

错误用药习惯的主动性增强。本研究对抗菌药物实际应用情况进行考核,从医务人员用药情况分析干预效果。结果发现:在临床工作中医务人员围手术期预防使用抗菌药物的适应证、品种选择、用药时机合理率等均有升高,用药疗程和住院时间减少明显,且无联合用药和使用喹诺酮类药物现象。另外,院领导理解、支持与帮助也是干预成功的关键,如规定术前给药由手术室护士执行,提高了术前 0.5~2.0 h 预防用药的依从性;医院制定的奖惩策略使医务人员均能按时参加每次的培训。可见,合理用药更多地在于监督管理和持续改进^[7],单纯培训教育很难改变医务人员的用药行为,只有与医院的行政手段、规章制度和考核方法相结合,才能有效发挥作用^[8]。

参 考 文 献

- [1] Dellit TH, Owens RC, McGowan JE Jr, et al. Infectious diseases society of america and the society for healthcare epidemiology of america guidelines for developing an institutional program to

enhance antimicrobial stewardship [J]. Clin Infect Dis, 2007, 44: 159-177.

- [2] 孙言才,史天陆,姜玲,等. 104 例清洁手术围手术期预防使用抗菌药物的合理性评价[J]. 中国医院药学杂志, 2009, 29: 1129-1131.
- [3] 何绥平,黎洁良,颜青. 围手术期预防应用抗菌药物调查分析[J]. 中华外科杂志, 2008, 46: 12-14.
- [4] 李心国,许正国. 我院抗菌药物不合理使用调查分析[J]. 中国医药指南, 2009, 7(4): 77-79.
- [5] 张晓林. 抗生素使用中的问题[J]. 中华全科医师杂志, 2008, 7: 499-500.
- [6] Griffith M, Postelnick M, Scheetz M. Antimicrobial stewardship programs: methods of operation and suggested outcomes [J]. Expert Rev Anti Infect Ther, 2012, 10: 63-73.
- [7] 肖永红. 抗菌药物合理使用技术支撑体系与建设[J]. 中国实用内科杂志, 2012, 32: 973-976.
- [8] Owens RC Jr. Antimicrobial stewardship: concepts and strategies in the 21st century [J]. Diagn Microbiol Infect Dis, 2008, 61: 110-128.

(收稿日期:2013-05-13)

(本文编辑:邵隽一)

急性百草枯中毒 237 例临床分析

刘尊齐 刘凯 王召宝 王海石 张兴国 谷燕 商德亚 刘东兴 谭辉 郝凤桐

【摘要】 回顾性分析山东省立医院 2010 年 4 月—2012 年 11 月收治的 237 例非生产性百草枯中毒患者的临床资料,其中男性 122 例,女性 115 例,年龄 11~83 岁,平均 34.9 岁。存活 97 例,死亡 140 例,病死率 59.1%。入院时尿连二亚硫酸钠试验结果为淡蓝色的全部患者存活,结果为深蓝色患者的病死率达 84.2% (128/152)。尿百草枯浓度与中毒严重程度呈显著正相关,相关系数为 0.720 ($P < 0.01$)。服药量受试者工作特征曲线下面积为 0.887 (0.845~0.928),在最佳截断点为 36.5 ml 时,预测死亡的敏感性为 81.4%,特异性为 80.2%。表明尿连二亚硫酸钠试验是判断急性百草枯中毒病情和预后的可靠指标。

【关键词】 百草枯中毒; 连二亚硫酸钠试验

Clinical analysis of 237 patients with acute paraquat poisoning Liu Zunqi, Liu Kai, Wang Zhaobao, Wang Haishi, Zhang Xingguo, Gu Yan, Shang Deya, Liu Dongxing, Tan Hui, Hao Fengtong. Department of Emergency Medicine, Affiliated Shandong Provincial Hospital, Shandong University, Jinan 250021, China
Corresponding author: Zhang Xingguo, Email: sdliuys@sina.cn

【Abstract】 The clinical data of 237 suicidal patients with acute paraquat poisoning from April 2010 to November 2012 were retrospectively analyzed. There were 122 males and 115 females with a mean age of 34.9 (11~83) years. The crude 60-day mortality was 59.1% (140/237). All patients with trace or clear blue results in their urine dithionite tests survived and 128/152 (84.2%) patients with dark blue results in their urine dithionite tests deceased. A significant correlation existed between urine paraquat concentrations and degrees of severity for paraquat poisoning following ingestion (Spearman correlation 0.720, $P < 0.01$). The receiver operating characteristics area under the curve of the amount ingested was 0.887 (0.845~0.928). Under a cutoff value of 36.5 ml, the amount ingested had a sensitivity of 81.4% and a specificity of 80.2% in predicting mortality. The prognosis of patients with paraquat poisoning was closely related with the

amount ingested. And urine dithionite test might be a reliable indicator of the severity and prognosis of acute paraquat poisoning.

【Key words】 Paraquat poisoning; Dithionite test

百草枯(paraquat, PQ)在酸性及中性溶液中稳定,可被碱水解,是使用最广泛的除草剂之一,我国常用剂型为 20% 的水溶液。临床上口服百草枯中毒较多见,因其致死量小,缺乏特效解毒剂及有效降低毒性的治疗手段,病死率较高^[1-3]。为了分析影响预后的因素和探讨早期评估预后的方法,本研究回顾性分析了口服百草枯中毒患者 237 例的临床资料。

一、对象与方法

1. 研究对象:2010 年 4 月至 2012 年 11 月山东省立医院急诊职业病科收治的急性 PQ 中毒患者 237 例。纳入标准:单一口服 20% PQ 溶液,就诊时间 < 24 h。排除标准:合并其他农药或药物中毒,既往有心、肝、肾、呼吸系统等病史,就诊时间 > 24 h。入选患者男 122 例,女 115 例,年龄 11 ~ 83 岁,平均(35 ± 16)岁。

2. 治疗方法:入院后均立即予以洗胃、催吐、导泻、口服 15% 漂白土等处理,同时予口腔黏膜保护,抑酸保护胃黏膜,维持水电解质平衡,大量补液等常规治疗,给予还原性谷胱甘肽 3.0 g,每日 1 次,大量补充 VitB₁、VitC、VitE,甲基波尼龙 0.16 g,每日 2 次,3 ~ 5 d 减半量,同时辅以营养支持,出现严重呼吸衰竭时给氧,吸氧流量根据呼吸衰竭程度确定,保持患者血氧饱和度 80% ~ 90% 为宜,未进行气管插管及呼吸机辅助呼吸,均未用免疫抑制剂如环磷酰胺、环孢素 A 等。对其中 170 例子以股静脉置管,进行床旁血液灌流,其中 135 例多次血液灌流(32 例 2 次,44 例 3 次,30 例 4 次,18 例 5 次,6 例 6 次,5 例 ≥ 7 次),35 例为单次灌流。

3. 观察指标:全部患者以服药后 2 个月为随访终点,分为存活组 97 例,死亡组 140 例。根据临床特征、受累脏器及损害程度将患者分为轻度、中重度和爆发型^[2],轻度仅表现为口咽刺激和胃肠道不适症状,尿蛋白、尿红细胞和潜血可为阳性;中重度存在肾脏、肝脏、肺、胰腺等脏器损害,严重者肾衰竭;爆发型为中毒性休克或多脏器衰竭。服毒剂量参照口服清水模拟当时服毒情景并结合病史确定。入院时查尿百草枯浓度,采用连二亚硫酸钠显色法进行半定量测定(试剂由英国 syngenta 公司提供)^[4]。

4. 统计学方法:采用 SPSS 17.0 统计软件做数据分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 *t* 检验;计数资料采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。临床分型和浓度关系采用 Spearman 秩相关分析,计算相关系数;死亡预测评估绘制受试者工作特征曲线(ROC),计算曲线下面积(AUC)、Cutoff 值、敏感性和特异性等。

二、结果

1. 患者一般情况:237 例中毒患者服毒剂量 2 ~ 400 ml,服毒剂量中位数 40 ml(四分位数间距 20 ~ 100 ml),中毒至抢救时间(服毒至洗胃时间)1.0 h(0.5 ~ 1.0 h)。存活 97 例,死亡 140 例(59.1%),死亡者存活 7 h ~ 36 d。

2. 存活组与死亡组一般情况比较:由表 1 看出,患者预后与服毒剂量、年龄和尿百草枯浓度密切相关($P < 0.01$),与性别、饮酒、首次灌流时间和灌流次数无关($P > 0.05$);两组平均中毒抢救时间皆为 1.0(0.5 ~ 1.0)h,存活组仅有 63 例(64.9%)做血液灌流,低于死亡组(76.4%),但差异无统计学意义($P > 0.05$)。

3. 临床分型和百草枯浓度的关系:24 h 内尿百草枯浓度 + ~ +++ 的 58 例患者无一例为爆发型病例,浓度 ++++ 的 152 例中有 117 例为爆发型。Spearman 秩相关分析显示尿百草枯浓度和临床分型间相关系数 $\rho_s = 0.720$,呈显著相关($P < 0.01$)。详见表 2。

表 1 百草枯中毒患者存活组与死亡组一般情况比较

组别	存活组 (97 例)	死亡组 (140 例)	<i>P</i> 值
性别			
男	51	71	
女	46	69	0.778
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	30 ± 12	38 ± 17	0.001
饮酒			
例	12	19	
率(%)	12.4	13.6	0.788
服毒量(ml, <i>M</i>)	19(10 ~ 30)	80(40 ~ 148)	<0.001
服毒后洗胃时间(h, <i>M</i>)	1.0(0.5 ~ 1.0)	1.0(0.5 ~ 1.0)	0.362
血液灌流			
例	63	107	
率(%)	64.9	76.4	0.054
首次血液灌流时间 (h, $\bar{x} \pm s$)	9.9 ± 6.4	9.5 ± 5.3	0.304
血液灌流次数($\bar{x} \pm s$)	3.3 ± 1.7	2.9 ± 1.6	0.588
尿百草枯(例)			<0.01
+	35(36.1) ^a	0(0.0) ^a	
++	23(23.7) ^a	0(0.0) ^a	
+++	15(15.5) ^a	12(8.6) ^a	
++++	24(24.7) ^a	128(91.4) ^a	
百草枯中毒临床分型(例)			<0.001
轻度	65(27.3) ^a	0(0.0) ^a	
中重度	32(13.5) ^a	23(9.7) ^a	
爆发型	0(0.0) ^a	117(49.2) ^a	

注:^a括号内数字为百分率

表 2 尿百草枯浓度与中毒患者临床分型的对应关系(例)

尿百草枯	临床分型			合计
	轻度	中重度	爆发型	
+	33	2	0	35
++	18	5	0	23
+++	8	9	10	27
++++	6	39	107	152
合计	65	55	117	237

注: $\rho_s = 0.720, P < 0.01$

4. 中毒剂量和死亡的 ROC 分析: ROC 下面积 0.887 (0.845 ~ 0.928), 最佳截断值 36.5 ml, 判断中毒死亡的敏感性 81.4%, 特异性 80.2% (图 1)。

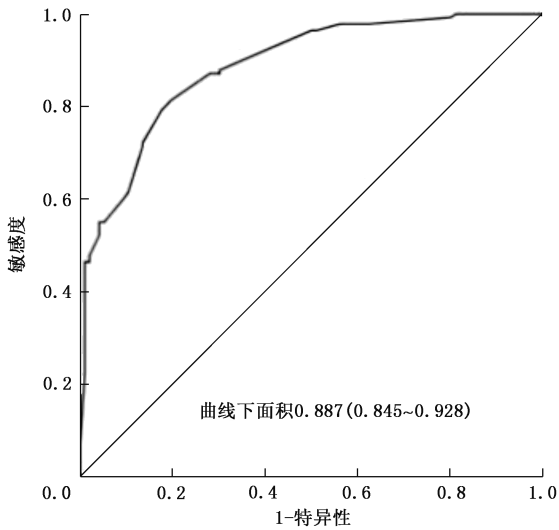


图 1 口服百草枯死亡中毒剂量受试者工作特征曲线

三、讨论

本组资料显示 PQ 中毒死亡率高, 中重度病例常于 1 周后出现明显肺部损伤, 最终因呼吸衰竭死亡^[2], 因此, 早期判断预后对指导治疗具有重要意义。

PQ 中毒预后和服毒剂量密切相关。有报道口服 20 ~ 50 ml 的 51 例患者, 死亡 34 例^[5]。摄入大量 PQ 原液 (20% 的 PQ 50 ~ 100 ml) 可导致爆发性器官衰竭; 摄入少于该剂量通常在 2 ~ 6 d 后导致肾脏和肺部受损。临床上准确估计口服量十分困难, 仅由询问病史确定口服剂量常存在较大误差, 导致判断失误, 本研究采用清水模拟服毒情形并结合病史确定服毒量, 结果显示两组服毒剂量差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 进一步进行中毒量和死亡的 ROC 分析, 显示尽管模拟服毒剂量判断预后时存在评估不准的“个案”情形, 总体看还是可以作为一个最早期的临床预后指标, 结果比单纯通过询问病史更接近真实情况。

PQ 主要以原形经肾小球滤过和肾小管主动排泄, 尿 PQ 浓度与血液 PQ 浓度相关。有研究显示服毒 24 h 内尿 PQ 浓度 $< 1 \text{ mg/L}$ 预后较好, $> 1 \text{ mg/L}$ 存在死亡风险, 浓度超过 100 mg/L 预示预后很差^[6]。Seok 等^[7] 研究发现如尿 PQ 测定在口服 PQ 后 34.5 h 仍未转为阴性, 发生肾和呼吸衰竭的可能性增大。本研究显示入院 24 h 尿 PQ 浓度与预后密切相关, 24 h 内尿 PQ 浓度可作为判断急性 PQ 中毒病情程度及预后的可靠指标。尿 PQ 浓度半定量检测采用比色法, 无需特殊设备, 检测方便^[8], 可普及到基层单位。

PQ 中毒无特效解毒药物, 本组病例均用抗氧化剂, 未用免疫抑制剂环磷酰胺等治疗, 临床预后与报道^[1] 类似。治疗原则: ①尽早彻底洗胃, 洗胃完毕后给予导泄剂促排泄, 本研究死亡组和存活组服毒后洗胃时间中位数 (四分位数间距) 均为 1.0 (0.5 ~ 1.0) h, 可能与洗胃时间均在服毒后 0.5 ~

1.0 h (未在血浆 PQ 浓度达高峰之前) 有关。②血液灌流对血中 PQ 有肯定的清除作用, 但对其能否改变 PQ 中毒预后有不同的看法。Hampson 等^[9] 研究认为, 只有在患者体内 PQ 浓度处于临界水平时及时进行血液灌流才可能有效, 如果患者血中 PQ 浓度超过 3 mg/L , 无论已服毒多长时间, 何时进行血液灌流, 也无论是单次或重复, 均不能改变患者的预后。台湾有学者认为服毒 4 h 内血液灌流可改善 PQ 中毒的预后, 超过 4 h 血液灌流疗效不显著^[10]。本研究存活组和死亡组在血液灌流早晚和次数无明显差异, 可能与多数病例血液灌流在服毒 4 h 后进行有关。③乙醇对 PQ 中毒的影响尚有争议, 有乙醇加重 PQ 中毒的报道^[11], 也有人认为乙醇可能通过改变 PQ 活性基团而影响其毒性, 还可诱导合成金属硫蛋白, 加强清除自由基, 从而减轻 PQ 对肺的损伤^[12]。本研究结果提示乙醇对 PQ 中毒预后的影响有限。

总之, 模拟服毒剂量判断预后可作为最早期的临床预后指标, 尿连二亚硫酸钠试验是判断急性百草枯中毒病情和预后的可靠指标, 目前临床上没有有效的治疗百草枯中毒的方法。

参 考 文 献

- [1] Gil HW, Kang MS, Yang JO, et al. Association between plasma paraquat level and outcome of paraquat poisoning in 375 paraquat poisoning patients [J]. Clin Toxicol (Phila), 2008, 46:515-518.
- [2] Vale JA, Meredith TJ, Buckley BM. Paraquat poisoning: clinical features and immediate general management [J]. Hum Toxicol, 1987, 6:41-47.
- [3] Gawarammana IB, Buckley NA. Medical management of paraquat ingestion [J]. Br J Clin Pharmacol, 2011, 72:745-757.
- [4] 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, 27:993-998.
- [5] 陆国玉, 吴辰晨, 吴晓飞. 急性百草枯中毒 167 例临床分析 [J]. 中华全科医学, 2010, 8:1619-1620.
- [6] Scherrmann JM, Houze P, Bismuth C, et al. Prognostic value of plasma and urine paraquat concentration [J]. Hum Toxicol, 1987, 6:91-93.
- [7] 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, 27:993-998.
- [8] 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.
- [9] Hampson EC, Effeny DJ, Pond SM. Efficacy of single or repeated hemoperfusion in a canine model of paraquat poisoning [J]. J Pharmacol Exp Ther, 1990, 254:732-740.
- [10] Hsu CW, Lin JL, Lin-Tan DT, et al. Early hemoperfusion may improve survival of severely Paraquat-poisoned patients [J]. PLoS One, 2012, 7:e48397.
- [11] Ernouf D, Boussa N, Legras A, et al. Acute paraquat poisoning: increased toxicity in one case with high alcohol intake [J]. Hum Exp Toxicol, 1998, 17:182-184.
- [12] Puapairoj P, Cui L, Ogawa K, et al. Effect of ethanol on paraquat toxicity in F344 rats [J]. Food Chem Toxicol, 1994, 32:379-386.

(收稿日期: 2013-05-24)

(本文编辑: 邵隽一)