

- acid dehydratase [J]. Ann N Y Acad Sci. 1997; 514: 41-47.
- [39] Fahey R C, Sundquist A R. Evolution of glutathione metabolism [J]. Adv Enzymol Relat Areas Mol Biol. 1991; 64: 51-53.
- [40] Sandhir R, Julka D, Gill K D. Lipoperoxidative damage on lead exposure in rat brain and its implications on membrane bound enzymes [J]. Pharmacol Toxicol. 1994; 74: 66-71.
- [41] Othman A I, El-Missiry M A. Role of selenium against lead toxicity in male rats [J]. J Biochem Mol Toxicol. 1998; 12: 345-349.
- [42] Mylroie A A, Collins H, Umbles C, et al. Erythrocyte superoxide dismutase activity and other parameters of copper status in rats ingesting lead acetate [J]. Toxicol App Pharmacol. 1996; 82: 512-520.
- [43] Adler A J, Barth R H, Berlyne G M. Effect of lead on oxygen free radical metabolism: inhibition of superoxide dismutase activity [J]. Trace Elem Med. 1993; 10: 93-96.

急性百草枯中毒治疗研究进展

郑贵新

(淄博市职业病防治院 山东 淄博 255067)

摘要: 对百草枯中毒若干治疗研究的进展作一综述, 着重介绍百草枯中毒后如何减少毒物的吸收、血液净化的作用、部分药物的治疗、放射治疗及肺移植。

关键词: 百草枯; 中毒; 治疗

中图分类号: R139. 3 文献标识码: A 文章编号: 1002-221X(2004)02-0104-03

Research progress in acute paraquat poisoning

ZHENG Gui-xin

(Zibo Institute of Prevention and Treatment for Occupational Diseases Zibo 255067, China)

Abstract: Some progress in research on acute paraquat poisoning is reviewed in this paper, focusing on how to reduce absorption of the toxic chemical after poisoning, and effects of blood purification, drug therapy, radiotherapy and lung transplantation for paraquat poisoning.

Key words: Paraquat; Poisoning; Treatment

百草枯 (Paraquat, PQ) 又名克芜踪、对草快, 化学名称 1, 1'-二甲基-4, 4'-联吡啶阳离子盐, 是目前使用广泛的有机杂环类接触性脱叶剂及除草剂, 对人畜具有较强毒性, 急性中毒死亡率极高。迄今百草枯中毒尚无特效解毒剂。近年来, 国内外学者对百草枯中毒治疗进行了一些新的研究探索, 现综述如下。

1 减少毒物的吸收

百草枯中毒主要由消化道吸收引起^[1]; 呼吸道吸入百草枯引起中毒罕见。完整的皮肤对百草枯有屏障作用, 但局部皮肤接触百草枯可引起强烈的刺激性反应, 如接触 2.5% 的百草枯溶液 6 h 后可引起皮肤灼伤^[2], 故受染后应尽快脱去污染衣物, 用流动清水或弱碱性液体 (0.48 mmol/L 的碳酸氢钠) 彻底冲洗受染皮肤不少于 15 min。经口摄入者主张尽快洗胃, 以阻止百草枯吸收。Kojima^[3] 在给小鼠灌服百草枯 (200 mg/kg) 后立即灌服右旋糖酐硫酸酯钠或聚乙烯硫酸钾, 发现小鼠的生存率为 100%; 如延迟 30 min 给药, 则小鼠的生存率分别降至 67% 和 33%; 右旋硫酸钠和聚乙烯硫酸钾通过与百草枯结合, 大大减少了胃肠道对百草枯的吸收, 但尚未见人群中相关的观察报道。由于百草枯对黏膜有一定的腐蚀性, 故洗胃操作宜谨慎, 最好用碱性液, 因百草枯在碱性环境中不稳定, 易被破坏^[4], 可用 1% 皂土溶液, 洗胃后胃管注入吸附

剂 (漂白土或活性炭), 加强毒物的吸附, 以后服泻药硫酸镁或甘露醇。严重中毒者可行全消化道灌洗, 灌洗液为氯化钠 6.14 g、氯化钾 0.75 g、碳酸钠 2.94 g 加水至 1 000 ml, 加热至 32~36℃ 之间 (洗胃液过冷易引起寒颤, 且可刺激胃肠蠕动, 促进毒物向肠道排空; 水温过高, 可使胃肠黏膜血管扩张, 加速毒物吸收), 用鼻饲管以 75 ml/min 速度灌流 3~4 h。但也有学者认为, 低流量全胃肠道灌洗, 会使部分百草枯通过肠道吸收, 增加了百草枯的毒性, 因此不主张使用。

2 血液净化清除

用于百草枯中毒的血液净化方法包括, 持续动静脉过滤、血液透析、血液灌注、血浆置换术。上述方法对清除体内的百草枯均有一定作用, 但多不能降低患者的病死率, 主要原因是经口摄入百草枯后约 2 h 即达血浆浓度峰值, 在实施血液净化前, 致死量的百草枯已进入肺泡细胞及重要器官的血管组织, 此时通过改变百草枯的毒物动力学已不可能救治患者, 尽管如此, 血液净化对清除体内的百草枯还是有益的。各种血液净化疗法清除效果不同, 如持续动静脉滤过清除百草枯的作用有限, 只有当血透及血液灌流条件不具备时, 才考虑使用, 而血液灌流清除百草枯是透析的 5~7 倍。给猪灌服百草枯 (70 mg/kg) 后 2 h 时开始进行血液灌流, 灌流 2 h 约清除毒物的 5.1%, 试验动物均死亡。如果将灌流时间延长至 6 h, 则 3/4 的动物存活^[5]。Hampson^[6] 发现, 如果患者血中百草枯浓度超过 30 mg/L, 无论服毒多长时间, 何时进行血透或

收稿日期: 2003-07-22; 修回日期: 2003-10-30

作者简介: 郑贵新 (1953-), 副主任医师, 主要从事职业病防治及其管理工作。

血液灌流, 也无论是单次或重复血透或血液灌流, 均不能改变患者的预后。而 Botella de Maglia J 对 29 例百草枯中毒患者进行了回顾性分析, 结论是活性炭血液灌流不能降低百草枯中毒的死亡率^[7]。后来有人进一步研究了血液灌流不能降低百草枯中毒死亡率的原因^[8], 在百草枯中毒致呼吸衰竭的病人肺中, 发现了异常的细胞外基质调节。血清 4 型胶原和 TIMP-1 的浓度是百草枯中毒患者发生呼吸衰竭的重要预测因子, 通过观察发现, 中毒病人血清内的 4 型胶原和组织金属蛋白酶-1 抑制物 TIMP-1 的浓度没有因血液灌流而有所变化。这一结论也支持了血液灌流不能降低百草枯中毒死亡率的观点。近期国内有血浆置换术 (PE) 救治百草枯中毒并降低病死率的报道^[9], 方法为每次置换一个血浆容量 (2 000 ~ 3 000 ml), 每天或隔天 1 次, 1 个疗程共 3 ~ 4 天, 救治病死率为 36.8%。机制是血浆置换可直接去除血浆中的毒性成分, 补充正常血液成分, 从而减轻或缓解百草枯对脏器的损害。笔者认为, 尽管血浆置换术治疗百草枯中毒有相当的优势, 但也要考虑到毒物进入体内后的一系列问题, Hampson 的观点值得借鉴。选择恰当, 使用合理, 才有效果。

3 药物治疗

3.1 抗自由基药物

Venkatesan^[10] 研究表明, 姜黄素可明显降低百草枯中毒鼠肺泡灌洗液 (BALF) 内的蛋白含量, 阻止中性粒细胞进入肺部, 清除自由基, 保护肺组织免于百草枯的损害。但因该实验过程是在小鼠腹腔内注入百草枯的 10 d 前就开始给予姜黄素的, 临床应用是否有效尚需进一步探索。国内刘丽娜等^[9] 报道茶多酚能减轻百草枯引起的肺泡壁毛细血管充血、出血; 大鼠在灌注百草枯后 1 h 灌注茶多酚, 则血浆、BALF 中的丙二醛含量下降, 谷胱甘肽过氧化物酶、超氧化物歧化酶活力均升高; 茶多酚具有直接清除活性氧自由基的作用, 结构中含酚羟基, 可提供活泼氢使自由基灭活, 并可螯合金属铁离子, 减轻 Fe^{2+} 介导的脂质过氧化作用。目前, 单用抗自由基药物维生素 C、维生素 E、谷胱甘肽治疗百草枯中毒疗效均不明显, 仅见有报道用大剂量维生素 C 治疗 10 例百草枯中毒患者, 在连续 5 d 给予维生素 C 后血浆总抗氧化水平增加, 病人住院 3 周后好转出院^[12]。

3.2 激素

尽管激素能提高机体对有害因子的耐受力, 稳定溶酶体膜, 减少炎症渗出, 降低机体的反应性, 但常规量用法 (如地塞米松 10 ~ 25 mg/d) 抢救百草枯中毒并未收到预期的效果, 不能减轻百草枯的毒性作用^[13~15]。而激素联合用药或是加大激素用量联合用药治疗百草枯中毒效果明显, 可降低百草枯中毒病死率。如陈纪平^[13] 等观察 61 例百草枯中毒患者和 112 只百草枯染毒大鼠用复方丹参液、东莨菪碱和地塞米松治疗的效果, 结果显示单纯饲入激素治疗组较饲入复方丹参注射液、东莨菪碱和地塞米松联合用药组死亡大鼠多, 肺出血、肺水肿、肝淤血严重, 肺系数高 (16.70 ± 5.73) [联合用药 (12.51 ± 5.77)], 两组比较差异有非常显著性 ($P < 0.01$); 而

临床病例观察结果表明, 单纯激素治疗组病死率 71.0%, 而联合用药组病死率 40.0%, 差异有显著性 ($P < 0.05$), 两组 PaO_2 增高, PaCO_2 、总胆红素及 Cr 降低比较差异均有显著性 ($P < 0.05$)。得到的结论是, 地塞米松 (25 mg/d)、联合复方丹参液和东莨菪碱能改善微循环障碍、减轻肺间质和肺泡水肿, 防治急性呼吸功能衰竭和肝功能衰竭, 降低死亡率, 效果优于单纯激素用药 (25 mg/d)。国内还有用还原型谷胱甘肽联合地塞米松治愈百草枯中毒的报告, 其与陈氏不同的是既联合用药又加大激素用量, 地塞米松首剂 100 mg, 以后每 12 h 50 mg, 分 2 次静脉注射, 连用 5 d 后每日减量 20 mg, 同时给予还原型谷胱甘肽 600 mg 肌肉注射 1 日 2 次, 连用 7 d, 抢救 2 例均治愈^[14]。因观察病例数尚少, 还需要进一步研究探讨。单纯大剂量环磷酰胺不能提高患者的存活率, 但是 Lin^[16] 在中到重度百草枯中毒患者中 (服用百草枯后生存期超过 6 d) 使用环磷酰胺 15 mg/kg 加入 5% 葡萄糖盐水 200 ml 中, 甲基强的松龙 1 g 加入 5% 葡萄糖盐水 200 ml 中分别静脉滴注 2 h, 环磷酰胺连用 2 d, 甲基强的松龙连用 3 d, 其余治疗相同, 治疗 22 名患者 14 人存活, 死亡率 18.2%。而对照组 28 名患者中 16 人死亡, 死亡率 57.1%, 统计学差异显著。可能的药物机制为激素联合环磷酰胺具有广泛的免疫调节作用, 可影响细胞内所有成分, 并影响自身免疫, 减轻炎症反应。

3.3 百草枯抗体

目前多用测定血液及组织液中的百草枯浓度, 百草枯抗体用于治疗百草枯中毒尚在探讨阶段。将百草枯注入预先用百草枯抗体处理的小鼠体内, 发现血浆百草枯浓度明显升高, 尿中百草枯排泄减少, 百草枯抗体可用以免疫治疗。分离血浆中的百草枯, 但不能阻止百草枯在组织中的聚集。然而 Chen^[17] 用体外培养的鼠肺泡 II 型细胞研究发现, 百草枯在单克隆抗体和 Fab 片段可显著减少百草枯在肺泡 II 型细胞内聚集, 用 $50 \mu\text{mol}$ 百草枯处理细胞, 在 40 min 内百草枯的聚积呈线性上升, 使用单克隆抗体及 Fab 片段后, 百草枯的聚积分别被抑制 73% 和 89%。说明百草枯的抗体治疗效果是肯定的。

4 其他

4.1 放射治疗

Saenghirunvattana^[18] 给小鼠半数致死量的百草枯, 对照组 15 只鼠 3 d 内死亡 6 只, 而放疗组 14 只鼠 3 d 内死亡 8 只, 病理学发现, 放疗组鼠充血及纤维化更明显。有 9 例百草枯中毒患者接受了放射治疗, 7 例是在口服百草枯后第 2 天进行的, 另 2 例是在胸部 X 线出现变化时进行的, 9 例中有 3 例存活。因这些研究结果缺乏严格的随机对照, 故不能说明放射治疗是否对百草枯中毒有益。

4.2 肺移植

理论上讲, 对于百草枯中毒晚期已发生肺纤维化的患者, 肺移植是惟一可行的治疗方法。1997 年 Walder^[19] 报道了 1 例 17 岁患者在百草枯中毒后第 44 天进行了肺移植并获得成功, 移植后第 88 天出院, 为百草枯中毒晚期患者治愈带来了希望。而在此之前的肺移植治疗百草枯中毒均是失败的, 其主

要原因可能与移植时间有关,过早肺移植可致体内残留的百草枯再次诱发肺纤维化,而导致早期肺移植失败。

参考文献:

[1] 化工部上海化工毒物咨询中心. 毒物登记指南 (1) 百草枯 [J]. 职业卫生与应急救援, 1996, 14 (2): 46.

[2] 陈芝, 陈丽娟, 邱泽武, 等. 百草枯溢漏致阴囊皮肤灼伤 2 例报告 [J]. 中国工业医学杂志, 1998, 11 (4): 232.

[3] Kojima S, Miyazaki Y, Honda T, et al. Protective effects of dextran sulfate and polyvinyl sulfate against acute toxicity of paraquat in mice [J]. Toxicology, 1991, 69 (1): 93-99.

[4] 刘跃健, 黄纪贵, 廖相畴, 等. 百草枯中毒及防治——附 20 例临床分析 [J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 1995, 13 (2): 110.

[5] Yang TS, Chang YL, Yen CK. Haemoperfusion treatment in pigs experimentally intoxicated by paraquat [J]. Hum Exp Toxicol, 1997, 16 (12): 709-715.

[6] Hampson EC, Pond SM. Failure of haemoperfusion and haemodialysis to prevent death in paraquat poisoning. A retrospective review of 42 patients [J]. Med Toxicol Adverse Drug Exp, 1988, 3 (1): 64-71.

[7] Botella de Maglia J, Belenguer Tarin JE. Paraquat poisoning. A study of 29 cases and evaluation of the effectiveness of the "Caribbean scheme" [J]. Med Clin (Barc), 2000, 115 (14): 530-533.

[8] 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.

[9] 陈惜遂, 刘元生, 郭光华, 等. 血浆置换术成功救治百草枯中毒的护理技术分析 [J]. 山西护理杂志, 1999, 13 (4): 172-173.

[10] Venkatesan N. Pulmonary protective effects of curcumin against paraquat

toxicity [J]. Life Sci, 2000, 66 (2): 21-28.

[11] 刘丽娜, 赵金垣, 陈莉, 等. 茶多酚对急性百草枯中毒大鼠治疗作用的实验研究 [J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 2000, 18 (3): 158-160.

[12] 廖小燕, 维生素 C 对百草枯中毒病人体内血浆总抗氧化状况的影响 [J]. 国外医学卫生学分册, 2002, 29 (5): 317.

[13] 陈纪平, 陈家铎, 唐小玲, 等. 复方丹参、东莨菪碱和地塞米松治疗百草枯中毒的临床和动物实验研究 [J]. 中国危重急救医学, 1997, 9 (9): 516-518.

[14] 赵昌林, 王凤安, 郭子殿, 等. 还原型谷胱甘肽联合地塞米松治愈百草枯中毒 2 例报告 [J]. 中国工业医学杂志, 1999, 12 (2): 94-95.

[15] 曹成, 王瑞兰, 罗中金, 等. 百草枯中毒致死 1 例 [J]. 内科急危重症杂志, 2003, 9 (1): 60.

[16] Lin JT, Len ML, Lin YC, et al. A prospective clinical trial of pulse therapy with glucocorticoid and cyclophosphamide in moderate to severe paraquat poisoned patients [J]. Am J Respir Crit Care Med, 1999, 159 (2): 357-360.

[17] Chen N, Bowles MR, Pond SM. Prevention of paraquat toxicity in suspensions of alveolar type II cell by paraquat-specific antibodies [J]. Hum Exp Toxicol, 1994, 13 (8): 551-557.

[18] Saenghirunvattana S, Semswan A, Piratxvej V, et al. Effects of lung irradiation on mice following paraquat intoxication [J]. Chest, 1992, 101 (3): 833-835.

[19] Walder B, Brundler MA, Spiliopoulos A, et al. Successful Single-Lung transplantation after paraquat intoxication [J]. Transplantation, 1997, 64 (5): 789-791.

周围性呼吸衰竭的气道管理体会

古伟玲

(新乡医学院第一附属医院, 河南 卫辉 453100)

周围性呼吸衰竭是神经系统疾病以及有机磷农药中毒最常见的急重症之一,也是此类疾病致死的最重要原因,掌握最初的气道护理与管理,并采取积极可行的措施,便可最大程度减少其病死率。

1 临床资料

收集近 5 年入住我科呼吸肌麻痹患者共 30 例,其中男 20 例,女 10 例,平均年龄 29 岁 (19~40 岁)。其中有机磷农药中毒 25 例,格林巴利综合征 2 例,低钾麻痹 1 例,重症肌无力 2 例。30 例患者均于周围性呼吸早期行气管内插管。20 例行气管切开,人工正压通气,其中 17 例与病程不同时期拔除气管插管治愈,1 例病程长达 50 d 带管出院,2 例死亡。10 例未行气管切开的病人均于病情稳定拔管治愈。

2 气道管理措施与体会

2.1 确保气道畅通 具体方法: (1) 压舌/手指清除法: 将左手拇指置于口中,其余四指抓住颌部向上提,右手清除阻塞物; (2) 仰头抬颌法: 使头后仰颈过伸并抬高颌部,减少

气管与喉部成角,利于气道打开。

2.2 安置口咽通气管 此管内端置入口咽后壁稍前方,外端出门齿 1~2 mm 最宜,其特点及时迅速、利于吸痰。经上述处理后若患者仍不能保持良好通气,则立即行气管内插管。

2.3 严格把握气管切开的时机 疾病高峰期具有下列指标之一应行气管切开: (1) 呼吸困难程度影响换气功能,颜面及末梢发绀明显; (2) 呼吸表浅频率>35 次/分; (3) 烦躁不安、摇头咬牙、大汗、无力排痰; (4) 分泌物粘稠伴肺内感染。

2.4 气管切开后护理 (1) 监护是首要环节,密切观察患者呼吸幅度、频率,如仍有呼吸困难,考虑套管可能从气管内脱出、套管位置不佳或痰栓阻塞,出现这 3 种情况立即重新下管或调换套管位置;若患者呼吸浅快、幅度小、精神恐惧、紧张,说明通气不足,应立即接呼吸机或正压给氧。(2) 定期更换内套管,每天 2 次,痰多有结痂时随时更换,外套管每 15 天换 1 次,纱布垫每天换 2 次。(3) 及时吸痰,吸痰时应由浅到深防止将痰推下,采用均匀捻转的方法,防止上下提拉损坏气管黏膜。(4) 分管吸痰,口腔导管与气管导管分开,防止交叉感染。(5) 加强翻身叩背,便于痰液引流。具体方法是吸痰前认真叩背,患者侧卧位,自下而上,由外向里拍扣,边扣边吸痰,直至患者痰鸣音消失。(6) 气管滴入湿化液,气管切开后,由于失去了上呼吸道的湿化作用,影响了支气管黏膜的纤毛运动,气管分泌物易于干燥结痂,影响有效气体交换,故每 15~20 min 向气管内加入 2~5 ml 湿化液,每天总量 200~500 ml,相当于正常人呼出的水量。

收稿日期: 2003-11-17; 修回日期: 2004-02-33