

急性乙二醇中毒患者关键实验室检测指标的相关性分析

杨凯, 彭鹏, 杨小军*

新疆医科大学第一附属医院急救创伤中心, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2023年12月1日; 录用日期: 2023年12月26日; 发布日期: 2024年1月4日

摘要

目的: 评估急性乙二醇中毒患者关键实验室检测指标的相关性分析, 为急性乙二醇中毒的诊断及评估提供参考。方法: 收集我市三家大型综合性三甲医院2010年1月至2022年12月期间诊断急性乙二醇中毒且符合本研究纳排标准的43例患者的临床资料, 统计分析关键实验室指标血PH值、钙离子、钠离子、碳酸氢根、钾离子、乳酸、渗透压间隙、阴离子间隙、肌酐及尿素氮的分布特征, 并分析彼此间的相关性。结果: 血PH值、钙离子、碳酸氢根较正常参考下限显著降低($P < 0.05$); 血钾离子、乳酸、渗透压间隙、阴离子间隙、肌酐及尿素氮较正常参考区间上限显著升高($P < 0.05$)。血PH值与阴离子间隙存在显著负相关($P < 0.01, r = -0.658$), 与钾离子存在显著弱负相关($P < 0.01, r = -0.319$), 与乳酸存在显著负相关($P < 0.01, r = -0.438$), 与碳酸氢根存在显著极强正相关($P < 0.01, r = 0.813$); 阴离子间隙与钠离子存在显著弱正相关($P < 0.05, r = 0.337$), 与乳酸存在显著中等程度正相关($P < 0.01, r = 0.500$), 与渗透压间隙存在显著弱负相关($P < 0.05, r = -0.362$), 与碳酸氢盐存在显著中等程度负相关($P < 0.01, r = -0.494$); 钾离子与钙离子存在显著中等程度负相关($P < 0.01, r = -0.467$), 与肌酐存在显著弱正相关($P < 0.05, r = 0.305$), 与肌酐存在显著弱正相关($P < 0.05, r = 0.380$); 乳酸与渗透压间隙呈显著弱正相关($P < 0.05, r = 0.312$), 与碳酸氢根存在显著中等程度正相关($P < 0.01, r = 0.570$); 渗透压间隙与碳酸氢根存在显著弱正相关($P < 0.05, r = 0.333$); 肌酐与尿素氮存在显著极强正相关($P < 0.01, r = 0.845$)。结论: 急性乙二醇中毒的实验室检测结果表现为严重的阴离子间隙升高型代谢性酸中毒及急性肾损伤伴或不伴渗透压间隙升高, 任何不明原因的严重阴离子间隙升高型代谢性酸中毒伴急性肾损伤都应将急性乙二醇中毒作为鉴别诊断考虑在内。

关键词

乙二醇中毒, 渗透压间隙, 血气分析, 肾功能, 相关性分析

*通讯作者。

Correlation Analysis of Key Laboratory Detection Indicators in Patients with Acute Ethylene Glycol Poisoning

Kai Yang, Peng Peng, Xiaojun Yang*

Emergency Trauma Center, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: Dec. 1st, 2023; accepted: Dec. 26th, 2023; published: Jan. 4th, 2024

Abstract

Objective: To evaluate the correlation analysis of key laboratory testing indicators in patients with acute ethylene glycol poisoning, and provide reference for the diagnosis and evaluation of acute ethylene glycol poisoning. **Method:** Clinical data of 43 patients diagnosed with acute ethylene glycol poisoning from three large tertiary hospitals in our city from January 2010 to December 2022, who met the inclusion and exclusion criteria of this study, were collected. The distribution characteristics of key laboratory indicators such as blood PH, calcium ions, sodium ions, bicarbonate, potassium ions, lactate, osmotic pressure gap, anion gap, creatinine, and urea nitrogen were statistically analyzed, and their correlations were analyzed. **Result:** The blood pH, calcium ions, and bicarbonate levels were significantly lower than the normal reference lower limit ($P < 0.05$); Blood potassium ions, lactate, osmotic pressure gap, anion gap, creatinine, and urea nitrogen significantly increased compared to the upper limit of the normal reference interval ($P < 0.05$). There is a significant negative correlation between blood PH value and anion gap ($P < 0.01$, $r = -0.658$), a significant weak negative correlation with potassium ion ($P < 0.01$, $r = -0.319$), a significant negative correlation with lactate ($P < 0.01$, $r = -0.438$), and a significant strong positive correlation with bicarbonate ($P < 0.01$, $r = 0.813$); There is a significant weak positive correlation between anion gap and sodium ion ($P < 0.05$, $r = 0.337$), a significant moderate positive correlation with lactate ($P < 0.01$, $r = 0.500$), a significant weak negative correlation with osmotic pressure gap ($P < 0.05$, $r = -0.362$), and a significant moderate negative correlation with bicarbonate ($P < 0.01$, $r = -0.494$); There is a significant moderate negative correlation between potassium ions and calcium ions ($P < 0.01$, $r = -0.467$), a significant weak positive correlation with creatinine ($P < 0.05$, $r = 0.305$), and a significant weak positive correlation with creatinine ($P < 0.05$, $r = 0.380$); There is a significant weak positive correlation between lactate and osmotic pressure gap ($P < 0.05$, $r = 0.312$), and a significant moderate positive correlation with bicarbonate ($P < 0.01$, $r = 0.570$); There is a significant weak positive correlation between osmotic pressure gap and bicarbonate ($P < 0.05$, $r = 0.333$); There is a significant positive correlation between creatinine and urea nitrogen ($P < 0.01$, $r = 0.845$). **Conclusion:** The laboratory test results of acute ethylene glycol poisoning show severe metabolic acidosis with elevated anion gap and acute kidney injury with or without elevated osmotic pressure gap. Any unexplained severe metabolic acidosis with elevated anion gap and acute kidney injury should be considered as a differential diagnosis of acute ethylene glycol poisoning.

Keywords

Ethylene Glycol Poisoning, Osmotic Pressure Gap, Blood Gas Analysis, Renal Function, Correlation Analysis



1. 引言

乙二醇(ethylene glycol, EG)是一种无色、无味、带有甜味的液体。EG 主要存在于防冻液、洗涤剂、玻璃水等工业产品中[1]。EG 中毒并不常见且临床症状不典型。大多数中毒是由于误服含有 EG 的液体, 也有因自杀企图、酒精替代而致 EG 中毒的案例, 其中防冻液为最常见的导致 EG 中毒的物质。然而 EG 本身并没有高毒性, 但经乙醇脱氢酶、乙醛脱氢酶等生物酶代谢后的产物可导致代谢性酸中毒及肾损伤, 甚至多器官功能衰竭死亡[2] [3]。文献报道, 95%的浓缩 EG 溶液致死剂量约为 1500 mg/Kg [4]。

急性 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, 诊断及治疗的延迟会导致严重的器官功能障碍甚至死亡。气相色谱法及高效液相色谱法检测血清中乙二醇及其代谢产物乙醇酸等是诊断乙二醇中毒的特异性的检测手段, 但这两种检测手段绝大多数医院并未开展。诊断及评估往往依靠病史、临床症状以及一些非特异性的实验室检查结果。实验室检查一般包括血电解质、肌酐、尿素氮、血气分析、血渗透压等。

然而, 上述关键的实验室检测结果之间是否存在相关性、相关性如何, 仍需要进一步的临床数据验证, 因此本研究旨在分析 EG 中毒患者临床关键实验室检测指标之间的相关性, 分析各相关指标的内在联系, 为临床诊断及病情评估提供依据。

2. 临床资料与方法

本研究共纳入我市三家大型综合性三甲医院诊断急性乙二醇中毒患者 43 例, 平均年龄 47.7 ± 9.9 岁, 男性 31 例(72.1%), 误服是乙二醇致使中毒的主要原因 32 例(74.4%), 死亡 9 例(20.93%)。本研究已获得患者的知情同意并经本院伦理委员会审批。

2.1. 纳入与排除标准

2.1.1. 纳入标准

- ① 年龄 ≥ 18 岁;
- ② 有明确的乙二醇暴露史;
- ③ 临床资料完整;
- ④ 有相应的临床症状及临床表现。

2.1.2. 排除标准

- ① 年龄未满 18 岁;
- ② 多种有毒物质混合中毒;
- ③ 临床资料不完整;
- ④ 既往有慢性器官功能不全者;
- ⑤ 孕妇及哺乳期妇女。

2.2. 临床资料

收集患者的一般资料包括: 性别、年龄、中毒原因以及存活状况。关键实验室检测结果包括: 血气分析、电解质、肾功能及渗透压间隙等。

2.3. 统计学分析

使用 SPSS 23.0 进行统计学分析; 实验室检测指标实际值与参考区间的上限或下限的比较使用单样本 t 检验; 连续性计量资料先进行正态性检验, 符合正态分布的两指标相关性使用 Pearson 相关性分析, 不符合正态分布的两指标相关性使用 spearman 相关性分析; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3. 结果

3.1. 关键实验室检查结果与参考区间的上限或下限的比较

乙二醇中毒患者血 PH 值、钙离子、碳酸氢根较正常参考下限显著降低($P < 0.05$); 血钾离子、乳酸、渗透压间隙、阴离子间隙、肌酐及尿素氮较正常参考区间上限显著升高($P < 0.05$)。见表 1。

Table 1. Comparison of key laboratory inspection results with the upper or lower limits of the reference interval
表 1. 关键实验室检查结果与参考区间的上限或下限的比较

指标	平均值(n = 43)	标准偏差	参考区间	t 值	P 值
PH 值	7.097	0.132	7.35~7.45	-12.595	0.000
钾离子/(mmol/L)	5.435	0.662	3.4~4.5	15.638	0.000
钠离子/(mmol/L)	142.163	3.741	135~146	-	-
钙离子/(mmol/L)	1.045	0.088	1.15~1.35	-7.859	0.000
碳酸氢根离子/(mmol/L)	10.940	4.227	18~23	-10.954	0.000
乳酸/(mmol/L)	18.540	5.888	0.5~2.2	18.200	0.000
渗透压间隙/(mOsm/L)	18.530	7.772	≤10	7.198	0.000
阴离子间隙/(mmol/L)	26.270	7.880	8~16	8.546	0.000
肌酐/(μmol/L)	401.535	213.360	58~110	8.960	0.000
尿素氮/(mmol/L)	12.663	7.748	3.2~7.1	4.708	0.000

3.2. 各关键实验室检测结果的相关性分析

相关性分析发现, 乙二醇中毒患者 PH 值与血清钠离子、钙离子、渗透压间隙、肌酐、尿素氮不存在相关性($P > 0.05$), 与阴离子间隙存在显著负相关($P < 0.01, r = -0.658$), 与钾离子存在显著弱负相关($P < 0.01, r = -0.319$), 与乳酸存在显著负相关($P < 0.01, r = -0.438$), 与碳酸氢根存在显著极强正相关($P < 0.01, r = 0.813$); 阴离子间隙与钠离子、钙离子、肌酐、尿素氮不存在相关性($P > 0.05$), 与钠离子存在显著弱正相关($P < 0.05, r = 0.337$), 与乳酸存在显著中等程度正相关($P < 0.01, r = 0.500$), 与渗透压间隙存在显著弱负相关($P < 0.05, r = -0.362$), 与碳酸氢盐存在显著中等程度负相关($P < 0.01, r = -0.494$); 钾离子与钠离子、乳酸、渗透压间隙、碳酸氢根不存在相关性($P > 0.05$ 或 $r < 0.3$), 与钙离子存在显著中等程度负相关($P < 0.01, r = -0.467$), 与肌酐存在显著弱正相关($P < 0.05, r = 0.305$), 与尿素氮存在显著弱正相关($P < 0.05, r = 0.380$); 钠离子与钙离子、乳酸、渗透压间隙、碳酸氢根、肌酐、尿素氮均不存在相关性($P > 0.05$); 钙离子与乳酸、渗透压间隙、碳酸氢根、肌酐、尿素氮均不存在相关性($P > 0.05$); 乳酸与肌酐、尿素氮不存在相关性($P > 0.05$), 与渗透压间隙呈显著弱正相关($P < 0.05, r = 0.312$), 与碳酸氢根存在显著中等程度正相关($P < 0.01, r = 0.570$); 渗透压间隙与肌酐、尿素氮不存在相关性($P > 0.05$), 与碳酸氢根存在显著弱正相关($P < 0.05, r = 0.333$); 碳酸氢根与肌酐、尿素氮均不存在相关性($P > 0.05$); 肌酐与尿素氮存在显著极强正相关($P < 0.01, r = 0.845$)。见表 2。

Table 2. Correlation analysis of key indicators
表 2. 关键指标的相关性分析

	PH 值	阴离子间隙	钾离子	钠离子	钙离子	乳酸	渗透压间隙	碳酸氢根	肌酐	尿素氮
PH 值	1.000									
阴离子间隙	-0.658**	1.000								
钾离子	-0.319**	0.337*	1.000							
钠离子	-0.107	0.040	-0.014	1.000						
钙离子	0.001	-0.256	-0.467**	-0.039	1.000					
乳酸	-0.438**	0.500**	0.277	0.223	-0.198	1.000				
渗透压间隙	0.234	-0.362*	-0.246	-0.031	0.049	-0.312*	1.000			
碳酸氢根	0.813**	-0.494**	-0.266*	0.038	0.057	-0.570**	0.333*	1.000		
肌酐	-0.069	0.026	0.305*	0.056	-0.033	0.203	0.103	-0.132	1.000	
尿素氮	-0.061	0.025	0.380*	-0.002	-0.020	0.160	0.154	0.030	0.845**	1.000

注：* $P < 0.05$ ，** $P < 0.01$ 。相关系数 r ： $r < 0.3$ 表示不具有相关性； $0.3 \leq r < 0.4$ 表示弱相关； $0.4 \leq r < 0.6$ 表示中等程度相关； $0.6 \leq r < 0.8$ 表示强相关； $r \geq 0.8$ 表示极强相关。

4. 讨论

在临床上，乙二醇中毒患者的临床症状可分三个阶段[5]：第一阶段：发生在摄入后的后半小时至 12 小时内，可出现神经精神症状，表现为类似于酒精中毒的醉酒状态，随着代谢性酸中毒的进展，可出现中枢抑制。此外，神经精神症状还包括：肌阵挛、共济失调、眼肌痛和癫痫、眼球震颤发作等。少数情况下，毒物暴露 5~20 天后还可能出现累及面神经的迟发性颅神经病变。第二阶段：摄入后的 12 至 24 小时，表现为心动过速、高血压、呼吸急促、肺水肿、充血性心力衰竭和休克在内的一系列心血管及呼吸系统症状。第三阶段：发生在毒物暴露后的 24 至 72 小时，特征是急性肾损伤、肾功能不全以及肾功能衰竭，表现为少尿、蛋白尿、血尿甚至无尿。

本研究发现，乙二醇中毒患者出现了血 PH 值、碳酸氢根显著下降，血乳酸及阴离子间隙的显著升高，提示患者出现了阴离子间隙升高型代谢性酸中毒，这也是乙二醇中毒典型的血气分析表现，其有助于急性乙二醇中毒的诊断。有学者指出，乙二醇中毒出现阴离子间隙升高型代谢性酸中毒是由于其代谢产物有机酸(如乙醇酸、乙醛酸等)在体内的蓄积所致[6]。患者出现了血肌酐及尿素氮的显著升高，提示患者出现了急性肾损伤[7][8]。患者钾离子也出现了显著升高，这种钾离子的升高，一方面考虑代谢性酸中毒所致的高钾血症，另一方面考虑急性肾损伤后肾脏对钾离子的排泄障碍所致[9]。患者的渗透压间隙显著升高，这提示患者血清中存在有未被实验室检测仪器所检测出来的有机物在体内蓄积，这种渗透压的升高考虑为乙二醇的体内蓄积有关[10]。患者血清钙离子水平低于正常参考下限，出现了不同程度的低钙血症，这可能与代谢产物草酸与钙离子结合形成草酸盐结晶有关[11][12]。

本研究还发现，乙二醇中毒患者关键实验室检测结果彼此之间存在很多相关性。尤其需要注意的是阴离子间隙与 PH 值之间的相关性要强于乳酸与 PH 值之间的相关性，这也进一步证实了乙二醇中毒导致

的代谢性酸中毒是由有机酸的蓄积导致而非乳酸所致。虽然乳酸与阴离子间隙意见也存在显著的中等程度的正相关,一方面阴离子间隙反映的是有机酸的体内蓄积可能加重组织缺氧,增加无氧呼吸导致乳酸蓄积,但是越来越多的研究已经证实乙二醇中毒患者的乳酸升高是由于实验室检测方法所致的假性乳酸升高[13][14]。渗透压间隙与阴离子间隙之间存在显著弱负相关,其与碳酸氢根呈显著弱正相关,虽然彼此之间的相关程度并不高,但是需要我们注意的是乙二醇作为可以增加渗透压的有机物,随着其体内代谢为有机酸的过程,患者的血浆渗透压间隙会随着时间的推移、代谢程度的深入,血浆乙二醇浓度逐渐下降而有有机酸逐渐蓄积,这或许能够解释为什么血浆渗透压间隙与阴离子间隙呈负相关的原因[15]。当乙二醇体内代谢时间足够长,渗透压间隙可能恢复正常。

虽然本研究是一项多中心研究,但由于乙二醇中毒在实际临床工作中并不常见,因此本研究的样本量相对较小,研究结果可能具有一定的局限性,希望以后有大样本的研究来进一步验证。此外,本研究为回顾性研究,并且由于区域内缺乏可用于临床实践中的血液乙二醇及其代谢产物检测的气相色谱或高效液相色谱检测手段,本研究病人的确诊均是通过病史、症状、体征及辅助检测结果综合评判所得出的,因此本研究可能存在信息偏倚。

5. 结论

急性乙二醇中毒的实验室检测结果表现为严重的阴离子间隙升高型代谢性酸中毒及急性肾损伤伴或不伴渗透压间隙升高,任何不明原因的严重阴离子间隙升高型代谢性酸中毒伴急性肾损伤都应考虑急性乙二醇中毒作为鉴别诊断考虑在内。

基金项目

新疆维吾尔自治区研究生实践创新项目(XJ2023G164)。

参考文献

- [1] Ross, J.A., Borek, H.A., Holstege, C.P., et al. (2022) Toxic Alcohol Poisoning. *Emergency Medicine Clinics of North America*, **40**, 327-341. <https://doi.org/10.1016/j.emc.2022.01.012>
- [2] Kraut, J.A. and Kurtz, I. (2008) Toxic Alcohol Ingestions: Clinical Features, Diagnosis, and Management. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, **3**, 208-225. <https://doi.org/10.2215/CJN.03220807>
- [3] Shah, N., Khayat, M., Owshalimpur, D., et al. (2022) Mass Poisoning from Ethylene Glycol at a U.S. Military Base. *Military Medicine*, **188**, e3261-e3264.
- [4] Sidlak, A.M., Marino, R.T., Van Meerbeke, J.P., et al. (2020) Single versus Continued Dosing of Fomepizole during Hemodialysis in Ethylene Glycol Toxicity. *Clinical Toxicology*, **59**, 106-110. <https://doi.org/10.1080/15563650.2020.1770780>
- [5] Porter, W.H. (2012) Ethylene Glycol Poisoning: Quintessential Clinical Toxicology; Analytical Conundrum. *Clinica Chimica Acta*, **413**, 365-377. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2011.10.034>
- [6] Seo, J.W., Lee, J.H., Son, I.S., et al. (2012) Acute Oxalate Nephropathy Caused by Ethylene Glycol Poisoning. *Kidney Research and Clinical Practice*, **31**, 249-252. <https://doi.org/10.1016/j.krcp.2012.09.007>
- [7] Desai, R.J., Kazarov, C.L., Wong, A., et al. (2022) Kidney Damage and Stress Biomarkers for Early Identification of Drug-Induced Kidney Injury: A Systematic Review. *Drug Safety*, **45**, 839-852. <https://doi.org/10.1007/s40264-022-01202-2>
- [8] Wang, C., Hiremath, S., Sikora, L., et al. (2023) Kidney Outcomes after Methanol and Ethylene Glycol Poisoning: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clinical Toxicology*, **61**, 326-335. <https://doi.org/10.1080/15563650.2023.2200547>
- [9] 吴瑶, 付阳阳, 唐晗琪, 等. 急诊高钾血症治疗现状及预后影响因素研究[J]. 中华危重病急救医学, 2023, 35(3): 321-325. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121430-20220711-00653>
- [10] Kolosionek, T.J., Amaducci, A.M., Fikse, D.J., et al. (2023) Combined Ethylene Glycol Poisoning with Methemoglobinemia Due to Antifreeze Ingestion. *The Journal of Emergency Medicine*, **65**, e438-e440.

- <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2023.06.006>
- [11] Hodgman, M.J., Marraffa, J.M., Wiener, B.G., *et al.* (2023) Assessing the Role of Initial Serum Calcium Concentration in Patients with Ethylene Glycol Poisoning. *Journal of Medical Toxicology*, **19**, 368-373. <https://doi.org/10.1007/s13181-023-00958-y>
- [12] Sekine, M., Iwabuchi, M., Suzuki, T., *et al.* (2022) Urine Calcium Oxalate Crystals and Lactate Gap as Early Therapeutic Indicators for Ethylene Glycol Poisoning: A Case Report. *Japanese Journal of Japanese Association for Acute Medicine*, **33**, 304-309. <https://doi.org/10.1002/jja2.12702>
- [13] 宋邵华, 苏冠雨, 杨秀芬, 等. 可疑乙二醇中毒致高乳酸间隙 1 例[J]. 临床合理用药杂志, 2016, 9(13): 160-161. <https://doi.org/10.15887/j.cnki.13-1389/r.2016.13.098>
- [14] Almeida, S.I., Oliveira, S., Matos, E., *et al.* (2023) Acute Kidney Injury with Hyperlactatemia: Clues to a Hidden Problem. *Acta Médica Portuguesa*, **36**, 223-224. <https://doi.org/10.20344/amp.19375>
- [15] Sommerfeld-Klatta, K., Łukasik-Głębocka, M. and Zielińska-Psuja, B. (2022) Oxidative Stress and Biochemical Indicators in Blood of Patients Addicted to Alcohol Treated for Acute Ethylene Glycol Poisoning. *Human & Experimental Toxicology*, **41**. <https://doi.org/10.1177/09603271211061502>