

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2022.24.016
文章编号: 1005-8982 (2022) 24-0096-05

临床研究·论著

脂肪乳注射液联合血液灌流对急性有机磷农药中毒患者疗效的影响*

刘磊¹, 韩红², 刘张波², 云云¹, 刘珊²

(连云港市第二人民医院 1. 急诊医学科, 2. 肾内科, 江苏 连云港 222006)

摘要: **目的** 探讨脂肪乳注射液联合血液灌流对急性有机磷农药中毒(AOPP)患者疗效的影响。**方法** 选取2017年1月—2022年1月连云港市第二人民医院收治的72例AOPP患者。将患者分为对照组(血液灌流治疗)和研究组(脂肪乳注射液联合血液灌流治疗), 每组36例。比较两组患者苏醒时间、胆碱酯酶(CHE)恢复正常时间及住院时间。比较两组患者临床疗效、神经功能指标[运动神经传导速度(MCV)、感觉神经传导速度(SCV)]、心功能指标[左室射血分数(LVEF)、左室收缩末期径(LVIDs)]、心肌酶谱水平及胃肠功能[瓜氨酸(Cit)、二胺氧化酶水平(DAO)]。比较两组患者并发症发生情况。**结果** 研究组苏醒时间、CHE恢复正常、住院时间短于对照组($P < 0.05$); 研究组总有效率高于对照组($P < 0.05$); 研究组治疗后MCV、SCV均高于对照组($P < 0.05$); 研究组治疗后LVEF高于对照组($P < 0.05$), LVIDs低于对照组($P < 0.05$); 研究组治疗后LDH、CK及CK-MB水平均低于对照组($P < 0.05$); 研究组治疗后Cit高于对照组($P < 0.05$), DAO低于对照组($P < 0.05$); 研究组与对照组并发症总发生率, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 脂肪乳注射液联合血液灌流治疗AOPP患者可促进患者恢复, 提高临床疗效, 并改善神经功能和心功能, 减轻心肌损伤, 恢复肠胃功能, 安全可靠。

关键词: 急性有机磷农药中毒; 脂肪乳; 血液灌流; 心肌保护; 神经功能; 胃肠功能

中图分类号: R595.4

文献标识码: A

Efficacy of fat emulsion injection combined with hemoperfusion in patients with acute organophosphorus pesticide poisoning*

Lei Liu¹, Hong Han², Zhang-bo Liu², Yun Yun¹, Shan Liu²

(1. Department of Emergency, 2. Department of Urology, Lianyungang Second People's Hospital, Lianyungang, Jiangsu 222006, China)

Abstract: Objective To investigate the efficacy of fat emulsion injection combined with hemoperfusion in patients with acute organophosphorus pesticide poisoning (AOPP) and to determine its myocardial protective effects.

Methods A total of 72 patients with AOPP who were treated in Lianyungang Second People's Hospital from January 2017 to January 2022 were selected, and were divided into the control group (hemoperfusion therapy, 36 cases) and the study group (fat emulsion injection combined with the hemoperfusion therapy, 36 cases). The time to awakening, time to cholinesterase (CHE) recovery and the length of hospital stay were compared between the two groups. The therapeutic outcome, neurological function indexes [motor nerve conduction velocity (MCV) and sensory nerve conduction velocity (SCV)], cardiac function indexes [left ventricular ejection fraction (LVEF) and left ventricular end-systolic internal dimension (LVIDs)], levels of myocardial enzymes [lactate dehydrogenase (LDH), creatine kinase (CK), and creatine kinase isoenzyme (CK-MB)], and the gastrointestinal function [levels of citrulline (Cit) and diamine oxidase (DAO)] were also compared. In addition, the incidence of complications in the

收稿日期: 2022-04-14

[通信作者] 刘珊, E-mail: liushan12192022@163.com; Tel: 18036693968

two groups was compared. **Results** The time to awakening, time to CHE recovery and the length of hospital stay in the study group were shorter than those in the control group ($P < 0.05$). The overall effective rate in the study group was higher than that in the control group ($P < 0.05$). After the treatment, the MCV and SCV of the study group were higher than those of the control group ($P < 0.05$). The LVEF in the study group was higher than that in the control group ($P < 0.05$), while the LVIDs in the study group was lower than that in the control group after the treatment ($P < 0.05$). Compared with the control group, the levels of LDH, CK and CK-MB after the treatment were lower in the study group ($P < 0.05$). After treatment, the level of Cit in the study group was higher than that in the control group ($P < 0.05$), and the level of DAO in the study group was lower than that in the control group ($P < 0.05$). There was no significant difference in the overall incidence of complications between the study group and the control group ($P > 0.05$). **Conclusions** In the treatment of AOPP, fat emulsion injection combined with hemoperfusion is beneficial to promote the recovery of patients, to enhance the clinical efficacy, to improve the neurological, cardiac and gastrointestinal function, and to mitigate the myocardial injury without safety concerns.

Keywords: acute organophosphorus pesticide poisoning; fat emulsion; hemoperfusion; myocardial protection; neurological function; gastrointestinal function

急性有机磷农药中毒 (acute organophosphorus pesticide poisoning, AOPP) 为临床常见的中毒损伤疾病^[1]。相关研究报道,有机磷农药可通过与乙酰胆碱酯酶的酶解部位结合形成磷酰化胆碱酯酶,抑制胆碱酯酶 (Cholinesterase, CHE) 活性,致使其分解乙酰胆碱的能力丧失,引起胆碱能神经功能亢进,进而诱发一系列烟碱、中枢神经系统等症状,若不及时救治,短时间内可危及生命^[2-3]。既往临床多采用洗胃、灌肠、CHE 复能剂与抗胆碱能等治疗 AOPP,虽可清除患者体内部分有毒物质,改善临床症状,但由于有毒物质易黏附于胃黏膜进入血液循环,临床疗效有一定的局限性^[4-5],需寻求更有效的方法。

血液灌流是目前急诊科治疗中毒的最常用方式,可有效清除血液内有机磷等脂溶性较高的毒性物质,降低患者体内有毒物质含量,保护器官功能;但单一采用血液灌流治疗 AOPP 难以使已磷酰化的 CHE 复能,难以彻底改善毒素蓄积导致的内环境紊乱,其疗效还需进一步提升^[6]。脂肪乳为一种营养制剂,用于救治脂溶性毒物中毒效果较好^[7]。本研究以连云港市第二人民医院收治的 AOPP 患者作为研究对象,探讨脂肪乳注射液联合血液灌流对 AOPP 患者疗效的影响及心肌保护作用。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2017 年 1 月—2022 年 1 月连云港市第二人民医院收治的 AOPP 患者 72 例作为研究对象,将患

者分为对照组 (血液灌流治疗) 和研究组 (脂肪乳注射液联合血液灌流治疗), 每组 36 例。纳入标准: ①符合《急性有机磷农药中毒诊治临床专家共识 (2016)》^[8] 的诊断标准,且有明确的有机磷农药接触史; ②有典型的胆碱样、毒蕈碱样口服农药中毒症状; ③CHE 活性 $< 30\%$; ④年龄 > 18 岁; ⑤中毒至就诊时间 < 12 h。排除标准: ①重要脏器功能障碍; ②合并血液系统疾病; ③伴恶性肿瘤; ④依从性差,不积极配合治疗; ⑤免疫系统疾病; ⑥合并严重高脂血症。两组患者性别、年龄、中毒至就诊时间、中毒剂量和农药种类比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$) (见表 1)。本研究经医院医学伦理委员会审批同意 (No: 2016-053), 患者家属签署知情同意书。

1.2 方法

患者均给予洗胃、导泻、清除体表农药、硫酸阿托品 (安徽长江药业有限公司, 国药准字: H34021900, 规格: 1 mL: 0.5 mg)、碘解磷定 (信阳信合援生制药有限公司, 国药准字: H41022574, 规格: 20 mL: 0.5 g) 药物解毒、保护脑细胞等常规治疗。

对照组另给予血液灌流治疗。股静脉插管建立血管通路,使用血液灌流机 (型号: JF-801 型,珠海建帆生物科技有限公司) 行血液灌流治疗,抗凝剂选用低分子量肝素钠 (昆明积大制药股份有限公司, 国药准字: H20053199), 血流速度 180 mL/h, 灌流器治疗 2 h, 2 h/d, 连续治疗 3 d。

研究组另给予脂肪乳注射液联合血液灌流治疗。给予中/长链脂肪乳注射液 (西安力邦制药有限公司, 国药准字: H20033855, 规格: 250 mL:

表 1 两组患者一般资料比较 ($n=36$)

组别	男/女/ 例	年龄/ (岁, $\bar{x} \pm s$)	中毒至就诊时间/ (min, $\bar{x} \pm s$)	中毒剂量/ (mL, $\bar{x} \pm s$)	农药种类/例			
					乐果	敌敌畏	甲胺磷	其他
研究组	20/16	50.49 ± 10.35	92.78 ± 15.43	68.42 ± 9.75	10	15	8	3
对照组	22/14	52.07 ± 9.84	95.02 ± 12.56	71.36 ± 11.46	7	16	11	2
t/χ^2 值	0.229	0.664	0.676	1.172		0.657		
P 值	0.633	0.509	0.502	0.248		0.511		

75 g) 静脉滴注 250 mL/d; 其主要成分为大豆油、中链甘油三酸酯、卵磷脂及甘油。血液灌流治疗方法同对照组, 连续治疗 3 d。

1.3 观察指标

①两组患者苏醒时间、CHE 恢复正常时间及住院时间。②两组患者临床疗效^[9], 显效: 中毒症状明显好转, 治疗后 CHE 水平恢复至正常水平, 且 CHE 活性 > 60%; 有效: 中毒症状有所改善, 治疗后 CHE 水平恢复至正常水平, 且 CHE 活性为 30% ~ 60%; 无效: 中毒症状无改善, CHE 水平与治疗前相比无变化, CHE 活性为 < 30%; 总有效率 = (总例数 - 无效例数) / 总例数 × 100%。③两组患者治疗前后神经功能指标, 分别于治疗前后采用肌电诱发电位仪 (型号: MEB-9200K, 日本光电工业株式会社) 测定患者运动神经传导速度 (motor nerve conduction velocity, MCV)、感觉神经传导速度 (sensory nerve conduction velocity, SCV)。④两组患者治疗前后心功能指标, 于治疗前后使用彩色多普勒超声诊断仪 (型号: Acuson SC2000, 德国西门子公司) 检测两组患者左室射血分数 (left ventricular ejection fraction, LVEF)、左室收缩末期内径 (left ventricular end-systolic internal dimension, LVIDs)。⑤两组患者治疗前后心肌酶谱水平, 采用全自动血液生化分析仪 (型号: VITROS350, 美国强生公司) 测定心肌酶谱水平。⑥两组患者治疗前后胃肠功能, 血清获取方法同上所述, 采用酶联免疫吸附法测定瓜氨酸 (Citrulline, Cit)、二胺氧化酶 (diamine oxidase, DAO) 水平。⑦两组患者并发症发生情况。

1.4 统计学方法

数据分析采用 SPSS 18.0 统计软件。计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 比较用 t 检验; 计数资料以构成比或率 (%) 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 两组患者苏醒时间、CHE 恢复正常及住院时间比较

两组患者苏醒时间、CHE 恢复正常及住院时间比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 研究组短于对照组。见表 2。

表 2 两组患者苏醒时间、CHE 恢复正常及住院时间比较 ($n=36, \bar{x} \pm s$)

组别	苏醒时间/h	CHE 恢复正常时间/h	住院时间/d
研究组	3.79 ± 0.76	81.46 ± 11.59	10.02 ± 2.17
对照组	8.01 ± 1.43	123.08 ± 14.75	15.34 ± 3.86
t 值	15.635	13.312	7.208
P 值	0.000	0.000	0.000

2.2 两组患者临床疗效比较

两组患者临床总有效率比较, 差异有统计学意义 ($\chi^2=4.181, P=0.041$), 研究组高于对照组。见表 3。

表 3 两组患者临床疗效比较 ($n=36$)

组别	显效 例 (%)	有效 例 (%)	无效 例 (%)	总有效率/%
研究组	24(66.67)	10(27.78)	2(5.56)	94.44
对照组	13(36.11)	15(41.67)	8(22.22)	77.78

2.3 两组患者治疗前后神经功能指标差值比较

研究组、对照组患者治疗前后 MCV 的差值分别为 (21.03 ± 8.15) m/s 和 (13.37 ± 4.89) m/s, 经 t 检验, 差异有统计学意义 ($t=4.836, P=0.05$), 研究组大于对照组。研究组、对照组患者治疗前后 MCV 的差值分别为 (20.56 ± 5.83) m/s 和 (14.18 ± 5.02) m/s, 经 t 检验, 差异有统计学意义 ($t=4.967, P=0.05$), 研究组大于对照组。

2.4 两组患者治疗前后心功能指标比较

两组患者治疗前后心功能指标差值比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),研究组高于对照组。见表 4。

表 4 两组患者治疗前后心功能指标差值比较 ($n=36, \bar{x} \pm s$)

组别	LVEF/%	LVIDs/mm
研究组	14.80 ± 2.94	11.21 ± 2.06
对照组	6.56 ± 1.65	5.63 ± 1.18
<i>t</i> 值	14.665	14.103
<i>P</i> 值	0.000	0.000

2.5 两组患者治疗前后心肌酶谱比较

两组患者治疗前后心肌酶谱差值比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),研究组高于对照组。见表 5。

表 5 两组患者治疗前后心肌酶谱差值比较
($n=36, u/L, \bar{x} \pm s$)

组别	LDH	CK	CK-MB
研究组	40.51 ± 8.76	190.19 ± 39.42	46.01 ± 9.43
对照组	28.05 ± 5.42	172.44 ± 32.81	21.71 ± 4.76
<i>t</i> 值	7.257	2.077	13.803
<i>P</i> 值	0.000	0.042	0.000

2.6 两组患者治疗前后胃肠功能指标比较

两组患者治疗前后胃肠功能指标差值比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),研究组高于对照组。见表 6。

表 6 两组患者治疗前后胃肠功能指标差值比较
($n=36, \bar{x} \pm s$)

组别	Cit/($\mu\text{mol/L}$)	DAO/(u/mL)
研究组	9.67 ± 1.86	1.19 ± 0.18
对照组	5.81 ± 1.03	0.62 ± 0.11
<i>t</i> 值	10.893	16.212
<i>P</i> 值	0.000	0.000

2.7 并发症情况

对照组发生 1 例呼吸衰竭、1 例低血压、1 例血小板降低,并发症发生率为 8.33%(3/36);研究组发生 1 例凝血功能紊乱、2 例低血压、1 例血小板降低、1 例呼吸衰竭,并发症发生率为 13.89%(5/36),经 χ^2 检验,差异无统计学意义($\chi^2=0.141, P=0.708$)。

3 讨论

AOPP 是临床常见危急重症,中毒原因多为口服中毒,其发作迅速且病情凶险,致残、致死率较高,需及时采取有效措施^[10-11]。AOPP 患者死亡的主要原因为中毒所致的休克、呼吸衰竭、心肌损害等,需及时治疗^[12]。血液灌流是目前临床治疗 AOPP 的常用方法,其疗效确切,但还有待进一步提升^[13]。

本研究中研究组苏醒时间、CHE 恢复正常、住院时间短于对照组,提示脂肪乳注射液联合血液灌流治疗 AOPP 有利于促进患者恢复。本研究结果显示,研究组总有效率高于对照组,提示脂肪乳注射液联合血液灌流治疗 AOPP 患者有利于提高临床疗效。分析其原因可能为:血液灌流通过将血液引流至外部灌流器内,利用固定吸附剂清除血液中有有机磷等脂溶性较高的有毒物质,并将血液输注到患者体内,改善中毒症状^[14];脂肪乳注射液注入体内后,在体内形成脂质池,并将血浆中的有机磷与受体分离,吸附患者体内的有机磷,减少游离有机磷的浓度,减轻毒性反应,更好地发挥排毒作用^[15];故脂肪乳注射液联合血液灌流用于治疗 AOPP 可进一步促进患者恢复、提高临床疗效。神经传导速度可用于评估周围神经传导功能,可发现周围神经疾病的亚临床病灶,其中 MCV 异常可反映髓鞘损害的严重程度;SCV 异常可反映轴索损害的严重程度^[16-17]。本研究结果表明,研究组治疗前后 MCV、SCV 的差值均高于对照组,提示脂肪乳注射液联合血液灌流治疗 AOPP 有利于改善患者神经功能,但其机制还尚不清楚,可能与清除氧化产物堆积、保护细胞膜含巯基的蛋白质、酶功能,抑制蛋白磷酸化等有关^[18]。有机农药可通过抑制 CHE 活性而使机体中乙酰胆碱积聚,导致心肌变性坏死,心肌酶水平升高,同时还可影响心脏的收缩、传导功能,故 AOPP 患者往往存在不同程度的心肌损伤。本研究发现,脂肪乳注射液联合血液灌流治疗 AOPP 可更好地发挥心肌保护作用。分析原因可能为,脂肪乳注射液治疗 AOPP 可促进毒物排泄,有利于减轻毒性物质对心肌的损伤^[19-20]。AOPP 患者多以口服中毒为主,受创的首要部位为肠道,故肠黏膜屏障往往会遭到破坏。Cit、DAO 为临床中常用的评估患者肠胃功能的指

标, 其中 Cit 为 α -氨基酸, 其水平升高有助于增强机体的免疫功能, 从而提高肠胃功能; DAO 为肠上皮细胞内酶, 能够反映肠黏膜上皮细胞的受损、修复情况^[21-22]。本研究中, 研究组与对照组并发症总发生率相近, 提示脂肪乳注射液联合血液灌流治疗 AOPP 患者不会明显增加患者的并发症发生率, 安全可靠。

综上所述, 脂肪乳注射液联合血液灌流治疗 AOPP 可促进患者恢复, 提高临床疗效, 并改善神经功能和心功能, 减轻心肌损伤, 恢复肠胃功能, 安全可靠, 值得在临床上推广应用。本研究的不足之处在于纳入的病例样本数较少, 且为单中心研究, 在后续的研究中还需扩大样本量, 并联合多中心医院进一步深入研究。

参 考 文 献 :

- [1] 段雪亚, 韩成义, 蒋雪松. 2018—2020年某市急性有机磷农药中毒患者医院感染危险因素[J]. 中国感染控制杂志, 2021, 20(9): 850-854.
- [2] 黄坤, 张泓, 闫敏, 等. 血液灌流对老年重度有机磷农药中毒患者器官功能的影响[J]. 中国老年学杂志, 2021, 41(2): 308-311.
- [3] MOUSAVI S R, MOSHIRI M, DARCHINI-MARAGHEH E, et al. Therapeutic effects of HESA-A (a herbal-marine compound) in acute organophosphorus pesticide poisoning[J]. Avicenna J Phytomed, 2020, 10(3): 235-242.
- [4] 李媛媛, 苟欣鹏. 血液灌流联合连续性肾脏替代治疗对急性有机磷农药中毒患者炎症因子水平及疗效临床观察[J]. 山西医药杂志, 2020, 49(3): 273-275.
- [5] 崔少华, 耿立霞. 血必净注射液联合血液灌流治疗急性有机磷农药中毒的疗效观察[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2021, 28(4): 470-473.
- [6] POIRIER L, JACQUET P, PLENER L, et al. Organophosphorus poisoning in animals and enzymatic antidotes[J]. Environ Sci Pollut Res Int, 2021, 28(20): 25081-25106.
- [7] 唐杨, 张志坚, 陈阳, 等. 脂肪乳对重度急性有机磷农药中毒患者血清细胞因子及心功能的影响[J]. 中国工业医学杂志, 2020, 33(2): 131-134.
- [8] 中国医师协会急诊医师分会. 急性有机磷农药中毒诊治临床专家共识(2016)[J]. 中国急救医学, 2016, 36(12): 1057-1065.
- [9] 中国医师协会急诊医师分会, 中国毒理学会中毒与救治专业委员会. 急性中毒诊断与治疗中国专家共识[J]. 中华急诊医学杂志, 2016, 25(11): 1361-1375.
- [10] 李艳秋, 陈广生, 马德渊, 等. 血液灌流与盐酸戊乙奎醚联合治疗重度急性有机磷农药中毒的效果研究[J]. 湖南师范大学学报(医学版), 2019, 16(2): 144-147.
- [11] YU S Y, GAO Y X, WALLINE J, et al. Role of penhyclidine in acute organophosphorus pesticide poisoning[J]. World J Emerg Med, 2020, 11(1): 37-47.
- [12] 王超. 血液灌流对急性有机磷农药中毒血胆碱酯酶活力的影响分析[J]. 实用中西医结合临床, 2020, 20(14): 71-72.
- [13] YU C W, ZHAO M, PAN Z C, et al. Butyrylcholinesterase nanodepots with enhanced prophylactic and therapeutic performance for acute organophosphorus poisoning management[J]. J Mater Chem B, 2021, 9(7): 1877-1887.
- [14] 纪海明, 强浩, 胡守琴, 等. 不同剂量长托宁联合血液灌流在急性有机磷农药中毒中的应用效果观察[J]. 现代生物医学进展, 2020, 20(13): 2572-2575.
- [15] 梁亚龙, 陈艳明, 倪成良, 等. 丙泊酚中/长链脂肪乳注射液中溶血磷脂酰胆碱和溶血磷脂酰乙醇胺的含量测定[J]. 西北药学杂志, 2020, 35(1): 49-52.
- [16] RAMBABU L, MEGSON I L, EDDLESTON M. Does oxidative stress contribute to toxicity in acute organophosphorus poisoning? -A systematic review of the evidence[J]. Clin Toxicol (Phila), 2020, 58(6): 437-452.
- [17] DUNGDUNG A, KUMAR A, KUMAR B, et al. Correlation and prognostic significance of serum amylase, serum lipase, and plasma cholinesterase in acute organophosphorus poisoning[J]. J Family Med Prim Care, 2020, 9(4): 1873-1877.
- [18] 冯书芳, 邱泽武. 有机磷中毒救治药物研究及其临床应用[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2016, 30(12): 1431-1438.
- [19] 马磊, 徐志霞, 马汉宁, 等. 辅助20%脂肪乳剂救治急性有机磷农药中毒疗效观察[J]. 宁夏医科大学学报, 2019, 41(3): 282-285.
- [20] 陈科伍, 郑佳燕, 梁建, 等. 多种油脂脂肪乳辅助治疗对重度急性有机磷农药中毒患者血清胆碱酯酶、肝功能的影响[J]. 实用医院临床杂志, 2022, 19(2): 14-18.
- [21] 李书锐, 王日兴, 李诗阳. 还原型谷胱甘肽联合血液灌流对中老年急性有机磷农药中毒患者肝、肠胃及神经功能的改善效果[J]. 中国老年学杂志, 2020, 40(13): 2817-2821.
- [22] 赵泽明. 血液灌流对中老年急性有机磷农药中毒患者肠胃及神经功能改善效果分析[J]. 中国药物与临床, 2021, 21(22): 3716-3718.

(李科 编辑)

本文引用格式: 刘磊, 韩红, 刘张波, 等. 脂肪乳注射液联合血液灌流对急性有机磷农药中毒患者疗效的影响[J]. 中国现代医学杂志, 2022, 32(24): 96-100.

Cite this article as: LIU L, HAN H, LIU Z B, et al. Efficacy of fat emulsion injection combined with hemoperfusion in patients with acute organophosphorus pesticide poisoning[J]. China Journal of Modern Medicine, 2022, 32(24): 96-100.