

丁苯酞序贯疗法联合高压氧疗及糖皮质激素对急性一氧化碳中毒迟发性脑病的临床疗效研究



郝美美¹, 田甜¹, 白如玉¹, 班玉霞¹, 康静²

1. 延安市人民医院神经内科 (陕西延安 716000)
2. 延安市中医医院脑病科 (陕西延安 716000)

【摘要】目的 评估丁苯酞序贯疗法 (BST) 辅助治疗对急性一氧化碳中毒迟发性脑病 (DEACMP) 的临床疗效。**方法** 选取延安市人民医院神经内科 2018 年 1 月至 2023 年 6 月就诊的 DEACMP 患者为研究对象。采用随机数字表法, 将 DEACMP 患者随机分为高压氧治疗 (HBOT) 组、糖皮质激素 (GC) 组 (GC 联合 HBOT)、BST 组 (HBOT、GC 联合 BST), 均持续治疗 30 d。观察并比较 3 组 DEACMP 治疗期间不良反应发生情况及治疗后临床疗效。比较 3 组治疗前后炎症指标、神经损伤指标、认知功能、神经功能和日常生活能力。**结果** 研究共纳入患者 120 例, 每组各 40 例。治疗期间, 3 组患者均未观察到严重不良反应事件, 无 1 例患者因不良反应而终止治疗。BST 组治疗总有效率显著高于 GC 组和 HBOT 组, 而 GC 组高于 HBOT 组 ($P < 0.05$)。治疗前, 3 组炎症指标、神经损伤指标、认知功能、神经功能和日常生活功能评分差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后, 3 组血清脂蛋白磷脂酶 (LP-PLA2)、全身炎症反应指数 (SIRI)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、中枢神经特异蛋白 (S100- β)、神经元特异性烯醇化酶 (NSE) 水平均较治疗前下降 ($P < 0.05$), 且 BST 组低于 HBOT 组和 GC 组, GC 组低于 HBOT 组 ($P < 0.05$)。治疗后, 3 组简易智力状态检查量表 (MMSE)、蒙特利尔认知评估量表 (MoCA)、和 Barthel 指数 (BI) 评分均较治疗前升高 ($P < 0.05$), 但美国国立卫生研究院卒中量表 (NIHSS) 评分下降 ($P < 0.05$)。此外, BST 组 MMSE、MoCA、和 BI 评分高于 HBOT 组和 GC 组 ($P < 0.05$), NIHSS 评分低于 HBOT 组和 GC 组 ($P < 0.05$); GC 组 MMSE、MoCA、BI 评分高于 HBOT 组, NIHSS 评分低于 HBOT 组 ($P < 0.05$)。**结论** 与 HBOT 治疗和 HBOT 联合 GC 治疗比较, BST 辅助治疗可提升 DEACMP 患者临床疗效, 改善炎症状态、认知功能和日常生活能力。

【关键词】 一氧化碳中毒迟发性脑病; 丁苯酞序贯疗法; 临床疗效; 高压氧治疗; 糖皮质激素; 临床疗效

Clinical efficacy of butylphthalide sequential therapy combined with hyperbaric oxygen therapy and glucocorticoid in patients with delayed encephalopathy of acute carbon monoxide poisoning

HAO Meimei¹, TIAN Tian¹, BAI Ruyu¹, BAN Yuxia¹, KANG Jing²

DOI: 10.12173/j.issn.1008-049X.202403140

基金项目: 延安市科技计划项目 (2021YF-16)

通信作者: 康静, 副主任医师, Email: kj19800113@163.com

<https://zgys.whuzhmedj.com>

1. Department of Neurology, Yan'an People's Hospital, Yanan 716000, Shaanxi Province, China

2. Department of Brain Disease, Yan'an Traditional Chinese Medicine Hospital, Yanan 716000, Shaanxi Province, China

Corresponding author: KANG Jing, Email: kj19800113@163.com

【Abstract】Objective To assess the clinical efficacy of butylphthalide sequential therapy (BST) as an adjuvant therapy for delayed onset encephalopathy caused by acute carbon monoxide poisoning (DEACMP). **Methods** DEACMP patients who visited the department of neurology at Yan'an People's Hospital from January 2018 to June 2023 were selected as the research subjects. Using a random number table method, DEACMP patients were randomly divided into hyperbaric oxygen therapy (HBOT) group, glucocorticoid (GC) group (GC combined with, HBOT), and BST group (HBOT, GC combined with BST), all of which were treated continuously for 30 days. The incidence of adverse reactions and clinical efficacy during the treatment among three groups of DEACMP were observed and compared. Inflammation indicators, neurological damage indicators, cognitive function, neurological function, and daily living ability before and after treatment among three groups were compared. **Results** A total of 120 patients were included in the study, with 40 patients in each group. During the treatment period, no serious adverse reactions were observed in any of the three groups of patients, and no patient terminated treatment due to adverse reactions. The total effective rate of BST group was significantly higher than those of GC group and HBOT group, while the total effective rate of GC group was higher than that of HBOT group ($P<0.05$). Before treatment, there was no statistically significant difference ($P>0.05$) in the scores of inflammation indicators, neurological damage indicators, cognitive function, neurological function, and daily living function among the three groups. After treatment, the serum LP-PLA₂, SIRI, TNF- α , S100- β , and the NSE levels decreased compared to before treatment ($P<0.05$), and the indicators of the BST group was lower than those of the HBOT group and GC group, while the indicators of the GC group was lower than those of the HBOT group ($P<0.05$). After treatment, the MMSE, MoCA, and BI scores of the three groups increased compared to before treatment ($P<0.05$), but the NIHSS score decreased ($P<0.05$). In addition, the MMSE, MoCA, and BI scores of the BST group were higher than those of the HBOT and GC groups ($P<0.05$), while the NIHSS scores were lower than those of the HBOT and GC groups ($P<0.05$). The MMSE, MoCA, and BI scores in the GC group were higher than those in the HBOT group, while the NIHSS scores were lower than those in the HBOT group ($P<0.05$). **Conclusion** Compared with HBOT treatment and HBOT combined with GC treatment, BST adjuvant therapy can improve the clinical efficacy, inflammatory status, cognitive function, and daily living ability of DEACMP patients.

【Keywords】 Delayed encephalopathy of acute carbon monoxide poisoning; Butylphthalide sequential therapy; Clinical efficacy; Hyperbaric oxygenation; Glucocorticoids; Clinical efficacy

急性一氧化碳中毒后迟发性脑病 (delayed encephalopathy of acute carbon monoxide poisoning, DEACMP) 是一氧化碳 (carbon monoxide, CO) 中毒后最常见和最严重的并发症^[1]。据统

计, 约 20%~40% CO 中毒患者最终会发展为 DEACMP^[2]。DEACMP 患者可出现一系列神经和精神障碍, 包括认知功能障碍、运动障碍、锥体外系系统功能障碍等, 甚至在短暂的清醒间隔后

出现意识障碍^[3]。既往研究表明, DEACMP 发病可能涉及缺血缺氧损伤、炎症免疫因子刺激、细胞凋亡、神经毒性等, 但其具体发病机制仍不明确^[4]。因此, 尚无确切的病因治疗方式, 故目前临床多以对症治疗为主。

高压氧治疗 (hyperbaric oxygen therapy, HBOT) 是一种在压力高于海平面的高压氧舱中呼吸近 100% 氧气的治疗方式^[5-7]。既往研究表明 HBOT 可减轻缺血-缺氧损伤^[8]、减少炎症反应及减少细胞凋亡等治疗作用^[9-10]。因此, HBOT 是 DEACMP 综合治疗策略的核心。多项研究表明, HBOT 可有效缓解 DEACMP 患者的症状, 减少脑的白质病变^[11-12]。然而, 由于发病机制不明确、持续时间长、症状残留率高, 部分患者经过长时间以 HBOT 为中心的综合治疗后仍不能获得满意的治疗效果^[13]。糖皮质激素 (glucocorticoid, GC) 具有抗炎、抗氧化、减轻脑水肿等作用。多项 Meta 分析显示, 与单纯 HOBT 治疗相比, GC 联合 HOBT 治疗 DEACMP 疗效更佳^[14-15]。然而, 长期应用 GC 可带来多种不良反应, 如骨质疏松、感染、血糖升高等。因此, 寻找新的替代治疗方案或辅助治疗方案尤为重要。丁苯酞具有改善脑水肿、减轻免疫应激反应、增加局部血流量等多重脑保护作用, 常用于急性缺血性脑卒中的治疗^[16]。然而, 最新的研究显示, 在 GC 或 HOBT 治疗的基础上联用丁苯酞可提升 DEACMP 治疗效果, 改善患者认知功能和日常生活能力, 且安全性高^[17-18]。丁苯酞序贯疗法 (butyphthalide sequential therapy, BST) 是一种静脉和口服相结合的治疗方式。与单纯静脉或口服丁苯酞, BST 治疗脑梗死患者临床疗效更好, 且不良反应少^[19-20]。然而, 丁苯酞序贯疗法 (butylphthalide sequential therapy, BST) 在治疗 DEACMP 中鲜有应用。甘依平^[21] 研究显示, 与 HOBT 治疗相比, BST 辅助治疗疗效更佳, 不良事件发生率更低。

综上所述, 本研究旨在探究 BST 联合 HOBT 及 GC 对 DEACMP 患者的临床疗效, 以期为临床 DEACMP 有效诊治提供新方案和参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取延安市人民医院神经内科 2018 年 1 月

至 2023 年 6 月就诊的 120 例 DEACMP 患者为研究对象。采用随机数字表法, 将 DEACMP 患者分为 3 组, 分别为 HBOT 组、GC 组和 BST 组。纳入标准: ①年龄在 18~85 周岁之间; ②首次诊断 DEACMP^[22]。排除标准: ①存在 HOBT、GC 或 BST 禁忌症或过敏者; ②合并慢性肝功能不全、肾功能不全和凝血功能障碍者; ③合并精神疾病、智力障碍或痴呆者; ④急性脑血管病或其他原因造成的脑病; ⑤全身感染或严重局部感染; ⑥合并恶性肿瘤或正在进行抗肿瘤治疗。本研究已获患者知情同意, 经延安市人民医院医学伦理委员会批准 [批件号: 2017LW (008)]。

1.2 方法

DEACMP 均给予常规治疗, 包括纠正缺氧、改善脑循环等。HOBT 组在常规治疗基础上给予 HOBT, 具体细节如下: 医用高压氧舱 (国药器械: 2003 第 3260241), 压力: 0.25 Mpa, 持续 80 min, 连续治疗 30 d。

GC 组在 HOBT 组的基础上, 联合 GC 治疗, 具体细节内容如下: 地塞米松磷酸钠注射液 (石药银湖, 规格: 1 mL/5 mg, 批号: 86902954003499) 10 mg (加入 250 mL 生理盐水中), ivgtt, qd, 连续 5 d。

BST 组在 GC 组的基础上采用 BST 治疗, 具体细节内容如下: ①丁苯酞注射液 (石药集团, 规格: 100 mL, 批号: 86902774000159) 100 mL, ivgtt, bid, 连续治疗 15 d; ②丁苯酞胶囊 (石药集团, 规格: 0.1 g/粒, 批号: 20180216), 每次 2 粒, po, tid, 连续治疗 15 d。

1.3 疗效及安全性评估

自治疗开始时 (第 1 天), 对 DEACMP 患者进行随访 1 个月, 观察并记录治疗期间不良反应发生情况 (HOBT 相关不良反应、激素相关不良反应和丁苯酞相关不良反应)。治疗 1 个月后, 对 DEACMP 患者进行疗效评估, 其疗效评估标准见表 1。治疗总有效率定义为显效和有效病例数之和占总数的百分比。

表 1 疗效评估标准

Table 1. Criteria for efficacy assessment

疗效评估	评估细则
显效	临床症状、体征消失, 生活完全自理
有效	临床症状明显恢复, 生活部分自理
无效	临床症状无变化甚至加重, 生活无法自理

1.4 认知功能、神经功能、运动功能和日常生活能力评估

在治疗前和治疗后,运用相关量表评估 DEACMP 患者认知功能和日常生活功能。本研究所有量表评估均由两位延安市人民医院神经内科副主任医生评定,当遇到评分不统一时,需要第 3 位医生共同协商评定。

1.4.1 认知功能

采用简易智力状态检查量表 (Mini Mental State Examination, MMSE)^[23] 和蒙特利尔认知评估量表 (Montreal Cognitive Assessment Scale, MoCA)^[23] 评估 DEACMP 患者治疗前后认知功能变化。MMSE 量表共计 5 个维度,得分范围 0~30 分,得分越高提示认知功能越好。MoCA 量表共计 7 个维度,得分范围 0~30 分,得分越高表示认知功能越好。

1.4.2 神经功能和日常生活能力

采用美国国立卫生研究院卒中量表 (National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS)^[24] 评估 DEACMP 患者治疗前后神经功能变化。NIHSS 共计 15 个条目,分值范围 0~42 分,得分越高,神经功能损伤越严重。

采用 Barthel 指数 (Barthel index, BI)^[25] 评估 DEACMP 患者治疗前后日常生活能力变量。BI 共计 10 个项目,得分范围 0~100 分,得分越高表示日常生活能力越好。

1.5 指标检测

在治疗前和治疗后两个时间节点,清晨空腹于肘静脉抽取静脉血 5 mL,离心并分离上清液保存于 -80 °C 冰箱待测。本研究所有检测均由延安

市人民医院检验科完成。

1.5.1 炎症指标

采用酶联免疫吸附实验 (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA) 法检测 DEACMP 患者血清脂蛋白磷脂酶 A2 (lipoprotein phospholipase 2, LP-PLA 2) 和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor - α , TNF- α) 含量。采用全血细胞分析仪检测中性粒细胞计数 (neutrophile, Neu)、单核细胞计数 (monocyte, Mon) 和淋巴细胞计数 (lymphocyte, Lym), 并计算全身炎症反应指数 (systemic inflammatory response index, SIRI)。SIRI=Neu \times Mon/Lym。

1.5.2 神经功能损伤指标

采用 ELISA 法检测 DEACMP 患者血清中枢神经特异蛋白 (S100 β) 和神经元特异性烯醇化酶 (neuron-specific enolase, NSE) 含量。

1.6 统计学分析

采用 SPSS 22.0 软件进行统计分析。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,治疗前后比较采用配对样本 t 检验,3 组间数据差异采用 ANOVA 检验,多重比较采用 LSD 法。计量资料以 n (%) 表示,组间比较采用 χ^2 检验,用 SNK 法进行两两比较。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

研究共招募 120 例 DEACMP 患者,每组各 40 例。3 组年龄、性别、中毒时间、中毒至 DEACMP 时间、中毒原因和既往史之间差异均无统计学意义 ($P < 0.05$)。具体见表 2。

表2 HBOT组、GC组和BST组基线资料比较

Table 2. Comparison of baseline data in the HBOT, GC and BST groups

特征	HBOT组 (n=40)	GC组 (n=40)	BST组 (n=40)	F/χ^2	P
年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	70.55 \pm 7.81	70.28 \pm 7.68	70.55 \pm 7.81	0.017	0.983
性别[n (%)]				0.912	0.634
男性	29 (72.5)	27 (67.5)	25 (62.5)		
女性	11 (27.5)	13 (32.5)	15 (37.5)		
中毒时间 ($\bar{x} \pm s$, h)	25.06 \pm 14.08	28.36 \pm 13.73	25.06 \pm 14.08	0.839	0.435
中毒至发生DEACMP时间 ($\bar{x} \pm s$, d)	27.12 \pm 6.38	25.99 \pm 7.78	27.12 \pm 6.38	0.580	0.562
中毒原因[n (%)]				2.412	0.660
煤炭取暖	16 (40.0)	13 (32.5)	12 (30.0)		
燃气热水器	23 (57.5)	24 (60.0)	24 (60.0)		
工业废气	1 (2.5)	3 (7.5)	4 (10.0)		

续表2

特征	HBOT组 (n=40)	GC组 (n=40)	BST组 (n=40)	F/ χ^2	P
既往史[n (%)]					
糖尿病	15 (37.5)	12 (30.0)	16 (40.0)	0.942	0.624
冠心病	12 (30.0)	8 (20.0)	11 (27.5)	1.131	0.568
高血压	16 (40.0)	13 (32.5)	15 (37.5)	0.502	0.778
吸烟史	9 (22.5)	7 (17.5)	10 (25.0)	0.687	0.709
饮酒史	15 (37.5)	12 (30.0)	13 (32.5)	0.525	0.769

2.2 疗效及安全性评价

治疗期间, HBOT组有2例患者出现入睡困难, 经对症治疗后好转。GC组有3例患者出现不良反应事件, 分别为消化道出血、肝功能异常和入睡困难, 经对症治疗后好转。BST组出现1例肝功能异常患者, 经对症治疗后好转, 未观察到丁苯酞所致不良反应。3组患者均未观察到严重不良反应事件, 无1例患者因不良反应而终止治疗。

BST组治疗总有效率显著高于GC组和HBOT组, 而GC组明显高于HBOT组 ($P < 0.05$)。具体见表3。

2.3 认知功能、神经功能和日常生活功能比较

治疗前3组MMSE、MoCA、NIHSS和BI评分差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后, 3组MMSE、MoCA和BI评分均较治疗前升高 ($P < 0.05$), 但NIHSS评分下降 ($P < 0.05$)。此外BST组MMSE、MoCA和BI评分高于HBOT组和GC组 ($P < 0.05$), NIHSS评分低于HBOT组和GC组 ($P < 0.05$); GC组MMSE、MoCA、BI评分高于HBOT组, NIHSS评分低于HBOT组 ($P < 0.05$)。具体见表4。

表3 HBOT组、GC组和BST组疗效比较 [n (%)]

Table 3. Comparison of efficacy in the HBOT, GC and BST groups [n (%)]

疗效	HBOT组 (n=40)	GC组 (n=40)	BST组 (n=40)	χ^2	P
显效	18 (45.00)	15 (37.50)	28 (70.00)		
有效	11 (27.50)	18 (45.00)	10 (25.00)		
无效	11 (27.50)	7 (17.50)	2 (5.00)		
总有效率	29 (72.50)	33 (82.50) ^a	38 (95.00) ^{ab}	7.320	0.026

注: 与HBOT组比较, ^a $P < 0.05$; 与GC组比较, ^b $P < 0.05$ 。

表4 HBOT组、GC组和BST组认知功能、神经功能和日常生活功能比较 ($\bar{x} \pm s$, 分)

Table 4. Comparison of cognitive, neurological and daily living functions in the HBOT, GC and BST groups ($\bar{x} \pm s$, points)

指标	HBOT组 (n=40)	GC组 (n=40)	BST组 (n=40)	F	P
MMSE					
治疗前	10.04 ± 1.99	10.1 ± 1.88	9.95 ± 1.89	0.066	0.936
治疗后	18.78 ± 2.07 ^a	22.73 ± 4.78 ^{ab}	28.07 ± 2.32 ^{abc}	8.013	<0.001
MoCA					
治疗前	15.68 ± 1.88	16.01 ± 1.92	15.85 ± 1.99	0.286	0.752
治疗后	21.3 ± 2.58 ^a	23.17 ± 2.15 ^{ab}	26.32 ± 2.51 ^{abc}	4.402	<0.001
NIHSS					
治疗前	11.34 ± 2.02	11.47 ± 2.14	11.57 ± 1.9	0.130	0.878
治疗后	6.6 ± 0.84 ^a	4.63 ± 0.86 ^{ab}	3.44 ± 0.61 ^{abc}	1.673	<0.001
BI					
治疗前	39.72 ± 4.42	40.91 ± 4.16	40.64 ± 4.69	0.783	0.459
治疗后	55.25 ± 5.89 ^a	66.82 ± 8.17 ^{ab}	81.67 ± 7.19 ^{abc}	1.375	<0.001

注: 与同组治疗前比较, ^a $P < 0.05$; 与HBOT组比较, ^b $P < 0.05$; 与GC组比较, ^c $P < 0.05$ 。

2.4 炎症指标比较

治疗前, 3组血清 LP-PLA2、SIRI 和 TNF- α 水平差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后, 3组血清 LP-PLA2、SIRI 和 TNF- α 水平均较治疗前显著下降 ($P < 0.05$), 且 BST 组低于 HBOT 组和 GC 组, GC 组低于 HBOT 组 ($P < 0.05$)。具体见表 5。

表5 HBOT组、GC组和BST组炎症指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 5. Comparison of inflammatory indicators in the HBOT, GC and BST groups ($\bar{x} \pm s$)

炎症指标	HBOT组 (n=40)	GC组 (n=40)	BST组 (n=40)	F	P
LP-PLA2 (ng/mL)					
治疗前	356.85 \pm 33.54	344.99 \pm 31.25	345.61 \pm 29.73	1.791	0.171
治疗后	278.91 \pm 25.25 ^a	258.84 \pm 27.48 ^{ab}	207.52 \pm 23.58 ^{abc}	8.347	<0.001
SIRI					
治疗前	3.90 \pm 1.80	4.47 \pm 1.66	4.39 \pm 1.63	1.319	0.271
治疗后	2.48 \pm 0.64 ^a	2.00 \pm 0.57 ^{ab}	1.10 \pm 0.23 ^{abc}	7.417	<0.001
TNF- α (ng/L)					
治疗前	42.74 \pm 7.35	45.14 \pm 8.23	42.54 \pm 7.75	1.385	0.254
治疗后	30.05 \pm 3.74 ^a	25.64 \pm 4.69 ^{ab}	20.13 \pm 3.72 ^{abc}	5.953	<0.001

注: 与同组治疗前比较, ^a $P < 0.05$; 与HBOT组比较, ^b $P < 0.05$; 与GC组比较, ^c $P < 0.05$ 。

表6 HBOT组、GC组和BST组神经损伤指标比较 ($\bar{x} \pm s$, ng/mL)

Table 6. Comparison of neurological injury indicators in the HBOT, GC and BST groups ($\bar{x} \pm s$, ng/mL)

神经损伤指标	HOT组 (n=40)	GC组 (n=40)	BST组 (n=40)	F	P
S100 β					
治疗前	0.91 \pm 0.18	0.92 \pm 0.2	0.90 \pm 0.18	0.160	0.853
治疗后	0.59 \pm 0.06 ^a	0.46 \pm 0.10 ^{ab}	0.29 \pm 0.06 ^{abc}	1.713	<0.001
NSE					
治疗前	57.09 \pm 10.36	55.83 \pm 9.22	55.81 \pm 10.56	0.213	0.809
治疗后	50.88 \pm 8.04 ^a	40.77 \pm 6.62 ^{ab}	30.75 \pm 5.94 ^{abc}	8.461	<0.001

注: 与同组治疗前比较, ^a $P < 0.05$; 与HBOT组比较, ^b $P < 0.05$; 与GC组比较, ^c $P < 0.05$ 。

3 讨论

DEACMP 发病机制仍不明确, 尚无确切的病因治疗方式。HBOT 和 GC 均在 DEACMP 综合治疗中发挥一定的疗效, 但由于不良反应等原因, 限制了其长期使用。丁苯酞辅助治疗 DEACMP 是一种可供替代的选择, 可改善认知功能和日常生活能力^[17-18]。鉴于目前尚无研究探讨 BST 辅助治疗对 DEACMP 临床价值, 本研究拟通过 BST 联合高压氧及 GC 治疗 DEACMP 患者, 以期为临床 DEACMP 的诊治提供新方案和选择。

本研究结果表明, 与单纯 HOBT 治疗比较, GC 组治疗有效率明显更佳, 与既往研究报道一致, 提示 GC 联合 HOBT 可提升 DEACMP 治疗临

2.5 神经损伤指标比较

治疗前 3 组血清 S100- β 和 NSE 水平差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后, 3 组患者血清 S100- β 和 NSE 水平均较治疗前显著下降 ($P < 0.05$), 且 BST 组低于 HBOT 组和 GC 组, GC 组低于 HBOT 组 ($P < 0.05$)。具体见表 6。

床疗效^[14]。与 GC 组比较, BST 辅助治疗有效率大大提升且在治疗过程中均未出现严重不良反应事件。该结果与甘依平^[21]研究类似。甘依平^[21]研究发现, 与 HOBT 相比, BST 联合 HOBT 治疗 DEACMP 疗效更优, 且不良反应率较小。上述结果提示 BST 辅助治疗可提升 HOBT 联合 GC 疗效。

研究指出炎症细胞因子与认知障碍密切相关, 可介导 DEACMP 的发生与发展, 如白细胞介素 -6、白细胞介素 -1 β 、TNF- α 等^[26]。因此, 减轻炎症反应可能是治疗 DEACMP 的关键。动物实验及临床试验均表明, DEACMP 大鼠模型或患者血清 TNF- α 水平显著升高^[27]。LP-PLA2 是一种特异性的血管炎症标志物, 可影响神经元传导通路, 促进认知障碍发生^[28]。SIRI 是一种新型

炎症标志物, 与多种原因所知的认知障碍密切相关^[29]。本研究结果表明, 3 组 DEACMP 患者血清 LP-PLA2、SIRI 和 TNF- α 水平较治疗前均显著下降, 提示 HOBT、GC 或丁苯酞均具有抗炎作用。与 HOBT 组比较, GC 组炎症指标低于 HOBT 组, 提示 GC 联合 HOBT 治疗可更好地改善 DEACMP 患者机体炎症状态。此外, 与 GC 组比较, BST 组炎症指标低于 GC 组。丁苯酞具有抗炎和抗氧化作用^[30]。上述结果提示, BST 抗炎效应可在 HOBT 联合 GC 治疗基础上进行叠加, 发挥更好的治疗效果。

认知功能障碍、神经功能损伤及日常生活能力下降是 DEACMP 患者常见表现, 如何有效改善上述损伤是 DEACMP 临床诊治的重点内容。S100 β 和 NSE 是反应神经功能损伤的重要标志物^[31], 且与 NIHSS 评分呈正相关^[32]。本研究结果表明, 治疗后, 3 组患者血清 S100 β 水平、血清 NSE 水平和 NIHSS 评分较前显著下降, 提示 3 种治疗方案均可改善 DEACMP 患者神经功能损伤。此外, BST 组血清 S100 β 水平、血清 NSE 水平和 NIHSS 评分低于 HOBT 组和 GC 组比较, 提示在 HOBT 联合 GC 治疗基础上, BST 可促进神经功能恢复。此外, BST 组改善认知功能和日常生活能力也均优于 HOBT 组和 GC 组, 提示 BST 辅助治疗可促进认知功能恢复, 提升患者日常生活能力。

综上所述, 与单纯 HOBT 治疗或 HOBT 联合 GC 治疗比较, BST 辅助 HOBT 联合 GC 治疗可减轻机体炎症反应, 促进神经功能和认知功能恢复, 提升患者日常生活能力。本研究仍存在一定的不足: 首先, 本研究为单中心小样本量研究, 其研究结论的可靠性仍需多中心大样本量研究进一步佐证; 其次, 本研究未设置单纯丁苯酞注射液或丁苯酞胶囊治疗组, BST 治疗是否优于两者尚待进一步研究。

参考文献

- 1 黄文彬, 刘伟, 夏梦梅, 等. 急性一氧化碳中毒迟发性脑病列线图预测模型的构建 [J]. 华西医学, 2023, 38(11): 1648-1654. [Huang WB, Liu W, Xia MM, et al. Construction of a column chart prediction model for delayed encephalopathy caused by acute carbon monoxide poisoning [J]. West China Medical Journal, 2023, 38 (11):

- 1648-1654.] DOI: [10.7507/1002-0179.202310019](https://doi.org/10.7507/1002-0179.202310019).
- 2 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. DOI: [10.1164/rccm.201606-1275CI](https://doi.org/10.1164/rccm.201606-1275CI).
- 3 Huang F, Yang L, Tan Z, et al. Prognostic factors of hyperbaric oxygen therapy for patients with delayed encephalopathy after acute carbon monoxide poisoning[J]. Heliyon, 2022, 8(12): e12351. DOI: [10.1016/j.heliyon.2022.e12351](https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2022.e12351).
- 4 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. DOI: [10.4103/1673-5374.284995](https://doi.org/10.4103/1673-5374.284995).
- 5 王东青, 孟艳婕, 陈懋, 等. 胞磷胆碱辅助高压氧治疗 CO 中毒致急性脑缺氧患者疗效 [J]. 西部医学, 2023, 35(4): 558-562. [Wang DQ, Meng YJ, Chen M, et al. The efficacy of cytidine assisted hyperbaric oxygen therapy in the treatment of acute cerebral hypoxia caused by CO poisoning[J]. Western Medicine, 2023, 35(4): 558-562.] DOI: [10.3969/j.issn.1672-3511.2023.04.018](https://doi.org/10.3969/j.issn.1672-3511.2023.04.018).
- 6 任玲, 何成奇. 高压氧治疗改善认知功能障碍的研究进展 [J]. 华西医学, 2023, 38(4): 597-602. [Ren L, He CQ. Research progress on improving cognitive impairment with hyperbaric oxygen therapy [J]. Huaxi Medical Journal, 2023, 38 (4): 597-602.] DOI: [10.7507/1002-0179.202203129](https://doi.org/10.7507/1002-0179.202203129).
- 7 金开林, 赵琴, 黄应亮. 鼓室注射糖皮质激素和高压氧治疗对特发性突发性感音神经性耳聋的疗效[J]. 中国药师, 2024, 27(2): 302-308. [Jin KL, Zhao Q, Huang YL. The therapeutic effect of tympanic injection of glucocorticoids and hyperbaric oxygen therapy on idiopathic sudden sensorineural hearing loss[J]. Chinese Pharmacist, 2024, 27(2): 302-308.] DOI: [10.12173/j.issn.1008-049X.202312105](https://doi.org/10.12173/j.issn.1008-049X.202312105).
- 8 Hentia C, Rizzato A, Camporesi E, et al. An overview of protective strategies against ischemia/reperfusion injury: The role of hyperbaric oxygen preconditioning[J]. Brain Behav, 2018, 8(5): e00959. DOI: [10.1002/brb3.959](https://doi.org/10.1002/brb3.959).
- 9 Oyaizu T, Enomoto M, Yamamoto N, et al. Hyperbaric oxygen reduces inflammation, oxygenates injured muscle, and regenerates skeletal muscle via macrophage and satellite cell activation[J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 1288. DOI:

- 10.1038/s41598-018-19670-x.
- 10 Wang SD, Fu YY, Han XY, et al. Hyperbaric oxygen preconditioning protects against cerebral ischemia/reperfusion injury by inhibiting mitochondrial apoptosis and energy metabolism disturbance[J]. *Neurochem Res*, 2021, 46(4): 866-877. DOI: [10.1007/s11064-020-03219-4](https://doi.org/10.1007/s11064-020-03219-4).
 - 11 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. DOI: [10.1016/j.ajem.2009.09.030](https://doi.org/10.1016/j.ajem.2009.09.030).
 - 12 Xu XM, Luo H, Rong BB, et al. Management of delayed encephalopathy after CO poisoning: an evidence-based narrative review[J]. *Medicine*, 2019, 98(49): e18199. DOI: [10.1097/MD.00000000000018199](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000018199).
 - 13 Liu J, Si Z, Liu J, et al. Clinical and imaging prognosis in patients with delayed encephalopathy after acute carbon monoxide poisoning[J]. *Behav Neurol*, 2020, 2020: 1719360. DOI: [10.1155/2020/1719360](https://doi.org/10.1155/2020/1719360).
 - 14 王娜, 许铁, 胡书群, 等. 高压氧联合糖皮质激素治疗急性一氧化碳中毒迟发性脑病的 Meta 分析 [J]. *中国急救复苏与灾害医学杂志*, 2023, 18(5): 617-624, 673. [Wang N, Xu T, Hu SQ, et al. Meta-analysis of hyperbaric oxygen combined with glucocorticoids in the treatment of delayed encephalopathy after acute carbon monoxide poisoning[J]. *Chinese Journal of Emergency Resuscitation and Disaster Medicine*, 2023, 18(5): 617-624, 673.] DOI: [10.3969/j.issn.1673-6966.2023.05.013](https://doi.org/10.3969/j.issn.1673-6966.2023.05.013).
 - 15 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(2): 207-214. [Tang Q, Li Y, Wang YY, et al. Meta-analysis of the efficacy and safety of glucocorticoids combined with hyperbaric oxygen in the prevention and treatment of delayed encephalopathy after acute carbon monoxide poisoning[J]. *Journal of Third Military Medical University*, 2016, 38(2): 207-214.] DOI: [10.16016/j.1000-5404.201510064](https://doi.org/10.16016/j.1000-5404.201510064).
 - 16 Wang S, Ma F, Huang L, et al. Dl-3-n-butylphthalide (NBP): a promising therapeutic agent for ischemic stroke[J]. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 2018, 17(5): 338-347. DOI: [10.2174/1871527317666180612125843](https://doi.org/10.2174/1871527317666180612125843).
 - 17 陈艳坤, 李慧, 吴延芝, 等. 丁苯酞对迟发性脑病患者精神、行为和认知的影响 [J]. *中国现代医生*, 2022, 60(5): 22-25. [Chen YK, Li H, Wu YZ, et al. The influence of butylphthalide on the mental, behavioral, and cognitive aspects of patients with delayed encephalopathy[J]. *Chinese Modern Doctors*, 2022, 60(5): 22-25.] https://xueshu.baidu.com/usercenter/paper/show?paperid=17260md0ug6e0vx0jr7e00t0uj543933&site=xueshu_se&hitarticle=1.
 - 18 李秀娟, 周景芬. 丁苯酞联合高压氧对一氧化碳中毒迟发性脑病患者神经功能的影响 [J]. *中国老年学杂志*, 2017, 37(23): 5926-5928. [Li XJ, Zhou JF. The effect of butylphthalide combined with hyperbaric oxygen on neurological function in patients with delayed encephalopathy after carbon monoxide poisoning[J]. *Chinese Journal of Gerontology*, 2017, 37(23): 5926-5928.] DOI: [10.3969/j.issn.1005-9202.2017.23.083](https://doi.org/10.3969/j.issn.1005-9202.2017.23.083).
 - 19 王建国. 丁苯酞序贯疗法在急性脑梗死合并认知功能障碍治疗中的临床应用 [J]. *吉林医学*, 2020, 41(9): 2166-2167. [Wang JG. The clinical application of sequential therapy with butylphthalide in the treatment of acute cerebral infarction complicated with cognitive dysfunction[J]. *Jilin Medicine*, 2020, 41(9): 2166-2167.] DOI: [10.3969/j.issn.1004-0412.2020.09.048](https://doi.org/10.3969/j.issn.1004-0412.2020.09.048).
 - 20 谭月娥, 李宝丽, 王耀萱, 等. 丁苯酞序贯疗法治疗急性脑梗死临床疗效的 Meta 分析 [J]. *中华脑血管病杂志 (电子版)*, 2020, 14(6): 352-358. [Tan YE, Li BL, Wang YX, et al. Meta analysis of the clinical efficacy of sequential therapy with butylphthalide in the treatment of acute cerebral infarction[J]. *Chinese Journal of Cerebrovascular Disease(Electronic Edition)*, 2020, 14(6): 352-358.] DOI: [10.11817/j.issn.1673-9248.2020.06.007](https://doi.org/10.11817/j.issn.1673-9248.2020.06.007).
 - 21 甘依平. 丁苯酞治疗一氧化碳中毒迟发性脑病的有效性与安全性: 一项多中心、随机对照临床研究[D]. 呼和浩特: 内蒙古医科大学, 2022.
 - 22 朱红灿, 岳培建. CO 中毒迟发性脑病诊断与治疗中国专家共识 [J]. *中国神经免疫学和神经病学杂志*, 2021, 28(3): 173-179. [Zhu HC, Yue PJ. Chinese experts consensus on diagnosis and treatment of delayed encephalopathy after CO poisoning[J]. *Chinese Journal of Neuroimmunology and Neurology*, 2021, 28(3): 173-179.] DOI: [10.3969/j.issn.1006-2963.2021.03.001](https://doi.org/10.3969/j.issn.1006-2963.2021.03.001).
 - 23 Jia X, Wang Z, Huang F, et al. A comparison of the Mini-mental state examination (MMSE) with the montreal cognitive assessment (MoCA) for mild cognitive impairment screening in Chinese middle-aged and older population: a cross-sectional study[J]. *BMC psychiatry*, 2021, 21(1): <https://zgys.whuzhmedj.com>

485. DOI: [10.1186/s12888-021-03495-6](https://doi.org/10.1186/s12888-021-03495-6).
- 24 侯东哲, 张颖, 巫嘉陵, 等. 中文版美国国立卫生院脑卒中量表的信度与效度研究 [J]. 中华物理医学与康复杂志, 2012(5): 372-374. [Hou DZ, Zhang Y, Wu JL, et al. Study on the reliability and validity of the Chinese version of the National Institutes of Health Stroke Scale[J]. Chinese Journal of Physical Medicine and Rehabilitation, 2012(5): 372-374.] DOI: [10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2012.05.013](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2012.05.013).
- 25 侯东哲, 张颖, 巫嘉陵, 等. 中文版 Barthel 指数的信度与效度研究 [J]. 临床荟萃, 2012, 27(3):219-221.[Hou DZ, Zhang Y, Wu JL, et al. Research on the reliability and validity of the Chinese version of barthel index[J]. Clinical Metastasis, 2012, 27(3): 219-221.] DOI: [10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2012.05.013](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2012.05.013).
- 26 石雨, 王宝军, 陈超. 一氧化碳中毒迟发性脑病机制的研究进展 [J]. 中国医药, 2023, 18(6): 940-944. [Shi Y, Wang BJ, Chen C. Progress in the study of the mechanism of delayed encephalopathy after carbon monoxide poisoning[J]. Chinese Medicine, 2023, 18(6): 940-944.] DOI: [10.3760/j.issn.1673-4777.2023.06.032](https://doi.org/10.3760/j.issn.1673-4777.2023.06.032).
- 27 牛翻燕, 项文平, 薛慧, 等. 星形胶质细胞及其炎症因子在 CO 中毒所致迟发性脑损伤中的作用 [J]. 脑与神经疾病杂志, 2022, 30(11): 665-670. [Niu FY, Xiang WP, Xue H, et al. The role of astrocytes and their inflammatory factors in delayed brain injury caused by CO poisoning[J]. Journal of Brain and Nervous Disease, 2022, 30(11): 665-670.] https://xueshu.baidu.com/usercenter/paper/show?paperid=1q0a08m0nh0t0x80151u0v10g3093774&site=xueshu_se&hitarticle=1.
- 28 Qiao S, Li H, Guo F, et al. Research progress on cognitive impairment and the expression of serum inflammatory markers in patients with white matter hyperintensities: a narrative review[J]. Ann Transl Med, 2022, 10(7): 421. DOI: [10.21037/atm-22-1016](https://doi.org/10.21037/atm-22-1016).
- 29 Wang X, Li T, Li H, et al. Association of dietary inflammatory potential with blood inflammation: the prospective markers on mild cognitive impairment[J]. Nutrients, 2022, 14(12): 2417. DOI: [10.3390/nu14122417](https://doi.org/10.3390/nu14122417).
- 30 邓云飞, 李惠红, 魏伟, 等. 泽泻醇 A 保护血脑屏障改善脑缺血 / 再灌注损伤的作用和机制研究 [J]. 中国药理学通报, 2024, 40(1): 83-90. [Deng YF, Li HH, Wei W, et al. The protective effect and mechanism of alisol A on blood-brain barrier injury during cerebral ischemia/reperfusion[J]. Chinese Pharmacological Bulletin, 2024, 40(1): 83-90.] DOI: [10.12360/CPB202305018](https://doi.org/10.12360/CPB202305018).
- 31 Park DW, Park SH, Hwang SK. Serial measurement of S100B and NSE in pediatric traumatic brain injury[J]. Childs Nerv Syst, 2019, 35(2): 343-348. DOI: [10.1007/s00381-018-3955-y](https://doi.org/10.1007/s00381-018-3955-y).
- 32 李青文, 何志伟, 许红波, 等. 急性前循环供血区脑梗死患者血清 NSE 及 S100B 水平变化及其对预后的评估价值 [J]. 卒中与神经疾病, 2023, 30(5): 492-496, 513. [Li QW, He ZW, Xu HB, et al. Changes in serum NSE and S100B levels in patients with acute anterior circulation blood supply area cerebral infarction and their evaluation value for prognosis[J]. Stroke and Neurology, 2023, 30(5): 492-496, 513.] DOI: [10.3969/j.issn.1007-0478.2023.05.011](https://doi.org/10.3969/j.issn.1007-0478.2023.05.011).

收稿日期: 2024 年 03 月 20 日 修回日期: 2024 年 04 月 11 日
本文编辑: 李 阳 钟巧妮