

高分辨率 CT 评价磨玻璃密度影对急性百草枯中毒患者的预后价值

李竞 赵继华 张泉 袁飞 魏路清

【摘要】 目的 评价应用高分辨率 CT (HRCT) 检查肺部磨玻璃影 (GGOs) 在评估百草枯中毒患者预后中的价值。**方法** 回顾性分析武警后勤学院附属医院 2012 年 1 月至 2014 年 8 月收治的 137 例急性百草枯中毒患者的临床与影像学资料。比较不同预后两组患者入院当日血浆百草枯浓度及 GGOs 相对面积。服毒后至入院 10 d 内每隔 3 d 进行一次胸部 HRCT 检查,对主动脉弓层面、主肺动脉窗层面、左上叶支气管层面、右下肺静脉层面、左侧膈顶层面 5 个层面的 GGOs 进行半定量分析。绘制受试者工作特征曲线 (ROC),判断各指标对预后评估的价值。**结果** 纳入 137 例患者中,有 45 例患者于服毒后 28 d 内死亡,病死率为 32.85%。死亡组血浆百草枯浓度较存活组明显升高 (mg/L : 7.06 ± 0.67 比 3.51 ± 0.34 , $t=5.280$, $P=0.000$),入院后 3 个时间点 GGOs 相对面积均明显大于存活组 [1~3 d : (32.0 ± 5.0)% 比 (2.5 ± 0.4)%, $t=7.860$, $P=0.000$; 4~6 d : (45.5 ± 5.7)% 比 (2.8 ± 0.5)%, $t=12.420$, $P=0.000$; 7~10 d : (68.0 ± 4.8)% 比 (3.0 ± 0.6)%, $t=23.950$, $P=0.000$]。ROC 曲线显示,服毒后 7~10 d GGOs 相对面积判断预后的 ROC 曲线下面积 (AUC) 为 1.000,能严格区分预后,但时间较晚;服毒后 4~6 d GGOs 相对面积的 AUC 为 0.979,阈值 >12.0% 时特异度为 96.15%,敏感度为 85.19%,阳性预测值为 88.46%,阴性预测值为 94.94%,可早期判断患者预后;而血浆百草枯浓度对于预后判断相对较差, AUC 为 0.821,阈值 >1.95 mg/L 时特异度为 34.52%,敏感度为 88.64%,阳性预测值为 41.49%,阴性预测值为 85.29%。**结论** 应用胸部 HRCT 评估 GGOs 相对面积可以预测百草枯中毒患者的预后,且其价值优于血浆百草枯浓度。服毒后 4~6 d 行 HRCT 评估 GGOs 相对面积可早期评价百草枯所致肺损伤,且能指导临床预后评价。

【关键词】 百草枯; 中毒; 肺; 高分辨率 CT; 磨玻璃影; 预后

The value of assessment of area of ground glass opacity in lungs cast by high-resolution computed tomography on the prognosis of patients with acute paraquat intoxication Li Jing, Zhao Jihua, Zhang Quan, Yuan Fei, Wei Luqing. Department of Magnetic Resonance Imaging, Affiliated Hospital of the Medical College of Chinese People's Armed Police Forces, Tianjin 300162, China

Corresponding author: Wei Luqing, Email: luqing-wei@163.com

【Abstract】 Objective To assess the value of the area of ground glass opacities (GGOs) in lungs displayed by high-resolution computed tomography (HRCT) in paraquat (PQ) poisoned patients in evaluating prognosis. **Methods** Clinical and imaging data of 137 patients with acute PQ poisoning admitted to Affiliated Hospital of the Medical College of Chinese People's Armed Police Forces from January 2012 to August 2014 were analyzed retrospectively. The plasma concentration of PQ on admission and the area of GGOs were compared between two groups. The lung HRCT within 10 days of poisoning was performed every 3 days, and the areas of GGOs were evaluated on five levels, including aortic arch, aortic pulmonary window, left upper lobe bronchial, right inferior pulmonary vein, and left diaphragmatic dome. Receiver operating characteristic curve (ROC) was plotted to evaluate the value of all the parameters for prognosis. **Results** Among 137 patients, 45 died within 28 days after poisoning, with the mortality rate of 32.85%. The plasma PQ level in the non-survivors was significantly higher than that in the survivors (mg/L: 7.06 ± 0.67 vs. 3.51 ± 0.34 , $t=5.280$, $P=0.000$). The areas of GGOs at three time points in the non-survivors were significantly higher than those in the survivors [1-3 days: (32.0 ± 5.0)% vs. (2.5 ± 0.4)%, $t=7.860$, $P=0.000$; 4-6 days: (45.5 ± 5.7)% vs. (2.8 ± 0.5)%, $t=12.420$, $P=0.000$; 7-10 days: (68.0 ± 4.8)% vs. (3.0 ± 0.6)%, $t=23.950$, $P=0.000$]. ROC analysis demonstrated that the area under the ROC curve (AUC) of GGOs in 7-10 days was 1.000, which could be used to determine the prognosis, but it was too late for the treatment. The AUC of GGOs in

DOI: 10.3760/ema.j.issn.2095-4352.2015.04.009

基金项目:天津市应用基础及前沿技术研究计划项目 (11JCYBJC11800)

作者单位:300162 天津,武警后勤学院附属医院磁共振科 (李竞、张泉、袁飞),科研科 (赵继华),呼吸与危重症医学科 (魏路清) 通讯作者:魏路清, Email: luqing-wei@163.com

4~6 days was 0.979, with the threshold of $> 12.0\%$, the specificity of 96.15%, the sensitivity of 85.19%, the positive predictive value of 88.46%, and the negative predictive value of 94.94%, which presented good effect in predicting prognosis in the early stage of acute PQ intoxication. But plasma PQ concentration was relatively poor for determining prognosis, AUC was 0.821, with the threshold of > 1.95 mg/L, the specificity of 34.52%, the sensitivity of 88.64%, the positive predictive value of 41.49%, and the negative predictive value of 85.29%. **Conclusions** The area of GGOs displayed by HRCT can be used to evaluate the fully developed acute PQ lung injury, and it is superior to plasma PQ concentration. The area of GGOs displayed by HRCT 4~6 days after intoxication can be used for the evaluation of PQ induced pulmonary injury in the early stage and the evaluation of clinical prognosis.

【Key words】 Paraquat; Poisoning; Lung; High-resolution computed tomography; Ground glass opacity; Prognosis

百草枯作为除草剂,使用时遇土可分解,但造成人体中毒病死率高达 50%~90%,目前尚无特效解毒剂^[1]。据我国国家中毒控制中心报道,2002 年至 2011 年我国每年百草枯中毒患者的增长率为 47.35%,病死率为 38.08%^[2],基层医院由于诊疗方法和手段良莠不齐导致病死率更高^[3]。早期许多研究表明,百草枯中毒病死率与血浆百草枯浓度和口服百草枯剂量有很高的相关性^[4],但是相当多的死亡患者血中百草枯浓度并不高,所以单纯观察血中百草枯浓度不足以有效评估患者的预后。

百草枯中毒所致死亡主要是由于肺损伤引起的呼吸衰竭(呼衰)^[5],但在急性中毒早期也有部分患者的死亡与呼衰无关^[6]。百草枯所致肺损伤初期,胸部高分辨率 CT (HRCT) 主要表现为磨玻璃影(GGOs),目前肺损伤程度与临床预后间的关系尚不清楚。对血浆百草枯浓度 < 1 mg/L 的患者,其肺部 GGOs 面积是提示预后非常有价值的指标^[7]。回顾性分析本院收治的百草枯中毒患者的临床与影像学资料,分析不同预后患者 HRCT 肺 GGOs 及血浆百草枯浓度的差异,进而了解其与预后的关系。

1 资料和方法

1.1 一般资料:选择本院 2012 年 1 月至 2014 年 8 月收治的 137 例百草枯中毒患者,入选标准:①口服百草枯后出现急性中毒症状且血液中检测出百草枯;②入院后给予洗胃、灌肠、血液灌流、甲泼尼龙及环磷酰胺冲击治疗;③行 HRCT 检查,经临床和影像学检查除外其他可能导致肺部出现 GGOs 的疾病。最终共纳入 137 例患者,其中男性 58 例,女性 79 例;年龄 12~67 岁,平均 (37.50 ± 15.33) 岁;均为口服中毒,服毒剂量 10~200 mL,平均 (45.07 ± 44.25) mL;均于服毒后 12 h 内入院;45 例患者于服毒后 28 d 内死亡,病死率 32.85%。

本研究符合医学伦理学标准,并经医院伦理委员会批准。

1.2 观察指标及方法:收集患者摄入百草枯后 1~3、4~6、7~10 d 的 HRCT 检查结果,参照 Kim 等^[7]介绍的方法,获取 GGOs 的相对面积。

1.3 统计学处理:用 SPSS 19.0 软件进行统计分析,正态分布的连续性变量用均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,组间比较采用 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义;绘制受试者工作特征曲线 (ROC),并计算 ROC 曲线下面积 (AUC),以判断评估预后的最佳指标。

2 结果

2.1 不同预后两组患者血浆百草枯浓度比较(表 1):死亡组血浆百草枯浓度显著高于存活组,差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。

表 1 不同预后两组百草枯中毒患者血浆百草枯浓度与服毒后不同时间 GGOs 相对面积的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数 (例)	血浆百草枯 浓度 (mg/L)	GGOs 相对面积 (%)		
			1~3 d	4~6 d	7~10 d
存活组	92	3.51 ± 0.34	2.5 ± 0.4	2.8 ± 0.5	3.0 ± 0.6
死亡组	45	7.06 ± 0.67	32.0 ± 5.0	45.5 ± 5.7	68.0 ± 4.8
t 值		5.280	7.860	12.420	23.950
P 值		0.000	0.000	0.000	0.000

注:GGOs 为磨玻璃影

2.2 不同预后两组患者 GGOs 相对面积比较(表 1):随时间延长,两组患者 GGOs 相对面积逐渐增大,且死亡组服毒后 1~3、4~6、7~10 d 的 GGOs 相对面积均明显大于存活组 (均 $P < 0.01$)。

2.3 血浆百草枯浓度和 GGOs 相对面积对预后的诊断价值(表 2;图 1~2):服毒后 7~10 d 时 GGOs 相对面积判断预后的 AUC 为 1.000,阈值 $> 35.0\%$ 时患者均死亡,能严格区分存活者与死亡者,但时间较晚;服毒后 4~6 d AUC 为 0.979,阈值 $> 12.0\%$ 时,88.46% 的患者死亡,特异度和敏感度均较高,可早期判断患者预后;服毒后 1~3 d AUC 为 0.959,阈值 $> 5.5\%$ 时,敏感度、特异度较 4~6 d 时低。而血浆百草枯浓度对预后判断相对较差。

表 2 血浆百草枯浓度与服毒后不同时间点 GGOs 相对面积对百草枯中毒患者预后判断的价值

检验变量	AUC	阈值	敏感度 (%)	特异度 (%)	PPV (%)	NPV (%)
血浆百草枯浓度	0.821	> 1.95	88.64	34.52	41.49	85.29
1 ~ 3 d GGOs 相对面积	0.959	> 5.5	72.97	88.06	77.14	85.51
4 ~ 6 d GGOs 相对面积	0.979	>12.0	85.19	96.15	88.46	94.94
7 ~ 10 d GGOs 相对面积	1.000	>35.0	100.00	100.00	100.00	100.00

注: GGOs 为磨玻璃影, AUC 为受试者工作特征曲线 (ROC) 下面积, PPV 为阳性预测值, NPV 为阴性预测值

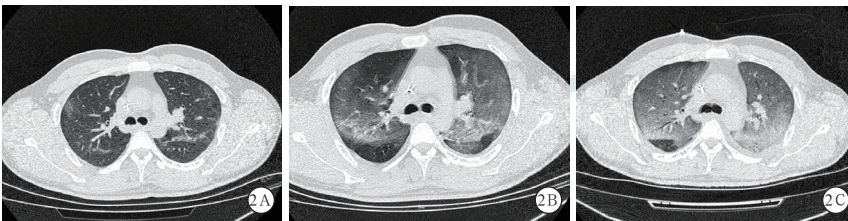
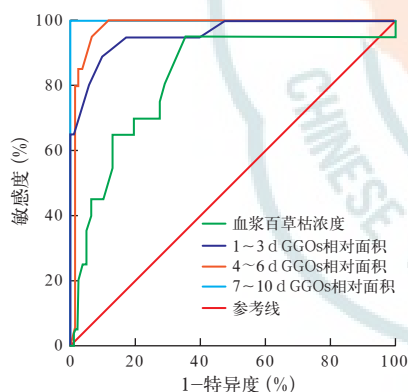


图 1 百草枯中毒患者服毒后 1~3 d (A)、4~6 d (B)、7~10 d (C) 行胸部高分辨率 CT (HRCT) 检查显示,肺部磨玻璃影 (GGOs) 面积不断进展,最早在 4~6 d 时可以判断预后不良,而 1~3 d 时尚不能判断预后



注: GGOs 为磨玻璃影, ROC 为受试者工作特征曲线

图 2 血浆百草枯浓度与服毒后不同时间 GGOs 相对面积判断百草枯中毒患者预后的 ROC 曲线

3 讨论

百草枯口服中毒病死率高达 60%~80%^[8]。口服 20% 百草枯超过 20 mL 后,多由于多器官功能衰竭和心源性休克导致患者死亡;口服 10~20 mL 可能出现不可逆的肺纤维化和肾功能衰竭,进而导致患者在几周内死亡^[1]。近 30 年来人们研究了许多减轻百草枯毒性的方法,包括避免胃肠道吸收^[9],清除血液中的百草枯^[10],避免百草枯在肺部集聚^[11],清除氧自由基^[12],避免肺纤维化^[13],增加肺泡表面活性物质^[14]等;对百草枯中毒的治疗方案也进行了多方面的分析和探讨^[15]。另外,近年研究显示中医药治疗百草枯中毒也有一定效果。如张彧等^[16]认为中药血必净注射液联合血液滤过在一定程度上

可明显改善轻中度百草枯中毒患者的预后;王磊等^[17]的 Meta 分析表明,中药干预对百草枯中毒患者的多器官功能有一定保护作用,但数据存在较大异质性,仍需进一步验证。

在上述治疗手段中,血液灌流可在中毒早期清除血中的百草枯,是目前较为有效的救治方法^[18]。蒋桂华等^[19]研究显示,早期多次血液灌流的百草枯中毒患者病死率明显低于单次血液灌流者。故本研究采取多次血液灌流,直至血中测不到百草枯浓度,从而排除因治疗措施导致患者预后的不同。除血液灌流外,大多数救治百草枯中毒的方法效果不佳,在目前尚无特效治疗方法的情况下,寻找评价预后的指标至关重要。

最初研究提示,百草枯中毒患者血浆百草枯浓度和口服百草枯量决定其预后。然而近期关于血浆浓度和预后之间关系的研究,既没能证实之前的测量方法有效,也没能提出关于血浆百草枯浓度评估预后的新方法^[20]。另外,各医院检测百草枯浓度的实验方法、患者就医时间、院前治疗方法的不同以及患者是否同时饮酒和服用其他药物都会造成血浆百草枯浓度的改变。因此,临床需要一种更加可靠的评价预后的指标。如果能早期预测患者的转归,可以避免预后不良的患者过度治疗^[21]。

百草枯中毒后毒物主要聚集在肺组织中, Rose 等^[22]报道,肺内百草枯的浓度是血液循环中的 10~90 倍;此外,当血中百草枯浓度开始下降时,其在肺部的集聚仍在增加。由于百草枯所致的活性氧自由基导致肺损伤^[23],而肺损伤是导致百草枯中毒患者最重要的死亡原因。百草枯中毒早期肺部病理表现为肺泡壁增厚,是由于水肿、出血和炎性细胞浸润所致,有些肺泡中有液体和大量纤维素;晚期肺部病理表现为纤维化和微囊。由此推论,评估肺部改变程度应当是一种较好的评估预后与疗效的指标。

HRCT 检测百草枯中毒患者的早期肺部表现为 GGOs, GGOs 的大小、程度与肺损伤的程度相关。所以目前评估患者 HRCT 显示的 GGOs 面积大小来推测患者的预后,可能是较为合适的方法。本研究

可明显改善轻中度百草枯中毒患者的预后;王磊等^[17]的 Meta 分析表明,中药干预对百草枯中毒患者的多器官功能有一定保护作用,但数据存在较大异质性,仍需进一步验证。

分析血浆百草枯浓度与不同时间点胸部 HRCT 测得的 GGOs 相对面积描绘的 ROC 曲线后发现,与血浆百草枯浓度相比,胸部 HRCT 测得的 GGOs 相对面积对评价百草枯中毒患者的预后具有更高的敏感性与特异性。

关于急性百草枯中毒患者行胸部 HRCT 的时间选择,目前仍存在争议。有学者认为,在口服百草枯后 7 d,肺 HRCT 是评估急性百草枯中毒肺损伤最好的方法^[11,24];对 78 例急性百草枯中毒患者的回顾性分析显示,中毒后 2~3 d 的 HRCT 是评估预后最好的方法^[25]。而本研究显示,服毒后 7~10 d 肺 HRCT 的 GGOs 相对面积是评估预后最好的指标,但时间较晚,服毒后 4~6 d 是敏感性与特异性均较高的最早时间点,与 Kim 等^[7]报道相比可更早评估百草枯中毒患者的预后。Kim 等^[7]的研究指出,中毒后 7 d GGOs 大于 40% 的患者均死亡,而 GGOs 小于 20% 的患者均存活。本研究结果与其相似,中毒后 7~10 d GGOs 相对面积大于 35.0% 的患者均死亡,而在中毒后 4~6 d 时 GGOs 相对面积大于 12.0% 的患者均死亡。

我们还观察到有部分患者并发纵隔气肿及自发性气胸,最终均死亡,与文献报道的结果一致^[13,26]。因此,如果患者合并纵隔气肿、自发性气胸以及间质气肿,则可能是预后不良的标志之一。但目前没有研究揭示纵隔气肿的形成原因,推测其可能是由于肺气肿所致,故纵隔气肿、自发性气胸以及间质气肿与百草枯中毒的关系尚需进一步研究。

综上,应用胸部 HRCT 评估百草枯中毒患者的 GGOs 面积,在目前是评价百草枯中毒患者预后的一项最有意义的辅助指标,在中毒后 4~6 d 行 HRCT 可早期评价患者预后,如果 GGOs 大于 12.0% 则患者可能死亡。此外,发生纵隔气肿和自发性气胸也提示患者预后不良。

参考文献

- [1] Lock EA, Wilks MF. Paraquat [M]//Handbook of Pesticide Toxicology, 2nd ed. San Diego: Academic Press, 2001: 1559-1603.
- [2] 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.
- [3] 唐玉珍, 郭金星, 魏继红. 血液净化联合免疫抑制治疗百草枯中毒疗效观察与评价[J]. 中国医药科学, 2014, 4 (1): 59-62, 65.
- [4] Lee EY, Hwang KY, Yang JO, et al. Predictors of survival after acute paraquat poisoning [J]. Toxicol Ind Health, 2002, 18 (4): 201-206.
- [5] Bismuth C, Garnier R, Baud FJ, et al. Paraquat poisoning. An overview of the current status [J]. Drug Saf, 1990, 5 (4): 243-251.
- [6] 刘颖, 刘志. 百草枯中毒的预后因素分析[J]. 中国急救医学, 2005, 25 (9): 679-681.
- [7] Kim YT, Jou SS, Lee HS, et al. The area of ground glass opacities of the lungs as a predictive factor in acute paraquat intoxication [J]. J Korean Med Sci, 2009, 24 (4): 636-640.
- [8] Gawarammana IB, Buckley NA. Medical management of paraquat ingestion [J]. Br J Clin Pharmacol, 2011, 72 (5): 745-757.
- [9] Hong SY, Hwang KY, Lee EY, et al. Effect of vitamin C on plasma total antioxidant status in patients with paraquat intoxication [J]. Toxicol Lett, 2002, 126 (1): 51-59.
- [10] Meredith TJ, Vale JA. Treatment of paraquat poisoning in man: methods to prevent absorption [J]. Hum Toxicol, 1987, 6 (1): 49-55.
- [11] Suntres ZE. Role of antioxidants in paraquat toxicity [J]. Toxicology, 2002, 180 (1): 65-77.
- [12] Ross JH, Krieger RI. Structure-activity correlations of amines inhibiting active uptake of paraquat (methyl viologen) into rat lung slices [J]. Toxicol Appl Pharmacol, 1981, 59 (2): 238-249.
- [13] Kitazawa Y, Matsubara M, Takeyama N, et al. The role of xanthine oxidase in paraquat intoxication [J]. Arch Biochem Biophys, 1991, 288 (1): 220-224.
- [14] 葛玉霞. 急性百草枯中毒肺损伤机制与保护研究的进展[J]. 中国急救医学, 2012, 32 (6): 550-553.
- [15] 马国英, 林世敏. 急性百草枯中毒的诊疗方案探讨[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2012, 19 (6): 339.
- [16] 张戎, 龚平, 芦志丹. 血必净注射液联合血液滤过治疗急性百草枯中毒[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2011, 18 (4): 231-234.
- [17] 王磊, 洪广亮, 李冬, 等. 中药对百草枯中毒肺损伤动物模型干预作用的 Meta 分析[J]. 中华危重病急救医学, 2014, 26 (6): 399-404.
- [18] 鲁新. 连续性血液灌流透析及激素冲击治疗百草枯中毒伴多器官功能衰竭[J]. 中华危重病急救医学, 2008, 20 (7): 448.
- [19] 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.
- [20] 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 (6): 515-518.
- [21] Jones AL, Elton R, Flanagan R. Multiple logistic regression analysis of plasma paraquat concentrations as a predictor of outcome in 375 cases of paraquat poisoning [J]. QJM, 1999, 92 (10): 573-578.
- [22] Rose MS, Lock EA, Smith LL, et al. Paraquat accumulation: tissue and species specificity [J]. Biochem Pharmacol, 1976, 25 (4): 419-423.
- [23] Lin JL, Leu ML, Liu YC, et al. A prospective clinical trial of pulse therapy with glucocorticoid and cyclophosphamide in moderate to severe paraquat-poisoned patients [J]. Am J Respir Crit Care Med, 1999, 159 (2): 357-360.
- [24] Lee SH, Lee KS, Ahn JM, et al. Paraquat poisoning of the lung: thin-section CT findings [J]. Radiology, 1995, 195 (1): 271-274.
- [25] Zhang H, Liu P, Qiao P, et al. CT imaging as a prognostic indicator for patients with pulmonary injury from acute paraquat poisoning [J]. Br J Radiol, 2013, 86 (1026): 20130035.
- [26] Ackrill P, Hasleton PS, Ralston AJ. Oesophageal perforation due to paraquat [J]. Br Med J, 1978, 1 (6122): 1252-1253.

(收稿日期: 2014-10-15)

(本文编辑: 李银平)