

·经验交流·

早期多次血液灌流对百草枯中毒患者预后的影响

蒋桂华 于凯江 刘文华

百草枯又称对草快、克芜踪,是一种高毒性吡啶类除草剂,属于有机氮杂环类化合物,对人毒性较高,成人估计致死量约为 20%水溶液 5~15 mL 或 40 mg/kg^[1]。口服中毒患者如不及时治疗,可在短时间内死亡,病死率高达 85%~95%^[2]。由于到目前为止百草枯中毒尚无特效解毒药,且常规治疗效果不佳,所以寻找一种较好的治疗方法至关重要。血液净化中的全血血液灌流(HP)可在中毒早期清除血液中部分毒素,使血液中毒素的浓度降低,是目前治疗该疾病较为有效的救治方法^[3],对早期清除血液中的毒素及防治中毒急性期的多器官功能衰竭(MOF)和后期的肺纤维化及呼吸衰竭(呼衰)有一定作用,但能否降低中毒患者病死率临床报道不一。本研究回顾本院 2009 年 3 月至 2013 年 8 月收治的 170 例口服百草枯中毒患者的临床资料并进行分析,观察 HP 的时机及次数对百草枯中毒患者临床疗效的影响,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料:采用病例对照研究方法,收集本院急诊科及重症医学科口服 20%百草枯中毒患者的临床资料,以 2009 年 3 月至 2011 年 4 月收治的 86 例只接受一次 HP 的患者作为单次 HP 组;自 2011 年 5 月开始,将 HP 方法改进为早期多次 HP,以 2011 年 5 月至 2013 年 8 月收治的 84 例接受此疗法的患者作为早期多次 HP 组。两组患者的例数、性别、年龄、服毒量以及服毒至入院时间比较差异均无统计学意义(均 $P>0.05$;表 1),说明两组患者资料均衡,具有可比性。

表 1 不同 HP 治疗方法两组百草枯中毒患者的一般资料比较

组别	例数	性别(例)	年龄	服毒量	服毒至入院
		(例)男性女性	(岁, $\bar{x} \pm s$)	(mL, $\bar{x} \pm s$)	时间(h, $\bar{x} \pm s$)
单次 HP 组	86	40 46	28.7 ± 11.2	38.5 ± 15.5	5.6 ± 4.7
早期多次 HP 组	84	41 43	29.2 ± 14.3	39.2 ± 18.3	5.4 ± 5.0
检验值		$\chi^2=0.021$	$U=0.920$	$U=0.036$	$U=0.274$
P 值		0.852	0.373	0.817	0.716

注:HP 为血液灌流

本研究符合医学伦理学标准,并经医院伦理委员会批准,所有治疗获得患者或家属知情同意。

1.2 治疗方法:两组患者入院后均给予常规治疗方案,如洗胃,口服思密达活性炭溶液、甘露醇、维生素 C、普萘洛尔以及补液利尿、器官支持、激素治疗等。单次 HP 组患者在服药后

6~8 h 或更晚给予 HP 治疗 1 次,灌流时间为 2 h。早期多次 HP 组患者入院后立即给予中心静脉置管,应用一次性树脂血液灌流器 HA330(珠海健帆生物科技股份有限公司)进行 HP 治疗,灌流时全身肝素化抗凝,血流量 150~200 mL/min,灌流结束停用肝素,灌流时间为 4 h,间隔 4 h 后再次给予 HP 治疗,入院后第一个 24 h 灌流 3 次,每次 4 h,以后每隔 12 h 灌流 1 次,每次 2 h,连续 4 次。

1.3 观察指标:记录患者服毒至首次 HP 时间、死亡患者存活时间及病死率。

1.4 统计学方法:所有数据均采用 SPSS 14.0 软件进行统计学分析,符合正态分布的计量数据以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验或 U 检验;符合偏态分布的计量资料以中位数(范围)[M (范围)]表示,采用秩和检验;计数资料采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

170 例患者均为口服百草枯农药中毒,表 2 结果显示,早期多次 HP 组服毒至首次 HP 时间明显短于单次 HP 组,且病死率明显下降,死亡患者存活时间也较单次 HP 组明显延长($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。

表 2 不同 HP 方法治疗两组百草枯中毒患者预后指标比较

组别	例数	服毒至首次 HP	病死率	死亡者存活
	(例)	时间(h, M (范围))	[%(例)]	时间(h, $\bar{x} \pm s$)
单次 HP 组	86	8(5~19)	82.6(71)	49.2 ± 15.3(71)
早期多次 HP 组	84	5(1~17)	61.9(52)	89.4 ± 32.5(52)
检验值		$Z=2.812$	$\chi^2=8.859$	$t=6.153$
P 值		0.005	0.002	<0.001

注:HP 为血液灌流,括号内为病例数

3 讨论

百草枯农药毒性极强,可通过口服、呼吸道吸入及皮肤接触造成急性中毒^[4],早期会出现急性肺损伤(ALI);在疾病的后期可出现肺间质纤维化甚至多器官功能障碍综合征(MODS),也是导致患者死亡的主要原因^[5]。

因百草枯目前尚无特效解毒药,所以治疗的关键是减少毒物的吸收,加速已经吸收入血的毒物排出。减少毒物吸收的方法包括催吐、洗胃、导泻等,而且时机越早越好,但在实际工作中发现,多数患者入院时距离服毒时间已经较长,部分毒物已经吸收入血,这时给予常规治疗效果不佳。毒物吸收入血后,促进其排出的治疗方法主要有大量补液、利尿以及血液净化治疗。而在实际的治疗过程中我们发现,补液、利尿治疗效果并不理想,而且受诸多因素的限制,如患者心脏功能因素等,所以较理想的治疗方法是血液净化。

HP 是血液净化的方法之一,目前较广泛应用于脂溶性

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2014.06.016

基金项目:卫生部国家临床重点专科建设项目(2011-872)

作者单位:150086 黑龙江,哈尔滨医科大学附属第二医院重症医学科

通信作者:于凯江,Email:drkaijiang@sohu.com

药物及化学毒物的排出,主要清除中大分子物质。而百草枯为脂溶性中分子毒物,相对分子质量为 186,为 HP 的最佳指征^[6]。已经有很多实验证明,体内或体外 HP 均能对血液中的百草枯起到一定的清除作用^[7-9]。由于百草枯口服中毒后 2 h 内血浆浓度达峰值,然后迅速分布到肾脏等器官;10~15 h 后肺脏浓度达峰值,肺组织中百草枯峰浓度是血浆浓度的 6~10 倍等^[10];因此姜海明等^[11]认为,口服百草枯中毒后 2 h 之内即血药浓度未达到高峰时开始 HP 治疗并延长 HP 治疗时间的效果会更好,此时可以将高浓度的尚未与血浆蛋白结合的百草枯吸附出来,以防止药物进入肺脏在体内蓄积,从而阻断中毒关键环节,降低病死率;也有研究发现,百草枯中毒后 1~4 h 为最佳灌流时间窗^[12];另有研究发现,尽早开始 HP 治疗可以改善百草枯中毒患者的预后^[13],这都是强调早期 HP 的理论依据。HP 治疗使血浆中百草枯浓度迅速下降,但是一旦停止 HP 治疗,血浆中的百草枯浓度会发生反弹,将一部分药物从组织中释放出来^[14]。宋雪霞和王英^[15]研究显示,早期采用 HP 联合连续性血液净化(CBP)治疗急性百草枯中毒疗效显著,可防止“二次中毒”。因此,对于百草枯中毒患者,尤其是服毒量较大者,需要多次行 HP 治疗,且应延长 HP 治疗时间,以将继续释放入血的毒物更为彻底地清除^[16],从而减少毒素对机体的损伤,降低病死率,这与有关临床资料^[17-18]是一致的,这是强调多次长时间 HP 的理论依据。

多次 HP 也存在一定的弊端,首先,在理论上它可破坏患者的血小板,但随着医疗器械以及一些新材料新技术的应用,尤其对 HP 操作经验的不断丰富,我们发现它对血小板有一定影响,但并不明显。其次,可以增加患者住院费用。

在本项回顾性研究中,早期多次 HP 组患者的病死率较单次 HP 组明显下降,患者存活时间明显延长。值得强调的是,由于患者口服百草枯后血药浓度 2 h 达高峰,肺组织中的峰浓度为中毒后第一个 24 h,故中毒后第一个 24 h 弥足珍贵,应给予早期多次长时间 HP 治疗。分析本院患者的实际情况发现,患者中毒后到当地医院只能给予洗胃等基本治疗,而大多数医院无 HP 设备,未能在较短时间内给予 HP 治疗,当患者转入本院时,中毒时间已经较长,大多数患者都超出了 2 h(即血药浓度高峰时间),错过了 HP 治疗的最佳时机,毒物已聚集至多个器官,即使给予 HP 治疗效果也相对较差,

这也可能是本院百草枯中毒患者病死率较高的一个主要原因。

参考文献

- [1] 韩新飞,赵敏,张晓纲,等.急性百草枯中毒 12 例诊治分析[J].中国实用内科杂志,2005,25(7):652-653.
- [2] Hantson P, Weynand B, Doyle I, et al. Pneumoproteins as markers of paraquat lung injury: a clinical case [J]. J Forensic Leg Med, 2008, 15(1):48-52.
- [3] 鲁新.连续性血液灌流透析及激素冲击治疗百草枯中毒伴多器官功能衰竭[J].中国危重病急救医学,2008,20(7):448.
- [4] 赵群远.百草枯中毒机制及治疗研究进展[J].中华危重症医学杂志(电子版),2008,1(2):127-130.
- [5] Dinis-Oliveira RJ, Duarte JA, Sánchez-Navarro A, et al. Paraquat poisonings: mechanisms of lung toxicity, clinical features, and treatment[J]. Crit Rev Toxicol, 2008, 38(1):13-71.
- [6] Kang MS, Gil HW, Yang JO, et al. Comparison between kidney and hemoperfusion for paraquat elimination[J]. J Korean Med Sci, 2009, 24 Suppl:S156-160.
- [7] Yang TS, Chang YL, Yen CK. Hemoperfusion treatment in pigs experimentally intoxicated by paraquat [J]. Hum Exp Toxicol, 1997, 16(12):709-715.
- [8] Suh GJ, Lee CC, Jo IJ, et al. Hemoperfusion using dual pulsatile pump in paraquat poisoning [J]. Am J Emerg Med, 2008, 26(6):641-648.
- [9] Lee JC, Park CY, Choi SW, et al. Comparison of a pulsatile blood pump and a peristaltic roller pump during hemoperfusion treatment in a canine model of paraquat poisoning[J]. Artif Organs, 2008, 32(7):541-546.
- [10] Chen JG, Eldridge DL, Lodeserto FJ, et al. Paraquat ingestion: a challenging diagnosis[J]. Pediatrics, 2010, 125(6):e1505-1509.
- [11] 姜海明,孙斌,吴立强,等.早期强化血液灌流治疗急性百草枯中毒疗效观察[J].山东医药,2011,51(25):95-96.
- [12] 范登峰.血液灌流治疗百草枯中毒 46 例临床分析 [J].中国中西医结合急救杂志,2009,16(2):119-120.
- [13] 胡瑞霞,张青云,李月兰,等.连续性血液灌流救治百草枯中毒 31 例[J].中国中西医结合急救杂志,2009,16(4):229.
- [14] Bismuth C, Scherrmann JM, Garnier R, et al. Elimination of paraquat[J]. Hum Toxicol, 1987, 6(1):63-67.
- [15] 宋雪霞,王英.血液灌流联合连续性血液净化救治急性百草枯中毒[J].中国中西医结合急救杂志,2012,19(1):58.
- [16] 刘生.血液灌流治疗百草枯中毒 16 例临床观察 [J].中国危重病急救医学,2006,18(6):349.
- [17] 郁慧杰,方强.重度急性百草枯中毒患者的临床资料分析[J].中华劳动卫生职业病杂志,2010,28(10):786-787.
- [18] 吕方方,卢刚,彭守春,等.血液净化治疗百草枯中毒的回顾性分析[J].中国急救复苏与灾害医学杂志,2010,5(12):1131-1133.

(收稿日期:2014-05-23) (本文编辑:李银平)

·读者·作者·编者·

本刊关于临床试验和伦理的一般要求

临床试验注册号应是从 WHO 认证的一级临床试验注册中心获得的全球唯一的注册号。临床试验注册号排印在摘要结束处。以“临床试验注册”(Trial registration)为标题(字体、字号与摘要的其他小标题相同),写出注册机构名称和注册号。前瞻性临床试验研究的论著摘要应含有 CONSORT 声明 (Consolidated Standards of Reporting Trial; <http://www.consort-statement.org/home>)列出的基本要素。医学伦理问题及知情同意须遵循医学伦理基本原则。当论文的主体是以人为研究对象时,作者应说明其遵循的程序是否符合负责人体试验的委员会(单位性的、地区性的或国家性的)所制订的伦理学标准。提供该委员会的批准文件(批准文号著录于论文中)及受试对象或其亲属的知情同意书。