

• 综述 •

血液净化疗法在急性中毒抢救中的应用现状

上海医科大学华山医院 (200040) 徐麦玲

每年有大量药物和化学物中毒病例发生, 其中大部分经一般治疗(洗胃、导泻、输液利尿、特效解毒剂和拮抗剂等)可得治愈, 但重症患者常因重要生命器官受累或并发功能衰竭, 而使生命受到威胁。血液净化疗法可使血液中有毒有害物质得以清除, 在某些重症中毒病例的抢救中可望发挥积极作用。

1 几种常用血液净化技术简介^[1~4]

1.1 血液透析(HD) 基本原理是将血液中的有毒物质通过半透膜的交换作用, 进入透析液, 得以从血液中清除, 达到血液净化目的。HD只适用水溶性强、不与蛋白质或血浆其他成分结合、分子量<500的小分子物质和部分中分子物质, 如尿素氮、肌酐、尿酸、水杨酸盐、甲醇、锂等。

1.2 腹膜透析(PD) 是以腹膜作为半透膜使用的透析技术, 其清除药物和毒物的作用为HD的1/4~1/8, 但方法简便经济、相对安全有效, 尤适用于基层单位。延长PD时间, 不失为重症中毒的一个有价值的辅助治疗。

1.3 血液灌流(HP) 是将血液引入具有广泛吸附效应的装置, 清除血液中有毒有害物质的技术, 对与蛋白质结合的物质及许多脂溶性物质尤为有效。但吸附能力达饱和状态时, 延长HP时间, 亦是无效的。

1.4 血液滤过(HF) 是模仿肾小球工作的原理, 在压力下滤出大量水分和溶质, 同时补充置换液, 以清除体内中分子物质的技术。对氨基糖甙类中毒、金属络合物(铝或铁-铁胺)中毒有效。但HF的费用甚高, 限制了其临床应用。

1.5 血浆置换(PE) 主要是用正常血浆或血浆制品置换病人血浆的技术。适用于易与血浆蛋白结合的物质中毒, 如洋地黄、百草枯、三环类抗抑郁药、苯二氮草类镇静药等。PE的费用昂贵, 并有感染病毒性疾病(如病毒性肝炎、爱滋病)的危险, 亦使应用受到限制。

目前在急性重症中毒抢救中最常选用的血液净化疗法是HD、PD和HP。

2 影响净化疗效的几个重要因素^[2,4,5]

2.1 血浆蛋白结合率 如HD仅对未与血浆蛋白结合的毒物有清除作用, 而化学物蛋白结合率为90%,

则HD仅将10%游离部分的50%透析掉, 亦即HD实际仅清除该种毒物进入总量的5%而已。

2.2 容量分布(Vd) 有效的HD要求血浆化学物的浓度足够高, 其清除率直接与该物质的血浆浓度成正比。如果化学物Vd过大, 表明它易广泛分布于体内各组织中, 则投用HD的意义不大; 容量分布<1L/kg为小容量分布物质。

2.3 化学物的分子量 透析清除率与化学物的分子量成反比, 当分子量增加一倍时, 其透析清除率将下降一半以上。

2.4 化学物在体内再分配速率 即化学物由红细胞进入血浆或由周围组织进入血液的速率, 它可使某些已被净化化学物的血浓度反跳, 临床症状再度恶化。

3 急性重症中毒中的应用

目前已有约160种毒物从血中清除的经验, 本文拟介绍部分应用较多的实例。

3.1 醇类中毒

3.1.1 甲醇^[2,4,6,7] 为水溶性物质, Vd0.7L/kg, 几乎不与血浆蛋白结合, 内源性清除率仅0.7ml/m/kg, 半衰期8小时。HD治疗使甲醇半衰期缩短到2.5小时, 并可纠正并发的代谢性酸中毒和水、电解质紊乱。一般而言, 血中甲醇浓度>31.3mmol/L(>100mg/dl), 即应投用HD。但研究表明, 甲醇致死与血浆中甲醇浓度关系不大, 而与酸中毒程度相关, 故认为只要血浆中甲醇>15.6mmol/L(>50mg/dl), 有视神经损害、肾脏损害者, 即需HD治疗。此时需同时投用乙醇, 使透析液中乙醇浓度维持在21.7mmol/L(>100mg/dl)以上, 以阻抑甲醇代谢, 利于排出。

3.1.2 乙二醇^[2,4,8~11] 为水溶性, Vd0.6L/kg, 几乎不与血浆蛋白结合, 内源性清除率低。应用HD指征: 血中乙二醇浓度>8.1mmol/L、严重酸中毒、电解质紊乱、内科保守治疗无效。HD应持续到血中乙二醇浓度<1.6mmol/L时。HD时透析液中也应加入乙醇, 以阻抑乙二醇的代谢及其毒性产物草酸的形成。HD中止后, 应继续静脉输入乙醇24~48小时, 或血乙二醇浓度接近0mmol/L, 以免组织中贮存的乙二醇再分配入血, 使病情再度恶化。

3.1.3 乙醇^[4,11,12] 成人体内自然清除率0.12~

0.2g/L/h, PD和HD对乙醇的清除率分别为自然清除率的2~2.5倍和4~11倍,但儿童乙醇中毒时,PD作用仅比自然清除率增加18.5%。

3.2 金属类中毒

3.2.1 锂^[2,4,13,14] 系水溶性物质, Vd 0.8L/kg, 血浆蛋白结合率0, 内源性清除率0.35ml/m/kg, 血清半衰期长达23.16±9小时; HD治疗可使半衰期缩短到3.6~5.7小时。HD的应用指征: 血清锂>2.5~3.5mmol/L。HD终止后, 红细胞和周围组织中的锂可缓慢进入血中, 使血清锂浓度反跳, 临床症状再现, 此时应再予HD治疗。

3.2.2 钡^[15] 文献报道摄入碳酸钡5~10g中毒患者, 经HD治疗, 钡的半衰期可由18小时缩短到1.9小时, 血钡浓度较快下降。血钾由HD前的1.5mmol/L升到3.4mmol/L。可见HD除了可加速钡的排出外, 同时可安全补充大量K⁺。

3.3 药物类

3.3.1 阿斯匹林^[2,4,16,23] 为水溶性物质, Vd 0.15~0.17L/kg, 血浆蛋白结合率50%~90%, 血浆半衰期3~6小时, 剂量大时可延至15~30小时。HD应用指征: 血浓度>800mg/L。HD在清除该药同时, 可纠正同时存在的水、电解质紊乱和酸中毒; HP可促进本药的清除, 但不能纠正酸碱和电解质紊乱, 且可引起血小板减少, 使阿斯匹林引起的凝血障碍加重, 应引起注意。

3.3.2 茶碱^[2,4,17~19] 系水溶性物质, Vd 0.5L/kg, 血浆蛋白结合率56%, 血清半衰期15.4小时。HD应用指征: 血浓度达30~40mg/L以上。HD治疗可使茶碱的清除率由0.65ml/m/kg增加至2.25ml/m/kg, 半衰期缩短至2.9小时; HP治疗的清除率为1.88~5.84ml/m/kg, 半衰期可缩短至0.7~6小时, 故其净化作用优于HD。急性茶碱中毒, 且血浓度>100mg/L时, 可选用HP治疗。

3.3.3 巴比妥类^[2~4,20~22] 为非水溶性物质, 其中苯巴比妥的Vd为0.5L/kg, 蛋白结合率50%, 半衰期30小时以上, 老年人以及肝功能不全时, 半衰期可长达100小时以上。HD应用指征: 血浓度>100mg/L。曾报道1例苯巴比妥中毒患者, 血浓度达238.6mg/L, HD治疗两小时, 血浓度降至189.09mg/L, 清除率仅19%; 改用HP治疗90分钟, 血药清除率达38%, 次日重复HP, 清除率达45%, 血浓度降至65.9mg/L。提示对重症中毒患者, HP优于HD, 但本药中毒时应用HD, 可迅速有效地纠正意外

低温状态。

3.3.4 导眠能, 安眠酮等^[23,22] 本类药物具高度脂溶性, Vd大, 血浆蛋白结合率分别为10%和70%~90%, 半衰期分别为12±6小时和10~40小时。HP的清除作用优于HD。由于结合在组织中的部分可再进入血中, 使症状恶化, 故需重复HP治疗2~3次。

3.3.5 眠尔通和水合氯醛^[23,22] Vd分别为0.7L/kg和1.6L/kg, 前者血浆蛋白结合低, 后者中度结合, 半衰期分别为6~17小时和4~12小时。严重中毒是应用HD或HP的指征。HP的净化作用可能优于HD。

3.3.6 苯二氮草类镇静药^[23,22] 如安定、氯硝安定、氟安定等。本类药物Vd大, 血浆蛋白结合率在50%~98%之间, 血浆半衰期6~48小时。HD的清除作用不理想。

3.3.7 三环类抗抑郁药^[2,24,25] 有丙咪嗪、阿米替林等。这类药物Vd大, 14~21L/kg, 血浆蛋白结合率高。HD和HP对本类药物清除率低, 严重中毒时, HP可短暂下降血药浓度。

3.3.8 扑热息痛^[4] 呈水溶性, Vd 1.0L/kg, 血浆蛋白结合率0%, HD治疗有效。

3.3.9 地高辛^[23,22] 本药的Vd大, 8L/kg, 血浆蛋白结合率25%, 血浆半衰期长达36小时。HD治疗4小时, 仅能清除5%, HP清除力是HD的2倍。

3.3.10 普鲁卡因酰胺^[4,26,27] 为水溶性物质, Vd 1.9L/kg, 血浆蛋白结合率15%, 主要毒性代谢物N-乙酰普鲁卡因酰胺的血浆蛋白结合率为11%。HD的总清除率102ml/m, HP为88ml/m, 二者连续应用时, 毒性代谢物总清除率达153ml/m, 可同时纠正电解质和酸碱平衡紊乱, 并能避免反跳。

3.3.11 卡马西平^[4,28,29] 非水溶性化学物, 血浆蛋白结合率80%, 半衰期14~29小时。中毒动物HD 1小时的清除率达190ml/m; 1名摄入本药6g的中毒患者, 应用HP 4小时, 血药浓度由33.7mg/dl降至18.6mg/dl, 清除率为45.1%。

3.3.12 苯妥英钠^[2,3,4,23] Vd 0.64L/kg, 血浆蛋白结合率90%。血浆半衰期: 静脉用药为4~6小时, 口服为20~26小时。HD的清除作用差, HP有中度清除作用。

3.3.13 奎宁^[30] Vd 1.6L/mg, 血浆蛋白结合率70%, 成人致死量8g左右。文献认为在药物完全分布到组织前, 进行HP治疗, 可有效地净化血液。

3.4 农药

3.4.1 百草枯和杀草快^[2,4,30~32] Hampson等复习

42名百草枯中毒患者HP和HD治疗的结果,认为无效。Okonek等却成功地用HP治疗了百草枯中毒。动物实验证实,早期(即染毒2~4小时内)应用HP治疗,可除去体内负荷量的25%。但由于摄入后的延迟吸收和组织中贮存部分再进入血液,HP需反复进行;中毒后期应用HP,只能清除负荷量的2%。因此,中毒后2小时内接受HP治疗才有效。

3.4.2 2,4-滴^[4,33] Vd值小。文献报道4例服用本品40%100~400ml的中毒患者,均经HD或HD加HP治疗抢救成功。净化治疗时,2,4-滴的血清清除率为56.3~72.9ml/m。

3.4.3 有机磷酸酯类^[34] 为高度脂溶性物质,脂肪组织中毒物浓度是血浆浓度的20~50倍。10个病人HP治疗经验提示体外净化疗法不具临床意义。

3.5 其他

3.5.1 硼酸中毒^[35,36] 服用本品21g和30g的2例患者,用HD治疗可使硼酸的血清半衰期由13.4小时缩短至3.76小时,总体清除率由0.97L/h增加至3.53L/h,故有显效。

3.5.2 毒蕈中毒^[37] 文献报道8个儿童因食用毒蕈中毒,6例应用HP治疗,1例应用PE治疗,均抢救成功,而另1例未经血液净化治疗者则死亡,故推荐毒蕈中毒时用HP治疗。

4 参考文献

1 顾勇,等. 中国工业医学杂志1994; 7(2): 124
 2 Daugirdas J T, et al. Handbook of dialysis. U. S. A: Boston, Massachusetts. Little, Brown and Company, 1988; 437
 3 王质刚. 主编. 血液净化学. 北京: 北京科学技术出版社, 1992年
 4 Pond SM. Med J Australia 1991; 154: 617
 5 蒋健,等. 编译. 急诊医学原理与实践. 上海: 上海翻译出版社, 1990; 282
 6 Prabhakaran V, et al. Can Med Assoc J 1993; 148: 981
 7 Osterloh JD, et al. Ann Intern Med 1986; 104: 200

8 Jacobsen D, et al. Am J Med 1988; 84: 145
 9 Blakeley KR, et al. N Engl J Med 1993; 328: 515
 10 Curtin L, et al. Arch Intern Med 1992; 152: 1311
 11 Litovitz T. Pediatr Clin North Am 1986; 33: 311
 12 Woelfel D, et al. Acta Paediatr 1992; 81: 280
 13 Clendeninn NJ, et al. J Toxicol Clin Toxicol 1982; 19: 341
 14 Jaeger A, et al. Clinical Toxicol 1993; 31: 429
 15 Schorn T F, et al. Intensive care Med. 1991; 17: 60
 16 Pec J, et al. Cutis 1992; 50: 307
 17 Park GD, et al. Am J Med 1983; 74: 961
 18 Greenberg A, et al. Am J Med 1984; 76: 854
 19 Sessler CN. Am J Med 1990; 86: 567
 20 Soylemezoglu-O, et al. Int Urol Nephrol 1993; 25: 111
 21 Hernandez E, et al. Nephron 1993; 63: 214
 22 邵健华,等. 中国工业医学杂志1991; 4: 62
 23 徐叔云. 主编. 临床用药指南. 合肥: 安徽科学技术出版社, 1989: 254, 245, 448, 463
 24 Pedersen R S, et al. Lancet 1980; 1: 154
 25 Crome P, et al. Lancet 1980; 1: 306
 26 Kar PM, et al. Am J Kidney Dis 1992; 20: 403
 27 Domoto DT, et al. Ann Intern Med 1987; 106: 550
 28 Kuhlmann U, et al. Biomater Artif Cells Immobilization 1992; 20: 1171
 29 De Groot G, et al. J Toxicol Clin Toxicol 1984; 22: 349
 30 Duggin GG. Med J Australia 1991; 155: 62
 31 Hampson ECGM, et al. Med Toxicol 1988; 3: 64
 32 Okonek S, et al. J Toxicol Clin Toxicol 1983; 19: 807
 33 Durakovic Z, et al. Arch Toxicol 1992; 66: 518
 34 Chuecos M J, et al. Critcare Med 1992; 20: 1538
 35 Teshima D, et al. J Pharmacobiodyn 1992; 15: 287
 36 Ishii Y, et al. J Toxicol Clin Toxicol 1993; 31: 345
 37 Mikos B, et al. Amanita phalloides poisoning in a 15-year case load of a pediatric intensive care unit, orv Hetil 1993, Apr 25; 134: 907

(收稿: 1995-02-17 修回: 1995-08-10)

炼化作业与肿瘤

中石化恶性肿瘤流调协作组 王景和 吴凤全

在炼化生产过程中,操作工和维修工及其他有关人员可能接触大量原油、加工时的馏出物、逸散物、中间产品、催化剂、添加剂和产成品,这些物质能否特异引发肿瘤,是人们普遍关心的问题。长期以来,许多研

究人员通过流行病学调查、动物实验以及病例报道等从不同角度进行了研究,初步揭示了炼化作业与肿瘤的关系。本文分别就天然石油炼制、煤合成油生产、矿物油炼制做以综述。