

校正的 QT 间期延长在一氧化碳中毒相关迟发性神经精神后遗症中的预测价值

党应昌 孙东民 付亚帅 冯志强 李易

[摘要] **目的** 探讨心电图校正的 QT 间期 (QTc) 延长对一氧化碳 (CO) 中毒患者发生迟发性神经精神后遗症 (DNS) 的预测价值。**方法** 回顾性分析 223 例 CO 中毒患者的临床资料, 根据有无 DNS 分为 DNS 组 (31 例) 和非 DNS 组 (202 例)。采用单因素及多因素 *logistic* 回归分析确定影响 DNS 发生的独立危险因素, 采用受试者工作特征 (ROC) 曲线分析 QTc 检测时间对 DNS 的预测价值。**结果** 223 例 CO 中毒患者中有 31 例 (13.3%) 发生 DNS, 单因素 *logistic* 分析结果显示, 格拉斯哥昏迷评分 (GCS) < 9 分、短暂意识丧失、CO 暴露到入院时间延长、QTc 延长等与 DNS 发生相关 ($P < 0.05$)。多因素 *logistic* 回归分析结果显示, GCS < 9 分、CO 暴露到入院时间 > 6 h 和 QTc 延长是 DNS 发生的独立危险因素 ($P < 0.05$)。ROC 曲线分析结果显示, 在 CO 暴露 < 2 h、2 ~ 4 h、4 ~ 6 h 进行 QTc 检测对 DNS 的发生均具有较高的预测价值, 并且在 CO 暴露 6 h 内检测 QTc 对 DNS 的预测价值最高。**结论** 在 CO 暴露 6 h 内通过心电图检查发现 QTc 延长是预测 CO 中毒后发生 DNS 的新预测指标。

[关键词] 一氧化碳中毒; 迟发性神经精神后遗症; 校正的 QT 间期延长

Predictive value of QT interval after correction prolongation for delayed neuropsychiatric sequelae after carbon monoxide poisoning Dang Yingchang, Sun Dongmin, Fu Yashuai, Feng Zhiqiang, Li Yi. Department of Emergency, Baoji People's Hospital, Baoji, 721000, China

[Abstract] **Objective** To explore the predictive value of QT interval after correction (QTc) prolongation in electrocardiogram for delayed neuropsychiatric sequelae (DNS) in patients with carbon monoxide (CO) poisoning. **Methods** Clinical data of 223 patients with CO poisoning were retrospectively analyzed, the patients were divided into DNS group (31 cases) and non-DNS group (202 cases). Univariate and multivariate *logistics* regression analysis were used to determine independent risk factors for DNS occurrence, the predictive value of QTc detecting time for DNS was evaluated by ROC curve. **Results** DNS occurred in 31 cases (13.3%) of the 223 patients with CO poisoning. Univariate *logistic* regression analysis showed that the Glasgow coma score (GCS) < 9 points, transient loss of consciousness, CO exposure to prolonged hospital admission and QTc prolongation were associated with DNS ($P < 0.05$). Multivariate *logistic* regression analysis showed that the GCS score < 9 points, CO exposure to admission time > 6 h and QTc prolongation were independent risk factors for DNS development ($P < 0.05$). ROC curve analysis showed that QTc detection within CO exposure < 2 h, 2-4 h, 4-6 h had high predictive value for DNS development, and with the best predicted value of within 6 hours of CO exposure. **Conclusion** QTc prolongation within 6 h of CO exposure is a new index for predicting DNS occurrence in patients with CO poisoning.

[Key words] Carbon monoxide poisoning; Delayed neuropsychiatric sequelae; QT interval after correction prolongation

一氧化碳 (CO) 是碳不完全燃烧过程中产生的一种无色、无味的剧毒气体, 吸入后人体可发生 CO 中毒, 表现为头痛、头晕、恶心、呕吐、流感样综合征、短暂意识丧失、胸闷、心悸、呼吸困难等非特异性症状^[1]。CO 中毒患者在治疗完全恢复后的数天或数周内可以出现迟发性神经精神后遗症 (DNS), 其发病率达

3% ~ 46%^[2], 因此早期评估 DNS 风险对改善 CO 中毒患者预后至关重要。研究发现 CO 中毒患者存在心电图校正的 QT 间期 (QTc) 延长征象^[3], 但 QTc 延长是否与 DNS 相关尚无报道。本研究主要探讨 QTc 延长对 CO 中毒后 DNS 发生的预测价值。

对象与方法

1. 对象: 回顾性分析 2011 年 1 月 ~ 2017 年 12 月我院收治的 CO 中毒患者 223 例, 其中男 115 例, 女 118 例, 年龄 23 ~ 76 岁, 平均年龄 (45.3 ± 12.4) 岁。

根据有无 DNS 分为 DNS 组 (31 例) 和非 DNS 组 (202 例)。纳入标准: (1) 无吸烟史患者血浆中碳氧血红蛋白 (COHb) 水平 $>5\%$, 吸烟患者血浆中 COHb 水平 $>10\%$; (2) 明确的 CO 暴露史的患者; (3) 入院时接受心电图检查的患者。排除标准: (1) 混合中毒的患者; (2) 合并严重肺部感染或挤压综合征的患者; (3) 伴有脑血管疾病、脑炎、放射性脑病等的患者; (4) 合并轻度认知功能障碍或痴呆的患者。DNS 定义为 CO 中毒后 42 天内出现初始症状的复发或新症状的出现, 如注意力不集中、嗜睡、情绪失常、缄默症、遗忘症、痴呆症、精神运动迟缓、帕金森病、失用症、不稳定步态和尿失禁等。本研究经我院伦理委员会审核批准, 所有患者及其家属均签署知情同意书。

2. 方法

(1) 资料收集: 收集所有患者的年龄、性别、精神病史, CO 暴露源、入院时生命特征、意识丧失持续时间、从 CO 暴露到入院时间、治疗方式、格拉斯哥昏迷评分 (GCS)、入院时 WBC 计数、COHb 和肌酸激酶水平等。根据心电图检查结果, 采用 Bazett 公式计算 QTc。QTc (ms) = QT (ms) / $\sqrt{R-R \text{ 间期 (ms)}}$, QTc 延长定义为男性 QTc >440 ms、女性 QTc >460 ms^[4]。

(2) 高压氧治疗方案: 确诊为 CO 中毒且无高压氧治疗 (HBOT) 禁忌证患者, 均在 24 h 内开始行 HBOT。因禁忌证无法行 HBOT 患者给予常压面罩吸氧治疗 (NBOT)。HBOT 的治疗方法为空气加压至 0.25 MPa, 面罩吸纯氧 60 min, 中间休息 1 次, 时间为 5 min, 再加压 15 min, 减压 20 min, 减压至 0.04 MPa 时停留 5 min, 每日 1 次, 10 次为 1 个疗程, 给予 1~3 个疗程治疗, 疗程间休息 2 d。

(3) 随访: 通过门诊对入组患者进行随访, 随访内容包括神经系统体格检查和精神状态检查。对于发生 DNS 患者, 在 DNS 发生后应随访 6 个月以上。

3. 统计学处理: 应用 SPSS 21.0 软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间比

较采用 t 检验; 计数资料以例数和百分比表示, 组间比较采用 χ^2 检验; 采用受试者工作特征 (ROC) 曲线分析 QTc 检测时间对 DNS 的诊断价值; 采用多因素 logistic 回归分析确定影响 CO 中毒后 DNS 发生的独立危险因素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. DNS 影响因素的单因素分析: 233 例 CO 中毒患者中有 31 例 (13.3%) 发生 DNS。单因素分析结果显示 GCS 评分 <9 分、短暂意识丧失、CO 暴露到入院时间延长、QTc 延长与 DNS 的发生相关 ($P < 0.05$), 见表 1。

2. DNS 影响因素的多因素分析: 多因素 logistic 回归分析结果显示, GCS 评分 <9 分、CO 暴露到入院时间 >6 h 和 QTc 延长是影响 DNS 发生的独立危险因素, 见表 2。

表 2 DNS 影响因素的多因素分析

相关因素	β 值	S. E. 值	Wald χ^2 值	P 值	OR (95% CI)
GCS 评分 <9 分	0.762	0.384	5.165	0.023	2.142 (1.762 ~ 6.551)
CO 暴露到入院时间 >6 h	0.637	0.254	9.874	0.002	1.891 (1.455 ~ 3.243)
短暂意识丧失	0.216	0.355	1.709	0.191	1.241 (0.874 ~ 1.669)
QTc 延长	0.975	0.271	13.287	<0.001	2.651 (1.762 ~ 4.421)

3. 不同 QTc 检测时间对 DNS 发生的诊断价值: ROC 曲线分析结果显示, 在 CO 暴露 <2 h、2~4 h、4~6 h 进行 QTc 检测对 DNS 的发生均具有较高的预测价值, 见表 3。

4. QTc 检测时间对 DNS 预测价值: 以 6 h 为临界值进行 ROC 曲线分析, 结果显示 CO 暴露 6 h 内检测 QTc 对 DNS 的预测价值 [ROC 曲线下面积 (AUC) = 0.773, $P = 0.013$] 最高, 最佳阈值为 471 ms, 敏感度为 58.2%, 特异度为 85.1%, 阳性预测值为 23.5%、阴性预测值为 95.5%, 见图 1。

表 1 DNS 影响因子的单因素分析 (例)

组别	例数	性别 (男/女)	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	心率 (次/分)		GCS 评分 (分)		CO 暴露源			短暂意识 丧失
				≥ 100	< 100	≥ 9	< 9	木炭燃烧	燃气通风不良	其他	
DNS 组	31	17/14	45.2 \pm 12.6	13	18	21	10	22	7	2	28
非 DNS 组	202	98/104	45.9 \pm 11.2	98	104	181	21	113	75	14	118
χ^2/t 值		0.430	0.319	0.466		11.136		2.673			11.694
P 值		0.512	0.750	0.495		0.001		0.263			0.001

组别	例数	COHb (%, $\bar{x} \pm s$)	WBC 计数 ($\times 10^9/L$, $\bar{x} \pm s$)	肌酸激酶 (U/L)		CO 暴露到入院时间 (h, $\bar{x} \pm s$)	QTc 延长	治疗方式	
				≥ 194	< 194			HBOT	NBOT
DNS 组	31	8.5 \pm 2.9	11.4 \pm 4.3	13	18	9.8 \pm 2.5	19	26	5
非 DNS 组	202	8.9 \pm 3.4	12.9 \pm 5.8	97	105	4.0 \pm 1.5	56	64	38
χ^2/t 值		0.621	1.382	0.399		18.068	13.874	0.128	
P 值		0.535	0.168	0.528		<0.001	<0.001	0.720	

表 3 不同 QTc 检测时间与 DNS 发生的诊断价值分析

CO 暴露至 QTc 检测时间	AUC	95% CI	P 值
<2 h	0.747	0.674 ~ 0.883	0.027
2 ~ 4 h	0.740	0.632 ~ 0.821	0.034
4 ~ 6 h	0.742	0.630 ~ 0.837	0.007
6 ~ 8 h	0.683	0.531 ~ 0.881	0.221
>8 h	0.518	0.408 ~ 0.626	0.821

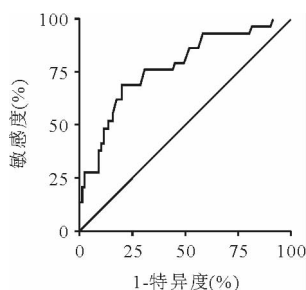


图 1 CO 暴露 6 h 内 QTc 检测对 DNS 预测价值的 ROC 曲线

讨 论

DNS 出现的神经功能缺陷和认知障碍将严重影响患者的自我管理及参与职业和社会活动的的能力,因此,DNS 的发生不仅影响患者的健康状况,也将严重影响患者的生活质量^[5]。目前已有多项研究揭示了 CO 中毒后发生 DNS 的危险因素,包括年龄 >36 岁、CO 长期暴露史、COHb 水平升高 (>25%)、颅内苍白球或白质损害、GCS 评分 <9 分、癫痫发作、收缩压 <90 mmHg、血清肌酸磷酸激酶升高、白细胞增多、巴宾斯基反射阳性等^[6]。而本研究则证实心电图中的 QTc 延长与 CO 中毒后 DNS 发生独立相关。

CO 中毒的严重程度取决于 CO 暴露持续时间和空气中 CO 的浓度,从患者 CO 暴露到急诊入院用时增加提示 CO 暴露时间增加或从 CO 暴露停止到治疗时间增加。暴露于 CO 的时间是评估患者中毒严重程度的决定性因素之一,而从 CO 暴露到入院治疗时间的延长则表明氧补充治疗(如常压氧或 HBOT 治疗)的延迟^[2]。在本研究中,我们确定了 GCS <9 分、CO 暴露到入院时间 >6h 和 QTc 延长是 CO 中毒患者发生 DNS 的独立预测因素。尽管已有研究证实 GCS 评分 <9 分和 CO 暴露时间延长是预测 DNS 发生的相关因素^[7],但尚未有研究证实 QTc 延长与 DNS 发生的相关性。本研究结果有助于急诊医生迅速预测 DNS 的发生风险并为 CO 中毒患者采取进一步治疗和预防措施。而对于 DNS 发生风险较高的患者,应考虑强化治疗和密切监测,包括早期 HBOT 和对神经精神后遗症的密切随访。

急性 CO 中毒常影响心肌电生理的再极化,导致心电图异常,如 QTc 延长和分散^[8],而这些变化可能导致

心律失常,危及生命。目前可通过测量 QT 间期、QTc 间期和 QTc 离散度来评估心室再极化。在体外研究中,CO 中毒导致心肌细胞内一氧化氮(NO)水平升高,引起 Na⁺通道的 S-亚硝基化并增加晚期 Na⁺内流,随后导致动作电位的延长和相关细胞内 Ca²⁺瞬变,使心肌细胞再极化和 QT 间期延长^[9]。既往研究还发现 QTc 延长和分散可导致 CO 中毒患者房性和室性心律失常发生风险增加^[3]。理论上 CO 中毒越严重,DNS 发生风险就越高,但目前很少有生物标志物或中毒严重程度可作为评估 CO 中毒严重程度及预后评估的有效指标。而本研究则提出了 QTc 延长可能有效预测 CO 中毒后 DNS 的发生风险,为临床预测 CO 中毒的预后提供一种新的诊断工具。

此外,本研究还发现 CO 暴露 6 h 内评估 QTc 延长能够有效预测 DNS 发生,而 6 h 以上进行 QTc 评估对预测 DNS 发生则无意义,这可能与 CO 在体内的半衰期有关。由于 CO 是通过肺循环排出,且 CO 在正常空气环境、100% 氧气环境或 HBOT 治疗下的半衰期分别为 300 min、90 min 和 30 min。在本研究入组的患者中,从 CO 暴露到入院的中位时间为 7 h,且大多数患者在入院前即接受了常压氧的治疗,这可能导致 CO 的肺清除率增强,从而影响心电图检查结果。

综上所述,QTc 可作为一种全新的标志物来预测 CO 中毒患者发生 DNS 的风险,可有效帮助临床快速预测 CO 中毒的预后并及时作出判断和制定有效的治疗方案,具有较强的临床应用价值。

参 考 文 献

- [1] 冯彩芸,屈永才.一氧化碳中毒迟发性脑病的早期预测研究进展[J].中国实用神经疾病杂志,2018,21(4):450-452.
- [2] Keim L, Koneur S, Ramos VFM, et al. Hyperbaric oxygen for late sequelae of carbon monoxide poisoning enhances neurological recovery: case report[J]. Undersea Hyperb Med, 2018, 45(1): 83-87.
- [3] Eroglu M, Uz O, Isilak Z, et al. Carbon monoxide poisoning increases Tpeak-Tend dispersion and QTc dispersion[J]. Cardiovasc J Afr, 2014, 25(3): 106-109.
- [4] Fagher K, Katzman P, Löndahl M. Hyperbaric oxygen therapy reduces the risk of QTc interval prolongation in patients with diabetes and hard-to-heal foot ulcers[J]. J Diabetes Complications, 2015, 29(8): 1198-1202.
- [5] 姜保周,艾文婷,刘丹平.醒脑静注射液联用高压氧治疗一氧化碳中毒的临床效果[J].中国医药,2017,12(1):59-61.
- [6] Chang DC, Lee JT, Lo CP, et al. Hyperbaric oxygen ameliorates delayed neuropsychiatric syndrome of carbon monoxide poisoning[J]. Undersea Hyperb Med J, 2010, 37(1): 23-33.
- [7] Mori K, Beppu T, Fujisawa Y, et al. Effect of free radical scavenger, edaravone, for patients with carbon monoxide poisoning[J]. Clin Neurol Neurosurg, 2015, 139(12): 56-61.
- [8] Vural C, Dinleyici EC, Kosger P, et al. Evaluation of cardiac autonomic function using heart rate variability in children with acute carbon monoxide poisoning[J]. Cardiol Young, 2017, 27(9): 1662-1669.
- [9] Dallas ML, Yang Z, Boyle JP, et al. Carbon monoxide induces cardiac arrhythmia via induction of the late Na⁺ current[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2012, 186(7): 648-656.

(收稿日期:2019-05-06)

(本文编辑:余晓曼)