

论著·临床研究

血液灌流联合持续性血液滤过对敌草快中毒的疗效观察

张晓凡, 朱志强[△], 裴 辉, 谷玉雷, 谢佳丰, 毛宇径, 訾亚楠, 黄亚辉, 刘景荣

(郑州大学第一附属医院急诊医学部 450000)

[摘要] **目的** 探讨血液灌流联合持续性血液滤过在敌草快中毒中的临床应用效果。**方法** 选取 2020 年 1 月至 2021 年 12 月郑州大学第一附属医院急诊医学部收治的 84 例敌草快中毒患者作为研究对象, 根据治疗方式分为对照组和试验组。对照组接受血液灌流治疗, 试验组给予血液灌流联合持续性血液滤过治疗, 对比两组患者的肝肾功能、炎症细胞因子等, 比较两组患者脏器功能障碍发生率、病死率及毒物清除时间的差异。**结果** 试验组患者第 7 天谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)、血肌酐(Cr)、白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平较对照组患者均明显降低, 差异均有统计学意义($P < 0.05$); 而氧分压(PaO₂)较对照组明显上升, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组患者血尿中毒物清除的时间比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。预后分析比较, 试验组多脏器功能障碍综合征(MODS)的发生率(42.2%)与对照组(69.2%)比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 两组病死率比较[22(48.9%) vs. 24(61.5%)], 差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 早期血液灌流联合持续性血液滤过在一定程度上改善了患者的临床症状, 降低了多脏器功能损伤发生率, 在临床上值得应用。

[关键词] 血液灌流; 静脉-静脉血液滤过; 敌草快; 临床疗效

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2023.11.011

中图法分类号:R459.7

文章编号:1009-5519(2023)11-1849-04

文献标识码:A

Effect of hemoperfusion combined with continuous veno-venous hemofiltration on diphtheria poisoning

ZHANG Xiaofan, ZHU Zhiqiang[△], PEI Hui, GU Yulei, XIE Jiafeng, MAO Yujing,
ZI Yanan, HUANG Yahui, LIU Jingrong

(Department of Emergency Medicine, The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan 450000, China)

[Abstract] **Objective** To explore the clinical application effect of hemoperfusion (HP) combined with continuous veno-venous hemofiltration (CVVH) on diphtheria poisoning (DQ). **Methods** A retrospective analysis was performed on 84 patients with DQ admitted to the Department of Emergency Medicine of the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University from January 2020 to December 2021. The patients were divided into the experimental group and the control group. The control group received HP, and the experimental group received HP combined with CVVH. The differences of liver and kidney function, inflammatory factors, incidence of multiple organ function injury, mortality and toxin clearance time between the two groups were compared. **Results** On day 7, the level of alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), serum creatinine (Cr), interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor- α (TNF- α) in the experimental group were significantly decreased compared with the control group ($P < 0.05$), and PaO₂ was significantly increased compared with the control group ($P < 0.05$). There were significant differences in the clearance time of poisons in blood and urine between the two groups ($P < 0.05$). Prognostic analysis showed that the incidence of MODS between the experimental group (42.2%) and the control group (69.2%) was significantly different ($P < 0.05$). The mortality between the two groups was [22(48.9%) vs. 24(61.5%)] was not statistically significant different ($P > 0.05$). **Conclusion** Early HP combined with CVVH can improve the clinical symptoms of patients and reduce the occurrence of multiple organ function injury, which is worthy of clinical application.

[Key words] Hemoperfusion; Veno-venous hemofiltration; Diphtheria; Clinical effects

敌草快(DQ)和百草枯同属于联吡啶类接触性除草剂,是临床上常见的中毒类疾病之一,其病情凶险,发展迅速,有极高的病死率^[1]。近年来,由于百草枯制剂在市场上逐渐停售,其孪生姐妹——DQ使用的人数越来越多,稍有不慎,可经皮肤、黏膜、消化道等引起中毒,甚至死亡。迄今为主,DQ无特效解毒药,国内尚缺乏对DQ中毒的大规模研究,也无明确的治疗方案^[2-3]。临床上DQ的救治多采用与百草枯中毒相似的临床经验,治疗效果不一。本文通过回顾性分析2020年1月至2021年12月本院急诊医学部收治的84例DQ中毒患者的临床表现、治疗手段及预后,探讨早期血液灌流(HP)联合持续性血液滤过在DQ中毒中的治疗效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2020年1月至2021年12月本院急诊医学部收治的84例DQ中毒患者作为研究对象,所有患者均为口服中毒且在中毒后24 h内入院。排除存在心、脑血管疾病,肝、肾功能不全及其他脏器功能不全的慢性病患者。所有患者以住院期间为观察终点,出院时病情好转稳定视为存活,出院时病情恶化或放弃治疗视为死亡。根据治疗方式分为对照组和试验组,试验组45例,男21例,女24例;年龄13~59岁,平均(33.51±11.06)岁;对照组39例,其中男18例,女21例;年龄16~51岁,平均(30.18±9.44)岁;两组性别、年龄比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 所有患者给予常规的治疗,包括洗胃、活性炭吸附、甘露醇导泻、思密达吸附毒素等,同时给予糖皮质激素、阿奇霉素、乌司他丁等预防各脏器功能衰竭及对症支持治疗。依据百草枯中毒的指南规范,当患者动脉血氧分压(PaO₂)低于40 mm

Hg(1 mm Hg=0.133 kPa)时开始给予低流量鼻导管吸氧^[4]。对照组给予HP治疗,入院后12 h内开始,于股静脉处构建血管通路,用血液灌流器进行治疗,灌流速度为150~200 mL/min,每次4 h,间隔12 h进行1次,直到毒物筛查结果阴性为止。试验组在对照组基础上给予持续性血液滤过72 h,入院后12 h内开始,将血液灌流器与透析机串联应用,在持续性血液滤过的基础上串联血液灌流器,HP操作方法与对照组一致,血液滤过持续72 h。

1.2.2 观察指标

1.2.2.1 一般资料 详细记录患者的性别、年龄、中毒剂量、中毒距洗胃时间、中毒距就诊时间、急性生理与慢性健康评分(APACHE II)等。

1.2.2.2 主要指标 记录患者治疗前(入院第1天)和治疗后(第7天)的血常规、肝肾功能、血气分析、白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)等指标。统计两组患者住院期间多脏器功能障碍的发生率及病死率。多器官功能障碍综合征(MODS)的诊断标准根据1995年全国庐山会议标准确定。

1.2.2.3 血、尿中毒物浓度检测 记录患者入院后12 h内,24、72 h血、尿标本中毒物浓度,以血中毒物未检出,尿中毒物浓度<0.02 μg/mL为毒物浓度恢复正常,统计各个时间段毒物浓度恢复正常的例数。

1.3 统计学处理 采用SPSS20.0统计软件进行数据分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用两独立样本 t 检验;计数资料以率表示,采用列联表 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者一般资料比较 两组患者的年龄、性别、中毒剂量、中毒至就诊时间、中毒至洗胃时间、APACHE II评分比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表1。

表 1 两组患者一般资料比较

组别	<i>n</i>	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	性别(男/女, (<i>n</i> / <i>n</i>))	中毒剂量 ($\bar{x} \pm s$, mL)	中毒至就诊 时间($\bar{x} \pm s$, h)	中毒与洗胃 时间($\bar{x} \pm s$, h)	APACHE II 评分($\bar{x} \pm s$, 分)
试验组	45	33.51±11.06	21/24	85.00±67.11	8.13±5.11	1.88±1.08	13.02±2.67
对照组	39	30.18±9.44	18/21	87.82±66.14	8.56±5.03	1.84±1.12	13.97±2.63
<i>t</i> / χ^2	—	1.473	0.002	0.193	0.388	0.183	1.642
<i>P</i>	—	0.145	0.963	0.847	0.699	0.856	0.104

注:—表示无此项。

2.2 两组患者治疗前后临床观察指标比较 治疗前,两组患者谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)、血肌酐(Cr)、IL-6、TNF-α及PaO₂比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,试验组患者的ALT、

AST、Cr、IL-6、TNF-α水平较对照组均下降,PaO₂水平上升,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

2.3 两组患者毒物清除时间比较 两组患者在入院后12 h内,24、72 h分别进行血、尿毒物检测,两组患

者血及尿中毒物清除的时间比较,差异有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 3。

表 2 两组患者治疗前后临床观察指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	ALT(U/L)	AST(U/L)	Cr(μ mol/L)	IL-6(pg/mL)	TNF- α (pg/mL)	PaO ₂ (mm Hg)
试验组	治疗前	27.76 $\pm$ 16.31	32.51 $\pm$ 15.82	59.31 $\pm$ 13.67	12.20 $\pm$ 3.04	13.96 $\pm$ 2.56	94.36 $\pm$ 6.13
	治疗后	107.78 $\pm$ 12.00 ^a	97.82 $\pm$ 10.46 ^a	99.76 $\pm$ 9.12 ^a	34.27 $\pm$ 10.32 ^a	27.02 $\pm$ 8.28 ^a	81.27 $\pm$ 4.73 ^a
对照组	治疗前	25.31 $\pm$ 13.76	26.95 $\pm$ 11.39	62.18 $\pm$ 17.94	11.77 $\pm$ 2.94	14.08 $\pm$ 2.87	95.08 $\pm$ 5.95
	治疗后	121.62 $\pm$ 12.42	117.03 $\pm$ 13.00	123.64 $\pm$ 17.43	89.69 $\pm$ 8.66	86.13 $\pm$ 9.32	72.38 $\pm$ 4.75

注:与对照组同期比较,^a $P<0.05$ 。

表 3 两组患者血、尿中毒物恢复正常时间比较(n)

组别	n	血中毒物恢复正常				尿中毒物恢复正常			
		≤ 12 h	12 $\sim$ <24 h	24 $\sim$ <72 h	≥ 72 h	≤ 12 h	12 $\sim$ <24 h	24 $\sim$ <72 h	≥ 72 h
试验组	45	4	11	27	3	5	14	24	2
对照组	39	1	3	27	8	2	6	20	11
χ^2	—	8.258				10.706			
P	—	0.041				0.013			

注:—表示无此项。

2.4 两组患者预后比较,试验组 MODS 的发生率较对照组明显降低,差异有统计学意义($P<0.05$);两组患者病死率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 4。

表 4 两组患者预后比较[n (%)]

组别	n	MODS	未发生 MODS	生存	病死
试验组	45	19(42.2)	26(57.8)	23(51.1)	22(48.9)
对照组	39	27(69.2)	12(30.8)	15(38.5)	24(61.5)
χ^2	—	6.152		1.349	
P	—	0.013		0.245	

注:—表示无此项。

3 讨 论

DQ 作为一种非选择性速效灭生性除草剂,与土壤接触后会自动分解,对环境污染较小,因此在农业生产中广泛使用^[5]。尤其随着百草枯的下市,DQ 在国内除草剂市场销量急剧增长,因此,中毒的现象也越来越频繁。有研究表明,20%浓度 DQ 引起中毒的致死剂量是 6~12 g(30~60 mL)^[6]。大剂量口服者一般在 2~7 d 死亡^[7]。DQ 中毒后可引起机体多脏器功能损伤,肺、肝、肾、心脏、胰腺、消化道等脏器均可受到不同程度的损伤。目前,DQ 中毒的机制尚不明确。有研究表明,DQ 作为亲水物质,进入细胞,产生大量氧自由基,攻击生物膜的脂质链导致细胞的膜性结构损伤,从而引起脏器功能损伤^[5]。临床上对 DQ 中毒的诊疗措施主要以清除毒物、促进代谢、维护脏器、对症支持治疗为主,辅以血液净化治疗,清除体内毒物。

血液灌流和血液透析是百草枯和 DQ 中毒常用的清除体内毒物手段。血液灌流是通过吸附的原理将血液中毒物分子吸附到色谱柱上;血液透析是通过半透膜分子从高浓度向低浓度转运,因此,对除草类中毒血液灌流的效果较血液透析更好^[8-9]。但是不同方案的选择,比如 HP、血液透析、HP 联合血液滤过等,对患者的机体及预后产生不同的影响^[10]。血液灌流可清除血浆内的毒物,但不能纠正水电解质酸碱平衡紊乱,对肝肾功能等脏器的保护作用甚微^[11]。连续性静脉-静脉血液滤过(CVVH)在清除体内毒物的同时可清除体内多余的水分和炎症介质,有效纠正电解质、酸碱平衡紊乱,并降低氧自由基对组织的损伤,并且该方法对血液循环影响较小,对多种中毒均有良好的疗效^[12-14]。王亚辉等^[15]在百草枯中毒的研究中证实,血液灌流联合 CVVH 较单纯血液灌流能更好地改善急性百草枯中毒患者的氧合状态及肝肾功能,降低死亡率。

本研究采用血液灌流和持续性血液滤过结合的方法,观察其在临床上的疗效。研究结果显示,治疗前,两组患者的 ALT、AST、Cr、IL-6、TNF- α 、PaO₂ 比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,试验组患者的肝肾功能指标、炎性细胞因子水平及 PaO₂ 与对照组比较,差异均有统计学意义($P<0.05$),由此说明采用持续性的血液滤过对脏器功能保护、清除体内的炎症介质及肺功能改善的效果均优于单纯使用 HP,这与彭亮^[16]在 DQ 关于炎症反应中的研究相一致。通过比较两组患者血清中炎性细胞因子的变化

发现,两组患者随着时间的延长,体内炎性细胞因子水平较治疗前均有升高趋势,说明炎症反应参与了 DQ 中毒的发病过程,但具体机制需要进一步深入研究。XU 等^[17]在 DQ 中毒的动物实验中证实了在中毒后促炎因子[IL-1、IL-6、转化生长因子-1 β (TGF-1 β)]等有上升趋势。研究显示,试验组对血、尿中毒物清除的时间较对照组均明显缩短,并且 MODS 的发生率较对照组明显下降,说明在血液灌流基础上联合血液滤过可以更快地降低体内毒物浓度,从而能更好地清除体内毒素,减轻脏器功能损伤。研究表明,肾损伤是 DQ 中毒最突出、最重要的表现,其发生率高于百草枯中毒^[18],大部分可表现为不同程度的少尿、无尿、肌酐和尿素氮水平升高^[3,19]。本研究中,与其他血液滤过不同的地方在于,持续进行 72 h 的血液滤过,推测此项治疗可以更好地清除体内毒素,减少早期肾损伤,从而避免了其他序贯脏器的损伤发生。两组患者病死率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。本研究中,大部分患者的直接死亡原因为肺水肿、肺部大片渗出最终引起呼吸衰竭,这与 WU 等^[20]的研究结果相一致,进一步说明 DQ 中毒中肺功能损伤是很难救治的,即使能够预防多脏器功能损伤。但 DQ 对肺功能损伤的机制还需进一步研究证实。

本研究的不足在于,该研究为单中心回顾性研究,样本量少,存在偏倚,需要多中心、大样本进一步研究证实。总之,通过本研究证实了在 DQ 中毒中,早期使用 HP 联合持续性血液滤过的方法可有效减轻脏器功能的损伤,且可有效清除体内的炎症介质,临床效果较好,在临床上值得应用。

参考文献

- [1] 谢杰,崔丽娜.解磷定注射液联合早期血液灌流急诊治疗有机磷农药中毒的效果评价[J].临床研究,2019,27(5):49-50.
- [2] 彭亮,张宗敏,余海燕,等.急性百草枯和敌草快口服中毒的临床对比分析[J].贵州医药,2018,42(3):334-335.
- [3] 张彬娜,胡泽锦,夏敏.敌草快中毒七例救治[J].中华劳动卫生职业病杂志,2017,35(9):705-706.
- [4] 田英平,石汉文,佟飞,等.百草枯中毒的规范治疗[J].中华急诊医学杂志,2007,16(5):559-560.
- [5] MAGALH E S N, CARVALHO F, DINIS-OLIVEIRA R. Human and experimental toxicology of diquat poisoning: Toxicokinetics, mechanisms of toxicity, clinical features, and treatment[J]. Human Exp Toxicol, 2018, 37: 1131-1160.
- [6] XING J, CHU Z, HAN D, et al. Lethal diquat poisoning manifesting as central pontine myelinolysis and acute kidney injury: A case report and literature review[J]. J Int Med Res, 2020, 48(7):102-107.
- [7] 彭亮,陆元兰,潘万福,等.急性敌草快中毒 12 例诊治分析[J/CD].中华危重症医学杂志(电子版),2018,11(1):49-51.
- [8] MARC S, GHANNOUM M, JOSÉE R, et al. Hemoperfusion for the treatment of poisoning: Technology, determinants of poison clearance, and application in clinical practice[J]. Seminars Dialys, 2014, 27(4):350-361.
- [9] RAO R, BHAT R, PATHADKA S, et al. Golden hours in severe paraquat poisoning-the role of early haemoperfusion therapy [J]. J Clin Diagn Res, 2017, 11(2):C6-8.
- [10] 许友对,王文泽,林文灿,等.血液透析联合血液灌流治疗急性有机磷农药中毒的临床效果[J].中国当代医药,2019,26(4):32-34.
- [11] HSU C W, LIN J L, LIN-TAN D T, et al. Early hemoperfusion may improve survival of severely paraquat-poisoned patients[J]. PLoS One, 2012, 7(10):e48397.
- [12] MORALES-QUINTEROS L, SORBO L D, ARTIGAS A. Extracorporeal carbon dioxide removal for acute hypercapnic respiratory failure[J]. Ann Intensive Care, 2019, 9(1):234-239.
- [13] NAGAI S, MOONKA D, PATEL A. Novel intraoperative management in the model for end-stage liver disease-sodium era: Continuous venovenous hemofiltration for severe hyponatremia in liver transplantation [J]. Liver Transplantation, 2018, 24(2):335-343.
- [14] LI C, HU D, XUE W, et al. Treatment outcome of combined continuous venovenous hemofiltration and hemoperfusion in acute paraquat poisoning: A prospective controlled trial [J]. Crit Care Med, 2018, 46(1):100-107.
- [15] 王亚辉,吴彦其,沈锋,等.血液灌流联合连续性静脉-静脉血液滤过救治百草枯中毒临床疗效的 Meta 分析[J].中华危重病急(下转第 1856 页)

者^[13-14],但全面考虑患者的舒适度及治疗安全,在治疗老年功能性便秘方面,本研究结果显示贴敷 4 h 为宜。

综上所述,穴位贴敷治疗老年功能性便秘疗效显著,贴敷时间以 4 h 更适宜,且操作简便易行,不良反应少,后期将加大样本量研究、药物成分分析及进行透皮性试验,以期提高数据可靠性。

参考文献

[1] DROSSMAN D A, CHANG L, CHEY W D, 等. 罗马Ⅳ功能性胃肠病:肠-脑互动异常[M]. 方秀才,侯晓华,译. 北京:科学出版社, 2016:11-29.

[2] CHU H, ZHONG I, LI H, et al. Epidemiology characteristics of constipation for general population, pediatric population, and elderly population in China[J]. Gastroenterol Res Pract, 2014 (8):532-734.

[3] 管丽娟,邓明洪,王凌霄,等. 住院老年共病患者的慢性疾病和老年综合征分析[J]. 中华老年医学杂志,2019,38(2):176-180.

[4] 俞汀,姜柳琴,林琳. 功能性便秘的新认识-罗马Ⅳ标准更新点解读[J]. 中华胃肠外科杂志, 2017,20(10):1334-1338.

[5] 中华中医药学会脾胃病分会. 便秘中医诊疗专家共识意见(2017)[J]. 北京中医药,2017,36(9): 771-776.

(上接第 1852 页)

救医学,2019,31(2):214-220.

[16] 彭亮. 血液滤过仪连续性血液滤过治疗抢救敌草快中毒患者的疗效[J]. 中国社区医师,2021, 37(33):50-51.

[17] XU Y Q, XING Y Y, WANG Z Q, et al. Pre-protective effects of dietary chitosan supplementation against oxidative stress induced by diquat in weaned piglets[J]. Cell Stress Chapers, 2018,23(4):703-710.

[18] 陈阳,刘昊. 敌草快的中毒机制和治疗研究进展

[6] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京:中国医药科技出版社,2002:98.

[7] 罗琴琴. 薛莎治疗老年人功能性便秘经验[J]. 湖南中医杂志,2019,35(20):16-18.

[8] 李孟一,邵繁. 谷云飞治疗老年功能性便秘经验[J]. 山东中医药大学学报,2019,43(1):66-68.

[9] 王燚霁,朱莹,罗敷. 功能性便秘穴位敷贴治疗的研究进展[J]. 湖南中医杂志,2018,34(9):211-214.

[10] 王文文,林海燕,汪红根,等. 穴位贴敷治疗功能性便秘 50 例临床观察[J]. 浙江中医杂志,2018, 53(5):341-342.

[11] 孟亚慧,郭秀君,赵小寅,等. COPD 肺肾气虚证患者穴位贴敷最佳时长的研究[J]. 护理学报, 2017,24(20):7-10.

[12] 王峰,刘兰英,倪光夏,等. 穴位贴敷时长与支气管哮喘疗效的相关性探讨[J]. 针灸临床杂志, 2017,33(5):1-4.

[13] 崔淑华,邢燕军,李娜,等. 穴位贴敷治疗哮喘不同皮肤刺激与疗效关系的研究概况[J]. 现代中西医结合杂志,2014,23(32):3646-3648.

[14] 刘超武,袁琛,刘桂颖. 支气管哮喘患者穴位贴敷治疗中皮肤反应与临床疗效的相关性研究[J]. 天津中医药,2016,33(7):398-402.

(收稿日期:2022-07-26 修回日期:2023-01-12)

[J]. 临床急诊杂志,2021,7(22):496-502.

[19] 梁晓丽,刘善收,王仙琦,等. 25 例敌草快中毒的临床特征分析[J]. 临床急诊杂志,2018,19(6): 389-393.

[20] WU Y Z, KAN B T, WANG W J, et al. The experimental study of diquat on the half-Lethal dose and pothological injuny of related organs in wistor rats [J]. Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi, 2018,36:813-818.

(收稿日期:2022-06-05 修回日期:2023-01-12)