

急性百草枯中毒的治疗进展

吴应强¹ 肖雪¹

[关键词] 百草枯;中毒;治疗;进展

[中图分类号] R595 [文献标志码] A [文章编号] 1009-5918(2013)03-0141-04

Advances in the treatment of acute paraquat poisoning

Summary Paraquat is one of the most widely used herbicide. Its toxicity is medium to animal but highly to human. The estimated lethal dose for adult is about 40 mg/kg. The mechanism of paraquat poisoning is complicated and unclear. And there is no specific antidote. Current treatment is mainly focused on the comprehensive treatment, and the mortality rate is high. There is no breakthrough research progress on the paraquat poisoning. Recent studies on the therapy of paraquat poisoning are reviewed in this paper.

Key words paraquat; poisoning; treatment; progress

百草枯(paraquat, 1,1-二甲基-4,4-联吡啶阳离子盐),是目前应用最广泛的触灭型除草剂之一,动物属中等毒性,但对人的毒性却较高,成人估计致死量 40 mg/kg。百草枯中毒后可造成多个系统或器官损害,肺部最为严重,病死率极高,致病机制复杂且尚未完全明确,目前在治疗上仍无特效解毒药,多以综合治疗为主,本文就百草枯中毒的研究及治疗研究情况进行综述。

1 流行病学特点

对遵义医学院附属医院和遵义市第一人民医院 2008—2012 年间诊治的 684 例百草枯中毒患者进行统计分析,其中按性别比例:男 48%、女 52%,男女比例约 1:1.1;按职业划分:农民 54.5%,学生 28.1%,其他职业约 17.4%;中毒途径:自服 93.7%,误服 5.9%,经皮肤接触者 0.4%;2 h 内被送往医院诊治或洗胃者仅 29.5%。在所有口服中毒患者中,百草枯中毒占 27%,仅次于有机磷农药中毒;病死率约 91%。统计资料显示:百草枯在急性中毒中所占比例高,病死率高达 90%或以上,多用于服毒自杀,大多数为农民,其次为学生,偏向于青年人和文化程度较低者,女性略多于男性,中毒后被及时洗胃及救治者较少,可能与药品监管、宣教及对百草枯的毒性认识等有关。除性别比例不同外,与其他地区的流行病学特征无明显差别。

2 百草枯中毒主要机制

百草枯中毒后造成多个系统损害,肺损伤最为严重。其损伤的机制主要有:①氧化损伤。百草枯被肺泡Ⅱ型细胞主动摄取后,经氧化反应产生大量超氧阴离子、 H_2O_2 、 OH^- ,导致氧自由基反应和细胞脂质过氧化失衡。②炎症反应。核因子(NF-

κB)^[1]的激活,调控肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素及细胞间黏附分子(ICAM-1)等炎性表达增加,促进大量炎性细胞聚集,释放各种炎性递质,导致全身炎症反应、脂质过氧化反应,引起细胞、组织损伤。③其他。细胞因子学说、细胞凋亡学说、酶失衡学说等,如转化生长因子- β (TGF- β)表达增加,抑制免疫活性细胞的增值,调控Ⅰ、Ⅲ型胶原表达,参与肺纤维化。

3 治疗进展

百草枯中毒后 2 h 内即可达血浆浓度高峰,中毒剂量和抢救是否及时是抢救成功与否的关键。目前主要有防止毒物继续吸收、加速已吸收毒物排泄、抗氧化、清除氧自由基、防止肺纤维化及对症支持等综合治疗。

3.1 血液净化

包括血液灌流(HP)、血液透析(HD)、血浆置换(PE),研究及临床实践证明早期血液净化^[2]可减少血浆中毒物向组织器官扩散,减轻器官损害,降低病死率。由于百草枯迅速进入器官组织,长时间或反复的血液灌流则效果不明显,只在早期有一定作用,一般认为在中毒后 6~24 h 内进行。邓朝霞等^[3]认为连续血液灌流的时间 2 h,长时间灌流对患者总体生存率的影响不大,如毒物血浆浓度超过 3 mg/L,HP 不能改变其预后,但由于个体差异,胃内未洗净的药物继续吸收,肝肾功能不全者,毒物解毒及排泄受到影响,中毒 24 h 以后的血液净化是否有治疗作用有待进一步研究。

3.2 抗氧化、清除氧自由基

百草枯导致机体损伤最重要的机制在于氧化损伤,故抗氧化、清除氧自由基的是药物治疗的重要手段之一。依达拉奉主要用于治疗脑缺血,Zhi 等^[4]研究认为对百草枯中毒有一定的治疗效果,其

¹遵义医学院附属医院急诊科(贵州遵义,563000)

通信作者:肖雪,E-mail:xxellen@163.com

机制可能通过减少 MAD 生成、提升 GSH-px 及 SOD 的含量及活力,刺激前列腺素生成,减少炎性递质、促炎因子及羟自由基生产,减轻炎性反应,达到抗氧化、抗脂质过氧化作用,减少细胞膜、线粒体膜破坏及细胞凋亡。还原型谷胱甘肽可以提供-SH 基,为氧化代谢产物提供受体,达到直接解毒效果;百草枯中毒后,大量的氧化还原反应导致 NADPH 的消耗,破坏体内自由基的生产与清除平衡;还原型谷胱甘肽治疗后,患者血清中 MDA 含量减少, SOD 及 GSH-px 含量增加,改善体内自由基生成与清除的平衡,有抗脂质过氧化作用,提高机体抗氧化能力。Zerin 等^[5]发现槲皮素通过调节肺泡 A549 细胞,调节抗氧化基因,激活转化生长因子-2 及靶基因 HO-1,降低 ROS 水平,增加 GSH 总体水平,减少氧化反应,减轻细胞损害。Harrison 等^[6]研究发现百草枯中毒大鼠肝、肾、肺等组织维生素 C 转运蛋白(SVCT2) mRNA 降低,通过增加 SVCT2 表达,组织抗坏血酸维生素 C(ASC)增加,拮抗百草枯引起的氧化损伤。另外,维生素 C、维生素 E 的抗氧化及清除自由基作用在临床已广泛应用,得到证实且取得一定疗效。

3.3 抑制炎症反应

糖皮质激素和免疫抑制剂均有免疫调节作用,其机制是通过抑制粒细胞生成,阻止细胞因子网络级联反应发展,调控免疫反应,减少脂质过氧化,减轻组织损伤,减少肺纤维化的形成,在临床上已广泛应用。Li 等^[7]利用普通治疗加上甲基泼尼松龙和环磷酰胺对百草枯中毒患者治疗,进行统计分析发现可明显的降低病死率。Afzalis 等^[8]在同样的研究中发现普通治疗联合甲基泼尼松龙和环磷酰胺冲击疗法的效果更明显,病死率降至 33.3%。Ghaffari 等^[9]利用传统的抗氧化治疗与甲基泼尼松龙和环磷酰胺冲击治疗进行对比(甲基泼尼松龙 26.5 mg/mg 环磷酰胺 15 mg/kg 连续 3 d 腹腔注射),发现冲击治疗虽然与传统抗氧化治疗的差异无统计学意义,但可明显降低肺纤维化。

乌司他丁能抑制 TNF- α 、IL-2 等促炎因子释放,抑制蛋白水解酶活性,有减轻炎性反应及抗氧化作用,减轻组织损伤。Di 等^[10]研究发现,乌司他丁可通过剂量依赖降低组织中 MMP-2 水平,减轻心肌损害。Zhou 等^[11-12]发现在百草枯中毒时,热休克蛋白-70 mRNA 和 NF- κ B P65 mRNA 水平降低,予以乌司他丁治疗后,两者表达上升,使肺组织 hsp70 及 NF- κ B 增加,抑制细胞凋亡,保护细胞,调节免疫反应,减轻肺损伤。另外还发现百草枯中毒后 12 h 参与脂质过氧化的 4-羟基壬烯酸(4-HNE)升高,48 h 达高峰,72 h 开始下降,给予乌司他丁治疗组大鼠肺组织 4-HNE 明显下降,脂质过氧化反应减轻,肺组织破坏减轻。

3.4 保护神经细胞

Djukic 等^[13]在还原型谷胱甘肽对百草枯中毒大鼠早期的神经毒性作用研究中发现,在单纯百草枯组,给予处理 30 min 后,检测纹状体、海马回及大脑皮层,仅有超氧化物阴离子(O_2^-)、硝酸根(NO_3^-)、MDA 表达增加,GSSG/GSH 比例及 GPx 活力升高,24 h 后百草枯毒性相关的参数基本达最高峰,给予还原型谷胱甘肽处理后,GPx 的活性明显增加, NO_3^- 等含量明显减少,推测百草枯中毒早期神经毒性主要因氧化反应及兴奋性中毒,GSH 提供还原当量使 GSSG/GSH 比例下降,使氧化还原恢复平衡,减轻氧化反应进一步发展,保护易受损的大脑层,抑制帕金森样症状,明显降低大鼠病死率。

叔丁基对苯二酚(tBHQ)通过抗氧化对神经细胞有保护作用,Li 等^[14]在百草枯中毒大鼠研究发现,予以 1% tBHQ 预处理后能显著地减弱百草枯造成的行动能力损害,减少 TH 阳性的神经细胞、增加黑质 TUNEL 阳性细胞,还增加核因子 E2 相关因子 2(Nrf2)和血红素氧合酶 1(HO-1)蛋白表达,认为百草枯中毒时黑质 Nrf2/HO-1 通路激活,tBHQ 通过调节 Nrf2 和 HO-1 表达,拮抗帕金森样症状。

3.5 抑制肺纤维化

对延缓肺纤维化的研究,主要在中药制剂方面。白藜芦醇是一种天然植物抗毒素,有抗氧化及抗炎作用,He 等^[15]研究发现白藜芦醇通过抑制炎性产物(TNF- α 、IL-6、TGF- β)产生,抑制正常人成纤维细胞向肌成纤维细胞转变,诱导抗氧化依赖性细胞保护基因表达,减少百草枯氧化产生的活性氧及代谢产物,减轻细胞毒性及炎性反应,抑制肺纤维化。吡菲尼酮用于治疗特异性肺纤维化,Seifirad 等^[16]最近联合抗氧化治疗在百草枯中毒的大鼠研究中也减轻肺纤维化作用,其机制可能因降低肺羟脯氨酸水平及减少肺纤维化的相关前胶原表达有关。Ghazi-Khansari 等^[17]研究发现卡托普利和依拉普利通过抑制血管紧张素转换酶,减少肺组织中的羟脯氨酸,改善肺纤维化。

3.6 中药制剂

国内外研究发现种类繁多的中药制剂有抗氧化、清除氧自由基、减轻炎性反应及延缓肺纤维化等作用,主要代表药物有血必净^[18],其机制可能通过抑制 NF- κ B 激活,通过拮抗和清除炎性递质,减轻全身炎性反应,减轻炎症对肺的损伤,防治 MODS 的发展,血必净可降低脂质过氧化物含量、增加 SOD 活性,达到清除自由基作用;另外还可抑制前胶原蛋白 mRNA 表达,减少成纤维细胞生产,减轻或防止肺纤维化。姜黄素通过抑制 TGF- β 1、IFN- γ 、IL-8 等细胞因子生成^[19],抑制炎症网络反

应,控制基质金属蛋白酶9(MMP-9)/基质金属蛋白酶抑制物(TIMP-1)平衡,减少胶原沉积,减少肺纤维化的发生和发展。另外,贯叶连翘提取物、大黄、氨溴索、川芎嗪、生脉注射液、方丹参液、葛根素等中成药通过抑制脂质过氧化、增加SOD活性、减轻炎症反应、清除自由基等途径减轻肺损伤、延缓肺纤维。

3.7 抗体治疗

百草枯抗体在20多年前就已能提取,但在百草枯中毒的治疗研究很少,仅有少数在动物体内的研究。国外学者^[20]早在1987年发现百草枯抗体与百草枯有强亲和力,使百草枯在血浆中积聚,防止在肺内聚集,但后来Chen等^[21]在大鼠研究中发现虽然百草枯抗体对百草枯的亲和力较强,抗体与百草枯结合后只能聚集在血浆中,但排泄却很少,由于肺部对百草枯有特殊摄取能力,积聚的百草枯最终仍会被肺泡摄取,造成中毒损害。转化生长因子- β 1(TGF- β 1)是肺纤维化的重要因素之一,有学者提出细胞因子抗体治疗的想法,如抗转化生长因子 β 抗体可能会是肺损伤新的治疗手段,但暂未见相关报道。

3.8 体外膜肺氧合

体外膜肺氧合(ECMO)在早期可解决中毒患者急性缺氧或急性呼吸衰竭相关并发症,但不能解决肺纤维化问题,许崇恩等^[22]认为后期还可出现相应并发症,弊大于利,目前认为ECMO不应成为百草枯中毒的应用指征。

3.9 肺移植

肺移植主要针对严重呼吸衰竭或晚期肺纤维化严重的患者。早在1997年,Walder等^[23]就因百草枯中毒致严重呼吸衰竭患者进行成功的单肺移植手术。肺移植的效果得到肯定,特别是后期肺纤维化的患者,但因其供体来源缺乏,手术及成本费用高,临床上受到限制。

4 结束语

百草枯进入体内后大部分积聚于肺,通过氧化反应、大量的自由基生成,启动炎症级联反应,导致MODS,中毒机制复杂,尚未完全明确,病死率高,仅有少数救治成功的报道,死因主要是早期严重的肺部损伤和后期肺纤维化导致的呼吸衰竭及MODS。早期抗氧化、减少自由基生成、防治呼吸衰竭、控制MODS是治疗的重点,抢救成功与否的关键在于中毒剂量及抢救是否及时。在治疗研究方面,仍无明显突破性进展。目前研究热点是抗氧化、拮抗剂、保护神经细胞方面的研究。肺损伤的根源是肺泡对与多胺类物质相似的百草枯摄取能力较强,在研究方面,能否根据中毒机制,从百草枯被肺泡摄取之前着手,如百草枯特异性拮抗剂或亲和物,使百草枯积聚后,通过尿液或其他手段排除

体外。当然,在探索其中毒及治疗研究的同时,对百草枯监管、宣教等一级预防更为重要。

参考文献

- [1] HUANG M,ZHANG P,CHANG X L,et al. Change of oxidative stress and nuclear factor-kappa B in acute paraquat poisoned rats[J]. Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi,2009,27(8):457-462.
- [2] HSU C W,LIN J L,LIN-TAN D T,et al. Early hemoperfusion may improve survival of severely paraquat-poisoned patients[J]. PLoS One,2012,7:48397-48397.
- [3] 邓朝霞,熊建琼,王涛,等.血液灌流对百草枯中毒患者血浆浓度及预后的影响[J]. 中国急救医学,2005,25(12):928-929.
- [4] ZHI Q,SUN H,QIAN X,et al. Edaravone,a novel antidote against lung injury and pulmonary fibrosis induced by paraquat[J]? Int Immunopharmacol,2011,11:96-102.
- [5] ZERIN T,KIM Y S,HONG S Y,et al. Quercetin reduces oxidative damage induced by paraquat via modulating expression of antioxidant genes in A549 cells[J]. J Appl Toxicol,2012,20:1002-1002.
- [6] HARRISON F E,BEST J L,MEREDITH M E,et al. Increased expression of SVCT2 in a new mouse model raises ascorbic acid in tissues and protects against paraquat-induced oxidative damage in lung[J]. PLoS One,2012,7:35623-35623.
- [7] LI L R,SYDENHAM E,CHAUDHARY B,et al. Glucocorticoid with cyclophosphamide for paraquat-induced lung fibrosis[J]. Cochrane Database Syst Rev,2012,7:CD008084.
- [8] AFZALIS S,GHOLYAF M. The effectiveness of combined treatment with methylprednisolone and cyclophosphamide in oral paraquat poisoning[J]. Arch Iran Med,2008,11:387-931.
- [9] GHAFARI A R,NOSHAD H,ASTADI A,et al. Effect of pulse therapy with glucocorticoid and cyclophosphamide in lung fibrosis due to paraquat poisoning in rats[J]. Saudi Med J,2011,32:249-253.
- [10] DI M,LI L,LAN C,et al. Effects of ulinastatin on myocardial injury induced by acute paraquat poisoning[J]. Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue,2012,24:342-345.
- [11] ZHOU C Y,ZHANG Z J,LUO Y J,et al. Effect of ulinastatin on the expression of heat shock protein 70 and NF-kappaB in lung tissue in rats with paraquat poisoned[J]. Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi,2011,29:280-283.
- [12] ZHOU C Y,XIE S,LUO Y J,et al. Expression of the 4-hydroxynonenal in lung tissue in rats with paraquat poisoned and the effect of ulinastatin[J]. Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi,2012,30:457-459.
- [13] DJUKIC M M,JOVANOVIĆ M D,NINKOVIĆ M,et

- al. Protective role of glutathione reductase in paraquat induced neurotoxicity[J]. Chem Biol Interact, 2012, 199:74—86.
- [14] LI H, WU S, WANG Z, et al. Neuroprotective effects of tert-butylhydroquinone on paraquat-induced dopaminergic cell degeneration in C57BL/6 mice and in PC12 cells[J]. Arch Toxicol, 2012, 86:1729—1740.
- [15] HE X, WANG L, SZKLARZ G, ET al. Resveratrol inhibits paraquat-induced oxidative stress and fibrogenic response by activating the nuclear factor erythroid 2-related factor 2 pathway[J]. J Pharmacol Exp Ther, 2012, 342:81—90.
- [16] SEFIRAD S, KESHAVARZ A, TASLIMI S, et al. Effect of pirfenidone on pulmonary fibrosis due to paraquat poisoning in rats [J]. Clin Toxicol (Phila), 2012, 50:754—758.
- [17] GHAZI-KHANSARI M, MOHAMMADI-KARAKANI A, SOTOUDEH M, et al. Antifibrotic effect of captopril and enalapril on paraquat-induced lung fibrosis in rats[J]. J Appl Toxicol, 2007, 27:342—349.
- [18] 刘明伟, 林昕, 张明谦, 等. 血必净对急性百草枯中毒鼠肺 NF- κ B 活性及肺损伤保护的影响[J]. 重庆医学, 2010, 39(1):37—39.
- [19] 任延波, 杨薇. 姜黄素对百草枯致肺纤维化的临床研究[J]. 临床急诊杂志, 2012, 13(2):97—100.
- [20] WRIGHT A F, GREEN T P, SMITH L L. The development of mouse monoclonal antibodies that bind and neutralize paraquat[J]. Dev Biol stand, 66: 495—501.
- [21] CHEN N, BOWLES M R, POND S M. Prevention of paraquat toxicity in suspensions of alveolar type II cells by paraquat-specific antibodies [J]. Hum Exp Toxicol, 1994, 13:551—557.
- [22] 许崇恩, 郭玲, 张涛, 等. 体外膜肺氧合技术抢救百草枯中毒的经验和教训[J]. 中国体外循环杂志, 2012, 10(3):148—150.
- [23] WALDER B, BRUNDLER M A, SPILIOPOULOS A, et al. Successful single lung transplantation after paraquat intoxication[J]. Transplantation, 1997, 4: 789—791.

(收稿日期:2012-09-19)

科技论文中表格的规范化(四)

若各栏参数单位不同,则应采用国家标准规定的“量/单位”形式标注在各栏标目词后。表格中的量、单位、符号、缩略语等必须与正文一致。组合单位符号应放在“量/”后“()”内,如:心率/(次 $\cdot$ min $^{-1}$)。国家标准规定表示相除的斜线不得多于 1 条,所以心率的单位“次/min”,应以“次”乘以 min 的负 1 次方,即“次 $\cdot$ min $^{-1}$ ”表示。

表格内的数字一般不带单位,百分数也不带百分号(%),应将单位符号和百分号等归并在栏目中。如果表格内全部栏目中的单位均相同,则可将共同的单位提出来标示在表格顶线上方的右端。

表身中同一栏各行的数值一般都处在共同的栏目之下,应以个数位(或小数点)或“ $\pm$ ”或“ $\sim$ ”等符号为准上下对齐,而且有效位数应相等。

上下左右相邻栏内的文字或数字相同时,应重复写出,不可使用“同上”、“同左”或“ibid”等字样或“/”符号代替。

表身中的数据书写应规范。小数点前的“0”不能省略;小数前功后每隔 3 位数应留适当间隙。

表内不留空格,无数字用“—”表示;暂缺或未记录用“…”表示;实测数据是“0”则应填“0”。

表身中如果信息量较大,行数很多时,为了便于读者阅读、查找数据,可有规律地隔数行留出一较大的行空。

3 表注

表中不设“备注”栏,若需对表格内容进行补充说明,或对某个名称、数据进行注释时,可在表内有关内容的右上角标注^{a)、b)、c)},在表底线用简练的文字(小 5 号宋体、内缩一格)作相应注释。表底线下加注注释符号和注释内容,自然就是表注了,所以表注前不必加“注:”,句末不用加标点。例如:表内标注:血压/mmHg^{a)},表下注释为:^{a)} 1 mmHg=0.133 kPa。表下注释必须与表内标注相吻合,不要将文中已用文字叙述的内容,在表下再加以注释。