

百草枯解毒组方联合持续血液灌流治疗对 APP 患者的疗效及 Presepsin 的临床价值

王维展 李敬 朱保月 高珣 肖青勉 齐洪娜 叶艳巧 刘永建 韩永燕 马国营 王璞
053000 河北衡水,河北医科大学哈励逊国际和平医院急救医学部(王维展、叶艳巧、韩永燕、
马国营),EICU(李敬、朱保月、高珣、王璞),急诊综合病房(肖青勉、齐洪娜、刘永建)
通讯作者:王维展,Email:Wangweiz888@163.com
DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.11.002

【摘要】 目的 探讨百草枯(PQ)解毒组方联合持续血液灌流(HP)治疗对急性百草枯中毒(APP)患者的临床疗效以及可溶性白细胞分化抗原 CD14 亚型(sCD14-st,又称 Presepsin)的临床意义。方法 采用前瞻性随机对照研究方法,选择 2013 年 7 月至 2017 年 6 月河北医科大学哈励逊国际和平医院急救医学部收治的中度 APP 患者 152 例,按随机数字表法将患者分为 3 组。单纯 HP 组 35 例患者接受连续 3 次的 HP 治疗、每次 2 h、8 h 1 次;PQ 解毒组方联合常规 HP 组 50 例患者在单纯 HP 组基础上口服 PQ 解毒一号方、2 h 1 次,粪中无 PQ 成分后改服 PQ 解毒二号方、每日 3 次、连续 14 d;PQ 解毒组方联合持续 HP 组 67 例患者在口服 PQ 解毒组方的基础上接受持续 HP 治疗,直至血中检测不到 PQ 成分。分别于治疗前后不同时间点检测患者各项器官功能指标、炎性因子及血中 Presepsin 和 PQ 含量,记录临床疗效及 28 d 病死率;采用 Pearson 相关法分析血中 Presepsin 水平与 PQ 含量和 28 d 病死率的相关性;绘制受试者工作特征曲线(ROC),分析血中 Presepsin 对预后的预测价值。结果 与单纯 HP 组和 PQ 解毒组方联合常规 HP 组比较,PQ 解毒组方联合持续 HP 组总有效率显著升高[70.1%(47/67)比 34.3%(12/35)、54.0%(27/50)],28 d 病死率明显降低[29.8%(20/67)比 65.7%(23/35)、46.0%(23/50),均 $P < 0.05$]。治疗前 3 组患者丙氨酸转氨酶(ALT)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)、血肌酐(SCr)、C-反应蛋白(CRP)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素(IL-6、IL-10)水平比较差异均无统计学意义;治疗 5 d,3 组患者各项指标均较治疗前升高,但以 PQ 解毒组方联合持续 HP 组升高幅度最小;治疗 7 d,3 组患者各项指标均有下降趋势,以 PQ 解毒组方联合持续 HP 组降低最明显。3 组治疗前血中 Presepsin 和 PQ 水平比较差异无统计学意义;随治疗时间延长,单纯 HP 组、PQ 解毒组方联合常规 HP 组及 PQ 解毒组方联合持续 HP 组 Presepsin 水平均呈升高趋势,12 h 达峰值($\mu\text{g/L}$: 4.28 ± 0.20 、 3.87 ± 0.25 、 3.53 ± 0.23),随后逐渐降低;8 h 起 PQ 含量即较治疗前降低(mg/L : 1.76 ± 0.12 比 2.12 ± 0.17 、 1.57 ± 0.08 比 2.24 ± 0.16 、 1.25 ± 0.10 比 2.14 ± 0.18),并呈时间依赖性,以 PQ 解毒组方联合持续 HP 组降低更为显著(均 $P < 0.05$)。相关分析显示,APP 患者 24 h 内血中 Presepsin 水平与 PQ 含量和 28 d 病死率呈显著正相关($r_1 = 0.917$, $r_2 = 0.864$,均 $P = 0.001$),提示患者血中 PQ 含量越高,Presepsin 水平越高,病死率就越高。ROC 曲线分析显示,24 h 内 Presepsin 预测 28 d 病死率的 ROC 曲线下面积(AUC)为 0.863;当截断值为 $1.22 \mu\text{g/L}$ 时,敏感度为 83.3%,特异度为 81.4%,阳性预测值为 77.46%,阴性预测值为 86.42%。结论 早期给予 PQ 解毒组方联合持续 HP 治疗能有效降低中度 APP 患者 Presepsin 水平,从而降低病死率,改善预后。血中 Presepsin 水平可能成为早期判断 APP 患者预后的指标。

【关键词】 百草枯; 中毒,急性; CD14 亚型,可溶性; 血液灌流; 中药; 治疗

基金项目:河北省科技计划项目(162777109D)

Curative effect of paraquat detoxification recipe combined with continuous hemoperfusion in the treatment of patients with APP and clinical value of Presepsin Wang Weizhan, Li Jing, Zhu Baoyue, Gao Xun, Xiao Qingmian, Qi Hongna, Ye Yanqiao, Liu Yongjian, Han Yongyan, Ma Gongying, Wang Pu

Department of Emergency Medicine, Harrison International Peace Hospital Affiliated to Hebei Medical University, Hengshui 053000, Hebei, China (Wang WZ, Ye YQ, Han YY, Ma GY); EICU, Harrison International Peace Hospital Affiliated to Hebei Medical University, Hengshui 053000, Hebei, China (Li J, Zhu BY, Gao X, Wang P); Emergency Ward, Harrison International Peace Hospital Affiliated to Hebei Medical University, Hengshui 053000, Hebei, China (Xiao QM, Qi HN, Liu YJ)

Corresponding author: Wang Weizhan, Email: Wangweiz888@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the clinical effect of paraquat (PQ) detoxification recipe combined with continuous hemoperfusion (HP) in the treatment of patients with acute paraquat poisoning (APP) and clinical significance of soluble CD14 subtype (sCD14-st, Presepsin). **Methods** A prospective randomized controlled trial was conducted. 152 patients with moderate APP admitted to Department of Emergency Medicine of Harrison International Peace Hospital Affiliated to Hebei Medical University from July 2013 to June 2017 were enrolled, and they were randomly divided into three groups. The patients in HP group (group A, $n = 35$) only received 2-hour HP for 3 times, 8 hours each time, those in PQ detoxification recipe combined with HP group (group B, $n = 50$) received PQ detoxification recipe 1 (once per 2 hours until no PQ component was found in faeces) and 2 (3 times a day for 14 days) beside HP. The others in PQ detoxification

recipe combined with persistent HP group (group C, $n = 67$) received continuous HP until the PQ component in serum was not detected. The parameters of organ function and inflammatory factor, and blood Presepsin and PQ contents were determined before and after treatment. The curative effect and 28-day mortality were recorded. The correlations between serum Presepsin level and PQ content as well as 28-day mortality were analyzed with Pearson correlation analysis. Receiver operating characteristic curve (ROC) was plotted to analyze the predictive value of Presepsin on prognosis. **Results** The total effective rate of group C was significantly higher than that of groups A and B [70.1% (47/67) vs. 34.3% (12/35), 54.0% (27/50)], and 28-day mortality was significantly lowered [29.8% (20/67) vs. 65.7% (23/35), 46.0% (23/50), both $P < 0.05$]. There was no significant difference in alanine aminotransferase (ALT), MB isoenzyme of creatine kinase (CK-MB), serum creatinine (SCr), C-reactive protein (CRP), tumor necrosis factor- α (TNF- α), and interleukins (IL-6 and IL-10) before treatment among the three groups. Five days after treatment, the above parameters in the three groups were increased as compared with those before treatment, but the increase degree in group C was the lowest. At 7 days after treatment, the parameters were decreased, especially in group C. There was no significant difference in serum Presepsin and PQ levels before treatment among the three groups. With the prolongation of treatment time, the Prespsin levels in groups A, B, and C were increased, and peaked at 12 hours ($\mu\text{g/L}$: 4.28 ± 0.20 , 3.87 ± 0.25 , 3.53 ± 0.23), then gradually decreased, and the PQ contents were lower than those before treatment from 8 hours (mg/L : 1.76 ± 0.12 vs. 2.12 ± 0.17 , 1.57 ± 0.08 vs. 2.24 ± 0.16 , 1.25 ± 0.10 vs. 2.14 ± 0.18), with a time dependence pattern, especially in group C (all $P < 0.05$). Correlation analysis showed that blood Presepsin level was positively correlated with PQ content and 28-day mortality ($r_1 = 0.917$, $r_2 = 0.864$, both $P = 0.001$), suggesting that the higher the PQ content was, the higher the Presepsin level, and the higher the 28-day mortality was. ROC curve analysis showed that the area under ROC curve (AUC) of Presepsin predicting 28-day mortality was 0.863; when the cut-off value was $1.22 \mu\text{g/L}$, the sensitivity was 83.3%, the specificity was 81.4%, the positive predictive value was 77.46%, and the negative predictive value was 86.42%. **Conclusions** Early administration of PQ detoxification recipe combined with continuous HP treatment can effectively reduce Presepsin level, decrease the mortality of patients with moderate APP, improve the prognosis. Presepsin can assess the prognosis of patients with APP.

【Key words】 Paraquat; Acute poisoning; Soluble CD14 subtype; Hemoperfusion; Traditional Chinese medicine; Treatment

Fund program: Hebei Provincial Science and Technology Project (162777109D)

百草枯(PQ)中毒临床病死率较高,可累及全身多个器官。目前临床上尚缺乏特效的解毒剂,特别是中重度PQ中毒的临床救治仍是难题^[1],其病死率高达70%以上^[2]。血液灌流(HP)通过吸附作用能有效清除中、大分子的水溶性及脂溶性毒物,是治疗PQ中毒的一种有效措施^[3]。国内多项研究均显示HP可降低PQ中毒患者病死率,改善预后^[4-6]。然而目前国内尚无统一规范的治疗手段,亦无客观有效的判定病情程度、疗效及预后的指标。本研究旨在探讨PQ解毒组方联合持续HP对急性百草枯中毒(APP)患者的早期疗效,并对血中可溶性白细胞分化抗原14亚型(sCD14-st,又称Presepsin)水平进行动态监测,以评价其临床价值。

1 资料与方法

1.1 研究对象:采用前瞻性随机对照研究方法,选择2013年7月至2017年6月河北医科大学哈励逊国际和平医院急救医学部收治的中度APP患者152例,其中男性72例,女性80例;年龄18~58岁,平均(44.35 ± 8.42)岁;均符合国家职业卫生标准《职业性急性百草枯中毒的诊断(GBZ246-2013)》^[7]。

1.1.1 纳入标准:有明确PQ口服史;血、尿PQ含量 $10 \sim 30 \text{ mg/L}$;就诊时间 $< 4 \text{ h}$;预计存活时间 $> 7 \text{ d}$ 。

1.1.2 排除标准:既往有严重心、肺疾病,各种感染性疾病,脓毒症,心脑血管疾病,尿崩症。

1.1.3 剔除标准:入院7d内死亡;中途放弃治疗或退出研究。

1.1.4 伦理学:本研究符合医学伦理学相关要求,经医院伦理委员会批准(审批号:2013-1-045),所有患者或家属均知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例分组:按随机数字表法将患者分为单纯HP组(35例)、PQ解毒组方联合常规HP组(50例)及PQ解毒组方联合持续HP组(67例)。

1.3 治疗方法:所有患者入院后均给予洗胃、导泻、环磷酰胺、大剂量糖皮质激素、还原型谷胱甘肽、维生素E、维生素C、补液、利尿等常规及支持治疗。

1.3.1 单纯HP组:在常规治疗基础上,于入院2h内应用JF-800A型血液灌流器进行HP治疗,8h 1次,每次持续2h,连续3次。

1.3.2 PQ解毒组方联合常规HP组:在单纯HP组基础上,于洗胃后口服PQ解毒一号方〔组成:生大黄(后下)10g,芒硝10g,仙鹤草12g,甘草6g〕,2h 1次;待停止排绿便后(粪中无PQ成分),改口服PQ解毒二号方(组成:熟大黄10g,人参6g,仙鹤草15g,川芎10g,甘草6g),每日3次,连续治疗14d。

1.3.3 PQ解毒组方联合持续HP组:于洗胃后口服PQ解毒一、二号方,方法同PQ解毒组方联合常规HP组。于入院2h内开始持续HP治疗:首先进行HP治疗4h(2个灌流器),然后2h检测1次血中

PQ 含量,若患者血药浓度超过 30 pg/L,则继续给予 HP 治疗,2 h 更换 1 次灌流器,直至血中检测不到 PQ 成分。

1.4 疗效判定标准^[8]: ① 显效: 呕吐、呼吸困难等主要临床症状消失,胸部 CT 检查未见斑点状阴影、肺水肿及肺间质改变,无紫绀,血氧饱和度正常,生化指标无异常; ② 有效: 有轻度呼吸道症状,胸部 CT 检查提示双肺间质性改变,无明显紫绀,血氧饱和度正常,生化指标无异常; ③ 无效: 病情加重,合并多器官功能衰竭(MOF),经积极抢救后无效死亡。

1.5 检测指标及方法: 于不同时间点取患者肘静脉血 10 mL,离心 10 min,并分离提取血清后置入 -80 °C 冰箱备用。于治疗前及治疗 5、7 d 应用 7600 全自动生化分析仪检测 C-反应蛋白(CRP)、丙氨酸转氨酶(ALT)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)、血肌酐(SCr)水平;采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素(IL-6、IL-10)水平。于治疗前及治疗 8、12、24 h 和 3、5、7 d 用化学发光酶联免疫法检测血清 Presepsin 水平。于治疗前及治疗 8、12、24 h 用 LC-MS 气相色谱法检测血中 PQ 含量。观察患者 28 d 疗效及病死率。

1.6 统计学处理: 应用 SPSS 20.0 软件进行统计学分析。符合正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用 *t* 检验,多组间比较采用单因素方差分析或重复测量的方差分析;计数资料采用 χ^2 检验;相关性分析采用 Pearson 相关法;绘制受试者工作特征曲线(ROC),评价 Presepsin 对预后的预测价值。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料(表 1): 所有患者均纳入最终分析,无中途退出、撤出病例。3 组患者性别、年龄、体

重指数(BMI)等一般资料比较差异无统计学意义(均 *P* > 0.05),说明 3 组资料均衡,具有可比性。

表 1 HP 单独或联合 PQ 解毒组方治疗 APP 患者一般资料比较

组别	例数 (例)	性别(例)		年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	BMI (kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)
		男性	女性		
单纯 HP 组	35	16	19	42.31 \pm 8.11	57.11 \pm 6.87
PQ 解毒组方联合 常规 HP 组	50	26	24	44.64 \pm 6.36	59.34 \pm 5.19
PQ 解毒组方联合 持续 HP 组	67	30	37	45.12 \pm 7.53	58.72 \pm 6.65

注: HP 为血液灌流, PQ 为百草枯, APP 为急性百草枯中毒, BMI 为体重指数

2.2 疗效及预后(表 2): 与单纯 HP 组和 PQ 解毒组方联合常规 HP 组比较, PQ 解毒组方联合持续 HP 组总有效率升高,28 d 病死率降低(均 *P* < 0.05)。

表 2 HP 单独或联合 PQ 解毒组方治疗 APP 患者的 28 d 临床疗效及病死率

组别	例数 (例)	疗效(例)			总有效率 [% (例)]	28 d 病死率 [% (例)]
		显效	有效	无效		
单纯 HP 组	35	5	7	23	34.3 (12)	65.7 (23)
PQ 解毒组方联合 常规 HP 组	50	14	13	23	54.0 (27) ^a	46.0 (23) ^a
PQ 解毒组方联合 持续 HP 组	67	28	19	20	70.1 (47) ^{ab}	29.8 (20) ^{ab}

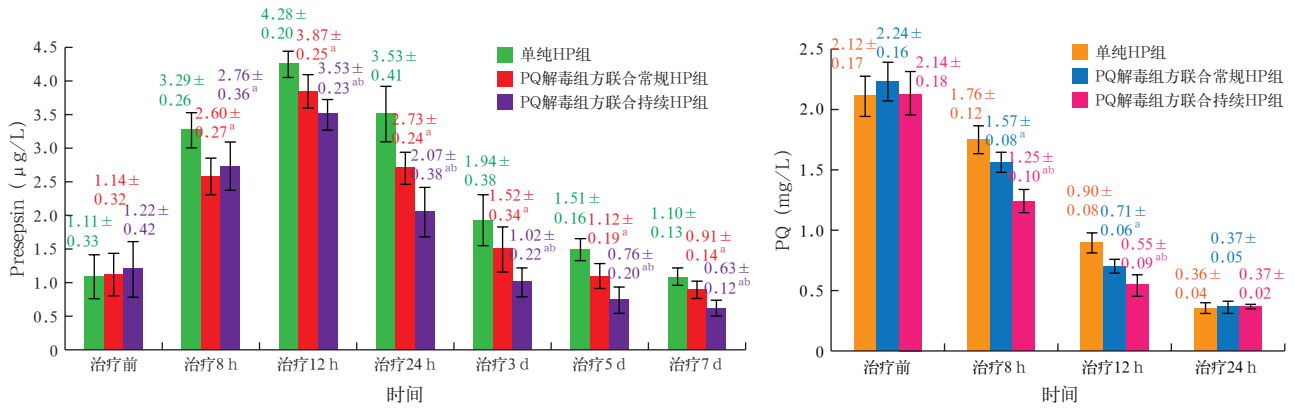
注: HP 为血液灌流, PQ 为百草枯, APP 为急性百草枯中毒; 与单纯 HP 组比较, ^a*P* < 0.05; 与 PQ 解毒组方联合常规 HP 组比较, ^b*P* < 0.05

2.3 器官功能及炎症因子(表 3): 治疗前 3 组 ALT、CK-MB、SCr、CRP、TNF- α 、IL-6、IL-10 水平比较差异均无统计学意义(均 *P* > 0.05); 治疗 5 d, 3 组各项指标均较治疗前升高,但以 PQ 解毒组方联合持续 HP 组升高幅度最小(均 *P* < 0.05); 治疗 7 d, 3 组各项指标均较 5 d 时有下降趋势,以 PQ 解毒组方联合持续 HP 组降低最明显(均 *P* < 0.05)。

表 3 HP 单独或联合 PQ 解毒组方治疗前后不同时间点 APP 患者器官功能指标及炎症因子的变化($\bar{x} \pm s$)

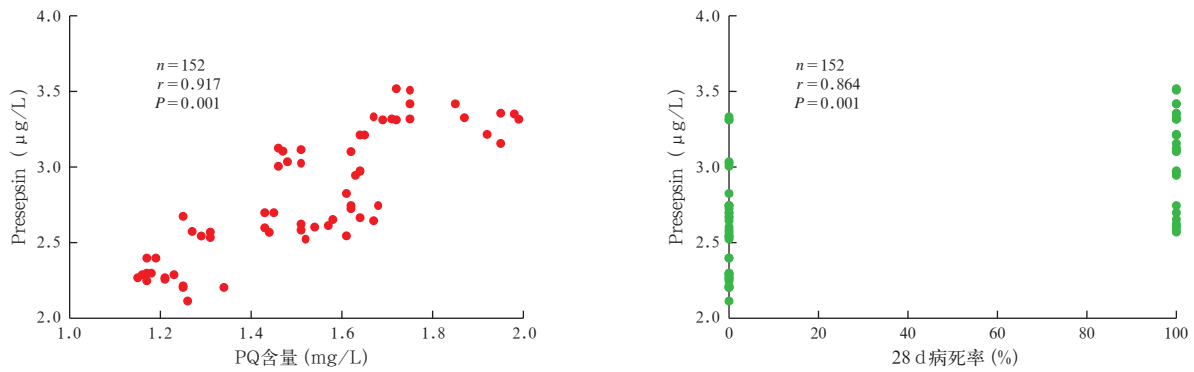
组别	时间	例数 (例)	器官功能指标			炎症因子			
			ALT (U/L)	CK-MB (U/L)	SCr (μ mol/L)	CRP (mg/L)	TNF- α (ng/L)	IL-6 (ng/L)	IL-10 (ng/L)
单纯 HP 组	治疗前	35	28.83 \pm 4.23	16.83 \pm 3.97	50.23 \pm 7.21	9.46 \pm 2.27	0.77 \pm 0.07	0.32 \pm 0.04	0.22 \pm 0.07
	治疗 5 d	50	332.03 \pm 11.92 ^a	42.51 \pm 7.18 ^a	252.26 \pm 10.02 ^a	18.97 \pm 3.96 ^a	1.47 \pm 0.05 ^a	0.98 \pm 0.03 ^a	0.87 \pm 0.04 ^a
	治疗 7 d	67	255.66 \pm 9.29 ^{ab}	34.46 \pm 4.31 ^b	166.63 \pm 19.98 ^{ab}	15.29 \pm 2.52 ^a	0.96 \pm 0.03 ^a	0.69 \pm 0.07 ^a	0.57 \pm 0.06 ^a
PQ 解毒组方 联合常规 HP 组	治疗前	35	30.36 \pm 4.19	15.98 \pm 3.86	49.04 \pm 9.14	10.39 \pm 2.02	0.76 \pm 0.06	0.32 \pm 0.05	0.24 \pm 0.08
	治疗 5 d	50	284.10 \pm 15.31 ^{ac}	34.86 \pm 5.69 ^{ac}	202.96 \pm 20.18 ^{ac}	15.44 \pm 2.35 ^{ac}	1.33 \pm 0.06 ^{ac}	0.80 \pm 0.05 ^{ac}	0.66 \pm 0.05 ^{ac}
	治疗 7 d	67	183.84 \pm 15.77 ^{abc}	30.98 \pm 2.52 ^{abc}	143.74 \pm 13.86 ^{abc}	13.22 \pm 2.12 ^{abc}	0.86 \pm 0.04 ^{abc}	0.55 \pm 0.07 ^{abc}	0.44 \pm 0.05 ^{abc}
PQ 解毒组方 联合持续 HP 组	治疗前	35	29.13 \pm 4.37	17.30 \pm 3.42	52.79 \pm 12.77	10.15 \pm 2.23	0.78 \pm 0.06	0.31 \pm 0.04	0.23 \pm 0.06
	治疗 5 d	50	185.04 \pm 15.60 ^{acd}	27.93 \pm 3.12 ^{acd}	159.88 \pm 14.72 ^{acd}	13.80 \pm 2.75 ^{acd}	1.05 \pm 0.09 ^{acd}	0.72 \pm 0.06 ^{acd}	0.59 \pm 0.04 ^{acd}
	治疗 7 d	67	151.72 \pm 13.51 ^{abcd}	26.84 \pm 4.80 ^{abcd}	106.45 \pm 12.84 ^{abcd}	11.16 \pm 1.87 ^{abcd}	0.80 \pm 0.05 ^{abcd}	0.47 \pm 0.06 ^{abcd}	0.36 \pm 0.06 ^{abcd}

注: HP 为血液灌流, PQ 为百草枯, APP 为急性百草枯中毒, ALT 为丙氨酸转氨酶, CK-MB 为肌酸激酶同工酶, SCr 为血肌酐, CRP 为 C-反应蛋白, TNF- α 为肿瘤坏死因子- α , IL-6、IL-10 为白细胞介素-6、-10; 与本组治疗前比较, ^a*P* < 0.05; 与本组治疗 5 d 比较, ^b*P* < 0.05; 与单纯 HP 组同期比较, ^c*P* < 0.05; 与 PQ 解毒组方联合常规 HP 组同期比较, ^d*P* < 0.05



注：HP为血液灌流，PQ为百草枯，APP为急性百草枯中毒，Presepsin为可溶性白细胞分化抗原14亚型；与单纯HP组比较，^a*P*<0.05；与PQ解毒组方联合常规HP组比较，^b*P*<0.05

图1 HP单独或联合PQ解毒组方治疗前后不同时间点APP患者血中Presepsin(左)和PQ(右)水平的变化



注：APP为急性百草枯中毒，Presepsin为可溶性白细胞分化抗原14亚型，PQ为百草枯

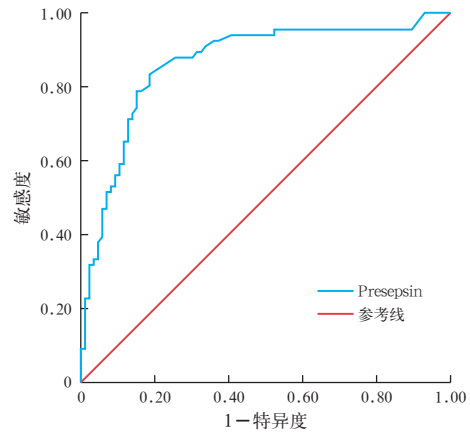
图2 APP患者24h内血中Presepsin水平与PQ含量(左)和28d病死率(右)的相关性

2.4 Presepsin水平(图1):治疗前3组Presepsin均较高,组间比较差异无统计学意义(*P*>0.05)。随治疗时间延长,3组患者Presepsin水平均呈升高趋势,12h达峰值后逐渐降低;但PQ解毒组方联合持续HP组12h起Presepsin水平均明显低于单纯HP组和PQ解毒组方联合常规HP组(均*P*<0.05)。

2.5 PQ含量(图1):治疗前3组血中PQ含量均较高,组间比较差异无统计学意义(*P*>0.05)。治疗8h起各组血中PQ含量较治疗前降低,并呈时间依赖性,以PQ解毒组方联合持续HP组降低更为显著(均*P*<0.05);24h各组血中PQ含量比较差异无统计学意义(*P*>0.05)。

2.6 血中Presepsin与PQ含量和28d病死率的相关性(图2):APP患者24h内血中Presepsin与PQ含量和28d病死率呈正相关(均*P*=0.001),说明患者血中PQ含量越高,Presepsin越高,病死率则越高。

2.7 ROC曲线分析(图3):24h内血中Presepsin预测28d病死率的ROC曲线下面积(AUC)为0.863;当截断值为1.22 μg/L时,敏感度为83.3%,特异度为81.4%,阳性预测值77.46%,阴性预测值86.42%。



注：Presepsin为可溶性白细胞分化抗原14亚型，APP为急性百草枯中毒，ROC曲线为受试者工作特征曲线

图3 24h内血中Presepsin预测APP患者28d病死率的ROC曲线

3 讨论

PQ口服致死剂量为2~6g,吸收后1~4h达到血浆浓度峰值,2h左右即可经血液循环分布于全身多个器官,造成多器官功能障碍综合征(MODS)^[9];急性期后,可导致严重呼吸功能障碍^[10],病情凶险、病死率高。PQ服毒剂量与预后相关^[11],及时阻断PQ吸收,降低血浆浓度,减少MODS,是提高患者存

活率的基本措施。HP 目前主要用于抢救中毒患者,可有效清除毒物。HP 清除 PQ 的作用已基本达成了临床共识,理论上可以根据血液毒物浓度或者口服剂量决定使用 1 个或多个灌流器,并随时监测血 PQ 浓度决定是否再行 HP^[12]。

目前 APP 机制尚不清楚,可能包括炎症反应、氧化损伤、线粒体损伤及细胞凋亡等^[13],其中炎症反应在 APP 发生发展中起关键作用。PQ 进入机体后引起严重全身炎症反应综合征(SIRS),诱发炎症因子级联“瀑布反应”,从而激活免疫细胞,引起炎症反应及肺纤维化,分泌大量炎性介质,对机体造成严重损伤^[14]。祖国医学认为,APP 可导致气虚血瘀,阴虚肺伤,从而造成全身多个器官受损。研究表明,大黄有下瘀血、破癥瘕积聚、荡涤胃肠、推陈致新的作用^[2]。本研究在中医辨证基础上,研制出以大黄为主的 PQ 解毒组方。一号方用于 APP 早期急救,可促进胃肠蠕动,减少毒物吸收,减轻消化道损伤;还有减少细菌移位及炎性因子生成的作用,在救治 APP 中起到事半功倍的效果。二号方用于 APP 后期巩固治疗,通过升高超氧化物歧化酶(SOD)活性,抑制脂质过氧化,减轻氧化应激反应^[15-16],减少炎性因子生成;还可恢复肠道菌群平衡,维持机体能量代谢及内环境平衡。PQ 解毒组方可通过双向调节作用,有效减少早期毒物吸收,增强抗氧化及自身修复能力,并对中毒后不同时间段血清炎性细胞因子水平有一定降低作用,从而减轻后续损害;还可在一定程度上养阴润肺,保护器官功能,改善 APP 患者的预后。有相当一部分患者中毒后存在相对无症状期,3~5 d 内逐渐出现 MODS。本研究中患者治疗前器官功能指标及炎性因子均未升高;治疗 5 d ALT、CK-MB、SCr、CRP、TNF- α 、IL-6、IL-10 水平均明显升高,但以 PQ 解毒组方联合持续 HP 组升高幅度最小;治疗 7 d,3 组患者上述指标逐渐下降,以 PQ 解毒组方联合持续 HP 组降低最明显。

如何有效评估 APP 的病情程度及预后是临床关注的焦点之一,寻找早期简单有效、能客观评价预后的指标,对提高患者存活率非常重要。Presepsin 是介导脂多糖(LPS)发挥病理生理学效应的受体,能激活巨噬细胞释放炎性因子,引发炎症级联反应^[17]。相关研究表明,Presepsin 的产生与病原微生物感染、细菌吞噬过程中经溶酶体酶作用的裂解密切相关,而不是单纯的炎症反应^[18-19]。Presepsin 在细菌感染释放内毒素时,诱发“瀑布式”

炎症反应,破坏各系统组织,导致 MODS、弥散性血管内凝血(DIC),影响预后。

近年来,本课题组对中毒患者进行研究发现,Presepsin 与毒性较高的化学毒物中毒有较强的相关性^[20-21]。分析其可能机制是:PQ 作为变应原诱导机体产生 IL-6、IL-10、TNF- α 等炎性细胞因子,从而激活促炎症信号,活化炎症级联反应的二级水平和激活获得性免疫系统,刺激机体释放更多炎性细胞因子、细胞黏附分子等,触发过度强烈的炎症反应。本研究表明,APP 时患者体内有大量炎性细胞浸润和细胞因子释放,3 组治疗前 Presepsin 水平均较高,治疗 8 h 即较治疗前降低;相关分析显示,APP 患者血中 Presepsin 水平与 PQ 含量和 28 d 病死率均呈显著正相关,提示患者血中 PQ 含量越高,Presepsin 水平越高,病死率就越高;ROC 曲线分析显示,Presepsin 预测病死率的 AUC 为 0.863;当截断值为 1.22 $\mu\text{g/L}$ 时,敏感度 83.3%,特异度 81.4%,阳性预测值 77.46%,阴性预测值 86.42%。血 Presepsin 检测采用的是一种便捷式试剂盒,在 17 min 内就可得到准确结果,且临床敏感度、特异度及有效性均较高^[22]。接受 PQ 解毒组方联合持续 HP 治疗 APP 患者大多需在中毒 3 d 左右根据传统指标调整血液滤过(HD)、HP 方案及药物剂量,而血清 Presepsin 检测可提前 1~2 d,早期评估意义更大,可以最大程度地清除治疗对评价结果的影响^[23],这对于提高 APP 患者的救治成功率相当重要。因此,通过 Presepsin 水平可了解机体内发生的炎症反应,从而及时采取干预措施,为临床治疗提供指导。

综上,APP 的治疗强调早期、综合、规律、全程,PQ 解毒组方联合持续 HP 可多途径、多靶点综合序贯治疗,降低病死率,改善预后。Presepsin 可作为 APP 患者早期评估病情及判断预后的参考依据,可在治疗过程中持续动态监测,及时调整治疗方案,值得广泛开展。本研究考虑到重度 APP 患者的病死率和存活时间较短,无法进行系统、持续的研究,故未纳入研究,且对 Presepsin 的相关机制尚需研究阐明,以进一步探索早期预防及保护措施,降低 APP 患者病死率。

参考文献

- [1] 卢中秋. 急性百草枯中毒的救治:任重道远[J]. 中华危重病急救医学, 2015, 27(4): 241. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.04.001.
- Lu ZQ. The treatment of acute paraquat poisoning: a long and hard way[J]. Chin Crit Care Med, 2015, 27(4): 241. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.04.001.

- [2] 王维展, 李敬, 马国营, 等. 联合大黄为主中药组方序贯治疗急性百草枯中毒患者的前瞻性临床研究[J]. 中华危重病急救医学, 2015, 27 (4): 254-258. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.04.006.
Wang WZ, Li J, Ma GY, et al. Effect of rhubarb as the main composition of sequential treatment in patients with acute paraquat poisoning: a prospective clinical research [J]. Chin Crit Care Med, 2015, 27 (4): 254-258. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.04.006.
- [3] 黄英, 罗文坚, 庞云珍. 血液灌流联合加强护理治疗百草枯急性中毒患者[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2016, 23 (6): 661-662. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2016.06.030.
Huang Y, Luo WJ, Pang YZ. Hemoperfusion combined with intensive care in the treatment of patients with acute paraquat poisoning [J]. Chin J TCM WM Crit Care, 2016, 23 (6): 661-662. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2016.06.030.
- [4] 马秀霞, 赵海燕, 郑瑞华. 血液灌流联合强化导泻对急性百草枯中毒的疗效观察[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2015, 22 (5): 547. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2015.05.027.
Ma XX, Zhao HY, Zheng RH. Effect of hemoperfusion combined with enhanced catharsis on acute paraquat poisoning [J]. Chin J TCM WM Crit Care, 2015, 22 (5): 547. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2015.05.027.
- [5] 蒋桂华, 于凯江, 刘文华. 早期多次血液灌流对百草枯中毒患者预后的影响[J]. 中华危重病急救医学, 2014, 26 (6): 440-441. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2014.06.016.
Jiang GH, Yu KJ, Liu WH. Effect of early repeated hemoperfusion on the prognosis of patients with paraquat poisoning [J]. Chin Crit Care Med, 2014, 26 (6): 440-441. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2014.06.016.
- [6] 张文武. 急性百草枯中毒的国内诊治进展[J]. 中华危重病急救医学, 2015, 27 (4): 242-243. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.04.002.
Zhang WW. Progress in the diagnosis and treatment of acute paraquat poisoning [J]. Chin Crit Care Med, 2015, 27 (4): 242-243. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.04.002.
- [7] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. GBZ246-2013 职业性急性百草枯中毒的诊断[S]. 北京: 中国质检出版社, 2013. National Health and Family Planning Commission of the People's Republic of China. Diagnosis of occupational acute paraquat poisoning [S]. Beijing: China Quality Press, 2013.
- [8] 杨飞云. 血液灌流联合血液透析治疗急性百草枯中毒的临床研究[J]. 中国实用医药, 2012, 7 (22): 25-26.
Yang FY. Hemoperfusion combined with hemodialysis in the treatment of acute paraquat poisoning [J]. China Pract Med, 2012, 7 (22): 25-26.
- [9] 胡海霞, 吴扬, 臧秀贤, 等. 不同方式血液灌流对百草枯中毒患者血中毒物清除的研究[J]. 中华急诊医学杂志, 2016, 25 (4): 499-502. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2016.04.021.
Hu HX, Wu Y, Zang XX, et al. Study of different ways of hemoperfusion on the removal of poison in the blood of patients with paraquat poisoning [J]. Chin J Emerg Med, 2016, 25 (4): 499-502. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2016.04.021.
- [10] 刘景艳, 郭玉娟, 宋永站, 等. 基质金属蛋白酶-9 对百草枯中毒患者预后的预测价值[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2017, 24 (2): 147-150. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2017.02.010.
Liu JY, Guo YJ, Song YZ, et al. The predictive value of matrix metalloproteinase-9 for prognosis of patients with paraquat poisoning [J]. Chin J TCM WM Crit Care, 2017, 24 (2): 147-150. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2017.02.010.
- [11] 焦峰军, 祝文, 王涛宁, 等. 急性百草枯中毒患者预后危险因素分析[J]. 中华危重病急救医学, 2015, 27 (11): 906-910. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.11.008.
Jiao FJ, Zhu W, Wang TN, et al. Analysis of risk factors for prognosis of patients with acute paraquat intoxication [J]. Chin Crit Care Med, 2015, 27 (11): 906-910. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.11.008.
- [12] 中国医师协会急诊医师分会. 急性百草枯中毒诊治专家共识(2013)[J]. 中国急救医学, 2013, 33 (6): 484-489. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1949.2013.6.002.
Emergency Physicians Branch of Chinese Medical Doctor Association. Expert consensus on diagnosis and treatment of acute paraquat poisoning (2013) [J]. Chin J Crit Care Med, 2013, 33 (6): 484-489. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1949.2013.6.002.
- [13] 杨志洲, 刘红梅, 任艺, 等. 雌激素在百草枯中毒大鼠急性肺损伤中的作用[J]. 中华急诊医学杂志, 2015, 24 (10): 1126-1130. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2015.10.019.
Yang ZZ, Liu HM, Ren Y, et al. Effect of estrogen on acute lung injury patients with poisoning of paraquat [J]. Chin J Emerg Med, 2015, 24 (10): 1126-1130. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2015.10.019.
- [14] 吴心语, 张朝明, 王刚, 等. 探讨白细胞介素-6、肿瘤坏死因子- α 等血清炎症因子在急性心梗中的应用价值[J]. 实用检验医师杂志, 2014, 6 (1): 31-34. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2014.01.008.
Wu XY, Zhang ZM, Wang G, et al. The application value of inflammatory cytokines interleukin-6, tumor necrosis factor- α and so on in the diagnosis of acute myocardial infarction [J]. Chin J Clin Pathol, 2014, 6 (1): 31-34. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2014.01.008.
- [15] 刘彦明, 曹越, 吴勤如, 等. 手足口病患儿氧化应激指标及外周血淋巴细胞百分比检测结果分析[J]. 实用检验医师杂志, 2015, 7 (4): 203-206. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2015.04.002.
Liu YM, Cao Y, Wu QR, et al. Oxidative stress and peripheral blood lymphocyte percentage analysis in HFMD children [J]. Chin J Clin Pathol, 2015, 7 (4): 203-206. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2015.04.002.
- [16] 施东婧, 杜洪印, 喻文立, 等. 饱和氢气生理盐水对大鼠肝移植缺血/再灌注损伤中自噬的调节作用[J/CD]. 实用器官移植电子杂志, 2016, 4 (1): 18-22. DOI: 10.3969/j.issn.2095-5332.2016.01.003.
Shi DJ, Du HY, Yu WL, et al. Effects of hydrogen-rich saline on autophagy in rats underwent orthotopic liver transplantation [J/CD]. Pract J Organ Transplant (Electronic Version), 2016, 4 (1): 18-22. DOI: 10.3969/j.issn.2095-5332.2016.01.003.
- [17] 解雷, 吴彩军. 可溶性白细胞分化抗原-14 与损伤严重程度评分对多发伤预后的价值[J]. 中华急诊医学杂志, 2012, 21 (4): 411-414. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2012.04.018.
Xie L, Wu CJ. The prognosis and relationship between soluble differentiation antigen of cluster designation 14 and the injury severity score of patients with multiple injuries [J]. Chin J Emerg Med, 2012, 21 (4): 411-414. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2012.04.018.
- [18] Shozushima T, Takahashi G, Matsumoto N, et al. Usefulness of presepsin (sCD14-ST) measurements as a marker for the diagnosis and severity of sepsis that satisfied diagnostic criteria of systemic inflammatory response syndrome [J]. J Infect Chemother, 2011, 17 (6): 764-769. DOI: 10.1007/s10156-011-0254-x.
- [19] Venteclef N, Haroniti A, Tousaint JJ, et al. Regulation of anti-atherogenic apolipoprotein M gene expression by the orphan nuclear receptor LXR-1 [J]. J Biol Chem, 2008, 283 (7): 3694-3701. DOI: 10.1074/jbc.M706382200.
- [20] 高珣, 朱保月, 王维展, 等. 农药中毒患者血清中可溶性 CD14 亚型检测的意义[J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 2016, 34 (5): 333-336. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-9391.2016.05.004.
Gao X, Zhu BY, Wang WZ, et al. Clinical value of serum presepsin (SCD14-ST) concentration measurement in patients with pesticide poisoning [J]. Chin J Ind Hyg Occup Dis, 2016, 34 (5): 333-336. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-9391.2016.05.004.
- [21] 王维展, 齐洪娜, 高珣, 等. 可溶性 CD14 亚型对急性百草枯中毒患者的病情评估及预后的影响[J]. 中华急诊医学杂志, 2016, 25 (9): 1159-1165. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2016.09.013.
Wang WZ, Qi HN, Gao X, et al. The effect of soluble CD14-st on the assessment and prognosis of patients with acute paraquat poisoning [J]. Chin J Emerg Med, 2016, 25 (9): 1159-1165. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2016.09.013.
- [22] 杨吉林, 吴先正. 可溶性白细胞分化抗原 14 在脓毒症中的研究进展[J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2014, 8 (9): 1743-1747. DOI: 10.3969/cma.j.issn.1674-0785.2014.09.034.
Yang JL, Wu XZ. Progress of soluble CD14-st in sepsis [J]. Chin J Clin (Electron Ed), 2014, 8 (9): 1743-1747. DOI: 10.3969/cma.j.issn.1674-0785.2014.09.034.
- [23] Katan M, Morgenthaler N, Widmer I, et al. Copeptin, a stable peptide derived from the vasopressin precursor, correlates with the individual stress level [J]. Neuro Endocrinol Lett, 2008, 29 (3): 341-346.

(收稿日期: 2017-08-28)