

CO 中毒迟发性脑病诊断与治疗中国专家共识

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

摘要:一氧化碳(carbon monoxide, CO)中毒是全球范围内一种常见的中毒原因,部分患者可发展为 CO 中毒迟发性脑病(delayed encephalopathy after acute carbon monoxide poisoning, DEACMP),给家庭和社会带来巨大负担。目前,针对 DEACMP 的治疗难度大,预后较差,致残率较高,相关诊疗欠规范。为促进国内神经科医师对 DEACMP 的关注和认识,提高临床医师对 DEACMP 的诊断和治疗水平,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结合国内外现有的研究和临床证据,从 DEACMP 的促发因素、临床表现、辅助检查、诊断、预防及治疗方面进行了深入讨论,就 DEACMP 的临床诊疗相关原则达成共识。

关键词: 一氧化碳中毒; 一氧化碳中毒迟发性脑病; 诊断; 治疗; 专家共识

中图分类号: R135.1⁺4; R747.9 **文献标识码:** C **文章编号:** 1006-2963 (2021) 03-0173-07

在全球范围内,一氧化碳(carbon monoxide, CO)中毒是中毒死亡的主要原因之一^[1]。部分急性 CO 中毒患者在意识障碍恢复后,经过 2~60 d 的“假愈期”,可再次出现一系列神经、精神障碍,称为急性 CO 中毒迟发性脑病(DEACMP)。DEACMP 是常见的急性 CO 中毒的并发症之一,发病率为 3%~40%。其中约 25% 的患者可遗留永久性的神经功能障碍^[2],不仅明显影响患者的生活质量,而且也给社会及家庭带来巨大负担。为了促进国内神经科医师对 DEACMP 的关注和认识,提高临床医师对 DEACMP 的诊断和治疗水平,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组织相关专家进行广泛讨论,并结合目前国内外现有的研究和临床证据,就 DEACMP 的临床诊疗相关原则达成共识。

1 促发因素

DEACMP 治疗难度大,预后较差,致残率较高,严重危害患者生命健康,为更好地预测迟发性脑病的发生,应积极探究 DEACMP 的促发因素,预防迟发性脑病。

1.1 CO 中毒时的意识障碍 急性 CO 中毒时意识障碍程度越严重,发生 DEACMP 的可能性就越大^[3]。尤其是昏迷持续时间超过 12 h, DEACMP 的发生率明显升高,超过 48 h 者 DEACMP 发生率接近 60%^[4]。另外,对迟发性脑病发病机制的影像学研究也显示,意识障碍持续时间长的患者,

脑白质区神经纤维的弥散受限更明显,迟发性脑病的发生率也越高^[5]。

1.2 年龄 随着年龄增长,中枢神经系统出现功能减退、细胞凋亡,脑血管舒缩机能障碍,CO 中毒后导致脑代谢异常,年龄越大 DEACMP 发生率越高^[6],年龄>60 岁发生 DEACMP 的风险较 45 岁以下者高 4 倍以上^[7],预后也更差^[8]。

1.3 CO 中毒治疗不及时 急性 CO 中毒早期高压氧治疗可有效降低 DEACMP 的发病率,其主要作用机制是加速碳氧血红蛋白(COHb)解离和 CO 的排除,使大脑网状系统和脑干部位氧分压增加,改善脑组织缺血、缺氧状态,有利于休眠细胞复活和神经功能恢复^[9]。资料显示高压氧治疗时间是影响 DEACMP 发生的独立危险因素^[10]。

1.4 高血压和糖尿病 可能由于此类患者多存在心脑血管粥样硬化,脑组织存在缺氧情况,脑供血处于代偿状态,COHb 结合力大于氧合血红蛋白,且其解离速度又慢于氧合血红蛋白,因此造成脑组织广泛缺氧,导致脑细胞缺血缺氧,甚至坏死,进而加速了 DEACMP 的发生^[11]。

1.5 头颅 CT/MRI 异常 CO 可导致脑灰质易损区域坏死,尤其是双侧对称性苍白球坏死被认为是急性 CO 中毒的特征性病变^[12],DEACMP 患者头颅 CT/MRI 典型病变表现为双侧大脑白质、基底节或苍白球低密度或长 T1 长 T2 信号改变^[13],苍白球低密度灶的患者 DEACMP 发生率较 CT 正常患者高 3.4 倍^[7]。

1.6 吸烟、饮酒史 烟酒可引起机体各组织的氧化损伤,烟中的有害物质可直接损伤血管内皮细胞,破坏机体内环境稳态,导致大脑耐受缺氧能力下降。因此,有吸烟、饮酒史患者发生急性 CO 中

doi:10.3969/j.issn.1006-2963.2021.03.001

通信作者:彭英,Email:2353352460@qq.com;朱红灿,Email:zhc660407@hotmail.com

毒后,机体对缺氧的耐受性减弱,更易损伤脑内神经元,发生 DEACMP^[4]。

1.7 早期血 C 反应蛋白(CPR)水平 机体受到组织损伤或病原微生物等炎症刺激时肝细胞将产生 CPR,血清 CRP 水平升高与 DEACMP 发生率呈正相关^[14-15]。

2 临床表现

大多数为亚急性起病,于急性 CO 中毒后 2 周左右症状达高峰,少数患者于 2~3 d 内达高峰,极少数患者发病过程>4 周^[16]。主要临床表现为:(1)认知障碍:表现为不同程度的记忆力、计算力、理解力、定向力减退或丧失,注意力涣散,反应迟钝,不认识亲人,迷路,严重者大小便失禁,生活不能自理甚至呈木僵状态。(2)精神症状:包括行为怪异、躁狂易怒、幻觉错觉、言语错乱,或表现为淡漠、抑郁等。(3)锥体外系症状:表现为运动迟缓、表情减少、四肢肌张力增高、静止性震颤、姿势步态异常等。少数患者可出现舞蹈症。(4)锥体系症状:主要是一侧或两侧肢体的瘫痪,肌张力增高,腱反射亢进,病理征阳性;也可出现假性球麻痹。(5)大脑皮质局灶性功能障碍:皮质性失明、癫痫发作、顶叶综合征(失认、失用、失写、失算)、运动性失语等。

3 辅助检查

3.1 血液检查 血液 COHb 水平、动脉血气分析、血清酶学检测结果一般无异常。

3.2 脑电图 多表现为弥漫性慢波活动,随病情好转可逐渐恢复。脑电图结果特异性差,一般不作为常规检查项目。

3.3 诱发电位检查 视觉诱发电位(visual evoked potential,VEP)检查可见 P100 潜伏期延长,恢复期潜伏期延长改善。正中神经体感诱发电位(somatosensory evoked potential,SEP)检查见 N32 等中长潜伏期成分选择性受损,异常率超过 70%,并随意识好转而恢复。脑干听觉诱发电位(brainstem auditory evoked potential,BAEP)检查结果异常与意识障碍程度密切相关,亦与 CO 中毒患者预后的结局相关。三种诱发电位联合应用,可提高异常者的检出率,对迟发性脑病的病情判断、预后及确定病变部位具有作用。对于急性 CO 中毒“假愈期”的患者,如果出现事件相关电位 P300 潜伏期显著延长,波幅明显降低,常预示有发生迟发性脑病的可能。

3.4 头颅 CT 早期并无异常改变,通常在脑病症状出现 2 周后可见双侧大脑皮质下白质、苍白球、内囊呈大致对称的密度减低,后期可见脑室扩大、脑沟增宽^[17]。

3.5 头颅 MRI 表现为 T1WI 低信号,T2WI 及 DWI 高信号,ADC 图轻度低信号或等信号。病灶主要位于半卵圆中心和侧脑室周围白质^[18],严重者病变还可以出现在皮质下白质、胼胝体和内外囊^[19]。常为对称性,呈片状或弥漫性。

4 诊断标准

(1)有明确的急性 CO 中毒病史。(2)有假愈期。(3)假愈期后出现以痴呆、精神症状、肌张力增高和震颤麻痹为主的典型临床表现。(4)头颅 MRI 存在以半卵圆中心和侧脑室周围白质为主要部位的对称性 T2 高信号改变。(5)排除其他原因导致的脑病。符合上述表现即可做出诊断。

5 DEACMP 的预防

5.1 缩短 CO 暴露时间 发生急性 CO 中毒时,应立即脱离中毒现场,转移至新鲜空气处。针对昏迷患者,清除呼吸道分泌物,保持呼吸道通畅。缩短暴露时间可降低 DEACMP 的发生风险。

5.2 纠正缺氧 目前采用的方法是高流量 100% 的常压氧,或高压氧^[20-21]。常压氧和高压氧通过增加氧分压达到更快速度从血液中去掉 CO 的目的,增加 CO 与血红蛋白的解离率,缩短 COHb 的半衰期^[18]。当条件限制无法获取高压氧治疗时,应立即给予常压氧治疗,可采用鼻导管、面罩、简易呼吸器辅助呼吸给氧,一般氧流量 8~10 L/min,直到患者症状恢复和 COHb 正常($\leq 3\%$)(一般需 6 h)^[20]。研究显示,24 h 内给予 1~2 次高压氧,早期连续高压氧治疗>6 d,可降低 DEACMP 的风险^[22]。相对于常压氧而言,高压氧是否能更好改善患者长期认知方面的结局仍需更充分的多中心随机对照试验证实^[21]。而基于一项高压氧可明显改善患者长期认知结局的试验^[23],有学者建议所有急性出现症状的 CO 中毒患者均应考虑使用高压氧治疗^[1,21]。

6 治疗

本共识中的推荐意见参考了国际指南和常用标准(表 1)。推荐强度分 4 级,I 级最强,IV 级最弱;治疗措施的证据等级分 4 级,A 级最高,D 级最低。

表 1 DEACMP 诊疗推荐强度和证据等级标准

推荐强度
I 级: 基于 A 级证据或专家高度一致的共识
II 级: 基于 B 级证据和专家共识
III 级: 基于 C 级证据和专家共识
IV 级: 基于 D 级证据和专家共识
治疗措施的证据等级
A 级: 基于多个随机对照试验的荟萃分析或系统评价; 多个随机对照试验或 1 个样本量足够的随机对照试验(高质量)
B 级: 基于至少 1 个较高质量的随机对照试验
C 级: 基于未随机分组但设计良好的对照试验, 或设计良好的队列研究或病例对照研究
D 级: 基于无同期对照的系列病例分析或专家意见

注: DEACMP, CO 中毒迟发性脑病

6.1 高压氧治疗 高压氧治疗能促使血红蛋白中的 CO 被迅速置换, 提高红细胞中正常的氧合血红蛋白水平, 提升血浆溶解氧水平, 并向组织输送, 同时还能抑制中性粒细胞在受损脑血管内皮上的黏附, 减少组织水肿和脂质过氧化^[24-25]。高压氧在改善急性 CO 中毒患者的临床症状及体征、提高治愈率和好转率方面均有效^[26], 并可通过抑制中枢神经系统缺血再灌注损伤降低 DEACMP 的发生风险^[27]。国外专家共识指出, 如果急性 CO 中毒患者体内 COHb < 3%, 且临床中毒症状消失, 即可终止高压氧治疗。但在迟发性脑病治疗方面, 国外的相关研究很少, 多为个案报道。

国内张奕等^[28]分析了北京朝阳医院收治的 50 例经短疗程多次高压氧综合治疗的 DEACMP 患者的疗效, 结果显示所有患者均获得症状改善。Xiang 等^[29-30]研究发现, DEACMP 患者接受 4 周或 8 周的高压氧治疗, 其简易精神状态量表(MMSE)评分升高, 认知水平得到改善。Li 等^[31]研究结果亦显示, 经过 2 个月的高压氧治疗, DEACMP 患者的 MMSE 和蒙特利尔认知评估量表(MoCA)评分及日常生活能力均有提高, 影像学检查证实脑白质受损程度减轻。尽管目前缺乏高质量 RCT 研究, 但现有的临床证据表明高压氧能够改善 DEACMP 患者的认知功能、日常活动能力等, 且该治疗安全性较高, 未见不良反应报道, 因此建议积极实施高压氧治疗^[16, 22, 32]。

推荐意见: 建议积极实施高压氧治疗(II 级推荐, B 级证据), 但高压氧的时间、频次、疗程等尚不明确, 建议根据患者情况个体化决定。

6.2 脑保护治疗 神经保护治疗有助于患者症状的改善和恢复。促进脑代谢和脑细胞赋能剂包括

胞磷胆碱(citicoline)、吡拉西坦、三磷酸腺苷等; 自由基清除剂包括依达拉奉(edaravone)、富氢盐水(hydrogen-rich saline)、乳果糖等; 神经营养药物如神经节苷脂、鼠神经生长因子; 抗氧化剂如维生素 E、促红细胞生成素(erythropoietin, EPO); 线粒体保护剂包括艾地苯醌、辅酶 Q10。

6.2.1 促脑代谢和脑细胞赋能剂: (1) 胞磷胆碱: 可促进脑细胞代谢, 在颅脑损伤和脑血管意外的治疗中发挥神经保护作用。研究显示胞磷胆碱能显著提高轻度血管性认知障碍患者的 MMSE 评分^[33]。个案报告显示联合高压氧和胞磷胆碱药物治疗可明显改善急性 CO 中毒患者迟发的记忆力、定向力等认知功能障碍^[34]。(2) 吡拉西坦和奥拉西坦: 具有神经保护和促智作用, 可对抗物理化学因素所致的脑功能损伤, 阻止长期酒精滥用造成的海马神经元丢失。国内有临床研究表明其治疗迟发性脑病有效^[35]。

6.2.2 自由基清除剂: (1) 依达拉奉: 是一种低分子量自由基清除剂和抗氧化剂, 能够通过血-脑屏障, 清除脑组织缺血产生的超氧阴离子, 显著改善急性缺血性卒中患者的预后^[36-37]。依达拉奉作用的潜在机制还包括降低氧化应激、保护神经血管、减少缺血应激后小胶质细胞的激活^[38]。动物模型研究显示游离态自由基参与了 CO 中毒脑损伤的过程^[39]。与单独高压氧治疗比较, 依达拉奉注射液联合高压氧对 DEACMP 患者认知功能和日常活动能力的改善更好^[40]。(2) 富氢盐水和乳果糖: CO 中毒的脑损伤与组织缺氧、活性氧生成增加和氧化应激有关。研究表明, 富氢盐水作为一种新型、安全、有效的氢类自由基清除剂对急性 CO 中毒和 CO 中毒迟发神经精神损伤均有神经保护作用^[41]。乳果糖(lactulose)通过肠道细菌分解产生内源性氢, 可能用于急性 CO 中毒和 DEACMP 的治疗^[42]。

6.2.3 神经营养药物: (1) 鼠神经生长因子: 研究发现急性 CO 中毒患者血浆神经生长因子水平降低^[43]。鼠神经生长因子有助于降低神经损伤、改善认知功能^[44]。(2) 神经节苷脂: 对急性 CO 中毒同样具有脑保护作用, 但也有研究发现神经节苷脂与 DEACMP 患者的预后并不相关^[8]。

6.2.4 抗氧化剂 EPO: 通过抑制谷氨酸释放、调节细胞内钙代谢、诱导抗凋亡因子、减轻炎症、抑制一氧化氮介导的损伤和直接抗氧化作用发挥神经保护和神经营养作用。随机对照研究证实, 30 d

的 EPO 治疗能够显著提高急性 CO 中毒患者的日常生活能力,减少迟发性脑病的发生^[45]。

6.2.5 线粒体保护剂艾地苯醌:为线粒体靶向药,有强氧化作用,抑制脂质过氧化反应所致的膜障碍,还具有改善脑代谢和神经保护双重作用,可改善脑血管病、神经退行性变、外伤、中毒等患者的认知、智能和行为障碍^[46-47]。

推荐意见:多种脑保护治疗药物如吡拉西坦(Ⅲ级推荐,C 级证据)、胞磷胆碱(Ⅳ级推荐,D 级证据)、依达拉奉(Ⅲ级推荐,C 级证据)、鼠神经生长因子(Ⅲ级推荐,C 级证据)、艾地苯醌(Ⅲ级推荐,C 级证据)等可用于治疗 DEACMP。

6.3 糖皮质激素 糖皮质激素可减少脊髓中脂质过氧化及髓鞘碱性蛋白含量、稳定生物膜^[48],同时减轻内皮细胞水肿及血管内膜炎症反应、抑制神经细胞膜发生脂质过氧化反应、清除自由基损伤等^[49]。糖皮质激素联合高压氧防治 DEACMP 疗效与安全性的 Meta 分析显示糖皮质激素可有效降低迟发性脑病的发生概率^[50]。有研究比较观察了甲泼尼龙与地塞米松治疗急性 CO 中毒患者预防 DEACMP 发生的有效性与安全性,结果显示两者均可有效预防 DEACMP,且地塞米松疗效优于甲泼尼龙^[51]。但糖皮质激素治疗 DEACMP 能否明显改善患者预后、缩短疗程,尚缺乏足够循证医学证据;此外,长期卧床的迟发性脑病患者感染风险高,老年患者糖耐量减低或合并糖尿病,这些情况的发生亦限制了糖皮质激素的常规使用。

推荐意见:糖皮质激素的应用可降低 DEACMP 的发生率,但尚不能达到治愈效果,有关更合理的药物剂量、血液及脑脊液中药物浓度还需更大样本的研究提供更为可靠的循证医学依据(Ⅲ级推荐,C 级证据)。

6.4 对症治疗

6.4.1 认知精神障碍:病例报告研究显示盐酸多奈哌齐、氢溴酸加兰他敏能改善 DEACMP 患者的认知功能,单光子发射断层显像证实加兰他敏可增加 DEACMP 患者全脑尤其是额叶的血流量^[52-53]。多项随机对照研究显示,与单独的高压氧治疗比较,丁苯酞联合高压氧,或联合脐带间充质干细胞,或联合地塞米松治疗能更有效地提高 DEACMP 患者认知功能和日常活动能力^[29,54-55]。Hu 等报道了 1 例 DEACMP 患者出现肢体震颤、运动迟缓、起步困难等帕金森综合征症状及记忆力和定向力障碍、行为错乱、缄默等精神障碍表现,每天给予

高压氧治疗,并先后给予溴隐亭、舒必利、利培酮和喹硫平治疗,上述症状均未见缓解,经过齐拉西酮(ziprasidone)10 d 的治疗,该患者的精神症状、认知功能、日常活动均得到明显改善,且对齐拉西酮耐受性良好,未见明显药物副作用^[56]。另外,溴隐亭(bromocriptine)^[57]、硫酸镁(magnesium sulfate)、安非他命(amphetamines)和利培酮(risperidone)^[58]均有改善 DEACMP 认知、精神障碍治疗的个案报道。萝卜硫素、粒细胞集落刺激因子、EPO 和亚甲蓝亦可能成为潜在治疗 DEACMP 的药物^[59]。

推荐意见:多奈哌齐、加兰他敏等胆碱酯酶抑制剂(Ⅳ级推荐,D 级证据)和丁苯酞(Ⅲ级推荐,C 级证据)可应用于 DEACMP 认知障碍治疗。齐拉西酮、溴隐亭和利培酮可应用于 DEACMP 精神障碍治疗(Ⅳ级推荐,D 级证据)。

6.4.2 帕金森综合征:目前未检索到针对 DEACMP 所致帕金森综合征治疗的论著研究。

推荐意见:可试用多巴丝肼、金刚烷胺等多巴胺能药物(Ⅳ级推荐,D 级证据)。若合并认知障碍,推荐胆碱酯酶抑制剂加兰他敏可能有助于同时改善步态障碍(Ⅳ级推荐,D 级证据)。

6.5 中医中药治疗 CO 中毒病机属温热瘀毒,痰浊清窍,日久毒邪入内,耗伤阴血,瘀血阻络。清代名医叶天士认为“温邪上受,首先犯肺,逆传心包”,揭示了 CO 中毒早期的发病转变过程。中医认为,CO 中毒早期多为实证,为痰热犯肺,浊毒蒙蔽心神,治疗以清热化痰,辟秽化浊,醒神开窍,代表方有涤痰汤、达原饮、安宫牛黄丸等加减;后期多为虚证,为脾肾亏虚,气血瘀滞,治疗以健脾补肾,益气养阴活血,降浊通络,代表方有生脉饮、地黄饮子、补阳还五汤等加减^[60-61]。现代中成药物醒智益脑颗粒包含黄连、人参、丹参、葛根、天南星等中药成分。有研究等将 DEACMP 患者随机分为高压氧治疗组、高压氧联合醒智益脑颗粒组和对照组,结果显示高压氧联合醒智益脑颗粒组患者改善认知评分更明显,且未发生明显的药物副作用^[31]。

推荐意见:中药醒智益脑颗粒可尝试用于 DEACMP 认知障碍治疗(Ⅲ级推荐,C 级证据)。

6.6 重复经颅磁刺激(transcranial magnetic stimulation, TMS) TMS 尤其是连续可调重复刺激的经颅磁刺激(rTMS)可以通过影响神经递质、脑血流量、突触可塑性等多种机制调控神经功能^[62]。国外最新指南对其在改善认知及运动功能方面都

进行了推荐^[63]。TMS 的治疗效果受参数、治疗部位及疾病种类影响很大。目前 rTMS 治疗迟发性脑病研究显示其对于认知功能有一定改善作用^[64-65],但目前研究较少、证据不高。rTMS 具有安全、无创、耐受性好的优点,在药物治疗相对受限的情况下有望成为一种辅助治疗的手段。

推荐意见:可以对迟发性脑病患者进行 rTMS 治疗,但最佳参数及部位仍有待探索(Ⅲ级推荐,C 级证据)。

6.7 康复治疗 及早正确地进行康复治疗可以提高神经兴奋性,促进病灶周围组织或健侧脑细胞的重组或代偿,充分发挥脑的可塑性。早期日常生活活动训练和认知的康复可以改善 DEACMP 患者预后^[66-67]。针灸为我国的传统医学,针刺不但可以改善血液流变学状态、增加脑血流、改善脑动脉弹性、改善脑组织的氧代谢,而且还可以调节神经反射环路中神经元的兴奋性,从而恢复大脑功能,实现大脑皮层的“功能重组”,其对 DEACMP 的治疗效果肯定,且无明显不良反应^[68]。同时,康复疗法治疗费用相对低廉,群众基础广泛,联合高压氧治疗 DEACMP 患者,可显著改善患者认知能力,且无明显不良反应。及时、规范且足够的康复治疗可以提高 DEACMP 患者的生活质量。

推荐意见:早期日常生活活动训练、认知康复、针灸治疗可能有助于改善 DEACMP 患者预后(Ⅲ级推荐,C 级证据)。

执笔者:朱红灿、岳培建

参与讨论的专家(按姓氏拼音排序):曹非(华中科技大学协和医院)、陈莉芬(重庆医科大学附属第二医院)、丁岩(首都医科大学宣武医院)、冯智英(上海交通大学医学院附属仁济医院)、龚自力(中国人民解放军陆军军医大学第二附属医院)、侯晓霖(宁夏医科大学总医院)、黄海威(中山大学附属第一医院)、黄晓江(华中科技大学同济医学院附属同济医院)、李春阳(内蒙古医科大学附属医院)、李艺(中山大学孙逸仙纪念医院)、梁兵(山东大学齐鲁医院)、刘汉兴(武汉大学中南医院)、刘巍松(哈尔滨医科大学附属第一医院)、刘志蓉(浙江大学医学院附属第二医院)、马敏敏(中国人民解放军东部战区总医院)、彭英(中山大学孙逸仙纪念医院)、史明(西安空军医科大学西京医院)、孙庆利(北京大学第三医院)、孙晓培(大连医科大学附属第一医院)、谭戈(重庆医科大学附属第一医院)、檀国军

(河北医科大学第二医院)、唐亚梅(中山大学孙逸仙纪念医院)、王刚(上海交通大学医学院附属瑞金医院)、王启章(广州医科大学附属深圳沙井医院)、王晓蓉(上海交通大学医学院附属新华医院)、吴文军(中山市人民医院)、肖卫民(东莞市人民医院)、谢鹏(重庆医科大学附属第一医院)、熊静(昆明医科大学第二附属医院)、杨红菊(昆明医科大学第一附属医院)、虞容豪(广州军区广州总医院)、袁圆(浙江大学医学院附属第一医院)、张皓(中国康复研究中心)、张琳(SinoUnited Health 国际医疗)、张世洪(四川大学华西医院)、张雄(广州中医药大学祈福医院)、赵虹(哈尔滨医科大学附属第四医院)、郑金瓯(广西医科大学第一附属医院)、朱红灿(郑州大学第一附属医院)、庄伟端(汕头大学医学院第一附属医院)

参考文献:

- [1] Weaver L. Clinical practice. Carbon monoxide poisoning[J]. N Engl J Med, 2009, 360(12):1217-1225.
- [2] 刘勇林,肖卫民,吴志强等. 急性一氧化碳中毒迟发性脑病的危险因素分析[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2018, 21(14): 1552-1556.
- [3] Choi I. Delayed neurologic sequelae in carbon monoxide intoxication[J]. Arch Neurol, 1983, 40(7):433-435.
- [4] 张晓莉,曾皎,顾家鹏,等. 急性一氧化碳中毒后迟发性脑病发病的危险因素分析[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2016, 19(3):5-7.
- [5] Goldsmith SR, Udelson JE, Gheorghiadu M. Dual vasopressin V1a/V2 antagonism: The next step in neurohormonal modulation in patients with heart failure[J]. J Card Fail, 2018, 24(2):112-114.
- [6] 王文岚,张瑜,李娅,等. 一氧化碳中毒与一氧化碳中毒迟发性脑病的研究进展[J]. 中国急救医学, 2012, 32(11): 1041-1045.
- [7] 刘强,胡冰凌,周勇. 急性一氧化碳中毒迟发性脑病的危险因素分析[J]. 脑与神经疾病杂志, 2017, 25(4):234-237.
- [8] Hu H, Pan X, Wan Y et al. Factors affecting the prognosis of patients with delayed encephalopathy after acute carbon monoxide poisoning[J]. Am J Emerg Med, 2011, 29(3): 261-264.
- [9] Hems T, Rooney B. Open reduction and plate fixation of dorsally displaced fractures of the distal radius: surgical technique, clinical and radiological outcome[J]. J Hand Surg Eur Vol, 2010, 35(1):56-60.
- [10] 陈劲松,倪恒祥,王军,等. 急性一氧化碳中毒后迟发性脑病的危险因素分析[J]. 军医进修学院学报, 2012, 33(8):859-860, 868.
- [11] 师仰宏,张巧俊,封婷,等. 急性一氧化碳中毒并发迟发性脑病相关因素分析[J]. 陕西医学杂志, 2016, 45(11):

- 1492-1494.
- [12] Sung Y, Chen M, Peng G, et al. Generalized chorea due to delayed encephalopathy after acute carbon monoxide intoxication [J]. *Ann Indian Acad Neurol*, 2015, 18 (1): 108-110.
 - [13] Kudo K, Otsuka K, Yagi J, et al. Predictors for delayed encephalopathy following acute carbon monoxide poisoning [J]. *BMC Emerg Med*, 2014, 14; 3. [2014-01-31] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24484081/>.
 - [14] 范江河, 白净, 李雪振, 等. C 反应蛋白与时间关系对急性一氧化碳中毒患者的临床意义 [J]. *海南医学*, 2017, 28 (24): 4032-4035.
 - [15] Romero F, Cataneo D, Cataneo A. C-reactive protein and vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage [J]. *Acta Cir Bras*, 2014, 29 (5): 340-345.
 - [16] 葛环, 高春锦, 赵立明, 等. 一氧化碳中毒临床治疗指南 (四) [J]. *中华航海医学与高气压医学杂志*, 2013, 20 (5): 356-358.
 - [17] Lim PJ, Shikhare SN, Peh WC. Clinics in diagnostic imaging (154). Carbon monoxide (CO) poisoning [J]. *Singapore Med J*, 2014, 55 (8): 405-410.
 - [18] Rose JJ, Wang L, Xu Q, et al. Carbon monoxide poisoning: pathogenesis, management, and future directions of therapy [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2017, 195 (5): 596-606.
 - [19] Durak AC, Coskun A, Yikilmaz A, et al. Magnetic resonance imaging findings in chronic carbon monoxide intoxication [J]. *Acta Radiol*, 2005, 46 (3): 322-327.
 - [20] Hampson NB, Piantadosi CA, Thom SR, et al. Practice recommendations in the diagnosis, management, and prevention of carbon monoxide poisoning [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2012, 186 (11): 1095-1101.
 - [21] Wolf SJ, Maloney GE, Shih RD, et al. Clinical policy: critical issues in the evaluation and management of adult patients presenting to the emergency department with acute carbon monoxide poisoning [J]. *Ann Emerg Med*, 2017, 69 (1): 98-107. e6.
 - [22] 张艳杰, 杜敬琴, 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.
 - [23] Weaver LK, Hopkins RO, Chan KJ, et al. Hyperbaric oxygen for acute carbon monoxide poisoning [J]. *N Engl J Med*, 2002, 347 (14): 1057-1067.
 - [24] Chen W, Liang X, Nong Z, et al. The multiple applications and possible mechanisms of the hyperbaric oxygenation therapy [J]. *Med Chem*, 2019, 15 (5): 459-471.
 - [25] Weaver LK. Hyperbaric oxygen therapy for carbon monoxide poisoning [J]. *Undersea Hyperb Med*, 2014, 41 (4): 339-354.
 - [26] Lin CH, Su WH, Chen YC, et al. Treatment with normobaric or hyperbaric oxygen and its effect on neuropsychometric dysfunction after carbon monoxide poisoning: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97 (39): e12456. [2018-09] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30278526/>.
 - [27] Ning K, Zhou YY, Zhang N, et al. Neurocognitive sequelae after carbon monoxide poisoning and hyperbaric oxygen therapy [J]. *Med Gas Res*, 2020, 10 (1): 30-36.
 - [28] 张奕, 侯晓敏, 李苗, 等. 高压氧综合治疗一氧化碳中毒迟发性脑病患者一年期疗效观察 [J]. *中华航海医学与高气压医学杂志*, 2013, 20 (03): 165-168.
 - [29] 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.
 - [30] Xiang W, Xue H, Wang B, et al. Combined application of dexamethasone and hyperbaric oxygen therapy yields better efficacy for patients with delayed encephalopathy after acute carbon monoxide poisoning [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2017, 11: 513-519.
 - [31] Li Q, Chu MH, Guo DD, et al. Efficacy of combined XingZhi-YiNao Granules and hyperbaric oxygen therapy for cognition and motor dysfunction in patients with delayed encephalopathy after acute carbon monoxide poisoning [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2017, 2017: 1323297. [2017-11-26] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29333178/>.
 - [32] 中国人民解放军总医院第六医学中心. 中华医学会高压氧分会关于“高压氧治疗适应证与禁忌证”的共识 (2018 版) [J]. *中华航海医学与高气压医学杂志*, 2019, 26 (1): 1-5.
 - [33] Putignano S, Gareri P, Castagna A, et al. Retrospective and observational study to assess the efficacy of citicoline in elderly patients suffering from stupor related to complex geriatric syndrome [J]. *Clin Interv Aging*, 2012, 7: 113-118.
 - [34] Taguchi Y, Takashima S, Inoue H. A case of interval form of carbon monoxide poisoning with a remarkable recovery [J]. *Nihon Ronen Igakkai Zasshi*, 2005, 42 (3): 360-363.
 - [35] 孙嫚丽, 石冬梅, 尹洪男, 等. 奥拉西坦注射液对急性一氧化碳中毒迟发性脑病患者疗效观察 [J]. *中华劳动卫生职业病杂志*, 2018, 36 (2): 158-160.
 - [36] Shinohara Y, Saito I, Kobayashi S, et al. Edaravone (radical scavenger) versus sodium ozagrel (antiplatelet agent) in acute noncardioembolic ischemic stroke (EDO trial) [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2009, 27 (5): 485-492.
 - [37] Nakase T, Yoshioka S, Suzuki A. Free radical scavenger, edaravone, reduces the lesion size of lacunar infarction in human brain ischemic stroke [J]. *BMC Neurol*, 2011, 11: 39. [2011-03-30] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21447190/>.
 - [38] Edaravone Acute Infarction Study Group. Effect of a novel free radical scavenger, edaravone (MCI-186), on acute brain infarction. Randomized, placebo-controlled, double-blind study at multicenters [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2003, 15 (3): 222-229.
 - [39] Qingsong W, Yeming G, Xuechun L, et al. The free radical scavenger, edaravone, ameliorates delayed neuropsychological sequelae after acute carbon monoxide poisoning in rabbits [J]. *Undersea Hyperb Med*, 2013, 40 (3): 223-229.
 - [40] Mori K, Beppu T, Fujisawa Y, et al. Effect of free radical scavenger, edaravone, for patients with carbon monoxide

- poisoning[J]. Clin Neurol Neurosurg, 2015, 139: 56-61.
- [41] Shen M, Cai J, Sun Q, et al. Neuroprotective effect of hydrogen-rich saline in acute carbon monoxide poisoning[J]. CNS Neurosci Ther, 2013, 19(5): 361-363.
- [42] Fan D, Hu H, Sun X, et al. Oral administration of lactulose: a novel therapy for acute carbon monoxide poisoning via increasing intestinal hydrogen production[J]. Undersea Hyperb Med, 2016, 43(1): 45-48.
- [43] Ciszowski K, Gomółka E, Gawlikowski T, et al. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and nerve growth factor (NGF) blood levels in patients with acute carbon monoxide poisoning - a preliminary observations[J]. Przegl Lek, 2016, 73(8): 552-559.
- [44] 齐玲, 刘杰, 王成伟. 鼠神经生长因子联合高压氧对一氧化碳中毒迟发性脑病患者血清细胞因子及认知功能的影响[J]. 海南医学院学报, 2017, 23(11): 1582-1585.
- [45] Pang L, Bian M, Zang XX, et al. Neuroprotective effects of erythropoietin in patients with carbon monoxide poisoning[J]. J Biochem Mol Toxicol, 2013, 27(5): 266-271.
- [46] 张奋国, 刘蓉. 艾地苯醌治疗一氧化碳中毒后迟发性脑病疗效观察[J]. 中国处方药, 2019, 5(17): 90-91.
- [47] 赵茜. 唯一的线粒体靶向治疗药物——艾地苯醌[J]. 中国药房, 2011, 22(38): 3631.
- [48] 李芹, 邓颖, 付旷, 等. 地塞米松预防大鼠一氧化碳中毒迟发性脑病的疗效[J]. 中华急诊医学杂志, 2011, 20(11): 1131-1134.
- [49] 高春锦, 葛环, 赵立明, 等. 一氧化碳中毒临床治疗指南(三)[J]. 中华航海医学与高气压医学杂志, 2013, 20(01): 72-74.
- [50] 唐庆, 李颖, 王永义, 等. 糖皮质激素联合高压氧防治急性一氧化碳中毒迟发性脑病疗效与安全性 Meta 分析[J]. 第三军医大学学报, 2016, 38(02): 207-214.
- [51] 吕信鹏, 宋娟娟, 王旭, 等. 激素预防治疗一氧化碳中毒迟发性脑病回顾性疗效分析[J]. 中华急诊医学杂志, 2017, 26(07): 811-814.
- [52] Wang P, Zeng T, Chi ZF. Recovery of cognitive dysfunction in a case of delayed encephalopathy of carbon monoxide poisoning after treatment with donepezil hydrochloride[J]. Neurol India, 2009, 57(4): 481-482.
- [53] Yanagiha K, Ishii K, Tamaoka A. Acetylcholinesterase inhibitor treatment alleviated cognitive impairment caused by delayed encephalopathy due to carbon monoxide poisoning: Two case reports and a review of the literature[J]. Medicine (Baltimore), 2017, 96(8): e6125. [2017-02] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28225493/>.
- [54] Wang H, Li Y, Wu Q, et al. Combination of butylphthalide with umbilical mesenchymal stem cells for the treatment of delayed encephalopathy after carbon monoxide poisoning[J]. Medicine (Baltimore), 2016, 95(49): e5412. [2016-12] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27930518/>.
- [55] Zhang JF, Guo YW, Li WY, et al. The efficacy of N-butylphthalide and dexamethasone combined with hyperbaric oxygen on delayed encephalopathy after acute carbon monoxide poisoning[J]. Drug Des Devel Ther, 2020, 14: 1333-1339.
- [56] Hu MC, Shiah IS, Yeh CB, et al. Ziprasidone in the treatment of delayed carbon monoxide encephalopathy[J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2006, 30(4): 755-757.
- [57] Matsumoto Y, Suzuki A, Kobayashi R, et al. Detection of decreased striatal dopamine transporter availability by (123)I-FP-CIT SPECT in a patient of carbon monoxide poisoning with severe cognitive deficits but mild parkinsonian symptoms[J]. Asian J Psychiatr, 2019, 42: 10-11.
- [58] Huarcaya-Victoria J, Podesta-Ampuero A, Ledesma-Gastanadui M, et al. Treatment of delayed post-hypoxic leukoencephalopathy as a complication of carbon monoxide poisoning with risperidone and hyperbaric oxygen therapy[J]. Actas Esp Psiquiatr, 2018, 46(2): 68-74.
- [59] 李茂新, 赵宏宇. 一氧化碳中毒治疗的研究进展[J]. 医学综述, 2020, 26(13): 2529-2533.
- [60] 王宝亮, 薛静. 急性一氧化碳中毒迟发性脑病的中医论治[J]. 中医研究, 2017, 30(8): 42-43.
- [61] 施荣. 从中医角度谈一氧化碳中毒[J]. 医学争鸣, 2019, 10(02): 21-24.
- [62] 王婉怡, 邱轶慧, 高玉元, 等. 经颅磁刺激在认知功能障碍诊疗中的研究进展[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2020, 22(7): 774-776.
- [63] Lefaucheur JP, Aleman A, Baeken C, et al. Corrigendum to "Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): An update (2014-2018)" [Clin. Neurophysiol. 131 (2020) 474-528][J]. Clin Neurophysiol, 2020, 131(5): 1168-1169.
- [64] 苏牟潇, 姚力瑛. 经颅磁刺激对一氧化碳中毒迟发型脑病患者血清 NSE、SOD 的影响[J]. 中国保健营养, 2016, 26(8): 27-28.
- [65] 谢羽佳. 重复经颅磁刺激对一氧化碳中毒后迟发性脑病所致认知损害的初步探讨[J]. 医学信息, 2014, (11): 484-485.
- [66] 李晋霞, 邱小红, 宋彦军, 等. 日常生活活动训练对 CO 中毒迟发性脑病患者的影响[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2013, 35(6): 484-485.
- [67] 原平, 王潞萍. 认知康复对急性一氧化碳中毒迟发性脑病痴呆患者的疗效观察[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2012, 34(5): 386-387.
- [68] 茅敏, 饶萍, 牟欣, 等. 醒脑开窍针刺法结合高压氧治疗一氧化碳中毒迟发性脑病的临床观[J]. 中国针灸, 2015, 35(3): 213-216.

(收稿日期: 2021-01-15)

(本文编辑: 时秋宽)