

· 综述与讲座 ·

一氧化碳中毒临床治疗指南(三)

高春锦 葛环 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

7. 糖皮质激素:有快速、强大而非特异性的抗炎作用,在炎症初期抑制毛细血管扩张,减轻血管内皮细胞的水肿和血管内膜炎症,从而改善脑的血液循环;其次,能提高中枢神经系统的兴奋性,减轻对神经细胞的损伤;此外糖皮质激素的抗炎作用有促进肺间质液体吸收,促进肺泡Ⅱ型细胞分泌表面活性物质缓解支气管痉挛,抑制肺纤维化等多种功能;还可有效抑制体内自由基的生成,对脂质过氧化反应具有剿灭作用。COP 后应用糖皮质激素是否能够减轻神经损伤、恢复神志及预防迟发脑病尚未得到共识。有学者认为,ACOP 后患者中枢神经系统存在的脱髓鞘病变可能与免疫反应有关。近期国内有一项 RCT 研究认为^[35],与对照组(单纯高压氧)相比,糖皮质激素+HBO 组患者平均昏迷时间无显著差异,在 30 d 时,糖皮质激素+HBO 组迟发脑病发生率大大降低。另一项 RCT 研究^[36]结果显示,糖皮质激素组与对照组相比可以降低迟发脑病的发生率,高压氧+糖皮质激素效果最优。ACOP 患者往往出现应激性上消化道溃疡出血,糖尿病患者使用时可致血糖升高,应限制其使用。(C 级)

推荐意见:ACOP 患者在急性重症无明显禁忌症时,根据病情需要,可以考虑用糖皮质激素改善重症病情。考虑到其不良作用和局限性,ACOP 时糖皮质激素尚不能作为常规治疗手段。做出结论性指导意见需进一步大样本研究。

8. 脱水药物:脑水肿是 ACOP 后脑缺氧过程的主要病理生理改变。缺血缺氧损伤时,脑水肿的发生在早期以细胞毒性水肿占优势,而随着病变的发展,血管性水肿逐渐占据优势地位。目前缺血缺氧性脑水肿的发生机制主要是:(1)微循环障碍和血脑屏障破坏;(2)细胞内 Ca^{2+} 超载;(3)缺血缺氧后自由基损害;(4)兴奋性氨基酸(EAA)引起细胞内水肿和神经毒性水肿;(5)细胞能量代谢障碍导致细胞内水肿;(6)水孔蛋白(aquaporin, AQP)是缺氧时诱发脑水肿的重要因素,但确切的机制还不十分清楚。目前治疗脑水肿尚无完美药物,临床上主要采用 20% 甘露醇等高渗性脱水药对症治疗。ACOP 脑水肿昏迷时选择何种药物脱水、脱水剂量和时间存在争议。长期以来,临床医生在 ACOP 早期昏迷时最常用 20% 甘露醇静脉滴注,待神志好转后减量。严重脑水肿致脑疝的患者积极的脱水治疗可以挽救患者生命。但其

不良反应不容忽视,大剂量长时间脱水可致电解质平衡失调、血容量不足、肾功能受损。快速大量静脉注射渗透性脱水药可使心功能受损或使已患心功能不全的患者在短时间内血容量急剧增多,导致急性心源性肺水肿。有些学者认为过度脱水造成机体细胞内外渗透压平衡破坏,产生细胞脱水或皱缩,脑细胞内环境紊乱,是患者持续昏迷以至于出现迟发脑病的原因之一。因此,主张有限度地使用渗透性脱水药物,降低颅压,减轻脑水肿。近年对高渗盐水(hypertonic saline, HS)的降颅内压作用进行了重新评价。一项小样本前瞻随机对照交叉实验^[37]报告了 HSD 组(等摩尔 7.5% 盐水 100 ml + 6% 右旋糖酐 70)对比 MAN 组(20% 甘露醇 200 ml)快速输注降低颅内压的作用的研究,结果显示 HSD 降低颅内压的作用优于甘露醇。近期一项高渗盐水与甘露醇治疗颅内高压的系统评价^[38],纳入 6 个随机对照试验,结论是高渗盐水减轻脑水肿,降低颅内压比甘露醇更安全有效。由于已有的研究样本量太小, Jadad 评分过低,提供询证医学证据还需要高质量、大规模临床随机对照研究。

推荐意见:(1)ACOP 早期严重脑水肿昏迷时可以使用脱水药物;(2)以下情况慎用或不用:已合并心源性肺水肿、已有肾功能不全或少尿、心功能不全老年患者;(3)可以使用髓襻利尿药;(4)脱水时应根据患者病情,参考其生命体征、神志、瞳孔、眼底变化和影像学变化掌握,特别注意避免过度脱水。(D 级)

9. 神经节苷脂(GM-1):它是细胞膜上含糖酯的唾液酸,在中枢神经系统特别丰富。外源性神经节苷脂如 GM-1 能促进轴突生长,增加损伤部位轴突的存活数目,使之达到传导运动所需的阈值数,促进神经恢复。目前 GM-1 比较多地应用于脊髓损伤修复。动物实验显示:GM-1 可以促进损伤后神经元轴突侧枝抽芽,减轻脑内胆碱能系统损伤。另一项动物实验显示,在不同的中枢神经受损的动物模型上系统地给予 GM-1,在急性期可防止神经元的变性坏死。欧美国家在 13 个治疗中心选择 5000 余例脑缺氧患者通过随机、双盲、对照、平行治疗,每天注射 GM-1 100 mg 或安慰剂,持续 28 d、84 d 时采用多种评分标准评价,结果有些有效,有些无差别^[39]。总之,虽然 GM-1 在动物实验方面取得良好疗效,但临床疗效上有不同结果。GM-1 价格昂贵,一般医疗保险不予报销,限制了其广泛使用。临床疗效需继续观察。

推荐意见:临床尚无足够循证医学证据支持在 ACOP 急性期使用。(D 级)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1009-6906.2013.01.025

基金项目:“十一五”科技支撑项目(BA106B01)

作者单位:100020 北京,首都医科大学附属朝阳医院高压氧科

10. 抗血小板聚集剂: COP 缺氧使血管内皮细胞损伤、脱落, 血小板活性明显增加, 启动血小板粘附、聚集及白细胞粘附于血管壁, 使血管腔狭窄, 白细胞大量浸润到缺血组织, 并通过机械性堵塞微循环通道或释放毒性物质而导致及加重脑组织损伤。近年临床报告高龄患者相对较多, 很多患者合并心脑血管病、高血压病、糖尿病和高脂血症。也有服用抗血小板聚集剂指征。一组随机对照临床研究^[40]观察急性中、重度 COP 401 例, 随机分成 HBO 组 204 例、HBO + 盐酸噻氯匹定 (抗血小板聚集剂) 组 197 例, 后者给予盐酸噻氯匹定 0.25 g/d, 连服 30 d。结果显示: HBO 组迟发脑病发生 23 例 (11.27%), HBO + 盐酸噻氯匹定组 7 例 (3.55%), 2 组比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。

推荐意见: ACOP 中重度患者应服用抗血小板聚集剂, 尤其合并高血压病、糖尿病、心脑血管病、高脂血症等基础病患者及高龄患者应常规服用。(C 级)

11. 依达拉奉 (edaravone, 3-Methyl-1-phenyl-2-pyrazolin-5-one): 2001 年在日本首次上市的新药, 易透过血脑屏障, 其作用机制主要是消除自由基, 抑制脂质过氧化反应和调控凋亡相关基因。对减轻脑缺血损伤和缺血再灌注损伤及减轻脑水肿有保护作用。动物实验^[41]显示, 依达拉奉通过抑制黄嘌呤氧化酶和次黄嘌呤氧化酶的活性, 刺激前列环素的生成, 减少白三烯生成, 降低羟自由基浓度, 从而起到阻止缺血半暗带发展成脑梗死, 并抑制迟发性神经元死亡的作用^[42]。依达拉奉在治疗脊髓损伤和缺血性脑损伤方面有疗效。国外尚未见依达拉奉用于 COP 的报告。国内几项小样本非双盲随机对照临床研究^[43-45]观察急性重度 COP 患者应用依达拉奉的治疗结果, 表明 HBO + 依达拉奉治疗 COP 在减轻脑水肿, 减少昏迷时间和程度及减少死亡率方面有一定作用。其不良反应主要是皮疹和肝肾功能损害。

推荐意见: ACOP 早期应用依达拉奉对减轻脑水肿、改善神经功能有一定疗效, 受到临床医生和专家认可, 但目前尚未见大样本随机双盲的临床研究。在重度 COP 患者急性期可以应用。(C 级)

12. 纳洛酮: 纳洛酮是一种人工合成的非特异性阿片受体拮抗剂, 能竞争性地阻断并取代阿片样物质与受体的结合, 拮抗应激状态下产生大量内源性阿片肽所致的广泛病理生理效应, 用于阿片类麻醉药的拮抗苏醒。近期国内有将纳洛酮应用于治疗 COP, 但目前未见设计严谨的 RCT 研究。虽然国内多项小样本随机、对照研究认为有效, 但实验设计和疗效评价方面尚不完善。目前没有足够证据支持纳洛酮用于 COP 常规治疗。

推荐意见: 不推荐纳洛酮作为 COP 急性期常规用药。(D 级)

13. 吡咯烷酮类: 吡拉西坦、奥拉西坦 (oxiracetam) 和普拉西坦 (pramiracetam) 均为环状 GABOB 衍生物, 是作用于中枢神经系统网状结构的拟胆碱能益智药。此药能透过血脑屏障, 选择性作用于皮层和海马, 激活、保护或促进神经细胞

的功能恢复。1987 年在意大利上市, 1997 年在国内上市。20 世纪 90 年代国外将其应用于治疗阿尔茨海默病。近年奥拉西坦在国内应用于临床, 由于售价昂贵, 限制了其应用。一项多中心双盲平行对照试验^[45]研究了奥拉西坦注射液和吡拉西坦治疗脑器质性综合症的疗效, 结果显示, 奥拉西坦和吡拉西坦对脑器质性病综合症有明显疗效, 奥拉西坦疗效高于吡拉西坦。Malykh 等^[46]认为, 普拉西坦应用于临床 10 年, 在改善脑血管病和脑创伤所致认知障碍方面有效。

推荐意见: 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, 有小样本临床研究报告认为有效, 此外有报告认为其对器质性脑病综合症有效, 未见不良反应报告, 可以在急性期临床使用。(D 级)

七、ACOP 预后

1. 轻度 ACOP 患者迅速脱离中毒现场, 呼吸新鲜空气或氧气, 对症处理, 症状可消失。

2. 中度 ACOP 患者迅速脱离中毒现场, 经过氧疗和及时抢救治疗, 大部分患者于数日内痊愈, 个别患者于症状消失后遗留神经官能症和周围神经损伤, 还有个别患者出现迟发脑病。

3. 重度 ACOP 患者来到医院时大多昏迷合并脑水肿、脑水肿、休克、上消化道应激性溃疡出血等, 其预后受一氧化碳暴露时间、抢救治疗是否及时、是否有基础病等因素影响。其预后有以下情况: (1) 痊愈: 大部分患者于 1~3 d 内意识逐渐恢复, 智力迅速改善, 肢体活动恢复。可于 1~2 周内恢复工作, 不留后遗症。(2) 遗留后遗症: 部分重症患者经过抢救治疗, 在数天或数十天内恢复神志, 但遗留偏瘫、失语、颅神经损伤相关症状体征, 以及症状性癫痫、精神症状等神经精神后遗症。(3) 意识障碍: 少数重症昏迷患者大脑皮层广泛损伤而皮质下功能尚存, 为去皮层状态。有丘脑或脑干网状结构病损的患者表现无动性缄默或醒状昏迷。仍有部分患者有望在数天或数十天内恢复神志, 遗留神经精神后遗症。(4) 迟发脑病: 少数患者经治疗清醒后经过约 2~3 周的假愈期, 发生以痴呆和精神异常及锥体外系统异常表现为主要症状的神经精神后遗症, 为 COP 迟发脑病。(5) 死亡: 极少数重症患者最终死于脑疝、肺水肿、休克、严重感染、ARDS、急性肾功能衰竭和多器官衰竭 (multiple organ failure, MOF)。

八、ACOP 康复状况判定原则

1. 对预后进行量化判定, 利用四项评分标准: 格拉斯哥昏迷评分 (Glasgow coma scale, GCS), Barthel 指数评分, 简易智力状况检查评分 (mini-mental state examination, MMSE), 改良的肌张力 (ashworth) 评分。

2. ACOP 康复状况判定时间点: ACOP 后 1 个月。康复状况: (1) 痊愈: ①神志清楚, 临床症状消失, 无明显阳性体征, 常规实验室检查基本正常。②GCS 评分 15 分; MMSE 30 分; 有智力障碍者应达到发病前水平; Barthel 指数评分 100 分或达到发病前水平; 改良的 Ashworth 分级 0 级。(2) 恢复

良好:①神志清楚,临床症状明显改善,生活大部分自理。遗留部分后遗症。②GCS 15 分;MMSE 14~24 分或者没达到中毒前认知水平;Barthel 指数病情改善达到 61~95 分或在原有基础上提高 >30 分;改良的 Ashworth 分级改善 2 级以上或达 0 级。(3)好转:①神志清楚,临床症状有所改善,生活不能自理,遗留较严重后遗症。②GCS 15 分;MMSE <14 分;Barthel 指数 21~60 分或在原有基础上提高 10~30 分;改良的 Ashworth 分级改善 1 级。(4)未愈:①神志不清,临床症状无改善或加重,后遗症严重。②GCS 3~15 分;MMSE 0 分;Barthel 指数 0 分;改良的 Ashworth 分级无改善。(5)死亡。

参 考 文 献

- [35] 余小骊,涂怀军,何大贵,等. 地塞米松对急性一氧化碳中毒预后的影响. 中华劳动卫生职业病杂志, 2003, 21(2):160.
- [36] 郭长江. 地塞米松和高压氧对急性一氧化碳中毒预后的影响. 中国厂矿医学, 2007, 20(3):261.
- [37] Battison C, Andrews PJ, Graham C, et al. Randomized controlled trial on the effect of a 20% mannitol solution and a 7.5% saline/6% dextran solution on increased intracranial pressure after brain injury. Crit Care Med, 2005, 33(1): 196-202.
- [38] 江稳强,曾红科,陈纯波. 高渗盐水和甘露醇治疗颅内高压比较的系统评价. 循证医学, 2008, 8(5):279-283.
- [39] No authors listed. Ganglioside GM1 in acute ischemic stroke. The SASS trial. Stroke, 1994, 25(6):1141-1148.
- [40] 高春锦,葛环,赵立明,等. 高压氧和抗血小板聚集剂预防一氧化碳中毒迟发脑病. 中华航海医学与高气压医学杂志, 2002, 9(3):142-144.
- [41] Mizuno A, Umemura K, Nakashima M. Inhibitory effect of MCI-186, a free radical scavenger, on cerebral ischemia following rat middle cerebral artery occlusion. Gen Pharmacol, 1998, 30(4):575-578.
- [42] Zhang N, Komine-Kobayashi M, Tanaka R, et al. Edaravone reduces early accumulation of oxidative products and sequential inflammatory responses after transient focal ischemia in mice brain. Stroke, 2005, 36(10):2220-2225.
- [43] 师宏普. 依达拉奉联合高压氧治疗重度一氧化碳中毒. 医药论坛杂志, 2007, 28(1):109.
- [44] 陈红娟,王丹凤. 依达拉奉联合高压氧治疗重度一氧化碳中毒. 西部医学, 2008, 20(4):751.
- [45] 王淑贞,迟兆富,郭洪志,等. 奥拉西坦治疗脑器质性综合征随机双盲对照多中心研究. 中国药理学杂志, 2007, 42(15):1194-1196.
- [46] Malykh AG, Sadaie MR. Piracetam and piracetam-like drugs: from basic science to novel clinical applications to CNS disorders. Drugs, 2010, 70(3):287-312.

(收稿日期:2012-04-26)

(本文编辑:彭润松)