

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2020.16.020

不同血液净化方式治疗急性有机磷农药中毒对患者 ChE 活性、肝肾功能及炎症反应的影响

周 睿, 吴振华, 刘 春, 高 强, 丁桂兰

达州市中心医院重症医学科, 四川达州 635000

摘 要:目的 探讨不同血液净化方式治疗急性有机磷农药中毒(AOPP)对患者胆碱酯酶(ChE)活性、肝肾功能及炎症反应的影响。方法 选取 2015 年 1 月至 2019 年 3 月该院诊治的 AOPP 患者 120 例作为研究对象,按照随机数表法将患者分为 A、B 组各 60 例,均给予常规内科治疗,A 组行连续性血液透析滤过(CVVHDF)联合血液灌流(HP)治疗,B 组行血液透析(HD)联合 HP 治疗。比较两组患者 ChE 水平、ChE 活性恢复时间,以及治疗前、后的肝肾功能指标及炎症因子水平。结果 两组治疗后 ChE 水平与治疗前比较显著升高,且 A 组治疗后 ChE 水平高于 B 组治疗后 ChE 水平,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。B 组治疗后总胆红素(TBIL)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、血尿素氮(BUN)、血肌酐(Scr)、尿蛋白水平与治疗前比较均升高,且 A 组治疗后 TBIL、AST、ALT、BUN、Scr、尿蛋白水平与 B 组治疗后比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。两组治疗后肿瘤坏死因子- α 、C-反应蛋白、白细胞介素-6、白细胞介素-8 水平与治疗前比较均降低,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。结论 CVVHDF 联合 HP 治疗可有效降低血清 ChE 水平,缩短 ChE 活性恢复时间,保护患者的肝肾功能,减轻炎症反应。

关键词:血液净化方式; 急性有机磷农药中毒; 胆碱酯酶; 肝肾功能; 炎症反应

中图法分类号:R595.4

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2020)16-2340-04

Effects of different blood purification methods on acute organophosphorus pesticide poisoning on patients' ChE activity, liver and kidney function and inflammatory response

ZHOU Rui, WU Zhenhua, LIU Chun, GAO Qiang, DING Guilan

Department of Critical Care Medicine, Dazhou Central Hospital, Dazhou, Sichuan 635000, China

Abstract: **Objective** To explore the effects of different blood purification methods on acute organophosphorus pesticide poisoning (AOPP) on cholinesterase (ChE) activity, liver and kidney function and inflammatory response in patients. **Methods** 120 cases of AOPP patients treated in a hospital from January 2015 to March 2019 were selected as the research subjects. The patients were divided into group A and group B each with 60 cases according to the random number table method. Groups received continuous hemodiafiltration (CVVHDF) combined with hemoperfusion (HP) treatment, group B received hemodialysis (HD) combined with HP treatment. ChE levels, ChE activity recovery time, liver and kidney function indexes, and inflammatory factor levels before and after treatment were compared between the two groups of patients. **Results** ChE level in the two groups was significantly higher after treatment than before treatment, and ChE level in group A was higher than that in group B, with statistically significant differences ($P < 0.05$). Group B after treatment of total bilirubin (TBIL), aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), blood urea nitrogen (BUN), serum creatinine (Scr), urine protein levels compared with before treatment were higher, and after treatment group A TBIL, AST, ALT, BUN, Scr and urine protein levels compared with group B after treatment, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The levels of tumor necrosis factor α , C-reactive protein, interleukin-6 and interleukin-8 in the two groups were all decreased after treatment, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** CVVHDF combined with HP therapy can effectively reduce serum ChE level, shorten the recovery time of ChE activity, protect the liver and kidney function of patients, and reduce inflammation.

Key words: blood purification method; acute organophosphorus pesticide poisoning; cholinesterase; liver and kidney function; inflammatory response

急性有机磷农药中毒(AOPP)是急诊科常见的危重急症,以损害神经系统为主,临床症状主要表现为昏迷、呼吸衰竭,病情发展迅速,致死率可高达 47%以上^[1]。有机磷农药中毒时,可损伤肝肾功能并引发炎症反应。抗毒蕈碱样受体药(如阿托品)、乙酰胆碱酯酶复能剂(如肟类化合物)等解毒药物在治疗 AOPP 中虽取得了肯定疗效,但致死率仍达到 10%以上,且剂量使用较大时不良反应多^[2-3]。随着血液净化方式的不断发展和应用,极大降低了 AOPP 患者致死率,但不同血液净化方式的疗效各不相同。基于此,本文以 AOPP 患者为研究,分析不同血液净化方式治疗 AOPP 对患者胆碱酯酶(ChE)活性,肝肾功能及炎症反应的影响。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2015 年 1 月至 2019 年 3 月本院诊治的 AOPP 患者 120 例作为研究对象,其中男 50 例、女 70 例。纳入标准:(1)均为口服有机磷农药重度;(2)8 h 内到医院就诊。排除标准:(1)精神疾病等严重影响沟通交流者;(2)对本研究药物过敏者;(3)对血液净化方式不耐受者;(4)严重肝肾功能障碍或患有系统性红斑狼疮等严重疾病者;(5)中途退出本研究者。按照随机数表法将患者分为 A、B 组各 60 例。A 组男 27 例、女 33 例;年龄 20~70 岁,平均(42.23±13.56)岁;发病至医院就诊时间 0.4~4.2 h,平均(1.91±0.61)h;按照中毒程度分为轻度中毒 8 例、中度中毒 31 例、重度中毒 21 例。B 组男 23 例、女 37 例;年龄 21~75 岁,平均(43.25±14.35)岁;发病至医院就诊时间 0.3~3.9 h,平均(1.82±0.57)h;按照中毒程度分为轻度中毒 8 例、中度中毒 25 例、重度中毒 27 例。两组性别、年龄、发病至医院就诊时间、中毒程度各项资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经医院医学伦理委员会批准且患者签署知情同意书。

1.2 方法 所有患者均给予常规内科治疗,在接诊时立即给予患者导泻、洗胃等治疗,并静脉注射阿托品及胆碱酯酶复能剂,在患者出现肺水肿时给予强心利尿治疗,在患者出现昏迷、呼吸麻痹时给予呼吸机辅助呼吸和气管插管等治疗,在患者出现脑水肿时给予甘露醇治疗。经颈内静脉或股静脉穿刺,将单针双腔导管置入,为患者建立临时血管通路。(1)A 组行连续性血液透析滤过(CVVHDF)联合血液灌流(HP)

治疗,采用常规肝素或低分子肝素抗凝,血流速度控制 100~150 mL/min,置换液和透析液均控制 1 000 mL/h,进行前、后稀释,联合持续时间 2.0~2.5 h 的 HP 治疗,并增加抗凝,每 8 h 进行 1 次 HP,CVVHDF 的持续时间至少为 12 h,最长为 24 h,若持续时间超过 12 h,每 12 小时更换 1 次血滤器。(2)B 组行血液透析(HD)联合 HP 治疗,采用常规肝素或低分子肝素抗凝,血流速度控制 150~250 mL/min,每次持续时间 4 h,1 d 进行 1 次并联合每次 2 h 的 HP 治疗。

1.3 观察指标 (1)比较两组患者治疗前、后 ChE 水平及治疗后 ChE 活性恢复时间;(2)比较两组患者治疗前、后肝肾功能指标,包括总胆红素(TBIL)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、血尿素氮(BUN)、血肌酐(Scr);(3)比较两组患者治疗前、后炎症因子,包括肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、C-反应蛋白(CRP)、白细胞介素-6(IL-6)、IL-8。

1.4 统计学处理 采用 SPSS22.0 统计软件进行数据分析,计数资料以 n 表示,率的比较采用独立样本 χ^2 检验;计量资料符合正态分布,以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验,组内比较采用配对 t 检验。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组 ChE 水平及活性恢复时间比较 两组治疗前 ChE 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。两组治疗后 ChE 水平与治疗前比较显著升高,且 A 组治疗后 ChE 水平高于 B 组治疗后 ChE 水平,差异均有统计学意义($P<0.05$)。A 组 ChE 活性恢复时间与 B 组比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 两组患者 ChE 水平及活性恢复时间比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	ChE(U/L)		ChE 活性恢复时间(d)
		治疗前	治疗后	
A 组	60	589.43±44.53	3 298.24±98.48	2.38±0.57
B 组	60	603.27±49.87	2 124.44±74.44	5.24±1.49
t		1.603	73.652	13.887
P		0.112	<0.05	<0.05

2.2 两组肝肾功能指标比较 B 组治疗后 TBIL、AST、ALT、BUN、Scr、尿蛋白水平与治疗前比较均升高,且 A 组治疗后 TBIL、AST、ALT、BUN、Scr、尿蛋白水平与 B 组治疗后比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 两组患者治疗前、后肝肾功能指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	时点	TBIL(μ mol/L)	AST(U/L)	ALT(U/L)	BUN(mmol/L)	Scr(μ mol/L)	尿蛋白(mg)
A 组	60	治疗前	12.77±3.81	35.02±10.68	27.43±8.57	3.89±0.39	94.85±18.04	73.86±15.46
		治疗后	11.92±3.36	32.32±9.72	30.22±9.51	4.05±1.11	98.2±15.28	75.14±15.65

续表 2 两组患者治疗前、后肝肾功能指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	时点	TBIL(μ mol/L)	AST(U/L)	ALT(U/L)	BUN(mmol/L)	Scr(μ mol/L)	尿蛋白(mg)
B 组	60	<i>t</i>	1.296	1.448	1.688	1.053	1.098	0.451
		<i>P</i>	0.197	0.150	0.094	0.294	0.275	0.653
		治疗前	13.69 $\pm$ 4.26	36.45 $\pm$ 11.43	26.24 $\pm$ 7.89	3.87 $\pm$ 0.31	90.89 $\pm$ 16.39	70.43 $\pm$ 15.24
		治疗后	26.79 $\pm$ 7.83	55.89 $\pm$ 17.92	75.36 $\pm$ 24.43	9.48 $\pm$ 1.62	116.47 $\pm$ 19.51	109.41 $\pm$ 18.34
		<i>t</i>	11.384	7.085	14.821	26.346	7.776	12.662
		<i>P</i>	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

表 3 两组患者治疗前、后炎症因子水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	时点	TNF- α (μ g/L)	CRP(mg/L)	IL-6(ng/L)	IL-8(ng/L)
A 组	60	治疗前	186.17 $\pm$ 43.85	83.65 $\pm$ 23.84	245.37 $\pm$ 71.34	143.49 $\pm$ 25.87
		治疗后	61.56 $\pm$ 17.56	22.14 $\pm$ 5.31	78.53 $\pm$ 16.23	53.03 $\pm$ 10.43
		<i>t</i>	20.434	19.507	17.664	25.121
		<i>P</i>	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
B 组	60	治疗前	185.34 $\pm$ 45.25	83.78 $\pm$ 24.07	246.07 $\pm$ 72.47	145.26 $\pm$ 26.16
		治疗后	70.82 $\pm$ 18.67	28.00 $\pm$ 4.40	88.51 $\pm$ 19.87	67.32 $\pm$ 9.26
		<i>t</i>	18.122	17.658	16.241	21.755
		<i>P</i>	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

2.3 两组炎症因子水平比较 两组治疗后 TNF- α 、CRP、IL-6、IL-8 水平与治疗前比较均降低,且 A 组治疗后 TNF- α 、CRP、IL-6、IL-8 水平与 B 组治疗后比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

3 讨 论

AOPP 具有发病急骤、病情进展快、致死率高等特点且并发症较多,如多器官功能障碍综合征、急性呼吸窘迫综合征等,严重威胁患者的生命安全^[4]。目前对 AOPP 采用导泻、洗胃等常规治疗虽然有一定的疗效,但有机磷农药可迅速吸收进入人体,并在肝脏、肾脏中蓄积,而常规治疗方法不能够清除进入血液的毒素。血液净化通过将患者血液引出体内,采用净化装置去除某些有害物质,再将净化后的血液重新输入患者体内,从而达到治疗的效果。血液净化技术包括 HD、血液滤过(HF)、血液透析滤过、HP 等,以及上述技术联合治疗^[5]。HP 通过含有树脂吸附剂或活性炭的灌流器吸附清除体内的外源性毒物、代谢产物,但对水溶性毒物、尿素等小分子的清除能力较差^[6]。HD 在透析液和血液之间放置一个透析膜,利用对流、弥散等方式清除体内水分和溶质,主要应用于清除蛋白结合率低的毒物和水溶性毒物^[7]。有机磷是一种脂溶性大分子物质,HD 联合 HP 可充分清除体内毒物,并维持酸碱、水电解质平衡,减轻对主要器官的损伤^[8-9]。CVVHDF 是连续性血液净化的一种,可持续性清除毒物和炎症介质,同时具有溶质清除率高、对肝脏损伤小等特点。

有机磷农药经皮肤、呼吸道、消化道进入体内,与

体内的 ChE 结合形成稳定的磷化 ChE,降低 ChE 活性,使神经肌肉接头处与突触有大量乙酰胆碱蓄积,导致胆碱能神经持续冲动,甚至是衰竭。本研究中,两组治疗后 ChE 水平与治疗前比较显著升高,且 A 组治疗后 ChE 水平高于 B 组治疗后 ChE 水平,差异均有统计学意义($P<0.05$)。A 组 ChE 活性恢复时间与 B 组比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。与陈永忠等^[10]的研究结果相吻合。有机磷可刺激激活单核淋巴细胞系统,使 AOPP 患者发生免疫应激反应,导致释放炎症因子。TNF- α 、IL-6 是由淋巴细胞、单核巨噬细胞等产生的促炎细胞因子,且 TNF- α 可促进释放 IL-6,加剧炎性反应。血清 CRP 水平升高时,可引起局部炎症细胞浸润,加速损伤脏器。本研究结果表明,CVVHDF 联合 HP 治疗可降低患者的炎性反应。

AOPP 损害肝脏机制可能是:(1)患者体内的代谢产物和毒物会直接损害肝肾功能,损害肾小管;(2)毒物在肝内水解、氧化后,某些有机磷农药的毒性可增强几百倍,加重对肝脏的损害,而毒物需从肾脏排泄,从而损坏肾皮质;(3)有机磷进入人体后可对红细胞造成破坏,使人体发生畸形血管内容血,导致血管内有大量血红蛋白沉淀,从而损害肾脏,而血红细胞又需经肝脏灭活、代谢,从而损害肝细胞;(4)有机磷中毒导致体内大量蓄积乙酰胆碱,引起内脏血管缺血、缺氧及微循环障碍,导致肝细胞坏死、损伤,肾小管上皮细胞出现代谢障碍^[11-12]。肝脏是人体的解毒器官,在有机磷农药损害肝脏后,TBIL、AST、ALT 水

平会升高,肾脏具有较大的代偿能力,在肾脏轻度损伤时,BUN、尿蛋白无明显变化,在肾小球滤过率降低至 33% 时才会显著升高^[13]。本研究结果表明, CV-VHDF 联合 HP 治疗对肾脏具有保护作用。

综上所述, CVVHDF 联合 HP 治疗可有效降低血清 ChE 水平, 缩短 ChE 活性恢复时间, 保护患者的肝肾功能, 减轻炎症反应。

参考文献

- [1] 陈刚, 张群. 不同急诊抢救方式在急性有机磷农药中毒合并呼吸功能衰竭患者中的应用效果观察[J]. 临床医学研究与实践, 2017, 2(24): 51-52.
- [2] MOKRUSHINA Y A, STEPANOVA A V, PALIKOV V A, et al. A study of the protective properties of an Anti-body-Based antidote metabolizing organophosphorus pesticide paraoxon[J]. Bull Exp Biol Med, 2017, 163(2): 218-221.
- [3] SANTOS J G, ALCÄNTARA H H, FAGUNDES M, et al. Muscarinic receptors mediate the endocrine-disrupting effects of an organophosphorus insecticide in zebrafish[J]. Environ Toxicol, 2017, 32(7): 1964-1972.
- [4] 高秀梅, 于杰, 刘青. 团队急救模式对急性重度有机磷农药中毒患者并发症及预后的影响[J]. 工业卫生与职业病, 2019, 45(2): 143-145.
- [5] 赵芳芳, 刘文虎, 刘洪波. 联合应用不同血液净化技术对血液透析患者可溶性转铁蛋白受体和肾性贫血的影响

[J]. 中国医药导报, 2018, 15(19): 100-103.

- [6] 黄铭, 黄伟. 血必净或乌司他丁联合血液灌流对百草枯中毒肺纤维化的疗效[J]. 江苏医药, 2017, 43(1): 11-13.
- [7] 张周沅, 彭彦平, 孔令新, 等. 自体动静脉内瘘血管超声测量对血液透析尿素清除指数 评估的临床价值[J]. 中国血液净化, 2018, 17(6): 391-396.
- [8] 贾军利, 王淑萍, 李迎婕, 等. 血液透析联合血液灌流对维持性血液透析患者微炎症状态及骨代谢影响[J]. 临床军医杂志, 2017, 45(12): 1282-1284.
- [9] 王磊, 唐泽海, 陈奎, 等. 急性有机磷农药中毒氯解磷定用量的临床研究[J]. 中华急诊医学杂志, 2017, 26(8): 924-928.
- [10] 陈永忠, 许志忠, 朱再志, 等. 血液灌流对重度有机磷农药中毒疗效的临床观察[J]. 临床肾脏病杂志, 2017, 17(8): 495-498.
- [11] 刘小艳. 血液净化疗法联合氯解磷定治疗急性重症有机磷农药中毒临床观察[J]. 中国地方病防治杂志, 2018, 33(3): 354-355.
- [12] 耿兴二, 王渊. 长托宁联合预防性气管插管治疗重度有机磷农药中毒的疗效观察[J]. 安徽医学, 2017, 38(3): 327-329.
- [13] 戴阳, 邓慧, 李曼, 等. ≥75 岁老年病人肾脏功能评估指标与肾小球滤过功能的相关性研究[J]. 实用老年医学, 2019, 33(2): 43-46.

(收稿日期: 2019-12-16 修回日期: 2020-07-20)

(上接第 2339 页)

参考文献

- [1] LM S S, VOS T, FLAXMAN A D, et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factors clusters in 21 regions, 1990—2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010 [J]. Lancet, 2012, 380(9859): 2224-2260.
- [2] 中国高血压防治指南修订委员会. 中国高血压防治指南 2018[J]. 心脑血管病防治, 2019, 19(1): 1-41.
- [3] XI L, HAO Y C, LIU J, et al. Associations between serum potassium and sodium levels and risk of hypertension: a community-based cohort study [J]. J Geriatric Cardiol, 2015, 12(2): 119-126.
- [4] 齐曼古丽·伊米尔艾散, 许建忠, 唐晓峰, 等. 原发性高血压患者 24h 尿钠与血浆肾素活性、醛固酮水平及血压节律的关系[J]. 中华高血压杂志, 2017, 25(8): 762-766.
- [5] 闫坤丽, 李国杰, 魏巍, 等. 北京郊区女性血清钾及血清钠钾比与血压关系[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2011, 30(3): 176-179.
- [6] HERMIDA R C, AYALA D E, CALVO C, et al. Chronotherapy of hypertension: administration-time-dependent effects of treatment on the circadian pattern of blood pressure[J]. Adv Drug Deliv Rev, 2007, 59(10): 923-939.
- [7] HAN L, WU Q, WANG C, et al. Homocystein, ischemic

stroke, and coronary heart disease in hypertensive patients: a population based, prospective cohort study[J]. Stroke, 2015, 46(7): 1777-1786.

- [8] Intersalt Cooperative Research Group. Intersalt: an international study of electrolyte excretion, blood pressure results for 24 hour urinary sodium and potassium, excretion [J]. BMJ, 1988, 297(6644): 319-328.
- [9] GU J, ANAND V, SHEK E, et al. Sodium induces hypertrophy of cultured myocardial myoblasts and vascular smooth muscle cells[J]. Hypertension, 1998, 31(1): 1083-1087.
- [10] COOK N R, OBARZANEK E, CUTLER J A, et al. Joint effects of sodium and potassium intake on subsequent cardiovascular disease: the trials of hypertension prevention follow-up study[J]. Circulation, 2008, 117(11): 32-40.
- [11] HU G M, XU X J, LIANG X H, et al. Associations of plasma atrial natriuretic peptide and electrolyte levels with essential hypertension[J]. Exp Ther Med, 2013, 5(5): 1439-1443.
- [12] CARLOS M I. Calcium, hypertension and target organ damage: from prevention to regression[J]. Revista Latin Hipert, 2007, 2(1): 24-28.

(收稿日期: 2019-10-10 修回日期: 2020-05-16)