

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2017.21.042

长托宁、阿托品联合血液灌流治疗急性有机磷农药中毒伴呼吸衰竭的临床疗效

李卫民¹ 杨继维² 刘宏伟¹ 雷小平¹ 白海峰¹

(1 榆林市第一医院急救中心 陕西 榆林 719000; 2 西安交通大学第一附属医院急诊内科 陕西 西安 710061)

摘要 目的:探讨长托宁、阿托品联合血液灌流治疗急性有机磷中毒伴呼吸衰竭的临床疗效。**方法:**选取 2009 年 1 月至 2016 年 8 月在我院治疗的重症有机磷农药中毒伴呼吸衰竭患者 68 例, 随机分为 2 组, A 组 35 例, B 组 33 例, A 组患者接受长托宁联合阿托品常规治疗, B 组患者接受长托宁、阿托品联合血液灌流治疗。比较两组患者治疗期间血清乙酰胆碱酶、肌酸激酶的含量以及治疗情况、临床疗效, 同时记录治疗期间不良反应的发生情况。**结果:**治疗期间, B 组患者血清 AchE 的含量显著高于 A 组患者($P<0.05$), 血清 CK 含量显著低于 A 组患者($P<0.05$); B 组患者的清醒时间、到达阿托品化时间、中毒症状消失时间以及住院时间显著低于 A 组患者($P<0.05$); B 组患者的病死率以及不良反应的发生率显著低于 A 组($P<0.05$); B 组患者治疗的总有效率显著高于 A 组($P<0.05$)。**结论:**长托宁、阿托品联合血液灌流可以显著缓解急性有机磷中毒伴呼吸衰竭患者体内胆碱能紊乱的状态, 提高临床疗效, 并且有效降低治疗期间不良反应的发生率。

关键词:血液灌流; 急性有机磷中毒; 呼吸衰竭; 临床疗效

中图分类号:R595.4 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2017)21-4168-04

Clinical Effect of Penhyclidine Hydrochloride, Atropine Plus Hemoperfusion On Patients with Acute Organophosphorus Pesticide Poisoning Combined with Respiratory Failure

LI Wei-min¹, YANG Ji-we², LIU Hong-we¹, LEI Xiao-ping¹, BAI Hai-feng¹

(1 First Aid Center, The first hospital of Yulin, Yulin, Shaanxi, 719000, China;

2 Department of emergency, The first affiliated hospital of Xi'an Jiaotong university, Xi'an, Shaanxi, 710061, China)

ABSTRACT Objective: To explore the clinical effect of penhyclidine hydrochloride, atropine plus hemoperfusion (HP) on patients with acute organophosphorus pesticide poisoning(AOPP) combined with respiratory failure. **Methods:** 68 patients with AOPP enrolled in our hospital from January 2009 to August 2016 were selected and randomly divided into two groups. Group A (n=35) accepted penhyclidine hydrochloride and atropine, and Group B (n=33) adopted hemoperfusion based on Group A. The acetylcholine enzyme and creatine kinase content in serum, curative effect and incidence of adverse reactions were compared during treatment between two groups. **Results:** In the period of treatment, the level of acetylcholine enzyme in Group B was significantly higher than that in the Group A ($P<0.05$), and the content of creatine kinase in Group B was significantly lower than that in Group A ($P<0.05$). The time of waking, atropinization, poisoning symptoms vanished and hospital stay in Group B were significantly shorter than those in Group A ($P<0.05$); The morbidity and incidence of adverse reactions in Group B were obviously decreased compared with Group A ($P<0.05$). **Conclusions:** Penhyclidine hydrochloride, atropine plus HP not only relieved the cholinergic disorders significantly, improved the clinical efficacy, but also decreased the incidence of adverse reactions in the treatment of AOPP combined with respiratory failure.

Key words: Hemoperfusion; Acute organophosphorus pesticide poisoning; Respiratory failure; Curative effect

Chinese Library Classification(CLC): R595.4 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2017)21-4168-04

前言

有机磷农药中毒是临床上最常见的化学药物中毒种类之一^[1]。患者口服、误服有机磷农药可经呼吸道、消化道及皮肤黏膜等进入机体, 紊乱机体胆碱能系统, 损伤多器官功能, 患者主要表现为神志不清, 严重者甚至昏迷、惊厥, 引发脑水肿、肺

水肿等严重症状危及患者生命^[2]。急性有机磷农药中毒(Acute organophosphorus pesticide poisoning, AOPP)病情凶险且变化迅速, 如若抢救不及时, 患者病死率极高^[3]。呼吸衰竭是导致 AOPP 患者中毒死亡的主要原因, 因此及时有效的机械通气和解毒治疗对于挽救患者生命至关重要^[4]。目前, 临床上主要采用恢复机体胆碱酶活性的复能剂治疗 AOPP, 比如长托宁、阿托品等^[5,6]。本研究主要探讨复能剂药物联合血液灌流(Hemoperfusion, HP)急救 AOPP 的临床疗效并对其安全性进行评价, 现将结果报道如下:

作者简介: 李卫民(1975-), 男, 本科, 副主任医师, 研究方向: 急诊, 电话: 13109252688, E-mail: liweimin_197508@medarticleonline.com (收稿日期: 2016-11-13 接受日期: 2016-11-30)

1 材料和方法

1.1 一般资料

选取 2009 年 1 月至 2016 年 8 月在我院治疗的重症有机磷农药中毒伴呼吸衰竭患者 68 例,经诊断均符合《职业性急性有机磷中毒的诊断及处理原则》(GB7794-8)以及呼吸衰竭的相关诊断标准,临床主要表现为明显的烟碱样症状和毒蕈碱样症状,患者伴有昏迷、肺水肿、脑水肿以及呼吸麻痹,乙酰胆碱酯

酶活性 <30%, 呼吸频率 <10 次 / 分钟, $\text{PaO}_2 < 60 \text{ mmHg}$, $\text{PaCO}_2 > 50 \text{ mmHg}$ 。排除标准:有心肝肾严重疾病患者。所有患者均知情同意并经医院伦理委员会通过。根据随机数字法将所有患者分为两组:A 组和 B 组,其中 A 组患者接受常规长托宁联合阿托品药物治疗,B 组患者在 A 组常规治疗的基础上联合血液灌注治疗。两组患者的基本情况包括性别、年龄、中毒时间以及中毒情况见表 1,统计分析两组资料之间的差异不具有统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

表 1 两组患者一般资料的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 The comparison of general conditions between two groups($\bar{x} \pm s$)

Groups	Group A	Group B
Number	35	33
Gender (F/M)	16/19	17/16
Age/year	42.1 $\pm$ 8.9	43.8 $\pm$ 9.6
Poisoning time/h	1.1 $\pm$ 0.7	1.2 $\pm$ 0.9
Poisoning case		
Omethoate	5	4
Dimethoate	6	8
Dichlorvos	7	6
Methamidophos	14	12
Dipterex	2	1
Else	1	2

1.2 治疗方法

患者确诊后,均接受常规治疗:采用 2%NaHCO₃ 洗胃液序贯洗胃,30 min/ 次,每次液量 200-300 mL,所有患者均给予导泄、利尿、保肝、维持水电解质以及酸碱平衡等对症治疗,并根据患者临床症状和血气分析,及时建立人工气道并进行机械通气。A 组患者给予长托宁联合阿托品药物治疗:静脉首次推注阿托品 10-20 mg,肌注首剂长托宁 3-5 mg,30 min 内可追加阿托品直至患者达到阿托品化后,肌注长托宁维持治疗。B 组患者接受长托宁、阿托品联合血液灌注治疗:在 A 组治疗基础上,确诊后 4-6 h 采用血液灌流器治疗,以 200-250 mL/min 的血流量进行灌流,给予首剂肝素 4000 U,随之以 1000 U/h 的速度追加,总量控制在 6000 U-8000 U,每次灌流 2 h。

1.3 观察指标

比较两组患者确诊后 12 h、24、48 h 以及 72 h 血清乙酰胆碱酶(Acetylcholine enzyme, AchE)以及肌酸激酶(Creatine kinase, CK)含量的变化;比较两组患者的临床治疗情况,包括患者清醒时间、到达阿托品化时间、中毒症状消失时间、住院天数以及病死率等指标的变化;比较两组患者的临床治疗效果以及治疗过程中患者发生不良反应的情况。

1.4 疗效评价

显效:患者神志转为清醒状态,AchE 以及 CK 等水平及生命体征恢复正常。有效:患者神志明显改善,AchE 以及 CK 等水平及生命体征基本恢复正常。无效:患者神志及生命体征、症状无明显改善。总有效率 = 显效率 + 有效率。

1.5 统计学分析

采用 SPSS17.0 分析软件对数据进行统计学分析,计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组内比较采用重复测定数据的方差分析,组间比较采用 t 检验;计数资料采用 χ^2 检验分析;以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗后不同时间点血清 AchE 以及 CK 含量的变化

两组患者确诊后,分别接受不同的治疗方式,由表 2 可以看出,经过药物联合血液灌流治疗后,B 组患者血清中 AchE 的含量显著高于 A 组患者($P < 0.05$),确诊后治疗 72 h 两组患者的含量水平无显著差异;B 组患者确诊后不同时间点的血清 CK 含量均显著低于 A 组患者($P < 0.05$)。

表 2 两组患者确诊后不同时间点血清中 AchE 以及 CK 含量的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 The comparison of AchE and CK content in serum at the different time points after diagnosis between two groups($\bar{x} \pm s$)

		12 h	24 h	48 h	72 h
AchE (U/L)	Group A	45.8 $\pm$ 11.3	55.4 $\pm$ 15.2	62.5 $\pm$ 18.2	69.8 $\pm$ 16.8
	Group B	58.7 $\pm$ 13.8*	66.7 $\pm$ 13.4*	75.4 $\pm$ 17.6*	73.2 $\pm$ 19.2
CK (U/L)	Group A	535.2 $\pm$ 203.5	1102.8 $\pm$ 354.2	537.6 $\pm$ 395	330.2 $\pm$ 135
	Group B	432.5 $\pm$ 198.2*	756.2 $\pm$ 362.1*	313.5 $\pm$ 105*	246.8 $\pm$ 77.2*

Note: * $P < 0.05$ compared with Group A.

2.2 两组患者临床治疗情况的比较

由表 3 可见,B 组患者的清醒时间、到达阿托品化时间、中

毒症状消失时间以及住院时间显著低于 A 组患者($P<0.05$);同

时 B 组治疗方案的病死率显著低于 A 组治疗方案($P<0.05$)。

表 3 两组患者临床治疗情况的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 The comparison of clinical treatment between two groups($\bar{x} \pm s$)

Groups	Number	Waking time/h	Time of atropinization/h	Time of poisoning symptoms vanished/d	Hospital stay/d	Morbidity /%
Group A	35	16.8 $\pm$ 6.2	6.2 $\pm$ 1.7	9.8 $\pm$ 1.2	11.2 $\pm$ 1.9	3(8.6)
Group B	33	11.2 $\pm$ 5.8*	4.5 $\pm$ 1.6*	6.1 $\pm$ 1.3*	14.7 $\pm$ 2.1*	0(0.0)*

Note: * $P<0.05$ compared with Group A.

2.3 两组患者临床疗效以及不良反应发生情况的比较

由表 4 可见,B 组患者治疗的总有效率显著高于 A 组 ($P<0.05$),反跳、肾脏损伤、代谢性酸中毒以及心跳过速的发生

率较 A 组显著降低($P<0.05$),且 B 组不良反应的总发生率显著

低于 A 组($P<0.05$)。

表 4 两组患者临床疗效以及不良反应发生情况的比较[例(%)]

Table 4 The comparison of curative effect and incidence of adverse reaction between two groups [n(%)]

		Group A(n=35)	Group B(n=33)
Curative effect	Markedly effective	10(28.6)	17(51.5)
	Effective	16(45.7)	15(45.5)
	Ineffective	9(25.7)	1(3.0)
	Total effective	26(74.3)	32(96.7)*
Complications	Rebound	6(17.1)	1(3.0)*
	Renal damage	6(17.1)	3(9.1)*
	Metabolic acidosis	7(20)	1(3.0)*
	Sychnosphygmia	8(22.9)	0(0.0)*
	Total	27(77.1)	5(15.2)*

Note: * $P<0.05$ compared with Group A.

3 讨论

AOPP 是患者短间接触大量有机磷农药引发的以神经系统损害为主的全身性疾病^[7],有机磷通过呼吸道、消化道等进入机体,迅速被人体吸收,并迅速到达胆碱能神经并与 AChE 结合形成磷酸化酶,抑制胆碱酶活性,造成乙酰胆碱在体内过度积蓄,持续激动胆碱能神经,产生 M 样(毒蕈碱样)症状和 N 样(烟碱样)症状,呼吸肌严重痉挛,分泌物增多,引发周围性呼吸衰竭^[8-10]。患者中毒早期呼吸衰竭起病急,可导致患者迅速昏迷,呼吸衰竭是 AOPP 患者死亡的主要原因^[11]。因此,及时有效的治疗手段对于挽救患者生命至关重要。目前,临床治疗 AOPP 主要以复能剂联合血液灌流为主,尽量减少毒物与靶位结合,恢复胆碱酶活性^[12]。其中,阿托品和长托宁是临床用于有机磷解毒的常用药物。

阿托品是传统的抗胆碱复能剂,是治疗有机磷中毒的特效治疗药物,主要作用周围胆碱能,可迅速阻滞 M 胆碱受体,解除呼吸肌痉挛,抑制腺体分泌^[13]。然而,阿托品药效在体内维持时间较短,需重复给药,且用药剂量不易控制,剂量使用过度,易造成阿托品中毒,甚至死亡,用药不足则易引起反跳现象^[14]。有研究报道阿托品亦可以作用迷走神经,解除后者对心脏的抑制作用,使心跳加快^[15]。长托宁又名盐酸戊乙奎醚,属于新型抗胆碱药,可特异性作用外周及中枢神经系统的 M、N 受体,对

抗毒蕈碱样和烟碱样及中枢神经系统中毒,其对 M1 和 M2 受体具有高度特异性,对 M2 受体作用较弱甚至没有作用,而 M2 受体与心跳相关^[16]。因此,AOPP 患者服用长托宁对心率影响较弱。由于长托宁良好的脂溶性,可以有效穿透血脑屏障,在脑组织维持较高的药物浓度,有效阻断乙酰胆碱对中枢 M 受体和 N 受体的作用,缓解有机磷中毒的临床症状,缩短患者昏迷时间^[17]。除此之外,长托宁对外周 M 受体有较强的阻滞作用,可以有效缓解有机磷中毒所引发的呼吸肌痉挛以及呼吸腺体过度分泌的现象,然而长托宁对外周 N 受体无明显作用^[18]。有研究报道长托宁在体内半衰期较长,用药次数少,患者服用长托宁 4 h 可有效降低患者致死率^[19]。尽早缓解中毒症状对于急救 AOPP 患者至关重要,因此在抗胆碱能治疗的基础上,及时清除血液中的毒物非常有必要。

大多数有机磷农药脂溶性较高,进入体内可迅速分布全身,隐藏在体内脂肪组织中,有研究表明有机磷农药在脂肪组织中的浓度是血液中的 20-50 倍,随着血液循环对机体造成持续性损伤^[20]。血液灌流是指利用体外循环灌流器的强吸附性,通过体外循环将患者血液中的脂溶性毒物吸出,有效清除血液中的亲水性及疏水性物质。因此,本研究探讨长托宁、阿托品联合血液灌流治疗 AOPP 伴呼吸衰竭患者的临床疗效。本研究结果显示自确诊后,治疗过程中 B 组患者血清中 AChE 的含量显著高于 A 组患者($P<0.05$),血清 CK 含量显著低于 A 组患者,

表明患者接受长托宁、阿托品联合血液灌流可以显著缓解患者的胆碱能紊乱状态。此外, B 组患者的清醒时间、到达阿托品化时间、中毒症状消失时间、住院时间以及病死率显著低于 A 组患者, 总有效率显著高于 A 组, 表明长托宁、阿托品联合血液灌流可以显著提高 AOPP 的临床疗效。进一步分析治疗期间患者发生不良反应的情况, 结果显示接受药物联合血液灌流可以有效降低不良反应的发生率, 提示其安全性较高。

综上所述, 长托宁、阿托品联合血液灌流可以显著缓解 AOPP 患者体内胆碱能紊乱的状态, 提高临床疗效, 并且有效降低治疗期间不良反应的发生率。

参考文献(References)

- [1] Bird SB, Krajacic P, Sawamoto K, et al. Pharmacotherapy to protect the neuromuscular junction after acute organophosphorus pesticide poisoning[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2016, 1374(1): 86-93
- [2] Tang W, Ruan F, Chen Q, et al. Independent Prognostic Factors for Acute Organophosphorus Pesticide Poisoning [J]. *Respir Care*, 2016, 61(7): 965-970
- [3] Bandy TH, Tathineni B, Desai MS, et al. Predictors of Morbidity and Mortality in Organophosphorus Poisoning: A Case Study in Rural Hospital in Karnataka, India[J]. *N Am J Med Sci*, 2015, 7(6): 259-265
- [4] Hulse EJ, Davies JO, Simpson AJ, et al. Respiratory complications of organophosphorus nerve agent and insecticide poisoning. Implications for respiratory and critical care [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2014, 190(12): 1342-1354
- [5] Liang MJ, Zhang Y. Clinical analysis of penicillidone hydrochloride combined with hemoperfusion in the treatment of acute severe organophosphorus pesticide poisoning [J]. *Genet Mol Res*, 2015, 14 (2): 4914-4919
- [6] Liu HX, Liu CF, Yang WH. Clinical study of continuous micropump infusion of atropine and pralidoxime chloride for treatment of severe acute organophosphorus insecticide poisoning [J]. *J Chin Med Assoc*, 2015, 78(12): 709-713
- [7] 赵尊义. 急性有机磷农药中毒后神经精神疾病患病情况调查[J]. *中国保健营养*, 2015, 25(17): 336-337
Zhao Zun-yi. Investigation on the prevalence of neurological and psychiatric disorders after acute organophosphorus pesticide poisoning [J]. *Chinese health nutrition*, 2015, 25(17): 336-337
- [8] Jokanović M. Medical treatment of acute poisoning with organophosphorus and carbamate pesticides [J]. *Toxicol Lett*, 2009, 190 (2): 107-115
- [9] 王志祥, 王春霞, 刘拴虎, 等. 急性有机磷农药中毒患者血清心肌钙蛋白 T 和肌酸激酶同工酶的改变及临床意义[J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2011, 27(1): 90-91
Wang Zhi-xiang, Wang Chun-xia, Liu Shuan-hu, et al. Variation and clinical significance of serum CTnT and CK-MB in patients with acute organophosphorus pesticide poisoning [J]. *Chinese Journal of Cellular & Molecular Immunology*, 2011, 27(1): 90-91
- [10] 韩淑云. 重症有机磷中毒合并呼吸衰竭的抢救护理体会[J]. *中国现代药物应用*, 2014, (21): 161
Han Shu-yun. Nursing care of patients with severe organic phosphorus poisoning combined with respiratory failure [J]. *Chin J Mod Drug Appl*, 2014, (21): 161
- [11] 廖文云. 早期应用呼吸机治疗急性重症有机磷农药中毒致呼吸衰竭的效果[J]. *云南医药*, 2015, (3): 317-319
Liao Wen-yun. Effect of early application of ventilator in the treatment for respiratory failure caused by acute severe organophosphorus pesticide poisoning[J]. *Med Pharm Yunnan*, 2015, (3): 317-319
- [12] 周强. 血液灌流在重症有机磷农药中毒患者中的应用 [J]. *吉林医学*, 2014, (29): 6505-6506
Zhou Qiang. Application of hemoperfusion in patients with severe organophosphorus pesticide poisoning [J]. *Jilin Medical Journal*, 2014, (29): 6505-6506
- [13] 何瑜. 阿托品在有机磷中毒中应用方式研究 [J]. *山西医药杂志*, 2014, (7): 796-798
He Yu. The study of atropine application in organophosphorus pesticide poisoning[J]. *Shanxi Journal of Medicine*, 2014, (7): 796-798
- [14] Wei Z, Liu YQ, Wang YA, et al. Novel nonquaternary reactivators showing reactivation efficiency for soman-inhibited human acetylcholinesterase[J]. *Toxicol Lett*, 2016, 246: 1-6
- [15] 陈爱军, 杨卫兵, 陈文波. 对抗胆碱药阿托品作为麻醉前用药的分析[J]. *中国误诊学杂志*, 2009, 9(1): 242-243
Chen Ai-jun, Yang Wei-bing, Chen Wen-bo. Analysis of the use of atropine in the treatment of cholinergic drugs before anesthesia[J]. *Chinese Journal of Misdiagnostics*, 2009, 9(1): 242-243
- [16] Wang Y, Ma T, Zhou L, et al. Penicillidone hydrochloride protects against oxygen and glucose deprivation injury by modulating amino acid neurotransmitters release [J]. *Neurol Res*, 2013, 35 (10): 1022-1028
- [17] Xiao HT, Liao Z, Meng XM, et al. Characterization of the effect of penicillidone hydrochloride on muscarinic receptor subtypes mediating the contraction of guinea-pig isolated gastrointestinal smooth muscle[J]. *J Pharm Pharmacol*, 2009, 61(7): 949-952
- [18] Xiao H1, Liao Z, Meng X, et al. Effects of the selective muscarinic receptor antagonist penicillidone hydrochloride on the respiratory tract[J]. *Pharmazie*, 2009, 64(5): 337-341
- [19] Liang MJ, Zhang Y. Clinical analysis of penicillidone hydrochloride combined with hemoperfusion in the treatment of acute severe organophosphorus pesticide poisoning [J]. *Genet Mol Res*, 2015, 14 (2): 4914-4919
- [20] Liu L, Ding G. Effects of different blood purification methods on serum cytokine levels and prognosis in patients with acute severe organophosphorus pesticide poisoning [J]. *Ther Apher Dial*, 2015, 19 (2): 185-190