

DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.06.028

血液透析对急性百草枯中毒的临床疗效分析

卫肖肖¹ 尹彩星¹ 马玉英^{2△}

(1 石河子大学医学院 新疆 石河子 832000; 2 石河子大学第一附属医院急诊内科 新疆 石河子 832000)

摘要 目的:探讨血液透析(hemodialysis,HD)治疗急性百草枯中毒的临床疗效,为临床应用 HD 治疗急性百草枯中毒提供依据。**方法:**选择我院 2003 年 3 月~2012 年 7 月收治的百草枯中毒患者 40 例,根据患者使用是否行透析治疗分为透析组(A 组 17 例)和非透析组(B 组 23 例),比较分析两组患者治疗后的肝功能、肾功能、肺功能及心肌酶学指标的变化,治疗效果及存活情况。**结果:**两组患者入院后前 3 天 ALT、AST、BUN、CR、CK、CK-MB 水平均呈上升趋势,且非透析组患者以上指标的水平高于透析组患者,但差异无统计学意义($P>0.05$),入院后第 7 天,两组以上指标的比较亦无统计学差异($P>0.05$);两组患者之间入院时和入院后 72 小时内最低的 $\text{SPO}_2\%$ 、血气分析中 PaO_2 和 PaCO_2 水平比较无统计学意义($P>0.05$);透析组和非透析组患者的病死率分别为 70.6%和 69.6%,差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论:**百草枯溶液中毒的患者预后差、病死率高,血液透析治疗并不能显著提高急性百草枯中毒患者的生存率。

关键词:血液透析;百草枯;中毒;临床疗效

中图分类号:R459.5 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2014)06-1109-04

Analysis of the Therapeutic Effect of Hemodialysis in the Treatment of Paraquat Poisoning

WEI Xiao-xiao¹, YIN Cai-xing¹, MA Yu-ying^{2△}

(1 Shihezi University Medical College, Xinjiang, Shihezi, 832000, China;

2 Shihezi First Affiliated Hospital of Shihezi University, Xinjiang, Shihezi, 832000, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the clinical effects of hemodialysis (HD) on the treatment of paraquat poisoning. **Methods:** 40 patients with paraquat poisoning, who were admitted in our hospital from March 2003 to July 2012 were divided into hemodialysis group (Group A) and non-hemodialysis group (Group B). We had comparative analysis of the two groups of patients' objective indicators with liver function, kidney function, and cardiac enzymes, observe patient outcomes and survival rate. **Result:** The posttreatment Indexes such as ALT, AST, BUN, CR, CK-MB in group B are higher than group A in the first three days, the level was still rising for two groups, and no significant difference ($P>0.05$ for all) was seen. The 7th day is also so ($P>0.05$ for all). There is no statistical difference between two groups with the $\text{SPO}_2\%$, PaO_2 , PaCO_2 at the 1st and the minimum value during 72 hours in hospital. The death rate in group A is 70.6% and group B is 69.6%, with no significance ($P>0.05$). **Conclusions:** For the patients with poor prognosis and high mortality who oral 20% paraquat solution, hemodialysis treatment of paraquat poisoning patients can not appear to obviously improve the survival rate.

Key words: Hemodialysis; Paraquat; Poisoning; Therapeutic effect

Chinese Library Classification(CLC): R459.5 **Document code:** A

Article ID:1673-6273(2014)06-1109-04

前言

百草枯(paraquat, PQ)是联吡啶类速效触杀型灭生性除草剂,对人畜具有剧烈毒性,常造成中毒患者机体重要脏器明显损害,尤其是肾脏、心脏和肺损伤最为明显,患者多死于肺损伤造成的呼吸衰竭或者多器官功能障碍综合征(MODS),国内研究表明百草枯中毒患者的死亡率高达 79%以上^[1]。本研究对我院近 5 年来收治的百草枯中毒患者治疗进行回顾性比较分析,现报道如下:

1 资料与方法

1.1 一般资料

所有患者均经询问病史及毒物分析证实为 PQ 中毒,40 例百草枯中毒患者均为口服自杀或误服中毒,口服 PQ 量为 20~100 mL 中毒,服百草枯后来本院就诊时间 6.24 ± 5.87 小时,年龄 35.05 ± 12.41 岁,男 9 例,女 31 例,根据临床是否行血液透析治疗分为透析组和非透析组对比研究,其中 17 例患者行血液透析。两组患者的性别、年龄、服药量、入院时间、入院时发生多脏器功能衰竭及病情比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

入院时临床表现:患者均有不同程度的口腔黏膜、舌粘膜充血糜烂,腹胀、腹痛;胸闷、不同程度呼吸困难 12 例;伴有黄疸的患者有 4 例,黑便患者 7 例。化验室检查:白细胞显著升高者 15 例;肾功能异常者 15 例,血肌酐达到 200~500 $\mu\text{mol/L}$

作者简介:卫肖肖(1986-),女,硕士研究生,重症监测治疗学,电话:15299909070, E-mail: doctorwxx@163.com

△通讯作者:马玉英(1956-),教授,主任医师,硕士生导师,

E-mail: jznkmyy@sina.com

(收稿日期:2013-06-18 接受日期:2013-07-10)

者 4 例;心肌酶异常者 5 例;两组患者入院第一天肝、肾功能、心肌酶及呼吸功能均无统计学差异($P>0.05$)。两组患者中死亡 28 例,其中 9 例患者自动出院,后经证实 24 小时内死亡,死亡患者中 24 例伴有多器官功能障碍,12 例经综合治疗临床症状好转出院。

1.2 治疗方法

一般治疗:所有患者均给予活性碳悬浮液或 3~5%白陶土、思密达等吸附剂混悬液洗胃;硫酸镁或甘露醇导泻;维生素 C 和 E 对抗氧自由基;静脉给予糖皮质激素(甲强龙 0.16~0.5 g, bid)治疗^[2-4];预防性使用抗生素抗感染;早期避免吸氧,当患者出现严重呼吸衰竭($\text{PaO}_2<60\text{ mmHg}$ 或 PaCO_2 升高伴有显著呼吸性酸中毒)时给予机械通气,积极控制和纠正呼吸衰竭;保护心脏、肝脏、肾脏等重要脏器综合治疗,严密监测血常规、肝肾功能、心肌酶、血气分析、血氧饱和度、胸部影像学等动态变化,结合病情及监测指标及时给予相应处理。

血液透析:使用德国 Fresenius4008S 血液透析机、碳酸盐透析液、F7 透析器进行血液透析。锁骨下静脉建立静脉通道,血流量 150-200 ml/L,透析液流量 500 ml/min,肝素首剂用量

30~50 mg,以后每 30 min 追加 2 mg,心电监护严密监测下透析 3~4 小时,1 次/d,术后应用鱼精蛋白中和肝素。

1.3 统计学分析

采用 SPSS19.0 统计软件进行统计学处理,计量资料用均值±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,两组间比较用配对 t 检验;计数资料用 χ^2 检验; $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床症状的比较

两组患者入院第 2 天均出现咽喉部疼痛、恶心、呕吐等症状,且较入院时加重,两组患者入院后均有部分患者出现咯血、黄疸、黑便、胸闷、呼吸困难的表现,血氧饱和度呈进行性下降至 80~60%。

2.2 两组治疗前后肾功能的比较

两组患者入院前 3 天 BUN、CR 水平均呈上升趋势,非透析组患者 BUN、CR 水平均高于透析组;入院后第 7 天,透析组患者 BUN、CR 有下降趋势,非透析组仍成上升趋势;但两组之间 BUN、CR 水平比较变化无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

表 1 两组治疗前后肾功能的比较

Table 1 Comparison of the renal function of two groups between before and after treatment

Groups		Day 1	Day 2	Day 3	Day 7
BUN (mmol/L)	Group A	7.03± 5.52	6.76± 3.9	8.59± 4.53	8.07± 3.68
	Group B*	6.71± 2.96	9.68± 4.77	12.08± 6.82	12.99± 11.39
CR (μ mol/L)	Group A	113.85± 98.08	166.97± 13.73	229.79± 160.61	222.48± 195.66
	Group B*	118.15± 68.07	183.93± 119.67	274.48± 201	204.97± 207.06

Note: GroupA:haemodialysis GroupB:non haemodialysis

*Compared with GroupA, $P>0.05$ for all.

2.3 两组治疗前后肝功能和心肌酶学指标的比较

两组患者入院后前 3 天 ALT、AST、CK 水平均呈上升趋势(Day1 是治疗前检测结果),第 7 日两组患者 ALT、AST、CK 水平比较均较第三日下降;两组之间 ALT、AST、CK 变化水平无

统计学意义($P>0.05$),但非透析组患者 ALT、AST、CK 水平较透析组高。两组患者 CK-MB 水平均呈上升趋势(Day1 是治疗前检测结果),且两组之间比较无统计学差异($P>0.05$),透析组患者 CK-MB 水平较非透析组高。见表 2。

表 2 两组治疗前后肝功能和心肌酶学指标的比较

Table 2 Comparison of the ALT, AST, CK and CK-MB levels of two groups between before and after treatment

Groups		Day 1	Day 2	Day 3	Day 7
ALT (U/L)	Group A	35.88± 54.36	91.88± 50.38	164.93± 106.42	79.9± 46.74
	Group B*	38.48± 49.61	129.75± 161.26	255.33± 305.41	135.67± 187.34
AST (U/L)	Group A	37.65± 36.68	93.23± 132.32	199.44± 375.95	107± 134.54
	Group B*	41.10± 35.85	124.74± 118.75	206.65± 217.03	113.75± 106.52
CK (IU/L)	Group A	17.33± 15.7	23.81± 11.17	40.88± 24.36	38.14± 27.6
	Group B*	20.6± 18.13	29.27± 16.51	45.22± 33.73	40.28± 38.01
CK-MB (IU/L)	Group A	136± 73.79	201.57± 184.14	231.44± 147.14	268.4± 345.24
	Group B*	148.69± 137.01	220.12± 131.17	250.47± 152.34	316.17± 380.07

Note: GroupA:haemodialysis GroupB:non haemodialysis

*Compared with GroupA, $P>0.05$ for all.

2.4 SPO_2 、 PaO_2 、 PaCO_2 水平比较

两组患者之间入院时和 72 小时最低的 $\text{SPO}_2\%$ 、血气分析中 PaO_2 和 PaCO_2 水平比较无统计学意义(表 3)。

2.5 死亡率比较

透析组患者死亡 12 例,病死率 70.6%,非透析组患者死亡 16 例,病死率 69.6%,两组患者病死率比较无统计学差异($P>0.05$)。见表 4。

表 3 两组治疗前后 SPO_2 、 PaO_2 、 PaCO_2 水平的比较Table 3 Comparison of the SPO_2 , PaO_2 and PaCO_2 levels of two groups between before and after treatment

Time	SPO_2 (%)		PaO_2		PaCO_2	
	Group A	Group B*	Group A	Group B*	Group A	Group B*
T1	91.41± 5.12	91.43± 6.93	77.29± 12.69	73.35± 14.08	39± 11.24	40.09± 11.39
T2	70.88± 11.17	72.69± 11.01	67.29± 15.43	66.87± 13.93	26± 7.85	29.17± 9.93

注:T1:治疗前;T2:72 小时内最低值;

Note: T1:prior treatment; T2:The minimum value during 72 hours;

*Compared with GroupA, $P>0.05$ for all.

表 4 两组死亡率的比较

Table 4 Comparison of the death rate between two groups

Groups	Deaths(n)	death rate (%)	X^2	p
GroupA (n=17)	12	70.6	0.005	0.944
GroupB (n=23) *	16	69.6		

Note: GroupA:haemodialysis GroupB:non haemodialysis

*Compared with GroupA, $P>0.05$.

3 讨论

PQ 又名对草快、克芜踪,对人畜毒性极强,目前临床尚无特效解毒药,百草枯中毒的机制亦尚未明了。研究表明,PQ 中毒患者的预后与患者摄入量大小及血浆中的浓度大小密切相关^[6,7]。百草枯中毒患者的肺部影像学上呈现明显分期的特征^[8,9]。PQ 易溶于水,经消化道粘膜吸收后对人体多脏器功能产生损伤^[10]。百草枯进入组织器官产生大量氧自由基引起全身性细胞膜脂质过氧化,造成细胞结构破坏;激活粒细胞、淋巴细胞、巨噬细胞等炎症细胞释放大炎症因子,引起全身炎症反应,重者出现脓毒血症。PQ 为中分子物质,入血后不与血浆结合,进入人体后 48 小时内主要通过消化系统和泌尿系统排泄,在肾脏的分布属于快速摄取和快速清除型,大量 PQ 以原型从肾脏快速排出常导致肾小管间质水肿、坏死、细胞凋亡等,多引发肾功能障碍甚至衰竭,最终导致患者死亡^[11]。

血液透析是借助血液体外循环及特殊的解毒净化装置,通过吸附、弥散等方法,直接清除血液中尚未被组织及靶器官吸收的药物、毒物,以减轻或者解除毒物对靶器官的持续损害。血液透析广泛应用于急慢性肾功能衰竭、各种急性中毒、肝功能衰竭、复杂的水电解质失衡等危重症的治疗与抢救^[12]。近年来有研究报道血液透析可降低血浆中百草枯浓度^[13],清除血液中的胆红素、内毒素等分子量大的毒素及大量炎性介质,减少组织器官的快速进行性损害,调节全身炎症反应与抗炎反应之间的平衡,延缓全身炎症反应综合症的发生,缓解患者的临床症状,因此,主张对于 PQ 中毒患者及早行血液透析治疗以降低血液中 PQ 浓度^[13]。

有研究认为,如果患者血中百草枯浓度 $>30 \text{ mg/L}$,无论服药时间长短及有无行血液透析治疗,均不能改善患者的预后^[14,15]。本研究结果显示,百草枯中毒患者经血液透析治疗后其肝、肾功能、心肌酶及临床症状均较未行血液透析治疗患者无明显改善,百草枯中毒患者存活率也无明显提高。分析其可能原因:①

PQ 中毒后快速广泛的分布到各组织中,并在组织中蓄积,以肺中浓度最高,4h 可达到高峰期,并且会再次从组织器官缓慢释放入血,肺内 PQ 浓度可为血液中的 6~7 倍之多,即使血液中 PQ 浓度开始下降,肺内依然保持较高浓度 PQ^[16];② PQ 中毒后出现急性肾损伤,通过氧化应激、先天免疫反应的应激等机制导致肾脏微血管内皮细胞通透性增加,使肾脏损伤进一步恶化^[19];③ 肺泡上皮屏障损伤及肺间质和肺泡的液体清除率下降,肺间质水肿液进入肺泡腔内,引发肺水肿导致急性肺损伤,甚至急性呼吸窘迫综合症,加速患者死亡^[17];④ 血液透析只可清除部分毒物及炎症因子,并不能改善和逆转毒物引起的机体脏器病理改变及功能的损害,故不能降低死亡率^[20]。

迄今,尚未研制出特效解毒药物治疗急性 PQ 中毒。临床上早期抢救治疗措施以减少毒物吸收及综合治疗防止重要脏器损伤,保护脏器功能为主^[20,21]。笔者认为,针对急性 PQ 中毒辅助血液透析治疗并不能提高患者生存率。近年来,有报道血液透析联合血液灌流治疗对百草枯中毒可能有效^[18],值得探讨。由于本研究病例数量有限,为进一步确定血液透析在治疗 PQ 中毒患者中的地位,尚需要大样本量、多中心研究证实。

参考文献(References)

- [1] KY Hwang, EY Lee, SY Hong. Paraquat in toxication in korea[J]. Arch Environ Health, 2002, 57: 162-166
- [2] 豆周林, 马玉英, 赵文鹏, 等. 不同剂量甲泼尼松龙对急性百草枯中毒大鼠肾损伤的干预研究 [J]. 现代生物医学进展, 2011, 11(16): 3055-3059
- [3] Ja-Liang Lin, Dan-Tzu, Lin-Tan, et al. Improved survival in severe paraquat poisoning with repeated pulse therapy of cyclophosphamide and steroids[J]. Intensive Care Med, 2011, 37: 1006-1013
- [4] 张锡刚, 鲁晓霞, 何跃忠. 甲泼尼龙联合环孢素 A 对百草枯中毒的

- 防治[J]. 中华急诊医学杂志, 2010, 19(4): 351-356
- Zhang Xi-gang, Lu Xiao-xia, He Yue-zhong. Therapeutic effects of treatment with combination of methylprednisolone and cyclosporine-A on paraquat poisoning[J]. N Engl J Med, 2010, 19(4): 351-356
- [5] L.Senarathna, M, Eddleston, MF. Wilks, et al. Prediction of outcome after paraquat poisoning by measurement of the plasma paraquat concentration[J]. QJMed, 2009, 102(4): 251-259
- [6] Moon-Soo Kang, Hyo-Wook Gil, Jong-Oh Yang, et al. Comparison between kidney and hemoperfusion for paraquat elimination [J]. J Korean Med Sci, 2009, 24(1): s156-s160
- [7] Sabzghabae AM, Eizadi-Mood N, Montazeri K, et al. Fatality in paraquat poisoning[J]. Singapore Med J, 2010, 51(6): 496-500
- [8] 漆明刚, 伍丹. 百草枯肺高分辨 CT 扫描的早期表现及临床预后分析[J]. 现代医药卫生, 2010, 26(18): 2760-2762
- Qi Ming-gang, Wu Dan. Comparative study on HRCT early manifestation of the lung damage of paraquat poisoning and clinical prognosis[J]. Modern Medicine, 2010, 26(18): 2760-2762
- [9] 丁国旭, 温丽娟, 沈建飞, 等. 百草枯中毒的胸部影像分析 [J]. 中国工业医学杂志, 2010, 23(1): 29-30
- Ding Guo-xu, Wen Li-juan, Shen Jian-fei, et al. Analysis on chest imaging in paraquat poisoning [J]. Chinese Journal of Industrial Medicine, 2010, 23(1): 29-30
- [10] 李吉光. 经口百草枯中毒 36 例临床分析 [J]. 包头医学院学报, 2011, 27(1): 65
- Li Ji-guang. Clinical analysis of 36 patients with acute paraquat poisoning[J]. Journal of Baotou Medical College, 2011, 27(1): 65
- [11] Vaziri ND, Ness RL, Fairshier RD, et al. Nephrotoxicity of paraquat in man[J]. Arch Intern Med, 1979, 139(2): 172-174
- [12] 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
- Lv Fang-fang, Lu Gang, Peng Shou-chun, et al. Clinical features of paraquat poisoning: analysis of 26 cases [J]. China Journal of Emergency Resuscitation and Disaster Medicine, 2010, 5(12): 1131-1133
- [13] 杨荣全, 宋李梅. 百草枯中毒血液灌流、透析治疗探讨[J]. 当代医学, 2009, 15(7): 45
- Yang Rong-jin, Song Li-mei. Study of paraquat poisoning with hemoperfusion and hemodialysis [J]. Contemporary Medicine, 2009, 15(7): 45
- [14] Gil HW, Kang MS, Yang JQ, et al. Association between plasma paraquat level and outcome of paraquat poisoning in 375 paraquat poisoning patients[J]. Clin Toxicol(Phila), 2008, 46(6): 515-518
- [15] Hamp son EC, Pond SM. Failure of haemoperfusion and haemodialysis to prevent death in paraquat poisoning[J]. Med Toxicol Adverse Drug Exp, 1988, 3(1): 64-71
- [16] Dinis-Oliveira RJ, Duarte JA, Sanchez-Navarro A, et al. Paraquat poisonings: mechanisms of lung toxicity, clinical features, and treatment[J]. Crit rev toxicol, 2008, 38(1): 13-71
- [17] Koo JR, Kim JC, Yoon JW, et al. Failure of continuous venovenous hemofiltration to prevent death in paraquat poisoning [J]. Am J Kid-ney Dis, 2002, 39(1): 55-59
- [18] 孙凯, 吕金如, 刘霞, 等. 血液净化治疗急性百草枯中毒疗效的 Meta 分析[J]. 实用临床医药杂志, 2011, 15(15): 49-51
- Sun Kai, Lv Jin-ru, Liu Xjia. The therapy of hemoperfusion and hemodialysis for acute paraquat poisoning: A meta analysis [J]. Journal of Clinical Medicine in Practice, 2011, 15(15): 49-51
- [19] 屈钰华, 黎阳. 抗体依赖细胞介导的细胞毒性抗肿瘤研究进展[J]. 中国实验血液学杂志, 2010(5): 1370-1375
- Qu YH, Li Y. Progress of study on antitumor effects of antibody dependent cell mediated cytotoxicity-review [J]. Medical Journal China experiment, 2010, 18(5): 1370-1375(In Chinese)
- [20] Fukushima H, Watanabe T, Asai H, et al. Out-of-hospital cardiac arrest caused by acute intoxication[J]. Chudoku Kenkyu, 2010, 23(1): 41-46
- [21] 王娜, 孙湛博. 百草枯急性中毒肺损伤机制及治疗进展[J]. 中国实用医药, 2011, 6(5): 110
- Wang Na, Sun Zhan-bo. Study on lung injury mechanism induced by actue paraquat poisoning and its treatment progress [J]. China Practical Medicine, 2011, 6(5): 110
- [22] L.Senarathna, M Eddleston, MF.Wilks, et al. Prediction of outcome after paraquat poisoning by measurement of the plasma paraquat concentration[J]. Q J Med, 2009, 102: 251

(上接第 1143 页)

- Hu Fu-jun, Chen Xiao-zhong, Jiang Feng, et al. Clinical study of 135 locally advanced nasopharyngeal carcinoma patients for intensity modulated radiation therapy and chemotherapy [J]. Chin J Cancer Prev Treat, 2012, 19(12): 917-920
- [19] 林连兴, 许鸿鹄, 徐志渊. 单药奈达铂同期放疗治疗局部晚期鼻咽癌的临床观察 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2012, 12(4): 346-350
- Lin Lian-xing, Xu Hong-yao, Xu Zhi-yuan. Nedaplatin Plus Concurrent Radiotherapy for Locally Advanced Nasopharyngeal Carcinoma [J]. Evaluation and analysis of drug-use in hospitals of China, 2012, 12(4): 346-350
- [20] Lee AWM, Tung SY, Chan ATC, et al. Preliminary results of a randomized study (NPC-9902 trial) on therapeutic gain by concurrent chemotherapy and /or accelerated fractionation for locally advanced nasopharyngeal carcinoma[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2006, 66(1): 142
- [21] 周翡, 罗金红, 王理伟. 奈达铂联合放疗治疗晚期鼻咽癌[J]. 中国癌症杂志, 2012, 17(6): 490-492
- Zhou Fei, Lu Jin-hong, Wang Li-wei. Nedapla tin combined with radiotherapy in the treatment of advanced nasopharyngeal carcinoma[J]. China Oncology, 2012, 17(6): 490-492