

**博 士 学 位 论 文**

**DOCTORAL DISSERTATION**

**论文题目：百草枯中毒预后评价和持续血浆灌流对百 草枯清除作用临床研究**

**T I T L E** Prediction of Outcome in **Patients with Paraquat Poisioning and Effect of Continuous Plasma Perfusion on Paraquat Elimination**

**一级学科：临床医学二级学科：内科学**

**心血管病论文作者：李国强**

**指导教师：李玉明**

**天 津 医 科 大 学 研 究 生 院二〇一五年五月**

**学位类别：** 科学学位 专业学位 **学科门类：医学**



**博 士 学 位 论 文**

**DOCTORAL DISSERTATION**

**论文题目：百草枯中毒预后评价和持续血浆灌流对百 草枯清除作用临床研究**

**T I T L E** Prediction of Outcome in **Patients with Paraquat Poisioning and Effect of Continuous Plasma Perfusion on Paraquat Elimination**

**一级学科：临床医学二级学科：内科学**

**心血管病论文作者：李国强**

**指导教师：李玉明**

**天 津 医 科 大 学 研 究 生 院二〇一五年五月**

学位论文原创性声明

本人郑重声明：所呈交的论文是我个人在导师指导下独立进行研究工作取得的研究成果。除了文中特别加以标注引用的内容和致谢的地方外，论文中不包含任何其他个人或集体已经发表或撰写过的研究成果，与我一同工作的同志对本研究所做的任何贡献均已在论文中作了明确的说明并表示了谢意。

学位论文作者签名： 日期： 年 月 日

学位论文版权使用授权书

本学位论文作者完全了解天津医科大学有关保留、使用学位论文的规定， 即：学校有权将学位论文的全部或部分内容编入有关数据库进行检索，并采用影印、缩印或扫描等复制手段保存、汇编以供查阅和借阅。同意学校向国家有关部门或机构送交论文，并编入有关数据库。

保密 ，在 年解密后适用本授权书。

本论文属于

不保密 。

（请在相对应的方框内打“√” ）

学位论文作者签名： 日期： 年 月 日

导 师 签 名 ： 日期： 年 月 日

# 中文摘要

**目的：**研究初始血清百草枯浓度、血乳酸水平、高分辨率CT磨玻璃改变以及血管外肺水指数对百草枯中毒患者预后的判断价值，以及观察持续血浆灌流治疗对百草枯中毒患者血浆百草枯浓度影响，探讨持续血浆灌流对百草枯中毒患者毒代动力学的影响，为改进百草枯中毒的救治工作提供依据。

**方法**：第一部分、血清百草枯浓度对百草枯中毒预后评估的价值分析：回顾分析189例中毒时间在2.5-48h内的百草枯中毒患者，根据患者预后及入院时的血清百草枯浓度、中毒时间，利用ROC曲线、logistic回归分析，对初始血清百草枯浓度及中毒时间对中毒预后进行分析。第二部分、血清乳酸、乳酸时间积评估急性百草枯中毒患者预后的意义：回顾性分析170例百草枯中毒患者的临床资料、入院时血清乳酸水平和血浆百草枯浓度，分析血清乳酸水平与血百草枯浓度的相关性及对预后的预测价值。第三部分、高分辨率CT磨玻璃样改变对急性百草枯中毒患者预后价值研究：回顾性分析137例百草枯中毒患者的临床和影像资料，比较不同预后两组每隔3天胸部薄层CT磨玻璃样改变面积及对预后的判断价值。第四部分、血管外肺水对急性百草枯中毒患者预后价值研究：前瞻性研究49例百草枯中毒患者的临床和血流动力学监测资料，比较不同预后两组血流动力学监测指标改变，分析其对预后的预测价值。第五部分、持续血浆灌流治疗对百草枯中毒患者血百草枯清除的临床研究：前瞻性观察21例急性百草枯中毒患者，均进行持续血浆灌流治疗。测定尿百草枯浓度、尿流速、动脉端和静脉端血浆百草枯浓度，并计算肾脏和血浆灌流对百草枯的清除速度、清除量。**结果**：1、死亡组的血清百草枯浓明显高于存活组（*P*<0.01）;死亡组的中毒时间明显高于存活组（*P*<0.01）;根据ROC曲线分析，中毒时间在2.5-48h内百草枯

浓度与百草枯浓度及时间的乘积的ROC曲线下面积无差异(z=0.563, *P*=0.574)；但中毒时间在2.5-6h以内时，百草枯浓度与百草枯浓度及时间的乘积的ROC曲线下面积差异显著(z=2.199, *P*=0.034)；中毒在6至48h以内时，百草枯浓度与百草枯浓度与时间的乘积的ROC曲线下面积亦显著差异(z=2.525, *P*=0.012)。2、初始动脉乳酸浓度预测预后阈值为4.2 mmol/L（敏感性82.80%，特异性63.64%；约登指数0.464）。3、服毒后5-6d GGOs相对面积AUC为0.929，阈值＞10.0%时，

84.47%的患者死亡，特异度和敏感度均较高（敏感度84.19%, 特异度92.35%, PPV 84.47%, NPV 93.74%），可早期判断患者预后。4、EVLWi存活组在第2-5天低于死亡组(p<0.05). PVPI和EVLWi在百草枯中毒后1-5存在动态变化，第5天EVLWi (灵敏度0.833，特异度0.875)是评价预后的较好时间。5、共进行

了107次血浆灌流治疗，持续血浆灌流中每次血浆灌流对百草枯的清除（mL/min）具显著高于同个时间段肾脏自身清除（mL/min）（第1次，11.14±6.13 比

5.33±4.33，第2次，18.36±11.32比4.85±3.15，第3次，16.13±10.05 比

0.84±0.80，第4次，14.2±10.04比0.53±0.75，第5次，19.26±12.59 比

0.36±0.50，第6次，16.31±4.69比0.31±0.52，第7次14.05±4.78 比

0.35±0.12，第8次12.16±3.81比0.54±0.66，均*P*<0.05），存活者血浆百草

枯的下降速度（mg/Lh）要高于死亡者(0.57±0.03比0.47±0.06, *P*=0.02)。**结论**：1、百草枯中毒后，中毒时间不超过6h时，单独的百草枯浓度对百草枯中毒患者病情的评估优于时间相关性的百草枯浓度；中毒时间在6至48h，时间相关性的百草枯浓度对病情的评估优于单独的百草枯浓度。2、初始动脉乳酸可以判断中毒严重程度和预测患者的预后，测量初始动脉乳酸浓度和中毒时间可以作为评估PQ中毒严重程度的一个简单实用的工具。3、应用胸部HRCT评估百

草枯中毒患者的GGOs面积，在目前是评价百草枯中毒患者预后的一项有意义的辅助指标，在中毒后5-6d行HRCT可早期评价患者预后。4、EVLWi、PVPI是早期评价百草枯中毒患者预后的一项有价值的辅助指标，在中毒后第5天是敏感度与特异度均较高的时间点。5、持续血浆灌流治疗可以降低血浆百草枯浓度，可能是治疗百草枯中毒的一个手段。

**关键词：**百草枯中毒； 预后； 血浆灌流； 急性呼吸窘迫综合征； 血管外肺水指数

**Abstract**

**Objective**: To research the value of different parameters, such as initial serum paraquat(PQ) concentration, arterial lactate concentration-time data, GGO volume ratio of HRCT and EVLWi, on the prognosis of patients with PQ poisoning, and to estimate the PQ clearance of PP and observe the effect of PP on PQ concentration in the blood of patients with acute PQ poisoning.

**Methods:** Retrospective analysis of patients who ingest PQ. Plasma PQ

Concentration, time lag after PQ ingestion, initial arterial lactate, arterial lactate concentration-time data, the area of GGOs, EVLWi, and PVPI were analyzed by

Analyzing ROC curves and multiple logistic regression analysis according to the prognosis of patients. They were compared in survivors and non-survivors. 21 PQ-poisoned patients within 24 hrs after ingestion were prospectively enrolled. A total of 107 plasma perfusion treatments were performed. The renal and plasma

Perfusion excretion of PQ were measured during the procedure of plasma perfusion. Results: 1. For the ROC curve analysis, the plasma PQ concentration–time data had a

Similar discriminative power to the plasma PQ concentration (z=0.563, *P*=0.574) when the time of poisoning between 2.5 and 48h. But when the time of poisoning was divided into 2.5-6 h and 6-48 h, the plasma PQ concentration–time data had a significantly discriminative power to the plasma PQ concentration.2. The results indicated that there was a positive correlation between the arterial lactate-time and PQ concentration-time (ρ=0.485). For the ROC curve analysis, the arterial lactate concentration had an area of 0.774 and the cut-off value was 4.2 mmol/l (sensitivity, 82.80%; specificity, 63.64%; Youden's index, 0.464). 3. The AUC of GGO volume ratios above 10.0% in 5-6 days was 0.929, sensitivity of 84.19%, specificity of

III

92.35%, which presented good effect in predicting prognosis in the early stage.4. The EVLWi at day 2-5 in the survival group was significantly lower than that in death group (*P*<0.05). PVPI and EVLWi were increase gradually as time went on at day

1-5, and these indexes at day 5 were valuable indicators to prognosis(sensitivity,

0.833; specificity, 0.875).5. The elimination of PQ at each plasma perfusion were more effective than that of renal (11.14±6.13 vs.5.33±4.33, 18.36±11.32 vs.4.85±3.15, 16.13±10.05 vs.0.84±0.80, 14.2±10.04 vs.0.53±0.75, 19.26±12.59 vs.0.36±0.50,

16.31±4.69 vs.0.31±0.52, 14.05±4.78 vs.0.35±0.12, 12.16±3.81 vs.0.54±0.66 ，all

P<0.05）). The survivors showed a higher reduction rate in PQ concentration in plasma than the nonsurvivors (0.57±0.03 vs. 0.47±0.06, *P*=0.02).

**Conclusion:** 1. The initial serum PQ concentration had a better predictive power than the plasma PQ concentration–time data in evaluating the prognosis of patients when the time of poisoning within 6 hours. But, The the plasma PQ concentration–time data had a better predictive power than PQ concentration alone in evaluating the

Prognosis of patients when the time of poisoning between 6 and 48h.2. the arterial lactate-time data exhibited a good predictive power for evaluating the prognosis of patients with acute PQ poisoning. 3. The volume ratio of GGO exceeding 10% in 5-6 days is a novel, reliable and independent predictors of outcome in acute PQ poisoning.4. The PiCCO system continuously monitored to detect the lung water relevant index was significant to prognostic value in PQ poisioning. 5. Effect of Continuous plasma perfusion on PQ elimination in patients with PQ poisioning.

**Keywords:** paraquat poisoning; Prognosis; Plasma perfusion; ARDS; Extravacular lung water index

IV

目 录

[中文摘要](#_Toc686766082) 3

**[Abstract](#_Toc686766083)** 4

[缩略语/符号说明](#_Toc686766084) 7

[前 言](#_Toc686766085) 8

[研究现状、成果](#_Toc686766086) 9

[研究目的、方法](#_Toc686766087) 9

[一、 血清百草枯浓度对百草枯中毒预后评估的价值分析](#_Toc686766088) 9

[1.1 对象和方法](#_Toc686766089) 9

[1.1.1 研究对象](#_Toc686766090) 9

[1.1.2 研究方法](#_Toc686766091) 9

[1.1.3 入院24h内治疗方法](#_Toc686766092) 9

[1.2 结果](#_Toc686766093) 10

[1.2.1 死亡组与存活组血清百草枯浓度和中毒时间比较](#_Toc686766094) 10

[1.2.2 百草枯浓度、浓度与时间的乘积及中毒时间的ROC曲线分析](#_Toc686766095) 10

[1.2.3 中毒时间6h以内时影响患者预后的因素](#_Toc686766096) 10

[1.2.4 中毒时间在6至48h以内时影响患者预后的因素](#_Toc686766097) 15

[1.3 讨论](#_Toc686766098) 16

[1.3.1 重新认识中毒时间在预后判断中的价值](#_Toc686766099) 16

[1.3.2 中毒时间在6h以内时影响患者预后的因素](#_Toc686766100) 16

[1.3.3 中毒时间在6到48h时影响患者预后的因素](#_Toc686766101) 17

[1.4 小结](#_Toc686766102) 17

[二、 血清乳酸、乳酸时间积评估急性百草枯中毒患者预后的意义](#_Toc686766103) 18

[2.1 对象和方法](#_Toc686766104) 18

[2.1.1 研究对象](#_Toc686766105) 18

[2.1.2 研究方法](#_Toc686766106) 18

[2.1.3 入院24h内治疗方法](#_Toc686766107) 18

[2.1.4 统计学处理](#_Toc686766108) 18

[2.2 结果](#_Toc686766109) 19

[2.2.1 基本情况](#_Toc686766110) 19

[2.2.2 ROC曲线分析](#_Toc686766111) 19

[2.3 讨论](#_Toc686766112) 23

[2.3.1 初始动脉乳酸可以判断中毒严重程度和预测患者的预后。](#_Toc686766113) 23

[2.3.2 动脉乳酸时间积可以预测急性PQ中毒患者预后，计算出Th存概率。](#_Toc686766114) 23

[2.4 小结](#_Toc686766115) 23

[三、 高分辨率](#_Toc686766116)**[CT](#_Toc686766116)**[磨玻璃样改变对急性百草枯中毒患者预后价值研究](#_Toc686766116) 23

[3.1 对象和方法](#_Toc686766117) 23

[3.1.1 研究对象](#_Toc686766118) 23

[3.1.2 研究方法](#_Toc686766119) 23

[3.1.3 入院24h内治疗方法](#_Toc686766120) 24

[3.1.4 HRCT检查及图像评价](#_Toc686766121) 24

[3.1.5 统计学处理](#_Toc686766122) 24

[3.2 结果](#_Toc686766123) 24

[3.2.1 基本情况](#_Toc686766124) 24

[3.2.2 不同预后两组患者GGOs相对面积比较](#_Toc686766125) 24

[3.2.3 血浆百草枯浓度和GGOs相对面积对预后的诊断价值](#_Toc686766126) 26

[3.3 讨论](#_Toc686766127) 28

[3.3.1 口服百草枯量和血浆百草枯浓度决定患者预后。](#_Toc686766128) 28

[3.3.2 胸部HRCT测得的GGOs相对面积对评价百草枯中毒患者的预后具有更高的敏感度与特异度。](#_Toc686766129) 28

[3.3.3 服毒后4-6d是敏感度与特异度均较高的最早时间点。](#_Toc686766130) 28

[3.4 小结](#_Toc686766131) 28

[四、 血管外肺水指数对急性百草枯中毒患者预后的评价](#_Toc686766132) 29

[4.1 对象和方法](#_Toc686766133) 29

[4.1.1 研究对象](#_Toc686766134) 29

[4.1.2 研究方法](#_Toc686766135) 29

[4.1.3 入院24h内治疗方法](#_Toc686766136) 29

[4.1.4 监测和检查指标及方法](#_Toc686766137) 30

[4.1.5 统计学处理](#_Toc686766138) 30

[4.2 结果](#_Toc686766139) 30

[4.2.1 基本情况](#_Toc686766140) 30

[4.2.2 不同预后两组患者血流动力学参数比较](#_Toc686766141) 31

[4.2.3 血流动力学参数对预后的诊断价值](#_Toc686766142) 33

[4.3 讨论](#_Toc686766143) 35

[4.3.1 百草枯致ARDS的标志物。](#_Toc686766144) 35

[4.3.2 百草枯中毒患者EVLWi、PVPI早期出现变化。](#_Toc686766145) 35

[4.3.4 服毒后5d内EVLWi、PVPI出现动态变化。](#_Toc686766146) 35

[4.4 小结](#_Toc686766147) 36

[五、 持续血浆灌流治疗对百草枯中毒患者血百草枯清除的临床研究](#_Toc686766148) 36

[5.1 对象和方法](#_Toc686766149) 36

[5.1.1 研究对象](#_Toc686766150) 36

[5.1.2 治疗方法](#_Toc686766151) 36

[5.1.3 数据收集与整理](#_Toc686766152) 37

[5.1.4 统计学处理](#_Toc686766153) 37

[5.2 结果](#_Toc686766154) 37

[5.2.1 基本情况](#_Toc686766155) 37

[5.2.2 百草枯清除](#_Toc686766156) 43

[5.2.3 肾脏和持续血浆灌流治疗对百草枯清除率的比较](#_Toc686766157) 44

[5.2.4 肾脏和持续血浆灌流治疗对百草枯清除量的比较](#_Toc686766158) 44

[5.2.5 死亡和存活组的比较](#_Toc686766159) 45

[5.3 讨论](#_Toc686766160) 48

[5.3.1 持续血浆灌流对百草枯的清除高于肾脏自身的清除能力](#_Toc686766161) 48

[5.3.2 持续血浆灌流清除百草枯的效率与组织中百草枯浓度有关](#_Toc686766162) 49

[5.3.3 积极寻找序贯治疗方案](#_Toc686766163) 49

[5.4 小结](#_Toc686766164) 49

[全文结论](#_Toc686766165) 50

[论文创新点](#_Toc686766166) 51

[参考文献](#_Toc686766167) 52

[73](#_Toc686766168) 56

[附录—关于持续血浆吸附治疗装置的研究](#_Toc686766169) 57

[综述](#_Toc686766170) 60

[百草枯中毒的血液净化治疗进展](#_Toc686766171) 60

[综述参考文献](#_Toc686766172) 65

VIII

# 缩略语/符号说明

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 英文缩写 | 英文全称 | 中文全称 |
| PiCCO | Pulse indicator Continous Cadiac Output | 脉搏指示持续心输出量 |
| EVLW | Extravacular lung water | 血管外肺水 |
| EVLWi | Extravacular lung water index | 血管外肺水指数 |
| PVPI | Pulmonary vascular permeability index | 肺血管通透性指数 |
| GEDV | Global end-diastolic volume | 全心舒张末容积 |
| GEDV | Global end-diastolic volume index | 全心舒张末容积指数 |
| ITBV | Intrathoracic blood volume | 胸腔内血容量 |
| PQ | Paraquat | 百草枯 |
| UFR | Urinary flow rate | 尿流速 |
| PPQ | Plasma paraquat | 血浆百草枯浓度 |
| HRCT | High Resolution CT | 高分辨率 CT |
| GGO | Ground-glass opacity | 磨玻璃样改变 |
| ARDS | Acute respiratory distresss yndrome | 急性呼吸窘迫综合症 |
| ROC | Receiver operating characteristic | 受试者工作 |

IX

前 言

# 研究现状、成果

百草枯又称克芜踪、对草快，属有机杂环类接触性脱叶剂及除草剂，目前在全世界范围内使用量最大。百草枯可通过皮肤、呼吸道、消化道进入体内，分布于骨骼肌、肺、肾、肝等组织器官中。百草枯毒性极高且无特效解毒药，因此百草枯中毒患者病死率极高1。虽然，目前临床上应用血液净化治疗2、抗氧化以及免疫抑制治疗3取得一定效果，但总体治疗及预后效果仍然较差。一旦

PQ对机体的损害启动，尤其是早期出现呼吸衰竭，所有的治疗方法均难以改善患者预后。但一些口服中毒的患者在早期临床症状较轻，给病情判断带来一定困难。因此建立行之有效的预测机制用于评估患者病情，积极寻找行之有效缓解病情的治疗方法是非常必要的。

近年随着血液净化技术的发展，各种血液净化技术应用于百草枯中毒，仍存在巨大争论，仍是此领域的一个研究热点，多数学者建议中毒后尽早开始全血灌流治疗，但也存在争议2。血中百草枯浓度直接影响临床预后，全血灌流后的血浆百草枯浓度反弹可能与较差预后有关，提示延长灌流时间可能对患者有益，因此，有学者提出持续全血灌流代替间断灌流，但是血小板减少、出血这一并发症又使持续全血灌流难以实现3。血浆分离技术是血液净化的一种方法，非选择性血浆置换是治疗性血浆分离技术一种，但有限的血浆置换量影响了临床疗效和使用，血浆灌流治疗作为一种新的治疗方法已经应用于中毒急救2。我们将持续血浆灌流治疗方法应用于百草枯中毒患者，初步探讨持续血浆灌流治疗降低血浆百草枯浓度的疗效。

# 研究目的、方法

1

本实验通过研究初始血清百草枯浓度、初始血乳酸浓度、肺部HRCT动态变化、血流动力学监测指标对百草枯中毒患者预后的判断价值，以及持续血浆灌流治疗对百草枯中毒患者血浆百草枯浓度的影响，探讨不同时间点应用不同指标预测百草枯中毒患者的预后，以及持续血浆灌流对百草枯中毒患者毒代动力学的影响，为进一步百草枯中毒的救治工作提供新的理论依据。

研究分为五个部分：第一部分，回顾性研究初始血清百草枯(paraquat PQ)浓度、中毒时间对百草枯中毒患者预后的判断价值。第二部分，血浆百草枯浓度虽能较为准确地判断预后，基层医院不具备进行血百草枯浓度检测的能力。百草枯中毒患者早期会出现血清乳酸水平改变，乳酸水平和百草枯预后有一定相关。对百草枯中毒患者进行回顾性分析，探讨血清乳酸水平与其中毒程度及预后的相关性，以寻找一种基层医院简便易行的预后评估指标。第三部分，百草枯治疗过程中，不同的血液净化方式对血百草枯浓度产生不同影响，血百草枯浓度检测尚未有统一标准，临床报道结果不一，百草枯中毒患者治疗过程中高分辨率CT会产生动态变化，对百草枯中毒患者进行回顾性分析，探讨高分辨率CT肺磨玻璃样改变与预后的相关性，以寻找一种不同医院可比的预后评估指标。第四部分，高分辨率CT出现磨玻璃样改变为严重肺部炎症反应的体现，进一步进展为肺纤维化是百草枯中毒的常见最终死因，血流动力学监测可以量化肺炎症反应，并可能早期改变，对百草枯中毒患者血流动力学监测指标进行分析，探讨血流动力学监测指标改变与预后的相关性，以寻找一种更灵敏预后评估指标。第五部分，通过计算肾脏和血浆灌流对百草枯的清除速度，探讨持续血浆灌流治疗对血浆百草枯浓度的影响和对百草枯的清除作用。

2

# 一、 血清百草枯浓度对百草枯中毒预后评估的价值分析

百草枯又称克芜踪、对草快，属有机杂环类接触性脱叶剂及除草剂，目前在全世界范围内使用量最大。百草枯可通过皮肤、呼吸道、消化道吸收入体内，分布于骨骼肌、肾、肺、肝等组织中。百草枯毒性极大且无特效解毒药，因此口服PQ中毒者的病死率极高1, 4。虽然，目前临床上应用血液净化5、抗氧化6以及免疫抑制治疗7,8取得一定的效果，但总体预后仍然较差。一旦PQ对机体的损害启动，尤其是早期出现呼吸衰竭，所有的治疗方法均难以改善患者预后。但一些口服中毒的患者在早期临床症状较轻，给病情判断带来一定困难。因此建立行之有效的预测机制用于评估患者病情，或可指导临床治疗、改善患者预后。我们对189例百草枯中毒患者的初始百草枯浓度、中毒时间进行分析，以期找到更准确的预测方式，现将有关情况介绍如下。

## 1.1 对象和方法

### 1.1.1 研究对象

本文收集自2009年1月至2013年5月在我科治疗的百草枯中毒患者189

例，其中女性109人，男性80人，年龄在14-62岁，平均33.72±14.80，百草枯中毒的诊断以血中检测到百草枯为准。排除标准：（1）非口服中毒患者，（2）在外院已行血液净化治疗的患者，（3）中毒时间超过48h者，（4）存在肺部及心血管基础病者。纳入标准：（1）口服中毒患者，（2）既往无基础疾病者。

### 1.1.2 研究方法

所有患者在入院后洗胃及灌肠前采集静脉血，并送至毒物分析实验室，采用气相色谱分析法检测血清百草枯浓度9，并记录患者口服中毒至采集样本的时间间隔（中毒时间）。动脉血气分析及生化试验数据样本均与检测百草枯浓度

3

的血液样本一并采集。

### 1.1.3 入院24h内治疗方法

#### 1.1.3.1 洗胃及灌肠

所有患者在采集动脉血气后均进行洗胃及灌肠，具体方法如下：（1）洗胃，给予下胃管，并将活性碳100g加入注射用水500mL鼻饲，鼻饲完毕后用生理盐水300mL持续冲洗。（2）灌肠，思密达15g、硫酸镁粉15个加入20％甘露醇注射液中灌肠治疗，1/4h。

#### 1.1.3.2 血液净化治疗 9

所有的患者均行血浆吸附/灌流治疗，具体方法如下：以Seldinger方法将双腔导管置入右颈内静脉，末端位于右心房开口处，根据患者不同，给予不同剂量的低分子肝素。持续血浆灌流在贝朗血滤机（Diapact CRRT, B. Braun）上进行，血流速度为180mL/min，血浆以40 mL/min的速度通过活性炭灌流器，每隔2.5h更换一个活性炭灌流器，直至动脉端的血浆百草枯浓度降至可检测浓度以下。待血浆百草枯浓度下降至可检测浓度以下后，中间间隔4h给予标准药物治疗，给药完毕后再行24h持续血液滤过治疗。

#### 1.1.3.3 标准药物治疗

其它标准治疗按以下流程进行10：环磷酰胺，15mg/Kg体重溶于100mL 5%葡萄糖注射液中，在持续血浆灌流结束后给药一次，60分钟内滴注完毕；甲基强的松龙，15mg/Kg体重溶于250mL 5%葡萄糖注射液中，在持续血浆灌流结束后给药一次，60分钟内滴注完毕；所有患者均接受应激性溃疡的预防治疗（奥美拉唑40mg静脉注射，每日两次）。

1.1.4统计学处理

4

不符合正态分布的数据，以中位数表示，死亡组及存活组中位数之间的比较采用（Mann–Whitney U-test）。符合正态分布者的数据，以平均值±标准差表示，采用成组t检验，否则进行秩和检验。检验水准为双侧P<0.05。百草枯浓度及浓度与时间的乘积利用ROC曲线进行分析，阈值利用最佳约登指数及最大ROC曲线面积决定。2条ROC曲线下面积通过DeLong等方法进行对比分析。危险因素的筛选采用二分类变量logistic回归分析，中毒结果分为死亡（0）、成活（1），初始百草枯浓度、采样时间、患者年龄、初始AST、ALT、PaO2、

PaCO2, pH，TBIL及Cr均纳入危险因素之中，采用向前逐步剔除法，当*p*<0.05时指标纳入方程，当*p*>0.10时指标排除。

## 1.2 结果

### 1.2.1 死亡组与存活组血清百草枯浓度和中毒时间比较

死亡组的血清百草枯浓度9.90mg/L(6.20,14.70)明显高于存活组4.70 mg/L (2.80,6.40)（*P*<0.01；死亡组的中毒时间7.00h(4.13,9.75)明显高于存活组5.00h(4.00,8.00)(*P*<0.01)(表1)。

### 1.2.2 百草枯浓度、浓度与时间的乘积及中毒时间的ROC曲线分析

根据ROC曲线分析，中毒时间在48h内，百草枯浓度的阈值为9.2 mg/L；百草枯浓度与时间的乘积的阈值37.0 mg/L. H；中毒时间的阈值为6h；但百草枯浓度与时间的乘积的ROC曲线下面积无差异显著(z=0.563, *P*=0.574)（表2，图1）.

5



图1、百草枯浓度及百草枯浓度与中毒时间乘积的ROC曲线，根据两条曲线的对比分析可见，两条曲线下的面积无差异(z=0.563, *P*=0.574)。

### 1.2.3 中毒时间6h以内时影响患者预后的因素

根据ROC曲线及logistic回归分析，中毒时间在6h以内时，百草枯浓度的阈值为6.4mg/L，百草枯浓度与时间的乘积的阈值32.8mg/L. h，根据两条曲线的对比分析可见，两条曲线下的面积差异显著(z=2.199, *P*=0.034)，且

logistic回归分析可见，影响患者预后的因素只有单纯的百草枯浓度（表3，表4，图2）。

6



图2、中毒后6h内，百草枯浓度及百草枯浓度与中毒时间乘积的ROC曲线，根据两条曲线的对比分析可见，两条曲线下的面积差异显著(z=2.199, *P*=0.034)。

7

表1 189例百草枯中毒患者的一般情况及生化数据

| 分组 | 存活组（n=98） | 死亡组（n=91） | P |
| --- | --- | --- | --- |
| 年龄（Y） | 29.30±12.68 | 33.23±13.50 | 0.236 |
| 中毒时间（h） | 5.00(4.00,8.00) | 7.00(4.13,9.75) | 0.008 |
| 百草枯浓度(mg/L) | 4.70(2.80,6.40) | 9.90(6.20,14.70) | 0.000 |
| PQ 中毒时间乘积(mg/L.h) | 25.20(12.80,44.80) | 73.50(45.60,124.80) | 0.000 |
| pH | 7.41(7.39,7.43) | 7.40(7.36,7.43) | 0.078 |
| PaO2(mmHg) | 88.00(80.00,102.00) | 93.00(8100,109.00) | 0.050 |
| PaCO2(mmHg) | 36.50(31.00,39.00) | 33.00(25.50,39.00) | 0.002 |
| AST(IU/L) | 30.00(22.00,37.00) | 36.00(22.75,61.00) | 0.020 |
| ALT(IU/L) | 19.00(14.00,27.00) | 21.00(13.00,37.00) | 0.440 |
| TBIL(mg/dL) | 52.00(44.00,62.00) | 62.00(48.00,83.00) | 0.005 |
| BUN(mg/dL) | 4.80(3.70,5.85) | 5.10(3.90,6.95) | 0.014 |
| Creatinine (mg/dL) | 52.00(45.00,62.25) 8 | 61.00(47.25,82.50) | 0.005 |

表2 .百草枯浓度、浓度与时间的乘积及中毒时间的ROC曲线分析

|  | 阈值 | 敏感性% | 特异性% | AUC(95% CI) | 最佳约登指数 |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 初始 PQ 浓度(mg/L) | 9.2 | 90.82(83.30, 95.70) | 56.04 (45.20,66.40) | 0.785 (0.719,0.841) | 0.469 |
| PQ 中毒时间乘积(mg/L.h) | 37.0 | 67.65(57.70, 76.60) | 80.46(70.60, 88.20) | 0.833(0.772,0.883) | 0.517 |
| 中毒时间（h） | 6.0 | 67.35 (57.10,76.50) | 56.04(45.20, 66.40) | 0.611(0.538,0.681) | 0.234 |

表3 .中毒小于等于6h百草枯浓度、浓度与时间的乘积及中毒时间的ROC曲线分析（N=106）

|  | 阈值 | 敏感性% | 特异性% | AUC(95% CI) | 最佳约登指数 |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 初始 PQ 浓度(mg/L) | 6.4 | 74.24(62.00, 84.20) | 90.00(76.30, 97.20) | 0.884 (0.808,0.938) | 0.642 |
| PQ 中毒时间乘积(mg/L.h) | 32.8 | 81.82(70.40,90.20) | 72.50(56.10, 85.40) | 0.839(0.755,0.903) | 0.543 |
| 中毒时间（h） | 4.5 | 54.55 (41.80, 66.90) | 57.50(40.90, 73.00) | 0.566(0.466,0.662) | 0.121 |

9

表4 中毒小于等于6h患者的年龄、中毒时间、百草枯浓度及初始生化数据的logistic回归分析

|  | 回归系数 OR 值 95%CI P |
| --- | --- |
| 入院时 PQ 浓度 | -0.349 0.679 0.782，0.904 <0.000 |

注：初始百草枯浓度、年龄、AST、ALT、PaO2、PaCO2、pH、TBIL及Cr均包括在logistic回归方程中，筛选对百草枯中毒预后有影响的危险因素，采用向后剔除法，当p<0.01时指标纳入方程，当p>0.05时指标排除。

10

天津医科大学博士学位论文一、预后评估-百草枯浓度

### 1.2.4 中毒时间在6至48h以内时影响患者预后的因素

根据ROC曲线及logistic回归分析，中毒时间在6至48h以内时，百草枯浓度的阈值为9.2mg/L，百草枯浓度与时间的乘积的阈值73.6mg/L. h，根据两条曲线的对比分析可见，两条曲线下的面积差异显著(z=2.525, *P*=0.012)，且根据logistic回归分析可见，影响患者预后的因素不但有百草枯浓度、中毒时间，还有年龄（表5，表6，图3）。



图3、中毒大于6h的百草枯浓度及百草枯浓度与中毒时间乘积的ROC曲线，根据两条曲线的对比分析可见，两条曲线下的面积差异显著(z=2.525, P=0.012).

11

天津医科大学博士学位论文一、预后评估-百草枯浓度

表5 .中毒时间在6至48h的百草枯浓度、浓度与时间的乘积及中毒时间的ROC曲线分析（N=83）

|  | 阈值 | 敏感性% | 特异性% | AUC(95% CI) | 最佳约登指数 |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 初始 PQ 浓度(mg/L) | 9.2 | 96.87(83.80,99.90). | 43.14(29.30, 57.80) | 0.708(0.598,0.802) | 0.400 |
| PQ 中毒时间乘积(mg/L.h) | 73.6 | 87.50(71.00, 96.50) | 68.63(54.10, 80.90) | 0.821(0.722 ,0.897) | 0.561 |
| 中毒时间（h） | 17 | 93.75(79.20, 99.20) | 25.49(14.3 0,39.60) | 0.576(0.463,0.684) | 0.192 |

表6 中毒时间在6-48h患者的年龄、中毒时间、百草枯浓度及初始生化数据的logistic回归分析

|  | 回归系数 | OR 值 | 95%CI | P |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 入院时 PQ 浓度 | -0.405 | 0.667 | 0.782,0.904 | 0.000 |
| 中毒时间 | -0.108 | 0.898 | 0.827,0.974 | 0.009 |
| 年龄 | -0.067 | 0.935 | 0.883,0.989 | 0.021 |

12

## 1.3 讨论

### 1.3.1 重新认识中毒时间在预后判断中的价值

时间相关性的初始百草枯浓度一直被认为是判断百草枯中毒患者预后的良好指标11，Proudfoot研究发现患者在中毒后4、6、10、16及24h血中百草枯浓度低于2.0、0.6、0.3、0.16及0.1 mg/mL时成活率较高。Scherrmannd12等通过对30例百草枯中毒患者的研究发现百草枯中毒24h后，可能成活者的血药浓度与中毒时间的公式为C(mg/mL) = 1/(0.471×（口服药物时间）－1.302）。Jones13等通过文献中375例百草枯中毒患者的研究发现中毒后200h，成活者的血百草枯浓度与患者的中毒时间的logistic公式为Logit = 0.58－[2.33×10 (百草枯血液浓度g/mL)]－[1.15×10 (口服中毒时间)]，可能成活者= /[1 +]。至今这些方法仍在临床中广泛应用，但有人14对以上预测方法进行检验发现，即使在每个研究的使用条件范围内，这些方法对于患者病情的评估仍然存在差异，这些结论预测死亡的准确性似乎更高。

然而，我们的研究发现，在中毒48h内，根据ROC曲线分析，百草枯浓度与时间相关性的百草枯浓度（百草枯浓度乘以采样时间）的ROC曲线下面积并没有显著差异，虽然利用时间相关性的百草枯浓度预测预后的特异性较高80.46%

（70.60, 88.20），但单独应用百草枯评估预后的敏感性较高90.82%（83.30，

95.70）. 这提示我们，即使在48h内，时间似乎对于预后并不起重要作用。但事实并非如此，根据经验及既往的研究可以发现，在中毒剂量相同的情况下，就诊时间越长，患者预后往往更差。因此我们不能笼统的根据就诊时间及相应时间点的百草枯浓度判断预后，要想提高判断的精确度，可能要重新认识采样时间在预后判断中的价值。

13

### 1.3.2 中毒时间在6h以内时影响患者预后的因素

我们根据中毒时间的阈值，以6h为界，将患者分为两组，分别是中毒时间在6h以内组，中毒时间在6到48h组。通过分析发现，中毒时间在6h以内时，百草枯浓度与时间相关性的百草枯浓度相比，两者ROC曲线下面积显著差异

（z=2.199, P=0.034），且利用百草枯浓度判断预后明显优于时间相关性的百草枯浓度。从logistic回归分析可见，影响患者预后的因素只有单纯的百草枯浓度，其他因素均被排除在外。

### 1.3.3 中毒时间在6到48h时影响患者预后的因素

中毒时间在6到48h的患者，百草枯浓度与时间相关性的百草枯浓度相比，两者ROC曲线下面积也存在明显差异(z=2.525, *P*=0.012)，利用时间相关性的百草枯浓度判断预后则要明显优于单独的百草枯浓度。且从logistic回归分析可见，随着中毒时间的延长，年龄亦是预后的一个危险因素。

## 1.4 小结

对于百草枯中毒患者而言，根据中毒时间及血百草枯浓度来评估患者病情，仍然是一个良好的指标，但应在不同的时间段应用不同的指标。中毒时间不超

过6h时，单独的百草枯浓度对百草枯中毒患者病情的评估优于时间相关性的百

草枯浓度；中毒时间在6至48h，时间相关性的百草枯浓度对病情的评估优于单

独的百草枯浓度。此次研究结果或许可以指导百草枯中毒患者的临床治疗，结

合本研究对百草枯中毒患者病情的评估方法，提示早期积极血液净化治疗可能会改善百草枯中毒患者的预后，台湾的研究也证实在百草枯中毒6小时之内，积极血液净化治疗可以改善中重度百草枯中毒患者的预后。

虽然气相色谱分析法检测血清百草枯浓度的灵敏性较高15，广泛应用于综合

14

性医院毒物的检测，但百草枯中毒多就诊于基层医院和社区医院，由于条件所限，只能进行尿半定量检测。而中毒后6h多在基层医院，本研究结果在基层医院的验证存在一定的困难。此外，本次研究所包含的研究对象中毒时间在48h以内，而更长的中毒时间结果如何，目前不得而知。而且此次研究的样本数较少，因此本文结论仍然需要更大样本的数据加以验证。

15

# 二、 血清乳酸、乳酸时间积评估急性百草枯中毒患者预后的意义

第一部分研究提示血浆百草枯浓度及干预时间百草枯中毒患者的严重程度及预后息息相关14, 16,17，但就百草枯浓度的检测在国内尚未广泛开展，基层医院不具备进行血百草枯浓度检测的能力。以往研究表明，酸中毒是影响百草枯中毒患者预后的重要因素之一18-20，并且我们发现，百草枯中毒患者早期，血清乳酸值往往会出现改变，血乳酸水平与百草枯患者的预后有一定相关性。因此，本部分研究对170例百草枯中毒患者进行回顾性研究，探讨百草枯中毒的严重程度及预后与血乳酸水平的相关性，从而寻求一种快速判断预后的指标。

## 2.1 对象和方法

### 2.1.1 研究对象

本研究收集自2008年6月至2012年6月在我科治疗的百草枯中毒患者170例，百草枯中毒的诊断以血中检测到百草枯为准。排除标准：（1）非口服中毒患者，（2）在外院已行血液净化治疗的患者，（3）中毒时间超过24h者，（4）存在肺部及心血管基础病者。纳入标准：（1）口服中毒患者，（2）既往无基础疾病者。

本研究符合医学伦理学标准，并经医院伦理委员会批准，所有抢救治疗和检测均获得患者或家属的知情同意。

### 2.1.2 研究方法

所有患者在入院后洗胃及灌肠前采集静脉血，并送至毒物分析实验室，采用气相色谱分析法检测血清百草枯浓度21，并记录患者口服中毒至采集样本的时间间隔（中毒时间）。动脉血气分析（GEM premier 3000; Instrumentation

16

Laboratory, Bedford, IL，USA）及生化试验数据样本均与检测百草枯浓度的血液样本一并采集。

### 2.1.3 入院24h内治疗方法

#### 2.1.3.1 洗胃及灌肠

所有患者在采集动脉血气后均进行洗胃及灌肠，具体方法如下：（1）洗胃，给予下胃管，并将活性碳100g加入注射用水500mL鼻饲，鼻饲完毕后用生理盐水300mL持续冲洗。（2）灌肠，思密达15g、硫酸镁粉15个加入20％甘露醇注射液中灌肠治疗，1/4h。

#### 2.1.3.2 血液净化治疗

所有的患者均行血浆吸附/灌流治疗，具体方法如下22：以Seldinger方法将双腔导管置入右颈内静脉，末端位于右心房开口处，根据患者不同，给予不同剂量的低分子肝素。持续血浆灌流在贝朗血滤机（Diapact CRRT, B. Braun）上进行，血流速度为180mL/min，血浆以40 mL/min的速度通过活性炭灌流器，每隔2.5h更换一个活性炭灌流器，直至动脉端的血浆百草枯浓度降至可检测浓度以下。待血浆百草枯浓度下降至可检测浓度以下后，中间间隔4h给予标准药物治疗，给药完毕后再行24h持续血液滤过治疗。

#### 2.1.3.3 标准药物治疗

其它标准治疗按以下流程进行23：环磷酰胺，15mg/Kg体重溶于100mL 5%葡萄糖注射液中，在持续血浆灌流开始前、结束后给药一次，60分钟内滴注完毕；甲基强的松龙，15mg/Kg体重溶于250mL 5%葡萄糖注射液中，在持续血浆灌流开始前、结束后和第3日给药一次，60分钟内滴注完毕；3个治疗日后停止甲基强的松龙的治疗，如患者存活，给予每日4次地塞米松5mg静脉注射治

17

疗；去铁敏，100mg/Kg体重溶于500mL 5%葡萄糖注射液中，在持续血浆灌流结束后以21mL/H速度持续静脉滴注，24小时内滴注完毕；维生素Ｅ，300mg每日两次口服；N-乙酰半胱氨酸，150mg/Kg体重溶于500mL 5%葡萄糖注射液中，在持续血浆灌流结束后静脉滴注，180分钟内滴注完毕，随后将300mg/Kg体重的N-乙酰半胱氨酸溶于500mL 5%葡萄糖注射液中以21mL/H速度持续静脉滴注连续3周；所有患者均接受应激性溃疡的预防治疗（奥美拉唑40mg静脉注射，每日

2次）。

### 2.1.4 统计学处理

不符合正态分布的数据，以中位数表示，死亡组及存活组中位数之间的比较采用（Mann–Whitney U-test），符合正态分布者的数据，以平均值±标准差表示，采用成组t检验，否则进行秩和检验。显著性差异水准定位双侧P<0.05。动脉乳酸浓度、动脉乳酸-时间乘积（小时）和百草枯浓度与时间的乘积利用ROC曲线进行分析，阈值利用最佳约登指数及最大ROC曲线面积决定。两条ROC曲线下面积通过DeLong等方法进行对比分析。影响预后的因素采用多元

logistic回归分析。

## 2.2 结果

### 2.2.1 基本情况

共有170例患者参加了这项研究，患者的基线特征如表1所示。170名受试者中有97名女性和73名男性，其中存活者93例，77例死亡。在所有患者PQ摄取和第1次样本采集之间的平均间隔时间为6.46h（2.50, 19.00），存活组和死亡组的中位时间分别为5.00h（4.00, 8.00）和6.00 h（4.00, 8.75）。死亡组平均初始动脉乳酸浓度为5.00 mmol／L（2.00, 10.00），初始血浆PQ浓度为10.0 mg/L

18

（6.00, 15.00），二者均高于存活组：平均初始动脉乳酸浓度为2mmol/L（1.00, 2.50），初始PQ浓度为5.00 mg/L（3.00, 7.00）。

### 2.2.2 ROC曲线分析

以ROC曲线分析（表2），初始动脉乳酸浓度曲线下面积为0.774，阈值为4.2 mmol/L（敏感性82.80%，特异性63.64%；Youden指数0.464）。动脉乳酸时间积曲线下面积为0.782，阈值为11.95 mmol/L. h（敏感性64.52%，特异性84.42%，

Youden指数0.490）。相关性分析提示初始动脉乳酸和初始血浆PQ浓度之间呈正相关（**ρ**= 0.414），动脉乳酸时间积和PQ浓度时间积也呈正相关（ρ= 0.485, 表3）。将中毒时间、初始动脉乳酸和初始百草枯浓度等变量进行多因素非条件Logistic回归分析。分析结果显示中毒时间、初始动脉乳酸和初始百草枯浓度因素进入回归方程，回归系数均为负值，表明以上因素是患者死亡的独立危险因素，OR分别为0.869(*P*=0.002, 95％CI 0.774-0.978)、0.838(*P*<0.001, 95％CI 0.755-0.930)、0.856（*P*<0.001, 95％CI 0.794-0.923），见表4。当两名

患者摄入百草枯后的中毒时间和血浆百草枯浓度相等时，乳酸浓度增加死亡的风险显著提高。

初始动脉乳酸浓度与中毒时间对数散点图如图1所示。将多因素分析有显著意义的中毒时间和初始动脉乳酸作为解释变量，以30天是否生存0, 1作为反应变量进行Logistic回归分析，得到回归模型：= 3.066-0.139×（中毒时间）

‑0.177×（初始动脉乳酸浓度）；在某个时间点的初始动脉乳酸浓度预测生存概率：生存概率= 1 / 1 + e-Logit（P）。

ROC曲线配对比较显示动脉乳酸时间积和PQ浓度时间积无统计学意义的差异（Z=0.712, *P*=0.864），见图2。

19

表1 170例百草枯中毒患者一般状况

|  | 存活组（n=93） | 死亡组 （n=77） | P |
| --- | --- | --- | --- |
| 年龄(years) | 30.00(23.00, 45.50) | 29.00(24.00, 46.50) | 0.518 |
| 服毒时间 (h) | 5.00(4.00, 8.00) | 6.00(4.00, 8.75) | 0.117 |
| 初始动脉乳酸 (mmol/L) | 2.00(1.00, 2.50) | 5.00(2.00, 10.00) | ＜0.000 |
| 动脉乳酸时间乘积(mmol/L.h) | 10.00(5.00, 17.50) | 26.10(15.00, 53.55) | ＜0.000 |
| 初始 PQ 浓度(mg/L) | 5.00(3.00, 7.00) | 10.0(6.00, 15.00) | ＜0.000 |
| PQ 浓度时间积(mg/L.h) | 26.50(13.50, 47.50) | 59.00(35.50, 104.50) | ＜0.000 |

20

表2 乳酸、乳酸时间积、百草枯浓度、百草枯时间积和中毒时间的ROC曲线分析

|  | 阈值 | 敏感性% | 特异性% | AUC(95% CI) | 最佳约登指数 |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 初始动脉乳酸 (mmol/L) | 4.20 | 82.80(73.57, 89.83) | 63.64(51.89,74.30) | 0.774(0.703,0.834) | 0.464 |
| 动脉乳酸时间积(mmol/L.h) | 11.95 | 64.52(53.91,74.17) | 84.42(74.36,91.68) | 0.782(0.712,0.841) | 0.490 |
| 初始 PQ 浓度(mmol/L) | 9.35 | 86.02(77.28,92.34) | 59.74(47.94,70.77) | 0.765(0.694,0.826) | 0.462 |
| PQ 浓度时间积(mg/L.h) | 22.70 | 44.01(32.79,53.69) | 92.21(83.81,97.09) | 0.768(0.697,0.829) | 0.362 |
| 中毒时间 （h） | 6.50 | 66.67(56.31,75.96) | 48.05(36.52,59.74) | 0.568(0.490,0.644) | 0.145 |

21

表3 百草枯中毒后相同时间点动脉乳酸和百草枯浓度相关性分析

| 参数 | 统计参数 | 初始 PQ 浓度 | PQ 浓度时间积 |
| --- | --- | --- | --- |
| 初始动脉乳酸 | 相关系数（ρ） | 0.414 |  |
| （N=170） | P 值 | <0.001 |  |
| 动脉乳酸时间积 | 相关系数（ρ） |  | 0.485 |
| （N=170） | P 值 |  | <0.001 |

表4 百草枯中毒后初始参数的多因素logistic回归分析

| 参数 | OR | 95%CI | P |
| --- | --- | --- | --- |
| 中毒时间 | 0.869 | 0.774, 0.978 | 0.002 |
| 初始动脉乳酸 | 0.838 | 0.755, 0.930 | <0.001 |
| 初始 PQ 浓度 | 0.856 | 0.794, 0.923 | <0.001 |

22



图1 初始动脉乳酸浓度与中毒时间对数散点图



图2 动脉乳酸时间积和PQ浓度时间ROC曲线配对比较

23

## 2.3 讨论

### 2.3.1 初始动脉乳酸可以判断中毒严重程度和预测患者的预后。

1843年Scherer首次提出血乳酸水平增加与致残率和死亡率增加相关24，许多研究发现治疗过程中乳酸水平是一个重要预后指标25-27。尽管乳酸水平可预测危重患者预后，但对急性中毒患者的预后研究较少。最近，有研究提出动脉乳酸浓度可以预测急性PQ中毒患者预后28,29。我们的研究表明，与存活组相比，死亡组的动脉乳酸浓度结果相对较高，相同时间点初始动脉乳酸水平与PQ浓度呈正相关（ρ= 0.414）。这些观察可以验证假说，初始动脉血乳酸水平对急性PQ中毒患者的预后具有良好的预测能力。曾有学者对272例急性百草枯中毒患者进行研究，发现动脉血乳酸水平对于评估百草枯中毒患者的预后，具有较高的价值，其AUC为0．886，敏感度和特异度分别为82％和88％28，但由于该研究未测定初始百草枯浓度，并不能客观反映出动脉血乳酸水平乳酸与中毒程度的关系。而本研究证实血乳酸水平与血中初始百草枯浓度呈正相关，即血百草枯浓度越高，血乳酸值越高，这说明对于判断百草枯中毒患者的严重程度有一定的价值。同时，乳酸水平也与预后相关，我们的研究中，乳酸≥4.2 mmol／L的患者病死率明显增加，其预测值接近血百草枯浓度。

### 2.3.2 动脉乳酸时间积可以预测急性PQ中毒患者预后，计算出Th存概率。

然而，对于摄入相同剂量PQ的患者，由于中毒时间不同，初始动脉乳酸浓度可能会有所不同，中毒时间会影响到初始乳酸水平。如表4所示，Logistic回归分析，使用中毒时间和动脉乳酸浓度为变量，每个变量对于预测生存率产生了非常显著的独立影响作用。因此，我们假设初始动脉乳酸浓度时间积可能比单独的初始动脉乳酸浓度有更好的预测作用。

24

血浆PQ浓度时间积已作为预测急性PQ中毒患者预后的实用指标30,31。我们研究发现，动脉血乳酸时间积和PQ浓度时间积呈正相关（ρ= 0.485）。动脉血乳酸时间积与PQ浓度时间积在判断患者预后没有统计学差别（Z = 0.712, *P*=0.864），因此，动脉血乳酸时间积可以预测急性PQ中毒患者预后。基于Logistic回归得出如下公式：= 3.066-0.139×（中毒时间）−0.177×（初始动脉乳酸浓度）；生存概率= 1 1。已知中毒时间和初始动脉乳酸浓度，可计算出预测生存概率。

初始动脉乳酸浓度时间积有助于预测PQ摄入≤19 h的病人的生存率（图1）。联合Logistic回归方程与生存曲线（图1）可能较其他预测方法具有更高的特异性。但我们的研究结果需要前瞻性研究进一步验证，以确定在急性百草枯中毒患者中预测是否生存的敏感性和特异性。

本研究也存在一些局限性。首先，这是一个回顾性研究，仅有同时测定乳酸和百草枯浓度的患者入选；其次，由于死亡组具体死亡时间未收集，无法对动脉乳酸浓度和动脉乳酸时间进行生存分析；最后，如果同时测量尿百草枯浓度，会近一步丰富研究内容。

## 2.4 小结

血清乳酸水平的变化对于推断急性百草枯中毒患者的严重程度及预后具有较高的价值，导致乳酸升高的机制尚不明确，可能与百草枯中毒时，细胞线粒体受损启动全身炎症反应及中毒时氧供求失衡有关。综上，*血清乳酸≥4.2 mmol*

／L可作为一个简便易行的指标来推测急性百草枯中毒患者的严重程度及预后。

与单独的动脉乳酸浓度相比，动脉乳酸浓度时间积对于评估急性PQ中毒患者的预后，有较好的预测能力。因此，测量初始动脉乳酸浓度和中毒时间可以

作为评估PQ中毒严重程度的一个简单实用的工具

25

# 三、 高分辨率**CT**磨玻璃样改变对急性百草枯中毒患者预后价值研究

前面研究提示根据血浆百草枯浓度及干预时间能较为准确地判断其严重程度及预后，酸中毒也是影响百草枯中毒预后的重要因素之一，血清乳酸水平与其中毒程度及预后的具有较好相关性，百草枯进人人体后肺脏是其主要损伤的靶器官，而高分辨率CT(HRCT)是目前显示肺部损伤的最佳方法。在临床工作中我们发现，虽然治疗方案不同，百草枯中毒治疗过程胸部高分辨率CT改变与预后有一定相关。因此，本部分研究对137例百草枯中毒患者进行回顾性分析，以寻找一种治疗过程中简便易行的预后评估指标。

## 3.1 对象和方法

### 3.1.1 研究对象

本研究收集自2012年1月至2014年12月在我科治疗的百草枯中毒患者，百草枯中毒的诊断以血中检测到百草枯为准。排除标准：（1）非口服中毒患者，

（2）在外院已行血液净化治疗的患者，（3）中毒时间超过24h者，（4）存在肺部及心血管基础病者。纳入标准：（1）口服中毒患者，（2）行HRCT检查，经临床和影像学检查除外其他可能导致肺部出现GGOs的疾病，（3）既往无基础疾病者。

本研究符合医学伦理学标准，并经医院伦理委员会批准，所有抢救治疗和检测均获得患者或家属的知情同意。

### 3.1.2 研究方法

所有患者在入院后洗胃及灌肠前采集静脉血，并送至毒物分析实验室，采用气相色谱分析法检测血清百草枯浓度21，并记录患者口服中毒至采集样本的时

26

间间隔（中毒时间）。动脉血气分析（GEM premier 3000; Instrumentation Laboratory, Bedford, IL, USA）及生化试验数据样本均与检测百草枯浓度的血液样本一并采集。

### 3.1.3 入院24h内治疗方法

#### 3.1.3.1 洗胃及灌肠

所有患者在采集动脉血气后均进行洗胃及灌肠，具体方法如下：（1）洗胃，给予下胃管，并将活性碳100g加入注射用水500mL鼻饲，鼻饲完毕后用生理盐水300mL持续冲洗。（2）灌肠，思密达15g、硫酸镁粉15个加入20％甘露醇注射液中灌肠治疗，1/4h。

#### 3.1.3.2 血液净化治疗

所有的患者均行血浆吸附/灌流治疗，具体方法如下22：以Seldinger方法将双腔导管置入右颈内静脉，末端位于右心房开口处，根据患者不同，给予不同剂量的低分子肝素。持续血浆灌流在贝朗血滤机（Diapact CRRT, B. Braun）上进行，血流速度为180mL/min，血浆以40 mL/min的速度通过活性炭灌流器，每隔2.5h更换一个活性炭灌流器，直至动脉端的血浆百草枯浓度降至可检测浓度以下。待血浆百草枯浓度下降至可检测浓度以下后，中间间隔4h给予标准药物治疗，给药完毕后再行24h持续血液滤过治疗。

#### 3.1.3.3 标准药物治疗

其它标准治疗按以下流程进行23：环磷酰胺，15mg/Kg体重溶于100mL 5%葡萄糖注射液中，在持续血浆灌流开始前、结束后给药一次，60分钟内滴注完毕；甲基强的松龙，15mg/Kg体重溶于250mL 5%葡萄糖注射液中，在持续血浆灌流开始前、结束后和第3日给药一次，60分钟内滴注完毕；3个治疗日后停

27

止甲基强的松龙的治疗，如患者存活，给予每日4次地塞米松5mg静脉注射治疗；去铁敏，100mg/Kg体重溶于500mL 5%葡萄糖注射液中，在持续血浆灌流结束后以21mL/H速度持续静脉滴注，24小时内滴注完毕；维生素Ｅ，300mg每日两次口服；N-乙酰半胱氨酸，150mg/Kg体重溶于500mL 5%葡萄糖注射液中，在持续血浆灌流结束后静脉滴注，180分钟内滴注完毕，随后将300mg/Kg体重的N-乙酰半胱氨酸溶于500mL 5%葡萄糖注射液中以21mL/H速度持续静脉滴注连续

3周；所有患者均接受应激性溃疡的预防治疗（奥美拉唑40mg静脉注射，每日

2次）。

### 3.1.4 HRCT检查及图像评价

采用GE LightSpeed 64层螺旋CT机。扫描方法：患者仰卧位。双手高举过头，尽量暴露胸部使肩胛骨外展，由肺尖至肋膈隐窝连续吸气后屏气扫描。扫描条件：电压140 kV，电流300 mA，所有图像均以层厚1 mm，间隔10 mm 高

空间频率算法重建，肺窗：窗宽1500Hu．窗位一550 Hu；纵隔窗；窗宽400 Hu，窗位40 Hu. HRCT图像各征象分类描述根据Fleischner学会推荐的肺部HRCT术语定义。参照Kim等介绍的方法，获取GGOs的相对面积32，由两名胸部放射诊断医师协商评分达成一致。10天内每隔3天进行1次HRCT检查。收集患者摄入百草枯后3-4、5-6、7-10d的HRCT检查结果。

### 3.1.5 统计学处理

不符合正态分布的数据，以中位数表示，死亡组及存活组中位数之间的比较采用Mann–Whitney U-test，符合正态分布者的数据，以平均值±标准差表示，采用成组t检验，否则进行秩和检验。显著性差异水准定位双侧P<0.05。绘制受试者工作特征曲线（ROC）,并计算ROC曲线下面积（AUC），以判断评估

28

预后的最佳指标。

## 3.2 结果

### 3.2.1 基本情况

共纳入137例患者，其中男性58例，女性79例；年龄12-67岁，平均（37.50

±15.33）岁；均为口服中毒，服毒剂量10-200ML，平均（45.07±44.25）mL；均于服毒后12 h内入院；45例患者于服毒后28d内死亡，病死率32.85%。

### 3.2.2 不同预后两组患者GGOs相对面积比较

不同预后两组患者血浆百草枯浓度比较（表1、图1）：死亡组血浆百草枯浓度显著高于存活组，差异有统计学意义。随时间延长，两组患者GGOs相对面积逐渐增大，且死亡组服毒后3-4、5-6、7-10d的GGOs相对面积均明显大于存活组。

表1 不同预后两组百草枯中毒患者血浆百草枯浓度与GGOs相对面积的比较（±s）

|  | 血浆百草枯浓  度（mg/L） |  | GGOs 相对面积 | |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 组别 |  |  |  |
|  | 3-4 d | 5-6 d | 7-10 d |
| 生存组 | 3.51±0.34 | 2.7±0.3% | 2.9±0.4% | 3.2±0.3% |
| 死亡组 | 7.06±0.67 | 28.0±6.0% | 35.7±4.7% | 58.2±3.9% |
| 检验值(t) | 5.280 | 6.987 | 11.414 | 14.952 |
| P 值 | <0.0001 | < 0.0001 | <0.0001 | <0.0001 |

29



图1 不同预后两组百草枯中毒患者GGOs相对面积的比较（\*）

### 3.2.3 血浆百草枯浓度和GGOs相对面积对预后的诊断价值

服毒后7-10d时GGOs相对面积判断预后的AUC为1.000，阈值＞35.0%时患者均死亡，能严格区分存活者与死亡者，但时间较晚；服毒后5-6dAUC为0.929，阈值＞10.0%时，84.47%的患者死亡，特异度和敏感度均较高，可早期判断患者预后；服毒后3-4dAUC为0.859, 阈值＞5.8%时，敏感度、特异度较5-6d时低。特异度优于血浆百草枯浓度对预后判断（表2，图2，图3）。

表 2 血浆百草枯浓度与GGOs相对面积对百草枯中毒患者预后判断的价值

| 诊断指标 | AUC | 阈值 | 敏感度  (%) | 特异度  (%) | 阳性预测值  (%) | 阴性预测值  (%) |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 3-4 天 GGO 相对面积 | 0.859 | >5.8% | 71.79 | 87.26 | 70.24 | 79.47 |
| 5-6 天 GGO 相对面积 | 0.929 | >10% | 84.19 | 92.35 | 84.47 | 93.74 |
| 7-10 天 GGO 相对面积 | 1.000 | >35% | 100 | 100 | 100 | 100 |
| 血浆百草枯浓度(mg/L) | 0.785 | >6.2 | 88.64 | 56.04 | 41.49 | 85.29 |

注：GGOs为磨玻璃影，AUC为受试者工作特征曲线下面积。

30



图2 不同时间磨玻璃样改变面积判断预后的ROC曲线



图3 1例死亡患者服药后第3天、6天、9天分别行HRCT检查，GGOs在第3天时尚未出现，不能判断预后，在6天时出现，在9天时GGOs改变进一步加重。

## 3.3 讨论

### 3.3.1 口服百草枯量和血浆百草枯浓度决定患者预后。

重度百草枯中毒多由于多器官功能衰竭和休克导致患者死亡33；中度中毒患者可能出现肺纤维化和肾功能衰竭，并逐渐进展进而导致患者在几周内死亡。 近30年来人们研究了许多减轻百草枯毒性的方法6, 8,34-36，除血液灌流外，大多数救治百草枯中毒的方法效果不佳37。血液灌流可在中毒早期清除血中的百草枯，是目前较为有效的救治方法38。早期多次血液灌流的百草枯中毒患者病死率明显低于单次血液灌流者39。本研究采取连续血浆灌流，直至血中百草枯浓度降至可检测浓度以下，最大程度改变患者毒代动力学23。

31

百草枯中毒患者血浆百草枯浓度和口服百草枯量决定其预后1, 40-42。另外，各医院检测百草枯浓度的实验方法、患者就医时间、院前治疗方法的不同以及患者是否同时饮酒和服用其他药物都会造成血浆百草枯浓度的改变5, 43。即使在同一医院由于检测方法没有统一标准，也会有不同差异，我们统计的2012年 1

月至2014年8月的患者预测患者死亡的血百草枯浓度就低于2009年1月至2013

年5月患者，因此，临床需要一种更加可靠的评价预后的指标。如果能早期预测患者的转归，可以避免预后不良的患者过度治疗。

### 3.3.2 胸部HRCT测得的GGOs相对面积对评价百草枯中毒患者的预后具有更高的敏感度与特异度。

百草枯中毒后毒物主要聚集在肺组织中，Rose等报道，肺内百草枯的浓度是血循环中的10-90倍44，当血中百草枯浓度开始下降时，其在肺部的聚集仍在增加。由于百草枯所致的活性氧自由基导致肺损伤，而肺损伤是导致百草枯中毒患者最重要的死亡原因43。百草枯中毒肺部病理改变经历急性肺泡炎和肺纤维化两个阶段，在急性肺泡炎阶段，肺泡上皮细胞和毛细血管内皮细胞损伤，肺间质水肿、肺泡内炎性细胞浸润及炎性渗出30，气血屏障受损，在高分辨率CT表现为GGOs 45，评估肺部改变程度应当是一种较好的评估预后与疗效的指标46。

HRCT检测百草枯中毒患者的早期肺部表现为GGOs, GGOs的大小、程度与肺损伤的程度相关。所以目前评估患者HRCT显示的GGOs面积大小来推测患者的预后，可能是较为合适的方法。本研究分析血浆百草枯浓度与不同时间点胸部

HRCT测得的GGOs相对面积描绘的ROC曲线后发现，与血浆百草枯浓度相比，胸

部 HRCT 测得的 GGOs 相对面积对评价百草枯中毒患者的预后具有更高的敏感度

与特异度。

32

### 3.3.3 服毒后4-6d是敏感度与特异度均较高的最早时间点。

关于急性百草枯中毒患者行胸部HRCT的时间选择，目前仍存在争议。有学者认为，在口服百草枯后7d，肺HRCT评估急性百草枯中毒肺损伤最好的方法32，但此研究共入选119例患者，剔除了131例患者，这部分患者均为7天内死亡或放弃治疗的患者，这部分患者是否或者出现GGOs改变的面积均未统计。本研究中毒后7-10d GGOs相对面积大于35.0%的患者均死亡，服毒后7-10d肺HRCT的GGOs相对面积是评估预后最好的指标，但时间较晚，对于卫生资源相对匮乏的我们国家，且发病多为农村不发达地区的患者而言，增加了医疗导致的沉重经济负担。对78例急性百草枯中毒患者的回顾性分析显示，中毒后2-3d的HRCT是评估预后最好的方法47，但近期研究提示在服毒后96h之内，有41.2%的患者胸部CT表现为正常，HRCT的预测作用降低48，我们的研究发现在中毒后3-4天，界值为5.8%，也不利于预后评估。服毒后5-6d是敏感度与特异度均较高的最早时间点，与Kim等报道相比可更早评估百草枯中毒患者的预后，与近期研究高度一致48。

我们还观察到有部分患者并发纵隔气肿及自发性气胸，最终均死亡。2014年前文献报道23例，其中20例在3天内死亡46, 49-53。近期研究报道10例出现纵

隔气肿患者有9例在5天内死亡48，因此，如果患者合并纵隔气肿、自发性气胸以及间质气肿，则可能是预后不良的标志之一47,50,54。但目前没有研究揭示纵隔气肿的形成原因，推测其可能是由于肺气肿所致，故纵隔气肿、自发性气胸以及间质气肿与百草枯中毒的关系尚需进一步研究。

## 3.4 小结

应用胸部HRCT评估百草枯中毒患者的GGOs面积，在目前是评价百草枯中毒

33

患者预后的一项有价值的辅助指标，在中毒后5-6d行HRCT可早期评价患者预后，如果GGOs大于10.0%则患者可能死亡。此外，发生纵隔气肿和自发性气胸也提示患者预后不良。

34

# 四、 血管外肺水指数对急性百草枯中毒患者预后的评价

前面研究提示根据血浆百草枯浓度及干预时间能较为准确地判断中毒严重程度及患者预后，血清初始乳酸水平与血浆百草枯浓度有良好相关性，也可反应中毒程度及预测患者预后。肺脏是百草枯主要靶器官，高分辨率CT(HRCT)是目前显示肺部损伤的最佳影像方法，在中毒后4-6天可以较早评估患者预后，并具有较高灵敏度和特异性。百草枯中毒后发生急性肺泡炎，肺间质水肿、肺泡内炎性细胞浸润和炎性渗出30，随着脉搏指示剂连续心排血量监测(PiCCO)技术的进步，可根据热稀释曲线计算出血管外肺水(extravacular lung water, EVLW)、肺血管通透性指数(Pulmonary vascular permeability index, PVPI)，量化了肺毛细血管通透性的改变、肺水肿严重程度这一ARDS特征性病理生理改变，在急性呼吸窘迫综合征（acute respiratory distress syndrome, ARDS）患者影像学改变之前血管外肺水指数（extravacular lung water index, EVLWi）即发生改变55，EVLWi成为ARDS判断预后的较好指标56-58。因此，本部分研究对百草枯中毒患者进行前瞻性研究，以评估血流动力学监测指标能否成为更早的预后评估指标。

## 4.1 对象和方法

### 4.1.1 研究对象

本研究为前瞻性、观察性研究，研究符合医学伦理学标准，并经医院伦理委员会批准，所有抢救治疗和监测、检测均获得患者或家属的知情同意。本研究观察对象为百草枯中毒患者，百草枯中毒的诊断以血中检测到百草枯为准。纳入标准：（1）口服中毒患者，（2）既往无基础疾病者，（3）同意利用PiCCO系统(PULSION Medical Systems AG Munchen, Germany)进行血液动力学监测。

35

排除标准：（1）非口服中毒患者，（2）在外院已行血液净化治疗的患者，（3）中毒时间超过24h者，（4）存活时间小于1周，（5）存在肺部及心血管基础病者。

### 4.1.2 研究方法

所有患者在入院后洗胃及灌肠前采集静脉血，并送至毒物分析实验室，采用气相色谱分析法检测血清百草枯浓度21，并记录患者口服中毒至采集样本的时间间隔（中毒时间）。动脉血气分析（GEM premier 3000; Instrumentation Laboratory, Bedford, IL, USA）及生化试验数据样本均与检测百草枯浓度的血液样本一并采集。

### 4.1.3 入院24h内治疗方法

#### 4.1.3.1 洗胃及灌肠

所有患者在采集动脉血气后均进行洗胃及灌肠，具体方法同前述研究。

#### 4.1.3.2 血液净化治疗

所有的患者均行血浆吸附/灌流治疗，具体方法同前。

#### 4.1.3.3 标准药物治疗其它标准治疗同前。

### 4.1.4 监测和检查指标及方法

#### 4.1.4.1 PiCCO监测指标：右颈内静脉或右锁骨下静脉置入中心静脉导管，连接

PiCCO温度探头；股动脉置入PiCCO导管(PV2015L20, 德国Pulsion公司)，连接有PiCCO模块的监护仪，持续监测MAP、脉搏轮廓连续心排血指数(PCCI)、每搏量指数(SVI)、外周血管阻力指数(SVRI)、胸腔内血容量指数(ITBVI)、全心舒张期末容积指数(GEDVI)、血管外肺水指数(EVLWI)、肺血管通透性指数(PVPI)

36

等。每次测量EVLWI和PVPI时从颈内静脉或锁骨下静脉导管连接的温度探头处快速(<5 s)注入冰生理盐水15 mL。

4.1.4.2数据收集：每天于早（约09: 00）、中（约14: 00）、晚（约18: 00）至少连续测量3次，取有效测量的平均值进行统计。每日数据的最大值作为当日采集的数据，连续观察5天。

#### 4.1.4.3 质量控制：专人负责测量，PiCCO相关参数测量时避免其他静脉通路快速输液，定期压力调零校准。

### 4.1.5 统计学处理

不符合正态分布的数据，以中位数表示，死亡组及存活组中位数之间的比较采用（Mann–Whitney U-test），符合正态分布者的数据，以平均值±标准差表示，采用成组t检验，否则进行秩和检验（Mann–Whitney U-test）。血流动力学指标动态改变选择重复测量数据的多因素方差分析进行检验，显著性差异水准定位双侧P<0.05。绘制受试者工作特征曲线（ROC）,并计算ROC曲线下面积（AUC），以判断评估后的最佳指标。

## 4.2 结果

### 4.2.1 基本情况

研究时间自2012年6月至2014年4月在我科治疗的百草枯患者，筛选166例患者，最后符合研究入选条件共纳入49例患者（图1），其中男性23例，女性26例；年龄15-67岁，平均（31.7±12.3）岁；均为口服中毒，服毒剂量10-80mL，平均

（45.07±24.25）mL；均于服毒后12 h内入院；22例患者于服毒后28d内死亡，病死率44.89%（表1）。

37



图1 患者入选流程图（重要数据缺乏指在第1-3天数据不全患者）

表1: 49 例百草枯中毒患者一般状况

| 参数 | 存活组（n=27） | 死亡组（n=22） | P 值 |
| --- | --- | --- | --- |
| 性别（男/女） | 11/16 | 12/10 | 0.340 |
| 年龄（y） | 30.5±11.3 | 33.1±13.4 | 0.464 |
| 中毒时间（h） | 3.50±0.66 | 5.27±1.58 | 0.387 |
| 中毒量（mL） | 30.00±10.67 | 60.81±14.08 | 0.070 |
| 氧合指数（mmHg） | 351.4±112.3 | 338.1±103.5 | 0.143 |
| 平均动脉压（mmHg） | 76±24 | 75±21 | 0.615 |

### 4.2.2 不同预后两组患者血流动力学参数比较

不同预后两组患者血流动力学参数比较（表2）：第1天血管外肺水指数和血管通透性指数均没有差异，血管外肺水指数在第2-5天死亡组均明显大于存活

38

组。血管通透性指数在第5天时两组产生差异。血管外肺水指数在第1-3天逐渐升高，无论存活组或死亡组在第4天均明显下降，在第5天存活组仍逐渐下降，但死亡组再次升高（图2），死亡组和存活组的动态曲线明显分离。反应血管通透性指标的PVPI的变化趋势和血管外肺水指数一致，在第5天两组才具备统计学差异（图3）。

表2 不同预后两组百草枯中毒患者EVLWi和PVPI比较（±s）

| 参数 | 存活组（n=27） | 死亡组（n=22） | t 值 | P 值 |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| EVLWi(mL/kg) |  |  |  |  |
| 第 1 天 | 7.363±1.691 | 8.405±4.623 | -1.003 | 0.325 |
| 第 2 天 | 7.400 ± 1.922 | 11.136± 7.776 | -2.200 | 0.038 |
| 第 3 天 | 8.742±4.698 | 14.259±7.346 | -3.036 | 0.005 |
| 第 4 天 | 7.655±1.729 | 11.592±8.238 | -1.699 | 0.045 |
| 第 5 天 | 6.865±1.669 | 12.000±4.261 | -3.966 | 0.002 |
| PVPI |  |  |  |  |
| 第 1 天 | 1.863±0.529 | 1.727±0.540 | 0.883 | 0.381 |
| 第 2 天 | 1.689 ± 0. 466 | 2.214 ± 0.189 | -1.951 | 0.241 |
| 第 3 天 | 2.481±0.683 | 2.971±0.397 | -0.807 | 0.452 |
| 第 4 天 | 1.740±0.503 | 2.377±0.406 | -1.569 | 0.072 |
| 第 5 天 | 1.682±0.449 | 2.558±0.682 | -3.896 | 0.000 |

39





图2 不同预后两组百草枯中毒患者EVLWi动态比较（F=7.738 *P*=0.01）





图3 不同预后两组百草枯中毒患者PVPI动态比较（F=3.201 *P*=0.085）

### 4.2.3 血流动力学参数对预后的诊断价值

中毒后第2天，EVLWi即可特异性预测患者死亡，EVLWi判断预后的AUC逐渐升高，第5天达到最高，为0.904，约登指数为0.708，也是最高的（表3，图4）。但在第3天时EVLWi阈值＞9.95 mL/kg时患者均死亡，特异度为100%，阳性预测值也是100%。

40

表 3 血流动力学参数对预后判断的价值

| 诊断指标 | AUC | 阈值 | 敏感度  (%) | 特异度  (%) | 阳性预测  值(%) | 阴性预测  值(%) | 约登指数 |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 第 2 天 EVLWi(mL/kg) | 0.747 | 9.15 | 50.0 | 93.7 | 92.25 | 36.82 | 0.437 |
| 第 3 天 EVLWi(mL/kg) | 0.799 | 9.95 | 58.3 | 100.0 | 100.0 | 48.24 | 0.583 |
| 第 4 天 EVLWi(mL/kg) | 0.815 | 7.75 | 83.3 | 75.0 | 83.33 | 69.95 | 0.583 |
| 第 5 天 EVLWi(mL/kg) | 0.904 | 8.60 | 83.3 | 87.5 | 90.91 | 73.87 | 0.708 |
| 第 5 天 PVPI | 0.849 | 2.00 | 83.3 | 81.2 | 86.92 | 72.03 | 0.645 |

注：AUC为受试者工作特征曲线下面积。



图4 不同诊断指标判断预后的ROC曲线

## 4.3 讨论

### 4.3.1 百草枯致ARDS的标志物。

百草枯可以导致ARDS，ARDS诱发疾病不同，发生变化的生物标志物不尽相同，部分生物标志物缺乏床旁监测系统限制临床使用59。多种生物标志物和ARDS的发生发展相关，并和预后有一定关联，但研究结果不一致60-69。但诱因不同的

41

ARDS患者病理发展过程是一致的：肺泡膜通透性明显增加，导致高蛋白性肺泡和间质水肿，肺毛细血管静水压不高为病理生理特征，在炎性渗出物开始充填肺泡至临床出现明显症状并确诊ARDS，存在一个病理生理学指标的异常变化，即异质性病因的ARDS患者在临床确诊之前均有反应肺泡充填程度和/或反应映肺毛细血管通透性的指标动态变化。PiCCO测定EVLW、PVPI已经得到公认，其测定方法简单、结果可靠，非百草枯中毒致ARDS患者EVLW、PVPI成为标志物70, 71。

### 4.3.2 百草枯中毒患者EVLWi、PVPI早期出现变化。

传统指标如生理死腔、氧合指数或静态顺应性不能预测是否进展成ARDS。

EVLW是指分布于肺血管外的液体，由细胞内液、肺泡内液和肺间质液组成，由于细胞内液变化不大，肺泡内液和肺间质液的变化便直接反映了EVLW的改变。

EVLWi能直观反应肺水肿的存在和严重程度。EVLWi作为血流动力学监测的一个重要指标已经用来诊断ARDS和评估ARDS的预后72-74。研究证实，在临床确诊ARDS之前EVLWi即发生有意义的变化73, 75。Martin等证实EVLWi是重度脓毒症患者发生亚临床ARDS的标志物76，LeTourneau等发现，进展为ARDS患者在ICU第1天测定的

EVLWi可以升高，早于欧美联席会议ARDS标准之前2.6天55，我们的研究发现，患者在中毒后第1天EVLWi即升高，死亡组和存活组EVLWi升高幅度出现差异，死亡组明显升高。说明在死亡组，肺间质水肿和肺泡渗出更明显，与临床相符。ARDS和心源性肺水肿均可导致EVLW增加，单纯EVLW无法区别肺水肿来源。PVPI可鉴别肺水肿类型，只有ARDS患者的PVPI升高，当PVPI在2.6-2.8范围时可诊断为

ARDS，低于1.7基本排除ARDS75, 77。本研究中PVPI在死亡组均数超过1.7，波动于1.727-2.971之间。

4.3.3服毒后5d是敏感度与特异度均较高的时间点。

42

我们前述研究发现在口服百草枯后4-6d，肺HRCT评估是急性百草枯中毒肺损伤最好的方法，和其他学者研究结果一致32。但也有回顾性分析显示，中毒后2-3d的HRCT是评估预后最好的方法47，近期研究提示在服毒后96h之内，有41.2%的患者胸部CT表现为正常，HRCT的预测作用降低48。我们的研究发现，中毒后患者EVLWi、PVPI早期发生改变，特别是EVLWi在中毒后第2天即可预测预后，将百草枯中毒患者的预后评估时间提前至24-48小时，特异度达到93.7%，但灵敏度稍低（50%），中毒后第3天，血管外肺水指数超过9.95 mL/kg时患者均死亡，特异度为100%，阳性预测值也是100%，帮助我们进行临床决策。中毒后5d是敏感度与特异度均较高的时间点。

### 4.3.4 服毒后5d内EVLWi、PVPI出现动态变化。

中毒后百草枯主要富集在肺组织中，肺组织百草枯的浓度可达血浓度的10-90倍44，在血中百草枯浓度下降阶段，肺部的主动摄取仍在进行。中重度百草枯中毒后发生急性肺泡炎，肺泡上皮细胞和毛细血管内皮细胞损伤，肺间质水肿、肺泡内炎性细胞浸润及炎性渗出30，气血屏障受损，在高分辨率CT表现为GGOs 45，临床表现为ARDS78，是导致患者死亡的主要原因43。和其它危重患者相似，发生ARDS后临床干预过晚和没有有效的治疗措施是预后不良的原因79, 80。如果能早期发现亚临床型ARDS并给与干预可能会改变这部分患者预后，但令人遗憾，至今没有一个特异性生物标志物应用于临床来提示亚临床型ARDS的发生，在临床确诊ARDS之前发现亚临床型ARDS是目前预防和治疗ARDS的一个瓶颈。

我们的研究发现，在百草枯中毒后第1-3天，EVLWi、PVPI逐渐升高，和其他病因引起的ARDS一致61, 68,81,82，但是令人意外地是在第4天EVLWi、PVPI较第

3天明显下降，由于我们的研究除外了在1周内死亡的患者，EVLWi、PVPI下降

43

不应是重度中毒患者死亡引起，是否和百草枯中毒后大剂量激素冲击和免疫抑制治疗有关，存活组在第5天维持下降趋势，也支持上述推测。对于百草枯中毒的激素冲击和免疫治疗以及再冲击由台湾林杰梁提出83-86，一系列研究证实了它的临床效果。对于其他原因引起的ARDS部分学者认为早期及低剂量激素治疗可改善器官功能损伤评分、肺损伤评分和氧和，同时减少通气时间和ICU住院时间87, 88。对于百草枯中毒患者EVLWi、PVPI是否可以知道激素冲击治疗方案，再冲击治疗是否可以前移或首次冲击治疗是否可以延长，有待进一步的研究。

## 4.4 小结

应用PiCCO评估百草枯中毒患者的EVLWi、PVPI，是早期评价百草枯中毒患者预后的一项有价值的辅助指标，在中毒后第2天EVLWi可以早期评价患者预后，特异度较高，在中毒后第3天，血管外肺水指数超过9.95 mL/kg时患者均死亡，在中毒后第5天是敏感度与特异度均较高的时间点。EVLWi、PVPI是否可以指导治疗有待于进一步研究。

44

# 五、 持续血浆灌流治疗对百草枯中毒患者血百草枯清除的临床研究

在明确判断患者预后前提下，如若再结合一个有效的治疗手段，那么将会明显改善百草枯中毒患者的预后。多数学者建议中毒后尽早开始全血灌流治疗，但也存在争议。血中百草枯浓度直接影响临床预后，全血灌流后的血浆百草枯浓度反弹可能与较差预后有关，提示延长灌流时间可那对患者有益，因此，有学者提出持续全血灌流代替间断灌流，但是血小板减少、出血这一并发症又使持续全血灌流难以实现89。血浆分离技术是血液净化的一种方法，非选择性血浆置换是治疗性血浆分离技术一种，但有限的血浆置换量影响了临床疗效和使用，血浆灌流治疗作为一种新的治疗方法已经应用于中毒急救。我们将持续血浆灌流治疗方法应用于百草枯中毒患者，初步探讨持续血浆灌流治疗降低血浆百草枯浓度的疗效。

## 5.1 对象和方法

### 5.1.1 研究对象

研究方案经院伦理委员会同意，所有入选者均签订知情同意书。本研究为前瞻性观察性研究，选择2009年1月至2009年12月在武警医学院附属医院中毒急救中心确诊的百草枯中毒患者，就诊距服毒时间须在24小时内。同时入选者需排除下述任何之一：⑴年龄在15岁以下；⑵妊娠期；⑶急性脑血管病；⑷急性冠脉综合症；⑸急性心律失常；⑹PT<60%；⑺胃肠道出血；⑻静脉内注射百草枯。

### 5.1.2 治疗方法

#### 5.1.2.1 灌流器准备

45

将活性炭灌流器（YTS－180，爱尔血液净化设备厂，廊坊，中国）与管路相连，用5%葡萄糖注射液500mL预冲，然后制备含80mg肝素的生理盐水3000mL，以50－100mL/min的速度再次预冲。上述预冲过程是在灌流机上完成（JF-800A，丽珠生物材料公司，珠海，中国）。

5.1.2.2持续血浆灌流

当患者满足入选条件后即开始持续血浆灌流治疗。以Seldinger方法将双腔导管置入右颈内静脉，末端位于右心房开口处，根据患者不同，给予不同剂量的肝素，一般首剂为1－1.5mg/kg，然后每隔30分钟追加0.1 mg/kg。持续血浆灌流在贝朗血滤机（Diapact CRRT, B. Braun）上进行，血流速度为180mL/min，血浆以40 mL/min的速度通过活性炭灌流器，每隔3小时更换一个活性炭灌流器。满足以下条件停止血浆灌流治疗：⑴动脉端的血浆百草枯浓度降至可检测浓度以下；⑵持续血浆灌流达到24小时；⑶患者死亡。

5.1.2.3标准药物治疗

其它标准治疗按以下流程进行：环磷酰胺，15mg/Kg体重溶于100mL 5%葡萄糖注射液中，在持续血浆灌流结束两日内每日一次静脉滴注，60分钟内滴注完毕；甲基强的松龙，15mg/Kg体重溶于200mL 5%葡萄糖注射液中，在持续血浆灌流结束三日内每日一次静脉滴注，60分钟内滴注完毕，3个治疗日后停止甲基强的松龙的治疗，如患者存活，给予每日3次地塞米松5mg静脉注射治疗；去铁敏，

100mg/Kg体重溶于500mL 5%葡萄糖注射液中，在持续血浆灌流结束后以21mL/H速度持续静脉滴注，24小时内滴注完毕；维生素Ｅ，300mg每日两次口服；N-乙酰半胱氨酸，150mg/Kg体重溶于500mL 5%葡萄糖注射液中，在持续血浆灌流结束后静脉滴注，180分钟内滴注完毕，随后将300mg/Kg体重的N-乙酰半胱氨酸溶

46

于500mL 5%葡萄糖注射液中以21mL/H速度持续静脉滴注连续3周；所有患者均接受应激性溃疡的预防治疗（奥美拉唑40mg静脉注射，每日两次）。

### 5.1.3 数据收集与整理

5.1.3.1数据收集

对心电图、血压、血氧饱和度和心率进行持续监护。在持续血浆灌流之前，每次更换灌流器后1.5小时记录以下参数：尿百草枯浓度（uCo of PQ）、尿流速（UFR）、血浆百草枯浓度（PPQ）。在持续血浆灌流期间，所有血浆标本在灌流器的动脉端和静脉端采取，每隔0.5小时收集一次尿标本。血浆和尿标本贮存于－70℃低温冰箱中。

5.1.3.2肾脏对百草枯的清除

肾脏排出百草枯的量（KEPQt1-2）按以下公式计算

90

KEPQt1-2 (mg) =uCo of PQt1-2 ×UFR t1-2 (1)

肾脏对百草枯的清除按以下公式计算

KCPQt1-2 (mL/min) =KEPQt1-2/ AUC t1-t2 (2)

AUC=([pCo of PQ {t1} +pCo of PQ {t2}] /2) /t1-2 (hr) (3)

5.1.3.3血浆灌流对百草枯的清除

百草枯的分离率（ER）90按以下公式计算

ER=(A-V) /A (4)

A=inlet plasma PQ level V=outlet plasma PQ level.

血浆灌流对百草枯的清除按以下公式计算

PPCPQt1-2(mL/min) =ER×PFR (5)

47

PFR=plasma flow rate.

血浆灌流对百草枯的清除总量估计按以下公式计算

PPEPPt1-2(mg) =PPCPQt1-2×AUC (6)

### 5.1.4 统计学处理

所有结果以均数±标准差（标准误）表示。符合正态分布（D'Agostino's test）者进行成对t检验。血浆百草枯浓度不符合正态分布，均数之间比较进行秩和检验（Wilcoxon's signed rank test），百草枯清除率符合正态分布者进行非成对t检验，否则进行秩和检验（Mann-Whitney test）。百草枯浓度对肾脏和血浆吸附影响用协方差分析（analysis of covariance）方法进行分析。显著性差异水准定位双侧P<0.05。

## 5.2 结果

### 5.2.1 基本情况

共有21名（男性6名，女性15名，年龄17－62y）百草枯中毒患者入选本研究（表1），平均口服20%百草枯65.24±10.34 mL，自口服百草枯到中毒急救中心的时间为5.54±4.28 hr。在住院28天内有10名患者存活、11名患者

死亡，其中病例7在持续血浆灌流后13.5hr死于循环衰竭。我们共进行了107次血浆灌流，每次血浆灌流治疗约2－3倍血浆量（7200mL）。

48

天津医科大学博士学位论文五、临床治疗-持续血浆灌流

表1 入选患者特征

| Case no | Sex | Age(yr) | Amounts of  ingestion(mL) | Plasma  PQ | Time  lag(hr) | Beginning  Of CPP(hr) | Length of  CPP(hr) | Plasma PQ  After CPP | Clinical  outcomes |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 1 | F | 24 | 20 | 9.6 | 6.0 | 6.5 | 24.0 | 0.50 | D |
| 2 | F | 20 | 50 | 8.9 | 3.0 | 4.0 | 24.0 | 0.28 | D |
| 3 | F | 49 | 150 | 9.3 | 12.0 | 13.0 | 10.5 | 0.00 | D |
| 4 | F | 39 | 100 | 9.7 | 5.0 | 5.6 | 24.0 | 0.70 | D |
| 5 | M | 31 | 50 | 7.4 | 20.0 | 20.5 | 19.5 | 0.00 | D |
| 6 | F | 21 | 40 | 11.6 | 3.5 | 4.0 | 24.0 | 0.57 | D |
| 7 | M | 19 | 200 | 38.7 | 5.0 | 6.0 | 13.5 | 5.50 | D |
| 8 | F | 17 | 80 | 13.2 | 4.0 | 4.6 | 24.0 | 0.18 | D |
| 9 | F | 18 | 30 | 9.1 | 1.0 | 1.5 | 13.5 | 0.00 | A |
| 10 | F | 22 | 20 | 9.3 | 2.0 | 2.6 | 16.5 | 0.00 | A |
| 11 | F | 28 | 10 | 3.3 | 7.0 | 7.5 | 7.5 | 0.00 | A |
| 12 | M | 24 | 60 | 8.4 | 9.0 | 10.0 | 24.0 | 0.00 | D |
| 13 | M | 29 | 100 | 3.5 | 5.0 | 5.6 | 7.5 | 0.00 | A |
| 14 | F | 28 | 100 | 7.7 | 2.0 | 2.5 | 16.5 | 0.00 | D |
| 15 | F | 41 | 100 | 10.2 | 1.5 | 2.0 | 16.5 | 0.00 | A |
| 16 | F | 24 | 20 | 6.3 | 8.0 | 8.6 | 10.5 | 0.00 | A |
| 17 | F | 43 | 40 | 7.7 | 4.0 | 4.5 | 16.5 | 0.00 | A |
| 18 | F | 21 | 40 | 6.7 | 6.0 | 6.5 | 10.5 | 0.00 | A |
| 19 | F | 28 | 50 | 13.1 | 3.0 | 3.6 | 24.0 | 1.40 | D |
| 20 | M | 43 | 80 | 6.8 | 7.0  49 | 7.5 | 10.5 | 0.00 | A |
| 21 | M | 62 | 30 | 4.1 | 2.5 | 3.0 | 7.5 | 0.00 | A |

### 5.2.2 百草枯清除

在第1次血浆灌流之前血浆百草枯浓度中位数为7.300 mg/L（4.550 mg/L，

9.300 mg/L）。前6次血浆灌流血浆百草枯浓度明显下降（治疗前后中位浓度：第1次PP: 7.300比5.800 mg/L, 第2次PP: 4.750比3.550 mg/L, 第3次PP 3.000比2.100 mg/L, 第4次PP: 1.900比0.900 mg/L, 第5次PP: 1.100比0.700 mg/L, 第6次PP: 0.900比0.500 mg/L），但是第6次血浆灌流治疗之后百草枯浓度在治疗前后浓度变化无统计学差异（第7次PP: 0.910比0.650

mg/L, 第8次PP: 0.570比0.320 mg/L）。图1为所有患者8次系列血浆灌流治疗前后血浆百草枯浓度(mg/L)变化。

50



图1 21例患者在8次血浆灌流前后血浆百草枯浓度(mg/L)的比较

### 5.2.3 肾脏和持续血浆灌流治疗对百草枯清除率的比较

持续血浆灌流中每次血浆灌流对百草枯的清除分别为第1次，11.14

51

mL/min, 第2次, 18.36 mL/min, 第3次, 16.13 mL/min, 第4次, 14.2

mL/min, 第5次, 19.26 mL/min, 第6次, 16.31 mL/min, 第7次14.05

mL/min,第8次12.16 mL/min，在同个时间段肾脏自身清除分别为：5.33mL/min ,

4.85 mL/min,0.84 mL/min, 0.53 mL/min, 0.36 mL/min, 0.31 mL/min,0.35

mL/min,0.54 mL/min。在我们的观察中，当血浆流量为40 mL/min时，血浆灌流对百草枯的清除要高于自身肾脏（图2）。同时，血浆灌流对百草枯的清除变化较小，肾脏对百草枯的清除在前2次血浆灌流后明显下降，在治疗结束时，

肾脏对百草枯的清除为0.54 mL/min，而血浆灌流为12.16 mL/min（图3）。研究中，肾脏对百草枯的清除与血浆百草枯浓度负相关（r = -0.4799），而血浆灌流对百草枯的清除与血浆百草枯浓度正相关（r= 0.5060）。当血浆百草枯浓度低于15 mg/L时血浆灌流对于百草枯清除曲线要高于肾脏，血浆百草枯浓度高于15 mg/L时，肾脏对百草枯的清除要高于血浆灌流（图4）。

### 5.2.4 肾脏和持续血浆灌流治疗对百草枯清除量的比较

在每次灌流时间段内经肾脏排出的百草枯量分别为：1.96mg，1.60mg，

1.12mg，0.48mg，0.13mg，0.14mg，0.12mg和0.06mg. 而对应时间段经灌流活性炭罐清除的百草枯总量估计为：98.06mg，32.45mg，15.27mg，7.20mg，6.47mg，

6.43mg, 5.28mg和3.47mg（图5）。经肾脏排出的总量约：4.77(1.21, 10.22) mg，而同期经灌流吸附的百草枯的总量为178.5±139.5(43.4-62.8) mg。

52



图2 21例患者在8次血浆灌流期间肾脏和血浆持续灌流对百草枯清除的比较

53



图3 .患者在8次血浆灌流期间肾脏和血浆持续灌流对百草枯清除的连

续比较模式图



图4. 不同百草枯浓度下肾脏和血浆灌流对百草枯的清除比较

注：肾脏和血浆灌流对于百草枯清除在血浆百草枯浓度为15 mg/L时交叉。

### 5.2.5 死亡和存活组的比较

为了直观比较我们患者的预后，根据Jones预测患者预后的方法，将患者存活和死亡各占50%时作为评估预后的曲线13，根据患者就诊时间和就诊时百草枯浓度以及患者最终预后绘制在曲线图上（图6），持续血浆灌流后患者的死亡率为52.4%，我们可以观察到所有存活者都在Jones曲线以上，入选的患者 4

54

小时内就诊的比例较高。存活组和死亡组在服毒量、服毒后就诊时间、治疗开始时间、治疗前百草枯浓度、SIPP、百草枯下降速度、持续血浆灌流时间的比较见表2。

55



图5 经肾脏和血浆吸附清除百草枯总量的动态比较

56

表2 存活和死亡患者各项参数比较

|  | Mean±SD(SE) |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 参数 |  |  | P value |
|  | 存活组 | 死亡组 |  |
| 总数 （男: 女） | 10(3:7) | 11(3:8) |  |
| 年龄(years) | 33.10±13.81 | 27.27±9.55 | 0.27 |
| 中毒量 (mL) | 47.00 ± 10.65 | 81.82 ± 16.06 | 0.09 |
| 血 PQ 浓度(mg/L) | 6.70 ± 2.46 | 12.51 ± 8.81 | 0.01 |
| 就诊时间 (hours) | 3.40 ± 0.76 | 5.77 ± 1.59 | 0.38 |
| SIPP(h mg/L) | 24.25 ± 6.70 | 63.17 ± 14.82 | 0.03 |
| 开始治疗时间 (hours) | 4.50 ± 0.77 | 6.77 ± 1.59 | 0.38 |
| PQ 下降速度(mg/Lh) | 0.57± 0.03 | 0.47±0.06 | 0.02 |

57



图6: 21例患者在持续血浆灌流治疗后服用百草枯后时间、血浆百草枯浓度和预后关系模式图

## 5.3 讨论

### 5.3.1 持续血浆灌流对百草枯的清除高于肾脏自身的清除能力

经过第一部分的研究可知，血浆百草枯浓度对于预后有一定的预后价值，因此尽早尽快的清除体内百草枯以降低体内浓度是救治百草枯中毒患者的关键

2, 91. 百草枯不被红细胞吸附，因此理论上，百草枯可以通过血浆灌流清除92。通

过我们的研究发现，持续血浆灌流治疗对于百草枯的清除要明显高于肾脏自身的清除能力，提示在百草枯达峰之前，早期开始血浆灌流治疗是清除百草枯有效方法（图2）。但是，随着百草枯浓度的增加，持续血浆灌流对于百草枯清除能力缓慢下降（图4），百草枯浓度和持续血浆灌流治疗之间的轻度负相关提示持续血浆灌流的清除能力是受百草枯浓度限制的，也可以解释重度中毒极差的预后。应该指出的是当静脉端百草枯浓度接近0时，血浆灌流前后百草枯浓度

58

下降非常低，即使百草枯清除仍较好，但是实际最后两次清除百草枯绝对量有限（图1, 2）。

### 5.3.2 持续血浆灌流清除百草枯的效率与组织中百草枯浓度有关

百草枯作为非脂溶性物质，能够一直存在血液循环中，可以持续作用于靶器官。百草枯最主要的靶器官是肺，血中百草枯浓度下降越快，肺的受损程度越低。我们研究与以前的研究一致30，经过持续血浆灌流治疗后，存活组与死亡组相比，百草枯浓度下降速度更快，持续血浆灌流的治疗时间更短。24小时内血浆中百草枯浓度降至可测定浓度范围以下者可能存活（表1）。此研究结果表明存活组较死亡组相比，分布于组织尤其是肺组织的百草枯更低，因而行持续血浆灌流治疗效果更加明显，患者存活几率更大。图1显示在行灌流治疗18小时后，百草枯浓度变化差异消失。百草枯备人体吸收后，一部分分布在细胞内室，比如肺泡上皮细胞和Clara细胞，一部分分布于细胞外室，比如循环血液

30，细胞内外室建立起相对平衡状态，随着细胞外室百草枯清除速度的增加，上

述平衡会发生改变，因为相对于持续血浆灌流清除百草枯的速率来说，细胞内、外室的平衡速度较慢，尤其是肺泡上皮百草枯外流的半衰期可达24hr32-33。这种情况下，虽然血浆中百草枯浓度已较低，但细胞内负荷仍然较重，此次即使延长灌流时间，也不能使血浆内百草枯浓度降至可检测浓度范围以下，同时由于此时滤器与血浆中的百草枯浓度梯度下降，持续血浆灌流清除的效率也随之下降。

### 5.3.3 积极寻找序贯治疗方案

百草枯的初始浓度决定肺损伤的程度，治疗后期，血中百草枯的浓度虽然可降至检测范围以下，但是逆转百草枯重要脏器损伤的几率较小，尤其是肺脏。

59

若在分布阶段的起始行有效治疗，也许能够阻止肺脏的进一步损伤，但是一旦百草枯分布至脂肪组织及肺脏，此时血浆灌流清除百草枯的效率会大大下降，即使延长治疗超过24小时，效果也不明显，然而却增加了环磷酰胺、甲基强的松龙等一些治疗药物的清除。全血灌流联合预防性CVVH使早期死于循环衰竭的患者下降34，但却没有阻止患者后期死于呼吸衰竭35。我们认为百草枯中毒应采用序贯治疗，即中毒后第1个阶段应积极进行血液净化治疗，此后停止血液净化治疗延续标准药物治疗。序贯治疗方案的关键在于治疗切换点的选择和及时切换，停止血液净化并转为标准治疗的时间点是这种序贯治疗的关键，仍需进一步研究。我们采用这种序贯治疗方案死亡率为52.4%，而且存活的患者血浆百草枯浓度均在Jones曲线以上。我们认为这个结果除了序贯治疗、较大的血浆治疗量外，也和我们血液净化方案再循环率低有关。股静脉置管由于腔内血流速度慢，再循环率较高，血液净化的效果会降低，我们采用的右颈内静脉置管至右心房处的方案，再循环率是最低的。另外，理论上如果早期将肺循环隔离于中央池外，可以阻止百草枯在肺泡上皮内的摄取38。虽然上述治疗实际不具可行性，但是右心房部位的置管相对于其它部位置管可以明显降低肺循环的百草枯负荷。

## 5.4 小结

本部分研究我们试图回答持续血浆灌流治疗对于百草枯中毒患者是否有效，一组为持续血浆灌流治疗，另一组不进行血浆灌流的临床科研设计没有通过医 院伦理委员会，我们采用了历史对照的方法。证明持续血浆灌流治疗可以降低 血浆百草枯浓度，可能是治疗百草枯中毒的一个手段。

但是对于一种治疗方案临床可以有不同的评估方法，最后都要观察存活率

60

是否提高。完成这种研究需要较大病例数，但是我们的研究病例数很有限，本研究仅是一个探索性研究，但是值得注意的是本研究病死率为52.4%，而近期发表的较大规模研究病死率为60.4－92%。

61

# 全文结论

1、**血清百草枯浓度有助于百草枯中毒预后评估**

①百草枯中毒后，中毒时间不超过6h时，单独的百草枯浓度对百草枯中毒患者病情的评估优于时间相关性的百草枯浓度；

②中毒时间在6至48h，时间相关性的百草枯浓度对病情的评估优于单独的百草枯浓度。

**2、血清乳酸、乳酸时间积评估急性百草枯中毒患者预后的意义**

①血清乳酸≥4.2 mmol／L可作为一种简便的指标用于评估急性百草枯中毒患者的预后；

②与单独的动脉乳酸浓度相比，动脉乳酸浓度时间积对于评估急性PQ中毒患者的预后，有较好的预测能力。

**3、高分辨率CT磨玻璃样改变对急性百草枯中毒患者预后价值研究**

①应用胸部HRCT评估百草枯中毒患者的GGOs面积，在目前是评价百草枯中毒患者预后的一项有价值的辅助指标；

②在中毒后5-6d行HRCT可早期评价患者预后；如果GGOs大于10.0%则患者可能死亡。此外，发生纵隔气肿和自发性气胸也提示患者预后不良。

**4、血管外肺水指数对急性百草枯中毒患者预后的评价**

①应用PiCCO评估百草枯中毒患者的EVLWi、PVPI，是早期评价百草枯中毒患者预后的一项有价值的辅助指标；

②在中毒后第2天EVLWi可以早期评价患者预后，特异度较高，在中毒后第 3

天，血管外肺水指数超过9.95 mL/kg时患者均死亡，在中毒后第5天是敏感度与特异度均较高的时间点。

62

**5、持续血浆灌流治疗可以降低血浆百草枯浓度**

①持续血浆灌流治疗对于百草枯的清除要明显高于肾脏自身的清除能力，提示在百草枯达峰之前，早期开始血浆灌流治疗是清除百草枯有效方法。但是，随着百草枯浓度的增加，持续血浆灌流对于百草枯清除能力缓慢下降；

②在存活组百草枯分布于组织，特别是肺组织的总量要低于死亡组，因而持续血浆灌流治疗更有效，存活的可能性更大。

63

# 论文创新点

1、研究思路创新

论文属创新型研究，百草枯中毒病死率高，预后评价是一个临床难点，我们结合不同的实际情况，建立了百草枯中毒患者的综合预后评估体系，对于综合性医院可以根据不同时间点百草枯浓度判断预后，对于基层医院可以通过动脉血气的动态变化判断预后，在临床治疗过程中，根据高分辨率CT来判断预后；将重症医学中血流动力学指标引入监测内容，并更早对患者进行预后评价，并有可能根据血管外肺水指数指导临床治疗。

血浆灌流治疗作为一种新的治疗方法应用于中毒急救，将持续血浆灌流治疗方法应用于百草枯中毒患者，持续血浆灌流治疗可以降低血浆百草枯浓度，可能是治疗百草枯中毒的一个手段。

整个研究思路严谨，为百草枯的预后判断、血液净化救治工作提出了一个新的思路和方法。

2、研究方法创新

1）各部分临床研究均选择就诊于武警后勤学院中毒急救中心的百草枯中毒患者，患者数量多，结果有说服力；

2）综合性探讨各种预后评判手段，建立了综合性预后评价方法；

3）将血流动力学监测引入百草枯中毒的监测并有新发现，可能改变百草枯免疫抑制治疗方案；

4）将血浆灌流实现治疗连续，最大程度改变了百草枯中毒的毒代动力学。

64

参考文献

[1]. Xu S, Hu H, Jiang Z, et al. APACHE score, Severity Index of Paraquat Poisoning, and serum lactic acid concentration in the prognosis of paraquat poisoning of Chinese Patients. *Pediatr Emerg Care.* Feb 2015; 31(2): 117-121.

[2]. Gao Y, Zhang X, Yang Y, Li W. Early haemoperfusion with continuous venovenous haemofiltration improves survival of acute paraquat-poisoned patients. *The Journal of international medical research.* Feb 2015; 43(1): 26-32.

[3]. Zhou Y, Shi J, Yang L, Tang Q, Cheng Y, Zhang X. [Comparative study of different methods of blood purification treatment of paraquat intoxication]. *Zhonghua lao dong wei sheng zhi ye bing za zhi = Zhonghua laodong weisheng zhiyebing zazhi = Chinese journal of industrial hygiene and occupational diseases.* Nov 2014; 32(11): 862-864.

*[4].* 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). *中国急救医学.*

2013;0033(6):484-490.

[5]. 卢中秋, 洪广亮, 赵光举. 百草枯急性中毒救治中的几个焦点问题. 中华劳动卫生职*业病杂志.* 2013; 31(005): 395-397.

[6]. Wu WP, Lai MN, Lin CH, Li YF, Lin CY, Wu MJ. Addition of immunosuppressive treatment to hemoperfusion is associated with improved survival after paraquat poisoning: a nationwide study. *PloS one.* 2014; 9(1): e87568.

[7]. Li LR, Sydenham E, Chaudhary B, You C. Glucocorticoid with cyclophosphamide for paraquat-induced lung fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; 7: CD008084.

[8]. Li LR, Sydenham E, Chaudhary B, Beecher D, You C. Glucocorticoid with cyclophosphamide for paraquat-induced lung fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014; 8: CD008084.

[9]. Li GQ, Li YM, Wei LQ, Liu Y, Zhang YH. Comparison Between Kidney and Continuous Plasma Perfusion for Paraquat Elimination. *The American journal of the medical sciences.* Apr 16 2014.

*[10].* 李葑, 李凤莲. 浅析百草枯中毒救治及预防. 中国危重病急救医学

2011;23(2):107-107.

65

[11]. Proudfoot AT, Stewart MS, Levitt T, Widdop B. Paraquat poisoning: significance of plasma-paraquat concentrations. *Lancet.* Aug 18 1979; 2(8138): 330-332.

[12]. Scherrmann JM, Houze P, Bismuth C, Bourdon R. Prognostic value of plasma and urine paraquat concentration. *Hum Toxicol.* Jan 1987; 6(1): 91-93.

[13]. Jones AL, Elton R, Flanagan R. Multiple logistic regression analysis of plasma paraquat concentrations as a predictor of outcome in 375 cases of paraquat poisoning. *QJM: monthly journal of the Association of Physicians.* Oct 1999; 92(10): 573-578.

[14]. Senarathna L, Eddleston M, Wilks MF, et al. Prediction of outcome after paraquat poisoning by measurement of the plasma paraquat concentration. *QJM: monthly journal of the Association of Physicians.* Apr 2009; 102(4): 251-259.

[15]. Chen ZR, Liu JS, Chen LM. [Gas chromatography for determination of paraquat derivatives in blood]. *Zhonghua lao dong wei sheng zhi ye bing za zhi = Zhonghua laodong weisheng zhiyebing zazhi = Chinese journal of industrial hygiene and occupational diseases.* Feb 2008; 26(2): 112-113.

[16]. Sawada Y, Yamamoto I, Hirokane T, Nagai Y, Satoh Y, Ueyama M. Severity index of paraquat poisoning. *Lancet.* Jun 11 1988; 1(8598): 1333.

[17]. Yamamoto I, Saito T, Harunari N, et al. Correlating the severity of paraquat poisoning with specific hemodynamic and oxygen metabolism variables. *Critical care medicine.* Jun 2000; 28(6): 1877-1883.

*[18].* 刘鹏, 何跃忠, 王浩春, et al. 急性百草枯中毒患者预后影响因素的研究. 中华劳动*卫生职业病杂志.* 2011; 29: 212-215.

[19]. Huang C, Zhang X. Prognostic significance of arterial blood gas analysis in the early evaluation of paraquat poisoning patients. *Clin Toxicol (Phila).* Oct 2011; 49(8): 734-738.

[20]. Ragoucy-Sengler C, Pileire B. A biological index to predict patient outcome in paraquat poisoning. *Human & experimental toxicology.* Mar 1996; 15(3): 265-268.

*[21].* 陈姿如, 刘军生, 陈礼明, 杜书明. 血液中百草枯衍生物的气相色谱法测定. 中华劳*动卫生职业病杂志.* 2008; 26(2): 112-113.

*[22].* 李国强, 孙亮, 李玉明. 急性中毒的体外清除技术. 中国急救医学*.*

2012;32(4):369-372.

66

[23]. 李国强, 魏路清, 刘阳等. 持续血浆灌流清除百草枯中毒患者血中百草枯的临床研究. *中国危重病急救医学.* 2011; 23(10): 588-591.

[24]. Kompanje EJ, Jansen TC, van der Hoven B, Bakker J. The first demonstration of lactic acid in human blood in shock by Johann Joseph Scherer (1814-1869) in January 1843. *Intensive care medicine.* Nov 2007; 33(11): 1967-1971.

[25]. Diao MY, Wang T, Cui YL, Lin ZF. [Prognostic value of arterial lactate content combined with base excess in patients with sepsis: a retrospective study]. *Zhonghua wei zhong bing ji jiu yi xue.* Apr 2013; 25(4): 211-214.

[26]. Puskarich MA, Kline JA, Summers RL, Jones AE. Prognostic value of incremental lactate elevations in emergency department patients with suspected infection. *Academic emergency medicine: official journal of the Society for Academic Emergency Medicine.* Aug 2012; 19(8): 983-985.

[27]. Borthwick HA, Brunt LK, Mitchem KL, Chaloner C. Does lactate measurement performed on admission predict clinical outcome on the intensive care unitAconcisesystematicreview. *Annalsofclinicalbiochemistry.* Jul2012; 49(Pt4): 391-394.

[28]. Lee Y, Lee JH, Seong AJ, et al. Arterial lactate as a predictor of mortality in emergency department patients with paraquat intoxication. *Clin Toxicol (Phila).* Jan 2012; 50(1): 52-56.

[29]. Liu XW, Ma T, Qu B, Ji Y, Liu Z. Prognostic value of initial arterial lactate level and lactate metabolic clearance rate in patients with acute paraquat poisoning. *The American journal of emergency medicine.* Aug 2013; 31(8): 1230-1235.

[30]. Dinis-Oliveira RJ, Duarte JA, Sanchez-Navarro A, Remiao F, Bastos ML, Carvalho F. Paraquat poisonings: mechanisms of lung toxicity, clinical features, and treatment. *Critical reviews in toxicology.* 2008; 38(1): 13-71.

[31]. Seok S, Kim YH, Gil HW, Song HY, Hong SY. The Time between Paraquat Ingestion and a Negative Dithionite Urine Test in an Independent Risk Factor for Death and Organ Failure in Acute Paraquat Intoxication. *Journal of Korean medical science.* Sep 2012; 27(9): 993-998.

[32]. Kim YT, Jou SS, Lee HS, et al. The area of ground glass opacities of the lungs as a predictive factor in acute paraquat intoxication. *Journal of Korean medical science.* Aug 2009; 24(4): 636-640.67

[33]. Yin Y, Guo X, Zhang SL, Sun CY. Analysis of paraquat intoxication epidemic (2002-2011) within China. *Biomedical and environmental sciences: BES.* Jun 2013; 26(6): 509-512.

[34]. Liu XW, Ma T, Qu B, Liu Z. Effects of Noninvasive Positive Pressure Ventilation on Oxygenation Status and Prognosis in Patients With Acute Paraquat-Induced Lung Injury. *Clinical therapeutics.* Feb 2 2015.

[35]. Hu L, Hong G, Ma J, et al. Clearance Rate and BP-ANN Model in Paraquat Poisoned Patients Treated with Hemoperfusion. *BioMed research international.* 2015; 2015: 298253.

[36]. Yu G, Kan B, Jian X, Wang J, Sun J, Song C. A case report of acute severe paraquat poisoning and long-term follow-up. *Experimental and therapeutic medicine.* Jul 2014; 8(1): 233-236.

*[37].* 鲁新. 连续性血液灌流透析及激素冲击治疗百草枯中毒伴多器官功能衰竭. 中国危重*病急救医学*2008; 20(7): 448-448.

[38]. 姚津剑, 于伟玲, 黎敏, et al. 血液灌流联合血液透析治疗急性百草枯中毒荟萃分析. *中国急救医学.* 2013; 33(009): 817-820.

*[39].* 孙林, 万珊, 夏敏, 艾伟, 高金全. 血液灌流治疗急性百草枯中毒. *四川医学.*

2013;34(5):585-586.

[40]. Hong SY, Lee JS, Sun IO, Lee KY, Gil HW. Prediction of patient survival in cases of acute paraquat poisoning. *PloS one.* 2014; 9(11): e111674.

[41]. Gil HW, Hong JR, Jang SH, Hong SY. Diagnostic and therapeutic approach for acute paraquat intoxication. *Journal of Korean medical science.* Nov 2014; 29(11): 1441-1449.

[42]. Choi SC, Oh S, Min YG, Cha JY, Gil HW, Hong SY. Evaluation of exhaled nitric oxide in acute paraquat poisoning: a pilot study. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research.* 2014; 20: 167-172.

*[43].* 田若辰, 黄昌保, 张锡刚. 百草枯中毒机制研究现状. *中华劳动卫生职业病杂志.*

2013;31(009):713-714.

[44]. Rose MS, Lock EA, Smith LL, Wyatt I. Paraquat accumulation: tissue and species specificity. *Biochemical pharmacology.* Feb 15 1976; 25(4): 419-423.

[45]. Zhang F, Li C, Wu DW, Zhang JN, Guo HP. Comparison of quantitative computed tomography analysis and single-indicator thermodilution to measure pulmonary edema in patients with acute respiratory distress syndrome. *Biomedical engineering online.* Mar 13

68

2014;13(1):30.

[46]. Im JG, Lee KS, Han MC, Kim SJ, Kim IO. Paraquat poisoning: findings on chest radiography and CT in 42 patients. *AJR. American journal of roentgenology.* Oct 1991; 157(4): 697-701.

[47]. Zhang H, Liu P, Qiao P, et al. CT imaging as a prognostic indicator for patients with pulmonary injury from acute paraquat poisoning. *The British journal of radiology.* Jun 2013; 86(1026): 20130035.

[48]. Kang X, Hu DY, Li CB, et al. The Volume Ratio of Ground Glass Opacity in Early Lung CT Predicts Mortality in Acute Paraquat Poisoning. *PloS one.* 2015; 10(4): e0121691.

[49]. Ackrill P, Hasleton PS, Ralston AJ. Oesophageal perforation due to paraquat. *Br Med J.* May 13 1978; 1(6122): 1252-1253.

[50]. Ruiz-Bailen M, Serrano-Corcoles MC, Ramos-Cuadra JA. Tracheal injury caused by ingested paraquat. *Chest.* Jun 2001; 119(6): 1956-1957.

[51]. Kageyama J, Satoh K, Kawase Y, et al. [Pulmonary lesion of paraquat poisoning on high resolution CT]. *Kokyu to junkan. Respiration & circulation.* Mar 1990; 38(3): 273-276.

[52]. Lin TJ, Hung DZ, Yen HT, Ger J, Deng JF. Survival of paraquat intoxication complicated with mediastinal emphysema: a case report. *Zhonghua yi xue za zhi = Chinese medical journal; Free China ed.* Nov 1994; 54(5): 363-367.

*[53].* Neves FF, Sousa RB, Pazin-Filho A, Cupo P, Elias Junior J, Nogueira-Barbosa MH. Severe paraquat poisoning: clinical and radiological findings in a survivor. *Jornal brasileiro de pneumologia: publicacao oficial da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisilogia.* Jul-Aug 2010; 36(4): 513-516.

[54]. Weissberg D, Weissberg D. What is a spontaneous pneumothorax*Chest.* Mar2002; 121(3): 1002.

[55]. LeTourneau JL, Pinney J, Phillips CR. Extravascular lung water predicts progression to acute lung injury in patients with increased risk\*. *Critical care medicine.* Mar 2012; 40(3): 847-854.

[56]. Zhang Z, Lu B, Ni H. Prognostic value of extravascular lung water index in critically ill patients: a systematic review of the literature. *Journal of critical care.* Aug 2012; 27(4): 420 e421-428.

[57]. Kuzkov VV, Kirov MY, Sovershaev MA, et al. Extravascular lung water determined with

69

Single transpulmonary thermodilution correlates with the severity of sepsis-induced acute lung injury. *Critical care medicine.* Jun 2006;34(6):1647-1653.

[58]. Sakka SG, Klein M, Reinhart K, Meier-Hellmann A. Prognostic value of extravascular lung water in critically ill patients. *Chest.* Dec 2002; 122(6): 2080-2086.

[59]. Calfee CS, Eisner MD, Ware LB, et al. Trauma-associated lung injury differs clinically and biologically from acute lung injury due to other clinical disorders. *Critical care medicine.* Oct 2007; 35(10): 2243-2250.

[60]. Chen X, Shan Q, Jiang L, Zhu B, Xi X. Quantitative proteomic analysis by iTRAQ for identification of candidate biomarkers in plasma from acute respiratory distress syndrome patients. *Biochemical and biophysical research communications.* Nov 8 2013; 441(1): 1-6.

[61]. Cartin-Ceba R, Hubmayr RD, Qin R, et al. Predictive value of plasma biomarkers for mortality and organ failure development in patients with acute respiratory distress syndrome. *Journal of critical care.* Feb 2015; 30(1): 219 e211-217.

[62]. Janz DR, Ware LB. Plasma biomarkers in acute respiratory distress syndrome: a work in progress\*. *Critical care medicine.* Mar 2014; 42(3): 755-756.

[63]. Terpstra ML, Aman J, van Nieuw Amerongen GP, Groeneveld AB. Plasma biomarkers for acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis\*. *Critical care medicine.* Mar 2014; 42(3): 691-700.

[64]. Agrawal A, Matthay MA, Kangelaris KN, et al. Plasma angiopoietin-2 predicts the onset of acute lung injury in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med.* Apr 1 2013; 187(7): 736-742.

[65]. Fujishima S. Pathophysiology and biomarkers of acute respiratory distress syndrome. *Journal of intensive care.* 2014; 2(1): 32.

[66]. Tseng CC, Fang WF, Leung SY, et al. Impact of serum biomarkers and clinical factors on intensive care unit mortality and 6-month outcome in relatively healthy patients with severe pneumonia and acute respiratory distress syndrome. *Disease markers.* 2014; 2014: 804654.

[67]. Ware LB, Koyama T, Zhao Z, et al. Biomarkers of lung epithelial injury and inflammation distinguish severe sepsis patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care.* 2013; 17(5): R253.70

[68]. Walter JM, Wilson J, Ware LB. Biomarkers in acute respiratory distress syndrome: from pathobiology to improving patient care. *Expert review of respiratory medicine.* Oct 2014; 8(5): 573-586.

[69]. Binnie A, Tsang JL, dos Santos CC. Biomarkers in acute respiratory distress syndrome. *Current opinion in critical care.* Feb 2014; 20(1): 47-55.

[70]. 傅水桥, 崔巍, 骆晓倩. 血管外肺水指数在脓毒症相关性ALI/ARDS患者液体管理中的意义. *中华急诊医学杂志.* 2010; 19: 1193-1196.

[71]. 黄昭, 陈裕胜, 杨自力, 刘继云. 血管外肺水指标在脓毒症合并急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征患者中的作用. *中华急诊医学杂志.* 2012; 21.

[72]. Heuer JF, Sauter P, Pelosi P, et al. Effects of pulmonary acid aspiration on the lungs and extra-pulmonary organs: a randomized study in pigs. *Crit Care.* 2012; 16(2): R35.

[73]. Jozwiak M, Silva S, Persichini R, et al. Extravascular lung water is an independent prognostic factor in patients with acute respiratory distress syndrome. *Critical care medicine.* Feb 2013; 41(2): 472-480.

*[74].* Phillips CR, Moulton B. Lung water-the pool of evidence deepens. *Critical care medicine.* Feb 2013; 41(2): 673-674.

[75]. Kushimoto S, Taira Y, Kitazawa Y, et al. The clinical usefulness of extravascular lung water and pulmonary vascular permeability index to diagnose and characterize pulmonary edema: a prospective multicenter study on the quantitative differential diagnostic definition for acute lung injury/acute respiratory distress syndrome. *Crit Care.* 2012; 16(6): R232.

[76]. Martin GS, Eaton S, Mealer M, Moss M. Extravascular lung water in patients with severe sepsis: a prospective cohort study. *Crit Care.* Apr 2005; 9(2): R74-82.

[77]. Morisawa K, Fujitani S, Taira Y, et al. Difference in pulmonary permeability between indirect and direct acute respiratory distress syndrome assessed by the transpulmonary thermodilution technique: a prospective, observational, multi-institutional study. *Journal of intensive care.* 2014; 2(1): 24.

[78]. Weng CH, Hu CC, Lin JL, Lin-Tan DT, Hsu CW, Yen TH. Predictors of acute respiratory distress syndrome in patients with paraquat intoxication. *PloS one.* 2013; 8(12): e82695.

[79]. Lakshminarayana PH, Kahn JM. First do no harm: surrogate endpoints and the lesson of

71

Beta-agonists in acute lung injury. *Crit Care.* 2012;16(3):314.

[80]. Zeiher BG, Artigas A, Vincent JL, et al. Neutrophil elastase inhibition in acute lung injury: results of the STRIVE study. *Critical care medicine.* Aug 2004; 32(8): 1695-1702.

[81]. Kor DJ, Warner DO, Carter RE, et al. Extravascular Lung Water and Pulmonary Vascular Permeability Index as Markers Predictive of Postoperative Acute Respiratory Distress Syndrome: A Prospective Cohort Investigation. *Critical care medicine.* Dec 15 2014.

[82]. Wang ZY, Bai Y. Extravascular lung water and pulmonary vascular permeability index may inadvertently delay the identification of acute respiratory distress syndrome. *Crit Care.* 2013; 17(2): 420.

[83]. Lin JL, Lin-Tan DT, Chen KH, et al. Improved survival in severe paraquat poisoning with repeated pulse therapy of cyclophosphamide and steroids. *Intensive care medicine.* Jun 2011; 37(6): 1006-1013.

[84]. Lin JL, Lin-Tan DT, Chen KH, Huang WH. Repeated pulse of methylprednisolone and cyclophosphamide with continuous dexamethasone therapy for patients with severe paraquat poisoning. *Critical care medicine.* Feb 2006; 34(2): 368-373.

[85]. Lin JL, Lim PS. Continuous arteriovenous hemoperfusion in acute poisoning. *Blood purification.* 1994; 12(2): 121-127.

[86]. Lin JL, Leu ML, Liu YC, Chen GH. A prospective clinical trial of pulse therapy with glucocorticoid and cyclophosphamide in moderate to severe paraquat-poisoned patients. *Am J Respir Crit Care Med.* Feb 1999; 159(2): 357-360.

[87]. Ruan SY, Lin HH, Huang CT, Kuo PH, Wu HD, Yu CJ. Exploring the heterogeneity of effects of corticosteroids on acute respiratory distress syndrome: a systematic review andmeta-analysis. *Crit Care.* 2014; 18(2): R63.

[88]. Spieth PM, Zhang H. Pharmacological therapies for acute respiratory distress syndrome. *Current opinion in critical care.* Feb 2014; 20(1): 113-121.

[89]. Bohler J, Riegel W, Keller E, Logemann E, Just H, Schollmeyer PJ. Continuous arteriovenous haemoperfusion (CAVHP) for treatment of paraquat poisoning. *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association.* 1992; 7(8): 875-878.72

[90]. Kang MS, Gil HW, Yang JO, Lee EY, Hong SY. Comparison between kidney and hemoperfusion for paraquat elimination. *Journal of Korean medical science.* Jan 2009; 24 Suppl: S156-160.

[91]. Feinfeld DA, Rosenberg JW, Winchester JF. Three controversial issues in extracorporeal toxin removal. *Semin Dial.* Sep-Oct 2006; 19(5): 358-362.

[92]. Maini R. Removal of paraquat from blood by haemoperfusion over sorbent materials. *Br Med J.* Aug 2 1975; 3(5978): 281-282.

# 73

发表论文和参加科研情况说明

**在学期间发表论文情况：**

1. Li GQ, Li YM, Wei LQ, Liu Y, Zhang YH. Comparison between kidney and continuous plasma perfusion for paraquat elimination. The American journal of the medical sciences. 2014;348(3):195-203.

2. Sun L, Li GQ, Yan PB, Liu Y, Li GF, Wei LQ. Prediction of outcome following paraquat poisoning by arterial lactate concentration-time data. Experimental and therapeutic medicine. 2014;8(2):652-656.

3. Sun L, Li GQ, Yan PB, Liu Y, Li GF, Wei LQ. Clinical management of organophosphate poisoning in pregnancy. The American journal of emergency medicine. 2015;33(2):305 e301-303.

4. 李国强，孙亮，李玉明，等. 血液净化治疗百草枯中毒的临床研究进展[J]. 中国医学装

备, 2014, (6):79-83.

5. 李国强，燕朋波，李玉明. 血液灌流治疗百草枯中毒的临床研究进展[J]. 中国医学装备, 2014，(7)：68-71.

6. 李国强，孙亮，燕朋波，等. 百草枯中毒血流动力学研究进展[J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 2014, 32（6）：473-475.

7. 李国强，魏路清，孙亮.综合ICU医院感染临床分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2014, 24

（7）：1665-1666.

8. 李国强，魏路清，刘阳，等.持续血浆灌流清除百草枯中毒患者血中百草枯的临床研究

[J].中国危重病急救医学2011, 23（10）：588－591

74

**参与的科研项目：**

序贯血液净化治疗百草枯中毒临床研究，2011年院级重点基金课题，5万，第一承担人。

**参与的学术活动及教学实践：**

主编《百草枯中毒》人民卫生出版社2014 年

主译《呼吸病原理》天津科学技术出版社2011 年

75

附录—关于持续血浆吸附治疗装置的研究

**一、连续性血浆吸附治疗功能的实现**

在我国每年约有15万人死于急性中毒。据统计急性药物中毒在我国城市居民死因为第五位、在农村居民死因为第四位。研究发现急性药中毒从发病到死亡时间为我国居民死亡时间的第二位，给社会及家庭做出来重大的经济负担，在全国大城市医院急诊科中收治的急性药物中毒患者大于就诊人数的5%。我国目前拥有7400万种化合物，2000万种生物，并且明天已1-4万种的速度增加，

其中800万种用于生活，生产，因此急性药物中毒时刻威胁着人民群众的安全。近年来随着血液净化技术的不断发展，并且逐步应用到急性药物中毒领域。同时就血液净化治疗模式在急性药物中毒领域应用存在比较多的争议，由于血浆吸附治疗可以快速清除患者体内毒素，逐步在急性药物中毒急救领域得到了充分认可，但是在临床治疗中血液罐流器作为一个重要的组成部分，由于在治疗过程中血液罐流器的吸附治疗效果会随着药物的逐步清除其表面活力会逐步下降，使其达到吸附饱和度，因此在血浆吸附治疗治疗过程中定期更换血液罐流器成为一直困扰临床工作者的临床难题，该方法的作者结合临床工作经验总结出一套血液罐流器更换方法，提高了血浆吸附治疗的临床效率，现将该方法介绍如下：

1. **材料：**使用德国贝朗医疗公司生产的B. Braun DiapactCRRT型血滤机；珠海健帆生物科技有限公司生产的JF-800A单泵血液灌流机1台；珠海健帆生物科技有限公司生产的HA330-Ⅱ血液罐流器2支（串连）；广东百合科技有限公司生产的FB-A001V02一次性体外循环管路1套。

**2.方法**

76

2.1血液罐流器：将血液罐流器（新）、单泵血液灌流机与一次性体外循环管路按照操作临床依次连接，用5%葡萄糖注射液500mL预冲5-10min，后0.9%氯化钠注射液3000ml +肝素钠20000IU预冲10-15min，以100－180ml/min的速度循环冲洗30min。上述预冲过程是在单泵血液灌流机上完成（图一）。



2.2结束单泵血液灌流机治疗，关闭一次性体外循环管路夹子3、4，结束B. Braun DiapactCRRT型血滤机治疗（血泵工作），关闭B. Braun DiapactCRRT型血滤机管路夹子1、2。将B. Braun DiapactCRRT型血滤机与单泵血液灌流机的新、旧两个血液罐流器动与动脉之间，静与静脉之间进行交换（图二）。

77



2.3打开夹子1、2，B. Braun DiapactCRRT型血滤机进入治疗，按照治疗需要设置参数。。

2.4单泵血液灌流机一次性体外循环管路静脉端连接B. Braun Diapact CRRT型血滤机管路静脉壶，打开单泵血液灌流机一次性体外循环管路夹子3、4进入治疗，流速为调节40-50mL\min，并且根据B. Braun Diapact CRRT型血滤机静脉压调节单泵血液灌流机流速，采用0.9%氯化钠注射液回单泵血液灌流机一次性体外循环管路血浆（图三），血浆回完后，按照医疗垃圾处理单血泵体位循环管路及血液罐流器（旧）。

78



二、**连续性血浆吸附滤过治疗功能的实现**

连续性血液净化治疗技术（continuous blood purification, CBP）作为各种危重病救治中重要的生命支持治疗措施，近年来在整个危重病医学及中毒急救医学领域得到快速发展。部分学者对传统CBP技术的“血液净化”能力提出了质疑。在ICU很多急危重病患者不仅仅存在着严重的酸碱失衡及水电解质，往往伴随全身炎症反应综合征（systemic inflammatory responsible syndrome，

SIRS）, 这些危重症患者的血液净化治疗往往区别于单纯的急性肾功能衰竭

（acute renal failure, Acute kidney failure, ARF）或急性肾损伤（acute kidney injury, AKI）, 全身炎症反应综合征危重症患者由于许多炎性介质的分子量都超出了血液净化治疗滤过膜的截流点，显然难以达到临床满意的清除疗效。在这种背景下，出现一些CBP的新技术，如连续性血浆吸附滤过

（continuous plasma filtration adsorption, CPFA）、分子吸附再循环系统

79

（moleeular adsohtent recirulating system, MARS）等。笔者结合Diapact CRRT血液净化装置的设计特点，在不改动设备硬件的情况下，扩展应用原有的治疗模式，较好地实现了CPFA治疗。但是相对于传统血液净化治疗（如CVVH、CVVHD、CVVHDF）由1个独立的血路循环及1独立液路循环或1个相对独立血浆循环共同构成血液净化治疗的体外循环，而CPFA是由1个血路循环、1个液路循环及1个血浆循环共同构成CPFA的体外循环，由于CPFA相对传统血液净化治疗体外循环血容量的增加，因此笔者利用贝朗Diapact CRRT血液净化装置，在不改动设备硬件的情况下。扩展应用原有的治疗模式，较好地实现了CPFA治疗。现将该技术的原理、方法和临床应用方法介绍如下：

**1.材料方法**

使用德国贝朗医疗公司生产的B. Braun DiapactCRRT型血滤机，珠海健帆生物科技有限公司生产的JF-800A单泵血液灌流机1台；B. Braun Haemoselect L 1.5血浆分离器，B. Braun AcuteL血滤器，珠海健帆HA-330树脂血液罐流器，血液滤过置换量基础液（中国成都青ft利康药业有限公司，国药准字H20080452）,选择后稀释，每3h更换血液罐流器一个。枸橼酸钠抗凝患者采用4%的枸橼酸钠（四川南格尔，国药准字H20058912）。

**2操作步骤**

**2．1管路连接与冲洗**

严格按照B. Braun DiapactCRRT型血滤机操作手册CVVH管路安装操作流程首先连接血路循环及液路循环。依次连接B. Braun DiapactCRRT型血滤机血路循环动脉端血管路、血浆分离器、血滤器、静脉端血管路，血滤器与血浆分离器之间使用无菌三通连接管连接（实用新型专利号：201220318630. X）；血滤

80

器滤出端连接CVVH管路滤出管路，打开所有CVVH管路液体经过的夹子建立液路循环；其次连接血浆循环，Haemoselect L 1.5血浆分离器静脉端滤出口连接JF-800A单泵血液灌流机管路动脉端，经过JF-800A单泵血液灌流机后连接血液罐流器动脉端，血液罐流器静脉端连接三通连接管，三通连接管动脉端、静脉端分别连接血浆分离器和血滤器；关闭JF-800A单泵血液灌流机管路夹子，待B. Braun DiapactCRRT型血滤机密闭性自检通过后，再打开JF-800A单泵血液灌流机管路夹子，开始冲洗JF-800A 单泵血液灌流机管路及排气。其B. Braun

DiapactCRRT 型血液净化装置实现连续性血浆吸附滤过治疗模式的原理如图

（一）、（二）所示。



图（一）：B. Braun DiapactCRRT型血液净化装置连续性静-静血液滤过治疗

81



图（二）：B. Braun DiapactCRRT型血液净化装置实现连续性血浆吸附滤过治疗

**2.2治疗参数的选择与检测**

在B. Braun DiapactCRRT血滤机CVVH治疗界面中，分别输入血液流速设置180～250ml/min

置换基础液流速设置2500～4500ml/h超率量流速设置2500～4500ml/h

HA血浆分离泵流速设置40～45ml/min

HA血浆分离泵流速需要根据血液流速设置参数进行计算，HA血浆分离泵流速为血液流速10～30%，其它治疗参数根据机器自动计算结果并显示，各压力报警窗上下限机器显示默认值，可根据治疗压力情况适当调整。

**2．3 CPFA治疗体外循环的建立**

根据患者ART、CVP参数可同时连接动、静脉端以50～80 ml/min血流速循环，待开始治疗5min后逐步调节血流速至180～200ml/min，或先连接动脉端以50～80 ml/min血流速引血，待血液引流至静脉壶后连接静脉端，并逐步调节血

82

流速至180～200ml/min。回血时保持B. Braun DiapactCRRT型血滤机参数不变，**第一步：**回血浆循环，关闭JF-800A单泵血液灌流机管路动脉端夹子，打开JF-800A单泵血液灌流机管路动脉端冲洗液连接管，调节HA全血灌流泵流速为20～30 ml/ min待血浆回完后，关闭JF-800A单泵血液灌流机管路静脉端夹子介绍血浆循环，**第二步：**回血路循环，调节血流速至50～80 ml/min断开动脉端，选择氯化钠注射液或空气回血，待氯化钠注射液或空气到达静脉端时结束治疗。

武警后勤学院附属医院中毒急救中心在不改动Diapact CRRT血液净化装置硬件及软件的情况下。扩展了原有的治疗模式，较好地实现了连续性血浆吸附滤过治疗治疗模式，满足临床危重症患者治疗需求。但是这种扩展治疗模式的临床应用方法与专用的血浆治疗设备相比，没有独立的连续性血浆吸附滤过治疗操作界面，许多治疗参数的调整需要临床医护人员根据患者治疗需求，计算各参数的设置比例及调节范围，需要凭丰富的临床经验及工程学方面的理论知识进行参数调节，使用中应加以注意。由于在治疗过程中增加了一个血浆通路循环，因此患者体外循环血容量增加，因此该项技术要求有熟练的血液净化护理人员进行操作及经验丰富的专科医生进行监护，应该密切观察患者生命体征的变化，连续性血浆吸附滤过治疗治疗压力检测、报警及抗凝血监护。

随着医学生物模式的转变，连续性血液净化治疗技术自1977年Kramer提出CAVH后发展至今经历最持续性、创新性、改革性发展。笔者通过对B. Braun Diapact CRRT型血液净化装置对现有治疗模式的开发应用，较好的实现了CPFA功能，满足了目前临床需求。随着CPFA技术在危重症患者抢救领域的逐步推广应用，CPFA具有广泛的临床应用前景，将成为CBP领域新的的发展趋势。

83

# 综述

# 百草枯中毒的血液净化治疗进展

**一、血液净化治疗中毒概述**

急性中毒对人体危害甚大，可致机体各个脏器的损伤，甚至危及生命，在中国，每年约有15万人因中毒而死亡。机体中毒后大部分毒物经肝脏和肾脏代谢清除，但是当肝肾功能出现异常或者血中毒物浓度过高时，未及时清除的毒物将对机体产生持续的损伤，因此尽快清除体内毒物成为影响患者预后的一个关键因素。体外清除(Extracorporeal removal, ECR)技术应运而生，自从Thomas

Graham于1913年制造出第一台人工肾开始，体外清除便逐渐开展起来。目前的

ECR技术主要包括血液透析（hemodialysis, HD）、活性炭灌流（charcoal hemoperfusion, HP）、持续静脉-静脉血液滤过（continuous venovenous

hemofiltration，CVVH）、持续静脉-静脉血液透析滤过（continuous venovenous

hemodiafiltration，CVVHDF）等。其中超滤（对流清除）和透析（弥散清除）是主要的毒物清除方式，但是究竟选取哪种清除技术还取决于各种技术的特点和毒物的理化性质、中毒量及中毒时间。

（一）ECR的应用范围

ECR技术能否将毒物清除与毒物在体内的表观分布容积（volume of

distribution，Vd）有关，Vd是指已知剂量的毒物进入机体后，在代谢和清除之前在体内均匀分布所需的液体量。Vd越大，说明毒物在血液中分布越少，而分布于细胞外液、脂肪及其它组织的则越多。因此毒物的Vd越大，中毒后将不能及时的通过ECR技术清除。理论上能被ECR技术清除的毒物Vd不应超过体内液体总量（0.6 L/kg），Vd大于1.0 L/kg将不能通过ECR技术较好的清除。临床上能

84

被ECR技术及时有效清除的毒物包括酒精、苯巴比妥、锂和水杨酸等。但有些毒物具有两室或者三室毒代动力学，虽然他们最终的Vd较大，但起始Vd较小，组织分布半衰期较长，因此如果在组织分布达到平衡之前行ECR治疗，毒物同样可以及时被清除的，因为此时大部分毒物仍存在于血浆中。例如，地高辛由于能与组织和血浆蛋白结合率较高，最终Vd在5.0-12 L/kg之间，在组织分布达到平衡以后不易被ECR技术清除，4小时的血液透析和血液灌流仅能清除体内总量的1%；但地高辛又具有两室毒代动力学，在中毒早期组织分布未达到平衡以前，能够通过ECR清除。而百草枯，Vd为1L/kg，为三室毒代动力学的毒物，临床无特效解毒剂，因此在组织分布未达到平衡之前，ECR技术将对其治疗起到重要作用。

ECR技术能否及时将毒物清除还与毒物与血浆蛋白结合率有关，毒物与血浆蛋结合后，其通过或弥散ECR膜的能力将降低，因此蛋白结合率高的毒物不能被透析技术及时有效清除。但当血浆蛋白结合位点的饱和后，血中游离毒物仍然可以通过ECR清除。例如，阿司匹林的蛋白结合率虽然较高（60-90%），但阿司匹林达到中毒量时，已经超过血浆蛋白的结合能力，中毒后血浆中大部分处于游离状态，因此也可以被ECR有效清除。此外，如果毒物与蛋白的结合常数较低，已结合的毒物可从结合位点迅速分离，这类毒物也是可以被ECR清除的。

（二）ECR的适应症

如果毒物的内源性清除率较高，ECR技术一般不作为首选。只有当外源性清除超过内源性总清除的30%时，ECR技术才有意义。但对于那些临床无解毒剂，病死率又偏高的中毒，即使初始一般状况尚可也建议行ECR治疗，而那些病死率较低，且经对症治疗后病情迅速好转或者并发症较轻，ECR治疗则往往不作为首

85

选；相反，对于初始对症治疗无反应或反应不明显，继而出现一系列严重并发症的患者，建议积极行ECR治疗；而对于重度中毒，即使病死率较低，如果能够及时清除毒物可降低住院时间和相关性院内感染，也应积极考虑行ECR治疗；此外，正常内源性清除途径受损（肝、肾功能损伤）也为行ECR治疗的适应症。因此能否行ECR治疗，需仔细认真的评估和综合考量。例如临床中常见的二甲双胍中毒，当肾功能正常且不合并酸中毒时，其内源性清除率非常高，24小时内肾脏即可排出90%，预后较好，因此不推荐ECR治疗。但当二甲双胍中毒合并乳酸性酸中毒时，肾小球滤过率明显降低，虽然理论上二甲双胍的Vd较大，但由于其较低的分子量和几乎为零的蛋白结合率，自细胞至血清的转移较快，因此实际Vd较低，需要尽早行ECR治疗，以尽快清除体内毒物。

（三）ECR的类型

1.血液透析

血液透析是利用半透膜原理，将体内有毒物质通过对流和扩散排出体外，从而达到净化血液的目的。血液透析治疗的前提在于建立一个较高的毒物浓度梯度，而透析液的流速、血流速、透析膜的面积及毒物的分子量则决定着治疗的效果。目前，透析液的流速能达600-800 mL/min，但临时双腔导管的血流速则常低于500 mL/min，虽然能够降低低心输出量及低血压的发生率，但较低的血流速同时也会限制毒物的清除效果。近些年来，人们对新的膜材研究较多，发现了一系列孔径大（10 000 Da vs 500 Da）、表面积大（2.5 m2 vs 0.5 m2）及超滤系数高（50~90 vs 5 mL/(h·mm Hg）-1的新型膜材，显著提高了清除效率。例如，原来膜材不能清除的万古霉素和卡马西平，新型膜材则可以有效清除。临床上，血液透析主要用于清除那些水溶性较大、不与血浆蛋白或者血浆中其

86

他成份结合或结合率较低的小分子毒物，如碘、水杨酸盐、醇类、锂类等。需要说明的是，影响血液透析治疗效果的关键在于在毒物尚未导致不可逆的组织器官损伤之前尽早进行治疗。

2.腹膜透析

腹膜透析也是利用半透膜原理，将腹膜作为透析膜，使毒物沿浓度梯度从腹膜毛细血管到达腹膜透析液，从而达到清除体内毒物的目的。但是，在进行腹膜透析时，血流速是固定的，腹膜透析液的流速也较低，即使腹膜的面积较大，腹膜透析的清除效率也较低，不适宜作为清除毒物的首要选择。尤其是当患者中毒合并低血压时，血流速度下降，腹膜透析的清除效率也明显下降。腹膜透析的优点是操作过程相对简单，但是对于危重中毒患者临床意义不大，因此临床一般不将腹膜透析作为治疗中毒的首选方法。

3.血液灌流

血液灌流的原理是通过血液与固态吸附剂活性炭接触，以吸附方式将体内毒物排出体外。由于血液直接可以和吸附剂接触，血浆蛋白结合率高的毒物也可以被清除，但前提是吸附剂与毒物的亲和力要大于血浆蛋白或血细胞与毒物的亲和力。全血灌流的清除率通常大于血液透析，但由于血浆蛋白和细胞碎屑的沉积及吸附剂吸附位点的饱和，吸附效果会逐渐逐渐下降，吸附剂需要定期更换。全血灌流的另一问题是由于血液直接接触吸附剂，血细胞会遭到破坏，特别是血小板，会增加患者的出血风险。血液灌流适用于分子量在113～140 kDa之间的水溶性及脂溶性的所有物质。例如，血液灌流对于茶碱的清除率，在吸附剂饱和之前可达到99%，而血液透析的清除率只为50%，若定期更换炭罐，则清除效果更佳。除此之外，对苯巴比妥、乙酰水杨酸、乙酰氨基酚、导眠能等

87

药物，活性炭血液灌流的清除率均高于血液透析，临床效果也明显优于血液透析。

4.持续滤过和透析滤过

持续血液滤过（CVVH）的原理是是利用静水压力梯度，通过弥散的方式将毒物排出体外，从而达到净化血液的目的。虽然CVVH在ICU应用较多，特别是用于治疗急性肾功能衰竭，但是CVVH能否用于中毒的一线治疗尚存在争议。对于那些Vd较大，通过血液灌流及透析难以有效清除的毒物来说，也许较长时间的持续滤过治疗可能清除体内毒物。但由于用时较长，效率较低，急性重度中毒患者临床效果往往不佳。值得注意的是，CVVH能够清除从细胞再分布入血的毒物，因此，临床上透析或灌流结束后序贯CVVH，可以进一步清除再分布入血的毒物。例如，锂中毒时，血液透析能够迅速清除血液中的锂，而序贯CVVH治疗，则可以清除再次分布入血的锂，临床效果更佳。

CVVH使用的膜材对于较大分子量物质（20000～40000 Da分子量）通透性更好，如万古霉素、肌红蛋白等2。行CVVH治疗时，如果在对流液一侧加上透析液，这种联合治疗方式称为透析滤过，可以增加毒物的清除效率。在行透析滤过治疗时，如果在透析液中再加入生理浓度（4.5 g/dL）的白蛋白，则进入透析液中的毒物能迅速与蛋白结合，使透析液中毒物浓度一直保持在相对较低的水平，保证血浆与透析液毒物的浓度梯度，有效增加蛋白结合率较高毒物的清除效果。综上，由于CVVH对于毒物的清除率相对较慢，危重中毒患者不能作为首选治疗方式，但由于其能够清除从组织再分布入血及从胃肠道持续吸收的毒物，因此可以作为一种有效的延续治疗方式。

近些年来，人们开始广泛专注ECR技术用于治疗中毒，发现了一系列新的膜

88

材及新的技术，清除体内毒物的效率也在不断提高，但是仅限于大量的个案报道，缺乏严格的RCT研究，因此，ECR能否用于急性中毒及相应的临床效果如何，还需进一步的多中心联合研究。

**二、血液净化治疗百草枯中毒的基础研究**

中毒治疗多通过改变毒代动力学或毒效学进行治疗，目前百草枯中毒无解毒药物，加速进入体内的百草枯清除，改变其毒代动力学，目前可能是救治急性百草枯中毒患者可行途径。

（一）、百草枯中毒的毒代动力学

1.吸收

口服是百草枯中毒绝大部分途径，进入消化道的百草枯在胃肠道刷状缘通过载体介导的转运系统吸收，吸收速度较快，吸收总量较低，吸收率在14.66%左右。百草枯在消化道不同部位吸收的能力不同，空肠、回肠是大鼠消化道对百草枯的吸收能力最强部位，其次为结肠、十二指肠、胃及食管。与动物相似，百草枯主要自人小肠吸收（胃吸收较少），总量的1-5%在口服后1-6小时被吸收，粘膜溃疡时吸收增加，百草枯口服量越多，对胃肠道腐蚀性损伤越重，胃肠道的吸收量越多。空腹吸收也增加，进食减少吸收量。

2.分布

1）百草枯在体内的代谢模型。

Hawksworth研究了犬百草枯的代谢动力学，血浆百草枯浓度代谢符合三相指数函数，即“三室模型”。中央室：循环系统血液。浅室：肾脏、肝脏、心脏等血液循环丰富的器官构成，肺的解剖特点决定肺脏也为浅室的一部分，肺组织血液中与中央室血液中百草枯快速达到平衡，通过静脉注射百草枯，分布

89

相（中央室百草枯向浅室分布的时间）约15分钟。肺的Ⅰ型、Ⅱ型肺泡上皮细胞及clark细胞构成第三室。中央室、浅室和第三室之间的平衡速度较慢，中央室和浅室转运的速率比中央室与第三室转运速率快8-9倍。

小鼠百草枯中毒实验中，百草枯灌胃后，血中百草枯浓度在30小时内不再上升，但肺组织内浓度逐渐升高，可以达到血浓度的数倍。导泻和吸附剂灌胃治疗后较上组血浆百草枯水平明显降低，说明明显减少了百草枯在消化道内的吸收，百草枯在肺组织内浓度也未达到致死水平。

百草枯在人体的吸收与动物不同，存在组织再分布，虽然达到血浆峰值时间报道不一，多数研究认为，在中毒后4小时内达到血浆峰浓度，之后迅速下降，在5-6小时血浆百草枯浓度可下降90%，至15h后下降缓慢。肺组织的百草枯浓度受血浆峰浓度影响，血浆峰浓度达峰之后肺组织浓度再达到峰值，有研究认为肺组织达峰时间为中毒后4-5小时。

肾功能影响血百草枯浓度，肾功能下降5%，血浆中百草枯浓度将升高5倍。当中毒量超过20mg/kg时，百草枯肾损伤多出现，百草枯肾清除率随肌酐清除率下降而下降。当肾功能损伤时，血百草枯达峰时间在15-20小时左右，严重损伤时，达峰时间甚至在120小时或更长，其峰浓度也明显升高。中毒剂量超过

35mg/kg（重度中毒患者）时，6小时内肺内的浓度可能在达到致死浓度以上，在达致死浓度之前，多数患者不能到达具备百草枯救治能力的医院，导泻、洗胃和血液净化治疗不能进行，相对于动物研究，人百草枯中毒治疗时间窗更窄，快速反应救治体系可能使较多患者在治疗时间窗内到达具备救治能力的医院，这也是百草枯中毒救治的一个重要方面**。**

2）表观分布容积

90

表观分布容积是药代动力学的一个参数，通过清除率和半衰期计算。毒物的表观分布容积也无法直接测定，也通过毒物半衰期和清除率计算。上世纪百草枯表观分布容积估计在1.2～1.6L／kg之间，近年研究发现，百草枯分布容积为1L／kg体重，大约相当于体内含水总量。 3）肺和其它组织器官的百草枯浓度

动物离体组织实验发现，不同组织吸收百草枯的速率不同，其中肺组织吸收百草枯的能力是最强的，组织内浓度高于培养基浓度10倍左右，脑组织的百草枯浓度高于培养基约2倍，其它组织吸收百草枯较少。不同物种肺组织吸收百草枯的速度不同，大鼠为300 nmol/g组织/小时，犬约10nmol/g组织/小时，人肺组织吸收百草枯的速度和大鼠相仿。静注百草枯5分钟后，大鼠肾组织百草枯浓度为血浆的3倍，肝、肺、肌肉的浓度低于血浆；4小时后，肺是百草枯浓度最高的人体器官。以50mg/Kg剂量灌胃，染毒24h内，大鼠血浆中百草枯浓度维持较高的水平，24 h后开始下降，72h后血浆浓度降至可被检测浓度范围以下。与血中百草枯变化相似，肺组织中的含量24h内在逐渐增加，24h左右后逐渐下降，下降速度缓慢，血中百草枯持续存在，7 d测定时仍维持一定浓度，14 d时完全消失。肺内百草枯浓度要高于同期血中百草枯浓度，在8、24、48 h 3个时间点为血液4.1、7.8、19.6倍。肾组织中百草枯含量较高且持续时间长，在8 h时百草枯在肾组织含量高于肺组织含量，此后开始降低，至24 h时低于肺组织含量，48 h以后明显降低，在肾内持续时间更长，当肺组织中含量在14d、21d时已消失时，肾组织中仍可测定出。百草枯中毒后肌肉组织可存储部分百草枯，存在肌肉组织中百草枯可再释放，肺组织可以再摄取。

91

尸解资料由于前期治疗方案不同，临床报道不尽相同。对于24小时内死亡的患者，肝、肾的百草枯浓度要高于肺。存活时间超过24小时的患者，肺组织是百草枯浓度最高的部分，其次是肾脏，浓度最低的器官是心脏，有研究发现在中毒后6天，各组织器官中仍然可以检出百草枯。Baud研究了6名百草枯中毒（致死量）患者同一时间点的肺动脉与桡动脉血的百草枯浓度，发现肺动脉血大多低于或等于桡动脉，提示肺对百草枯的高浓度吸收可能导致肺泡上皮细胞崩解，吸收的百草枯再次释放。

3.排泄

1）经肾排泄

百草枯以原型形式排出体外，百草枯染毒动物模型研究发现，肾脏通过肾小球滤过、肾小管主动分泌排出百草枯，在近曲小管通过被动弥散过程再吸收百草枯，原尿（肾小管）中百草枯浓度越高，百草枯重吸收越多，通过补液利尿治疗可以可能降低原尿中百草枯浓度，进一步减少肾小管再吸收，这是百草枯中毒早期治疗方案之一。但肾小管对百草枯的氧化损伤很敏感，而且肾小管的损伤早于肾小球滤过率的下降，一旦发生肾损伤即失去百草枯的分泌能力。百草枯中毒导致的肾小球滤过率下降是剂量依赖性的，肾排泄百草枯的能力也随着肾小球滤过率下降而平行下降，百草枯的排出减少，在以肺为主的组织器官中吸收时间延长，浓度会更高。

在人体，肾脏是排出体内百草枯的主要器官，同时也是百草枯中毒的靶器官。肾小球滤过和肾小管的主动分泌是百草枯中毒患者经肾脏排出百草枯的主要途径，与其他动物不同，无肾小管的重吸收。如果肾功能正常，百草枯肾脏清除率高于肌酐清除率。在中毒后几小时内机体可以通过肾小球滤过及肾小管

92

的主动分泌排出百草枯，体内百草枯90%在12-24小时内可以经过肾脏排出，因而保护百草枯中毒后肾脏功能非常重要。但中毒剂量大时，特别是暴发性百草枯中毒患者，肾小管内百草枯浓度明显升高，肾小管出现坏死，肾小管主动分泌明显下降，同时肾小球滤过也明显降低，很快进展为肾功能衰竭。 2）经消化道排泄

经消化道进入体内的百草枯，未被吸收的部分可在粪便中排出。已经吸收进入血液循环的百草枯是否可经消化道排泄各研究的结果不一。14C标记的百草枯大鼠灌胃后，没有检测出胆汁存在百草枯；但皮下注射后，粪便中有很少量百草枯，支持血液中百草枯可经消化道排泄，但很少。但临床尸解研究发现，在人体可能存在肠肝循环，胆汁中可检测出百草枯，但量很少，在百草枯排泄中起的作用可以忽略。

（二）临床治疗与毒代动力学改变

虽然动物研究中通过导泻、洗胃就可以改变小鼠百草枯染毒后的毒代动力学，在国内2013年百草枯治疗专家共识中也把洗胃、导泻推荐为百草枯中毒的常规处理方案内容，实际上，包括百草枯中毒在内，因伦理学因素，消化道脱毒治疗这方面的研究缺乏，无RCT研究证实或否定。

开展最多的研究为血液净化对毒代动力学的影响，离体实验证实百草枯可被全血灌流、血液透析清除，在体动物实验也证实血液净化可以清除动物体内的百草枯，在早期对猎兔犬进行的全血灌流研究中，对照组血浆百草枯浓度高于2小时全血灌流组，但在全血灌流组中，灌流治疗结束后血浆百草枯浓度再次升高，存在反弹。本实验并报告动物存活时间，仅观察了灌流治疗对血浆百草枯浓度的影响，但这是一个治疗的探索，是最早通过血液净化治疗百草枯中毒

93

的探索，也是最早研究体外清除技术对毒代动力学的研究之一[3](#_bookmark92)。在同期的研究中，发现血液净化对酒精、水杨酸、锂中毒等都取得较好的效果4，百草枯在人体内的毒代动力学特点提示百草枯有被清除的可能，毒代动力学有被血液净化改变可能。

1.体外实验

百草枯可以经活性炭灌流清除，而且在0.2-1μg/mL血浆浓度时，全血灌流的清除能力是血液透析的5-7倍。另外血液灌流清除百草枯体外实验中，血流速200

mL/min时，4L溶液中(5-100 ppm)百草枯的93–99%在160分钟内被清除，体外研究溶液灌流清除半衰期是16分10秒。对抗凝猪血血液灌流研究，血流速为250

mL/min时，在30、60、90 min时的清除率为215mL/min、213mL/min及199mL/min。

2. 动物实验

Hampson等进行的动物在体实验中，将16只犬每组4只分为4组，第1组不予百草枯，为对照组，进行总时间96小时多次全血灌流；第2、3、4组的犬均静脉输注致死量百草枯；第2组犬不给予全血灌流，第3组犬在静脉输注百草枯结束后12h开始全血灌流，每天持续8小时；第4组犬输液后立即进行全血灌流8小时，但仅灌流1次。第1组中1只犬于第7天死于灌流的合并症失血，另3只存活；第2组的4只犬5～7天死亡；第3组的4只犬先后第3～6天死亡；第4组中2只犬于2～4天死亡，另2只存活。同时发现，开始全血灌流后，第3组犬的血浆百草枯浓度低于第2组，停止血液灌流后，血浆百草枯浓度反弹至灌流之前。第4组中，存活的2只犬的血浆百草枯浓度在开始血液灌流时比另2只高，在血液灌流结束后

38小时血浆百草枯浓度反而比另2只低。第3组血液灌流方案清除的百草枯不到总量的2％，第4组为总量的17.6％，存活的2只犬为总量的25％、26％，死亡的

94

2只犬百草枯总量的6％、13％被清除。血浆百草枯半衰期在第3组为3.5±0.5小时，第4组为1.04±0.2小时。通过本研究发现，对于染毒量超过致死量犬，早期进行全血灌流要优于晚期进行多次灌流治疗，清除百草枯总量多，百草枯清除半衰期下降，可能改善预后。

Yang等以家猪作为研究对象，共10只家猪，均口服70mg/kg百草枯，分为2组，一组6只，2小时后进行2小时的血液灌流，血浆百草枯浓度从17.7mg/L下降至10.1mg/L，平均5.1％的百草枯被清除，6只猪均于3天内死亡。另外一组4只猪，将灌流时间自2小时延长至6小时，3只猪存活，灌流结束时血浆百草枯浓度明显低于第一组，约为4mg/L。本研究提示均为早期进行的全血灌流，延长灌流时间可以增加百草枯的清除，改善动物生存。血流速度、血百草枯浓度、吸附柱效率、也影响百草枯清除总量。在体内还与百草枯的组织分布广度、深度及组织、血再分布的速率有关。目前的动物研究已经证实，血液灌流可以降低血浆百草枯浓度，经过多次全血灌流治疗后，血浆百草枯浓度可降至可检测浓度以下。国内对日本大耳白兔染毒百草枯（PQ 50 mg／kg）后进行研究，共l6只，随机分为2组：百草枯中毒组（8只）及血液灌流治疗组（8只），染毒后45 min左右予全血灌流治疗，两组均在0.5、1.0、1.5、2.0、3.0、6.0、12.0、24.0、48.0、72.0

h取血，测定血浆中百草枯浓度，发现治疗组各监测时间点的血浆中百草枯浓度均低于中毒组，动物的中毒反应表现也比中毒组轻，2小时灌流治疗可以改变兔毒代动力学，但在本研究中，由于实验动物例数少，灌流时间只有2小时，病死率未观察到差异。

目前缺乏人体百草枯毒代动力学研究，多根据接近人类的大动物实验认知。口服百草枯后主要吸收部位在小肠，胃肠道吸收率低，吸收总量的5-15%，其余

95

部分以原型从粪便排出，血浆浓度达峰值时间为服后0.5～4h左右，分布容积约

1L／kg，广泛分布在体内大部分组织。百草枯的血浆蛋白率为8%，通过肾小球滤过以原形排出，在人体肾小管不会重吸收百草枯。肾脏是进入血液循环的百草枯排泄的器官，原尿中百草枯浓度早期明显高于其他组织，肾脏也是百草枯的主要靶器官之一，40-50%的百草枯中毒患者会合并急性肾损伤，急性肾损伤发生时，肾脏的百草枯清除速度可迅速下降。肺组织可以通过主动转运方式摄取并富集百草枯，肺浓度达峰时间在16h左右，但对于重度百草枯中毒患者肺达峰时间明显缩短，部分患者在6h左右。血液循环丰富的肌肉组织百草枯浓度较高，与肺组织同为百草枯储存库，达峰值后肌肉内百草枯可缓慢再次释放进入血液循坏，肺内百草枯的释放可能和肺上皮细胞的崩解有关。百草枯的毒代动力学可以通过血液净化方式改变或部分改变，因而可能是治疗百草枯中毒一个临床选择，但应根据不同病情严重程度和不同毒代动力学阶段选择正确的血液净化治疗方案。

**三、百草枯中毒血液净化治疗的临床研究**

1966年，英国首先报道了两例百草枯中毒患者，经抢救无效迅速死亡。之后基础和临床虽付出极大努力，百草枯中毒的机制仍有待于进一步研究，临床仍无解毒药物，总体死亡率达50-80%，一旦合并肺纤维化，病死率超过95%，爆发性百草枯中毒病死率为100%。重度中毒1-3天死于MODS，中重度中毒患者2-3周出现肺纤维化，多在3周死于呼吸衰竭。肾脏虽可排出体内部分百草枯，但大部分中重度中毒患者合并急性肾损伤，临床的水化利尿并没有降低死亡率。近年血液净化技术迅速发展，新的血液净化技术应用于各种中毒的治疗，离体及动物实验证实血液净化可以降低动物病死率，通过血液净化治疗早期、快速

96

清除体内百草枯，虽存在巨大争议，或可提高中重度百草枯中毒患者抢救成功率。

（一）血液透析

早期血液透析虽然使用于水杨酸、乙醇等中毒的治疗，但由于没有实验依据支持，临床没有尝试通过血液透析清除体内百草枯。随着百草枯在农业领域的广泛使用，百草枯中毒患者迅速增加，死亡率几乎为100%，临床无奈选择血液透析经验性治疗，1973年以色列学者首先报道可以选择血液透析来治疗百草枯中毒，1974年，有学者认为肾功能损害的百草枯中毒患者通过血液透析增加排出。临床检验水平的提高，百草枯各种组织浓度监测也从定性、半定量到完全定量，可检测浓度也逐渐降低，临床实现了血、尿百草枯浓度动态监测。通过体外实验研究，血液透析清除以水及血为溶液的百草枯效率低于灌流治疗，1例百草枯中毒患者在服毒后13h先后行血液透析及灌流治疗，血液透析治疗过程中血百草枯浓度不但未降低，仍继续升高，在全血灌流治疗过程中浓度降低，虽然为个案报道，但血液透析在百草枯中毒治疗地位发生动摇，部分学者甚至对血液透析治疗急性百草枯中毒给予否定。1982年，Bismuth报告了28例百草枯中毒，选择其中10例患者给予血液透析，开始透析时间在30h以内，但

10例患者无存活，这个研究在当时百草枯中毒相关血液净化研究中是一个较大临床报告，虽然作者分析“零存活”和透析治疗过晚有关，研究首次关注到开始血液净化治疗的时间。本研究对百草枯中毒血液透析治疗是一个否定。

Proudfoot选择47例百草枯中毒患者，其中26例给予血液透析，血液透析治疗组病死率没有下降。47例中有7例为临界致死量，4例为非透析组，死亡

3例，3例为血液透析治疗治疗组，患者均存活，提示临界致死量的百草枯中毒

97

患者给予血液透析治疗可能可以降低病死率，但需要深入研究。本研究血液透析治疗中，血百草枯浓度下降速度较慢，通过肾脏排出体外的百草枯是血液透析清除百草枯的3.6-10.3倍，血液透析清除百草枯的效率低于自身肾脏，自上世纪八十年代开始，单用血液透析治疗急性百草枯中毒特别是早期各学者基本持否定态度。

肌肉组织是百草枯的储存库之一，肌肉内百草枯存在再释放，而肺组织通过主动转运再摄取百草枯，只要流经肺组织的血液循环中存在百草枯，肺内百草枯会进一步蓄积，加重损伤。全血灌流序贯血液透析治疗百草枯中毒的理念提出并在临床开始实施，这也是杂合血液净化治疗百草枯中毒的首次尝试。患者在服毒后3小时进行了全血灌流和血液透析治疗，这是1例爆发性百草枯中毒患者，转天出现急性肾功能衰竭和急性肝功能衰竭，5天后死于多脏器功能障碍综合症，尸解发现肌肉组织内百草枯浓度是肺组织浓度的一倍左右，既往报道此阶段肺内百草枯浓度要高于其它组织浓度，全血灌流后血液透析治疗连续缓慢清除进入血液循环的百草枯，进一步减少肺内百草枯主动蓄积。1984年黑龙江农垦集团首先进口了百草枯，百草枯农药进入中国市场并逐渐实现国产，

90年代国内也报告百草枯中毒，关于百草枯中毒的研究开始进行。但由于百草枯多出现在农村，基层医院临床医疗落后，部分患者到达综合医院，综合医院缺乏对百草枯中毒的重视，血液透析治疗虽然在国内广泛应用，和国外早期血液净化治疗百草枯近似，多为无奈和经验性应用，没有经过设计研究支持。目前国内指南和部分共识认为，由于血液透析对百草枯的清除效率低于血液灌流，甚至低于自身肾脏清除速度，急性百草枯中毒早期不选择血液透析治疗，但可作为中期防止肌肉组织内百草枯再释放过程中治疗的选择，对于少量百草枯（≤

98

15mL）中毒的患者，如果无全血灌流进行的条件，也可以选择血液透析治疗。

（二）血液灌流

与血液透析不同，百草枯经全血灌流的清除率明显高于自身肾脏清除率，百草枯经过灌流的清除量也明显高于自身肾脏百草枯排出量，但是也有不同临床研究得出相反的结论，结果不一、尚存争议。

1.全血灌流

1982年，Tabei等的回顾性研究中，23例百草枯中毒患者有15例给予全血

灌流（灌流组），余8例未行血液灌流（非灌流组），灌流组15例患者死亡

10例，非灌流组6例死亡，作者提出全血灌流可降低死亡率，但本研究样本数过少，作者的观点需要扩大样本量进一步研究。1988年，Hampson等对42例百草枯中毒患者进行回顾性分析，对于Proudfoot曲线判断病死可能性大的百草枯中毒患者，虽然给予全血灌流治疗，但患者无一存活。这个研究对全血灌流治疗百草枯中毒持否定态度。Hong等报告了一较大规模的研究，共有105例患者入选，中毒量1～3口，百草枯溶液浓度为24.5％，所有患者均给予血液灌流，根据是否生存，分为存活组和死亡组。存活组和死亡组的血百草枯下降速度不同，存活组患者血浆百草枯浓度下降速度更快，作者认为血液灌流是提高百草枯中毒的救治成功率的一个治疗选择。

Dinis-Oliveira报告了尸解研究结果，共报告5例百草枯中毒死亡患者，这5例患者死亡前均进行了8小时全血灌流，生存时间为服毒后9h-6d，对这5例尸体进行病理学研究并测定器官组织内的百草枯浓度。第1例死亡患者中毒量

50mL，存活时间9小时，死亡前尿百草枯浓度为13.539μg/mL，血和肺组织百草枯浓度分别为9.5μg/mL及11.856μg/g；第2例患者中毒量40mL，存活时间 1

99

天，肺内百草枯浓度为5.095μg/g，血百草枯浓度为0.29μg/mL，尿百草枯浓度为0.592μg/mL，肺内百草枯浓度虽然低于第1例患者，但要远高于患者血和尿中百草枯浓度。第3-5例患者中毒量在20-30mL之间，发现肺内百草枯浓度和存活时间呈反比，存活时间越长，肺内百草枯浓度越低，但存活时间长者，十二指肠肠壁内百草枯浓度逐渐升高。这种十二指肠壁内浓度升高说明早期洗胃、吸附、导泻等阻止百草枯吸收的治疗效果差，消化道内持续存在可被吸收的百草枯，这可能是患者死亡的原因之一。这5例患者的尸解结果再次证实肺是百草枯中毒的首要的靶器官，其内浓度的高低和肺损伤的严重程度密切相关，也直接决定患者预后，肺内百草枯浓度越低，存活的希望越大。存活时间超过3天的患者，除血和尿外的其它组织中仍存在百草枯，这些存在与组织内百草枯，特别是肌肉组织内百草枯可以再释放，临床需要提高警惕。这5例患者均进行了激素为基础的免疫抑制治疗和全血灌流，作者认为上述治疗方案无效，持否定态度，但这可能和开始治疗开始时间过晚有关，也有研究者认为和治疗持续时间过短有关。

2.持续全血灌流

百草枯的表观分布容积为1L/kg，当血中浓度逐渐下降，甚至降至零时，以肌肉组织为主的其它组织中，百草枯的浓度仍然较高，特别是肌肉组织中。肺组织循环的血液中浓度下降时，肺泡上皮细胞与肺间质内血液循环将重新平衡，这种细胞内外建立新平衡的速度慢，要明显低于血液灌流治疗降低血百草枯浓度的速度，本阶段虽然血浆百草枯浓度比较低，甚至降至可监测浓度以下，但是肺泡上皮细胞内负荷仍较重。而对于肌肉组织，百草枯从细胞内再释放过程速度慢，血液灌流治疗治疗由于这种再释放，不可能使血浆内百草枯完全清

100

除，而且即使给予灌流治疗，在血液和灌流器之间的浓度差较低，血液灌流效率不可避免会下降，临床存在医疗资源浪费。但为进一步提高生存率，有学者认为应该延长灌流治疗的时间，以避免百草枯再释放、肺组织再吸收、肺内再损伤的过程。临床报道了2例重度百草枯中毒患者，每天给予6-8小时全血灌

流，连续治疗了2至3周，这2例患者均存活。但延长全血灌流的治疗时间，全血灌流对机体产生不良影响变的突出，因全血灌流是通过活性炭来吸附百草枯，在吸附百草枯的过程中，部分血细胞被机械性破坏，同时血小板也被吸附，随着治疗时间延长，血小板数量迅速下降，另外为保持体外循环的顺利进行，连续使用全身抗凝剂，使血液灌流因患者凝血功能出现障碍无法持续进行。有研究报告，在全血灌流治疗开始后2h，20-30%血小板被吸附，治疗停止后2-3天才能恢复。在临床最常用的活性炭罐灌流治疗过程中，更换碳罐的时间为3h，部分患者出现严重血小板减少，甚至部分患者需要紧急输注血小板5，连续不间断灌流治疗在目前的灌流器材料条件下较难实现。1992年Bohler报告了1例重度百草枯中毒（6.899mg/L）患者，作者尝试给予连续全血灌流治疗，治疗19h后血中百草枯浓度降至0，但22h时血小板降至30000/μL以下而停止治疗，患者最终死亡，尸解资料显示患者死于坏死性肠炎，肺组织内百草枯浓度低于既往报道，肺百草枯浓度仍高于血中百草枯浓度，肺内肺泡上皮细胞内外百草枯有再平衡可能，而且这种连续治疗使血中百草枯浓度维持较低水平，甚至在0水平，有可能减少肺组织的再摄取和蓄积，连续全血灌流治疗可连续清除循环内的百草枯，由于对血小板的明显吸附，抗凝治疗复杂，因血小板迅速下降出血风险增加，血中百草枯浓度降至可检测浓度以下后，吸附效率迅速下降，临床效率低、出血风险高，而且研究仅为个案报道，不建议临床使用。

101

3.积极全血灌流

由于持续灌流风险高、效率低，Suzuki等在1993年提出了积极灌流

（aggressive haemoperfusion）的概念，即在开始治疗第1天，灌流治疗时间不低于10h。在作者的研究中，共入组40例患者，SIPP小于100，随机分至对照组和积极灌流组，第1天，积极灌流组的治疗时间为13.2±2.6h，对照组治疗时间为6.6±2.0 h，两组统计学差异明显，研究发现积极灌流治疗延长了生存时间，但对病死率未产生影响。此后上述观点被大多数学者接受。

积极全血灌流方案基础上再给与免疫抑制治疗，中重度百草枯中毒病死率降低明显6-9。在急诊就诊的第一时间开始连续灌流8h，中间暂停4h，4h后继续给与8h灌流。在台湾地区对重度百草枯中毒患者进行临床研究中，在4小时内开始积极全血灌流治疗使病死率下降81%，5小时之内开始病死率下降51%10。尽早积极全血灌流可以减轻甚至避免急性百草枯中毒后脏器损伤。国内研究也证实积极灌流治疗可更快清除血液循环中的百草枯，减少重要脏器的损伤，降低病死率，积极全血灌流治疗的观点是目前主流观点，建议对百草枯中毒患者在早期给予至少6-8小时的灌流，中毒后4小时内能提高生存率。

（三）血浆置换

目前临床所用膜式血浆分离器纤维膜的孔径在0.2-0.6µm左右，允许全部血浆成分通过，而红、白细胞及血小板成分不能通过，溶解于血浆中毒物随着分离出血浆弃掉而清除，不会影响血细胞等成分；由于不能阻止毒物从消化道持续吸收，血浆置换仅对毒物单向清除，而且血浆置换每次只能置换一部分，它是综合治疗中的一部分。通过血浆置换只能清除血管内血液中的毒物，不能清除组织中毒物，表观分布容积大的毒物主要存在于组织内，也就是表观分布

102

容积大的毒物通过血浆置换清除率低。清除半衰期、毒物吸收速度决定血浆置换间隔时间。随着血浆置换次数的增加，血浆置换量的增加，毒物浓度呈指数相关性的下降。如果一种毒物只分布于血管内，毒物的55%可通过第1次血浆置换清除，血管内毒物只剩原来的45%，第2次同等量血浆置换治疗为初始治疗效率的15%，所以理论上血浆置换时间间隔不宜过短，这和中毒治疗的基本原则有冲突。血浆置换治疗停止后血管外组织内的毒物会随淋巴系统再次向血管内转移，毒物因再分布存在反跳的问题。蛋白结合率超过80%的毒物中毒血浆置换效果较好，一般临床应用于蛇毒中毒、部分有机磷中毒及毒蕈中毒，丢弃置换出血浆时清除了毒物，新鲜血浆补充过程中又补充缺乏的凝血因子，毒蕈中毒患者血浆置换治疗明显降低了病死率。百草枯蛋白结合率只有8%，具有高度水溶性，血液循环中百草枯溶解在血浆中，而且红细胞、血小板及白细胞非百草枯的靶器官，并不吸附百草枯，百草枯理论上可通过血浆置换清除，血浆置换越早进行，其清除效率越高，可以实现在较短的时间内清除百草枯的治疗目的。

1978年，Dearnaley等给1例轻度中毒（5%百草枯50mL）患者进行血浆置换

治疗，治疗2次，第1次血浆置换量为2200mL，清除的百草枯为117μg，第2次1700mL，清除百草枯25μg，血浆置换降低了血百草枯浓度13。患者存活可能和清除量无关，本例患者为轻度中毒患者。Ponce研究了17例百草枯中毒患者，10例为血浆置换组，7例为血液透析组，其它治疗为常规治疗，血浆置换相组对于血液透析组，病死率由71%下降至50%，作者认为血浆置换优于血液透析。Tsatsakis研究了全血灌流序贯血浆置换治疗，共10例百草枯中毒患者，在

1例死亡患者的尸检结果发现肺内百草枯浓度为479μg/kg，而肾内百草枯浓度

103

为807μg/kg，这和百草枯中毒的毒代动力学不一致，作者认为序贯治疗迅速降低了血浆百草枯浓度，有效减少了肺富集百草枯。国内也有作者进行了血浆置换抢救百草枯中毒研究，病死率由常规对照组的77.8％下降至血浆置换组的死亡率的36.8％，效果虽然突出，但研究临床资料不全面，仅有病死率的比较。百草枯经口进入人体后，血浆浓度达峰时间为0.5-4小时，并分布到肾脏、肺、肝、脂肪及肌肉等组织中，组织返回至血液时间慢。完全清除体内的百草枯成分需要多次血浆置换治疗，1次血浆置换量在2000-2500ml左右，血浆量大，各种血液制品，包括血浆的相对缺乏制约了本项治疗的开展，能否及时的获得足够量血浆是技术开展的瓶颈。错过早期时机，百草枯进入肌肉组织，后期返渗的百草枯绝对量小，血浆置换清除效率低，频繁进行是不必要的资源浪费。

（四）血浆灌流

通过血浆分离器将红、白血细胞和血小板与血浆分离，血浆与树脂或活性炭等吸附剂接触，体内百草枯仍以吸附的方式清除，吸附后的血浆与前述血细胞再次混合并回输至患者体内，从而达到清除毒物的目的，这种治疗方案即是血浆灌流。血浆灌流的方式即清除了百草枯，又可避免红细胞机械破坏，治疗过程中血小板不和吸附剂接触，数量不会下降。上世纪80年代提出血浆灌流治疗，主要适应症为暴发性免疫性疾病、急性肝衰竭等，联合白蛋白透析可形成人工肝脏支持系统。

血液灌流机和血液净化机联合使用，可实现连续血浆吸附治疗，即持续血浆灌流治疗。我们的研究发现百草枯通过持续血浆灌流治疗的清除要高于肾脏自身的清除速度，持续血浆灌流治疗后根据是否存活，分为存活组和死亡组，死亡组百草枯下降速度较存活组慢，死亡组进行持续血浆灌流治疗的时间反而

104

更长。早期开始持续血浆灌流治疗可能是清除百草枯一个有效方法。

另外，国内活性炭罐的质量（YTS180，指碳罐内活性炭质量为180g，响应具有180g吸附面积）明显明显低于国外300g的治疗剂量，吸附面积也明显低于国外吸附面积，我们研究了单罐和双罐串联清除百草枯的效率，将患者随机分为双罐串联组和单罐治疗组，2组百草枯中毒一般指标无明显差异，双罐串联组百草枯的浓度下降速度均高于单罐。双罐灌流相对减少了灌流次数，减少了血浆灌流总时间，实际增加百草枯清除效率，减轻百草枯对脏器，贴别是肺的损害。由于血浆灌流成本高，操作复杂，难以在基层医院实施，临床研究资料也少，为观察性队列研究，有待于进一步的临床对照试验研究证实其临床效果。

（五）持续血液滤过

血液滤过通过模拟肾小球的滤过过程，通过弥散、对流，部分吸附的作用清除溶质，其溶质的当量与溶质清除率成正比，中分子物质清除率高于血液透析。持续血液滤过在ICU中广泛使用，在中毒救治领域也有一定优势，主要用于救治二甲双胍、乙二醇、甲醇等中毒，其它毒物中毒救治尚有争议。1987年，有研究报道了在百草枯中毒患者血液灌流后序贯血液滤过治疗，避免了灌流后百草枯的血中浓度反弹，目前无血液滤过治疗急性百草枯中毒的研究，上述研究虽然可以减少百草枯反弹，但是否改善预后存在争论。韩国学者[KooJR](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Koo%20JR%22%5BAuthor%5D)比较了血液灌流及血液灌流联合持续血液滤过治疗百草枯中毒的临床效果，联合治疗组虽明显延长了生存时间，与单纯灌流组相比并没有降低死亡率。全血灌流联合预防性CVVH死于后期呼吸衰竭明显增加，死于循环衰竭的患者明显减少，本研究中作者虽然给予激素治疗，但剂量小、疗程短，未联合环磷酰胺等免疫

105

抑制剂治疗，如果采用林杰樑的免疫抑制方案治疗，后期死于呼吸衰竭的患者有可能会减少，并降低死亡率。国内也有类似研究，序贯持续血液滤治疗百草枯中毒，可以延长患者的生存时间，不能提高患者的抢救成功率。目前不建议单纯应用血液滤过治疗急性百草枯中毒，由于血液滤过治疗时间长，可以清除各种炎性因子，在血百草枯降至可检测浓度以下时，从组织或细胞内向细胞外转移入血的过程中，较低浓度的百草枯可通过血液滤过清除，可以作为序贯治疗的一个手段。百草枯中毒因肾功能不全少尿或无尿时也可通过血液滤过维持内环境稳定。

各种血液净化技术各有优缺点，在百草枯中毒救治中各有优缺点，根据百草枯在体内的代谢特点，也就是不同毒代动力学阶段，在中毒在不同的时间段采用不同的血液净化技术或联合使用也许能够有效提高百草枯中毒的救治成功率。近年来，特别是国内学者开始尝试联合两种血液净化技术救治百草枯中毒，目前报道的联合包括血液灌流联合血液透析，血浆置换联合持续血液滤过，血液灌流联合持续血液滤过等，欧美大部分国家严格管理百草枯、甚至部分国家禁用百草枯，高质量随机对照研究缺乏，而且循证医学支持哪一种联合效果更佳，因此目前血液净化技术包括联合或杂合血液净化技术在百草枯中毒患者的救治中仍然处于探索阶段，亟待解决的问题仍多。

总之，早期百草枯的峰浓度决定肺损伤的程度，在血百草枯的浓度降至可测定浓度以下后，再释放或再分布阶段开始序贯治疗可能进一步减少肺负荷。百草枯进入肺脏，肺脏峰浓度达到时（15小时左右），血液净化效率明显下降，患者受益的可能性降低，延长血液净化治疗，超过7天治疗虽然可以增加少量或微量百草枯的清除，也增加了包括免疫抑制剂等一些治疗药物的清除。我们认

106

为百草枯中毒应采用序贯治疗，中毒后第1个阶段应积极进行血液净化治疗，序贯治疗方案的关键在于不同血液净化方式切换时间点的确定和及时切换，停止血液净化并转为标准药物治疗的时间点是这种序贯治疗的关键，需进一步研究证实。

我国为农业大国，百草枯的生产、使用居世界第一位，百草枯中毒患者在数量上也是世界上最多的，虽然在2016年改变剂型，但未禁止百草枯的使用，百草枯中毒救治为综合性救治体系，建立百草枯救治的集束化序贯治疗方案可能会提高患者的救治成功率。

# 综述参考文献

1. Sombolos KI, Fragidis SK, Bamichas GI, et al. Subtherapeutic serum vancomycin concentrations during on-line hemodiafiltration. *ASAIO J.* 2011;57(6):507-510.

2. Davies JG, Kingswood JC, Sharpstone P, Street MK. Drug removal in continuous haemofiltration and haemodialysis. *Br J Hosp Med.* 1995;54(10):524-528.

3. Maini R. Removal of paraquat from blood by haemoperfusion over sorbent materials. *Br Med J.* 1975;3(5978):281-282.

4. Ghannoum M, Nolin TD, Lavergne V, Hoffman RS. Blood Purification in Toxicology: Nephrology's Ugly Duckling. *Advances in chronic kidney disease.* 2011;18(3):160-166.

*5.* Talbot AR. A comparison of hemoperfusion columns for paraquat. *Vet Hum Toxicol.*

1989;31(2):131-135.

6. Lin JL, Wei MC, Liu YC. Pulse therapy with cyclophosphamide and methylprednisolone in patients with moderate to severe paraquat poisoning: a preliminary report. *Thorax.* 1996;51(7):661-663.

*7.* Lin JL, Lin-Tan DT, Chen KH, et al. Improved survival in severe paraquat poisoning with repeated pulse therapy of cyclophosphamide and steroids. *Intensive care medicine.*

107

2011;37(6):1006-1013.

8. Lin JL, Lin-Tan DT, Chen KH, Huang WH. Repeated pulse of methylprednisolone and cyclophosphamide with continuous dexamethasone therapy for patients with severe paraquat poisoning. *Critical care medicine.* 2006;34(2):368-373.

9. Lin JL, Leu ML, Liu YC, Chen GH. A prospective clinical trial of pulse therapy with glucocorticoid and cyclophosphamide in moderate to severe paraquat-poisoned patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;159(2):357-360.

10. Hsu CW, Lin JL, Lin-Tan DT, et al. Early hemoperfusion may improve survival of severely Paraquat-poisoned patients. *PloS one.* 2012;7(10):e48397.

*11.* 刘晓伟，刘盛业，刘志. 早期血液灌流救治急性百草枯中毒患者临床疗效分析. 中华

*急诊医学杂志.* 2012;21(011):1205-1209.

*12.* 孙林，万珊，夏敏，艾伟，高金全. 血液灌流治疗急性百草枯中毒. *四川医学.*

2013;34(5):585-586.

13. Dearnaley DP, Martin MF. Plasmapheresis for paraquat poisoning. *Lancet.* 1978;1(8056):162.

14. Wu WP, Lai MN, Lin CH, Li YF, Lin CY, Wu MJ. Addition of immunosuppressive treatment to hemoperfusion is associated with improved survival after paraquat poisoning: a nationwide study. *PloS one.* 2014;9(1):e87568.

15. Li GQ, Li YM, Wei LQ, Liu Y, Zhang YH. Comparison Between Kidney and Continuous Plasma Perfusion for Paraquat Elimination. *The American journal of the medical sciences.* 2014.

16. 高冬梅，赵波，孙宝泉，陈士超，菅向东. 百草枯中毒大鼠肾组织毒物水平与肾损伤

研究. *中国职业医学.* 2013;40(002):148-149.

17. Zhang Q, Wu WZ, Lu YQ, et al. Successful treatment of patients with paraquat intoxication: three case reports and review of the literature. *Journal of Zhejiang University. Science. B.* 2012;13(5):413-418.

18. Yang CJ, Lin JL, Lin-Tan DT, et al. Spectrum of toxic hepatitis following intentional paraquat ingestion: analysis of 187 cases. *Liver international: official journal of the International Association for the Study of the Liver.* 2012.

19. Shi Y, Bai Y, Zou Y, et al. The value of plasma paraquat concentration in predicting

108

Therapeutic effects of haemoperfusion in patients with acute paraquat poisoning. *PloS one.*

2012;7(7):e40911.

20. Seok S, Kim YH, Gil HW, Song HY, Hong SY. The Time between Paraquat Ingestion and a Negative Dithionite Urine Test in an Independent Risk Factor for Death and Organ Failure in Acute Paraquat Intoxication. *Journal of Korean medical science.* 2012;27(9):993-998.

21. Liu F, Jian XD, Zhang ZC, et al. [Experimental anticoagulant therapy of acute lung injury induced by paraquat]. *Zhonghua lao dong wei sheng zhi ye bing za zhi = Zhonghua laodong weisheng zhiyebing zazhi = Chinese journal of industrial hygiene and occupational diseases.* 2012;30(3):190-193.

22. Li LR, Sydenham E, Chaudhary B, You C. Glucocorticoid with cyclophosphamide for paraquat-induced lung fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;7: CD008084.

23. Lee Y, Lee JH, Seong AJ, et al. Arterial lactate as a predictor of mortality in emergency department patients with paraquat intoxication. *Clin Toxicol (Phila).* 2012;50(1):52-56.

24. Janda E, Parafati M, Aprigliano S, et al. The antidote effect of Quinone Oxidoreductase 2 (QR2) inhibitor on paraquat-induced toxicity in vitro and in vivo. *British journal of pharmacology.* 2012.

25. Gondar D, Lopez R, Antelo J, Fiol S, Arce F. Adsorption of paraquat on soil organic matter: effect of exchangeable cations and dissolved organic carbon. *Journal of hazardous materials.* 2012;235-236:218-223.

26. Gheshlaghi F. Further Study is Needed to Assess Ototoxicity from Organophosphates and Paraquat. *Journal of medical toxicology: official journal of the American College of Medical Toxicology.* 2012;8(2):245.

27. Chang SS, Lu TH, Eddleston M, et al. Factors associated with the decline in suicide by pesticide poisoning in Taiwan: A time trend analysis, 1987-2010. *Clin Toxicol (Phila).* 2012;50(6):471-480.

28. Baltazar T, Dinis-Oliveira RJ, Duarte JA, de Lourdes Bastos M, Carvalho F. Paraquat Research. Do Recent Advances In Limiting Its Toxicity Make Its Use Safer*Britishjournalofpharmacology.* 2012.

*29.* 燕朋波，李志静，全金梅等. 血液净化技术抢救急性硝苯地平中毒一例. 中华临床医

109

师杂志（电子版）*.* 2012;6(11):131-131.

30. 燕朋波，李志静，全金梅等. 多模式血液净化技术抢救大剂量硝苯地平中毒一例. 中*国血液净化.* 2012; 11(5)：186-186.

*31.* 李国强，孙亮，李玉明. 急性中毒的体外清除技术. *中国急救医学.*

2012;32(4):369-372.

32. 董化江，罗悦晨，刘未等. 急性百草枯中毒患者入院时百草枯血药浓度与肺泡灌洗液中内皮素-1浓度的关系. *新乡医学院学报.* 2012; 29(1)：34-39.

33. Zhi Q, Sun H, Qian X, Yang L. Edaravone, a novel antidote against lung injury and pulmonary fibrosis induced by paraquat*Internationalimmunopharmacology.* 2011;11(1):96-102.

34. Roberts DM, Wilks MF, Roberts MS, et al. Changes in the concentrations of creatinine, cystatin C and NGAL in patients with acute paraquat self-poisoning. *Toxicol Lett.* 2011;202(1):69-74.

35. Kim JH, Gil HW, Yang JO, Lee EY, Hong SY. Serum uric acid level as a marker for mortality and acute kidney injury in patients with acute paraquat intoxication. *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association.* 2011;26(6):1846-1852.

36. Genuis SJ. Elimination of persistent toxicants from the human body. *Human & experimental toxicology.* 2011;30(1):3-18.

37. Gawarammana IB, Buckley NA. Medical management of paraquat ingestion. *British journal of clinical pharmacology.* 2011;72(5):745-757.

*38.* Garlich FM, Goldfarb DS. Have advances in extracorporeal removal techniques changed the indications for their use in poisonings*Advancesinchronickidneydisease.*

2011;18(3):172-179.

39. 张晶晶，董化江，罗悦晨. 急性百草枯中毒患者ET一1的浓度及其与预后评估的关系.

*中国急救和灾害复苏杂志.* 2011;6(4):363-364.

40. 李国强，魏路清，刘阳等. 持续血浆灌流清除百草枯中毒患者血中百草枯的临床研究.

*中国危重病急救医学.* 2011;23(10):588-591.

*41.* 李葑，李凤莲. 浅析百草枯中毒救治及预防. 中国危重病急救医学

110

2011;23(2):107-107.

42. Zhang J, Lv G, Zhao Y. The significance of serum xanthine oxidase and oxidation markers in acute paraquat poisoning in humans. *Clin Biochem.* 2010.

43. Yamaji K. Current topics on therapeutic apheresis. *Journal of artificial organs: the official journal of the Japanese Society for Artificial Organs.* 2010;13(2):73-76.

44. Moon JM, Chun BJ. The efficacy of high doses of vitamin C in patients with paraquat poisoning. *Human & experimental toxicology.* 2010.

45. Kim Z, Goldfarb DS. Continuous renal replacement therapy does not have a clear role in the treatment of poisoning. *Nephron. Clinical practice.* 2010;115(1):c1-6.

46. Ishihara T, Inoue S, Takagi Y, et al. Adverse events in therapeutic apheresis: a single center survey of various therapies. *Ther Apher Dial.* 2010;14(6):589-595.

47. Gil HW, Kim SJ, Yang JO, Lee EY, Hong SY. Clinical outcome of hemoperfusion in poisoned patients. *Blood purification.* 2010;30(2):84-88.

48. Fertel BS, Nelson LS, Goldfarb DS. Extracorporeal removal techniques for the poisoned patient: a review for the intensivist. *Journal of intensive care medicine.* 2010;25(3):139-148.

49. Chen YJ, Li N, Wang Y. [Experimental research on Paraquat clearance rate after hemoperfusion adsorption]. *Zhonghua lao dong wei sheng zhi ye bing za zhi = Zhonghua laodong weisheng zhiyebing zazhi = Chinese journal of industrial hygiene and occupational diseases.* 2010;28(5):358-360.

50. Caridi J, Ross E, Aspilcueta A, Wiley S. The cannon catheter--a prospective analysis. *J Vasc Interv Radiol.* 2010;21(10):1588-1590.

51. Achim Jörres CR, John A. Kellum *Management of Acute Kidney Problems.* 1st Edition ed. Verlag Berlin Heidelberg: Springer; 2010.

52. 赵波，菅向东，张忠臣，et al. 百草枯染毒大鼠组织中毒物含量与脏器损伤的关系

[J]. *中华劳动卫生职业病杂志.* 2010;28(3):220-223.

53. Tsai J-P, Lee R-P, Wang C-H, Fang T-C, Hsu B-G. A Clinical Study of Prognosis and Glucocorticoid Pulse Treatment in Patients with Acute Paraquat Intoxication. *Tzu Chi Medical Journal.* 2009;21(2):156-160.

54. Senarathna L, Eddleston M, Wilks MF, et al. Prediction of outcome after paraquat poisoning

111

By measurement of the plasma paraquat concentration. *QJM: monthly journal of the Association of Physicians.* 2009;102(4):251-259.

55. Li Y, Sun C, Qiu Z, et al. Clinical toxicology in China: current situation and future development. *Clin Toxicol (Phila).* 2009;47(4):263-269.

56. Lee KH, Gil HW, Kim YT, Yang JO, Lee EY, Hong SY. Marked recovery from

Paraquat-induced lung injury during long-term follow-up. *The Korean journal of internal medicine.* 2009;24(2):95-100.

57. Kovac J, Buturovic-Ponikvar J, Ponikvar R. Vascular access recirculation in hemodialysis patients with two noncuffed, single-lumen, jugular catheters in the same jugular vein. *Ther Apher Dial.* 2009;13(4):350-353.

58. Kim SJ, Gil HW, Yang JO, Lee EY, Hong SY. The clinical features of acute kidney injury in patients with acute paraquat intoxication. *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association.* 2009;24(4):1226-1232.

59. Kang MS, Gil HW, Yang JO, Lee EY, Hong SY. Comparison between kidney and hemoperfusion for paraquat elimination. *Journal of Korean medical science.* 2009;24 Suppl: S156-160.

60. Dinis-Oliveira RJ, de Pinho PG, Santos L, et al. Postmortem analyses unveil the poor efficacy of decontamination, anti-inflammatory and immunosuppressive therapies in paraquat human intoxications. *PloS one.* 2009;4(9):e7149.

61. Wilks MF, Fernando R, Ariyananda PL, et al. Improvement in survival after paraquat ingestion following introduction of a new formulation in Sri Lanka. *PLoS Med.* 2008;5(2):e49.

62. Posecion NC, Ostrea EM, Bielawski DM. Quantitative determination of paraquat in meconium by sodium borohydride-nickel chloride chemical reduction and gas chromatography/mass spectrometry (GC/MS). *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2008;862(1-2):93-99.

*63.* Dinis-Oliveira RJ, Duarte JA, Sanchez-Navarro A, Remiao F, Bastos ML, Carvalho F. Paraquat poisonings: mechanisms of lung toxicity, clinical features, and treatment. *Critical*

112

*Reviews in toxicology.* 2008;38(1):13-71.

64. 鲁新. 连续性血液灌流透析及激素冲击治疗百草枯中毒伴多器官功能衰竭. 中国危重*病急救医学*2008; 20(7)：448-448.

65. Meijers BK, Verhamme P, Nevens F, et al. Major coagulation disturbances during fractionated plasma separation and adsorption. *American journal of transplantation: official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons.* 2007;7(9):2195-2199.

66. Dinis-Oliveira RJ, Sousa C, Remião F, et al. Full survival of paraquat -exposed rats after treatment with sodium salicylate. *Free Radical Biology and Medicine.* 2007;42(7):1017-1028.

67. Dinis-Oliveira RJ, Sousa C, Remião F, et al. Sodium salicylate prevents paraquat -induced apoptosis in the rat lung. *Free Radical Biology and Medicine.* 2007;43(1):48-61.

68. Daugirdas JTB, Peter G.; Ing, Todd S. *Handbook of Dialysis.* 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007.

*69.* Yeh ST-Y, Guo H-R, Su Y-S, et al. Protective effects of N-acetylcysteine treatment post acute paraquat intoxication in rats and in human lung epithelial cells. *Toxicology.*

2006;223(3):181-190.

70. Kolilekas L, Ghizopoulou E, Retsou S, Kourelea S, Hadjistavrou C. Severe paraquat poisoning. A long-term survivor. *Respiratory Medicine Extra.* 2006;2(2):67-70.

71. Feinfeld DA, Rosenberg JW, Winchester JF. Three controversial issues in extracorporeal toxin removal. *Semin Dial.* 2006;19(5):358-362.

72. Dinis-Oliveira RJ, Sarmento A, Reis P, et al. Acute paraquat poisoning: report of a survival case following intake of a potential lethal dose. *Pediatr Emerg Care.* 2006;22(7):537-540.

*73.* 王辉，张丽. 血浆吸附治疗百草枯中毒17例临床观察. 中国危重病急救医学

2006;18(5):296-296.

*74.* 刘生. 血液灌流治疗百草枯中毒16例临床观察. *中国危重病急救医学.*

2006;18(6):349-349.

75. Jenq CC, Wu CD, Lin JL. Mother and fetus both survive from severe paraquat intoxication.

*Clin Toxicol (Phila).* 2005;43(4):291-295.

76. Hong SY, Gil HW, Yang JO, et al. Clinical implications of the ethane in exhaled breath in

113

Patients with acute paraquat intoxication. *Chest.* 2005;128(3):1506-1510.

77. Castro R, Prata C, Oliveira L, et al. [Paraquat intoxication and hemocarboperfusion]. *Acta Med Port.* 2005;18(6):423-431.

*78.* Bosch T. Therapeutic apheresis--state of the art in the year 2005. *Ther Apher Dial.*

2005;9(6):459-468.

79. Senecal L, Saint-Sauveur E, Leblanc M. Blood flow and recirculation rates in tunneled hemodialysis catheters. *ASAIO J.* 2004;50(1):94-97.

80. Guven M, Sungur M, Eser B. The effect of plasmapheresis on plasma cholinesterase levels in a patient with organophosphate poisoning. *Human & experimental toxicology.* 2004;23(7):365-368.

81. Nenov VD, Marinov P, Sabeva J, Nenov DS. Current applications of plasmapheresis in clinical toxicology. *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association.* 2003;18 Suppl 5: v56-58.

82. Lin NC, Lin JL, Lin-Tan DT, Yu CC. Combined initial cyclophosphamide with repeated methylprednisolone pulse therapy for severe paraquat poisoning from dermal exposure. *J Toxicol Clin Toxicol.* 2003;41(6):877-881.

83. Hsu HH, Chang CT, Lin JL. Intravenous paraquat poisoning-induced multiple organ failure and fatality--a report of two cases. *J Toxicol Clin Toxicol.* 2003;41(1):87-90.

84. Hong SY, Yang JO, Lee EY, Kim SH. Effect of haemoperfusion on plasma paraquat concentration in vitro and in vivo. *Toxicol Ind Health.* 2003;19(1):17-23.

85. Eddleston M, Wilks MF, Buckley NA. Prospects for treatment of paraquat-induced lung fibrosis with immunosuppressive drugs and the need for better prediction of outcome: a systematic review. *QJM: monthly journal of the Association of Physicians.* 2003;96(11):809-824.

86. Bosch T. Recent advances in therapeutic apheresis. *Journal of artificial organs: the official journal of the Japanese Society for Artificial Organs.* 2003;6(1):1-8.

87. Yang K-S, Kenpe K, Yamaji K, Tsuda H, Hashimoto H. Plasma adsorption in critical care.

*Therapeutic Apheresis: Official Journal Of The International Society For Apheresis And The*

114

*Japanese Society For Apheresis.* 2002;6(3):184-188.

88. Suntres ZE. Role of antioxidants in paraquat toxicity. *Toxicology.* 2002;180(1):65-77.

89. Schulz KF, Grimes DA. Allocation concealment in randomised trials: defending against deciphering. *Lancet.* 2002;359(9306):614-618.

90. Lopez Lago AM, Rivero Velasco C, Galban Rodriguez C, Marino Rozados A, Pineiro Sande N, Ferrer Vizoso E. [Paraquat poisoning and hemoperfusion with activated charcoal]. *An Med Interna.* 2002;19(6):310-312.

91. Koo JR, Kim JC, Yoon JW, et al. Failure of continuous venovenous hemofiltration to prevent death in paraquat poisoning. *American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation.* 2002;39(1):55-59.

92. Chen GH, Lin JL, Huang YK. Combined methylprednisolone and dexamethasone therapy for paraquat poisoning. *Critical care medicine.* 2002;30(11):2584-2587.

93. Kalabalikis P, Hatzis T, Papadatos J, Gionis D, Danou F, Vlachos P. Paraquat poisoning in a family. *Vet Hum Toxicol.* 2001;43(1):31-33.

94. Yamamoto I, Saito T, Harunari N, et al. Correlating the severity of paraquat poisoning with specific hemodynamic and oxygen metabolism variables. *Critical care medicine.* 2000;28(6):1877-1883.

95. Jander S, Bischoff J. Treatment of Amanita phalloides poisoning: I. Retrospective evaluation of plasmapheresis in 21 patients. *Ther Apher.* 2000;4(4):303-307.

96. Hong S-Y, Yang D-H, Hwang K-Y. Associations between laboratory parameters and outcome of paraquat poisoning. *Toxicology Letters.* 2000;118(1-2):53-59.

97. Botella de Maglia J, Belenguer Tarin JE. [Paraquat poisoning. A study of 29 cases and evaluation of the effectiveness of the" Caribbean scheme"]. *Med Clin (Barc).* 2000;115(14):530-533.

115

致 谢

借此机会对导师李玉明教授表示衷心感谢！感谢他在研究生课题的方面给予的殷切教诲、无私的指导与关爱。他在百忙之中为我审稿，给予了精心的指导，使本课题得以顺利地完成。他严谨的治学作风、渊博的学识、缜密的科研思路、敏锐的科研头脑、丰富的临床经验和对事业兢兢业业、无私奉献的精神及高尚的医德，将使我终生受益！

感谢魏路清主任，在临床工作中的支持和科研工作中的鼓励。

感谢武警后勤学院附属医院中毒急救中心各位同仁的支持与帮助，特别是刘斌和孙亮主治医师在科研统计中帮助。

感谢在研究过程中各位患者及患者家属的理解与配合。

向其他所有关心我学习和工作的前辈与同仁，向在幕后默默支持与鼓励我的家人与亲朋表示诚挚的谢意。

最后，再次感谢我学习、工作的这个医院：武警后勤学院附属医院，正是医院的快速发展；这个科室：呼吸和重症医学科，正是科室的蒸蒸日上；还有这个团队：中毒急救中心（中心ICU），正是团队的开拓拼搏，才让在综合性医院少见的百草枯中毒这个疾病成为科室的特色疾病，使我的科研课题顺利完成。

116