

## 血必净注射液联合氯解磷定注射液治疗有机磷农药中毒的临床研究

张秋峰

商丘市第一人民医院 急诊科, 河南 商丘 476100

**摘要:** **目的** 探讨血必净注射液联合氯解磷定注射液治疗有机磷农药中毒的临床疗效。**方法** 选取2012年3月—2016年3月商丘市第一人民医院收治的有机磷农药中毒患者82例,根据治疗方案的不同分为对照组(36例)和治疗组(46例)。对照组足量应用氯解磷定注射液,用药间隔时间为2~4 h,在胆碱酯酶活力 $\geq 60\%$ 正常值后停药。治疗组在对照组的基础上静脉滴注血必净注射液,50 mL加入生理盐水100 mL,1次/d。两组患者均持续治疗7 d。观察记录两组患者存活情况、中间综合征和胆碱酯酶恢复时间及肌酸激酶同工酶(CK-MB)和肌钙蛋白T(CTnT)变化。**结果** 治疗后,治疗组死亡病例存活时间显著长于对照组,住院时间显著短于对照组,两组比较差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗后,治疗组中间综合征发生率和胆碱酯酶恢复正常时间均显著低于对照组,两组比较差异具有统计学意义。治疗后,两组患者CK-MB和CTnT均显著降低,同组比较差异具有统计学意义( $P < 0.05$ );且治疗组患者CK-MB和CTnT比对照组更低,两组比较差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。**结论** 血必净注射液联合氯解磷定注射液治疗有机磷农药中毒可降低中间综合征发生率和胆碱酯酶恢复正常时间,具有更好的心肌保护作用,具有一定的临床推广应用价值。

**关键词:** 血必净注射液;氯解磷定注射液;有机磷农药;中间综合征;胆碱酯酶;肌酸激酶同工酶

**中图分类号:** R979.3 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2017)06-1057-04

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-5515.2017.06.022

## Clinical study on Xuebijing Injection combined with Pralidoxime Chloride Injection in treatment of organophosphorus pesticide poisoning

ZHANG Qiu-feng

Department of Emergency, the First People's Hospital of Shangqiu, Shangqiu 476100, Chian

**Abstract:** **Objective** To evaluate the clinical effect of Xuebijing Injection combined with Pralidoxime Chloride Injection in treatment of organophosphorus pesticide poisoning. **Methods** Patients (82 cases) with organophosphorus pesticide poisoning in the First People's Hospital of Shangqiu from March 2012 to March 2016 were divided into control (36 cases) and treatment (46 cases) groups according to different treatment. Patients in the control group were iv administered with Pralidoxime Chloride Injection adequately, the time of dosing interval was 2 — 4 h, discontinue medication was administered after ChE  $\geq 60\%$  of the normal value. Patients in the treatment group were iv administered with Xuebijing Injection on the basis of the control group, 50 mL added into normal saline 100mL, once daily. Patients in two groups were treated for 7 d. After treatment, survival situation, intermediate syndrome, holinesterase recovery time, CK-MB and CTnT in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the survival time of death case in the treatment group was significantly longer than that in the control group, also hospital stay was significantly shorter than that in the control group, and there were differences between two groups ( $P < 0.05$ ). After treatment, the incidence rate of intermediate syndrome and holinesterase recovery time in the treatment group was significantly lower than those in the control group, and there were differences between two groups ( $P < 0.05$ ). After treatment, the CK-MB and CTnT in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ( $P < 0.05$ ). The CK-MB and CTnT in treatment group were significantly lower than those in the control group, with significant difference between two groups ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Xuebijing Injection combined with Pralidoxime Chloride Injection can reduce the incidence of intermediate syndrome and holinesterase recovery time with better myocardial protection, which has a certain clinical application value.

**Key words:** Xuebijing Injection; Pralidoxime Chloride Injection; organophosphorus pesticide poisoning; intermediate syndrome; cholinesterase; CK-MB

收稿日期: 2017-01-29

作者简介: 张秋峰(1972—), 本科, 主治医师, 主要从事急诊和心血管方向研究。Tel: 15937097702 E-mail: henan476100@126.com

急性有机磷农药中毒是急诊科常见的急危重症之一。尽管肟类解毒药物的应用大大降低了有机磷农药中毒的死亡率,但是由于急性有机磷农药中毒病情发展迅速,可导致心肌损害甚至多器官功能衰竭的发生,死亡率仍高达 10%以上<sup>[1-2]</sup>。血必净注射液和解磷注射液是抢救有机磷农药中毒患者的复方制剂。氯解磷定注射液的是由两个不同特点的抗胆碱药及胆碱酯酶复活剂的急诊抢救有机磷农药中毒的复方制剂<sup>[3]</sup>。血必净注射液是王今达教授以古方血府逐瘀汤为基础研制的静脉注射液,主要组份为红花、川芎、丹参、赤芍、当归等,具有活血化瘀、清热解毒等功效<sup>[4]</sup>。为探讨血必净注射液和解磷注射液在有机磷农药中毒抢救中的效果,本文选取 2012 年 3 月—2014 年 3 月商丘市第一人民医院急诊科收治的 82 例有机磷农药患者,对分别采用氯解磷定注射液及血必净注射液联合氯解磷定注射液两种治疗方案的病例资料进行回顾性分析。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般临床资料

选取 2012 年 3 月—2016 年 3 月商丘市第一人民医院收治的有机磷农药中毒患者 82 例,其中男性 50 例,女性 32 例;年龄 15~78 岁,平均年龄为  $(46.0 \pm 12.9)$  岁;就诊时间 3~19 h,平均就诊时间  $(7.8 \pm 3.0)$  h;中毒药物:乐果 36 例,敌敌畏 22 例,敌百虫 14 例,稻瘟净 10 例。纳入标准:符合高等教育出版社出版的《急救医学》中有机磷中毒的诊断标准<sup>[5]</sup>;患者伴有 M、N 样、抽搐、昏迷、肺水肿等症状;胆碱酯酶活力  $< 30\%$ ;所有患者家属有签署知情同意书。排除合并其他药物中毒者。

### 1.2 药物

血必净注射液由天津红日药业股份有限公司生产,规格 10 mL/支,产品批号 20111201;氯解磷定注射液由上海旭东海普药业有限公司生产,规格 2 mL:0.5 g,产品批号 AS49524。

### 1.3 分组和治疗方法

根据治疗方案的不同分为对照组(36 例)和治疗组(46 例),其中对照组男 21 例,女 15 例;年龄 19~78 岁,平均年龄  $(45.5 \pm 15.9)$  岁;就诊时间 3~19 h,平均就诊时间  $(8.2 \pm 3.5)$  h;中毒药物:乐果 16 例,敌敌畏 10 例,敌百虫 5 例,稻瘟净 5 例。治疗组男 29 例,女 17 例;年龄 15~72 岁,平均年龄  $(46.9 \pm 17.23)$  岁;就诊时间 3~14 h,

平均就诊时间  $(7.5 \pm 2.9)$  h;中毒药物:乐果 20 例,敌敌畏 12 例,敌百虫 9 例,稻瘟净 5 例。两组患者一般资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

两组患者就诊后均给予基础对症治疗,包括清洁口腔,留置胃管,全自动洗胃机温盐水反复彻底洗胃,20%甘露醇导泻;静脉或者颈内静脉穿刺,及早使用血液灌流机治疗,速度 120~160 mL/min,2 h/次,2 次/d,持续 3~5 d;同时给予呋塞米等药物静脉滴注利尿并及时纠正酸碱平衡失调和水电解质紊乱。在此基础治疗上对照组足量应用氯解磷定注射液,用药间隔时间为 2~4 h,在胆碱酯酶活力  $\geq 60\%$  正常值后停药。治疗组在对照组的基础上静脉滴注血必净注射液,50 mL 加入生理盐水 100 mL,1 次/d。两组患者均持续治疗 7 d。

### 1.4 观察指标

观察记录两组死亡例数,死亡病例存活时间、中间综合征发生率、胆碱酯酶恢复正常时间、住院时间。治疗前后采集静脉血,乙二胺四乙酸(EDTA)抗凝。于贝克曼库尔特 AU680 自动生化分析仪,采用免疫抑制方法测定肌酸激酶同工酶(CK-MB),ELISA 方法测定肌钙蛋白 T(CTnT)。

### 1.5 不良反应

观察治疗过程中可能发生的不良反应情况。

### 1.6 统计学方法

两组患者的检测数据均用 SPSS 20.0 进行处理和分析,死亡病例存活时间、胆碱酯酶恢复正常时间、住院时间、CK-MB 和 CTnT 水平均采用  $\bar{x} \pm s$  表示,并行  $t$  检验,中间综合征发生率和死亡率采用  $\chi^2$  检验。

## 2 结果

### 2.1 两组患者存活情况比较

治疗后,对照组和治疗组死亡率分别为 13.89% 和 8.70%,两组死亡率比较差异无统计学意义。治疗后,治疗组死亡病例存活时间显著长于对照组,住院时间显著短于对照组,两组比较差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 1。

### 2.2 两组患者 CK-MB 和 CTnT 比较

治疗后,两组患者 CK-MB 和 CTnT 均显著降低,同组治疗前后比较差异具有统计学意义( $P < 0.05$ );且治疗后治疗组患者 CK-MB 和 CTnT 比对照组更低,两组比较差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 2。

表 1 两组患者存活情况比较 ( $\bar{x} \pm s$ )Table 1 Comparison on survival situation between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n/例	死亡/例	死亡率/%	死亡病例存活时间/d	住院时间/d
对照	36	5	13.89	7.6±2.5	14.5±3.5
治疗	46	4	8.70	13.9±5.5*	10.5±2.8*

与对照组比较: \* $P < 0.05$ \* $P < 0.05$  vs control group表 2 两组 CK-MB 和 CTnT 比较 ( $\bar{x} \pm s$ )Table 2 Comparison on CK-MB and CTnT between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n/例	CK-MB/(U·L <sup>-1</sup> )		CTnT/(μg·L <sup>-1</sup> )	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	36	132.56±40.65	50.12±12.35*	3.10±0.35	1.01±0.15*
治疗	46	131.25±38.57	15.20±3.15* <sup>▲</sup>	3.05±0.29	0.55±0.09* <sup>▲</sup>

与同组治疗前比较: \* $P < 0.05$ ; 与对照组治疗后比较: <sup>▲</sup> $P < 0.05$ \* $P < 0.05$  vs same group before treatment; <sup>▲</sup> $P < 0.05$  vs control group after treatment

### 2.3 两组中间综合征和胆碱酯酶恢复时间比较

治疗后, 治疗组中间综合征发生率和胆碱酯酶恢复时间均显著低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 3。

表 3 两组中间综合征和胆碱酯酶恢复时间比较 ( $\bar{x} \pm s$ )Table 3 Comparison on intermediate syndrome and cholinesterase recovery time between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n/例	中间综合征发生率/%	胆碱酯酶恢复时间/d
对照	36	16.67	13.5±4.5
治疗	46	6.52*	8.5±3.5*

与对照组比较: \* $P < 0.05$ \* $P < 0.05$  vs control group

### 3 讨论

我国作为一个农业大国, 随着有机磷农药的广泛应用, 其中毒的发病率也呈上升趋势。据统计报道, 每年我国约有 10 万人发生有机磷农药中毒。有机磷农药中毒患者多进展迅速, 预后不良。因此, 提高有机磷农药中毒的抢救成功率, 降低死亡率是当前急需解决的问题。

目前, 有机磷农药引起的中毒机制主要是与乙酰胆碱酯酶结合后使其丧失分解乙酰胆碱的能力, 导致神经元突触间隙乙酰胆碱积聚增多, 最终导致神经系统发生生理功能紊乱, 患者表现为昏迷、呼吸衰竭等<sup>[5-6]</sup>。临床治疗上, 急诊收治患者一般采取及时清除尚未吸收的毒物, 包括洗胃减少毒物的吸收, 洗胃完毕导泄阻止消化道黏膜对毒物的继续吸

收, 补液利尿促进有机磷农药的排出等治疗措施<sup>[7-8]</sup>。血液灌流是对进入血液循环的有机磷农药进行清除的有效方式, 因此应该在有机磷农药分布于各器官之前, 尽早使用血液灌流, 且需要多次重复使用, 从而彻底清除有机磷农药<sup>[9-10]</sup>。血必净注射液和解磷注射液是抢救有机磷农药中毒患者的复方制剂, 常被用于有机磷农药中毒患者的抢救。本研究数据显示, 在常规对症治疗的基础上, 采用血必净注射液联合氯解磷定注射液治疗有机磷农药中毒患者, 可降低患者住院时间, 虽然可以降低死亡率, 但并无统计学意义, 可能是由于样本数量有限所致。

中药针剂血必净注射液是以古方血府逐瘀汤为基础而研制的国家二类新药, 主要由红花、川芎、丹参、赤芍、当归等活血化瘀药物组成, 主要有效成分包括红花黄色素、川芎嗪、丹参素、芍药苷、阿魏酸、原儿茶醛等<sup>[4]</sup>。药理研究表明, 血必净注射液具有清热解毒、活血化瘀, 调节免疫反应、改善微循环、降低炎症反应水平的作用<sup>[11]</sup>。其中丹参具有选择性抑制血小板合成与释放血栓素 A<sub>2</sub> 等缩血管物质的能力, 具有扩张血管、改善微循环、抑制血小板凝聚的作用。此外, 它还能保护血管内皮细胞, 在常压下增加组织耐缺氧能力。川芎所含的川芎嗪似为一种“钙离子拮抗剂”, 可直接降低红细胞聚集性, 增加其多形性, 降低血小板凝聚性和其表面黏附性, 抑制血栓形成。解磷注射液包括重活化剂和抗胆碱等制剂, 可有效抵抗中枢神经系统症状、烟碱样症状、毒蕈碱样症状, 也可激活中毒酶

活力, 效果显著<sup>[12]</sup>。

研究显示, 有机磷农药中毒后 24~96 h 内容易发生中间综合征发生, 该病发病快, 常造成后期猝死<sup>[13]</sup>。中间综合征是机磷农药中毒后迟发性神经病变的一种神经毒性前兆表现, 其发病机制尚不明确, 也与乙酰胆碱酯酶被抑制具有密切关系。提高乙酰胆碱酯酶活力是有机磷农药中毒抢救的宗旨。本研究数据显示, 治疗组中间综合征发生率和胆碱酯酶恢复正常时间均显著低于对照组 ( $P<0.05$ ), 表明采用血必净注射液联合解磷注射液治疗有机磷农药中毒, 可降低中间综合征发生率和胆碱酯酶恢复正常时间。

CK-MB 和 CTnT 可反映心肌损害程度, 其水平越高, 心机损害越严重<sup>[13]</sup>。本研究数据表明, 治疗后两组 CK-MB 和 CTnT 均显著降低 ( $P<0.05$ ), 且治疗组 CK-MB 和 CTnT 均显著低于对照组 ( $P<0.05$ ), 提示血必净注射液联合解磷注射液治疗有机磷农药中毒对心肌具有更好的保护作用, 与文献报道<sup>[14-15]</sup>一致。

综上所述, 血必净注射液联合解磷注射液治疗有机磷农药中毒可降低中间综合征发生率和胆碱酯酶恢复正常时间, 具有更好的心肌保护作用, 值得临床推荐。

#### 参考文献

- [1] 姜向娜, 石瑞娜. 急性有机磷农药中毒患者的急救与护理体会 [J]. 中国医药指南, 2013, 11(5): 622-623.
- [2] 郑 聪, 彭小玲, 黄 强, 等. 规范化管理在急性重度有机磷农药中毒患者超早期血液灌流抢救中的应用 [J]. 解放军护理杂志, 2015, 32(3): 55-56.
- [3] Wang L, Pan S. Adjuvant treatment with crude rhubarb

for patients with acute organophosphorus pesticide poisoning: A meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Complement Ther Med*. 2015, 23(6): 794-801.

- [4] 王 靓, 郑云辉. 血必净注射液药理研究进展 [J]. 临床医药实践, 2016, 25(7): 542-544.
- [5] 姜笃银, 邵明举, 王兴蕾, 等. 急救医学 [J]. 济南: 山东大学出版社, 2015.
- [6] 何学鹏, 杨 凯, 陈 鹏, 等. 血液透析联合血液灌流在急性重度有机磷农药中毒患者抢救中的应用价值 [J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2016, 8(4): 112-115.
- [7] 孟 君, 赵海燕, 曲 歌, 等. 有机磷中毒的急救措施 [J]. 黑龙江医学, 1999(12): 51.
- [8] 戴郁龙. 急性有机磷中毒患者急救措施及救治时机分析 [J]. 现代诊断与治疗, 2015, 26(19): 4339-4341.
- [9] 陶毅兰, 崔 丹, 赵世娟. 血液灌流治疗有机磷农药中毒患者的疗效观察及护理 [J]. 中国实用护理杂志, 2012, 28(5): 13-14.
- [10] 王国立. 树脂灌流器血液灌流治疗有机磷农药中毒疗效观察 [J]. 中华危重病急救医学, 2011, 23(4): 250.
- [11] 曲荣广, 高 婕. 血必净注射液的临床应用及评价 [J]. 中国医药指南, 2012(31): 598-600.
- [12] 曾繁忠. 有机磷农药特效解毒剂—解磷注射液 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 1991(2): 342-345.
- [13] Liu L, Ding G. Effects of different blood purification methods on serum cytokine levels and prognosis in patients with acute severe organophosphorus pesticide poisoning [J]. *Ther Apher Dial*. 2015, 19(2): 185-190.
- [14] 魏 伟. 急性有机磷中毒血胆碱酯酶活力和心肌酶与病情相关分析与病情相关分析 [J]. 安徽医学, 2013, 34(7): 976-977.
- [15] 吕秀玲. 血必净注射液联合磷酸肌酸钠对重度急性有机磷农药中毒患者心肌保护作用的临床观察 [J]. 中国医药指南, 2014, 12(19): 323-324.