

· 临床研究 ·

## 68 例儿童急性百草枯中毒的临床及预后分析

古吉燕, 王 墨<sup>△</sup>, 李 秋, 唐雪梅

(重庆医科大学附属儿童医院肾脏免疫科 400014)

**摘要:**目的 总结儿童急性百草枯中毒的临床表现,了解影响预后的相关因素,寻找合理、有效的治疗方法。方法 回顾性分析 2005 年 3 月至 2012 年 6 月共 68 名急性百草枯中毒患儿的临床资料,根据中毒剂量及临床症状分为轻型(22 例)、重型(26 例)、暴发型(14 例)3 组,分析各组之间临床表现、辅助检查及预后的差异,随访生存情况,了解影响预后的相关因素。结果 68 例患儿中 66 例口服中毒,2 例皮肤接触中毒。消化道症状最为常见。随访有 6 例失访,病死 20 例(病死率 32.26%);轻型患儿均存活;重型病死 8 例(病死率 30.77%);暴发型病死 12 例(病死率 85.71%),随着临床分型的加重,病死率明显增高,血尿素氮和肌酐也随着临床分型的加重而增高,组间比较差异均具有统计学意义( $P < 0.05$ )。经过随访发现,患儿一旦度过急性期肾功能可完全恢复,随访胸部 CT,肺纤维化可出现逆转。Logistic 回归分析提示,存在急性肾损伤及多器官功能障碍综合症的患儿预后差。结论 急性肾损伤是影响急性百草枯中毒短期预后的重要因素,而长期预后取决于肺纤维化,在肺损害病程中可出现逆转,应采取积极治疗。

**关键词:**百草枯;中毒;预后;因素分析;统计学

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2013.35.013

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2013)35-4265-03

## Analysis of clinical manifestations and prognosis of 68 cases of children with acute paraquat intoxication

Gu Jiyan, Wang Mo<sup>△</sup>, Li Qiu, Tang Xuemei

(Department of Nephrology and Immunology, Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400014, China)

**Abstract:** Objective To study the clinical manifestations and influencing prognostic factors of children with acute paraquat intoxication, and to search for reasonable and effective treatments. **Methods** Retrospectively analyzed the clinical data of 68 children with acute paraquat intoxication from March 2005 to June 2012. According to the amount of toxic dose and clinical symptoms, all of them were divided into 3 groups, mild type(22 cases), severe type(26 cases) and fulminant type(14 cases), retrospective analysis on clinical manifestation, auxiliary examination and prognosis among the groups and following up the survival of these patients, the risk factors which may affect the prognosis were explored. **Results** 66 cases were poisoned by taking orally and the other 2 cases were poisoned by the skin absorption. Gastrointestinal symptoms were the most common. Among 68 cases, 6 cases was lost the following up, 20 cases died(32.26% mortality); all children from mild type survived; 8 patients from severe type and 12 patients from fulminant type(30.77%, 85.71%, mortality respectively). As the degree of the clinical classification deteriorated, the mortality increased, there was statistical signification between each other and so did the blood urea nitrogen and serum creatinine( $P < 0.05$ ). By following up, children who once passed the acute stage can recovery and the pulmonary fibrosis might be reversed by the chest CT follow-up. The logistic regression analysis indicated that children who had been diagnosed with acute kidney injury and multiple organ dysfunction syndrome showed the worse prognosis. **Conclusion** Acute kidney injury is a very important factor for the short term prognosis of paraquat intoxication, while pulmonary fibrosis determine the long-term outcomes, lung injury may be reversed in the course of the disease, so we should take active treatments.

**Key words:** paraquat; intoxication; prognosis; factor analysis, statistical

百草枯(化学名 1,1'-二甲基 4,4'-二氯二吡啶)是一种速效型除草剂,它的诞生曾被认为是一项重要的农业进步。但近年来,随着百草枯的使用日益增多,中毒病例时有发生,其病死率高达 29%~59%<sup>[1-3]</sup>。为了解近年中西部地区儿童急性百草枯中毒的流行病学及诊治现状,现回顾性总结 2005 年 3 月至 2012 年 6 月本院 68 例儿童急性百草枯中毒病例的临床表现,分析影响预后的相关因素,以期提高对儿童急性百草枯中毒的诊治水平及预后判断。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2005 年 3 月至 2012 年 6 月近 8 年本院收治 68 例急性百草枯中毒患儿。其中农村儿童 64 例(94.12%),城市儿童 4 例(5.88%);男女比例为 2.58:1.00;

中毒儿童中最小 7 个月 3 天,最大 16 岁 2 个月,平均(8.61±4.79)岁;经口接触 66 例(97.06%),经皮肤接触 2 例(2.94%)。其中年龄及性别在组间比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

**1.2 方法** 收集患儿临床资料进行回顾性分析。按服毒剂量、临床表现将所有病例分为轻型、重型、暴发型<sup>[4-5]</sup>。根据多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS)的诊断标准<sup>[6]</sup>定义各脏器功能损害。比较三型之间的临床表现、辅助检查,分析各型之间的预后差异。随访病例的转归,探求影响预后不良的因素。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS19.0 软件进行数据分析,定量资料用  $\bar{x} \pm s$ ,组间比较采用  $U$  检验,定性资料采用率表示,组

间比较采用  $\chi^2$  检验,病例对照研究采用二分类 Logistic 回归分析,OR 值大于 1 表示该因素是危险因素,以  $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 68 例患儿临床表现** 其中口服中毒以消化道损伤最常见,其次为咳嗽、气促、少尿。皮肤中毒患儿仅表现为结膜炎和皮肤损害,见表 1。

表 1 68 例百草枯中毒患儿临床症状[n(%)]

临床症状	轻型 (n=23)	重型 (n=29)	暴发型 (n=16)	合计
口咽部黏膜损害	21(91.30)	29(100.00)	16(100.00)	66(97.06)
呕吐	7(30.43)	17(58.62)	16(100.00)	40(58.82)
咳嗽、气促	7(30.43)	17(58.62)	13(81.25)	37(54.41)
腹痛	8(34.79)	8(27.59)	12(75.00)	28(41.18)
少尿	0(0.00)	8(27.59)	8(50.00)	16(23.53)
意识障碍	0(0.00)	7(24.14)	6(37.50)	13(19.12)
消化道出血	0(0.00)	5(17.24)	5(31.25)	10(14.71)
皮肤黄疸	0(0.00)	1(3.45)	4(25.00)	5(7.35)
咯血	0(0.00)	1(3.45)	1(6.25)	2(2.94)
抽搐	0(0.00)	0(0.00)	2(12.50)	2(2.94)
鼻衄	0(0.00)	1(3.45)	1(6.25)	2(2.94)
结膜炎	2(8.70)	0(0.00)	0(0.00)	2(2.94)
皮肤损害	2(8.70)	0(0.00)	0(0.00)	2(2.94)

**2.2 68 例患儿脏器损害情况** 急性肺损伤(acute lung injury, ALI)、急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)、肝脏功能障碍是急性百草枯中毒最常出现的并发症。AKI 在重型及暴发型中发生率比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),暴发型明显增加,而 ALI 在重型及暴发型之间发生率并无统计学差异( $P > 0.05$ ),见表 2。

## 2.3 辅助检查

**2.3.1 肾功能检查** 入院后 68 名患儿均行肾功能检查,其中 22 例在病程 2~4 d 时出现了明显的肾功能异常。轻型无肾功能异常。随着临床分型的加重,血尿素氮(BUN)、血肌酐(CRE)明显增高,其中重型和暴发型相比,BUN、CRE 增高差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

表 2 68 例百草枯中毒患儿脏器损害情况[n(%)]

项目	轻型(n=23)	重型(n=29)	暴发型(n=16)	合计
ALI	0(0.00)	20(68.97) <sup>b</sup>	13(81.25) <sup>b</sup>	33(48.53)
AKI	0(0.00)	10(34.48) <sup>a</sup>	15(93.75) <sup>bd</sup>	25(36.76)
肝脏功能障碍	0(0.00)	6(20.70) <sup>a</sup>	12(75.00) <sup>bd</sup>	18(26.47)
中枢神经系统障碍	0(0.00)	7(24.14) <sup>a</sup>	5(31.25) <sup>b</sup>	12(17.65)
凝血功能障碍	0(0.00)	4(13.80)	4(25.00) <sup>a</sup>	8(11.76)
心功能损害	0(0.00)	1(3.45)	5(31.25) <sup>bc</sup>	6(8.82)

<sup>a</sup>:  $P < 0.05$ ,与轻型比较;<sup>b</sup>:  $P < 0.01$ ,与轻型比较;<sup>c</sup>:  $P < 0.05$ ,与重型比较;<sup>d</sup>:  $P < 0.01$ ,与重型比较。

**2.3.2 肺部检查** 43 例患儿在住院期间行胸部 CT 检查,21 例正常(30.88%),出现条索片状影 11 例(16.18%),磨玻璃影 8 例(11.76%),胸膜下弧线影 6 例(8.82%),网格状影 1 例

(1.47%)。其中,也同时出现胸腔积液(6 例,8.82%)、支气管充气征(3 例,4.41%)、肺不张(1 例,1.47%)等一过性表现。30 例患儿行血气分析,各项指标组间差异无统计学意义。27 例患儿行肺通气功能检查,15 例正常,12 例表现为以用力肺活量(FVC)减低为主的限制性通气障碍。但 FVC、肺活量(VC)、第 1 秒用力呼气量(FEV1)、1 秒率的改变,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

**2.4 随访与转归** 随访 62 例(轻型 22 例,重型 26 例,暴发型 14 例),失访 6 例。随访年限最短 1 个月,最长 62 个月,平均随访时间(14.50±14.64)月。病死 20 例(总病死率 32.26%),均在病程 1 月内病死。轻型无病死病例,重型病死率 30.77%(8/26),暴发型病死率 85.71%(12/14),组间比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。25 例 AKI 患儿中 15 例病死,2 例在病程 1~2 周时肾功能恢复正常,1 例在 3 月后随访肾功能恢复正常。胸部 CT 随访显示,2 例磨玻璃样改变分别在病程第 14 天及 1 月时提示病变吸收;1 例网格状改变在病程第 5 月提示病变吸收。

**2.5 预后多因素分析** Logistic 回归分析提示:存在 AKI 及 MODS 的患儿预后越差,差异有统计学意义,见表 3。

表 3 62 例随访患儿预后不良多因素分析

项目	存活 (n=42)	病死 (n=20)	合计 (n=62)	百分比 (%)	OR	95% CI
立即催吐	21	15	36	58.06	1.46	0.237~8.996
2 h 内洗胃	25	10	35	56.45	0.801	0.159~4.045
6 h 内血液净化	4	3	7	11.29	0.542	0.056~5.240
ALI	17	13	30	48.39	0.154	0.014~1.739
AKI	5	15 <sup>a</sup>	20	32.26	7.392	1.304~41.899
MODS	11	18 <sup>a</sup>	29	46.77	30.432	2.145~431.741

<sup>a</sup>:  $P < 0.05$ ,与存活患儿比较。

## 3 讨论

百草枯属联吡啶类化合物,可经皮肤、呼吸道、消化道吸收。大量食入百草枯易致肝、肾、肺、心、消化系统、神经系统、凝血功能损害,甚至死亡。文献报道,肾脏及肺部是仅次于消化道以外最常见的脏器损害<sup>[4-5]</sup>。

**3.1 急性肾损伤与预后** 百草枯口服吸收率为 5%~15%,12~24 h 内 90% 的百草枯以原形随着尿液排泄<sup>[7]</sup>。作为百草枯代谢的主要脏器,肾功能一旦受损,将极大降低百草枯的排泄率,从而加重组织器官中百草枯的蓄积和损伤,影响预后<sup>[8]</sup>。本组资料中 AKI 发生率为 36.76%,病死率为 75.00%(5/20)。肾脏损害一般出现早,88.00% AKI 患儿在 2~4 d 时出现了明显的肾功能异常,而 BUN、CRE 出现越早,升高越多,提示病情越严重,预后越差。文献表明,AKI 一般在 3 周左右能恢复<sup>[9]</sup>。本组患儿中有 2 例在病程 1~2 周时肾功能恢复正常。因此,本研究认为肾功能损害只能作为急性期可能影响死亡的原因之一,但与长期生存率并无关系。

**3.2 肺部损害与预后** 百草枯引起的肺部改变是由于大量活性氧自由基(ROS)诱导脂质过氧化反应,促进溶酶体酶释放,破坏细胞结构<sup>[7,10]</sup>后逐渐出现肺纤维化,最终导致机体缺氧死亡,故肺部损害主要影响患儿的远期预后<sup>[7]</sup>。美国胸科学会与欧洲呼吸学会(ATS/ERS)把 FVC%、TLC%、DLCO%、运动时的 PaO<sub>2</sub> 作为评估肺纤维化程度的指标<sup>[11]</sup>,但本组资料中肺功能与血气分析的改变并无意义,考虑在病程初期大部分患儿

无明显肺纤维化改变,机体仍能代偿有关,所以作者强调需胸部高分辨 CT(high-resolution computed tomography, HRCT)以早期发现肺间质病变。与文献[12]类似,本组资料中仍是以早期炎性渗出表现为主。但与传统认识中百草枯所致肺纤维化不可逆不同,本研究发现,肺部磨玻璃样改变可以在病程一月内消失,而网织影在病程的第 5 个月时亦被吸收。国外有研究报道百草枯中毒 3~12 月后肺实变及一些局灶性病变可能消失,而肺的结构在数年后亦能恢复正常<sup>[13]</sup>。由此表明,急性百草枯中毒所致的肺纤维化若能积极采取抗纤维化治疗,有逆转病程进展的可能。

由于百草枯中毒目前尚无特效治疗方式,所以更强调早期减少其吸收,特别是未达到血浆峰值前(即中毒 2 h 内)的医疗干预。本研究数据表明立即催吐及 2 h 内的洗胃对预后并无统计学意义,分析原因考虑与催吐及洗胃的彻底性不一致有关,现普遍认为有效的方法是插管前尽量催吐,洗胃可选用 2%~5%碳酸氢钠溶液内加入 0.2%~1%肥皂水或洗衣粉洗至澄清液流出。洗胃后可全肠灌洗并口服漂白土、甘露醇、硫酸镁导泻,每 4 小时 1 次交替使用,持续 3 d<sup>[14]</sup>。

虽然国内外多个救治中心均将血液净化作为急性百草枯中毒规范治疗方案中的重要措施,但本研究同文献[4, 15]一致,认为血液净化对降低病死率作用不大,只能延长生存时间,其主要原因是:(1)在误服 4~5 h 后,肺部百草枯浓度即达到最高<sup>[16]</sup>,可为血液浓度的 10~90 倍,且并不随血浆内百草枯浓度(plasma concentrations of paraquat, PPQ)下降而下降<sup>[4]</sup>,导致在实施血液净化前已有达致死量的百草枯进入肺泡细胞及重要器官的血管组织;(2)血液净化虽降低了 PPQ,但与肺的交换平衡却极其缓慢,对已吸收入肺部的百草枯减少有限,中毒 2~4 h 后血液净化对肺部百草枯的清除作用微乎其微<sup>[7]</sup>,而本组资料中无 1 例患儿在中毒 2 h 内行血液净化,故致死计量的百草枯一旦进入肺泡细胞则仍将引发严重的呼吸衰竭及肺纤维化,从而导致死亡。所以本研究认为血液净化的时间至关重要,在中毒早期行血液净化对血浆中百草枯的清除能延长生存时间,而在中毒 2 h 内行血液净化可能才是降低病死率的关键<sup>[17]</sup>。

综上所述,百草枯中毒病死率极高,AKI 仅是影响急性期预后的重要因素,肺部损害特别是肺纤维化才是影响远期预后的关键因素,笔者认为采取抗肺纤维化的治疗措施有逆转病程进展的可能,随访过程中应注意肺功能及 HRCT 的监测。

#### 参考文献:

[1] 田英平,苏建玲,高恒波,等. 113 例百草枯中毒救治体会[J]. 中国急救医学,2006,26(7):542-543.

[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] Kim SJ, Gil HW, Yang JO, et al. The clinical features of acute kidney injury in patients with acute paraquat intoxication[J]. Nephrol Dial Transplant, 2009, 4(24):1226-1232.

[4] 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.

[5] 张炜,孙海晨,邵旦兵,等. 急性百草枯中毒的临床分型与预后分析[J]. 中国急诊医学杂志,2010,19(4):357-360.

[6] 北京市科委重大项目“MODS 中西医结合诊治/降低病死率研究”课题组. 多器官功能障碍综合征诊断标准、病情严重程度评分及预后评估系统和中西医结合证型诊断[J]. 中国危重病急救医学,2008,20(1):1-3.

[7] Gawarammana IB, Buckley NA. Medical management of paraquat ingestion[J]. Br J Clin Pharmacol, 2011, 72(5):745-757.

[8] Kang MS, Gil HW, Yang JO, et al. Comparison between Kidney and Hemoperfusion for Paraquat Elimination[J]. J Korean Med Sci, 2009, 24(Suppl 1):S156-160.

[9] Kim SJ, Gil HW, Yang JO, et al. The clinical features of acute kidney injury in patients with acute paraquat intoxication[J]. Nephrol Dial Transplant, 2009(24):1226-1232.

[10] 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.

[11] American Thoracic Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement. American Thoracic Society(ATS), and the European Respiratory Society(ERS)[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2000, 161(2 Pt 1):646-664.

[12] 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.

[13] Lee KH, Gil HW, Kim YT, et al. Marked Recovery From Paraquat-Induced Lung Injury During Long-Term Follow-up[J]. Korean J Intern Med, 2009, 24(2):95-100.

[14] 夏敏,艾伟,孙林,等. 大剂量氨溴索联合甲泼尼龙环磷酰胺治疗百草枯中毒的临床观察[J]. 西部医学,2011,23(10):1924-1926

[15] Koo JR, Kim JC, Yoon JW, et al. Failure of continuous venovenous hemofiltration to prevent death in paraquat poisoning[J]. Am J Kidney Dis. 2002, 39(1):55-59.

[16] Baharuddin MR, Sahid IB, Noor MA, et al. Pesticide risk assessment: A study on inhalation and dermal exposure to 2,4-D and paraquat among Malaysian paddy farmers[J]. J Environ Sci Health B, 2011, 46(7):600-607.

[17] Pond SM, Rivory LP, Hampson EC, et al. Kinetics of toxic doses of paraquat and the effects of hemoperfusion in the dog[J]. J Toxicol Clin Toxicol, 1993, 31(2):229-246.