

急性百草枯中毒患者的血液灌流强度决策及相关预后研究

金魁 郭琳红 邵敏 周树生 刘宝

【摘要】 目的 探讨不同血液灌流 (HP) 强度对急性百草枯中毒患者 7 d 和 28 d 预后的影响,并分析影响医师临床开具不同强度 HP 处方的相关因素。**方法** 采用回顾性队列研究方法,选择 2012 年 8 月至 2014 年 8 月安徽医科大学附属医院危重症医学科收治的急性百草枯中毒患者,纳入年龄 >18 岁、口服百草枯至入院时间 <12 h、24 h 内接受 HP 治疗、入院后存活时间 >24 h 且资料完整的患者,根据 HP 强度分为低强度组 (LHP 组,单次 HP 4 h,2 个灌流器)和高强度组 (HHP 组,单次 HP 6 h,3 个灌流器)。记录患者入院时相关资料及 7 d、28 d 预后情况,采用多元 logistic 回归模型评估入院时导致急性百草枯中毒患者接受 HHP 治疗的相关因素。建立 Cox 比例风险回归模型进行多因素分析,评价 HHP 是否可降低 7 d、28 d 全因病死率。**结果** 最终入选 60 例百草枯中毒患者,其中 LHP 组 28 例,7 d 全因病死率 53.6% (15 例),28 d 全因病死率 64.3% (18 例);HHP 组 32 例,7 d 全因病死率 43.8% (14 例),28 d 全因病死率 62.5% (20 例)。与 LHP 组比较,HHP 组患者入院时血药浓度较高,合并呼吸性碱中毒 (呼碱)、急性肾损伤 (AKI) 者较多,乳酸 (Lac) 较高,但 7 d 全因病死率较低。多变量 logistic 回归模型显示,对于服毒至入院时间 >4 h [优势比 (OR) =1.461,95% 可信区间 (95%CI) =1.132~1.435, $P<0.001$],年龄 <50 岁 (40~49 岁的 OR=1.397,95%CI=1.251~1.703, $P=0.002$; <40 岁的 OR=1.701,95%CI=1.253~1.836, $P<0.001$),及入院时血药浓度 ≥ 2 mg/L (OR=3.140,95%CI=1.511~3.091, $P<0.001$)、白细胞计数 (WBC) $>10 \times 10^9/L$ (OR=1.222,95%CI=1.032~1.275, $P=0.018$)、Lac >2.0 mmol/L (OR=2.392,95%CI=2.090~2.734, $P<0.001$)、合并 AKI (AKI 2 期 OR=2.350,95%CI=2.160~3.910, $P<0.001$; AKI 3 期 OR=2.821,95%CI=1.932~3.651, $P<0.001$)、合并低氧血症 (OR=2.420,95%CI=2.131~2.662, $P=0.003$) 的患者,医师更倾向于采用 HHP 治疗。与存活组比较,死亡组患者年龄较大,入院时和 HP 4 h 血药浓度较高,合并 AKI 者较多,入院时血肌酐 (SCr)、WBC、Lac、急性生理学及慢性健康状况评分系统 II (APACHE II) 评分较高,动脉血二氧化碳分压 (PaCO₂)、pH 值较低。Cox 回归模型计算风险比 (HR) 并校正混杂因素后显示,HHP 为患者 7 d 生存的保护因素 (HR=0.843,95%CI=0.732~0.971, $P=0.032$),但不是 28 d 生存的保护因素 (HR=0.930,95%CI=0.632~1.411, $P=0.423$);而年龄 >50 岁 (HR=1.282,95%CI=1.050~1.530, $P=0.043$)、入院时血药浓度每增加 1 mg/L (HR=2.521,95%CI=2.371~3.825, $P=0.012$) 及入院时合并 AKI (HR=3.850,95%CI=2.071~5.391, $P<0.001$)、WBC $>10 \times 10^9/L$ (HR=1.932,95%CI=1.782~2.171, $P=0.006$)、Lac >2.0 mmol/L (HR=2.981,95%CI=2.210~3.792, $P=0.002$)、PaCO₂ <35 mmHg (HR=1.772,95%CI=1.483~2.516, $P=0.008$; 1 mmHg=0.133 kPa) 是患者 28 d 死亡的独立危险因素。**结论** HHP 虽可降低急性百草枯中毒患者 7 d 全因病死率,但不能改善患者 28 d 全因病死率。医师在临床决策患者 HP 强度时仍存在可改进之处,未来或需要建立更加完善的评估体系,合理使用诸如此类较为昂贵的医疗资源。

【关键词】 百草枯; 中毒; 血液灌流; 灌流强度; 救治; 预后

Intensity of hemoperfusion in acute paraquat-poisoned patients and analysis of prognosis Jin Kui, Guo Linhong, Shao Min, Zhou Shusheng, Liu Bao. Department of Critical Care Medicine, Anhui Provincial Hospital Affiliated of Anhui Medical University, Hefei 230001, Anhui, China

Corresponding author: Liu Bao, Email: yuese9213@163.com

【Abstract】 Objective To evaluate the influence of different hemoperfusion (HP) intensity on 7-day and 28-day mortality for patients with paraquat (PQ) poisoning, and examine the factors that may affect the decision of the clinicians to prescribe a high intensity HP. **Methods** A retrospective cohort study was conducted. The patients admitted to the department of critical care medicine of Anhui Provincial Hospital Affiliated to Anhui Medical

DOI: 10.3760/ema.j.issn.2095-4352.2015.04.008

基金项目:安徽省教育厅课题 (KJ2011Z203);安徽医科大学校科研基金资助项目 (2012xkj042)

作者单位:230001 安徽合肥,安徽医科大学附属医院危重症医学科

通讯作者:刘宝, Email: yuese9213@163.com

University with the diagnosis of PQ poisoning from August 2012 to August 2014, fulfilling the following criteria were enrolled in the study: older than 18 years, interval from ingestion PQ to hospital admission shorter than 12 hours, and receiving HP treatment within 24 hours, and expecting surviving time exceeding 24 hours after admission, and data of the patients available for at least 28 days after admission. Depending on the intensity of HP, patients were assigned to either lower intensity HP group (LHP, defined as receiving HP for less than 4 hours, 2 columns) or higher intensity HP group (HHP, defined as receiving HP longer than 6 hours, 3 columns). Patients' data were retrieved from hospital's electronic database after hospital admission, and the results at 7th day and 28th day were recorded. Multiple logistic regression model was used to determine factors with which the clinician decided to choose the intensity of HP for the patients, and Cox regression model was used to evaluate 7-day and 28-day mortality. **Results** Data of 60 patients was finally available for this study. LHP group consisted of 28 patients, with a 7-day mortality of 53.6% (15 patients) and 28-day mortality of 64.3% (28 patients); 32 patients were assigned to HHP group with 7-day mortality of 43.8% (14 patients) and 28-day mortality of 62.5% (20 patients). Twenty-eight patients constituted as the HHP group, with higher PQ concentration in plasma, higher incidence of respiratory alkalosis and acute kidney injury (AKI), and higher level of lactate (Lac) compared with LHP group. However, a lower 7-day mortality was observed in the HHP group. Multiple logistic regression model indicated that at admission, interval from ingestion PQ to hospital admission longer than 4 hours [odds ratio (OR) = 1.461, 95% confidence interval (95%CI) = 1.132–1.435, $P < 0.001$], younger than 50 years old (40–49 years old: OR = 1.397, 95%CI = 1.251–1.703, $P = 0.002$; < 40 years old: OR = 1.701, 95%CI = 1.253–1.836, $P < 0.001$), PQ plasma concentration ≥ 2 mg/L (OR = 3.140, 95%CI = 1.511–3.091, $P < 0.001$), white blood cell (WBC) $> 10 \times 10^9/L$ (OR = 1.222, 95%CI = 1.032–1.275, $P = 0.018$), Lac > 2.0 mmol/L (OR = 2.392, 95%CI = 2.090–2.734, $P < 0.001$), AKI on admission (stage 2: OR = 2.350, 95%CI = 2.160–3.910, $P < 0.001$; stage 3: OR = 2.821, 95%CI = 1.932–3.651, $P < 0.001$), accompanying hypoxia (OR = 2.420, 95%CI = 2.131–2.662, $P = 0.003$) were more likely to receive higher intensity of HP. Furthermore when compared with patients survived for 28 days, patients who were older, with higher levels of PQ concentration at admission or after 4 hours of HP, accompanied by AKI, increased serum creatinine (SCr), WBC, Lac, and acute physiology and chronic health evaluation II (APACHE II) score, lower arterial partial pressure of carbon dioxide (PaCO₂) and lower pH value were more likely to die. After adjusted for con-variables in COX regression model, HHP was associated with lower 7-day mortality after admission [hazard ratio (HR) = 0.843, 95%CI = 0.732–0.971, $P = 0.032$], but devoid of lowering effect on 28-day mortality rate (HR = 0.930, 95%CI = 0.632–1.411, $P = 0.423$). In addition, age > 50 years old (HR = 1.282, 95%CI = 1.050–1.530, $P = 0.043$), PQ concentration increased by 1 mg/L (HR = 2.521, 95%CI = 2.371–3.825, $P = 0.012$), AKI on admission (HR = 3.850, 95%CI = 2.071–5.391, $P < 0.001$), WBC $> 10 \times 10^9/L$ (HR = 1.932, 95%CI = 1.782–2.171, $P = 0.006$), Lac > 2.0 mmol/L (HR = 2.981, 95%CI = 2.210–3.792, $P = 0.002$), and PaCO₂ < 35 mmHg (HR = 1.772, 95%CI = 1.483–2.516, $P = 0.008$; 1 mmHg = 0.133 kPa) were independent risk factors for 28-day mortality. **Conclusions** Though HHP was helpful in lowering mortality rate in patients with PQ poisoning within 7 days, it did not influence on 28-day mortality. Clinicians' decisions on HP intensity need further investigation, and more perfect clinical evaluation system is required for reasonable use of expensive medical resources such as HP.

【Key words】 Paraquat; Poisoning; Hemoperfusion; Intensity of hemoperfusion; Treatment; Prognosis

我国流行病学调查数据显示,2002 年至 2009 年百草枯中毒患者呈逐年增加趋势,但目前尚无特效解毒药物,其病死率高达 31%~97%^[1-3]。早期血液灌流 (HP) 作为百草枯中毒救治的推荐方法,已经在我国得到了广泛应用,但对于 HP 强度目前仍无定论,最新的 2013 百草枯诊治国内专家共识^[4]推荐的方法是 HP 时使用 1 个或多个灌流器、重复数次,而在临床实践中,医师多依据临床经验进行判断,随意性较大。本研究采用回顾性队列研究方法,评价 HP 强度对急性百草枯中毒患者预后的影响,并评估可能使接诊医师作出较高强度 HP 治疗决策的相关影响因素。

1 对象与方法

1.1 研究对象:选择 2012 年 8 月至 2014 年 8 月本院危重症医学科收治的急性百草枯中毒患者。入选标准:① 出院诊断为急性百草枯中毒;② 年龄 > 18 岁;③ 口服百草枯至入院时间 < 12 h;④ 入院后全血样本检出百草枯;⑤ 入院后存活时间 > 24 h;⑥ 24 h 内接受 HP 治疗;⑦ 28 d 内患者信息未失访。排除标准:① 入院 24 h 内死亡;② 资料不全或失访;③ 未完成治疗者。

盲法设计:所有研究资料均由 2 位事先未告知研究终点和研究方法的医师按照计划,利用院内电子病例系统收集资料。

本研究符合医学伦理学的要求,并经医院伦理委员会审批通过,仅相关研究人员获取患者个人隐私资料。

1.2 研究分组:根据接受单次 HP 治疗强度将患者分为两组,其中低强度组 (LHP) 定义为单次 HP 时间为 4 h、2 个灌流器型号;高强度组 (HHP) 定义为单次 HP 时间为 6 h、3 个灌流器。血液灌流滤器均为 HA230 炭肾 (珠海健帆生物科技股份有限公司生产)。

1.3 观察指标:记录患者性别、年龄、服毒至入院时间、入院至 HP 时间、既往病史及健康状况,入院时的肾功能、血气分析、血乳酸 (Lac)、急性生理学与慢性健康状况评分系统 II (APACHE II) 评分,以及入院时 (灌流前) 及灌流 4 h、6 h 和入院 24 h、48 h 的百草枯血药浓度。急性肾损伤 (AKI) 分期参照最新改善全球肾脏病预后组织 (KDIGO) 指南标准进行^[5]。

1.4 研究终点:首要终点为服毒后 28 d 全因病死率,次要终点为 7 d 全因病死率,同时分析入院相关指标对医师判断 HP 强度的影响因素。

1.5 统计学方法:所有连续资料采用 Kolmogorov-Smirnov 检验其正态性,若呈正态分布以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,采用 t 检验。所有分类变量采用占总体样本的百分比来表示,组间比较采用 χ^2 检验和 Fisher 确切概率法。对分布情况未知或呈非正态分布的数据以中位数 (四分位数) [$M(Q_L, Q_U)$] 表示,采用非参数 Mann-Whitney U 检验。使用 Kaplan-Meier 生存曲线比较两组间 7 d 和 28 d 生存率 (绘图工具为 GraphPad Prism 6.0)。建立多元

logistic 回归模型,评估入院时导致百草枯中毒患者接受 HHP 治疗的相关因素。建立 Cox 比例风险回归模型进行多因素分析,计算风险比 (HR),评价 HP 时间 >6 h 是否可减少 7 d 及 28 d 全因病死率。所有检验均为双侧检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。所有资料分析使用 SPSS 13.0 软件。

2 结果

2.1 入选患者基本情况 (表 1):共收集 78 例患者资料,最终符合入选条件的百草枯中毒患者为 60 例,其中 LHP 组 28 例, HHP 组 32 例。所有患者均为口服中毒,百草枯药物浓度 20% 或 100%;年龄分布以中青年居多,女性较男性为多。

所有患者均按百草枯中毒处理诊疗规范治疗,标准洗胃,留鼻胃管,给予活性炭、硫酸镁、利尿剂等以减少毒物吸收。所有纳入患者均接受 HP 治疗,并持续至血药浓度测不出。

2.2 不同 HP 强度两组临床特征比较 (表 1):两组患者性别、年龄、服毒至入院时间、入院至 HP 时间,以及入院时白细胞计数 (WBC)、血气分析、APACHE II 评分差异无统计学意义 (均 $P > 0.05$);但 HHP 组患者入院时百草枯血药浓度更高,有较多患者合并呼吸性碱中毒 (呼碱) 和 AKI,且 Lac 较高 (均 $P < 0.05$)。

2.3 不同预后两组患者临床特征比较 (表 2):与存活组比较,死亡组患者年龄较大,入院时和 HP 4 h 百草枯血药浓度较高,合并 AKI 者较多,入院时血肌酐 (SCr)、WBC、Lac、APACHE II 评分均明显升高,动脉血二氧化碳分压 (PaCO₂)、pH 值明显降低 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。

表 1 不同 HP 强度两组百草枯中毒患者入院时相关资料比较

组别	例数 (例)	男性 [例 (%)]	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	服毒至入院时间 (h, $\bar{x} \pm s$)	入院至 HP 时间 (h, $\bar{x} \pm s$)	血药浓度 (mg/L, $\bar{x} \pm s$)			HP4 h / HP6 h 药物清除率 (%)
						入院时	HP 4 h	HP 6 h	
LHP 组	28	12 (42.9)	49.0 $\pm$ 23.8	4.8 $\pm$ 1.5	2.5 $\pm$ 0.6	5.32 $\pm$ 1.18	0.16 $\pm$ 0.04		
HHP 组	32	13 (40.6)	50.0 $\pm$ 26.6	5.5 $\pm$ 1.7	2.2 $\pm$ 0.5	7.08 $\pm$ 1.35	0.20 $\pm$ 0.05	0.18 $\pm$ 0.03	99.70
检验值		$\chi^2 = 2.533$	$t = 0.941$	$t = 1.579$	$t = 1.867$	$t = 4.984$	$t = 1.551$		
P 值		0.212	0.103	0.551	0.630	0.016	0.052		
组别	例数 (例)	血气分析 (mmHg)		合并症 [例 (%)]			WBC ($\times 10^9/L, \bar{x} \pm s$)	Lac (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	APACHE II [分, $M(Q_L, Q_U)$]
		PaO ₂	PaCO ₂	低氧血症	呼碱	AKI			
LHP 组	28	93.0 $\pm$ 27.0	34.3 $\pm$ 7.0	5 (17.9)	6 (21.4)	9 (32.1)	11.4 $\pm$ 6.0	3.2 $\pm$ 0.6	15 (0, 38)
HHP 组	32	86.5 $\pm$ 32.0	31.7 $\pm$ 5.3	7 (21.9)	8 (25.0)	13 (40.6)	12.4 $\pm$ 7.2	4.0 $\pm$ 1.2	17 (0, 43)
检验值		$t = 1.216$	$t = 2.668$	$\chi^2 = 0.219$	$\chi^2 = 0.219$	$\chi^2 = 0.219$	$t = 0.981$	$t = 3.224$	$U = 2.500$
P 值		0.561	0.051	0.721	0.045	0.035	0.261	0.026	0.323

注:HP 为血液灌流, LHP 组为低强度组 (单次 HP 4 h、2 个灌流器), HHP 组为高强度组 (单次 HP 6 h、3 个灌流器); PaO₂ 为动脉血氧分压, PaCO₂ 为动脉血二氧化碳分压, 呼碱为呼吸性碱中毒, AKI 为急性肾损伤, WBC 为白细胞计数, Lac 为乳酸, APACHE II 为急性生理学与慢性健康状况评分系统 II; 1 mmHg = 0.133 kPa; 空白代表无此项

表 2 不同预后两组急性百草枯中毒患者入院时相关资料比较

组别	例数 (例)	男性 [例 (%)]	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	服毒至入院时间 (h, $\bar{x} \pm s$)	血药浓度 (mg/L, $\bar{x} \pm s$)			合并 AKI [例 (%)]
					入院时	HP 4 h	HP 6 h	
存活组	22	7 (31.8)	39.8 ± 14.5	4.3 ± 2.5	3.20 ± 1.82	0.08 ± 0.05	0.02 ± 0.01	8 (28.6)
死亡组	38	8 (27.1)	49.2 ± 14.7	5.0 ± 2.2	8.30 ± 4.10	0.20 ± 0.07	0.03 ± 0.02	12 (31.6)
χ^2/t 值		0.419	4.734	0.710	1.336	2.910	0.625	5.012
P 值		0.053	< 0.001	0.835	0.031	0.012	0.702	< 0.001

组别	例数 (例)	SCr ($\mu\text{mol/L}$, $\bar{x} \pm s$)	WBC ($\times 10^9/\text{L}$, $\bar{x} \pm s$)	PaO ₂ (mmHg, $\bar{x} \pm s$)	PaCO ₂ (mmHg, $\bar{x} \pm s$)	pH 值 ($\bar{x} \pm s$)	Lac (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	APACHE II (分, $\bar{x} \pm s$)
存活组	22	114.9 ± 97.2	10.4 ± 6.3	85.0 ± 12.6	36.0 ± 4.3	7.45 ± 0.05	1.8 ± 0.8	8.0 ± 5.5
死亡组	38	185.6 ± 176.8	18.6 ± 4.1	90.1 ± 13.5	25.8 ± 5.0	7.35 ± 0.12	2.9 ± 1.6	20.0 ± 13.5
t 值		5.213	2.461	0.213	2.142	2.477	4.012	4.780
P 值		< 0.001	0.016	0.156	0.043	0.020	< 0.001	< 0.001

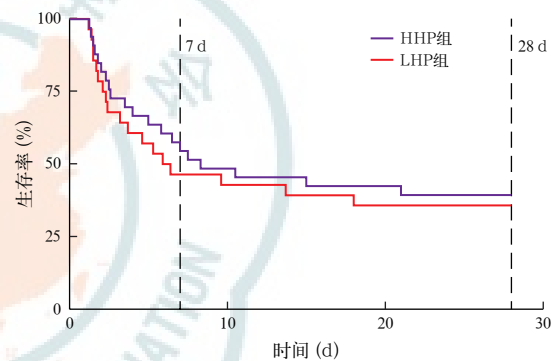
注: HP 为血液灌流, AKI 为急性肾损伤, SCr 为血肌酐, WBC 为白细胞计数, PaO₂ 为动脉血氧分压, PaCO₂ 为动脉血二氧化碳分压, Lac 为乳酸, APACHE II 为急性生理学及慢性健康状况评分系统 II; 1 mmHg = 0.133 kPa

2.4 不同 HP 强度两组病死率分析 (表 3; 图 1): HHP 组 7 d 全因病死率明显低于 LHP 组 ($P=0.042$), 而两组 28 d 全因病死率比较差异无统计学意义 ($P=0.810$); 两组 7 d、28 d 因呼吸衰竭 (呼衰) 导致死亡的比例差异均无统计学意义 (均 $P>0.05$)。

表 3 不同 HP 强度两组急性百草枯中毒患者预后比较

组别	例数 (例)	7 d 预后 [% (例)]		28 d 预后 [% (例)]	
		全因死亡	呼衰致死	全因死亡	呼衰致死
LHP 组	28	53.6 (15)	46.7 (7)	64.3 (18)	83.3 (15)
HHP 组	32	43.8 (14)	42.9 (6)	62.5 (20)	80.0 (16)
χ^2 值		4.361	3.100	0.389	0.040
P 值		0.042	0.082	0.810	0.093

注: HP 为血液灌流, LHP 组为低强度组 (单次 HP 4 h、2 个灌流器), HHP 组为高强度组 (单次 HP 6 h、3 个灌流器)



注: HP 为血液灌流, HHP 组为高强度组 (单次 HP 6 h、3 个灌流器), LHP 组为低强度组 (单次 HP 4 h、2 个灌流器); 两组 7 d 比较, $\chi^2=2.368$, $P=0.042$; 两组 28 d 比较, $\chi^2=0.058$, $P=0.810$

图 1 不同 HP 强度两组急性百草枯中毒患者 7 d、28 d 的 Kaplan-Meier 生存曲线

2.5 影响临床 HHP 决策的相关因素分析 (表 4):按多变量 logistic 回归模型,校正混杂因素后结果显示,对于服毒至入院时间 > 4 h、年龄 < 50 岁,以及入院时百草枯血药浓度 ≥ 2 mg/L、WBC > $10 \times 10^9/\text{L}$ 、血 Lac > 2.0 mmol/L、合并 AKI (2 期、3 期) 和低氧血症的患者,医师在接诊时更倾向于采用 HHP ($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。

2.6 影响预后的 Cox 回归分析 (表 5; 图 2):年龄 > 50 岁、入院时百草枯血药浓度每增加 1 mg/L 及入院时合并 AKI、PaCO₂ < 35 mmHg (1 mmHg =

表 4 单变量及多变量 logistic 回归模型评价接受 HHP 的百草枯中毒患者的特征

变量	单变量模型		多变量模型	
	OR (95%CI)	P 值	OR (95% CI)	P 值
女性	1.150 (1.191 ~ 1.215)	0.032	1.120 (0.800 ~ 1.340)	0.311
服毒至入院时间 > 4 h	1.174 (1.041 ~ 1.332)	0.062	1.461 (1.132 ~ 1.435)	< 0.001
年龄 ≥ 60 岁	1		1	
50 ~ 59 岁	1.121 (0.901 ~ 1.412)	0.073	1.180 (0.861 ~ 1.453)	0.068
40 ~ 49 岁	1.351 (1.182 ~ 1.671)	0.040	1.397 (1.251 ~ 1.703)	0.002
< 40 岁	1.642 (1.221 ~ 1.785)	0.030	1.701 (1.253 ~ 1.836)	< 0.001
入院血药浓度 < 2 mg/L	1		1	
≥ 2 mg/L	2.082 (1.361 ~ 2.372)	< 0.001	3.140 (1.511 ~ 3.091)	< 0.001
入院合并 AKI 0 期	1		1	
1 期	1.262 (0.963 ~ 1.322)	0.280	1.291 (0.982 ~ 1.105)	0.061
2 期	2.252 (2.032 ~ 3.781)	0.002	2.350 (2.160 ~ 3.910)	< 0.001
3 期	3.512 (1.821 ~ 4.054)	< 0.001	2.821 (1.932 ~ 3.651)	< 0.001
入院合并低氧血症	1.112 (1.102 ~ 1.127)	0.048	2.420 (2.131 ~ 2.662)	0.003
入院 WBC > $10 \times 10^9/\text{L}$	1.190 (0.932 ~ 1.429)	0.561	1.222 (1.032 ~ 1.275)	0.018
入院 Lac > 2.0 mmol/L	2.161 (1.982 ~ 3.121)	< 0.001	2.392 (2.090 ~ 2.734)	< 0.001
入院 PaCO ₂ < 35 mmHg	1.180 (0.850 ~ 1.531)	0.070	1.263 (0.981 ~ 2.435)	0.081

注: HHP 为高强度血液灌流, AKI 为急性肾损伤, WBC 为白细胞计数, Lac 为乳酸, PaCO₂ 为动脉血二氧化碳分压, OR 为优势比, 95%CI 为 95% 可信区间; 1 mmHg = 0.133 kPa; 空白代表无此项

0.133 kPa)、WBC $>10\times10^9/L$ 、Lac >2.0 mmol/L 是百草枯中毒患者 28 d 死亡的独立危险因素 ($P<0.05$ 或 $P<0.01$); HHP 是患者 7 d 生存的保护因素 ($P=0.032$), 但不能降低患者 28 d 全因病死率 ($P=0.423$)。

3 讨论

本次单中心回顾性队列研究主要评价在临床实践中 HP 强度对患者短期和长期预后后的影响, 纳入患者的服毒浓度、服毒至 HP 时间要大于其他研究结果, 因此患者病死率也较其他研究高^[2,6]。临床医师在治疗百草枯中毒时对于较为年轻、服毒至入院时间较长、合并 AKI、血药浓度较高的患者更易给予 HHP 处方。在评价 7 d 全因病死率时, HHP 能够减少患者的死亡风险; 但进一步分析提示, HHP 不能改善患者 28 d 全因病死率。

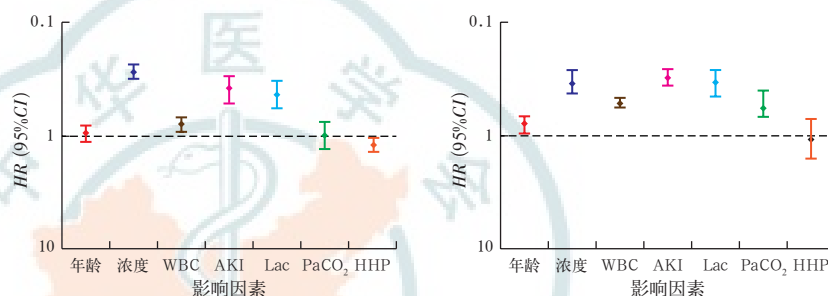
HP 强度对急性百草枯中毒患者预后影响的研究一直无明确结论, 各项研究结论并不一致^[7-10]。中国台湾一项纳入 207 例百草枯中毒患者的研究显示, 与延迟 HP 相比, 早期 HP (<4 h) 能够显著降低病死率, 但在进一步分析这些接受早期 HP 患者时发现, 延长 HP 时间 (8 h) 并未能改善其 60 d 病死率, 而提高 HP 频次则能够改善预后^[6]。Suzuki 等^[11]对中毒后 15 h 内的患者进行 10 h 以上的 HP, 并未观察到患者预后有明显改善, 但患者的生存时间较 LHP 明显延长。一项动物实验显示, 给予猪致死剂量百草枯 (70 mg/kg) 后 2 h 内使用 HP, 6 h 的 HP 较 2 h 的 HP 能够明显降低死亡率^[12]。

本研究未发现 HHP 能够减少百草枯中毒患者 28 d 全因病死率, 原因可能有: ① 分析入院时、HP 4 h (LHP 组) 或 6 h (HHP 组) 的血药浓度时发现, 两组患者灌流血液中的百草枯清除率均达到 98% 左右, 这与其他研究结果基本一致^[13-14], 提示 LHP 与 HHP 在单纯清除药物方面并无差异, 4 h 的 HP 已经可以清除循环中的绝大部分药物。② 由于纳入的急性百草枯中毒患者转运至本院路途较长, 服毒至

表 5 Cox 多元回归模型对急性百草枯中毒患者 7 d 和 28 d 死亡的多因素风险分析

影响因素	7 d 多因素 Cox 回归模型		28 d 多因素 Cox 回归模型	
	HR (95%CI)	P 值	HR (95%CI)	P 值
年龄 >50 岁	1.071 (0.892 ~ 1.241)	0.620	1.282 (1.050 ~ 1.530)	0.043
入院血药浓度每增加 1 mg/L	3.580 (3.220 ~ 4.310)	0.022	2.521 (2.371 ~ 3.825)	0.012
入院 WBC $>10\times10^9/L$	1.271 (1.081 ~ 1.472)	0.041	1.932 (1.782 ~ 2.171)	0.006
入院合并 AKI	2.653 (1.671 ~ 3.394)	<0.001	3.850 (2.071 ~ 5.391)	<0.001
入院 PaCO ₂ <35 mmHg	1.021 (0.772 ~ 1.343)	0.081	1.772 (1.483 ~ 2.516)	0.008
入院 Lac >2.0 mmol/L	2.321 (1.770 ~ 3.091)	0.002	2.981 (2.210 ~ 3.792)	0.002
HHP	0.843 (0.732 ~ 0.971)	0.032	0.930 (0.632 ~ 1.411)	0.423

注: WBC 为白细胞计数, AKI 为急性肾损伤, Lac 为乳酸, PaCO₂ 为动脉血二氧化碳分压, HHP 为高强度血液灌流, HR 为风险比, 95%CI 为 95% 可信区间; 1 mmHg = 0.133 kPa



注: HR 为风险比, 95%CI 为 95% 可信区间, 浓度为百草枯血药浓度, WBC 为白细胞计数, AKI 为急性肾损伤, Lac 为乳酸, PaCO₂ 为动脉血二氧化碳分压, HHP 为高强度血液灌流

图 2 急性百草枯中毒患者 7 d (左)、28 d (右) 死亡的 Cox 多元回归分析

HP 时间均已经超过 2 h。有动物实验表明, 百草枯血药浓度达峰时间为 1~3 h, 肺组织中药物浓度在 4 h 内达到峰值 (图 3)^[15], 而肺纤维化导致的呼衰是中毒后死亡的主要原因^[16-18], 缩短服毒至 HP 时间可使患者受益^[6-7,19]。本研究结果也表明, 百草枯中毒患者后期死亡的主要原因为肺纤维化导致的呼衰, 由于肺泡细胞对百草枯的吸收非常迅速^[20], 因此, HHP 和 LPH 在中毒 2 h 后能够减少百草枯在肺泡细胞吸收的作用可能非常有限, 故两者不能改善远期预后。但在早期 (<2 h) 接受 HP 的百草枯中毒患者中, 增加 HP 强度能否进一步使患者受益, 尚无文献证实。

本研究还发现, HHP 能延长百草枯中毒患者的短期 (7 d) 生存时间, 可能由于: ① 经 Cox 多元回归模型校正混杂因素后, 合并 AKI 是急性百草枯中毒早期和远期死亡的独立危险因素, 且死亡风险随着 AKI 分期的提高而增加, 这与国内其他研究结果一致^[21]。而对入院时合并 AKI 患者, 机体自身对百草枯的清除能力明显下降^[22], HHP 较 LHP 能清除更多的毒物, 且存活患者 24 h 血液中百草枯浓度要明显低于死亡患者, 但这种差异在 48 h 已消失, 表明血药浓度在早期可明显影响生存时间, 但 48 h 后 HHP 组

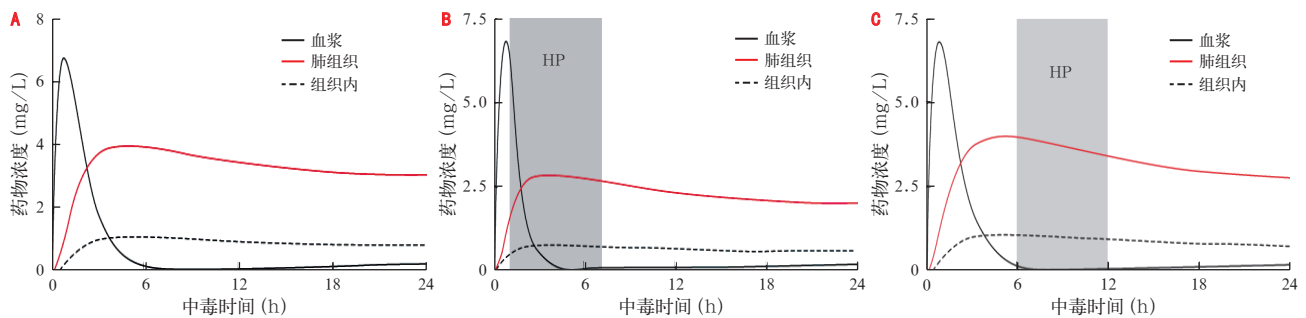


图3 急性百草枯中毒犬血中药物代谢动力学变化, A 为不干预; B 为中毒 2 h 血液灌流 (HP) 干预; C 为中毒 6 h HP 干预^[15]

与 LHP 组血药浓度的差异已经不明显,提示在百草枯中毒的救治中早期药物清除至关重要。②有文献报道百草枯血药浓度在 HP 后有反跳现象,即再次 HP 前血中药物浓度会高于前一次 HP 结束时,但文献报道的反跳范围较大,在 16.81%~69.80%^[14]。理论上 HHP 能够清除血液中更多的反跳毒物,更好地保护那些对百草枯亲和力较弱的器官功能^[23-25],这或许也解释了患者短期生存时间延长。但是我们必须认识到,并非所有的患者都会发生反跳^[14],因此,并非所有患者均需要接受重复、高强度的 HP,但怎样区分这些患者并给予个体化治疗,仍然是临床工作中需要进一步研究的问题。

我国急性百草枯中毒诊治专家共识建议 HP 时选择 1 个或多个灌流器^[1]。HP 需要建立体外循环管路、抗凝及维持体外循环,所需人员培训要求高,医疗资源占用大,临床医师的决策往往决定了医疗资源能否合理使用。不当使用 HHP 将给患者家庭增加负担,浪费医疗资源,本研究的结论可为 HP 的最优化治疗提供一定的临床参考。本研究中多元 logistic 回归模型显示,对于较为年轻、血药浓度高、合并器官功能不全的患者,医师更容易开出较高强度的 HP 处方(对于性别因素校正混杂因素后差异消失,考虑与纳入女性患者较多有关)。而这种依据临床经验的判断,大多数的因素都在随后的 Cox 多元回归模型中被证实为 7 d 和 28 d 死亡的危险因素,肯定了医师经验在治疗中的作用。然而也有一些例外,如:回归模型证实年龄>50 岁、入院 PaCO₂<35 mmHg 的患者远期病死率更高,但 logistic 回归模型表明他们较其他患者接受 HHP 的概率却较低。因此,在没有明确循证医学证据的情况下,根据经验开具的治疗措施或许并非最佳治疗方案。近期一些研究探讨了百草枯中毒预后的影响因素^[26-29],或许在将来能够制定详尽的评估标准,建立相关模型,力求更加合理地使用如 HP 此类较为昂贵的医疗资源。

本研究同样存在一些不足,首先,由于伦理学方面的限制,对于中毒患者的研究,特别是对于病死率较高、缺乏特效解毒方法和药物时,多中心大规模的前瞻性随机对照研究受到限制。本研究为单中心回顾性队列研究,样本量较小,与国内其他地区的研究结果可能会有不同。其次,由于回顾性研究的限制,虽然对一些影响病死率的常见混杂因素进行了校正,但仍可能存在其他未能校正的混杂因素。

4 结论

对于急性百草枯中毒目前尚无明确指南,医师在选择 HP 强度时往往存在一定的随意性。HHP 可降低患者 7 d 病死率,在评价 28 d 病死率时与 LHP 组并无差异,但 HHP 可能有利于延长患者早期生存时间,为后期进一步治疗赢得时间。

参考文献

- [1] 吕文,王海石,常秀丽,等. 山东某省级医院 174 例急性百草枯中毒患者特征分析[J]. 环境与职业医学,2011,28(9):539-542,546.
- [2] Yoon SC. Clinical outcome of paraquat poisoning [J]. Korean J Intern Med,2009,24(2):93-94.
- [3] Yin Y, Guo X, Zhang SL, et al. Analysis of paraquat intoxication epidemic (2002-2011) within China [J]. Biomed Environ Sci, 2013,26(6):509-512.
- [4] 中国医师协会急诊医师分会. 急性百草枯中毒诊治专家共识(2013)[J]. 中国急救医学,2013,33(6):484-489.
- [5] Kellum JA, Lameire N, KDIGO AKI Guideline Work Group. Diagnosis, evaluation, and management of acute kidney injury: a KDIGO summary (Part 1) [J]. Crit Care,2013,17(1):204.
- [6] Hsu CW, Lin JL, Lin-Tan DT, et al. Early hemoperfusion may improve survival of severely paraquat-poisoned patients [J]. PLoS One,2012,7(10):e48397.
- [7] 蒋桂华,于凯江,刘文华. 早期多次血液灌流对百草枯中毒患者预后的影响[J]. 中华危重病急救医学,2014,26(6):440-441.
- [8] 范登峰. 血液灌流治疗百草枯中毒 46 例临床分析[J]. 中国中西医结合急救杂志,2009,16(2):119-120.
- [9] 齐洛生,杨宏富,孙荣青,等. 血液灌流治疗百草枯中毒的临床总结[J]. 中国中西医结合急救杂志,2010,17(5):311-313.
- [10] 王金柱,兰超,李莉,等. 176 例急性百草枯中毒患者预后危险因素分析[J]. 中国中西医结合急救杂志,2013,20(4):240-243.
- [11] Suzuki K, Takasu N, Okabe T, et al. Effect of aggressive haemoperfusion on the clinical course of patients with paraquat poisoning [J]. Hum Exp Toxicol,1993,12(4):323-327.
- [12] Yang TS, Chang YL, Yen CK. Haemoperfusion treatment in pigs

- experimentally intoxicated by paraquat [J]. Hum Exp Toxicol, 1997, 16 (12): 709-715.
- [13] 陈雁君, 李宁, 王艳, 等. 血液灌流吸附百草枯清除率的实验研究[J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 2010, 28 (5): 358-360.
- [14] 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.
- [15] Pond SM, Rivory LP, Hampson EC, et al. Kinetics of toxic doses of paraquat and the effects of hemoperfusion in the dog [J]. J Toxicol Clin Toxicol, 1993, 31 (2): 229-246.
- [16] Murray L. Goldfrank's Toxicologic Emergencies, 7th edition [J]. Emerg Med Australas, 2004, 16 (1): 87.
- [17] 孟潇潇, 刘刊, 谈玖婷, 等. 百草枯中毒大鼠肺纤维化与内质网应激的关系[J]. 中华危重病急救医学, 2013, 25 (6): 331-334.
- [18] 陈高飞, 宋祖军, 尹文, 等. 百草枯致急性肺损伤早期的病理研究[J]. 中国急救医学, 2013, 33 (3): 257-260.
- [19] 林涛, 余华. 3 种不同血液净化方法治疗急性百草枯中毒疗效分析[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2009, 16 (2): 116-117.
- [20] 王伯良, 涂艳阳, 仲月霞, 等. 百草枯致大鼠多脏器损害的观察[J]. 中华急诊医学杂志, 2010, 19 (12): 1296-1299.
- [21] 刘尊齐, 纪宏斌, 王海石, 等. 急性肾损伤网络分期在急性百草枯中毒中的预后价值[J]. 中华危重病急救医学, 2014, 26 (4): 223-227.
- [22] 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.
- [23] 殷桂春, 轧春妹, 李谦, 等. 两台血液灌流机组合实现双重血浆分子吸附系统治疗肝衰竭的临床研究[J]. 中华危重病急救医学, 2013, 25 (12): 738-742.
- [24] Gil HW, Hong JR, Jang SH, et al. Diagnostic and therapeutic approach for acute paraquat intoxication [J]. J Korean Med Sci, 2014, 29 (11): 1441-1449.
- [25] 郭宏兴, 高珂, 罗亮, 等. 早期百草枯中毒大鼠的急性肝损伤研究[J]. 中华危重病急救医学, 2014, 26 (6): 374-378.
- [26] 张顺, 郑强, 张鹏思, 等. 357 例急性百草枯中毒的流行病学分析[J]. 中国卫生统计, 2013, 30 (2): 251-252.
- [27] 杜宇, 牟奕. 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): 737-742.
- [28] 王良慧, 张泓, 戴成才, 等. 急性百草枯中毒预后影响因素的临床分析[J]. 安徽医药, 2013, 17 (2): 249-251.
- [29] 才权, 刘志. 急性百草枯中毒早期死亡相关因素分析[J]. 中华危重病急救医学, 2014, 26 (6): 379-382.

(收稿日期: 2014-10-08)

(本文编辑: 李银平)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

本刊常用的不需要标注中文的缩略语 (一)

急性百草枯中毒 (acute paraquat poisoning, APP)

弥散性血管内凝血

(disseminated intravascular coagulation, DIC)

急性肺损伤 (acute lung injury, ALI)

呼吸机相关性肺损伤 (ventilator induced lung injury, VILI)

呼吸机相关性肺炎 (ventilator-associated pneumonia, VAP)

慢性阻塞性肺疾病

(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)

急性呼吸窘迫综合征

(acute respiratory distress syndrome, ARDS)

全身炎症反应综合征

(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)

代偿性抗炎反应综合征

(compensatory anti-inflammatory response syndrome, CARS)

急性肾损伤 (acute kidney injury, AKI)

急性肾衰竭 (acute renal failure, ARF)

缺氧缺血性脑病 (hypoxic-ischemic encephalopathy, HIE)

重症急性胰腺炎 (severe acute pancreatitis, SAP)

重症患者获得性肌无力

(intensive care unit acquired weakness, ICUAW)

危重病性肌病 (critical illness myopathy, CIM)

危重病性多发神经病 (critical illness polyneuropathy, CIP)

危重病性多神经肌病

(critical illness polyneuromyopathy, CIPMN)

多器官功能障碍综合征

(multiple organ dysfunction syndrome, MODS)

多器官功能衰竭 (multiple organ failure, MOF)

格拉斯哥昏迷评分 (Glasgow coma score, GCS)

格拉斯哥预后评分 (Glasgow outcome score, GOS)

简化急性生理学评分 (simplified acute physiology score, SAPS)

急性生理学及慢性健康状况评分系统

(acute physiology and chronic health evaluation, APACHE)

终末期肝病模型 (model for end-stage liver disease, MELD)

序贯器官衰竭评分 (sequential organ failure assessment, SOFA)

急性肾损伤协作网 (acute kidney injury network, AKIN)

改善全球肾脏病预后组织

(Kidney Disease: Improving Global Outcomes, KDIGO)

损伤严重程度评分 (injury severity scale, ISS)

肺炎严重程度指数 (pneumonia severity index, PSI)

肺泡损伤定量评估指数 (index of quantitative assessment, IQA)

苏醒躁动程度评分 (restlessness score, RS)

镇静评分 (Ramsay sedative score, Ramsay)

Riker 镇静和躁动评分 (sedation-agitation scale, SAS)

疼痛视觉模糊评分 (visual analogue pain scale, VAS)

急诊内科评分 (emergency internal medicine score, REMS)

急诊脓毒症死亡风险评分

(the mortality in emergency department sepsis, MEDS 评分)

修正创伤评分 (revised trauma score, RTS)

CRAMS 评分 [循环 (circulation)、呼吸 (respiration)、

腹部创伤 (abdomen)、运动 (motor)、语言 (speech)]

院前伤情指数 (prehospital index, PHI)

全球急性冠状动脉事件注册评分

(global registry of acute coronary events score, GRACE)

英国胸科协会改良肺炎评分

(confusion, uremia, respiratory rate, BP, age 65 years,

CURB-65 评分)

RIFLE 分级 (危险、损伤、衰竭、肾功能丧失、终末期肾病)

心肺复苏 (cardiopulmonary resuscitation, CPR)

早期目标导向治疗 (early goal-directed therapy, EGDT)

连续性肾脏替代治疗

(continuous renal replacement therapy, CRRT)

连续性血液净化 (continuous blood purification, CBP)

血液灌流 (hemoperfusion, HP)

血液透析 (hemodialysis, HD)

血液滤过 (hemofiltration, HF)

间断性血液透析 (intermittent hemodialysis, IHD)

连续性静脉-静脉血液滤过

(continuous veno-venous hemofiltration, CVVH)

连续性静脉-静脉血液透析

(continuous venous-venous hemodialysis, CVVHD)