

三种血液净化方式联合治疗 20 例急性砷化氢中毒疗效观察

李朝中¹, 钱传云¹, 张玮¹, 李宛容²

摘要:

[目的] 观察三种血液净化方式联合治疗急性砷化氢中毒患者的疗效。

[方法] 昆明医科大学第一附属医院 2002—2011 年 20 例急性砷化氢中毒患者, 经基础治疗后, 应用血浆置换(PE)、联合血液灌流(HP)及连续静脉静脉血液滤过(CVVH)治疗, 观察治疗前后临床表现及实验室指标。

[结果] 20 例急性砷化氢中毒患者在入院前均出现了畏寒、发热、头痛、乏力、腰背部酸痛、巩膜皮肤黄染、贫血等症状及不同程度血红蛋白尿, 经治疗 4~12 d 后上述症状及体征减轻直至消失。入院时血红蛋白下降(104.0 g/L), 丙氨酸转氨酶、天门冬氨酸转氨酶、肌酸激酶、乳酸脱氢酶、总胆红素、非结合胆红素、结合胆红素、肌酐和尿素氮均升高(分别为 104.1、101.5、251.5、1802.5 U/L, 96.0、82.5、13.1、168.7 μmol/L, 13.3 mmol/L); 治疗第 3 天, 总胆红素、非结合胆红素明显下降至 29.1 和 16.3 μmol/L; 治疗第 10 天, 红细胞和血红蛋白低于正常值下限, 丙氨酸转氨酶和肌酐高于正常值上限, 总胆红素、非结合胆红素、天门冬氨酸转氨酶、肌酸激酶、乳酸脱氢酶、尿素氮均恢复正常。透析液和尿液中的砷质量浓度在治疗后第 3 天恢复正常。6 周随访时, 所有实验室指标恢复正常。

[结论] PE、HP 及 CVVH 联合治疗对急性砷化氢中毒有较好的疗效。

关键词: 血液净化; 联合治疗; 砷化氢; 中毒

引用: 李朝中, 钱传云, 张玮, 等. 三种血液净化方式联合治疗 20 例急性砷化氢中毒疗效观察[J]. 环境与职业医学, 2017, 34(4): 354-357. DOI: 10.13213/j.cnki.jeom.2017.16675

Effect of a therapy combining three blood purification methods on 20 cases of acute hydrogen arsenide poisoning LI CHAO-zhong¹, QIAN Chuan-yun¹, ZHANG Wei¹, LI Wan-rong² (1.Emergency Department, The First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming, Yunnan 650032, China; 2.Yunnan Lucky Air Co., Ltd., Kunming, Yunnan 650000, China). Address correspondence to LI Chao-zhong, E-mail: 57501480@qq.com · The authors declare they have no actual or potential competing financial interests.

Abstract:

[Objective] To observe the effect of a combination therapy of three blood purification methods on acute hydrogen arsenide poisoning.

[Methods] Twenty patients with acute hydrogen arsenide poisoning were recruited from The First Affiliated Hospital of Kunming Medical University from 2002 to 2011, and received a combination of plasma exchange (PE), hemoperfusion (HP), and continuous veno-venous hemofiltration (CVVH) after basic treatment. The clinical manifestations and laboratory indicators were observed before and after the combined treatment.

[Results] All the 20 patients with acute hydrogen arsenide poisoning appeared symptoms of chills, fever, headache, fatigue, lumbar back pain, scleral skin yellowing, anemia, and varying degrees of hemoglobinuria before admission. Above symptoms were alleviated to disappear after the combined treatment for 4-12 days. Hemoglobin (104.0 g/L) was decreased on admission, while alanine aminotransferase (104.1 U/L), aspartate aminotransferase (101.5 U/L), creatine kinase (251.5 U/L), lactate dehydrogenase (1802.5 U/L), total bilirubin (96.0 μmol/L), non-binding bilirubin (82.5 μmol/L), bilirubin (13.1 μmol/L), creatinine (168.7 μmol/L), and urea nitrogen (13.3 mmol/L) were increased. Total bilirubin (29.1 μmol/L) and non-binding bilirubin (16.3 μmol/L) were decreased obviously after 3 days of treatment. Red blood cells and hemoglobin were lower than the lower limit of normal, and alanine aminotransferase and creatinine were higher than the upper limit of normal after 10 days of treatment. Total bilirubin, non-binding bilirubin, aspartate aminotransferase, creatine kinase, lactate dehydrogenase, and urea nitrogen returned to normal after 10 days of

·作者声明本文无实际或潜在的利益冲突。

[作者简介] 李朝中(1979—), 男, 硕士, 主治医师; 研究方向: 重症医学; E-mail: 57501480@qq.com

[通讯作者] 李朝中, E-mail: 57501480@qq.com

[作者单位] 1.昆明医科大学第一附属医院急诊科, 云南 昆明 650032; 2.云南省祥鹏航空公司, 云南 昆明 650000

treatment. The arsenic concentrations in dialysate and urine returned to normal after 3 days of treatment. All laboratory indicators returned to normal after the follow-up 6 weeks.

[Conclusion] The combination of PE, HP, and CVVH is effective for the treatment of acute hydrogen arsenide poisoning.

Keywords: blood purification; combination therapy; hydrogen arsenide; poisoning

Citation: LI CHAO-zhong, QIAN Chuan-yun, ZHANG Wei, et al. Effect of a therapy combining three blood purification methods on 20 cases of acute hydrogen arsenide poisoning[J]. Journal of Environmental and Occupational Medicine, 2017, 34(4): 354-357. DOI: 10.13213/j.cnki.jeom.2017.16675

砷化氢是一种无色气体,急性中毒时可以引起急性血管内溶血^[1-2]和肾功能严重损害,可伴有心、肺、肝、胰、脑等重要脏器受累。砷化氢中毒的暴露剂量大或诊治不当时,可并发多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS)^[3];对于MODS目前无特效解毒剂,病死率约15.4%~55.6%^[4]。在砷化氢中毒治疗中,血液净化技术可以去除破损的红细胞,稳定机体内环境,并给机体注入有益物质。本研究应用血浆置换(plasma exchange, PE)联合血液灌流(hemoperfusion, HP)及连续静脉静脉血液滤过(continuous veno-venous hemofiltration, CVVH)救治急性砷化氢中毒患者20例,现报道如下。

1 对象与方法

1.1 患者情况

2002—2011年昆明医科大学第一附属医院先后收治急性砷化氢中毒患者20例。患者均为男性,28~52岁,既往体健,均有明确的职业性砷化氢吸入史;接触时间约5~8h,潜伏期8~12h,入院时间为吸入砷化氢后8~20h。18例患者首发症状表现为血红蛋白尿;14例出现畏寒、发热;12例出现头痛、乏力、腰背部酸痛;16例出现巩膜皮肤黄染、贫血。实验室检查血红蛋白(Hb)明显下降,网织红细胞(Ret)计数、总胆红素(TBIL)升高,尿隐血阳性,尿砷明显升高。排除其他原因所致的溶血,依据GBZ 44—2002《职业性急性砷化氢中毒诊断标准》以及国内1995年庐山会议的MODS诊断评分标准^[5],明确诊断为职业性急性重度砷化氢中毒。该研究经医院伦理审查委员会审批通过。

1.2 治疗措施

1.2.1 基础治疗 包括:(1)迅速脱离接触环境,阻止砷化氢继续吸收;(2)减轻溶血及保肝解毒:地塞米松10~20mg/d,还原型谷胱甘肽2.4~3.6g/d,配合应用维生素C和E、低分子右旋糖酐等;(3)利尿、改善肾

脏血液循环:呋塞米20~40mg/d;扩血管药改善肾循环,山莨菪碱每次10mg静脉注射,2次/d;碱化尿液:5%碳酸氢钠250mL/d,尿液pH值维持7~8;(4)其他:营养心肌,维持水电解质酸碱平衡,能量支持等对症支持治疗。

1.2.2 血液净化治疗 20例患者入院后即采用PE+HP+CVVH联合治疗。首先采用PE置换同型新鲜冰冻血浆1000mL;接着使用HP 2h后再行CVVH 24h;联合使用上述治疗3天后,改为单独使用CVVH, 2~3次/周。PE采用血浆分离器(贝朗医疗有限公司,德国),股静脉留置艾贝尔双腔血液滤过静脉导管建立临时血管通路,低分子肝素钠抗凝,血液流量100~200mL/min,血浆分离流量800~1000mL/h,血浆置换量为同型新鲜冰冻血浆1000mL,1次/d,至溶血控制。HP采用AV300血液灌流器(珠海健帆医疗有限公司,中国)将患者的动、静脉分别与血液灌流器相应管道连接,血泵维持血液流速200mL/min,2h后行CVVH。CVVH使用AV600S聚砜膜透析器(贝朗医疗有限公司,德国),有效面积1.5m²,1次/隔日,溶血控制后根据肾功能情况选择单用CVVH, 2~3次/周。

1.3 监测指标

观察血液净化治疗前后临床症状的改变,实验室各项指标的变化,追踪观察患者预后情况。实验室指标包括:入院时、治疗后16项溶血相关指标,分别是丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)、肌酸激酶(CK)、乳酸脱氢酶(LDH)、血清总蛋白(TP)、白蛋白(ALB)、球蛋白(GLB)、前白蛋白(PAB)、TBIL、非结合胆红素(IBIL)、结合胆红素(DBIL)、红细胞(RBC)、Hb、Ret、尿素氮(Bun)、肌酐(Cre);透析液砷质量浓度及尿砷质量浓度。

1.4 统计学分析

用SPSS 17.0软件进行统计分析。计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,治疗前后比较用方差分析,两两比较使用LSD-*t*检验。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 临床症状及体征的改善

20例患者经过血液净化治疗后血红蛋白尿于治疗后第3~4天由暗红色变为淡红色,第10~12天颜色恢复正常;畏寒、发热于治疗后第4~5天减轻直至消失;头痛、乏力、腰背部酸痛于治疗后第8~12天减轻直至消失;巩膜皮肤黄染、贫血于治疗后第8~10天减轻直至消失。

2.2 溶血相关指标的变化

Hb、TBIL和Ret是临床上观察溶血的主要指标。由表1可见,20例患者在入院后Hb持续下降,治疗后2天达到最低值,第3天起逐步回升;入院时TBIL明显增高(以IBIL为主),治疗后第1天降低,第2天

升高,之后降低,第10天恢复正常;入院时Ret轻度升高,治疗后轻度升高,第10天开始下降,但仍略高于正常值上限。方差分析显示,5个时间点(入院时、治疗后第1天、治疗后第2天、治疗后第3天、治疗后第10天)的12项指标(RBC、Hb、Ret、TBIL、IBIL、DBIL、ALT、AST、CK、LDH、Cre、Bun)的差异有统计学意义,其余4项指标(TP、ALB、GLB、PAB)的差异无统计学意义。将12项指标的4个治疗后时间点分别与入院时做LSD-*t*两两比较,其中9项指标(RBC、Hb、TBIL、IBIL、DBIL、ALT、AST、CK、LDH)的差异有统计学意义;Ret在前3个治疗后时间点,Bun和Cre在最后1个治疗后时间点的差异有统计学意义。

表1 砷化氢中毒后血液净化治疗前后的溶血相关指标变化(*n*=20)

实验室指标	正常值 ^[6]	入院时	治疗后				<i>F</i>	<i>P</i>
			第1天	第2天	第3天	第10天		
红细胞(RBC, 10 ¹² /L)	3.5~5.5	4.2 ± 0.1	2.2 ± 0.6*	1.5 ± 0.1*	2.1 ± 0.1*	2.7 ± 0.1*	3.447	0.036
血红蛋白(Hb, g/L)	110~160	104.0 ± 3.5	73.5 ± 16.3*	48.1 ± 2.8*	72.1 ± 14.1*	83.5 ± 2.1*	13.980	<0.001
网织红细胞(Ret, 10 ⁹ /L)	24~84	91.3 ± 18.3	104.3 ± 22.4*	97.4 ± 17.6*	96.2 ± 19.8*	88.6 ± 21.1	14.636	<0.001
总胆红素(TBIL, μmol/L)	5.1~17.1	96.0 ± 20.5	38.3 ± 8.9*	66.1 ± 4.9*	29.1 ± 11.5*	9.3 ± 0.5*	12.656	<0.001
非结合胆红素(IBIL, μmol/L)	1.7~11.1	82.5 ± 16.3	29.4 ± 9.4*	46.1 ± 3.3*	16.3 ± 3.8*	7.1 ± 0.3*	15.742	<0.001
结合胆红素(DBIL, μmol/L)	1.7~7.1	13.1 ± 4.2	8.9 ± 0.4*	20.1 ± 7.6*	12.7 ± 7.6*	2.2 ± 0.2*	10.214	<0.001
总蛋白(TP, g/L)	55~88	69.1 ± 1.7	63.6 ± 2.6	47.4 ± 2.6	46.4 ± 1.4	65.5 ± 9.9	1.795	0.172
白蛋白(ALB, g/L)	35~55	35.1 ± 9.2	40.8 ± 2.9	28.4 ± 1.1	30.2 ± 2.5	37.8 ± 5.9	2.530	0.085
球蛋白(GLB, g/L)	20~33	34.1 ± 7.5	22.9 ± 5.4	19.1 ± 3.6	16.3 ± 3.9	27.8 ± 4.1	2.547	0.083
前白蛋白(PAB, g/L)	100~400	91.3 ± 1.1	37.3 ± 1.9	32.4 ± 1.6	28.6 ± 2.3	109.6 ± 12.1	2.575	0.078
丙氨酸转氨酶(ALT, U/L)	4~40	104.1 ± 55.2	58.7 ± 0.6*	31.5 ± 3.5*	154.1 ± 55.2*	72.1 ± 57.9*	16.209	<0.001
天门冬氨酸转氨酶(AST, U/L)	8~40	101.5 ± 6.4	213.3 ± 7.6*	142.5 ± 34.6*	169.6 ± 68.9*	28.5 ± 23.3*	20.761	<0.001
肌酸激酶(CK, U/L)	14~190	251.5 ± 94.1	533.1 ± 15.6*	581.1 ± 17.3*	642.5 ± 154.9*	175.5 ± 33.2*	22.872	<0.001
乳酸脱氢酶(LDH, U/L)	114~240	1802.5 ± 289.2	2854.1 ± 1644.7*	1963.1 ± 387.4*	1523.5 ± 12.1*	229.1 ± 29.7*	23.608	<0.001
尿素氮(Bun, mmol/L)	2.4~7.1	13.3 ± 5.6	14.4 ± 6.2	13.7 ± 4.3	11.3 ± 3.5	6.3 ± 2.1*	5.443	0.020
肌酐(Cre, umol/L)	37~110	168.7 ± 46.4	256.4 ± 64.2	232.7 ± 73.5	212.4 ± 53.6	138.4 ± 49.7*	14.763	<0.001

[注]*: 与入院时相比, *P* < 0.05。

2.3 透析液及尿中砷质量浓度的变化

透析液中的砷质量浓度入院时为(1.056 ± 0.375)mg/L(正常值0~0.135mg/L),治疗后第3天恢复正常(0.027 ± 0.006)mg/L。入院时尿砷质量浓度为(1.139 ± 0.449)mg/L(正常值0~0.135mg/L),治疗后第3天恢复正常(0.126 ± 0.096)mg/L。

2.4 预后

6周后随访发现,20例患者没有任何异常的临床症状,所有实验室指标恢复正常。全部患者住院天数7~90d,重症患者血液净化治疗3~4个疗程,血液净化次数7~12次。

3 讨论

严重的砷化氢中毒常常合并MODS,此时药物治疗疗效不佳,PE、HP和CVVH联合是更为理想的抢救急性重症砷化氢中毒的方法,比药物治疗能更彻底地清除毒物、毒物复合物、代谢产物、多余的水电解质等^[7]。PE对阻断急性砷化氢中毒性溶血继续发生、发展的作用十分明显^[8],能够迅速清除毒物及其代谢物、游离Hb、RBC碎片等中、大分子物质,从而对控制溶血、预防急性肾衰竭有明显作用^[9],但其缺点是不能调节内环境紊乱^[10-11]。HP对脂溶性、蛋白质结合率高、分子量较大的毒物的清除率远大

于CVVH,但不能纠正水电解质和酸碱平衡紊乱。CVVH通过溶质弥散作用,可以逐步连续清除中、小分子(包括小分子毒素,炎症介质,内毒素的片段和代谢废物),但对大分子物质及与毒素紧密结合的蛋白清除无效^[12-13]。尽早地选择PE联合HP及CVVH,可以利用各自的优势,提高毒物的清除率,从而达到最佳的治疗效果。

本研究中20例病例均为急性重度砷化氢中毒,对比治疗前后血常规、TBIL、肝功能、血浆游离Hb、心肌酶、肾功能等各项实验室指标,可以看到早期(中毒后4~6h)应用PE联合HP及CVVH安全有效,应该在患者入院时立即采用。它们对迅速控制溶血、清除有毒分子、改善凝血功能、增强免疫力及缓解多脏器功能障碍有明显疗效。但治疗第10天,红细胞、血红蛋白、丙氨酸转氨酶和肌酐均未恢复正常,考虑患者中毒后出现溶血、肝功能不全、肾功能不全,这些指标恢复正常需要更长时间。PE、HP和CVVH联合应用时,应注意以下事项:PE的准备工作非常重要,需要大量的血浆和人血白蛋白,必须获得输血科和患者家属的积极配合;HP在使用时同样会出现溶血的问题,因此使用时间不宜太长(建议每次2h,不超过3次),以免溶血的加重;CVVH应该根据患者肾功能等具体情况酌情使用,通常患者一般情况及实验室指标好转即停止使用。

参考文献

- [1] Hatlelid KM, Brailsford C, Carter DE. Reactions of arsine with hemoglobin[J]. J Toxicol Environ Health, 1996, 47(2): 145-157.
- [2] Rael LT, Ayala-Fierro F, Bar-Or R, et al. Interaction of arsine with hemoglobin in arsine-induced hemolysis[J]. Toxicol Sci, 2006, 90(1): 142-148.
- [3] Ayala-Fierro F, Baldwin AL, Wilson LM, et al. Structural alterations in the rat kidney after acute arsine exposure[J]. Lab Invest, 2000, 80(1): 87-97.
- [4] 胡莲波, 张楠, 黄卫东. 急性砷化氢中毒治疗进展[J]. 中华危重症急救医学杂志, 2010, 3(5): 342-345.
- [5] 王今达, 王宝恩. 多脏器功能失常综合征(MODS)病情分期诊断及严重程度评分标准[J]. 中国危重病急救医学, 1995, 7: 346-347.
- [6] 丛玉隆. 实用检验医学[M]. 2版. 北京: 人民卫生出版社, 2013.
- [7] Tang WX, Wu WH, Cui TL, et al. Application of hybrid blood purification treatment for severe acute arsine poisoning[J]. Int J Artif Organs, 2012, 35(3): 208-216.
- [8] 宋玉果, 李惠玲, 王涤新, 等. 急性重度砷化氢中毒的血浆置换治疗研究[J]. 中华内科杂志, 2006, 45(1): 51-53.
- [9] Song Y, Wang D, Li H, et al. Severe acute arsine poisoning treated by plasma exchange[J]. Clin Toxicol, 2007, 45(6): 721-727.
- [10] Bramlage CP, Schröder K, Bramlage P, et al. Predictors of complications in the therapeutic plasma exchange[J]. J Clin Apher, 2009, 24(6): 225-231.
- [11] Rockx MA, Clark WF. Plasma exchange for treating cryoglobulinemia: a descriptive analysis[J]. Transfus Apher Sci, 2010, 42(3): 247-251.
- [12] Matsumoto K, Hayashi T. Continuous veno venous hemofiltration (CVVH) therapy in patient with refractory heart failure[J]. Nihon Rinsho, 2007, 65 Suppl 5: 255-258.
- [13] Tolwani AJ, Palevsky PM. Introduction: the clinical application of CRRT: current status[J]. Semin Dial, 2009, 22(2): 107.

(收稿日期: 2016-10-14; 录用日期: 2016-12-06)

(英文编辑: 汪源; 编辑: 陶黎纳; 校对: 洪琪)