

急性有机磷中毒患者和肽素、中性粒细胞与淋巴细胞比值、强离子隙表达与中毒严重程度评分有关且对疗效有预测价值

胡建平 谢婷 闵林玲 卜明 杨波

遂宁市中心医院急救中心, 四川遂宁 629000

摘要 目的: 探讨急性有机磷农药中毒(AOPP)患者和肽素(Copeptin)、中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)、强离子隙(SIG)表达与中毒严重程度评分(PSS)的关系及其对疗效的预测价值。方法: 回顾性收集 AOPP 患者 68 例, 依据临床疗效分为有效组(53 例)和无效组(15 例)。比较并分析 2 组一般资料、治疗前、后血清 Copeptin、NLR、SIG 水平、PSS 分值, 探讨其对疗效的预测价值。结果: 无效组中毒至入院时间长于有效组, 病情程度、服毒量、天门冬氨酸转氨酶(AST)、丙氨酸转氨酶(ALT)、乳酸脱氢酶(LDH)、肌酸激酶(CK)水平高于有效组, 胆碱酯酶(ChE)水平低于有效组(P 均 < 0.05); 无效组治疗前、治疗 10 d 后血清 Copeptin、NLR、SIG 水平、PSS 分值高于有效组(P 均 < 0.05); AOPP 患者治疗前、治疗 10 d 后血清 Copeptin、NLR、SIG 水平与 PSS 分值呈正相关(P 均 < 0.05); 治疗前、治疗 10 d 后血清 Copeptin、NLR、SIG 高表达为 AOPP 患者的独立危险因素(P 均 < 0.05); 治疗前血清 Copeptin、NLR、SIG 水平预测 AOPP 疗效的曲线下面积(AUC)分别为 0.820、0.692、0.758, 各指标联合预测的 AUC 最大, 为 0.908, 灵敏度为 93.33%、特异性为 81.13%。结论: 血清 Copeptin、NLR、SIG 可作为评估 AOPP 患者中毒严重程度和疗效预测的生物学指标。

关键词 急性有机磷中毒; 和肽素; 中性粒细胞与淋巴细胞比值; 强离子隙; 中毒严重程度评分

中图分类号 R595.4

文献标识码 A

DOI 10.11768/nkjwzzzz20240117

Relationship between expression of Copeptin, NLR, SIG and PSS score in patients with acute organophosphorus poisoning and its predictive value of curative effect HU Jian-ping, XIE Ting, MIN Lin-ling, BU Ming, YANG Bo.

Emergency Center, Suining Central Hospital, Sichuan Suining 629000, China

Corresponding author: Yang Bo, E-mail: cwu842114@21cn.com

Abstract Objective: To investigate the relationship between the expression of Copeptin, neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), strong ion gap (SIG) and poisoning severity score (PSS) in patients with acute organophosphorus pesticide poisoning (AOPP), and its predictive value of efficacy. Methods: From February 2018 to February 2021, 68 patients with AOPP in our hospital were divided into an effective group ($n = 53$) and an ineffective group ($n = 15$) according to the clinical effect after 10 days of conventional treatment. The general data, serum Copeptin, NLR, SIG levels and PSS scores before and after treatment were compared between the two groups, and the relationship between serum Copeptin, NLR, SIG levels and PSS scores in AOPP patients before and after treatment was analyzed, and the predictive value of each index was discussed. Results: The time from poisoning to hospital admission in the ineffective group was longer, the degree of disease, the dose of poison, AST, ALT, LDH, and CK levels were higher, and the ChE level was lower than those in the effective group ($P < 0.05$). After 10 days of treatment, serum Copeptin, NLR, SIG levels and PSS scores were higher in the ineffective group than those in the effective group ($P < 0.05$). There was a positive correlation between serum Copeptin, NLR, SIG levels and PSS scores in AOPP patients before treatment and after 10 days of treatment. The high expression of serum Copeptin, NLR and SIG before treatment and 10 days after treatment were independent risk factors for the effect of AOPP treatment ($P < 0.05$). The levels of serum Copeptin, NLR and SIG before treatment predicted the ineffectiveness of AOPP treatment and the area under the curve (AUC) was 0.820, 0.692, and 0.758, respectively. The AUC of the joint prediction of indexes was the largest, which was 0.908, the best prediction sensitivity was 93.33%, and the best prediction specificity was 81.13%. Conclusion: Serum Copeptin, NLR and SIG can be used as biological indicators to evaluate the severity of poisoning and predict the curative effect in patients with AOPP.

Key words Acute organophosphorus poisoning; Copeptin; Neutrophils lymphocytes ratio; Strongion gap; Poisoning severity score

和肽素(Copeptin)是血管加压素的前体,在急危重症患者血清中含量明显增加^[1]。中性粒细胞与淋巴细胞比值(neutrophils lymphocytes ratio, NLR)是全身炎症反应标记物^[2]。强离子隙(strong ion gap, SIG)被认为对急性百草枯中毒患者有较好的预后评估价值^[3]。本研究探讨血清 Copeptin、SIG 水平、NLR 与急性有机磷中毒(acute organophosphorus poisoning, AOPP)病情严重程度及对疗效的预测价值。

资料与方法

1. 一般资料:收集 2018 年 2 月-2021 年 2 月遂宁市中心医院收治的 AOPP 患者 68 例(男 36,女 32),年龄 18~74 岁,平均(47.8±12.3)岁。纳入标准:①根据患者有机磷农药接触史、临床表现及胆碱酯酶(ChE)活力降低确诊为 AOPP^[4];②首次发生 AOPP;③年龄≥18 岁;④无精神疾病史。排除标准:①严重肝肾疾病患者;②恶性肿瘤患者;③近期有急慢性感染、骨折、重大手术史者;④血液系统疾病患者;⑤妊娠期或哺乳期女性。⑥自身免疫性疾病患者。所有患者入院后均给予常规急救治疗,治疗 10 d 后评估临床疗效,并分为有效组 53 例、无效组 15 例。患者及家属已知晓本研究并签署同意书。

2. 治疗方法及疗效评估^[4]:所有患者入院后均常规行洗胃、导泄、保护脏器功能、维持水电解质平衡等急救措施,静脉注射阿托品(万邦德制药集团有限公司,国药准字 H13022141),首次剂量 0.5~1.0 mg,重度患者增加 5~10 倍,10~20 min 重复 1 次;肌注氯解磷定(锦州奥鸿药业有限责任公司,国药准字 H20043289),0.5~1.0 g/次,必要时 2~4 h 重复给药 1 次;均用药至患者出现“阿托品化”症状,随后减少药物以维持“阿托品化”,直至 ChE 活性恢复、中毒症状完全消失后停药。治疗 10 d 后评估临床效果。有效:ChE 活力恢复正常或有明显提高,中毒症状完全消失或减轻;无效:ChE 活力与入院时比较无明显变化,中毒症状无减轻,甚至死亡。

3. 病情程度评估:ChE 活性在 51%~70%之间,以毒覃碱样(M)症状为主,则判定为轻度中毒;ChE 活性为 30%~50%,M 症状加重,且伴烟碱样(N)症状,则判定为中度中毒;ChE 活性低于 30%,伴 M、N 症状,且合并抽搐、昏迷、肺水肿等表现,则判定为重度中毒^[5]。并采用中毒严重程度评分(poisoning severity score, PSS)^[6]判定患者治疗前、治疗 10 d 后中毒严重程度。

4. 实验室检测:采集所有患者治疗前、治疗

10 d 后外周静脉血 5 mL,离心处理取血清,置于-80℃冷藏室保存,采用酶联免疫吸附法测定血清 Copeptin 水平,试剂盒购自美国 Phoneix 公司;采用 Sysmex XE-5000 五分类全自动血细胞分析仪与配套试剂检测中性粒细胞值及淋巴细胞值,计算 NLR 值;采用干式化学法检测血清天门冬氨酸转氨酶(AST)、丙氨酸转氨酶(ALT)水平,试剂盒购自广州菲康生物技术有限公司;采用速率法检测血清 ChE 水平,试剂盒购自宁波瑞源生物科技有限公司;采用硫氰酸胍抑制法测定血清乳酸脱氢酶(LDH)水平,试剂盒购自长春汇力生物技术有限公司;采用半定量回相免疫法检测血清肌酸激酶(CK)水平,试剂盒购于宁波瑞源生物科技有限公司。治疗前、治疗 10 d 后进行血生化和动脉血气分析,测定 SIG, $SIG = \text{阴离子隙} + K^+ - \text{白蛋白} \times (1.2 \times pH - 6.15) - PO_4^- \times (0.097 \times pH - 0.13)$ 。

5. 观测和分析指标:①2 组一般资料,包括性别、年龄、体质量指数(body mass index, BMI)、中毒至入院时间、农药种类、服毒量、治疗前病情程度、AST、ALT、LDH、CK、ChE 水平。②2 组治疗前、治疗 10 d 后血清 Copeptin、NLR、SIG 水平、PSS 分值,分析治疗前、后血清 Copeptin、NLR、SIG 水平与 PSS 分值的相关性及各指标的预后预测效能。

6. 统计学分析:采用 SPSS 22.0 统计学软件。计数资料以[n(%)]描述,采用 χ^2 检验,计量资料以($\bar{x} \pm s$)描述,2 组间比较采用独立样本 t 检验,相关性分析采用 Pearson 相关系数模型。预测效能分析采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结果

1. 一般资料:2 组在年龄、性别、BMI、农药种类方面比较,差异无统计学意义(P 均 >0.05);无效组中毒至入院时间较有效组长,病情程度较有效组重,服毒量、AST、ALT、LDH、CK 水平较有效组高,ChE 水平较有效组低(P 均 <0.05),见表 1。

2. 血清 Copeptin、NLR、SIG 水平、PSS 分值比较:无效组治疗前、治疗 10 d 后血清 Copeptin、NLR、SIG 水平、PSS 分值较有效组高(P 均 <0.05),见表 2。

3. 血清 Copeptin、NLR、SIG 水平与 PSS 分值相关性:由 Pearson 分析,AOPP 患者治疗前、治疗 10 d 后血清 Copeptin、NLR、SIG 水平均与 PSS 分值呈正相关(P 均 <0.05),见表 3。

表 1 2 组一般资料比较

临床资料	有效组(<i>n</i> = 53)	无效组(<i>n</i> = 15)	<i>t</i> / χ^2 值	<i>P</i> 值
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	47.49 ± 16.72	48.95 ± 14.82	0.306	0.761
男性[例(%)]	29(54.7)	7(46.7)	0.304	0.581
BMI(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	22.63 ± 2.74	21.94 ± 2.38	0.884	0.380
中毒至入院时间(h, $\bar{x} \pm s$)	14.69 ± 5.02	18.67 ± 4.13	2.809	0.007
农药种类[例(%)]			0.346	0.987
氧化乐果	7(13.21)	2(13.33)		
乐果	9(16.98)	2(13.33)		
敌敌畏	14(26.42)	5(33.33)		
甲胺磷	16(30.19)	4(26.67)		
其他	7(13.21)	2(13.33)		
服毒量(mL, $\bar{x} \pm s$)	41.52 ± 13.95	72.63 ± 18.73	7.049	<0.001
病情重度[例(%)]	20(37.74)	10(66.67)	3.969	0.046
AST(U/L, $\bar{x} \pm s$)	30.49 ± 14.27	41.58 ± 17.41	2.530	0.014
ALT(U/L, $\bar{x} \pm s$)	25.39 ± 10.15	32.47 ± 13.82	2.201	0.031
LDH(U/L, $\bar{x} \pm s$)	141.16 ± 21.84	162.04 ± 28.55	3.048	0.003
CK(U/L, $\bar{x} \pm s$)	328.27 ± 42.64	407.06 ± 51.78	6.022	<0.001
ChE(U/L, $\bar{x} \pm s$)	2518.47 ± 307.68	1369.84 ± 205.13	12.744	<0.001

表 2 2 组血清 Copeptin、NLR、SIG 水平、PSS 分值比较($\bar{x} \pm s$)

项目	有效组(<i>n</i> = 53)		无效组(<i>n</i> = 15)		<i>t</i> / χ^2 值		<i>P</i> 值	
	治疗前	治疗 10d 后	治疗前	治疗 10d 后	治疗前	治疗 10d 后	治疗前	治疗 10d 后
Copeptin(ng/mL)	8.49 ± 2.38	1.35 ± 1.40	10.15 ± 1.96	3.79 ± 1.06	2.471	6.249	0.016	<0.001
NLR	8.76 ± 4.02	3.48 ± 1.36	11.57 ± 4.64	5.36 ± 2.29	2.31	4.010	0.024	<0.001
SIG	5.68 ± 1.47	2.39 ± 0.58	7.24 ± 1.73	4.08 ± 0.92	3.489	8.666	0.001	<0.001
PSS 分值(分)	2.16 ± 0.53	0.57 ± 0.19	2.84 ± 0.72	1.26 ± 0.48	4.040	8.485	<0.001	<0.001

表 3 AOPP 患者血清 Copeptin、NLR、SIG 水平与 PSS 分值相关性

统计值	Copeptin		NLR		SIG	
	治疗前	治疗 10d 后	治疗前	治疗 10d 后	治疗前	治疗 10d 后
<i>r</i> 值	0.609	0.735	0.583	0.694	0.618	0.679
<i>P</i> 值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

4. 各指标对预后的预测价值:以无效组为阳性样本,以有效组为阴性样本,ROC 曲线分析显示,治疗前各指标预测 AOPP 治疗无效的曲线下面积(area under the curve, *AUC*) 分别为 0.820、0.692、0.758,具有一定预测效能;各指标联合预测时进行 Logistic 二元回归拟合,获得返回预测概率 logit(*p*),将其作为独立检验变量进行 ROC 分析,显示联合预测 *AUC* 为 0.908,灵敏度为 93.33%、特异性为 81.13%。见表 4、图 1、2。

讨 论

本研究中无效组患者治疗前、治疗 10 d 后血清 Copeptin 水平均高于有效组,由此可见血清 Copeptin 参与 AOPP 的病情进展机制。Copeptin 是一种应激

激素,属于血管加压素的前体物,其血清水平变化能直接反映血管加压素水平^[7,8]。且 Copeptin 在血液 中较稳定、检测便捷,在反映机体应激方面的价值超过加压素^[9]。笔者认为,炎症是 AOPP 发生发展的 机制之一,AOPP 病情越严重,机体炎症随之加重, 从而刺激中性粒细胞生成增加,而淋巴细胞是反映 机体免疫功能的标志物,AOPP 发生后机体免疫功能降低,随着病情加重,NLR 值逐渐降低。陈阳 等^[10]研究显示,AOPP 患者 NLR 水平显著高于健康 人群,且随着病情加重 NLR 水平逐渐升高,与本研 究结果一致。本研究中 SIG 在 AOPP 患者血清中的 变化趋势与 Copeptin、NLR 一致,提示 SIG 也与 AOPP 的发生发展有关。SIG 是建立在血气、电解质 等检测结果的基础上计算得到的指标,被认为是判

表 4 各指标对患者临床疗效的预测价值

指标	AUC	95% CI	Z 统计值	P 值	截断值	灵敏度(%)	特异性(%)
Copeptin	0.820	0.708 ~ 0.903	5.569	<0.001	>9.10	86.67	73.58
NLR	0.692	0.568 ~ 0.798	2.506	<0.001	>8.73	80.00	52.83
SIG	0.758	0.639 ~ 0.854	3.854	<0.001	>6.48	73.33	69.81
联合预测	0.908	0.813 ~ 0.965	11.151	<0.001	-	93.33	81.13

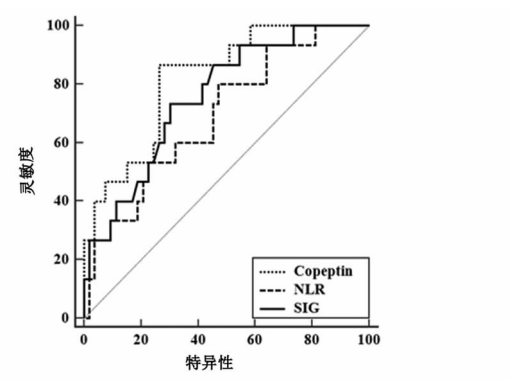


图 1 各指标单独预测的 ROC 曲线

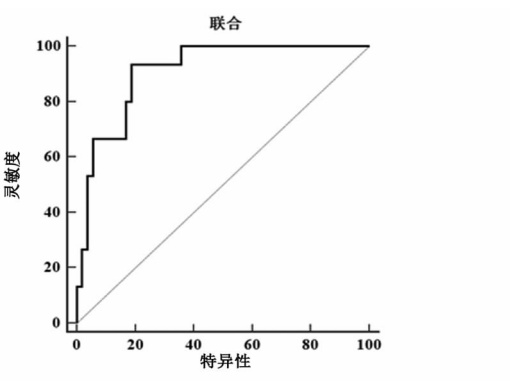


图 2 联合预测的 ROC 曲线

断患者酸碱平衡紊乱的重要指标,尤其是危重症患者^[11,12]。有研究显示,中毒患者病情越严重,机体酸碱平衡紊乱程度越高,SIG 值越大^[13,14]。本研究通过相关性分析,发现 AOPP 患者治疗前、治疗 10 d 后血清 Copeptin、NLR、SIG 水平与 PSS 分值均呈明显正相关,表明血清 Copeptin、NLR、SIG 可作为评估 AOPP 患者病情的标志物。

本研究通过多因素分析,将中毒至入院时间、病情程度、服毒量、AST、ALT、LDH、CK 水平、治疗前、治疗 10 d 后 PSS 分值等其他因素调整后,治疗前、治疗 10 d 后血清 Copeptin、NLR、SIG 高表达仍为 AOPP 治疗效果的独立危险因素。进一步通过 ROC 曲线分析发现治疗前各指标对 AOPP 预后有一定预测价值,且各指标联合预测的 AUC 达到 0.908,可为

临床预判患者疾病转归方向提供参考。

参考文献

- 1 Ozkan S, Salt O, Durukan P, et al. The relationship among plasma Copeptin, carboxyhemoglobin, and lactate levels in carbon monoxide poisoning[J]. Hum Exp Toxicol, 2020, 39(3): 311-318.
- 2 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): 218-221.
- 3 谢继, 赵扬, 白小翠, 等. 强离子隙与急性百草枯中毒患者预后的相关性研究[J]. 中华急诊医学杂志, 2020, 29(10): 1318-1321.
- 4 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.
- 5 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.
- 6 Persson HE, Sjöberg GK, Haines JA, et al. Poisoning severity score grading of acute poisoning[J]. J Toxicol Clin Toxicol, 1998, 36(3): 205-213.
- 7 Christ-Crain M. Vasopressin and Copeptin in health and disease[J]. Rev Endocr Metab Disord, 2019, 20(3): 283-294.
- 8 Refardt J, Winzeler B, Christ-Crain M. Copeptin and its role in the diagnosis of diabetes insipidus and the syndrome of inappropriate antidiuresis[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2019, 91(1): 22-32.
- 9 Baranowska B, Kochanowski J. Copeptin - a new diagnostic and prognostic biomarker in neurological and cardiovascular diseases[J]. Neuro Endocrinol Lett, 2019, 40(5): 207-214.
- 10 陈阳, 张志坚, 彭礼波, 等. 中性粒细胞/淋巴细胞比值与急性有机磷中毒心肌损伤的关系[J]. 中国工业医学杂志, 2019, 32(6): 450-452.
- 11 Mandaliya H, Jones M, Oldmeadow C, et al. Prognostic biomarkers in stage IV non-small cell lung cancer (NSCLC): neutrophil to lymphocyte ratio (NLR), lymphocyte to monocyte ratio (LMR), platelet to lymphocyte ratio (PLR) and advanced lung cancer inflammation index (ALI)[J]. Transl Lung Cancer Res, 2019, 8(6): 886-894.
- 12 Agrafiotis M, Papatthanassiou M, Karachristos C, et al. A simplified quantitative acid-base approach for patients with acute respiratory diseases[J]. J Clin Monit Comput, 2020, 34(1): 21-28.
- 13 张红兵, 蒋崇慧, 杨鹏, 等. 强离子隙对急性心肌梗死发生急性心力衰竭的预测价值[J]. 中华急诊医学杂志, 2019, 28(1): 79-83.
- 14 Gil HW, Hong M, Lee H, et al. Impact of acid-base status on mortality in patients with acute pesticide poisoning[J]. Toxics, 2021, 9(2): 22.

(2021-04-22 收稿 2023-12-27 修回)