



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2023.10.011

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2023.10.011

· 论著 ·

血必净联合乌司他丁对急性百草枯中毒患者生存率和肝肾功能的影响

徐凤 万俊 梁有峰

【摘要】 目的 探究血必净联合乌司他丁对急性百草枯中毒 (APP) 患者生存率及肝肾功能的影响。**方法** 回顾性纳入 2016 年 1 月 ~ 2020 年 12 月于安徽医科大学第二附属医院就诊的 APP 患者 60 例。根据治疗方法不同,将常规治疗患者作为对照组 (26 例),将常规治疗基础上加用血必净注射液治疗患者作为观察组 (34 例)。收集两组患者一般资料 (性别、年龄、服毒量、中毒至就诊时间及血百草枯水平)、治疗期间并发症及生存情况 (肾功能衰竭、中毒性心肌炎、多器官功能障碍综合征、肺纤维化)、治疗前及治疗 14 d 后动脉血气指标、肝肾功能指标及炎症反应指标并分组进行比较。**结果** 观察组患者并发症发生率小于对照组,14 d 生存率及 14 d 内死亡患者平均生存时间均高于对照组 ($P < 0.05$)。两组患者治疗后氧分压 (PaO_2)、血乳酸 (Lac)、碱剩余 (BE) 水平均高于同组治疗前,二氧化碳分压 (PaCO_2)、AST、ALT、血尿素氮 (BUN)、血肌酐 (SCr)、总胆红素 (TBil)、间接胆红素 (IBil)、IL-18、IL-6、降钙素原 (PCT) 水平均低于同组治疗前 ($P < 0.05$)。观察组患者治疗 14 d 后 PaO_2 、Lac、BE 水平均高于同期对照组, PaCO_2 、AST、ALT、BUN、SCr、TBil、IBil、IL-18、IL-6、PCT 水平均低于同期对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 血必净联合乌司他丁可降低 APP 患者并发症发生率,提高患者短期生存率,恢复患者肺功能与氧合水平,减轻肝肾功能损害,抑制炎症反应。

【关键词】 血必净; 乌司他丁; 急性百草枯中毒; 肝肾功能**【中图分类号】** R595.4**【文献标识码】** A

百草枯是目前用途较广泛的一种有机杂环类除草剂,对人畜均有极强毒性,人体致死剂量仅为 40 mg/kg 左右,自服或误服均可导致急性百草枯中毒 (APP),死亡率极高^[1]。百草枯进入人体后,可通过脂质过氧化机制导致细胞发生损害,大量氧自由基刺激炎症表达,引发更多组织器官受损,导致肝肾功能异常和肺纤维化^[2]。目前国内并未有特效解毒剂,临床多以洗胃、导泄、血液净化等方式为主,但疗效仍未达到满意水平^[3]。血必净注射液可减轻炎症反应、抗氧化应激,有研究表明治疗 APP 使用血必净有明确疗效^[4]。本研究旨在探究血必净联合乌司他丁对 APP 患者生存率及肝肾功能的影响,为临床治疗提供新思路。

对象与方法

1. 对象:回顾性纳入 2016 年 1 月 ~ 2020 年 12 月于

基金项目:2021 年度安徽高校自然科学研究项目 (KJ2021ZD0026)

作者单位:230601 合肥,安徽医科大学第二附属医院急诊内科 (徐凤、万俊);安徽医科大学第一附属医院心血管内科 (梁有峰)

通讯作者:万俊, E-mail: ayd2fyemergency@163.com

安徽医科大学第二附属医院就诊的 APP 患者 60 例,其中男 26 例、女 34 例,年龄 32 ~ 78 岁,平均年龄为 (41.08 ± 10.45) 岁。纳入标准: (1) 均符合百草枯中毒诊断标准^[5],且均为口服中毒; (2) 年龄 ≥ 18 岁; (3) 中毒至入院时间 < 24 h; (4) 存在全身炎症反应综合征或多器官功能衰竭等。排除标准: (1) 既往存在肝肾功能严重障碍、心肺损伤等; (2) 临床资料不全。根据治疗方法不同,将常规治疗患者作为对照组 (26 例),将常规治疗基础上加用血必净注射液治疗患者作为观察组 (34 例)。本研究经安徽医科大学第二附属医院伦理委员会审核批准。

2. 方法

(1) 治疗方法:对照组患者入院后立即进行急救处理,建立静脉通道,给予心电监护,予白陶土与温开水混匀口服,使用洗胃机洗胃,彻底清除胃内容物与农药残留,采用 20% 甘露醇 250 ml 和 (或) 硫酸镁 60 g 导泄,积极补液,使用维生素 C、E 进行抗氧化治疗,乌司他丁注射液 30 万单位/次,每日 2 次。尽早进行血液灌流 (JF-800A 型血流灌流器),开始前,以 5% 糖盐

水 500 ml 预冲导管,15 min 后采用 500 ml 生理盐水联合肝素 100 mg 预冲,15 min 后,采用生理盐水 500 ml 联合肝素 20 mg 预冲;深静脉置管:注射肝素 30 mg 后链接血液灌流仪,设定血流速率为 100 ~ 150 ml/min,后循序增加至 200 ~ 250 ml/min,每 12 h 灌流 1 次,每次持续 2 h,连续治疗 14 d,直至血液内无法检出百草枯成分。观察组患者在对照组治疗基础上加用血必净注射液 100 ml 与 100 ml 生理盐水混匀后静脉滴注,每日 2 次,连续治疗 14 d。

(2)观察指标:①一般资料:包括性别、年龄、服毒量、中毒至就诊时间、血百草枯水平。服毒量根据每口约 10 ml 推断^[6]。②并发症及生存情况:记录两组患者 14 d 内并发症情况,包括肾功能衰竭、中毒性心肌炎、多器官功能障碍综合征、肺纤维化。随访 2 个月,记录患者 14 d、30 d 及 60 d 生存情况和 14 d 内死亡患者平均生存时间。③治疗前及治疗 14 d 后动脉血气指标[氧分压(PaO₂)、二氧化碳分压(PaCO₂)、血乳酸(Lac)及碱剩余(BE)]、肝肾功能[血尿素氮(BUN)、血肌酐(SCr)、AST、ALT、总胆红素(TBil)及间接胆红素(IBil)]及炎症反应指标[血清 IL-18、IL-6 及降钙素原(PCT)]。

3. 统计学处理:应用 SPSS 21.0 软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 *t* 检验;计数资料以例数和百分比表示,两组间比较采用 χ^2 检验或 *Fishers* 确切概率法。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 两组患者一般资料比较:两组患者一般资料比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

2. 两组患者并发症及生存情况比较:观察组患者并发症发生率小于对照组($P < 0.05$),两组多器官功

能障碍综合征患者均未并发急性肾损伤。观察组 14 d 生存率及 14 d 内死亡患者平均生存时间均高于对照组($P < 0.05$)。两组患者 30 d 及 60 d 生存率比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

3. 两组患者治疗前后动脉血气指标、肝肾功能、炎症反应指标水平比较:排除死亡病例后,观察组存活 28 例,对照组存活 15 例。两组患者治疗前动脉血气指标、肝肾功能及炎症反应指标水平比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。两组患者治疗后 PaO₂、Lac、BE 水平均高于同组治疗前,PaCO₂、AST、ALT、BUN、SCr、TBil、IBil、IL-18、IL-6、PCT 水平均低于同组治疗前($P < 0.05$)。观察组患者治疗后 PaO₂、Lac、BE 水平均高于同期对照组,PaCO₂、AST、ALT、BUN、SCr、TBil、IBil、IL-18、IL-6、PCT 水平均低于同期对照组($P < 0.05$)。见表 3。

讨 论

百草枯可经皮肤、呼吸道及消化道等多种途径进入人体,对机体能造成强烈毒性反应。口服摄入的百草枯会腐蚀消化道,经肠道吸收后迅速造成肺、肝、肾、心肌等多个器官损伤,引发多器官功能障碍与衰竭,死亡率较高^[7-9]。治疗 APP 患者,早期多以排出毒物为主要目标,血必净具有改善肝肾功能、减轻炎症反应与阻止肺纤维化作用,可明显提高 APP 患者生存率^[10]。

本研究中观察组患者并发症发生率较低,14 d 生存率较高,且 14 d 内死亡患者平均生存时间较长,说明血必净联合乌司他丁治疗可减少并发症发生,提高患者短期生存率,与王蕾等^[11]的研究结果存在共性。百草枯进入人体后会对多个器官造成损伤,患者入院后立即洗胃导泄可减少残留百草枯吸收、血液净化可降低血液内百草枯水平、血必净联合乌司他丁可有效抗炎,进而阻断氧自由基与炎症因子恶性循环,从而减

表 1 两组患者一般资料比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	性别(男/女)	年龄(岁)	服毒量(ml)	中毒至就诊时间(h)	血百草枯($\mu\text{g/ml}$)
对照组	26	11/15	41.37 \pm 10.25	15.48 \pm 5.16	7.08 \pm 2.19	2.01 \pm 0.22
观察组	34	15/19	40.79 \pm 9.84	16.12 \pm 5.07	6.81 \pm 2.22	1.94 \pm 0.24
<i>t</i> / χ^2 值		0.020	0.222	0.481	0.470	1.160
<i>P</i> 值		0.889	0.825	0.632	0.640	0.251

表 2 两组患者并发症及生存情况比较[例,(%)]

组别	例数	肾功能衰竭	中毒性心肌炎	多器官功能障碍综合征	肺纤维化	并发症	14 d 内死亡患者平均生存时间(d, $\bar{x} \pm s$)	14 d 生存	30 d 生存	60 d 生存
对照组	26	5(19.23)	5(19.23)	2(7.69)	3(11.54)	15(57.69)	6.25 \pm 1.49	15(57.69)	7(26.92)	4(15.38)
观察组	34	2(5.88)	3(8.82)	3(8.82)	2(5.88)	10(29.41)	8.33 \pm 1.01	28(82.35)	16(47.06)	10(29.41)
χ^2 / <i>t</i> 值		1.417	0.627	0.099	0.099	4.848	3.038	4.413	2.527	1.621
<i>P</i> 值		0.234	0.428	0.753	0.753	0.028	0.008	0.036	0.112	0.203

表 3 两组患者治疗前后动脉血气指标、肝肾功能及炎症反应指标水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别		例数	PaO ₂ (mmHg)	PaCO ₂ (mmHg)	Lac(mmol/L)	BE(mmol/L)	AST(U/L)	ALT(U/L)
对照组	治疗前	15	45.71 ± 3.18	55.81 ± 2.41	2.11 ± 0.33	-1.28 ± 0.13	82.31 ± 3.87	61.39 ± 5.75
	治疗后	15	70.64 ± 3.03 ^a	50.17 ± 1.72 ^a	2.89 ± 0.63 ^a	0.43 ± 0.11 ^a	75.73 ± 2.46 ^a	58.16 ± 6.61 ^a
观察组	治疗前	28	46.15 ± 3.24	56.12 ± 2.53	2.17 ± 0.41	-1.34 ± 0.18	81.94 ± 4.15	61.41 ± 5.59
	治疗后	28	85.12 ± 2.84 ^{ab}	46.31 ± 1.38 ^{ab}	3.34 ± 0.71 ^{ab}	0.93 ± 0.17 ^{ab}	69.34 ± 3.17 ^{ab}	53.48 ± 5.75 ^{ab}

组别		例数	BUN(mmol/L)	SCr(μmol/L)	TBil(μmol/L)	IBil(μmol/L)	IL-18(ng/L)	IL-6(ng/L)	PCT(μg/L)
对照组	治疗前	15	20.34 ± 0.49	134.22 ± 12.94	71.36 ± 1.49	60.30 ± 1.88	121.52 ± 10.31	100.61 ± 10.48	1.02 ± 0.22
	治疗后	15	16.51 ± 0.35 ^a	118.92 ± 2.35 ^a	64.95 ± 1.82 ^a	54.88 ± 1.37 ^a	104.13 ± 5.72 ^a	85.25 ± 5.26 ^a	0.51 ± 0.12 ^a
观察组	治疗前	28	20.33 ± 0.51	133.87 ± 12.82	71.14 ± 1.63	60.13 ± 1.47	122.43 ± 10.24	101.18 ± 11.54	1.00 ± 0.21
	治疗后	28	13.13 ± 0.42 ^{ab}	101.31 ± 2.51 ^{ab}	60.26 ± 1.47 ^{ab}	47.96 ± 1.55 ^{ab}	92.31 ± 4.64 ^{ab}	73.18 ± 3.05 ^{ab}	0.12 ± 0.03 ^{ab}

注:与同组治疗前比较,^a*P* < 0.05;与同期对照组比较,^b*P* < 0.05

少内皮细胞受损、减轻器官组织损伤,降低并发症发生率与病死率^[12-13]。本研究还显示观察组治疗后血气分析指标优于对照组,说明血必净可提高 APP 患者氧合水平。探究其机理,可能是因为百草枯会对肺泡上皮细胞造成损伤,破坏肺泡壁完整性,从而使肺泡间隔成纤维细胞与间质组织浸润,肺部过度产生超氧离子,最终表现为氧合水平下降。血必净与乌司他丁可缓解内皮细胞损伤,阻止肺上皮细胞受损、改善机体器官微循环、减少血小板聚集与粘附、减轻肺部炎症,从而降低肺部损害、提高肺通气功能。

本研究还显示观察组治疗后肝肾功能指标改善情况优于对照组,表明血必净可减轻百草枯对肝肾功能的损害。百草枯进入机体后会诱导产生炎性介质,使血管内皮钙黏素向胞内移位,导致血管内皮黏着连接障碍,进而使内皮屏障功能受损引发肝肾功能障碍;血必净可拮抗内毒素作用,降低炎症因子分泌,改善毛细血管通透性,增加血流量,减轻肝肾功能损害^[14]。而治疗后观察组患者 IL-18、IL-6、PCT 水平均低于同期对照组,说明血必净可降低 APP 患者 IL-18、IL-6、PCT 分泌。究其原因,可能是因为 IL-18 属于多效能促炎细胞因子,可激活单核巨噬细胞分泌基质金属蛋白酶,诱导机体多种促炎因子表达,加重机体炎性反应;IL-6 可诱导急性期炎性反应发生,具有多种细胞活性,可促进免疫细胞活化,反应组织受损程度;PCT 是一种可调节细胞功能的全身性炎性介质,当出现感染或炎症反应时可导致外周血 PCT 水平上升^[15]。血必净主要成分中的丹参素、阿魏酸等成分可减少炎性渗出,拮抗内毒素,清除氧自由基,减少过氧化反应、炎性反应及促炎因子分泌,从而降低外周血 IL-18、IL-6、PCT 水平。

综上所述,血必净联合乌司他丁可降低 APP 患者并发症发生率,提高患者短期生存率,恢复患者肺功能

与氧合水平,减轻肝肾功能损害,抑制炎性反应。

参 考 文 献

[1] Wen C, Lin F, Huang B, et al. Metabolomics analysis in acute paraquat poisoning patients based on UPLC-Q-TOF-MS and machine learning approach[J]. Chem Res Toxicol, 2019, 32(4): 629-637.

[2] 张万里, 余兴蓉, 田昕, 等. 血必净对百草枯诱导人肾近曲小管上皮细胞 2 氧化应激和炎症水平的影响[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2019, 26(2): 143-146.

[3] Xiao Q, Wang W, Qi H, et al. Continuous hemoperfusion relieves pulmonary fibrosis in patients with acute mild and moderate paraquat poisoning[J]. J Toxicol Sci, 2020, 45(10): 611-617.

[4] 钱红, 刘博, 沈锋, 等. 血必净可改善急性百草枯中毒患者临床疗效及降低病死率: 一项 1429 例 Meta 分析[J]. 中华危重病急救医学, 2019, 31(11): 1416-1422.

[5] 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.

[6] 薛兴帅, 孙勇. 百草枯中毒致肺损害及脑损害的影像表现[J]. 实用放射学杂志, 2018, 34(8): 1183-1185, 1220.

[7] Gao J, Cao Z, Feng S, et al. Patients with mild paraquat poisoning treated with prolonged low-dose methylprednisolone have better lung function: A retrospective analysis[J]. Medicine, 2018, 97(16): e0430.

[8] 付国强, 王建宇, 姚家久, 等. 急性百草枯中毒患者血清程序性死亡因子 1 水平变化及与肺纤维化的相关性[J]. 中国医药, 2021, 16(3): 369-372.

[9] 王长远, 王征, 王晶, 等. 复杂的百草枯中毒 1 例[J]. 疑难病杂志, 2021, 20(7): 723-724.

[10] 郑建雄, 徐贵森, 张浩, 等. 血必净联合甲基强的松龙治疗老年急性百草枯中毒患者的临床分析[J]. 老年医学与保健, 2020, 26(6): 1025-1029.

[11] 王蕾, 邓伏雪, 张雄, 等. 乌司他丁对急性百草枯中毒的急救效果及相关指标的影响[J]. 现代生物医学进展, 2019, 19(24): 4772-4775.

[12] Li C, Hu D, Wen X, 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.

[13] Gao Y, Guo S, Wang Y, et al. Lymphocyte and its CD4 + and CD8 + subgroup changes after paraquat poisoning[J]. Hum Exp Toxicol, 2019, 38(9): 1024-1030.

[14] Deng P, Chen Y, Li H, et al. Pneumomediastinum caused by occult paraquat poisoning: Case report[J]. Medicine, 2018, 97(51): e13745.

[15] 陈红纲, 杨蓉佳, 李佩鸿, 等. 外周血 NRL 联合降钙素原检测对急性百草枯中毒患者早期预后评估的价值[J]. 中国急救医学, 2018, 38(9): 790-794.

(收稿日期:2022-09-06)
(本文编辑:李昊阳)