

急性一氧化碳中毒迟发性脑病的诊断研究进展

项文平 综述 刘国荣,王宝军 审校

包头市中心医院神经内科,内蒙古包头市 014040

摘要:急性一氧化碳中毒迟发性脑病(DEACMP)是急性一氧化碳(CO)中毒后最严重的并发症之一,其发病率国内报道为10%~30%,国外为13%~50%。主要表现为意识障碍、锥体外系和锥体系功能障碍。DEACMP的发病机制不明,治疗困难,临床更难预测本病的发生。依据可能的发病机制,在急性CO中毒早期选用可靠的检测手段,对其做出早期诊断具有重要意义,是目前研究的热点。本文总结分析近年来国内外相关研究,就DEACMP的早期诊断的研究近况予以综述。

关键词:一氧化碳中毒;急性一氧化碳中毒;急性一氧化碳中毒迟发性脑病;诊断

一氧化碳(carbon monoxide, CO)中毒是目前困扰全球毒理学家、重症监护医生、急诊医生最常见的毒性气体损伤导致的疾病之一^[1]。约13%~50%重度CO中毒昏迷患者经2~60 d潜伏期后,出现以痴呆、精神和锥体外系症状为主的脑功能障碍,称之为急性一氧化碳中毒迟发性脑病(delayed encephalopathy after acute carbon monoxide poisoning, DEACMP)^[2,3]。其发病率国内报道为10%~30%,国外为13%~50%。严重影响其生存质量,给患者带来终生痛苦,给社会和家庭带来巨大负担。近年来,基础和临床各个领域都对其开展了大量研究,旨在弄清DEACMP的发生机制,并提出多种理论^[4-6],但目前仍无定论^[7]。本病的发生难以预测,且病程较长,治疗困难,是目前临床领域急需攻克的难题。

1 脑计算机体层摄影(CT)

Ku等^[8]对30例CO中毒患者进行多元回归分析研究头颅CT对DEACMP的诊断价值,所有患者在入院后5 d内行头颅CT检查,结果发现,DEACMP组患者的头颅CT异常率为76.9%,非迟发性脑病组患者的头颅CT异常率为29.4%,两组间差异有统计学意义,且迟发性脑病组改变以苍白球低密度改变为主。故头颅CT对于迟发性脑病具有诊断价值。Silver等^[9]对129例CO中毒患者研究发现,DEACMP患者中头颅CT的异常率是未发生DEACMP患者的1.4倍,远高于未发生迟发性脑病患者,并且还发现DEACMP患者头颅CT上最常见

的病灶部位是大脑半球的低密度改变。因此认为头颅CT显示大脑半球低密度改变和DEACMP的诊断密切相关。但由于头颅CT分辨率低,对于诊断迟发性脑病的灵敏度不够,诊断价值不如磁共振成像^[10]。

2 磁共振成像(MRI)

目前磁共振成像中对于DEACMP的诊断价值最大、研究最多的是磁共振扩散加权成像(diffusion weighted imaging, DWI)。而DWI成像是目前唯一能在活体上进行水分子扩散测量与成像的技术,可突出表现细胞内水分子的布朗运动所致的微观相位弥散效应,对检测缺血缺氧所致的组织细胞毒性水肿非常敏感,而表观弥散系数(ADC)值可以量化脑缺血损害的程度^[11]。Kim等^[12]对5例DEACMP患者在CO中毒后25~95 d行DWI检查,发现所有患者脑部半卵圆中心及侧脑室旁白质内出现对称性高信号,在弥散表观系数图(ADC图)上这些病变表现为局灶或弥漫的低信号,病变区的平均ADC值($0.46 \times 10^{-3} \sim 0.68 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$)明显低于正常脑组织($0.86 \times 10^{-3} \sim 0.94 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$)。而ADC值与未发生迟发性脑病患者比较,已有降低,有统计学意义。由此可推测迟发性脑病的发生与ADC值下降程度有较大相关性,即ADC值越低发生迟发性脑病的几率越大。肖新兰等^[13]通过动态观察60只大耳白兔在CO中毒前后双侧大脑皮层ADC值变化规律发现,ADC值检测早期缺血比DWI信号改变更敏感,ADC值下降程度与脑组织

收稿日期:2012-01-13;修回日期:2012-04-09

作者简介:项文平(1985-),男,住院医师,硕士在读,主要从事神经康复和脑血管病的研究。

通讯作者:王宝军(1964-),男,主任医师,教授,博士,硕士生导师,主要从事神经康复和脑血管病的研究。

损害程度存在着相关性,急性期 ADC 值下降程度能诊断迟发性脑病出现的可能性,15 d ADC 值再次明显下降提示 DEACMP 的发生。而 Beppu 等^[14]对 13 例急性 CO 中毒患者在 2 周后行 ADC 值检测结果发现,6 例发生 DEACMP 患者与未发生 DEACMP 患者比较未见 ADC 值有明显不同,推测迟发性脑病的发生与 ADC 值的相关性不大。总之,磁共振成像对 DEACMP 的诊断价值有待进一步观察,需大量病例证实。

3 实验室检查

3.1 髓鞘碱性蛋白

髓鞘碱性蛋白(myelin basic protein, MBP)是中枢神经系统所特有的一种蛋白质,对于维持中枢神经系统髓鞘结构和功能的稳定,以及髓鞘形成具有重要作用^[15]。Ide 等^[16]对 5 例 CO 中毒患者每周连续检测脑脊液中 MBP 浓度,研究结果显示,3 例 DEACMP 患者在出现迟发性脑病症状之前脑脊液中 MBP 浓度显著增高,平均在 500 pg/ml 左右,最高可达 1000 pg/ml。而未出现迟发性脑病的患者脑脊液中 MBP 浓度未增高,小于 40 pg/ml,最高不超过 102 pg/ml。同时发现,最后留有症状的 DEACMP 患者脑脊液中 MBP 浓度维持在 120 ~ 500 pg/ml 之间,时间可持续在中毒后 160 d。而未留有症状的迟发性脑病患者脑脊液中 MBP 浓度在 2 月内恢复正常,由此推测脑脊液中增高的 MBP 浓度对于 DEACMP 是一种诊断性指标,并且对于迟发性脑病患者的预后评估具有指导作用。Kamijo 等^[17]对 1 例 DEACMP 患者研究也发现,在出现迟发性脑病症状之前脑脊液中反复增高的 MBP 浓度可作为 DEACMP 的一个诊断性指标。Beppu 等^[14]对 13 例 CO 中毒患者在中毒后 2 周检测脑脊液中 MBP 浓度,发现 6 例 DEACMP 患者脑脊液中 MBP 浓度大于 110 pg/ml,最高可达 468 pg/ml,显著高于单纯 CO 中毒组(< 40 pg/ml),认为在急性 CO 中毒后监测脑脊液中 MBP 浓度对于诊断迟发性脑病具有重要意义。而血清中 MBP 浓度对于 DEACMP 也有预测价值,但不如脑脊液中 MBP 值敏感。因此,在急性 CO 中毒早期、连续、多次监测血清及脑脊液中 MBP 浓度很有必要,通过对血清及脑脊液中 MBP 浓度的监测,我们不仅能够分类急性 CO 中毒患者,给予向迟发性脑病有高风险转换的患者给予干预治疗,而且对于迟发性脑病患者的预后评估具有指导作用。

3.2 白细胞介素-6

白细胞介素-6(inter leukin-6, IL-6)是一个多效型因子,由 184 个氨基酸组成的糖蛋白,相对分子量为 26 kd。淋巴细胞与多种非淋巴细胞都能自发或在其他因素的刺激下产生 IL-6,而中枢神经系统 IL-6 主要源于神经元细胞、有活性的星形胶质细胞、小胶质细胞及巨噬细胞等。IL-6 在许多中枢神经系统疾病中起关键作用,它既有神经保护性,又具有细胞毒性^[18]。Ide 等^[19]对 9 例急性 CO 中毒患者行脑脊液 IL-6 检查,发现 3 例发生 DEACMP 患者脑脊液中 IL-6 在 CO 中毒后 24 h 内全部显著性增高,中毒后的第四天脑脊液中 IL-6 恢复正常,而未发生 DEACMP 患者中 CSF 中 IL-6 未见增高,证实急性 CO 中毒早期患者行脑脊液 IL-6 检查,对于迟发性脑病具有潜在性的诊断价值。目前关于 IL-6 在 DEACMP 患者中的诊断价值研究较少,还需进一步研究证实。

4 临床检查

格拉斯哥评分(Glasgow Coma Scale, GCS)和简易智能精神状态检查量表(Mini-Mental Status Examination, MMSE)是现今临床上用得最广的评估患者认知障碍的指标。Ku 等^[8]对 43 例 CO 中毒患者进行多元回归分析探讨 DEACMP 的可靠性诊断指标,在 CO 中毒急性期动态行 GCS、MMSE 去评估其认知功能,结果发现,GCS、MMSE 得分越低,对于 DEACMP 的诊断价值越高。而 Cevik 等^[20]和 Weaver 等^[21, 22]认为,GCS 和 MMSE 评分受年龄、教育程度等影响,对于 DEACMP 的诊断价值不高。

5 神经电生理

5.1 脑干听觉诱发电位

Tapeantong 等^[23]研究发现,DEACMP 患者可伴有脑干脱髓鞘。脑干听觉诱发电位(brainstem auditory evoked potentials, BAEP)是反映脑干听觉神经传导通路功能状况的无创性检查方法,其具有客观性、可重复性和敏感性强的特点。顾仁骏等^[24]对 32 例 DEACMP 患者(DEACMP 组)和 34 例无 DEACMP 患者(非 DEACMP 组)在 CO 中毒急性期进行 BAEP 动态检查,首次 BAEP 检查结果发现,DEACMP 组中有 18 例患者 BAEP(56.3%)出现异常,非 DEACMP 组仅有 3 例(8.8%)出现异常。首次 BAEP 检查异常对 DEACMP 诊断的敏感度为 56.3%,特异度为 91.2%。认为急性 CO 中毒患者早期 BAEP 检查异常可诊断 DEACMP 的发生。王

夏红等^[25]对 40 例 DEACMP 患者研究也证实:BAEP 可对迟发性脑病做出早期诊断。

5.2 脑电图

有报告急性 CO 中毒患者脑电图 (electroencephalogram, EEG) 异常率为 94%, 迟发性脑病异常率达 100%, 主要表现为持续低幅 θ 波或高幅 δ 波, 少数为平坦波, 与病情的恢复一般有平行关系^[26]。唐宇凤等^[27]对 53 例 CO 中毒患者研究发现, 9 例发生迟发性脑病患者中毒急性期脑电图中 - 重度异常率 (77.8%) 明显高于未发生迟发性脑病患者 (11.4%)。认为 CO 中毒急性期脑电图对于诊断迟发性脑病具有重要价值。

6 展望

综上所述, DEACMP 的发病机制复杂, 目前尚难定论, 使迟发性脑病的早期诊断仍未解决。头颅 CT 及 MRI、MBP、IL-6、GCS、MMSE、BAEP 及脑电图等动态检测, 有助于提高迟发性脑病早期诊断的符合率。可为今后临床更好地早期诊断急性一氧化碳中毒迟发性脑病发生带来新的机会和希望。

参 考 文 献

- [1] Weaver LK. Clinical practice. Carbon monoxide poisoning. *N Engl J Med*, 2009, 360(12): 1217-1225.
- [2] Goldstein M. Carbon monoxide poisoning. *J Emerg Nurs*, 2008, 34(6): 538-542.
- [3] Hsiao CL, Kuo HC, Huang CC. Delayed encephalopathy after carbon monoxide intoxication-long-term prognosis and correlation of clinical manifestations and neuroimages. *Acta Neurol Taiwan*, 2004, 13(2): 64-70.
- [4] Stephenson D, Yin T, Smalstig EB, et al. Transcription factor nuclear factor-kappa B is activated in neurons after focal cerebral ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2000, 20(3): 592-603.
- [5] Thom SR, Bhopale VM, Fisher D, et al. Delayed neuropathology after carbon monoxide poisoning is immune-mediated. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, 101(37): 13660-13665.
- [6] Lee HM, Greeley GH, Herndon DN, et al. A rat model of smoke inhalation injury: Influence of combustion smoke on gene expression in the brain. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2005, 208(3): 255-265.
- [7] Hara S, Mukai T, Kurosaki K, et al. Role of nitric oxide system in hydroxyl radical generation in rat striatum due to carbon monoxide poisoning, as determined by microdialysis. *Toxicology*, 2007, 239(1-2): 136-143.
- [8] Ku HL, Yang KC, Lee YC, et al. Predictors of carbon mon-

- oxide poisoning-induced delayed neuropsychological sequelae. *Gen Hosp Psychiatry*, 2010, 32(3): 310-314.
- [9] Choi IS, Kim SK, Choi YC, et al. Evaluation of outcome after acute carbon monoxide poisoning by brain CT. *J Korean Med Sci*, 1993, 8(1): 78-83.
- [10] Chen ZQ, Yang WJ, Cai L. Clinical characteristics, CT and MRI findings for delayed encephalopathy after acute carbon monoxide poisoning. *Chin J Ind Hyg Occup Dis*, 2005, 23(6): 438-441.
- [11] Teksam M, Casey SO, Michel E, et al. Diffusion-weighted MR imaging findings in carbon monoxide poisoning. *Neuroradiology*, 2002, 449(2): 109-113.
- [12] Kim JH, Chang KH, Song IC, et al. Delayed encephalopathy of acute carbon monoxide intoxication: diffusivity of cerebral white matter lesions. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2003, 24(8): 1592-1597.
- [13] 肖新兰, 竹丽晖, 习卫民, 等. MR 扩散加权成像对兔急性一氧化碳中毒后迟发性中毒脑病的预测价值. *中华放射学杂志*, 2007, 41(10): 1129-1133.
- [14] Beppu T, Nishimoto H, Ishigaki D, et al. Assessment of damage to cerebral white matter fiber in the subacute phase after carbon monoxide poisoning using fractional anisotropy in diffusion tensor imaging. *Neuroradiology*, 2010, 52(8): 735-743.
- [15] Tzakos AG, Troganis A, Theodorou V, et al. Structure and function of the myelin proteins: current status and perspectives in relation to multiple sclerosis. *Curr Med Chem*, 2005, 12(13): 1569-1587.
- [16] Ide T, Kamijo Y. Myelin basic protein in cerebrospinal fluid: a predictive marker of delayed encephalopathy from carbon monoxide poisoning. *Am J Emerg Med*, 2008, 26(8): 908-912.
- [17] Kamijo Y, Soma K, Ide T. Recurrent myelin basic protein elevation in cerebrospinal fluid as a predictive marker of delayed encephalopathy after carbon monoxide poisoning. *Am J Emerg Med*, 2007, 25(4): 483-485.
- [18] Wilt TJ, Shamliyan T, Shaikat A, et al. Management of chronic hepatitis B. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)*, 2008, (174): 1-671.
- [19] Ide T, Kamijo Y. The early elevation of interleukon 6 concentration in cerebrospinal fluid and delayed encephalopathy of carbon monoxide poisoning. *Am J Emerg Med*, 2009, 27(8): 992-996.
- [20] Cevik AA, Unluoglu I, Yanturali S, et al. Interrelation between the Poisoning Severity Score, carboxyhaemoglobin levels and in-hospital clinical course of carbon monoxide poisoning. *Int J Clin Pract*, 2006, 60(12): 1558-1564.
- [21] Weaver LK, Valentine KJ, Hopkins RO. Carbon monoxide poisoning: risk factors for cognitive sequelae and the role of

- hyperbaric oxygen. *Am J Respir Crit Care Med*, 2007, 176 (5): 491-7.
- [22] Weaver LK, Hopkins RO, Larson-Lohr V. Neuropsychologic and functional recovery from severe carbon monoxide poisoning without hyperbaric oxygen therapy. *Ann Emerg Med*, 1996, 27(6): 736-740.
- [23] Tapeantong T, Pongvarin N. Delayed encephalopathy and cognitive sequelae after acute carbon monoxide poisoning: report of a case and review of the literature. *J Med Assoc Thai*, 2009, 92(10): 1374-1379.
- [24] 穆俊林,顾仁骏,张宁,等. 脑干听觉诱发电位对急性一氧化碳中毒后迟发性脑病的预测价值. *临床神经病学杂志*, 2011, 24(2): 105-107.
- [25] Wang XH, Xiao B, Gu RJ, et al. Brainstem auditory evoked potentials in patients with delayed encephalopathy after acute carbon monoxide poisoning. *J Med Col*, 2006, 21(5): 316-320.
- [26] Fitz-Gerald MJ, Patrick G. Longitudinal quantitative EEG findings after acute carbon monoxide exposure: two case studies. *Clin Electroencephalogr*, 1991, 22(4): 217-224.
- [27] 唐宇凤,张玲燕,冯由军,等. 脑电图对急性一氧化碳中毒后迟发性脑病的预测意义. *现代预防医学*, 2010, 37(6): 1185-1186.

脊髓电刺激治疗持续性植物状态的作用机制

周锋,谢秋幼 综述 虞容豪 审校

广州军区广州总医院高压氧与神经康复中心昏迷研究组,广东省广州市 510010

摘要:持续性植物状态目前无特殊有效治疗手段。脊髓电刺激通过高位颈髓节段硬脊膜外隙植入电极,发放持续电刺激脉冲,提高脑血流、调节多种神经递质水平、激活上行网状激活系统、调节交感副交感神经、提高脑组织葡萄糖代谢率、改善神经电生理指标等可能机制,促进意识恢复。

关键词:持续性植物状态;脊髓电刺激;作用机制

随着重症医学的发展,危重颅脑损伤患者得到成功救治的同时,昏迷患者也相应增加,其中相当部分转归为持续性植物状态(persistent vegetative state, PVS)^[1]。PVS 诊断通过意识障碍量表来评定^[2]。在美国,PVS 患病率为 40/100 万~168/100 万^[3],我国尚缺少相关流行病学资料。近年来研究发现,脊髓电刺激(spinal cord stimulation, SCS)对 PVS 患者有促醒作用。Morita 等^[4]前瞻性研究观察了 214 例 PVS 病人,SCS 持续治疗 20 年后,约 54% 病人的意识水平提高或意识内容改善。本文将从以下几方面综述 SCS 治疗 PVS 的可能作用机制。

1 SCS 对脑血流的影响

脑血流(cerebral blood flow, CBF)的调节机制复杂^[5],包括血管壁压力的机械因素、脑血管运动中

枢调节、神经递质调节以及外周神经传入等因素的影响。Hosobuchi^[6]在 1985 年首次观察 SCS 疗效时,运用单光子发射计算机断层成像术(SPECT)进行检测,发现患者大脑半球血流量显著增加。随着临床技术的进步,经颅多普勒、PET/CT 等检查也证实,SCS 能够增加 CBF 和提高脑组织新陈代谢率^[7]。Kanno 等^[8]研究也发现,PVS 病人大脑皮质和脑干血流速度为 10~25 ml/(100 g·min),低于正常值;SCS 治疗后,CBF 增加 20%~40%,与 Hosobuchi 研究结果一致,且以病变同侧增加为主。Fujii 等^[9]观察了在 SCS 治疗后昏迷和植物状态病人 CBF 的改变,结果表明对 SCS 治疗反应差的患者双侧大脑半球 CBF 偏低,平均值为 28.3 ml/(100 g·min);而对 SCS 有良好反应的患者 CBF 均明显增高,平均值为 35.6 ml/(100 g·min)。

基金项目:广东省科技计划项目(2008B030301196)

收稿日期:2011-12-19;修回日期:2012-04-09

作者简介:周锋(1984-),男,硕士,医师,主要从事神经电刺激与昏迷促醒的研究。

通讯作者:虞容豪(1962-),男,硕士,主任医师,硕士研究生导师,主要从事意识障碍评定、诊断与治疗的研究。E-Mail:gesund@21cn.com。