

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2019.11.012

文章编号: 1005-8982 (2019) 11-0064-05

中药组方联合连续血液灌流治疗 百草枯中毒的疗效分析*

朱保月, 齐洪娜, 王岩, 刘晓婷, 杜艳雪, 王维展

(河北医科大学附属哈励逊国际和平医院 急救医学部, 河北 衡水 053000)

摘要: **目的** 观察中药组方联合连续血液灌流对百草枯(PQ)中毒患者的疗效。**方法** 将108例PQ中毒患者分为对照组(常规药物和连续血液灌流治疗)和治疗组(在对照组基础上加中药组方), 治疗24 h, 两组均给予持续静脉-静脉血液滤过(CVVH)。两组均于治疗前及治疗3和7 d, 检测血Lac、Presepsin、血尿素氮(BUN)、肌酸激酶(CK)和急性生理学和慢性健康状况评估II(APACHE II)评分的变化, 于治疗前及治疗8及12 h检测血中PQ浓度, 记录两组患者28 d生存情况。**结果** 两组患者不同时间点Lac、Presepsin、BUN、CK、APACHE II评分和PQ浓度有差异($P < 0.05$); 对照组和治疗组Lac、Presepsin、BUN、CK、APACHE II评分和PQ浓度有差异($P < 0.05$), 治疗组与对照组比较, 治疗后Lac、Presepsin、BUN、CK、APACHE II评分和PQ浓度比较低, 相对治疗效果好; 对照组和治疗组Lac、Presepsin、BUN、CK、APACHE II评分和PQ浓度变化趋势有差异($P < 0.05$)。治疗组28 d病死率(44.44%, 24/54)低于对照组(66.67%, 36/54)($P < 0.05$)。**结论** 中药组方联合连续血液灌流能降低百草枯中毒患者Lac、Presepsin、BUN、CK和APACHE II评分, 提高患者生存率, 疗效良好, 值得临床推广应用。

关键词: 中毒; 百草枯; 血液灌流; 乳酸; 可溶性白细胞分化抗原14亚型; 持续静脉-静脉血液滤过; 中药

中图分类号: R595

文献标识码: A

Efficacy analysis of Chinese herbal formulas combined with continuous hemoperfusion on acute paraquat poisoning*

Bao-yue Zhu, Hong-na Qi, Yan Wang, Xiao-ting Liu, Yan-xue Du, Wei-zhan Wang

(Department of Emergency, Harrison International Peace Hospital Affiliated to Hebei Medical University, Hengshui, Hebei 053000, China)

Abstract: Objective To observe the efficacy of Chinese herbal formulas combined with continuous hemoperfusion on acute paraquat (PQ) poisoning. **Methods** Totally 108 PQ patients were divided into control group (standard treatment including continuous hemoperfusion) and therapy group (receiving additional Chinese herbal formulas). Both groups were treated for 24h. Continuous intravenous-venous hemofiltration (CVVH) was administered. Blood Lac, Presepsin, blood urea nitrogen (BUN), creatine kinase (CK), and acute physiology and chronic health assessment II (apache II) scores were measured in both groups before treatment and 3 and 7 days of treatment. Furthermore, 28-day survival was recorded before treatment, 8 h and 12 h after treatment. The prognostic value of blood Lac and Presepsin levels was analyzed. **Results** Treatments induced a significant decrease of Lac, Presepsin, BUN, CK, APACHE II score, and PQ when compared with those prior to any treatments ($P < 0.05$).

收稿日期: 2018-10-16

* 基金项目: 河北省省级科技计划项目 (No: 162777109D); 衡水市科学技术研究与发展计划项目 (No: 15023)

[通信作者] 王维展, E-mail: 1315217388@qq.com; Tel: 18831828305

Levels of Lac, Presepsin, BUN, CK, APACHE II score and PQ were further downregulated in therapy group when compared with those in control ($P < 0.05$). Therapy group had a lower 28-day mortality rate than control group (44.44% vs 66.67%, $P < 0.05$). **Conclusions** Chinese herbal formulas combined with continuous hemoperfusion may be acceptable therapy for PQ poison and improve the survival rate.

Keywords: poisoning; Paraquat; hemoperfusion; lactate acid; sCD14-ST; continuous veno venous hemofiltration; traditional chinese medicine

百草枯 (Paraquat, PQ) 是 1-1-二甲基-4-4-联吡啶阳离子盐, 为有机类杂环类除草剂, PQ 在我国广泛应用且 PQ 中毒患者呈逐年增加趋势, 但目前尚无特效解毒药物, 其病死率高达 31% ~ 97%^[1]。目前临床上多根据口服 PQ 量、血 PQ 浓度判断预后^[2]。目前有研究显示动脉血乳酸 (lactic acid, Lac) 和乳酸清除率 (LCR) 在判断急性百草枯中毒 (APP) 预后有较高的临床价值^[3]。可溶性白细胞分化抗原 14 亚型 (sCD14-ST), 又称 Presepsin, 对 APP 患者的病情严重程度的评估有良好的临床意义^[4]。本研究探讨 APP 患者在中药组方基础上给予连续血液灌流治疗, 同时观察治疗前后 Lac 及 Presepsin 水平的变化, 以期 APP 诊治提供有意义的价值。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取 2014 年 5 月—2018 年 1 月入住河北医科大学附属哈励逊国际和平医院的 APP 患者 108 例, 参照国家职业卫生标准《职业性急性百草枯中毒的诊断 (GBZ246-2013)》^[5] 的诊断标准。所有患者入选标准: 口服 PQ 且病史明确; 尿 PQ 浓度 ≤ 30 mg/L; 除外不配合血液净化、住院时间 ≤ 7 d; 既往合并严重心、肺、肝、肾等基础疾病。通过数字表法分组, 每组 54 例。对照组: 男性 26 例, 女性 28 例; 年龄 26 ~ 58 岁, 平均 (44.67 \pm 14.33) 岁; 治疗组: 男性 25 例, 女性 29 例; 年龄在 29 ~ 60 岁, 平均 (45.28 \pm 14.72) 岁。两组在性别构成、年龄、体重指数、文化程度、个人嗜好等一般资料比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。入选患者均被告知本研究目的和治疗方案, 且自愿参加; 本研究方案经医院医学伦理委员会批准, 并获得患者家属知情同意。

1.2 方法

入院后 APP 患者均予以洗胃、导泻、常规药物及支持治疗等^[6]; 对照组在 2 h 内行持续血液灌流 (HP) (JF-800A 型血液灌流器, 珠海健帆生物技术有限公

司)^[6]; 治疗组在对照组治疗基础上给予中药组方 [解毒一号方: 生大黄 15 g、芒硝 10 g、仙鹤草 15 g、川穹 10 g、甘草 6 g、厚朴 30 g、枳实 15 g、炒卜子 15 g、赤芍 15 g、桃仁 10 g; 1 次/2 h, 直至停止排便 (粪便中检测不到 PQ 成分) 后改为解毒二号方: 黄精 30 g, 当归 15 g, 川芎 10 g, 白芍 15 g, 生地 15 g, 石菖蒲 10 g, 远志 10 g, 藿香 10 g, 天麻 15 g, 钩藤 15 g, 僵蚕 10 g, 地龙 10 g, 旋覆花 10 g, 代赭石 15 g, 珍珠母 30 g, 甘草 6 g]; 2 组患者治疗 24 h 均给予持续静脉-静脉血液滤过治疗。

1.3 观察指标和方法

两组患者在入院时和治疗后 3 和 7 d 取 1 ml 动脉血, 采用美国雅培公司 i-STAT System 型血气生化分析仪检测血 Lac 水平, 比较两组 Lac 水平, 血 Presepsin (日本三菱美迪恩斯株式会社), 血尿素氮 (blood urea nitrogen, BUN)、肌酸激酶 (creatinase, CK) (日本日立公司 7600 全自动生化分析仪) 及急性生理学和慢性健康状况 (APACHE) II 评分的变化。于治疗前及治疗 8 和 12 h 用 LC-MS 气相色谱法检测患者血中 PQ 质量浓度 (衡水市卫生防疫站毒物检测中心); 记录患者 28 d 病死率, 分析血 Lac 和 Presepsin 水平对预后的临床价值。

1.4 统计学方法

数据分析采用 SPSS 17.0 统计软件, 计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 比较采用重复测量设计的方差分析; 计数资料以例 (%) 表示, 比较用 χ^2 检验; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组观察指标比较

两组 Lac、Presepsin、BUN、CK、APACHE II 评分及 PQ 质量浓度比较, 采用重复测量设计的方差分析, 结果: ①不同时间点 Lac、Presepsin、BUN、CK、APACHE II 评分和 PQ 质量浓度有差异 ($F = 53.017$ 、

171.999、427.206、119.700、341.483 和 553.456, 均 $P=0.000$); ② 两组 Lac、Presepsin、BUN、CK、APACHE II 评分和 PQ 质量浓度有差异 ($F=43.269$ 、30.585、158.280、87.068、262.855 和 31.582, 均 $P=0.000$), 治疗组与对照组比较, 治疗后 Lac、Presepsin、BUN、CK、APACHE II 评分和 PQ 质量浓度比较低, 相对治疗效果好; ③ 两组 Lac、Presepsin、BUN、CK、

APACHE II 评分和 PQ 质量浓度变化趋势有差异 ($F=11.832$ 、9.914、51.248、17.073、60.407 和 8.537, 均 $P=0.000$), 见表 1 和图 1、2。

2.2 28 d 病死率比较

两组患者 28 d 病死率分别为对照组 66.67% (36/54) 和治疗组 44.44% (24/54), 经 χ^2 检验, 差异有统计学意义 ($\chi^2=5.400, P=0.020$)。

表 1 两组观察指标比较 ($n=54, \bar{x} \pm s$)

组别	Lac/ (mmol/L)			Presepsin/ (pg/ml)		
	治疗前	治疗 3 d	治疗 7 d	治疗前	治疗 3 d	治疗 7 d
对照组	2.17 ± 0.56	3.37 ± 0.72	2.79 ± 0.68	1 334.64 ± 316.31	2 126.32 ± 451.42	953.48 ± 255.46
治疗组	2.18 ± 0.49	2.86 ± 0.63	1.84 ± 0.32	1 347.06 ± 321.26	1 626.19 ± 388.87	612.34 ± 147.93

组别	BUN/ (mmol/L)			CK/ (u/L)		
	治疗前	治疗 3 d	治疗 7 d	治疗前	治疗 3 d	治疗 7 d
对照组	8.35 ± 0.84	19.67 ± 1.53	15.89 ± 1.39	178.41 ± 23.12	255.73 ± 33.67	199.92 ± 24.57
治疗组	8.33 ± 0.82	14.96 ± 1.35	10.02 ± 1.07	177.92 ± 22.93	213.79 ± 30.28	152.47 ± 20.24

组别	APACHE II 评分			PQ 质量浓度 / (mg/L)		
	治疗前	治疗 3 d	治疗 7 d	治疗前	治疗 8 h	治疗 12 h
对照组	9.48 ± 0.52	19.71 ± 3.42	15.19 ± 3.78	2.19 ± 0.25	1.63 ± 0.19	0.78 ± 0.09
治疗组	9.50 ± 0.54	14.42 ± 3.19	9.29 ± 2.72	2.16 ± 0.24	1.24 ± 0.11	0.53 ± 0.06

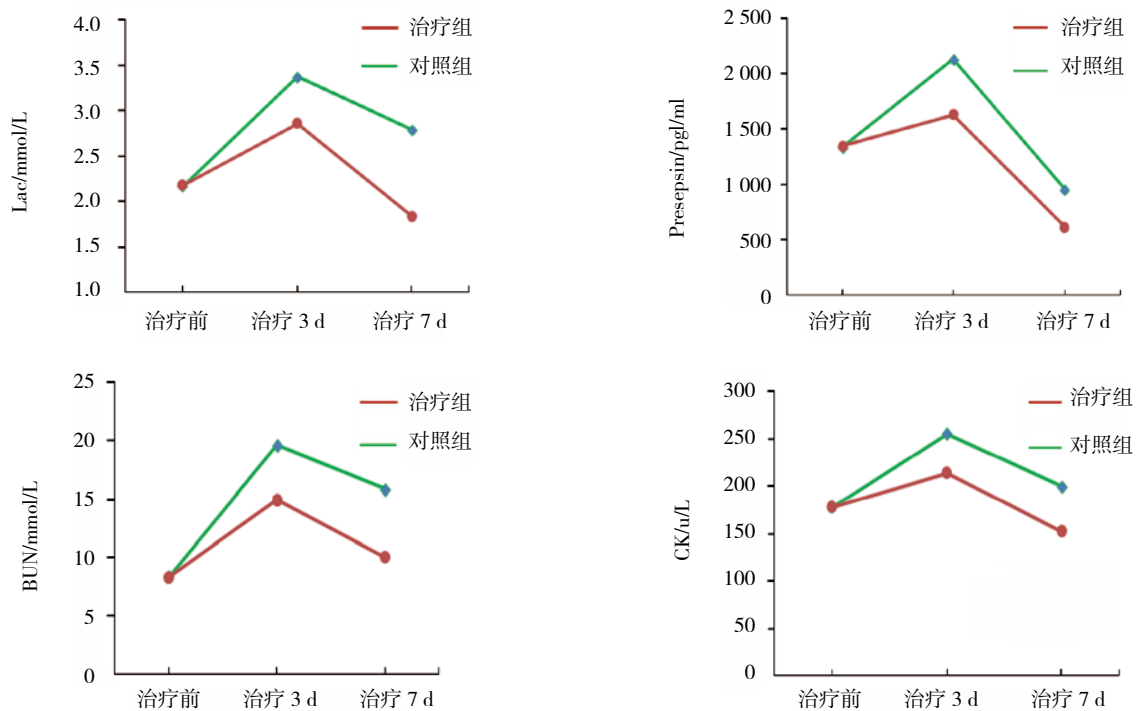


图 1 两组 Lac、Presepsin、BUN、CK 不同时间点变化趋势

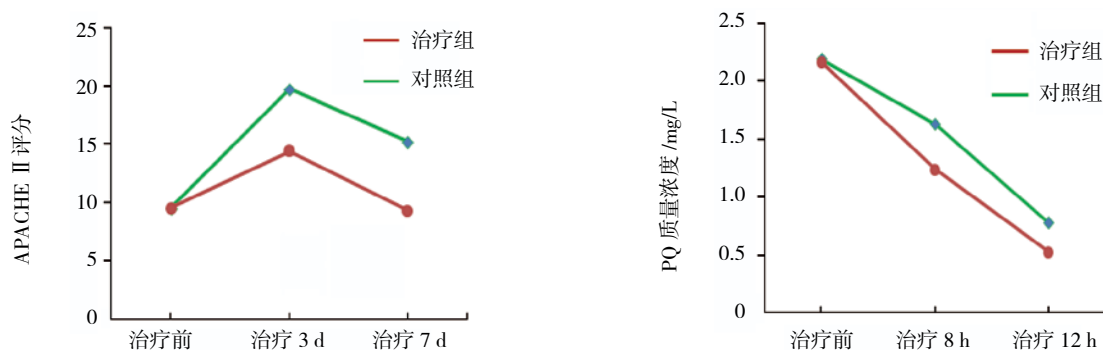


图 2 两组 APACHE II 评分和 PQ 质量浓度不同时间点变化趋势

3 讨论

PQ 是一种非选择性除草剂, 自上世纪 60 年代以来, 在全球范围内被广泛应用, 由于其可用性, 低毒剂量, 而且成本相对较低, 在发展中国家 PQ 多用于自杀^[7], 口服中毒为其主要的中毒途径, 口服致死量为 30 ~ 40 mg/kg^[8], 口服后 30 min ~ 4 h 即达血浓度峰值, 并很快分布于全身诸器官, 造成多器官功能损伤, 且病死率高, 备受急诊工作人员重视。

PQ 中毒的机制目前主要观点包括: 炎症反应、脂质过氧化反应和氧化应激、基因应答^[9], 其中炎症反应在 APP 的进展中起到至关重要的作用。患者口服百草枯后, 诱发机体产生过度炎症反应, 引起严重 SIRS, 进一步激活免疫细胞并刺激炎症细胞的炎症介质的过度表达^[10], 诱发组织炎症及其肺纤维化的发生、发展, 可对机体造成严重损伤导致 MODS。Presepsin 是近年新发现的机体炎症因子, 在感染患者中明显升高, 2 h 后升高, 3 h 达到高峰^[11]。本研究发现, 患者入院时 Presepsin 水平已经升高, 提示在 PQ 中毒早期炎症反应即参与其组织器官的损伤。APACHE II 评分系统广泛应用于重症监护病房危重病的病情和预后评估^[11], 临床通过动态观察评分变化来判断患者预后。本研究采用 APACHE II 评分系统能够更准确评价 APP 患者的病情, 以便于评价临床治疗效果。动脉血 Lac 则是反映细胞水平氧代谢和循环功能不全较敏感的指标^[12]。研究表明, Lac 对危重患者的病情评估和预后有重要价值, 因此, 早期动态观察 Lac 水平变化是评估预后的重要手段, 在本研究中, 治疗前两组 Lac 和 APACHE II 评分已经升高, 治疗 3 d 高于入院时, 治疗 7 d 较治疗 3 d 降低, 治疗组均低于对照组。

HP 是目前治疗百草枯中毒的有效手段, 其通过吸附原理发挥清除 PQ 的作用, 目前采用早期、联合、

持续血液净化治疗, 即在 PQ 中毒早期 (2 ~ 4 h) 应用能有效降低患者病死率^[13]。持续静脉-静脉血液滤过 (CVVH) 是一种持续性肾脏替代疗法, HP 和 CVVH 序贯应用可有效清除毒素, 对血流动力学影响小, 维持水、电解质和酸碱平衡^[14], 清除炎症介质, 降低病死率, 改善预后。本研究在中医辨证基础上研制出以大黄^[6]为主组方 PQ 中毒解毒成方, PQ 一号用于早期急救, 增强胃肠蠕动功能, 促进毒物排出、减少细菌移位和炎症因子生成; PQ 二号用于后期治疗, 增强超氧化物歧化酶的抗氧化能力, 减少炎症因子生成; PQ 中毒解毒成方能有效减少早期毒物的吸收, 减轻氧化应激反应, 保护器官功能, 控制病情恶化程度, 改善 APP 患者预后。本研究显示, 治疗前两组 Lac、Presepsin、BUN、CK 和 APACHE II 评分比较无差异。治疗 3 d, 两组患者 Lac、Presepsin、BUN、CK 和 APACHE II 评分均较治疗前增高, 治疗组低于对照组; 治疗 7 d 较治疗 3 d 降低, 治疗组低于对照组。提示中药组方联合连续血液灌流治疗 APP 能减轻炎症反应, 保护器官功能。

综上所述, APP 患者早期给予中药组方联合连续血液灌流治疗能降低 Lac、Presepsin、BUN、CK 和 APACHE II 评分, 减少病死率, 在 APP 患者的治疗上有较好的效果, 值得临床推广应用。

参 考 文 献:

- [1] YIN Y, GUO X, ZHANG S L, et al. Analysis of paraquat intoxication epidemic (2002-2011) within China[J]. Biomed Environ Sci, 2013, 26(6): 509-512.
- [2] HU L, LI H, CAI Z, et al. A new machine-learning method to prognosticate paraquat poisoned patients by combining coagulation, liver, and kidney indices[J]. PLoS One, 2017, 12(10): e0186427.
- [3] 陈敏, 陈锋, 朱日进, 等. 早期动脉血乳酸值与 6 h 乳酸清除率

- 对急性百草枯预后中毒影响分析[J]. 中华急诊医学杂志, 2014, 23(11): 1204-1208.
- [4] 王维展, 齐洪娜, 高珣, 等. 可溶性 CD14 亚型对急性百草枯中毒患者的病情评估及预后的影响[J]. 中华急诊医学杂志, 2016, 25(9): 1159-1165.
- [5] 中华人民共和国卫生部. GBZ246-2013 职业性急性百草枯中毒的诊断[S]. 北京: 中国质检出版社, 2013.
- [6] 朱保月, 苏晓阳, 王岩, 等. 连续血液灌流对急性百草枯中毒患者血清 IL-18 水平及预后的影响[J]. 实用医学杂志, 2018, 34(2): 231-234.
- [7] WANG Y, CHEN Y, MAO L, et al. Effects of hemoperfusion and continuous renal replacement therapy on patient survival following paraquat poisoning[J]. PLoS One, 2017, 12(7): e0181207.
- [8] SHI J, HU C L, GAO Y F, et al. The relationship between platelet endothelial cell adhesion molecule-1 and paraquat-induced lung injury in rabbits[J]. World J Emerg Med, 2012, 3(1): 60-64.
- [9] SHEN H, WU N, WANG Y, et al. Chloroquine attenuates paraquat-induced lung injury in mice by altering inflammation, oxidative stress and fibrosis[J]. Int Immunopharmacol, 2017, 46(5): 16-22.
- [10] ENDO S, SUZUKI Y, TAKAHASHI G, et al. Usefulness of presepsin in the diagnosis of sepsis in a multicenter prospective study[J]. J Infect Chemother, 2012, 18(6): 891-897.
- [11] WU C C, LAN H M, HAN S T, et al. Comparison of diagnostic accuracy in sepsis between presepsin, procalcitonin, and C-reactive protein: a systematic review and meta-analysis[J]. Ann Intensive Care, 2017, 7(1): 91.
- [12] KATAN M, MORGENTHALER N, WIDMER I, et al. Copeptin, a stable peptide derived from the vasopressin precursor, correlates with the individual stress level[J]. Neuro Endocrinol Lett, 2008, 29(3): 341-346.
- [13] WANG H R, PAN J, SHANG A D, et al. Time-dependent haemoperfusion after acute paraquat poisoning[J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 2239.
- [14] LI A, LI W, HAO F, et al. Early stage blood purification for paraquat poisoning: a multicenter retrospective study[J]. Blood Purif, 2016, 42(2): 93-99.

(王荣兵 编辑)