

## · 论 著 ·

## 连续性静脉-静脉血液滤过联合血液灌流对百草枯中毒疗效的研究

徐 华, 陈建洪

[摘要] 目的 探讨连续性静脉-静脉血液净化(CVVH)对口服百草枯急性中毒的疗效,及其对百草枯中毒患者血清炎症因子的影响。方法 回顾分析 2010 年 1 月至 2016 年 6 月福州总医院第一附属医院急诊科诊治的急性口服百草枯中毒患者 62 例的临床资料。所有患者均给予包括血液灌流在内的常规治疗(对照组 30 例),在此基础上给予 CVVH 治疗的 32 例为观察组,比较 2 组患者一般临床资料和预后,分析 2 组患者血清肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素-6(IL-6)、动脉血氧分压、血清肌酐(Cr)和丙氨酸氨基转移酶(ALT)的变化。结果 与对照组相比,观察组第 3、7 天时 TNF- $\alpha$ 、Cr 和 ALT 降低( $P < 0.05$ );观察组 IL-6、动脉血氧分压在第 3 天时差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),第 7 天差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。观察组和对照组治疗总有效率分别为 71.9%、56.7%( $P > 0.05$ ),2 组治疗结果为痊愈、好转、有效和死亡人数构成比上差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。结论 CVVH 对急性百草枯中毒患者能清除炎症因子 TNF- $\alpha$  和 IL-6,可提高百草枯中毒患者治疗总有效率。

[关键词] 连续性静脉-静脉血液滤过;百草枯中毒;肿瘤坏死因子- $\alpha$ ;白细胞介素-6

[中图分类号] R595.4 [文献标志码] A [文章编号] 1672-271X(2017)02-0157-03

[DOI] 10.3969/j.issn.1672-271X.2017.02.011

## Efficacy of continuous veno venous hemofiltration combined with hemoperfusion in treatment of paraquat poisoning

XU Hua, CHEN Jian-hong

(Emergency Department, the 95th Hospital of PLA, Putian 351100, Fujian, China)

[Abstract] Objective To investigate the effect of continuous venovenous hemofiltration purification (CVVH) on acute paraquat poisoning (PQ) and its effect on serum inflammatory factors in patients with PQ. Methods The clinical data of 62 patients with acute PQ in the First Affiliated Hospital of Fuzhou General Hospital were retrospectively analyzed from January 2010 to June 2016. All patients were given routine treatment including blood perfusion (30 cases in control group), 32 of those on the basis were given CVVH treatment (observation group). Clinical data and prognosis of patients in two groups were compared, and the changes of PaO<sub>2</sub>, serum creatinine (Cr) and serum TNF- $\alpha$ , ALT and IL-6 in the two groups were analysed. Results Compared to the control group, TNF- $\alpha$ , Cr and ALT of the observation group decreased in 3, 7 d ( $P < 0.05$ ). There was no significant difference in IL-6 and PaO<sub>2</sub> in 3 d between two groups ( $P > 0.05$ ), but the difference was statistically significant in 7 d ( $P < 0.05$ ). There was no significant difference in total effective rate, the proportion of patients cured, improved effective results, and the number of deaths between two groups ( $P > 0.05$ ). Conclusion CVVH can remove inflammatory factor TNF- $\alpha$  and IL-6 in patients with acute PQ poisoning, and it can improve the total efficiency of treatment in patients with PQ poisoning.

[Key words] Continuous venovenous hemofiltration; Paraquat poisoning; TNF- $\alpha$ ; IL-6

百草枯是一种速效触杀型联吡啶类除草剂,由于百草枯价廉且对环境污染小,目前仍在我国广泛使用。但其对人体有剧毒,且口服百草枯中毒后无特效解毒剂,因此,百草枯中毒后救治困难,死亡率高。口服 20%百草枯溶液 20 mL 以上即可导致患者死亡。

目前百草枯中毒治疗方法包括血液灌流(hemoperfusion, HP),血液透析,大剂量糖皮质激素冲击,大剂量维生素 C、谷胱甘肽等,但上述方法对中重度百草枯中毒患者的疗效并不理想。连续性静脉-静脉血液滤过(CVVH)具有可调节液体平衡、清除炎症因子及介质、稳定血流动力学等特点,近年来也被用于百草枯中毒的救治<sup>[1-2]</sup>。但目前 CVVH 在百草枯中毒治疗中仍存在争议,其在治疗中的作用机制并不明确。本研究回顾分析 62 例百草枯中毒患者的临床资料,目的在于评估 CVVH 治疗百草枯中毒的疗效,探讨其对百草枯中毒患者血清肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )和白

作者单位: 351100 莆田,解放军第 95 医院急诊科

通信作者: 陈建洪, E-mail: chenjianhong1968@126.com

引用格式: 徐 华, 陈建洪. 连续性静脉-静脉血液滤过联合血液灌流对百草枯中毒疗效的研究[J]. 东南国防医药, 2017, 19(2): 157-159.

细胞介素-6(IL-6)的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2010 年 1 月至 2016 年 6 月我院急诊科诊治的急性口服百草枯中毒患者 62 例。所有患者为口服单一百草枯中毒者,排除合并其他药物中毒及既往基础疾病者。2 例误服外,其他患者均因自杀口服市售的 20%百草枯溶液。其中男 25 例,女 37 例。患者年龄 11~62(29.2±12.9)岁。口服 20%百草枯量为(27.8±8.6)mL。百草枯中毒至就诊时间为1~19(5.4±2.2)h;就诊时急查血液中百草枯浓度为(2.7±1.3)μg/mL。根据治疗方法分为观察组 32 例和对照组 30 例。2 组均予以常规治疗,在此基础上对照组给予 HP 治疗,观察组给予 HP 联合 CVVH 治疗。

1.2 方法

1.2.1 常规治疗 2 组患者入院后均给予等渗碳酸氢钠溶液洗胃;20%甘露醇导泻,直至大便中百草枯颜色消失;补液利尿,糖皮质激素并免疫抑制剂,谷胱甘肽、维生素 C 和维生素 E 等抗氧化剂,护肝,营养心肌和维持酸碱、水电解质平衡等常规治疗。根据患者病情给予氧疗、机械通气、抗生素、营养支持和对症治疗等对症支持治疗。

1.2.2 血液净化 所有患者在洗胃、导泻、清洗的同时进入急诊室监护室,开始行 1~2 次的血液灌流,每次 2.5 h,血流量 120~160 mL/min,间隔 12 h 进行一次。选择股静脉处采用 Seldinger 技术行中心静脉置管,建立血管通路,采用 YTS-180 型一次性血液灌流器,快速清除体内百草枯浓度。观察组在 HP 治疗后进行 CVVH 治疗,采用贝朗 CRRT 机,贝朗聚砜膜透析器滤器,采取前稀释方法,流量为 2000 mL/h,血流速度为 150~250 mL/min,持续 12~24 h。根据患者尿量及液体平衡调节超滤量为 0~200 mL/h,每 24 h 更换 1 次滤器。选择普通肝素抗凝,每 4 h 监测活化部分凝血时间(APTT),使 APTT 维持在 60~80 s。同时检测患者血压、心率等。根据肾功能和尿百草枯检测结果制定下一次 CVVH 治疗时间。

1.3 观察指标 比较 2 组患者年龄、性别、口服百草枯总量、中毒至就诊时间、就诊时血液中百草枯浓度、中毒至首次灌注时间等一般临床资料和预后,观察患者血清 TNF-α、IL-6、动脉血氧分压、血清肌酐(Cr)和丙氨酸氨基转移酶(ALT)变化。治疗效果评价方法:①痊愈:临床症状消失、动脉血氧分压、肝功能、肾功能及肺部影像学检查正常;

②好转:临床仅有轻度呼吸道症状,影像学检查提示肺部有渗出及间质性改变,动脉血氧分压为 60~80 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),肝功能和肾功能指标轻度异常;③有效:临床症状仍较为明显,影像学检查显示肺部有中量渗出及间质性改变,动脉血氧分压为 50~60 mmHg,肝肾功能指标明显异常;④死亡。

1.4 统计学分析 应用 IBM SPSS Statistics 22.0 软件对数据进行分析,患者基本资料分类变量用比或百分比描述,分类变量通过  $\chi^2$  检验或 Fisher 检验进行统计学分析;数值变量通过均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )行描述性统计,数值变量通过  $t$  检验行统计学分析。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗前临床资料比较 2 组患者年龄、性别、口服百草枯总量、中毒至就诊时间、就诊时血液中百草枯浓度和中毒至首次灌注时间差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 1。

表 1 2 组百草枯中毒患者治疗前临床资料比较

观察指标	对照组( $n=30$ )	观察组( $n=32$ )
年龄(岁)	29.1±13.2	29.3±13.0
性别(男/女)	12/18	13/19
口服百草枯总量(20%,mL)	29.1±7.4	26.5±9.6
中毒至就诊时间(h)	5.6±2.5	5.1±1.9
血液中百草枯浓度(mg/L)	3.0±1.5	2.5±1.0
中毒至首次灌注时间(h)	9.4±2.3	8.3±1.9

2.2 临床疗效比较 观察组、对照组治疗总有效率分别为 71.9%和 56.7%( $P > 0.05$ ),2 组患者治疗结果为痊愈、好转、有效和死亡人数构成比上差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 2。

表 2 2 组百草枯中毒患者临床疗效比较[ $n(\%)$ ]

组别	$n$	痊愈	好转	有效	死亡
对照组	30	10(36.7)	4(20.0)	3(16.7)	13(43.3)
观察组	32	16(50.0)	5(15.6)	2(6.3)	9(28.1)

2.3 不同时间炎症因子及生化指标的比较 与对照组比较,观察组治疗第 3 天和第 7 天时炎症因子 TNF-α 降低,Cr、ALT 值也降低,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。观察组 IL-6、动脉血氧分压在第 3 天时与对照组比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),第 7 天时差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 3。

表 3 2 组百草枯中毒患者不同时间炎症因子及生化指标的比较( $\bar{x} \pm s$ )

指标	治疗前	治疗第 3 天	治疗第 7 天
TNF- $\alpha$ ( $\mu\text{g/L}$ )			
对照组	118.7 $\pm$ 38.9	89.7 $\pm$ 32.6	41.5 $\pm$ 12.8
观察组	125.1 $\pm$ 42.3	68.2 $\pm$ 21.1*	27.5 $\pm$ 9.9 <sup>#</sup>
IL-6( $\mu\text{g/L}$ )			
对照组	198.8 $\pm$ 41.1	122.4 $\pm$ 39.6	100.3 $\pm$ 31.9
观察组	200.6 $\pm$ 48.3	106.7 $\pm$ 25.4	73.3 $\pm$ 21.8 <sup>#</sup>
动脉血氧分压(mmHg)			
对照组	92.7 $\pm$ 29.5	72.6 $\pm$ 28.9	61.8 $\pm$ 23.7
观察组	93.5 $\pm$ 31.4	82.2 $\pm$ 25.8	74.2 $\pm$ 24.1 <sup>#</sup>
Cr( $\mu\text{mol/L}$ )			
对照组	88.3 $\pm$ 23.1	174.8 $\pm$ 46.6	261.7 $\pm$ 60.9
观察组	87.5 $\pm$ 21.9	99.4 $\pm$ 31.5*	118.8 $\pm$ 39.5 <sup>#</sup>
ALT(U/L)			
对照组	45.4 $\pm$ 15.6	133.4 $\pm$ 38.9	275.3 $\pm$ 98.9
观察组	47.5 $\pm$ 18.7	101.7 $\pm$ 36.4*	180.8 $\pm$ 46.8 <sup>#</sup>

与对照组治疗第 3 天比较, \* $P<0.05$ ; 与对照组治疗第 7 天比较, <sup>#</sup> $P<0.05$

### 3 讨 论

近年来,因误服或自杀引起的百草枯中毒呈上升趋势。由于百草枯对人体的毒性强,且中毒后无特效治疗措施,百草枯中毒是死亡率最高的农药中毒类型<sup>[3]</sup>。百草枯中毒后常累及全身多个器官,严重时可导致多器官功能不全综合征(MODS)。最常见的受损器官是肺<sup>[4]</sup>。中毒后呼吸道并发症是百草枯患者死亡的主要原因<sup>[5]</sup>。百草枯中毒至今尚无有效治疗措施,许多治疗方法仍在研究探索中<sup>[6]</sup>。

目前常用的清除血液循环中百草枯的方法是血液灌流和血液透析<sup>[7]</sup>。虽然血液灌流治疗百草枯中毒尚缺乏循证医学证据,但其清除百草枯的作用已得到共识<sup>[8]</sup>。2013 年急性百草枯中毒诊治专家共识建议百草枯中毒后应尽快行血液灌流<sup>[9]</sup>。CVVH 具有对流、吸附和弥散功能。理论上, CVVH 不仅可以清除血液中百草枯,还可以清除百草枯中毒后产生的大量的炎症因子和炎症介质。但目前关于 CVVH 用于治疗急性百草枯中毒患者的研究较少,仍需要更多的临床资料证实<sup>[10]</sup>。

百草枯经吸收后可产生大量高活性自由基,诱导脂质过氧化反应,破坏细胞结构,引起全身性免疫炎症应激反应,大量炎症细胞因子释放入血,引起全身炎症反应综合征,进而发展成为 MODS<sup>[11]</sup>。TNF- $\alpha$  和 IL-6 均是炎症急性反应的主要细胞因子,它们在血清中的含量与 MODS 严重程度密切相关。本研究结果显示,2 组血清 TNF- $\alpha$  和 IL-6 水平均高于正常,提示 TNF- $\alpha$  和 IL-6 参与了百草枯中毒后的全身炎症反应。与行血液灌流的对照组相比,行

CVVH+血液灌流的观察组第 3、7 天时 TNF- $\alpha$  降低( $P<0.05$ )。IL-6 在第 3 天时差异无统计学意义( $P>0.05$ ),第 7 天时差异有统计学意义( $P<0.05$ )。这表明 CVVH 有助于清除百草枯中毒患者炎症因子,减轻百草枯中毒患者的全身炎症反应综合征。

本研究表明 CVVH+血液灌流组、血液灌流组总治疗有效率分别为 71.9%和 56.7%,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),2 组患者治疗结果为痊愈、好转、有效和死亡人数构成比上差异无统计学意义( $P>0.05$ )。但与血液灌流组相比, CVVH+血液灌流组总体有效率提高了 15.2%。之所以没有统计学差异,可能是与样本量小有关。这与黄昌保等<sup>[12]</sup>前瞻性研究结果相似。范颖楠等<sup>[13]</sup>通过 Meta 分析也表明血液灌流联合 CVVH 可有效清除毒物,改善肝、肾和肺功能,显著减低死亡率。

综上所述, CVVH 用于急性百草枯中毒患者可明显降低炎症因子 TNF- $\alpha$  和 IL-6 的表达。CVVH 对急性百草枯中毒的治疗有一定的作用,可提高百草枯中毒患者的治疗有效率,降低死亡率。但需要开展大样本随机对照研究来进一步验证。

### 【参考文献】

- [1] 刘 鹏,何跃忠,张锡刚,等. 血液灌流结合连续性静脉-静脉血液滤过对急性百草枯中毒疗效的研究[J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 2011, 29(4): 266-269.
- [2] 韩慧娟,燕朋波,李艳菊,等. 连续性静-静血液滤过联合血浆吸附救治百草枯中毒患者 89 例分析[J]. 中国急救复苏与灾害医学杂志, 2013, 8(9): 808-810.
- [3] 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.
- [4] 邵 雪,陈江华. 急性百草枯中毒导致肺纤维化的发生机制及治疗进展[J]. 浙江大学学报(医学版), 2014, 43(6): 717-727.
- [5] 张文武. 急性百草枯中毒的国内诊治进展[J]. 中华危重病急救医学, 2015, 27(4): 242-243.
- [6] Gil HW, Hong JR, Jang SH. Diagnostic and therapeutic approach for acute paraquat intoxication[J]. J Korean Med Sci, 2014, 29(11): 1441-1449.
- [7] Li A, Li W, Hao F. Early stage blood purification for paraquat poisoning: a multicenter retrospective study[J]. Blood Purif, 2016, 42(2): 93-99.
- [8] 杨志洲,聂时南. 急性百草枯中毒诊治研究进展[J]. 医学研究生学报, 2013, 26(10): 1101-1104.
- [9] 中国医师协会急诊医师分会. 急性百草枯中毒诊治专家共识(2013)[J]. 中国急救医学, 2013, 33(6): 484-489.
- [10] 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, 27(12): 12-14.
- [11] 李 伟,唐文杰. 急性百草枯中毒的机制及治疗[J]. 医学研究生学报, 2010, 23(7): 774-778.
- [12] 黄昌保,江 云,田若辰,等. 连续性静脉-静脉血液滤过治疗口服百草枯急性中毒的效果评价[J]. 中国急救复苏与灾害医学杂志, 2014, 9(7): 605-608.
- [13] 范颖楠,黄 杨,冯筑生,等. 血液灌流联合连续性静脉-静脉血液滤过治疗急性百草枯中毒的系统评价与 Meta 分析[J]. 中国急救复苏与灾害医学杂志, 2016, 11(1): 12-16.

(收稿日期:2016-07-24; 修回日期:2017-02-19)

(本文编辑:叶华珍; 英文编辑:王建东)