]</sup>观察了 73 例孤立性房颤患者的 Apelin 水平。与对照组相比,孤立性房颤患者的平均 Apelin 水平明显降低。Kallergis 等<sup>[23]</sup>测定了孤立性房颤患者电复律前、后 1 个月时的血浆 Apelin 和氨基末端脑钠肽激素原(NT-pro-BNP)水平,结果发现复律前房颤患者 Apelin 水平明显降低,而 NT-pro-BNP 水平明显升高。在电复律 1 个月后,窦性心率的维护导致了 Apelin 增加和 NT-pro-BNP 水平下降。这可能代表了这种常见心律失常的一种潜在的易感素质,并为其进一步治疗提供了线索。

**4.5 肺脏疾病** Goetze 等<sup>[24]</sup>检测了心功能正常的慢性肺实质病患者 53 例,结果发现虽然慢性肺实质病患者血浆 pro-BNP 水平没有变化,但是血浆 Apelin-36 水平降低了 3.3 倍( $P < 0.001$ ),提示联合测定 Apelin-36 和 pro-BNP 可能作为一种新的检测方法以鉴别肺源性和心源性呼吸困难,但尚需大量的实验进一步支持。

## 5 小结与展望

Apelin 及 APJr 在人体组织广泛分布,并具有多种生物学效应,主要包括调节心血管稳态、维持体液平衡、抗病毒,以及参与免疫、中枢神经作用,参与消化、内分泌调节等多种作用。目前研究提示,Apelin 可能参与许多疾病的病理生理过程如冠心病、CHF、糖尿病、房颤、慢性肺疾病等。结合其多种有益的生理功能及在各种不同疾病过程中的改变,可望为一些疾病的临床治疗带来新的突破。但有关 Apelin-APJ 系统的研究还是初步探讨,许多重要作用和机制尚不明确,还需大量的、更深入的研究进一步探索。

## 参考文献:

- Masri B, Knibiehler B, Audigier Y. Apelin signaling: a promising pathway from cloning to pharmacology[J]. *Cell Signal*, 2005, 17(4): 415-426.
- Kleinz MJ, Davenport AP. Emerging roles of apelin in biology and medicine[J]. *Pharmacol Ther*, 2005, 107(2): 198-211.
- Tatemoto K, Takayama K, Zou MX, et al. The novel peptide apelin lowers blood pressure via a nitric oxide-dependent mechanism[J]. *Regul Pept*, 2001, 99(2/3): 87-92.
- Ishida J, Hashimoto J, Hashimoto Y, et al. Regulatory roles for APJ, a seven-transmembrane receptor related to angiotensin-type I receptor in blood pressure in vivo[J]. *Biol Chem*, 2004, 279(25): 26274-26279.
- Hashimoto T, Kihara M, Ishida I, et al. Apelin stimulates myosin light chain phosphorylation in vascular smooth muscle cells[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2006, 26(6): 1267-1272.
- Szokodi I, Tavi P, Foldes G, et al. Apelin, the novel endogenous ligand of the orphan receptor APJ, regulates cardiac contractility[J]. *Circ Res*, 2002, 91(5): 434-440.
- Berry MF, Pirololi TJ, Jayasankar V, et al. Apelin has in vivo inotropic effects on normal and failing hearts[J]. *Circulation*, 2004, 110(2): 187-193.
- Zeng XJ, Zhang LK, Wang HX, et al. Apelin protects heart against ischemia/reperfusion injury in rat[J]. *Peptides*, 2009, 30(6): 1144-1152.
- Kuba K, Zhang L, Imai Y, et al. Impaired heart contractility in Apelin gene-deficient mice associated with aging and pressure overload[J]. *Circ Res*, 2007, 101(4): e32-42.
- Foussal C, Lairez O, Calise D, et al. Activation of catalase by apelin prevents oxidative stress-linked cardiac hypertrophy[J]. *FEBS Lett*, 2010, 584(11): 2363-2370.
- Wang G, Anini Y, Wei W, et al. Apelin, a new enteric peptide localization in the gastrointestinal tract, ontogeny, and stimulation of gastric cell proliferation and of cholecystokinin secretion[J]. *Endocrinology*, 2004, 145(3): 1342-1348.
- Taheri S, Murphy K, Cohen M, et al. The effects of centrally administered apelin-13 on food intake, water intake and pituitary hormone release in rats[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2002, 291(5): 1208-1212.
- Hashimoto T, Kihara M, Ishida J, et al. Apelin stimulates myosin light chain phosphorylation in vascular smooth muscle cells[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2006, 26(6): 1267-1272.
- Jaszberenyi M, Bujdosó E, Telegdy G. Behavioral, neuroendocrine and thermoregulatory actions of apelin-13[J]. *Neuroscience*, 2004, 129(3): 811-816.
- Kagiyama S, Fukuhara M, Matsumura K, et al. Central and peripheral cardiovascular actions of apelin in conscious rats[J]. *Regul Pept*, 2005, 125(1/3): 55-59.
- Chen MM, Ashley EA, Deng DX, et al. Novel role for the potent endogenous inotrope apelin in human cardiac dysfunction[J]. *Circulation*, 2003, 108(12): 1432-1439.
- Chong KS, Gardner RS, Morton JJ, et al. Plasma concentration of the novel peptide apelin are decreased in patients with chronic heart failure[J]. *Eur J Heart Fail*, 2006, 8(4): 355-360.
- Li Z, Bai Y, Hu J. Reduced apelin levels in stable angina[J]. *Intern Med*, 2008, 47(22): 1951-1955.
- Kadoqlou NP, Lampropoulos S, Kapelouzou A. Serum levels of apelin and ghrelin in patients with acute coronary syndromes and established coronary artery disease[J]. *Transl Res*, 2010, 155(5): 238-246.
- Zhang Y, Shen C, Li X, et al. Low plasma apelin in newly diagnosed type 2 diabetes in Chinese people[J]. *Diabetes Care*, 2009, 32(12): e150.
- Yue P, Jin H, Aillaud-Manzanera M, et al. Apelin is necessary for the maintenance of insulin sensitivity[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2010, 298(1): E59-67.
- Ellinor PT, Low AF, Macrae CA. Reduced apelin levels in

lone atrial fibrillation[J]. Eur Heart J, 2006, 27(2): 222-226.

- [23] Kallergis EM, Manios EG, Kanoupakis EM, et al. Effect of sinus rhythm restoration after electrical cardioversion on apelin and brain natriuretic peptide prohormone levels in patients with persistent atrial fibrillation [J]. Am J

Cardiol, 2010, 105(1): 90-94.

- [24] Goetze JP, Rehfeld JF, Carlsen J, et al. Apelin: a new plasma marker of cardiopulmonary disease [J]. Regul Pept, 2006, 133(1/3): 134-138.

(收稿日期: 2010-08-05 修回日期: 2011-06-29)

· 综 述 ·

## 百草枯中毒综合治疗进展

徐大海<sup>1</sup>, 高金莹<sup>2</sup>, 张 楠<sup>1</sup>综述, 吴 扬<sup>1</sup>审校

(吉林大学第一医院: 1. 急诊科; 2. 呼吸科, 长春 130021)

关键词: 百草枯; 中毒; 治疗

doi: 10. 3969/j. issn. 1671-8348. 2011. 22. 039

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2011)22-2278-03

百草枯(paraquat, PQ)中毒在临床上十分常见, 多以口服中毒为主, 也有经静脉中毒的报道, 其对肺、肾、肝等多器官有毒害作用, 以肺脏为甚, 目前尚无特效的治疗方法, 以综合治疗为主, 病死率高, 成为临床上的一大难题。现就 PQ 中毒综合治疗作一综述。

### 1 停止毒物接触

将患者撤离中毒现场, 脱去污染衣物, 清洗皮肤、毛发和眼睛。

### 2 清除体内尚未吸收的毒物

催吐、洗胃、导泻和灌肠。口服中毒后应立即催吐, 用清水或 2% 碳酸氢钠洗胃, 然后用泥浆水、白陶土或活性炭灌胃, 吸附胃肠道内尚未吸收的 PQ。在上述处理基础上可给予 20% 甘露醇、25% 硫酸镁或硫酸钠口服导泻, 用淡肥皂水灌肠, 直至排出无绿色 PQ 粪便为止。土壤有很强的吸附能力, 能迅速吸收并牢牢吸附 PQ 活性成分, 使其丧失活性。白陶土表面有很多不规则孔穴, 吸附能力很强。陈希妍等<sup>[1]</sup>将 72 例 PQ 中毒患者分成泥浆水组、白陶土组和活性炭组治疗, 得出泥浆水和白陶土可以降低病死率、降低肺纤维化发生率的结论。

### 3 促进已吸收毒物的排出

**3.1 利尿** 可静脉给予呋塞米或托拉塞米促进 PQ 排出体外, 但如有急性肾功能衰竭者须慎用。

**3.2 血液净化** 包括血浆置换、血液灌流、血液透析、血液滤过等。血浆置换可直接去除血浆中过量的自由基成分和促炎性细胞因子, 并及时补充正常的血液成分, 从而减轻或缓解中毒对脏器的损害, 缺点也很明显, 易发生过敏、感染出血、血钙浓度降低和钠水潴留等。梁东良等<sup>[2]</sup>对 24 例 PQ 中毒患者进行大剂量糖皮质激素和血浆置换治疗, 发现血浆置换可以延长存活时间, 延缓肺纤维化的发生, 但不能阻止其发生, 不能提高生存率。血液灌流主要是用于对中分子物质、小分子环状结构物质、部分血浆蛋白结合的大分子物质的清除。PQ 是中分子物质, 为血液灌流的最佳指征。邓朝霞等<sup>[3]</sup>研究发现血液灌流能有效清除血液中 PQ, 明显改善肺的气体交换及氧合功能, 但不能阻止肺纤维化的发生, 且灌流 4 h 和灌流 2 h 后血液 PQ 水平差异无统计学意义, 这为临床上确定单次血液灌流时间提供了依据。国外有文献报道双泵搏动血液灌流治疗 PQ 中毒犬, 在降低血液和组织 PQ 水平、血流动力学、血液参数方面, 与传统的血液灌流无差别, 且携带方便和容易操作<sup>[4]</sup>, 期待能早日用于临床。李激文<sup>[5]</sup>提出对重症 PQ 中毒患者在 12 h

内施行血液灌流联合血液透析效果较好, PQ 中毒剂量决定了患者预后, 早期行血液灌流有一定疗效, 中毒后 1~4 h 为最佳灌流时间窗。邓虹等<sup>[6]</sup>通过研究发现血液灌流结合血液透析治疗急性 PQ 中毒可有效降低病死率。所以对 PQ 中毒患者应早期、反复行血液灌流联合血液透析治疗。此技术也存在一些不足, 由于其吸附的选择性和生物相容性较差, 激活补体系统而引起系统炎症反应等情况偶有发生, 需要在今后的研究中通过对吸附材料的改进以克服。血液滤过综合以往经验对 PQ 中毒效果欠佳, 在此不再赘述。

### 4 应用糖皮质激素及免疫抑制剂

PQ 中毒救治过程中多采用大剂量激素及免疫抑制剂冲击治疗, 甲泼尼松龙和环磷酰胺较常用。甲泼尼松龙能减少巨噬细胞和粒细胞诱导的活性氧簇生成, 抑制炎症反应。环磷酰胺几乎可抑制所有体液和细胞免疫, 降低炎症反应强度。该项治疗效果尚有争议。Tsai 等<sup>[7]</sup>将 32 例 PQ 中毒患者分成两组, 一组接受血液灌流和甲泼尼松龙(MP) 1 g/d 治疗 3 d, 另一组接受血液灌流治疗 3 d, 结果显示两组在病死率、血尿素氮、肌酐、天冬氨酸转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)和血 PQ 水平等方面无差异。Afzali 和 Gholyaf<sup>[8]</sup>提出甲泼尼松龙 1 g/d 治疗 3 d, 环磷酰胺 15 mg/kg 治疗 2 d 和硫乙磺酸钠治疗 15 mg/kg 治疗 4 d, 能够缓解 PQ 中毒患者低氧血症, 降低病死率, 且接受甲泼尼松龙和环磷酰胺组无严重不良反应, 提示该治疗的安全性和可耐受性高, 但仍需更大样本量的研究进一步证实其效果。Li 等<sup>[9]</sup>对 164 例中、重度 PQ 中毒患者系统回顾后指出甲泼尼松龙和环磷酰胺联合治疗能降低病死率, Lin 等<sup>[10]</sup>亦肯定上述观点。Descatha 等<sup>[11]</sup>亦认为对延误治疗的 PQ 中毒患者应使用糖皮质激素。

### 5 抗自由基、抗氧化

PQ 进入体内, 经过单电子还原形成自由基, 然后与分子氧反应生成联吡啶阳离子和超氧阴离子, 后者歧化形成过氧化氢, 再在二价铁离子存在下形成高活性自由基, 引发链式脂质过氧化反应, 损伤细胞膜系, 使膜受体、膜蛋白酶和离子通道的脂质微环境改变, 引起组织、细胞尤其是肺组织的氧化损伤, 关于这方面的文献较多。

**5.1 谷胱甘肽( $\gamma$ -glutamylcysteinylglycine, GSH)** 作为还原剂能保护蛋白质分子或酶分子中巯基免遭氧化, 能和氧自由基及其他自由基结合而使其失活, 能有效地减轻氧化应激损伤, 且