

文章编号 1672-3384(2005)-05-0059-04

## 血液净化技术在临床中毒领域中的应用现状

【作者】 王红 王汉斌

军事医学科学院附属医院 (北京 100039)

【中图分类号】 R595

【文献标识码】 B

近年来,药物、农药急性中毒的发病率和死亡率居高不下,对于中毒者,特别是有昏迷、休克、重要脏器衰竭的重度中毒患者,单纯应用洗胃、利尿、导泄等保守方法很难奏效。探求更为理想的治疗急性中毒后促进毒物尽快从体内排除的新方法,一直是热门的研究话题,虽然成果显著,但常规治疗仍有一定的局限性,尤其是对无特效解毒药的中毒患者,死亡率极高。因此,血液净化技术(blood purification, BP)作为临床上继药物治疗和手术疗法外的第三种治疗手段,无疑为人们带来了新的希望。本文对血液净化技术及其在临床中毒领域中的应用现状作一综述。

### 1 血液净化

#### 1.1 研究概况

自1955年Schreiner首次报道<sup>[1]</sup>用血液透析治疗1例中毒患者以来,许多种血液净化疗法被先后尝试用来清除急性中毒患者体内的毒物,如血液透析(hemodialysis, HD)、血液滤过、血液透析滤过、血液灌流(hemoperfusion, HP)、血液置换和血浆置换(plasma exchange, plasmapheresis, PE)等。血液净化是将患者的血液引出体外,用特定方法来清除血液内某些内源性毒素(如代谢产物)或外源性毒物,然后将净化后的血液回输体内以达到缓解症状的目的。即是以人工的生物工程的手段辅助机体完成某些脏器的功能。随着血液净化疗法的广泛开展,使急性重症中毒,特别是就诊较晚、服药量大或药物、毒物与蛋白结合率高的患者生存率显著提高。

血液净化的治疗效果受下列毒物动力学参数的影响:蛋白结合率、分布容积、体内再分配、内源性清除率。因此,急性中毒时,选择哪一种血液净化方法治疗,主要根据毒物的各项药代动力学参数

来决定,并且应根据治疗后临床症状的变化及时调整治疗方法。对于能被活性炭吸附的毒物,HP的清除率高于HD,对于小分子水溶性毒物,HD优于HP。

#### 1.2 概念

1.2.1 HD 是根据扩散和渗透的原理清除毒物。借助体外循环将血液引出后,流经透析器半透膜的一侧,膜的另一侧为透析液,血液中的毒物在浓度梯度作用下,经过半透膜进入透析液中,再由透析液排走。HD只适用于水溶性大、不与血浆蛋白或血浆其他成分结合或结合率低的小分子毒物,如醇类、水杨酸盐、锂类等<sup>[2]</sup>。HD适用于血药浓度高、症状危重、经一般内科保守治疗无效或毒物已损伤肾脏导致急性肾功能衰竭(ARF)的急性中毒的抢救。

1.2.2 HP 其原理是借助于体外循环使血液通过有吸附作用的装置(吸附罐)来清除血液中外源性或内源性毒物,即血中的毒物被吸附到具有丰富表面积 of 的固态物质上,而达到血液净化的一种方法。吸附罐内装有一定量的表面包有高分子聚合物半透膜的活性炭颗粒(炭罐)或树脂颗粒(树脂罐)。活性炭吸附的毒物分子量范围为500~20 000道尔顿,包括了大多数药物分子。树脂的清除能力主要取决于吸附剂与毒物间的亲和力。急性药物中毒为HP首选适应证,凡经洗胃、利尿等抢救措施后病情仍继续恶化者;病情严重伴脑功能障碍或已昏迷者;伴肝功能障碍者;年迈者;中毒药物及其代谢产物与组织蛋白结合力高及许多脂溶性物质中毒尤为有效。另外,服药剂量过大、超过了自身清除能力的30%,或服药剂量已达中毒致死量浓度者,均为紧急HP的适应证。

1.2.3 PE 其原理是将患者血液引入血浆单采机或

血浆分离机(器),使血细胞与血浆分离,弃去分离的全部血浆,按比例补充一定量的正常血浆、白蛋白或代血浆、电解质等平衡液,籍以清除血浆中的有害物质的一项技术。PE适用于清除与血浆蛋白结合率高( $>60\%$ ),不易被HD或HP清除的药物(毒)物。PE用于血浆蛋白结合率高,单室分布、分布容积大于 $1\text{L/kg}$ 和内源清除率低的毒物疗效较好。其适应证广泛,临床应用于免疫性疾患,对急性药物或毒物中毒也有良好治疗效果,尤其是血浓度高、毒性大、与血蛋白结合率高的毒物或药物中毒,应及早行PE治疗。如洋地黄、百草枯、三环类抗抑郁药、镇静催眠药中毒。

1.2.4 连续动静脉血液滤过(CAVH) CAVH是模仿肾小球的滤过和肾小管的排泄功能,应用高通量滤过器及对流原理,利用患者自身动静脉压力差作动力,将患者动脉血引入血滤器,血滤器的滤过膜为高分子生物合成膜,允许分子量为 $40\,000$ 的溶质通过,水及溶质被排出,使体内过多的水分及溶质清除,而蛋白质及血细胞不会滤出。因血液滤过(HF)主要靠对流清除水分及溶质,且HF的生物合成膜与HD的纤维素膜相比有更好的吸附蛋白质的作用,能吸附白蛋白、球蛋白、 $\beta_2$ 球蛋白、某些补体、甲状旁腺素等,故中、大分子溶质清除均优于HD,而小分子物质的清除不如HD。生物合成膜有较好的生物相容性,不容易激活补体使细胞活化,患者有较好的耐受性。HP简单易行,可在床旁进行,临床主要适用于中、大分子毒物中毒,尤其是与血浆蛋白结合高的药物和毒物中毒。如氨基糖甙类中毒、金属络合物中毒等。

## 2 血液净化治疗急性药物、农药中毒

### 2.1 甲醇

患者38岁,男性,因服用 $450\text{mL}$ 即 $354\text{g}$ 的纯甲醇收入院,入院时呈昏迷状态,治疗上给予洗胃,呼吸机辅助呼吸,乙醇等对症治疗,同时在中毒后的第5~11h接受了HD,治疗后血甲醇浓度由入院时的 $13.4\text{g/L}$ 下降到透析前的 $9.6\text{g/L}$ 和透析末的 $1\text{g/L}$ 。血浆半衰期和机体总清除率分别为:血透前 $264\text{min}$ 和 $85.8\text{mL/min}$ ,血透中 $156\text{min}$ 和 $145.3\text{mL/min}$ ,血透后 $1\,092\text{min}$ 和 $20.7\text{mL/min}$ 。由于甲醇从

血透中快速排泄,从而避免了在肝脏代谢而产生毒性更大的代谢产物甲醛和甲酸。急性甲醇中毒的预后取决于甲醇是否被尽快清除,HD必须在毒物引起不可逆的组织损伤之前进行。

### 2.2 地高辛

地高辛在临床上作为治疗心律失常和充血性心力衰竭的常规用药,其毒副作用是众所周知的。地高辛成人致死量为 $10\text{mg}$ 。短时间大剂量的服用此药会出现一系列严重的不良反应,甚至危及生命。地高辛发生作用时间及在体内代谢、排泄均快,持续时间较短。地高辛口服 $1\sim 2\text{h}$ ,高峰在 $4\sim 6\text{h}$ ,毒性消失 $1\sim 2\text{d}$ ,作用消失 $5\sim 10\text{d}$ <sup>[3]</sup>。我院曾收治1例患者,一次服用地高辛200片( $50\text{mg}$ ),很快出现了胃肠道、神经系统和心脏传导系统抑制的临床表现,如频繁恶心、呕吐。心电图也发生了改变。如果单纯依靠药物治疗促进其排泄,无法在短时间内快速清除或降低药物的毒性,尤其是对心脏的直接损害,特别是严重的心律紊乱发生,此患者先后经4次HP等治疗抢救,入院时地高辛血药浓度 $>5\mu\text{g/L}$ ,第1次HP前后检测地高辛血药浓度均为 $16\mu\text{g/L}$ 。第2次HP血药浓度 $9.22\mu\text{g/L}$ 。第3次HP前血药浓度 $12.4\mu\text{g/L}$ ,HP后为 $10.45\mu\text{g/L}$ 。第4次HP前 $3.22\mu\text{g/L}$ ,HP后为 $2.84\mu\text{g/L}$ 。采用每次间隔一定的时间多次进行HP,可阶梯式降低药物浓度,直到血药浓度降到一定的安全范围。

### 2.3 氯丙嗪

此药为强安定剂,中毒致死的口服剂量为 $15\sim 150\text{mg/kg}$ ,中毒致死的血药浓度为 $3\sim 12\mu\text{g/mL}$ <sup>[4,5]</sup>。引起氯丙嗪中毒在临床上主要原因是服药自杀。服用大剂量氯丙嗪后是否致死与服药量的多少、患者自身的身体状况和救治是否及时、有效有关。口服氯丙嗪后2h左右血药浓度达高峰,脑脊液中浓度比血中浓度高10倍,主要作用于神经系统、心血管系统等,产生意识障碍、呼吸和循环抑制等<sup>[6]</sup>。文华等<sup>[7]</sup>统计了连续5年收治的氯丙嗪中毒者32例,其中14例中毒严重,经综合治疗及HP,HP 2h后血中氯丙嗪的浓度由 $(15.07\pm 8.31)\mu\text{g/mL}$ 降至 $(1.93\pm 1.24)\mu\text{g/mL}$ ,全部治愈。HP能有效地清除血液中的氯丙嗪。

## 2.4 杀鼠药

以毒鼠强为多,化学名称为四亚甲基二砷四胺,是相对分子量为248道尔顿的小分子有机氯化物,对人的致死量为0.1mg/kg,属神经毒性杀鼠剂,中毒后数分钟至0.5h内发病,主要以抽搐、惊厥、昏迷为特征,若不及时抢救,患者常死于窒息、呼吸衰竭或多器官衰竭,亦可引起中毒性脑病而留下后遗症。杀鼠剂目前无特效解毒药,过去只能按中毒常规进行对症处理,死亡率高。各种血液净化疗法对不同药(毒)物的清除效果不一致,应根据不同的药(毒)物性质选择不同的血液净化方法。近年有文献报道,HP在救治急性毒鼠强中毒中取得了较好疗效<sup>[8,9]</sup>。孟新科等<sup>[9]</sup>报道9例毒鼠强中毒患者中7例应用HP疗法,患者治疗前后血液中毒鼠强浓度由治疗前的 $(247.0 \pm 153.0) \mu\text{g/L}$ 下降为 $(190.0 \pm 152.0) \mu\text{g/L}$ ;非血液净化组下降了 $(27.9 \pm 14.2) \mu\text{g/L}$ ,血液净化组下降了 $(82.3 \pm 21.7) \mu\text{g/L}$ ,有显著性差异( $P < 0.05$ )。由于毒物一次性进入体内剂量大,中毒时间长,且大部分药物与周围组织结合,当透析或灌流结束一段时间后,与组织结合的药物又解离释放入血,致血中毒(毒)物浓度增高,患者症状反跳,所以,透析或灌流结束后,应继续补液、利尿,必要时再进行血液净化治疗。

## 2.5 有机磷农药

应用较广泛的为敌敌畏,属中等毒类,25%敌敌畏乳剂成人致死量为10g,毒性约为硫磷的10%,是胆碱酯酶的直接抑制剂,吸收后不经过代谢转化,立即发生毒性作用。敌敌畏对肝有直接的危害作用,可致中毒性肝炎。此外敌敌畏的胃毒性高于其他农药,临床主要以呕血为主,其次为黑便。郭光等<sup>[10]</sup>收集了利用HP治疗重度有机磷中毒15例,PE治疗重度有机磷中毒11例,HP组和PE组同时给予综合治疗,如洗胃、导泻、阿托品和胆碱酯酶复能剂的应用等。据报道,HP 2h有机磷的清除率为100%<sup>[11]</sup>,在此次疗效比较中,两组治疗成功率分别为93.3%和100%,但胆碱酯酶的恢复比较PE优于HP。

## 3 体会

血液净化的应用,为临床抢救中毒者开辟了新的途径,根据临床经验及查看大量文献,我们体会如下:①药物、毒物中毒已达到致死量或血中浓度超过致死量者,为血液净化的绝对适应证。②两种或两种以上的毒物或药物同时中毒时,它们彼此间可能有毒性相加作用,在其浓度未达到中毒量时也可进行血液净化。③一时不能确定毒物性质,为不丧失抢救时机,有以下指征之一者即可进行血液净化:经积极抢救病情仍进行性加重;严重中毒伴有低血压、低体温、低血氧、心力衰竭或呼吸衰竭;伴有严重的肝肾功能不全;伴有频繁抽风或昏迷;中毒后出现严重并发症,如急性肾功能衰竭、ARDS、肺部感染等。④具有产生代谢障碍或延缓效应的毒物及药物中毒。我们认为血液净化一般在服毒后6~8h进行效果较好。总之,血液净化不失为抢救重症中毒者的一个行之有效的方法,笔者认为值得介绍和推广。

## 4 血液净化技术在治疗急性重度农药、药物中毒中的应用前景

4.1 本文在研究概况中已介绍了诸多影响血液净化技术疗效的因素,要证明血液净化疗法的确有效,理想的情况是增加毒物的排出量,使其血浓度发生变化,使靶器官和组织细胞中毒物浓度减少,进而缩短病程使患者痊愈。然而事实上只有很少毒物符合这一状况。在实际工作中,需要有利的数据及严谨的态度、正确的方法去评价不同技术的疗效。

4.2 查阅大量文献,对于临床疗效的评估,多采用对照的方法,比如非同期对照,不同时期的综合治疗方法、经验的积累、患者的基础情况等,在统计过程中都会影响数据的准确性,同期对照、盲法对照,随机对照是否在临床上可行?随着血液净化技术的不断发展,其适用前景将越来越广泛。

## 【参考文献】

- [1] 陆一鸣. 如何评价急性中毒的血液净化治疗. 中华急诊医学杂志 2002, 11(4): 223

(下转第62页)

文章编号 1672-3384(2005)-05-0062-01

## 警惕茶碱与大环内酯类抗生素的相互作用

【作者】 谢晓慧

北京大学医学部药学院 (北京 100083)

【中图分类号】 R969.2

【文献标识码】 C

茶碱是临床常用的平喘药,红霉素、罗红霉素、克拉霉素及阿奇霉素是临床常用的大环内酯类抗生素。呼吸科疾病如慢性阻塞性肺部疾病(COPD)的治疗经常会将平喘药与抗感染药物伍用,又如当哮喘病人合并感染时也会将平喘药与抗感染药物伍用。所以茶碱与大环内酯类抗生素合用的概率还是较大的。茶碱治疗窗窄,易出现毒性反应,某些大环内酯类抗生素又影响茶碱的代谢使茶碱的血药浓度升高,使得常规剂量的茶碱易出现中毒反应,所以二者的相互作用应引起足够的重视。

茶碱在体内是经 CYP<sub>450</sub> (cytochrome P<sub>450</sub>, 细胞色素 P<sub>450</sub>) 酶系代谢的, CYP<sub>450</sub> 酶系有很多型及亚型,其中参与茶碱代谢的是 CYP3A4 及 CYP1A2<sup>[1]</sup>, 某些大环内酯类抗生素可与 CYP3A4 形成复合物而使之失去活性,从而影响茶碱的代谢、引起茶碱血药浓度升高,甚至引起茶碱中毒。当 CYP3A4 被抑制后,茶碱转向 CYP1A2 代谢,但 CYP1A2 具有很大的个体差异,酶活性较低的人更易发生药物间的相互作用<sup>[1]</sup>。正是由于茶碱代谢的相对复杂,也有红

霉素与茶碱没有相互作用的报道<sup>[2]</sup>。

大环内酯类抗生素对茶碱代谢的影响不尽相同,一般认为红霉素及其前体药物等作用最强,克拉霉素、交沙霉素、罗红霉素等作用次之,阿奇霉素作用较弱<sup>[3]</sup>。也有人认为克拉霉素作用强<sup>[4]</sup>。总之,茶碱与大环内酯类抗生素合用时应注意它们的相互作用,尽量避免合用相互作用强的药物,非用不可或应用相互作用弱的药物时,均应根据茶碱血药浓度结果调整剂量,以防茶碱中毒。

### 【参考文献】

- [1] 徐月萍,吴伯镛. 细胞色素 P<sub>450</sub> 酶系与代谢性药物相互作用. 现代实用医学 2002, 14(10): 557~558
- [2] Sean C Sweetman. Martindale The Complete Drug Reference. London: Pharmaceutical Press 2002, 780
- [3] 周权,姚彤炜,曾苏. 代谢性药物的相互作用. 中国临床药理学杂志 2001, 17(4): 313~318
- [4] 孙忠实,朱珠. 药物代谢性相互作用研究进展. 药物不良反应杂志 2000, 1: 6~14
- [5] 王质刚. 血液净化学. 北京: 科学技术出版社, 1992: 220~223
- [6] 杨红军,原新茹,张锡刚,等. 血液灌流抢救超大量地高辛中毒. 中国临床药理学与治疗学 2002, 7(4): 337~338
- [7] Koreeda A, Yonemitsu K, Ngwalali PM, et al. Clozapine-related fatality - postmortem drug levels in multiple psychoactive drug poisoning. Forensic Sci Int 2001, 122(1): 48~51
- [8] 李焯德,许树梧. 急性中毒毒物检测与诊疗. 长沙: 湖南科学技术出版社 2000: 339~345
- [9] Bigal ME, Bordini CA, Speciali JC. Intravenous chlorpromazine in the emergency department treatment of migraines: a randomized controlled trial. J Emerg Med 2002, 23(2): 141~148
- [10] 文亮,刘明华,尹昌林,等. 血液灌流对严重氯丙嗪中毒患者血流动力学和血药浓度的影响. 中国急救医学 2003, 23(12): 836~837
- [11] 宋越红,龚智峰. 血液灌流救治重症毒物中毒疗效观察. 中国危重病急救医学 1999, 11: 303
- [12] 孟新科,邓跃林,马虹英. 血液净化救治毒鼠强中毒患者的临床研究. 中国危重病急救医学 2001, 13(4): 240~242
- [13] 郭光,高克毅,吴会战. 重度急性有机磷中毒血液灌流与血浆置换的疗效比较. 实用临床医药杂志 2003, 7(4): 357~358
- [14] 于笑霞,王立新,吕增禄,等. 血液灌流治疗急性有机磷农药中毒中间综合征的疗效研究. 中华肾脏病杂志 2000, 16(3): 160

(上接第61页)