

· 综 述 ·

氧疗过度给氧的危害

关里, 陈明, 丽华, 李树强, 赵金垣

(北京大学第三医院职业病研究中心, 北京 100191)

摘要: 人类发现氧气的存在后便慢慢地认识到氧在生命运动中的机制, 氧气逐渐被利用到各种疾病的治疗中。氧疗用于纠正缺氧, 提高动脉血氧分压和氧饱和度的水平, 改善组织缺氧, 促进代谢, 以维持机体生命活动, 是辅助治疗多种疾病的重要方法之一。但过度给氧可导致氧中毒, 对机体多系统造成损伤的现象逐渐受到人们的重视。本文旨在探讨氧疗过度给氧的危害, 为临床合理氧疗提供理论依据。

关键词: 氧疗; 过度给氧; 氧自由基

中图分类号: R459.6 文献标识码: A 文章编号: 1002-221X(2011)01-0034-04

The hazards of excessive oxygen therapy

GUAN Li CHEN Ming DING Lihua LI Shuqiang ZHAO Jin Yuan

(Research Center of Occupational Medicine, The Third Hospital of Peking University, Beijing 100191, China)

Abstract: People gradually used oxygen in treatment of various diseases after discovering the presence of oxygen. Oxygen therapy is used to correct hypoxia, increase arterial oxygen pressure and oxygen saturation levels, improve tissue hypoxia, promote metabolism, to maintain the life activities of the body. Now oxygen therapy is an important adjuvant treatment for many diseases, but excessive oxygen can lead to oxygen poisoning and multi-system damage. This paper will make a general review on the hazards of excessive oxygen therapy, thereby providing a foundation for rational oxygen therapy.

Key words: oxygen therapy; excessive oxygen; oxygen free radical

氧是需氧型生物维持生命不可缺少的物质, 但超过一定压力 and 时间的氧气吸入, 会对机体起有害作用。氧中毒是指机体吸入高于一定压力的氧一定时间后, 某些系统或器官的功能与结构发生病理性变化而表现的病症。现将氧疗过程中过度给氧在临床治疗中的危害及其防治作一简要综述。

1 氧自由基

1964年 Gerschman和 Gilbert率先提出氧中毒是由于氧自由基产生过多而引发机体损伤, 目前普遍认为氧中毒的根本原因是高压氧条件下氧自由基产生过多, 且超出机体的防御能力而造成的损害^[1,2]。

自由基是含有一个不成对的电子的分子或原子团, 人体内的氧自由基以“活性氧”(reactive oxygen species, ROS)最为常见和重要(见表1)^[3], 主要包括氢过氧基、超氧阴离子、过氧化氢、羟自由基、氧有机自由基、有机过氧基和单线态氧等。有人将一氧化氮(NO)及其衍生物、次卤酸等也归入ROS。近年也将其称为“活性氮”(reactive nitrogen species, RNS)和活性卤(reactive halogen species, RHS)。

天然存在的氧分子也是自由基, 它共有16个电子, 其中有两个不配对的电子分别占据最外电子层的2个轨道, 具有相同的自旋方向, 自旋量子数之和 $S=1$, $2S+1=3$ 。因而基态的氧分子自旋多重性为3, 亦称为三线态氧, 这是氧的最稳定状态或称为基态氧(ground state oxygen)。按照Pauli的不

相容原理, 原子中不能容纳运动状态完全相同的电子, 在原子或分子轨道中的两个电子都必需是自旋相反的, 这就限制了电子向氧分子上的转移, 使 O_2 只能一次接受一个电子, 意味着氧只能缓慢地与非自由基物质起反应; 自然界中只有氧具有这种结构, 所以才不会出现加速氧化现象, 否则, 被它氧化的物质都会燃烧掉^[4]。

表1 ROS的主要种类

自由基	非自由基
超氧阴离子自由基 (superoxide anion, O_2^-)	臭氧 (ozone, O_3)
羟自由基 (hydroxyl radical, $\cdot OH$)	过氧化氢 (hydrogen peroxide, H_2O_2)
氢过氧基 (hydroperoxyl radical, $HO_2^\cdot$)	次溴酸 (hypobromous acid, $HOBr$)
烷氧基 (alkoxyl radical, $RO^\cdot$)	次氯酸 (hypochlorous acid, $HOCl$)
烷过氧基 (peroxyl radical, $ROO^\cdot$)	单线态氧 (singlet oxygen, 1O_2)
铁酰血红素蛋白基 (ferroyl haem protein radical, $X_1 Fe^{+} = O$)	氢过氧化物 (hydroperoxide, $ROOH$)

基态氧受激发后, 氧分子的两个未配对电子发生配对, 自旋量子数的代数和 $S=0$, $2S+1=1$, 成为活泼形式的氧即单线态氧(singlet oxygen), 它是基态氧接受了能量而转变成的。单线态氧有两种, 分别为 $^1\Delta g, O_2$ 和 $^1\Sigma g, O_2$ 。 $^1\Delta g, O_2$ 状态比基态氧的能量高93.7 kJ (22.4 kcal), $^1\Sigma g, O_2$ 状态则更活泼, 比基态氧的能量高156.9 kJ (37.5 kcal)。它们不是自由基, 它们的外层电子是成对的, 不存在自旋限制, 所以它们的氧化能力都大大强于 O_2 , 故仍被列入ROS。

O_2 在体内生物氧化过程中, 要接受4个电子, 才能还原

收稿日期: 2010-08-01

作者简介: 关里 (1976-), 女, 助理研究员。

通讯作者: 赵金垣, 教授, E-mail: zhaojinyuan_bj@163.com

成水,但化学结构决定它不能同时接受 4个电子,每次只能接受 1个,经过 4步反应才能生成水,从而产生 3个中间产物,依此为超氧阴离子自由基、过氧化氢和羟自由基,这些也都是生物体内最为常见的 ROS

综上所述,所谓活性氧主要是指生物体内比氧气的氧化能力还要强的含氧分子或自由基。近年有人将 NO及其衍生物、次卤酸等也归入 ROS,但也可以将其单独列为“活性氮”(reactive nitrogen species, RNS)和活性卤(reactive halogen species, RHS)。

氧虽为维系生命所必需的物质,它通过生物氧化过程生成能量,以供各种生理功能的需求;但约有 0.2%~2%的氧可在上述过程中转化为活性氧,其具有很高的化学活性,可在体内诱发脂质过氧化反应,该反应属一链式反应,一旦启动,可重复一万次至一百亿次,从而造成生物膜结构的严重破坏,故此一过程可能是细胞损伤最重要的机制之一。此外,活性氧几乎可以与任何物质发生作用,攻击生命大分子物质,造成机体的多种损伤、病变甚至会诱发癌瘤,加速机体的衰老,如活性氧可以^[4]:(1)引起膜脂质过氧化,造成膜的不饱和性改变,使膜的流动性随之降低,脆性增加;生成的脂质自由基则与其他脂质和大分子物质如蛋白质相互作用引起交联,导致膜蛋白处于永久性的缔合状态,阻挡了蛋白受体恢复到原来的分布状态,从而严重损害生物膜的功能。(2)引起蛋白质的氧化损害,蛋白质中几种关键的氨基酸如精氨酸、赖氨酸等,对自由基和脂质过氧化的中间产物都特别敏感,如烷氧自由基可与过氧化脂质紧密联系的蛋白质反应;蛋白质氧化后则引起酶活性改变、膜和细胞功能改变。(3)活性氧可对 DNA产生碱基修饰和链断裂两大类损害,如活性氧可与核酸反应,形成许多不同类型的碱基修饰物,8-羟基鸟嘌呤最为常见,形成数量最多,故通常以它作为 DNA氧化损害的重要指标;DNA链断裂在基因突变的形成过程中具有重要意义,还可能造成部分碱基的缺失,并能引起癌基因的活化。另有实验观察证实,活性氧可导致肿瘤抑制基因如 P53的失活,从而导致肿瘤的发生;最近研究发现, DNA损害后可诱导一类蛋白激酶的活化,这类激酶在识别 DNA损害,转导 DNA损害信号以及通过改变细胞代谢来促进 DNA修复方面都起着必不可少的作用。(4)活性氧还具有促进衰老作用。细胞实验研究表明,其寿命与 ROS生成量成反比;机体的抗氧化能力则与衰老过程成正比,衰老时,体内核酸、蛋白质和脂质的氧化性损伤均见加剧;ROS还会加速机体衰老的标志——染色体端粒的缩短。

研究证实,实验动物和人体在高压氧暴露下,体内自由基浓度确有明显增加。研究发现,采用电子顺磁共振技术(EPR)直接测定高压氧下暴露后大鼠肺组织内自由基的消长规律,发现肺组织内自由基生成量随所用氧压和时程的增加而增多;同时,肺组织内维生素 C(ViC)大量消耗。

2 过度给氧引发的疾病

如前所述,当吸入 60~100 kPa的氧气时,氧毒性损害突出地表现在视觉器官;吸入 100~200 kPa的氧气时,主要表

现在呼吸系统损害;吸入 300 kPa以上的氧气时,主要出现中枢神经系统损害的症状体征。一般将以上 3种损伤分别称为眼型氧中毒、肺型氧中毒、脑型氧中毒。事实上在较高氧压和较长暴露时程后,几乎全身各类组织都可遭受相应损害^[5-7]。

由于机体间存在差异,即使同一机体在不同时间内所遇到的具体情况亦不尽一致,何况有许多因素又都可影响氧中毒的发生、发展和表现程度,因而在氧中毒表现上存在着相当大的个体间差异和个体本身的差异。

2.1 肺型氧中毒^[8]

为临床最为常见的临床类型,其表现类似支气管肺炎,正常人吸入 83 100 200 kPa O₂多分别在 6 4 3 h出现症状,开始主要为鼻黏膜充血、发痒。在 200 kPa O₂下吸入 5~6 h即可出现口干、咽痛、咳嗽、胸骨后不适;7~8 h发生频繁咳嗽,吸气时胸骨后灼痛;9~10 h出现吸气时胸骨后剧痛、难以控制的咳嗽,肺活量(vital capacity, VC)已出现有统计学意义的下降;10 h以后两肺气体交换障碍,出现呼吸困难。X线检查可见肺纹理明显增加,进而可见片状阴影,继而出现类似大叶性肺炎的肺部病变。浓度稍低时,上述症状出现稍晚,程度比较轻;氧压愈高,这些症状体征出现的潜伏期则愈短。

VC是监测肺型氧中毒程度最灵敏的指标,早期即可检出,随症状加重 VC亦不断下降;VC下降完全发生在肺容量的吸气部分(可见 1 s用力吸气量及最大吸气中期流速下降尤其明显),提示是吸气功能受损。停止吸入后,症状一般可在 2~4 h内迅速减轻,1~3 d完全消失;但如 VC低于正常 10%,则即便停止高压氧接触,2~4 h后还会继续下降,恢复时间也相对较长。每天呼吸高压氧一定时间,连续数月,尚未见肺损伤有积累作用。

2.2 脑型氧中毒^[9,10]

只有脑组织内氧张力达到一定程度(称为临界压力或临界张力)才会引起此型氧中毒,其最突出的临床表现为出现间歇性癫痫样大发作。具体表现如下。

2.2.1 潜伏期 在 340 kPa O₂压力下吸氧 60 min或 400 kPa O₂压力下吸氧 25 min,约有 50%的人可发生脑型氧中毒。但氧中毒的临界张力并不是一个固定常数,体内 CO₂潴留或吸入气中 CO₂增高、运动、高体温、潜水作业等都会缩短潜伏期;过度换气形成低碳酸血症则可延长潜伏期。由于发病的氧压高、潜伏期短,故此型氧中毒常被称作“急性氧中毒”。

2.2.2 前驱期 在惊厥发作之前,大多数患者出现自主神经系统功能紊乱的前驱症状,最初表现为额、眼、鼻、口唇及面颊肌肉的纤维性颤动,也可累及手部小肌肉,面色苍白、有异味感;继而可有恶心、呕吐、眩晕、出汗、流涎、上腹部紧张,也可出现视敏丧失、视野缩小、幻视、幻听,还会有心动徐缓、心悸、气哽、指(趾)端发麻、情绪反常(忧虑、抑郁、烦躁或欣悦);接着出现极度疲劳、嗜睡、呼吸困难等,少数人还可能发生虚脱。前驱期一般数分钟,长者也可达数十分钟,而后出现全身惊厥,此时意识清楚;有时也

可无明显前驱症状而突然发生惊厥。

2.2.3 惊厥期 在前驱期如出现任何刺激,往往在一声尖叫后,即刻出现癫痫样大发作,先是颈、四肢强有力的伸张伸直,持续约 30 s,接着出现阵挛性痉挛,躯干和四肢肌肉出现强有力的抽搐,角弓反张、牙关紧闭、口角歪斜、全身抖动、双目直视、呼吸暂停、意识丧失、大小便失禁,然后逐步停止;而后,在潴留的大量 CO_2 的刺激下引起强有力的过度换气。每次大发作可持续 1~2 min。

此时如离开高压氧 (HBO) 环境,可在 5~10 min 后开始恢复知觉,但严重者则还会再发作 1~2 次。回到常压后仍有意识模糊,伴有头痛、恶心、疲劳、困倦,动作不协调,并有一时性健忘。一般经 1~2 h 后可大致恢复正常,然后熟睡若干小时。

2.2.4 昏迷期 如惊厥后仍暴露在 HBO 环境中,即可反复发作,进入昏迷期,最后可因呼吸衰竭引起死亡。

2.3 眼型氧中毒^[11]

长时间吸入较高压力的氧 (70~80 kPa, 大气氧分压为 21.2 kPa), 可引起眼型氧中毒,其发病较为缓慢,主要表现为视网膜萎缩,不成熟的组织对高分压氧尤其敏感,如早产婴儿在恒温箱内吸入高分压氧时间过长,视网膜即可出现广泛的血管阻塞、成纤维组织浸润、晶体后纤维增生,并可因此致盲,称之为“早产儿视网膜病” (Retinopathy of Prematurity ROP), 原称为 Terry 综合征或“晶体后纤维增生症”。

吸入 90~100 kPa O_2 , 72 h 即可出现视网膜剥离、萎缩,视觉细胞破坏;随时间延长,有害效应可积累。

2.4 慢性氧化性损伤^[12]

机体重要器官因各种原因,遭受长期慢性氧化性损伤,可引起各种慢性疾病,如动脉粥样硬化的关键病因即是血浆中低密度脂蛋白 (LDL) 发生了过氧化。由于过氧化产物如溶血性磷脂酰胆碱、4-羟基壬烯醛等是单核细胞的趋化因子,其所演变的巨噬细胞吞噬这些脂质后,变成充满肝固醇的泡沫细胞,成堆的泡沫细胞聚集在血管内皮下,即成为动脉粥样硬化的早期病变。

帕金森氏病也与慢性氧化损伤有关,研究发现该病患者脑内各种抗氧化酶活性均见降低,ROS 增多,其诱发的脂质过氧化损伤最终可导致多巴胺神经细胞凋亡,神经递质多巴胺减少。研究表明,脑老化、老年性痴呆、白内障、糖尿病、皮肤老化等亦与氧化性损伤有密切关系。

3 过度氧疗性损伤的防治

3.1 杜绝过度给氧^[13]

目前临床医学有关氧疗的最大问题在于过分强调氧气的治疗作用,忽视高压力和浓度氧气的有害作用,使过度氧疗成为治疗学中的重大隐患,必须认真克服。预防过度氧疗性损伤的关键在于严格掌握高压氧治疗的适应证和禁忌证,严格遵守氧疗规程规范,切实杜绝过度氧疗。对于身体条件较差、病情较重且合并全身多种疾病的患者,宜先行常压氧治疗,以增加机体对高浓度氧的耐受性,必要时可行氧敏感实验。

一般认为,常压吸氧,并使进入肺泡内的氧不超过 40% 为最安全的氧疗方法。吸入纯氧一般不应超过 8~12 h。高压氧氧疗应严格控制氧压和治疗时间,一般情况下,临床高压氧氧疗的压力以 2~2.5 ATA 较为合适。为避免长时间吸入高压氧发生氧中毒,应严格遵循以下原则: (1) 采用间断吸氧法; (2) 尽量采用较低压力; (3) 严格控制氧气的浓度,治疗早期氧气浓度可较高,病情改善后,吸入氧气浓度尽量不超过 60%; (4) 即使遵守上述原则,高压氧氧疗时间也不能无限延长,应严格遵守在各不同压力下吸氧的最长允许时间,不得超过允许停留的限度; (5) 严密观察病情,及时发现初期氧中毒的表现,迅速采取有效措施。应尽量做到:吸入纯氧 (100%) 不超过 6 h,吸入 80% 浓度氧不超过 12 h,吸入 60% 浓度氧超过 24 h 应重新评估是否需要继续氧疗。

3.2 药物预防^[14]

3.2.1 抗氧化剂和自由基清除剂 传统的抗氧化药物有 VitC、维生素 E (VitE)、超氧化物歧化酶 (SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH)、 β -胡萝卜素、N-乙酰半胱氨酸、还原型谷胱甘肽等,可以清除自由基和脂质过氧化物;二甲亚砜和二甲硫脲则能够清除自由基,均有助于减轻自由基对机体组织细胞产生的损伤。

目前,还发现一类氧化酶抑制剂:吉帕林是单胺氧化酶,它可以消除氨基三唑通过灭活过氧化氢酶而产生的对中枢神经系统的氧毒性,抑制氧暴露引起的去甲肾上腺素减少和精氨酸的增加;二乙基二硫碳酸盐 (DDC) 可以抑制细胞色素 P450 单氧化酶系统 2E1 异构酶,二硫氨基甲酸酯二乙酯可抑制细胞外超氧化物歧化酶的活性,它们也都可以起到减轻氧化应激损伤的作用。

3.2.2 NO 抑制剂 已有研究表明 NO 参与氧惊厥的发生过程,NO 合酶抑制剂硝基精氨酸甲酯 (L-NAME) 可以显著对抗氧惊厥。

3.2.3 调节脑内氨基酸代谢药物 参与大脑兴奋、抑制的氨基酸,对氧惊厥的发生有重要影响,此类药物通过在不同环节上影响氨基酸代谢而有预防氧中毒的作用,主要药物如 α -酮戊二酸、琥珀酸、GABA 不可逆抑制剂 Vigabatrin 腐胺等。

3.2.4 其他药物 氟马西平为苯二氮唑类药物,可对抗氧惊厥的发作。21-氨基类固醇化合物可以明显延长氧惊厥潜伏期,对肺型氧毒性也有一定保护作用。三七总皂甙和银杏叶提取物可以明显延长氧惊厥的潜伏期,减少惊厥次数,降低高压氧暴露后脑组织中脂质过氧化物、NO 含量。中药复方四君子汤能延长氧惊厥的潜伏期,提高惊厥发生后肺 SOD 的活性。

参考文献:

- [1] Covarrubias L, Hernandez-Garcia D, Schnabel D, et al. Function of reactive oxygen species during animal development: passive or active? [J]. Dev Biol. 2008; 320 (1): 1-11.
- [2] 陈瑗,周玫. 自由基医学基础与病理生理 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2003.
- [3] 郑荣梁,黄中洋. 自由基生物学 [M]. 3版. 北京: 高等教育出版社, 2007.

- [4] Gill A L, Bell C N. Hyperbaric oxygen: its uses, mechanisms of action and outcomes [J]. Q J Med. 2004; 97: 385-395.
- [5] Matsunami T, Saito Y, Saito T, et al. Antioxidant status and lipid peroxidation in diabetic rats under hyperbaric oxygen exposure [J]. Physiol Res. 2010; 59 (1): 97-104.
- [6] Čížek M, Otter S, Sinkova V, et al. DNA damage after long-term repetitive hyperbaric oxygen exposure [J]. J Appl Physiol. 2009; 106 (1): 311-315.
- [7] Drechsel D A, Patel M. Role of reactive oxygen species in the neurotoxicity of environmental agents implicated in Parkinson's disease [J]. Free Radic Biol Med. 2008; 44 (11): 1873-1886.
- [8] Risberg B, Smith L, Örtengren R. Oxygen radicals and lung injury [J]. Acta Anaesthesiol Scand Suppl. 1991; 95: 106-116.
- [9] Martin S B, Waniewski R A, Battaglini G. Postmortem degradation of brain glutamate decarboxylase [J]. Neurochem Int. 2003; 42: 5492-5554.
- [10] Huang K L, Wu J N, Lin H C. Prolonged exposure to hyperbaric oxygen induces neuronal damage in primary rat cortical cultures [J]. Neuroscience Letters. 2000; 293: 1592-1162.
- [11] Chen M L, Guo L, Smith L E, et al. High or low oxygen saturation and severe retinopathy of prematurity: a meta-analysis [J]. Pediatrics. 2010; 125 (6): 1483-1492.
- [12] Carvalho C, Correia S C, Santos R X, et al. Role of mitochondrial-mediated signaling pathways in Alzheimer disease and hypoxia [J]. J Bioenerg Biomembr. 2009; 41 (5): 433-440.
- [13] 刘玉伟, 赵金垣. 急性一氧化碳中毒与高压氧治疗 [J]. 工业卫生与职业病. 2007; 33 (1): 60-64.
- [14] Zheng R, Shi Y, Jia Z, et al. Fast repair of DNA radicals [J]. Chem Soc Rev. 2010; 39 (8): 2827-2834.

燃煤火力发电厂主要职业病危害因素控制技术进展

贾超云^{1,2} (综述), 陈永青¹, 胡伟江¹ (审校)

(1 中国疾病预防控制中心职业卫生与中毒控制所, 北京 100050; 2 新疆维吾尔自治区疾病预防控制中心, 新疆 乌鲁木齐 830011)

摘要: 燃煤火力发电厂在运行过程中产生粉尘、噪声、毒物等职业病危害因素, 而采用合理的控制技术, 可有效降低工作场所中职业病危害因素的浓度 (强度)。本文基于目前燃煤火力发电厂存在的职业危害控制现状, 综述控制该类生产企业中职业病危害因素的主要技术。

关键词: 燃煤火力发电厂; 职业病危害因素; 控制技术

中图分类号: R135 文献标识码: A 文章编号: 1002-221X(2011)01-0037-04

Progress in control techniques for main occupational hazards in coal-fired power plants

JIA Chao-yun*, CHEN Yong-qing, HU Wei-jiang

(*: National Institute of Occupational Health and Poison Control, Chinese Center for Disease Control and Prevention, Beijing 100050, China)

Abstracts: It is well known that a lot of kinds of occupational hazards such as dust, noise, poison, etc. could be produced during the operational process of coal-fired power plants. Therefore, the control techniques should be adopted to effectively reduce the concentration or intensity of these hazards. In this paper, the key control techniques for the occupational hazards in such plants were well reviewed.

Key words: coal-fired power plant; occupational hazard; control technique

火力发电是将燃料 (煤、油、天然气等) 中的化学能转变成电能的一种生产工艺, 在全世界已广泛应用。我国的火力发电历史悠久, 第一个火电厂于 1882 年诞生在上海, 装机容量仅 12 kW^[1]。近年来, 我国的火力发电发展迅速, 至 2009 年底, 全国火电装机容量达 6.51 亿 kW, 但现阶段我国的能源结构以煤炭为主, 目前全国产煤量的 54% 以上用于火力发电厂发电^[2], 燃煤火力发电装机容量已达到 5.99 亿 kW, 约占火力发电装机总量的 92%。而燃煤火力发电厂在运行过

程中产生粉尘、噪声、毒物、高温等多种职业病危害因素, 且危害较为严重。针对该类企业的职业病危害特点, 许多学者开展了大量的控制技术研究。本文通过对大量相关文献及资料进行分析, 对燃煤火力发电厂的主要职业病危害因素的控制技术研究进展做一综述。

1 燃煤火力发电厂的生产工艺及主要设备

1.1 生产工艺

燃煤火力发电厂生产工序主要包括输煤系统、锅炉系统、热力系统、除灰渣系统、水处理系统、电气系统和其他辅助生产系统^[3,4]。其主要生产工艺过程为: 来煤经过制粉系统磨成煤粉后, 送入锅炉燃烧, 经化学处理的水被锅炉释放的热量加热后, 使之成为高温高压蒸汽, 蒸汽再推动汽轮机旋转并带动发电机产生电能, 从而将煤中贮存的化学能转换为热

收稿日期: 2010-12-06

作者简介: 贾超云 (1977-), 女, 公共卫生硕士在读, 研究方向: 职业卫生评价。

通讯作者: 陈永青, 硕士生导师, 研究员, 研究方向: 职业卫生评价, E-mail: CCDCYQ@yahoo.cn