

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2021.24.016
文章编号: 1005-8982 (2021) 24-0094-05

临床研究·论著

高压氧治疗一氧化碳中毒迟发脑病的 疗效分析及其机制研究

万琛宜, 黄招君, 杨乐

(南昌大学第一附属医院 神经内科, 江西 南昌 330006)

摘要: **目的** 研究高压氧对一氧化碳中毒迟发脑病(DEACMP)患者Toll样受体4(TLR4)/核转录因子- κ B(NF- κ B)信号通路及预后的影响。**方法** 选取2018年10月—2019年10月在南昌大学第一附属医院神经内科就诊的90位DEACMP患者。根据抽中奇偶数的结果将患者分成两组, 偶数患者作为实验组, 奇数患者作为对照组, 每组45例。对照组采取常规治疗, 实验组在对照组基础上使用高压氧治疗, 比较两组临床疗效, 治疗前后TLR4 mRNA、NF- κ B p65水平及洛文斯顿作业治疗用认知评定量表(LOTCA)、日常生活能力量表(ADL)、Wahlund改良脑白质疏松分级量表(ARWMC)评分, 治疗后3个月、6个月、12个月改良Rankin(mRS)评分。**结果** 观察组总有效率高于对照组($P < 0.05$)。实验组治疗前后TLR4 mRNA、NF- κ B p65相对表达量的差值大于对照组($P < 0.05$)。实验组治疗前后LOTCA、ADL的差值大于对照组($P < 0.05$), ARWMC的差值小于对照组($P < 0.05$)。实验组与对照组治疗后3个月、6个月和12个月mRS评分比较, 采用重复测量设计的方差分析, 结果: ①不同时间点mRS评分有差异($F = 122.783, P = 0.000$); ②实验组与对照组mRS评分有差异($F = 43.885, P = 0.000$); ③两组mRS评分变化趋势有差异($F = 66.939, P = 0.000$)。**结论** 高压氧治疗DEACMP患者临床疗效较好, 可通过调控TLR4/NF- κ B信号通路来改善患者预后, 有较高的临床价值。

关键词: 一氧化碳中毒迟发性脑病; 高压氧; Toll样受体4; 核转录因子- κ B

中图分类号: R595.1; R747.9

文献标识码: A

Effect of hyperbaric oxygen therapy on delayed encephalopathy after carbon monoxide poisoning and its mechanisms

Chen-yi Wan, Zhao-jun Huang, Le Yang

(Department of Neurology, The First Affiliated Hospital of Nanchang University,
Nanchang, Jiangxi 330006, China)

Abstract: **Objective** To investigate the effect of hyperbaric oxygen therapy on Toll-like receptor 4 (TLR4) / nuclear factor kappa B (NF- κ B) signaling pathway and the prognosis in patients with delayed encephalopathy after carbon monoxide poisoning (DEACMP). **Methods** The 90 DEACMP patients treated in our hospital from October 2018 to October 2019 were selected and randomly divided into the experimental group and the control group. The control group was given conventional treatment, while the experimental group was treated with hyperbaric oxygen therapy on the basis of the conventional treatment. The clinical efficacy, the levels of TLR4 mRNA and NF- κ B p65, Loewenstein Occupational Therapy Cognitive Assessment (LOTCA) score, Activities of Daily Living (ADL) score, and age-related white matter changes (ARWMC) rating scale score before and after the treatment, and the modified Rankin Scale (mRS) score at 3, 6 and 12 months after the treatment were compared between the two groups. **Results** The overall effective rate of the observation group was higher than that of the control group ($P < 0.05$). The

收稿日期: 2021-08-02

[通信作者] 黄招君, Tel: 13870930084

differences of the relative expression of TLR4 mRNA and NF- κ B p65 before and after the treatment in the experimental group were greater than those in the control group ($P < 0.05$). In addition, the differences of LOTCA and ADL scores before and after the treatment in the experimental group were also greater than those in the control group ($P < 0.05$), while the difference of ARWMC rating scale score before and after the treatment was lower in the experimental group compared with the control group ($P < 0.05$). The repeated measures analysis of variances showed that the mRS scores were different at different time points ($F = 122.783$, $P = 0.000$) and between the groups ($F = 43.885$, $P = 0.000$), and that the change trend of mRS scores between the experimental group and the control group was also different ($F = 66.939$, $P = 0.000$). **Conclusions** Hyperbaric oxygen therapy exhibits high therapeutic efficacy in DEACMP patients, and improves the prognosis of patients by regulating TLR4 / NF- κ B signaling pathway.

Keywords: delayed encephalopathy after carbon monoxide poisoning; hyperbaric oxygen; Toll-like receptor 4; nuclear factor kappa B

碳物质燃烧时会生成无色、无臭、无刺激性气体一氧化碳CO,其吸入人体后易引起中毒并对大脑造成损伤,从而导致头晕、恶心、全身无力、昏迷。虽然治疗后上述症状发生好转,但有研究表明,0.2%~47.0%患者在经历2~60 d的“假愈期”后会出现失语、认知障碍、急性痴呆等症状,这一系列综合表现被称作CO中毒迟发性脑病(delayed encephalopathy after CO poisoning, DEACMP)^[1]。DEACMP的发病机制被认为是CO由呼吸道进入人体后与血红蛋白发生反应,生成碳氧血红蛋白(carbonyl hemoglobin, CoHb),从而导致机体缺氧,给人体中枢神经系统带来严重影响。

高压氧治疗CO中毒是国内外推荐的方法之一,虽然频率、疗程尚无统一标准,但应用较广泛,但是高压氧治疗DEACMP的疗效是非确定性的^[2]。信号通路作为一种细胞发生某种反应的传递信息,近年来在多种疾病中报道,可能有助于研究高压氧治疗DEACMP的发生机制^[3]。本研究对90例DEACMP患者进行临床调查,探讨高压氧对DEACMP患者Toll样受体4(Toll-like receptor 4, TLR4)/核转录因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)信号通路及后续疗效的作用,并报道如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取2018年10月—2019年10月在南昌大学第一附属医院神经内科就诊的DEACMP患者90例。根据抽中奇偶数的结果将患者分成两组,偶数患者作为实验组,奇数患者作为对照组,每组45例。实验组男性26例,女性19例;年龄58~75岁,平均

(62.31 $\pm$ 4.31)岁;CO中毒时昏迷时间2~48 h,平均(18.64 $\pm$ 3.15)h;假愈期2~60 d,平均(32.54 $\pm$ 5.14)d;病程3~70 h,平均(32.15 $\pm$ 4.67)h;对照组男性24例,女性21例;年龄56~73岁,平均(61.85 $\pm$ 4.26)岁;CO中毒时昏迷时间2~46 h,平均(18.20 $\pm$ 3.01)h;假愈期2~60 d,平均(33.68 $\pm$ 5.36)d;病程3~72 h,平均(31.89 $\pm$ 4.54)h;两组上述指标比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究经医院伦理委员会审批通过,患者及其家属均知情同意。

1.2 纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准 ①参照DEACMP诊断标准,有CO中毒史和明确的假愈期^[4];②年龄56~75岁;③DEACMP病程 ≤ 72 h,格拉斯哥昏迷评分^[5] > 8 分。

1.2.2 排除标准 ①伴有帕金森症、阿尔茨海默症、反应性精神病等认知障碍性疾病;②预计生存期 ≤ 6 个月;③心、肝、肾功能异常;④合并感染患者;⑤合并脑卒中等其他影响脑器官及日常活动能力的疾病。

1.3 治疗方法

1.3.1 对照组 采取常规治疗,在发病早期促进患者脑细胞营养代谢,予以改善脑血液循环药物[血塞通(广西梧州制药集团股份有限公司,国药准字Z20025652)500 mg/次,1次/d];静脉滴注地塞米松(武汉久安药业有限公司,国药准字H42020896)10 mg/d,持续1个月以上;静脉注射银杏叶提取物注射液(中豪国际有限公司,国药准字H20181022)1次/d。15 d后根据患者恢复情况调整用药方案。恢复期给予针灸、按摩,肢体功能锻炼等。

1.3.2 实验组 在对照组基础上使用高压氧治

疗, 压力 0.2 MPa, 持续 20 min, 稳压后吸 100% 纯氧约 80 min, 稳压吸氧期间休息 2 次, 约 5 min/次, 然后持续减压约 20 min, 1 次/d。采用烟台宏远氧业公司生产的 GY3400 型高压氧舱, 10 d 为 1 个疗程, 1 个疗程后根据患者恢复情况再调整。

1.4 观察指标

1.4.1 临床疗效 比较两组患者治疗 3 个月后的临床疗效。将临床疗效分为: ①痊愈, 患者临床体征消失, 脑电图检查显示正常, 生活可以自理; ②好转, 患者部分症状体征消失或减轻, 脑电图检查显示轻度异常或中度正常, 部分活动需要照顾者帮助); ③无效, 患者病情无好转, 脑电图检查显示重度异常, 生活无法自理^[6]。总有效率 (%)=(痊愈例数+好转例数)/总例数×100%。

1.4.2 TLR4/NF-κB 信号通路 比较两组患者治疗前后 TLR4/NF-κB 信号通路的表达, 分别采集患者治疗前及治疗 3 个月后空腹静脉血 10 ml, 2 000 r/min 离心后进行细胞培养, 采用实时荧光定量聚合酶链反应 (quantitative real-time polymerase chain reaction, qRT-PCR) 检测 TLR4 mRNA 的表达。TLR4 mRNA 相对表达量为 TLR4 与 β-action 条带灰度值的比值。采用 Western blotting 检测 NF-κB p65 蛋白的表达。兔抗人磷酸化 NF-κB p65 抗体、β-action 抗体购自美国 Abcam 公司, TLR4 单克隆抗体购自美国 Biolegend 公司。

1.4.3 洛文斯顿作业治疗用认知评定量表 (Lovins cognitive rating scale for occupational therapy, LOTCA)、日常生活能力量表 (activity of daily living scale, ADL)、Wahlund 改良脑白质疏松分级量表 (Wahlund modified leukoaraiosis rating scale ARWMC) 评分 比较两组患者治疗前后 LOTCA^[7]、ADL^[8]、ARWMC^[9]评分的变化。LOTCA 评分分别从定向力、知觉、视组织运动、思维运作及注意力 5 个方面进行评定, 共 21 个测评项。除思维运作有 3 项满分为 5 分, 余者每项满分皆为 4 分, 分数越低表示其认知障碍越严重。ADL 评分从进食、入厕、大小便控制、修饰、洗澡、转椅床椅、步行、洗澡、上下楼梯 10 个项目进行评定, 每项满分 10 分, 总分越高其生活自理能力越好。ARWMC 评分可依照不同时间点获取的影像图像进行判定, 分别从两侧脑组织重要组成部分的局部破坏情况进行分析, 满分 30 分, 总分 > 10 分时为严重的脑白质疏松, 总

分越低其脑白质疏松程度越轻微。本研究均由专业医师 (对本研究不知情) 于治疗前及治疗 3 个月对患者进行评估。

1.4.4 预后评分 比较两组患者治疗后 3 个月、6 个月和 12 个月预后评分的变化。预后评分采用改良 Rankin (improved Rankin, mRS) 评分^[10], mRS 评分依照患者病后生活状态来计算分数, 0 分表示无明显障碍; 1 分为有轻微症状但无明显功能障碍; 6 分表示患者已无生命体征。mRS ≤ 2 分表示预后良好。

1.5 统计学方法

数据分析采用 Epi Data 3.1 和 SPSS 17.0 统计软件。计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 用 *t* 检验或重复测量设计的方差分析, 进一步两两比较用 LSD-*t* 检验; 计数资料以率 (%) 表示, 用 χ^2 检验。P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

两组总有效率比较, 经 χ^2 检验, 差异有统计学意义 ($\chi^2=5.000$, $P=0.025$), 观察组高于对照组。见表 1。

表 1 两组临床疗效比较 [n=45, 例(%)]

组别	痊愈	好转	无效	总有效率
实验组	12(26.67)	23(51.11)	10(22.22)	35(77.78)
对照组	11(24.44)	14(31.11)	20(44.44)	25(55.56)

2.2 两组患者治疗前后 TLR4 mRNA、NF-κB p65 相对表达量的变化

两组患者治疗前后 TLR4 mRNA、NF-κB p65 相对表达量的差值比较, 经 *t* 检验, 差异有统计学意义 ($P<0.05$), 实验组大于对照组。见表 2。

2.3 两组患者治疗前后各项评分的变化

两组患者治疗前后 LOTCA、ADL 及 ARWMC 的

表 2 两组患者治疗前后 TLR4 mRNA、NF-κB p65 相对表达量的差值比较 ($n=45$, $\bar{x} \pm s$)

组别	TLR4 mRNA	NF-κB p65
实验组	1.04 ± 0.21	0.29 ± 0.05
对照组	0.92 ± 0.18	0.20 ± 0.04
<i>t</i> 值	2.910	9.429
<i>P</i> 值	0.005	0.000

差值比较, 经 t 检验, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 实验组治疗前后 LOTCA、ADL 的差值大于对照组, ARWMC 的差值小于对照组。见表 3。

表 3 两组治疗前后各项评分的差值比较

($n=45$, 分, $\bar{x} \pm s$)

组别	LOTCA	ADL	ARWMC
实验组	26.35 ± 3.35	32.28 ± 4.10	4.79 ± 2.38
对照组	20.39 ± 2.79	27.35 ± 3.35	6.35 ± 2.29
t 值	9.171	6.246	3.168
P 值	0.000	0.000	0.002

2.4 两组患者不同时间点 mRS 评分的变化

实验组与对照组患者治疗后 3 个月、6 个月、12 个月 mRS 评分比较, 采用重复测量设计的方差分析, 结果: ①不同时间点 mRS 评分有差异 ($F = 122.783$, $P = 0.000$); ②实验组与对照组 mRS 评分有差异 ($F = 43.885$, $P = 0.000$); ③两组 mRS 评分变化趋势有差异 ($F = 66.939$, $P = 0.000$)。见表 4。

表 4 两组患者不同时间点 mRS 评分比较

($n=45$, 分, $\bar{x} \pm s$)

组别	治疗 3 个月	治疗 6 个月	治疗 12 个月
实验组	3.47 ± 0.57	2.81 ± 0.48^{①}	1.98 ± 0.24^{①②}
对照组	3.72 ± 0.54	3.04 ± 0.51^{①}	2.57 ± 0.35^{①①}
t 值	2.136	2.203	9.326
P 值	0.036	0.030	0.000

注: ①与治疗 3 个月比较, $P < 0.05$; ②与治疗 6 个月比较, $P < 0.05$ 。

3 讨论

CO 中毒后, 脑组织自由基生成增加, 脂质过氧化, 从而损伤线粒体; 大量生成的自由基引起髓鞘碱蛋白的修饰, 激活自身免疫系统, 导致髓鞘脱落, T 淋巴细胞活化, 释放炎症因子, 最终引起脑血管病变^[11]。TLR4 作为人类发现的第 1 个 TLR 蛋白, 与临床上许多炎症性疾病关系密切, 其受体与病原相关分子模式结合, 利用信号传导激活 NF- κ B, 调控下游炎症基因, 增强机体炎症因子的表达, 促进机体多种器官炎症性疾病的发生、发展^[12]。

本研究中观察组总有效率高于对照组, 提示高压氧治疗 DEACMP 临床疗效更好。李哲等^[13]研究高压氧改善患者临床疗效的机制, 认为高压氧治

疗能增加血氧分压, 改善大脑缺氧症状, 减轻脑水肿的恶性循环, 相同时间内增快神经纤维髓鞘活性, 使血管因缺氧而造成的损伤得到修复, 并成功形成侧支循环, 增强微血栓生成的抑制效果, 激活中枢神经生化过程。这也证实了高压氧可增强生命体抗氧化能力, 尽快恢复大脑功能, 减少神经细胞的变质及凋亡, 改善患者症状。

本研究中实验组治疗前后 TLR4 mRNA、NF- κ B p65 相对表达量的差值大于对照组, 提示高压氧可能通过改善 TLR4/NF- κ B 信号通路来提高治疗效果。DEACMP 患者大脑通常存在微循环功能障碍, 神经细胞凋亡及氧化应激等病理生理改变, 引起炎症级联反应, 而 TLR4/NF- κ B 信号通路也参与了免疫信号传递和炎症因子释放的过程^[14]。TLR4 主要在抗原呈递细胞及一些实质细胞中表达。在中枢神经系统中, TLR4 主要分布在小胶质细胞和神经元表面, 可在一系列反应下激活 NF- κ B 并暴露核定位信号, 促使 NF- κ B 活化并进入细胞核启动转录, 诱导产生肿瘤坏死因子 α (Tumor necrosis factor alpha, TNF- α)、白细胞介素 1β (interleukin- 1β , IL- 1β)、IL-6、IL-8、IL-12, 从而促进外周炎症细胞向缺血脑组织移动、黏附和浸润, 加重组织损伤。高压氧通过提高脑组织氧含量和氧分压, 增加脑组织毛细血管的弥散距离, 减少细胞变性坏死, 提高超氧化物歧化酶活性, 加强清除自由基和抗氧化能力, 纠正因无氧酵解产生的酸中毒, 从而逆转神经细胞损伤, 降低炎症因子水平, 实现对 TLR4/NF- κ B 信号通路的调控^[15]。

本研究中实验组治疗前后 LOTCA、ADL 的差值大于对照组, ARWMC 的差值小于对照组, 提示高压氧治疗可显著减轻患者认知障碍, 提高生活自理能力, 且可以逆转脑组织损伤。CO 中毒后, 血脑屏障呈非特异性炎症状态, 高压氧治疗可明显增强其通透性, 降低由氧成分不足而对脑神经器官产生的破坏, 促进脑功能逐渐恢复, 改善认知功能^[16]。

本研究中实验组与对照组治疗后 3 个月、6 个月和 12 个月 mRS 评分有差异, 提示高压氧治疗可显著改善患者预后。方建飞等^[17]研究证实, 较长时间的高压氧治疗能使病情得到较有效恢复, 远期预后良好, 与本研究结果相符。

综上所述, 高压氧可改善 DEACMP 患者 TLR4/NF- κ B 信号表达, 同时缓解其大脑缺氧状态, 提高临床疗效, 且远期预后良好, 值得临床推广。

参考文献:

- [1] CHOI J H, LIM H. Motor peripheral neuropathy involved bilateral lower extremities following acute carbon monoxide poisoning: a case report[J]. *Epilepsia*, 2015, 49(4): 720-725.
- [2] 程坤, 王玉芬, 陈锋, 等. 糖皮质激素联合高压氧治疗急性一氧化碳中毒迟发性脑病的疗效观察[J]. *中华航海医学与高气压医学杂志*, 2019, 26(4): 369-371.
- [3] 雷蕊琦, 蒋力, 辜刚凤, 等. 虾青素对急性一氧化碳中毒大鼠海马 NF- κ B 炎症信号通路相关蛋白表达的影响[J]. *中华行为医学与脑科学杂志*, 2019, 28(12): 1064-1069.
- [4] 杨松, 李冰城, 王忠平, 等. MRI 诊断一氧化碳中毒性脑病[J]. *中国介入影像与治疗学*, 2014, 11(7): 419-422.
- [5] BLEDSOE B E, CASEY M J, FELDMAN J, et al. Glasgow coma scale scoring is often inaccurate[J]. *Prehospital & Disaster Medicine*, 2015, 30(1): 1-53.
- [6] 刘亚玲, 张红霞, 于秋红, 等. 高压氧治疗一氧化碳中毒迟发性脑病的疗效观察[J]. *中华物理医学与康复杂志*, 2015, 37(3): 201-204.
- [7] LUND K, OESTERGAARD L G, MARIBO T. Reliability and internal consistency of the danish version of loewenstein occupational therapy cognitive assessment 2nd edition (lotca-II/d) [J]. *Scandinavian Journal of Occupational Therapy*, 2014, 21(6): 473-478.
- [8] YOKOKAWA Y, MIYOSHI K, KAI I. Activities of daily living (ADL) of single elderly individuals using social assistive programs in a rural community[J]. *Nihon Koshu Zasshi*, 2017, 64(6): 330-336.
- [9] WAHLUND L O, 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.
- [10] 张磊, 刘建民. 改良 Rankin 量表[J]. *中华神经外科杂志*, 2012, 28(5): 512-512.
- [11] 郭大志, 冯园, 潘树义. 急性一氧化碳中毒对大鼠少突胶质细胞前体细胞活性及增殖能力的影响[J]. *中华航海医学与高气压医学杂志*, 2018, 25(6): 337-341.
- [12] 朱宏亮, 陈帆, 吴豫, 等. 铜绿假单胞菌外膜囊泡经 TLR4/NF- κ B 通路诱导巨噬细胞炎症反应[J]. *国际免疫学杂志*, 2020, 43(3): 257-262.
- [13] 李哲, 李敏. 一氧化碳中毒后迟发性脑病患者高压氧治疗前后磁共振成像的改变[J]. *中国药物与临床*, 2019, 19(5): 727-728.
- [14] 彭红艳, 辜刚凤, 雷蕊琦, 等. 核转录因子- κ B-基质金属蛋白酶-9 信号通路在急性一氧化碳中毒迟发性脑病中的作用[J]. *实用医学杂志*, 2019, 35(4): 567-572.
- [15] 滑雪, 齐有然, 田雨英. 高压氧对缺氧缺血性脑损伤新生大鼠 TLR-4 信号通路的影响[J]. *解剖科学进展*, 2019, 25(1): 98-100.
- [16] 张艳杰, 杜敢琴, 郭金朋, 等. 高压氧对一氧化碳中毒迟发脑病干预作用[J]. *中华急诊医学杂志*, 2018, 27(7): 794-798.
- [17] 方建飞, 王芳, 罗晓燕, 等. 急性一氧化碳中毒患者预后危险因素的 Logistic 分析[J]. *湖南中医药大学学报*, 2016, 36(6): 230-231.

(童颖丹 编辑)

本文引用格式: 万琛宜, 黄招君, 杨乐. 高压氧治疗一氧化碳中毒迟发脑病的疗效分析及其机制研究[J]. *中国现代医学杂志*, 2021, 31(24): 94-98.

Cite this article as: WAN C Y, HUANG Z J, YANG L. Effect of hyperbaric oxygen therapy on delayed encephalopathy after carbon monoxide poisoning and its mechanisms[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2021, 31(24): 94-98.