

阿托品与长托宁联合治疗重度急性有机磷农药中毒的疗效

涂学平¹ 袁鹰¹ 向鑫¹ 鄢忠平¹ 马超¹

[摘要] 目的:探讨阿托品与长托宁联合治疗重度急性有机磷农药中毒(AOPP)的疗效。方法:将 2013-07-2016-07 入住我院重症医学科的重度 AOPP 患者随机分为 A 组(阿托品治疗组)、B 组(长托宁治疗组)及 C 组(联合治疗组),每组各 36 例。动态观察患者胆碱酯酶(CHE)活力,记录其住院时间、中间综合征和不良反应例数,统计各组的治愈率。结果:①A 组、B 组及 C 组的 CHE 活力恢复 70%时间分别为(101.86±9.2)h、(80.38±9.37)h、(74.66±7.25)h,3 组的住院时间分别为(13.11±2.48)d、(12.07±1.63)d、(9.76±1.80)d;C 组的 CHE 活力恢复 70%时间及住院时间较 A 组、B 组缩短,且 B 组较 A 组缩短,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。②C 组的中间综合征及不良反应发生率较 A 组明显降低,其治愈率上升;B 组的不良反应发生率较 A 组明显降低,差异均有统计学意义(均 $P < 0.01$)。其他组间比较差异无统计学意义。结论:阿托品联合长托宁治疗重度 AOPP 患者的疗效明显优于阿托品及长托宁单独治疗组,缩短了 CHE 活力恢复 70%时间及住院时间,减少了阿托品所带来的并发症,提高治愈率。

[关键词] 阿托品;长托宁;急性有机磷农药中毒;胆碱酯酶;中间综合征

doi:10.13201/j.issn.1009-5918.2016.12.010

[中图分类号] R595.4 **[文献标志码]** A

Effect of atropine combined with penehyclidine on patients with severe acute organophosphorus pesticide poisoning

TU Xueping YUAN Ying XIANG Xin YAN Zhongping MA Chao

(¹Department of Intensive Care Unit, Enshi Center Hospital, Enshi 445000, China)

Corresponding author: TU Xueping, E-mail: tuxuepingenshi@163.com

Abstract Objective: To investigate the effect of atropine combined with penehyclidine on patients with severe acute organophosphorus pesticide poisoning (AOPP). **Method:** Acute AOPP patients, who was admitted to ICU from July 2013 to July 2017 in our hospital, were divided into group A (atropine treatment group, $n = 36$), group B (penehyclidine treatment group, $n = 36$) and group C (combined treatment group, $n = 36$). CHE activity was examined dynamically. The length of hospital stay, intermediate syndrome and adverse reactions were recorded. The cure rate was counted. **Result:** ①The time of recovery of CHE activity to 70% in group A, group B and group C were (101.86±9.2)h, (80.38±9.37)h, (74.66±7.25)h respectively, and the length of hospital stay were (13.11±2.48)d, (12.07±1.63)d, (9.76±1.80)d respectively. The time of recovery of CHE activity to 70% and the length of hospital stay in group C decreased than those in group A and B, and those of group B reduced than the group A. the differences were statistically significant (all $P < 0.05$). ②Compared with group A, the incidence of intermediate syndrome and adverse reactions in the group C were decreased obviously, and the cure rate was increased. Adverse reactions of group B was significantly lower than group A, and the differences were statistically significant (all $P < 0.05$). There were no significant differences in the other two groups. **Conclusion:** Atropine combined with penehyclidine in the treatment of severe AOPP were significantly better than the efficacy of atropine and penehyclidine alone, it can decrease the time of recovery of CHE activity to 70% and the length of hospital stay, reduce complications caused by atropine, improve the cure rate.

Key words atropine; penehyclidine; AOPP; CHE; intermediate syndrome

有机磷农药是我国生产量最大的一类杀虫剂,因其杀虫效果好,价格相对低廉,且农作物残毒小,所以广泛应用于农村生产过程中。急性有机磷农药中毒(AOPP)是我国最常见的农药中毒,也是一个世界性的问题,全球每年约用 30 万人口因其致死,并且大多数发生在发展中国家^[1]。在其治疗中

的诸多并发症使病情起伏不定,病程延长,医疗费用增加,疗效不满意,文献报道国内病死率为 8.16%^[2]。自 2013 年 7 月起,我院重症医学科采用阿托品联合长托宁治疗重度 AOPP,旨在探讨两种抗胆碱药物联合治疗的疗效。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选取 2013-07-2016-07 入住我院的重度

¹恩施市中心医院重症医学科(湖北恩施,445000)
通信作者:涂学平, E-mail: tuxuepingenshi@163.com

AOPP 患者,根据患者入院顺序进行编号,采用随机数字表法分为 A 组(阿托品治疗组)、B 组(长托宁治疗组)及 C 组(联合治疗组),每组各 36 例。A 组男 15 例、女 21 例,年龄 21~72 岁,平均年龄 42.6 岁,口服高毒、中度毒、低度毒类农药分别为 3 例、10 例、23 例。B 组男 11 例、女 25 例,年龄 22~68 岁,平均年龄 43.8 岁,口服高毒、中度毒、低度毒类药物分别为 1 例、15 例、20 例。C 组男 13 例、女 23 例,年龄 20~78 岁,平均年龄 45.5 岁,口服高毒、中度毒、低度毒类药物分别为 7 例、11 例、18 例。所有患者首诊时间均为明确 ≤ 8 h 口服中毒者。3 组患者性别、年龄、农药毒性及就诊时间比较,差异无统计学意义。

排除标准:①既往有精神神经系统疾病;②既往存在长期使用抗胆碱药物;③心、肺、肝、肾等脏器功能严重不全;④合并其他药物中毒的患者;⑤入本院前已行心肺复苏者。

1.2 治疗方法

3 组患者入院后均立即给予洗胃、导泻清除胃肠道毒物,同时给予血液灌流及持续性血液滤过治疗,维持呼吸循环稳定,注射胆碱酯酶(CHE)复能剂等对症支持治疗。A 组选择抗胆碱药物阿托品治疗,入院后静脉注射阿托品 5~10 mg,快速达到阿托品化后,给予阿托品持续静脉泵入维持阿托品化,直至 CHE 活力恢复 70%,后逐减量停药观察。

2.2 3 组中间综合征和不良反应的发生率以及治愈率的比较

C 组的中间综合征及不良反应发生率较 A 组明显降低,其治愈率上升;B 组的不良反应发生率较 A 组明显降低,差异均有统计学意义(均 $P < 0.01$)。3 组间其他指标比较差异无统计学意义。见表 2。

表 2 3 组中间综合征和不良反应以及治愈率的比较

指标	A 组	B 组	C 组
中间综合征	11.11	5.56	0
不良反应	41.67	19.44	13.89
治愈率	77.78	83.33	94.44

3 讨论

AOPP 的病理机理是:患者短间接触较大剂量农药后,CHE 与磷原子结合生成磷酰化酶,导致

B 组选择长托宁治疗,入院后给予肌肉注射长托宁 3~6 mg,必要时半小时后可追加半量,直至 M 样症状消失后,给予 1 mg 肌肉注射,1 次/(4~8) h,直至 CHE 活力恢复 70%,后逐减量停药观察。C 组选择阿托品联合长托宁治疗,入院后静脉注射阿托品 5~10 mg,24 h 内给予阿托品持续静脉泵入维持阿托品化状态,后停用阿托品再给予长托宁 1 mg 肌肉注射,1 次/(4~8) h,维持阿托品化,直至 CHE 活力恢复 70%,后逐减量停药观察。

1.3 观察指标

动态观察 CHE 活力变化,记录住院时间、中间综合征和不良反应例数,统计各组的治愈例数。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 19.0 进行统计学分析。正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,数据精确到小数点后两位,多组间参数比较采用单因素方差分析(One-way ANOVA),两两比较采用 LSD- t 检验;计数资料以 % 表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 CHE 活力恢复 70%的时间及住院时间比较

C 组的 CHE 活力恢复 70%时间及住院时间较 A 组、B 组都明显缩短,且 B 组的 CHE 活力恢复 70%时间及住院时间较 A 组缩短,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。见表 1。

表 1 3 组 CHE 活力恢复 70%的时间及住院时间

指标	A 组	B 组	C 组
CHE 活力恢复 70%时间/h	101.86 \pm 9.20	80.38 \pm 9.37	74.66 \pm 7.25
住院时间/d	13.11 \pm 2.48	12.07 \pm 1.63	9.76 \pm 1.80

酶活性降低甚至消失,乙酰胆碱大量累积,中枢神经系统、胆碱能神经系统支配效应器功能紊乱,患者出现 M 样及 N 样中毒症状。抢救有机磷农药中毒的特效解毒剂是 CHE 复能剂和抗胆碱药,在临床上使用的抗胆碱药物有速效阿托品和长效长托宁,相比阿托品,长托宁起效要慢,但作用时间长。

抗胆碱药遵循“早期、足量、反复、持续及快速阿托品化”的治疗原则^[3],阿托品主要作用于外周 M 受体,对 N 受体无作用,在急救中使用起效快,迅速解除 M 样症状,抢救成功率高,但需要频繁给药,对 M 受体亚型无选择作用,较难控制不良反应^[4];长托宁具有外周及中枢抗 M、N 受体作用,半衰期长,不良反应少,但是起效较慢^[5]。故本研究结合两种药物的药物代谢动力学特点,早期使用足量阿托品快速达到阿托品化,后期给予长托宁维持阿托品化状态,两种药物联合治疗既缩短了 CHE 活力恢复 70%时间及住院时间,同时减少中间综合征及单独用药带来的不良反应,提高治愈率,其研

究结果与文献^[4,6]报道的结果相近。单用抗胆碱药阿托品或长托宁,用量均较大且不易控制,易发生用量不足致有机磷中毒反跳或中间综合征出现。反之,用量过大可致阿托品或长托宁中毒,使病情反复不定,病程延长,并发症增多。因而阿托品中毒死亡的患者可占 AOPP 死亡的 18.8%^[7],且为了快速达到阿托品化单用长托宁的剂量更难把握,长托宁易导致患者谵妄,随着用量的增加引起精神异常的症状会越严重,而使住院时间延长,影响患者预后^[8]。但是长托宁作用 M 受体具有选择性,与心脏 M2 亚型受体的亲和力低,具有心脏保护作用,且可使 CHE 较快恢复,同时可以明显降低血清心肌酶各指标的水平,减轻脏器损害^[9]。

综上所述,阿托品联合使用长托宁治疗重度 AOPP 患者,可以避免单个用药的不足之处及其不良反应,协同用药,互补其短,提高重症 AOPP 患者的救治水平,值得临床推广运用。

参考文献

[1] 徐绸,张锡刚,杨晓,等. 丁酰胆碱酯酶对急性有机磷农药中毒的诊断意义[J]. 中国危重病急救医学,

2010,22(4):193.

[2] 姚冬奇,田英平. 2013 急诊医学回顾与展望:急性中毒[J]. 中国急救医学,2014,34(1):14-17.
 [3] 梁爱君,李超,李志伟. 急性有机磷农药中毒治疗的几点认识[J]. 医学综述,2010,16(24):3763-3765.
 [4] 王威权. 阿托品联合长托宁治疗有机磷农药中毒效果观察[J]. 内科,2016,11(2):253-254.
 [5] 韩继媛,曹锋生,王一镡,等. 长托宁的临床应用[J]. 中华急诊医学志,2005,14(2):173-174.
 [6] 杨新华. 血浆、阿托品、长托宁联合治疗急性有机磷农药中毒的疗效观察[J]. 第三军医大学学报,2010,30(10):1112-1113.
 [7] 叶传勇,何辉辉,陈佳山,等. 极重型有机磷农药中毒 506 例预后与阿托品化用量的关系[J]. 中华内科杂志,1990,29:76-78.
 [8] 陈伟,周林,李清林,等. 盐酸戊乙奎醚与阿托品治疗急性有机磷农药中毒过程中的谵妄对比研究[J]. 中国现代医学杂志,2016,26(11):68-71.
 [9] 卢红元,钱梦勇. 长托宁治疗重症有机磷农药中毒的心脏保护作用[J]. 医学综述,2012,18(16):2707-2708.

(收稿日期:2016-11-09)

(上接第 931 页)

在早期乳酸清除率对预后的评估优于 APACHE II 评分、SOFA 评分,与高伟波等^[10]研究结果一致。APACHE II 评分及 SOFA 评分评估患者病情严重程度及预后需要大量生理指标等,同时需要 24 h 内最差结果,操作繁杂,且要求一定的专业知识,较难普及;而乳酸清除率获取简便、快捷,可更及时、准确、安全地评估患者病情严重程度、疗效及预后。

综上所述,本研究支持早期乳酸清除率作为评估患者病情严重程度、治疗效果及预后的指标。本研究存在一定的局限性,作为单中心、回顾性研究,各中心的治疗模式、技术水平、护理水平等方面存在一定差异,不能概括其他研究中心的情况;因入院诊断、治疗方法等导致的感染性休克患者没有入选或资料不全无法入选;现有的知识水平无法排除某些因素是否对乳酸水平有影响;研究未能探讨乳酸清除率与感染性休克患者预后之间的相关性。总之,早期乳酸清除率作为一项安全、简便、快捷、准确的监测方法,可普及于感染性休克患者的病情评估及疗效、预后,可同 APACHE II 评分及 SOFA 评分结合,更好的评估病情,指导治疗。

参考文献

[1] 王胜云,王玺,林兆奋,等. 动脉血乳酸清除率对脓毒症患者预后的评估价值[J]. 第二军医大学学报,2015,36(6):670-674.
 [2] 李亚红. 乳酸清除率对脓毒性休克早期液体复苏治疗的指导价值[J]. 中华临床医师杂志,2012,6(17):5354-5355.

[3] Dellinger R P,Levy M M,Rhodes A,et al. Surviving Sepsis Campaign:international guidelines for management of severe sepsis and septic shock,2012[J]. Intensive Care Med,2013,39(2):165-228.
 [4] 陈卫中,潘晓平,宋兴勃,等. ROC 曲线中最佳工作点的选择[J]. 中国卫生统计,2006,23(2):157-158.
 [5] 万献尧. 重症感染:ICU 的永恒话题[J]. 医学与哲学:临床决策论坛,2014,1:8-8.
 [6] Jones A E,Shapiro N I,Trzeeiak S,et al. Lactate clearance vs central venous oxygen saturation as goals of early sepsis therapy:a randomized clinical trial[J]. JAMA,2010,303(8):739-746.
 [7] Hernandez G,Regueira T,Bruhn A,et al. Relationship of systemic,hepatosplanchnic,and microcirculatory perfusion parameters with 6-hour lactate clearance in hyperdynamic septic shock patients:an acute,clinical physiological,pilot study[J]. Ann Intensive Care,2012,2(1):44-44.
 [8] Kim Y A,Ha E J,Jhang W K,et al. Early blood lactate area as a prognostic marker in pediatric septic shock[J]. Intensive Care Med,2013,39(10):1818-1823.
 [9] 徐小强,罗琼湘,胡春林,等. 早期动脉血乳酸清除率在评估严重脓毒症患者预后中的价值[J]. 中国急救医学,2015,35(7):34-36.
 [10] 高伟波,曹宝平,陈子涛,等. 乳酸和乳酸清除率对危重病患者预后的意义[J]. 中华急诊医学杂志,2012,1(12):1358-1362.

(收稿日期:2016-11-16)