

急性对硫磷中毒活性炭血液灌流的疗效研究

刘鹏, 何跃忠*

(军事医学科学院附属医院急诊科, 北京 100071)

摘要: 目的 探讨血液灌流 (HP) 对于急性有机磷农药中毒的治疗效果。方法 建立狗急性对硫磷中毒模型: 将动物随机分成 HP组 (进行血液灌流) 和对照组 (未进行血液灌流)。气相色谱法和速率比色法测定血浆对硫磷浓度、活性炭吸附对硫磷总量和血清丁酰胆碱酯酶活力。结果 (1) 静脉染毒后, 血浆中对硫磷浓度时间变化曲线符合多室模型, 动力学参数如下: $t_{1/2} = (15.33 \pm 12.95) \text{ h}$ $V_d = (13.13 \pm 9.99) \text{ L/kg}$ $CL = (0.86 \pm 0.44) \text{ L/(h} \cdot \text{kg)}$; (2) HP期间血浆对硫磷浓度下降较快, 但此后对硫磷浓度逐渐升高, 并于 HP后 2 h 两组血中对硫磷浓度无统计学差异 ($P > 0.05$); (3) 活性炭共清除机体毒物负荷总量的 $(0.25 \pm 0.16)\%$; (4) HP后, 丁酰胆碱酯酶活性逐渐升高, 36 h达到峰值, 此后下降; (5) HP组与对照组比较, 昏迷时间 $[(30.33 \pm 6.03) \text{ h}]$ vs $[(29.17 \pm 5.97) \text{ h}]$ $P > 0.05$ 差异无统计学意义。结论 活性炭血液灌流治疗急性对硫磷中毒作用有限。

关键词: 血液灌流; 活性炭; 急性中毒; 对硫磷

中图分类号: R139.3 R459.5 文献标识码: A 文章编号: 1002-221X(2008)05-0291-04

Study on therapeutic effect of hemoperfusion with activated charcoal in treatment of acute parathion poisoning

LIU Peng HE Yuezhong*

(Department of Emergency Affiliated Hospital of Academy of Military Medical Sciences Beijing 100071 China)

Abstract: Objective To assess the therapeutic efficacy of hemoperfusion (HP) in the treatment of acute organophosphorus pesticide poisoning. Methods The parathion injected (12 mg/kg) dogs were randomly divided into two groups: HP group (dogs treated with hemoperfusion) and control group (without hemoperfusion treatment). Then the plasma level of parathion and its content adsorbed by activated charcoal and the activity of butyrylcholinesterase in serum were measured by gas chromatography analysis and velocity colorimetry respectively. Results (1) The plasma decay curve of parathion was fitted to a multi-compartment model; the kinetic parameters were $t_{1/2} = (15.33 \pm 12.95) \text{ h}$ $V_d = (13.13 \pm 9.99) \text{ L/kg}$ $CL = (0.86 \pm 0.44) \text{ L/(h} \cdot \text{kg)}$. (2) The parathion levels in plasma were descended rapidly during HP but it increased again after HP treatment and the difference between HP group and control group was not significant two hours later after treatment. (3) About $(0.25 \pm 0.16)\%$ of parathion in total body burden were removed by activated charcoal. (4) The activity of pseudocholinesterase gradually increased then decreased 36 h later after HP treatment. (5) There was no difference in coma time $[(30.33 \pm 6.03) \text{ h}]$ vs $[(29.17 \pm 5.97) \text{ h}]$ $P > 0.05$ between the two groups. Conclusion The results suggested that hemoperfusion only has limited effect in the treatment of acute parathion poisoning.

Key words: Hemoperfusion; Activated charcoal; Acute poisoning; Parathion

世界范围内, 每年杀虫剂引起中毒病例达 300 万人, 20 万患者死亡。我国每年有机磷中毒患者也高达 10 万^[1,2], 病死率在 4% ~ 30%^[3]。有证据显示, 血中和组织内高浓度的有机磷, 对机体重要脏器具有直接的损害作用, 常导致高死亡率^[4]。现今大多临床中毒病例可通过传统治疗, 如解毒药物、抗感染、必要生命支持治疗来挽救生命, 但对于口服大量农药导致的极重度中毒患者效果欠佳^[5]。近年来, 大量文献报道血液灌流可以加快体内毒物的清除, 提高临床疗效。然而这些结论往往只是基于临床症状的观察

和体外实验中血液灌流对毒物的高清除率^[7-9], 某些重要因素, 如毒物在体内的代谢动力学特性、疗效的评价指标、病例的选择等方面未充分考虑, 而这些因素很大程度上会影响实验结论的可靠性。为了客观评价活性炭血液灌流对于有机磷中毒的疗效, 我们进行如下动物实验。

1 材料与方法

1.1 实验材料

雄性杂种狗 10 只, 体重 15 kg 左右, 由军事医学科学院动物中心提供; 有机磷农药为 50% 的对硫磷, 天津前进农药有限公司生产; 一次性使用活性炭 YTS-100 廊坊市爱尔血液净化器材厂生产; 一次性使用血液回路管路 BLS-121-A 天津哈娜好医材有限

收稿日期: 2008-02-13 修回日期: 2008-05-12

作者简介: 刘鹏 (1978-) 男, 医学硕士, 专业方向: 危重症救治。

* 通讯作者, 主任医师, 医学博士, 硕士生导师。

公司生产。

1.2 动物模型制作及分组

狗禁食 12 h 用 3% 的戊巴比妥钠从后肢小隐静脉麻醉, 气管插管, 分别于左右两侧股动、静脉进行穿刺, 建立血管通道, 以对硫磷 12 mg/kg 经股静脉注入体内, 同时经股动脉监测动物血压变化; 动物随机分成对照组 (d08 ~ 5) 和 HP 组 (d06 ~ 10), HP 组染毒后 1 h 行血液灌流 2 h 实验动物观察共计 48 h

1.3 中毒的治疗

1.3.1 解毒药物的用法 阿托品于染毒后 10 min 静脉推注 10 mg 之后根据动物症状酌情给予以维持阿托品化状态; 氯解磷定于染毒后 10 min 肌内注射 1.0 g 1 h 起每 1 h 肌内注射 0.5 g 5 h 起每 2 h 肌内注射 0.5 g 13 h 起每 4 h 肌内注射 0.5 g 29 h 起每 8 h 肌内注射 0.5 g 至实验结束。

1.3.2 血液灌流方法 股静脉染毒后 1 h 于股动、静脉连接透析管道和活性炭, 血液灌流时血液流速为 200 ml/min 时间 2 h 对照组只建立体外循环, 透析管道间不连接活性炭, 体外循环血流速度 200 ml/min 时间 2 h

1.3.3 活性炭的肝素化 先用 1 000 ml 5% 的葡萄糖注射液冲洗活性炭后, 用 1 000 ml 肝素生理盐水 (每 500 ml 盐水加 20 mg 肝素) 再次冲洗, 速度 100 ~ 200 ml/min 轻拍及转动活性炭, 清除脱落的微粒, 排除气泡。再用 500 ml 生理盐水 (内加 100 mg 肝素) 冲洗至 200 ml 时, 将动静脉管路连接闭路循环 (200 ml/min) 不少于 20 min 以保证活性炭充分肝素化。

1.3.4 全身肝素化 静脉给予肝素 (首剂量 20 mg/kg) 10 min 后, 开始血液灌流系统的体外循环 灌流开始 20 min 后, 一次性追加肝素 5 mg 以后每 0.5 h 追加肝素 5 mg 灌流结束时用等量鱼精蛋白中和肝素。

1.4 观测指标及方法

1.4.1 临床观察动物昏迷时间

1.4.2 对硫磷浓度测定 HP 组和对照组染毒后 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3 3.5 4 5 6 7 8 10 12 18 24 36 42 h 分别从股静脉采血 2 ml 测定对硫磷浓度; HP 组染毒后 1.5 h 开始, 每 0.5 h 分别从进出活性炭的动、静脉端取血样 2 ml 测定活性炭的相对清除率。以上血样采得后立刻置于肝素化试管内离心 (离心半径 5.9 cm 4 000 r/min 离心 4 min), 分离血浆冻存于 -20 °C 的冰箱保存待测。血液灌流结束后, 将灌流后活性炭 (理论标示量为 100 g) 用 3 L

蒸馏水清洗, 控去大部分水分至近干, 将全部活性炭转移至另一容器中, 用药匙轻搅 0.5 h 至均匀, 精密称取总重量的五分之一, 约相当于 0.2 g 的活性炭, 加入乙酸乙酯溶液 1 ml 提取。用外标标准曲线法计算出提取液中对硫磷的浓度, 并根据活性炭中对硫磷的萃取回收率计算出活性炭中对硫磷的实际总量。用气相色谱法进行对硫磷含量的测定。

1.4.3 体内对硫磷代谢动力学 根据血浆对硫磷浓度随时间变化数据, 应用 DAS 2.0 软件计算对硫磷在机体内的代谢动力学参数, 并对 HP 组和对照组进行比较。

1.4.4 血清丁酰胆碱酯酶活性 分别于实验开始后每 4 h 取 3 ml 全血, 应用速率比色法进行测定。

1.5 统计学处理

结果采用 SAS 1 软件, 对照组和 HP 组数据比较采用成组设计 检验和多元方差分析, 并进行重复测量分析, 以 $P < 0.05$ 差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血浆对硫磷浓度动态变化

静脉染毒后 1 h 内血浆对硫磷浓度快速下降, 之后对硫磷浓度下降幅度减小, 因此 HP 组血液灌流选择在染毒 1 h 后进行。HP 组灌流期间 (染毒后 1 ~ 3 h) 对硫磷浓度明显低于对照组 ($P < 0.05$), 但灌流结束后 2 h 血浆对硫磷浓度出现反弹。应用重复测量分析比较两组血浆对硫磷浓度变化之间的差异, 将对硫磷浓度取倒数, 统计分析表明 HP 组与对照组差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。活性炭对血浆中对硫磷的相对清除率呈时间依赖性降低, 由 $(62.15 \pm 18.03)\%$ 逐渐下降至 $(28.95 \pm 10.79)\%$, 血液灌流 2 h 后, 活性炭吸附对硫磷总量 $(431.94 \pm 224.34) \mu\text{g}$ 占机体静脉染毒总量的 $(0.25 \pm 0.16)\%$, 结果见表 1 和表 2 HP 组与对照组血浆中对硫磷浓度随时间变化的拟合曲线见图 1。

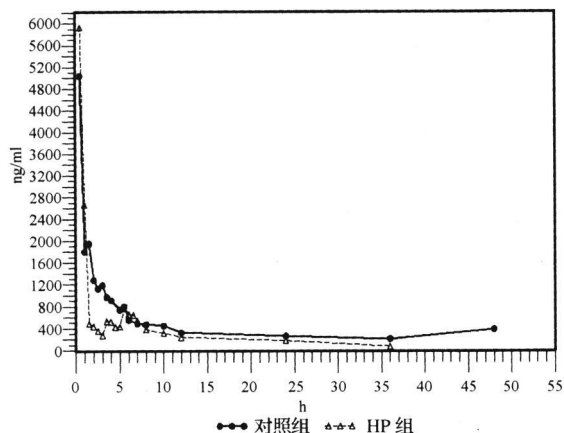


图 1 HP 组与对照组血浆中对硫磷浓度随时间变化的拟合曲线

表 1 HP组不同时间活性炭对血浆对硫磷的相对清除率						
时间 (h)	D0%	D0%	D0%	D0%	D0%	$\bar{x} \pm s$
1.5	68.80	58.50	47.40	88.30	54.40	62.15±18.03
2.0	64.70	24.20	36.50	45.40	36.40	35.63±8.71
2.5	22.30	20.70	36.50	26.10	46.50	32.45±11.43
3.0	—	15.30	29.20	29.60	41.70	28.95±10.79

注: 相对清除率 = (A - V) / A (A表示进入活性炭的动脉端血中毒物浓度, V表示从活性炭引出的静脉端血中毒物浓度)

表 2 血液灌流 2 h后活性炭吸附血液中对硫磷的定量结果			
动物序号	静脉注射对硫磷总量 (mg)	活性炭吸附对硫磷总量 (μg)	清除对硫磷的比例 (%)
D0%	192	140.43	0.07
D0%	228	520.46	0.23
D0%	144	731.36	0.51
D0%	168	299.49	0.18
D0%	192	467.96	0.24
$\bar{x} \pm s$	184.80±31.29	431.94±224.34	0.25±0.16

2.2 血浆毒物代谢动力学研究结果

静脉注入对硫磷后, 对硫磷在体内代谢符合二室模型, 权重系数 1 / CC。对照组和 HP组各项表示消除

表 4 静脉染毒后不同时间两组狗血清丁酰胆碱酯酶活性 (n=5)

组别	HP前				HP后					
	0 h	1 h	4 h	8 h	12 h	18 h	24 h	36 h	42 h	
对照组	7 336.33±2 718.91	625.67±310.46	523.33±369.83	482.00±332.43	462.67±419.88	537.00±435.58	297.33±134.04	219.00±129.01	225.00±152.15	
HP组	4 341.33±724.47	256.67±282.28	353.67±220.10	314.33±173.83	415.50±91.22	378.00±230.32	1 050.00±888.97	2 571.00±2 235.87	222.00±169.71	

2.4 对照组和 HP组染毒狗昏迷时间及生存情况

对照组昏迷时间 (29.17 ±5.97) h与 HP组 (30.33 ±6.03) h比较差异无统计学意义 (P>0.05), 对照组 D0%, D0%死亡, HP组 D0%, D0%死亡。

3 讨论

血液灌流是临床常用的血液净化方法之一, 它是通过穿刺等方法, 将患者的血液从体内引出并建立体外循环, 利用体外循环灌流器 (活性炭) 的吸附作用清除外源性毒物, 达到净化血液的目的, 是临床抢救危重症病人行之有效的方法, 适用于分子量较大、脂溶性较高、在体内易与蛋白质结合的药物和毒物的清除^[10]。

文献报道, 临床应用活性炭进行血液灌流对有机磷农药中毒的治疗具有显著效果, 同时也有动物实验证明其有效性^[11], 然而体外实验中, 活性炭表现出对于血液中有有机磷很强的吸附能力^[18-9], 仅仅表示活性炭对于离体血浆中有有机磷的清除能力, 并不足以说

的参数 (MRT, t_{1/2}, CL) 间方差分析, P>0.05, 对其进行多元方差分析, P>0.05。见表 3。

表 3 HP组与对照组静脉染毒后血中毒物代谢动力学参数 (n=5 $\bar{x} \pm s$)

参数	HP组	对照组
MRT _(0-∞) (h)	3.70±2.92	8.74±6.27
MRT _(0-∞) (h)	13.80±13.66	22.20±25.41
t _{1/2} (h)	18.12±23.62	15.33±12.95
Cl _t L/(h·kg)	0.88±0.63	0.86±0.44
Vd (L/kg)	14.21±7.39	13.13±9.99

注: t_{1/2}表示半衰期, Cl表示清除率, Vd表示分布容积, MRT表示对硫磷分子在体内存留时间

2.3 血清胆碱酯酶活性

在观测的 48 h内, 对照组血清丁酰胆碱酯酶活性由 (7 336.33 ±2 718.91) U逐渐降低至 (225.00 ±152.15) U; HP组灌流后, 丁酰胆碱酯酶活性由 (256.67 ±282.28) U逐渐升高, 并于染毒后 36 h达到峰值 (2 571.00 ±2 235.87) U, 之后 6 h再次降低至 (222.00 ±169.71) U。见表 4。

明其可以高效降低机体的毒物负荷量。对一些主要分布于血液循环系统内的毒物, 即分布容积较小的毒物 (Vd<1.0 L/kg), 血液灌流技术能够有效降低毒物负荷量; 而对于脂溶性高的有机磷^[12], 其 Vd值大大超过血液循环容积甚至整个机体内部水份容积。即使血液灌流技术能够 100%从血液中清除毒物, 也未必能有效减低机体的总毒物负荷量^[13]。基于这方面考虑, 我们设计实验重新评价应用活性炭行血液灌流对有机磷农药中毒的疗效^[7]。

我们的实验结果表明: 静脉注射对硫磷后, 由于再分布和代谢等原因, 第 1 h内血浆中对硫磷浓度快速下降, 之后呈现相对较缓慢的下降趋势, 故 HP组血液灌流选择染毒 1 h后进行。通过观察血液灌流对血浆中对硫磷浓度变化的影响, 发现血液灌流期间血浆中对硫磷浓度迅速降低, 其浓度低于对照组, 在灌流结束后 2 h 两组血浆中对硫磷浓度曲线几乎重合, 对硫磷浓度差异无统计学意义, 考虑可能是由于血液灌流造成血浆中对硫磷浓度快速下降, 打破了对硫磷

在机体内房室间的平衡状态, 导致对硫磷从周围室(肌肉、脂肪等组织)向中央室(血液循环系统)的再分布, 出现血浆中对硫磷浓度的反弹。这两组模型进行重复测量分析发现, 两组间血浆对硫磷浓度差异无统计学意义 ($P < 0.05$)。这表明血液灌流对于对硫磷在体内的消除作用不明显。故在活性炭血液灌流降低对硫磷负荷能力有限且多次重复灌流副作用较大的情况下, 应用活性炭行血液灌流的临床应用价值值得仔细思考。

通过应用 DAS 2.0 软件分析对照组狗血浆中对硫磷浓度的变化情况, 可知对硫磷在机体内的代谢呈二室模型, 较大的分布容积表明对硫磷更多地聚集在血液之外的组织中, 较长的半衰期也暗示由于再分布等原因血中对硫磷衰减较慢。比较两组表示对硫磷在体内消除的毒物代谢动力学参数, 表明两组差异无统计学意义, 说明应用活性炭行血液灌流对于促进对硫磷在体内的消除作用不明显。

观察血液灌流期间不同时间活性炭对血中对硫磷的相对清除率发现, 血液灌流 2 h 可以有效降低血液中毒物浓度, 但随灌流时间的延长, 活性炭对于血中毒物的相对清除率由 $(62.15 \pm 18.03)\%$ 下降至 $(28.95 \pm 10.79)\%$, 这可能与血中毒物浓度的降低及活性炭的饱和性有关。故应用活性炭行血液灌流不易时间过久。

通过观察丁酰胆碱酯酶的变化, 发现对照组酶活性在 48 h 内呈现下降的趋势, 考虑尽管应用了胆碱酯酶复能剂, 但血液中持续存在高浓度的对硫磷, 使该酶持续受到抑制, 且抑制程度逐渐加重。HP 组血液灌流能够促进丁酰胆碱酯酶活性的恢复, 但随后丁酰胆碱酯酶活性再次降低, 这可能是由于活性炭对于血液中对硫磷的吸附能力较强, 促使其与丁酰胆碱酯酶解离, 同时丁酰胆碱酯酶释放出来, 逐步恢复活性。但前提是灌流必须在酶老化前进行。随后胆碱酯酶的再次下降是由于血毒浓度的再次升高所致。

任何治疗的最终目的都是促进临床症状的好转, 我们也对治疗过程中动物昏迷时间进行了比较, 结果表明用活性炭进行血液灌流并不能明显改善染毒狗的症状, 这与血液灌流仅能去除机体不足 1% 的毒物负

荷量相符。

综上所述, 本研究从动物体内对硫磷的毒物代谢动力学、血液灌流对于血浆中对硫磷的消除能力和降低机体毒物负荷的能力以及改善临床症状的程度等多个方面研究用活性炭行血液灌流对于急性对硫磷中毒的疗效, 结果表明, 用活性炭行血液灌流对于高脂溶性的对硫磷中毒疗效欠佳。

参考文献:

- [1] Jeyaraman J. Acute pesticide poisoning: a major global health problem [J]. World Health Stat Q. 1990; 43 (3): 139-144.
- [2] He F, Xu H, Qin F, et al. Intermediate myasthenia syndrome following acute organophosphates poisoning: an analysis of 21 cases [J]. Hum Exp Toxicol. 1998; 17 (1): 40-45.
- [3] Yamashita M, Tanaka J. Human mortality in organophosphate poisonings [J]. Vet Hum Toxicol. 1997; 39 (2): 84-85.
- [4] DiPaola J R, McMichael R, Ciaccio E J. Inhibition of muscle ATPase by phosphorus anticholinesterase compounds [J]. Pharmacol Ther. 1970; 12: 224-228.
- [5] Peng A, Meng F Q, Sun L F, et al. Therapeutic efficacy of charcoal hemoperfusion in patients with acute severe dichlorvos poisoning [J]. Acta Pharmacol Sin. 2004; 25 (1): 15-21.
- [6] Okmek S. Hemoperfusion with coated activated charcoal in the treatment of organophosphate poisoning [J]. Acta Pharmacol Toxicol (Copenh). 1977; 41 (2): 85-90.
- [7] 于笑露, 王立新, 田俊阁, 等. 血液灌流对有机磷农药的清除作用 [J]. 中华急诊医学杂志, 2005; 14 (4): 282-285.
- [8] 张鸿民, 夏淑琴, 万永平, 等. 子目囊活性炭血液灌流对于农药甲胺磷及其解毒药物吸附作用的实验研究 [J]. 中国危重症急救医学, 1998; 10 (11): 661-664.
- [9] Okmek S, Tonnis J, Baldauf S, et al. Hemoperfusion versus hemodialysis in the management of patients severely poisoned by organophosphorus insecticides and bipyridyl herbicides [J]. Artif Organs. 1979; 3 (4): 341-345.
- [10] 王质刚. 血液净化学 [M]. 2版. 北京: 北京科学技术出版社, 346-352.
- [11] 田惠英, 贾克明, 从云辉, 等. 用微囊活性炭血液灌流抢救敌畏中毒 [J]. 解放军医学杂志, 1999; 12 (2): 130-131.
- [12] Freed V H, Haque R, Schmiedding D, et al. Physicochemical properties of some organophosphates in relation to their chronic toxicity [J]. Environ Health Perspect. 1976; 13: 202-203.
- [13] Bolkan S C. Extracorporeal therapies for acute intoxications [J]. Crit Care Clin. 2002; 18 (2): 393-420.

欢迎投稿

欢迎订阅