

金纳多对急性一氧化碳中毒迟发性脑病患者 脑氧利用率和乳酸清除率的影响

王维展¹ 齐洪娜² 肖青勉³ 刘倩² 李敬³ 马国营¹ 高珣² 李百艳³ 刘永建² 李伟¹

(河北医科大学哈励逊国际和平医院 ① 急救医学部, ② EICU, ③ 急诊病房, 河北 衡水 053000)

【摘要】 目的 观察银杏叶提取物金纳多对急性一氧化碳中毒迟发性脑病(DEACMP)患者脑氧利用率(O_2UCc)和乳酸清除率(LCR)的影响。方法 选择河北医科大学哈励逊国际和平医院 2011 年 1 月至 2016 年 3 月收治的 DEACMP 患者 196 例,按随机数字表法分成对照组和观察组,每组 98 例。对照组给予高压氧、防治脑水肿及促进脑细胞代谢等常规治疗;观察组在常规治疗基础上静脉滴注(静滴)金纳多 70 mg (加入 0.9% 氯化钠注射液 250 mL 中),每日 1 次,连续使用 2 周。在不吸氧条件下,观察两组患者治疗前及治疗后 6、24、72 h O_2UCc 、LCR、简易精神状态检查量表(MMSE)评分的变化以及临床疗效和住院病死率;采用 Pearson 相关分析法检验 O_2UCc 和 LCR 水平与 MMSE 评分的相关性。**结果** 两组治疗前 O_2UCc 、乳酸水平及 MMSE 评分比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。观察组患者治疗后 6 h、24 h O_2UCc 均明显低于对照组 [6 h: $(40.64 \pm 9.50)\%$ 比 $(45.78 \pm 7.94)\%$, $P = 0.000$; 24 h: $(30.51 \pm 6.76)\%$ 比 $(33.34 \pm 8.19)\%$, $P = 0.001$], LCR 明显高于对照组 [6 h: $(14.93 \pm 2.27)\%$ 比 $(11.45 \pm 1.88)\%$, $P = 0.000$; 24 h: $(19.86 \pm 3.42)\%$ 比 $(13.73 \pm 2.35)\%$, $P = 0.001$]; 治疗 72 h 后两组 O_2UCc 和 LCR 比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。观察组患者治疗后 6、24、72 h MMSE 评分(分)均明显高于对照组(6 h: 15.52 ± 3.61 比 11.60 ± 2.49 , 24 h: 20.05 ± 5.79 比 14.85 ± 5.71 , 72 h: 23.87 ± 5.96 比 18.07 ± 6.97 , 均 $P < 0.05$)。观察组总有效率高于对照组 [77.55% (76/98) 比 61.22% (60/98), $P < 0.05$], 病死率明显低于对照组 [3.06% (3/98) 比 10.20% (10/98), $P < 0.05$]。相关性分析提示,不同时间点 DEACMP 患者 O_2UCc 与 MMSE 评分呈负相关($r_{6h} = -0.153$, $r_{24h} = -0.158$, $P_{6h} = 0.032$, $P_{24h} = 0.027$), LCR 与 MMSE 评分呈正相关($r_{6h} = 0.473$, $r_{24h} = 0.242$, $P_{6h} = 0.000$, $P_{24h} = 0.001$)。**结论** 金纳多治疗能有效提高 DEACMP 患者 LCR 和 MMSE 评分,降低 O_2UCc , 减少病死率,改善预后,临床疗效显著。

【关键词】 急性一氧化碳中毒; 迟发性脑病; 脑氧利用率; 乳酸清除率; 金纳多

Effects of Gintonin on cerebral oxygen utilization coefficients and lactate clearance rate in patients with delayed encephalopathy after acute carbon monoxide poisoning Wang Weizhan*, Qi Hongna, Xiao Qingmian, Liu Qian, Li Jing, Ma Guoying, Gao Xun, Li Baiyan, Liu Yongjian, Li Wei. *Department of Emergency, Harrison International Peace Hospital Affiliated to Hebei Medical University, Hengshui 053000, Hebei, China
Corresponding author: Wang Weizhan, Email: wangweiz888@163.com

【Abstract】 Objective To observe the effects of extract of Ginkgo biloba, Gintonin, on cerebral oxygen utilization coefficients (O_2UCc) and lactate clearance rate (LCR) in patients with delayed encephalopathy after acute carbon monoxide poisoning (DEACMP). **Methods** The 196 patients with DEACMP admitted to Harrison International Peace Hospital Affiliated to Hebei Medical University from January 2011 to March 2016 were enrolled, and they were randomly divided into a control group and an observation group, 98 cases in each groups. The control group received routine treatments such as hyperbaric oxygen, measures to prevent and treat cerebral edema, and promote brain cell metabolism, etc routine therapies; while in the observation group, besides the above routine treatments, additionally intravenous drip of Gintonin 70 mg (with 0.9% sodium chloride injection 250 mL added), once a day, for consecutive 2 weeks to complete one therapeutic course. At ambient air, before treatment and 6, 24 and 72 hours after treatment, the O_2UCc and LCR and the changes of mini-mental state examination (MMSE) score, clinical efficacy and hospital mortality were observed and compared between two groups. Pearson correlation test was used to analyze the correlations between O_2UCc , LCR and MMSE score. **Results** On the day of admission before treatment, there were no differences in O_2UCc , lactate and MMSE score between the two groups (all $P > 0.05$). At 6 hours, 24 hours after treatment, the levels of O_2UCc in observation group were obviously lower than those in control group [6 hours: $(40.64 \pm 9.50)\%$ vs. $(45.78 \pm 7.94)\%$, $P = 0.000$; 24 hours: $(30.51 \pm 6.76)\%$ vs. $(33.34 \pm 8.19)\%$, $P = 0.009$], while the levels of LCR were significantly higher than those in control group [6 hours: $(14.93 \pm 2.27)\%$ vs. $(11.45 \pm 1.88)\%$, $P = 0.000$; 24 hours: $(19.86 \pm 3.42)\%$ vs. $(13.73 \pm 2.35)\%$, $P = 0.009$]. There were no statistical significant differences in O_2UCc and LCR at 72 hours after treatment between the two groups ($P > 0.05$). The MMSE scores at 6, 24 and 72 hours after treatment in observation group were higher than those in control group (6 hours: 15.52 ± 3.61 vs. 11.60 ± 2.49 , 24 hours: 20.05 ± 5.79 vs. 14.85 ± 5.71 ,

72 hours: 23.87 ± 5.96 vs. 18.07 ± 6.97 , all $P < 0.05$). The total effective rate in observation group was significantly higher [77.55% (76/98) vs. 61.22% (60/98), $P < 0.05$], and the mortality [3.06% (3/98) vs. 10.20% (10/98), $P < 0.05$] was obviously lower than their own counterparts in control group. The correlation analysis showed that at different time points, the levels of O_2UCc were negatively correlated to the corresponding MMSE scores ($r_{6h} = -0.153$, $r_{24h} = -0.158$, $P_{6h} = 0.032$, $P_{24h} = 0.027$), and there were positive correlations between the levels of LCR and MMSE scores ($r_{6h} = 0.473$, $r_{24h} = 0.242$, $P_{6h} = 0.000$, $P_{24h} = 0.001$) in patients with DEACMP. **Conclusions** The treatment of Ginaton in patients with DEACMP can effectively elevate the LCR and MMSE score, reduce O_2UCc , decrease mortality and improve the prognosis, thus the clinical curative effect is distinct.

【Key words】 A cute carbon monoxide poisoning; Delayed encephalopathy; Cerebral oxygen utilization coefficients; Lactate clearance rate; Ginaton

一氧化碳(CO)中毒迟发性脑病(DEACMP)是指急性CO中毒(ASCOP)患者经积极抢救治疗意识恢复,经历一段时间的假愈期后,再次出现以急性痴呆为主的一组神经精神综合征^[1],其严重影响了患者的预后和生活质量。脑氧利用率(O_2UCc)是反映脑组织氧代谢的良好指标^[2]。乳酸清除率(LCR)是反映组织器官血流灌注及氧供的常见指标^[3],有助于DEACMP患者预后的判断;在积极改善组织灌注的治疗措施下,乳酸清除越快,患者预后越好^[4]。寻找有效提高DEACMP患者LCR、降低 O_2UCc 的方法以改善患者预后,成为目前的研究热点。近年来银杏叶提取物已广泛用于临床,本研究拟观察其治疗DEACMP的效果,报告如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择和排除标准:选择河北医科大学哈励逊国际和平医院急诊医学部2011年1月至2016年3月收治的DEACMP患者。

1.1.1 入选标准:有明确的CO中毒史;中毒经过假愈期后出现的表情淡漠、记忆力减退、反应迟钝、腱反射失常、二便失禁等。

1.1.2 排除标准:脑血管意外、脑震荡、脑膜炎、糖尿病酮症酸中毒以及其他毒物中毒引起的脑病。

1.1.3 伦理学:本研究符合医学伦理学标准,并经本院伦理委员会批准,所有治疗均获得患者或家属的知情同意,并签署知情同意告知书。

1.2 患者一般情况及分组:最终196例患者入选,其中男性104例,女性92例;年龄23~79岁,平均(51.24 ± 11.09)岁;所有入组患者诊断均符合DEACMP标准^[5]。将入选患者按随机数字表法分为两组。对照组98例中男性58例,女性40例;年龄25~75岁,平均(50.38 ± 10.46)岁。观察组98例中男性56例,女性42例;年龄28~79岁,平均(52.36 ± 10.81)岁。两组性别、年龄等一般资料比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),说明两组资料均衡,有可比性。

1.3 治疗方法:对照组给予高压氧、防治脑水肿、

促进脑细胞代谢及支持疗法等基础治疗;观察组在标准治疗基础上给予银杏叶提取物金纳多(台湾济生化学制药股份有限公司,国药准字HC200900014)70 mg(加入0.9%氯化钠注射液250 mL中静脉滴注,50~60滴/min),每日1次;两组患者均连续治疗2周。患者如有肝肾功能异常或不良反应,立即停药并及时处理。

1.4 观察指标及方法

1.4.1 O_2UCc 、LCR、简易精神状态检查量表(MMSE)评分测定:于治疗前和治疗后6、24、72 h在不吸氧条件下取颈内动、静脉血,检测颈内动、静脉血氧饱和度(SaO_2 、 SjO_2),根据公式计算 O_2UCc [$O_2UCc = S(a-j)O_2 / SaO_2$]。同时取1 mL动脉血,采用美国雅培公司i-STAT System型血气生化分析仪检测患者动脉血乳酸(Lac)水平(正常值1~2 mmol/L),然后计算LCR [$LCR = (\text{初始 Lac} - \text{治疗后 Lac}) / \text{初始 Lac} \times 100\%$]^[5]。连续3次记录MMSE评分(如患者死亡则评分终止)。比较两组患者治疗前及治疗后6、24、72 h的 O_2UCc 、LCR、MMSE评分。

1.4.2 预后:从患者入住病房作为研究起点,观察患者住院期间治疗效果及病死率。

1.4.3 相关性分析:采用Pearson相关分析法检验 O_2UCc 和LCR水平与MMSE评分的相关性。

1.5 疗效评定标准:①痊愈:意识清楚,原有临床症状消失,生活可以完全自理并恢复正常。②好转:意识恢复,原有临床症状不同程度恢复,遗留部分神经精神障碍。③无效:临床症状没有改善或者加重。总有效率=(痊愈例数+好转例数)/总例数 $\times 100\%$ 。

1.6 统计学方法:使用SPSS 17.0统计软件进行数据分析,正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 t 检验;计数资料的比较采用 χ^2 检验;相关性分析采用Pearson相关检验; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗前后 O_2UCc 比较(图1):两组入院

时 O₂UCc 差异无统计学意义 ($t=0.243, P=0.809$) ; 观察组治疗后 6 h、24 h O₂UCc 明显低于对照组 ($t=4.124、2.627$, 均 $P<0.05$), 治疗 72 h 后两组 O₂UCc 差异无统计学意义 ($t=1.942, P=0.054$)。

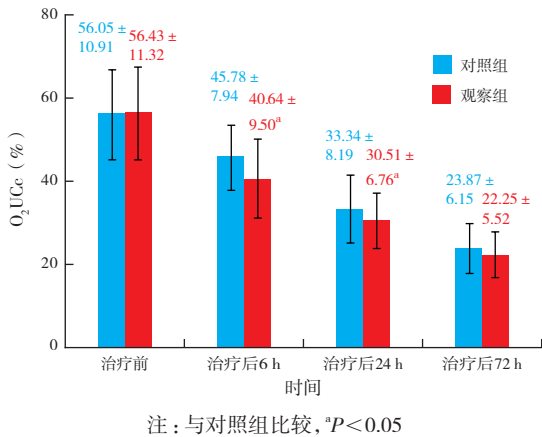


图 1 两组患者治疗前后 O₂UCc 比较

2.2 两组治疗前 Lac 和治疗后 LCR 比较(图 2): 观察组和对照组治疗前 Lac 水平差异无统计学意义 (mmol/L: 5.30 ± 0.56 比 5.32 ± 0.46, $t=0.210, P=0.834$); 观察组治疗后 6 h、24 h LCR 明显高于对照组 ($t=11.66、14.60$, 均 $P<0.05$); 治疗 72 h 后两组 LCR 差异无统计学意义 ($t=0.235, P=0.815$)。

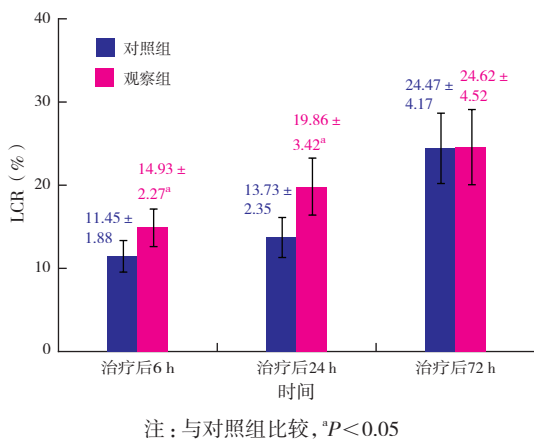


图 2 两组患者治疗后 LCR 比较

2.3 两组治疗前后 MMSE 评分比较(图 3): 观察组治疗 6、24、72 h MMSE 评分均较对照组明显升高 ($t=8.840、6.323、6.308$, 均 $P<0.05$)。

2.4 两组临床疗效比较(表 1): 观察组痊愈率和总有效率均显著高于对照组 ($\chi^2=4.007、6.149, P=0.045、0.003$), 病死率显著低于对照组 ($\chi^2=4.037, P=0.045$)。

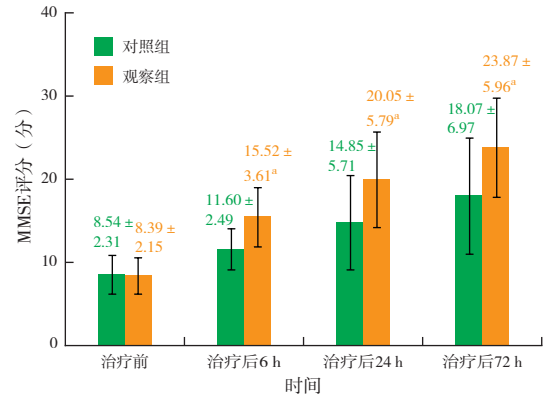


图 3 两组患者治疗前后 MMSE 评分比较

表 1 两组临床疗效比较

组别	例数 (例)	痊愈率 [% (例)]	好转率 [% (例)]	无效率 [% (例)]	总有效率 [% (例)]	病死率 [% (例)]
对照组	98	40.81 (40)	20.41 (20)	38.78 (38)	61.22 (60)	10.20 (10)
观察组	98	55.10 (54) ^a	22.45 (22)	22.45 (22)	77.55 (76) ^a	3.06 (3) ^a

注: 与对照组比较, ^a $P<0.05$

2.5 DEACMP 患者 O₂UCc 和 LCR 与 MMSE 评分的相关性分析(图 4): 6 h、24 h O₂UCc 与 MMSE 评分均呈负相关, 而 LCR 与 MMSE 评分均呈正相关。

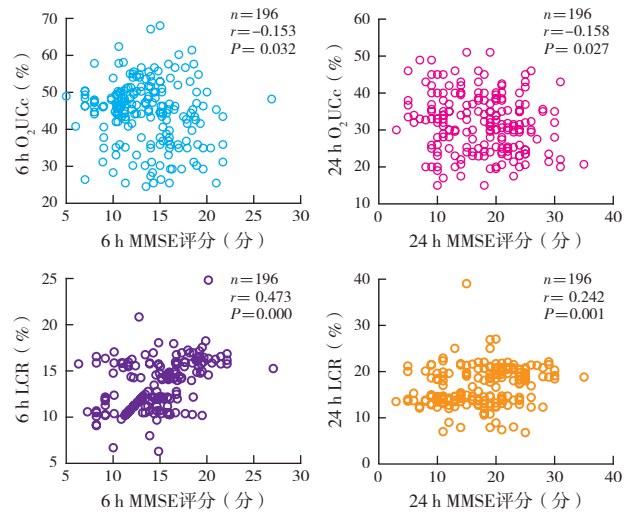


图 4 DEACMP 患者治疗 6 h(左)和 24 h(右) O₂UCc(上)、LCR(下)与 MMSE 评分的相关性分析

3 讨论

ASCOP 可导致机体多个器官出现缺氧性病 变, 以中枢神经系统功能损害为主, 经过 2 ~ 60 d 的临床假愈期后, 可再次出现以急性痴呆为主要表现的异常神经精神综合征, 临床上称为 DEACMP, 其症状表现为大脑皮质局部、锥体及锥体外系功

能障碍及精神意识障碍^[6-7]。乳酸是组织缺氧、细胞氧利用障碍导致机体线粒体活性降低、丙酮酸不能通过三羧酸循环的氧化还原而成^[3],是体内糖无氧酵解的终末产物。乳酸水平可以反映组织灌注、氧合代谢状况,动脉血乳酸正常范围为 1~2 mmol/L,随缺氧时间延长,乳酸生成增加,其升高早于常规血流动力学指标^[8]。有研究表明,可将血乳酸 > 2 mmol/L 的持续时间作为评估患者器官功能恢复和预后的指标,因此早期动态监测乳酸成为评估预后的重要手段^[9-10]。还有资料显示,早期乳酸水平越高,12 h 乳酸越低,则重症感染患者预后越差^[11]。本研究显示,金纳多联合常规治疗能明显提高 DEACMP 患者的 LCR 和 MMSE 评分,降低 O₂UCc 和病死率,表明金纳多能改善 DEACMP 患者的神经功能和预后,临床疗效显著。

目前,在 DEACMP 的发病机制中,脑组织的缺血、缺氧学说和自由基对神经系统的损伤学说成为研究热点,脑组织缺氧后诱发氧自由基大量生成,可导致神经细胞凋亡,从而使脑缺氧进行性加重,导致脑氧供需失衡,影响脑氧代谢,使神经功能低下,从而影响 DEACMP 患者的意识状态。目前 O₂UCc 的监测与颅脑其他监测方法相比更能准确地反映脑的氧代谢状况^[12]。脑部血液供应来自两侧颈内动脉和椎动脉,血液主要由颈内静脉回流,因此大脑氧代谢水平可通过 S_jO₂ 反映, SaO₂ 和 S_jO₂ 的差值反映脑组织摄氧量或耗氧量,因此 O₂UCc 更接近实际值,能更直观、更科学地反映脑组织的氧代谢状况^[13]。O₂UCc 也可作为评估危重患者病情和提示预后的指标, O₂UCc 超出正常利用范围,无论是高于还是低于正常值,都说明机体处于缺氧状态,且异常持续时间越长,预后越差。本研究显示,治疗后 6 h、24 h 观察组 O₂UCc 均低于对照组,说明金纳多能改善 DEACMP 患者早期 O₂UCc,从而改善脑缺氧状态。

金纳多是传统中药银杏叶中提取的天然活性物质,其主要有效成分含黄酮类和银杏内酯,具有清除氧自由基、抑制脂质过氧化、拮抗血小板聚集、改善血液流变性、降低血液黏稠度、改善循环障碍的作用;另外,金纳多还可以增加脑梗死患者的大脑局部血流量,增加组织对氧的利用,以达到改善血液循环,促进脑功能恢复的效果^[14-15]。MMSE 是目前国际上最具影响力的认知缺损筛查工具^[16],本研究采用 MMSE 评价 DEACMP 患者的认知障碍、智能及日常生活能力等,能够更客观地反映患者的病情,以便于评价临床治疗效果。本研究显示:金纳多能显著

增加 LCR 和 MMSE 评分,降低 O₂UCc,改善组织器官灌注,提示在减轻机体缺氧所引起的神经损害方面金纳多联合常规治疗优于单独常规治疗;且患者病死率降低,观察组 MMSE 评分明显高于对照组,说明应用金纳多能减轻患者病情,降低死亡风险,改善患者预后;相关性分析提示, O₂UCc 与 MMSE 评分呈负相关, LCR 与 MMSE 评分呈正相关。

综上所述,金纳多通过降低患者 O₂UCc、增加 LCR、改善组织灌注,有利于乳酸排出,从而减轻脑细胞损伤,起到改善 DEACMP 神经功能的作用,并能降低患者病死率,提高痊愈率和生存质量,改善预后。但因本研究病例数有限,仍需增加样本量进行多中心临床研究加以证实。

参考文献

- [1] 顾仁骏. 急性一氧化碳中毒及其迟发性脑病的临床诊疗[J]. 中国全科医学, 2013, 16(17): 1943-1945.
- [2] 田辉, 吴铁军, 张连群, 等. 重症颅脑损伤患者脑氧利用率的临床研究[J]. 中华危重病急救医学, 2004, 16(4): 223-225.
- [3] Sandhoff K, Harzer K. Gangliosides and gangliosidosis: principles of molecular and metabolic pathogenesis [J]. J Neurosci, 2013, 33(25): 10195-10208.
- [4] 王维展, 马国营, 赵玲俊, 等. 血乳酸清除率与急性一氧化碳中毒迟发性脑病的相关性研究[J]. 中华危重病急救医学, 2013, 25(10): 622-626.
- [5] 陆在英, 钟南山. 内科学[S]. 7版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 936-938.
- [6] Hampson NB, Dunn SL, Yip FY, et al. The UHMS/CDC carbon monoxide poisoning surveillance program: three-year data [J]. Undersea Hyperb Med, 2012, 39(2): 667-685.
- [7] 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]. 中国急救医学, 2012, 32(11): 1041-1045.
- [8] 田焕焕, 韩沙沙, 吕长俊, 等. 早期目标乳酸清除率对肺部感染致脓毒性休克治疗的作用[J]. 中华危重病急救医学, 2012, 24(1): 42-45.
- [9] 王维展, 李敬, 马国营, 等. 金纳多对一氧化碳中毒迟发性脑病的临床价值[J]. 中华急诊医学杂志, 2016, 25(2): 205-209.
- [10] 赵珊珊, 金兆辰, 虞志新, 等. 早期乳酸清除率与心脏骤停后患者神经功能预后的关系[J]. 中华医学杂志, 2015, 95(19): 1468-1470.
- [11] 韩利红, 马原, 郑有光. 血乳酸在重症感染患者预后中的影响研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2015, 25(13): 2996-2998.
- [12] 缪文丽, 王玮瑾, 李海玲, 等. 电项针对成人缺氧缺血性脑病患者脑氧利用率的影响[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2010, 17(6): 352-354.
- [13] 程子昊, 刘颖, 刘汉. 应用脑组织氧利用率评估老年感染性休克患者的病情及预后[J]. 实用医学杂志, 2014, 30(12): 1926-1929.
- [14] 官堂明, 黄家园, 黄浩浩, 等. 银杏叶提取物防治神经系统疾病的临床研究进展[J]. 中国老年学杂志, 2012, 32(22): 5078-5081.
- [15] 李兆月. 金纳多对脑梗死患者血液流变学及血管活性物质水平的影响[J]. 临床与病理杂志, 2014, 34(5): 584-588.
- [16] Seino K, Hayashida A, Iseki K. Case of carbon monoxide poisoning with delayed encephalopathy assessed by magnetic resonance imaging [J]. Chudoku Kenkyu, 2013, 26(1): 54-60.

(收稿日期: 2016-03-02)

(本文编辑: 邸美仙 李银平)