

引用本文:刘立杰,王建阔,李亚巍,等.依达拉奉联合甲泼尼龙治疗一氧化碳中毒迟发性脑病病人的疗效及对血清钙结合蛋白 S100B、胱天蛋白酶-3 水平的影响[J].安徽医药,2024,28(4):835-838.DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2024.04.043.



◇ 药物与临床 ◇

依达拉奉联合甲泼尼龙治疗一氧化碳中毒迟发性脑病病人的疗效及对血清钙结合蛋白 S100B、胱天蛋白酶-3 水平的影响

刘立杰¹,王建阔¹,李亚巍²,刘晨庆¹

作者单位:¹保定市第二医院急诊医学科,河北 保定 071000;

²保定市第一中心医院急诊医学科,河北 保定 071000

基金项目:2018年保定市科学技术研究与发展指导计划(第二批)(18ZF188)

摘要 目的 探讨依达拉奉联合甲泼尼龙治疗一氧化碳中毒迟发性脑病(DEACMP)病人的疗效及对血清钙结合蛋白 S100B (S100B)、胱天蛋白酶-3(caspase-3)的影响。**方法** 回顾性分析2019年7月至2022年8月在保定市第二医院治疗的102例DEACMP病人的临床资料,将2019年7月至2021年2月的50例病人设为激素组,将2021年3月至2022年8月的52例病人设为联合组,均按方便抽样法抽取。所有病人均采取常规用药+高压氧治疗,激素组在此基础上应用甲泼尼龙治疗,联合组在激素组基础上采用依达拉奉治疗。比较两组疗效、治疗前后蒙特利尔认知评估量表(MoCA)评分、长谷川痴呆量表(HDS)评分、血清S100B、caspase-3水平及脑电图。**结果** 联合组总有效率92.31%明显高于激素组的74.00%($P<0.05$);主体间效应检验显示治疗前MoCA、HDS评分、血清S100B、caspase-3水平高于治疗后1个月,两组治疗后1个月MoCA、HDS评分、血清S100B、caspase-3水平差异有统计学意义($P<0.05$);联合组治疗后1个月脑电图明显优于激素组($P<0.05$)。**结论** 对DEACMP病人实施依达拉奉联合甲泼尼龙治疗的效果确切,可有效下调血清S100B、caspase-3水平,明显减轻痴呆症状及认知障碍,显著改善脑电图。

关键词 一氧化碳中毒; 依达拉奉; 甲泼尼龙; 一氧化碳中毒迟发性脑病; 痴呆; 脑电图

Efficacy of edaravone combined with methylprednisolone on patients with delayed encephalopathy after acute carbon monoxide poisoning and its influences on serum calcium binding protein S100B and caspase-3 levels

LIU Lijie¹, WANG Jiankuo¹, LI Yawei², LIU Chenqing¹

Author Affiliations:¹Emergency Medicine Department, The No. 2 Hospital of Baoding, Baoding, Hebei 071000, China;

²Emergency Medicine Department, Baoding First Central Hospital, Baoding, Hebei 071000, China

Abstract Objective To investigate the curative effect of edaravone combined with methylprednisolone on patients with delayed encephalopathy after acute carbon monoxide poisoning (DEACMP) and its influences on serum calcium binding protein S100B (S100B) and caspase-3. **Methods** The clinical data of 102 patients with DEACMP treated in The No. 2 Hospital of Baoding from July 2019 to August 2022 were retrospectively analyzed, among which 50 patients randomly selected by convenient sampling method from July 2019 to February 2021 were set as the hormone group, and the other 52 patients randomly selected according to convenient sampling method from March 2021 to August 2022 were set as the combined group. All patients were treated with conventional medication plus hyperbaric oxygen therapy, the hormone group was treated with methylprednisolone on this basis, and the combined group was treated with edaravone on the basis of the hormone group. The curative effect, Montreal Cognitive Assessment Scale (MoCA) score, Hasegawa Dementia Scale (HDS) score, serum S100B and caspase-3 levels and EEG before and after treatment were compared between the two groups. **Results** The total effective rate of the combined group was 92.31%, which was obviously higher than that of the hormone group (74.00%) ($P<0.05$). The inter subject effect test results showed that MoCA, HDS score, serum S100B, and caspase-3 levels before treatment were higher than those one month after treatment; there were significant differences between the two groups in MoCA, HDS score, serum S100B and caspase-3 levels 1 month after treatment ($P<0.05$). One month after treatment, the EEG in the combined group was obviously better than that in the hormone group ($P<0.05$). **Conclusion** Edaravone combined with methylprednisolone has a definite effect on DEACMP patients, which can effectively down-regulate the levels of serum S100B and caspase-3, obviously reduce dementia symptoms and cognitive impairment, and obviously improve EEG.

Keywords Carbon monoxide poisoning; Edaravone; Methylprednisolone; Delayed encephalopathy after acute carbon monoxide poisoning; Dementia; EEG

一氧化碳中毒迟发性脑病(delayed encephalopathy after acute carbon monoxide poisoning, DEACMP)^[1]持续进展,可致病人遗留严重的神经系统后遗症,包括完全痴呆等,从而给其家庭带来极大负担。既往多在应用改善脑代谢药、促微循环药等常规药物基础上实施高压氧治疗,但病人病情改善效果欠佳^[2]。近年来,甲泼尼龙被逐渐用于DEACMP治疗中,能够控制血管内皮及脑组织的炎症损伤^[3]。依达拉奉亦常在DEACMP治疗中应用。依达拉奉可通过调节脑微循环、减少自由基产生等保护脑细胞免受损伤。血清钙结合蛋白S100B(S100B)、胱天蛋白酶-3(caspase-3)水平和DEACMP病人脑损伤程度密切相关^[4-5]。本研究分析依达拉奉联合甲泼尼龙治疗DEACMP的疗效及对血清S100B、caspase-3水平的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析2019年7月至2022年8月保定市第二医院收治的102例DEACMP病人的临床资料。纳入标准:①符合《内科学(第6版)》^[6]中DEACMP的诊断标准;②影像学检查显示脑白质出现广泛病变,主要表现为痴呆、运动异常、静止性震颤;③病人病历资料完整。排除标准:①除一氧化碳中毒以外的其他原因所致的脑病;②存在其他严重疾病;③对糖皮质激素、依达拉奉等所用药物过敏;④深度昏迷;⑤中途更改治疗方案。将2019年7月至2021年2月按方便抽样法随机抽取的50例病人设为激素组,将2021年3月至2022年8月按方便抽样法随机抽取的52例病人设为联合组。两组一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有组间可比性。见表1。

1.2 方法 所有病人入院后均采取胞二磷胆碱保护脑细胞、奥拉西坦改善脑代谢及对症治疗,同时给予高压氧,气压维持在0.2 Mpa,加压20 min,压力稳定后戴面罩吸氧0.5 h,休息10 min后再吸氧0.5 h,1次/天,10次为1个疗程,实施2~3个疗程治疗。激素组在此基础上加用甲泼尼龙(重庆华邦制药有限公司,批号20190508)治疗,静脉滴注500毫克·次⁻¹·天⁻¹,连续用药3 d后将剂量调整至250毫克·次⁻¹·天⁻¹,用药3 d后再调整至120毫克·次⁻¹·天⁻¹,连

续用药3 d后停用。联合组在激素组基础上应用依达拉奉(江苏正大丰海制药有限公司,批号20191230)治疗,将30 mg该药加入100 mL 0.9%氯化钠溶液中行静滴,0.5 h给药完成,2次/天,2周为1个疗程,结合病人病况实施2~3个疗程治疗。

1.3 观察指标 (1)认知功能:于治疗前、治疗后1个月以蒙特利尔认知评估量表(MoCA)^[7]进行评定。MoCA包括记忆、语言、抽象思维、定向力等在内的8个评定项目,共计30分。分值在26分以下表示认知障碍,且分值越低,障碍程度越重。(2)痴呆程度:于治疗前、治疗后1个月以长谷川痴呆量表(HDS)^[8]进行评定。HDS共计32.5分,分值越高,痴呆程度越轻。(3)血清学指标:于入院及治疗后1个月次日清晨采集空腹静脉血5 mL,取血清以酶联免疫吸附法测定S100B、caspase-3水平。(4)脑电图变化:于治疗前、治疗后1个月以ZN6A00型16导脑电监护仪检测脑电图,依据《临床脑电图学》^[9]判定脑电图变化情况;电波节律呈正弦形 α 波节律判定为正常,主要呈低-中幅 α 波节律判定为轻度异常,主要呈 θ 波节律判定为中度节律,主要呈 δ 波与复合波节律判定为高度异常。

1.4 疗效判定 治疗后1个月判定疗效。痊愈:症状消失,恢复正常生活能力,MoCA评分较治疗前提高 $>20\%$;显效:症状及生活能力有明显改善,MoCA评分较治疗前提高 $15\%\sim 20\%$;有效:症状及生活能力有一定改善,MoCA评分较治疗前提高 $10\%\sim <15\%$;无效:症状及生活能力均未见改善,MoCA评分较治疗前提高 $<10\%$ 。总有效率=(总例数-无效例数)/总例数 $\times 100\%$ 。

1.5 统计学方法 采用SPSS 19.0软件分析,年龄、急性期昏迷时间、假愈期等计量资料经S-W检验确认符合正态分布,用 $\bar{x} \pm s$ 描述,两组间比较采用 t 检验;MoCA、HDS评分、血清S100B、caspase-3水平等计量资料不符合正态分布采用中位数(第25、75百分位数)、即 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,两组比较采用协方差分析;性别、总有效率为计数资料,用例(%)描述,两组比较行 χ^2 检验;整体疗效和脑电图为等级资料,采用Mann-Whitney U 秩和检验。以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

表1 一氧化碳中毒迟发性脑病(DEACMP)102例一般资料比较

组别	例数	性别/例(%)		年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	急性期昏迷时间/(h, $\bar{x} \pm s$)	假愈期/(d, $\bar{x} \pm s$)
		男	女			
激素组	50	26(52.00)	24(48.00)	47.62 $\pm$ 7.97	14.19 $\pm$ 4.02	13.22 $\pm$ 3.67
联合组	52	29(55.77)	23(44.23)	46.38 $\pm$ 7.51	13.81 $\pm$ 3.57	12.40 $\pm$ 3.28
$t(\chi^2)$ 值		(0.15)		0.81	0.50	1.19
P 值		0.703		0.420	0.614	0.237

2 结果

2.1 两组疗效比较 联合组总有效率为92.31%,明显高于激素组的74.00% ($P<0.05$),见表2。

表2 一氧化碳中毒迟发性脑病(DEACMP)102例疗效比较/例(%)

组别	例数	显效	有效	无效	总有效
联合组	52	27(51.92)	21(40.38)	4(7.69)	48(92.31)
激素组	50	15(30.00)	22(44.00)	13(26.00)	37(74.00)
$Z(\chi^2)$ 值			2.24		(6.15)
P 值			0.006		0.013

2.2 两组MoCA、HDS评分比较 主体间效应检验显示治疗前MoCA、HDS评分高于治疗后1个月;两组治疗后1个月MoCA、HDS评分差异有统计学意义 ($P<0.05$),见表3。

表3 一氧化碳中毒迟发性脑病(DEACMP)102例MoCA、HDS评分比较[分, $M(P_{25}, P_{75})$]

组别	例数	MoCA 评分	HDS 评分
联合组	52		
治疗前		17.00(8.00, 24.5)	15.00(7.00, 21.50)
治疗后1个月		26(13.00, 38.50)	28.00(14.00, 41.50)
U, P 值		15.66, <0.001	19.27, <0.001
激素组	50		
治疗前		17.00(8.50, 24.00)	15.00(8.00, 22.00)
治疗后1个月		24(12.00, 35.00)	25.00(12.50, 38.00)
U, P 值		12.30, <0.001	11.69, <0.001
两组比较 U, P 值			
治疗前		0.47, 0.510	0.42, 0.591
治疗后1个月		4.16, <0.001	5.06, <0.001

注:MoCA为蒙特利尔认知评估量表,HDS为长谷川痴呆量表。

2.3 两组血清S100B、caspase-3水平比较 主体间效应检验显示治疗前血清S100B、caspase-3水平低于治疗后1个月,两组治疗后1个月血清S100B、caspase-3水平差异有统计学意义 ($P<0.05$),见表4。

2.4 两组脑电图比较 两组治疗前脑电图比较差异无统计学意义 ($P>0.05$);治疗后1个月,联合组脑电图优于激素组 ($P<0.05$),见表5、6。

3 讨论

DEACMP为一氧化碳中毒极为严重的神经系统并发症,有10%~30%病人在一氧化碳中毒后2 d至2个月内出现DEACMP^[10]。多在常规用药基础上应用高压氧对DEACMP开展治疗,高压氧可改善病人缺氧及能量代谢状况,增加血液含氧量,从而使脑损害减轻。但有相当高比例的病人仍存在较重的神经缺损后遗症,如智能障碍等^[11]。激素在DEACMP防治中发挥着重要作用^[12]。甲泼尼龙可

表4 一氧化碳中毒迟发性脑病(DEACMP)102例血清S100B、caspase-3水平比较/ $M(P_{25}, P_{75})$

组别	例数	S100B/(μ g/L)	caspase-3/(ng/L)
联合组	52		
治疗前		0.63(0.32, 0.95)	32.71(16.36, 49.07)
治疗后1个月		0.42(0.21, 0.60)	26.34(13.15, 39.53)
U, P 值		11.26, <0.001	13.67, <0.001
激素组	50		
治疗前		0.69(0.35, 1.04)	33.25(16.63, 49.88)
治疗后1个月		0.50(0.25, 0.78)	28.18(14.09, 42.31)
U, P 值		8.17, <0.001	7.20, <0.001
两组比较 U, P 值			
治疗前		0.37, 0.645	0.42, 0.510
治疗后1个月		6.10, <0.001	5.66, <0.001

注:S100B为血清钙结合蛋白S100B,caspase-3为胱天蛋白酶-3。

表5 一氧化碳中毒迟发性脑病(DEACMP)102例治疗前脑电图比较/例(%)

组别	例数	正常	轻度异常	中度异常	高度异常
联合组	52	0(0)	11(21.15)	22(42.31)	19(36.54)
激素组	50	0(0)	8(16.00)	24(48.00)	18(36.00)

注:两组比较, $Z=0.27, P=0.789$ 。

表6 一氧化碳中毒迟发性脑病(DEACMP)102例治疗后1个月脑电图比较/例(%)

组别	例数	正常	轻度异常	中度异常	高度异常
联合组	52	35(67.31)	16(30.77)	1(1.92)	0(0)
激素组	50	23(46.00)	20(40.00)	5(10.00)	2(4.00)

注:两组比较, $Z=2.47, P=0.014$ 。

作用于髓鞘轴突而缓解局部脑组织炎症,并减轻其水肿,有助于抑制脱髓鞘;可防止神经纤维水解产物大量生成;影响花生四烯酸途径,降低血小板凝集率,减轻脑循环障碍^[13]。且祁永梅^[14]研究表明,甲泼尼龙的抗炎、对血小板的调节作用均强于地塞米松等其他激素。自由基参与DEACMP的发生、进展过程^[15],氧自由基大量产生,和生物膜上的不饱和脂肪酸发生作用,钠钾泵失活,膜通透性异常,可诱导脑细胞损伤或坏死^[16]。依达拉奉作为一种重要的抗氧化剂,可有效保护DEACMP病人免受自由基损伤^[17]。依达拉奉联合甲泼尼龙治疗DEACMP的研究较少,故本课题有研究的价值。

本研究结果显示,联合组治疗后总有效率比激素组明显升高,联合组治疗后MoCA、HDS评分及脑电图的改善效果优于激素组,提示采取联合组疗法更有利于改善病人脑功能,减轻其痴呆程度及认知障碍。究其原因,依达拉奉可实现对自由基的有效捕捉,阻断脂质过氧化,从而减轻脑损伤;此外,该药还可作用于黄嘌呤氧化酶,使其活性降低,继而可降低炎症介质的生成量,从而对脑细胞发挥保护

效应^[18]。依达拉奉和甲泼尼龙合用,可协同抑制脑组织炎症反应及氧化自由基生成,显著减轻脑细胞损害,并延缓神经细胞凋亡,从而减轻脑功能障碍。S100B为一种钙结合蛋白,当中枢神经遭受损伤后,其可经血脑屏障进入血液中;血清S100B水平可反映脑损伤程度。caspase-3为细胞凋亡过程中最关键的蛋白酶,可反映细胞凋亡状况。周瑞雪^[19]研究发现,caspase-3参与DEACMP病人脑损伤进程。在本研究中,联合组血清S100B、caspase-3水平的降低均较激素组明显,血清S100B、caspase-3降低,提示本研究疗法可有效下调病人血清S100B、caspase-3水平,使其脑细胞损伤和脑细胞凋亡程度明显减轻。推测其原因为,加用的依达拉奉可降低磷酸二酯酶活性,增强环磷酸鸟苷的作用,诱导血管平滑肌松弛。同时能影响血小板凝集,改善红细胞变形性,调节微循环,增加大脑对葡萄糖的摄取及脑供氧量,最终可使病人血清S100B、caspase-3水平得到改善。李捷等^[20]研究亦表明,依达拉奉对脑病病人血清Caspase-3等指标具有调节作用。

综上所述,依达拉奉联合甲泼尼龙的综合治疗方案对DEACMP疗效优于单用甲泼尼龙的综合治疗,可明显降低病人血清S100B、caspase-3水平,有效改善脑电图异常,显著缓解病人的痴呆症状及认知障碍。本研究观察指标尚不够全面,如未充分评估运动功能、生活能力的改善情况。故后续将丰富观察指标,以提高研究的深度及可信度。

参考文献

- [1] DU XQ, GU H, HAO FT, et al. Utility of brain CT for predicting delayed encephalopathy after acute carbon monoxide poisoning [J]. *Exp Ther Med*, 2019, 17(4):2682-2688.
- [2] 杨微,范新.地塞米松联合高压氧对一氧化碳中毒迟发性脑病患者神经功能和炎症因子水平的影响[J]. *中国医药*, 2021, 16(2):221-224.
- [3] 冯新春,高磊.大剂量甲泼尼龙联合高压氧治疗急性一氧化碳中毒迟发性脑病患者的疗效分析[J]. *山西医药杂志*, 2021, 50(7):1154-1157.
- [4] 林雯婷,谢俊燕,周霞.急性一氧化碳中毒迟发性脑病患者和肽素、血清S100B及GFAP蛋白表达及其临床意义[J]. *现代实用医学*, 2022, 34(3):337-339.
- [5] 刘莹莹,刘赞,马利,等.急性一氧化碳中毒患者血清半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3水平变化及其与急性一氧化碳中毒后迟发性脑病的关系研究[J]. *实用心脑血管病杂志*, 2020, 28(4):106-110.
- [6] 叶任高,陆再英.内科学[M].6版.北京:人民卫生出版社, 2004:973.
- [7] CIESIELSKA N, SOKOLOWSKI R, MAZUR E, et al. Is the montreal cognitive assessment (MoCA) test better suited than the mini-mental state examination (MMSE) in mild cognitive impairment (MCI) detection among people aged over 60? Meta-analysis[J]. *Psychiatr Pol*, 2016, 50(5):1039-1052.
- [8] SENDA M, TERADA S, TAKENOSHITA S, et al. Diagnostic utility of the Addenbrooke's cognitive examination - III (ACE-III), mini-ACE, mini-mental state examination, montreal cognitive assessment, and Hasegawa dementia scale-revised for detecting mild cognitive impairment and dementia[J]. *Psychogeriatrics*, 2020, 20(2):156-162.
- [9] 刘晓燕.临床脑电图学[M].北京:人民卫生出版社, 2006:78-156.
- [10] JOFFE AR, BRIN G, FARROW S. Unreliable early neuroprognostication after severe carbon monoxide poisoning is likely due to cytopathic hypoxia: A case report and discussion[J]. *J Child Neurol*, 2020, 35(2):111-115.
- [11] 陈文博,唐妍,王文升.醒智益脑颗粒联合高压氧治疗急性一氧化碳中毒迟发性脑病认知及活动功能障碍的临床研究[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2019, 17(24):3912-3917.
- [12] 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.
- [13] 扈丽娟,李磊.甲泼尼龙和冬眠剂联合高压氧治疗一氧化碳中毒后迟发性脑病38例疗效观察[J]. *中华航海医学与高气压医学杂志*, 2020, 27(4):453-457.
- [14] 祁永梅.甲泼尼龙与地塞米松治疗过敏性休克患者的临床疗效[J]. *中国现代医生*, 2019, 57(14):92-95.
- [15] 李晨,梁梦琳,张兴国.急性一氧化碳中毒迟发性脑病发病机制研究进展[J]. *中华劳动卫生职业病杂志*, 2022, 40(7):543-546.
- [16] HUANG YQ, PENG ZR, HUANG FL, et al. Mechanism of delayed encephalopathy after acute carbon monoxide poisoning[J]. *Neural Regen Res*, 2020, 15(12):2286-2295.
- [17] 崔琼,王柳毅,刘文慧.依达拉奉联合高压氧治疗中重度急性一氧化碳中毒疗效观察[J]. *贵州医药*, 2022, 46(2):246-247.
- [18] 陈曼妮.依达拉奉治疗ICU急性缺血缺氧性脑病的效果[J]. *中国当代医药*, 2020, 27(24):99-101.
- [19] 周瑞雪.血清caspase及RDW水平与一氧化碳中毒迟发性脑病患者病情严重程度的相关性[J]. *辽宁医学杂志*, 2021, 35(6):64-66.
- [20] 李捷,龙霄翱,梁远生,等.法舒地尔联合依达拉奉对颅内破裂动脉瘤术后脑血管痉挛患者血清SICAM-1及Caspase-3的影响[J]. *西部医学*, 2019, 31(6):931-934, 939.

(收稿日期:2022-10-09,修回日期:2022-11-18)