

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2015.07.024

盐酸戊乙奎醚治疗有机磷中毒重度中间综合症临床研究*

张国秀 赵鑫 沈陵 王俊红 李洁

(河南科技大学第一附属医院 河南 洛阳 471003)

摘要 目的:探讨分析盐酸戊乙奎醚在急性有机磷中毒重度中间综合症治疗中的效果。**方法:**选取急性有机磷中毒并发重度中间综合症患者 34 例,依治疗方案分为对照组和观察组,各 17 例。2 组患者基础治疗相同,对照组给予氯解磷定+阿托品+机械通气治疗;观察组采用氯解磷定+盐酸戊乙奎醚+机械通气治疗。观察比较 2 组患者肌无力症状消失时间、机械通气时间以及住院时间。**结果:**观察组患者肌无力症状消失时间、机械通气时间以及住院时间均明显低于对照组,经比较,差异均有统计学意义($P < 0.01$)。**结论:**盐酸戊乙奎醚可快速有效缓解急性有机磷中毒重度中间综合症患者的临床症状,显著缩短病程。

关键词:急性有机磷中毒;盐酸戊乙奎醚;中间综合症

中图分类号:R595.4 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2015)07-1294-03

Clinical Study of Penethyclidine Hydrochloride in the Treatment of Severe Organic Phosphorus Poisoning Intermediate Syndrome*

ZHANG Guo-xiu, ZHAO Xin, SHEN Ling, WANG Jun-hong, LI Jie

(Department of Emergency, the First Affiliated Hospital of Henan University of Science and Technology, Luoyang, Henan, 471003, China)

ABSTRACT Objective: By analyzing the acute severe organic Phosphorus Poisoning Intermediate syndrome to acquaintance the treatment about the efficacy of Penethyclidine hydrochloride. **Methods:** 34 cases of acute organic Phosphorus Poisoning Intermediate syndrome were selected and divided into the control group and the therapeutic group. Each group had 17 cases and based on the same treatment. Patients in the control group were treated with Pralidoxime Chloride + Atropine + Mechanical ventilation, and in the therapeutic group were treated with Pralidoxime Chloride + Penethyclidine Hydrochloride + Mechanical ventilation. The length of myasthenia lasting, mechanical ventilation using and the hospital stay were observed and compared. **Results:** The length of myasthenia lasting, mechanical ventilation using and the hospital stay in the therapeutic group was much shorter than the observations in control group ($P < 0.01$). **Conclusion:** Penethyclidine Hydrochloride can effectively alleviate the symptom of acute severe organic Phosphorus Poisoning Intermediate syndrome fast and shorten the course of disease greatly.

Key words: Acute organic Phosphorus Poisoning; Penethyclidine hydrochloride; Intermediate syndrome

Chinese Library Classification(CLC): R595.4 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2015)07-1294-03

前言

有机磷中毒 (OrganoPhosphorus Pesticide Poisoning, OPP) 是急诊常见的内科急症。我国有机磷中毒病例比较常见,在所有中毒患者中所占比例高达 80%-90%^[1]。临床治疗中,少数有机磷中毒患者在急性中毒症状缓解后,突然出现四肢近端肌和呼吸肌麻痹且不伴有躯体感觉障碍的现象,称之为 "中间综合征 (Intermediate Syndrome, IMS)"^[2,3]。该综合症多发生在中毒后 24-96 小时,如不及时给予有效治疗,患者常在短时间内发生呼吸衰竭而死亡。此类患者采用加大阿托品用量进行治疗常无效。笔者使用盐酸戊乙奎醚替代阿托品用于治疗急性有机磷中毒并发中间综合症患者,疗效满意。现报道如下。

1 资料和方法

1.1 临床资料

2011 年 7 月 -2013 年 9 月于我院急诊科就诊的急性有机磷中毒并发重度中间综合症患者 34 例,均符合《中华劳动卫生职业病杂志》提出的诊断及分级标准^[4,5]。根据不同治疗方案分为对照组及观察组,各 17 例。其中对照组男性 10 例,女 7 例;年龄 17-55 岁,平均 (31.47 ± 4.18) 岁;毒药种类:乐果 3 例、氧化乐果 4 例、对硫磷 2 例、久效磷 2 例、甲胺磷 3 例、敌敌畏 2 例、不明有机磷农药 1 例;观察组男性 9 例,女 8 例;年龄 18-57 岁,平均 (32.36 ± 4.29) 岁;服药种类:乐果 2 例、氧化乐果 4 例、对硫磷 3 例、久效磷 2 例、甲胺磷 2 例、敌敌畏 3 例、不明有机

* 基金项目:河南卫生厅科技攻关项目(200903111)

作者简介:张国秀(1962-),女,硕士生导师,副教授,主要研究方向:急性中毒救治及重症医学科,

电话:0379-64830965, E-mail:luoyanguoxiu@sina.com

(收稿日期:2014-07-22 接受日期:2014-08-18)

磷农药 1 例; 两组患者一般资料具有可比性, 差异无显著性 ($P>0.05$)。

1.2 治疗方法

患者入院后, 均立即给予洗胃、导泻, 更换污染衣物, 清洗头发和皮肤, 建立静脉通道, 维持水电解质平衡, 保持呼吸道通畅等基础治疗, 并及时给予给予氯解磷定(吉林省辉南辉发制药股份有限公司, 国药准字 H22022456)+ 阿托品(北京双鹤药业股份有限公司, 国药准字 H11020766)解毒。发生中间综合症后, 给予对照组患者气管插管、呼吸机辅助呼吸。观察组以盐酸戊乙奎醚(成都力思特制药股份有限公司, 国药准字 H20051948)代替阿托品, 余治疗方法同对照组。盐酸戊乙奎醚用法用量: 肌肉注射 2 mg, q8, 直至达到 " 盐酸戊乙奎醚化 ": 患者心率 >60 次 / 分、肺部湿罗音消失、皮肤干热无汗、口唇干燥, 维持治疗至患者胆碱酯酶活力 $>60\%$ 、体征和症状消失以

及机械通气撤离后停药观察。

1.3 观察指标

观察记录 2 组患者肌无力症状消失时间、机械通气时间以及住院时间, 记为 $\bar{x} \pm s$ 。

1.4 统计学处理

本研究所有数据采用 SPSS19.0 统计软件包进行处理, 计量资料采用 t 检验处理, $\alpha=0.05$, $P<0.05$ 表示差异有显著性。

2 结果

对照组患者因呼吸机麻痹致呼吸衰竭死亡 1 例, 余患者均治愈出院。对照组患者肌无力症状消失时间、机械通气时间以及住院时间均明显高于观察组。经比较, 2 者差异显著, 有统计学意义 ($P<0.01$)。见表 1。

表 1 2 组患者治疗结果比较(d)

Table 1 Comparison of treatment outcomes between two groups(day)

Groups	n	Gravis symptoms time	Duration of mechanical ventilation	Hospitalization
Control	17	7.69 $\pm$ 2.31	5.72 $\pm$ 2.05	14.35 $\pm$ 2.89
Observer	17	4.47 $\pm$ 1.61	3.68 $\pm$ 1.61	8.37 $\pm$ 1.26
t		4.72	3.23	7.82
P		<0.01	<0.01	<0.01

3 讨论

农药中毒依然是影响全球公共卫生的一个严重问题, 尤其是有机磷农药中毒更为多见。部分患者在有机磷中毒 24-96 小时后, 在急性胆碱能危象和迟发性神经病变之间, 突然发生以肌无力为主要症状的一种综合症, 称之为中间综合症。该综合征是一种神经中毒表现, 主要表现为 3-7 对及 9-12 对颅神经所支配的肌肉、四肢近端肌肉、颈屈肌以及呼吸肌麻痹, 其中以呼吸肌无力最为严重, 若不给予及时救治, 常导致患者死亡^[6]。

中间综合症的发病机制尚未明确, 可能为有机磷药物长时间抑制胆碱酯酶活性, 使乙酰胆碱在突触间隙内大量蓄积, 持续强烈作用于 N2 受体, 导致该受体失敏, 而引起神经、肌肉接头处神经递质传递障碍, 造成骨骼肌麻痹无力^[9]。但临床实践发现, 在服用同等量毒药后, 部分患者发生中间综合征, 而部分未发生, 说明中间综合症的发生存在个体差异, N2 受体易失敏的个体容易发生。有学者^[11-13]研究指出, 在入院情况相同的条件下, 对患者在 1 h 内彻底洗胃, 持续使用胆碱脂酶复能剂超过 10 天, 患者中间综合症的发生率明显下降。

对于中间综合征的治疗的主要措施是缓解呼吸肌麻痹, 避免出现呼吸衰竭。患者一旦出现呼吸肌麻痹无力, 可在短时间内引起呼吸停止而导致死亡。因此, 对中间综合症患者应保持呼吸道通畅, 立即给予呼吸机辅助呼吸^[14], 并继续给予胆碱酯酶复能剂治疗。阿托品是用于解救有机磷中毒的经典药品, 临床疗效确切。但研究发现, 对中间综合症患者加大阿托品用量效果并不明显, 个别患者甚至出现相反的效果^[17], 导致患者膈肌麻痹和阿托品中毒。可能与阿托品作用广泛, 个体差异较大,

并且其中毒剂量与治疗剂量差别较小, 不能有效对抗有机磷中毒引起的中枢神经系统和烟碱样症状有关^[18,19]。盐酸戊乙奎醚是我国学者研发的一种新型抗胆碱能药物, 可透过血脑屏障, 对神经中枢产生抗胆碱能作用, 且可有效结合 M、N 受体, 不作用于神经元突触前膜和心脏, 其中对 M1 和 M3 受体作用较强, 对 M2 作用较弱。大剂量使用时阻断 N 受体作用明显, 其对 N2 受体的阻断作用, 可保护部分 N2 受体不因乙酰胆碱的强烈作用而麻痹^[20,21], 有效避免了中间综合症的发生。

本研究对阿托品和盐酸戊乙奎醚进行对比治疗分析, 结果显示, 采用盐酸戊乙奎醚治疗的中间综合症患者肌无力症状消失时间、机械通气时间以及住院时间均明显小于采用阿托品治疗的患者, 表明盐酸戊乙奎醚可有效缓解急性有机磷重度中间综合症患者的临床症状, 缩短病程。但在研究中同时发现, 盐酸戊乙奎醚并不能对中间综合症患者的呼吸机麻痹症状进行完全拮抗, 提示中间综合症的发病机制并不仅仅与外周 N2 受体被乙酰胆碱的过度激活有关, 可能还存在其他未知病理过程和致病因素, 相关问题仍需进一步研究。

参考文献(References)

- [1] 吴新胜. 盐酸戊乙奎醚治疗有机磷中毒的疗效与安全性[J]. 中国卫生产业, 2012,9(10):61
Wu Xin-sheng. Penchyclidine hydrochloride organoPhosPhate Poisoning treatment efficacy and safety[J]. China Health Industry, 2012,9(10):61
- [2] 付联群, 侯凤英. 有机磷中毒中间综合征特殊表现型 13 例分析[J]. 中国临床杂志, 2005, 21 (6):513
Fu Lian-qun, Hou Feng-ying. OrganoPhosPhate Poisoning intermediate syndrome PhenotyPe analysis of 13 cases of sPecial [J]. Chinese

- Journal of Clinical, 2005, 21(6):513
- [3] Pawlik TM, Vauthey JN. Surgical margins in hepatic surgery for colorectal liver metastases: complete resection not necessarily defines outcome[J]. Ann Surg Oncol, 2008, 15(3):677-679
- [4] 秦复康,何凤生,刘统俊.急性有机磷农药中毒"中间期肌无力综合征"的诊断及分级诊断[J].中华劳动卫生职业病杂志,2000,18(3):146-150
- Qin Fu-kang, He Feng-sheng, Liu Tong-jun. Diagnosis and classification diagnosis of acute organophosphorus Pesticide Poisoning "intermediate myasthenia syndrome"[J]. Chinese Journal of Labor Occupational Health, 2000,18(3):146-150
- [5] GBZ 8-2002.职业性急性有机磷杀虫剂中毒诊断标准[S].北京:中华人民共和国卫生部,2002
- GBZ 8-2002. Occupational acute organophosphorus Pesticide Poisoning diagnostic criteria [S]. Beijing: People's Republic of China Ministry of Health, 2002
- [6] World Health Organization. The Impact of Pesticides on Health: Preventing Intentional and Unintentional Deaths from Pesticide Poisoning [EB/OL]. Available at: http://www.who.int/mental_health/Prevention/suicide/en/PesticidesHealth2.Pdf [Date accessed: January 21, 2011]
- [7] Senanayake N, Karalliedde L. Neurotoxic effects of organophorus insecticides. An intermediate syndrome [J]. N Engl J Med, 1987, 316(13): 761-763
- [8] Dandapani M, Zachariah A, Kavitha MR, et al. Oxidative damage in intermediate syndrome of acute organophosphorus Poisoning[J]. Ind J Med Res, 2003, 117(3):253-259
- [9] Khan S, Hemalatha R, Jayaseelan L, et al. NeuroParalysis and oxime efficacy in organophosphate Poisoning: a study of butyrylcholinesterase[J]. Hum Exp Toxicol, 2001, 20(4):169-174
- [10] 王继敏. 盐酸戊乙奎醚治疗有机磷中毒中间综合征效果评价[J]. 药物与临床, 2007, 4(24):47-48
- Wang ji-min. Penehyclidine hydrochloride treatment of organophosphate Poisoning intermediate syndrome Evaluation [J]. Drugs and clinical, 2007, 4(24):47-48
- [11] Shadnia S, Darabi D, Pajoum A, et al. A simplified acute Physiology score in the Prediction of acute organophosphate Poisoning outcome in an intensive care unit[J]. Hum Exp Toxicol, 2007, 26(8): 623-627
- [12] Rafai MA, Boulaajaj FZ, Bourezguim, et al. Clinical and electrophysiological aspects of acute organophosphate intoxication[J]. Neuromuscul Clin, 2007, 37(1):35-39
- [13] Shailesh KK, Vengamm B. Clinical and electrophysiological study of immediate syndrome in Patients with organophosphorus Poisoning[J]. J Assoc Physicians India, 1994, 42(2):451
- [14] Pereira EF, Aracava Y, Alkondon M, et al. Molecular and cellular actions of galantamine: clinical implications for treatment of organophosphorus Poisoning[J]. J Mol Neurosci, 2010, 40(1-2):196-203
- [15] Moffatt A, Mohammed F, Eddleston M, et al. Hypothermia and fever after organophosphorus Poisoning in humans-A Prospective case series[J]. J Med Toxicol, 2010, 6(4):379-385
- [16] Zhang Y, Leng YF, Xue X, et al. Effects of Penehyclidine hydrochloride in small intestinal damage caused by limb ischemia-reperfusion [J]. World J Gastroenterol, 2011, 17(2):254-259
- [17] Zhan J, Zhang ZZ, Chen C, et al. Penehyclidine hydrochloride attenuates LPS-induced iNOS Production by inhibiting P38 MAPK activation in endothelial cells[J]. Mol Biol Rep, 2012, 39(2):1261-1265
- [18] Guven M, Sungur M, Eser B, et al. The effects of fresh frozen Plasma on cholinesterase levels and outcomes in Patients with organophosphate Poisoning[J]. J Toxicol Clin Toxicol, 2004, 42(5):617-623
- [19] Thiermann H, Zilker T, Eyer F, et al. Monitoring of neuromuscular transmission in organophosphate Pesticide-Poisoned Patients [J]. Toxicol Lett, 2009, 191(2-3):297-304
- [20] Paudyal BP. Organophosphorus Poisoning [J]. J Nepal Med Assoc, 2008, 47(172):251-258
- [21] Eddleston M, Buckley NA, Eyer P, et al. Management of acute organophosphorus Pesticide Poisoning [J]. Lancet, 2008, 371(9612): 597-607

(上接第 1225 页)

- [17] Lalier L, Cartron PF, Juin P, et al. Bax activation and mitochondrial insertion during apoptosis[J]. Apoptosis, 2007, 12(5): 887-896
- [18] De Bono DP, Yang WD. Exposure to low concentrations of hydrogen peroxide causes delayed endothelial cell death and inhibits proliferation of surviving cells[J]. Atherosclerosis, 1995, 114(2): 235-245
- [19] Stone JR, Collins T. The role of hydrogen peroxide in endothelial proliferative responses[J]. Endothelium, 2002, 9(4): 231-238
- [20] Ruiz-Gines JA, Lopez-Ongil S, Gonzalez-Rubio M, et al. Reactive oxygen species induce proliferation of bovine aortic endothelial cells [J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2000, 35(1): 109-113
- [21] Dernbach E, Urbich C, Brandes RP, et al. Antioxidative stress-associated genes in circulating progenitor cells: evidence for enhanced resistance against oxidative stress[J]. Blood, 2004, 104(12): 3591-3597
- [22] Fujii H, Li SH, Sznitko PE, et al. C-reactive protein alters antioxidant defenses and promotes apoptosis in endothelial progenitor cells [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2006, 26(11): 2476-2482