

血清丁酰胆碱酯酶活性预测急性有机磷中毒预后

段彤¹, 吴芳兰², 周燕¹, 颜素岚^{3*}

(1. 长沙市第一医院 急诊科, 湖南 长沙 410005; 2. 长沙市第一医院 检验科, 湖南 长沙 410005; 3. 湖南师范大学第一附属医院 心内科, 湖南 长沙 410005)

[摘要] 目的: 评估血清丁酰胆碱酯酶活性(BuChE)对急性有机磷中毒(AOPP)预后的预测价值。方法: 120例AOPP患者采用常规急诊治疗方法,于入院时采集患者外周血,采用Ellman比色改良法检测血清BuChE活性,记录治疗结果;比较BuChE活性对治疗效果、患者预后的评估价值,分别计算其敏感性、特异性、准确性、阳性预测值(PPV)、阴性预测值(NPV)、阳性似然比(PLR)和阴性似然比(NLR)评估预测符合率;应用Kappa检验评估诊断一致性,计算受试者工作特征(ROC)曲线下面积评估血清BuChE活性对治疗效果预测价值。结果: 120例患者中死亡17例,死亡患者血清BuChE活性低于存活患者($t=7.624, P<0.05$);血清BuChE活性对AOPP治疗效果评价预测结果的敏感性为86.4%、特异性为88.2%、准确性为86.7%、PPV为97.8%、NPV为51.7%、PLR为6.91及NLR为0.15, kappa检验 $\kappa=0.58>0.4$ 、具有较好的一致性;ROC曲线下面积AUC为0.855 >0.7 , 95%CI为0.770~0.940, 差异有统计学意义($P<0.05$)。结论: AOPP患者入院时测定血清BuChE活性对预测AOPP患者预后有一定的临床价值。

[关键词] 有机磷中毒; 丁酰胆碱酯酶; 乙酰胆碱酯酶; 酶活性; 预后; 预测

[中图分类号] R320.61 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1000-2707(2018)03-0366-04

DOI:10.19367/j.cnki.1000-2707.2018.03.025

Prognostic Value of Serum Butyrylcholinesterase Activity in Acute Organophosphorus Poisoning

DUAN Tong¹, WU Fanglan², ZHOU Yan¹, YAN Sulan³

(1. Emergency Department in the First Hospital of Changsha, Changsha 410005, Hunan, China; 2. Department of Clinical Laboratory in the First Hospital of Changsha, Changsha 410005, Hunan, China; 3. Department of Cardiology in the First Affiliated Hospital of Hunan Normal University, Changsha 410005, Hunan, China)

[Abstract] **Objective:** To evaluate the prognostic value of serum butyrylcholinesterase activity in acute organophosphorus poisoning. **Methods:** 120 patients with AOPP were collected by routine emergency treatment, and peripheral blood was collected on admission. The serum BuChE activity was detected by Ellman colorimetric improvement method, and the results of treatment were recorded. The value of BuChE activity was compared in the evaluation of therapeutic effect and prognosis, and its sensitivity, specificity, accuracy, positive predictive value(PPV), negative predictive value (NPV), positive predictive ratio(PLR) and negative predictive ratio (NLR) were calculated respectively. Kappa test was used to evaluate diagnostic consistency and calculate the area under the operating characteristics curve to evaluate the value of serum BuChE activity in predicting therapeutic effect. **Results:** 17 out of 120 patients died, and the serum BuChE activity of the dead patients was lower than that of the surviving patients($t=7.624, P<0.05$). The sensitivity of serum BuChE activity to the evaluation of therapeutic effect of AOPP was 86.4%; the specificity was 88.2%; the accuracy was 86.7%; PPV was 97.8%; NPV was 51.7%; PLR was 6.91; NLR was 0.15. The kappa test $\kappa=0.58>0.4$ re-

* 通信作者 E-mail: 34837581@qq.com

网络出版时间: 2018-03-20 网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/52.1164.R.20180320.1721.014.html>

flected good consistency. The area AUC under the ROC curve was $0.855 > 0.7$ and 95% CI was $0.770 \sim 0.940$. The difference was statistically significant ($P = 0.05$). **Conclusion:** Determination of serum BuChE activity on admission in patients with AOPP has certain clinical value in predicting prognosis of AOPP patients.

[**Key words**] organophosphorus poisoning; butyrylcholinesterase; acetylcholinesterase; enzymatic activity; prognosis; predicting

有机磷(organophosphorus, OP)农药中毒是一个全球性问题,每年死于该病的患者较多^[1],OP能抑制乙酰胆碱酯酶(AChE)和丁酰胆碱酯酶(Butyrylcholinesterase, BuChE)活性,患者中毒后表现为副交感神经系统、神经肌肉接头和中枢神经系统胆碱能突触过度应激的临床表现^[2-3]。急性有机磷中毒(acute organophosphorus, AOPP)的治疗包括复苏和毒蕈碱受体拮抗剂(如阿托品)及AChE再生剂(如氯磷定)的使用^[4-7],临床常通过测定患者血液中胆碱酯酶活性来评估中毒患者的抢救治疗效果。因AOPP的临床表现是由突触AChE抑制而引起的一系列反应,而红细胞中AChE与突触中AChE有着密切的动力学相似性,故测定红细胞中AChE活性则更加可靠^[8]。然而AChE的测定需要快速冷却全血标本,给测定带来不便,虽然BuChE活性被抑制时患者不会出现相应的临床症状,但其仅需常规取样的血清样品就可进行测定,比AChE的测定更方便、快捷,目前BuChE活性检测常被用于评估有OP农药中毒患者中毒程度以及评价治疗效果^[9],但使用BuChE活性评估AOPP预后未见报道。因此,本研究通过对120例AOPP患者治疗前后血浆BuChE活性进行测定,探讨其对AOPP预后的评估价值,报告如下。

1 对象与方法

1.1 对象

2012年1月~2017年6月急诊科收治的120例AOPP患者,男47例,女73例;16~65岁,平均33.7岁;敌敌畏中毒67例,氧化乐果中毒18例,甲拌磷中毒21例,对硫磷中毒7例,辛硫磷中毒6例,马拉硫磷中毒1例;死亡17例,其中男4例,女13例。本研究通过医院伦理委员会批准,患者或家属均签署知情同意书。

1.2 治疗方法

患者入院确诊后,采用常规AOPP急救治疗,快速建立静脉通道,吸氧,清除毒物,给予解毒药

(胆碱酯酶复能药与阿托品联合使用等),严重患者采用血液灌流治疗。

1.3 观察指标

于入院时采集患者外周血3 mL,3 000 r/min离心5 min,收集血清采用Ellman比色改良法检测血清BuChE活性(试剂盒购自RANDOX公司),血清BuChE活性正常参考值为5 400~13 500 U/L^[10]。通过血清BuChE活性检测对治疗效果评价预测患者预后,分别计算其敏感性、特异性、准确性、阳性预测值(PPV)、阴性预测值(NPV)、阳性拟然比(PLR)和阴性拟然比(NLR)来评估预测符合率。应用Kappa检验评估诊断一致性,若 $0.75 < \kappa \leq 1$,说明一致性极好; $0.40 < \kappa \leq 0.75$,一致性好; $0 \leq \kappa \leq 0.40$,则一致性差;计算受试者工作特征(ROC)曲线下面积评估血清BuChE活性对治疗效果评价预测价值。

1.4 统计学方法

采用SPSS 19.0统计软件进行分析,计量资料采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,数据比较采用t检验; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同预后AOPP患者血清BuChE活性

120例AOPP患者中死亡17例,17例死亡患者血清BuChE活性低于存活患者,差异具有统计学意义($t = 7.624, P < 0.05$)。见表1。

表1 不同预后AOPP患者血BuChE活性比较($\bar{x} \pm s$)

Tab.1 The Comparison of serum BuChE activity in patients with AOPP with different prognosis

组别	例数(<i>n</i>)	血清 BuChE (U/L)
死亡组	17	894.7 ± 159.7
存活组	103	1 312.9 ± 394.2
<i>t</i>		7.624
<i>P</i>		0.000

2.2 血清 BuChE 活性与 AOPP 治疗效果及预后

以血清 BuChE 活性作为预测标准,血清 BuChE 活性对 AOPP 治疗效果的敏感性为 86.4%、特异性为 88.2%、准确性为 86.7%、PPV 为 97.8%、NPV 为 51.7%、PLR 为 6.91 及 NLR 为 0.15, kappa 检验 $\kappa = 0.58 > 0.4$, 具有较好的一致性。如图 1 所示,采用 ROC 曲线下面积评估血 BuChE 活性判断 AOPP 预后,血 BuChE 活性的 AUC 为 $0.855 > 0.7$, 95% CI 为 $0.770 \sim 0.940$, 差异有统计学意义 ($P = 0.05$); 提示对 AOPP 预后有一定的临床诊断价值。

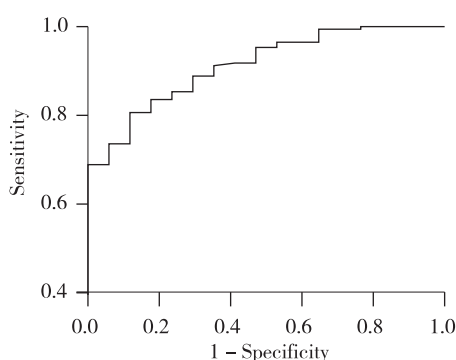


图 1 血清 BuChE 活性对 AOPP 治疗效果评价的 ROC 曲线

Fig. 1 Evaluation of serum BuChE activity on the therapeutic effect of AOPP by ROC curve

3 讨论

AOPP 主要作用机制为抑制 AChE 和 BuChE 活性,使患者出现副交感神经系统、神经肌肉接头和中枢神经系统的胆碱能突触过度应激的临床表现,多数患者死于心肺功能衰竭^[11-12]。为寻求有效预测 AOPP 预后的方法,业界的学者进行了多种尝试^[13]。BuChE 活性因其容易检测而被广泛应用,目前 BuChE 活性检测常被用于评估 OP 农药中毒患者中毒程度,有研究认为 OP 农药中毒患者入院时 BuChE 测定值为正常值的 20% ~ 50% 为轻度中毒,为正常值的 10% ~ 20% 为中度中毒,而 < 正常值的 10% 则为中毒严重^[14],但也有研究认为在临床上因为 BuChE 并不总是能反应患者病情的严重性,因而不像 AChE 那样重要^[15],有研究也认为 BuChE 之所以不如 AChE 在临床的重要性在于,不同的 OP 农药对 AChE 均存在抑制作用但对 BuChE 的抑制作用不一,如毒死蜱对 BuChE 的抑制作用

是对 AChE 抑制作用的 500 倍,因而 OP 中毒出现临床症状的 AChE 有效抑制浓度可以伴有显著的 BuChE 活性降低,而另一种 OP 农药如杀虫剂乐果(氧化乐果)则对胆碱酯酶抑制作用缓慢,在有症状的患者中 BuChE 活性可能接近正常^[18-19];肖刚等^[20]则认为血清 BuChE 活性测定对于 AOPP 的最大意义在于确认病因。因此本研究探讨 BuChE 是否对 AOPP 患者预后预测效果,具有极大的临床意义。引起 OP 中毒的农药种类繁多,包括敌敌畏、氧化乐果、甲拌磷、对硫磷、辛硫磷及马拉硫磷等^[16-17]。本研究纳入的 120 例 AOPP 患者中,包括敌敌畏中毒 67 例,氧化乐果中毒 18 例,甲拌磷 21 例,对硫磷 7 例,辛硫磷 6 例,马拉硫磷 1 例。

本研究结果显示 120 例 AOPP 患者中死亡 17 例,17 例 AOPP 死亡患者血清 BuChE 活性显著低于存活患者血清 BuChE 活性 ($P < 0.05$),以血清 BuChE 活性作为预测标准,其敏感性及特异性均接近 90% 准确性, $\kappa = 0.58 > 0.4$, 具有较好的一致性。采用 ROC 曲线下面积评估血 BuChE 活性判断 AOPP 预后,血 BuChE 活性的 AUC 为 $0.855 > 0.7$, 95% CI 为 $0.770 \sim 0.940$, 差异有统计学意义 ($P = 0.05$); 提示对 AOPP 预后有一定的临床诊断价值。

综上,AOPP 患者入院时血清 BuChE 活性的测定可以预测患者的预后,其敏感性及特异性均较高,具有较好的一致性,并有极大的临床应用价值。但因本组病例中死亡患者仅 17 例,有待下一步进行大样本多中心研究进行证实。

4 参考文献

- [1] LAMB T, SELVARAJAH LR, MOHAMED F, et al. High lethality and minimal variation after acute self-poisoning with carbamate insecticides in Sri Lanka-implications for global suicide prevention [J]. Clin Toxicol (Phila), 2016, 54(8): 624-631.
- [2] KONICKX L A, WOREK F, JAYAMANNE S, et al. Reactivation of plasma butyrylcholinesterase by pralidoxime chloride in patients poisoned by WHO class II toxicity organophosphorus insecticides [J]. Toxicol Sci, 2013, 136(2): 274-283.
- [3] CANDER B, DUR A, YILDIZ M, et al. The prognostic value of the Glasgow coma scale, serum acetylcholinesterase and leukocyte levels in acute organophosphorus poisoning [J]. Ann Saudi Med, 2011, 31(2): 163-166.

- [4] WANG W, CHEN Q F, RUAN H L, et al. Can anisodamine be a potential substitute for high-dose atropine in cases of organophosphate poisoning[J]. *Hum Exp Toxicol*, 2014, 33(11):1186–1190.
- [5] WALTON E L. Pralidoxime and pesticide poisoning: A question of severity[J]. *Biomed J*, 2016, 39(6):373–375.
- [6] CONNORS N J, WEBER B J, HOFFMAN R S. Regarding "Repeated pulse intramuscular injection of pralidoxime chloride in severe acute organophosphorus pesticide poisoning"[J]. *Am J Emerg Med*, 2013, 31(12):1711–1712.
- [7] TANG X, WANG R, XIE H, et al. Repeated pulse intramuscular injection of pralidoxime chloride in severe acute organophosphorus pesticide poisoning[J]. *Am J Emerg Med*, 2013, 31(6):946–949.
- [8] LUCYK S, VILENSKY D, FOK P T, et al. Reactivation of plasma butyrylcholinesterase by pralidoxime chloride in patients poisoned by WHO class II toxicity organophosphorus insecticides[J]. *Toxicol Sci*, 2014, 138(2):482.
- [9] 罗浩元, 陈戴娣, 刘集鸿, 等. 丁酰胆碱酯酶的临床应用进展[J]. *广州医药*, 2014, 45(5):82–84.
- [10] 孔伟, 王俊, 奚峰. 急性有机磷农药中毒患者全血胆碱酯酶和血清丁酰胆碱酯酶活力检测意义[J]. *贵阳医学院学报*, 2015, 40(7):766–768.
- [11] 张俊豪. 序贯性血液净化治疗重度急性有机磷中毒心肌损伤的效果研究[J]. *河南医学研究*, 2017, 26(15):2702–2704.
- [12] 邓帅. 有机磷农药中毒并发呼吸衰竭影响因素临床研究[J]. *湖南师范大学学报:医学版*, 2017, 14(4):50–52.
- [13] DAVIES J O, EDDLESTON M, BUCKLEY N A. Predicting outcome in acute organophosphorus poisoning with a poison severity score or the Glasgow coma scale[J]. *QJM*, 2008, 101(5):371–379.
- [14] THIERMANN H, KEHE K, STEINRITZ D, et al. Red blood cell acetylcholinesterase and plasma butyrylcholinesterase status: important indicators for the treatment of patients poisoned by organophosphorus compounds[J]. *Arch Hig Rada Toksikol*, 2007, 58(3):359–366.
- [15] EDDLESTON M, KONICKX L A. Plasma butyrylcholinesterase as a marker of clinical outcome in diethyl organophosphorus insecticide poisoned patients treated with pralidoxime[J]. *Toxicol Sci*, 2014, 138(2):483–484.
- [16] EDDLESTON M, EYER P, WOREK F, et al. Predicting outcome using butyrylcholinesterase activity in organophosphorus pesticide self-poisoning[J]. *QJM*, 2008, 101(6):467–474.
- [17] GAZZI EN, SORODOC V, PETRIS O, et al. Butyrylcholinesterase activity-biomarker for predicting the outcome in acute cholinesterase inhibitor poisoning-a 30-year retrospective analysis[J]. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi*, 2014, 118(4):971–978.
- [18] EDDLESTON M, EYER P, WOREK F, et al. Differences between organophosphorus insecticides in human self-poisoning: a prospective cohort study[J]. *Lancet*, 2005, 366(9495):1452–1459.
- [19] CHOWDHARY S, BHATTACHARYA R, BANERJEE D. Acute organophosphorus poisoning[J]. *Clin Chim Acta*, 2014, 431(3):66–76.
- [20] 肖刚, 席云, 陈国强. 测定血液丁酰胆碱酯酶活性在急性有机磷中毒诊治中的意义[J]. *实用医技杂志*, 2006, 13(17):2995–2996.
- (2018-01-07 收稿, 2018-02-27 修回)
中文编辑: 吴昌学; 英文编辑: 乐 萍

(上接第 365 页)

- [19] 姚英, 刘惠兰, 王银娜, 等. 血液透析患者血磷水平与颈动脉内-中膜厚度的关系[J]. *中血液净化*, 2007(8):411–414.
- [20] ISHIMURA E, OKUNO S. Different risk factors for peripheral vascular calcification between diabetic and non-diabetic haemodialysis patients-Importance of glycaemic control[J]. *Diabetologia*, 2002, 45(10):1446.
- [21] COZZOLINO M, DUSSO A S. Role of calcium-phosphate product and bone-associated proteins on vascular calcification in renal failure[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2001, 12(11):2511.
- [22] GIACHELLI C M, JONO S. Vascular calcification and inorganic phosphate[J]. *Am J Kidney Dis*, 2001, 38(4):34.
- [23] 林珊, 贾俊亚. 慢性肾脏病患者继发性甲状旁腺功能亢进与心血管钙化的联系及意义[J]. *中华肾病研究电子杂志*, 2013, 2(2):76–79.
- [24] OH J, WUNSCH R. Advanced coronary and carotid arteriopathy in young adults with childhood-onset chronic renal failure[J]. *Circulation*, 2002, 106(1):100.
- (2018-01-15 收稿, 2018-03-02 修回)
中文编辑: 吴昌学; 英文编辑: 乐 萍