

## · 论 著 ·

# 盐酸戊乙奎醚序贯阿托品救治 重度急性有机磷农药中毒的临床研究

于丽琴 郑学勤

**【摘要】 目的** 观察盐酸戊乙奎醚(长托宁)序贯阿托品治疗重度急性有机磷农药中毒(AOPP)的临床疗效。**方法** 回顾性分析本院 2007 年 1 月至 2011 年 8 月急救中心收治的 180 例重度 AOPP 患者的临床资料。依据抗胆碱药物的选择不同分为长托宁序贯阿托品组、阿托品组、长托宁组,每组 60 例。分析 3 组并发症发生率、胆碱酯酶(ChE)活性恢复 70%时间、住院时间、住院费用、治愈率、病死率。**结果** 长托宁序贯阿托品组除 1 例贲门癌术后中毒患者出现中间综合征外,其余患者均无任何并发症,并发症发生率 1.67%;患者无死亡,均痊愈出院,治愈率 100.00%;ChE 活性恢复 70%时间为 $(4.0 \pm 1.1)$  d;住院时间 $(7.0 \pm 2.2)$  d;住院费用 $(6268 \pm 238)$  元。阿托品组出现阿托品耐药 3 例、中间综合征 3 例、反跳 2 例、阿托品中毒 2 例,并发症发生率 16.67%;因呼吸、循环衰竭死亡 3 例,病死率 5.00%;治愈 57 例,治愈率 95.00%;ChE 活性恢复 70%时间为 $(8.0 \pm 0.9)$  d;住院时间 $(12.0 \pm 2.1)$  d;住院费用 $(7160 \pm 110)$  元。长托宁组出现呼吸衰竭 1 例、肺水肿 1 例,并发症发生率 3.33%;死亡 2 例,病死率 3.33%;治愈 58 例,治愈率 96.67%;ChE 活性恢复 70%时间为 $(6.0 \pm 0.7)$  d;住院时间 $(9.0 \pm 1.5)$  d;住院费用 $(7921 \pm 230)$  元。与单用阿托品比较,长托宁序贯阿托品组病死率低,疗效高,并发症少,ChE 复活快,住院时间短,且住院费用低于单用阿托品和单用长托宁两组,差异均有统计学意义(均  $P < 0.01$ )。**结论** 长托宁序贯阿托品救治重度 AOPP 疗效更加显著,不良反应少,住院时间短、费用低。

**【关键词】** 盐酸戊乙奎醚; 长托宁; 阿托品; 中毒,急性; 有机磷农药

**Clinical study of effect of penethyclidine hydrochloride and atropine sequential therapy in the treatment of severe acute organophosphorus pesticide poisoning** YU Li-qin, ZHENG Xue-qin. Emergency Center, Wuwei City People's Hospital, Wuwei 733000, Gansu, China

Corresponding author: YU Li-qin, Email: 1821346114@qq.com

**【Abstract】 Objective** To investigate the clinical efficacy of penethyclidine hydrochloride sequential to atropine in severe acute organophosphorus pesticide poisoning (AOPP). **Methods** A retrospective analysis of the clinical data of 180 patients with severe AOPP admitted to the Emergency Center of Wuwei City People's Hospital from January 2007 to August 2011 was conducted. The patients were divided into penethyclidine hydrochloride sequential to atropine group, atropine group and penethyclidine hydrochloride group according to difference of anticholine drugs using, with 60 cases in each group. The complication rate, time of recovery of cholinesterase (ChE) activity to 70%, hospital stay time and cost, the cure rate, mortality rate in three groups were analyzed. **Results** In penethyclidine hydrochloride sequential to atropine group, except for 1 case of cancer of gastric cardia with poisoning after operation showing intermediate syndrome of poisoning, the remaining patients did not have any complication, and the incidence of complications was 1.67%. No death occurred in all the patients, and the cure rate was 100.00%. Time of recovery from ChE activity to 70% was  $(4.0 \pm 1.1)$  days; hospital stay was  $(7.0 \pm 2.2)$  days; hospital expenses were  $(6268 \pm 238)$  yuan. In atropine group, 3 patients were found to have atropine resistance, 3 patients showed intermediate syndrome, rebound was observed in 2 cases, atropine poisoning in 2 patients, and the incidence of complications was 16.67%. Three patients died of respiratory or circulatory failure, and the mortality rate was 5.00%. Fifty-seven patients were cured, the cure rate was 95.00%. The time of ChE activity recovery to 70% was  $(8.0 \pm 0.9)$  days. Hospital stay was  $(12.0 \pm 2.1)$  days. Hospital expenses were  $(7160 \pm 110)$  yuan. In penethyclidine hydrochloride group, 1 patient was found to have respiratory failure, 1 case suffered from pulmonary edema, and the complication rate was 3.33%. Two patients died, the mortality rate was 3.33%. Fifty-eight patients were cured, the cure rate was 96.67%. The time of ChE activity recovery to 70% was  $(6.0 \pm 0.7)$  days, hospital stay was  $(9.0 \pm 1.5)$  days, and hospital expenses were  $(7921 \pm 230)$  yuan. Compared with atropine group, penethyclidine hydrochloride sequential to atropine group had a low death rate, high cure rate, less complications, ChE activity recover fast, short hospital days, and the hospitalization expenses were lower than that of the single use of atropine or single use of penethyclidine hydrochloride group, and the differences were statistically significant (all  $P < 0.01$ ). **Conclusions** In treatment of severe AOPP by penethyclidine hydrochloride sequential to atropine, curative effect was more significant, with fewer adverse reactions, short hospital stay, lower cost.

**【Key words】** Penethyclidine hydrochloride; Atropine; Poisoning, acute; Organophosphorus pesticide

从目前的临床经验来看,急性有机磷农药中毒(AOPP)居各类中毒之首位,尤以“农业为主业”的地级市更是如此,为急诊中心常见病;如果遇到重症患者,其抢救时间长,易反跳。通过对本院确诊为重度 AOPP 患者救治经验进行回顾性分析发现,以盐酸戊乙奎醚(长托宁)序贯阿托品救治效果显著,不良反应少,并发症少,医疗费用低,降低了医疗风险与护理治疗的工作量,同时还顺应了新医改政策,优先使用基本药物,推进基本药物科技创新,解决了“看病贵”问题,值得临床推广应用,报告如下。

## 1 资料与方法

**1.1 研究对象:**选择 2007 年 1 月至 2011 年 8 月本院急救中心收治的 180 例 AOPP 患者,其中女性 98 例,男性 82 例;年龄 15~65 岁,平均 $(35.00 \pm 3.25)$ 岁。中毒药物有甲拌磷(3911)、乐果、氧化乐果、敌敌畏、敌百虫、甲基对硫磷、草甘膦、甲基乙异柳磷等。符合 AOPP 急性危重度诊断标准:血胆碱酯酶(ChE)活性降低 $<30\%$ 。将 180 例中毒患者依据抗胆碱药物的选择与应用方法不同分为 3 组:长托宁序贯阿托品治疗 60 例,阿托品治疗 60 例,长托宁治疗 60 例。3 组患者临床资料比较差异无统计学意义,有可比性。

本研究符合医学伦理学标准,所有治疗和检查获得患者家属的知情同意。

**1.2 治疗方法:**3 组患者均以反复洗胃、导泻、利尿、血液净化促进毒物排泄、使用复能剂氯磷定注射液及对症治疗等综合治疗为基础,各组用药尽早达阿托品化,用药方法见表 1,依患者临床表现、血 ChE 活性、个体耐药性等选择反复给药剂量,直至

患者皮肤干燥、口干、心率在 80~100 次/min、体温在 37.5℃左右<sup>[1]</sup>;然后减量维持,直到临床症状消失、ChE 活性达 70%以上停药观察;24 h 以上无明显中毒症状或全血 ChE 仍保持在正常值的 70%以上时可出院。血液净化采用日机装 DBB-27 型血液透析机,灌流器选用丽珠健帆 130,透析器选用 FB-130A。

**1.3 评价指标:**比较 3 组全血 ChE 活性恢复 70%时间、并发症发生率、住院时间、住院费用、治愈率、病死率。治疗有效标准为:出现阿托品化,全血 ChE 活性上升或恢复,呼吸、循环功能衰竭纠正。

**1.4 数据处理和统计分析:**将收集到的数据输入计算机建立 Access 数据库,用 Epi Info 2000 统计软件进行数据整理和分析。计量资料以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,采用 *t* 检验;计数资料以率表示,采用  $\chi^2$  检验; $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 治疗结果(表 2):**阿托品组出现阿托品耐药 3 例、反跳 2 例、中间综合征 3 例、阿托品中毒 2 例,呼吸、循环衰竭死亡 3 例,ChE 恢复 70%时间比较缓慢,住院时间较长,住院费用较高。长托宁组出现呼吸衰竭 1 例、肺水肿 1 例,死亡 2 例,ChE 恢复 70%时间较阿托品组短,住院费用最高。长托宁序贯阿托品组除 1 例贲门癌术后中毒患者出现中间综合征,经机械通气、成分输血、血浆输注等辅助措施治疗后已治愈外,其余病例无并发症发生,无阿托品耐药,ChE 恢复 70%时间最短,且无死亡病例,患者住院时间最短,住院费用最低。长托宁序贯阿托品组并发症发生率、ChE 恢复 70%时间、住院时间、

表 1 不同治疗方法 3 组 AOPP 患者抗胆碱药物使用方法

| 组别        | 达阿托品化用药剂量                                                 | 维持用药剂量                                                    |
|-----------|-----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
| 长托宁序贯阿托品组 | 阿托品 5~10 mg, 5~10 min, 静脉注射 +<br>长托宁每次 1 mg, 每日 3 次, 肌肉注射 | 阿托品 1~2 mg, 30~60 min, 泵入 +<br>长托宁每次 1 mg, 每日 1~2 次, 肌肉注射 |
| 阿托品组      | 阿托品 5~10 mg, 5~10 min, 静脉注射                               | 阿托品 5~10 mg, 30~60 min, 泵入                                |
| 长托宁组      | 长托宁首剂 4~6 mg, 之后每 1~2 h 2~3 mg, 肌肉注射                      | 长托宁每 6~12 h 1~2 mg, 肌肉注射                                  |

注: AOPP: 急性有机磷农药中毒

表 2 不同治疗方法 3 组 AOPP 患者治疗结果比较

| 组别        | 例数 | 并发症发生率<br>[% (例)]    | ChE 恢复 70%<br>时间( $\bar{x} \pm s$ , d) | 住院时间<br>( $\bar{x} \pm s$ , d) | 住院费用<br>( $\bar{x} \pm s$ , 元) | 治愈率<br>[% (例)]           | 病死率<br>[% (例)] |
|-----------|----|----------------------|----------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------|----------------|
| 长托宁序贯阿托品组 | 60 | 1.67(1) <sup>a</sup> | 4.0 $\pm$ 1.1 <sup>a</sup>             | 7.0 $\pm$ 2.2 <sup>a</sup>     | 6268 $\pm$ 238 <sup>ab</sup>   | 100.00(60) <sup>ab</sup> | 0.00(0)        |
| 阿托品组      | 60 | 16.67(10)            | 8.0 $\pm$ 0.9                          | 12.0 $\pm$ 2.1                 | 7160 $\pm$ 110                 | 95.00(57)                | 5.00(3)        |
| 长托宁组      | 60 | 3.33(2)              | 6.0 $\pm$ 0.7                          | 9.0 $\pm$ 1.5                  | 7921 $\pm$ 230                 | 96.67(58)                | 3.33(2)        |

注: AOPP: 急性有机磷农药中毒, ChE: 胆碱酯酶; 与阿托品组比较, <sup>a</sup> $P < 0.01$ ; 与长托宁组比较, <sup>b</sup> $P < 0.01$

住院费用明显低于阿托品组(均  $P < 0.01$ ),且住院费用也明显低于长托宁组(均  $P < 0.05$ )。

**2.2 疗效与转归(表 2):**长托宁序贯阿托品组治愈 60 例,治愈率 100%;阿托品组治愈 57 例,治愈率 95%;长托宁组治愈 58 例,治愈率 97%。长托宁序贯阿托品组治愈率明显高于阿托品和长托宁组(均  $P < 0.05$ )。

### 3 讨论

AOPP 是基层医院急诊科常见的急诊疾病之一,要求尽快、尽力抢救。其急救原则为:切断毒源,治本为主;标本兼治,以标保本<sup>[2]</sup>。传统疗法是用阿托品作为主要的抗毒药物,虽有较好的疗效,但缺乏受体选择性,导致不良反应过多,尤其是治疗量与中毒量接近,疗效不随剂量增加而提高<sup>[3]</sup>。有报道阿托品的用法与用量选择不适当导致的死亡可高达 67.8%<sup>[4]</sup>。因此,阿托品用量须依病情变化增减,且必须注意用量的个体化,所以说阿托品并非是治疗 AOPP 的理想药物。长托宁能透过血脑屏障,具有选择性 M1、M3 和 N1、N2 受体拮抗作用,可拮抗 N 样症状,对中枢和外周神经均有很强的抗胆碱作用,而对 M2、M4 受体无明显拮抗作用,可有效避免阿托品因缺乏 M 受体亚型选择性所致的心动过速与阻断突触前膜 M 受体调动功能,且药效长而副作用少,能全面对抗有机磷的 M 及 N 样作用和中枢神经系统症状<sup>[2]</sup>。长托宁比阿托品毒副作用少或轻,有效剂量小,抗胆碱作用强而全面,持续作用时间长。故有人认为长托宁可以取代阿托品作为常规抗胆碱类解毒药使用<sup>[5]</sup>。然而,长托宁的半衰期长,约是阿托品的 2.5 倍,虽在维持阿托品化方面起到非常重要作用,但在急救中起效慢,因此,在重度中毒抢救治疗中并不能完全替代阿托品<sup>[6]</sup>。长托宁在临床应用中也存在不足,如:①长托宁肌肉注射不如阿

托品静脉注射显效快,尤其是气道分泌物多、呼吸衰竭、肺水肿患者;②达阿托品化时间不如阿托品快;③医疗成本较大(66.7 元/支);④基层医院推广应用有一定的困难。

临床体会:本院采取了长托宁序贯阿托品救治 AOPP,达到协同疗效,降低毒副作用。不但提高了疗效,还减少了两种抗胆碱药物的用量,避免了单一用药剂量过大,费用或药品成本过高,毒副作用多等不足,提高了抢救成功率,杜绝了各类并发症的发生,为患者节约了医疗成本,也杜绝了阿托品使用中,即使是一个经验丰富的医生也难以避免使用不当的现象发生<sup>[7]</sup>;同时降低了医疗风险与医护人员的工作量。

综上所述,长托宁序贯阿托品救治 AOPP 疗法具有下列优点:①起效快,病程短,治愈率高;②用药次数和用药总量少,简单易行;③出现毒副作用少或轻,安全可靠。

### 参考文献

- [1] 张卫红. 有机磷农药中毒抢救中阿托品化的指标探讨. 中国危重病急救医学, 2009, 21: 684.
- [2] 张文武. 急诊内科学. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 629.
- [3] 王军升, 桓雪莱, 罗晓燕, 等. 组合血液净化伍用长托宁治疗重度急性有机磷农药中毒疗效分析. 中国中西医结合急救杂志, 2009, 16: 312.
- [4] 胡延生, 胡进年. 急性重症有机磷农药中毒 30 例救治体会. 中国危重病急救医学, 2004, 16: 480.
- [5] 曾繁忠. 盐酸戊乙奎醚(长托宁)取代阿托品救治有机磷农药中毒技术. 北京: 军事医学科学出版社, 2004: 48-71.
- [6] 刘明远, 郭宗林, 赵相怀, 等. 长效托宁和氯磷定伍用治疗急性有机磷农药中毒的临床观察. 山东医药, 2003, 43: 39-40.
- [7] 田昭涛, 崔云亮, 冯慧远, 等. 抢救急性有机磷农药中毒时减少阿托品用量的做法. 中国危重病急救医学, 2008, 20: 620.

(收稿日期: 2011-12-06)

(本文编辑: 李银平)

## • 科研新闻速递 •

### 急性中毒与急性肾衰竭

中毒的患者有可能会发生急性肾衰竭(ARF),其机制及原因尚不清楚。最近印度的研究人员进行了一项前瞻性研究以探究急性中毒患者 ARF 的发生风险,确定其发生的原因并分析其预后。该试验共纳入 1250 例急性中毒患者,排除既往患有糖尿病、高血压、慢性肾脏疾病或接受非甾体药物治疗的患者,检测并评估 ARF 的发生,使用二变量 logistic 回归和逐步回归分析数据。结果共有 32 例患者发生 ARF,其中 24 例患者为蛇咬伤,其余均为化学品中毒。咬伤和蜇伤比化学品中毒导致 ARF 的发生率要高(6.15%比 0.9%)。蛇咬伤引起的中毒患者中,有 22 例患者因拉氏蝰蛇咬伤而发生 ARF;化学品中毒引起 ARF 最常见的是硫酸铜和鼠药中毒,而重铬酸盐、印度本土药物中毒较少引起 ARF;有机磷酸盐或服用过量药物中毒患者无一例发生 ARF。据此,研究人员得出结论,中毒患者 ARF 的发生率为 2.5%,咬伤和蜇伤比化学品中毒引起 ARF 的预后要好,且差异具有统计学意义 [ $P = 0.005$ , 优势比(OR) = 0.04 ~ 1.00, 95%可信区间(95%CI)为(0.004, 0.380)],早期合理的治疗可降低 ARF 的发生。

杜明华, 编译自《J Ren Care》, 2012, 38: 22-28; 胡森, 审核