

· 论 著 ·

百草枯中毒导致急性肺损伤的原理和预防措施

磨静佳, 张剑锋[△], 李 浩

(广西医科大学第一附属医院东院急诊科, 南宁 530021)

摘要:目的 研究并分析百草枯中毒导致急性肺损伤的基本原理, 并总结相关预防措施。方法 对 26 例百草枯中毒致急性肺损伤患者的基本临床资料、诊治过程进行回顾, 总结其急性肺损伤发病机制, 将其中接受一般治疗的 18 例患者设为对照组, 另外采用血液净化、清除氧自由基以及免疫抑制剂等治疗方法的 8 例患者设为观察组。将两组的治疗效果进行比较。结果 百草枯中毒致急性肺损伤以胃肠道不适、气胸、皮下气肿以及黑便为主要临床表现。入院当天至入院后第 3 天, 患者的丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、总胆红素 (TBIL)、血尿素氮 (BUN)、血清肌酐 (Scr)、动脉血氧分压 (PaO₂)、肌酸激酶-同工酶 MB (CK-MB)、白细胞 (WBC) 均显著升高, PaO₂ 与入院当日比较降低。出院当天除 PaO₂ 以外, 所有生化指标项目检测数值均下降。观察组中毒病死率 (22.2%) 要低于对照组 (75.0%), 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。肺部影像学检查显示大部分患者存在肺间质病变、肺部毛玻璃样变, 两种病变所占百分比要高于其他病变类型, 渗出性病变所占百分比要高于纵隔病变和心包病变。结论 炎症反应、基因表达异常和氧化损伤等是百草枯中毒导致急性肺损伤的基本原理, 对患者进行催吐、灌肠和洗胃的同时, 结合血液净化、清除氧自由基以及免疫抑制剂等多种治疗方法, 有利于患者预后。

关键词: 百草枯中毒; 急性肺损伤; 原理; 预防

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2016.14.020 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2016)14-1958-03

The theory and preventive measures of acute lung injury caused by paraquat poisoning

MO Jingjia, ZHANG Jianfeng[△], LI Hao

(Department of Emergency, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning, Guangxi 530021, China)

Abstract: **Objective** To study and analyze the theory and preventive measures of acute lung injury caused by paraquat poisoning. **Methods** A total of 26 patients with acute lung injury caused by paraquat poisoning were selected. The basic clinical data, diagnosis and treatment process were analyzed retrospectively. And the pathogenesis of acute lung injury was summarized. Eighteen patients were divided into control group, which accepted the general treatment, the other 8 cases which used the treatment of blood purification, elimination of oxygen free radicals and immunosuppressant 8 patients were selected as observation group. The curative effects between the two groups were compared. **Results** The clinical features of the patients with acute lung injury caused by paraquat poisoning were gastrointestinal complaints, pneumothorax, subcutaneous emphysema and melena. From the first day after hospitalization to the 3th day, alanine aminotransferase (ALT), total bilirubin (TBIL), blood urea nitrogen (BUN), serum creatinine (Scr), creatine kinase-MB (CK-MB) and white blood cell (WBC) were increased. While arterial partial pressure of oxygen (PaO₂) were obviously decreased. All the indexes had been decreased on the day of discharged from hospital except PaO₂. The mortality rate of observation group (22.2%) was significantly lower than that of the control group (75.0%) ($P < 0.05$). Lung imaging examination showed that most of the patients had interstitial lung disease and lung ground-glass opacity, both of the incidence were significantly higher than that of other pathological types ($P < 0.05$), the percentage of these two lesion types were higher than other types. And the percentage of exudative lesion was higher than that of mediastinal lesion and cardiac disease. **Conclusion** Inflammation, oxidative damage and abnormal gene expression are the theory of acute lung injury caused by paraquat poisoning. Vomiting, enema and gastric lavage combined with blood purification, removal of oxygen free radicals and immunosuppressant treated on the patients will help to improve the prognosis of the patients.

Key words: paraquat poisoning; acute lung injury; theory; prevention

百草枯是一种使用范围比较广的有机杂环类除草剂和脱叶剂, 具有可接触性特点^[1]。目前, 关于百草枯中毒的发生机制尚不明确, 临床又缺乏有效的解毒或降低毒性治疗手段, 因此病死率达到了 50%。中毒患者多伴有重要脏器损害和消化道不良反应, 生命和健康受到了严重威胁^[2]。本文将本院 2012 年 4 月到 2015 年 9 月间收治的 26 例百草枯中毒致急性肺损伤患者作为主要研究对象, 以分析百草枯中毒导致急性肺损伤的基本原理, 并总结了预防急性肺损伤的可行性措施。

现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择本院 2012 年 4 月到 2015 年 9 月间收治的 26 例百草枯中毒致急性肺损伤患者为重点研究对象, 患者均为口服百草枯而致使中毒。患者中口服 50 mL 以上有 3 例, 口服 10~50 mL 有 21 例, 口服 10 mL 以下有 2 例。全部患者均存在口腔黏膜病变, 且全部伴有恶心、呕吐症状。其中伴消化道出血 19 例, 合并呼吸衰竭 24 例, 肾衰竭 26 例, 另有

23 例出现急性肝损害。将其中接受一般治疗的 18 例患者设为对照组,另外采用血液净化、清除氧自由基以及免疫抑制剂等治疗方法的 8 例患者设为观察组。观察组男 12 例,女 6 例,年龄 10~29 岁,平均年龄为(18.24±5.56)岁;对照组男 6 例,女 2 例,年龄 12~32 岁,平均年龄为(19.55±5.97)岁。将两组的临床特点、性别构成及年龄等一般资料进行比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法 常规检测患者的丙氨酸氨基转移酶(ALT)、总胆红素(TBIL)、血尿素氮(BUN)等血液生化指标,并辅助使用胸部 CT 检查。结合各项指标检测数据,利用药物代谢动力学、内科系统医学等知识分析百草枯中毒导致急性肺损伤的基本原理。对照组应用一般治疗方法,患者入院之后,立即进行催吐和洗胃处理,使用肥皂水洗胃和清洗皮肤;彻底洗胃后再行全肠灌洗,口服漂白土、普通泥浆水等吸附剂,或者使用泻剂和药用炭,防止百草枯过多吸收^[3-4]。此后常规进行抗炎、止酸、护肝、护胃黏膜和抗氧化治疗。观察组在对照组的基础上,根据临床检查结果及患者的症状表现进行对症治疗,包括:(1)灌肠治疗,根据患者的实际情况进行血浆灌流、血液透析或血浆置换处理,保证以上治疗措施在患者中毒后 4 h 以内执行。(2)清除氧自由基,参考患者口服百草枯的剂量,分别给予依拉奉达、姜黄素、氨溴索治疗,依拉奉达每日剂量 40~60 mg,分两次使用^[5]。姜黄素每日剂量 250~300 mg/kg,分 2~3 次口服;氨溴索每日剂量 20 mg/kg,观察患者的临床表现,并适当增加剂量,但每日剂量不超过 35 mg/kg。(4)免疫抑制剂治疗,给予环磷酰胺常规治疗,剂量为 15 mg/kg,每日 1 次,若患者为重度中毒,则给予同剂量的美纳司和甲泼尼龙,连用 3~4 d^[6]。

1.3 观察指标 统计和分析全部患者的 ALT、TBIL、BUN、血清肌酐(Scr)、动脉血氧分压(PaO₂)、肌酸激酶-同工酶 MB(CK-MB)、白细胞(WBC)等检测指标结果。同时,将两组患者的中毒病死率进行比较,并根据肺部影像学检查以及阳性率结果统计患者的肺功能情况。

1.4 统计学处理 针对上述基础性数据,采用 SPSS 16.0 软件包进行统计分析,计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,运用百分比表示计数资料,计量资料组间比较采用 t 检验,计数资料组间比较采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 所有中毒患者的临床表现 26 例百草枯中毒患者出现胃肠道不适、气胸及皮下气肿、黑便等临床表现,各临床表现的例数及所占百分比见表 1。

表 1 百草枯中毒患者的主要临床表现

症状类型	<i>n</i>	百分比(%)
恶心、呕吐	26	100.0
气胸、皮下气肿	21	80.8
黑便	20	71.4
黄疸	15	57.7
神志障碍	8	30.8

2.2 患者的主要生化指标检查结果 结果显示,入院当天至入院后第 3 天,患者 WBC 升高,提示炎症反应增加;ALT、TBIL 均明显升高,提示存在肝功能受损;患者 CK-MB 明显升高,提示存在心肌受损情况;BUN、Scr 水平异常升高则提示患

者肾功能受损;PaO₂ 与入院当日比较明显降低,提示可能出现了氧化损伤。出院当天除 PaO₂ 以外,所有生化指标项目检测数值均呈现出下降趋势,异常项目明显减少。见表 2。

表 2 患者入院后不同阶段的主要生化指标检查结果($\bar{x}\pm s$)

生化指标项目	入院当日	入院后第 3 天	出院当天
ALT($\mu\text{mol/L}$)	84.4±10.7	291.4±17.6	63.6±16.4
TBIL($\mu\text{mol/L}$)	38.7±9.9	100.8±25.3	22.1±4.5
BUN(mmol/L)	16.5±8.4	27.2±11.9	8.7±0.5
Scr($\mu\text{mol/L}$)	304.4±22.6	470.8±25.3	121.0±19.2
PaO ₂ (%)	67.8±5.1	50.3±6.4	89.9±4.7
CK-MB(U/L)	45.4±8.6	54.4±7.5	23.6±5.0
WBC($\times 10^9/L$)	16.1±5.4	22.4±3.8	12.2±3.3

2.3 两组患者的中毒病死率的比较 观察组总病死率为 22.2%(4/18),其中出院前死亡 1 例,放弃治疗出院后死亡 3 例,死亡主因是急性肺损害和肺间质纤维化;对照组总病死率为 75.0%(6/8),出院前死亡 1 例,放弃治疗出院后死亡 5 例,观察组总病死率低于对照组,差异有统计学意义($\chi^2=6.52$, $P<0.05$)。见表 3。

表 3 两组患者的死亡情况对比[n (%)]

组别	<i>n</i>	出院前死亡	出院后死亡	总死亡数
观察组	18	1(5.6)	3(16.6)	4(22.2)
对照组	8	1(12.5)	5(62.5)	6(75.0)
χ^2	—	—	—	6.52
<i>P</i>	—	—	—	<0.05

注:—表示该项无数据。

2.4 中毒患者的肺部病变类型分布 肺部影像学检查显示大部分患者存在肺间质病变、肺部毛玻璃样变,两种病变所占百分比要高于其他病变类型;渗出性病变的阳性率要高于纵隔病变和心包病变,后两类病变较少见,只发生在较严重病例中。见表 4。

表 4 患者的肺部病变类型分布

肺部病变的类型	阳性例数(<i>n</i>)	阳性率(%)
心包病变	2	7.7
纵隔病变	4	15.4
肺部渗出性病变	14	53.8
肺部毛玻璃样变	24	92.3
肺间质病变	26	100.0

3 讨 论

百草枯中毒可导致多种脏器出现坏死性病变,其中,肺是百草枯作用的重要靶器官之一,由于病情发展变化速度快,若诊治不及时,患者极容易出现严重生命危险。从患者的临床特征方面看,百草枯中毒将会引发恶心、呕吐和食管损伤等不适症状,但是肺部细胞具有主动蓄积、摄取百草枯的特殊作用^[7]。当百草枯进入患者血液后,会导致肺部肿胀、变性以及坏死。而且大量的研究结果证实,百草枯易在体内线粒体中与氧反复

结合,产生大量的超氧和活性氧,逐渐形成氧化应激,引起多种器官损伤^[8-10]。此外,百草枯还会进一步诱发脂质过氧化反应,产生大量的超氧离子,细胞染色体发生畸变,进而致使肺泡上皮细胞、血管内皮细胞严重受损,加速了细胞因子渗出。最终细胞因子在血清中的含量上升,肺纤维化进一步加重,其他组织、器官也会随之发生中毒性病变^[11]。本次研究结果显示,入院当天至入院后第3天,患者WBC升高,提示炎症反应增加;ALT、TBIL也有显著升高,提示存在肝功能受损;患者CK-MB明显升高,提示存在心肌受损情况;BUN、Scr水平异常升高则提示患者肾功能受损;PaO₂与入院当日比较明显降低,提示可能出现了氧化损伤。而在出院当天除PaO₂以外,所有生化指标项目检测数值均呈现出下降趋势,异常项目明显减少,观察组(22.2%)中毒病死率也要明显低于对照组(75.0%),说明及时进行洗胃、灌肠和催吐抢救,并且根据患者的症状、检查结果实施针对性的治疗,患者的中毒症状有了一定程度的改善。

目前,有学者相继报道了百草枯中毒导致急性肺损伤的基本原理及机制,大致可总结为以下几点:一是炎症反应。急性百草枯中毒后容易产生大量的细胞因子、炎症递质,它们共同参与到肺损伤过程中,最终引起肺部纤维化^[12-13]。炎症反应的主要特征是多形核的白细胞浸润,与百草枯剂量呈现出正相关关系。炎症递质和趋化因子会导致肺内炎症细胞进一步浸润和聚集,释放出蛋白水解酶和氧自由基,形成严重的肺损伤^[14]。二是基因表达异常,有研究利用大鼠实验分析得出,大鼠百草枯中毒后,其肺转录因子表达进一步增多,而肺转录因子可以对肿瘤坏死因子(TNF)白细胞介素(IL)等炎症因子产生调控作用,炎症形成速度随之加快^[15-17]。三是氧化损伤^[18]。人体百草枯中毒后,百草枯经过还原型辅酶Ⅱ(NADPH)辅助的单电子,还原成自由基,同分子氧反应,并通过超过氧化物的歧化酶作用,致使过氧化氢形成^[19]。过氧化氢在Fe离子下发展形成更高毒性的自由基,脂质过氧化反应的发生率随之增加,对肺部细胞组织造成损伤。

百草枯引起的肺组织损害主要包括透明膜形成、肺泡出血、水肿、肺炎和炎症细胞浸润等^[20-21]。此次研究中,肺部影像学检查显示大部分患者存在肺间质病变、肺部毛玻璃样变;渗出性病变的阳性率要高于纵隔病变和心包病变,后两类病变较少见,只发生在严重病例中,这与有关文献报道的结果是基本一致的。

综合上述研究和分析,百草枯中毒导致急性肺损伤的基本原理及机制包括炎症反应、基因表达异常和氧化损伤等,在常规催吐、灌肠和洗胃的基础上有针对性的应用血液净化、清除氧自由基以及免疫抑制剂等治疗方法,有利于尽快清除患者体内的残留毒物,阻止毒物吸收,减轻急性肺损伤,从而降低患者病死率。

参考文献

[1] 赵文鹏,马玉英.急性百草枯中毒致肺损伤机制的研究进展[J].新医学,2010,41(4):275-277.
 [2] 李伟.急性百草枯中毒的机制及治疗[J].医学研究生学报,2010,23(7):774-778.
 [3] 李海娜,兰超.急性百草枯中毒肺损伤的激素治疗[J].中

国全科医学,2014,17(5):563-566.

[4] 岳彩娟.急性百草枯中毒致肺损伤32例实验室检测结果分析[J].中国乡村医药,2014,18(17):65-65,69.
 [5] 郑慧新,李春花,任成山.百草枯中毒致急性肺损伤发病机制研究进展[J].中华肺部疾病杂志:电子版,2014,7(5):75-77.
 [6] 宋碧英,李巍,孙激,等.百草枯中毒急性肺损伤救治与护理进展[J].中国药业,2013,22(16):113-114.
 [7] 赖伯才.百草枯中毒致急性肺损伤的机制及其治疗进展[J].基层医学论坛,2013,17(28):3772-3774,3777.
 [8] 徐静,燕宪亮.急性百草枯中毒致肺损伤治疗的研究进展[J].医学综述,2014,20(24):4487-4489.
 [9] 梁梅,朱林平.急性百草枯中毒致肺损伤的机制探讨[J].中国工业医学杂志,2014,27(6):424-426.
 [10] 宋志凯.百草枯中毒致急性肺损伤的机制及其治疗进展[J].继续医学教育,2015,29(1):91-92.
 [11] 王娜,孙湛博.百草枯急性中毒肺损伤机制及治疗进展[J].中国实用医药,2011,6(5):110.
 [12] 吕方方,魏路清.急性百草枯中毒致肺损伤的发病机制及治疗[J].武警医学院学报,2011,20(7):586-589.
 [13] 刘峰,菅向东,尚波,等.急性百草枯中毒肺损伤机制及治疗研究进展[J].毒理学杂志,2011,25(5):380-383.
 [14] 龙勇,曾俊峰,江乾,等.急性百草枯中毒致肺损伤的发病机制及治疗[J].中国医药导报,2011,8(33):171-172.
 [15] 刘晓丽,张龙举.百草枯中毒致急性肺损伤临床诊治分析[J].临床医学,2012,32(2):32-33.
 [16] 田佳.急性百草枯中毒综合疗法下肺损伤进展研究[D].石家庄:河北医科大学,2011.
 [17] Li SP, Han JY, Sun P, et al. Effect of SP-A/B in lipoid acid on acute paraquat poisoning [J]. World J Emerg Med, 2014, 5(1):57-62.
 [18] Li HF, Zhao SX, Xing BP, et al. Ulinastatin suppresses endoplasmic reticulum stress and apoptosis in the hippocampus of rats with acute paraquat poisoning [J]. Neur Regen Res, 2015, 10(3):467-472.
 [19] Shi J, Hu CL, Gao YF, et al. The relationship between platelet endothelial cell adhesion molecule-1 and paraquat-induced lung injury in rabbits [J]. World J Emerg Med, 2012, 3(1):60-64.
 [20] Zhang ZJ, Peng LB, Luo YJ, et al. Prospective experimental studies on the renal protective effect of ulinastatin after paraquat poisoning [J]. World J Emerg Med, 2012, 3(4):299-304.
 [21] Zheng X, Sun X, Ma P, et al. Therapeutic potential of intravenous Xuebijing on transforming growth factor beta1 and procollagen type III peptide in patients with acute paraquat poisoning [J]. J Tradit Chin Medicine, 2012, 32(4):584-589.