

丹参川芎嗪注射液联合神经节苷脂治疗 一氧化碳中毒后患者脑氧利用率的变化及意义

齐洪娜 王磊 安立娟 孔繁托 肖青勉 王维展 王璞

053000 河北衡水, 河北医科大学附属哈励逊国际和平医院急救医学部

通讯作者: 齐洪娜, Email: 894582067@qq.com

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2017.02.009

【摘要】 目的 观察急性一氧化碳中毒(ACOP)患者应用丹参川芎嗪注射液联合神经节苷脂治疗后脑氧利用率(O_2UCc)的变化及意义。**方法** 采用前瞻性研究方法,选择 2011 年 1 月至 2016 年 1 月入住河北医科大学附属哈励逊国际和平医院急救医学部的 206 例 ACOP 患者,按随机数字表法分为丹参川芎嗪组、神经节苷脂组和丹参川芎嗪注射液联合神经节苷脂治疗组(联合治疗组)。所有患者均于治疗前及治疗后 6 h、1 d、3 d 经颈内动脉和颈内静脉采血,检测颈内动脉血氧饱和度(SaO_2)和颈内静脉血氧饱和度(SjO_2),根据公式推导 O_2UCc [$O_2UCc = S(a-j)O_2/SaO_2$]。比较 3 组患者治疗前后 O_2UCc 的变化;观察治疗 14 d 后患者临床症状改善情况、ACOP 迟发性脑病(DEACMP)的发生率及 28 d 病死率。**结果** 联合治疗组总有效率明显高于丹参川芎嗪组和神经节苷脂组[91.67%(66/72)比 77.27%(51/66)、77.94%(53/68),均 $P < 0.05$]。3 组患者治疗前 O_2UCc 水平比较差异无统计学意义;治疗后 6 h 和 1 d 联合治疗组 O_2UCc 均明显低于丹参川芎嗪注射液组和神经节苷脂组[6 h: (38.13±7.95)% 比 (42.96±7.58)%、(42.30±9.87)%, 1 d: (28.42±5.41)% 比 (33.27±7.53)%、(32.64±6.76)%,均 $P < 0.05$],而丹参川芎嗪组、神经节苷脂组患者治疗 6 h 和 1 d 后 O_2UCc 比较差异无统计学意义;治疗 3 d 后丹参川芎嗪组、神经节苷脂组、联合治疗组 O_2UCc 水平数值已接近[分别为 (23.87±6.06)%、(22.38±6.09)%、(23.68±4.34)%,均 $P > 0.05$]。联合治疗组 DEACMP 发生率和 28 d 病死率均低于丹参川芎嗪组和神经节苷脂组[发生率: 2.78%(2/72)比 12.12%(8/66)、14.71%(10/68), 28 d 病死率: 2.78%(2/72)比 13.64%(9/66)、16.18%(11/68),均 $P < 0.05$],而丹参川芎嗪组与神经节苷脂组 DEACMP 发生率和 28 d 病死率比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。3 组均无不良反应发生。**结论** 丹参川芎嗪联合神经节苷脂治疗 ACOP 患者能有效降低 O_2UCc 水平和 DEACMP 的发生率以及 28 d 病死率,改善患者预后,临床疗效良好。

【关键词】 一氧化碳中毒,急性; 丹参川芎嗪注射液; 神经节苷脂; 脑氧利用率

基金项目: 河北省衡水市科技计划项目(13007Z)

Changes and significance of cerebral oxygen utilization coefficients in patients with acute carbon monoxide poisoning after treatment with Danshen Chuanxiongqin injection combined with ganglioside Qi Hongna, Wang Lei, An Lijuan, Kong Fantuo, Xiao Qingmian, Wang Weizhan, Wang Pu
Department of Emergency, Harrison International Peace Hospital Affiliated to Hebei Medical University, Hengshui 053000, Hebei, China

Corresponding author: Qi Hongna, Email: 894582067@qq.com

【Abstract】 Objective To investigate the changes and significance of cerebral oxygen utilization coefficients (O_2UCc) in patients with acute carbon monoxide poisoning (ACOP) after treatment with Danshen Chuanxiongqin injection combined with ganglioside. **Methods** A prospective study was conducted. Two hundreds and six patients with ACOP admitted to the Department of Emergency in Harrison International Peace Hospital Affiliated to Hebei Medical University from January 2011 to January 2016 were enrolled, and they were divided into Danshen Chuanxiongqin group, ganglioside group and Danshen Chuanxiongqin injection combined with ganglioside group (combined treatment group) by random number table. The changes in oxygen saturation of internal carotid artery blood (SaO_2) and oxygen saturation of internal jugular vein blood (SjO_2) were detected by blood gas analysis for all the patients before and 6 hours, 1 day, 3 days after treatment, and then according to the rate of oxygen utilization formula [$O_2UCc = S(a-j)O_2/SaO_2$], O_2UCc was calculated. Before and after treatment, the changes of O_2UCc in three groups were compared; after treatment for 14 days, the improvement of clinical symptoms, the incidence of delayed encephalopathy after acute carbon monoxide poisoning (DEACMP) and the 28-day mortality were observed. **Results** The total therapeutic effective rate of combined treatment group was significantly higher than that in either Danshen Chuanxiongqin injection group or ganglioside group [91.67% (66/72) vs. 77.27% (51/66), 77.94% (53/68), both $P < 0.05$]. Before treatment, there were no differences in levels of O_2UCc among three groups ($P > 0.05$); after treatment for 6 hours and 1 day, the level of O_2UCc in combined treatment group was obviously lower than either that of Danshen Chuanxiongqin injection group or of ganglioside group [6 hours: (38.13±7.95)% vs. (42.96±7.58)%, (42.30±9.87)%, 1 day: (28.42±5.41)% vs. (33.27±7.53)%, (32.64±6.76)%, all $P < 0.05$], and the levels of O_2UCc at 6 hours and 1 day after treatment had no statistical significant differences between those in Danshen Chuanxiongqin injection group and ganglioside group ($P > 0.05$); after treatment

for 3 days, the percentages of O_2UCc levels were very close in Danshen Chuanxiongqin injection group, ganglioside group and combined treatment group [(23.87±6.06)%, (22.38±6.09)%, (23.68±4.34)%, respectively, all $P > 0.05$]; The incidence of DEACMP and the 28-day mortality after treatment in combined treatment group were lower than those in Danshen Chuanxiongqin injection group or ganglioside group [the incidence of DEACMP: 2.78% (2/72) vs. 12.12% (8/66), 14.71% (10/68), the 28-day mortality: 2.78% (2/72) vs. 13.64% (9/66), 16.18% (11/68), both $P < 0.05$]; while the incidence of DEACMP and the 28-day mortality after treatment had no statistical significant differences between Danshen Chuanxiongqin injection group and ganglioside group (all $P > 0.05$). No adverse reactions occurred in the three groups. **Conclusion** The treatment of Danshen Chuanxiongqin injection combined with ganglioside in treatment of ACOP patients can effectively reduce the O_2UCc , decrease the occurrence of DEACMP and 28-day mortality, thus it may improve the prognosis, and the clinical curative effect is distinct.

【Key words】 Acute carbon monoxide poisoning; Danshen Chuanxiongqin injection; Ganglioside; Cerebral oxygen utilization coefficients

急性一氧化碳中毒(ACOP)后主要引起组织缺氧,而缺氧、能量衰竭是发生损伤级联反应的首要条件^[1]。脑氧利用率(O_2UCc)是反映脑氧代谢的良好指标^[2]。研究发现,神经节苷脂能改善脑组织的缺血、缺氧状态,并明显减轻神经元损害,显著减少后遗症的发生^[3]。丹参川芎嗪注射液具有活血化瘀的作用,现代药理学研究表明其具有增加组织器官灌注,改善患者神经功能缺损状态的作用^[4]。且有研究表明,高压氧联合醒脑开窍治疗对缺血缺氧性脑损伤有良好疗效^[5]。本研究通过观察在高压氧等基础治疗上给予丹参川芎嗪注射液联合神经节苷脂治疗 ACOP 患者的疗效,以期为临床诊治提供有意义的资料。

1 资料与方法

1.1 病例入选和排除标准

1.1.1 入选标准: 患者有明确一氧化碳(CO)气体接触史;有 ACOP 的临床表现,急诊血碳氧血红蛋白(HbCO)定性试验阳性。

1.1.2 排除标准: 脑血管意外、糖尿病酮症酸中毒、有精神病史、精神障碍及其他中毒引起的昏迷。

1.1.3 伦理学: 本研究符合医学伦理学标准,并经医院伦理委员会批准,所有抢救治疗和检测方法均取得患者家属的知情同意。

1.2 一般资料: 采用前瞻性研究方法,选择 2011 年 1 月至 2016 年 1 月入住河北医科大学附属哈励逊国际和平医院急救医学部的 ACOP 患者 206 例,其中男性 104 例,女性 102 例;年龄 23~75 岁,平均(46.38±19.24)岁,中毒至来本院就诊时间 0.5~

5.5 h,平均(3.0±0.4)h;所有患者均为中毒后初诊本院,均符合 ACOP 诊断标准^[6]。

1.3 分组及治疗方法: 将 206 例 ACOP 患者按随机数字表法分为丹参川芎嗪组、神经节苷脂组和丹参川芎嗪注射液联合神经节苷脂治疗组(联合治疗组)。3 组性别、年龄、中毒程度、中毒至来本院就诊时间、既往病史等一般资料比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$;表 1),说明两组资料均衡,有可比性。

1.4 治疗方法: 所有患者均给予西医常规治疗(不包括与丹参川芎嗪和神经节苷脂有相同或拮抗作用的药物)高压氧、防治脑水肿、促进脑细胞代谢及支持疗法等;丹参川芎嗪组在西医常规治疗基础上给予丹参川芎嗪注射液(贵州拜特药业有限公司,国药准字 H52020959)10 mL 加入到 0.9% 氯化钠注射液 250 mL 中静脉滴注(静滴,每分钟 50~60 滴),每日 1 次;神经节苷脂组在西医常规治疗基础上给予神经节苷脂注射液(齐鲁制药有限公司,国药准字 H20046213)100 mg 加入到 0.9% 氯化钠注射液 250 mL 中静滴(50~60 滴/min),每日 1 次;联合治疗组在西医常规治疗基础上给予丹参川芎嗪注射液和神经节苷脂联合治疗;14 d 为 1 个疗程,随后均按 ACOP 常规治疗,患者如有肝肾功能异常或不良反应,立即停药并及时处理。

1.5 观察指标: 于治疗前及治疗后 6 h、1 d、3 d 经颈内动脉和颈内静脉取血,检测颈内动脉血氧饱和度(SaO_2)、颈内静脉血氧饱和度(SjO_2),根据公式计算 O_2UCc [$O_2UCc = S(a-j)O_2/SaO_2$];比较 3 组患者治疗前及治疗后 6 h、1 d、3 d O_2UCc 的变化;观察

表 1 3 组患者的一般资料比较

组别	例数 (例)	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	性别(例)		中毒至来本院 就诊时间(h, $\bar{x} \pm s$)	中毒程度(例)			既往病史(例)			
			男性	女性		轻度	中度	重度	冠心病	高血压	糖尿病	脑梗死
丹参川芎嗪组	66	46.14±19.36	34	32	2.9±0.3	24	33	9	10	11	10	11
神经节苷脂组	68	46.52±18.35	35	33	3.1±0.4	25	35	8	11	12	9	9
联合治疗组	72	46.48±20.01	35	37	3.0±0.5	27	35	10	12	14	12	10

患者住院期间临床疗效及 28 d 病死率, 60 d 后随访患者 ACOP 迟发性脑病 (DEACMP) 发生率及不良反应发生情况。

1.6 疗效判定标准:痊愈为意识清楚, 原有临床症状消失, 生活可以完全自理。好转为意识恢复, 临床症状较前有改善, 神经精神障碍未完全改善。无效为昏迷程度、临床症状无改善或加重, 未进入恢复期, 生活不能自理。总有效率 = (痊愈例数 + 好转例数) / 总例数 × 100%。

1.7 统计学方法:使用 SPSS 17.0 统计软件分析数据, 符合正态分布的计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 两组间比较采用 *t* 检验, 多组间比较采用重复测量的方差分析或单因素方差分析, 计数资料以率 (例) 表示, 采用 χ^2 检验, 检验水准 $\alpha = 0.05$, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组患者治疗前后 O₂UCc 的比较 (表 2):3 组患者治疗前 O₂UCc 比较差异无统计学意义 ($F = 1.329$, $P = 0.720$); 3 组治疗前后及治疗后各时间点间比较差异均有统计学意义 ($F_{总} = 3.550$, $P = 0.007$); 联合治疗组治疗后 6 h、1 d O₂UCc 均明显低于丹参川芎嗪组和神经节苷脂组 (均 $P < 0.05$), 丹参川芎嗪组和神经节苷脂组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗后 3 d 3 组 O₂UCc 水平接近, 差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。

表 2 3 组患者治疗前后 O₂UCc 的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数 (例)	O ₂ UCc (%)			
		治疗前	治疗后 6 h	治疗后 1 d	治疗后 3 d
丹参川芎嗪组	66	55.11 ± 10.93	42.96 ± 7.58	33.27 ± 7.53	23.87 ± 6.06
神经节苷脂组	68	56.51 ± 7.98	42.30 ± 9.87	32.64 ± 6.76	22.38 ± 6.09
联合治疗组	72	55.62 ± 11.15	38.13 ± 7.95 ^{ab}	28.42 ± 5.41 ^{ab}	23.68 ± 4.34

注: 与丹参川芎嗪组比较, ^a $P < 0.05$; 与神经节苷脂组比较, ^b $P < 0.05$

2.2 3 组患者临床疗效比较 (表 3):联合治疗组患者痊愈率高于丹参川芎嗪组和神经节苷脂组, 无效率低于丹参川芎嗪组和神经节苷脂组, 联合治疗组总有效率明显高于丹参川芎嗪组和神经节苷脂组 ($P < 0.05$), 神经节苷脂组与丹参川芎嗪组比较差异

无统计学意义 ($P > 0.05$)。

2.3 3 组 DEACMP 发生率和 28 d 病死率比较 (表 3):治疗后联合治疗组 DEACMP 发生率和 28 d 病死率均低于丹参川芎嗪组和神经节苷脂组 (均 $P < 0.05$), 神经节苷脂组和丹参川芎嗪组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

2.4 不良反应:3 组患者治疗过程中均未发现由丹参川芎嗪注射液和神经节苷脂引起的肝肾功能异常、药物过敏等不良反应。

3 讨论

ACOP 发生率、病死率均较高^[7], ACOP 可以造成中枢神经系统为主的多器官损害, 经过 2 ~ 60 d 的临床假愈期, 可再次出现异常神经精神症状, 其中以急性痴呆为主, 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和意识障碍^[8], 因此, 临床医师应加强早期治疗, 减少 DEACMP 的发生。人脑血液主要通过颈内静脉回流, 因此 S_jO₂ 能代表脑氧代谢水平。SaO₂ 与 S_jO₂ 之差可反映脑组织氧摄取量或氧耗量。O₂UCc 是由 SaO₂ 与 S_jO₂ 两项指标结合而成, 可以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, O₂UCc 是反映脑氧代谢状况的良好指标^[9]。本研究显示, 丹参川芎嗪注射液联合神经节苷脂治疗 ACOP 患者 6 h、1 d O₂UCc 明显低于单独药物治疗组, 而两单独药物治疗组比较差异无统计学意义, 治疗后 3 d 3 组患者 O₂UCc 比较差异无统计学意义, 可能由于长时间缺氧已经造成组织和细胞发生不可逆损伤。

丹参川芎嗪注射液有效成分为丹参素和川芎嗪, 广泛应用于脑血管疾病的治疗中, 且疗效令人满意^[10]。现代药理学研究表明, 丹参、川芎等活血化瘀中药具有脑组织保护作用, 可改善血流动力学, 增强机体抗氧化能力, 扩张血管、清除氧自由基、抗血栓形成等^[11]。丹参川芎嗪注射液有解除心脑血管痉挛的作用, 不仅能抗血小板聚集、降低血黏度、改善血液流变学, 还可以改善患者的神经功能, 增

表 3 3 组患者的临床疗效、DEACMP 发生率及 28 d 病死率比较

组别	例数 (例)	临床疗效 [% (例)]			总有效率 [% (例)]	DEACMP 发生率 [% (例)]	28 d 病死率 [% (例)]
		痊愈率	好转率	无效率			
丹参川芎嗪组	66	56.06 (37)	21.21 (14)	22.73 (15)	77.27 (51)	12.12 (8)	13.64 (9)
神经节苷脂组	68	55.88 (38)	22.06 (15)	22.06 (15)	77.94 (53)	14.71 (10)	16.18 (11)
联合治疗组	72	76.39 (55) ^{ab}	15.28 (11)	8.33 (6)	91.67 (66) ^{ab}	2.78 (2) ^{ab}	2.78 (2) ^{ab}

注: 与丹参川芎嗪组比较, ^a $P < 0.05$; 与神经节苷脂组比较, ^b $P < 0.05$

加治疗有效率^[12]。神经节苷脂是一种含唾液酸的糖鞘脂,是一种新型的神经保护类药物,可以通过血脑屏障,改善损伤部位脑血流,增加脑组织供血供氧,减轻损伤后脑水肿,有效促进神经细胞的生长、分化和再生,是脑神经细胞生长和发育的必需物质^[13-14]。

本研究治疗过程中患者均未出现药物不良反应,说明两种药物使用安全;丹参川芎嗪或神经节苷脂单药治疗组痊愈率和总有效率均低于联合治疗组, O₂UCc 水平改善情况均不及联合治疗组明显;两药联合治疗后患者 DEACMP 发生率及病死率均较单药治疗组显著降低,而单药治疗两组间各指标比较差异无统计学意义,提示在减轻机体缺氧所引起的神经损害方面丹参川芎嗪注射液联合神经节苷脂疗效优于单独用药治疗;两药联合应用能减轻患者病情,降低死亡风险,改善预后。

综上所述,丹参川芎嗪注射液联合神经节苷脂治疗可提高 ACOP 患者痊愈率,降低 O₂UCc,从而改善脑组织灌注,进一步降低脑损伤程度,对 ACOP 的神经功能起到改善作用,降低 DEACMP 发生率和患者病死率,改善其生存质量及预后,为 ACOP 患者早期有效的综合治疗提供重要临床数据,值得临床推广应用。

参考文献

[1] 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.

[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] Fox JL. Volunteer GM wheat, mischief or carelessness? [J]. Nat Biotechnol, 2013, 31(8):669-670.

[4] 吴丽霜.丹参川芎嗪注射液联合康复训练治疗急性缺血性中风的临床观察[J].中国中医急症,2016,25(2):311-313.

[5] 郭丽红,杨彩凤.高压氧结合醒脑开窍针法治疗脑梗死早期康复的疗效观察[J].实用检验医师杂志,2010,2(1):33-35.

[6] 陆在英,钟南山.内科学[M].7版.北京:人民卫生出版社,2008:935-938.

[7] Lee SJ, Kang JH, Kim NY, et al. A case report of carbon monoxide poisoning induced cardiomyopathy complicated with left ventricular thrombus [J]. J Cardiovasc Ultrasound, 2011, 19(2):83-86.

[8] 王维展,齐洪娜,肖青勉,等.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[J].中国中西医结合急救杂志,2016,23(5):504-507.

[9] 缪文丽,王玮瑾,李海玲,等.电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.

[10] 倪小佳,刘少南,郭新峰.川芎嗪注射液治疗脑卒中疗效和安全性的 Meta 分析[J].中国实验方剂学杂志,2013,19(3):325-332.

[11] 耿国民,任国玉.丹参川芎嗪联合曲克芦丁脑蛋白水解物治疗急性脑梗死 38 例[J].中国药业,2013,22(6):108-109.

[12] 陶玉东,王东雁,周文江,等.针灸穴位注射与康复训练三级治疗方案对脑梗死后肩-手综合征上肢功能及日常生活活动能力的影响[J].中国中西医结合急救杂志,2016,23(5):532-535.

[13] Chen XF, Wang R, Yin YM, et al. The effect of monosialotetrahexosylganglioside (GM1) in prevention of oxaliplatin induced neurotoxicity: a retrospective study [J]. Biomed Pharmacother, 2012, 66(4):279-284.

[14] Ledeen R, Wu G. New findings on nuclear gangliosides: overview on metabolism and function [J]. J Neurochem, 2011, 116(5):714-720.

(收稿日期:2016-12-30)

• 消息 •

中国科技信息研究所 2016 年版《中国科技期刊引证报告》(核心版)

——临床医学综合类期刊影响因子和综合评价总分前 10 位排序表

期刊名称	影响因子	排位	期刊名称	综合评价总分	排位
中华危重病急救医学	2.919	1	中华危重病急救医学	67.92	1
中国中西医结合急救杂志	1.986	2	中国全科医学	64.27	2
中国临床医生杂志	1.449	3	实用医学杂志	62.37	3
中华全科医学	1.046	4	中国中西医结合急救杂志	45.91	4
中华急诊医学杂志	1.042	5	中华全科医学	45.60	5
中国疼痛医学杂志	0.980	6	中国急救医学	40.73	6
中国全科医学	0.953	7	中国临床医学	39.96	7
中国输血杂志	0.927	8	临床和实验医学杂志	38.66	8
中国急救医学	0.918	9	中华急诊医学杂志	38.62	9
实用医学杂志	0.906	10	临床与病理杂志	37.25	10