

• 论著 •

阿魏酸钠和思密达联合大黄对急性百草枯中毒患者器官的保护作用

张随玉

(山东省菏泽市立医院急救中心, 山东 菏泽 274031)

【摘要】目的 观察阿魏酸钠、思密达、大黄联合应用对急性百草枯中毒的治疗作用。**方法** 将确诊的 75 例急性百草枯中毒患者按随机数字表法分为治疗组(38 例)和对照组(37 例), 两组均行血液灌流(HP)及常规治疗, 对照组给予黏土、甘露醇等; 治疗组给予阿魏酸钠、思密达、大黄粉。比较两组胃肠、肺、肾、肝、心肌损伤的发生率和器官损伤严重程度评分, 以及毒物清除时间、住院时间和病死率。**结果** 治疗组各器官损伤发生率均较对照组明显降低(胃肠: 34.2% 比 59.4%, 肺: 42.1% 比 67.6%, 肾: 23.7% 比 43.2%, 肝: 47.4% 比 70.3%, 心肌: 21.0% 比 43.2%, 均 $P < 0.05$), 各器官损伤严重程度评分为 2 分的患者例数较对照组明显减少(胃肠: 4 比 13, 肺: 3 比 11, 肾: 3 比 10, 肝: 5 比 13, 心肌: 2 比 9, 均 $P < 0.05$), 胃肠道毒物清除时间(h)、住院时间(d)均较对照组明显缩短(毒物清除时间: 5.23 ± 2.47 比 11.21 ± 3.31 , 住院时间: 10.01 ± 0.75 比 10.76 ± 1.92 , 均 $P < 0.05$), 病死率明显降低(10.5% 比 29.7%, $P < 0.05$)。**结论** 阿魏酸钠、思密达、大黄联合治疗对急性百草枯中毒致多器官损伤有明显的保护作用, 可缩短毒物清除时间和住院时间, 降低患者病死率。

【关键词】 中毒, 百草枯; 阿魏酸钠; 思密达; 大黄; 中药

中图分类号: R285.6; R139.3 **文献标识码:** A **DOI:** 10.3969/j.issn.1008-9691.2012.02.015

A clinical study of protective effect of sodium ferulate, smecta and rhubarb on organ damage after acute paraquat intoxication ZHANG Sui-yu. Emergency Center, Heze Municipal Hospital, Heze 274031, Shandong, China

【Abstract】 Objective To investigate the therapeutic effects of sodium ferulate, smecta and rhubarb on cases with acute paraquat intoxication. **Methods** Seventy-five cases with acute paraquat intoxication were randomly divided into two groups: the treatment group (38 cases) and control group (37 cases). The two groups were treated with hemoperfusion (HP) and conventional treatment. The control group was treated with clay, mannitol, etc. The treatment group was given sodium ferulate, smecta and rhubarb. The incidences of gastrointestinal, lung, kidney, liver, and myocardial damages, severity scores of organ damages, the time of poison clearance, the duration of hospital stay and mortality were compared between the two groups. **Results** Compared with the control group, the incidences of damage in various organs in treatment group were decreased obviously (gastrointestinal: 34.2% vs. 59.4%, lung: 42.1% vs. 67.6%, kidney: 23.7% vs. 43.2%, liver: 47.4% vs. 70.3%, myocardial: 21.0% vs. 43.2%, all $P < 0.05$). The number of the patients with damage score 2 in severity was significantly less in treatment group than that in control group (gastrointestinal: 4 vs. 13, lung: 3 vs. 11, kidney: 3 vs. 10, liver: 5 vs. 13, myocardial: 2 vs. 9, all $P < 0.05$). The time of poison clearance in gastrointestinal tract (hours) and hospital stay (days) in treatment group were obviously shorter than those in the control group (poison clearance time: 5.23 ± 2.47 vs. 11.21 ± 3.31 , hospital stay: 10.01 ± 0.75 vs. 10.76 ± 1.92 , all $P < 0.05$) and mortality was significantly lower in the treatment group (10.5% vs. 29.7%, $P < 0.05$). **Conclusions** Sodium ferulate, smecta and rhubarb in combination for treatment of cases with acute paraquat intoxication has significant protective effects on multiple organ damages, the time for clearance of poison and duration of hospitalization were shortened and the mortality was decreased.

【Key words】 Paraquat intoxication; Sodium ferulate; Smecta; Rhubarb; Chinese herb

百草枯中毒患者常伴有多个器官损伤, 易发生多器官功能障碍, 病死率较高, 高病死率主要与缺乏有效的治疗手段有关。尽管国内针对百草枯中毒患者的治疗进行了深入研究, 尝试了从循证医学方法最佳证据结合患者具体情况制定治疗方案, 或通过持续血浆灌流降低患者体内百草枯浓度^[1-2], 但目前国内尚无特殊解毒剂。自 2008 年 6 月开始, 本科采用阿魏酸钠、思密达、大黄联合血液灌流(HP)综合治疗急性百草枯中毒患者 38 例, 收到较好的效果,

现报告如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择: 采用前瞻性研究方法, 将 2008 年 6 月至 2011 年 10 月在本院急诊科救治的 75 例急性百草枯中毒患者按随机数字表法分为两组, 治疗组 38 例中男性 18 例, 女性 20 例; 年龄 14~65 岁, 平均 39.5 岁; 服毒量 10~100 ml, 平均 (36.15 ± 23.34) ml。对照组 37 例中男性 21 例, 女性 16 例; 年龄 14~63 岁, 平均 38.5 岁; 服毒量 15~120 ml, 平均 (38.67 ± 21.41) ml。两组患者既往均无心、脑、肝、肾、肺器质

性疾病史,依据文献^[3]标准进行器官损伤的诊断及评分。两组患者性别、年龄、服毒量、服毒时间比较差异均无统计学意义(均 $P>0.05$),有可比性。

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

1.2 治疗方法:彻底洗胃,入院后48 h内先行HP 2次,3 d、4 d再各行HP 1次,共4次,同时应用维生素、适量激素等基础治疗。对照组洗胃后先口服黏土混悬液200 ml(200 g黏土加生理盐水200 ml混匀)吸附,4 h 1次;2 h后口服甘露醇200 ml导泻,4 h 1次;甘露醇与黏土交替应用至大便无绿色停用。治疗组洗胃后口服思密达混悬液200 ml(30 g思密达加生理盐水200 ml混匀)吸附;2 h后口服大黄粉200 ml(30 g大黄粉用80 °C温水浸泡20 min)导泻,4 h 1次;两药交替应用,至大便无绿色停用;以后用大黄粉5~10 g加温水浸泡后口服,保持大便通畅,每日1~2次,连用5 d;在上述治疗的同时应用阿魏酸钠300 mg加入250 ml生理盐水中静脉滴注,每日1次,连用7~14 d。

1.3 观察指标:记录最后一次排绿色大便的时间;入院后1、3、5、7 d及出院前1 d进行动脉血气分析,取静脉血测定肝、肾、心肌功能,拍胸部正位片2~3次,观察各器官损伤的情况;并以呼吸困难、黄疸及尿液变化评定临床疗效。观察两组胃肠、肺、肾、肝、心肌损伤的发生率和器官损伤程度评分及毒物清除时间、住院时间、病死率。

1.4 统计学方法:采用SPSS 13.0软件进行统计学分析。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 两组器官损伤发生率比较(表1):治疗组胃肠、肺、肾、肝、心肌损伤的发生率均较对照组明显降低(均 $P<0.05$)。

表1 两种不同治疗方法组急性百草枯中毒患者各器官损伤发生率的比较

组别	例数	器官损伤发生率[% (例)]				
		胃肠	肺	肾	肝	心肌
对照组	37	59.4(22)	67.6(25)	43.2(16)	70.3(26)	43.2(16)
治疗组	38	34.2(13) ^a	42.1(16) ^a	23.7(9) ^a	47.4(18) ^a	21.0(8) ^a

注:与对照组比较,^a $P<0.05$

2.2 两组器官损伤严重程度评分比较(表2):治疗组胃肠、肺、肾、肝、心肌损伤严重程度评分为2分患

者的例数较对照组明显减少(均 $P<0.05$)。

表2 两组不同治疗方法组急性百草枯中毒患者各器官损伤严重程度评分的比较

组别	胃肠(例)		肺(例)		肾(例)		肝(例)		心肌(例)							
	1分	2分	3分	1分	2分	3分	1分	2分	3分	1分	2分	3分				
对照组	37	5	13	4	8	11	6	4	10	2	11	13	2	4	9	3
治疗组	38	7	4 ^a	2	10	3 ^a	3	6	3 ^a	0	12	5 ^a	1	5	2 ^a	1

注:与对照组比较,^a $P<0.05$

2.3 两组毒物清除时间、住院时间及病死率比较(表3):治疗组毒物清除时间、住院时间均较对照组明显缩短,病死率较对照组明显降低(均 $P<0.05$)。

表3 两组不同治疗方法组急性百草枯中毒患者毒物清除时间、住院时间及病死率的比较

组别	例数	毒物清除时间		住院时间		病死率	
		($\bar{x}\pm s$, h)	($\bar{x}\pm s$, d)	($\bar{x}\pm s$, d)	(%例)	(%例)	(%例)
对照组	37	11.21±3.31	10.76±1.92	29.7(11)			
治疗组	38	5.23±2.47 ^a	10.01±0.75 ^a	10.5(4) ^a			

注:与对照组比较,^a $P<0.05$

3 讨 论

百草枯属有机杂环类触杀、灭生型高毒性除草剂,口服中毒吸收快,有极高的肺毒性,对口腔及消化道黏膜有明显的刺激、腐蚀作用。进入体内的百草枯被肺部细胞摄取并蓄积于肺部,其浓度为血液浓度的10~90倍,可引起肺组织产生氧自由基,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^[1]。百草枯中毒可导致多器官损伤,尤以肺的损伤最严重,造成急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征(ALI/ARDS),晚期则出现肺泡内和肺间质的纤维化,还可造成肝、肾、心肌等器官损伤,细胞因子的变化在其中起到了重要作用,表现为转化生长因子-β(TGF-β)、血小板衍生生长因子、胰岛素样生长因子-1、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、白细胞介素(ILs)均升高^[4],患者多死于多器官功能衰竭(MOF)或呼吸衰竭。目前对百草枯中毒无特效治疗,综合治疗至关重要,同时应注重治疗方案的靶向性、目标性,达到目标治疗^[5]。

思密达是硅酸盐类矿物质,由于其具有层状结构及均匀性电分布,因此,对胃肠道内的毒物、病菌、毒素有极强的吸附作用和覆盖能力,并能够通过与黏膜组织内黏液蛋白的结合,提高黏膜屏障的防御功能,促进胃肠功能的恢复;此外,思密达还有轻微的止血功能^[6],因此,对消化道黏膜溃疡、糜烂引起的消化道出血具有标本兼治的作用。因此,思密达

不仅有较强的胃肠道毒物清除能力,还有较好的保护胃肠道黏膜的作用。大黄含有多种成分,其结合型蒽苷有致泻作用;大黄素和大黄酸有明显的利尿作用^[7];同时还可有效下调 LoVo 细胞水通道蛋白 4 (AQP4) 的蛋白及 mRNA 表达,对 AQP4 的调节可能是大黄蒽醌衍生物发挥泻下作用的重要机制之一^[8]。另外,大黄通过保护线粒体呼吸链,对胃肠黏膜屏障有明显的保护功能,其机制可能与影响细胞因子水平有关^[9]。正如祖国医学记载大黄有荡涤胃肠、推陈致新之功效,这是思密达、大黄应用于急性百草枯中毒快而彻底清除胃肠道毒物、改善胃肠功能的理论依据。本研究亦显示,治疗组毒物清除时间、住院时间均较对照组明显缩短,胃肠功能障碍的发生率及器官严重程度评分均较对照组明显降低。此外,大黄对体内氧自由基有较强的清除作用,对其生成反应有较强的抑制功能,具有保护肺泡上皮和血管内皮的作用^[10],能有效改善器官功能,其机制可能是通过抑制核转录因子-κB (NF-κB) 表达从而减轻促炎介质及诱导型一氧化氮合酶 (iNOS) 过度活化^[11]。

阿魏酸钠是从当归、川芎中提取的有效单体成分,其化学名为 3-甲基-4 羟基桂皮酸钠盐 2 水化合物。百草枯中毒大鼠血浆 TNF-α、内皮素 (ET) 含量及肺组织中 ET 含量均明显升高,阿魏酸钠可抑制中毒后 ALI 时 TNF-α 及 ET 的生成^[12]。百草枯暴露后血细胞及肝、肺、肾组织谷胱甘肽水平降低,谷胱甘肽还原酶和葡萄糖 -6- 磷酸脱氢酶活性降低,谷胱甘肽-S- 转移酶 (GST)、谷胱甘肽过氧化物酶、过氧化氢酶、超氧化物歧化酶 (SOD) 活性增加,丙二醛 (MDA) 生成增加,机体抗氧化系统发生明显的变化,特别是谷胱甘肽可以作为百草枯中毒的生物标志物。阿魏酸钠的治疗作用可能与提高还原型谷胱甘肽 (GSH) 氧化还原酶功能,增强 SOD 活性,并增强 GSH 结合反应等有关^[13]。阿魏酸钠还可抑制血小板聚集,增加组织血液灌流量,改善微循环,减少组织细胞的缺血、缺氧,促进细胞修复及再生,抑制炎性肉芽肿形成;同时还可增强网状内皮细胞的吞噬功能和吸附能力,并具有较强的抗内毒素作用,减少肺部炎症反应,对多器官功能障碍综合征 (MODS)

有一定疗效,在一定程度上能够改善急性百草枯中毒的预后^[14-15]。

综上,本研究显示,治疗组急性百草枯中毒后患者胃肠、肺、肾、心肌损伤的发生率及严重程度评分均较对照组明显下降,住院时间明显缩短,病死率明显降低,说明阿魏酸钠、思密达、大黄联合治疗对百草枯中毒致多器官损伤具有较好的防治作用。急性百草枯中毒后,应第一时间就地取材吸附胃肠道毒物,为就诊争取时间。救治过程中,快速、彻底清除胃肠道毒物至关重要,较为有效的药物治疗及 HP 必不可少。

参考文献

- [1] 杨丽君,何庆.以循证医学方法为百草枯中毒制定治疗方案.中国危重病急救医学,2011,23(10):581-584.
- [2] 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.中国危重病急救医学,2011,23(10):588-592.
- [3] 北京市科委重大项目“MODS 中西医结合诊治 / 降低病死率研究”课题组.多器官功能障碍综合征诊断标准、病情严重程度评分及预后评估系统和中西医结合证型诊断.中国危重病急救医学,2008,20(1):1-3.
- [4] 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.
- [5] 汪红霞,林涛,杨南岸.急性百草枯中毒的诊疗方案探讨.中国危重病急救医学,2011,23(10):592.
- [6] 范耀诚.实用药物手册.2 版.北京:人民军医出版社,2007:670.
- [7] 孟庆义,彭磊.大黄在急危重症治疗中的应用.中国中西医结合急救杂志,2000,7(1):63-64.
- [8] 韩磊,任爱民,王红,等.中药复方通腑颗粒及其组分对脓毒症大鼠肠黏膜机械屏障的影响.中国危重病急救医学,2011,23(2):91-94.
- [9] 齐文杰,张淑文,王红,等.大黄素对重症急性胰腺炎大鼠小肠水通道蛋白 3 表达的调节作用.中国中西医结合急救杂志,2010,17(4):214-217.
- [10] 李春盛,周景,桂培春.大黄对内毒素诱发急性肺损伤的保护作用.中国中西医结合急救杂志,2000,7(1):13-16.
- [11] 何健卓,张敏州,郭力恒,等.加味黄连解毒汤对多器官功能障碍综合征大鼠核转录因子-κB 通路的影响.中国中西医结合急救杂志,2011,18(5):303-306.
- [12] 王泽惠,王永进,侯云生,等.阿魏酸钠对百草枯中毒大鼠急性肺损伤的保护作用.中华急诊医学杂志,2006,15(7):599-602.
- [13] 蔡大伟,饶伟涛,尹晓飞,等.阿魏酸钠抗实验性肝损害的研究进展.中国药师,2007,10(10):975-977.
- [14] 张彧,龚平,芦志丹.血必净注射液联合血液滤过治疗急性百草枯中毒.中国中西医结合急救杂志,2011,18(4):231-234.
- [15] 王煜,赵敏.血必净注射液对急性百草枯中毒患者的多器官保护作用.中国中西医结合急救杂志,2011,18(5):296-298.

(收稿日期:2011-12-21)

(本文编辑:李银平)

《中国中西医结合急救杂志》入编《中文核心期刊要目总览》

排在《中文核心期刊要目总览》2011 年版(第 6 版)临床医学 / 特种医学类第 17 位

排在 2011 年《中国科技期刊引证报告》(核心版)中医学与中药学类影响因子第 1 位