

- by activating IL-6 expression contributes to the fibrosis and hypertrophy of ligamentum flavum in lumbar spinal canal stenosis [J]. *Biosci Rep*, 2018, 38 (2) pii: BSR20171214. DOI: 10.1042 / BSR20171214.
- [8] SATO N, HIGASHINO K, SAKAI T, et al. Role of epiligamentum in ligamentum flavum hypertrophy in patients with lumbar spinal canal stenosis: a pilot study [J]. *J Med Invest*, 2018, 65 (1/2): 85-89.
- [9] LIU H X, SHEN Y, SHANG P, et al. Asymmetric facet joint osteoarthritis and its relationships to facet orientation, facet tropism, and ligamentum flavum thickening [J]. *Clin Spine Surg*, 2016, 29 (9): 394-398.
- [10] HAYASHI K, SUZUKI A, ABDULLAH A S, et al. Mechanical stress induces elastic fibre disruption and cartilage matrix increase in ligamentum flavum [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 13092.
- [11] HAYASHI K, SUZUKI A, TERAH H, et al. Fibroblast growth factor 9 is upregulated upon intervertebral mechanical stress - induced ligamentum flavum hypertrophy in a rabbit model [J]. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2019, 44(20): 1.
- [12] JIRATHANATHORNNUKUL N, LIMTHONGKUL W, YINGSAKMONGKOL W, et al. Increased expression of vascular endothelial growth factor is associated with hypertrophic ligamentum flavum in lumbar spinal canal stenosis [J]. *J Investig Med*, 2016, 64(4): 882-887.
- [13] KIM YU, PARK JY, KIM DH, et al. The role of the ligamentum flavum area as a morphological parameter of lumbar central spinal stenosis [J]. *Pain Physician*, 2017, 20(3): E419-419E424.
- [14] 文丽梅, 卢帅, 吕国栋, 等. 过氧化氢诱导人肝癌细胞BEL7402产生氧化应激细胞模型的建立 [J]. *安徽医药*, 2019, 23(1): 37-41.
- [15] EHRHARDT KP, MOTHERSELE SM, BRUNK AJ, et al. Spinal cord stimulation, mild procedure, and regenerative medicine, novel interventional nonopioid therapies in chronic pain [J]. *Curr Pain Headache Rep*, 2018, 22(4): 26.
- [16] CAO YL, DUAN Y, ZHU LX, et al. TGF- $\beta$ 1, in association with the increased expression of connective tissue growth factor, induce the hypertrophy of the ligamentum flavum through the p38 MAPK pathway [J]. *Int J Mol Med*, 2016, 38(2): 391-398.
- [17] HAN S, JANG IT. Prevalence and distribution of incidental thoracic disc herniation, and thoracic hypertrophied ligamentum flavum in patients with back or leg pain: a magnetic resonance imaging-based cross-sectional study [J]. *World Neurosurg*, 2018, 120: e517-517e524. DOI: 10.1016/j.wneu.2018.08.118.
- [18] AN SJ, CHOI SI, KANG KN, et al. Optimal cut-off points of lumbar pedicle thickness as a morphological parameter to predict lumbar spinal stenosis syndrome: a retrospective study [J]. *J Pain Res*, 2018, 11: 1709-1714.
- [19] ALTUN I, YÜKSEL KZ. Histopathological Analysis of ligamentum flavum in lumbar spinal stenosis and disc herniation [J]. *Asian Spine J*, 2017, 11(1): 71-74.
- [20] 王志明, 赵嫦清, 杨丽霞, 等. 细胞外基质金属蛋白酶诱导因子在动脉粥样硬化核因子 $\kappa$ B 信号通路交叉调控中的研究进展 [J]. *安徽医药*, 2020, 24(1): 65-68.

(收稿日期: 2019-06-01, 修回日期: 2020-03-11)

doi: 10.3969/j.issn.1009-6469.2020.04.012

◇ 临床医学 ◇

## 急性重度有机磷中毒 96 例认知障碍影响因素临床研究

钱贝丽, 韩若东, 颜秀侠

作者单位: 安徽医科大学附属亳州临床学院(亳州市人民医院)重症医学科, 安徽 亳州 236800

基金项目: 2016年度黎介寿肠道屏障研究专项基金(LJS-201605)

**摘要:** **目的** 探讨急性重度有机磷中毒病人认知障碍影响因素。 **方法** 2016年1月至2019年1月安徽医科大学附属亳州临床学院(亳州市人民医院)收治的96例经口急性重度有机磷中毒病人,根据有无认知障碍分为无认知障碍组79例和认知障碍组17例。比较两组资料,采用多因素 logistic 回归分析急性重度有机磷中毒病人认知障碍影响因素。 **结果** 急性重度有机磷中毒病人认知障碍的发病率为17.7%(17/96);认知障碍组病人年龄、急性生理健康评分-II、胆碱酯酶(CHE)恢复时间、住院时间分别为(58.59±8.85)岁、(21.53±2.92)分、(9.17±1.07)d、(20.06±7.20)d,均大于无认知障碍组[(42.85±12.26)岁、(15.14±3.90)分、(4.49±2.33)d、(11.00±6.68)d], ( $P < 0.05$ );两组病人农药中毒类别、性别比较均差异无统计学意义( $P > 0.05$ );无认知障碍组病人入院初血糖、动脉血气PH值及乳酸与认知障碍组比较均差异无统计学意义( $P > 0.05$ );多因素 logistic 回归分析示CHE恢复时间(OR = 1.865, 95%CI 1.190 ~ 2.923,  $P = 0.007$ )是急性重度有机磷中毒病人认知障碍发生的危险因素。 **结论** CHE恢复时间是急性重度有机磷中毒病人发生认知障碍的危险因素,临床应重视CHE恢复时间,及时评估病人是否伴有认知功能障碍。

**关键词:** 杀虫药/中毒; 有机磷化合物; 认知障碍; 胆碱酯酶类

# Clinical study on influencing factors of cognitive dysfunction in 96 patients with acute severe organophosphorus poisoning

QIAN Beili, HAN Ruodong, YAN Xiuxia

Author Affiliation: Department of Critical Medicine, Bozhou Clinical College Affiliated to Anhui Medical University (Bozhou People's Hospital), Bozhou, Anhui 236800, China.

**Abstract: Objective** To explore the influencing factors of cognitive impairment in patients with Acute severe organophosphorus pesticide poisoning (ASOPP). **Methods** Ninety-six patients with ASOPP who were admitted to the Department of Critical Medicine, Bozhou Clinical College Affiliated to Anhui Medical University from January 2016 to January 2019 were assigned into two groups according to the existence of cognitive impairment. Group A was non-cognitive impairment group with 79 cases, while group B was cognitive impairment group with 17 cases. The basic data of the two groups were compared and the influencing factors of cognitive impairment in patients with ASOPP were analyzed by multivariate logistic regression. **Result** The incidence of cognitive impairment in ASOPP was 17.7% (17/96). The age [(58.59±8.85) years vs. (42.85±12.26) years], acute physiological health score-II (APACHE-II) [(21.53±2.92) scores vs. (15.14±3.90) scores], recovery time of cholinesterase [(9.17±1.07) d vs. (4.49±2.33) d] and hospital stay time [(20.06±7.20) d vs. (11.00±6.68) d] in group B were respectively higher than those in group A ( $P < 0.05$ ). There were no significant differences between the two groups on the types of pesticide poisoning and gender ( $P > 0.05$ ). There were no significant differences between the two groups on initial blood sugar [(18.08±3.17) mmol/L vs. (18.58±4.12) mmol/L], arterial blood gas Ph [(7.29±0.13) vs. (7.28±0.12)] and lactate [(2.52±0.61) mmol/L vs. (2.60±0.45) mmol/L] ( $P > 0.05$ ). Multivariate logistic regression analysis indicated that the recovery time of cholinesterase was a risk factor for cognitive impairment in patients with acute severe organophosphorus poisoning ( $OR = 1.865, 95\%CI: 1.190-2.923, P = 0.007$ ). **Conclusion** Recovery time of cholinesterase is the risk factor of cognitive impairment in patients with acute severe organophosphorus poisoning. Clinicians should pay attention on the recovery time of cholinesterase and assessment of patients with cognitive impairment.

**Key words:** Insecticides/poisoning; Organophosphorus compounds; Cognition disorders; Cholinesterases

有机磷农药使用较广泛,其中毒在国内外均具有较高的发病率。当有机磷中毒病人合并慢性并发症时,其死亡率为正常人群的2.4倍<sup>[1-2]</sup>。多项研究发现,处于急性重度有机磷中毒恢复期或有机磷农药持续暴露的病人可出现认知功能障碍<sup>[3-4]</sup>,主要表现为信息处理紊乱、注意力及记忆力下降、问题解决能力下降、抑郁情绪发生等<sup>[5]</sup>,甚至老年痴呆<sup>[6-8]</sup>。由于有机磷中毒病人合并认知功能障碍可增加远期(5年)死亡率<sup>[2]</sup>,所以,提高临床医护人员对认知障碍的认知具有重要意义。然而,急性重度有机磷中毒病人出现认知障碍的相关危险因素尚不明确,因此,本研究对该类病人的认知功能进行评估并对相关临床指标进行研究,以探索可能导致认知障碍的危险因素。

## 1 资料与方法

**1.1 纳入标准和排除标准** 纳入标准:(1)经口途径中毒,符合急性重度有机磷中毒的诊断标准;(2)神志清楚,视听正常,能在医务人员的指导下共同完成认知能量表测评;(3)病人或其近亲家属知情同意,本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求。排除标准:(1)既往存在损害认知功能的疾病,如精神病史、卒中后认知功能损害<sup>[9]</sup>、中枢神经系统感染等;(2)治疗期间存在心肺复苏、脑器质性损伤、入院死

亡、自动放弃治疗的病人、治疗1月随访发生谵妄的病人,妊娠、婴幼儿、儿童病人;(3)存在明显影响脑功能的疾病,如肝性脑病、肺性脑病、肾性脑病,高血压脑病。(4)药物或其他成瘾性物质依赖影响认知功能的病人;(5)合并其他药物或毒物中毒。

**1.2 分组方法** 根据纳入标准和排除标准,2016年1月至2019年1月安徽医科大学附属亳州临床学院(亳州市人民医院)收治的96例经口急性重度有机磷中毒病人。进行门诊或家中随访,随访时间为病人治疗后1月<sup>[10]</sup>,由经过统一培训的医护人员使用蒙特利尔认知评估量表中文版(MOCA)对研究对象进行评分,总分30分,如果病人受教育时间小于6年,测评后的总分需加1分,总分 $\leq 26$ 分为存在认知功能障碍<sup>[11-12]</sup>,根据病人是否存在认知功能障碍分组,无认知功能障碍组(79例),存在认知功能障碍病人为认知障碍组(17例)。

**1.3 治疗方法** 所有病人入院后均开始以下治疗,措施包括清污治疗、胆碱酯酶(CHE)复能剂和胆碱能拮抗剂应用、机械通气辅助治疗、血液灌流(HP)治疗、早期肠内营养支持、抗生素应用处理相关感染、深静脉血栓预防等综合治疗<sup>[13]</sup>。

**1.4 采集资料** 采集病人的一般资料如年龄、性

别、服用毒物种类、入院 24 h 内急性生理健康 II 评分(APACHE- II)、血清 CHE 恢复时间(CHE 活性连续 2 d 大于生化参考值最低值)<sup>[14]</sup>、住院时间(T)、入院最初指尖血糖水平(Glu), 最初动脉血气 PH 值(PH)、初始动脉血乳酸水平(Lac), 比较无认知障碍组和认知障碍组上述资料, 研究重度有机磷中毒病人认知功能障碍的相关危险因素。

**1.5 统计学方法** 数据采用 SPSS 24.0 软件进行统计学处理分析, 计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 两组计量资料间比较采用独立样本 *t* 检验, 率的比较采用  $\chi^2$  检验, 多因素分析采用 logistic 回归分析, 计量资料以原始数据, 分类变量予以赋值进行统计分析, 以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

**2 结果**

**2.1 重度有机磷农药中毒病人认知障碍单因素相关分析** 经过筛查有机磷中毒认知功能障碍的发病率为(17/96)17.7%。重度有机磷农药中毒认知障碍单因素相关分析发现, 存在认知障碍的病人年龄、入院 24 h APACHE- II 评分、住院时间均高于无认知障碍的病人, 其 CHE 恢复时间较无认知障碍的病人恢复慢。见表 1。

**表 1 重度有机磷农药中毒 96 例是否出现认知障碍单因素相关分析**

因素	无认知障碍组 (n = 79例)	认知障碍组 (n = 17例)	<i>t</i> ( $\chi^2$ ) 值	<i>P</i> 值
年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$ )	42.85±12.26	58.59±8.85	-5.01	<0.01
性别(男/女)/例	39/40	7/10	(0.38)	0.54
毒物种类			(2.85)	0.82
甲拌磷/例	50	10		
敌敌畏/例	21	5		
甲胺磷/例	1	1		
辛硫磷/例	3	1		
敌百虫/例	1	0		
乐果/例	2	0		
毒死蜱/例	1			
APACHE II/ (分, $\bar{x} \pm s$ )	15.14±3.90	21.53±2.92	-6.37	<0.01
CHE恢复时间/ (d, $\bar{x} \pm s$ )	4.49±2.33	9.17±1.07	-5.26	<0.01
住院时间/(d, $\bar{x} \pm s$ )	11.00±6.68	20.06±7.20	4.42	<0.01
Glu/(mmol/L, $\bar{x} \pm s$ )	18.08±3.17	18.58±4.12	-0.57	0.57
PH/ $\bar{x} \pm s$	7.29±0.13	7.28±0.12	0.11	0.91
Lac/(mmol/L, $\bar{x} \pm s$ )	2.52±0.61	2.60±0.45	-0.51	0.61

注: APACHE- II 为入院 24 h 内急性生理健康 II 评分、CHE 恢复时间指胆碱酯酶活性连续 2 d 大于生化参考值最低值, Glu 为入院最初指尖血糖水平, PH 为最初动脉血 PH 值、Lac 为初始动脉血乳酸水平

**2.2 重度有机磷农药中毒认知障碍多因素 logistic 分析** 重度有机磷农药中毒认知障碍多因素 logistic

结果分析提示, CHE 恢复时间是重度有机磷中毒认知功能障碍的独立危险因素, 且差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 2。

**表 2 重度有机磷农药中毒 96 例是否出现认知障碍的多因素 logistic 分析**

因素	回归 系数	标准误	Wald值	OR(95%CI)	<i>P</i> 值
年龄	0.069	0.049	1.995	1.072(0.974 ~ 1.180)	0.158
APACHE II	0.210	0.146	2.055	1.234(0.926 ~ 1.643)	0.152
CHE恢复时间	0.623	0.229	7.380	1.865(1.190 ~ 2.923)	0.007
住院时间	-0.011	0.063	0.030	0.989(0.874 ~ 1.119)	0.863

注: APACHE- II 为入院 24 h 内急性生理健康 II 评分、CHE 恢复时间指胆碱酯酶 CHE 活性连续 2 d 大于生化参考值最低值

**3 讨论**

急性有机磷农药中毒主要的病理机制为 CHE 活性的抑制, 导致乙酰胆碱在突触内堆积, 造成神经系统的紊乱, 且药物能进入人中枢神经系统, 引起一系列的神经系统临床症状, 其具有高发性、高死亡率的特点<sup>[2]</sup>。国外有多项研究发现有机磷中毒可引起认知功能的下降, 美国农业健康机构一项针对杀虫剂施用者的大型研究调查发现长期有机磷毒药暴露, 可增加认知功能障碍的发生风险<sup>[7]</sup>。Paul 等<sup>[6]</sup>针对老年墨西哥人群进行的调查研究亦发现, 有机磷农药暴露与认知障碍的发生相关。因此, 及时发现或筛查急性重度有机磷中毒病人认知功能障碍的危险因素具有重要临床价值。

王海梅等<sup>[4]</sup>研究发现, 急性重度有机磷中毒病人治疗 1 月后其认知功能评分明显降低, 治疗 3 月后认知功能障碍较治疗后 1 月明显恢复。由于甲拌磷在体内代谢缓慢, 能长时间、全面抑制胆碱酯酶<sup>[15]</sup>, 导致甲拌磷剧毒农药中毒的住院时间较长, 住院时间为(19.50±6.39)d<sup>[13]</sup>, 1 月左右该类病人多处于恢复期或已出院, 而我院收治的急性重度有机磷中毒病人多为甲拌磷中毒, 因此, 选择治疗 1 月的病人进行研究, 可纳入较多病例且减少失访。此外, 预实验发现, 治疗后 20 d 随访时, 少数病人死亡, 部分病人仍处于昏迷状态或气管插管机械通气状态, 导致失访或病人无法完成认知功能量表的评估; 治疗 2 月及 3 月后的随访可见存在认知功能障碍的病人数明显减少, 不利于认知功能障碍影响因素的研究。因此本研究选择急性重度有机磷中毒治疗后 1 月进行研究, 以对认知功能障碍的影响因素进行研究。

蒙特利尔认知评估量表(Montreal Cognitive Assessment, MoCA)是筛查轻度认知功能障碍信效度较高的评分系统, 具有快速、准确、易操作的特点。

轻度认知功能障碍是位于痴呆前的一个阶段,是可干预治疗的阶段,因此,对此阶段进行研究有重要的临床意义。MoCA 华语具有多种版本,考虑到本地区的老年病人受教育水平,本研究采用华语版本中的长沙版进行认知功能的预筛查。该版本具有较高的敏感度和特异度(分别为 90% 和 100%),克朗巴赫  $\alpha$  系数 0.81,较其他版本的主要区别为针对受教育时间的不同进行了评分方式的修订,由病人受教育时间小于 12 年时总评分加 1 分改为小于 6 年时总评分加 1 分,但仍以总分  $\leq 26$  分为存在认知功能障碍<sup>[11]</sup>。经过筛查,有机磷中毒病人认知功能障碍的发病率为(17/96)17.7%,而刘天丹等<sup>[16]</sup>发现南阳地区慢性有机磷中毒病人的认知功能障碍发生率为(11/118)9.37%,分析导致这种差异的主要原因可能为急、慢性有机磷中毒在发病机制层面存在差异,或者可能为统计样本量的不同导致,后期可通过增加样本量或进行多中心的研究以进一步明确。

有机磷中毒病人认知功能障碍的发病机制复杂,原因不明,其可能的原因是脑内乙酰胆碱递质或受体的异常,且研究较多的为慢性有机磷中毒。慢性有机磷中毒后乙酰 CHE 抑制并导致乙酰胆碱累积,负反馈调节乙酰胆碱使其产生减少,同时受体敏感度下降甚至失活,进而使参与认知功能的乙酰胆碱类神经细胞损伤<sup>[16]</sup>,并导致病人认知功能障碍。然而,针对急性有机磷中毒的相关研究较少,可导致其认知功能障碍的危险因素未明,所以,本研究通过查阅文献<sup>[17-18]</sup>,选取可能影响认知功能的多种临床因素,并进一步探索其在认知功能障碍发生过程中的作用。

通过研究对比认知和无认知功能障碍重度有机磷中毒病人相关指标并进行单因素分析,发现年龄、入院 24 h APACHE- II 评分、住院时间、CHE 恢复时间均差异有统计学意义。随后通过多因素 logistic 分析发现当上述 4 个因素均存在时, CHE 恢复时间是重度有机磷中毒认知功能障碍的独立危险因素,其相关危险度为无认知功能障碍病人的 1.865 倍, 95%CI 为 1.190 ~ 2.923。研究还发现,认知功能障碍病人的 CHE 恢复时间为(9.17 $\pm$ 1.07)d,长于无认知功能障碍病人(4.49 $\pm$ 2.33)d( $P < 0.05$ ),与文献报道的 CHE 恢复时间多在 72 h 或者 96 h 后一致<sup>[19]</sup>。

综上所述,本研究发现急性重度有机磷中毒病人可发生认知功能障碍,且 CHE 的恢复时间对认知功能障碍的发生存在一定的影响,但由于本研究中样本量较少,随访时间较短,因此,需要多中心、大样本、前瞻性的临床试验进一步验证,并对认知功能障碍的发病机制进行深入研究。

## 参考文献

- [1] MUÑOZ-QUEZADA MT, LUCERO B, IGLESIAS V, et al. Exposure to organophosphate (OP) pesticides and health conditions in agricultural and non-agricultural workers from Maule, Chile [J]. *Int J Environ Health Res*, 2017, 27(1): 82-93.
- [2] HUANG HS, HSU CC, WENG SF, et al. Acute anticholinesterase pesticide poisoning caused a long-term mortality increase: a nationwide population-based cohort study [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2015, 94(30): e1222. DOI: 10.1097/MD.0000000000001222.
- [3] MALEKIRAD, AA, M FAGHIH, M MIRABDOLLAHI, et al. Neurocognitive, mental health, and glucose disorders in farmers exposed to organophosphorus pesticides [J]. *Arh Hig Rada Toksikol*, 2013, 64(1): 1-8.
- [4] 王海梅, 李彩侠, 李睿杰, 等. 急性重度有机磷农药中毒患者血清 ChE 活力变化与认知功能的关系 [J]. *职业与健康*, 2018, 34(8): 1090-1093, 1098.
- [5] TERRY AV. Functional consequences of repeated organophosphate exposure: potential non-cholinergic mechanisms [J]. *Pharmacol Ther*, 2012, 134(3): 355-365.
- [6] PAUL KC, LING C, LEE A, et al. Cognitive decline, mortality, and organophosphorus exposure in aging Mexican Americans [J]. *Environ Res*, 2018, 160: 132-139.
- [7] KAMEL F, ENGEL LS, GLADEN BC, et al. Neurologic symptoms in licensed pesticide applicators in the Agricultural Health Study [J]. *Hum Exp Toxicol*, 2007, 26(3): 243-250.
- [8] HAYDEN KM, NORTON MC, DARCEY D, et al. Occupational exposure to pesticides increases the risk of incident AD: the Cache County study [J]. *Neurology*, 2010, 74(19): 1524-1530.
- [9] 覃莲. 卒中后认知功能损害的演变及治疗进展 [J]. *安徽医药*, 2017, 21(5): 803-806.
- [10] 杨琴, 田仰华, 周姝, 等. 急性中重度有机磷农药中毒对认知功能的影响 [J]. *中国全科医学*, 2016, 19(27): 3296-3299.
- [11] 景珩, 韩涛, 郭炜, 等. 蒙特利尔认知评估量表的应用体会及华语版本评述 [J]. *中国药物警戒*, 2011, 8(7): 432-434.
- [12] NASREDDINE ZS, PHILLIPS NA, BÉDIRIAN V, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment [J]. *J Am Geriatr Soc*, 2005, 53(4): 695-699.
- [13] 梁绍钦, 韩若东, 宋克义. 急性重度甲拌磷中毒的临床特点分析 [J]. *中华全科医学*, 2018, 16(4): 568-569, 641.
- [14] 高茹春, 赵建娅, 潘爱群, 等. 急性有机磷农药中毒患者血清及全血胆碱酯酶的相关性研究 [J]. *重庆医学*, 2016, 45(5): 648-650.
- [15] 王浩春, 张锡刚, 何跃忠, 等. 6 种急性有机磷农药中毒致呼吸衰竭发生率及其影响因素的对比研究 [J]. *临床急诊杂志*, 2010, 11(2): 75-77.
- [16] 闫长会, 檀德宏, 彭双清. 有机磷农药长期低剂量暴露致认知功能损伤的研究进展 [J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2011, 25(4): 397-401.
- [17] 刘天丹, 张保朝. 南阳地区慢性有机磷中毒患者认知功能障碍研究 [J]. *中国地方病防治杂志*, 2016, 31(1): 101-102.
- [18] 杨蓉, 严飞, 陈阳, 等. 轻度认知功能障碍的危险因素 [J]. *中国全科医学*, 2018, 21(12): 1397-1401.
- [19] 马勇, 崔涵. 胆碱酯酶的活性检测在有机磷中毒诊治中的临床意义 [J]. *医学综述*, 2017, 23(2): 372-374+378.

(收稿日期: 2019-03-24, 修回日期: 2019-05-11)