急性一氧化碳中毒后迟发性脑病睡眠障碍的氧化应激标志物谱系特征及其中西医协同干预的检验学意义

刘磊　张越超*

（吉林市化工医院 职业病中毒科　132021）

【摘　要】系统解析DEACMP睡眠障碍的氧化应激机制谱系，提出“谷氨酸能兴奋性毒性诱发、线粒体功能障碍放大、睡眠免疫反馈循环持续”的三级级联假说，并在此基础上阐明该谱系的核心成员包括MDA、SOD、GSH-Px等代表性标志物及其时空动态变化规律。进一步论证中西医协同干预在调控氧化应激谱系中具有时效互补的协同优势，最后构建以氧化应激标志物谱系为导向的“筛查分层—干预甄别—预后追踪”三阶段检验路径优化方案。本论文旨在为DEACMP睡眠障碍的精准检验评估提供理论依据。

【关键词】急性一氧化碳中毒迟发性脑病；睡眠障碍；氧化应激；标志物谱系

Characteristics of the oxidative stress biomarker signature associated with delayed encephalopathy-induced sleep disorders following acute carbon monoxide poisoning, and the clinical significance of integrated traditional Chinese and Western medicine interventions

Liu Lei　Zhang Yuechao*

（Department of Occupational Diseases Poisoning, Jilin Chemical Hospital　132021）

[Abstract] This study systematically analyzes the oxidative stress mechanism spectrum underlying DEACMP-induced sleep disorders, proposing a three-tiered cascade hypothesis characterized by "induction via glutamatergic excitotoxicity, amplification through mitochondrial dysfunction, and persistence of the sleep-immune feedback loop." Building upon this framework, the study elucidates that the core components of this spectrum include representative biomarkers such as MDA, SOD, and GSH-Px, along with their spatiotemporal dynamic patterns of change. Furthermore, this study demonstrates that integrated traditional Chinese and Western medicine interventions exhibit synergistic advantages in modulating this oxidative stress spectrum due to their complementary temporal and spatial effects. Finally, the study proposes an optimized tri-stage diagnostic pathway guided by the oxidative stress biomarker signature: "screening and stratification $ightarrow$ intervention identification $ightarrow$ prognostic follow-up." This paper aims to provide a theoretical foundation for the precise diagnostic evaluation of DEACMP-induced sleep disorders.

[Key words] Acute carbon monoxide poisoning; Delayed encephalopathy; Sleep disorders; Oxidative stress; Biomarker signature

引言

急性一氧化碳中毒迟发性脑病(DEACMP)的睡眠障碍临床发生率较高，且对患者神经功能康复构成显著制约[1-2]。现有研究已将氧化应激确立为 DEACMP 核心病理机制之一，但睡眠障碍与氧化应激谱系之间的内在关联尚未得到系统性理论阐释。同时，高压氧等西医手段与中医药干预在调控氧化应激方面展现了互补潜力，却缺乏以氧化应激标志物为导向的精准检验路径。本论文立足于 DEACMP 睡眠障碍的氧化应激机制解析，构建其标志物谱系特征，并在此基础上探讨中西医协同干预的检验学优化策略，以期为该病种的精准诊疗提供理论支撑。

1. DEACMP 睡眠障碍中氧化应激的启动、放大与持续机制

1.1 氧化应激的启动：谷氨酸能兴奋性毒性通路

DEACMP 睡眠障碍的氧化应激启动环节可定位于谷氨酸能兴奋性毒性通路。一氧化碳对线粒体复合物Ⅳ的直接抑制作用导致 ATP 合成障碍，进而抑制神经元突触间隙谷氨酸的重摄取。胞外谷氨酸浓度持续升高，过度激活 N–甲基–D–天冬氨酸受体(NMDAR)。NMDAR 的过度开放引起钙离子大量内流，这一信号通路的激活进而诱导神经元型一氧化氮合酶(nNOS)的活化以及活性氧(ROS)的生成。在 DEACMP 的病理环境中，这一过程表现为持续而非一过性的特征。动物实验显示，外源性一氧化碳释放分子可激活 PC12 细胞的谷氨酸信号通路，引起 NMDA 受体 NR2B 亚基表达水平的显著改变，并伴随细胞内钙离子浓度的升高和细胞凋亡率的升高。由此形成的钙超载与 ROS 生成构成了 DEACMP 中枢氧化应激的初始触发事件，也奠定了睡眠调控中枢神经元氧化损伤的病理基础。

1.2 氧化应激的放大：线粒体功能障碍与级联效应

初始氧化应激信号进一步触发线粒体功能障碍，形成氧化应激的自放大循环。受损线粒体释放更多 ROS，同时抑制自身 ATP 的生成功能，形成“谷氨酸兴奋性毒性—钙超载

—线粒体 ROS 释放—氧化损伤—能量耗竭—兴奋性毒性加剧”的正反馈回路。这一级联反应在中枢神经系统具有特殊的病理意义：海马和前额叶皮层等与睡眠调控密切相关的脑区对能量剥夺和氧化损伤尤为敏感。研究证实，DEACMP 动物模型和患者群体均表现出明显的氧化应激失衡特征，表现为血清与脑组织中的促氧化指标活性升高及抗氧化指标活性降低。氧化应激的级联放大不仅加重了神经元和少突胶质细胞的直接损伤，还通过损伤血脑屏障完整性为外周炎症细胞的中枢浸润创造了条件，从而将氧化应激与神经炎症两个致病通路耦合在一起。

1.3 氧化应激的持续：睡眠障碍与氧化应激的双向驱动

DEACMP 患者的睡眠障碍一旦形成，便与氧化应激状态形成相互加强的双向驱动关系。慢性睡眠剥夺本身即可诱发系统性氧化应激，具体表现为丙二醛水平升高、谷胱甘肽水平下降、超氧化物歧化酶活性降低。动物实验表明，21 天的慢性睡眠剥夺可显著增加大鼠海马组织中的氧化应激水平，并导致焦虑样行为和空间记忆能力受损。睡眠恢复可在一定程度上减轻氧化应激损伤并改善认知行为，但难以完全逆转已建立的病理改变。这一发现对 DEACMP 睡眠障碍的病理理解具有重要启示：睡眠障碍既是氧化应激的后果，也是氧化应激持续维持的独立驱动因素。由此形成一个自我维持的病理闭环——DEACMP 初始损伤诱发氧化应激，氧化应激损害睡眠调控中枢，睡眠障碍通过对失眠剥夺效应的叠加进一步加重氧化负荷。

基于上述三重机制，本论文提出 DEACMP 睡眠障碍的“三级级联”假说：谷氨酸能兴奋性毒性作为氧化应激的级联起点，线粒体功能障碍作为级联放大环节，睡眠障碍与氧化应激的双向反馈作为级联持续维持环节。这一假说为后续标志物谱系的阐释和检验路径的构建提供了完整的因果链条。

2. DEACMP 睡眠障碍的氧化应激标志物谱系

2.1 氧化应激标志物谱系的核心成员与功能分工

依据 DEACMP 睡眠障碍氧化应激的三级级联模型，其标志物谱系可按照病理环节进行功能性分工。第一层级为促氧化损伤标志物，其核心代表是丙二醛(MDA)和 8-羟基脱氧鸟苷(8-OHdG)。MDA 是脂质过氧化反应的终产物，直接反映细胞膜脂质过氧化损伤的程度；8-OHdG 是 DNA 氧化损伤的特异性标志物，反映线粒体和核基因组的氧化性损伤负荷。研究报道，一氧化碳中毒后预后不良患者群体的初始血清 GDF15 和 8-OHdG 浓度显著高于预后良好者，且这些标志物水平在高压氧治疗后呈下降趋势。在 DEACMP 睡眠障碍的病理背景下，MDA 和 8-OHdG 的持续升高可以追踪氧化应激谱系的活化程度。

第二层级为抗氧化防御标志物，以超氧化物歧化酶(SOD)和谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)为代表。SOD 负责催化超氧阴离子的歧化反应，GSH-Px 则清除过氧化氢和有机过氧化物，两者共同构成细胞内抗氧化防御的第一道防线。DEACMP 患者治疗前通常表现为血清 SOD 和 GSH-Px 水平显著降低，反映机体抗氧化储备的耗竭。SOD 与 GSH-Px 的联合检测可以反映机体抗氧化代偿状态，为判断氧化应激负荷强度和治疗反应性提供依据。

第三层级为组织损伤标志物，包括神经元特异性烯醇化酶(NSE)和中枢神经特异蛋白 S100β。NSE 是神经元损伤的细胞质标志物，S100β 则为星形胶质细胞活化和损伤的血清学指标。研究表明，DEACMP 患者血清 NSE 和 S100β 水平显著升高，且其变化模式与认知功能评分具有显著相关性。需要强调的是，第三层级标志物并不直接测量氧化应激本身，而是反映氧化应激所导致的最终神经组织损伤程度，因此适用于病程严重程度和预后评估。

2.2 氧化应激标志物谱系的时空动态特征

DEACMP 睡眠障碍的氧化应激谱系呈现出特定的时空动态特征。在时间维度上，MDA 和 8-OHdG 的升高早于 NSE 和 S100β 的显著变化，提示促氧化反应先行、组织损伤后至的时序特征。SOD 和 GSH-Px 的下降趋势呈现与促氧化指标升高反向同步的动态关系，反映抗氧化防御系统的消耗性应答。在空间维度上，不同脑区对氧化应激的敏感性存在差异：海马和前额叶皮层由于含有高密度的谷氨酸能突触和线粒体氧化代谢水平，成为 DEACMP 氧化损伤的主要靶区，而这些脑区恰好是睡眠节律调控和执行功能的中枢。因此，氧化应激标志物谱系的异常程度与睡眠障碍的严重程度之间存在结构性关联。

2.3 从单一标志物到谱系整合的检测意义

传统检测模式习惯于对单一氧化应激标志物进行独立解读，但这一范式难以准确捕捉 DEACMP 睡眠障碍中多通路交互的病理实质。个体 MDA 水平的高低可能在数值上反映了脂质过氧化的强度，却无法区分该氧化应激是由初始兴奋性毒性事件驱动、由线粒体功能障碍放大，还是由睡眠剥夺的双向反馈所维持。因此，本论文提出采用“谱系整合检测”思维：同时测定三类功能分工不同的标志物，包括促氧化损伤类、抗氧化防御类和神经组织损伤类，通过三者之间比值的动态计算以及联合分析，推演氧化应激在该具体患者中所处的主要病理环节。这一整合性检验策略比单一指标的绝对值测定更具病理特异性。

3. 中西医协同干预的氧化应激调控效应

3.1 高压氧疗法的氧化应激调控机制

高压氧治疗是 DEACMP 临床干预的核心手段[3]。从氧化应激调控视角而言，高压氧的作用机制包含双重层面。一方面，高压氧通过增加物理溶解氧量、改善脑组织供氧，打破缺氧状态下的线粒体功能障碍恶性循环，从而从源头减少 ROS 的生成。另一方面，高压氧对已产生的氧化应激标志物水平具有直接调控作用。临床研究显示，DEACMP 患者接受高压氧治疗后，血清 MDA 水平显著下降，同时 SOD 和

GSH-Px 水平显著回升。更为重要的是，高压氧对氧化应激谱系的调控呈现出一定的干预窗口依赖效应：早期启动高压氧治疗者的 MDA 和 8-OHdG 下降幅度更为显著，而晚期治疗者的抗氧化酶回升幅度有限。

3.2 中医药干预的氧化应激调控靶点

中医药在 DEACMP 睡眠障碍的干预中主要遵循“补气活血、醒脑开窍、化痰通络”的治则，其对氧化应激谱系的调控具有多靶点特征。针刺疗法是中医特色干预手段之一。醒脑开窍针刺法对 DEACMP 患者的氧化应激状态具有明确改善作用。研究报道，在西医基础治疗联合大剂量胞二磷胆碱的方案上，加用醒脑开窍针刺疗法可进一步升高患者血清 SOD 和 GSH-Px 水平，同时降低 MDA 和 NO 水平，且氧化应激指标的改善程度与认知功能评分的提升幅度呈一致性关联。

中药复方九味益脑颗粒的临床应用同样显示了对气化功能和免疫调节的整合性影响。该复方的干预效应至少涉及三个方面：一是通过补气类药物的药性以增强机体总体抗氧化储备；二是通过活血化瘀类成分改善微循环，减轻外周 ROS 向中枢的输送；三是通过开窍类药物调控脑内免疫炎症微环境，从免疫角度间接减轻氧化应激的免疫驱动因素。此外，大株红景天作为益气活血的代表性药物，其在 DEACMP 治疗中的联合应用也从免疫炎症反应轴的角度显示了多靶点调理的潜力。

3.3 中西医协同干预的时效互补优势

高压氧疗法与中医药干预在氧化应激调控上形成了时效互补的优势格局。高压氧对氧化应激谱系的调控作用较快，在干预的数天内即可观察到 MDA 和 8-OHdG 的显著下降，但从多时点随访数据来看，部分患者在高压氧治疗停止后氧化应激标志物水平可出现反弹，提示其逆转效应难以完全避免撤除高氧环境后的“再灌注性”氧化应激。与之相对，中医药干预通过上调抗氧化酶的表达和活性，增强机体自身的抗氧化储备能力，其作用峰值出现较晚但效应持续时间更长。因此，中西医协同干预的理想方案应包含“急性启动期以高压氧为主导快速纠正严重氧化失衡”和“持续维持期以中医药为主导重建抗氧化稳态”两阶段的时序分工。

4. 基于氧化应激标志物谱系的检验路径优化

4.1 当前检验模式的局限

现行 DEACMP 睡眠障碍的检验方案对氧化应激标志物的应用较为局限。临床常规检验项目以心肌酶谱和神经元损伤标志物 NSE、S100β 为主，对氧化应激核心标志物 MDA、SOD、GSH-Px 的系统检测尚未纳入规范路径。这一局限导致了两个突出问题。第一，缺乏针对睡眠障碍这一特定症状群的氧化应激评估指标；第二，中西医协同干预的启动时机、药物选择和疗程制定缺乏氧化应激谱系层面的检验证据引导。

4.2 三阶段递进式检验路径

基于前述氧化应激标志物谱系的功能分类和三级级联模型，本论文构建筛查分层、干预甄别、预后追踪三阶段递进式检验路径。

第一阶段的筛查分层应在 DEACMP 诊断确立后的基线期完成。检测三类核心标志物：MDA 作为促氧化层级代表，SOD 作为抗氧化层级代表，NSE 作为组织损伤层级代表。根据 MDA/SOD 比值的高低可初步将患者划分为三个氧化应激亚型：高促氧化低抗氧化型、低促氧化低抗氧化耗竭型、代偿性平衡型。不同亚型预示着睡眠障碍的不同驱动模式。

第二阶段的干预甄别应在中西医协同干预过程中，于第 3 天、第 7 天和第 14 天分别复查上述三个标志物。MDA/SOD 比值下降斜率较快者提示对高压氧反应良好；若 MDA 下降但 SOD 上升不明显，提示抗氧化系统的代偿恢复不足，此时应强化中医药干预中“益气固本”原则的侧重。NSE 和 S100β 的变化趋势则指导长期神经保护策略。

第三阶段的预后追踪在干预结束后的随访期，每月检测一次氧化应激谱系指标。若 MDA 水平再次升高而 SOD 再次下降，提示睡眠障碍的氧化负荷重新加重，应考虑中西医介入量或给药周期的适时调整。这一追踪检验路径有助于实现 DEACMP 睡眠障碍早期预警和精准管理的闭环。

4.3 从标志物谱系到精准检验的转化逻辑

上述三阶段检验路径的核心转化逻辑在于：氧化应激标志物谱系不仅是疾病状态的静态反映，更是干预决策的动态导航。MDA 与 SOD 的比值变化决定中西医协同方案中高压氧与中医药治疗的权重分配方案。是否需要加用针刺或中药复方，以及需要多长的治疗疗程，由 MDA/SOD 比值未能正常化或反弹的时间窗口来决定。这一以氧化应激谱系为指引的检验路径实现了从“经验性治疗”到“标志物导向治疗”的理论跃迁。

参考文献：

[1]武艳芳,张玉,傅永旺.急性一氧化碳中毒迟发性脑病的危险因素分析[J].国际医药卫生导报,2025,31(4):596-602.
[2]刘影,李传福,郑金勇,等.急性一氧化碳中毒迟发性脑病的 MRI 诊断[J].临床放射学杂志,2004,23(8):667-669.
[3]宋利峰,赵一飞,佳莉娟.不同疗程高压氧治疗急性一氧化碳中毒患者预后比较研究[J].黑龙江医药科学,2026,49(3):71-74.
基金项目：吉林省科技发展计划项目【编号：242740SF0102127642】；中国中医药信息学会科研项目睡眠障碍中西医协同临床优化路径与特色技术研究课题【编号：SM-2025-001，SMFH-26-16】。