

· 职业病临床与中毒救治 ·

尿中百草枯半定量试验对急性百草枯中毒的预后评估

刘尊齐 刘东兴 张兴国 王海石 郝凤桐

【摘要】 目的 研究尿中百草枯(paraquat, PQ)半定量试验对急性 PQ 中毒严重程度评估的意义。方法 依据尿中 PQ 半定量试验结果将 179 例 PQ 中毒病例分为+组(36 例)、++组(23 例)、+++组(25 例)和++++组(95 例),比较 4 组病例的临床特征、肝肾损害程度、呼吸衰竭和临床分型,用 Kaplan-Meier 法进行生存率分析。结果 179 例 PQ 中毒患者死亡 81 例,病死率为 45.25%。+组病例无严重并发症,++++组病例急性呼吸、肝肾衰竭发生率明显高于+组、++组和+++组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。尿中 PQ 浓度与急性 PQ 中毒临床严重程度分级呈正相关,相关系数为 0.720($P < 0.01$)。Kaplan-Meier 生存分析显示,++++组病死率(73.7%)明显高于+++组(40.0%)、++组(4.3%)和+组(0%),差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 尿 PQ 半定量试验可较好地判断急性 PQ 中毒的严重程度,可对急性 PQ 中毒患者指导治疗,预测预后。

【关键词】 百草枯;中毒;预后评价

Prognosis value of urine paraquat semi-quantitative in the patients with acute paraquat poisoning Liu Zunqi, Liu Dongxing, Zhang Xingguo, Wang Haishi, Hao Fengtong. Emergency Department, Shandong Provincial Hospital Affiliated to Shandong University, Jinan 250021, Shandong, China.
Corresponding author: Zhang Xingguo (E-mail: sdliuys@sina.cn)

【Abstract】 **Objective** To investigate the relationship between semi-quantification of urine paraquat and the severity of acute paraquat poisoning, and to evaluate the prognostic value of the test in patients with acute paraquat poisoning. **Methods** A total of 179 patients with acute paraquat poisoning were categorized into four groups according to their semi-quantification results of urine paraquat: +group ($n=36$), ++group ($n=23$), +++group ($n=25$), and ++++group ($n=95$). The clinical features, severity of hepatic and renal injuries, respiratory failure, and clinical classification were compared between these four groups. Kaplan-Meier analysis was used to evaluate the survival rate. **Results** The 60-day mortality was 45.25% (81/179). The amount of ingestion increased significantly from +group to ++++group ($P < 0.05$). No patient in +group was found to have serious complications, while most patients in ++++group suffered organ dysfunction or even organ failure. The incidence of acute respiratory failure, renal failure, and hepatic failure in ++++group was significantly higher than that in +group, ++group, and +++group ($P < 0.05$). The urine paraquat concentration was positively correlated with the clinical severity of acute paraquat poisoning (Spearman correlation coefficient=0.720, $P < 0.01$). Kaplan-Meier survival analysis showed that the mortality of ++++group (73.7%) was significantly higher than that of +++group (40%), ++group (4.3%), and +group (0%) ($P < 0.05$). **Conclusion** The semi-quantification of urine paraquat is a promising test in evaluating the severity of acute paraquat poisoning. This test can be used to guide therapy and to predict the outcomes of patients suffering acute paraquat poisoning.

【Key words】 Paraquat; Poisoning; Outcom scale

百草枯(paraquat, PQ)对人畜有较强毒性,由于无特效解毒药物,病死率较高。准确判断急性 PQ 中毒预后对于指导早期中重度中毒患者的治疗,防止难以避免死亡的爆发型中毒患者的过度医疗有重要意义。我们通过对 179 例急性 PQ 中毒患者的尿 PQ 半定量试验结果分析,探讨尿 PQ 半定量试验在急性 PQ 中毒中的临床预后价值。

一、对象与方法

1. 对象:2010 年 4 月至 2013 年 2 月山东省立医院急救中心职业病科收治的急性 PQ 中毒患者 179 例。纳入标准:均为单一口服质量浓度为 20% 的 PQ 溶液;服毒至就诊时间 < 24 h。排除标准:既往有心、肝、肾、呼吸系统等病史者;服毒至就诊时间 > 24 h;服毒后 72 h 内死亡的病例。

2. 治疗方法:所有患者都进行了洗胃、催吐、导泻、口服 15% 漂白土等处理,同时给予口腔黏膜保护,抑酸,维持水电解质平衡,大量补液等常规治疗,所有患者给予抗氧化剂:还原性谷胱甘肽 3.0 g,1 次/d,及大量补充维生素 B1、维生素 C、维生素 E;蛋白酶抑制剂乌司他丁 10 万单位静脉滴注,3 次/d;激素抑制炎症反应:甲基强的松 0.16 g,2 次/d,3~5 d 减半

DOI:10.3760/cma.j.issn.1001-9391.2014.05.015

基金项目:卫生应急准备和处置关键技术研究与推广中毒应急处置关键技术研究与推广(201202006-06)

作者单位:250021 济南,山东大学附属省立医院急救中心(刘尊齐、刘东兴、张兴国、王海石);北京朝阳医院(郝凤桐)

通信作者:张兴国, E-mail:sdliuys@sina.cn

量。辅以营养支持,出现严重呼吸衰竭时给予吸氧,吸氧流量根据呼吸衰竭严重程度确定,保持患者血氧饱和度在 80%~90% 左右,所有患者未用免疫抑制剂如环磷酰胺、环孢素 A 等。142 例 PQ 中毒患者行血液净化,9 例仅行床旁血滤,133 例进行床旁血液灌流,其中 119 例患者多次血液灌流(22 例 2 次,41 例 3 次,27 例 4 次,18 例 5 次,11 例 6 次及以上),其余 14 例为单次灌流。所有患者随访至死亡或中毒后 2 个月。

3. 诊断及临床分型:肾功能不全、肾功能衰竭、肝功能不全、肝功衰竭及呼吸衰竭的诊断标准依据 GBZ 77-2002《职业性急性化学物中毒性多器官功能障碍综合征诊断标准》。根据 PQ 中毒患者服毒剂量和受累脏器及损害程度将患者分为轻度、中重度和爆发型^[1]。

4. 尿中 PQ 浓度测定及分组:入院即刻留取尿样,采用连二亚硫酸钠显色法^[2]测定尿中 PQ 浓度,试剂由英国 Syngenta 公司提供。具体方法为取患者尿液 10 ml,加入小苏打 2 g,轻轻摇晃后加入连二亚硫酸钠 1 g,搅拌混匀静置,与标准比色板比色确定尿浓度。检测灵敏度为 3 μg/ml,结果判定标准:+为变色或呈绿色,尿中 PQ 浓度约 3~10 μg/ml,设为+组;++为浅蓝色或蓝色,尿中 PQ 浓度约 10~30 μg/ml,设为++组;+++为深蓝色,尿中 PQ 浓度约 30~100 μg/ml,设为+++组;++++为紫黑色甚至黑色,尿中 PQ 浓度 100 μg/ml 以上,设为++++组。

5. 统计学处理:用 SPSS17.0 统计软件进行数据分析,计量资料符合正态或近似正态分布,采用 $\bar{x} \pm s$ 表示。组间比较采用单因素方差分析;非正态分布资料采用中位数(四分位间距)表示;其比较采用 Kruskal-Wallis 检验。计数资料采用 χ^2 检验。尿中 PQ 浓度和 PQ 中毒临床分型及肝肾功能的关系采用 Spearman 秩相关分析;病例随访资料采用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线,组间生存函数比较采用 Log-rank 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义

二、结果

1. 患者一般情况:179 例 PQ 中毒患者中男性 95 例,女 84 例,平均年龄(32.4±14.3)岁;服毒至入院时间为 1~24 h,平均(7.7±5.3)h;+组、++组、+++组和++++组病例数分别为 36、23、25 和 95 例。共死亡 81 例,病死率为 45.25%。82 例发生呼吸衰竭者死亡 81 例,其中 8 例发生皮下及纵膈气肿,死亡者中最长存活 36 天,死亡原因皆为呼吸衰竭。

2. 各组病例相关指标比较:由表 1 可见,各组病例的性别、年龄、是否饮酒、服毒至洗胃时间、服毒首次灌流时间及灌流次数的差异无统计学意义($P > 0.05$),各组病例的服毒剂量依次明显增大,差异有统计学意义($P < 0.05$),尿百草枯浓度++++组患者服毒至入院时间(中毒至留取尿样时间)明显短于其他组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

3. 急性 PQ 中毒各组患者临床并发症:共 8 例患者发生皮下及纵膈气肿,+++组 2 例,++++组 6 例。+组 36 例患者无呼吸及肝肾功能衰竭,++组 23 例患者仅有 1 例发生肝功衰竭,无呼吸衰竭和皮下及纵膈气肿病例,++++组 95 例患者有 69 例急性肾衰、44 例肝功衰竭和 71 例呼吸衰竭,各组肾功能不全、肾功能衰竭、肝功能不全和肝功能衰竭发生率的差异有统计学意义($P < 0.05$)。Spearman 秩相关分析显示,尿中

PQ 浓度和肝、肾功能异常显著相关($r_{肾功能}=0.745$, $r_{肝功能}=0.566$, $P < 0.001$)。++++组肾功衰竭、肝功衰竭和呼吸衰竭发生率明显高于其他 3 组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

表 1 不同尿中百草枯浓度组一般临床资料

组别	例数	性别 (男/女)	年龄 (岁)	饮酒 例数	服毒量 [ml, M(QL, LU)]	服毒洗胃时间 (h)
+组	36	18/18	33.08±11.35	5(13.9)	10.0(5.0, 20.0)	1.44±2.03
++组	23	13/10	30.22±14.00	4(17.4)	20.0(10.0, 40.0)	1.10±0.96
+++组	25	12/13	31.60±15.42	3(12.0)	30.0(20.0, 65.0)	0.95±1.30
++++组	95	52/43	32.86±15.27	11(11.6)	47.5(21.5, 92.5)	1.43±1.78
统计值		0.610	0.261	0.611	57.282	0.841
P 值		0.894	0.854	0.894	0	0.473

组别	例数	服毒至入院时间 [h, M(QL, LU)]	血液净化 例数	服毒首次 HP 时间 (h)	血液灌流次数
+组	36	7.0(5.0, 11.8)	13(36.3)	7.15±3.53	2.42±1.38
++组	23	7.0(4.0, 14.0)	16(69.6)	9.88±6.54	3.20±1.52
+++组	25	9.0(5.0, 15.0)	24(96.0)	10.02±5.99	3.39±1.41
++++组	95	5.0(3.0, 8.0)	89(93.7)	10.85±7.30	3.63±1.69
统计值		14.552	58.519	1.171	2.130
P 值		0.03	0	0.323	0.087

表 2 急性 PQ 中毒各组患者临床并发症

组别	例数	肾功不全	肾功衰竭	肝功不全	肝功衰竭	呼吸衰竭
+组	36	2(5.55)	0(0)	2(5.55)	0(0)	0(0)
++组	23	6(26.09) ^a	1(4.35)	0(0)	1(4.35)	0(0)
+++组	25	8(32.00) ^a	12(48.00) ^{ab}	4(16.00) ^b	6(24.00) ^a	10(40.00) ^{ab}
++++组	95	21(22.11) ^a	69(72.63) ^{abc}	22(23.16) ^{ab}	44(46.32) ^{abc}	71(74.74) ^{abc}

注:括号内数据为百分率;与+组比较,^a $P < 0.05$;与++组比较,^b $P < 0.05$;与+++组比较,^c $P < 0.05$

4. 急性 PQ 中毒临床分型与尿中 PQ 浓度的关系:+组和++组无爆发型病例,++++组的 95 例患者有 50 例为爆发型,仅有 7 例为轻度中毒(表 3)。Spearman 秩相关分析显示尿中 PQ 浓度和临床分型的相关系数 $\rho_s = 0.712$, 呈明显正相关($P < 0.01$)。

表 3 急性 PQ 中毒临床分型与尿 PQ 浓度的关系

分组	例数	轻度	中重度	爆发型
+组	36	34(94.4)	2(5.6)	0
++组	23	18(78.3)	5(21.7)	0
+++组	25	8(32.0)	9(36.0)	8(32.0)
++++组	95	7(7.4)	38(40.0)	50(52.6)

注:括号内数据为百分率(%)

5. 各组患者随访结果:179 例 PQ 患者随访 2 个月,81 例死亡,其中+组病例全部存活,++组死亡 1 人(病死率为 4.3%),+++组死亡 10 人(病死率 40%),++++组死亡 70 人(病死率 73.7%),均死于呼吸衰竭。用 Kaplan-Meier 法进行生存率分析,并经 log-rank 检验显示,++++组病死率明显高于其他 3 组,差异有统计学意义($\chi^2 = 74.501$, $P < 0.05$),+++组也明显高于+组和++组,差异有统计学意义($P < 0.05$)(图 1)。

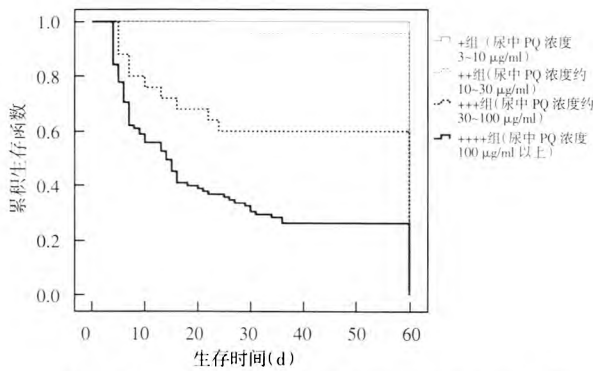


图 1 不同尿中百草枯浓度组急性中毒患者生存率曲线图

58 例急性 PQ 中毒爆发型患者全部死亡, 54 例中重度患者死亡 23 例, 轻度的 67 例患者全部存活。不同临床分型组患者 Kaplan-Meier 法生存率分析, 组间差异有统计学意义 ($\chi^2=202.085, P<0.05$) (图 2)。

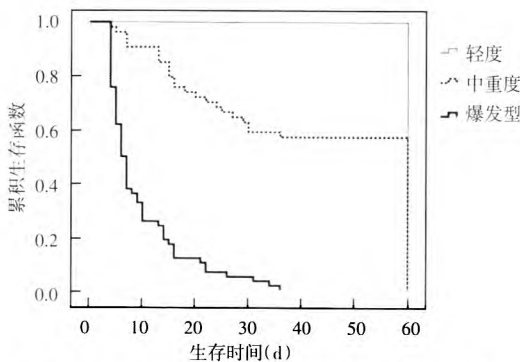


图 2 不同临床类型急性百草枯中毒患者 Kaplan-Meier 生存率曲线图

三、讨论

本研究 PQ 中毒在剔除服毒 72h 内死亡的病例后病死率仍高达 45.25%, 尿中 PQ 半定量试验呈 ++++ 的患者病死率更是达到 73.7%。虽然影响 PQ 中毒病情轻重的因素很多, 但 PQ 毒性的剂量-效应关系仍然是决定病情轻重的主要因素。采用血浆 PQ 浓度判断预后是较为客观可靠的指标^[3], 但血浆 PQ 浓度峰值在服毒后 0.5~2 h 出现, 随后快速下降, 血浆 PQ 浓度在这期间变化明显, 服毒至采血时间计算稍有不准, 容易造成误判, 而部分患者就诊时并不能准确说出服毒时间, 这些因素使采用血浆 PQ 浓度判断预后受到限制。

PQ 吸收进入血液后与血浆蛋白结合很少, 不经代谢便从肾小球滤出, 在肾小管中不吸收, 多以原形经过肾脏排泄^[4], 如果肾功能正常, 80%-90% 的 PQ 在 6 h 内可通过尿液排出, 几乎 100% 在 24 h 内经肾脏排泄。如果肾功能受损, 则 PQ 的排泄速度明显减慢, 组织浓度相应增高, 其浓度高峰将延迟至 15~20 h 之后甚至更长。故尿液 PQ 质量浓度受血浆浓度和肾脏功能的双重影响, 还与尿液浓缩、稀释程度有关。如患者发病前肾脏功能正常, 服毒量小, 对肾脏功能无明显影响, 则尿中 PQ 浓度可反应体内 PQ 负荷, 若服毒量大, 对肾脏功能影响明显, 此时虽然肾脏对 PQ 排泄受到影响, 但高血浆 PQ 浓度和尿液浓缩使得尿中 PQ 浓度明显升高, 此时尿中

PQ 浓度也可能反映了体内 PQ 负荷。我们研究显示, 随着尿中 PQ 浓度的增加, + 组、++ 组、+++ 组和 ++++ 组的平均服毒剂量逐渐增加, 可以看出尿中 PQ 浓度反映了服毒剂量大小。

由于尿中 PQ 浓度反映了服毒剂量大小, 间接反映体内 PQ 的负荷量, 从而预示着病情的轻重。有研究显示, 服毒 24 h 内尿中 PQ 浓度小于 1 mg/L 预后较好, 大于 1 mg/L 存在死亡风险, 如果尿中 PQ 浓度超过 100 mg/L, 预示着预后很差^[5]。另有研究发现, 如尿中 PQ 测定在口服 PQ 后 34.5 h 转为阴性, 预后较好^[6]。因此, 尿中 PQ 浓度与患者预后密切相关。

我们的研究显示所有入院时尿中 PQ 浓度小于 10 $\mu\text{g/ml}$ 的患者无严重并发症, 而大于 100 $\mu\text{g/ml}$ 患者多发生脏器功能不全, 甚至脏器衰竭。尿中 PQ 浓度与急性 PQ 中毒临床分型呈正相关。Kaplan-Meier 生存分析显示尿中 PQ 高浓度组生存率明显低于其他低浓度组。提示, 发病 24 h 以内的患者可依据入院即刻尿中 PQ 浓度判断脏器损害程度和临床预后, 指导临床治疗。

尿液 PQ 浓度半定量检测无需特殊设备, 检测方法简单, 可普及到基层单位, 这种测定技术也能够在其他体液和血浆标本检测中应用^[6]。国内有学者建立 PQ 质量浓度半定量检测比色卡, 并证实 PQ 标准品中加入不同浓度过量的氢氧化钠和不同浓度过量的连二亚硫酸钠对显色均无明显影响^[7]。提示检测过程中添加氢氧化钠和连二亚硫酸钠不必非常精确, 只要确保过量即可。

依据患者来急诊时尿中 PQ 浓度半定量实验结果判定预后, 具有判断准确, 预后相关性好; 检测方便, 快速判断预后的优点。本研究的不足之处是没有给患者持续导尿, 不能确定不同服毒时点的尿中 PQ 浓度与临床预后的关系; 对于爆发型 PQ 中毒时有的患者无尿, 不能检测, 使得应用受到限制。另外, 尿液 PQ 浓度半定量检测通过尿液颜色进行判断, 用肉眼观察时, 存在一定的误差。

参考文献

- [1] Vale JA, Meredith TJ, Buckley BM. Paraquat poisoning: clinical features and immediate general management[J]. Hum Toxicol, 1987, 6:41-47. 4.
- [2] Lott PF, Lott JW, Doms DJ. The determination of paraquat[J]. J Chromatogr Sci. 1978, 16:390-395.
- [3] Senarathna L, Eddleston M, Wilks MF, et al. Prediction of outcome after paraquat poisoning by measurement of the plasma paraquat concentration[J]. QJM. 2009, 102:251-259.
- [4] Kang MS, Gil HW, Yang JO, et al. Comparison between kidney and hemoperfusion for paraquat elimination[J]. J Korean Med Sci, 2009, 24(Suppl):S156-160.
- [5] Scherrmann JM, Houze P, Bismuth C, et al. Prognostic value of plasma and urine paraquat concentration[J]. Hum Toxicol, 1987, 6: 91-93.
- [6] Lanaro R, Costa JL, Fernandes LC, et al. Detection of paraquat in oral fluid, plasma, and urine by capillary electrophoresis for diagnosis of acute poisoning[J]. J Anal Toxicol, 2011, 35:274-279.
- [7] 李恒, 谢文卿, 张萍, 等. 应用连二亚硫酸钠判断百草枯中毒的程度和预后[J]. 中华急诊医学杂志, 2010, 19:361-364.

(收稿日期: 2013-09-05)

(本文编辑: 孙淑苍)