

血液灌流对敌敌畏代谢动力学的影响

汤雪萍, 张锡刚, 何跃忠*

(军事医学科学院附属医院中毒急诊科, 北京 100071)

摘要: 目的 探讨活性炭血液灌流 (HPA) 对急性重度敌敌畏中毒的代谢动力学的影响。方法 通过静脉推注敌敌畏 (100 mg/kg) 染毒雄性比格犬, 并随机分成治疗对照组 (常规治疗) 和 HPA组 (HPA+常规治疗), 每组各 5只。动态检测两组比格犬血浆中敌敌畏浓度, 利用 DAS 2.1 软件计算两组毒物代谢动力学参数。结果 (1) 静脉推注敌敌畏后, 敌敌畏在比格犬体内分布与清除符合二室开放模型, $V_d = (17.803 \pm 10.345) L/kg$, $t_{1/2} = (6.260 \pm 3.078) h$, 清除率 $Cl = (1.955 \pm 0.757) L/(h \cdot kg)$, 两组间毒物代谢动力学参数差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。 (2) HPA治疗期间, HPA组比治疗对照组的体内存留时间 (MRT)、 $t_{1/2}$ 缩短, Cl 增大, 两组间差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。结论 在急性重度敌敌畏中毒的早期应用 HPA技术可短时间内降低血浆中毒物浓度, 改变毒物代谢动力学参数, 但对体内毒物负荷总量的清除作用尚不明显。

关键词: 血液灌流; 急性中毒; 有机磷农药; 敌敌畏; 代谢动力学

中图分类号: R595.4 文献标识码: A 文章编号: 1002-221X(2009)02-0091-04

Effect of hemoperfusion on toxicokinetics of DDVP

TANG Xue-ping ZHANG Xi-gang HE Yue-zhong*

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

Abstract: Objective To explore the effect of hemoperfusion using coated activated charcoal (HPA) on dichlorvos (DDVP) toxicokinetics during severe acute poisoning. Methods Ten beagles were administered with DDVP intravenously and randomly divided into treatment control group (only receive routine treatment) and HP group (with routine and HPA treatment), five for each group. Then dynamically detected the levels of DDVP in serum of experimental animals, calculate the toxicokinetics parameters using software DAS 2.1. Results (1) The body distribution and clearance of DDVP accorded with two-compartment model, $V_d = (17.803 \pm 10.345) L/kg$, $t_{1/2} = (6.260 \pm 3.078) h$ and $Cl = (1.955 \pm 0.757) L/(h \cdot kg)$, there was no significant difference in these parameters between two groups. (2) During hemoperfusion, the MRT, $t_{1/2}$ shortened and Cl increasing compared with control group. Conclusion The early application of hemoperfusion may accelerate the clearing of DDVP from blood, but it seems no obvious effect on reducing the total body load.

Key words: Hemoperfusion; Acute poisoning; Organophosphate pesticides; Dichlorvos (DDVP); Toxicokinetics

我国每年有机磷中毒患者高达 10 万^[1], 大多通过常规治疗 (肟类复能剂 + 抗胆碱能剂等药物及呼吸机生命支持治疗) 进行救治, 但病死率仍高达 4% ~ 30%^[2]。有证据显示, 血中及组织内高浓度的有机磷 (OPs) 对机体重要脏器具有直接的损害作用, 常导致高病死率。故人们开始利用血液灌流 (HP) 清除血中的毒物。上世纪 70 年代起多位国内外学者认为 HP 仅可清除血液中一小部分 OPs, 临床疗效不显著^[3-7]。但同时国内许多学者基于 HP 治疗后临床症状的改善和体外实验中 HP 对毒物的高清除率^[8-13] 认为, HP 可以加快体内毒物的清除, 提高临

床疗效。上述争论因缺乏毒物代谢动力学、大样本随机对照研究等重要循证医学证据而无定论。为了解活性炭血液灌流 (HPA) 对体内敌敌畏代谢动力学的影响, 我们进行了如下动物实验。

1 材料与方法

1.1 实验材料

雄性比格犬 10 只, 2 ~ 3 岁, 体重 10 ~ 12 kg 由军事医学科学院实验动物中心提供; 实验用 80% 敌敌畏乳剂, 河北新丰化工股份有限公司生产; 一次性使用炭肾 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公司生产。

1.2 动物分组及染毒

将比格犬随机分成治疗对照组 (常规治疗) 和 HPA 组 (HPA+常规治疗) 并对两组比格犬的体重进行成组设计, 检验, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

收稿日期: 2008-11-18 修回日期: 2009-01-12

作者简介: 汤雪萍 (1971-), 女, 主治医师, 主要从事化学中毒临床救治。

*: 通讯作者, 主任医师, 医学博士, 硕士生导师, E-mail: yzq751@yahoo.com.cn

两组比格犬均从后肢小隐静脉推注 2.5%的戊巴比妥钠 (25 mg/kg) 麻醉后, 固定于操作台上, 行气管插管术, 分别于右侧股动脉、左侧股静脉进行大静脉穿刺建立血管通路, 股动脉连接多功能监护仪, 经股静脉推注敌敌畏 100 mg/kg (3 LD₅₀) 染毒比格犬, 观察 48 h后送回动物房。

1.3 中毒的治疗

1.3.1 常规治疗 在染毒比格犬的同时给予静脉推注硫酸阿托品注射液 10 mg 此后根据动物症状 (瞳孔、流涎、肛温、心率等) 维持比格犬阿托品化状态; 于染毒后 10 min 肌肉注射氯解磷定注射液 1.0 g 此后每小时肌肉注射 0.5 g 共 4次, 减量为每 2 h 肌肉注射 0.5 g 共 4次, 再减量为每 6 h 肌肉注射 0.5 g 共 2次, 最后于染毒后 36 h 肌肉注射 0.5 g 根据每只比格犬饲养期间每天平均进水量给予静脉滴注 5%葡萄糖氯化钠注射液, 再依据临床表现适时补充液体。

1.3.2 HPA治疗 在全身肝素化后均于染毒后 1 h 于股动、静脉间连接形成闭路循环, HPA组在闭路循环中加入肝素化的炭肾, 血液流速为 200 ml/min 历时 2 h后用鱼精蛋白中和肝素。

1.4 观测指标及方法

1.4.1 敌敌畏浓度的测定 用 Agilent 5890 气相色谱仪 (氮磷检测器) 检测染毒后不同时间点 (0.5、1、1.5、2、2.5、3、4、6、12、18、24、36、48 h) 股静脉血浆中敌敌畏浓度。

1.4.2 毒物代谢动力学参数的测定 根据血浆中敌敌畏浓度的变化, 应用 DAS 1.1 软件分析敌敌畏在比格犬体内的代谢动力学参数, 并对 HPA组和对照组进行比较。

1.5 统计学处理

统计学数据处理采用 SPSS 13.0 软件, 对照组和 HPA组间数据比较采用成组设计 检验, P < 0.05 表示差异有统计学意义。

2 结果

两组比格犬在染毒后 1 min 内均出现双侧瞳孔呈针尖样大小、流涎增多等毒蕈碱样症状, 染毒后 10 ~ 30 min 出现肌颤等烟碱样症状, 给予常规治疗使两组比格犬双侧瞳孔增大, 直径 7 ~ 8 mm 流涎消失, 心跳增快, 肌颤消失等。两组比格犬染毒后 0.5 ~ 4 h 内均出现呼吸衰竭 (P > 0.05), 及时给予呼吸机辅助通气。除治疗对照组和 HPA组各有 1 只死于循环衰竭外均成活。

2.1 血浆中敌敌畏浓度的动态变化

从表 1、图 1 中可以看出静脉染毒后 1 h 内, 血浆中敌敌畏浓度快速下降, 之后敌敌畏浓度下降幅度减小。应用成组设计 检验分析两组间血浆敌敌畏浓度发现, 总体变化差异无统计学意义 (P > 0.05), 但染毒后 1.5 ~ 3 h 即 HPA组开始行血液灌流后 0.5 ~ 2 h 血浆中毒物浓度 HPA组明显低于治疗对照组 (P < 0.05), 但随着 HP 治疗的结束, 两组血浆中的敌敌畏浓度差异无统计学意义 (P > 0.05)。

表 1 两组在静脉染毒后不同时间点血浆敌敌畏浓度 (n = 5 $\bar{x} \pm s$)

$\mu\text{g/ml}$

组别	0.5 h	1 h	1.5 h	2 h	2.5 h	3 h	4 h	6 h	12 h	18 h	24 h	36 h	48 h
对照组	22.01 ± 6.595	7.731 ± 3.216	7.883 ± 4.568	7.536 ± 4.259	7.548 ± 4.282	6.348 ± 1.507	2.709 ± 2.183	0.968 ± 0.682	0.661 ± 0.349	0.340 ± 0.241	0.198 ± 0.130	0.070 ± 0.105	0.023 ± 0.019
HPA组	23.327 ± 5.177	6.412 ± 1.846	1.772 ± 0.726	1.306 ± 1.129	0.804 ± 0.582	0.295 ± 0.363	0.808 ± 0.611	0.437 ± 0.475	0.524 ± 0.408	0.638 ± 0.560	0.439 ± 0.401	0.266 ± 0.239	0.071 ± 0.038
P值	0.8606	0.3382	0.0189	0.0134	0.0082	0.0002	0.0978	0.1905	0.3835	0.2774	0.2408	0.1429	0.0650

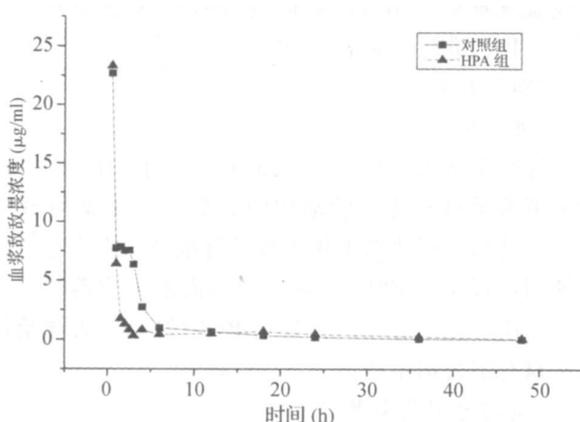


图 1 治疗对照组与 HPA 组血浆中敌敌畏浓度 时间变化曲线拟合图

2.2 血浆中敌敌畏代谢动力学结果

根据血浆中敌敌畏浓度时间的变化, 应用 DAS 1.1 软件分析敌敌畏在比格犬体内的代谢动力学参数发现, 敌敌畏静脉染毒后在比格犬体内的分布与清除符合二室开放模型, 主要代谢动力学参数见表 2。两组参数进行成组设计 检验, 结果显示两组参数间差异无统计学意义 (P > 0.05)。

在进行 HPA 治疗期间, 再次于治疗对照组和 HPA 组各项参数间采用成组设计 检验, 两组的部分代谢动力学参数差异有统计学意义 (P < 0.05), HPA 组较治疗对照组敌敌畏在体内存留时间 [MRT_(0-∞)、MRT_(0-∞)], 表观血浆半衰期 (t_{1/2}) 明显缩短, 清除率 (Cl) 明显增大; 而表观分布容积 (V_d) 差异无统计学意义 (P > 0.05)。见表 3。

表 2 两组染毒比格犬血浆中敌敌畏的主要代谢动力学参数 (n=5 $\bar{x} \pm s$)

组别	AUC ₍₀₋₃₎ (mg·h/L)	AUC _(0-∞) (mg·h/L)	MRT ₍₀₋₃₎ (h)	MRT _(0-∞) (h)	t _{1/2} (h)	Cl [L/(h·kg)]	V _d (L/kg)
治疗对照组	56.174 ± 19.726	56.286 ± 17.297	4.291 ± 1.162	4.385 ± 1.140	6.260 ± 3.078	1.955 ± 0.757	17.803 ± 10.345
HPA组	51.298 ± 18.461	52.821 ± 19.380	5.322 ± 3.884	6.743 ± 5.373	9.833 ± 4.120	2.150 ± 0.909	28.043 ± 11.985
P值	0.677 3	0.773 0	0.585 2	0.365 2	0.158 8	0.721 3	0.186 1

注: AUC——曲线下面积, MRT——分子在体内留存时间, t_{1/2}——表观血浆半衰期, Cl——清除率, V_d——表观分布容积; 毒物在体内代谢符合二室模型, 权重系数 1/σ²

表 3 HP期间两组敌敌畏代谢动力学成批数据分析结果 (n=5 $\bar{x} \pm s$)

组别	MRT ₍₀₋₃₎ (h)	MRT _(0-∞) (h)	t _{1/2} (h)	Cl [L/(h·kg)]	V _d (L/kg)
治疗对照组	1.413 ± 0.270	4.896 ± 2.447	2.965 ± 1.599	2.191 ± 0.961	8.432 ± 5.810
HPA组	0.547 ± 0.280	0.595 ± 0.329	0.434 ± 0.111	8.194 ± 5.079	5.422 ± 4.131
P值	0.001 1	0.004 6	0.007 7	0.031 8	0.372 7

3 讨论

自 1964年 Yatzidi首先采用 HP技术治疗急性中毒以来, HP在急性中毒病人的救治上得到了广泛的应用, 但在急性有机磷农药中毒救治方面的作用仍存在较大争议。

HP是借助体外循环, 将血液引入装有固态吸附剂的灌流器中, 通过吸附剂的吸附作用, 清除体内外源、内源性的毒物, 达到净化血液的目的。临床上常用于中、大质量分子, 脂溶性较高, 在体内易与蛋白质结合的毒物中毒^[14]。理论上 HP对于主要分布于血液循环系统内、分布容积较小 (V_d<1.0 L/kg) 的毒物才能够有效地降低毒物在体内的负荷量; 而对于分布容积 (V_d) 大的毒物, 即使单次血液净化疗法的清除率高达 100%, 也不能显著减少体内中毒物、药物的总负荷量^[15]。大多数 OPs虽具有较高的脂溶性^[16], 但其在体内分布容积大大超出血管空间。尽管体外实验中活性炭表现出对血液中敌敌畏等 OPs 有很强的吸附能力, 但 HPA只可清除血液中部分 OPs 该部分仅占全身负荷量的一小部分, 并不足以说明 HPA可以高效地减少机体已吸收 OPs 的负荷量。基于这方面考虑, 我们进行了本实验以评价应用 HPA对 AOPP的疗效。

实验结果表明, 静脉推注敌敌畏后, 由于敌敌畏随着血液循环迅速分布到全身各组织脏器中, 其血中浓度在注射后 1 h迅速下降, 此后血浆中敌敌畏浓度下降速度有所减慢, 故 HPA选择在染毒后 1 h进行。通过观察 HPA对血毒浓度的影响, 发现在 HPA治疗期间 HPA组敌敌畏浓度迅速下降, 其浓度明显低于对照组, 但 HPA结束后 HPA组血毒浓度明显上升, 由 (0.295 ± 0.363) μg/ml 升至 (0.808 ± 0.611) μg/ml。通过统计学分析, 两组间血毒浓度差异无统计学意义。通过 DAS 2.1 软件分析对照组资料, 可知敌敌畏在比格犬体内代谢符合二室模型, V_d可达

(17.803 ± 10.345) L/kg 其体内分布容量远超出血管空间, 可推测其主要分布在全身体液、脂肪中。HPA组在 HP结束后出现血浆中敌敌畏浓度反弹现象, 提示因血中敌敌畏浓度的下降, 中央室 (血液循环系统) 与周围室 (脂肪等) 之间的平衡被打破, 故而周围室再度向中央室释放敌敌畏, 以期达到两室间的新平衡, 即毒物从周围室向中央室的二次分布, 也佐证敌敌畏在代谢成二室模型。

通过 DAS 2.1 软件再次分析 HPA治疗期间 (染毒后 1~3 h) 毒物代谢动力学参数可见, HPA组 MRT t_{1/2}明显缩短, C明显增高。目前公认, 若局部清除占机体总清除的 25%~30%或以上, 局部清除率改变就具有重要的临床意义。也就是说, 当体外清除分数 [F_{EC} = C_{EC} / (C_R + C_{NR} + C_{EC}), C_{EC}代表体外对毒物的清除率, C_R代表肾脏途径对毒物的清除率, C_{NR}代表肾外途径对毒物的清除率] 超过 25%~30%时, 具有开展血液净化清除毒物的指征^[17]。实验中我们以对照组 C代表 (C_R + C_{NR}), HPA组 C为 (C_R + C_{NR} + C_{EC}), 行 HP期间 F_{EC}为 73.3%, 提示对于体内高浓度敌敌畏负荷, HPA可有效清除机体内的部分敌敌畏。而由表 2可见, 两组间毒物代谢动力学差异无统计学意义, 计算 F_{EC}仅为 2.38%。考虑因为敌敌畏在动物体内代谢成二室模型、V_d大, 即其主要分布于血液循环系统以外的组织脏器中, 血中敌敌畏负荷量较小, 即使活性炭对血中敌敌畏的清除率很高, 但也仅占机体负荷量的一小部分, 不足以明显加快毒物在机体内的代谢速度, 显著改变总体代谢动力学参数。随着 HPA治疗的结束, 由于二次分布血中敌敌畏浓度明显升高, 与对照组毒物浓度差异无统计学意义, 两组间毒物代谢动力学参数差异也无统计学意义。故我们认为, HPA仅可在治疗期间有效地吸附血中 OPs, 而该部分仅占全身负荷量的一小部分, 并不能有效地减少机体已吸收 OPs

的负荷量。故单次 HPA治疗对敌敌畏的清除能力有限。有动物实验证实^[4-6]，HP对血液中的对硫磷、对氧磷等清除率很高，但清除量占染毒剂量的比例不足 1%，杀螟硫磷清除率仅占机体总负荷的 0.004%，认为 HPA对于高脂溶性的 OP₂中毒疗效欠佳。并且 K₆ppel 王勇强等^[3-5 7]报道了 HP治疗不能显著改善 AOPP患者的临床表现，建议慎用。

综上所述，虽然在体内高浓度敌敌畏负荷时，HPA可有效清除血中的部分敌敌畏，但由于敌敌畏在体内代谢成二室模型，血中毒物负荷量仅占机体总负荷量的一小部分。故单次 HPA治疗对机体内敌敌畏总负荷量的清除能力有限，尚不足以说明 HPA可以高效地减少机体已吸收 OP₂的负荷量。多次 HPA治疗能否高效减低机体 OP₂的负荷量、提高疗效，还有待于进一步研究证实。

参考文献:

[1] 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: 40-45

[2] Yamashita M, Yamashita M, Tanaka J, et al. Human mortality in organophosphate poisonings [J]. Vet Hum Toxicol 1997 39 (2): 84-85

[3] K₆ppel C, Foltynski Z, Ilbe K. Hemoperfusion in severe dithionite poisoning [J]. Intensive Care Med 1986 12 (2): 110-112

[4] Martínez Chuecos J, Del Camen Jurado M, Paz G, Inenez M, et al. Experience with hemoperfusion for organophosphate poisoning [J]. Crit Care Med 1992 20 (11): 1538-1543

[5] Garella S. Extracorporeal techniques in the treatment of exogenous in-

toxications [J]. Kidney Int 1988 33 (3): 735-754

[6] 刘鹏, 何跃忠. 急性对硫磷中毒活性炭血液灌流的疗效研究 [J]. 中国工业医学杂志, 2008 21 (5): 291-294

[7] 王勇强, 史晓峰, 张磊, 等. 血液灌流、换血疗法治疗急性中重度有机磷农药中毒效果评价 [J]. 天津医药, 2003 31 (2): 92-93

[8] Peng A, Meng FQ, Sun LF, et al. Therapeutic efficacy of charcoal hemoperfusion in patients with acute severe dichlorvos poisoning [J]. Acta Pharmacol Sin 2004 25 (1): 15-21

[9] 苑鑫, 何跃忠, 孙成文, 等. 活性炭血液灌流对有机磷农药敌敌畏和解毒药阿托品的作用 [J]. 中华急诊医学杂志, 2005 14 (4): 279-281.

[10] 陈雁君, 卢英华, 闫慧芳, 等. 血中敌敌畏的测定及灌流吸附毒物的定量清除效率 [J]. 中华预防医学杂志, 2005 39 (3): 208-209.

[11] 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

[12] 于笑露, 韩和平, 李培新, 等. 血液灌流治疗急性有机磷农药中毒中间综合症的疗效研究 [J]. 中国危重病急救医学, 2006 18 (1): 54-55.

[13] 张亚荣, 刘永泉. 血液灌流治疗重度有机磷农药中毒临床分析 [J]. 中国血液净化, 2002 1 (2): 15-17.

[14] 王质刚. 血液净化学 [M]. 2版. 北京: 北京科学技术出版社, 346-352

[15] Bokan S C. Extracorporeal therapies for acute intoxications [J]. Crit Care Clin 2002 18 (2): 393-420

[16] Freed V H, Haque R, Schmedding D, et al. Physicochemical properties of some organophosphates in relation to their chronic toxicity [J]. Environ Health Perspect 1976 13: 202-203

[17] 黎磊石, 季大玺. 连续性血液净化 [M]. 南京: 东南大学出版社, 104

。短篇报道。

10例职业性脑外伤迟发性颅内血肿的 CT诊断

赵福昌

(沈阳市苏家屯区中心医院, 辽宁 沈阳 110000)

目前, 外地务工人员颅脑外伤的发生率和死亡率较高, 现将我院近两年来接诊的 10例职业性脑外伤迟发颅内血肿的 CT诊断简介如下。

1 对象

10例患者中男 7例、女 3例, 年龄 23~65岁, 均为建筑行业的外地农民工。致伤原因: 跳板断裂高空坠落 3例, 安全网破旧失效坠落 2例, 方木高空坠落及高速转动的机械铁件击中头部各 1例, 施工运输中车辆肇事 3例。

2 CT检查结果

初诊时患者表现为头痛、头晕、恶心、意识清醒或不清醒, 其中 3例伴有浅昏迷、呕吐。首次 CT (美国飞利浦 MX8000-D双层螺旋 CT 电压 120kV 电流 240mA 扫描时

间 1s 层厚 10mm 间隔 10mm) 扫描时均未见颅内血肿。经临床治疗后不见好转, 且症状逐渐加重, 分别于入院后 5h~2d再行 CT扫描, 结果均发现有颅内血肿。5例首次 CT扫描正常者分别于 5~24h再行 CT检查时见颅内血肿, 其中 3例伴有蛛网膜下腔出血; 3例首次 CT显示脑挫裂伤者分别于入院 7~24h再行 CT时, 示原挫裂伤部位出现较大面积的颅内血肿; 2例首次 CT检查出单纯性蛛网膜下腔出血者 2d后再行 CT扫描时见受伤部位的对侧出现单发颅内血肿。

3 讨论

随着 CT的广泛应用, 外伤后迟发性颅内血肿已受到人们的关注, 但其发病机制目前尚不十分清楚。一般认为可能有以下几方面原因: 一是血管舒张机制障碍; 二是低氧血症、低血压及弥漫性血管内凝血与纤维蛋白溶解等全身因素对迟发性颅内血肿起重要的促进作用; 三是脑挫裂伤, 近 50%的患者可以在脑挫裂伤基础上发生迟发性颅内血肿; 四是蛛网膜下腔出血, 本文的患者中有 20%属于此类情况。因此, 对于脑外伤患者, 如首次 CT扫描未见异常, 但出现临床表现时, 必须再行 CT复查, 尤其对有脑挫裂伤和蛛网膜下腔出血的病例更值得注意, 以避免延误最佳治疗时机。