

急性重症中毒血液净化治疗的进展^①

尧国胜,李军,黄高,覃晓结

(右江民族医学附属医院重症医学科,广西 百色 533000 E-mail:doctoryao1997@163.com)

摘要: 急性重症中毒是指在短时间内由各种化学性毒物(包括药物)或生物性毒物引起个体或人群发生的中毒事件,具有发病急、病情重、变化迅速的特点,很快出现多器官功能障碍,为临床常见的急危重症。由于多数中毒物质缺乏特异性的解毒药物,或由于肝、肾功能的损害导致毒物清除障碍,目前仍然以综合性治疗为主。血液净化技术已经成为急性重症中毒抢救最为重要手段之一,其能快速及时地清除体内毒物并减轻毒物及炎性因子对脏器功能的损害。血液净化方式已经历了血液透析、连续性肾脏替代等的发展历程,功能上也由肾脏替代演变为多器官功能支持以及生命支持,这将为急性重症中毒性疾病的的治疗带来新的契机。

关键词: 血液净化;中毒;血液透析;血液滤过;血液灌流;血浆置换

中图分类号: R595.9;R457

文献标识码: A

文章编号: 1001-5817(2015)01-0131-04

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2015.01.057

人们在误食了所含的毒素毒性较强的毒物后常于数小时至数天内出现较严重的肝脏、肾脏、循环、神经系统损害,临床中较常见的有中毒性肝炎、急性肾损伤、弥漫性血管内凝血(DIC)、中毒性脑病、中毒性心肌炎等,亦可出现多器官功能障碍综合征(MODS),严重甚至死亡。因毒物中所包含毒素多种多样、毒素的毒性强弱各异、起病较隐匿、潜伏期不等、存在假愈期,故就诊时易错过最佳治疗时机。目前对各种毒素的毒理学特性的研究仍有待深入,若毒素毒性较强,加之毒素对肝肾等机体重要新陈代谢器官的损伤,同时自身清除毒素的能力尚有限,可导致毒素蓄积,单纯想要靠研制出针对多种毒素有效的解毒剂治疗仍十分困难。急性重症中毒是临床上常见的一类疾病,除少数的中毒有特效药物治疗外,即大多数的中毒以对症支持、促排泄治疗为主,治疗方法有限。血液净化可以通过清除体内毒物,减轻炎症“瀑布样”级联反应对器官功能的损害^[1],维护、支持及替代重要器官功能。下面从毒代动力学参数的影响、治疗模式的选择对血液净化治疗急性重症中毒的合理治疗及应用予以综述。

1 毒代动力学参数的影响

选择不同的血液净化治疗急性重症中毒主要取决于毒物的分子大小、蛋白结合力以及分布容积(Vd)等。Vd越大,血浆中的毒性物质数量就会越少,而分布于细胞外液、脂肪及其他组织的就会越多,血液净化效果差。理论上毒物 Vd 不应超过体内液体总量 0.6 L/kg,当 Vd>1 L/kg 时,不适用血液净化。具有两室或三室毒代动力学的毒物,即使最终 Vd 较大,但起始 Vd 较小,如果组织分布半衰期较长,可在组织分布平衡之前进行血液净化,如百草枯的 Vd 为 1 L/kg,其为三室毒代动力学的毒物,临床无特效解毒剂,早期血液净化是治疗的重要选择。

血液中的毒性物质可分为两类:一类是与血浆蛋白结合的结合型,另一类是未与血浆蛋白结合的游离型。结合型不能进入细胞膜,无毒性;游离型则可经细

胞膜渗透进入靶器官细胞内,产生毒性。因此蛋白结合率高的毒物将不能被血液净化技术有效清除,但随着血浆蛋白结合位点的饱和,血中游离毒物逐渐增多,此时可通过血液净化技术清除。另外,结合常数较低者,即使血浆蛋白存在较多未饱和结合位点,已结合的毒物也可从结合位点迅速分离,被血液净化清除。

其他的毒代动力学参数还包括体内再分配和内源性清除率。前者是指毒物由组织液到血液的再分配。血液净化时,虽然血浆中的毒物被清除,但由于毒物从红细胞、组织不断再分配到血浆中,故影响清除效果。内源性清除率代表机体自身对毒物的清除程度,即毒物的分解代谢和排泄速度。内源性清除率较高的毒物,血液净化一般不首选。当外源性清除超过体内总清除的 30% 时,血液净化才有意义。

2 治疗模式的选择

2.1 血液透析(hemodialysis, HD) HD 是通过透析膜(为一种半透膜)将血液和透析液分开,这样在血液和透析液形成了浓度差,利用扩散和对侧流动的原理达到血液净化的目的。一般透析器的透析膜对小分子(<500 D)溶质清除有效,对中分子(600~1 500 D)溶质的清除率欠佳。毒性物质通过弥散作用经半透膜由血液进入置换液中而排出体外,清除效果主要与透析液流速、滤过器膜面积、滤过液流速以及毒物分子量有关。毒物分子量小(<500 kD),蛋白结合率、脂溶性低,Vd<1 L/kg 者,可被 HD 有效过滤,HD 是治疗中毒的主要血液净化手段,优势在于技术简易和容易获得,但容易发生低血压(15%~30%)。张映波等^[2]对因急性中毒导致急性肾衰竭 31 例患者行单纯 HD 治疗,仅 1 例死亡,30 例治愈。吕洪华等^[3]通过回顾性分析急性中毒致急性肾衰竭 15 例患者的临床资料,应用 HD 治疗后血肌酐及血尿素氮进行性下降,所有患者均渡过少尿期,肾功能恢复正常。由于 HD 仅能过滤血液循环中的毒物,已向组织中转移或吸收时间过长的毒物需要延长治疗时间或反复透析。单纯以 HD

① 基金项目:2012 年广西壮族自治区百色市科学技术局第一批项目(26)

作为治疗急性重症中毒并多器官衰竭的主要手段可能效果欠佳。部分研究建议^[4-5]HD 联合 HP 治疗效果优于单纯 HD。

2.2 血液滤过(hemofiltration, HF) HF 模仿了肾小球滤过和肾小管重吸收功能,通过对流,将血浆中除细胞及蛋白外的水及溶质清除,其清除能力与蛋白结合能力、滤过系数、筛选系数有关,对大中分子毒物清除效果好,对小分子毒物清除效果不及 HD。HF 生物相容性好,对心血管的影响较小,低血压发生率较 HD 低,因此对低血压患者较为安全。

2.3 血液灌流(hemoperfusion, HP) HP 是血液净化的重要组成部分之一,其原理为:主要是利用体外循环灌流器中吸附剂(主要有活性炭、多糖类、树脂等)的吸附作用,清除体内内源性或外源性物质,通过此作用达到血液净化的目的^[6]。HP 可以吸附清除分子量在 113~40 000 D 的水溶性及脂溶性毒物。HP 在治疗重症中毒中有着重要作用。何美娟^[7]早期强化血液灌流明显缩短患者急性中毒恢复时间、机械通气时间、昏迷时间和住院时间,明显降低病死率,提高治愈率。早期行 HP 治疗可阻断毒素对肝细胞产生的肝毒性。降低因重症中毒引起 MODS 的病死率。对重症中毒引起的肝、肾等重要脏器的衰竭,建议 HP 联合 HD 或 PE 治疗,可以降低患者的病死率。聂川等^[8]通过对当地急性中毒患者采用 HP 救治中得出:早期行 HP 治疗可阻断毒素对肝细胞产生的肝毒性。Mantar 等^[9]学者通过对急性中毒患者的回顾性分析,得出:早期应用 HP 可以降低因急性中毒引起 MODS 的病死率。Monhart 等^[10]通过研究表示 HP 是治疗急性中毒重要的体外循环血液净化方式,建议尽早应用 HP 治疗,对急性中毒引起的肝、肾等重要脏器的衰竭,建议 HP 联合 HD 或 PE 治疗,可以降低急性中毒患者的病死率。综上所述可以看出将 HP 与其他血液净化方式联合应用治疗^[11-14],对毒素的清除及脏器的改善效果更优。重症中毒尽早行 HP 治疗可减少循环血中的毒素含量,减轻对靶器官的损害,但灌流器易出现饱和现象,对已并发 MODS,单纯仅以 HP 作为主要的血液净化方式可能疗效不显,往往需辅以其他血液净化方式治疗。

2.4 血浆置换(plasma exchange, PE) PE 是将血液由血泵引出体外,经血浆分离器,分离出血浆和细胞成分,去除致病性血浆或选择性地去除血浆中的某些致病因子,然后将细胞成分、净化后血浆及所需补充的置换液输回体内。PE 主要是用来清除血液中、大分子毒物的血液净化方法,较适用于那些蛋白结合率较高、分布溶剂较少的毒物,同时对毒物产生的炎症因子、代谢产物、毒素有较好的清除作用。该方法理论上适用于任何与血浆结合的毒物,主要用于相对分子量大、蛋白结合率高(>80%)、Vd 低的毒物中毒。劣势为需要大量的血浆,成本高,且易感染,不能纠正水电解质及酸碱平衡紊乱,同时 PE 过大的膜孔直径可能会滤除机体重要物质如纤维蛋白原等。李小强等^[15]对 PE 及传统血液净化方式治疗急性白菌伞中毒性脑病患者,得

出:应用 PE 治疗组各项指标明显均优于传统血液净化治疗组。李婉媚等^[16]应用 PE 治疗急性白毒伞中毒性脑病,证实应用 PE 治疗后血液、尿液、脑脊液及血浆置换废液中 α -鹅膏毒肽、鬼笔毒肽的浓度明显低于治疗前,肝肾功能及心肌酶谱等血液学指标均明显低于治疗前。Jander 等^[11]回顾性分析 21 例因鬼笔毒肽中毒患者的临床资料,得出:PE 治疗鬼笔毒肽中毒是有效的,尤其对那些毒素摄入后至就诊时间间隔较长的患者有着很好的疗效。PE 作为非生物型人工肝,对血液中与血浆蛋白结合的毒素有较好的清除,同时也可以对炎症因子及内源性毒素有着清除作用,在行 PE 治疗时还可以补充一些生物活性物质(如凝血因子、调理素、血浆蛋白等),可减少 MODS 的出现概率。

2.5 腹膜透析(peritoneal dialysis, PD) PD 在治疗毒物中毒方面作用有限,但可用于血流动力学不稳定,无法行 HD 的患者。此外,酸化或是碱化腹透液,也可使毒物离子化,加速毒物清除。有报道在腹透液中加入白蛋白,可增加蛋白结合率高的毒物的清除。合并低体温的中毒患者,采用预加热腹透液的方法,可迅速复温。

2.6 连续性血液净化治疗 它主要通过对流、弥散、吸附的原理持久、缓慢的清除体内有毒物质和多余的水分。其由于具有血流动力学稳定,对容量平衡可精细调节,对水、离子紊乱的纠正、维持酸碱平衡、非选择性炎症因子的清除、维持内环境的稳定有着独特的优势。常见的连续性血液净化包括:连续性动静脉血液滤过(CAVH)、连续静静脉血液滤过(CVVH)、连续动静脉血液透析(CAVHD)、连续动静脉血液透析滤过(CAVHDF)、连续静静脉血液透析滤过(CVVHDF)。目前认为其超滤液中含有血浆中所有的药物,其含量取决于与血浆药物浓度与蛋白结合程度。其优点是可以连续、缓慢的清除毒物,避免血中毒物或药物浓度反弹,适用于血流动力学不稳定、内环境紊乱者,对中度 Vd 的中毒效果尤佳。缺点是用时较长,毒物不能迅速清除,对需立即治疗的重症患者获益不多。武晶等^[17]通过对中毒合并多器官功能受损的患者行 HP 联合 CVVH 治疗,对比分析治疗前后生化指标的变化,得出早期实行序贯 HP+CVVH 治疗是治疗急性重症中毒的有效方法。张明玺等^[18]序贯性应用 PE+CVVH 对重症中毒的救治中,认为 CVVH 有着对全身多器官功能支持作用,在重症中毒的治疗中占有重要地位。尚卫明等^[19]分析急性中毒所致 MODS 患者,随机分成 HP+CRRT 组及 HP 组,证实 HP+CRRT 明显降低病死率、改善 MODS 的症状。

此外,由于 CRRT 可以清除从细胞再分布到血浆的毒物,透析结束后序贯进行血液滤过,可以增加毒物的清除,这种透析与血滤的联合治疗称之为“持续血液透析滤过(CHDF)”。

2.7 分子吸附再循环系统(molecular adsorbent recirculating system, MARS) 是一种非生物型人工肝支持系统,由三个循环系统组成,即血液循环、白蛋白循环和透析循环三部分。① 血液循环:主演是通过透

析器中的 MARS Flux 透析膜进行物质交换,清除患者体内各种与白蛋白结合的毒素。患者血液中与白蛋白结合的毒素在多种理化因素作用下与白蛋白分离并通过膜孔的“隧道”,由膜的血液侧扩散到透析液侧,与白蛋白透析液中的白蛋白结合而被清除;② 白蛋白再生循环:主要由离子交换树脂吸附柱、未经包裹的活性炭吸附柱及透析器组成,对小、中、大分子毒素都有一定的吸附能力;③ 透析循环系统:将白蛋白透析液引出与普通透析液进行物质交换,对小分子毒素有着较好的清除作用。它是基于白蛋白透析建立起来的专用于肝衰竭治疗的血液净化技术。其采用双面嵌入白蛋白的仿生膜(膜孔直径小于白蛋白的分子直径)对血液进行透析处理,膜上白蛋白的游离位点与血浆白蛋白竞争性结合亲脂性毒素,蛋白结合毒素后被膜吸附到另一侧,顺浓度梯度与白蛋白透析液中的白蛋白重新配位结合而被转运,净化后的白蛋白透析液又重复下一个循环反复使用。该系统主要用于肝衰竭伴有明显内环境紊乱或肾衰竭伴肝性脑病的患者,也可用于分离与白蛋白结合的毒物,还可清除碳酸氢钠透析液中的水溶性致病物质。

近年来越来越多的学者强调^[20-21] MARS 应用于毒物、药物中毒中的重要性。Kantola 等^[22]证实 MARS 治疗中毒是有效的、安全的。MARS 对分子量超过仿生膜直径或与血液中球蛋白紧密结合的毒物可能无效,其价格也十分昂贵。近期,一种新型的不需要白蛋白启动的 MARS 已开始应用,即普罗米修斯系统(Prometheus),其源于成分血浆分离吸附,将血液灌流和血液透析两个回路串接,较 MARS 能更有效地清除白蛋白结合毒素和水溶性物质。

除了 MARS、Prometheus 外,其他新型血液净化技术还包括重复通过白蛋白透析(repeated pass albumin dialysis, RPAD)、改良的成分血浆分离吸附、持续低效血液透析(sustained low-efficiency dialysis, SLED)、延长每日透析(extended daily dialysis, EDD)、PE+血浆滤过透析(plasma diafiltration, PDF)技术,以上模式均是新型体外血液净化技术的体现^[23]。

3 结语

血液净化有着清除体内毒物、清扫炎症介质因子、纠正内环境紊乱等重要作用,成为了这些毒物、药物等中毒的主要治疗手段。急性中毒病例逐年增多,多数初诊时引发中毒的物质常并不清楚,或者毒物已经被吸收。毒物的 Vd 和蛋白结合率很难掌握,即使能测定血药浓度,其代表的也是血浆的总浓度,不能有助于实施血液净化的决策。可见,确定毒物在机体中的累计剂量以及血浆净化治疗的可行性方面殊为不易,我们均要谨记血液净化的时机至关重要,尽早进行血液净化,根据中毒的毒物和药物,选择恰当的治疗模式,通过清除体内毒物,减轻炎性“瀑布样”级联反应对器官功能的损害,维护、支持及替代重要器官功能,缩短住院时间,提高生存率,已成为临床上急性重症中毒的有效治疗手段。血液净化方式有较多种,每种血液净

化方式都存在各自特有的优势、劣势、适应证,临床中应用血液净化治疗急性中毒时,更应该结合患者具体病情、毒素的特性,合理选择,即争取实行“个体化治疗方案”,使血液净化在治疗急性中毒的过程中发挥最大的疗效。

参考文献:

- [1] Cavaillon JM, Fitting C, Adib-Conquy M. Mechanisms of immunodysregulation in sepsis[J]. Contrib Nephrol, 2004, 144: 76-93.
- [2] 张映波,刘文彬,廖志明,等. 血液透析治疗毒蕈中毒致急性肾功能衰竭临床疗效观察[J]. 西南军医, 2005, 7(6): 49-50.
- [3] 吕洪华,吕春燕,朱潮涌. 血液透析治疗毒蕈中毒致急性肾衰[J]. 温州医学院学报, 2005, 35(4): 335.
- [4] Sabeel AI, Kurkus J, Lindholm T. Intensive hemodialysis and hemoperfusion treatment of Amanita mushroom poisoning[J]. Mycopathologia, 1995, 131(2): 17-114.
- [5] 董春玲,杨庆春,国春玲. 血液灌流联合血液透析治疗重症毒蕈中毒的临床观察[J]. 实用临床医药杂志, 2005, 9(8): 76-77.
- [6] Hsu CW, Lin JL, Lin-Tan DT, et al. Early hemoperfusion may improve survival of severely paraquat-poisoned patients[J]. PLoS One, 2012, 7(10): e48397.
- [7] 何美娟. 早期强化血液灌流治疗急性重度有机磷农药中毒效果分析[J]. 右江民族医学院学报, 2012, 34(3): 301.
- [8] 聂川,李政文,吕黄勇,等. 血液灌流救治 39 例蘑菇中毒的疗效观察[J]. 西南国防医药, 2010, 20(7): 736-737.
- [9] Mantar Zehirilenmesi Olgularimizin Klinik, Laboratuvar ve Prognostik Degerlen dirilmeleri. Clinical, laboratory and prognosis evaluations of our mushroom poisoning-Cases[J]. Turk Neph Dial Transpl, 2013, 22 (1): 45-51.
- [10] Monhart V. Amanita poisoning and the importance of sorption hemoperfusion in its therapy[J]. Vnitri Lek-arstvi, 1997, 43(10): 686-690.
- [11] Jander S, Bishoff J. Treatment of Amanita Phalloides Poisoning: I. Retrospective Evaluation of Plasmapheresis in 21 Patient[J]. Therapeutic Apheresis, 2000, 4(4): 303-307.
- [12] Jander S, Bishoff J, Woodcock BG. Plasmapheresis in the treatment of Amanita phalloides poisoning: II. A Review and Recommendations[J]. Therapeutic Apheresis, 2000, 4(4): 308-312.
- [13] 陈运超,李婉媚,李小强. 血浆置换治疗急性白毒伞中毒 65 例临床分析[J]. 海南医学, 2013, 4(7): 954-956.
- [14] Ward J, Kapadia K, Brush E, et al. Amatoxin poisoning: Case reports and review of current therapies[J]. The Journal of Emergency Medicine, 2013, 4(1): 116-121.
- [15] 李小强,陈运超,徐明. 血浆置换在急性白毒伞中毒性脑病治疗中的作用[J]. 现代中西医结合杂志, 2013, 22(6): 579-581.
- [16] 李婉媚,陈运超,李小强. 血浆置换在急性白毒伞中毒性脑病中的临床应用价值分析[J]. 中国现代医生, 2012, 50(32): 46-48.
- [17] 武晶,韩世权,赵睿. 序贯性血液净化治疗毒蕈中毒并多器官功能损害的临床观察[J]. 亚太传统医药, 2010, 6

(6):70-71.

- [18] 张明玺,胡健,程冲,等.序贯应用血浆置换联合血液滤过救治重症毒蕈中毒的疗效分析[J].齐齐哈尔医学院学报,2013,34(10):1456-1457.
- [19] 尚卫明,张明玺,段延鹏,等.连续性肾脏替代治疗联合血液灌流治疗毒蕈所致多器官功能衰竭[J].湖北医药学院学报,2013,32(3):228-230.
- [20] Nakae H. Blood purification for intoxication[J]. Contrib Nephrol, 2010, 166: 93-99.
- [21] Palacios A, Llorente AM, Casnueva L, et al. Early molecular adsorbent recirculating system(MARS) treatment in two severe mushroom poisonings [J]. An Pediatr

(Barc), 2014, 80(2): 130-132.

- [22] Taru Kantola, Teemu Kantola, Anna-Maria Koivusalo, et al. Early Molecular Adsorbents Recirculating System Treatment of Amanita Mushroom Poisoning[J]. Therapeutic Apheresis and Dialysis, 2009, 13(5):399-403.
- [23] Xavier Wittebole, Philippe Hamton. Use of the molecular adsorbent recirculating system(MARS) for the management of acute poisoning with or without liver failure [J]. Clinical Toxicology(Philadelphia), 2011, 49(8):782-793.

收稿日期:2014-10-10;修回日期:2014-12-04

(上接第128页)

该因素与同样作为相对稳定的恒量因素的管教者的教育意义一样都较小,但从长期角度考虑不可忽视。年级因素的影响也很大。在年级因素中,大二的得分最低,大一的得分最高。这可能与大学在大学生进校后进行的包括军训在内的一系列入校教育活动和实践活动相关,这在大学生个人核心价值观的培育中起到了重要的作用。因此,新生的个人核心价值观意识会明显提高。这说明大学教育在大学生个人核心价值观的培育和践行中的作用是显著的,完全可以通过发挥大学整体这个教育平台高效地培育和践行大学生个人核心价值观。中高年级大学生出现个人核心价值观滑坡的趋势,说明进入中高年级后,我们对大学生人生观的教育有所放松或者教育效果有所弱化。由于入校教育活动之后大学教育更多地分散到了大学内的各教育单元,因此有必要更好地整合这些教育单元,使之在培育和践行社会主义核心价值观中更有效地发挥引导作用。而高年级大学生个人核心价值观的再次提高则应该是时间上的累积效应。

3.5 社会因素对大学生个人核心价值观的影响不可小觑 从结果看,社会因素的作用相对较小,但社会大环境是学校和家庭小环境的环境,因此社会大环境的舆论导向作用不可小觑。

综上所述,个人核心价值观无论从各分维上还是从总体上都已较好地内化于本调查中边境欠发达地区民族医科院校大学生的内心观念之中,大学在培育和

践行大学生社会主义核心价值观方面起着至关重要的作用,但该功能还具有一定的提升空间。大学在培育和践行社会主义核心价值观中起中流砥柱作用的是班级舆论包括班主任的作用及课堂教学这块主阵地,大学的入学教育的作用也功不可没。我们的大学生尤其注重友善和敬业精神,诚信意识和爱国热情则相对显得不如前二者,说明诚信教育和爱国教育还有更大的提升空间。另外,家庭和社会因素在培育和践行大学生社会主义核心价值观中长期的、累积的效应不可忽视。

参考文献:

- [1] 韦斯,黄宏春.新媒介环境下做好“90后”大学生党员思想工作探析——以右江民族医学院为例[J].右江民族医学院学报,2013,35(6):859-860.
- [2] 范洁波.大学生社会主义核心价值观教育的困境及对策[J].高教探索,2014(2):168-171.
- [3] 郭朝辉.当代大学生社会主义核心价值观认同感实证研究[J].西南民族大学学报:人文社会科学版,2014(9):210-215.
- [4] 王华生.医学院校思想政治理论课教学内容的分与合——基于医学专业认证[J].右江民族医学院学报,2014,36(4):662-663.
- [5] 廖赞勇,黄曲云,肖刚,等.我校贫困生思想政治教育实效性的探索[J].右江民族医学院学报,2012,34(3):437-439.

收稿日期:2014-11-03;修回日期:2014-12-23