

# 急性中毒合并横纹肌溶解症的危险因素分析

梅华鲜 李永胜 陈正平 黄中会 刘凤丹

**【摘要】 目的** 探讨急性中毒患者并发横纹肌溶解症 (RM) 的危险因素。**方法** 回顾性分析 195 例急性中毒患者的临床资料, 根据入院时是否合并 RM 分为 RM 组和非 RM 组, 比较 2 组患者的临床资料, 选择有统计学意义的变量 ( $P < 0.05$ ) 进行多因素 Logistic 回归分析。**结果** 入选的 195 例急性中毒患者中, 44 例并发 RM, 发生率为 22.6%。单因素分析结果显示, 2 组患者的性别、年龄、血乳酸水平比较差异均无统计学意义 ( $P$  均  $> 0.05$ ); 2 组患者在药物种类、血钾、血钠、APACHE II 评分、是否合并昏迷、抽搐、感染及缺血缺氧方面比较差异均有统计学意义 ( $P$  均  $< 0.05$ )。多因素回归分析结果显示, 昏迷、抽搐、缺血缺氧是急性中毒患者并发 RM 的独立危险因素。**结论** 急性中毒患者发生 RM 与合并昏迷、抽搐、缺血缺氧存在密切的相关性。对合并上述危险因素的患者进行早期防治有重要意义。

**【关键词】** 中毒; 横纹肌溶解症; 危险因素

**Clinical analysis of risk factors of acute poisoning complicated with rhabdomyolysis** Mei Huaxian, Li Yongsheng, Chen Zhengping, Huang Zhonghui, Liu Fengdan. Tongji Hospital Affiliated to Tongji Medical University, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China

Corresponding author, Li Yongsheng, E-mail: ysl@tjh.tjmu.edu.cn

**【Abstract】 objective** To explore the risk factors of acute poisoning patients presenting with rhabdomyolysis (RM). **Methods** Clinical data of 195 patients with acute poisoning were retrospectively analyzed. According to the incidence of RM or not, all patients were divided into the RM and non-RM groups. Clinical data were statistically compared between two groups. The variables with statistical significance ( $P < 0.05$ ) were subject to multivariate logistic regression analysis. **Results** Among 195 patients with acute poisoning, 44 patients developed RM with an incidence rate of 22.6%. Univariate analysis revealed that sex, age and serum lactic acid level did not significantly differ between two groups (all  $P > 0.05$ ). Drug category, serum sodium level, serum potassium level, APACHE II score, whether complicated with coma, convulsion, infection, ischemia and anoxia or not significantly differed between two groups (all  $P < 0.05$ ). Multivariate regression analysis demonstrated that complicated with coma, convulsion, ischemia and anoxia were independent risk factors of acute poisoning complicated with RM. **Conclusions** The incidence of RM in patients diagnosed with acute poisoning is significantly correlated with coma, convulsion, ischemia and anoxia. Early prevention and treatment is of clinical significance for acute poisoning patients presenting with these complications.

**【Key words】** Poison; Rhabdomyolysis; Risk factor

横纹肌溶解症 (RM) 是指各种原因导致的肌细胞的破坏和崩解, 细胞内成分进入细胞外液及血液循环, 进而引起内环境紊乱、急性肾损伤等组织器官损害等一系列综合症<sup>[1]</sup>。据文献记载, 多达 150 种药物会对肌肉产生严重损害<sup>[2]</sup>。目前临床上关于中毒合并 RM 的相关报道较多, 但是否所有药物诱导的 RM 报道真的与药物相关, 值得商榷。有

学者认为在过量用药背景下, 常伴随一些特殊情况, 这些情况本身就会导致或促进急性肌坏死的形成<sup>[3]</sup>。中毒患者并发 RM 的机制仍不完全清楚, 值得进一步研究。本文选取收入我院 ICU 的 195 例急诊中毒患者为研究对象, 探讨药物中毒发生 RM 的危险因素, 从而为疾病的预防、诊断、治疗提供相关依据。

# 对象与方法

## 一、研究对象

选取 2014 年 3 月至 2016 年 3 月收住本院 ICU 的符合急性中毒诊断的患者，排除年龄 < 18 岁，住院时间 < 48 h，既往服用他汀类药物、长期酗酒、糖尿病及合并急性心脑血管事件的患者。

## 二、相关诊断标准

中毒：有明确的中毒史（包括人体接触、吸入或食入一定量毒物或过量的药物、变质或含毒食物，或被某些含毒的物质、昆虫咬伤或蛰伤）；有相应的临床表现及生化指标改变。

RM：①有引起 RM 的病史，临床表现为肌痛、肌无力等；②血清肌酸激酶升高超过正常值上限 5 倍；③肌红蛋白血症或肌红蛋白尿；④除外急性心机损伤、脑血管意外引起的肌酸激酶及肌红蛋白升高。符合①、②、④条即可诊断；③有助于确定诊断<sup>[4]</sup>。

缺血缺氧：中毒患者合并呼吸衰竭和（或）循环衰竭即考虑存在缺血缺氧。呼吸衰竭的判断标准为：在海平面大气压下，于静息条件下呼吸室内空气，PaO<sub>2</sub> 低于 60 mm Hg（1 mm Hg = 0.133 kPa），或伴有 PaCO<sub>2</sub> 高于 50 mm Hg，并排除心内解剖分流和原发于心排量降低等情况。循环衰竭的标准参照修正的 Fry-MODS 诊断标准中的循环系统条目：收缩压低于 90 mm Hg，持续 1 h 以上，或需要药物支持才能使循环稳定<sup>[5]</sup>。

## 三、研究方法

对于符合中毒诊断标准的患者，入院当天记录患者的基本资料（姓名、性别、年龄、基础疾病史、服药的种类）、生命体征指标及临床症状、并采血送检实验室检查，检测肌酶指标（肌酸激酶、肌红蛋白）、血气分析、血常规、血生化指标（电解质、肝、肾功能）。取入院 24 h 内的最差值行 APACHE II 评分。根据是否合并 RM 分为 2 组，比较 2 组患者的临床资料。

## 四、治疗措施

根据急性中毒的抢救治疗原则，常规采取清洗、洗胃、催吐、导泻等措施促进毒素排出、预防毒素再吸收；予静脉输液以降低血中毒物的浓度，使用血液净化措施（血液灌流）促进毒物排泄；对中毒类型明确的患者，尽早足量使用适当的特异性解毒剂；合并 MODS 的给予脏器功能支持（呼吸机、血液净化治疗）。对严重肿胀部位行筋膜切

开术，充分减压并清除坏死组织。

## 五、统计学处理

采用 SPSS 19.0 统计软件处理数据，正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示，组间比较采用 *t* 检验，非正态分布的计量资料以中位数（上、下四分位数）表示，采用非参数检验；计数资料采用  $\chi^2$  检验或者 Fisher 确切概率法。取单因素分析有统计学意义的变量作多因素 Logistic 回归分析。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

# 结 果

## 一、RM 组和非 RM 组临床资料比较

本研究纳入急性中毒患者 195 例，男性 81 例，女性 114 例，年龄（45.63 ± 16.54）岁。中毒病因：有机磷中毒 68 例，百草枯中毒 49 例，抗精神病药物中毒 20 例，蛇咬/蜂蜇伤 18 例，一氧化碳中毒 6 例，酒精中毒 8 例，鼠药中毒 9 例，其他 17 例。其中合并 RM 44 例，发生率 22.6%。

2 组患者的性别、年龄、血乳酸水平差异均无统计学意义（*P* 均 > 0.05）；2 组患者在药物种类、血钠、血钾、APACHE II 评分、是否合并昏迷、抽搐、感染及缺血缺氧方面的差异均有统计学意义（*P* 均 < 0.05），见表 1。

## 二、急性中毒患者并发 RM 的危险因素分析

将单因素分析筛选出的可能导致 RM 发生的相关变量纳入多因素 Logistic 回归模型，采用条件后退分析法，变量入选标准为 *P* < 0.05，最终纳入模型的结果显示，昏迷、抽搐、缺血缺氧是急性中毒患者并发 RM 的独立危险因素，见表 2。

# 讨 论

RM 不仅见于创伤，在非创伤性疾病中的发病率更高，是创伤性 RM 的 5 倍<sup>[6]</sup>。非创伤性 RM 的病因较多，药物、酒精滥用大约占 80%<sup>[7]</sup>。药物导致 RM 的发病机制仍不完全清楚，目前公认途径是直接损伤肌细胞膜和（或）干扰细胞能量代谢<sup>[8]</sup>。RM 的临床表现缺乏特异性，可无任何症状，也可出现危及生命的高钾血症、急性肾衰竭。仅 10% 的患者可以出现典型的三联征（肌痛、无力、肌红蛋白尿），50% 的患者可没有肌痛，而以茶色尿起病<sup>[6,9]</sup>。文献报道 RM 的死亡率约 10%，尽早识别是治疗的关键<sup>[10]</sup>。本文旨在研究急性中毒并发 RM 的危险因素，从而为疾病的防治提供依据。

表 1	RM 组和非 RM 组患者临床资料比较			
项 目	RM 组( <i>n</i> = 44 例)	非 RM 组( <i>n</i> = 151 例)	$\chi^2/t/Z$ 值	<i>P</i> 值
性别 (男/女)	22/22	58/93	1. 89	0. 223
年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$ )	49. 27 $\pm$ 15. 80	44. 29 $\pm$ 16. 33	1. 79	0. 074
昏迷 (是/否)	24/20	21/130	31. 69	<0. 001
抽搐 (是/否)	11/33	4/147	23. 97	<0. 001
缺血缺氧 (是/否)	24/20	8/143	60. 24	<0. 001
合并感染 (是/否)	4/40	2/149	-	0. 024 <sup>a</sup>
药物种类 [例 (%) ]	44 (22. 6)	151 (77. 4)	31. 36	<0. 001
有机磷中毒	11 (16. 2)	57 (83. 8)		
百草枯中毒	5 (11. 4)	44 (89. 6)		
抗精神药物	11 (55. 0)	9 (45. 0)		
蛇咬/蜂蜇伤	8 (44. 4)	10 (55. 6)		
一氧化碳中毒	4 (66. 7)	2 (33. 3)		
酒精中毒	2 (25. 0)	6 (75. 0)		
鼠药中毒	1 (11. 1)	8 (88. 9)		
其他	2 (11. 8)	15 (88. 2)		
血钾 (mmol/L, $\bar{x} \pm s$ )	4. 08 $\pm$ 0. 54	3. 91 $\pm$ 0. 48	2. 08	0. 038
血钠 (mmol/L, $\bar{x} \pm s$ )	140. 31 $\pm$ 4. 79	137. 51 $\pm$ 4. 41	3. 63	<0. 001
乳酸 [ mmol/L, 中位数 (上、下四分位数) ]	3. 72 (2. 79, 4. 97)	3. 47 (2. 12, 4. 85)	1. 39	0. 165
APACHE II 评分 [ 中位数 (上、下四分位数) ]	14. 00 (7. 00, 22. 5)	7. 00 (3. 00, 13. 00)	4. 45	<0. 001

注: <sup>a</sup>Fisher 确切概率法

表 2	RM 组和非 RM 组患者临床资料的多因素回归分析结果				
变 量	B	SE	Walds	<i>P</i> 值	<i>OR</i>
昏迷	0. 967	0. 483	4. 009	0. 045	2. 631
缺血缺氧	2. 549	0. 528	23. 302	<0. 001	12. 795
抽搐	1. 704	0. 775	4. 831	0. 028	5. 497

Janković等<sup>[11]</sup>通过对 656 例急性中毒患者的回顾性研究发现, 125 例患者并发了 RM (发生率 19%), 且不同药物发生 RM 的机率也有差异: 鸦片类药物最高达 (41%), 其次分别是杀虫剂 (38%), 镇静类药物 (26%), 抗癫痫药物 (26%), 酒精 (20%) 和有害气体 (19%)。本研究中急性中毒患者并发 RM 的发生率为 22. 6%, 高于 Janković的报道, 其中 RM 发生率最高的药物是一氧化碳中毒, 其次是抗精神药物、蛇咬/蜂蜇伤、酒精、有机磷、百草枯、其他和鼠药。上述结果的差异考虑可能与纳入的对象有关: 一方面, 地区经济文化的差异往往导致毒物分布类型也有差异; 另一方面, 本研究纳入的为 ICU 收入的中、

重度中毒患者, 有研究表明危重患者往往更易合并 RM, 推测原因可能是危重病患者中存在引起 RM 的多种高危因素, 且危重病患者的 RM 往往是由多因素共同作用引起。当然本研究样本量偏小也可能是造成结果差异的原因。

本研究通过对急性中毒合并 RM 的单因素分析显示, RM 组与非 RM 组患者在昏迷、抽搐、感染及缺血缺氧的发生率、血钠、血钾、药物种类、APACHE II 评分方面的比较差异均有统计学意义。进一步 Logistic 回归分析发现, 昏迷、抽搐、缺血缺氧是急性中毒患者并发 RM 的独立危险因素。

昏迷患者由于意识的丧失, 往往呈固定体位或被动性强制体位, 四肢或躯干肌肉丰富的部位长时

间受外力压迫，造成肌肉细胞的缺血、变性 & 坏死。昏迷、肢体受压是急性中毒并发 RM 的诱因，这与国内外文献报道一致<sup>[13]</sup>。

能够引起肌颤或者抽搐的药物较多，本研究中以有机磷类、致痉挛类鼠药为主。抽搐是急性中毒患者并发 RM 的独立危险因素，分析原因如下：长时间、高强度的机械性肌肉收缩，肌肉纤维受到过度牵拉，可导致横纹肌结构受损；肌肉过度收缩引起肌肉高热，增加代谢率和 ATP 消耗，提高降解酶的活力，使横纹肌细胞更易发生损伤<sup>[14]</sup>。

药物中毒合并呼吸、循环衰竭时，可出现全身脏器组织的缺血缺氧，肌肉组织亦常常受累。缺血缺氧通过干扰肌细胞能量代谢，造成细胞质子泵（Na-K 泵、Na-Ca 泵）的功能障碍，细胞内钙的超载，一方面激活细胞内钙依赖性酶，破坏细胞及细胞器膜，另一方面出现病理性的肌红蛋白和肌动蛋白间相互作用导致肌细胞持续收缩和能量耗竭，最终出现肌细胞死亡<sup>[15-16]</sup>。Harris 等（1986 年）通过动物实验证实，骨骼肌细胞缺血 1.5 h 可完全恢复，缺血 2 h 出现肌细胞超微结构损伤，但代谢功能尚可完全恢复，缺血超过 7 h 将造成不可逆的肌肉损伤。

既往文献报道，电解质紊乱（如高钠血症、低钾血症、低钠血症等）、感染也可导致 RM<sup>[17-18]</sup>。本研究亦表明，RM 组患者的血电解质水平、合并感染的几率与非 RM 组相比，存在统计学差异，但回归方程未证实电解质紊乱、感染是急性中毒合并 RM 的独立危险因素。文献报道的电解质异常相关的 RM 多发生在各种诱因导致的严重电解质紊乱的患者（如血钾 <2.0 mmol/L）<sup>[19]</sup>。而本研究纳入的对象中无严重血电解质异常患者；大多患者在发病早期即被及时送医，疾病早期合并感染的数目较少，感染的症状较轻；另外，本研究样本量偏小，仍有待于进一步开展大规模临床研究来验证。

综上所述，中毒患者常常合并 RM，其临床表现不典型，易漏诊，早期防治有着重要意义，故需要引起临床医生的重视。昏迷、抽搐、缺血缺氧是急性中毒患者并发 RM 的独立危险因素，对合并上述危险因素的患者进行早期防治有重要意义。

参 考 文 献

[1] Parekh R, Care DA, Tainter CR. Rhabdomyolysis: advances in

diagnosis and treatment. *Emerg Med Pract*, 2012, 14 (3): 1-15.

[2] Curry SC, Chang D, Connor D. Drug- and toxin-induced rhabdomyolysis. *Ann Emerg Med*, 1989, 18 (10): 1068-1084.

[3] 章霞, 孙浩珍, 史美甫. 药物引起的横纹肌溶解. *中国药业*, 2000, 9 (9): 11-13.

[4] 高伟波, 曹宝平, 薛晓艳, 朱继红. 59 例横纹肌溶解症临床分析. *中国急救医学*, 2011, 31 (11): 1011-1014.

[5] 孙廷强, 赵曙光, 张灯亮, 于海涛, 陈秀芹, 郭伟. 急性有机磷中毒致循环衰竭的血流动力学变化. *临床急诊杂志*, 2013, 14 (12): 604-606.

[6] 金朝, 蒲传强. 非创伤性横纹肌溶解症的病因及发病机制. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2013, 40 (2): 180-183.

[7] Melli G, Chaudhry V, Cornblath DR. Rhabdomyolysis: an evaluation of 475 hospitalized patients. *Medicine (Baltimore)*, 2005, 84 (6): 377-385.

[8] Al-Ismaili Z, Piccioni M, Zappitelli M. Rhabdomyolysis: pathogenesis of renal injury and management. *Pediatr Nephrol*, 2011, 26 (10): 1781-1788.

[9] Bosch X, Poch E, Grau JM. Rhabdomyolysis and acute kidney injury. *N Engl J Med*, 2009, 361 (1): 62-72.

[10] Zutt R, van der Kooi AJ, Linthorst GE, Wanders RJ, de Visser M. Rhabdomyolysis: review of the literature. *Neuromuscul Disord*, 2014, 24 (8): 651-659.

[11] Janković SR, Stosić JJ, Vucinić S, Vukčević NP, Ercegović GV. Causes of rhabdomyolysis in acute poisonings. *Vojnosanit Pregl*, 2013, 70 (11): 1039-1045.

[12] 黄新文, 王晋鹏, 王百辰. 昏迷合并横纹肌溶解症 29 例临床分析. *现代实用医学*, 2011, 23 (8): 905-906.

[13] 迪晓霞, 李鑫铭. CO 中毒致横纹肌溶解症并周围神经损害 13 例临床分析. *山西医科大学学报*, 2013, 44 (1): 48-50.

[14] 史艳莉, 何小玲, 郭莉. 运动性横纹肌溶解症. *中国组织工程研究与临床康复*, 2007, 11 (6): 1123-1126.

[15] Keltz E, Khan FY, Mann G. Rhabdomyolysis. The role of diagnostic and prognostic factors. *Muscles Ligaments Tendons J*, 2014, 3 (4): 303-312.

[16] Zhang MH. Rhabdomyolysis and its pathogenesis. *World J Emerg Med*, 2012, 3 (1): 11-15.

[17] Torres PA, Helmstetter JA, Kaye AM, Kaye AD. Rhabdomyolysis: pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Ochsner J*, 2015, 15 (1): 58-69.

[18] 黎凤珍, 黄知敏, 李延兵. 暴发性 1 型糖尿病合并横纹肌溶解症 1 例报道. *新医学*, 2011, 42 (2): 111-113.

[19] Balhara K S, Highet B, Omron R. Hypokalemia causing rhabdomyolysis in a patient with short bowel syndrome. *J Emerg Med*, 2015, 48 (4): e97-e99.

(收稿日期: 2016-07-06)

(本文编辑: 杨江瑜)