

百草枯

PARAQUAT
POISONING

中毒

主编 魏路清 李国强 王海石



人民卫生出版社

PEOPLE'S MEDICAL PUBLISHING HOUSE

百草枯

Paraquat
Poisoning

中毒

主 编 魏路清 李国强 王海石

编 者 (以姓氏笔画为序)

王海石 (山东省立医院)

卢中秋 (温州医学院第一附属医院)

田英平 (河北医科大学第二医院)

史继学 (泰山医学院附属医院)

全金梅 (武警后勤学院附属医院)

刘 斌 (武警后勤学院附属医院)

刘 阳 (武警后勤学院附属医院)

刘芙蓉 (河北省邯郸市中心医院)

孙 亮 (武警后勤学院附属医院)

杜书明 (武警后勤学院附属医院)

李国强 (武警后勤学院附属医院)

张 华 (青岛市中心医院)

陈冠兴 (台湾长庚纪念医院)

林杰梁 (台湾长庚纪念医院)

罗晓洁 (武警后勤学院附属医院)

胡道川 (武警山东总队医院)

董 彦 (武警后勤学院附属医院)

韩晨光 (武警后勤学院附属医院)

颜宗海 (台湾长庚纪念医院)

燕朋波 (武警后勤学院附属医院)

魏路清 (武警后勤学院附属医院)

人民卫生出版社

图书在版编目(CIP)数据

百草枯中毒 / 魏路清, 李国强, 王海石主编. —北京: 人民卫生出版社, 2014

ISBN 978-7-117-19696-3

I. ①百… II. ①魏…②李…③王… III. ①百草枯—农药中毒—防治—研究 IV. ①R595.4

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2014)第 197887 号

人卫社官网	www.pmph.com	出版物查询, 在线购书
人卫医学网	www.ipmph.com	医学考试辅导, 医学数据库服务, 医学教育资源, 大众健康资讯

版权所有, 侵权必究!

百草枯中毒

主 编: 魏路清 李国强 王海石

出版发行: 人民卫生出版社(中继线 010-59780011)

地 址: 北京市朝阳区潘家园南里 19 号

邮 编: 100021

E - mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-59787592 010-59787584 010-65264830

印 刷: 北京汇林印务有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 787×1092 1/16 印张: 10 插页: 1

字 数: 243 千字

版 次: 2014 年 9 月第 1 版 2014 年 9 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-19696-3/R · 19697

定 价: 36.00 元

打击盗版举报电话: 010-59787491 E-mail: WQ@pmph.com

(凡属印装质量问题请与本社市场营销中心联系退换)

前言



本书系一部系统总结百草枯中毒基础和临床研究成果的专著，旨在全面、深入地反映百草枯中毒的研究进展及临床经验，尤其侧重于临床表现、治疗和预后判断，以期为这一高死亡率（60%~80%）的疾病提供系统、完整、实用的学习和参考书。适用于各级医院急诊科、重症医学科以及从事中毒急救工作的各类医护人员、医学院校的师生和农药毒理学研究的科研人员等阅读。

本书编者之一林杰梁教授为百草枯中毒知名专家，在百忙之中欣然接受编辑委员会的邀请参与本书的编纂，在本书即将出版之时不幸病故，在此深表悼念。颜宗海教授和陈冠兴教授对后续工作的积极参与和支持，使得本书顺利出版。

邱泽武教授在本书编写过程中提出了宝贵意见，深表感谢。

本书中的缺点和错误在所难免，诚恳地欢迎读者批评、指正。

魏路清 李国强 王海石

2014年9月

目 录

第1章 百草枯中毒的毒理学	1
第2章 百草枯中毒肺损伤	4
第3章 百草枯中毒肾损伤	14
第4章 百草枯中毒肝损伤	24
第5章 百草枯中毒其他脏器损伤	29
第6章 百草枯中毒的诊断与鉴别诊断	35
第7章 百草枯中毒的临床分度及预后判定	41
第8章 百草枯中毒的检测方法	50
第9章 急性百草枯中毒的急诊处置	54
第10章 百草枯中毒的血流动力学监测及液体治疗	60
第11章 百草枯中毒的激素与免疫抑制剂治疗	72
第12章 百草枯中毒的免疫与营养治疗	77
第13章 百草枯中毒的其他药物治疗	88
第14章 百草枯中毒的血液净化治疗	100
第15章 百草枯中毒的护理	114
第16章 百草枯中毒治疗的展望	118
第17章 百草枯中毒相关动物模型的建立	128
第18章 百草枯中毒的网络资源	146
附录 急性百草枯中毒诊治专家共识(2013)	150

伴随着人类中毒事件频发,催生了百草枯的毒代动力学研究。由于人类同步研究难于进行,关于人类百草枯毒代动力学的资料甚少,绝大部分来源于动物实验,并由此进行借鉴和探讨。

一、百草枯的吸收

百草枯可经胃肠道、皮肤和呼吸道吸收,如果按使用说明书进行操作,由于百草枯不具挥发性和喷洒的稀释液产生雾滴较大,通常不会进入肺脏。百草枯稀释液经皮肤大面积长时间接触或短间接接触高浓度百草枯,特别是破损的皮肤或阴囊、会阴部被污染均可导致全身中毒。有研究观察发现,长期喷洒百草枯的工人中相当部分在尿中检出微量百草枯,或许通过呼吸道或皮肤少量吸收,在 ^{14}C 标记百草枯的动物实验显示,气雾剂颗粒较小,也可通过呼吸道快速吸收,血液很快达峰。也有皮下、静脉注射中毒的报道,临床表现凶险,推测吸收更迅速完全。消化道吸收是目前急性百草枯中毒的主要途径。在人类、大鼠、犬等动物,胃肠道百草枯吸收很少,大约同步吸收口服剂量的5%~15%,百草枯在胃内很少吸收,主要在空肠,但吸收迅速而不完全,大部分随粪便排出,随着在肠道存留时间延长,吸收可能增加,液体形式的百草枯进入小肠更快,特别是空腹时明显,人类血浆浓度达峰时间并不清楚,推测在0.5~4小时。

二、百草枯的分布与排泄

百草枯在吸收入血的同时即开始向器官组织分布,几乎可分布到各个器官,由于分子较小,百草枯几乎不与血浆蛋白结合。首先出现浓度最高的器官是肾脏,也是百草枯的主要排泄器官,然后是肺脏,血运丰富的器官,如心脏、肝脏、肌肉组织等也较快出现高浓度的百草枯。当肾功能正常时,肺脏浓度通常于5~7小时达到峰值;肾功能受损时,肺脏达峰时间可延长至15~20小时甚至更长。由于百草枯与聚胺(二胺、多胺及二胺二硫胺等)具有结构上的特殊相似性,肺组织可主动摄取富集百草枯,使肺组织浓度是血浓度的10~90倍。肺泡I、II型上皮和气管Clara细胞膜中存在能量依赖的聚胺类物质摄取系统,低浓度百草枯时该系统主动耗能,在细胞内聚集,呈现出时间-能量依赖性,这一转运过程似乎需要两个带阳性电荷的四价氮离子,两者间距约0.6~0.7nm,百草枯和多胺具备了这些特征,而另一可导致过氧化损伤的除草剂——敌草快(Diquat),由于不具备摄取系统这一结构的特征,不能在肺内主动累积。在高浓度时该系统失活,主要通过弥散途径进入细胞,通过弥散作用还可进入肺巨噬细胞、内皮细胞和间质细胞。一般推测百草枯的分布容积约1L/kg,

在一个口服百草枯示踪剂的研究中,口服后 39.5 小时分布容积约为 2.74L/kg,包括肺和肌肉等器官成为了百草枯的储存库,其中的百草枯再缓慢分布到血液中。百草枯血液浓度呈指数下降,开放的三室模型很好地解释了其毒代动力学分布,包括一个中央循环室、快速交换相和缓慢交换相,循环血液被认为是中央室;次级室被认为包括了富含血管的组织如肾脏、肝脏和心脏,二级室和中央室之间存在快速的交换,肺是富含血管组织的器官,最早暴露于血浆中任何含量的百草枯。肺,特别是肺泡上皮细胞成为第三室,与中央室存在缓慢的交换。肌肉组织中的百草枯也可存留很长时间,缓慢释出,可能源于组织实质坏死和释放,在中毒 10 小时内曾观察到毒物回流。连续观察血浆百草枯浓度的研究显示,快速分布相中的血浆半衰期约 5 小时,清除相中的血浆半衰期约 84 小时。在 ^{14}C 标记百草枯的放射免疫方法研究中,给予不造成肾损伤的一次低剂量皮下注射显示,百草枯的平均生物半衰期为 40.9 小时,7 天可通过尿排出总量的 85%。

目前一致认为,百草枯在血液中以离子形式存在,不被代谢,肾脏是血液百草枯的主要排泄器官,少许通过胆汁排泄到胃肠道。在肾小管中不被重吸收,以原形从肾脏排出,血液百草枯可以自由通过肾小球滤过,肾小管通过某种机制主动分泌排泄,可能是经有机阳离子转运系统,重吸收微乎其微。百草枯的清除率高于肌酐的清除率,肾脏清除了几乎同步吸收的绝大部分。当肾功能正常时,口服中毒患者在服毒后 1 小时尿中即可检测到,而明显的尿浓度高峰在服毒后 5~7 小时。超过 90% 的百草枯在服毒后 12~24 小时内经肾脏排泄,而一旦肾功能受损,百草枯清除率可以下降 10~20 倍,血浆半衰期可延长至 120 小时,甚至更长。加以肺和肌肉储存毒物缓慢回流,一些患者可在中毒后数天或数周在尿中持续检测到百草枯。

百草枯毒代动力学复杂,由于中毒途径及摄入剂量不同,对各脏器的损害程度,特别是对肾脏的损害程度不同,进而对百草枯的分布和清除产生影响。在 1 例怀疑口服百草枯后 5 周成功进行单肺移植的报道中,虽然在中毒后 4~24 天血浆中未检出百草枯,但在中毒后 59 天通过免疫方法在肺和肌肉组织中检测出百草枯(分别为 $134\mu\text{g/g}$ 和 $328\mu\text{g/g}$)。另一例肺移植治疗百草枯中毒不成功的报道显示,虽然中毒途径不能明确,但在出现消化道症状后的 19 天进行了右肺移植,而在移植术后 48 小时监测的血浆百草枯浓度为 0.2mg/L ,是移植前监测浓度(0.03mg/L)的近 7 倍,尽管前期进行了血液灌流和透析。随后 1 天的腹直肌活检毒物分析显示其浓度为 0.27mg/L ,移植肺随后也出现百草枯肺的病变特点和临床表现,并经组织病理学和胸部 X 线片证实,作者归因于肺移植后机体状况的改善增强了肌肉的活性,使之释放出了储存的百草枯,重新蓄积于移植肺,导致纤维化改变。术后第 5 天,进行了连续 7 天、每天 16 小时的血液灌流,期间间断血液透析,直到首次移植术后 13 天,也是出现中毒症状后 31 天,血中百草枯浓度才极低或不能测出。百草枯的毒代动力学仍有诸多需要明确的问题。

(田英平)

参 考 文 献

- [1] 中国医师协会急诊医师分会. 急性百草枯中毒诊治专家共识(2013). 中国急救医学, 2013, 33(6): 484-489.
- [2] Garnier R, Chataigner D, Efthymiou ML, et al. Paraquat poisoning by skin absorption: report of two cases.

- Vet Hum Toxicol, 1994, 36(4): 313-315.
- [3] Swan, A.A.B. Exposure of spray operators to paraquat. Brit. J. industr. Med, 1969, 26: 322-329.
- [4] Wesseling C, Hogstedt C, Picado A, et al. Unintentional fatal paraquat poisonings among agricultural workers in Costa Rica: report of 15 cases. Am J Ind Med, 1997, 32(5): 433-441.
- [5] Chui YC, Poon G, Law F. Toxicokinetics and bioavailability of paraquat in rats following different routes of administration. Toxicol Ind Health, 1988, 4(2): 203-219.
- [6] Dey MS, Breeze RG, Hayton WL, et al. Paraquat pharmacokinetics using a subcutaneous toxic low dose in the rat. Fundam Appl Toxicol, 1990, 14(1): 208-216.
- [7] Sagar GR. Uses and usefulness of paraquat. Hum Toxicol, 1987, 6(1): 7-11.
- [8] Bismuth C, Scherrmann JM, Garnier R, et al. Elimination of paraquat. Hum Toxicol, 1987, 6(1): 63-67.
- [9] Chui YC, Poon G, Law F. Toxicokinetics and bioavailability of paraquat in rats following different routes of administration. Toxicol Ind Health, 1988, 4(2): 203-219.
- [10] Marc Licker, Alexandre Schweizer, Laurent Hohn, et al. Single lung transplantation for adult respiratory distress syndrome after paraquat poisoning. Thorax, 1998, 53(7): 620-621.
- [11] The Toronto Lung Transplant Group. Sequential bilateral lung transplantation for paraquat poisoning. A case report. J Thorac Cardiovasc Surg, 1985, 89(5): 734-742.

第2章

百草枯中毒肺损伤

百草枯(paraquat, PQ)中毒可引起多脏器损害,肺是百草枯作用的主要靶器官,也最早被累及。患者如能度过急性期,后期可出现肺纤维化,多因呼吸衰竭死亡,其病死率高达60%~80%。目前肺损伤的机制尚未完全阐明,也没有一种公认有效的救治药物,本章就百草枯中毒导致肺损伤的机制、病理特点、临床表现及其治疗进行阐述。

一、百草枯中毒致肺损伤的发病机制

(一) 百草枯在肺组织内的蓄积

百草枯可经消化道、皮肤、呼吸道吸收入人体,口服吸收率为5%~15%,吸收后1~4小时血浆浓度达高峰,分布于肺、肝、肾、骨骼肌等器官组织中,而肺组织中百草枯浓度最高,可达血浆浓度的10~90倍。百草枯在肺内富集的原因主要与肺内存在聚胺类物质摄取系统有关。该系统主要存在于Ⅱ型肺泡细胞,也存在于气管Clara细胞和Ⅰ型肺泡细胞,百草枯可与胺类物质竞争,通过Ⅱ型肺泡细胞的能量依赖性多胺摄取途径选择性地在肺内聚集。巨噬细胞、内皮细胞和间质细胞不存在该系统,百草枯主要通过弥散作用进入细胞。

(二) 氧自由基损伤

百草枯在细胞内经一系列参与氧化还原反应相关酶系(NADPH-细胞色素P450还原酶、黄嘌呤氧化酶、NADPH-辅酶Q、氧化还原酶以及一氧化氮合酶)的作用后产生自由基代谢物,从而生成活性氧和活性氮簇,诱发氧化应激反应。具体过程为:百草枯聚集在肺组织后,先被NADPH还原为 PQ^+ ,再与氧分子反应形成超氧阴离子,接着在超氧化物歧化酶(SOD)的作用下形成过氧化氢(H_2O_2), H_2O_2 经过Fenton反应或Haber-Weiss反应形成毒性更高的羟自由基。羟自由基能引起膜脂质过氧化等一系列连锁反应,并生成更多的自由基。百草枯的整个代谢过程消耗大量NADPH,使许多NADPH参与的生化反应无法进行,造成竞争性抑制干扰呼吸链电子传递,影响生物氧化磷酸化,使ATP合成减少甚至停止,引起细胞衰竭。

1. 脂质过氧化 百草枯代谢产生的大量氧自由基,耗竭了细胞内抗氧化酶系,如SOD、过氧化氢酶、谷胱甘肽还原酶等,使膜脂质失去了保护作用,加重了活性氧类物质,如超氧阴离子、 H_2O_2 、 OH^- 等对膜脂质的过氧化损伤,含双键的脂肪酸被氧化时生成的丙二醛使膜成分交联和聚合,引起结构和功能的改变。

2. 线粒体损伤 百草枯代谢产生的大量自由基及脂质过氧化可造成线粒体的严重损伤。此外,百草枯还可以诱导线粒体内膜出现钙超载,引起膜去极化、解耦联及基质肿胀。线粒体损害是百草枯中毒机制的重要组成部分。

3. 免疫激活和细胞因子的作用 百草枯的毒性作用与 NF- κ B 的激活密切相关。代谢过程中产生的大量氧自由基可以有效激活 NF- κ B。NF- κ B 一旦激活,即进入细胞核与启动子结合,启动诱发炎症反应的相关基因;这些编码与炎症反应相关的酶、细胞因子和趋化因子的基因开始转录、表达上调,继而导致血小板聚集、炎性细胞趋化、促进成纤维细胞增殖。

百草枯中毒早期的肺炎有大量的中性粒细胞、巨噬细胞和淋巴细胞浸润,这些免疫细胞被百草枯激活后可合成和分泌大量的细胞因子、炎性递质、趋化因子等多种生物学效应因子,参与细胞增殖、炎性细胞趋化及成纤维细胞分泌活性的调节,在组织炎症及肺纤维化的发生、发展中有重要意义。有研究表明,IL-1 β 、IL-6、胰岛素样生长因子(IGF-1)和血小板衍生生长因子(PDGF)等细胞因子介导了百草枯中毒后早期的急性肺损伤(ALI),而转化生长因子- β (TGF- β)在早期急性炎症反应及中晚期纤维化过程中都发挥着重要的作用。百草枯还可以导致肺血管内皮细胞损伤,进而使内皮细胞分泌大量内皮素,进一步激活多形核白细胞(PMN),使之释放活性氧(ROS)、磷脂酶 A2(PLA2)、血小板活化因子(PAF)、TNF- α 、IL-1、IL-8 等炎性介质,启动炎症反应及中性粒细胞在肺间质的募集和浸润,增加血管漏出,引起肺损伤。

4. DNA 损伤与细胞凋亡 百草枯产生大量氧自由基,引起核固缩与 DNA 链断裂。过氧化亚硝基也能与蛋白质、脂质、DNA 反应,改变细胞的酶促反应及信号传导通路,导致细胞自稳与凋亡的平衡被打破。新近有研究显示,百草枯诱导的细胞损伤与凋亡信号调节激酶-1(apoptosis signal-regulating kinase 1, ASK1)的激活有密切联系。因此有学者认为百草枯中毒引起细胞死亡的根本原因在于 DNA 损伤和基因表达异常。

二、百草枯肺损伤的病理变化

百草枯肺损伤早期表现为肺泡上皮细胞受损,肺泡内出血、水肿,可导致呼吸困难、急性肺水肿;晚期则出现肺泡内和肺间质纤维化进行性加重、呼吸衰竭,是百草枯中毒患者死亡的主要原因。

(一) 大体解剖

百草枯中毒后肺部大体解剖变化主要表现为肿胀、出血、肺湿重增加,随着时间推移,肺湿重逐渐恢复正常,瘢痕形成则越来越明显。中毒早期肺即开始出现肿胀,并逐渐加重且伴有弥漫性出血,晚期局部肺表面出现凸凹不平灶,并且这种瘢痕凹陷随时间延长越来越明显。

(二) 组织学

中毒早期肺损伤明显,严重损伤的肺单位丧失通气、换气功能。据 Rebellog 等报道,百草枯肺损伤的主要组织学特点是肺泡内出血、巨噬细胞聚集、间质水肿,病程较长者出现纤维化、上皮细胞增生,部分出现蜂窝样改变。肺泡内出血出现得最早,大约在中毒后 16 小时以内即可出现。巨噬细胞可出现在损伤的早期,以后逐渐消失。几乎所有病例都有水肿表现。随着时间的推移,先是肺组织充血和纤维蛋白沉积,继之成纤维细胞增殖、肺泡间隔逐渐增厚,透明膜形成。Toner 等报道一例百草枯中毒后 17 天死亡的尸检组织学结果,检查可见正常肺结构明显破坏,但弹力纤维染色显示肺泡框架结构依然存在。肺泡腔内可见水肿液、炎性细胞和增生的成纤维细胞,并伴有胶原蛋白沉积和大量局灶性出血。



另外, Tohru 等指出, 百草枯肺损伤的基本改变是肺泡间隔及表面基质沉积导致的肺泡结构重建、间质细胞增生。与普通型间质性肺炎慢性、进行性纤维化的特点不同, 这种重建过程具有自发性加速的特点, 因而导致恶性循环, 使百草枯中毒的患者短期内出现肺纤维化。

(三) 超微结构

通过电镜观察可获得百草枯肺损伤的超微结构变化。据 Fukuda 等报道, 早期即出现肺炎、组织破坏和肺泡扩张, 弹力纤维破坏、染色增强而广泛。后期弹力纤维染色及分布程度大致恢复正常, 但是在肺泡间广泛存在大量新生的弹力纤维。肺泡上皮损伤在中毒后 24 小时即可出现, 48 小时出现肺泡细胞基膜严重断裂和脱落, 但是上皮基底膜完整并出现巨噬细胞和异常增殖的成纤维细胞, 同时有肺泡和间质水肿。肺毛细血管内皮的损伤不及肺泡上皮损伤严重, 最初发生在中毒后 48 小时, 内皮细胞腔面的胞饮小泡含量增加。靠近损伤肺泡上皮一侧的内皮细胞的病理改变包括水化、断裂、不连续、细胞间连接增宽等。晚期肺泡上皮基底膜出现局灶性破坏, 间质细胞生长进入肺泡间隔, 肺泡间隔增厚, 肺泡间纤维化出现。百草枯中毒后还可出现Ⅰ型和Ⅱ型肺泡细胞增生, 部分Ⅱ型肺泡细胞有微绒毛和突起的缺失。呼吸功能不全的发生可能与这种Ⅱ型肺泡细胞功能的减弱和随即发生的表面活性物质的减少有关。在肺纤维化逐渐发生的过程中, 巨噬细胞有逐渐增加的趋势。

总之, 动物实验和尸检均发现百草枯肺损伤呈以下病理变化: ①肺毛细血管损伤致肺间质和肺泡性肺水肿而引起低氧血症; ②肺泡细胞损害, 致使肺泡表面活性物质生成减少和肺泡萎陷及小叶性肺不张; ③肺纤维化是最后结局。一般病理演变过程: 1~7 天为炎症反应、肺水肿和出血, 7~14 天出现修复和机化改变, 纤维细胞肥大, 分泌纤细的胶原纤维, 形成较稀疏的纤维组织, 21~45 天出现明显的肺纤维化和纤维瘢痕。

三、百草枯中毒肺损伤的临床表现

大剂量服毒者可于 24~48 小时出现肺水肿、出血, 常在 1~3 天内因急性呼吸窘迫综合征 (ARDS) 死亡。经抢救存活者, 1~2 周后可发生肺间质纤维化, 呈进行性呼吸困难, 导致呼吸衰竭死亡。非大量口服者肺部症状开始可不明显, 大多数患者为渐进式发展, 但于 1~2 周内因肺损伤、肺纤维化而逐渐出现肺部症状, 表现为胸闷、气短、口唇发绀、肺功能障碍致顽固性低氧血症。进一步发展可出现胸痛、喘憋, 甚至极度呼吸困难、濒死感。肺部体检最初仅有双下肺肺泡呼吸音减弱, 渗出明显时可有呼吸音增粗, 实变明显者偶闻及管状呼吸音, 少数患者偶可在双下肺背部闻及细湿啰音, 有人认为可能与感染或低蛋白血症有关, 随着病情的发展可闻及爆裂音, 后期少数患者可出现气胸、纵隔和皮下气肿, 查体患侧胸部饱满、叩诊呈鼓音、听诊呼吸音减弱或消失, 可触及握雪感。

胸部影像学改变与摄入百草枯的剂量以及病情的严重程度有关, 大量摄入后, 数天内肺部即可出现广泛的磨玻璃影和(或)斑片状渗出, 甚至形成“白肺”(图 2-1、图 2-2), 患者死于 ARDS 或多器官功能衰竭。非大量摄入后, 胸部影像变化不一, 摄入量极少者, 胸片可始终无明显异常。大多数患者肺部病变呈渐进性发展。即使大量摄入者, 如经过及时胃肠道及血液净化清除毒物, 肺部病变也呈渐进性发展的趋势。CT, 特别是 HRCT 具有发现病变早、提供影像信息多、能反映出疾病的动态演变特点等优势。综合多数文献报道, 百草枯中毒的胸部 CT 改变按时间可分成早期、早中期、中期、中后期及后期。早期一般指 1~3 天,

CT 表现可正常、肺纹理增强或出现少许磨玻璃影。4~7 天为早中期,多表现为散在的磨玻璃影,也可出现肺渗出及实变影。8~14 天为中期,逐渐发展成双肺弥漫的毛玻璃样变,密度明显增高,肺实变愈加明显,可有囊状影和(或)纤维化改变,部分患者可出现胸腔或心包积液。15~28 天为中后期,胸部影像学变化连续,呈持续加重的过程,无明显界限可分,两肺野可出现腺泡结节、小片状渗出、胸膜下不规则线影及以胸膜为基底的大小不等的楔形实变区,范围较大的实变区内可见“充气支气管征”。随着时间的推移,如果病情好转,磨玻璃影趋向于变淡、吸收,实变影增浓、纤维化愈加明显,也可出现肺气肿及小囊泡影。如果病情继续进展,肺实变影范围逐渐扩大、密度更实,甚至出现气胸以及纵隔、皮下气肿,许多患者在这个阶段死于呼吸衰竭。28 天以后为病变后期,如患者仍存活,纤维化病变趋于稳定,并开始逆转,3~6 个月以后肺纤维化亦可有不同程度的吸收,病变轻、范围小者甚至可完全吸收或仅遗留纤维条索影(图 2-3、图 2-4)。有文献报道,中毒 1 周时的磨玻璃影范围可能有助于判断患者的预后,磨玻璃影范围 <20% 者全部存活,>40% 者全部死亡。

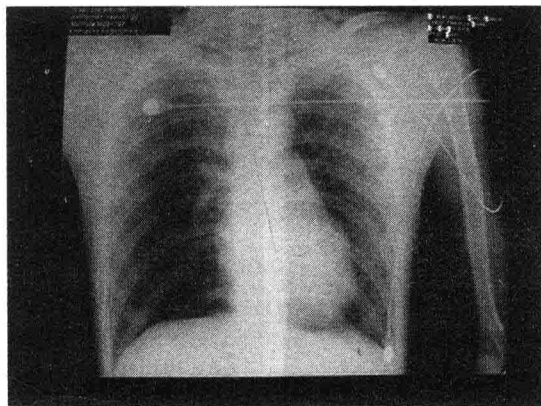


图 2-1 男性,20 岁,口服百草枯 40ml,入院 3 天时胸片左侧轻度磨玻璃影

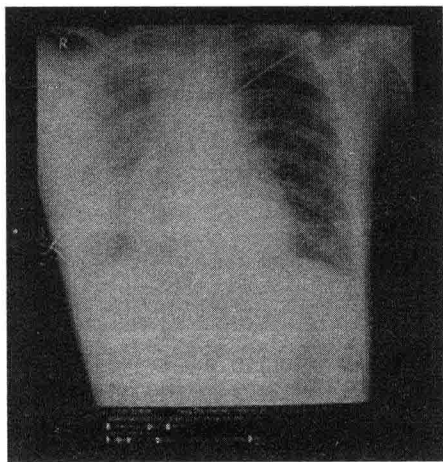


图 2-2 患者喜右侧卧位,入院 17 天,右侧几乎成“白肺”

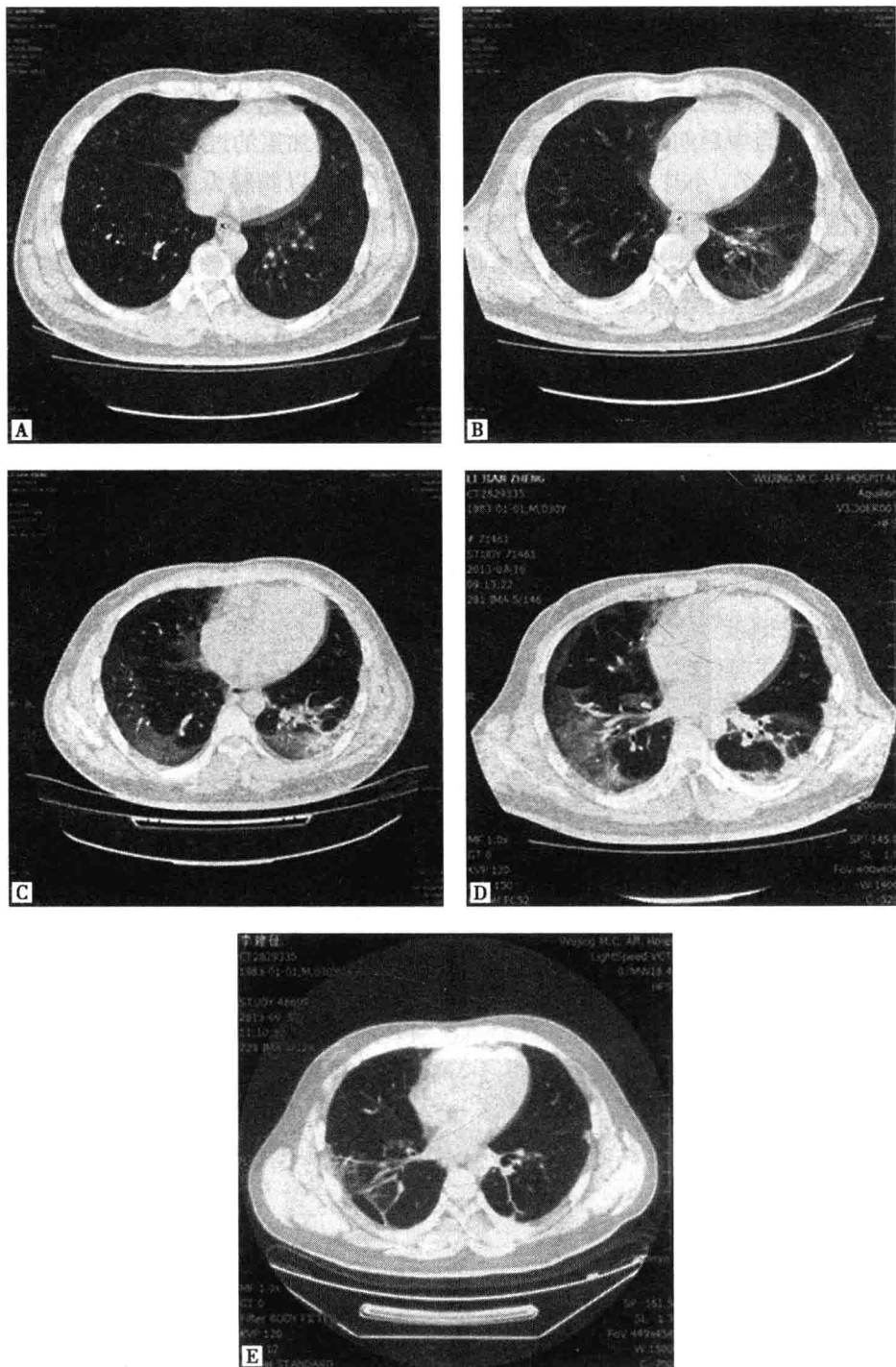


图2-3 A. 男性, 30岁, 口服百草枯100ml, 百草枯中毒3天, 胸部CT左下肺纹理增强; B. 该患者百草枯中毒7天, 双下肺磨玻璃影, 左下肺纹理增多、紊乱; C. 该患者百草枯中毒15天, 双下肺磨玻璃影明显增加, 左下肺可见实变; D. 该患者百草枯中毒22天, 仍可见磨玻璃影伴渗出及实变, 左侧胸膜肥厚, 双下肺可见纤维化改变; E. 该患者百草枯中毒98天, 磨玻璃及渗出、实变影均吸收, 遗留双下肺纤维化改变

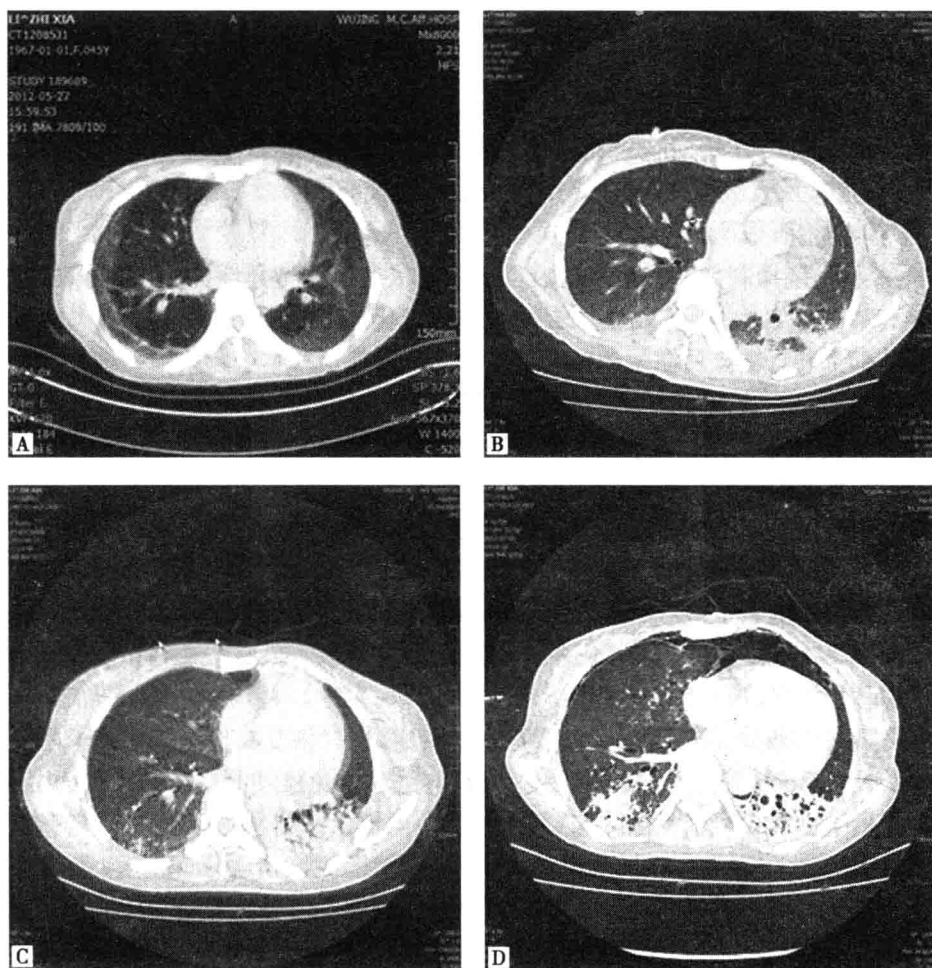


图2-4 A. 女性, 46岁, 口服百草枯40ml, 百草枯中毒4天, 双下肺磨玻璃影, 右侧可见胸膜下线; B. 该患者百草枯中毒15天, 左下肺实变; C. 该患者百草枯中毒27天, 左下肺实变; D. 该患者百草枯中毒48天, 可见纵隔气肿

肺功能改变也与服药剂量有关, 口服剂量较小、中毒较轻者可在早期出现弥散功能障碍、 DL_{VA} 、 DL_{CO} 一过性降低, 随时间延长, 再逐渐恢复至正常; 反映通气功能的指标 TLC 、 VC 、 FEV_1 、 FVC 早期可在正常范围, 之后出现下降, 再随着时间延长逐渐恢复正常。轻度中毒患者大部分肺功能可以恢复正常, 但一些证据表明偶尔也有发生永久性肺功能损害者。口服剂量较大, 属暴发性中毒者, 肺损害出现较早, 大多于7天内死亡, 有关肺功能结果的研究很少报道。中等剂量口服, 即中重度中毒者, 一般 TLC 、 FRC 、 RV 、 VC 、 DL_{CO} 、 VA 、 FEV_1 、 FVC 都可出现降低, 只要能够长期生存, 均会逐渐恢复, 但恢复需要的时间较长。部分研究报道, 3个月肺功能障碍可恢复到正常水平, 而 Kwon 等研究显示, 中毒后1个月时可见 FVC 和 FEV_1 均明显下降, FEV_1/FVC 正常, 2~3年后 FVC 恢复正常。山东省立医院对百草枯中毒后存活患者在第3、6、12个月进行随访观察, 发现肺功能障碍逐渐恢复, 12个月后大部分病例通气功能可以正常, 但有部分病例肺弥散功能仍降低。

四、百草枯肺损伤的治疗

百草枯中毒尚没有特效解毒药。目前主要是综合治疗,包括减少肠道吸收,促进毒物排泄,血液净化、支持疗法,抗炎、抗氧化治疗等(详见相关章节)。在此仅就肺损伤相关治疗进展做一简述。

(一) 药物治疗

1. 激素及免疫抑制剂 激素及免疫抑制剂可以对抗非特异性炎症,抑制粒细胞、巨噬细胞聚集和释放氧自由基,抑制胶原合成和肺纤维化,从而降低病死率。林杰梁报道在基础治疗的基础上联合糖皮质激素和环磷酰胺可能是治疗百草枯引起的肺纤维化的一种有效手段。林杰梁等采用反复多次环磷酰胺和甲泼尼龙冲击治疗百草枯中毒,患者病死率较传统治疗明显降低,并进一步证明该疗法效果优于传统疗法(使用大剂量环磷酰胺和地塞米松)。但是也有很多学者认为激素和免疫抑制剂不足以恢复百草枯引起的肺损害。目前需要大规模的临床随机对照试验来进一步证实免疫抑制剂的治疗效果。

2. 乙酰半胱氨酸 乙酰半胱氨酸治疗百草枯中毒可以降低血浆丙二醛水平,减少超氧阴离子的产生,显著升高谷胱甘肽水平,发挥抗氧化作用。此外,乙酰半胱氨酸还可以减少炎症细胞浸润,减轻肺组织损伤。乙酰半胱氨酸治疗可以有效延长患者的存活时间,但不能降低总体死亡率。

3. 维生素C 维生素C可以有效清除氧自由基,同时恢复其他抗氧化分子如谷胱甘肽的抗氧化活性。Moon等使用大剂量维生素C联合抗炎、免疫抑制疗法治疗百草枯中毒,表明使用大剂量维生素C虽然无法降低总体死亡率,但可以抑制急性肾损伤,改善预后。

4. 盐酸氨溴索 国内有学者观察了大剂量盐酸氨溴索(超适应证使用)治疗急性百草枯中毒肺损伤的疗效。将41例急性百草枯中毒肺损伤患者分为治疗组(21例)和对照组(20例),对照组给予大剂量甲泼尼龙、抗氧化以及血液净化等治疗,使用呼吸机通气;治疗组在对照组治疗的基础上加用盐酸氨溴索注射液 $20\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 静脉滴注(每12小时1次),3~5日;观察两组动脉血气、呼吸参数、X线胸片变化、病死率与死亡病例存活时间。结果治疗后两组氧分压、氧合指数以及自主呼吸频率与潮气量、呼气末正压、X线胸片改变等均有改善,治疗组与对照组比较改善更为显著。但两组间病死率与死亡病例存活时间差异无统计学意义。研究显示大剂量盐酸氨溴索注射液虽未能逆转患者的整个病程,但可以显著改善动脉血气、呼吸参数,对急性百草枯中毒肺损伤有积极的治疗作用。

5. 水杨酸钠 水杨酸钠可以与百草枯反应,形成稳定的复合物,从而抑制百草枯氧化应激等毒性。Dinis等使用水杨酸钠治疗致死量百草枯中毒的大鼠,结果全部存活,而未使用的大鼠则全部死亡。国内动物实验也发现阿司匹林对百草枯染毒大鼠肺、肝、肾具有保护作用,但水杨酸钠是否可以作为百草枯的一种解毒剂治疗人百草枯中毒,尚有待于进一步验证。

6. ACEI类药物 近年来研究显示局部组织肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS)参与肺组织的炎症、组织修复和纤维化反应等病理生理学过程。血管紧张素Ⅱ在百草枯中毒引起的急性肺损伤及中晚期肺纤维化中发挥了重要作用。Ghazi-Khansari等报道使用ACEI类药物治疗百草枯中毒患者,通过阻断局部RAS系统,抑制胶原合成,从而抑制肺纤维化的发展。

此外,超氧化物歧化酶类似物、槲皮素、依达拉奉等药物在动物实验及临床治疗中均证明可以降低百草枯中毒肺损伤,减轻肺部炎症反应和抑制中晚期肺纤维化。

(二) 氧疗

目前关于分子氧对于百草枯中毒患者的毒性已经有很多证据,文献提示肺损伤的严重程度与吸入气体中的氧含量有直接关系,氧含量越高,则肺损伤越严重,故临床应限制氧疗。但是对于何时给予氧疗,给予多大浓度的氧疗,目前尚无太多循证医学的支持。一般认为,只有当患者 $\text{PaO}_2 < 40\text{mmHg}$ (即氧合指数 < 200) 时,才考虑给予氧疗;给予氧疗后尽量使用最低吸氧浓度,维持 PaO_2 在 $50\sim 55\text{mmHg}$ 即可。

(三) 机械通气治疗

关于百草枯中毒患者是否会从机械通气中受益,当患者发生呼吸衰竭时该不该实施机械通气,目前无循证医学证据。百草枯中毒肺部的病理学改变早期为肺泡炎症、出血、水肿、透明膜形成以及上皮细胞增生,进一步发生肺间质纤维化。这些改变与急性呼吸窘迫综合征(ARDS)基本相似,那么百草枯中毒患者发生呼吸衰竭、ARDS时,是否也可从机械通气、呼气末正压(PEEP)等治疗中受益呢?对于这一问题,目前尚无明确的答案。

有为数不多的个案报道表明,对于部分发生呼吸衰竭的百草枯中毒患者,机械通气、PEEP可能有效。Hoffman等学者报道了一例百草枯中毒的12岁儿童,误服百草枯10小时后收入ICU,实验室检查显示,误服百草枯12小时后血中浓度为 0.55mg/L ,收入ICU24小时后,患者出现呼吸窘迫,胸片显示双侧肺水肿,给予患者气管插管后,吸氧浓度维持在 $16\%\sim 20\%$,PEEP维持在 $5\sim 10\text{cmH}_2\text{O}$ 。之后患者逐渐好转,入院后第7日拔管,2周后出院。虽然Hoffman等学者认为对该患者实施低氧、高PEEP治疗是该患者救活的关键因素之一,但是笔者认为单就这一个案尚无法得出机械通气对于百草枯中毒呼吸衰竭的患者可能有有益的结论;尤其是该患者的低氧血症原因不能排除容量过度引发的心力衰竭。

目前尚缺乏高水平文献,无法得知机械通气是否会对百草枯中毒患者有益、是否会改善患者的预后,在其他治疗无效时,对于呼吸衰竭的百草枯中毒患者,可以考虑这一治疗策略。即对患者实施低氧、一定水平PEEP的机械通气治疗来维持患者的血氧水平,延长患者生命,为进一步等待肺损伤恢复或采取肺移植治疗争取时间。

(四) 其他疗法

国内有研究报道在综合治疗的基础上,体位对百草枯中毒患者的影响。即观察组患者入院后均采取侧卧位,主要是左侧卧位,结果发现侧卧位组25例,存活16例,生存率64%,未采取体位治疗的对照组17例,存活6例,生存率35%,两者相比生存率有显著差异。由此提出“单肺生存”理论,即处于低位的肺,由于重力作用、血流增加,因此炎性介质亦增加,引起下垂部位的肺间质和肺泡水肿,造成通气/血流比例失调,继而出现下肺损伤重,上肺损伤轻的现象;另外。百草枯吸收后,受血流增加的影响,逐步沉积在体位低的部位,即所谓的“重力依赖区”。胸部CT可显示“重力依赖区”的毛玻璃状改变及渗出更加明显。这种体位改变使下位肺病变重、上位肺病变轻或无,通过单肺通气保证机体基本的气体交换,为抢救治疗、病情恢复赢得时间,人为地造成“单肺生存”。笔者认为该研究大胆而又又有新意,但病例数不多,且为回顾性观察,说服力不强,有待于多中心、大样本临床研究证实。

近年来,国内外已开始尝试使用体外膜肺、肺移植治疗极其严重的百草枯肺损伤(参见

相关章节)。此外,采用低温、低浓度一氧化氮吸入等支持疗法可以减缓患者死亡,在减轻急性肺损伤、抑制肺纤维化方面也有一定的帮助作用。

(魏路清 刘 阳 胡道川)

参 考 文 献

- [1] Costantini P, Petronilli V, Colonna R, et al. On the effects of paraquat on isolated mitochondria. Evidence that paraquat causes opening of the cyclosporin A-sensitive permeability transition pore synergistically with nitric oxide. *Toxicology*, 1995, 99: 77-88.
- [2] Kratsovnik E, Bromberg Y, Sperling O, et al. Oxidative stress activates transcription factor NF-Kb-mediated protective signaling in primary rat neuronal cultures. *J Mol Neurosci*, 2005, 26: 27-32.
- [3] Xiaodong J, Ming L, YIJING Z, et al. Role of growth factors in acute lung injury induced by paraquat in a rat model. *Hum Exp Toxicol*, 2011, 30: 460-469.
- [4] Niso-Santano M, Gonzalez-Polo RA, Bravo-San Pedro JM, et al. Activation of apoptosis signal-regulating kinase 1 is a key factor in paraquat-induced cell death: modulation by the Nrf2/Trx axis. *Free Radic Biol Med*, 2010, 48: 1370-1381.
- [5] Yang W, Tiffany-Castiglioni E, Koh HC, et al. Paraquat activates the IRE1/ASK1/JNK cascade associated with apoptosis in human neuroblastoma SH-SY5Y cells. *Toxicol Lett*, 2009, 191: 203-210.
- [6] Kang MS, Gil HW, Yang JO, et al. Comparison between kidney and hemoperfusion for paraquat elimination. *J Korean Med Sci*, 2009, 24 (Suppl): S156-160.
- [7] Koo JR, Kim JC, Yoon JW, et al. Failure of continuous venovenous hemofiltration to prevent death in paraquat poisoning. *Am J Kidney Dis*, 2002, 39: 55-59.
- [8] Yeh ST, Gou HR, Su YS, et al. Protective effects of N-acetylcysteine treatment post acute *Toxicology*, 2006, 223: 181-190.
- [9] Padayatty SJ, Katz A, Wang Y, et al. Vitamin C as an antioxidant: evaluation of its role in disease prevention. *J Am Coll Nutr*, 2003, 22: 18-35.
- [10] Samai M, Sharpe MA, Gard PR, et al. Comparison of the effects the superoxide dismutase mimetics EUK-134 and tempol on paraquat-induced nephrotoxicity. *Free Radic Biol Med*, 2007, 43: 528-534.
- [11] Park HK, Kim SJ, Kwon do Y, et al. Protective effect of quercetin against paraquat-induced lung injury in rats. *Life Sci*, 2010, 87: 181-186.
- [12] Zhi Q, Sun H, Qian X, et al. Edaravone, a novel antidote against lung injury and pulmonary fibrosis induced by paraquat? *Int Immunopharmacol*, 2011, 11: 96-102.
- [13] Agarwal R, Srinivas R, Aggarwal AN, et al. Immunosuppressive therapy in lung injury due to paraquat poisoning: a meta-analysis. *Singapore Med J*, 2007, 48: 1000-1005.
- [14] Li LR, Sydenham E, Chaudhary B, et al. Glucocorticoid with cyclophosphamide for paraquat-induced lung fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010, 16 (6): CD008084.
- [15] Lin JL, Lin DT, Chen KH, et al. Repeated pulse of methylprednisolone and cyclophosphamide with continuous dexamethasone therapy for patients with severe paraquat poisoning. *Crit Care Med*, 2006, 34: 368-373.
- [16] Lin JL, Lin DT, Chen KH, et al. Improved survival in severe paraquat poisoning with repeated pulse