

· 儿科学研究 ·

血液净化治疗儿童急性中毒的应用价值:附53例分析

杨海波, 缪红军, 葛许华, 程志强, 赵劲懂*

南京医科大学附属儿童医院重症医学科, 江苏 南京 210008

[摘要] 目的:探讨血液净化(continuous blood purification, CBP)技术在儿童急性中毒中的临床应用价值及不良事件。方法:回顾南京医科大学附属儿童医院2015—2017年所有进行CBP治疗的中毒病例,进行汇总,分析其疾病谱、治疗模式、耗时、不良事件、疗效及费用等特点。结果:本研究一共收集53例,进行CBP治疗共计158次,平均每例进行CBP 2.98次。最小体重11 kg,治疗时间最长24 h,平均时间4.64 h。好转50例,占94.34%,死亡3例,占5.66%。治疗过程发生不良事件共8例,发生率15.09%,主要有低血压、过敏性皮疹、置管及管路凝血、滤器凝血。结论:CBP技术可以清除患儿血液毒物,纠正因毒物对机体造成的内环境紊乱,有效降低因中毒致死及致残,是抢救儿童急性中毒的重要手段。

[关键词] 急性中毒; 灌流; 儿科

[中图分类号] R595

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2019)03-405-03

doi: 10.7655/NYDXBNS20190319

儿童急性中毒是儿童意外伤害的重要原因。常因自我防御能力差,误服毒害物质致中毒。因儿童机体发育不成熟、病情变化更快,后果较成人更严重。随着技术发展,血液净化(continuous blood purification, CBP)技术开始在儿童急性中毒中应用,儿童急性中毒的救治成功率得到大幅提升。

本研究回顾2015—2017年间南京医科大学附属儿童医院PICU应用CBP治疗儿童急性中毒的所有病例,汇总分析其疾病谱、治疗模式、耗时、不良事件、疗效及费用等特点。旨在探索CBP治疗急性中毒患儿的临床特点,为规范CBP治疗儿童急性中毒提供资料。

1 对象和方法

1.1 对象

本研究样本来自南京医科大学附属儿童医院PICU应用CBP治疗急性中毒的病例。纳入标准:通过误服、误食、吸入等途径摄入对机体有急性损伤或潜在危害的毒物或药物。毒物包括:百草枯、复方苯乙哌啶、五氟利多、甲氨蝶呤、毒鼠药、苍耳、毒蘑菇、有毒食物、磷化铝、氯氮平、地高辛等。排除

标准:①家属及主治医师拒绝行CBP治疗;②无法建立合适的静脉通路;③严重凝血功能障碍;④有不可逆的脑损害。

血液净化机(Prisma、Prismaflex,金宝公司,瑞典);血液灌流机(珠海健凡公司);单管双腔中心导管(广东百合公司)。滤器Prisma M60、Prisma M100、Prisma TPE2000、Prismaflex M60、Prismaflex M60、Prismaflex TPE1000、TPE2000、Prismaflex HP 150C(Gambro Industries公司,法国),HA230(珠海健凡公司)。

1.2 方法

治疗模式的选择:连续性静-静脉血液透析滤过(continuous venovenous hemodiafiltration, CVVHDF)、血浆置换(therapeutic plasma exchange, TPE)、血液灌流(hemoperfusion, HP)。

滤器选择:一般血液滤过滤器膜面积小于患儿体表面积,常用Prisma M60、Prisma M100及Prismaflex M100、Prismaflex M60;血浆置换时患儿体重 < 10 kg用TPE1000, ≥10 kg用TPE2000;其他滤器有HP150C、HA130。

治疗参数设置:根据输入端压力调整血流速度,一般设定血流速1~10 mL/(kg·min),置换液流速30~50 mL/(kg·h),透析液流速15~20 mL/(m²·min)。血浆置换量为自身血浆量的1~1.5倍或40~60 mL/kg。血液灌流时间一般维持2~6 h。

[基金项目] 南京市医学科技发展项目(YKK16181);北京儿童医院集团2015年度科研课题

*通信作者(Corresponding author), E-mail: zhaoshadong@aliyun.com

预冲处理:预冲液肝素钠浓度为5 U/mL。 < 10 kg 患儿,上机前常规用100 mL血浆或0.5 U红细胞或10%白蛋白100 mL预冲管路和滤器。

抗凝剂的选择及剂量:肝素钠、低分子肝素钙、枸橼酸钠或无抗凝剂。根据凝血功能调整抗凝剂量,如凝血功能正常,肝素钠、低分子肝素钙首剂量为30~50 U/kg,维持剂量5~20 U/kg。如治疗过程肝素钠过量,可以用鱼精蛋白中和,1 mg鱼精蛋白可中和100 U肝素钠。

治疗时长及频率选择:TPE及HP一般为2~4 h, CVVHDF时长根据患者情况而定,一般大于6 h。治疗频次根据患者临床情况而定。

治疗结束的处理:回血量尽可能为管路血量的60%以上,如液体负荷过重,可不回血处理。回血方式有空气回血、液体回血等。回血后置管,管路用625 U/mL肝素钠封管处理。

1.3 统计学方法

统计分析采用SPSS13.0统计软件,符合正态分布的计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,计数资料以率(%)或构成比表示。

2 结果

2.1 本组样本特征

本研究历时3年,共收集53例样本,其中男33例,女20例,年龄为出生后29 d~14周岁,平均年龄(4.51 ± 3.93)岁,体重11~68 kg,平均体重(21.78 ± 14.23)kg。共血液净化158次,人均2.98次;其中TPE 19次,占12.03%;CVVHDF 32次,占20.25%;HP 107次,占67.72%。

2.2 中心静脉置管部位

中心静脉置管部位为右侧颈内静脉、股静脉(左、右侧股静脉),右侧颈内静脉置管47例,占88.68%;股静脉置管6例,占11.32%。部分患者因中心静脉置管凝血重新置管。

2.3 抗凝方式

本研究以肝素钠抗凝为主,共124次,占78.48%;其他抗凝方式包括低分子肝素钙抗凝8次(5.06%)、枸橼酸钠抗凝1次(0.63%)及混合抗凝方式25次(15.82%)。

2.4 住院时间、上机治疗时间及住院费用

住院时间是指留置PICU时间和转普通病房总计时间,平均为(9.64 ± 6.90)d。TPE与HP治疗时间相当,分别为(2.29 ± 0.51)h和(2.40 ± 0.87)h, CVVHDF治疗时间为(14.94 ± 6.59)h。有患儿在刚上机血

液进入滤器,但静脉端还有没有血液时,滤器即出现凝血,治疗时间计为零。住院费用平均为(34 234.09 ± 24 296.16)元。

2.5 血液净化治疗患者中毒原因分布

本研究中用CBP治疗的百草枯中毒患儿最多,占43.30%,其余为苯乙哌啶、毒鼠药、食物、地高辛、磷及其他。住院时间最长为磷中毒和食物中毒。其中百草枯中毒、苯乙哌啶和磷中毒各死亡1例,病死率(病死病例所占该中毒方式中的比例)分别为4.35%、12.50%及25.00%(表1)。

表1 血液净化治疗患者中毒分布

中毒原因	例数	构成比 (%)	死亡 (例)	病死率 (%)	平均住院天数(d)
百草枯	23	43.40	1	4.35	8.91 ± 5.12
苯乙哌啶	8	15.09	1	12.50	9.00 ± 5.52
毒鼠药	4	7.55	0	0	9.75 ± 0.83
食物	6	11.32	0	0	17.00 ± 13.20
地高辛	3	5.66	0	0	8.70 ± 2.91
磷	4	7.55	1	25.00	18.30 ± 15.41
其他	5	9.43	0	0	9.17 ± 2.80
合计	53	100.00	3	5.70	9.64 ± 6.90

2.6 不良事件

常见的不良事件有置管及管路凝血、滤器凝血、低血压、过敏性皮疹。管路凝血共4例,占50%。低血压2例,占25%。过敏性皮疹及滤器凝血分别为1例,各占12.5%(表2)。

表2 不良事件

不良事件	例数	占不良事件总数比 (%)	占总样本比 (%)
置管及管路凝血	4	50.00	7.55
滤器凝血	1	12.50	1.89
低血压	2	25.00	3.77
过敏性皮疹	1	12.50	1.89
合计	8	100.00	15.09

2.7 治疗结果

随访时间为1个月,好转50例(94.34%),死亡3例(5.66%),死亡病例中包含因放弃而中断治疗经随访确认。同期该院CBP共203例,好转150例(73.89%),死亡53例(26.11%)。急性中毒行CBP的病死率低于同期行CBP患者的病死率。

3 讨论

世界卫生组织在《世界预防儿童伤害报告》公

布儿童意外死亡一直是儿童死亡的首要原因。我国数据统计资料显示^[1], 无论农村或城市, 意外伤害是我国1~14岁儿童的第1位死因, 而中毒则为意外死亡的第3位原因。

成人中毒多与职业有关, 慢性中毒较多, 小儿中毒则与周围环境密切相关, 常为急性中毒。儿童常见的中毒原因包括: 错用、过量应用药物或其他化学毒品, 进食各种含毒动植物及毒物, 进食由于处理不当而产生毒性的食物, 吸入有毒气体及有毒动物蛰咬。何芳^[2]报道, 我国小儿急性中毒多为常用药物中毒, 占51.7%, 农药中毒占14.5%, 一氧化碳中毒为10.5%, 腐蚀性药物中毒占7.1%, 食物中毒占2.4%。1~3岁及15~18岁为2个高发人群, 尤以幼儿高发。有研究认为应用CBP治疗的急性中毒, 91%是故意摄毒, 其次为药物过量^[3], 而本研究中一半以上是农药中毒, 二者存在差异。

CBP治疗的目的是防止毒物吸收和维持体内环境稳定。主要模式有血液滤过透析、HP和TPE等模式。国外有中心总结10年间应用CBP治疗急性中毒共90例, 其中血液滤过透析为主要方法, 其次为HP及TPE^[3]。与国外资料不同, 本研究中HP 107例次(67.72%)。血液滤过透析适用于中小分子量、水溶性、不与蛋白结合、在体内分布比较均匀的物质。HP非选择性清除方式, 适用于不可透析性药物中毒, 对分子量大、非水溶性、与蛋白结合的毒物, 用本法比血液滤过透析效果好。TPE通过置换出有毒物的血浆再输入新鲜血浆, 达到排出毒物之目的。

儿童急性中毒常见的摄毒途径有: 消化道吸收、皮肤黏膜直接吸收、呼吸道吸入、误用药物(医源性)。因儿童表达能力差, 所以临床上会有“可疑中毒”的诊断。而急性中毒又强调“立即抢救、争分夺秒”。急性百草枯中毒, 推荐2~4 h内启动CBP^[4], 导致临床难以把握CBP时机。本研究中百草枯中毒的病死率为1/23(4.35%), 而我国台湾省长庚医院为33.3%^[5]。当临床难以检测毒物时, 对以下几种情况的患儿, 应考虑急性中毒, 采取更加积极的救治措施。如健康小儿急性起病, 集体同时或先后发病, 症状相似者, 有异食癖或可疑接触药物及毒物史。诊治过程发现: ①临床有中毒症状及体征改变; ②临床虽无中毒症状和体征, 但症状与体征不符; ③各种病象不能用一种病解释的患者, 皮肤改变、瞳孔改变或呼吸异常气味, 多器官受累、意识明显变化而诊断不明, 经过“认为是有效治疗”而收不到应有效果。

本研究急性中毒患儿大致可分为3类: 农药, 常见的有百草枯、磷(包含有机磷、磷化铝); 误用或药物过量, 如地高辛、复方苯乙哌啶、苍耳等; 食物中毒, 如毒蘑菇、肉毒杆菌污染奶制品。从病种总结来看, 百草枯中毒一直是儿童急性中毒的重要原因。摄毒途径主要是因为误食喷撒百草枯农药的蔬果、误服百草枯原液。本研究中, 23/53(43.40%)是急性百草枯中毒。屈大卫等^[6]对急性百草枯中毒的CBP治疗现状进行总结, 治疗模式包括HP、连续血液滤过透析和TPE。在本组治疗中, 百草枯中毒患儿常采用HP后连续血液滤过透析, 反复3~5次, 从23例资料来看, CBP对百草枯中毒有良好治疗效果。

磷类农药是目前农业生产中广泛应用的杀虫药, 本研究中4例为磷中毒, 其中2例为有机磷农药中毒, 经CBP治疗后全部好转出院。杨冬梅等^[7]发现HP可以有效保护因有机磷中毒导致的重要脏器功能损害。2例为磷化铝中毒, 经血液净化治疗后好转1例, 死亡1例。磷化铝水解释放磷化氢是保存粮食常用的熏蒸剂, 属于高效杀虫剂, 经呼吸道、消化道及皮肤吸收后储存于肝脏、骨组织。磷化物中毒机制尚不明确, 进入体内后会较长时间停留在血液系统中^[8]。本研究中2例肉毒杆菌中毒, 肉毒杆菌有嗜神经神经毒性, 表现为乏力、肌力降低, 严重时出现呼吸衰竭而死亡。本研究中2例肉毒杆菌中毒入院后先后给予HP和TPE清除体内毒素, 呼吸机治疗8 d、11 d后均好转出院。王承娟等^[9]曾报道2例肉毒杆菌中毒的救治, 机械通气时间分别是15 d和17 d。CBP可能是缩短机械通气时间的有效方法。

儿童摄入毒物的途径复杂, 诊断困难, 治疗棘手。生理状态消化道是毒物排泄的主要部位, 肾脏是排出毒物的主要器官, 呼吸道排出毒物的速度与肺功能、毒物的血气分配系数有关, 而皮肤及乳腺可排出少量毒物。中毒机制可概括为: 干扰酶系统、抑制血红蛋白的携氧功能、直接化学性损伤、作用于核酸、变态反应、麻醉作用、干扰细胞膜或细胞器的生理功能。儿童急性中毒必须立即抢救, 争分夺秒。治疗原则应尽快清除未被吸收的毒物, 防止毒物吸收, 尽早、合理使用解毒剂促使已经吸收毒物解毒和排泄。而HP和TPE是清除血液中游离毒物的有效方法。针对休克、肺水肿、心脏骤停、昏迷、抽搐、脑水肿、急性肝肾损害和过高热等并发症, 血液滤过透析能很好地稳定机体内环境, 削弱体内炎症因子风暴, 保护重要脏器功能, 使患儿度

(下转第417页)

- [4] Mu WJ, Zhong WJ, Yao JY, et al. Ultrasonic elastography research based on a multicenter study: adding strain ratio after 5-point scoring evaluation or not [J]. *PLoS One*, 2016, 11(2): e0148330
- [5] Ogston KN, Miller ID, Payne S, et al. A new histological grading system to assess response of breast cancers to primary chemotherapy: prognostic significance and survival [J]. *Breast*, 2003, 12(5): 320-327
- [6] Vriens BE, de Vries B, Lobbes MB, et al. Ultrasound is at least as good as magnetic resonance imaging in predicting tumour size post-neoadjuvant chemotherapy in breast cancer [J]. *Eur J Cancer*, 2016, 52(1): 67-76
- [7] Hoyt K, Umphrey H, Lockhart M, et al. Ultrasound imaging of breast tumor perfusion and neovascular morphology [J]. *Ultrasound Med Biol*, 2015, 41(9): 2292-2302
- [8] Peng C, Liu LZ, Zheng W, et al. Can quantitative contrast-enhanced ultrasonography predict cervical tumor response to neoadjuvant chemotherapy? [J]. *Eur J Radiol*, 2016, 85(11): 2111-2118
- [9] Takada J, Hidaka H, Nakazawa T, et al. Modified response evaluation criteria in solid tumors is superior to response evaluation criteria in solid tumors for assessment of responses to sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma [J]. *BMC Res Notes*, 2015, 8: 609
- [10] Liu YX, Liu Y, Xu JM, et al. Color doppler ultrasound and contrast-enhanced ultrasound in the diagnosis of lacrimal apparatus tumors [J]. *Oncol Lett*, 2018, 16(2): 2215-2220
- [11] Gao M, Tang JH, Liu K, et al. Quantitative evaluation of vascular microcirculation using contrast-enhanced ultrasound imaging in rabbit models of choroidal melanoma [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2018, 59(3): 1251-1262
- [12] Zhou SC, Le J, Fan YW, et al. Study on breast cancer animal model of tumor-micro vessel variation before and after the chemotherapy by contrast enhanced ultrasound quantitative analysis [J]. *Pak J Pharm Sci*, 2016, 29(4 Suppl): 1407-1413
- [13] Foster FS, Burns PN, Simpson DH, et al. Ultrasound for the visualization and quantification of tumor microcirculation [J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2000, 19(1/2): 131-138
- [14] Ma Y, Zhang S, Li J, et al. Comparison of strain and shear-wave ultrasonic elastography in predicting the pathological response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancers [J]. *Eur Radiol*, 2017, 27(6): 2282-2291
- [15] Oskarsson T. Extracellular matrix components in breast cancer progression and metastasis [J]. *Breast*, 2013, 22(2): S66-S72
- [16] Falou O, Sadeghi-Naini A, Prematilake S, et al. Evaluation of neoadjuvant chemotherapy response in women with locally advanced breast cancer using ultrasound elastography [J]. *Transl Oncol*, 2013, 6(1): 17-24
- [收稿日期] 2018-06-20

(上接第407页)
过生命危险,重获新生。

[参考文献]

- [1] 孙莹,王丽杰. PICU收治的181例儿童急性中毒的警示 [J]. *中国小儿急救医学*, 2014, 21(2): 106-108
- [2] 何芳. 小儿急性中毒296例临床分析 [J]. *中国小儿急救医学*, 2015, 22(10): 725-727
- [3] Darracq MA, Cantrell FL. Hemodialysis and extracorporeal removal after pediatric and adolescent poisoning reported to a state poison center [J]. *J Emerg Med*, 2013, 44(6): 1101-1107
- [4] 百草枯中毒诊断与治疗“泰山共识”专家组. 百草枯中毒诊断与治疗“泰山共识”(2014) [J]. *中国工业医学杂志*, 2014, 27(2): 117-121
- [5] Hsieh YW, Lin JL, Lee SY, et al. Paraquat poisoning in pediatric patients [J]. *Pediatr Emerg Care*, 2013, 29(4): 487-491
- [6] 屈大卫,钱素云. 急性百草枯中毒的血液净化治疗现状 [J]. *中国小儿急救医学*, 2015, 22(8): 571-573
- [7] 杨冬梅,刘志,于红玲,等. 序贯器官衰竭评分对血液灌流治疗急性重度有机磷中毒的临床评价 [J]. *实用医学杂志*, 2015, 27(5): 776-778
- [8] Yan H, Chen H, Li ZD, et al. Phosphine analysis in post-mortem specimens following inhalation of phosphine: fatal aluminum phosphide poisoning in children [J]. *J Anal Toxicol*, 2018, 42(5): 330-336
- [9] 王承娟,祝益民,张新萍. 肉毒杆菌中毒导致呼吸衰竭二例 [J]. *中国小儿急救医学*, 2016, 23(11): 798-800
- [收稿日期] 2018-06-08