

兴奋性氨基酸在一氧化碳中毒迟发型脑病中的研究进展*

阮红 袁华 徐雯 谢芬高 张希洲*

三峡大学人民医院宜昌市第一人民医院急诊医学科,湖北宜昌 443000

关键词 一氧化碳中毒;迟发型脑病;兴奋性氨基酸;凋亡

中图分类号 R595.1 文献标识码 A DOI 10.11768/nkjwzzzz20220215

急性一氧化碳(carbon monoxide, CO)中毒是急诊科最常见的吸入性气体中毒类疾病,患者常有严重的缺氧,约10%~30%的患者在经历2周左右的假愈期后,可出现以痴呆、大小便失禁、帕金森综合征、认知退化、运动障碍等为特点的后遗症——一氧化碳中毒迟发型脑病(delayed encephalopathy after carbon monoxide poisoning, DEACMP)^[1],由于DEACMP的发病机制复杂且尚不完全清楚,在治疗上也面临着极大的挑战,死亡率和致残率仍较高。兴奋性氨基酸(excitatory amino acid, EAA)在缺血缺氧性脑病中起着关键作用^[2],在人为阻断大脑中动脉后造成的脑缺血模型中,检测比较了多种氨基酸,发现谷氨酸和Ca²⁺含量都显著升高,提示脑缺血所致脑损伤与该毒性机制的关系^[3]。EAA的这种神经毒性在DEACMP的发生发展过程中扮演着一定的角色^[4],CO中毒后EAA在细胞外大量释放,过度刺激兴奋性氨基酸受体,致使Ca²⁺超载,导致神经细胞大量死亡。

一氧化碳中毒迟发型脑病的发病机制

目前关于DEACMP的发病机制存在许多假说,包括细胞凋亡、氧化应激、炎症和免疫介导的损伤、缺血缺氧、兴奋性氨基酸的毒性损伤假说等^[5,6],但实际上以上假说可能均参与了DEACMP的发生发展过程,甚至相互之间还起着“促进”作用^[7]。中枢系统对缺氧极其敏感,缺氧可使血管内皮损伤产生血栓,且可直接导致线粒体功能障碍,Na⁺/K⁺-ATP酶亦可受到影响,一方面致使细胞水肿、EAA在细胞外堆积^[8],产生兴奋性毒性造成神经元死亡,另一方面由于能量的匮乏使脑组织产生自由基,发生氧化应激损伤,同时逐渐大量释放各种炎症因子,进一步促使神经元大面积死亡。在此过程中神经组织

可发生脱髓鞘等改变,而大脑广泛脱髓鞘和神经元死亡是DEACMP的主要病理机制^[9,10]。

兴奋性氨基酸

通常我们所说的兴奋性氨基酸包括谷氨酸和天门冬氨酸,其中谷氨酸是中枢神经系统中主要的兴奋性神经递质,含量是天门冬氨酸的3~4倍,作用也十分广泛,存在于大脑皮层等重要神经核传出神经元中,储存于脂质体,受电信号刺激时释放至突触间隙,与后膜上相应的受体结合后,完成一系列反应^[11]。谷氨酸在学习、认知、记忆等方面的作用至关重要,它是一种非必需氨基酸,其合成与代谢主要通过谷氨酸-谷氨酰胺神经递质循环来完成。

谷氨酸的神经传递依赖于两种受体,即离子型受体和代谢型受体。离子型受体是配体离子通道,可允许Na⁺、Ca²⁺内流,包括N-甲基-D天冬氨酸(N-methyl-D-aspartate, NMDA)、 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸(α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole-propionic acid, AMPA)和红藻氨酸(kainate, KA)受体^[12]。其中NMDA受体在海马区广泛表达,该受体通道被激活后,对Ca²⁺通透性极高,在EAA兴奋性损伤过程中起核心作用,与大脑的学习、记忆功能有关^[13]。代谢型受体是G蛋白偶联受体,参与神经系统的突触传递和可塑性。

在正常生理状态下,谷氨酸通过不断释放、再摄取可维持自身浓度的动态平衡,其存储于囊泡的浓度是细胞间隙的100倍。谷氨酸这种动态平衡靠兴奋性氨基酸转运体(excitatory amino acid transporters, EAATs)的活性来维持,EAATs的活性取决于细胞膜上的Na⁺/K⁺-ATP酶所产生的电化学梯度,它是一种同向转运体,随着Na⁺的浓度梯度把谷氨酸转送至细胞内,由于EAATs的转运依赖于细胞内外的离

*基金项目:三峡大学2020年高教研究项目(No:GJ2046);宜昌市医疗卫生科研项目(No:A18-301-16)

*通信作者:张希洲, E-mail: zhangxizhou120@163.com, 宜昌市西陵区解放路2号

子浓度,故其转运方向是可逆的^[14]。目前已被发现的 EAATs 亚型有 5 种,包括 EAAT1(谷氨酸-天冬氨酸转运蛋白, GLAST)、EAAT2(谷氨酸转运蛋白-1, GLT-1)、EAAT3(兴奋性氨基酸载体 1, EAAC1)、EAAT4、EAAT5。其中 EAAT2 对于从细胞外快速摄取谷氨酸以及维持其生理水平以防止兴奋性毒性至关重要^[15],有研究发现,脑缺血预处理可通过上调 EAAT2 的表达从而提高其对谷氨酸的摄取活性,防止谷氨酸过度积累,进而对脑缺血发挥神经保护作用^[16]。

一氧化碳中毒迟发型脑病与兴奋性氨基酸引发的毒性级联反应

当发生 CO 中毒时,由于缺氧致线粒体功能障碍等一系列病理变化,使得 Na^+/K^+ -ATP 酶依赖性的 EAATs 活性被抑制,谷氨酸不能有效地被清除,甚至发生逆向转运,从而造成谷氨酸在突触间隙大量堆积,谷氨酸受体(特别是 NMDA 受体)过度兴奋,其偶联的离子通道即可允许大量 Ca^{2+} 内流,致使 Ca^{2+} 超载,同时发生质膜去极化^[17],从而激活电压依赖性钙离子通道,反过来使 Ca^{2+} 进一步内流,形成恶性循环,引起神经细胞死亡。

离子通道的异常开放,进一步加重内环境的紊乱, Na^+ 、 Cl^- 、 H_2O 等顺浓度梯度进入细胞内引发细胞水肿、线粒体功能丧失、蛋白酶激活、活性氧(reactive oxygen species, ROS)增加等,短时间内就可造成部分神经元的损伤、坏死^[18]。机体内还有部分神经元暂时保留着兴奋作用,但代谢紊乱已经存在,随着时间的延长,线粒体、酶的功能逐渐丧失,最终致神经元功能衰竭、凋亡。

N-甲基-D 天冬氨酸受体介导的兴奋性毒性

以往我们主要通过动物实验来了解 EAA 的兴奋性毒性,进而推测其在人体内可能具有相同的作用。近年来对于人类胚胎干细胞(human embryonic stem cells, HESC)研究有了很大的突破,体外细胞实验或许可以为我们的疾病研究提供帮助。Gupta 等^[19]将经过处理的 HESC 衍生神经细胞用病理浓度的谷氨酸($200\mu\text{M}$)刺激,发现 HESC 衍生的神经细胞不仅可以表达功能性 NMDA 受体,表现出兴奋性毒性促使细胞死亡,并且这种兴奋性毒性还可被 MK801(一种 NMDA 受体阻断剂)抑制。但是 MK801 并没有完全阻断谷氨酸介导的神经细胞死亡,这说明谷氨酸亦可通过其它机制导致神经细胞

死亡。

NMDA 受体介导的兴奋性毒性主要通过破坏细胞内 Ca^{2+} 稳态来实现, Ca^{2+} 超载在其中发挥了核心作用^[20]。大量 Ca^{2+} 通过线粒体钙单向转运蛋白(mitochondrial calcium unidirectional transporter, MCU)进入线粒体,造成线粒体 Ca^{2+} 超载,从而导致线粒体功能障碍、ROS 的产生和死亡信号的激活^[21]。研究发现,用特定抑制剂 Ru360 阻断 MCU 可防止线粒体 Ca^{2+} 过载^[22]。随着细胞内 Ca^{2+} 的大量涌入,激活磷脂酶及 Ca^{2+} 敏感蛋白酶等,水解细胞膜,破坏细胞骨架,促进细胞坏死,同时还可能会损害内质网(endoplasmic reticulum, ER)功能并导致未折叠或折叠错误的蛋白质在 ER 腔内积累,因此细胞会自动激活适应性程序,即 ER 应激反应^[23]。ER 通过增加分子伴侣,特别是葡萄糖调节蛋白 78 (GRP78)的表达来激活细胞代偿反应,促进适当的蛋白质折叠并启动降解系统以去除错误折叠的蛋白质。适度的内质网应激可以缓解细胞功能障碍并提高细胞存活率,如果内质网应激过度,可激活 C/EBP 同源蛋白,促进细胞凋亡^[24]。EAA 的兴奋性毒性亦可导致 ATP 合成障碍、线粒体通透性转换孔的激活、促凋亡蛋白的释放等,最终导致坏死或凋亡样细胞死亡。

兴奋性氨基酸诱导神经元死亡的机制

CO 中毒会导致神经细胞死亡,从而出现延迟的神经系统症状^[25]。而关于 DEACMP 的各种假说均可诱导细胞死亡,只是机制有所不同。EAA 诱导神经细胞死亡的机制为:脑缺血时 EAA 大量释放并在突触间隙积聚,随后 NMDA 受体过度激活,导致神经细胞死亡^[26],然而这种死亡并不是某种单一的原因所造成的。首先 EAA 诱导神经细胞凋亡主要是通过 Bcl-2 家族对线粒体外膜通透性的调节来实现的,Bcl-2 家族可分为促凋亡蛋白(bax)和抗凋亡蛋白(bcl-2)^[27]。当细胞内 Ca^{2+} 超载后,Bax 促进线粒体通透孔(MPTP)开放^[28],包括细胞色素 C(cytochrome C, Cyt C)、Htra2、Smac/Diablo、凋亡诱导因子和核酸内切酶 G(Endo G)在内的几种凋亡原可以从线粒体释放到细胞质中,在胞质中 Cyt C 与半胱氨酸蛋白酶 9(caspase 9)和凋亡蛋白酶激活因子-1(apoptosis-related protein factor 1, Apaf-1)结合形成凋亡小体,caspase 9 继续激活下游的 caspase 3 和 caspase 7,最终导致细胞凋亡^[29],caspase 8 在凋亡中也发挥了重要作用。在 Juric 等^[30]的实验中发

现,暴露于 CO 的大鼠相比于常氧下 caspase 9、caspase 8 的活性有所增高,且星形胶质细胞的数量明显减少。

Ca²⁺ 超载还可通过激活一氧化氮合酶 (nitric oxide synthase, NOS) 和钙蛋白酶 I 诱导细胞凋亡, NOS 激活后 NO 的合成增加,NO 与超氧化物反应产生过氧亚硝酸盐,过氧亚硝酸盐会损伤 DNA,从而激活聚合酶导致细胞死亡^[31]。吞噬作用、氧化应激、炎症等亦可诱导细胞死亡。CO 中毒通过多种机制诱导神经细胞死亡,而 EAA 兴奋性毒性导致细胞死亡的机制亦十分复杂,在治疗上或许是一大挑战。

兴奋性氨基酸与缺血缺氧性疾病

EAA 的神经毒性在缺血缺氧性疾病中的作用仍然是热门研究,这种 EAA 神经毒性已被认为是几种神经性疾病神经元死亡的主要原因,包括阿尔茨海默病、肌萎缩侧索硬化症、缺血性脑卒中和创伤性脑损伤等^[32]。在氧化损伤的大鼠模型中,发现大鼠脑组织内的谷氨酸与其两种受体的基因表达水平均有异常的升高。在大脑中动脉闭塞再灌注大鼠缺血性脑卒中实验模型中发现,美金刚(一种 NMDA 受体阻断剂)可以阻断过度刺激的 NMDA 受体,减轻神经细胞死亡,减少大脑中动脉闭塞再灌注大鼠的梗死面积^[33]。由此可见,DEACMP 与缺血再灌注损伤的病理生理过程有一定的相似性。

综上所述,EAA 的兴奋性毒性或许在 DEACMP 的发病过程中占据了重要的地位,其中 NMDA 受体的过度激活是 EAA 发挥兴奋性毒性的关键因素,因此可通过抑制 NMDA 受体通道的异常激活,从而治疗迟发型脑病。有学者发现 BQ-869(一种高亲和力的 NMDA 受体阻断剂)可通过阻断 NMDA 受体,抑制其所触发的 Ca²⁺ 内流,这证明了 BQ-869 可以减弱 Ca²⁺ 超载诱导的海马神经元兴奋毒性^[34]。在给予高压氧的基础上治疗迟发脑病,通过联合依达拉奉与黄芪可有效抑制机体内自由基的生成、降低谷氨酸含量。美金刚属于已经被批准用于阿尔茨海默病的少数治疗药物。在一项动物实验中发现,美金刚不仅能改善阿尔茨海默病 Tg4-42 小鼠模型学习和记忆任务中的行为表现,还能减少海马 CA1 区神经元丢失,使受损的齿状回出现神经细胞再生^[35]。都泓材^[36] 等将 53 例 DEACMP 患者随机分为治疗组(26 例)和对照组(27 例),2 组所接受的常规治疗方法相同,治疗组加盐酸美金刚片 10 mg 口服,疗程为 8 周,结果显示治疗组简易精神状态量表(min-

i-mental state examination, MMSE) 和日常生活能力量表 (activities of daily living scale, ADLs) 明显改善,表明基础治疗联合应用盐酸美金刚可明显改善 DEACMP 所致认知功能障碍。国外亦有病例报告指出,甲泼尼龙联合盐酸美金刚胺可以改善 DEACMP 患者的脑灌注不足^[37],金刚烷胺对于 DEACMP 患者的认知障碍和帕金森病有效^[38],但该实验未取得相关伦理委员会的批准。虽然 MMSE 评分对 DEACMP 引起的认知障碍敏感性不够高,还需进一步临床试验来进行验证,但已为临床治疗 DEACMP 打开了一个新的突破口。

参考文献

- 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.
- Khoshnam SE, Winlow W, Farzaneh M, et al. Pathogenic mechanisms following ischemic stroke [J]. *Neurol Sci*, 2017, 38(7): 1167-1186.
- Perez-Mato M, Iglesias-Rey R, Vieites-Prado A, et al. Blood glutamate EA-AT2-cell grabbing therapy in cerebral ischemia [J]. *EBioMedicine*, 2019, 39: 118-131.
- Akyol S, Erdogan S, Idiz N, et al. The role of reactive oxygen species and oxidative stress in carbon monoxide toxicity: an in-depth analysis [J]. *Redox Rep*, 2014, 19(5): 180-189.
- Huang YQ, Peng ZR, Huang FL, et al. Mechanism of delayed encephalopathy after acute carbon monoxide poisoning [J]. *Neural Regen Res*, 2020, 15(12): 2286-2295.
- Zhao N, Liang P, Zhuo X, et al. After treatment with methylene blue is effective against delayed encephalopathy after acute carbon monoxide poisoning [J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2018, 122(5): 470-480.
- 卢虎强, 王芳. 急性一氧化碳中毒迟发脑病并横纹肌溶解症 1 例治疗报告 [J]. *内科急危重症杂志*, 2016, 22(6): 479-480.
- Dawson TM, Dawson VL. Nitric oxide signaling in neurodegeneration and cell death [J]. *Adv Pharmacol*, 2018, 82: 57-83.
- Mazo J, Mukhtar E, Mazo Y, et al. Delayed brain injury post carbon monoxide poisoning [J]. *Radiol Case Rep*, 2020, 15(10): 1845-1848.
- Law-Ye B, Dodet P, Hermann B, et al. Progressive white-matter demyelination in delayed CO poisoning encephalopathy [J]. *J Neuroradiol*, 2018, 45(1): 59-62.
- Caglar B, Serin S, Yilmaz G, et al. The impact of treatment with continuous positive airway pressure on acute carbon monoxide poisoning [J]. *Prehosp Disaster Med*, 2019, 34(6): 588-591.
- Magi S, Piccirillo S, Amoroso S. The dual face of glutamate: from a neurotoxin to a potential survival factor-metabolic implications in health and disease [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2019, 76(8): 1473-1488.
- Weisz-Hubshman M, Meirson H, Michaelson-Cohen R, et al. Novel WWOX deleterious variants cause early infantile epileptic encephalopathy, severe developmental delay and dysmorphism among Yemenite Jews [J]. *Eur J Paediatr Neurol*, 2019, 23(3): 418-426.

参考文献

- 1 Patterson TF, Thompson GR 3rd, Denning DW, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of aspergillosis; 2016 update by the infectious diseases society of America [J]. *Clin Infect Dis*, 2016, 63(4): e1-e60.
 - 2 中国侵袭性真菌感染工作组. 血液病/恶性肿瘤患者侵袭性真菌病的诊断标准与治疗原则(第六次修订版)[J]. *中华内科杂志*, 2020, 59(10): 754-763.
 - 3 Caillot D, Couaillier JF, Bernard A, et al. Increasing volume and changing characteristics of invasive pulmonary aspergillosis on sequential thoracic computed tomography scans in patients with neutropenia[J]. *J Clin Oncol*, 2001, 19(1): 253-259.
 - 4 Sun Y, Huang H, Chen J, et al. Invasive fungal infection in patients receiving chemotherapy for hematological malignancy: a multicenter, prospective, observational study in China[J]. *Tumour Biol*, 2015, 36(2): 757-767.
 - 5 Stanzani M, Sassi C, Lewis RE, et al. High resolution computed tomography angiography improves the radiographic diagnosis of invasive mold disease in patients with hematological malignancies[J]. *Clin Infect Dis*, 2015, 60(11): 1603-1610.
 - 6 Tissot F, Agrawal S, Pagano L, et al. ECIL 6 guidelines for the treatment of invasive candidiasis, aspergillosis and mucormycosis in leukemia and hematopoietic stem cell transplant patients[J]. *Haematologica*, 2017, 102(3): 433-444.
 - 7 Maertens JA, Girmenia C, Brüggemann RJ, et al. European guidelines for primary antifungal prophylaxis in adult haematology patients: summary of the updated recommendations from the European Conference on Infections in Leukaemia [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2018, 73(12): 3221-3230.
 - 8 陈新谦, 金有豫, 汤光. 新编药理学[M]. 第15版, 北京: 人民卫生出版社, 2004: 123-124.
 - 9 Eriksson U, Seifert B, Schaffner A. Comparison of effects of amphotericin B deoxycholate infused over 4 or 24 hours randomized controlled trial[J]. *BMJ*, 2001, 322(7286): 579-582.
-
- (上接第151页)
- 14 Malik AR, Willnow TE. Excitatory amino acid transporters in physiology and disorders of the central nervous system[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(22): 5671.
 - 15 Bjornsen LP, Hadera MG, Zhou Y, et al. The GLT-1 (EAAT2; slc1a2) glutamate transporter is essential for glutamate homeostasis in the neocortex of the mouse[J]. *J Neurochem*, 2014, 128(5): 641-649.
 - 16 Gong J, Gong S, Zhang M, et al. Cerebral ischemic preconditioning reduces glutamate excitotoxicity by up-regulating the uptake activity of GLT-1 in rats[J]. *Amino Acids*, 2014, 46(6): 1537-1545.
 - 17 Angelova PR, Vinogradova D, Neganova ME, et al. Pharmacological sequestration of mitochondrial calcium uptake protects neurons against glutamate excitotoxicity [J]. *Mol Neurobiol*, 2019, 56(3): 2244-2255.
 - 18 Rueda CB, Llorente-Folch I, Traba J, et al. Glutamate excitotoxicity and Ca²⁺-regulation of respiration: Role of the Ca²⁺ activated mitochondrial transporters (CaMCs) [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2016, 1857(8): 1158-1166.
 - 19 Gupta K, Hardingham GE, Chandran S. NMDA receptor-dependent glutamate excitotoxicity in human embryonic stem cell-derived neurons[J]. *Neurosci Lett*, 2013, 543: 95-100.
 - 20 Zhang W, Yu J, Guo M, et al. Dexmedetomidine attenuates glutamate-induced cytotoxicity by inhibiting the mitochondrial-mediated apoptotic pathway[J]. *Med Sci Monit*, 2020, 26: e922139.
 - 21 Calvo-Rodriguez M, Baeskaï BJ. Mitochondria and calcium in Alzheimer's disease: from cell signaling to neuronal cell death[J]. *Trends Neurosci*, 2021, 44(2): 136-151.
 - 22 Calvo-Rodriguez M, Hou SS, Snyder AC, et al. Increased mitochondrial calcium levels associated with neuronal death in a mouse model of Alzheimer's disease[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 2146.
 - 23 Wang S, Binder P, Fang Q, et al. Endoplasmic reticulum stress in the heart: insights into mechanisms and drug targets[J]. *Br J Pharmacol*, 2018, 175(8): 1293-1304.
 - 24 Dong Y, Kalueff AV, Song C. N-methyl-d-aspartate receptor-mediated calcium overload and endoplasmic reticulum stress are involved in interleukin-1beta-induced neuronal apoptosis in rat hippocampus[J]. *J Neuroimmunol*, 2017, 307: 7-13.
 - 25 Dindar BN, Comertpay E, Coskun F. How much apoptosis does carbon monoxide poisoning cause? Primary clinical soluble TWEAK protein level study[J]. *Hum Exp Toxicol*, 2019, 38(8): 974-982.
 - 26 Peng M, Ling X, Song R, et al. Upregulation of GLT-1 via PI3K/Akt pathway contributes to neuroprotection induced by dexmedetomidine [J]. *Front Neurol*, 2019, 10: 1041.
 - 27 Kale J, Osterlund EJ, Andrews DW. BCL-2 family proteins: changing partners in the dance towards death[J]. *Cell Death Differ*, 2018, 25(1): 65-80.
 - 28 D'Orsi B, Mateyka J, Prehn J. Control of mitochondrial physiology and cell death by the Bcl-2 family proteins Bax and Bok[J]. *Neurochem-Int*, 2017, 109: 162-170.
 - 29 Kalkavan H, Green DR. MOMP, cell suicide as a BCL-2 family business[J]. *Cell Death Differ*, 2018, 25(1): 46-55.
 - 30 Jurić DM, FINDERLE Z, SUPUT D, et al. The effectiveness of oxygen therapy in carbon monoxide poisoning is pressure-and time-dependent: a study on cultured astrocytes[J]. *Toxicol Lett*, 2015, 233(1): 16-23.
 - 31 文航华, 谢芬高, 张希洲. NO在百草枯中毒中的作用机制研究新进展[J]. *内科急危重症杂志*, 2016, 22(2): 156-158.
 - 32 Binvignat O, Olloquequi J. Excitotoxicity as a target against neurodegenerative processes [J]. *Curr Pharm Des*, 2020, 26(12): 1251-1262.
 - 33 Bin C, Guoxiang W, Weiwei L, et al. Memantine attenuates cell apoptosis by suppressing the calpain-caspase-3 pathway in an experimental model of ischemic stroke[J]. *Exp Cell Res*, 2017, 351(2): 163-172.
 - 34 Yu G, Wu F, Wang ES. BQ-869 a novel NMDA receptor antagonist, protects against excitotoxicity and attenuates cerebral ischemic injury in stroke[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(2): 1213-1225.
 - 35 Stazi M, Wirths O. Chronic memantine treatment ameliorates behavioral deficits neuron loss and impaired neurogenesis in a model of Alzheimer's disease[J]. *Mol Neurobiol*, 2021, 58(1): 204-216.
 - 36 都泓材, 陈忠伦, 张献文, 等. 盐酸美金刚对急性一氧化碳中毒迟发性脑病认知功能的疗效[J]. *中国研究型医院*, 2021, 8(4): 52-55.
 - 37 Iwamoto K, Ikeda K, Mizumura S, et al. Combined treatment of methylprednisolone pulse and memantine hydrochloride prompts recovery from neurological dysfunction and cerebral hypoperfusion in carbon monoxide poisoning: a case report [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2014, 23(3): 592-595.
 - 38 Nakano T, Hasegawa T, Suzuki D, et al. Amantadine improves delayed neuropsychiatric sequelae of carbon monoxide poisoning: a case report [J]. *Brain Sci*, 2019, 9(11): 292.