

低钾血症在急性百草枯中毒早期预后评估中的价值*

刘尊齐¹, 徐甲瑞¹, 陈福迪¹, 王海石¹, 张兴国¹, 刘东兴¹, 商德亚¹, 郝凤桐²

(1. 山东大学附属省立医院急救中心, 济南 250021; 2. 北京朝阳医院职业病中毒科, 北京 100043)

摘要:目的 探讨急性百草枯中毒早期低钾血症在临床预后评估中的价值。方法 182例百草枯中毒患者根据随访结果分为存活组和死亡组,比较2组患者临床资料,采用二元 logistic 回归分析影响百草枯中毒死亡的因素;根据入院时血钾浓度分为低钾血症组 83例与非低钾血症组 99例,比较2组生存率,采用 ROC 曲线分析血清钾水平评估百草枯中毒患者存活的敏感性和特异性,采用 Kaplan-Meier 法分析低钾血症与死亡的关系。结果 182例患者中存活 70例,死亡 112例,病死率为 61.53%;死亡组年龄,服毒量,入院时白细胞计数、血红蛋白、血糖、血尿素氮、肌酐、血清钾、CO₂ 总量、阴离子间隙和尿百草枯浓度与存活组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$);服毒量 ($OR = 0.057, 95\% CI: 0.016 \sim 0.975, P = 0.016$)、尿百草枯浓度 ($OR = 1.937, 95\% CI: 0.039 \sim 0.536, P = 0.004$)、血清钾 ($OR = -1.725, 95\% CI: 1.259 \sim 24.995, P = 0.024$)、肌酐 ($OR = 0.048, 95\% CI: 0.913 \sim 0.996, P = 0.034$)和阴离子间隙 ($OR = 0.225, 95\% CI: 0.654 \sim 0.976, P = 0.028$)是急性百草枯中毒患者死亡的独立预测因素;血清钾为 3.45 mmol/L 时,预测百草枯中毒患者 60 d 存活的敏感性为 91.4%,特异性为 68.7%;Kaplan-Meier 生存分析显示,低钾血症组生存率 (7.23%) 明显低于非低钾血症组 (64.65%) ($P < 0.05$),低钾血症是百草枯中毒患者死亡的高危因素 ($OR = 8.943, 95\% CI: 4.082 \sim 19.593, P = 0.000$)。结论 百草枯中毒早期低钾血症可能是爆发型百草枯中毒的特征,低钾血症可作为评估患者死亡风险的临床指标。

关键词: 中毒;百草枯;低钾血症;预后

Clinical value of hypokalemia to predicting the prognosis of acute paraquat poisoning in the early stage

LIU Zun-qi*, XU Jia-rui, CHEN Fu-di, WANG Hai-shi, ZHANG Xing-guo,
LIU Dong-xing, SHANG De-ya, HAO Feng-tong

(* Emergency Center, Shandong Provincial Hospital Affiliated to Shandong University, Jinan 250021, China)

Abstract: Objective To study the clinical value of hypokalemia to predicting the prognosis of acute paraquat poisoning in the early stage. **Methods** A total of 182 patients with paraquat poisoning were divided into survival group and death group according to the follow-up results. The clinical data were compared between two groups. The death factors were explored by binary logistic regression analysis. The patients were divided into hypokalemia group ($n = 83$) and non-hypokalemia group ($n = 99$) according to the serum potassium concentrations at admission, and the survival rates were compared between two groups. ROC curve was used to determine the sensitivity and specificity of serum potassium for predicting the survival, and Kaplan-Meier method was used to analyze the relationship between hypokalemia and death.

Results In 182 patients, 70 survived and 112 died, with the fatality of 61.53%. Significant differences were found between the survival and death groups in the age, the amount of ingested, white blood cell count, hemoglobin, plasma glucose, blood urea nitrogen, creatinine, serum potassium, CO₂, anion gap and urine concentrations of paraquat ($P < 0.05$), among which the amount of ingested ($OR = 0.057, 95\% CI: 0.016$ to $0.975, P = 0.016$), urine concentration of paraquat ($OR = 1.937, 95\% CI: 0.039$ to $0.536, P = 0.004$), serum potassium ($OR = -1.725, 95\% CI: 1.259$ to $24.995, P = 0.024$), creatinine ($OR = 0.048, 95\% CI: 0.913$ to $0.996, P = 0.034$) and anion gap ($OR = 0.225, 95\% CI: 0.654$ to $0.976, P = 0.028$) were the independent prognostic factors for death. When serum potassium concentration was 3.45 mmol/L, the sensitivity was 91.4%, and specificity was 68.7% for predicting the survival of the patients with paraquat poisoning. Kaplan-Meier survival analysis showed the survival rate of hypokalemia group was significantly lower (7.23%) than that in non-hypokalemia group (64.65%) ($P < 0.05$). Hypokalemia was the high risk factor for death ($OR = 8.943, 95\% CI: 4.082$ to $19.593, P = 0.000$). **Conclusion** Hypokalemia might be one of distinguishing characteristics in the early stage of acute paraquat poisoning and can be used as a clinical marker for predicting the death of paraquat poisoning.

Key words: Poisoning; paraquat; hypokalemia; prognosis

百草枯中毒无特效解毒药,治疗效果差,病死率50%以上^[1]。血浆百草枯浓度可判断百草枯中毒患者预后^[2],但受检测条件限制,较多医院无法开展。本研究探讨低钾血症在急性百草枯中毒早期预后评估中的价值,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2010年4月—2014年2月山东大学附属省立医院诊治急性百草枯中毒患者182例,男92例,女90例;年龄(35.4±15.4)岁。入选标准:均单一口服质量分数20%百草枯溶液;服毒至就诊时间≤6h;尿百草枯试验阳性。排除标准:合并其他农药或药物中毒者;既往有心脏、肝脏、肾脏、呼吸系统等病史者;服毒至就诊时间>6h者;入院前给予输液、血液透析、补钾等治疗者;不配合治疗者。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 患者均给予洗胃、催吐、导泻、抑酸、纠正低钾血症和酸中毒、大量补液等常规治疗,并口服质量分数15%漂白土,应用激素及抗氧化剂还原性谷胱甘肽、维生素C、维生素E等。中毒早期禁吸氧,出现严重呼吸衰竭时给予吸氧。多数患者中毒早期进行了血液灌流。

1.2.2 分组和随访 随访至中毒后2个月,根据是否存活将研究对象分为存活组和死亡组;根据入院时血清钾浓度将患者分为低钾血症组83例和非低钾血症组99例。血清钾<3.5 mmol/L时为低钾血症,血清钾≥3.5 mmol/L为非低钾血症。

1.2.3 尿百草枯浓度检测 入院即刻留取尿样,采用连二亚硫酸钠显色法^[3]测定尿百草枯浓度,试剂由英国 Syngenta 公司提供。结果判断:变色或绿色为+,浅蓝色为++,蓝色为+++,深蓝色甚至紫黑色为++++。

1.3 统计学处理 应用 SPSS 17.0 软件进行统计分析,符合正态分布的计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用独立样本 *t* 检验;非正态分布计量资料以中位数(四分位间距)($M(Q_1, Q_3)$)表示,采用 Mann-Whitney *U* 检验;计数资料采用 χ^2 检验;患者生存率与各影响因子的关系采用二元 logistic 回归分析;采用 Kaplan-Meier 法绘制 ROC,分析血清钾水平判断百草枯中毒患者存活的敏感性和特异性,生存函数比较采用 Log-rank 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 死亡组和存活组一般资料比较 死亡112例,存活70例。死亡组服毒量(服毒剂量采用口服清水模拟服药当时的情形并结合病史进行确定)(95(50.00, 200.00)mL)、年龄((39.66±15.80)岁)与存活组(15(10.00, 26.25)mL)、(28.66±11.95)岁)比较差异有

统计学意义($P < 0.05$);2组尿百草枯浓度及低钾血症比例差异有统计学意义($P < 0.05$);死亡组服毒至首次灌流时间((8.30±5.48)h)与存活组((7.65±2.72)h)比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表1。

表1 存活组与死亡组一般资料比较

项目	死亡组(<i>n</i> =112)		存活组(<i>n</i> =70)		<i>t</i> / χ^2 / <i>Z</i> 值	<i>P</i> 值
	例数	发生率/%	例数	发生率/%		
男性	60	53.4	32	45.7	1.064	0.302
合并饮酒	15	13.4	8	11.4	0.151	0.698
血液灌流	81	72.3	50	71.4	0.017	0.896
低钾血症	77	68.8	6	8.6	62.887	0.000
尿百草枯浓度					87.631	0.000
+	0	0	19	27.1		
++	1	0.9	14	20.0		
+++	2	1.8	13	18.6		
++++	109	97.3	24	34.3		

2.2 存活组与死亡组入院时实验室指标比较 2组入院时白细胞计数、血红蛋白、血糖、血尿素氮、肌酐、血清钾、血清CO₂和阴离子间隙比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

表2 存活组与死亡组入院时实验室指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目	死亡组(<i>n</i> =112)	存活组(<i>n</i> =70)	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
白细胞计数/($\times 10^3$ /mm ³)	17.48±8.18	10.87±3.55	7.496	0.000
ρ (血红蛋白)/(g/L)	146.80±17.90	137.83±17.14	3.345	0.001
中性粒细胞百分比/%	83.48±10.44	81.88±9.28	1.050	0.295
<i>c</i> (血糖)/(mmol/L)	9.96±4.75	6.35±1.49	6.163	0.000
<i>c</i> (血尿素氮)/(mmol/L)	5.54±1.50	4.43±1.45	4.900	0.000
<i>c</i> (肌酐)/(μ mol/L)	86.36±20.88	70.06±13.20	6.455	0.000
<i>c</i> (尿酸)/(μ mol/L)	328.21±87.94	327.77±97.05	0.236	0.975
<i>c</i> (血清钾)/(mmol/L)	3.20±0.56	3.82±0.34	-9.256	0.000
<i>c</i> (Na ⁺)/(mmol/L)	141.91±4.52	141.21±2.78	1.287	0.200
<i>c</i> (Cl ⁻)/(mmol/L)	105.55±4.29	105.67±3.25	-0.197	0.844
<i>c</i> (CO ₂)/(mmol/L)	19.29±4.84	23.89±2.37	-8.537	0.000
<i>c</i> (阴离子间隙)/(mmol/L)	20.23±4.74	15.43±3.10	8.245	0.000

2.3 二元 logistic 回归分析影响患者生存率的因素

采用逐步前向法入选变量,以年龄、服毒量和入院时化验指标白细胞计数、血红蛋白、血糖、血尿素氮、肌酐、血清钾、血清CO₂、阴离子间隙和尿百草枯浓度为单因素进行二元 logistic 回归分析,结果显示服毒量、尿百草枯浓度、血肌酐、血清钾和阴离子间隙是影响患者生存率的因素。见表3。

表3 二元 logistic 回归分析影响患者生存分布的因素

项目	<i>B</i> 值	<i>SE</i>	<i>OR</i> 值	95% <i>CI</i>	<i>P</i> 值
服毒量	0.057	0.016	0.945	0.916~0.975	0.000
尿百草枯浓度	1.937	0.670	0.144	0.039~0.536	0.004
肌酐	0.048	0.022	0.954	0.913~0.996	0.034
血清钾	-1.725	0.762	5.610	1.259~24.995	0.024
阴离子间隙	0.225	0.102	0.799	0.654~0.976	0.028
常量	-10.135	4.248	25 213.610		0.017

2.4 ROC 曲线分析 血清钾预测百草枯中毒患者存活的 AUC 为 0.833(0.775~0.890),最大约登指数为 0.601,最佳截断值为 3.45 mmol/L,其判断百草枯中毒患者 60 d 存活的敏感性为 91.4%,特异性为

68.7%。见图1。

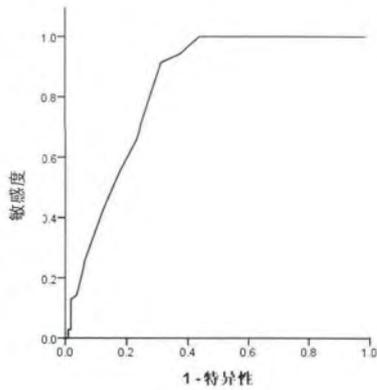


图1 血清钾预测百草枯中毒患者存活的 ROC 曲线

2.5 随访资料生存分析 随访至中毒后2个月,低钾血症组83例死亡77例,病死率为92.77%;非低钾血症组99例死亡35例,病死率为35.35%。运用Kaplan-Meier法进行生存率分析,并经log-rank检验显示2组差异有统计学意义($\chi^2 = 88.866, P = 0.000$),低钾血症是百草枯中毒患者死亡的高危因素($OR = 8.943, 95\% CI: 4.082 \sim 19.593, P = 0.000$)。见图2。

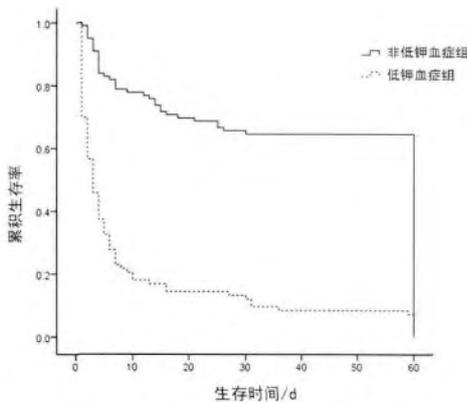


图2 低钾血症组与非低钾血症组 Kaplan-Meier 生存曲线分析

3 讨论

通过改进洗胃方法、强化血液净化等治疗措施,临床治疗百草枯中毒取得了较好效果,但病死率仍较高^[4-5]。研究百草枯中毒早期的预后指标具有重要意义。

服毒量是判断百草枯中毒患者预后的决定因素,但较多患者仅能提供模糊剂量^[6]。让患者模拟服毒当时情景并结合病史估计服毒量的方法相对准确^[7],但仍有部分患者的服毒量推测不准确。血浆百草枯浓度判断百草枯中毒预后虽然可靠^[2],但受测定条件限制。

研究结果^[8]显示,低钾血症与百草枯中毒30d预后密切相关。本研究结果显示,低钾血症是百草枯中毒患者死亡的高危因素。百草枯中毒导致低钾血症的可能机制:(1)经肾失钾:高浓度百草枯影响肾脏细胞的氧化还原反应进程,通过氧自由基破坏细胞的防御

机制,导致肾小管坏死^[9],影响钾离子重吸收。但百草枯中毒早期常存在急性肾损伤^[10],至少尿型肾功能衰竭,因此,短时间内经肾大量失钾引起严重低钾血症的可能性较小。(2)经胃肠道失钾:本组患者均于中毒6h内出现明显低钾血症,推测经胃肠道失钾可能不是低钾血症的主要原因。(3)细胞外钾向细胞内转移:百草枯中毒引起的氧化应激导致儿茶酚胺和糖皮质激素的大量分泌,使钠钾泵活动增强,钾离子大量进入细胞内。百草枯中毒早期高血糖刺激胰腺分泌,在血清糖皮质激素诱导的蛋白激酶1作用下,钾离子向细胞内转移,引起低钾血症^[11]。由于百草枯中毒常合并代谢性酸中毒,存在氢钾交换,有导致血钾升高的倾向。但临床上患者常表现为低钾血症与酸中毒并存的矛盾情形,其发生机制需进一步进行研究。本研究结果提示,百草枯中毒早期低钾血症预示中毒程度重,可能是爆发性百草枯中毒的特征,低钾血症可作为患者死亡风险评估的临床指标。

参考文献

- [1] 刘卫国,徐维明. 血液灌流联合血液滤过治疗百草枯中毒的临床观察[J]. 中华实用诊断与治疗杂志,2009,23(11):1140-1141.
- [2] Senarathna L, Eddleston M, Wilks MF, et al. Prediction of outcome after paraquat poisoning by measurement of the plasma paraquat concentration[J]. QJM,2009,102(4):251-259.
- [3] Seok S, Kim YH, Gil HW, et al. The time between paraquat ingestion and a negative dithionite urine test in an independent risk factor for death and organ failure in acute paraquat intoxication[J]. J Korean Med Sci,2012,27(9):993-998.
- [4] 殷康彬,郑新权,许春彦. 不同血液灌流在急性百草枯中毒中的临床分析[J]. 中华全科医学,2013,11(11):1791-1792.
- [5] 王胜武,陈海宏,李丽,等. 碳酸氢应用钠溶液洗胃治疗百草枯中毒疗效观察[J]. 中华实用诊断与治疗杂志,2011,25(10):1037-1038.
- [6] 袁磊. 急性百草枯中毒临床观察[J]. 临床医学,2012,32(7):108-109.
- [7] 刘尊齐,刘凯,王召宝,等. 急性百草枯中毒237例临床分析[J]. 中华全科医师杂志,2014,13(3):216-218.
- [8] Chang MW, Chang SS, Lee CC, 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):451-456.
- [9] Wunnakup K, Liu X, Peake P, et al. Renal biomarkers predict nephrotoxicity after paraquat[J]. Toxicol Lett, 2013, 222(3):280-288.
- [10] Kim S, Gil HW, Yang JO, et al. The clinical features of acute kidney injury in patients with acute paraquat intoxication[J]. Nephrol Dial Transplant,2009,24(4):1226-1232.
- [11] Lang F, Vallon V. Serum- and glucocorticoid-inducible kinase 1 in the regulation of renal and extrarenal potassium transport [J]. Clin Exp Nephrol,2012,16(1):73-80.

收稿日期:2014-09-29 修回日期:2014-10-20 本文编辑:王君秋