

急性乙二醇中毒患者临床特征及死亡危险因素分析

杨凯¹, 肖克来提·霍加合买提¹, 陆金帅², 李国旗³, 李鑫鹏¹, 彭鹏¹

1. 新疆医科大学第一附属医院急救创伤中心, 新疆 乌鲁木齐 830011; 2. 新疆维吾尔自治区人民医院急救中心, 新疆 乌鲁木齐 830002; 3. 新疆医科大学第二附属医院急救中心, 新疆 乌鲁木齐 830017

摘要:目的 分析急性乙二醇(ethylene glycol, EG)中毒患者临床特征以及死亡相关危险因素,以期指导临床诊断及预后评估。方法 回顾性分析新疆 3 家医院 2010 年 1 月—2022 年 12 月期间急诊科以及 ICU 收治的 43 例急性 EG 中毒患者的临床资料。根据在院存活情况将患者分为存活组及死亡组,比较两组之间各指标的差异,采用二元 logistic 回归分析确定影响预后的独立危险因素,并用受试者工作曲线(receiver operator characteristic curve, ROC)分析相关指标预测急性 EG 中毒患者预后的能力。结果 43 例患者中男性 31 例(占 72.09%),误服 32 例(占 74.42%),死亡 9 例(占 20.93%);41 例(占 95.35%)患者发生了急性肾损伤。所有患者均出现了不同程度的意识障碍[GCS 评分(9.767 ± 1.900)分];动脉血乳酸、钾离子、阴离子间隙(anion gap, AG)、渗透压间隙(osmolar gap, OG)、血肌酐均高于正常参考值范围。二元 logistic 回归分析结果显示,AG 越高,患者的死亡风险越高($OR = 1.424, P < 0.05$);GCS 评分越高,患者的死亡风险越低($OR = 0.161, P < 0.05$);相比未使用乙醇治疗的患者,使用乙醇治疗的患者死亡风险降低($OR = 0.003, P < 0.05$)。ROC 分析显示:AG 联合 GCS 评分的曲线下面积(area under curve, AUC)为 0.918 (95%CI:0.836 ~ 1),高于单独预测时 AG 的 AUC (0.886, 95%CI:0.771 ~ 1)和 GCS 评分的 AUC (0.842, 95%CI:0.718 ~ 0.965)。结论 急性 EG 中毒表现为 AG 升高型代谢性酸中毒合并 OG 升高或意识障碍,常导致急性肾损伤的发生。高 AG、低 GCS 评分以及未使用乙醇治疗是患者死亡的独立危险因素,AG 联合 GCS 评分可进一步提高预测患者预后的准确性。

关键词:乙二醇;中毒;临床特征;预后;危险因素;代谢性酸中毒;急性肾损伤

中图分类号: R155.3; R595.6 **文献标志码:** A **文章编号:** 1007-1326(2024)04-0446-07

引用:杨凯,肖克来提·霍加合买提,陆金帅,等.急性乙二醇中毒患者临床特征及死亡危险因素分析[J].职业卫生与应急救援,2024,42(4):446-451;458.

Analysis of clinical characteristics and fatality risk factors in patients with acute ethylene glycol poisoning

YANG Kai¹, Xiaokelaiti HUOJIAHEMAITI¹, LU Jinshuai², LI Guoqi³, LI Xinpeng¹, PENG Peng¹ (1. Emergency Trauma Center, First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang 830011, China; 2. Emergency Center, People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Urumqi, Xinjiang 830002, China; 3. Emergency Center, The Second Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang 830017, China)

Abstract: Objective To analyze the clinical characteristics and death-related risk factors of patients with acute ethylene glycol (EG) poisoning in order to guide clinical diagnosis and prognosis evaluation. **Methods** A retrospective analysis was done on the clinical data of 43 patients with acute EG poisoning admitted to the Emergency Department and ICU in 3 hospitals in Xinjiang from January 2010 to December 2022. The patients were divided into survival and death groups based on their in-hospital survival status. The differences in various indicators between the two groups were compared. Binary logistic regression analysis was used to determine independent risk factors affecting prognosis, and the receiver operating curve characteristic (ROC) curve was used to analyze the predictive ability of relevant indicators for the prognosis of acute EG poisoning patients. **Results** Among 43 patients, 31 were male (72.09%), and 32 cases were accidental ingestion

基金项目:新疆维吾尔自治区研究生实践创新项目(XJ2023G164);新疆维吾尔自治区自然科学基金面上项目(2022D01C226)

作者简介:杨凯(1993—),男,博士在读

通信作者:彭鹏,主任医师、教授, E-mail: 1742453859@qq.com

(74.42%)。There were 9 cases of death (20.93%) and 41 cases (95.35%) of acute kidney injury. The patients had varying degrees of consciousness disorders [GCS score (9.767 ± 1.900) points]. The values of lactate, potassium ions, anion gap (AG), osmolar gap (OG), and blood creatinine were higher than the normal reference range. Results of the binary logistic regression analysis indicated that a higher AG was associated with an increased risk of mortality (OR = 1.424, $P < 0.05$); higher GCS scores were associated with a decreased risk of mortality (OR = 0.161, $P < 0.05$); and patients treated with ethanol had a reduced risk of mortality compared to those without ethanol treatment (OR = 0.003, $P < 0.05$). ROC analysis showed that the area under the curve (AUC) for the combination of AG and GCS scores was 0.918 (95% CI: 0.836 to 1), which was higher than the AUC for AG alone (0.886, 95% CI: 0.771 to 1) and the AUC of GCS score (0.842, 95% CI: 0.718 to 0.965). **Conclusions** Acute ethylene glycol (EG) poisoning was characterized by high AG metabolic acidosis with elevated OG or altered consciousness, often leading to acute kidney injury. High AG, low GCS scores, and a lack of ethanol treatment were independent risk factors for mortality. The prediction accuracy of the patient's prognosis could be improved with the combination of AG and GCS scores.

Keywords: ethylene glycol; poisoning; clinical features; prognosis; risk factors; metabolic acidosis; acute kidney injury

乙二醇(ethylene glycol, EG)是一种无色、无味、带有甜味的液体,常见于醇类中毒案例中,是临床毒理学研究的重要对象。EG 存在于许多工业产品中,包括防冻液、玻璃水、除冰剂、洗涤剂、油漆和化妆品等^[1]。大多数 EG 中毒是由于意外、自杀企图和酒精替代等经口摄入含有 EG 的液体引起,其中防冻液是最常见的中毒源。据美国中毒数据中心统计,2021 年美国 EG 中毒患者共 6 474 例,占有中毒患者的 0.31%^[2]。而我国缺少大样本的临床毒理学数据库以及关于 EG 中毒的大样本临床研究,因此 EG 中毒在国内的发生率尚不清楚。EG 本身没有高毒性,但经乙醇脱氢酶(alcohol dehydrogenase, ADH)等生物酶代谢后的代谢产物乙醇酸、草酸可导致代谢性酸中毒、肾损伤、脑水肿、多器官衰竭,甚至死亡^[3-4]。EG 中毒目前仍然缺乏快速、有效、可用于临床的实验室检查手段,诊断及评估往往依靠病史以及一些非特异性的实验室检查结果。据报道,EG(体积分数为 95%的浓缩溶液)致死剂量约为 1~2 mL/kg,或约为 1 500 mg/kg^[5]。因为摄入量和开始治疗时间的差异,导致了 EG 中毒的预后差异很大。当出现严重的代谢性酸中毒以及治疗延迟时,患者病死率明显升高。乙醇已被证实可用于阻断 ADH,是一种相对有效的 EG 中毒备选的药物治疗方案^[6]。由于可用于 EG 中毒治疗的安全可靠的药物甲吡唑在国内并未上市,国内多采用乙醇作为药物治疗的手段,但是乙醇治疗过程中会出现诸多药物治疗相关并发症。血液透析治疗虽然可以改善患者预后,但价格相对高昂,明显地增加了医疗成本,而且也不是所有医院都可以在急诊一线进行床旁血液透析,因此,急性 EG 中毒的诊治给临床工作

带来了极大的挑战。本研究意在通过回顾性分析新疆乌鲁木齐市 3 家大型综合性三甲医院 2010 年以来收治的急性 EG 中毒患者的临床资料,分析患者的临床特征,以期发现影响患者预后的相关危险因素,为临床诊治及预后判断提供依据。

1 对象与方法

1.1 对象

选取新疆医科大学第一附属医院、新疆医科大学第二附属医院以及新疆维吾尔自治区人民医院急诊科以及重症加强护理病房(intensive care unit, ICU)2010 年 1 月—2022 年 12 月收治的 43 例急性乙二醇中毒患者为研究对象。纳入标准:(1)年龄 ≥ 18 岁;(2)明确的乙二醇或乙二醇制剂(如防冻液)中毒史;(3)有相应的临床表现及症状;(4)临床资料完整,入院 4 h 内有完整的血气分析、生化等实验室检查结果,如为转诊患者须有完整的首诊检查结果及治疗方案。排除标准:(1)混合有毒醇类(如玻璃水:乙二醇、丙二醇、异丙醇)或多种毒物混合中毒;(2)既往有严重的心、肺、肝、肾衰竭者;(3)放弃治疗、自动出院以及无法追溯临床结局者;(4)孕妇及哺乳期妇女。本研究为回顾性病例对照研究,研究内容符合医学伦理学标准,获得新疆医科大学第一附属医院医学伦理委员会审批(伦理审批号:K202307-03)。

1.2 方法

1.2.1 样本的确定

通过以上 3 家医院的病历系统共收集急性乙二醇中毒病例 49 例,根据纳入与排除标准,临床资料不完整 1 例、混合有毒醇中毒(玻璃水)1 例、多种

有毒物质中毒 1 例,放弃治疗自动出院 3 例,最终有 43 例急性乙二醇中毒患者纳入本研究。

1.2.2 观察指标

收集并分析所有患者的一般资料:年龄、性别、中毒原因以及既往史;入院 12 h 内的格拉斯哥昏迷评分(Glasgow coma score, GCS);入院时的实验室检查:包括动脉血气分析、肝功能、肾功能、渗透压、心肌酶等;计算阴离子间隙(anion gap, AG)、渗透压间隙(osmolar gap, OG);入院 24 h 内是否发生急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)、药物性肝损伤(drug-induced liver injury, DILI)以及急性心肌损伤(acute myocardial injury, AMI);关键治疗方式:乙醇治疗或连续静脉-静脉血液透析(continuous veno-venous hemodialysis, CVVHD)治疗。

1.2.3 相关诊断标准

(1) 急性肾损伤。根据改善全球肾脏病预后组织(KDIGO)2019 年共识会议关于 AKI 的诊断标准^[7]:肾功能在 48 h 内突然减退,表现为血肌酐升高 $\geq 26.5 \mu\text{mol/L}$ (0.3 mg/dL),或血肌酐 7 d 内升高至基线水平 50%以上;或尿量 $< 0.5 \text{ mL}/(\text{kg} \cdot \text{h})$,持续时间 $> 6 \text{ h}$ 。

(2) 药物性肝损伤。① 谷丙转氨酶 ≥ 5 倍参考值上限;② 碱性磷酸酶 ≥ 2 倍参考值上限;③ 谷丙转氨酶 ≥ 3 倍参考值上限,且总胆红素 ≥ 2 倍参考值上限;满足以上任一条件者即可诊断^[8]。

(3) 急性心肌损伤。根据第四版心肌梗死全球统一定义^[9]:当心肌肌钙蛋白值(cardiac troponin, cTn)升高,至少有 1 次超过第 99%参考值上限,且存在升高或(和)下降过程就可以定义为急性心肌损伤。

1.2.4 统计学分析

使用 SPSS 23.0 统计软件进行统计学分析。使用描述性统计对研究对象的基线人口统计学进行比较。计数资料以例数(构成比或率/%)表示,组间比较使用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。计量资料首先进行 Shapiro-wilk 正态性检验;如果服从正态分布,用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用独立样本 t 检验,当方差不齐时采用 t' 检验;如果不服从正态分布则用中位数(第 25、75 百分位数)[$M(P_{25}, P_{75})$]表示,组间比较采用 Mann-Whitney U 检验。采用二元 logistic 回归分析影响预后的独立危险因素。采用受试者工作特征曲线(receiver operator characteristic curve, ROC)分析相关指标单独及联合预测患者预后的能力,并确定相关指标的最佳截断值(cut-off 值)。使用 GraphPad Prism 8.0.2 软件进行

绘图。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基线资料及治疗方法的比较

43 例急性乙二醇中毒患者平均年龄(47.72 ± 9.86)岁,男性 31 例(占 72.09%),存活 34 例(占 79.07%),死亡 9 例(占 20.93%)。32 例(占 74.42%)患者中毒原因为误服;41 例(占 95.35%)患者发生了急性肾损伤;1 例(占 2.33%)患者发生了急性心肌损伤,且该患者为死亡组患者;所有患者均未发生急性药物性肝损伤。治疗方面,26 例(占 60.47%)患者接受了乙醇治疗,其中存活组中乙醇治疗的使用率(70.59%)高于死亡组(22.22%),差异有统计学意义($P < 0.05$)。死亡组患者 GCS 评分低于存活组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。存活组与死亡组患者在性别、年龄、中毒原因、基础疾病、急性肾损伤、药物性肝损伤、急性心肌损伤、CVVHD 治疗以及 CVVHD 联合乙醇治疗上组间差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。见表 1。

2.2 入院时实验室检查结果比较

从样本总体来看,动脉血 pH 值、钙离子以及碳酸氢根离子低于正常参考值范围;动脉血乳酸、钾离子、OG、AG、血肌酐以及血尿素氮高于正常参考值范围;而钠离子、肝功能、心肌酶以及肌钙蛋白 I 均在正常参考值范围内。存活组与死亡组比较,死亡组动脉血 pH 值以及动脉血碳酸氢根离子低于存活组(均 $P < 0.05$);死亡组动脉血乳酸以及 AG 高于存活组(均 $P < 0.05$);其余指标差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。见表 2。

2.3 急性乙二醇中毒患者死亡风险分析

单因素分析结果显示,入院时 pH 值、碳酸氢根离子、乳酸、AG、GCS 评分、乙醇治疗情况在两组间差异有统计学意义(均 $P < 0.05$)。在临床上,pH 值与 AG 存在明显的相互影响作用,二者密切相关,且乙二醇中毒时 AG 是导致 pH 下降的根本原因,因此将碳酸氢根离子、乳酸、AG、GCS 评分、乙醇治疗作为预测变量,以在院存活状态作为响应变量(存活 = 0,死亡 = 1),纳入二元 logistic 回归模型进行分析。结果显示,AG 每升高 1 mmol/L,死亡风险增加至原来的 1.424 倍($P < 0.05$);GCS 评分每增加 1 分,死亡风险降低为原来的 0.161 倍($P < 0.05$);相比未接受乙醇治疗组,接受乙醇治疗组的死亡风险减少至 0.003 倍($P < 0.05$)。因此,高 AG、低 GCS 评分以及未接受乙醇治疗是患者死亡的独立危险因素。见表 3。

表1 患者临床一般资料及治疗方法的比较 [例(占比/%)]

指标	总体(n=43)	存活组(n=34)	死亡组(n=9)	t或χ ² 值	P值
男性	31(72.09)	25(73.53)	6(66.67)	<0.001	>0.999
年龄/岁	47.72 ± 9.86	47.77 ± 8.74	47.56 ± 13.97	0.056	0.956
中毒原因为误服	32(74.42)	27(79.41)	5(55.56)	1.059	0.303
基础疾病					
冠心病	3(6.98)	2(5.88)	1(11.11)	<0.001	>0.999
高血压	4(9.30)	2(5.88)	2(22.22)	0.732	0.392
糖尿病	3(6.98)	2(5.88)	1(11.11)	<0.001	>0.999
慢性肾功能不全	2(4.65)	1(2.94)	1(11.11)	0.021	0.885
急性肾损伤	41(95.35)	32(94.12)	9(100)		>0.999 ^①
药物性肝损伤	0(0)	0(0)	0(0)		
急性心肌梗死	1(2.33)	0(0)	1(11.11)		0.209 ^①
GCS评分/分	9.767 ± 1.900	10.206 ± 1.805	8.111 ± 1.269	3.260	0.002
治疗措施					
乙醇治疗	26(60.47)	24(70.59)	2(22.22)	5.088	0.024
CVVHD治疗	39(90.70)	30(88.24)	9(100)		0.564 ^①
乙醇+CVVHD治疗	22(51.16)	20(58.82)	2(22.22)	2.491	0.114

注:①为 Fisher 确切概率法。

表2 入院时实验室检查结果的比较

指标	参考值范围	总体(n=43)	存活组(n=34)	死亡组(n=9)	t或Z值	P值
pH值	7.35 ~ 7.45	7.120(7.030, 7.170)	7.135(7.080, 7.173)	7.020(6.940, 7.085)	-2.569	0.010
钾离子/(mmol/L)	3.4 ~ 4.5	5.435 ± 0.662	5.338 ± 0.546	5.800 ± 0.939	-1.919	0.062
钠离子/(mmol/L)	135 ~ 146	142.163 ± 3.741	142.059 ± 3.892	142.556 ± 3.283	-0.350	0.728
钙离子/(mmol/L)	1.15 ~ 1.35	1.045 ± 0.088	1.059 ± 0.076	0.993 ± 0.112	1.642	0.132
碳酸氢根离子/(mmol/L)	18 ~ 23	10.940 ± 4.227	11.597 ± 4.239	8.456 ± 3.300	2.058	0.046
乳酸/(mmol/L)	0.5 ~ 2.2	20.00(17.60, 22.30)	19.45(15.60, 22.00)	22.00(20.20, 24.05)	-2.045	0.041
OG/(mOsm/L) ^①	≤ 10	16.70(15.10, 20.10)	17.15(15.50, 22.25)	16.30(15.30, 18.80)	-0.612	0.540
AG/(mmol/L)	8 ~ 16	23.20(20.40, 32.30)	22.40(20.08, 26.95)	35.70(32.40, 39.10)	-3.523	<0.001
肌酐/(μmol/L)	58 ~ 110	354.00(231.00, 502.00)	348.50(211.00, 464.25)	443.00(309.50, 626.00)	-1.776	0.076
尿素氮/(mmol/L)	3.2 ~ 7.1	11.30(5.70, 18.40)	10.95(5.53, 18.60)	11.90(9.00, 18.65)	-0.911	0.362
谷草转氨酶/(U/L)	17 ~ 59	26.66(22.46, 31.01)	26.48(21.51, 30.16)	28.87(24.25, 35.76)	-1.284	0.199
谷丙转氨酶/(U/L)	21 ~ 72	39.931 ± 10.713	38.504 ± 10.417	45.320 ± 10.656	-1.738	0.090
碱性磷酸酶/(U/L)	38 ~ 126	94.29 ± 10.36	93.53 ± 10.47	97.18 ± 9.99	-0.940	0.353
总胆红素(μmol/L)	3 ~ 22	9.760(8.630, 11.920)	9.755(8.458, 12.075)	9.840(9.415, 12.255)	-0.552	0.601
肌钙蛋白I(μg/L)	0 ~ 0.034	0.020(0.015, 0.026)	0.019(0.014, 0.024)	0.021(0.019, 0.026)	-1.364	0.172
肌酸激酶/(IU/L)	55 ~ 170	115.773 ± 29.253	112.569 ± 28.085	127.879 ± 32.095	-1.413	0.165
肌酸激酶同工酶/(ng/mL)	0 ~ 2.03	1.168 ± 0.317	1.136 ± 0.311	1.289 ± 0.331	-1.299	0.201

注:① 1 mOsm/L = 1 mmol/L。

表3 急性乙二醇中毒患者死亡风险的二元 logistic 回归分析

指标	β值	SE值	Wald χ ² 值	P值	OR值	95%CI值
碳酸氢根离子/(mmol/L)	-0.155	0.210	0.544	0.461	0.857	0.568 ~ 1.292
乳酸/(mmol/L)	-0.154	0.224	0.474	0.491	0.857	0.552 ~ 1.330
AG/(mmol/L)	0.353	0.175	4.051	0.044	1.424	1.009 ~ 2.008
GCS评分	-1.827	0.876	4.352	0.037	0.161	0.029 ~ 0.895
乙醇治疗(以未接受治疗为对照)	-5.707	2.672	4.561	0.033	0.003	0.001 ~ 0.625

2.4 AG与GCS评分对急性乙二醇中毒患者预后的预测价值

AG预测急性乙二醇中毒患者死亡的曲线下面积(area under curve, AUC)为0.886(95%CI:0.771 ~ 1), cut-off值30.4 mmol/L, 即AG ≥ 30.4 mmol/L的急性乙二醇中毒患者死亡风险明显升高, 其预测的灵敏度为0.889, 特异度为0.824。GCS评分预测急性乙二醇中毒患者死亡的AUC为0.842(95%CI:0.718 ~ 0.965), cut-off值9.5分, 即GCS评分 ≤ 9

分的急性乙二醇中毒患者死亡风险明显升高,其预测的灵敏度为 0.706,特异度为 0.889。AG 联合 GCS 评分预测急性乙二醇中毒患者死亡的 AUC 为 0.918 (95%CI:0.836 ~ 1),其预测的灵敏度为 0.999,特异度为 0.794。见表 4、图 1。

表 4 AG、GCS 评分单独及联合预测急性乙二醇中毒预后 ROC 结果

预测因子	AUC	标准误	P 值	95%CI 值	灵敏度	特异度	Cut-off 值
AG	0.886	0.058	< 0.001	0.771 ~ 1	0.889	0.824	30.4
GCS 评分	0.842	0.063	0.002	0.718 ~ 0.965	0.706	0.889	9.5
AG+GCS 评分	0.918	0.042	< 0.001	0.836 ~ 1	0.999	0.794	0.125

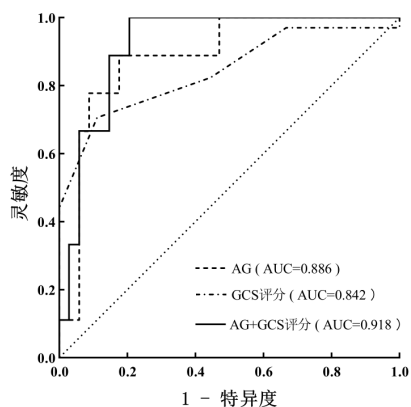


图 1 AG、GCS 单独评分及联合预测急性乙二醇中毒预后 ROC

3 讨论

本次研究的 EG 中毒患者以男性为主,主要中毒原因为误服,患者出现了不同程度的意识障碍,几乎所有 EG 中毒患者出现了 AKI,然而很少出现 DILI 和 AMI,实验室检查结果表现为 AG 升高型代谢性酸中毒并伴有高 OG、高钾血症以及高乳酸血症,这与既往的研究结果^[10]相同。但是,本次研究为多中心回顾性病例对照研究,纳入样本量更多,与既往的研究结果不同的是,本次研究发现 EG 中毒患者出现了不同程度的低钙血症,并且按照在院存活情况进行分组后发现高 AG、低 GCS 评分以及未接受乙醇治疗为患者死亡的独立危险因素。

EG 在胃肠道吸收迅速,其在摄入后 2 h 内血药浓度即可达峰,半衰期约为 4 h^[11]。EG 中毒最初的症状与酒精中毒相似,表现为共济失调、言语不清,但随着其代谢进一步地深入,EG 被代谢为乙醇酸、乙醛酸以及草酸,草酸与钙的结合形成草酸钙结晶沉积在脑血管中,并且这些有机酸可以直接刺激大脑导致脑水肿的发生,最终引起意识障碍^[12-13]。草酸钙结晶还可以黏附在肾小管细胞膜上并沉积在肾小管中,导致肾小管上皮细胞坏死,这是 AKI 发

生的主要原因^[14]。草酸与钙的结合还会引起低钙血症,EG 中毒后肌肉抽搐、癫痫发作可能与低钙血症有关^[15]。

EG 为小分子有机物,血浆中 EG 浓度的增加,可以导致测量的血浆渗透压高于计算所得的血浆渗透压,致使血浆 OG 增加^[16]。随着代谢时间的延长,EG 逐渐代谢为乙醇酸、乙醛酸、草酸,OG 逐渐下降,形成的这些有机酸的蓄积导致了明显的 AG 升高型代谢性酸中毒,这也是 EG 中毒的典型实验室检查结果之一^[17]。由于乙二醇毒物分析检测并不是在所有医院的实验室都可以进行,当患者出现 AG 升高型代谢性酸中毒伴有 OG 升高时应高度警惕乙二醇中毒。但是 AG 和 OG 既不够敏感,也不够特异,无法确定诊断或排除 EG 中毒,因为甲醇、二甘醇、丙二醇、水杨酸盐中毒以及糖尿病酮症酸中毒和酒精性酮症酸中毒等也会出现类似的实验室检查结果^[15]。

乙醇酸已被证实是 EG 中毒时 AG 升高型代谢性酸中毒的主要原因,其血清浓度与临床表现的严重程度及预后相关^[18]。血浆乙醇酸浓度 ≥ 10.0 mmol/L 是 EG 中毒急性肾衰竭和总体严重程度的合理预测阈值^[19]。在一项 41 例 EG 中毒住院患者的研究^[20]中发现,初始 AG > 20 mmol/L 是 EG 中毒时急性肾衰竭发展的预测因子,并且确定了乙醇酸和 AG 之间具有相关性($r = 0.879$)。在一项对 6 例 EG 中毒患者的研究^[21]中也显示,乙醇酸浓度与 AG 高度相关($r = 0.923$),并占 AG 增加的 96.1%。因此,在 EG 中毒时,增加的 AG 可视为乙醇酸浓度的近似值。本研究发现,AG 升高是急性 EG 中毒患者死亡的独立危险因素,并推测患者血浆 AG ≥ 30.4 mmol/L 对急性 EG 中毒患者死亡具有预测价值(灵敏度 0.889,特异度 0.824)。

乙二醇中毒可造成不同程度的神经系统损伤,有证据证实是草酸钙结晶在脑内沉积所致,也有证据指出是有机酸的直接损伤作用^[22]。有研究^[23]发现,急性 EG 中毒后出现意识改变尤其是昏迷是影响患者预后的危险因素。另有研究^[24]发现,急性 EG 中毒伴有急性肾损伤时,有超过一半的患者 GCS 评分 < 8 分。还有研究^[25]发现,GCS 评分低的急性 EG 中毒患者 90 d 病死率明显高于 GCS 评分高的患者。本研究结果与以上研究结果类似,本研究发现,较低的 GCS 评分是急性 EG 中毒患者死亡的独立危险因素,并且 GCS 评分 ≤ 9 分对急性 EG 中毒患者死亡具有预测价值(灵敏度 0.706,特异度 0.889)。

乙醇作为 ADH 抑制剂可用于急性 EG 中毒的治疗已被广泛证实^[26]。然而,乙醇治疗需要比使用甲吡唑有更频繁的实验室检测,以确保血乙醇水平维持在适当的治疗浓度范围内;其次,乙醇的额外神经系统抑制作用以及肝毒性、低血糖等并发症,患者往往需要更密切的精神状态、呼吸监测以及实验室检测等^[27]。这些问题可能影响临床病程或对治疗反应的解释,并且乙醇治疗并未写入近些年的有毒醇中毒诊治指南,导致临床医生对使用乙醇的治疗方案存在顾虑而选择单纯的血液透析治疗。本研究发现,未使用乙醇治疗是患者死亡的独立危险因素。在我国甲吡唑难以获得的背景下,使用乙醇竞争性抑制肝脏 ADH 仍然是急性 EG 中毒治疗的有效方案。

CVVHD 是急诊及 ICU 最常用的床旁血液透析模式。2023 年中毒体外治疗工作组(EXTRIP)对 EG 中毒体外治疗给出了详细的推荐意见^[28],但须监测 EG、AG 或乙醇酸盐水平。在我国绝大多数医疗机构并不具备可用于检测血 EG 和血乙醇酸盐水平的色谱技术,因此临床医生做出血液透析的决定往往是基于临床表现等综合因素。本研究中,存活组患者血液透析使用率为 91.18%,死亡组患者血液透析使用率为 100%,导致患者死亡的原因可能与中毒剂量大及未使用乙醇治疗有关。

本研究也存在不足之处。首先,由于 3 家医院的实验室均不具备有毒醇检测的气相色谱技术,故无法分析血清中有毒物质如血 EG、乙醇酸、草酸水平与患者预后的关系;其次,没有完整地获取到所有纳入本研究患者 EG 暴露至就诊的时间;再者,虽然本研究发现高 AG 是影响急性 EG 中毒患者死亡的独立危险因素,但由于正常人群中 AG 本身差异很大,本研究最后得出的血浆 AG ≥ 30.4 mmol/L 对急性 EG 中毒患者死亡具有预测价值的结论可能无法对所有患者适用;最后,本研究只观察了患者的在院存活状况,并未随访患者 28 d 或者更长时间的存活情况,可能导致结果出现偏差。

清楚地了解 EG 中毒的病理生理学、临床表现、实验室检查结果的特征以及治疗方案,有助于加快诊断和改善患者的预后。任何不明原因的 AG 升高型代谢性酸中毒合并 OG 升高或意识障碍的患者都应考虑是否存在急性 EG 中毒的情况考虑在内。在没有禁忌证的情况下,急性 EG 中毒患者应尽早使用乙醇治疗。AG ≥ 30.4 mmol/L 以及 GCS 评分 ≤ 9 分对急性 EG 中毒患者死亡具有预测价值,二者联合可进一步提高预测效能。

作者声明 本文无实际或潜在的利益冲突

参考文献

- [1] ROSS J A, BOREK H A, HOLSTEGE C P, et al. Toxic alcohol poisoning[J]. Emerg Med Clin North Am, 2022, 40(2): 327-341.
- [2] GUMMIN D D, MOWRY J B, BEUHLER M C, et al. 2021 annual report of the national poison data system (c)(NPDS) from America's poison centers: 39th annual report [J]. Clin Toxicol, 2022, 60(12): 1381-1643.
- [3] KRAUT J A, KURTZ I. Toxic alcohol ingestions: clinical features, diagnosis, and management [J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2008, 3(1): 208-225.
- [4] SHAH N, KHAYAT M, OWSHALIMPUR D, et al. Mass poisoning from ethylene glycol at a U S military base [J]. Mil Med, 2023, 188(9-10): e3261-e3264.
- [5] SIDLAK A M, MARINO R T, VAN MEERBEKE J P, et al. Single versus continued dosing of fomepizole during hemodialysis in ethylene glycol toxicity [J]. Clin Toxicol, 2021, 59(2): 106-110.
- [6] WILLIAMS R H, ERICKSON T. Evaluating toxic alcohol poisoning in the emergency setting [J]. Lab Med, 1998, 29(2): 102-108.
- [7] OSTERMANN M, BELLOMO R, BURDMANN E A, et al. Controversies in acute kidney injury: conclusions from a kidney disease: improving global outcomes (KDIGO) conference [J]. Kidney Int, 2020, 98(2): 294-309.
- [8] 中国医药生物技术协会药物性肝损伤防治技术专业委员会, 中华医学会肝病学会分会药物性肝病学组. 中国药物性肝损伤诊治指南(2023年版)[J]. 中华肝脏病杂志, 2023, 31(4): 355-384.
- [9] THYGESEN K, ALPERT J S, JAFFE A S, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018) [J]. Kardiol Pol, 2018, 76(10): 1383-1415.
- [10] 高冉冉, 杨建中, 彭鹏. 乙二醇中毒治疗 [J]. 中国急救复苏与灾害医学杂志, 2015, 10(9): 899-900.
- [11] HOYTE C, SCHIMMEL J, HADIANFAR A, et al. Toxic alcohol poisoning characteristics and treatments from 2000 to 2017 at a United States regional poison center [J]. Daru, 2021, 29(2): 367-376.
- [12] FROBERG K, DORION R P, MCMARTIN K E. The role of calcium oxalate crystal deposition in cerebral vessels during ethylene glycol poisoning [J]. Clin Toxicol, 2006, 44(3): 315-318.
- [13] CORR P, SZ6LICS M. Neuroimaging findings in acute ethylene glycol poisoning [J]. J Med Imaging Radiat Oncol, 2012, 56(4): 442-444.
- [14] NG P C Y, LONG B J, DAVIS W T, et al. Toxic alcohol diagnosis and management: an emergency medicine review [J]. Intern Emerg Med, 2018, 13(3): 375-383.
- [15] ROSS J A, BOREK A, HOLSTEGE C P. Toxic alcohols [J]. Crit Care Clin, 2021, 37(3): 643-656.
- [16] GALLAGHER N, EDWARDS F J. The diagnosis and management of toxic alcohol poisoning in the emergency department: a review article [J]. Adv J Emerg Med, 2019, 3(3): e28.

(下转第 458 页)

- 者报告结局与临床客观指标的相关性研究[J]. 中国全科医学, 2018, 21(6): 643-647.
- [15] 李平. 获得性再生障碍性贫血患者健康相关生活质量与社会支持相关性分析[D]. 济南: 山东大学, 2018.
- [16] HAZRA A, GOGTAY N. Biostatistics series module 6: correlation and linear regression[J]. Indian J Dermatol, 2016, 61(6): 593-601.
- [17] 林辉, 郭美琼, 郭翔, 等. 90例职业性慢性苯中毒接诊案例分析[J]. 职业卫生与应急救援, 2018, 36(4): 322-324.
- [18] 吴含恬, 郭孔荣, 方延, 等. 慢性苯中毒患者脱离苯接触后外周血淋巴细胞微核率与血常规指标变化特征[J]. 环境与职业医学, 2017, 34(5): 392-397.
- [19] KOH D H, JEON H K, LEE S G, et al. The relationship between low-level benzene exposure and blood cell counts in Korean workers[J]. Occup Environ Med, 2015, 72(6): 421-427.
- [20] 谭楠楠, 章轶立, 杜康佳, 等. 慢性心力衰竭患者生活质量及其影响因素的调查研究[J]. 北京中医药大学学报, 2021, 44(2): 159-164.
- [21] 于佳明, 张莹, 欧凤荣, 等. 恩格尔系数划分人群及其生活质量比较分析[J]. 中国公共卫生, 2017, 33(6): 954-957.
- [22] 徐瑞卿. 职业性苯中毒患者的个性化心理护理效果观察[J]. 职业卫生与应急救援, 2017, 35(2): 171-172.
- [23] YANG J, WANG Q, ZHANG S, et al. The dynamic changes of cellular immunity among frontline medical workers who supported Wuhan for fighting against the COVID-19 [J]. Int Immunopharmacol, 2022, 102: 108392.
- [24] 庄小舟, 刘晓勇, 蔡木蔚, 等. 某石油储运企业维修工人职业性慢性苯中毒发病原因调查[J]. 职业卫生与应急救援, 2017, 35(3): 249-251.
- [25] 郭亚东, 杜银科, 殷淑惠, 等. 辽宁地区部分城市553例透析患者生活质量调查及影响因素分析[J]. 中国实用内科杂志, 2023, 43(12): 1023-1027.

收稿日期: 2023-12-06

(上接第451页)

- [17] GABOW P A, CLAY K, SULLIVAN J B, et al. Organic acids in ethylene glycol intoxication [J]. Ann Intern Med, 1986, 105(1): 16-20.
- [18] HEWLETT T P, MCMARTIN K E, LAURO A J, et al. Ethylene glycol poisoning: the value of glycolic acid determinations for diagnosis and treatment [J]. J Toxicol Clin Toxicol, 1986, 24(5): 389-402.
- [19] JACOBSEN D, OVERBO S, OSTBORG J, et al. Glycolate causes the acidosis in ethylene glycol poisoning and is effectively removed by hemodialysis [J]. Acta Med Scand, 1984, 216(4): 409-416.
- [20] PORTER W H, RUTTER P W, BUSH B A, et al. Ethylene glycol toxicity: the role of serum glycolic acid in hemodialysis [J]. J Toxicol Clin Toxicol, 2001, 39(6): 607-615.
- [21] MOREAU C L, KERNS W, FORD M D, et al. Glycolate kinetics and hemodialysis clearance in ethylene glycol poisoning [J]. J Toxicol Clin Toxicol, 1998, 36(7): 659-666.
- [22] KRAUT J A, MULLINS M E. Toxic alcohols [J]. N Engl J Med, 2018, 378(3): 270-280.
- [23] LUNG D D, KEARNEY T E, BRASIEL J A, et al. Predictors of death and prolonged renal insufficiency in ethylene glycol poisoning [J]. J Intensive Care Med, 2015, 30(5): 270-277.
- [24] ILIUTA I A, LACHANCE P, GHANNOUM M, et al. Prediction and validation of the duration of hemodialysis sessions for the treatment of acute ethylene glycol poisoning [J]. Kidney Int, 2017, 92(2): 453-460.
- [25] KUUSELA E, JÄRVISALO M J, HELLMAN T, et al. Mortality and associated risk factors in patients with severe methanol or ethylene glycol poisoning treated with dialysis: a retrospective cohort study [J]. J Int Med Res, 2022, 50(2): 3000605221081427.
- [26] MCMARTIN K, JACOBSEN D, HOVDA K E. Antidotes for poisoning by alcohols that form toxic metabolites [J]. Brit J Clin Pharmacol, 2016, 81(3): 505-515.
- [27] SASANAMI M, YAMADA T, OBARA T, et al. Oral ethanol treatment for ethylene glycol intoxication [J]. Cureus, 2020, 12(12): e12268.
- [28] GHANNOUM M, GOSSELIN S, HOFFMAN R S, et al. Extracorporeal treatment for ethylene glycol poisoning: systematic review and recommendations from the EXTRIP workgroup [J]. Crit Care, 2023, 27(1): 56.

收稿日期: 2024-01-12