

# 百草枯中毒的氧疗与机械通气治疗五十年回顾

谢志毅 张振宇 李灏 王仲

百草枯是全球用量第二大除草剂,据 2012 年报道中国占全球百草枯产能的 72% (6.5 万吨/9 万吨),同时也是使用量最大的国家<sup>[1]</sup>。自百草枯 1962 年上市之后,人类中毒的报道层出不穷。统计显示,1991-2000 年中国文献报道的中毒患者数为 537 例,而 2001-2008 年为 7823 例<sup>[2]</sup>,呈爆发式增长,未报道的中毒患者数量可能更多。百草枯中毒近 90% 为自杀服毒,而其病死率五十余年来始终居高不下。大宗患者的文献报道显示:1971 年欧洲报道病死率为 67.3% (124/184)<sup>[3]</sup>,2013 年中国台湾报道的病死率为 54% (101/187)<sup>[4]</sup>,中国大陆 2013 年报道的病死率为 50.8% (292/502)<sup>[5]</sup>。因此,百草枯中毒已成为当今中国严峻的医学与社会问题。目前百草枯已被一些国家禁止或者限制使用,中国对百草枯采取限制性管理措施,2016 年 7 月 1 日将停止百草枯水剂在国内销售和使用的。但是由于不是禁用百草枯,各生产厂家都在积极研发颗粒剂或凝胶剂,因此在一段时间内,百草枯中毒在中国仍将持续存在<sup>[1]</sup>。

百草枯中毒的特殊性改变是严重肺损伤,被命名为“百草枯肺”,肺损伤导致的严重缺氧是患者的主要死因,因此其治疗成为百草枯中毒成功与否的关键。然而国内外很多学者提到吸氧可以加重百草枯毒性,并且很多新闻报道甚至公开发表的大宗患者研究中也明确拒绝使用氧疗。对于患者死于缺氧却不能给氧、死于急性呼吸功能衰竭却不敢给予机械通气或机械通气不降低病死率的治疗现状,使临床工作者特别是直接接触百草枯中毒的基层医务人员备受困扰。本文针对百草枯中毒的氧疗与机械通气五十年来的研究进展进行了文献综述,以提高对百草枯患者氧疗和机械通气应用的认识。

## 1 百草枯肺是急性呼吸窘迫综合征的一种特殊类型

较多实验动物病理学和人类肺活检与尸检病理研究证实了百草枯中毒引起弥漫性肺毛细血管内皮细胞和肺泡上皮细胞损害,表现为肺泡水肿、出血、透明膜形成和程度不等的肺泡炎、炎症细胞浸润,晚期则出现显著肺泡内和肺间质纤维化<sup>[6]</sup>。这种病理改变与急性呼吸窘迫综合征 (ARDS, Acute respiratory distress syndrome) 的肺部病理改变是一致的。根据 2012 年 ARDS 柏林定义<sup>[7]</sup>: ARDS 是一种急性弥漫性肺部炎症,可导致肺血管通透性增加,肺重量增加,参与通气的肺组织减少,其临床特征为低氧血症、双肺透光度降低、肺内分流和生理无效腔增加、肺顺应性降低。百草枯肺的临床表现与 ARDS 的临床表现与进程也是一致的,符合 ARDS 柏林定义中急性发病、肺部浸润影像学改变、非心源性肺水肿的诊断标准。基于百草枯对肺损伤的特异性和快速性,实际上一些学者已经将百草枯作为建立 ARDS 实验模型的常用诱导剂<sup>[8]</sup>。

## 2 百草枯中毒的氧疗现状

较多国内外学者发表的临床研究<sup>[9]</sup>提到吸氧可以加重百草枯毒性,甚至即便患者出现 ARDS 并最终死亡也拒绝使用氧疗。例如台湾学者 Weng CH 等<sup>[4]</sup>的研究纳入了自 2001-2010 年 10 年间的 187 例百草枯中毒患者,发现有 ARDS 者较无 ARDS 者病死率显著增加 (80% vs 43.8%,  $P < 0.001$ ),但是作者在文中明确指出“所有患者住院期间接受吸入正常浓度氧治疗 ( $FiO_2$  21%)”。在美国国家 CDC 官方网站上 ([http://www. bt. cdc. gov/agent/paraquat/basics/facts. asp](http://www.bt.cdc.gov/agent/paraquat/basics/facts.asp)),也写着“应该避免给予更多的氧,因为氧可以加重百草枯毒性”。新闻报道中更有大量“百草枯中毒绝对不能吸氧”的观念在进行传播。实际上,很多

中国基层医院在患者严重缺氧紫绀时,乃至直到死亡,不给患者吸氧已成临床诊疗中的常见做法。

中国医师协会急诊医学分会在《2013 年急性百草枯诊治专家共识》<sup>[10]</sup>比较细致的叙述了应该如何给予患者氧疗:“急性百草枯中毒患者应避免常规给氧,基于目前对百草枯中毒毒理机制的认识,建议将  $\text{PaO}_2 < 40 \text{ mmHg}$  (5.3 kPa) 或 ARDS 作为氧疗指征。”。虽然共识给出了氧疗的底线,并不拒绝氧疗,但是仍有模糊之处。ARDS 柏林定义依据在呼吸末正压 (PEEP) 或持续气道正压 (CPAP)  $\geq 5 \text{ cmH}_2\text{O}$  时不同的氧合指数,将 ARDS 分为轻度<sup>[200 < 氧合指数 ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ )  $\leq 300$ ]</sup>、中度 ( $100 < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200$ ) 和重度 ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100$ )<sup>[7]</sup>,如果在吸入空气 ( $\text{FiO}_2 = 21\%$ ) 时  $\text{PaO}_2 = 40 \text{ mmHg}$ ,则  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 = 190.5$ ,属于中度 ARDS,那么姑且不论是否给予 PEEP 或 CPAP,依据共识所述,轻度 ARDS ( $\text{PaO}_2$  40-60mmHg 时  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  约 200-300) 是否需要氧疗,显然存在矛盾。1978 年发表的 Robin 教授在斯坦福大学查房中所述:动物实验的研究终点多是关注百草枯和氧对肺脏的损伤,而对于病人我们还必须考虑严重缺氧对心、脑和其他所有需要氧的器官的损伤,期望一个百草枯中毒多器官损伤的病人在  $\text{PaO}_2 < 50 \text{ mmHg}$  的缺氧条件下存活可能是不恰当的<sup>[11]</sup>。在观察百草枯中毒预后指标的研究中,很多学者报告了乳酸具有良好的预后价值,然而高乳酸血症多大程度上是中毒的代谢效应,或者是因为氧疗不充分而使患者持续缺氧产生的结果很难区分<sup>[12]</sup>。

### 3 氧疗加重百草枯毒性的研究溯源

通过以“百草枯,中毒,氧,呼吸机,机械通气,呼吸衰竭,ARDS,加重,促进,恶化”等关键词,检索 Pubmed、Springerlink、CNKI、万方等国内外数据库,回溯了全部氧疗加重百草枯毒性的文献,一共有九项研究纳入分析,其中八项证明氧加重百草枯导致的肺损伤,一项证明给氧可以减轻肺脏氧化应激损伤(见表 1)。最早的文献是 1973 年 Fisher 等<sup>[13]</sup>以大鼠进行的实验,发现在 100% 氧浓度下,百草枯中毒大鼠的平均死亡时间缩短。此后十年间, Douze<sup>[14]</sup> (1977 年)、Kehrer<sup>[15]</sup> (1979 年) 和 Pratt<sup>[16]</sup> (1980 年) 的研究相继证实了百草枯中毒大鼠暴露于增高氧浓度环境下与暴露于空气中相比,平均死亡时间显著缩短

或死亡率增加。Kehrer 等<sup>[15]</sup>采用静脉注射百草枯,中毒大鼠分别暴露于 100% 和 60%、40%  $\text{O}_2$  环境下,50% 死亡时间 (LT50) 比空气环境下显著缩短,且氧浓度越高 LT50 越短。英国学者 Partt 等<sup>[16]</sup>采用皮下注射百草枯,发现大鼠在 85%  $\text{O}_2$  环境下,死亡率是空气下的 10 倍。此后有关百草枯中毒的文献报道,较多引用的都是这几个研究。Keeling 等<sup>[17]</sup>在 1981 年报道了在空气环境下非致死剂量的百草枯,在 85%  $\text{O}_2$  环境下却对大鼠具有致死性;空气环境下百草枯的半数致死剂量 (LD50) 为 18mg/kg,而在 85%  $\text{O}_2$  条件下,LD50 为 1.8mg/kg,这也是他们在上一篇文章中<sup>[16]</sup>所述死亡率增高 10 倍的原因(见表 2)。

1970 年以前的观点多认为百草枯的毒性损伤是一次性损伤 (hit and run) 而不是持续损伤 (stay and hit)<sup>[18]</sup>,虽然有少数学者猜测损伤可能是持续性的,但是证据并不充分,直到 1985 年 Salman 的研究发表<sup>[19]</sup>。以前的动物实验都是把中毒的大鼠立即置于高氧环境,而人类中毒往往间隔一段较长时间才到医院,文献报告的从 1 小时到 18 小时不等,如果是百草枯是一次打击,则之后给氧就不成问题。一组大鼠给予单次非致死剂量百草枯 (5 mg/kg),然后在不同时间间隔后分别将大鼠置于 74%  $\text{O}_2$  下饲养,直至死亡或到 10 天;另一组大鼠先在 74%  $\text{O}_2$  条件下饲养 6 天,然后给予单次非致死剂量百草枯,之后置于空气条件下分别饲养 0-96 小时不同时间;肺损伤严重程度以组织病理进行观察确定。研究发现,百草枯导致的肺损伤在中毒后再吸入 74%  $\text{O}_2$  时,损害持续时间延长了 24-48 小时,并且肺损伤更广泛而严重;反之,先吸入 74%  $\text{O}_2$  后给予百草枯的大鼠,均未出现死亡和肺损伤的表现。由于此前的研究都是在给予大鼠百草枯之后立刻置入不同的高氧环境,是否在中毒后间隔一段时间之后再给高氧,仍然能够加重百草枯毒性尚不清楚,这篇研究首次证实了百草枯的肺毒性具有持续效应,并可以被间隔 12-24 小时后给高氧加重毒性损伤。可能的机制被归因于肺脏具有特异性聚集百草枯的能力。在 1973-1985 年期间,一系列研究探寻了百草枯中毒导致特异性肺损伤的机制,在从大鼠到猴子不同的实验动物,确定了肺脏具有主动摄取和聚集百草枯的特点,肺组织浓度甚至可以达到血浆浓度的 10-90 倍<sup>[20]</sup>。在肺脏中百草枯的半衰期较血浆半衰期延长 50 倍,可以达到数周,而血浆中半衰期只有

几个小时<sup>[21]</sup>。因此 Selman 的这项研究被认为是中毒后较长时间内仍不能给氧的有力证据。比利时学者 Hoet 等<sup>[22]</sup>在 1997 年以大鼠和人类 II 型肺泡上皮细胞进行了实验,验证了在 10%、21%、60% 和 85% O<sub>2</sub> 浓度下,细胞半数毒性浓度 (TC50) 逐次降低,首次在细胞学层面证实了氧对百草枯毒性的加重作用。曹杰等<sup>[23]</sup>在 2014 年发表了气道给氧对百草枯所致大鼠急性肺损伤的影响的研究报道,该研究把 SD 大鼠随机分为正常对照组、模型组、30% O<sub>2</sub> 组和 50% O<sub>2</sub> 组,每组 40 只。以 50 mg/kg 百草枯一次性灌胃染毒造模 1h 后,模型组吸入空气,给氧组通过气道每天 6 小时给予相应浓度氧。病理结果显示 30% O<sub>2</sub> 组肺损伤最轻,30% O<sub>2</sub> 和 50% O<sub>2</sub> 组的 PaO<sub>2</sub> 上调,PaCO<sub>2</sub>、乳酸下调,肺湿/干 (W/D) 比值下调 ( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ )。研究结论为气道给氧可减弱百草枯致大鼠急性肺损伤的氧化应激反应,对肺组织有一定的保护作用,以 30% 氧浓度效果较好。这与以往的研究结果不同,虽然仍有待类似研究加以重复证实,但是无疑是一个良好的开端。

令人遗憾的是,五十年以来,从未见过在患者人群中比较吸氧和不吸氧对百草枯毒性是否具有促进作用的对照研究报道,可能与伦理学有关。证明氧疗加重百草枯毒性的动物实验研究均为啮齿类动物,且发表时间大多在 30 年之前。这可能与多数医学研究比较先进的欧美国家在 1985 年后纷纷限制或禁用百草枯,使得相关的学术研究因缺乏患者人群而迅速减少有关。无论如何,五十年来已有的氧可以加重百草枯毒性的研究证据力度较强。

表 1 氧加重百草枯毒性的研究

作者	发表时间	研究对象	中毒途径	氧浓度	结果
* Fisher <sup>[13]</sup>	1973	大鼠	静脉注射	100% vs 21%	缩短平均死亡时间
# Douze <sup>[14]</sup>	1977	大鼠	不详	40, 60, 80, 100% vs 21%	缩短平均死亡时间
Kehrer <sup>[15]</sup>	1979	大鼠	静脉注射	100% vs 21%	缩短 LT50 时间
Pratt <sup>[16]</sup>	1980	大鼠	皮下注射	85% vs 21%	死亡率增加 10 倍
Keeling <sup>[17]</sup>	1981	大鼠	皮下注射	85% vs 21%	死亡率增加,平均死亡时间缩短,肺损伤加剧
Salman <sup>[19]</sup>	1985	大鼠	皮下注射	74% vs 21%	肺损伤加剧
Hoet <sup>[22]</sup>	1997	II 型肺泡上皮细胞	培养液中	10, 60, 85% vs 21%	细胞损伤加剧
曹杰 <sup>[23]</sup>	2014	大鼠	灌胃	30, 50% vs 21%	肺损伤减轻
Jacob <sup>[24]</sup>	1984	兔离体肺	肺灌洗	95% vs 21%	肺损伤加剧

\* 原文无法获得,依据引用文献<sup>[11]</sup><sup>[17]</sup>描述;

# 原文无法获得,依据引用文献<sup>[17]</sup>描述

表 2 Keeling 等<sup>[17]</sup> 1981 年的研究报道

TABLE I.—Percentage mortality and mean time to death

Treatment <sup>a</sup>	Air-exposed		85% O <sub>2</sub> -exposed	
	% Lethality	Mean time to death (h)	% Lethality	Mean time to death (h)
Parquat	90	67	100	18
20 mg/kg	25	63	100	12
15 mg/kg	0	0	100	12
10 mg/kg	NM	NM	85	28
5 mg/kg	NM	NM	75	45
2.5 mg/kg	NM	NM	0	0
1 mg/kg				
Diquat	50	48	100	17
20 mg/kg	0	0	50	41
10 mg/kg	0	0	0	0
5 mg/kg	NM	NM		

<sup>a</sup> Rats were dosed s.c. with various concentrations of paraquat or diquat (20 rats per experiment) and then exposed to air or 85% oxygen. Deaths were recorded daily until 10 days after dosing. 85% oxygen was not itself a lethal treatment. NM = not measured.

## 4 对百草枯中毒致 ARDS 患者机械通气的应用研究

### 4.1 百草枯中毒使用机械通气的报道

Jacob 等<sup>[24]</sup>在 1984 年对兔离体肺进行机械通气,比较了百草枯和呋喃妥英(两种均为强氧化物)对肺的氧化应激效应,发现以 95% O<sub>2</sub> + 5% CO<sub>2</sub> 通气与 21% 空气通气相比,百草枯的氧化效应(以氧化型谷胱甘肽为指标)增加了 225%。这与前述的氧增加百草枯毒性的研究结果一致,并且是从氧化应激的中间环节而不是通过病理结果进行了注解。既然担心氧加重患者肺损伤,有学者尝试了给患者低氧治疗。法国学者 Chollet 等<sup>[25]</sup>是第一个报道低氧疗法的人,也是检索到的首次对百草枯中毒患者进行机械通气治疗的报道,他在 1978-1979 年间对 6 例百草枯中毒患者进行了机械通气治疗,给予氮氧混合气,吸入氧浓度约 14%。然而 5 例患者最终死亡,存活的 1 例因为中毒很轻,血浆中甚至测不到百草枯,作者认为其存活与低氧治疗无关。

在平衡增加氧浓度加重毒物损伤和缺氧导致组织器官损伤的夹缝中,早在 1978 年就有学者提出采用 21% O<sub>2</sub> 进行正压机械通气是否有助于改善缺氧,和维持动脉血氧分压 > 50mmHg 可能是较好的氧疗目标<sup>[10]</sup>。然而遗憾的是,至今尚无此类动物实验或临床对照研究提供证据。Lemaire 等<sup>[26]</sup>1982 年报道了一例百草枯中毒患者使用了持续气道正压通气 (CPAP),虽然患者在中毒后 15 天死亡,但 CPAP 使肺功能残气量增加、肺浸润影像改善、肺顺应性改善,然而肺组织病理观察到肺实质过度膨胀,Lemaire 提出 CPAP 模式通气虽然可以增加肺容积,但是可以引起肺过度膨胀,从而加重肺损伤。Licker 等<sup>[27]</sup>1998 年报道了一例进行了单肺移植的百草枯中毒病例,这例 17 岁患者在获得移植供体前使用了 35 天呼吸机,术后使用了 17 天,但

是未报告呼吸机参数设置,这是唯一百草枯中毒肺移植存活的报道,此前二十年间进行的其他 5 例均死亡。

这些使用机械通气的报道虽然并没有设置不使用呼吸机的对照,但是能够延长患者的存活时间的作用是可以确定的。现行的观点认为机械通气只能够延续生命但不改变预后<sup>[10]</sup>,或有值得商榷之处。首先对于重度中毒和极度缺氧患者,如果不能尽快消除缺氧对全身器官的损伤,而仅仅是担心后期肺脏的纤维化,这不是机体整体思维和器官功能平衡应有的想法;其次,如果患者不能从早期缺氧中存活下来,其他抗氧化治疗、免疫抑制治疗都不可能见到效果;再次,后期的肺纤维化也有程度轻重之分,不应一概而论,至少应该有一部分患者可以依赖呼吸机长期存活,或者残存肺功能可以逐渐代偿。例如宋建民等<sup>[28]</sup>对 12 例出现低氧血症的百草枯中毒患者在氧饱和度低于 94% 时积极使用了无创气道双水平正压通气 (BiPAP) 或有创机械通气治疗,存活 10 例 (病死率 16.7%), 脱机时间: 14 天以内 6 例, 14-21 天以内 2 例, 21 天以上 2 例, 死亡 2 例。这个报道有两点值得称道,一是不等到严重缺氧 ( $\text{PaO}_2 < 40\text{mmHg}$ ) 而早期进行机械通气,二是证明了百草枯肺功能一定程度上可代偿恢复。无创通气在百草枯致 ARDS 患者的应用报道近年日渐增多,包括给空气或给氧无创通气<sup>[29]</sup>,这些报道虽未能设立良好的随机对照,也没有显示出病死率的改善,但是确实延长了生存时间。

#### 4.2 以肺保护性通气治疗策略治疗百草枯中毒的研究

实际上,回顾呼吸机的发明和临床使用的历史,可以发现在 1970 年代刚实现呼吸机从气动向电动的转换,1980 年代才出现带有压力、容积监测参数的电动呼吸机,而在 ARDS 治疗中有重要作用的呼气末正压 (PEEP),在 1980 年前的呼吸机上是这个功能设置的,并且 PEEP 那时才刚在临床探索使用方法。从 1990 年代之后才逐渐了解呼吸机相关性肺损伤 (VILI),而 ARDS 的肺保护性通气策略 (LPVS) 应用于临床是自 2000 年 ARDS network<sup>[30]</sup> 的研究发表之后才逐渐开始规范和被全球广泛采用的,逐渐拓展为包括小潮气量、限制平台压、最佳 PEEP 选择、允许性高碳酸血症、肺复张、俯卧位通气、限制液体超负荷等在内的综合治疗策略。近年来,国内外学者逐渐尝试对

百草枯中毒采取肺保护性通气策略的研究报道逐渐增多。Santana 等<sup>[31]</sup>采用 Wistar 大鼠腹腔注射百草枯致 ARDS 模型,比较了俯卧位通气与仰卧位通气 1 小时的效果,显示俯卧位通气能够获得更好的肺泡开放和动脉氧分压,降低机械通气导致肺的应力与形变 (stress and strain)。郑州大学一附院急诊科的学者们<sup>[32]</sup>不仅成功建立了稳定的猪百草枯急性肺损伤动物模型,并且证明了在相同 PEEP 下 ( $10\text{ cmH}_2\text{O}$ ),小潮气量 ( $\text{VT} = 6\text{ ml/kg}$ ) 与  $\text{VT} = 10\text{ ml/kg}$  和  $\text{VT} = 15\text{ ml/kg}$  相比,能够获得更好的氧合指数、更少的血管外肺水、更轻的肺组织病理损伤程度。高渝峰等<sup>[33]</sup>报告了 31 例急性百草枯中毒致 ARDS 患者采用肺保护性通气策略的效果,显示与常规通气相比,LPVS 组  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  增高、VILI 的发生率低,胸片显示进展延缓的病例数高于常规组 ( $P < 0.05$ ),但两组患者的病死率无统计学差异 ( $P > 0.05$ ),提示采取 LPVS 可以一定程度改善百草枯致 ARDS 患者的呼吸功能、降低 VILI 的发生率,具有积极的治疗作用。梁静涛等<sup>[34]</sup>对 8 例百草枯中毒行机械通气患者,观察了俯卧位通气对功能残气量 (FRC)、气体交换功能及血流动力学的影响,发现与仰卧位相比,俯卧位后 30 min 患者 FRC 从  $(1.4 \pm 0.4)\text{ L}$  上升至  $(1.5 \pm 0.3)\text{ L}$  ( $P < 0.05$ ),  $\text{PaO}_2$  显著增加 ( $P < 0.01$ )、肺泡-动脉氧分压差减小、氧合指数上升 ( $P < 0.05$ ),血流动力学指标差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ),提示俯卧位机械通气可以增加百草枯中毒患者 FRC,改善氧合状况,且对血流动力学无明显影响。

在今天,氧疗加重百草枯毒性的观点虽然继续被沿用,但是氧疗的时机选择和目标设定需要慎重分析利弊,而不应完全拒绝氧疗或宣扬百草枯中毒绝对不能吸氧的观念。尽管 ARDS 的治疗在近二十余年间取得了重大进展,已经使 ARDS 的病死率显著降低,但是对百草枯中毒导致 ARDS,诸多治疗报道乃至专家共识均提出机械通气不改善病死率,这与 ARDS 的治疗进展有所背离。百草枯使得对待 ARDS 患者缺氧导致组织器官损伤和吸氧加重毒性的严重矛盾置于医生面前,时至今日仍是一个难题,值得深入研究。尽管近二十年来中国百草枯中毒患者数量居全球之首,但来自中国学者进行机械通气治疗的研究却不多见,大量研究报告集中在血液净化、免疫抑制治疗、抗氧化治疗方面,很少提

及机械通气的时机、方式、效果, 以及氧疗的治疗目标。这可能与中国医疗技术较发达的大城市大医院反而较少能够及时接收到使用百草枯农药的农村地区的中毒患者有关, 很可能大量中毒患者在没有呼吸机或没有良好 ARDS 治疗经验的基层医院就诊并死亡。好在从上述五十年的文献回顾中我们可以看出现代智能化呼吸机较三十年前已经有了巨大进步, 机械通气治疗理念有了突飞猛进, 对百草枯氧疗和机械通气的应用也有了新的尝试。更有氢气吸入或注射<sup>[35]</sup>、干细胞移植<sup>[36]</sup>、体外膜氧合肺(ECMO)<sup>[37]</sup>等新技术新方法在百草枯中毒患者中的试验性应用研究, 必然会使病死率五十年来居高不下的状况得到改变。

### 参 考 文 献

- [1] 中国百草枯行业市场现状分析. 山东农药信息. 2013, 10; 12-16.
- [2] 张宝兰, 姚朗, 欧艺. 1991 ~ 2008 年中国百草枯中毒文献分析. 中国急救医学. 2010, 30 (20): 139-141.
- [3] Editorial: Paraquat poisoning. Lancet 1971, 2; 1018.
- [4] Predictors of Acute Respiratory Distress Syndrome in Patients with Paraquat Intoxication. PLoS One. 2013; 8 (12): e82695.
- [5] 崔文华, 张晓然, 孙成文等. 502 例急性百草枯中毒后并发症发生情况分析 [J]. 中国医刊, 2013, 48 (4): 64-66.
- [6] 胥俊杰, 王仲. 百草枯致急性肺损伤机制研究进展 [J]. 临床急诊杂志. 2013, 4 (4): 186-189.
- [7] ARDS Definition Task Force. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. JAMA. 2012, 20; 307 (23): 2526-33.
- [8] 兰超, 李海娜, 李莉等. 百草枯致家猪急性肺损伤模型的建立 [J]. 中华危重病急救医学. 2014, 26 (6): 394-398.
- [9] Saravu K, Sekhar S, Pai A, et al. Paraquat-A deadly poison: Report of a case and review. Indian J Crit Care Med. 2013, 17 (3): 182-4.
- [10] 中国医师协会急诊分会. 急性百草枯中毒诊治专家共识. 中国急救医学. 2013, 33 (6): 484-489.
- [11] Raflin TA, Robin ED, Pickersgill J, et al. Paraquat ingestion and pulmonary injury-Stanford University School of Medicine Pulmonary Rounds (Specialty Conference). West J Med. 1978, 128; 26-34.
- [12] 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. 2015, 31 (2): 117-21.
- [13] Fisher HK, Clements JA, Wright RR: Enhancement of oxygen toxicity by the herbicide paraquat. Am Rev Resp Dis. 1973, 107 (2): 246-52.
- [14] Douze JM, VAN HEIJST AN. The Paraquat Intoxication-Oxygen a Real Poison. Acta pharmac. tox. 1977, 41 (Suppl. II), 241-5.
- [15] Kehrer JP, Haschek WM, Witschi H. The influence of hyperoxia on the acute toxicity of paraquat and diquat. Drug Chem Toxicol. 1979, 2 (4): 397-408.
- [16] Pratt IS, Keeling PL, Smith LL. The effect of high concentrations of oxygen on paraquat and diquat toxicity in rats. Arch Toxicol Suppl. 1980, 4: 415-8.
- [17] Keeling PL, Pratt IS, Aldridge WN, Smith LL. The Enhancement of Paraquat Toxicity in Rats by 85% Oxygen: Lethality and Cell-Specific Lung Damage. Br J Exp Pathol. 1981, 62 (6): 643-654.
- [18] Barnes JM. Poisons that hit and run. New Scientist. 1968, 38: 619.
- [19] Selman M, Monta? o M, Montfort I, Pérez-Tamayo R. The duration of the pulmonary paraquat toxicity--enhancement effect of O<sub>2</sub> in the rat. Exp Mol Pathol. 1985, 43 (3): 388-96.
- [20] Smith LL, Wright A, Wyatt I, et al. Effective treatment for paraquat poisoning in rats and its relevance to treatment of paraquat poisoning in man. Br Med J. 1974, 4: 569.
- [21] Rose MS, Lock EA, Smith LL, et al. Paraquat accumulation: Tissues and species specificity. Biochem Pharm. 1976, 25: 419.
- [22] Hoet PH, Demedts M, Nemery B. Effects of oxygen pressure and medium volume on the toxicity of paraquat in rat and human type II pneumocytes. Hum Exp Toxicol. 1997, 16 (6): 305-310.
- [23] 曹杰, 杨宇宁, 叶永维等. 气道给氧对百草枯所致大鼠急性肺损伤的影响 [J]. 中国生化药物杂志. 2014, (6): 47-50.
- [24] Jacob RD, Anthony JD, Lester RB. Glutathione status of isolated rabbit lungs: Effects of nitrofurantoin and paraquat perfusion with normoxic and hyperoxic ventilation. Biochemical Pharmacology. 1984, 33 (8): 1343-1348.
- [25] Chollet A, Muszynsky J, Bismuth C, et al. Hypo-oxygenation in paraquat poisoning. Apropos of 6 cases. Toxicol Eur Res. 1983, 5 (2): 71-5.
- [26] Lemaire F, Cenina J, Lange F, et al. PEEP-induced airspace overdistension complicating paraquat lung [J]. Chest. 1982, 81 (5): 654-657.
- [27] Licker M, Schweizer A, Hohn L, et al. Single lung transplantation for adult respiratory distress syndrome after paraquat poisoning. Thorax. 1998, 53 (7): 620-1.
- [28] 宋建民, 王惠阁, 李炳华, 等. 机械通气治疗急性百草枯中毒致呼吸衰竭 12 例临床分析 [J]. 国外医学 (呼吸系统分册). 2005, 25 (1): 76.
- [29] 曹春水, 黄亮, 殷勤等. 面罩无创正压通气治疗百草枯中毒的临床研究 [J]. 中国急救医学. 2010, 30 (10): 927-930.
- [30] The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med. 2000, 342 (18): 1301-8.
- [31] Santana MC, Garcia CS, Xisto DG, et al. Prone position prevents regional alveolar hyperinflation and mechanical stress and strain in mild experimental acute lung injury. Respir Physiol Neurobiol. 2009, 30; 167 (2): 181-8.

[32] Lan C, Wang J, Li L, et al. Effects of different tidal volume ventilation on paraquat-induced acute lung injury in piglets. *Med Sci Monit.* 2015, 21: 452-8.

[33] 高渝峰, 张雪丰, 徐明等. 肺保护性通气策略在急性百草枯中毒致肺损伤中的临床应用 [J]. *中华危重症医学杂志 (电子版)*. 2012, 5 (4): 23-27.

[34] 梁静涛, 曾蕊, 高景利等. 俯卧位通气在百草枯中毒百草枯肺中的应用观察 [J]. *疑难病杂志*. 2009, 8 (7): 422-423.

[35] 张慧利, 柳远飞, 罗序睿等. 氢气饱和生理盐水对百草枯中毒大鼠肺组织的作用 [J]. *中华急诊医学杂志*. 2011, 20 (7): 708-711.

[36] Yang H, Wen Y, Hou-you Y, et al. Combined treatment with bone marrow mesenchymal stem cells and methylprednisolone in paraquat-induced acute lung injury. *BMC Emerg Med.* 2013, 13 Suppl 1: S5.

[37] 许崇恩, 郭玲, 张涛等. 体外膜肺氧合技术抢救百草枯中毒的经验和教训 [J]. *中国体外循环杂志*. 2012, 10 (3): 148-150.

(收稿日期: 2015-10-22)

(本文编辑: 何小军)

· 专家论坛 ·

# 卒中相关性肺炎

郭伟

脑卒中是当今世界危害人类生命健康的最主要疾病之一, 在这一患者群体中, 感染是最常见的并发症之一, 其中卒中急性期肺炎的发生率为 7% ~ 22%, 具有基数庞大的病人群体。而且, 肺炎是卒中死亡的重要危险因素; 在美国, 卒中后发生肺炎患者每例平均多花费 14, 836 美元。即卒中后肺炎的发病率高、病死率高、医疗费用支出惊人。

因此, 80 年代初期欧美神经科医师开始关注卒中后肺炎, 陆续开展了相关研究; 2003 年德国科隆大学附属医院 Hilker 等提出了卒中相关性肺炎 (Stroke associated pneumonia, SAP) 的概念, 来表述原无肺部感染的卒中患者罹患的感染性肺实质炎症; 根据其发生时程的不同, SAP 可分为急性 SAP (发生在卒中后 1 个月内) 和慢性 SAP (发生在卒中后 1 个月后)。笔者认为, SAP 仅仅是对卒中后肺炎的一个称谓, 并非一个新的疾病种类, 重点是强调此类肺炎的发生、发展、转归和卒中后机体的功能障碍有密切关系, 在肺炎的预防和治疗中需要特别关注患者的神经系统功能缺失, 针对性制定临床策略。

国内学者对这一问题的重视大约晚 20 年, 2007 年始国内陆续出现以卒中相关性肺炎为研究对象的文章。由于 SAP 是个跨学科的疾病, 即患者具有神经功能损失的基础, 主要在神经科治疗, 呼吸医生通过请会诊才会接触到患者, 因此在学科专业化高度发展的今天, 很长一段时间 SAP 无法得到及时准确的诊断, 也得不到系统连续的治疗观察。特别是 SAP 缺乏国内、国际统一的定义和诊断标准, 导致不同研究之间呈现较大的异质性, 研究结果外推性差。

2010 年国内神经内科、呼吸科、ICU、感染科的相关专家, 共同制定了《卒中相关性肺炎诊治中国专家共识》, 将其定义为原无肺部感染的卒中患者在急性期所患的感染性肺实质 (含肺泡壁即广义上的肺间质) 炎症, 并提出了相应的临床诊断和病原学诊断标准。对 SAP 的诊断、治疗、预防提供了可供参考的依据, 极大推动了国内临床医生对该疾病的认识、提高了诊疗水平、改善了患者预后, 也促进了临床医生对该疾病的进一步观察研究。共识制定过程中专家对其定义的时限性争议很大: 考虑卒中发病 48 小时之内发生肺炎可能为社区获得性, 因此有专家建议 SAP 应该定义为大于 48 小时发病; 卒中急性期一般为发病一周之内, 此期间为患者神经功能障碍相对最为严重的一个时