

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2020.13.037

不同剂量长托宁联合血液灌流在急性有机磷农药中毒中的应用效果观察*

纪海明 强 浩 胡守琴 安小峰 董飞超

(皖北煤电集团总医院 / 蚌埠医学院第三附属医院急诊科 安徽 宿州 234099)

摘要 目的:研究不同剂量长托宁联合血液灌流在急性有机磷农药中毒中的应用效果。**方法:**选取急性有机磷农药中毒患者 66 例,随机分为 A、B 两组,每组 33 例。A 组患者给予大剂量长托宁及血液灌流治疗,B 组患者给予小剂量长托宁及血液灌流治疗。对比两组临床治疗效果及住院期间不良反应发生情况,对比两组治疗前后实验室指标变化。**结果:**A 组治疗后意识恢复时间、中毒症状消失时间、胆碱酯酶(CHE)恢复时间、住院时间分别为(1.64±0.42)d、(4.84±1.25)d、(4.75±1.21)d、(5.43±1.88)d,显著少于 B 组的(2.10±0.82)d、(5.22±1.84)d、(5.67±1.92)d、(7.24±2.45)d($P<0.05$),且 A 组死亡率 0.00%(0/33)显著低于 B 组的 18.18%(6/33)($P<0.05$)。A 组治疗后二氧化碳分压(PaCO_2)、肌酸激酶(CK)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)水平分别为(38.71±1.44)mmHg、(74.54±6.12)U/L、(24.45±3.57)U/L,显著低于 B 组治疗后的(42.43±2.45)mmHg、(82.78±8.57)U/L、(30.12±5.75)U/L($P<0.05$),A 组治疗后动脉血氧分压(PaO_2)水平为(86.91±5.76)mmHg,显著高于 B 组治疗后的(83.76±4.87)mmHg($P<0.05$)。两组不良反应总发生率(18.18% VS 11.11%)对比无显著差异($P>0.05$)。**结论:**与小剂量用药相比,大剂量长托宁联合血液灌流治疗急性有机磷农药中毒疗效更好,且用药安全。

关键词:长托宁;血液灌流;急性有机磷农药中毒;剂量;疗效

中图分类号:R495.5;R595.4 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2020)13-2572-04

Observation on the Effects of Different Doses of Penheyclidine Combined with Hemoperfusion in Acute Organophosphorus Pesticide Poisoning*

Ji Hai-ming, Qiang Hao, Hu Shou-qin, An Xiao-feng, Dong Fei-chao

(Department of Emergency, Wanbei Coal Power Group General Hospital/The Third Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Suzhou, Anhui, 234099, China)

ABSTRACT Objective: To research the effects of different doses of penheyclidine combined with hemoperfusion in acute organophosphorus pesticide poisoning. **Methods:** 66 cases patients of acute organophosphorus pesticide poisoning were selected, they were randomly divided into groups A and B, 33 cases in each group. Patients in group A were treated with large dose of penheyclidine combined hemoperfusion, patients in group B were treated with small dose of penheyclidine and hemoperfusion. The clinical treatment effect and the occurrence of adverse reactions during hospitalization were compared between the two groups, the changes of laboratory indexes before and after treatment were compared between the two groups. **Results:** The recovery time of consciousness, the disappearance time of poisoning symptoms, the recovery time of cholinesterase (CHE) and the hospitalization time in group A was (1.64±0.42)d, (4.84±1.25)d, (4.75±1.21)d, (5.43±1.88)d respectively, significantly less than (2.10±0.82)d, (5.22±1.84)d, (5.67±1.92)d, (7.24±2.45)d in group B ($P<0.05$), the mortality rate of group A was 0.00% (0/33) significantly lower than that of group B 18.18%(6/33)($P<0.05$). The level of partial pressure of carbon dioxide(PaCO_2), creatine kinase(CK) and Creatine Kinase Isoenzyme(CK-MB) in group A after treatment was (38.71±1.44)mmHg, (74.54±6.12)U/L, (24.45±3.57)U/L respectively, significantly lower than (42.43±2.45)mmHg, (82.78±8.57)U/L, (30.12±5.75)U/L in group B after treatment($P<0.05$), the arterial partial pressure of oxygen(PaO_2) level in group A after treatment was (86.91±5.76)mmHg, significantly higher than (83.76±4.87)mmHg in group B after treatment ($P<0.05$). There was no significant difference in the total incidence of adverse reactions between two groups(18.18% VS 11.11%)($P>0.05$). **Conclusion:** Compare with small dose, the treatment of acute organophosphorus pesticide poisoning with large dose of penheyclidine combined with hemoperfusion is more effective and safe.

Key words: Penheyclidine; Hemoperfusion; Acute organophosphorus pesticide poisoning; Dose; Efficacy

Chinese Library Classification(CLC): R495.5; R595.4 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2020)13-2572-04

前言

急性有机磷农药中毒在我国较为常见,患者口服有机磷农

* 基金项目:安徽省重点研究与开发计划项目(1804h08020240)

作者简介:纪海明(1980-),男,本科,主治医师,研究方向:急诊危重症及农药中毒,E-mail: 13615577608@139.com

(收稿日期:2020-02-23 接受日期:2020-03-17)

药后起病快,且病情进展迅速,会对肺、心脏等器官产生严重损害,若无法采取及时有效的治疗则会导致患者死亡^[1-3]。在既往研究中已有学者指出急性有机磷农药中毒后的病死率达到10%以上,给患者生命安全带来了严重的威胁^[4,5]。阿托品联合血液灌流是治疗急性有机磷农药中毒的常用方案,及时、足量、重复给药,直至达到阿托品化,可一定程度上缓解急性有机磷农药中毒的症状,但存在治疗时间长、药物毒副作用多等不足^[6,7]。长托宁是一种选择性的抗胆碱药物,是治疗急性有机磷农药中毒的一种新型特效药物,临床可用于有机磷毒物(农药)中毒急救治疗和中毒后期或胆碱酯酶(CHE)老化后维持阿托品化^[8-10],目前关于不同剂量长托宁联合血液灌流治疗急性有机磷农药中毒的疗效尚存在争议,因此,本次研究选择大剂量长托宁联合血液灌流对急性有机磷农药中毒进行治疗,获得了满意的临床治疗效果,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取我院2016年1月~2019年6月收治的急性有机磷农药中毒患者66例纳入本次研究,以随机数表法分为A、B两组,每组33例。纳入标准:(1)患者参照《急性有机磷农药中毒诊治临床专家共识(2016)》^[11]被确诊为急性有机磷农药中毒;(2)18~65岁;(3)所有患者均签署知情同意书。排除标准:(1)同时伴有其它感染性疾病,如颅内感染、呼吸道感染等;(2)入院时严重心肝肾功能缺失或存在恶性肿瘤者;(3)已知对本次研究用药物过敏者;(4)特殊人群,如精神异常、妊娠或哺乳期妇女。两组基线资料比较无显著差异($P>0.05$),具有可比性,见表1。本次研究开展前上报至我院伦理委员会并得到批准(伦理批号:2016-13号)。

表1 两组基线资料对比

Table 1 Comparison of baseline data between the two groups

Items		Group A(n=33)	Group B(n=33)	t/ χ^2	P
Gender	Male	18(54.54)	17(51.52)	0.061	0.085
	Female	15(45.45)	16(48.48)		
Age(years)		35.46± 6.29	35.51± 6.32	0.032	0.974
Dose of pesticide(mL)		152.43± 42.11	153.04± 42.84	0.058	0.957
Time from poisoning to admission(d)		3.15± 0.68	3.11± 0.52	0.268	0.789
Poisoning reason[n(%)]	Dichlorvos	15(45.45)	14(42.42)	0.321	0.956
	Phorate	10(30.30)	9(27.27)		
	Dimethoate	5(15.15)	6(18.18)		
	Others	3(9.09)	4(12.12)		
The degree of poisoning [n(%)]	Mild	10(30.30)	9(27.27)	0.415	0.813
	Moderate	18(54.54)	17(51.52)		
	Severe	5(15.15)	7(21.21)		

1.2 治疗方法

常规治疗:所有患者入院后均行导泻、维持水电解质平衡、利尿、洗胃等常规治疗,若患者存在呼吸困难则建立人工气道后行机械通气治疗。A组患者行基础治疗的同时给予大剂量长托宁及血液灌流治疗,血液灌流治疗时选用HA230型树脂血液灌流器,灌流速度调整为120~200 mL/min,首剂加入肝素4000 U,随后按照1000 U/h追加,肝素剂量控制在6000~8000 U,血液灌流时间为2.5h/次;长托宁(生产批号:20150926,生产单位:成都力思特制药股份有限公司)用药方式为肌肉注射,依据患者中毒程度分别给予1~2 mg(轻度)、2~4 mg(中度)、4~6 mg(重度)长托宁肌肉注射,随后以0.5~2 mg维持,6~8 h/次,直至患者中毒症状消失、CHE活力>60%时停止用药。B组患者行基础治疗的同时给予小剂量长托宁及血液灌流治疗,血液灌流及长托宁治疗方式同A组,B组在使用长托宁时用药剂量减半。

1.3 观察指标

(1)对比两组用药后临床疗效,包括两组患者治疗后的意识恢复时间、中毒症状消失时间、CHE恢复时间、住院时间以及死亡率。(2)考察两组治疗前后的实验室指标,于治疗开始前

1 d(治疗前)、治疗结束后1 d(治疗后)采集空腹静脉血约3 mL,加入到含有肝素的抗凝管中,以TGL-16A型高速离心机(上海安亭科学仪器厂)离心分离,以转速5000 rpm、离心半径5 cm、离心5 min分离得到血清样本,使用贝尔ADVIA-1650Q全自动生化分析仪以酶动力学法检测肌酸激酶(CK)、肌酸激酶同工酶(CK-MB),试剂盒由德赛诊断试剂有限公司生产;使用西门子美利尔血气分析仪检测二氧化碳分压(PaCO₂)、动脉血氧分压(PaO₂)。(3)统计两组患者住院期间不良反应发生情况。

1.4 统计学方法

数据处理采用SPSS19.0统计学软件,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,采用t检验;计数资料以率表示,行 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效对比

A组治疗后CHE恢复时间、住院时间、中毒症状消失时间、意识恢复时间显著少于B组($P<0.05$),且A组死亡率显著低于B组($P<0.05$)。见表2。B组死亡患者中4例因呼吸衰竭死亡,2例在出现恶性心律失常后猝死。

表 2 两组临床疗效对比

Table 2 Comparison of clinical efficacy between the two groups

Groups	Recovery time of consciousness (d)	Disappearance time of poisoning symptoms (d)	Recovery time of CHE (d)	Hospitalization time (d)	Mortality rate (%)
Group A (n=33)	1.64± 0.42	4.84± 1.25	4.75± 1.21	5.43± 1.88	0(0.00)
Group B (n=33)	2.10± 0.82	5.22± 1.84	5.67± 1.92	7.24± 2.45	6(18.18)
t/ χ^2	2.868	0.981	2.329	3.367	4.583 [#]
P	0.006	0.330	0.023	0.001	0.032

Note: #continuity correction.

2.2 实验室指标对比

两组治疗前的 PaCO₂、CK、CK-MB、PaO₂ 水平比较无统计学差异(P>0.05)。A 组治疗后 PaCO₂、CK、CK-MB 水平显著低

于治疗前及 B 组治疗后 (P<0.05);A 组治疗后 PaO₂ 水平显著高于治疗前及 B 组治疗后 (P<0.05)。见表 3。

表 3 两组实验室指标对比($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of laboratory indicators between the two groups($\bar{x} \pm s$)

Groups	PaCO ₂ (mmHg)		PaO ₂ (mmHg)		CK (U/L)		CK-MB (U/L)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
Group A (n=33)	50.43± 4.23	38.71± 1.44 [°]	80.40± 3.72	86.91± 5.76 [°]	96.72± 12.73	74.54± 6.12 [°]	35.42± 8.42	24.45± 3.57 [°]
Group B (n=27)	50.45± 4.25	42.43± 2.45 [°]	80.38± 3.69	83.76± 4.87 [°]	96.53± 12.57	82.78± 8.57 [°]	35.34± 8.33	30.12± 5.75 [°]
t	0.018	7.320	0.021	2.257	0.058	4.338	0.037	4.674
P	0.956	0.000	0.984	0.028	0.954	0.000	0.971	0.000

Note: compare with before treatment, [°] P<0.05.

2.3 不良反应对比

两组不良反应总发生率(18.18% VS 11.11%)对比无显著

差异(P>0.05)。见表 4。

表 4 两组不良反应对比[n(%)]

Table 4 Comparison of adverse reactions between the two groups[n(%)]

Groups	Thirst	Dry skin	Dizziness	Fervescence	Flushing	Total incidence
Group A (n=33)	1(3.03)	2(6.06)	1(3.03)	1(3.03)	1(3.03)	6(18.18)
Group B (n=27)	0(0.00)	1(3.70)	0(0.00)	1(3.70)	1(3.70)	3(11.11)
χ^2						0.160 [#]
P						0.689

Note: #continuity correction.

3 讨论

急性有机磷农药中毒是急诊科常见一种疾病,尤其是农村及经济落后地区发病率较高^[12,13]。有机磷农药经口服进入人体后,会迅速扩散到胆碱能神经的神经肌肉和神经突触接头部位,与 AchE 结合产生磷酸化酶,会使突触间隙大量积聚乙酰胆碱(Ach),进而对胆碱受体造成过度的刺激,最终在外周和中枢引起强烈的胆碱能效应,严重者可因昏迷和呼吸衰竭而死亡^[14-16]。血液灌流是一种有效的体外毒素清除手段,目前多与阿托品联合应用于该疾病的治疗,已取得了较好的治疗效果,但是存在治疗时间长、药物副作用多等不足^[17,18]。长托宁也是治疗急性有机磷农药中毒的一种有效药物,通过血脑屏障进入颅内,有效控制有机磷农药中毒引起的抽搐、昏迷等中枢神经症

状,并且长托宁起效时间快,半衰期长,全部通过肌注给药,进而发挥较好的治疗效果^[19-21]。近些年长托宁已逐步应用于有机磷农药中毒的解救治疗中,但在治疗方案中尚未形成统一的共识,特别是如何选择最佳的给药剂量在临床上仍然存在一定的争议。

本次研究结果显示,A 组治疗后 CHE 恢复时间、住院时间、中毒症状消失时间、意识恢复时间显著少于 B 组,且 A 组死亡率显著低于 B 组。血液灌流是现阶段治疗急性有机磷农药中毒常用的方式,在临床中应用广泛,而长托宁是治疗急性有机磷农药中毒的一种新型药物,能够发挥抗外周及抗 M、N 胆碱能作用,临床应用时若能够在脑组织中维持较高的血药浓度,可更好地缓解患者昏迷、抽搐等中枢神经症状,这与临床既往报道的结果基本一致^[22-24]。本次研究中 A 组针对不同中毒严

重程度患者给予大剂量的长托宁,更有利于提高脑组织中的血药浓度,因此 A 组临床治疗效果更满意,患者病死率低,表明长托宁的应用对于急性有机磷农药中毒的治疗效果呈现剂量相关性。

口服有机磷农药后有毒物质会抑制乙酰胆碱酯酶,并导致乙酰胆碱酯酶蓄积、胆碱能神经持续冲动,在胆碱能神经兴奋后衰竭会引起 M、N 样中枢神经系统症状,同时急性有机磷农药中毒还会导致患者血气分析、心肌酶谱指标变化^[25-27]。本研究发现两组患者在 PaCO₂、PaO₂ 水平对比中,A 组患者均要优于 B 组患者,表明大剂量的长托宁联合血液灌流治疗后,能够进一步改善患者的血气指标,A 组的 CK、CK-MB 水平更低,预示着患者经大剂量长托宁联合血液灌流治疗后,心肌损伤程度降低,分析原因可能是大剂量使用长托宁能够维持脑组织中高血药浓度,更好地发挥抗外周及抗 M、N 胆碱能作用,使患者中毒症状得到迅速缓解,从而更好地改善血气分析、心肌酶谱指标^[28-30]。最后,本次研究对不同剂量的用药安全性进行观察,发现 A 组住院期间不良反应总发生率 18.18%略高于 B 组的 11.11%,但比较之下无显著差异,可见使用大剂量长托宁联合血液灌流对急性有机磷农药中毒患者进行治疗安全有效。

综上,大剂量与小剂量长托宁联合血液灌流均可用于有机磷农药中毒的治疗,使用大剂量长托宁对患者进行治疗可获得更好的治疗效果,且不增加药物不良反应。

参考文献(References)

- [1] 叶长江, 叶志伟, 李刚. 生大黄与芒硝辅助治疗急性有机磷农药中毒[J]. 中医学报, 2019, 34(2): 425-427
- [2] Muñoz-Quezada MT, Lucero BA, Iglesias VP, et al. Chronic exposure to organophosphate (OP) pesticides and neuropsychological functioning in farm workers: a review [J]. Int J Occup Environ Health, 2016, 22(1): 68-79
- [3] Muñoz-Quezada MT, Lucero B, Iglesias V, et al. Exposure to organophosphate (OP) pesticides and health conditions in agricultural and non-agricultural workers from Maule, Chile [J]. Int J Environ Health Res, 2017, 27(1): 82-93
- [4] 王磊, 唐泽海, 陈奎, 等. 急性有机磷农药中毒氯解磷定用量的临床研究[J]. 中华急诊医学杂志, 2017, 26(8): 924-928
- [5] Chhabria BA, Bhalla A, Shafiq N, et al. Lipid emulsion for acute organophosphate insecticide poisoning - a pilot observational safety study[J]. Clin Toxicol (Phila), 2019, 57(5): 318-324
- [6] 李卫民, 杨继维, 刘宏伟, 等. 长托宁、阿托品联合血液灌流治疗急性有机磷农药中毒伴呼吸衰竭的临床疗效[J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(21): 4168-4171
- [7] Vanova N, Pejchal J, Herman D, et al. Oxidative stress in organophosphate poisoning: role of standard antidotal therapy[J]. J Appl Toxicol, 2018, 38(8): 1058-1070
- [8] Yu SY, Gao YX, Walline J, et al. Role of penehyclidine in acute organophosphorus pesticide poisoning[J]. World J Emerg Med, 2020, 11(1): 37-47
- [9] Liang MJ, Zhang Y. Clinical analysis of penehyclidine hydrochloride combined with hemoperfusion in the treatment of acute severe organophosphorus pesticide poisoning [J]. Genet Mol Res, 2015, 14(2): 4914-4919
- [10] 陈杰, 祁天明, 董晓光, 等. 长托宁联合阿托品对急性有机磷农药中毒患者炎症反应及心肌损伤的影响[J]. 实用药物与临床, 2019, 22(2): 45-48
- [11] 中国医师协会急诊医师分会. 急性有机磷农药中毒诊治临床专家共识(2016)[J]. 中国急救医学, 2016, 36(12): 1057-1065
- [12] Bajracharya SR, Prasad PN, Ghimire R. Management of Organophosphorus Poisoning [J]. J Nepal Health Res Counc, 2016, 14 (34): 131-138
- [13] Adinew GM, Asrie AB, Birru EM. Pattern of acute organophosphorus poisoning at University of Gondar Teaching Hospital, Northwest Ethiopia[J]. BMC Res Notes, 2017, 10(1): 149
- [14] Nouanthavong S, Nacapricha D, Henry CS, et al. Pesticide analysis using nanoceria-coated paper-based devices as a detection platform [J]. Analyst, 2016, 141(5): 1837-1846
- [15] Dhakne R, Mishra KK, Kumar V, et al. Prolonged Apnea During Modified Electroconvulsive Therapy in a Patient of Suicidal Attempt by Organophosphorus Poisoning: A Case Report [J]. J ECT, 2016, 32(2): 136-138
- [16] Yu S, Yu S, Zhang L, et al. Efficacy and outcomes of lipid resuscitation on organophosphate poisoning patients: A systematic review and meta-analysis[J]. Am J Emerg Med, 2019, 37(9): 1611-1617
- [17] 赵春生, 孙海艳, 白欣新, 等. 血液灌流联合阿托品治疗有机磷农药中毒临床疗效研究[J]. 创伤与危重病医学, 2019, 7(4): 236-238
- [18] Li Z, Wang G, Zhen G, et al. Application of hemoperfusion in severe acute organophosphorus pesticide poisoning [J]. Turk J Med Sci, 2017, 47(4): 1277-1281
- [19] Fu C, Zhang X, Pei Q, et al. Safety of the muscarinic receptor-antagonist (R,R)-penehyclidine fumarate in healthy subjects: A phase I randomized, double-blind, single-dose escalation study [J]. Int J Clin Pharmacol Ther, 2020, 58(3): 155-165
- [20] Zheng F, Xiao F, Yuan QH, et al. Penehyclidine Hydrochloride Decreases Pulmonary Microvascular Endothelial Inflammatory Injury Through a Beta-Arrestin-1-Dependent Mechanism [J]. Inflammation, 2018, 41(5): 1610-1620
- [21] 马丽, 王学莉. 长托宁、血必净联合血液灌流对急性重度有机磷中毒患者血清炎症因子及心肌酶的影响[J]. 海南医学院学报, 2019, 25(4): 297-301
- [22] 蔡雪, 刘鑫, 韩雪, 等. 血液灌流联合长托宁对急性有机磷中毒患者血清高敏 C 反应蛋白和白细胞介素-18 的影响[J]. 疑难病杂志, 2017, 16(6): 596-599
- [23] Wang D, Jiang Q, Du X. Protective effects of scopolamine and penehyclidine hydrochloride on acute cerebral ischemia-reperfusion injury after cardiopulmonary resuscitation and effects on cytokines [J]. Exp Ther Med, 2018, 15(2): 2027-2031
- [24] Shu Y, Li Z, Han B. Penehyclidine hydrochloride postconditioning ameliorates cerebral ischemia-reperfusion injury: critical role of mitochondrial ATP sensitive potassium channel[J]. J Biol Regul Homeost Agents, 2016, 30(1): 41-53
- [25] Wu X, Xie W, Cheng Y, et al. Severity and prognosis of acute organophosphorus pesticide poisoning are indicated by C-reactive protein and copeptin levels and APACHE II score [J]. Exp Ther Med, 2016, 11(3): 806-810

- [9] 杨靖靖, 韩晓虹, 蒋声果, 等. 三黄健齿汤联合牙周局部治疗对慢性牙周炎临床疗效及炎症因子的影响[J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(9): 1750-1752, 1779
- [10] 张盈明, 李红, 王家霞. 口炎清颗粒联合重组牛碱性成纤维细胞生长因子治疗急性放射性口炎的临床疗效 [J]. 中成药, 2019, 41(2): 478-480
- [11] 严齐会, 林海升, 卓文杰, 等. 口炎清颗粒对头颈部恶性肿瘤患者放疗后放射性口腔黏膜炎的防治作用[J]. 中国药房, 2017, 28(27): 3778-3781
- [12] 孟焕新. 牙周病学(第三版)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 311
- [13] 王蔚文. 临床疾病诊断与疗效判断标准 [M]. 北京: 科学技术文献出版社, 2010: 1216
- [14] Roberts HM, Ling MR, Insall R, et al. Impaired neutrophil directional chemotactic accuracy in chronic periodontitis patients[J]. J Clin Periodontol, 2015, 42(1): 1-11
- [15] El Kilani NS, Hazzaa HH, Hemoud HES, et al. Clinical and Radiographic Assessment of Single or Combined Treatment with Lepidium sativum and Alendronate of Non-Surgically Treated Chronic Periodontitis in Postmenopausal Osteoporotic Women[J]. J Int Acad Periodontol, 2019, 21(1): 20-28
- [16] 咸钧, 于湧, 梁伟腾, 等. 抗生素联合牙周基础治疗对合并慢性牙周炎的 T2DM 患者血糖控制影响的荟萃分析[J]. 国际内分泌代谢杂志, 2019, 39(4): 231-235
- [17] Wang MM, Zhao Y, Wang C, et al. Effects of Periodontal Intervention on Levels of Serum High-sensitivity C-reactive Protein and Interleukin 6, and on Carotid Artery in Rats with Chronic Periodontitis and Hyperlipidemia[J]. Chin J Dent Res, 2019, 22(3): 203-209
- [18] 李海燕, 林洋洋, 徐丹, 等. 干黄茶乳剂对慢性牙周炎患者龈沟液中 TNF- α 、IL-6 和 IL-10 水平的影响及疗效观察 [J]. 世界中医药, 2016, 11(2): 259-261
- [19] 孟红军, 王守儒. 养阴清火方治疗慢性牙周炎疗效及对患者 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 影响的研究 [J]. 陕西中医, 2018, 39(12): 1731-1734
- [20] 彭曼斯, 韩淋畴, 何升腾, 等. 清胃固齿汤联合米诺环素治疗慢性牙周炎疗效以及对菌群代谢的影响[J]. 中华中医药学刊, 2018, 36(7): 1739-1742
- [21] 林宵辉, 蔡剑林, 梁景星, 等. 滋阴降火中药治疗中重度慢性牙周炎疗效及对龈沟液中炎症因子、病原菌的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2017, 26(30): 3378-3380
- [22] 陈玮荣, 解飞, 张辰升, 等. 慢性牙周炎患者外周血中 Th1、Th2 和 Th17 的分布水平[J]. 陕西医学杂志, 2016, 45(12): 1635-1636
- [23] Wang MM, Zhao Y, Wang C, et al. Effects of Periodontal Intervention on Levels of Serum High-sensitivity C-reactive Protein and Interleukin 6, and on Carotid Artery in Rats with Chronic Periodontitis and Hyperlipidemia[J]. Chin J Dent Res, 2019, 22(3): 203-209
- [24] 刘钦赞, 庞真贞, 李晔. 盐酸米诺环素软膏联合替硝唑治疗对慢性牙周炎患者龈沟液中 IL-10、TGF- β 及外周血 Th17、Treg 水平的影响[J]. 临床和实验医学杂志, 2019, 18(9): 966-969
- [25] Ling MR, Chapple IL, Matthews JB. Peripheral blood neutrophil cytokine hyper-reactivity in chronic periodontitis [J]. Innate Immun, 2015, 21(7): 714-725
- [26] 王俊丰, 尹学勇. 口炎清颗粒联合甲硝唑治疗慢性牙周炎的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2019, 34(4): 1133-1136
- [27] 孙宪, 于素平. 口炎清颗粒治疗慢性牙周炎及对炎症细胞因子的影响[J]. 湖北中医药大学学报, 2019, 21(2): 75-77
- [28] 刘宏, 郑艳芳, 李楚源, 等. 口炎清颗粒对大鼠阴虚火旺型口腔溃疡的改善作用 [J]. 中山大学学报 (自然科学版), 2018, 57(2): 131-136
- [29] 王晓琳, 林海升, 戴杰. 口炎清颗粒对化疗后口腔炎患者口腔疼痛及口腔舒适度的影响[J]. 河南中医, 2017, 37(12): 2225-2227
- [30] 杨洋, 朱柯, 潘芸, 等. 口炎清颗粒治疗慢性牙周炎的临床观察[J]. 中国药房, 2017, 28(12): 1620-1622

(上接第 2575 页)

- [26] Franjesevic AJ, Sillart SB, Beck JM, et al. Resurrection and Reactivation of Acetylcholinesterase and Butyrylcholinesterase[J]. Chemistry, 2019, 25(21): 5337-5371
- [27] Soares S, Castro T, Rosado T, et al. New analytical approach to determine organophosphorus insecticides in blood by dried matrix spots sampling and GC-MS/MS [J]. Anal Bioanal Chem, 2018, 410(30): 7955-7964
- [28] 王飞. 长托宁对急性有机磷农药中毒患者血气分析、心肌酶谱及炎症因子的影响 [J]. 中国急救复苏与灾害医学杂志, 2017, 12(10): 1007-1010
- [29] Xiao H, Shi T, Han L, et al. Mechanism of penicillidene hydrochloride on a dysmenorrhea rat model [J]. Drug Dev Res, 2019, 80(3): 325-332
- [30] 涂学平, 袁鹰, 向鑫, 等. 阿托品与长托宁联合治疗重度急性有机磷农药中毒的疗效[J]. 临床急诊杂志, 2016, 17(12): 932-934