

· 临床研究 ·

高压氧治疗一氧化碳中毒迟发性脑病的疗效观察

刘亚玲 张红霞 于秋红 薛连璧

【摘要】目的 探讨高压氧治疗一氧化碳中毒迟发性脑病(DEACMP)的疗效。**方法** 选取 DEACMP 患者 60 例,按照随机数字表法将其分为高压氧组(32 例)和对照组(28 例)。2 组患者均给予改善微循环及康复治疗,高压氧组在此基础上辅以高压氧治疗。治疗前、治疗 35 d、治疗 70 d,采用简易智能状态检查量表(MMSE)、BI 评分(BI)、年龄相关的白质改变量表(ARWMC)对 2 组患者的认知功能、运动功能及脑白质损伤程度进行评定。**结果** 治疗前,高压氧组和对照组 MMSE、BI、ARWMC 评分之间比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。与组内治疗前比较,高压氧组治疗 35 d 及 70 d 后 MMSE、BI 评分均有显著变化,差异有统计学意义($P<0.05$)。高压氧组治疗 70 d 后 ARWMC 评分较治疗前显著降低,差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗 35 d 后,高压氧组 MMSE 评分 $[(10.78 \pm 4.41) \text{分}]$ 高于对照组 $[(2.54 \pm 1.50) \text{分}]$ ($P<0.05$),BI 评分 $[(48.75 \pm 11.85) \text{分}]$ 高于对照组 BI 评分 $[(9.46 \pm 6.43) \text{分}]$ ($P<0.05$),其 ARWMC 评分与对照组 ARWMC 评分之间比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗 70 d 后,高压氧组 MMSE 评分 $[(23.69 \pm 3.79) \text{分}]$ 高于对照组 $[(2.89 \pm 1.64) \text{分}]$ ($P<0.05$),BI 评分 $[(75.78 \pm 16.37) \text{分}]$ 高于对照组 BI 评分 $[(12.14 \pm 8.65) \text{分}]$ ($P<0.05$),其 ARWMC 评分 $[(7.13 \pm 3.22) \text{分}]$ 低于对照组 $[(15.79 \pm 4.70) \text{分}]$ ($P<0.05$)。**结论** 在改善微循环治疗及康复训练基础上,高压氧能够改善 DEACMP 患者的认知功能及运动功能,治疗 70 d 后可显著减轻患者脑白质的损伤程度。

【关键词】 高压氧; 一氧化碳中毒迟发性脑病

The effect of hyperbaric oxygen therapy on delayed encephalopathy after carbon monoxide poisoning Liu Yaling, Zhang Hongxia, Yu QiuHong, Xue Lianbi. Department of Hyperbaric Oxygenation, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China
Corresponding author: Xue Lianbi, Email: xue40@vip.sina.com

【Abstract】Objective To investigate effect of hyperbaric oxygen therapy (HBOT) on delayed encephalopathy after carbon monoxide poisoning (DEACMP). **Methods** This was a prospective random study of 60 patients with DEACMP admitted to Beijing Tiantan Hospital. Among them, 32 constituted the HBOT group and 28 were controls. All of the patients in both groups were given drugs to improve microcirculation and rehabilitation treatment. Additionally, the patients in the HBOT group were given hyperbaric oxygen therapy. The Mini-Mental State Examination (MMSE), the Barthel index and an index of age-related white matter changes (ARWMC) were used assess the patients' cognition, motor function and cerebral white matter lesions on the day of enrollment and on the 35th and 70th day after treatment. **Results** Before treatment there was no significant difference in average MMSE, Barthel index or ARWMC scores between the groups. In the HBOT group the average MMSE and Barthel index scores on the 35th and 70th day after enrollment were significantly higher than on the day of enrollment and the average ARWMC score on the 70th day was significantly lower than at enrollment. On the 35th day the average MMSE and Barthel index scores of the HBOT group were significantly higher than those of the control group, but there was no significant difference in the groups' average ARWMC scores. On the 70th day after enrollment the HBOT group's average MMSE and Barthel index scores were still significantly higher than those of the control group, but its average ARWMC score was significantly lower. **Conclusion** HBOT can help improve cognitive and motor function and also alleviate cerebral white matter lesions of DEACMP patients.

【Key words】 Hyperbaric oxygen therapy; Encephalopathy; Carbon monoxide poisoning

一氧化碳中毒迟发性脑病(delayed encephalopathy

after carbon monoxide poisoning, DEACMP)是指急性一氧化碳中毒患者在经历 2~40 d 假愈期后,出现以认知功能、运动功能和精神行为异常为主要表现的神经系统疾病^[1-2]。神经影像学上通常表现为双侧脑白质对称性的广泛脱髓鞘改变,目前其发病机制尚未阐

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2015.03.013

基金项目:北京市优秀人才基金资助项目(2002)

作者单位:100050 北京,首都医科大学附属北京天坛医院

通信作者:薛连璧,Email:xue40@vip.sina.com

明^[3,4]。研究认为,采用高压氧治疗急性一氧化碳中毒患者,可降低其 DEACMP 的发生率^[5]。目前,有关高压氧对 DEACMP 的治疗效果尚存在争议,有待进一步研究^[1-2,5-6]。

资料与方法

一、研究对象

选取 2009 年 11 月至 2013 年 5 月在北京天坛医院治疗的 DEACMP 患者 60 例。纳入标准:①符合 DEACMP 的诊断标准^[6];②发病前有明确的一氧化碳中毒病史;③年龄 18~80 岁;④一氧化碳中毒后 2~40 d 内出现 DEACMP 的临床症状;⑤头部核磁共振检查显示双侧脑白质对称性的广泛脱髓鞘改变;⑥本研究经首都医科大学附属北京天坛医院伦理委员会批准,患者自愿签署知情同意书,能够配合检查并完成随访。排除标准:①既往患有由其它因素造成的脑白质病变,如中毒、多发性硬化、结节病、放射性脑病、阿尔茨海默病、脑炎等白质变性病;②既往有明确的心脑血管疾病及其它神经系统疾病病史;③不能完成资料采集或不能配合检查的患者。按照随机数字表法将患者分为高压氧组(32 例)和对照组(28 例),2 组患者性别、平均年龄、中毒时间、清醒间期等一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,详见表 1。

表 1 2 组患者一般资料比较

组别	例数	性别(例)		平均年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	中毒时间 (h, $\bar{x} \pm s$)	清醒间期 (d, $\bar{x} \pm s$)
		男	女			
高压氧组	32	18	14	53.44 $\pm$ 13.70	11.56 $\pm$ 7.50	15.84 $\pm$ 8.16
对照组	28	16	12	53.14 $\pm$ 12.75	9.89 $\pm$ 5.71	14.46 $\pm$ 6.98

二、治疗方法

由本院高压氧科医师负责与患者家属充分沟通,向家属告知高压氧治疗的必要性及禁忌证。2 组患者均给予改善微循环药物治疗及常规康复训练,改善微循环所用药物为台湾产银杏叶提取物注射液(国药准字 HC20090014),每日 1 次,15 d 为 1 个疗程,共 2 个疗程,2 个疗程间间隔 1 周。高压氧组在此基础上给予高压氧治疗,治疗采用国产 YC2820-24 型医用高压空气舱,患者使用无重复式吸氧面罩吸入纯氧。高压氧治疗时升压 30 min,稳压 60 min,减压 30 min,稳压期间吸入纯氧。每日 1 次,每周 6 次,周日休息 1 d,共治疗 60 次。

三、评定方法

治疗前、治疗 35 d、治疗 70 d,采用简易智能状态检查量表(mini-mental state examination, MMSE)、Barthel 指数(Barthel index, BI)、年龄相关的白质改变量表(age-related white matter changes, ARWMC)对 2 组患者的认知功能、运动功能及脑白质损伤程度进行

评定。上述指标由研究者采用盲法进行评定。

1. MMSE 评分^[7]:研究者从定向力、记忆力、注意力、计算力、回忆能力、语言能力及图案复制能力 7 个方面对患者的认知功能进行检测。量表评分范围为 0~30 分,分数越高表明患者的认知功能越好,文盲组 ≤ 17 分、小学组 ≤ 20 分、中学及以上学历组 ≤ 24 分提示存在认知功能障碍。

2. BI 评分^[8]:研究者从进食、床椅转移、修饰、进出厕所、洗澡、平地行走、上下楼梯、穿衣、大便控制、小便控制 10 个方面对患者的运动功能进行评价。量表评分范围为 0~100 分,分数越高表明患者的运动功能越好。

3. ARWMC 量表评分^[9]:对患者进行头部核磁共振检查,核磁共振仪采用 Siemens 3.0 T 超导磁共振扫描仪,32 通道头相控阵线圈,扫描层厚 5 mm,层间距 1.5 mm,共 24 层,激励次数 1,FOV 24 cm。扫描序列包括平扫轴位 T₁WI,TR 2000 ms,TE 9.8 ms,矩阵 512 $\times$ 432;轴位 T₂WI,TR 4500 ms,TE 84 ms,矩阵 384 $\times$ 324。轴位液体衰减反转恢复序列 Flair,TR 8000 ms,TE 94 ms,矩阵 256 $\times$ 224。研究者采用盲法从 5 个不同的区域对双侧半球的脑白质病变进行评分。5 个不同的区域如下:①额叶区,在中央沟前;②顶-枕叶区;③颞叶区;④幕下区,包括脑干和小脑;⑤基底核区,包括纹状体、苍白球、丘脑、内囊和外囊、岛叶。病变程度评分范围为 0~3 分,白质及基底核区病变评定标准不同。白质高信号评分标准如下:①无高信号,0 分;②点状病灶,1 分;③病变开始融合,2 分;④弥散病变累及整个区域,伴或不伴“U”形纤维受累,3 分。基底核高信号评分标准如下:①无高信号,0 分;②1 个点状病灶(≥ 5 mm),1 分;③1 个以上点状病灶,2 分;④弥散病变,3 分。本量表评分范围为 0~30 分,分数越高表明脑白质的病变程度越重、范围越广。

四、统计学分析

采用 SPSS 17.0 版统计学软件对数据进行处理和统计学分析,数据采用($\bar{x} \pm s$)形式表示,计量资料采用重复测量方差分析及独立样本 t 检验,计数资料用频数表示,组间比较采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

结 果

治疗前,2 组患者 MMSE、BI、ARWMC 评分之间比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。与组内治疗前比较,高压氧组治疗 35 d 及 70 d 后 MMSE、BI 评分均有显著变化,差异有统计学意义($P<0.05$)。高压氧组治疗 70 d 后 ARWMC 评分较治疗前显著降低,差异有统计学意义($P<0.05$)。与治疗 35 d 后比较,高压

氧组 MMSE、BI 评分明显增高, ARWMC 评分显著降低, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。与对照组同时点比较, 高压氧组治疗 35 d 及 70 d 后 MMSE、BI 评分较高 ($P < 0.05$)。高压氧组治疗 70 d 后 ARWMC 评分较对照组低, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 详见表 2。

治疗过程中, 高压氧组 2 例患者在升压过程中出现耳痛感, 反复行咽鼓管减压动作后, 耳痛感消失; 未见患者出现氧中毒现象。

表 2 2 组患者治疗前、治疗 35 d 及 70 d 后 MMSE、BI 及 ARWMC 评分情况 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	MMSE	BI	ARWMC
高压氧组				
治疗前	32	2.66 ± 1.64	12.50 ± 7.93	17.00 ± 5.29
治疗 35 d 后	32	10.78 ± 4.41 ^{ac}	48.75 ± 11.85 ^{ac}	16.52 ± 5.14
治疗 70 d 后	32	23.69 ± 3.79 ^{abc}	75.78 ± 16.37 ^{abc}	7.13 ± 3.22 ^{abc}
对照组				
治疗前	28	2.29 ± 1.54	12.14 ± 7.75	18.35 ± 4.45
治疗 35 d 后	28	2.54 ± 1.50	9.46 ± 6.43	17.92 ± 4.29
治疗 70 d 后	28	2.89 ± 1.64	12.14 ± 8.65	15.79 ± 4.70

注: 与组内治疗前比较, ^a $P < 0.05$; 与组内治疗 35 d 后比较, ^b $P < 0.05$; 与对照组同时点比较, ^c $P < 0.05$

讨 论

DEACMP 是急性一氧化碳中毒后最常见的神经系统并发症之一, 致残率较高, 发病率为 3% ~ 46%, 其主要临床表现为智能减退、运动障碍、精神行为异常及大小便失禁^[2,10]。DEACMP 的发病机制尚不明确, 目前推测可能与多种因素相关^[1-2]。急性一氧化碳中毒时, 一氧化碳与碳氧血红蛋白结合, 导致脑组织低氧, 兴奋性氨基酸含量增多, 继而催生氧化应激反应、细胞坏死及凋亡等, 氧化应激反应导致脂质过氧化产物增加, 使髓鞘碱性蛋白的结构发生改变, 继发自身免疫反应, 导致脑白质脱髓鞘改变^[1]。研究认为, 年龄超过 35 岁、昏迷时间长的一氧化碳中毒急性期患者发生 DEACMP 的可能性较大^[2]。

目前, 临床上对高压氧治疗 DEACMP 的疗效尚存在争议^[1-2,5]。国外有关 DEACMP 的研究较少, 样本量普遍偏小, 且多为个案报道^[11]。国外有研究报道, DEACMP 尚缺乏有效的治疗手段^[1]。而国内研究认为高压氧治疗 DEACMP 的疗效确切^[12-13]。国内文献多为回顾性研究, 样本量较大, 但存在一定程度上的不足, 如缺乏客观、定量评估的疗效指标, 高压氧治疗欠规范。参照本课题组的前期研究, 本研究选取高压氧治疗 30 次及 60 次两个观察时间点, 在评定 DEACMP 患者的认知功能及运动功能时, 分别选用 MMSE、BI 作为观察疗效的定量指标^[13]。结果

发现, 高压氧治疗后, 患者的认知障碍及运动障碍症状明显改善, 提示高压氧治疗有效, 推测其治疗 DEACMP 的可能机制为: 高压氧可抑制中性粒细胞聚集, 减轻炎症反应, 调节氧化应激程度, 减轻脂质过氧化反应, 从而抑制细胞凋亡^[14-15]。

研究表明, 高压氧的疗效与剂量有关^[13]。有研究报道, DEACMP 的疗效与高压氧剂量相关, 反复多次的高压氧治疗具有较好的脑保护作用^[16]。本研究发现, 高压氧治疗 30 次时, 患者的认知功能及运动功能较入组时明显改善; 高压氧治疗 60 次时, 患者的认知功能及运动功能较高压氧治疗 30 次时优异, 提示高压氧在治疗压力、单次治疗吸氧时间不变的情况下, 治疗次数增加, 可在一定程度上增强高压氧的治疗效果。其机制可能为: 高压氧治疗时, 脑组织处于高饱和氧状态, 治疗结束后, 脑组织处于相对低氧状态, 反复多次干预, 使脑组织在高氧与低氧状态间交替转换, 可诱发低氧诱导因子-1 产生, 从而发挥脑保护作用^[17]。

神经影像学是评估 DEACMP 的重要手段之一, 其中头部核磁可更准确地定位病变的位置及范围, DEACMP 患者头部核磁主要特点为皮质下白质、基底核区的 T2 高信号, 其中皮质下白质广泛对称的脱髓鞘改变更常见^[3-4]。ARWMC 是研究脑白质病变的重要量表之一, 最初应用于阿尔茨海默病, 目前多用于脑白质病变的定量评价, 其特点是能够评判脑白质及基底核区的病变情况, 快速、定量地评价 DEACMP 患者脑白质病变的范围和程度, 操作简单, 具有良好的信度及效度^[18]。本研究发现, 高压氧治疗 60 次后, 能明显缓解脑白质的脱髓鞘病变程度, 改善患者的认知功能及运动功能, 高压氧治疗 30 次时, 患者的认知功能及运动功能明显改善, 但影像学改善不明显, 与认知功能及运动功能改善比较, 患者的神经影像学表现相对滞后, 其具体机制尚不清楚, 仍需进一步研究。

在改善微循环及康复训练的基础上, 高压氧能够改善 DEACMP 患者的认知功能及运动功能, 治疗 70 d 后可显著减轻患者脑白质的损伤程度。本研究样本量较小, 高压氧治疗观察时间点少, 研究结果可能存在一定的偏倚, 在今后的研究中, 应扩大样本量, 收集更多病例进一步研究。

参 考 文 献

- [1] Weaver LK. Clinical practice. Carbon monoxide poisoning [J]. N Engl J Med, 2009, 360(12): 1217-1225.
- [2] Choi IS. Delayed neurologic sequelae in carbon monoxide intoxication [J]. Arch Neurol, 1983, 40(7): 433-435.
- [3] Chang KH, Han MH, Kim HS, et al. Delayed encephalopathy after

- acute carbon monoxide intoxication: MR imaging features and distribution of cerebral white matter lesions[J]. Radiology, 1992, 184(1): 117-122.
- [4] Lo CP, Chen SY, Chou MC, et al. Diffusion-tensor MR imaging for evaluation of the efficacy of hyperbaric oxygen therapy in patients with delayed neuropsychiatric syndrome caused by carbon monoxide inhalation[J]. Eur J Neurol, 2007, 14(7): 777-782.
- [5] Weaver LK, Hopkins RO, Chan KJ, et al. Hyperbaric oxygen for acute carbon monoxide poisoning[J]. N Engl J Med, 2002, 347(14): 1057-1067.
- [6] 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(3): 261-264.
- [7] 王拥军. 脑血管病量表手册[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2009: 283-286.
- [8] 王拥军. 脑血管病量表手册[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2009: 343.
- [9] Fazekas F, Chawluk JB, Alavi A, et al. MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging[J]. AJR Am J Roentgenol, 1987, 149(2): 421-426.
- [10] Thom SR, Taber RL, Mendiguen II, et al. Delayed neuropsychologic sequelae after carbon monoxide poisoning: prevention by treatment with hyperbaric oxygen[J]. Ann Emerg Med, 1995, 25(4): 474-480.
- [11] Tapeantong T, Pongvarin N. Delayed encephalopathy and cognitive sequelae after acute carbon monoxide poisoning: report of a case and review of the literature[J]. J Med Assoc Thai, 2009, 92(10): 1374-1379.
- [12] 从树艳, 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.
- [13] 张红霞, 刘亚玲, 于秋红, 等. 一氧化碳中毒迟发性脑病高压氧治疗剂量与疗效[J]. 中国康复理论与实践, 2011, 17(9): 868-871.
- [14] Coric V, Oren DA, Wolkenberg FA, et al. Carbon monoxide poisoning and treatment with hyperbaric oxygen in the subacute phase[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1998, 65(2): 245-247.
- [15] Devine SA, Kirkley SM, Palumbo CL, et al. MRI and neuropsychological correlates of carbon monoxide exposure: a case report[J]. 2002, 110(10): 1051-1055.
- [16] Lee YS, Chio CC, Chang CP, et al. Long course hyperbaric oxygen stimulates neurogenesis and attenuates inflammation after ischemic stroke[J]. Mediators Inflamm, 2013, 21(2): 115-120.
- [17] 张建富, 王亮, 刘海珠. 高压氧治疗高血压脑出血患者的疗效观察[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2014, 36(6): 462-463.
- [18] 魏娜, 王拥军, 张玉梅. 脑白质病变 4 个分级量表的信度研究[J]. 中国康复理论与实践, 2012, 18(6): 562-565.

(修回日期: 2015-01-13)

(本文编辑: 凌 琛)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

本刊对来稿中统计学处理的有关要求

1. 统计研究设计: 应交代统计研究设计的名称和主要做法。如调查设计(分为前瞻性、回顾性或横断面调查研究); 实验设计(应交代具体的设计类型, 如自身配对设计、成组设计、交叉设计、析因设计、正交设计等); 临床试验设计(应交代属于第几期临床试验, 采用了何种盲法措施等)。主要做法应围绕 4 个基本原则(随机、对照、重复、均衡)概要说明, 尤其要交代如何控制重要非试验因素的干扰和影响。

2. 资料的表达与描述: 用 $(\bar{x} \pm s)$ 表达近似服从正态分布的定量资料, 用 $M(Q_R)$ 表达呈偏态分布的定量资料; 用统计表时, 要合理编排纵横标目, 并将数据的含义表达清楚; 用统计图时, 所用统计图的类型应与资料性质相匹配, 并使数轴上刻度值的标法符合数学原则; 用相对数时, 分母不宜小于 20, 要注意区分百分率与百分比。

3. 统计分析方法的选择: 对于定量资料, 应根据所采用的设计类型、资料所具备的条件和分析目的, 选用合适的统计分析方法, 不应盲目套用 t 检验和单因素方差分析; 对于定性资料, 应根据所采用的设计类型、定性变量的性质和频数所具备的条件以及分析目的, 选用合适的统计分析方法, 不应盲目套用 χ^2 检验。对于回归分析, 应结合专业知识和散布图, 选用合适的回归类型, 不应盲目套用简单直线回归分析, 对具有重复实验数据的回归分析资料, 不应简单化处理; 对于多因素、多指标资料, 要在一元分析的基础上, 尽可能运用多元统计分析方法, 以便对因素之间的交互作用和多指标之间的内在联系进行全面、合理的解释和评价。

4. 统计结果的解释和表达: 当 $P < 0.05$ (或 $P < 0.01$) 时, 应说明对比组之间的差异有统计学意义, 而不应说对比组之间具有显著性(或非常显著性)的差别; 应写明所用统计分析方法的具体名称(如: 成组设计资料的 t 检验、两因素析因设计资料的方差分析、多个均数之间两两比较的 q 检验等), 统计量的具体值(如 $t = 3.45$, $\chi^2 = 4.68$, $F = 6.79$ 等), 应尽可能给出具体的 P 值(如 $P = 0.0238$); 当涉及到总体参数(如总体均数、总体率等)时, 在给出显著性检验结果的同时, 再给出 95% 可信区间。