·临床病理讨论·

超致死剂量百草枯中毒老年患者救治成功1例

袁发焕[1*]，陈 枫[1]，王沂芹[1]，王代红[1]，罗腾超[2]，郭 伟[3]，周 劲[3]，常金红[2]，唐 云[3]，周洪文[3]，梁 莉[1]，袁巧洪[1]，黄敬缘[1]

（[1]第三军医大学新桥医院肾内科，重庆 400037; [2]重庆市梁平县中医院，重庆 405211; [3]重庆市梁平县人民医院，重庆 405211）

【摘 要】笔者成功抢救1例超致死剂量浓百草枯（20%的水剂原液50ml）中毒的83岁男性患者。根据文献报道和笔者的临床经验，百草枯中毒死亡率在90%以上，该例的救治成功，非常不易。临床针对此类患者，应尽早洗胃，应用大剂量激素和氨溴索，尽早并长程血液净化。另外，患者家族均长寿，是否对毒物有特殊耐受能力，有待进一步研究。

【关键词】百草枯；中毒；老年人；治疗

【中图分类号】R459.7; R592 【文献标识码】A 【DOI】10.3724/SP.J.1264.2013.00118

Successful treatment of an elderly after taking supralethal dose of paraquat

YUAN Fa-Huan[1*], CHEN Feng[1], WANG Yi-Qin[1], WANG Dai-Hong[1], LUO Teng-Chao[2], GUO Wei[3], ZHOU Jin[3], CHANG Jin-Hong[2], TANG Yun[3], ZHOU Hong-Wen[3], LIANG Li[1], YUAN Qiao-Hong[1], HUANG Jing-Yuan[1]

([1]Department of Nephrology, Xinqiao Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400037, China; [2]Liangping Hospital of Traditional Chinese Medicine, Chongqing 405211, China; [3]Liangping People's Hospital, Chongqing 405211, China)

【Abstract】 We report a successful rescue of an 83-year-old male patient who took a supralethal dose of paraquat (50ml, 20% aqueous solution). According to literature and our own clinical experience, if some one taking 10ml paraquat, the mortality would be more than 90%. Our experience was early gastric lavaging, large doses of steroid and ambroxol, early and long-time blood purification. In addition, the patient's family members were longevous, so they might be tolerant to paraquat.

【Key words】 paraquat; poisoning; aged; treatment

1 病例摘要

1.1 患者基本信息

患者谢某，男，1928年8月15日出生，重庆市梁平县明达镇新益村农民。

1.2 中毒及其初步救治情况

2011年7月26日上午10时58分（监控录像显示），患者因纠纷当众吞服市售50ml装的20%浓百草枯原液（普朗克生化工业有限公司出品），随即倒地，无昏迷、抽搐等症状。当即被现场人员送往附近的梁平县中医院，在吞服百草枯20min后接受生理盐水洗胃。当时体检无特殊情况，辅助检查示尿常规、血常规、肝功能、肾功能、血糖、血脂、凝血指标、电解质、总CO_2等指标均正常，心电图正常。洗胃液量总计约1.5L，洗胃结束后给予活性炭60g、硫酸镁20g溶解后胃管注入。洗胃后随即行右侧颈内静脉插管、血液透析（贝朗Lops15低通透析器）+血液灌流（珠海健帆HA130中性树脂罐）治疗。透析灌流4h后，于当晚转入第三军医大学新桥医院肾内科继续治疗。

1.3 新桥医院肾内科救治情况

新桥医院ID号03679470，住院号486873，入院时间2011年7月27日00：19。入院时询问病史，除前述事发和诊治经过外，患者感心悸、乏力，从服毒到入院14h内尿量约600ml、未解大便。查体：体温36.8℃，脉搏87次/min，呼吸20次/min，血压139/87mmHg（1mmHg = 0.133kPa），患者神智清楚，问答切题，自主体位，驼背、老年貌，眼睑无水肿，皮肤、巩膜无黄染，瞳孔对称、等大等圆、直径4mm，听力可，无颈静脉怒张，心肺听诊无异常，肝、脾未扪及，肠鸣音正常，四肢无异常，神经肌肉检查无异常。进行相关辅助检查，结果如下。血常规：白细胞11.98×10^9/L、中性粒细胞93.8%，余正常；尿常规：尿蛋白（+）、尿隐血（+）、尿糖（+）、尿比重1.010、尿pH7.5；大便常规正常；红细胞沉降率、血糖、肝功能、血脂、乙肝、丙肝、艾滋病病毒、梅毒、凝血、

收稿日期：2013-04-27；修回日期：2013-05-15
通信作者：袁发焕，Tel：023-68774322，E-mail：yuanfh023@126.com

总CO_2等指标正常；血肌酐76μmol/L、血尿素5.9mmol/L、胱抑素C1.59mg/L（正常值＜1.2mg/L）；血电解质：血钠129.6mmol/L，血钾、钙、镁、磷等电解质正常；心肌酶谱：乳酸脱氢酶、α-羟丁酸脱氢酶轻度升高，天冬氨酸转氨酶、肌酸激酶（CK）及其同工酶（CK-MB）、缺血修饰性白蛋白均正常；心力衰竭标志物B型促尿钠排泄缩氨酸（BNP）和心脏肌钙蛋白T（cTnT）显著升高（表1）；心电图：窦性心律、心率81次/min、左室高电压；胸部X线片：心影饱满、主动脉增宽、双肺无异常（图1A）；腹部彩超：肝、胆、胰、脾、肾正常。诊断：百草枯中毒。立即给予甲泼尼龙80mg/d、氨溴索1000mg/d等静脉滴注，药用活性炭9g每天3次、车前番泻颗粒5g每天3次等口服，每天行连续性肾脏替代治疗（continuous renal replacement therapy，CRRT）[（连续性静脉-静脉血液透析滤过，CVVHDF），金宝M100滤器，置换液前稀释1500ml/h、后稀释500ml/h，透析液2000ml/h）]12h+串联血液灌流（珠海健帆HA130中性树脂罐）2h，至8月16日。2011年7月28日（入院后第2天）血肌酐升高至188μmol/L，此后一直处于较高水平，直到2011年8月6日恢复正常。心肌酶谱2011年8月25日恢复正常。心力衰竭标志物于2011年8月25日恢复正常。尿常规检查结果2011年8月2日恢复正常。从2011年8月2日（中毒后第5天）出现双上肺间质性病变，呈毛玻璃样改变，并有逐渐加重趋势，至8月7日趋于稳定，8月12日开始缓解，8月29日胸部X线片仅见两肺少许纤维性病变（图1）。

2 临床病理讨论

肾内科监护室陈枫副教授 因现场恰好有录像监控，本例患者口服百草枯的种类、剂量明确。百草枯（Paraquat），化学名称1，1-二甲基-4，4-联吡啶阳离子盐，有二氯化物和双硫酸甲酯盐两种；其二氯化物的分子式：$C_{12}H_{14}Cl_2N_2$，分子量：257.2，是一种快速灭生性除草剂，能迅速被植物绿色组织吸收，使其枯死，对非绿色组织没有作用，能与土壤迅速结合而钝化。百草枯对人体毒性极大，且治疗无特效药，成人口服20%的水剂超过10ml中毒死亡率可达90%以上，目前已被20多个国家禁止或者严格限制使用，但仍有89个国家在注册使用，百草枯在我国允许使用。百草枯可经人体皮肤、呼吸道和消化道吸收，随血液分布至全身各组织器官，尤其肺中含量甚高，高于血中含量十至数十倍。百草枯在体内很少降解，常以原形随粪、尿排出。口服百草枯可引起全身多系统损害，尤以肺损害较严重，可引起肺充血、出血、水肿、增生，常于中毒后1～2周出现广泛肺纤维化，类似于非典型性肺炎的白肺，是百草枯中毒导致死亡的最常见原因[1]。百草枯中毒也能导致肝、肾、心、脑等组织和器官损伤，从而出现多器官功能衰竭，导致患者死亡[2-5]。百草枯中毒机制仍不十分清楚，可能与其导致细胞内过度氧化应激损伤某些基因有关[1,5]。因此，在处理上应把好早期多器官功能衰竭和中后期肺纤维化治疗这两道关。

肾内科血液净化中心王沂芹副主任、副教授 百草枯中毒尚无特异解毒药物。口服百草枯中毒的救治关键是尽早催吐、洗胃、导泻，尽可能早、尽可能多地清除进入体内的毒物[6]。本例患者中毒后20min即在当地医院接受了洗胃治疗，为后续的救治提供了机会。接下来的重要任务是尽量排出已经进入体内的毒素，我们拟采用CRRT（血滤＋透析＋灌流），问题是每天治疗多久？治疗多长时间？请袁主任指示。

肾内科袁发焕主任 同意陈枫副教授和王沂芹副主任的意见。既往文献尚未见口服5倍于致死剂量百草枯的老年人救治成功的报道，对其成功救治既有重要的学术价值，也有重要的政治意义。治疗中必须密切观察病情发展，除了对患者的一般情况、生命体征严密监测外，对患者的各种生化指标、影像学检查等也应进行动态监测。在治疗上注重两点。（1）强化血液净化治疗，每天透析滤过12h、合并灌流2h。至于百草枯中毒到底应该接受多久的血液净化治疗，未见文献报道。从排出组织和血液中百草枯毒素的角度，最好能够监测血液中百草枯的浓度，但目前我院和重庆市尚不能进行此项检查，无法通过百草枯浓度测定来确定何时能停止血液净化治疗。患者中毒后第一次查尿常规、肾功能均正常，而14h后查血糖正常而尿糖阳性，并出现尿蛋白和尿隐血、血肌酐进行性升高，说明患者中毒后出现了急性肾损伤（acute kidney injury，AKI）；患者中毒后乳酸脱氢酶、α-羟丁酸脱氢酶、B型促尿钠排泄缩氨酸和

表1 谢某住院期间主要检验指标演变

Table 1 Changes of Xie's major parameter during hospital stay

时 间	尿蛋白	尿隐血	尿糖	血糖(mmol/L)	血肌酐(μmol/L)	乳酸脱氢酶(U/L)	α-羟丁酸脱氢酶(U/L)	BNP(U/L)	cTnT(μg/L)
2011-07-27	+	+	+	5.4	76.0	253	213	1520	15.6
2011-07-28	+	+++	+	4.9	188.0	257	273	1732	17.8
2011-07-29	+	+++	+	4.4	190.4	254	199	1421	13.5
2011-08-01	–	++	–	4.3	157.6	256	214	1351	10.3
2011-08-03	–	+	–	4.5	120.2	253	213	1369	9.5
2011-08-06	–	–	–	4.7	94.8	246	209	1520	8.7
2011-08-09	–	–	–	4.4	80.2	241	211	1123	–
2011-08-15	–	–	–	4.6	64.4	259	212	934	–
2011-08-25	–	–	–	4.8	66.2	185	160	192	–
2011-08-29	–	–	–	4.3	57.1	185	160	195	–

BNP: B型促尿钠排泄缩氨酸; cTnT: 心脏肌钙蛋白T

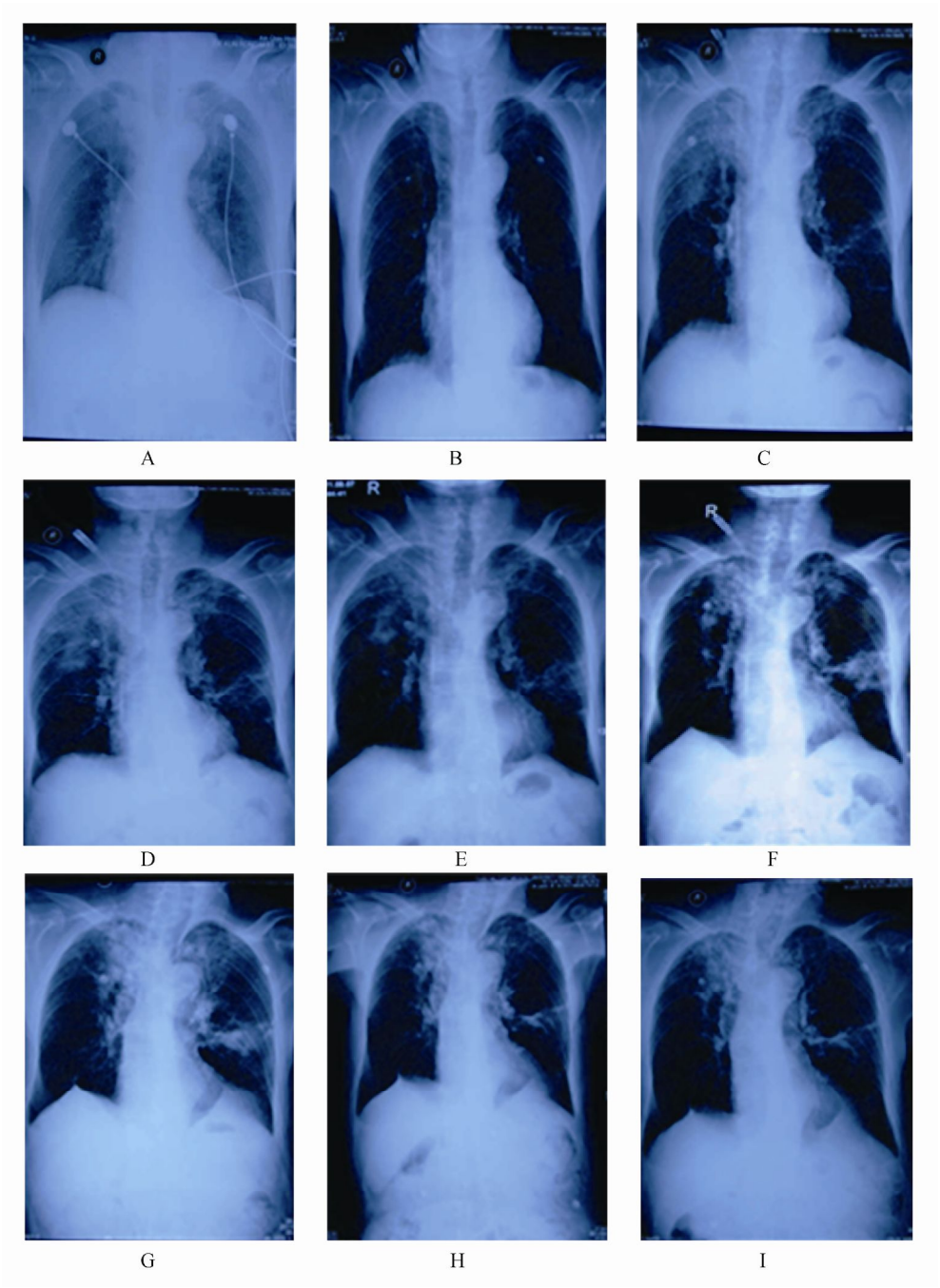


图1 患者胸部X线片改变

Figure 1 Patient's chest X-ray performance

A: 2011-07-27, 肺部基本正常; B: 2011-07-29, 肺部基本正常; C: 2011-08-02, 双肺出现间质性病变; D: 2011-08-04, 双肺间质性病变加重; E: 2011-08-07, 双肺间质性病变同2011-08-04; F: 2011-08-12, 双肺间质性病变较2011-08-07减轻; G: 2011-08-20, 双肺间质性病变进一步减轻; H: 2011-08-24, 双肺间质性病变显著减轻; I: 2011-08-29, 两肺仅见少许纤维性病变

心脏肌钙蛋白T显著升高，说明患者出现了显著的心肌损伤；因此，建议以患者肾、心肌损伤指标恢复正常作为终止血液净化治疗的指征。（2）根据文献和笔者以往救治百草枯中毒患者的经验，救治能否成功的关键是能否防治肺纤维化。肺纤维化一般发生在1～2周，往往是不可逆、致死性的，因此，应尽早采取强有力的措施进行干预治疗，除了现在已经采用的抗氧化和活血化瘀治疗外，还应采用一些特殊的措施。百草枯中毒的肺纤维化与2003年冠状病毒导致的非典型肺炎的肺纤维化十分类似，北京小汤山医院采用大剂量激素治疗非典型性肺炎的经验值得我们借鉴。此外，文献报道糖皮质激素能够显著减轻百草枯导致的实验动物肺损伤[7]。有文献报道，氨溴索与肺有特别的亲和力，其在肺组织中的浓度高出血清20倍，氨溴索除了有传统的祛痰作用外，还有很好的抗氧化、稳定肺泡细胞的作用，大剂量（990mg/d）氨溴索能减轻颈段脊髓损伤患者的肺损伤，氨溴索还能减轻百草枯导致的实验动物肺损伤[8,9]。因此，建议给患者每天80mg甲基强的松龙和1000mg氨溴索（超过常用剂量的30倍）静脉滴注，至少3周。

3 总 结

本例的各种辅助检查结果证实患者出现了百草枯中毒的典型临床表现，既有AKI、心肌损伤，也有典型肺纤维化，加之患者当时已83岁高龄，其救治成功，实属不易。本例患者的救治成功可能与以下几点有关。（1）及时洗胃。（2）强有力的血液净化。共对患者实施血液净化治疗20d，其治疗力度和持续时间远远超过笔者以往救治其他中毒性急性肾损伤的患者，是否一定需要这样强的力度和这样长时间的血液净化治疗，还有待于进一步的临床研究，但至少本例救治是成功的。（3）应用大剂量激素和氨溴索。患者的肺纤维化病变在中毒后第10天即得到控制，第15天开始缓解，第30天基本恢复正常，说明大剂量激素和氨溴索防治百草枯中毒肺纤维化是有效的。至于大剂量激素和氨溴索治疗百草枯中毒所致肺纤维化的机制，还有待于进一步研究。（4）基因的作用。患者83岁，能下地干农活，从各种检查结果看，除了百草枯中毒的影响外，其他指标均在正常范围，患者还有1个姐姐，85岁，也健在，患者的父母均是九十多岁才过世的，提示患者体内可能有长寿基因，是否对百草枯有超乎寻常的耐受能力，也值得进一步探讨。

【参考文献】

[1] Dong XS, Hu XB, Liu W, *et al*. Effects of RNA interference-induced Smad3 gene silencing on pulmonary fibrosis caused by paraquat in mice[J]. Exp Biol Med, 2012, 237(5): 548-555.

[2] Li Q, Peng X, Yang H, *et al*. Deficiency of multidrug and toxin extrusion 1 enhances renal accumulation of paraquat and deteriorates kidney injury in mice[J]. Mol Pharm, 2011, 8(6): 2476-2483.

[3] Mandel JS, Adami HO, Cole P. Paraquat and Parkinson's disease: an overview of the epidemiology and a review of two recent studies[J]. Regul Toxicol Pharmacol, 2012, 62(2): 385-392.

[4] Litteljohn D, Nelson E, Bethune C, *et al*. The effects of paraquat on regional brain neurotransmitter activity, hippocampal BDNF and behavioural function in female mice[J]. Neurosci Lett, 2011, 502(3): 186-191.

[5] Rappold PM, Cui M, Chesser AS, *et al*. Paraquat neurotoxicity is mediated by the dopamine transporter and organic cation transporter-3[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2011, 108(51): 20766-20771.

[6] Gawarammana IB, Buckley NA. Medical management of paraquat ingestion[J]. Br J Clin Pharmacol, 2011, 72(5): 745-757.

[7] Zerin T, Kim YS, Hong SY, *et al*. Protective effect of methylprednisolone on paraquat-induced A549 cell cytotoxicity *via* induction of efflux transporter, P-glycoprotein expression[J]. Toxicol Lett, 2012, 208(2): 101-107.

[8] Li Q, Yao G, Zhu X. High-dose ambroxol reduces pulmonary complications in patients with acute cervical spinal cord injury after surgery[J]. Neurocrit Care, 2012, 16(2): 267-272.

[9] Zhi QM, Yang LT, Sun HC. Protective effect of ambroxol against paraquat-induced pulmonary fibrosis in rats[J]. Intern Med, 2011, 50(18): 1879-1887.

（编辑：张青山）