

• 病例报告 •

血液净化成功抢救大剂量百草枯中毒患儿3例

孙静敏 金丹群 徐达良

230022 安徽合肥,安徽省儿童医院重症监护室

通讯作者:孙静敏, Email: 149600273@qq.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2016.10.019

基金项目:安徽省自然科学基金(1608085MH203)

Blood purification in the rescue of 3 children with high-dose paraquat poisoning Sun Jingmin, Jin Danqun, Xu

Daliang

Department of Intensive Care Unit, Anhui Provincial Children's Hospital, Hefei 230022, Anhui, China

Corresponding author: Sun Jingmin, Email: 149600273@qq.com

Fund program: Natural Science Foundation of Anhui Province (1608085MH203)

百草枯(PQ)的毒性极强,可通过消化道、呼吸道、皮肤等途径引起急性中毒,其中毒机制复杂,致死量小,超过20 mg/kg即可引起多器官功能衰竭(MOF)、肺纤维化而导致死亡^[1]。儿童因其生理特点,PQ中毒的临床症状严重,救治难度大,病死率极高。目前对PQ中毒尚无特效解毒药,主要采用促进排泄、大剂量抗氧化剂、免疫抑制剂治疗,血液净化是救治PQ中毒的重要措施^[2]。本院采用血液净化救治3例大剂量PQ中毒患儿,总结临床诊治经验报告如下。

1 病例资料

1.1 例1: 患儿男性,2岁,体重12 kg,因误服PQ约10 mL(约2 g)后1 h急诊入院。服毒后紧急催吐。入院后在门诊给予洗胃处理。入院查体:意识清楚,呼吸平稳,呼吸频率(RR)35次/min,心率(HR)140次/min,脉搏血氧饱和度(SpO₂)0.95;口唇肿胀,口腔黏膜破溃、出血;颈软;双肺呼吸音粗,未闻及干湿啰音;心律齐,有力,未闻及杂音;腹软,肝脾肋下未触及;四肢暖,神经系统体检阴性;急查PQ血液浓度5 mg/L,尿液浓度7 mg/L;辅助检查均未见明显异常。紧急经股静脉置管进行血液灌流(HP, HA230树脂血液灌流器)治疗6 h,更换3个灌流器,血流量50 mL/min,持续2 d;第3天和第4天HP 4 h,更换2个灌流器;随后隔天1次;连续2 d血、尿中测不到PQ;第8天停用HP。每次灌流前后均测尿PQ浓度。

入科后患儿呕吐物为深咖啡色物质。立即给予更换衣物、清洗全身、洗胃、服用活性炭吸附毒物、导泻、灌肠等紧急处理;止血,静脉输注大剂量维生素C、乙酰半胱氨酸、谷胱甘肽等抗氧化剂;抑酸保护胃黏膜;激素预防肺纤维化,甲泼尼龙25 mg、8 h 1次,连用3 d;阿奇霉素5 mg/kg。第2天口腔黏膜糜烂出血,呕吐墨绿色液体,腹胀,刺激性咳嗽,呼吸增快,RR 40次/min,肺部听诊可闻及湿啰音;查丙氨酸转氨酶(ALT)120 U/L,天冬氨酸转氨酶(AST)96 U/L,肌酸激酶(CK)320 U/L,肌酸激酶同工酶(CK-MB)52 U/L;X线胸片显示两肺有渗出表现,加用保肝利尿治疗。第3天肝肾功能损伤加重,出现黄疸,血肌酐(SCr)160 μmol/L,尿

素氮(BUN)25 mmol/L,总胆红素(TBil)95 μmol/L,间接胆红素(DBil)60 μmol/L, ALT 250 U/L, AST 420 U/L。第4天甲泼尼龙减至25 mg、12 h 1次,连用4 d。第6天咳嗽加重,呼吸增快,肝肾损伤指标达高峰,全身水肿,黄疸明显,血压100/70 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa);SCr 310 μmol/L, BUN 45 mmol/L, TBil 266 μmol/L, DBil 184 μmol/L, ALT 620 U/L, AST 864 U/L;胸部CT示左肺下叶可见条片状密度增高影,密度不均匀,右肺中叶小片状磨玻璃影,提示肺纤维化。第8天激素改为泼尼松口服。第12天呼吸困难最为严重,平静状态下鼻翼煽动,三凹征阳性,RR 60次/min,随后逐渐缓解。第16天复查胸部CT示肺纤维化无加重。第22天患者出院。泼尼松2个月后逐渐减停,阿奇霉素共服用1个月。3个月后复诊无不适主诉,查体无明显阳性体征,尿蛋白(PRO)+, SCr 140 μmol/L;胸部CT示两肺纹理可见少许条索状影,病变较前明显好转。

1.2 例2: 患儿男性,11岁,体重40 kg,因服用PQ约50 mL(约10 g)后40 min入院。服毒后感胃部不适,恶心呕吐,呕吐物为黄色液体,送当地医院就诊,急诊给予洗胃、催吐等处理,测胃液中PQ浓度极高(具体不详)。在送本院途中呕吐数次,呕吐物为咖啡色物质,上腹部疼痛明显。入院查体:口腔黏膜充血,部分破溃,RR 23次/min, HR 96次/min,血压100/70 mmHg, SpO₂ 0.92;颈软;双肺呼吸音粗,未闻及干湿啰音;心律齐,有力,未闻及杂音;腹软,剑突下压痛阳性,肝脾肋下未触及;四肢暖,神经系统体检阴性;急查PQ血液浓度16 mg/L,尿液浓度10 mg/L;血气、肝肾功能、凝血功能、血常规、胸部X线片未见明显异常。紧急经股静脉置管进行HP(HA230树脂血液灌流器)治疗8 h,更换4个灌流器,血流量120 mL/min,持续3 d。第4天和第5天行HP联合血液透析(HD)治疗,采用连续性静脉-静脉血液透析滤过(CVVHDF)模式(滤器M60)治疗8 h,更换2个灌流器;第6天HP+HD治疗6 h;随后隔天1次,直至血、尿中反复多次测不到PQ,且临床症状无继续加重为止;于第13天停用。每次血液净化前后均测尿PQ浓度。

入科后患儿频繁呕吐,胃管内引出约600 mL血性或深咖啡色物质,口腔、咽部、胸部灼烧感明显,疼痛,立即给予更换衣物、清洗全身、洗胃、服用活性炭吸附毒物、导泻、灌肠等紧急处理;静脉输注大剂量维生素C、乙酰半胱氨酸、谷胱甘肽等抗氧化剂;抑酸保护胃黏膜;激素预防肺纤维化,甲泼尼龙80 mg/kg、8 h 1次,连用6 d,阿奇霉素5 mg/kg口服;保肝、退黄等对症处理。第2天消化道出血明显,肠鸣音消失。第3天肝肾功能损伤明显,出现黄疸,刺激性干咳,胃管内引出大量墨绿色液体,舌面及口腔黏膜出血,有脓性分泌物附着;SCr 330 $\mu\text{mol/L}$, BUN 30 mmol/L, TBil 90 $\mu\text{mol/L}$, DBil 70 $\mu\text{mol/L}$, ALT 200 U/L, AST 320 U/L; X线胸片显示两肺纹理增多、模糊。给予退黄、止血、口腔护理。第4天尿量减少至2 mL $\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$,全身水肿明显;血压160/90 mmHg, RR 36次/min, SCr 525 $\mu\text{mol/L}$, BUN 55 mmol/L, TBil 156 $\mu\text{mol/L}$, DBil 96 $\mu\text{mol/L}$, ALT 810 U/L, AST 1186 U/L,血小板计数(PLT)60 $\times 10^9/\text{L}$;胃镜检查显示胃黏膜弥漫性损伤。第7天呼吸困难明显,动脉血氧分压(PaO₂)<25 mmHg时需间断给予持续正压通气支持[呼气末正压(PEEP)5 cmH₂O(1 cmH₂O=0.098 kPa),吸入氧浓度(FiO₂)0.24], SpO₂ 0.80左右;胸部CT(图1A)显示两肺多发实质浸润伴肺间质纤维化,左侧胸腔积液。甲泼尼龙减至40 mg/kg、12 h 1次,连用7 d。第8天胃肠功能、肝肾功能均较前好转,能口服少量深度水解蛋白牛奶。第12天停用呼吸支持,皮肤黄染消失。第14天激素改为泼尼松口服。第18天SCr 180 $\mu\text{mol/L}$,其余肝肾功能指标降至正常;尿常规PRO+~++;复查胸部CT(图1B)显示病变较前稍有好转;通气功能异常,存在以轻度限制性为主的混合性通气功能障碍。第22天带药(泼尼松5 mg、每日2次,钙剂)出院。1.5个月后随诊,剧烈活动后感胸闷,余无不适;查体:RR 28次/min,余无异常;复查胸部CT(图1C)示肺纤维化较前明显好转;肝肾功能、尿常规正常,嘱激素逐渐减停。

1.3 例3: 患儿女性,12岁,体重45 kg,因服用PQ约50 mL(约10 g)后2 h入院。服毒后出现呕吐,腹痛明显,1 h后急送当地医院给予洗胃、催吐,随后转入本院。查体:痛苦面容,全身药味明显,呼吸平稳,RR 26次/min,HR 98次/min,血压106/78 mmHg, SpO₂ 0.95;口唇肿胀,口腔黏膜糜烂充

血;颈软;双肺呼吸音粗,未闻及干湿啰音;心律齐,有力,未闻及杂音;腹软,剑突下压痛阳性,肝脾肋下未触及;四肢暖,神经系统体检阴性;PQ血液浓度12 mg/L,尿液浓度14 mg/L;辅助检查未见明显异常。紧急经股静脉置管进行HP(HA230树脂血液灌流器)治疗6 h,更换3个灌流器,血流量140 mL/min,持续3 d;第4天和第5天HP 4 h,更换2个灌流器;随后隔天1次,直至血、尿中测不到PQ为止;约第12天停用HP。每次血液净化前后均测尿PQ浓度。

入科后患儿胃肠道灼烧感明显,疼痛明显,频繁呕吐,呕吐物初为咖啡色,后逐渐转为胆汁样物质。立即给予洗胃、服用活性炭吸附毒物、导泻等紧急处理;静脉输注大剂量维生素C、乙酰半胱氨酸、谷胱甘肽等抗氧化剂;抑酸保护胃黏膜,促进胃肠功能恢复;激素预防肺纤维化,甲泼尼龙90 mg/kg、8 h 1次,连用5 d;阿奇霉素5 mg/kg口服及对症处理。第2天腹痛明显,舌面及口腔黏膜出血,胃管内引出墨绿色物质,刺激性咳嗽;ALT 120 U/L, AST 140 U/L。第4天呼吸增快,RR 34次/min,咳嗽明显,肺部听诊可闻及少许湿啰音;X线胸片显示两肺少许渗出。第6天胸部CT示右肺上叶可见磨玻璃影,左肺下叶可见条索状高密度影;肝肾损伤指标达峰值,BUN 43 mmol/L, SCr 300 $\mu\text{mol/L}$, TBil 178 $\mu\text{mol/L}$, DBil 102 $\mu\text{mol/L}$, ALT 736 U/L, AST 928 U/L。甲泼尼龙减至40 mg/kg、12 h 1次,连用4 d。第8天患儿感胸闷,活动后明显,伴HR增快,SpO₂ 0.85~0.90。第10天激素改为泼尼松口服。第16天复查胸部CT示病变较前无加重;肺残气量减少,弥散功能轻度减低。予以口服泼尼松、阿奇霉素出院。出院1个月后复诊,活动后仍感胸闷,RR 28次/min,余无阳性体征,ALT 96 U/L, AST 100 U/L,嘱停用阿奇霉素,泼尼松逐渐减量,2个月时停用。1年后复诊诉胸闷有所缓解,但仍不能从事剧烈活动;胸部CT示纹理增多,条索状影较前减少;查体无阳性体征。

2 讨论

文献报道PQ中毒总病死率高达50%~80%,住院患者病死率高达55%^[3]。PQ中毒机制暂未完全明确,主要通过产生过量的过氧化物引起重要组织器官细胞损伤及功能衰竭,大剂量中毒患者短期内多死于MOF,晚期多死于难以逆转的肺纤维化、呼吸衰竭(呼衰)^[4]。

PQ摄入机体后经胃肠道迅速吸收,其血液浓度于0.5~4.0 h达高峰,并迅速分布在肝肾等重要器官,5~6 h PQ血液浓度仅为初始剂量的10%^[5]。研究显示,中毒后肺组织PQ浓度于4 h达高峰,后期多死于肺纤维化和呼衰,故治疗时机越早越好,最好在摄入后2 h内进行^[6]。PQ分子质量大,与血浆蛋白结合



图1 1例男性11岁百草枯中毒患儿的胸部CT 入院第7天(A)两肺外带可见多发线条状、网格状高密度影(箭头所示),左上肺高密度影内见支气管充气征,两肺多发实质浸润伴肺间质纤维化,左侧少许胸腔积液;入院第18天(B)肺小叶间隔增宽,两肺间质纤维化较前好转;出院1.5个月随诊(C,治疗60 d)两肺病变较前好转

率低,以原形从肾脏排出,故血液净化治疗可有效清除 PQ,其中 HP 清除效果为 HD 的 5~7 倍^[7]。本组 3 例患儿 PQ 口服量分别约 2、10、10 g,按体重换算后均>40 mg/kg,例 2 更是高达 250 mg/kg,均属于急性重症中毒,虽出现器官功能损伤或衰竭,但最终存活,考虑为就诊及时,及时予以洗胃清除毒物,均在服毒后 3 h 内行血液净化治疗,有效避免了早期 PQ 过多吸收、再分布。Suh 等^[8]研究显示,单次血液净化时间>10 h 可以显著降低炎症细胞因子和氧自由基水平,改善体内环境,促进毒物清除。故在治疗中,3 例患儿均在密切监测活化凝血时间(ACT)的情况下,尽量延长单次灌流时间,首次灌流最少 6 h,其中例 2 因药物浓度高,灌流时间延长至 8 h,灌流后尿 PQ 浓度下降速度快于其他 2 例患儿,好转速率优。对比本科前期收住的其他大剂量 PQ 中毒患儿(均有药物浓度监测,未行超长时间血液净化)发现,本组 3 例患儿单次血液净化时间>4 h, PQ 浓度下降速度、临床效果、预后明显优于单次血液净化 2 h 的患儿。目前对于最长血液净化时间暂无定论, Suh 等^[8]提出单次净化时间最好>10 h,但对于儿童较为困难,原因为:①频繁更换灌流器导致治疗费用昂贵;②因儿童的生理特点,频繁更换灌流器,易引起栓塞、凝血功能异常、出血、血小板减少等严重后果。例如,例 2 患儿在治疗第 2 天 PLT 开始下降,第 3 天明显减少,虽临床治疗效果较好,且经积极处理缓解较快,未出现严重后果,但风险仍较高,故对于儿童血液净化时间不建议超过 8 h,选择 4~6 h 较为安全有效。

对本组 3 例患儿的治疗均考虑到 PQ 毒代动力学特点: PQ 吸收后迅速储存于肺、肌肉等器官,肺内浓度比血浆浓度高 10 倍以上,肌肉组织中 PQ 浓度也很高,肺和肌肉成为毒物储存库,并缓慢释放入血,故加大了患儿血液净化的强度,例 2 血液净化 13 d,例 3 为 12 d,其中例 2 因合并肾功能衰竭,选择了 HP、HP+HD,避免了肾功能损伤导致清除速度减慢的可能。同时考虑到患儿之间存在个体差异,对 PQ 的清除速率各有不同^[9],3 例患儿均于每次血液净化治疗前后动态监测尿 PQ 浓度,并结合其临床表现、辅助检查,决定血液净化的次数,既最大限度地避免了过度治疗和医疗资源浪费,又有利于彻底清除毒物,防止反跳,最终 3 例患儿均存活,治疗效果尚佳。本组 3 例患儿虽经高强度血液净化抢救成功,但并不是说对所有大剂量 PQ 中毒患儿都能改善预后。例如 Eddleston 等^[10]指出,若患者血药浓度超过 30 mg/L,无论灌流进行是否及时,使用何种血液净化强度均不能改善预后。故大剂量 PQ 中毒治疗时血液净化强度的选择尚需理智,建议动态监测血药浓度,同时根据其临床表现综合判断。

目前血液净化方式的选择暂无定论,HP 已成为 PQ 中毒治疗的推荐方法^[11],有学者认为在同等条件下进行 4 次 HP 的临床效果明显优于 6 次 HD^[5]。强化 HP 治疗易引起内环境紊乱,而 HP 联合 HD、连续性肾脏替代治疗(CRRT)可以相互取长补短,提高救治率,但目前尚无大样本临床试验证实。本组 3 例患儿血液净化方式的选择,除例 2 因合并

肾功能衰竭选用 HP、HP+HD 外,其余 2 例均单用 HP 治疗,虽均有肾功能损伤,且例 1 病程中出现明显水肿、尿量减少,但最终治疗效果尚佳,故患儿进行 HP 或 HP+HD 治疗是安全的。因病例数较少,无法提供何种血液净化方式最佳的建议。

血液净化治疗已成为目前救治 PQ 中毒的重要措施,足量、适当疗程的血液净化有助于降低病死率,延长早期存活时间,改善预后,应于 2 h 内进行血液净化,且单次净化时间维持在 4~6 h,并根据药物浓度变化及时调整治疗方案。

参考文献

- [1] Xu XL, Wang W, Song ZJ, et al. Imaging in detecting sites of pulmonary fibrosis induced by paraquat [J]. World J Emerg Med, 2011, 2 (1): 45-49.
- [2] 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. DOI: 10.3346/jkms.2009.24.S1.S156.
- [3] Sabzghabae AM, Eizadi-Mood N, Montazeri K, et al. Fatality in paraquat poisoning [J]. Singapore Med J, 2010, 51 (6): 496-500.
- [4] 李海峰, 刘海波, 及志勇, 等. 成功救治大剂量百草枯中毒患者 1 例 [J]. 中华危重病急救医学, 2015, 27 (4): 314-315. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.04.020.
Li HF, Liu HB, Ji ZY, et al. Successful treatment of one cases of high dose paraquat poisoning [J]. Chin Crit Care Med, 2015, 27 (4): 314-315. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.04.020.
- [5] Hong SY, Yang JO, Lee EY, et al. Effect of haemoperfusion on plasma paraquat concentration in vitro and in vivo [J]. Toxicol Ind Health, 2003, 19 (1): 17-23. DOI: 10.1191/0748233703th1710a.
- [6] 蒋桂华, 于凯江, 刘文华. 早期多次血液灌流对百草枯中毒患者预后的影响 [J]. 中华危重病急救医学, 2014, 26 (6): 440-441. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2014.06.016.
Jiang GH, Yu KJ, Liu WH. Early several blood purification of paraquat poisoning patients prognosis [J]. Chin Crit Care Med, 2014, 26 (6): 440-441. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2014.06.016.
- [7] 齐洛生, 杨宏富, 孙荣青, 等. 血液灌流治疗百草枯中毒的临床总结 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2010, 17 (5): 311-313. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2010.05.021.
Qi LS, Yang HF, Sun RQ, et al. Clinical analysis of blood perfusion treatment for paraquat poisoning [J]. Chin J TCM WM Crit Care, 2010, 17 (5): 311-313. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2010.05.021.
- [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. DOI: 10.1016/j.ajem.2007.09.022.
- [9] Shi Y, Bai Y, Zou Y, et al. The value of plasma paraquat concentration in predicting therapeutic effects of haemoperfusion in patients with acute paraquat poisoning [J]. PLoS One, 2012, 7 (7): e40911. DOI: 10.1371/journal.pone.0040911.
- [10] 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 [J]. QJM, 2003, 96 (11): 809-824. DOI: 10.1093/qjmed/hcg137.
- [11] 中国医师协会急诊医师分会. 急性百草枯中毒诊治专家共识 (2013) [J]. 中国急救医学, 2013, 33 (6): 484-489. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1949.2013.6.002.
Chinese College of Emergency Physicians. Expert consensus on the diagnosis and treatment of acute paraquat poisoning (2013) [J]. Chin J Crit Care Med, 2013, 33 (6): 484-489. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1949.2013.6.002.

(收稿日期: 2016-06-22)

(本文编辑: 保健媛, 李银平)