

### 【临床研究】

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: guerenjun1961@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)<sup>[1]</sup>, 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<sup>[2]</sup>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<sup>[3]</sup>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  $(67.6 \pm 12.3)$  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)<sup>[4]</sup>。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<sup>[5]</sup>。

**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<sup>[2]</sup>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  $\chi^2$  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≥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≥60.0%、≥80.0%、≥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	≥50%	≥60%	≥80%	≥90%
理论发病人数	49	37	21	8
实际发病人数	19	13	3	2
$\chi^2$	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≥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≥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≥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≥50.0% 逐渐升至≥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			
	≥50%	≥60%	≥80%	≥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<sup>[1-2]</sup>。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≥50.0% 逐渐升至≥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<sup>[3]</sup> 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≥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≥60.0%、≥80.0%、≥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<sup>[2]</sup> 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<sup>[2]</sup>;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<sup>[6-8]</sup>,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、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 ≥ 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<sup>[2]</sup>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,其危险因素的类别、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<sup>[2,6-10]</sup>,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<sup>[11]</sup>。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<sup>[5]</sup>,应提前给予高压氧结合药物治疗,并加强随访,以期减少 DEACMP 的发生率和致死率。

#### 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, 陈曙阳, 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, 陈曙阳, 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)