

急性百草枯中毒诊治 专家共识 (2013)

中国医师协会急诊医师分会. 急性百草枯中毒诊治专家共识 (2013) [J]. 中华危重病急救医学, 2015, 27 (4): 299.



急性百草枯中毒诊治专家共识 (2013)

中国医师协会急诊医师分会

1 前言

百草枯 (paraquat, PQ) 是一种高效能的非选择性接触型除草剂, 喷洒后起效迅速, 进入土壤后迅速失活, 在土壤中无残留。百草枯对人畜具有很强毒性, 因误服或自服引起急性中毒屡有发生, 近年呈上升趋势, 尤其是在发展中国家较为突出, 已成为农药中毒致死事件的常见病因。我国虽无百草枯中毒的正式统计资料, 但根据诸多文献报道, 目前百草枯中毒已是最常见的农药中毒之一, 在有些医院急诊科已成为继有机磷农药中毒之后第二位、死亡绝对数第一位的农药中毒类型。由于百草枯对人畜的毒性和中毒后缺乏特效治疗方法, 百草枯的广泛使用引起许多国际组织、环境保护部门等的重视, 特别是遭到了发展中国家医学学者的反对。一些欧盟国家目前已禁止在其范围内使用百草枯, 部分发展中国家也加入到拒绝使用行列。

百草枯毒性累及全身多个脏器, 严重时可导致多器官功能不全综合征 (MODS), 其中肺是主要靶器官, 可导致“百草枯肺”, 早期表现为急性肺损伤 (ALI) 或急性呼吸窘迫综合征 (ARDS), 后期则出现肺泡内和肺间质纤维化, 是百草枯中毒患者致死的主要原因, 病死率高达 50% ~ 70%。百草枯中毒至今尚无有效解毒药物, 许多治疗方法仍处于探索中, 缺乏循证医学的证据, 国内尚无急性百草枯中毒统一的诊疗方案或指南, 由此不仅不利于大样本临床疗效的评估, 也阻碍国内百草枯中毒救治水平的提高。为规范与指导各级医院临床医师对急性百草枯中毒的诊疗实践, 中国医师协会急诊医师分会众多专家就急性百草枯中毒的诊治标准达成共识。

2 急性百草枯中毒的毒代动力学及毒理机制

百草枯商品名一扫光、克芜踪等, 化学名 1, 1'-二甲基 -4, 4'-联吡啶阳离子盐, 一般为其二氯化物 (分子式为 $C_{12}H_{14}N_2 \cdot 2Cl$, 分子量 257.2) 或二硫酸甲酯。我国目前市售多为 20% 的溶液, 纯品为白色结晶, 市售溶液加入着色剂呈蓝色。百草枯易溶于水, 微溶于低分子量的醇类 (如酒精) 及丙酮, 不溶于烃类, 在酸性及中性溶液中稳定, 可被碱水解。百

草枯原药对铁、铝等金属有腐蚀作用。百草枯可以经消化道、皮肤和呼吸道吸收, 致死病例主要为自服或误服, 成人致死量为 20% 水溶液 5 ~ 15 mL (20 ~ 40 mg/kg) 左右。

百草枯在人体的毒代动力学尚不清楚, 多根据动物实验认知。百草枯经口摄入后在胃肠道中吸收率为 5% ~ 15%, 主要吸收部位在小肠, 大部分经粪便排泄, 吸收后 0.5 ~ 4.0 h 内血浆浓度达峰值, 在体内分布广泛, 几乎可分布到各个器官, 分布容积 1.2 ~ 1.6 L/kg。百草枯与血浆蛋白结合很少, 在肾小管中不被重吸收, 以原形从肾脏排出。肾脏是中毒开始浓度最高的器官, 也是百草枯排泄的主要器官, 当肾功能受损时, 百草枯清除率可以下降 10 ~ 20 倍。随着肺组织主动摄取和富集百草枯, 口服后约 15 h 肺中浓度达峰值, 肺组织百草枯浓度为血浆浓度的 10 ~ 90 倍。富含血液的肌肉组织中百草枯浓度也较高。肺和肌肉成为毒物储存库, 达峰值后可缓慢释放进入血液。

百草枯中毒的毒理机制尚不明确, 目前认为主要是脂质过氧化损伤, 其中对于肺损伤主要机制多认为是氧化-还原反应。百草枯通过肺泡上皮细胞和气管 Clara 细胞进入肺内, 由还原型辅酶 II (NADPH) 辅助的单电子还原为自由基, 然后再与分子氧形成超氧阴离子, 经超氧化物歧化酶 (SOD) 形成过氧化氢, 进一步形成毒性更高的羟自由基 ($OH\cdot$), $OH\cdot$ 通过与生物分子如蛋白质或膜脂肪酸相互作用产生更多自由基, 破坏细胞功能, 导致细胞死亡; 同时, 百草枯中毒导致大量 NADPH 消耗, 使肺内许多需要 NADPH 参与的生化反应中断, 从而导致细胞损伤。有研究表明, 百草枯可通过血脑屏障, 使神经元 Caspase-3 酶活性增高, 诱导大脑皮层神经元凋亡, 并使多巴胺受体磷酸化抑制, 产生帕金森症状, 其中神经元较星型胶质细胞对百草枯更敏感, 损伤更严重。百草枯中毒还会使体内超氧化物歧化酶、过氧化氢酶及还原型谷胱甘肽过氧化物酶活性降低, 进而加重病理损害。

总体而言, 百草枯有局部毒性和全身毒性, 对所

接触皮肤、黏膜的局部毒性呈浓度依赖性,而全身毒性则主要呈剂量依赖性。

3 急性百草枯中毒的诊断

3.1 百草枯服用或接触史:临床常见百草枯中毒为消化道吸收,多为自服或误服,注射途径极为少见。一般情况下,完整的皮肤能够有效阻止百草枯的吸收,但长时间接触、阴囊或会阴部被污染、破损的皮肤大量接触,仍有可能造成全身毒性。

3.2 百草枯中毒的临床表现

3.2.1 经口中毒:经口中毒者有口腔烧灼感,口腔、食管黏膜糜烂溃疡,恶心,呕吐,腹痛,腹泻,甚至呕血、便血,严重者可并发胃穿孔、胰腺炎等;部分患者可出现肝脏肿大、黄疸和肝功能异常甚至肝衰竭。可有头晕、头痛,少数患者发生幻觉、恐惧、抽搐、昏迷等中枢神经系统症状。肾损伤最常见,表现为血尿、蛋白尿、少尿,血 BUN、Cr 升高,严重者发生急性肾衰竭。肺损伤最为突出也最为严重,表现为咳嗽、胸闷、气短、发绀、呼吸困难,查体可发现呼吸音减低,两肺可闻及干湿啰音。大量口服者 24 h 内可出现肺水肿、肺出血,常在数天内因 ARDS 死亡;非大量摄入者呈亚急性经过,多于 1 周左右出现胸闷、憋气,2~3 周呼吸困难达高峰,患者多死于呼吸衰竭。少数患者可发生气胸、纵隔气肿等并发症。胸部 X 线表现可滞后临床表现,随病程进展而改变。肺部 CT 改变视中毒程度不同而表现各异,极重度中毒以渗出为主,数天内即可侵犯全肺野;轻度中毒者仅表现为肺纹理增多、散发局灶性肺纤维化、少量胸腔积液等,随时间迁移,病灶可完全吸收;中重度中毒呈渐进性改变,中毒早期(1 周内)表现为肺纹理增粗、叶间裂增宽,渗出性改变或实变以肺底及外带为主,可有胸腔积液,中毒后 1~2 周为快速进展期,呈向心性进展,肺渗出样改变或毛玻璃样改变范围迅速扩大,如不能终止,可侵犯全肺,最终死于严重缺氧。存活者往往在中毒 10 d 左右肺部病灶进展自动终止,以后肺部病变逐渐吸收,数月后可完全吸收,不留任何后遗症。动脉血气分析可表现为低氧血症、代谢性酸中毒、呼吸性碱中毒等。中毒性心肌炎、心包出血也有报道,心电图表现心动过速或过缓、心律失常、Q-T 间期延长、ST 段下移等。其他尚可见白细胞升高、发热,也可出现贫血、血小板减少等。

3.2.2 局部接触:局部接触百草枯中毒的表现主要为接触性皮炎和黏膜化学烧伤,如皮肤红斑、水疱、

溃疡等,眼结膜、角膜灼伤形成溃疡,甚至穿孔。大量长时间接触可出现全身性损害,甚至危及生命。

3.2.3 注射途径:通过血管、肌肉、皮肤等部位注射虽然罕见,但临床表现更凶险,预后更差。

3.3 血、尿百草枯浓度测定:血浆百草枯的定量分析可评估病情的严重程度和预后,目前国内尚无统一的检测标准。放射免疫测定法检测血浆百草枯最小检出量 6 ng/mL,尿中百草枯最小检出量 30 ng/mL;固相提取和硫代硫酸钠浓缩后的分光光度测定法最低为 5 mL 样本,测出 45 ng/mL,尿中百草枯最小检出量约为 250 ng/mL;液相色谱-质谱联用方法定量检测,简便快速。碱和硫代硫酸钠试管法定性可测出尿中 2 mg/L 以上的百草枯,简便易行。

3.4 诊断注意事项:依据上述百草枯服用或接触史、临床表现特点和实验室检查等,可作出急性百草枯中毒的临床诊断。还应注意如下事项:

3.4.1 血液、尿液百草枯浓度测定可明确诊断并帮助判断预后,但随着时间推移,血、尿百草枯浓度逐渐降低甚至难以测出。

3.4.2 百草枯接触史明确,特别是口服途径,即使临床症状轻微,没有毒检证据,诊断仍能成立;毒物接触史不详,血、尿中检出百草枯,即使临床表现不典型,诊断也仍然成立。

3.4.3 如患者出现上述典型临床表现,即早期化学性口腔炎、上消化道刺激腐蚀表现、肝和(或)肾损害,随后出现肺部损伤,而毒物接触史不详又缺乏血、尿毒检证据,可诊断为疑似百草枯中毒。

4 急性百草枯中毒的救治

目前,临床上尚无急性百草枯中毒的特效解毒药物,对其救治仍处于探索中。尽管如此,可以肯定的是,尽早地、积极地采取措施清除进入体内的毒物是成功救治急性百草枯中毒患者的基础。口服百草枯急性中毒的救治流程见图 1。

4.1 阻断毒物吸收:主要措施包括催吐、洗胃与吸附、导泻、清洗等。

4.1.1 催吐、洗胃与吸附:在院前可刺激咽喉部催吐,院内则应争分夺秒洗胃。洗胃液首选清水,也可以用肥皂水或 1%~2% 碳酸氢钠溶液。洗胃尽可能彻底,一般洗胃液不少于 5 L,直到无色无味。上消化道出血不是洗胃禁忌,可用去甲肾上腺素冰盐水洗胃。洗胃完毕立即注入吸附剂 15% 漂白土溶液(成人总量 1 000 mL,儿童 15 mL/kg)或活性炭(成人 50~100 g,儿童 2 g/kg)。由于百草枯溶液中

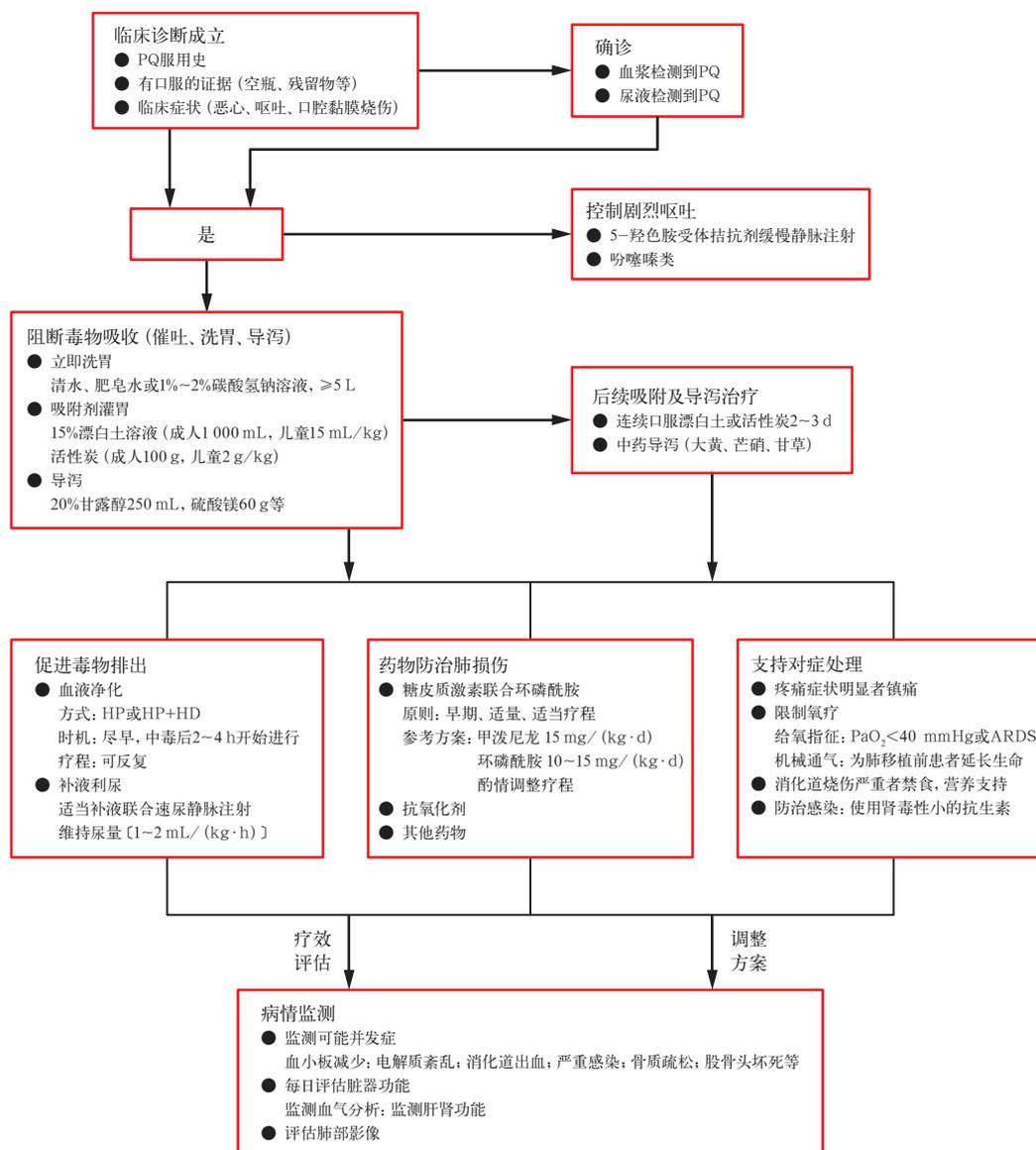


图1 口服百草枯急性中毒的救治流程

添加了呕吐剂等成分,患者常有剧烈呕吐,可在呕吐症状缓解后少量频服漂白土或活性炭,达到吸附进入肠道毒物的目的。

4.1.2 导泻:使用 20% 甘露醇、硫酸钠或硫酸镁等导泻,促进肠道毒物的排出,减少吸收。此后,患者可连续口服漂白土或活性炭 2~3 d,也可试用中药(大黄、芒硝、甘草)导泻。全肠灌洗是一种胃肠道毒物清除方法,对急性百草枯中毒的疗效有待探讨。

4.1.3 清洗:有百草枯皮肤接触者,立即脱去任何被百草枯污染或呕吐物污染的衣服,应用清水和肥皂水彻底清洗皮肤、毛发,注意不要造成皮肤损伤,防止从创口增加毒物的吸收。百草枯眼接触者需要用流动的清水冲洗至少 15~20 min,然后请专科处理。

4.2 促进毒物排出

4.2.1 补液利尿:急性百草枯中毒患者都存在一定程度的脱水,适当补液联合静脉注射利尿剂有利于维持适当的循环血量与尿量[1~2 mL/(kg·h)],对于患者肾脏功能的维护及百草枯的排泄可能有益。但补液利尿治疗需关注患者的心肺功能及尿量情况。

4.2.2 血液净化:血液灌流(HP)和血液透析(HD)是目前清除血液循环中毒物的常用方法,但用于百草枯中毒,两者疗效尚存争议。理论上,百草枯属水溶性、小分子物质,更适合于行HD,但由于百草枯自身肾脏清除率(170 mL/min)远大于HD的毒物清除作用,建议HD只用于合并肾功能损伤的百草枯中毒患者。至于HP,虽尚缺乏循证医学证据,但其清除百草枯的作用已基本达成共识,推荐口服百

草枯中毒后应尽快行 HP, 2~4 h 内开展者效果较好, 可根据血液毒物浓度或口服量决定一次使用一个或多个灌流器, 以后根据血液百草枯浓度决定是否再行 HP 或 HD。

因百草枯中毒后可产生大量炎性因子和炎性介质, 连续性静脉-静脉血液滤过(CVVH)具有对流、吸附和弥散功能, 无论从毒物清除还是炎性介质清除方面, 理论上 CVVH 效果明确, 但尚需更多的临床资料加以验证。

由于血浆置换只对血浆蛋白结合率大于 80%、分布容积小于 0.2 L/kg 的毒物有清除作用, 而百草枯在血浆中几乎呈游离状态, 不建议将血浆置换应用于血中百草枯清除。

4.3 药物治疗: 目前临床应用的药物主要是防治靶器官肺的损伤, 常用药物主要包括糖皮质激素、免疫抑制剂、抗氧化剂等。

4.3.1 糖皮质激素及免疫抑制剂: 最近的一些临床研究及荟萃分析显示, 早期联合应用糖皮质激素及环磷酰胺冲击治疗对中重度急性百草枯中毒患者可能有益, 建议对非暴发型中重度百草枯中毒患者进行早期治疗, 甲泼尼龙 15 mg/(kg·d) 或等效剂量的氢化考的松, 环磷酰胺 10~15 mg/(kg·d)。基于糖皮质激素联合免疫抑制剂治疗目前尚无成熟方案(前者大量长期应用出现感染、骨坏死等副作用大增, 后者大量应用则可引起严重肝坏死), 又缺乏临床大样本随机对照研究, 其具体剂量、疗程、副作用等尚需进一步探讨。

其他药物如环孢霉素 A、重组人 II 型肿瘤坏死因子受体——抗体融合蛋白、秋水仙碱、长春新碱等也有应用有效的报道, 尚需循证医学证据。

4.3.2 抗氧化剂: 抗氧化剂理论上可以清除氧自由基, 减轻肺损伤。超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽、N-乙酰半胱氨酸(NAC)、金属硫蛋白(MT)、维生素 C、维生素 E、褪黑素等治疗急性百草枯中毒, 在动物实验有一定疗效, 但临床研究多数未获得预期效果。

4.3.3 其他药物: 蛋白酶抑制剂乌司他丁、非甾体抗炎药水杨酸钠及血必净、丹参、银杏叶提取物注射液等中药制剂, 对急性百草枯中毒治疗均有相关文献报道, 其疗效在探索阶段。

4.4 支持对症治疗

4.4.1 氧疗及机械通气: 急性百草枯中毒患者应避免常规给氧。基于目前对百草枯中毒毒理机制的

认识, 建议将 $\text{PaO}_2 < 40 \text{ mmHg}$ (5.3 kPa, 1 mmHg = 0.133 kPa) 或 ARDS 作为氧疗指征。尚无机机械通气增加存活率的证据, 若有条件准备行肺移植, 机械通气可延长患者存活时间。

4.4.2 抗生素的应用: 由于急性百草枯中毒可导致多器官损伤, 加之使用糖皮质激素及免疫抑制剂, 可考虑预防性应用抗生素, 推荐使用大环内酯类, 该类药物可能对防治肺纤维化有一定作用。一旦有感染的确切证据, 应立即针对性地应用强效抗生素。

4.4.3 营养支持: 急性百草枯中毒最佳进食时机尚不明确, 对于消化道损伤严重而禁食的患者, 应注意肠外营养支持, 必要时应给予深静脉高营养。肠内、肠外营养支持对急性百草枯中毒预后影响有待探讨。

4.4.4 对症处理: 对频繁呕吐的患者, 可用 5-羟色胺受体拮抗剂或吩噻嗪类止吐剂控制症状, 避免使用胃复安等多巴胺拮抗剂, 因为这类药物可能减弱多巴胺对肾功能的恢复作用。对腐蚀疼痛症状明显的患者, 可用强的镇痛剂如吗啡等, 同时使用胃黏膜保护剂、抑酸剂等。针对器官损伤给予相应的保护剂, 并维持其生理功能。

4.5 其他治疗: 放射治疗能控制肺纤维原细胞的数量, 同时降低纤维蛋白产生, 然而, 无证据表明此法能降低病死率。肺移植用于重度不可逆性呼吸衰竭患者, 国外有成功的报道。

5 监测与随访

为评估病情和判断预后、指导治疗, 具备条件时, 应进行以下监测。

患者就诊时立即抽血送检百草枯浓度, 以后每 3 d 监测 1 次, 如血测定已无百草枯, 可停止检测。每日测尿百草枯半定量, 晨起尿检, 每日 1 次, 直到阴性。同时抽血查血常规、肝肾功能、心肌标记物、动脉血气分析、胸片(或肺 CT)等, 应在就诊后 12 h 内完成, 以后至少每 3 d 监测 1 次, 必要时随时监测, 直到病情好转。

由于百草枯的肺损伤特点, 存活患者进行至少半年的随访是必要的, 应注意复查肺、肝、肾功能。鉴于糖皮质激素和免疫抑制剂可出现感染、骨坏死等副作用, 甚至个别患者骨坏死可以迟至一年以后发生, 应用前应向家属告知。

6 急性百草枯中毒后病情评估与预后

6.1 服毒量是急性百草枯中毒预后最重要的影响因素 (通常诉一口的量已达到致死量, 许多患者声

称虽进口未咽下者血中仍可检测到高浓度的百草枯,甚至致死),毒物清除时间包括催吐、洗胃等急救措施也可影响其预后。

患者空瘦服毒,血常规白细胞增高明显,肝肾功能障碍及代谢性酸中毒、肺损伤出现较早,特别是服毒 24 h 内出现者预后不良。

根据服毒量早期可做如下分型,①轻型:百草枯摄入量 $<20\text{ mg/kg}$,患者除胃肠道症状外,其他症状不明显,多数患者能够完全恢复。②中-重型:百草枯摄入量 $20\sim 40\text{ mg/kg}$,患者除胃肠道症状外可出现多系统受累表现,1~4 d 出现肾功能、肝功能损伤,数天~2周出现肺部损伤,多数在2~3周死于呼吸衰竭。③暴发型:百草枯摄入量 $>40\text{ mg/kg}$,有严重的胃肠道症状,1~4 d 死于多器官功能衰竭,极少存活。

6.2 以下情况不一定引起严重危害:食用了喷洒过百草枯稀释液的植物;服用了喷洒过百草枯的土壤;误服一口喷雾器喷出的百草枯稀释液。

6.3 患者血百草枯浓度可作为预后的重要预测指标, Hart 等绘制的百草枯血浓度与预后曲线有重要参考价值。尿百草枯定性、定量测定也可作为病情和预后判断指标。

7 中国医师协会急诊医师分会呼吁

中国医师协会急诊医师分会呼吁有关部门加强

百草枯产品监测,降低浓度;保证加入恶臭剂和致吐剂合格,从而减少误服后吸收,降低危害程度。使用过程中,未用完的百草枯溶液要及时回收;家庭百草枯溶液应加强保管,避免儿童、幼儿误服和高危人群接触。加强培训,使基层医务人员熟悉急性百草枯中毒的早期诊治,以期挽救更多患者生命。目前迫切需要多中心协作,加强科研投入,探寻百草枯中毒的特效解毒治疗。由于急性百草枯中毒的高病死率,患者、家属和相关医务人员都可能处于压抑状态,有关人员的心理疏导也应是同步探讨的课题。

本文件由共识写作组专家在阅读大量相关文献的基础上,依据他们的学术和临床经验独立起草,并提交急诊医师分会学术指导专家反复讨论通过,以期制定一个适合我国国情的急性百草枯中毒诊疗的指导性文件,帮助急诊专科医师和非急诊专科医师对这类急危症患者做出审慎与适时的评估与治疗。鉴于目前对百草枯中毒认识的不全面性和临床处理的缺乏特效性,本专家共识将根据以后的研究进展,定期完善、更新。

执笔:田英平(河北医科大学第二医院),张新超(卫计委北京医院),张锡刚(解放军中毒救治中心,307医院),卢中秋(温州医学院第一附属医院),宋维(海南省人民医院),赵晓东(解放军304医院);审定:于学忠,王仲,陆一鸣,赵敏,杨立山,周荣斌,韩继媛,李超乾,李小刚,曹钰,何庆