

# 百草枯中毒存活患者肺部 HRCT 影像学及肺功能动态变化

宋成珍<sup>1,2</sup>, 菅向东<sup>1</sup>

(1. 山东大学齐鲁医院急诊科中毒与职业病科, 山东 济南 250012; 2. 济南市急救中心, 山东 济南 250021)

**摘要:** **目的** 回顾性分析口服百草枯中毒存活患者的临床资料及肺 HRCT 和肺功能的变化, 探讨百草枯中毒患者不同时期肺部损伤情况及对临床意义。**方法** 在 2013 年 1 月至 2014 年 1 月我科收治的急性口服百草枯中毒存活患者中, 选取符合标准的病例 37 例, 将患者分为轻度中毒组和中重度中毒组, 重点分析各组患者中毒后第 1 天、3 天、7 天、14 天、21 天、8 周、20 周肺部 HRCT 影像学检查, 中毒后 3 周、8 周、20 周肺功能及相应体力负荷耐受情况。**结果** 急性百草枯中毒患者的肺 HRCT 影像学表现主要为渗出、纤维化、胸腔积液、气胸、胸膜肥厚、肺间质病变等, 部分病例伴有心包膜肥厚、心包积液; 轻度中毒患者发病至远期恢复, 肺 HRCT 影像学均无明显变化; 中重度中毒患者, 渗出性病变、胸膜肥厚、纤维样变的远期与早期、中期、后期比较均  $P < 0.05$ , 胸腔积液远期与早期、中期比较  $P < 0.05$ , 间质病变中期与早期、后期、远期比较  $P < 0.05$ , 早期与后期比较  $P > 0.05$ 。轻度中毒组与中重度中毒组肺功能异常率比较  $P < 0.05$ ; 中重度中毒组患者  $FEV_{1.0}/FVC\%$ 、 $TL_{CO}SB$ 、 $VC$ 、 $TLC$ 、 $FVC$ 、 $FEV_{1.0}$  等指标与轻度中毒组患者比较, 均  $P < 0.05$ 。**结论** 重度百草枯中毒存活患者肺 HRCT 呈现动态变化; 肺功能障碍以通气障碍为主, 少数患者存在肺弥散功能障碍。肺功能的异常随着时间的延长、肺 HRCT 的好转而好转。

**关键词:** 百草枯中毒; 肺损伤; 肺 HRCT; 肺功能; 随访

中图分类号: R595.4 文献标识码: A 文章编号: 1002-221X(2016)02-0095-04 DOI: 10.13631/j.cnki.zggyyx.2016.02.004

## Dynamic changes of pulmonary HRCT imaging and lung function of survival paraquat poisoned patients

SONG Cheng-zhen\*, JIAN Xiang-dong

(\* . Department of Poisoning and Occupational Diseases, Qilu Hospital of Shandong University, Jinan 250012, China)

**Abstract: Objective** To explore the detail situation in pulmonry injury at different periods of paraquat poisoning and their clinical significance by retrospective analysis on clinical information and dynamic changes of pulmonary HRCT imaging and lung function. **Methods** 37 patients of paraquat poisoning admitted in Shandong University Qilu Hospital from January 2013 to January 2014 were enrolled as study objects, clinical information including laboratory tests results during admission were collected. The patients were divided into mild and severe groups, their pulmonary HRCT imagings at 1, 3, 7, 14, 21 days, 8 weeks and 20 weeks after hospitalization, and pulmonary function even corresponding physical load tolerance situation at 21 days, 8 weeks and 20 weeks were all analyzed. **Results** The results showed that the main characteristic of pulmonary HRCT imagings in paraquat poisoned patients were exudation, fibrosis, pleural effusion, pneumothorax, pleural thickening, interstitial lung damage, etc. There is no obvious change in HRCT imaging manifestations in mild group, but there were some significant difference in the imaging changes mentioned above with the periods of illness. The abnormal rate of pulmonary fuction had significant difference ( $P < 0.05$ ) between mild and severe groups and the values of  $FEV_{1.0}/FVC\%$ 、 $TL_{CO}SB$ 、 $VC$ 、 $TLC$ 、 $FVC$ 、 $FEV_{1.0}$  between mild and severe groups were also significantly different ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Severe paraquat poisoning patients had dynamic changes in lung HRCT; the lung manifested mainly as ventilation dysfunction, a few patients also showed pulmonary diffuse dysfunction, and pulminary function might get better with time and improvement of pulmonry HRCT imagings.

**Key words:** paraquat poisoning; lung injury; lung HRCT; lung function; followed-up visit

百草枯 (paraquat, PQ) 对人体有极高的毒性, 经口摄入后迅速分布在肺部、肌肉、肾脏、肝脏等多个组织器官, 引起机体的多系统损伤。PQ 在肺脏中有较高的浓度<sup>[1]</sup>, 因此对肺损伤较为严重, 患者往往死于急性肺损伤或肺纤维化引起的呼吸衰竭<sup>[2]</sup>。

在过去的几十年中, 专家学者对于百草枯中毒的发病机制、治疗方式及肺损伤情况等方面进行了大量的研究报道, 但对救治存活患者的近期肺损伤至远期肺脏恢复情况的动态变化研究甚少, 对存活病人的远期生活质量缺乏系统化评估。本研究通过回顾性分析口服百草枯中毒存活患者的临床资料、肺 HRCT 及肺功能的动态变化, 评估其肺损伤程度及存活病人远期的肺脏恢复情况, 寻找治疗肺损伤的新途径。

收稿日期: 2015-08-03; 修回日期: 2015-12-30

作者简介: 宋成珍 (1968—), 女, 副主任医师, 从事急危重症救治工作。

通讯作者: 菅向东, 教授, 博士生导师, 主任医师。

## 1 对象与方法

### 1.1 对象

收集2013年1月—2014年1月山东大学齐鲁医院中毒与职业病科收治的急性口服百草枯中毒存活患者,采用回顾性研究方法,依据百草枯中毒“泰山共识”诊断与分级标准<sup>[3]</sup>,排除资料不全及合并重要脏器基础疾病等不符合条件的病例,随机抽取符合标准的病例37例,分为轻度中毒组10例、中重度中毒组27例;轻度组男性6例、女性4例,年龄15~45岁、平均年龄(25.3±10.12)岁,服毒剂量10~30 ml、平均剂量20 ml;中重度组男性11例、女性16例,年龄16~59岁、平均(28.9±12.12)岁,服毒剂量40~100 ml、平均70 ml。各组间性别、年龄差异无统计学意义,具有可比性。本研究通过我院伦理委员会批准同意,所有患者及家属均知情同意。

### 1.2 百草枯中毒诊断分级标准

表1 百草枯中毒诊断分级标准<sup>[3]</sup>

诊断分级	临床表现及实验室辅助检查
轻度中毒	除胃肠道症状外,可有急性轻度中毒性肾病(见GBZ79—2013),早期尿液快速半定量检测(碳酸氢钠-连二亚硫酸钠法)百草枯浓度<10 μg/ml
中度中毒	在轻度中毒基础上,具备下列表现之一者:a)急性化学性肺炎(见GBZ 73—2009),b)急性中度中毒性肾病(见GBZ79—2013),c)急性轻度中毒性肝病(见GBZ59—2010);早期尿液快速半定量检测百草枯浓度10~30 μg/ml
重度中毒	在中度中毒基础上,具备下列表现之一者:a)急性化学性肺水肿(见GBZ 73—2009),b)急性呼吸窘迫综合征(见GBZ73—2009),c)纵隔气肿、气胸(见GBZ 73—2009)或皮下气肿,d)胸腔积液或弥漫性肺纤维化,e)急性重度中毒性肾病(见GBZ79—2013),f)多器官功能障碍综合征(见GBZ 77—2002),g)急性中度或重度中毒性肝病(见GBZ59—2010);早期尿液快速半定量检测百草枯浓度>30 μg/ml

### 1.3 百草枯中毒分期

PQ中毒肺脏损伤的病理演变过程在肺HRCT上具有相对应的分期特征性影像学表现,参考其他研究,我们以病情发展变化为分期依据:中毒第1周为中毒早期,第2周为中毒中期,第3周为中毒后期,第3~20周为中毒远期<sup>[4]</sup>。

### 1.4 治疗方法

PQ中毒患者均参照我科建立的“齐鲁方案”<sup>[5]</sup>给予治疗,即服毒后第一时间于当地或我科洗胃、进行血液透析及血液灌流,早期足量给予“全胃肠洗消”,以达到彻底清除胃肠道残留毒素,保护胃肠黏

膜作用。同时根据服毒量给予激素冲击、抗自由基、抗凝、保肝、护肾、营养心肌,改善循环及补液利尿等支持治疗;给予保护消化道黏膜,加强口腔护理等治疗;除有严重胃肠功能紊乱或消化道出血,一般不予禁食,所有患者均鼓励尽早饮食。服毒患者肺损伤严重,早期静脉血氧饱和度(SPO<sub>2</sub>)低于70%时给予吸氧;存活患者一般留院观察21 d,肺损伤严重者依据病情适当延长留院时间;出院后常规口服钙剂及虫草制剂,依据病情选择用药时间。

### 1.5 观察指标及检查方法

收集并记录中毒患者入院时的一般临床资料、入院后第1、3、7、14、21天及中毒后8周、20周的肺部HRCT影像学检查及21天、8周、20周的肺功能检查资料及相应体力负荷耐受情况。

1.5.1 体力负荷耐受情况 分为剧烈体力活动、日常活动不受限制、日常活动明显受限、不能进行任何体力活动。

1.5.2 肺功能测定 包括VC、TLC、FVC、RV、FEV<sub>1.0</sub>、FEV<sub>1.0</sub>/FVC%、MVV、FEF<sub>25%</sub>、FEF<sub>50%</sub>、FEF<sub>75%</sub>、TL<sub>CO</sub>SB,肺功能检查均由山东大学齐鲁医院肺功能室完成。

限制性肺通气功能障碍以TLC作为分级标准,≥80%为正常,79%~60%为轻度障碍,59%~40%为中度障碍,<40%为重度障碍;阻塞性肺通气功能障碍以FEV<sub>1.0</sub>/FVC%作为分级标准,≥80%为正常,79%~60%为轻度障碍,59%~40%为中度障碍,<40%为重度障碍;混合性通气功能障碍通常选择FEV<sub>1.0</sub>为分级标准,≥80%为正常,79%~60%为轻度障碍,59%~40%为中度障碍,<40%为重度障碍;弥散功能障碍通常选择TL<sub>CO</sub>SB为分级标准,≥80%为正常,<80%为弥散功能损害,79%~60%为轻度障碍,59%~40%为中度障碍,<40%为重度障碍。

1.5.3 肺HRCT影像表现 主要为无明显病变(包括肺纹理粗乱)、渗出性病变(包括磨玻璃影、斑片状高密度影、絮状影及实变影)、纤维化征象(包括索条状高密度影、网络状密度影、蜂窝样影、肺小结节等)、胸腔积液、气胸(包括胸壁气肿、纵隔气肿、肺大泡)、胸膜肥厚、肺间质病变等,部分病例同时伴有心包膜肥厚、心包积液等表现。患者肺HRCT检查均由山东大学齐鲁医院放射科完成。

### 1.6 统计学分析

采用SPSS17.0软件分析。不同时期肺HRCT征象发生率、肺功能异常率和轻、重型体力耐受负荷发生率的比较采用 $\chi^2$ 检验。两组间各检验指标采用 $\bar{x} \pm s$

进行统计描述, 两样本间比较采用  $t$  检验, 以  $P < 0.05$  具有统计学意义; 不符合正态分布或方差不齐采用 Wilcoxon 秩和检验,  $P < 0.05$  具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 体力负荷耐受情况

2.1.1 轻度中毒组 10 例患者出院时无明显呼吸困难, 体力负荷耐受情况处于相对正常范围内, 10 例均能进行日常活动, 5 例可进行剧烈体力活动。轻度组 3 周、8 周、20 周比较  $P > 0.05$ , 说明轻度组体力耐受负荷与时间无关, 差异无统计学意义。

2.1.2 中重度中毒组 27 例患者中 20 例患者出院时肺损伤已恢复良好, 无明显呼吸困难表现; 7 例重度患者出院时仍有肺损伤, 日常活动受限; 分析结果显示, 各随访时间点差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。随着出院后时间的延长, 患者体力负荷耐受明显增强。见表 2。

表 2 中重度中毒组体力负荷耐受情况与中毒时间的关系 例

中毒后时间	不能进行任何体力活动	日常活动明显受限	日常活动不受限	可进行剧烈体力活动
3 周	1	7	20	5
8 周	0	2	25	9
20 周	0	0	27	17

### 2.2 肺部 HRCT 表现

2.2.1 轻度中毒组 患者自发病至远期恢复, 肺 HRCT 影像学均无明显病变。

2.2.2 中重度中毒组 患者肺部 HRCT 均有变化, 随病程及服毒量的差异主要表现为无明显病变、渗出性病变、纤维化征象、胸腔积液、气胸、胸膜肥厚、肺间质病变、心包膜肥厚、心包积液等。口服 PQ 急性中毒可造成不同程度的肺脏损伤, 中重度组肺部 HRCT 在不同时期呈现规律变化。见表 3。

表 3 百草枯中毒中重度组肺部 HRCT 在不同时期的征象

例

中毒后时间	肺部 HRCT 表现									
	无明显变化	渗出性病变	纤维化样变	胸膜肥厚	心包膜肥厚	胸腔积液	心包积液	间质病变	气胸	肺大泡
3 d	0	6	10	8	2	1	1	0	0	2
7 d	3	14	21	14	5	11	6	6	6	5
14 d	13	5	11	4	1	2	2	9	1	2
21 d	17	1	6	1	1	0	0	12	0	1
8 周	21	0	3	1	0	0	0	4	0	1
20 周	24	0	1	0	0	0	0	2	0	1

胸腔积液远期与后期比较  $P > 0.05$ , 差异无统计学意义; 与早期、中期比较  $P < 0.05$ , 差异有统计学意义。渗出性病变、胸膜肥厚和纤维化样变远期与早期、中期、后期比较  $P < 0.05$ , 差异均有统计学意义。间质病变中期与早期、后期、远期比较  $P < 0.05$ , 差异有统计学意义; 早期、后期间比较  $P > 0.05$ , 差异无统计学意义。

### 2.3 肺功能表现

37 例患者进行肺功能检查, 结果包括大致正常肺功能、限制性通气功能障碍、阻塞性通气功能合并弥散功能障碍。肺功能 ( $FEV_{1.0}/FVC\%$ 、 $TL_{CO}$  SB、VC、TLC、FVC、 $FEV_{1.0}$ ) 异常率比较, 中重度中毒组与轻度中毒组差异有统计学意义,  $P < 0.05$ ; 20 周与 8 周、3 周比较, 差异有统计学意义,  $P < 0.05$ 。限制性通气障碍与阻塞性通气障碍在 8、20 周与 3 周时比较差异有统计学意义,  $P < 0.05$ 。见表 4、表 5。

表 4 百草枯中毒患者肺功能指标各期变化 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	时间	VC	TLC	FVC	$FEV_{1.0}$	$FEV_{1.0}/FVC\%$	RV
轻度中毒组	3 周	103.2±11.3	104.3±18.6	100.7±14.2	104.7±13.6	102.4±9.6	96.9±17.8
	8 周	105.0±10.1	108.3±13.5	102.5±11.2	105.6±11.4	103.5±6.1	99.9±13.6
	20 周	106.7±8.9	111.9±13.6	106.4±7.0	109.1±10.1	103.4±5.5	99.6±11.3
中重度中毒组	3 周	91.1±15.4	92.3±19.1	91.4±17.4	90.8±20.2	98.2±10.1	97.7±37.1
	8 周	88.7±21.0	85.2±12.7	92.4±12.4	90.2±11.7	97.3±10.7	86.9±24.9
	20 周	94.7±11.2	92.7±13.5	94.8±11.5	92.3±15.1	96.8±11.5	99.4±27.0

续表

组别	时间	MVV	FEF <sub>25</sub> %	FEF <sub>50</sub> %	FEF <sub>75</sub> %	TL <sub>CO</sub> SB
轻度中毒组	3周	93.5±12.9	99.9±18.2	99.8±32.3	104.1±32.0	102.0±26.8
	8周	94.8±10.5	101.1±15.1	103.7±20.9	104.5±25.1	108.0±22.5
	20周	100.6±9.4	103.4±12.1	107.9±19.3	108.9±17.9	107.1±16.6
中重度中毒组	3周	83.8±19.8	90.1±29.9	89.5±37.1	87.8±48.1	91.2±19.8
	8周	88.6±22.9	92.3±21.9	84.8±28.2	76.9±36.0	85.0±16.7
	20周	94.2±21.9	93.3±26.7	84.3±30.5	74.8±31.4	96.3±20.6

表5 中重度中毒患者肺通气功能检查与时间的关系

中毒后时间	肺功能				
	基本正常	限制性障碍	阻塞性障碍	混合性障碍	弥散障碍
3周	16	6	5	0	3
8周	18	3	7	0	2
20周	22	1	6	1	1

### 3 讨论

PQ 对人兽有极高的毒性, 可对机体多个脏器产生严重损害, 病死率较高。肺损伤的严重程度与预后密切相关, 但百草枯导致肺损伤机制目前仍不完全明确。多数研究认为与氧自由基损伤、钙超载、细胞因子网络、基因表达异常等机制有关<sup>[6]</sup>。本文通过对 PQ 中毒患者肺部 HRCT 分析发现, HRCT 表现呈现规律性的分期变化, 早期表现为支气管血管束增粗及渗出性病变; 中期随着病情的进展, 可有大面积的渗出甚至实变, 出现胸腔积液、肺大泡、肺结节; 后期渗出影及胸腔积液大部分好转, 可遗留条索状、网格状高密度影及局限性间质改变; 长期存活患者条索状、斑片状、网格样高密度影随时间推移逐渐缩小, 间质纤维化逐步好转。本研究中轻度中毒患者肺部 HRCT 影像学无明显异常表现; 中重度中毒患者肺部 HRCT 征象虽然呈现出分期的特征, 但纤维化出现较早, 这与众多动物实验研究百草枯染毒后的自然病程有所不同。我们临床分析后认为, 这可能与患者就诊及时、早期综合治疗有关, 在综合方案治疗的干预下, 百草枯对肺部造成的损伤进程发生了改变, 减少了肺损伤的发生。有学者在百草枯中毒动物模型中发现, 肺损伤最显著的改变为肺泡结构的重塑<sup>[7]</sup>, 主要是百草枯中毒引起的炎症细胞及红细胞渗出到肺泡间质及肺泡内, 使肺渗透性增加而肺容积下降; 随着中毒后时间的延长, 肺泡腔内开始机化, 形成较纤细的纤维组织; 继而肺泡腔内渗出物的纤维化、肺泡及肺泡管透明膜的机化、肺泡隔纤维化进行性进展。百草枯中毒急性期的肺功能异常主要是肺部的间质性炎

症反应所致, 这种损伤的终末期改变为纤维化。而肺纤维化的临床表现为通气功能障碍和劳力性气促, 及影像学上的双肺弥漫性改变<sup>[8]</sup>。肺功能的变化可作为评价百草枯中毒患者治疗及肺损伤修复情况的指标。百草枯中毒后, 由于毒物对肺泡的直接损害, 使得气体弥散与交换障碍, 表现出肺功能各项指标的异常。肺功能不良是体力负荷耐受能力下降的原因之一, 体力负荷耐受已作为呼吸困难康复评价的重要指标。在中重度中毒组表现为日常活动受限者逐渐减少, 在随访 20 周时日常活动不受限制例数增至 27 例。随着治疗随访时间的延长, 中重度中毒患者肺部损伤逐渐吸收好转, 肺的通气指标及体力负荷耐受情况也明显改善, 考虑肺功能的改善与肺部损伤改变的程度及范围相关, 体力负荷耐受情况随着肺通气功能指标好转而改善。随着肺部损伤的停止或减弱, 肺部 HRCT 逐步恢复, 肺通气功能指标及体力负荷耐受情况也明显改善, 而对于口服百草枯中毒患者治疗后的肺部损伤存留的问题随时间能否完全吸收尚缺乏统计学资料, 需长期观察随访。

### 参考文献:

- [1] 阮艳君, 菅向东, 郭广冉. 急性百草枯中毒发病机制和治疗的研究进展 [J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 2009, 27 (2): 114-116.
- [2] 刘峰, 菅向东, 尚波, 等. 急性百草枯中毒肺损伤机制及治疗研究进展 [J]. 毒理学杂志, 2011, 25 (5): 380-383.
- [3] 菅向东. 百草枯中毒诊断与治疗“泰山共识”(2014) [J]. 中国工业医学杂志, 2014, 27 (2): 117-119.
- [4] 戴志英, 陈灏珠, 丁训杰. 实用内科学 [M]. 9 版. 北京: 人民卫生出版社, 1995: 256-258.
- [5] 菅向东, 张华, 隋宏, 等. 百草枯中毒救治“齐鲁方案”(2014) [J]. 中国工业医学杂志, 2014, 27 (2): 119-121.
- [6] 周倩, 菅向东, 张忠臣, 等. 百草枯中毒肺损伤分子机制研究进展 [J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 2015, 33 (1): 72-75.
- [7] Dellinger R P, Levy M M, Carlet J M, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008 [J]. Intensive Care Med, 2008, 34 (1): 17-60.
- [8] Saguil A, Fargo M. Acute respiratory distress syndrome: diagnosis and management [J]. Am Fam Physician, 2012, 85 (4): 352-358.