

· 临床实践 ·

# 连续性血液透析滤过与血液灌流联合救治急性重度有机磷农药中毒的临床观察

## Clinical efficacy of CVVH-DF combined with HP in treating of severe acute organophosphorus pesticide poisoning

薛培<sup>1</sup>, 李佳<sup>2</sup>, 洪美琳<sup>1</sup>, 陈兰<sup>1</sup>

(1. 如皋市人民医院, 江苏 如皋 226500; 2. 南通市海门区人民医院)

**摘要:** 选择本院 2016 年 2 月至 2021 年 8 月收治的 51 例急性重度有机磷农药中毒 (AOPP) 患者作为研究对象, 均予碘解磷定解毒及常规治疗, 随机数字法将接受血液灌流 (HP) 治疗的患者作为对照组 (25 例), 接受 HP+连续性血液透析滤过 (CVVH-DF) 治疗的患者作为观察组 (26 例), 比较两组患者救治成功率、治疗前后动脉血气分析指标 [二氧化碳分压 (PaCO<sub>2</sub>) 和氧分压 (PaO<sub>2</sub>) ]、神经-肌电图指标 [腓总神经运动传导速度 (MCV)、感觉传导速度 (SCV)、F 波潜伏期]、炎症反应指标 [C-反应蛋白 (CRP)、肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素-6 (IL-6)、白细胞介素-8 (IL-8)] 及肝肾功能指标 [天门冬氨酸氨基转移酶 (AST)、丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、尿素氮 (BUN)、肌酐 (Cr)]。结果显示, 观察组抢救成功率 92.31%, 对照组 84.00%, 两组差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ); 观察组胆碱酯酶 (ChE) 活性恢复时间、昏迷时间、中毒症状消失时间、ICU 治疗时间、住院时间均明显短于对照组 ( $P<0.05$ ), 治疗 3 d 及治疗后 PaCO<sub>2</sub>、血清 CRP、TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-8、AST、ALT、BUN、Cr 水平低于对照组; 观察组神经-肌电图 F 波潜伏期短于对照组, PaO<sub>2</sub>、MCV、SCV 高于对照组 ( $P<0.05$ )。提示 CVVH-DF+HP 联合碘解磷定救治 AOPP 效果更显著, 能有效改善临床症状, 且有助于恢复神经功能、抑制炎症因子释放、保护肝肾功能。

**关键词:** 急性有机磷农药中毒 (AOPP); 连续性血液透析滤过 (CVVH-DF); 血液灌流 (HP); 碘解磷定; 炎症; 神经功能

中图分类号: R459.7 文献标识码: B

文章编号: 1002-221X(2023)03-0218-04

DOI: 10.13631/j.cnki.zggyyx.2023.03.005

急性有机磷农药中毒 (acute organophosphorus pesticide poisoning, AOPP) 起病急、发展迅速, 可引起烟碱样症状、中枢神经系统紊乱, 部分患者临床症状消失后表现肌肉萎缩等神经系统病变, 及时清除体

内毒素, 提高急救效果、降低死亡率成为研究重点<sup>[1]</sup>。有机磷可抑制胆碱酯酶 (ChE) 活性, 促使其储存于体内, 引起神经功能异常, 若未及时得到有效治疗可严重损伤患者肺、心脏等器官<sup>[2-3]</sup>。碘解磷定属于 ChE 复活剂, 可水解神经-肌肉接头处乙酰胆碱, 提高 AOPP 治疗效果, 但大量用药会导致不良反应<sup>[4]</sup>。血液灌流 (HP) 是 AOPP 常用治疗方案, 具有时效性, 可缓解中毒症状, 有效清除有毒因子, 但治疗时间长、副作用较多<sup>[5]</sup>。连续性血液透析滤过 (CVVH-DF) 可清除或减轻毒物对心脏等器官的作用, 维持血液循环稳定及水、电解质、酸碱平衡, 减轻肝、肾组织损伤, 提高 AOPP 治疗效果, 降低并发症发生率<sup>[6-7]</sup>。本观察通过探讨 CVVH-DF+HP、HP 联合碘解磷定救治 AOPP 的疗效及对神经功能、炎症反应的影响, 为提高临床救治成功率、促进病情转归提供数据支持。

### 1 对象与方法

**1.1 对象** 选取本院 2016 年 2 月至 2021 年 8 月收治的 51 例重度 AOPP 患者, 按照随机数字表法分为观察组 (26 例) 与对照组 (25 例)。观察组男 14 例、女 12 例, 年龄 32~83 (45.18 $\pm$ 2.16) 岁, 中毒至就诊时间 30~120 (81.24 $\pm$ 3.28) min。对照组男 10 例、女 15 例, 年龄 32~81 (45.05 $\pm$ 2.07) 岁, 中毒至就诊时间 30~130 (82.18 $\pm$ 4.19) min。两组一般资料比较差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ), 具有可比性。本研究经如皋市人民医院伦理委员会批准, 所有患者及家属均已签署知情同意书。

**纳入标准:** 符合 AOPP 诊断标准<sup>[8]</sup>者; ChE 活力 <30%者; 口服有机磷农药呈胆碱样中毒症状者; 服毒至就医时间 <12 h 者。**排除标准:** 心、脑等呈现器质性病变者; 非有机磷类农药中毒者; 合并其他感染性疾病者; 对血液净化方式不耐受者; 非口服中毒

者；药物过敏者；合并血液系统疾病者。

**1.2 方法** 两组患者入院后均给予洗胃、清除毒物、吸氧等基础治疗。对照组给予HP联合碘解磷定治疗；HP采用YTS-60型血液灌流器（淄博康贝医疗器械有限公司）、HF1200型过滤器血液滤过机（百特公司）串联，流速120~200 ml/min，持续时间2~3 h，加入肝素（吉林英联生物制药股份有限公司，国药准字H22021912，规格：2 ml），首剂0.8~1.2 mg/kg，间隔30 min追加5~10 mg，1次/d；碘解磷定（信合援生制药股份有限公司，国药准字H41022574，规格：20 ml : 0.5 g），静脉滴注，间隔12 h给药1次，直至ChE活性>60%停止用药。观察组在上述治疗上给予CVVH-DF治疗，采用Prisma连续性血液净化机（CVVH-DF模式），控制血流量100~150 ml/min，透析液量1 000~1 500 ml/h，超滤量0~350 ml/h，持续时间12~24 h，间隔12 h更换血滤器。

**1.3 观察指标**

**1.3.1 抢救成功率<sup>[9]</sup>** 观察组院内死亡2例，对照组院内死亡4例。

**1.3.2 抢救情况** ChE活性恢复时间（速率法）、昏迷时间、中毒症状消失时间、ICU救治时间、住院时间。

**1.3.3 动脉血气分析指标** 包括血氧分压（PaO<sub>2</sub>）、二氧化碳分压（PaCO<sub>2</sub>）。

**1.3.4 神经功能指标** 应用MEB-9200K肌电诱发电

位仪（上海涵飞医疗器械有限公司）检测腓总神经运动传导速度（MCV）、感觉传导速度（SCV）、F波潜伏期。

**1.3.5 炎症因子水平** 于治疗前、治疗3 d、治疗结束后晨取患者空腹静脉血3 ml，离心5 min（3 500 r/min），采用酶联免疫吸附试验（ELISA）法检测血清C-反应蛋白（CRP）、肿瘤坏死因子-α（TNF-α）、白细胞介素-6（IL-6）、白细胞介素-8（IL-8）水平。

**1.3.6 肝肾功能指标** 应用全自动血细胞分析仪（南京贝登医疗股份有限公司）检测天门冬氨酸氨基转移酶（AST）、丙氨酸氨基转移酶（ALT）、血尿素氮（BUN）、肌酐（Cr）水平。

**1.4 统计分析** 采用SPSS 22.0软件处理数据，计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，采用t检验；计数资料以例（%）表示，采用 $\chi^2$ 检验； $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

**2 结果**

**2.1 抢救成功率** 观察组抢救成功24例（92.31%，24/26），对照组抢救成功21例（84.00%，21/25）。两组抢救成功率比较差异无统计学意义（ $P > 0.05$ ）。

**2.2 抢救情况** 观察组ChE活性恢复时间、昏迷时间、中毒症状消失时间、ICU救治时间、住院时间均短于对照组（ $P < 0.05$ ）。详见表1。

表1 两组患者抢救情况比较（ $\bar{x} \pm s$ ）

组别	例数 <sup>a</sup>	昏迷时间（h）	ChE活性恢复时间（d）	中毒症状消失时间（d）	ICU救治时间（d）	住院时间（d）
观察组	24	10.26±2.14	4.72±1.02	4.89±0.85	6.81±1.02	13.41±2.38
对照组	21	13.49±2.48	5.68±1.14	5.78±0.91	8.09±1.13	16.02±2.72
<i>t</i>		4.691	2.982	3.391	3.994	3.434
<i>P</i>		<0.001	0.005	0.001	<0.001	0.001

注：a，剔除观察组院内死亡2例，对照组院内死亡4例，表2~5中“例数”同。

**2.3 动脉血气分析** 组内比较，配对t检验显示，两组治疗3 d、治疗结束PaCO<sub>2</sub>低于治疗前，PaO<sub>2</sub>高于治疗前（ $P < 0.05$ ）。组间比较，独立样本检验显

示，两组治疗前PaCO<sub>2</sub>、PaO<sub>2</sub>差异无统计学意义（ $P > 0.05$ ）；与对照组比较，观察组治疗3 d、治疗结束PaCO<sub>2</sub>降低，PaO<sub>2</sub>升高（ $P < 0.05$ ）。详见表2。

表2 两组治疗前后动脉血气分析指标比较（ $\bar{x} \pm s$ ）[mmHg]

组别	例数	PaCO <sub>2</sub>			PaO <sub>2</sub>		
		治疗前	治疗3 d	治疗结束	治疗前	治疗3 d	治疗结束
观察组	24	52.34±4.78	44.59±2.92 <sup>ab</sup>	36.52±2.39 <sup>ab</sup>	80.64±6.05	86.07±2.49 <sup>ab</sup>	90.43±2.04 <sup>ab</sup>
对照组	21	51.86±4.02	46.78±3.16 <sup>a</sup>	41.18±2.75 <sup>a</sup>	80.21±6.83	82.42±3.10 <sup>a</sup>	86.52±2.13 <sup>a</sup>
<i>t</i>		0.339	2.416	6.083	0.222	5.573	6.284
<i>P</i>		0.736	0.020	<0.001	0.825	<0.001	<0.001

注：a，与同组治疗前比较， $P < 0.05$ ；b，与同时段对照组比较， $P < 0.05$ 。

2.4 神经-肌电图指标 组内比较, 两组治疗 3 d、治疗结束 MCV、SCV 高于治疗前, F 波潜伏期短于治疗前 ( $P < 0.05$ )。组间比较, 两组治疗前 MCV、

SCV、F 波潜伏期差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 观察组治疗 3 d、治疗结束 MCV、SCV 高于对照组, F 波潜伏期短于对照组 ( $P < 0.05$ )。详见表 3。

表 3 两组治疗前后神经-肌电图指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ ) [ms]

组别	例数	MCV			SCV			F 波潜伏期		
		治疗前	治疗 3 d	治疗结束	治疗前	治疗 3 d	治疗结束	治疗前	治疗 3 d	治疗结束
观察组	24	28.76±5.71	39.34±5.08 <sup>ab</sup>	48.16±5.23 <sup>ab</sup>	25.59±4.33	36.08±5.52 <sup>ab</sup>	46.27±4.46 <sup>ab</sup>	40.38±3.78	31.75±3.31 <sup>ab</sup>	21.79±2.06 <sup>ab</sup>
对照组	21	29.25±5.30	34.12±5.64 <sup>a</sup>	42.09±5.02 <sup>a</sup>	25.94±4.78	31.39±4.83 <sup>a</sup>	39.13±4.11 <sup>a</sup>	40.02±4.15	35.24±3.06 <sup>a</sup>	26.55±2.18 <sup>a</sup>
<i>t</i>		0.297	3.267	3.947	0.258	3.012	5.556	0.313	3.654	7.526
<i>P</i>		0.768	0.002	<0.001	0.798	0.004	<0.001	0.756	0.001	<0.001

注: a, 与同组治疗前比较,  $P < 0.05$ ; b, 与同时段对照组比较,  $P < 0.05$ 。

2.5 炎症反应因子 组内比较, 两组治疗后血清 CRP、TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-8 水平均低于治疗前 ( $P < 0.05$ )。组间比较, 观察组治疗 3 d、治疗结束 CRP、

TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-8 水平均低于对照组 ( $P < 0.05$ )。详见表 4。

表 4 两组治疗前后炎症反应因子比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	CRP (mg/L)			TNF- $\alpha$ ( $\mu$ g/L)			IL-6 (ng/L)			IL-8 (ng/L)		
		治疗前	治疗 3 d	治疗结束	治疗前	治疗 3 d	治疗结束	治疗前	治疗 3 d	治疗结束	治疗前	治疗 3 d	治疗结束
观察组	24	82.76±14.18	42.06±6.75 <sup>ab</sup>	21.34±4.21 <sup>ab</sup>	182.34±30.78	108.49±16.65 <sup>ab</sup>	60.25±7.69 <sup>ab</sup>	209.62±20.21	125.61±11.34 <sup>ab</sup>	73.31±8.06 <sup>ab</sup>	144.21±22.36	84.15±12.33 <sup>ab</sup>	52.18±9.35 <sup>ab</sup>
对照组	21	82.05±13.79	50.39±8.13 <sup>a</sup>	28.60±5.06 <sup>a</sup>	180.07±27.61	121.37±21.57 <sup>a</sup>	72.48±8.13 <sup>a</sup>	207.13±18.55	149.93±14.29 <sup>a</sup>	86.40±9.77 <sup>a</sup>	143.97±20.89	98.62±15.48 <sup>a</sup>	65.64±10.41 <sup>a</sup>
<i>t</i>		0.170	3.755	5.254	0.259	2.257	5.182	0.428	6.360	4.924	0.037	3.488	4.570
<i>P</i>		0.866	0.001	<0.001	0.797	0.029	<0.001	0.671	<0.001	<0.001	0.971	0.001	<0.001

注: a, 与同组治疗前比较,  $P < 0.05$ ; b, 与同时段对照组比较,  $P < 0.05$ 。

2.6 肝肾功能指标 组内比较, 两组治疗后 AST、ALT、BUN、Cr 水平均低于治疗前 ( $P < 0.05$ )。组间

比较, 观察组治疗 3 d、治疗结束 AST、ALT、BUN、Cr 水平均低于对照组 ( $P < 0.05$ )。详见表 5。

表 5 两组治疗前后肝肾功能指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	AST (U/L)			ALT (U/L)			BUN (mmol/L)			Cr ( $\mu$ mol/L)		
		治疗前	治疗 3 d	治疗结束	治疗前	治疗 3 d	治疗结束	治疗前	治疗 3 d	治疗结束	治疗前	治疗 3 d	治疗结束
观察组	24	55.79±12.35	40.71±5.17 <sup>ab</sup>	32.41±3.74 <sup>ab</sup>	74.22±13.61	42.57±8.97 <sup>ab</sup>	26.69±3.85 <sup>ab</sup>	9.41±1.57	5.93±0.76 <sup>ab</sup>	3.65±0.43 <sup>ab</sup>	117.85±13.50	90.67±9.66 <sup>ab</sup>	72.31±7.46 <sup>ab</sup>
对照组	21	56.21±14.08	45.23±5.38 <sup>a</sup>	38.16±4.20 <sup>a</sup>	72.89±13.84	49.16±9.33 <sup>a</sup>	31.25±4.07 <sup>a</sup>	9.18±1.73	7.05±0.84 <sup>a</sup>	4.51±0.54 <sup>a</sup>	116.91±12.22	98.63±10.58 <sup>a</sup>	81.13±8.27 <sup>a</sup>
<i>t</i>		0.107	2.871	4.859	0.325	2.413	3.860	0.468	4.696	5.943	0.244	2.638	3.762
<i>P</i>		0.916	0.006	<0.001	0.747	0.020	<0.001	0.643	<0.001	<0.001	0.809	0.012	0.001

注: a, 与同组治疗前比较,  $P < 0.05$ ; b, 与同时段对照组比较,  $P < 0.05$ 。

### 3 讨论

单纯采用 HP 无法促使 ChE 复能, 不能改善毒素堆积所致的内环境, 故远期治疗效果不佳<sup>[10]</sup>。HP 联合碘解磷定对重度 AOPP 患者神经功能、炎症反应的影响尚未明确, 有研究认为, 碘解磷定可弥补 HP 不足之处<sup>[11]</sup>。本观察结果显示, 观察组抢救成功率与对照组比较差异无统计学意义, 可能与样本量少有关。CVVH-DF 是在常规血液、透析液流速基础上,

应用高通透性透析滤过膜, 利用弥散、对流清除物质, 集合血液透析、血液滤过优点, 清除血氨、芳香氨基酸、假性神经递质等物质, 增加脑脊液中环磷酸腺苷含量, 减轻脑组织损伤, 改善肝性脑病<sup>[12-13]</sup>。CVVH-DF 可抑制急性肾损伤患者炎症因子释放, 维持体液平衡<sup>[14]</sup>。本观察结果显示, CVVH-DF+HP 联合碘解磷定治疗有助于恢复 ChE 活性, 降低致残率, 改善患者血气功能指标。CVVH-DF 通过清除炎症介质, 减轻肺部组织炎症损伤, 调节气道压力, 促进呼

吸系统功能恢复,降低机体氧耗,维持内环境稳定,改善血流动力学,并可清除Cr等物质,维持电解质、酸碱平衡,增强机体免疫功能<sup>[15]</sup>。CVVH-DF+HP联合碘解磷定可快速清除有机磷、多余水分、电解质,提高治疗效果;可有效清除高脂溶性有毒物质,降低其对胃肠道黏膜的不利影响,改善中毒症状;可维持脑组织内高血药浓度,缩短器官支持时间,快速恢复组织功能。

AOPP主要损害神经系统<sup>[16]</sup>。本观察结果显示,治疗后观察组神经-肌电图MCV、SCV高于对照组,F波潜伏期短于对照组,提示CVVH-DF+HP联合碘解磷定可改善重度AOPP患者神经功能。推测其可能作用机制是CVVH-DF可清除氧化物堆积,抑制脂质过氧化物生成,维持细胞膜含硫基蛋白质、酶功能,抑制蛋白磷酸化,加速神经功能恢复。有机磷可激活单核淋巴细胞系统,促进免疫应激反应,增加炎症因子释放水平,血清CRP、TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-8水平升高促进炎症反应,促使局部炎症细胞浸润,导致肝、肾脏器损伤<sup>[17]</sup>。观察组血清CRP、TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-8水平显著低于对照组,提示CVVH-DF+HP联合碘解磷定可发挥抗炎作用。HP联合碘解磷定可抑制炎症因子生成,恢复机体内循环功能<sup>[18]</sup>。CVVH-DF能改善内皮功能,降低血乳酸水平,进而抑制炎症、氧化应激反应,其作用机制与抑制细胞核因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)的表达有关<sup>[19]</sup>。本研究观察组肝、肾功能指标水平均低于对照组,提示CVVH-DF+HP联合碘解磷定可保护重度AOPP患者肝、肾组织,促进功能恢复。

综上, CVVH-DF+HP联合碘解磷定救治重度AOPP疗效确切,可缩短ChE活性恢复时间,保护神经、肝肾功能,抑制炎症反应,但对患者预后的影响仍需进一步探究。

#### 参考文献

- [1] 张济之, 孙虎, 孟建涛. 阿托品联合碘解磷定治疗急性有机磷农药中毒的临床价值[J]. 贵州医药, 2022, 46(3): 406-407.
- [2] Yu SY, Gao YX, Walline J, *et al.* Role of penicillidone in acute organophosphorus pesticide poisoning [J]. World J Emerg Med, 2020, 11(1): 37-47.
- [3] Wu X, Kuruba R, Reddy DS. Midazolam-resistant seizures and brain injury after acute intoxication of diisopropylfluorophosphate, an organophosphate pesticide and surrogate for nerve agents [J]. J Pharmacol Exp Ther, 2018, 367(2): 302-321.
- [4] 罗晓斌, 黄国梁. 阿托品联合碘解磷定治疗急性有机磷农药中毒

- 的临床研究[J]. 北方药学, 2021, 18(5): 67-68.
- [5] 李媛媛, 荀欣鹏. 血液灌流联合连续性肾脏替代治疗对急性有机磷农药中毒患者炎症因子水平及治疗效果临床观察[J]. 山西医药杂志, 2020, 49(3): 273-275.
- [6] 韩学毅, 李敏雄, 区彩琼, 等. 血液灌流联合连续性静脉-静脉血液滤过治疗对急性有机磷农药中毒患者的心肌保护作用[J]. 南昌大学学报(医学版), 2017, 57(1): 46-49.
- [7] Zarbock A, Küllmar M, Kindgen-Milles D, *et al.* Effect of regional citrate anticoagulation vs systemic heparin anticoagulation during continuous kidney replacement therapy on dialysis filter life span and mortality among critically ill patients with acute kidney injury: A randomized clinical trial [J]. JAMA, 2020, 324(16): 1629-1639.
- [8] 郭瑞光, 官福平, 孙向阳, 等. 临床急诊医学[M]. 上海: 第二军医大学出版社, 2012: 21-23.
- [9] 姚晨玲. 急救医学——理论与实践[M]. 北京: 军事医学科学出版社, 2013: 11-12.
- [10] 陈东, 史春夏. 血液灌流联合血浆置换治疗急性重度有机磷农药中毒合并呼吸衰竭的疗效研究[J]. 中国急救复苏与灾害医学杂志, 2020, 15(4): 437-440.
- [11] 玛依拉·阿扎提, 肖克来提·霍加合买提, 彭鹏, 等. 山莨菪碱联合碘解磷定对急性有机磷农药中毒患者乳酸、NF- $\kappa$ B及内皮功能的影响[J]. 疑难病杂志, 2020, 19(11): 1106-1110.
- [12] Balgobin S, Morena M, Brunot V, *et al.* Continuous veno-venous high cut-off hemodialysis compared to continuous veno-venous hemodiafiltration in intensive care unit acute kidney injury patients [J]. Blood Purif, 2018, 46(3): 248-256.
- [13] Dimski T, Brandenburger T, Slowinski T, *et al.* Feasibility and safety of combined cytokine adsorption and continuous veno-venous hemodialysis with regional citrate anticoagulation in patients with septic shock [J]. Int J Artif Organs, 2020, 43(1): 10-16.
- [14] Sohaney R, Shaikhouni S, Ludwig JT, *et al.* Continuous renal replacement therapy among patients with COVID-19 and acute kidney injury [J]. Blood Purif, 2022, 51(8): 660-667.
- [15] 刘莹, 陈畅, 刘辉. 连续性血液透析对多器官功能衰竭患者肾功能及血流动力学水平的改善[J]. 中国急救复苏与灾害医学杂志, 2019, 14(10): 953-956.
- [16] 赵泽明. 血液灌流对中老年急性有机磷农药中毒患者肠胃及神经功能改善效果分析[J]. 中国药物与临床, 2021, 21(22): 3716-3718.
- [17] 周睿, 吴振华, 刘春, 等. 不同血液净化方式治疗急性有机磷农药中毒对患者ChE活性、肝肾功能及炎症反应的影响[J]. 检验医学与临床, 2020, 17(16): 2340-2343.
- [18] 邹蕾, 黄志远, 高燕, 等. 连续低效每日血液透析滤过联合血液灌流对严重脓毒症炎症反应和肾功能及微循环的影响[J]. 中国医药, 2019, 14(10): 1543-1547.
- [19] 黄斌, 付晋凤, 李建伟, 等. 连续性静脉-静脉血液滤过联合血液灌流治疗严重烧伤脓毒症的临床研究[J]. 临床急诊杂志, 2019, 20(11): 895-900.

(收稿日期: 2022-09-15; 修回日期: 2022-10-18)