

伴精神症状的急性有机磷农药中毒患者 脑脊液 5-羟色胺水平分析

袁海军¹, 袁梅², 詹向阳¹, 袁娜¹

(1. 南华大学附属第二医院急诊科, 湖南 衡阳 421001; 2. 南华大学附属第二医院神经内科)

摘要: **目的** 分析探讨伴有精神症状的急性有机磷农药中毒(AOPP)患者脑脊液(CSF)中 5-羟色胺(5-HT)含量的变化及临床意义。**方法** 选取伴有精神症状的 AOPP 住院患者 10 例,同时选取周围神经炎(PN)患者 16 例作为 PN 组,采用 ELISA 法检测各 CSF 标本中 5-HT 的含量,比较其在两组表达情况,同时观察中毒患者 CSF 中 5-HT 水平与其全血胆碱酯酶活力的相关性。**结果** AOPP 组 CSF 中 5-HT 水平显著低于 PN 组($P < 0.05$);AOPP 患者 CSF 中 5-HT 水平与其全血胆碱酯酶的活力呈正相关($r = 0.639, P < 0.05$)。**结论** AOPP 患者精神异常可能与其中枢神经 5-HT 能系统下调有密切相关。

关键词: 急性有机磷农药中毒; 精神症状; 脑脊液; 5-羟色胺

中图分类号:R595.4

文献标识码:A

Expression of Serotonin in Cerebrospinal Fluid of Acute Organophosphorus Pesticide Poisoning Patients with Psychotic Symptoms

YUAN Haijun, YUAN Mei, ZHAN Xiangyang, et al

(Department of Emergency, the Second Affiliated Hospital, University of South China,
Hengyang, Hunan 421001, China)

Abstract: **Objective** To explore the expression and clinical significance of serotonin(5-HT) in cerebrospinal fluid (CSF) of acute organophosphorus pesticide poisoning (AOPP) patients with mental anomaly. **Methods** The CSF concentrations of 5-HT were detected by enzyme linked immunosorbent assays (ELISA) in the patients of AOPP with psychotic symptoms(10 cases) and the patients with peripheral neuritis as the control group(16 cases), The correlation between the level of 5-HT and cholinesterase activity of AOPP patients was observed. **Results** The level of 5-HT in CSF of AOPP group was significantly lower than in the control group($P < 0.05$). The expression level of 5-HT in CSF of AOPP group was positively correlated with the activity of blood cholinesterase($r = 0.639, P < 0.05$). **Conclusions** Clinical manifestations of mental anomaly in AOPP patients may be associated with the down-regulation of 5-HT in the central nervous system.

Key words: acute organophosphorus pesticide poisoning; psychotic symptoms; cerebrospinal fluid; serotonin

一过性精神异常是急性有机磷农药中毒(acute organophosphorus pesticide poisoning, AOPP)患者常伴有的临床症状,其表现类似于精神分裂症阳性症状表现,其机制尚不十分明确。虽然部分动物实验发现 AOPP 可影响单胺类神经递质代谢水平^[1-2],中枢单胺类神经递质 5-羟色胺(serotonin, 5-HT)代谢异常与精神疾病有密切关系^[3-4],但患者中毒所致

精神异常是否为中毒选择性影响中枢神经 5-HT 能系统所致,目前缺少临床直接证据,尚无定论。本研究通过对伴有精神异常症状的 AOPP 患者脑脊液(cerebrospinal fluid, CSF)中 5-HT 进行检测,分析探讨其可能临床意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料

AOPP 组选自 2011 年 6 月 ~ 2013 年 9 月本科

室收治的伴有精神异常症状的 AOPP 患者 10 例, 年龄 15 ~ 58 岁 (平均 28.3 ± 10.7 岁), 其中男 4 例, 女 6 例。入选条件: ①符合第七版《内科学》AOPP 的诊断标准; ②临床表现有类似于精神分裂症阳性症状的病例; ③既往无精神性疾病史及抗精神病用药史, 无毒品接触及酒精依赖史; ④排除严重的肝、肾、心、脑器官功能损害患者; ⑤患者经正规阿托品和碘解磷定治疗, 排除有阿托品过量或阿托品中毒情况; ⑥同意行腰穿并留取脑脊液。

周围神经炎 (peripheral neuropathy, PN) 组选取同期本院急诊科和神经内科确诊住院的周围神经炎患者 16 例, 年龄 18 ~ 56 岁 (平均 31.6 ± 12.7 岁), 其中男 7 例, 女 9 例, 均无精神性疾病及用药史。两组之间性别、年龄相匹配。本研究经本院医学伦理委员会批准, 并征得患者及家属知情同意。

1.2 标本采集与处理

所有受试者患者于均于入院当日上午行腰穿, 收集脑脊液 3 mL, 置于 $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ 冰箱保存备测。所有患者在行腰穿时留取脑脊液标本送检常规、生化等相关必要指标, 同时空腹抽取静脉血标本送检完成相应指标平行对比试验, 并留取 AOPP 患者静脉血测胆碱酯酶活力。

1.3 ELISA

5-羟色胺水平的检测采用 ELISA 方法, 人 5-羟色胺 ELISA 试剂盒购自德国 IBL 公司, 使用酶标仪 (德国 BMG 公司) 测 OD 值, 严格按照试剂盒说明书进行操作, 检测各 CSF 标本中 5-HT 的含量。全血胆碱酯酶活力采用酶动力学比色法, 使用日立 7180 型生化分析仪进行测定, 正常人群 95% 参考区间为 $4\ 000 \sim 10\ 000\ \text{U/L}$ 。

1.4 统计学方法

采用 SPSS13.0 统计软件进行分析, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较用 t 检验, 5-HT 水平与全血胆碱酯酶活力的相关性分析采用 Pearson 相关分析。 $P < 0.05$ 为差异有显著性。

2 结 果

2.1 两组 CSF 中 5-HT 水平的比较

AOPP 组患者脑脊液中 5-HT 水平为 $170.91 \pm 39.19\ \text{ng/mL}$, PN 组为 $208.73 \pm 36.01\ \text{ng/mL}$; 两组之间比较, AOPP 组患者 5-HT 水平明显低于 PN 组 ($P < 0.05$)。

2.2 AOPP 组 5-HT 水平与胆碱酯酶活力的相关性分析

AOPP 患者 CSF 中 5-HT 水平为 $170.91 \pm 39.19\ \text{ng/mL}$, 这些患者胆碱酯酶活力为 $583.10 \pm 137.86\ \text{U/L}$, 二者呈明显正相关 ($r = 0.639$, $P < 0.05$), 有统计学意义。

3 讨 论

急性有机磷农药中毒 (AOPP) 是急诊科常见的中毒急重症。患者常出现不同程度的精神异常症状, 目前有关 AOPP 中毒所致精神症状机制的研究不多, 且主要为动物实验研究。一些临床研究认为其发生主要与治疗过程中阿托品使用过量、阿托品中毒有关^[5]。然而在临床中发现精神症状可发生在中毒后患者治疗之前或治疗初期开始出现, 甚至在阿托品治疗使用量非常少时也可出现, 而也有一些患者即使使用大剂量的阿托品后并没有出现精神症状。5-HT 是中枢神经系统重要的单胺类神经递质, 在调节正常情绪反应、精神活动上发挥着重要的作用, 中枢神经系统 5-HT 的变化与精神分裂症有密切相关性^[3,4]。有机磷农药中毒后中枢神经系统 5-HT 水平变化是否与患者中毒后精神症状相关, 目前研究报道较少。

周围神经炎 (peripheral neuropathy, PN) 主要累及周围神经病变 (包括颅神经及脊神经), 表现为受损神经支配范围内的感觉、运动及植物神经功能异常, 这类神经均非中枢 5-羟色胺能神经, 对脑脊液中 5-HT 水平无影响, 这类患者临床较常见, 留取脑脊液标本较方便, 固选为本研究的试验对照。本研究通过对正规阿托品和碘解磷定治疗并且未有阿托品过量的有精神症状 AOPP 病例患者及无精神疾病的周围神经炎对照患者的脑脊液 5-HT 水平比较, 发现伴有精神症状的 AOPP 患者脑脊液中 5-HT 浓度明显低于 PN 组 ($P < 0.05$), 这种变化在阳性症状的精神分裂症患者脑积液中也被观察到^[3,6]。有机磷农药急性中毒后是否通过干扰中枢神经系统 5-HT 代谢而影响脑功能, 导致患者出现精神异常症状? 目前报道多为大鼠 (或小鼠) 的动物实验, 缺少这类病人直接临床资料依据。Raines 等^[1]发现用毒死蜱处理新生鼠, 可引起新生鼠脑内 5-HT 运输表达改变, 从而关系到情绪调控。姚新民等^[2]发现乐果染毒后大鼠血清和脑组织中 5-HT 神经递质明显

低于 PN 组,且其随染毒剂量的增加呈降低的趋势。5-HT 中枢神经抑制性递质,当其下调时,该系统对边缘系统的抑制作用减弱,导致精神分裂症阳性症状产生。5-HT 不能自由通过血脑屏障,检测脑脊液中 5-HT 的水平变化最能反映 AOPP 患者中枢 5-HT 能神经功能水平。本研究的结果与以往的 AOPP 动物实验研究结果相一致^[1-2],可推断中毒干扰中枢 5-HT 能系统正常代谢,使 5-HT 水平下降可能是产生 AOPP 精神症状的一种可能机制。同时,本研究还发现 5-HT 水平变化与患者胆碱酯酶活力呈正相关($r=0.639, P<0.05$)。临床上判断有机磷中毒的病情严重程度主要是观察其胆碱酯酶活力下降程度。AOPP 患者中枢神经系统 5-HT 水平下降水平与胆碱酯酶活力下降水平相关,提示其可能与中毒的严重程度相关,中毒越严重,对患者中枢神经系统 5-HT 代谢的影响越大,中枢 5-HT 水平越低。

综上所述,通过对出现精神异常的 AOPP 患者的脑脊液研究,发现中毒对中枢神经 5-HT 代谢水平的干扰,中枢神经 5-HT 水平下降,可能是导致患者出现精神异常表现的机制之一。然而,由于腰穿收集 AOPP 患者脑脊液操作不像外周静脉采血容易、方便,一般情况患者及家属较难接受,大规模开展起来有一定局限性,导致本研究收集 AOPP 病例

样本数较少,其更确切的机制有待设计合理的动物实验,进一步来探究 5-HT 的这种变化的横向、上游和下游的可能影响因素及可能的机制。

参考文献:

- [1] Raines KW, Seidler FJ, Slotkin TA. Alterations in serotonin transporter expression in brain regions of rats exposed neonatally to chlorpyrifos[J]. Brain Res Dev Brain Res, 2001, 130(1): 65-72.
- [2] 姚新民, 鄢春华, 吴强恩, 等. 亚慢性乐果染毒对大鼠脑组织及血清中单胺类神经递质的影响[J]. 环境与职业医学, 2008, 25(2): 140-143.
- [3] 段慧君, 李素萍, 刘玮玮, 等. 精神分裂症患者脑内神经递质活动与临床症状的关联分析[J]. 中国药物与临床, 2012, 12(4): 413-415.
- [4] Eggers AE. A serotonin hypothesis of schizophrenia[J]. Med Hypotheses, 2013, 80(6): 791-794.
- [5] 王子祥. 有机磷杀虫药中毒治疗中的精神障碍及相关问题分析[J]. 中国健康心理学杂志, 2007, 15(11): 990-993.
- [6] 王春喻, 谭利明, 蒋波. 脑脊液 5-羟色胺和多巴胺及其代谢产物在病毒性脑炎和精神分裂症鉴别诊断中的价值[J]. 临床神经病学杂志. 2007, 20(4): 268-270.

(此文编辑:朱雯霞)