

농약 중독에 의한 혈중 염증성 사이토카인의 영향에 대한 예비 연구

김현준^{1*} · 김욱준^{2*} · 이동욱¹ · 정승현³ · 조남준³ · 박삼열³ · 이은영³ · 길효욱³

순천향대학교부속 천안병원 응급의학과¹, 이수내과의원², 순천향대학교부속 천안병원 신장내과³

Inflammatory cytokines in patients with pesticide poisoning: a pilot study

Hyun Joon Kim, M.D.^{1*}, Wook-Joon Kim, M.D.^{2*}, Dong Wook Lee, M.D.¹, Seung-Hyun Jung, M.S.³,
Nam-Jun Cho, M.D.³, Samel Park, M.D.³, Eun Young Lee, M.D.³, Hyo-Wook Gil, M.D.³

Department of Emergency Medicine, Soonchunhyang University Cheonan Hospital, Cheonan, Korea¹,

Esoo clinics, Cheonan, Korea², Department of Internal Medicine, Soonchunhyang University Cheonan Hospital, Cheonan, Korea³

*Contributed equally as the first author.

Purpose: Acute pesticide poisoning is lethal and can lead to death. A few studies about the effects of acute pesticide poisoning have focused on the immune system. In the current study, we preliminarily investigated the changes in blood inflammatory cytokine levels in acute pesticide poisoning patients.

Methods: In this study, we prospectively investigated the inflammatory cytokines in patients with acute pesticide poisoning. This study included patients admitted from February 2021 to November 2021 with a diagnosis of intentional poisoning by pesticide ingestion. The inflammatory cytokines measured were IFN- γ , IL-1 β , IL-6, and TNF- α .

Results: Totally, 27 patients were enrolled in this study. The types of pesticide ingested were glufosinate (n=6), glyphosate (n=8), organophosphate (n=4), pyrethroid (n=2), and others (n=7). The levels of inflammatory cytokines obtained were as follows: IFN- γ 2.78 \pm 8.03 pg/ml, IL-1 β 2.62 \pm 2.03 pg/ml, IL-6 44.58 \pm 80.16 pg/ml, and TNF- α 11.80 \pm 15.60 pg/ml. The overall mortality rate was 11.1% (3/27), and levels of IL-1 β and TNF- α were significantly higher in the death group compared to the survival group.

Conclusion: Increased levels of IL-6 and TNF- α were observed in patients with acute pesticide poisoning. IL-1 β and TNF- α were significantly higher in the death group as compared to the survival group. Our results indicate the occurrence of an inflammatory response due to the activation of immune cells by pesticide poisoning. Future large-scale studies need to be conducted to investigate the application of inflammatory cytokines as predictors and therapeutic targets.

Key Words: Pesticides, Poisoning, Cytokines, Immune system

서론

급성 중독으로 인한 증상은 원인 독성물질의 종류에 따라 달라지며, 가벼운 소화기 증상부터 호흡기, 순환기계의 심각한 증상이 발생할 수 있으며, 심각한 경우 사망까지 이르게 된다^{1,2)}. 국내 보고에 따르면 중독 사망의 원인으로 가장 흔한 것은 농약 중독으로 62%이며, 이중 제초제에 의한 사망이 60%로 가장 주요한 원인이다³⁾. 급성 농약 중독 또한 원인인 주 성분에 따라 독성의 정도가 다른 것은 중독에 의한 손상의 기전이 다르기 때문일 것이다.

사이토카인은 세포 신호 전달에 사용되는 비교적 작은 크기의 다양한 단백질로 세포의 성장, 활성화, 분화 뿐만 아니라 생리학적 반응에 관여 한다고 알려져 있다⁴⁾. 사이토카인은 몸이 스트레스를 받게 되면 신경계에서 면역계를 활성화시키면서 분비된다. 외부 항원이 몸에 유입되는 경우 이를 사멸 또는 중화시키기 위하여 면역 세포로부터 염증성 사이토카인(Pro-inflammatory cytokines)이 분비된다. 염증성 사이토카인에는 대표적으로 종양괴사인자(Tumor necrosis factor; TNF- α), 인터루킨-1 (Interleukin-1; IL-1), 인터루킨-8 (IL-8) 등이

책임저자: 길 효 욱
충청남도 천안시 동남구 순천향6길31
순천향대학교 천안병원 내과
Tel: +82-41-570-3671
Fax: +82-41-574-5762
E-mail: hwgil@schmc.ac.kr

투고일: 2022년 4월 7일
1차 심사일: 2022년 6월 6일
게재 승인일: 2022년 6월 27일

속한다⁴⁾. 이들 염증성 사이토카인으로 인해 염증 반응이 유도되면서 체온상승, 고름 형성 등의 방법을 통해 방어를 시작하나 면역 과정에 이상이 생겨 사이토카인이 과다하게 발현 및 작용하게 되면 퇴치 대상인 외부 항원을 넘어 인체의 정상적인 기능까지 해치게 되는 사이토카인 스톰(cytokine storm)이 발생하기도 한다⁵⁾. 사이토카인 스톰이 발생하면 체온이 42도를 넘나드는 심한 고열과 오한 등의 증상이 있으며, 이외에 구토, 설사, 두통, 저혈압, 의식 상실 등이 동반된다⁵⁾.

그동안 농약 중독에서는 농약의 종류에 따라 그 증상 및 사망 위험도가 각각 다르기 때문에 각각의 농약이 인체에 미치는 영향을 연구하여 왔다. 또한 대부분의 연구는 급성으로 고농도 노출에 따른 장기들의 손상에 대한 것이 주를 이룬다. 기존에 면역시스템에 관련된 연구는 만성적인 저농도 노출에 따른 변화에 대한 연구는 있으나⁶⁾, 급성 농약 중독에서의 면역시스템에 대한 영향과 이로 인한 변화, 즉 사이토카인에 대한 연구는 매우 부족한 실정이다⁷⁾. 급성 농약중독 환자에서 이러한 염증성 사이토카인의 변화에 대한 연구가 부족하기에 저자들은 급성 농약 중독 환자에서 혈중 사이토카인의 변화를 예비 조사를 시행하였다.

대상과 방법

본 연구는 의무기록지 분석을 통한 전향적 연구로 순천향대학교 부속 천안병원 응급의료센터에 2021년 2월 1일부터 2021년 11월 30일까지 내원한 급성 농약 중독 환자를 조사하였다. 급성 농약 중독의 진단은 병력과 임상적 상황을 통해 진단하였고, 농약의 종류도 진술에 의거하였다. 대상 환자의 연령과 성별, 응급센터 내원 시의 생체 활력징후, 의식상태를 확인하였다. 또한, 내원 직후 실시한 혈액 검사를 이용하였다. 이후 환자의 사망 유무를 조사하였다. 내원 당시의 혈액검사 소견에서 동맥혈 검사상 pH, 동맥혈 검사상의 혈중 산소 수치, 혈중 이산화탄소 수치 및 혈중 중탄산 이온 수치, 혈중 일산화탄소 혈색소 수치와 백혈구, 혈색소, 혈소판, 혈중 요소질소, 크레아티닌, 알부민, 단백질, AST (aspartate transaminase), ALT (alanine transaminase) 등을 조사하였다. 응급실내원 시 환자 또는 보호자에게 혈액 채취에 대한 동의서를 받은 후 혈액을 채취하였으며, 채취 후 30분간 상온 보관 후, 2,000×g에서 10분간 원심 분리한 혈청을 분리하여 -70°C에 보관하였다. 혈중 사이토카인 interferon (IFN)- γ , IL-1 β , IL-6, TNF- α 는 자동화 ELISA 키트인 ELLA™ automated immunoassay system (Bio-Techne, San Jose, CA, USA)을 이용하여 제조사의 권고 사항에 따라 측정하였다. 한 샘플 당 세번 측정된 값의 평균을 사용하였다.

본 연구는 헬싱키 선언의 연구 원칙을 준수하였으며, 순천향대학교 부속 천안병원 연구윤리심의위원회(IRB)의 승인(IRB file No: 2020-11-036)을 받아 진행하였다.

통계분석

본 연구 결과는 통계는 SPSS version 21 (SPSS, Chicago, IL, USA)을 사용하였다. 연속변수에 대한 비교는 Mann-Whitney U test를 이용하였고, 범주형 변수는 Fisher's exact test를 사용하였으며 p 값이 0.05 미만인 경우 통계적으로 유의한 결과로 해석하였다.

결 과

1. 대상환자들의 일반적인 특징 및 임상 결과

연구기간 내에 내원한 농약중독 환자 중 연구에 30명이 동의하였으며, 내원 후 24시간 이내에 전원한 2명과 동의 철회를 한 1명을 포함한 3명을 제외한 27명이 연구대상에 포함되었다. 연구대상자의 평균 나이는 69.85 ± 16.01 세였고, 남자는 13명 (48.15%)이었다. 음독한 농약 종류는 glufosinate 8명, glyphosate 6명, organophosphate 4명, pyrethroid 2명, 그 외의 농약이 7명(dinitroaniline 1, paraquat 1, aryloxyphenoxypropionate

Table 1. Baseline characteristics of study population

	mean \pm SD or n(%)
Age	69.85 \pm 16.01
Sex	
Male	13 (48.15%)
Female	14 (51.85%)
Pesticide category	
Glufosinate	8 (29.63%)
Glyphosate	6 (22.22%)
Organophosphate	4 (14.81%)
Pyrethroid	2 (7.41%)
Others	7 (25.93%)
Estimated ingestion amount (ml)	226.92 \pm 190.62
Time to hospital presentation after ingestion, hours	3.46 \pm 4.02
Underling disease	
Diabetes	4 (14.81%)
Hypertension	15 (57.56%)
Alcohol ingestion	6 (22.22%)
SBP (mmHg)	120.77 \pm 26.52
DBP (mmHg)	79.2 \pm 14.98
PR (/min)	77.77 \pm 27.78
BT (°C)	34.88 \pm 5.38
Mental status	
Alert	10 (37.04%)
Drowsy	11 (40.74%)
Stupor	5 (18.52%)
Semicoma	1 (3.70%)
Mechanical ventilator	8 (29.63%)
Death	3 (11.1%)

SBP: systolic blood pressure, DBP: diastolic blood pressure, PR: pulse rate, BT: body temperature, GCS: Glasgow Coma Scale

1, sulfoximine 1, chlorfenapyr 1, spinetoram 1, unknown 1) 이었다(Table 1). 입원기간 중 인공호흡기가 필요한 경우는 8 건이었고, 사망은 3건(glyphosate, glufosinate, spinetoram)이 관찰되었다. 내원 당시 검사실 소견은 Table 2와 같다.

Table 2. Initial laboratory data of study participants

WBC ($10^3/\mu\text{l}$)	13.23±8.69
Hemoglobin (g/dL)	13.48±2.07
Hematocrit (%)	39.77±6.18
Platelet ($10^3/\mu\text{l}$)	237.38±97.1
BUN (mg/dL)	18.38±5.78
Creatinine (mg/dL)	0.95±0.3
eGFR (ml/min)	74.32±21.21
Sodium (mEq/L)	139.88±4.71
Potassium (mEq/L)	4.12±0.76
Chloride (mEq/L)	103.19±5.87
Total CO ₂ (mmol/L)	19.43±7.33
Protein (g/dL)	7.32±0.6
Albumin (g/dL)	4.6±0.37
Glucose (mg/dL)	157.35±65.29
Bilirubin (mg/dL)	0.63±0.33
AST (IU/L)	32.12±17.14
ALT (IU/L)	20.88±16.35
CRP (mg/L)	2.88±2.89
Creatine Kinase (U/L)	171.62±111.64
pH	7.35±0.11
PaO ₂	101.43±45.2
PaCO ₂	39.8±12.79

Data are presented as mean±SD

ALT: alanine aminotransferase, ARB: angiotensin receptor blocker, AST: aspartate aminotransferase, CRP: C-reactive protein, eGFR: estimated glomerular filtration rate, WBC: white blood cell.

2. 농약 중독 환자에서 내원 시 염증성 사이토카인

응급실 내원 당시 총 4종류의 사이토카인을 측정하였다. 평균값은 IFN- γ 2.78±8.03 pg/ml, IL-1 β 2.62±2.03 pg/ml, IL-6 44.58±80.16 pg/ml, TNF- α 11.80±15.60 pg/ml이었다(Fig. 1). 생존군과 비생존군간에 내원 당시에 검사실 소견과 약물을 비교하였다(Table 3). 사망환자에서 신기능이 저하된 소견을 보였다. 생존군과 비생존군에 대한 비모수 검정에서 IL-1 β (*p*-value 0.012), TNF- α (*p*-value 0.009) 으로 통계적 유의성을 보였다(Fig. 2). 사망 또는 인공호흡기를 사용한 9명과 그의 생존 환자 18명을 비교하였을 때도 IL-1 β 와 TNF- α 가 높은 경향을 보였다(Table 4). IL-6의 경우 사망환자에서 높은 경향을 보였다. 약제별로 사이토카인은 Fig. 3과 같았으며 통계적으로 차이를 보이지는 않았다. 전체적인 사이카인의 양상으로는 IL-6와 TNF- α 가 급성 농약 중독 환자에서 높은 경향을 보였다. 음독량을 3그룹(<100 ml, 100-300 ml, >300 ml)으로 나누어 분석을 하였을 때 음독량에 따라 사이토카인이 증가하는 경향을 보였으나 통계적 차이를 보이지는 않았다(Fig. 4).

고 찰

급성 농약 중독은 농약에 단기간 노출되어 중독 증상이 나타나는 경우로 음독량, 중독약의 종류에 따라 소화기 증상에서부터, 중증으로 진행되는 경우 의식 저하, 경련 등과 같은 신경학적 증상, 호흡 부전 등과 같은 호흡기 증상, 부정맥, 혈압 저하 등과 같은 심혈관 증상 등 다양한 장기 손상으로 나타날 수 있다⁸⁾. 농약의 종류에 따라 특징적인 증상은 달라 질 수 있으나^{9,12)}, 다량의 농약에 노출되는 경우 농약의 종류와 상관없이 전신적

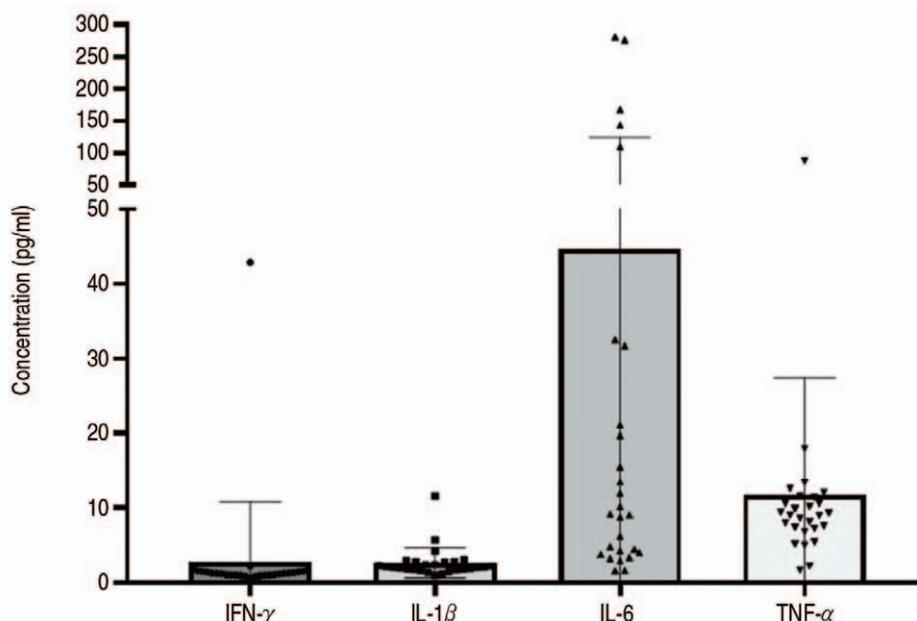


Fig. 1. Distribution of inflammatory cytokines in patients with acute pesticide poisoning.

Table 3. Comparison of baseline characteristics and initial laboratory between survivor and death

	Survivor (n=24)	Death (n=3)	p-value
Age (year)	70.71±14.28	73.00±21.38	0.805
Sex			
Male	10 (41.7%)	2 (66.7%)	0.569
Female	14 (58.3%)	1 (33.3%)	
Pesticide category			
Glufosinate	7 (29.2%)	1 (33.3%)	>0.99
Glyphosate	5 (20.8%)	1 (33.3%)	
Organophosphate	4 (16.7%)	0 (0.0%)	
Pyrethroid	2 (8.3%)	0 (0.0%)	
Others	6 (25.0%)	1 (33.3%)	
Estimated ingestion amount (ml)	227.92±186.10	290.00±296.98	0.664
SBP (mmHg)	121.67±21.60	106.67±57.74	0.698
DBP (mmHg)	78.75±15.69	50.00±43.59	0.371
PR (/min)	81.83±24.89	43.33±23.69	0.018
BT (° C)	34.85±5.49	23.93±20.75	0.458
Mental status			
Alert	10 (41.7%)	0 (0.0%)	0.506
Drowsy	9 (37.5%)	2 (66.7%)	
Stupor	4 (16.7%)	1 (33.3%)	
Semicoma	1 (4.2%)	0 (0.0%)	
Mechanical ventilator	6 (25.0%)	2 (66.7%)	0.201
pH	7.37±0.07	7.20±0.27	0.386
PaO ₂	97.01±42.54	119.33±73.35	0.433
PaCO ₂	37.53±6.70	58.67±30.60	0.354
WBC (10 ³ /μl)	13.14±8.86	11.11±8.36	0.710
Hemoglobin (g/dL)	13.50±2.07	13.07±2.07	0.738
Hematocrit (%)	39.90±5.96	38.00±8.10	0.618
Platelet (10 ³ /μl)	242.17±95.70	179.67±94.65	0.296
BUN (mg/dL)	18.09±5.36	21.97±8.58	0.276
Creatinine (mg/dL)	0.89±0.27	1.32±0.27	0.018
eGFR (ml/min)	77.54±19.87	50.96±12.88	0.034
Sodium (mEq/L)	140.71±3.52	135.33±10.69	0.476
Potassium (mEq/L)	4.10±0.48	4.37±2.11	0.845
Chloride (mEq/L)	104.88±4.20	93.67±11.24	0.225
Protein (g/dL)	7.36±0.59	6.87±0.50	0.181
Albumin (g/dL)	4.63±0.35	4.17±0.31	0.037
Glucose (mg/dL)	150.88±60.43	196.00±96.58	0.261
Bilirubin (mg/dL)	0.65±0.33	0.43±0.15	0.267
AST (IU/L)	27.71±7.75	63.67±36.30	0.228
ALT (IU/L)	17.33±8.30	46.33±38.28	0.320

Data are presented as mean±SD

SBP: systolic blood pressure, DBP: diastolic blood pressure, PR: pulse rate, BT: body temperature, GCS: Glasgow Coma Scale, ALT: alanine aminotransferase, ARB: angiotensin receptor blocker, AST: aspartate aminotransferase, CRP: C-reactive protein, eGFR: estimated glomerular filtration rate, WBC: white blood cell.

인 독성 작용을 일으켜 다장기 부전이 발생할 수 있다. 이는 급성 중독 시 전신적 반응을 일으킬 수 있는 면역반응이 관여된다고 추정할 수 있다. 염증성 면역반응은 다양한 질환에서 일어나는데^{13,19}, 그 중 사이토카인은 다양한 기능을 가지고 있어 세포의 증식과 분화를 촉진하거나 억제하며, 그 외에 염증반응, 조혈에도 관여한다.

일반적으로 중독 환자에서 사이토카인의 변화가 있다 생각할 수 있으나 급성 농약 중독 환자에서의 사이토카인의 변화에 대한 연구는 부족하다. 이번 예비연구는 급성 농약 중독 환자

에서의 사이토카인의 변화를 확인했다는데 의의가 있다고 생각된다. 과거에 파라콰트 중독 환자에서 염증성 사이토카인의 증가가 보고되었고, IL-1β와 MCP-1가 사망자에서 더 높게 측정되어 예측인자로서의 가능성이 제시되었다¹⁵. 이번 연구에서도 한 명의 파라콰트 중독 환자가 포함되었고, IL-1β 2.1 pg/ml로 기존의 연구에서 약 0.3 pg/ml보다 높게 측정되었다. 파라콰트 중독이 활성산소종 생성을 유발하고, 이는 전신적 염증 반응을 일으켜 사이토카인을 증가시키고 면역반응을 향진시켜 예후에 영향을 미친다고 추정할 수 있다. Glyphosate

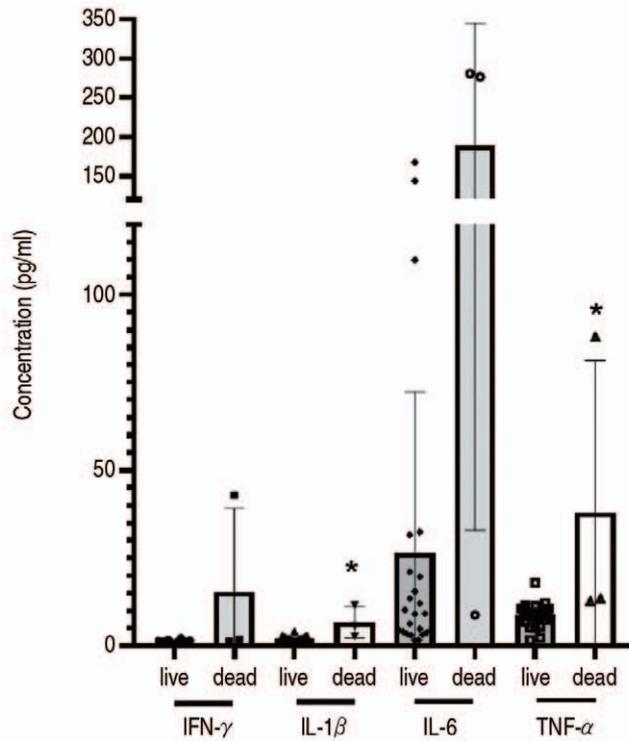


Fig. 2. Comparison of inflammatory cytokines between survival and non-survival.
* p -value < 0.05

Table 4. Comparison of inflammatory cytokines between alive and not ventilator dependent group and death or ventilator dependent group

	Alive and not ventilator dependent group (n=18)	Death or ventilator dependent group (n=9)	p -value
IFN- γ (pg/mL)	1.26 \pm 0.40	5.82 \pm 13.91	0.057
IL-1 β (pg/mL)	2.16 \pm 0.67	3.55 \pm 3.32	0.005
IL-6 (pg/mL)	32.49 \pm 51.58	68.75 \pm 119.36	0.084
TNF- α (pg/mL)	8.80 \pm 3.35	17.78 \pm 26.59	0.003

중독은 주로 소화기, 호흡기, 심혈관계, 중추신경계 등에 영향을 미치는 것으로 알려져 있다¹⁵⁾. Glyphosate 과량 음독 시 치명적 합병증이 발생할 수 있으며, 저혈압, 흡인성 폐렴, 폐부종, 호흡부전 및 다장기 부전 등 심각한 합병증이 발생한 경우가 보고되었으나 그 기전은 명확하지 않다. 동물실험에서 glyphosate의 노출에 따른 간, 신장, 비장에서 조직학적 변화를 보였으며, 사이토카인의 증가가 보고되었다¹⁶⁾. 다른 동물실험에서는 glyphosate 노출에 따른 간, 신장, 비장, 림프구에서 조직학적 변화를 보였으며, 간, 비장, 신장, 림프구에서 TNF- α 의 증가, 신장과 림프구에서 INF- γ 의 증가, 간과 림프구에서 IL-1 β 상승이 보고되었다^{17,18)}. 다른 연구에서도 간 및 지방 조직에서 염증성 사이토카인인 IL-1 β , TNF- α 및 IL-6과 C-반응성 단백질 증가가 보고되었다¹⁸⁾. 이 연구들은 glyphosate 노출에 의해 면역반응이 유발되면서 독성작용이 발생할 수 있다는 것을 제시하고 있다¹⁷⁾. Organophosphate 급성 중독은 acetylcholinesterase

의 억제로 인해 nicotinic과 muscarinic 수용체의 과활성이 일어나고, 이를 통해 말초 및 중추신경 장애, 사지 마비, 호흡억제를 발생시킨다. 최근 연구에서 organophosphate가 대식세포를 직접적으로 자극하여 TNF- α 를 증가시킨다는 보고가 있다¹⁹⁾. TNF- α , IL-1 β , PDGF, and TGF- β 는 M2 muscarinic 수용체 발현과 기능의 조절과 연관이 있으며 이는 organophosphate 중독 증상과 pro-inflammatory cytokine과의 연관성을 보여준다²⁰⁻²²⁾. 우리 연구에서도 glyphosate 중독이 다른 중독에 비해 면역반응이 과하게 일어날 수 있음을 시사하였는데, 과량의 glyphosate 중독에서 보이는 다장기 부전이 이러한 사이토카인의 증가와 관련이 있을 수 있다. 본 연구에서는 IL-6, TNF- α 가 다른 염증성 사이토카인에 비해 높게 측정되는 경향을 보였다. IL-6는 대식세포에서 분비되어 급성 염증 반응을 유발하며, 많은 질환과의 연관성이 보고되어 있다. 향후 급성 농약 중독에서 IL-6의 증가는 예후 인자로서 가능성에 대한 좀 더 깊은 연구가 필요

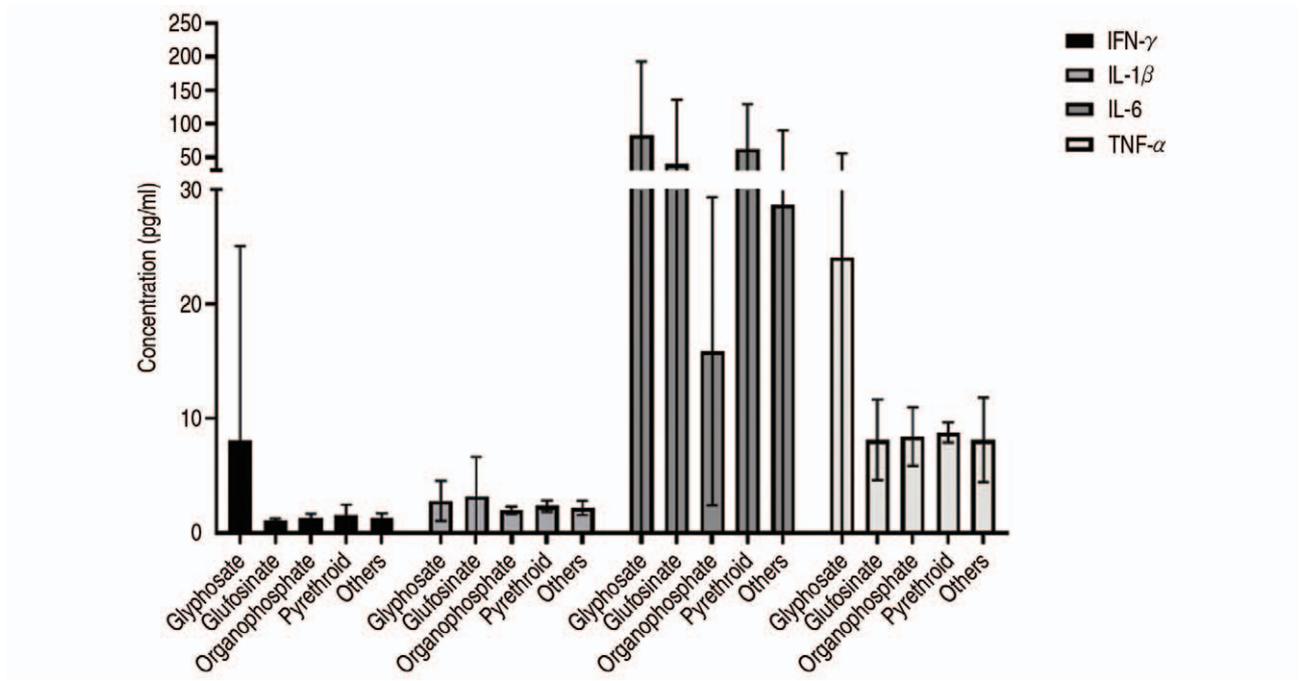


Fig. 3. Inflammatory cytokines according to category of pesticide.

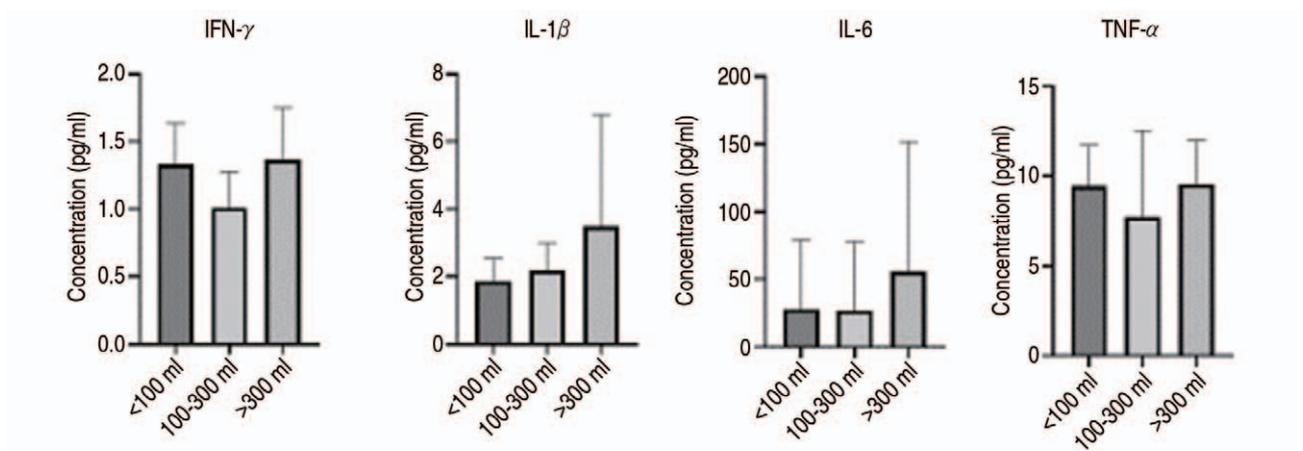


Fig. 4. Inflammatory cytokines according to estimated amount of ingestion.

할 것이다. 또한 급성 농약 중독 후 사이토카인의 증가는 초기에 급성 염증 반응이 발생했을 때 이를 조절하는 것이 치료에 도움이 될 수 있는지 연구가 필요함을 시사한다.

우리 연구의 제한점은 다음과 같다. 첫째, 예비연구인 관계로 대상환자가 적다. 이번 연구는 농약 중독환자에서 사이토카인의 증가를 우선 확인하고자 하였고, 그 중 어떤 염증성 사이토카인이 중요한지 알아봐 향후 대규모 연구에 중요한 자료가 될 것으로 생각된다. 둘째, 농약을 종류별로 나누어 확인하였으나 각각의 종류별 음독량 등이 달라 중독의 정도가 다를 수 있다. 셋째, 대조군이 없는 예비연구라는데 있다. 같은 연령대의 건강한 성인에서 대조군과 비교하여야, 측정방법에 따른 오류를 보정할 수 있으나 이를 시행하지 못한점이 제한점이다.

이번 실험과 같은 측정방법을 사용한 혈액 투석환자 연구에서 IL-1β 0.19 pg/mL, IL-6 7.5 pg/mL, TNF-α 19.2 pg/mL이었다²³⁾. 본 연구에서 IL-1β 2.62±2.03 pg/mL, IL-6 44.58±80.16 pg/mL, TNF-α 11.80±15.60 pg/mL으로 투석 환자보다 IL-1β와 IL-6이 높은 경향을 보였으나, 직접적인 비교가 아니므로 한계가 있다. 넷째, cytokine의 측정은 장비, 비용 등으로 임상에 바로 적용이 어렵다는 점이다. 향후 연구에서는 이러한 제한점을 고려하여 전향적 연구가 필요할 것이다.

결론

본 연구를 통해 농약 중독에서 혈중 염증성 사이토카인의 변

화를 관찰하였고, 이는 농약 중독에 의한 면역세포의 활성화로 염증성 반응이 일어나는 것을 시사하며, 중독의 의한 손상과 관련 있을 수 있다. 향후 대규모 연구를 통해 예후 예측인자 및 치료의 타겟으로서의 가능성을 조사하여야 한다.

ORCID

Hyun Joon Kim (<https://orcid.org/0000-0001-8198-8740>)

Wook-Joon Kim (<https://orcid.org/0000-0003-4332-9861>)

Hyo-Wook Gil (<https://orcid.org/0000-0003-2550-2739>)

ACKNOWLEDGMENTS

이 논문은 과학기술정보통신부의 재원으로 한국연구재단 바이오 의료기술개발사업의 지원을 받아 수행된 연구임(No. NRF-2019M3E5D1A02069073).

* 김현준과 김욱준은 제 1저자로서 동등하게 기여하였습니다
Hyun Joon Kim and Wook-Joon Kim contributed equally to this paper as first author.

REFERENCES

1. Cho NJ, Park S, Lyu J, et al. Prediction Model of Acute Respiratory Failure in Patients with Acute Pesticide Poisoning by Intentional Ingestion: Prediction of Respiratory Failure in Pesticide Intoxication (PREP) Scores in Cohort Study. *J Clin Med* 2022;11.
2. Gil HW, Hong M, Lee H, et al. Impact of Acid-Base Status on Mortality in Patients with Acute Pesticide Poisoning. *Toxics* 2021;9.
3. Lee H, Choa M, Han ED, et al. Causative Substance and Time of Mortality Presented to Emergency Department Following Acute Poisoning: 2014-2018 National Emergency Department Information System (NEDIS). *Journal of The Korean Society of Clinical Toxicology* 2021;19:7.
4. Ramani T, Auletta CS, Weinstock D, et al. Cytokines: The Good, the Bad, and the Deadly. *Int J Toxicol* 2015;34:355-65.
5. Fajgenbaum DC, June CH. Cytokine Storm. *N Engl J Med* 2020;383:2255-73.
6. Corsini E, Liesivuori J, Vergieva T, et al. Effects of pesticide exposure on the human immune system. *Hum Exp Toxicol* 2008;27:671-80.
7. Tarrant JM. Blood cytokines as biomarkers of in vivo toxicity in preclinical safety assessment: considerations for their use. *Toxicol Sci* 2010;117:4-16.
8. Kim J, Chun BJ, Moon JM, et al. Prognostic value of neutrophil to lymphocyte ratio in the diagnosis of neurotoxicity after glufosinate ammonium poisoning. *J Toxicol Environ Health A* 2022 DOI:10.1080/15287394.2022.2040670.1-9.
9. Kim M, Shin SD, Jeong S, et al. Poisoning-induced Out-of-Hospital Cardiac Arrest and Outcomes according to Poison Agent. *J Korean Med Sci* 2017;32:2042-50.
10. Ko DR, Chung SP, You JS, et al. Effects of Paraquat Ban on Herbicide Poisoning-Related Mortality. *Yonsei Med J* 2017;58:859-66.
11. Ko S, Cha ES, Choi Y, et al. The Burden of Acute Pesticide Poisoning and Pesticide Regulation in Korea. *J Korean Med Sci* 2018;33:e208.
12. Cha ES, Chang SS, Choi Y, et al. Trends in pesticide suicide in South Korea, 1983-2014. *Epidemiol Psychiatr Sci* 2019;29:e25.
13. Amin J, Erskine D, Donaghy PC, et al. Inflammation in dementia with Lewy bodies. *Neurobiol Dis* 2022 DOI:10.1016/j.nbd.2022.105698.105698.
14. Pang Y, Wu D, Ma Y, et al. Reactive oxygen species trigger NF- κ B-mediated NLRP3 inflammasome activation involvement in low-dose CdTe QDs exposure-induced hepatotoxicity. *Redox Biol* 2021;47:102157.
15. Yen JS, Wang IK, Liang CC, et al. Cytokine changes in fatal cases of paraquat poisoning. *Am J Transl Res* 2021;13:11571-84.
16. Ma J, Li X. Corrigendum to "Alteration in the cytokine levels and histopathological damage in common carp induced by glyphosate" [*Chemosphere* 128 (2015) 293-298]. *Chemosphere* 2020;245:125878.
17. Ma J, Li X. Alteration in the cytokine levels and histopathological damage in common carp induced by glyphosate. *Chemosphere* 2015;128:293-8.
18. Wang W, Liu Q, Zhang T, et al. Glyphosate induces lymphocyte cell dysfunction and apoptosis via regulation of miR-203 targeting of PIK3R1 in common carp (*Cyprinus carpio* L.). *Fish Shellfish Immunol* 2020;101:51-7.
19. Proskocil BJ, Grodzki ACG, Jacoby DB, et al. Organophosphorus Pesticides Induce Cytokine Release from Differentiated Human THP1 Cells. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2019;61:620-30.
20. Haddad EB, Rousell J, Lindsay MA, et al. Synergy between Tumor Necrosis Factor α and Interleukin 1β in Inducing Transcriptional Down-regulation of Muscarinic M2 Receptor Gene Expression: INVOLVEMENT OF PROTEIN KINASE A AND CERAMIDE PATHWAYS. *J Biol Chem* 1996;271:32586-92.
21. Jackson DA, Nathanson NM. Regulation of expression and function of m2 and m4 muscarinic receptors in cultured embryonic chick heart cells by transforming growth factor-beta 1. *Biochem Pharmacol* 1997;54:525-7.
22. Rousell J, Haddad El B, Lindsay MA, et al. Regulation of m2 muscarinic receptor gene expression by platelet-derived growth factor: involvement of extracellular signal-regulated protein kinases in the down-regulation process. *Mol Pharmacol* 1997;52:966-73.
23. Brys A, Stasio ED, Lenaert B, et al. Peridialytic serum cytokine levels and their relationship with postdialysis fatigue and recovery in patients on chronic haemodialysis - A preliminary study. *Cytokine* 2020;135:155223.