

· 论 著 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2020.06.06

体外膜氧合技术在重度乌头碱中毒救治中的临床应用

柏 勇, 黄光庆, 赵 旭, 高 静

[摘要]:目的 研究体外膜氧合技术(ECMO)在重度乌头碱中毒临床救治中临床疗效。方法 7例使用 ECMO 治疗患者中,其中1例患者心脏复苏失败致死亡,6例患者存活,死亡率为14.28%,其中2例患者出现急性肾损伤、1例患者出现缺血缺氧性脑病后遗症。结论 对于重度乌头碱中毒患者尽早实施 ECMO 治疗疗效确切、并发症少。

[关键词]: 体外膜氧合;乌头碱;中毒;重症;临床应用;心肌损伤

Clinical application of extracorporeal membrane oxygenation in the treatment of severe aconitine poisoning

Bai Yong, Huang Guangqing, Zhao Xu, GaoJing

Department of Intensive Care Unit, The Renmin Hospital of Hubei University of Medicine, Hubei shiyan 442000, China

Corresponding author: GaoJing; Email: bygj1314@163.com

[Abstract]: **Objective** To study the clinical efficacy of extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) in the treatment of severe aconitine poisoning. **Methods** Seven patients with severe aconitine poisoning treated with veno-artery ECMO in our hospital from January 2018 to October 2019 were collected and analyzed retrospectively. The data of vasoactive drugs, cardiac function, postoperative hospital stay, and sequential inertial organ failure score were analyzed. **Results** Among these patients, 1 patient died of cardiac resuscitation failure (mortality rate 14.28%), 2 patients developed acute renal injury, and 1 patient had sequelae of hypoxic-ischemic encephalopathy. **Conclusion** For patients with severe aconitine poisoning, early implementation of ECMO has definite curative effect and few complications.

[Key words]: Extracorporeal membrane oxygenation; Aconitine; Poisoning; Severe; Clinical application; Myocardial injury

乌头碱作为一种镇痛、抗炎药物广泛存在于川乌、何首乌、附子等乌头科植物体内,在我国古代已开始广泛应用于临床^[1],人们常用于药酒、煲汤、中药等食用,但食用过量易引起中毒,重度者常出现重度的心肌损害、顽固性室颤、神经系统麻痹的症状,死亡率高,目前临床上没有特效的解毒药物^[2-3],笔者通过应用静脉-动脉体外膜氧合(veno-artery extracorporeal membrane oxygenation, V-A ECMO)于重度乌头碱中毒患者救治中,取得较好的疗效,并报道如下:

作者单位:442000 十堰,湖北省十堰市人民医院(湖北医药学院附属人民医院)重症医学科(柏 勇、黄光庆、赵 旭),消化内科Ⅲ病区(高 静)

通讯作者:高 静,Email: bygj1314@163.com

1 资料与方法

1.1 临床资料 回顾性分析 2018 年 1 月至 2019 年 10 月本院救治 11 例重症乌头碱中毒患者,其中 7 例使用了 V-A ECMO,年龄 27~58 岁,其中 58 岁患者有冠心病病史,4 例入院前室颤时间 11~21 min。出现室性心律及快速出现两个及以上脏器损害的患者列为重症,中毒严重程度评分(poisoning severity score, PSS)2 分 3 例、3 分 4 例。对于 PSS 评分大于等于 2 分的重症中毒患者实施 V-A ECMO 辅助治疗及对症支持治疗。ECMO 启动和辅助,以及相关数据见表 1。

1.2 统计学处理 采用 GraphPad Prism 8 统计软件,计量资料采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,计数资料用百分比表示。

表 1 ECMO 患者术前与术中相关数据

| 患者 | 年龄 (岁) | 室颤时间 (min) | 启动时间 (min) | 辅助时间 (h) | Cr ($\mu\text{mol/L}$) | Lac (mmol/L) | CKMB (U/L) | cTnT ($\mu\text{g/L}$) | BNP (ng/L) |
|----|--------|------------|------------|----------|--------------------------|----------------|-------------------|--------------------------|--------------------|
| 1 | 27 | 20 | 15 | 168 | 183.5 \pm 45.7 | 13.0 \pm 1.7 | 853.3 \pm 531.5 | 9.51 \pm 0.53 | 19 143 \pm 5 124 |
| 2 | 47 | 21 | 17 | 36 | 111.6 \pm 78.8 | 4.4 \pm 3.6 | 124.5 \pm 151.6 | 3.16 \pm 3.66 | 9 469 \pm 3 124 |
| 3 | 32 | 11 | 21 | 27 | 104.6 \pm 57.3 | 3.5 \pm 2.1 | 131.4 \pm 54.2 | 3.31 \pm 1.35 | 7 921 \pm 1 341 |
| 4 | 50 | 0 | 22 | 31 | 113.8 \pm 21.9 | 2.6 \pm 1.7 | 96.8 \pm 68.6 | 4.15 \pm 2.13 | 8 537 \pm 756 |
| 5 | 49 | 0 | 28 | 42 | 199.4 \pm 65.8 | 3.5 \pm 2.0 | 101.7 \pm 34.1 | 4.07 \pm 3.17 | 9 537 \pm 1 032 |
| 6 | 58 | 15 | 33 | 57 | 274.0 \pm 75.8 | 4.1 \pm 1.8 | 141.7 \pm 54.5 | 5.13 \pm 2.89 | 11 238 \pm 1 783 |
| 7 | 55 | 0 | 65 | 123 | 154.0 \pm 64.2 | 3.3 \pm 2.0 | 191.7 \pm 37.6 | 4.75 \pm 1.94 | 13 871 \pm 1 532 |

注:室颤时间为入院前的时间;启动时间为决定启动 ECMO 时间;CKMB:肌酸激酶同工酶;cTnT:高敏肌钙蛋白 T;BNP:脑钠肽;Cr:肌酐;Lac:血乳酸。

表 2 ECMO 辅助期间血管活性药物、心功能指标变化情况

| 患者 | A [$\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$] | NA [$\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$] | DA [$\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$] | MAP (mm Hg) | CI $\text{L}/(\text{m}^2 \cdot \text{min})$ | LVEF (%) | SOFA (分) | 住院时间 (d) |
|----|--|---|---|----------------|---|----------------|----------|----------|
| 1 | 1.09 \pm 0.68 | 3.74 \pm 3.07 | 44 \pm 11.7 | 65.0 \pm 0.0 | 0.0 \pm 0.0 | 00.0 \pm 0.0 | 14 | 7 |
| 2 | 0.67 \pm 0.54 | 0.93 \pm 0.48 | 11 \pm 3.4 | 66.9 \pm 3.8 | 2.7 \pm 0.4 | 36.7 \pm 5.9 | 6 | 13 |
| 3 | 0.31 \pm 0.27 | 0.36 \pm 0.32 | 8.6 \pm 1.6 | 68.5 \pm 6.1 | 2.8 \pm 0.4 | 39.5 \pm 7.9 | 7 | 7 |
| 4 | 0.15 \pm 0.49 | 0.39 \pm 0.17 | 12.0 \pm 2.1 | 63.7 \pm 5.7 | 2.4 \pm 0.6 | 34.7 \pm 6.1 | 9 | 11 |
| 5 | 0.29 \pm 0.58 | 0.57 \pm 0.49 | 10.7 \pm 1.9 | 62.7 \pm 9.3 | 2.2 \pm 0.7 | 31.9 \pm 9.1 | 7 | 14 |
| 6 | 0.62 \pm 0.37 | 0.69 \pm 0.39 | 17.1 \pm 1.7 | 61.7 \pm 7.6 | 2.2 \pm 0.9 | 31.1 \pm 5.1 | 11 | 17 |
| 7 | 0.46 \pm 0.28 | 0.61 \pm 0.45 | 18.1 \pm 3.6 | 59.5 \pm 8.0 | 2.1 \pm 0.5 | 32.5 \pm 4.5 | 14 | 21 |

注:A:肾上腺素;NA:去甲肾上腺素;DA:多巴胺;MAP:平均动脉压;CI:心脏指数;LVEF:左室射血分数;SOFA:序贯性脏器衰竭评分。

2 结果

7 例患者中例 1 患者心脏复苏失败死亡,6 例患者存活,死亡率为 14.28%,其中 2 例患者出现急性肾损伤、1 例患者出现缺血缺氧性脑病后遗症。住院时间、存活患者 48 h 后序贯性脏器衰竭评分(sequential organ failure score, SOFA),主要并发症以及临床转归见表 2。

3 讨论

相关动物实验研究乌头碱作用于小鼠的半数致死量(LD50)值为 1.0~1.8 mg/kg(口服)、0.1~0.12 mg/kg(静脉注射),小鼠给予乌头碱后,均表现呼吸窘迫、大小便失禁、抽搐、僵直,严重出现猝死,解剖死亡小鼠大部分器官水肿发黑,特别是心肌表现较为明显^[4-6]。研究表明口服 0.2 mg 即可中毒,3~5 mg 可导致死亡^[7]。乌头碱中毒主要表现为心肌损害,出现室性心律失常,中毒严重者出现顽固性室电风暴致不可逆性的多器官功能损害^[8-10],但目前具体中毒机制不明^[11]。近年来随着 ECMO 广泛应用于临床,体外心肺复苏术的救治成功率不断提高,为

重度乌头碱中毒提供新的方向。

7 例使用 ECMO 治疗患者,其中 1 例患者死亡,据家属提供病史服用乌头碱中毒高达 30 g 之多,ECMO 辅助 7 d 心肌无电活动、出现多器官功能衰竭死亡;另有 3 例 PSS 评分为 3 分且在院外发生室颤,显示启动 ECMO 时间越早并发症发生率越少、48 h 后 SOFA 越低,器官功能损害程度越轻、恢复时间和住院时间明显缩短;PSS 为 2 分患者 3 例患者入院后均不同程度出现室性心律,从启动 ECMO 治疗时间相对偏晚均出现了相应并发症,2 例患者出现急性肾损伤、1 例患者出现缺血缺氧性脑病后遗症,48 h 后 SOFA 相对偏高,住院时间相对偏长。

目前临床工作者经从家属及患者病史中对病情做出初步定性判断,无法做出具体的定量分析,特别是对于重度乌头碱中毒者病情变化较快、发生心室风暴率极高^[8],病例 4、5 和 7 患者出现了严重低血压,但在还没有发生室颤之前急诊使用 ECMO 辅助治疗,从表 2 可见,患者血管活性药物使用的剂量明显偏小,ECMO 启动时间越早患者心肌损害越小、ECMO 辅助力度越低、血流动力学及自主心功能恢

复越早。对已经出现心室风暴患者实施 ECMO 时间越早,患者血管药物适应剂量越小,自主心功能及血流动力学恢复越早。

通过本研究笔者认为对于初步判断为乌头碱中毒者且 PSS 大于 1 者尽快实施 ECMO 辅助治疗,为接之而来的心室风暴赢得时间。同时大量的文献研究表明,乌头碱具有较强的亲脂性,可通过血液净化将其清除^[2-3,7]。因此,在 ECMO 的辅助下进行血液净化及抗心律失常治疗^[8,12]更为安全有效。有研究表明体外心肺复苏术对于院内患者的抢救成功率为 34%~36%,院外心脏骤停患者抢救成功率为 4%~36%,普通心肺复苏持续时间每增加 1 min,患者自主恢复循环的概率就降低 1%,存院活出的概率减少 4%^[13-14],所以,对于重度乌头碱中毒者尽量在心室电风暴发生之前行 ECMO 辅助治疗,尽可能降低患者的死亡率、减少并发症以及改善预后。本研究由于样本有限,经验仅供临床参考。

参考文献:

- [1] 国家药典委员会.《中华人民共和国药典》2015 年版[M]. 北京:中国医药科技出版社,2015.
- [2] 徐郁颖. 血液净化治疗对急性乌头碱中毒患者心律失常转复的影响[J]. 中国现代医学杂志,2018,28(2):117-120.
- [3] 尹兰华. 血液净化辅助治疗急性重度乌头碱中毒 55 例临床研究[J]. 中外医疗,2018,37(25):68-70.
- [4] Chodoeva A, Bosc JJ, Robert J. Aconitum alkaloids and biological activities[M]. Springer Berlin Heidelberg, 2013.
- [5] Nyirimigabo E, Xu Y, Li Y, *et al.* A review on phytochemistry, pharmacology and toxicology studies of Aconitum[J]. J Pharm Pharmacol, 2015, 67(1): 1-19.
- [6] Zhou G, Tang L, Zhou X, *et al.* A review on phytochemistry and pharmacological activities of the processed lateral root of Aconitum camichaelii Debeaux[J]. J Ethnopharmacol, 2015, 160: 173-193.
- [7] 李蓓蓓,林建赞,郑旭东,等. 早期血液灌流联合阿托品治疗重度乌头碱中毒致严重心律失常患者的临床疗效[J]. 中国全科医学,2018,21(S2):97-98.
- [8] 李建强. 急性乌头碱中毒所致室性“电风暴”抢救分析[J]. 中国社区医师,2016,32(2):44-45.
- [9] Liu Q, Zhuo L, Liu L, *et al.* Seven cases of fatal aconite poisoning: forensic experience in China[J]. Forensic Sci Int, 2011, 212(1-3):e5-e9.
- [10] 李志勇,谭鹏,朱坤杰,等. 次乌头碱对心肌细胞钠通道 SCN5A 及钠钙交换蛋白 mRNA 表达的影响[J]. 广东医学, 2011,32(20):2637-2639.
- [11] 张舒涵,李晋奇. 乌头碱心脏毒性作用机制的研究进展[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2018,16(10):1366-1370.
- [12] 蒋认名. 胺碘酮与利多卡因治疗急性乌头碱中毒致室性心律失常的临床效果比较[J]. 临床合理用药,2019,12(5):30-31.
- [13] Massetti M, Gaudino M, De Paulis S, *et al.* Extracorporeal membrane oxygenation for resuscitation and cardiac arrest management[J]. Heart Fail Clin, 2014, 10(1 Suppl): S85-S93.
- [14] Huang GQ, Bai Y, Sun ZQ, *et al.* Successful treatment of pseudomembranous colitis with fecal microbiota transplantation-A case study on a patient rescued by extracorporeal cardiopulmonary resuscitation after cardiac arrest[J]. Ann Transplant, 2020, 25:e923283.

(收稿日期:2020-01-17)

(修订日期:2020-06-04)

(上接 327 第页)

- [14] Saxena P, Neal J, Joyce LD, *et al.* Extracorporeal membrane oxygenation support in postcardiotomy elderly patients: the mayo clinic experience[J]. Ann Thorac Surg, 2015, 99(6): 2053-2060.
- [15] Lorusso R, Gelsomino S, Parise O, *et al.* Venoarterial extracorporeal membrane oxygenation for refractory cardiogenic shock in elderly patients: trends in application and outcome from the extracorporeal life support organization (ELSO) registry[J]. Ann Thorac Surg, 2017, 104(1): 62-69.
- [16] Pontallier M, Demondion P, Lebreton G, *et al.* Experience with extracorporeal life support for cardiogenic shock in the older population more than 70 years of age[J]. ASAIO J, 2017, 63(3): 279-284.
- [17] Yang F, Hou D, Wang J, *et al.* Vascular complications in adult postcardiotomy cardiogenic shock patients receiving venoarterial extracorporeal membrane oxygenation[J]. Ann Intensive Care, 2018, 8(1): 72.
- [18] 中国医师协会体外生命支持专业委员会. 成人体外膜氧合循环辅助专家共识[J]. 中华医学杂志,2018,98(12):886-894.
- [19] Salna M, Takeda K, Kurlansky P, *et al.* The influence of advanced age on venous-arterial extracorporeal membrane oxygenation outcomes[J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2018, 53(6): 1151-1157.
- [20] Yeh TC, Chang HH, Ger LP, *et al.* Clinical risk factors of extracorporeal membrane oxygenation support in older adults[J]. PLoS One, 2018, 13(4): e0195445.
- [21] Lee W, Kim Y, Choi H, *et al.* Advanced age as a predictor of survival and weaning in venoarterial extracorporeal oxygenation: A retrospective observational study[J]. Biomed Res Int, 2017, 2017: 3505784.

(收稿日期:2020-03-23)

(修订日期:2020-05-06)