

# 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

丁晓瑜 王利 张月恒 王景麟 邹勇 康海 毕明俊 李琴

264000 山东烟台, 青岛大学附属烟台毓璜顶医院中西医结合病房(丁晓瑜、王利、王景麟、邹勇、李琴), 急诊科(康海、毕明俊); 266071 山东青岛, 青岛大学医学院临床医学部(丁晓瑜); 264003 山东烟台, 滨州医学院临床医学院(张月恒)

通讯作者: 李琴, Email: liqin701015@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2018.01.004

**【摘要】** **目的** 探讨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(DEACMP)患者认知缺陷及运动功能障碍的影响。**方法** 选择青岛大学附属烟台毓璜顶医院 2011 年 1 月至 2015 年 12 月收治的 67 例 DEACMP 患者, 常规治疗对照组(给予吸氧 + 胞二磷胆碱 + B 族维生素)19 例、高压氧治疗组(HBO 组, 在常规治疗基础上给予高压氧治疗, 每日 1 次)24 例和醒智益脑颗粒治疗组(XZYN 组, 给予常规治疗 + 高压氧 + 醒智益脑免煎颗粒治疗, 共 2 个月)24 例。于治疗前、治疗后 1 个月和 2 个月用日常生活能力(ADL)量表、蒙特利尔认知评估量表(MoCA)、简易智能精神状态检查量表(MMSE)评价患者的认知功能和运动功能; 采用年龄相关性脑白质改变(ARWMC)量表评价患者的脑白质损伤程度; 采用肌电图诱发电位仪检测 P300 波幅和潜伏期判断患者的认知损害严重程度以及预后。**结果** 随时间延长, 3 组治疗后 ADL、MoCA、MMSE 及 P300 波幅均逐渐升高, ARWMC 均逐渐降低, P300 潜伏期逐渐缩短, 且上述指标以 XZYN 组治疗后 2 个月的变化较 HBO 组和对照组更显著[ADL 评分(分):  $70.2 \pm 8.3$  比  $60.5 \pm 8.1$ 、 $23.0 \pm 6.1$ , MoCA 评分(分):  $26.1 \pm 3.1$  比  $22.2 \pm 2.7$ 、 $18.2 \pm 3.6$ , MMSE 评分(分):  $25.9 \pm 4.1$  比  $22.4 \pm 3.5$ 、 $18.1 \pm 4.5$ , ARWMC(分):  $7.0 \pm 2.1$  比  $8.7 \pm 2.2$ 、 $15.2 \pm 3.3$ , P300 潜伏期(ms):  $332.9 \pm 20.4$  比  $352.5 \pm 23.6$ 、 $381.7 \pm 30.3$ , P300 波幅( $\mu V$ ):  $6.5 \pm 1.6$  比  $5.6 \pm 1.3$ 、 $4.1 \pm 1.5$ , 均  $P < 0.05$ ]。**结论** 醒智益脑颗粒联合高压氧治疗能明显改善 DEACMP 患者的认知及运动功能, 减轻脑白质损伤程度。

**【关键词】** 一氧化碳中毒迟发性脑病; 醒智益脑颗粒; 高压氧治疗; 认知和运动功能障碍; 年龄相关性脑白质改变量表; P300 波幅; 中西医结合疗法

**基金项目:** 国家自然科学基金(81571283); 山东省自然科学基金(ZR2016HL21, ZR2017LH068); 山东省中医药科技发展计划项目(2015-420); 山东省医药卫生科技发展项目(2015WS0020)

## Effects of Xingzhi Yinao particles combined with hyperbaric oxygen therapy on cognitive and motor dysfunction in patients with delayed encephalopathy after acute carbon monoxide poisoning

Ding Xiaoyu, Wang Li, Zhang Yueheng, Wang Jinglin, Zou Yong, Kang Hai, Bi Mingjun, Li Qin

Department of Integrated Chinese and Western Medicine, the Affiliated Yantai Yuhuangding Hospital of Qingdao University, Yantai 264000, Shandong, China (Ding XY, Wang L, Wang JL, Zou Y, Li Q); Department of Emergency, the Affiliated Yantai Yuhuangding Hospital of Qingdao University, Yantai 264000, Shandong, China (Kang H, Bi MJ); Department of Clinical Medicine, Qingdao University Medical College, Qingdao 266071, Shandong, China (Ding XY); Department of Clinical Medicine, Binzhou Medical College of Qingdao Medical University, Yantai 264003, Shandong, China (Zhang YH)

Corresponding author: Li Qin, Email: liqin701015@163.com

**【Abstract】** **Objective** To investigate the therapeutic effects of Xingzhi Yinao (XZYN) particles combined with hyperbaric oxygen therapy on cognitive impairment and motor dysfunction in patients with delayed encephalopathy after acute carbon monoxide poisoning (DEACMP). **Methods** Sixty-seven patients with DEACMP were admitted to the Affiliated Yantai Yuhuangding Hospital of Qingdao University from January 2011 to December 2015, and they were randomly divided into a control group (given conventional treatment such as inhalation of oxygen, cytidine diphosphate cholin and vitamin B, 19 cases), a hyperbaric oxygen (HBO) treatment group (given conventional treatment + hyperbaric oxygen therapy once a day, 24 cases) and a XZYN particles treatment (XZYN group, given conventional treatment, hyperbaric oxygen and XZYN particles, 24 cases), the therapeutic course being 2 months in the three groups. Before and after treatment for 1 and 2 months, the cognitive function and motor function of the patients were evaluated by the use of activity of daily living (ADL) scale, Montreal cognitive assessment (MoCA) scale, and mini-mental state examination (MMSE) scale; the severity of cerebral white matter injury was assessed by age related white matter changes (ARWMC) scale; and the electromyographic evoked potential was used to detect the amplitude and latency of P300 to assess the severity of cognition impairment and prognosis. **Results** With the prolongation of therapeutic time, after treatment, the neurological function scores of ADL, MoCA, MMSE and amplitude of P300 were increased, while ARWMC was decreased and the latency of P300 was shortened gradually in the three groups, and the changes of above indexes after treatment for 2 months in XZYN group were more significant than those in either HBO group or control group

[ADL score: 70.2±8.3 vs. 60.5±8.1, 23.0±6.1, MoCA score: 26.1±3.1 vs. 22.2±2.7, 18.2±3.6, MMSE score: 25.9±4.1 vs. 22.4±3.5, 18.1±4.5, ARWMC score: 7.0±2.1 vs. 8.7±2.2, 15.2±3.3, latency of P300 (ms): 332.9±20.4 vs. 352.5±23.6, 381.7±30.3, amplitude of P300 (μV): 6.5±1.6 vs. 5.6±1.3, 4.1±1.5, all *P* < 0.05].

**Conclusion** The hyperbaric oxygen therapy combined with XZYN particles for treatment of patients with DEACMP can significantly improve their cognitive and motor functions and ameliorate the severity of cerebral white matter injury.

**【Key words】** Delayed encephalopathy after acute carbon monoxide poisoning; Xingzhi Yinao particles; Hyperbaric oxygen treatment; Cognitive and motor dysfunction; Age related white matter changes scale; Amplitude of P300; Integrated Chinese traditional and western medicine therapy

**Fund program:** National Natural Science Foundation of China (81571283); The Natural Science Foundation of Shandong (ZR2016HL21, ZR2017LH068); The Traditional Chinese Medicine Science and Technology Development Project in Shandong (2015-420); The Medical and Health Development Project Grants in Shandong (2015WS0020)

一氧化碳(CO)中毒是最常见的意外致死原因之一,其中急性重症CO中毒的病死率可超过50%<sup>[1]</sup>。CO中毒可引起很多神经生理学和神经病理学改变,其中认知功能障碍是最常见的神经系统并发症<sup>[2]</sup>,可发生在CO中毒急性期,也可发生于CO中毒迟发性脑病(DEACMP)期间,严重影响患者预后及生存质量,但具体机制尚不清楚。

高压氧疗法是治疗CO中毒最有效的方法,已被广泛应用于临床。但国内外学者对高压氧疗法的临床应用存在很多争议。多项研究表明,高压氧治疗不但可挽救危重患者的生命、降低病死率,而且可以缩短疗程,防止或减轻并发症和后遗症<sup>[3-4]</sup>。有效治疗DEACMP,显著改善患者的生活质量及预后<sup>[5]</sup>。但另外一些学者则认为:高压氧治疗对CO中毒所造成的脑白质损害无明显作用,是否可降低DEACMP等神经系统后遗症并未确定<sup>[6-7]</sup>。因此,深入探讨高压氧疗法在CO中毒脑损伤及DEACMP中的作用机制对预防和治疗DEACMP有着积极的作用。

在药物应用方面,皮质激素、抗氧化剂、自由基清除剂<sup>[8-9]</sup>越来越被临床重视。其他如脑细胞活性药、中成药、天然动植物提取药<sup>[10]</sup>等也先后被应用于临床。但这些药物均不能从根本上阻止或抑制CO中毒脑损伤及DEACMP的发生发展,而且缺乏循证医学的证据。有研究表明,早期应用中活血化瘀药物,可改善脑组织微循环及脑代谢,促使神经细胞成活,有利于神经功能恢复<sup>[11-12]</sup>。因此,中医药可能在修复受损神经细胞的结构和功能、改善重症CO中毒及DEACMP患者神经功能等方面发挥重要作用,采用中西医结合疗法成为一种趋势<sup>[13]</sup>。结合DEACMP患者的临床表现,本课题组以解毒、活血、化痰、开窍、醒智、滋阴、补精为治则,自拟醒智益脑颗粒,组方:陈皮10g、半夏10g、炙甘草10g、枳实10g、竹茹10g、黄连10g、人参10g、茯神10g、石菖蒲20g、远志10g、丹参30g、桑葚子15g、葛

根30g、山萸肉10g、胆南星10g(以上成分均为免煎颗粒,服用时先用200mL温开水溶解,然后分2次服用)。本研究通过临床病例分析,探讨醒智益脑颗粒对DEACMP患者临床疗效的影响,为中医药的临床应用奠定基础。

### 1 资料与方法

**1.1 研究对象:**选择2011年1月至2015年12月本院收治的DEACMP患者67例。

**1.1.1 纳入标准:**所有患者诊断均符合DEACMP标准<sup>[14]</sup>,①发病前有明确CO中毒史;②年龄18~75岁;③患者在急性CO中毒症状明显好转后,经过2~60d的“假愈期”,出现DEACMP的临床症状;④头颅磁共振成像(MRI)提示双侧脑白质出现广泛脱髓鞘改变;⑤患者及家属签署知情通知书,能积极配合治疗并完成所有随访计划。

**1.1.2 排除标准:**①发病前有慢性肝肾功不全、糖尿病、心脑血管疾病、恶性肿瘤、药物或其他物质中毒、放射性脑病、脑炎、多发性硬化、结节病及内分泌代谢疾病;②中途因并发其他疾病死亡、失访或不能完成随访计划。

**1.1.3 伦理学:**本研究符合医学伦理学标准,并经本院医学伦理委员会批准(伦理审批号:QDCT00506826),患者或家属对研究方案知情同意。

**1.2 研究分组:**将67例DEACMP患者按随机分为对照组(19例)、高压氧治疗组(HBO组,24例)和醒智益脑颗粒治疗组(XZYN组,24例)。3组患者性别、年龄、CO中毒时间、假愈期及受教育年限等方面比较差异均无统计学意义(均*P*>0.05;表1),说明3组资料均衡,有可比性。

表1 3组患者一般情况比较

| 组别    | 例数(例) | 性别(例) |    | 年龄(岁, $\bar{x} \pm s$ ) | 中毒时间(h, $\bar{x} \pm s$ ) | 假愈期(d, $\bar{x} \pm s$ ) | 受教育年限(年, $\bar{x} \pm s$ ) |
|-------|-------|-------|----|-------------------------|---------------------------|--------------------------|----------------------------|
|       |       | 男性    | 女性 |                         |                           |                          |                            |
| 对照组   | 19    | 10    | 9  | 46.8±7.8                | 9.8±7.5                   | 14.5±6.8                 | 10.3±3.6                   |
| HBO组  | 24    | 11    | 13 | 48.1±6.2                | 11.2±6.9                  | 12.9±6.1                 | 9.8±4.3                    |
| XZYN组 | 24    | 12    | 12 | 45.6±9.0                | 10.6±8.1                  | 15.8±7.2                 | 8.9±4.9                    |

**1.3 治疗方法:** 对照组患者给予吸氧 + 胞二磷胆碱(COPC) + B族维生素等常规治疗; HBO组在常规治疗基础上给予高压氧疗法, 每日1次; XZYN组给予常规治疗 + 高压氧 + 醒智益脑颗粒, 共2个月。对不能进食患者给予鼻饲饮食。

**1.4 观察指标及方法:** 记录患者的临床表现; 治疗前后检测血常规、血脂、血糖、电解质及肝肾功能以了解药物对器官功能的影响; 治疗前、治疗后1个月及2个月分别行颅脑MRI及神经电生理检查。

**1.4.1 神经行为学评分:** 治疗前、治疗后1个月及2个月采用日常生活能力(ADL)量表、蒙特利尔认知评估量表(MoCA)和简易智能精神状态检查量表(MMSE)评价患者运动及认知功能的变化。ADL满分为100分, 分数越高说明日常生活能力越好。MMSE和MoCA满分均为30分, 得分越高, 说明患者认知能力越强, 低于26分者判定为认知功能障碍; 所有患者的神经功能评定采用双盲方式, 由2位专业医师同时完成, 取均值进行分析。

**1.4.2 神经影像学检查及脑白质病变评分:** 每例患者均采用德国西门子 Verio 3.0T 磁共振扫描仪进行颅脑常规扫描。根据 Wahlund 等<sup>[15]</sup>提出的年龄相关性脑白质改变(ARWMC)量表及 Xiong 等<sup>[16]</sup>修订的ARWMC分级量表(表2)进行脑白质病变评分。本量表评分满分30分, 分数越高, 表明脑白质的病变越严重, 范围越广。所有评分采用双盲方式, 由2位专科医师同时完成, 取均值进行分析。

**1.4.3 P300检测:** 使用日本光电 MEB-9200K 肌电

图诱发电位仪记录 P300 波潜伏期和波幅评价患者认知损害严重程度并判断预后, 所有检测均采用双盲方式, 由 2 名经验丰富的专业人员完成。

**1.5 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, 多组间比较采用方差分析, 两组间比较采用 LSD-t 检验,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

**2 结果**

**2.1 3组治疗前后不同时间点 ADL、MoCA、MMSE 评分比较(表3):** 3组治疗前 ADL、MoCA 及 MMSE 评分比较差异均无统计学意义(均  $P > 0.05$ ), 治疗后上述指标均持续升高, 治疗1个月起与治疗前比较出现统计学差异, 持续到治疗2个月后, 且上述指标的升高程度以治疗2个月后 XZYN 组最显著, 明显高于同期 HBO 组和对照组(均  $P < 0.05$ )。提示高压氧能改善 DEACMP 患者的日常运动能力及认知功能, 早期协同醒智益脑颗粒疗效更显著。

**2.2 3组治疗前后不同时间点 ARWMC 评分的变化比较(表3):** 治疗1个月后, 对照组和 HBO 组 ARWMC 评分略有下降, 与治疗前比较差异无统计学意义(均  $P > 0.05$ ); 治疗2个月时, 无论 HBO 组还是 XZYN 组, MRI 显示脑白质的脱髓鞘病变程度明显减轻, ARWMC 评分明显下降, 与对照组比较差异有统计学意义(均  $P < 0.05$ ), 提示 CO 中毒后坚持高压氧治疗能明显减轻患者脑白质病变的程度, 而以高压氧为首的中西医结合治疗可能更有利于 DEACMP 患者神经功能的恢复。

**表 2 ARWMC 分级量表**

| 分级 | 额叶区、顶枕叶区、颞叶区、幕下区  | 基底节区               |
|----|---|--------------------|
| 0级 | 无病损(PVWMC 对称清晰; 或 DWMC 直径 < 5 mm)                       | 无病损                |
| 1级 | 局灶性病损(PVWMC 呈非对称性帽状或条带状, 直径 < 5 mm; 或 DWMC 直径 5 ~ 9 mm) | 单个局灶性病损(直径 > 5 mm) |
| 2级 | 病损开始融合(PVWMC 直径 5 ~ 10 mm; 或 DWMC 直径 10 ~ 25 mm)        | 两个或以上局灶性病损         |
| 3级 | 弥漫累及大部分区域(PVWMC 直径 > 10 mm; 或 DWMC 直径 > 25 mm)          | 病损融合               |

注: PVWMC 为脑室旁白质改变; DWMC 为深部白质改变

**表 3 各组患者治疗前后不同时间点 ADL、MoCA、MMSE、ARWMC 评分和 P300 潜伏期以及波幅的变化比较 ( $\bar{x} \pm s$ )**

| 组别     | 时间       | 例数(例) | ADL 评分(分)                 | MoCA 评分(分)                | MMSE 评分(分)                | ARWMC 评分(分)               | P300 潜伏期(ms)               | P300 波幅(μV)             |
|--------|----------|-------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|----------------------------|-------------------------|
| 对照组    | 治疗前      | 19    | 12.4 ± 5.8                | 15.1 ± 3.5                | 14.1 ± 4.3                | 18.7 ± 4.1                | 410.3 ± 32.5               | 3.8 ± 1.1               |
|        | 治疗 1 个月后 | 19    | 21.5 ± 6.6 <sup>a</sup>   | 16.7 ± 4.0 <sup>a</sup>   | 15.9 ± 3.0 <sup>a</sup>   | 17.5 ± 3.2                | 390.2 ± 27.5               | 4.0 ± 1.0               |
|        | 治疗 2 个月后 | 19    | 23.0 ± 6.1 <sup>a</sup>   | 18.2 ± 3.6 <sup>a</sup>   | 18.1 ± 4.5 <sup>a</sup>   | 15.2 ± 3.3 <sup>a</sup>   | 381.7 ± 30.3               | 4.1 ± 1.5               |
| HBO 组  | 治疗前      | 24    | 13.8 ± 6.0                | 14.6 ± 3.9                | 13.7 ± 4.6                | 19.0 ± 3.3                | 407.6 ± 30.9               | 3.7 ± 1.6               |
|        | 治疗 1 个月后 | 24    | 46.9 ± 7.7 <sup>ab</sup>  | 20.5 ± 3.0 <sup>ab</sup>  | 18.0 ± 3.2 <sup>ab</sup>  | 16.1 ± 3.1                | 373.6 ± 28.7 <sup>a</sup>  | 4.5 ± 0.9 <sup>a</sup>  |
|        | 治疗 2 个月后 | 24    | 60.5 ± 8.1 <sup>ab</sup>  | 22.2 ± 2.7 <sup>ab</sup>  | 22.4 ± 3.5 <sup>ab</sup>  | 8.7 ± 2.2 <sup>ab</sup>   | 352.5 ± 23.6 <sup>a</sup>  | 5.6 ± 1.3 <sup>a</sup>  |
| XZYN 组 | 治疗前      | 24    | 12.9 ± 5.1                | 15.5 ± 4.2                | 14.4 ± 3.8                | 18.1 ± 3.9                | 412.1 ± 34.0               | 3.7 ± 1.3               |
|        | 治疗 1 个月后 | 24    | 57.6 ± 6.4 <sup>abc</sup> | 23.3 ± 2.9 <sup>abc</sup> | 21.4 ± 3.5 <sup>abc</sup> | 13.2 ± 3.3 <sup>abc</sup> | 370.4 ± 25.3 <sup>ab</sup> | 5.3 ± 1.2 <sup>ab</sup> |
|        | 治疗 2 个月后 | 24    | 70.2 ± 8.3 <sup>abc</sup> | 26.1 ± 3.1 <sup>abc</sup> | 25.9 ± 4.1 <sup>abc</sup> | 7.0 ± 2.1 <sup>abc</sup>  | 332.9 ± 20.4 <sup>ab</sup> | 6.5 ± 1.6 <sup>ab</sup> |

注: 与治疗前比较, <sup>a</sup> $P < 0.05$ ; 与对照组比较, <sup>b</sup> $P < 0.05$ ; 与 HBO 组比较, <sup>c</sup> $P < 0.05$



**2.3 3 组治疗前后事件相关电位 P300 比较(表 3):** 3 组治疗前事件相关电位 P300 潜伏期及波幅比较差异均无统计学意义(均  $P > 0.05$ ), 治疗后 P300 潜伏期均较治疗前明显缩短, 波幅较治疗前明显增高, 尤以 XZYN 组治疗后 2 个月的变化更为显著, 提示高压氧协同醒智益脑颗粒治疗能明显改善 DEACMP 患者的认知功能。

### 3 讨论

DEACMP 是急性 CO 中毒后最为常见的神经系统并发症, 其主要表现为: 运动障碍、高级智能减退及精神行为异常等, 严重影响患者的生存质量, 但 DEACMP 的发病机制尚不明确。DEACMP 患者 MRI 均可见不同程度的异常表现, 主要为: MRI 长 T1、长 T2 信号, 液体衰减反转恢复 (FLAIR) 呈稍高信号, 扩散加权成像 (DWI) 呈高信号, 表观扩散系数 (ADC) 呈低信号, 病灶常见于顶枕叶的脑皮质区、半卵圆中心、侧脑室旁白质和苍白球, 脑白质和深部灰质核团均存在不同程度的损伤, 部分患者可见多处病灶并存或融合成片。多数学者认为, CO 中毒引起的缺血缺氧<sup>[17]</sup>、神经细胞凋亡及坏死、兴奋性氨基酸含量增多、神经递质异常, 氧化应激反应导致的脂质过氧化产物增加<sup>[18]</sup>, 使髓鞘碱性蛋白的结构和功能发生改变、中枢神经系统中髓鞘源性的轴突生长抑制因子(如 Nogo、NgR、Ogmp) 表达异常, 细胞因子及炎症因子过度表达, 均可能是导致广泛性脑白质脱髓鞘改变的重要原因<sup>[19-20]</sup>。ADL、MoCA 和 MMSE 量表是评价患者运动及认知状况较常见的指标, 而 ARWMC 主要用于脑白质病变的定量评价, 其特点是能快速、定量评判脑白质和基底核区的病变范围及程度, 操作简单, 有很好的可信度。本研究表明: 治疗前 3 组 ADL、MoCA 及 MMSE 评分明显低于正常, 提示脑组织中存在广泛性的脱髓鞘病变, ARWMC 评分较高, 提示患者存在明显运动功能和认知功能障碍; 经高压氧及醒智益脑颗粒等综合治疗后, 患者运动功能及认知功能明显改善, 部分脱髓鞘病变恢复, 说明 DEACMP 患者的认知功能及脑白质病变是可以干预的, 在一定程度上具有可逆性<sup>[21]</sup>。本研究在高压氧治疗基础上联合应用醒智益脑颗粒取得较好疗效, 值得在临床进一步推广使用。但与运动功能及认知功能改善时间比较, 患者颅脑影像学表现相对滞后, 其原因尚不清楚。

事件相关电位 P300 是反映大脑认知和心理状态的重要指标, 需要受试者有认知活动参与, 可反

映注意、警觉、工作记忆、执行能力等多项认知功能, 目前已在临床中广泛应用。然而, P300 波幅会受到刺激概率、刺激顺序、刺激质量、注意力、刺激任务的难易程度、奖赏敏感性、受试者的情感投入等多种刺激参数的影响。P300 波幅增大可能反映了一种紧急性的适应及调控性加工。本研究表明: DEACMP 患者 P300 潜伏期延长, 波幅不同程度降低, 提示 P300 潜伏期可作为判断患者认知功能的重要指标。

本研究尚存在以下不足, 尚不能确定 P300 潜伏期与患者 ADL 及 ARWMC 评分的关系, 我们认为主要与以下方面有关: ① P300 是一个复合波形, 能客观反映大脑皮质神经纤维的联系及不同脑区认知活动的参与程度, 与记忆、认知、计算、理解、判断和推理有关。P300 潜伏期反映了神经活动与加工过程的速度, 与注意、记忆、认知功能强度有关。而 ADL 评分主要评价患者日常生活能力, 患者的意识状态、精神状态、认知功能、肢体运动状况等均可引起 ADL 评分下降。ARWMC 目前主要用于评价脑白质病变的严重程度及范围。DEACMP 患者的脑白质病变常见于顶枕叶脑皮质区、半卵圆中心、侧脑室旁白质和苍白球, 脑白质和深部灰质核团均存在不同程度损伤。当这些区域神经纤维发生脱髓鞘等 ARWMC 典型改变时, 就会影响皮质神经元的信息传递, 进而导致脑各功能区联络中断, 造成认知功能障碍。但 DEACMP 患者引起全面的认知功能障碍在疾病不同时期表现略有不同: 患者的记忆、语言、视觉功能在短期内快速下降, 而人格及其他认知功能(包括概括、判断、综合和解决问题) 明显异常, 同时常伴有情感障碍、锥体外系及锥体系功能异常等, 这些因素均可能直接影响受试者认知活动的参与, 进而影响了 P300 与 ADL 及 ARWMC 评分的相关性。② 本研究样本量较小, 纳入的患者均需自愿参加研究、配合完成各项试验, 一些病情严重的患者因为不能配合完成研究、或失联、或中途死亡而被排除, 因此入组患者的症状相对较轻, 影响了部分结果的准确性。

### 参考文献

- [1] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Carbon monoxide exposures: United States, 2000–2009 [J]. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2011, 60 (30): 1014–1017.
- [2] Geraldo AF, Silva C, Neutel D, et al. Delayed leukoencephalopathy after acute carbon monoxide intoxication [J]. *J Radiol Case Rep*, 2014, 8 (5): 1–8. DOI: 10.3941/jrccr.v8i5.1721.
- [3] 谢小平, 陈清华, 王洪明, 等. 急性一氧化碳中毒大鼠脑组织 Fas 和 caspase-3 蛋白表达及高压氧的干预作用 [J]. *中华航海医学与高气压医学杂志*, 2011, 18 (3): 162–165. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-6906.2011.03.011.

Xie XP, Chen QH, Wang HM, et al. Expression of Fas and caspase-3 in the brain of acute CO poisoning rats and subsequent changes following HBO treatment [J]. Chin J Naut Med Hyperbaric Med, 2011, 18 (3): 162-165. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-6906.2011.03.011.

[4] Yogaratnam J, Hariram J, Lee DS, et al. Delayed neuropsychiatric sequelae and recovery following carbon monoxide poisoning [J]. Ann Acad Med Singapore, 2011, 40 (11): 516-517.

[5] 曹樟全, 胡靓, 胡浩宇, 等. 高压氧和中西医结合预防一氧化碳中毒迟发性脑病 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2005, 12 (3): 168-169. DOI: 10.3321/j.issn:1008-9691.2005.03.012.

Cao ZQ, Hu L, Hu HY, et al. Combined therapy of hyperbaric oxygen and integrated traditional Chinese and western medicine for preventing delayed encephalopathy after acute carbon monoxide poisoning [J]. Chin J TCM WM Crit Care, 2005, 12 (3): 168-169. DOI: 10.3321/j.issn:1008-9691.2005.03.012.

[6] Brvar M, Luzar B, FINDERLE Ž, et al. The time-dependent protective effect of hyperbaric oxygen on neuronal cell apoptosis in carbon monoxide poisoning [J]. Inhal Toxicol, 2010, 22 (12): 1026-1031. DOI: 10.3109/08958378.2010.510152.

[7] Garrabou G, Inoriza JM, Morén C, et al. Mitochondrial injury in human acute carbon monoxide poisoning: the effect of oxygen treatment [J]. J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev, 2011, 29 (1): 32-51. DOI: 10.1080/10590501.2011.551316.

[8] 李琴, 毕明俊, 康海, 等. 依达拉奉对急性一氧化碳中毒大鼠脑组织超微结构及抗氧化因子表达的影响 [J]. 中华航海医学与高气压医学杂志, 2015, 22 (5): 341-346. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-6906.2015.05.002.

Li Q, Bi MJ, Kang H, et al. Effects of edaravone on the changes in the ultrastructure of brain tissue and the expressions of antioxidant factor in rats after acute CO poisoning [J]. Chin J Naut Med Hyperbaric Med, 2015, 22 (5): 341-346. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-6906.2015.05.002.

[9] 骆继业, 谢永鹏, 王少坤, 等. 依达拉奉联合神经节苷脂治疗老年中重度一氧化碳中毒的疗效 [J]. 中国老年学杂志, 2013, 33 (15): 3801-3802. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2013.15.133.

Luo JY, Xie YP, Wang SK, et al. Edaravone combined with ganglioside in the treatment of senile moderate and severe carbon monoxide poisoning [J]. Chin J Gerontol, 2013, 33 (15): 3801-3802. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2013.15.133.

[10] 毕明俊, 孙贤妮, 石婧, 等. 丁苯酞对急性一氧化碳中毒大鼠脑组织 Nogo/NGR 表达的调节作用 [J]. 中华神经医学杂志, 2015, 14 (11): 1106-1112. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-8925.2015.11.005.

Bi MJ, Sun XN, Shi J, et al. N-Butylphthalide downregulates Nogo/NGR expressions in rat brain tissues after carbon monoxide poisoning [J]. Chin J Neuromed, 2015, 14 (11): 1106-1112. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-8925.2015.11.005.

[11] 孙锡波, 于国庆, 潘海英, 等. 通窍活血汤联合高压氧和依达拉奉对一氧化碳中毒后迟发性脑病患者的治疗作用 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2016, 23 (4): 427-428. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2016.04.022.

Sun XB, Yu GQ, Pan HY, et al. A study of Tongqiao Huoxue decoction combined with edaravone and hyperbaric oxygen for treatment of delayed encephalopathy after carbon monoxide poisoning [J]. Chin J TCM WM Crit Care, 2016, 23 (4): 427-428. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2016.04.022.

[12] 李佳, 李雅琴, 孔繁拓, 等. 参附注射液治疗急性重度一氧化碳中毒所致心肌损伤的临床疗效探讨 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2015, 22 (6): 652-653. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2015.06.025.

Li J, Li YQ, Kong FT, et al. Clinical efficacy of Shenfu injection on myocardial injury induced by acute severe carbon monoxide intoxication [J]. Chin J TCM WM Crit Care, 2015, 22 (6): 652-653. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2015.06.025.

[13] 杨兰生. 中西医结合治疗急性一氧化碳中毒 41 例临床分析 [J]. 中华危重病急救医学, 2011, 23 (4): 219. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2011.04.010.

Yang LS. Clinical analysis on 41 cases of acute carbon monoxide poisoning treated by integrative chinese and western medicine [J]. Chin Crit Care Med, 2011, 23 (4): 219. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2011.04.010.

[14] 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. DOI: 10.1016/j.ajem.2009.09.030.

[15] Wahlund LO, Barkhof F, Fazekas F, et al. A new rating scale for age-related white matter changes applicable to MRI and CT [J]. Stroke, 2001, 32 (6): 1318-1322.

[16] Xiong Y, Yang J, Wong A, et al. Operational definitions improve reliability of the age-related white matter changes scale [J]. Eur J Neurol, 2011, 18 (5): 744-749. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2010.03272.x.

[17] 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. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2013.10.011.

Wang WZ, Ma GY, Zhao LJ, et al. The relationship between lactate clearance rate and delayed encephalopathy after acute carbon monoxide poisoning [J]. Chin Crit Care Med, 2013, 25 (10): 622-626. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2013.10.011.

[18] 李琴, 丁晓瑜, 毕伟康, 等. 丁苯酞对急性重度一氧化碳中毒大鼠海马区 calpain 1 和 CaMK II 蛋白表达的影响 [J]. 中华危重病急救医学, 2017, 29 (12): 1127-1132. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.12.016.

Li Q, Ding XY, Bi WK, et al. Effects of N-Butylphthalide on the expressions of calpain 1 and CaMK II in hippocampus in rats with acute severe carbon monoxide poisoning [J]. Chin Crit Care Med, 2017, 29 (12): 1127-1132. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.12.016.

[19] Yang Y, Liu Y, Wei P, et al. Silencing Nogo-A promotes functional recovery in demyelinating disease [J]. Ann Neurol, 2010, 67 (4): 498-507. DOI: 10.1002/ana.21935.

[20] Li Q, Cheng Y, Bi MJ, et al. Effects of N-Butylphthalide on the expressions of Nogo/NGR in rat brain tissue after carbon monoxide poisoning [J]. Environ Toxicol Pharmacol, 2015, 39 (2): 953-961. DOI: 10.1016/j.etap.2015.02.013.

[21] 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.

(收稿日期: 2017-12-11)



《热射病防治技术手册》由人民军医出版社出版发行

中国人民解放军第四〇一医院重症医学科李海玲教授组织主编的《热射病防治技术手册》由人民军医出版社出版发行, 全国各地新华书店均有售, 定价: 25.0 元 / 本。

《热射病防治技术手册》是一部热射病防治方面的工具书, 共 11 章约 17 万字。详细阐述了热射病的流行病学特点、发病原因、病理生理机制、临床表现、辅助检查、诊断、监测技术、现场急救与后送、治疗方案、预防与健康宣教、护理、预后及管理策略等。内容简明实用, 指导性强, 可作为基层部队卫生预防宣教、急救后送指导教材, 以供二、三线医院救治热射病参考。