

# 肝脏酶谱变化对急性百草枯中毒患者的预后作用的研究\*

黄昌保<sup>1</sup> 孙兆瑞<sup>1</sup> 杨志洲<sup>1</sup> 聂时南<sup>1</sup>

**【摘要】**目的:回顾性研究急性百草枯(Paraquat, PQ)中毒患者的肝脏酶谱变化,评价急性 PQ 中毒的危险因素及预后。方法:回顾性分析我院近 6 年收治的急性 PQ 中毒患者,按照 ALT 是否达到正常上限 3 倍以上分为急性肝损伤组和非肝损伤组,分析评价患者的一般情况、生化及动脉血气分析数据等,同时也分析急性肝损伤危险因素、2 组的生存率差异等。结果:共 320 例急性 PQ 中毒患者入选本研究,其中 134 例发生急性肝损伤,占 41.9%,急性肝损伤发生的平均时间为(3.6±1.3) d,ALT 平均为 413(IQR,227.8~614.3) U/L,其中最高值为 4040 U/L。急性肝损伤组与非肝损伤组比较,2 组患者在口服量[(73.0±58.2) ml vs. (41.8±42.0) ml, P<0.01]、血 PQ 浓度[(2.0±1.8) μg/ml vs. (0.7±1.1) μg/ml, P<0.01],就诊时间[(6.1±3.4) h vs. (5.2±3.1) h, P=0.015]差异有统计学意义,急性肝损伤组患者肾损伤发生率、低氧血症发生率及胰腺损伤发生率均明显高于非肝损伤组(81.3% vs. 36.6%, P<0.01;65.7% vs. 22.0%, P<0.01;32.8% vs. 4.3%, P<0.01),2 组患者死亡率差异有统计学意义(78.4% vs. 18.8%, P<0.01),急性肝损伤是急性 PQ 中毒的死亡危险因素之一(HR=1.921,95% CI 1.011~3.649, P=0.046)。结论:急性肝损伤是急性 PQ 中毒的常见并发症,也是急性 PQ 中毒的死亡危险因素,总之,急性 PQ 中毒导致急性肝损伤一般出现在 1 周内,且多较严重。

**【关键词】** 急性百草枯中毒;急性肝损伤;危险因素

doi:10.13201/j.issn.1009-5918.2016.11.002

[中图分类号] R595.4 [文献标志码] A

## Spectrum of acute toxic hepatitis in intentional paraquat poisoning patients

HUANG Changbao SUN Zhaorui YANG Zhizhou NIE Shinan

(Department of Emergency Medicine, Jinling Hospital of Medical School of Nanjing University, Nanjing 210002, China)

Corresponding author: NIE Shinan, Email: shn\_nie@sina.com

**Abstract Objective:** The liver is one of the main target organs of paraquat poisoning, while there are little clinical researches studying the toxic hepatitis of paraquat poisoning. This retrospective research studied the demographic data, clinical features, and outcome after paraquat poisoning, and evaluated the risk factors of toxic hepatitis after paraquat intoxication. **Method:** We retrospective studied the clinical data of paraquat poisoning patients in recently five years. Patients were categorized into toxic hepatitis group and non-toxic hepatitis group according to their serum ALT level. Demographic, bio-chemical and artery blood gas analysis data were obtained for analysis. Mortality rates and risk factors of toxic hepatitis were also analyzed. **Result:** A total of 320 patients with acute paraquat poisoning were included in this study, among these, 134 patients (41.9%) had toxic hepatitis within (3.6±1.3) d after exposure to paraquat with ALT 413(IQR, 227.8~614.3) U/L and the peak value of ALT was 4040 U/L. The toxic hepatitis group had more ingestion amount of paraquat [(73.0±58.2) ml vs. (41.8±42.0) ml, P<0.01], higher plasma paraquat concentration [(2.0±1.8) μg/ml vs. (0.7±1.1) μg/ml, P<0.01], and longer time from ingestion to ED [(6.1±3.4) h vs. (5.2±3.1) h, P=0.015]. The toxic hepatitis group also suffered from greater incidences of acute kidney failure and hypoxemia and acute pancreas injury than patients without hepatitis (81.3% vs. 36.6%, P<0.01; 65.7% vs. 22.0%, P<0.01; 32.8% vs. 4.3%, P<0.01). The overall mortality rate was 43.8% (140/320), and the mortality rate in toxic hepatitis group was higher than non-toxic hepatitis group (78.4% vs. 18.8%, P<0.01). A multivariate Cox regression analysis revealed that the toxic hepatitis was correlated with increased hazard ratios (HR) for all-cause mortality (HR=1.921, 95% CI 1.011-3.649, P=0.046). **Conclusion:** Toxic hepatitis was a common complication of paraquat poisoning, and also was a risk factor of all-cause mortality rate. Toxic hepatitis generally appeared within a week, and the spectrum of hepatic

\* 基金项目:国家自然科学基金青年基金课题(No:81401583);江苏省博士后基金(No:1402145C);协和-睿 E 基金(No:R2014004)

<sup>1</sup>南京军区南京总医院(南京大学附属金陵医院)急救医学科(南京,210002)  
通信作者:聂时南, E-mail: shn\_nie@sina.com

tis seemed more seriously.

**Key words** acute paraquat poisoning; toxic hepatitis; risk factors

百草枯(Paraquat, PQ)是一种触杀型、非选择类联吡啶类除草剂,因其生产使用安全、对土壤无污染且价格相对便宜,在全世界广泛使用<sup>[1]</sup>,但 PQ 对人畜剧毒,中毒后死亡率极高<sup>[2]</sup>。近 10 年来,在我国 PQ 中毒也以 47.35% 的速度递增<sup>[3]</sup>,且死亡率可高达 50% 以上, PQ 中毒已成为救治难点之一。

PQ 主要靶器官为肺组织,通过肺 I、II 型上皮细胞及 Clara 细胞的多胺摄取系统主动摄取 PQ,使 PQ 快速在肺内积聚,从而损伤肺组织,最终导致难治性低氧血症,从而患者死亡<sup>[4]</sup>。肾组织为 PQ 主要的排泄器官<sup>[5]</sup>,因此肺、肾组织在 PQ 中毒中研究较多,而其他的 PQ 相关的器官损伤研究较少见, Yang 等<sup>[6]</sup>对 187 例 PQ 中毒后肝酶水平统计分析发现,有 46.52% 的 PQ 中毒患者发生急性肝损伤,且发生急性肝损伤的患者急性呼吸衰竭和急性肾损伤的发生率明显高于未发生急性肝损伤的患者,但 Connors 等<sup>[7]</sup>认为 Yang 的文章中急性肝损伤标准过低且影响因素过多,如合并饮酒者、环磷酰胺的肝损伤等。为进一步研究急性口服 PQ 中毒与中毒性肝损伤的相关性及对预后的判断价值,本研究回顾性分析了近 6 年来我院收治的急性口服 PQ 中毒患者的临床资料,研究急性口服 PQ 中毒患者中毒性肝损伤发生率、死亡相关性的关系。现报告如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

本研究通过南京总医院临床实验伦理委员会认证通过,所有患者均对治疗、检查及病情均知情,并签署相关知情同意书。本研究选自我院 2008-01—2013-12 急救医学科就诊的急性口服 PQ 中毒患者, PQ 中毒患者依血、尿 PQ 浓度进行确诊<sup>[8]</sup>。入选标准:年龄在 14~65 周岁之间,血液中检测到 PQ 者,就诊时间小于服毒后 24 h 者,且未合并其他毒物中毒者,无慢性肝、肾、心等重要脏器疾病及无糖尿病、高血压病及恶性肿瘤者。

### 1.2 方法

所有患者入院后均按本院 PQ 中毒治疗方案进行治疗<sup>[9]</sup>,包括洗胃、血液灌流、大剂量甲泼尼龙联合环磷酰胺冲击治疗、抗氧化、清除氧自由基、保护心肝肾等重要脏器功能等治疗。如果动脉血气氧分压低于 60 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),则予以重复激素与免疫抑制剂冲击,直至氧分压升到 60 mmHg 以上或患者死亡。

### 1.3 器官损伤定义

根据 RIFLE 标准<sup>[10-11]</sup>,当血肌酐超过 133

$\mu\text{mol/L}$  时诊断为急性肾损伤,无尿定义为尿量少于 100 ml/24 h,低氧血症指动脉血气分析中氧分压低于 70 mmHg(未吸氧情况下),呼吸衰竭指动脉血气分析中氧分压低于 60 mmHg,急性血淀粉酶异常指血淀粉酶超过正常值上限<sup>[12]</sup>。急性肝损伤在众多文献<sup>[1,13-14]</sup>中指血 ALT 超过正常值 2 倍以上或 TBIl 超过 1.5 mg/dl,但 Connors 等<sup>[7]</sup>指出肝损伤的诊断标准应定义为 ALT 至少升高正常值上限 3 倍以上<sup>[15]</sup>。

### 1.4 统计学处理

采用 IBM SPSS Statistics 19.0 数据统计包进行统计分析。定量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,采用 student's *t* 检验;定性资料以百分比表示,采用  $\chi^2$  检验或 Fisher 精确检验方法,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。生存分析采用 Kaplan-Meier 生存分析来描述 2 组之间死亡率的关系, log-rank 检验,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。多重 Cox 回归分析来描述肝损伤与死亡率、多脏器功能障碍中的关系,以及急性肝损伤的危险因素,采用 backward 法,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

共 320 例急性口服 PQ 中毒患者入选本研究,其中 134 例患者发生急性肝损伤(占 41.9%),发生急性肝损伤的平均时间为  $(3.6 \pm 1.3)$  d, ALT 平均为 413(IQR, 227.8~614.3) U/L,其中最高值为 4040 U/L(见图 1)。表 1 显示 PQ 中毒肝损伤组及无肝损伤组患者的一般临床资料,其中 2 组之间在年龄、性别、服毒后行血液灌流时间、洗胃时间、入院时生命体征、入院时电解质、入院时肝功能、CK、血淀粉酶、pH 等差异无统计学意义。共有 18 例患者合并饮酒史,其中肝损伤组 7 例(5.2%),无肝损伤组 11 例(5.9%),2 组之间差异无统计学意义。但无肝损伤组在服毒量、血 PQ 浓度(见图 2)、尿 PQ 浓度、就诊时间、入院时白细胞计数、血肌酐、动脉血气氧分压及 BE 低于肝损伤组,且差异具有统计学意义( $P < 0.01$ )。

表 2 显示,急性肝损伤组患者更容易、且更早出现急性肾损伤(81.3% vs. 36.6%,  $P < 0.01$ ; 2.8 d vs. 3.0 d,  $P = 0.026$ ),也更容易发生低氧血症(65.7% vs. 22.0%,  $P < 0.01$ )及急性血淀粉酶异常(32.8% vs. 4.3%,  $P < 0.01$ )。但发生低氧血症的时间 2 组差异无统计学意义。共有 140 例患者死亡,死亡率为 43.8%,其中急性肝损伤组死亡率(105/134, 78.4%)明显高于非急性肝损伤组(35/186, 18.8%;  $P < 0.01$ ), Kalpan-Meier 生存分析发现,2 组累积生存函数差异有统计学意义, log-

rank 检验,  $P < 0.01$  (见图 3)。死亡原因分析来看, 2 组均以呼吸衰竭为主要的死亡原因。

多重 Cox 回归分析提示, 急性口服 PQ 中毒致肝损伤是患者死亡的危险因素之一 ( $HR$  1.921,

95% CI 1.011~3.649,  $P=0.046$ ), 同样口服量、急性肾损伤、胰腺损伤、低氧血症及 BE 值也是死亡的危险因素 (见表 3)。

表 1 2 组患者的一般情况

指标	$\bar{x} \pm s$			$t$ 或 $\chi^2$	P
	总数 ( $n=320$ )	急性肝损伤组 ( $n=134$ )	非肝损伤组 ( $n=186$ )		
年龄/岁	28.3±11.7	28.2±10.9	28.4±12.3	0.130	0.896
性别(男:女)	143:177	58:76	85:101	0.184	0.733
口服量/ml	54.9±51.7	73.0±58.2	41.8±42.0	-5.302	<0.01
血 PQ 浓度/ $(\mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1})$	1.3±1.6	2.0±1.8	0.7±1.1	-7.297	<0.01
尿 PQ 浓度/ $(\mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1})$	121.5±255.9	217.0±337.4	66.6±173.1	-3.620	<0.01
就诊时间/h	5.6±3.3	6.1±3.4	5.2±3.1	-2.454	0.015
血液灌注时间/h	8.1±3.5	8.5±3.9	7.9±3.1	-1.471	0.143
洗胃时间/min	55.9±51.3	59.6±61.6	53.3±42.9	-1.047	0.296
呼吸/ $(\text{次} \cdot \text{min}^{-1})$	19.4±5.0	20.0±5.3	18.9±4.8	-1.807	0.072
心率/ $(\text{次} \cdot \text{min}^{-1})$	86.0±16.9	87.4±15.9	85.0±17.5	-1.180	0.239
$\text{K}^+$ / $(\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1})$	3.8±0.6	3.7±0.7	4.2±5.4	1.023	0.307
$\text{Na}^+$ / $(\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1})$	139.8±6.7	140.0±6.7	140.0±6.6	-0.495	0.621
WBC/ $(\times 10^9 \cdot \text{L}^{-1})$	13.2±5.7	15.3±6.0	11.6±5.0	-5.728	<0.01
ALT/ $(\text{U} \cdot \text{L}^{-1})$	25.5±27.4	28.8±37.4	23.2±16.4	-1.802	0.072
TBIL/ $(\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1})$	15.9±10.4	17.1±13.3	14.9±7.3	-1.722	0.087
Cre/ $(\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1})$	66.0±26.5	71.6±34.3	62.0±18.5	-2.912	0.004
CK/ $(\text{U} \cdot \text{L}^{-1})$	146.7±137.6	145.1±92.4	147.9±164.2	0.157	0.875
S-Amy/ $(\text{U} \cdot \text{L}^{-1})$	92.1±95.1	93.1±99.9	91.4±91.9	-0.154	0.878
pH	7.39±0.44	7.35±0.67	7.42±0.05	1.446	0.149
$\text{PO}_2$ /mmHg	93.0±13.2	95.4±13.2	91.3±13.1	-2.662	0.008
$\text{PCO}_2$ /mmHg	33.9±5.7	32.9±5.6	34.7±5.6	2.632	0.009
BE/ $(\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1})$	-2.1±3.1	-3.2±3.1	-1.2±2.8	5.554	<0.01
$\text{HCO}_3^-$ / $(\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1})$	22.8±2.5	21.9±2.5	23.4±2.3	5.135	<0.01
饮酒/例	18	7	11	0.070	1.000

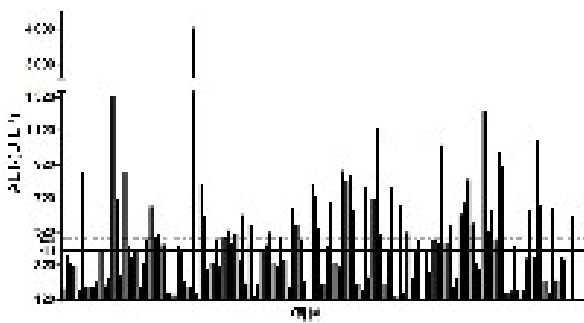


图 1 肝损伤组患者 ALT 值

### 3 讨论

到目前为止, 急性口服 PQ 中毒患者发生中毒性肝损伤的临床意义尚无明确、统一的观点, 肝损伤除受 PQ 等毒物因素影响, 还受饮酒、肝炎病毒、药物等影响, 急性口服 PQ 中毒与中毒性肝损伤之间的关系有待进一步证实。本研究严格筛选入选病例, 以 ALT 升高至正常上限 3 倍以上、无慢性

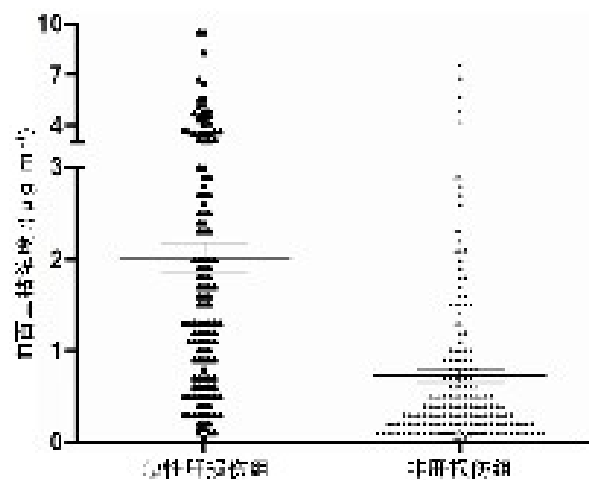


图 2 2 组患者血 PQ 浓度的比较

肝病等影响肝功能指标为急性口服 PQ 中毒所致的急性肝损伤, 对其临床特征、预后等进行统计分析, 结果发现, 有 41.9% 的患者发生了急性肝损伤,

表 2 住院期间 2 组患者生化指标及临床特征比较

指标	总数(n=320)	急性肝损伤组 (n=134)	非肝损伤组 (n=186)	t 或 $\chi^2$	P
肾脏并发症					
ARF 发生率/%	55.3%	81.3%	36.6%	63.2	<0.01
发生 ARF 时间/d	2.8±0.8	2.7±0.8	3.0±0.8	2.239	0.026
Cre 峰值/( $\mu\text{mol} \cdot \text{L}$ )	254.8±184.2	357.6±198.2	180.7±130.8	-9.017	<0.01
无尿者发生率/%	10	14.9	6.5	6.214	0.014
呼吸并发症					
低氧血症发生率/%	40.3	65.7	22.0	61.62	<0.01
发生低氧血症时间/d	5.8±6.8	5.5±8.0	6.4±2.9	0.663	0.508
胰腺并发症/%	16.3	32.8	4.3	46.6	<0.01
S-Amy 峰值/(U·L)	282.6±423.6	465.8±523.2	148.4±262.3	-6.381	<0.01
死亡率/%	43.8	78.4	18.8	112.2	<0.01
死亡原因/例					
呼吸衰竭	106	78	28	113.8	<0.01
循环衰竭	26	22	4		
抽搐	8	5	3		

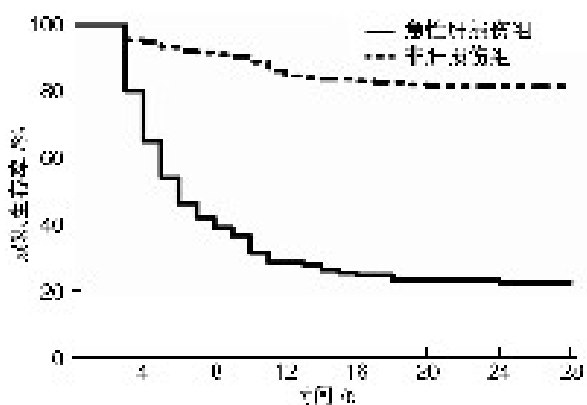


图 3 2 组患者的 Kaplan-Meier 生存分析

表 3 全因死亡率的多重 Cox 回归分析

	HR(95%CI)	P
肝损伤(是)	1.921(1.011~3.649)	0.046
服毒量/ml	1.006(1.001~1.012)	0.019
WBC	1.503(1.020~1.088)	0.002
ARF(是)	6.140(1.712~22.018)	0.005
胰腺损伤(是)	1.982(1.066~3.686)	0.031
低氧血症(是)	5.481(2.590~11.596)	0.000
BE	0.837(0.763~0.918)	0.000

发生时间多在 1 周内,平均在 3.6 d 左右,ALT 中位数在 413 U/L,而平均值为 475 U/L,同时仅有 5.6% 患者合并有饮酒史,因此急性口服 PQ 中毒患者较早即可发生肝损伤。鉴于伦理学原因,暴发型中毒患者因在数小时至几天内死亡<sup>[4]</sup>,这一部分患者很难进行指标复查工作,因此我们对病例的选择进行筛选,所以本研究中患者死亡的最主要原因仍是肺纤维化所致的难治性低氧血症,甚至呼吸衰竭,而因多脏器功能衰竭为死亡原因并不多见,同

时本文结果还显示,有一部分患者死亡于 PQ 中毒致中枢神经系统损伤,但仍较罕见(占 2.5%),与我们之前的报道一致<sup>[16]</sup>。

临床上,急性口服 PQ 中毒临床上分三型<sup>[4]</sup>,轻度或无症状的急性口服 PQ 中毒患者存活率接近 100%,而中重度急性口服 PQ 中毒患者死亡率可因有效的治疗而明显降低,而暴发型 PQ 中毒患者无论何种治疗、治疗与否死亡率均高达 100%。因此,中重度 PQ 中毒患者成为研究重点,这类患者临床表现为口腔黏膜溃烂、消化道症状、急性肺损伤、急性肾损伤、急性肝损伤甚至中枢神经系统损伤如抽搐样发作,但死亡原因多为 PQ 中毒致肺纤维化所致的难治性的低氧血症,因此目前研究多集中于 PQ 中毒致肺纤维方面,而急性肝等脏器损伤很少有文献报道。但 PQ 进入机体后,短时间内即在胃、小肠等部位被吸收<sup>[17]</sup>,然后迅速以多室分布模式<sup>[18-20]</sup>进入各组织与器官,其中肝也是靶器官之一,虽然进入肝脏的 PQ 远低于肺组织,但也足以影响肝细胞的解毒功能,从而导致肝损伤<sup>[21]</sup>。PQ 中毒肝损伤机制未完全明了,但无论是何种原因导致的肝损伤,一般认为是自由基损伤是主要原因<sup>[22-23]</sup>,而 PQ 可通过 NADPH 还原酶等多种酶体系产生氧自由基<sup>[2]</sup>,导致氧化应激损伤<sup>[24-29]</sup>,从而产生脂质过氧化、线粒体 DNA 损伤以及细胞凋亡等。Togashi 等<sup>[30]</sup>认为,PQ 中毒致肝损伤有两种机制,一种是通过微粒体氧化酶体系使 PQ 代谢成 PQ 阳离子盐,形成活性氧介质(ROIs),另一种是 PQ 在肝脏被氧化过程中使 NADPH 及含巯基的蛋白酶含量急剧减少,从而使损害肝细胞。另外有研究报道<sup>[31]</sup>中性粒细胞在组织的浸润也导致急性肝损伤,而且他们研究发现,PQ 中毒致肝损伤具

有剂量依赖性特点,并呈持续性损害。

据我们所知,本研究是第 2 篇系统性的、对 PQ 中毒致肝损伤的较大样本的临床病例分析研究。在本研究中,中毒患者年龄更趋年轻化(平均 28.3 岁)、且女性更容易出现服毒自杀(占 55.3%),这与 Yang 等<sup>[6]</sup>报道不一致,可能与大陆地区仍以农业生产为主有关。从服毒到就诊时间平均为 5.6 h,而且肝损伤组明显长于无肝损伤组(6.1 h vs. 5.2 h,  $P=0.015$ ),另外就诊至洗胃的时间长达 1 h,行血液灌流时间长达 8 h,这些均导致 PQ 治疗难度加大的原因,多数患者来我院就诊均非首诊,这就延长从服毒到洗胃、血液灌流的时间,同时也可能与首诊医院对 PQ 中毒认识不够及血液净化技术没有完全开展有关。评价 PQ 中毒临床指标很多,如血尿 PQ 浓度、口服量、白细胞计数、BE 值等<sup>[32-34]</sup>,本研究中肝损伤组的口服量、血尿 PQ 浓度明显高于无肝损伤组,差异具有统计学意义,而且入院时肝损伤组白细胞计数、BE 负值也明显高于无肝损伤组,提示病情越重越容易导致肝损伤。同样,肝损伤组也更容易出现急性肾损伤、低氧血症、血淀粉酶异常以及 CK 异常,与 Yang 等<sup>[6]</sup>报道一致,说明 PQ 的全身毒性,也提示 PQ 具有肝毒性。肝损伤组的死亡率明显高于非肝损伤组,从全因死亡因素及肺损伤死亡因素来看,急性肝损伤虽不是急性口服 PQ 中毒的致死亡原因,但是 PQ 中毒的死亡危险因素之一。

综上所述,急性肝损伤是急性口服 PQ 中毒的一个常见并发症,也是急性口服 PQ 中毒预后的一个预测因素,中毒越重,越早发生肝损伤且肝损伤越重。同时,发生急性肝损伤患者也更易出现急性肾损伤、低氧血症等其他脏器损害。

#### 参考文献

- [1] Lin J L, Lin-Tan D T, Chen K H, et al. Improved survival in severe paraquat poisoning with repeated pulse therapy of cyclophosphamide and steroids[J]. *Intensive Care Med*, 2011, 37(6): 1006-1013.
- [2] Gawarammana I B, Buckley N A. Medical management of paraquat ingestion[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2011, 72(5): 745-757.
- [3] Yin Y, Guo X, Zhang S L, et al. Analysis of paraquat intoxication epidemic (2002-2011) within China[J]. *Biomed Environ Sci*, 2013, 26(6): 509-512.
- [4] Dinis-Oliveira R J, Duarte J A, Sánchez-Navarro A, et al. Paraquat poisonings: mechanisms of lung toxicity, clinical features, and treatment[J]. *Crit Rev Toxicol*, 2008, 38(1): 13-71.
- [5] Chan B S, Seale J P, Duggin G G. The mechanism of excretion of paraquat in rats[J]. *Toxicol Lett*, 1997, 90(1): 1-9.
- [6] Yang C J, Lin J L, Lin-Tan D T, et al. Spectrum of toxic hepatitis following intentional paraquat ingestion: analysis of 187 cases[J]. *Liver Int*, 2012, 32(9): 1400-1406.
- [7] Connors N J, Biary R, Hoffman R S. Comments on 'Spectrum of toxic hepatitis following intentional paraquat ingestion'[J]. *Liver Int*, 2013, 33(3): 494.
- [8] de Almeida R M, Yonamine M. Gas chromatographic-mass spectrometric method for the determination of the herbicides paraquat and diquat in plasma and urine samples[J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2007, 853(1-2): 260-264.
- [9] Huang C, Zhang X, Jiang Y, et al. Paraquat-induced convulsion and death; a report of five cases[J]. *Toxicol Ind Health*, 2013, 29(8): 722-727.
- [10] Cartin-Ceba R, Haugen E N, Iscimen R, et al. Evaluation of "Loss" and "End stage renal disease" after acute kidney injury defined by the Risk, Injury, Failure, Loss and ESRD classification in critically ill patients[J]. *Intensive Care Med*, 2009, 35(12): 2087-2095.
- [11] Bellomo R, Ronco C, Kellum J A, et al. Acute renal failure-definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group[J]. *Crit Care*, 2004, 8(4): R204-R212.
- [12] Gil H W, Yang J O, Lee E Y, et al. The level and clinical significance of pancreatic enzymes in survivors of acute paraquat poisoning[J]. *Clin Toxicol (Phila)*, 2009, 47(4): 308-311.
- [13] Lin J L, Wei M C, Liu Y C. Pulse therapy with cyclophosphamide and methylprednisolone in patients with moderate to severe paraquat poisoning: a preliminary report[J]. *Thorax*, 1996, 51(7): 661-663.
- [14] Afzali S, Gholyaf M. The effectiveness of combined treatment with methylprednisolone and cyclophosphamide in oral paraquat poisoning[J]. *Arch Iran Med*, 2008, 11(4): 387-391.
- [15] Leise M D, Poterucha J J, Talwalkar J A. Drug-induced liver injury[J]. *Mayo Clin Proc*, 2014, 89(1): 95-106.
- [16] Huang C, Zhang X, Jiang Y, et al. Paraquat-induced convulsion and death; a report of five cases[J]. *Toxicol Ind Health*, 2013, 29(8): 722-727.
- [17] Nagao M, Saitoh H, Zhang W D, et al. Transport characteristics of paraquat across rat intestinal brush-border membrane[J]. *Arch Toxicol*, 1993, 67(4): 262-267.
- [18] Dey M S, Breeze R G, Hayton W L, et al. Paraquat pharmacokinetics using a subcutaneous toxic low dose in the rat[J]. *Fundam Appl Toxicol*, 1990, 14(1): 208-216.
- [19] Murray R E, Gibson J E. A comparative study of paraquat intoxication in rats, guinea pigs and monkeys[J]. *Exp Mol Pathol*, 1972, 17(3): 317-325.

- [20] Pond S M, Rivory L P, Hampson E C, et al. Kinetics of toxic doses of paraquat and the effects of hemoperfusion in the dog[J]. *J Toxicol Clin Toxicol*, 1993, 31(2):229-246.
- [21] Vadnay I. Hepatic alterations in experimental paraquat intoxication[J]. *Exp Toxicol Pathol*, 1993, 45(5-6):355-364.
- [22] Stephens C, Andrade R J, Lucena M I. Mechanisms of drug-induced liver injury[J]. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2014, 14(4):286-292.
- [23] Poli G. Liver damage due to free radicals[J]. *Br Med Bull*, 1993, 49(3):604-620.
- [24] Day B J, Patel M, Calavetta L, et al. A mechanism of paraquat toxicity involving nitric oxide synthase[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1999, 96(22):12760-12765.
- [25] Han J F, Wang S L, He X Y, et al. Effect of genetic variation on human cytochrome p450 reductase-mediated paraquat cytotoxicity[J]. *Toxicol Sci*, 2006, 91(1):42-48.
- [26] Suntres Z E. Role of antioxidants in paraquat toxicity[J]. *Toxicology*, 2002, 180(1):65-77.
- [27] Adam A, Smith L L, Cohen G M. An assessment of the role of redox cycling in mediating the toxicity of paraquat and nitrofurantoin[J]. *Environ Health Perspect*, 1990, 85:113-117.
- [28] Kelner M J, Bagnell R. Paraquat resistance associated with reduced NADPH reductase in an energy-dependent paraquat-accumulating cell line[J]. *Arch Biochem Biophys*, 1989, 274(2):366-374.
- [29] Ahmad I, Kumar A, Shukla S, et al. The involvement of nitric oxide in maneb-and paraquat-induced oxidative stress in rat polymorphonuclear leukocytes[J]. *Free Radic Res*, 2008, 42(10):849-862.
- [30] Togashi H, Shinzawa H, Wakabayashi H, et al. Superoxide is involved in the pathogenesis of paraquat-induced injury in cultured rat liver slices[J]. *Hepatology*, 1991, 14(4 Pt 1):707-714.
- [31] Dragin N, Smani M, Arnaud-Dabernat S, et al. Acute oxidative stress is associated with cell proliferation in the mouse liver[J]. *FEBS Lett*, 2006, 580(16):3845-3852.
- [32] Senarathna L, Eddleston M, Wilks M F, et al. Prediction of outcome after paraquat poisoning by measurement of the plasma paraquat concentration[J]. *QJM*, 2009, 102(4):251-259.
- [33] Huang C, Zhang X. Prognostic significance of arterial blood gas analysis in the early evaluation of paraquat poisoning patients[J]. *Clin Toxicol (Phila)*, 2011, 49(8):734-738.
- [34] Addo E, Poon-King T. Leucocyte suppression in treatment of 72 patients with paraquat poisoning[J]. *Lancet*, 1986, 1(8490):1117-1120.

(收稿日期:2016-10-09)

## 《临床急诊杂志》编辑部严正声明

最近,本刊编辑部频繁接到作者举报,有机构冒充本刊官网,开展论文快速发表业务。本刊没有委托任何网站或中介代为征稿、审稿、编辑等,敬请广大作者认准本刊编辑部网站、地址及电话,谨防上当受骗。对于冒充本刊编辑部从事征稿等行为的网站,本刊将通过法律程序追究其责任。

本刊唯一联系地址:湖北省武汉市解放大道 1277 号协和医院杂志社,邮编:430022;

官方网站:www.whuhzss.com;

联系电话:(027)85726342-8034;

E-mail:lcjzzz@qq.com;

QQ:1454567514。

以上为本编辑部承认的联系方式,由其他地址及邮箱发信而出现的差错,本编辑部不予负责。特此声明!

《临床急诊杂志》编辑部