

· 论 著 ·

急性百草枯中毒患者血清磷水平与患者死亡预后的相关性

李 亮, 陈 鑫, 任 艺, 汪 林, 孙兆瑞, 聂时南

[摘要] 目的 探讨百草枯(PQ)中毒患者血清磷水平与患者死亡预后的相关性。方法 回顾性分析在南京军区南京总医院急诊重症监护室确诊为急性百草枯中毒 58 例患者临床资料,根据临床预后分为死亡组($n=46$)和生存组($n=12$),比较 2 组患者血清磷水平以及其他临床相关指标间的差异性,并通过 ROC 曲线分析、相关性分析、Logistic 回归分析评估血清磷水平与患者 28 d 死亡预后的相关性。结果 死亡组患者的血清磷水平明显低于生存组患者[(0.34 ± 0.03) mmol/L vs (0.65 ± 0.07) mmol/L, $P < 0.05$];血清磷水平与 28 d 死亡事件发生存在明显负相关($r = -0.524$, $P < 0.05$);ROC 曲线分析示血清磷、APACHEII 评分和百草枯口服量对死亡预后的 AUC 分别为 0.737、0.683 和 0.724;Logistic 回归分析血清磷[(≤ 0.032 mmol/L) OR = 1.48, 95%CI 0.82~3.13, $P < 0.05$]和百草枯口服量[(≥ 15.8 mL) OR = 2.12, 95%CI 0.79~5.07, $P < 0.05$]为百草枯中毒患者死亡发生的独立危险因素。结论 百草枯中毒患者早期血清磷水平与患者 28 d 死亡率密切相关,可作为评估患者预后的有效指标。

[关键词] 百草枯中毒;血清磷;预后

[中图分类号] R595.4 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1672-271X(2017)06-0561-04

[DOI] 10.3969/j.issn.1672-271X.2017.06.001

Correlation analysis between serum phosphorus levels and 28-day mortality in patients with acute paraquat poisoning

LI Liang, CHEN Xin, REN Yi, WANG Lin, SUN Zhao-rui, NIE Shi-nan

(Department of Emergency, Nanjing General Hospital of Nanjing Military Region, PLA, Nanjing 210002, Jiangsu, China)

[Abstract] **Objective** To discuss and analyze the correlation between serum phosphorus levels and 28-day mortality in patients with acute paraquat poisoning. **Methods** Fifty-eight patients with acute PQ poisoning were enrolled in this study. Based on the results of 28-day mortality, all the patients were divided into two groups: dead group ($n=46$) and survival group ($n=12$). Compare the serum levels of phosphorus and other clinical records, and through ROC curve, correlation analysis and regression analysis were used to estimate the association between serum phosphorus levels and 28-day mortality. **Results** The levels of serum phosphorus in death group were significantly longer than those of in survival group [(0.34 ± 0.03) mmol/L vs (0.65 ± 0.07) mmol/L, $P < 0.05$]. Correlation analysis showed levels of phosphorus were negative correlation with 28-day death ($r = -0.524$, $P < 0.05$). ROC analysis showed that the AUC of serum phosphorus, APACHE II score and PQ dosage were 0.737, 0.683 and 0.724 respectively. Logistic regression analysis showed PQ intoxication dosage (≥ 15.8 mL) (OR = 2.12, 95%CI 0.79-5.07, $P < 0.05$) and serum phosphorus levels (≤ 0.032 mmol/L) (OR = 1.48, 95%CI 0.82-3.13, $P < 0.05$) were independently risk factors for death by PQ poisoning.

Conclusion The serum phosphorus is related with 28-day mortality in acute paraquat poisoning patients.

[Key words] Paraquat poisoning; Serum phosphorus; Prognosis

基金项目: 国家自然科学基金(81401583);全军后勤面上项目(CNJ14L002);南京军区南京总医院科研基金(2016032)

作者单位: 210002 南京,南京军区南京总医院急救医学科

通信作者: 聂时南, E-mail: shn_nie@sina.com

引用格式: 李 亮, 陈 鑫, 任 艺, 等. 急性百草枯中毒患者血清磷水平与患者死亡预后的相关性[J]. 东南国防医药, 2017, 19(6): 561-564.

百草枯(paraquat, PQ)为一种有机杂环类接触性的脱叶剂或除草剂,目前在世界范围内广泛使用,由于毒性强、致死率高以及缺乏有效的治疗手段一直成为急重症医学领域研究的热点和难点^[1-2]。PQ 发病包括早期的急性肺损伤(ALI)以及后期逐渐进展的肺纤维化,早期干预和控制 PQ 相关肺损伤是减轻和延缓后期肺纤维化的关键点^[3-4]。而百草枯中毒患者早期 ALI 缺乏特异性的

症状和体征,寻找可靠的标记物用于早期预判百草枯中毒患者病情严重程度具有重要的临床意义。磷为三磷酸腺苷的主要成分,在能量代谢中发挥重要作用,目前大量文献证实危重症患者例如脓毒症、多脏器功能不全等多存在低磷血症^[5-6],而体内血磷水平的下降,可导致巨噬细胞活性降低,ATP 生成障碍、氧化应激损伤加重等病理生理表现,本研究探讨了百草枯中毒患者血清磷水平与患者死亡预后的相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2014 年 2 月至 2017 年 2 月入住我院急诊重症监护室的确诊为急性百草枯中毒患者共 58 例,纳入标准:①经口服 20% 百草枯溶液中毒的患者;②口服后 24 h 内入院的患者。排除标准:①既往合并其他严重器官功能不全的患者;②合并其他药物中毒的患者;③数据不全或资料丢失的患者。所有入选患者均接受常规治疗,包括早期的洗胃、活性炭吸附、血液灌流以及其他对症治疗。

1.2 方法 统计所有纳入患者入院当天生化、血气分析、患者急性生理学与慢性健康状况评价系统 (APACHEII) 评分、格拉斯哥昏迷 (GCS) 评分、序贯性器衰竭评价 (SOFA) 评分、患者入院后 28 d 死亡情况,并根据临床预后分为生存组和死亡组,比较 2 组患者血清磷以及临床各指标水平,评估血清磷水平与患者 28 d 死亡预后的相关性。

1.3 统计学分析 采用 SPSS22.0 统计学软件对数据进行综合分析,正态分布的计量资料以均数±标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示。计量资料正态分布且方差齐这,比较采用 *t* 检验或单因素方差分析,计数资料采用 χ^2 检验。利用 ROC 曲线综合分析磷水平对百草枯中毒患者 28 d 死亡预后的评价价值。利用约登指数分析最佳切点血清磷数值。应用 Pearson 线性相关和 Logistic 回归分析血清磷等因素与百草枯中毒患者死亡事件的关系。多重 Logistic 回归分析血清磷对于百草枯中毒患者死亡率的影响。以 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床资料比较 根据患者入院后 28 d 生存情况,分为死亡组患者 46 例,存活组患者 12 例。2 组患者在年龄、性别、服药时间、动脉血 pH 值、乳酸水

平、GCS 评分方面差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。2 组患者的百草枯口服量、氧合指数、APACHE II 评分、SOFA 评分、血清磷水平比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 58 例急性百草枯中毒患者临床资料比较

指标	死亡组 (<i>n</i> =46)	存活组 (<i>n</i> =12)	χ^2/t 值	<i>P</i> 值
平均年龄(岁)	46.2±10.6	42.1±11.7	1.804	0.081
男/女(例)	20/26	5/7	3.125	0.077
百草枯口服量(ml)	65.4±15.4	30.8±14.6	2.145	0.040
服药时间(h)	5.4±1.3	3.9±0.5	1.425	0.064
氧合指数	168.4±20.8	206.7±18.5	1.765	0.044
动脉血 pH	7.36±0.32	7.42±0.26	1.335	0.191
动脉血乳酸(mmol/L)	3.2±0.5	2.4±0.8	1.537	0.134
APACHE II(分)	18.5±5.2	15.4±3.7	3.125	0.004
GCS 评分(分)	14.9±3.7	14.7±4.2	1.814	0.063
SOFA 评分(分)	3.9±0.4	3.2±0.6	2.227	0.033
血清磷(mmol/L)	0.34±0.03	0.65±0.07	3.445	0.002

2.2 Pearson 和 Sperman 相关性分析 血清磷水平与 28 d 死亡事件发生存在明显负相关($r = -0.524, P < 0.05$),血清磷水平与 APACHE II 评分($r = -0.456, P < 0.05$)和 SOFA 评分($r = -0.314, P < 0.05$)呈负相关,与氧合指数呈正相关($r = 0.342, P < 0.05$)。见表 2。

表 2 各指标与急性百草枯中毒患者 28 d 死亡预后、血清磷的相关性分析结果

临床指标	28 d 死亡事件		血清磷(mmol/L)	
	<i>r</i>	<i>P</i> 值	<i>r</i>	<i>P</i> 值
血清磷(mmol/L)	-0.524	0.015	-	-
百草枯口服量(ml)	0.121	0.024	-0.014	0.125
氧合指数	0.183	0.018	0.342	0.029
APACHE II 评分(分)	0.172	0.013	-0.456	0.026
SOFA 评分(分)	0.117	0.019	-0.314	0.017

2.3 对死亡预后的 ROC 曲线分析 通过 ROC 曲线分析血清磷水平和其他临床指标对百草枯中毒患者死亡预后的预测价值,血清磷的 AUC 为 0.737, Cut-off 为 0.032,敏感性为 78.9%、特异性为 82.6%。APACHEII 评分的 AUC 为 0.683, Cut-off 为 21.5,敏感性为 71.7%,特异性为 65.3%。百草枯口服量的 AUC 为 0.724, cut-off 为 15.8,敏感性为 77.5%、特异性为 80.4%。其他指标均未见明显预测价值。见表 3。

表 3 不同临床指标对急性百草枯中毒患者死亡预后的 ROC 曲线分析

临床指标	Cut-off 值	敏感性(%)	特异性(%)	AUC	95%CI	P 值
血清磷(mmol/L)	0.032	78.9	82.6	0.737	0.504~0.813	0.006
百草枯口服量(ml)	15.8	77.5	80.4	0.724	0.517~0.792	0.049
氧合指数	180.3	70.6	72.5	0.669	0.523~0.871	0.074
APACHE II 评分(分)	21.5	71.7	65.3	0.683	0.457~0.782	0.063
SOFA 评分(分)	4.2	68.3	66.2	0.565	0.519~0.663	0.114

2.4 Logistic 回归分析 以 28 d 死亡事件为应变量,分别以性别,年龄,血清磷($<0.032\text{ mmol/L}$)、百草枯口服量($\geq 15.8\text{ mL}$)、氧合指数(≤ 180.3)、APACHE II 评分(≥ 21.5)以及 SOFA 评分(≥ 4.2)水平为自变量进行非条件 Logistic 回归,研究结果发现血清磷($\leq 0.032\text{ mmol/L}$)和百草枯口服量($\geq 15.8\text{ mL}$)为百草枯中毒患者死亡发生的独立危险因素,见表 4。

表 4 不同指标对死亡预后的 Logistic 回归分析结果

指标	β	SE	Word	OR 值	95%CI	P 值
性别	-	-	-	1.03	0.82~1.39	0.214
年龄	-	-	-	1.01	0.90~1.23	0.125
血清磷(mmol/L)	0.981	1.179	5.365	1.48	0.82~3.13	0.007
百草枯口服量	0.438	1.282	2.431	2.12	0.79~5.07	0.047
氧合指数	1.765	2.134	3.175	1.09	0.92~1.30	0.258
APACHE II 评分(分)	1.145	0.224	2.583	1.36	0.87~2.32	0.087
SOFA 评分(分)	2.430	0.887	3.812	1.26	0.77~3.18	0.138

3 讨论

百草枯经口或皮肤吸收进入体内可导致肺、心、肾、肝、神经组织等多脏器功能损害甚至衰竭^[7]。目前临床上关于百草枯中毒的治疗方法疗效均不佳,并不能改变百草枯中毒患者的临床预后,百草枯中毒患者的死亡率仍较高^[8]。目前关于百草枯中毒的具体机制尚未完全阐明,病理过程主要表现为早期的急性肺损伤以及后期的逐渐进展的肺纤维化^[9-10],由于百草枯相关肺纤维化进行性加重,且难以逆转,急性肺损伤期控制病情是治疗的关键点,进一步明确发病机制以及通过相关生物学标志物早期评估患者的病情及预后具有重要的临床指导意义。百草枯进入机体通过介导大量氧自由的产生引起氧化应激,导致线粒体的损伤,进一步引起 ATP 的生成障碍、物质代谢以及凋亡等多种过程^[11],磷的代谢与患者 ATP 生成相关,而我们临床发现百草枯中毒患者发病早期多存在血清磷水平的异常。因此探讨急性百草枯中毒患者血清

磷水平变化与患者预后的相关性可能具有一定的临床意义。

百草枯中毒患者发生低磷血症的原因与多因素相关,包括百草枯对胃肠道黏膜的损伤导致胃肠功能紊乱、吸收不良、缺氧导致的糖酵解的增加、体内酸碱平衡紊乱、药物使用等,百草枯对胃肠道粘膜具有一定的腐蚀作用,引起溃疡、出血等,因此百草枯中毒患者早期多禁食,肠内营养受到限制,血清磷摄入不足,同时由于百草枯中毒可导致急性呼吸窘迫综合征(ARDS),导致严重的低氧血症,进一步可引起多脏器功能不全、酸碱失衡、炎症相关蛋白的合成增加等均可使磷转移至细胞内,进而引起血清磷的降低。中毒早期为了促进毒物的排出,利尿剂等的使用会促进磷通过肾脏排出增加,以上诸多因素最终导致了血清磷水平的降低。符加红等^[12]通过调查 147 例 ICU 患者低磷血症的发生情况,发现超过 7 成患者在入住 ICU 期间出现低磷血症,低磷血症患者多伴有呼吸机使用时间延长,ICU 住院时间较长,而且病死率随之升高,与患者总病死率相关,提示低磷血症的 ICU 患者预后较差。本研究结果发现死亡组患者的血清磷水平明显低于对照组患者,说明血清磷水平在百草枯中毒不同预后的患者中存在异常差异,进一步通过 ROC 曲线分析发现血清磷水平对百草枯中毒患者的预后具有一定预测价值,且与其他临床指标相比具有较高的特异性和灵敏度,百草枯口服致死量约 5~10 mL,且目前相关研究已证实口服量越大患者病情越重,致死率越高^[13-15],但是临床上经常遇到患者口服量不能准确估算或患者及家属表述不清,给临床评估患者病情及预后带来了一定困难,而本研究发现血清磷水平与百草枯口服量对患者死亡预后均具有中等的预测价值,因此早期通过检测血清磷水平提高了预后评估的准确性。另一方面通过相关性分析发现血清磷水平与患者死亡事件发生呈负相关,即血清磷水平降低的患者可能有较差的预后,APACHEII 评分、SOFA 评分为评估危重症患者

病情严重程度的常用评分系统,目前大量研究证实了 APACHEII 评分对百草枯中毒患者的死亡预后具有一定的预测价值^[15-17],本研究也证实了对于急性百草枯中毒患者 APACHEII 评分、SOFA 评分与患者的死亡预后呈负相关,进一步表明血清磷水平与患者的病情严重程度存在一定相关性。最后本研究通过 Logistic 回归证实了低磷血症 (≤ 0.032 mmol/L) 为百草枯中毒患者 28 d 发生死亡事件的独立危险因素。ATP 是体内能量代谢的直接供能物质,其中磷为 ATP 的主要组成物质,体内磷代谢异常会影响 ATP 的合成,进而导致能量代谢紊乱,严重者影响患者各脏器功能^[18-19],除此之外,相关研究表明严重低磷血症患者多伴有免疫功能异常,尤其是非特异性的免疫功能抑制,主要表现为单核/巨噬细胞的趋化及吞噬功能减弱^[20],而磷代谢异常是否参与了百草枯的急性肺损伤的发病机制也值得进一步探讨研究。

综上所述,本研究结果证实了百草枯中毒患者早期血清磷水平与患者 28 d 死亡率密切相关,可帮助临床医生更好地判断百草枯中毒患者的预后,尤其是在没有办法测量百草枯中毒患者血药浓度的医院,有较大的实用价值。当然,本研究仅为单中心的研究,样本量也较小,尚需进一步进行大样本量的前瞻性的多中心研究进行验证,这也是我们下一步将进行的工作。

[参考文献]

- [1] Toygar M, Aydin I, Agilli M, *et al.* The relation between oxidative stress, inflammation, and neopterin in the paraquat-induced lung toxicity[J]. *Hum Exp Toxicol*, 2015, 34(2):198-204.
- [2] 杨志洲, 聂时南. 急性百草枯中毒诊治研究进展[J]. *医学研究生学报*, 2013, 26(10):1101-1104.
- [3] Dinisoliveira RJ, Duarte JA, Sáncheznavarro A, *et al.* Paraquat poisonings: mechanisms of lung toxicity, clinical features, and treatment[J]. *Crit Rev Toxicol*, 2008, 38(1):13-71.
- [4] 徐 华, 陈建洪. 连续性静脉-静脉血液滤过联合血液灌流对百草枯中毒疗效的研究[J]. *东南国防医药*, 2017, 19(2):157-159.
- [5] Shimada N, Nakamura T, Takahashi Y, *et al.* Effect of polymyxin B-immobilized fiber on serum phosphate concentrations in patients with sepsis[J]. *Nephron*, 2000, 86(3):359-360.
- [6] Coşkun R, Gündoğan K, Baldane S, *et al.* Refeeding hypophosphatemia: a potentially fatal danger in the intensive care unit[J]. *Turk Med Sci*, 2014, 44(3):369-374.
- [7] Novaes RD, Gonçalves RV, Cupertino MC, *et al.* Acute paraquat exposure determines dose-dependent oxidative injury of multiple organs and metabolic dysfunction in rats: impact on exercise tolerance[J]. *Int J Exp Pathol*, 2016, 97(2):114-124.
- [8] Yamashita M, Yamashita M, Ando Y. A long-term follow-up of lung function in survivors of paraquat poisoning[J]. *Hum Exp Toxicol*, 2000, 19(2):99-103.
- [9] Shen H, Wu N, Wang Y, *et al.* Chloroquine attenuates paraquat-induced lung injury in mice by altering inflammation, oxidative stress and fibrosis[J]. *Int Immunopharmacol*, 2017, 46:16-22.
- [10] Xu J. Lycopene counters certain negative consequences of paraquat induced oxidative stress[J]. *Heart*, 2015, 94(7):848-854.
- [11] He F, Xu P, Zhang J, *et al.* Efficacy and safety of pulse immunosuppressive therapy with glucocorticoid and cyclophosphamide in patients with paraquat poisoning: A meta-analysis[J]. *Int Immunopharmacol*, 2015, 27(1):1-7.
- [12] 符加红, 臧 彬. 重症监护病房患者低磷血症的发生及对预后的影响[J]. *中国危重病急救医学*, 2012, 24(1):29-32.
- [13] 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. doi: 10.1371/journal.pone.0040911.
- [14] Silva MF, Saldiva PH. Paraquat poisoning: an experimental model of dose-dependent acute lung injury due to surfactant dysfunction[J]. *Braz J Med Biol Res*, 1998, 31(3):445-450.
- [15] Li A, Li W, Hao F, *et al.* Early stage blood purification for paraquat poisoning: a multicenter retrospective study[J]. *Blood Purif*, 2016, 42(2):93-99.
- [16] Xu S, Hu H, Jiang Z, *et al.* APACHE score, Severity Index of Paraquat Poisoning, and serum lactic acid concentration in the prognosis of paraquat poisoning of Chinese Patients[J]. *Pediatr Emerg Care*, 2015, 31(2):117-121.
- [17] Huang NC, Hung YM, Lin S L, *et al.* Further evidence of the usefulness of acute physiology and chronic health evaluation II scoring system in acute paraquat poisoning[J]. *Clin Toxicol*, 2006, 44(2):99-102.
- [18] Tonelli M, Curhan G, Pfeffer M, *et al.* Relation between alkaline phosphatase, serum phosphate, and all-cause or cardiovascular mortality[J]. *Circulation*, 2009, 120(18):1784.
- [19] Pesta DH, Tsigotis DN, Befroy DE, *et al.* Hypophosphatemia promotes lower rates of muscle ATP synthesis[J]. *Faseb J*, 2016, 30(10):3378-3387.
- [20] 李 静, 尉俊生. 重症肺炎患者血清磷水平与 30 d 病死率的相关性研究[J]. *检验医学与临床*, 2016, 13(18):2607-2609.

(收稿日期:2017-08-14; 修回日期:2017-10-12)

(本文编辑:叶华珍; 英文编辑:王建东)