

· 临床经验 ·

急性敌草快中毒 86 例临床分析

孟娜 孙艺青 刘亮 姚冬奇 高恒波 马彧 靳英利 董艳玲 朱铁英 田英平

河北医科大学第二医院急诊科, 石家庄 050000

通信作者: 田英平, Email: tianyingping-jzh@163.com

【摘要】 目的 分析急性敌草快(DQ)中毒患者的临床特征,进一步提高对急性DQ中毒的认识。方法 回顾分析2019年1月1日至2021年12月31日河北医科大学第二医院急诊科确诊的急性DQ中毒患者的临床资料,包括性别、年龄、服毒途径、有无合并其他毒(药)物中毒、服毒量、服毒至本院就诊时间、临床表现、入院实验室指标、治疗方案、住院时间、预后及服毒至死亡时间。**结果** 2019、2020、2021年本院每年接诊首诉急性DQ中毒患者数分别为19、28、51例,其中12例经毒物检测确诊为百草枯(PQ)中毒予以排除,最终纳入86例急性DQ中毒患者。其中口服DQ中毒80例,包括单纯DQ中毒70例(存活42例,死亡28例)和混合中毒10例(存活6例,死亡4例);肌内注射(肌注)DQ中毒1例,双眼接触DQ中毒1例,皮肤接触DQ中毒4例,最终6例均存活。经口服毒至本院就诊时间为0.5~96.0 h,平均(8.6±5.8)h;肌注中毒至本院就诊时间为3.0 h;皮肤接触中毒至本院就诊时间晚,平均66.1 h。经口单纯DQ中毒至死亡时间为12.0~108.0 h,经口混合DQ中毒至死亡时间为24.0~576.0 h。70例单纯口服DQ中毒患者出现不同程度的多器官损伤,所有患者服毒后均出现恶心、呕吐等消化道症状,以肾损伤及中枢神经系统损伤最为显著,且与患者预后密切相关。**结论** 急性口服DQ中毒可造成多器官损害,临床表现与服毒量相关,严重者多在服毒后24 h内即出现急性肾功能衰竭、顽固性循环衰竭,36 h内出现以意识障碍为主要表现的中枢神经严重损伤,随后进展为多器官衰竭直至死亡。

【关键词】 敌草快; 中毒; 临床特征; 预后**基金项目:** 河北省自然科学基金项目(H2019206317);北京协和医学基金-睿E(睿意)急诊医学研究专项基金项目(R2020007)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20220128-00105

Clinical features of 86 cases of acute diquat poisoning

Meng Na, Sun Yiqing, Liu Liang, Yao Dongqi, Gao Hengbo, Ma Yu, Jin Yingli, Dong Yanling, Zhu Tieying, Tian Yingping
Department of Emergency Medicine, the Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, Hebei, China
Corresponding author: Tian Yingping, Email: tianyingping-jzh@163.com

【Abstract】 Objective To explore the clinical features of acute diquat (DQ) poisoning, and further improve the awareness of acute DQ poisoning. **Methods** A retrospective analysis was performed on the clinical data of patients with acute DQ poisoning diagnosed in the emergency department of the Second Hospital of Hebei Medical University from January 1, 2019 to December 31, 2021. The clinical data included age, gender, exposure routes, presence of pesticides (drugs) mixture poisoning, dosage of poison, the time from taking poisoning to admitting in the emergency department, clinical manifestations, laboratory data, treatment, hospital days, prognosis and survival days. **Results** The number of cases who firstly complained of acute DQ poisoning in the past three years were 19 cases in 2019, 28 cases in 2020, and 51 cases in 2021. A total of 12 patients were excluded due to being diagnosed paraquat (PQ) poisoning by toxicology detection. Finally, 86 cases of acute DQ poisoning were included, including 80 cases of oral DQ poisoning, 1 case of intramuscular injection, 1 case of binocular contact and 4 cases of dermal exposure. In 80 cases of oral DQ poisoning, there were 70 cases of diquat poisoning alone (42 cases survived, 28 cases died) and 10 cases of pesticide mixture poisoning (6 cases survived, 4 cases died). The time from oral poisoning to admitting in the emergency department was 0.5-96.0 hours, with an average of (8.6±5.8) hours. The time of intramuscular injection poisoning to admitting in the emergency department was 3 hours. The time of dermal exposure to admitting in the emergency department was relatively long, with an average of 66.1 hours. The time from oral simple DQ poisoning to death was 12.0-108.0 hours, and the time from oral mixed DQ poisoning to death was 24.0-576.0 hours. A total of 70 patients with oral diquat poisoning alone presented various degrees of multiple organ injuries. All patients presented gastrointestinal symptoms such as nausea and vomiting. Renal injury and central nervous system injury were the most significant and closely related to the prognosis. **Conclusions** Acute oral DQ poisoning can cause to multiple organ injuries, and the clinical manifestations are related to the dose of the poison. In severe cases, acute renal failure and refractory circulatory failure occur within 24 hours after poisoning, and severe central nervous system injury with disturbance of consciousness as the primary manifestation occurs within 36 hours, followed by multiple organ failure until death.

【Key words】 Diquat; Poisoning; Clinical feature; Prognosis**Fund program:** Hebei Province Natural Science Foundation (H2019206317); Peking Union Medical College Fund-Rui E (Rui Yi) Emergency Medicine Research Special Fund (R2020007)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20220128-00105

敌草快(diquat, DQ)是一类非选择性、落叶型联吡啶类除草剂,2016年7月1日起全国停止使用百草枯(paraquat, PQ)水剂,市场上逐渐出现大量以DQ为主要成分的除草剂。本院近几年收治的DQ中毒患者数量呈逐年上升趋势,本研究回顾总结本院2019年1月1日至2021年12月31日收治的DQ中毒患者的病历及随访资料,分析患者的临床特征、预后及相关影响因素,以期进一步了解DQ中毒的发病特点及规律,提高临床救治水平,降低病死率。

1 资料与方法

1.1 研究对象:收集2019年1月1日至2021年12月31日河北医科大学第二医院急诊科确诊的急性DQ中毒患者的临床资料。本研究所有存活患者出院后1、3、6个月均进行过间断复诊随访。

1.1.1 纳入和排除标准:纳入年龄≥14岁、各种途径所致DQ中毒、血浆毒物检测分析证实含DQ成分、出院后至少完成1次随访者。排除未提供完整信息及临床资料者。

1.1.3 伦理学:本研究符合医学伦理学标准,并经本院科研伦理委员会批准(审批号:2020-C043),所有治疗和检测均获得过患者或家属的知情同意。

1.2 资料收集:收集所有患者的性别、年龄、服毒途径、有无合并其他毒(药)物中毒、服毒量、服毒至本院就诊时间、临床表现、入院实验室指标、治疗方案、住院时间、预后及服毒至死亡时间。

1.3 服毒量评估方法:本院急诊科常规对口服中毒患者进行服毒量评估,服毒量分为重现服毒量和精准评估服毒量。重现服毒量评估由2名通过专门培训的人员完成,准备好矿泉水,向患者讲明重现的目的是为更好的治疗,取得患者配合并如实反映服毒量;回忆原服毒情景,含服矿泉水不咽下,再现当时口服DQ的量,随后吐入100 mL量筒中量取,由2名人员读取刻度,重复3次取平均值,在病程中记录重现数据,服毒量偏大者使用200 mL量杯量取。精准评估服毒量指患者主诉口服标有精确刻度的DQ溶液的毫升数(如1瓶100 mL、200 mL等)或明确用容器测量的口服量,不再进行

重现。所有患者服毒量折合为20% DQ溶液进行记录。

1.4 血浆DQ浓度检测方法:采用高效液相色谱(日本岛津)与质谱(美国AB Sciex)联用仪对血浆DQ浓度进行测定,使用Pc Hilic S5色谱柱(5 μm, 2.0 mm×150.0 mm),该方法在10~1000 μg/L的浓度范围内线性关系良好,DQ的定性检测限为5 μg/L(信噪比≥3),定量下限为10 μg/L(信噪比≥10)。

1.5 治疗方案:入院后立即给予洗胃、吸附、导泻等治疗以阻止毒物吸收,强化利尿、血液灌流和(或)血液滤过促进毒物排出,应用褪黑素、维生素C等抗氧化和清除自由基,小剂量糖皮质激素,清除炎症介质,同时行早期液体复苏、维持水和电解质平衡以及保护重要器官功能等支持治疗,所有治疗方案符合相关文献指导意见^[1-3]。

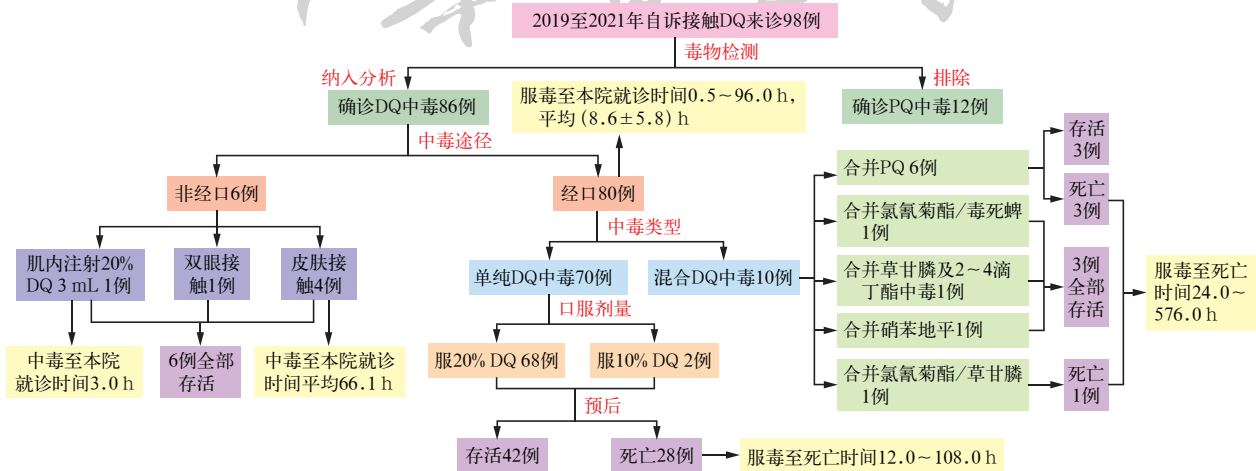
1.6 统计学处理:采用SPSS 25.0统计软件进行数据分析。正态分布的计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,方差齐的数据采用t检验,方差不齐的数据采用秩和检验;非正态分布的计量资料以中位数(四分位数间距)[$M(Q_R)$]表示,组间比较采用秩和检验。计数资料以频数和百分率[例(%)]表示,组间比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基本情况

2.1.1 患者一般资料:2019、2020、2021年本院急诊科接诊首诉DQ中毒患者数分别为19、28、51例,其中12例虽携带农药瓶包装标注成分为“DQ”,但经血液和尿液毒物检测确定成分为“PQ”,均予以排除,最终纳入86例DQ中毒患者(图1),其中男性45例,女性41例;年龄14~73岁,平均(33.4±15.3)岁。

2.1.2 中毒途径、服毒至本院就诊时间及预后(图1):80例为经口服中毒,6例为非经口服中毒(服毒量5~300 mL);口服中毒者中单纯DQ中毒70例,混合DQ中毒10例。经口服中毒者中至本院就诊时间为0.5~96.0 h,平均(8.6±5.8)h;肌肉注射(肌注)中毒者为3.0 h;皮肤接触中毒者较晚,平均66.1 h。单纯口服DQ中毒和混合口服DQ中毒患者病死率均为40%,而非口服途径中毒者均存活。



注: DQ为敌草快, PQ为百草枯

图1 98例急诊来诊自诉接触DQ中毒患者纳入、急救处理及预后流程图

2.2 单纯口服 DQ 中毒患者临床特征

2.2.1 分组及预后:依据共识中病情分级方法^[8]将患者分为轻型中毒、中重型中毒和暴发型中毒;依据服毒量将患者分为 ≤ 20 mL组、21~50 mL组、51~100 mL组和 ≥ 100 mL组。不同中毒程度分型及服毒量患者预后情况见表1。

表1 不同分型及服毒量各组单纯口服 DQ 中毒患者预后

分型	例数 (例)	死亡 [例(%)]	服毒量		
			例数 (例)	死亡 [例(%)]	
轻型	13	0(0)	≤ 20 mL	24	0(0)
中重型	43	14(32.6)	21~50 mL	17	5(29.4)
暴发型	14	14(100.0)	51~100 mL	11	6(54.6)
			≥ 100 mL	18	17(94.4)
合计	70	28(40.0)	合计	70	28(40.0)

注:DQ为敌草快

2.2.2 实验室指标(表2):与存活组相比,死亡组入院即刻白细胞计数(white blood cell count, WBC)、中性粒细胞比例(neutrophil, NEU%)、肌酸激酶(creatine kinase, CK)、肌酸激酶同工酶(MB isoenzyme of creatine kinase, CK-MB)、丙氨酸转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、天冬氨酸转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、血尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)、血肌酐(serum creatinin, SCr)、动脉血乳酸(lactic acid, Lac)水平均明显升高(均 $P < 0.05$);两组间pH值比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.2.3 各系统变化情况

2.2.3.1 消化系统:患者服毒后数分钟至数小时内均出现恶心、呕吐等不同程度表现,11例出现麻痹性肠梗阻,其中9例腹部CT检查提示小肠和结肠出现不同程度肠壁水肿、肠管扩张、积气积液等,最终存活4例、死亡7例。患者服毒后1~3 d出现肝损伤,ALT 109.0~1 022.3 U/L,AST 80~835 U/L,轻者约1周内恢复正常。

2.2.3.2 泌尿系统:患者服毒后24 h内,轻型中毒患者均未出现明显SCr水平升高及少尿、无尿等表现;中重型中毒患者中,10例出现SCr水平升高但在1~2周内恢复正常者最终均存活,19例出现SCr水平升高伴少尿和无尿者最终15例死亡、4例存活(4例存活者2~3周内尿量恢复正常,2个月内SCr恢复正常,半年随访肾功能无异常);暴发型中毒患者均在12 h内出现无尿伴SCr水平升高。

2.2.3.3 中枢神经系统:轻型中毒患者始终无中枢神经系统损伤表现;中重型中毒患者中,17例出现不同程度意识障

碍,表现为烦躁、谵妄,其中伴癫痫2例,最终14例死亡(含癫痫2例)、3例存活;暴发型中毒患者均出现烦躁、谵妄,很快进入昏迷状态,其中7例合并癫痫发作。服毒至出现意识障碍时间8~36 h,出现意识障碍至死亡时间8~40 h。2例有意识障碍存活患者5 d和20 d头颅CT提示脑组织肿胀、脑干低密度影及缺血灶,2个月随访时,头颅磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)提示1例双侧额叶小缺血灶,脑桥斑片状T2高信号,右小脑幕左旁T1高信号,随访遗留头痛症状;另1例可见双侧顶枕叶、左侧额叶皮层及双侧额叶脑白质区异常信号,双侧顶枕叶小斑片样异常信号,不除外小出血灶,考虑中毒性脑改变,随访未遗留神经症状,查体无异常体征,患者恢复正常生活。

2.2.3.4 循环系统:死亡患者均在服毒后8~30 h内出现血压下降,给予早期液体复苏(充分液体复苏17例,限制性液体复苏11例)及大剂量血管活性药物治疗后Lac仍进行性升高,四肢末梢湿冷加重,服毒至出现血压下降时间8~48 h,血压下降至死亡时间2~14 h;死亡患者中1例发生与动脉血氧分压(90~119 mmHg, 1 mmHg ≈ 0.133 kPa)不匹配的严重全身青紫,1例暴发型中毒患者服毒后30 h出现顽固性循环衰竭,连续心排量监测(pulse indicated continuous cardiac output, PiCCO)示初期为高排低阻(心排血指数 $3.5 \text{ L} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$,外周血管阻力 $136.6 \text{ kPa} \cdot \text{s} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$),后期为低排高阻(心排血指数 $1.84 \text{ L} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$,外周血管阻力 $300.6 \text{ kPa} \cdot \text{s} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$),经静脉-动脉体外膜肺氧合(veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation, VA-ECMO)辅助治疗,最终存活108 h后死亡;6例死亡患者出现血压下降后完成心脏超声,5例射血分数(ejection fraction, EF)正常,1例心肌受损(EF 48.3%,少量心包积液)。存活患者中仅1例服毒后44 h血压下降,经液体复苏及应用血管活性药物治疗2 d后好转,其中6例完成心脏超声,心功能及结构均无异常。

2.2.3.5 呼吸系统:死亡患者的肺损伤通常发生于循环衰竭之后,在多器官功能衰竭(multiple organ failure, MOF)基础上出现呼吸衰竭(呼衰),表现为呼吸窘迫、血氧饱和度进行性下降;死亡患者中9例完成胸部CT,1例表现为轻度间质性病变,8例以渗出性改变为主。存活患者中33例完成胸部CT,其中7例未见明显异常,26例可见轻度坠积性改变,未见明显渗出性病变;所有存活患者后期随访血气分析提示血氧分压及血二氧化碳分压均正常,胸部CT未见弥漫性肺间质纤维化表现。

表2 不同预后单纯口服 DQ 中毒患者的实验室指标比较

组别	例数 (例)	WBC ($\times 10^9/\text{L}$, $\bar{x} \pm s$)	NEU% [$M(Q_n)$]	CK [U/L] $M(Q_n)$	CK-MB [U/L] $M(Q_n)$	ALT [U/L] $M(Q_n)$	AST [U/L] $M(Q_n)$	BUN [mmol/L] $M(Q_n)$	SCr [$\mu\text{mol/L}$] $M(Q_n)$	pH值 [$M(Q_n)$]	Lac [mmol/L] $M(Q_n)$
存活组	42	13.7 \pm 4.4	0.87(0.16)	92.0(61.5)	29.0(18.5)	15.4(9.3)	20.0(11.0)	4.3(2.8)	70.0(23.0)	7.39(0.05)	1.5(1.3)
死亡组	28	25.3 \pm 7.9	0.92(0.04)	630.0(1 668.8)	69.0(113.5)	98.6(123.5)	132.3(199.0)	6.5(2.0)	127.0(83.8)	7.38(0.15)	4.6(3.8)
t/Z值		-6.822	-3.754	-5.564	-5.534	-5.350	-5.799	-0.3899	-3.375	-1.122	-5.783
P值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.001	0.262	<0.001

注:DQ为敌草快,WBC为白细胞计数,NEU%为中性粒细胞比例,CK为肌酸激酶,CK-MB为肌酸激酶同工酶,ALT为丙氨酸转氨酶,AST为天冬氨酸转氨酶,BUN为血尿素氮,SCr为血肌酐,Lac为血乳酸

2.3 其他临床特征: 2例口服DQ中毒者出现横纹肌溶解、骨筋膜室综合征,行双侧小腿局部切开减压术后1例好转、1例放弃治疗(出院后死亡)。眼睛接触中毒者表现为结膜充血、刺激性流泪。皮肤接触中毒者表现为局部皮疹、水疱、破溃、渗出等。肌注中毒者出现注射局部瘀斑、肿胀、硬结,就诊后出现少尿或无尿、SCr水平进行性升高,未出现中枢神经系统损伤症状及循环衰竭,约2周内尿量逐渐恢复,患者好转出院,2个月随访SCr水平恢复正常,半年随访肾功能指标及肾脏超声均正常。

3 讨论

本研究纳入的DQ中毒病例呈逐年递增趋势,并发现12例“伪敌草快”中毒,经毒物检测证实为PQ中毒,与其他地域文献报告^[4-5]一致。目前市场上DQ和PQ混配现象严重,容易干扰临床医生的判断,依据“接触史”作为诊断依据存在不确定性,故血液及尿液毒物检测极其必要。明确毒物成分和浓度直接影响治疗方案的制定及对患者预后的判断。毒物检测方法虽然推荐应用液相色谱-质谱联用方法进行血液或尿液毒物检测,但设备要求复杂不易普及^[6];碳酸氢钠/连二亚硫酸盐试验虽有局限性,但方便快捷,作为DQ床旁筛查技术用于鉴别DQ和PQ中毒,应普及推广^[3,7]。

重度DQ中毒患者的发病似乎更迅速,表现复杂(如出现难以解释的全身青紫、横纹肌溶解),进展至MOF及死亡的速度更快。本团队虽已具备丰富的中毒救治经验,并采用文献推荐的综合疗法,但本研究中口服中毒患者的病死率仍高达40%,其中肌注中毒病例仅用了20%溶液3mL即发生急性肾功能衰竭(acute renal failure, ARF),口服量超过20mL的患者病死率明显升高,且随着服毒量增加而更高,本研究中重型患者病死率高达32.6%,暴发型患者全部死亡。2020年世界卫生组织(World Health Organization, WHO)将DQ分类为中等毒性农药。国内虽将PQ改列为剧毒类,却仍将DQ列为中等毒性进而取代PQ应用。对临床医学而言,急性DQ中毒预后并未因其列为中等毒性而显示明显改观,关于DQ的毒性分级理应商榷。

DQ不仅通过氧化-还原反应产生活性氧和活性氮,导致器官损伤^[2,8],也具有局部腐蚀作用,6例非消化道途径接触病例均出现了暴露部位的化学损害表现。毒物经消化道暴露后迅速分布至全身,2h后在胃肠道和肝脏的分布达峰值^[9],消化道损伤导致患者出现恶心、呕吐、肝功能受损等,严重者出现麻痹性肠梗阻。有学者认为,麻痹性肠梗阻可导致肠道内大量液体积聚,引起低血容量性休克,从而导致多器官损伤,且认为当DQ中毒患者出现麻痹性肠梗阻时常常预后不佳^[8]。本研究中消化道单纯摄入DQ中毒者中有15.7%(11/70)出现麻痹性肠梗阻,其中7例63.6%(7/11)死亡,支持麻痹性肠梗阻是预后不良因素的观点。DQ中毒导致麻痹性肠梗阻的机制及诱发因素尚不清楚,有报道DQ直接导致胃肠黏膜弥漫性损害^[10],有报道出现坏死和溃疡^[11],故治疗过程中需警惕胃肠道去污导致胃肠穿孔并发机械性肠梗阻的风险,宜关注腹部体征变化,必要时进行CT

等影像学检查。有研究显示,肝脏是DQ浓度最高也是DQ损伤的主要靶器官之一,肝损伤早期表现突出甚至出现功能衰竭^[12-14],肝损伤表现的差异性可能与服毒量及临床干预措施相关,本研究中存活病例的肝功能损害多为一过性,表现为转氨酶、胆红素等水平升高,并不严重且容易恢复。

本研究显示,患者服毒后一旦快速发生ARF,出现意识障碍、抽搐等中枢神经损伤表现及顽固性循环衰竭,几乎均在24~48h内死于MOF,目前推荐的治疗措施难以逆转。ARF、意识障碍及顽固性循环衰竭称为急性DQ中毒的“死亡三联征”。DQ吸收后很快分布到各器官,2h血液浓度即达峰值^[9];肾脏是DQ的主要排泄器官,最早服毒后0~2h即可在尿液中检出^[15];动物实验证实,DQ在肾脏组织中的浓度仅次于胃肠道^[16];而对早期DQ中毒患者尸检发现肾小管损伤明显,肾小球可见纤维蛋白沉积,肾上腺内层受损,且肾脏DQ浓度最高^[17],说明DQ中毒后肾损伤出现最早且突出。虽同为联吡啶类除草剂,但DQ比PQ有更高的还原电位,DQ能更快地接受电子并进行氧化还原循环,DQ产生的活性氧和活性氮不仅直接损伤肾小管,也通过激活核转录因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)信号通路,引起肾小球肾炎等损伤^[18-20]。本组病例观察到,存活患者从ARF无尿到恢复尿量时间约2~3周,约2个月SCr水平恢复正常,符合急性肾小管坏死的恢复过程,病程似乎支持尸检结果^[17]。

早期动物实验和尸检结果均证实,DQ可以穿透血脑屏障^[16,21-22],有学者认为这是DQ比PQ神经毒性更强的原因。本研究病例意识障碍和癫痫发作也多发生在休克之前,有限的影像学资料也显示,包括脑干尤其是桥脑的梗塞与出血为突出表现,随访病例服毒后2个月头颅MRI仍有脑桥斑片高信号及脑白质异常信号等,符合中毒性脑病改变。曾有学者将出血性改变归于血液净化的抗凝治疗,但难以解释梗塞性病损,DQ中毒后这种相对一致的病理改变和脑干的嗜嗜性,是DQ直接毒性作用还是多器官损害的继发损伤以及DQ通过血脑屏障进而损害中枢的阈值有待进一步探讨。

本研究中除1例服毒后44h血压下降给予补液和升压药好转存活外,其余出现顽固性循环衰竭者全部死亡。有报道显示升压药对DQ中毒引起的休克无效^[23],本研究病例也观察到顽固性循环衰竭患者即使应用大剂量血管活性药物,采取多种液体复苏策略,循环衰竭仍进行性恶化,用消化道液体丢失致容量负荷不足难以解释顽固性循环衰竭。部分死亡病例的心脏超声及PiCCO监测显示,早期无心脏泵功能受损,呈现高排低阻的特点,随着循环衰竭恶化,心肌抑制,但临床对心脏形态功能的动态监测欠缺(本研究中仅少数患者进行了监测),有待完善诊治路径。DQ中毒导致顽固性循环衰竭的规律特点及机制仍不明确,考虑与DQ氧化应激导致血管内皮细胞损伤出现血管活性药物“失敏”有关,血管中枢位于脑干,血管中枢损伤与血管麻痹的关系尚不清楚。

与PQ中毒机制不同^[24-25],本研究病例未观察到早期突出急性肺损伤(acute lung injury, ALI)而后期呈现弥漫性纤维化的病例。DQ中毒导致ALI并不突出,急性呼吸几乎同

时伴发于顽固性循环衰竭和MOF,存活病例随访也未见明显肺功能损伤,包括肌注患者和引起横纹肌溶解患者均未发生呼衰。尽管对DQ中毒是否引起肺组织纤维化仍存在争议,但普遍认为DQ引起的肺损伤比PQ轻。动物实验证明,DQ吸收入肺组织的速度仅为PQ的1/26~1/37,而在肺的半衰期是PQ的1/6,且二者与内源性底物结构不同,DQ分子结构中2个氮原子距离比PQ小,不符合肺多胺摄取系统底物结构要求,肺组织不能主动摄取DQ,在肺内无富积^[3, 26-28],本课题组相关研究也显示,肺组织DQ浓度远低于肾组织、骨骼肌组织、脑组织等^[15]。还有研究显示,DQ中毒仅对I型肺泡上皮细胞造成轻微可逆性损伤,对II型肺泡上皮细胞不造成损害^[29]。本研究显示,肺脏不是DQ中毒损伤的主要靶器官,与Hantson等^[17]早期报道一致。

本研究显示DQ中毒患者入院即刻WBC和NEU%水平升高是预后不良因素,死亡组患者入院即刻ALT、AST、CK、CK-MB、BUN、SCr水平均明显高于存活组,说明器官功能损伤出现越早,预后越差,这与PQ中毒者的情况相似^[30]。Lac是与细胞能量代谢以及各组织灌注有相关性的指标,能准确反映患者病情的严重程度及转归^[31]。随着服毒量的增加,患者器官受损程度加重,Lac水平也明显升高。本研究中死亡组Lac水平明显高于存活组,提示早期DQ中毒患者Lac水平越高则预后不良。DQ中毒引起的氧化应激可造成线粒体功能障碍,组织能量代谢异常,且顽固性循环衰竭引起的微循环障碍也可导致Lac水平进行性升高。

总之,随着DQ替代PQ广泛用于农业生产,急性DQ中毒日渐增多,对其临床特点尚需全面深入认识。虽然本研究病例均行以血液净化为基础的综合治疗,干预了疾病的自然进程,但仍显示ARF、意识障碍、顽固性循环衰竭为急性DQ中毒的“死亡三联征”。相较于PQ,DQ中毒患者似乎病情进展更复杂迅速,肺损伤虽不突出,但病死率并未下降,所以需加强急性DQ中毒的临床和基础研究。市场上PQ与DQ混配甚至假冒,增加了临床救治难度,因此需要更多观察和鉴别。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 中国医师协会急诊医师分会,中国毒理学会中毒与救治专业委员会.急性中毒诊断与治疗中国专家共识[J].中国急救医学,2016,36(11):961-974. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1949.2016.11.001.
- [2] Magalhães N, Carvalho F, Dinis-Oliveira RJ. Human and experimental toxicology of diquat poisoning: toxicokinetics, mechanisms of toxicity, clinical features, and treatment [J]. Hum Exp Toxicol, 2018, 37(11): 1131-1160. DOI: 10.1177/0960327118765330.
- [3] 急性百草枯中毒诊断与治疗专家共识组.急性百草枯中毒诊断与治疗专家共识[J].中华急诊医学杂志,2020,29(10):1282-1289. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2020.10.002.
- [4] 孙宝迪,袁雪丰,袁时南.临床需警惕与百草枯中毒伴发的百草枯中毒(附二例报告)[J].临床误诊误治,2018,31(4):64-66. DOI: 10.3969/j.issn.1002-3429.2018.04.020.
- [5] 杨一红,刘洪波,李彩侠,等.28份包装标注为百草枯成分的除草剂检测分析[J].实用检验医师杂志,2021,13(1):38-41. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2021.01.013.
- [6] 苗娜,张占英,刘纪松.高效液相色谱-串联质谱法测定人血清中万古霉素的浓度[J].实用检验医师杂志,2019,11(4):231-233. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2019.04.012.
- [7] Vohra R, Salazar A, Cantrell FL, et al. The poison pen: bedside diagnosis of urinary diquat [J]. J Med Toxicol, 2010, 6(1): 35-36. DOI: 10.1007/s13181-010-0033-6.
- [8] Vanholder R, Colardyn F, De Reuck J, et al. Diquat intoxication:

- report of two cases and review of the literature [J]. Am J Med, 1981, 70(6): 1267-1271. DOI: 10.1016/0002-9343(81)90836-6.
- [9] Schumacher T, Hoiland K. Mushroom poisoning caused by species of the genus Cortinarius Fries [J]. Arch Toxicol, 1983, 53(2): 87-106. DOI: 10.1007/BF00302720.
- [10] Valiante F, Farinati F, Dal Santo P, et al. Upper gastrointestinal injury caused by diquat [J]. Gastrointest Endosc, 1992, 38(2): 204. DOI: 10.1016/s0016-5107(92)70404-0.
- [11] Jones GM, Vale JA. Mechanisms of toxicity, clinical features, and management of diquat poisoning: a review [J]. J Toxicol Clin Toxicol, 2000, 38(2): 123-128. DOI: 10.1081/100100926.
- [12] 彭亮,张宗敏,余海燕,等.急性百草枯和敌草快口服中毒的临床对比分析[J].贵州医药,2018,42(3):334-335. DOI: 10.3969/j.issn.1000-744X.2018.03.034.
- [13] Powell D, Pond SM, Allen TB, et al. Hemoperfusion in a child who ingested diquat and died from pontine infarction and hemorrhage [J]. J Toxicol Clin Toxicol, 1983, 20(5): 405-420. DOI: 10.3109/15563658308990609.
- [14] Litchfield MH, Daniel JW, Longshaw S. The tissue distribution of the bipyridylum herbicides diquat and paraquat in rats and mice [J]. Toxicology, 1973, 1(2): 155-165. DOI: 10.1016/0300-483x(73)90029-2.
- [15] 孟娜,孙艺青,董艳玲,等.敌草快的人体毒代动力学及血液灌流疗效评估[J].中华急诊医学杂志,2020,29(11):1403-1410. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2020.11.005.
- [16] 郑拓康,孙艺青,高恒波,等.敌草快在大鼠体内毒代动力学与组织分布研究[J].中华急诊医学杂志,2020,29(11):1396-1402. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2020.11.004.
- [17] Hantson P, Wallemacq P, Mahieu P. A case of fatal diquat poisoning: toxicokinetic data and autopsy findings [J]. J Toxicol Clin Toxicol, 2000, 38(2): 149-152. DOI: 10.1081/100100930.
- [18] 岑祥莹,陆元兰,王怡宁,等.IL-17和NF-κB信号通路在百草枯中毒后肾损伤中的作用及相互关系[J].中国现代医学杂志,2020,30(23):42-45. DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2020.23.009.
- [19] Chen W, Yuan H, Cao WM, et al. Blocking interleukin-6 trans-signaling protects against renal fibrosis by suppressing STAT3 activation [J]. Theranostics, 2019, 9(14): 3980-3991. DOI: 10.7150/thno.32352.
- [20] Fussell KC, Udasin RG, Gray JP, et al. Redox cycling and increased oxygen utilization contribute to diquat-induced oxidative stress and cytotoxicity in Chinese hamster ovary cells overexpressing NADPH-cytochrome P450 reductase [J]. Free Radic Biol Med, 2011, 50(7): 874-882. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2010.12.035.
- [21] Bonneh-Barkay D, Langston WJ, Di Monte DA. Toxicity of redox cycling pesticides in primary mesencephalic cultures [J]. Antioxid Redox Signal, 2005, 7(5-6): 649-653. DOI: 10.1089/ars.2005.7.649.
- [22] Schmidt DM, Neale J, Olson KR. Clinical course of a fatal ingestion of diquat [J]. J Toxicol Clin Toxicol, 1999, 37(7): 881-884. DOI: 10.1081/100102471.
- [23] McCarthy LG, Speth CP. Diquat intoxication [J]. Ann Emerg Med, 1983, 12(6): 394-396. DOI: 10.1016/s0196-0644(83)80474-0.
- [24] 范璐,陆明峰,徐继扬.百草枯中毒长期存活并发 COPD 2 例报告[J].中华危重病急救医学,2021,33(9):1136-1138. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20210628-00953.
- [25] 高利红,周满红.百草枯中毒致肺纤维化信号通路研究进展[J].中华危重病急救医学,2021,33(3):377-380. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20000916-00628.
- [26] 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. DOI: 10.1080/10408440701669959.
- [27] Rose MS, Smith LL, Wyatt I. Evidence for energy-dependent accumulation of paraquat into rat lung [J]. Nature, 1974, 252(5481): 314-315. DOI: 10.1038/252314b0.
- [28] Burton JA, Gardiner TH, Schanker LS. Absorption of herbicides from the rat lung [J]. Arch Environ Health, 1974, 29(1): 31-33. DOI: 10.1080/00039896.1974.10666523.
- [29] Charles JM, Abou-Donia MB, Menzel DB. Absorption of paraquat and diquat from the airways of the perfused rat lung [J]. Toxicology, 1978, 9(1-2): 59-67. DOI: 10.1016/0300-483x(78)90031-8.
- [30] 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. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2013.04.019.
- [31] 温伟,张新超.乳酸——反映组织与器官低灌注的良好指标[J].中国急救医学,2018,38(12):1039-1041. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1949.2018.12.004.

(收稿日期:2022-01-28)