

百草枯中毒患者血 sCD14-T/mCD14 水平与病情程度、APACHE II 评分有相关性*

孔艳艳¹ 吴晓飞^{2*} 陶言言² 秦永明¹

¹蚌埠医学院附属蚌埠第三人民医院急诊内科,安徽蚌埠 233000

²蚌埠医学院第一附属医院急诊内科,安徽蚌埠 233000

摘要 目的:探讨百草枯中毒患者血可溶性 CD14 分子亚型(sCD14-T)/膜结合 CD14(mCD14)水平变化以及与急性生理与慢性健康状况评估(APACHE II)评分的相关性。方法:选取 84 例百草枯中毒患者,检测入院时血 sCD14-T/mCD14 水平、APACHE II 评分,根据《急性百草枯中毒诊治专家共识(2013)》,按病情程度,将患者分为轻度 17 例,中度 42 例,重度 25 例。比较不同病情程度患者血 sCD14-T/mCD14 水平、APACHE II 评分,并分析二者相关性,比较不同 sCD14-T/mCD14 水平、APACHE II 评分患者预后情况,分析血 sCD14-T/mCD14 水平、APACHE II 评分与预后的关系。结果:重度患者血 sCD14-T、sCD14-T/mCD14 水平、APACHE II 评分高于中度、轻度患者,且中度患者高于轻度患者,重度患者 mCD14 水平低于中度、轻度患者,且中度患者低于轻度患者(P 均 <0.05);以百草枯中毒重度为阳性样本,轻、中度为阴性样本,绘制受试者工作特征(ROC)曲线;外周血 sCD14-T/mCD14 水平联合 APACHE II 评分评估重度百草枯中毒的曲线下面积(AUC)为 0.898(95% CI:0.824~0.971);百草枯中毒患者 sCD14-T/mCD14 水平与 APACHE II 评分呈正相关($P<0.05$);sCD14-T/mCD14 水平 >3.22 、APACHE II 评分 >23 分患者的生存率相较于 sCD14-T/mCD14 水平 ≤ 3.22 、APACHE II 评分 ≤ 23 分患者更低(P 均 <0.05);sCD14-T/mCD14 水平、APACHE II 评分为百草枯中毒患者预后的独立危险因素(P 均 <0.05)。结论:百草枯中毒患者外周血 sCD14-T/mCD14 水平随病情加重逐渐升高,与 APACHE II 评分呈正相关。

关键词 百草枯中毒;血可溶性 CD14 分子亚型;膜结合 CD14;急性生理与慢性健康状况评估评分;预后
中图分类号 R595.4 **文献标识码** A **DOI** 10.11768/nkjwzzzz20230311

Blood sCD14-T/mCD14 levels in patients with paraquat poisoning were correlated with the severity of the disease and APACHE II score KONG Yan-yan¹, WU Xiao-fei^{2*}, TAO Yan-yan², QIN Yong-ming¹. ¹Department of Emergency Medicine, Bengbu Third People's Hospital, Bengbu Medical College, Anhui Bengbu 233000, China. ²Department of Emergency Medicine, the First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Anhui Bengbu 233000, China
Corresponding author: WU Xiao-fei, E-mail: 13805529866@163.com

Abstract Objective: To investigate the changes in blood soluble CD14 molecular subtype (sCD14-T)/membrane bound CD14 (mCD14) levels in patients with paraquat poisoning and the correlation with the Acute Physiological Functioning and Chronic Health Status Rating System II (APACHE II) scores. Methods: A total of 84 patients with paraquat poisoning were selected. According to expert consensus on diagnosis and treatment of acute paraquat poisoning (2013), the patients were divided into mild (17 cases), moderate (42 cases) and severe (25 cases) groups according to the severity of the disease. The sCD14-T/mCD14 levels were determined and APACHE II scores were recorded on admission. The blood sCD14-T/mCD14 levels and APACHE II scores in patients with different degrees of disease were compared, and the correlation between sCD14-T/mCD14 levels and APACHE II scores was analyzed. The prognosis of patients with different sCD14-T/mCD14 levels and APACHE II scores was compared, and the relationship between sCD14-T/mCD14 levels, APACHE II scores and prognosis was analyzed. Results: Blood sCD14-T and sCD14-T/mCD14 levels, and APACHE II scores were higher in severe patients than in moderate and mild patients and higher in moderate patients than in mild patients, and mCD14 levels were lower in moderate and mild patients and lower in moderate patients than in mild patients (all $P<0.05$). The area under the curve (AUC) of peripheral blood sCD14-T/mCD14 levels combined with APACHE II scores to assess severe paraquat poisoning was 0.898 (95% CI: 0.824-0.971). sCD14-T/mCD14 level of paraquat poisoning patients was positively correlated with APACHE II score ($P<0.05$). The survival rate of patients with sCD14-T/mCD14 level >3.22 , APACHE II score >23 was lower than that in the patients with sCD14-T/mCD14 level ≤ 3.22 , APACHE II score ≤ 23 points ($P<0.05$). sCD14-T/mCD14 level and APACHE II score were independent risk factors for the prognosis of patients with paraquat poisoning ($P<0.05$). Conclusion: The level of sCD14-T/mCD14 in peripheral blood of patients with paraquat poisoning gradually increases with the severity of the disease, and is positively correlated with the APACHE II score.

Key words Paraquat poisoning; sCD14-T; mCD14; APACHE II score; Prognosis

*基金项目:安徽省教育厅重点课题(No:KJ2015B108by)

*通信作者:吴晓飞, E-mail:13805529866@163.com, 安徽省蚌埠市长淮路 287 号

百草枯是发展中国家农业生产中广泛使用的有机杂环类接触性除草剂,其对人体毒性作用极强,口服 20% 百草枯溶液 5 ~ 15 mL 即可致死^[1]。百草枯中毒无特效解毒药物,患者的病情及预后判断对临床救治至关重要,探寻客观、有效判定病情程度及预后的敏感指标,一直是临床研究的重点内容^[2]。CD14 是脂多糖-脂多糖结合蛋白复合体的特异性受体,在人体中以可溶性 CD14 分子亚型(sCD14-T)、膜结合 CD14(mCD14)两种形式存在。百草枯中毒患者体内普遍出现 sCD14-T/mCD14 水平增高。急性生理与慢性健康状况评估(acute physiology and chronic health evaluation, APACHE II)评分是评估百草枯中毒患者整体健康状况的重要工具,其分值与患者预后密切相关^[3]。本研究探讨百草枯中毒患者 sCD14-T/mCD14 水平变化及与 APACHE II 评分的相关性。

资料与方法

一般资料 选取 2016 年 9 月-2019 年 12 月蚌埠医学院附属蚌埠第三人民医院 84 例百草枯中毒患者,入院时参照《急性百草枯中毒诊治专家共识(2013)》评估患者病情严重程度^[4],轻度:除胃肠道症状外,可有急性轻度中毒性肾病,早期尿液快速半定量检测(碳酸氢钠-连二亚硫酸钠法)百草枯浓度 < 10 $\mu\text{g/mL}$;中度:百草枯浓度 10 ~ 30 $\mu\text{g/mL}$,且在轻度基础上存在以下表现任 1 项:①急性化学性肺炎;②急性中度中毒性肾病;③急性轻度中毒性肝病;重度:百草枯浓度 > 30 $\mu\text{g/mL}$,且在中度基础上存在以下表现任 1 项:①急性化学性肺水肿;②急性呼吸窘迫综合征;③纵隔气肿、气胸或皮下气肿;④胸腔积液或弥漫性肺纤维化;⑤急性重度中毒性肾病;⑥多器官功能障碍综合征;⑦急性中度或重度中毒性肝病。

轻度患者 17 例(男 6,女 11),年龄 20 ~ 57 岁,平均(39.26 $\pm$ 8.79)岁;体重指数 18.6 ~ 28.3 kg/m^2 ,平均(22.85 $\pm$ 2.12) kg/m^2 ;中毒至入院时间 2 ~ 15 h,平均(7.95 $\pm$ 1.95)h。中度患者 42 例(男 16,女 26),年龄 18 ~ 60 岁,平均(40.39 $\pm$ 9.80)岁;体重指数 19.1 ~ 28.0 kg/m^2 ,平均(23.17 $\pm$ 2.03) kg/m^2 ;中毒至入院时间 1 ~ 17 h,平均(8.22 $\pm$ 2.10)h。重度患者 25 例(男 10,女 15);年龄 18 ~ 57 岁,平均(38.87 $\pm$ 9.05)岁;体重指数 18.9 ~ 27.8 kg/m^2 ,平均(22.97 $\pm$ 2.01) kg/m^2 ;中毒至入院时间 2 ~ 16 h,平均(8.09 $\pm$ 2.34)h。不同病

情程度患者性别、年龄、体重指数、中毒至入院时间比较,差异无统计学意义(P 均 > 0.05)。

纳入与排除标准 纳入标准:①口服百草枯中毒,尿液百草枯点滴实验检查为阳性;②年龄 18 ~ 60 岁;③首次中毒。排除标准:①精神疾病患者;②恶性肿瘤患者;③中毒前有严重心脑血管疾病、肝肾功能障碍者;④血液系统疾病患者;⑤妊娠或哺乳期女性。本研究经医院伦理委员会批准,患者或家属均知情并签署同意书。

方法 所有患者均于入院时采集外周静脉血 5 mL,取 3 mL 血液标本,以 3 000 转/min 离心 10 min,取血清,采用化学发光酶联免疫检测法检测血清 sCD14-T 水平,试剂盒购自山东莱博生物科技有限公司。取 2 mL 血液标本,将 50 μL 全血与 10 mL CD14 单克隆抗体(购自美国 BD 公司)混匀,室温下避光静置 15 min,滴加 1 mL 溶血素(购自美国 BD 公司),室温下避光静置 10 min,以 1 000 转/min 离心 5 min,去除上清液,滴加 1 mL 磷酸盐缓冲盐水,采用 NovoCyte D2061R 型流式细胞仪(购自杭州艾森生物有限公司)收集样本,每个样本收集有核细胞 10 000 个,采用同型免疫球蛋白对照,统计 mCD14 阳性表达率、mCD14 平均荧光强度,计数 mCD14 指数, mCD14 指数 = mCD14 阳性表达率 $\times$ mCD14 平均荧光强度 $\times$ 外周血白细胞计数/10 000。并计算 sCD14-T/mCD14。采用 APACHE II 评分评估患者健康状况,APACHE II 评分由急性生理学评分(0 ~ 60 分)、年龄评分(0 ~ 6 分)、慢性健康状况评分(2 ~ 5 分)3 部分组成,总分 71 分,评分越高病情越重^[5]。

观察指标 ①比较不同病情程度患者 sCD14-T/mCD14 水平、APACHE II 评分,分析 sCD14-T/mCD14 水平与 APACHE II 评分的相关性及二者对病情严重程度的评估价值;②统计患者中毒 28 d 预后,比较不同 sCD14-T/mCD14 水平、APACHE II 评分患者预后情况,分析 sCD14-T/mCD14 水平、APACHE II 评分与预后的关系。

统计学分析 采用 SPSS 22.0 统计学软件,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,采取 Bartlett 方差齐性检验与 Kolmogorov-Smirnov 正态性检验,确认具备方差齐性且服从正态分布,多组间比较采用单因素方差分析,两两比较采用 SNK-q 检验,2 组间比较采用独立样本 t 检验。计数资料以百分数(%)数表示,采用 χ^2 检验。相关性分析采用 Spearman 相关系数模型。通过 Logistic 进行多因素回归分析。病情严重程度

的评估效能分析采用受试者工作特征 (receiver operating characteristic,ROC) 曲线。采用卡普兰-迈耶 (Kaplan-Meier,KM) 生存曲线分析患者生存情况。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

不同病情严重程度患者 sCD14-T/mCD14 水平、

APACHE II 评分 重度患者血 sCD14-T、sCD14-T/mCD14 水平、APACHE II 评分高于中度、轻度患者,且中度患者高于轻度患者;重度患者 mCD14 水平低于中度、轻度患者,且中度患者低于轻度患者 (P 均 < 0.05)。随病情程度升高,患者 sCD14-T、sCD14-T/mCD14 水平、APACHE II 评分明显升高,mCD14 水平明显降低 (P 均 < 0.05),见表 1。

表 1 不同病情程度患者 sCD14-T/mCD14 水平、APACHE II 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

病情程度	例	sCD14-T	mCD14	sCD14-T/mCD14	APACHE II 评分 (分)
轻度	17	137.69 ± 45.32	71.84 ± 12.84	1.92 ± 0.54	10.28 ± 4.37
中度	42	184.24 ± 59.84 *	65.29 ± 10.19 *	2.82 ± 0.77 *	17.85 ± 7.69 *
重度	25	256.52 ± 70.45 **	58.27 ± 9.25 **	4.40 ± 0.94 **	24.92 ± 9.31 **
F 值		21.032	8.655	55.857	18.492
P 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与轻度比较,* $P < 0.05$;与中度比较,** $P < 0.05$

sCD14-T/mCD14 水平、APACHE II 评分对病情严重程度的评估价值 以百草枯中毒重度为阳性样本,轻度、中度为阴性样本,绘制 ROC 曲线显示外周血 sCD14-T/mCD14 水平、APACHE II 评分单独及联合评估重度百草枯中毒的灵敏度分别为 84.00%、56.00%、76.00%,特异性分别为 66.10%、91.53%、93.22%,曲线下面积 (area under the curve,AUC) 分别为 0.796 (95% CI:0.690 ~ 0.901)、0.738 (95% CI:0.603 ~ 0.874)、0.898 (95% CI:0.824 ~ 0.971),见图 1。

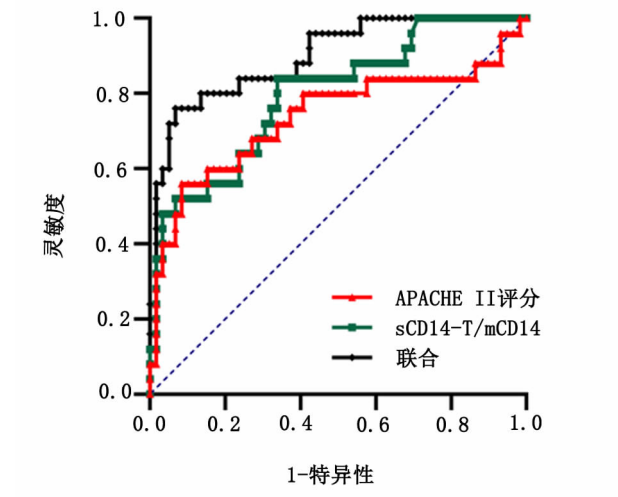


图 1 sCD14-T/mCD14 水平、APACHE II 评分评估百草枯中毒病情程度的 ROC 曲线

sCD14-T/mCD14 水平与 APACHE II 评分相关性 Pearson 相关系数模型分析可知,百草枯中毒患者 sCD14-T/mCD14 水平与 APACHE II 评分呈正相关性 ($r = 0.653, P < 0.05$)。

不同 sCD14-T/mCD14 水平、APACHE II 评分患者预后情况 以 ROC 曲线截断值分组,sCD14-T/mCD14 水平 > 3.22 、APACHE II 评分 > 23 分患者的生存率相较于 sCD14-T/mCD14 水平 ≤ 3.22 、APACHE II 评分 ≤ 23 分患者更低 ($P < 0.05$)。见图 2、3。

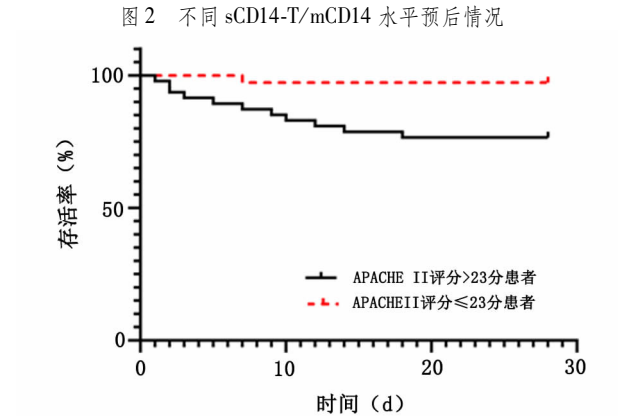
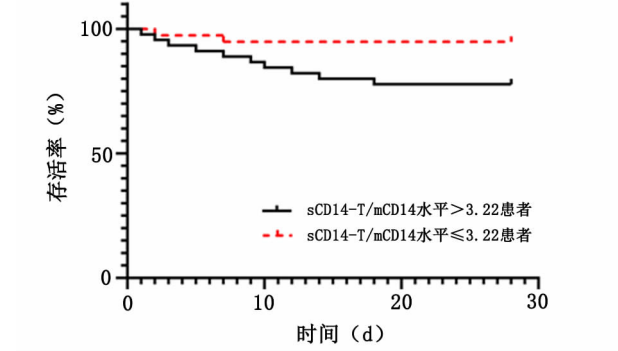


图 3 不同 APACHE II 评分患者预后情况 sCD14-T/mCD14 水平、APACHE II 评分与预后的关系 以中毒 28 d 预后情况为因变量 (生存 = 0,

死亡 = 1), sCD14-T/mCD14 水平、APACHE II 评分作为自变量(以 ROC 曲线截断值为界: ≤截断值 = 1, > 截断值 = 2), Logistic 回归分析, sCD14-T/

mCD14 水平、APACHE II 评分与百草枯中毒患者预后独立相关, sCD14-T/mCD14 水平、APACHE II 评分越高, 患者死亡风险越大(P 均 < 0.05), 见表 2。

表 2 sCD14-T/mCD14 水平、APACHE II 评分与预后的关系

自变量	单因素分析			多因素分析		
	OR	95% CI	P 值	OR	95% CI	P 值
sCD14-T/mCD14	15.833	10.145 ~ 32.111	<0.001	8.122	5.027 ~ 12.371	<0.001
APACHE II 评分	20.679	16.782 ~ 43.276	<0.001	10.994	8.111 ~ 14.256	<0.001

讨 论

百草枯进入人体后可引起细胞发生氧化损伤而死亡, 致使机体产生氧化应激、炎症、免疫平衡破坏等一系列变化, 进而引起器官组织损伤^[6,7]。CD14 像许多炎性细胞因子一样, 在激活内在免疫系统、清除凋亡细胞等过程中发挥重要作用^[8,9]。sCD14-T 是游离于血清中的 CD14 亚型, 又被称为 Presepsin, 农药中毒患者血清 sCD14-T 水平明显高于健康人群, 其水平随患者病情程度加重而升高^[10]。本研究显示, 百草枯中毒患者血清 sCD14-T 水平随着病情加重明显升高, 与上述研究结果一致, 说明血清 sCD14-T 水平与百草枯中毒患者病情程度密切相关。分析其原因在于, sCD14-T 由细胞分泌或 mCD14 转化而来, 正常情况下外周血中 sCD14-T 浓度很低, 脓毒症时, 内毒素含量明显增加, 可诱发机体大量产生 sCD14-T。有证据表明 sCD14-T 水平随着百草枯中毒程度加重而升高, sCD14-T 可介导上皮细胞和内皮细胞产生炎症反应, 其水平升高可引发“瀑布式炎症反应”, 加剧患者病情^[11]。

本研究还发现, 百草枯中毒患者 mCD14 随着病情加重逐渐降低, mCD14 是位于细胞膜上的 CD14, 当细胞发生损伤、凋亡时, mCD14 从细胞膜上脱落, 并释放至血液循环系统, 形成 sCD14-T, 致使外周血中 sCD14-T 含量增加, sCD14-T 与 mCD14 此消彼长的关系, 可能对提高百草枯中毒的病情评估有所帮助。本研究中, 不同病情程度患者 sCD14-T/mCD14 水平的差异性明显大于 sCD14-T、mCD14, 进一步通过 ROC 曲线分析。发现 sCD14-T/mCD14 评估重度百草枯中毒患者病情程度为重度的 AUC 为 0.796, 具有良好评估价值, 优于单独应用 sCD14-T、mCD14。

APACHE II 评分系统是目前评估农药中毒患者病情的有效指标之一^[13]。本研究发现, APACHE II 评分随着百草枯中毒患者病情程度加

重呈逐渐升高趋势, 且百草枯中毒患者 sCD14-T/mCD14 水平与 APACHE II 评分呈正相关, 说明二者存在一定相关性, ROC 分析显示二者联合评估重度百草枯中毒的 AUC 提高至 0.898, 说明二者联合能更准确评估百草枯中毒患者病情程度, 为临床早期明确患者病情提供可靠依据。

参 考 文 献

1 Kumar TS, Ranjan MR, Smita D. Paraquat poisoning[J]. J Assoc Physicians India, 2019, 67(11): 70-71.

2 张晓波, 吕晓丹, 周琴, 等. PON1、CD39/ATP 轴对急性百草枯中毒预后的预测价值[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2021, 13(8): 1313-1316.

3 郭伟, 陈翠, 王银凤, 等. APACHE II 评分及口服剂量评估百草枯中毒预后的应用价值[J]. 中国急救复苏与灾害医学杂志, 2020, 15(5): 587-590.

4 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.

5 白一蕾, 付志新. APACHE II 评分对静脉溶栓治疗的重症脑梗死患者病情评估的价值[J]. 内科急危重症杂志, 2021, 27(2): 135-137.

6 Somu B, Halkur Shankar S, Baitha U, et al. Paraquat poisoning[J]. QJM, 2020, 113(10): 752.

7 赵义, 田质光, 许铁, 等. 急性百草枯中毒肺损伤 CT 表现及其转归情况[J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 2020, 38(2): 140-144.

8 Hashem HE, Ibrahim ZH, Ahmed WO. Diagnostic prognostic predictive and Monitoring role of neutrophil CD11b and monocyte CD14 in neonatal sepsis[J]. Dis Markers, 2021, 2021(1): 4537760.

9 王小军, 王海晶. 可溶性 CD14 亚型、白介素-6 和 C 反应蛋白对脓毒症休克预后的评估价值[J]. 内科急危重症杂志, 2021, 27(1): 36-39.

10 肖青勉, 高珣, 朱保月, 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.

11 王维展, 齐洪娜, 高慕, 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.

12 李智鑫, 应利君, 吕铁, 等. 动态检测 ICU 重度腹部创伤患者外周血 sCD14-T/mCD14 水平的意义[J]. 医学研究杂志, 2021, 50(1): 123-127, 136.

13 Lee J, Lee Y, Kim YS, et al. Serum ammonia as an early predictor of in-hospital mortality in patients with glufosinate poisoning[J]. Hum Exp Toxicol, 2019, 38(9): 1007-1013.