

丙氨酰谷氨酰胺对重症有机磷中毒患者神经和胃肠功能的影响[△]

文武斌*,李红,王玉华,张申杰,李二妮,王军辉,高辉(邢台市人民医院门诊部,河北邢台 054001)

中图分类号 R827.17*2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)29-4103-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.29.23

摘要 目的:探讨丙氨酰谷氨酰胺对重症有机磷中毒患者神经和胃肠功能的影响。方法:选择重症有机磷中毒患者46例,按入院先后顺序随机分为对照组和观察组,各23例。对照组患者给予解毒剂阿托品、复能剂氯解磷定、血液灌流以及其他对症处理。观察组患者在对照组基础上给予丙氨酰谷氨酰胺注射液0.5 g/kg,ivgtt,qd。两组患者均连续治疗3 d。比较两组患者中毒症状消失时间、全血胆碱酯酶恢复时间、住院时间及神经和胃肠功能指标。结果:观察组患者中毒症状消失时间、全血胆碱酯酶恢复时间、住院总时间均明显短于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后,观察组患者血清二胺氧化酶、乳果糖/甘露醇明显低于对照组,血清瓜氨酸含量高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后,观察组腓总神经的运动神经传导速度、感觉神经传导速度明显高于对照组,F波潜伏期明显短于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。结论:丙氨酰谷氨酰胺能促进重症有机磷中毒患者病情缓解,改善肠黏膜功能和神经功能。

关键词 重症有机磷中毒;丙氨酰谷氨酰胺;胃肠功能;神经功能

Effects of Glutamine Dipeptide on Neurological and Gastrointestinal Function of Severe Organophosphate Poisoning Patients

WEN Wubin, LI Hong, WANG Yuhua, ZHANG Shenjie, LI Erni, WANG Junhui, GAO Hui (Dept. of Outpatient, Xingtai People's Hospital, Hebei Xingtai 054001, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate the effects of glutamine on neurological and gastrointestinal function of severe organophosphate poisoning patients. METHODS: 46 patients with severe organic phosphorus poisoning in our hospital were enrolled and randomly divided into control group and observation group, with 23 cases in each group. Control group was given antidote atropine, energy recovery agent pralidoxime chloride, blood perfusion and other symptomatic treatment. Observation group was additionally given Glutamine dipeptide injection 0.5 g/kg, ivgtt, qd, on the basis of control group. Both groups received the treatment for consecutive 3 d. The time of poisoning symptom disappearance, the time of blood cholinesterase recovery, hospitalization time, neurological and gastrointestinal function indexes were compared between 2 groups. RESULTS: The time of poisoning symptom disappearance, the time of blood cholinesterase recovery and hospitalization time of observation group were significantly shorter than those of control group, with statistical significance ($P<0.05$). After treatment, serum diamine oxidase and lactulose/mannitol of observation group were significantly lower than those of control group, while the serum content of citrulline was higher than in control group, with statistical significance ($P<0.05$). After treatment, MCV and SCV of observation group were significantly higher than those of control group, while F wave latency was significantly shorter than control group, with statistical significance ($P<0.05$). CONCLUSIONS: Glutamine dipeptide is helpful to promote remission, improve gastrointestinal and neurological function.

KEYWORDS Severe organophosphate poisoning; Glutamine dipeptide; Gastrointestinal function; Neurological function

全性较好。至于西酞普兰长期副作用及远期疗效,仍有待进一步研究。

参考文献

- [1] Drossman DA. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process[J]. *Gastroenterology*, 2006, 130(5): 1 377.
- [2] Bouras EP, Talley NJ, Camilleri M, et al. Effects of amitriptyline on gastric sensorimotor function and postprandial symptoms in healthy individuals: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Am J Gastroenterol*, 2008, 103(8): 2 043.
- [3] 关婧,智发朝,张迎春,等.功能性胃肠病患者自评量表心理测评150例分析[J]. *中国实用内科杂志*, 2008, 28(5): 376.

- [4] Williams M, Budavari A, Olden KW, et al. Psychosocial assessment of functional gastrointestinal disorders in clinical practice[J]. *J Clin Gastroenterol*, 2005, 39(10): 847.
- [5] 柯美云,张艳丽.重视心理因素与功能性胃肠疾病关系的研究[J]. *诊断学理论与实践*, 2006, 5(1): 1.
- [6] Pajala M, Heikkinen M, Hintikka J. A prospective 1-year follow-up study in patients with functional or organic dyspepsia: changes in gastrointestinal symptoms, mental distress and fear of serious illness[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2006, 24(8): 1 241.
- [7] Clouse RE, Lustman PJ, Geisman RA, et al. Antidepressant therapy in 138 patients with irritable bowel syndrome: a five-year clinical experience[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 1994, 8(4): 409.
- [8] 左艳,朱维强,张秋琴,等.西酞普兰对功能性胃肠病伴情绪障碍的疗效[J]. *中华消化杂志*, 2013, 33(12): 368.

△基金项目:邢台市科技计划项目(No.2011ZC028)

*副主任医师,硕士。研究方向:急诊内科。电话:0319-3286194。

E-mail: xiaowei_89zhan@163.com

(收稿日期:2016-06-12 修回日期:2016-07-16)

(编辑:黄欢)

重症有机磷中毒是较为严重的有机磷中毒类型,表现为多器官功能损伤,并且具有发展为多器官功能障碍综合征的高度风险,患者预后情况较差。有机磷中毒后最突出的临床症状是胆碱能受体持续激活引起的呼吸抑制,临床对症支持处理多针对抑制胆碱能受体持续激活以及呼吸功能损伤^[1]。胃肠功能损伤与有机磷中毒的病情发展和加重密切相关,如何改善有机磷中毒患者胃肠功能、保护黏膜功能成为了研究的热点^[2]。因此,本研究探讨了丙氨酰谷氨酰胺对有机磷中毒患者神经和胃肠功能的影响,以期临床提供参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

纳入标准:符合原卫生部颁布的重症有机磷杀虫剂中毒诊断标准^[3]者。排除标准:(1)肝肾功能不全者;(2)孕妇、哺乳期妇女;(3)年龄<14岁者。

1.2 研究对象

选取我院2013年5月—2015年10月就诊的重症有机磷中毒患者46例,按入院先后顺序分为对照组和观察组,各23例。其中,对照组患者男性15例,女性8例;年龄20~50岁,平均(39.12±4.37)岁;中毒剂量(80.65±8.32)ml;急性生理与慢性健康生理状况评分(APACHE)为(25.31±3.21)分。观察组患者男性17例,女性6例;年龄18~52岁,平均(38.78±4.42)岁;中毒剂量(81.23±8.45)ml;APACHE评分(25.12±3.12)分。两组患者性别、年龄、中毒剂量和APACHE评分等一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究方案经医院医学伦理委员会批准,患者或家属均知情同意并签署知情同意书。

1.3 治疗方法

对照组患者入院后均给予解毒剂阿托品、复能剂氯解磷定、血液灌流以及其他对症处理。观察组患者在对照组基础上加用丙氨酰谷氨酰胺注射液(辰欣药业股份有限公司,批准文号:国药准字H20053877;规格:50 ml:10 g)0.5 g/kg加入0.9%氯化钠注射液100 ml中,ivgtt, qd,连续治疗3 d。

1.4 观察指标

(1)观察两组患者的中毒症状消失时间、全血胆碱酯酶恢复时间和住院时间。(2)治疗后,采集患者晨起空腹静脉血4 ml,以转速3 000 r/min,离心半径10 mm离心10 min取血清,采用酶联免疫吸附法检测瓜氨酸、二胺氧化酶(Diamine oxidase, DAO)含量;采集患者尿液,检测乳糖(L)和甘露醇(M)含量,计算L/M值。(3)测定两组患者治疗后腓总神经的运动神经传导速度(Motor nerve conduction velocity, MCV)、感觉神经传导速度(Sensory nerve conduction velocity, SCV)和F波潜伏期。

1.5 统计学方法

采用SPSS 21.0软件对数据进行统计分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料以例表示,采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者中毒症状消失时间、全血胆碱酯酶恢复时间及住院时间比较

观察组患者的中毒症状消失时间、全血胆碱酯酶恢复时间和住院时间均明显短于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。两组患者中毒症状消失、全血胆碱酯酶恢复时间及住院时间比较见表1。

表1 两组患者中毒症状消失时间、全血胆碱酯酶恢复时间及住院时间比较($\bar{x}\pm s, d$)

Tab 1 Comparison of the time of poisoning symptom disappearance, blood cholinesterase recovery, and hospitalization between 2 groups($\bar{x}\pm s, d$)

组别	<i>n</i>	中毒症状消失时间	全血胆碱酯酶恢复时间	住院时间
观察组	23	6.52±0.75	5.46±0.58	9.52±1.15
对照组	23	9.46±1.01	8.61±0.92	14.72±1.66
<i>t</i>		11.208	13.891	12.349
<i>P</i>		<0.05	<0.05	<0.05

2.2 两组患者胃肠功能指标比较

观察组患者的血清DAO和L/M值显著低于对照组,血清瓜氨酸含量显著高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。两组患者胃肠功能指标比较见表2。

表2 两组患者胃肠功能指标比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 2 Comparison of gastrointestinal function indexes between 2 groups($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	瓜氨酸, $\mu\text{mol/L}$	DAO, U/ml	L/M
观察组	23	13.27±1.64	1.81±0.20	0.189±0.020
对照组	23	6.52±0.75	2.48±0.27	0.241±0.028
<i>t</i>		17.951	9.135	7.248
<i>P</i>		<0.05	<0.05	<0.05

2.3 两组患者神经功能指标比较

观察组患者MCV、SCV显著高于对照组,F波潜伏期显著短于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。两组患者神经功能指标比较见表3。

表3 两组患者神经功能指标比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 3 Comparison of neurological function indexes between 2 groups($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	MCV, m/s	SCV, m/s	F波潜伏期, ms
观察组	23	47.55±5.71	44.27±4.68	22.12±2.62
对照组	23	35.42±4.35	36.61±4.19	29.58±2.59
<i>t</i>		8.104	5.848	9.711
<i>P</i>		<0.05	<0.05	<0.05

3 讨论

有机磷中毒是我国最常见的农药中毒类型,有机磷进入体内后会直接抑制胆碱酯酶的活性,影响神经递质乙酰胆碱的代谢和降解,使其大量残留在突触间隙,进而造成胆碱能受体持续激活并表现出毒蕈碱样、烟碱样症状。阿托品是一类胆碱能受体拮抗药,能够使抑制的胆碱酯酶复能并减轻胆碱能受体持续激活的状态,有利于解除呼吸抑制效应。但是,在发生有机磷中毒后,患者不仅存在呼吸抑制效应,同时还会造成胃肠道功能损伤和神经功能损伤。阿托品仅能解除有机磷的呼吸抑制效应,对胃肠道功能损伤和神经功能损伤的改善作用并不明显^[4]。

有机磷中毒后对胃肠道功能的影响在于损伤胃肠道黏膜,造成黏膜萎缩、绒毛缩短和血管通透性增加^[5]。此外,在接

受阿托品治疗的过程中,药物本身会抑制胃肠道蠕动,不利于肠道对毒素的排泄。毒素大量吸收入血,不仅会直接造成机体损伤,还会引起炎症反应综合征并造成机体功能的“二次损伤打击”^[6]。因此,保护有机磷中毒患者的肠道黏膜功能、减少毒素吸收和二次伤害是临床治疗有机磷中毒的重要环节^[7-9]。丙氨酰谷氨酰胺是临床应用较多的肠道免疫调节剂,能够作为肠黏膜的能量物质以及自身修复的营养物质,促进上皮再生、清除受损细胞、加速浆细胞分泌分泌型免疫球蛋白A,可能对有机磷中毒患者的肠黏膜发挥保护作用^[9-10]。

本研究结果显示,观察组患者的中毒症状消失时间、全血胆碱酯酶恢复时间以及住院总时间均短于对照组。说明丙氨酰谷氨酰胺能够促进有机磷中毒患者病情的改善和恢复。瓜氨酸是肠黏膜组织利用谷氨酰胺合成的一类非必须氨基酸,能够反映肠黏膜的功能;DAO是肠黏膜上皮细胞内的代谢酶,血清含量可以反映肠黏膜上皮细胞的损伤程度;尿L/M比值能够反映肠黏膜的通透性^[11-12]。本研究结果显示,观察组患者的血清DAO和尿L/M比值低于对照组,提示丙氨酰谷氨酰胺治疗有助于改善有机磷中毒患者的肠道功能。

重症有机磷中毒表现为呼吸抑制、胃肠道功能损伤,在恢复期还会发生迟发性周围神经损害,其发生机制可能与激酶介导的骨架蛋白磷酸化、线粒体膜电位改变和氧化产物堆积等密切相关^[13-14]。神经传导速度是用于评定周围神经传导功能的一项诊断技术,通常包括MCV和SCV的测定^[15]。MCV和SCV异常表现为传导速度减慢和波幅降低,前者主要反映髓鞘损害,后者为轴索损害,临床常用MCV和SCV的测定来鉴别和诊断各种原因的周围神经疾病,能够有效发现周围神经疾病的亚临床病灶,能区分是轴索损害还是髓鞘脱失,甚至可以鉴别前角细胞、神经根、周围神经和肌源性损害等^[16]。F波用于测定神经近心端传导速度,也被用于诊断各类周围神经疾病^[17]。本研究结果显示,观察组患者的MCV、SCV高于对照组,F波潜伏期短于对照组,说明丙氨酰谷氨酰胺治疗有助于改善有机磷中毒患者的神经功能。

综上所述,丙氨酰谷氨酰胺能促进重症有机磷中毒患者病情缓解,改善肠黏膜功能和神经功能。但本研究没有对治疗过程中的不良反应进行分析,有待进一步探讨。

参考文献

[1] 柳东之. 大黄鼻饲、保留灌肠治疗急性有机磷中毒的临床疗效及对胃肠功能的影响[J]. 中国中医急症, 2014, 23(5):981.

[2] 邹慧娟, 郭宏强. 血液灌流联合血浆置换治疗老年有机磷中毒伴中间期肌无力综合征的疗效[J]. 中国老年学杂志, 2015, 35(12):3 380.

[3] 卫生部. 康复训练联合强筋合剂对有机磷中毒迟发性神经损害患者肌力及生活能力的影响[S]. 2002-04-08.

[4] Thetkathuek A, Suybros N, Daniell W, *et al.* Factors influencing poisoning symptoms: a case study of vegetable farmers exposed to mixed insecticides in Prek Balatchheng Village, Cambodia[J]. *J Agromedicine*, 2014, 19

(4):337.

[5] 杨勇, 杨金莲, 谢智慧. 高压氧干预对急性有机磷中毒大鼠脑组织中缺氧诱导因子-1 α 表达的影响[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2015, 37(5):332.

[6] Zuhi MN, Lanphere KR, Kravitz L, *et al.* Effects of oral glutamine supplementation on exercise-induced gastrointestinal permeability and tight junction protein expression [J]. *J Appl Physiol*, 2014, 116(2):183.

[7] 庞晓军, 杜正隆, 曾红, 等. 强化肠外营养治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者的临床观察[J]. 中国药房, 2010, 21(28):2 612.

[8] 张妮, 朱炜, 朱家睿, 等. 瓜氨酸、肠型脂肪酸结合蛋白、肠三叶因子在儿童危重症急性胃肠损伤诊断中的作用[J]. 临床儿科杂志, 2015, 33(7):650.

[9] 田一锋, 黄显雄. 急性有机磷农药中毒致迟发性永久性周围神经损伤 18 例[J]. 中国实用医药, 2014, 9(3):81.

[10] 李其禄, 于光彩, 孙婧, 等. 有机磷农药中毒相关神经退行性疾病发病机制及治疗现状[J]. 毒理学杂志, 2014, 28(6):472.

[11] Zyoud SH, Al-Jabi SW, Bali YI, *et al.* Availability of treatment resources for the management of acute toxic exposures and poisonings in emergency departments among various types of hospitals in Palestine: a cross-sectional study[J]. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*, 2014, 21(22):13.

[12] 蔡志芳, 王雪峰. 康复训练联合强筋合剂对有机磷中毒迟发性神经损害患者肌力及生活能力的影响[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2015, 37(6):451.

[13] 文武斌, 李红, 王玉华, 等. 谷氨酰胺对重度有机磷中毒患者肠功能保护的影响[J]. 临床荟萃, 2015, 30(8):942.

[14] 陈丽, 张宏程, 龚红英. 68 例有机磷中毒致周围神经损害的电生理分析[J]. 癫痫与神经电生理学杂志, 2013, 22(2):90.

[15] Alamdari A, Mozafari R, Tafakhori A, *et al.* An inverse association between serum vitamin D levels with the presence and severity of impaired nerve conduction velocity and large fiber peripheral neuropathy in diabetic subjects [J]. *Neurol Sci*, 2015, 36(7):1 121.

[16] Di PA, Morino S, Loreti S, *et al.* Peripheral nerve ultrasound changes in CIDP and correlations with nerve conduction velocity[J]. *Neurology*, 2015, 84(8):803.

[17] Jiang DQ, Li MX, Wang Y, *et al.* Effects of prostaglandin E₁ plus methylcobalamin alone and in combination with lipoic acid on nerve conduction velocity in patients with diabetic peripheral neuropathy: a meta-analysis[J]. *Neurosci Lett*, 2015, doi:10.1016/j.neulet.2015.03.037.

(收稿日期:2016-01-14 修回日期:2016-06-20)

(编辑:黄 欢)