

- [9] 乐秀鸿,陈国根,王德才,等. 潜艇长航 60 d 对艇员体能耐力影响及医疗卫生保障的研究. 海军医学杂志,1999,20(1):4-7.
- [10] 燕锐,肖存杰,陈茜,等. 某潜艇艇员航行前后部分生理学指标的检测与分析. 中华航海医学与高气压医学杂志,2012,19(3):144-146.
- [11] GJB 1102-91-1992. 中国人民解放军战士身体发育测量和评价.
- [12] 李文选. 中国人民解放军战士身体发育测量和评价. 解放军预防医学杂志,1996,14(1):6-9.
- [13] 康颖,张文广,单守勤,等. 某海区 1014 名艇员体重指数调查. 中华航海医学与高气压医学杂志,2006,13(5):302-303.
- [14] 曲淑华,张新德,李青,等. 海军陆战队和快艇战士体质调查. 中华航海医学杂志,2000,7(2):122-123.
- [15] 潘明达,曹祚煥,王建增,等. 海军空、地勤人员体能状况的分析与评价. 海军医学,1997,15(2):100-103.
- [16] 李政年,王有谦,余浩,等. 舰艇环境对舰员心理功能和神经行为的影响. 劳动医学,1999,16(3):147-149.
- [17] 韦林山,周增恒,朱成全. 某水面舰艇官兵应对方式与生活质量的关系研究. 西南国防医药,2011,21(3):265-267.
- [18] 章建程,陈方华,江楠楠,等. 心理训练对舰艇人员应激反应影响研究. 人民军医,2007,50(6):313-315.
- [19] 赵红,吴力克,梁冰,等. 水面舰艇及核潜艇长航对艇员心理健康水平的影响. 解放军预防医学杂志,2002,20(5):332-335.
- [20] 吴刚,吴力克,杨朋,等. 水面舰艇和核潜艇长航对艇员焦虑、抑郁情绪及睡眠质量的影响. 解放军预防医学杂志,2002,20(6):418-421.
- [21] 陈方华,项光强,余浩,等. 舰艇人员智力与焦虑和抑郁关系初探. 海军医学杂志,2001,22(2):108-110.
- [22] 陈继军,刘刚,武雪冰,等. 舰艇人员常态应激水平初探. 健康心理学杂志,2003,11(4):257-259.
- [23] 宁淑娥. 海军远航舰艇艇员心理健康状况研究. 海军医学杂志,2001,22(4):310-312.
- [24] 沈兴华,杨健荣,杨月珍,等. 常规训练舰艇舰员的心理健康与影响因素. 中国行为医学科学,2000,9(5):357-358,361.
- [25] 蔡久波,陈国民. 潜艇与水面舰艇新兵心理素质差异性研究. 中华航海医学与高气压医学杂志,2013,20(1):46-49.
- [26] 冯正直,汪凤. 中国军人心理素质质量表常模建立与应用. 第三军医大学学报,2010,32(13):1459-1462.
- [27] 汪凤,冯正直,廖雅琴. 军人心理素质质量表的编制. 解放军预防医学杂志,2007,25(2):101-104.
- [28] 董效信,宋学岐,赵晓晶,等. 海勤人员心理健康量表的编制. 实用医药杂志,2010,27(10):942-943.
- [29] 周永奎,张佩. 事故和安全舰艇指挥员的心理素质对比研究. 中国安全科学学报,2005,15(1):38-42,33.
- [30] 季红光,王海明,潘祥福,等. 不同舰艇艇员体能状况调查. 解放军预防医学杂志,2001,19(4):299-300.
- [31] 王基山,于波扬,郝英泽. 潜艇艇员体能训练探讨. 军事体育进修学院学报,2008,27(4):99-100,119.
- [32] 何子红,胡扬. 体能训练个性化新指标-基因标记. 中国运动医学杂志,2010,29(5):597-606.
- (收稿日期:2013-03-22)
(本文编辑:张阵阵)

· 综述讲座 ·

一氧化碳中毒临床治疗指南(四)

葛环 高春锦 赵立明 武连华 李茁 杨琳 高宇 侯晓敏
梁芳 杨晶 张奕 马琳琳 刘雪华 王丛 杨捷云

九、一氧化碳(CO)中毒迟发脑病

CO 中毒迟发脑病(delayed neuropsychoneural sequela followed carbon monoxide poisoning, DNS)指 ACOP 患者神志清醒后,经过一段看似正常的假愈期后发生以痴呆、精神症状和锥体外系异常为主的神经系统疾病。

1. 流行病学:(1)发病率:国外报道本病近 10 年发病率 20%~60%;国内报道本病发病率约为 0.2%~47.3%,重度 ACOP 患者可达 10%~40%。(2)发病年龄:>40 岁为常见发病年龄,但 <40 岁者亦不鲜见。国内报告最小发病年龄

10 岁^[47];国外报告,发生迟发脑病的患者中 90% 以上的患者年龄 50~79 岁。(3)好发因素:1992 年一项针对 223 例 ACOP 住院患者的流行病学分析建立的 Logistic 回归方程,提示了发生 DNS 的 6 大危险因素,即年龄、脑力劳动、高血压病史、昏迷时间、精神刺激、头昏乏力持续时间,其中最大的危险因素是昏迷时间 4 h 以上和发病年龄 40 岁以上,并认为当概率等于 0.85 时发生 DNS 的可能性最大^[48]。

2. 建立迟发脑病动物模型并进行相关研究:1997 年 Piantadosi 等^[49]报告制备了 ACOP 动物模型并用此动物模型研究了大鼠 ACOP 后凋亡和迟发神经元损伤。2006 年赵天智等^[50]报告采用急性静态 CO 吸入的方法制备大鼠 DNS 动物模型,并采用 Morris 水迷宫评价中毒后大鼠认知记忆能力的改变。病理结果示皮层海马神经元坏死,在变性坏死神经元周围胶质细胞浸润。付守芝等^[51]报告用腹腔注射的方

DOI:10.3760/cma.j.issn.1009-6906.2013.05.025

基金项目:“十一五”科技支撑项目:急性职业中毒救治关键技术研究(BA106B01)

作者单位:100020 北京,首都医科大学附属朝阳医院高压氧科

通讯作者:高春锦,电子信箱:gchjw@hotmail.com

法建立了 DNS 大鼠动物模型。

尽管迟发脑病动物模型尚不完备,但利用此模型进行了有关迟发脑病机制的研究。2001 年葛环等^[52]进行的动物实验显示,ACOP 后大鼠血小板活性增高,脑组织细胞粘附分子表达增加,导致脑微小动脉血栓形成趋势并引起白细胞浸润造成脑组织损伤是 DNS 的重要发病因素之一。关里等^[53]用腹腔注射法制作 ACOP 大鼠动物模型,并用微透析技术观察大鼠 ACOP 后纹状体多巴胺(DA)及其代谢产物的变化,结果显示,DA 在神经元缺血性坏死中有重要作用。

DNS 的发病过程有一个明显的假愈期,其病理改变为大脑半球广泛脱髓鞘,与播散性脑脊髓炎和多发性硬化病理改变十分相似。很有可能是脑损伤后 CNS 免疫反应中免疫细胞的激活过程所致。Thom 等^[54]在实验大鼠脑内检测到巨噬细胞和 CD₄T 淋巴细胞浸润,并认为免疫炎症损伤可能参与了 DNS 的发病过程。

3. 专家共识:以下因素容易发生迟发性脑病:(1)年龄在 40 岁以上。(2)昏迷时间长。(3)患有高血压、糖尿病、高脂血症等基础病。(4)在假愈期中受到重大精神刺激。(5)急性中毒时有并发症,如感染、脑梗死。(6)中重度患者在急性中毒后过早停止治疗或急性期治疗不当。

4. 临床表现:(1)假愈期:急性期经抢救治疗神志恢复,症状改善,经过一段时间(多为 2~3 周)看似正常,称假愈期。据统计 87% 的患者发生 DNS 在 ACOP 后的 1 个月内,少数患者可短到 1~2 d,个别患者长达 2~3 个月。(2)发病过程:多数亚急性起病,症状以记忆力减退、反应迟钝、不语、淡漠和精神行为异常最为常见。大部分患者病情在 ACOP 后 2 周左右发展到高峰,少数患者在 2~3 d 内迅速发展到顶峰,极少数患者发病过程>4 周。(3)主要症状及体征:①认知障碍。以痴呆为主,表现不同程度的记忆力、计算力、理解力、定向力减退或丧失,注意力涣散,反应迟钝,思维障碍,缄默不语,二便失禁,生活不能自理,严重时可呈木僵状态。认知障碍可以用 MMSE 评分测定。②锥体外系统功能障碍。绝大多数患者表现为震颤麻痹,患者表情呆滞、面具脸、摸索、慌张步态,与帕金森综合征不同之处在于四肢肌张力增高显著而震颤不明显。个别患者表现出肌张力异常综合征、多动和扭转痉挛,偶见肢体徐动^[55]。③精神症状。包括行为怪异、哭笑无常、易激怒、躁狂、抑郁以及各种幻觉。④去皮质状态。大脑白质损坏广泛和严重,大脑半球皮质处于广泛抑制状态,以致皮质神经元的冲动不能传出,脑干神经冲动上行传递受阻。脑干功能尚正常,处于去皮质状态,患者无意识。⑤局灶性神经功能缺损。半球白质或皮质有局灶性损伤,表现为偏瘫、单瘫、失语、感觉丧失、皮层盲等。

5. 主要辅助检查特点:(1)颅脑 CT 可见脑白质密度减低,最常见发生部位是半卵圆中心和侧脑室旁,其次位于胼胝体、额叶皮层下 U 形纤维、外囊。基底节可有对称性低密度灶。部分病程较长的患者可出现脑萎缩^[56]。(2)颅脑 MRI 对迟发性脑病的诊断优于 CT^[57],能显示 CT 不能发现

的病变。MRI 可见脑水肿消失,表现为脱髓鞘、梗塞、软化灶。除两侧苍白球的异常高信号病变外,还显示双侧多叶质和白质的高信号病变。可见基底节、脑室周围和半卵圆中心白质对称性长 T2WI 信号,累及胼胝体、海马、皮层下 U 纤维、外囊及内囊,皮质海绵状改变。晚期可见脑萎缩。(3)脑电图检查可见无特异性改变,部分患者脑电图正常。异常脑电图可以表现背景慢波化、 α 波减少, θ 、 δ 慢波增多。

6. 诊断标准:(1)有明确 ACOP 病史。(2)有明确的假愈期。(3)以痴呆、精神症状、肌张力增高和震颤麻痹为主的典型临床表现。(4)影像学改变:脑 CT 和 MRI 改变主要发生在半卵圆中心和侧脑室旁。苍白球常见对称性病变。还可累及胼胝体、海马、皮层下 U 纤维、外囊,皮质海绵状改变。晚期可见脑萎缩。(5)病程长,治疗比较困难。病程一般 3~6 个月,少数患者病程达 1 年,遗留不同程度后遗症。国外报告部分患者自愈,国内鲜有自愈报告。

7. 鉴别诊断:(1)急性一氧化碳中毒性脑病:可表现为去皮质状态、智力障碍、震颤麻痹等,但无假愈期,为急性期延续。(2)多梗死性痴呆:可表现为痴呆和神经系统功能障碍,颅脑 CT 可有白质密度低和多灶性脑梗死,无 ACOP 史和假愈期表现。(3)皮层下动脉硬化性脑病:中老年发病,主要累及双侧侧脑室周围、半卵圆中心等皮层下脑深部白质,以进行性记忆障碍、轻度精神错乱、性格改变等精神症状作为首发症状或唯一症状,无肌张力增高。(4)帕金森综合征:可有肌张力增高、震颤和痴呆表现,但缺乏 ACOP 史及假愈期。起病及进展缓慢,多有搓药丸样震颤。(5)继发性白质脑病:系多种病因引起半球白质神经纤维脱髓鞘改变,颅脑 CT 可显示双侧半球白质密度减低,临床以双侧锥体束损害为主的症状和体征,症状、体征较迟发脑病轻,无 ACOP 史,起病及进展缓慢。

8. 治疗:(1)对症支持治疗:DNS 患者发病早期就出现认知功能障碍,特别容易走失,应向家属交代可能发生的病情变化,避免意外。随着病情进展患者大小便失禁,肌张力高,行动困难,此时家属和医护人员对其护理要特别重视。重症卧床患者应给予对症支持治疗,半卧位姿势,翻身拍背,避免食道胃内容物反流而引起吸入性肺炎和反复感染;肢体摆放恰当,避免肢体痉挛挛缩和足下垂;进食困难者给予鼻饲饮食,计算出入量和热量。在康复医师指导下进行肢体被动性功能锻炼。(2)高压氧(HBO)治疗:目前国内广泛采用 HBO 治疗。多项临床研究显示,HBO 在改善临床症状体征、提高治愈率和好转率方面有效,但严谨设计的双盲 RCT 研究尚未见报告。已有的随机对照研究大多显示 HBO 综合治疗后迟发脑病的好转率达到 70%~90%,尚未见 HBO 治疗对迟发脑病不良影响的报告。经治疗大多数患者(80%)可以治愈或自理生活,死亡率较低,约 1% 左右患者留有不同程度的痴呆或肢体功能障碍,死亡病例多因护理不善及营养不良继发感染所致。国外对 HBO 治疗 ACOP 的疗效和机制未被广泛认可。对于迟发脑病相关治疗的研究报告很少,仅

有个案报告^[57]。2009-2010 年北京朝阳医院进行短疗程多次 HBO 综合治疗 DNS 尝试,主要做法是 HBO 治疗 15 次,休息 10~15 d,其初衷是缩短患者平均住院时间,同时在患者休息时间内可以在具备康复治疗条件的医院接受康复训练和治疗,结果治疗好转率为 100%。但由于缺乏同期对照治疗,此治疗模式尚需进一步研究。推荐意见:HBO 应作为一种治疗手段应用于迟发脑病治疗,但应严格掌握适应证和禁忌证。目前缺乏 RCT 研究,需进一步观察研究。间断治疗方法值得探讨(D 级)。(3)药物:①多奈哌齐(donepezilhydrochloride)、益智药、齐拉西酮(ziprasidone)、新型非经典抗精神病药,溴麦角隐亭(bromocriptine)。这些药的应用都有报告,但无 RCT 研究。②吡拉西坦、茴拉西坦、奥拉西坦(oxiracetam)。作用于中枢神经系统网状结构的拟胆碱能益智药,国内应用于迟发脑病的治疗,能透过血脑屏障,选择性应用于皮层和海马,激活、保护或促进神经细胞的功能恢复,目前未见有影响的 RCT 研究,未见不良反应报告。推荐意见:多奈哌齐和吡咯烷酮类药物保护或促进神经细胞的功能恢复,已应用于治疗 ACOP 多年,目前仅有小样本临床研究报告表明治疗迟发脑病有效,此外有报告其对器质性脑病综合症有效,未见不良反应报告,可以应用于迟发脑病(D 级)。③糖皮质激素:国外文献未见报告,国内有少量设计尚不完善的随机对照研究^[58],与此相关的临床研究设计不够严谨,样本量偏少,有些是个案报告,尚不能做出科学性结论。推荐意见:DNS 使用糖皮质激素能否明显改善患者预后、缩短疗程,目前尚缺乏询证医学证据,此外迟发脑病长期卧床患者容易加重感染,老年患者糖耐量减低或患有糖尿病,不推荐常规使用(D 级)。④巴氯芬(力奥来素)。脊髓部位的肌肉松弛剂,抑制单突触和多突触兴奋传递,刺激 γ -氨基丁酸(GABA) β 受体而抑制兴奋性氨基酸(谷氨酸和天门冬氨酸)的释放,从而降低兴奋性,抑制神经细胞冲动的发放,有效解除肌肉痉挛。目前主要用于脑卒中后偏瘫、脊髓损伤后截瘫和多发性硬化等疾病引起的中枢性痉挛性瘫痪等的临床治疗^[59]。目前巴氯芬也较多应用于 ACOP 患者,部分患者症状、体征有所改善,尚未见临床报告。迟发脑病患者肌张力显著增高,易造成关节僵直,日后活动困难。对于肌张力增高的患者可以考虑应用巴氯芬,剂量以缓解肌张力增高为主。原发病好转,肌张力改善后,应及时减量和停药,无效也应及时停药。推荐意见:ACOP 患者肌肉张力明显增高时可以考虑使用,原发病好转肌张力改善患者,应及时减量和停药(D 级)。⑤氟哌啶醇(dystonia)。治疗肌张力异常综合征用药,为一种抗精神病药。有文献报告^[55],小剂量使用可以改善肌张力异常综合征患者多动和扭转痉挛症状。小剂量开始,1/4 片(0.5 mg)起步,一般 0.5 mg 就可见效,无效可以加量,每次递增 1/4 片(D 级)。

十、预后

迟发脑病病程长、迁延难愈,目前报告经 HBO 综合治疗

可使大多数患者恢复到生活自理或更好的水平,年龄较轻者尚可恢复工作能力。

病情改善特点:语言增多,行为能力改善,有主动行为能力;恢复一定认知能力;随着病情好转,肌张力增高等锥体外异常表现逐渐趋于正常;大小便能控制。病情一旦开始转好,其改变每天都可看到,其病情恢复终点因人而异。此病治愈后不会复发。

致谢:本指南撰写过程中,中华医学会高压氧医学分会和北京医学会高压氧医学分会全体委员多次参与讨论和修改,付出很多劳动与心血,在此一并致谢

参 考 文 献

- [47] 王健纯. 急性一氧化碳中毒迟发性脑病 60 例临床分析. 陕西医学杂志, 2010, 39(2): 210-212.
- [48] 王玉萍, 陈曙阳, 秦洁. 急性一氧化碳中毒迟发性脑病预测概率研究. 中国工业医学杂志, 1994, 7(2): 81-82.
- [49] Piantadosi CA, Zhang J, Leven ED, et al. Apoptosis and delayed neuronal damage after carbon monoxide poisoning in the rat. *Neurology*, 1997, 147(1): 103-114.
- [50] 赵天智, 常耀明, 李金生, 等. 大鼠急性一氧化碳中毒迟发性脑病模型的建立. 第四军医大学学报, 2006, 27(11): 1024-1026.
- [51] 付守芝, 刘永, 杨建业, 等. 腹腔注射法建立一氧化碳中毒迟发脑病大鼠模型. 中国急救医学, 2007, 11(27): 996-998.
- [52] 葛环, 高春锦, 赵立明, 等. 对一氧化碳中毒迟发脑病相关因素的研究. 中国急救医学, 2001, 21(5): 253-255.
- [53] 关里, 赵金垣, 温韬, 等. 在体微透析观察大鼠急性一氧化碳中毒后纹状体多巴胺及其代谢产物的变化. 环境与职业医学, 2007, 24(3): 243-246.
- [54] 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.
- [55] 葛环, 杨捷云, 高春锦, 等. 小剂量氟哌啶醇治疗一氧化碳中毒迟发脑病继发后肌张力障碍 6 例. 中华航海医学与高气压医学杂志, 2009, 16(5): 310-311.
- [56] 张镭. 一氧化碳中毒后迟发性脑病的 CT 特征. 临床医学影像杂志, 1998, 9(2): 93-96.
- [57] Chang DC, Lee JT, Lo CP, et al. Hyperbaric oxygen ameliorates delayed neuropsychiatric syndrome of carbon monoxide poisoning. *Undersea Hyperb Med*, 2010, 37(1): 23-33.
- [58] 张其相, 杨慧君. 高压氧联合激素治疗急性一氧化碳中毒后迟发性脑病的临床研究. 现代医药卫生, 2008, 24(8): 1131-1132.
- [59] Becher R, Benes L, Sure L, et al. Intrathecal baclofen alleviates autonomic dysfunction in severe brain injury. *J Clin Neurosci*, 2000, 7(4): 316-319.

(收稿日期: 2012-10-28)

(本文编辑: 彭润松)