· 专家共识 ·

急性敌草快中毒诊断与治疗专家共识

急性敌草快中毒诊断与治疗专家共识组
通信作者：张劲松，江苏省人民医院急诊科，Email:zhangjso@njmu.edu.cn；郝凤桐，北京朝阳医院职业病与中毒医学中心，Email：fengtonghao@sina.cn; 田英平，河北医科大学第二医院急诊科，Email：tianyingping-jzh@163.com
DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2020.10.002

敌草快（diquat,DQ）是一种非选择性速效灭生性除草剂，与百草枯（paraquat,PQ）同属联吡啶类化合物[1]。2012 年 4 月 24 日我国发布公告（农业部、工业和信息化部、国家质检总局联合发布，第 1745 号公告）：自 2016 年 7 月 1 日起停止百草枯水剂在国内销售和使用，自 2020 年 9 月 26 日起禁止百草枯可溶胶剂在境内销售使用。敌草快随之成为国内企业登记、生产除草剂的热点。据中国农药登记数据[2]：2016 年至今国内新增 144 个敌草快农药产品登记证。同时，自 2016 年起国内陆续见敌草快急性中毒（各篇报道病例数 7 ~ 43 例不等）的病例报道[3-6]。然而，急性敌草快中毒在流行病学、毒代动力学、临床诊治等相关文献较少，国内外尚无诊疗指南和共识。鉴于目前对敌草快中毒的认识尚不全面，本共识由专家组在查阅现有文献的基础上，依据文献数据和专家的临床经验共同总结、起草，以期制定一个现阶段适合我国临床需求的急性敌草快中毒诊疗的指导性文件。

1　流行病学

1969 年国际上首次报道了敌草快中毒病例[7]。目前仅检索到美国多个相关数据库分别发布的敌草快中毒流行病学数据：① 1998-2011 年间美国职业风险 - 农药计划警报通知系统（SENSOR）、加州农药法规部农药相关疾病监测计划（PISP）、美国环境保护署农药项目办公室事件数据系统（IDS)[8]：共有 144 例敌草快急性中毒病例，②美国国家毒物数据系统（NPDS）两段数据（1998-2003 年，2006-2013 年）[8]：共计 2128 例急性敌草快中毒；③美国毒物控制协会（AAPCC）2018 年度报告[9] 敌草快中毒 406 例。综合以上数据，美国敌草快中毒，职业相关因素占 8% ~ 44%，自杀比例仅为 1% ~ 9%，病死率低 (<1% ~ 3%)。

我国目前缺乏多中心大样本的急性敌草快中毒流行病学数据。江苏省 8 所医院急诊科 2015 年 6 月至 2018 年 8 月收治的 43 例“敌草快”暴露史的急性中毒患者数据示[3]：院内病死率为 18.6%，随访校正后 28 d 病死率为 60.0%，死亡组摄入剂量为 100 ~ 400 mL，接触途径均为口服。另有国内单中心研究示急性敌草快中毒病死率分别为 16.7%[5] 和 28.6%[6]。此外，已有新闻报道[10] 农药市场存在敌草快与百草枯混配和敌草快被百草枯替换的现象。执笔者团队已研究发现：毒物检测明确敌草快被百草枯替换的中毒病例（待发表）；国内文献尚未见毒检证实的敌草快和百草枯混配的中毒病例报道。

2　毒代动力学及毒理机制

2.1　敌草快的理化性质

敌草快化学名为 1,1’- 亚乙基 -2,2’- 联吡啶，一般以二溴盐形式存在。我国目前市售多为 20%（质量 / 体积）溶液。纯品敌草快为无嗅黄色结晶，商品化产品通常为深绿色或红棕色。敌草快与百草枯在理化性质等方面的比较见表 1。

2.2　敌草快中毒的毒代动力学

2.2.1　吸收　敌草快可通过消化道、呼吸道、眼或皮肤黏膜途径吸收，肌肉注射、皮下注射、阴道接触等途径亦有报道[19-20]。敌草快经消化道吸收率 <10%[21]，经呼吸道和皮肤吸收率更低，但损伤的皮肤屏障可以使敌草快的吸收率从 0.3% 增加到 3.8%[22]；此外，体外实验证明[23] 敌草快吸收入肺组织的速度只有其他季铵化合物（如百草枯）的 1/26 到 1/37。

2.2.2　分布　联吡啶类化合物分布容积大，吸收的敌草快可快速分布至全身[24]。敌草快中毒患者尸检发现：14 h 死亡患者各组织（体液）敌草快浓度由高至低依次为：尿液 > 眼内玻璃体液 > 肺脏 > 肝脏 > 脑组织 > 肾脏[25]；143 h 死亡患者各组织敌草快浓度由高至低依次为：肝脏 > 骨骼肌 > 肺脏 > 肾脏 > 脑组织 > 心脏[26]。动物实验证实：敌草快在肺脏的半衰期是百草枯的 1/6[27]；对 I 型肺泡上皮细胞造成轻微的可逆损伤，但对 II 型肺泡上皮细胞没有损害[28]。

2.2.3　代谢　敌草快在人体内相对稳定，仅少部分在肝脏通过细胞色素 P450 酶将吡啶环氧化成毒性较低的单吡啶酮和双吡啶酮衍生物进行代谢。有研究发现，肠道菌群可以

表 1 敌草快与百草枯的参数对比

参数	敌草快	百草枯
化学名称	1,1’- 亚乙基 -2,2’- 联吡啶	1,1’- 二甲基 -4,4’- 联吡啶
化学式	$C_{12}H_{12}N_2^{2+}$（离子） $C_{12}H_{12}Br_2N_2$（二溴化合物）	$C_{12}H_{14}N_2^{2+}$（离子） $C_{12}H_{12}Cl_2N_2$（二氯化合物）
分子量	184.24（离子） 344.05（二溴化合物）	186.25（离子） 257.16（二氯化合物）
物理状态	无嗅，黄色（纯盐） 易溶于水，微溶于甲醇 难溶于非极性有机溶剂	无嗅，白色（纯盐） 吸湿性粉末
稳定性	中性和酸性溶液中相对稳定 碱性条件和光照下不稳定	中性和酸性溶液中稳定 易被碱性（pH>12）溶液水解
pH（20° C）	6.68	6.5~7.5
溶解度（20° C）	718 g/L（pH=7.2）	700 g/L
油水分布系数 (LogP)	-4.60	-4.20
氧化还原电位（E_0）	-349 mV	-446 mV
半衰期 ($t_{1/2}$)	暂无数据	(3.90 ± 1.85) h[11]（大鼠，灌胃）
半数致死量 (LD_{50})	231 mg/kg[12](大鼠，灌胃)	150 mg/kg[13]（大鼠，灌胃）
WHO 农药分类 [14]	中等毒性	中等毒性，但备注致命风险
我国农药毒性分级 [15]	中等毒性	剧毒性
血浆达峰时间（T_{max}）	(0.9 ± 0.3) h[16]（大鼠，灌胃）	(1.00 ± 1.57) h[11]（大鼠，灌胃）
蛋白结合率	暂无数据	<5%（体外试验）[13]
表观分布容积 (Vd)	暂无数据	1.2 ~ 1.6 L/kg[17-18]（人体，口服）

加速敌草快代谢 [29]，主要代谢物单吡啶酮的毒性明显低于敌草快阳离子 [30]。

2.2.4 清除 经消化道途径暴露时，大部分 (90%~95%) 敌草快 24 h 内以原型经粪便排泄，吸收进入血液循环的敌草快及其代谢物在 48 h 内主要经尿液排出 [12]。动物实验提示 [31] 敌草快以灌胃方式染毒大鼠后，约 89% 的敌草快以原型经粪便，另有 6% 的敌草快以原型经尿液排出。

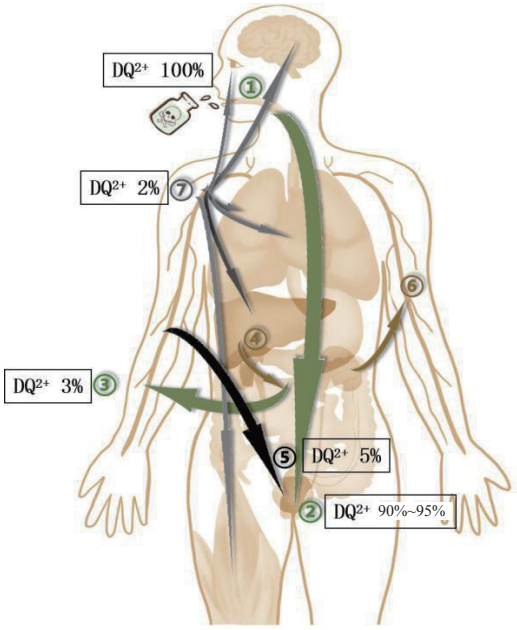
敌草快经口摄入的毒代动力学模式过程 , 见图 1。

推荐意见 1：需重视敌草快毒理学特性：敌草快吸收率低，但是分布迅速且分布广泛；未吸收的原型主要经粪便排出，吸收后的原型及代谢物主要经尿液排出。与其他季铵化合物相比敌草快进入肺脏的速度慢，排出速度快，对肺泡上皮细胞损伤不严重。

2.3 敌草快中毒的机制

2.3.1 氧化应激 敌草快中毒的主要毒理机制是通过还原 - 氧化过程在细胞内产生活性氧 (reactive oxygen species,ROS) 和活性氮 (reactive nitrogen species,RNS)，导致氧化应激 [32]，进而导致细胞功能障碍 [33]，且因敌草快氧化还原电位值更高，使其氧化还原能力强于其他除草剂 [34]。敌草快产生氧化应激损伤过程 , 见图 2。

2.3.2 神经变性 敌草快中毒死亡患者有相似的神经系统病变：包括轴突变性 [35] 和桥脑髓鞘溶解 [36]，这些现象的具



①设定敌草快经口摄入量为 100%；②约 90%~95% 的敌草快原型经粪便排泄；③约 3% 的敌草快由消化道吸收入血；④部分吸收的敌草快及其代谢物经肝肠循环重新进入消化道排泄；⑤吸收的敌草快 (约 5%) 及其代谢物 (单吡啶酮 , 双吡啶酮 ,TOPPS) 主要经肾脏排泄；⑥部分经肾脏排泄的敌草快及其代谢物经肾小管重吸收回到血液循环；⑦约 2% 的敌草快吸收入血后分布到各个组织。

注：DQ：敌草快；TOPPS：1,2,3,4- 四氢 -1- 氧联吡啶 [1,2-a]-5- 吡嗪离子。

图 1 敌草快经口摄入的毒代动力学模式过程（部分译自文献 [12]）

体机制仍未明确。另外，动物实验证实敌草快在脑内的氧化应激使多巴胺能细胞发生变性 [37]，多巴胺能神经元的形态和数量发生显著变化，并减少了 80% 以上的多巴胺摄取 [38]。

2.3.3　生殖和发育毒性　动物研究显示敌草快可引起生殖和发育毒性，包括大鼠 [39] 子代出现白内障和眼部病变、肾集合管损伤；小鼠 [40] 子代骨骼畸形、脐疝；家兔 [41] 肝、肠和脉管系统发育问题，以及卵泡发育受损，卵母细胞质量下降，产仔数量减少。

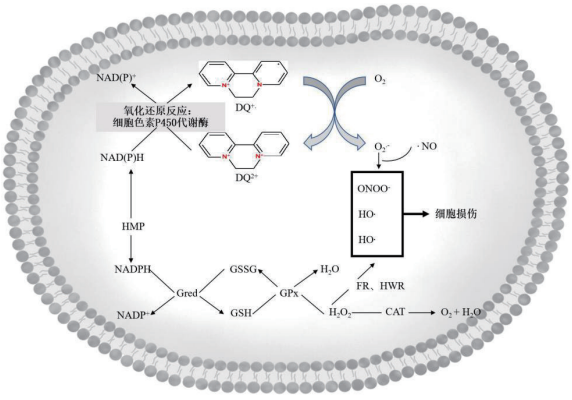


图 2　DQ 参与体内氧化还原示意图（部分译自参考文献 [12]）

目前细胞摄取敌草快的机制尚不清楚。敌草快氧化还原过程消耗 NADPH 等大量酶和底物，启动芬顿反应、哈伯 - 韦斯反应、脂质过氧化等重要过程产生毒性效应。

注：DQ：敌草快；ROS：活性氧；RNS：活性氮；SOD：超氧化物歧化酶；NADPH：烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸；HMP：己糖单磷酸途径；CAT：过氧化氢酶；GPx：谷胱甘肽过氧化物酶；Gred：谷胱甘肽还原酶；FR：芬顿 (Fenton) 反应；HWR：哈伯 - 韦斯（Haber-Weiss）反应。

推荐意见 2：敌草快主要通过氧化 - 还原过程，产生氧化应激造成靶器官损害。并存在生殖和发育毒性。

3　急性敌草快中毒的诊断

3.1　毒物接触史与接触途径

现有文献报道敌草快中毒多为经消化道摄入，其他途径接触较少见。通过详细病史采集，明确患者的毒物接触细节，结合毒物检测定量，用于预后判断（具体见本段第五点病情分级）。

3.2　敌草快中毒的临床表现

3.2.1　全身毒性　经口摄入大量 [25](200 ~ 300 mL) 敌草快会导致消化道广泛溃疡甚至出血，吸收后快速分布到全身各组织器官，引起以肾、肝为主的多脏器功能障碍 [12,42]。

3.2.1.1　消化道　消化道症状是早期最突出的临床表现。腐蚀性损害包括口腔灼痛、溃疡、黏膜水肿，食道损伤、恶心、呕吐、腹痛、腹泻等。1 ~ 4 d 内可出现麻痹性肠梗阻 [26,43-44]。

3.2.1.2　肾脏　肾脏是敌草快吸收后主要排泄器官，也是损伤的主要靶器官。中毒死亡患者尸检可见明显肾小管上皮细胞损伤 [26,43,45]。肾损害严重程度可从单纯蛋白尿到急性肾功能衰竭。

3.2.1.3　肝脏　敌草快可致肝损伤，表现为转氨酶、乳酸脱氢酶、碱性磷酸酶以及胆红素等的升高。

3.2.1.4　中枢神经系统　敌草快对中枢神经细胞具有毒性作用，中枢神经系统症状相对常见 [43]，表现为头晕、嗜睡、抽搐、昏迷，也可表现为兴奋、烦躁不安及定向力障碍，部分患者影像学可有脑水肿、脑干梗死或出血 [26,43,46]。

3.2.1.5　呼吸系统　动物研究 [11,27-28] 表明敌草快造成的肺内渗出性病变程度轻；而气道内直接给药时，敌草快要达到百草枯剂量的 16 倍才能导致程度相近的肺损伤 [47]。目前为止，未见敌草快致肺纤维化的确定性证据 [12,42]。暴发性中毒死亡患者也有肺部浸润渗出、肺水肿 [26,43,48] 等表现，以及需要机械通气的报道 [26]。敌草快在人体内对呼吸系统的影响，需要进一步观察。临床上一旦患者出现低氧血症、影像学有弥漫性渗出性改变，有必要进行毒物检测。

3 .2.1.6　血液系统　早期可出现白细胞总数显著增加、中性粒细胞增多。有个案报道存活患者发生全血细胞减少 [49] 和血小板减少 [44]，尚不确定是否与血液灌流和血液透析有关。

3.2.2　局部损伤　完整的皮肤是阻止敌草快吸收的有效屏障。皮肤接触后产生局部腐蚀性损伤，眼部接触可出现结膜充血水肿、水疱形成、眼睑炎表现 [50]。有病例报道 [19] 局部黏膜 (阴道) 接触稀释的敌草快溶液 (20 mL,6%) 也可导致全身毒性效应。

推荐意见 3：口服途径急性敌草快中毒的全身表现早期以消化道症状为主，主要损伤靶器官为肾脏和肝脏，早期多死于大量摄入后的循环衰竭。当肺损伤明显时，应进一步明确毒物暴露史和行毒物检测。

3.3　实验室及辅助检查

3.3.1　毒物检测　血液、尿液、胃内容物及盛装容器中敌草快检测对于确诊敌草快中毒至关重要。快速半定量检测采用尿液标本。毒物定量检测推荐血浆样本。

3.3.1.1　床边快速检测　碳酸氢钠 / 连二亚硫酸盐试验可作为敌草快床边筛查技术 [51]，该方法简便易行，尤其适用于无法开展毒物检测的医疗机构。其原理是在碱性环境中敌草快与连二亚硫酸盐反应而产生颜色变化呈黄绿色。而蓝紫色变化表示百草枯的存在，如果存在联吡啶类农药混配，或样本浓度高于最高限时，该显色法难以区分类别。具体步骤如下 [51]：留取患者尿液 10 mL，加入现配的碳酸氢钠溶液 (100 mg/2 mL) 与连二亚硫酸氢钠粉末 (50 mg) 的混合液，即刻比对半定量比色卡（见图 3）。30 min 内显色效应

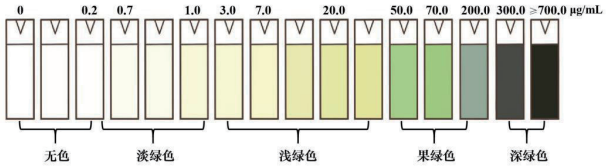


图 3 敌草快连二亚硫酸盐试验比色卡（色谱摘自文献 [12]）

在 0.7 ~ 700 μg/mL 范围内呈浓度依赖性。

3.3.1.2 敌草快定量检测 敌草快检测方法包括表面增强拉曼光谱技术 (SERS)、高效液相色谱法 (HPLC)、液相色谱 - 质谱联用法 (LCMS)、以及超高效液相色谱 - 高分辨质谱 (UPLC-HRMS) 等均可以对毒物进行定量分析，检测下限为 1 ~ 100 ng/mL。

3.3.2 辅助检查

（1）肝肾功能 监测血清碱性磷酸酶 (ALP)、天冬氨酸氨基转移酶 (AST)、丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、乳酸脱氢酶 (LDH) 和胆红素等肝功能指标；血清肌酐（Cr）、尿素氮（BUN）、血清胱抑素 C(cystatin C) 等肾功能指标。

（2）神经系统 如患者出现意识障碍或其他神经系统相关的症状体征，需进行头颅 CT 或 MRI 等检查。

（3）呼吸系统 监测指脉氧饱和度、动脉血气分析及胸部 CT，动态评估肺损伤及其程度。

（4）其他 常规行血常规、尿常规、凝血功能、心电图、氨基末端脑钠肽前体 (NT-proBNP)、心肌损伤标志物等；根据病情必要时行腹部平片或 CT 等检查 [43,44]。

推荐意见 4：毒物检测对于确诊敌草快中毒至关重要。连二亚硫酸盐快速半定量技术应该推广。快速半定量技术建议留取尿液标本，毒物定量检测应采用血浆样本。

3.4 诊断与鉴别诊断

对于接触史明确、有相应临床表现、毒物检测为敌草快，可明确诊断；对于有明确接触史，有相应临床表现，但无毒检的患者，临床应考虑为敌草快中毒。鉴别诊断应考虑以下两种情况：①含敌草快农药的混配；②外包装为敌草快而内容实际为百草枯。毒物检测是鉴别的主要手段。

推荐意见 5：鉴于目前临床毒物检测普及性不足，有毒物暴露史和以肾损伤为主要临床表现的患者，可考虑临床诊断为敌草快中毒。临床表现多为非特异性，结合目前除草剂市场现状，同时仍建议积极行毒物检测作为确诊和鉴别诊断的依据。

3.5 病情分级

由于临床资料有限，仅查阅到瑞士巴塞尔大学的学者 Martin F Wilks 根据敌草快阳离子量将患者分为三组 [52]，进行病情分级和预后评估，可供临床参考：

①轻度中毒 [摄入＜ 1 g 敌草快阳离子，如 20% 商品 (100 g 敌草快二溴盐 / 500 m L) ＜ 9.35 mL]：除胃肠道症状外，还可能出现肾功能不全，均可恢复；

②中度至重度中毒 (摄入 1 ~ 12 g 敌草快阳离子，即商品 9.35 - 112.20 mL)：出现以急性肾衰竭为主要表现的多脏器功能障碍综合征 (MODS)，三分之二患者可恢复；

③暴发性中毒 (摄入＞ 12 g 敌草快阳离子，即 20% 商品＞ 112.2 0mL)：快速进展至多脏器功能衰竭，患者多在 24 ~ 48 h 内死亡。

注意：敌草快二溴盐（CAS 号 85-00-7）分子量为 344.25，而敌草快阳离子（CAS 号 2764-72-9）分子量为 184.24。按有效成分计算时，1 g 敌草快阳离子 =1.87 g 敌草快二溴盐。需阅读说明书或通过其他途径准确获知 20% 商品成分是指敌草快阳离子或敌草快二溴盐。

此外，世界卫生组织国际化学品安全规划署 (International Programme on Chemical Safety）通过总结敌草快中毒病例的文献资料，界定敌草快的致死剂量为 6 ~ 12 g[53]。

推荐意见 6：急性敌草快中毒的预后与摄入量存在明确相关性。国内的临床实践需要重视血中敌草快定量检测数据的采集和研究。理论上，血中毒物剂量与诊断分级更具相关性。病情评估应结合剂量、临床表现及实验室检查结果等，综合评价并动态评估。

4 急性敌草快中毒的治疗

敌草快中毒目前尚无特效解毒剂。鉴于敌草快中毒患者预后和中毒剂量存在明显的相关性，尽早采取措施清除毒物、加快已吸收毒物的排泄是治疗急性敌草快中毒的基础。

4.1 终止毒物吸收

4.1.1 经消化道摄入 口服中毒患者应积极行胃肠道毒物清除，主要措施包括：洗胃、吸附、导泻和全肠灌洗。建议尽早洗胃，1 h 内对毒物清除的效果最佳；对有胃排空障碍或摄入量大的患者，6 h 仍可考虑洗胃；吸附剂：如活性炭 (成人 50 g，儿童 2 g/kg) 或 15% 白陶土溶液 (2 g/kg，最大剂量 150 g) 或蒙脱石散 (30 g) 能够减少毒物从胃肠道吸收；洗胃完毕后给予导泻剂：如 20% 甘露醇、硫酸镁等，必要时采取聚乙二醇电解质溶液进行全肠灌洗 (whole bowel irrigation,WBI)[12]。注意肠梗阻是活性炭、导泻和 WBI 治疗的禁忌证。

4.1.2 局部接触 对于皮肤、眼、鼻粘膜等局部接触敌草快时，应脱去污染的衣物，立即用清水彻底冲洗接触部位的残余农药，尽快就诊。

4.2 促进毒物排泄

清除循环中敌草快的主要措施为：强化利尿，血液灌流和血液透析。

4.2.1　补液利尿　敌草快水溶性强，吸收后可迅速自尿液排泄。维持肾脏本身的功能，增强肾脏排泄是治疗的重要方法。当肾脏功能处于正常范围时，通过扩充血容量，增加尿量，达到促进毒物排泄的目的。方法[54]：①快速大量补液；②补液同时给予速尿 20 mg 静脉注射，根据尿量酌情追加剂量。对心、肺、肾功能不全者慎用。

4.2.2　清除毒物　理论上血液透析和血液灌流均可以清除敌草快[55-56]，但目前尚无足够的临床证据支持此治疗可以改善预后[56-58]。血液净化在敌草快中毒中的应用主要有以下三个方面[59]：①清除毒物；②稳定内环境；③肾脏功能替代。针对敌草快毒物清除，文献[58,60]提示血液灌流效果优于血液透析；对于循环不稳定者，应行连续性肾脏替代疗法（CRRT）。血液净化治疗建议在毒物暴露后的 2 ~ 4 h 内开展。

4.3　药物治疗

敌草快相关药物治疗的研究证据有限。目前临床用药主要围绕抗氧化、清除炎症介质、防治脏器功能损伤等三个方面。

4.3.1　抗氧化和清除氧自由基　抗氧化剂作用包括[61]：①活性氧清除；②防止活性氧生成；③氧自由基损伤的修复。理论上能减轻敌草快引起的毒性效应。国内临床常用药物主要有：

（1）N- 乙酰半胱氨酸 (N-acetylcysteine,NAC)　NAC 分子中的活性巯基 (-SH) 本身具有清除氧自由基作用；此外，NAC 作为小分子物质，易于进入细胞内，脱乙酰基后成为谷胱甘肽合成的前体，有效补充细胞内还原型谷胱甘肽水平[62]。并在肾脏、肝脏、肺组织内有较高浓度分布[63]。建议选用静脉剂型，150 mg/(kg · d)。治疗过程中应严格控制给药速度（输注时间大于 2 小时），主要不良反应为与输注速度相关的过敏和类过敏反应。

（2）还原型谷胱甘肽 (Glutathione,G-SH)　是细胞内主要的、直接的还原剂，有报道[64]可以减轻敌草快诱导的氧化应激。按照说明书推荐剂量使用。

（3）褪黑素　是一种广谱抗氧化剂，能够有效清除氧自由基。动物实验[65]证实其可预防敌草快诱导的急性肝肾毒性，临床可尝试使用。

（4）维生素 C　作为抗氧化剂，维生素 C 亦可用于治疗急性敌草快中毒。推荐剂量：3-5 g/d。

4.3.2　清除炎症介质

4.3.2.1　糖皮质激素和免疫抑制剂：仅有国内文献报道了应用甲基强的松龙[4-5, 66]或联合环磷酰胺[6]治疗缺乏确定性毒检依据的急性敌草快中毒。未见推荐使用糖皮质激素和免疫抑制剂的国外文献资料。目前没有证据表明使用大剂量糖皮质激素和环磷酰胺对于急性敌草快中毒治疗有效。

4.4　对症与支持治疗

4.4.1　肾脏支持　目前尚无针对敌草快中毒肾脏支持时机选择的文献推荐。KDIGO 指南[67]建议在肾功能下降至急性肾损伤（AKI）分级 1 级 [血清肌酐达基础值 1.5 ~ 1.9 倍或上升≥ 0.3 mg/dL(≥ 26.5 μ mol/L)；尿量 <0.5 mL/(kg·h) 持续 6 ~ 12 h] 开始肾脏替代治疗。敌草快中毒的肾脏支持治疗时机，可参考此标准。推荐 CRRT 治疗，目标剂量为 25 ~ 30 mL/(kg · h)，持续至肾功能好转。

4.4.2　呼吸支持　氧气可能促进敌草快致氧化应激的损害加重[12]，因此不推荐积极主动的氧疗。但当患者出现低氧血症时，可成为氧疗指征，必要时考虑人工气道、机械通气治疗。

4.4.3　体外膜肺氧合 (ECMO)　对以难以纠正的循环和 / 或呼吸衰竭为主要表现的敌草快中毒患者，可考虑尝试 ECMO 治疗。

4.4.4　对症处理　胃黏膜保护、肝功能保护、营养支持、维持水电解质平衡等对症处理。治疗与处置过程中应注意避免脏器功能的进一步损害。

推荐意见 7：①敌草快中毒目前尚无特效解毒剂，其救治应遵循急性中毒治疗一般原则；②尽快清除未吸收毒物、促进已吸收毒物排泄：对于经口途径急性敌草快中毒，及时（中毒 1 h 内）洗胃有助于改善预后；③血液净化治疗可用于清除毒物、肾脏功能替代、稳定内环境；④抗氧化剂理论上能减轻敌草快毒性效应；⑤不推荐应用免疫抑制剂和大剂量糖皮质激素治疗急性敌草快中毒；⑥现有治疗的临床证据不足，仍需积极开展临床研究获得更多依据；⑦如为毒检证实的农药混配或替换，可结合毒物自身特点针对性治疗。

5　急性敌草快中毒的预后

摄入敌草快的剂量是影响其预后的关键。如前所述，摄入量 <1 g 敌草快阳离子时，预后较好；而摄入量 >12 g 敌草快阳离子时，多在 48 h 内死亡；摄入量处于两者之间的患者，主要表现为多器官功能障碍，尤以急性肾功能衰竭最多见。文献报道[68]大多数患者的肾功能在 1 ~ 3 周内恢复。除剂量外，与预后不良相关的其他指标还包括[42, 66, 69]：初次白细胞计数显著升高、肾功能及肝功能指标快速恶化、出现中毒性肠麻痹、心律失常、意识改变等。

需注意监测并动态评估检查结果，及时反映病情严重程度。目前仍缺乏更为精准的预后判断依据，可参考百草枯中毒严重指数[70](severity index of paraquat poisoning,SIPP)，获得敌草快血浆浓度与接触时间关联的评估。

推荐意见 8：摄入量少的急性敌草快中毒大多预后较好，急性肾功能损伤在一定时间内可能恢复。提示预后不

良的指标包括：摄入量 >12 g 敌草快阳离子 (20% 商品＞ 112.20 mL)，24 h 内出现严重全身炎症反应、多脏器功能衰竭等。更多临床经验尚待积累。

执笔： 孙昊　张劲松　田英平

共识专家组（按姓名拼音排序）：曹钰　陈峰　陈晓辉　邓颖　邓跃林　高艳霞　郭磊　郭伟　韩小彤　何新华　洪玉才　黄曼　菅向东　蒋龙元　李超乾　李毅　梁子敬　林珮仪　刘励军　刘明华　卢中秋　陆远强　吕传柱　马沛滨　马岳峰　乔莉　邱泽武　石松菁　史继学　宋振举　宋维　孙承业　孙同文　童朝阳　王海石　王弋　魏捷　吴彩军　谢苗荣　谢剑炜　邢吉红　曾红科　曾俊　詹红　张泓　张国强　张茂　张文武　张新超　张兴国　赵斌　赵丽　赵敏

利益冲突　所有作者均声明不存在利益冲突。

参 考 文 献

[1] Brian RC, Homer RF, Stubbs J, et al. A new herbicide: 1 : 1′ -Ethylene-2 : 2 ′ -Dipyridylium Dibromide[J]. Nature, 1958, 181(4607): 446-447. DOI: 10.1038/181446a0.

[2] 中国农药信息网 . http://www.icama.org.cn/hysj/index.jhtmL.

[3] 吴雨璇 , 张劲松 , 乔莉 , 等 . 43 例成份标注为敌草快的除草剂急性中毒临床观察 [J]. 中华急诊医学杂志 , 2019, 28(10):1287-1291. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2019.10.021.

[4] 梁晓丽 , 虎晓岷 , 龚阳 , 等 . 2016-2018 年间 40 例敌草快中毒患者的死亡危险因素分析 [J]. 临床急诊杂志 , 2019, 20(5):366-370. DOI: 10.13201/j.issn.1009-5918.2019.05.007 .

[5] 彭亮 , 陆元兰 , 潘万福 , 等 . 急性敌草快中毒 12 例诊治分析 [J]. 中华危重症医学杂志 (电子版), 2018, 11(1):49-51. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-6880.2018.01.008.

[6] 张彬娜 , 胡泽锦 , 夏敏 . 敌草快中毒七例救治 [J]. 中华劳动卫生职业病杂志 , 2017, 35(9): 705-706. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-9391.2017.09.020.

[7] Oreopoulos DG, McEvoy J. Diquat poisoning[J]. Postgrad Med J, 1969, 45(527): 635-637. DOI: 10.1136/pgmj.45.527.635.

[8] Fortenberry GZ, Beckman J, Schwartz A, et al. Magnitude and characteristics of acute paraquat- and diquat-related illnesses in the US: 1998-2013[J]. Environ Res, 2016, 146: 191-199. DOI: 10.1016/j.envres.2016.01.003.

[9] Gummin DD, Mowry JB, Spyker DA, et al. 2018 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 36th Annual Report[J]. Clin Toxicol (Phila), 2019, 57(12): 1220-1413. DOI: 10.1080/15563650.2019.1677022.

[10] 董玉 . 百草枯伪装低价敌草快重现市场［N］. 农民日报 ,2017-06-22 (006).

[11] 彭怡 . 百草枯动物体内毒代动力学研究及临床血浆浓度监测 [D]. 石家庄：河北医科大学 , 2018.

[12] Magalhaes N, Carvalho F, Dinis-Oliveira RJ. Human and experimental toxicology of diquat poisoning: Toxicokinetics, mechanisms of toxicity, clinical features, and treatment[J]. Hum Exp Toxicol, 2018, 37(11): 1131-1160. DOI: 10.1177/0960327118765330.

[13] Dinis-Oliveira RJ, Duarte JA, Sanchez-Navarro A, et al. Paraquat poisonings: mechanisms of lung toxicity, clinical features, and treatment[J]. Crit Rev Toxicol, 2008, 38(1): 13-71. DOI: 10.1080/10408440701669959.

[14] World Health O. The WHO recommended classification of pesticides by hazard and guidelines to classification 2019[EB / OL]. Geneva: World Health Organization, 2020.

[15] 农业部种植管理司 . 农业部办公厅关于印发《第八届全国农药登记评审委员会第十七次全体会议纪要》的通知 [EB / OL]. http://www.zzys.moa.gov.cn/gzdt/201508/t20150803_6309991.htm.

[16] 孙艺青 . 敌草快在 Wistar 大鼠中的毒性和单剂量毒代动力学研究 [D]. 石家庄：河北医科大学 , 2019.

[17] Houze P, Baud FJ, Mouy R, et al. Toxicokinetics of paraquat in humans[J]. Hum Exp Toxicol, 1990, 9(1): 5-12. DOI: 10.1177/096032719000900103.

[18] 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. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1949.2013.6.002.

[19] Rudez J, Sepcic K, Sepcic J. Vaginally applied diquat intoxication[J]. J Toxicol Clin Toxicol, 1999, 37(7): 877-879. DOI: 10.1081/clt-100102470.

[20] Manoguerra AS. Full thickness skin burns secondary to an unusual exposure to diquat dibromide[J]. J Toxicol Clin Toxicol, 1990, 28(1): 107-110. DOI: 10.3109/15563659008993481.

[21] Crabtree HC, Lock EA, Rose MS. Effects of diquat on the gastrointestinal tract of rats[J]. Toxicol Appl Pharmacol, 1977, 41(3): 585-595. DOI: 10.1016/s0041-008x(77)80012-4.

[22] Feldmann RJ, Maibach HI. Percutaneous penetration of some pesticides and herbicides in man[J]. Toxicol Appl Pharmacol, 1974, 28(1): 126-132. DOI: 10.1016/0041-008x(74)90137-9.

[23] Burton JA, Gardiner TH, Schanker LS. Absorption of herbicides from the rat lung[J].Arch Environ Health, 1974, 29(1): 31-33. DOI: 10.1080/00039896.1974.10666523.

[24] Litchfield MH, Daniel JW, Longshaw S. The tissue distribution of the bipyridylium herbicides diquat and paraquat in rats and mice[J]. Toxicology, 1973, 1(2): 155-165. DOI: 10.1016/0300-483x(73)90029-2.

[25] McCarthy LG, Speth CP. Diquat intoxication[J]. Ann Emerg Med, 1983, 12(6): 394-396. DOI: 10.1016/s0196-0644(83)80474-0.

[26] Powell D, Pond SM, Allen TB, et al. Hemoperfusion in a child who ingested diquat and died from pontine infarction and hemorrhage[J]. J Toxicol Clin Toxicol, 1983, 20(5): 405-420. DOI: 10.3109/15563658308990609.

[27] Rose MS, Smith LL, Wyatt I. Evidence for energy-dependent

accumulation of paraquat into rat lung[J]. Nature, 1974, 252(5481): 314-315. DOI: 10.1038/252314b0.

[28] Charles JM, Abou-Donia MB, Menzel DB. Absorption of paraquat and diquat from the airways of the perfused rat lung[J]. Toxicology, 1978, 9(1-2): 59-67. DOI: 10.1016/0300-483x(78)90031-8.

[29] Orpin CG, Knight M, Evans WC. The bacterial oxidation of picolinamide, a photolytic product of Diquat[J]. Biochem J, 1972, 127(5): 819-831. DOI: 10.1042/bj1270819.

[30] Fuke C, Ameno K, Ameno S, et al. In vitro studies of the metabolism of paraquat and diquat using rat liver homogenates--isolation and identification of the metabolites of paraquat and diquat[J]. Nihon Hoigaku Zasshi, 1993, 47(1): 33-45.

[31] Daniel JW, Gage JC. Absorption and excretion of diquat and paraquat in rats[J]. Br J Ind Med, 1966, 23(2): 133-136. DOI: 10.1136/oem.23.2.133

[32] Yin J, Liu M, Ren W, et al. Effects of dietary supplementation with glutamate and aspartate on diquat-induced oxidative stress in piglets[J]. PLoS One, 2015, 10(4): e0122893. DOI: 10.1371/journal.pone.0122893.

[33] Valavanidis A, Vlahogianni T, Dassenakis M, et al. Molecular biomarkers of oxidative stress in aquatic organisms in relation to toxic environmental pollutants[J]. Ecotoxicol Environ Saf, 2006, 64(2): 178-189. DOI: 10.1016/j.ecoenv.2005.03.013.

[34] Abdollahi M, Ranjbar A, Shadnia S, et al. Pesticides and oxidative stress:a review. Med Sci Monit，2004，10: Ra141–Ra147.

[35] Singh M, Murthy V, Ramassamy C. Neuroprotective mechanisms of the standardized extr act of bacopa monniera in a paraquat / diquat-mediated acute toxicity[J]. Neurochem Int, 2013, 62 (5): 530-539. DOI:10.1016/j.neuint.2013.01.030.

[36] Xing JH, Chu Z, Han DF, et al. Lethal diquat poisoning manifesting as central ponti ne myelinolysis and acute kidney injury: A case report and literature review[J]. J Int Me d Res, 2020, 48(7): 300060520943824. DOI: 10.1177/0300060520943824.

[37] Bonneh-Barkay D, Langston WJ, Di Monte DA. Toxicity of redox cycling pesticides in primary mesencephalic cultures[J]. Antioxid Redox Signal, 2005, 7(5-6): 649-653. DOI: 10.1089/ars.2005.7.649.

[38] Drechsel DA, Patel M. Differential contribution of the mitochondrial respiratory chain complexes to reactive oxygen species production by redox cycling agents implicated in parkinsonism[J]. Toxicol Sci, 2009, 112(2): 427-434. DOI: 10.1093/toxsci/kfp223.

[39] Chernoff N, Setzer RW, Miller DB, et al. Effects of chemically induced maternal toxicity on prenatal development in the rat[J]. Teratology, 1990, 42(6): 651-658. DOI: 10.1002/tera.1420420610.

[40] Zhang JQ, Gao BW, Wang J, et al. Chronic Exposure to Diquat Causes Reproductive Toxicity in Female Mice[J]. PLoS One, 2016, 11(1): e0147075. DOI: 10.1371/journal.pone.0147075.

[41] Czyzewska K, Junik R, Knapowski J. Changes of transport functions of rabbit small intestinal wall under the effect of diquat and its penetration in vitro[J]. Acta Med Pol, 1985, 26(1-2): 13-25. DOI: 10.1016/S0248-8663(85)80132-6 .

[42] Jones GM, Vale JA. Mechanisms of toxicity, clinical features, and management of diquat poisoning: a review[J]. J Toxicol Clin Toxicol, 2000, 38(2): 123-128. DOI: 10.1081/clt-100100926.

[43] Vanholder R, Colardyn F, De Reuck J, et al. Diquat intoxication: report of two cases and review of the literature[J]. Am J Med, 1981, 70(6): 1267-1271. DOI: 10.1016/0002-9343(81)90836-6.

[44] Mahieu P, Bonduelle Y, Bernard A, et al. Acute diquat intoxication. Interest of its repeated determination in urine and the evaluation of renal proximal tubule integrity [J]. J Toxicol Clin Toxicol, 1984, 22(4): 363-369. DOI:10.3109/15563658408992567.

[45] Narita S, Motojuku M, Sato J, et al. Autopsy in acute suicidal poisoning with diquat dibromide[J]. Nippon Igakkai Zasshi, 1978, 27: 454-455.

[46] Van Den Heede M, Heyndrickx A, Timperman J. Thin layer chromatography as a routine appropriate technique for the determination of bipyridylium herbicides in postmortem human tissues[J]. Med Sci Law, 1982, 22: 57-62. DOI: 10.1177/002580248202200111.

[47] Manabe J, Ogata T. The toxic effect of diquat on the rat lung after intratracheal administration[J]. Toxicol Lett, 1986, 30(1): 7-12. DOI: 10.1016/0378-4274(86)90172-4.

[48] Schmidt DM, Neale J, Olson KR. Clinical course of a fatal ingestion of diquat[J]. J Toxicol Clin Toxicol, 1999, 37: 881-884. DOI:10.1081/clt-100102471.

[49] Zilker T, Clarmann MV, Felgenhauer N, et al. Comparison of paraquat and diquat intoxications[J]. Hum Toxicol, 1987, 6: 103.

[50] Nirei M, Hayasaka S, Nagata M, et al. Ocular injury caused by Preeglox-L, a herbicide containing paraquat, diquat and surfactants[J]. Jpn J Ophthalmol, 1993, 37(1): 43-46.

[51] Vohra R, Salazar A, Cantrell FL, et al. The poison pen: bedside diagnosis of urinary diquat[J]. J Med Toxicol, 2010, 6(1): 35-36. DOI: 10.1007/s13181-010-0033-6.

[52] Wilks MF. Diquat: Diagnosis, Treatment and Prognosis of Poisoning. Fernhurst, Haslemere, Surrey: Zeneca Agrochemicals, 1994.

[53] IPCS. Health and Safety Guide No. 52. Diquat [EB]. Geneva: World Health Organization, 1991.

[54] 中国毒理学会中毒与救治专业委员会中国医师协会急诊医师分会 . 急性中毒诊断与治疗中国专家共识 [J]. 中华急诊医学杂 志 , 2016, 25(11): 1361-1375. DOI：10.3760/cma.j.issn. 1671-0282.2016. 11.004.

[55] Lock EA, Wilks MF. Chapter 83 - Paraquat[A]. In: Hayes' Handbook of Pesticide Toxicology (Third Edition) (Krieger Robert, ed). New York: Academic Press, 2010: 1771-1827.

[56] Okonek S, Hofmann A. On the question of extracorporeal hemodialysis in diquat intoxication[J]. Arch Toxicol, 1975, 33(3): 251-257. DOI: 10.1007/BF00311277.

[57] Sabapathy NN. Quaternary ammonium compounds[J]. Toxicology, 1994, 91(1): 93-98. DOI: 10.1016/0300-483x(94)90247-x.

[58] Okonek S, Hofmann A, Henningsen B. Efficacy of gut lavage, hemodialysis, and hemoperfusion in the therapy of paraquat or

diquat intoxication[J]. Arch Toxicol, 1976, 36(1): 43-51. DOI: 10.1007/BF00277562.

[59] 张劲松 , 乔莉 . 急性中毒血液净化的现状和再认识 [J]. 中华急诊医学杂志 , 2015, 24(4): 356-359. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2015.04.003.

[60] Okonek S, Tonnis J, Baldamus CA, et al. Hemoperfusion versus hemodialysis in the management of patients severely poisoned by organophosphorus insecticides and bipyr idyl herbicides[J]. Artif Organs, 1979, 3(4): 341-345. DOI: 10.1111/j.1525-1594.1979.tb01074.x.

[61] Gil HW, Hong JR, Jang SH, et al. Diagnostic and therapeutic approach for acute paraquat intoxication[J]. J Korean Med Sci, 2014, 29(11): 1441-1449. DOI: 10.3346/jkms.2014.29.11.1441.

[62] Santus P, Corsico A, Solidoro P, et al. Oxidative stress and respiratory system: pharmacological and clinical reappraisal of N-acetylcysteine[J]. COPD, 2014, 11(6): 705-717. DOI: 10.3109/15412555.2014.898040.

[63] Holdiness MR. Clinical pharmacokinetics of N-acetylcysteine[J]. Clin Pharmacokinet, 1991, 20(2): 123-134. DOI: 10.2165/00003088-199120020-00004.

[64] Wu KC, Zhang Y, Klaassen CD. Nrf2 protects against diquat-induced liver and lung injury[J]. Free Radic Res, 2012, 46(10): 1220-1229. DOI: 10.3109/10715762.2012.700709.

[65] Xu JM，Sun SH，Wei W，et al. Melatonin reduces mortality and oxidatively mediated hepatic and renal damage due to diquat treatment[J]. J Pineal Res，2007，42(2) : 166-171. DOI: 10.1111/j.1600-079X.2006.00401.x

[66] 王鸾 , 王洋 , 赵敏 . 急性敌草快中毒患者死亡危险因素分析 [J]. 中国实用内科杂志 , 2020, 40(2):158-161. DOI: 10.19538/j.nk2020020115.

[67] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury[J]. Kidney Int Suppl, 2012, 2(2 Suppl): 1-138.

[68] Mahieu P, Bonduelle Y, Bernard A, et al. Acute diquat intoxication. Interest of its repeated determination in urine and the evaluation of renal proximal tubule integrity[J]. J Toxicol Clin Toxicol, 1984, 22(4): 363-369. DOI:10.3109/15563658408992567.

[69] Tanen DA, Curry SC, Laney RF. Renal failure and corrosive airway and gastrointestinal injury after ingestion of diluted diquat solution[J]. Ann Emerg Med, 1999, 34(4 Pt 1): 542-545. DOI: 10.1016/s0196-0644(99)80059-6.

[70] Hart TB, Nevitt A, Whitehead A. A new statistical approach to the prognsostic significance of plasma paraquat concentrations[J]. Lancet, 1984, 2(8413): 1222-1223. DOI: 10.1016/s0140-6736(84)92784-3.

(收稿日期：2020-09-21)

(本文编辑：何小军)

·指南快译·

法国严重骨盆损伤早期 (最初 24 h) 处理指南

郭鹏超　张茂　编译自 *Anaesth Crit Care Pain Med, 2019, 38(2): 199–207.*

浙江大学医学院附属第二医院急诊医学科 / 浙江大学急救医学研究所，杭州　310009

通讯作者：张茂，Email：z2jzk@zju.edu.cn

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2020.10.004

骨盆骨折在收住 I 级创伤中心的严重创伤患者中占 10%，严重程度与合并的非骨盆损伤和（或）出血性骨盆损伤有关。严重骨盆骨折的院前和院内需要清晰的组织和治疗策略，以尽可能快地控制出血。法国麻醉与复苏学会（SFAR）、法国急诊医学会（SFMU）联合法国泌尿外科学会、法国消化外科学会、法国放射学会、法国创伤骨科学会、军队卫生服务部组织专家制定本指南。采用 GRADE 法对推荐意见进行分级，包括强烈推荐(1+)或强烈不推荐(1 —)、弱推荐（2+）或弱不推荐（2 —），其中要至少 50% 的专家达成一致且反对者不超过 20% 才做出推荐，至少 70% 的专家同意才达到强一致。

1　院前处理

问题 1.1：在最初的院前处理中，哪些临床体征应该指向骨盆创伤?

R1: 有意识的创伤患者必须评估自主的骨盆疼痛以诊断骨盆骨折。所有休克或意识改变的创伤患者应考虑存在骨盆损伤的可能。(GRADE 1+，强一致)

问题 1.2：如何在院前评估骨盆损伤的严重程度？

R2：开放性骨盆损伤，伴有严重损伤或大出血，应考虑存在严重骨盆损伤的风险。(GRADE 2+，强一致)