

急性有机磷农药中毒患者严重程度相关的危险因素分析

李思佳¹, 贾国强^{2*}

¹青海大学研究生院, 青海 西宁

²青海大学附属医院急救中心, 青海 西宁

收稿日期: 2022年5月27日; 录用日期: 2022年6月19日; 发布日期: 2022年6月29日

摘要

急性有机磷农药中毒(acute organophosphorus pesticide poisoning, AOPP), 是指机体在短时间内食用、吸入或接触大量有机磷农药后出现的一系列急性中毒的症状和体征, 其特点是起病急、进展快、病死率高, 所以, 不断提高AOPP救治成功率有重要意义, 对患者病情严重程度和预后的评估是对其进行有效救治的重要环节, 为提高患者临床救治成功率, 改善预后, 本文将针对评估患者病情的严重程度及影响预后的危险因素展开简要综述。

关键词

急性有机磷农药中毒, 危险因素, 严重程度, 预后

Analysis of Risk Factors Related to Severity of Patients with Acute Organophosphorus Pesticide Poisoning

Sijia Li¹, Guoqiang Jia^{2*}

¹Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai

²Emergency Center, Qinghai University Affiliated Hospital, Xining Qinghai

Received: May 27th, 2022; accepted: Jun. 19th, 2022; published: Jun. 29th, 2022

Abstract

Acute organophosphorus pesticide poisoning (AOPP) refers to a series of symptoms and signs of

*通讯作者。

acute poisoning after the body ingestion, inhalation or exposure to a large number of organophosphorus pesticides in a short period of time, which is characterized by rapid onset, rapid progression and high mortality. Therefore, it is of great significance to continuously improve the success rate of AOPP treatment. Evaluation of the severity and prognosis of patients is an important step for effective treatment. In order to improve the success rate of clinical treatment and prognosis of patients, this paper will briefly review the evaluation of the severity of patients' conditions and risk factors affecting prognosis.

Keywords

Acute Organophosphorus Pesticide Poisoning, Risk Factors, Severity, Prognosis

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 前言

有机磷农药(organophosphorus pesticides, OPs), 是指含磷元素的有机化合物农药, 是世界上最常使用的杀虫剂之一[1]。根据世界卫生组织(World Health Organization, WHO)的一份报告, AOPP 目前是最常见的农药中毒类型, 尤其多见于发展中国家的农业社会[2]。据资料统计显示, 我国使用农药的自杀率呈逐年下降趋势, 但在 2018 年使用杀虫剂自杀在所有自杀中仍是首要原因[3]。目前在临床工作中, 一般对 AOPP 患者进行经验性诊断和治疗, 由于患者摄入农药类型、剂量、时间等不能准确判断, 且目前国内外缺少对 AOPP 患者病情评估的有效方法, 一定程度上影响治疗效果。因此, 寻找影响患者预后的危险因素, 快速评估病情的严重程度, 开始快速适当的治疗, 改善预后是至关重要的。

2. 有机磷农药的中毒机制及多器官损害

2.1. 中毒机制

OPs 对人体的毒性主要是对胆碱酯酶(cholinesterase, CHE)的抑制, 其随着消化道、皮肤黏膜及呼吸道进入体内可与 CHE 结合, 形成化学性质稳定的磷酰化胆碱酯酶, 使 CHE 分解乙酰胆碱的能力丧失, 导致体内乙酰胆碱大量蓄积[4] [5]。国内外报道认为, AOPP 发病机制是 OPs 通过羟基磷酸化结合乙酰胆碱酯酶, 有效抑制乙酰胆碱酯酶, 乙酰胆碱酯酶缺乏导致乙酰胆碱在突触间隙中的蓄积刺激胆碱能神经异常兴奋而引发系列临床病症反应[6] [7]。

2.2. 多器官损害

毒物进入体内后迅速到达全身各脏器, 对组织器官造成器质性和功能性损伤, 包括 1) 肺部损害: AOPP 呼吸道并发症包括迟发性神经肌肉接头功能障碍、吸入性肺炎、急性呼吸窘迫综合征等, 同时由外周急性胆碱能效应和中枢性呼吸暂停相结合造成的缺氧、呼吸衰竭被国内外相关报道证实为大多数病例死亡的主要原因[8]。2) 心脏损害: AOPP 心脏损害的并发症包括无症状的心电图异常(如窦性心动过速、窦性心动过缓、房室传导阻滞、Q-T 间期延长和 ST-T 改变), 危及生命的并发症(如恶性心律失常、严重高血压、低血压、心肌缺血和非心源性肺水肿)等[9]。其损伤机制如下: a) 农药对心肌的直接损害; b) 中毒后胆碱能危象、缺氧、电解质紊乱、酸中毒等因素导致损伤进一步加重; c) 中毒时交感和副交感神经

功能发生紊乱, 心脏需氧、耗氧量增加, 造成心肌缺血及传导功能障碍; d) 治疗过程中, 补液及大剂量阿托品增加心脏负荷[10]。AOPP 早期出现无症状的心电图异常容易被忽视, 易使临床工作中错过最佳治疗时机, 因此心脏损害成为 AOPP 患者死亡的重要原因之一[11] [12]。3) 肝肾损害: 严重 AOPP 状态下, OPs 对肝细胞产生直接毒性作用, 可能引起患者肝功能受损, 造成肝细胞坏死。同时抑制 CHE 活性, 造成肝脏微循环障碍, 肝细胞缺氧, AST 释放过多, AST 升高幅度与 OPs 致肝功能损害程度相关[13]; 肾脏损害大多表现轻微, 主要以血尿、蛋白尿为主, 少数患者存在一过性肾功能损害, 多数肾功能损害可逆[5]。

3. 与 AOPP 相关的危险因素

3.1. 胆碱酯酶(cholinesterase, CHE)

广泛存在于中枢神经系统的灰质中, 可与有机磷结合造成严重的神经功能紊乱, 对神经功能受损具有较高的特异性[14], CHE 下降是诊断 AOPP 的重要指标, 其机制有: 1) 肝脏是人体最主要的解毒器官, AOPP 所致肝脏储备能力下降与消耗增加可导致 CHE 合成减少; 2) 缺氧、炎症介质分泌、细胞毒素增加等均可诱导 CHE 合成减少, 并导致其活性下降; 3) 应激状态下, 酶蛋白分解增多, 也可导致血清 CHE 下降[15] [16] [17]。

3.2. 炎性指标

AOPP 发生后易出现多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS), OPs 进入人体后, 损伤血管内皮细胞引起单核-巨噬细胞及 T 淋巴细胞黏附, 机体单核-淋巴细胞系统被激活, 使炎症因子呈现爆发式释放, 导致全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response Syndrome, SIRS) [18], 随着巨噬细胞的激活, 产生肿瘤坏死因子(TNF- α)、白细胞介素(IL-1、IL-2、IL-8)等一系列前炎症细胞因子(PIC), 通过炎症递质的放大效应导致机体自身破坏反应, 进一步发展至 MODS, 同时 AOPP 常伴有缺氧、休克、缺血/再灌注损伤等 SIRS 的诱发因素, 使细胞因子大量释放, 从而加重 MODS [19]。中性粒细胞/淋巴细胞比(neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR)、白细胞(white blood cell, WBC)、中性粒细胞(neutrophil, NC), 这些都是我们在临床上通过血常规可以轻易获取的指标, 它们越来越多的被引用到临床疾病的诊断中。NLR 被认为是机体应对病原体发生免疫应答的标志。国内张娜等[20]人的研究, 通过对不同中毒程度 AOPP 患者的一般资料及血液学指标进行分析, 发现重度 AOPP 患者 NC、NLR 评分高于轻中度组患者, AOPP 除了胆碱酯酶抑制机制外, 氧化应激发生在亚急性、急性、慢性 AOPP 机体中, 炎症指标 NC、NLR 升高可能与 AOPP 存在氧化应激相关, 国外一项回顾性研究[21], 在通气患者和急性农药中毒的非存活患者中, 白细胞和中性粒细胞计数和 NLR 显著增加, 这表明 NC、NLR、WBC 这些指标对评估 AOPP 患者的严重程度及预后有一定意义。

3.3. 酸碱状态

呼吸衰竭是 AOPP 的主要死亡原因, 动脉血氧分压(arterial partial pressure of oxygen, PaO₂)、二氧化碳分压(arterial partial pressure of carbon dioxide, PaCO₂)能快速直观地反映机体的呼吸状态, 酸碱度(potential of hydrogen, PH)、乳酸(blood lactic acid, Lac)能较好地反映内环境的酸碱状态, Lac 还能反映组织灌注情况[22]。Gil HyoWook 等[23]人的研究显示, AOPP 患者中, 大约有 33.6%存在酸碱平衡紊乱, 酸碱状态对 AOPP 死亡率相关, 但胆碱酯酶水平和酸碱状态之间的联系尚未被探索, 值得进一步研究评估。国内有研究[24]指出, 胆碱酯酶与 pH、碱剩余(base excess, BE)呈正相关, 与 Lac 呈负相关, 说明中毒越严重, 出现代谢性酸中毒的可能越大, 且代谢性酸中毒的程度越重。严重代谢性酸中毒时, 会增加

AOPP 患者循环衰竭的风险, 同时可影响呼吸、胃肠道、内分泌等多系统功能。所以酸碱异常与 AOPP 患者的死亡率密切相关[23]。

3.4. 相关评分系统

据我们所知, 目前正在使用几种评分系统来评估 AOPP 的严重程度, 如急性生理与慢性健康评分(Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II, APACHE II)、格拉斯哥昏迷量表(Glasgow Coma Scale, GCS)、序贯器官衰竭评分(Sequential Organ Failure Assessment, SOFA)和中毒严重程度评分(Poisoning Severity Score, PSS) [25]。APACHE II 评分系统由急性生理学评分、年龄评分、慢性健康状况评分三部分组成, 最后得分为三者之和, 分值越高表示病情越重, 评分作为一种常用临床评分方法, 可用来评价急危重症的严重程度和预后[20]。Sungurtekin 等[26]人的研究表明, APACHE II 评分与 ICU 住院时间、阿托品和普利多肝治疗的剂量和持续时间、血清胆碱酯酶浓度和死亡率相关。此外, 欧洲重症监护室提出的 SOFA 评分计算六组器官(呼吸、凝血、肝脏、循环、中枢神经系统和肾脏)功能障碍程度的总合值, 器官功能障碍与高死亡率相关, 而 AOPP 患者多数存在单一或多脏器功能障碍, 所以 SOFA 评分适用评估 AOPP 危重患者的器官损害预测死亡率, 近年来较多研究表明其对 AOPP 患者预后的预测是有用的, 具有客观、可靠、简单、易获取等优点[27]。另有文献[28]指出, PSS 评分, 即中毒严重度评分(poisoning severity score), 是由欧洲毒物中心和临床毒物学专家制定的主要针对患者的症状体征进行评估的量表, 但对死亡预测能力低于 APACHEII 评分或 SOFA 评分。而 SOFA 评分因其简单、客观, 可以为医生节省更多的时间来评估病情并及时采取有效的治疗, 是一个较好的死亡率预测指标, 并且, 联合 Lac 显著提高了三种评分系统预测能力。

4. 总结

随着如今人们生活压力的加大, 自杀的比例还在逐年攀升, 虽然现代医学的进步, 使得有机磷农药中毒患者的救治率呈逐年上升趋势, 但重症 AOPP 仍然因其严重并发症、预后差、致死率高是临床诊疗工作中的一大难题。就目前研究而言, 通过分析 AOPP 患者的早期临床指标, 血清胆碱酯酶、炎症指标、机体酸碱状态及相关 APACHE II 评分、SOFA 评分探讨其与预后的相关性, 寻找更简便、准确的预测指标, 以快速有效评估 AOPP 患者的病情严重程度, 协助临床医生在疾病发展的早期对病情的严重程度做出准确的判断及合理的治疗, 降低 AOPP 死亡率, 改善预后。

参考文献

- [1] Eddleston, M. and Gunnell, D. (2003) Suicide by Intentional Ingestion of Pesticides: A Continuing Tragedy in Developing Countries. *International Journal of Epidemiology*, **32**, 902-909. <https://doi.org/10.1093/ije/dyg307>
- [2] Noh, E., Moon, J.M., Chun, B.J., et al. (2020) The Clinical Role of Serum Albumin in OP Poisoning. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, **128**, 605-614. <https://doi.org/10.1111/bcpt.13546>
- [3] 孟诗迪, 刘韞宁, 刘江美, 齐金蕾, 周脉耕, 王黎君. 2018 年中国人群自杀死亡率及死亡方式分析[J]. 伤害医学(电子版), 2021, 10(2): 36-40.
- [4] 丛生金. 分析合并呼吸衰竭急性有机磷农药中毒患者急诊抢救效果[J]. 当代医学, 2022, 28(8): 161-163.
- [5] 中国医师协会急诊医师分会. 急性有机磷农药中毒诊治临床专家共识(2016) [J]. 中国急救医学, 2016, 36(12): 1057-1065.
- [6] 林雪霞. 急性有机磷农药中毒发病机制与治疗现状[J]. 蛇志, 2020, 32(1): 111-113.
- [7] Orzeł, A.K., et al. (2022) Assessment of Hospitalizations of Patients after Intoxication with Organophosphates Used in Agriculture. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine*, **29**, 143-148. <https://doi.org/10.26444/aaem/145769>
- [8] Hulse, E.J., Davies, J., Simpson, A.J., et al. (2014) Respiratory Complications of Organophosphorus Nerve Agent and Insecticide Poisoning. Implications for Respiratory and Critical Care. *American Journal of Respiratory & Critical Care*

- Medicine*, **190**, 1342-1354. <https://doi.org/10.1164/rccm.201406-1150CI>
- [9] Maheshwari, M. and Chaudhary, S. (2017) Acute Atrial Fibrillation Complicating Organophosphorus Poisoning. *Heart Views: The Official Journal of the Gulf Heart Association*, **18**, 96-99. <https://doi.org/10.4103/1995-705X.217856>
- [10] 刘晓婷, 王磊, 陈静, 齐洪娜, 马国营. 早期检测 hs-cTnI 和 sST2 对急性重度有机磷农药中毒继发心脏损害的预测价值[J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 2020, 38(4): 241-245.
- [11] 张珂, 冯慧, 周凤芹, 梁春春. 左西孟旦改善急性有机磷农药中毒患者心功能效果观察[J]. 山东医药, 2017, 57(46): 64-66.
- [12] 高爱华, 任静, 冯静. 血液灌流联合血液滤过在重度急性有机磷中毒救治及改善患者心肌损伤中的效果分析[J]. 陕西医学杂志, 2019, 48(3): 334-337.
- [13] 兰蓉. 急性有机磷农药中毒患者血清 AST、cTnI、ChE 水平变化及其与病情严重程度相关性分析[J]. 标记免疫分析与临床, 2019, 26(4): 580-584.
- [14] 罗华山, 周伟, 祝智娟. PSS 联合血清 ChE 对急性重度有机磷农药中毒患者认知障碍的评估[J]. 中国医学创新, 2021, 18(29): 78-81.
- [15] 兰秀彩, 陈娣, 潘昊, 刘蓓蓓, 谢学猛, 杨光田. 急性有机磷中毒 193 例临床分析[J]. 内科急危重症杂志, 2012, 18(4): 224-225.
- [16] Xue, P., Guo, J., Yang, X.N., et al. (2014) Changes of Neuronal Acetylcholine Receptor Alpha 7 of Peritoneal Macrophage in Experimental Acute Pancreatitis Treated by Chaiqin Chengqi Decoction. *Chinese Journal of Integrative Medicine*, **20**, 770-775. <https://doi.org/10.1007/s11655-013-1661-x>
- [17] 莫新, 唐皓, 曾丽金, 卢惠娴, 郭丽冰, 马中富. 血清胆碱酯酶含量对重症肺炎患者病情和预后的评估价值[J]. 中华危重病急救医学, 2016, 28(1): 38-43.
- [18] 李睿杰, 杨一红, 王海梅, 王治洲, 闫敏. 急性有机磷农药中毒患者血糖、白细胞、CRP 和乙酰胆碱酯酶的变化及其临床意义[J]. 标记免疫分析与临床, 2020, 27(4): 614-617.
- [19] 单洪莉. 急性有机磷农药中毒患者多器官功能障碍综合征危险因素分析[D]: [硕士学位论文]. 天津: 天津医科大学, 2011.
- [20] 张娜, 许铁. 炎症指标(NC、NLR)及 APACHE II 评分与急性有机磷中毒严重程度的关系[J]. 中国急救复苏与灾害医学杂志, 2019, 14(3): 4.
- [21] Mu, Y., Hu, B., Gao, N., et al. (2021) Prognostic Value of the Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Acute Organophosphorus Pesticide Poisoning. *Open Life Sciences*, **16**, 703-710. <https://doi.org/10.1515/biol-2021-0069>
- [22] 管重严. 急性重度有机磷农药中毒患者早期临床指标与预后相关性的研究[D]: [硕士学位论文]. 长春: 吉林大学, 2017.
- [23] Gil, H.W., Hong, M., Lee, H.M., Cho, N., Lee, E.Y. and Park, S. (2021) Impact of Acid-Base Status on Mortality in Patients with Acute Pesticide Poisoning. *Toxics*, **9**, 22. <https://doi.org/10.3390/toxics9020022>
- [24] 蔡俊林, 饶丽霞, 郑玉成, 何荔苍. 有机磷农药中毒程度与代谢性酸中毒严重程度的相关性[J]. 中国卫生标准管理, 2020, 11(23): 96-98.
- [25] Dong, N., Liu, J., Wa Ng, Z., et al. (2020) Development of a Practical Prediction Scoring System for Severe Acute Organophosphate Poisoning. *Journal of Applied Toxicology*, **40**, 889-896. <https://doi.org/10.1002/jat.3950>
- [26] Hulya, S., Ercan, G. and Canan, B. (2006) Evaluation of Several Clinical Scoring Tools in Organophosphate Poisoned Patients. *Clinical Toxicology (Philadelphia, Pa.)*, **44**, 121-126. <https://doi.org/10.1080/15563650500514350>
- [27] Ferreira, F.L., Bota, D.P., Bross, A., Melot, C. and Vincent, J.-L. (2001) Serial Evaluation of the SOFA Score to Predict Outcome in Critically Ill Patients. *JAMA*, **286**, 1754-1758. <https://doi.org/10.1001/jama.286.14.1754>
- [28] Yuan, S., Gao, Y., Ji, W., et al. (2018) The Evaluation of Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II Score, Poisoning Severity Score, Sequential Organ Failure Assessment Score Combine with Lactate to Assess the Prognosis of the Patients with Acute Organophosphate Pesticide Poisoning. *Medicine (Baltimore)*, **97**, e10862. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000010862>