

# 急性百草枯中毒的救治:任重道远

卢中秋

近年来,国内急性百草枯中毒人数急剧增长,由于缺乏有效的救治药物及措施,中毒患者病死率高达50%以上,已成为我国急性中毒防治的突出难题,引起了社会各界的广泛关注。

急性百草枯中毒现有的临床综合救治措施主要包括胃肠道清洁、血液净化及糖皮质激素、免疫抑制剂、抗氧化剂药物治疗等,然而大多缺乏临床循证依据。尽管国内外同行进行了大量研究,但并未取得实质性的突破,有关急性百草枯中毒的救治争议颇多,临床治疗缺乏规范。国内发布的专家共识虽然为救治提供了初步规范,然而不同专家共识之间也有相当的差距,且有关救治及机制方面的研究仍面临不少困境与瓶颈。

## 1 百草枯中毒救治临床研究的焦点与困境

血液净化治疗对百草枯中毒救治是否有效一直存在争议。尽管体外及动物实验研究均表明血液净化尤其是血液灌流可有效清除百草枯,但是临床回顾性研究并未发现血液净化治疗可降低总体病死率。事实上,血液净化的疗效受服毒量、血液净化实施时间、实施方案、患者个体差异等多因素影响,只有严格设计的前瞻性临床研究才能明确血液净化的疗效。因此,围绕血液净化治疗是否有效及具体方案等核心问题,开展前瞻性多中心随机对照研究是当前首要任务。而对临床患者设立非血液净化治疗组是否违背伦理值得商榷,可借助灵长类动物研究或选择拒绝血液净化治疗的临床患者作为对照组,以评价血液净化治疗百草枯中毒的有效性。同时,应充分考虑临床复杂因素,细化分组,开展随机对照研究,才能明确血液净化治疗方式、时机、剂量、疗程等,以确立有效治疗方案。

关于糖皮质激素及免疫抑制剂治疗百草枯中毒也存在类似的争议。最近一项随机对照临床研究表明,反复环磷酰胺联合甲泼尼龙冲击治疗优于单用大剂量环磷酰胺治疗,能够明显降低重度百草枯中毒患者的病死率。同时,一项纳入1 811例百草枯中毒患者的回顾性研究也显示,在血液灌流治疗基础上加用免疫抑制治疗可使患者存活率由24.3%提升至29.3% ( $P < 0.001$ )。目前认为,早期联合应用糖皮质激素及环磷酰胺治疗对重度急性百草枯中毒患者可能有益,但这一结论的可靠性仍需临床验证。有关用药剂量、联合方案、疗程、副作用等均无统一认知,因此对糖皮质激素和免疫抑制治疗的研究是当前的首要任务。

回顾国内有关急性百草枯中毒救治的临床研究,尽管在数量上激增,但是总体质量存在明显不足,主要限于回顾性病例分析,研究样本数量小,临床资料不详实,治疗方案不统一等,这使得国内有关百草枯中毒救治的临床研究面临困境;另外,对治疗存活出院患者的随访和调查尚未见研究报告。因此,在形成共识的基础上,亟需联合开展前瞻性多中心随机对照临床研究以及临床流行病学调查。

## 2 百草枯毒理机制研究的热点与瓶颈

急性百草枯中毒临床救治研究没有突破,很大程度上因为百草枯中毒机制尚未阐明。目前认为过氧化损伤、炎症反应、细胞凋亡、细胞外基质代谢失衡、凝血紊乱、自噬等均参与了百草枯中毒致病过程。然而,这些机制并非百草枯中毒特有,是其发挥损伤的效应环节。如果将百草枯中毒事件看成是百草枯从体外一血液—组织细胞—细胞内靶点作用—细胞组织损伤等一系列效应链,那么百草枯在细胞内发挥毒性效应而造成细胞损伤是该链的终末端,此时抗氧化、抗炎、抑制凋亡等治疗措施往往收效甚微。

百草枯的吸收、分布、跨膜转运与细胞内蓄积和排出,即毒物代谢动力学是百草枯中毒链的最初环节。如能在此阶段有效清除毒物,或阻断百草枯的跨膜转运与蓄积,则有可能切断中毒效应链。此外,过氧化损伤被认为是百草枯引发细胞损伤的初始环节,但外源性抗氧化物因难以透过细胞膜而疗效不佳。通过调控细胞内抗氧化关键因子核转录因子E2相关因子2(Nrf2),提升细胞内源性抗氧化力,可有效拮抗百草枯诱导的细胞毒性。可见,调控内源性的抗氧化通路具有良好的研究前景,可望为急性百草枯中毒治疗提供一条新的思路。

## 3 展望

目前,急性百草枯中毒发病率高,救治困难,且其毒理机制复杂,需要我们以新思路审视百草枯中毒的关键环节,尤其从百草枯毒物代谢动力学、跨膜转运机制、内源性抗氧化机制等研究着手,进一步深化对百草枯毒理机制的认识。同时针对临床研究的焦点与困境,通力合作,开展多中心前瞻性随机对照研究,逐步优化临床治疗方案,相信将会开辟临床研究的新局面。

(收稿日期:2015-03-26)(本文编辑:李银平)

DOI: 10.3760/ema.j.issn.2095-4352.2015.04.001

基金项目:浙江省医学创新学科建设计划项目(11-CX26);浙江省中医药重点学科建设计划项目(2012-XK-A28)

作者单位:325000 浙江温州,温州医科大学附属第一医院急诊医学中心

通讯作者:卢中秋, Email: lzq640815@163.com