

早期激素干预对一氧化碳中毒迟发性脑病的影响

李海军¹ 张铭¹ 张东勤¹ 马丽¹ 步婷婷¹ 田建元¹

[摘要] 目的:探讨早期激素干预对一氧化碳(CO)中毒迟发性脑病的预防作用。方法:收集 2011-01—2013-12 我院急诊科收治的 70 例 CO 中毒患者的临床资料进行统计分析,按照随机分组原则分为高压氧组和联合治疗组,每组各 35 例,高压氧组采用高压氧等传统综合措施进行治疗,联合治疗组则在高压氧组治疗的基础上早期加用地塞米松治疗,治疗结束后比较 2 组患者的治疗效果及迟发性脑病的发生率。结果:2 组患者的症状均有不同程度的缓解,联合治疗组的总有效率为 91.42%,显效率为 85.71%;高压氧组的总有效率为 71.43%,显效率为 62.86%;联合治疗组的显效率和总有效率明显高于高压氧组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。联合治疗组发生迟发性脑病者 3 例,占 8.57%;高压氧组发生迟发性脑病者 10 例,占 28.57%;联合治疗组的发生率明显低于高压氧组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。联合治疗组 1 例患者死亡,占 2.86%;高压氧组 4 例患者死亡,占 11.43%,差异无统计学意义。2 组患者中均无激素相关并发症的发生。结论:高压氧与激素早期联合应用可有效治疗 CO 中毒,效果满意;早期使用激素可有效降低 CO 中毒迟发性脑病(DEACMP)的发生,且不增加发生激素相关并发症的风险,但目前尚不能证实早期使用激素可降低患者病死率。

[关键词] 一氧化碳中毒;迟发性脑病;地塞米松;高压氧

doi:10.13201/j.issn.1009-5918.2015.04.004

[中图分类号] R595 **[文献标志码]** A

The effect of early hormone intervention on delayed encephalopathy after acute carbon monoxide poisoning

LI Haijun ZHANG Ming ZHANG Dongqin MA Li BU Tingting TIAN Jianyuan

(Department of Emergency Medicine, Affiliated Hospital of Jining Medical University, Jining 272029, China)

Corresponding author: TIAN Jianyuan, E-mail: yuexigui@sina.com

Abstract Objective: To analyze the prevention effect of early hormone intervention on delayed encephalopathy after acute carbon monoxide poisoning. **Method:** Clinical data of 70 patients with carbon monoxide poisoning admitted in the emergency department of affiliated hospital of jining medical university were analyzed from January 2011 to December 2013, in accordance with the principle of randomized hyperbaric oxygen group and combination group were divided with 35 cases in each group, traditional comprehensive measures such as hyperbaric oxygen treatment were used in hyperbaric oxygen group, in addition to hyperbaric oxygen treatment early examethasone were used in combination group. Compare the curative effect of two groups and the incidence of delayed encephalopathy after treatment. **Result:** The symptom of all patients alleviate at different degree after treatment. In the combination treatment group, the total effective rate was 91.42%, the significant efficiency rate was 85.71%. In the hyperbaric oxygen group, the total effective rate was 71.43%, the significant efficiency rate was 62.86%. The total effective rate and significant efficiency rate in the combination treatment group was obviously higher than that in hyperbaric oxygen group ($P < 0.05$). There were 3 patients occurred delayed encephalopathy in the combination group, accounted for 8.57%. There were 10 patients occurred delayed encephalopathy in the hyperbaric oxygen group, accounted for 28.57%. The incidence of delayed encephalopathy in the combination group was lower than that in hyperbaric oxygen group ($P < 0.05$). One patient in the combination treatment group died, accounting for 2.86%. Four patients in hyperbaric oxygen group died, accounting for 11.43%, there was no statistically significant difference. There were no hormones related complications occurred in all patients. **Conclusion:** Hyperbaric oxygen with early hormone intervention is a effective way in the treatment of carbon monoxide poisoning. Early use of hormone can effectively reduce the incidence risk of encephalopathy after acute carbon monoxide poisoning and does not increase the risk of hormone related complications, but it is not confirmed that early use of hormones can decrease the mortality of patients after acute carbon monoxide poisoning.

Key words carbon monoxide poisoning; delayed encephalopathy; dexamethasone; hyperbaric oxygen

¹ 济宁医学院附属医院急诊科(山东济宁, 272029)
通信作者: 田建元, E-mail: yuexigui@sina.com

一氧化碳(CO)中毒是我国北方城市冬季的常见病,患者有昏迷病史,13%~50%昏迷患者在经过2~60 d的潜伏期后发展成迟发性脑病(delayed encephalopathy)^[1]。CO中毒迟发性脑病(delayed encephalopathy after acute carbon monoxide poisoning, DEACMP)是急性CO中毒的严重并发症,主要表现为痴呆木僵、定向障碍、行为异常、震颤麻痹综合征、偏瘫、癫痫、感觉运动障碍等症状或体征,DEACMP一旦发生,其预后较差,因此有效预防DEACMP发生对CO中毒患者的恢复有积极作用,但目前DEACMP的发生机制尚不明确,缺乏有效的预防手段^[2-4]。目前有研究显示,激素治疗可对DEACMP的发生起到预防作用,为进一步探讨激素治疗对预防DEACMP的作用效果,笔者对2011-01—2013-12收治于我院急诊科70例CO中毒患者中部分患者采用早期激素干预配合高压氧治疗(hyperbaric oxygen therapy, HBO)的综合治疗方法,临床效果满意,现报告如下。

1 资料和方法

1.1 一般资料

所有患者按入院次序编号随机分成高压氧组和联合治疗组,每组各35例。高压氧组男19例,女16例;年龄21~78岁,平均(45.8±12.5)岁;煤炉取暖中毒者30例,井下作业3例,燃气热水器泄漏2例;昏迷时间2~39 h,平均(12.5±2.2) h;既往合并高血压病病史5例,冠心病病史2例,糖尿病病史1例;35例患者中除6例男性有长期吸烟饮酒史外,其余患者均无不良嗜好。联合治疗组,男21例,女14例;年龄10~69岁,平均(42.5±14.2)岁;以煤炉取暖中毒者28例,井下作业5例,天然气管道泄漏3例;昏迷时间3~32 h,平均(10.6±2.08) h;既往合并高血压病病史4例,冠心病病史4例;35例患者中除5例男性有长期吸烟饮酒史外,其余患者均无不良嗜好。70例患者中均未发现有家族性遗传病史。分别对2组患者的一般资料进行统计学基线检验,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。入院时已明确为迟发性脑病者不作为纳入对象。

迟发性脑病的诊断标准:参照CO中毒临床治疗指南^[5],迟发性脑病的诊断标准为:①有明确急性一氧化碳中毒(ACOP)病史;②有明确的假愈期;③以痴呆、精神症状、肌张力增高和震颤麻痹为主的典型临床表现;④影像学改变:脑CT和MRI改变主要发生在半卵圆中心和侧脑室旁。苍白球常见对称性病变,还可累及胼胝体、海马、皮层下U纤维、外囊,皮质海绵状改变,晚期可见脑萎缩;⑤病程长,治疗比较困难。

1.2 方法

所有患者入院后给予常规补液、神经营养、抑

酸、改善微循环等基础治疗,高压氧组患者常规给予高压氧治疗(高压氧舱型号:GY3200,产地:烟台宏远),治疗时间约1.5 h,压力为0.2 Mpa,1次/d,连续治疗3周;联合治疗组除上述治疗外,加用激素治疗,具体治疗方案为:地塞米松磷酸钠注射液20 mg入液静滴,1次/d,连用3 d,3 d后改为10 mg入液静滴,1次/d,继续使用4 d,共使用7 d。同时均叮嘱2组患者卧床休息,减少家属探视,避免相关刺激。

1.3 疗效评价及并发症分析

按照患者入院后60 d(住院时间未超过60 d者进行电话随访)的状态进行治疗效果评价。①显效:患者能够正常自主生活,意识正常,临床症状基本消失,无大小便失禁;②有效:患者在协助下能够自主生活,意识恢复但未恢复正常,临床症状较前改善,时有大小便失禁;③无效:患者临床表现无明显改善、持续植物状态或死亡。总有效率=显效率+有效率。

激素相关并发症主要有:医源性库欣综合征、感染、消化道溃疡、高血压病、高脂血症、精神症状、激素相关性眼病等,2组患者发病60 d之内新发以上任何一种疾病均认为发生了激素相关性并发症,可纳入统计数据。

1.4 统计学处理

应用SPSS 17.0统计软件包进行数据处理,采用 χ^2 检验和 t 检验进行分析,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

所有患者均获取完整的临床资料。联合治疗组总有效32例(91.43%),显效30例(85.71%);高压氧组总有效25例(71.43%),显效22例(62.86%);联合治疗组有效率及显效率均高于高压氧组($P<0.05$)。联合治疗组发生迟发性脑病者3例,占8.57%;高压氧组发生迟发性脑病者10例,占28.57%;联合治疗组迟发性脑病的发生率明显低于高压氧组($P<0.05$)。联合治疗组病死1例,占2.86%;高压氧组病死4例,占11.43%;联合治疗组病死率低于高压氧组,但差异无统计学意义。70例患者中无患者出现激素相关并发症。

3 讨论

DEACMP具有高发病率、高致残率的特点,该疾病治疗困难,病程长,患者常遗留有认知、学习和记忆功能障碍,且此病的临床表现呈多样性,目前研究发现DEACMP的发生与CO中毒急性期的治疗有直接关系。对CO中毒患者进行规范的急性期治疗可明显降低患者发生DEACMP的概率^[6]。

HBO是目前公认预防DEACMP的有效方

法。目前已证实 HBO 可加速碳氧血红蛋白的解离,促进 CO 的排出,增加血氧含量,对重症患者有明显的促醒作用^[7-8];同时,高压氧可调控患者体内炎症因子/抗炎因子的表达,减轻 CO 中毒所引起的组织损伤^[9]。此外高压氧还可促进脑组织内侧支循环的建立和毛细血管新生,加强受损组织的结构与功能的修复;调控机体的免疫功能,减轻自身免疫反应。高压氧治疗可大大降低 DEACMP 的发生率,但单纯 HBO 治疗,即使连续治疗多个疗程仍有出现 DEACMP 的可能^[6]。

DEACMP 的主要病理学特征是大脑白质可逆的脱髓鞘改变,但引起脱髓鞘的具体机制尚不明确。颅脑 MRI 是检测脱髓鞘最敏感的手段,在诊断本病上有较高的价值,其主要特征是 T2WI 像出现双侧脑室周围白质、基底节及半卵圆中心的对称性长信号^[10-11]。目前对于发生 DEACMP 发生的机制,主要有微血栓、自身免疫和自由基学说。微血栓学说认为急性 CO 中毒后发生的缺氧、酸中毒、代谢障碍等多因素可导致脑组织血管内皮细胞损伤脱落,内膜变粗,启动血小板粘附聚集,使其活性增高,血细胞黏附因子表达增强,引起血小板聚集,导致脑微动脉血栓形成,并引起白细胞浸润,造成组织损伤。近年来,随着抗凝、抗血小板药物在预防 DEACMP 中的应用,该学说也得到了部分证实。

自身免疫学说是目前国内外学者较为肯定的学说之一,该学说最早由 Thom 等提出,认为迟发性脑病的发生与脑内髓鞘碱性蛋白(myelin basic protein, MBP)的自身免疫有关,各种原因使患者激活了 MBP 自身免疫反应,从而启动了迟发性脑损伤的程序。正常情况下,MBP 可由少突胶质细胞分泌并表达于髓鞘表面组成髓鞘的主要成分,CO 中毒后,脑组织缺血缺氧,脂质过氧化产物丙二醛修饰 MBP 使其丢失正常的正离子特性或二级结构,使其抗原性发生改变,加强了蛋白酶的攻击和抗体的识别,巨噬细胞、CD4⁺ 淋巴细胞以及活化的小胶质细胞攻击变性的 MBP,使其被降解、释放到脑脊液,当 MBP 释放入脑脊液和血液后即可引起自身免疫应答,产生大量抗体。通过自身免疫产生的抗体又可攻击脑组织正常的 MBP,使之再次降解、释放,引起 MBP 的二次升高,不断形成的 MBP 的自身免疫恶性循环不断发展,从而引起迟发性的脑损伤,因此只有阻断自身免疫反应的发生,才能抑制 MBP 的再次降解,防止脱髓鞘,从而达到预防 DEACMP 的作用。进一步的研究提示 MBP 的升高与其基因的多态性相关,进一步支持了自身免疫学说^[12]。自由基学说认为 CO 中毒后导致的缺氧、酸中毒等变化可使机体产生大量的自由基,自由基的产生可通过导致细胞脂质的过氧化

损伤,继而引发神经细胞的脱髓鞘改变和继发死亡。笔者认为单一学说并不能完全合理地解释 DEACMP 发生和发展的具体机制,多因素的联合作用才是导致 DEACMP 发生的可能机制。

地塞米松属于长效的糖皮质激素,具有抗炎、抗变态反应等多方面作用。糖皮质激素最初应用于 CO 中毒主要是用于缓解患者的脑水肿,但后来长期临床研究发现,在急性期应用激素的患者极少出现 DEACMP。尽管目前迟发性脑病的发生机制不是十分明确,但根据目前对 DEACMP 研究的学说,笔者认为激素对 DEACMP 的预防作用是可靠并且有效的,激素对 DEACMP 发生过程的影响是多方面的。首先,根据微血栓学说理论,微血栓的形成涉及到血管内皮细胞损伤脱落、白细胞浸润及炎症因子表达等多炎症反应过程,针对以上过程,糖皮质激素可发挥强大的抗炎作用,抑制白细胞的浸润和多种炎症因子的表达,从而抑制微血栓的形成;其次,针对 DEACMP 发生的自身免疫学说,糖皮质激素可发挥抑制自身免疫反应的药理作用^[13],进而打破导致 MBP 不断升高的恶性循环,达到预防 DEACMP 发生的作用;再次,目前已证实糖皮质激素具有抑制神经细胞膜脂质过氧化反应,清除自由基的作用^[14]。根据 DEACMP 发生的自由基学说,自由基的清除不仅可减轻脑水肿,还可避免因自由基引起的 DEACMP。根据各种学说和研究,因此推断,早期联合应用激素可防止或减轻 DEACMP 的发生。临床研究和动物实验同样证实了正规使用激素能起到预防 DEACMP 的作用^[6,15],且对于已经发生的 DEACMP 也可取得良好的治疗效果。需要特别指出的是虽然包括本研究在内的多项临床试验和动物实验均证实了激素对于预防和治疗 DEACMP 的积极作用。但目前对激素的治疗尚缺乏循证医学的证据的支持,理想状态下的多中心前瞻性的临床分析尚未见报道。因此,激素治疗是否真正地对预防和治疗 DEACMP 起到作用还有待于进一步研究。除缺乏可靠的理论依据之外,目前激素在 DEACMP 中的应用中还存在诊疗疗程及治疗剂量的不统一性和不规范性,所以,糖皮质激素治疗的重要性还不能确定。因此,笔者认为在许多情况下,糖皮质激素治疗仅是疾病综合治疗的一部分,应结合患者实际情况,联合应用一种或多种的治疗手段,多方面、多阶段地对 CO 中毒患者进行治疗。

笔者的研究表明,对于 CO 中毒患者,早期进行激素干预并联合高压氧治疗,可取得良好的效果;经过联合治疗的患者 60 d 之内发生迟发性脑病的概率明显低于高压氧治疗组;在对 CO 中毒患者采取综合治疗的基础上,连续 7 d 使用地塞米松并不增加患者发生激素相关并发症的风险。

综上所述,对于CO中毒患者早期联合应用激素是一种安全、有效的预防DEACMP发生的重要手段。激素治疗的具体机制目前尚不明确,但有理论及实验支持,激素作用的发挥必须建立在综合治疗的基础上。笔者认为,单用激素治疗并不是一种合理的治疗方法。

参考文献

- [1] 李芹,邓颖,付旷,等.地塞米松预防大鼠一氧化碳中毒迟发性脑病的疗效[J].中华急诊医学杂志,2011,20(11):1131-1134.
- [2] Hansen M B, Kondziella D, Danielsen E R, et al. Cerebral proton magnetic resonance spectroscopy demonstrates reversibility of N-acetylaspartate/creatine in gray matter after delayed encephalopathy due to carbon monoxide intoxication: a case report [J]. J Med Case Rep, 2014, 19: 1-5.
- [3] Kudo K, Otsuka K, Yagi J, et al. Predictors for delayed encephalopathy following acute carbon monoxide poisoning [J]. BMC Emerg Med, 2014, 14: 1-7.
- [4] Hou X, Ma L, Wu L, et al. Diffusion tensor imaging for predicting the clinical outcome of delayed encephalopathy of acute carbon monoxide poisoning [J]. Eur Neurol, 2013, 69: 275-280.
- [5] 葛环,高春锦,赵立明,等.一氧化碳中毒临床治疗指南(四)[J].中华航海医学与高气压医学杂志,2013,20(5):356-358.
- [6] 马琳琳,葛环,武联华,等.早期高压氧联合激素干预预防一氧化碳中毒大鼠迟发性脑病的实验研究[J].中华航海医学与高气压医学杂志,2013,20(1):16-18.
- [7] Hu H, Pan X, Wan Y, et al. Factors affecting the prognosis of patients with delayed encephalopathy after acute carbon monoxide poisoning [J]. Am J Emerg Med, 2011, 29: 261-264.
- [8] Watanuki T, Matsubara T, Higuchi N, et al. Clinical examination of 3 patients with delayed neuropsychiatric encephalopathy induced by carbon monoxide poisoning, who recovered from severe neurocognitive impairment by repetitive hyperbaric oxygen therapy [J]. Seishin Shinkeigaku Zasshi, 2014, 116: 659-669.
- [9] 王文岚,张瑜,李娅,等.一氧化碳中毒与一氧化碳中毒迟发性脑病的研究进展[J].中华急救医学,2012,32(11):1041-1045.
- [10] 丛树艳,吕丹,佘剑非,等.一氧化碳中毒迟发性脑病临床和MRI特点分析[J].中华神经医学杂志,2012,11(5):512-515.
- [11] Kamisawa T, Ikawa M, Hamano T, et al. A case of interval form of carbon monoxide poisoning without increased carboxyhemoglobin level diagnosed by characteristic MR spectroscopy findings [J]. Rinsho Shinkeigaku, 2014, 54: 234-237.
- [12] Li S G, Li W Q, Wang J K, et al. Association of the genes for tumor necrosis factor- α and myelin basic protein with delayed encephalopathy after acute carbon monoxide poisoning [J]. Genet Mol Res, 2012, 11: 4479-4486.
- [13] 糖皮质激素类药物临床应用指导原则编审专家组.糖皮质激素类药物临床应用指导原则[J].中华内分泌代谢杂志,2012,28(2):1-32.
- [14] 高春锦,葛环,赵立明,等.一氧化碳中毒临床治疗指南(三)[J].中华航海医学与高气压医学杂志,2013,20(1):72-74.
- [15] 王自然,雷红艳,郑梅,等.激素冲击疗法治疗一氧化碳中毒迟发性脑病的疗效观察[J].中国医药指南,2012,29(10):468-469.

(收稿日期:2014-12-19)

医学论文中英文摘要的书写规范(八)

3.6 省略号(…)ellipsis

省略号表示文中省略的部分,中文的省略号由6个点组成,而英语的省略号由3个点组成。

如果引用段的末尾有省略,用4个点(省略号3个点,另加句号1个点);当省略号发生在段落或句子中间时,应当保留省略号前原文的标点符号。

3.7 分号(;)semicolon

两个彼此意义上有联系的并列句,如果不用并列连接词(and)连接,一般应该用分号连接,不要用逗号连接。

例:不碍事,别担心。It doesn't matter; don't worry. It doesn't matter and don't worry.

Key words: Aneurysm, dissecting (动脉瘤,夹层); Myocardial infarction

分号的用法在中、英文中也有点不同,中文在分项列举的各项之间常用分号,例如:30只白兔随机分成3组:1)阿司匹林组;2)心肌缺血组;3)对照组。

而英文则常用逗号,例如:Thirty rabbits were randomized into three groups: aspirin group, ischemic group, and control group.