

高压氧综合治疗一氧化碳中毒迟发性脑病的效果

缪靓靓 杨 斌 刘克万

[摘要] **目的** 分析高压氧(HBO)综合治疗一氧化碳(CO)中毒迟发性脑病(DEACMP)的临床疗效。**方法** 选取2017年1月至2022年2月中国人民解放军联勤保障部队第901医院收治的DEACMP患者60例为研究对象,随机分为对照组、观察组,各30例。对照组予以常规药物及高压氧治疗28 d;观察组在对照组基础上,另加用益生菌治疗,治疗28 d。采用简明精神状态检查量表(MMSE)和改良 Barthel 指数(MBI)对患者治疗前后进行评分,评价其疗效;同时观察两组患者治疗前后肌酸激酶(CK)、乳酸脱氢酶(LDH)、C-反应蛋白(CRP)水平差异。**结果** 治疗后,观察组MMSE评分和MBI评分增高程度优于对照组($P < 0.05$);观察组CK及LDH下降程度大于对照组($P < 0.05$);对照组的总有效率(66.67%)低于观察组(90.00%),差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** HBO综合治疗DEACMP的效果较好。

[关键词] 一氧化碳中毒迟发性脑病;高压氧;益生菌;综合治疗

doi:10.3969/j.issn.1000-0399.2023.03.017

急性一氧化碳(carbon monoxide, CO)中毒迟发性脑病(delayed encephalopathy after acute CO poisoning, DEACMP)是指患者在CO中毒经有效治疗或未治疗后,神志转清,行为恢复到原有水平,在2~60 d的“假愈期”内又出现脑功能异常的一系列病变^[1],如以反应迟顿为主的认知障碍,以狂躁易怒为主的精神异常,以步态异常为主锥体外系损害症状等^[2]。DEACMP发病机理尚不完全明确^[3],有一定比例致残率和病死率^[4]。目前,对DEACMP常给予高压氧(hyperbaric oxygen, HBO)、糖皮质激素、扩血管、神经细胞营养药及对症支持等治疗,必要时加用抗帕金森病药物治疗,有一定疗效,但治愈率并不高^[5]。因此,更有效治疗方法的探索,是当前改善DEACMP患者的关键。有研究显示,肠道菌群与精神类疾病,包括抑郁症、精神分裂症、自闭症、帕金森病、阿尔茨海默病等发病存在关联^[6-7],使用益生菌治疗可改善临床症状^[8]。DEACMP与上述疾病在发病机制或症状方面有相似之处^[6,9],因此本研究在HBO联合常规药物治疗的基础上,加用益生菌,取得了较好的临床疗效,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2017年1月至2022年2月中国人民解放军联勤保障部队第901医院收治的DEACMP患者60例为研究对象,随机数字表法分为对照组、观察组,各30例。对照组,女性16例,男性14例;年龄24~70岁,平均(49.67±9.55)岁;清醒至再次发病

时间12~27 d,平均(18.73±3.42) d。观察组,女性15例,男性15例;年龄30~73岁,平均(49.73±9.61)岁;清醒至再次发病时间10~25 d,平均(18.77±3.45) d。两组患者年龄、性别及清醒至再次发病时间等差异均无统计学意义($P > 0.05$),具可比性。诊断均符合DEACMP相关诊断标准^[10],有明确的CO中毒史。所有入组者均排除相关治疗禁忌证,并经其本人或家属签字同意,本研究通过医院伦理委员会审查(批号:201712002)。

1.2 治疗方法 高压氧治疗方法:采用多人空气加压高压氧舱治疗,升压20 min至压力为0.22~0.25 MPa停止加压。吸氧30 min后间歇10 min再次吸氧30 min,减压30 min离舱。1次/天,连续28 d。

常规药物治疗:脱水降颅内压、维护水电解质平衡、改善微循环及营养脑神经等治疗[20%甘露醇(北京双鹤药业股份有限公司,国药准字H11020861)125 mL,静滴,1次/天;肌苷注射液(江苏鹏鹞药业有限公司,国药准字H32023556)20 mL+5%葡萄糖注射液500 mL,静滴,1次/天;醒脑静注射液(无锡济民可信山禾药业股份有限公司,国药准字Z32020563)20 mL+5%葡萄糖注射液500 mL,静滴,1次/天],连续28 d。

益生菌治疗:口服或胃管注入双歧杆菌四联活菌片(思连康,杭州远大生物制药有限公司,国药准字S20060010),每次1.5 g,3次/天,连续28 d。

对照组给予高压氧及常规药物治疗,观察组在对照组的基础上加用益生菌治疗。

1.3 观察指标及疗效评价

1.3.1 症状指标 治疗前后用简易精神状态评价量表 (Mini Mental State Examination, MMSE)^[11] 及改良

Barthel 指数 (Modified Barthel Index, MBI)^[12] 进行评分,同时进行疗效评定^[13],分为痊愈、好转及未愈,见表 1。有效率=(痊愈+好转)例数/各组例数×100%。

表 1 治疗效果判定标准

判定标准	意识	临床症状	脑电图	工作生活能力
痊愈	清醒	消失	基本正常	恢复一定工作能力
好转	部分恢复	部分运动障碍或轻度精神异常	轻度或中度异常	生活自理
未愈	未改善	未改善	重度异常	未改善

1.3.2 血液学指标 乳酸底物酶法检测血清乳酸脱氢酶(lactic dehydrogenase, LDH),胶乳比浊法检测血清 C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP),速率法检测血清肌酸激酶(creatine kinase, CK)。

1.4 统计学方法 用 SPSS 22.0 软件分析数据。计量资料符合正态分布以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间均数比较采用 t 检验;计数资料以频数和/或率表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

表 2 两组患者治疗前后 MMSE、MBI 评分比较($\bar{x} \pm s$,分)

组别	例数	MMSE 评分			MBI 评分		
		治疗前	治疗后	差值	治疗前	治疗后	差值
观察组	30	16.43 ± 3.28	26.47 ± 2.50	10.03 ± 1.07	29.10 ± 5.96	59.60 ± 9.46	30.50 ± 3.69
对照组	30	16.47 ± 3.31	24.87 ± 2.32	8.40 ± 1.45	29.33 ± 5.65	54.13 ± 8.87	24.80 ± 3.55
t 值		0.047		4.954	0.153		6.100
P 值		0.963		<0.001	0.879		<0.001

注:MMSE 为简易精神状态评价量表,MBI 为改良 Barthel 指数。

2.2 两组患者疗效比较 对照组的总有效率(66.67%)低于观察组(90.00%),差异有统计学意义($\chi^2 = 4.812, P = 0.028$)。见表 3。

2.3 两组患者治疗前后 CK、LDH 和 CRP 比较 两组患者治疗前 CK、LDH、CRP 水平差异无统计学意义($P > 0.05$);观察组治疗前后 CK、LDH 差值高于对照

2 结果

2.1 两组患者治疗前后 MMSE 评分、MBI 评分比较 两组患者治疗前后 MMSE 评分、MBI 评分均进行正态性检验,符合正态性分布。两组患者治疗前 MMSE、MBI 评分差异无统计学意义($P > 0.05$),观察组治疗前后 MMSE、MBI 评分差值均高于对照组治疗前后差值,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

组($P < 0.05$)。见表 4。

表 3 两组患者治疗后的临床疗效比较[例(%)]

组别	例数	痊愈	好转	未愈
观察组	30	10(33.33)	17(56.67)	3(10.00)
对照组	30	7(23.33)	13(43.33)	10(33.33)

表 4 两组患者治疗前后 CK、LDH 和 CRP 水平比较

组别	CK(U/L)			LDH(U/L)			CRP(mg/L)		
	治疗前	治疗后	差值	治疗前	治疗后	差值	治疗前	治疗后	差值
观察组	219.38 ± 68.45	152.87 ± 53.45	66.50 ± 19.64	365.42 ± 71.03	286.91 ± 64.37	78.52 ± 11.10	11.09 ± 3.27	6.93 ± 3.04	4.16 ± 0.80
对照组	220.35 ± 70.64	185.56 ± 57.38	34.79 ± 24.59	369.76 ± 70.59	327.18 ± 67.86	42.57 ± 15.81	11.15 ± 3.46	7.28 ± 3.11	3.87 ± 1.55
t 值	0.054		5.519	0.237		10.193	0.069		0.911
P 值	0.957		<0.001	0.813		<0.001	0.954		0.366

注:CK 为肌酸激酶,LDH 为乳酸脱氢酶,CRP 为 C-反应蛋白。

3 讨论

在 DEACMP 的治疗方法中,HBO 仍是目前指南推荐的主要方法,其原理是将患者置于高于环境 1 个大气压金属压力容器内吸入高浓度的医用氧气,提高患者血液中氧气的溶解量及氧分压,加速 CO 排出体外,改善组织细胞的缺氧情况^[14],改善患者认知水平^[15]。但目前缺乏大规模随机对照试验支持,HBO 治疗的时

间、频次和疗程尚未统一,缺乏具体的治疗指南^[16]。因此,在单纯 HBO 治疗 DEACMP 效果尚不确定的情况下,其他治疗方法联合 HBO 治疗 DEACMP 成为研究的一个方向,部分研究取得了一定的效果^[17]。

肠道菌群与神经系统疾病密切相关。重度抑郁症患者肠道双歧杆菌和/或乳酸菌数量较低^[18],阿尔茨海默病患者肠道中双歧杆菌数量比正常人低^[19]。肠道菌群与神经系统之间通过微生物-肠-脑轴相互作

用^[20],这也是中枢性神经功能障碍患者一般伴有功能性胃肠病^[21]的原因,因此干预微生物-肠-脑轴可能是治疗神经系统疾病的一种选择。已经证实益生菌在治疗神经系统疾病中的作用^[22],但益生菌治疗 DEACMP 的报道较少。但如前所述,DEACMP 主要表现为反应迟钝为主的认知障碍,以暴躁易怒为主的精神异常,以步态异常为主锥体外系损害症状,而上述三类症状与双歧杆菌之间的关系已有明确的研究报道^[23-25]。因此本研究使用双歧杆菌四联活菌片辅助 HBO 治疗 DEACMP,可以补充对中枢神经系统疾病有益的菌群,通过微生物-肠-脑轴作用于神经系统,促进神经递质和相关蛋白,如 γ -氨基丁酸、血清素、谷氨酸和脑源性神经营养因子表达,调节神经兴奋-抑制平衡,改善情绪及认知功能、增强学习和记忆能力,达到改善神经症状效果^[26]。

另外,HBO 除了直接治疗效果,还能对同时使用的治疗药物起协同作用,延长后者作用时间^[27],提高疗效。有研究^[28]发现,HBO 可增加顺铂在脑胶质瘤模型大鼠脑组织中的分布,并延长其在脑瘤组织的半衰期。其具体机制可能为 HBO 能够通过改善局部组织缺氧微环境,有效增强药物在局部组织中的穿透能力,增加药物在局部组织的蓄积,提高病变组织对药物的敏感性^[29]。因此,本研究中,HBO 可能会通过增加神经递质及神经营养因子在病变部位的浓度和作用时间,提高综合治疗的效果。观察组不管是在治疗总有效率,还是 MMSE 和 MBI 分值,均优于对照组($P < 0.05$)。

CK 是主要位于骨骼肌、心肌和大脑中的细胞内酶^[30],可由 CO 诱导损伤器官产生^[31]。LDH 是一种重要的厌氧代谢途径的酶,人类红细胞暴露于外源性 CO 可中度抑制 LDH 活性^[32]。CRP 是一种常见的炎性蛋白^[33],可在人体组织缺氧、创伤和其他应激状态时升高。DEACMP 患者 CK、LDH、CRP 水平显著增加,可用于 DEACMP 早期诊断和预后评估^[34-35]。本研究对该 3 种可反映 DEACMP 严重程度的血液指标进行研究,发现观察组治疗后 CK 和 LDH 下降幅度明显大于对照组($P < 0.05$),而 CRP 下降幅度无明显差异。其原因可能为益生菌具有抑制白细胞介素-6、肿瘤坏死因子- α 等炎性因子的释放和活性,减轻神经细胞炎症反应^[36]。同时可以调节脑组织中脑源性神经营养因子及凋亡相关蛋白的表达,通过磷酸化蛋白激酶 B,发挥抗神经细胞凋亡作用^[37]。HBO 与益生菌作用协同,增加脑组织供氧供血,促进血液循环,减少脑组织毒性物质及有害因子的蓄积,增加脑组织血供中营

养因子及神经递质的浓度,促进损伤组织的修复,故可以减少 CK 和 LDH 的产生,这也从分子生物学角度证明了益生菌联合 HBO 治疗 DEACMP 的效果。而 CRP 下降幅度未见明显差异可能因为其属于急性炎症期蛋白,故在判断迟发性脑病治疗效果中作用不大。

综上所述,HBO 综合治疗 DEACMP 效果明显。但是,本研究病例数仅有 60 例,观察随访时间仅为 28 d,其远期效果仍需后期继续扩大样本量进一步探究。

参考文献

- [1] ZHANG J, GUO Y, LIW, et al. The efficacy of N-butyolphthalide and dexamethasone combined with hyperbaric oxygen on delayed encephalopathy after acute carbon monoxide poisoning[J]. Drug Des Devel Ther, 2020, 14: 1333-1339.
- [2] 高亚南,张颖颖,张晓强,等. 强化认知训练对一氧化碳中毒迟发性脑病患者认知功能及日常生活活动能力影响的疗效观察[J]. 北京医学, 2017, 39(10): 1064-1065.
- [3] GUZMAN J A. Carbon monoxide poisoning[J]. Crit Care Clin, 2012, 28(4): 537-548.
- [4] 熊维. 探究肌苷注射液联合醒脑静治疗 CO 中毒迟发性脑病的疗效观察[J]. 当代医学, 2020, 26(3): 36-38.
- [5] LE CORFEC T, MAURIN O, FOUCHERS, et al. Carbon monoxide poisoning, treatment and orientation[J]. Rev Infirm, 2018, 67(242): 18-20.
- [6] XU X, HU Y, YAN E, et al. Perioperative neurocognitive dysfunction: thinking from the gut? [J]. Aging (Albany NY), 2020, 12(15): 15797-15817.
- [7] IGLESIAS-VÁZQUEZ L, VAN GINKEL RIBA G, ARIJA V, et al. Composition of gut microbiota in children with autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis[J]. Nutrients, 2020, 12(3): 792.
- [8] RUIZ-GONZALEZ C, ROMAN P, RUEDA-RUZAFA L, et al. Effects of probiotics supplementation on dementia and cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis of preclinical and clinical studies[J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2021, 108: 110189.
- [9] 刘鹏,田文生. 一氧化碳中毒迟发性脑病发病机制的研究[J]. 内蒙古医学杂志, 2019, 51(9): 1043-1046.
- [10] 苏敬萍. 大剂量甲基强的松龙联合高压氧治疗急性一氧化碳中毒迟发性脑病患者的疗效分析[J]. 医学理论与实践, 2020, 33(19): 3182-3184.
- [11] 周小炫,谢敏,陶静,等. 简易智能精神状态检查量表的研究和应用[J]. 中国康复医学杂志, 2016, 31(6): 694-696, 706.
- [12] 李瀛,高慧娟,卢战. 颅脑损伤患者早期智能康复训练对

- 下肢功能的影响[J]. 重庆医学, 2018, 47(1): 105 - 106.
- [13] 李雄. 奥拉西坦联合小牛血清去蛋白注射液治疗急性一氧化碳中毒迟发性脑病的疗效观察[J]. 现代药物与临床, 2017, 32(1): 42 - 45.
- [14] 李永涛, 郭舜奇, 廖清高, 等. 汕头市中心医院中重度急性一氧化碳中毒特点分析[J]. 数理医药学杂志, 2021, 34(9): 1313 - 1315.
- [15] XIANG W, XUE H, WANG B, et al. Efficacy of N - butylphthalide and hyperbaric oxygen therapy on cognitive dysfunction in patients with delayed encephalopathy after acute carbon monoxide poisoning[J]. Med Sci Monit, 2017, 23: 1501 - 1506.
- [16] 中国医师协会神经内科医师分会脑与脊髓损害专业委员会. CO中毒迟发性脑病诊断与治疗中国专家共识[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2021, 28(3): 7.
- [17] 罗华山. 依达拉奉与高压氧联合治疗急诊一氧化碳中毒迟发性脑病的效果[J]. 吉林医学, 2022, 43(2): 472 - 475.
- [18] AIZAWA E, TSUJI H, ASAHARA T, et al. Bifidobacterium and lactobacillus counts in the gut microbiota of patients with bipolar disorder and healthy controls[J]. Front Psychiatry, 2019, 9: 730.
- [19] VOGT N M, KERBY R L, DILL - MCFARLAND K A, et al. Gut microbiome alterations in Alzheimer's disease[J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 13537.
- [20] KUWAHARA A, MATSUDA K, KUWAHARA Y, et al. Microbiota - gut - brain axis: enteroendocrine cells and the enteric nervous system form an interface between the microbiota and the central nervous system[J]. Biomed Res, 2020, 41(5): 199 - 216.
- [21] CARABOTTI M, SCIROCCO A, MASELLI M A, et al. The gut - brain axis: interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems[J]. Ann Gastroenterol, 2015, 28(2): 203 - 209.
- [22] KIM N, YUN M, OH Y J, et al. Mind - altering with the gut: modulation of the gut - brain axis with probiotics[J]. J Microbiol, 2018, 56(3): 172 - 182.
- [23] 彭越, 贺迎坤, 王丽丽, 等. 不同病程老年帕金森病患者肠道菌群和血清氨基酸水平的变化[J]. 中华老年医学杂志, 2021, 40(2): 153 - 157.
- [24] 贾龙刚, 王远望, 方伟, 等. 益生菌在改善阿尔茨海默病中的研究进展[J/OL]. 食品科学, 2022, 43(23): 287 - 295 [2022 - 12 - 13]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.2206.TS.20220321.1802.056.html>.
- [25] 李菲, 邵晓惠. 双相障碍急性发作期患者认知功能损害及肠道菌群多样性变化与躁狂症状及认知功能的相关性分析[J]. 黑龙江医学, 2021, 45(17): 1797 - 1799, 1802.
- [26] LI W, GUO J, SHEN Y, et al. Probiotics, prebiotics, and synbiotics for the treatment of dementia: protocol for a systematic reviews[J]. Medicine (Baltimore), 2020, 99(5): e18608.
- [27] AHMADI F, KHALATBARY A R. A review on the neuroprotective effects of hyperbaric oxygen therapy[J]. Med Gas Res, 2021, 11(2): 72 - 82.
- [28] 李咪咪, 黄品芳, 许昌声, 等. 高压氧对顺铂在脑胶质瘤大鼠体内药代动力学的影响[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2016, 38(12): 890 - 893.
- [29] 吴险. 高压氧增强纳米药物抗肿瘤作用及机理研究[D]. 武汉: 华中科技大学, 2018.
- [30] 张丽娟, 强薇, 叶睿, 等. 肌酸激酶同工酶 MB 大于肌酸激酶的 4 例报道及分析[J]. 中华全科医学, 2021, 19(10): 1793 - 1796.
- [31] BOJINCA M, BOJINCA VC, BALANESCU A R, et al. Macro creatine kinase (macro CK) in clinical practice[J]. Revista De Chimie, 2018, 69(8): 2107 - 2109.
- [32] WINBURN I C, GUNATUNGA K, MCKERNAN R D, et al. Cell damage following carbon monoxide releasing molecule exposure: implications for therapeutic applications[J]. Basic Clin Pharmacol Toxicol, 2012, 111(1): 31 - 41.
- [33] 李春苗, 马玲, 翟展艺. 活性氧调节因子 1 和 c - 反应蛋白评估重度阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征的临床价值[J]. 安徽医学, 2022, 43(1): 79 - 82.
- [34] LEE H, KANG H, KO B S, et al. Initial creatine kinase level as predictor for delayed neuropsychiatric sequelae associated with acute carbon monoxide poisoning[J]. Am J Emerg Med, 2021, 43: 195 - 199.
- [35] 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.
- [36] OHLAND C L, KISH L, BELL H, et al. Effects of lactobacillus helveticus on murine behavior are dependent on diet and genotype and correlate with alterations in the gut microbiome[J]. Psychoneuroendocrinol, 2013, 38(9): 1738 - 1747.
- [37] LIU J, SUN J, WANG F, et al. Neuroprotective effects of clostridium butyricum against vascular dementia in mice via metabolic butyrate[EB/OL]. (2015 - 10 - 07) [2023 - 02 - 09]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26523278/>.

(2022 - 11 - 01 收稿)

(本文编校: 张迪, 崔月婷)