

# 一氧化碳中毒迟发性脑病预测因素的研究进展

甘依平 张京芬

【中图分类号】 R742 【文献标识码】 A 【文章编号】 1007-0478(2022)03-0300-04

【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2022.03.021

一氧化碳中毒迟发性脑病(Delayed encephalopathy after carbon monoxide poisoning, DEACMP)是急性一氧化碳中毒(Carbon monoxide poisoning, COP)后最严重的神经系统并发症,具有较高发病率、致残率、致死率的特点。该病发病机制不清,治疗存在困境。近年来,关于该病的临床特征、实验室血清生化及神经影像学等检查成为预测方向研究的热点。

COP是导致意外死亡和自杀的常见原因<sup>[1]</sup>。长时间暴露在一氧化碳(Carbon monoxide, CO)环境中会造成心血管及中枢神经系统功能受损<sup>[2]</sup>。事实上,急性脑损伤和DEACMP为最常见的神经系统并发症,而DEACMP最为严重<sup>[3]</sup>。DEACMP的发病率为10%~30%<sup>[2]</sup>。该病的诊断标准不一<sup>[4]</sup>,通常指在急性COP引起的意识障碍恢复后2~60 d出现下列任何临床异常:(1)精神状态和/或意识障碍如痴呆或谵妄;(2)锥体外系病变如帕金森综合征;(3)锥体束损伤和局灶性皮质功能障碍<sup>[5]</sup>。该病发病机制不清,目前已发现多种相关因素如缺血、缺氧、细胞毒性损伤、再灌注损伤、氧化应激、免疫功能障碍<sup>[6]</sup>、胶质细胞活化、遗传易感性<sup>[7]</sup>和神经递质失调<sup>[8]</sup>等。在治疗方面由于国内的随机对照研究关于高压氧治疗(Hyperbaric oxygen therapy, HBOT)的结论相互矛盾<sup>[9-11]</sup>,荟萃分析暂不推荐常规使用<sup>[12]</sup>。此外,HBOT结合其他疗法<sup>[12-14]</sup>的效果不一,目前尚无防治对策。基于其发病机制不清,治疗上也存在困境,预后不良为一大特征,具有较高发病率、致残率、致死率的特点,给患者自身及其家庭造成巨大伤害。因此,在中毒早期阶段及时识别风险并进行有效干预是预防DEACMP的关键。近年来,关于该病的临床特征、实验室血清生化及神经影像学等检查成为预测方向研究的热点,以下将分别进行简要阐述。

## 1 临床特征

有报道称年龄(>36岁)可能是DEACMP的危险因素。这可能是与细胞凋亡以及载脂蛋白ε4基因型的闭合性脑损伤所致机体总体脆性增加有关<sup>[15]</sup>。但众多研究表明无论是患者的年龄还是性别、受教育程度<sup>[1]</sup>等人口统计学特征以及中毒的来源、初始生命体征、中毒前的生活事件评分、急诊入院后是否立即给予HBOT均与DEACMP的发生无显著相关性。相反,CO暴露时间、首诊时的意识障碍可能具有较高

的预测价值<sup>[16-17]</sup>。有研究显示CO暴露时间越久后期发生意识障碍及DEACMP的风险愈高<sup>[18]</sup>。目前,持续暴露超过24 h时已被证实是独立危险因素<sup>[15,19]</sup>。但事实上,很难精确测算出实际值<sup>[15]</sup>。意识障碍是中毒的常见临床表现,也是诊断标准之一<sup>[5]</sup>。有研究显示意识丧失>60 min<sup>[12]</sup>或11 h<sup>[18]</sup>,格拉斯哥昏迷量表(Glasgow coma scale, GCS)评分<9分可能是早期独立预测因子<sup>[16-17]</sup>。但均无定论。此外,早期的一些临床症状和体征也具有重要意义。Suzuki等<sup>[20]</sup>表示中毒急性期不能行走的天数可作为DEACMP的早期预测指标。Zou等<sup>[19,21]</sup>表示巴宾斯基反射阳性、瞳孔反射减弱等具有一定的提示作用。此外,与DEACMP相关的共病如高血压病、横纹肌溶解症等也可能会增加患病风险<sup>[1,16]</sup>。然而,上述因子由于各个研究背景不同而结论各异,临床预测价值仍待商榷。

## 2 实验室血清生化指标

### 2.1 非特异性指标

在长时间高浓度的CO暴露环境中会迅速生成碳氧血红蛋白(Carboxyhemoglobin, CO-Hb)且不易分解,由此发生的低氧应激反应会导致除脑组织外还有骨骼肌、心肌、肾脏等多器官受损<sup>[6]</sup>。但是,多数研究表明其与中毒的严重程度及预后无显著关联<sup>[19-20,22]</sup>。这可能是由于采样不及时或提前给予氧疗等所致<sup>[23]</sup>。在这种应激状态下存在于细胞内的物质如乳酸(Lactic acid, Lac)、C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、白介素-6(Interleukin-6, IL-6)、Netrin-1、乳酸脱氢酶(Lactate dehydrogenase, LDH)、肌酸激酶(Creatinine kinase, CK)和肌酸激酶同工酶(Creatine kinase isoenzyme CK-MB)等会透过受损的细胞膜进入血液中。因此,研究中毒急性期外周血样或脑脊液中上述因子水平的变化可能更具参考价值。

在缺氧应激环境下Lac与CRP水平会迅速升高。其中,Lac产生过多会致机体发生代谢性酸中毒。但它们与DEACMP的关系目前的研究结论各异<sup>[18,24]</sup>。IL-6作为重要的炎症因子在临床工作及研究中具有不可忽视的地位。但遗憾的是,不少研究表示其对评估COP的预后价值有限<sup>[25-26]</sup>。Netrin-1<sup>[27]</sup>是一种调节血管生成和神经细胞向中枢神经系统受损区域迁移的蛋白质;参与血脑屏障的调节,具有抗炎及抑制神经元凋亡的作用<sup>[28]</sup>。以往研究表示其可作为脑卒中和蛛网膜下腔出血后发生神经系统后遗症的预测指标<sup>[29]</sup>。Kokulu等<sup>[30]</sup>首次证实急诊科初测的血清Netrin-1水平也可能是评估DEACMP预后的潜在标志物。但

仍需要更多高质量的随机对照研究去证实。

脑细胞与心肌细胞都对缺氧极度敏感,细胞内的酶学水平变化常用作判断损伤程度的标准。LDH 几乎存在于所有细胞中,常被用作评估一般情况,而 CK 和 CK-MB 主要位于骨骼肌、心肌和大脑细胞内<sup>[31]</sup>。有研究表示 DEACMP 患者由于经历更长时间的 CO 暴露期,可能会发生更多的心肌与骨骼肌损伤。高水平 LDH 和 CK-MB 可能由心肌损伤所致,而高水平 CK 则归因于骨骼肌损伤<sup>[16]</sup>。近年来,有不少研究表明它们也可能是 DEACMP 的独立危险因素<sup>[18,20,32]</sup>。但上述改变均不是急性 COP 对神经系统损害的特异性表现<sup>[16]</sup>,而在目前的研究中存在于中枢神经细胞内高特异性表达的酶和蛋白质逐渐凸显优势。

## 2.2 特异性指标

2.2.1 S100 蛋白 B(S100 protein B,S100B)与胶质纤维酸性蛋白(Glial fibrillary acidic protein,GFAP) S100B 与 GFAP 是主要存在于中枢神经系统星形胶质细胞胞浆中的酸性钙结合蛋白,反映细胞损伤程度及预后。基础研究证实 S100B 水平在 DEACMP 大鼠体内显著增高,提示可能具有评估预后的作用<sup>[33]</sup>。Park 等<sup>[34]</sup>表示血清 S100B 水平可作为 DEACMP 的独立预测因子。但也有学者<sup>[26]</sup>认为脑脊液中的 S100B 水平可能更准确,因为急性 COP 患者的血脑屏障可能没有受损。Di 等<sup>[33]</sup>将 S100B 与 GFAP 水平结合起来探讨其动态水平变化及临床意义,结果表明与急性中毒的预后密切相关。此外,该研究还证实 DEACMP 伴有继发性脑损伤,其中胶质细胞活化可能起到重要作用。但由于该研究仅采集外周血样,且样本量较少,可信度仍待进一步考证。

2.2.2 神经元特异性烯醇化酶(Neuron-specific enolase,NSE) NSE 是特异性存在于大脑神经元和神经内分泌细胞中的一种糖酵解酶,可作为评估神经元坏死的客观指标<sup>[35]</sup>。众多研究表示患者在急诊室初测的血清 NSE 水平是 DEACMP 的早期显著的预测因子<sup>[16,18,24]</sup>。此外,Cha 等<sup>[16]</sup>人还提出由于 NSE 的分子量高于 S100B,且半衰期较长(24 h vs. 30 min - 2 h),因此可能更具敏感性;且可作为提高初始格拉斯哥昏迷指数评分(Glasgow coma scale,GCS)早期预测准确性的有用补充,共同提高诊断能力。但仍需要大样本量的研究去证实。由于遗传易感性<sup>[7,35]</sup>可能参与 DEACMP 的发病过程,Xu 等<sup>[35]</sup>利用全基因组关联研究(Genome-wide association,GWAS)的结果,预先筛选出 6 种 NSE 单核苷酸多态性(Single nucleotide polymorphisms,SNPs),根据易感基因的筛选结果进行患者分组,并使用不同的遗传模型比较 SNPs,结果显示其中 2 种 SNPs(rs2071419,rs3213434)是 DEACMP 的易感位点,rs2071419 的 C 等位基因和 rs3213434 的 T 等位基因以及单倍型 GGTTC 和 CCTTC 可能是 DEACMP 的危险因素。这提示 DEACMP 可能是环境因素和遗传背景相互作用的结果。

2.2.3 髓鞘碱性蛋白(Myelin basic protein,MBP) MBP 是中枢系统主要的髓鞘蛋白,具有维持髓鞘结构和功能稳定性的作用<sup>[26]</sup>。在 CO 暴露情况下 MBP 和脂质过氧化反应产物丙二醛两者形成复合物,导致免疫级联反应<sup>[6]</sup>。Xiang 等<sup>[11]</sup>研究小组的基础及临床试验均表示其与 DEACMP 密

切相关,是潜在的预测标志物,并可作为评估治疗有效性的指标。此外,有研究表示连续测定脑脊液中的 MBP 水平具有预测价值<sup>[6,26,35]</sup>。然而,有与之相悖的报道表示中枢神经系统中的 MBP 水平不能反映脱髓鞘的原因,只能反映结果<sup>[6]</sup>。这都需要以后的研究进一步证实。

## 3 神经影像学

3.1 头部计算机断层扫描(Computed tomography,CT)显示急诊入院时或 COP 后 5 d 内的异常头部 CT 表现被确定为 DEACMP 的危险因素<sup>[36]</sup>。其中,苍白球的低密度区为最常见的受损部位,尤其是双侧对称性的病变具有特征性提示意义。但也有相悖结论支持脑白质<sup>[31]</sup>。此外,其他常见的受影响区域有海马、小脑和黑质<sup>[36]</sup>。这可能是由于上述部分对缺氧十分敏感所致。Wang 等<sup>[4]</sup>利用脑组织灰白质变化在头部 CT 的可用性,测得急性 COP 患者的灰质-白质比值(Gray-matter-white-matter ratio,GWR)降低可以作为预测指标,并表示基底节的 GWR 为 DEACMP 最佳预测因子。Du 等<sup>[17]</sup>利用综合 CT 具有独立于扫描仪及可在不同机构广泛使用的特点,比较急诊入院 24 h 内的头部 CT 成像表现,计算综合 CT 评分用以半量化病变严重程度,证实其具有预测 DEACMP 风险的价值,为以后的相关研究指出新方向。

### 3.2 颅脑磁共振成像

3.2.1 功能性颅脑磁共振成像 弥散加权磁共振成像(Diffusion weighted magnetic resonance imaging,DW-MRI)是一种在分子运动水平上分析病变内部结构及组织成分的无创性技术,可提供组织或器官的高质量三维或横断面图像<sup>[18]</sup>,常被用作缺血性脑卒中的早期检测<sup>[36]</sup>。其测定的表观扩散系数(Apparent diffusion coefficient,ADC)值因能更早地检测到 COP 急性期的异常表现已被用于 DEACMP 的诊断,其值反映细胞毒性水肿的严重程度,但对 DEACMP 的预测价值有限<sup>[18]</sup>。Jeon 等<sup>[36]</sup>通过评估急诊入院 2 h 内患者 DW-MRI 上的急性脑损伤来探讨是否具有预测长期神经功能的意义,结果显示在 128 例急性中毒的患者中有 30 例表现为异常高信号,苍白球最为常见;在 19.5 个月的长期中位数随访中 DW-MRI 异常组长期神经功能不良的发生率显著高于正常组(40.0% vs. 1.0%, $P<0.001$ )。这提示这种异常表现可能有助于预测长期神经功能结果。此外,其他研究也有相同结论<sup>[31,37]</sup>。

3.2.2 形态及结构性颅脑磁共振成像 扩散张量成像(Diffusion tensor imaging,DTI)与扩散峰度成像(Diffusional kurtosis imaging,DKI)可以定量反映脑组织细胞的完整性与连续性,能显示神经纤维走行,主要用于白质微观结构的研究。其中,DKI 为 DTI 模型的直接扩展,较 DTI 能更好地提供微观结构对比度<sup>[38]</sup>。这在一定程度上填补了病理学系列研究中无法对白质损伤的动态演变进行纵向随访的空白。常用的量化指标有平均弥散率(Mean diffusivity,MD)、平均峰度(Mean kurtosis,MK)、部分各向异性(Fractional anisotropy,FA)和峰度分数各向异性(Kurtosis fractional anisotropy,KFA)。MD 值越低提示水肿为细胞毒性,越高为血管源性。MK 是扩散峰度张量的平均峰度,越高表明微观结构的

复杂性越高。FA 和 KFA 值降低表示白质纤维完整性受损<sup>[39]</sup>。

脑白质脱髓鞘病变被认为与 DEACMP 患者的神经精神状态相关,且会随时间动态演变<sup>[36,40]</sup>。但由于常规颅脑 MRI 描绘了各种组织学变化,因此可能无法准确判断大脑白质的进展状况。Chang 等<sup>[41]</sup>利用 DTI 结合基于体素的形态学测量(Voxel-based morphometry, VBM)分析技术量化白质中的扩散参数和体积变化,并进行了 3 个月和 10 个月的长期随访用以纵向研究中毒后白质损伤与后期神经精神状态的关联,结果显示在 9 例急性中毒患者中 FA, MD 值随时间增高,10 个月观察到脑室周围白质萎缩。神经心理学测试与半卵圆中心处纤维束的相关性高,而与脑室周围无关。认知功能在 3 个月与 10 个月均未见明显改善。这揭示了 DEACMP 患者的白质损伤随着时间动态演变,半卵圆中心处的病变可能与认知功能下降关系密切。但仍需要更多同质性大样本量的研究去证实。

Zhang 等<sup>[42]</sup>利用 DKI 评估急性中毒后 3 个临床阶段的灰质和白质的微观结构变化。纵向比较得出其随着时间而动态演变,且伴随着细胞坏死、液化、凋亡和萎缩。这提示 DKI 具有预测急性 COP 后脑损伤临床阶段的价值。此外,该研究还将 DKI 测量与中毒后的神经精神表现联系起来,并大胆提出 KFA 可以作为组织损伤的替代生物标志物,反映预后相关的认知和执行功能,这都需要未来进一步探索。Chou 等<sup>[39]</sup>首次将体素 DKI 分析应用于中毒后 1 周-9 个月患者白质损伤的纵向研究中用以探讨更准确的 DKI 指数是否有助于早期预测,进一步揭示了在区分 DEACMP 发生方面扩散峰度相关指数优于扩散张量相关指数。此外,该研究结果还反映了 CO 诱导白质损伤的部分发病机制,但是 DKI 目前仍处于开发的早期阶段,实用性有待验证。

总之,对于 DEACMP 的早期预测当前仍无可靠的指标,但存在于神经细胞内高特异性的酶和蛋白质以及神经影像学检查与临床特征相比可能更具价值。特异性指标和神经影像学检查不仅起到预测急性中毒的严重程度及提示预后的作用,在一定程度上还可以解释 DEACMP 的相关发病机理,有一定的临床应用价值,但两者均有利弊,未来可以将两者结合起来进行探索。

## 参 考 文 献

- [1] Yang CC, Yf C, Chen PE, et al. The occurrence of delayed neuropsychologic sequelae in acute Carbon monoxide poisoning patients after treatment with hyperbaric or normobaric Oxygen therapy[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2021, 100(2): e24183.
- [2] Xu XM, Luo H, Rong BB, et al. Management of delayed encephalopathy after CO poisoning: An evidence-based narrative review[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(49): e18199.
- [3] Zhang J, Guo Y, Li W, et al. The efficacy of N-Butylphthalide and dexamethasone combined with hyperbaric Oxygen on delayed encephalopathy after acute Carbon monoxide poisoning[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2020, 2(14): 1333-1339.
- [4] Wang SL, Ma MM, Lv GW, et al. Predictive value of Gray-Matter-White-Matter ratio on brain computed tomography for delayed encephalopathy after acute Carbon monoxide poisoning: a retrospective cohort study[J]. *Biomed Res Int*, 2021; 5511290.
- [5] Xu SY, Li CX, Li LY, et al. Wallerian degeneration of bilateral cerebral peduncles after acute Carbon monoxide poisoning[J]. *BMC Neurol*, 2020, 20(1): 96.
- [6] Ide T, Kamijo Y. Myelin basic protein in cerebrospinal fluid: a predictive marker of delayed encephalopathy from Carbon monoxide poisoning[J]. *Am J Emerg Med*, 2008, 26(8): 908-912.
- [7] Gu J, Zeng J, Wang X, et al. LRCH1 polymorphisms linked to delayed encephalopathy after acute Carbon monoxide poisoning identified by GWAS analysis followed by Sequenom MassARRAY(R) validation[J]. *BMC Med Genet*, 2019, 20(1): 197.
- [8] Del MB, Blancas R, Ballesteros OD, et al. Combination of butylphthalide with umbilical mesenchymal stem cells for the treatment of delayed encephalopathy after Carbon monoxide poisoning[J]. *Hum Exp Toxicol*, 2020, 39(6): 765-772.
- [9] Fujita M, Todani M, Kaneda K, et al. Use of hyperbaric Oxygen therapy for preventing delayed neurological sequelae in patients with Carbon monoxide poisoning: A multicenter, prospective, observational study in Japan[J]. *PLoS One*, 2021, 16(6): e0253602.
- [10] Xiang W, Xue H, Wang B, et al. Efficacy of N-Butylphthalide and hyperbaric Oxygen therapy on cognitive dysfunction in patients with delayed encephalopathy after acute Carbon monoxide poisoning[J]. *Med Sci Monit*, 2017, 23: 1501-1506.
- [11] Xiang WP, Xue H, Wang BJ, et al. Combined application of dexamethasone and hyperbaric Oxygen therapy yields better efficacy for patients with delayed encephalopathy after acute Carbon monoxide poisoning[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2017, 11: 513-519.
- [12] Moral-Barbudo MB, Blancas R, Ballesteros-Ortega D, et al. Current and research therapies for the prevention and treatment of delayed neurological syndrome associated with Carbon monoxide poisoning: A narrative review[J]. *Hum Exp Toxicol*, 2020, 39(6): 765-772.
- [13] Qin L, Meihua C, Dadong G, et al. Efficacy of combined XingZhi-YiNao granules and hyperbaric Oxygen therapy for cognition and motor dysfunction in patients with delayed encephalopathy after acute Carbon monoxide poisoning[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2017; 1323297.
- [14] Yanagihi K, Ishii K, Tamaoka A. Acetylcholinesterase inhibitor treatment alleviated cognitive impairment caused by delayed encephalopathy due to Carbon monoxide poisoning: Two case reports and a review of the literature[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(8): e6125.
- [15] Weaver LK, Valentine KJ, Hopkins RO. 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.
- [16] Du X, Gu H, Hao F, et al. Utility of brain CT for predicting delayed encephalopathy after acute Carbon monoxide poisoning[J]. *Exp Ther Med*, 2019, 17(4): 2682-2688.
- [17] Kokulu K, Mutlu H, Sert ET. Serum netrin-1 levels at presentation and delayed neurological sequelae in unintentional

- Carbon monoxide poisoning[J]. *Clin Toxicol (Phila)*, 2020, 58(12): 1313-1319.
- [18] Suzuki Y. Risk factors for delayed encephalopathy following Carbon monoxide poisoning: Importance of the period of inability to walk in the acute stage[J]. *PLoS One*, 2021, 16(3): e0249395.
- [19] Cha YS, Kim H, Do HH, et al. Serum neuron-specific enolase as an early predictor of delayed neuropsychiatric sequelae in patients with acute Carbon monoxide poisoning[J]. *Hum Exp Toxicol*, 2018, 37(3): 240-246.
- [20] Running S, Wenyan C, Zhangge J, et al. Predictive values of serum biochemical markers and apparent diffusion coefficient on delayed encephalopathy after acute Carbon monoxide poisoning[J]. *Turk Neurosurg*, 2020.
- [21] Zou JF, Guo Q, Shao H, et al. Lack of pupil reflex and loss of consciousness predict 30-day neurological sequelae in patients with Carbon monoxide poisoning[J]. *PLoS One*, 2015, 10(3): e0119126.
- [22] Zou JF, Guo Q, Shao H, et al. A positive Babinski reflex predicts delayed neuropsychiatric sequelae in Chinese patients with Carbon monoxide poisoning[J]. *Biomed Res Int*, 2014; 814736.
- [23] Liao SC, Ye M, Hung YM, et al. Predictive role of QTc prolongation in Carbon monoxide Poisoning-Related delayed neuropsychiatric sequelae[J]. *Biomed Res Int*, 2018; 2543018.
- [24] Moon JM, Shin MH, Chun BJ. The value of initial lactate in patients with Carbon monoxide intoxication: in the emergency department[J]. *Hum Exp Toxicol*, 2011, 30(8): 836-843.
- [25] Pepe G, Castelli M, Nazerian P, et al. Delayed neuropsychological sequelae after Carbon monoxide poisoning: predictive risk factors in the Emergency Department. A retrospective study[J]. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*, 2011, 19: 16.
- [26] Kim H, Choi S, Park E, et al. Serum markers and development of delayed neuropsychological sequelae after acute Carbon monoxide poisoning: anion gap, lactate, osmolarity, S100B protein, and interleukin-6[J]. *Clin Exp Emerg Med*, 2018, 5(3): 185-191.
- [27] Ide T, Kamijo Y. The early elevation of interleukin 6 concentration in cerebrospinal fluid and delayed encephalopathy of Carbon monoxide poisoning[J]. *American Journal of Emergency Medicine*, 2009, 27(8): 992-996.
- [28] Ding Q, Liao SJ, Yu J. Axon guidance factor netrin-1 and its receptors regulate angiogenesis after cerebral ischemia[J]. *Neurosci Bull*, 2014, 30(4): 683-691.
- [29] Yu J, Li C, Ding Q, et al. Netrin-1 ameliorates Blood-Brain barrier impairment secondary to ischemic stroke via the activation of PI3K pathway[J]. *Front Neurosci*, 2017, 11: 700.
- [30] Guo D, Zhu Z, Zhong C, et al. Increased serum netrin-1 is associated with improved prognosis of ischemic stroke[J]. *Stroke*, 2019, 50(4): 845-852.
- [31] Nah S, Choi S, Kim HB, et al. Cerebral white matter lesions on Diffusion-Weighted images and delayed neurological sequelae after Carbon monoxide poisoning: a prospective observational study[J]. *Diagnostics (Basel)*, 2020, 10(9): 698.
- [32] Lee H, Kang H, Ko BS, et al. Initial creatine kinase level as predictor for delayed neuropsychiatric sequelae associated with acute Carbon monoxide poisoning[J]. *Am J Emerg Med*, 2021, 4: 195-199.
- [33] Di C, Zeng Y, Mao JY, et al. Dynamic changes and clinical significance of serum S100B protein and glial fibrillary acidic protein in patients with delayed encephalopathy after acute Carbon monoxide poisoning[J]. *Pak J Med Sci*, 2018, 34(4): 945-949.
- [34] Park E, Ahn J, Min YG, et al. The usefulness of the serum s100b protein for predicting delayed neurological sequelae in acute Carbon monoxide poisoning[J]. *Clin Toxicol (Phila)*, 2012, 50(3): 183-188.
- [35] Xu L, Liu X, Zhao J, et al. Association between Neuron-Specific Enolase Gene Polymorphism and Delayed Encephalopathy after Acute Carbon Monoxide Poisoning[J]. *Behav Neurol*, 2020; 8819210.
- [36] Moon JM, Chun BJ, Baek BH, et al. Initial diffusion-weighted MRI and long-term neurologic outcomes in charcoal-burning Carbon monoxide poisoning[J]. *Clin Toxicol (Phila)*, 2018, 56(3): 161-169.
- [37] Jeon SB, Sohn CH, Seo DW, et al. Acute brain lesions on magnetic resonance imaging and delayed neurological sequelae in Carbon monoxide poisoning[J]. *JAMA Neurol*, 2018, 75(4): 436-443.
- [38] Jensen JH, Helpert JA. MRI quantification of non-Gaussian water diffusion by kurtosis analysis[J]. *NMR Biomed*, 2010, 23(7): 698-710.
- [39] Chou MC, Jy L, Lai PH. Longitudinal white matter changes following Carbon monoxide poisoning: a 9-Month Follow-Up voxelwise diffusional kurtosis imaging study[J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2019, 40(3): 478-482.
- [40] Sung YF, Chen MH, Peng GS, et al. Generalized chorea due to delayed encephalopathy after acute Carbon monoxide intoxication[J]. *Ann Indian Acad Neurol*, 2015, 18(1): 108-110.
- [41] Chang CC, Chang WN, Lui CC, et al. Longitudinal study of Carbon monoxide intoxication by diffusion tensor imaging with neuropsychiatric correlation[J]. *J Psychiatry Neurosci*, 2010, 35(2): 115-125.
- [42] Zhang Y, Wang T, Lei J, et al. Cerebral damage after Carbon monoxide poisoning: a longitudinal diffusional kurtosis imaging study[J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2019, 40(10): 1630-1637.