

院前解救方法对15例急性百草枯中毒者预后的影响[△]

宁宗^{1*}, 陆华^{2#}, 张伊玲¹, 丘瑛¹, 李何朋¹, 艾园园¹(1.广西医科大学第一附属医院急诊科, 南宁 530021; 2.广西医科大学第一附属医院药学部, 南宁 530021)

中图分类号 R969.4 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)13-1824-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.13.23

摘要 目的: 研究院前解救方法对急性百草枯中毒者预后的影响, 证实黏土水混悬液用于院前解救的可行性。方法: 采用回顾性分组对照研究, 选取2013—2015年广西医科大学第一附属医院救治的15例急性百草枯中毒者, 按照预后情况分为死亡组($n=9$)和存活组($n=6$), 收集所有中毒者的性别、年龄、百草枯摄入量、服毒后至送入院的时间、院前采取的解救方法(饮水催吐、口服黏土水混悬液催吐、手指抠喉催吐)、入院后30 min内的百草枯血药浓度, 计算百草枯中毒严重指数($SIPP1=$ 入院时首次检测所得百草枯的血浆浓度 \times 服毒后至入院的间隔时间; $SIPP2=$ 百草枯摄入量 \times 服毒后至入院的间隔时间), 并进行比较。结果: 与死亡组比较, 存活组中毒者的性别、年龄、百草枯摄入量、服毒后至送入院的时间和SIPP2差异均无统计学意义($P>0.05$), 但院前采取过解救方法的人数比例更高($P<0.05$), 入院后30 min内的百草枯血药浓度和SIPP1均更低($P<0.05$)。存活组中毒者院前采取的解救方法包括口服黏土水混悬液催吐3例、饮水催吐1例、手指抠喉催吐1例; 死亡组中毒者中有2例院前采取了饮水催吐。结论: 对急性百草枯中毒者进行及时的院前解救能显著提高其预后效果, 院前解救方法中口服黏土水混悬液催吐效果较好。

关键词 院前解救; 急性百草枯中毒; 严重指数; 黏土; 预后

Effects of Pre-hospital Rescue Measures on the Prognosis of 15 Acute Paraquat Poisoning Patients

NING Zong¹, LU Hua², ZHANG Yiling¹, QIU Ying¹, LI Hepeng¹, AI Yuanyuan¹(1. Dept. of Emergency, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, China; 2. Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To study the effects of pre-hospital rescue measures on the prognosis of acute paraquat poisoning patients, confirm the feasibility of clay water suspension for pre-hospital rescue. **METHODS:** In retrospective controlled study, 15 patients with acute paraquat poisoning were selected from the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University during 2013-2015, and then divided into death group ($n=9$) and survival group ($n=6$) according to prognosis situation. The information of poisoning patients were collected, involving gender, age, paraquat intake, the time from patients taking paraquat to admission to hospital, pre-hospital rescue measures (drinking water to induce vomiting, oral clay water suspension to induce vomiting, finger spitting to induce vomiting), blood concentration of paraquat within 30 min after admission. The index of paraquat poisoning severity ($SIPP1=$ blood concentration of paraquat at admission \times interval between poisoning and admission; $SIPP2=$ paraquat intake \times interval between poisoning and admission) were calculated and compared. **RESULTS:** Compared with death group, there was no statistical significance in gender, age, paraquat intake, interval between poisoning and admission or SIPP2 of survival group ($P>0.05$); the number of patients receiving pre-hospital rescue measure was higher ($P<0.05$); the blood concentration of paraquat and SIPP1 were lower significantly within 30 min after admission ($P<0.05$). Pre-hospital rescue measures of survival group included giving clay suspension solution orally to induce vomiting (3 cases), drinking water to induce vomiting (one case) and scratching the throat with finger to induce vomiting (one case). In death group, 2 patients drank water to induce vomiting before admission. **CONCLUSIONS:** Timely pre-hospital rescue measure can improve the prognosis effects of acute paraquat poisoning patients. Among pre-hospital rescue measure, it is a good method to give clay water suspension orally to induce vomiting.

KEYWORDS Pre-hospital rescue measure; Acute paraquat poisoning; Severity index; Clay; Prognosis

本栏目协办

重庆希尔安药业有限公司

地址: 重庆市合川工业园区希尔安路168号
电话: 023-67893732 邮编: 401520

[△]基金项目: 国家自然科学基金资助项目(No.81560309); 广西医疗卫生适宜技术与开发项目(No.S201302-04)

* 主任医师, 硕士生导师。研究方向: 急诊医学。电话: 0771-5356758。E-mail: gxningzong@aliyun.com

通信作者: 主任药师, 硕士生导师。研究方向: 临床药学。电话: 0771-5356379。E-mail: hualude@sina.com

百草枯(Paraquat, PQ)又名对草快,为联吡啶类化合物,化学名称为1,1-二甲基-4,4-联吡啶二氯物,为广泛使用的有机杂环类接触性脱叶剂及除草剂,在我国农村被广泛应用在多种作物上。急性百草枯中毒现象在我国依然十分常见,由于针对百草枯中毒没有特异性解毒剂和完善的治療手段,中、重度中毒者的死亡率高达60%~70%^[1]。死亡原因主要是严重肺损伤或者多脏器损伤(Multiple organ dysfunction syndrome, MODs)。笔者前期研究发现除了摄入量、救治时间可影响中毒者预后外,院前解救方法(包括手指抠喉刺激催吐,大量饮水或饮用肥皂水催吐)也是影响中毒者预后的重要因素^[2]。笔者还发现广西地区常见的红壤土具有催吐的效果,本文在前期研究的基础上,增加了一种新的院前解救方法——口服黏土水混悬液催吐,拟通过本研究确认该方法是否能显著提高百草枯中毒者的预后效果。

1 资料

采用回顾性分组对照研究,选取2013—2015年广西医科大学第一附属医院救治的急性百草枯中毒者,中毒者应符合以下条件:明确临床诊断为百草枯中毒;中毒者经口服毒,并能提供所服用百草枯的物证;百草枯摄入量 ≥ 5 mL(中毒者口述估计);中毒者抵达医院前是否得到急救措施方式(饮水、口服黏土水混悬液、手指抠喉催吐等);入院后经中毒者或者家属知情同意检测血液中百草枯浓度。最后纳入研究的中毒者共15例,其中男性8例,女性7例,年龄15~59岁,按照中毒者的预后情况分为死亡组($n=9$)和存活组($n=6$)。

2 方法

2.1 基本情况

收集中毒者的百草枯摄入量、服毒后至送院的时间间隔、院前采取的解救方法,院前解救方法包括:手指抠喉催吐、饮水催吐和口服黏土水混悬液催吐。

2.2 百草枯血药浓度的测定

入院后30 min内抽取中毒者静脉血,利用高效液相色谱法测定其百草枯的血药浓度。色谱条件^[3]:色谱柱为Kromasil C₁₈(200 mm \times 4.6 mm, 5 μ m),流动相为乙腈-水(含0.03 mol/L庚烷磺酸钠、0.24 mol/L磷酸)=3:97(V/V,用三乙胺调pH值至2.0),检测波长为258 nm,柱温为25 $^{\circ}$ C,进样量为20 μ L,流速为0.8 mL/min。LC-10ATvp高效液相色谱仪和SPD-6AV UV-VIS检测器均购自日本岛津公司;N2000双通道色谱工作站购自浙江大学智达信息工程有限公司。

2.3 中毒严重指数

按文献[4]中方法计算百草枯中毒严重指数(SIPP),其中SIPP1=入院时首次检测所得百草枯血药浓度 \times 服毒后至入院的间隔时间;SIPP2=百草枯摄入量 \times 服毒后至入院的间隔时间。SIPP值越高,病情越严重。

2.4 统计学方法

使用SPSS 20.0软件对数据进行统计分析。计量资

料用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较用 t 检验或非参数检验;计数资料用百分率(%)表示,组间比较使用Fisher精确概率法。所有 P 均取双侧检验, $P < 0.05$ 表明差异具有统计学意义。

3 结果

3.1 15例中毒者的基本情况

15例急性百草枯中毒者的基本情况统计结果见表1(表中院前解救方法A:没有采取解救;B:饮水催吐;C:口服黏土水混悬液催吐;D:手指抠喉催吐)。

表1 15例急性百草枯中毒者的基本情况统计

Tab 1 General information of 15 acute paraquat poisoning patients

患者编号	性别	年龄,岁	百草枯摄入量,mL	院前解救方法	服毒后至入院的间隔时间,h	入院前30 min内的百草枯血药浓度,mg/L	SIPP1	SIPP2	预后情况
1	男	40	20	A	68	0.222	15.096	1360	死亡
2	女	25	10	A	6	1.664	9.984	60	死亡
3	男	30	20	A	30	3.249	97.2	600	死亡
4	男	20	50	A	94	1.264	118.44	4700	死亡
5	女	21	20	B	153	0.503	81.09	3060	死亡
6	女	17	30	A	73	2.878	210.094	2190	死亡
7	男	30	40	A	15	10.623	159.345	600	死亡
8	男	25	20	A	69	2.292	158.148	1380	死亡
9	女	16	8	B	14	6.247	87.458	112	死亡
10	女	26	40	C	21	0.05	1.05	840	存活
11	女	16	10	C	30	0.05	1.5	300	存活
12	男	17	80	C	81	0.05	4.05	6480	存活
13	女	20	5	A	15	0.250	28.75	575	存活
14	男	38	10	D	22	0.2	4.4	220	存活
15	男	35	5	B	24	0.847	20.88	120	存活

由表1可知,存活的6例中毒者中,有3例的院前解救方法都是口服黏土水混悬液催吐,说明该方法可用作院前解救方法。

3.2 2组中毒者的指标比较

两组中毒者在性别、年龄、百草枯摄入量以及服毒后至入院的间隔时间等指标方面差异无统计学意义($P > 0.05$);但在院前采取过解救方法的人数及比例、入院后30 min内的百草枯血药浓度以及SIPP1值方面差异具有统计学意义($P < 0.05$)。两组中毒者的指标比较见表2。

表2 两组中毒者的指标比较

Tab 2 Comparison of poisoning patients' indexes between 2 groups

项目	存活组	死亡组	P
例数	6	9	
性别(男/女)	3/3	5/4	1.000
年龄,岁	27.0 \pm 12.0	24.90 \pm 7.60	0.681
院前采取过解救方法的人数(占比,%)	5(83.33)	2(22.22)	0.041
百草枯摄入量,mL	25.0 \pm 30.0	24.2 \pm 13.6	0.388
入院后30 min内的百草枯血药浓度,mg/L	0.24 \pm 0.31	3.22 \pm 3.31	0.003
服毒后至入院的间隔时间,h	48.80 \pm 39.70	58.0 \pm 47.50	0.953
SIPP1	10.11 \pm 11.74	104.09 \pm 66.19	0.005
SIPP2	1422.50 \pm 1531.97	1562.44 \pm 2491.52	0.685

4 讨论

急性百草枯中毒者常见的服毒方式主要是经口服毒,本次研究的病例全部属于经口服毒的中毒者。在入院接受洗胃、血液灌流、激素及抗自由基药物等专业对症治疗前,两组中毒者血清中百草枯浓度存在差别,存活组中毒者入院后30 min内的百草枯血药浓度显著低于死亡组($P < 0.05$)。结合两组中毒者在采取过院前解救人数及比例上也存在显著差异,存活组的人数和比例均远多于死亡组,提示院前及时采取解救可以显著减少百草枯的吸收,降低中毒者入院后体内百草枯的血药浓度。虽然两组中毒者从中毒现场到抵达医院所花时间内没有显著差异,但是存活组中毒者的SIPP1值明显低于死亡组;另外由于两组中毒者的百草枯摄入量以及服毒后至入院的间隔时间无差异,导致两组中毒者的SIPP2值也无明显差异,说明两组中毒者的病情严重程度相当,但却出现两种截然不同的预后,这也提示了院前解救可明显提高中毒者的预后效果,其中口服黏土水混悬液是一种积极有效的方法。

影响百草枯血液浓度的主要因素除了百草枯的摄入量外,与百草枯在中毒者胃肠道被吸收的时间以及百草枯在体内被清除的时间关系密切。20%百草枯原液或者稀释的百草枯可以很快经过口腔黏膜、食道、胃、小肠和大肠吸收,其在肠道的吸收能力最强,体内主要分布在肺、肾、肝等脏器中^[5-6],极小部分的百草枯在体内被代谢成为其他产物。一般情况下,百草枯被肝代谢为单季铵盐(1.9%)、百草枯单吡啶酮(3.2%)、百草枯二吡啶酮(1.1%)^[7]的比例较低,大部分仍然以原型经胆汁分泌,排泄到肠内进行二次重吸收,其余的主要经过肾排出体外^[8]。虽然48 h后机体内残存的百草枯可以降低到原来的2%以下,但其对人体仍然有损害,只要百草枯血药浓度高于0.1 $\mu\text{g/mL}$ 就有可能损害机体,甚至致死^[9]。因此,尽早减少百草枯吸收进入血液是关键。

由于百草枯经黏膜吸收的速度快,尽早减少百草枯在胃肠道的吸收至关重要,院前解救最常见的方法是采取催吐方式,其可以减少胃肠道百草枯的吸收。但本研究结果提示,部分中毒者采取催吐后仍可以在血液中检测到较高浓度的百草枯,如表1中的5、9号中毒者。但从表1中也可以看出,10、11和12号中毒者均存活,且他们血清中的百草枯浓度均很低,均低于0.05 mg/L ,其院前解救方法均为服用黏土水混悬液催吐。其中的黏土均为广西地区常见的红壤土,可兑水制成10%~20%混悬液,中毒者在服毒后分次饮入2 000~3 000 mL催吐。本研究结果提示,此方法可以有效减少百草枯的吸收。笔者进行的体外研究也证实^[10],广西地区4种黏土(红土、黄土、白陶土、稻田土)可以吸附人工胃肠液中99%以上的百草枯。有研究发现黏土的主要成分是蒙脱石^[11-12],还有 SiO_2 、 Al_2O_3 、 Fe_2O_3 、 CaO 、 MgO 、 K_2O 、 Na_2O 等^[13],呈二价阳离子型的联吡啶类除草剂百草枯,可以被土壤中蒙脱石的金属离子选择性交换和吸附,其与各

金属离子作用大小依次排列为 $\text{Al}^{3+} > \text{Fe}^{3+} > \text{Cu}^{2+} > \text{Ni}^{2+} > \text{Co}^{2+} > \text{Mn}^{2+} > \text{H}^+ > \text{Ca}^{2+} > \text{Mg}^{2+}$ 。另外,二价阳离子型的百草枯可与土壤腐殖物质的两个 COO^- 或一个 COO^- 键及一个酚盐离子键直接形成离子键后被强烈吸附。虽然目前临床推荐的百草枯解毒吸附剂有漂白土和活性炭^[14-15],每100 g漂白土可吸附6 g百草枯,100 g活性炭可吸附8~10 g百草枯,但在院前解救现场是难以获取漂白土和活性炭的,但黏土的获得可能性还是较多的,国内也有针对不同土壤混悬液对救治急性百草枯中毒的研究报道^[16-18]。因此,在院前解救方法中服用黏土水混悬液可以作为一种临时的急救方式,可有效吸附胃肠道的百草枯,减少其吸收。尽管在各种天然的黏土当中可能存在对人体不利的细菌、微生物等,但与百草枯对人体的危害性相比,这种临时应急措施还是利大于弊的。西药思密达的矿物成分为钙钠基蒙脱石^[9],该化合物为一种二八面体结构,系由天然钙基膨润土经提纯、钠化及相应的药物加工工艺制成,从另一角度也提示可以针对黏土进行提取和经过精细加工研制出新型的解毒药物^[20]。

对百草枯急性中毒患者,现有的治疗方法包括对症支持治疗和药物治疗^[9],笔者认为早期的积极救治措施包括院前使用黏土制成口服悬液等措施进行催吐,可有效减少百草枯在胃肠道的吸收,提高中毒者救治的成功率。本次调查因所纳入的病例数有限,其研究及推广应用价值还有待将来收集更多的研究数据加以证实。

参考文献

- [1] SEOK SJ, GIL HW, JEONG DS, et al. Paraquat intoxication in subjects who attempt suicide: why they chose paraquat[J]. *Korean J Intern Med*, 2009, 24(3): 247-251.
- [2] 宁宗,莫康林,邱瑛,等.急性百草枯中毒不同预后患者院前急救影响因素分析[J]. *中国全科医学*, 2010, 13(9): 3076-3077.
- [3] 陆华,程道海,陈雯玲,等. HPLC法测定人血清中百草枯含量[J]. *中国药师*, 2017, 20(11): 1919-1921.
- [4] XU S, HU H, JIANG Z, et al. APACHE score, severity index of paraquat poisoning, and serum lactic acid concentration in the prognosis of paraquat poisoning of Chinese patients[J]. *Pediatr Emerg Care*, 2015, 31(2): 117-121.
- [5] CHEN JG, ELDRIDGE DL, LODESERTO FJ, et al. Paraquat ingestion: a challenging diagnosis[J]. *Pediatrics*, 2010, 125(6): e1506-e1509.
- [6] HARLEY JB, GRINSPAN S, ROOT RK, et al. Paraquat suicide in a young woman: results of therapy directed against the superoxide radical[J]. *Yale J Biol Med*, 1977, 50(5): 481-488.
- [7] FAO. *Pesticide residues in food-1986: evaluations part II-toxicology*[EB/OL]. [2018-02-07]. <http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IsisScript=iah/iah.xis&src=google&base=REPIDISCA&lang=p&nextAction=lnk&ex->

对477例莫西沙星致肌腱损伤的相关安全信号的数据挖掘和分析^Δ

田晓江^{1,2*},董志²,唐学文^{1,2},季欢欢²,贾运涛^{2#}(1.重庆医科大学药学院,重庆 400016;2.重庆医科大学附属儿童医院,重庆 400014)

中图分类号 R95 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)13-1827-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.13.24

摘要 目的:对莫西沙星致肌腱损伤相关安全信号发生的状况和一般规律进行检测和分析,为临床安全用药提供参考。方法:采用数据挖掘技术,以报告比值比法(ROR)对美国FDA不良事件公开数据库中莫西沙星的安全信号进行关键词检索,限定时间为“2004/01/01”至“2016/12/31”,限定目标药物通用名为“Moxifloxacin”,应用Microsoft Excel 2010建立信息提取表,并对肌腱损伤安全信号数据从患者基本信息、莫西沙星的应用情况等进行分析。结果:在检索到的16 543份以莫西沙星为首要怀疑药物的不良事件报告中,以ROR法检测出排名前10位的安全信号,其中肌腱安全信号占4个(共921份报告),经排除后纳入合格的报告477例;对报告进行分析后表明,患者平均体质量为(58.95±18.14) kg,女性占比略高于男性(56.81% vs. 42.14%),平均年龄为(50.55±15.43)岁(18~91岁);肌腱不良事件大多发生在用药后1~7 d(59.54%),中位天数为5 d,合并用药以其他氟喹诺酮类药物(36.79%)和糖皮质激素类药物(31.60%)多见。结论:在莫西沙星所有不良事件信号中,肌腱损伤信号与不良事件有着显著的统计学关联,提示临床应该高度关注莫西沙星肌腱不良事件的发生;影响莫西沙星肌腱安全信号的主要危险因素包括老年、合并应用激素或其他类型的氟喹诺酮类药物等。

关键词 盐酸莫西沙星;数据挖掘;不良事件;肌腱损伤;比值比法;信号检测

Data Mining and Analysis of 477 Related Safety Signals of Tendon Injury Induced by Moxifloxacin

TIAN Xiaojiang^{1,2}, DONG Zhi², TANG Xuewen^{1,2}, JI Huanhuan², JIA Yuntao²(1.School of Pharmacy, Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China; 2.Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400014, China)

- prSearch=110937&indexSearch=ID.
- [8] 史晓峰,张玥,王勇强.百草枯中毒的毒理机制及治疗进展[J].山东医药,2015,55(2):99-101.
- [9] AMENO K, FUKE C, SHIRAKAWA Y, et al. Different distribution of paraquat and diquat in human poisoning cases after ingestion of a combined herbicide[J]. *Arch Toxicol*, 1994, 68(2): 134-137.
- [10] 陆华,宁宗,程道海,等.高效液相色谱法测定广西4类土壤对百草枯的吸附力[J].医药导报,2015,34(7):938-941.
- [11] 何宏平,郭九皋,谢先德,等.蒙脱石等黏土矿物对重金属离子吸附选择性的实验研究[J].矿物学报,1999,19(2): 231-235.
- [12] 高海英,杨仁斌,龚道新.蒙脱石的吸附行为及其环境意义[J].农业环境科学学报,2006,25(增刊):438-442.
- [13] 翟永功,次向明,邹星,等.药用蒙脱石黏土的矿物组成与化学成分分析[J].中草药,2002,33(4):291-293.
- [14] 中国医师协会急诊医师分会.急性百草枯中毒诊治专家共识(2013)[J].中国急救医学,2013,33(6):484-489.
- [15] 菅向东,张华,隋宏,等.百草枯中毒救治“齐鲁方案”(2014)[J].中国工业医学杂志,2014,27(2):119-120.
- [16] 陈希妍,胡莹莹,石金河.泥浆水、白陶土救治急性百草枯中毒疗效观察[J].山东医药,2010,50(11):102-103.
- [17] 张志,张昊,景莉,等.不同浓度土壤悬液对百草枯吸附作用的研究[J].检验医学与临床,2011,8(23):2841-2842.
- [18] 董存元,李桂喜,田秋英,等.不同吸附剂对百草枯吸附作用的实验研究[J].河北北方学院学报(自然科学版),2005,21(4):26-28.
- [19] 邹爱红,王厚亮,刘继富.天然消化道黏膜保护剂思密达的成分及物相分析[J].资源开发与市场,1999,15(4):201-202.
- [20] 王家燕,方伟钧,毛小媛.思密达与活性炭在治疗急性重度有机磷农药中毒中的疗效对比[J].实用医学杂志,2009,25(16):2750-2751.
- [21] 韩璇,问慧娟,李玉巧.百草枯中毒机制及相关药物治疗进展[J].中国药房,2011,22(34):3235-3237.

(收稿日期:2018-02-08 修回日期:2018-05-09)

(编辑:邹丽娟)