

# 血液灌流联合 CRRT 抢救超致死量地高辛中毒 1 例

肖磊娟,王笑云

(南京医科大学附属明基医院肾脏内科,江苏 南京 210029)

[关键词] 地高辛中毒;血液灌流;CRRT;心肺复苏;肠坏死

[中图分类号] R453;R965.3

[文献标志码] B

[文章编号] 1007-4368(2015)08-1182-03

doi:10.7655/NYDXBNS20150830

地高辛是常用的洋地黄类强心药,用于治疗心功能不全及室上性心动过速,但其安全范围窄,不良反应较大,口服 10 mg(40 片)即可致死。本文报告服用地高辛 50 余片,反复室颤,12 次除颤、HP 联合 CRRT 抢救 38 d 成功的案例。

## 1 临床资料

男,49 岁,自服地高辛 50 余粒 13 h 于 2013 年 1 月 27 日 21:31 送来急诊,服药后 12 h 呕吐、视物模糊、畏光、全身肌肉紧张。入院时:心率 56 次/min,呼吸 21 次/min,血压 96/55 mmHg,神志清楚,予洗胃、口服药用炭片及补液、利尿。22:40 呕吐后突然全身抽搐,牙关紧闭,神志不清,心电示室颤,立即电除颤 2 次,持续心脏按压,气管插管,阿托品(共 1.5 mg)、多巴胺(40 mg)、肾上腺素(共 3 mg)、异丙肾上腺素(共 3 mg)多次静推,23:55 行植入临时起搏器,起搏心率 70 次/min(2 月 5 日拔除)。1 月 28 日 00:20 仍昏迷,格拉斯哥昏迷评分(GCS):E1M4VE,再次室颤,立即除颤 2 次,心跳恢复,之后仍反复室颤,电除颤共 12 次。入院后 4 h 内开始行血液灌流(HP),珠海丽珠 HA230 树脂血液灌流器,灌流 1 h 报告高钾血症(8.33 mmol/L),联合连续性静静脉血液透析滤过(CVVHDF,方案为透析液流量 1 L/h,置换液 3.5 L/h,前 2 h 透析液置换液含钾 0 mmol/L,后含钾 3.0 mmol/L,肝素首剂 15 mg,追加 6 mg/h),HP 2 h, CVVHDF 13 h 后更换灌流器,继续予 HP 与 CVVHDF(1 月 29 日因少尿、肌酐升高,方案改为:透析液流量 3.5 L/h,置换液 1 L/h,根据血钾调整透析液置换液钾浓度 2.0~3.0 mmol/L,肝素首剂 10~15 mg,追加 4~6 mg/h)交替治疗,分别予 HP 2.5 h(每次 2 支灌流器),CVVHDF 20 h 和 HP 3 h,再

CVVHDF 30 h。共行 HP 4 次(每次 2 支,共用灌流器 8 支),每次灌流前后监测地高辛浓度(表 1),应用 8 支 HA230 灌流器灌流 4 次,距服药 84 h(3.5 d)后,血地高辛浓度仍超过致死量(>2.4 ng/mL)。2 月 3~7 日连续性肾脏替代疗法(CRRT)结束方案为:透析液流量 1 L/h,置换液 3.0 L/h,根据血钾调整透析液置换液钾浓度 3.0~4.0 mmol/L,根据出入量调整超滤。心肺复苏同时予气管插管机械通气,2 月 6 日气管切开。服药 3 d 后出现全腹压痛、反跳痛,予胃肠减压、腹腔引流(3 h,共 775 mL 黄色积液)、抗感染等治疗,期间因休克持续给予肾上腺素、多巴胺等维持血压 1 个月余,3 月 1 日鲜血便约 700 mL,便血不止 3 d,每日 1 000 mL 左右,3 月 3 日剖腹探查,术中见腹腔内大量血性积液,小肠明显扩张粘连,多处坏死穿孔,行坏死肠段切除术+近端回肠造口术+盲肠造瘘术,术后 4 d 血便消失。服药后次日出现少尿,血肌酐 281 μmol/L,即开始 CRRT,持续 38 d,少尿期 30 d,第 32 天尿量>1 500 mL/d,血肌酐 201 μmol/L。服药第 19 天出现Ⅲ度房室传导阻滞,再次置入临时起搏器,术后拔除起搏器,后仍为Ⅲ度房室传导阻滞,4 月 19 日植入永久起搏器(双腔)。入院后第 60 天开始恢复自主呼吸,脱机拔管。服药后 75 d 康复出院,生活基本自理。地高辛浓度检测结果见表 2,服药第 7 天地高辛浓度仍>4.0 ng/mL,第 8 天开始<4.0 ng/mL,第 13 天仍达致死量(>2.4 ng/mL),第 32 天降至治疗范围(<2.0 ng/mL)。

表 1 血液净化治疗 84 h 地高辛浓度

指标	HP 次数(次)			
	1	2	3	4
HP距服药时间(h)	16	31	50	84
地高辛浓度(ng/mL)	>4	>4	>4	>4

表 2 治疗后地高辛血药浓度变化

指标	服药后天数(d)											
	1	2	3	4	5	7	8	11	13	32	53	74
血地高辛浓度(ng/mL)	>4.00	>4.00	>4.00	>4.00	3.01	>4.00	3.87	3.26	2.42	0.76	<0.30	<0.30

## 2 讨论

地高辛属洋地黄类药物,其中毒机制是严重抑制心肌细胞膜和肾脏  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATP}$  酶的活性,使细胞内  $\text{Na}^+$  水平升高,  $\text{K}^+$  浓度降低,促进  $\text{Na}^+\text{-Ca}^{2+}$  交换,造成心脏潜在起搏点自律性增高,直接抑制房室传导组织<sup>[1]</sup>,诱发频发室性早搏、室性心动过速、房室传导阻滞等严重心律失常。本例服药呕吐、视物模糊,严重心律失常,反复室颤,符合洋地黄中毒表现。

常规地高辛治疗作用时平均血药浓度为 0.5~2.0 ng/mL, >2.4 ng/mL 伴有洋地黄中毒的临床表现可诊断为中毒。有报告口服 10 mg(40 片)地高辛即可致死<sup>[2]</sup>,地高辛浓度>2.0 ng/mL 时,中毒反应发生率高达 74.36%<sup>[3]</sup>。本例服用 50 片,血浓度>4 ng/mL,为中毒剂量近 2 倍,且经 4 次血液灌流(8 支灌流器)加 CVVHDF 治疗仍持续>4 ng/mL,属超致死量中毒。

HP 是抢救急性中毒的首要选择。HP 能清除血液中毒物及炎性介质、抗体、免疫复合物、代谢产物等,对脂溶性高的毒物具有较强的清除特性,血液透析对于分子量小、水溶性好、不与蛋白质或血浆成分结合的毒物,疗效较为确切<sup>[4]</sup>。地高辛属脂溶性的毒物,分子量 780.94,口服吸收率为 60%~85%,分布容积较大,吸收后约有 25%与血浆蛋白,主要是白蛋白,结合的毒物不能被透析有效的清除<sup>[4]</sup>。地高辛为中分子量物质,血液透析滤过可清除部分未结合的毒物。因此采用 HP 串联 CVVHDF 治疗严重地高辛中毒可取得较好疗效。该例口服 50 片,血药浓度持续 13 d 以上仍超致死量,且伴少尿、肾功能不全,地高辛 60%~90%以原形从肾脏排出,而肾功能不全时经肾排出减少,故本例选择 HP 联合 CRRT 的方式,既能清除结合及未结合的毒物,又能清除因肾功能不全少尿引起的水钠钾潴留、炎症介质等,是成功经验之一。

血液净化时机和剂量。一般认为急性中毒后愈早开始治疗效果愈好,6~8 h 内开始治疗效果最好,超过 36 h 较差。地高辛口服吸收在 1~2 h,高峰在 4~6 h,毒性消失 1~2 d,作用消失 5~10 d,早期 HP 可最大量吸附血液中游离的药物,减轻对脏器的损害,使血液药物浓度快速下降。2010 年卫生部血液净化指南指出活性炭吸附剂对大多数溶质的吸附在 2~3 h 内达到饱和,因此每间隔 2~3 h 需更换一个

灌流器,一次灌流治疗时间一般不超过 6 h。对于部分脂溶性较高的药物,可间隔一定时间重复进行<sup>[5]</sup>。

国外关于 HP 联合 CRRT 治疗致死量急性地高辛中毒少见,国内杨红军等<sup>[6]</sup>抢救服用 50 mg 地高辛超大剂量中毒,采用间隔一定的时间(每次间隔约 10 h)再 HP,多次进行(4 次),可阶梯式降低药物浓度,抢救成功,但该例中患者未出现室颤等恶性心律失常及阿-斯发作等,并发症相对少,单纯灌流即取得良好效果。宋红梅等<sup>[7]</sup>应用血液灌流串联血液透析成功抢救大剂量地高辛中毒(100 片,25 mg),服药后 1 h 即入院,治疗及时,地高辛血药浓度 4.64  $\mu\text{g/L}$ ,临床表现较轻(头晕、头痛、恶心、呕吐、上腹隐痛、I 度房室传导阻滞等)。本例患者口服超致死量,且入院时已中毒>12 h,血药浓度持续>4 ng/mL(7 d),且伴肾功能不全、反复室颤、阿-斯发作及肠坏死等,入院后即行 HP+CVVHDF,HP 剂量也超常规(一般中毒 1~2 次,每次 1~2 支灌流器),入院 4 d 内亦行 4 次 HP,每次 2 支灌流器,每支灌流器 2.0~2.5 h,共用 8 支灌流器,属超天数、超常规量应用,是抢救超致死量地高辛中毒引起致死性心律失常、多器官脏器衰竭的成功经验。因地高辛血药浓度回报滞后,只超常规灌流 3 d,今后若检测结果回报及时,增加灌流天数及总剂量可能更有益。

葛志强等<sup>[8]</sup>通过动物试验研究表明,HA-3 型大孔吸附树脂对地高辛中毒家兔血液灌流 100 min,使血中地高辛清除 40.0%~68.8%,明显高于活性炭(22.2%~31.2%)。HA230 型血液灌流器的吸附剂属中性大孔树脂,对与蛋白质紧密结合或脂溶性高的毒物具有较强的吸附作用,故本例中使用 HA230 树脂灌流器。

地高辛中毒常表现为频发室早、室速、室颤、房室传导阻滞等危及生命的心律失常,快速纠正心律失常、及时除颤、心脏起搏,在抢救中极为重要。该例反复除颤 12 次、胸外按压、心脏起搏,为抢救争取了时间。

二十世纪七八十年代地高辛特异性抗体用于治疗洋地黄中毒,临床效果满意,但因制备复杂,价格昂贵,供应量有限,不能普及,且属异种蛋白,有无免疫反应还需研究。另外,心衰患者在洋地黄中毒时,应用抗体后会否因洋地黄对心肌的正性肌力作用锐减,致血液动力学恶化,尚需进一步探索,目

前南京地区尚无抗体供应。

地高辛中毒引起肠坏死国内外罕见报道。2000年 Guglielminotti 等<sup>[9]</sup>报道过 1 例地高辛中毒后发生致命性非闭塞性肠系膜梗死,尸检提示小肠大量梗死,病理为缺血性坏死小肠。本例出现缺血性肠坏死,肠腔间断扩大、坏死,可见一 4 cm × 2 cm × 2 cm 糜烂溃疡面,其边缘可见 2.0 cm × 0.5 cm 的破口。诊断为缺血性肠坏死。肠坏死为地高辛中毒本身所致,还是反复心脏骤停、室颤、长时间低血压、休克、应用血管活性药物引起的缺血坏死,还是二者均有,仍有待进一步积累经验。

严重超致死量地高辛中毒可引起室颤等严重心律失常,多日反复多次超常规剂量血液灌流联合 CVVHDF 是超致死量地高辛中毒抢救成功的经验。有反复除颤、心肺复苏、心脏起搏为抢救争取时间。连续监测血液地高辛浓度对抢救有一定指导作用。有条件可辅以地高辛抗体治疗。急性肾损伤、缺血性肠坏死可能是严重急性地高辛中毒的并发症,需引起警惕并积极治疗。

[参考文献]

[1] 葛均波,徐永健. 内科学[M]. 8版. 北京:人民卫生出版

社,2013:172

[2] 张春换,刘洁. 血液灌流配合药物治疗抢救大剂量洋地黄中毒患者的护理[J]. 华北煤炭医学院学报, 2011,5(13):397-398

[3] 白万军,赫立恩,马银玲,等. 地高辛血清浓度的相关影响因素分析[J]. 河北医药,2014,36(15):2363-2365

[4] 王质刚. 血液净化学[M]. 3版. 北京:科学技术出版社, 2010:524,1368

[5] 陈香美. 血液净化标准操作规程[M]. 北京:人民军医出版社,2010:104-105

[6] 杨红军,原新茹,张锡刚,等. 血液灌流抢救超大剂量地高辛中毒[J]. 中国临床药理学与治疗学,2002,7(4): 337-338

[7] 宋红梅,陈建林,潘浩泉,等. 血液灌流串联血液透析抢救大剂量地高辛中毒 1 例[J]. 临床急诊杂志,2010,8,11 (4):253

[8] 葛志强,高春瑞,李慧敏. HA-3 树脂与活性炭对血中地高辛清除能力的比较[J]. 北京军区医药,1998,10(4): 244-246

[9] Guglielminotti J,Tremey B,Maury E,et al. Fatal non-occlusive mesenteric infarction following digoxin intoxication[J]. Intensive Care Med,2000,26(6):829

[收稿日期] 2015-04-13

(上接第 1162 页)

[3] 杨天伦,郭兰燕,沈俐,等. 关注冠心病患者冠状动脉介入治疗术后的精神心理康复[J]. 中华心血管病杂志, 2012,40(2):92-93

[4] Justino H,Khairi P. Congenital heart disease and coronary atherosclerosis;a looming concern[J]. Can J Cardiol,2013,29(7):757-758

[5] Balwanz CR,Javed U,Singh GD,et al. Transradial and transfemoral coronary angiography and interventions:1-year outcomes after initiating the transradial approach in a cardiology training program[J]. Am Heart J,2013,165 (3):310-316

[6] 邓必勇,崔建国,李春坚,等. 住院冠心病患者 1083 例心理状况的调查与相关分析[J]. 中华心血管病杂志, 2010,38(8):702-705

[7] Rudisch B,Nemeroff CB. Epidemiology of coronary artery disease and depression[J]. Biol Psychiatry,2003,54(4): 227-240

[8] Musselman DL,Evans DL,Nemeroff CB. The relationship of depression to cardiovascular disease:epidemiology,biology,and treatment[J]. Arch Gen Psychiatry,1998,55 (6):580-592

[收稿日期] 2015-02-19