

- [17] Shui C, Spelsberg TC, Riggs BL, et al. Changes in RunX-2/cbfa1 expression and activity during osteoblastic differentiation of human bone marrow stromal cells[J]. *J Bone Miner Res*, 2003, 18(2):213-221.
- [18] Komori T. Requisite roles of Runx2 and Cbfb in skeletal development[J]. *J Bone Miner Metab*, 2003, 21(4):193-197.
- [19] Inada M, Yasui T, Nomura S, et al. Maturational disturbance of chondrocytes in Cbfa1-deficient mice[J]. *Developmental Dynamics*, 1999, 214(4):279-290.
- [20] Enomoto H, Enomoto-Iwamoto M, Iwamoto M, et al. Cbfa1 is a positive regulatory factor in chondrocyte maturation[J]. *J Biol Chem*, 2000, 275(12):8695-8702.
- [21] Ueta C, Iwamoto M, Kanatani N, et al. Skeletal malformations caused by overexpression of Cbfa1 or its dominant negative form in chondrocytes[J]. *J Cell Biol*, 2001, 153(1):87-100.
- [22] Takeda S, Bonnamy JP, Owen MJ, et al. Continuous expression of Cbfa1 in nonhypertrophic chondrocytes uncovers its ability to induce hypertrophic chondrocyte differentiation and partially rescues Cbfa1-deficient mice[J]. *Genes Dev*, 2001, 15(4):467-481.
- [23] Himeno M, Enomoto H, Liu W, et al. Impaired vascular invasion of Cbfa1-deficient cartilage engrafted in the spleen[J]. *J Bone Miner Res*, 2002, 17(7):1297-1305.
- [24] Kern B, Shen J, Starbuck M, et al. Cbfa1 contributes to the osteoblast-specific expression of type I collagen genes[J]. *J Biol Chem*, 2001, 276(10):7101-7107.
- [25] Viereck V, Siggekkow H, Tauber S, et al. Differential regulation of Cbfa1/Runx2 and osteocalcin gene expression by vitamin-D3, dexamethasone, and local growth factors in primary human osteoblasts[J]. *J Cell Biochem*, 2002, 86(2):348-356.
- [26] Komorl F. Regulation of skeletal development by the RUNX family of transcription factors[J]. *J Cell Biochemistry*, 2005, 95(3):445-453.
- [27] Inman CK, Shore P. The osteoblast transcription factor Runx2 is expressed in mammary epithelial cells and mediates osteopontin expression[J]. *J Biol Chem*, 2003, 278(49):48684-48689.

(收稿日期:2016-02-18 修回日期:2016-04-06)

• 综述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.27.044

内皮细胞蛋白 C 受体与脓毒症关系的研究进展*

梁燕冰 综述, 廖品琥[△] 审校

(右江民族医学院附属医院呼吸科, 广西百色 533000)

[关键词] 脓毒症; 内皮细胞蛋白 C 受体; 活化蛋白 C

[中图分类号] R631

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2016)27-3867-04

脓毒症是临床常见、由感染引起的全身性炎症反应综合征(SIRS), 易发展成为严重脓毒症和脓毒症休克, 甚至多器官功能障碍(MODS)。其病情发展迅速、治疗费用高, 医疗资源消耗大, 病死率高^[1-2]。在脓毒症病情发展过程中, 凝血系统的紊乱、尤其蛋白 C 系统功能的异常尤为突出。蛋白 C 系统主要包括蛋白 C(PC)、内皮细胞蛋白 C 受体(EPCR)、蛋白 S(PS) 血栓调节蛋白(TM)及凝血酶, 其终产物均为活化蛋白 C(APC)。EPCR 参与了 PC 的活化和脓毒症的发生发展过程, 下文简述 EPCR 的一般性质及其在脓毒症中的作用。

1 EPCR 的一般性质

EPCR 是 PC/APC 的高亲和力和内皮细胞表面受体, 主要表达于大血管以及大部分小动、静脉的内皮细胞表面^[3]。虽然 EPCR 最初仅被界定为内皮细胞受体, 但在血管平滑肌细胞、嗜酸性粒细胞、中性粒细胞、单核细胞、角化细胞、海马神经元、心肌细胞、胎盘滋养层细胞也可检测到它的表达^[4]。

1.1 EPCR 的基因结构 人 EPCR 基因(PROCR)位于 20 号染色体 q11.2, 全长约 8 kb, 含 4 个外显子和 3 个内含子, 可编码由 238 个氨基酸组成的蛋白。第一个外显子(1~24 氨基酸残基)

可编码信号肽及 5'非翻译区, 第二(24~108 氨基酸残基)和第三个外显子(108~201 氨基酸残基)则编码绝大多数胞外区域, 而第四外显子(201~238 氨基酸残基)编码 3'非翻译区和剩余的蛋白^[5]。EPCR 基因 5'侧翼序列有两个主要的转录起始位点, 分别位于 TATA 盒元件下游的 79 bp 和 82 bp 处^[6]。该区域还存在多个转录因子结合位点 Sp1, 对 EPCR 的表达具有重要作用^[7]。EPCR 基因的变异主要在内含子 1 的位点 C2532T、内含子 2 多态性的 C6333T、外显子 3 多态性的 C6622T、3'UTR 多态性的 C4078G 和外显子 4 多态性的 A6936G^[8-11]。

1.2 EPCR 蛋白结构 人 EPCR 蛋白是一种多功能的 I 型跨膜糖蛋白, 在序列及三维空间结构上和 CD1/MHC I 蛋白家族受体具有同源性。但与 CD1/MHC I 受体不同的是, EPCR 缺乏 α3 域, 不能与 β2 微球蛋白相结合。EPCR 有结合型 EPCR(mEPCR)和血浆可溶性 EPCR(sEPCR)两种形式, 其中 mEPCR 主要在血管内皮细胞表面表达。EPCR 在金属蛋白酶的作用下从内皮细胞表面脱落, 形成 sEPCR。

2 EPCR 与脓毒症的关系

EPCR 作为 APC 生成的辅助因子, 促进 PC 转化为 APC;

* 基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81560321); 2014 年广西医学高层次骨干人才培养“139”计划培养人选项项目; 广西高校急重症分子免疫研究重点实验室项目(yy2015ky002); 广西研究生教育创新计划项目(YCSZ2015222)。 作者简介: 梁燕冰(1993-), 在读硕士, 主要从事脓毒症基因学机制的研究。 [△] 通讯作者, E-mail: 1067532076@qq.com。

EPCR 还是 APC 的受体,通过与 APC 结合间接发挥抗凝、抗炎及保护血管内皮、促进血管新生的作用。而脱落入血的 sEPCR 仍保留与 PC/APC 结合的能力,且其亲和力与 mEPCR 不相上下,与 mEPCR 相反,sEPCR 起到抑制 APC 的作用。

2.1 抗凝作用 脓毒症患者常合并凝血系统不同程度的紊乱^[12-13],早期为凝血系统的激活及血液呈高凝状态,重症时表现为弥散性血管内凝血(DIC)等。其可能的发病机制有:在脓毒症早期,血液中的炎症介质、菌体及其释放的毒素,以及发热、缺氧、休克等因素损伤机体微血管,激活 FⅡ激肽释放酶及缓激肽,促进凝血;血管内皮细胞以及单核细胞可在内毒素和细胞炎症因子的影响下释放组织因子,加上微血管的损伤均可使得组织因子直接暴露于血液中,激活凝血过程,促进凝血酶的生成^[14]。凝血系统的激活刺激白细胞和内皮细胞释放炎症介质,进一步刺激凝血反应和内源性凝血途径,最终导致 DIC,导致严重脓毒症、脓毒症休克和多器官功能障碍的发生。脓毒症时,EPCR 通过促进 APC 的生成,抑制凝血系统的活化,间接发挥抗凝作用。APC 的生成增加:(1)可与血浆中辅因子 PS 结合,并通过对 FV a 或 FⅧa 的灭活以及阻断 FX a 与血小板结合,对凝血级联反应进行负反馈调节,抑制凝血酶原激活转化为凝血酶^[15]。(2)APC 与纤溶酶原激活剂抑制物-1(PAI-1)结合,可避免纤维蛋白溶酶原激活剂的失活,促进纤溶酶原的激活,增加机体的纤溶活性;通过降低凝血酶原活化纤维蛋白溶解抑制剂(TAFI)的表达水平,促使纤溶酶原活性和纤溶酶的纤维蛋白降解活性增强^[15]。同时,通过 EPCR 提呈的 PC 与凝血酶-TM 复合物的亲和力明显升高,使 EPCR-PC 结合物加强了与凝血酶-TM 复合物的结合^[16],促使凝血酶合成减少,引起 TAFI 水平降低,使机体纤溶活性增高,发挥了抗凝作用。

严重脓毒症患者,由于细胞因子应答导致 mEPCR 表达下降,PC 活化降低,且 PC 消耗导致血浆 PC 水平下降,均会引起血液中 APC 浓度的大幅下降,使得蛋白 C 系统抵抗脓毒症相关有害作用减弱,促使微血栓形成和 DIC 发生^[17]。

2.2 抗炎作用 EPCR 在机体抵御脓毒症时发挥重要作用。在脓毒症动物模型中降低 EPCR 或阻断 APC 与 EPCR 的结合,可以增强宿主对 LPS 的炎症反应,导致死亡率升高^[18],提示 EPCR 在宿主防御和对抗脓毒症过程中起关键作用。目前认为脓毒症时 EPCR 抗炎的机制可能有:EPCR 介导 APC 抑制 TNF- α 、IL-6 表达^[19];EPCR 可以直接抑制病原体介导的内皮细胞炎症反应而发挥内皮保护作用^[20];EPCR 与 APC 结合后,可促进凝血酶-TM 复合物形成,凝血酶-TM 复合物进一步促进 TAFI 活化,TAFI 则通过抑制补体系统减轻全身炎症反应^[21]。

也有持不同观点的学者提出,使用 rhAPC 治疗脓毒症休克患者,可以显著降低 IL-6、IL-8 等炎症介质以及纤维蛋白原和 D-二聚体水平^[22],能明显改善脓毒症患者的预后;但利用 EPCR 单克隆抗体阻断 EPCR 与 APC 的相互作用时,对患者的预后无影响^[23],表明 EPCR 与 APC 之间的关系还有待于进一步研究。在 EPCR 基因敲除的肺炎链球菌性肺炎大鼠,其细菌的增殖、炎症介质的释放明显少于 EPCR 基因过表达的大鼠,表明 EPCR 参与了促炎症反应^[24]。不同学者的研究结果大相径庭,甚至相反,造成这种结果差异的原因仍有待研究。

2.3 保护血管内皮、促进血管新生 EPCR 与 APC 结合后可激活蛋白酶活化受体-1(PAR-1),活化有丝分裂原活化蛋白激酶(MAPK),激活诱导血管内皮细胞增殖、DNA 合成增加并促

进血管新生。当阻断 EPCR 与 APC 的相互作用时,以上作用则被抑制,提示 APC 作用的发挥需要 EPCR 的存在^[25]。对乳腺癌和胃癌细胞的研究也表明,EPCR 通过 EPCR/APC/PAR-1 信号通路,在血管形成、细胞增殖中起重要作用^[26-29]。在凋亡十字孢碱引起的内皮细胞凋亡过程中,增加 APC 的浓度可以明显抑制凋亡的发生,APC 的抗凋亡作用在阻断 PAR-1 或 EPCR 后被抑制^[30]。在血管内皮细胞培养基中加入活化 C 蛋白也可以减少内皮细胞的凋亡^[31]。APC 的抗凋亡机制可能是通过抑制 p53 合成、上调内皮细胞抗凋亡基因如 Bcl2 的表达、下调促凋亡基因 Bax 表达而实现的,具有 EPCR-PAR-1 依赖性^[32]。此外,APC 通过下调 NF- κ B 的表达,抑制肿瘤坏死因子的合成并下调血管细胞黏附分子、细胞间黏附分子和 E 选择素的表达^[33]。另外,基质金属蛋白酶-2 在促进血管新生的过程中,也需 APC 的激活,两者并呈时间和剂量相关性^[34]。也有新的研究表明,蛋白酶活化受体-3 在 APC 的细胞保护作用发挥过程中起重要作用^[35-36]。

2.4 sEPCR 的作用 sEPCR 抑制 APC 可能的机制有:与 mEPCR 竞争结合 PC,从而抑制 APC 的产生;sEPCR 阻断 APC 与细胞表面磷脂的相互作用,防止底物活化凝血因子 V 与蛋白辅助因子膜复合物的形成。

促炎细胞因子如 IL-1 β 、TNF- α 通过激活 MAPKs 信号通路,加速 EPCR 从内皮细胞表面脱落,从而使得血浆 sEPCR 水平升高^[37]。临床研究表明,sEPCR 和 IL-6 以及 CRP 之间存在正相关关系^[38],sEPCR 水平升高的患者较易发展成为脓毒症等^[39],均提示 sEPCR 既反映了内皮细胞损伤和凝血反应的情况,还参与了脓毒症的炎症反应。

然而也有一些研究表明,在脓毒症时 sEPCR 水平不变,甚至减少,这种差异可能是由用于测量 sEPCR 方法不同和(或)由研究人群 EPCR H 单倍型的频率不同引起^[40-41]。H3 单倍型携带者与非携带者相比,sEPCR 水平更高,研究人群中 H3 单倍型的携带者百分数的变化也可能影响最终结果^[42]。

3 结 语

EPCR 通过 APC 相互作用而间接发挥脓毒症时的抗凝、抗炎及保护血管内皮、促进血管新生的作用,但仍有许多问题亟待解决。比如,脓毒症时 EPCR 本身有无直接的抗凝及抗炎作用?如果有,其具体的作用机制是怎么样的?这些问题的解决,将有助于脓毒症的治疗。

参考文献

- [1] 付圆. 脓毒症发病机制的研究进展[J]. 中国现代医生, 2014,52(11):155-157.
- [2] Mayr FB, Yende S, Angus DC. Epidemiology of severe sepsis[J]. Virulence, 2014,5(1):4-11.
- [3] Laszik Z, Mitro A, Taylor FB, et al. Human protein C receptor is present primarily on endothelium of large blood vessels; implications for the control of the protein C pathway[J]. Circulation, 1997,96(10):3633-3640.
- [4] Gleeson EM, O'donnell JS, Preston RJ. The endothelial cell protein C receptor: cell surface conductor of cytoprotective coagulation factor signaling[J]. Cell Mol Life Sci, 2012,69(5):717-726.
- [5] Simmonds RE, Lane DA. Structural and functional implications of the intron/exon organization of the human endothelial cell protein C/activated protein C receptor

- (EPCR) gene; comparison with the structure of CD1/major histocompatibility complex alpha1 and alpha2 domains [J]. *Blood*, 1999, 94(2): 632-641.
- [6] Hayashi T, Nakamura H, Okada A, et al. Organization and chromosomal localization of the human endothelial protein C receptor gene [J]. *Gene*, 1999, 238(2): 367-373.
- [7] Rance JB, Follows GA, Cockerill PN, et al. Regulation of the human endothelial cell protein C receptor gene promoter by multiple Sp1 binding sites [J]. *Blood*, 2003, 101(11): 4393-4401.
- [8] Yin G, Jin X, Ming H, et al. Endothelial cell protein C receptor gene 6936A/G polymorphism is associated with venous thromboembolism [J]. *Exp Ther Med*, 2012, 3(6): 989-992.
- [9] Vassiliou AG, Maniatis NA, Kotanidou A, et al. Endothelial protein C receptor polymorphisms and risk of severe sepsis in critically ill patients [J]. *Intensive Care Med*, 2013, 39(10): 1752-1759.
- [10] Medina P, Navarro S, Estellés A, et al. Polymorphisms in the endothelial protein C receptor gene and thrombophilia [J]. *Thromb Haemost*, 2007, 98(3): 564-569.
- [11] Tinholt M, Viken MK, Dahm AE, et al. Increased coagulation activity and genetic polymorphisms in the F5, F10 and EPCR genes are associated with breast cancer: a case-control study [J]. *BMC Cancer*, 2014, 14(9): 845.
- [12] Tagami T, Matsui H, Fushimi K, et al. Use of recombinant human soluble thrombomodulin in patients with sepsis-induced disseminated intravascular coagulation after intestinal perforation [J]. *Front Med*, 2015, 2(479/480): 667-674.
- [13] Simmons J, Pittet JF. The coagulopathy of acute sepsis [J]. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2015, 28(2): 227-236.
- [14] Verhamme P, Hoylaerts MF. Hemostasis and inflammation; two of a kind? [J]. *Thromb J*, 2009, 7: 15.
- [15] Van De Wouwer M, Collen D, Conway EM. Thrombomodulin-protein C-EPCR system; integrated to regulate coagulation and inflammation [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2004, 24(8): 1374-1383.
- [16] Fukudome K, Ye X, Tsuneyoshi N, et al. Activation mechanism of anticoagulant protein C in large blood vessels involving the endothelial cell protein C receptor [J]. *J Exp Med*, 1998, 187(7): 1029-1035.
- [17] Sung JY, Kim JE, Kim KS, et al. Differential expression of leukocyte receptors in disseminated intravascular coagulation; prognostic value of low protein C receptor expression [J]. *Thromb Res*, 2014, 134(5): 1130-1134.
- [18] Gu JM, Crawley JT, Ferrell G, et al. Disruption of the endothelial cell protein C receptor gene in mice causes placental thrombosis and early embryonic lethality [J]. *J Biol Chem*, 2002, 277(45): 43335-43343.
- [19] 陈友琴, 彭军, 刘肖珩, 等. 活化蛋白 C 通过内皮细胞蛋白 C 受体抑制 TNF- α 介导的炎症反应 (英文) [J]. *生物医学工程学杂志*, 2009, 26(3): 625-630.
- [20] Bublitz DC, Noah CE, Benach JL, et al. Francisella tularensis suppresses the proinflammatory response of endothelial cells via the endothelial protein C receptor [J]. *J Immunol*, 2010, 185(2): 1124-1131.
- [21] Mook-Kanamori BB, Valls Serón M, Geldhoff M, et al. Thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor influences disease severity in humans and mice with pneumococcal meningitis [J]. *J Thromb Haemost*, 2015, 13(11): 2076-2086.
- [22] 沈萍. 重组人活化蛋白 C 治疗儿童脓毒症休克的临床观察 [J]. *世界临床药物*, 2014, 35(9): 547-549.
- [23] Shorr AF, Bernard GR, Dhainaut JF, et al. Protein C concentrations in severe sepsis: an early directional change in plasma levels predicts outcome [J]. *Crit Care*, 2006, 10(3): R92.
- [24] Schouten M, De Boer JD, Kager LM, et al. The endothelial protein C receptor impairs the antibacterial response in murine pneumococcal pneumonia and sepsis [J]. *Thromb Haemost*, 2014, 111(5): 970-980.
- [25] Schuepbach RA, Madon J, Ender M, et al. Protease-activated receptor-1 cleaved at R46 mediates cytoprotective effects [J]. *J Thromb Haemost*, 2012, 10(8): 1675-1684.
- [26] 刘冬梅, 王庆苓, 吴永平. 干扰人乳腺癌 MDA-MB-231 细胞 EPCR 表达对内皮细胞增殖、迁移及脉管形成的影响 [J]. *南京医科大学学报: 自然科学版*, 2015, 35(3): 315-319.
- [27] Wang Q, Liu Q, Wang T, et al. Endothelial cell protein C receptor promotes MGC803 gastric cancer cells proliferation and migration by activating ERK1/2 [J]. *Med Oncol*, 2015, 32(5): 162.
- [28] Xue M, Minhas N, Chow SO, et al. Endogenous protein C is essential for the functional integrity of human endothelial cells [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2010, 67(9): 1537-1546.
- [29] Antón I, Molina E, Luis-Ravelo D, et al. Receptor of activated protein C promotes metastasis and correlates with clinical outcome in lung adenocarcinoma [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2012, 186(1): 96-105.
- [30] Mosnier LO, Griffin JH. Inhibition of staurosporine-induced apoptosis of endothelial cells by activated protein C requires protease-activated receptor-1 and endothelial cell protein C receptor [J]. *Biochem J*, 2003, 373(Pt 1): 65-70.
- [31] Hemmer CJ, Löbermann M, Unverricht M, et al. Activated protein C protects vascular endothelial cells from apoptosis in malaria and in sepsis [J]. *Trop Med Int Health*, 2011, 16(8): 906-913.
- [32] Riewald M, Ruf W. Protease-activated receptor-1 signaling by activated protein C in cytokine-perturbed endothelial cells is distinct from thrombin signaling [J]. *J Biol Chem*, 2005, 280(20): 19808-19814.
- [33] Jr F, Stearns-Kurosawa S, DJ, kurosawa. S. the endothelial cell protein C receptor aids in host defense against escherichia coli sepsis [J]. *Blood*, 2000, 95(5): 1686-1690.
- [34] Nguyen M, Arkell J, Jackson CJ. activated protein C directly activates human endothelial gelatinase a [J]. *Biol*

Chem, 2000, 275(13): 9095-9098.

- [35] Burnier L, Mosnier LO. Novel mechanisms for activated protein C cytoprotective activities involving noncanonical activation of protease-activated receptor 3 [J]. Blood, 2013, 122(5): 807-816.
- [36] Madhusudhan T, Wang H, Straub BK, et al. Cytoprotective signaling by activated protein C requires protease-activated receptor-3 in podocytes[J]. Blood, 2012, 119(3): 874-883.
- [37] Ku SK, Han MS, Bae JS. Sulforaphane inhibits endothelial protein C receptor shedding in vitro and in vivo[J]. Vasc Pharmacol, 2014, 63(1): 13-18.
- [38] 徐德宇, 亢宁苏, 乔青, 等. 血浆 sEPCR、IL-6、vWF 在原发性肾小球疾病患者中的表达及临床意义[J]. 江苏医药, 2014, 40(6): 660-662.
- [39] Guitton C, Gérard N, Sébille V, et al. Early rise in circulating endothelial protein C receptor correlates with poor

outcome in severe sepsis[J]. Intensive Care Med, 2011, 37(6): 950-956.

- [40] Esmo CT. Protein C anticoagulant pathway and its role in controlling microvascular thrombosis and inflammation[J]. Crit Care Med, 2001, 29(7): S48-S51.
- [41] Mosnier LO, Yang XV, Griffin JH. Activated protein C mutant with minimal anticoagulant activity, normal cytoprotective activity, and preservation of thrombin activable fibrinolysis inhibitor-dependent cytoprotective functions [J]. J Biol Chem, 2007, 282(45): 33022-33033.
- [42] Medina P, Navarro S, Bonet E, et al. Functional analysis of two haplotypes of the human endothelial protein C receptor gene[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2014, 34(3): 684-690.

(收稿日期: 2016-03-13 修回日期: 2016-05-25)

• 综述 • doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2016.27.045

女性急性中毒原因的研究进展*

嫡娥姆, 吴明正, 赵群远 综述, 陈安宝[△] 审校

(昆明医科大学第二附属医院急诊科, 昆明 650101)

[关键词] 女性; 急性中毒; 原因

[中图分类号] R448

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2016)27-3870-03

急性中毒是临床常见急症, 我国每年中毒人数超过 200 万人次, 尤其在西部欠发达地区, 中毒已成为居民死亡和青壮年“早死”的主要原因^[1]。在中毒患者中, 女性占了绝大部分, 其中服用毒物或过量药物自杀的女性最多见, 这与女性所特有的生理、心理和社会角色等因素有关。因此, 研究女性急性中毒的原因, 采取有针对性的防范措施, 降低女性急性中毒的发病率, 指导女性急性中毒的临床救治, 已成为临床工作者面临的重要课题。下面就女性急性中毒原因的研究进展做一阐述。

1 社会因素

1.1 地域分布 女性急性中毒患者表现出一定的地域特征, 这种地域之间的差异与不同地区毒物的易获得性不同有关^[2]。研究显示, 农村女性中毒发生率为城镇的 4 倍, 山区为平原的 5 倍^[3]; 农村女性多为非生产性服毒中毒, 而城市女性部分由生产性如职业暴露等因素引起中毒^[4]。农村女性中毒毒物以农药为主, 如有机磷、除草剂和灭鼠药等。而城镇女性则以常见治疗性药物为主, 如镇静安眠类、解热镇痛类药物等^[5]。

1.2 季节变化 夏、秋季是女性中毒的高发季节。闫福等^[6]调查 1 048 例女性中毒显示, 夏、秋季分别占 41.77%、27.44%。由于夏季气温高, 气压变化大, 容易引起下丘脑的体温-情绪调节失衡, 导致情绪障碍^[7]; 并且夏、秋季是农忙时节, 女性生活节奏快, 劳动强度大, 心情易怒、烦躁, 易激惹家庭、邻里等各种矛盾, 这些情绪障碍和矛盾冲突都是引起女性服毒的重要诱因。此外, 夏、秋季节正是使用农药的高峰时节, 农药极

易获得^[8-9]。这些原因综合导致了女性中毒发生的时间特异性。

1.3 种族差异 少数民族的食品安全问题具有其特殊性^[10]。据统计资料显示, 少数民族边远地区群体性聚餐发生的食物中毒占农村食物中毒总数的 60% 以上^[11]。这与少数民族群体性民俗活动和多食用含亚硝酸盐较多的腌制食物及食物加工烹饪场所卫生条件差等有关。此外, 少数民族女性体内雌二醇(E2)含量显著低于汉族女性, 其绝经年龄较汉族妇女提前 5 年左右^[12], 使少数民族妇女较早面对体质下降、劳动力受损等生理困扰, 造成少数民族女性较易冲动性服毒自杀。

2 个人因素

2.1 文化程度 初中以下文化程度是女性中毒的高发人群, 服毒自杀是中毒的最主要方式。研究调查的 150 名女性服毒自杀死亡患者中, 91.33% 为初中以下文化程度^[13]。何香华等^[14]的研究也有相似的结果, 中毒女性中文盲占 27.59%, 小学文化程度占 43.50%。一方面, 由于受教育程度低, 在各种形式的突发负性生活事件面前, 缺乏健康的心态, 易产生服毒自杀心理。另一方面, 低文化女性在从事有毒有害职业工作中, 自我保护意识弱, 也易发生职业性中毒。

2.2 职业特点 急性中毒患者中, 职业分布以农民最多, 占 49.17%, 除冲动性服毒自杀外, 农民使用农药方法不当, 无有效防护措施等可导致中毒高发^[15]。女性在从事制鞋、箱包、电子、玩具生产等接触有毒有害工作的人群中占了相当部分, 由

* 基金项目: 云南省教育厅科学研究基金(2012Y035)。 作者简介: 嫡娥姆(1991—), 在读硕士, 主要从事中毒与急危重症的研究。

[△] 通讯作者, E-mail: yiyecab@sina.com。