

· 病例报道 ·

杂合血液净化联合免疫抑制治疗百草枯中毒1例并文献复习

肖磊娟, 郑志波, 季大奎, 高占辉, 郑雅方, 王霄剑

南京医科大学附属明基医院肾内科, 江苏 南京 210019

[关键词] 百草枯中毒; 杂合血液净化; 血液灌流; 血液透析滤过

[中图分类号] R595.4

[文献标志码] B

[文章编号] 1007-4368(2019)06-946-03

doi: 10.7655/NYDXBNS20190631

百草枯(paraquat, PQ)毒性极强,口服中毒剂量低,病死率高,损伤多种器官,无特效解毒剂,需综合治疗,包括糖皮质激素、免疫抑制剂、血液净化治疗等。本文报道了1例延迟就诊的重度百草枯中毒患者,经杂合血液净化联合免疫抑制治疗抢救成功,且随访1年无并发症。

1 病例资料

患者,32岁,女,服用8%百草枯15 mL 28 h来本院急诊。服药6 h出现恶心、呕吐、咽痛、乏力,呕吐黄绿色液体。急诊氧饱和度98%(未吸氧)。神志清,口腔多处黏膜破溃,余未见异常。既往体健。血生化:天门冬氨酸氨基转移酶34.3 U/L,尿素8.6 mmol/L,肌酐142 μ mol/L,胆碱酯酶9 823 U/L。急诊予洗胃10 000 mL,保肝,禁止吸氧,对症治疗收住院。服药30 h予杂合模式血液净化:血液灌流(HP),序贯应用HA-230丽珠树脂灌流器2支共3 h,血流量150 mL/min,肝素抗凝首剂30 mg,追加10 mg/h,后连续性血液透析滤过(CVVHDF)8 h,ACF130W滤器,前置换,血流量200 mL/min,肝素追加4 mg/h,透析液流量2 L/h,置换液流量2 L/h。动脉血气分析:pH 7.400,氧饱和度83.9%,氧分压(PO_2)67.5 mmHg,碱剩余-4.1 mmol/L,碳酸氢根(HCO_3^-)20.7 mmol/L,乳酸2.8 mmol/L,氧合指数321。急性生理学和慢性健康评估系统II(APACHE II)7分,R值6.68%;胸部CT示右肺中叶结节,余双肺野清晰。予甲泼尼龙0.5 g静滴。复查血气分析:pH 7.411,氧饱和度87.8%, PO_2 52.3 mmHg,二氧化碳分压(PCO_2)37.3 mmHg, HCO_3^- 23.6 mmol/L,碱剩余-0.9 mmol/L,乳酸1.8 mmol/L。多科会诊后考虑呼吸衰竭,转至重症监护病房。继续CVVHDF治

疗13 h,前稀释法,方案同前;环磷酰胺1.0 g 4次/d \times 3 d静滴抑制免疫反应,维生素C 5 g 4次/d,还原型谷胱甘肽1.2 g 8 h/次静脉滴注抗氧化;复查血气氧分压及氧合逐渐恢复,服药72 h内再次APACHE II评分9分,死亡风险系数14.91%。血气: PCO_2 33.6 mmHg, pH 7.433, PO_2 104 mmHg;血生化:丙氨酸氨基转移酶39.0 U/L,天门冬氨酸氨基转移酶36.3 U/L,白蛋白31.7 g/L,尿素6.0 mmol/L,肌酐132 μ mol/L。甲泼尼龙1 g静滴注4次/d冲击3 d后改为15 mg \times 3 d。服药第5天出现肺部感染,体温最高39.6 $^{\circ}C$,胸部CT示两侧胸腔积液,两肺下叶膨胀不全,两肺散在感染;两肺尖胸膜结节样增厚,右肺中叶结节。予美罗培南0.5 g 8 h/次、莫西沙星0.4 g静滴注抗感染2 d后体温恢复正常。患者口腔、舌多处溃疡,喉镜示急性喉炎,醋酸泼尼松5 mg口服维持。服药1周复查血气pH 7.512, PCO_2 30.2 mmHg, HCO_3^- 24.2 mmol/L, PO_2 92.4 mmHg,吸入氧浓度21.0%,氧饱和度98.7%。患者服药后各项指标变化见表1。住院16 d,期间尿量无明显异常,为1 000~2 500 mL/d,经综合治疗患者口腔及舌溃疡基本愈合、肺部感染好转、肝肾功能恢复正常出院。

出院半月后复查,胸片未见明显异常;出院2个月复查:胸部CT平扫未见异常,肝肾功能正常。1年随访患者无不适,无胸闷、气喘等,无长期并发症。

2 讨论

百草枯经消化道吸收最常见,吸收率达5%~15%,2~4 h后达血药浓度高峰,在体内分布广泛,分布容积1.2~1.6 L/kg^[1]。其中在肺内浓度比血浆高6~10倍^[2]。百草枯与血浆蛋白几乎不结合,大部分

表1 患者服药后各项指标情况

监测指标	28 h	2 d	3 d	4 d	5 d	6 d	7 d	2周	1个月	2个月
丙氨酸氨基转移酶(U/L)	23.7	19.2	32.8	39.0	32.1	102.3	120.8	64.7	18	17.8
天门冬氨酸氨基转移酶(U/L)	34.3	41.5	53.4	36.3	24.5	78.9	57.5	23.5	14.7	16.0
血尿酸($\mu\text{mol/L}$)	414.0	389.0	75.0	105.0	330.0	348.0	307.0	246.0	290.0	270.0
血尿素(mmol/L)	8.6	9.4	3.2	6.0	12.4	13.9	10.5	6.8	3.2	5.5
血肌酐($\mu\text{mol/L}$)	142.0	187.0	102.0	132.0	168.0	132.0	96.0	42.0	48.0	37.0
乳酸(mmol/L)	2.8	1.8	1.4	2.4	0.7	—	—	1.2	—	—
pH	7.400	7.411	7.384	7.436	7.420	—	—	7.499	—	—
碳酸氢根(mmol/L)	20.7	23.6	20.0	22.9	22.9	—	—	24.2	—	—
碱剩余(mmol/L)	-4.1	-0.9	-5.9	-1.8	-2.0	—	—	1.2	—	—
氧饱和度(%)	82.6	87.8	98.6	98.6	98.0	—	—	98.7	—	—
动脉氧分压(mmHg)	67.5	54.2	112.0	103.0	89.1	—	—	92.4	—	—
氧合指数(mmHg)	321.0	258.0	533.0	490.0	424.0	—	—	440.0	—	—
二氧化碳分压(mmHg)	33.4	36.5	32.1	33.3	34.7	—	—	30.2	—	—

经粪便排出,不被肾小管吸收,以原型经肾脏排出。百草枯毒性极强,成人口服致死量为20%水溶液5~15 mL(20~40 mg/kg)^[3],服毒量及服药时间是影响预后的关键因素。百草枯引起器官损伤机制观点不一,较为常见的有氧自由基产生学说^[1,4]、分子生物学说^[5]、酶失衡学说^[6]、线粒体损伤学说^[7]、信号转导通路学说^[8]。本例服药量已达致死量,且就诊延迟,考虑肺部及其他脏器已有蓄积,出现氧合下降、肝肾功能受损。依据 Dinis-Oliveira 等^[2]的方法判断,临床表现符合中重度中毒。

百草枯中毒肺损伤病理生理表现为肺容积和肺通气量减少、肺顺应性降低和严重通气/血流比例失调,导致顽固的低氧血症^[9]。影像学为非均一性的渗出性病变和纤维化改变,早期肺部CT可无异常或肺纹理增强、模糊,晚期主要是纤维化^[10-11]。该患者就诊延迟,肺氧合功能下降,中毒第5天出现胸腔积液、肺下叶膨胀不全,肺尖胸膜结节样增厚,为单纯百草枯中毒损伤还是合并感染引起,因无病理支持,难以区分,但其感染表现晚于氧合下降,考虑百草枯中毒损伤为主要因素。

百草枯中毒肾脏损害的发生率高,临床表现轻重不一,轻者为单纯尿检异常,如蛋白尿或(和)血尿,重者可表现为快速进展的少尿、无尿,甚至需要肾脏替代治疗,出现肾脏损害者预后差^[12]。该患者既往无肾脏相关疾病,服药28 h就诊时已出现肾功能损伤,无少尿、无尿等表现,经持续性肾脏替代治疗(continuous renal replacement therapy, CRRT)及免疫抑制等综合治疗后恢复正常。

百草枯无特效解毒药,需根据病情综合治疗,

包括糖皮质激素(甲泼尼龙 1 g/d×3 d)、免疫抑制剂[环磷酰胺 15 mg/(kg·d)×2 d]、血液净化治疗等^[13]。“加勒比方案”(环磷酰胺、地塞米松、呋塞米、维生素B和维生素C)和冲击疗法认为能提高非暴发型中、重度百草枯中毒患者的生存率^[14],Meta分析认为糖皮质激素和环磷酰胺能减低百草枯中毒患者死亡率,对治疗和预防肺纤维化有一定效果^[15],但对于激素、环磷酰胺的具体剂量及疗程并无统一标准。专家共识建议^[1],对非暴发型的中重度急性中毒患者应早期联合糖皮质激素和环磷酰胺进行冲击治疗,建议甲泼尼龙 15 mg/(kg·d)或等效剂量的氢化可的松,环磷酰胺 10~15 mg/(kg·d)。“泰山共识”^[16]认为,肝肾功能恢复后伴有肺损伤,可使用环磷酰胺(800 mg 静滴1次),1个月后可根据肺部CT结果再决定是否使用。该患者就诊时间较晚,肝肺损伤,联合激素及环磷酰胺治疗有效,需警惕感染等并发症。

血液净化方式选择仍以HP为主,对百草枯清除效果优于血液透析(hemodialysis, HD),清除中大分子的水溶性及脂溶性毒物,可清除尚未侵入器官的百草枯,延迟急性百草枯中毒后脏器损伤并减轻损伤程度,提高临床救治成功率^[2,17]。多数学者建议百草枯中毒患者在中毒后4 h内给予至少6~8 h的灌流^[1]。4 h内实施第1次HP是急性中毒患者存活的关键,6 h内行HP可提高严重中毒患者的存活率^[18-19]。Lin等^[20]提出了免疫抑制治疗基础上的积极全血灌流方案:早期进行(急诊开始),连续灌流8 h,暂停4 h,继续第2个8 h灌流,明显减低重度百草枯中毒患者病死率。本例就诊延迟,考虑到百草枯半

衰期长,体内分布广泛,仍有清除残余血中残余药物的必要,其合并肝肾功能损伤,故积极采用杂合式血液净化技术(HP联合CVVHDF)治疗,肝肾肺功能逐渐恢复。

本例患者就诊时服药已28 h,延缓了治疗最佳时机,但经过积极治疗成功且随访1年无明显并发症。杂合式血液净化技术(HD+CVVHDF)联合大剂量糖皮质激素、环磷酰胺抢救成功合并有肺、肝、肾多器官脏器受损的致死量百草枯中毒患者,为致死量百草枯中毒治疗提供临床依据;但未能监测药物浓度,在未来该类疾病诊治过程中应加强药物监测,并积极寻找新的监测指标。

[参考文献]

- [1] 中国医师协会急诊医师分会. 急性百草枯中毒诊治专家共识(2013)[J]. 中国急救医学, 2013, 33(6): 484-489
- [2] Dinis-Oliveira RJ, Duarte JA, Sánchez-Navarro A, et al. Paraquat poisonings: mechanisms of lung toxicity, clinical features, and treatment [J]. Crit Rev Toxicol, 2008, 38(1): 13-71
- [3] Agarwal R, Srinivas R, Aggarwal AN, et al. Experience with paraquat poisoning in a respiratory intensive care unit in North India [J]. Singapore Med J, 2006, 47(12): 1033-1037
- [4] 杨志洲,刘红梅,任 艺,等. 雌激素在百草枯中毒大鼠急性肺损伤中的作用[J]. 中华急诊医学杂志, 2015, 24(10): 1126-1130
- [5] 陈 亮,李昌斌,胡大勇,等. 百草枯中毒小鼠肾脏损伤核心基因研究[J]. 中华急诊医学杂志, 2015, 24(11): 1208-1213
- [6] Ruiz V, Ordóñez RM, Berumen J, et al. Unbalanced collagenases/TIMP-1 expression and epithelial apoptosis in experimental lung fibrosis [J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2003, 285(5): L1026-L1036
- [7] Patel M, Drechsel DA, Castello PR. Mitochondria are a major source of paraquat-induced reactive oxygen species production in the brain [J]. J Biol Chem, 2007, 282(19): 14186-14193
- [8] 刘振宁,张立春,沈海涛,等. NLRP3/caspase-1 信号通路在百草枯中毒致急性肺损伤过程中的作用[J]. 中国急救医学, 2016, 36(4): 358-362
- [9] 葛玉霞. 急性百草枯中毒肺损伤机制与保护研究的进展[J]. 中国急救医学, 2012, 32(6): 550-553
- [10] 刘景艳,李兰荣,金慧燕,等. 急性百草枯口服中毒患者预后的影响因素[J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 2012, 30(9): 686-687
- [11] 王 欢,俞同福,张 伟,等. 百草枯中毒患者早期胸部CT表现对预后的评估[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2015, 35(2): 234-236
- [12] Bagga A, Bakkaloglu A, Devarajan P, et al. Improving outcomes from acute kidney injury: report of an initiative [J]. Pediatr Nephrol, 2007, 22(10): 1655-1658
- [13] Gholyaf M, Afzali S. The effectiveness of combined treatment with methylprednisolone and cyclophosphamide in oral paraquat poisoning [J]. Arch Iran Med, 2008, 11(4): 387-391
- [14] 田英平,石汉文,佟 飞,等. 百草枯中毒的规范治疗 [J]. 中华急诊医学杂志, 2007, 16(5): 559-560
- [15] Li LR, Sydenham E, Chaudhary B, et al. Glucocorticoid with cyclophosphamide for paraquat-induced lung fibrosis [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2014(8): CD008084
- [16] 菅向东. 百草枯中毒诊断与治疗“泰山共识”[R]. 第十三届全国劳动卫生与职业病学术会议, 2014
- [17] Hsu CW, Lin JL, Lin-Tan DT, et al. Early hemoperfusion may improve survival of severely paraquat-poisoned patients [J]. PLoS One, 2012, 7(10): e48397
- [18] Rao R, Bhat R, Pathadka S, et al. Golden hours in severe paraquat poisoning-the role of early haemoperfusion therapy [J]. J Clin Diagn Res, 2017, 11(2): OC06-OC08
- [19] Wang HR, Pan J, Shang AD, et al. Time-dependent haemoperfusion after acute paraquat poisoning [J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 2239
- [20] Lin JL, Lin-Tan DT, Chen KH, et al. Improved survival in severe paraquat poisoning with repeated pulse therapy of cyclophosphamide and steroids [J]. Intensive Care Med, 2011, 37(6): 1006-1013

[收稿日期] 2018-12-31