

百草枯中毒多器官功能损害的影像学研究进展*

孙荣庆, 苏云杉, 岳梨蓉 综述, 向述天[△] 审校
(昆明医科大学第四附属医院放射科, 昆明 650021)

[摘要] 随着百草枯的广泛应用, 中毒发病趋势日益严峻, 临床尚缺乏对其中毒机制统一认识, 对其影像学研究目前也正处于起步阶段。本文对百草枯中毒后多器官功能损伤的病理学改变及其所致的影像学表现进行综述, 探讨不同影像学检查方法在百草枯中毒后主要脏器影像学的评估价值。

[关键词] 百草枯; 多器官; 影像学; 评估

[中图分类号] R814.49 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2018)14-1922-03

百草枯(paraquat, PQ)化学名为 1-1-二甲基-4-4-联吡啶阳离子盐, 属有机杂环类快速灭生性除草剂。我国每年 PQ 中毒患者增长率为 47.35%^[1], 其致死率高且来院就诊时其情况多属危重, 情绪常因自杀而失控, 加之病史采集困难, 临床很难在短时间内对其服毒量进行定量评估, 从而对 PQ 中毒的治疗决策及预后判断产生影响。目前, 对 PQ 中毒多器官影像学研究处于起步阶段, 研究变量相对单一, 缺乏对多器官有效毒量浓度与分期的深入研究。现对 PQ 所致不同器官损害的影像学检查方法及其优缺点进行综述, 并根据其中毒机制及器官病理改变所产生的影像学改变进行分析和讨论。

1 PQ 肺损伤的影像学研究

PQ 主要通过血液循环等途径分布于所有的组织脏器, 其毒性损伤是多系统、多器官的, 其中肺组织中的浓度最高, 是血浆浓度的 6~10 倍^[2]。目前对 PQ 所致肺损伤的研究相对较多。由于病理学改变出现水肿、出血和炎性细胞浸润等, PQ 中毒早、中期肺部表现为肺泡壁增厚、肺泡炎症及细支气管炎, 引起组织细胞结构及功能的改变, 通过氧化应激反应引起肺部微血管内皮细胞的损伤; 中毒晚期 PQ 进一步弥散, 进入吞噬细胞内最终导致肺部纤维化^[3]。影像学检查技术中高分辨率 CT(HRCT)因具有分辨率高、显示结构清晰及无重叠等优势, 能够很好地显示 PQ 中毒肺损伤的病理演化过程, 显示其形态学的改变^[4]。近年来, 国内外学者采用 HRCT 对 PQ 造成肺部损伤及治疗预后作了相关影像学研究。ZHANG 等^[5]以家兔为实验对象利用 MicroCT 系统分析了 PQ 所致肺纤维化的影像学表现及其对应的 CT 值变化, 表明肺组织的密度变化与肺纤维化发展时间的延长呈正相关。HRCT 对于 PQ 所致肺损伤的病理改变, 早期表现为肺内出现磨玻璃密度影(ground glass opacities, GGOs)。李竞等^[6]应用此技术, 根据评估 GGOs 相对面积可以较好的反映 PQ 所致肺损伤的严重程度, 与血浆 PQ 药物浓度相比, 进一步验证了通过评估 GGOs 面积的改变能更敏感的预测 PQ 中毒

患者的预后。

综合以上学者对 PQ 肺损伤的研究显示, HRCT 技术能对服用 PQ 后出现明确肺部影像形态学改变的患者进行诊断及分析, 评价其肺损伤程度及判断治疗预后有着明显的优势, 但对 PQ 中毒后短时间内肺组织细胞或组织的初期改变, 常规影像学往往不能发现明确阳性征象, 暴露了常规影像学对 PQ 早期中毒情况评估的欠缺。

而功能影像学常用技术-CT 灌注技术, 通过测量对比剂首次通过组织时 CT 值的动态变化, 反映血流经过毛细血管时将携带的氧和营养物质输送给组织细胞的能力, 评估的是器官细胞组织功能水平状态。获取血流动力学参数, 反映病变部位的血流动力学改变信息。对比经病理学证实的 PQ 损伤过程, 包括基底膜破坏中断、局部溶解坏死、膜外基质变性等, 灌注参数值的改变与其高度吻合^[7]。因此, 灌注技术能更好的反应 PQ 所致肺损伤的血流动力学改变情况, 也能更好的反应在中毒早期常规影像形态学所无法提供的肺损伤改变情况。虽然目前文献报道 HRCT 分析 PQ 所造成肺部损伤较多, 在功能影像学角度上对 PQ 造成肺部损伤的机制进行研究却相对较少。曹建霞等^[8]尝试建立家兔 PQ 中毒模型应用灌注成像技术研究对肺损伤, 表明 CT 容积灌注(CT perfusion, CTP)能反映 PQ 所致化学性肺损伤急性期血流动力学异常改变, 但因缺乏一定有效的梯度药物浓度, 在选择灌注扫描时相也在起步阶段, 造成了一定的临床应用局限性。

2 PQ 肾损伤的影像学研究

肾脏是 PQ 中毒后损伤较为严重的靶器官之一, 也是 PQ 损伤后人体最重要的排毒器官。

虽然目前普遍认为急性肺损伤引起的继发性多脏器功能障碍和肺间质纤维化是 PQ 中毒主要的死亡原因。KIM 等^[9]通过临床研究报道 PQ 中毒后可引起 51.4% 的患者出现急性肾损伤, 而进一步导致急性肾衰竭的发病率为 34.68%, 验证了 PQ 中毒极易造成肾功能损伤。HONG 等^[10]通过 147 例 PQ 中毒患

* 基金项目: 云南省应用基础研究(昆医联合专项)资助项目[2017FE468(-226)]。 作者简介: 孙荣庆(1992-), 在读硕士研究生, 主要从事功能影像学的研究。△ 通信作者, E-mail: xiangshutian@sina.com。

者进行多因素 Logistic 回归分析证明了肾损伤和肺间质纤维化及肺损伤继发多器官功能障碍之间关系紧密,提出肾损伤是影响 PQ 中毒患者预后的重要因素。目前对 PQ 造成肾脏损伤机制尚未有统一的认识,可能的机制有^[11]:PQ 中毒后通过产生活性氧,引起肾脏近端小管细胞发生脂质过氧化反应;PQ 损伤细胞线粒体及由缺血再灌注产生大量自由基,导致细胞膜的完整性受损和细胞死亡一系列反应。

目前临床常用评估 PQ 中毒所致的急性肾损伤的指标有血液药物浓度、血肌酐及尿素氮。有学者提出急性肾损伤所引起的血肌酐值升高更具有敏感性^[12],但因其有误差造成了一定的局限性;也有学者提出血肌酐可以较准确检测急性肾损伤,但是对于 PQ 所致多器官损伤的评估价值及预测患者死亡率意义不大^[13]。而从影像学角度分析 PQ 造成肾损伤及对治疗药物的干预治疗评估还处于起步阶段,在中毒早期,常规传统影像学往往无明显阳性征象,而 PQ 中毒晚期可出现肾脏形态学的改变,但此时已经进入中毒不可逆阶段,对临床指导作用有限。病理学方面,刘鹏等^[14]报道认为,轻微肾功能损害即可引起血液中 PQ 浓度成数倍增加;刘芙蓉等^[15]报道,PQ 中毒可引起急性肾小管坏死及蓝斑-交感神经-肾上腺髓质轴兴奋,而交感神经兴奋可造成肾皮质缺血,导致缺血再灌注损伤。肾脏是人体体内血流较为丰富的器官,约占心输出量的 1/5~1/4,肾脏的细胞受损将导致肾血流动力学的改变,因此结合 PQ 所致肾脏病理改变,获得 PQ 肾损伤时肾血流动力学参数变化就能一定程度地反映出肾脏细胞受损的状况。万广志等^[16]以兔为研究对象,采用 320 排 CT 灌注技术对 PQ 所造成肾损伤进行扫描,成功验证了灌注参数值能更好评估 PQ 引起的肾脏早期损伤,但其样本量较小,无法完成在短时间内对实验兔进行重复扫描,加之缺乏特异的有效 PQ 药物浓度梯度,导致了其实验应用的局限性。

综合以上学者对 PQ 造成肾损伤的研究,表明目前临床缺乏统一指标评估肾损伤严重程度。通过肾血流动力学变化评价肾损伤,对于评估 PQ 中毒严重程度及指导预后有着重要的作用,其作用价值越来越受到重视,但目前机制尚不明确,缺乏相应影像学定量指标评估肾脏损伤程度及干预治疗情况,应用于临床范围有限。

3 PQ 肝脏损伤的影像学研究

肝脏是重要的解毒器官,同样也是 PQ 中毒主要损害器官之一。PQ 所致肝脏损伤通常会有一系列肝损害的表现,但目前其损伤机制尚无确切统一认识。现有病理机制研究认为 PQ 进入体内后可能引起氧化应激、炎症反应、细胞凋亡、线粒体损伤等改变。有学者提出 PQ 在肝脏代谢中导致肝中央小叶细胞损害、坏死,肝脏充血严重,肝内毛细血管和肝窦充血缺氧,引起肝脏一系列损伤变化,最终可导致肝硬化及纤维化^[17]。目前临床常用血清丙氨酸转氨酶 (ALT)、天冬氨酸氨基转移酶 (AST)、总胆红素

(TBIL)水平的变化间接判断 PQ 所致肝损伤,但判断肝脏损伤程度的“金标准”仍是肝脏组织学检查,但作为有创检查,加之患者依从性等原因难以多次重复进行。此外,所取组织体积较小且因纤维化分布不均匀等原因,存在抽样误差,影响诊断的准确性。

PQ 所致肝脏损伤的影像学研究目前尚少有报道。依据目前已有认识,早期及轻度 PQ 中毒肝损伤由于缺乏明显常规形态学改变,影像诊断具有一定困难。但从功能学改变角度观察,此时肝脏已存在一系列炎症反应引起血流动力学的改变,当出现明显肝纤维化、肝硬化时,往往病理已进入中毒的中晚期。因此,在 PQ 所致肝损伤特别是中毒早期,常规影像学检查方法有其应用局限性。目前缺乏一种客观功能影像学指标对早期 PQ 中毒肝损伤严重程度进行客观的评估。但对其他因素所致肝损伤的研究已见报道。对药物引起的肝损伤,宋文艳等^[18]通过多层螺旋 CT (Multislice CT, MSCT) 扫描,验证了 MSCT 对药物引起的弥漫性、局灶性及肝硬化肝损伤改变具有一定的特征性表现,并提出对临床具有一定的诊断价值,但其多数病例中毒情况严重,致使已经出现了较为明显的肝脏形态学改变,而对于轻度及早期药物所致肝损伤的诊断缺乏有力依据,加之收集病例数较少,临床应用价值有限。纪凤颖等^[19]以兔为实验对象,成功验证了 CT 灌注成像技术对观察早期肝脏炎性损伤所引起的血流动力学改变有着独特的优势。

综合以上学者对 PQ 所致肝损伤的研究表明,其中毒机制目前缺乏统一认识,影像学尚少见明确报道。但综合现有文献 PQ 所致肝损伤引起的一系列炎症反应势必会造成肝脏血流动力学指标的变化,中毒程度严重时可引起肝脏发生影像形态学的改变。因此评估 PQ 所造成的肝损伤,特别是早期及轻度损伤势必是影像学研究的下一个突破点。结合功能影像成像技术,观察 PQ 引起的相应参数改变,有可能成为指导临床评估干预 PQ 肝损伤提供新的影像学依据。

4 PQ 心肌损伤的影像学研究

PQ 可对心脏产生毒性作用,造成心肌损伤。但其中毒机制目前缺乏统一的认识,有部分学者认为 PQ 中毒后可引起病毒性心肌炎,心肌酶升高,严重者导致心源性猝死^[20-21];有学者病理观察显示 PQ 中毒早期即可出现心肌的血管扩张充血^[22]。临床尚缺乏准确指标评估 PQ 所致心肌损伤,目前,临床常采用心肌酶谱水平的变化间接评估 PQ 所致心肌损伤,有学者回顾性分析了急性百草枯中毒患者中毒早期心肌酶谱的变化,提出心肌酶谱可以较好的评价中毒患者预后^[23],但也指出单一指标评估价值有限,需综合性分析。

从影像学角度分析,MSCT 心肌灌注成像 (MSCT myocardial perfusion imaging, MSCT-MPI) 可获得心肌灌注信息,但由于对比剂量大、辐射剂量高等因素使其临床应用较为局限。MSCT-MPI 碘对比剂引起的心肌 CT 值变化率在与局部心肌血流量呈直线相关。CROSSETT 等^[24]进一步证实了 MSCT-

MPI 对心肌灌注缺损的有着明显的优势。虽然目前尚缺乏对 PQ 中毒机制的进一步认识,但 PQ 中毒后可在线粒体内反复与氧结合产生超氧游离基活性氧簇(ROS),从而导致器官损伤^[25]。而心脏作为人体快速能量代谢器官,心肌细胞内含有大量线粒体,可与 PQ 反应造成心肌细胞间质重构等一系列功能学指标改变。因此通过影像功能学成像技术可较好地反映 PQ 所致心肌损伤的情况,但目前对 PQ 所致心肌损伤尚少有影像学资料报道。

综上所述,PQ 中毒机制目前尚缺乏统一认识,可能通过氧化损伤、炎症反应、细胞凋亡、凝血系统异常、基因异常表达等一系列毒性反应导致多器官功能障碍,最终导致多器官功能衰竭而死亡;且 PQ 导致的多器官损伤的影像学研究目前尚不成熟,国内外大多数学者只选取损伤程度较为严重及感兴趣器官作为研究,缺乏以多器官系统性损伤影像学改变之间对比研究的联系。加之目前研究变量较为单一,缺乏有效浓度梯度,常规影像形态学提供信息较少,对临床 PQ 中毒的治疗决策及预后判断造成了很大的局限性。因此,寻找一种更加便捷、迅速、有效对 PQ 所致多器官损伤早期变化的功能影像学指标是目前研究的热点及突破点。

参考文献

- [1] 唐玉珍,茹金星,魏继红. 血液净化联合免疫抑制治疗百草枯中毒疗效观察与评价[J]. 中国医药科学, 2014, 4(1): 59-62, 65.
- [2] SEOK S J, GIL H W, JEONG D S, et al. Paraquat intoxication in subjects who attempt suicide; why they chose paraquat[J]. Korean J Intern Med, 2009, 24(3): 247-251.
- [3] POURGHOLAMHOSSEIN F, SHARIFIFAR F, RASOOLI R, et al. Thymoquinone effectively alleviates lung fibrosis induced by paraquat herbicide through down-regulation of profibrotic genes and inhibition of oxidative stress[J]. Environ Toxicol Pharmacol, 2016, 45(45): 340-345.
- [4] 唐水英,叶更新,刘薇薇,等. 百草枯中毒肺部 MSCT 表现分析[J]. 影像诊断与介入放射学, 2016, 25(2): 147-150.
- [5] ZHANG H, LIU P, QIAO P, et al. CT imaging as a prognostic indicator for patients with pulmonary injury from acute paraquat poisoning[J]. Br J Radiol, 2013, 86(126): 20130035.
- [6] 李竞,赵继华,张泉,等. 高分辨率 CT 评价磨玻璃密度影对急性百草枯中毒患者的预后价值[J]. 中华危重病急救医学, 2015, 27(4): 270-273.
- [7] 陈高飞,宋祖军,尹文,等. 百草枯致兔急性肺损伤早期的病理研究[J]. 中国急救医学, 2013, 33(3): 257-260.
- [8] 曹建霞,袁小东,陈高飞,等. 320 排 CT 容积灌注对化学性肺损伤的早期评价[J]. 军事医学, 2013, 37(7): 535-538.
- [9] KIM S J, GIL H W, YANG J O, et al. The clinical features of acute kidney injury in patients with acute paraquat intoxication[J]. Nephrol Dial Transplant, 2009, 24(4): 1226-1232.
- [10] HONG S Y, YANG D H, HWANG K Y. Associations between laboratory parameters and outcome of paraquat poisoning[J]. Toxicol Lett, 2000, 118(1/2): 53-59.
- [11] MOHAMED F, BUCKLEY N A, JAYAMANNE S, et al. Kidney damage biomarkers detect acute kidney injury but only functional markers predict mortality after paraquat ingestion[J]. Toxicol Lett, 2015, 237(2): 140-150.
- [12] SAFAEI ASL A, DADASHZADEH P. Acute kidney injury in patients with paraquat intoxication; a case report and review of the literature[J]. J Renal Inj Prev, 2016, 5(4): 203-206.
- [13] THOMAS C, THOMAS L. Renalfailure-measuring the glomerular filtration rate[J]. Dtsch Arztebl Int, 2009, 106(51/52): 849-854.
- [14] 刘鹏,梁宇光,何跃忠,等. 百草枯中毒的基础研究及救治进展[J]. 中国工业医学杂志, 2010, 23(5): 364-366.
- [15] 刘芙蓉,佟飞,田英平,等. 不同染毒剂量百草枯中毒大鼠肾损伤病理表现[J]. 河北医科大学学报, 2008, 29(4): 504-506.
- [16] 万广志,宋祖军,管静芝,等. 320 排 CT 在百草枯中毒致兔早期肾损伤中的诊断价值[J]. 中国急救医学, 2013, 33(6): 546-549.
- [17] ATASHPOUR S, KARGAR JAHROMI H, KARGAR JAHROMI Z, et al. Antioxidant effects of aqueous extract of salep on paraquat-induced rat liver injury[J]. World J Hepatol, 2017, 9(4): 209-216.
- [18] 宋文艳,赵大伟,陈煜,等. 药物性肝损害的多层螺旋 CT 影像表现[J]. 中华放射学杂志, 2010, 44(11): 1171-1175.
- [19] 纪凤颖,徐克,范金玉. 兔早期肝硬化形成中 CT 灌注成像的实验研究[J]. 中国医学影像技术, 2007, 23(5): 645-648.
- [20] COCHEMÉ H M, MURPHY M P. Complex I is the major site of mitochondrial superoxide production by paraquat[J]. J Biol Chem, 2008, 283(4): 1786-1798.
- [21] GUO Y D, LI L, LAN C. Effect of atorvastatin on paraquat-induced myocardial fibrosis and oxidative stress[J]. Chin J Pract Med, 2013, 40(20): 4-8.
- [22] 朱金妹,吴丽美,刘雪辉,等. 急性百草枯中毒早期心肌酶谱水平及其与预后的相关性研究[J]. 国际医药卫生导报, 2014, 20(20): 3086-3088.
- [23] GEORGE R T, SILVA C, CORDEIRO M A, et al. Multidetector computed tomography myocardial perfusion imaging during adenosine stress[J]. J Am Coll Cardiol, 2006, 48(1): 153-160.
- [24] CROSSETT M P, SCHNEIDERKOLSKY M, TROUPIS J. Normal perfusion of the left ventricular myocardium using 320 MDCT[J]. J Cardiovasc Comput Tomogr, 2011, 5(6): 406-411.
- [25] 王煜,赵敏. 心血净注射液对急性百草枯中毒患者的多器官保护作用[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2011, 18(5): 296-298.

(收稿日期:2017-10-11 修回日期:2018-01-02)