

文章编号 1006-8147(2014)05-0392-04

论著

急性百草枯中毒患者的预后因素分析

王喆,魏芳,陈海燕,王立华,姜埃利

(天津医科大学第二医院肾脏病血液净化科,天津 300211)

摘要 目的:探讨影响百草枯中毒患者预后的相关因素。方法:收集 60 例急性百草枯中毒患者的临床资料,均随机接受血液灌流联合血液透析(HP-HD)或血液灌流联合连续性静脉-静脉血液滤过(HP-CVVH)治疗,分析性别、年龄、服毒量、血浆百草枯浓度、服毒至入院时间、百草枯中毒严重指数(SIPP)、APACHE II 评分、血清尿素氮、肌酐、丙氨酸转氨酶、天冬氨酸转氨酶、肌酸激酶同工酶、钾、二氧化碳结合力、动脉血 pH、动脉血氧分压、动脉二氧化碳分压、白细胞计数等指标与预后的关系。同时评价两种不同血液净化方式的疗效。结果:60 例百草枯中毒患者病死率为 70% (死亡 42 例)。存活组和死亡组比较,服毒量 [(21.67 ± 15.01) mL vs (86.07 ± 36.49) mL]、血浆百草枯浓度 [(6.82 ± 3.58) mg/L vs (12.45 ± 4.67) mg/L]、服毒至入院时间 [(3.75 ± 1.04) h vs (9.93 ± 4.25) h]、SIPP [(15.78 ± 8.71) h·mg/L vs (105.54 ± 55.48) h·mg/L]、白细胞计数 [(8.84 ± 2.54) × 10⁹/L vs (13.42 ± 2.99) × 10⁹/L] 之间差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。HP-CVVH 组病死率低于 HP-HD 组 (62.9% vs 80%),但差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。结论:服毒量、血浆百草枯浓度、服毒至入院时间、SIPP、白细胞计数是影响急性百草枯中毒预后的因素。与 HP-HD 比较,HP-CVVH 不能明显改善百草枯中毒患者的预后。

关键词 百草枯;中毒;血液灌流;连续性静脉-静脉血液滤过;预后因素

中图分类号 R595.4

文献标志码 A

Analysis on prognosis factors of patients with acute paraquat poisoning

WANG Zhe, WEI Fang, CHEN Hai-yan, WANG Li-hua, JIANG Ai-li

(Department of Blood Purification, The Second Hospital, Tianjin Medical University, Tianjin 300211, China)

Abstract Objective: To investigate the related prognostic factors by retrospectively analyzing patients with acute paraquat poisoning. **Methods:** Sixty patients with acute paraquat poisoning were enrolled in this study, who underwent hemoperfusion combined hemodialysis (HP-HD) or hemoperfusion combined continuous venovenous hemofiltration (HP-CVVH) randomly. The associations between prognosis and related factors including gender, age, amounts of ingestion, plasma paraquat concentration, hours since ingestion, severity index of paraquat poisoning (SIPP), APACHE II score, serum BUN, serum creatinine, ALT, AST, CK-MB, K, CO₂CP and pH arterial, the levels of PaO₂, PaCO₂, WBC count were investigated. And the efficacy of different blood purification modalities were evaluated. **Results:** The mortality rate was 70% (42 patients died). Statistical significance were found between the survival and death group ($P < 0.05$), with regard to the amounts of ingestion [(21.67 ± 15.01) mL vs (86.07 ± 36.49) mL], plasma paraquat concentration [(6.82 ± 3.58) mg/L vs (12.45 ± 4.67) mg/L], hours since ingestion [(3.75 ± 1.04) h vs (9.93 ± 4.25) h], SIPP [(15.78 ± 8.71) h·mg/L vs (105.54 ± 55.48) h·mg/L], WBC count [(8.84 ± 2.54) × 10⁹/L vs (13.42 ± 2.99) × 10⁹/L]. The mortality rate of HP-CVVH group was lower than that of HP-HD group (62.9% vs 80%), but with no significant difference ($P > 0.05$). **Conclusion:** The amounts of ingestion, plasma paraquat concentration, hours since ingestion, SIPP and WBC count are prognosis factors in acute paraquat poisoning. Compared with HP-HD, HP-CVVH can not improve the conditions of patients with acute paraquat poisoning.

Key words paraquat; poisoning; hemoperfusion; continuous venovenous hemofiltration; prognostic factors

百草枯(paraquat,PQ)是我国广泛使用的高效除草剂,经呼吸道、皮肤、消化道及腹腔均可吸收,重度中毒者多因口服所致。PQ 吸收入血后可使人体肺、肾、肝、肾上腺和脑等出现损伤,而严重肺纤维化所致呼吸衰竭是 PQ 中毒的主要致死原因,尚无特效治疗措施,病死率极高^[1]。本文通过对急性百

作者简介 王喆(1983-),女,医师,硕士,研究方向:肾脏病血液净化;
通信作者:姜埃利,E-mail:aili_j@hotmail.com。

草枯中毒患者临床资料分析,探讨影响百草枯中毒预后的因素,为临床判断预后、指导治疗提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2005 年 1 月-2013 年 8 月天津医科大学第二医院 ICU 科收治的百草枯中毒患者 60 例,其中男 33 例,女 27 例,年龄 23~56 岁(37.47 岁 ± 7.90 岁)。服毒量:10~200 mL。入选标准:有明确百草

枯接触史,中毒途径经消化道。排除标准:严重心脏、肝脏疾病,合并妊娠及其他严重的慢性疾病或合并严重感染;住院期间患者及家属放弃治疗。

1.2 治疗方法

1.2.1 常规治疗 60例患者入院后均立即洗胃、催吐至胃液无色无味为止。15%漂白土、20%甘露醇、50%硫酸镁导泻,持续口服直到患者的粪便颜色由绿色转变成漂白土色为止。同时口服碳片吸收残余毒物,补液利尿促进毒物排泄,维生素C、维生素E、谷胱甘肽抗氧化,甲强龙、环磷酰胺进行免疫调节治疗。当 $\text{PO}_2 < 40 \text{ mmHg}$ 或出现急性呼吸窘迫综合征时给予>21%浓度氧气治疗,必要时建立人工气道,进行正压机械通气。

1.2.2 血液净化治疗 60例患者随机行血液灌流(hemoperfusion, HP)联合血液透析(hemodialysis, HD)或血液灌流联合连续性静脉-静脉血液滤过(continuous venovenous hemofiltration, CVVH)。其中HP-HD组25例,HP-CVVH组35例。HP-HD组:在常规治疗基础上,于患者入院后4 h内行HP-HD治疗,血管通路采用股静脉穿刺留置双腔单针静脉导管,应用DTB-100多功能泵型血液灌流机,采用珠海丽珠树脂灌流器HA230,血流速度150~200 mL/min,灌流时间2 h/次,HD 4 h/次,24 h后再次行HP-HD 1次,连续治疗3~10 d,直至患者病情好转或恶化死亡。HP-CVVH组:在常规治疗及HP基础上联合CVVH,Accuar床旁血液滤过机,HF1200滤器,前稀释3 000 mL/h,后稀释1 000 mL/h,血流量180~220 mL/min,置换液配方根据电解质结果调整,每天治疗1次,每次6~8 h,连续治疗3~10 d,直至

患者病情好转或恶化死亡。

1.3 临床观测指标 (1)记录患者入院后第1次动脉血pH、 PaO_2 、 PaCO_2 、ALT、AST、BUN、Cr、K、 CO_2CP 、CK-MB、WBC、APACHE II评分。计算百草枯中毒严重指数(SIPP),SIPP=入院时血浆PQ浓度×中毒至入院时间。比较死亡组和存活组患者之间的差异。

1.4 统计学分析 所有数据均采用SPSS 16.0软件包进行统计分析。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本均数的t检验,计数资料组间比较用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者的临床转归 结束疗程的60例患者中存活18例,死亡42例,其中28例死于呼吸衰竭,14例死于多器官功能衰竭(呼吸衰竭、心力衰竭、肾衰竭、肝衰竭),病死率70%,中毒至死亡的时间为10 h~14 d,平均6 d。

2.2 存活组和死亡组患者一般临床资料、实验室检查指标和各种评分值的比较 两组服毒量、服毒至入院时间、血浆PQ浓度、SIPP、WBC差异有统计学意义($P < 0.05$)。而两组性别、年龄、APACHE II、ALT、AST、BUN、Cr、CK-MB、K、 CO_2CP 、pH、 PaO_2 、 PaCO_2 差异无统计学意义($P > 0.05$,表1)。

2.3 不同血液净化方式对预后的影响 HP-HD组与HP-CVVH组比较,年龄、服毒量、服毒到入院时间、血浆PQ浓度、SIPP、APACHE II、BUN、Cr、ALT、AST、CK-MB、K、 CO_2CP 、WBC、pH、 PaO_2 、 PaCO_2 差异均无统计学意义($P > 0.05$,表2)。HP-HD组死亡20例,存活5例,病死率80%;HP-CVVH组死亡22例,存活13例,病死率62.9%,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表1 60例百草枯中毒存活组和死亡组患者临床资料比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 1 Comparison of clinical characteristics between survival and death groups($\bar{x} \pm s$)

分组	n	性别 (M/F)	年龄/ 岁	服毒量/ mL	服毒到入院时间/ h	血浆PQ浓度/ (mg/L)	SIPP/ (h·mg/L)	APACHE II	BUN/ (mmol/L)	Cr/ (μmol/L)
存活组	18	12/6	35.33±6.86	21.67±15.01	3.75±1.04	6.82±3.58	15.78±8.71	6.83±5.23	5.58±2.62	63.83±13.93
死亡组	42	21/21	38.14±8.17	86.07±36.49	9.93±4.25	12.45±4.67	105.54±55.48	11.00±4.31	6.11±2.40	146.73±52.81
t/χ^2		0.659	0.736	4.124	2.464	2.647	3.018	1.861	0.442	2.01
P		0.518	0.471	0.001	0.028	0.016	0.01	0.079	0.664	0.065
分组	n	AST/ (U/L)	ALT/ (U/L)	CK-MB/ (U/L)	K/ (mmol/L)	$\text{CO}_2\text{CP}/$ (mmol/L)	WBC/ (10 ⁹ /L)	pH	$\text{PaO}_2/$ (mmHg)	$\text{PaCO}_2/$ (mmHg)
存活组	18	38.17±19.03	32.83±12.09	14.97±7.71	3.88±0.29	26.28±0.78	8.84±2.54	7.41±0.038	83.50±24.00	37.67±11.27
死亡组	42	46.01±27.64	32.39±13.01	14.36±5.80	3.79±0.29	24.56±2.38	13.42±2.99	7.42±0.043	82.14±19.46	33.71±8.93
t/χ^2		0.732	-0.071	-0.196	-0.634	-1.708	3.266	0.272	-1.34	-0.84
P		0.476	0.944	0.847	0.534	0.105	0.004	0.788	0.895	0.412

表 2 HP-HD 组与 HP-CVVH 组临床资料比较($\bar{x} \pm s$)Tab 2 Comparison of clinical characteristics between HP-HD and HP-CVVH groups($\bar{x} \pm s$)

分组	n	性别 (M/F)	年龄/ 岁	服毒量/ mL	服毒到入院时间/ h	血浆 PQ 浓度/ (mg/L)	SIPP/ (h·mg/L)	APACHE II	BUN/ (mmol/L)	Cr/ (μmol/L)
HP-HD 组	25	14/11	35.43±10.06	82.14±56.93	13.07±10.22	11.16±5.04	132.31±126.95	8.86±3.71	7.56±1.61	173.97±110.61
HP-CVVH 组	35	20/15	38.31±6.40	58.46±33.99	11.38±8.64	10.59±5.24	93.68±69.70	10.23±5.48	5.01±2.36	84.64±102.12
P			0.45	0.213	0.421	0.462	0.825	0.541	0.177	0.194
										0.287
分组	n	AST/ (U/L)	ALT/ (U/L)	CK-MB/ (U/L)	K/ (mmol/L)	CO ₂ CP/ (mmol/L)	WBC/ (10 ⁹ /L)	pH	PaO ₂ / (mmHg)	PaCO ₂ / (mmHg)
HP-HD 组	25	35.14±10.35	32.83±12.09	17.00±6.25	3.76±0.31	24.40±2.61	11.69±3.92	7.43±0.04	89.23±22.13	33.71±11.13
HP-CVVH 组	35	49.49±26.61	31.11±13.59	13.22±6.03	3.85±0.28	25.45±1.89	12.23±3.45	7.41±0.04	78.92±19.12	35.54±9.03
P		0.053	0.391	0.716	0.419	0.13	0.575	0.817	0.552	0.352

3 讨论

百草枯属有机杂环类速效触杀型灭杀性季胺盐类除草剂,其化学名 1,1-二甲基 4,4-联吡啶,因其具有除草效果好,且遇土钝化,在土壤中无残留,开始在全世界广泛应用。百草枯中毒后血浆蛋白结合率低,选择性在肺内大量积聚,释放过氧化物离子,损害 I 型和 II 型肺泡上皮细胞,导致肺内出血、肺水肿,透明膜变性或纤维细胞增生,最终导致肺纤维化^[2],是患者中毒死亡的主要原因。

百草枯无特效解毒药^[3]、中毒致死量低,文献报道病死率可高达 67.9%~87.8%^[4-5],本研究中,60 例百草枯中毒患者病死率为 70%,与以往报道相似,其中 28 例死于呼吸衰竭,14 例死于多器官功能衰竭。PQ 病变主要发生于肺,过氧化物离子抑制肺表面活性物质的产生,同时干扰了呼吸链电子传递,影响生物氧化磷酸化,使能量合成减少,引起细胞能量的衰竭,导致肺纤维化,出现急性呼吸窘迫综合征,甚至呼吸衰竭。此外,PQ 可以激活细胞因子,产生促炎介质,对组织细胞产生炎症反应性损伤^[6],导致肝肾功能衰竭、胰腺炎、中毒性心肌炎、脑水肿等多器官功能损伤。本研究中,通过对存活组和死亡组比较,发现服毒量、服毒至入院时间、血浆 PQ 浓度、SIPP、WBC 是影响患者预后的重要因素。

3.1 服毒量对 PQ 中毒预后的影响 PQ 中毒后快速分布于各组织器官,血浆蛋白结合率低,无特效解毒剂,也没有特效螯合剂可以结合血液组织中的 PQ,服毒量是影响预后的关键因素,摄入量越大,预后越差。研究指出 PQ 的致死量为 1~3 g,浓度 20%~40% 溶液约 10~15 mL^[7]。陆国玉等^[8]研究表明,服毒量<20 mL 者 39 例,死亡 19 例,病死率为 48.7%;服毒量 20~50 mL 者 51 例,死亡 34 例,病死率为 66.6%;服毒量 50~100 mL 者 43 例,死亡 30 例,病死率为 69.8%;服毒量>100 mL 者 34 例,死亡 32 例,病死率为 94.1%。本研究中死亡组服毒量为 50~

200 mL,存活组为 10~50 mL,差异具有统计学意义。

3.2 入院时血浆 PQ 浓度对 PQ 中毒预后的影响

入院时血浆 PQ 浓度被认为是急性 PQ 中毒预测死亡率最准确的预测因子^[9]。本研究中死亡组血浆 PQ 浓度显著高于存活组。Gil 等^[10]分析 375 例 PQ 中毒患者血浆 PQ 浓度与预后的关系,结果显示:摄入 PQ 3 h 时血浆 PQ 浓度低于 2.64 μg/mL 的患者可存活,血浆 PQ 浓度高于 3.44 μg/mL 的中毒者均死亡,表明血浆 PQ 浓度与预后显著相关。一项对 22 例百草枯中毒儿童的研究同样证实血浆 PQ 浓度是评估患者预后的重要因素^[11]。

3.3 服毒至入院时间对 PQ 中毒预后的影响 本研究中死亡组服毒至入院时间明显高于存活组,提示救治时机影响预后。口服 PQ 中毒后 0.5~2 h 血浆 PQ 浓度达峰,并于 10 h 内快速分布在各个组织器官。百草枯与内源性聚胺的结构相似,进入人体后被肺组织主动摄取,产生大量活性氧,导致细胞损伤和凋亡,最终引起肺损伤及多器官功能衰竭。Jones 等^[12]观察了 375 例 PQ 中毒患者临床资料和预后的关系,采用多因素 Logistic 回归分析,发现服毒到入院时间是 PQ 中毒患者预后的独立危险因素,因此对 PQ 中毒患者尽早救治极为重要。

3.4 SIPP 评估 PQ 中毒预后的价值 入院时血浆 PQ 浓度受服药时间的影响,PQ 进入体内很快和靶器官受体结合,几个小时后血浆内 PQ 水平就迅速降低,血浆 PQ 浓度与服药中毒至入院时间的关系可决定急性 PQ 中毒预后,SIPP 的优势在于精确量化了血浆 PQ 浓度与服药中毒至入院时间的关系,因其可靠、准确性高而被广泛接受。杜宇等^[13]比较了 73 例百草枯中毒患者,应用入院时血浆 PQ 浓度、SIPP 及 APACHE II 3 种评估方法在急性百草枯中毒严重度和预后评估中的价值,通过对 3 种方法的 ROC 曲线下面积分析,证实 3 种评估方法均可用于急性 PQ 中毒严重度和预后评估,但 SIPP 比其他两

个评估方法更具优势。选择每个方法 Youden 指数最大的截断点对应的界值作为预测死亡的诊断界点, 分别得出 SIPP、血浆 PQ 浓度、APHACHE II 的最佳诊断界值为 5.07、1.10、5.5, 其预测准确率也以 SIPP 最高。本研究计算了 PQ 中毒患者的 SIPP, 发现死亡组 SIPP 明显高于存活组, 证实了 SIPP 判断 PQ 中毒患者预后的重要价值。

3.5 WBC 评估 PQ 中毒预后的作用 百草枯中毒的病理过程是一个涉及各个脏器、系统的全身炎症反应过程。WBC 提示机体的炎症反应情况。张国兴等^[14]观察了 101 例 PQ 中毒患者的外周血 WBC, 发现死亡组 WBC 明显高于存活组。白细胞升高是机体炎症反应的经典指标, 绝大多数急性肺损伤表现为嗜中性粒细胞明显浸润, 动物模型证实, 如果去除肺内嗜中性粒细胞的聚集, 肺损伤程度会大大减轻。本研究同样发现死亡组 WBC 显著高于存活组, 可能因为 PQ 中毒后, 机体处于过度炎症反应状态, 大量释放促炎症因子, 抑制了白细胞的凋亡。

3.6 肾损伤对 PQ 中毒预后的影响 PQ 在吸收入人体后 24 h 内约 50%~70% 经肾脏排出, 排泄的过程中通过直接毒性损伤肾小管, 尤其是近曲小管, 同时 PQ 中毒引起的血流动力学改变间接损伤肾功能, 引起肾衰竭。肾损伤又可导致 PQ 在体内清除减少, 在组织内蓄积及重新分布, 进一步加重 PQ 对肾脏及其他重要组织器官的损害。研究发现, PQ 急性中毒可造成不同程度的肾损伤, 死亡组的血清 BUN、Cr、胱抑素的水平均较存活组明显升高 ($P < 0.05$)^[15]。本研究中, 死亡组患者血清 Cr 亦高于存活组, 提示肾损伤是 PQ 中毒预后的重要影响因素。

3.7 HP-CVVH 对 PQ 中毒的疗效 口服 PQ 中毒后呈三室模型快速分布至各器官和组织^[16], HP 仅吸附血浆中的 PQ, 很难降低整体 PQ 水平, 且由于 PQ 的再分布, 血液中 PQ 浓度会出现反弹性升高, 因此有研究认为, 持续性血液净化可有效减轻血液中 PQ 浓度的反弹^[10]。此外, 百草枯中毒可引发机体产生大量炎症介质、细胞因子及氧自由基, 而血液滤过可有效清除血中炎性介质及氧自由基^[17], 减少全身组织器官损害, 同时改善水电解质及酸碱平衡, 并维持血流动力学稳定性。有研究发现 HP-CVVH 可以抑制 PQ 中毒导致的多器官衰竭, 虽可延长患者生存时间, 但并未降低病死率^[18]。同样, 本研究中 HP-CVVH 与 HP-HD 比较, 亦未明显降低 PQ 中毒病死率, 考虑在 CVVH 前, 包括肺组织在内的重要脏器中 PQ 已经达到了致死浓度, 造成多器官损害, 导致 CVVH 疗效有限, 但本研究样本量较小, 观察

时间较短, 尚需长期随访的大样本的随机对照研究进一步评价 HP-CVVH 对 PQ 中毒预后的影响。

早期评估 PQ 中毒患者病情严重程度和预后对指导临床治疗具有重要意义, 然而目前尚无特异性的指标明确患者预后, PQ 中毒预后的合理评估是对患者临床资料、治疗反应性进行全面综合分析的结果。血液净化是治疗 PQ 中毒的重要方法, 需要进一步研究不同血液净化方式对 PQ 的疗效, 以寻求最佳治疗方案改善患者预后。

参考文献:

- 杜宇, 何庆. 红霉素经环磷酸腺苷途径改善百草枯处理的血管内皮细胞通透性机制研究[J]. 中国危重病急救医学, 2009, 21(11): 668
- Meng X X, Liu K, Tan J T, et al . The relationship of endoplasmic reticulum stress with paraquat induced lung fibrosis in rats [J]. Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue, 2013, 25(6): 331
- Dinis-Oliveira R J, Duarte J A, Sánchez-Navarro A, et al . Paraquat poisonings: mechanisms of lung toxicity, clinical features, and treatment[J]. Crit Rev Toxicol, 2008, 38(1): 13
- Chang M W, Chang S S, Lee C C, et al . Hypokalemia and hypothermia are associated with 30-day mortality in patients with acute paraquat poisoning[J]. Am J Med Sci, 2008, 335(6): 451
- Hwang K Y, Lee E Y, Hong S Y. Paraquat intoxication in Korea[J]. Arch Environ Health, 2002, 57(2): 162
- 刘明伟. 百草枯中毒肺损伤与全身炎症反应[J]. 临床肺科杂志, 2010, 15(12): 1779
- Noji E K, Kelen C D. Manual of toxicologic emergencies[M]. Chicago: Yearbook Medical Publishers, 1989: 645–645
- 陆国玉, 吴晨晨, 吴晓飞. 急性百草枯中毒 167 例临床分析[J]. 中华全科医学, 2010, 8(12): 1619
- Shi Y, Bai Y, Zou Y, et al . The value of plasma paraquat concentration in predicting therapeutic effects of haemoperfusion in patients with acute paraquat poisoning[J]. PLoS One, 2012, 7(7): e40911
- Gil H W, Kang M S, Yang J O, 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
- Ge W, Wang H L, Sun R P. Clinical characteristics of paraquat poisoning in 22 Chinese children [J]. Indian J Pediatr, 2014, 81(7): 670
- Jones A L, Elton R, Flanagan R. Multiple logistic regression analysis of plasma paraquat concentrations as a predictor of outcome in 375 cases of paraquat poisoning[J]. QJM, 1999, 92(10): 573
- 杜宇, 卞奕. 三种方法对急性百草枯中毒严重程度和预后评估价值的比较[J]. 中南大学学报(医学版), 2013, 38(7): 737
- 张兴国, 谷燕, 刘尊齐, 等. 急性百草枯中毒患者外周血 WBC 计数 CRP 浓度变化及意义[J]. 河北医学, 2010, 16(11): 1319
- 刘会敏. 急性百草枯中毒肾损伤指标动态变化的临床研究[D]. 济南: 山东大学, 2012: 1
- 刘鹏, 梁宇光, 何跃忠, 等. 百草枯中毒的基础研究及救治进展 [J]. 中国工业医学杂志, 2010, 23(5): 364
- Abdo A A, Castellanos R, Rocha M, et al . Continuous venovenous hemodiafiltration in patients with multiple organ dysfunction syndrome in an intensive care unit[J]. MEDICC Rev, 2012, 14(3): 26
- Koo J R, Kim J C, Yoon J W, et al . Failure of continuous venovenous hemofiltration to prevent death in paraquat poisoning[J]. Am J Kidney Dis, 2002, 39(1): 55

(2014-03-09 收稿)