

奥拉西坦联合长春西汀注射液治疗一氧化碳中毒迟发性脑病的临床观察

张华瑞,张悦凤

(天津市海河医院急诊科 300350)

摘要:目的 观察奥拉西坦联合长春西汀注射液治疗一氧化碳中毒迟发性脑病(DEACMP)患者的临床疗效。方法 将该院 2009 年 8 月至 2012 年 11 月收治的 99 例 DEACMP 患者分为对照组(49 例)和治疗组(50 例)。对照组给予长春西汀注射液每次 30 mg,每天 1 次;治疗组在对照组基础上加用奥拉西坦口服每次 0.8 g,每天 3 次。2 周为 1 个疗程,疗程结束后观察比较两组的临床疗效,运用简易精神状态评估量表(MMSE)和蒙特利尔认知评估量表(MoCA)评价患者用药前后的认知功能。结果 治疗组总有效率达 92.0%,明显优于对照组(77.5%),差异有统计学意义($\chi^2=4.019, P=0.045$);治疗后两组患者 MMSE 和 MoCA 评分明显升高,与治疗前相比差异有统计学意义($P<0.05$),且治疗组评分高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。不良反应:治疗组有 1 例出现肌酐升高,1 例丙氨酸氨基转移酶升高;对照组有 2 例出现恶心,食欲不振。结论 奥拉西坦联合长春西汀注射液治疗 DEACMP 患者的临床疗效确切,安全性好,可明显改善患者的认知功能障碍。

关键词:一氧化碳中毒;认知障碍;药物治疗;治疗结果

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.08.012

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2014)08-0930-02

The clinical observation of oxiracetam combined vinpocetine for injection in treatment of delayed encephalopathy after acute carbon monoxide poisoning

Zhang Huarui, Zhang Yuefeng

(Department of Emergency, the Haihe Hospital in Tianjin City, Tingjin 300350, China)

Abstract: Objective To observe the clinical effects of oxiracetam combined vinpocetine injection in treatment of delayed encephalopathy after acute carbon monoxide poisoning. **Methods** 99 patients which were selected from August 2009 to November 2012 were randomly divided into control group($n=49$) and treatment group($n=50$) by stratified randomization method. The control group was given hyperbaric oxygen therapy and vinpocetine for injection 30 mg/times, 1 time per day, the treatment group was given hyperbaric oxygen therapy and vinpocetine for injection 30 mg/times, 1 time per day, and oxiracetam 0.8 g /times, 3 times per day, 2 weeks for 1 treatment course, clinical curative effect of two groups were compared after treatment, the patients' scores of pre-therapy and post-therapy were assessed by mini mental state examination(MMSE) and montreal cognitive assessment scale(MoCA). **Results** The total effective rate of treatment group was 92.0%, which was significantly better than the control group (77.5%), ($\chi^2=4.019, P=0.045$). After treatment, the patient's score of MMSE and MoCA were increased significantly ($P<0.05$), and scores of treatment group higher than the control group, the difference was statistically significant ($P<0.05$). Adverse reactions: in the treatment group, 1 patient had elevated creatinine, 1 case of alanine aminotransferase; 2 patients had nausea, loss of appetite in control group. **Conclusion** Oxiracetam combined vinpocetine for injection in the treatment of delayed encephalopathy after acute carbon monoxide poisoning might have good clinical curative effects and security, could obviously improve patients cognitive dysfunction.

Key words: carbon monoxide poisoning; cognition disorders; drug therapy; treatment outcome

急性一氧化碳中毒迟发性脑病(delayed encephalopathy after acute carbon monoxide poisoning, DEACMP)是指急性一氧化碳中毒患者神智恢复正常后,经过 2~60 d 症状基本消失的假愈期后再次出现的以急性痴呆为主要表现的精神障碍、大脑皮层功能障碍和锥体外系损害的精神神经症状^[1-2]。本研究使用长春西汀注射液联合奥拉西坦对 DEACMP 患者进行治疗,疗效满意,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 99 例 2009 年 8 月至 2012 年 11 月本科收治的 DEACMP 患者,均符合第 4 届全国脑血管病学术会议制定的 DEACMP 诊断标准^[3]:患者一氧化碳中毒意识恢复后,在假愈期(2~60 d)后突然起病,出现精神意识障碍或大脑皮层局限性功能障碍,临床表现出以痴呆为主的精神症状,如反应迟钝,精神淡漠,记忆力、定向力减退,大小便失禁,震颤以

及肌张力,腱反射亢进或减弱,头部 CT 显示单侧或双侧苍白球可见低密度影,脑电图广泛异常。将入选患者随机分为对照组(49 例)和治疗组(50 例)。其中,对照组男 30 例,女 19 例,年龄 22~77 岁,平均(47.3±9.3)岁,昏迷时间 3~48 h,清醒后距发生 DEACMP 的时间为 6~30 d;治疗组男 28 例,女 22 例,年龄 23~79 岁,平均(49.6±10.5)岁,昏迷时间为 5~48 h,清醒后距发生 DEACMP 的时间为 7~31 d。病因均为冬季室内通风不良,取暖煤炉排烟不畅通所致。两组患者在年龄、性别及病情程度等方面差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 两组患者均给予常规神经营养及对症治疗。对照组采用长春西汀注射液(沈阳志鹰药业有限公司,生产批号 1003112)每次 30 mg 静脉滴注,每天 1 次,2 周为 1 个

疗程;治疗组在对照组治疗的基础上加用奥拉西坦胶囊(石药集团欧意药业有限公司欧来宁)每次 0.8 g 口服,每天 3 次,2 周为 1 个疗程,疗程结束后观察比较两组的临床疗效,并行血、尿常规,肝、肾功能和心电图检查,记录用药不良反应,所有患者均于用药前后采用简易精神状态评估量表(MMSE)和蒙特利尔认知评估量表(MoCA)评价患者的认知功能。

1.2.2 疗效判定标准 疗程结束后统计两组疗效,疗效标准参考临床疾病诊断标准^[4]进行判定,痊愈:意识清楚,原有症状、体征消失,脑电图正常,生活能自理;显效:意识恢复,原有症状、体征基本消失,脑电图异常程度减轻,遗留有轻微后遗症;好转:意识恢复,临床症状有不同程度改善,脑电图中度广泛性异常,遗留部分运动或精神障碍;无效:治疗后症状、体征无变化,病情处于加重期或死亡。总有效=痊愈+显效+好转。

1.3 统计学处理 采用 SPSS18.0 统计软件进行分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验;等级资料采用 Ridit 分析;计数资料以率表示,计数资料采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组患者临床疗效比较 治疗组总有效率为 92.0%,对照组总有效率 77.5%,治疗组总有效率明显优于对照组($\chi^2 = 4.019, P = 0.045$),见表 1。两组疗效比较差异有统计学意义($Z = 2.15, P = 0.031$)。

表 1 两组患者临床疗效比较[n(%)]					
组别	n	痊愈	显效	好转	无效
对照组	49	16(32.7)	14(28.5)	8(16.3)	11(22.5)
治疗组	50	26(52.0)	13(26.0)	7(14.0)	4(8.0)

2.2 两组患者 MMSE 和 MoCA 评分比较 治疗前两组患者 MMSE 和 MoCA 量表评分比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后 MMSE 和 MoCA 评分明显升高,与治疗前相比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),且治疗组较对照组升高更明显,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组患者治疗前后 MMSE 和 MoCA 评分的比较($\bar{x} \pm s$,分)					
组别	n	MMSE		MoCA	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	49	15.72±3.68	18.76±4.23	21.12±3.28	23.36±4.17
治疗组	50	15.36±3.42	22.47±4.76	21.57±3.35	27.61±4.85

2.3 不良反应 治疗组 1 例出现肌酐升高,1 例丙氨酸氨基转移酶(ALT)升高;对照组有 2 例出现恶心、食欲不振,停药后均恢复正常。

3 讨 论

一氧化碳中毒可促使脑组织发生缺血性软化或广泛脱髓鞘病变,从而导致脑缺氧、脑水肿,急性一氧化碳中毒患者经治疗恢复正常后,约有 0.8%~40.0%的患者会发生以急性痴呆为主的全脑性损害。其发病机制与血小板聚集、自身免疫和自由基的产生有关,多数学者认为其与大脑皮层的微血管损害、广泛性微小血栓、脑水肿、一氧化碳造成的脑细胞缺氧及脑部变态反应等机制有较大联系^[4-5]。治疗 DEACMP 的关键是纠正脑组织缺氧和脑水肿,改善脑组织微循环,促进神经功能的恢复。

高压氧对 DEACMP 具有显著的预防和治疗作用,可增高脑组织氧浓度,阻止脑组织局部发生脂质过氧化和白细胞向脑微血管内皮细胞的黏附,加速因缺氧而失活的氧化酶再生,还可通过增加血氧含量改善脑组织供氧,减少组织液渗出,改善脑缺氧和脑水肿的恶性循环,降低血液黏稠度,减少无氧酵解和血小板聚集^[6]。早期使用高压氧治疗急性一氧化碳中毒可降低 DEACMP 的发生率,但 DEACMP 一旦发生,单纯使用高压氧进行治疗往往不能达到满意疗效,因此临床上多采用联合治疗措施。

奥拉西坦是一类新型的神经营养药,能够透过血脑屏障,促进磷脂酰乙醇胺和磷脂酰胆碱的合成,对特异性中枢神经传导束产生刺激,增加神经细胞的蛋白质合成与 DNA 复制,改善神经系统障碍,临床上常用于治疗各种理化因素引起的脑损伤和慢性脑功能不全,对痴呆和老年精神衰退综合征(如记忆力衰退、老年虚弱、适应性降低和精神性活动障碍等)、低智儿童的大脑发育以及正常人记忆力的提高均有一定疗效^[7]。董屹^[8]报道,奥拉西坦对改善痴呆患者的学习记忆和认知能力有明显疗效;吴泳等^[9]研究表明,奥拉西坦可明显提高脑组织梗死部位对葡萄糖的利用,有利于脑血管疾病患者的康复,提高其记忆和认知能力。本研究结果表明,治疗前两组患者的 MMSE 和 MoCA 量表评分比较差异无统计学意义($P > 0.05$),治疗后 MMSE 和 MoCA 评分明显升高,与治疗前相比差异有统计学意义($P < 0.05$),表明奥拉西坦可提高脑损伤患者的记忆和认知能力,与上述文献中的报道一致。

长春西汀注射液是从长春花中提取得到的一种天然药物,属吲哚类生物碱,为脑血管扩张药物,通过增加血管平滑肌松弛的信使 C-GMP,从而改善血液流动性和微循环^[2,9-11],使用后在体内分布广泛,血浆消除较快,可通过血脑屏障进入脑组织,通过增加脑组织血流量,改善大脑氧供给,促进脑组织损伤部位的修复^[12-13]。

本研究结果表明,治疗组总有效率达到 92.0%,明显优于对照组的 77.5%,疗效比较差异有统计学意义($P < 0.05$);经治疗后两组患者 MMSE 和 MoCA 评分明显升高,且治疗组评分明显高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),表明治疗组对患者认知功能的改善更好。

综上所述,长春西汀注射液联合奥拉西坦使用对 DEACMP 患者疗效确切,安全性好,不良反应少,可明显改善患者的认知能力。因此,对 DEACMP 患者进行及时、系统的治疗是提高患者生存和生活质量的重要保证。

参考文献:

[1] 宋孟龙,张献全.急性一氧化碳中毒迟发性脑病发病机制研究进展[J].重庆医学,2010,39(18):2528-2530.
[2] 郭起浩,洪震.轻度认知损害的诊断与评估[J].中华神经科杂志,2010,43(3):169-170.
[3] Hou X, Ma L, Wu L, et al. Diffusion tensor imaging for predicting the clinical outcome of delayed encephalopathy of acute carbon monoxide poisoning [J]. Eur Neurol, 2013,69(5):275-280.
[4] 史玉泉.实用神经病学[M].3 版.上海:上海科学技术出版社,2004:1346.
[5] 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 (下转第 934 页)

妇并发症的发生。病情在期待治疗过程中无法有效控制时,延长孕周只会加大胎儿体质量与孕周的不对称,继续期待治疗无法提高低出生体质量儿及早产儿的存活率,因此权衡母婴双方的生存概率,期待治疗时间在 2 周内最佳。Nishizawa 等^[10]研究发现,早发型重度子痫前期的危害程度与发病时间相关,早发型患者中 32 周以下受到的影响大于 32 周及以下的患者。两组围生结局显示,28~31 周组围生儿病死率、NICU 入住率均明显高于 32~34 周组,与文献报道相一致。可见,随着胎儿成熟度的增加,围生结局显著改善,新生儿病死率和 NICU 入住率明显降低,因此对发病较早的重型子痫前期患者,要更加谨慎的进行治疗。对于孕周大于 24 周,病情相对稳定,临床指征为轻度的早发型子痫前期患者可以采取保守期待治疗。

不同患者在早发型重度子痫前期的发病过程中累及的脏器存在差异,且并不是各器官同时均匀受到累及,表现出个体间疾病发展的不平衡性。有文献报道,早发型重度子痫前期累及的器官损害以肝损害(15.79%)和胎盘(55.26%)为主^[11]。本研究 70 例早发型重度子痫前期患者中有 84.3% 伴有 1 种及以上器官受累。32 周前发病的 28~31 周组患者发生并发症的数目明显多于 32 周及之后发病的 32~34 周组,其中 28~31 周组常见的并发症为造成胎儿生长受限的胎盘功能不良及肾功能异常,32~34 周组以 HELLP 综合征为常见并发症,两组比较差异均有统计学意义($P<0.05$),与文献报道的早发型重度子痫前期孕周越早,母婴并发症发生率越高的情况相一致^[12]。在保证母亲安全的前提下尽可能延长孕周,能够提高围生儿存活率,但是出现 HELLP 综合征、胎盘早剥等严重危及母婴生命的并发症时应及时终止妊娠。终止妊娠方式需结合母亲情况,同时考虑胎儿成熟度,采用个体化选择。

综上所述,早发型重度子痫前期是需要临床高度重视的疾病,并发症多,产妇及新生儿受到不良影响的风险非常高,发病越早的重度子痫前期患者,其母婴妊娠结局情况越差。在治疗过程中应当认真观察和分析疾病,依据病情进行积极处理,加强临床各项监护措施,尽量确保母婴安全。

参考文献:

[1] Hladunewich MA, Kingdom J, Odutayo A, et al. Postpartum assessment of the renin angiotensin system in women with previous severe, early-onset preeclampsia[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2011, 96(11): 3517-3524.

[2] 凌少云, 程彦君, 吴雪琴. 早发型重度子痫前期的临床特点及围生结局[J]. 中国医药导报, 2012, 9(4): 34-35.

[3] 傅小英, 蒋利红. 不同孕周早发型重度子痫前期期待治疗的可行性分析[J]. 中国妇幼保健, 2012, 27(11): 1652-1653.

[4] 余兰兰, 徐平. 早发型重度子痫前期的研究进展[J]. 广西中医药大学学报, 2012, 15(4): 66-68.

[5] 岳军, 梅立, 谢兰. 早发型重度子痫前期 101 例临床分析[J]. 实用妇产科杂志, 2013, 29(1): 63-66.

[6] 韩娜, 马海会, 刘亚非. 102 例早发型重度子痫前期对母婴预后的影响[J]. 中国妇幼保健, 2013, 28(7): 1108-1110.

[7] 陶春梅, 黄丽萍, 郭海香, 等. 早发型重度子痫前期期待治疗时间探讨与围产结局分析[J]. 河北医学, 2011, 17(5): 580-582.

[8] 吴萍, 余祯秀, 谭晓燕. 低分子肝素和丹参溶液联合治疗早发型重度子痫前期的疗效分析[J]. 中华妇幼临床医学杂志: 电子版, 2012, 8(5): 629-631.

[9] 莫晓晨. 早发型重度子痫前期 86 例治疗分析[J]. 中国临床新医学, 2013, 6(2): 138-141.

[10] Nishizawa H, Ota S, Suzuki M, et al. Comparative gene expression profiling of placentas from patients with severe pre-eclampsia and unexplained fetal growth restriction[J]. Reprod Biol Endocrinol, 2011, 9(9): 107.

[11] 于燕, 任利容, 张锐, 等. 低分子肝素治疗早发型重度子痫前期的临床分析[J]. 中国妇幼保健, 2012, 27(5): 663-665.

[12] 彭方亮. 早发型重度子痫前期妊娠结局分析[J]. 重庆医学, 2012, 41(24): 2519-2521.

[13] Sung PS, Yu CY, Lin TS. Asymmetrical delayed encephalopathy after acute CO intoxication: a case report[J]. Neurotoxicology, 2010, 31(1): 161-163.

[14] Sun Q, Cai J, Zhou J, et al. Hydrogen-rich saline reduces delayed neurologic sequelae in experimental carbon monoxide toxicity[J]. Crit Care Med, 2011, 39(4): 765-769.

[15] Malykh AG, Sadaie MR. Piracetam and piracetam-like drugs: from basic science to novel clinical applications to CNS disorders[J]. Drugs, 2010, 70(3): 287-312.

[16] Chang DC, Lee JT, Lo CP, et al. Hyperbaric oxygen ameliorates delayed neuropsychiatric syndrome of carbon monoxide poisoning[J]. Undersea Hyperb Med, 2010, 37(1): 23-33.

[17] Prockop LD, Chichkova RI. Carbon monoxide intoxication: an updated review[J]. J Neurol Sci, 2007, 262(1/2): 122-130.

[18] 董屹. 轻度认知功能损害的氢质子磁共振波谱及其与认知相关研究[D]. 合肥: 安徽医科大学, 2011.

[19] 吴泳, 梁雁, 黄丹丹. 奥拉西坦联合高压氧治疗血管性痴呆疗效观察[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2010, 13(7): 13-14.

[20] Malykh AG, Sadaie MR. Piracetam and piracetam-like drugs: from basic science to novel clinical applications to CNS

tum assessment of the renin angiotensin system in women with previous severe, early-onset preeclampsia[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2011, 96(11): 3517-3524.

[2] 凌少云, 程彦君, 吴雪琴. 早发型重度子痫前期的临床特点及围生结局[J]. 中国医药导报, 2012, 9(4): 34-35.

[3] 傅小英, 蒋利红. 不同孕周早发型重度子痫前期期待治疗的可行性分析[J]. 中国妇幼保健, 2012, 27(11): 1652-1653.

[4] 余兰兰, 徐平. 早发型重度子痫前期的研究进展[J]. 广西中医药大学学报, 2012, 15(4): 66-68.

[5] 岳军, 梅立, 谢兰. 早发型重度子痫前期 101 例临床分析[J]. 实用妇产科杂志, 2013, 29(1): 63-66.

[6] 韩娜, 马海会, 刘亚非. 102 例早发型重度子痫前期对母婴预后的影响[J]. 中国妇幼保健, 2013, 28(7): 1108-1110.

[7] 陶春梅, 黄丽萍, 郭海香, 等. 早发型重度子痫前期期待治疗时间探讨与围产结局分析[J]. 河北医学, 2011, 17(5): 580-582.

[8] 吴萍, 余祯秀, 谭晓燕. 低分子肝素和丹参溶液联合治疗早发型重度子痫前期的疗效分析[J]. 中华妇幼临床医学杂志: 电子版, 2012, 8(5): 629-631.

[9] 莫晓晨. 早发型重度子痫前期 86 例治疗分析[J]. 中国临床新医学, 2013, 6(2): 138-141.

[10] Nishizawa H, Ota S, Suzuki M, et al. Comparative gene expression profiling of placentas from patients with severe pre-eclampsia and unexplained fetal growth restriction[J]. Reprod Biol Endocrinol, 2011, 9(9): 107.

[11] 于燕, 任利容, 张锐, 等. 低分子肝素治疗早发型重度子痫前期的临床分析[J]. 中国妇幼保健, 2012, 27(5): 663-665.

[12] 彭方亮. 早发型重度子痫前期妊娠结局分析[J]. 重庆医学, 2012, 41(24): 2519-2521.

(收稿日期: 2013-11-22 修回日期: 2013-12-29)

(上接第 931 页)

Emerg Med, 2011, 29(3): 261-264.

[6] 熊树华, 舒勇宽, 廖红. 晚期宫颈癌化疗相关性脑病 1 例报告[J]. 实用癌症杂志, 2011, 26(4): 427.

[7] Prockop LD, Chichkova RI. Carbon monoxide intoxication: an updated review[J]. J Neurol Sci, 2007, 262(1/2): 122-130.

[8] 董屹. 轻度认知功能损害的氢质子磁共振波谱及其与认知相关研究[D]. 合肥: 安徽医科大学, 2011.

[9] 吴泳, 梁雁, 黄丹丹. 奥拉西坦联合高压氧治疗血管性痴呆疗效观察[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2010, 13(7): 13-14.

[10] Malykh AG, Sadaie MR. Piracetam and piracetam-like drugs: from basic science to novel clinical applications to CNS disorders[J]. Drugs, 2010, 70(3): 287-312.

[11] Chang DC, Lee JT, Lo CP, et al. Hyperbaric oxygen ameliorates delayed neuropsychiatric syndrome of carbon monoxide poisoning[J]. Undersea Hyperb Med, 2010, 37(1): 23-33.

[12] Sung PS, Yu CY, Lin TS. Asymmetrical delayed encephalopathy after acute CO intoxication: a case report[J]. Neurotoxicology, 2010, 31(1): 161-163.

[13] Sun Q, Cai J, Zhou J, et al. Hydrogen-rich saline reduces delayed neurologic sequelae in experimental carbon monoxide toxicity[J]. Crit Care Med, 2011, 39(4): 765-769.

(收稿日期: 2013-11-18 修回日期: 2013-12-23)