

重症急性有机磷中毒的阿托品优化治疗

郝学喜 邵明举

250033 山东济南, 山东大学第二医院急诊科

通讯作者: 邵明举, Email: sddxsmj@yeah.net

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2016.10.022

【摘要】 阿托品是对抗重症急性有机磷中毒(AOPP)致 M 样症状的有效药物,能缓解支气管痉挛,抑制腺体分泌,防治肺水肿;在抢救重症 AOPP 患者时,阿托品用量不足则难以有效发挥对乙酰胆碱的阻滞作用;而使用过量则易导致阿托品中毒。重症 AOPP 患者病情好转在停药过程中又常常出现阿托品撤药反应。国内外医务工作者对阿托品在重症 AOPP 救治中的使用开展了大量的研究工作,提出阿托品化的个体化判断和阿托品优化治疗,包括病程最初的冲击给药、针对肺水肿和预防阿托品中毒的维持给药、减量与停药。对近年相关研究进行简要综述,以供临床参考。

【关键词】 有机磷中毒;急性;阿托品;优化治疗

基金项目: 山东省医药卫生科技发展计划项目(2014WS0153);山东省临床重点专科建设项目(2013-26)

Optimal atropine treatment for severe acute organophosphate poisoning Hao Xuexi, Shao Mingju

Department of Emergency, the Second Hospital of Shandong University, Ji'nan 250033, Shandong, China

Corresponding author: Shao Mingju, Email: sddxsmj@yeah.net

【Abstract】 Atropine has been an effective drug antagonizing M-like symptoms induced by severe acute organophosphate pesticide poisoning (AOPP), which could relieve bronchospasm, inhibit glandular secretion, and prevent pulmonary edema. In the rescue of severe AOPP, a hypo-dose of atropine is difficult to effectively block the effect of acetylcholine, and overdose plays great risk of atropine poisoning. When the patient's condition improves, the rebound often occurs in the process of withdrawal. Medical workers at home and abroad have conducted a lot of study to explore the personalized judgment of atropinization and optimal treatment of atropine for severe AOPP, including the initial bolus of atropine, the sustained infusion for the treatment of pulmonary edema, the maintenance dose, extenuation and withdrawal of atropine for the prevention of its overdose. Related researches in recent years were reviewed to provide the clinical reference.

【Key words】 Acute organophosphate pesticide poisoning; Atropine; Optimal treatment

Fund program: Project of Medical and Health Technology Development Program in Shandong Province (2014WS0153); Key Clinical Medical Disciplines Construction Project in Shandong Province (2013-26)

阿托品等抗胆碱药在抢救急性有机磷中毒(AOPP)中发挥了重要作用,但在临床工作中如何正确掌握阿托品的用量一直是个难题^[1],用药过量造成的阿托品中毒时有发生。因此,加强对 AOPP 病理机制的研究,个体化判断阿托品化的程度,制定出更加优化的阿托品应用方案,对提高重症 AOPP 患者抢救成功率意义重大。现对阿托品治疗重症 AOPP 的新认识进行综述。

1 重症 AOPP 患者阿托品化的个体化判断

阿托品化指征为皮肤干燥、面部潮红、瞳孔散大、口干、肺部啰音消失、心率加快,但在重症患者却有其他表现。

1.1 瞳孔变化: AOPP 患者常表现为瞳孔缩小,当瞳孔括约肌的功能被足量阿托品阻断时,瞳孔的大小则取决于瞳孔散大肌的功能状态;如果瞳孔不能散大,则说明颈交感神经节烟碱样受体功能严重障碍^[2],由此引发瞳孔散大肌麻痹,此时即使瞳孔括约肌的功能被阿托品充分阻断,也不会出现瞳孔散大。因此,不能把重症 AOPP 患者使用大剂量阿托品后

无法散瞳的现象简单理解为阿托品用量不足。

1.2 出汗情况: 汗腺的分泌受交感神经与迷走神经双重支配,大量使用阿托品才能有效阻断交感神经烟碱样受体的泌汗功能^[3]。严重中毒时,心脏和肺脏合并症会引起交感神经功能紊乱,有时即使阿托品用量很大也无法有效阻断汗腺的泌汗功能。因此,仅通过有无出汗来判断阿托品用量有导致阿托品中毒的风险。

1.3 皮肤特征变化: AOPP 患者可出现皮肤苍白冰冷,对于非重症患者,给予足量阿托品一般会出现皮肤转红转温;但如果患者存在严重低氧血症、重度心功能不全和(或)微循环障碍等情况时,即使给予大剂量阿托品也无法使皮肤完全转红转温。有研究显示,给予大剂量阿托品可使皮肤由潮红转为苍白,并出现四肢发冷,可能与阿托品用量过大而阻断交感神经烟碱样受体的生理功能有关^[4]。因此,仅以皮肤转红转温作为阿托品化的指征,可能把上述引起皮肤苍白和四肢发冷的现象误解为阿托品用量未达到阿托品化,极易引起

二次中毒。

1.4 肺部啰音变化: AOPP 患者出现肺部啰音可由有机磷急性毒性致肺水肿^[5]、左心功能衰竭致肺水肿^[6]、急性呼吸窘迫综合征 (ARDS) 致肺水肿^[7]、肺部感染或吸入性肺炎致肺水肿 4 种情况引起, 而阿托品只对第一种情况有效。如果在使用大剂量阿托品情况下再度出现肺部啰音, 则应考虑另外 3 种原因导致的肺水肿。

1.5 心率变化: 在轻症或重症 AOPP 早期阶段, 有机磷急性毒性导致迷走神经兴奋性增加会引起心率减慢, 当患者合并低血症或心力衰竭 (心衰) 时则可引起交感神经兴奋性增加而出现心动过速, 此时即使心率达到阿托品化指征, 也不能说明阿托品已经足量^[8]。此外, 心率由窦房结功能状态及其对阿托品的敏感性决定^[9], 如果窦房结由于自身病变不能对阿托品产生有效应答, 那么再大剂量的阿托品也不能产生心率加快的效应。

2 重症 AOPP 患者的阿托品优化治疗

2.1 阿托品治疗原则: 重度中毒可导致呼吸衰竭 (呼衰)、脑水肿、循环衰竭、肾衰竭等危及生命的情况发生, 其中呼衰可表现为中枢性、外周性、混合性 3 种症状^[10]。中枢性呼衰主要是指急性胆碱能危象; 周围性呼衰指气道 M 受体被乙酰胆碱 (ACh) 刺激致呼吸道痉挛, 以及外周烟碱样受体失敏和剩余 ACh 浓度不足引起的急性呼吸肌麻痹及中间综合征; 重度中毒所致呼衰的早期往往表现为混合性呼衰, 因为中枢抑制及气道痉挛或分泌物增加导致的呼衰可被阿托品有效纠正, 故患者往往仅表现为呼吸肌麻痹。这些与死亡相关的中毒现象中, 只有中枢性呼衰及有机磷急性毒性所致的肺水肿适合应用阿托品治疗; 而呼吸肌麻痹引起的急性呼衰即使与 AOPP 有关, 也属于烟碱样中毒, 应尽早建立人工气道机械通气治疗, 而不宜用阿托品治疗。

2.2 阿托品治疗方案

2.2.1 冲击剂量给药阶段治疗方案: 短时间内给予足量阿托品可迅速减轻呼吸道腺体异常分泌引起的肺水肿, 治疗原则是短时、快速、宁多勿少^[11]。① 短时: 当临床出现腺体异常分泌及发绀消失, 或脉搏血氧饱和度 (SpO_2) ≥ 0.94 时, 要即刻减量, 而不是等出现全部阿托品化表现甚至躁动后才开始减量。② 快速: 第 2 次阿托品给药与首次给药间隔时间缩短至 2~3 min, 第 3 次可为 5~10 min。③ 宁多勿少: 对首诊时肺水肿较严重的患者, 最初 3 次阿托用量宜多不宜少。《实用内科学》对重症 AOPP 患者提出的建议是, 首次给予阿托品 3~10 mg; 阿托品的首次用量最好参照肺水肿及缺氧的严重程度而定; 对于严重肺水肿及重度缺氧者, 阿托品首次用量可提高至 50 mg^[12], 从而使阿托品尽快达到药物峰浓度。

2.2.2 维持剂量给药阶段治疗方案: 肺水肿控制后需要针对有机磷急性毒性引起的肺静脉痉挛维持剂量给药, 既要预防与肺循环障碍密切相关的肺水肿, 又要避免阿托品过量导致患者死亡。

2.2.2.1 通过监测患者肺小动脉楔压 (PAWP) 水平调整阿

托品用量^[13]: 先把 PAWP 调整到接近正常值上限 12 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa); 如果患者肺水肿未能被控制, 可增加阿托品用量并将 PAWP 逐渐调低以控制肺水肿; 对于肺水肿缓解而心率仍超过 140 次/min 的患者, 可考虑加用美卡拉明等烟碱样受体拮抗剂, 以减少阿托品用量。

2.2.2.2 综合评价调整阿托品用量: 若无条件监测 PAWP, 维持阿托品化的方法需根据瞳孔、体温、出汗情况、肺部啰音、心率的变化综合评估, 同时避免盲目追求单一指标的达标。当未出现瞳孔散大、皮肤干燥、皮肤转红转温、肺部啰音减少、心率加快等变化时, 应考虑其他原因^[14], 同时注意亚阿托品化、假阿托品化及昼夜现象的判断。我们可以采用阿托品化定量评分法, 根据主要指标 (如口干、皮肤干燥) 和次要指标 (如心率、瞳孔、肺部啰音、意识), 将患者存在的症状分别记分, 总分 < 6 分为阿托品不足, 6~9 分为已达阿托品化, > 9 分应警惕阿托品过量或中毒, 根据患者总分调整阿托品用量。

2.2.2.3 调控方法: 最好采取静脉滴注或微量泵恒速静脉注射给药。具体方案: 阿托品 30 mg 加入 500 mL 5% 葡萄糖溶液或生理盐水静脉滴注, 滴速调至心率符合阿托品用量指征。微量泵给药是目前最佳给药方法, 可将 30 mg 阿托品稀释于生理盐水 40 mL 中, 起始速度 15 mg/h, 根据阿托品用量指征调整泵速。

2.3 阿托品减量指征: 重症 AOPP 患者会出现烟碱样症状, 而肌束颤动正是烟碱样中毒现象, 表明骨骼肌运动终板功能异常, 也提示呼吸肌细胞束出现了与呼吸运动无关的自发除极活动^[15]。所以当发生肌束颤动时, 呼吸肌的运动功能可能已受到影响。临床主要表现为呼吸加快, 即呼吸频率 ≥ 24 次/min; 动脉血二氧化碳分压 (PaCO_2) ≤ 50.4 mmHg, 且动脉血氧分压 (PaO_2) ≥ 60.2 mmHg 或 $\text{SpO}_2 \geq 0.94$, 提示呼吸肌的舒缩功能受到损害, 但仍处于代偿期, 即急性呼吸肌功能不全^[16]; 若患者无肌束颤动, 可作为否定重度中毒的一项依据。因此, 可以依照肌束颤动、瞳孔散大肌功能以及呼吸功能这 3 项指标的恢复情况指导阿托品减量。

2.3.1 无需使用机械通气的患者: 如果肌束颤动明显, 用药过程中肌束颤动明显减轻时就可以减少阿托品用量。如果不容易观察到肌束颤动, 用药过程中呼吸频率明显减缓时就可以减少阿托品用量。

2.3.2 合并瞳孔散大肌麻痹的患者: 由于中毒程度较重, 应根据患者瞳孔散大程度、肌束颤动消除情况及自主呼吸频率综合判断能否进行阿托品减量。

2.3.3 对于借助机械通气治疗的患者: 相比自主呼吸频率, 最大吸气负压更能提示呼吸肌运动功能的恢复状况。

2.4 阿托品停药指征: 若病程 7 d 内全血胆碱酯酶 (ChE) 已恢复到超过标准值 50%, 阿托品已减量到 0.5 mg、6 h 1 次, 其后 24 h 症状未复发, 可考虑仍用抗胆碱药物, 并继续住院观察 1 d。若病程 7~14 d 全血 ChE 已恢复到超过标准值 30%, 阿托品已减量到 0.5 mg、6 h 1 次, 其后 48 h 症状未复发, 可考虑仍用抗胆碱药物, 并继续住院观察 1 d。若病程

超过 14 d, 全血 ChE 仍很低, 说明肝细胞合成 ChE 速度较慢; 如果全血 ChE 已超过标准值 20%, 阿托品已减量到 0.5 mg、6 h 1 次, 维持治疗 72 h 内症状未复发, 可考虑仍用抗胆碱药, 并继续住院观察 2 d。

2.5 重症 AOPP 患者出院评估: 如果仅考虑中毒现象与 AOPP 急性神经毒性有关, 则只需参考中毒程度、ChE 活性恢复程度及恢复时程^[17] 3 项指标。但 AOPP 患者会出现迟发性神经毒性(如喉返神经功能障碍引起的会厌运动功能失调)^[11] 及迟发性呼衰。因此我们需要判断患者的会厌运动协调功能和呼吸功能是否恢复正常, 以评估患者的出院时间。深吸气屏气后机体缺氧的耐受时间可用来评价患者呼吸运动功能的恢复情况, 一般在 25 s 左右, 如果 < 20 s 则预示呼吸代偿功能障碍或者会厌运动协调功能异常。

3 结 语

抢救 AOPP 特别是重症 AOPP 患者时, 阿托品用量和用药时间的选择至今尚无明确定论^[18]。毒蕈碱型乙酰胆碱受体(mAChR)有 M1^[19]、M2、M3^[20]、M4^[21]、M5 5 个亚型。阿托品对 M1、M2、M3 受体均有阻断作用, 但特异性和敏感性尚不明确, 或许与 mAChR 基因多态性^[22] 有关。阐明 mAChR 基因多态性是否能够促进重症 AOPP 阿托品优化治疗, 尚待进一步探索和研究。

参考文献

- [1] 徐尚玉, 叶永青. 急性重度有机磷农药中毒的救治[J]. 中国现代医生, 2009, 47 (3): 53-54. DOI: 10.3969/j.issn.1673-9701.2009.03.024.
- [2] Xu SY, Ye YQ. Treatment of acute severe organophosphorus pesticide poisoning[J]. China Modern Doctor, 2009, 47 (3): 53-54. DOI: 10.3969/j.issn.1673-9701.2009.03.024.
- [3] Shadnia S, Darabi D, Pajoumand 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. DOI: 10.1177/0960327106080453.
- [4] 中国毒理学会中毒与救治专业委员会. 化学毒剂与有毒化学品中毒急救处置中国专家共识 2015 [J]. 中华危重病急救医学, 2015, 27 (11): 865-874. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.11.001.
- [5] Speciality Committee Poisoning & Treatment, Chinese Society Toxicology. Emergency disposal of chemical agents and toxic chemicals poisoning: consensus among Chinese experts in 2015 [J]. Chin Crit Care Med, 2015, 27 (11): 865-874. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.11.001.
- [6] Vucinić S, Antonijević B, Ilić NV, et al. Oxime and atropine failure to prevent intermediate syndrome development in acute organophosphate poisoning[J]. Vojnosanit Pregl, 2013, 70 (4): 420-423. DOI: 10.2298/VSP120229037V.
- [7] Ahmed SM, Das B, Nadeem A, et al. Survival pattern in patients with acute organophosphate poisoning on mechanical ventilation: A retrospective intensive care unit-based study in a tertiary care teaching hospital[J]. Indian J Anaesth, 2014, 58 (1): 11-17. DOI: 10.4103/0019-5049.126780.
- [8] Stein PK, Lundequum EJ, Oliveira LP, et al. Cardiac autonomic modulation. Analyzing circadian and ultradian rhythms[J]. IEEE Eng Med Biol Mag, 2007, 26 (6): 14-18. DOI: 10.1109/IEMBS.2006.259558.
- [9] 孟庆义, 邱泽武, 王立祥. 突发中毒事件应急医学救援中国专家共识 2015 [J]. 中华危重病急救医学, 2015, 27 (8): 625-629. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.08.001.
- [10] Meng QY, Qiu ZW, Wang LX. China expert consensus of medical emergency rescue for acute poisoning accidents in 2015 [J]. Chin Crit Care Med, 2015, 27 (8): 625-629. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.08.001.
- [11] Banerjee I, Tripathi SK, Roy AS. Efficacy of pralidoxime in organophosphorus poisoning: revisiting the controversy in Indian setting [J]. J Postgrad Med, 2014, 60 (1): 27-30. DOI: 10.4103/0022-3859.128803.
- [12] 陈延周, 朱敏, 王斌. 心脏 QTc 间期对急性有机磷农药中毒患者死亡和预后的临床指导意义研究[J]. 中华危重病急救医学, 2013, 25 (9): 558-560. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2013.09.015.
- [13] Chen YZ, Zhu M, Wang B. A study about the clinical significance of cardiac QTc interval for predicting the mortality and prognostic of acute organophosphate poisoning[J]. Chin Crit Care Med, 2013, 25 (9): 558-560. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2013.09.015.
- [14] Omprakash TM, Surender P. Prolonged apnea following modified electroconvulsive therapy with suxamethonium[J]. Indian J Psychol Med, 2011, 33 (2): 191-193. DOI: 10.4103/0253-7176.92046.
- [15] Kessler BD, Sabharwal M, Pak-Teng C, et al. In response to "plasma exchange in patients with intermediate syndrome due to organophosphates" [J]. Am J Emerg Med, 2014, 32 (1): 87.
- [16] Connors NJ, Weber BJ, Hoffman RS. Regarding "Repeated pulse intramuscular injection of pralidoxime chloride in severe acute organophosphorus pesticide poisoning" [J]. Am J Emerg Med, 2013, 31 (12): 1711-1712. DOI: 10.1016/j.ajem.2013.08.052.
- [17] 甄国栋, 李振富, 陈明玉, 等. 56 例超敏型有机磷农药中毒患者的临床特征分析及治疗体会[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2014, 21 (6): 469-470. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2014.06.32.
- [18] Zhen GD, Li ZF, Chen MY, et al. Clinical characteristic analysis and treatment of 56 cases those with hypersensitivity-type organophosphorus pesticide poisoning[J]. Chin J TCM WM Crit Care, 2014, 21 (6): 469-470. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2014.06.32.
- [19] Chan A, Isbister GK, Kirkpatrick CM, et al. Drug-induced QT prolongation and torsades de pointes: evaluation of a QT nomogram[J]. QJM, 2007, 100 (10): 609-615. DOI: 10.1093/qjmed/hcm072.
- [20] 杜宇, 牟奕, 赵立强. 血液灌流治疗次数对重度急性有机磷农药中毒疗效和预后的影响[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2013, 20 (5): 289-292. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2013.05.011.
- [21] Du Y, Mu Y, Zhao LQ. Influence of hemoperfusion frequency on therapeutic effect and prognosis of patients with severe acute organophosphorus poisoning[J]. Chin J TCM WM Crit Care, 2013, 20 (5): 289-292. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2013.05.011.
- [22] Eddleston M. Response to Peter and colleagues. Re: Is there a relationship between the WHO hazard classification of organophosphate pesticide and outcomes in suicidal human poisoning with commercial organophosphate formulations? [J]. Regul Toxicol Pharmacol, 2010, 57 (2-3): 338; author reply 339-340. DOI: 10.1016/j.yrtph.2010.04.003.
- [23] Sosan MB, Akingbohunbe AE, Durosinmi MA, et al. Erythrocyte cholinesterase enzyme activity and hemoglobin values in cacao farmers of southwestern Nigeria as related to insecticide exposure[J]. Arch Environ Occup Health, 2010, 65 (1): 27-33. DOI: 10.1080/19338240903390289.
- [24] Mackenzie RSJ, Brewin CR, Curran HV, et al. Neuropsychological and psychiatric functioning in sheep farmers exposed to low levels of organophosphate pesticides[J]. Neurotoxicol Teratol, 2010, 32 (4): 452-459. DOI: 10.1016/j.ntt.2010.03.004.
- [25] Butcher AJ, Bradley SJ, Prihandoko R, et al. An antibody biosensor establishes the activation of the M1 muscarinic acetylcholine receptor during learning and memory[J]. J Biol Chem, 2016, 291 (17): 8862-8875. DOI: 10.1074/jbc.M115.681726.
- [26] Lu JJ, Xu GN, Yu P, et al. The activation of M3 mAChR in airway epithelial cells promotes IL-8 and TGF-β1 secretion and airway smooth muscle cell migration[J]. Respir Res, 2016, 17: 25. DOI: 10.1186/s12931-016-0344-5.
- [27] Pancani T, Foster DJ, Moehle MS, et al. Allosteric activation of M4 muscarinic receptors improve behavioral and physiological alterations in early symptomatic YAC128 mice[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2015, 112 (45): 14078-14083. DOI: 10.1073/pnas.1512812112.
- [28] Collin C, Hauser F, de Valdivia E G, et al. Two types of muscarinic acetylcholine receptors in Drosophila and other arthropods[J]. Cell Mol Life Sci, 2013, 70 (17): 3231-3242. DOI: 10.1007/s00018-013-1334-0.

(收稿日期: 2016-06-16)

(本文编辑: 孙茜, 李银平)