



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2022.12.007

<http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2022.12.007>

· 论著 ·

# 基于决策曲线分析血清白细胞介素-6、淀粉酶水平与急诊有机磷农药中毒患者血液灌流治疗预后的关系

石娟 陈大贵 齐雪静

**[摘要]** **目的** 探讨决策曲线分析血清 IL-6、淀粉酶(AMS)水平与急诊有机磷农药中毒患者血液灌流治疗预后的关系。**方法** 纳入急诊有机磷农药中毒患者 300 例,均采用血液灌流治疗。所有患者在治疗前均行血清 IL-6、AMS 及纤维蛋白原(FIB)水平检测。根据住院期间预后情况将患者分为病死组 20 例和存活组 280 例,比较两组患者的临床资料。采用 Cox 回归模型分析血清 IL-6、AMS 水平与急诊有机磷农药中毒患者血液灌流治疗预后的关系;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 IL-6、AMS 水平对急诊有机磷农药中毒患者血液灌流治疗预后的预测价值;采用决策曲线分析血清 IL-6、AMS 联合的预测模型对急诊有机磷农药中毒患者血液灌流治疗预后的预测价值。**结果** 病死组患者血清 IL-6、AMS 水平均高于存活组, FIB 水平低于存活组( $P < 0.05$ )。Cox 回归模型分析结果显示,血清 IL-6、AMS 水平升高均为急诊有机磷农药中毒患者血液灌流治疗预后的危险因素, FIB 水平升高是其保护因素( $P < 0.05$ )。ROC 曲线结果显示,血清 IL-6、AMS 水平预测急诊有机磷农药中毒患者血液灌流治疗预后的 ROC 曲线下面积(AUC)均  $> 0.7$ 。决策曲线分析结果显示,当高风险阈值为 0.05 ~ 0.16 及 0.18 ~ 0.32 时,血清 IL-6、AMS 水平联合的预测模型预测急诊有机磷农药中毒患者血液灌流治疗预后的净收益率优于单纯血清 IL-6 或 AMS 水平。**结论** 血清 IL-6、AMS 水平与急诊有机磷农药中毒患者血液灌流治疗预后有关,检测血清 IL-6、AMS 水平可预测其预后风险,且二者联合预测的净受益率更高。

**[关键词]** 有机磷农药中毒; 急诊; 血液灌流; 白细胞介素-6; 淀粉酶

**[中图分类号]** R595.4

**[文献标识码]** A

**Analysis on relationship between serum interleukin-6 and amylase levels with prognosis of hemoperfusion therapy in patients with emergency organophosphorus pesticide poisoning based on decision curve** Shi Juan, Chen Dagui, Qi Xuejing. Department of Emergency Medicine, Zaoyang First People's Hospital, Xiangyang 441299, China

**[Abstract]** **Objective** To explore the relationship between serum interleukin (IL)-6, amylase (AMS) levels with prognosis of hemoperfusion therapy in patients with emergency organophosphorus pesticide poisoning based on decision curve. **Methods** A total of 300 patients with emergency organophosphorus pesticide poisoning were treated with hemoperfusion. Serum IL-6, AMS and fibrinogen (FIB) levels were detected in all patients before treatment. According to the prognosis during hospitalization, patients were divided into dead group (20 cases) and survival group (280 cases), and clinical data between the two groups were compared. Cox regression model was used to analyze the relationship between serum IL-6, AMS levels with prognosis of hemoperfusion therapy in patients with emergency organophosphorus pesticide poisoning. Predictive value of serum IL-6 and AMS levels on prognosis of hemoperfusion therapy in patients with emergency organophosphorus pesticide poisoning was analyzed by the receiver operating characteristic (ROC) curve. Decision curve was used to analyze the predictive value of combined model of serum IL-6 and AMS in predicting the prognosis of hemoperfusion therapy in patients with emergency organophosphorus pesticide poisoning. **Results** Serum IL-6 and AMS levels of patients in dead group were higher than those in survival group, while FIB level was lower than that in survival group ( $P < 0.05$ ). Cox regression model analysis showed that elevated serum IL-6 and AMS levels were risk factors for prognosis of hemoperfusion therapy in patients with emergency organophosphorus pesticide poisoning, and elevated FIB level was a protective factor of it ( $P < 0.05$ ). ROC curve results showed that area under ROC curve

(AUC) of serum IL-6 and AMS levels predicting prognosis of hemoperfusion therapy in patients with emergency organophosphorus pesticide poisoning were all higher than 0.7. Decision curve analysis results showed that when high risk threshold was 0.05 ~ 0.16 and 0.18 ~ 0.32, net profit rate of combined prediction model of serum IL-6 and AMS levels in predicting prognosis of hemoperfusion therapy in patients with emergency organophosphorus pesticide poisoning was superior to simple serum IL-6 or AMS level. **Conclusion** Serum IL-6 and AMS levels are related with prognosis of hemoperfusion therapy in patients with emergency organophosphorus pesticide poisoning. Detection of serum IL-6 and AMS levels can predict risk of prognosis, and prediction of combination with two indexes has a higher net benefit rate.

**[Key words]** Organophosphorus pesticide poisoning; Emergency; Hemoperfusion; Interleukin-6; Amylase

血液灌流是治疗急诊有机磷农药中毒的常用方法,可通过广谱、功能高效的吸附材料,对毒物进行清除,可较好地清除脂溶性或与蛋白结合的药物,且还可吸附循环中的炎性介质,降低机体炎症反应,进而防止多器官损伤<sup>[1]</sup>。有机磷农药进入人体后可抑制以胆碱酯酶为主的多种酶,诱发的炎症反应会破坏多种组织细胞的生物膜、结构蛋白等,导致细胞坏死<sup>[2]</sup>。IL-6 是机体最重要的促炎细胞因子之一,其水平升高表明机体炎症反应较重,进一步加重病情进展<sup>[3]</sup>。此外,有机磷农药进入人体内会产生强烈的应激反应,引起交感神经兴奋,增加儿茶酚胺释放量,抑制胰岛素分泌。有研究指出,淀粉酶(AMS)水平升高与胰岛素缺乏有关,且随着有机磷农药中毒患者病情加重而升高更明显<sup>[4-5]</sup>。基于此,本研究主要探讨决策曲线分析血清 IL-6、AMS 水平与急诊有机磷农药中毒患者血液灌流治疗预后的关系。

## 对象与方法

1. 对象:2016 年 4 月~2021 年 4 月于我院就诊的急诊有机磷农药中毒患者 300 例,其中男 174 例,女 126 例,年龄 28~76 岁,平均年龄( $49.81 \pm 8.37$ )岁。有机磷农药种类:敌敌畏 140 例,甲胺磷 62 例,乐果 38 例,敌百虫 34 例,1605 18 例,氧化乐果 8 例;服有机磷农药至就医时间 0.8~7.8 h,平均就医时间( $4.45 \pm 1.28$ )h。纳入标准:(1)明确与有机磷农药接触,符合《内科学》<sup>[6]</sup>中重度有机磷农药中毒的诊断标准;(2)口服单一类型农药所致;(3)服药至就医时间 < 12 h;(4)服有机磷农药量为 50~200 ml;(5)入院时呈深浅昏迷状态,格拉斯哥昏迷指数(GCS)评分  $\geq 3$  分;(6)全血胆碱酯酶活性为 200~800 U(正常参考值范围为 6 000~12 000 U)。排除标准:(1)合并心脏、肝脏、肾脏等重要脏器严重内外科疾病;(2)血液系统疾病;(3)凝血功能异常;(4)合并其他药物中毒;(5)精神疾病;(6)有胆道疾病、胰腺、腮腺病史。本研究经我院医学伦理委员会审核批准(2016-01-02),所有患者家属均签署知情同意书。

## 2. 方法

(1)血液灌流治疗:参考《内科学》中相关内容对患者进行常规治疗,并进行血液灌流,选择股静脉穿刺置管,采用日本旭化成持续性血液净化机(ACH-10 型)及灌流器(健帆,HA330)进行治疗,模式为 CVVHDF + 血液灌流,枸橼酸钠 220 ml/h,血流速 130 ml/h,碳酸氢钠 60 ml/h,钾 15 ml/h,钙暂不走;肝素作抗凝剂,灌流前低分子肝素 2 000 U 静脉推注。设置灌流速度为 140~200 ml/min,灌流时间为 2~3 h,灌流完毕时采用空气回血法回血。血液灌流次数为 1~3 次,间隔时间视中毒症状缓解及胆碱酯酶恢复情况而定,血液灌流过程中给予患者心电监护。

(2)基线资料收集和实验室指标检测:由研究人员设计基线资料调查表,内容包括性别、年龄、糖尿病病史、高血压病史、有机磷农药种类、服药至就医时间、有机磷农药服用量,同时记录阿托品用量。治疗前采集患者静脉血检测 AMS、AST、肌钙蛋白(cTnI)、血红蛋白、IL-6 及纤维蛋白原(FIB)水平。同时记录患者治疗预后情况。

3. 统计学处理:应用 SPSS 25.0 软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,方差齐的两组间比较采用独立样本  $t$  检验,方差不齐的两组间比较采用独立样本  $t'$  检验;不符合正态分布的计量资料以  $M(P_{25}, P_{75})$  表示;计数资料以例数和百分比表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验或 Fisher 精确检验。采用 Cox 回归模型分析血清 IL-6、AMS 水平与急诊有机磷农药中毒患者血液灌流治疗预后的关系;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 IL-6、AMS 水平对急诊有机磷农药中毒患者血液灌流治疗预后的预测价值。采用 R4.1.0 软件和 rmda 软件绘制决策曲线分析血清 IL-6、AMS 联合的预测模型对急诊有机磷农药中毒患者血液灌流治疗预后的预测价值。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 结 果

### 1. 急诊有机磷农药中毒患者血液灌流治疗预后情

况:300 例患者住院时间为 0.1~14.0 d,中位住院时间为 14.0 (14.0,14.0) d;住院期间,病死 20 例(6.67%,病死组),存活 280 例(93.33%,存活组)。

2. 病死组和存活组患者基线资料及实验室检测指标比较:病死组患者血清 IL-6、AMS 水平均高于存活组,FIB 水平低于存活组( $P<0.05$ ),而两组患者其余指标比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。见表 1。

3. 血清 IL-6、AMS 及 FIB 水平与急诊有机磷农药中毒患者血液灌流治疗预后的关系:将急诊有机磷农药中毒患者预后情况作为因变量(1=病死,0=存活),上述两组间比较差异有统计学意义的指标作为自变量(均为连续变量),经 Cox 回归模型分析,结果显示,血清 IL-6、AMS 水平升高均为急诊有机磷农药中毒患者血液灌流治疗预后的危险因素( $OR=1.087$ ,95%  $CI$  1.014~1.165, $P=0.018$ ;  $OR=1.024$ ,95%  $CI$  1.004~1.043, $P=0.015$ ),FIB 水平升高是其保护因素( $OR=0.401$ ,95%  $CI$  0.232~0.694, $P=0.001$ )。

4. 血清 IL-6、AMS 水平对急诊有机磷农药中毒患者血液灌流治疗预后的预测价值:将急诊有机磷农药中毒患者血液灌流治疗预后情况作为状态变量(1=病死,0=存活),血清 IL-6、AMS 水平作为检验变量,绘制 ROC 曲线,结果显示,血清 IL-6、AMS 水平预测急诊有机磷农药中毒患者血液灌流治疗预后的 ROC 曲线下面积(AUC)分别为 0.756(95%  $CI$  0.668~0.844)、0.742(95%  $CI$  0.619~0.865), $P$  均 $<0.001$ ,截断值分别为 90.370 ng/L、230.680 U/L,具有一定预测价值。

5. 血清 IL-6、AMS 水平联合预测急诊有机磷农药中毒患者血液灌流治疗预后的决策曲线:以净收益率为纵坐标,高风险阈值为横坐标,绘制决策曲线,结果

显示,当高风险阈值为 0~1.0 时,净收益率 $>0$ ,有临床意义,且高风险阈值越小,净收益率越大;当高风险阈值为 0.05~0.16 及 0.18~0.32 时,血清 IL-6、AMS 水平联合的预测模型预测急诊有机磷农药中毒患者血液灌流治疗预后的净收益率优于单纯血清血清 IL-6 或 AMS 水平。见图 1。

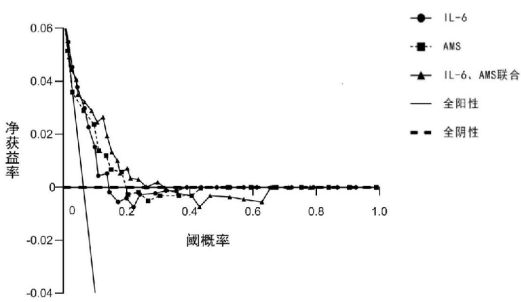


图 1 血清 IL-6、AMS 水平联合预测急诊有机磷农药中毒患者血液灌流治疗预后的决策曲线

讨 论

血液灌流治疗可清除血液中存在的有机磷农药,但无法彻底纠正已经磷酰化的胆碱酯酶复活,导致仍有部分急诊有机磷农药中毒患者在住院期间死亡<sup>[7]</sup>。有研究指出,我国每年发生的中毒病例中急性磷农药中毒占 20%~50%,病死率为 3%~40%<sup>[8]</sup>。本研究中,300 例急诊有机磷农药中毒患者住院期间病死率为 6.67%,提示急诊有机磷农药中毒患者血液灌流治疗后仍存在病死风险。

有机磷农药中毒患者常伴严重肝脏损伤,引起凝血因子和抗凝血因子合成减少,降低活化凝血因子的清除率,增加 FIB 消耗,增加弥散性血管内凝血的发生风

表 1 病死组和存活组患者基线资料及实验室检测指标比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	例数	性别 (男/女)	年龄 (岁)	糖尿病病史 [例,(%)]	高血压病史 [例,(%)]	服药至就医时间 (h)	有机磷农药服用量 (ml)	阿托品用量 (mg)
病死组	20	12/8	48.00±7.84	6(30.0)	7(35.00)	4.78±1.19	79.60±10.42	562.45±33.15
存活组	280	162/118	49.94±8.40	57(20.4)	65(23.21)	4.43±1.29	78.66±7.99	568.20±37.89
$\chi^2/t/t'$ 值		0.035	1.003	0.546	0.849	1.003	1.195	0.661
$P$ 值		0.851	0.317	0.460	0.357	0.317	0.233	0.509

组别	例数	有机磷农药种类[例,(%)]					AST (IU/L)
		敌敌畏	甲胺磷	乐果	敌百虫	1605	氧化乐果
病死组	20	11(55.0)	4(20.0)	2(10.0)	1(5.0)	1(5.0)	148.38±23.27
存活组	280	129(46.1)	58(20.7)	36(12.9)	33(11.8)	17(6.1)	156.59±21.80
$\chi^2/t/t'$ 值					1.910		1.620
$P$ 值					0.854		0.106

组别	例数	cTnI (ng/ml)	血红蛋白 (g/L)	FIB (g/L)	血清 IL-6 (ng/L)	血清 AMS (U/L)
病死组	20	48.00±7.84	75.41±8.61	2.33±1.12	92.60±4.65	242.24±22.61
存活组	280	49.94±8.40	75.81±8.28	3.01±0.74	86.39±7.69	222.87±22.88
$\chi^2/t/t'$ 值		1.003	0.314	2.654	5.458	3.660
$P$ 值		0.317	0.754	0.015	<0.001	<0.001



险,甚至造成严重后果<sup>[9]</sup>。且本研究进一步证实,FIB 水平与急诊有机磷农药中毒患者血液灌流治疗预后有关。但单纯 FIB 水平变化可能受多种心血管疾病的影响,特异性较差。因此,需寻求更有效地指标预测急诊有机磷农药中毒患者血液灌流治疗预后情况。

IL-6 是一种促炎细胞因子,可通过诱导激活下游巨噬细胞、单核细胞等,加剧心肌细胞损伤和肺部浸润,促使脏器功能衰竭。本研究结果显示,血清 IL-6 水平与急诊有机磷农药中毒患者血液灌流治疗预后有关。分析其原因,IL-6 可由肿瘤坏死因子诱导产生并可增强肿瘤坏死因子的有害作用,且有研究指出,肿瘤坏死因子可诱发全身炎症反应综合征及多器官功能障碍综合征,且其血清水平的高低与多器官功能障碍综合征的发生及严重程度有关<sup>[10]</sup>。同时 IL-6 具有诱导肝脏合成 C 反应蛋白、催化和放大炎症反应的作用,其水平升高,可造成细胞功能障碍甚至坏死,还可激活凝血、纤溶系统,对血管内皮细胞造成损伤,导致微血栓形成,加重脏器功能衰竭和微循环障碍,增加患者病死风险<sup>[11]</sup>。

有研究指出,有机磷农药进入人体后不仅会产生炎症反应,还可引起应激反应,诱发迷走神经兴奋,促使胰液素分泌亢进,进而增加胰酶分泌,导致血液 AMS 活性升高<sup>[12]</sup>。而 AMS 的主要成分为胰型同工酶和唾液型同工酶,其生成过多或清除障碍均可引发高 AMS 血症,增加急性胰腺炎等并发症的发生率<sup>[13]</sup>。本研究结果显示,血清 AMS 与急诊有机磷农药中毒患者血液灌流治疗预后有关。究其原因,有机磷农药经口进入体内,可对胃黏膜产生直接刺激作用,产生大量胃泌素,进而促进胃酸分泌增加;而酸性刺激可造成十二指肠分泌胰液素,增加胰酶分泌,进而使血清 AMS 水平升高<sup>[14-15]</sup>。同时有机磷农药的毒蕈碱样作用使腺体分泌亢进,增加胰管及其分叉内压力,且随着中毒程度增加可造成胰腺腺泡及胰小管破裂,胰酶溢出而诱发急性胰腺炎,增加多种并发症的发生风险<sup>[16]</sup>。

为进一步探讨血清 IL-6、AMS 水平过高对临床预测急诊有机磷农药中毒患者血液灌流治疗患者病死高风险情况及其阈值情况,本研究中 ROC 曲线分析结果显示,当血清 IL-6、AMS 水平分别取 90.370 ng/L、230.680 U/L 时,预测急诊有机磷农药中毒患者血液灌流治疗预后的 AUC 均 > 0.7,具有一定的预测价值。决策曲线显示,当高风险阈值为 0.05 ~ 0.16 及 0.18 ~ 0.32 时,血清 IL-6、AMS 水平联合的预测模型预测急诊有机磷农药中毒患者血液灌流治疗预后的净收益率优于单纯血清 IL-6 或 AMS 水平。因此,临床可考虑联合检测血清 IL-6、AMS 水平,以提升预测急诊有

机磷农药中毒患者血液灌流治疗预后不良风险的能力,改善患者预后。

综上所述,血清 IL-6、AMS 水平与急诊有机磷农药中毒患者血液灌流治疗预后有关,检测血清 IL-6、AMS 水平可预测其预后风险,且二者联合预测的净受益率更高。本研究也存在一定局限性:患者资料和治疗过程不完全相同、样本量有限均可影响研究结果;本研究为单中心研究,推广受限。因此,对于血清 IL-6、AMS 水平与急诊有机磷农药重度患者血液灌流治疗预后的关系还需进一步探讨。

## 参 考 文 献

- [1] LI Z, Wang G, Zhen G, et al. Application of hemoperfusion in severe acute organophosphorus pesticide poisoning[J]. Turk J Med Sci, 2017, 47(4): 1277-1281.
- [2] 刘晓婷,王磊,陈静,等.超敏肌钙蛋白 I 和可溶性致癌抑制因子 2 在急性有机磷农药中毒中的作用[J].中华急诊医学杂志, 2019, 28(3): 298-302.
- [3] Sati H, Apperley JF, Greaves M, et al. Interleukin-6 is expressed by plasma cells from patients with multiple myeloma and monoclonal gammopathy of undetermined significance[J]. Br J Haematol, 2015, 101(2): 287-295.
- [4] Shi J, Deng Q, Li Y, et al. A Rapid and Ultrasensitive Tetraphenylethylene-Based Probe with Aggregation-Induced Emission for Direct Detection of  $\alpha$ -Amylase in Human Body Fluids[J]. Anal Chem, 2018, 90(22): 13775-13782.
- [5] 程爱斌,王亦和,候小华.急性有机磷农药中毒患者血淀粉酶和血糖变化的研究[J].现代预防医学, 2008, 35(16): 3153-3153.
- [6] 葛均波,徐永健,王辰.内科学[M].第 8 版.北京:人民卫生出版社, 2013: 882-887.
- [7] Jiang SZ, Ma BE, Liu C, et al. Clinical efficacy of intravenous infusion of atropine with micropump in combination with hemoperfusion on organophosphorus poisoning[J]. Saudi J Biol Sci, 2019, 26(8): 2018-2021.
- [8] 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[J].中国急救医学, 2016, 36(12): 1057-1065.
- [9] 曹倩,晁艳艳.急性有机磷中毒患者凝血功能的变化及预后评估[J].广东医学, 2019, 40(4): 539-543.
- [10] Djordjevic D, Pejovic J, Surbatovic M, et al. Prognostic Value And Daily Trend Of Interleukin-6, Neutrophil CD64 Expression, C-Reactive Protein And Lipopolysaccharide-Binding Protein In Critically Ill Patients: Reliable Predictors Of Outcome Or Not? [J]. J Med Biochem, 2015, 34(4): 431-439.
- [11] Relja B, Menke J, Wagner N, et al. Effects of positive blood alcohol concentration on outcome and systemic interleukin-6 in major trauma patients[J]. Injury, 2016, 47(3): 640-645.
- [12] Rompianesi G, Hann A, Komolafe O, et al. Serum amylase and lipase and urinary trypsinogen and amylase for diagnosis of acute pancreatitis. [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2017, 4(4): CD012010.
- [13] Steinberg WM, Buse JB, Ghorbani M, et al. Amylase, Lipase, and Acute Pancreatitis in People With Type 2 Diabetes Treated With Liraglutide: Results From the LEADER Randomized Trial[J]. Diabetes Care, 2017, 40(7): 966-972.
- [14] 杨胜,张冬惠,王绍谦,等.胃肠道毒物优化清除对重度急性有机磷农药中毒患者疗效的影响[J].中国中西医结合急救杂志, 2016, 23(2): 164-167.
- [15] 高辉,解庆凡,郭文平,等.经皮电刺激足三里穴治疗对有机磷农药中毒患者胃肠道毒物的清除效果及安全性分析[J].中国中西医结合急救杂志, 2015, 22(6): 622-626.
- [16] 邹宪宝,于中锴,菅向东.急性有机磷农药中毒并发急性胰腺炎的诊治进展[J].中华劳动卫生职业病杂志, 2017, 35(9): 712-713.

(收稿日期:2021-10-26)

(本文编辑:周三凤)