

20.0% 脂肪乳对急性重度有机磷中毒肝损伤患者心肌酶学指标的影响^{*}

宿州市立医院 许伟^{*} 张龙, 宿州 234000

摘要 目的:探讨 20.0% 脂肪乳对急性重度有机磷中毒肝损伤患者心肌酶学指标的影响。方法:将 56 例急性重度有机磷中毒肝损伤患者,根据治疗方式分为对照组 28 例和观察组 28 例。对照组患者接受一般解毒治疗和保肝治疗,观察组患者在对照组治疗基础上加用 20.0% 脂肪乳治疗;观察 2 组患者治疗前、后心肌酶学指标、炎症因子水平以及预后情况。结果:治疗前,2 组患者天门冬氨酸转氨酶(AST)、乳酸脱氢酶(LDH)、磷酸肌酸激酶同工酶(CK-MB)、心肌肌钙蛋白(cTnI)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)、C 反应蛋白(CRP)差异无统计学意义(均 $P > 0.05$);治疗 6 d 后,2 组患者上述指标均得到改善(均 $P < 0.05$);且观察组患者 AST、CKMB、LDH、cTnI、CRP、IL-6、TNF- α 水平低于对照组(均 $P < 0.05$);观察组治愈率高于对照组,死亡率低于对照组,患者 EICU 住院时间短于对照组(均 $P < 0.05$)。结论:20.0% 脂肪乳治疗急性重度有机磷中毒肝损伤患者,能显著减轻患者炎症症状,降低患者心肌损伤,提高患者治愈率。

关键词 脂肪乳; 重度有机磷中毒; 肝损伤; 心肌酶学; 炎症因子; 治愈率

中图分类号 R595.4 **文献标识码** A **DOI** 10.11768/nkjwzzzz20200115

研究发现,20.0% 脂肪乳可能对除草剂等亲脂类药物中毒患者有一定解毒作用^[1~3]。本研究观察 20.0% 脂肪乳对急性重度有机磷中毒肝损伤患者心肌酶学指标的影响,报道如下。

资料与方法

一般资料 回顾性分析宿州市立医院 2018 年 2 月~2019 年 2 月收治的 56 例急性重度有机磷中毒肝损伤患者的临床资料,根据治疗方式分为对照组和观察组,其中观察组 28 例(男 15,女 13),年龄 18~60 岁,平均(31.6 $\pm$ 8.2)岁;服有机磷农药量为 50~250 mL,平均(75.5 $\pm$ 16.8) mL;中毒至就诊时间为 30 min~24 h,平均(9.3 $\pm$ 2.6)h;中毒药物包括敌敌畏 10 例,毒死蜱 6 例,辛硫磷 5 例,敌百虫 5 例,其他 2 例;入院时 8 例出现昏迷,4 例脑水肿,5 例抽搐,7 例急性肺水肿,4 例呼吸肌麻痹。对照组 28 例(男 16,女 12);年龄 19~60 岁,平均(31.8 $\pm$ 8.1)岁;服有机磷农药量为 46~238 mL,平均(73.6 $\pm$ 15.8) mL;中毒至就诊时间为 45 min~24 h,平均(9.6 $\pm$ 2.5)h;中毒药物包括敌敌畏 11 例,毒死蜱 6 例,辛硫磷 4 例,敌百虫 6 例,其他 1 例;入院时 9 例出现昏迷,3 例脑水肿,5 例抽搐,6 例急性肺水肿,5 例呼吸肌麻痹。2 组患者一般资料比较,无

统计学差异(均 $P > 0.05$),具有可比性。

纳入与排除标准 符合《急救医学》中急性重症有机磷中毒的诊断标准^[4];经患者自身或他人证实为口服有机磷农药中毒;血胆碱酯酶 ≤ 200 U/L;中毒时间 ≤ 24 h。排除标准:①合并其他类型中毒患者;②既往有肝、肾、心、肺严重疾病患者;③有血液系统疾病、吸入性肺炎等感染性疾病以及存在严重脂质代谢紊乱患者;④肝炎病毒标志物(HBsAg、HBcAg、HBeAg、HCV、HDV、HEV、HAV)为阳性患者;⑤长期大量饮酒患者;⑥入院前出现心脏骤停而接受心肺复苏患者,休克,入院前输注红细胞悬液患者;⑦在外院接受血流灌注、脂肪乳剂治疗患者;⑧存在外伤患者;⑨对研究用药存在禁忌证或过敏患者。

治疗方法 所有患者均接受一般解毒治疗和保肝治疗,包括洗胃、导泻、补液、利尿、血液灌流等对症治疗与阿托品(北京双鹤药业股份有限公司,国药准字 H11020766,0.5 mg/支);解磷定(上海旭东海普药业有限公司,国药准字 H31020803,0.5 g/支)等解毒治疗。患者入院后,先静脉注射阿托品至“阿托品化”,并维持 1~3 d,直致患者有机磷中毒症状和体征基本消失。同时,2 组患者在入院 4 h 内进行血液灌流(1 次性血液灌流器,血液流速 200~250 mL/min,每次 120~150 min),2 次/d,而后改为 1 次/d,1~3 d,直至患者乙酰胆碱酯酶活性恢复到 50.0% 及以上;血液灌流期间根据患者凝血指标变化调节患者肝素(辰欣药业股份有限公

^{*}基金项目:2018 年安徽省医学会急诊临床研究项目计划 (No:ky2018001)

^{*}通信作者:许伟,E-mail:xw65358@163.com

司,国药准字 H20043156)使用量,肝素首剂负荷为 1.2 mg/kg,最佳使用量为 10 mg/h。保肝治疗包括 5.0% 葡萄糖溶液 250 mL + 2.4 g 还原型谷胱甘肽注射液(重庆药友制药有限公司,国药准字 H20051599)静脉滴注,1 次/12 h;0.2 g 异甘草酸镁注射液(江苏正大天晴药业股份有限公司,国药准字 H20051942,0.05 g/支) + 5.0% 葡萄糖溶液 250 mL 静脉滴注,1 次/d。观察组在上述治疗基础上加用 20.0% 脂肪乳(辰欣药业股份有限公司,国药准字 H20063064)辅助治疗,入院当天第 1 次血液灌流前即给予 20.0% 脂肪乳静脉滴注,250 mL/d,每次 5 h 以上,连续 6 d。对照组采用与观察组相同的方式静脉滴注生理盐水 250 mL。

方法 分别抽取 2 组患者治疗前、治疗 6 d 时静脉血 3 mL,离心半径 10 cm,3 000 r/min,离心 15 min,分离血清,置于 -20℃ 冰箱中待测。借助全自动生化分析仪(中国迈瑞,型号 BS-800),采用优化速率法检测 2 组患者天门冬氨酸转氨酶(AST)、乳酸脱氢酶(LDH)、磷酸肌酸激酶同工酶(CK-MB);采用全自动微粒子免疫化学发光测定系统(济南奥诺生物,型号 ACCESS)检测 2 组患者心肌肌钙蛋白(cTnI)水

平。采用 ELISA 双抗体夹心法检测 2 组患者肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6 (IL-6) 水平, TNF- α 、IL-6 试剂盒购自上海康朗生物科技有限公司,检测步骤严格按照说明书进行。采用免疫比浊法检测 2 组患者 C 反应蛋白(CRP)水平。

预后 治疗 6 d 后,统计 2 组患者治愈例数、死亡例数,比较 2 组患者转入 EICU 住院时间。治愈标准^[5]:患者神志转为清醒状态,生命体征恢复正常,血胆碱酯酶恢复至 4 300 ~ 10 500 U/L,患者脏器功能恢复正常。

统计学处理 采用 SPSS 17.0 统计软件包,心肌酶指标、炎症因子水平、住院时间等计量资料用 ($\bar{x} \pm s$) 表示,采用 t 检验;患者治愈率、死亡率等计数资料用百分比 (%) 表示,采用 χ^2 检验/Fisher 精确检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结果

心肌酶 治疗前,2 组患者 AST、CKMB、LDH、cTnI 差异无统计学意义(均 $P > 0.05$);治疗 6 d 后,2 组患者 AST、CKMB、LDH、cTnI 水平均降低(均 $P < 0.05$),且观察组均低于对照组(均 $P < 0.05$),见表 1。

表 1 2 组患者心肌酶水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例	AST(U/L)	CKMB(U/L)	LDH(U/L)	cTnI(g/L)
观察组					
治疗前	28	127.89 $\pm$ 17.98	43.53 $\pm$ 9.98	254.24 $\pm$ 112.23	1.21 $\pm$ 0.40
治疗 6 d 后	28	29.19 $\pm$ 3.75 ^{*#}	31.52 $\pm$ 4.76 ^{*#}	120.72 $\pm$ 48.64 ^{*#}	0.12 $\pm$ 0.03 ^{*#}
对照组					
治疗前	28	124.34 $\pm$ 18.39	44.20 $\pm$ 9.41	276.46 $\pm$ 109.49	1.19 $\pm$ 0.26
治疗 6 d 后	28	42.50 $\pm$ 5.90 [*]	35.53 $\pm$ 6.29 [*]	158.61 $\pm$ 52.21 [*]	0.37 $\pm$ 0.05 [*]

注:与同组治疗前比较,^{*} $P < 0.05$,与对照组治疗 6 d 后比较,[#] $P < 0.05$

炎症因子 治疗前,2 组患者 CRP、IL-6、TNF- α 差异无统计学意义(均 $P > 0.05$);治疗 6 d 后,2 组患者 CRP、IL-6、TNF- α 水平均降低(均 $P < 0.05$),且观察组均低于对照组(均 $P < 0.05$),见表 2。

表 2 2 组患者炎症因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例	CRP(mg/L)	IL-6(ng/L)	TNF- α (ng/L)
观察组				
治疗前	28	9.21 $\pm$ 0.71	22.11 $\pm$ 0.25	136.93 $\pm$ 7.96
治疗 6 d 后	28	4.19 $\pm$ 0.41 ^{*#}	14.31 $\pm$ 0.91 ^{*#}	50.39 $\pm$ 4.08 ^{*#}
对照组				
治疗前	28	9.38 $\pm$ 0.60	22.14 $\pm$ 0.25	135.12 $\pm$ 7.65
治疗 6 d 后	28	5.69 $\pm$ 0.22 [*]	10.35 $\pm$ 0.97 [*]	57.12 $\pm$ 4.71 [*]

注:与同组治疗前比较,^{*} $P < 0.05$,与对照组治疗 6 d 后比较,[#] $P < 0.05$

预后 观察组治愈率明显高于对照组,死亡率明显低于对照组,EICU 住院时间明显短于对照组(均 $P < 0.05$),见表 3。

表 3 2 组患者预后比较

组别	例	治愈率[例(%)]	死亡率[例(%)]	EICU 住院时间(d)
观察组	28	23(82.14)	1(3.57) ^{*#}	6.89 $\pm$ 2.23 [*]
对照组	28	14(50.00)	8(28.57)	10.43 $\pm$ 2.20

注:^{*}表示采取 Fisher 精确检验;与对照组比较,^{*} $P < 0.05$

讨论

急性有机磷中毒会对患者体内胆碱酯酶产生抑制作用,造成胆碱酯酶大量聚集,引起患者神经系统功能损伤,甚至导致患者死亡^[5,6]。脂肪乳为临床常用静脉营养物质,其安全性高,对于局麻、脂溶性

药物中毒具有较好的解毒效果^[7]。李刚等^[8]发现,20.0% 脂肪乳能保护急性有机磷中毒大鼠的心、肺、肝、肾各脏器。

急性有机磷中毒后,有机磷农药(organophosphorus pesticide, OP)引起大量炎性介质释放,介导多器官功能障碍综合征,易致患者死亡^[9]。全身炎性反应的发生会加重疾病进展,对患者机体代谢、内环境造成不良影响^[10]。本研究中观察组患者治疗 6d 后,CRP、IL-6、TNF- α 水平明显低于治疗前,且低于对照组。提示 20.0% 脂肪乳能有效降低急性重度有机磷中毒肝损伤患者 OPs 介导的炎症因子水平,减轻患者炎性反应。本研究中观察组治愈率明显高于对照组,死亡率明显低于对照组,EICU 住院时间明显短于对照组。分析原因,脂肪乳在血液中会形成脂质槽,并在血液中与强脂溶性的 OPs 碰撞,吸附脂溶性的 OPs,将 OPs 从患者血浆中提取出来,使 OPs 介导的炎性介质释放量减少,使 OPs 不能到达其他脏器组织,帮助患者减轻脏器损伤,促进康复^[11]。

有机磷中毒损伤患者心肌,血清心肌酶谱变化是反映心脏中毒严重程度的血清标志物,与胆碱酯酶活性关系密切^[12]。本研究显示,观察组治疗 6d 后 AST、CKMB、LDH、cTnI 均降低,且低于对照组。说明 20.0% 脂肪乳能显著减轻急性重度有机磷中毒肝损伤患者心肌损伤。这是因为乳剂产品平均粒径约为 0.45 μm ,这些脂肪滴会在血液中形成“脂肪室”,有机磷化合物作为一种强脂溶性物质,会在“脂肪室”的作用下在肝脾蓄积,减少了心肌中的含量,从而减轻患者心肌损伤^[13]。此外,可能还与其能够增加患者心肌细胞中的钙水平,改善心肌线粒体代谢,促进心肌细胞中的有机磷代谢有关^[14]。

综上,20.0% 脂肪乳在急性重度有机磷中毒肝损伤中的应用价值高。

参考文献

- 1 刘鲁川. 急性草酸二甲酯中毒致急性肾衰竭 4 例报告[J]. 内科急危重症杂志,2019,25(3):259-260.
- 2 Lavonas EJ, Drennan IR, Gabrielli A, et al. Part 10: Special Circumstances of Resuscitation [J]. Circulation, 2015, 132(18 suppl 2): 501-518.
- 3 Robben JH, Dijkman MA. Lipid Therapy for Intoxications [J]. Vet Clin North Am Small Anim Pract, 2017, 47(2): 435-450.
- 4 王育珊. 急救医学[M]. 第 2 版. 北京: 高等教育出版社. 2015. 288-293.
- 5 张春媚, 赵忠岩, 姜南, 等. 急性有机磷中毒后胆碱酯酶恢复速度的相关因素分析[J]. 中国实验诊断学, 2017, 21(9): 1575-1577.
- 6 Dong H, Weng YB, Zhen GS, et al. Clinical emergency treatment of 68 critical patients with severe organophosphorus poisoning and prognosis analysis after rescue [J]. Medicine (Baltimore), 2017, 96(25): 7237-7237.
- 7 Hoegberg LCG, Bania TC, Lavergne, Valéry, et al. Systematic review of the effect of intravenous lipid emulsion therapy for local anesthetic toxicity [J]. Clin Toxicol (Phila), 2016, 54(3): 167-193.
- 8 李刚, 其其格. 脂肪乳对急性有机磷中毒大鼠肝损伤治疗作用的实验研究[J]. 浙江中西医结合杂志, 2015, 25(1): 26-29, 109.
- 9 Ajay M, Pandya HV, Nikhil D, et al. Multi-organ dysfunction syndrome with dual organophosphate pesticides poisoning [J]. Toxicol Int, 2013, 20(3): 275-277.
- 10 黎璞, 吴巍, 孙陈波, 等. 血液透析滤过联合乌司他丁对糖尿病酮症酸中毒患者炎症因子的作用[J]. 内科急危重症杂志, 2018, 24(3): 217-219.
- 11 Angelis-Pereira MC, Barcelos MFP, Pereira JAR, et al. Effect of different commercial fat sources on brain, liver and blood lipid profiles of rats in growth phase [J]. Acta Cir Bras, 2017, 32(12): 1013-1025.
- 12 Kumar S, Diwan SK, Dubey S. Myocardial infarction in organophosphorus poisoning: association or just chance? [J]. J Emerg Trauma Shock, 2014, 7(2): 131-132.
- 13 桑珍珍, 郭晋平, 李勇. 脂肪乳对重度急性有机磷中毒所致心肌损伤的疗效分析[J]. 中国急救医学, 2015, 35(10): 916-919.
- 14 Mir SA, Rasool R. Reversal of cardiovascular toxicity in severe organophosphate poisoning with 20% intralipid emulsion therapy: case report and review of literature [J]. Asia Pac J Med Toxicol, 2014, 3(4): 169-172.

(2019-04-22 收稿 2019-07-30 修回)

《内科急危重症杂志》编辑部重要通知

尊敬的作者和读者:

感谢您们一直以来对本刊的支持和厚爱!

本刊编辑部已采用投稿采编系统平台,不再接受邮箱投稿。

网址: <http://nkjwzzzz.chmed.net>

邮箱: nkjwzzzz@163.com

联系电话: 027-69378378

本刊编辑部