

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2019.11.038

丙氨酰谷氨酰胺联合血浆置换治疗重症有机磷中毒的疗效分析*

徐 牛¹ 姜应波¹ 李 扬² 祝 鑫¹ 陈永存¹ 陈 齐¹ 冯习坤³

(1 解放军第 422 医院 急诊科 广东 湛江 524005; 2 解放军第 422 医院 ICU 广东 湛江 524005;

3 解放军第 169 医院 ICU 湖南 衡阳 421002)

摘要 目的:探讨丙氨酰谷氨酰胺联合血浆置换治疗重症有机磷中毒的临床疗效。**方法:**将 2010 年 1 月~2017 年 1 月在我科因急性有机磷农药中毒进行治疗的 83 例患者纳入研究,并将其随机分为观察组及对照组,观察组 42 例患者,对照组 41 例患者。两组患者均给予常规治疗及血浆置换治疗,观察组患者额外给予丙氨酰谷氨酰胺治疗,观察期为 7 天。对比两组的临床疗效、并发症的发生情况、治疗前后黏膜屏障功能及血液生化指标的变化。**结果:**观察组患者昏迷时间短于对照组,而 ChE 恢复时间早于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。观察组肝功能不全及消化道出血发生率低于对照组,且差异具有统计学意义($P<0.05$)。治疗 7 天后,两组二胺氧化酶(diamine oxidase, DAO)及 D-乳酸、白蛋白(albumin, Alb)、总蛋白(total protein, TP)、天冬氨酸转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、丙氨酸转氨酶(alanine transaminase, ALT)、肌酐(creatinine, Cr)水平均较治疗前降低,谷氨酰胺(glutamine, Gln)水平均较治疗前升高,观察组血浆 DAO 及 D-乳酸水平低于对照组患者, Gln、Alb、TP 水平高于对照组, AST、ALT、Cr 水平低于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。**结论:**丙氨酰谷氨酰胺联合血浆置换能够促进重症有机磷中毒患者恢复,减少消化系统并发症发生,保护胃肠道黏膜。

关键词:丙氨酰谷氨酰胺;血浆置换;有机磷中毒

中图分类号:R595.4 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2019)11-2175-04

Therapeutic Effect of Alanyl-glutamine Plus Plasma Exchange in Treating Severe Organophosphate Poisoning*

XU Niu¹, JIANG Ying-bo¹, LI Yang², ZHU Xin¹, CHEN Yong-cun¹, CHEN Qi¹, FENG Xi-kun³

(1 The Department of emergency, NO.422 Hospital of PLA, Zhanjiang, Guangdong, 524005, China;

2 The Department of Intensive Care Unit, NO.422 Hospital of PLA, Zhanjiang, Guangdong, 524005, China;

3 NO.169 Hospital of PLA, Hengyang, Hunan, 421002, China)

ABSTRACT Objective: To study the therapeutic effect of alanyl-glutamine plus plasma exchange in treating severe organophosphate poisoning. **Methods:** 83 patients with severe organophosphate poisoning who were treated in our department from Jan.2013 to Jan. 2017 were enrolled in this study and randomly divided into the observation group (42 cases) and the control group (41 cases). Both groups were treated with conventional therapy and plasma exchange treatment, and the observation group were additionally treated with alanyl-glutamine. The observation period was 7 days. The therapeutic effect, incidence of complications, gastrointestinal barrier function and biochemical markers before and after treatment were evaluated and compared between two groups. **Results:** The period of unconsciousness of observation group was significantly shorter than that of the control group, and the cholinesterase (ChE) recovery was significantly earlier than that of the control group ($P<0.05$). The incidence of liver dysfunction and hemorrhage of gastrointestinal tract of observation group were significantly lower than those of the control group ($P<0.05$). At 7 days after treatment, the plasma levels of DAO, D-lactate, TP, AST, ALT, Cr in both group were significantly lower than those before treatment, while the plasma level of Gln displayed contrary trend. In addition, the plasma levels of DAO, D-lactate, AST, ALT and Cr of observation group were significantly up-regulated compared with the control group ($P<0.05$), while up-regulation of the plasma level of AST, ALT, Cr were observed in observation group compared with those of the control group ($P<0.05$). **Conclusions:** Alanyl-glutamine plus plasma exchange can improve the recovery of patients with severe organophosphate poisoning by reducing the incidence of complications of the digestive system and protecting the gastrointestinal mucosa.

Key words: Alanyl-glutamine; Plasma exchange; Organophosphate poisoning

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

Article ID: 1673-6273(2019)11-2175-04

* 基金项目:湖南省卫计委科研项目(B2016151)

作者简介:徐牛(1981-),本科,研究方向:急救医学, E-mail: mars112.niu@foxmail.com, 电话: 15900161956

(收稿日期:2018-10-24 接受日期:2018-11-21)

前言

有机磷农药是一类广谱杀虫剂,在我国农业生产上应用十分广泛,生活中比较容易获得,这使得有机磷农药中毒在临床上十分常见,每年5万例农药中毒中70%为有机磷农药中毒^[1]。近年来,随着新药物新技术的出现,有机磷农药中毒的治疗取得了很大的进展,但仍有10-15%中重度有机磷农药中毒患者最终死亡^[2]。因此,研究有机磷中毒的治疗新方案,不断提高患者生存率就显得尤为重要。

在我国,有机磷农药中毒途径以经口胃肠道途径居多,因此毒物对整个消化系统的损伤极大,并于与患者的病情发展和预后密切相关^[3]。丙氨酰谷氨酰胺是临床常用肠外营养物质,具有修复胃肠道黏膜,调节机体免疫功能,促进各组织器官创伤后修复的作用^[4]。血浆置换是将患者血液引出体外后进行血浆分离并补充等量新鲜血浆以达到除去各种毒素及致病因子的作用^[5]。因此,本研究探讨了丙氨酰谷氨酰胺联合血浆置换治疗有机磷中毒的临床疗效及对患者神经系统及消化系统的影响,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

将2010年1月~2017年1月在我科因急性有机磷农药中毒进行治疗的83例患者纳入研究。其中,男性23例,女性60例,年龄18~63岁,平均(36.7±11.2)岁,有机磷农药服用量50~500 mL,平均(158.5±60.8)mL,中毒至就诊时间0.5~5.5 h,平均(4.6±1.8)h。纳入标准:①患者发病前6小时内均有有机磷农药接触史,中毒途径为经口中毒,表现出平滑肌痉挛、括约肌松弛、腺体分泌物增多,肌肉震颤、呼吸微弱、头痛、头晕及意识障碍等表现,血胆碱酯酶(ChE)活力≤30%以下,符合内科学对重症有机磷中毒的诊断标准^[6];②家属对研究的目的知情同意,并签署书面意见。排除标准:①中毒前已有严重肝肾功能不全;②中毒超过24小时,或已在外院接受丙氨酰谷氨酰胺、血浆置换或血液灌流等治疗;③血ChE活力>30%,治疗过程中自动放弃治疗或转院治疗者。本研究经我院伦理委员会批准同意。将患者按照随机数字表法分为观察组及对照组。观察组42例患者,男性11例,女性31例,年龄18~61岁,平均(35.4±10.7)岁,有机磷农药服用量80~500 mL,平均(161.8±57.6)mL,中毒至就诊时间0.5~4.0 h,平均(4.5±2.1)h。对照组41例患者,男性12例,女性29例,年龄20~63岁,平均(38.6±9.3)岁,有机磷农药服用量50~400 mL,平均(153.7±62.3)mL,中毒至就诊时间0.5~5.5 h,平均(4.7±2.0)h。两组患者性别、年龄等一般资料比较差异无统计学意义,具有可比性($P>0.05$)。

1.2 治疗方案

两组患者均给予使用洗胃机彻底洗胃,口服导泻药物,静脉给予利尿药、皮质激素、阿托品、胆碱酯酶复能剂、抗休克及维持水电解质平衡等常规治疗,出现呼吸衰竭者给予气管插管接呼吸机机械通气治疗。此外,两组患者均接受血浆置换治疗:治疗前予甲泼尼龙龙40 mg,10%葡萄糖酸钙10 mL预防过敏反应,治疗时同时使用3台4008S型血滤机(德国费森尤斯公司)用于驱动血液体外循环,输入置换新鲜血浆2000 mL及排除

原有废血浆2000 mL,置换时间2 h,血流速度100 mL/min,治疗过程中使用肝素抗凝,治疗后再次给予甲泼尼龙龙40 mg,10%葡萄糖酸钙10 mL,并给予白蛋白20 g预防低蛋白血症。对照组患者使用普通肠外营养剂(卡文,武汉华瑞制药公司,国药准字10DI6400,1440 mL)进行营养支持,维生素、微量元素按需提供,观察组患者在此基础上给予丙氨酰谷氨酰胺(济宁辰欣药业股份有限公司,国药准字H20053877,规格50 mL:10 g)0.5 g/kg,微量持续泵入,连续使用7天。

1.3 观察指标

①疗效评价:统计患者中毒症状消失时间,ChE恢复时间及治愈率(治愈标准:患者中毒症状消失且血清ChE活性≥60%正常值);②并发症的发生情况:包括中间综合症、迟发性神经损伤等。此外,于治疗前及治疗第7天采集患者血液5 mL,3000 rpm离心10 min后收集上清,检测如下各项指标:①胃肠黏膜屏障功能:采用ELISA法检测血浆二胺氧化酶(diamine oxidase, DAO)水平(试剂盒购自美国罗氏诊断试剂公司)及D-乳酸水平(试剂盒购自美国Abcam公司),检测仪器iMark全自动酶标仪(美国伯乐公司);②生化指标:采用cobas 6000 e601全自动电化学发光免疫分析仪(美国罗氏诊断公司)检测患者血浆谷氨酰胺(glutamine, Gln)白蛋白(albumin, Alb)、总蛋白(total protein, TP)、天冬氨酸转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、丙氨酸转氨酶(alanine transaminase, ALT)、肌酐(creatinine, Cr)水平。

1.4 统计学分析

应用SPSS 22.0统计软件对数据进行统计分析,计量资料用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用t检验,计数资料组间比较采用 χ^2 检验或Fisher确切概率法检验;以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组疗效及并发症的发生情况比较

治疗后,观察组患者昏迷时间短于对照组,而ChE恢复时间早于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。观察组中有5例患者死亡,对照组中有8例患者死亡,观察组治愈率高于对照组,但差异无统计学意义($P>0.05$)。见表1。观察组肝功能不全及消化道出血发生率低于对照组,且差异具有统计学意义($P<0.05$),中间综合症、肾功能不全、迟发性神经损伤发生率虽然低于对照组,但差异无统计学意义($P>0.05$),呼吸衰竭发生率高于对照组,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表2。

2.2 两组治疗前后胃肠黏膜屏障功能对比

通过检测患者血浆DAO及D-乳酸水平评价其胃肠道黏膜屏障功能。结果显示:治疗7天后,两组血浆DAO水平均较治疗前降低,差异具有统计学意义($t=10.052, P=0.000; t=8.678, P=0.000$);观察组及对照组D-乳酸水平也均较治疗前降低,差异具有统计学意义($t=26.209, P=0.000; t=7.128, P=0.000$)。治疗7天后,观察组血浆DAO及D-乳酸水平低于对照组患者,差异具有统计学意义($t=7.973, P=0.000; t=9.752, P=0.000$)。见表3。

2.3 两组治疗前后生化指标对比

两组治疗第7天后Gln水平较治疗前显著升高,而Alb、TP、AST、ALT、Cr水平较治疗前降低,差异具有统计学意义

($P < 0.05$); 观察组 Gln、Alb、TP 水平高于对照组, 差异具有统计学意义($t=19.064, P=0.000; t=3.115, P=0.003; t=5.072, P=0.000$); AST、ALT、Cr 水平低于对照组, 差异具有统计学意义($t=5.113, P=0.000; t=4.800, P=0.000; t=5.087, P=0.000$)。见表 4。

表 1 两组患者疗效的比较

Table 1 Comparison of effects between two groups patients

Groups	n	Coma time (h, $\bar{x} \pm s$)	ChE recovery time (h, $\bar{x} \pm s$)	Cure rate [n(%)]
Observation group	42	9.56 $\pm$ 2.41	6.15 $\pm$ 1.06	37(88.10)
Control group	41	11.07 $\pm$ 3.28	7.29 $\pm$ 2.37	33(80.49)
t/x^2		2.394	2.840	0.909
P		0.019	0.006	0.340

表 2 2 组患者并发症发生情况对比[例(%)]

Table 2 Comparison of the incidence of complications between two groups patients[n(%)]

Groups	n	Ims	Respiratory failure	Renal insufficiency	Hepatic insufficiency	Gastrointestinal bleeding	Delayed nerve damage
Observation group	42	4(9.52)	3(7.14)	3(7.14)	2(4.76)	3(7.14)	4(9.52)
Control group	41	5(12.20)	2(4.88)	4(9.76)	9(21.95)	10(24.39)	7(17.07)
x^2		0.153	0.188	0.183	5.332	4.672	1.029
P		0.738	1.000	0.713	0.026	0.038	0.350

表 3 两组治疗前后胃肠黏膜屏障功能对比($\bar{x} \pm s$)Table 3 Comparison of the gastrointestinal mucosal barrier function injury between two groups patients before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	Timing	DAO (U/mL)	D-Lactic acid ($\mu\text{g/L}$)
Observation group	42	Before treatment	3.16 $\pm$ 0.72	0.46 $\pm$ 0.07
		At 7 days after the treatment	1.91 $\pm$ 0.34* [#]	0.13 $\pm$ 0.04* [#]
Control group	41	Before treatment	3.28 $\pm$ 0.48	0.42 $\pm$ 0.09
		At 7 days after the treatment	2.50 $\pm$ 0.33*	0.28 $\pm$ 0.09*

Note: *Compare to before treatment; [#]Compare to control group.

表 4 两组治疗前后生化指标对比($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of the biochemical index between two groups patients before and after treatment

Groups	n	timing	TP (g/L)	AST (U/L)	ALT (U/L)	Cr ($\mu\text{mol/L}$)
Observation group	42	Before treatment	68.32 $\pm$ 5.66	143.25 $\pm$ 30.21	125.37 $\pm$ 27.05	152.38 $\pm$ 28.37
		At 7 days after the treatment	57.89 $\pm$ 10.62* [#]	73.69 $\pm$ 18.35* [#]	62.88 $\pm$ 13.45* [#]	80.43 $\pm$ 16.74* [#]
Control group	41	Before treatment	70.38 $\pm$ 7.83	139.96 $\pm$ 22.15	127.07 $\pm$ 30.22	150.76 $\pm$ 24.25
		At 7 days after the treatment	46.73 $\pm$ 9.37*	92.67 $\pm$ 15.29*	80.30 $\pm$ 19.18*	100.19 $\pm$ 18.62*

Note: *Compare to before treatment; [#]Compare to control group.

3 讨论

有机磷可以通过皮肤、消化道、眼睛、呼吸道进入人体,并迅速分布于全身组织脏器中^[7],其毒性作用主要是通过使体内神经肌肉接头处的乙酰胆碱酯酶活性中心的丝氨酸发生磷酸化而失活,进而导致乙酰胆碱大量堆积造成胆碱能神经元持续性兴奋而引起一系列中毒症状^[8]。有机磷毒物还可以损伤细胞线粒体膜,降低膜电位导致氧化磷酸化过程受阻而造成 ATP 合成障碍;也可以促进活性氧生成破坏线粒体膜完整性,进而激活线粒体细胞凋亡途径导致细胞发生凋亡^[9,10]。有机磷毒物中毒当前的常规治疗存在瓶颈,这是因为其进入机体后可在脂

肪组织中大量蓄积,并不断向外释放起到类似“缓释”的效应,因此导致催吐、导泻、抗胆碱药物及胆碱酯酶复能等常规治疗不能很好的提高有机磷中毒的治愈率^[11]。

血浆置换是一种通过血浆膜式分离、离心式分离等技术将患者的血浆与细胞分离后,使用新鲜冰冻血浆、代血浆及白蛋白等置换,以移除其中大分子物质的血液净化方法^[12,13]。已有研究报道表明多次血浆置换可以有效提高对体内有机磷毒物的清除率,三次可清除 95%以上的毒物^[14-16]。血浆置换除能够有效清除有机磷毒物、蓄积的磷酸化胆碱酯酶及乙酰胆碱外,还可以清除机体内因全省炎症反应综合症而产生的大量炎症因子减轻机体组织器官损伤,而且置换的新鲜冰冻血浆中含有有活

性胆碱酯酶可以灭活蓄积的乙酰胆碱^[4]。除使用血浆置换等血液净化手段用于治疗有机磷农药中毒外,许多新药物也被用于临床治疗之中。

丙氨酰谷氨酰胺是一种常用的肠外营养剂,能够向人体提供必需氨基酸谷氨酰胺,具有保护患者胃肠道黏膜,降低其通透性减少细菌、毒素进入机体的作用^[17,18]。本研究中,我们考察了丙氨酰谷氨酰胺与血浆置换联合应用于重症有机磷中毒的疗效,结果表明与单用血浆置换相比,联合治疗能够进一步缩短患者的昏迷时间,其原因可能是联合治疗能够促进患者体内ChE的恢复。此外,联合治疗能够降低肝功能不全及消化道出血的发生率,中间综合征、肾功能不全、迟发性神经损伤的发生情况与对照组相比并无显著差异,考虑与丙氨酰谷氨酰胺发挥了对消化道黏膜的保护作用有关。已有文献报道,血浆置换后联用血液灌流等连续性血浆吸附治疗可能更有利于清除脂肪组织等释放残余毒物或新产生的炎症因子^[4,19]。本研究限于样本量有限,未进一步联用血液灌流等手段的作用,但与对于患者血清生化指标的改善作用已有研究报道基本一致。丙氨酰谷氨酰胺联合血浆置换能够明显降低观察组患者血浆AST、ALT、Cr水平,减轻毒素对肝脏的损伤,提高患者血浆Gln、Alb及TP水平,改善患者的营养状况,为患者的恢复提供了充足的营养支持^[20]。

综上所述,丙氨酰谷氨酰胺联合血浆置换能够促进重症有机磷中毒患者恢复,减少消化系统并发症发生,保护胃肠道黏膜,是一种有效的治疗方案。

参考文献(References)

- [1] 李许. 急性重度有机磷农药中毒患者的急救及护理[J]. 白求恩医学杂志, 2012, 10(4): 337-337
- [2] 武小娟, 孟舰, 刘红新, 等. 某综合医院急性农药中毒患者的流行病学特征调查[J]. 现代预防医学, 2016, 43(7): 1166-1168
- [3] 任伟旺. 急性有机磷农药中毒并发上消化道出血的临床研究[J]. 中国实用医药, 2017, 12(18): 14-16
- [4] 赖善城. 丙氨酰谷氨酰胺临床使用合理性评价 [J]. 中国执业药师, 2016, 13(5): 10-12
- [5] 黄凤鸣, 刘颖, 万鑫, 等. 血浆置换联合连续性血浆灌流在急性重症有机磷农药中毒中的疗效观察[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2016, 37(21): 2628-2630
- [6] 葛均波, 徐永健. 内科学.第8版[M].北京:人民卫生出版社, 2013
- [7] 中国医师协会急诊医师分会. 急性有机磷农药中毒诊治临床专家共识(2016)[J]. 中国急救医学, 2016, 36(12): 1057-1065
- [8] Karami-Mohajeri S, Abdollahi M. Mitochondrial dysfunction and organophosphorus compounds [J]. Toxicology & Applied Pharmacology, 2013, 270(1): 39
- [9] Bayrami M, Hashemi T, Malekiran A A, et al. Electroencephalogram, cognitive state, psychological disorders, clinical symptom, and oxidative stress in horticulture farmers exposed to organophosphate pesticides[J]. Toxicology & Industrial Health, 2012, 28(1): 90-96
- [10] 赵敏, 陈良宏, 张志刚, 等. 有机磷农药中毒机制和治疗新进展[J]. 中国实用内科杂志, 2014, (11): 1064-1068
- [11] 刘卓, 王倩梅, 尹文, 等. 血浆置换联合血液灌流治疗急性重度有机磷农药中毒临床观察及对炎症因子的影响[J]. 临床误诊误治, 2015(10): 93-97
- [12] 梁剑. 血浆置换术治疗急性有机磷农药中毒的体会[J]. 中国医药导刊, 2013(6): 40-42
- [13] 刘卓. 不同血液净化方式对急性重度有机磷农药中毒疗效的研究[D]. 第四军医大学, 2016
- [14] Dunn C, Bird S B, Gaspari R. Intralipid Fat Emulsion Decreases Respiratory Failure in a Rat Model of Parathion Exposure [J]. Academic Emergency Medicine Official Journal of the Society for Academic Emergency Medicine, 2012, 19(5): 504-509
- [15] 强浩, 安小峰, 解岗, 等. 血浆置换联合血液灌流治疗急性重度有机磷农药中毒的疗效及对患者肝功能的影响[J]. 现代生物医学进展, 2018, 18(13): 2575-2578
- [16] 陈丽霞, 林恢, 朱灯, 等. 血浆置换治疗肝衰竭的疗效观察[J]. 中国卫生标准管理, 2016, 7(15): 61-64
- [17] 韩海燕. 丙氨酰-谷氨酰胺对危重症患者肠屏障功能及免疫功能的影响研究[J]. 中国全科医学, 2013, 16(18): 1607-1609
- [18] 于中锴, 裴作炯, 管向东, 等. 丙氨酰谷氨酰胺治疗重度甲拌磷中毒致胃肠功能障碍的临床效果[J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 2017, 35(7): 501-504
- [19] 陆思峰, 方如美, 罗仕云, 等. 血浆置换联合血液灌流治疗蜂蛰伤致急性肾功能衰竭的临床观察[J]. 右江医学, 2007, 35(6): 634-635
- [20] 文武斌, 李红, 王玉华, 等. 谷氨酰胺对重度有机磷中毒患者肠功能保护的影响[J]. 临床荟萃, 2015, 30(8): 942-944
- [23] Liang E, Brown B, Rachinsky M. A clinical audit on the efficacy and safety of uterine artery embolisation for symptomatic adenomyosis: Results in 117 women [J]. Aust N Z J Obstet Gynaecol, 2018, 58(4): 454-459
- [24] Carrarelli P, Yen CF, Funghi L, et al. Expression of Inflammatory and Neurogenic Mediators in Adenomyosis [J]. Reprod Sci, 2017, 24(3): 369-375
- [25] Pontis A, D'Alterio MN, Pirarba S, et al. Adenomyosis: a systematic review of medical treatment [J]. Gynecol Endocrinol, 2016, 32(9): 696-700
- [26] Oladosu FA, Tu FF, Hellman KM. Nonsteroidal antiinflammatory drug resistance in dysmenorrhea: epidemiology, causes, and treatment[J]. Am J Obstet Gynecol, 2018, 218(4): 390-400
- [27] Lee KH, Kim JK, Lee MA, et al. Relationship between uterine volume and discontinuation of treatment with levonorgestrel-releasing intrauterine devices in patients with adenomyosis [J]. Arch Gynecol Obstet, 2016, 294(3): 561-566
- [28] Naftalin J, Hoo W, Nunes N, et al. Association between ultrasound features of adenomyosis and severity of menstrual pain[J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2016, 47(6): 779-783
- [29] Younes G, Tulandi T. Conservative Surgery for Adenomyosis and Results: A Systematic Review [J]. J Minim Invasive Gynecol, 2018, 25(2): 265-276
- [30] Sofic A, Husic-Selimovic A, Carovac A, et al. The Significance of MRI Evaluation of the Uterine Junctional Zone in the Early Diagnosis of Adenomyosis[J]. Acta Inform Med, 2016, 24(2): 103-106