

# 硫化氢中毒机制及治疗研究进展

吴娜, 王涤新

(首都医科大学附属北京朝阳医院职业病与中毒医学科, 北京 100020)

**摘要:** 硫化氢除了主要抑制细胞色素氧化酶外, 还有抑制单胺氧化酶、诱导产生自由基损伤等多种毒性机制。治疗硫化氢中毒主要是及早给予氧疗, 高压氧治疗急性缺血缺氧性脑病宜早期和适当。研究显示羟钴胺素对硫化氢中毒有解毒作用。

**关键词:** 硫化氢中毒; 自由基; 高压氧; 羟钴胺素

**中图分类号:** R135.14 **文献标识码:** A **文章编号:** 1002-221X(2010)06-0434-03

## Research progress on mechanism and treatment of hydrogen sulfide poisoning

WU Na WANG Dixin

(Department of Occupational Disease and Clinical Toxicology, Chaoyang Hospital, Capital Medical University, Beijing 100020, China)

**Abstract:** The toxic mechanism of hydrogen sulfide ( $H_2S$ ) is not only inhibiting cytochrome oxidase but also inhibiting monoamine oxidase and generating free radicals etc. Therefore oxygen therapy should be very important and given as soon as possible for  $H_2S$  poisoning. Hyperbaric oxygen therapy for acute hypoxic ischemic brain damage is reasonable and should also be given early and appropriately. Additionally evidences showed that hydroxocobalamin ( $vitamin B_{12a}$ ) could work as an antidote against  $H_2S$  poisoning as well.

**Key words:** hydrogen sulfide poisoning; free radical; hyperbaric oxygen; hydroxocobalamin

硫化氢 (hydrogen sulfide,  $H_2S$ ) 是具有致死性的环境和工业毒物。 $H_2S$ 中毒占我国职业性急性中毒的第二位, 仅次于一氧化碳中毒。它主要经呼吸道进入人体, 接触的浓度、暴露速率及持续时间决定损伤的程度, 在低浓度接触时, 主要表现为对眼、呼吸道黏膜较强的刺激和腐蚀作用; 高浓度接触时, 可抑制细胞色素氧化酶活性, 阻断呼吸链导致细胞内窒息缺氧最终造成中枢神经系统为主的多脏器损害。中毒患者的病情发展迅猛, 病死率极高, 国内报道职业性急性  $H_2S$ 中毒的病死率为 23.1% ~ 50%<sup>[1]</sup>。为进一步提高  $H_2S$ 中毒的救治效果, 本文对近年来  $H_2S$ 的中毒机制和治疗研究的进展作一综述。

### 1 $H_2S$ 的毒作用机制

#### 1.1 抑制细胞色素氧化酶

细胞色素氧化酶 (cytochrome oxidase, COX) 位于呼吸链的末端, 催化以细胞色素 C和氧为底物的氧化还原反应, 是细胞有氧呼吸的限速酶。大部分  $H_2S$ 在体内解离成  $HS^-$ , 可与 COX中的  $Fe^{2+}$ 结合, 阻碍其还原为含  $Fe^{2+}$ 的还原型 COX, 阻断呼吸链的电子传递和分子氧的利用, 导致组织细胞缺氧, 三磷酸腺苷 (ATP) 合成障碍, 从而引起脑、肺、心、肝等重要脏器的代谢障碍及病理性损伤。此外, 缺氧状态又进一步抑制 COX的活性。

近年来, 临床研究中十分关注缺血缺氧性脑损伤时 COX的活性变化, 已建立各种缺血缺氧的动物模型, 如夹闭大脑

中动脉、心肺复苏术后, 观察到脑缺血缺氧区域的脑组织 COX活性下降, 神经元缺失, 或出现相应的神经行为学改变。谭小玲<sup>[2]</sup>大鼠缺氧模型显示: 缺血缺氧可使 mDNA COX表达紊乱, COX IV /COX I 的 mRNA比值在缺氧 15 d显著高于对照组, 而其蛋白比值没有显著变化。多项研究结果均证实, COX活性下降与脑缺血缺氧损伤可以互为因果关系。

目前应用较广的 COX活性的测定方法有紫外分光光度法、组织化学法、极谱法<sup>[3]</sup>。因人体组织样品不宜采集, 目前该指标仅用于实验研究。

#### 1.2 抑制单胺氧化酶

单胺氧化酶 (MAO) 存在于线粒体外膜上, 在脑组织中含量高, 它是催化单胺类物质氧化脱氨的酶, 可使儿茶酚胺类神经递质失活。1989年 Goodwin等人用气体透析/离子色谱法测得  $H_2S$ 中毒致死的动物和人脑内硫的浓度显著高于对照组; 大鼠脑内大约 1/4的硫集中在线粒体丰富的区域, 给大鼠腹腔注射  $NaHS$ 后, 大鼠脑内海马、纹状体和脑干的去甲肾上腺素和肾上腺素均见增加, 另外脑干中多巴胺、5羟色胺水平上升, 推测儿茶酚胺类物质含量增加是由于 MAO抑制所致。大鼠脑内硫含量增加及酶的抑制情况提示, MAO抑制可能是  $H_2S$ 中毒后呼吸功能丧失的重要机制之一<sup>[4]</sup>。

#### 1.3 自由基损伤机制

急性  $H_2S$ 中毒时, 由于缺氧、能量代谢障碍, 会引起细胞内“钙超载”, 启动黄嘌呤脱氢酶向黄嘌呤氧化酶的变构过程, 诱发大量自由基生成<sup>[5]</sup>。体外实验中在肝细胞培养基中加入  $NaHS$  ( $H_2S$ 供体), 细胞色素 P450可催化氧化硫产生生活性氧, 加入细胞色素 P450抑制剂西咪替丁, 可减少氧自由基生成,

收稿日期: 2009-12-12 修回日期: 2010-07-19

基金项目: 科技部卫生行业科研专项项目资助 (200802020)

作者简介: 吴娜 (1984-), 女, 硕士, 医师。

减少  $H_2S$  诱导的离体肝细胞的死亡<sup>[6]</sup>。Truong<sup>[7]</sup> 用含  $NaSH$  的溶液培育离体肝细胞导致细胞内谷胱甘肽 (GSH) 消耗, 可干扰体内生物氧化过程, 加重组织缺氧, 增加自由基生成, 形成恶性循环; 利用抗氧化酶则可阻止肝细胞内 GSH 的消耗。

#### 1.4 线粒体通透性转换孔 (MPTP) 机制

MPTP 是横跨线粒体内外膜之间的非选择性高导电性通道。正常情况下, MPTP 限制性地允许小分子通过, 可调节线粒体内  $Ca^{2+}$  平衡和减少其内自由基的产生, 维持细胞的正常生理功能。MPTP 开放时间延长可导致细胞死亡。Thompson<sup>[8]</sup> 在含有糖酵解底物或果糖的肝细胞培养基中加入  $NaSH$ , 肝细胞的死亡率增加。用 MPTP 阻断剂三氟拉嗪、环孢素 A 或熊去氧胆酸/环孢素 A 预处理 SD 大鼠离体肝细胞后, 肝细胞死亡率下降,  $H_2S$  的毒性降低, 推测  $H_2S$  可能通过引起 MPTP 的开放导致细胞死亡。这一推测尚需要在其他类型细胞或者活体动物中进行试验证实, 以期可以为  $H_2S$  中毒的治疗提供新方法。

### 2 $H_2S$ 对各器官系统的毒性作用

#### 2.1 神经系统损害

神经细胞对缺氧最敏感, 细胞缺氧损伤发展迅速, 急性  $H_2S$  中毒时引起脑损伤的基础是缺氧。脑的病理改变主要是有髓鞘神经纤维和单神经元中的核溶解和细胞质肿胀<sup>[9]</sup>。一名 35 岁男性工人因操作失误吸入大量  $H_2S$  气体 1 h 后死亡, 尸体解剖可见大脑呈现显著的绿色样改变, 并且这种改变主要集中在神经元丰富的灰质和核团。 $H_2S$  中毒的典型特征是器官组织的绿色样改变, 这在其它的缺血性病变中观察不到, 至今其病理机制尚不明确<sup>[10]</sup>。

#### 2.2 呼吸系统损害

呼吸系统症状是仅次于神经系统的第二大症状,  $H_2S$  对肺有强烈的细胞毒作用, 可导致肺的各型细胞和肺组织严重损伤, 并出现明显的肺水肿。动物实验观察到, CD 大鼠吸入  $H_2S$   $> 80$  ppm 可导致呼吸道和嗅觉黏膜可逆性损伤<sup>[11]</sup>。叶福明<sup>[12]</sup> 给大鼠吸入  $H_2S$  100 ppm 3 h 在中毒后 3、6、24 h 取肺组织病理, 电镜下观察到肺泡上皮、血管内皮、巨噬细胞及纤维母细胞的线粒体肿胀, 内质网扩张等改变, 肺泡上皮胞浆片状或整个细胞脱落; 中毒后 2、3、7 d 损伤更明显; 15 d 后见肺泡 II 型上皮细胞及纤维母细胞增多, 胶原增生, 肺泡壁增厚。Duong<sup>[13]</sup> 报道 1 例  $H_2S$  中毒患者 4 年后遗留肺间质纤维化。王炳森<sup>[14]</sup> 报道 1 例急性  $H_2S$  中毒尸检病例, 两肺弥漫性肺水肿, 大部分肺泡腔内充满浆液性渗出物并伴有较多红细胞, 肺泡上皮大部分脱落, 细支气管及呼吸性细支气管上皮亦脱落于管腔内。

#### 2.3 心肌损害

心肌对缺氧也十分敏感,  $H_2S$  中毒时心肌细胞的 COX 失活, 心肌线粒体受损, 导致心肌损害, 或引起弥漫性中毒性心肌炎。1 例吸入大量  $H_2S$  气体的中毒患者 7 h 后 CPK、LDH 分别升高至 6641 U/L、715 U/L, 心电图及心脏超声提示后外侧壁心肌运动功能减退, 24 h 内死亡。尸检病理见大量的心肌细胞坏死<sup>[15]</sup>。

#### 2.4 $H_2S$ 的遗传毒性

肠腔内的  $H_2S$  主要经硫氰酸生成酶转化为无毒的硫氰酸盐。该酶有两种同工酶: 硫代硫酸硫转移酶 (TST) 和硫基转移酶 (MSI)。TST 表达失调可导致肠道内  $H_2S$  不能降解, 肠腔内  $H_2S$  明显增高。Matias<sup>[6]</sup> 通过改进的单细胞凝胶电泳方法发现,  $H_2S$  供体硫化钠 ( $250 \mu\text{mol/L}$ ) 可以抑制人类结肠癌细胞系的一种亚型 HT29-Cl16E 的细胞基因修复作用, 证实  $H_2S$  可引起基因的不稳定和基因突变而诱发肠道癌。

### 3 $H_2S$ 中毒的治疗

急性  $H_2S$  中毒的临床治疗目前仍无特效解毒药, 以氧疗、对症、支持治疗为主要治疗措施。现场抢救时应立即使患者脱离现场至空气新鲜处, 解除受污染衣物。对于意识丧失、呼吸、心搏骤停者应在脱离现场后立即进行 CPR。

#### 3.1 氧疗

对呼吸困难及发绀病人尽早氧疗, 改善机体的缺氧状态, 防治脑水肿、肺水肿, 为后续进一步治疗争取时间。氧疗可根据中毒程度及当时当地的救治条件选用不同的供氧方式。一般情况下可及时应用鼻导管或面罩给氧, 中、重度患者应早期应用高压氧 (HBO) 治疗。

HBO 可增加血氧含量, 迅速纠正机体组织的缺氧状态, 还能减少脑血流量, 降低颅内压, 增加脑组织的含氧量, 因对昏迷的复苏和防治脑水肿有重要作用。目前, 对  $H_2S$  中毒患者, 在 2~3 ATA 氧压下吸纯氧, 血浆物理性氧容量为常压下吸氧时的 18~22 倍, 脑血流量减少 21%, 颅内压降低 36%, 不但可直接弥补组织的供氧不足, 而且在中毒早期还可促进已与 COX 结合的  $H_2S$  解离, 恢复 COX 酶的活性<sup>[17]</sup>。

王继芹<sup>[18]</sup> 观察了急性中、重度  $H_2S$  中毒患者在中毒后 2 h 2~6 h 6 h 以上给予 HBO 对患者血清心肌钙蛋白 I (CTnI) 的影响及其预后的关系。CTnI 是心肌特异的抗原, 对心肌损伤, 特别是心肌微小损伤的诊断具有很高敏感性、特异性。血清 CTnI 的升高可直接反映患者心肌损伤的程度。结果显示患者 HBO 治疗越早, 血清 CTnI 恢复越快, 心肌损害越轻, 预后越好。IOU<sup>[19]</sup> 等建立大鼠短暂性和持续性局灶性脑缺血模型, 分别于 3、6、12 h 后给予 HBO 治疗, 发现在 6 h 内 HBO 有保护脑神经细胞的作用, 而 12 h 以后的 HBO 治疗却会增加脑梗死灶范围、加重神经组织损伤。提示 HBO 治疗急性缺血缺氧性脑病宜早期, 但由于可能形成“缺血再灌注”效应, 过度 HBO 治疗反可诱发大量氧自由基生成, 结果可能弊多利少。

#### 3.2 羟钴胺素的应用

$H_2S$  和氰化物有类似的毒性作用, 即是 COX 的强抑制剂, 但是用治疗氰化物中毒的特效解毒剂, 特别是用高铁血红蛋白生成剂 (MFA) 治疗  $H_2S$  中毒并不能达到满意的效果, 因为有氧情况下硫化物在体内很快被氧化而失去活性, 使用 MFA 反而会加重组织缺氧<sup>[5]</sup>。而羟钴胺素 ( $V_{12}B_{12a}$ ) 作为新的抗氰解毒药的临床应用研究十分活跃, 其与  $CN^-$  结合生成无毒的氰钴胺素, 能快速降低血浆乳酸浓度及血  $CN^-$  浓度, 有效减轻症状, 降低死亡率。Truong<sup>[20]</sup> 研究发现羟钴胺素与  $H_2S$  结合成复合物, 催化  $H_2S$  氧化为无毒的硫酸盐; 给大鼠注射  $ID_{50}$  的  $NaHS$  溶液, 再给予 0.25 mmol/kg 的羟钴胺素,

24 h内存活率 > 60%，而对照组存活率 < 15%。羟钴胺素还能有效预防由于神经元死亡导致的神经系统损害，这对于 H<sub>2</sub>S 中毒幸存者中遗留神经功能缺损的治疗将很有临床意义。

### 3.3 综合治疗

早期、足量、短程应用肾上腺糖皮质激素可明显降低患者的应激反应，减轻肺水肿及脑水肿。中毒患者合并吸入性肺炎时应积极清理呼吸道，给予抗感染治疗。同时视病情给予镇静、解痉、脱水、利尿、营养心肌、护肝、促进脑细胞代谢等药物治疗。较重患者需进行心电监护及心肌酶谱测定，以便及时发现病情变化，及时处理。纳洛酮是目前较为理想的内啡肽拮抗剂，临床用于防治 H<sub>2</sub>S 等窒息性气体中毒性脑水肿取得较好疗效。还可早期使用自由基清除剂，以消除代谢性酸中毒引起的自由基大量生成诱发的损伤效应。常用的药物有巴比妥类、维生素 E、维生素 C、超氧化物歧化酶 (SOD)、谷胱甘肽、氯丙嗪、异丙嗪等<sup>[5]</sup>。

### 参考文献:

[ 1 ] 周俐敏. 关于急性硫化氢中毒的原因分析及其防治 [ EB/OL ]. 南医公卫网, 2003-8-11.

[ 2 ] 谭小玲, 柳君泽, 曹利飞. 缺氧对大鼠大脑皮质细胞氧化酶亚基 I、IV 表达协同性的影响 [ J ]. 生理学报, 2002 54(6): 519-524

[ 3 ] 谭小玲, 柳君泽. 极谱法测量大鼠脑线粒体细胞色素氧化酶活性的改良方法 [ J ]. 中国局解手术学杂志, 2001 10(3): 291-292

[ 4 ] 秦景香, 游全程. 硫化氢中毒与救治研究现状 [ J ]. 职业卫生与病伤, 1999 14 (3): 171-177

[ 5 ] 赵金垣. 临床职业医学 [ M ]. 北京: 北京大学医学出版社, 2010 280-300

[ 6 ] EshbalM A PennefatherPS O'Brien P J H<sub>2</sub>S cytotoxicity mechanism involves reactive oxygen species formation and mitochondrial depolarization [ J ]. Toxicology 2004 203 69-76

[ 7 ] Truong D EshbalM H Indrasi W et al Molecular mechanisms of hydrogen sulfide toxicity [ J ]. DrugMetab Rev 2006 38 733-744

[ 8 ] Thompson R W Valentine H L Valentine W M Cytotoxic mechanisms of hydrosulfide anion and cyanide anion in primary rat hepatocyte cultures [ J ]. Toxicology 2003 188 149-159

[ 9 ] Solovshkova TG Shakhimov VA Vopdina E P Ultrastructure of the cerebral cortex after exposure to gas containing hydrogen sulfide [ J ]. Morphology 2002 122 11-13

[ 10 ] Park S H Yong Z Hwang J J Discoloration of the brain as the only remarkable autopsy finding in hydrogen sulphide poisoning [ J ]. Forensic Science International 2009 187 19-21

[ 11 ] Brennan K A Meleason D F SurM et al Olfactory mucosal necrosis in male CD rats following acute inhalation exposure to hydrogen sulfide: reversibility and the possible role of regional metabolism [ J ]. Toxicol Pathol 2002 3 200-208

[ 12 ] 叶福明, 陈意生, 欧阳子倩, 等. 大鼠硫化氢中毒后肺的形态学研究 [ J ]. 第三军医大学学报, 1992 14 (4): 343-346

[ 13 ] Duong TX Sumida A J Majer L A Interstitial fibrosis following hydrogen sulfide exposure [ J ]. Am J Ind Med 2001 40 221-224

[ 14 ] 王炳森, 梁晚华. 急性硫化氢中毒 1 例 (附病理报告) [ J ]. 中华劳动卫生职业病杂志, 2006 24 (8): 501.

[ 15 ] A Christia-Lotter C Baro J M DPiercechiMarzi et al Fatal occupational inhalation of hydrogen sulfide [ J ]. Forensic Sci Int 2007 169 206-209

[ 16 ] Attene-Ramos M S Wagner E D Gaskins H R et al Hydrogen sulfide induces direct radical associated DNA damage [ J ]. Mol Cancer Res 2007 5 (5): 455-459

[ 17 ] 栗竟 张俊家, 王青春, 等. 高压氧治疗亲血红蛋白毒物及其它毒物中毒 [ J ]. 世界急危重病医学杂志, 2005 2(5): 927-931.

[ 18 ] 王继芹, 孙克玉, 程德山, 等. 尽早高压氧治疗对急性硫化氢中毒血清 C<sub>1</sub>变化预后的影响 [ J ]. 中国急救医学, 2007 27 (12): 1115-1116

[ 19 ] Lou M Eschenfelder C C Herdegen T et al The therapeutic window for use of hyperbaric oxygenation in focal transient ischemia in rats [ J ]. Stroke 2004 35 (2): 578-583

[ 20 ] Truong D H Mahajovic A Guinness P et al Prevention of hydrogen sulfide (H<sub>2</sub>S)-induced mouse lethality and cytotoxicity by hydroxocobalamin (vitamin B<sub>12a</sub>) [ J ]. Toxicology 2007 242 16-22

(上接第 420 页)

[ 20 ] Ronis M J Badger M B Shema S J et al Reproductive toxicity and growth effects in rats exposed to lead at different periods during development [ J ]. Toxicol Appl Pharmacol 1996 136 361-371.

[ 21 ] Hsu P C Liu M Y Hsu C C et al Lead exposure causes generation of reactive oxygen species and functional impairment in rat sperm [ J ]. Toxicology 1997 122 133-143.

[ 22 ] Hsu P C Liu M Y Hsu C C et al Effects of vitamin E and/or C on reactive oxygen species related lead toxicity in the rat sperm [ J ]. Toxicology 1998 128 169-179

[ 23 ] Ronis M J Badger T M Shema S J et al Effects on pubertal growth and reproduction in rats exposed to lead perinatally or continuously throughout development [ J ]. J Toxicol Environ Health A 1998 53 327-341.

[ 24 ] Sokol R Z Berman N Okuda H et al Effects of lead exposure on GnRH and LH secretion in male rats: response to castration and alpha-

methyprinosine (AMPT) challenge [ J ]. Reprod Toxicol 1998 12 (3): 347-355.

[ 25 ] Gandle R Anderson L Silbergeld E K Lead mediated effects on reproduction and development in the rat [ J ]. Environ Res 1999 80 355-363

[ 26 ] Adhikari N Sinha N Narayan R et al Lead-induced cell death in testes of young rats [ J ]. J Appl Toxicol 2001 21 275-277.

[ 27 ] Sokol R Z Wang Saixi Y Yu Jui Long term low dose lead exposure alters the gonadotropin-releasing hormone system in the male rats [ J ]. Environ Health Persp 2002 110 (9): 871-874.

[ 28 ] Comas J Castillo M Marquina D et al Lead intoxication in gestational and lactation periods alters the development of male reproductive organs [ J ]. Ecotoxicol Environ Saf 2002 53 259-266

[ 29 ] Marchlewicz M Michalska T Wisniewska B Detection of lead-induced oxidative stress in the rat epididymis by chemiluminescence [ J ]. Chemosphere 2004 57 1553-1562