

漂白土洗胃联合清胰Ⅱ号导泻对口服百草枯中毒兔的治疗观察

陆元兰 周满红 胡杰 李建国

【摘要】 目的 探讨漂白土洗胃联合清胰Ⅱ号导泻对口服百草枯中毒兔的治疗作用。**方法** 成年健康日本大耳白兔 30 只,按照随机数字表法分为对照组、模型组、洗胃组(10% 漂白土混悬液洗胃)、导泻组(清胰Ⅱ号导泻)、联合组(漂白土混悬液洗胃后 10 min 行清胰Ⅱ号导泻)5 组,每组 6 只。一次性灌胃百草枯溶液 100 mg/kg(用生理盐水稀释至 5 mL)制备急性中毒模型;对照组灌胃等量生理盐水。各治疗组于灌胃 1 h 后进行相应治疗,连续 3 d。观察动物存活情况;于中毒后 1、2、4、8、24 h 取耳缘静脉血,用紫外分光光度计检测血浆百草枯浓度;于中毒后 8 d 静脉注射空气处死动物取右肺下叶,苏木素-伊红(HE)染色,观察肺组织病理学改变。**结果** ① 存活情况:中毒后 2 d 各组兔存活数为联合组(6 只)>洗胃组(5 只)>导泻组(2 只)>模型组(0 只),7 d 存活数为联合组(5 只)>洗胃组(3 只)>导泻组(0 只),差异均有统计学意义($P<0.001$ 和 $P=0.003$)。② 血浆百草枯浓度:各组血浆百草枯浓度的吸收高峰在中毒后 2 h,但洗胃组、导泻组、联合组血浆百草枯浓度均已明显低于模型组(mg/L : 1.830 ± 0.068 、 1.890 ± 0.048 、 1.800 ± 0.052 比 1.960 ± 0.063 ,均 $P<0.01$);随治疗时间延长,血浆百草枯血中浓度下降幅度为联合组>洗胃组>导泻组(均 $P<0.01$);析因分析联合组 4 h 时洗胃和导泻出现交互作用($F=5.194$, $P=0.034$,百草枯浓度(mg/L)为 0.670 ± 0.057 比 1.010 ± 0.018 、 1.210 ± 0.052)。③ 肺组织病理学改变:模型组、导泻组肺泡壁毛细血管明显扩张充血,肺泡间隔增宽,可见大量炎性细胞浸润;洗胃组、联合组肺损伤病理改变较模型组明显减轻,且联合组较洗胃组改善更明显。**结论** 早期采用漂白土混悬液洗胃联合清胰Ⅱ号导泻能降低口服百草枯中毒兔血浆百草枯浓度,改善肺损伤程度,明显提高存活率,较单一洗胃、导泻治疗效果更好,对改善动物预后协同作用。

【关键词】 中毒; 百草枯; 漂白土; 清胰Ⅱ号; 洗胃; 导泻

Therapeutic effects of gastric lavage with fuller earth combined with Qingyi II catharsis in treatment of oral paraquat poisoning in rabbits Lu Yuanlan*, Zhou Manhong, Hu Jie, Li Jianguo. * Department of Emergency, the Affiliated Hospital of Zunyi Medical College, Zunyi 563003, Guizhou, China
Corresponding author: Li Jianguo, Email: 1135210228@qq.com

【Abstract】 Objective To observe the therapeutic effects of gastric lavage with fuller earth combined with Qingyi II catharsis in treatment of oral paraquat poisoning in rabbits. **Methods** Thirty healthy adult Japanese white rabbits were randomly divided into five groups: namely control group, model group, gastric lavage group (lavage of 10% fuller earth suspension), catharsis group (Qingyi II catharsis), and combination group (10 minutes after gastric lavage of fuller earth suspension liquid, giving Qingyi II for catharsis), with 6 rabbits in each group. All groups were challenged with paraquat (100 mg/kg) diluted to 5 mL with normal saline by lavage to reproduce the model of acute poisoning, while the control group was given 5 mL of normal saline instead. Each treatment group was treated accordingly at 1 hour after gavages of paraquat, and treatment continued for 3 days. The animal survival rate was observed. Venous blood samples were collected from ear marginal vein to determine the plasma concentration of paraquat by ultraviolet spectrophotometer at 1, 2, 4, 8 and 24 hours after the poisoning. The animals were sacrificed by intravenous air injection on the 8th day after the poisoning, and the right lower lobe of lung was harvested to observe the lung tissue pathological changes with hematoxylin-eosin (HE) staining. **Results** ① Survival rate: the surviving rate of the combination group (6 rabbits) was higher than that of gastric lavage group (5 rabbits), catharsis group (2 rabbits) and model group (0 rabbit) on the 2nd day with statistically significant difference ($P<0.001$). The survival rate on the 7th day in combination group (5 rabbits) was higher than that of gastric lavage group (3 rabbits), and catharsis

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.04.005

基金项目:国家自然科学基金(81460291);贵州省遵义市科技计划项目[遵市科合社字(2013)42号]

作者单位:563003 贵州遵义,遵义医学院附属医院急诊科(陆元兰、李建国),干部保健病房(周满红),重症医学科(胡杰)

通讯作者:李建国, Email: 1135210228@qq.com

group (0 rabbit) with statistically significant difference ($P = 0.003$). ② Plasma concentrations of paraquat: plasma paraquat concentration in all groups peaked at 2 hours after intoxication, and its levels in the gastric lavage, catharsis and combination groups were significantly lower than that of the model group (mg/L: 1.830 ± 0.068 , 1.890 ± 0.048 , 1.800 ± 0.052 vs. 1.960 ± 0.063 , all $P < 0.01$). As the time prolonged, the plasma concentration of paraquat was lowest in combination group than that of gastric lavage group and catharsis group (all $P < 0.01$). Gastric lavage and catharsis had interaction at 4 hours in combination group [$F = 5.194$, $P = 0.034$; the concentrations of paraquat (mg/L) was 0.670 ± 0.057 vs. 1.010 ± 0.018 , 1.210 ± 0.052]. ③ Lung histopathology: obvious expansion and hyperemia of the alveolar capillary, widened alveolar septum, a large number of inflammatory cell infiltrations were observed in model group and catharsis group. Lung histopathology was more improved in combination group and gastric lavage group, and it was improved more obviously in combination group than that in gastric lavage group. **Conclusions** Early start of gastric lavage with fuller earth combined with Qingyi II catharsis, can reduce the animal plasma concentrations of paraquat in oral paraquat poisoning rabbits. At the same time, it can alleviate the degree of lung injury and significantly improve survival rates compared with the single gastric lavage or catharsis alone. Gastric lavage with fuller earth combined with Qingyi II catharsis can improve the prognosis of animal synergistically.

【Key words】 Poisoning; Paraquat; Fuller earth; Qingyi II; Gastric lavage; Catharsis

百草枯是应用最广泛的触灭型除草剂之一,中毒病死率极高^[1-3],可造成肺、肝、肾、脑等多个系统损伤^[4-5],肺是损伤最严重的器官之一^[6]。口服百草枯中毒者毒物主要经消化道吸收,因此,早期阻断胃肠道吸收是治疗的关键^[7-8]。对于洗胃、导泻药物的选择至关重要。漂白土是活性炭理想的替代品,对毒物有较强吸附性,根据百草枯遇到土壤使其活性钝化的特点,早期应用漂白土悬浮液洗胃,能使百草枯迅速失活,减少胃的吸收和排泄到小肠,且使已排到肠道的百草枯失活。清胰Ⅱ号是本院自制研究中药复方制剂,具有导泻、抗炎、抗氧自由基的效果。本研究拟通过对兔灌胃百草枯制备中毒模型,探讨漂白土洗胃联合清胰Ⅱ号导泻对百草枯中毒的干预作用,为提高急性口服百草枯中毒临床疗效提供实验依据。

1 材料与方法

1.1 实验动物: 80~90 日龄日本大耳白兔 30 只,雌雄各半,平均体质量 (2.0 ± 0.2) kg,由贵州省实验用兔养殖基地提供,动物许可证号: SCXK (黔) 2013-0001。实验前禁食 24 h,不禁水。

1.2 动物分组及模型制备: 按随机数字表法将动物分为对照组、模型组、10% 漂白土混悬液洗胃组(洗胃组)、清胰Ⅱ号导泻组(导泻组)、10% 漂白土混悬液洗胃 + 清胰Ⅱ号导泻组(联合组) 5 组,每组 6 只。根据文献^[9]和预实验结果,采用一次性灌胃百草枯溶液(上海兴农药业有限公司) 100 mg/kg (用生理盐水稀释至 5 mL) 制备中毒模型;对照组灌胃等量生理盐水。中毒模型建立 1 h 后,洗胃组经胃管注入 30% 漂白土混悬液(美国 Sigma 公司) 30 mL,5 min 后立即予 10% 漂白土混悬液洗胃,洗胃完毕

后再次注入 30% 漂白土混悬液 30 mL,每次注射入量和出量尽量保持一致,反复洗胃 15 次,直到未见明显胃内容物或洗出液近似漂白土混悬液,计回收的洗胃液量。导泻组经胃管注入清胰Ⅱ号 20 mL,每日 2 次,连续 3 d,每日观察大便性状。联合组洗胃后 10 min 进行导泻,方法同洗胃组和导泻组。模型组不洗胃、不导泻。

本实验动物处置方法符合动物伦理学标准。

1.3 检测指标及方法: 染毒后 2 d 和 7 d 观察兔存活情况。各组分别于中毒后 1、2、4、8、24 h 取血标本,用紫外分光光度计检测血浆百草枯浓度。存活兔在中毒后 8 d 静脉注射空气处死,取右肺下叶,观察病理学改变。

1.3.1 血浆百草枯浓度测定: 经兔耳缘静脉取血 1 mL,离心 10 min 取上清血浆,加入 20% 三氯醋酸 0.2 mL,充分振荡混匀 5 min,低温冰箱 ($-20\text{ }^{\circ}\text{C}$) 冷冻 10 min,离心 10 min 取上清, $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ 常温冰箱保存待测。配制 0.4、0.2、0.1、0.05、0.025 mg/L 百草枯标准水溶液,用紫外分光光度法进行扫描测定,在波长 270 nm 处测得吸光度 (A) 值 (Y) 并对质量浓度 (X) 进行回归,得到线性回归方程为 $Y = 4.295 2X - 12.605$,其相关系数为 0.995。对各组血清标本进行扫描测得 Y 值,代入回归公式,计算出血浆中百草枯浓度^[10-11]。

1.3.2 病理学观察: 取右肺下叶,10% 甲醛溶液浸泡保存,石蜡包埋,制备病理切片,苏木素-伊红 (HE) 染色,光镜下观察肺组织病理学改变。

1.4 统计学处理: 使用 SPSS 18.0 软件处理,计量数据以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,采用重复测量变量的方差分析;4 组间存活率比较采用 Fisher 概率

法分析; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 动物存活情况 (表 1): 洗胃组和联合组各有 1 只兔出现消化道穿孔。4 组间动物 2 d、7 d 存活情况比较差异均有统计学意义 ($P < 0.001$ 和 $P = 0.003$), 存活数联合组 $>$ 洗胃组 $>$ 导泻组 $>$ 模型组。

2.2 血浆百草枯浓度 (表 1): 先对 4 组各时间点的数据进行多变量方差分析, 4 组的检验结果一致, 组内各时间点间数据差异均有统计学意义 (均 $P < 0.001$); 时间与组的分布 $F = 3.427$, $P = 0.001$, 提示时间和分组有交互作用, 说明时间因素的作用随分组的不同而不同。用重复测量变量的方差分析对任意两组进行多重比较, 各组血浆百草枯浓度的吸收高峰在中毒后 2 h, 血浆百草枯浓度下降幅度为联合组 $>$ 洗胃组 $>$ 导泻组, 组间两两比较差异均有统计学意义 (均 $P < 0.01$)。对 4 组各时间点血浆百草枯浓度进行析因分析, 洗胃组和导泻组除 1 h 外, 其他时间点 $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$, 说明洗胃组和导泻组的解毒效果显著好于模型组; 联合组 4 h 时 $F = 5.194$, $P = 0.034$, 提示在 4 h 时洗胃和导泻有交互作用, 联合作用时效果最佳。

2.3 肺组织病理学改变 (图 1): 模型组和导泻组肺泡壁毛细血管明显扩张充血, 肺泡间隔增宽, 有大量淋巴细胞、浆细胞、嗜酸粒细胞浸润, 肺泡腔内有较

多水肿形成或结构不清, 血管腔内有大量嗜酸粒细胞、增生性动脉内膜炎形成。洗胃组肺间质小血管扩张充血, 肺泡腔内散在充血, 肺间隔增宽, 散在淋巴细胞、单核细胞、嗜酸粒细胞浸润。联合组肺间质小血管轻度扩张充血, 肺间隔轻度增宽, 肺泡腔内散在漏出性出血, 有少量淋巴细胞、单核细胞、嗜酸粒细胞浸润。

3 讨论

百草枯在胃肠道的吸收很快, 早期阻断胃肠道吸收是治疗百草枯中毒的关键^[12], 洗胃、导泻是清除消化道中未吸收毒物的重要手段之一, 有效洗胃、导泻药物的选择至关重要。本研究选用兔灌胃百草枯制备中毒模型, 是基于贴近临床及洗胃操作的考虑, 中毒动物是否洗胃对于干预措施的影响、洗胃是否作为常规背景值得探讨。

3.1 洗胃液、导泻液的选择和洗胃前后采取的措施: 百草枯接触土壤后可迅速失活^[13]。本研究拟通过建立口服百草枯中毒动物模型, 尽早使用高浓度 (30%) 漂白土混悬液口服^[14], 可使百草枯失活, 减少吸收^[15]。洗胃完毕后再口服高浓度漂白土混悬液, 中和残留胃壁中的百草枯; 10 min 后口服清胰 II 号导泻液, 可进一步使已排到肠道的百草枯排出体外。中药大黄及其制剂治疗急性胰腺炎具有明显的效果^[16-17]; 清胰 II 号主要成分大黄、芒硝具有导

表 1 漂白土洗胃和清胰 II 号导泻单一或联合治疗对兔口服百草枯中毒各时间点存活情况及血浆百草枯浓度的影响 ($\bar{x} \pm s$)

组别	动物数 (只)	存活 (只)		血浆百草枯浓度 (mg/L)				
		2 d	7 d	中毒后 1 h	中毒后 2 h	中毒后 4 h	中毒后 8 h	中毒后 24 h
模型组	6	0		1.740 ± 0.051	1.960 ± 0.063	1.360 ± 0.071	1.010 ± 0.063	0.730 ± 0.080
洗胃组	6	5	3	1.700 ± 0.052	1.830 ± 0.068^a	1.010 ± 0.018^a	0.710 ± 0.081^a	0.340 ± 0.142^a
导泻组	6	2	0	1.710 ± 0.059	1.890 ± 0.048^{ab}	1.210 ± 0.052^{ab}	0.880 ± 0.056^{ab}	0.570 ± 0.086^{ab}
联合组	6	6	5	1.680 ± 0.046	1.800 ± 0.052^{abc}	0.670 ± 0.057^{abc}	0.460 ± 0.063^{abc}	0.190 ± 0.068^{abc}
F 值				3.057	18.062	40.161	50.911	57.355
P 值		< 0.001	0.003	0.094	0.000	0.000	0.000	0.000

注: 与模型组比较, ^a $P < 0.01$; 与洗胃组比较, ^b $P < 0.01$; 与导泻组比较, ^c $P < 0.01$; 空白为用确切概率法检测, 代表无此项

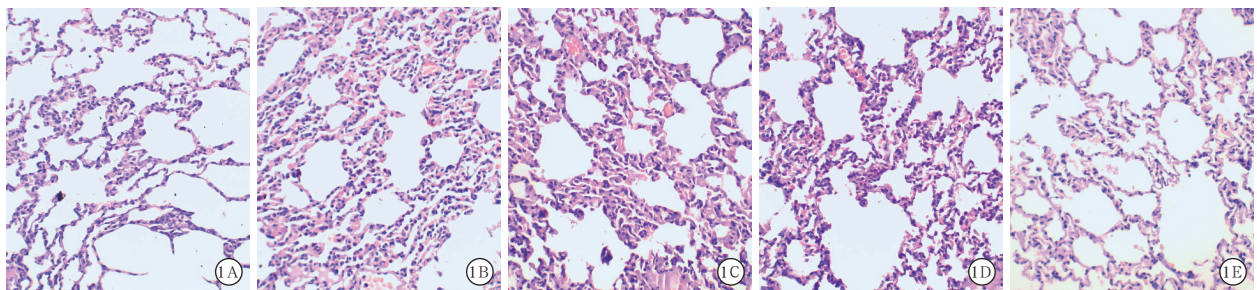


图 1 光镜下观察各组兔肺组织病理学改变 对照组 (A) 肺泡腔形态规则, 肺泡间隔正常, 无充血、水肿; 百草枯中毒模型组 (B)、清胰 II 号导泻组 (C) 肺泡壁毛细血管明显扩张充血, 肺泡间隔增宽, 肺泡腔形态不规则; 漂白土洗胃组 (D) 肺间质小血管扩张充血, 肺泡腔内散在充血, 肺间隔增宽; 漂白土洗胃联合清胰 II 号导泻组 (E) 肺间质小血管轻度扩张充血, 肺间隔轻度增宽 HE 中倍放大

泻、抗炎、解热、减少炎症产生等作用^[18],在治疗对口服百草枯急性中毒的作用中,与普通导泻液相比,除有导泻作用外,还可以进一步阻止百草枯胃肠道吸收,并能抑制炎症反应^[19]、清除氧自由基^[20],减轻肺、肾等重要器官的损害^[21-23]。

3.2 漂白土混悬液洗胃、清胰Ⅱ号导泻单一治疗和联合治疗对口服百草枯急性中毒的治疗作用:本研究结果显示,各组血浆百草枯浓度的吸收高峰在中毒后 2 h,早期启动漂白土混悬液洗胃、清胰Ⅱ号导泻有解毒效果,且血浆百草枯浓度下降幅度为联合组>洗胃组>导泻组,即洗胃、导泻联合治疗较单一治疗更能有效阻止百草枯吸收,降低血浆百草枯浓度,二者联合治疗对降低血浆百草枯浓度有协同作用。肺组织病理结果显示,洗胃组与联合组肺泡及肺间质水肿减轻,肺泡内及肺间质充血减少,炎性细胞浸润减少,肺损伤明显改善,且联合组作用较洗胃组明显;而导泻组与模型组肺组织病理改变无明显改善。洗胃组、导泻组对降低血浆百草枯浓度有一定作用,但导泻组较洗胃组作用弱,且清除毒物作用缓慢,早期不能将毒物迅速清除,仍有大量百草枯吸收,被肺组织主动摄取和蓄积并引起损伤^[24-26];已被肺组织结合的百草枯毒物很难通过任何途径清除,所以导泻组动物存活及肺组织病理损伤无明显改善。血浆百草枯浓度^[27]和肺组织病理改变^[28]与早期死亡显著相关,联合组血浆毒物浓度下降幅度、肺组织病理改善程度均较洗胃组更加明显,且动物 2 d、7 d 存活情况明显改善,导泻组仅 2 d 时存活动物数稍有提高。在临床治疗过程中应结合血液灌流、清除氧自由基、抑制炎症反应、防止肺纤维化及对症支持等综合治疗^[29],延长患者生存时间,改善预后。

综上所述,对兔口服百草枯中毒早期采用漂白土混悬液洗胃联合清胰Ⅱ号导泻能显著降低血浆百草枯浓度,改善肺组织损伤程度,明显提高动物 2 d、7 d 存活率,且较单一洗胃、导泻治疗效果更好。漂白土洗胃联合清胰Ⅱ号导泻治疗对改善口服百草枯中毒兔的预后具有协同作用。

参考文献

- [1] 刘景艳,李兰荣,金慧燕,等. 急性百草枯口服中毒患者预后的影响因素[J]. 中华劳动卫生职业病杂志,2012,30(9):686-687.
- [2] Fahim MA, Howarth FC, Nemmar A, et al. Vitamin E ameliorates the decremental effect of paraquat on cardiomyocyte contractility in rats [J]. PLoS One, 2013, 8(3): e57651.
- [3] 蒋桂华,于凯江,刘文华. 早期多次血液灌流对百草枯中毒患者预后的影响[J]. 中华危重病急救医学,2014,26(6):440-441.
- [4] 马国英,林世敏. 急性百草枯中毒的诊疗方案探讨[J]. 中国中西医结合急救杂志,2012,19(6):339.

- [5] 才权,刘志. 急性百草枯中毒早期死亡相关因素分析[J]. 中华危重病急救医学,2014,26(6):379-382.
- [6] Kouroumichakis I, Papanas N, Proikaki S, et al. Statins in prevention and treatment of severe sepsis and septic shock [J]. Eur J Intern Med, 2011, 22(2):125-133.
- [7] Gawarammana IB, Buckley NA. Medical management of paraquat ingestion [J]. Br J Clin Pharmacol, 2011, 72(5):745-757.
- [8] Chorfa A, Bétemps D, Morignat E, et al. Specific pesticide-dependent increases in α -synuclein levels in human neuroblastoma (SH-SY5Y) and melanoma (SK-MEL-2) cell lines [J]. Toxicol Sci, 2013, 133(2):289-297.
- [9] 皮丽娟,祝伟. 百草枯中毒致肺损伤的作用机制及治疗新进展[J]. 内科急危重症杂志,2013,19(4):236-238.
- [10] 白云,范川鹏,李素燕,等. 紫外分光光度法测定血液中的百草枯[J]. 国际检验医学杂志,2013,34(11):1421-1422.
- [11] 孙世义,王翠,罗晓芳. 分光光度法快速测定尿中百草枯[J]. 中国卫生检验杂志,2008,18(5):819-819,874.
- [12] 王金柱,兰超,李莉,等. 176 例急性百草枯中毒患者预后危险因素分析[J]. 中国中西医结合急救杂志,2013,20(4):240-243.
- [13] Amondham W, Parkpian P, Polprasert C, et al. Paraquat adsorption, degradation, and remobilization in tropical soils of Thailand [J]. J Environ Sci Health B, 2006, 41(5):485-507.
- [14] 陈希妍,胡莹莹,石金河. 泥浆水、白陶土救治急性百草枯中毒疗效观察[J]. 山东医药,2010,50(11):102-103.
- [15] 张怀中,高夫海,徐建华,等. 采用综合治疗措施提高百草枯中毒患者抢救成功率[J]. 徐州医学院学报,2010,30(12):881-883.
- [16] 王磊,洪广亮,李冬,等. 中药对百草枯中毒肺损伤动物模型干预作用的 Meta 分析[J]. 中华危重病急救医学,2014,26(6):399-404.
- [17] 张随玉. 阿魏酸钠和思密达联合大黄对急性百草枯中毒患者器官的保护作用[J]. 中国中西医结合急救杂志,2012,19(4):238-240.
- [18] 易学东,罗亚文,杨建文,等. 清胰Ⅱ号对老年急性胰腺炎肝损害患者的疗效[J]. 中国老年学杂志,2012,32(17):3640-3641.
- [19] 王娜,孙湛博. 百草枯急性中毒肺损伤机制及治疗进展[J]. 中国实用医药,2011,6(5):110.
- [20] 胥伶杰,王仲. 百草枯致急性肺损伤机制研究进展[J]. 临床急诊杂志,2013,14(4):186-189.
- [21] 彭慈军,赵鹏,兑丹华. 清胰Ⅱ号对大鼠重症急性胰腺炎肺损伤的保护作用[J]. 第四军医大学学报,2007,28(19):1757-1759.
- [22] 兑丹华,彭慈军,赵鹏,等. 清胰Ⅱ号对香猪重症急性胰腺炎肺损伤的保护作用[J]. 中华消化外科杂志,2004,3(6):419-422.
- [23] 蔡治方,兑丹华,王俊,等. 清胰Ⅱ号方对重症急性胰腺炎大鼠肠黏膜屏障功能的影响[J]. 中国中西医结合杂志,2012,32(4):490-493.
- [24] Dinis-Oliveira RJ, Duarte JA, Sánchez-Navarro A, et al. Paraquat poisonings: mechanisms of lung toxicity, clinical features, and treatment [J]. Crit Rev Toxicol, 2008, 38(1):13-71.
- [25] Li GQ, Li YM, Wei LQ, et al. Comparison between kidney and continuous plasma perfusion for paraquat elimination [J]. Am J Med Sci, 2014, 348(3):195-203.
- [26] Senarathna L, Eddleston M, Wilks MF, et al. Prediction of outcome after paraquat poisoning by measurement of the plasma paraquat concentration [J]. QJM, 2009, 102(4):251-259.
- [27] 李国强,魏路清,刘阳,等. 持续血浆灌流清除百草枯中毒患者血中百草枯的临床研究[J]. 中华危重病急救医学,2011,23(10):588-592.
- [28] 孟潇潇,刘刊,谈玖婷,等. 百草枯中毒大鼠肺纤维化与内质网应激的关系[J]. 中华危重病急救医学,2013,25(6):331-334.
- [29] 杨丽君,何庆. 以循证医学方法为百草枯中毒制定治疗方案[J]. 中华危重病急救医学,2011,23(10):581-584.

(收稿日期:2014-10-20)

(本文编辑:孙茜)