

个体化阿托品治疗急性有机磷农药中毒的效果及血清髓过氧化物酶与胆碱酯酶、肌酸激酶水平的相关性

陈康杰, 陈粤明*, 张丽平, 苏耿, 王畅 (湛江中心人民医院急诊医学科, 广东湛江 524037)

摘要: **目的** 观察个体化阿托品治疗急性有机磷农药中毒(AOPP)的效果及血清髓过氧化物酶(MPO)与胆碱酯酶(ChE)、肌酸激酶(CK)水平的相关性。**方法** 84例AOPP患者随机分为个体化和足量阿托品组,比较两组疗效及血清MPO、ChE、CK、乳酸脱氢酶(LDH)、心肌肌钙蛋白(cTnI)、C反应蛋白(CRP)的变化,分析MPO与ChE、CK的相关性。**结果** 个体化组疗效优于足量组($P<0.05$);治疗后两组血清MPO、ChE、CK、LDH、cTnI、CRP较治疗前有明显改善($P<0.01$),其中个体化组MPO、ChE、CK改善更显著($P<0.01$)。MPO与ChE呈正相关($r=0.68$, $P<0.05$),与CK呈负相关($r=-0.11$, $P<0.05$)。**结论** 个体化阿托品治疗AOPP比足量阿托品治疗更具优势,MPO可作为判定AOPP恢复的指标之一。

关键词: 急性有机磷农药中毒;阿托品;髓过氧化物酶;胆碱酯酶

中图分类号: R 595.4

文献标志码: A

文章编号: 2096-3610(2023)02-0200-03

Effect of individualized atropine on acute organophosphorus pesticide poisoning and correlation of serum myeloperoxidase with cholinesterase and creatine kinase

CHEN Kang-jie, CHEN Yue-ming*, ZHANG Li-ping, SU Geng, WANG Chang (Department of Emergency Medicine, Zhanjiang Central People's Hospital, Zhanjiang 524037, China)

Abstract: **Objective** To observe the effect of individualized atropine on acute organophosphorus pesticide poisoning (AOPP) and the correlation of serum myeloperoxidase (MPO) with cholinesterase (ChE) and creatine kinase (CK). **Methods** Eighty-four AOPP patients were randomly divided into individualized and sufficient atropine groups. Clinical efficacy and serum levels of MPO, ChE, CK, lactate dehydrogenase (LDH), cardiac troponin I (cTnI), and C-reactive protein (CRP) were compared between two groups. The correlation of MPO with ChE and CK was analyzed. **Results** Clinical effect of individualized group was better than that of sufficient group ($P<0.05$). Serum levels of MPO, ChE, CK, LDH, cTnI and CRP in two groups were ameliorated after treatment ($P<0.01$), with the obvious improvement of MPO, ChE and CK in individualized group ($P<0.01$). MPO was positively correlated with ChE ($r=0.68$, $P<0.05$), but negatively with CK ($r=-0.11$, $P<0.05$). **Conclusion** Individualized atropine efficacy is superior to sufficient atropine in AOPP. MPO may serve as one of the indicators to judge the recovery of AOPP.

Key words: acute organophosphorus pesticide poisoning; atropine; myeloperoxidase; cholinesterase

目前有机磷农药中毒(AOPP)以口服为常见的方式,救治关键点是早期反复洗胃清除毒物和药物治疗。阿托品具有抑制机体腺体分泌,解除平滑肌痉挛,改善微循环,为抢救急性有机磷农药中毒患者的特效药。但阿托品剂量的控制在抢救中起着非常重要的作用,使用过高剂量的阿托品易导致阿托品中毒,使用过低

剂量的阿托品却达不到临床效果。如何达到最佳的临床治疗效果,寻找临床预后的预测因子是近年来的学者们致力研究的热点问题。髓过氧化物酶(MPO)作为新的一个辅助预警指标,通过血液测定其含量。本研究评价个体化阿托品治疗与足量阿托品治疗方案的疗效,并观察MPO与胆碱酯酶、肌酸激酶的相关性。

收稿日期: 2022-04-19

基金项目: 2020年湛江市科技计划项目(2020B01347)

作者简介: 陈康杰(1985-),男,主治医师, E-mail: 251421701@qq.com

通信作者: 陈粤明,男,本科,主任医师, E-mail: 547216857@qq.com

1 资料和方法

1.1 病例与分组

选择2019年1月-2021年8月在我院急诊治疗的有机磷农药中毒患者84例,均临床确诊为有机磷农药中毒,随机分为个体化阿托品组(43例)和足量阿托品组(41例)。个体化阿托品组中,男22例,女21例,年龄21~76岁,平均(51.1±19.8)岁;中毒的轻中重度分别为23、17、3例。足量阿托品组中男20例,女21例,年龄21~78岁,平均(49.5±18.1)岁;中毒的轻中重度分别为22、16、3例。两组性别、年龄及中毒程度比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 方法

个体化使用阿托品方案:当患者出现M样症状时,静脉推注阿托品1~2 mg,当瞳孔不呈针尖样,皮肤干燥,肺部无啰音,心率80~100次/时,继续观察病情,若再次出现M样症状,再次静脉推注阿托品1~2 mg,依次重复至不出现M样症状。足量使用阿托品方案如下:(1)轻度中毒者首剂静脉推注阿托品1~2 mg,1~2 h/次;阿托品化后静注阿托品0.5 mg,4~6 h/次。(2)中度中毒者首剂静脉推注阿托品2~4 mg,随后30 min/次静脉推注阿托品1~2 mg,阿托品化后继续静脉推注0.5~1 mg,4~6 h/次。(3)重度中毒首剂静脉推注阿托品5~10 mg,随后2~5 mg,静脉推注,10~30 min/次。阿托品化后继续静脉推注0.5~1 mg,4~6 h/次。根据病情用1 g碘解磷定稀释后静脉滴注,每8 h或每12 h使用。

1.3 检测指标

观察两组的疗效,临床症状缓解、胆碱酯酶恢复所需时间以及毒草碱样(M)、烟碱样(N)症状持续时间,通过静脉血检测MPO、胆碱酯酶(ChE)、心肌酶谱[肌酸激酶(CK)、乳酸脱氢酶(LDH)、心肌肌钙蛋白

(cTnI)]、C反应蛋白(CRP)等指标。疗效评定标准:(1)治愈为血压、心率稳定,神志清醒,中毒症状消失;(2)有效为中毒症状基本消失,体温仍较高、面色苍白等表现;(3)无效为血压、心率异常,中毒症状较明显,或在进行治疗期间死亡。

1.4 统计学处理

应用R语言3.61+RStudio1.2.1335进行统计学分析,计量资料以均数±标准差表示,均行Kolmogorov-Smirnov检验,呈正态分布的进行 t 检验,非正态分布的进行秩和检验。有序分类资料采用秩和检验。相关性采用相关分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效

个体化组疗效优于足量组($P<0.05$)。见表1。

表1 两组疗效的比较 (例)

组别	n	治愈	有效	无效
个体化组	43	34	8	1
足量组	41	24	16	1

两组比较: $H_c=3.874$, $P<0.05$

2.2 临床症状缓解、胆碱酯酶恢复所需时间以及M、N样症状持续时间

个体化组患者的临床症状缓解、胆碱酯酶恢复所需时间以及M样症状持续时间均短于足量组($P<0.05$),见表2。

2.3 MPO、CRP、ChE、CK、LDH、cTnI水平

治疗后两组患者的MPO、CRP、ChE、CK、LDH、cTnI水平均较治疗前明显改善($P<0.01$),其中MPO、ChE、CK等3个指标以个体化组的改善更显著($P<0.05$),见表3。

2.4 组内MPO、ChE、CK的相关性分析

MPO与ChE呈正相关($r=0.68$, $P<0.05$),与CK

表2 两组临床症状缓解、胆碱酯酶恢复所需时间以及M、N样症状持续时间的比较 ($\bar{x}\pm s$, min)

组别	n	症状缓解	胆碱酯酶恢复所需	M样症状持续	N样症状持续
个体化组	43	168.7±63.6 ^a	152.5±66.9 ^a	131.8±62.7 ^a	121.8±60.8
足量组	41	203.5±72.9	183.8±73.8	164.9±73.8	146.3±73.2

与足量组比较: ^a $P<0.05$

表3 两组患者治疗前后MPO、CRP、ChE水平的比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别		MPO/(IU/mg)	CRP/(mg/L)	ChE/(U/L)	CK/(U/L)	LDH/(IU/L)	cTnI/(μg/L)
个体化组	治疗前	1.59±0.39	38.9±9.1	612.7±98.7	6 589.7±934.7	2 932.6±452.9	1.20±0.22
($n=43$)	治疗后	2.99±0.56 ^{ab}	19.4±4.9 ^a	5 223.8±498.3 ^{ab}	187.2±74.2 ^{ab}	149.2±49.1 ^a	0.22±0.06 ^a
足量组	治疗前	1.56±0.37	39.2±9.2	599.6±97.3	6 605.31±1014.8	2 938.3±424.4	1.23±0.24
($n=41$)	治疗后	2.72±0.52 ^a	19.9±4.6 ^a	4 978.3±458.2 ^a	224.1±83.6 ^a	147.3±39.8 ^a	0.21±0.05 ^a

与治疗前比较: ^a $P<0.01$; 治疗后与足量组比较: ^b $P<0.05$

呈负相关($r=-0.11$, $P<0.05$)。

3 讨论

有机磷化合物属于酸酯类,形态多为油状、有大蒜味、脂溶性很强,它可通过消化道、呼吸道、皮肤及黏膜等多种途径吸收入人体^[1]。通过血液及淋巴系统与体内多种组织蛋白结合,快速分布于全身各组织器官,以肝脏浓度最高,其次为肾、肺、脾脏等^[2]。有机磷酸酯进入人体后迅速结合胆碱酯酶,形成较稳定结构的磷酸化胆碱酯酶,从而抑制胆碱酯酶正常的功能,使人体无法正常分解乙酰胆碱,导致大量的乙酰胆碱蓄积^[3],引起包括交感和副交感神经节前纤维、副交感神经节后纤维、少量交感神经节后纤维和运动神经过度兴奋的症状,以上神经纤维对应所分布的组织如心脏、平滑肌、腺体等将会出现连锁反应式的兴奋,因此出现毒蕈碱样和烟碱样症状。

AOPP 是急诊科常见急性中毒症之一,该病发展迅速,容易致死,因此对急诊医师在病情判断与快速进行有效的诊治至关重要^[4]。AOPP 的救治主要是洗胃,去除更多的毒物入体,洗胃的同时进行阿托品化(防止 M 样作用、呼吸抑制等)以及复能药物的使用(碘解磷定)。AOPP 中毒后 2 h 内为已磷酸化的胆碱酯酶恢复活性的最佳时机,因此需要足量使用复能药物^[5]。阿托品为临床常用的并有着一定局限性的抑毒药剂,其对乙酰胆碱具有明显调控作用,可直接作用中枢神经系统,可与副交感神经中的 M 受体结合,从而抑制副交感神经。正确使用阿托品剂量可有效提高患者的临床抢救水平,也可避免患者出现阿托品中毒事件的发生。本研究对两组的疗效进行一个综合评估,由结果显示个体化组的疗效优于足量组,可能是个体化组阿托品治疗急性有机磷农药中毒的实施重点在于医师对于毒蕈碱样(M 样)症状的判断,另外足量阿托品治疗急性有机磷农药中毒则有可能过量使用阿托品,从而造成阿托品中毒。急性有机磷农药中毒的恢复以及预后均与患者的胆碱酯酶恢复所需要时间、症状缓解所需时间和 M、N 样症状持续时间有关^[6]。本研究进行了以上数据的统计分析显示:个体化阿托品组患者症状缓解时间、胆碱酯酶恢复所需要时间以及 M 样症状持续时间均短于足量阿托品组,结果表明看出个体化阿托品治疗方案比足量阿托品治疗方案更有优势。

研究表明,AOPP 中毒患者机体的炎性因子和氧化应激相关指标发生明显变化,同时利用阿托品提高

胆碱酯酶改善氧化应激指标。本研究结果显示治疗后两组患者的 MPO、CRP、ChE、CK、LDH、cTnI 水平均较治疗前改善($P<0.01$),其中 MPO、ChE、CK 等 3 个指标以个体化组的改善更显著($P<0.01$),说明两种治疗方法都有一定的效果,复能药物的使用对 MOP、ChE 及 CK 有影响,以个体化组的方案优于足量组。

有效预测 AOPP 中毒患者的病情与预后,有利于指导临床治疗。MPO 是一个大小约 150 kD 二聚体的白细胞源性血红素辅基的糖蛋白,主要由髓系细胞合成,主要存在与中性粒细胞中的一种酶,参与中性粒细胞介导的炎症反应,可用于有机磷农药中毒病情严重程度的风险评估、疗效监测及预后^[7]。在本研究中,治疗后个体化组的 MPO 与 ChE 水平明显高于治疗前与足量组,且在相关性分析中显示 MPO 与 ChE 呈正相关关系,与 CK 呈负相关,这表明观察患者 MPO 水平可能预测有机磷农药中毒病情的严重程度。

综上所述,在临床上个体化阿托品治疗急性有机磷农药中毒比足量阿托品治疗更具优势,MPO 可作为判定有机磷农药中毒恢复的指标之一。

参考文献:

- [1] 袁海军,袁梅,汤永红,等.急性有机磷农药中毒患者血清 miR-214 表达水平及功能[J].实用医学杂志,2017,33(11): 1838-1841.
- [2] GROSSBERG G T, ALVA G, HENDRIX S, et al. Memantine ER maintains patient response in moderate to severe Alzheimer's Disease: Post hoc analyses from a randomized, controlled, clinical trial of patients treated with cholinesterase inhibitors[J]. Alzheimer Dis Assoc Disord, 2018, 32(3): 173-178.
- [3] ATRI A, FROLICH L, BALLARD C, et al. Effect of idalopirdine as adjunct to cholinesterase inhibitors on change in cognition in patients with Alzheimer Disease: Three randomized clinical trials[J]. JAMA, 2018, 319(2): 130-142.
- [4] BAHLOUL M, BACCOUCH N, CHTARA K, et al. Value of serum cholinesterase Activity in the diagnosis of septic shock due to bacterial infections[J]. J Intensive Care Med, 2017, 32(5): 346-352.
- [5] 王汉斌,阮金秀.急性有机磷农药中毒致脏器损害与并发症的防治[J].中华急诊医学杂志,2001,10(4): 285-287.
- [6] NEMATY M, TASHAKORI-BEHESTI A, MEGARBANE B, et al. Does diazinon-sprayed market melon alter cholinesterase activity in healthy consumers? A randomized control trial[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2016, 20(12): 2607-2612.
- [7] 赵扬,谢继,杨志洲,等.血清髓过氧化物酶、丙二醛和超氧化物歧化酶水平对百草枯中毒患者的预后价值研究[J].临床急诊杂志,2016,17(1): 22-25.