

· 临床经验 ·

敌草快合并百草枯中毒的诊治体会

蒲艳 钟加菊 彭建明 李朝宏 姚群梅

楚雄彝族自治州人民医院急诊科, 云南楚雄 675000

通信作者: 姚群梅, Email: 18987838279@163.com

【摘要】 目的 分析急性敌草快合并百草枯中毒的临床特点,并观察其预后。方法 回顾性分析楚雄彝族自治州人民医院急诊科 2021 年 1 月收治的 1 例口服标注为敌草快除草剂中毒患者的临床资料,包括临床表现、实验室检查、影像学检查、治疗方案、预后等,介绍临床诊治过程,并分析血、尿液标本中敌草快和百草枯水平的变化。结果 患者中毒后出现口咽部疼痛,实验室检查肺肝肾功能损害,未吸氧状态下氧分压进行性降低,血浆和尿标本中检出敌草快和百草枯成分,入院 38 h 家属放弃治疗出院,电话随访患者口咽部、腹部疼痛,出院后 50 h 死亡。结论 标注为敌草快的农药可能含有百草枯成分,敌草快混合百草枯中毒患者肺损伤较重,无特效解毒剂,预后差。

【关键词】 敌草快; 百草枯; 中毒

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2022.06.021

Experience in diagnosis and treatment of diquat and paraquat poisoning

Pu Yan, Zhong Jiaju, Peng Jianming, Li Chaohong, Yao Qunmei

Department of Emergency, the People's Hospital of Chuxiong Yi Autonomous Prefecture, Chuxiong 675000, Yunnan, China

Corresponding author: Yao Qunmei, Email: 18987838279@163.com

【Abstract】 Objective To analyze the clinical features and observe the prognosis of diquat-paraquat poisoning. **Methods** An oral poisoning patient caused by components of herbicide labeled as diquat was analyzed retrospectively, who was diagnosed and treated in the department of emergency of the People's Hospital of Chuxiong Yi Autonomous Prefecture in January 2021, including clinical manifestation, laboratory examination, imaging results, treatment, prognosis, etc. The changes of the levels of plasma and urine diquat and paraquat were analyzed. **Results** The patient developed oropharyngeal pain, hepatic and renal function damage, and lung damage after poisoning, partial pressure of oxygen dropped continuously without oxygen inhalation. The components of diquat and paraquat were found in both plasma and urine samples. A total of 38 hours after admission, the family gave up treatment and the patient was discharged. The patient had oropharyngeal and abdominal pain during telephone follow-up and died 50 hours after discharge. **Conclusions** Herbicides labeled as diquat may contain paraquat, and acute diquat poisoning complicated with paraquat intoxication induced lung injury was severe. Diquat and paraquat poisoning had a bad prognosis for lack of specific antidote.

【Key words】 Diquat; Paraquat; Poisoning

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2022.06.021

敌草快是一种非选择性、触杀性、落叶型除草剂,在毒理学分类上被世界卫生组织(World Health Organization, WHO)列为中等毒性毒物。敌草快和百草枯同属于联吡啶类除草剂,两者化学结构及毒性相似。2016 至 2020 年随着百草枯水剂和可溶性胶剂先后在国内的停止销售,敌草快也在农业中被广泛应用,人类急性中毒的发生也逐渐增多。本文通过回顾性分析 1 例口服标注为敌草快除草剂血中和尿液标本毒素检测明确为敌草快合并百草枯中毒患者的临床资料,以期临床治疗农药中毒提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象:选择 2021 年 1 月本院收治的 1 例敌草快合并百草枯中毒患者作为研究对象。收集患者的中毒类型、实验室检查、影像学检查、治疗方案、预后等资料。

1.2 毒素检测:收集患者住院期间留取的、尿标本,以及血液灌流过程中灌流器入口端和出口端血液标本进行百草

枯及敌草快毒物检测的结果。选择的标准品为百草枯二氯化物(北京世纪奥科生物技术有限公司,批号:L1713087,纯度 99.7%);敌草快(北京世纪奥科生物技术有限公司,批号:K1908066,纯度 99.7%)。样品处理:尿液标本经过 0.22 μm 的滤膜过滤后直接进样检测;血浆通过乙腈沉淀蛋白后离心取上清液,氮气吹干后纯水复溶进样。色谱条件:采用的仪器为岛津 LC-2030 高效液相色谱仪;GIST C18 柱(250 mm×4.6 mm, 5 μm);流动相:称取 3.64 g 庚磺酸钠溶于 900 mL 蒸馏水中,加入 16 mL 磷酸,再用三乙胺调节 pH 值为 2,加入 100 mL 乙腈,混合均匀后用 0.45 μm 的滤膜过滤,超声 10 min;检测波长:百草枯 257 nm,敌草快 308 nm;柱温 25 ℃;进样体积 60 μL;流速 1 mL/min。

2 结果

2.1 临床资料:患者男性 19 岁,1 年前因车祸致右锁骨、右前臂骨折,术后 1 年来情绪低落,既往有碘伏过敏史。2021 年

1月29日19:00经口摄入25%敌草快水剂约50 mL, 15 min后出现恶心、呕吐,伴口唇、四肢麻木、上腹部烧灼样痛,全身出汗,50 min后由家属送至当地县医院,以清水电动洗胃,静脉滴注(静滴)奥美拉唑、还原性谷胱甘肽、甲泼尼龙琥珀酸钠治疗,2021年1月30日01:00时转入本院。入院查体:体温36.9℃,心率120次/min,呼吸频率23次/min,血压136/80 mmHg(1mmHg≈0.133 kPa),意识清楚,查体合作,急性痛苦病容,咽部稍红,右上肢约10 cm陈旧手术疤痕,余查体无异常。入院实验室检查:白细胞计数(white blood cell count, WBC) $23.07 \times 10^9/L$, C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP) 8.53 mg/L,肌红蛋白 259.4 μg/L, 血气分析:pH值7.3,动脉血二氧化碳分压(arterial partial pressure of carbon dioxide, PaCO₂) 19 mmHg,动脉血氧分压(arterial partial pressure of oxygen, PaO₂) 90 mmHg,全血剩余碱-14 mmol/L,实际碳酸氢根 9.3 mmol/L,血乳酸 8.3 mmol/L, Na⁺ 139 mmol/L, K⁺ 4.4 mmol/L,氧合指数 429 mmHg。肝肾功能、心肌酶、凝血功能正常,心电图、胸部CT正常。入院诊断:急性敌草快中毒;高乳酸血症;酸碱平衡紊乱。口服药用碳片、甘露醇吸附导泻,血液灌流1次共3 h后行连续性血液透析滤过治疗19 h,给予N-乙酰半胱氨酸、还原性谷胱甘肽、维生素C抗氧化,清除氧自由基;甲泼尼龙、环磷酰胺、乌司他丁抗炎,清除炎症介质;奥美拉唑抑酸,同时进行了补液、利尿等对症支持治疗。入院8 h尿量280 mL,后持续无尿,入院20 h复查总胆红素 23.6 μmol/L,未结合胆红素 23.2 μmol/L,丙氨酸转氨酶 556 U/L,天冬氨酸转氨酶 179 U/L,肌酐 255 μmol/L,未吸氧状态下 PaO₂ 进行性降低。入院38 h患者家属放弃治疗出院,电话随访患者口咽部、腹部疼痛,出院后50 h死亡。

2.2 毒素检测结果(图1):患者血浆和尿液标本中均检出百草枯及敌草快成分。

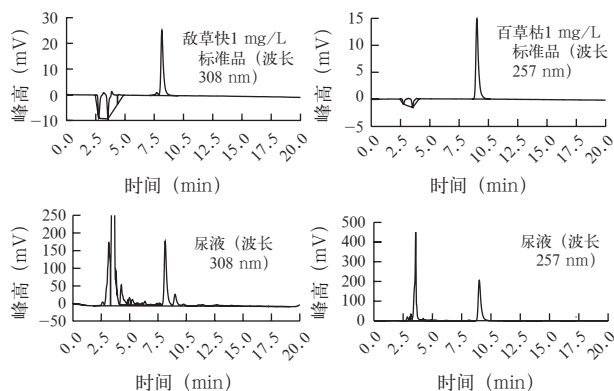


图1 1例19岁男性敌草快合并百草枯中毒患者尿液标本高效液相色谱毒素检测结果

2.3 中毒后不同时间点血浆百草枯、敌草快浓度的变化:患者接触毒物后7.5 h第1份血标本错过了血浆中百草枯浓度的高峰期,血中百草枯浓度未出现升高,而是随着时间延长逐渐下降。血中敌草快浓度升高,9.5 h出现高峰,为

0.367 mg/L,以后随着中毒时间的延长逐渐降低。

2.4 血液灌流不同时间点灌流器出口端与入口端血中百草枯、敌草快浓度的改变(图2):入院时和治疗1、2、3 h灌流器出口端血中百草枯及敌草快浓度均低于入口端。



图2 1例19岁男性敌草快合并百草枯中毒患者血液灌流器入口端与出口端血中百草枯(2A)、敌草快(2B)浓度的变化

2.5 中毒后时间与尿液百草枯、敌草快浓度的关系:中毒后随时间延长尿液百草枯、敌草快浓度逐渐降低。中毒后7.5 h百草枯、敌草快浓度为26.59 mg/L和19.64 mg/L;中毒后9.5 h为9.65 mg/L和6.52 mg/L, 12.5 h为2.96 mg/L和0.92 mg/L。

3 讨论

敌草快和百草枯的主要毒理机制是破坏机体氧化还原系统,导致氧化应激而造成细胞功能障碍^[1]。敌草快和百草枯均能通过消化道、呼吸道、眼或皮肤黏膜途径吸收,但口服经消化道吸收是最常见的中毒途径,也是损害最严重的途径^[2-3]。敌草快和百草枯对组织有较强的腐蚀性,表现为接触皮肤及黏膜的炎症、坏死等。本例患者存在口腔、咽部及腹部疼痛。虽然两种毒物具有相似的毒理学机制、吸收途径及腐蚀性,但在毒物的吸收分布上不完全一致,最终临床表现和预后存在一定差异。本例患者在同一时间接触两种毒物,仅观察到血中敌草快升高阶段,未观察到百草枯的升高阶段,由孟娜等^[4]关于8例敌草快中毒患者的研究推断,血中敌草快浓度达峰值时间在服药3 h以内,本例患者在9.5 h,推断血浆敌草快浓度达峰值时间与中毒剂量和临床治疗有关。经消化道途径暴露时,大部分毒物以原型经粪便排泄,小部分吸收进入血液循环经尿液排出^[2,5]。因吡啶类化合物分布容积大,毒物在血液中停留时间短,吸收入血的

毒物可快速分布至全身各个组织器官^[6]。本例患者尿液中百草枯和敌草快的浓度与血中有一定相关性；同一时间点尿液中百草枯和敌草快的浓度明显高于血液，最高达 26 倍，而这种差异在敌草快更明显。与 Ameno 等^[7]报道结果一致，敌草快很快从尿液中排泄。进入机体的毒物通过肝脏代谢，因此肾脏和肝脏为敌草快和百草枯中毒的主要靶器官，中毒严重者可出现多器官功能障碍，晁琳琳等^[8]报道，肌酐是急性百草枯中毒患者预后的独立危险因素。王金柱等^[9]的研究显示，中毒剂量、中毒距洗胃时间、尿素氮 (blood urea nitrogen, BUN)、二氧化碳结合力 (carbon dioxide combining power, CO₂CP)、WBC 均是影响急性百草枯中毒患者预后的独立危险因素。本例患者短期内出现肝肾功损害，转氨酶、胆红素、肌酐较入院时明显升高，疾病进展与毒物毒代动力学一致。在肺损害方面，百草枯中毒后更突出，早期即可发生肺充血、水肿，后期进展为广泛肺纤维化最终导致患者死亡，临床表现为低氧血症逐渐进展为急性呼吸窘迫综合征 (acute respiratory distress syndrome, ARDS)。研究表明，敌草快中毒损伤的主要靶器官不包括肺脏，造成肺损伤及肺纤维化的概率低，甚至不发生肺纤维化^[10-11]。Charles 等^[12]表明，敌草快吸收进入肺组织的速度只有其他季铵化合物的 1/26 ~ 1/37。本例患者病史提供为口服标注为敌草快水剂导致中毒，早期肺部影像学检查正常，未吸氧状态下氧分压进行性下降，临床观察到低氧血症与敌草快中毒轻微肺毒性不一致，经毒素检测最终明确为敌草快合并百草枯中毒。

敌草快中毒的早期诊断主要通过毒物接触史，由于目前市场销售的敌草快产品中可能掺杂了不同含量的百草枯成分^[13]，给中毒的早期诊断带来一定干扰。床旁碳酸氢钠-连二亚硫酸盐快速检测方法被推荐应用于诊断敌草快及百草枯中毒，但能否识别出两者混合中毒目前尚无相关文献报道。高效液相色谱质谱等检测方法价格昂贵，标本预处理复杂，并不适用于临床急诊检验，因此，对敌草快和百草枯中毒患者需通过毒物接触史、临床表现、实验室检查、床旁碳酸氢钠-连二亚硫酸盐检测等综合分析进行鉴别诊断。目前敌草快中毒尚无特效解毒剂，临床仍以综合治疗为主，本例患者的治疗手段主要参照《急性敌草快中毒诊断与治疗专家共识》^[14]。敌草快为水溶性，且相对分子质量小，血液透析和血液灌流均能清除，其分布容积较大，在血中留存时间短，因此血液净化清除毒物应及早进行，后期血液净化治疗的目的是清除炎症介质和器官功能支持。本例患者入院时和血液灌流 1、2、3 h 灌流器出口端血中百草枯及敌草快浓度均低于入口端，表明血液灌流对百草枯及敌草快具有一定清除能力。有研究表明，血液灌流联合持续血液滤过可保护肝功能^[15]，降低百草枯中毒患者的病死率和循环衰竭发生率，延长患者存活时间，但并不能改善患者远期预后^[16-17]。敌草快毒性较百草枯低，共识中指出，大鼠灌胃敌草快的半数致死量为 231 mg/kg，百草枯为 150 mg/kg^[14]。敌草快剂量是影响患者预后的关键因素，标注为敌草快的产品中能检测出百草枯成分^[14]。因此，接诊敌草快中毒患者应警惕实

际毒物为百草枯或合并百草枯中毒，必要时开展毒物检测和分析，有助于明确诊断、早期判断预后及治疗，进而提高抢救成功率。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Sandy MS, Moldeus P, Ross D, et al. Role of redox cycling and lipid peroxidation in bipyridyl herbicide cytotoxicity. Studies with a compromised isolated hepatocyte model system [J]. *Biochem Pharmacol*, 1986, 35 (18): 3095-3101. DOI: 10.1016/0006-2952(86)90392-8.
- [2] Magalhaes 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] Fortenberry GZ, Beckman J, Schwartz A, et al. Magnitude and characteristics of acute paraquat-and diquat-related illnesses in the US: 1998-2013 [J]. *Environ Res*, 2016, 146: 191-199. DOI: 10.1016/j.envres.2016.01.003.
- [4] 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.
- [5] Fuke C, Ameno K, Ameno S, et al. Detection of two metabolites of diquat in urine and serum of poisoned patients after ingestion of a combined herbicide of paraquat and diquat [J]. *Arch Toxicol*, 1996, 70 (8): 504-507. DOI: 10.1007/s002040050305.
- [6] Litchfield MH, Daniel JW, Longshaw S, et al. The tissue distribution of the bipyridyl herbicides diquat and paraquat in rats and mice [J]. *Toxicology*, 1973, 1 (2): 155-165. DOI: 10.1016/0300-483x(73)90029-2.
- [7] Ameno K, Fuke C, Shirakawa Y, et al. Different distribution of paraquat and diquat in human poisoning cases after ingestion of a combined herbicide [J]. *Arch Toxicol*, 1994, 68 (2): 134-137. DOI: 10.1007/s002040050046.
- [8] 晁琳琳, 刘振宁, 赵敏, 等. 早期血液检测指标变化值对急性百草枯中毒患者预后的预测价值 [J]. *中华危重病急救医学*, 2020, 32 (6): 732-736. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200325-00237.
- [9] 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.
- [10] 孟娜, 孙艺青, 刘亮, 等. 急性敌草快中毒 86 例临床分析 [J]. *中华危重病急救医学*, 2022, 34 (3): 301-305. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20220128-00105.
- [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/clt-100100926.
- [12] 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.
- [13] 杨一红, 刘洪波, 李彩侠, 等. 28 份包装标注为敌草快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.
- [14] 急性敌草快中毒诊断与治疗专家共识组. 急性敌草快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.
- [15] 毕红英, 付建宇, 唐艳, 等. 集成血液净化治疗百草枯中毒肝衰竭患者的临床体会 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2017, 24 (6): 660-662. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2017.06.024.
- [16] 王亚辉, 吴彦其, 沈锋, 等. 血液灌流联合连续性静脉-静脉血液滤过救治百草枯中毒临床疗效的 Meta 分析 [J]. *中华危重病急救医学*, 2019, 31 (2): 214-220. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.02.018.
- [17] 孙艺青, 樊占宏, 郑拓康, 等. 血液灌流联合连续性静脉-静脉血液滤过对百草枯中毒疗效的 Meta 分析 [J]. *中华危重病急救医学*, 2020, 32 (6): 726-731. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20191127-00067.

(收稿日期: 2022-06-17)