宾赛克嗪对有机磷中毒伴呼吸衰竭的疗效及对心功能和氧化应激产物的影响

孙兴成，王　谨，袁伟峰，梅　冰*
（海军军医大学附属长海医院急诊科，上海 200433）

摘要：目的 探讨宾赛克嗪对有机磷中毒伴呼吸衰竭患者的疗效，及其对心功能和氧化应激产物的影响。**方法** 选取 2015 年 4 月至 2017 年 3 月在我院接受治疗的有机磷中毒伴呼吸衰竭患者 80 例，根据其治疗方式分为对照组和治疗组，对照组给予阿托品治疗，治疗组给予宾赛克嗪治疗（肌肉注射 2.0 mg/kg），观察两组患者救治成功率，比较两组患者治疗前后心功能指标［左室射血分数（LVEF）、脑钠肽（BNP）］、氧化应激指标［超氧化物歧化酶（SOD）、丙二醛（MDA）、谷胱甘肽（GSH）］和肝肾功能指标［血尿素氮（BUN）、谷丙转氨酶（ALT）、谷草转氨酶（AST）］的差异。**结果** 两组患者救治成功率（90.00% 对 77.50%）差异无统计学意义（$P > 0.05$）。治疗组治疗后的 LVEF、SOD、GSH 高于对照组，BNP、MDA、BUN、ALT、AST 低于对照组（$P < 0.05$）。**结论** 宾赛克嗪对有机磷中毒伴呼吸衰竭患者有较好的疗效，可明显改善患者的心功能和氧化应激产物水平，且对患者肝肾功能具有一定的保护作用。

关键词：宾赛克嗪；有机磷中毒；呼吸衰竭；心功能；氧化应激
中图分类号：R59；R979.3　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1672-9188(2018)08-0545-04
DOI：10.13683/j.wph.2018.08.008

Effect of benthiactzine in the treatment of organophosphorus poisoning complicated with respiratory failure and its effects on cardiac function and oxidative stress products

SUN Xing-cheng, WANG Jin, YUAN Wei-feng, MEI Bing*
(*Department of Emergency, Changhai Hospital, Navy Medical University, Shanghai 200433, China*)

Abstract: ***Objective*** To investigate the effect of benthiactzine in the treatment of organophosphorus poisoning with respiratory failure and its effects on cardiac function and oxidative stress products. ***Methods*** A total of 80 patients with organophosphorus poisoning accompanied by respiratory failure, who were treated in our hospital from April 2015 to March 2017, were selected and divided into control group and treatment group according to the treatment methods. The control group was treated with atropine, and the treatment group was treated with benthiactzine (2.0 mg/kg, intramuscular injection). The treatment success rate in two groups was observed, and the difference of cardiac function index [left ventricular ejection fraction (LVEF) and brain natriuretic peptide (BNP)], oxidative stress index [superoxide dismutase (SOD), malondialdehyde (MDA) and glutathione (GSH)], and liver and kidney function index [blood urea nitrogen (BUN), alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST)] in both two groups before and after treatment were compared. ***Results*** The treatment success rate between the two groups had no significant difference (90.00% *vs* 77.50%, $P>0.05$). After treatment, the LVEF, SOD and GSH in treatment group were higher than those in control group, while the BNP, MDA, BUN, ALT and AST were lower than those in control group ($P<0.05$). ***Conclusion*** Benthiactzine has a good effect on the patients with organophosphorus poisoning accompanied by respiratory failure, which can obviously improve patient's cardiac function and oxidative stress products level, and has certain protective effect on the liver and kidney function as well.

Key words: benthiactzine; organophosphorus poisoning; respiratory failure; cardiac function; oxidative stress

收稿日期：2018-03-09；**修回日期**：2018-06-22
作者简介：孙兴成，住院医师，主要研究方向：重症医学。
通信作者：梅　冰，硕士生导师，教授，主要研究方向：重症医学。

我国为农药使用大国，有机磷农药应用最为普遍，其中毒死亡率一直居高不下。有机磷农药可通过抑制胆碱酯酶活性，造成中枢内源性乙酰胆碱过度蓄积，最终作用在胆碱能 M 受体和 N 受体并导致患者出现平滑肌痉挛、腺体分泌增加，表现出中毒症状。有机磷农药中毒患者可表现出烦躁、抽搐、昏迷等中枢神经系统症状，严重者可出现多脏器功能障碍和衰竭[1]。以往研究认为，有机磷农药中毒后 N 胆碱能受体被激活后迅速失活，处于无功能状态，因而传统救治方法采取 M 胆碱能受体拮抗药物阿托品，但近年来发现随着抗 M 胆碱能受体药物作用显著增强，抗毒疗效却无法有效提升[2]。为了进一步提升有机磷中毒伴呼吸衰竭患者的临床治疗效果，我院应用胆碱能 M 和 N 受体双靶向拮抗剂宾赛克嗪治疗取得满意的效果，现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择

选取 2015 年 4 月至 2017 年 3 月在我院接受治疗的有机磷中毒伴呼吸衰竭患者 80 例。纳入标准：①年龄≥ 18 周岁；②符合有机磷中毒的诊断标准[3]；③呼吸衰竭诊断标准：有呼吸困难、紫绀等临床表现，出现低氧血症、高碳酸血症；血气分析血氧分压（PO_2）≤ 60 mmHg，可伴有二氧化碳分压（PCO_2）≥ 50 mmHg；经对症治疗后，PO_2 仍低于 90% 者。排除标准：①临床资料不全者；②既往有严重心、肺、肝、肾、血液等系统疾病者；③其他药物中毒、创伤和急性病发作者；④合并免疫功能障碍者。本研究经医院伦理委员会评审通过，且所有患者均知情同意。

1.2 药品

宾赛克嗪，北京赛德维康医药研究院生产，生产批号：060315，规格：纯度≥ 99%；硫酸阿托品注射液，天津金耀氨基酸有限公司生产，规格：1 ml ： 5 mg，生产批号：20160128。

1.3 方法

根据治疗方法不同，将患者分为对照组与治疗组，每组各 40 例。两组患者均洗胃直至洗胃液体无农药味道。对照组给予阿托品治疗，首次剂量 10 ～ 15 mg，5 ～ 10 min/ 次，达到阿托品化后给予维持剂量 10 mg，保持阿托品化状态，同时建立人工气道及呼吸机通气治疗。治疗组给予宾赛克嗪治疗，一次肌肉注射 2.0 mg/kg，通气治疗方法同对照组。

1.4 评价指标

观察两组患者救治成功率（抢救成功指生命体征平稳、意识恢复、临床症状明显改善、全血胆碱酯酶活性基本恢复正常、重要器官功能基本恢复正常）。比较两组患者治疗前后心功能指标［左室射血分数（LVEF）、脑钠肽（BNP）］、氧化应激指标［超氧化物歧化酶（SOD）、丙二醛（MDA）和谷胱甘肽（GSH）］和肝肾功能指标［血尿素氮（BUN）、谷丙转氨酶（ALT）、谷草转氨酶（AST）］的差异。

于治疗前、治疗后 10 min 肘静脉采血 5 ml，BNP 用强生 VITROS 5600 型全自动生化免疫分析仪（化学发光法）检测，LVEF 用迈瑞 uMEC6 型多参数监护仪测定。于治疗前、治疗后 10 min 肘静脉采血 5 ml，采用日立 7060 型全自动生化分析仪测定 ALT、AST，酶法检测 BUN。于治疗前、治疗后 10 min 用非抗凝管抽取肘静脉血 5 ml，常温下静置 1 h，离心取上清液冷藏进行检测。采用黄嘌呤氧化法测定 SOD 活性，硫代巴比妥比色法测定 MDA，DTNB 显色法比色测定 GSH 含量，试剂盒均为仪器原厂试剂盒，所有操作均严格按照说明书进行。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 11.5 软件进行统计学分析。计量资料以均数 ± 标准差（$\bar{x}\pm s$）表示，组间比较采用 t 检验，计数资料以百分率（%）表示，组间比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者一般资料

对照组 40 例，男 23 例，女 17 例，年龄 24 ～ 60 岁，平均（38.46±3.15）岁；治疗组 40 例，男 21 例，女 19 例，年龄 27 ～ 60 岁，平均（38.50±4.02）岁。两

组患者年龄、性别等一般资料相比差异无统计学意义（$P > 0.05$），具有可比性。

2.2 救治成功率比较

救治成功患者生命体征平稳、意识恢复、临床症状明显改善。治疗组与对照组患者救治成功率分别为 90.00%(36/40) 与 77.50%(31/40)，两组差异无统计学意义（$P > 0.05$）。

2.3 治疗前后心功能指标比较

表 1 显示，两组患者治疗前心功能指标差异无统计学意义（$P > 0.05$），两组治疗后 LVEF 均上升，BNP 均下降，与治疗前相比差异有统计学意义（$P < 0.05$），且治疗组治疗后的 LVEF 高于对照组，BNP 低于对照组，差异有统计学意义（$P < 0.05$）。

2.4 治疗前后氧化应激指标的比较

表 2 显示，两组患者治疗前氧化应激指标差异无统计学意义（$P > 0.05$），两组治疗后 SOD、GSH 均上升，MDA 均下降，与治疗前相比差异有统计学意义（$P < 0.05$），且治疗组治疗后的 SOD、GSH 高于对照组，MDA 低于对照组，差异有统计学意义（$P < 0.05$）。

表 1　两组患者治疗前后心功能指标的比较
（$\bar{x}\pm s$，$n = 40$）

Table 1　Comparison of cardiac function indexes between two groups before and after treatment
（$\bar{x}\pm s$，$n = 40$）

	LVEF/%		BNP/pg·ml^{-1}	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	48.05±3.32	55.13±5.06*	325.32±23.03	218.08±20.81*
治疗组	48.09±4.11	59.02±5.27*△	325.35±15.28	176.24±18.26*△

与治疗前相比，*P<0.05；与对照组治疗后相比，△P<0.05

vs before treatment, * P<0.05; *vs* control group after treatment, △P<0.05

2.5 两组患者治疗前后肝肾功能的比较

表 3 显示，两组患者治疗前肝肾功能指标差异无统计学意义（$P > 0.05$），两组治疗后 BUN、ALT、AST 均下降，与治疗前相比差异有统计学意义（$P < 0.05$），且治疗组治疗后的 BUN、ALT、AST 均低于对照组，差异有统计学意义（$P < 0.05$）。

3　讨论

我国为农药应用大国，农药年使用量位居世界首位，这其中有机磷农药的使用量占到了 70% 以上，国人中每年有近十万例急性有机磷农药中毒患者，

表 2　两组患者治疗前后氧化应激指标的比较（$\bar{x}\pm s$，$n = 40$）

Table 2　Comparison of oxidative stress indexes between two groups before and after treatment（$\bar{x}\pm s$，n=40）

	SOD/U·ml^{-1}		MDA/μmol·L^{-1}		GSH/mg·L^{-1}	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	55.15±5.12	74.38±7.04*	9.15±1.02	7.31±1.08*	119.85±12.32	132.48±15.48*
治疗组	55.18±5.37	88.43±8.02*△	9.12±1.11	5.22±1.02*△	119.90±13.05	162.15±18.02*△

与治疗前相比，*P<0.05；与对照组治疗后相比，△P<0.05

vs before treatment, *P<0.05; *vs* control group after treatment, △P<0.05

表 3　两组患者治疗前后肝肾功能指标的比较（$\bar{x}\pm s$，$n = 40$）

Table 3　Comparison of liver and kidney function indexes between two groups before and after treatment
（$\bar{x}\pm s$，$n = 40$）

	BUN/mmol·L^{-1}		ALT/U·L^{-1}		AST/U·L^{-1}	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	9.98±1.42	8.24±1.19*	62.35±9.42	42.15±6.87*	56.87±10.48	45.88±8.15*
治疗组	10.01±1.81	6.55±1.23*△	62.39±10.03	30.38±5.34*△	56.82±9.47	40.01±8.82*△

与治疗前相比，*P<0.05；与对照组治疗后相比，△P<0.05

vs before treatment, *P<0.05; *vs* control group after treatment, △P<0.05

数万例死亡[4]。研究发现，有机磷农药中毒患者死亡的主要原因为呼吸衰竭和循环衰竭，其通过抑制中枢胆碱酯酶活性，使中枢内源性乙酰胆碱过度积蓄，后者激动中枢M胆碱能受体和N胆碱能受体，导致平滑肌收缩、腺体分泌增多的M样中毒症状和肌肉颤动、呼吸困难等N样中毒症状[5]。目前临床救治有机磷农药中毒的药物种类主要为M胆碱能受体拮抗药物阿托品和胆碱酯酶重活化剂两种，上述两类药物均未涉及到毒物作用靶标N胆碱能受体。由于中枢N胆碱能受体的数量很少，占中枢胆碱能受体总数10%以下，功能被激活后很快处于失敏状态，不会再介导乙酰胆碱N样反应，因此在有机磷农药中毒治疗中常被忽视[6-7]。研究发现，由于患者中毒时对阿托品耐受性提升，中毒程度越重则耐受性越大，因此治疗过程中需大量阿托品（即达到阿托品化），从而造成阿托品中毒，情况严重的会造成患者死亡。

宾赛克嗪为胆碱能M和N受体双靶向胆碱受体拮抗药物，可快速有效对抗有机磷农药中毒导致的多器官衰竭，纠正中毒导致的胃肠道屏障功能紊乱[8]。该药物吸收后在各个脏器分布的速度极快，肺脏为所有组织中含量最多，其次为心脏与肾脏，在中毒早期其可直接对抗N样毒性反应，在中毒后期还能对抗因N胆碱能受体功能失敏对M胆碱能受体功能的易化作用，减轻M样毒性反应[9]。动物试验证实，宾赛克嗪无论在正常动物还是中毒动物肺部该药物分布均显著高于其他组织和器官，这一特性有助于其发挥抗呼吸衰竭作用，改善局部肺部血气分配比例，对抗肺腺体分泌、呼吸膜神经性水肿以及呼吸性酸中毒效果显著[10]。本研究结果显示，两组患者救治成功率无明显差异，说明采取宾赛克嗪救治有机磷中毒伴呼吸衰竭患者的效果同阿托品效果相当。治疗组患者治疗后的LVEF高于对照组，BNP低于对照组（$P < 0.05$），提示宾赛克嗪治疗有机磷中毒伴呼吸衰竭患者对患者心功能改善效果更显著。治疗组患者治疗后的BUN、ALT和AST水平均低于对照组（$P < 0.05$），提示，宾赛克嗪治疗有机磷中毒伴呼吸衰竭患者对患者肝肾功能具有一定的保护作用，应用更为安全可靠。

本研究还重点观察了患者体内氧化应激反应的改善情况。SOD为体内抗氧化酶，活性程度反映了体内酶类抗氧化的能力；MDA是脂质过氧化的产物，含量多少反映了人体氧化应激反应程度；GSH是非酶类还原型物质，能反映体内非酶类还原物质的浓度，人体总的抗氧化能力情况取决于体内酶类和非酶类还原性物质水平，三项指标有效地反映了人体氧化应激反应程度[11]。本研究结果显示，治疗组患者治疗后的SOD和GSH水平高于对照组，MDA低于对照组（$P < 0.05$），提示，宾赛克嗪治疗有机磷中毒伴呼吸衰竭患者能有效改善患者体内氧化应激反应。由于本研究纳入患者有限，且属于回顾性分析，因此还有待进一步开展多中心、大样本量的随机对照研究。

4 结论

综上所述，宾赛克嗪对有机磷中毒伴呼吸衰竭患者有较好的疗效，可明显改善患者心功能和氧化应激产物水平，且对患者肝肾功能具有一定的保护作用，应用更安全可靠。

参考文献：

[1] Kumar MR, Kumar GPV, Babu PR, *et al*. A retrospective analysis of acute organophosphorus poisoning cases admitted to the tertiary care teaching hospital in South India[J]. Ann Afr Med, 2014, 13(2): 71-75.

[2] Wang W, Chen Q F, Li QB, *et al*. Efficiency of anisodamine for organophosphorus-poisoned patients when atropinization cannot be achieved with high doses of atropine[J]. Environ Toxicol Pharmacol, 2014, 37(2): 477-481.

[3] 中国医师协会急诊医师分会. 急性有机磷农药中毒诊治临床专家共识(2016)[J]. 中国急救医学, 2016, 36(12): 1057-1065.

[4] 王爽, 郑秀艳, 孙文华, 等. 宾赛克嗪对有机磷中毒合并呼吸衰竭患者氧化应激反应及细胞免疫因子水平的影响[J]. 现代生物医学进展, 2015, 15(32): 6293-6295.

（下转第554页）

4 结论

综上所述，马来酸依那普利叶酸片治疗高血压伴 HHcy 降压疗效确切，其可抑制机体微炎症状态，延缓甚至逆转颈动脉粥样硬化进程，减少心血管不良事件发生风险。这可能与其在降低 Hcy 水平的同时，降低 OX40L、Cys C 水平有关。

参考文献：

[1] 郭飞, 谭学瑞. H 型高血压[J]. 中华心脏与心律电子杂志, 2013, 1(1): 56-57.

[2] 欧阳征, 唐红宇, 王爱民, 等. 依那普利叶酸片对 H 型高血压大鼠外周血炎症因子及颈动脉结构的影响[J]. 中国临床药理学杂志, 2017, 33(18): 1780-1784.

[3] 李雷, 秦丽, 陆秋君, 等. H 型高血压患者肱动脉内皮功能及颈动脉内中膜厚度的变化[J]. 中华全科医师杂志, 2017, 16(9): 701-704.

[4] 中国高血压防治指南修订委员会. 中国高血压防治指南 2010[J]. 中华心血管病杂志, 2011, 39(7): 579-616.

[5] 刘丹, 敖卫, 徐敏, 等. H 型高血压冠心病患者血清 Hcy、β2MG及 hs-CRP 检测的意义[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2016, 8(6): 687-690.

[6] Polak JF, O'Leary DH. Carotid intima-media thickness as surrogate for and predictor of CVD[J]. Glob Heart, 2016, 11(3): 295-312.

[7] 孙芳, 王芳. 马来酸依那普利叶酸片对 H 型高血压患者的血压及血清 Hcy 水平的影响[J]. 川北医学院学报, 2016, 31(1): 88-90, 100.

[8] 汤华. H 型高血压颈动脉粥样硬化机制及依那普利叶酸片干预效果研究[J]. 中国心血管病研究, 2016, 14(9): 837-840, 862.

[9] 黄强, 张勇, 刘富强, 等. 马来酸依那普利叶酸片治疗 H 型高血压的临床对照研究[J]. 陕西医学杂志, 2017, 46(5): 641-642.

[10] Dumitriu IE, Baruah P, Finlayson CJ, *et al*. High levels of co-stimulatory receptors OX40 and 4-1BB characterize CD_4^+CD28 null T cells in patients with acute coronary syndrome[J]. Circ Res, 2012, 110(6): 857-869.

[11] 王骄, 郑向青, 罗羽慧, 等. H 型高血压患者血清 Hcy、Cyst-C 及 UA 水平变化及其在颈动脉粥样硬化中的预测价值[J]. 现代生物医学进展, 2016, 16(12): 2296-2299.

[12] 莫新玲, 杨锡恒, 谢婷, 等. H 型高血压合并 2 型糖尿病患者血浆 Hcy、Cyst-C 水平与颈动脉内膜中层厚度的关系[J]. 广东医学, 2017, 38(6): 855-858.

[13] 王德荣, 魏朝阳, 余巍, 等. 马来酸依那普利叶酸片对 H 型高血压患者的影响研究[J]. 实用心脑肺血管病杂志, 2016, 24(4): 100-102.

[14] 池学洋. 叶酸干预治疗对 H 型老年高血压患者血浆同型半胱氨酸水平和主要心血管事件的影响研究[J]. 北方药学, 2015, 12(11): 95-97.

（责任编辑：赵绪韬）

（上接第 548 页）

[5] 王汉斌, 赵德禄. 急性有机磷农药中毒呼吸衰竭的形成与救治[J]. 中华内科杂志, 1995, 34(6): 365-366.

[6] 朱敏, 王斌. 静脉应用利多卡因对有机磷中毒伴呼吸衰竭患者的影响[J]. 西部医学, 2015, 27(12): 1854-1856.

[7] 汤超, 华文良. 阿托品和纳洛酮治疗有机磷中毒呼吸衰竭的效果观察[J]. 贵州医药, 2016, 40(5): 494-495.

[8] 崔文玉, 张雁芳, 潘志远, 等. 宾赛克嗪拮抗 M 和 N 胆碱受体的特征及其抗胆碱酯酶抑制剂的毒性效应[J]. 中国药理学通报, 2011, 27(7): 915-921.

[9] Elsinghorst PW, Worek F, Thiermann H, *et al*. Drug development for the management of organophosphorus poisoning[J]. Expert Opin Drug discov, 2013, 8(12): 1467-1477.

[10] 王汝欢, 金鑫, 龙超良, 等. 胆碱能 M 和 N 双靶向拮抗剂宾赛克嗪对氨基甲酸酯类克百威中毒诱发循环衰竭的救治效应[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2015, 20(12): 1360-1366.

[11] Muley A, Shah C, Lakhani J, *et al*. To identify morbidity and mortality predictors in acute organophosphate poisoning[J]. Indian J Crit Care Med, 2014, 18(5): 297-300.

（责任编辑：赵绪韬）