

lone atrial fibrillation[J]. Eur Heart J, 2006, 27(2): 222-226.

- [23] Kallergis EM, Manios EG, Kanoupakis EM, et al. Effect of sinus rhythm restoration after electrical cardioversion on apelin and brain natriuretic peptide prohormone levels in patients with persistent atrial fibrillation [J]. Am J

Cardiol, 2010, 105(1): 90-94.

- [24] Goetze JP, Rehfeld JF, Carlsen J, et al. Apelin: a new plasma marker of cardiopulmonary disease [J]. Regul Pept, 2006, 133(1/3): 134-138.

(收稿日期: 2010-08-05 修回日期: 2011-06-29)

· 综 述 ·

百草枯中毒综合治疗进展

徐大海¹, 高金莹², 张 楠¹综述, 吴 扬¹审校
(吉林大学第一医院: 1. 急诊科; 2. 呼吸科, 长春 130021)

关键词: 百草枯; 中毒; 治疗

doi: 10. 3969/j. issn. 1671-8348. 2011. 22. 039

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2011)22-2278-03

百草枯(paraquat, PQ)中毒在临床上十分常见, 多以口服中毒为主, 也有经静脉中毒的报道, 其对肺、肾、肝等多器官有毒害作用, 以肺脏为甚, 目前尚无特效的治疗方法, 以综合治疗为主, 病死率高, 成为临床上的一大难题。现就 PQ 中毒综合治疗作一综述。

1 停止毒物接触

将患者撤离中毒现场, 脱去污染衣物, 清洗皮肤、毛发和眼睛。

2 清除体内尚未吸收的毒物

催吐、洗胃、导泻和灌肠。口服中毒后应立即催吐, 用清水或 2% 碳酸氢钠洗胃, 然后用泥浆水、白陶土或活性炭灌胃, 吸附胃肠道内尚未吸收的 PQ。在上述处理基础上可给予 20% 甘露醇、25% 硫酸镁或硫酸钠口服导泻, 用淡肥皂水灌肠, 直至排出无绿色 PQ 粪便为止。土壤有很强的吸附能力, 能迅速吸收并牢牢吸附 PQ 活性成分, 使其丧失活性。白陶土表面有很多不规则孔穴, 吸附能力很强。陈希妍等^[1]将 72 例 PQ 中毒患者分成泥浆水组、白陶土组和活性炭组治疗, 得出泥浆水和白陶土可以降低病死率、降低肺纤维化发生率的结论。

3 促进已吸收毒物的排出

3.1 利尿 可静脉给予呋塞米或托拉塞米促进 PQ 排出体外, 但如有急性肾功能衰竭者须慎用。

3.2 血液净化 包括血浆置换、血液灌流、血液透析、血液滤过等。血浆置换可直接去除血浆中过量的自由基成分和促炎性细胞因子, 并及时补充正常的血液成分, 从而减轻或缓解中毒对脏器的损害, 缺点也很明显, 易发生过敏、感染出血、血钙浓度降低和钠水潴留等。梁东良等^[2]对 24 例 PQ 中毒患者进行大剂量糖皮质激素和血浆置换治疗, 发现血浆置换可以延长存活时间, 延缓肺纤维化的发生, 但不能阻止其发生, 不能提高生存率。血液灌流主要是用于对中分子物质、小分子环状结构物质、部分血浆蛋白结合的大分子物质的清除。PQ 是中分子物质, 为血液灌流的最佳指征。邓朝霞等^[3]研究发现血液灌流能有效清除血液中 PQ, 明显改善肺的气体交换及氧合功能, 但不能阻止肺纤维化的发生, 且灌流 4 h 和灌流 2 h 后血液 PQ 水平差异无统计学意义, 这为临床上确定单次血液灌流时间提供了依据。国外有文献报道双泵搏动血液灌流治疗 PQ 中毒犬, 在降低血液和组织 PQ 水平、血流动力学、血液参数方面, 与传统的血液灌流无差别, 且携带方便和容易操作^[4], 期待能早日用于临床。李激文^[5]提出对重症 PQ 中毒患者在 12 h

内施行血液灌流联合血液透析效果较好, PQ 中毒剂量决定了患者预后, 早期行血液灌流有一定疗效, 中毒后 1~4 h 为最佳灌流时间窗。邓虹等^[6]通过研究发现血液灌流结合血液透析治疗急性 PQ 中毒可有效降低病死率。所以对 PQ 中毒患者应早期、反复行血液灌流联合血液透析治疗。此技术也存在一些不足, 由于其吸附的选择性和生物相容性较差, 激活补体系统而引起系统炎症反应等情况偶有发生, 需要在今后的研究中通过对吸附材料的改进以克服。血液滤过综合以往经验对 PQ 中毒效果欠佳, 在此不再赘述。

4 应用糖皮质激素及免疫抑制剂

PQ 中毒救治过程中多采用大剂量激素及免疫抑制剂冲击治疗, 甲泼尼松龙和环磷酰胺较常用。甲泼尼松龙能减少巨噬细胞和粒细胞诱导的活性氧簇生成, 抑制炎症反应。环磷酰胺几乎可抑制所有体液和细胞免疫, 降低炎症反应强度。该项治疗效果尚有争议。Tsai 等^[7]将 32 例 PQ 中毒患者分成两组, 一组接受血液灌流和甲泼尼松龙(MP)1 g/d 治疗 3 d, 另一组接受血液灌流治疗 3 d, 结果显示两组在病死率、血尿素氮、肌酐、天冬氨酸转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)和血 PQ 水平等方面无差异。Afzali 和 Gholyaf^[8]提出甲泼尼松龙 1 g/d 治疗 3 d, 环磷酰胺 15 mg/kg 治疗 2 d 和硫乙磺酸钠治疗 15 mg/kg 治疗 4 d, 能够缓解 PQ 中毒患者低氧血症, 降低病死率, 且接受甲泼尼松龙和环磷酰胺组无严重不良反应, 提示该治疗的安全性和可耐受性高, 但仍需更大样本量的研究进一步证实其效果。Li 等^[9]对 164 例中、重度 PQ 中毒患者系统回顾后指出甲泼尼松龙和环磷酰胺联合治疗能降低病死率, Lin 等^[10]亦肯定上述观点。Descatha 等^[11]亦认为对延误治疗的 PQ 中毒患者应使用糖皮质激素。

5 抗自由基、抗氧化

PQ 进入体内, 经过单电子还原形成自由基, 然后与分子氧反应生成联吡啶阳离子和超氧阴离子, 后者歧化形成过氧化氢, 再在二价铁离子存在下形成高活性自由基, 引发链式脂质过氧化反应, 损伤细胞膜系, 使膜受体、膜蛋白酶和离子通道的脂质微环境改变, 引起组织、细胞尤其是肺组织的氧化损伤, 关于这方面的文献较多。

5.1 谷胱甘肽(γ -glutamylcysteinylglycine, GSH) 作为还原剂能保护蛋白质分子或酶分子中巯基免遭氧化, 能和氧自由基及其他自由基结合而使其失活, 能有效地减轻氧化应激损伤, 且

能抑制促炎性细胞因子活化产生抗炎作用,文献报道 50 mg/kg GSH 能够显著降低 PQ 中毒患者血反应性氧代谢物水平,但当 PQ 水平特别高时,这种作用不明显。

5.2 卡托普利为血管紧张素转换酶抑制剂,临床上较多用于高血压、心肌梗死、心力衰竭等疾病的治疗。文献报道卡托普利能够抑制大鼠肝脏线粒体过氧化氢酶活性,减少过氧化氢产物生成,抑制膜脂质过氧化反应,增强内源性抗氧化系统,阻止肺纤维化,但仍需更多的研究来解释其对大鼠线粒体的保护作用^[12]。国内外还有使用贝那普利、赖诺普利^[13]治疗 PQ 中毒患者或大鼠的报道,均取得一定疗效。

5.3 乙酰水杨酸能整合 PQ,调节炎症信号系统和阻止氧化应激,抑制核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)激活,而 NF- κ B 作为核内炎症介质基因转录的开关,可增强白细胞介素-1(IL-1)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等众多细胞因子的转录,还可调控诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)基因转录,增加肺内 NO 含量,后者作为自由基成分加重肺损伤。Dinis-Oliveira 等^[14]通过对 PQ 中毒大鼠的研究发现,给予 200 mg/kg 水杨酸组大鼠全部存活到 1 个月,100 mg/kg 组和 400 mg/kg 组存活率分别为 60% 和 40%。组织病理学提示肺的损害显著减轻,所有存活大鼠均发现肺部胶原沉积,而 200 mg/kg 组较少,提示乙酰水杨酸可以作为临床治疗 PQ 中毒的药物。

5.4 橡黄素有较强的抗氧化作用,能有效地清除自由基,调节信号转导系统,抑制炎症反应。Park 等^[15]通过研究发现橡黄素能降低丙二醛和血红素加氧酶水平,减轻 PQ 中毒大鼠肺组织脂质过氧化损伤,改善胶原沉积和肺纤维化。

5.5 Samai 等^[16]报道两组新的超氧化物歧化酶(SOD)类似物,锰(II)和铜(II)乙二胺配合物的钙离子螯合剂四乙酸和造影剂乙二胺(羟基苯),能够降低 PQ 中毒肾细胞毒性,减少超氧阴离子和羟自由基的产生,并且与传统 SOD 类似物相比,在高浓度时无助氧化作用,有用于临床治疗 PQ 中毒的潜能。

5.6 Lee 等^[17]用丙酮酸乙酯治疗 PQ 中毒大鼠,发现其能显著降低肺及肝脏中的丙二醛浓度和血 NO 水平,但 GSH 水平无明显改变,提出其通过减轻脂质过氧化反应和抗炎作用实现对 PQ 中毒大鼠的保护作用。

5.7 氨磷汀在临床主要用于减轻肿瘤放、化疗相关的局部和全身不良反应。氨磷汀作为硫代磷酸盐亲核性前体药物,可迅速分布到包括肺脏在内的大部分组织,生成活性代谢产物[N-(2-巯基乙基)-1,3-二氨基丙烷]WR-1065。WR-1065 能有效地清除自由基,减轻急性 PQ 中毒引起的肺损伤,还可抑制细胞凋亡。林周孟等^[18]提出其可显著延长经口染毒急性 PQ 中毒小鼠的平均存活时间,可能具有对抗 PQ 中毒的作用。

5.8 二硫氨基甲酸吡咯烷(pyrrolidine dithiocarbamate, PDTC)是一种人工合成的二硫氨基酸酯吡咯衍生物,具有抗肿瘤、细菌、真菌及抗氧化等特性。黄敏和周志俊^[19]提出 PDTC 可调节氧化-还原系统失衡,抑制 NF- κ B 活性,调节抑制某些促炎性细胞因子,减轻 PQ 所致肺组织过氧化损伤,减轻肺纤维化。

近年来研究提示依达拉奉、乌司他丁、氨溴索等药物有较强的抗氧化作用,传统的维生素 C、E、谷胱甘肽, N-乙酰半胱氨酸的抗氧化作用已得到公认。抗自由基、抗氧化治疗已成为治疗 PQ 中毒一个重要组成部分^[20]。

6 吸入 NO

Cho 等^[21]通过实验发现,给 PQ 中毒小鼠吸入 NO 能够提

高 72 h 存活率,降低肺泡灌洗液和血液中的丙二醛及 TGF- β 1^[17]水平,能够阻止肺纤维化,但不能降低白细胞、中性粒细胞数,肺乳酸脱氢酶及髓过氧化物酶活性,在 PQ 组和 PQ+NO 组间,肺泡间隔增厚和炎症细胞浸润无差别,其机制可能是 NO 抑制脂质过氧化和 TGF- β 1 的生成。

7 活性氢离子

Saenghirunvattana 等^[22]将 PQ 中毒的大鼠分成两组, A 组喂普通水, B 组喂活性氢离子(H₂O), 两组病死率均为 40%, A 组在 48、96 h 内比 B 组死亡早,活到 1 个月后的两组大鼠病理检查提示 B 组比 A 组病变轻,提示临床上是否可用 H₂O 治疗 PQ 中毒,值得进一步的研究。

8 中药制剂

近年来中药制剂治疗 PQ 中毒较为广泛,取得了可喜的成绩,具有广阔的发展前景。

8.1 川芎嗪是从中药伞形科植物川芎的根茎中提取的生物碱,化学结构为四甲基吡嗪,文献报道低剂量川芎嗪(4 mg/kg 腹腔内注射)可提高急性 PQ 中毒大鼠 SOD 和谷胱甘肽过氧化酶活性,降低丙二醛浓度,且能降低 NF- κ B 及 iNOS 水平,减轻 PQ 中毒大鼠肺组织损伤^[23]。

8.2 复方丹参注射液临床上较常使用,具有活血化瘀作用,能改善微循环,减轻肺间质和肺泡水肿,防治急性呼吸功能衰竭;同时能升高 SOD 含量,诱导 SOD 合成,具有抗氧化、减轻自由基对机体损伤的作用,李丽等^[24]将复方丹参注射液用于治疗 PQ 中毒,结果提示该药能够减轻肺损害,降低病死率。

8.3 血必净注射液具有较强的清除氧自由基的作用,能使 SOD 的活性明显增加,改善微循环,调节免疫及炎症反应,抑制细胞因子过度表达,减轻肺部炎症反应,保护血管内皮细胞,改善肺通气功能。刘明伟等^[25]将 SD 大鼠 60 只随机分为对照组、PQ 组和血必净组(2.5 g/kg, 1 次/日,共 3 次),3 d 后发现血必净组支气管肺组织 NF- κ B 活性细胞、支气管肺泡灌洗液(bronchoalveolar lavage fluid, BALF)中总细胞、中性粒细胞、巨噬细胞数,以及中性粒细胞弹性蛋白酶和肺湿/干质量比均较 PQ 组低,提示血必净可抑制 NF- κ B 活性细胞活性。血必净在临床上已广泛用于 PQ 中毒的治疗。

9 肺移植

国外有数篇文献报道 PQ 中毒后进行肺移植,但由于涉及到肺源、手术风险、术后免疫抑制剂使用、经济负担等问题,且 PQ 中毒患者病情凶险,进展快,部分患者在肺移植前死亡,使得该项治疗只能适用于小部分患者。

10 对症及支持治疗

10.1 调节酸碱平衡失调、水电解质紊乱。患者缺氧,饮食欠佳,容易发生酸碱平衡失调、水电解质紊乱,应给予相应调整,必要时给予静脉营养支持或鼻饲饮食,对肾功能受损、尿量减少的患者应注意液体入量和钾的给药量,防止水肿、高血钾的发生。

10.2 PQ 有很强的腐蚀性,可严重灼伤口腔、消化道黏膜,甚至形成纵膈和皮下气肿。治疗上加强口腔护理,给予金因肽、碘甘油等促进表皮再生,覆盖创面,减少感染机会。PQ 发生皮下气肿及纵膈气肿原因为消化道黏膜灼伤,频繁呕吐;肺泡破裂形成间质性肺气肿,肺间质内气体沿血管鞘进入纵膈,形成纵膈气肿,甚至进入颈、面、胸、上肢及腹部皮下组织;肺纤维化,形成肺小囊,肺小囊破裂或外周肺组织中肺泡破裂致自发性气胸产生,并向纵膈蔓延形成纵膈气肿。治疗上给予持续胃肠减压、适当止吐、使用奥美拉唑抑酸、磷酸铝凝胶保护消化

道黏膜,必要时纵膈、皮下穿刺抽气。

10.3 氧疗。PQ 中毒患者多有低氧血症,但吸氧会加剧病情进展,只有在氧分压小于 40 mm Hg 或发生急性呼吸窘迫综合征时,可吸入大于 21% 氧浓度的氧气,或用呼气末正压呼吸给氧。

综上所述,PQ 中毒目前缺乏有效治疗手段,目前以综合治疗为主。上述文献提到的方法有的已广泛应用于临床,有的尚处于实验阶段,仍需大量的研究指导临床工作。相信随着科技的发展,PQ 中毒的治疗一定能够找到特异性有效手段,当然从源头上杜绝中毒更为重要。

参考文献:

- [1] 陈希妍,胡莹莹,石金河. 泥浆水、白陶土救治急性百草枯中毒疗效观察[J]. 山东医药,2010,50(11):102-103.
- [2] 梁东良,寇小格,李雪亮,等. 血浆置换治疗急性百草枯中毒 24 例临床分析[J]. 中国医疗前沿,2009,4(12):17-18.
- [3] 邓朝霞,熊建琼,何盛琴. 血液灌流对百草枯中毒患者肺气体交换及血浆百草枯浓度的影响[J]. 重庆医学,2009,38(20):2530-2534.
- [4] Suh GJ, Lee CC, Jo IJ, et al. Hemoperfusion using dual pulsatile pump in paraquat poisoning[J]. Am J Emerg Med,2008,26(6):641-648.
- [5] 李激文. 血液灌流加血液透析治疗百草枯中毒时间窗的研究[J]. 中国医药指南,2010,8(10):23-24.
- [6] 邓虹,万军,莫文庆. 血液灌流串联血液透析治疗急性百草枯中毒 58 例临床分析[J]. 中国医药导报,2010,7(11):42.
- [7] Tsai JP, Lee RP, Wang CH, et al. A clinical study of prognosis and glucocorticoid pulse treatment in patients with acute paraquat intoxication[J]. Tzu Chi Med J,2009,21(2):156-160.
- [8] Afzali S, Gholyaf M. The effectiveness of combined treatment with methylprednisolone and cyclophosphamide in oral paraquat poisoning[J]. Arch Iran Med,2008,11(4):387-391.
- [9] Li LR, Sydenham E, Chaudhary B, et al. Glucocorticoid with cyclo-phosphamide for paraquat-induced lung fibrosis[J]. Cochrane Database Syst Rev,2010,16(6):CD008084.
- [10] 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.
- [11] Descatha A, Mégarbane B, Garcia V, et al. Delayed immunosuppressive treatment in life-threatening paraquat ingestion; a case report[J]. J Med Toxicol,2009,5(2):76-79.
- [12] Ghazi-Khansari M, Mohammadi-Bardbori A. Captopril ameliorates toxicity induced by paraquat in mitochondria isolated from the rat liver[J]. Toxicol In vitro,2007,21(3):403-407.
- [13] Mohammadi-Karakani A, Ghazi-Khansari M, Sotoudeh M. Lisinopril ameliorates paraquat-induced lung fibrosis[J]. Clin Chim Acta,2006,367(1/2):170-174.
- [14] Dinis-Oliveira RJ, Pontes H, Bastos ML, et al. An effective antidote for paraquat poisonings; the treatment with lysine acetylsalicylate[J]. Toxicology,2009,255(3):187-193.
- [15] Park HK, Kim SJ, Kwondo Y, et al. Protective effect of quercetin against paraquat-induced lung injury in rats[J]. Life Sci,2010,85(5/6):181-186.
- [16] Samai M, Hague T, Naughton DP, et al. Reduction of paraquat-induced renal cytotoxicity by manganese and copper complexes of EGTA and EHPG[J]. Free Radical Biol Med,2008,44(4):711-721.
- [17] Lee J, Kwon W, Jo Y, et al. Protective effects of ethyl pyruvate treatment on paraquat-intoxicated rats[J]. Hum Exp Toxicol,2008,27(1):49-54.
- [18] 林周孟,梁玲波,李建勇,等. 氨磷汀对抗百草枯急性中毒的初步研究[J]. 南方医科大学学报,2009,29(1):170-171.
- [19] 黄敏,周志俊. 百草枯所致肺损伤机制及 PDTC 的治疗前景[J]. 国外医学卫生学分册,2009,36(3):188-192.
- [20] Yeh ST, Guo HR, Su YS, et al. Protective effects of N-acetylcysteine treatment post acute paraquat intoxication in rats and in human lung epithelial cells[J]. Toxicology,2006,223(3):181-190.
- [21] Cho JH, Yang DK, Kim L. Inhaled nitric oxide improves the survival of the paraquat-injured rats[J]. Vasc Pharmacol,2005,42(4):171-178.
- [22] Saenghirunvattana S, Laohathai P, Sangguanrungrasirikul S, et al. Effectiveness of activated hydrogen ions in neutralizing paraquat intoxication in rats[J]. J Med Assoc Thai,2007,90(6):1097-1099.
- [23] 刘会芳,赵燕燕,崔玉英,等. 川芎嗪对百草枯中毒大鼠急性肺损伤的治疗作用[J]. 山东医药,2009,49(25):32-34.
- [24] 李丽,刁其峰,朱勇,等. 复方丹参注射液治疗百草枯中毒致肺损害临床效果研究[J]. 实用预防医学,2009,16(3):818-819.
- [25] 刘明伟,林昕,张明谦,等. 血必净对急性百草枯中毒鼠肺 NF- κ B 活性及肺损伤保护的影响[J]. 重庆医学,2010,39(1):37-39.

(收稿日期:2010-08-05 修回日期:2011-07-18)