

急性百草枯中毒机制及治疗现状

韦雄盛, 赖安宁^①

(广西凌云县人民医院急诊科, 广西 凌云 533100 E-mail: yiminming2012@163.com)

摘要: 百草枯作为一种常用的脱叶剂及除草剂,其引起的中毒报道时有发生,因无特效药物,故对其治疗效果欠佳。本文旨在总结百草枯中毒机制及临床治疗进展,为百草枯中毒的临床救治提供一些启示。

关键词: 百草枯;中毒;机制;治疗

中图分类号: R595.4 **文献标识码:** A **文章编号:** 1001-5817(2016)01-0109-03

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2016.01.039

百草枯(paraquat, PQ)是一种对人体毒性极大的除草剂,其可通过多种途径进入机体,引起机体多系统的毒性反应^[1]。PQ中毒是临床上常见的农药中毒之一,具有极高的病死率^[2]。目前,PQ中毒无特效治疗药物,临床上一般采用洗胃、灌肠、补液、利尿、血液净化等对症处理。随着现代医学对PQ中毒研究的深入,对其中毒机制和治疗的认知也日渐加深。现对PQ中毒机制和临床治疗进展综述如下。

1 毒物动力学

PQ本身并无挥发性,因此,一般不易被呼吸道吸入而引发中毒。皮肤与PQ接触,尤其是长时间暴露在PQ环境或短时间内接触到高浓度的PQ,则易导致全身性中毒。口服是引发PQ中毒的主要途径,口服吸收率在5%~15%之间,2h即可达到血浆浓度峰值;15~20h后毒物浓度开始缓慢下降。PQ主要在肺组织中存留时间最长且浓度最高,其次是肌肉组织。由于PQ不与血浆蛋白结合,而且不被代谢,所以2h内大部分PQ都经肾脏排出体外^[3]。

2 中毒机制

2.1 氧自由基损伤 PQ具有极强的氧化性,其可引起超氧化物歧化酶(SOD)活力显著降低。大量的氧自由基及体内SOD含量减少,引起机体脂质过氧化反应,造成线粒体、DNA及染色体的损害;同时其激活炎症细胞,造成细胞因子失衡,成纤维细胞增殖及表型转变;破坏基质金属蛋白酶/基质金属蛋白酶抑制因子平衡,最终导致急性肺损伤和肺纤维化的发生^[4]。

2.2 炎症反应 炎症反应是造成PQ中毒的重要因素。PQ的效应细胞大量释放炎症介质,通过炎症介质进一步释放氧自由基、水解蛋白酶等产物。PQ中毒导致大鼠肺损伤时,PQ在肺组织中积聚,产生大量的炎症介质,造成一系列的应激反应。大量炎症细胞浸润,

并随时间延长,炎性细胞增多,造成肺组织进一步的损伤^[5]。

2.3 细胞凋亡与基因表达 PQ中毒会引起DNA的严重损伤,并且由于机体自身不能修复损伤而导致细胞凋亡。白雪等^[6]研究发现细胞的凋亡与PQ所致急性肺损伤关系密切。肺泡上皮的离子转运受损,引发肺水肿;同时肺泡上皮细胞和肺微血管内皮细胞出现缺失,导致肺间质成纤维细胞代偿性增生,发生纤维组织的过度增殖修复,从而造成肺纤维化形成。

核因子- κ B(NF- κ B)是PQ诱发肺纤维化重要因素。PQ中毒后产生大量自由基激活NF- κ B,活化的NF- κ B促进成纤维细胞的转化,从而引起肺纤维化的发生。另外,激活的NF- κ B能够诱导一氧化氮合酶(NOS)以及SOD的转录,并与血红素硫铁复合物结合,抑制线粒体呼吸,导致肺纤维化^[7]。

2.4 酶失衡 酶失衡在百草枯中毒中亦发挥重要作用。PQ中毒导致的肺纤维化过程涉及一系列氧化还原酶,其中包括还原型辅酶II(NADPH)、细胞色素P450还原酶、SOD及NOS等。韦启麒等^[8]通过观察PQ中毒患者的心肌酶活力,发现心肌酶活性显著升高是导致早期中毒死亡的重要因素之一。

3 临床治疗

3.1 基础治疗 PQ进入血液后迅速扩散至全身组织器官。因此,阻断毒物吸收是成功救治PQ中毒患者的关键。

3.1.1 停止接触毒物 将患者迅速带离中毒现场,使用肥皂水、清水等反复冲洗受污染皮肤,阻止皮肤继续吸收毒物。

3.1.2 清除消化道毒物残留 患者口服引起的PQ中毒占全部途径的97.2%^[9]。PQ经口摄入后,应立即采用洗胃、灌肠、催吐等方法,迅速清除消化道内的

^① 通讯作者

毒物。可使用漂白土混悬液或者活性炭混悬液进行洗胃。洗胃完毕后将活性炭留置胃中,可提高洗胃效果。研究证实,白陶土对PQ具有极强的吸附功能。白陶土悬液对早期的PQ中毒进行洗胃或灌胃,可减少PQ在机体的吸收^[10]。

3.2 对症治疗 PQ中毒在临床上尚缺乏有效治疗药物。尽管如此,及时有效的对症救治措施仍是提高急性PQ中毒患者生存率的基础。

3.2.1 补液利尿 PQ主要通过肾脏排出,所以在患者身体状况允许下使用利尿剂,保证尿量,有助于PQ通过肾脏排出体外。PQ中毒早期,需适当补液,维持适当的循环血量与尿量,有利于保护肾功能,促进PQ经肾排泄。

3.2.2 血液净化 血液净化是清除血液循环中毒物的常用措施。早期血液净化可减少血中毒物向组织扩散,减轻器官损害^[11]。血液净化的主要方式有血液灌流(HP)、血液透析(HD)、血浆置换、血液滤过等等。HP主要维持内环境稳定,而HD主要清除血液中毒物。PQ中毒治疗若采取HP联合HD净化治疗,可最大程度清除体内毒物,维护机体内环境稳定,保护重要脏器功能^[12]。有研究表明,血液净化治疗能显著提高PQ中毒的治愈率,同时减少并发症的发生,是PQ中毒的有效治疗措施,具有安全可靠、不良反应少的优势^[13]。中毒患者血液中PQ浓度或口服PQ剂量是决定进行HP或HD治疗的依据。血液灌流只有在血中PQ浓度处于临界水平($<8\text{ mg/L}$)以下时才能有效,若PQ浓度超过 30 mg/L ,血液灌流则无法奏效^[14]。Senarathna等发现血浆PQ浓度的降低并不能作为患者病死率下降的依据^[15]。

3.3 防治肺损伤 PQ吸收入体后主要聚集于肺脏,因此临床上使用的PQ中毒救治药物主要目的是防治急性肺损伤(ALI)。

3.3.1 激素和免疫抑制剂 PQ的早期中毒机制是炎症反应,因此,激素和免疫抑制剂被广泛运用于临床^[16-17]。研究显示,激素治疗可明显减缓患者肺部病变,抑制肺损伤和纤维化,改善预后^[18]。对于中重度PQ中毒的早期患者可使用糖皮质激素联合免疫抑制剂治疗,一般选用甲泼尼龙或等效剂量的氢化可的松、环磷酰胺等^[19]。

3.3.2 抗氧化剂 PQ中毒引起氧化还原反应导致ALI,而抗氧化剂能够清除氧自由基,从而减轻肺损伤。目前临床上常用的抗氧化剂主要有VC、VE、还原型谷胱甘肽、N-乙酰半胱氨酸等。中药及提取物如地黄、姜黄素、银杏叶提取物等也具有一定抗氧化作用^[20-22]。血必净注射液可消除自由基,对抗肺纤维化

形成,并降低肝肾功能的损伤^[23]。

近年来,以依达拉奉、乌司他丁等为代表的新型抗氧化剂也开始运用于PQ中毒的救治。研究发现,依达拉奉对PQ中毒引起的肝脏和肾脏损伤有保护作用,能明显延缓肺纤维化的发生,延长患者生存时间^[24]。乌司他丁具有抗炎、抗氧化作用,能够保护PQ中毒大鼠免受肺损伤。乌司他丁干预PQ中毒的大鼠,其中毒反应较轻,早期肺出血、水肿、炎细胞浸润,以及晚期成纤维细胞增生、肺纤维化程度等都相对较轻,能有效减轻PQ中毒的肺损伤程度^[25]。

3.3.3 其它治疗 骨髓间充质干细胞(BMSCs)治疗技术具有取材方便、再生能力强、细胞增殖快和操作简单等优点。采用BMSCs治疗后,能够减缓PQ所致的肺纤维化^[26]。

3.4 抗体治疗 PQ单克隆抗体和Fab片段能显著减少PQ在肺泡细胞内的聚集,从而保护机体免受损伤。Flanagan^[27]等使用抗PQ-Fab片段将肺细胞与PQ分离,能够降低血浆内PQ浓度。

3.5 肺移植 肺脏是PQ中毒损伤的主要器官,患者若出现肺纤维化,则病情无法逆转,许多患者因呼吸衰竭或急性呼吸窘迫综合征(ARDS)死亡。肺移植是解决PQ中毒患者肺纤维化的唯一方法。但是,由于涉及肺脏供体少、术后康复等问题,且PQ中毒患者病情进展迅速,常常在获得肺移植前患者就已经死亡。因此,肺移植应用范围有限。

3.6 支持治疗 疼痛明显的患者,可使用镇痛剂,减轻患者疼痛症状,缓解不适;同时使用胃黏膜保护剂及抑酸剂保护胃黏膜,避免消化道出血。禁食的患者,应给予营养支持,保证充足的能量。急性PQ中毒的患者,可予氧疗,可将动脉血氧分压(PaO_2)低于 5.3 kPa 或出现ARDS作为氧疗指征^[19]。

4 PQ中毒的预后

PQ的毒性很强,可累及人体全身脏器,严重时可导致多器官功能障碍综合征(MODS)。由于缺乏特效解毒药物,其病死率达50%以上。PQ浓度、外周血白细胞计数、肾功能、肝功能、影像学改变等都可作为评估PQ中毒患者预后的重要参考^[28-29]。此外,及时的毒物清除措施也可影响预后。

5 结语

综上所述,由于百草枯的毒性极强,致死率高,且缺乏有效治疗方法。因此,早期评估PQ中毒患者病情程度对指导临床治疗具有重要意义,未来需要进一步研究PQ中毒的治疗措施,以寻求最佳治疗方案改善患者预后,提高生存率。

参考文献:

- [1] 郁慧杰,方强.重度急性百草枯中毒患者的临床资料分析[J].中华劳动卫生职业病杂志,2010,28(10):786-787.
- [2] Gil HW, Kang MS, Yang JO, et al. Association between plasma paraquat level and outcome of paraquat poisoning in 375 paraquat poisoning patients[J]. Clin Toxicol(Phila), 2008, 46(6):515-518.
- [3] 高云仙.百草枯的中毒诊断与治疗刍议[J].中国医药指南,2013,11(23):369-370.
- [4] Schenker MB, Stoecklin M, Lee K, et al. Pulmonary function and exercise-associated changes with chronic low-level paraquat exposure [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2004, 170(7):773-779.
- [5] 王南,马恒,王晔,等.百草枯中毒鼠肺组织损伤及血红素氧合酶-1的表达[J].昆明医科大学学报,2014,35(8):30-33.
- [6] 白雪,盛英杰,戢新平.百草枯对肺组织细胞凋亡的影响[J].医学综述,2014,20(1):90-92.
- [7] 皮丽娟,祝伟,李树生.百草枯中毒致肺损伤的作用机制及治疗进展[J].内科危急重症杂志,2013,19(4):236-238.
- [8] 韦启麒,张春丽,何翠嫦.百草枯中毒患者28例心肌酶活力检测结果分析[J].内科,2013,8(3):278,275.
- [9] 张顺,郑强,张鹏思,等.357例急性百草枯中毒的流行病学分析[J].中国卫生统计,2013,30(2):251-252.
- [10] 张志,张昊,景莉,等.不同浓度泥土悬液对百草枯吸附作用的研究[J].检验医学与临床,2011,8(23):2841-2842.
- [11] 吴应强,肖雪.急性百草枯中毒的治疗进展[J].临床急诊杂志,2013,14(3):141-143.
- [12] 姚津剑,于伟玲,黎敏,等.血液灌流联合血液透析治疗急性百草枯中毒荟萃分析[J].中国急救医学,2013,33(9):817-820.
- [13] 付国强,曹义战,仲月霞,等.320例百草枯中毒病例救治回顾分析[J].临床急诊杂志,2015,16(5):348-350,354.
- [14] 刘鹏,何跃忠,王浩春,等.急性百草枯中毒患者预后影响因素的研究[J].中华劳动卫生职业病杂志,2011,29(3):212-215.
- [15] Senarathna L, Eddleston M, Wilks MF, et al. Prediction of outcome after paraquat poisoning by measurement of the plasma paraquat concentration [J]. QJM, 2009, 102(4):251-259.
- [16] 李莉,狄敏,兰超,等.乌司他丁减轻百草枯致兔心肌氧化应激损伤[J].中华急诊医学杂志,2012,21(11):1192-1197.
- [17] 付国强,曹义战,仲月霞,等.血必净注射液对急性百草枯中毒大鼠肺、血浆 TNF- α 和 IL-10 的影响[J].中华急诊医学杂志,2013,22(11):1226-1228.
- [18] 陈皎,张小静,邹郡,等.急性百草枯中毒29例临床分析[J].临床急诊杂志,2014,15(12):746-747.
- [19] 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)[J].中国急救医学,2013,33(6):484-489.
- [20] 冉蕾,陈航,李晶,等.地黄全株水煎剂治疗百草枯中毒的临床分析[J].新医学,2015,46(3):187-189.
- [21] 杨含艳,展平,任丽伟,等.姜黄素激活 Nrf2 抗氧化系统缓解百草枯诱导的胰岛素抵抗[J].海峡药学,2015,27(4):24-26.
- [22] 封广艺,梁小溪,李超乾,等.银杏叶提取物治疗百草枯中毒小鼠的初步观察[J].临床急诊杂志,2015,16(5):369-372.
- [23] 徐泽鹤,易佳佳.血必净注射液对急性百草枯中毒疗效观察[J].亚太传统医药,2013,9(6):180-181.
- [24] 李俊稷,李晓萍,邓朝霞,等.依达拉奉治疗百草枯中毒的临床研究[J].重庆医学,2014,43(34):4631-4633,4636.
- [25] 陈达,张洪颖,贾浩,等.乌司他丁保护百草枯中毒大鼠肺免受损伤的作用[J].中国病理生理杂志,2015,31(1):166-171.
- [26] 熊剑飞,朱长清,张柯基,等.骨髓间充质干细胞减缓急性百草枯中毒肺损伤[J].河北医药,2014,36(21):3295-3298.
- [27] Flanagan RJ, Jones AL. Fab Antibody fragments: applications in clinical toxicology [J]. Drug Saf, 2004, 27(14):1115-1133.
- [28] 王喆,魏芳,陈海燕,等.急性百草枯中毒患者的预后因素分析[J].天津医科大学学报,2014,20(5):392-395.
- [29] 王欢,俞同福,张伟,等.百草枯中毒患者早期胸部 CT 表现对预后的评估[J].南京医科大学学报:自然科学版,2015,35(2):234-236.

收稿日期:2015-07-22