

ECMO 在心血管药物中毒救治中的应用*

张云¹ 张晶¹ 高霏¹ 李小林¹ 王群文¹ 郑蕾¹

[摘要] **目的:**文献汇总评价体外膜肺氧合(ECMO)技术在急性心血管类药物过量或中毒中的应用价值及治疗效果。**方法:**计算机检索 PubMed、中国知网、万方、维普等数据库中在 2019 年 12 月前公开发表的有关 ECMO 技术治疗因心血管类药物中毒的急诊危重症患者的研究报道。提取患者的基本信息、中毒途径、药物治疗情况,ECMO 应用模式、时间、血液净化模式,并发症、住院时间等信息。采用 SPSS 26.0 进行统计分析。**结果:**最终纳入 39 篇文献,共涉及 49 例患者,其中 45 例采用 VA-ECMO 模式,4 例采用 VV-ECMO 模式。主要适应证包括心源性休克(38 例)、心跳骤停(16 例)、致命性心律失常(10 例)等;从暴露到开始进行 ECMO 的时间(T_p)中位数为 14(4,24) h,应用 ECMO 时间(T_e)中位数为 72(36,120) h。最终存活出院 39 例,死亡 10 例(20.41%),存活组与死亡组 T_p、T_e 差异无统计学意义($P>0.05$)。29 例患者报告了并发症,其中主要包括急性肾功能不全 15 例,出血相关并发症 10 例,肺水肿及急性呼吸窘迫综合征(ARDS)9 例等。二分类 Logistic 回归分析显示酸中毒可能是患者预后不良的危险因素($P=0.038$)。存活组与死亡组在住院时间上差异有统计学意义[(26.8±25.9) d vs. (5.1±3.9) d, $P<0.01$]。**结论:**ECMO 技术可作为心血管类药物中毒患者出现心源性休克、心跳骤停或致命性心律失常等情况时有效的抢救治疗措施,当出现严重酸中毒时提示患者预后不良。

[关键词] 体外膜肺氧合;心血管系统;药物中毒;心源性休克

doi:10.13201/j.issn.1009-5918.2020.10.013

[中图分类号] R459.7;R595.4 **[文献标志码]** A

The application of ECMO in the treatment of cardiovascular agents poisoning

ZHANG Yun ZHANG Jing GAO Fei LI Xiaolin WANG Qunwen ZHENG Lei

(Department of Emergency, Wuxi People's Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Wuxi, Jiangsu, 214023, China)

Corresponding author: ZHENG Lei, E-mail: 43017541@qq.com

Abstract Objective: To evaluate the application scope and effect of extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) in acute cardiovascular agents poisoning. **Method:** We retrieved the research reports published before December 2019 on the application of ECMO in the treatment of critical emergency patients induced by cardiovascular agents poisoning in the databases of the national library of medicine of the United States (PubMed), China national knowledge network (CNKI), Wanfang and VIP databases. The basic information, poisoning route, drug treatment, ECMO application mode, time, ECMO blood purification mode, complications and length of hospital stay of patients were extracted. SPSS 26.0 software was used for statistical analysis. **Result:** A total of 39 articles were included, and 49 patients were included. 45 patients used VA-ECMO mode and 4 patients used VV-ECMO mode. Main indications included cardiogenic shock (38 cases), cardiac arrest (16 cases) and fatal arrhythmia (10 cases). The median time from exposure to ECMO (T_p) was 14(4, 24) h, and the median time to ECMO (T_e) was 72(36, 120) h. 39 cases survived and discharged from hospital and 10 cases died (20.41%). There was no statistically significant difference in T_p and T_e between the survival group and the death group ($P>0.05$). Complications were reported in 29 patients, including 15 patients with acute renal insufficiency, 10 patients with hemorrhage-related complications, and 9 patients with pulmonary edema and acute respiratory distress syndrome (ARDS). Binary Logistic regression analysis showed that acidosis may be a risk factor for poor prognosis ($P=0.038$). The difference in length of hospital stay between the survival group (26.8±25.9 d) and the death group (5.1±3.9 d) was statistically significant ($P<0.01$). **Conclusion:** ECMO technology can be used as an effective rescue and treatment method for patients with drug-induced cardiogenic shock, cardiac arrest or fatal arrhythmia induced by cardiovascular drug poisoning or overdose. The occur of severe acidosis indicated that the prognosis of the patients is poor.

*基金项目:无锡市临床重点专科建设项目(No:2017-21)

¹南京医科大学附属无锡人民医院急诊医学科(江苏无锡,214023)

通信作者:郑蕾,E-mail:43017541@qq.com

Key words extracorporeal membrane oxygenation; cardiovascular; agent poisoning; cardiogenic shock

近年来,具有严重心脏毒性的药物引起的中毒事件受到广泛关注。其中心血管系统药物过量或中毒引起的心源性休克(drug-induced cardiogenic shock,DCS)是此类药物引起的 DCS 是主要原因之一^[1]。常见的药物有 Na 通道阻滞剂及 β 受体阻滞剂。此类药物可引起致命性的心律失常、低血压、心源性休克,从而继发严重的代谢性酸中毒、多器官功能衰竭,部分患者直接因心跳骤停而死亡^[2]。体外生命支持技术(extracorporeal life support,ECLS)最早在 20 世纪 50 年代用于为心脏搭桥手术中提供心肺支持。后来不断被用于非手术患者心肺功能衰竭的救治。1989 年,ECLS 技术最早被用于维拉帕米引起的中毒^[3]。伴随着体外膜肺氧合(extracorporeal membrane oxygenation,ECMO)技术不断发展,越来越多的文献支持在急性中毒的 DCS 患者中使用静脉-动脉 ECMO(VA-ECMO)。然而,大多数已发表的文献局限于病例报告,限制了 VA-ECMO 在急性中毒中的临床推广。本研究的目的是通过文献汇总,评估 ECMO 在心血管系统药物引起的 DCS 患者的临床特征、治疗效果,应用范围,并描述相关的临床参数,为 ECMO 技术在 DCS 患者中的应用推广提供参考。

1 资料与方法

1.1 文献检索

利用计算机检索 PubMed 数据库、Cochrane Library、中国知网(CNKI)、万方和维普数据库从建库至 2019 年 12 月公开发表的文献。利用 End-Note X9 进行文献管理。检索策略:①中文检索词:“体外膜肺”或“体外循环支持”和“中毒”或“过量”。②英文检索式:(ECMO OR extracorporeal membrane oxygenation OR extracorporeal life support) AND(poison OR toxic OR intoxication OR overdose)。

1.2 文献纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准 ①各种类型心血管类药物过量或中毒;②ECMO 应用;③体外生命支持技术应用。

1.2.2 排除标准 ①动物实验;②综述或评述;③英语或中文之外的语言发表;④不能获得全文;⑤不能提取主要观察参数的文献;⑥重复发表的文献。

1.3 数据提取

在数据提取之前,利用 EXCEL 表建立一个数据收集表单,作者按照表单进行数据提取,文献的筛选由两位作者独立完成,对不一致的文献进行讨

论后决定。提取的主要资料包括:①第一作者及发表时间(年);②患者数量、性别、年龄;③中毒的途径、毒物名称、剂量;④心率、血压等重要生命体征;⑤ECMO 前最差的血气分析结果;⑥ECMO 前致命性心律失常(室性心动过速、室颤、Ⅲ度房室传导阻滞、无脉性电活动)发生情况、气管插管、心肺复苏情况;⑦药物治疗情况;⑧应用 ECMO 的指征、开始时间(T_p)、模式、持续时间(T_e);⑨血液净化情况;⑩并发症、住院时间、预后。

1.4 统计学方法

采用 Excel 2016 进行数据收集、整理分析。对 pH 值进行变量变换, $pH < 7.0$ 赋值 3, $7.0 \leq pH < 7.2$ 赋值 2, $7.2 \leq pH < 7.4$ 赋值 1, $pH \geq 7.4$ 赋值 0。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,不符合正态分布的计量资料以中位数(全距)M(IQR)表示;计量资料采用两独立样本 T 检验,不符合正态分布的两组比较采用非参数统计法检验(Mann-Whitney U 检验)。四格表资料采用 χ^2 检验(Pearson χ^2 ,连续校正的 χ^2 检验或 Fisher's 确切概率法)。死亡危险因素分析采用二分类 Logistic 回归分析。所有的统计学处理均采用 SPSS 26.0 软件(IBM SPSS Statistics 26.0)。

2 结果

2.1 文献基本情况

通过计算机检索,共检索到 566 篇文献,经过剔除,排除综述、述评、动物实验、非心血管类药物中毒或过量、不能获得全文、数据不全的文献。最终纳入 39 篇文献,均以英文发表于 1989—2019 年间。见表 1。

2.2 人口学特征

共涉及 49 例患者,其中男 19 例,平均年龄(30.66 ± 20.76)岁,最小年龄仅为出生 1 天的新生儿,最大年龄 79 岁。其中美国 27 例,法国 4 例,澳大利亚 4 例,印度 3 例,奥地利 2 例,德国、加拿大、意大利各 2 例,英国、瑞典、波兰各 1 例。见表 1。

2.3 中毒途径、种类

中毒途径中,5 例为静脉注射,1 例为局部注射,余 43 例均为经口中毒。29 例因自杀意图而中毒,医源性 6 例,误服 6 例,药物滥用 1 例,7 例未提供中毒原因。29 例为单药中毒、10 例为两种药物中毒,10 例为 3 种及以上药物中毒。根据 Vaughan Williams 抗心律失常药物分类,中毒药物分类见表 2。

表 1 纳入文献基本特征一览表 (n=49)

作者	性别	年龄 / 岁	药物剂量	Tp/h	ECMO 指征	模式	Te/h	CBP	CBP 模式	并发症	住院时间 (d)	预后	国家
Auzinger 等 ^[4] (2001)	男	30	氟卡尼 6 g	4.5	心源性休克	VA	26	否		DIC; 腹膜后出血	12	存活	澳大利亚
Bacon 等 ^[5] (2019)	女	76	利多卡因 43.8 g	2	心跳骤停	VA	72	是	CVVH	肾小管坏死; ARI	11	存活	美国
Behringer 等 ^[6] (1998)	男	79	地高辛 10 mg	5.17	心跳骤停	VA	4	否		ARDS; 脓毒性休克	12	死亡	奥地利
Benassi 等 ^[7] (2015)	男	65	胺碘酮	数小时	呼吸衰竭	VV	360	否			36	存活	意大利
Bilbault 等 ^[8] (2007)	女	38	倍他索洛尔 5.32 g; 劳拉西泮 30 g	18	心源性休克	VA	78	是	CVVHDF	股部位血肿; 动脉出血; 股缺血; 右股神经麻痹	90	存活	法国
Bourenne 等 ^[9] (2017)	男	28	肾上腺素 5 mg	24	心源性休克	VA	120	否		肺炎; 肺栓塞	17	存活	法国
Brumfield 等 ^[10] (2015)	女	33	氟卡尼	2	心律失常; 心跳骤停	VA	168	否			12	存活	美国
Chenoweth 等 ^[11] (2017)	女	26	地尔硫卓 2.4 g; 美托洛尔 3.8 mg/mL	2	心源性休克	VA	48	否		—	9	存活	美国
Chudow 等 ^[12] (2018)	男	53	氨氯地平 10 mg	12	心源性休克	VA	48	是	PE, CRRT		3	死亡	美国
Corkeron 等 ^[13] (1999)	女	20	氟卡尼 3 g	5	心源性休克; 酸中毒	VA	30	是	未提供	凝血障碍; 神经麻痹	4	存活	澳大利亚
De Rita 等 ^[14] (2011)	女	0.1	普萘洛尔 2.5 mg	5	心源性休克	VA	115	是	腹膜透析	肺炎; ARI	18	存活	意大利
Durward 等 ^[15] (2003)	女	16	地尔硫卓 12 g	17	心源性休克; 心跳骤停	VA	48	是	CVVH	出血; ARI; 凝血障碍	60	存活	加拿大
Escajeda 等 ^[16] (2015)	男	47	美托洛尔 10 g	3.5	心跳骤停	VA	50	否		ARI	10	存活	美国
Fadhillah 等 ^[17] (2018)	男	64	尼莫地平 840 mg; 二甲双胍 42 g; 利培酮 88 mg; 普伐他汀 840 mg; 雷尼替丁 9 g	4	心源性休克; 心动过缓; 酸中毒	VA	120	是	HD	低氧性脑病; ARI	120	存活	英国
Fraze 等 ^[18] (2014)	女	36	地尔硫卓 2.3 g	25	心源性休克	VA	191	是	CVVH	腹腔间隔综合征; 肠出血坏死; 血小板减少; 消化道出血; MODS	9	死亡	美国
Haas 等 ^[19] (2008)	男	0.0027	胺碘酮 40 mg	2	心律失常; 心源性休克	VA	36	否			11	存活	德国
Haughey 等 ^[20] (2019)	男	47	氨氯地平 400 mg; 赖诺普利 199 mg	24	心源性休克; 肺水肿	VV	168	是	CVVH	ARI; 肺水肿	18	存活	美国
Heise 等 ^[21] (2015)	女	44	阿替洛尔 4.5 g; 氯噻酮 2.25 g; 赖诺普利 39 mg	120	ARDS	VV	48	是	CVVHDF	ARI; ARDS	30	存活	美国
Hendren 等 ^[3] (1989)	男	2	维拉帕米 1.44 g	—	心源性休克; 心跳骤停	不详	7.5	否		内脏充血; 脑水肿; 肺炎	1.2	死亡	美国
Holzer 等 ^[22] (1999)	女	60	维拉帕米 4.8 g; 双氯芬酸 1 g; 维生素 (B1) 1 g; 维生素 (B12) 5 mg; 替莫洛尔 6.25 mg; 维生素 (B5)	8	心源性休克; 无脉电活动	VA	5	否			31	存活	奥地利
Johnson-Arbor 等 ^[23] (2015)	女	43	普萘洛尔 12 g; 曲马多 1.5 g; 唑吡坦 200 mg; 阿普唑仑 15 mg	—	心源性休克; 心跳骤停	VA		否			1.3	死亡	美国
Kolcz 等 ^[24] (2007)	女	15	普萘洛尔 550 mg; 维拉帕米 959 mg	10	心源性休克		70	是	PE	出血; 肺不张	32	存活	波兰
Koschny 等 ^[25] (2014)	女	21	卡维地洛 1.75 g; 氨氯地平 300 mg; 阿米替林 6 g; 托西美特 500 mg; 酮洛芬 1.5 g; 烟酸 28 g; 加巴喷丁 16 g	3	心跳骤停	VA	120	是	PE	骨筋膜室综合征	23	存活	德国
Lewis 等 ^[26] (2019)	女	54	地尔硫卓	24	心源性休克; 心动过缓	VA	48	否		未提及		存活	美国
Lewis 等 ^[26] (2019)	男	26	地尔硫卓	24	心源性休克; 心动过缓; 心跳骤停	VA	48	否		未提及		存活	美国
Lewis 等 ^[26] (2019)	男	17	氨氯地平	24	心源性休克; 心跳骤停	VA	未提及	否		未提及		存活	美国
Lewis 等 ^[26] (2019)	女	17	地尔硫卓; 美托洛尔	24	心源性休克; 心跳骤停	VA	24	否		未提及		存活	美国
Lewis 等 ^[26] (2019)	男	0.6	氟卡尼	24	心跳骤停	VA	48	否		未提及		存活	美国
Lewis 等 ^[26] (2019)	男	2	地高辛过量	24	心源性休克; 心动过缓	VA	72	否		未提及		存活	美国
Lewis 等 ^[26] (2019)	男	17	阿替洛尔; 氨氯地平; 秋水仙碱	48	心源性休克; 心跳骤停	VA	24	否		肺水肿; 肾功能衰竭		死亡	美国

(续)

作者	性别	年龄 / 岁	药物剂量	Tp(h)	ECMO 指征	模式	Te (h)	CBP	CBP 模式	并发症	住院时间 (d)	预后	国家
Lewis 等 ^[26] (2019)	男	0.1	地高辛过量	24	室速室颤;心跳骤停	VA	24	否		未提及		死亡	美国
Maclaren 等 ^[27] (2005)	女	45	维拉帕米 7.2 g;多塞平 1.6 g;唑硫平 10 g;地西洋 2 g;氯硝西洋 99 mg	24	心源性休克	VA	144	是	CVVHD, PE	未提及	15	存活	澳大利亚
Mandawat 等 ^[28] (2015)	女	33	氟卡尼 1.8 g	14	心源性休克;室速	VA	72	否		未提及		存活	美国
Martin 等 ^[29] (2014)	女	56	维拉帕米 9.6 g	30	心源性休克;ARDS	VA	72	是	CVVH,PE	ARI;ARDS	18	存活	法国
Maskell 等 ^[30] (2017)	男	17	氨氯地平;咖啡因;美托洛尔	1.5	心律失常;心源性休克	VA	72	否		无	7	存活	美国
McVey 等 ^[31] (1991)	女	20	普萘洛尔 2 g;扑热息痛 45 mg;可待因 9.7 mg;抗敏安 4 mg	4	心律失常;心源性休克	VA	10	是	HP	无	2	存活	澳大利亚
Nordmark 等 ^[32] (2019)	女	28	美托洛尔 10 g;氨氯地平 1 g	24	心源性休克	VA	144	否		—		存活	瑞典
Reynolds 等 ^[33] (2015)	女	24	氟卡尼	24	心源性休克	VA	144	否		筋膜室综合征	19	存活	美国
Rooney 等 ^[34] (1996)	女	27	醋丁洛尔 50 片	12	心衰;心源性休克	VA	12	是	HD	DVT;缺血性肝炎;急性肾小管坏死	30	存活	加拿大
Tecklenburg 等 ^[35] (1997)	男	1.3	奎尼丁 6.6 g	43.6	心跳骤停;心源性休克	VA	264	是	HD, HP, CAVHD, PE	ARDS	30	存活	美国
Vignesh 等 ^[36] (2018)	女	29	氨氯地平 399 mg	13	心源性休克	VA	96	否		ARDS	13	存活	印度
Vignesh 等 ^[36] (2018)	男	19	氨氯地平 150 mg;阿替洛尔 749 mg	16	心源性休克	VA	72	否		肢体缺血;骨筋膜室综合征	13	存活	印度
Vignesh 等 ^[36] (2018)	女	17	普萘洛尔 400 mg;阿米替林 40 mg;氟奋乃静 100 mg;加巴喷丁 599 mg	17	心源性休克	VA	54	否		大出血	29	存活	印度
Vivien 等 ^[37] (2010)	女	40	氟卡尼 12 g;倍他洛尔 399 mg		心源性休克	不详	48	否		多脏衰;肺出血;肺水肿;无尿	4	死亡	法国
Wang 等 ^[38] (2016)	女	2	氟卡尼	4	心跳骤停	VA	96	否				存活	美国
Wang 等 ^[38] (2016)	女	42	维拉帕米;西肽普兰	72	心衰;呼衰	VA	216	是	CRRT	ARDS;ARI;横纹肌溶解		存活	美国
Weinberg 等 ^[39] (2014)	男	50	氨氯地平 500 mg;赖诺普利 1 g;氢氯噻嗪 624 mg	1	心源性休克	VA	192	是	未提供	ARI;心包积液	56	1	美国
Wu 等 ^[40] (2017)	女	55	毛地黄	12	心跳骤停;心源性休克	VA	168	是	HD	下肢缺血;ARI;MODS	7	死亡	美国
Yasui 等 ^[41] (1997)	女	20	氟卡尼	2.5	心源性休克	VA	10	否		ARI;插管部位出血;脑损伤	3.6	死亡	美国

注:Tp. 中毒暴露到应用 ECMO 时间;Te. ECMO 运行时间;VA. 静脉-动脉;VV. 静脉-静脉;ARI. 急性肾功能不全;MODS. 多脏器功能障碍综合征;ARDS. 急性呼吸窘迫综合征;DVT. 深静脉血栓;CRRT. 持续肾脏替代治疗;HD. 血液透析;HP. 血液灌流;CVVH. 连续静静脉血液滤过;CVVHDF. 连续性静脉-静脉血液透析滤过;PE. 血浆置换

表 2 心血管类药物中毒分类及文献

Vaughan Williams 分类	药物名称	文献
I a 类	奎尼丁	[35]
I b 类	利多卡因	[5]
I c 类	氟卡尼	[4,10,13,26,28,33,38,41]
II 类	β 受体阻滞剂	卡维地洛,醋丁洛尔,普萘洛尔
	β ₁ 受体阻滞剂	美托洛尔,阿替洛尔,倍他洛尔
		[14,23-25,31,34,36]
III 类	胺碘酮	[7,19]
IV 类	苯烷胺类钙离子拮抗剂	维拉帕米
	二氢吡啶类钙离子拮抗剂	尼莫地平,氨氯地平
	地尔硫卓类钙离子拮抗剂	地尔硫卓
		[3,14,22,24,27,29,38]
		[12,17,20,26,30,32,36,39]
其他	Na/K-ATP 抑制剂	地高辛,毛地黄
	利尿剂	氢氯噻嗪,氯噻酮
	ACEI	赖诺普利
	α 和 β 受体兴奋剂	肾上腺素
		[6,26,40]
		[21,39]
		[20,21,39]
		[9]

2.4 ECMO 应用情况

49 例患者中,有 45 例采用 VA-ECMO 模式,4 例采用 VV-ECMO 模式。ECMO 启动的主要适应证包括心源性休克(38 例)、心跳骤停(16 例)、致命性心律失常(10 例)等;从暴露到开始进行 ECMO 的时间(Tp)中位数 14(4,24) h,其中存活组 Tp 中位数为 15(4,24) h,死亡组 Tp 中位数为 12(5,17,25) h,两组之间差异无统计学意义($P=0.999$)。应用 ECMO 时间(Te)中位数为 72(36,120) h。其中存活组 Te 中位数为 72(48,126) h,死亡组 Te 中位数为 24(8.75,108) h,两组之间差异无统计学意义($P=0.198$)。其中 20 例进行了血液净化治疗。见表 1。

2.5 并发症及预后

49 例患者中,存活出院 39 例,死亡 10 例,其中因脑死亡进行器官捐献 1 例。20 例患者未报告或无并发症发生,在报告并发症的 29 例患者中,包括急性肾功能不全 15 例,与凝血功能障碍及出血相关的并发症 10 例,肺水肿及呼吸窘迫综合征 9 例,血栓形成等所致缺血性并发症 4 例,继发肺炎及肺不张共 4 例,骨筋膜室综合征 3 例,股神经麻痹 2 例。39 例存活患者中,33 例报告了神经功能预后,32 例神经功能恢复良好,1 例存在缺血缺氧性脑病。见表 3。

2.6 预后相关因素 Logistic 回归分析

采用二分类 Logistic 回归分析对是否发生心率异常(<60 次/min 或 >100 次/min),难治性低血压、酸中毒、致命性心律失常、心肺复苏(CPR)、电除颤、血管活性药物应用、血液净化治疗以及并

发症发生率对患者预后(存活与否)的影响。结果显示:仅“酸中毒”发生率差异具有统计学意义($P=0.038$)。此外,存活组与死亡组在住院时间上差异具有统计学意义[(26.8±25.9) d vs. (5.1±3.9) d, $P<0.01$]。见表 4。

表 3 纳入病例一般情况及临床特征

项目	所有患者($n=49$) M(IQR)
性别(男)/例(%)	19(38.78)
年龄/岁	28(17,46)
收缩压/mmHg	60(50,76)
心率/(次·min ⁻¹)	53(38,76)
动脉血气分析	
pH	7.21(7.08,7.32)
PO ₂ /mmHg	84.7(54.6,360.0)
PCO ₂ /mmHg	33.7(25.0,49.4)
碱剩余/(mmol·L ⁻¹)	-14.20(-15.1,-8.0)
血乳酸/(mmol·L ⁻¹)	9.0(5.2,16.0)
ECMO 应用情况	
Tp/h	14(4,24)
模式(VA/VV)	45/4
Te/h	72(36,120)
血液净化/例(%)	20(40.81)
并发症($n=29$)/例(%)	
急性肾功能不全	15(51.72)
出血相关并发症	10(34.48)
肺水肿(ARDS)	9(31.03)
缺血相关并发症	4(13.80)
肺炎/肺不张	4(13.80)
骨筋膜室综合征	3(10.34)
股神经麻痹	2(6.90)
住院天数/d	13(8,30)
死亡/例(%)	10(20.41)

表 4 心血管药物中毒患者预后相关因素 Logistic 回归分析

项目	存活组($n=39$)	死亡组($n=10$)	t/χ^2	P
性别(男)	14	5	0.205	0.651
年龄/岁	29.67±19.80	34.51±24.95	-0.570	0.579
病史累积数量	35	4	1.619	0.203
心率异常(是)	18	4	0.123	0.726
难治性低血压(是)	22	5	0.132	0.716
酸中毒(3/2/1/0 分)	2/10/10/17	2/0/4/4	6.563	0.038
乳酸/(mmol·L ⁻¹)	9.66±5.93	13.87±5.22	-1.278	0.296
致命性心律失常(是)	25	6	0.494	0.781
心肺复苏(是)	23	7	1.733	0.420
电除颤(是)	11	4	0.579	0.749
血管活性药物应用(是)	38	9	0.909	0.340
血液净化(是)	17	3	0.176	0.675
并发症(是)	22	7	0.176	0.675
Tp/h	18.4±22.0	20.5±17.4	-0.307	0.763
Te/h	94.3±74.2	58.3±70.8	1.359	0.198
住院时间/d	26.8±25.9	5.1±3.9	4.325	0.000

Tp:中毒暴露到应用 ECMO 时间;Te:ECMO 运行时间。

3 讨论

心血管类药物作为慢性心血管疾病缓解期的日常用药,因此获得相对比较容易。本研究中涉及的药物主要为用于治疗高血压和心律不齐的药物,如氨氯地平、美托洛尔、维拉帕米等。经口途径仍然是此类药物过量或中毒最主要的暴露方式,本研究中多名患者伴有抑郁症^[12,27-29],1例伴有精神分裂症^[9],1例伴有双相情感障碍^[30],这些病史均是患者出现自杀倾向的危险因素。其次,本研究有6例为医源性药物过量所致,包括5例药物使用过程中剂量计算差错^[5,14,19,26],1例为长期使用胺碘酮诱导的肺损伤^[7]。此外,本研究还包括6例患者因误服该类药物治疗所致中毒,其中3例为幼儿^[3,26,35]。因此,妥善的药物保管对于避免此类事件发生非常重要。

心血管类药物过量或中毒后,患者一般在数分钟至数小时内发病,多表现为头晕、冷汗、无力、意识障碍等休克表现。患者入院时常伴有明显的心律失常,如窦性心动过缓、房室传导阻滞、交界性节律、室性心律失常等,部分患者发生无脉性电活动或心脏停搏。文献报告显示,虽然入院初期积极的液体输注,大剂量血管活性药物的应用并不能有效缓解患者低血压、致命性心律失常的状况,很多患者是多巴胺、去甲肾上腺素、多巴酚丁胺、血管升压素、肾上腺素等多种血管活性药物联合应用下仍然不能改善患者的血流动力学状况^[21,23]。本研究中最终有30例发生心跳骤停需要进行心肺复苏,15例进行了电除颤或体外起搏治疗。除此之外,对于心血管类药物中毒的救治,除了针对经口中毒的常规洗胃、活性炭肠道吸附外,多联合静脉给予亚甲蓝、胰岛素、胰高血糖素、脂肪乳剂、钙剂和碳酸氢钠等应用^[18,20],这些药物针对心血管类药物中毒治疗的疗效评价,目前仍缺乏高质量的循证医学证据。虽然美国麻醉学会推荐最大10 mL/kg的脂肪乳剂可以应用于利多卡因等局麻药引起的心脏毒性^[42],然而,静脉脂肪乳剂是否会影响到ECMO的使用是临床医生比较担心的问题。Lee等^[43]研究了9例静脉脂肪乳与ECMO联合使用的病例报告,其中2例没有引起ECMO的任何机械并发症,其余7例由于信息缺乏,没有评论是否有相关并发症发生。因此认为联合应用脂肪乳和ECMO是否与回路中的脂肪沉积和血凝块形成有关仍需要进一步研究,但提醒临床医生应该去关注这些潜在的并发症。

心血管系统类药物种类繁多,本研究中报告中以钙离子拮抗剂、 β 受体阻滞剂为主,除此之外,还

涉及到Ic类抗心律失常药氟卡尼、利尿剂、Na/K-ATP酶抑制剂、ACEI等。这些药物的药理作用、药效及药代动力学又存在较大的差异。半衰期从数小时到数天不等。例如,维拉帕米的半衰期为3~7 h^[3],而胺碘酮在血浆中的半衰期为3~10 d,其终末半衰期可达13~142 d^[7]。对于半衰期较短的药物,ECMO通过对心脏功能外源性的支持,以维持基础的血流动力学稳定,同时可促进机体代谢和清除致病因子,一般2~3个半衰期后,药物浓度下降至正常治疗水平,心血管功能将逐步恢复。因此,药物半衰期的长短将影响患者ECMO的应用时间。此外,ECMO应用时间还可能与患者的肾脏功能、是否行血液净化治疗、并发症发生等情况相关。

本研究中报告的最常见的并发症为急性肾功能不全,占有所有并发症的51.72%,其次为出血相关的并发症(34.48%)和肺水肿/ARDS(31.03%),而血栓形成、骨筋膜室综合征、股神经麻痹等并发症的发生并不多见。但此类并发症可能导致不可逆的肢体坏死,功能障碍,因此在临床上比较受到重视。由于受到样本量的限制,尚不能认为患者的最终结局受到并发症的显著影响,仅发现患者出现酸中毒程度可能与患者预后不良相关。

综上所述,心血管系统药物过量或中毒所致的心脏毒性是临床非常棘手的问题。ECMO技术可作为心血管类药物中毒患者出现DCS、心跳骤停或致命性心律失常等情况时有效的抢救治疗措施。在治疗过程中需要关注脂肪乳剂对ECMO应用的影响,也需关注急性肾功能不全、出血性并发症的发生,当出现严重酸中毒时提示患者预后不良。

参考文献

- [1] Gummin DD, Mowry JB, Spyker DA, et al. 2018 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 36th Annual Report[J]. Clin Toxicol (Phila), 2019, 57(12): 1220-1413.
- [2] Pozzi M, Koffel C, Djaref C, et al. High rate of arterial complications in patients supported with extracorporeal life support for drug intoxication-induced refractory cardiogenic shock or cardiac arrest[J]. J Thorac Dis, 2017, 9(7): 1988-1996.
- [3] Hendren WG, Schieber RS, Garrettson LK. Extracorporeal bypass for the treatment of verapamil poisoning[J]. Ann Emerg Med, 1989, 18(9): 984-987.
- [4] Auzinger GM, Scheinkestel CD. Successful extracorporeal life support in a case of severe flecainide intoxication[J]. Crit Care Med, 2001, 29(4): 887-890.

- [5] Bacon B, Silvertown N, Katz M, et al. Local anesthetic systemic toxicity induced cardiac arrest after topicalization for transesophageal echocardiography and subsequent treatment with extracorporeal cardiopulmonary resuscitation[J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2019, 33(1):162–165.
- [6] Behringer W, Sterz F, Domanovits H, et al. Percutaneous cardiopulmonary bypass for therapy resistant cardiac arrest from digoxin overdose[J]. *Resuscitation*, 1998, 37(1):47–50.
- [7] Benassi F, Molardi A, Righi E, et al. ECMO for pulmonary rescue in an adult with amiodarone-induced toxicity[J]. *Heart Vessels*, 2015, 30(3):410–415.
- [8] Bilbault P, Pynn S, Mathien C, et al. Near-fatal betaxolol self-poisoning treated with percutaneous extracorporeal life support[J]. *Eur J Emerg Med*, 2007, 14(2):120–122.
- [9] Bourenne J, Jeremy B, Fresco R, et al. Stress Cardiomyopathy Managed with Extracorporeal Support after Self-Injection of Epinephrine[J]. *Case Rep Crit Care*, 2017, 2017:3731069.
- [10] Brumfield E, Bernard KR, Kabrhel C. Life-threatening flecainide overdose treated with intralipid and extracorporeal membrane oxygenation[J]. *Am J Emerg Med*, 2015, 33(12):1840 e1843–1845.
- [11] Chenoweth JA, Colby DK, Sutter ME, et al. Massive diltiazem and metoprolol overdose rescued with extracorporeal life support[J]. *Am J Emerg Med*, 2017, 35(10):1581 e1583–1581 e1585.
- [12] Chudow M, Ferguson K. A Case of severe, refractory hypotension after amlodipine overdose[J]. *Cardiovasc Toxicol*, 2018, 18(2):192–197.
- [13] Corkeron MA, van Heerden PV, Newman SM, et al. Extracorporeal circulatory support in near-fatal flecainide overdose[J]. *Anaesth Intensive Care*, 1999, 27(4):405–408.
- [14] De Rita F, Barozzi L, Franchi G, et al. Rescue extracorporeal life support for acute verapamil and propranolol toxicity in a neonate[J]. *Artif Organs*, 2011, 35(4):416–420.
- [15] Durward A, Guerguerian AM, Lefebvre M, et al. Massive diltiazem overdose treated with extracorporeal membrane oxygenation[J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2003, 4(3):372–376.
- [16] Escajeda JT, Katz KD, Rittenberger JC. Successful treatment of metoprolol-induced cardiac arrest with high-dose insulin, lipid emulsion, and ECMO[J]. *Am J Emerg Med*, 2015, 33(8):1111. e1–4.
- [17] Fadhilillah F, Patil S. Pharmacological and mechanical management of calcium channel blocker toxicity[J]. *BMJ Case Rep*, 2018, 2018:bcr2018225324.
- [18] Frazee EN, Lee SJ, Kalimullah EA, et al. Circulatory Support with Venoarterial ECMO Unsuccessful in Aiding Endogenous Diltiazem Clearance after Overdose[J]. *Case Rep Crit Care*, 2014, 2014:969578.
- [19] Haas NA, Wegendt C, Schaffler R, et al. ECMO for cardiac rescue in a neonate with accidental amiodarone overdose[J]. *Clin Res Cardiol*, 2008, 97(12):878–881.
- [20] Haughey R, Vernick W, Gutsche J, et al. Use of venovenous extracorporeal membrane oxygenation to treat severe combined calcium channel blocker and angiotensin converting enzyme inhibitor overdose[J]. *Perfusion*, 2019, 34(2):167–169.
- [21] Heise CW, Beutler D, Bosak A, et al. Massive atenolol, lisinopril, and chlorthalidone overdose treated with endoscopic decontamination, hemodialysis, impella percutaneous left ventricular assist device, and ECMO[J]. *J Med Toxicol*, 2015, 11(1):110–114.
- [22] Holzer M, Sterz F, Schoerhuber W, et al. Successful resuscitation of a verapamil-intoxicated patient with percutaneous cardiopulmonary bypass[J]. *Crit Care Med*, 1999, 27(12):2818–2823.
- [23] Johnson-Arbor K, Salinger L, Luczycki S. Prolonged laboratory interference after administration of intravenous lipid emulsion therapy[J]. *J Med Toxicol*, 2015, 11(2):223–226.
- [24] Kolcz J, Pietrzyk J, Januszewska K, et al. Extracorporeal life support in severe propranolol and verapamil intoxication[J]. *J Intensive Care Med*, 2007, 22(6):381–385.
- [25] Koschny R, Lutz M, Seckinger J, et al. Extracorporeal life support and plasmapheresis in a case of severe polyintoxication[J]. *J Emerg Med*, 2014, 47(5):527–531.
- [26] Lewis J, Zarate M, Tran S, et al. The Recommendation and use of extracorporeal membrane oxygenation(ECMO) in cases reported to the California Poison Control System[J]. *J Med Toxicol*, 2019, 15(3):169–177.
- [27] Maclaren G, Butt W, Cameron P, et al. Treatment of polypharmacy overdose with multimodality extracorporeal life support[J]. *Anaesth Intensive Care*, 2005, 33(1):120–123.
- [28] Mandawat A, McCullough SA, Gilstrap LG, et al. Successful treatment of flecainide overdose with sustained mechanical circulatory support[J]. *HeartRhythm Case Rep*, 2015, 1(3):137–140.
- [29] Martin C, Gonzalez H, Ruiz S, et al. Acute respiratory distress syndrome following verapamil overdose treated with intravenous lipid emulsion: a rare life-threatening complication[J]. *Ann Fr Anesth Reanim*, 2014, 33(6):e101–102.

- [30] Maskell KF, Ferguson NM, Bain J, et al. Survival after cardiac arrest: ECMO rescue therapy after amlodipine and metoprolol overdose [J]. *Cardiovasc Toxicol*, 2017, 17(2): 223–225.
- [31] McVey FK, Corke CF. Extracorporeal circulation in the management of massive propranolol overdose [J]. *Anaesthesia*, 1991, 46(9): 744–746.
- [32] Nordmark Grass J, Ahlner J, Kugelberg FC, et al. A case of massive metoprolol and amlodipine overdose with blood concentrations and survival following extracorporeal corporeal membrane oxygenation (ECMO) [J]. *Clin Toxicol (Phila)*, 2019, 57(1): 66–68.
- [33] Reynolds JC, Judge BS. Successful treatment of flecainide-induced cardiac arrest with extracorporeal membrane oxygenation in the ED [J]. *Am J Emerg Med*, 2015, 33(10): 1542. e1–2.
- [34] Rooney M, Massey KL, Jamali F, et al. Acebutolol overdose treated with hemodialysis and extracorporeal membrane oxygenation [J]. *J Clin Pharmacol*, 1996, 36(8): 760–763.
- [35] Tecklenburg FW, Thomas NJ, Webb SA, et al. Pediatric ECMO for severe quinidine cardiotoxicity [J]. *Pediatr Emerg Care*, 1997, 13(2): 111–113.
- [36] Vignesh C, Kumar M, Venkataraman R, et al. Extracorporeal membrane oxygenation in drug overdose: A clinical case series [J]. *Indian J Crit Care Med*, 2018, 22(2): 111–115.
- [37] Vivien B, Deye N, Mégarbane B, et al. Extracorporeal life support in a case of fatal flecainide and betaxolol poisoning allowing successful cardiac allograft [J]. *Ann Emerg Med*, 2010, 56(4): 409–412.
- [38] Wang GS, Levitan R, Wiegand TJ, et al. Extracorporeal Membrane Oxygenation (ECMO) for severe toxicological exposures: Review of the Toxicology Investigators Consortium (ToxIC) [J]. *J Med Toxicol*, 2016, 12(1): 95–99.
- [39] Weinberg RL, Bouchard NC, Abrams DC, et al. Venous arterial extracorporeal membrane oxygenation for the management of massive amlodipine overdose [J]. *Perfusion*, 2014, 29(1): 53–56.
- [40] Wu IL, Yu JH, Lin CC, et al. Fatal cardiac glycoside poisoning due to mistaking foxglove for comfrey [J]. *Clin Toxicol (Phila)*, 2017, 55(7): 670–673.
- [41] Yasui RK, Culclasure TF, Kaufman D, et al. Flecainide overdose: is cardiopulmonary support the treatment? [J]. *Ann Emerg Med*, 1997, 29(5): 680–682.
- [42] Neal JM, Bernards CM, Butterworth JF 4th, et al. ASRA practice advisory on local anesthetic systemic toxicity [J]. *Reg Anesth Pain Med*, 2010, 35(2): 152–161.
- [43] Lee HM, Archer JR, Dargan PI, et al. What are the adverse effects associated with the combined use of intravenous lipid emulsion and extracorporeal membrane oxygenation in the poisoned patient? [J]. *Clin Toxicol (Phila)*, 2015, 53(3): 145–150.

(收稿日期: 2020-05-25)