

# 百草枯中毒患者肝功能损害及血液净化治疗对预后的影响

孙国庆, 孙昊, 吕清泉, 张劲松

## ■背景资料

百草枯是目前国内外广泛使用的一种快速灭生型触杀性除草剂。急性中毒对全身多脏器均可产生毒性作用。临床工作中发现, 百草枯对肝功能也可产生严重影响, 且越早出现严重肝功能损伤的患者, 其死亡率越高。

孙国庆, 江苏建康职业技术学院医学护理系 江苏省南京市 210005

孙昊, 吕清泉, 张劲松, 南京医科大学第一附属医院急诊科 江苏省南京市 210029

孙国庆, 副教授, 主要从事临床消化系统疾病的相关研究。

作者贡献分布: 孙国庆、孙昊、吕清泉及张劲松对此文所作贡献均等; 此课题由孙国庆、孙昊及张劲松设计; 研究过程由孙国庆、孙昊及张劲松完成; 数据分析由孙昊与吕清泉完成; 本论文写作由孙国庆完成。

通讯作者: 张劲松, 主任医师, 副教授, 210029, 江苏省南京市广州路300号, 南京医科大学第一附属医院急诊科。

zhangjs@sina.com

电话: 025-83718836 传真: 025-86527613

收稿日期: 2012-10-29 修回日期: 2012-11-23

接受日期: 2012-12-20 在线出版日期: 2012-12-28

## Relationship between hepatic dysfunction and prognosis in patients with paraquat poisoning: Clinical effects of hemopurification therapy

Guo-Qing Sun, Hao Sun, Qing-Quan Lv, Jin-Song Zhang

Guo-Qing Sun, Department of Nursing Science, Jiangsu Jiankang Vocational College, Nanjing 210005, Jiangsu Province, China

Hao Sun, Qing-Quan Lv, Jin-Song Zhang, Department of Emergency Medicine, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Jin-Song Zhang, Chief Physician, Associate Professor, Department of Emergency Medicine, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, 300 Guangzhou Road, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China. zhangjs@sina.com

Received: 2012-10-29 Revised: 2012-11-23

Accepted: 2012-12-20 Published online: 2012-12-28

## Abstract

**AIM:** To investigate the relationship between hepatic dysfunction and prognosis in patients with paraquat poisoning, and to assess the clinical effects of hemopurification therapy [hemoperfusion (HP), continuous venovenous hemodiafiltration (CVVHDF), plasma exchange (PE)] in these patients.

**METHODS:** The clinical data for 55 patients with paraquat poisoning who were treated at EICU in our hospital from January 2009 to October

2012 were analyzed retrospectively. The patients were divided into two groups, death group and survival group. ALT, AST, TBIL and DBIL were measured on the 1st, 4th, 7th and 14th day after poisoning. The patients were then divided into two groups according to the use of CVVHDF therapy or not to evaluate the effect of this treatment on hepatic function.

**RESULTS:** At each time point, the levels of all the hepatic function parameters in the death group were significantly higher than those in the survival group (all  $P < 0.05$ ). HP was performed in all patients. Two patients who received PE treatment were dead. The mortality in the CVVHDF group was significantly higher than that in the non-CVVHDF group ( $P < 0.01$ ), and there was no significant difference for all liver function parameters at each time point between the CVVHDF group and non-CVVHDF group.

**CONCLUSION:** Paraquat poisoning can cause hepatic dysfunction. The changes in liver function parameters, especially high bilirubin, might be reliable predictors of prognosis. Hemopurification therapy, especially CVVHDF, is useless in patients with paraquat poisoning in terms of improving liver function and decreasing mortality.

**Key Words:** Paraquat; Hepatic dysfunction; Hemopurification; Prognosis

Sun GQ, Sun H, Lv QQ, Zhang JS. Relationship between hepatic dysfunction and prognosis in patients with paraquat poisoning: Clinical effects of hemopurification therapy. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2012; 20(36): 3782-3786

## 摘要

**目的:** 观察百草枯中毒患者出现肝功能损害的程度与预后的关系及血液净化: 血液灌流(hemoperfusio, HP)、连续性血液透析滤过(continuous venovenous hemodiafiltration, CVVHDF)、血浆置换(plasma exchange, PE)治疗方案对肝功能恢复及预后的影响。

**方法:** 对2009-01/2012-10本科室重症监护病

## ■同行评议者

周晓武, 副主任医师, 中国人民解放军空军总医院普外科; 陈钟, 教授, 南通大学附属医院普外科, 南通大学肝胆外科研究所

房收治的55例百草枯中毒患者进行回顾性分析, 根据预后分为存活组和死亡组, 分别于中毒后第1、4、7、14天行丙氨酸转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、天冬氨酸转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、总胆红素(total bilirubin, TBIL)、直接胆红素(direct bilirubin, DBIL)检测, 并对两组患者行血液净化治疗的情况进行比较。另外根据是否行CVVHDF治疗分组, 比较该方法对肝功能变化的影响。

**结果:** 存活组与死亡组相比, 肝功能各项指标在各时间点均有显著统计学差异( $P<0.05$ ); 所有患者均行HP治疗, 2例行PE治疗患者均死亡, 行CVVHDF治疗的患者中, 死亡率为66.7%(16/24), 明显高于未行CVVHDF治疗组( $P<0.01$ ); 比较有无行CVVHDF治疗的两组患者, 所有检测项目在两组间均无统计学差异。

**结论:** 百草枯中毒同样能够引起肝功能损害, 且损害程度与死亡率呈正比。以胆红素升高为主要表现的肝功能损伤患者预后差。血液净化治疗尤其是CVVHDF并不能改善既存的肝功能损害, 也不能明显降低死亡率。

**关键词:** 百草枯; 肝功能损害; 血液净化; 预后

孙国庆, 孙昊, 吕清泉, 张劲松. 百草枯中毒患者肝功能损害及血液净化治疗对预后的影响. 世界华人消化杂志 2012; 20(36): 3782-3786  
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/20/3782.asp>

## 0 引言

百草枯(paraquat, PQ)是目前世界范围内使用广泛的一种快速灭生型触杀性除草剂。百草枯经肠道和黏膜吸收后, 极小剂量即可造成急性中毒, 对全身多脏器均可产生毒性作用<sup>[1]</sup>。目前研究范围多集中在中毒后急性肺损伤、肺纤维化及急性肾功能损伤, 对其他脏器损害的报道尚少, 但在临床工作中逐渐发现, 百草枯对肝功能也可产生严重影响, 且越早出现严重肝功能损伤的患者, 其死亡率明显增加。由于缺乏特效解毒剂, 临床上目前常规使用的药物治疗方案以及血液净化治疗策略仍存在很多不确定因素, 因此本研究选择探讨百草枯中毒患者的肝功能损害对预后的影响, 并对血液净化治疗进行临床观察, 现报告如下。

## 1 材料和方法

1.1 材料 入选2009-01/2012-10南京医科大学第

一附属医院急诊重症监护病房(emergency intensive care unit, EICU)收治的急性百草枯中毒患者55例, 其中男18例, 平均年龄 $27.8\pm 12.5$ 岁; 女37例, 平均年龄 $31.4\pm 10.5$ 岁。入选标准: 单一口服20%百草枯溶液(商品名不限), 既往无肝脏疾病史。排除标准: 合并其他药物中毒, 既存重要脏器损害等影响测定值变化的疾病史。以患者临床死亡作为观察终点。

### 1.2 方法

1.2.1 治疗方法: 入院后常规立即给予白陶土洗胃, 甘露醇、硫酸镁导泻, 大剂量激素(甲强龙 $500\text{ mg qd}\times 3\text{ d}$ , 后逐渐减量)、免疫抑制剂[环磷酰胺 $10\text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})\times 3\text{ d}$ ]、大剂量维生素C( $10\text{ g qd}$ )及保肝药物等综合治疗。所有患者均行血液灌流(hemoperfusio, HP)治疗(7 d治疗方案), 有条件者同时行连续性血液透析滤过(continuous venovenous hemodiafiltration, CVVHDF)治疗, 两例患者行血浆置换(plasma exchange, PE)治疗。

1.2.2 检测方法: 分于入院第1天、第4天、第7天及第14天, 检测丙氨酸转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、天冬氨酸转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、总胆红素(total bilirubin, TBIL)、直接胆红素(direct bilirubin, DBIL)。检测方法为: ALT和AST采用速率法, TBIL和DBIL采用比色法, 使用强生公司检测仪, 均由检验科医师完成。观察百草枯致肝功能损害出现的时间、严重程度、持续时间以及观察血液净化治疗对肝功能及预后的影响。

**统计学方法** 采用SPSS16.0统计软件, 计数资料以 $\text{mean}\pm\text{SD}$ 表示, 组间比较采用 $t$ 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 临床结果 根据预后分为死亡组23例(其中10例存活14 d以上死亡), 存活组32例, 在距离首次接受洗胃处理时间以及接受首次血液灌流时间点上, 两组比较均无统计学差异( $P>0.05$ ); 根据口服模拟实验估测口服百草枯溶液剂量, 存活组为 $15.7\text{ mL}\pm 20.6\text{ mL}$ , 死亡组为 $50.3\text{ mL}\pm 48.6\text{ mL}$ , 两组比较服毒量有统计学差异( $P=0.0033$ )。

2.2 肝功能损害与预后关系 存活组与死亡组相比, 肝功能各项指标在各时间点均有显著统计学差异( $P<0.05$ )。第7天与第14天部分患者死亡, 数据脱落(表1)。

2.3 血液净化治疗与预后关系 所有患者均

### ■研发前沿

百草枯中毒缺乏特异性解毒剂, 目前常用的治疗策略有洗胃导泻、激素、免疫抑制剂、自由基清除剂及血液净化治疗等。其中尤以血液净化治疗方案受到广泛使用和重视, 但近年来的临床实践及文献评价逐渐对其提出了质疑。

### ■相关报道

Hong等的临床研究分析指出ALT、AST高低与百草枯中毒患者死亡率相关。Koo等比较百草枯中毒HP和HP联合CVVH治疗效果, 结果显示HP-CVVH组死亡时间明显滞后于HP组, 但两组病死率差异无统计学意义。

## ■创新亮点

本研究显示百草枯中毒同样能够引起肝功能损害,以胆红素升高为主要表现的肝功能损伤患者预后差。血液净化治疗尤其是CVVHDF不能改善既存的肝功能损害,也不能明显降低死亡率。

表 1 两组间各时间点肝功能指标比较 (mean ± SD)

分组	n	ALT(U/L)	AST(U/L)	TBIL(μmol/L)	DBIL(μmol/L)
存活组	32				
第1天	26	36.4 ± 28.0	32.9 ± 18.7	18.4 ± 9.7	4.7 ± 4.2
第4天	32	60.5 ± 77.0	45.6 ± 38.8	22.9 ± 9.7	6.3 ± 4.1
第7天	30	89.0 ± 64.3	53.7 ± 24.6	35.3 ± 46.4	15.0 ± 26.2
第14天	25	70.6 ± 31.0	40.1 ± 19.6	19.7 ± 11.6	6.3 ± 3.5
死亡组	23				
第1天	20	78.9 ± 13.4	86.1 ± 89.7	34.6 ± 29.5	17.7 ± 22.4
第4天	23	270.2 ± 21.0	221.3 ± 19.3	80.2 ± 49.4	50.0 ± 36.1
第7天	20	283.0 ± 23.2	126.8 ± 89.0	154.8 ± 78.8	113.9 ± 72.8
第14天	10	301.9 ± 31.9	112.5 ± 69.9	242.6 ± 26.1	181.4 ± 21.9

ALT: 丙氨酸转氨酶; AST: 天冬氨酸转氨酶; TBIL: 总胆红素; DBIL: 直接胆红素。

表 2 连续性血液透析滤过治疗对肝功能影响的比较 (mean ± SD)

分组	n	ALT(U/L)	AST(U/L)	TBIL(μmol/L)	DBIL(μmol/L)
治疗组	24				
第1天	20	66.6 ± 11.3	62.0 ± 52.6	30.9 ± 28.2	14.2 ± 21.4
第4天	24	177.1 ± 17.9	155.2 ± 16.3	64.1 ± 51.5	37.3 ± 39.0
第7天	22	183.6 ± 20.1	80.7 ± 67.4	76.6 ± 73.7	49.4 ± 60.1
第14天	20	188.6 ± 25.5	69.9 ± 51.8	115.0 ± 22.4	78.4 ± 17.1
非治疗组	31				
第1天	26	45.9 ± 69.2	51.5 ± 74.7	21.2 ± 15.1	7.5 ± 10.2
第4天	31	135.8 ± 19.6	99.8 ± 15.2	37.1 ± 34.2	17.5 ± 24.2
第7天	28	99.7 ± 75.5	67.1 ± 51.4	60.2 ± 84.7	35.5 ± 66.1
第14天	15	95.5 ± 84.0	60.4 ± 68.3	75.8 ± 12.6	55.3 ± 10.1

ALT: 丙氨酸转氨酶; AST: 天冬氨酸转氨酶; TBIL: 总胆红素; DBIL: 直接胆红素。

行HP治疗, 2例行PE治疗患者均死亡; 行CVVHDF治疗的患者中, 死亡率为66.7%(16/24), 明显高于未行CVVHDF治疗组的死亡率为22.6%(7/31)( $P < 0.01$ )。综合3种治疗方案, 行血液净化治疗的患者仍有很高的死亡率。

**2.4 CVVHDF治疗对肝功能影响** 根据是否行CVVHDF治疗, 将患者分为2组, 分别比较两组间在第1、4、7、14天各项肝功能指标, 结果显示: 治疗组对各项肝功能指标无明显影响, 所有检测项目均在两组间无统计学差异(表2)。

### 3 讨论

百草枯(paraquat, PQ)又名克芜踪、对草快, 其化学结构为: 1,1-二甲基-4,4-联吡啶二氯化物, 属联吡啶杂环化合物, 是一种易溶于水、中性和酸性介质中稳定、碱性条件氧化的非挥发性白色结晶体。我国于1978年首次引进, 是一种目前

广泛使用的速效触灭型除草剂。正常使用情况下对野生动物和环境少有危害, 正确的使用对喷洒作业人员的健康影响也不大。但百草枯经消化道和黏膜吸收时, 对人畜有较强毒性, 可造成急性中毒。国内调查报告显示: PQ占国内中毒总数的1.8%, 但病死率位居第一, 不同地区、医疗机构存在较大差距, 约在20%-80%左右<sup>[2,3]</sup>。本次研究中死亡率为41.8%。

目前对百草枯致急性肺损伤、急性肾衰及早期肺纤维化的研究报道较多, 对其他脏器损害的报道甚少。但在临床工作中逐渐发现, 百草枯对肝功能也可产生严重影响, 且越早出现肝功能损伤的患者, 其死亡率越高。肝脏是人体最大的解毒器官, 极易受各种有毒化学物质侵害, 造成肝细胞坏死。动物实验发现<sup>[4]</sup>, 百草枯染毒大鼠模型血浆ALT、AST均明显升高, Hong等<sup>[5]</sup>的临床研究分析指出ALT、AST高低与百草枯

## ■应用要点

检测急性百草枯中毒患者的肝功能变化, 可以作为判断其中毒程度及预后的指标之一。血液净化治疗尤其是CVVHDF不能改善既存的肝功能损害, 也不能明显降低死亡率。故临床上需根据病情需要慎重施行。

中毒患者死亡率相关。本研究显示, 死亡组的肝功能指标均明显高于存活组, 第4天两组比较统计学差异最明显, 且随着时间推迟, 死亡组各项指标均有不同程度的升高。尤以胆红素的变化明显。血清胆红素大部分由衰老红细胞在网状内皮系统中被破坏降解产生。本研究中胆红素指标在早期即有提示意义, 且异常持续时间明显较ALT、AST长, 由此可以看出百草枯中毒致肝细胞严重损伤, 使肝细胞代谢功能受损, 胆红素代谢障碍, 因肝脏对毒物有巨大的调节代偿能力, 故百草枯患者若胆红素指标明显升高时, 提示预后严重不良。

百草枯对肝脏造成损害的机制较为复杂, 目前认为可能由于<sup>[6-8]</sup>: (1)PQ的直接损害: PQ可通过脂质过氧化机制直接损害组织细胞, 造成肝脏淤胆性损害, 这种淤胆以肝小叶间胆管的损伤为特征; (2)氧自由基等活性物质氧化损伤: PQ在体内的代谢过程中, 产生大量自由基, 可造成对肝细胞的氧化损伤, 细胞衰亡加快, 造成胆红素增多; (3)PQ生物转化过程的损害: 百草枯中毒还会有大量的炎性递质和细胞因子参与加重组织器官的损害, 如发生全身炎症反应综合征, 患者TNF- $\alpha$ 、IL-10等在24 h内明显升高。另外近年来, 基因表达的异常在PQ中毒机制研究中越来越受到关注和重视<sup>[9,10]</sup>: 百草枯中毒后机体可出现一些基因的异常表达, 可能是在损伤过程中起一定的作用。但目前的研究多限于动物的肺组织<sup>[11]</sup>, 非致死量百草枯中毒大鼠肺组织内TGF- $\beta$  mRNA,  $\alpha$ -spectrin mRNA, PLTP mRNA等均有不同程度的表达增加。今后对于肝脏等其他重要脏器的影响将会是研究方向之一。

PQ中毒缺乏特异性解毒剂, 目前常用的治疗策略有洗胃导泻、激素、免疫抑制剂、自由基清除剂及血液净化治疗等。其中尤以血液净化治疗方案受到广泛使用和重视, 但近年来的临床实践及文献评价逐渐提出了质疑的观点。Koo等<sup>[12]</sup>进行的针对PQ中毒HP和HP联合CVVH治疗效果, 结果显示: HP-CVVH组死亡时间明显滞后于HP组, 但两组病死率差异无统计学意义。田甜<sup>[13]</sup>及王静等<sup>[14]</sup>进行的文献综述分析, 结论也支持HP等血液净化措施能延长患者生存时间, 但对超过致死剂量数倍的中毒, 血液净化治疗无效。本研究结果支持以上文献结论, 血液灌流可有效清除体内部分毒物, 血液透析滤过治疗也可起到清除毒素和炎症介质的效果, 可以治疗毒物引起的急性肾功能不全, 从而延长患

者生存时间为肝功能的恢复提供有利条件, 但不能从根本上阻遏肝脏损伤的进程, 对于较大剂量的中毒患者, 无法逆转病情发展, 改善预后。血浆置换本身对清除百草枯毒素无治疗效果, 但中毒患者后期出现严重肝损, 胆酶分离时, 具有一定的治疗价值<sup>[15]</sup>, 本研究中2例患者虽经过PE治疗肝功能无进行性恶化, 但均因病情过重, 多脏器功能衰竭而最终死亡。

因此, 本研究显示百草枯中毒同样能够引起肝功能损害, 且损害程度与死亡率呈正比。以胆红素升高为主要表现的肝功能损伤患者预后差。检测急性百草枯中毒患者的肝功能变化, 可判断其中毒程度及预后。血液净化治疗尤其是CVVHDF不能改善既存的肝功能损害, 也不能明显降低死亡率。故临床上需根据病情需要慎重施行。

#### 4 参考文献

- 1 Eddleston M, Adhikari S, Egodage S, Ranganath H, Mohamed F, Manuweera G, Azher S, Jayamanne S, Juzczak E, Sheriff MR, Dawson AH, Buckley NA. Effects of a provincial ban of two toxic organophosphorus insecticides on pesticide poisoning hospital admissions. *Clin Toxicol (Phila)* 2012; 50: 202-209
- 2 杨丽君, 何庆. 以循证医学方法为百草枯中毒制定治疗方案. *中国危重病急救医学* 2011; 23: 581-584
- 3 黄培培, 陈旭峰, 张芹, 张劲松. 急性百草枯中毒23例临床分析. *南京医科大学学报(自然科学版)* 2008; 28: 1208-1210
- 4 Novaes RD, Gonçalves RV, Marques DC, Cupertino Mdo C, Peluzio Mdo C, Leite JP, Maldonado IR. Effect of bark extract of *Bathysa cuspidata* on hepatic oxidative damage and blood glucose kinetics in rats exposed to paraquat. *Toxicol Pathol* 2012; 40: 62-70
- 5 Hong SY, Yang DH, Hwang KY. Associations between laboratory parameters and outcome of paraquat poisoning. *Toxicol Lett* 2000; 118: 53-59
- 6 Mohammadi-Bardbori A, Ghazi-Khansari M. Alternative electron acceptors: Proposed mechanism of paraquat mitochondrial toxicity. *Environ Toxicol Pharmacol* 2008; 26: 1-5
- 7 Shimada H, Hirai K, Simamura E, Hatta T, Iwakiri H, Mizuki K, Hatta T, Sawasaki T, Matsunaga S, Endo Y, Shimizu S. Paraquat toxicity induced by voltage-dependent anion channel 1 acts as an NADH-dependent oxidoreductase. *J Biol Chem* 2009; 284: 28642-28649
- 8 Minelli A, Grottelli S, Mierla A, Pinnen F, Cacciatore I, Bellezza I. Cyclo(His-Pro) exerts anti-inflammatory effects by modulating NF- $\kappa$ B and Nrf2 signalling. *Int J Biochem Cell Biol* 2012; 44: 525-535
- 9 Satomi Y, Tsuchiya W, Mihara K, Ota M, Kasahara Y, Akahori F. Gene expression analysis of the lung following paraquat administration in rats using DNA microarray. *J Toxicol Sci* 2004; 29: 91-100
- 10 Tomita M, Okuyama T, Katsuyama H, Miura Y, Nishimura Y, Hidaka K, Otsuki T, Ishikawa T. Mouse model of paraquat-poisoned lungs and its gene expression profile. *Toxicology* 2007; 231: 200-209
- 11 Satomi Y, Sakaguchi K, Kasahara Y, Akahori F.

#### ■名词解释

血液净化: 把患者血液引出体外并通过血液净化装置, 除去其中的致病物质(毒素), 达到净化血液, 治疗疾病的目的的过程。包括血液透析、血液滤过、血液灌流、血浆置换、连续性血液净化等治疗方案。不同模式有不同的适应症。

## ■同行评价

文章从百草枯中毒后肝脏功能损伤的角度阐述相关的治疗措施及预后, 研究内容对百草枯中毒患者临床治疗方法的制定有一定意义, 具有一定的创新性。

- Novel and extensive aspects of paraquat-induced pulmonary fibrogenesis: comparative and time-course microarray analyses in fibrogenic and non-fibrogenic rats. *J Toxicol Sci* 2007; 32: 529-553
- 12 Koo JR, Kim JC, Yoon JW, Kim GH, Jeon RW, Kim HJ, Chae DW, Noh JW. Failure of continuous venovenous hemofiltration to prevent death in paraquat poisoning. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: 55-59
- 13 田甜, 何庆. 血液净化治疗急性百草枯中毒的系统评价. *世界急危重病医学杂志* 2007; 4: 2034-2035
- 14 王静, 刘京铭. 血液灌流在百草枯中毒中临床疗效的文献评价. *中国中西医结合肾病杂志* 2009; 10: 1085-1086
- 15 魏屏, 张景辉, 刘薇, 朱祥珍. TRAIL在重型肝炎患者PBMC和血清中的表达及血浆置换治疗前后的变化. *世界华人消化杂志* 2011; 19: 2063-2067

编辑 田滢 电编 鲁亚静

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) CN 14-1260/R 2012年版权归世界华人消化杂志

## • 消息 •

## 《世界华人消化杂志》入选《中国学术期刊评价研究报告—RCCSE权威、核心期刊排行榜与指南》

本刊讯 《中国学术期刊评价研究报告-RCCSE权威、核心期刊排行榜与指南》由中国科学评价研究中心、武汉大学图书馆和信息管理学院联合研发, 采用定量评价和定性分析相结合的方法, 对我国万种期刊大致浏览、反复比较和分析研究, 得出了65个学术期刊排行榜, 其中《世界华人消化杂志》位居396种临床医学类期刊第45位. (编辑部主任: 李军亮 2010-01-08)