

# 百草枯中毒预后不良因素研究进展

于永波,王少坤,逢利综述,吴扬审核  
(吉林大学第一医院急诊科,吉林长春 130021)

关键词:中毒;预后;百草枯

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2013.10.039

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2013)10-1178-03

百草枯(parquat,PQ)是目前广泛使用除草剂,其中毒较多见,致死量小,无特效解毒剂。对其治疗仍处于探索阶段,因此,了解其预后相关因素可对临床决策提供帮助。目前,国内外对其中毒预后因素研究虽多但较为分散,现将近几年相关文献作一综述。

## 1 服毒方式、就诊时间、洗胃时间、呕吐时间及次数与预后

PQ中毒方式常见有口服、皮肤接触、吸入等,其中口服者较皮肤接触及吸入者预后差, Lee等<sup>[1]</sup>纳入602例急性PQ中毒患者,发现经皮肤及吸入方式中毒者都存活。PQ口服吸收迅速,没有特效解毒剂,早期就诊彻底清除毒物是抢救成功的关键。对口服中毒者,就诊时间及洗胃延迟是预后不良常见因素。另有研究者发现中毒死亡患者首次呕吐时间明显晚于存活组、呕吐次数少于存活组<sup>[2]</sup>。

## 2 中毒量与预后

随服毒剂量增加,死亡率增加。通常认为口服PQ中毒的致死量为1~3g,一旦摄入量超过20mg/kg多数死亡,有时在临床上准确估计中毒量有一定难度,常通过PQ血浆及尿液浓度判断中毒量。Liu等<sup>[3]</sup>对111例PQ中毒患者血、尿PQ浓度与预后做相关研究后发现生存组血浆中PQ浓度均小于或等于8.0μg/mL,尿液中PQ浓度均小于或等于276.0μg/mL。Gil等<sup>[4]</sup>通过高效液相色谱法分析了375例PQ中毒患者血中PQ浓度与预后的关系,发现摄取PQ3h时血浆PQ浓度低2.64mg/mL者可存活;而高于3.44mg/mL者均死亡。血浆PQ浓度0.5~2.0h即可达到峰值,而后迅速分布到周围组织,故中毒早期监测其浓度意义更大。

## 3 器官、脏器损伤与预后

PQ中毒致多脏器衰竭(MODS)是预后不良表现,且脏器损害出现越早、损害数目越多、损害越严重,预后越差。

**3.1 消化道损伤** PQ腐蚀性极强,易造成消化道损伤,表现为消化道烧灼感、口腔破溃、食道及胃黏膜糜烂溃疡,严重时出现消化道出血、穿孔,是预后不良标志。口腔溃疡是常见临床表现,出现较早,是预后不良常见临床表现。胡海等<sup>[5]</sup>使用Cox比例风险模型研究63例PQ中毒患者口腔溃疡与预后关系,并将口腔溃疡严重程度按发生数目及大小分级,结果显示口腔溃疡临床分级与预后相关性较好,口腔溃疡面积越大,预后越差,可作为早期评估PQ中毒预后的指标。

**3.2 肝脏损害与预后** 肝功能出现损害是预后不良指标,损害出现越早越严重者预后越差,临床上常通过观察患者黄疸出现时间、转氨酶、清蛋白及胆红素水平来评估患者中毒情况。Yang等<sup>[6]</sup>研究发现肝功能受损出现ALT及AST升高者,死亡率较高。胆红素升高及白蛋白降低也标志着预后不良,张兴国等<sup>[7]</sup>研究发现PQ中毒死亡组总胆红素及游离胆红素明显

高于存活组,且中毒后第7、14天ALB明显低于存活组。提示血清清蛋白(ALB)明显下降者预后不良。

**3.3 胰腺损害与预后** PQ中毒患者可有胰酶升高,有胰腺损害的患者预后不良。Gil等<sup>[8]</sup>发现患者血液中胰酶水平与血中PQ浓度呈正相关,患者腹部影像学可无胰腺炎表现,但胰酶仍升高,可能反映PQ对多系统及多器官的损害。

**3.4 肺脏损害与预后** PQ具有嗜肺性,其中毒所致肺损伤是主要死亡原因,肺脏损伤程度与预后密切相关。黄林和叶敏<sup>[9]</sup>发现首诊CT测量肺损伤范围大于70%判定PQ中毒致死的敏感性、特异性和准确性分别为100%、84.7%和85.5%。肺部损害征象较复杂并伴胸腔积液、纵隔气肿、胸壁皮下气肿等病变者预后更差。肺表面活性物质(SP-A、SP-B、SP-D)为肺泡细胞产生和分泌的磷脂-蛋白混合物,在防止肺泡塌陷、维持内环境稳定,并在肺部调节免疫、抗炎灭菌等方面都有重要作用,PQ损害肺部时血中SP-A、SP-B、SP-D浓度会增加,提示预后不良。

**3.5 肾脏损害与预后** PQ可造成肾功能损害,而肾功能受损,PQ清除减少,延长了机体对PQ摄取时间,不仅增加AIL/ARDS、MODS的发生率,也加重肺间质纤维化形成。PQ急性肾脏损害尿量减少不明显,一般通过血尿素氮及肌酐值反应。国内陈雪峰等<sup>[10]</sup>研究发现,入院后24h肌酐值和中毒预后有良好的依从性,阴性预测值为100%。也就是说入院后24h的肌酐值只要正常,则患者的存活率可达到100%,由于样本量较小,研究结果尚需临床大样本的进一步研究确认。若得到证实,可有较好的临床推广价值。

**3.6 心脏损害与预后** PQ中毒心脏损害多反映在心肌酶谱的变化上,心肌酶升高越显著预后越差。张金英等<sup>[11]</sup>研究137例PQ中毒患者,发现肌钙蛋白I水平与口服PQ的剂量、肌酸激酶同工酶(CK-MB)、丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)、血尿素氮(BUN)、肌酐(SCr)呈显著正相关,死亡组明显高于存活组。心脏损害可通过心电图表现出来,何敏发现PQ中毒患者心电图出现窦速、ST-T改变、QTC延长、室性早搏等非特异性改变者,预后多不良<sup>[12]</sup>。

## 4 血气分析指标与预后

血气分析在一定程度上反映肺功能,其中乳酸、PCO<sub>2</sub>、HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>和BE值与预后关系密切。Lee等<sup>[13]</sup>研究了272例百草枯中毒患者,发现死亡组动脉血乳酸含量较存活组明显升高。Huang和Zhang<sup>[14]</sup>搜集138份PQ中毒患者,分析其血气分析指标,并通过Cox模型分析与预后关系,发现PCO<sub>2</sub>、HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>和BE值在死亡组患者明显降低,且死亡越早降低越明显。而早期血pH或PO<sub>2</sub>的变化与预后无关。

## 5 炎症细胞、炎症介质及血清免疫学指标与预后

目前,认为PQ中毒与中性粒细胞产生的氧自由基损伤、

细胞因子及趋化因子的作用有关。白细胞一定程度上可反映机体氧自由基损伤情况,邓晰明等对 47 例 PQ 中毒者外周白细胞(WBC)及 C 反应蛋白(CRP)浓度分析后发现 WBC 及 CRP 升高程度明显与病情相关,死亡者 WBC 及 CRP 升高程度较高<sup>[15]</sup>。血清 IgA 主要由胃肠道、呼吸道、生殖道等黏膜相关淋巴样组织合成,PQ 中毒后短期内可能引起上述器官黏膜腺体分泌增多,相应部位淋巴样组织分泌 IgA 也增多,致血液中 IgA 含量增多,血清 IgA 升高越明显反映中毒越重<sup>[16]</sup>。最近亦有学者发现血 TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-10 水平与 PQ 中毒后多器官功能损害程度密切相关,与中毒严重程度成正比。

## 6 超氧化物歧化酶(SOD)和丙二醛(MDA)与预后

氧自由基损伤是目前公认的 PQ 主要致病机制之一。SOD 为机体主要的氧自由基清除剂,MDA 为脂质氧化终产物。SOD 和 MDA 的变化可大致反映机体清除自由基、抗脂质过氧化损伤的能力。PQ 中毒可致机体氧自由基产生增多,其与脂类反应导致大量 SOD 被消耗,以致难以抗衡脂质过氧化对器官组织的损伤。Kelvin 等<sup>[17]</sup>研究显示 APP 死亡患者血清 MDA 水平明显增高而 SOD 平明显降低,国内许多实验也有相同结果。

## 7 血浆内皮素(ET)水平与预后

ET 参与急性 PQ 中毒后 MODS 的发病过程,可作为 PQ 中毒后 MODS 程度评估、指导治疗与预后判断的临床指标。陈月云等<sup>[18]</sup>发现 APP 伴 MODS 患者血浆 ET 水平较正常对照组明显升高,且与代表心、肝、肾功能的 CK-MB、cTnI、LDH、ALT、AST、BUN、Scr 呈正相关,可作为判断预后的良好指标。

## 8 IV 型胶原、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)和金属蛋白酶-1 组织拮抗剂(TIMP-1)与预后

IV 型胶原是构成基底膜的重要成分,为肺纤维化的重要指标;基质金属蛋白酶是一类含锌的蛋白水解酶,在肺纤维化的形成中起着重要作用;金属蛋白酶-1 组织拮抗剂(TIMP-1)为金属蛋白酶的天然抑制剂。血清 IV 型胶原和 TIMP-1 的浓度与 PQ 中毒患者是否发生呼吸衰竭和死亡相关,Nakamura 等<sup>[19]</sup>发现与幸存者相比,PQ 中毒死亡组第 5 天的血清 IV 型胶原和 TIMP-1 水平较第 1 天显著增加。赵岩等<sup>[20]</sup>研究显示 MMP-9 水平升高多预示中毒严重预后不良。

## 9 评分系统与预后

评分系统主要包括危重病评分系统如急性生理学慢性健康评分(APACHE)、简化的急性生理评分(SAPS)评分系统,以器官功能障碍为核心的评分系统如 MODS、序贯器官衰竭估计(SOFA)评分系统,以及针对中毒的中毒严重程度评分(PSS)。各评分系统对 PQ 中毒均有预测价值,APACHE II、PSS 评分优于其他评分系统。谭国家<sup>[21]</sup>发现 PQ 中毒患者 SOFA 评分和 APACHE II 评分有较好的一致性,且死亡组评分均高于存活组。

## 10 PQ 中毒治疗与预后

PQ 中毒尚无达成共识的有效治疗方案。目前关于血液净化、激素及免疫抑制剂能否改善预后存在较多争议,各文献报道不一,尚无确切定论。

## 11 其他指标与预后

**11.1 血清高迁移率族蛋白 B1(HMGB1)水平与预后:** HMGB1 是广泛存在于真核细胞核中最重要的非组蛋白之一,可作为细胞因子广泛参与炎症反应,HMGB1 是重要的炎症介质,可促进炎性细胞活化和刺激促炎因子的产生和分泌<sup>[22]</sup>。

米慧等<sup>[23]</sup>研究了 62 例 PQ 中毒患者血 HMGB1 与预后关系,发现血清 HMGB1 水平与预后负相关,是 PQ 中毒进展及预后不良标志。

**11.2 一氧化氮(NO)** 根据 PQ 的中毒机制,在肺损伤过程中细胞中的一氧化氮合酶(NOS)过度表达可催化产 NO,可与超氧阴离子自由基(O<sup>2-</sup>)迅速反应生成氧化毒性更强的过氧亚硝基(ONOO<sup>2-</sup>),从而引起脂质过氧化反应,在肺损伤早期起关键作用。动物实验发现肺损伤程度与 NO 有相关性。因此理论上 NO 可作为 PQ 中毒患者评价预后的指标。

**11.3 应激性高血糖、低镁、血尿酸、饱餐及合并饮酒患者与预后** 有研究表明,应激性高血糖是预后不良指标,但尚无多病例对比研究。Mnikaata 等<sup>[24]</sup>利用大鼠 PQ 中毒模型,并限制其饮食中的镁摄入量,通过对比研究发现低镁使 PQ 毒性增加。Kim 等<sup>[25]</sup>发现高尿酸血症患者死亡率明显高于非高尿酸血症患者,提示血尿酸与患者预后相关。另临床观察可见饱餐及合并饮酒患者预后相对较好,但缺乏对比研究加以证实。

综上,PQ 预后影响因素较多且繁杂。国内外有关 PQ 中毒预后因素的研究虽多,但多不系统,由于一些条件限制,有些指标尚无法在临床开展。目前尚未发现与 PQ 中毒病情危重程度及预后相关的特异性指标,联合多个指标进行系统评价可能更有意义。临床上仍存在许多问题,亟待进一步研究。

## 参考文献:

- [1] Lee EY, Hwang KY, Yang JO, et al. Predictors of survival after acute paraquat poisoning[J]. Toxicol Ind Health, 2002, 18(4): 201-206.
- [2] 宁宗,莫康林,邱瑛,等.急性百草枯中毒不同预后患者院前急救影响因素分析[J].中国全科医学,2010,13(9): 3076-3077.
- [3] Liu P, He YZ, Wang HC, et al. Study on the prognosis of patients with acute paraquat intoxication [J]. Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi, 2011, 29(3): 212-215.
- [4] 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.
- [5] 胡海,聂虎. 63 例口服百草枯中毒患者预后早期评价的 Cox 比例风险模型分析[J]. 华西医学, 2007, 22(3): 533-535.
- [6] Yang JO, Gil HW, Kang MS, et al. Serum total antioxidant statuses of survivors and nonsurvivors after acute paraquat poisoning[J]. Clin Toxicol (Phila), 2009, 47(3): 226-229.
- [7] 张兴国,谷燕,刘尊齐,等.急性百草枯中毒患者肝功能、酶谱变化及临床意义[J]. 山东医药, 2010, 50(37): 77-78.
- [8] Gil HW, Yang JO, Lee EY, et al. The level and clinical significance of pancreatic enzymes in survivors of acute paraquat poisoning[J]. Clin Toxicol (Phila), 2009, 47(4): 308-311.
- [9] 黄林,叶敏.百草枯中毒肺损害首诊 CT 表现与预后的关系[J]. 实用医学影像杂志, 2011, 12(4): 214-216.
- [10] 陈雪峰,李小民,刘克喜,等.百草枯中毒 24 h 后血肌酐值的预后价值分析[J]. 中国全科医学, 2011, 14(10):

- 3511-3512.
- [11] 张金英,杜绪强,邱建清,等. 肌钙蛋白 I 与急性百草枯中毒患者预后的相关性研究[J]. 滨州医学院学报,2011,34(4):279-281.
- [12] 何敏,张春丽,王幸,等. 百草枯中毒的心电图分析[J]. 当代医学,2011,17(21):81.
- [13] Lee YH, Lee JH, Seong AJ, et al. Arterial lactate as a predictor of mortality in emergency department patients with paraquat intoxication[J]. Clin Toxicol(Phila),2012,50(1):52-56.
- [14] Huang CB, Zhang XG. Prognostic significance of arterial blood gas analysis in the early evaluation of paraquat poisoning patients[J]. Clin Toxicol(Phila),2011,49(8):734-738.
- [15] 邓晰明,何先弟,汪华学,等. 急性百草枯中毒患者血 CRP、WBC 计数的变化及意义[J]. 中华全科医学,2009,7(12):1284-1285.
- [16] 黄建华,王玉红. 百草枯中毒患者免疫功能的改变及其临床意义[J]. 职业与健康,2009,25(4):1553-1554.
- [17] Kelvin JA, Davies WA. The evolution of Free Radical Biology & Medicine: A 20-year history [J]. Free Radic Biol Med,2005,39(10):1263-1290.
- [18] 陈月云,王伟华,章辉,等. 急性百草枯中毒多器官功能障碍综合征病人内皮素的变化及意义[J]. 中国急救医学,2005,25(4):297-298
- [19] Nakamura T, Ushiyama C, Shimada N, et al. Changes in concentrations of type IV collagen and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in patients with paraquat poisoning [J]. J Appl Toxicol,2001,21(6):445-447.
- [20] 赵岩,李艳辉. 百草枯中毒患者血清 MMP-9、TNF- $\alpha$  和 IL-6 水平与预后相关性的研究[D]. 吉林,吉林大学,2009.
- [21] 谭国家,李莹洁. 以评分与 APACHE II 评分对百草枯中毒预后的研究[J]. 中国现代医学杂志,2010,20(6):851-854.
- [22] Tian J, Avalos AM, Mao SY, et al. Toll-like receptor 9-dependent activation by DNA-containing immune complexes is mediated by HMGB1 and RAGE[J]. Nat Immunol,2007,8(5):487-496.
- [23] 米慧,郭景瑞,李爱红,等. 急性百草枯中毒患者血清高迁移率族蛋白 B1 动态变化的意义及预后的判断[J]. 医学综述,17(19):3012-3014.
- [24] Minakata K, Nozawa H, Watanabe-Suzuki K, et al. The restriction of all minerals in the diet enhancing paraquat toxicity is regarded primarily as the shortage of Mg[J]. Leg Med(Tokyo),2003,5 Suppl:110-112.
- [25] Kim JH, Gil HW, Yang JO, et al. Serum uric acid level as a marker for mortality and acute kidney injury in patients with acute paraquat intoxication[J]. Nephrol Dial Transplant,2011,26(6):1846-1852.

(收稿日期:2012-10-08 修回日期:2012-12-22)

• 综 述 •

## 肝脏可视化与精准肝切除的研究进展

李凌霄<sup>1</sup>综述,李 恺<sup>2</sup>审校

(第三军医大学:1. 学员旅八队;2. 人体解剖学教研室,重庆 400038)

**关键词:** 肝脏;可视化;精准肝切除;研究进展

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2013.10.040

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2013)10-1180-02

随着肝脏外科手术的不断创新和生物信息学、计算机科学、三维图形技术等在医学领域中的发展应用,精准肝切除理论应运而生。它以追求现代肝脏外科的 3M(最小肝脏创伤、最大肝脏保护和最佳恢复效果)目标而被医学界人士广为推崇<sup>[1-2]</sup>,但其也有自身的不足和缺陷。本文将着重对肝脏可视化与精准肝切除的发展问题和应用现状进行阐述,并探讨其在未来医学及教育实践中的研究前景。

### 1 精准肝切除的发展历程

自德国外科医生 Langenbuch 于 1888 年成功完成世界首例择期肝脏切除术,标志着肝脏外科的诞生,而后在 1955 年 Welch 通过异位移植技术在狗身上进行了第 1 例实验性肝脏移植,但因难以维持血供和足够的胆汁引流而最终失败,紧接着 Moore 和 Siarzl 于 1959 年分别在狗身上成功地进行了原位肝脏移植手术。同年,Kasai 和 Suzuki 也报道了第 1 例因胆管闭锁进行的肝门一小肠吻合术。1963 年,Starzl 又完成了第 1 例人肝移植手术,随着科技的发展,Philippe Mouret 于 1987 年

完成了世界上首例电视腹腔镜胆囊切除术,标志着腹腔镜技术正式应用于肝脏外科领域。1989 年,芝加哥大学的 Broelsch 和 Emond 成功地将健康双亲的左半肝移植给子女,更是肝切除与肝移植术共同发展的重要事件。近百年来,肝脏外科经历了从以往的盲目肝切除,规则性肝切除,局部肝切除到现今的解剖性肝段切除,经历了从极量肝切除、危险区域肝肿瘤切除到如今的肝移植、体外肝切除乃至巨大肝肿瘤切除,肝脏手术的“禁区”被一次又一次被攻破,肝切除的安全性和成功率也较以往有了很大进步<sup>[3]</sup>。然而随着科技浪潮在医学中的飞速发展与应用,人们已不再满足于以往单纯的追求手术病灶的彻底清除和手术速度的提升,而是迈向新的领域-精准肝切除,继而转向追求对肝脏最小创伤、最大保护以及最佳恢复效果的目标上去。

### 2 精准肝切除的涵义及其建立的理论基础

**2.1 内涵** 精准肝切除是指依托现代化生物信息技术和信息科学技术,以追求病灶的彻底清除,确保剩余肝脏结构完整以