

# ALB 和 COP 及 CLI 在百草枯中毒合并 ARDS 诊断及预后的意义

崔文华<sup>1</sup> 宋林超<sup>1</sup> 韩翡<sup>1</sup>

**[摘要]** **目的:**探讨百草枯中毒并发急性呼吸窘迫综合征(ARDS)患者血浆白蛋白(ALB)、血浆胶体渗透压(COP)、毛细血管渗漏指数(CLI)变化的特点以及对 ARDS 的诊断及预后预测价值。**方法:**回顾性分析收治的 167 例百草枯中毒患者,根据是否发生 ARDS 分为未发生 ARDS 组(82 例)和发生 ARDS 组(85 例),收集入 ICU 时(T1)及诊断 ARDS 时(T2)的血浆 ALB、COP 和 CLI,比较 T1 和 T2 时间点各指标的变化,并采用受试者工作曲线(ROC)进行百草枯中毒合并 ARDS 诊断及预后效能评价。**结果:**百草枯合并 ARDS 组与非 ARDS 组 T1 时间点比较,T2 时间点与 T1 时间点比较以及 ARDS 组中死亡组与存活组比较,ALB 和 COP 均明显降低,CLI 明显升高。ROC 分析表明,T1 时间点单一指标诊断 ARDS 的最大曲线下面积(AUC)为 0.748(95%CI:0.674~0.822)(COP),联合诊断最大 AUC 为 0.764(95%CI:0.694~0.835)(COP+CLI);T2 时间点单一指标预测死亡的最大 AUC 为 0.712(95%CI:0.604~0.820)(COP),联合预测最大 AUC 为 0.725(95%CI:0.618~0.833)(ALB+COP)。**结论:**3 种指标与百草枯中毒患者 ARDS 的发生及预后密切相关,特别是 COP 水平变化是诊断及评估预后不良的较好指标。

**[关键词]** 百草枯;中毒;急性呼吸窘迫综合征;胶体渗透压;毛细血管渗漏指数

doi:10.13201/j.issn.1009-5918.2020.07.013

**[中图分类号]** R595 **[文献标志码]** A

## Clinical value of ALB and COP and CLI for predicting and prognosis of ARDS secondary to paraquat poisoning

CUI Wenhua SONG Linchao HAN Fei

(Department of Emergency Medicine, Yidu Central Hospital of Weifang, Weifang, Shandong, 262500, China)

Corresponding author: CUI Wenhua, E-mail: wenhuacui@163.com

**Abstract Objective:** To investigate the changes of serum ALB, COP and CLI in acute respiratory distress syndrome (ARDS) secondary to paraquat poisoning, and to evaluate their clinical value in diagnosis and mortality predication of ARDS. **Method:** One hundred sixty-seven patients with PQ poisoning were divided into ARDS group(85 cases) and non-ARDS group(82 cases). ALB, COP and CLI at admission to ICU(T1) and the time-point when diagnosed for ARDS(T2) were collected. Receiver operating characteristic curve(ROC) was used to evaluate the performance of these indexes for the diagnosis and mortality prediction of acute paraquat-poisoned patients with ARDS. **Result:** The levels of ALB and COP were depressed, and CLI were elevated in ARDS patients compared with non-ARDS ones at T1 time-point. These three indexes had the same trend in T2 time-point compared with T1 time-point, and those of the dead patients were compared with those of survivors in ARDS group. ROC suggested that the best predictive AUCs of the early diagnosis in acute paraquat-poisoned patients with ARDS for single index and combination at T1 time-point were 0.748(95%CI: 0.674-0.822)(COP) and 0.764(95%CI: 0.694-0.835)(COP+CLI), respectively. Meanwhile the best predictive AUCs of 21-day mortality for single index and combination at T2 time-point were 0.712(95%CI: 0.604-0.820)(COP) and 0.725(95%CI: 0.618-0.833)(ALB+COP), respectively. **Conclusion:** ALB, COP and CLI are associated with the occurrence, development and poor prognosis in acute paraquat-poisoned patients with ARDS. It is possible that COP act as a significant diagnostic indicator for ARDS secondary to paraquat poisoning and as a predictive marker for poor prognosis of acute paraquat poisoning and as predictive markers for poor prognosis of acute paraquat-poisoned patients with ARDS.

**Key words** paraquat; poisoning; acute respiratory distress syndrome; colloid osmotic pressure; capillary leakage index

<sup>1</sup>潍坊市益都中心医院重症医学科(山东潍坊,262500)  
通信作者:崔文华,E-mail:wenhuacui@163.com

百草枯(paraquat, PQ)因起效迅速、无农药残留、对环境影响小等优点,是发展中国家广泛应用的高效除草剂。急性百草枯中毒可导致多器官受损,肺是最常受累的器官,患者常死于早期的急性百草枯中毒导致的急性肺损伤或是急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)及后期的肺纤维化<sup>[1-2]</sup>。目前临床对急性百草枯中毒及各种原因导致的ARDS患者病情严重程度预测指标众多,且存在部分指标要求设备高、检测方法难或指标多而复杂等问题,不能满足临床基本需求。因此,寻找更加实用且针对性较强的识别百草枯中毒合并ARDS及评估其病情预后的指标具有重要意义。

本研究以百草枯和ARDS发病的基本病理生理机制为基础,旨在通过监测患者血清白蛋白(ALB)、血浆胶体渗透压(COP)和毛细血管渗透压水平(CLI),分析其在百草枯中毒合并ARDS患者早期病情预测和病情严重程度预后的意义。

## 1 资料和方法

### 1.1 研究对象

选取口服百草枯中毒24 h内的住院患者,排除临床资料不完整、其他途径中毒、合并多种药物中毒、中毒至入院时间超过24 h、入院24 h出院或死亡以及既往有严重心肺等基础疾病史的患者,共收集患者167例,其中男78例,女89例;年龄11~78岁,中位年龄25岁。ARDS的诊断参照“柏林定义”(2012)<sup>[3]</sup>标准,CLI定义为CRP(mg/dl)与血清白蛋白(g/L)的比值 $\times 100$ <sup>[4]</sup>。根据以下公式计算COP(mmHg)= $3A+0.2A^2+0.01A^3+2G+0.2G^2+0.01G^3$ ;公式中A代表白蛋白,单位为g/dL,G代表球蛋白,单位为g/dL。

### 1.2 研究方法

收集入选患者年龄、性别、原发疾病等基本资料,检测并监测血气分析、CRP、血常规、血生化(白蛋白、球蛋白)等,根据是否合并ARDS分为ARDS组和非ARDS组。计算并记录2组入院时(T1)、ARDS组被诊断为ARDS时(T2)的ALB、COP和CLI水平。随访病例21 d,记录病死率。

### 1.3 统计学方法

数据收集整理后,采用SPSS 18.0统计软件进行统计分析和数据处理。正态分布计量资料数据以 $\bar{x}\pm s$ 表示,2组间比较采用 $t$ 检验,分类资料组间比较用 $\chi^2$ 检验。应用受试者工作特征曲线(ROC)对标志物的诊断和预后评价效能进行评估,基于最佳Youden指数获得标志物的诊断和预测截点值, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 患者的临床基本资料

根据ARDS柏林定义将167例患者分为非ARDS组82例和ARDS组85例,2组患者性别[(男/女)43/39 vs. 45/40,  $\chi^2=0.004, P>0.05$ ]和年龄[(29.1 $\pm$ 13.5)岁 vs. (27.6 $\pm$ 12.4)岁,  $t=0.726, P>0.05$ ]比较,差异均无统计学意义。百草枯中毒合并ARDS组的21 d病死率(63.4%)大于未发生ARDS组(48.2%),差异有统计学意义( $\chi^2=3.897, P<0.05$ )。

### 2.2 ALB、COP和CLI的变化

3个指标在T1(入科时)时间点、T2(诊断ARDS时)时间点的水平见表1。在T1(入科时)时间点,ARDS组ALB、COP低于非ARDS组( $P<0.05$ ),CLI高于非ARDS组( $P<0.05$ )。ARDS组T2时间点和T1时间点比较,T2时间点ALB、COP水平均低于T1时间点( $P<0.05$ ),CLI高于T1。ARDS患者中死亡组( $n=44$ )与存活组( $n=41$ )比较(表2),死亡组的ALB、COP低于非ARDS组( $P<0.05$ ),CLI高于非ARDS组( $P<0.05$ )。

### 2.3 ALB、COP和CLI早期诊断ARDS的效能评价

3个指标(T1)诊断ARDS的AUC由高到低依次为COP、ALB、CLI,其中COP的AUC $>0.7$ 。其中COP在截点16.6 mmHg时诊断百草枯中毒并发ARDS的敏感度为0.756,特异度为0.636。T1时间点3个指标两两联合诊断百草枯中毒后ARDS的AUC均大于0.7,其中COP+CLI的AUC最高达0.764(95%CI:0.694~0.853),见表3和图1。

表1 各组百草枯中毒患者不同时间点ALB、COP和CLI水平

组别	ALB/(g·L <sup>-1</sup> )	COP/mmHg	CLI
T1(非ARDS组)	38.11 $\pm$ 5.54	21.62 $\pm$ 2.67	20.59 $\pm$ 11.22
T1(ARDS组)	33.99 $\pm$ 5.26 <sup>1)</sup>	17.27 $\pm$ 2.40 <sup>1)</sup>	24.68 $\pm$ 9.75 <sup>1)</sup>
T2(ARDS组)	30.91 $\pm$ 5.95 <sup>2)</sup>	16.83 $\pm$ 2.70 <sup>2)</sup>	33.42 $\pm$ 11.82 <sup>2)</sup>

与T1(非ARDS组)比较,<sup>1)</sup> $P<0.05$ ;与T1(ARDS组)比较,<sup>2)</sup> $P<0.05$ 。

表 2 百草枯中毒合并 ARDS 患者于 T2 时间点死亡组与存活组 ALB、COP 和 CLI 水平的比较

项目	存活组(n=41)	死亡组(n=44)	t	P
ALB/(g · L <sup>-1</sup> )	32.98±5.54	28.98±5.71	-3.267	0.002
COP/mmHg	18.04±2.28	15.71±2.59	-4.379	0.000
CLI	30.01±9.52	36.59±12.94	4.676	0.009

表 3 T1 时间 ALB、COP 和 CLI 以及两两联合诊断百草枯中毒合并 ARDS 的 ROC 分析

指标	AUC	95%CI	标准误	P
ALB	0.697	0.617~0.777	0.041	0.000
COP	0.748	0.674~0.822	0.038	0.000
CLI	0.631	0.547~0.716	0.043	0.003
ALB+COP	0.751	0.678~0.823	0.037	0.000
ALB+CLI	0.747	0.673~0.821	0.038	0.000
COP+CLI	0.764	0.694~0.835	0.036	0.000

表 4 百草枯中毒合并 ARDS 组 T2 时间点 3 个指标及两两联合预后不良的 ROC 分析

指标	AUC	95%CI	标准误	P
ALB	0.649	0.553~0.766	0.059	0.018
COP	0.712	0.604~0.820	0.055	0.001
CLI	0.672	0.556~0.788	0.059	0.006
ALB+COP	0.725	0.618~0.833	0.055	0.000
ALB+CLI	0.686	0.574~0.799	0.057	0.003
COP+CLI	0.715	0.606~0.823	0.055	0.001

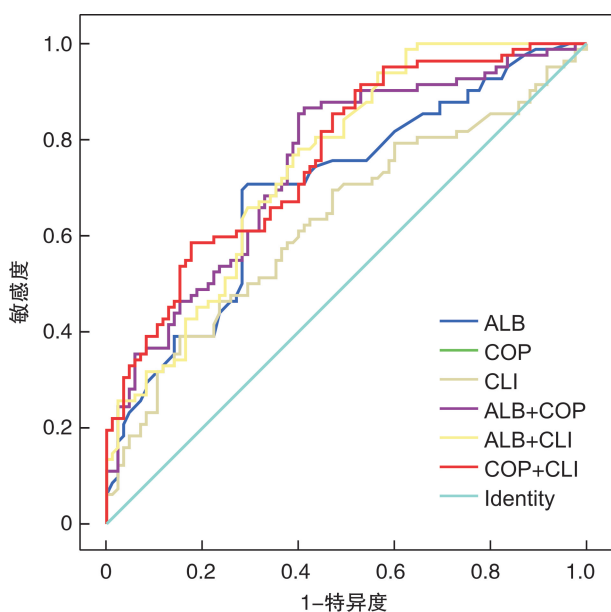


图 1 T1 时间 ALB、COP 和 CLI 以及两两联合诊断百草枯中毒合并 ARDS 的 ROC 曲线

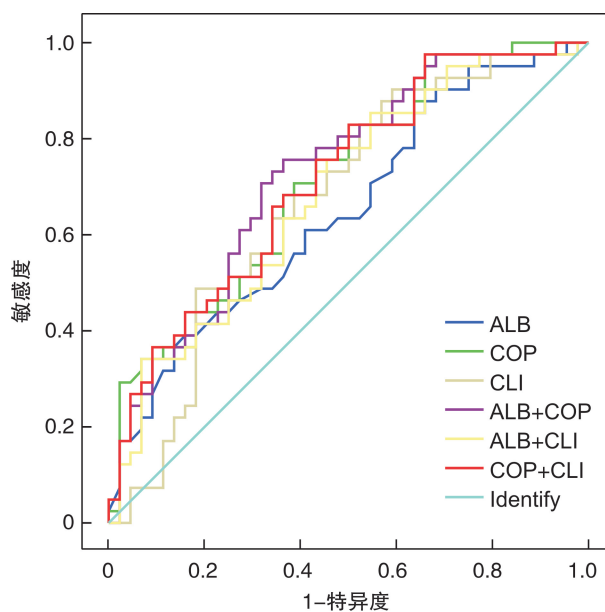


图 2 百草枯中毒合并 ARDS 组 T2 时间点 3 个指标及两两联合预后不良的 ROC 曲线

### 2.4 ALB、COP 和 CLI 预测患者百草枯中毒后 ARDS 患者预后的效能评价

根据百草枯中毒后发生 ARDS 患者 21 d 预后情况(存活或死亡),分别对 3 个指标绘制 ROC 曲线,计算 AUC。结果表明,T2 时间点的 ALB、COP 和 CLI 曲线下面积与 0.5 比较,差异均有统计学意义。T2 时间点 3 个指标两两联合预测 ARDS 预后,AUC 从高到低依次为 ALB+COP、COP+CLI、ALB+CLI,见表 4 和图 2。

### 3 讨论

百草枯是我国广泛应用的一种除草剂,每年因误食、服毒自杀中毒的患者仍不在少数。百草枯中毒机制至今未明,目前研究的主要机制包括氧自由基学说<sup>[5]</sup>、线粒体损伤学说<sup>[6]</sup>、炎症反应学说<sup>[7-9]</sup>等,其中百草枯中毒的炎症反应学说近些年得到越来越多的重视,有研究发现,百草枯中毒后 7 h 机体处于弥漫性炎症反应阶段<sup>[10]</sup>,全身炎症反应综合征是百草枯中毒早期的常见并发症<sup>[11]</sup>。ARDS 是由多种致病因素导致的急性弥漫性肺损伤,研究

发现炎症介质介导大量过度产生的氧自由基通过氧化应激反应损伤肺的血管内皮细胞和肺泡的上皮细胞,最终导致肺的通透性增加,是ARDS发生的主要机制<sup>[12]</sup>。ARDS发病急,进展快,常可引起原发病的病情严重化和复杂化,目前治疗手段有限,缺乏可以早期诊断的特异敏感指标及疗效确切的治疗措施,早期诊断、早期预防可能对ARDS的治疗有着更为重要的意义<sup>[13]</sup>。

百草枯病情严重程度及预后的早期判断对百草枯中毒的救治至关重要。患者的服毒量、血浆或尿液中百草枯浓度与患者预后密切相关,因受检测设备的限制,未能普遍应用于临床。中重度百草枯中毒的患者早期肺部就表现为不同程度的ARDS,病情发展迅速,病死率高,对该类患者进行早期识别以及预后进行早期评估,以期待能够及时调整治疗措施,最终改善患者预后。

百草枯导致的ARDS患者,是由于全身炎症反应使肺毛细血管通透性增加,肺泡渗出富含蛋白质的液体,能使白蛋白漏出毛细血管进入到组织间隙,最终引起弥漫性肺间质及肺泡水肿。可见,全身炎症反应、毛细血管渗漏以及组织水肿的严重程度对ARDS的产生和预后有重大影响。其中白蛋白起到维持血管内外的渗透压平衡的作用<sup>[14]</sup>,在ARDS发生发展中发挥着重要作用,毛细血管渗漏指数在临床上用于评估毛细血管通透性的指标<sup>[15]</sup>。血浆胶体渗透压是保持血管内外水平衡的主要因素,是评估组织水肿的一项重要指标<sup>[16]</sup>,常在临床用来指导液体的治疗,以防治组织水肿的发生,有研究报告提高COP可以减轻肺水肿和改善氧合<sup>[17]</sup>,也有研究认为胶体渗透压可作为肺水和危重疾病病死率的预测指标<sup>[18]</sup>。

针对上述机制,本研究探讨了ALB、COP和CLI 3个指标在百草枯中毒后ARDS发生的预测及发生ARDS预后的影响,发现百草枯中毒患者在未发生ARDS时(入科时T1),ARDS组ALB和COP均低于非ARDS组,CLI均高于非ARDS组,随着病情进展,诊断ARDS时(T2)的3个指标水平与T1时间点比较,有着相同的差异变化趋势,推测3个指标均有可能成为诊断ARDS的指标。ARDS病例中死亡组与存活组比较,3个指标在T2时间点仍是ALB和COP降低,而CLI升高,推测它们可能是判断预后的良好指标。进一步行ROC分析,COP的诊断效能最高,具有最大AUC,虽然单一指标均有一定的诊断准确度,但两两联合可提高诊断效能,COP联合CLI是最佳组合(AUC=0.764,95%CI:0.694~0.835)。

中重度百草枯中毒患者早期肺部表现以不同程度的急性呼吸窘迫综合征为主,患者病情发展快,因入院时间点(T1)固定,理论上不及发生ARDS时(T2)动态时间点更反应预后。本研究以共同发病机制炎症反应学说为基础,通过设立不同时间点、运用3种指标(ALB、COP和CLI)诊断和预测百草枯中毒合并ARDS及其预后,发现T2时间点ARDS组预测死亡AUC前3位的分别是ALB+COP、COP+CLI、COP,发现COP在推测百草枯中毒ARDS组患者预后方面有重要意义。本结果百草枯病死率较部分报道有一定差异,可能原因有观察死亡截止时间的不同、与所选研究对象排除了24h内很快死亡及少数存活21d后仍可因病情变化而死亡有关。本研究认为,百草枯中毒患者入院时COP水平可早期诊断ARDS,诊断ARDS时COP可预测21d死亡,同时COP与ALB或是CLI联合应用更具临床价值。

#### 参考文献

- [1] Xie L, Zhou D, Xiong J, et al. Paraquat induce pulmonary epithelial-mesenchymal transition through transforming growth factor- $\beta$ 1-dependent mechanism[J]. *Exp Toxicol Pathol*, 2016, 68(1): 69-76.
- [2] 邓佩, 邱泽武, 彭晓波, 等. 急性百草枯中毒患者预后相关因素分析[J]. *临床急诊杂志*, 2018, 19(5): 309-312.
- [3] Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, et al. Acute respiratory distress syndrome: The Berlin definition[J]. *JAMA*, 2012, 307(23): 2526-2533.
- [4] Cordemans C, De Laet I, Van Regenmortel N, et al. Fluid management in critically ill patients: the role of extravascular lung water, abdominal hypertension, capillary leak, and fluid balance[J]. *Ann Intensive Care*, 2012, 2: S1.
- [5] Manchester LC, Coto-Montes A, Boga JA, et al. Melatonin: an ancient molecule that makes oxygen metabolically tolerable[J]. *J Pineal Res*, 2015, 59(4): 403-419.
- [6] Blanco Ayala T, Andérica Romero AC, Pedraza Chaverri J. New insights into antioxidant strategies against paraquat toxicity[J]. *Free Radical Res*, 2014, 48(6): 623-640.
- [7] Rocco PR, Negli EM, Kurtz PM, et al. Lung tissue mechanics and extracellular matrix remodeling in acute lung injury[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2001, 164(6): 1067.
- [8] Venkatesan N. Pulmonary protective effects of curcumin against paraquat toxicity[J]. *Life Sci*, 2000, 66(2): PL21-8.
- [9] Xie H, Wang R, Tang X, et al. Paraquat-induced pul-

- monary fibrosis starts at an early stage of inflammation in rats[J]. *Immunotherapy*, 2012, 4(12): 1809-1815.
- [10] 乔林, 姜树山, 王英院, 等. 急性百草枯中毒的实验病理学研究[J]. *山西医学院学报*, 1993, 24(1): 36-38.
- [11] Djinis-Oliveira LU, de Pinho PG, Santos L, et al. Post-mortem analyses unveil the poor efficacy of decontamination, antiinflammatory and immunosuppressive therapies in paraquat human intoxications [J]. *PLoS One*, 2009, 4: e7149-e7149.
- [12] 黄薇. 急性呼吸窘迫综合征中肺损伤的研究进展[J]. *南昌大学学报: 医学版*, 2012, 52(7): 98-102.
- [13] Litell JM, Gong MN, Talmor D, et al. Acute lung injury: prevention may be the best medicine [J]. *Respir Care*, 2011, 56(10): 1546-1554.
- [14] 李建红, 柴艳芬, 曹超. 血清白蛋白联合急诊脓毒症死亡风险评分对脓毒症患者预后价值的研究[J]. *中华临床医师杂志*, 2016, 10(8): 1128-1132.
- [15] Kinoshita A, Onoda H, Imai N, et al. The C-reactive protein/albumin ratio, a novel inflammation-based prognostic score, predicts outcomes in patients with hepatocellular carcinoma [J]. *Ann Surg Oncol*, 2015, 22(3): 803-810.
- [16] Hankins J. The role of albumin in liquid and electrolyte balance [J]. *LnfusNurs*, 2006, 29(5): 260-265.
- [17] Wiig H. Pathophysiology of tissue fluid accumulation in inflammation [J]. *J Physiol*, 2011, 589(Pt 12): 2945-2953.
- [18] 纪明锁, 任新生, 徐杰, 等. 胶体渗透压监测在危重患者中的临床应用 [J]. *中华急诊医学杂志*, 2013, 22(8): 882-884.

(收稿日期: 2020-05-13)

(上接第 575 页)

- [4] Yee AH, Burns JD, Wijdicks EF. Cerebral salt wasting: pathophysiology, diagnosis, and treatment [J]. *Neurosurg Clin N Am*, 2010, 21(2): 339-352.
- [5] Paiva WS, Bezerra DA, Amorim RL, et al. Serum sodium disorders in patients with traumatic brain injury [J]. *Ther Clin Risk Manag*, 2011, 7: 345-349.
- [6] Lohani S, Devkota UP. Hyponatremia in patients with traumatic brain injury: etiology, incidence, and severity correlation [J]. *World Neurosurg*, 2011, 76(3-4): 355-360.
- [7] 翁山山, 聂虎. 创伤性脑损伤相关神经特异性血清生物学标记物的研究进展 [J]. *临床急诊杂志*, 2020, 21(3): 249-255.
- [8] Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale [J]. *Lancet*, 1974, 2(7872): 81-84.
- [9] Kortbeek JB, Al Turki SA, Ali J, et al. Advanced trauma life support, 8th edition, the evidence for change [J]. *J Trauma*, 2008, 64(6): 1638-1650.
- [10] Gankam Kengne F. Physiopathology, clinical diagnosis, and treatment of hyponatremia [J]. *Acta Clin Belg*, 2016, 71(6): 359-372.
- [11] Rondon-Berrios H, Agaba EI, Tzamaloukas AH. Hyponatremia: pathophysiology, classification, manifestations and management [J]. *Int Urol Nephrol*, 2014, 46(11): 2153-2165.
- [12] Tudor RM, Thompson CJ. Posterior pituitary dysfunction following traumatic brain injury: review [J]. *Pituitary*, 2019, 22(3): 296-304.
- [13] 高洁, 王鸣池. 中枢性低钠血症的研究进展 [J]. *临床合理用药杂志*, 2011, 04(15): 129-131.
- [14] Dineen R, Thompson CJ, Sherlock M. Hyponatraemia-presentations and management [J]. *Clin Med (Lond)*, 2017, 17(3): 263-269.

(收稿日期: 2020-04-23)