

期清水或碳酸氢钠洗胃,可清除胃内残留的百草枯;口服具有扩张晶格的蒙脱石类白陶土,通过库仑力作用和离子交换,牢固吸附百草枯,配合应用硫酸镁及甘露醇导泻,可减少胃肠道百草枯的吸收。以上措施在中毒后 4~6 h内进行效果好,可以降低百草枯在胃肠道的残留量,减少入血^[5]。由于百草枯在碱性环境下不稳定,应用碳酸氢钠灌肠也可以减少百草枯的吸收^[6]。

1.2 分布

吸收入血液中的百草枯几乎不与血浆蛋白结合^[7], 0.5~2 h血液浓度达到峰值,并呈三室模型快速分布至各器官和组织,其中肺脏百草枯浓度于 5~7 h达到峰值,可为血浆浓度的 6~10倍^[3],造成这一现象主要是与肺组织具有的聚胺类物质摄取系统相关^[8]。这种转运系统主要存在于肺泡 I、II 型上皮和气管 Clara 细胞中,但不存在于巨噬细胞、内皮细胞和间质细胞。由于百草枯和二胺、多胺、二硫胺在结构上相似,故在细胞膜表面可与聚胺类物质竞争而被细胞摄取,呈现出时间-能量依赖性^[9]。低浓度百草枯可通过能量依赖性的聚胺类物质摄取系统在细胞内聚集,但在高浓度时该系统失活,主要通过弥散途径进入细胞^[10],通过弥散作用本品还可进入肺巨噬细胞、内皮细胞和间质细胞。可见,不同的肺组织细胞对百草枯的摄取机制是不同的,积极寻找百草枯摄取阻断剂或促使已摄取的百草枯尽早尽快释放和排泄是减轻肺损伤和防治后期肺纤维化的途径之一。

1.3 代谢与清除

肾脏是百草枯入血后唯一的排出途径,在服毒后 3 h达到峰值。百草枯在体内几乎不被代谢,超过 90%的百草枯在服毒后 12~24 h内以原型经肾小球滤过和肾小管排泄,其清除效率甚至超过了肌酐^[11,12],肾脏功能损害 5%可导致血液百草枯浓度升高 5倍^[4]。由于百草枯在肾小管不被重吸收,因此应用利尿剂促进体内百草枯的排泄作用有限^[13]。血液净化措施可有效减轻机体毒物负荷,研究表明血液灌流比血液透析更为有效,但清除效率低于正常功能状态下的肾脏^[12,14]。也有学者认为由于百草枯吸收后很快分布于组织中,血液净化措施开始时,在血流丰富的生命器官和肺泡细胞中的百草枯已经达到致死浓度,通过血液灌流等血液净化措施能够清除的仅仅是百草枯在全身组织分布后存留于血中的极少部分,而且往往血液灌流开始的时间较晚,因此并不能达到成功治疗中毒的目的^[11]。

2 百草枯对机体的损伤机制及救治对策

2.1 对机体抗氧化防御系统的毒性作用

百草枯被肺泡 I、II 型上皮细胞摄取后,被还原型辅酶 II (NADH) 还原为 RQ^+ , 这导致 NADPH 大量氧化消耗,使许多 NADPH 参与的生化反应无法进行,造成竞争性抑制干扰呼吸链电子传递,影响生物氧化磷酸化,使能量合成减少至停止,引起细胞衰竭;还原状态的百草枯经微粒体还原型辅酶 II、细胞色素 C 还原酶等催化,与分子氧作用形成联吡啶阳离子和超氧阴离子 (O_2^-), O_2^- 在超氧化物歧化酶 (SOD) 作用下歧化为过氧化氢 (H_2O_2), H_2O_2 半衰期长,易透过细胞膜,且在铁催化的 Haber-Weiss 反应中迅速形成羟自由基 ($OH^\cdot$), $OH^\cdot$ 是更强大的氧化剂,而体内无相应的

清除酶系,能引起膜脂质过氧化等一系列反应,生成更多的自由基。百草枯的上述还原氧化循环过程导致高活性氧自由基激增,造成细胞抗氧化酶系的耗竭,使膜脂质失去保护作用,更加重了活性氧类物质如 O_2^- 、 H_2O_2 、 $OH^\cdot$ 等对膜脂质的过氧化损伤,使膜磷脂共价 ($C=C$ 键) 转化为离子化单键,不饱和脂肪酸变为饱和脂肪酸,膜脆性增加,而且含双键的脂肪酸被氧化时生成的丙二醛 (MDA) 使膜成分交联和聚合,引起结构和功能的改变^[15],使细胞变性坏死,进而导致肺内出血、肺水肿、透明膜变性或细胞增生^[16]。百草枯还通过耗竭血管内皮细胞中的还原剂,使其抗氧化能力下降,内皮细胞活力下降,通过氧化应激对肺微血管内皮细胞造成损伤^[17]。百草枯不能主动进入巨噬细胞,但可在细胞外刺激非活化的巨噬细胞产生细胞外 O_2^- ,间接地对肺泡巨噬细胞产生毒性^[18]。百草枯通过弥散进入巨噬细胞后则可促进巨噬细胞对氧的摄取,并通过肺巨噬细胞内完成的呼吸爆发,将摄取的氧几乎全部还原为活性氧类物质,介导炎症反应。此外,百草枯也通过产生活性氧自由基造成肝脏细胞的损伤,主要表现为肝脏的充血和出血,并无肝细胞的坏死和炎症^[19]。鉴于自由基在体内的巨大损伤作用,使用维生素 C、维生素 E、SOD、谷胱甘肽和乙酰半胱氨酸等抗自由基药物,可提高机体细胞的抗氧化损伤能力,但并不能明显降低百草枯中毒的病死率。分子氧在百草枯中毒机制中的重要作用提示肺损伤的严重程度与吸入气体中的氧含量有直接关系,氧含量越高则肺损伤越严重,故临床应限制氧疗,可以 $PaO_2 < 40 \text{ mm Hg}$ (即氧合指数 < 200) 作为氧疗的界限^[20]。

2.2 免疫激活和炎性递质的作用

粒细胞和巨噬细胞被百草枯激活后可合成和释放大量的细胞因子、前炎性递质、趋化因子等多种生物学效应因子,这在组织炎症及肺纤维化的发生、发展中有重要意义。TNF- α 是参与百草枯中毒致肺损伤的主要细胞因子,而重组人 II 型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白是一种完全人化的重组可溶性 TNF- α p75 受体二聚体融合蛋白,该药与血浆中可溶性 TNF- α 及细胞表面的 TNF- α 高亲和结合并中和其作用,使 TNF- α 丧失生物活性。使用细胞因子拮抗剂阻止肺成纤维细胞增殖及过度分泌胶原,在理论上可干预肺纤维化的形成和发展,但仍需要进一步的临床研究确定疗效。此外,可以在中毒早期大剂量应用糖皮质激素,减少粒细胞和巨噬细胞诱导的活性氧簇生成,同时通过减少粒细胞聚集,降低胶原活性和抑制肺泡 II 型细胞的增殖,抑制肺组织重构和改善呼吸功能,从而降低死亡率^[21]。环磷酰胺诱导的持续 1~2 周的白细胞减少可减缓炎症进程,为临床治疗争取时间^[22]。对于已经出现肺纤维化的百草枯中毒患者,尽管国外有研究表明经过数年肺脏结构和功能可恢复正常^[23],但对于重症患者肺移植是唯一可行的治疗方法。文献报道了 1998 年百草枯中毒后出现肺纤维化,行单肺移植成功的案例,但此前肺移植的治疗尝试均以失败告终。考虑影响成功的主要因素与肺移植的时机有关,早期失败的病例大多是由于体内残留的百草枯再次诱发肺纤维化及缺少有效的免疫抑制剂^[24]。

2.3 其他损伤机制

研究表明百草枯中毒时细胞内和线粒体内出现钙超载,

加重细胞损伤,同时胞质中过多的钙可形成磷酸盐沉积于线粒体,使线粒体结构和功能被破坏^[25]。百草枯在分子水平上对细胞的损伤主要是造成脱氧核糖核酸(DNA)的氧化损伤,而对核糖核酸(RNA)无影响,主要表现为DNA的碱基改变和链的断裂^[26,27],引起基因的异常表达或启动细胞凋亡途径^[28],因此有学者认为百草枯中毒引起细胞死亡的根本原因在于DNA损伤和基因表达异常。此外,百草枯可以通过血脑屏障,使神经元caspase-2酶活性增高,诱导大脑皮层神经元与黑质多巴胺能神经元凋亡,并使多巴胺受体磷酸化抑制,产生帕金森氏症状^[29]。研究表明银杏叶提取物(EGb761)^[30]可明显减轻PQ对神经元细胞的细胞毒性,使细胞活性增强,降低凋亡百分率,减少凋亡数目,对中枢神经元细胞有保护作用,但尚缺乏确实可信的临床研究资料。

总之,急性百草枯中毒患者的病情重、发展快、病死率高,中毒的机制还不完全清楚,目前尚无有效的治疗方法,一旦百草枯对机体的损害程序启动,所有的治疗方法均难以改善患者的预后。要提高百草枯中毒患者的救治成功率,除进一步阐明中毒机制外,找到特异性或有效治疗药物及治疗手段是关键。

参考文献:

- [1] Proudfoot A T, Stewart M J, Levitt T, et al. Paraquat poisoning: significance of plasma paraquat concentration [J]. *Lancet* 1979; 2: 330-332.
- [2] 陈灏珠. 实用内科学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2004: 163-164.
- [3] Yoon S C. Clinical outcome of paraquat poisoning [J]. *Korean J Intern Med* 2009; 24 (2): 93-94.
- [4] 冯红军. 急性百草枯中毒进展 [J]. *中国现代临床医学杂志*, 2007; 6 (23): 33-36.
- [5] 白光兴, 李晋. 百草枯中毒的基础和临床研究进展 [J]. *西南国防医药*, 2008; 18 (4): 615-617.
- [6] 高夫海. 早期彻底清除消化道用于百草枯中毒 41 例疗效观察 [J]. *中国煤炭工业医学杂志*, 2008; 11 (18): 886-887.
- [7] Marc Licker, Alexander Schweizer, Laurent Hohn. Single lung transplantation for adult respiratory distress syndrome after paraquat poisoning [J]. *Thorax* 1998; 53 (7): 620-621.
- [8] Hoet P H, Lewis C P, Demedts M, et al. Putrescine and paraquat uptake in human lung slices and isolated II type pneumocytes [J]. *Biochemical Pharmacology* 1994; 48 (3): 517-524.
- [9] Hoet P H, Dinsdale D, Lewis C P, et al. Kinetics and cellular localization of putrescine uptake in human lung tissue [J]. *Thorax* 1993; 48 (12): 1235-1241.
- [10] Foman H J, Aldrich T K, Posner M A, et al. Differential paraquat uptake and redox kinetics of rat granular pneumocytes and alveolar macrophages [J]. *J Pharmacol Exp Ther* 1982; 221 (2): 428-433.
- [11] Bismuth C, Shermann J M, Gamier R, et al. Elimination of paraquat [J]. *Hum Toxicol* 1987; 6: 63-67.
- [12] Moon S O, Kang H Y, Wook G J, Jong O H, Yang E, et al. Comparison between kidney and hemoperfusion for paraquat elimination [J]. *J Korean Med Sci* 2009; 24 (Suppl 1): S56-60.
- [13] Lock E A, Ismael J. The acute toxic effects of paraquat and diquat on the rat kidney [J]. *Toxicol Appl Pharmacol* 1979; 50: 67-76.
- [14] Sae Yong Hong, Jong Oh Yang, Eun Young Lee, et al. Effect of hemoperfusion on plasma paraquat concentration in vitro and in vivo [J]. *Toxicology and Industrial Health* 2003; 19: 17-23.
- [15] Yasaka T, Okudaria K, Fujio H, et al. Further studies of lipid peroxidation in human paraquat poisoning [J]. *Arch Intern Med* 1986; 146 (4): 681-685.
- [16] 赵玉红, 邱泽武. 急性百草枯中毒及其治疗 [J]. *药物不良反应杂志*, 2006; 8 (32): 42-44.
- [17] Tsukamoto M, Tamoto Y, Sawada M, et al. Paraquat induced oxidative stress and dysfunction of the glutathione redox cycle in pulmonary microvascular endothelial cells [J]. *Toxicol Appl Pharmacol* 2002; 178 (2): 82-92.
- [18] Wong R C, Stevens J R. Paraquat toxicity in vitro. I. Pulmonary alveolar macrophages [J]. *J Toxicol Environ Health* 1985; 15 (3-4): 417-429.
- [19] 高艳敏, 赵雄, 丁佳, 等. 百草枯中毒大鼠的肝损伤及抗氧化药物对其保护作用 [J]. *肝病*, 2009; 14 (10): 210-213.
- [20] Chollet A, Muszynsky J, Bismuth C, et al. Hypo-oxygenation in paraquat poisoning: Apoptosis of 6 cases [J]. *Toxicol Eur Res* 1983; 5: 71-75.
- [21] Dinis-Oliveira R J, Duarte J A, Remiao F, et al. Single high dose dexamethasone treatment decreases the pathological score and increases the survival rate of paraquat intoxicated rats [J]. *Toxicology* 2006; 227 (12): 73-85.
- [22] Lin J L, Wei M C, Liu Y C. Pulse therapy with cyclophosphamide and methylprednisolone in patients with moderate to severe paraquat poisoning: A preliminary report [J]. *Thorax* 1996; 51: 661-663.
- [23] Kwon H Y, Lee H Y, Wook G J, Yang T O, Kim H, et al. Marked recovery from paraquat induced lung injury during long-term follow-up [J]. *The Korean Journal of Internal Medicine* 2009; 24 (2): 95-100.
- [24] Marc Licker, Alexander Schweizer, Laurent Hohn. Single lung transplantation for adult respiratory distress syndrome after paraquat poisoning [J]. *Thorax* 1998; 53: 620-621.
- [25] 曹钰, 董玉龙, 姚尧, 等. 急性百草枯中毒所致急性肺损伤机制研究 [J]. *中国呼吸与危重病监护杂志*, 2005; 4 (11): 303-305.
- [26] Senar A, Rachidi W, Lehmann S, et al. Prion protects against DNA damage induced by paraquat in cultured cells [J]. *Free Radical Biology and Medicine* 2004; 37 (8): 1224-1230.
- [27] Sorensen M, Loft S. No significant paraquat induced oxidative DNA damage in rats [J]. *Free Radic* 2000; 32 (5): 423-428.
- [28] Peng J, Mao X Q, Stevenson F F, et al. The herbicide paraquat induces dopaminergic nigral apoptosis through sustained activation of the JNK pathway [J]. *J Biol Chem* 2004; 279 (31): 32626-32632.
- [29] Kim S J, Kim J E, Moon I S. Paraquat induces apoptosis of cultured rat cortical cell [J]. *Mol Cells* 2004; 17 (1): 102-107.
- [30] Kang X, Chen J, Xu Z, et al. Protective effects of Ginkgo biloba extraction paraquat induced apoptosis of PC12 cells [J]. *Toxicol Virol* 2007; 21 (6): 1003-1009.