

巴拉刈中毒

Paraquat Poisoning

中毒作用機轉

巴拉刈(1,1'-dimethyl-4,4'-bipyridium)最早是在1933年由於其易於還原的特性，被使用於實驗室內，做為氧化還原的指示劑[1]。巴拉刈的分子式是 $C_{12}H_{14}N_2$ ，為兩價的陽離子，它進入細胞後，經由還原過程阻斷電子傳送系統、抑制光合作用，同時也促使自由基的產生，破壞植物細胞致使植物枯死。

1. 機制：

- (1)當巴拉刈分子進入細胞後，它隨即進行氧化還原循環(redox cycling)，導致NADPH的氧化以及巴拉刈自由基(paraquat radical)的形成，接著巴拉刈自由基再氧化氧分子，回復陽離子態，產生了毒性的過氧根離子(superoxide) [2]。這些氧分子的自由基會直接破壞細胞內的膜構造(intracellular membranes)和胞器(organelles)，而最後導致細胞死亡。
- (2)另一方面，由於巴拉刈自由基的再氧化，會過度消耗細胞內的NADPH，也是促成細胞過氧化死亡的原因。這個氧化還原循環以及所產生的過氧根分子，是目前一般所接受的巴拉刈中毒分子機制[3]。
- (3)肺臟是人類以及許多種類動物包括狗、老鼠、猴子，發生巴拉刈中毒時的首要標的器官(primary target organ)，其主因是巴拉刈分子會被選擇性地被吸收，並

累積在第一及第二型的胞泡表皮細胞內，導致細胞死亡，接著引發單核巨噬細胞的活化以及炎症反應，造成結締組織增生(connective tissue proliferation)，最後的結果是肺纖維化(pulmonary fibrosis) [4]。

2.藥物動力學：

(1)吸收：

口服的巴拉刈僅有 5 到 10% 會被吸收[5,6]，其餘由糞便排出。巴拉刈於腸胃道的吸收相當快速，約於 0.5 至 2 小時內即達到血中濃度高峰，若是腸胃道中有食物的話，則會明顯地減少巴拉刈的吸收[7]。中毒大多由口服途徑引起，除非皮膚有傷口，或是和高濃度的溶液長期接觸，否則皮膚吸收的可能性較小[8]。由鼻吸入的臨床表現通常為上呼吸道的局部症狀，如流鼻血、喉嚨痛等，因為噴灑巴拉刈時，其懸浮粒子較大，不易進入較小的支氣管[9~11]。

(2)分佈：

巴拉刈立即的分佈容積(volume of distribution, V_d)相當大，約為 1.2 至 1.6 公升每公斤[12]。亦有一份報告指出，在食入巴拉刈的第 39.5 個小時後，分佈容積可達 2.75 公升每公斤[13]。一旦被吸收，巴拉刈便很快地分佈到身體大部份的器官，尤其是肺、腎臟、肝臟和肌肉組織[5,9,12]。腎臟是最早達到最高組織濃度的器官，約在食入後的第三個小時達到頂點，同時它也是最主要的排泄器官[6]。在肺臟，巴拉刈在此經由多胺系統(polyamine system)，以主動運輸的方式累積在肺泡細胞內，因此在第五至七個小時之後，肺的巴拉刈濃度最高[14]。

(3)排泄：

巴拉刈主要以原型由腎臟排出體外，若是腎臟功能正常，百分之八十至九十的巴拉刈都會在 6 小時內從尿液中排出，幾乎百分之百會在 24 小時內由腎臟排出 [6,15]。若是腎功能不正常，則組織中(尤其是肺)的巴拉刈濃度將增高，且其濃度頂點將延到 15 至 20 小時之後，或更長。

臨床狀況之毒性作用

1.眼、鼻、喉毒性：

通常是局部刺激造成的症狀，如角膜潰瘍、流鼻血、喉嚨痛等，經支持性療法大多會恢復。

2.心血管毒性：

通常在中毒末期才出現，如毒性心肌炎(toxic myocarditis)及心外膜出血(epicardium hemorrhage)，臨床上的表現則以心博過速為主，併有非特異性的 T 波變化。大量吞食時則會出現心室心律不整(ventricular arrhythmia)，低血壓(hypotension)，甚至心跳呼吸停止(cardiorespiratory arrest) [16]。

3.肺及呼吸毒性：

嚴重中毒的病人會出現肺出血(pulmonary hemorrhage)和成人呼吸窘迫症(adult respiratory distress syndrome)，而中毒後立即出現喘的症狀，則是主要的表現。若是喘合併咳嗽及咳血，則可能是出血性肺水腫(hemorrhagic pulmonary edema)的早期臨床症狀[9]。而在中度中毒的情況，喘的出現時間相對較晚，約在中毒後第 3 至 14 天逐漸出現，且是由於肺部纖維化所導致的，這是中度至重度中毒病人最重要的死因[9,17]。

4.神經系統毒性：

嗜睡(lethargy)、頭痛、倦怠相當常發生。昏迷則是常見的末期中毒表現。其他的如腦水腫(cerebral edema)[18]，臉部神經麻痺(face paresis)，無法行走(ataxia)，抽搐(convulsion)等則偶而可見[19]。

5.胃腸毒性：

對於腸胃道的局部刺激常造成噁心、嘔吐以及腹瀉。而巴拉刈對消化道黏膜的腐蝕作用會使病人有灼燒的疼痛感，並且使腸胃道的黏膜產生潰瘍，甚至穿孔；一旦腸胃道有嚴重損害的徵候，則中毒患者的預後也較差[4,20]，例如食道穿孔所引起的氣胸、肋膜積水、或是縱隔腔炎，在以往常被稱為死亡徵候(sign of death)。

6.肝臟毒性：

暫時性、可回復的肝臟損傷約在 24 至 96 小時出現。在嚴重中毒的病人常見黃疸、肝腫大以及急性胰臟炎，若是死後解剖則可以見到肝臟出現膽汁滯留(cholestasis)及中心小葉壞死(central lobular necrosis)的病理變化。雖然在中毒病人偶而可見有黃疸的表現，但預後一般不決定於肝臟受損的程度 [11]。

7.腎泌尿毒性：

在 24 至 96 小時內出現的蛋白尿(proteinuria)、膿尿(pyuria)、氮血症(azotemia)、血尿(hematuria)等較輕微症狀，相當常見。一旦出現寡尿或無尿，則代表更嚴重的急性腎小管壞死(acute tubular necrosis)，以及急性腎衰竭的發生[9,11,17]。假如病人沒有立即死亡，則腎功能會逐漸恢復[21]。中毒三個月後出現的急性腎絲球腎炎(acute glomerulonephritis)，也曾經被報告過 [22]。

8.血液毒性：

巴拉刈中毒造成的 methemoglobinemia，曾經被報告過 [23,24]。

9.腎上腺毒性：

死亡病例解剖發現，腎上腺壞死經常發生，特別是嚴重中毒且合併多重器官衰竭的病人 [9]。

致毒劑量

- 1.估計的致死劑量(lethal dose)，在成人約為 2 到 4 克，而以 20%的巴拉刈溶液來換算的話，食入 10 到 20 毫升便可致人於死。其中毒表現與食入劑量有關，一旦食入超過 60 毫升，則患者幾乎立即死於多重器官衰竭。
- 2.兒童的致死劑量則約為 4 到 5 毫升的 20%巴拉刈溶液。
- 3.若是中毒者的胃中仍有食物的話，食物能很快速的與巴拉刈結合，使之失去活性，也可減少巴拉刈的吸收，因此在評估中毒患者之致死劑量時，也必須考慮這項重要的影響因子。

依臨床狀況進行之支持性療法

1.呼吸道：

需保持呼吸道暢通。中毒死亡前常因缺氧而導致病人昏迷，必要時可以氣管內管及呼吸器維持呼吸。若病人神智不清，也要先插上氣管內管，以防止吸入性肺炎及窒息。避免氧氣的投予，因為氧氣會使肺中更多的氧自由基生成，引起更大的破壞。對於有症狀的缺氧情況，則應使用最低的氧氣濃度，以維持病人的血氧分壓至少大於 50 毫米汞柱。

2.循環：

投予足夠的電解質輸液(crystalloid solution)，以治療因腸胃症狀所引起的體液及電解質不平衡。

3.皮膚及眼睛：

應儘速除去受到巴拉刈污染的衣物，並且用肥皂和清水清洗受暴露的皮膚範圍。

眼睛污染則需立即以大量清水或生理食鹽水沖洗，若沖洗後仍有症狀，則會診眼科醫師作進一步檢查。

4.腎衰竭：

注意電解質及體液平衡，必要時安排血液透析。

5.腎上腺：

在多重器官衰竭的嚴重中毒者，常發生腎上腺皮質壞死，其所引起的低血壓，無法單純以類固醇加以矯正，應投予強心劑(inotropic agents)、足夠的電解質輸液，以維持足夠的組織灌注。

非特異性療法

1.除污(decontamination)

YES

2.吐根糖漿催吐

NO

3.胃灌洗(lavage)

YES

4.活性炭(active charcoal)

YES

5.緩瀉劑(cathartics)

YES

診斷

- 1.依食入或接觸巴拉刈的病史建立診斷。
- 2.臨床上可依據噁心、嘔吐等腸胃症狀，以及口腔內的潰瘍來當做協助診斷的線索。
- 3.血中、尿中巴拉刈的濃度分析不僅能確定診斷，同時也預後有密切關係。

特異性療法

- 1.解毒劑(antidote)：無。
- 2.防止吸收(prevention of absorption)：
 - (1)催吐並不建議。
 - (2)胃排空(gastric emptying)－若是在食入巴拉刈一個小時內發現，則應立即洗胃(gastric lavage)。同時必須考慮洗胃而造成腸胃出血、穿孔等併發症的可能性。
 - (3)所有的病人皆應儘快投予口服的吸附劑：
 - a.黏土(clay)：

Fuller's earth，成人的劑量為100至150gm，小孩為2gm/Kg (泡成30%懸浮水溶液)。
 - b.活性碳(active charcoal)：

成人的劑量為25至100gm，一至12歲小孩為25至50gm。
 - c.交換樹脂：

Sodium polystyrene sulfonate(SPS) (Kayexalate) 曾被報告與巴拉刈的吸附能力是活性碳的十五倍 [25,26]。

(4)不建議例行使用瀉劑：

由於急性腎衰竭可能合併鎂中毒，因肌最多只給予一次劑量。

3.其他特異性療法：

對於中度至重度中毒之患者，投予脈衝性治療(pulse therapy)，有助於減少肺部的炎症反應，提升呼吸系統功能，血氧濃度，以及存活率[27,28]。

劑量為：

(1)Cyclophosphamide 15mg/kg in D₅W (200) i.v. drip>1 hr QD x2 days

(2)Methylprednisolone 1gm in D₅W (200) i.v. drip>1 hr QD x3 days (day 1 to day 3) then Dexan 1 Amp iv Q6h (day 4 to day 14 or 21)

加強除去法

1.尿液酸化/鹼化



2.血液透析



目前無研究結果證實藉由血液透析的方式，移除血液中的巴拉刈分子，對病人是有幫助的。

3.血液灌注



(1)中毒病患血中及肺臟濃度將分別於 2 及 6 小時達到頂點，因此除非早期即接受血液灌注(hemoperfusion)，特別是食入巴拉刈 4 小時內，否則對於預後並無效果[29]。

(2)血液灌注應儘快於巴拉刈中毒 12 小時內執行，黃金時間為食入 6 小時內。必須 24 小時內做血液灌注才有意義，超過 24 小時則因巴拉刈皆已被肺、肌肉等組織吸收，此時移除血液中的巴拉刈分子則效果有限。原則上，若尿液中的巴拉刈濃度大於或等於 5ppm，則進行一個 course (8hrs)的血液灌注，再追蹤尿液中的巴拉刈濃度。

4.強迫利尿法



無效，過量輸液且容易造成肺水腫。

5.活性碳重覆投與



活性碳投與一次即可。

臨床數據收集

- 1.血液及尿液的巴拉刈濃度必需立即測定，不但可據以決定是否必需接受血液灌注治療，同時其數值與採檢的時間也直接與病人的預後相關。
- 2.一般性數據：
電解質濃度，血糖、尿素氮、肌酸酐、肝臟轉胺酵素(liver transaminase)、尿液分析、動脈血液氣體分析等。
- 3.放射線檢查：
胸部X光之檢查十分重要，在中毒之病人即使入院時無喘的現象，亦應照一張胸部X光以利追蹤肺部的併發症。
- 4.監視項目：
腎臟及肝臟功能應小心追蹤，此外亦應有基準的肺功能檢查(baseline pulmonary function test)，動脈血液氣體分析

(ABGs)，以利追蹤肺部的併發症。

病人處置動向

不論吞食劑量多寡，皆需住院觀察及進一步處理。

臨床病程(預後及慢性併發症)

臨床預後和血中、尿中巴拉刈的濃度有密切關係，血液巴拉刈濃度在第 4 小時大於 2 mg/L，或第 6 小時大於 0.6 mg/L，或第 10 小時大於 0.3 mg/L，或第 16 小時大於 0.16 mg/L，或第 24 小時大於 0.1 mg/L 者多數死亡[30]。

尿液濃度第 8 小時大於 70 ppm，或第 16 小時大於 1 ppm 者多數死亡。

於臨床上，由中毒劑量可區分為下列三類病人：

1. 輕度中毒的病人：

食入劑量每公斤體重小於 20 毫克者(小於 7.5 毫升的 20% 巴拉刈濃縮液)，通常症狀輕微或可能無明顯症狀 [11]，雖然可能有短暫的氣體交換障礙及肺活量變化，但毒性表現通常侷限於腸胃道，如腹瀉及嘔吐等等。

2. 中度到重度中毒的病人：

即每公斤體重食入 20 至 40 毫克之巴拉刈離子(約 7.5 至 15 毫升的 20%巴拉刈濃縮液)，在口腔常有發炎及潰瘍之症狀，同時也會造成上消化道黏膜的腐蝕(corrosion)，但若是在食入巴拉刈後立即就醫檢查，可能就僅有局部發紅(erythema)及灼熱感(burning sensation)。急性腎衰竭，特別是急性腎小管壞死，約在 24 小時後出現。接著出現的是咳嗽、喘等呼吸道症狀，雖然在初中毒數日內的胸部 X

光可能為正常，但肺部將逐漸纖維化而引起缺氧及換氣障礙，且大部份患者皆於 2 至 3 週後死於肺部症狀 [11]。

3. 猛暴型中毒的病人：

其平均的食入量是每公斤大於 40 毫克(約為 15 毫升以上的 20%巴拉刈濃縮液)，他們幾乎在一到七天內皆會死亡。在口腔、咽喉、食道和胃通常可以看到明顯的腐蝕及潰瘍，且會隨著時間而更加嚴重，特別是在食道部份，甚至會造成穿孔，因而造成氣胸、肋膜積水、或是縱隔腔炎 (mediastinitis) 等合併症。病人絕大多數死於多重器官衰竭，受損的器官包括心臟(毒性心肌炎、心外膜出血)，腦(大腦水腫)，腎上腺(皮質壞死)，肝及腎臟(急性壞死)，以及肺(出血性肺水腫，成人呼吸窘迫症候群)等。

Reference :

1. Michaelis, Hill ES: Potentiometric studies on semiquinones. *J Am Chem Soc* 1933; 55:1481-1494.
2. Keeling PL, Smith LL: Relevance of NADPH deletion and mixed disulfide formation in rat lung to the mechanism of cell damage following paraquat administration. *Biochem Pharmacol* 1982; 31:3243-3249.
3. Smith LL: Mechanism of paraquat toxicity in lung and the relevance to treatment. *Hum Toxicol* 1987; 6:31-36.
4. Honore P, Hantson Ph, Fauville JPh et al: Paraquat poisoning. *ACTA Clin Belg* 1994; 49:220-228.
5. Smith LL: The toxicity of paraquat. *Adv Drug React Acute Pois Rev* 1988; 1:1-17.
6. Hawksworth GM, Bennett PN, Davies DS: Kinetics of paraquat elimination in the dog. *Toxicol Appl Pharmacol* 1981; 57:139-145.
7. Bismuth C, Garnier R, Dally S et al: Prognosis and treatment of paraquat poisoning: a review of 28 cases. *J Toxicol - Clin Toxicol* 1982; 19:461-474.
8. Garnier R: Paraquat poisoning by inhalation or skin absorption, in: Bismuth C & Hall AH (Eds), *Paraquat Poisoning: Mechanisms-Prevention-Treatment*. Marcel Dekker, Inc, New York, NY, 1995, pp211-234.
9. Pond SM: Manifestations and management of paraquat poisoning. *Med J Aust* 1990; 152:256-259.
10. Baselt RC: *Biological Monitoring Methods for Industrial Chemicals*, 3rd Ed, PSG Publishing Company, Littleton, MA,

1997.

11. Morgan DP: Recognition and Management of Pesticide Poisonings, 4th ed. Global Professional Publications, Englewood, CO, 1993.
12. Houze P, Baud FJ & Scherrmann JM: Toxicokinetics of paraquat, in: Bismuth C & Hall AH (Eds), Paraquat Poisoning: Mechanisms-Prevention-Treatment. Marcel Dekker, Inc, New York, NY, 1995, pp161-193.
13. Davies DS, Hawksworth GM & Bennett PN: Paraquat poisoning. Proc Eur Soc Toxicol 1977; 18:21-26.
14. Rose MS, Smith LL, Wyatt I: Evidence for energy dependent accumulation of paraquat into rat lung. Nature 1974; 252:3140-3145.
15. Bismuth C, Scherrmann JM, Garnier R et al: Elimination of paraquat. Human Toxicol 1987; 6:63-67.
16. HSDB: Hazardous Substances Data Bank. National Library of Medicine, Bethesda, MD (CD-ROM Version). Micromedex, Inc, Englewood, CO (expires October 31, 1999).
17. Bismuth C, Hall AH, Wong A: Paraquat ingestion exposure: Symptomatology and risk, in: Bismuth C & Hall AH (Eds), Paraquat Poisoning: Mechanisms-Prevention-Treatment. Marcel Dekker, Inc, New York, NY, 1995, pp195-210.
18. Hughes JT: Brain damage due to paraquat poisoning: a fatal case with neuropathological examination of the brain. Neurotoxicology 1988; 9:243-248.
19. Clayton GD & Clayton FE (Eds): Patty's Industrial Hygiene and Toxicology, Volume 2E. Toxicology, 4th ed. John Wiley & Sons,

- New York, NY, 1994, pp 3388-3394.
20. Harbison RD: Hamilton & Hardy's Industrial Toxicology, 5th ed. Mosby-Year Books, St. Louis, MO, 1998.
 21. Zenz C: Occupational Medicine, 3rd ed. Mosby - Year Book, Inc., St. Louis, MO, 1994.
 22. Stratta P, Mazzucco G, Griva S et al: Immune-mediated glomerulonephritis after exposure to paraquat. *Nephron* 1988; 48:138-141.
 23. Ng LL, Naik RB & Polak A: Paraquat ingestion with methaemoglobinaemia treated with methylene blue. *Br Med J* 1982; 284:1455.
 24. Casey PB, Bucklet BM & Vale JA: Methemoglobinemia following ingestion of a monolinuron/paraquat herbicide (Gramonol(R)). *Clin Toxicol* 1994; 32:185-189.
 25. Takagi S, Yamashita M, Suga H et al: The effectiveness of cation exchange resin as an adsorbent of paraquat in vitro and in vivo. *Vet Human Toxicol* 1983; 25(Suppl 1):34-35.
 26. Yamashita M, Naito H & Takagi S: The effectiveness of a cation resin (Kayexalate) as an adsorbent of paraquat: experimental and clinical studies. *Human Toxicol* 1987; 6:89-90.
 27. Lin JL, Liu L & Leu ML: Recovery of respiratory function in survivors with paraquat intoxication. *Arch Environ Health* 1995; 50:432-439.
 28. Lin JL, Leu ML & Lui YC et al: 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: 357- 360.

29. Hampson ECGM, Effeney DJ & Pond SM: Efficacy of single or repeated hemoperfusion in a canine model of paraquat poisoning. *J Pharmacol Exp Ther* 1990; 254:732-740.
30. Proudfoot AT, Stewart MS, Levitt T et al: Paraquat poisoning: significance of plasma paraquat concentrations. *Lancet* 1979; 2:330-332.