

急性百草枯中毒临床治疗现状及研究进展

黄大鹏,李倩

(皖南医学院弋矶山医院急诊内科,安徽 芜湖 241001)

摘要:百草枯(PQ)中毒目前已成为急诊科常见的中毒症之一,临床上病死率高达70%以上。PQ可导致全身多个器官损害,尤其以肺出现进行性纤维化为常见死亡原因,其损伤机制尚不明确且临床尚无特效治疗药物,目前主要采取联合治疗的方式予以对症治疗。治疗方式包括早期洗胃、抗自由基联合免疫药物、干细胞移植等。研究发现有效的综合治疗能使部分口服致死量患者存活,但PQ的致死率仍然很高,故需对PQ中毒的治疗进一步探究。

关键词:百草枯中毒;肺纤维化;环磷酰胺;地塞米松;甲强龙

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2018.01.007

Research progress and clinical treatment of acute paraquat poisoning

HUANG Dapeng, LI Qian

(Department of Emergency Medicine, The Yijishan Hospital of Wannan Medical College,
Wuhu, Anhui 241001, China)

Abstract: Paraquat (PQ) poisoning has become one of the most common poisoning in emergency department, the mortality of which has seen to be more than 70%. PQ can lead to multiple organ damage, especially progressive fibrosis of lungs, which is the common cause of death. The injury mechanism hasn't been clear and no effective medicines are available in clinics. Therefore, the main therapy is combined treatment, which includes early gastric lavage, anti-free radical immune drugs, and stem cell transplantation. Studies have found that effective comprehensive treatment will help some patients who take lethal oral doses survive. However, the lethality of PQ is still high, the treatment of which needs to be further researched.

Keywords: paraquat poisoning; pulmonary fibrosis; cytoxan; dexamethasone; methylprednisolone

百草枯又叫克无踪(PQ)是目前广泛应用于我国的除草剂,文献报道的PQ口服致死率可达60.0%~87.5%以上,国外文献指出摄入30 mg·kg⁻¹ PQ就可致命,PQ可经消化道、呼吸道、皮肤等进入人体,并作用于心脏、肺、肾脏、肾上腺、肝脏和中枢神经系统等,严重者可导致多功能脏器衰竭(MODS)^[1-3]。PQ中毒的特征性改变是急性肺损伤,表现为肺上皮细胞受损、凋亡,炎性浸润发生,随后出现广泛的肺间质纤维化,患者最终死于呼吸衰竭^[4-5]。PQ中毒目前尚无特效治疗药物及可靠的治疗方案,现为进一步提高PQ中毒的救治水平,对PQ中毒救治的现状进行探讨。

1 PQ中毒的损伤机制及病理生理变化

PQ是广泛应用于我国农村的有机杂环类接触性除草剂,易溶于水,在碱性介质中极易被破坏。市场上销售的PQ为20%水溶液和粉剂,对人、畜均

有毒。PQ经口摄入后大部分经粪便排泄,吸收后30 min~4 h达血浆浓度峰值。由于人体自身生理等原因,PQ易选择性的积聚于肺部,所以肺损伤最为常见。

肺部由于肺泡内含有大量的氧气,故而抗氧化剂浓度就明显低于其他器官,加之肺泡对PQ的胺类结构具有主动摄取的特性,PQ大量聚集于肺。PQ对机体损伤的机制尚不完全清楚,可能是通过以下方式进行作用,PQ作为一种电子受体,可通过氧化还原反应在细胞内产生过量活性氧基团[如过氧化氢(H₂O₂)和超氧化阴离子自由基(O₂⁻)],从而引发肺部及各脏器细胞膜脂质等氧化损伤^[6]。在这个过程^[7]中,PQ消耗了细胞内包括烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NADPH)及细胞色素P450还原酶在内的多种酶,直接导致O₂⁻和H₂O₂的产生,并且通过歧化过氧化氢生成羟自由基(OH⁻)引起肺泡I型、II型上皮细胞损伤,表现为细胞肿胀坏死,导致肺泡表面活性物质减少。

肺纤维化的实质是细胞增殖与细胞凋亡的过

作者简介:黄大鹏,男,硕士研究生

通信作者:李倩,女,主任医师,硕士生导师,研究方向:急性中毒与
急危重症临床与基础研究,E-mail:LQ620903@163.com

程,肺损伤后活化的肺吞噬细胞释放纤维化物质刺激肌成纤维细胞的增殖与聚集,细胞外基质沉积并伴有炎性病变和损伤,使得肺泡壁增厚,肺泡结构紊乱,最终形成纤维化^[8],从而导致严重的难治性低氧血症,最终引起患者呼吸衰竭死亡。

2 PQ中毒的分级标准、临床表现及预后

对于PQ中毒的分级,国内尚无统一标准,参考分级指标:(1)轻度中毒:PQ摄入量 $<20\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$,除化学性口腔炎和胃肠道刺激症状外,无其它明显器官损害,肺功能可有暂时性减退;(2)中度中毒:PQ摄入量在 $20\sim40\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$,除化学性口腔炎和胃肠道症状外,伴有肝肾损害等MODS的表现,数天至数周后出现肺纤维化,多数于2~3周内死亡;(3)重度中毒:PQ摄入量 $>40\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$,有严重消化道症状,伴MODS,数小时至数日内死亡。PQ经口服后导致消化道如口腔、咽喉、食管等处黏膜糜烂或溃疡并伴有发热、呕吐、呼吸困难、肝功能损害等症状。口服PQ $<20\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$,临床症状不典型或仅限于胃肠道症状,基本可完全康复;口服PQ $20\sim40\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$,患者多出现肾衰竭及肺纤维化,多数于2~3周后死亡;口服PQ $>40\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$,很快发生早期包括循环衰竭的多脏器功能衰竭以及晚期的肺纤维化而引起的呼吸衰竭。

3 PQ中毒的治疗

3.1 减少毒物吸收 完整的皮肤对PQ有屏障作用,但是局部皮肤仍可以引起较强烈的刺激反应,故把病患脱离出危险环境是第一紧要的处理措施,早期为病患清除PQ,减少毒物吸收可在一定程度上降低病患病死率,脱离中毒环境后,采用温清水洗胃,洗胃液可用1%皂土溶液或2%碳酸氢钠溶液,一般液体用量应 $>5\text{ L}$,直到催吐物中无异味,吐出物为清亮液体,洗胃后胃管注入15%漂白土混悬液、活性炭及双八面体蒙脱石行吸附治疗^[9]帮助毒物吸附,以提高患者生存率。由于摄入的PQ在胃内吸收较少,大部分在肠道吸收,所以中毒后的导泻就显得异常重要。有学者发现口服大黄,甘露醇导泻联合生理盐水、开塞露灌肠,可有效清除PQ中毒患者胃肠道毒物。大黄能增加肠蠕动,抑制肠内水分吸收,促进肠道排空;减少PQ的吸收同时具有抗感染作用,降低肠道内毒素的产生,降低毛细血管通透性,促进消化道黏膜屏障有效发挥作用。此外,大黄还能清除氧自由基,具有保护肺泡上皮和血管内皮的作用,能有效改善器官功能^[10]。

3.2 氧疗 PQ可导致患者肺进行性纤维化,进而导致患者血氧含量降低,动脉氧分压降低,肺通气、换气功能紊乱,产生顽固性低氧血症,最终使患者出现呼吸衰竭而导致死亡,故吸氧成为抢救患者必不可少的一环。但患者吸氧应有严格限制,由于肺是PQ主要攻击靶器官,高浓度、高流量吸氧可增加活性氧的产生,加重肺部损伤,加大肺泡/动脉血氧分压比值而产生缺氧。所以临床上轻、中度中毒禁止吸氧,严重中毒且血氧分压 $<40\text{ mmHg}$ 时,才能采用呼吸末正压低流量吸入低浓度($3\sim5\text{ L}\cdot\text{min}^{-1}$)氧气,这种通气方式可使肺泡处于一定扩张状态,增加功能残气量和气体交换,改善氧合功能,从而有利于提高氧分压。

3.3 抗氧化和清除自由基 目前PQ的损伤机制仍不明确,但达成的共识主要是PQ引起一系列氧化还原反应,生成大量活性氧自由基、导致器官损伤。大量具有还原性质的物质如维生素C、维生素E、还原性谷胱甘肽、过氧化物歧化酶(SOD)也被应用于急性PQ中毒的抢救,这些还原剂可用来对抗 H_2O_2 、 O_2^- 等氧化剂,清除自由基,减轻中毒反应。依达拉奉^[11]作为一种新型小分子氧自由基清除剂已经开始应用于PQ的治疗。刘海波等^[11]将60例PQ中毒患者随机分为依达拉奉治疗组和普通治疗对照组。于治疗后分别检测患者血氧饱和度、肝功能和心肌酶学指标;同时检测血清丙二醛(MDA)、SOD;采用ELISA法测定血清肿瘤坏死因子- α 及白细胞介素-10的水平。结果发现治疗组患者病死率低于对照组($P<0.05$)且治疗组患者肌酸激酶(CK-MB)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、肌酐(CR)指标均明显优于对照组。表明依达拉奉可以通过减轻氧自由基诱发的脂质过氧化作用,对PQ中毒有很好的保护作用,从而达到脏器保护作用。杨志洲等^[12]在研究雌激素治疗PQ中毒大鼠急性肺损伤中发现雌激素治疗能减轻PQ导致的MDA含量、SOD及谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-PX)活力的下降($P<0.05$),减少PQ对肺组织的破坏和肺间质内的炎症细胞浸润。从而减少PQ导致的氧化应激,减轻PQ中毒大鼠的急性肺损伤。雌激素的抗氧化作用用来治疗急性肺损伤可能在一定程度上可以启发临床上治疗PQ中毒的新思路。

3.4 糖皮质激素 临床上用于治疗PQ中毒的糖皮质激素最常见的是甲强龙和地塞米松。糖皮质

激素具有维持细胞膜稳定性的作用,保持毛细血管内皮细胞完整性,降低毛细血管的通透性,维持溶酶体膜稳定性,减少细胞自溶与死亡。并且可透过细胞膜与细胞内特异性受体结合,在进入细胞核内 DNA 结合,启动 mRNA 的转录,继而合成各种蛋白酶,通过蛋白酶发挥作用抑制胶原纤维、黏多糖的合成,同时通过强大抗炎作用抑制炎症的过度反应,减少儿茶酚胺与炎症介质如白细胞介素-6 等的释放,从而减少肺泡间质细胞的损伤,降低细胞外基质(ECM)异常增生,付乐^[13]的研究表明基质金属蛋白酶(MMPs)及其抑制剂(TIMPs)在 PQ 中毒导致的肺损伤中扮演重要角色,肺肺炎期,ECM 降解,肺纤维化期,ECM 异常修复、重塑,ECM 代谢失衡是肺纤维化的重要原因之一,糖皮质激素在一定程度上通过调节 MMPs 和 TIMPs 之间的平衡关系,使二者维持在一个稳定状态,可以一定程度缓解肺纤维化的生成。同时地塞米松已被证明可使 PQ 中毒的大鼠 P-糖蛋白的表达增强。P-糖蛋白是胞内物质转运的重要载体,使细胞内的 PQ 外排增加,减少 PQ 对细胞的损害。临床上到底选用地塞米松还是甲强龙进行 PQ 治疗一直存在争议,陈春会等^[14]对 PQ 中毒患者在给予血流灌注的同时,将地塞米松治疗组与甲强龙治疗组治疗结果进行对比,研究结果发现:甲强龙抑制肺损伤的效果明显优于地塞米松。陈文清^[15]对中毒患者应用甲强龙(甲强龙 $25 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$,每天 2 次,连用 2 周后逐渐减量)与传统地塞米松治疗比较,认为甲强龙治疗 PQ 中毒较传统的地塞米松更有疗效。产生这一结果的原因可能是由于 PQ 中毒患者发生肺纤维化多在 5~9 d 内发生,2~3 周达到高峰,而甲强龙不需要经过肝脏代谢可直接作用患处,较地塞米松起效快,故应用甲强龙比地塞米松更能抑制肺损伤,对患者预后产生帮助。有研究^[16]发现大剂量甲强龙相对于普通剂量可明显降低 PQ 中毒患者的病死率,并能相对的改善患者肝肾功能。

3.5 免疫抑制剂 环磷酰胺作为临床常用的免疫抑制剂作用于细胞增殖周期以抑制 DNA 合成,也可干扰 RNA 功能,可抑制几乎所有的细胞和体液免疫反应^[17],并能缓解炎症系统的进展。蒲昆鹏研究发现^[18]环磷酰胺可显著降低 PQ 中毒患者肺纤维化程度,从而降低肺损伤的程度,减少患者病死率。环磷酰胺导致白细胞减少,从而减少了白细胞诱导的肺部炎症。秦杰等^[19]把 120 例 PQ 中毒患

者分成对照组和联合组,对照组只进行洗胃、导泻、清除氧自由基、血液灌流等治疗措施,联合组在对照组治疗基础上加用环磷酰胺和甲强龙,其中甲强龙 1 g 加入 5% 糖水 250 mL 中,连用 3 d,环磷酰胺 $15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 加入 5% 糖水 200 mL ,连用 2 d。发现对照组有效率为 76.7%,而联合组治疗有效率为 93.3%,认为血液灌流联合环磷酰胺和甲强龙治疗不仅疗效好而且不良反应少。Lin 等^[20]研究发现试验组(甲强龙 1 g ,连用 3 d,环磷酰胺 1 g ,共 2 d)效果明显,患者的病死率由 41% 降至 18%,进而在 2006 年 Lin 等^[21]应用新策略,早期联合应用甲强龙($1 \text{ g} \cdot \text{d}^{-1}$ 连续 3 d)和环磷酰胺($15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 连续 2 d),随后 $20 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 地塞米松用至患者血氧分压 $>80 \text{ mmHg}$,如果氧分压 $<60 \text{ mmHg}$,继续使用甲强龙联合环磷酰胺冲击疗法,最终结果表明治疗新策略可明显降低 PQ 中毒病死率。

3.6 其他治疗 血必净通过改善微循环,降低毛细血管通透性,促进炎症吸收,抑制肉芽肿形成和纤维胶原的沉积,还可抑制炎症介质白细胞介素-10、白细胞介素-1、血小板衍生因子(PDGF)和促生长因子(IGF-1)的过度表达,减少肺部炎症反应。王光乾等^[22]发现血必净可提高患者氧合指数,改善肺部损伤,并减少肝肾功能损害,提示血必净联合使用可减少 PQ 对重要脏器的损害。史晓峰等^[23]研究发现通过比较血必净治疗组与非血必净治疗组之间患者的第 3 天,第 7 天肌酐值变化及病死率情况发现,血必净可减轻 PQ 中毒患者脏器损害及降低病死率。

4 结语与展望

PQ 急性中毒长期以来一直是一个医学难题,治疗方案多而繁杂,治疗效果良莠不齐。近年来,干细胞移植被广泛应用于治疗氧化应激相关性疾病,国内外学者尝试将干细胞移植应用于 PQ 中毒的治疗方面,并已在动物试验上取得一定成效。Yang 等^[24]将骨髓间充质干细胞移植到 PQ 诱导产生肺损伤的 SD 大鼠体内后,结果显示可有效提高患鼠生存率,减少炎症反应以及氧化应激反应造成的肺损伤。但也有其局限性,有研究^[25]显示间充质干细胞在治疗 PQ 中毒所致肺损伤时,最佳移植时机为染毒后 6 h 内,植入数量最佳为 1×10^7 个;干细胞植入过晚或数量上的过多过少均不能达到满意的效果。研究^[26-27]发现 PQ 聚集于肺组织后,能激活核转录因子- κB (NF- κB)引起炎症因子释放损

伤肺组织。但白藜芦醇能抑制 NF- κ B 的活化,降低 NF- κ B p65 的表达及 p65 的细胞核内转位,从而抑制炎症因子的产生^[28]。赵光举等^[29]的研究也发现白藜芦醇能减轻小鼠肺治疗 PQ 中毒小鼠组织损伤的程度与细胞凋亡。实验提示白藜芦醇在 PQ 中毒的治疗中可能极具价值。这些同仁的不懈努力为 PQ 中毒的治疗开启了新的篇章。

参考文献

- [1] RAPPOLD PM, CUI M, CHESSER AS, et al. Paraquat neurotoxicity is mediated by the dopamine transporter and organic cation transporter-3 [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2011, 108 (51): 20766-20771.
- [2] NEVES FF, SOUSA RB, PAZIN-FILHO A, et al. Severe paraquat poisoning: clinical and radiological findings in a survivor [J]. J Bras Pneumol, 2010, 36(4): 513-516.
- [3] 张晓凡, 李莉, 兰超, 等. 降钙素原对急性百草枯中毒患者预后的作用[J]. 中华急诊医学杂志, 2016, 25(8): 1044-1048.
- [4] CHOI Y, CHO K, YOON S, et al. A case of paraquat intoxication caused by intravenous injection [J]. Am J Emerg Med, 2008, 26(7): 836-833.
- [5] YANG Z, SUN Z, LIU H, et al. Connective tissue growth factor stimulates the proliferation, migration and differentiation of lung fibroblasts during paraquat-induced pulmonary fibrosis [J]. Mol Med Rep, 2015, 12(1): 1091-1097.
- [6] SIEGEL MP, KRUSE SE, KNOWELS G, et al. Reduced coupling of oxidative phosphorylation in vivo precedes electron transport chain defects due to mild oxidative stress in mice [J]. PLoS One, 2011, 6(11): e26963.
- [7] DINIS-OLIVEIRA RJ, DUARTE JA, SÁNCHEZ-NAVARRO A, et al. Paraquat poisonings: mechanisms of lung toxicity, clinical features, and treatment [J]. Crit Rev Toxicol, 2008, 38(1): 13-71.
- [8] PHAN SH. The myofibroblast in pulmonary fibrosis [J]. Chest, 2002, 122(6 Suppl): 286-289.
- [9] JONES AL, ELTON R, FLANAGAN R. Multiple logistic regression analysis of plasma paraquat concentrations as a predictor of outcome in 375 cases of paraquat poisoning [J]. QJM, 1999, 92(10): 573-578.
- [10] 韩磊, 任爱民, 王红, 等. 中药复方通腑颗粒及其组分对脓毒症大鼠肠粘膜机械屏障的影响[J]. 中国危重急救医学, 2011, 23(2): 91-94.
- [11] 刘海波, 郁映晴, 郑福鸿, 等. 依达拉奉联合血液灌流对百草枯中毒致多器官功能损伤保护机制的研究[J]. 中国急救医学, 2015, 35(11): 1009-1012.
- [12] 杨志洲, 刘红梅, 任艺, 等. 雌激素在百草枯中毒大鼠急性肺损伤中的作用 [J]. 中华急诊医学杂志, 2015, 24(10): 1126-1130.
- [13] 付乐. 细胞外基质与基质金属蛋白酶及其抑制剂在百草枯中毒肺损伤中的作用 [J]. 中国急救医学, 2013, 33(10): 882-885.
- [14] 陈春会, 许鸣华, 赵学琴, 等. 血液灌流联合大剂量激素对百草枯中毒肺损伤的影响 [J]. 山东医药, 2009, 49(25): 90-91.
- [15] 陈文清. 甲强龙治疗重度百草枯中毒 30 例疗效分析 [J]. 吉林医学, 2008, 29(7): 577-578.
- [16] 朱华. 不同剂量激素联用环磷酰胺治疗百草枯中毒 [J]. 皖南医学院学报, 2014, 33(4): 342-344.
- [17] 张炜, 孙海晨, 邵旦兵, 等. 环磷酰胺对急性百草枯中毒小鼠肺损伤的保护作用 [J]. 中国急救医学, 2010, 30(11): 1001-1004, 后插 1.
- [18] 蒲昆鹏. 环磷酰胺对急性百草枯中毒致肺纤维化的治疗作用 [J/CD]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2016, 8(8): 88-91.
- [19] 秦杰, 孙翔, 杨进, 等. 血液灌流联合环磷酰胺和甲基强的松龙治疗百草枯中毒疗效观察分析 [J]. 中国初级卫生保健, 2010, 24(8): 114-115.
- [20] LIN JL, WEI MC, LIU YC. Pulse therapy with cyclophosphamide and methylprednisolone in patients with moderate to severe paraquat poisoning: a preliminary report [J]. Thorax, 1996, 51(7): 661-663.
- [21] LIN JL, LIN-TAN DT, CHEN KH, et al. Repeated pulse of methylprednisolone and cyclophosphamide with continuous dexamethasone therapy for patients with severe paraquat poisoning [J]. Crit Care Med, 2006, 34(2): 368-373.
- [22] 王光乾, 刘思管. 血必净联合大剂量注射用甲泼尼龙琥珀酸治疗急性百草枯中毒的疗效观察 [J]. 中国医药, 2012, 7(2): 177-178.
- [23] 史晓峰, 王勇强. 血必净联合乌司他丁治疗百草枯中毒的效果观察 [J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 2015, 33(5): 375-377.
- [24] YANG H, WEN Y, BIN J, et al. Protection of bone marrow mesenchymal stem cells from acute lung injury induced by paraquat poisoning [J]. Clin Toxicol (Phila), 2011, 49(4): 298-302.
- [25] 黄杨, 尹文, 张秀敏, 等. 骨髓间充质干细胞植入对急性百草枯染毒大鼠肺损伤的影响 [J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 2012, 30(9): 645-649.
- [26] 李冬, 徐丽艳, 常子娟, 等. 沙利度胺对百草枯诱导小鼠急性肺损伤的干预 [J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 2013, 31(3): 178-183.
- [27] WANG X, LUO F, ZHAO H. Paraquat-induced reactive oxygen species inhibit neutrophil apoptosis via a p38 MAPK/NF- κ B-IL-6/TNF- α positive-feedback circuit [J]. PLoS One, 2014, 9(4): e93837.
- [28] MA C, WANG Y, DONG L, et al. Anti-inflammatory effect of resveratrol through the suppression of NF- κ B and JAK/STAT signaling pathways [J]. Acta Biochim Biophys Sin, 2015, 47(3): 207-213.
- [29] 赵光举, 李声琴, 洪广亮, 等. 白藜芦醇对百草枯中毒小鼠肺损伤的干预及机制 [J]. 中华危重病急救医学, 2016, 28(1): 33-37.

(收稿日期: 2016-11-08)