

中重度急性一氧化碳中毒迟发性脑病的危险因素分析*

冯顺易¹ 李勇¹

[摘要] 目的:探讨中重度急性一氧化碳中毒迟发性脑病(DEACMP)的危险因素及列线图的应用价值。方法:选取2010年5月—2021年4月期间441例中重度急性一氧化碳中毒患者,根据患者2个月内是否出现DEACMP将患者分为DEACMP组(22例)及非DEACMP组(419例)。采用logistic风险回归分析筛选DEACMP的危险因素,建立预测DEACMP的列线图模型,并通过曲线下面积和校准曲线进行内部验证。结果:暴露结束后昏迷时间、脑卒中病史及肌酸激酶是DEACMP的危险因素,并以此建立列线图模型。列线图模型预测DEACMP的曲线下面积为0.964(95%CI:0.948~0.970),敏感度为94.4%,特异度为95.0%。校准曲线表明该列线图模型在预测DEACMP风险与实际DEACMP风险有较好的一致性。结论:急性一氧化碳中毒患者暴露结束后昏迷时间长、既往脑卒中病史及发病后肌酸激酶升高是DEACMP的危险因素,基于这些危险因素构建的列线图模型显示出良好的诊断性能,这有助于临床医师在临床实践中早期预测DEACMP的发生风险。

[关键词] 一氧化碳;迟发性脑病;列线图;危险因素;预后

DOI:10.13201/j.issn.1009-5918.2021.12.008

[中图分类号] R595.1 [文献标志码] A

Application value of nomogram and risk factors of delayed encephalopathy after acute carbon monoxide poisoning

FENG Shunyi LI Yong

(Department of Emergency, Cangzhou Central Hospital, Cangzhou, Hebei, 061000, China)

Corresponding author: LI Yong, E-mail: ly13333367871@hotmail.com

Abstract Objective: To identify the risk factors of delayed encephalopathy after acute carbon monoxide poisoning(DEACMP) and assess the application value of nomogram for predicting DEACMP. **Methods:** The medical records of 441 patients admitted to Cangzhou Central Hospital between May 2010 and April 2021 due to acute carbon monoxide poisoning were retrospectively reviewed, and patients were assigned to the DEACMP group($n=22$) or non-DEACMP group($n=419$). Nomogram based on risk factors screened by logistic risk regression analysis was constructed, and internal validation was performed by area under the curve and calibration curve. **Results:** The coma duration out of exposure, history of stroke, and creatin kinase were independent risk factors for DEACMP. The area under the curve of nomogram for predicting DEACMP was 0.964 (95% confidence interval: 0.948-0.970), with 94.4% of sensitivity and 95.0% of specificity. The calibration curve shows that the line graph model was in good agreement with the actual DEACMP risk. **Conclusion:** Acute carbon monoxide poisoning patients with long coma duration out of exposure, history of stroke, and elevated creatin kinase has high risk of DEACMP. The nomogram model constructed based on these risk factors shows good diagnostic performance and contributes to predict occurrence risk of DEACMP early in clinical practice for clinicians.

Key words carbon monoxide; delayed encephalopathy; nomogram; risk factors; prognosis

急性一氧化碳中毒是急诊中毒事件发病和死亡的主要原因之一^[1],据估计发病率和死亡率分别为每百万人137人和4.6人^[2]。一旦人体吸入一氧化碳,其就会与血红蛋白结合形成碳氧血红蛋白,一氧化碳与血红蛋白的亲合力比氧气大200倍,导致血红蛋白携氧能力下降,组织释放氧气减少,从而导致组织缺氧^[3-4]。一氧化碳中毒可导致迟发性脑病(DEACMP),DEACMP定义为在从缺氧损伤中恢复后的2~60 d的清醒间隔后发生的

脑损伤^[5-9]。DEACMP的特征存在许多症状,例如运动障碍、情绪障碍和(或)记忆障碍。本研究探讨DEACMP的危险因素并基于DEACMP的危险因素构建列线图模型用以预测DEACMP发生风险,指导临床医师评估急性一氧化碳中毒患者的预后。

1 资料与方法

1.1 研究对象

采用回顾性队列的研究方法,2010年5月—2021年4月期间沧州市中心医院急诊医学部共收治1158例急性一氧化碳中毒患者,其中轻度中毒患者675例,根据排除标准共排除42例,最终纳入441例中重度急性一氧化碳中毒患者。其中男194

*基金项目:沧州市研发计划指导项目(No:204106125)

¹沧州市中心医院急诊医学部(河北沧州,061000)

通信作者:李勇,E-mail:ly13333367871@hotmail.com

例,女 247 例;年龄 14~94 岁,平均(56.4±16.2) 岁。排除标准:①既往有脑卒中后遗症、癫痫、脑炎、脑膜炎或先天性神经系统疾病病史的患者;②既往有严重心脏、肝脏或肾脏疾病史者;③数据不完整;④怀孕或哺乳期妇女。本研究经沧州市中心医院伦理委员会批准(No:2020-231-01),所有治疗均经家属知情同意。

1.2 DEACMP 的诊断

急性一氧化碳中毒引起的 DEACMP 为意识初始恢复后 2~60 d 观察到的以下任何临床异常:①精神状态和(或)意识障碍,表现为痴呆或谵妄;②表现为帕金森综合征的锥体外系神经系统疾病;③锥体神经系统损伤(如偏瘫、病理反射或尿失禁);④局灶性大脑皮质功能障碍(如失语、失明或继发性癫痫的发生)^[6,10-11]。根据患者 2 个月内是否出现 DEACMP 将患者分为 DEACMP 组(22 例)及非 DEACMP 组(419 例)。

1.3 统计学方法

所有数据采用 SPSS 25.0 及 R 语言软件分析。计量资料且服从正态分布的数据采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 *t* 检验;不服从正态分布的数据采用中位数(M)及四分位数间距(Q_R)表示,两组间比较采用秩和检验。分类资料采用例和百分比(%)表示,两组间比较采用 χ^2 检验。采用 logistic 风险回归分析筛选影响 DEACMP 的危险因素,建立预测 DEACMP 的列线图,并通过曲线下面积和校准曲线进行内部验证。以 *P*<0.05 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床资料的比较

与非 DEACMP 组患者相比,DEACMP 组患者暴露结束后昏迷持续时间更长、肌酸激酶更高及既往脑卒中史更多,见表 1。

表 1 两组患者临床资料的比较

组别	非 DEACMP 组(n=419)	DEACMP 组(n=22)	Z/ χ^2	P	M(Q _R)
性别(男/女)	182/237	12/10	1.047	0.306	
年龄/岁	58.0(23.0)	57.5(16.0)	-0.806	0.420	
暴露结束后昏迷时间/h	2.0(3.5)	12.0(7.3)	-7.718	<0.001	
暴露结束至住院时间/h	4.0(2.0)	4.0(2.4)	-1.110	0.267	
高血压史/例(%)	142(33.9)	8(36.4)	0.057	0.811	
糖尿病史/例(%)	55(13.1)	2(9.1)	0.302	0.582	
脑卒中史/例(%)	114(27.2)	11(50.0)	5.346	0.021	
血红蛋白/(g·L ⁻¹)	138.0(25.0)	145.0(38.5)	-0.837	0.403	
碳氧血红蛋白/%	26.9(13.0)	24.3(15.9)	-1.264	0.206	
肌酸激酶/(U·L ⁻¹)	90.0(86.0)	287.0(2105.0)	-5.150	<0.001	
血肌酐/(μ mol·L ⁻¹)	63.0(23.0)	67.0(23.8)	-0.921	0.357	
高压氧治疗/例(%)	388(80.7)	20(90.9)	0.086	0.769	

2.2 Logistic 风险回归分析

Logistic 风险回归分析显示(图 1):暴露结束后昏迷时间、脑卒中史和肌酸激酶是 DEACMP 发生的独立危险因素。

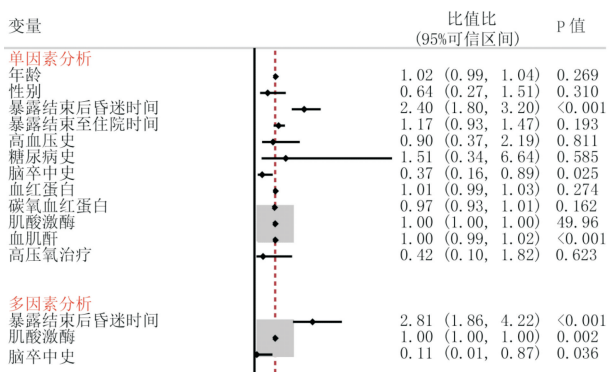


图 1 单因素和多因素 Logistic 风险回归分析

2.3 列线图模型

基于暴露结束后昏迷时间、脑卒中史和肌酸激酶建立列线图模型(图 2)。列线图模型预测 DEACMP 的曲线下面积为 0.964(95%CI:0.948~0.970),敏感度为 94.4%,特异度为 95.0%(图 3)。校准曲线表明该列线图在预测 DEACMP 风险与实际 DEACMP 风险有较好的一致性(图 4)。

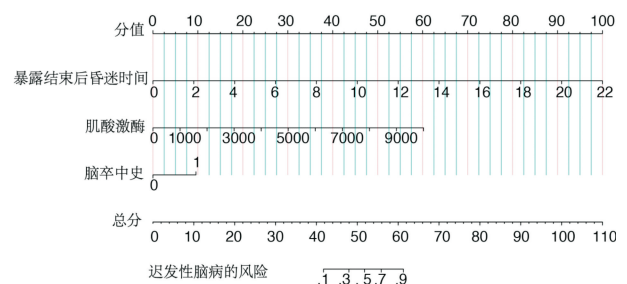


图 2 列线图模型

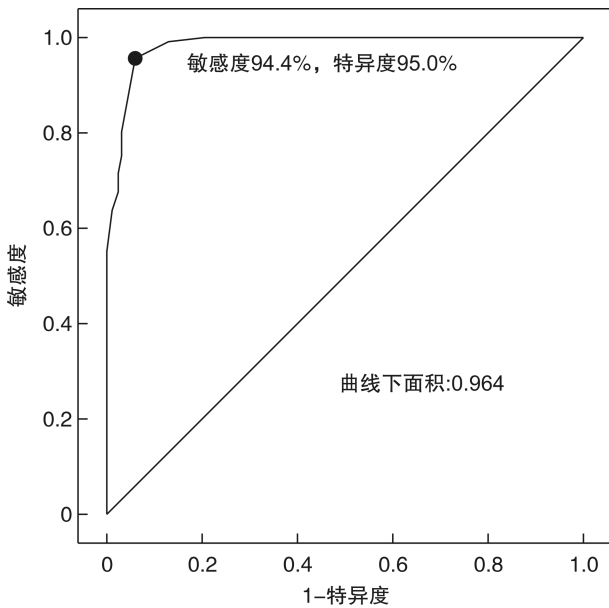


图 3 受试者工作特征曲线

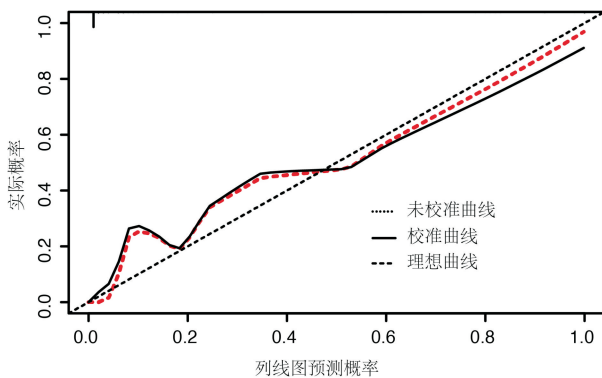


图 4 校准曲线

3 讨论

急性一氧化碳中毒后发生 DEACMP 是全球医疗费用支出的重要组成部分,估计每年造成超过数百亿元的医疗支出^[12]。据报道,DEACMP 在重症患者中的发生率较高,13%~50%重度急性一氧化碳中毒的患者会发展为 DEACMP^[13-14]。虽然少数患者脑功能可以在数月甚至更长的时间内改善,但大部分急性一氧化碳中毒的幸存者通常会遭受与脑损伤相关的长期神经认知后遗症。急性一氧化碳中毒引起的 DEACMP 通常表现为一氧化碳暴露后缓慢和延迟的神经元细胞死亡和脱髓鞘。缺氧导致过氧化物酶激活和线粒体细胞色素 c 氧化酶紊乱导致脂质过氧化,从而缓慢减少神经元和少突胶质细胞中线粒体能量的产生^[15]。由于缺乏诊断标准和有效治疗,DEACMP 的发病率、病死率和致残率仍然很高。因此,医生面临的一项挑战是识别可能发生 DEACMP 的急性一氧化碳中毒患者并预测患者的 DEACMP 发生风险。我们通过 logistic 风险回归分析识别危险因素并以此建立列

线图模型,该模型具有良好的 DEACMP 预测价值,敏感度为 94.4%,特异度为 95.0%。

我们的研究表明昏迷的持续时间是 DEACMP 重要的危险因素。脑组织是一个耗氧量非常高的器官,因此对急性一氧化碳中毒引起的组织缺氧的影响特别敏感。昏迷是接触一氧化碳后的常见症状^[16]。急性一氧化碳中毒后,20%的昏迷患者到达医院时仍昏迷不醒,超过 90%的昏迷患者在发病 24 h 内恢复意识,小部分一氧化碳中毒患者在最初治疗后持续长时间昏迷。Gao 等^[17]通过研究 13 例急性一氧化碳中毒后昏迷时间超过 7 d 的患者,随访 1 年发现 2 例患者死亡,9 例处于持续植物人状态,1 例中度残疾,仅 1 例获得了较好的神经康复,残疾程度最低。方秋实等^[18]通过 118 例急性一氧化碳中毒患者的研究表明,DEACMP 患者的昏迷时间明显长于非 DEACMP 患者,DEACMP 患者昏迷时间均 > 4 h,昏迷时间超过 8 h 的患者中,82.6%患者发生了 DEACMP,而在非 DEACMP 患者中,94.8%例患者昏迷时间 < 8 h。同样,王运锋等^[19]研究表明,较长的意识障碍时间(OR = 4.268, P < 0.05)是影响 DEACMP 发生的独立危险因素,这意味着昏迷时间每延长 1 h,DEACMP 的发生率增加 4.3 倍。

肌酸激酶水平升高是严重一氧化碳中毒的一种迹象,在那些预后较差的患者中发现肌酸激酶水平升高。张振贵等^[20]研究指出,中毒严重程度同早期肌酸激酶值之间存在正相关关系,且中毒程度越严重,其肌酸激酶值越高。同样,肌酸激酶浓度的增加表明存在心脏损伤^[21-22];存在心脏损伤的急性一氧化碳中毒患者的长期病死率比一般人群高出 20 倍^[23]。此外,脑卒中病史亦是 DEACMP 的危险因素。脑卒中患者往往存在不同程度的脑动脉狭窄,相比那些没有脑动脉狭窄的患者,脑动脉狭窄的患者脑组织缺氧更为明显,这就不难解释为什么脑卒中病史是 DEACMP 的危险因素^[24]。

急性一氧化碳中毒的临床症状及其严重程度并不总是与入院时的碳氧血红蛋白浓度相关。这种差异可能是由于两个原因:①血液中的碳氧血红蛋白饱和度受多种因素的影响,例如吸入的一氧化碳浓度、暴露时间以及一氧化碳暴露与血液采样之间的时间间隔;②由于一氧化碳对血红蛋白具有高亲和力,扩散到组织中的一氧化碳可能不容易与它们分离。因此,即使脱离环境或吸氧降低了碳氧血红蛋白浓度后,体内仍可能残留大量一氧化碳。研究表明碳氧血红蛋白浓度不是 DEACMP 的危险因素^[25-29],这与我们研究相一致。

综上,暴露结束后昏迷持续时间长、肌酸激酶升高和既往脑卒中病史是 DEACMP 的危险因素,基于这 3 个危险因素构建的列线图显示出良好的

诊断性能,有助于临床实践中预测 DEACMP 发生风险。

参考文献

- [1] 李耀宗,刘思达,胡潇,等.急性一氧化碳中毒对心脏损伤的研究进展[J].临床急诊杂志,2020,21(11):913-918.
- [2] Mattiuzzi C,Lippi G. Worldwide epidemiology of carbon monoxide poisoning[J]. Hum Exp Toxicol,2020,39(4):387-392.
- [3] Liu Z,Meng H,Huang J,et al. Acute carbon monoxide poisoning with low saturation of carboxyhaemoglobin;a forensic retrospective study in Shanghai,China[J]. Sci Rep,2021,11(1):18554.
- [4] Huang YQ,Peng ZR,Huang FL,et al. Mechanism of delayed encephalopathy after acute carbon monoxide poisoning[J]. Neural Regen Res,2020,15(12):2286-2295.
- [5] Nah S,Choi S,Lee SU,et al. Effects of smoking on delayed neuropsychiatric sequelae in acute carbon monoxide poisoning: A prospective observational study[J]. Medicine (Baltimore),2021,100(20):e26032.
- [6] Du X,Gu H,Hao F,et al. Utility of brain CT for predicting delayed encephalopathy after acute carbon monoxide poisoning[J]. Exp Ther Med,2019,17(4):2682-2688.
- [7] Jiang W,Zhao Z,Wu Q,et al. Study on brain structure network of patients with delayed encephalopathy after carbon monoxide poisoning:based on diffusion tensor imaging[J]. Radiol Med,2021,126(1):133-141.
- [8] Wu K,Liu M,He L,et al. Abnormal degree centrality in delayed encephalopathy after carbon monoxide poisoning:a resting-state fMRI study[J]. Neuroradiology,2020,62(5):609-616.
- [9] Di C,Zeng Y,Mao J,et al. Dynamic changes and clinical significance of serum S100B protein and glial fibrillary acidic protein in patients with delayed encephalopathy after acute carbon monoxide poisoning[J]. Pak J Med Sci,2018,34(4):945-949.
- [10] 丁晓瑜,王利,张月恒,等.醒智益脑颗粒联合高压氧治疗对一氧化碳中毒迟发性脑病患者认知和运动功能的影响[J].中国中西医结合急救杂志,2018,25(1):15-19.
- [11] Zhao N,Liang P,Zhuo X,et al. After Treatment with Methylene Blue is Effective against Delayed Encephalopathy after Acute Carbon Monoxide Poisoning[J]. Basic Clin Pharmacol Toxicol,2018,122(5):470-480.
- [12] Ran T,Nurmagambetov T,Sircar K. Economic implications of unintentional carbon monoxide poisoning in the United States and the cost and benefit of CO detectors[J]. Am J Emerg Med,2018,36(3):414-419.
- [13] Liao SC,Shao SC,Yang KJ,et al. Real-world effectiveness of hyperbaric oxygen therapy for delayed neuropsychiatric sequelae after carbon monoxide poisoning[J]. Sci Rep,2021,11(1):19212.
- [14] 王思琪,赵年.1H-MRS对一氧化碳中毒迟发性脑病的预测[J].中国中西医结合影像学杂志,2021,19(4):330-334.
- [15] Xu SY,Li CX,Li LY,et al. Wallerian degeneration of bilateral cerebral peduncles after acute carbon monoxide poisoning[J]. BMC Neurol,2020,20(1):96.
- [16] 杨俊礼,韩永燕,李伟,等.乌司他丁用于早期需呼吸支持的急性重度一氧化碳中毒合并心肌损伤的疗效观察[J].临床急诊杂志,2021,22(1):1-5.
- [17] Gao Y,Gu H,Yang J,et al. Prognosis of patients in prolonged coma after severe carbon monoxide poisoning[J]. Hum Exp Toxicol,2021,40(8):1355-1361.
- [18] 方秋实,陈志军.昏迷时间与一氧化碳中毒发生迟发性脑病的关系[J].中国急救复苏与灾害医学杂志,2020,15(z1):61-62.
- [19] 王运锋,陈凤兰,郑惠之,等.急性一氧化碳中毒迟发性脑病的临床特征及危险因素[J].西部医学,2020,32(10):1496-1499.
- [20] 张振贵,俞作发,李剑峰,等.肌酸激酶与一氧化碳中毒严重程度的关系及预测价值[J].新疆医学,2019,49(12):1229-1231.
- [21] Park JH,Heo R,Kang H,et al. Diagnostic performance and optimal cut-off values of cardiac biomarkers for predicting cardiac injury in carbon monoxide poisoning[J]. Clin Exp Emerg Med,2020,7(3):183-189.
- [22] 曹双清,高珣,刘倩,等.急性一氧化碳中毒性心脏病预后影响因素分析[J].中华急诊医学杂志,2021,29(8):1093-1098.
- [23] 徐志森.中-重度急性一氧化碳中毒患者急诊的预后影响因素[J].中外医学研究,2017,15(30):38-39.
- [24] 陶金胜,孙瑞文.原有脑血管病的一氧化碳中毒病例分析[J].实用医技杂志,1995,2(5):349-350.
- [25] 李晟,陈潜妙,池学锋,等.急性一氧化碳中毒后迟发性脑病预测因子的研究[J].浙江医学,2019,41(11):1150-1153.
- [26] Kim YS,Cha YS,Kim MS,et al. The usefulness of diffusion-weighted magnetic resonance imaging performed in the acute phase as an early predictor of delayed neuropsychiatric sequelae in acute carbon monoxide poisoning[J]. Hum Exp Toxicol,2018,37(6):587-595.
- [27] 刘永建,刘桓,王双豹,等.早期脑电双频指数监测联合乳酸清除率与急性重度一氧化碳中毒迟发性脑病的相关性研究[J].中华劳动卫生职业病杂志,2021,39(4):258-261.
- [28] 曹文元,刘庆新.血清cTnI、Lac、CK-MB、LDH、CRP及NSE与一氧化碳中毒迟发性脑病的关系[J].蚌埠医学院学报,2017,42(11):1479-1482.
- [29] Suzuki Y. Risk factors for delayed encephalopathy following carbon monoxide poisoning: Importance of the period of inability to walk in the acute stage[J]. PLoS One,2021,16(3):e0249395.