



(OSID 码)

· 急诊急救 ·

# 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

刘莹莹<sup>1</sup>, 刘赞<sup>2</sup>, 马利<sup>1</sup>, 屈永才<sup>1</sup>

**【摘要】** 目的 分析急性一氧化碳中毒 (ACMP) 患者血清半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3 (caspase-3) 水平变化及其与急性一氧化碳中毒后迟发性脑病 (DEACMP) 的关系。方法 选取 2015 年 1 月—2018 年 3 月延安大学附属医院收治的 ACMP 患者 119 例作为 ACMP 组, 同期体检健康志愿者 50 例作为对照组; 根据随访 90 d DEACMP 发生情况将 ACMP 组患者分为 DEACMP 亚组 31 例和痊愈亚组 88 例。比较 ACMP 组、对照组受试者血清 caspase-3 水平; 记录 ACMP 组患者入院时格拉斯哥昏迷量表 (GCS) 评分, 血清 caspase-3 水平与 ACMP 患者入院时 GCS 评分间的相关性采用 Pearson 相关分析; 比较 DEACMP 亚组与痊愈亚组患者临床资料, DEACMP 的影响因素分析采用多因素 Logistic 回归分析; 绘制 ROC 曲线以评价血清 caspase-3 水平对 DEACMP 患者的预测价值。结果 ACMP 组血清 caspase-3 水平高于对照组 ( $P < 0.01$ )。ACMP 组患者入院时 GCS 评分为  $(9.6 \pm 1.5)$  分; Pearson 相关分析结果显示, ACMP 患者血清 caspase-3 水平与入院时 GCS 评分呈负相关 ( $r = -0.360, P < 0.01$ )。DEACMP 亚组患者年龄大于痊愈亚组, 昏迷时间、接触 CO 时间长于痊愈亚组, 入院时 GCS 评分低于痊愈亚组, 颅内疾病发生率、血清 caspase-3 水平高于痊愈亚组 ( $P < 0.05$ ); 两组患者男性比例、体质指数 (BMI)、高压氧治疗时间、高血压发生率、糖尿病发生率及丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、天冬氨酸氨基转移酶 (AST)、尿素氮 (BUN)、肌酸激酶 (CK)、肌酸激酶同工酶 (CK-MB) 比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。多因素 Logistic 回归分析结果显示, 接触 CO 时间 [ $OR = 2.260, 95\%CI (1.188, 4.301)$ ]、入院时 GCS 评分 [ $OR = 0.653, 95\%CI (0.445, 0.958)$ ] 及血清 caspase-3 水平 [ $OR = 1.858, 95\%CI (1.163, 2.970)$ ] 是 DEACMP 的独立影响因素 ( $P < 0.01$ )。ROC 曲线显示, 血清 caspase-3 水平预测 DEACMP 患者的曲线下面积 (AUC) 为 0.761 [ $95\%CI (0.657, 0.865)$ ], 最佳截断值为 30.0 ng/L, 灵敏度、特异度分别为 77.4%、72.7%。结论 ACMP 患者血清 caspase-3 水平明显升高且出现 DEACMP 者血清 caspase-3 水平高于痊愈者; 血清 caspase-3 水平与 ACMP 患者昏迷程度相关, 是 DEACMP 的独立影响因素, 对 DEACMP 患者具有一定预测价值。

**【关键词】** 急性一氧化碳中毒; 急性一氧化碳中毒后迟发性脑病; 半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3; 表达意义; 预测

**【中图分类号】** R 595.1 **【文献标识码】** A DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2020.04.021

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. [www.syxnf.net]

LIU Y Y, LIU Y, MA L, et al. Change and relation to delayed encephalopathy after acute carbon monoxide poisoning of serum cysteine aspartic proteinase 3 level in patients with acute carbon monoxide poisoning [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2020, 28 (4): 106-110.

## Change and Relation to Delayed Encephalopathy after Acute Carbon Monoxide Poisoning of Serum Cysteine Aspartic Proteinase 3 Level in Patients with Acute Carbon Monoxide Poisoning

LIU Yingying<sup>1</sup>, LIU Yun<sup>2</sup>, MA Li<sup>1</sup>, QU Yongcai<sup>1</sup>  
1. Department of Neurology, the Affiliated Hospital of Yan' an University, Yan' an 716000, China  
2. Department of Neurosurgery, the Affiliated Hospital of Yan' an University, Yan' an 716000, China

Corresponding author: QU Yongcai, E-mail: ydfyqc@163.com

**【Abstract】 Objective** To analyze the change and relation to delayed encephalopathy after acute carbon monoxide poisoning (DEACMP) of serum cysteine aspartic proteinase 3 (caspase-3) level in patients with acute carbon monoxide poisoning (ACMP). **Methods** A total of 119 patients with ACMP were selected as ACMP group in the Affiliated Hospital of Yan' an University from January 2015 to March 2018, meanwhile 50 healthy volunteers admitted to this hospital for physical examination were selected as control group; all of the 119 patients with ACMP were divided into DEACMP subgroup and recovery

基金项目: 延安市科技惠民计划项目 (2017HM-07-02)

1.716000 陕西省延安市, 延安大学附属医院神经内科 2.716000 陕西省延安市, 延安大学附属医院神经外科

通信作者: 屈永才, E-mail: ydfyqc@163.com

subgroup according to the incidence of DEACMP within 90 days after follow-up. Serum caspase-3 level was compared between ACMP group and control group; GCS score at admission in patients with ACMP was recorded, moreover correlation between serum caspase-3 level and GCS score at admission in patients with ACMP was analyzed by Pearson correlation analysis; clinical data were compared between DEACMP subgroup and recovery subgroup, and influencing factors of DEACMP patients were analyzed by multivariate Logistic regression analysis, moreover ROC curve was drawn to evaluate the predictive value of serum caspase-3 level on DEACMP patients. **Results** Serum caspase-3 level in ACMP group was statistically significantly higher than that in control group ( $P < 0.01$ ). GCS score at admission in patients with ACMP was ( $9.6 \pm 1.5$ ); Pearson correlation analysis results showed that, serum caspase-3 level was negatively correlated GCS score at admission in patients with ACMP ( $r = -0.360$ ,  $P < 0.01$ ). Age in DEACMP subgroup was statistically significantly older than that in recovery subgroup, duration of coma and CO exposure in DEACMP subgroup was statistically significantly longer than that in recovery subgroup, GCS score at admission in DEACMP subgroup was statistically significantly lower than that in recovery subgroup, incidence of intracranial disease and serum caspase-3 level in DEACMP subgroup were statistically significantly higher than those in recovery subgroup ( $P < 0.05$ ); there was no statistically significant difference in male ratio, BMI, duration of hyperbaric oxygen therapy, incidence of hypertension or diabetes mellitus, ALT, AST, BUN, CK or CK-MB between two groups ( $P > 0.05$ ). Multivariate Logistic regression analysis results showed that, duration of CO exposure [ $OR = 2.260$ ,  $95\%CI (1.188, 4.301)$ ], GCS score at admission [ $OR = 0.653$ ,  $95\%CI (0.445, 0.958)$ ] and serum caspase-3 level [ $OR = 1.858$ ,  $95\%CI (1.163, 2.970)$ ] were independent influencing factors of DEACMP patients ( $P < 0.01$ ). ROC curve showed that, AUC, the optimum critical value, sensitivity and specificity of serum caspase-3 level in predicting DEACMP patients was  $0.761$  [ $95\%CI (0.657, 0.865)$ ],  $30.0$  ng/L,  $77.4\%$  and  $72.7\%$ , respectively. **Conclusion** Serum caspase-3 level significantly elevated in patient with ACMP, moreover serum caspase-3 level is higher in patients complicated with DEACMP compared to that in patients with recovery; serum caspase-3 level is significantly correlated with the severity of coma in patients with ACMP, and it is one of independent influencing factors of DEACMP in patients with ACMP, which has predictive value on DEACMP in patients with ACMP to some extent.

**【Key words】** Carbon monoxide poisoning; Delayed encephalopathy after acute carbon monoxide poisoning; Caspase-3; Expression significance; Prediction

急性一氧化碳中毒 (acute carbon monoxide poisoning, ACMP) 是目前临床上常见的中毒原因之一, CO 与血红蛋白的亲合力远高于  $O_2$ , 因此吸入大量 CO 可造成人体多系统、多器官组织缺血缺氧性损伤, 其中脑组织对缺血缺氧的耐受力差, 因此 ACMP 可快速造成不同程度脑损伤。急性一氧化碳中毒后迟发性脑病 (delayed encephalopathy after acute carbon monoxide poisoning, DEACMP) 指 ACMP 患者经过“假性治愈期”后再次出现以急性痴呆为主要临床表现的神经精神症状。研究表明, ACMP 后脑组织损伤及 DEACMP 与细胞凋亡密切相关<sup>[1-3]</sup>。半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3 (caspase-3) 是调控细胞凋亡的重要因子之一。动物实验表明, ACMP 模型大鼠脑组织 caspase-3 表达水平明显增加<sup>[4]</sup>; 另有研究表明, 缺血缺氧性脑病患儿血清 caspase-3 水平明显升高, 且血清 caspase-3 水平与病情严重程度密切相关<sup>[5]</sup>。基于现有的研究证据, 本研究旨在观察血清 caspase-3 在 ACMP 患者中的表达及意义, 并探讨其与 DEACMP 的关系, 现报道如下。

## 1 资料与方法

1.1 DEACMP 诊断标准 ACMP 患者经“假性治愈期”后突然起病, 表现为意识障碍、精神行为异常、锥体系及锥体外系功能障碍等症状<sup>[6]</sup>。

1.2 一般资料 选取 2015 年 1 月—2018 年 3 月延安大学附属医院收治的 119 例 ACMP 患者作为 ACMP 组, 均符合《现代职业病学手册》<sup>[7]</sup>中的 ACMP 诊断标准。纳入标准: (1)

年龄  $\geq 18$  岁; (2) 中毒至入院时间  $\leq 48$  h。排除标准: (1) 住院期间死亡者; (2) 合并严重肝肾肾功能不全、恶性肿瘤者; (3) 合并乙醇依赖症等精神疾病者; (4) 近 3 个月内出现过敏或接受激素、免疫抑制剂治疗者; (5) 妊娠期女性。ACMP 组患者中男 54 例, 女 65 例; 年龄 28~73 岁, 平均年龄 ( $48.0 \pm 12.6$ ) 岁。选取同期体检健康志愿者 50 例作为对照组, 其中男 25 例, 女 25 例; 年龄 30~68 岁, 平均年龄 ( $47.6 \pm 13.0$ ) 岁。另根据随访 90 d DEACMP 发生情况将 ACMP 组患者分为 DEACMP 亚组 31 例和痊愈亚组 88 例。ACMP 组和对对照组受试者性别 ( $\chi^2 = 0.302$ )、年龄 ( $t = 0.177$ ) 比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 具有可比性。本研究经延安大学附属医院医学伦理委员会审核批准, 所有受试者对本研究知情并签署知情同意书。

1.3 血清 caspase-3 水平检测 ACMP 患者、对照组分别于入院次日清晨和体检当日清晨采集空腹外周静脉血 3 ml,  $3\ 000$  r/min 离心 5 min (离心半径 4.0 cm), 留取上清液并置于  $-80$  °C 冰箱中保存待测; 采用酶联免疫吸附试验 (ELISA) 检测受试者血清 caspase-3 水平, 具体操作严格按照试剂盒 (购自武汉博士德生物工程有限公司) 说明书进行。

1.4 观察指标 (1) 比较 ACMP 组、对照组受试者血清 caspase-3 水平。(2) 采用格拉斯哥昏迷量表 (Glasgow Coma Scale, GCS) 评价 ACMP 患者病情严重程度。(3) 比较 DEACMP 亚组、痊愈亚组患者临床资料, 包括性别、年龄、体质指数 (BMI)、昏迷时间、接触 CO 时间、高压氧治疗时

间、入院时 GCS 评分、合并症（包括高血压、糖尿病、颅内疾病）、实验室检查指标〔包括丙氨酸氨基转移酶（ALT）、天冬氨酸氨基转移酶（AST）、尿素氮（BUN）、肌酸激酶（CK）、肌酸激酶同工酶（CK-MB）、caspase-3〕。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 19.0 统计学软件进行数据处理，符合正态分布的计量资料以  $(\bar{x} \pm s)$  表示，组间比较采用两独立样本 *t* 检验；不符合正态分布的计量资料以  $M(P_{25}, P_{75})$  表示，组间比较采用 Mann-Whitney *U* 检验；计数资料分析采用  $\chi^2$  检验；血清 caspase-3 水平与 ACMP 患者 GCS 评分间的相关性分析采用 Pearson 相关分析；DEACMP 影响因素分析采用多因素 Logistic 回归分析；绘制 ROC 曲线以评价血清 caspase-3 水平对 DEACMP 患者的预测价值。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

### 2 结果

2.1 ACMP 组和对照组血清 caspase-3 水平比较 ACMP 组患者血清 caspase-3 水平为  $(27.5 \pm 5.6)$  ng/L，高于对照组的  $(16.1 \pm 4.8)$  ng/L，差异有统计学意义 ( $t=12.568, P < 0.01$ )。

2.2 ACMP 组患者血清 caspase-3 水平与入院时 GCS 评分相关性分析 ACMP 组患者入院时 GCS 评分为  $(9.6 \pm 1.5)$  分；Pearson 相关分析结果显示，ACMP 患者血清 caspase-3 水平与入院时 GCS 评分呈负相关 ( $r=-0.360, P < 0.01$ )。

2.3 DEACMP 亚组与痊愈亚组患者临床资料比较 DEACMP 亚组患者年龄大于痊愈亚组，昏迷时间、接触 CO 时间长于痊愈亚组，入院时 GCS 评分低于痊愈亚组，颅内疾病发生率、血清 caspase-3 水平高于痊愈亚组，差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )；两组患者男性比例、BMI、高压氧治疗时间、高血压发生率、糖尿病发生率及 ALT、AST、BUN、CK、CK-MB 比较，差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ，见表 1)。

2.4 多因素 Logistic 回归分析 将表 1 中有统计学差异的指标为自变量，DEACMP 为因变量（变量赋值见表 2）行多因素 Logistic 回归分析，结果显示，接触 CO 时间、入院时 GCS 评

分及血清 caspase-3 水平是 DEACMP 的独立影响因素 ( $P < 0.01$ ，见表 3)。

表 2 DEACMP 影响因素的变量赋值

Table 2 Variable assignment of influencing factors of DEACMP

变量	赋值
年龄	实测值
昏迷时间	实测值
接触 CO 时间	实测值
入院时 GCS 评分	实测值
颅内疾病	无 =0, 有 =1
caspase-3	<30.0 ng/L=0, >30.0 ng/L=1
DEACMP	无 =0, 有 =1

表 3 DEACMP 影响因素的多因素 Logistic 回归分析

Table 3 Multivariate Logistic regression analysis on influencing factors of DEACMP

变量	$\beta$	SE	Wald $\chi^2$ 值	OR (95%CI)	P 值
接触 CO 时间	0.815	0.328	6.173	2.260 (1.188, 4.301)	<0.01
入院时 GCS 评分	-0.426	0.195	4.761	0.653 (0.445, 0.958)	0.002
caspase-3	0.620	0.239	6.712	1.858 (1.163, 2.970)	0.007

2.5 ROC 曲线 ROC 曲线显示，血清 caspase-3 水平预测 DEACMP 患者的曲线下面积 (AUC) 为 0.761 [95%CI (0.657, 0.865)]，最佳截断值为 30.0 ng/L，灵敏度、特异度分别为 77.4%、72.7%，见图 1。

### 3 讨论

大量动物实验结果已经证实细胞凋亡参与 DEACMP 的发生、发展，MICHIE 等<sup>[8]</sup>研究表明，ACMP 死亡患者的脑组织皮质、海马和基底核区均存在细胞凋亡现象。Caspase 家族是一组存在于细胞质中结构高度类似的蛋白酶，主要参与真核生物细胞凋亡的调节，而 caspase-3 是最终发挥生物效应

表 1 DEACMP 亚组与痊愈亚组患者临床资料比较

Table 1 Comparison of clinical data between DEACMP subgroup and recovery subgroup

组别	例数	男性	年龄	BMI ( $\bar{x} \pm s$ ,	昏迷时间	接触 CO 时间	高压氧治疗时	入院时 GCS 评	高血压
		[ <i>n</i> (%) ]	( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	kg/m <sup>2</sup> )	( $\bar{x} \pm s$ , h)	( $\bar{x} \pm s$ , h)	间 ( $\bar{x} \pm s$ , d)	分 ( $\bar{x} \pm s$ , 分)	[ <i>n</i> (%) ]
DEACMP 亚组	31	12 (38.7)	53.2 ± 13.7	24.2 ± 4.6	36.8 ± 11.6	15.2 ± 3.9	15.1 ± 5.8	7.8 ± 1.7	5 (16.1)
痊愈亚组	88	42 (47.7)	46.2 ± 11.9	23.8 ± 3.5	30.1 ± 9.4	9.4 ± 3.2	16.4 ± 5.1	10.2 ± 1.5	8 (9.1)
检验统计量值		0.752 <sup>a</sup>	2.710	0.488	3.189	8.198	1.149	7.427	1.167 <sup>a</sup>
P 值		0.386	0.008	0.627	0.002	<0.01	0.253	<0.01	0.280
组别	糖尿病	颅内疾病	ALT ( $\bar{x} \pm s$ ,	AST ( $\bar{x} \pm s$ ,	BUN ( $\bar{x} \pm s$ ,	CK ( $\bar{x} \pm s$ ,	CK-MB	caspase-3 [ $M(P_{25}$ ,	
	[ <i>n</i> (%) ]	[ <i>n</i> (%) ]	U/L)	U/L)	mmol/L)	U/L)	( $\bar{x} \pm s$ , U/L)	$P_{75}$ ), ng/L]	
DEACMP 亚组	3 (9.7)	8 (25.8)	38 ± 10	40 ± 12	7.2 ± 1.4	116 ± 30	23 ± 5	32.5 (30.0, 34.5)	
痊愈亚组	6 (6.8)	9 (10.2)	37 ± 9	38 ± 11	7.3 ± 1.0	120 ± 27	23 ± 4	26.8 (23.6, 30.8)	
检验统计量值	0.268 <sup>a</sup>	4.544 <sup>a</sup>	0.536	0.882	0.552	0.760	0.681	4.311 <sup>b</sup>	
P 值	0.605	0.033	0.593	0.380	0.582	0.449	0.497	<0.01	

注：BMI= 体质指数，GCS= 格拉斯哥昏迷量表，ALT= 丙氨酸氨基转移酶，AST= 天冬氨酸氨基转移酶，BUN= 尿素氮，CK= 肌酸激酶，CK-MB= 肌酸激酶同工酶，caspase-3= 半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3，DEACMP= 急性一氧化碳中毒后迟发性脑病；<sup>a</sup> 为  $\chi^2$  值，<sup>b</sup> 为 *u* 值，余检验统计量值为 *t* 值

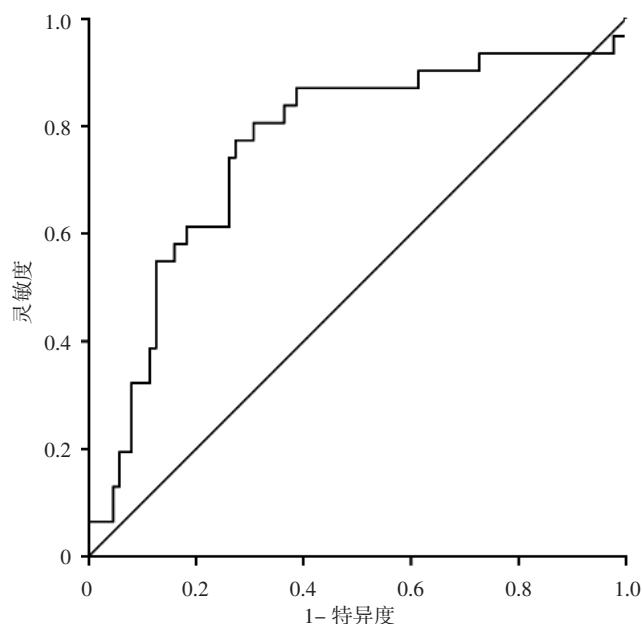


图1 血清 caspase-3 水平预测 DEACMP 患者的 ROC 曲线

Figure 1 ROC curve for serum caspase-3 level in predicting DEACMP patients

的蛋白酶，其是细胞凋亡级联反应的核心，因此 caspase-3 水平可一定程度反映机体细胞凋亡程度<sup>[4, 9]</sup>。周准等<sup>[10]</sup>研究表明，ACMP 大鼠模型脑组织细胞 caspase-3 水平较正常脑组织细胞明显增加；TOFIGHI 等<sup>[11]</sup>在细胞体外培养中发现，及早 caspase-3 抑制剂可明显减少因接触 CO 而导致的凋亡细胞数目，可见 caspase-3 可能参与 ACMP 后脑损伤过程。目前，ACMP 动物模型或患者血清 caspase-3 水平变化情况鲜有报道。宋诩等<sup>[5]</sup>研究表明，新生儿缺血缺氧性脑病患儿血清 caspase-3 水平明显升高，且血清 caspase-3 水平与病情严重程度密切相关，因此笔者推测 ACMP 患者血清 caspase-3 水平可能存在相似结果。本研究结果显示，ACMP 患者血清 caspase-3 水平高于对照组，且血清 caspase-3 水平与 ACMP 患者入院时 GCS 评分呈负相关，完全支持本课题组的前期推测，究其原因与大量 CO 与血红蛋白结合而导致组织缺血缺氧，进而造成细胞凋亡所致。

研究表明，轻度 ACEM 患者 DEACMP 发生率为 10%~30%，重度 ACMP 患者其发生率高达 50% 以上<sup>[6]</sup>。ACMP 患者“假性治愈期”时间长短不一，且缺少准确、可靠的预测指标，进而导致临床针对 DEACMP 的防治无从下手。因此，寻找 DEACMP 早期预测指标是目前 ACMP 研究的热点，而深入探讨 DEACMP 具体发病机制是该疾病未来预防和治疗的关键。近年多项动物实验结果显示，DEACMP 模型脑组织 Bax、Bcl-2、Bad、Fas、FasL 等凋亡因子表达明显升高<sup>[1-3, 12-13]</sup>。本研究结果显示，DEACMP 亚组患者血清 caspase-3 水平高于痊愈亚组，且血清 caspase-3 水平是 DEACMP 的独立影响因素，进一步证实细胞凋亡在 DEACMP 发病中具有关键作用。另外，本研究结果显示，接触 CO 时间、入院时 GCS 评分亦是 DEACMP 的独立影响因素。既往研究表明，年龄、中毒时间、昏迷时间、吸入 CO 浓度及早期高压氧治疗时间是 DEACMP

的独立影响因素<sup>[14]</sup>，本研究结果与之相似。本研究结果还显示，血清 caspase-3 水平预测 ACMP 患者 DEACMP 的 AUC 为 0.761 [95%CI (0.657, 0.865)]，提示血清 caspase-3 水平对 DEACMP 患者具有一定的预测价值，但在临床工作中仍需参考包括接触 CO 时间及入院时 GCS 评分在内的其他指标以提高预测准确性。

综上所述，ACMP 患者血清 caspase-3 水平明显升高且出现 DEACMP 者血清 caspase-3 水平高于痊愈者；血清 caspase-3 水平与 ACMP 患者昏迷程度相关，是 DEACMP 的独立影响因素，对 DEACMP 患者具有一定预测价值；但本研究是小样本量的单中心研究，结果结论存在选择性偏倚，后续仍需联合多中心、大样本量的研究进一步证实；其次，患者 CO 中毒时间并不能明确，且未就 ACMP 患者发病急性期血清 caspase-3 水平进行动态监测，而仅于患者入院次日清晨留取标本进行检测，故患者从 CO 中毒到样本收集的时间存在差异，可能对结果造成影响。

作者贡献：刘莹莹、屈永才进行文章的构思与设计，撰写论文，并对文章整体负责，监督管理；刘贇、马利进行数据收集、整理、分析及结果分析与解释；屈永才负责文章的质量控制及审校。

本文无利益冲突。

#### 参考文献

- [1] JURIC D M, FINDERLE Z, ŠUPUT D, et al. The effectiveness of oxygen therapy in carbon monoxide poisoning is pressure- and time-dependent: a study on cultured astrocytes [J]. *Toxicol Lett*, 2015, 233 (1): 16-23. DOI: 10.1016/j.toxlet.2015.01.004.
- [2] BRVAR M, LUZAR B, FINDERLE Z, et al. The time-dependent protective effect of hyperbaric oxygen on neuronal cell apoptosis in carbon monoxide poisoning [J]. *Inhal Toxicol*, 2010, 22 (12): 1026-1031. DOI: 10.3109/08958378.2010.510152.
- [3] FAN D F, HU H J, SUN Q, et al. Neuroprotective effects of exogenous methane in a rat model of acute carbon monoxide poisoning [J]. *Brain Res*, 2016, 1633: 62-72. DOI: 10.1016/j.brainres.2015.12.019.
- [4] BRVAR M, LUZAR B, FINDERLE Z, et al. The time dependant protective effect of hyperbaric oxygen on neuronal cell apoptosis in carbon monoxide poisoning [J]. *Toxicol Lett*, 2009, 189: S253. DOI: 10.1016/j.toxlet.2009.06.796.
- [5] 宋诩, 姚宝珍. 新生儿缺血缺氧性脑病血清 Caspase-3 与脑组织代谢产物的检测及其临床意义 [J]. *武汉大学学报 (医学版)*, 2017, 38 (1): 104-107. DOI: 10.14188/j.1671-8852.2017.01.025. SONG X, YAO B Z. Detection and clinical significance of serum caspase-3 and brain metabolites in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy [J]. *Medical Journal of Wuhan University*, 2017, 38 (1): 104-107. DOI: 10.14188/j.1671-8852.2017.01.025.
- [6] 袁聪, 张晓莉, 曾皎, 等. 验证急性一氧化碳中毒后迟发性脑病预测概率方程的研究 [J]. *新乡医学院学报*, 2017, 34 (1): 29-32. YUAN C, ZHANG X L, ZENG J, et al. Validation the prediction

probability equation of delayed encephalopathy after acute carbon monoxide poisoning [J]. Journal of Xinxiang Medical University, 2017, 34 (1): 29-32.

[7] 刘镜愉. 现代职业病诊疗手册 [M]. 北京: 北京医科大学、中国协和医科大学联合出版社, 1997.

[8] MICHIEU T, ISHIKAWA T, QUAN L, et al. Immunohistochemical distribution of single-stranded DNA in the brain in medico-legal autopsy cases of carbon monoxide intoxication [J]. Jpn J Toxicol, 2008, 21 (1): 63-68.

[9] GLUSHAKOVA O Y, GLUSHAKOV A O, BORLONGAN C V, et al. Role of caspase-3-mediated apoptosis in chronic caspase-3-cleaved tau accumulation and blood-brain barrier damage in the corpus callosum after traumatic brain injury in rats [J]. J Neurotrauma, 2018, 35 (1): 157-173. DOI: 10.1089/neu.2017.4999.

[10] 周准, 李国前, 王杰华, 等. 丁苯酞对大鼠急性一氧化碳中毒后半胱氨酸蛋白酶-3和半胱氨酸蛋白酶-9表达的影响 [J]. 中国临床药理学杂志, 2017, 33 (8): 722-725. DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2017.08.014.

ZHOU Z, LI G Q, WANG J H, et al. Effects of dl-3-n-butylphthalide on expression of caspase-3 and caspase-9 mRNA and protein in rats with acute severe carbon monoxide poisoning [J]. The Chinese Journal of Clinical Pharmacology, 2017, 33 (8): 722-725. DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2017.08.014.

[11] TOFIGHI R, TILLMARK N, DARÉ E, et al. Hypoxia-independent apoptosis in neural cells exposed to carbon monoxide in vitro [J]. Brain Res, 2006, 1098 (1): 1-8. DOI: 10.1016/j.brainres.2006.04.095.

[12] 彭道勇, 王苏平, 张志清, 等. 一氧化碳中毒迟发记忆障碍小鼠海马神经细胞凋亡的初步研究 [J]. 大连医科大学学报, 2006, 28 (1): 1-3, 6. DOI: 10.3969/j.issn.1671-7295.2006.01.001.

PENG D Y, WANG S P, ZHANG Z Q, et al. Preliminary study about hippocampal neural apoptosis in mice of delayed amnesia induced by carbon monoxide poisoning [J]. Journal of Dalian Medical University, 2006, 28 (1): 1-3, 6. DOI: 10.3969/j.issn.1671-7295.2006.01.001.

[13] 穆永茂, 臧贺川, 刘和亮, 等. 急性一氧化碳中毒大鼠脑红蛋白表达变化的研究 [J]. 脑与神经疾病杂志, 2008, 16 (4): 379-382. DOI: 10.3969/j.issn.1006-351X.2008.04.046.

MU Y M, ZANG H C, LIU H L, et al. Study of the expression of neuroglobin in rats after acute carbon monoxide poisoning [J]. Journal of Brain and Nervous Diseases, 2008, 16 (4): 379-382. DOI: 10.3969/j.issn.1006-351X.2008.04.046.

[14] 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): 5-8.

(收稿日期: 2020-01-02; 修回日期: 2020-03-01)  
(本文编辑: 李越娜)

· 指南 · 共识 · 标准 ·

# 《特殊类型高血压临床诊治要点专家建议》中高血压合并相关心血管疾病降压治疗推荐 (三)

## ☆ 高血压合并左心室肥厚的治疗要点

(1) 推荐使用肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (RAAS) 抑制剂联合钙离子通道阻滞剂 (CCB) 或利尿剂 (I A); (2) 收缩压应降至 120~130 mm Hg (1 mm Hg=0.133 kPa) (II a B)。

## ☆ 高血压合并心力衰竭常规治疗及治疗的特殊点

(1) 及早控制血压: 早期降压达标是治疗高血压心脏病的首要任务, 应考虑收缩压目标值 <140 mm Hg。(2) 逆转左心室肥厚: Framingham 心脏研究通过长期随访已经证实逆转左心室肥厚, 心血管死亡率下降。逆转左心室肥厚包括非药物治疗: 优化生活方式, 低盐饮食; 控制体质量; 限酒; 减少某些交感活性激素, 如儿茶酚胺升高、RAAS 激活应激状态等。降压药物中血管紧张素转换酶抑制剂 (ACEI)、血管紧张素 II 受体拮抗剂 (ARB) 可能预防左心室肥厚及心肌纤维化的发生。动物实验和人体研究也证实 CCB 能逆转左心室肥厚。(3) 心力衰竭治疗: 心力衰竭一旦出现明显症状时死亡率就很高, 因此要加强对早期无症状心力衰竭 (收缩期或舒张期心功能减退) 的防治。对于收缩性心力衰竭, 建议使用 ACEI、β-受体阻滞剂、利尿剂、ARB 和 / 或醛固酮受体拮抗剂, 降低病死率及住院率。对于舒张性心力衰竭 (射血分数保留的心力衰竭) 的高血压患者, 至今尚无证据显示降压治疗或者任何降压药物是有益的。然而, 对于这些患者及高血压合并收缩功能下降的患者, 应考虑将收缩压降至 140 mm Hg 以下。

来源: 中国中医药研究促进会中西医结合心血管病预防与康复专业委员会高血压专家委员会, 北京高血压防治协会, 中国高血压联盟, 等. 特殊类型高血压临床诊治要点专家建议 [J]. 中国全科医学, 2020, 23 (10): 1202-1228. [[www.chinagp.net](http://www.chinagp.net)]