

以循证医学方法为百草枯中毒制定治疗方案

杨丽君 何庆

【摘要】 目的 根据循证医学理论和原则,为急性百草枯(PQ)中毒患者制定循证治疗方案并实施相应的循证治疗,以期在目前现有证据的支持下,达到最佳化治疗的目的。方法 选择 1 例 PQ 中毒患者,根据患者的临床情况,提出血液净化治疗和免疫抑制剂治疗的临床问题。检索 Cochrane 临床试验数据库(2010 年第 1 期)、MEDLINE (1950 年至 2010 年 1 月)和中国生物医学文献数据库(CBM, 1978 年至 2010 年),纳入 PQ 中毒治疗的系统评价、Meta 分析和临床随机对照试验(RCT),根据所获证据为该例患者制定循证治疗的方案。治疗结束并随访 1 年。结果 根据检索结果分析,共纳入 7 篇 PQ 中毒相关文献。证据显示,血液净化可延长患者的存活时间,但不能降低病死率;糖皮质激素与环磷酰胺联合冲击疗法可提高患者的生存率。结合该例患者的病情和意愿,给予相应循证治疗,治疗结束后好转出院,随访 1 年无并发症出现。结论 以目前循证医学最佳证据、结合患者情况制定治疗方案,能提高 PQ 中毒患者的近期疗效,但远期预后尚需更长时间的随访观察。

【关键词】 中毒; 百草枯; 血液滤过; 糖皮质激素类; 免疫抑制剂; 循证医学

An evidence-based treatment design for paraquat (PQ) poisoning YANG Li-jun, HE Qing. Emergency Department, West China Hospital of Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan, China
Corresponding author: HE Qing, Email: 123hq@163.com

【Abstract】 Objective To optimize the treatment of PQ poisoning by a therapeutic regimen designed on the presently available clinical research reports following the principles of evidence-based medicine. **Methods**

A treatment plan for a randomly chosen PQ poisoned patient was designed, with regard to the application of blood purification and immunosuppressor, following the suggestions in literatures adopted through computer aided search of Cochrane library (issue 1, 2010), MEDLINE (1950 - 2010.1) and China Biomedicine Literature Database (CBM, 1978 - 2010). The systematic evaluations, Meta-analysis and the randomized controlled trials (RCT) on treatment for PQ poisoning were collected to guide the design. A one year follow-up was conducted after the discharge of the patient. **Results** 7 articles matching the adoption criteria were analyzed. These reports demonstrate that blood purification and glucocorticoid combined with cyclophosphamide are effective against PQ poisoning. Blood purification can prolong the survival, but has little effect on mortality, whereas immunosuppressants increase the survival rate. With adjustment to the patient's condition, an evidence-based treatment plan was used for the patient upon her consent. The patient showed significant improvement throughout the hospitalization with no complication found during the follow-up. **Conclusion** With guidance from the latest research, an evidence-based treatment plan tailored to the patient's specific needs may benefit patient with PQ poisoning at least in short term. However, the long term effect of such measure still requires further studies with longer follow-up.

【Key words】 Poisoning; Paraquat; Blood purification; Glucocorticoids; Immunosuppressor; Evidence-based treatment

百草枯(PQ)作为除草剂在农业生产中被大量使用,由于其容易获得而成为人体中毒的主要原因。PQ 进入人体后,对肺脏、肝脏、皮肤、肾脏等都有不同程度的损伤,但主要集聚在肺部,引起以肺通透性改变为特征的急性肺损伤(ALI),多数患者最终因肺纤维化引起呼吸衰竭(呼衰)而死亡^[1]。目前针对 PQ 中毒有洗胃、吸氧、血液净化、激素联合免疫抑

制剂等治疗方法,但尚无特效解毒剂^[2],病死率仍然很高。本研究中针对在临床上遇到的问题进行循证性检索,将检索所得证据用于指导临床治疗,并评价其治疗效果。

1 临床病例

患者女性,20 岁,口服 PQ 约 15 ml,2 h 后被紧急送往当地医院进行洗胃等对症治疗,随后转入本院急诊科。主诉:恶心、呕吐、腹痛、口咽部烧灼感,既往无精神病史及家族史。入院查体:体温 36.7 ℃,血压 125/78 mm Hg (1 mm Hg=0.133 kPa),脉搏 85 次/min,呼吸频率 20 次/min;患者入院时查体合作,意识清楚,面色苍白,瞳孔对光反射灵敏,胸廓

DOI:10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2011.10.003

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81071539);四川省中医药课题(0080329)

作者单位:610041 成都,四川大学华西医院急诊科

通信作者:何庆,Email:123hq@163.com

对称;皮肤无损伤;双肺呼吸音对称、清晰,无异常;心律齐,腹平软,无压痛、反跳痛;四肢、神经系统检查正常;实验室检查肝、肾功能及心肌酶等指标均正常,血液、尿液毒物检测确诊为 PQ 中毒。

2 提出临床问题

目前患者处于急性 PQ 中毒状态,临床上对 PQ 中毒的常规治疗方法有白陶土洗胃,活性炭吸附,硫酸镁导泻等^[3],针对本例患者的临床情况,对目前仍存在争议的主要治疗措施提出以下问题:①PQ 进入体内后,经肠道吸收进入血液循环,0.5~4 h 血液 PQ 浓度达高峰,15~20 h 后 PQ 缓慢从肾脏排出。进入血液循环的 PQ 几乎不与血浆蛋白结合,因此,血液净化能清除已进入血液中的 PQ 分子,从而降低血液中 PQ 的浓度,但是否存在循证证据支持?对哪类患者效果较好?应在何时开始净化?连续性静-静脉血液滤过(CVVH)、血液透析、血液灌流(HP)、血浆置换术,选择哪种方式最佳,应持续多长时间?②PQ 进入机体后,通过氧化还原反应产生氧自由基,使细胞发生凋亡,引起组织细胞损伤,炎性细胞浸润,发生炎症反应;临床上通常使用糖皮质激素联合环磷酰胺治疗。糖皮质激素作为一种抗炎药物已得到广泛认可;环磷酰胺作为一种免疫抑制剂起着重要的免疫调节作用,它能减少白细胞数量从而降低肺部的炎症反应。如果按照惯用法,二者联合使用对抗 PQ 中毒时发生的炎症反应效果如何?使用剂量与给药方式如何?最终能否提高生存率?

3 临床问题的转换

按照循证医学中的 PICO(对象、措施、比较、结果)原则将临床问题转换为易于检索的形式:病人(patients),PQ 中毒;治疗措施(intervention),血液净化,免疫抑制;比较(comparison),使用血液净化与未使用血液净化比较,使用一种与两种血液净化方式比较,使用免疫抑制剂与不使用免疫抑制剂比较;结果(outcomes),有效率或病死率。

4 检索证据

英文检索词为:paraquat and poisoning, paraquat, cyclophosphamide, methylprednisolone, dexamethasone, glucocorticoids, immunosuppressive therapy, blood purification, hemoperfusion, hemodialysis, plasmapheresis, plasmaexchange, hemofiltration, RCT, Meta analysis, evidence based medicine reviews;中文检索词为:百草枯,随机对照试验,荟萃分析,Meta 分析,系统评价。

检索数据库:MEDLINE(1950 年至 2010 年 1 月),Cochrane 临床试验数据库(2010 年第 1 期)和中国生物医学文献数据库(CBM,1978 年至 2010 年)。2011 年 6 月复检数据库无新文献。

5 检索结果

检索到 PQ 中毒血液净化相关的系统评价/Meta 分析 2 篇,随机对照试验(RCT)1 篇;有关免疫抑制剂糖皮质激素与环磷酰胺联合治疗的系统评价/Meta 分析 3 篇,RCT 1 篇。

6 证据质量评价

对系统评价文献只评价其外部真实性。对 RCT 的主要评价指标包括:是否真正随机分配,分配方案是否隐藏,是否采用盲法,是否有退出和失访,以及是否采用终点指标进行评价。对所获证据的真实性、可靠性、临床价值和实用性进行评价与分级(5 级)。1 级:所有 RCT 的系统评价;2 级:单个样本量足够的 RCT;3 级:设有对照组但未用随机对照分组的研究;4 级:无对照的系列病例观察;5 级:专家意见。根据循证医学原理:纳入目前所能获得的最佳证据用于指导临床实践。本次调查纳入证据为 1~2 级。

7 实用性评价

7.1 血液净化能减少血液中 PQ 的浓度,延长患者的生存时间,但不能减低病死率。

对于 PQ 中毒患者是否适合血液净化治疗,2007 年田甜和何庆^[4]对血液净化治疗 PQ 中毒进行了系统评价,共纳入 RCT 和临床对照试验(CCT)文献 28 篇,结论支持 HP 等血液净化措施能延长患者生存时间,但对超过致死剂量数倍的中毒,血液净化治疗无效。王静和刘京铭^[5]2009 年进行的类似文献评价结论支持田甜和何庆^[4]的观点。

Koo 等^[6]在韩国进行的 RCT 主要是对 HP 和 HP 联合 CVVH 进行比较。试验中纳入 80 例 PQ 中毒患者(1996 年 8 月到 1999 年 2 月),平均口服 20% PQ(2.1±1.0)g,在中毒 24 h 内均接受 HP 治疗,然后随机分配到 HP 组和 HP-CVVH 组,结果 HP-CVVH 组死亡时间明显滞后于 HP 组[(5.0±5.0) d 比 (2.5±2.1) d, $P < 0.05$],但病死率差异无统计学意义(66.7%比 63.6%, $P = 0.82$)。说明 CVVH 只能延长生存时间,不能提高 PQ 中毒患者的生存率。

7.2 糖皮质激素与环磷酰胺联合冲击疗法可提高患者的生存率

免疫抑制剂可通过抑制细胞和体液免疫,从而减少免疫系统利用超氧化物、过氧化物等化学物质

对组织器官造成损伤,减轻炎症反应。有证据支持激素和环磷酰胺联合应用能提高 PQ 中毒患者的生存率^[7-10],但激素和环磷酰胺联合使用的方法存在部分差异。Eddleston 等^[7]于 2003 年对免疫抑制剂治疗 PQ 中毒引起的肺损伤进行了系统评价,针对这一问题共纳入了 10 篇临床试验,1 篇为 RCT〔试验组与对照组生存率:82%(18/22)与 43%(12/28), $P=0.008$ 〕,7 篇是历史对照研究,另外 2 篇为小样本研究(1 例和 4 例)。此系统评价所引 RCT 的用药方法:甲泼尼龙每日 1 次,每次 1 g 静脉输入,疗程为 3 d;地塞米松每日 3 次,每次 8 mg 静脉输入,疗程为 2 周;环磷酰胺每日 1 次,每次 15 mg/kg 静脉输入,疗程为 2 d。此系统评价所引文献均支持免疫抑制剂治疗能提高患者生存率。

Agarwal 等^[8]2007 年对免疫抑制剂治疗 PQ 中毒进行了 Meta 分析。结果支持免疫抑制剂在 PQ 中毒中的应用,1/4 的 PQ 中毒患者可成功治疗。此 Meta 分析纳入的 12 个研究中有 4 个非 RCT,6 个非随机对照回顾性研究,2 个 RCT。其中 4 个非 RCT 的生存率是 74.4%,95%可信区间(95%CI) 58.9~85.4。2 个 RCT 中一个用药方法与上述系统评价所引相同;另一个 RCT 为:甲泼尼龙每日 1 次,每次 1 g 静脉输入,疗程为 3 d;环磷酰胺每日 1 次,每次 15 mg/kg 静脉输入,疗程为 2 d;地塞米松每日 1 次,每次 20 mg 静脉输入,治疗 2 d,直到氧分压 >80 mm Hg,如果氧分压 <60 mm Hg,重复使用甲泼尼龙每日 1 次,每次 1 g 静脉输入,共 3 d;环磷酰胺 15 mg/kg 静脉输入 1 次^[9]。在非 RCT 和 RCT 中,免疫抑制剂降低 PQ 中毒患者病死率的相对危险度(RR)分别为 0.55(95%CI 0.39~0.77)和 0.60(95%CI 0.28~1.34)。说明非 RCT 的结果支持应用免疫抑制剂治疗 PQ 中毒可降低病死率;而 RCT 的结果虽也可降低病死率,但差异无统计学意义,因此存在明显的异质性和发表偏倚。刘勇等^[10]进行了与 Agarwal 等^[8]相似的 Meta 分析,其结果支持免疫抑制剂可改善 PQ 中毒患者的生存率,但仍存在明显的异质性,需要更多的证据支持。

Afzali 和 Gholyaf^[11]在伊朗哈马丹市的一家医院收集了 2003 年 9 月至 2005 年 11 月 45 例 PQ 中毒患者(通过检测尿液的亚硫酸氢钠反应确诊)的临床资料,排除了轻度和中度中毒的病例,最终共纳入了 20 例进行 RCT,将患者随机分为传统治疗组(11 例)和传统治疗加甲泼尼龙、环磷酰胺联合治疗组(9 例)。传统治疗的措施包括:放置胃管并用生理

盐水洗胃;2~4 h 管喂活性炭 1 次,共使用 3 d;入院当日用药碱化尿液;血液透析 4 h。试验组除采用传统疗法外,还使用环磷酰胺和甲泼尼龙,用法:环磷酰胺 15 mg/kg 溶于 200 ml 葡萄糖液中静脉输入,使用 2 d;甲泼尼龙每日 1 g 溶于 200 ml 葡萄糖液中静脉输入,使用 3 d;最后评价疗效选用的终点指标为病死率。结果试验组与对照组的病死率分别为 33.3%与 81.8%($P<0.05$);得出甲泼尼龙与环磷酰胺联合冲击疗法可能对中到重度 PQ 中毒所致的呼衰有一定作用,并能降低病死率。

8 临床病例应用证据

根据患者的情况,结合以上证据及患者和家属意愿,为患者制定临床治疗方案。给予洗胃、利尿、导泻、保肝等常规治疗。因无特效解毒剂,故对其进行 HP 6 h 加 CVVH 60 h;同时使用甲泼尼龙与环磷酰胺联合治疗(甲泼尼龙每日 1 次,每次 1 g 静脉输入,使用 3 d;环磷酰胺每日 1 次,每次 15 mg/kg 静脉输入,使用 2 d;地塞米松每日 1 次,每次 20 mg 静脉输入,使用 2 d),并监测心率、血压、血氧饱和度等生命体征。经积极治疗后,患者各项实验室检查值正常,10 d 后痊愈出院。随访观察 1 年,未出现临床症状及肺功能改变。

9 临床病例后效评价

该患者的治疗方案有循证医学治疗证据支持,临床治疗有一定的疗效,证明该方案适用于患者,这为临床医师积累了一定临床经验。由于目前 PQ 中毒尚无特效解毒剂,无确切的能改善预后的治疗措施,而血液净化和激素联合免疫抑制剂治疗方案虽有部分证据支持,但 RCT 研究的病例数都太少,说服力不强,因此需要多中心、大样本的临床 RCT,以便取得有效的证据更好地用于指导临床实践;同时多数患者远期疗效不佳,有待进一步研究,收集更多的临床证据。

参考文献

- [1] 杜宇,何庆.红霉素经环磷酸腺苷途径改善百草枯处理的血管内皮细胞通透性机制研究.中国危重病急救医学,2009,21,668-671.
- [2] Dinis-Oliveira RJ, Duarte JA, Sánchez-Navarro A, et al. Paraquat poisonings, mechanisms of lung toxicity, clinical features, and treatment. Crit Rev Toxicol, 2008, 38, 13-71.
- [3] 李树生.百草枯中毒//沈洪.急诊医学.北京,人民卫生出版社,2008,80-82.
- [4] 田甜,何庆.血液净化治疗急性百草枯中毒的系统评价.世界危重病医学杂志,2007,4,2034-2035.
- [5] 王静,刘京铭.血液灌流在百草枯中毒中临床疗效的文献评价.中国中西医结合肾病杂志,2009,10,1085-1086.
- [6] Koo JR, Kim JC, Yoon JW, et al. Failure of continuous venove-

nous hemofiltration to prevent death in paraquat poisoning. Am J Kidney Dis, 2002, 39, 55-59.

[7] Eddleston M, Wilks MF, Buckley NA. Prospects for treatment of paraquat-induced lung fibrosis with immunosuppressive drugs and the need for better prediction of outcome, a systematic review. QJM, 2003, 96, 809-824.

[8] Agarwal R, Srinivas R, Aggarwal AN, et al. Immunosuppressive therapy in lung injury due to paraquat poisoning, a meta-analysis. Singapore Med J, 2007, 48, 1000-1005.

[9] Lin JL, Lin-Tan DT, Chen KH, et al. Repeated pulse of

methylprednisolone and cyclophosphamide with continuous dexamethasone therapy for patients with severe paraquat poisoning. Crit Care Med, 2006, 34, 368-373.

[10] 刘勇, 毛正果, 周焕城, 等. 免疫抑制剂治疗百草枯中毒的 Meta 分析. 胃肠病学和肝病杂志, 2009, 18, 406-409.

[11] Afzali S, Gholyaf M. The effectiveness of combined treatment with methylprednisolone and cyclophosphamide in oral paraquat poisoning. Arch Iran Med, 2008, 11, 387-391.

(收稿日期, 2011-07-27)

(本文编辑, 李银平)

• 经验交流 •

血液灌流床旁抢救急性药物及毒物中毒患者的疗效观察

高峰 李晓辉 原文进 王旭磊

【关键词】 中毒, 急性; 药物中毒; 农药中毒; 血液灌流; 中西医结合疗法

本科 2010 年 11 月开始在传统治疗基础上加用血液灌流(HP)治疗各种中毒取得明显疗效, 报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料: 回顾性分析 86 例口服中毒患者的临床资料, 按是否给予 HP 治疗分为 HP 治疗组(45 例)和常规治疗对照组(41 例)。急诊入院时均采用洗胃及药物治疗等传统急救方法。两组患者在年龄、性别、中毒毒物种类、服毒后至治疗时间等方面比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$; 表 1), 有可比性。

1.2 方法: ①尽早洗胃及使用中药大黄、芒硝、枳实煎剂导泻; ②常规内科治疗; ③采用廊坊市爱尔血液净化器材厂生产的 YTS-160 型炭肾治疗: 原则按先糖后盐, 先用低浓度肝素生理盐水后用高浓度肝素生理盐水, 最后闭路循环, 以保证灌流器及管路充分肝素化。采用股静脉深静脉置管留置单针双腔导管建立血管通道。治疗前查凝血 4 项以决定肝素用量, 首次肝素用量 0.5~1.0 mg/kg, 静脉给肝素 10 min 后才能开始灌流治疗。血流量以 50~100 ml/min 流速引血排尽预充液, 待血液柱到达静脉管路末端时, 把静脉血管路与双腔静脉导管静脉管连接, 进行治疗。尽快将血流速度调至 150~180 ml/min 治疗 2.0~2.5 h, 此时肝素维持量为 10~20 mg/h, 灌流

表 1 两组中毒患者一般资料及疗效比较

组别	例数				呼吸循环衰竭(例)	服毒至治疗时间(min)	ChE 活性恢复时间($\bar{x} \pm s, d$)	平均住院时间($\bar{x} \pm s, d$)
	例数	农药	镇静安眠药	除草剂				
HP 组	45	33	4	8	8	15~150	6.6 ± 3.5 ^a	8.2 ± 4.3 ^a
对照组	41	31	3	7	7	20~145	15.7 ± 8.8	16.5 ± 6.2

注: HP, 血液灌流; ChE, 胆碱酯酶; 与对照组比较, $*P < 0.05$

结束前 30 min 停用肝素。服毒量大、病情危重者可每日灌流 2~3 次。灌流前后须查凝血指标与血小板值。

2 结果

2.1 疗效(表 1): 与对照组比较, HP 组胆碱酯酶(ChE)活性恢复时间提前, 住院时间明显缩短(均 $P < 0.05$)。

2.2 副作用: HP 组出现血小板、出凝血时间短暂时异常 7 例, 未经处理自行恢复。

3 讨论

由于各种毒物进入组织快, 回流到血中慢, 故血液净化越早越好, 反复净化有效。因此, 采用 HP 技术成功的关键在于把握好 HP 的黄金时间, 一般在中毒后 6 h 内开始治疗效果较好, 此时毒物在血液中浓度达最高值, 考虑尚有部分胃肠道内毒物继续吸收, 且经第一次 HP 治疗后血液中毒物浓度降低而组织中高浓度毒物重新进入血液, 因此要重复 HP; 灌流 3 h 吸附剂已饱和, 再延长时间不仅不能增加毒物清除率反而可能会使已经吸附的毒物开始被解除置换下来, 加重病情^[1]。灌流次数视病情而定, 病情危重患者应每日 2~3 次, 以后可以连续几日 1 次, 尤其是百草枯中毒。由于

HP 对阿托品及其他解毒药均有吸附作用, 因此治疗时应根据患者情况调整术中和术后解毒药的用量; 对于出现烦躁、抽搐的重度中毒昏迷患者, 治疗时可适当给予镇静剂^[2]。在治疗有机磷农药中毒时要给予抗胆碱能药和 ChE 复能剂, HP 不能恢复 ChE 活性, 故不能替代 ChE 复能剂^[3]。

HP 在抢救各种中毒患者中疗效确切, 可明显减少患者的住院天数、降低医疗费用, 设备简单、使用方便, 技术易于掌握。对一些无特效解毒药的中毒患者在治疗中显示出 HP 独特的优势, 可明显提高抢救的成功率。

参考文献

[1] 马建海, 朱庆荣. 血液灌流抢救中度有机磷中毒的疗效观察. 中国危重病急救医学, 1996, 8, 479.

[2] 班文明, 倪代梅. 血液灌流加阿托品治疗中毒有机磷中毒的疗效观察. 中国中西医结合急救杂志, 2005, 12, 158.

[3] 于笑霞, 韩和平, 李培新, 等. 血液灌流治疗急性有机磷农药中毒中间综合症的疗效研究. 中国危重病急救医学, 2006, 18, 54-55.

(收稿日期, 2011-08-12)

(本文编辑, 李银平)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2011.10.004

作者单位: 715500 陕西, 蒲城县医院急诊科