

论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2020.21.008

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20200717.1420.002.html\(2020-07-17\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20200717.1420.002.html(2020-07-17))

基于口服量的血液灌流强度对百草枯中毒患者预后的研究*

叶华清, 兰超[△]

(郑州大学第一附属医院急诊科 450000)

[摘要] **目的** 探讨血液灌流(HP)强度对不同口服量急性百草枯中毒患者预后的影响。**方法** 回顾性分析 2008 年 9 月到 2018 年 3 月收入该院的 612 例急性百草枯中毒患者的病历资料,根据患者口服百草枯量将其分为小剂量组(口服量小于 50 mL, $n=376$)和大剂量组(口服量大于或等于 50 mL, $n=236$);再根据接受 HP 治疗强度进一步将患者分为低灌流强度(LHP)、中灌流强度(MHP)、高灌流强度(HHP)3 个亚组;收集临床数据并分析。**结果** 小剂量组中 LHP、MHP、HHP 治疗患者的 7 d 生存率分别为 77.84%、88.46%、91.43%,28 d 生存率分别为 16.22%、42.95%、42.86%,LHP 治疗患者 7、28 d 生存率均明显低于 MHP、HHP 治疗($P<0.05$)。HHP 治疗患者的急性呼吸窘迫综合征(ARDS)发生率(28.57%)明显低于 LHP、MHP 治疗(55.14%、50.64%, $P<0.05$)。大剂量组中 LHP、MHP、HHP 治疗患者的 7 d 生存率分别为 39.84%、55.56%、60.87%,28 d 生存率分别为 17.89%、20.00%、21.74%,LHP 治疗患者的 7 d 生存率明显低于 MHP、HHP 治疗($P<0.05$),LHP、MHP、HHP 治疗患者 28 d 生存率比较差异无统计学意义($P>0.05$);LHP、MHP、HHP 治疗患者的急性肾损伤(AKI)、ARDS 发生率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 对于口服量小于 50 mL 百草枯的患者,HHP 与 MHP 治疗的预后明显高于 LHP 治疗,可明显改善患者的生存率。

[关键词] 百草枯;血液净化;血液灌流;预后;生存率**[中图分类号]** R595.4**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2020)21-3540-04

Study of hemoperfusion intensity on prognosis in patients with paraquat poisoning based on oral administration amount*

YE Huaqing, LAN Chao[△]

(Department of Emergency Medicine, First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan 450000, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the effect of blood hemoperfusion(HP) intensity on the prognosis of the patients with different oral administration amounts of acute paraquat poisoning. **Methods** The medical record data in 612 patients with acute paraquat poisoning admitted to this hospital from September 2008 to March 2018 were retrospectively analyzed. All patients were divided into the small dose group (oral administration amount $<50\text{mL}$, $n=376$) and large dose group (oral administration amount $\geq 50\text{ mL}$, $n=236$) according to their oral amount of paraquat; then the patients were further divided into the low HP intensity (LHP), middle HP intensity (MHP) and high HP intensity (HHP) subgroups according to the received HP treatment intensity. Then clinical data were collected and analyzed. **Results** In the low dose group, the 7 d survival rates of the patients with LHP, MHP and HHP treatment was 77.84%, 88.46% and 91.43% respectively, while the 28 d survival rates were 16.22%, 42.95% and 42.86%, respectively. Both the 7 d and 28 d survival rates in the LHP group were significantly lower than those in the MHP and HHP groups ($P<0.05$). The incidence of acute respiratory distress syndrome(ARDS) in the HHP patients (28.57%) was significantly lower than that in the LHP and MHP treatment groups (55.14%, 50.64%, $P<0.05$). The 7 d survival rates in the patients with LHP, MHP and HHP treatment of the large dose group were 39.84%, 55.56% and 60.87%, respectively, while their 28 d survival rates were 17.89%, 20.00% and 21.74% respectively. The 7 d survival rate in the patients with LHP treatment was significantly lower than that in the patients with HHP and MHP treatment ($P<0.05$), but the 28 d survival rate had no statistical difference among the patients with LHP, MHP and HHP treatment ($P>0.05$); the occurrence rates of AKI and ARDS had no statistical difference among

* 基金项目:国家临床重点专科项目(2012649);河南省基础与前沿技术研究计划项目(142300410068)。作者简介:叶华清(1992-),住院医师,硕士,主要从事急危重症医学研究。△ 通信作者, E-mail:lanchao29@163.com。

the patients with LHP, MHP and HHP treatment ($P > 0.05$). **Conclusion** For the patients with oral paraquat amount < 50 mL, the prognosis of HHP and MHP treatment is significantly higher than that of LHP treatment, which can significantly improve the survival rate of the patients.

[Key words] paraquat; blood purification; hemoperfusion; prognosis; survival rate

近年来相关的急性百草枯中毒事件越来越多,百草枯的成人致死量为 20% 百草枯水溶液 5~15 mL ($20 \sim 40$ mg/kg)^[1-2],我国百草枯急性中毒患者的病死率为 60%~80%^[3]。急性百草枯中毒暂时尚无有效的解毒药物,相关的治疗方法仍在研究中,目前临床上的救治工作主要包括综合治疗和血液净化治疗^[4-5]。《急性百草枯中毒诊治专家共识》^[6]中对百草枯的血液净化治疗指出,建议早期开展血液灌流(HP),但对于 HP 时间、强度,因循证医学证据不足,未提供明确方案。医师在选择 HP 的强度时往往存在一定的随意性。服毒量是影响百草枯中毒患者预后的关键因素,但针对患者口服量对其预后研究的相关文献较为缺乏,相关研究的结果不一致,临床样本量较小缺乏说服力。本研究采用回顾性研究的方法,分析 HP 强度对不同口服量的急性百草枯中毒患者预后的影响,进一步探讨百草枯中毒患者 HP 治疗最佳策略。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集 2008 年 9 月至 2018 年 3 月本院所收治的急性百草枯中毒患者的病例资料。(1)纳入标准:①出院诊断为急性百草枯中毒;②患者年龄大于 14 岁;③口服百草枯至入院时间小于 12 h;④入院后尿样本查出百草枯;⑤入院后存活时间大于 24 h;⑥ 24 h 内接受 HP 治疗。(2)排除标准:①病例资料不完整,重要数据无法获取的患者;②混合农药中毒;③口服非市售浓度 20% 百草枯溶液的患者;④应用除 HP 外其他血液净化方式治疗的患者;⑤由于经济等各种原因中途放弃治疗的患者。共收集 936 例患者资料,最终符合标准纳入研究的百草枯中毒患者为 612 例。根据患者口服百草枯量将其分为小剂量组(< 50 mL, $n = 376$)和大剂量组(≥ 50 mL, $n = 236$);再根据接受 HP 治疗强度将患者分为低灌流强度(LHP)、中灌流强度(MHP)和高灌流强度(HHP)3 个亚组。小剂量组中 LHP 治疗 185 例, MHP 治疗 156 例, HHP 治疗

35 例;大剂量组中 LHP 治疗 123 例, MHP 治疗 90 例, HHP 治疗 23 例。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法

按照百草枯中毒诊疗规范给予个体化综合治疗。根据患者具体情况选择给予洗胃导泻治疗,应用环磷酰胺、乌司他丁、阿奇霉素与糖皮质激素等药物,另酌情给予补液和对症支持治疗等。

1.2.2 HP 治疗

HP 治疗方法:HP 滤器流速为 150~200 mL/min,单个灌流器治疗时间 2 h。颈内静脉及股静脉置管作为血管通路。治疗中若出现出血倾向,应用鱼精蛋白拮抗。根据活化部分凝血活酶时间调整抗凝剂的用量。其中, LHP 组患者接受 HP 治疗时间为 2 h、1 个灌流器; MHP 组患者接受 HP 治疗时间为 4 h、2 个灌流器; HHP 组患者接受 HP 治疗时间为 6 h、3 个灌流器。

1.2.3 观察和收集主要指标

(1)收集患者的一般资料;(2)中毒至洗胃时间;(3)入院时尿百草枯浓度、动脉血气分析、各项炎症指标、血生化数据、生命体征;(4)患者的结局情况。

1.3 统计学处理

数据采用 SPSS25.0 统计软件进行分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用方差分析;计数资料以率表示,多组间定性资料采用 χ^2 检验。用 Kaplan-Meier 生存曲线分析预后,各组生存曲线差异的比较采用 Log-rank 检验;所有检验均为双侧检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者不同 HP 强度治疗相关指标比较

两组患者的年龄、中毒至洗胃时间、入院时尿百草枯浓度、白细胞、降钙素原(PCT)、动脉血氧分压(PaO₂)、二氧化碳分压(PaCO₂)及肌酐水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

表 1 两组患者不同 HP 强度治疗相关指标比较($\bar{x} \pm s$)

项目	小剂量组			大剂量组		
	LHP($n=185$)	MHP($n=156$)	HHP($n=35$)	LHP($n=123$)	MHP($n=90$)	HHP($n=23$)
年龄(岁)	31.20±14.20	29.20±12.70	26.80±10.10	39.90±14.90	35.30±13.60	30.60±10.30
中毒至洗胃时间(h)	2.12±1.61	2.46±1.34	3.57±2.71	2.11±1.97	2.78±1.54	2.87±1.41
尿百草枯浓度($\mu\text{g/mL}$)	83.51±35.13	92.44±23.47	85.10±48.19	393.64±139.56	275.91±174.55	317.10±136.17
白细胞($\times 10^9/L$)	13.85±7.91	13.40±5.23	13.80±5.41	21.61±8.49	18.69±5.94	19.71±6.34
PCT(ng/mL)	1.17±4.47	1.22±0.51	0.75±0.67	4.28±2.99	3.64±1.27	5.75±3.21
PaO ₂ (mmHg)	88.15±19.37	84.46±8.37	85.68±12.71	64.57±7.27	73.74±9.24	68.46±6.49
肌酐($\mu\text{mol/L}$)	159.57±13.91	137.39±26.34	133.34±31.57	185.41±16.42	163.25±24.34	212.12±17.34

2.2 小剂量组患者不同 HP 强度治疗的预后比较

小剂量组中 LHP 与 MHP、HHP 治疗的患者生存曲线比较, 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 20.505, 6.038, P = 0.005, 0.014$); HHP 与 MHP 治疗的患者生存曲线比较, 差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.004, P = 0.850$), 图 1。LHP、MHP、HHP 治疗患者的 7 d 生存率分别为 77.84%、88.46%、91.43%, 28 d 生存率分别为 16.22%、42.95%、42.86%, LHP 患者 7、28 d 生存率均明显低于 MHP、HHP ($P < 0.05$), 见表 2。HHP 患者的急性呼吸窘迫综合征 (ARDS) 发生率明显低于 LHP、MHP ($P < 0.05$); LHP、MHP、HHP 治疗患者急性肾损伤 (AKI) 发生率比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 3。

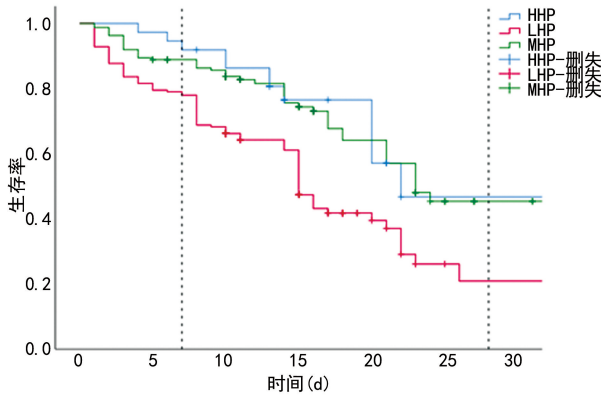


图 1 小剂量组不同 HP 强度治疗患者的生存曲线

表 2 小剂量组患者不同 HP 强度治疗生存率比较 [$n(\%)$]

时间	LHP($n=185$)	MHP($n=156$)	HHP($n=35$)
7 d	144(77.84)	138(88.46) ^a	32(91.43) ^a
28 d	30(16.22)	67(42.95) ^a	15(42.86) ^a

^a: $P < 0.05$, 与 LHP 比较。

表 3 小剂量组患者不同 HP 强度治疗并发症比较 [$n(\%)$]

并发症	LHP($n=185$)	MHP($n=156$)	HHP($n=35$)
ARDS	102(55.14) ^a	79(50.64) ^a	10(28.57)
AKI	55(29.73)	52(33.33)	9(25.71)

^a: $P < 0.05$, 与 HHP 组比较。

2.3 大剂量组患者不同 HP 强度治疗的预后比较

大剂量组中 LHP 治疗与 MHP、HHP 治疗的患者生存曲线比较差异有统计学意义 ($\chi^2 = 17.271, 4.574, P = 0.002, 0.032$), HHP 与 MHP 治疗的患者生存曲线比较差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.004, P = 0.750$), 见图 2。大剂量组中 LHP、MHP、HHP 治疗的患者 7 d 生存率分别为 39.84%、55.56%、60.87%, 28 d 生存率分别为 17.89%、20.00%、21.74%, LHP 治疗的患者 7 d 生存率明显低于 MHP、HHP 治疗的患者 ($P < 0.05$), LHP、MHP、HHP 治疗患者 28 d 生存率比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 4。3 种 HP 强度治疗患者的 AKI、ARDS 发生率比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见

表 5。

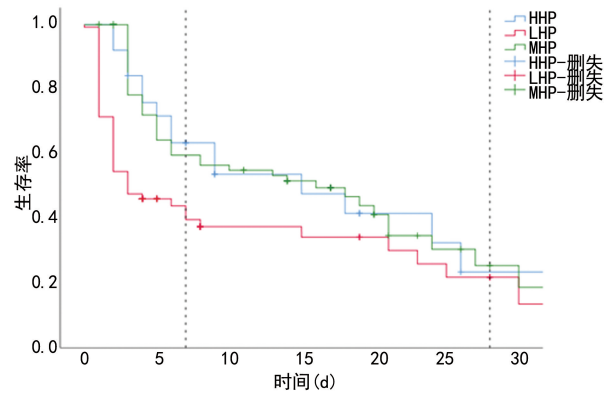


图 2 大剂量组患者不同 HP 强度治疗组间生存曲线比较

表 4 大剂量组患者不同 HP 强度治疗生存率比较 [$n(\%)$]

生存率	LHP($n=123$)	MHP($n=90$)	HHP($n=23$)
7 d	49(39.84)	50(55.56) ^a	14(60.87) ^a
28 d	22(17.89)	18(20.00)	5(21.74)

^a: $P < 0.05$, 与 LHP 比较。

表 5 大剂量组患者不同 HP 强度治疗并发症比较 [$n(\%)$]

并发症	LHP($n=123$)	MHP($n=90$)	HHP($n=23$)
ARDS	89(72.36)	60(66.67)	18(78.26)
AKI	52(42.28)	43(47.78)	13(56.52)

3 讨论

百草枯在人体内主要通过肾脏以尿液形式排泄。当进入人体的百草枯量过多时, 短时间内即可发生 AKI, 致使百草枯蓄积, 对机体造成损伤^[7-9]。HP 装置中的活性炭与树脂可与清蛋白竞争性结合毒物, 进而清除机体内的毒物。相关研究表明, 早期应用 HP 可有效降低患者病死率^[10-12]。

本研究收集了该院 2008 年 9 月至 2018 年 3 月的急性百草枯中毒患者临床资料, 主要评估临床实践中 HP 强度对患者预后的影响。本研究结果表明, 对于口服量小于 50 mL 的患者, MHP 和 HHP 治疗预后明显高于 LHP, 7、28 d 生存率较 LHP 明显提高, 且 HHP 治疗可明显降低患者 ARDS 的发生率。对于口服量大于或等于 50 mL 的患者, MHP 和 HHP 治疗的早期生存率要高于 LHP 治疗, 但远期生存率无明显差别。

目前, 针对 HP 对于百草枯中毒患者的治疗时机的相关研究较多。LI 等^[13]人对比 HP 与肾脏对百草枯的清除作用, 发现 HP 可有效清除百草枯。HSU 等^[11]的研究表明, 中毒距 HP 时间小于 4 h ($H_r = 0.38$), 中毒距 HP 时间小于 5 h ($H_r = 0.60$) 可以明显改善患者病死率。但是, 缺乏相关研究报道口服量和 HP 强度对于百草枯患者预后影响。ZHAO 等^[5]研究采用了基于监测尿百草枯浓度的强化净化方案, 发现这种强化净化方案可以明显改善 7 d 病死率, 对于口服量较少的患者, 晚期病死率也有明显改善。金

魁^[14]开展了一项回顾性研究,探讨不同 HP 强度对急性百草枯中毒患者预后的影响,发现高强度的 HP 可以改善患者的早期病死率(7 d 病死率),但对于晚期病死率无明显改善。

本研究发现,对于小剂量(口服量小于 50 mL)的患者,MHP、HHP 治疗的预后明显优于 LHP,可明显提高患者的生存率($P < 0.05$)。该结果可能与口服量小有关,机体对百草枯的吸收量较少,从而使较高的灌流强度可以更好更快地清除体内蓄积的百草枯,减少百草枯引起的脂质过氧化损伤,进而减少 ARDS 的发生率,改善患者的生存率。本研究发现,对于大剂量组(口服量大于或等于 50 mL)的患者,MHP、HHP 治疗相对于 LHP 可以提高患者早期生存率,但远期生存率无明显差异。可能因为口服量较大,进入机体的百草枯相对更多的进入肺内,肺内的一些细胞与血液的物质交换速率较慢,无法有效清除已经蓄积在肺内的百草枯,从而无法改善患者的远期生存率。

本研究存在不足之处,(1)未充分考虑其他血液净化治疗的预后影响因素,如 HP 的时间间隔、多种血液净化方式的组合影响;(2)本研究检测的为尿百草枯浓度,其相比于血百草枯浓度的准确性有一定差距;(3)未讨论中毒致第 1 次 HP 的时间间隔,只纳入了中毒至洗胃的时间间隔。考虑到本研究是一个回顾性的单中心研究,有待于进一步多中心随机对照试验(RCT)研究来深入探讨血液净化方案对于百草枯中毒患者治疗的影响。

综上所述,对于口服量小于 50 mL 百草枯的患者,MHP、HHP 治疗的预后明显优于 LHP,可明显提高患者的生存率,且 HHP 治疗可以降低 ARDS 的发生率。对于口服量大于或等于 50 mL 百草枯的患者,MHP、HHP 治疗相对于 LHP 可以提高患者早期生存率,但远期生存率无明显差异。

参考文献

[1] GAO Y, GUO S, WANG Y, et al. Lymphocyte and its CD4⁺ and CD8⁺ subgroup changes after paraquat poisoning [J]. *Hum Exp Toxicol*, 2019, 38(9):1024-1030.

[2] KHAZRAEI S, MARASHI S M, SANAEI-ZADEH H. Ventilator settings and outcome of respiratory failure in paraquat-induced pulmonary injury[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1):16541.

[3] OGHABIAN Z, WILLIAMS J, MOHAJERI M, et al. Clinical features, treatment, prognosis, and mortality in paraquat poisonings: a hospital-based study in Iran[J]. *J Res Pharm Pract*, 2019, 8(3): 129-136.

[4] NASR ISFAHANI S, FARAJZADEGAN Z, SAB

ZGHABAEE A M, et al. Does hemoperfusion in combination with other treatments reduce the mortality of patients with paraquat poisoning more than hemoperfusion alone: a systematic review with meta-analysis[J]. *J Res Med Sci*, 2019, 24:2.

[5] ZHAO X, XIAO Y, ZHU J, et al. Prognostic comparison of goal-oriented hemoperfusion and routine hemoperfusion combined with continuous venovenous hemofiltration for paraquat poisoning[J]. *J Int Med Res*, 2018, 46(3):1091-1102.

[6] 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.

[7] SUN X, CHEN X, LU J, et al. Extracorporeal treatment in children with acute severe poisoning[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(47): e18086.

[8] ZHANG F W, GAO J, ZHANG S L, et al. Base excess in predicting the prognosis of patients with paraquat poisoning: a meta-analysis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(23):e15973.

[9] HU L, YU Y, HUANG H, et al. Epigenetic regulation of interleukin 6 by histone acetylation in macrophages and its role in paraquat-induced pulmonary fibrosis[J]. *Front Immunol*, 2016, 7:696.

[10] LI C B, HU D Y, XUE W, et al. Treatment outcome of combined continuous venovenous hemofiltration and hemoperfusion in acute paraquat poisoning: a prospective controlled trial [J]. *CRIT CARE MED*, 2018, 46(1):100-107.

[11] HSU C W, LIN J L, LIN-TAN D T, et al. Early hemoperfusion may improve survival of severely paraquat-poisoned patients[J]. *PLoS One*, 2012, 7(10):e48397.

[12] ZHAO Y, SONG Y Q, GAO J, et al. Monocytes as an Early predictor for patients with acute paraquat poisoning: a retrospective analysis[J]. *Biomed Res Int*, 2019, 2019(7):1-7.

[13] LI G Q, LI Y M, WEI L Q, et al. Comparison between kidney and continuous plasma perfusion for paraquat elimination[J]. *AM J MED SCI*, 2014, 348(3):195-203.

[14] 金魁. 急性百草枯中毒患者的血液灌流强度决策及相关预后研究[J]. *中华危重病急救医学*, 2015, 27(4):263-269.