

· 经验交流 ·

早期血液滤过联合血液灌流治疗急性百草枯中毒
临床疗效分析

邹其银 李海峰 朱俊

百草枯是一种强效的除草剂^[1],由于其具有无残留的特点,因而得到了广泛的应用^[2]。但是百草枯对人、畜均有很强的毒性,无特效解毒剂^[3],且其对人体的毒性作用机制尚未完全阐明,临床对其暂无特异性毒物检测方法,如果摄入了致死剂量的百草枯可引起多器官如肾脏和肺脏发生严重的功能障碍^[4-5],导致肾功能衰竭和呼吸衰竭^[6],从而导致患者死亡^[7-8]。自 2010 年以来,本院重症监护病房(ICU)采用早期血液滤过联合血液灌流(HP)治疗急性百草枯中毒患者,取得了较好的临床疗效,现报告如下。

1 资料和方法

1.1 病例资料:采用病例对照研究方法,选择本院急诊 ICU 收治确诊为急性百草枯中毒患者作为研究对象。以 2010 年 1 月至 2012 年 12 月在常规治疗基础上加用早期连续性静-静脉血液滤过(CVVH)联合 HP 治疗的 39 例患者作为联合治疗组,其中男性 12 例、女性 27 例,平均年龄为(43.39 ± 15.67)岁;另以 2009 年 1 月至 2010 年 12 月在常规治疗基础上加用 HP 治疗的 45 例患者作为 HP 组,其中男性 14 例、女性 31 例,平均年龄为(44.21 ± 16.24)岁。两组患者年龄、性别比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),说明基线资料均衡,具有可比性。

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

1.2 治疗方法

1.2.1 常规治疗方法:患者入院后均给予催吐、洗胃、蒙脱石散吸附导泻、利尿、补液、抗感染等对症治疗,并静脉滴注(静滴)维生素 C、维生素 E 及还原型谷胱甘肽进行抗氧化治疗,同时静滴氯化可的松或甲泼尼龙及环磷酰胺 10 d 以预防肺组织纤维化的发生,当患者氧分压 < 40 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa)或出现急性呼吸窘迫综合征(ARDS)时予以呼气末正压(PEEP)或呼吸机辅助通气治疗。

1.2.2 HP 治疗方法:行中心静脉插管,应用 HA230 一次性树脂血液灌流器(珠海健帆生物科技股份有限公司生产)进行 HP 治疗。管路连接完成后,先用 5%葡萄糖 500 mL 预冲管路,然后使用含肝素 20 mg 的生理盐水 2 500 mL 预冲管路,流速 100 mL/min;再用含肝素 100 mg 的生理盐水 500 mL 预冲管路,流速 50 mL/min;将管路进行闭路循环 15 ~ 20 min,流速 50 mL/min,经中心静脉置管注射低分子肝素钙 6 000 U

(葛兰素史克天津有限公司生产)后,使用无肝素的生理盐水 500 mL 冲洗管路,再将灌流器和中心静脉插管连接,血液流速从 150 mL/min 逐步增加到 200 mL/min,每次灌流 2 h。入院后前 2 d 每日 2 次,之后每日 1 次,持续灌流 10 d,观察器官功能,至器官衰竭明显好转为止。

1.2.3 CVVH + HP 治疗:在每日 1 次 HP 治疗的同时进行 CVVH。CVVH 采用 Prismaflex 型床旁血液净化器及 AN69 型血滤器(德国费根尤斯公司生产),每 24 h 更换 1 次滤器,至少持续治疗 3 d,待患者病情缓解后,根据病情调整治疗模式及频率。血流速度维持在 180 ~ 200 mL/min。置换液量维持在 3 000 mL/h,以前稀释法输入,待器官衰竭明显好转为止。根据病情选用低分子肝素抗凝。

1.3 临床疗效判定:①显效:治疗后患者主要临床症状基本消失,胸部 CT 检查未见斑点状阴影、肺水肿及肺间质改变,血氧饱和度恢复正常,血生化、心肌酶谱、血尿常规等指标无异常;②有效:治疗后患者呕吐、腹痛症状基本消失,但仍有轻度呼吸道症状,胸部 CT 检查提示仍有双肺间质性改变,无明显紫绀,血氧饱和度正常,血生化、心肌酶、血尿常规等指标无异常;③无效:治疗后患者病情进一步加重,患者因合并多器官功能衰竭(MOF)而死亡。以显效和有效作为治疗有效计算有效率^[9-10]。

1.4 观察指标:观察两组治疗前和治疗后 2、4、6 d 序贯器官衰竭评分(SOFA)^[11],治疗期间丙氨酸转氨酶最高值(ALT_{max})、总胆红素最高值(TBil_{max})、血尿素氮最高值(BUN_{max})、血清肌酐最高值(Cr_{max})、淀粉酶最高值(AMY_{max})、肌酸激酶同工酶最高值(CK-MB_{max})等血生化指标。

1.5 统计学分析:采用 SPSS 18.0 统计软件进行分析,计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验;计数资料采用 χ^2 检验; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较(表 1):HP + CVVH 组总有效率明显高于 HP 组,差异有统计学意义($\chi^2 = 7.583, P = 0.007$)。

表 1 早期 HP 联合 CVVH 对急性百草枯中毒患者临床疗效的影响

组别	例数(例)	显效(例)	有效(例)	无效(例)	总有效率(%)
HP 组	45	16	13	16	64.44
HP + CVVH 组	39	30	5	4	89.74 ^a

注:HP 为血液灌流,CVVH 为连续性静-静脉血液滤过;a 为两组比较 $\chi^2 = 7.583, P = 0.007$

2.2 两组 SOFA 评分比较(表 2):两组治疗前 SOFA 评分比

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2014.06.017

基金项目:江苏省盐城市医学科技发展计划项目(YK2012046)

作者单位:224001 江苏,东南大学医学院附属盐城医院 ICU

通信作者:李海峰,Email:lihaifengycicu@163.com

较差异无统计学意义($P>0.05$);HP + CVVH 组治疗后 2、4、6 d SOFA 评分均明显低于 HP 组(均 $P<0.01$)。

表 2 早期 HP 联合 CVVH 对急性百草枯中毒患者治疗前后各时间点 SOFA 评分的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	例数 (例)	SOFA(分)			
		治疗前	治疗 2 d	治疗 4 d	治疗 6 d
HP 组	45	0.91 ± 0.25	3.76 ± 0.39	11.23 ± 2.36	10.89 ± 2.31
HP + CVVH 组	39	0.89 ± 0.24	3.21 ± 0.31	9.69 ± 1.84	8.78 ± 1.71
<i>t</i> 值		0.373	7.082	3.303	4.703
<i>P</i> 值		0.711	0.000	0.001	0.000

注:HP 为血液灌流,CVVH 为连续性静-静脉血液滤过,SOFA 为序贯器官衰竭评分

2.3 两组血生化指标比较(表 3):在治疗期间,HP + CVVH 组 ALT_{max}、TBil_{max}、BUN_{max}、Cr_{max}、AMY_{max} 和 CK-MB_{max} 均低于 HP 组,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。

3 讨论

百草枯为吡啶类除草剂,能通过口服、皮肤和呼吸道的吸收进入人体^[12],目前尚无针对百草枯中毒的特效解毒剂,病死率较高^[13]。研究表明,百草枯口服致死剂量为 2~6 g,能导致急性肾衰竭、肺纤维化^[14]和急性中毒性肝炎,进而出现 MOF^[15-16],这是百草枯中毒特别是重度百草枯中毒致死的主要原因之一^[17-19]。研究结果表明,早期使用 HP 治疗急性百草枯中毒,其疗效和生存率较常规治疗方法有明显改善^[20-22]。

本研究在 HP 的基础上同时联合 CVVH 治疗百草枯中毒,结果发现其疗效明显优于单用 HP 治疗,且患者多器官功能障碍的程度也低于单用 HP 治疗者,主要原因可能为:通过进行 HP,不仅能有效清除血液中的百草枯,还能有效清除血液中产生的过多炎症细胞因子,从而达到消除中毒症状,减少因中毒导致的应激反应对机体特别是肺、肝、肾等重要器官造成的损伤^[23-24]。CVVH 不仅能够清除血液中的毒物,而且能够很好地纠正中毒引起的水、电解质紊乱,维持体内酸碱平衡,帮助恢复内环境稳定,同时也能有效纠正肺水肿等症状,因此,二者联合使用能够更好地提高疗效^[25-26]。此外,本研究结果也显示,HP + CVVH 治疗组血中 ALT_{max}、TBil_{max}、BUN_{max}、Cr_{max}、AMY_{max} 和 CK-MB_{max} 等指标均低于单纯使用 HP 治疗组,表明联合使用这两种治疗方式能够有效地保护肝肾等重要器官的功能,其主要原因在于 HP + CVVH 能够更好地清除毒物,维护内环境的稳定^[27-28],减少了百草枯中毒引发的严重肺纤维化以及对肝肾功能的损伤^[29]。

参考文献

[1] Fahim MA, Howarth FC, Nemmar A, et al. Vitamin E ameliorates

the decremental effect of paraquat on cardiomyocyte contractility in rats [J]. PLoS One, 2013, 8(3):e57651.

[2] 刘景艳,李兰荣,金慧燕,等.急性百草枯口服中毒患者预后的影响因素[J].中华劳动卫生职业病杂志,2012,30(9):686-687.

[3] 李国强,魏路清,刘阳,等.持续血浆灌流清除百草枯中毒患者血中百草枯的临床研究[J].中国危重病急救医学,2011,23(10):588-592.

[4] 蒋臻,许树云,曹钰,等.血清乳酸评估急性百草枯中毒患者预后的意义[J].中华危重病急救医学,2013,25(9):519-522.

[5] 姚冬奇,田英平,高恒波,等.丹参单体 IH764-3 对百草枯染毒大鼠肺组织基质金属蛋白酶表达的影响[J].中华劳动卫生职业病杂志,2012,30(5):321-325.

[6] 卢中秋,贺晓艳.百草枯急性中毒的诊治进展[J].中国全科医学,2009,12(20):1878-1881.

[7] 杭瑛,钱洁,朱长清,等.百草枯中毒小鼠肺组织转化生长因子β和缺氧诱导因子1α的表达[J].上海交通大学学报(医学版),2012,32(12):1594-1599.

[8] 杨飞云.百草枯中毒的临床研究[J].中国实用医药,2012,7(22):25-26.

[9] 李洪波,吴丽春,马亚辉.百草枯中毒 46 例临床救治体会[J].昆明医科大学学报,2012,33(12):152-153.

[10] 汪秋艳,高言国,李小彬.血必净在急性百草枯中毒治疗中的疗效观察[J].医学综述,2009,15(9):1417-1418.

[11] 赵晓光,吴伟.运用 SOFA 评分评价血必净注射液治疗百草枯中毒患者的临床疗效[J].中国中西医结合急救杂志,2009,16(5):281-283.

[12] Chorfa A, Bétemps D, Morignat E, et al. Specific pesticide-dependent increases in α-synuclein levels in human neuroblastoma (SH-SY5Y) and melanoma (SK-MEL-2) cell lines [J]. Toxicol Sci, 2013, 133(2):289-297.

[13] 刘晓伟,刘盛业,刘志.早期监测动脉血二氧化碳分压对急性百草枯中毒患者预后的预测价值[J].中国全科医学,2012,15(11):1285-1286.

[14] 孟潇潇,刘刊,谈玖婷,等.百草枯中毒大鼠肺纤维化与内质网应激的关系[J].中华危重病急救医学,2013,25(6):331-334.

[15] 卢中秋,洪广亮,赵光举.百草枯急性中毒救治中的几个焦点问题[J].中华劳动卫生职业病杂志,2013,31(5):395-397.

[16] Meitern R, Sild E, Kilk K, et al. On the methodological limitations of detecting oxidative stress: effects of paraquat on measures of oxidative status in greenfinches [J]. J Exp Biol, 2013, 216(Pt 14):2713-2721.

[17] 马国英,林世敏.急性百草枯中毒的诊疗方案探讨[J].中国中西医结合急救杂志,2012,19(6):339.

[18] 阙宝甜,刘会敏,菅向东,等.急性百草枯中毒肾损伤指标动态变化的临床研究[J].中华劳动卫生职业病杂志,2012,30(11):839-841.

[19] 葛玉霞.急性百草枯中毒肺损伤机制与保护研究的进展[J].中国急救医学,2012,32(6):550-553.

[20] 张炎安,林节娥,钟荣荣.血液灌流对急性百草枯中毒的疗效研究[J].中国当代医药,2011,18(36):42-43.

[21] 许树云,张建成.早期血液灌流治疗百草枯中毒的疗效研究[J].四川医学,2008,29(11):1494-1496.

[22] Spangenberg T, Grahn H, van der Schalk H, et al. Paraquat poisoning. Case report and overview [J]. Med Klin Intensivmed Notfmed, 2012, 107(4):270-274.

表 3 早期 HP 联合 CVVH 对急性百草枯中毒患者血生化指标的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	例数(例)	ALT _{max} (U/L)	TBil _{max} (μmol/L)	BUN _{max} (mmol/L)	Cr _{max} (μmol/L)	AMY _{max} (U/L)	CK-MB _{max} (U/L)
HP 组	45	187.35 ± 35.47	67.89 ± 15.68	17.95 ± 3.69	235.47 ± 47.21	231.45 ± 39.47	85.89 ± 20.13
HP + CVVH 组	39	171.59 ± 31.23	60.56 ± 12.34	16.12 ± 3.57	211.59 ± 39.24	212.24 ± 35.64	76.24 ± 16.87
<i>t</i> 值		2.152	2.352	2.296	2.498	2.334	2.358
<i>P</i> 值		0.035	0.022	0.024	0.014	0.022	0.021

注:HP 为血液灌流,CVVH 为连续性静-静脉血液滤过,ALT_{max} 为丙氨酸转氨酶最高值,TBil_{max} 为总胆红素最高值,BUN_{max} 为血尿素氮最高值,Cr_{max} 为肌酐最高值,AMY_{max} 为淀粉酶最高值,CK-MB_{max} 为肌酸激酶同工酶最高值

- [23] 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.
- [24] 殷桂春, 轧春妹, 李谦, 等. 两台血液灌流机组合实现双重血浆分子吸附系统治疗肝衰竭的临床研究 [J]. 中华危重病急救医学, 2013, 25(12): 738-742.
- [25] 任月运, 高夫海. 血液灌流与血液透析联合应用治疗百草枯中毒 49 例临床分析 [J]. 透析与人工器官, 2009, 20(3): 6-8.
- [26] 林涛, 余华. 3 种不同血液净化方法治疗急性百草枯中毒疗效分析 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2009, 16(2): 116-117.
- [27] 张立辰, 赵宏霞. 血液灌流联合血液透析治疗急性百草枯中毒临床观察 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2008, 15(4): 208.
- [28] 秦杰, 孙翔, 杨进, 等. 血液灌流联合环磷酰胺和甲基强的松龙治疗百草枯中毒疗效观察分析 [J]. 中国初级卫生保健, 2010, 24(8): 114-115.
- [29] 朱建美. 血液透析加血液灌流抢救急性百草枯中毒患者的疗效及护理分析 [J]. 中国医药指南, 2013, 11(27): 534-535.

(收稿日期: 2014-02-23)

(本文编辑: 李银平)

·病例报告·

丁硫克百威中毒致呼吸衰竭 1 例报道

夏磊 马宏英 陈思锦

氨基甲酸酯类农药中毒临床常见, 但中毒后引起呼吸循环衰竭少见报道。本院于 2013 年 7 月成功抢救 1 例口服丁硫克百威中毒致呼吸循环衰竭的患者, 现报告如下。

1 临床资料

患者女性, 51 岁, 口服 20% 丁硫克百威约 200 mL, 当即出现大汗、流涎、呕吐, 意识不清, 二便失禁, 2 h 后来院。急行气管插管人工辅助呼吸, 清水洗胃; 心率 44 次/min, 呼吸频率 6 次/min, 血压 78/53 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa), 中度昏迷, 呼吸浅慢; 双侧瞳孔直径约 1.5 mm, 对光反射迟钝; 全身皮肤湿冷; 双肺可闻及较多湿啰音; 心律不齐, 未闻及杂音; 腹软, 肠鸣音亢进; 四肢肌张力低, 生理反射减弱, 病理反射未引出。实验室检查: 白细胞 $12.9 \times 10^9/L$, 中性粒细胞比例 0.449; 丙氨酸转氨酶 (ALT) 54.0 U/L, 天冬氨酸转氨酶 (AST) 70.8 U/L, 碱性磷酸酶 77.2 U/L, γ -谷氨酰转氨酶 (GGT) 22.6 U/L, 总胆汁酸 19.4 $\mu\text{mol/L}$, 总胆红素 13.0 $\mu\text{mol/L}$, 直接胆红素 4.4 $\mu\text{mol/L}$, 尿素氮 7.44 mmol/L, 肌酐 124.9 $\mu\text{mol/L}$, 血 K^+ 2.83 mmol/L, Na^+ 137.3 mmol/L, Cl^- 100.5 mmol/L, 血糖 19.5 mmol/L; 乳酸脱氢酶 230.5 U/L, 肌酸激酶 138.2 U/L, 肌酸激酶同工酶 58.7 U/L, 羟丁酸脱氢酶 212.3 U/L, 肌钙蛋白 I 0.04 $\mu\text{g/L}$, 肌红蛋白 547.5 $\mu\text{g/L}$; 胆碱酯酶 (ChE) 193 U/L。立即肌肉注射长托宁 2 mg、静脉注射阿托品 1 mg, 并给予促醒、护胃、护肝、纠正电解质和酸碱失衡、大量补液等治疗后, 患者心率升至 70 次/min, 脉搏血氧饱和度升至 0.98, 但血压仍低; 持续静脉泵入多巴胺 200 mg 提升血压, 约 0.5 h 后患者心率再次下降, 反复多次给予长托宁及阿托品。入院 3 h 患者仍昏迷, 双侧瞳孔直径 1.5 mm, 皮肤、黏膜干燥, 双肺无啰音, 心率 60~70 次/min, 多巴胺持续静脉泵入维持血压。入院第 2 天患者瞳孔恢复至 2 mm, 心率维持在 90~100 次/min, 复查 ChE 213 U/L, 继续机械通气, 间断肌注长托宁。第 3 天患者意识逐渐清醒, 给予脱机拔管, 但血压仍需多巴胺维持。至第 6 天停用多巴胺。第 7 天复查血常规正常; 肝功能: ALT

70.9 U/L, AST 59.6 U/L, GGT 69.4 U/L, 余正常; 肾功能正常; ChE 2 251 U/L。第 8 天痊愈出院。1 个月后随访患者无特殊不适, 无明显后遗症。病程中共应用长托宁 12 mg, 阿托品 6 mg。

2 讨论

丁硫克百威是氨基甲酸酯类杀虫剂, 具有高效、低毒、广谱的特点, 一般来说其中毒症状较轻, 恢复较快。但本例患者出现了呼吸衰竭, 可能与服药量大、未及时就医有关。

目前对氨基甲酸酯类农药中毒的救治主要用胆碱能受体拮抗剂阿托品解毒, 但临床用量极不易把握。而长托宁具有较强的中枢和外周抗胆碱作用, 半衰期长, 用量小, 毒副作用较小。长托宁对心率的影响小, 而阿托品可静脉应用, 起效迅速, 特别是心率效应快。故在本例患者出现心率下降时, 我们联合应用了阿托品与长托宁, 结果显示阿托品对中毒引起的心律失常有明显的治疗作用, 且阿托品的用量明显减少。有报道指出, 与单独应用长托宁或阿托品相比, 联合应用两种药物疗效显著、不良反应少、用药总量少^[1]。

该例患者还出现了较长时间休克, 即使患者已清醒及停机拔管后, 血压仍不能恢复正常。有机磷农药中毒可引起休克, 严重者可直接引起呼吸、心搏骤停, 其原因可能为有机磷农药所含溶剂苯对心血管中枢的损害, 如导致内源性血管收缩剂减少, 呕吐、腹泻、出汗致低血容量休克, 内脏血管和肢体血管扩张, 抑制呼吸循环中枢等^[2-3]。而氨基甲酸酯类农药灭多威可使大鼠心脏的收缩和舒张功能均受到抑制^[4]。故推测丁硫克百威中毒引起休克可能有类似作用机制。

参考文献

- [1] 于丽琴, 郑学勤. 盐酸戊乙奎醚序贯阿托品救治重度急性有机磷农药中毒的临床研究 [J]. 中国危重病急救医学, 2012, 24(6): 349-351.
- [2] 张建新, 梁东良, 李雪亮. 36 例急性有机磷农药中毒患者并发中毒性休克的抢救体会 [J]. 中国医疗前沿, 2010, 5(2): 34-35.
- [3] 丹枫, 胡君杰, 赵坚, 等. 参麦注射液对有机磷农药中毒性心肌损害的治疗作用 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2004, 11(6): 339-341.
- [4] 王汝坎, 石永平, 金鑫, 等. 宾赛克嗪对灭多威诱发循环衰竭的治疗作用 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2012, 17(12): 1327-1332.

(收稿日期: 2014-02-14) (本文编辑: 李银平)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2014.06.018

作者单位: 434200 湖北, 松滋市人民医院重症医学科

通信作者: 夏磊, Email: xialei511@gmail.com