

论著 DOI: 10.16369/j.ohcr.issn.1007-1326.2023.05.017

· 调查研究 ·

百草枯中毒患者血清 AST、胆碱酯酶、肌酐水平变化的临床意义

Clinical significance of changes in AST, ChE, and creatinine levels in patients with paraquat poisoning

张敏, 王玮琦, 王颖

ZHANG Min, WANG Weiqi, WANG Ying

攀枝花市中心医院, 四川 攀枝花 617000

摘要:目的 探究百草枯中毒患者谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、胆碱酯酶(cholinesterase, ChE)、肌酐水平变化的临床意义。方法 选取 2015 年 1 月—2021 年 12 月某院收治的 85 例百草枯中毒患者作为观察组,另选取同期健康体检者 60 例作为对照组。比较两组入院第 1 天的 AST、ChE、肌酐水平,并比较不同预后患者各时间点 AST、ChE、肌酐水平,评价 AST、ChE、肌酐入院第 1 天与第 5 天差值绝对值对百草枯中毒患者预后的预测价值。结果 入院第 1 天观察组 AST、肌酐水平高于对照组($P < 0.05$),两组 ChE 水平差异无统计学意义($P > 0.05$);死亡患者入院第 1、3、5 天 AST、肌酐水平均高于生存患者($P < 0.05$),死亡患者 AST、肌酐入院第 1 天与第 5 天差值绝对值均大于生存患者($P < 0.05$);死亡患者入院第 1、3、5 天 ChE 水平及 ChE 入院第 1 天与第 5 天差值绝对值与生存患者比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);AST、肌酐入院第 1 天与第 5 天差值绝对值均与百草枯中毒患者预后有关($P < 0.05$);绘制 ROC 曲线,结果显示,AST、肌酐入院第 1 天与第 5 天差值绝对值联合预测百草枯中毒预后的 AUC 为 0.912,较各指标单独预测价值明显提高($P < 0.05$),其诊断灵敏度为 87.25%,特异度为 90.38%。**结论** 百草枯中毒患者 ChE 活性无明显变化,AST、肌酐水平与病情程度有关,且对临床短期预后具有一定预测价值。

关键词:百草枯中毒;谷草转氨酶;胆碱酯酶;肌酐;死亡风险;联合预测;动态监测;预后

中图分类号: R135 **文献标志码:** A **文章编号:** 1007-1326(2023)05-0614-04

引用: 张敏, 王玮琦, 王颖. 百草枯中毒患者血清 AST、胆碱酯酶、肌酐水平变化的临床意义[J]. 职业卫生与应急救援, 2023, 41(5):614-617.

百草枯是一种能经多种途径致人体中毒的高效能接触型除草剂,其毒性常常引起全身炎症反应综合征,严重时可引起多器官功能不全,为农药中毒致死事件的常见病因,严重威胁患者生命安全^[1-3]。谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)是肝损伤敏感性指标,百草枯中毒后可引起肝脏组织损伤,相关研究指出,百草枯中毒患者血清 AST 水平明显上升^[4-5]。临床通常采用血清胆碱酯酶(cholinesterase, ChE)活力作为有机磷中毒患者诊断及评判中毒分级的指标^[6-7],不过关于其在百草枯中毒患者预后判断中的研究并不常见。另有研究^[8-9]指出,急性百草枯中毒后,人体肌酐浓度明显升高,通常于摄入 5 d 内达到峰值,目前已应用于百草枯中毒后呼吸衰竭及急性肾损伤诊断中。基于此,本研究拟动态监测百草枯中毒患者 AST、ChE、肌酐变化情况,分析其在患者预后预测中的应用价值。

基金项目:四川省卫生和计划生育委员会科研课题(2018CY-S-10)

作者简介:张敏(1984—),女,大学本科,主管护师

1 对象与方法

1.1 对象

选取 2015 年 1 月—2021 年 12 月攀枝花市中心医院收治的百草枯中毒患者 85 例作为观察组,另选取同期性别、年龄接近的健康体检者 60 例作为对照组。纳入及排除标准:(1)纳入标准:观察组患者尿液百草枯点滴实验阳性,百草枯服用剂量≤30 μg/mL,中毒至就诊时间<24 h;对照组人员体检各项指标均显示正常;对研究内容知情同意。(2)排除标准:入院时已无生命体征者;伴有恶性肿瘤、血液系统疾病、感染性疾病、自身免疫性疾病者;中毒前即存在肝肾、心脑血管等严重疾病者;妊娠期或哺乳期女性。

观察组男性 37 例,女性 48 例,年龄 18~60 岁,平均(41.25 ± 8.65)岁,体质量指数 21~27 kg/m²,平均(24.12 ± 1.57)kg/m²;中毒剂量:<10 μg/mL 52 例,10~30 μg/mL 33 例;预后:死亡 30 例(入院后 6~18 d 死亡 11 例,19~30 d 死亡 19 例),生存 55

例；对照组男性25例，女性35例，年龄18~60岁，平均(39.84±9.26)岁，体质量指数22~28 kg/m²，平均(24.34±1.31)kg/m²。两组性别($\chi^2=0.050$, $P=0.823$)、年龄($t=0.939$, $P=0.349$)、体质量指数($t=0.889$, $P=0.376$)等基线资料比较，差异均无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 方法

1.2.1 信息获取及体检方法

所有患者入院时采用早期尿液快速半定量法(碳酸氢钠-连二亚硫酸钠法)检测百草枯浓度，操作严格遵循实验室无菌要求，由两位医师协同进行。

空腹状态下，受检者(对照组入院第1天，观察组入院第1、3、5天时)抽取外周静脉血5 mL，高速离心处理(4 500 r/min，离心半径13.5 cm, 10 min)，分离获取血清、血浆，置于低温环境下待检；全自动生化分析仪(日立7600)测定血清AST、ChE、肌酐水平，操作严格遵循试剂盒(武汉博欧特生物科技有限公司)及仪器说明书进行。

1.2.2 统计学分析

采用SPSS 22.0统计学软件处理数据，符合正态分布的计量资料用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)描述，两组间差异比较采用独立样本t检验；预后的影响因素分析采用logistic回归模型进行分析；预测价值采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 入院第1天时两组AST、ChE、肌酐水平比较

观察组入院第1天AST、肌酐水平高于对照组($P<0.05$)，但两组ChE水平比较，差异无统计学意

义($P>0.05$)。见表1。

表1 入院第1天时两组AST、ChE、肌酐水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	AST/(U/L)	ChE/(U/L)	肌酐/(μmol/L)
观察组	85	57.26±11.43	6 909.82±878.11	275.87±35.34
对照组	60	24.98±5.96	7 184.36±1 287.47	88.41±15.29
<i>t</i> 值		20.025	1.527	38.588
<i>P</i> 值		<0.001	0.129	<0.001

2.2 不同中毒剂量患者第1天时AST、ChE、肌酐比较

不同中毒剂量患者AST、肌酐比较，差异有统计学意义($P<0.05$)，中毒剂量<10 μg/mL组患者AST、肌酐水平低。两组患者ChE水平差异无统计学意义($P>0.05$)。见表2。

表2 不同中毒剂量患者第1天时AST、ChE、肌酐水平比较($\bar{x}\pm s$)

中毒剂量/ (μg/mL)	例数	AST/(U/L)	ChE/(U/L)	肌酐/(μmol/L)
<10	52	47.49±8.25	7 012.41±974.39	249.83±19.41
10~30	33	72.66±10.31	6 748.16±858.63	317.69±41.22
<i>t</i> 值		12.428	1.275	10.240
<i>P</i> 值		<0.001	0.206	<0.001

2.3 不同预后患者各时间点AST、ChE、肌酐水平及差值绝对值比较

死亡患者入院第1、3、5天AST、肌酐水平均高于生存患者($P<0.05$)，死亡患者AST、肌酐入院第1天与第5天差值绝对值均大于生存患者($P<0.05$)。死亡患者第1、3、5天ChE水平及ChE入院第1天与第5天差值绝对值与生存患者比较，差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表3。

2.4 AST、肌酐入院第1天与第5天差值绝对值与百草枯中毒患者预后的关系

以百草枯中毒患者预后为响应变量(生存=0，

表3 不同预后患者各时间点AST、ChE、肌酐水平及差值绝对值比较($\bar{x}\pm s$)

指标	预后	例数	第1天	第3天	第5天	第1天与第5天差值绝对值
AST/(U/L)	死亡	30	88.25±12.84	149.41±35.26	188.26±20.13	100.01±8.25
	生存	55	40.36±9.47	85.87±15.26	62.41±9.38	22.05±5.24
	<i>t</i> 值		19.595	11.566	39.323	53.226
	<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
ChE/(U/L)	死亡	30	6 814.25±855.63	6 559.41±856.49	6 327.63±811.47	487.25±80.25
	生存	55	6 961.95±978.41	6 669.83±825.96	6 494.36±858.96	467.59±87.83
	<i>t</i> 值		0.694	0.581	0.872	1.016
	<i>P</i> 值		0.489	0.563	0.386	0.313
肌酐/(μmol/L)	死亡	30	342.40±38.96	408.36±41.03	457.87±44.89	115.47±24.27
	生存	55	239.58±32.34	306.83±15.87	283.41±12.36	43.83±12.06
	<i>t</i> 值		13.019	16.312	27.117	18.210
	<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

死亡 = 1), AST、肌酐入院第 1 天与第 5 天差值绝对值为预测变量(以平均值为界, < 平均值 = 1, ≥ 平均值 = 2; AST、肌酐入院第 1 天与第 5 天差值绝对值均值分别为 61.03 U/L、16.01 U/mL), 进行 logistic 回归分析, 结果显示: 在校正性别、年龄、体质质量指数及中毒剂量等因素后, AST、肌酐入院第 1 天与第 5 天差值绝对值与百草枯中毒患者预后有关($P < 0.05$), 其中 AST、肌酐差值绝对值 \geq 平均值会分别导致百草枯中毒患者死亡风险增加到 17.274 倍、21.290 倍($P < 0.01$)。见表 4。

表 4 AST、肌酐入院第 1 天与第 5 天差值绝对值与百草枯中毒患者预后的关系

预测变量	β 值	SE 值	Wald χ^2 值	OR 值	95%CI 值	P 值
AST 差值绝对值	2.866	0.412	48.405	17.574	11.285 ~ 27.369	< 0.001
肌酐差值绝对值	3.058	0.419	53.274	21.290	14.823 ~ 30.578	< 0.001

2.5 AST、肌酐入院第 1 天与第 5 天差值绝对值对百草枯中毒预后的预测价值

以死亡患者作为阳性样本, 生存患者作为阴性样本, 绘制 ROC 曲线, 结果显示: AST、肌酐入院第 1 天与第 5 天差值绝对值进行联合预测百草枯中毒预后的 AUC 为 0.912, 较各指标单独预测价值明显提高(Delong 值 = 12.835, $P < 0.001$), 其诊断灵敏度为 87.25%, 特异度为 90.38%。见表 5、图 1。

表 5 AST、肌酐入院第 1 天与第 5 天差值绝对值对百草枯中毒预后的预测价值

指标	AUC 值	95%CI 值	Z 值	灵敏度/%	特异度/%	P 值
AST 差值绝对值	0.777	0.674 ~ 0.860	5.018	53.33	86.36	< 0.001
肌酐差值绝对值	0.747	0.641 ~ 0.835	4.465	86.67	56.36	< 0.001
联合预测	0.912	0.829 ~ 0.968	12.911	87.25	90.38	< 0.001

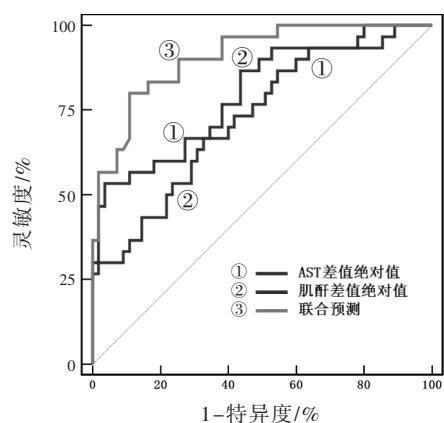


图 1 AST、肌酐入院第 1 天与第 5 天差值绝对值预测百草枯中毒预后的 ROC 曲线

3 讨论

肝脏极易受各种病因损害, 尤其是有毒化学物质可损害肝脏, 致使肝细胞坏死^[10-11]。有研究^[12]证实, 肝脏可作为急性中毒相关基因表达的靶器官。百草枯可导致细胞防御机制受到侵害, 造成细胞凋亡及组织损伤, 其对细胞直接毒性作用较强。本次研究纳入的百草枯中毒患者尿液中百草枯 $\leq 30 \mu\text{g}/\text{mL}$, 此类患者经积极治疗, 生存希望较大。本次研究发现, 入院第 1 天百草枯中毒患者(观察组)AST 水平明显高于对照组($P < 0.05$), 提示 AST 水平上调可能与百草枯中毒有关。百草枯对肝细胞有直接毒性作用, 一方面经脂质过氧化机制直接损害组织细胞, 另一方面经脂质过氧化机制产生大量氧自由基, 刺激炎症细胞大量释放炎症介质, 加重组织损害^[13-14]。本研究还显示, 死亡患者入院第 1、3、5 天 AST 水平均高于生存患者, 提示百草枯中毒患者伴随肝脏功能损伤持续存在, 增加死亡风险。

机体发生有机磷农药中毒后, 乙酰胆碱酯酶受到抑制, 活性明显下降, 造成乙酰胆碱水解障碍, 机体内大量堆积乙酰胆碱, 作用于机体胆碱能系统, 产生一系列中毒症状^[15-16]。但关于 ChE 活性与百草枯中毒的相关研究较为鲜见。本研究观察百草枯中毒患者 ChE 活性发现, 百草枯中毒患者 ChE 活性与健康人群无明显差别, 提示急性百草枯中毒很可能在短期内不影响 ChE 活性, 这与 Liu 等^[17]的研究结论相似。但动物实验^[18]发现, 长期接触百草枯的小鼠出现胆碱酯酶活性降低, 认为百草枯可能通过增加氧化应激参与了胆碱酯酶活性降低。因此, 百草枯急性中毒对胆碱酯酶产生影响的可能性不大, 但其长期的毒性机理有待进一步研究。

人体吸收的百草枯有 90% 以原形通过肾脏排泄, 可对肾脏造成二次损害^[19]。百草枯中毒引起的肾脏损伤多集中于肾小管, 但在高浓度百草枯作用下, 肾小球及肾间质也会出现损伤。肌酐为目前临床较为常用的肾功能血清指标, 其作为一种代谢产物, 若肾小球滤过率功能下降 50% 以上, 血肌酐才会出现水平升高现象^[20], 因此通过尿液百草枯浓度评估患者预后时须考虑肌酐水平。本研究中, 观察组肌酐水平高于对照组, 提示肌酐可能参与百草枯中毒病情进展。进一步研究显示, 死亡患者入院第 1、3、5 天的肌酐水平均高于生存患者, 提示百草枯患者肌酐水平越高, 患者肾损伤越严重, 从而增加患者死亡风险。

本研究观察了上述指标在百草枯中毒患者入院后的动态变化情况, 发现死亡患者 AST、肌酐入

院第1天与第5天绝对值均大于生存患者,生存患者的AST及肌酐在第3天上升后趋于回落,这主要是由于百草枯中毒患者经由治疗,病情逐渐转归,提示预后良好。进一步研究显示,AST、肌酐入院第1天与第5天差值绝对值与百草枯中毒患者预后独立相关,且ROC曲线分析各指标预测预后的AUC值均在0.7以上,且两者联合预测效能更高,说明临床可将AST、肌酐入院第1天与第5天差值绝对值作为预测百草枯中毒患者预后的重要依据,也即绝对值越大,预后越差。

综上所述,百草枯中毒患者ChE活性无明显变化,AST、肌酐水平与病情程度有关,且对临床短期预后具有一定预测价值,可作为评估该病患者预后的重要指标,为临床治疗方案制定及调整提供数据支持。但本研究病例较少,且可能存在选择偏倚,更科学的结果有待进一步的临床研究。

作者声明 本文无实际或潜在的利益冲突

参考文献

- [1] GAWARAMMANA I, BUCKLEY N A, MOHAMED F, et al. High-dose immunosuppression to prevent death after paraquat self-poisoning—a randomised controlled trial [J]. Clin Toxicol (Phila), 2018, 56(7):633–639.
- [2] MENG Z, DONG Y, GAO H, et al. The effects of ω-3 fish oil emulsion-based parenteral nutrition plus combination treatment for acute paraquat poisoning [J]. J Int Med Res, 2019, 47(2):600–614.
- [3] 兰洪海, 刘晓伟, 刘倩倩, 等. 高流量鼻导管对急性百草枯中毒患者早期呼吸困难的治疗作用 [J]. 中华急诊医学杂志, 2020, 29(3):350–354.
- [4] 王瑜贵, 张海文, 田二云. 血液滤过对百草枯中毒患者血清AST, cTnI, AMS 及炎症因子水平的影响 [J]. 川北医学院学报, 2021, 36(5):627–631.
- [5] 郭伟, 陈翠, 王银凤, 等. APACHE II评分及口服剂量评估百草枯中毒预后的应用价值[J]. 中国急救复苏与灾害医学杂志, 2020, 15(5):587–590.
- [6] 王江涛. 血必净联合碘解磷定对有机磷农药中毒患者ChE恢复时间及心肌酶谱的影响 [J]. 菏泽医学专科学校学报, 2020, 32(2):32–34.
- [7] 周睿, 吴振华, 刘春, 等. 不同血液净化方式治疗急性有机磷农药中毒对患者ChE活性、肝肾功能及炎性反应的影响 [J]. 检验医学与临床, 2020, 17(16):2340–2343.
- [8] 鲁晓霞, 王浩春. 急性口服百草枯中毒患者早期血清肌酐值的变化与呼吸衰竭的关系 [J]. 军事医学, 2014, 38(8):642–644.
- [9] 吴丽美, 陈菲, 刘雪辉, 等. β2-微球蛋白对急性百草枯中毒患者早期肾损伤的诊断价值 [J]. 检验医学与临床, 2017, 14(24):3586–3587.
- [10] 王雪, 孙伟, 温军祥, 等. S100A12水平与急性百草枯中毒患者分型及预后的相关性分析 [J]. 中国急救医学, 2020, 40(4):329–333.
- [11] 肖恒, 陶言言, 陆国玉, 等. 肝素结合蛋白对急性百草枯中毒患者预后判断的价值 [J]. 南通大学学报(医学版), 2020, 40(6):534–536.
- [12] 高艳霞, 王艺博, 李毅, 等. 急性百草枯中毒导致多器官损伤的临床观察 [J]. 中华急诊医学杂志, 2020, 29(11):1411–1416.
- [13] 陆欢, 刘奇, 兰超. 肝损伤指标对急性百草枯中毒患者预后的评估价值 [J]. 河南医学研究, 2020, 29(5):778–781.
- [14] 兰超, 许能媛, 孟醒, 等. 基于肌酸激酶同工酶等肺外多因素预测641例急性百草枯中毒预后价值研究 [J]. 中华急诊医学杂志, 2020, 29(1):112–120.
- [15] 薛维亮, 张玲. 老年重度有机磷农药中毒患者血液灌流临床疗效及对血清CHE、DA、TGF-β1及TNF-α水平的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2019, 39(2):351–354.
- [16] 王安, 王园园, 杨俊礼. 急性有机磷中毒患者血清ChE, 肝酶, miR-214表达与APACHE II分值关系及其预后预测意义 [J]. 中国急救复苏与灾害医学杂志, 2021, 16(7):769–773.
- [17] LIU S, KUO ML, SHEN CK, et al. Parkinsonism induced by chronic paraquat poisoning [J]. Neurology, 1996, 46(3):740–742.
- [18] PENG J, STEVENSON F F, DOCTROW S R, et al. Superoxide dismutase/catalase mimetics are neuroprotective against selective paraquat-mediated dopaminergic neuron death in the substantia nigra: implications for Parkinson disease [J]. J Biol Chem, 2005, 280(32):29194–29198.
- [19] 黄坤, 杨一红, 闫敏. 急性百草枯中毒的预后因素探讨 [J]. 中国急救复苏与灾害医学杂志, 2021, 16(5):533–535.
- [20] 王继红, 马素丽. 急性百草枯中毒患者的肌酐、胱抑素C和NGAL的浓度变化 [J]. 基因组学与应用生物学, 2019, 38(12):5847–5852.

收稿日期: 2022-11-03