

神经因子、炎症因子水平对急性一氧化碳中毒迟发性脑病的预测价值及其相关性研究

王广军¹, 石瑜¹, 高夫海², 赵义^{2*}

(1. 徐州市肿瘤医院神经内科; 2. 徐州市肿瘤医院中毒与职业病科, 江苏 徐州 221005)

摘要: **目的** 探讨急性一氧化碳中毒迟发性脑病患者血清白细胞介素-6 (IL-6)、C-反应蛋白 (CRP) 及神经元特异性烯醇化酶 (NSE)、髓鞘碱性蛋白 (MBP)、肌酸激酶同工酶 (CK-MB)、脑脊液中神经特异性蛋白 (S100 β) 水平变化, 并分析各指标间的相关性。**方法** 回顾性分析徐州市肿瘤医院于 2017 年 1 月至 2020 年 12 月收治的 60 例急性一氧化碳中毒患者的临床资料, 并根据其是否发生迟发性脑病分为发病组 (25 例)、未发病组 (35 例), 另回顾性分析同期 30 例进行职业健康体检者的体检资料, 作为健康对照组。比较 3 组研究对象血清 IL-6、CRP、NSE、MBP、CK-MB 及脑脊液 S100 β 水平; 采用 Pearson 相关系数法分析神经因子与炎症因子间的相关性。**结果** 与健康对照组比, 未发病组、发病组患者血清 IL-6、CRP、NSE、MBP 及脑脊液 S100 β 水平均显著升高, 且发病组显著高于未发病组 (均 $P<0.05$); 而 3 组研究对象血清 CK-MB 水平相比, 差异无统计学意义 ($P>0.05$); 经 Pearson 相关系数法分析结果显示, 血清 IL-6 与脑脊液 S100 β 、血清 NSE、MBP 水平均呈正相关 ($r=0.676、0.535、0.845$); 血清 CRP 与脑脊液 S100 β 、血清 NSE、MBP 水平均呈正相关 ($r=0.452、0.429、0.452$) (均 $P<0.05$)。**结论** 急性一氧化碳中毒迟发性脑病患者血清 IL-6、CRP、NSE、MBP、脑脊液 S100 β 水平均呈高表达, 且炎症因子与神经因子水平间显著正相关, 临床可通过 IL-6、CRP 的变化评估急性一氧化碳中毒患者迟发性脑病的发生。

关键词: 一氧化碳中毒; 迟发性脑病; 炎症因子; 神经因子

中图分类号: R595.1

文献标识码: A

文章编号: 2096-3718.2022.18.0116.04

一氧化碳是毒性很强的窒息性气体, 临床可导致急性中毒甚至死亡; 一氧化碳中毒迟发性脑病是指急性一氧化碳中毒患者经过救治、意识障碍恢复后, 经过一定的假愈期, 患者出现的一系列判断力损伤、记忆力减退、精神病等神经系统疾病, 其发病机制目前尚未完全明确。临床研究发现, 一氧化碳中毒迟发性脑病的发病机制主要与免疫功能紊乱相关, 同时自由基和神经递质代谢异常在该病的发生中也有一定作用^[1]。中枢神经特异蛋白 (S100 β)、髓鞘碱性蛋白 (MBP)、神经元特异性烯醇化酶 (NSE)、肌酸激酶同工酶 (CK-MB) 为典型的神经损伤标志物, 属于脑组织中与脑功能、神经系统功能密切相关的重要指标, 可直接反映患者是否合并脑部疾病^[2]。血清白细胞介素-6 (IL-6)、C-反应蛋白 (CRP) 为典型炎症因子, 急性一氧化碳中毒后出现弥散性脑损伤, 炎症因子被激活, 局部组织

出现炎症反应, 可能加重组织水肿与神经细胞损害, 诱发神经系统损伤, 损伤脑细胞, 从而引发迟发性脑病^[3]。基于此, 本研究旨在探讨急性一氧化碳中毒迟发性脑病患者神经因子、炎症因子水平变化及其相关性, 现作如下报道。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析徐州市肿瘤医院于 2017 年 1 月至 2020 年 12 月收治的 60 例急性一氧化碳中毒患者的临床资料, 并根据其是否发生迟发性脑病分为发病组 (25 例)、未发病组 (35 例), 另回顾性分析同期 30 例进行职业健康体检者的体检资料, 纳入健康对照组。健康对照组中男、女研究对象分别为 16、14 例; 年龄 33~85 岁, 平均 (52.65 ± 5.47) 岁; 体质指数 (BMI) 20~27 kg/m², 平均 (23.16 ± 1.13) kg/m²。发病组中男、女患者分别为 15、10 例; 年龄 32~85 岁, 平均 (51.52 ± 5.78) 岁;

作者简介: 王广军, 硕士研究生, 副主任医师, 研究方向: 脑血管病、神经系统脱髓鞘疾病及中毒性脑病。

通信作者: 赵义, 硕士研究生, 副主任医师, 研究方向: 各种急慢性中毒, 职业性疾病及中毒性脑病。E-mail: zetalg@126.com

险因素分析[J]. 河北医学, 2018, 24(1): 142-145.

[9] 王睿珊, 陈毅斐. 重症肺炎机械通气患者上呼吸道微生态差异性死亡危险因素分析[J]. 临床军医杂志, 2020, 48(3): 340-341, 344.

[10] 勾璇, 刘亚男, 陈志良, 等. 血清 S100A12、sRAGE 对老年重症肺

炎预后评估的价值[J]. 临床和实验医学杂志, 2021, 20(22): 2395-2398.

[11] 梅海霞, 唐玉珍, 杨辉, 等. 老年重症肺炎患者的临床特征、病原菌分布以及影响患者死亡的危险因素分析[J]. 实用预防医学, 2019, 26(3): 352-354.

BMI 21~27 kg/m², 平均 (23.55±1.16) kg/m²; 昏迷时间 10~48 h, 平均 (31.81±11.17) h; 接触一氧化碳时间 8~18 h, 平均 (15.28±2.12) h。未发病组中男、女患者分别为 22、13 例; 年龄 34~84 岁, 平均 (52.23±5.46) 岁; BMI 22~27 kg/m², 平均 (23.88±1.25) kg/m²; 昏迷时间 10~48 h, 平均 (32.15±10.75) h; 接触一氧化碳时间 8~18 h, 平均 (15.66±2.31) h。3 组研究对象性别、年龄、BMI 等一般资料比较, 差异均无统计学意义 (均 $P>0.05$), 组间具有可比性。发病组、未发病组患者纳入标准: 均符合《实用内科学》^[4] 中急性一氧化碳中毒的诊断标准, 同时, 发病组患者经过一段清醒期后再次出现以精神异常、智能改变、肌张力增高及大小便失禁等症状为主的神经功能障碍, 且头颅 CT 或 MRI 提示有广泛性脑白质损害即判定为急性一氧化碳中毒迟发性脑病; 均存在高水平一氧化碳吸入史者; 均存在急性中枢神经损伤症状者; 从中毒至治疗时间 ≤ 48 h 者等。排除标准: 合并严重心、肺、肝等重要组织器官功能不全者; 近期接受过免疫抑制、激素等药物治疗者; 合并血液及免疫系统疾病者; 妊娠期及哺乳期女性等。院内医学伦理委员会已批准本研究的实施。

1.2 检测方法 所有研究对象均于入院后, 于腰 2 至骶 1 入路, 穿刺进入硬脊膜, 直至蛛网膜下腔, 抽取 2 mL 脑脊液, 使用酶联免疫吸附实验法检测脑脊液 S100β 水平。分别采集所有研究对象空腹静脉血 4 mL, 待其自行凝固, 离心 (转速为 3 000 r/min, 时间为 10 min) 获取血清, 使用酶联免疫吸附实验法检测血清 MBP 水平; 使用全自动生化分析仪 (深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司, 型号: BS-380) 检测血清 CRP、NSE、CK-MB 水平; 以放射免疫法检测血清 IL-6 水平。

1.3 观察指标 ①比较 3 组研究对象血清 IL-6、CRP 水平。②比较 3 组研究对象脑脊液 S100β 及血清 NSE、MBP、CK-MB 水平。③分析血清 IL-6、CRP 与脑脊液 S100β、血清 NSE、MBP、CK-MB 水平的相关性。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 22.0 统计学软件分析数据, 计量资料均首先进行正态性和方差齐性检验, 以 ($\bar{x} \pm s$) 表

示, 两组间比较行 t 检验, 多组间比较行单因素方差分析; 相关性分析采用 Pearson 相关系数法分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组研究对象炎症因子水平比较 与健康对照组比, 未发病组、发病组患者血清 IL-6、CRP 水平均显著升高, 且发病组显著高于未发病组, 差异均有统计学意义 (均 $P<0.05$), 见表 1。

表 1 3 组研究对象炎症因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$, mg/L)

组别	例数	IL-6	CRP
健康对照组	30	6.59±1.06	3.15±1.12
未发病组	35	14.48±2.26*	7.43±1.37*
发病组	25	16.13±2.75**	9.17±1.24**
F 值		169.535	172.977
P 值		<0.05	<0.05

注: 与健康对照组比, * $P<0.05$; 与未发病组比, ** $P<0.05$ 。IL-6: 白细胞介素-6; CRP: C-反应蛋白。

2.2 3 组研究对象神经因子水平比较 与健康对照组比, 未发病组、发病组患者脑脊液 S100β 及血清 NSE、MBP 水平均显著升高, 且发病组显著高于未发病组, 差异均有统计学意义 (均 $P<0.05$); 而 3 组研究对象血清 CK-MB 水平相比, 差异无统计学意义 ($P>0.05$), 见表 2。

2.3 神经因子与炎症因子水平的相关性分析 经 Pearson 相关系数法分析结果显示, 血清 IL-6 与脑脊液 S100β、血清 NSE、MBP 水平均呈正相关 ($r=0.676, 0.535, 0.845$); 血清 CRP 与脑脊液 S100β、血清 NSE、MBP 水平均呈正相关 ($r=0.452, 0.429, 0.452$), 差异均有统计学意义 (均 $P<0.05$), 见表 3。

表 3 神经因子与炎症因子水平的相关性分析

指标	S100β		NSE		MBP		CK-MB	
	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值
IL-6	0.676	<0.05	0.535	<0.05	0.845	<0.05	0.745	>0.05
CRP	0.452	<0.05	0.429	<0.05	0.452	<0.05	0.429	>0.05

3 讨论

急性一氧化碳中毒是冬季多发病, 尤其是在广大农村

表 2 3 组研究对象神经因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	S100β (ng/mL)	NSE (U/mL)	MBP (nmol/L)	CK-MB (U/L)
健康对照组	30	0.37±0.03	7.84±1.51	0.81±0.23	22.62±2.14
未发病组	35	0.63±0.10*	17.13±2.31*	1.96±0.52*	23.25±2.33
发病组	25	1.40±0.22**	34.95±3.23**	2.85±0.75**	22.23±2.32
F 值		438.326	892.713	103.796	1.560
P 值		<0.05	<0.05	<0.05	>0.05

注: 与健康对照组比, * $P<0.05$; 与未发病组比, ** $P<0.05$ 。S100β: 中枢神经特异蛋白; NSE: 神经元特异性烯醇化酶; MBP: 髓鞘碱性蛋白; CK-MB: 肌酸激酶同工酶。

地区,主要是由于取暖设备简陋、炭火燃烧不充分,进而产生一氧化碳,其与人体中的血红蛋白结合形成一种难以分开、且无法携带氧气的一氧化碳血红蛋白所致。急性一氧化碳中毒迟发性脑病是一氧化碳中毒后常见的神经并发症,因脑组织缺氧、损害线粒体功能,出现脑水肿、脑组织软化等病变,造成神经元不可逆损伤,轻者以头晕、四肢无力为主要临床表现,严重者会出现幻觉、神志恍惚甚至休克,对患者生命安全造成严重影响^[5]。因此,在疾病发生早期,通过有效诊断明确病情对于制定治疗措施、评估疗效、改善患者预后十分关键。

急性一氧化碳中毒迟发性脑病患者由于一氧化碳中毒,导致机体组织缺氧,出现多种细胞损伤,CRP含量随急性一氧化碳中毒程度升高而明显增加,并活化单核细胞,激活补体系统,对脑组织血管造成直接或间接损伤,加重神经损伤,进一步诱发迟发性脑病;急性一氧化碳中毒后,脑组织处于严重低氧状态,导致细胞膜通透性增强,钙离子通道被打开,对线粒体的呼吸与能量代谢产生抑制,造成神经元变性坏死,血-脑脊液屏障被破坏,机体在缺氧的应激状态下大量释放炎症因子,使IL-6水平升高,加重神经损伤,促进急性一氧化碳中毒迟发性脑病的发生^[6]。本研究结果显示,与健康对照组比,未发病组、发病组患者血清IL-6、CRP水平均显著升高,且发病组显著高于未发病组,提示急性一氧化碳中毒迟发性脑病患者普遍存在炎症反应。

急性一氧化碳中毒迟发性脑病患者大脑白质损伤后,导致MBP释放至脑脊液和血清中,从而导致脑脊液和血清中MBP水平持续升高^[7]。NSE是一种可溶的细胞质蛋白,由神经元、神经内分泌细胞等释放,能够间接反映缺血神经元损伤,因此,其水平升高提示脑组织神经元坏死。S100 β 蛋白是酸性钙结合蛋白,主要存在于中枢神经系统的星形胶质细胞液中,其水平正常表达时具有神经营养作用,其过度表达可增加大脑对缺血、缺氧的易感性,产生神经毒性,导致神经元凋亡,加重脑组织损伤^[8]。本研究结果显示,与健康对照组比,未发病组、发病组患者血清NSE、MBP及脑脊液S100 β 水平均显著升高,且发病组显著高于未发病组,提示急性一氧化碳中毒迟发性脑病患者普遍存在脑组织神经损伤。急性一氧化碳中毒主要引发全身组织缺氧,损害线粒体功能,对细胞呼吸和氧化过程造成影响,抑制对氧的利用,能够对机体多种组织器官造成损伤,脑组织、心脏、心肌等均可受累。CK-MB主要存在于心肌细胞内,临床特异性较高,心肌损伤后CK-MB会快速释放至细胞外液,4~8 h急剧上升,一般12~24 h达到峰值,属于特异性较高的心肌酶学指标^[9]。本研究结果显示,3组研究对象血清CK-MB水平相比,差异无统计学意

义,分析原因可能为,心肌功能损伤与脑组织损伤并无直接关系。

IL-6、CRP作为炎症细胞因子能够协同其他细胞因子共同参与脑组织的炎症损伤,破坏血脑屏障。其中,脑组织中的IL-6作为脑损伤后早期反应的炎症因子,能够明显增强细胞间黏附因子的表达量,从而进一步促进氧自由基、兴奋性氨基酸等细胞毒性物质的释放,加重神经损伤,促进迟发性脑病的发生;在一氧化碳作用下,患者体内的细胞出现损伤,导致巨噬及中性粒细胞等免疫炎症细胞被激活,大量细胞因子被释放,其他炎症介质进入机体中介导机体急性时相反应,刺激肝细胞合成CRP释放,导致循环血液中CRP水平持续升高,加重脑组织缺氧程度,促进迟发性脑病的发生。神经损伤状态下,NSE则通过受损的神经元渗出,通过血脑屏障进入脑脊液和体循环,炎症反应越严重NSE浓度越高;MBP是中枢神经系统损害和急性脱髓鞘的特异性生化指标,在炎症因子作用下,单核巨噬细胞及免疫细胞对周围神经细胞的毒性作用增强,导致髓鞘囊性变,表现为MBP水平升高。S100 β 主要功能为调节能量代谢与神经细胞生长,但其水平过度分泌,能够增加炎症因子的表达引发神经细胞凋亡,促进脑损伤^[10]。据脑-交感神经-内源性激素-心肌轴相互影响的作用,急性一氧化碳中毒迟发性脑病患者发病后,炎症介质“瀑布式”释放,丘脑下部神经中枢结构损伤,交感神经递质释放增多,儿茶酚胺、去甲肾上腺素升高导致冠状动脉痉挛、缺血,促进迟发性脑病的发生;此外,中枢神经损伤时,炎症因子水平升高,进一步刺激星形细胞活化和增殖,导致血-脑脊液屏障通透性增加,促进神经因子的过度分泌,从而形成正反馈调节,导致神经元死亡^[11]。本研究相关性分析结果亦显示,血清IL-6、CRP与脑脊液S100 β 、血清NSE、MBP水平均呈正相关,提示随着炎症反应程度加重,急性一氧化碳中毒迟发性脑病患者脑神经功能损伤程度也随之加重,不利于预后。

综上,急性一氧化碳中毒迟发性脑病患者血清IL-6、CRP、NSE、MBP、脑脊液S100 β 水平均呈高表达,且炎症因子与神经因子水平之间显著正相关,临床可通过IL-6、CRP的变化评估急性一氧化碳中毒患者迟发性脑病的发生。但本研究选取的样本量较少,故其具有一定的局限性,可进一步进行多中心、大样本量的研究,以便后期实施推广应用。

参考文献

- [1] 尹铁伦,于逢春.急性一氧化碳中毒迟发性脑病的临床表现及预后相关因素[J].中华老年心脑血管病杂志,2015,17(8):844-846.
- [2] 李兴义,杨帆,满劲进,等.急性一氧化碳中毒迟发性脑病早期

重组人生长激素治疗联合适龄化心身护理 在儿童特发性矮小症中的应用效果

张 琴，叶林华*

(泰兴市人民医院儿科，江苏 泰州 225400)

摘要：目的 探讨重组人生长激素治疗联合适龄化心身护理对特发性矮小症患儿血清饥饿激素（Ghrelin）、胰岛素样生长因子-1（IGF-1）、胰岛素样生长因子结合蛋白 3（IGFBP-3）及脂代谢指标水平的影响。方法 以随机数字表法将 2019 年 1 月至 2020 年 12 月泰兴市人民医院收治的特发性矮小症患儿 92 例分为两组：对照组（46 例）和试验组（46 例）。予以对照组患儿常规营养治疗，在此基础上，予以试验组患儿重组人生长激素治疗，两组患儿均治疗 12 个月，且治疗期间均予以适龄化心身护理。比较两组患儿治疗前后临床相关指标、血清 Ghrelin、IGF-1、IGFBP-3 水平、脂代谢指标，以及治疗期间不良反应发生情况。结果 治疗后两组患儿各项临床指标（身高、体质量、骨龄、生长速率）及血清 IGF-1、IGFBP-3 水平均显著高于治疗前，且试验组较对照组显著升高；血清 Ghrelin 水平均显著低于治疗前，且试验组较对照组显著降低（均 $P < 0.05$ ）；两组患儿治疗前后组间、组内各项脂代谢指标水平及治疗期间不良反应总发生率（对照组为 0.00%，试验组为 6.52%）经比较，差异均无统计学意义（均 $P > 0.05$ ）。结论 重组人生长激素治疗联合适龄化心身护理可通过调节特发性矮小症患儿机体血清 Ghrelin、IGF-1、IGFBP-3 水平，加快生长速率，改善患儿的身高、体质量，促使其正常生长发育，且对患儿脂代谢无明显不良影响，临床应用价值较高。

关键词：儿童特发性矮小症；重组人生长激素；适龄化心身护理；饥饿激素；胰岛素样生长因子-1；胰岛素样生长因子结合蛋白 3

中图分类号：R720.5

文献标识码：A

文章编号：2096-3718.2022.18.0119.04

特发性矮小症是目前常见的一种儿童矮小症类型，属于多基因疾病，临床多无生长激素缺乏或显著进行性病理变化，也是目前儿童生长迟缓的常见病因，此类患儿出生时一般身高、体质量均正常，且在相似的生活环境下，该类患儿的生长速率较慢，其身高可较同年龄、同性别儿童下降两个标准差，若未能及时接受有效治疗，则易导致其出现各种心理障碍（内向、社交退缩、情绪不稳等），对

患儿的身心发展极为不利。现阶段，常规营养治疗是临床治疗儿童特发性矮小症常采用的方式之一，通过改善患儿饮食，补充钙、维生素，强化体育锻炼来缓解患儿的临床症状，但其见效较慢^[1]。相关研究指出，生长激素具有促进骨骼、肌肉生长及调节内分泌系统的作用，进而可对机体的生长速度产生影响，因此认为，特发性矮小症的发生、发展可能与生长激素的分泌不足息息相关^[2]。重组人

作者简介：张琴，大学本科，主管护师，研究方向：儿科护理。

通信作者：叶林华，硕士研究生，主任医师，研究方向：儿科疾病的诊断与治疗。E-mail: yelinhuatx@126.com

- 预测研究进展[J]. 神经损伤与功能重建, 2021, 16(4): 219-221.
- [3] 张萍, 王传升, 韩永凯, 等. 急性一氧化碳中毒后迟发性脑病患者血清白介素 18 水平及临床意义研究[J]. 中国全科医学, 2013, 16(17): 1949-1951.
- [4] 陈德鹏. 实用内科学[M]. 长春: 吉林科学技术出版社, 2013: 56-58.
- [5] 陈柯婷, 王开英, 金浩森, 等. 急性一氧化碳中毒后迟发性脑病发病的相关因素分析及预后评估[J]. 实用预防医学, 2019, 26(2): 220-223.
- [6] 项文平, 王宝军, 薛慧, 等. 白细胞介素-6 和髓鞘碱性蛋白在急性一氧化碳中毒迟发性脑病中的作用[J]. 脑与神经疾病杂志, 2020, 28(11): 697-702.
- [7] 张建新, 石金河, 郝同琴. 脑脊液中 S100β 及 JNK 通路蛋白与急性一氧化碳中毒迟发性脑病的相关性研究[J]. 临床和实验医学杂志, 2016, 13(13): 1268-1271.
- [8] 李海涛. 一氧化碳中毒后迟发性脑病患者 S100-β、JNK 通路蛋白水平动态变化及其临床意义[J]. 北京医学, 2019, 41(12): 1126-1128.
- [9] 李晟, 陈潜妙, 池学锋, 等. 急性一氧化碳中毒后迟发性脑病预测因子的研究[J]. 浙江医学, 2019, 41(11): 1150-1153.
- [10] 翟金俊. 急性一氧化碳中毒迟发性脑病患者的 S100-β、JNK 通路蛋白表达情况及其临床意义分析[J]. 中国医师杂志, 2018, 20(12): 1897-1899.
- [11] 曹文元, 刘庆新. 血清 cTnI、Lac、CK-MB、LDH、CRP 及 NSE 与一氧化碳中毒迟发性脑病的关系[J]. 蚌埠医学院学报, 2017, 42(11): 1479-1482.