

· 临床实践 ·

除草剂年年春急性中毒临床分析

张 芹

除草剂年年春 (glyphosate-surfactant herbicide) 为 N-(磷酸甲基) 甘氨酸异丙胺盐 (isopropylamine) (41%) 与非离子性界面活性剂聚氧乙烯胺 (polyoxyethyleneamine) (15%) 和水共同组成的一种褐黄色溶液, 其译名为草甘膦, 商品名镇草宁。它与百草枯同属除草剂, 其毒性却较百草枯为低, 但仍有不少中毒死亡个案; 据统计在台湾年年春中毒发生率仅次于有机磷, 死亡率约为 5.4%^[1]。本文对 9 例年年春自杀中毒患者的临床资料进行了分析, 以进一步探讨其毒性、临床特征及处理原则。

1 病例来源

1997 年 1 月 1 日至 6 月 30 日台北荣民总院毒物科收治了 9 例年年春自杀中毒的患者, 其中 8 例男性、1 例女性; 年龄 22 至 82 岁 [平均 (43±22) 岁]。8 例为口服, 1 例为静脉注射稀释的年年春溶液; 口服量为 25~500 毫升 [平均 (130±151)

毫升], 其中有 2 例同时服安眠药, 2 例同时饮酒, 1 例同时自缢。8 例先送其他医院急诊处理后转本院, 仅 1 例服毒后即来本院急救。从服毒到本院急诊室的时间为 2~80 小时。4 例轻度中毒, 急救留察时间为 8~46 小时; 5 例中重度中毒, 住院时间为 74~210 小时。3 例过去有自杀史 (病例 5、8 曾服安眠药自杀, 病例 7 两个月前割腕自杀), 1 例诊断为精神分裂症^[2]。

2 临床表现及处理

恶心 5 例, 乏力 5 例, 呕吐 4 例, 发热 3 例, 咽喉痛 3 例, 口腔溃疡 3 例, 腹泻 2 例, 咳嗽 2 例, 肺部音 2 例, 上腹痛 1 例, 轻度意识改变 1 例, 意识丧失伴抽搐 1 例。

9 例全部洗胃, 6 例用活性炭, 1 例气管内插管, 1 例血液透析及血浆置换术。共诊断轻度中毒 4 例、中度中毒 3 例、重度中毒 2 例^[2], 详见表 1。

表 1 9 例患者的临床特征及中毒程度

| 序号 | 性别 | 年龄 | 中毒方式 | 中毒量 (ml) | 住院 (h) | 合并物质 | | 临床表现 | 中毒程度 | 其他诊断 |
|----|----|----|------|----------|--------|------|----|---|------|----------------|
| | | | | | | 安定 | 饮酒 | | | |
| 1 | 男 | 79 | 经口 | 25 | 27 | | | 恶心、腹泻、乏力 | 轻度 | 地中海贫血 |
| 2 | 男 | 82 | 经口 | 25 | 46 | | | 乏力 | 轻度 | 低血钾症 |
| 3 | 男 | 30 | 经口 | 25 | 8 | | | 恶心、呕吐、乏力、E ₄ V ₁ M ₄ | 轻度 | |
| 4 | 男 | 51 | 经口 | 50 | 41 | | | E ₄ V ₁ M ₄ | 轻度 | 甲亢、自缢 |
| 5 | 女 | 39 | 经口 | 500 | 74 | 10 | | 乏力、意识改变 | 中度 | 肺水肿 安眠药过量 |
| 6 | 男 | 32 | 经口 | 150 | 156 | | | 恶心、呕吐、咽痛、口腔溃疡、发热、抽搐、意识丧失、短暂性室性心动过速 | 重度 | 痛风性关节炎 |
| 7 | 男 | 28 | 经口 | 100 | 100 | 8 | | 恶心、呕吐、咽痛、口腔溃疡、上腹痛、腹泻、发热、咳嗽、肺部音 | 中度 | 吸入性肺炎 安眠药过量 |
| 8 | 男 | 30 | 经口 | 200 | 210 | | + | 恶心、呕吐、咽痛、口腔溃疡、乏力、发热、咳嗽、肺部音 | 中度 | 精神分裂症 |
| 9 | 男 | 22 | 静注 | 100 | 87 | | + | E ₅ V ₅ M ₆ | 重度 | 急性溶血 |

9 例患者全部进行了血、尿、便常规检验, 生化检验及一般检验, 阳性结果见表 2。

3 毒物学检查

病例 1 血清、尿液百草枯检查, 结果阴性; RBC-ChE、血浆-ChE 正常。病例 2 尿液中 iproniazid (异烟酰异丙胍), etenzamide (咖啡因), lidocaine (利多卡因) (+)。病例 3 RBC-ChE、血浆-ChE 正常, 尿液中 nicotine (烟碱)、

cotinine (+)。病例 5 血清 lorazepam (氯羟去甲安定) 155ng/ml。病例 8 血清 estazolam 102ng/ml、尿液 benzhexol (苯海索) (+)。病例 9 尿液 4-acetyl-aminopyrine (+)。

4 典型病例

病例 9, 男性, 22 岁, 企图自杀。2 月 17 日中午自购输液皮条, 用年年春 100ml 加水 500ml 稀释后静脉滴注, 同时饮酒。被朋友发现送至敏盛医院, 行鼻胃管洗胃, 给予活性炭; 中毒后 6 小时转至荣总急诊科。入院时意识清醒, 生命体征稳定 (BP 16.1/11 kPa, P 100 次/分, R 17 次/分, T 36.8℃); 左

作者单位: 210028 南京, 江苏省职业病防治研究所

表2 9例患者实验室检查阳性结果

| 序 号 | 血常规 | | | 尿常规 | | | 生化检查 | | | | | 胸片报告 | 痰培养 | |
|--------|----------------------------|----------|-----------|-------------|-----|----|------------|-------------------|------------|------------|--------------------------|------|--------------|--------------|
| | WBC ×10 ⁹ /L | SEG % | BAND % | 脓细胞 个/HP | 隐血 | 细菌 | GGT U/L | T. bili μmol/L | CPK U/L | LDH U/L | K ⁺ mmol/L | | | CRP mg/dl |
| 1 | | | | | | | | | | | | | 两下肺慢性间质性炎性改变 | |
| 2 | 11.2 | 80 | | | | | | | | | 2.9 | | 右肺及左下叶慢性炎性改变 | |
| 3 | 19.9 | 83 | | | | | | | 365 | | | | 正常 | |
| 4 | 15.9 | 88 | | | | | | | 1533 | | | | 正常 | |
| 5 | | | | 36~50 | +++ | 中量 | | | | | | | 两肺纹理增加 | |
| 6 | 15.4 | 69 | 1 | | | | 330 | 1.9 | | 240 | 4.9 | 23.6 | 双侧肺浸润 | |
| 7 | 20.5 | 92 | 2 | 9~10 | + | | | | | | 4.9 | 4.0 | 两下肺轻度炎性改变 | 肺炎杆菌、金黄色葡萄球菌 |
| 8 | 19.3 | 85 | 9 | 3~5 | + | 微量 | | | 255 | 405 | | 18.4 | 右下肺部分萎陷 | 肺炎杆菌 |
| 9 | | | | | | | | 3.7 | | 1167 | 5.2 | | 正常 | |

前臂局部皮肤(自行注药处)肿胀、苍白;心肺(-)、腹部(-)。急诊实验室检查:WBC 10.6×10⁹/L(N 0.73, L 0.18), Hb 146g/L(第2天下降为118g/L, PC 244×10⁹/L, BUN 5.7mmol/L, Cr 26.5μmol/L, Na⁺/K⁺ 143/5.2mmol/L, Glucose 13.6mmol/L, ALT/AST 30/130U/L, ALK-P/γ-GT 42/38U/L, Amylase 182U/L, T. bili 62.9μmol/L, LDH 1167U/L, CK 125U/L; 血气分析: pH 7.34, PaCO₂ 4.46kPa, PaO₂ 12.06kPa, HCO₃⁻ 18meq/L, Free Ca⁺⁺ 0.98; 尿液检查: 葡萄糖(+), 蛋白质(+++), 隐血(+); 大便隐血(+)。初步诊断为急性年年春重度中毒合并急性溶血。经血透(2.5小时)、血浆置换术2000ml、速尿40mg、NaHCO₃ 200ml、葡萄糖酸钙2.0g、静脉输液等治疗, 2月20日复查血LDH 419U/L, T. bili 1.3μmol/L, K⁺ 3.9mmol/L, Hb 132g/L, 均恢复正常, 21日给予出院带药门诊治疗。

病例4 男性, 51岁, 6月23日下午3时口服年年春50ml同时自缢, 2小时后转入本院急诊室。入院时BP18/11.5kPa, P 96次/分, R 20次/分; 烦躁不安, 脖子上有红色勒痕, 昏迷指数E₄V₁M₄, 瞳孔4/4毫米, 对光反射消失; 实验室检查: WBC 15.9×10⁹/L, SEG 88.7%, 尿液检查: RBC 8~10个/HP, CK 1533U/L, CK-MB 42U/L, Amylase 365U/L; 血气分析: pH 7.403, PaCO₂ 4kPa, PaO₂ 11.13kPa, 经给氧等治疗, 12小时后昏迷指数恢复正常, 2天后出院。

5 讨论

年年春是一种用于果园及稻田的除草剂, 对植物的毒性主要是抑制莽草酸代谢途径; 哺乳动物没有莽草酸, 所以年年春对人的全身毒性相对较低(大鼠口服LD₅₀> 5000mg/kg)^[2]。年年春对人体的中毒机制, 目前仍不十分明确, 据早期的临床观察, 主要以肠胃道系统毒性为主, 另外由于脱水可导致低血压及肾功能的损害或肾功能衰竭, 并推测可能产生溶血反应^[9]。Sawada等推测成分中非离子界面活性剂(non-ionic surfactant)是引起临床症状的主要因素, 比较老鼠口服(LD₅₀), glyphosate 和界面活性剂分别是5000mg/kg、1200mg/

kg, 支持上述观点^[3,4]。Tai等用狗做实验, 在静脉内分别注射 glyphosate surfactant, 发现后者可引起低血压, 可见表面扩张剂是引起血液动力学改变等异常的原因^[5], 但由于缺乏临床试验, 仍有待进一步证实。在老鼠胃内注入 glyphosate 2周, 肝脏的细胞色素 p450、单胺氧化酶活性以及肠道芳香羟化酶(aryl hydrocarbon hydroxylase)的活性下降^[7]。有人认为对动物的毒性与年年春作用于线粒体造成氧化磷酸化脱耦联有关, 但临床并不支持, 因为病人并不出现因氧化磷酸化脱耦联而产生的一些临床表现如呼吸急促、心动过速、高热等^[2]。年年春在人体内的药物动力学尚不清楚, 一名患者在口服后7小时血浆 glyphosate 为69.2ppm, 但第2、第4天则不能测出(<10ppm)。另一名患者口服后30分钟, 尿中含有高浓度的 glyphosate (15000μgml⁻¹), 3天后也不能测出(<2.5μgml⁻¹)。

9例患者中, 4例轻度中毒(口服剂量为25~50ml), 5例中重度中毒(口服剂量为100~500ml)(1例静脉注射100ml), 全部好转出院。Talbet等报告93例^[7]以及Tominaek等报告97例年年春中毒^[2]致死剂量分别是(184±70)ml(范围85~200ml)及(263±100)ml(范围150~500ml), 但也有人服年年春500ml仅出现轻中度中毒^[7]。本文病例5口服年年春500ml, 同时服安定10片, 临床表现为中度中毒合并两肺非心原性肺水肿、尿路感染, 中毒后及时送往医院急救, 住院3天出院。病例6口服年年春150ml, 不久出现呕吐、抽搐、意识丧失、短阵性室性心动过速、肾功能损害, 考虑重度中毒, 给予洗胃, 口服活性炭, 气管内插管, PEEP以及支持性治疗, 第2天意识清醒, 拔管, 中毒后9天出院。从上述病例观察, 口服年年春中毒有个体差异, 有随剂量的增加毒性增加之趋势, 但由于病例太少, 不能确定。

年年春中毒时, 最严重的病症是呼吸道的损害, 患者可能因吸入而导致气喘、咳嗽、低氧血症、发绀、肺水肿、支气管痉挛、呼吸衰竭、发热乃至死亡^[9]。9例患者的胸片报告, 除了3例无异常外, 其余6例均有不同程度的浸润现象。其中1例急性非心原性肺水肿, 1例吸入性肺炎, 经治疗后好

转。

在分析临床特征时, 仅考虑年年春毒性是不全面的, 药物、饮酒会抑制中枢神经系统、抑制咳嗽反射, 导致呕吐物吸入。肝脏酶升高, 有一部分是由于饮酒所致^[9], 而这些因素也会干扰年年春毒性的观察。病例 4 由于自缢导致缺氧窒息, 加重了患者的病情, 引起中枢神经系统、心脏、胰脏等多脏器受损。

6 例白细胞计数升高, 3 例 CRP (C 反应蛋白) 升高 (4.0 ~ 23.6mg/dl), 后者考虑急性感染 (尿道及/或肺部感染), 有人认为早期白细胞升高不是细菌感染, 而是组织因受到破坏产生反应^[1]; 个别病例肝脏、胰脏、心脏酶升高, 认为是由于肠胃系统或呼吸系统损害而引起的继发症状^[9]。病例 9 因为静脉注射导致急性溶血, 可能是酸性溶液直接破坏血细胞引起; Bartnik F 等认为溶血是由于年年春损伤红细胞膜所致^[8]。

年年春以对症治疗为主, 早期大量服用年年春可考虑洗胃, 但应避免催吐 (年年春本身就可以引起自发性呕吐), 以避免发生吸入性肺炎。由于活性炭对界面活性剂口服吸收效果并不佳, 且可能引起呕吐, 理论上应避免使用, 除非患者还服食了其他药物, 且活性炭有帮助时, 可考虑使用^[9]。泻剂也不主张使用, 因会导致严重的腹泻与脱水。服用少量年年春是否洗胃有待商榷。9 例患者全部洗胃, 6 例使用活性炭, 因有 8 例患者中毒后都曾在基层医院作先期处理后才转至本院急诊室。

年年春为非有机磷杀虫剂, 它不抑制胆碱酯酶活性, 临床上不用阿托品和 PAM, 因为可能有害 (可产生心动过速或心律不齐)。

对年年春中毒的病患, 应适当加强呼吸道护理, 以避免因吸入性肺炎, 或其他肺部损害而引起呼吸衰竭, 它是患者是否死亡的决定因素。病例 7 引起吸入性肺炎, X 线结果两下肺轻度浸润性炎性改变, 经给氧、抗生素、气管扩张剂等治

疗后好转。所以保护呼吸道, 及早给予病因及支持治疗, 是年年春治疗的关键。

血清和尿液中年年春的浓度无法测定, 所有病例仅能作描述性分析, 不能提供年年春中毒剂量-反应关系, 有关年年春组织浓度与毒性作用、临床表现的关系仍需进一步研究。

(谨感谢台北荣民总医院临床毒物科全体同仁的协助, 特别感谢杨振昌、吴明玲医师指导, 使本文得以顺利完成。)

6 参考文献

- 1 邓昭芳, 等. 口服年年春中毒之治疗. 临床医学, 1988, 22: 469~473
- 2 Tominack RL, et al. Taiwan national poison center survey of glyphosate-surfactant herbicide ingestions. Clinical toxicology, 1991, 29 (1): 91~109
- 3 Sawada Y, Nagai Y. Roundup poisoning-its clinical observation; possible involvement of surfactant. J Clin Experimental Med (Japanese), 1987, 143: 25~27
- 4 Sawada Y, Nagai Y, et al. Probable toxicity of surface-active agent in commercial herbicide containing glyphosate (letter). Lancet, 1988, 2 (6): 299
- 5 Tai T, et al. Hemodynamic effects of Roundup, glyphosate and surfactant in dogs. Jap J Tox. 1990, 3: 63~68
- 6 Menkes DB, et al. Intentional self-poisoning with Glyphosate-Containing Herbicides. Human & Experimental Toxicology, 1991, 10: 103~107
- 7 Talbot AR, et al. Acute Poisoning with a Glyphosate-surfactant Herbicide ('Round-up'); A Review of 93 cases. Human & Experimental Toxicology, 1991, 10: 1~8
- 8 Bartnik F, et al. Biological effects, toxicology and human safety. In surfactants in Consumer products: Theory, Technology and Application, ed. Falbe. New York: Springer-Verlag, 1987, pp. 475~499
- 9 杨振昌, 等. 常见除草剂巴拉刈与年年春中毒之处理. 毒药物季刊, 1997, 1: 6~9
- 10 林增记, 等. 年年春中毒的文献回顾. 临床医学 1994, 33: 249~251

(收稿: 1998-04-01 修回: 1998-08-28)

还原型谷胱甘肽联合地塞米松治愈百草枯中毒 2 例报告

赵昌林 王凤安 郭子殿 赵金垣 张建余

百草枯又名克芜踪和对草快, 是新型广谱触杀性除草剂, 中毒后无特异性解毒剂和解毒方法, 死亡率极高。我们采用还原型谷胱甘肽联合大剂量地塞米松治愈 2 例, 现报告如下。

〔例 1〕男, 70 岁, 农民, 因口服百草枯 30ml 30min 入院。诉口腔、食管、上腹部疼痛; 既往有脑梗塞病史。体检: T 36.2℃, P 92 次/分, R 30 次/分, BP 23.0/14.0kPa; 意识清, 查体合作; 双肺听诊呼吸音清, 未闻及病理性呼吸音; 心率 92 次/分, 律齐, 各瓣膜听诊区无病理性杂音; 腹肌紧张, 肝

脾无肿大, 上腹部压痛, 拒按; 生理反射存在, 病理反射未引出; 舌苔巩膜呈现蓝色。实验室检查: 血常规示 RBC 4.2×10¹²/L, WBC 12.3×10⁹/L, N 0.70, L 0.30; 尿液检查示 PRO (++) , BLD (+); 血 K⁺ 4.1mmol/L, Na⁺ 142mmol/L, Cl⁻ 98mmol/L, CO₂CP 19mmol/L; 血清酶 CK, LDH, ALT 均正常; 心电图检查: 窦性心动过速; 胸片检查未见异常。入院后立即给以洗胃, 而后每 8 小时给予洗胃 1 次, 持续 3 天, 并给予 20% 甘露醇 250ml 注入胃管导泻, 速尿 40mg 静注; 每日补充液体 2 000~3 000ml, 并给予 VitC 10g, VitB₆ 0.3g, VitE 150mg, 肌苷 2g 等药物, 每 8 小时静注甲氧咪呱 0.4g。此外入院后即给予还原型谷胱甘肽 600mg 肌注 Bid, 连用 7 天; 地塞米松首

作者单位: 453800 河南省获嘉县中医院 (赵昌林、王凤安、郭子殿), 北京医科大学第三临床医学院 (赵金垣、张建余)