

维生素 C 对急性重度有机磷中毒患者肝功能的影响

尹小雪 叶钢

首都医科大学附属北京潞河医院急诊监护病房,北京 101149

摘要 目的:探讨急性重度有机磷中毒早期应用静脉维生素 C(简称维 C)治疗对患者肝功能及血谷酰转氨酶(GGT)水平的影响。方法:回顾 57 例重度有机磷中毒患者,分为应用维生素 C 组与未用维 C 组(即对照组),分析比较 2 组患者一般临床资料、实验室肝功能等。结果:2 组患者治疗后 24、48、72 h 白细胞计数明显下降,维 C 组显著低于对照组;GGT 水平明显上升,维 C 组明显高于对照组(P 均 <0.05)。维 C 组患者治疗后 72 h 胆碱酯酶水平明显高于对照组(P 均 <0.05)。维 C 组患者治疗后 48、72 h 丙氨酸转氨酶水平明显低于对照组(P 均 <0.05)。结论:维 C 可能通过降低氧化应激水平减轻急性重度有机磷中毒患者的肝损伤。

关键词 急性重度有机磷中毒;维生素 C;肝损伤;氧化应激

中图分类号 R595.4

文献标识码 A

DOI 10.11768/nkjwzzzz20250113

急性有机磷中毒是临床常见的危重症^[1]。诱导氧化应激反应和降低抗氧化酶活性是有机磷中毒重要机制之一^[2,3]。使用具有抗氧化作用的药物^[4]可能会抑制活性氧的产生并且加强体内抗氧化酶系统,从而对患者有益。

重度有机磷中毒患者大多存在肝功能异常^[5]。谷酰胺转氨酶(GGT)位于细胞质膜外表面,参与谷胱甘肽(GSH)的稳态,从而参与抗氧化防御,是人体内氧化应激指标之一。维生素 C(简称维 C)在动物实验和体外实验中治疗有机磷中毒均有报道^[6]。本文回顾性分析维 C 治疗有机磷中毒患者过程中血 GGT、天门冬氨酸转氨酶(AST)、丙氨酸转氨酶(ALT)、胆碱酯酶(CHE)水平的变化以及对阿托品用量和预后的影响。

资料与方法

1. 一般资料:回顾 2013 年 1 月-2020 年 9 月就诊于首都医科大学附属北京潞河医院急诊 ICU 的 57 例重度有机磷中毒患者的临床资料,分为应用维 C 组 21 例与未用维 C 组 36 例(对照组),维 C 组患者除常规治疗外,入院后静脉应用维 C 4~6 g/d,使用 3~4 d。

2. 数据收集和观察指标:基础数据收集包括年龄、性别、有机磷中毒种类、入院急性生理学与慢性健康状况(Acute Physiology and Chronic Health Evaluation Score,APACHEII)评分、格拉斯哥评分(Glasgow Scale,GCS)、呼吸机使用比率、血液灌流比率、总的

阿托品用量及死亡率。临床实验室数据包括:治疗前及治疗后 24、48、72 h 血白细胞(WBC)、CHE、GGT、ALT、AST 的数值。

3. 统计学分析:采用 SPSS 22.0 统计学软件。相关数据资料先进行方差齐性分析,符合正态分布的计量资料采用($\bar{x} \pm s$)描述,采用方差分析方法,非连续变量以中位数 $M(Q1, Q3)$ 表示,采用 Mann-Whitney U 检验进行比较。分类变量以例数(百分数)表示,采用 Fischer's Exact 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结果

共纳入 57 例患者,维 C 组 21 例,对照组 36 例。2 组患者在年龄、性别、APACHE II 评分、GCS 评分、呼吸机使用比率、血液灌流治疗比例及死亡率、阿托品使用总量方面比较,差异无统计学意义(P 均 >0.05),见表 1。治疗前 2 组患者血 WBC、GGT 差异无统计学意义($P > 0.05$),WBC 治疗后 24、48、72 h 差异均有统计学意义($P = 0.016, 0.006, 0.003$),见图 1A;GGT 在治疗后 24、48、72 h 差异均有统计学意义($P = 0.002, 0.001, 0.014$),见图 1B;2 组 CHE 在治疗前、治疗后 24、48 h 差异无统计学意义(P 均 >0.05),治疗后 72 h 差异有统计学意义($P = 0.034$),见图 1C;ALT 在治疗前及治疗后 24h 差异无统计学意义(P 均 >0.05),治疗后 48、72 h 差异有统计学意义($P = 0.003, 0.002$),见图 1D。AST 在 2 组患者治疗过程中差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

表 1 维 C 组与对照组患者一般资料比较

指标	维 C 组 (n = 21)	对照组 (n = 36)	P 值
年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	45 $\pm$ 16	47 $\pm$ 17	0.759
男性 [例 (%)]	11 (52.4)	21 (58.3)	0.662
毒物类型 [例 (%)]			
敌敌畏	16 (76.2)	28 (77.77)	0.961
乐果	3 (14.28)	6 (16.66)	0.839
辛硫磷	1 (4.76)	2 (5.55)	0.902
甲胺磷	1 (4.76)	0 (0)	0.197
APACHE II 评分 (分, $\bar{x} \pm s$)	18.5 $\pm$ 4.2	20.7 $\pm$ 6.3	0.671
GCS 评分 (分, $\bar{x} \pm s$)	9 $\pm$ 3.5	10 $\pm$ 3.3	0.726
呼吸机支持 [例 (%)]	6 (28.6)	10 (27.8)	0.949
血液灌流 [例 (%)]	18 (85.7)	30 (83.3)	0.812
阿托品用量 (mg, $\bar{x} \pm s$)	192 $\pm$ 27	214 $\pm$ 38	0.318
死亡 [例 (%)]	1 (4.7)	2 (5.5)	0.897

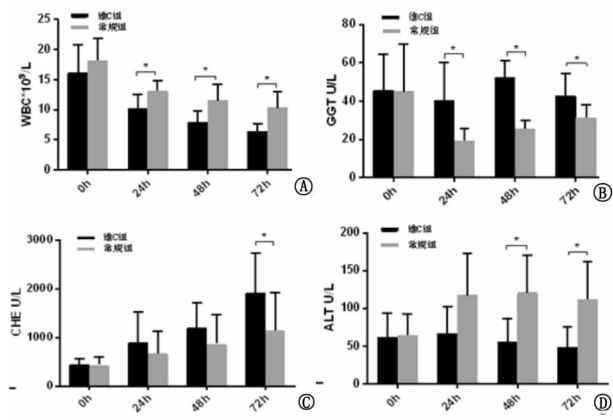


图 1 2 组患者实验室指标比较 (A 为 WBC, B 为 CHE, C 为 GGT, D 为 ALT)

讨论

在人体中主要有两大类抗氧化系统,一类是抵抗自由基损害的酶系统,包括超氧化物歧化酶、过氧化氢酶和含硫醇的酶,如抗氧化的 GSH,第二种防御系统是抗氧化维生素,如维 C、维生素 E^[7]。如果氧化应激超过第一个防御系统的能力,第二个防御系统(维生素)就会起作用^[8]。维生素可以清除自由基,平衡体内的氧化和抗氧化系统,而维 C 作为最常见的抗氧化剂,曾在动物实验中减轻有机磷中毒导致的氧化应激反应^[6]。既往研究表明维 C 通过免疫刺激和抗炎特性在免疫系统中起着关键作用^[9]。有机磷中毒后患者机体处于应激状态,白细胞升高可能与病情危重相关^[10],本研究中 2 组患者 WBC 计数均明显升高,但维 C 组患者体内 WBC 显著低于对照组,可能与维 C 抑制炎症反应有关。维

C 在脓毒症患者中可以通过被内皮细胞迅速吸收,清除活性氧,增加 NO 活性,并可能减弱细胞因子风暴,从而减轻炎症反应^[11]。

CHE 是肝脏合成的一种酶,在体内以同工酶的形式存在,属于一种糖蛋白,其水平越高说明肝台成功能越好^[12]。有机磷农药中毒后,毒物被快速吸收并迅速分布全身脏器,与神经-肌肉和神经突触中的 CHE 结合形成稳定的磷酰化胆碱酯酶,使胆碱酯酶丧失分解乙酰胆碱的能力,因此 CHE 含量对中枢神经症状的改善具有显著意义^[13]。研究发现 CHE 水平对于患者的生存预后存在很大影响^[14],本研究中维 C 组患者在治疗后 72hCHE 明显升高,可能与维 C 减轻患者体内氧化应激水平有关。GGT 是 γ -谷氨酰胺循环的一部分,它在维持 GSH 稳态和正常氧化还原状态方面起着关键作用。氧化应激引起较高的 GGT 活性有助于增加细胞内 GSH 水平^[15]。大多数农药,包括有机磷农药、双吡啶类除草剂、拟除虫菊酯、新烟碱类农药和有机氯农药,已经被证明会产生氧化分子和/或干扰机体的抗氧化防御系统,最终导致氧化应激^[16,17]。GSH 可以通过有机磷急性暴露来消耗,这一过程会激活更多活性氧,导致脂质过氧化作用增强。本研究维 C 组患者体内 GGT 水平高于对照组,可能是因为入选患者都是急性中毒,活性氧的突然过量产生会导致明显的脂质过氧化反应,并消耗抗氧化剂,使机体无法在短时间内补偿,而维 C 的补充可能会减轻机体的氧化应激,使患者体内 GSH 及 GGT 的消耗减少。

本研究中 ALT 与 AST 水平在 2 组中均有不同程度的升高,ALT 升高更明显。研究发现当患者摄入有机磷农药时,毒性物质将直接对肝功能造成损害,导致 ALT 水平上升^[18]。吴嘉荔等^[12,13]发现 ALT 水平在治疗后第 2 天明显回落。补充维 C 可保护肝脏功能,减轻肝损伤,可能与减轻体内氧化应激水平有关,与本研究观察到的结果相一致^[19,20]。

参考文献

1 Konickx LA, Worek F, Jayamanne S, et al. Reactivation of plasma butyrylcholinesterase by pralidoxime chloride in patients poisoned by WHO class II toxicity organophosphorus insecticides[J]. Toxicol Sci, 2013, 136(2): 274-283.

2 Maris AF, Franco JL, Mitozo PA, et al. Gender effects of acute malathion or zinc exposure on the antioxidant response of rat hippocampus and cerebral cortex[J]. Basic Clin Pharmacol Toxicol, 2010, 107(6): 965-970.

3 Lukaszewicz-Hussain A. Role of oxidative stress in organophosphate insecticide toxicity - short review[J]. Pestic Biochem Physiol, 2010, 98(2): 145-150.

4 Zunec S, Kopjar N, Zeljezic D, et al. In vivo evaluation of cholinesterase activity oxidative stress markers cyto- and genotoxicity of K048 ox-

ime-a promising antidote against organophosphate poisoning[J]. Basic Clin Pharmacol Toxicol,2014,114(4):344-351.

5 郭聪芳,王峪,刘剑虹,等.有机磷农药中毒患者预后的危险因素分析[J].中华劳动卫生职业病杂志,2016,34(5):372-374.

6 Abd El-Gawad EA,Abdel Hamid OM.Effect of vitamin C dietary supplementation in reducing the alterations induced by fenitrothion in Oreochromis niloticus[J]. Fish PhysiolBiochem,2014,40(3):787-796.

7 易力,刘宏雷.超氧化物歧化酶 2 与肿瘤关系的研究进展[J].山东医药,2021,61(29):109-112.

8 李洪英,丁雪梅,高洁,等.孕期血清维生素 A、E 和氧化应激损伤指标与子痫前期的相关性[J].中南医学科学杂志,2022,50(4):517-520.

9 Sorice A,Guerriero E,Capone F,et al. Ascorbic acid: its role in immune system and chronic inflammation diseases[J]. Mini Rev Med Chem,2014,14(5):444-452.

10 肖志华.以周围神经病为首发突出表现的有机磷农药中毒误诊 1 例[J].内科急危重症杂志,2021,27(3):263-264.

11 林爽,马骏麒.补充维生素 C 对脓毒症和脓毒症休克患者病死率影响的 Meta 分析[J].中国呼吸与危重监护杂志,2023,22(3):182-188.

12 吴嘉荔,冀晓静,李博,等.不同血液灌流策略对重度急性有机磷农药中毒患者胆碱酯酶活性的影响[J].中华急诊医学杂志,2021,30(3):272-277.

13 祝春青,胡斌,张小虹,等.急性有机磷农药中毒患者 NLR、ChE

水平变化及与病情严重程度的关系[J].中国急救复苏与灾害医学杂志,2022,17(9):1178-1181.

14 余晓娟,顾彬,曹琳,等.血液灌流治疗对重度有机磷农药中毒患者主要结局的影响[J].中国急救复苏与灾害医学杂志,2022,17(8):1021-1024.

15 Sreeram M,Dani NH,Suryakar AN. Is gamma-glutamyl transpeptidase a biomarker for oxidative stress in periodontitis[J]? J Indian Soc Periodontol,2015,19(2):150-154.

16 Pearson JN,Patel M. The role of oxidative stress in organophosphate and nerve agent toxicity[J]. Ann NY Acad Sci,2016,1378(1):17-24.

17 Wang X, MartínezMA, Dai M, et al. Permethrin-induced oxidative stress and toxicity and metabolism. A review[J]. Environ Res,2016,149(1):86-104.

18 卢瑾.ALT、AST、ALP 对病毒性肝炎患者病情发生发展的影响研究[J].标记免疫分析与临床,2020,27(1):67-69,95.

19 Farias MS,Patrícia Budni,Ribeiro CM,et al. Antioxidant supplementation attenuates oxidative stress in chronic hepatitis C patients[J]. Gastroenterol Hepatol,2012,35(6):386-394.

20 Bae M,Park YK, Lee JY. Food components with anti-fibrotic activity and implications in prevention of liver disease[J]. J NutrBiochem,2018,55(1):1-11.

(2023-03-06 收稿 2024-12-10 修回)

(上接第 64 页)

表 5 影响 AIS 发生的 Logistic 回归分析

项目	β 值	标准误	Wald χ^2	P 值	OR 值	95% CI
WBC	1.213	0.958	1.603	0.206	3.363	0.514 ~ 21.988
TG	0.223	0.263	0.720	0.396	1.250	0.747 ~ 2.093
TC	1.447	0.783	3.415	0.065	4.250	0.916 ~ 19.719
LDL-C	0.495	0.378	1.713	0.191	1.640	0.782 ~ 3.440
FGF21	-0.781	0.257	9.232	0.002	0.458	0.277 ~ 0.758
CTRP12	-0.566	0.141	16.093	<0.001	0.568	0.431 ~ 0.749

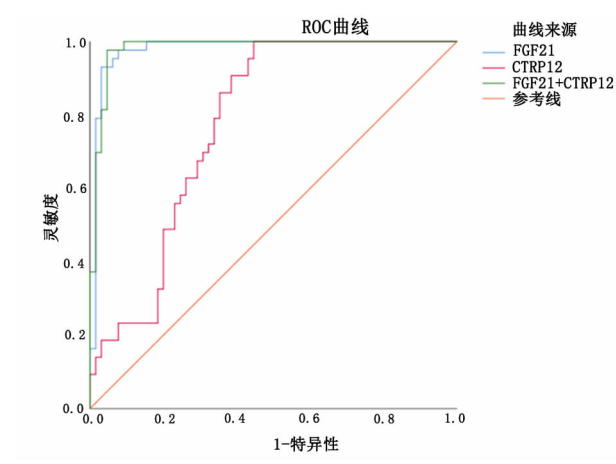


图 1 血清 FGF21、CTRP12 水平对 AIS 预后的预测价值

参考文献

1 王江友,陈涵.左西孟旦联合主动脉球囊反搏可有效改善急性心肌梗死合并心源性休克患者的预后[J].内科急危重症杂志,2024,30(1):81-83.

2 刘彬,孙宜飞,董晓婉,等.急性缺血性脑卒中后焦虑状态对自主神经功能及预后影响研究[J].临床和实验医学杂志,2022,21(17):1880-1884.

3 李晓峰,张锐,李金玲.血清 FGF21、载脂蛋白 E 水平与 2 型糖尿病患者动脉粥样硬化的相关性[J].中国老年学杂志,2021,41(14):2949-2951.

4 王佳美,钱美琪,魏军,等.不同体重指数可通过 HOMA-IR、FGF-21、NT-proBNP 影响新发 T2DM 患者左心室功能[J].内科急危重症杂志,2023,29(3):228-231.

5 汤巍.冠状动脉粥样硬化心脏病患者血清 CTRP1 水平与糖脂代谢、胰岛素抵抗的关系[J].实用医药杂志,2022,3(10):871-874,883.

6 中华医学会神经病学分会,中华医学会神经病学分会脑血管病学组.中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2014[J].中华神经科杂志,2015,48(4):246-257.

7 唐青蓝,李红梅,张礼林,等.小鼠 FGF21 基因克隆及 his-mFGF21 融合蛋白的诱导表达[J].贵阳医学院学报,2019,44(5):552-556.

8 高嘉梦,孟哲颖,李雁鸣,等.超声介导 FGF21 纳泡保护糖尿病小鼠心功能的研究[J].医学研究杂志,2021,50(6):127-131.

9 韩俊霞,陈婷婷,朱海峰,等.血清 C1q/肿瘤坏死因子相关蛋白 12 与非酒精性脂肪肝病和 2 型糖尿病的相关性[J].中华糖尿病杂志,2020,12(12):988-992.

10 刘效荣,张旋,徐萌,等.初诊 2 型糖尿病合并动脉粥样硬化患者血清 CTRP12 表达及其机制研究[J].中国医师杂志,2019,21(7):1048-1050.

11 陈晶晶,方爱英.血清 ANGPTL4、CTRP12 水平与老年 2 型糖尿病合并非酒精性脂肪肝病的相关性[J].川北医学院学报,2023,38(7):923-926.

12 龚军辉,朱红涛,花颖,等.急性冠脉综合征患者血清 CTRP12 及心外膜脂肪厚度与冠脉病变严重程度的关系[J].南通大学学报(医学版),2023(5):401-406.

(2023-02-28 收稿 2024-12-03 修回)