

本文引用: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. DOI:10.7683/xyxyxb.2017.01.008.

【临床研究】

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

袁聪¹, 张晓莉¹, 曾皎¹, 顾家鹏¹, 李瑞杰², 张萍¹, 张帆¹, 韩永凯¹,
王旭生¹, 田晓杰¹, 时婷婷¹, 沈娟¹, 魏平¹, 韩亚州³, 赵国有⁴, 顾仁骏¹

(1.新乡医学院第二附属医院神经内科,河南 新乡 453002;2.郑州市第二人民医院神经内科,河南 郑州 450000;3.沁阳市人民医院神经内科,河南 沁阳 454550;4.武陟县人民医院神经内科,河南 武陟 454950)

摘要: **目的** 验证急性一氧化碳中毒后迟发性脑病(DEACMP)预测概率方程的可靠程度,评价其对该病的临床预测价值。**方法** 以2001年1月至2014年12月豫北地区3座城市12家医院符合急性一氧化碳中毒(ACMP)诊断标准的752例住院患者为研究对象,采集患者基本信息并随访至清醒后90 d。应用秦洁等1987年10月至1990年3月从中国人民解放军海军总医院收集的被诊断为ACMP的223例患者随访结果分析中所得出的预测发生DEACMP的概率logistic回归方程,计算ACMP患者发生DEACMP的概率。预测结果与实际DEACMP发病率相比较,分析该方程的符合率及临床预测价值。**结果** 752例ACMP患者在随访期内实际有127例发生DEACMP,发生率16.9%,预测概率 $\geq 50\%$ 时,实际发生DEACMP者19例,明显低于理论推测发病数49例($\chi^2 = 20.27, P < 0.05$);预测概率分别 $\geq 60.0\%$ 、 $\geq 80.0\%$ 、 $\geq 90.0\%$ 时,实际发生DEACMP者分别为13、3、2例,明显低于理论推测发病数37、21、8例($\chi^2 = 19.30、25.07、8.10, P < 0.05$)。随着预测概率的增加,实际发生DEACMP的比率逐渐降低。预测概率越大,患者发生DEACMP假阴性率越大,灵敏度越低,假阳性率越小,特异度越高,诊断符合率越小。**结论** 应用DEACMP预测概率方程预测本研究752例ACMP患者发生DEACMP的概率与实际发病情况符合率很低。

关键词: 急性一氧化碳中毒;迟发性脑病;预测概率方程

中图分类号: R135.1⁺4 **文献标志码:** A **文章编号:** 1004-7239(2017)01-0029-04

Validation the prediction probability equation of delayed encephalopathy after acute carbon monoxide poisoning

YUAN Cong¹, ZHANG Xiao-li¹, ZENG Jiao¹, GU Jia-peng¹, LI Rui-jie², ZHANG Ping¹, ZHANG Fan¹, HAN Yong-kai¹, WANG Xu-sheng¹, TIAN Xiao-jie¹, SHI Ting-ting¹, SHEN Juan¹, WEI Ping¹, HAN Ya-zhou³, ZHAO Guo-you⁴, GU Ren-jun¹

(1. Department of Neurology, the Second Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University, Xinxiang 453002, Henan Province, China; 2. Department of Neurology, the Second People's Hospital of Zhengzhou, Zhengzhou 450000, Henan Province, China; 3. Department of Neurology, the People's Hospital of Qinyang, Qinyang 454550, Henan Province, China; 4. Department of Neurology, the People's Hospital of Wuzhi, Wuzhi 454950, Henan Province, China)

Abstract: **Objective** To verify the reliability of the probabilistic equation of delayed encephalopathy (DEACMP) after acute carbon monoxide poisoning and evaluate its clinical predictive value. **Methods** A total of 752 inpatients with acute carbon monoxide poisoning (ACMP) were recruited from 12 hospitals in three cities in the northern part of Henan province from January 2001 to December 2014. The clinical information of each ACMP patient was collected and they were followed-up for 90 days after poisoning awake. The probabilistic logistic regression equation for predicting DEACMP was obtained from the follow-up analysis results of 223 patients diagnosed with ACMP from October 1987 to March 1990 in PLA Navy General Hospital by QIN Jie *et al.* The occurrence probability of DEACMP of patients was calculated; and the predicted results were compared with the actual incidence of DEACMP to analyse the accuracy of the equation and clinical predictive value. **Results** One hundred and twenty-seven (16.9%, 127/752) patients demonstrated DEACMP. When prediction probability greater than or equal to 50%, the actual DEACMP patients was 19, the number was significantly lower than the theory predicts number (49) ($\chi^2 = 20.27, P < 0.05$). When the prediction probability greater than or equal to 60.0%, 80.0%, 90.0%, the actual occurrence of

DOI: 10.7683/xyxyxb.2017.01.008

收稿日期: 2016-07-21

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(编号:81671319); 河南省科技厅科技攻关计划资助项目(编号:0624410035)。

作者简介: 袁聪(1991-), 女, 河南南阳人, 硕士研究生在读, 研究方向: 痴呆及其相关疾病、癫痫。

通信作者: 顾仁骏(1961-), 男, 河南新乡人, 硕士, 教授、主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向: 痴呆及其相关疾病、癫痫; E-mail: guenrenjun1961@163.com。

DEACMP was 3 cases, 2 cases and 13 cases, respectively; which was significantly lower than the theory predicts number (37, 21, 8 cases) ($\chi^2 = 19.30, 25.07, 8.10; P < 0.05$). With the increasing of the predicted probability, the actual ratio of DEACMP decreased. The greater the prediction probability, the greater the false-negative rate of patients with DEACMP, the lower the sensitivity, the lower the false positive rate, the higher the specificity, the smaller the diagnostic coincidence rate. **Conclusion** The ACMP predictive probability equation predicts the incidence of DEACMP in 752 ACMP patients in this study is very low in accordance with the actual morbidity.

Key words: acute carbon monoxide poisoning; delayed encephalopathy; prediction probability equation

急性一氧化碳中毒 (acute carbon monoxide poisoning, ACMP) 昏迷患者在意识清醒后的 2~60 d 假愈期内有 10%~30% 的患者发生 ACMP 后迟发性脑病 (delayed encephalopathy after ACMP, DEACMP)^[1], 该病主要表现为以急性痴呆为主的神经精神症状, 致残率高, 给患者及其家属带来沉重的精神压力和生活负担。目前, 对该病还无可靠的预测方法及预防治疗措施。1992 年, 秦洁等^[2]曾对解放军海军总医院高压氧科 223 例 ACMP 住院患者进行了流行病学调查研究, 结果发现, ACMP 后发生 DEACMP 的危险因素有 6 种, 分别是: 年龄 > 40 岁、职业以脑力劳动为主、既往有高血压病史、急性期昏迷时间持续 2~3 d、清醒后头晕乏力持续时间较长及恢复期有精神刺激, 并且建立了预测 DEACMP 发生概率的 logistic 回归方程。1994 年, 王玉萍等^[3]对同一家医院 57 例 ACMP 住院患者利用该方程进行了预测, 并与随访得到的实际发生 DEACMP 的百分率进行了比较, 验证了该预测方程的实用性。近年来, 对疾病影响因素的流行病学研究多采用大样本、多中心的全面性研究, 为验证该预测方程在其他地区的符合率和可靠性, 作者选择豫北地区 3 座城市 12 家医院 2001 年 1 月至 2014 年 12 月 752 例 ACMP 住院患者进行 ≥90 d 的随访, 在其急性期利用该回归方程计算发生 DEACMP 的可能概率, 得出 DEACMP 的预测概率 P 值, 并与随访后实际发生 DEACMP 的概率进行比较, 观察该预测方程在豫北地区的可靠性, 评价其临床应用价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2001 年 1 月至 2014 年 12 月在豫北地区新乡医学院第一附属医院 (卫辉市)、新乡医学院第二附属医院 (新乡市)、新乡医学院第三附属医院 (新乡市)、新乡市中心医院 (新乡市)、新乡市第一人民医院 (新乡市)、新乡市第二人民医院 (新乡市)、解放军 371 中心医院 (新乡市)、河南宏力医院 (长垣县)、沁阳市人民医院 (焦作市)、武陟县人民医院 (焦作市)、安阳市人民医院 (安阳市)、安阳钢铁集团有限责任公司职工总医院 (安阳市) 等 12 家医院确诊的、符合入组标准和排除标准的

ACMP 住院患者 752 例, 其中男 368 例, 女 384 例, 年龄 40~90 岁, 平均 (67.6 ± 12.3) 岁; 昏迷时间 0.5~192.0 h, 其中 0.5~12.0 h 者 550 例, 13.0~24.0 h 者 113 例, 25.0~48.0 h 者 53 例, >48.0 h 者 36 例。

1.2 方法

1.2.1 诊断标准 ACMP: 有明确的 ACMP 昏迷史, 符合 ACMP 诊断标准 (GB8781-88)^[4]。DEACMP: ACMP 意识障碍恢复后, 经过 2~60 d 的“假愈期”后再次出现以下临床表现: (1) 精神及意识障碍: 呈痴呆、木僵、谵妄状态或去皮质状态; (2) 锥体外系神经障碍: 出现震颤麻痹综合征的表现; (3) 锥体系神经损害: 如偏瘫、病理反射阳性或二便失禁; (4) 大脑皮质局灶性功能障碍: 如失语、失明或出现继发性癫痫。颅脑计算机断层扫描 (computer tomography, CT) 或核磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI) 检查可发现双侧苍白球对称性病灶和大脑白质广泛脱髓鞘改变; 脑电图检查可发现中度和重度广泛性异常^[5]。

1.2.2 入组标准 (1) 符合 ACMP、DEACMP 诊断标准; (2) 均为住院患者, 接受正规内科治疗; (3) 随访时间 ≥90 d。

1.2.3 排除标准 年龄 < 40 岁或 > 90 岁, 无昏迷史, 无假愈期, 病历不完整, ACMP 死亡、失访等。

1.2.4 ACMP 情况调查表 包括患者年龄、性别、职业、文化程度、既往疾病史、吸烟史、饮酒史、家庭收入、居住环境、平时营养状态、昏迷时间 (从发现昏迷至意识清楚的时间)、昏迷程度、丧偶、清醒后是否有重大精神刺激 (如生气等)、清醒后不适症状和持续时间、睡眠状况、体格检查、实验室检查、影像学检查、电生理学检查、并存疾病、并发症、高压氧和药物治疗情况、住院时间等 26 项观察指标, 由患者所住医院的经治医师填写。

1.2.5 随访调查 采用预设随访调查表调查患者 ACMP 后 90 d 内出现 DEACMP 的主要症状。

1.2.6 资料收集及质量监控 调查员均由患者的经治医师担任, 调查前进行统一培训。调查表填写完成后均由专人审核, 住院期间发生 DEACMP 或出院后发生 DEACMP 而再次住院的患者除外, 其余患

者均采用电话方式随访,对可疑 DEACMP 患者经复查后确诊。

1.2.7 DEACMP 发生概率的计算方法 根据秦洁等^[2]制定的 logistic 回归方程: $Ln[P/(1-P)] = -7.52 + 0.07X_1 + 1.57X_2 + 1.85X_3 + 2.58X_4 + 0.13X_5 + 1.70X_6$ 。其中 P 为 DEACMP 的发生概率; X_1 为年龄(岁); X_2 为职业(1:脑力劳动,0:体力劳动); X_3 为高血压病史(1:有,0:无); X_4 为昏迷 2~3 d(1:是,0:不是); X_5 为清醒后头晕及乏力持续时间(天); X_6 为恢复期精神刺激(1:有,0:无)。

将 752 例入组患者的上述 6 项指标代入回归方程,计算出每位患者在假愈期内发生 DEACMP 的预测概率。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 17.0 软件进行统计分析,计数资料采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 DEACMP 发生率 在随访期内,实际有 127 例发生 DEACMP,发生率为 16.9% (127/752)。DEACMP 患者假愈期 1~60 d,其中 1~7 d 者 19 例,8~21 d 者 68 例,22~28 d 者 18 例,29~60 d 者 22 例,中位数(17.00 ± 11.57)d,多集中在 ACMP 清醒后 2~3 周。

2.2 不同预测概率下理论发病人数和实际发病人数比较 结果见表 1。752 例 ACMP 患者中预测发生 DEACMP 概率 $\geq 50\%$ 时,理论推测发生 DEACMP 49 例,而实际发病 19 例,两者比较差异有统计学意义($\chi^2 = 20.27, P < 0.05$);预测发生 DEACMP 概率分别为 $\geq 60.0\%$ 、 $\geq 80.0\%$ 、 $\geq 90.0\%$ 时,理论推测发生 DEACMP 患者数分别为 37、21、8 例,而实际发病患者数分别为 13、3、2 例,理论推测发生概率与实际发生概率相比,理论推测发生概率显著高于实际发生概率,差异均有统计学意义($\chi^2 = 19.30、25.07、8.10, P < 0.05$)。

表 1 不同预测概率下理论发病人数和实际发病人数比较

Tab.1 Comparison of theory and the actual number under different prediction probability

项目	$\geq 50\%$	$\geq 60\%$	$\geq 80\%$	$\geq 90\%$
理论发病人数	49	37	21	8
实际发病人数	19	13	3	2
χ^2	20.27	19.30	25.07	8.10
P	0.000	0.000	0.000	0.015

2.3 不同预测概率的假阳性率、假阴性率、特异度及敏感度比较 结果见表 2。由表 2 可见,随着 ACMP 患者发生 DEACMP 的预测概率逐渐升高,实际发病的假阳性率逐渐降低,而假阴性率逐渐升高;预测概率 $\geq 80.0\%$ 时,实际发病的假阳性率仅为

3.7%,但假阴性率达 97.6%;预测概率 $\geq 90\%$ 时,假阳性率降至 1.1%,但假阴性率高达 98.4%。同时还发现随着特异度逐渐升高,灵敏度逐渐下降;在 80.0% 预测概率下,该方程预测 DEACMP 的特异度为 96.3%,而灵敏度仅为 2.4%;预测概率 $\geq 90.0\%$ 时,特异度可达 98.9%,但灵敏度降至 1.6%。随着预测概率由 $\geq 50.0\%$ 逐渐升至 $\geq 90.0\%$,而诊断符合率也从 69.4% 逐渐下降至 32.2%。

表 2 不同预测概率下预测 ACMP 患者发生 DEACMP 的特异度及敏感度

Tab.2 Specific and sensitivity in predicting occurrence of DEACMP in ACMP patients under different prediction probability

项目	预测概率			
	$\geq 50\%$	$\geq 60\%$	$\geq 80\%$	$\geq 90\%$
假阳性率	13.0%	7.0%	3.7%	1.1%
假阴性率	85.0%	89.8%	97.6%	98.4%
特异度	87.0%	92.2%	96.3%	98.9%
灵敏度	15.0%	10.2%	2.4%	1.6%
诊断符合率	69.4%	60.7%	31.5%	32.2%

3 讨论

本研究符合入组标准和排除标准的 752 例 ACMP 患者中有 127 例发生 DEACMP,实际发病率为 16.9%,与国、内外报道 10.0%~30.0% 的发病率结果一致^[1-2]。将 752 例 ACMP 患者基本资料代入预测方程计算发现,随着预测概率由 $\geq 50.0\%$ 逐渐升至 $\geq 90.0\%$,预测方程诊断符合率从 69.4% 逐渐下降至 32.2%,与王玉萍等^[3] 71.9%~96.5% 的诊断符合率相差甚远,预测方程可靠性有待进一步验证。

本文资料显示,预测概率 $\geq 50.0\%$ 时,实际发生 DEACMP 者 19 例,与理论推测发病 49 例比较差异有统计学意义;预测概率为 $\geq 60.0\%$ 、 $\geq 80.0\%$ 、 $\geq 90.0\%$ 时,实际发生 DEACMP 的患者分别为 13、3、2 例,分别与理论推测发病 37、21、8 例比较差异有统计学意义。同时还发现,随着预测概率的增加,实际发生 DEACMP 的比率逐渐降低。出现上述结果可能与不同地区的 ACMP 患者发生 DEACMP 的主要危险因素不同或在回归方程中的权重不同有关。

作者从回归方程中发现,6 个危险因素中“昏迷持续时间 2~3 d”这一因素在方程中所占权重最大,说明在 DEACMP 发病过程中,昏迷时间是最为重要的一个发病因素,对预测概率结果影响也最大。若两样本资料的该影响因素差异较大,则预测方程预测 DEACMP 发生的概率就偏离实际较大。因此,作者对比分析本研究与秦洁等^[2]在北京地区研究的两样本资料发现,北京地区的 188 例 ACMP 患者

中,昏迷时间 < 12 h 者 103 例,发病者 12 例,发病率 11.65%; 12.5 ~ 24.0 h 者、24.5 ~ 48.0 h 者及 > 48.5 h 者分别为 28、28、29 例,发病者分别为 4、3、8 例,发病率分别为 14.29%、10.71%、27.59%;而在本研究 752 例 ACMP 患者中,昏迷持续时间 < 12 h 者 550 例,发病者为 51 例,发病率为 9.27%, 12.5 ~ 24.0 h 者、24.5 ~ 48.0 h 者及 > 48.5 h 者分别为 113、53、36 例,发病者分别为 39、16、21 例,发病率分别为 34.51%、30.19%、58.33%;从昏迷时间分布上可以发现二者差异有统计学意义。说明北京地区 ACMP 患者昏迷时间比较长,这可能是由于不同时间段、不同区域间患者的生活环境以及医疗水平不同,患者 ACMP 后治疗方案不同,对 ACMP 患者昏迷时间产生了一定影响,而昏迷时间的不一致性致使预测方程所得概率与实际不符。

对比众多不同地区关于 DEACMP 危险因素的研究,作者还发现“年龄”这一危险因素差别也比较大。在北京地区的研究中,其 ACMP 患者年龄为 13 ~ 78 岁,平均 37.0 岁^[2];而本研究 752 例 ACMP 患者年龄为 40 ~ 90 岁,平均 67.6 岁,两样本平均年龄相差近 30 岁,代入预测方程后使 *P* 值偏大,虽假阴性率升高,但灵敏度降低,这也许是该方程预测结果与实际不符的最主要原因。ACMP 患者年龄越大,发生 DEACMP 的可能性就越大,这是众多有关 DEACMP 危险因素研究的共同结果^[6-8],说明若仅以该预测方程来判断 ACMP 患者发生 DEACMP 的可能性,而忽略不同地区、不同年龄段的研究总体之间危险因素存在的差异,会出现与实际不符的风险。

从方程预测价值上来看,理想结果是假阳性率及假阴性率最低,而特异性、敏感性及诊断符合率最高,为更好地预测 DEACMP,应尽量降低漏诊病例,即假阴性率尽可能低和灵敏度尽可能高。在本研究中,随着 ACMP 患者发生 DEACMP 的预测概率逐渐升高,实际发病的假阳性率逐渐降低,而假阴性率逐渐升高,即误诊率降低但漏诊率升高。预测概率 $\geq 90.0\%$ 时,灵敏度甚至降至 1.6%,漏诊率达到 98.5%,几乎无预测意义。再结合本研究计算 DEACMP 发生概率结果,实际发生 DEACMP 的情况与预测发生 DEACMP 的情况并不一致,甚至相差甚大,说明该方程在预测 DEACMP 发病的可靠性方面存在一定的缺陷,并不能有效地预测所有地区 DEACMP 的发生率。

综上所述,无论是“昏迷时间长短”还是“年龄”等危险因素的原因,秦洁等^[2]针对北京地区研究的预测回归方程并不能全面可靠地预测豫北地区 ACMP 患者发生 DEACMP 的概率,原因在于不同区

域、不同年龄、不同总体之间的患者,其危险因素类别、程度存在较大差别,仅仅利用该回归方程计算其预测概率可靠性不大,容易出现与实际结果发生偏移的风险。根据目前相关研究结果^[2,6-10],结合本组资料,作者认为 DEACMP 的发病危险因素与年龄大、昏迷时间长、头颅 CT 检查显示双侧大脑白质脱髓鞘改变、精神刺激等因素有关,早期积极的高压氧治疗,可以减少 DEACMP 的发生率^[11]。对 ACMP 患者发生 DEACMP 的预测应从多方面来评价,为了得到更加可靠的、适合多个地区的预测 DEACMP 发病危险因素的回归方程,建议在全国范围内进行多地区、多中心、大样本、多因素的队列研究,为 DEACMP 的诊断和预防提供更加确切的证据,对在假愈期存在以上危险因素的 ACMP 患者应特别注意,每周进行 1 次脑电图检查,连续 8 周,如果出现异常—正常—再异常,就很有可能出现 DEACMP^[5],应提前给予高压氧结合药物治疗,并加强随访,以期减少 DEACMP 的发生率和致残率。

参考文献:

- [1] HAN S T, BHOPALE V M, THORN S R. Xanthine oxidoreductase and neurological sequelae of carbon monoxide poisoning[J]. *Toxicol Lett*, 2007, 170(2): 111-115.
- [2] 秦洁, 陈曙喏, 何凤生, 等. 急性一氧化碳中毒性迟发脑病发病有关因素研究[J]. *中华预防医学杂志*, 1992, 26(1): 25-27.
- [3] 王玉萍, 陈曙喏, 秦洁, 等. 急性一氧化碳中毒迟发脑病预测概率的研究[J]. *中国工业医学杂志*, 1994, 7(2): 81-82.
- [4] 刘镜愉, 赵金垣, 史志澄. 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: 386-388.
- [5] 顾仁骏. 急性一氧化碳中毒及其迟发性脑病的临床诊疗[J]. *中国全科医学*, 2013, 16(6B): 1943-1944.
- [6] 王伟强, 王勤勇, 李丽, 等. 一氧化碳中毒迟发性脑病危险因素分析[J]. *中国医药*, 2013, 8(1): 36-39.
- [7] KUDO K, OTSUKA K, YAGI J, et al. Predictors for delayed encephalopathy following acute carbon monoxide poisoning[J]. *BMC Emerg Med*, 2014, 14(3): 1-7.
- [8] HU H J, PAN X W, 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.
- [9] 周美宁, 武涛. 急性一氧化碳中毒迟发性脑病易患因素分析[J]. *当代医学*, 2013, 19(21): 79-80.
- [10] 高峰, 李电申, 生学明, 等. 急性一氧化碳中毒迟发性脑病的临床相关因素及 CT 研究[J]. *中国临床康复*, 2003, 7(25): 3524.
- [11] WEAVER L K, VALENTINE K J, HOPKINS R O. Carbon monoxide poisoning: risk factors for cognitive sequelae and the role of hyperbaric oxygen[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2007, 176(5): 491-497.

(本文编辑:徐刚珍 英文编辑:孟月)