

HP 辅助治疗急性 PQ 中毒患者的血清 PQ 清除率及治疗效果分析

刘平¹ 陈坚¹ 袁明琼¹ 赵海涛¹

【摘要】 目的:探讨采用血液灌流(HP)治疗急性百草枯(PQ)中毒患者的血清 PQ 清除率及临床效果的影响。**方法:**选取我院 2011~2015 年收治的 87 例 PQ 中毒患者进行回顾性分析,根据 HP 治疗方法分为常规组 47 例(洗胃+1 次 HP 治疗+常规治疗)和强化组 40 例[洗胃+3 次 HP 治疗(间隔时间 6 h)+常规治疗],分别检测 HP 治疗前、HP 后即刻、8h、16 h、24 h 两组患者血清 PQ 水平,并比较两组患者不同时间点的血清丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD)、白细胞介素-10(IL-10)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)的差异,并比较 2 组患者的救治成功率。**结果:**强化组治疗后 8 h、16 h、24 h 的血清 PQ 水平均显著的低于常规组患者($P<0.05$);强化组和常规组第 1 次 PQ 清除率差异无统计学意义,第 2 次、第 3 次 HP 治疗强化组的 PQ 清除率分别为(35.9±6.11)%和(28.85±4.70)%;强化组治疗后 24 h、72 h 的血清 MDA、IL-10、TNF- α 、PaCO₂、BUN、Cr 水平均显著的低于常规组患者($P<0.05$),SOD、PaO₂ 水平在治疗后 24 h、72 h 显著的高于常规组患者($P<0.05$);强化组的救治成功率 50.00%显著的高于常规组的 27.66%($P<0.05$)。**结论:**急性 PQ 中毒患者及时多次应用 HP 治疗有利于提高患者的救治成功率。

【关键词】 血液灌流;百草枯;中毒;清除率

doi:10.13201/j.issn.1009-5918.2016.11.003

【中图分类号】 R595.4 **【文献标志码】** A

Analysis of serum PQ clearance rate and therapeutic effect of HP adjuvant therapy in patients with acute PQ poisoning

LIU Ping CHEN Jian YUAN Mingqiong ZHAO Haitao

(Department of Emergency, Dazhou Central Hospital, Dazhou 635000, China)

Corresponding author: LIU Ping, E-mail: 3252827374@qq.com

Abstract Objective: To investigate the effect of blood perfusion (HP) on serum PQ clearance and clinical effect in patients with acute paraquat (PQ) poisoning. **Method:** 87 cases of PQ poisoning patients admitted in hospital from 2011~2015 were retrospectively analyzed. According to the HP therapy, the patients were divided into routine group (47 cases, gastric lavage+1 HP therapy plus routine treatment), strengthen group [40 cases, gastric lavage+3 HP treatment (interval time 6 h) plus conventional therapy]. Before the treatment, HP were applied immediately, 8 h, 16 h, 24 h in the two groups. The difference of serum malondialdehyde (MDA), superoxide dismutase (SOD), leukocyte mediated IL-10 (IL-10), tumor necrosis factor alpha (TNF alpha) were detected at different time points and compared between the two groups of patients with treatment success rate. **Result:** The PQ serum levels were significantly lower than conventional group patients ($P<0.05$) in intensive group therapy after 8 h, 16 h and 24 h. The first PQ clearance rate shows no significant difference in intensive group and the conventional group. The PQ clearance rate in HP strengthen treatment group at second and third was (35.9±6.11)% and (28.85±4.70)% respectively. The serum levels of MDA, IL-10, TNF- α , PaCO₂, BUN, Cr in strengthen group at 24 h and 72h were significantly lower than the conventional group patients ($P<0.05$). The SOD, PaO₂ levels after treatment 24 h, 72 h was significantly higher than the conventional group patients ($P<0.05$). The treatment success rate in strengthen group was 50.00%, which was significantly higher than the conventional group of 27.66% ($P<0.05$). **Conclusion:** HP applications timely will help improve the success rate of PQ poisoning patient.

Key words hemoperfusion; paraquat; poisoning; clearance

当前,随着百草枯(paraquat, PQ)在市场内应用愈发广泛,造成 PQ 中毒事件数量日趋攀升^[1]。临床中, PQ 中毒治疗难度极高,患者病死率居高不下,

且迄今为止尚无特效解毒药。研究显示,其可致中毒患者多脏器及组织功能损害^[2],特别可致肺脏出现重度损伤,其病理生理表现为肺上皮细胞损伤、死亡,继发肺出血及炎性细胞增殖、侵袭肺组织,重度 PQ 中毒患者甚至出现肺间质纤维化^[3],

¹达州市中心医院急诊科(四川达州,635000)
通信作者:刘平, E-mail: 3252827374@qq.com

诱发呼吸衰竭直至死亡,因此,PQ中毒急救已经成为当前研究的热点之一。

临床中,抢救PQ中毒主要方式为内科综合治疗联合有效的血液净化治疗。诸多最新研究显示,合理、科学的血液净化疗法则是抢救PQ中毒的关键^[4],其采取血液吸附技术将中毒者血液内集聚PQ成分清除,从而缓解PQ各脏器的侵害,实现血液净化的治疗目的。血液灌流(HP)作为常规血液净化治疗手段之一,其应用于抢救PQ中毒研究仍处于探索阶段。选择我院2011~2015年收治的87例PQ中毒患者进行回顾性分析,旨在探讨笔者设计HP强化治疗对急性PQ中毒患者治疗临床价值,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 纳入排除标准

纳入标准:①经患者家属确认患者具有PQ服毒史,与患者的临床表现相结合进行诊断;②患者中毒后给予洗胃、导泄、甲泼尼龙及环磷酰胺等常规治疗处理;③患者PQ中毒至本院首次对患者进行HP治疗时间间隔 <12 h;④临床及实验室资料完整。

排除标准:①多种毒物混合性中毒的患者;②入院时无生命体征或入院后12 h内死亡的患者;③询问家属,患者既往患有严重的心、肺、肝、肾病史(心肌梗死、肺癌、肝癌、肝衰竭、肝炎、肾功能障碍等疾病);③患者病情恶化严重,无法进行HP治疗。

1.2 研究对象

选取87例PQ中毒患者进行回顾性分析,根据HP治疗方法分为常规组47例(洗胃+1次HP治疗+常规治疗)和强化组40例(洗胃+3次HP治疗+常规治疗)。常规组47例,男15例、女32例,年龄23~67岁,平均 (40.4 ± 8.9) 岁;服毒至首次接受HP时间间隔4~12 h,平均 (6.5 ± 2.9) h;患者口服20%的百草枯溶液,口服量5~50 ml,首次检测出百草枯浓度5.4~17.8 mg/L,平均 (11.94 ± 4.20) mg/L;急性生理与慢性健康评分(APACHE II) (11.6 ± 2.8) 分。强化组40例,男11例、女29例,年龄21~62岁,平均 (38.5 ± 9.3) 岁;患者口服20%的百草枯溶液,口服量5~50 ml;服毒至首次接受HP时间间隔4~12 h,平均 (6.7 ± 2.8) h;APACHE II评分 (12.0 ± 3.1) 分;首次检测出PQ浓度5.8~19.2 mg/L,平均 (12.21 ± 4.42) mg/L。常规组和强化组的上述资料比较差异均无统计学意义。

1.3 治疗设备

K2060毛细管电泳液相色谱一体机购自北京凯奥科技发展有限公司,MINBASE实验室超纯水机购自深圳市铭纳科技有限公司,未涂层熔融石英毛细管(管半径75 μm ,有效长度47 cm)购自郑州

英诺高科有限公司,纤维素酯微孔滤膜(管半径25 nm,孔径0.45 μm)购自上海金标生物科技有限公司,PQ标准品购自美国Sigma公司,分析纯级甘氨酸、盐酸和其他试剂与去蛋白血清样本由本院检验科提供,JF-800A血液灌流机购自珠海健帆生物科技有限公司。

1.4 治疗方法

2组患者均给予综合治疗,即使用温清水10 000~20 000 ml对患者反复洗胃,直至清亮液体流出;洗胃后,灌服患者250 ml 30%白陶土悬液,2 h后,患者服用20%甘露醇+0.9%氯化钠溶液各250 ml混合液导泻;静脉注射甲泼尼龙1 g/d,注射时间为30 min/次,疗程3 d,静脉滴注环磷酰胺 $15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,注射时间为30 min/次,疗程3 d,结束后静脉滴注地塞米松20 mg/d,注射时间为5 min/次,疗效10 d;若患者动脉血氧分压(PaO_2) <40 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)时,及时给予其低浓度、低流量机械吸氧;补充维生素E、C及B1等。常规组患者洗胃后便给予1次HP治疗,首次剂量0.5 mg/kg,1 h后再加4~8 mg/kg,流速为180~200 ml/min,2 h/次。强化组则相同灌流条件行3次HP治疗,间隔时间为6 h。

1.5 观察指标及检查方法(补充血气、肾功能检测方法)

分别检测治疗前、HP后即刻、8 h、16 h、24 h 2组患者血清PQ水平并计算PQ清除率[PQ清除率= $(R_1 - R_0) / R_1 \times 100\%$, R_0 为HP后的PQ水平, R_1 为HP前的PQ水平],并比较2组患者治疗前、治疗24 h、72 h的血清丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD)、白细胞介素-10(IL-10)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)的差异;比较2组患者成功救治率。分别于HP前(T1)及HP后即刻、8 h(强化组38例、常规组40例)、16 h(强化组31例、常规组32例)、24 h(强化组26例、常规组19例)抽取静脉血5 ml,静置凝结后,3 200 r/min离心机内离心10 min,离心半径为8 cm,取上清液,酶联免疫吸附测定(ELISA)法测定IL-10及TNF- α 表达水平,人白细胞介素-10(IL-10)Elisa检测试剂盒和人肿瘤坏死因子- α (TNF- α)Elisa检测试剂盒购自上海市心语生物科技有限公司,TBA微板法测定血清丙二醛(MDA)表达水平,丙二醛(MDA)检测试剂盒购自上海信裕生物科技有限公司;超氧化物歧化酶(SOD)测试盒检测SOD活性,试剂盒购自苏州科铭生物技术有限公司。

采用PHOX PLUS L型血气分析仪(美国)及其配套试剂包、电极进行血气分析。采用日立7600全自动生化分析仪(日本)对BUN和Scr进行检测。采用UV-3010型分光光度计(日本)检测患者血浆PQ水平,参考文献^[5]。

1.6 统计学处理

统计软件采用 SAS 9.1, 正态分布的计量指标采用 $\bar{x} \pm s$ 进行描述, 2 组间比较采用 t 假设检验; 计数资料采用 χ^2 检验; 以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者的血清 PQ 水平比较

强化组和常规组治疗前、第 1 次 HP 后即刻的 PQ 水平差异无统计学意义, 强化组治疗后 8 h、16 h、24 h 的血清 PQ 水平均显著的低于常规组患者 ($P < 0.05$), 见表 1、2。

表 1 2 组患者的血清 PQ 水平比较

$\bar{x} \pm s$

组别	例数	治疗前	第 1 次 HP 后即刻	治疗后 8 h	治疗后 16 h	治疗后 24 h
强化组	40	12.21 ± 4.42	5.15 ± 2.01	2.45 ± 1.33	0.78 ± 0.42	0.38 ± 0.21
常规组	47	11.94 ± 4.20	5.33 ± 2.79	5.27 ± 2.64	4.25 ± 1.83	2.03 ± 1.16
t		0.292	0.340	8.927	18.037	17.885
P		0.924	0.837	<0.001	<0.001	<0.001

表 2 2 组患者的 PQ 清除率比较

$\bar{x} \pm s$

组别	例数	第 1 次	第 2 次	第 3 次
强化组	40	57.82 ± 6.94	35.9 ± 6.11	28.85 ± 4.70
常规组	47	55.36 ± 7.82	—	—
t		1.539	—	—
P		0.069	—	—

强化组和常规组第 1 次 PQ 清除率差异无统计学意义, 第 2 次、第 3 次 HP 治疗强化组的 PQ 清

除率分别为 (35.9 ± 6.11)% 和 (28.85 ± 4.70)%。

2.2 2 组患者的治疗前后的血清实验室指标比较

强化组和常规组治疗前 SOD、MDA、IL-10、TNF- α 水平差异无统计学意义, 强化组治疗后 24 h、72 h 的血清 MDA、IL-10、TNF- α 水平均显著的低于常规组患者 ($P < 0.05$), SOD 水平在治疗后 24 h、72 h 显著的高于常规组患者 ($P < 0.05$), 见表 3。

表 3 2 组患者的治疗前后的血清实验室指标比较

$\bar{x} \pm s$

观察指标	治疗前	治疗 24 h	治疗 72 h
SOD/(U · ml ⁻¹)			
强化组	47.38 ± 6.74	79.28 ± 11.37	92.64 ± 15.94
常规组	48.20 ± 7.39	63.85 ± 13.08	70.35 ± 11.62
t	0.537	6.203	7.751
P	0.796	<0.001	<0.001
MDA/(nmol · ml ⁻¹)			
强化组	7.63 ± 0.42	5.62 ± 0.50	5.11 ± 0.39
常规组	7.55 ± 0.50	6.14 ± 0.53	5.80 ± 0.41
t	0.8	4.681	4.973
P	0.401	<0.001	<0.001
IL-10/(pg · ml ⁻¹)			
强化组	118.42 ± 47.38	39.30 ± 21.55	30.95 ± 11.73
常规组	110.56 ± 51.20	67.75 ± 29.84	53.30 ± 18.94
t	1.084	3.362	4.196
P	0.263	0.011	<0.001
TNF- α /(pg · ml ⁻¹)			
强化组	4.56 ± 1.36	2.85 ± 1.14	1.90 ± 0.85
常规组	4.67 ± 1.52	3.61 ± 1.20	2.78 ± 0.69
t	0.771	2.985	3.371
P	0.526	0.033	0.01

2.3 2 组患者的治疗前后的血气及肾功能指标比较

强化组和常规组治疗前 PaO₂、PaCO₂、BUN、Cr 水平差异无统计学意义, 强化组治疗后 24 h、

72 h 的血清 PaCO₂、BUN、Cr 水平均显著的低于常规组患者 ($P < 0.05$), PaO₂ 水平在治疗后 24 h、72 h 显著的高于常规组患者 ($P < 0.05$), 见表 4。

表 4 2 组患者的治疗前后的血气及肾功能指标比较

$\bar{x} \pm s$

观察指标	治疗前	治疗 24 h	治疗 72 h
PaO ₂ /mmHg			
强化组	41.14±3.37	51.67±4.20	62.29±5.16
常规组	41.86±3.90	47.33±4.67	58.75±4.90
<i>t</i>	0.704	4.523	3.277
<i>P</i>	0.498	<0.001	<0.001
PaCO ₂ /mmHg			
强化组	53.09±4.51	46.20±3.38	44.28±4.11
常规组	52.15±3.88	48.77±3.80	47.01±3.95
<i>t</i>	1.038	3.306	3.197
<i>P</i>	0.314	0.017	0.028
BUN/(mmol·L ⁻¹)			
强化组	13.20±1.66	13.17±2.00	7.49±1.88
常规组	12.91±1.83	14.35±2.14	9.20±1.76
<i>t</i>	1.302	2.838	3.901
<i>P</i>	0.208	0.035	<0.001
CR/(μmol·L ⁻¹)			
强化组	183.96±34.29	241.55±42.09	145.21±29.63
常规组	186.14±36.08	276.11±41.64	181.33±31.59
<i>t</i>	1.201	4.498	6.203
<i>P</i>	0.295	<0.001	<0.001

2.4 2 组患者的治疗结果比较

强化组救治成功 20 例(50.00%),失败 20 例(50.00%);常规组救治成功 13 例(27.66%),失败 34 例(72.34%)。2 组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。

3 讨论

PQ 中毒可导致多脏器功能衰竭,且临床上无特效治疗手段,患者尤其是重度中毒患者死亡率极高。HP 能快速、有效清除血液内毒性物质,其被广泛应用于各类农药中毒急救,疗效显著^[6]。急性 PQ 中毒急救已经成为当前医学研究的热点之一,这是因为 PQ 进入中毒者机体后,可致血药表达快速上升至峰值,而后再立刻向全身组织扩散。文献报道称,PQ 中毒后主要集聚于肺和肾组织内,而脑组织的 PQ 含量较少,及时急救手段彻底清除肺内 PQ,患者肺组织仍处于不断损伤状态^[7],故 PQ 中毒治疗关键是肺脏。基于 PQ 中毒的特点,既往研究均证明临床上选择 HP 治疗 PQ 中毒虽可获得一定疗效,但笔者认为 HP 治疗具体方案仍需要进一步探究^[8]。在本研究中,笔者结合他人研究及自己从医经验,对强化组患者采取 3 次 HP 治疗,实验结果显示强化组治疗后各血清 PQ 水平均显著低于常规组患者($P < 0.05$),这表明选择 3 次 HP 治疗可显著降低患者血清内 PQ 浓度,可减轻患者脏器损伤。在研究中,笔者发现强化组和常规组首次 PQ 治疗后,患者机体内 PQ 浓度下降并不明显,推断单次 HP 无法快速促使血清 PQ 水平降至安

全范围内,也进一步表明多次 HP 治疗的可行性。

迄今为止,PQ 中毒的具体毒理机制仍未探明,但诸多研究者认为是氧自由基含量上升则为 PQ 产生机体损伤的病理生理基础^[8-10]。既往研究者通过实验表明,PQ 分子内含有二胺、多胺及二硫脲胺等物质,能和肺内胺类化合物产生竞争^[11]。肺 I、II 型上皮细胞还可摄取 PQ 分子胺基成分,将其和还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(NADPH)单电子相互作用并构成自由基,造成 NADPH 被快速、高量消耗。此外,PQ 分子释放自由基还可与肺内分子氧相互结合,形成正价联吡啶离子和负价氧离子,并在 SOD 作用下促使负价超氧离子和机体内正价氢离子结合生成过氧化氢,其在和 Fe²⁺ 结合后,产生羟化反应生成羟自由基,继发脂质过氧化反应,造成肺部细胞死亡、肺组织损伤或甚至纤维化,直接导致肺组织病学。既往研究还表明,机体病理情况下常出现大量过剩的氧自由基,其可攻击细胞膜内多聚不饱和脂肪酸而生成 MDA,并激发机体内连锁反应,产生过氧化物脂质化后形成的降解产物。因此,笔者和他人研究者认为,PQ 中毒患者机体可呈现强烈的氧化损伤,造成 NADPH、SOD 被大量消耗,促使机体内氧自由基过度释放,导致 SOD 表达下降、MDA 表达上升。因此,选择 SOD 及 MDA 表达用以评估 PQ 中毒患者病情程度。在本研究中,强化组治疗后血清 MDA 水平显著低于常规组患者($P < 0.05$),SOD 水平显著高于常规组患者($P < 0.05$),这表明强化 HP 治疗可显

著降低血清 PQ 水平,能遏制局部损伤组织释放氧自由基,而血液净化也可将患者血清氧自由基排出体外,从而进一步降低血清 MDA 和提高 SOD 表达。

TNF- α 属于机体内一种主要可表达多种生物特性的炎性细胞因子,其由高活性单核巨噬及内皮细胞合成、释放。该因子可通过刺激细胞因子网络活性上升,而诱发全身性炎症反应综合征(SIRS)或多器官功能不全综合征(MODS),且其血清表达水平与 SIRS 及 MODS 严重程度具有显著相关性,属于 PQ 中度后诱发多种急性炎症反应启动及枢纽因子。TNF- α 可刺激 NF- κ B 信号通路活性上升,诱发多种炎性因子构成激活网络,形成炎症反应级联通路,恶化肺组织或其他脏器的炎症反应。文献报道称,TNF- α 还可促使中性粒细胞、单核巨噬细胞等免疫淋巴细胞和肺泡内皮细胞集合,并支配其各自受配体相互作用诱导这些细胞于机体组织间释放大量的活性氧及弹性蛋白酶,进而损伤细胞膜而使细胞内钙离子表达上升,造成线粒体呼吸功能障碍。也有研究显示,TNF- α 能够引起细胞通透性上升,恶化细胞膜损伤而产生大量氧自由基,形成 PQ 中毒后的脂质过氧化反应^[12],影响机体凝血系统而产生微循环淤血及血栓。IL-10 由单核巨噬细胞、T 及 B 淋巴细胞等细胞分泌,而 PQ 中毒后诱发机体内此类细胞合成和释放大量的 IL-10,并促使其他炎性细胞因子表达相应上升,因此,笔者也选择 TNF- α 和 IL-10 对 PQ 中毒患者病情发展进行判断。在本研究中,强化组治疗后血清 IL-10、TNF- α 水平均显著低于常规组患者($P < 0.05$),笔者推断其原因为强化 HP 治疗对患者机体内 PQ 清除更彻底,从而显著缓解其脏器及组织损伤,抑制抗炎介质过表达和释放,减轻中毒患者炎症反应,降低 IL-10、TNF- α 表达。

在本研究中,强化组的救治成功率 50.00% 显著高于常规组的 27.66% ($P < 0.05$),但低于他人研究中体外实验清除率。究其原因,笔者认为可能包括:①PQ 中毒后,患者机体对体内残余 PQ 持续吸收;②机体正常肝、肠道循环,加快 PQ 分布;③身体微循环可促使 PQ 快速向其他脏器或组织重分布;④吸附剂剂量没有达到完美匹配血液循环次数;⑤HP 清除能力随血清 PQ 水平降低及时间推移下降。

综上所述,急性 PQ 中毒患者及时多次应用 HP 治疗,有利于提高救治成功率,但本文存在不足,并未对最佳 HP 时间进行探究,需进一步研究以完善。

参考文献

- [1] 支绍册,吴冬,李玲文,等. 血液灌流对急性百草枯中毒兔肾组织炎症损伤的影响[J]. 中华劳动卫生职业病杂志,2015,33(9):658-662.
- [2] 王立峰. 不同剂量低分子肝素用于百草枯中毒患者血液灌流凝血指标变化分析[D]. 北京:中国医科大学,2014.
- [3] Shi X,Zhang Y,Wang Y. Impact of Xuebijing and ulinastatin as assistance for hemoperfusion in treating acute paraquat poisoning[J]. Int J Clin Exp Med,2015,8(8):14018-14023.
- [4] 陈晓兵,莫军,许铁,等. 急性百草枯中毒患者预后评价指标的比较[J]. 中国全科医学,2015,2(17):2089-2091.
- [5] 李昌斌,李新华,王贞,等. 分光光度法检测血清百草枯质量浓度及意义[J]. 中华急诊医学杂志,2011,20(8):845-850.
- [6] 杨婧,虎晓岷,黄杨,等. 血液灌流联合连续性静-静脉血液滤过治疗百草枯中毒分析[J]. 临床误诊误治,2014,1(12):12-14.
- [7] 陈慈珊,邱新香,黄爱容,等. 强化血液灌流救治急性百草枯中毒临床护理体会[J]. 中国职业医学,2012,39(2):133-134.
- [8] 崔广清,李旭忠,邓义军. 血液灌流联合持续床边血液滤过抢救百草枯中毒[J]. 江苏医药,2011,37(19):2343-2344.
- [9] Wang G F,Ren X L,Zhao M. Paraquat Detoxification with p-Sulfonatocalix-4 arene by a Pharmacokinetic Study[J]. J Agric Food Chem,2011,59(8):4294-4299.
- [10] Li Y,Wang M,Gao Y,et al. Abnormal pancreatic enzymes and their prognostic role after acute paraquat poisoning[J]. Sci Rep,2015,5:17299-17299.
- [11] Davarpanah M A,Hosseinzadeh F,Mohammadi S S. Treatment Following Intoxication With Lethal Dose of Paraquat: A Case Report and Review of Literature[J]. Iran Red Crescent Med J,2015,17(10):e19373.
- [12] 金魁,郭琳红,邵敏,等. 急性百草枯中毒患者的血液灌流强度决策及相关预后研究[J]. 中华危重病急救医学,2015,2(4):263-269.

(收稿日期:2016-06-02)