

论著·临床研究· doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.30.016

丁酰胆碱酯酶活性评估院前急性有机磷农药中毒患者病情及预后的应用研究

范小勇

(河南省新乡市中心医院急诊科 453000)

摘要:目的 探讨丁酰胆碱酯酶(BuChE)活性评估院前急性有机磷农药中毒(AOPP)患者病情及预后的应用效果。方法 选择院前急救 AOPP 患者 110 例,所有患者在院前采集静脉血测定 BuChE 活性,并以入院治疗 60 d 为观察界限,分析 BuChE 特征曲线及预测指标。结果 110 例患者中死亡 24 例,存活 96 例,其中死亡组院前 BuChE 活性为(36.7±34.2)%,存活组院前 BuChE 活性(67.2±15.4)%,两组差异有统计学意义($P<0.05$)。ROC 曲线判断 AOPP 最佳截断点为 BuChE 活性小于或等于 30% 正常值。27 例 BuChE 活性小于或等于 30% 正常值者病死率为 74.07%(20/27),93 例大于 30% 正常值者病死率为 4.30%(8/93)。两者病死率比较有差异有统计学意义($P<0.01$)。当院前 AOPP 患者危重度的最佳截断点为 BuChE 活性小于或等于 30% 正常值,对其死亡预测的特异度为 0.954,敏感度 0.761,阳性预测值 0.825,准确度 0.912,约登指数 0.716。结论 BuChE 活性对 AOPP 病情具有快速、有效的预测价值,值得临床推广应用。

关键词:丁酰胆碱酯酶;急救;中毒;危险性评估;预后

中图分类号:R595

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2014)30-4028-02

Research on application of BuChE assess prehospital acute organophosphorus pesticide poisoning and the prognosis of patients with the disease

Fan Xiaoyong

(EICU of the Central Hospital of Xinxiang, Xinxiang, Henan 453799, China)

Abstract: Objective To investigate the evaluation for condition and prognosis of butyrylcholinesterase(BuChE)evaluation for acute organophosphorus pesticide poisoning (AOPP). **Methods** 110 cases of AOPP patients were collected, venous blood of all the patients in pre-hospital was sampled for determination of BuChE activity, and treatment lasted for 60 d, then BuChE characteristic curves and forecast indexes were analyzed. **Results** 24 cases died and 96 cases survived, pre-hospital BuChE activity of the death group was (36.7±34.2)%, and the survival group was (67.2±15.4)%, there was significant difference between the two groups ($P<0.05$). That BuChE activity≤30% of normal value in ROC curve was the optimal cut-off point to determine the AOPP poisoning. Among 27 cases of patients, who BuChE activity≤30% of normal value, the death rate was 74.07%(20/27), among 93 cases of patients, who BuChE activity>30% of normal value, the death rate was 4.30%(8/93), there was significant difference between the two groups($P<0.01$). When the optimal cut-off point of BuChE activity was≤30% of normal value in pre-hospital patients with critical AOPP, the specific degree of its death prediction was 0.954, sensitivity was 0.761, positive predictive value was 0.825, accuracy was 0.912, Youden index was 0.716. **Conclusion** BuChE activity is a rapid and effective predicted value for the AOPP, it is worthy of clinical application.

Key words: butyrylcholinesterase; first aid; poisoning; risk assessment; prognosis

急性有机磷农药中毒(acute organic phosphorus pesticide poisoning, AOPP)指的是短时间内进入人体大量有机磷农药所致的神经系统损害性症状,即胆碱危象或兴奋,中间综合征及迟发性神经病^[1]。我国部分基层医院因医疗设备欠缺无法将毒物检测作为常规检查,所以 AOPP 与胆碱酯酶(ChE)活性的关系成为了学者研究的重点^[2]。ChE 包括乙酰胆碱酯酶(acetylcholine esterase, AChE)与丁酰胆碱酯酶(Butyryl cholinesterase, BuChE)两种,其中 BuChE 虽然不属于有机磷毒物的靶酶,但其具有较高的稳定性,对于生化检测十分适用,常作为临床诊断依据^[3]。为此,本文对 BuChE 活性评估院前 AOPP 患者病情及预后的应用效果进行分析,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2012 年 2 月至 2013 年 2 月期间本院进行院前急救的 AOPP 患者 110 例,男 60 例,女 50 例,年龄 16~72 岁,平均(38.6±5.9)岁;中毒类型:氧化乐果 20 例,敌敌畏

65 例,甲拌磷 15 例,对硫磷 6 例,辛硫磷 4 例。排除不配合诊治及诊治依从性差者。

1.2 方法 医护人员到达现场后,先对患者进行确诊,并立即给予院前急救方法,如快速建立静脉通道、吸氧、给予解毒药、保持呼吸道通畅等,之后接回医院采取综合治疗干预,按照患者病情状态给予急诊留院观察,或收住至中毒病房、急诊监护病房。接诊医师及护理人员针对每名急救中毒患者情况填写研究记录表,并记录好患者的一般资料。血样采集:抽取患者静脉全血,4℃状态下离心 5 min 分离血浆,存于-30℃冰箱内以便进行 BuChE 检测。BuChE 活性检测根据 Ellman 比色改良法,在 pH7.4、37℃状态下, BuChE 将每分钟分解 1 μmol/L 的硫代丁酰胆碱所需酶量作为单位,并表示为 U/L。酶活性=(所测酶活性数值/酶活性标准数值)×100%。由专业医务人员对结果进行总结与分析,并给予随访及健康宣教。

1.3 统计学处理 采用 SPSS13.0 软件进行数据分析统计,

计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 来表示,组间比较应用 t 检验,计数资料以百分率表示,组间比较应用 χ^2 检验,通过 ROC 曲线(受试者工作特征曲线)截断点计算 BuChE 活性及其他预测指标,以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 不同预后患者的 BuChE 比较 根据 110 例患者预后情况将其分为死亡组 24 例,存活组 96 例,其中死亡组院前 BuChE 活性为 $(36.7 \pm 34.2)\%$,存活组为 $(67.2 \pm 15.4)\%$,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2.2 不同 BuChE 活性患者死亡率对比 ROC 曲线判断 AOPP 中毒最佳截断点为 BuChE 活性小于或等于 30% 正常值,见图 1。110 例患者中,BuChE 活性小于或等 30% 正常值者 27 例,占 24.55%;BuChE 活性大于 30% 正常值者 93 例,占 84.55%。根据 30% 正常值为 BuChE 活性界限,27 例 BuChE 活性小于或等于 30% 正常值患者病死率为 74.07% (20/27),93 例大于 30% 正常值者病死率为 4.30% (8/93),两者病死率比较差异有统计学意义($P < 0.01$),见表 1。

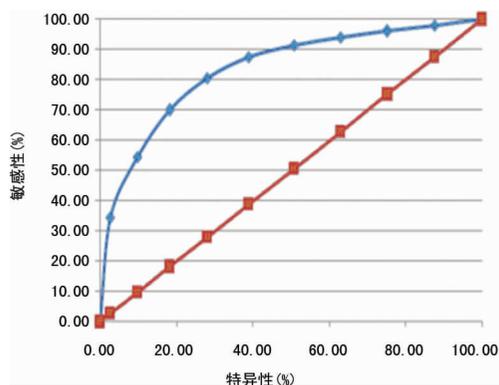


图 1 院前有机磷农药中毒患者 BuChE 活性 ROC 曲线

表 1 不同 BuChE 者病死率对比[n(%)]

组别	n	BuChE ≤ 30% 正常值	BuChE > 30% 正常值
存活组	96	7(7.29)	89(72.71)
死亡组	24	20(83.33)	4(16.67)
χ^2		63.668	63.668
P		0.000	0.000

2.3 ROC 曲线下 BuChE 活性的预测指标 院前 AOPP 急救患者通过 BuChE 活性预测死亡危险的应用价值。以 BuChE 活性小于或等于 30% 正常值对其死亡预测的特异度为 0.954,敏感度 0.761,阳性预测值 0.825,准确度 0.912,约登指数 0.716。

3 讨论

有机磷农药在我国使用较为普遍,且用量大,主要包括乐果、甲拌磷、敌敌畏、内吸磷、对硫磷、马拉硫磷、敌百虫等[4]。AOPP 指的是短时间内进入人体大量有机磷农药所致的神经系统损害性症状。AOPP 已成为一个世界性问题,每年有数以百万的人发病,其中 30 万人次可致死,且多数出现在发展中国家。所以,AOPP 问题已备受世界医学者的重视与关注。AOPP 诊断的观察指标包括典型中毒体征与症状、接触史、毒物检测与生化指标[5]。

AOPP 的病因是指当有机磷毒物进至人体后与 ChE 快速结合,形成磷酸胆碱脂酶,从而使 ChE 无法进行水洗乙酰胆碱作用,大量积聚了胆碱能神经递质,并在胆碱受体发挥作用,从

而引发的神经功能紊乱现象,尤其体现为对呼吸功能的影响,严重危害了患者的生命安全。近年来,院前急救缺乏一组操作简便的中毒危重症评估措施,这对于强化医院院前急救的质量,提升现场救治的有效率,做好院前病情评估及院前合理救治十分重要[6-8]。常规评定中毒严重程度的方式是检测血 AChE 活性,但 BuChE 活性具有更好的稳定性,且更易测量,这对尽早鉴别哪些患者需要采取重症监护治疗十分重要。目前,对于 BuChE 活性预测 AOPP 严重程度尚未有统一的判断标准,但多数医学机构已将 BuChE 用于对 AOPP 的早期评估与鉴别,以便为进一步治疗提供有效参考[9-10]。本文研究显示,27 例 BuChE 活性小于或等于 30% 正常值患者病死率为 74.07% (20/27),93 例 BuChE 大于 30% 正常值患者病死率为 4.30% (8/93),BuChE 大于 30% 与小于或等于 30% 正常值患者病死率比较差异具有统计学意义($P < 0.01$),且判断院前 AOPP 患者危重度的最佳截断点为 BuChE 小于或等于 30% 正常值,其特异度为 0.954,敏感度 0.761,阳性预测值 0.825,准确度 0.912,约登指数 0.716,表明 BuChE 活性对 AOPP 具有较好的判断价值。

本文研究表明,BuChE 抑制与有机磷农药的接触史有着密切的关联,可以反映出 AOPP 患者病情的进展程度。虽然 BuChE 能够作为有效的诊断依据,但在临床检测中不应机械套用 AChE 的诊断标准。初诊时应根据 AChE 活性对病情给予分级,治疗时则应该对酶活性进行动态监测,以便指导治疗。目前,已有大量研究报道 BuChE 变化情况可以作为 AOPP 预后判断的有效依据[11],同时也可以根据变化趋势及时调整药物剂量,但关于 BuChE 指导院前急救的报道仍不多见。本研究通过对 AOPP 患者院前 BuChE 活性观察证实了患者院前 BuChE 活性与患者病情和预后有关,对临床治疗具有一定价值。同时需要注意的是,在观察到 BuChE 到达底线有所回升时,需要密切观察患者的病情并对抗胆碱药量给予及时调整,避免阿托品中毒现象的出现[12]。

总之,BuChE 活性对 AOPP 病情具有快速、有效的预测价值,且对临床诊断、治疗用药方案、停药时间有着直接的指导性意义,值得临床推广应用。同时医务人员也应及时的筛查出危重症者,院前给予积极合理的救治干预,以此保障患者抢救的成功率及预后质量。

参考文献:

- [1] 徐绸,张锡刚,杨晓,等. 丁酰胆碱酯酶对急性有机磷农药中毒的诊断意义[J]. 中国危重病急救医学,2010,22(4): 193-196.
- [2] Ibrahim M, Farooq T, Hussain N, et al. Acetyl and butyryl cholinesterase inhibitory sesquiterpene lactones from *Amberboa ramosa*[J]. Chem Cent J,2013,7(1):116.
- [3] 郭鹏翔,王季石. 胆碱酯酶检测的临床研究进展[J]. 中国全科医学,2010,13(7):795-796.
- [4] 詹海鸥,徐彩霞. 急性有机磷农药中毒的急救与康复[J]. 中国老年学杂志,2013,33(9):2130-2132.
- [5] Nachon F, Carletti E, Ronco C, et al. Crystal structures of human cholinesterases in complex with huprine W and tacrine: elements of specificity for anti-Alzheimer's drugs targeting acetyl- and butyryl-cholinesterase[J]. Biochem J, 2013,453(3):393-399.

以降低血清 Hcy 的水平,有效改善高甲硫基丁氨酸饮食诱发的 HHcy,并对 Hcy 加速肝脏脂质代谢紊乱具有拮抗作用。

综上所述,本研究在 *ApoE*^{-/-} 鼠模型的基础上,对肝脏细胞中脂质代谢指标 CHOL、TG 水平进行测定,证实 Hcy 促进 *ApoE*^{-/-} 鼠 AS 形成的同时能够加速肝脏脂质代谢紊乱。通过对肝脏中脂质代谢进行检测、分析,将有助于了解 AS 与肝脏病变的关系,为进一步研究 Hcy 引起肝脏脂质代谢紊乱的作用机制奠定基础。

参考文献:

[1] Zhang D, Chen Y, Xie X, et al. Homocysteine activates vascular smooth muscle cells by DNA demethylation of platelet-derived growth factor in endothelial cells[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2012, 53(4):487-496.

[2] Shastry S, Ingram AJ, Scholey JW, et al. Homocysteine induces mesangial cell apoptosis via activation of p38-mitogen-activated protein kinase[J]. *Kidney Int*, 2007, 71(4):304-311.

[3] 张敬各,王丽珍,韩晓群,等. 同型半胱氨酸对内皮细胞一氧化氮合酶系统的损伤机制及叶酸的拮抗效应[J]. *分子细胞生物学报*, 2007, 40(1):17-23.

[4] 叶红燕,尹苗,商允菊,等. 脂代谢相关基因在 apoE 基因缺失幼龄小鼠肝脏中的表达[J]. *生理学报*, 2008, 60(1):51-58.

[5] Xie JJ, Yu X, Liao YH, et al. Poly(ADP-Ribose) polymerase inhibition attenuates atherosclerotic plaque development in *ApoE*^{-/-} mice with hyperhomocysteinemia[J]. *J Atheroscler Thromb*, 2009, 16(5):641-653.

[6] Liu JG, GJ D, Shi DZ, et al. Pathological progress of apolipoprotein E-Knockout mice and the influence of different diets on atherosclerosis progress[J]. *Chin J Arterioscler*, 2005, 13(6):689-692.

[7] Muller C, Salvayre R, Nègre-Salvayre A, et al. HDLs inhibit endoplasmic reticulum stress and autophagic response induced by oxidized LDLs[J]. *Cell Death Differ*, 2011, 18(5):817-828.

[8] Isiklar OO, Barutcuoglu B, Kabaroglu C, et al. Do cardiac risk factors affect the homocysteine and asymmetric dimethylarginine relationship in patients with coronary artery diseases? [J]. *Clin Biochem*, 2012, 45(16/17):1325-1330.

[9] Wilson KM, Mccaw RB, Leo L, et al. Prothrombotic effects of hyperhomocysteinemia and hypercholesterolemia in ApoE-deficient mice [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2007, 27(1):233-240.

[10] 任晓丽,杨波,黄陈平,等. 高甲硫基丁氨酸饮食对大鼠血管内皮细胞分泌功能的影响[J]. *氨基酸和生物资源*, 2010, 32(4):50-54.

[11] Zhang CN, Wang JJ, Zhuang YY, et al. The effect of lipoprotein on the macrophages [J]. *Chin J Arterioscler*, 2005, 13(2):225-227.

[12] Zhang SH, Reddick RL, Piedrahita JA, et al. Spontaneous hypercholesterolemia and arterial lesions in mice lacking apolipoprotein E[J]. *Science*, 1992, 258(581):468-471.

[13] Namjoshi DR, Martin G, Donkin J, et al. The liver X receptor agonist GW3965 improves recovery from mild repetitive traumatic brain injury in mice partly through apolipoprotein E[J]. *PLoS One*, 2013, 8(1):e53529.

[14] 苏娟,王生兰,黄玉珊,等. 同型半胱氨酸、半胱氨酸在动脉粥样硬化发病机制中作用的对照研究[J]. *卫生研究*, 2009, 38(1):43-46.

[15] 刘树业,段樱,李娟. 代谢组学的进展及肝脏代谢组织[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2009, 1(3):197-202.

[16] Taban-Shomal O, Kilter H, Wagner A, et al. The cardiac effects of prolonged vitamin B12 and folate deficiency in rats[J]. *Cardiovasc Toxicol*, 2009, 9(2):95-102.

[17] 庄爱霞,姜建东,刘娟,等. 叶酸、维生素 B₁₂ 治疗高同型半胱氨酸血症对颈动脉粥样硬化的影响[J]. *脑与神经疾病杂志*, 2011, 19(3):209-212.

(收稿日期:2014-06-08 修回日期:2014-07-26)

(上接第 4029 页)

[6] Yanovsky I, Finkin-Groner E, Zaikin A, et al. Carbamate derivatives of indolines as cholinesterase inhibitors and antioxidants for the treatment of Alzheimer's disease[J]. *J Med Chem*, 2012, 55(23):10700-10715.

[7] 宁宗,余雷,莫康林,等. 急性有机磷农药中毒对胆碱酯酶和多巴胺水平的影响[J]. *广西医学*, 2012, 34(10):1318-1320.

[8] 朱海英,肖淑萍,孙红玉. 血管性痴呆患者丁酰胆碱酯酶活性及与脑白质病变的相关性研究[J]. *中国全科医学*, 2013, 16(19):2257-2259.

[9] 陈伟,褚沛. 外源性胆碱酯酶辅助治疗急性重度有机磷农药中毒对照观察[J]. *临床急诊杂志*, 2011, 12(2):80-81.

[10] Sultana N, Saify ZS. Enzymatic biotransformation of ter-

penes as bioactive agents[J]. *J Enzyme Inhib Med Chem*, 2013, 28(6):1113-1128.

[11] Changwong N, Sabphon C, Ingkaninan K, et al. Acetyl- and butyryl-cholinesterase inhibitory activities of mansorins and mansonones[J]. *Phytother Res*, 2012, 26(3):392-396.

[12] Moralev SN, Tikhonov DB. Investigation of structure-activity relationships in organophosphates-cholinesterase interaction using docking analysis[J]. *Chem Biol Interact*, 2010, 187(1/3):153-156.

(收稿日期:2014-06-09 修回日期:2014-07-17)