

• 论著 •

血液灌流联合环磷酰胺救治百草枯中毒疗效观察

孙 斌, 姜海明, 周国军, 胡蓬勃, 邱建清

(滨州医学院附属医院急诊科, 山东 滨州 256603)

【摘要】 目的 探讨血液灌流(HP)联合环磷酰胺对急性百草枯中毒的疗效。方法 回顾性分析本院 2007 年 7 月至 2010 年 2 月确诊的 104 例急性百草枯中毒患者病历资料, 将患者按治疗方法不同分成 3 组, 常规治疗组(A 组, 37 例), 常规治疗加 HP 组(B 组, 33 例), 常规治疗加 HP 联合环磷酰胺治疗组(C 组, 34 例)。治疗 3 周后观察患者肝、肾、心功能指标, 评价器官损害情况及预后。结果 3 组患者性别、年龄及服药剂量比较差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。A 组死亡 31 例, B 组死亡 15 例, C 组死亡 12 例($P = 0.00$); B 组、C 组死亡病例存活时间明显长于 A 组[(8.13 ± 4.03) d, (9.67 ± 4.12) d 比 (2.99 ± 2.10) d, 均 $P < 0.01$], B 组与 C 组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。B 组肝、肾、心功能损害发生率明显低于 A 组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$); C 组略低于 B 组, 但差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 采用 HP 联合环磷酰胺治疗可以减轻百草枯对患者各器官的损害, 降低患者病死率。

【关键词】 急性中毒; 百草枯; 血液灌流; 环磷酰胺

中图分类号: R595.4; R459.5 文献标识码: A DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2010.06.019

A study on therapeutic effect of hemoperfusion combined with cyclophosphamide in treatment of acute paraquat poisoning SUN Bin, JIANG Hai-ming, ZHOU Guo-jun, HU Peng-bo, QIU Jian-qing. Department of Emergency, Affiliated Hospital of Binzhou Medical College, Binzhou 256603, Shandong, China

Corresponding author: QIU Jian-qing, Email: sbalyf@163.com

【Abstract】 **Objective** To investigate the therapeutic effect of hemoperfusion (HP) combined with cyclophosphamide in the treatment of acute paraquat poisoning. **Methods** The data of 104 cases with acute paraquat poisoning from July 2007 to February 2010 in Emergency Department of Affiliated Hospital of Binzhou Medical College were retrospectively reviewed. The patients were divided into three groups: conventional strategy group (A group, 37 cases), conventional strategy and HP group (B group, 33 cases) and conventional strategy and HP combined with cyclophosphamide group (C group, 34 cases). The functional statuses of liver, renal and heart were compared at 3 weeks of treatment. The damage of organ and prognosis were evaluated. **Results** There were no significant differences in gender, age and poisoning dose among the three groups (all $P < 0.05$). There were 31 deaths in A group, 15 in B group and 12 in C group ($P = 0.00$). The survival times of dead cases in B and C groups were longer than the time in A group [(8.13 ± 4.03) days, (9.67 ± 4.12) days vs. (2.99 ± 2.10) days, both $P < 0.01$], and there was no statistical significant difference between B group and C group ($P > 0.05$). The dysfunction rates of liver, renal and heart in B group and C group were lower than that in A group ($P < 0.05$ or $P < 0.01$), and the rate in C group was slightly lower than that in B group, but no statistical significant difference was seen. **Conclusion** HP combined with cyclophosphamide can decrease the patients' organic impairment in acute paraquat poisoning, and reduce the case fatality rate.

【Key words】 Acute poisoning; Paraquat; Hemoperfusion; Cyclophosphamide

百草枯是目前广泛应用的有机杂环类除草剂, 对人畜具有高毒性。口服中毒为其主要中毒途径, 文献对于人口服百草枯致死量的报道不尽一致, 有报道 20% 百草枯溶液致死量为 5~15 mg/kg^[1]。目前临床尚无有效治疗方法, 本科采用血液灌流(HP)联合环磷酰胺治疗百草枯中毒取得了良好的疗效, 现就其临床救治及疗效进行回顾分析, 用以指导临床应用。

1 资料与方法

1.1 研究对象: 选择 2007 年 7 月至 2010 年 2 月因口服百草枯中毒就诊于本院急诊科的患者。纳入标

准: 口服百草枯中毒, 就诊时间为口服药物后 72 h 内的患者。排除标准: 自动出院, 合并有其他药物中毒、创伤和其他急性病发作者。

1.2 研究方法: 回顾分析患者病历资料, 明确中毒剂量, 以死亡或治疗 3 周作为观察终点。将患者按治疗方法不同分为 3 组。常规治疗组(A 组)给予洗胃、导泻、利尿、激素和抗氧化等治疗。HP 组(B 组)在 A 组治疗的基础上行强化床旁 HP 治疗, 每日 2 次, 累计进行灌流 6~10 次, 每次持续时间约 2 h (联合交替使用珠海健帆 HA230 型和 HA330 型灌流器)。HP 联合环磷酰胺组(C 组)在 B 组基础上加用环磷酰胺 0.8 mg 静脉滴注, 疗程为 5 d。

1.3 观察指标: 治疗 3 周后观察患者肝、肾、心功能

通信作者: 邱建清, Email: sbalyf@163.com

作者简介: 孙 斌(1980-), 男(汉族), 山东省人, 医师。

损害情况及预后,以及死亡病例的存活时间。

1.4 统计学方法:采用 SPSS 13.0 统计软件进行统计学处理。计量数据以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,3 组间均数比较采用方差分析或秩和检验,两两比较采用 LSD 法;率的比较采用列联表 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料比较(表 1):共纳入 104 例百草枯中毒患者,其中 A 组 37 例,B 组 33 例,C 组 34 例。3 组患者性别、年龄及服药剂量比较差异无统计学意义(均 $P > 0.05$),有可比性。

表 1 3 组患者一般资料比较

组别	例数	性别(例)		年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	服药剂量 ($\bar{x} \pm s$, ml)
		男	女		
A 组	37	17	20	34.24 ± 10.40	49.46 ± 23.18
B 组	33	16	17	31.45 ± 9.63	47.27 ± 22.53
C 组	34	20	14	33.43 ± 9.57	47.43 ± 23.31
P 值		0.524		0.469	0.917

2.2 预后及疗效比较(表 2):治疗 3 周后,A 组存活率 16.22%(6/37),B 组存活率 54.54%(18/33),C 组存活率 64.70%(22/34),B 组、C 组存活率明显高于 A 组(均 $P < 0.01$),C 组略高于 B 组,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。B 组、C 组死亡病例存活时间明显长于 A 组(均 $P < 0.01$),而 B 组与 C 组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。B 组、C 组肝、肾、心等器官功能损害发生率明显低于 A 组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);C 组略低于 B 组,但差异无统计学意义。

表 2 3 组患者死亡病例存活时间及器官功能损害情况比较

组别	例数	死亡病例存活 时间($\bar{x} \pm s$, d)	肝功能障碍 (例(%))	肾功能障碍 (例(%))	中毒性心 肌炎(例(%))	MODS (例(%))
A 组	37	2.99 ± 2.10(31)	30(81.1)	31(83.8)	29(78.4)	28(75.7)
B 组	33	8.13 ± 4.03(15) ^b	21(63.6) ^a	22(66.7) ^a	19(57.6) ^a	18(54.5) ^a
C 组	34	9.67 ± 4.12(12) ^b	17(50.0) ^b	16(47.0) ^b	15(44.1) ^b	15(44.1) ^b
P 值		0.00	0.022	0.005	0.013	0.022

注:MODS:多器官功能障碍综合征;与 A 组比较,^a $P < 0.05$,

^b $P < 0.01$;括号内为病例数

3 讨论

百草枯可经皮肤、呼吸道、消化道吸收入人体,口服后在胃肠吸收率约为 5%~10%,于吸收后 1~4 h 达到血浆浓度峰值,并经血液循环分布于肺、肝、肾、甲状腺、肌肉中,造成多器官系统功能损害,但主要累及肺,表现为急性肺炎和迅速进展的肺间质纤维化,是百草枯中毒死亡的主要原因^[2]。百

草枯肺毒性的机制尚未完全清楚,目前较为公认的观点为:百草枯吸收后主要蓄积于肺组织,与肺线粒体黄素蛋白作用,底物还原型辅酶 I (NADPH)作为电子供给体,经细胞色素 P450 氧化还原酶的催化,发生氧化还原反应,产生氧自由基(O_2^- 、 H_2O_2 、 OH^-),引起细胞膜脂质过氧化,导致组织损伤^[3]。百草枯所致肺损伤的反应主要包括:百草枯自身选择性损伤肺泡上皮细胞以及肺血管内皮细胞^[4],导致肺毛细血管通透性增加。另外,氧化还原反应产生的氧自由基可触发嗜中性粒细胞介导的肺部炎症反应,启动不可逆性肺纤维化过程,最终导致患者于数周内死亡^[5]。

血液净化是清除体内中毒物质的一种有效手段,应用于临床治疗急性百草枯中毒已有 30 多年历史,其疗效报道不一^[6-7]。在临床研究中,HP 对百草枯的有效清除率约为 60%^[8]。大多数研究报道,急性百草枯中毒患者在经过第 1 次数小时的 HP 或 HP 联合血液透析(HD)治疗后,血浆百草枯浓度下降至少 70%,即使血浆百草枯浓度低于 0.2 mg/L,HP 对百草枯的清除率也超过 50 ml/min^[9]。百草枯吸收后 2 h 血浆浓度达到峰值,随后迅速分布于全身各组织^[10],HA230 型血液灌流器中的树脂能与血浆蛋白竞争吸附毒物,从而有效快速清除毒物。因此,在中毒后 2~10 h 进行 HP,可把尚未与血浆蛋白结合的百草枯吸附出来^[11]。HA330 型血液灌流器可以吸附多种炎症因子,纠正了氧化应激生成与清除的平衡紊乱,改善了机体的氧化应激状态,提高抗氧化活性,减轻氧化作用所致的器官损伤^[12]。本研究中虽然 B、C 组病死率明显低于 A 组,但总体病死率(40.30%)还是比较高,两组死亡病例存活时间无明显差异。其原因可能与大多数患者来本院时中毒时间较长,口服剂量又远大于致死剂量,HP 只可清除百草枯在全身组织器官迅速分布后存留在血液中的少部分有关。HP 的开始时间与百草枯中毒患者的预后相关,尽早开始 HP 治疗可以改善百草枯中毒患者预后^[13]。

百草枯中毒引起的肺纤维化可能与免疫介导的细胞损伤有关。百草枯中毒早期即可出现细胞因子转化生长因子- β (TGF- β)、血小板衍生生长因子(PDGF)、胰岛素样生长因子-1(IGF-1)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-10(IL-10)明显升高^[14],常用的免疫抑制剂为激素及环磷酰胺^[15]。Lin 等^[16]的研究证实应用环磷酰胺可显著降低百草枯中毒的病死率。环磷酰胺有广泛免疫调节作用,可以

影响细胞内所有成分,并影响自身免疫,减轻炎症反应。此外,环磷酰胺可致白细胞减少,从而减轻了白细胞诱导的肺部炎症。本组资料中在常规治疗基础上加用 HP 联合环磷酰胺治疗,可明显减轻患者肝、肾、心等器官功能损害,降低患者病死率。

综上所述,目前尚缺乏急性百草枯中毒特效治疗的药物及方法,预后极差,但在综合治疗基础上行 HP 联合环磷酰胺治疗可明显减轻器官功能损害,降低病死率,为治疗提供了一条可行的途径。

参考文献

[1] 陈灏珠. 实用内科学. 北京:人民卫生出版社,2005:804-805.
 [2] 王伟华,章辉,喻艳林,等. 内皮素与急性百草枯农药中毒后多器官功能障碍综合征的相关性研究. 中国危重病急救医学, 2005,17(5):293-295.
 [3] Han JF, Wang SL, He XY, et al. Effect of genetic variation on human cytochrome P450 reductase-mediated paraquat cytotoxicity. Toxicol Sci, 2006,91(1):42-48.
 [4] 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(11):668-671.
 [5] Eddleston M, Wilk MF, Buckley NA. Prospects for treatment of paraquat-induced lung fibrosis with immunosuppressive drugs and the need for better prediction of outcome: a system-

atic review. QJM, 2003,96(11):809-824.
 [6] Sittipunt C. Paraquat poisoning. Respir Care, 2005,50(3):383-385.
 [7] 刘冰,韩玉平,高华. 强化血液灌注救治百草枯中毒疗效分析. 中国危重病急救医学, 2004,16(7):420.
 [8] 时红霞,孟广芹,刘晶,等. 连续性静-静脉血液滤过联合血液灌流救治百草枯中毒. 中国中西医结合急救杂志, 2010,17(2):120-121.
 [9] 龚德华,季大玺. 急性中毒的血液净化治疗. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2005,14(3):281-284.
 [10] Yang TS, Chang YL, Yen CK. Haemoperfusion treatment in pigs experimentally intoxicated by paraquat. Hum Exp Toxicol, 1997,16(12):709-715.
 [11] 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. 中国中西医结合急救杂志, 2009,16(2):116-117.
 [12] 蒋文勇. 血液灌流对尿毒症患者氧化应激状态的影响. 中国危重病急救医学, 2009,21(10):629.
 [13] 范登峰. 血液灌流治疗百草枯中毒 46 例临床分析. 中国中西医结合急救杂志, 2009,16(2):119-120.
 [14] 孔庆福,张华,王丽,等. 急性百草枯中毒早期器官损害与细胞因子的变化. 中国中西医结合急救杂志, 2010,17(3):159-162.
 [15] 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. 中国危重病急救医学, 2008,20(7):448.
 [16] Lin JL, Leu ML, Liu YC, et al. A prospective clinical trial of pulse therapy with glucocorticoid and cyclophosphamide in moderate to severe paraquat-poisoned patients. Am J Respir Crit Care Med, 1999,159(2):357-360.

(收稿日期:2010-07-06) (本文编辑:李银平)

• 消息 •

中国科技信息研究所 2010 年版《中国科技期刊引证报告》(核心版)

——总被引频次总排序表中前 100 位医学类期刊名单

期刊名称	总被引频次	排位	期刊名称	总被引频次	排位	期刊名称	总被引频次	排位
中华医院感染学杂志	8 412	5	中华放射学杂志	4 133	41	中国现代医学杂志	3 316	76
中华护理杂志	8 408	6	中国中西医结合杂志	4 113	43	实用儿科临床杂志	3 171	79
中国组织工程研究与临床康复	7 218	7	中华流行病学杂志	4 096	44	中国全科医学	3 156	80
WORLD JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY	6 013	9	中华儿科杂志	4 066	45	解放军护理杂志	3 131	81
中国实用护理杂志	5 717	15	中华妇产科杂志	3 972	48	中国药学杂志	3 084	83
中草药	5 631	16	中华骨科杂志	3 910	52	中国危重病急救医学	3 029	86
中国中药杂志	5 544	19	中华内科杂志	3 674	56	世界华人消化杂志	3 009	87
中华结核和呼吸杂志	5 293	22	护士进修杂志	3 635	58	药学报	2 981	88
护理研究	5 180	25	中国妇幼保健	3 632	59	中药材	2 956	90
中国误诊学杂志	4 997	28	中国实用妇科与产科杂志	3 617	60	中国骨与关节损伤杂志	2 938	91
护理学杂志	4 881	29	中华神经科杂志	3 548	61	中华检验医学杂志	2 933	92
中华外科杂志	4 715	30	中国医学影像技术	3 458	63	CHINESE MEDICAL JOURNAL	2 891	96
中华心血管病杂志	4 623	31	中国药房	3 381	68	现代中西医结合杂志	2 880	98
中国实用外科杂志	4 491	33	中国药理学通报	3 374	69	第四军医大学学报	2 874	99
中国公共卫生	4 333	36	中国矫形外科杂志	3 366	70	中华实验外科杂志	2 865	100
			中华肝脏病杂志	3 363	71			

——影响因子总排序表中前 100 位医学类期刊名单

期刊名称	影响因子	排位	期刊名称	影响因子	排位	期刊名称	影响因子	排位
中国感染与化疗杂志	1.885	12	中华儿科杂志	1.340	59	中国危重病急救医学	1.130	90
中华医院感染学杂志	1.812	14	中华康复医学杂志	1.339	60	中国免疫和疫苗	1.127	91
中华结核和呼吸杂志	1.492	38	中国药理学通报	1.266	68	新乡医学院学报	1.099	98
中华护理杂志	1.485	40	中国临床保健杂志	1.194	79			
中华心血管病杂志	1.391	53	中国实用外科杂志	1.141	88			