

# 氧应激对急性CO中毒迟发性脑病的作用研究

温 韬, 赵金垣

(北京大学第三医院职业病研究中心, 北京 100083)

**摘要:** 目的 探讨氧应激对CO中毒家兔血液流变学的影响及在CO中毒迟发性脑病中的可能作用。方法 家兔CO染毒后, 自耳缘静脉注射0.3%双氧水溶液进行干预, 每日3次, 共进行2d。同时检测染毒动物21d内血液粘度、红细胞变形性和红细胞压积的变化, 并作血浆SOD、MDA含量测定。结果 动物CO染毒后血粘度、红细胞压积等迅速下降, 后持续异常增高, 给氧组动物在3~14天内增高更为明显, 差异有显著性; 染毒后1~3天内动物血浆SOD活力降低, 给氧组家兔降低更为明显; 染毒后家兔血浆MDA含量明显增高, 给氧后增高更为显著, 但两组间差异无显著性。结论 CO中毒后反复进行给氧干预可对机体血液流变学产生不利影响, 并可加剧过氧化反应, 提示临床在对急性CO中毒及迟发性脑病进行氧疗时应慎重考虑合理安排。

**关键词:** 氧应激; CO中毒; 迟发性脑病; 血液流变学

中图分类号: R595.1; R446.11; R459.6 文献标识码: A 文章编号: 1002-221X(2003)04-0199-04

## Effect of oxygen therapy on delayed encephalopathy after acute carbon monoxide poisoning

WEN Tao, ZHAO Jin-yuan

(Research Center of Occupational Medicine, Peking University Third Hospital, Beijing 100083, China)

**Abstract:** **Objective** To study the effect of oxygen therapy on hemorheology of CO poisoning rabbits and its value in the therapy of delayed encephalopathy after acute carbon monoxide poisoning. **Method** 0.3% hydrogen peroxide solution was injected into rabbits intravenously after CO exposure, three times a day for two days. Then a successive monitoring on whole blood viscosity, erythrocyte deformity and hematocrit as well as SOD activity, MDA concentration was conducted for 21 days. **Result** The whole blood viscosity and hematocrit showed remarkable increase after transient decline in CO treated rabbits from 1 to 21 day; while the increase of blood viscosity and hematocrit in oxygen-treated group was more obvious from 3 to 14 day after CO exposure, and the SOD activity in first 3 days after CO exposure was also further decreased. **Conclusion** Repeated oxygen therapy would have an adverse effect on hemorheology, thereby aggravate lipid peroxidation. It is suggested that repeated oxygen therapy should be cautious to apply to acute CO poisoning and delayed encephalopathy.

**Key words:** Oxygen treatment; Carbon monoxide poisoning; Delayed encephalopathy; Hemorheology

CO与血红蛋白中含铁血黄素结合的特性是其中毒的主要机制, CO经肺部吸收入血后, 和氧竞争性地争夺血红蛋白, 使氧合血红蛋白生成减少, 血液运氧能力下降, 组织得不到充分供氧引起“中毒”。因此临床对CO中毒最常见的处理方式就是给予氧疗, 目的在于促进碳氧血红蛋白的解离和CO的排出, 改善脑局部缺血缺氧, 缩短CO中毒的病程, 降低死亡率, 减少急性CO中毒迟发性脑病发生<sup>[1-3]</sup>。我们在前面的研究中发现, CO中毒后血液流变学会有特异性改变, 表现为急性期血粘度和红细胞压积显著降低, 后期则持续异常升高; CO中毒迟发性脑病的发生特点如高龄、长时间持续昏迷、既往心脑血管病史

等皆不利于脑循环的因素, 从而推测继发性脑循环不良可能在迟发性脑病的发生过程中扮演关键角色。本次实验拟采用类似临床氧疗的处理措施, 通过观察CO中毒家兔给氧后血液流变学等指标的变化, 进一步探讨反复进行氧疗在急性CO中毒及中毒迟发性脑病中究竟具有何种作用及可能的影响环节。

### 1 材料与方法

#### 1.1 动物及CO中毒模型制备

普通级健康、雄性北京大耳白兔, 体质量2.0~2.5 kg (北京大学医学部动物中心提供), 随机分成实验组和对照组, 实验组再分成单纯CO染毒组和染毒后给氧组, 每组6只动物。染毒组动物采用腹腔间隔注射CO法染毒(99.95%纯品CO气体, 由北京燕山石化气体公司提供), 首次剂量200 ml/kg; 后按6 h间隔追加注射3次, 剂量100 ml/kg, 以染毒家兔血

收稿日期: 2003-02-13

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(30070651)

作者简介: 温韬(1975-), 男, 安徽合肥人, 硕士, 现工作单位为北京佑安医院肝炎研究所。

HbCO 水平为指标判断中毒程度, 并观察其症状及体征。对照组按同样方法注射空气。

### 1. 2 给氧

试剂: 原装质量分数 3% 双氧水, 以质量分数 5% 葡萄糖稀释 10 倍, 配成质量分数 0.3% 过氧化氢葡萄糖溶液, 每次临用时现配。方法: 动物 CO 染毒后 (末次注射 CO 后 1 h 内) 立即按 3 ml/kg 剂量自耳缘静脉缓慢注射质量分数 0.3% 过氧化氢葡萄糖溶液, 每日 3 次, 共 2 d<sup>[4]</sup>。注意过氧化氢葡萄糖溶液切忌振摇, 注射过程应缓慢, 并密切观察动物有无异常反应。对照组按同样方法和剂量注射质量分数 0.3% 过氧化氢葡萄糖溶液。

### 1. 3 血液流变学测定

动物按末次注射 CO 后 1 h、1 d、3 d、5 d、7 d、14 d 和 21 d 分别采集耳缘静脉血 4 ml, 肝素抗凝。取上述血样在 LBY-N6A 型旋转式血液粘度计 (普利生公司, 北京) 上测全血粘度, 在 LBY-BX2 型激光衍射仪 (普利生公司, 北京) 上测红细胞压积和红细胞变形性; 同时进行红细胞压积测定。

### 1. 4 血浆 SOD 活力和 MDA 含量测定

取上述血样 2 ml, 离心后取上清待测 SOD 和

MDA, SOD 和 MDA 试剂盒由南京建成生物工程研究所提供, 具体操作方法按说明书进行。

### 1. 5 统计分析

全部数据输入计算机, 经 SPSS 程序软件处理, 数据以  $\bar{x} \pm s$  表示; 实验组与对照组之间比较分析以及不同实验组之间比较用方差分析, 然后进行两两比较。

## 2 结果

### 2. 1 一般状态的变化

CO 染毒后实验动物注射质量分数 0.3% 双氧水溶液, 恢复期动物状态未见明显改善, 但动物均有轻度兴奋、呼吸频率加快等表现; 若注射速度过快, 易形成气栓致家兔死亡。

### 2. 2 血液流变学指标变化

2. 2. 1 全血粘度 实验动物 CO 染毒后注射双氧水溶液, 发现其血粘度变化和单独染毒组十分相似, 亦是经历一个先迅速下降后显著升高的趋势; 给氧组 1 d 后全血粘度逐渐升高, 以低切变率下最为显著, 并持续到 21 d, 和单独染毒组相比, 增高更为明显, 在 3~14 d 内差异均有显著性; 高切变率下, 两组差异无显著性 (见表 1)。

表 1 不同切变率下两组染毒家兔的全血粘度变化 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 1 Changes of whole blood viscosity at variable shear rate in two groups of CO-treated rabbits ( $\bar{x} \pm s$ )

n	5s <sup>-1</sup>		10s <sup>-1</sup>		120s <sup>-1</sup>		150s <sup>-1</sup>		
	染毒组 CO exposed group	给氧组 CO+O <sub>2</sub> group	染毒组 CO exposed group	给氧组 CO+O <sub>2</sub> group	染毒组 CO exposed group	给氧组 CO+O <sub>2</sub> group	染毒组 CO exposed group	给氧组 CO+O <sub>2</sub> group	
control	6	6.787±0.725	6.787±0.725	6.092±0.836	6.092±0.836	2.966±0.134	2.966±0.134	2.788±0.286	2.788±0.286
CO exposed group 1 h	6	4.127±0.751**	4.305±0.410**	4.050±0.674*	4.078±0.712*	2.713±0.195	2.765±0.214	2.587±0.330	2.363±0.189
1 d	6	6.735±0.885	7.265±0.488	6.165±0.788	6.462±0.693	2.950±0.268	3.379±0.471	2.937±0.243	2.998±0.014
3 d	6	8.352±0.684**	10.02±0.526 $\Delta\Delta$ **	7.893±0.793*	9.357±0.571 $\Delta\Delta$ **	3.170±0.133	3.601±0.213	3.247±0.086*	3.496±0.054*
5 d	6	8.590±0.853**	10.56±1.851 $\Delta\Delta$ **	7.977±0.533*	9.798±0.314 $\Delta\Delta$ **	3.159±0.246	3.747±0.288	3.235±0.210	3.433±0.294
7 d	6	9.101±1.145**	10.74±0.916 $\Delta$ **	8.310±0.694**	9.875±0.278 $\Delta$ **	3.346±0.368	3.554±0.473	3.224±0.371	3.286±0.395
14 d	6	8.289±0.644*	10.37±1.408 $\Delta$ **	7.801±0.547*	9.747±0.452 $\Delta$ **	3.232±0.340	3.621±0.377	3.195±0.243	3.216±0.442
21 d	6	8.126±1.580	9.351±0.677**	7.214±1.420	8.246±0.744*	3.209±0.264	3.633±0.271	3.098±0.132	3.196±0.237

\* P<0.05, \*\* P<0.01 (versus control);  $\Delta$  P<0.05,  $\Delta\Delta$  P<0.01 (versus CO-treated group); 下同 (the same in table 2, 3, 4)。

2. 2. 2 红细胞压积 给氧组红细胞压积变化趋势和 CO 单独染毒组一致, 和对照组相比, 染毒后各时间点都有显著变化, 并在 1~3 d 时显著高于单独染毒组 (见表 2)。

2. 2. 3 红细胞变形性 CO 染毒动物给氧干预后, 红细胞变形指数 (DI) 在 1 h、1 d、3 d 时间点明显下降, 与对照组相比差异有显著性, 但与单独染毒组比较差异无显著性 (见表 3)。

### 2. 3 血浆 SOD、MDA 含量变化

家兔 CO 染毒后血浆 SOD 含量在染毒初期显著下降, 3 d 后逐渐恢复正常; 动物给氧后, 下降更为明显, 并在 1 d 时间点显著低于单独染毒组, 差别有统计学意义 (见表 4)。染毒家兔初期血浆 MDA 含量明显增高, 3 d 后亦恢复正常; 给氧后, 血浆 MDA 的含量和染毒组相比差异无显著性。

表 2 两组 CO 染毒家兔的红细胞压积变化 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 Changes of hematocrit in the blood of CO-treated rabbits ( $\bar{x} \pm s$ )

	n	染毒组	给氧组
		CO exposed group	CO+O <sub>2</sub> group
control	6	35.97±0.653	36.03±0.327
CO exposed group	1 h	29.05±1.661**	29.98±1.793**
	1 d	36.08±1.724	38.08±1.267*△
	3 d	40.65±1.250**	43.78±1.214**△△
	5 d	41.33±1.572**	43.77±1.159**△
	7 d	40.87±1.519**	42.58±1.667**
	14 d	39.63±1.369**	40.47±1.312**
	21 d	38.53±0.876**	41.28±1.744**

表 3 两组 CO 染毒家兔的红细胞变形性变化 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 3 Changes of erythrocyte deformability index in the blood of CO-treated rabbits ( $\bar{x} \pm s$ )

	n	染毒组	给氧组
		CO exposed group	CO+O <sub>2</sub> group
control	6	50.23±0.367	50.54±0.485
CO exposed group	1 h	44.04±0.979**	44.71±0.846**
	1 d	45.84±0.477**	45.69±0.512**
	3 d	48.22±0.554*	48.77±0.376*
	5 d	49.58±0.936	49.97±0.742
	7 d	49.79±0.735	50.01±0.196
	14 d	49.76±0.767	50.71±0.917
	21 d	50.04±0.984	50.52±0.458

表 4 两组 CO 染毒家兔血浆 SOD 活力变化 ( $\bar{x} \pm s$ ) NU/ml

Table 4 Activity of SOD in the plasma of CO-treated rabbits ( $\bar{x} \pm s$ ) NU/ml

	n	染毒组	给氧组
		CO exposed group	CO+O <sub>2</sub> group
control	6	467.99±23.11	459.43±22.68
CO exposed group	1 h	312.22±20.77**	304.49±19.76**
	1 d	395.90±18.99**	330.81±26.38**△△
	3 d	454.39±25.53	433.33±22.26
	7 d	471.21±27.13	465.24±24.11
	14 d	469.18±19.77	461.58±23.39
	21 d	465.65±23.67	470.78±16.78

### 3 讨论

CO 因与血红蛋白结合而导致组织缺氧引起中毒。在正常大气压下, CO 的半排出期平均为 320 min; 提高吸入气体的氧分压, 可大大缩短 CO 的半排出期<sup>[1-3]</sup>, 如吸入 1 kPa 纯氧时, CO 半排出期将缩短为 80.3 min, 而吸入 3 kPa 纯氧时, CO 半排出期缩短为 23 min。因此, 在急性 CO 中毒早期及时给予氧气治疗, 可促进碳氧血红蛋白的解离和 CO 的排出, 改善脑组织缺血缺氧, 缩短 CO 中毒的病程, 降低死亡率, 亦有利于减少急性 CO 中毒迟发性脑病发生。常

用的给氧方式有鼻塞给氧、面罩给氧、氧帐或头盔给氧、高压给氧(2~2.5 kPa)等<sup>[5]</sup>, 其中高压氧(hyperbaric oxygen, HBO)用于治疗急性 CO 中毒已有近 50 年的历史, 其对 CO 中毒的疗效曾被多数人认可, 是目前处理 CO 中毒时应用最为广泛的一种物理疗法。高压氧可迅速增加血氧含量, 提高血氧分压和血氧弥散能力, 亦能促进血管收缩和改善微循环, 进而减轻脑水肿、降低颅内压, 达到缓解脑组织缺氧状态的目的<sup>[6,7]</sup>。但高压氧对于防治急性 CO 中毒迟发性脑病是否具有积极疗效, 目前却有不同看法。据 Tibbles 和 Seger 报道, 美国急性 CO 中毒迟发性脑病的发病率为 10%~30%, 在没有接受 HBO 治疗或中毒后迟于 6 h 接受治疗的病人, 迟发性脑病的发生率为 12.3%, 而在 6 h 内接受 HBO 治疗的病人发生率则只有 0.7%<sup>[7]</sup>。这一结果提示, 早期使用高压氧在防治迟发性脑病的发生中可能具有一定的积极效应。国内多数学者亦支持高压氧治疗 CO 中毒迟发性脑病, 并认为是防治迟发性脑病的唯一有效手段, 提出急性 CO 中毒患者在经高压氧治疗清醒后仍应继续治疗 10~20 次, 以完全防止发生迟发性脑病<sup>[8,9]</sup>。但近年来, 高压氧治疗急性 CO 中毒及迟发脑病的疗效和机制受到广泛争议, 有研究者通过观察高压氧和常压氧治疗急性 CO 中毒的对比分析, 指出在 CO 中毒的疗效上, 两者没有什么不同<sup>[10,11]</sup>; 更有学者指出高压氧治疗对 CO 中毒患者的神经精神系统预后并无明显效果, 反可能加剧脑损伤<sup>[12]</sup>, 这对今后治疗急性 CO 中毒提出了新的挑战。

在高压氧尚未普及的年代或医疗设施极为匮乏的地区, 常采用静脉给予双氧水溶液的方式治疗急性 CO 中毒, 并确认有一定疗效<sup>[4]</sup>。这是因为双氧水溶液进入血循环后, 可释放大量的纯氧与血红蛋白结合(每克血红蛋白可携带氧 1.34 ml), 从而改善机体缺氧状态, 同时可使血液中物理状态溶解的氧增加, 促进 HbCO 的解离; 此外, 双氧水与葡萄糖进入血循环后, 除可纠正酸中毒外, 还因血管内皮细胞获氧后, 通透性改善, 能缓解微循环不良等<sup>[4]</sup>。本研究就是在此理论基础上, 采用静脉注射双氧水的方式探讨氧应激对 CO 中毒及迟发性脑损伤的可能影响。实验结果显示氧应激干预对 CO 中毒后血液流变学变化无任何改善作用, 其中全血粘度及红细胞压积在给予氧应激后升高更显著; 同时, 在反复给氧后, 体内反映脂质过氧化的指标如 SOD 和 MDA 等变化更为异常, 提示过氧化反应增强, 细胞受损加剧, 可能成为加剧脑

部缺血损伤和诱导细胞凋亡的一个重要原因。CO中毒后血液流变学的异常改变有十分重要的病理生理意义,血粘度、红细胞压积持续异常增高,红细胞变形性显著降低等变化可导致循环血流变缓,淤滞,血栓易于形成;而CO中毒本身所致的缺氧、酸中毒和氧自由基损伤等因素亦可加剧血液淤滞,使全身小血管收缩性进一步增强,从而造成微循环灌注不足和阻力增加等,其最终结果是可能在脑部缺血缺氧敏感区域诱发迟发性神经损伤。上述结果表明,CO中毒后反复给氧对家兔血液流变学具有不利影响,不但不能改善体内脂质过氧化反应,反而可在CO中毒的基础上加重脑循环障碍,从而成为激发CO中毒迟发性脑病发生的危险因素。

实际上,由于CO中毒患者在脱离CO环境8h后,体内HbCO已逐渐恢复正常,缺氧已得到缓解,故中毒急性期提高吸入气体的氧分压,确能缩短病程,对病情有助,但重复使用HBO则似无必要;而反复使用HBO这一过程极似缺血-再灌注改变,易使体内的氧自由基生成增加,对机体可能有害而无益。

上述结果提示,反复给氧治疗急性CO中毒及中毒迟发性脑病在临床上应慎重。本研究结果对临床治疗急性CO中毒及中毒迟发性脑病无疑有很强的指导意义,一方面从侧面说明了早期给予抗凝、降粘,疏通血流,改善脑循环不良,可能是防治迟发性脑病的关键措施;另一方面亦提示正确掌握给氧方式及给氧时间可能对急性CO中毒的预后具有重要影响。本研究的这一发现,不仅为临床防治CO中毒迟发性脑病提供新的线索,对进一步明确其发生机制也有重要的

参考价值。

参考文献:

- [1] Goldbaum LR, Ramirez RG, Absalon KB. What is the mechanism of carbon monoxide toxicity? [J]. *Aviat Space Environ Med*, 1975, 46: 1289.
- [2] Ernst A, Zibrak JD. Current concepts: carbon monoxide poisoning [J]. *N Engl J Med*, 1998, 339 (22): 1603-1608.
- [3] Varon J, Marik P E, Fromm RE. Carbon monoxide poisoning: a review for clinicians [J]. *J Emerg Med*, 1999, 17 (1): 87-93.
- [4] 王培安, 赵金垣, 刘卓宝, 等. 职业病临床指南 [M]. 上海: 上海医科大学出版社, 1995. 78-87.
- [5] Walker E, Hay A. Carbon monoxide poisoning [J]. *BMJ*, 1999, 319: 1082-1083.
- [6] Thom SR. Antagonism of carbon monoxide-mediated brain lipid peroxidation by hyperbaric oxygen [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 1990, 105: 340.
- [7] Thom SR, Taber RL, Mendiguren. Delayed neuropsychologic sequelae after carbon monoxide poisoning: Prevention by treatment with hyperbaric oxygen [J]. *Ann Emerg Med*, 1995, 25: 474-480.
- [8] 姜再仁, 谷九雪, 王长春, 等. 高压氧治疗一氧化碳中毒后续发症——附91例临床观察 [J]. *脑与神经疾病杂志*, 1999, 7 (4): 248.
- [9] 徐存理, 姚富河, 李宪章, 等. 高压氧治疗一氧化碳中毒迟发性脑病的回顾性分析 [J]. *中华物理医学与康复杂志*, 1999, 21 (1): 38.
- [10] Hawkins M, Harrison J, Charters P. Severe carbon monoxide poisoning: outcome after hyperbaric oxygen therapy [J]. *Br J Anaesth*, 2000, 84 (5): 584-586.
- [11] Turner M, Hamilton-Farrell MR, Clark RJ. Carbon monoxide poisoning: an update [J]. *J Accid Emerg Med*, 1999, 16: 92-96.
- [12] Raub JA, Mathieu NF, Hampson NB, et al. Carbon monoxide poisoning——a public health perspective [J]. *Toxicology*, 2000, 145 (1): 1-14.

## 欢迎订阅《中国工业医学杂志》

《中国工业医学杂志》是中华人民共和国卫生部主管,中华预防医学会主办的全国性学术刊物。本刊为预防医学、卫生学中文核心期刊,国家科技部中国科技论文统计源期刊,美国化学文摘(CA)收录期刊,并在中华预防医学会系列杂志评比中多次获得优秀期刊奖。

本刊贯彻“立足实际、放眼未来、百家争鸣、求新求实”的宗旨,在坚持科学性、实用性的基础上,力求内容丰富、文字精炼、形式多样,以适应广大医务工作者的需要。本刊在以综合报道劳动卫生职业病为主要内容的同时,近年又新增加了职业性外伤、烧伤、农药中毒,职业性妇科、五官科多发病等内容。本刊愿成为劳动卫生职业病工作者及厂矿工卫、安技人员和综合性医院医务工作者、医学院校师生的良师益友。

本刊设有论著、专题交流、讲座、综述、临床实践、调查报告、实验研究、病例报告、知识更新、尘毒防治及劳动卫生管理、监测技术等栏目。

本刊为双月刊,A4开本,64页,每期定价6.00元,全年定价36.00元(含邮费)。邮发代号:8—215。2004年报刊订阅工作即将开始,请到当地邮局订阅。本刊尚有部分过刊,有需要者请与编辑部联系。

编辑部地址:沈阳市铁西区南十一西路18号(邮编110024),电话:024—25731414。开户行:交通银行沈阳分行铁西办事处(邮编110021),账号:111203—01—2015204308,账户:《中国工业医学杂志》编辑部。款到即寄发票和杂志。欢迎订阅与投稿。