

氯氮平中毒继发急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征的抢救体会

张伟¹ 黄家财¹ 杨杨¹ 肖章武¹ 童莲英¹

[摘要] 目的:探讨氯氮平中毒继发急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征(ALI/ARDS)有效的治疗方法。方法:总结分析16例氯氮平中毒继发ALI/ARDS患者的临床表现和治疗方法。患者在中毒后6~144h出现ALI/ARDS表现,予气管插管、机械通气,抗胆碱药物治疗及血液灌流等综合治疗。结果:本组患者均治愈,平均住院时间(14±1.6)d;机械通气时间平均(134±12)h,中毒后(48~96)h意识转清。结论:氯氮平中毒继发的急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征主要与肺水肿、吸入性肺炎及氯氮平对肺组织的直接损伤作用有关。早期进行机械通气联合血液灌流和合理抗胆碱药物的,是治疗重度氯氮平重度并发急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征(ALI/ARDS)的有效方法。

[关键词] 氯氮平;中毒;急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征

[中图分类号] R595.4 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1009-5918(2012)04-0269-03

Experience of treating patients with acute lung injury/acute respiratory distress syndrome caused by clozapine poison

ZHANG Wei HUANG Jiakai YANG Yang XIAO Zhangwu TONG Lianyin

(Emergency department of Fu Zhou General Hospital, Nanjing Military Command, Fuzhou 350025, China)

Corresponding author: ZHANG Wei, E-mail: zh-easy@163.com

Abstract Objective: To explore the effective therapeutic method of in clozapine poisoning accompany with acute lung injury/acute respiratory distress syndrome patients. **Method:** Sixteen patients' clinical data of clozapine poisoning accompany with acute lung injury/acute respiratory distress syndrome were collected and analysed. All patients displayed acute lung injury/acute respiratory distress syndrome signs 6~144 hours after clozapine poisoning and were treated with tracheal cannula, mechanical ventilation, Anticholinergics and hemoperfusion et al. **Result:** All Patients were cured and average stay was 14±1.6 days, average ventilation time was average 134±12 hours, consciousness recovered 48~96 hours after hospitalization. **Conclusion:** Acute lung injury/acute respiratory distress syndrome caused by clazapine poisoning concerned with pneumonedema, aspiration pneumonia and direct injury of clozapine. Early mechanical ventilation, hemoperfusion and giving anticholinergics reasonably were effective methods of curing severe clozapine poisoning accompany with acute lung injury/acute respiratory distress syndrome.

Key words clozapine; poisoning; acute lung injury/acute respiratory distress syndrome

氯氮平广泛用于急慢性精神分裂症的治疗,近年来患者服用超大剂量氯氮平导致中毒死亡的报道日益增多。氯氮平中毒继发的急性呼吸衰竭是导致患者死亡的主要原因。呼吸衰竭的原因除中毒导致中枢性因素外,继发的急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征也是主要原因。本文通过分析2008—2011年收治的16例氯氮平中毒继发急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征患者的临床资料,探讨氯氮平中毒继发急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征(ALI/ARDS)的机理和有效的治疗方法。现报告如下。

1 对象与方法

1.1 对象

本组自2008—2011年收治的急性氯氮平中毒

继发ALI/ARDS患者16例。其中,男6例,年龄20~35岁;女10例,年龄25~66岁。中毒原因均为自服,服用氯氮平剂量80~600片。中毒后到我科接受治疗时间4~12h。就诊时临床表现如下,发热12例(体温38~39.5℃),昏迷10例,嗜睡2例;癫痫样抽搐5例,流涎12例,呼吸频率>28次/min 5例,呼吸频率>35次/min 11例,肺部闻及明显水泡音12例;横纹肌溶解并急性肾功能衰竭1例,溶血2例,高血糖4例,淀粉酶升高6例,心律失常1例。ALI/ARDS诊断标准参照文献[1]:①急性起病;②氧合指数(PO_2/FiO_2) \leq 200 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)[不管呼吸末正压(PEEP)水平];③正位X线胸片显示双肺斑片阴影;④肺动脉嵌压 \leq 18 mmHg,无左心房压力增高的临床证据。如果 $PO_2/FiO_2 \leq 300$ mmHg,且满足上述其他标准,则诊断为ALI。10例中毒后6~24h出现ALI/ARDS表现,6例在入科中毒后24~144h出

¹南京军区福州总医院急诊科(福州,350025)
通信作者:张伟, E-mail: zh-easy@163.com

现 ALI/ARDS 表现;其中 8 例患者氧合指数(PO_2/FiO_2):95~150 mmHg,4 例患者氧合指数:150~200 mmHg,4 例患者氧合指数 200~300 mmHg。所有患者肌钙蛋白及脑利钠均正常。胸部 CT 检查:双肺斑片影 6 例,双肺肺门区大片密度增高影,呈蝴蝶状,考虑双肺水肿 6 例,两下肺多发斑片浸润影 2 例,左下肺多发斑片状影 2 例。

1.2 方法

1.2.1 早期有创机械通气 患者意识障碍,氧合指数 $FiO_2 < 300$,尽管给予鼻氧管吸氧也可获得理想血氧饱和度,仍给予早期气管插管接呼吸机辅助呼吸。呼吸模式由压力支持条件下的间歇同步通气模式(PSIMV),逐渐过渡到压力支持通气(PSV)模式。采用高 PEEP 低潮气量策略通气;潮气量 6~8 ml/kg, FiO_2 :初期 60%~100%,后逐渐降至 50%以下,根据 P-V 环选择最适合 PEEP (12~16 cm H_2O)。根据患者呼吸功能和氧合功能调整呼吸机参数,逐渐降低 PEEP 水平,及早撤机,拔除气管插管。患者清醒后如不能耐受插管及机械通气,给予咪达唑仑 5 mg/h 静脉泵入,达到镇静效果。

1.2.2 抗胆碱药物 予以盐酸戊乙奎醚 1 mg 肌肉注射,q12 h,或者联合东莨菪碱 0.3 mg 肌肉注射,q8 h。直至肺部啰音消失,无流涎,口腔干燥,逐渐减量。

1.2.3 早期血液灌流 入 EICU 后采用珠海建帆 HA230 树脂血液灌流器和 JF-800A 血液灌流机进行血液灌流(HP)。按照产品说明进行操作。每次血液灌流 2.5 h,血流速度 160~180 ml/min,间隔 12~24 h 再行灌流一次。根据患者临床表现,在入科后的 72 h 内,完成 2~3 次灌流。

1.2.4 抗生素选择 患者入院后先选择覆盖厌氧菌的头孢第三代抗生素,先给予头孢哌酮舒巴坦钠(舒普深)静脉滴注,q8 h,然后根据痰细菌培养和药敏结果,调整抗生素。

1.2.5 抗癫痫 有癫痫样发作患者,尤其是在血液灌流前,给予咪达唑仑 $30\sim 60 \mu g \cdot \min^{-1} \cdot kg^{-1}$ 静脉泵入,镇静后再行血液灌流。第 1 次血液灌流后的 12 h 内,患者容易再次出现癫痫样症状,尤其应该注意镇静、止痫处置。

1.2.6 其他支持治疗 1 例出现横纹肌溶解并发小腿筋膜间隔室综合征患者,予以切开减压;并发急性肾功能衰竭予以行床边连续血液净化治疗,每日超滤量 2000~2400 ml,直至尿量 > 400 ml,肌酐明显下降。溶血患者予以碱化尿液,5%碳酸氢钠 80 ml 静脉滴注,q12 h;予以复方甘草酸胺 40~80 ml,还原性谷胱甘肽 1800 mg 静脉滴注,磷酸肌酸钠 1 g 静脉滴注保护肝、肾、心功能;注意维持水电解质平衡和营养支持。

2 结果

本组所有患者机械通气时间 96~192 h,平均(134±12) h。入院后 48~96 h 肺部啰音消失。在完成第 1 次灌流后的 12~24 h 内,6 例患者再次出现癫痫样抽搐,肺部水泡音增加,完成第 2~3 次灌流后,抽搐停止,肺部啰音减少,镇静药物开始减量。10 例患者在入院后 60~120 h,平均(82±8.5) h 意识恢复。痰细菌培养或者肺泡灌洗液细菌培养结果:米勒链球菌 1 例,对头孢噻肟、阿莫西林敏感;铜绿假单胞菌 4 例;对头孢哌酮/舒巴坦钠、亚胺培南、哌拉西林/他唑巴坦敏感;大肠埃希菌 2 例,对头孢哌酮/舒巴坦钠、加替沙星、亚胺培南敏感;鲍曼溶血不动杆菌 1 例,对亚胺培南敏感;摩根菌 1 例,对左氧氟沙星敏感;全组未出现二重感染。本组患者均治愈,平均住院时间(14±1.6) d。

3 讨论

氯氮平为苯氮类抗精神病药,对脑内 5-羟色胺(5-HT_{2A})受体和多巴胺(DA₁)受体的阻滞作用较强,对多巴胺(DA₄)受体的也有阻滞作用,对多巴胺(DA₂)受体的阻滞作用较弱,此外还有抗胆碱(M₁),抗组胺(H₁)及抗 α -肾上腺素受体作用。氯氮平中毒后可因中枢抑制导致中枢性呼吸衰竭,如给予有效的机械通气可迅速改善肺通气功能。但本组患者就诊时呼吸急促,在接受有创机械通气后氧合指数仍低于 300,P-V 曲线提示肺顺应性低,需要高水平 PEEP 才能维持有效氧饱和度和血氧分压,提示患者中毒后出现严重氧气弥散及氧合障碍,说明中毒后继发的 ALI/ARDS 是本组呼吸衰竭的主要原因。

有研究认为大剂量的氯氮平对外周具有毒蕈碱样乙酰胆碱作用,使 M 胆碱受体持续兴奋,导致唾液腺、呼吸道腺体等分泌导致大量流涎^[2],有学者还认为与氯氮平引起 I 型变态反应,使机体组胺 H₁ 受体活性增加,腺体分泌增加^[3],加之中毒患者出现不同程度意识障碍发生误吸可引起吸入性肺炎。本组 6 例患者在中毒早期胸部 CT 检查示肺水肿和双肺广泛斑片影,说明中毒剂量氯氮平可以引起肺内渗出增加、肺水肿,引起 ALI/ARDS 表现。本组所有患者脑利钠均正常,可以排除因急性心功能衰竭而出现肺水肿的可能。另外,国外有学者研究发现大鼠腹腔内注射氯氮平(20 mg/kg)后 1 h,在所有脏器中,肺内的氯氮平浓度最高,即使 6 h 后,肺内的浓度仍然最高,而其他脏器的药物浓度显著下降。另外,将肺薄层切片置于氯氮平溶液中,发现肺泡细胞具有逆浓度梯度浓聚氯氮平的功能^[4]。作者认为肺是转运和集聚氯氮平的主要场所。因此大剂量氯氮平进入人体是否可以直接损害肺泡细胞,直接导致 ALI/ARDS 的发生,

还需要动物实验和临床研究的进一步证实。

早期进行有创机械通气,是治疗中毒继发 ALI/ARDS,纠正缺氧,防止多脏器功能衰竭的关键。本组患者入院后即评估呼吸功能,测动脉血气分析及氧合指数。一旦患者出现呼吸急促,频率 >30 次/min,血氧饱和度下降,尽管在高流量吸氧条件下可以维持动脉血氧饱和度在正常水平,但因患者有不同程度意识障碍,气道保护功能障碍,我们均给予早期插管,早期机械通气。针对性选择低潮气量高 PEEP 模式予以机械通气^[5],确保有效通气和氧合,改善缺氧,为中毒治疗赢得时间。盐酸戊乙奎醚能通过血脑屏障进入脑内阻断乙酰胆碱对脑内毒蕈碱受体和烟碱受体的激动作用,在外周也有较强的阻断乙酰胆碱对 M1 受体的激动作用;缓解因有机磷中毒导致的支气管平滑肌痉挛和分泌物增多、出汗、流涎、缩瞳和胃肠道平滑肌痉挛或收缩等症状。陶一江等^[6]发现盐酸戊乙奎醚能改善中、重度慢性阻塞性肺疾病急性加重(AECOPD)患者的症状、体征及肺功能。我们认为盐酸戊乙奎醚对本组所有患者同样能起到减少气道分泌物,促进肺内渗出吸收,改善氧合功能,缩短病程的作用,值得进一步研究。由于吸入性肺炎也是导致中毒后呼吸衰竭的原因,按危重患者抗感染时降阶梯应用抗生素原则^[7],早期经验性应用能覆盖厌氧菌的广谱抗生素,并根据细菌培养和药敏结果,及时选择针对性的抗生素,以利于控制感染,改善呼吸功能。本组有 9 例患者在入院后 72 h 内培养出病原菌,有 7 例对第三代头孢敏感,说明本组患者的经验用药有效,值得今后在类似患者中进一步推广应用。

根据毒物理化特点和毒理、毒代学特点,采取有效措施尽快清除毒物是抢救中毒患者的最根本有效措施。氯氮平属于脂溶性环状小分子,与血浆蛋白结合率高,口服吸收快且完全,吸收后迅速广泛地分布到各组织,服药后 3.2(1~4) h 达血浆峰浓度,消除半衰期($t_{1/2b}$)平均 9(3.6~14.3) h^[8]。本组患者入科室均超过 3 h,且意识不清,故本组并未强调洗胃治疗,而是在利尿的基础上进行血液灌流。血液灌流器的吸附剂对于分子结构中具有亲脂疏水基团或苯环等环状结构的物质具有很高的吸附能力。本组所采用的珠海健帆 HA230 树脂吸附器尤其适用于救治脂溶性中大分子、环状小分子或与血浆蛋白结合率高的药物,如巴比妥类、苯二氮卓类、三环类抗抑郁药中毒的患者,通过树脂相对特异性吸附作用,直接清除血液中的药物、毒物以达到治疗目的^[9]。He 等^[10]报道血液灌流能显著缩短氯氮平中毒昏迷后意识清醒的恢复时间。患者入科后 72 h 内完成 2~3 次血液灌流后,癫痫样发作缓解,肺部罗音消失,氧合功能明显改善,显示血液灌流能够有效清除毒物,改善中毒症状,利

于呼吸衰竭的治疗。由于血液灌流也能将起镇静作用的安定类药物吸附,导致患者癫痫样抽搐再次发作,此时应严密观察病情,增加镇静药物剂量,避免因患者抽搐导致股静脉置管脱落。由于在第 1 次血液灌流后 12~24 h 内,有 6 例患者出现症状反复,表现为癫痫样抽搐,肺部水泡音再次出现,再完成第 2 次灌流后,癫痫样抽搐逐渐停止,水泡音消失,说明第 1 次血液灌流后,血液中氯氮平浓度下降,但是组织中及与白蛋白结合的氯氮平可再次释放入血,存在二次分布现象。Renwick 等^[11]也发现过量的氯氮平在体内的浓度时间曲线呈现双相。第二高峰大概在服药后的 36 h。因此对于此类患者,应强调连续、多次血液灌流。另外本组患者在中毒前都有程度不一的精神病史,多次血液灌流能将体内治疗水平的药物清除,导致精神分裂症发作,一般 3 d 后当患者神志开始转清时,可从小剂量开始再次服用氯氮平,逐渐恢复到正常剂量以控制精神症状。

参考文献

- [1] 中华医学会重症医学分会. 急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征诊断和治疗指南(2006)[J]. 中华急诊医学杂志,2007,16(4):343-349.
- [2] SCHNEIDER B, WEIGMANN H H, HIEMKE C, et al. Reduction of clozapine-induced hypersalivation by pirenzepine in safe[J]. Pharmacopsychiatry, 2004, 37: 43-45.
- [3] KREININ A, EPSHTEIN S, SHEINKMAN A. Sulpiride addition for the treatment of clozapine-induced hypersalivation: preliminary study[J]. Isr J Psychiatry Relat Sci, 2005, 42: 61-63.
- [4] GARDINER T H, LEWIS J M, SHORE P A. Distribution of clozapine in the rat: localization in lung[J]. J Pharmacol Exp Ther, 1978, 206: 151-157.
- [5] 陈永铭, 杨毅, 邱海波, 等. 肺保护与肺开放通气策略对急性呼吸窘迫综合征家兔血管外肺水的影响[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2005, 28(9): 615-618.
- [6] 陶一江, 陈建, 朱杰. 盐酸戊乙奎醚在慢性阻塞性肺病中的临床应用[J]. 中华急诊医学杂志, 2006, 15(3): 255-259.
- [7] 王东浩, 王勇强, 曹书华. 降阶梯治疗重症获得性肺炎的临床应用[J]. 中华医院感染学杂志, 2005, 15(6): 648-650.
- [8] 司天, 梅舒良. 氯氮平的药代动力学及血药浓度与临床疗效的关系[J]. 中国临床药理学杂志, 1996, 12(3): 178-183.
- [9] 贺佳丽, 蔡焯基. 氯氮平中毒的临床特征和血液灌流疗效的研究[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2007, 33(4): 250-252.
- [10] HE J L, XIANG Y T, LI W B, et al. Hemoperfusion in the treatment of acute clozapine intoxication in China[J]. J Clin Psychopharmacol, 2007, 27: 667-671.
- [11] RENWICK A C, RENWICK A G, FLANAGAN R J. Monitoring of clozapine and norclozapine plasma concentration-time curves in acute overdose[J]. J Toxicol Clin Toxicol, 2000, 38: 325-328.

(收稿日期:2011-12-27)