

药频数最多的中药为党参,最常用配伍者为党参、白术,方剂为参苓白术散。

糖耐量下降患者多体型肥胖,“肥人多痰多虚”,脾运失调,脾气虚则湿留滞,见身重,头裹,脾失升清,津液不能上承于口干则口渴,本无津伤,故不欲饮;水谷精微不能输布,下泄膀胱,故尿多,尿糖。又因情志不遂而致肝失疏泄,精微输布失常,水谷精微溢于脉中,故见血糖升高,脉证合参符合脾虚湿盛。方中以党参、山药为君,二药配伍,补气健脾,脾之气阴双补。白术苦温,脾为湿土,助君药燥湿调中为臣药。葛根能助脾气升阳,气血精微输布正常。肝喜舒而恶抑郁,柴胡能舒肝而发之,郁得解、湿得化则内热自除。石菖蒲避秽化浊,澄清尿液。五味子益肾固摄,止尿糖,小便浊除而精留。葛根主升而薏苡仁主降,调畅气机,能使清升而浊降,从而使精微物质留去有度,故血糖、尿糖能自调。方朝晖教授认为,治疗 IGT,当谨守病机,辨证施治,以参苓术三药为主的方剂同时兼有降低血糖、抗氧化、保护微血管功能等,改善糖尿病患者预后。

方朝晖教授同时强调“治未病”、整体调节、辨证论治、运动、中药综合干预及中医食疗<sup>[6]</sup>。将糖尿病的防治重心前移至糖尿病前期阶段,与现代医学的糖尿病防治的“五驾马车”(糖尿病教育、血糖监测、饮食治疗、运动治疗、药物治疗)不谋而合。

#### 参考文献

- [1] 王键. 新安医学名医医案精华[M]. 北京:中国中医药出版社,2009:2-6.
- [2] 方朝晖,李韬,鲍陶陶,等. 脾与糖尿病的关系[J]. 中医药临床杂志,2010,22(8):677-779.
- [3] 方朝晖,鲍陶陶,李韬,等. 糖尿病从胰论治理论初探[J]. 中医药临床杂志,2010,22(2):115-116.
- [4] 赵进东,方朝晖. 方朝晖诊治糖耐量减低经验[J]. 辽宁中医杂志,2013,40(8):1543-1544.
- [5] 方朝晖,费倩兰,徐阳子,等. 糖尿病前期中医药干预试验方案调查与思考[J]. 中国中医药现代远程教育,2012,10(7):130-131.
- [6] 方朝晖,赵进东,石国斌,等. 脾瘵(糖尿病前期)中医综合防治方案及其临床研究[J]. 天津中医药,2014,31(10):583-587.

(收稿日期:2017-05-10)

## 祛百解毒汤联合强化血液净化成功救治百草枯中毒患者 1 例报道

陈春花,关春辉,何江<sup>△</sup>,陈波,张登鹏,夏翔,何雷(黔南布依族苗族自治州中医医院重症医学科,贵州都匀 558000)

【关键词】百草枯; 中毒; 中医药; 血液净化; 急救; 病例报告

doi:10.3969/j.issn.1009-5519.2017.16.068

文献标识码: B

文章编号: 1009-5519(2017)16-2574-03

百草枯又称为一扫光、克无踪,为联吡啶杂环化合物,其化学名称为 1-1-二甲基-4-4-联吡啶阳离子盐。是一种世界上广泛使用的非选择性速效接触性除草剂,自 1962 年以来被广泛应用于农业领域中,至今已成为世界第二大除草剂,在使用过程中操作不当或误服、自杀口服百草枯导致急性中毒患者逐年增加。我国百草枯中毒数量已成为仅次于有机磷中毒的第 2 位。百草枯中毒后吸收快,随血液分布至全身各组织器官,可引起多脏器功能损伤,其中肺和肾脏是百草枯损伤的最主要的靶器官,其主要机制尚未完全阐明。中毒患者器官功能损害来势凶猛,病情变化快,常因严重呼吸衰竭、肾衰竭及多器官功能衰竭导致患者死亡。百草枯毒性分析研究显示,百草枯致成人死亡剂量为 20.0%水溶液 5~15 mL(20~40 mg/kg)<sup>[1-2]</sup>。但目前百草枯中毒尚无特效解毒药,病死率高达 90.0%以上<sup>[3-4]</sup>,高居我国农药中毒首位。本院近年收治数十例中毒患者,病死率达 83.3%。本院充分总结经验,于 2016 年 11 月 3 日收治了 1 例急

性百草枯中毒(acute paraquat poisoning, APQP)患者,经采用改良的强化血液净化治疗联合自拟中药祛百解毒汤扶正解毒方案,成功抢救痊愈出院,现将救治体会报道如下。

#### 1 临床资料

患者,男,29 岁。因服百草枯 8+ h 急诊入院。患者入院前 8 h 因饮酒酒后口渴,误服百草枯约 30 mL,服药后即感恶心,呕吐淡绿色胃内容物约 100 mL,伴头昏、腹痛,无昏迷、抽搐、咽部烧灼感、咳嗽、咯血、呕血、黑便、胸闷、心悸、气促、呼吸困难、腰痛、无尿、水肿等,被家属发现后就诊于当地医院给予清水洗胃,为进一步系统救治,由家属送至本院,收入本科抢救治疗。入院症见,嗜睡状,神疲乏力,呼唤睁眼,对答应题,头昏,恶心,舌红,苔薄,脉细数。既往体健。查体:体温 36.1 ℃,心率 79 次/分,呼吸频率 29 次/分,血压 127/88 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa),嗜睡状,呼唤睁眼,对答应题,皮肤、巩膜无黄染及出血点,双侧瞳孔等圆等大,直径约 3 mm,对光

<sup>△</sup>通信作者, E-mail:416933262@qq.com。

反射灵敏。口唇无发绀,咽部充血,扁桃体无肿大。双肺呼吸音稍粗,未闻及干湿性啰音;心率 79 次/分,心律齐,各瓣膜听诊区未闻及病理性杂音。腹部平软,上腹部压痛,无反跳痛及肌卫。双下肢无水肿。神经系统生理反射正常,未引出病理征。辅助检查:血气分析 pH 值 7.39,二氧化碳分压 37 mm Hg,氧分压 88 mm Hg,实际碳酸氢根 22.4 mmol/L,剩余碱 $-2.2$  mmol/L,氧饱和度 97.0%,乳酸 4.0 mmol/L。凝血功能:纤维蛋白原 0.36 g/L,凝血酶时间 34.40 s。血常规:白细胞  $6.05 \times 10^9$  L<sup>-1</sup>,中性粒细胞百分比 93.5%,血红蛋白 116 g/L,血小板计数  $75 \times 10^9$  L<sup>-1</sup>,淋巴细胞计数  $0.33 \times 10^9$  L<sup>-1</sup>。乙型肝炎(乙肝)病毒表面抗原 73.21 ng/mL,抗乙肝病毒核心抗体 14.91 IU/mL,抗丙型肝炎抗体阳性。肝功能:丙氨酸氨基转移酶 161.30 U/L,天门冬氨酸氨基转移酶 98.30 U/L,总胆红素 65.10  $\mu$ mol/L,结合胆红素 24.40  $\mu$ mol/L,非结合胆红素 40.70  $\mu$ mol/L,总胆汁酸 35.08  $\mu$ mol/L,谷氨酰转氨酶 173.80 U/L。肾功能:尿素氮 9.5 mmol/L,肌酐 163  $\mu$ mol/L。心肌酶:肌酸激酶同工酶 28.0 U/L,羟丁酸脱氢酶 256.6 U/L,乳酸脱氢酶 294.0 U/L。心肌肌钙蛋白阴性。胸部正位片检查未见异常。C 反应蛋白、电解质、大小便常规检查未见明显异常。入院诊断:(1)APQP;(2)多器官功能障碍综合征。

患者入院后立即再次给予洗胃。洗胃后给予 20%甘露醇 250 mL 胃管注入导泻促进毒素排泄。禁止氧疗。输注冷沉淀补充凝血因子。琥珀酸甲泼尼龙 15 mg/(kg·d) 静脉滴注抑制炎症反应。给予奥美拉唑输注抑酸保护胃肠;维生素 C、还原型谷胱甘肽保肝、抗氧化,乌司他丁、血必净减轻炎症反应,静脉补液,维持水、电解质平衡。给予白陶土水煎剂中和(或)钝化毒素,每 4 小时胃管注入 1 次,每次 100 mL。

自拟中药方剂祛百解毒汤以解毒清热、健脾益气、养阴通络,处方:党参 10 g,白术 12 g,茯苓 15 g,陈皮 12 g,生地 20 g,赤芍 30 g,丹参 20 g,厚朴 10 g,地龙 10 g,枳壳 10 g,生甘草 10 g,生大黄 20 g(后下),芒硝 10 g(冲服),黄芪 15 g,淡竹叶 10 g,知母 15 g,黄芩 15 g,麦冬 20 g,胡黄连 15 g。水煎取 300 mL,每天 1 剂分 3 次胃管注入,每次 100 mL。

入院后尽早序贯进行强化血液灌流并联合连续肾脏替代治疗(continuous renal replacement therapy, CRRT)以清除毒素、保护器官功能。血管通路采用股静脉穿刺留置双腔单针静脉导管,应用 Prisma flex 监控仪治疗,采用 Prisma flex 血液灌流器 1 个及管路配套串联 2 个博新一次性使用血液灌流器 330(佛山博新生物科技有限公司);血流速度 150~200 mL/min,每个罐平均灌流时间 2 h;监测血小板计数。抗凝方式采用普通肝素抗凝,首剂 20 U/kg,维持速度为 10~20 U/(kg·h)。计划进行 4 次连续强化血液灌流治疗,第 1 天 3 个罐串联连续灌流 3 次,第 2、3 天分别灌流 2 次,第 4 天灌流 1 次。根据器官功能损害情况在灌流结束后序贯进行 CRRT(使用

Prisma flex 血液透析滤过器及配套管路);采用持续性静-静脉透析滤过(CVVHDF)模式保护器官功能。

入院第 2 天患者出现少尿,肾功能:尿素氮 8.4 mmol/L,肌酐 193.70  $\mu$ mol/L。在灌流结束后序贯进行 CRRT 治疗;采用 CVVHDF 模式保护器官功能。患者入院第 3 天出现血小板计数明显降低,咯血,深静脉置管穿刺部位渗血。胸部 CT 检查提示双肺见斑片状高密度影,病灶以双下肺显著,边界不清,肺纹理分布、走向未见异常,胸腔未见积液征象。血常规:白细胞  $11.00 \times 10^9$  L<sup>-1</sup>,血红蛋白 105 g/L,血小板计数  $47 \times 10^9$  L<sup>-1</sup>,中性粒细胞百分比 90.4%,淋巴细胞计数  $0.56 \times 10^9$  L<sup>-1</sup>,血小板压积 0.043 fL。输注卡络磺钠氯化钠止血。因此停止计划中血液灌流,给予 CRRT 治疗。入院第 4 天患者血小板计数持续下降至  $45 \times 10^9$  L<sup>-1</sup>,皮下出现瘀斑,咯血无好转;胃内容物隐血试验强阳性。肾功能持续损害,肾功能:尿素氮 11.7 mmol/L,肌酐 374.90  $\mu$ mol/L,胱抑素 C 1.32 mg/L,内生肌酐清除率 63.09 mL/min。输注同型血小板 2 U,继续停止血液灌流,持续给予 CRRT 治疗。入院第 6 天血小板计数开始上升,咯血、消化道出血好转。第 7、9 天分别给予血液灌流 1 次后持续 CRRT 治疗。入院第 8 天胸部 CT 检查提示双下肺病灶稍有缩小,但双侧后胸壁见条状低密度影。肾功能:尿素氮 12.8 mmol/L,肌酐 230.90  $\mu$ mol/L。血常规:血小板计数  $72 \times 10^9$  L<sup>-1</sup>。肝功能:总胆红素 35.50  $\mu$ mol/L,结合胆红素 14.90  $\mu$ mol/L,非结合胆红素 20.60  $\mu$ mol/L,丙氨酸氨基转移酶、天门冬氨酸氨基转移酶恢复正常值。入院第 10 天血小板计数正常。肾功能:尿素氮 11.5 mmol/L,肌酐 165.10  $\mu$ mol/L。入院第 13 天复查胸部 CT 提示双肺渗出病灶及纤维化病灶较第 8 天有所吸收。

治疗后患者病情明显好转,入院第 19 天胸部 CT 检查提示双肺渗出病灶及纤维化较前减少。复查血小板计数,肝、肾功能正常,器官功能恢复。于入院后第 21 天转普通病房继续治疗。入院后第 25 天复查胸部 CT 提示渗出及纤维化基本吸收。治愈出院。患者分别于出院后 1、3 个月门诊复查肝、肾功能,血常规正常。胸部 CT 检查未发现迟发性肺纤维化病变。

## 2 讨论

APQP 是指短时间接触较大剂量或高浓度百草枯后出现的以急性肺损伤为主、伴严重肝、肾损伤的全身中毒性疾病。百草枯中毒具有很高的病死率。Lee 等<sup>[5]</sup>报道,百草枯中毒病死率为 40.0%~50.0%,杨艳丽等<sup>[6]</sup>报道,其病死率高达 85.0%~95.0%。

百草枯的致病机制尚未完全明确,目前已知氧化应激和炎症反应在其中发挥了重要作用<sup>[7]</sup>。百草枯经消化道进入人体后大部分经粪便排泄,约 5.0%~10.0%毒物在胃肠道内被人体吸收,吸收入血后 40 min 至 4 h 达血药浓度高峰,10~15 h 后肺组织浓度达到峰值,吸收后主要经肾脏以百草枯原型排出体外<sup>[8]</sup>。各脏器组织中百草枯浓度由高至低分布依次为肺、肾、肝、脾、肌肉、脑、

心<sup>[9]</sup>,因此,中毒者以肺、肝、肾受损最为严重。因为人体肺泡表面的 I、II 型肺泡细胞对百草枯进行主动摄取,因此,百草枯蓄积浓度最高的器官为肺泡,通常在服药后 1~4 h 达到最高峰。百草枯在肺内浓度可达血浆浓度的 10~90 倍,口服后 15~20 h 血浆浓度缓慢下降。因此,肺作为百草枯中毒损伤的主要靶器官之一,在器官损害中最为严重。重症患者多死于呼吸衰竭或多脏器功能衰竭<sup>[10]</sup>。中毒晚期则出现不可逆的肺泡内和肺间质纤维化,称为“百草枯肺”,是急性呼吸窘迫综合征的一种变异形式。患者即使存活,慢性呼吸功能衰竭也是导致患者丧失劳动力,最终走向死亡的主要因素。因此,对百草枯中毒者强调早期、全方位综合治疗尤为重要。

近年来,关于百草枯中毒的基础与临床研究国内外已取得了部分进展。国内有识之士在 2014 年提出并通过了百草枯中毒诊断与治疗的“泰山共识”<sup>[11]</sup>。临床研究证实,尽早洗胃、导泻、早期禁止氧疗、补液、利尿、大剂量维生素 C、还原性谷胱甘肽、乌司他丁、血必净、糖皮质激素、环磷酰胺等治疗措施有效。但对中、重度百草枯中毒的救治仍未形成有效突破。

血液净化技术,尤其是血液灌流能快速清除血液内药物,被广泛用于各类农药中毒的抢救治疗,且疗效显著;因此,目前也广泛应用于 APQP 的救治中。陈珊莹等<sup>[12]</sup>研究表明,当血中百草枯质量浓度低于 0.2 mg/L 时血液灌流仍可发挥清除作用。临床研究表明,中毒早期采用多次灌流器及联合 CRRT 治疗可有效降低病死率<sup>[13-15]</sup>。提示根据血液净化方式的特点、患者病情、毒物代谢特性进行优化选择是决定临床疗效的关键。但治疗的强度选择没有统一参考标准。因此寻找合适的时机及合适有效的血液灌流强度及序贯疗法对提高百草枯中毒患者生存率具有极其重要的意义。

目前,中医药对百草枯中毒研究较多的是血必净注射液。基于大量基础研究及临床实践,近年来的相关研究表明,该药可减轻百草枯中毒对人体重要器官功能的损害及提高患者生存率<sup>[16-17]</sup>。另外多项研究显示,熟地黄、大株红景天注射液等多味中药制剂对辅助治疗百草枯中毒有效<sup>[18-19]</sup>。研究靶点主要集中在抗氧化、抑制肺纤维化发生、发展方面。但对解毒复方制剂的研究鲜见报道。因此,寻求对百草枯中毒具有解毒作用及改善中毒后器官功能损害及减少肺纤维化病程发展的中药制剂的临床工作势在必行。本院根据百草枯中毒发病凶猛,对器官功能损害犹如星火燎原之势,且以实证为主,当属“火毒”范畴。因此,自拟中药方剂祛百解毒汤,方中芒硝、生大黄泄热通腑解毒,黄芩、知母等清热解暑,黄芪、党参、白术、茯苓补脾建中,麦冬、生地、胡黄连滋阴补益肺肾,淡竹叶清热利尿,陈皮、厚朴、枳壳理气,赤芍、丹参等活血化瘀,地龙通络化纤,生甘草解毒、调和诸药。

APQP 救治的关键在于减少毒物继续吸收,清除已吸收毒物,保护各脏器功能。分析本例患者能痊愈出院,

随访未发生迟发性肺纤维化,主要原因可能在于:(1)患者口服百草枯后立即出现呕吐部分胃内容物,早期外院就近洗胃,入院后彻底洗胃、导泻,减少了毒物从胃肠道的吸收。(2)入院后积极给予强化血液灌流进一步清除血液中的毒素;出现肝、肾损害后及时联合 CRRT 治疗保护器官功能。(3)及时给予白陶土水煎剂充分吸附及使百草枯毒素钝化;以大剂量激素冲击治疗及预防肺纤维化;有效的抗氧化、抑制炎症反应治疗措施。(4)有效解毒中药的应用,清热通腑、扶正解毒。因此,建议在百草枯中毒患者救治过程中除尽快采取洗胃、导泻、抗氧化、保护脏器功能等治疗外,还应尽早、反复多次进行强化连续血液灌流,根据器官功能联合 CRRT 促进毒物清除,同时应用有效解毒中药方剂——祛百解毒汤扶正清热解暑、通络化纤。增加 APQP 患者救治成功率,降低病死率、致残率。

#### 参考文献

- [1] 邱泽武. 百草枯中毒的诊断与治疗[J]. 中国临床医生, 2012, 40(8): 3-5.
- [2] Gil HW, Kang MS, Yang JO, et al. Association between plasma paraquat level and outcome of paraquat poisoning in 375 paraquat poisoning patients[J]. Clin Toxicol (Phila), 2008, 46(6): 515-518.
- [3] 陈灏珠, 钟南山. 内科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2014: 888-890.
- [4] 贺晓莉, 李明福, 巴艳茹, 等. 百草枯中毒的急救护理与预后[J]. 中华灾害救援医学, 2014, 2(2): 119-120.
- [5] Lee EY, Hwang KY, Yang JO, et al. Predictors of survival after acute paraquat poisoning[J]. Toxicol Ind Health, 2002, 18(4): 201-206.
- [6] 杨艳丽, 杜勇. 百草枯中毒临床分析[J]. 医药论坛杂志, 2007, 28(5): 114-115.
- [7] Liu W, Shan LP, Dong XS, et al. Toll-like receptor 4 implicated in acute lung injury induced by paraquat poisoning in mice [J]. Int J Clin Exp Med, 2014, 7(10): 3392-3397.
- [8] 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)[J]. 中国急救医学, 2013, 33(6): 484-489.
- [9] 秦晓新, 王质刚. 血液净化学[M]. 北京: 科学技术出版社, 2003: 357-360.
- [10] Pavan M. Acute kidney injury following Paraquat poisoning in India[J]. I-ran J Kidney Dis, 2013, 7(1): 64-66.
- [11] 管向东, 张华, 隋宏, 等. 百草枯中毒救治“齐鲁方案”(2014)[J]. 中国工业医学杂志, 2014, 27(2): 119-121.
- [12] 陈珊莹, 许向农, 吴彼得, 等. 百草枯中毒 22 例的血液净化治疗[J]. 内科急危重症杂志, 2008, 14(6): 314-315.
- [13] 蒋桂华, 于凯江, 刘文华. 早期多次血液灌流对百草枯中毒患者预后的影响[J]. 中华危重病急救医学, 2014, 26(6): 440.
- [14] 金魁, 琳红, 邵敏, 等. 急性百草枯中毒患者的血液灌流强度决策及相关预后研究[J]. 中华危重病急救医学, 2015, 27(4): 263.
- [15] 张雷, 李桃红. 血必净联合血液灌流和连续性静-静脉血液滤过治疗百草枯中毒 33 例分析[J]. 中国冶金工业医学杂志, 2011, 28(3): 295.
- [16] 李铁刚, 张静萍, 赵敏, 等. 血必净注射液治疗百草枯中毒的临床观察[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2007, 14(2): 122-123, 129.
- [17] 王生级, 范晓婷, 吴伟. 血必净注射液对百草枯中毒短期预后影响的 Meta 分析[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2011, 18(4): 222-224.
- [18] 王璞, 刘倩, 马国营, 等. 熟地黄为主组方治疗急性百草枯中毒对急性肺损伤及肺间质纤维化临床研究[J]. 时珍国医国药, 2016, 27(3): 643-644.
- [19] 陈培俊, 王志翊. 大株红景天注射液联合血液灌流治疗百草枯中毒的临床研究[J]. 中国现代医生, 2015, 53(33): 83-86.

(收稿日期: 2017-06-01)