

# 從理論到實踐： 體外毒素移除技術在急性中毒的應用

黃絮歆

國立成功大學醫學院附設醫院內科部

## 摘要

體外毒素移除 (extracorporeal toxin removal, ECTR) 技術在許多種類的急性毒藥物中毒治療中扮演著關鍵角色，本文將描述幾項重要的 ECTR 方法——包括血液透析、血液過濾、血液灌洗和治療性血漿置換——並解釋它們各自的適用範圍。世界上的毒藥物千千萬萬，選擇適當的 ECTR 技術需要細緻考量毒素動力學和患者個體狀況。在理解了毒素移除的機轉以及可用工具的特質之後，醫師可根據臨床流程做出 ECTR 決策，確保病人安全、並優化毒素清除效率。最後，針對近期在臺灣發生的邦克列酸 (Bongkreic acid, BKA) 中毒事件，本文根據對過去 BKA 毒素特性的資訊以及個案報告的分析，提供目前已知的可能處置方式以及未來研究方向。

關鍵詞：體外毒素移除 (extracorporeal toxin removal)  
血液透析 (hemodialysis)  
治療性血漿置換 (therapeutic plasma exchange)  
毒物學 (toxicology)  
邦克列酸 (Bongkreic acid)

## 前言

在 2024 年 3 月，台北市發生了多起邦克列酸 (Bongkreic acid, BKA, 舊稱米酵菌酸) 食物中毒事件，引起公共衛生和醫學專業的高度關注。根據衛生福利部的數據，這起事件導致 32 人受害，其中包括 2 位不幸喪生的個案以及數名重症患者。經檢測，有 14 個樣本對 BKA 呈現陽性反應。這不僅引發大眾對食品安全和毒素風險的關注，也激起了對於急性中毒治療

方法，特別是體外毒素移除技術 (extracorporeal toxin removal, ECTR) 的深入討論。ECTR 技術包含血液透析、血液過濾、血漿置換和血液灌洗等多種治療方法，這些方法在針對急重症患者去除體內毒藥物、穩定生命徵象至關重要。因此，本文旨在回顧現有的 ECTR 技術，探討它們在處理急性中毒事件中的適用性和限制，並分析各技術對不同毒物特性的處理能力，為未來應對類似事件提供更有效的醫療策略。

## 移除毒素的物理機制

### 一、擴散 (diffusion)

擴散是一種基於濃度梯度的物質移動。在半透膜的存在下，由於兩側的濃度不同，小分子物質從高濃度區域移動到低濃度區域（圖一(A)）。擴散效率主要受到溶質分子量和透析膜孔徑的影響。由於大分子擴散係數一般較小，其擴散速度會比小分子慢<sup>1</sup>，因此以擴散為基礎的透析模式對於小分子毒素的清除特別有效，但大分子毒素則效果有限。擴散不僅能夠清除水溶性毒素，也是傳統血液透析 (hemodialysis, HD) 技術中最主要的毒素移除機制<sup>2</sup>。

### 二、對流 (convection)

對流是指流體內部的分子運動，涉及溶質（所謂的毒素）隨著溶劑（在此情況下是水）一起移動的過程（圖一(B)）。在透析中，指的是透過對血液加壓、因壓力梯度推動血液通過透析膜，同時攜帶溶解在水中的毒素和分子通過的過程。這個過程允許更大分子量的溶質被清除，因此在高通量血液透析 (high-flux HD)、血液過濾 (hemofiltration, HF) 和血液透析過濾 (hemodiafiltration, HDF) 等

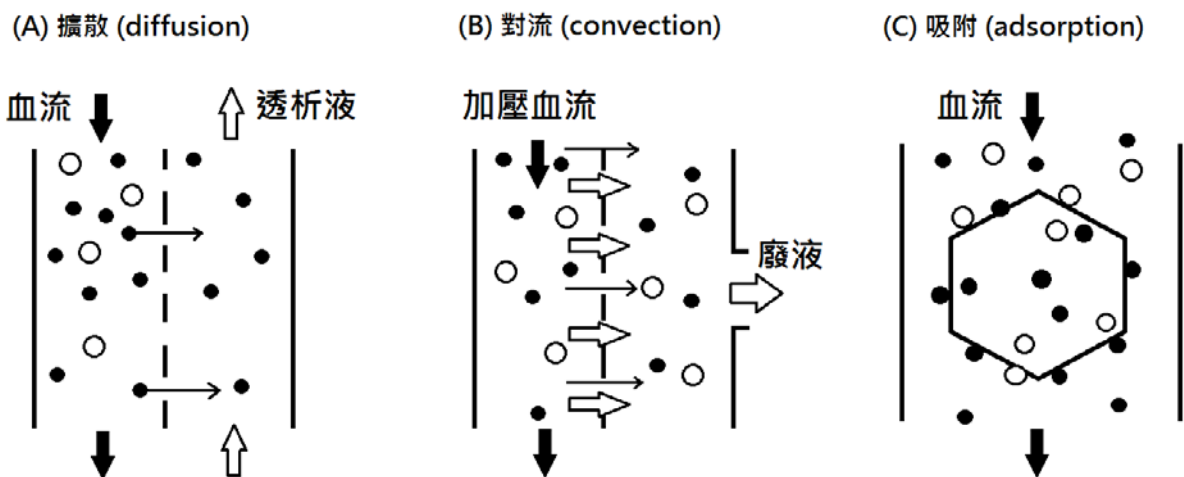
治療中，對流成為除去中到大分子毒素（如 $\beta$ 2-microglobulin）的關鍵機制。通過增加置換液量，可以顯著提高對流的效率，從而更有效地清除廣泛分子量範圍內的毒素<sup>2,3</sup>。

### 三、吸附 (adsorption)

吸附是一種將血液中的分子與吸附器表面結合的過程，從而實現毒素的移除。（圖一(C)）吸附器的高度的孔隙結構，使得它們能夠提供大量的表面積來固定那些在血液中的毒素，理論上在適合的吸附材料設計下，無論是脂溶性還是高蛋白質結合率的毒素，都能通過物理吸附機制去除。與傳統血液透析或血液過濾技術相比，提供了一種可移除特定大分子和/或高蛋白質結合率的分子的獨特手段。但值得注意的是，大部分的吸附器對於清除有毒醇類 (toxic alcohol) 和金屬（例如鋰鹽）的效率不彰<sup>4</sup>。

### 四、離心 (centrifugation)

雖然離心不是血液淨化中常規使用的毒素移除機制，但在治療性血漿置換 (therapeutic plasma exchange, TPE) 可以作為一種分離血漿和其他血液成分的手段<sup>5</sup>。通過離心，可以從患者體內移除含有大分子毒素的血漿，然後用替



圖一、毒素移除之機轉

本圖展現了三種物質在溶液中傳遞的基本機制：(A) 擴散 (diffusion)：顯示了溶質分子從高濃度區域向低濃度區域移動的過程，從而導致濃度均衡。(B) 對流：此過程中，溶質分子隨溶劑一同移動。發生在外力（如壓力差）作用下，導致整體溶液從一側移動到另一側，溶質分子被帶動經過半透膜。(C) 吸附 (adsorption)：溶質分子與吸附面（例如活性炭或樹脂）的相互作用導致分子在界面處集中，進行分離。

代液（如新鮮冷凍血漿，FFP）替換。離心提供了一種物理上直接分離血漿中有害成分的直接方式，因此對毒素的分子量、血漿蛋白質結合率沒有上限，對於棘手的毒物處理至關重要。

## 影響毒素移除的因素

### 一、毒素特性

#### 1. 分子大小（molecular weight）：

由於擴散是毒物移除最常用、最重要的機轉，分子量低於 500 道爾頓（Dalton, Da）的小分子物質最容易透過透析膜<sup>6</sup>，分子愈小、移動速度也愈快，較容易被清除<sup>7</sup>。當然，每種分子的特性都不同；分子的濃度、相互作用和疏水性等因素都可能影響其通過透析膜的能力，分子量只是決定通過半透膜效率的原因之一，且隨著科技的演進，透析膜的孔徑大小和設計，或者 ECTR 的方法選擇也會影響到較大分子的清除效率<sup>8</sup>。但一般而言，分子愈小，清除的難度就愈低<sup>9</sup>。

#### 2. 蛋白質結合率（plasma protein binding）：

當藥物或毒素進入血液時，它們可以以兩種形式存在——一部分以自由形態（free form）存在，可以穿過細胞膜、發揮作用或被清除；另一部分則與血液中的蛋白質（如白蛋白）結合，形成蛋白質-藥物複合物，以蛋白質結合（protein-bound）存在。若某毒素主要是以蛋白質結合型態存在，那麼即使毒素本身的分子量允許其通過透析膜，也會因為蛋白質太大而不容易通過體外清除系統，因此，只有少量未結合的游離毒素能被直接移除<sup>10</sup>。

每一種的 ECTR 技術對 protein-bound 毒物的清除能力不同，因此在面對高蛋白質結合率的毒藥物時，可能需要考慮選用特殊的技術來提高這些物質的清除效率，而不能使用一般的血液透析。

#### 3. 分布體積（volume of distribution, Vd）：

Vd 是指在達到平衡狀態之前，某種特定的毒素在體內分布的假設性體積。它並不是一個真正存在的空間，而是一種虛擬的體積，用以描述毒素從血液進入體內其他組織的能力。

換句話說，Vd 是「假設所有毒素均勻分布在體內，其所占的體積」，即便實際上毒素在不同組織中的濃度可能有所不同，也不會影響這個假設性的數字。Vd 的大小可以提供關於毒素在體內行為的重要資訊，例如其是否主要停留在血液中，或者是否廣泛分布到細胞內部和其他組織中<sup>11</sup>。

一個毒物若 Vd 較大，意味著它在體內廣泛分布於組織，而不是主要停留在血液中。這使得透過血液清除機制移除這些物質變得更加困難，因為不論哪一種 ECTR 都只能處理血中的毒物，只有當這些物質從組織重新進入血液時，這些治療方法才能移除它們。一般而言，Vd 小於 2L/kg 較適用於 ECTR。例如秋水仙素（colchicine）中毒時，雖然其分子量小，血漿蛋白質結合率也不高，但由於 Vd 極大、可高達 21 L/kg，故無法被 ECTR 有效清除<sup>12</sup>。

#### 4. 水溶性或脂溶性：

由於水溶性物質更易溶於透析液中，且一般透析膜設計對水溶性物質通透性較高，因此水溶性愈高的毒素愈能有效通過擴散機制經由血液透析移除。脂溶性物質則傾向於在體內脂肪組織中積累，且脂溶性毒素因為能夠穿過細胞膜，容易造成細胞的直接傷害。需要說明的是，一般而言脂溶性藥物的分布廣泛、Vd 較大，但並非影響 Vd 的唯一因素。例如即使是同樣的毒素，在不同的酸鹼值下，Vd 也有可能會有改變<sup>13</sup>。

#### 5. 內源性清除能力（endogenous clearance）

指的是某毒素在體內由腎臟和非腎臟器官的清除能力之總和。清除率（Clearance）的單位是「ml/min」，表示單位時間（每分鐘）清除或過濾的血液體積（毫升）。這個參數用於描述身體清除血液中某種物質——如藥物、代謝廢物或毒素——的能力。具體來說，清除率是在量化這樣一個過程：「每分鐘有多少毫升的血液被完全清除掉了該物質」。如果內源性清除能力高、毒素從血液中清除的速度快，那麼使用 ECTR 便不太可能會帶來顯著的好處，便很難足以證明其使用利大於弊<sup>10,14</sup>。

以口服降血糖藥物 metformin 為例，在正

常腎功能的情況下，metformin 的內源性清除率為 600ml/min，遠遠超過血液透析可達到的清除率，即約 240 ml/min。因此，通常不建議常規在 metformin 過量時使用 ECTR，但在肝腎功能受損時便可能有例外，後續會再詳述<sup>15</sup>。

## 二、患者因素

### 1. 血行動力學狀態

患者的血行動力學狀態對選擇適當的 ECTR 至關重要。一般而言，由於追求毒素清除效率，ECTR —— 尤其是使用血液透析模式時 —— 會使血中的滲透壓變動較大，故較有可能在治療過程中引起血壓不穩定<sup>16,17</sup>。而血行動力學不穩定的患者便可能需要較溫和的治療選項，如 CRRT，以避免引起血壓波動或其他不良反應<sup>18</sup>，但也因此需要付出毒素移除效率變差的代價。

### 2. 肝腎功能狀態

肝腎功能不全的患者在毒素清除過程中可能面臨額外挑戰，因為這些器官是體內主要的代謝和排毒系統，若肝腎功能異常而影響毒物的自體清除率 (endogenous clearance)，則病患更有可能需要 ECTR 的支持。同樣以 metformin 為例，在 metformin 相關的乳酸酸中毒

(metformin-associated lactic acidosis, MALA) 中，由於該藥主要通過腎臟排出，因此無論是急性或慢性腎衰竭都可能造成藥物累積及增加毒性風險；而肝臟功能不全則會影響乳酸的清除，從而惡化 MALA 的嚴重度，所以在肝腎功能愈差的病人身上愈需要使用血液透析來處理中毒狀況<sup>15</sup>。

## 臨床工具

ECTR 在臨床上有諸多選擇，以下逐項詳述之外，也將每個方法的重點整理與表一。

### 一、血液透析 (hemodialysis, HD)

血液透析為大家最熟知的介入方式。移除毒素的機轉以擴散為主，低分子量溶質 (<500 Da) 能夠輕易通過低通量 (low-flux) 透析膜的孔洞，清除率主要取決於膜面積、血液與透析液的濃度梯度及流速，一般而言低通量透析器無法移除分子量超過 5,000 Da 的中大分子<sup>19</sup>。但若選用高通量 (high-flux) 透析器時，則除了擴散之外，對流的角色也增加，並可移除更大分子量的物質 (15,000 Da)。更新的技術又包含了高截流量透析 (high molecular mass cut-off HD, HCO-HD)，可將移除的溶質分子量上限提

表一：各種 ECTR 治療模式

治療模式	機轉	分子量限制	蛋白質結合率限制	備註
血液透析 (HD)	擴散為主，對流為輔	<15,000	<80%	• 大部分可由 ECTR 處理的毒物之第一線治療
連續性腎臟替代療法 (CRRT)	擴散、對流	<10,000-50,000	<80%	• 清除速率遠較 iHD 低 • 可避免毒素反彈
血液過濾 (HF)	對流	<50,000	<80%	• 在大部分毒素清除上無優勢
血液灌洗 (HP)	吸附	<50,000	<95%	• 酒精和金屬吸附效果差 • 傳統吸附器的併發症多 • 無法矯正電解質、酸鹼平衡和體液問題
白蛋白透析	擴散、吸附	<60,000-100,000	<95%	• 主要作為肝臟支持系統，在毒物處理角色不明確
治療性血漿置換 (TPE)	離心、對流	<1,000,000	無上限	• 主要適用於蛋白質結合率極高或極大分子量毒素

升到 50,000 Da<sup>20</sup>。但這類的透析器並不普遍，在毒物處理上的證據力也仍然不足<sup>21,22</sup>。

一般而言適合以 HD 處理的毒素特徵仍為低分子量、低蛋白質結合率、分布體積小 ( $V_d \leq 1$  L/kg) 的毒素。根據 EXTRIP (EXtracorporeal TReatments In Poisoning) workgroup 的推薦，間歇性血液透析 (intermittent HD, iHD) 是清除多數毒物的首選方法，例如鋰鹽 (lithium)、甲醇 (methanol)、乙二醇 (ethylene glycol) 等<sup>23-25</sup>。以 iHD 處理毒物時，須注意在療程之間毒素的於體內重新分配 (redistribution) 可能會導致治療後毒素濃度「反彈」上升 (“rebound phenomenon”)。值得一提的是，同樣是以擴散為主要機制的腹膜透析 (peritoneal dialysis) 由於清除速度較慢，目前僅限於幼兒中毒的應用，在成人中毒上較沒有角色<sup>26</sup>，故本文中的討論僅限於血液透析。

## 二、連續性腎臟替代療法 (continuous renal replacement therapy, CRRT)

CRRT 為 24 小時腎臟替代療法的統稱，其中根據機轉包括了 CVVH (continuous venovenous-hemofiltration)、CVVHD (-hemodialysis)、和 CVVHDF (- hemodiafiltration)。由命名可知，CRRT 是通過過濾 (以對流為機轉)、透析 (以擴散為機轉) 或兩者的共同結合來實現溶質的移除，若在設定時將過濾的比例提高，處理中大分子的能力便會增加。而前述在間歇性血液透析中提到的所有原則同樣適用於連續技術<sup>22</sup>。

CRRT 在急性中毒的情境中較少被使用，主要是因為與 iHD 相比，CRRT 的清除速率較慢，成本較高，且需要專業知識及加護環境。由於它「緩慢但連續不間斷」、「以時間換取總量」的特性，使其能夠克服 iHD 在血行動力學不穩定的病人身上的限制。除此之外，它也能夠維持更長時間的毒物移除，避免 rebound phenomenon，因此在 lithium、procainamide 和 methotrexate 等毒素上證據等級較高<sup>27</sup>。但不論如何，一般而言在毒物清除的範疇中，iHD 仍

然優於 CRRT，且建議只要血行動力學可承受，盡量選用 iHD 而非 CRRT<sup>28,29</sup>。

## 三、血液過濾 (hemofiltration, HF)、血液透析過濾 (hemodiafiltration, HDF)

血液過濾 (HF) 主要透過對流機制來移除溶質和溶劑，將廢液大量移除後，再用生理性的置換液輸注替換；而血液透析過濾 (HDF) 如同其名，則是結合了擴散和對流，需要同時使用透析液和置換液。由於主要是使用對流的物理機轉，HF 及 HDF 在處理較高分子量的毒素方面有優勢，可以清除 25,000 Da 以上的分子。然而，大多數常見的毒物的分子量都偏低，因此 HF 和 HDF 在實務上對於毒藥物過量處理的優勢並不明顯，且設備的可用性和金錢成本也可能是限制使用這些模式的因素<sup>22,30</sup>。

## 四、血液灌洗 (hemoperfusion, HP)

傳統的血液灌洗 (HP) 中，主要是依靠活性炭或樹脂等吸附器來從血液中去各種毒素。但傳統的吸附器因生物相容性差，所以治療會伴有嚴重副作用，包括血小板低下、白血球低下、低血糖、低血鈣……等等<sup>31</sup>。近年來，隨著合成聚合物材料的進步，新的吸附器有展現出更好的穩定性和生物相容性。

儘管 HP 在特定毒物治療中曾經廣泛使用，但隨著高通量和高效率透析器的發展，HP 的應用不僅在毒物的種類上有變化，使用的總量也有所減少，可以說是逐漸式微<sup>14</sup>。目前較有證據、比 HD 更能改善存活率的，即是在巴拉刈 (paraquat) 中毒的處理，除此之外 HP 已幾乎不再被使用於中毒或藥物過量<sup>4,21,32</sup>。

雖然 HP 在處理中毒的應用情境減少，但它在重症領域中找到了新的方向。近年來，HP 吸附器的設計逐漸往處理體內發炎物質、細菌內毒素的目標發展，用以治療敗血症、新型冠狀病毒 (COVID-19) 或其他引起嚴重發炎反應的疾病；也有研究著重在處理肝衰竭病患的肝毒素。其延伸出的臨床工具包括新型吸附

器 CytoSorb<sup>®33</sup>、合併血漿分離和吸附功能的連續性血漿過濾吸附 (continuous plasma filtration adsorption, CPFA)、可同時執行 CRRT 和 HP 的 oXiris<sup>®</sup>……等<sup>4,34</sup>，其臨床適應症不在本篇文章討論範圍內。

## 五、治療性血漿置換 (TPE)

TPE 是通過離心分離 (centrifugation) 或膜過濾技術 (membrane separation, 屬於廣義的對流)，藉以移除血漿及血漿中的成份，再以其它液體——如白蛋白或新鮮冷凍血漿——替換被過濾掉的廢液<sup>5</sup>。由於只要在血漿內的物質就都可以被移除，TPE 特別適用於需要移除血管內大分子的情況，尤其是目標物質的分子量大於 50,000 Da 時 TPE 幾乎無可取代，如某些病理性抗體、免疫複合物或單株抗體。TPE 也曾被使用在 cisplatin 過量，cisplatin 和血漿蛋白結合率高，且為不可逆結合，在某些臨床研究上顯示 TPE 在處理 cisplatin 上有療效<sup>35</sup>。總而言之，TPE 最適合用來處理分布體積非常低 (<0.2 L/kg) 且高蛋白質結合率 (>80%) 或大分子的毒物或藥物<sup>5</sup>。

值得一提的是，同樣有血漿物質移除功能的雙重過濾血漿置換法 (double filtration plasmapheresis, DFPP)，目前在毒物處理上並沒有明確角色。有少數研究曾經將 DFPP 用於 liposomal doxorubicin 的移除<sup>36,37</sup>，但這個做法並沒有高度的共識。

## 六、其它

临床上還有許多較少用而複雜的毒素移除工具，例如分子吸附循環系統 (molecular adsorbent recirculating system, MARS) 和單次白蛋白透析 (single-pass albumin dialysis, SPAD) 等。

SPAD 的設計較為單純，重點是透析液中含有白蛋白，故白蛋白可作為高蛋白質結合率毒素的載體。毒素從血液中的蛋白質上，轉移到含有白蛋白的透析液中，故在清除高蛋白質結合率的毒素有優勢，機轉上同樣屬於一種擴散作用。「Single Pass」的含義就是含有白蛋白的

透析液在使用一次後即被丟棄，不循環使用，故保證了毒素的有效清除<sup>38</sup>。但 SPAD 主要的角色為肝臟支持系統，在毒物處理上，曾有個案報告使用於鈣離子阻斷劑 (calcium channel blockers, CCB) 中毒上，但並非常規處理方式，也無大型研究支持<sup>39,40</sup>。並且 SPAD 目前在臨床上也很少被使用。

MARS 則是一種較複雜的設計，結合了擴散、吸附以及離子交換，使白蛋白透析液可以在系統中不斷被淨化並重複循環使用<sup>33</sup>。目前 MARS 的應用主要也是旨在模擬肝臟的部分功能，在肝衰竭的病人上作為肝臟支持系統<sup>38</sup>。根據機轉，理論上 MARS 可以用來處理中毒，過去也曾有使用 MARS 處理多種毒藥物中毒的個案報告<sup>41</sup>，但由於技術複雜性、成本問題及有限的研究資料，故在治療一般的中毒情況中的應用並不普遍。

## ECTR 應用的決策流程

ECTR 通常適用於幾種情況，包括：可能會引發致命毒性、病情嚴重至需要加護病房治療、有高風險導致永久殘疾 (例如甲醇過量可能造成失明)，或即使在標準支持性治療下仍出現毒性症狀的患者。表二詳列 EXTRIP workgroup 針對常見毒物的特性整理、臨床建議、及證據等級<sup>42</sup>。但由於世界上的毒素種類眾多，且資訊有限，經常很難找到證據等級夠強的文獻或資訊來支持臨床治療，缺乏足夠臨床文獻時，有學者提出了一個決策流程<sup>22</sup>，提供臨床醫師作為啟動 ECTR 與否的參考 (圖二)。需注意的是，該流程圖只是基於學理判斷而非臨床證據，也並非絕對標準。臨床醫師仍應針對個案之狀況、嚴重度、以及當下可取得的資源做出最終決策。

## 以邦克列酸 (BKA) 中毒為例作 ECTR 應用之探討

### 一、BKA 的已知分子特性

在探討以 ECTR 處理 BKA 食物中毒案件時，我們需要考慮到其分子特性。BKA 是一種

表二：2012 EXTRIP workgroup guideline 所整理之毒藥物特質及 ECTR 建議

毒物 / 藥物	分子量 (Da)	蛋白質結合率 (%)	分布體積 (L/kg)	建議模式及證據等級
Acetaminophen	151	20	1.0	HD(1D), HP(1D), CRRT (3D)
Atenolol	266	0-5	1.0-1.2	腎功能差且臨床嚴重者 HD (1D)
Baclofen	213.7	30-35	Vd 0.4-0.8	腎功能差且臨床嚴重者 HD(1D)
Barbiturate (Phenobarbital)	232	20-60	0.25-1.2	HD(1D), HP(1D), CRRT (3D)
Carbamazepine	236	75	0.8-1.4	HD(1D), HP(1D), CRRT (3D)
Cisplatin	301	96-98	16	TPE( 無明確證據等級 )
Ethylene glycol	62	0	0.6	HD, CRRT( 無明確證據等級 )
Gabapentin	171	<5	0.6-0.8	腎功能差且臨床嚴重者 HD(1D)
Lithium	7	0	0.7-0.9	HD(1D), CRRT(1D)
Metformin	165	0	1-5	HD(1D), CRRT(2D)
Methanol	32	0	0.6-0.8	HD(1D), CRRT(1D)
Phenytoin	252	90	0.6-0.8	HD(1D), HP(1D)
Salicylates	138	30 (overdose)	0.2-0.5	HD(1D), HP(1D), CRRT (3D)
Theophylline	180	50	0.5	HD(1C), HP(1C), CRRT (3D)
Valproic Acid	144	隨劑量變化	0.1-0.5	HD(1D), HP(1D), CRRT (2D)

不飽和的三羧酸脂肪酸，分子式為 C<sub>28</sub>H<sub>38</sub>O<sub>7</sub>，分子量約為 486.6 Da，定義上屬於小分子。然而其結構中的長碳鏈、不飽和鍵、缺乏極性官能基等特色賦予分子高度的脂溶性，使 BKA 能夠輕鬆穿越細胞膜，攝入後會在人體內廣泛分布、也可能累積在脂肪組織中。根據這些特性，可以推測它可能有一個相對較大的分布體積 (Vd)，但現有的研究中並未有 Vd 的確切數字<sup>43</sup>。目前為止，BKA 在人體中的正常代謝路徑尚不明確，在血中的蛋白質結合率也不清楚<sup>44</sup>。

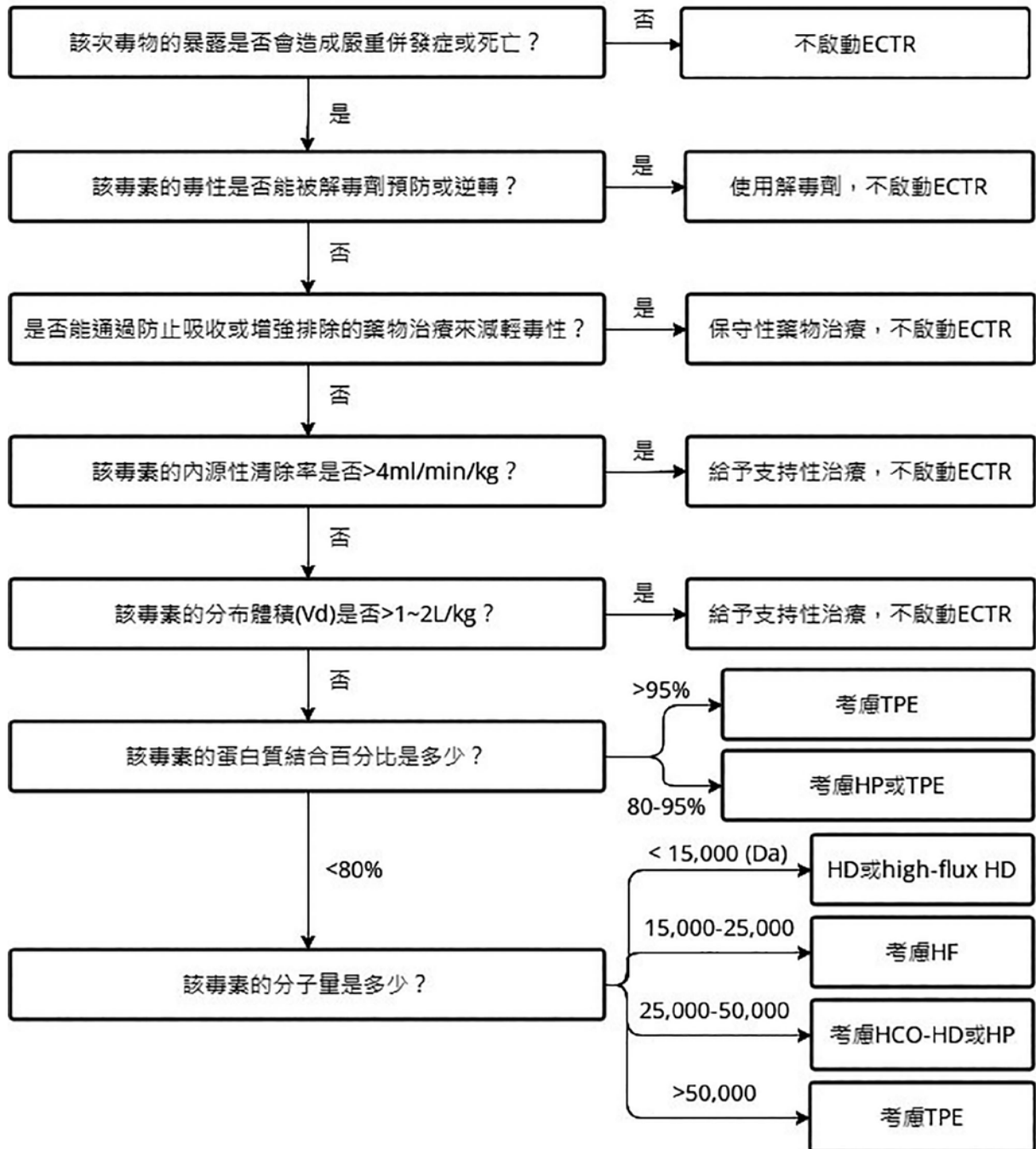
## 二、以 ECTR 清除 BKA 的挑戰

儘管 ECTR 在清除某些類型的毒素方面提供了潛在的治療選項，由於 BKA 的高脂溶性及理論上偏大的 Vd，其使用可能會遇到重大挑戰。即使考慮使用吸附器、或更專門的 ECTR 方法如 TPE，BKA 的高親脂性也可能意味著它

難以離開組織。即便清除了血液中的毒素，只要能從組織回到血液的毒素量有限，就會限制任何 ECTR 治療的整體效益。

## 三、過去的個案報告

2023 年的一份個案報告成功做出了 BKA 的毒物動力學參數，並詳述了病人在接受 TPE 及 CRRT 時的血液 BKA 清除率<sup>45</sup>。報告中指出，TPE 在 3 小時內移除的 BKA 總量遠高於使用 oXiris<sup>®</sup> 治療套組的 CVVH 在 24-48 小時內所移除的量，且在 CRRT 治療期間，病患的血中 BKA 濃度並未下降。因此推測，在 BKA 中毒的治療上，TPE 的效果較 CRRT 好。雖然該報告是單一病例報告，是否能適用於所有病人仍不明確，且對疾病預後是否有改善也不得而知，但他們的發現仍然為我們了解此一毒素提供了重要的觀察資訊。



圖二、體外毒素清除療法 (ECTR) 決策流程圖

本流程圖提供了啟動及選擇 ECTR 的決策建議，但臨床醫師仍應依照病人狀況及可取得的資源做出最終處置。

#### 四、臨床實際應用

儘管根據其理化特質，理論上 ECTR 並非處理 BKA 中毒的理想選擇，但在臨床實務中，醫師仍可能選擇使用 TPE，主要出於以下幾個考量：

##### 1. BKA 中毒的嚴重性：

BKA 是一種針對粒線體的毒素，可透過抑制細胞能量生產導致器官損傷。攝入 BKA 可能導致嚴重的症狀，包括酸血症、肝臟衰竭、心肺功能衰竭等危及生命的情況。BKA 在老鼠實驗的半數致死量 (lethal dose 50%, LD<sub>50</sub>) 為 3.16



mg/kg，屬於高度毒性物質<sup>46</sup>，且目前尚未發現有效的解毒劑。過去中國報告的死亡率約為40%，而早年在印尼的報告更高達60%<sup>43</sup>。在危急時刻，TPE仍被視為一個值得嘗試的緊急選項，以期在嚴重的個案降低體內的毒素濃度，爭取時間進行其他支持性治療，並改善預後。

## 2. TPE 在處理 BKA 中毒的優勢：

雖然 BKA 為小分子、且 Vd 可能較大，似乎並不屬於適用 TPE 處理的典型，但由於其高脂溶性，相較之下其它依賴透析液、更重視水溶性的 ECTR 選項就顯得較弱勢；且 BKA 的確切蛋白質結合率仍未知，而 TPE 不僅能去除游離毒素，還可直接移除與血漿蛋白結合的任何毒素，因此成為處理 BKA 中毒的較佳選擇。最後，根據上述的個案報告的結果，在 oXiris<sup>®</sup> 套組（可同時執行 CRRT 並吸附發炎介質）也效果不彰的情況下，臨床上暫時沒有更好的治療選項。

我們對 BKA 的了解仍相當有限，未來的研究方向應該著重於 BKA 的吸收、分布和代謝路徑，以提供臨床治療更多資訊。至於其他針對脂溶性毒物的輔助治療，如靜脈輸注脂肪乳劑（intravenous lipid emulsion, ILE）<sup>47</sup>，是否在處理 BKA 有角色目前仍缺乏文獻，也無個案報告。

## 結論

ECTR 技術在急性中毒治療領域扮演著不可或缺的角色，在特定條件下能夠有效移除血液中的毒素，為患者提供救命的治療選項。然而，選擇合適的 ECTR 技術需要醫師對毒物學有深入的理解，並結合患者的具體情況進行個人化的治療決策。除了技術的進步和更多臨床經驗的積累之外，毒物本身的分子特質、毒物動力學以及動物模型的研究也至關重要，有更多的研究與個案報告，方能進一步提高急性中毒治療的效果與安全性。

## 參考文獻

1. Miyamoto S, Shimono K. Molecular Modeling to Estimate the Diffusion Coefficients of Drugs and Other Small

- Molecules. *Molecules* 2020;25(22):5340.
2. Locatelli F, Manzoni C, Di Filippo S. The importance of convective transport. *Kidney Int Suppl* 2002;(80):115-20.
  3. Maduell F. Convección versus difusión: ¿Ha llegado el momento del cambio? [Convection versus diffusion: Is it time to make a change?]. *Nefrología* 2009;29(6):589-93.
  4. Damianaki A, Stambolliu E, Alexakou Z, Petras D. Expanding the potential therapeutic options of hemoperfusion in the era of improved sorbent biocompatibility. *Kidney Res Clin Pract* 2023;42(3):298-311.
  5. Cervantes CE, Bloch EM, Sperati CJ. Therapeutic Plasma Exchange: Core Curriculum 2023. *Am J Kidney Dis* 2023;81(4):475-92.
  6. Clark WR, Dehghani NL, Narsimhan V, Ronco C. Uremic Toxins and their Relation to Dialysis Efficacy. *Blood Purif* 2019;48(4):299-314.
  7. POLSON A, van der REYDEN D. Relationship between diffusion constants and molecular weight. *Biochim Biophys Acta* 1950;5(3/4):358-60.
  8. Wolley M, Jardine M, Hutchison CA. Exploring the Clinical Relevance of Providing Increased Removal of Large Middle Molecules. *Clin J Am Soc Nephrol* 2018;13(5):805-14.
  9. Ronco C, Clark WR. Haemodialysis membranes. *Nat Rev Nephrol* 2018;14(6):394-410.
  10. Roberts DM, Buckley NA. Pharmacokinetic considerations in clinical toxicology: clinical applications. *Clin Pharmacokinet* 2007;46(11):897-939.
  11. Toutain PL, Bousquet-Mélou A. Volumes of distribution. *J Vet Pharmacol Ther* 2004;27(6):441-53.
  12. Finkelstein Y, Aks SE, Hutson JR, et al. Colchicine poisoning: the dark side of an ancient drug. *Clin Toxicol (Phila)* 2010;48(5):407-14.
  13. Smith DA, Beaumont K, Maurer TS, Di L. Volume of Distribution in Drug Design. *J Med Chem* 2015;58(15):5691-8.
  14. Holubek WJ, Hoffman RS, Goldfarb DS, Nelson LS. Use of hemodialysis and hemoperfusion in poisoned patients. *Kidney Int* 2008;74(10):1327-34.
  15. Calello DP, Liu KD, Wiegand TJ, et al. Extracorporeal Treatment for Metformin Poisoning: Systematic Review and Recommendations From the Extracorporeal Treatments in Poisoning Workgroup. *Crit Care Med* 2015;43(8):1716-30.
  16. Kinet JP, Soyeur D, Balland N, Saint-Remy M, Collignon P, Godon JP. Hemodynamic study of hypotension during hemodialysis. *Kidney Int* 1982;21(6):868-76.
  17. Douvris A, Zeid K, Hiremath S, et al. Mechanisms for hemodynamic instability related to renal replacement therapy: a narrative review. *Intensive Care Med* 2019;45(10):1333-46.
  18. Karkar A, Ronco C. Prescription of CRRT: a pathway to optimize therapy. *Ann Intensive Care* 2020;10(1):32.
  19. Maduell F, Navarro V, Cruz MC, et al. Osteocalcin and myoglobin removal in on-line hemodiafiltration versus low- and high-flux hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2002;40(3):582-9.
  20. Haase M, Bellomo R, Baldwin I, et al. Hemodialysis membrane with a high-molecular-weight cutoff and cytokine levels in sepsis complicated by acute renal failure: a phase I randomized trial. *Am J Kidney Dis* 2007;50(2):296-304.
  21. King JD, Kern MH, Jaar BG. Extracorporeal Removal of Poi-

- sons and Toxins. *Clin J Am Soc Nephrol* 2019;14(9):1408-15.
22. Ghannoum M, Hoffman RS, Gosselin S, Nolin TD, Lavergne V, Roberts DM. Use of extracorporeal treatments in the management of poisonings. *Kidney Int* 2018;94(4):682-8.
  23. Decker BS, Goldfarb DS, Dargan PI, et al. Extracorporeal Treatment for Lithium Poisoning: Systematic Review and Recommendations from the EXTRIP Workgroup. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015;10(5):875-87.
  24. Roberts DM, Yates C, Megarbane B, et al. Recommendations for the role of extracorporeal treatments in the management of acute methanol poisoning: a systematic review and consensus statement. *Crit Care Med* 2015;43(2):461-72.
  25. Ghannoum M, Gosselin S, Hoffman RS, et al. Extracorporeal treatment for ethylene glycol poisoning: systematic review and recommendations from the EXTRIP workgroup. *Crit Care* 2023;27(1):56.
  26. Bunchman TE, Ferris ME. Management of toxic ingestions with the use of renal replacement therapy. *Pediatr Nephrol* 2011;26(4):535-41.
  27. Mendonca S, Gupta S, Gupta A. Extracorporeal management of poisonings. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2012;23(1):1-7.
  28. Tandukar S, Palevsky PM. Continuous Renal Replacement Therapy: Who, When, Why, and How. *Chest* 2019;155(3):626-38.
  29. Kim Z, Goldfarb DS. Continuous renal replacement therapy does not have a clear role in the treatment of poisoning. *Nephron Clin Pract* 2010;115(1):c1-6.
  30. Ouellet G, Bouchard J, Ghannoum M, Decker BS. Available extracorporeal treatments for poisoning: overview and limitations. *Semin Dial* 2014;27(4):342-9.
  31. Ronco C, Bellomo R. Hemoperfusion: technical aspects and state of the art. *Crit Care* 2022;26(1):135.
  32. Hsu CW, Lin JL, Lin-Tan DT, et al. Early hemoperfusion may improve survival of severely paraquat-poisoned patients. *PLoS One* 2012;7(10):e48397.
  33. Dominik A, Stange J. Similarities, Differences, and Potential Synergies in the Mechanism of Action of Albumin Dialysis Using the MARS Albumin Dialysis Device and the CytoSorb Hemoperfusion Device in the Treatment of Liver Failure. *Blood Purif* 2021;50(1):119-28.
  34. Ricci Z, Romagnoli S, Reis T, Bellomo R, Ronco C. Hemoperfusion in the intensive care unit. *Intensive Care Med* 2022;48(10):1397-408.
  35. Hu Y, Yang H, Fu S, Wu J. Therapeutic Plasma Exchange: For Cancer Patients. *Cancer Manag Res* 2022;14:411-25.
  36. Motamarry A, Wolfe AM, Ramajayam KK, et al. Extracorporeal Removal of Thermosensitive Liposomal Doxorubicin from Systemic Circulation after Tumor Delivery to Reduce Toxicities. *Cancers (Basel)* 2022;14(5):1322.
  37. Filip S, Kubecek O, Spacek J, Lanska M, Blaha M. Therapeutic Apheresis, Circulating PLD, and Mucocutaneous Toxicity: Our Clinical Experience through Four Years. *Pharmaceutics* 2020;12(10):940.
  38. Rademacher S, Oppert M, Jorres A. Artificial extracorporeal liver support therapy in patients with severe liver failure. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2011;5(5):591-9.
  39. Yesilbas O, Ramoglu MG, Cayan OK, Cem E, Seven P. Successful single-pass albumin dialysis in the management of severe calcium channel blocker poisoning. *Turk Pediatri Ars* 2020;55(1):82-4.
  40. Essink J, Berg S, Montange J, Sankey A, Taylor V, Salomon J. Single-Pass Albumin Dialysis as Rescue Therapy for Pediatric Calcium Channel Blocker Overdose. *J Investig Med High Impact Case Rep* 2022;10:23247096221105251.
  41. Wittebole X, Hantson P. Use of the molecular adsorbent recirculating system (MARS) for the management of acute poisoning with or without liver failure. *Clin Toxicol (Phila)* 2011;49(9):782-93.
  42. Lavergne V, Nolin TD, Hoffman RS, et al. The EXTRIP (EXtracorporeal TReatments In Poisoning) workgroup: guideline methodology. *Clin Toxicol (Phila)* 2012;50(5):403-13.
  43. Anwar M, Kasper A, Steck AR, Schier JG. Bongkreki Acid-a Review of a Lesser-Known Mitochondrial Toxin. *J Med Toxicol* 2017;13(2):173-9.
  44. Han D, Chen J, Chen W, Wang Y. Bongkreki Acid and Burkholderia gladioli pathovar cocovenenans: Formidable Foe and Ascending Threat to Food Safety. *Foods* 2023;12(21):3926.
  45. Lv R, Zeng W, Zhang P, et al. The toxicokinetic and extracorporeal removal of bongkreki acid during blood purification therapies: A case report. *Toxicon* 2023;233:107275.
  46. Hu WJ, Chen XM, Meng HD, Meng ZH. Fermented corn flour poisoning in rural areas of China. III. Isolation and identification of main toxin produced by causal microorganisms. *Biomed Environ Sci* 1989;2(1):65-71.
  47. Jaffal K, Chevillard L, Megarbane B. Lipid Emulsion to Treat Acute Poisonings: Mechanisms of Action, Indications, and Controversies. *Pharmaceutics* 2023;15(5):1396.

# From Theory to Practice: Extracorporeal Toxin Removal in Acute Poisoning

Chieh-Hsin Huang

*Division of Nephrology, Department of Internal Medicine,  
National Cheng Kung University Hospital,  
College of Medicine, National Cheng Kung University, Tainan, Taiwan*

Extracorporeal toxin removal (ECTR) techniques play a pivotal role in the treatment of various types of acute poisoning. This article delineates several key ECTR methodologies, including hemodialysis, hemofiltration, hemoperfusion, and plasma exchange, and explicates their respective scopes of applicability. The challenges presented by acute poisoning are diverse, necessitating a meticulous consideration of toxin kinetics and patient-specific factors in selecting the appropriate ECTR technique. With an understanding of the mechanisms of toxin removal and the characteristics of the available tools, clinicians can make informed ECTR decisions based on clinical protocols, ensuring patient safety and optimizing toxin clearance efficiency. Lastly, in light of the recent Bongkreic acid (BKA) poisoning incident in Taiwan, we offer currently known potential management approaches and directions for future research, grounded in an analysis of past information on BKA toxicity and case reports.